

# 高剂量静脉维生素 C 治疗 COVID-19 (机制探索)

作者：Adnan Erol, MD; 翻译：刘岗; 审阅：成长

原文：<http://www.doctoryourself.com/omns/v16n19.shtml>

The Chinese translation of this article is made possible by a generous grant from Dr. Bill Grant and from the Cheng Integrative Health.

本文翻譯工作得到 Bill Grant 博士資助及上海成氏健康資助。

## 摘要

COVID-19 肺炎似乎是由过度活化的免疫效应细胞引起的肺损伤。高剂量维生素 C 可能导致在效应器水平的免疫抑制。因此，在 COVID-19 早期阶段，静脉注射高剂量维生素 C 可能是安全有益的治疗选择。

## 前言

两次获得诺贝尔奖的科学家莱纳斯·鲍林 (Linus Pauling) 几乎把维生素 C 视为万应灵丹，因此他声称高剂量的维生素 C 可以对抗包括癌症在内的许多疾病。他进一步相信维生素 C 会使流感从地球上完全消失。冠状病毒 (CoVs) 是一种较大的、有包膜的、正链 RNA 病毒，可广泛感染脊椎动物并引起人类和动物的疾病。自 20 世纪 60 年代以来，人类呼吸道

冠状病毒已在世界范围内传播，并引起呼吸道感染，但症状相当轻微，这表明它们很好地适应了人类宿主。然而，人畜共患的冠状病毒，如严重急性呼吸综合征（SARS）和中东呼吸综合征的冠状病毒（MERS-CoV），可导致严重呼吸道感染，病死率高。

## 严重冠状病毒感染时的肺部病理改变

在下呼吸道中发现的主要细胞类型是肺泡上皮细胞和肺泡巨噬细胞（AMs）。AMs 不仅易受感染，还会释放大量感染性病毒。对死于 SARS 患者的标本进行病理检查，发现弥漫性肺泡损害，并伴有肺上皮细胞的明显增生和活化的肺泡和间质巨噬细胞。值得注意的是：这些肺部表现通常是在病毒血症清除后和无其他机会性感染的情况下发现的。因此，宿主过度免疫反应导致的局部炎症反应可导致肺泡损伤。在 SARS 感染的小鼠模型中，病毒快速和强裂的复制伴随着延迟的 I 型 IFN（干扰素）反应。因此，I 型 IFN 在大多数细胞类型中几乎检测不到。但浆细胞样树突状细胞是一个明显的例外，它们利用 TLR7（toll 样受体-7）感知病毒核酸，并在冠状病毒感染后诱导 I 型 IFN 的强劲表达。SARS-CoV 的快速复制以及随之而来的但稍延迟的 I 型 IFN 反应，引起了广泛的肺部炎症，包括被炎症介质所致的炎性单核-巨噬细胞的涌入。此外，通过 I 型 IFN 反应巨噬细胞自身还产生高水平的炎症介质，导致病理反馈回路中巨噬细胞进一步内流。总之，致病性炎性巨噬细胞的大量聚集增加了 SARS 的严重程度。此外，I 型 IFN 诱导的免疫失调加强了通常会促进病毒清除的 T 细胞的凋亡，导致病毒特异性 CD8 和 CD4 T 细胞数量减少。

## 效应免疫细胞的活化

SARS-CoV 的快速复制和 I 型 IFN 信号传导的相对延迟可能促进炎性 M1 巨噬细胞聚集，提示该通路的靶向拮抗将改善严重冠状病毒感染患者的预后。值得注意的是：2019 年新型冠状病毒（COVID-19）的表现更像 SARS-CoV，（部分患者）发病迅速，出现导致急性呼吸窘迫综合征（ARDS）和脓毒性休克，最终因病毒诱导的体内细胞因子风暴而导致多器官衰竭，故曾将其命名为 SARS-CoV-2[4]。在对感染作出应答时，巨噬细胞必须反应迅速，产生充足的促炎爆发力，以杀灭微生物同时动员额外/增援的免疫细胞向感染部位集结。糖酵解速率的急剧增加与巨噬细胞的炎症表型密切相关。即使在富氧条件下，活化的巨噬细胞和效应 T 淋巴细胞在免疫激活后转至与癌细胞代谢相似的高糖酵解代谢和高葡萄糖摄取途径，也被称为“Warburg 效应”，Warburg 效应与多种细胞过程（如血管生成、缺氧、巨噬细胞极化和 T 细胞活化）相关，该现象也与多种疾病（包括脓毒症、自身免疫性疾病和癌症）密切相关。另一个有趣的可激活免疫细胞糖酵解诱导的是糖酵解酶甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）的作用。研究表明 GAPDH 与 IFN $\gamma$  编码 mRNA 结合，抑制其翻译。然而，在糖酵解途径激活后 GAPDH 与 IFN $\gamma$  mRNA 解离，使其恢复翻译功能。此外，由于活化的免疫细胞中的糖酵解途径刺激，其 TCA 被破坏，因此某些代谢物（包括琥珀酸盐）会发生蓄积。反过来，琥珀酸盐又可能增加靶基因的缺氧诱导因子（如 IL-1 $\beta$

和 GLUT1) 的依赖性激活, 而葡萄糖转运蛋白 GLUT1 又是效应淋巴细胞和 M1 巨噬细胞代谢的重编程、活化和扩增所必需的。

## 巨噬细胞与肺泡上皮 II 型 (ATII) 细胞之间的相互作用

几乎所有类型的细胞均会产生 I 型 IFN (I 型干扰素), 其在宿主防御病毒感染和癌症免疫监视中起着至关重要的作用。针对病毒产物整体识别受体 (如视黄酸诱导基因 I (RIG-I) 样受体 (RLRs)) 传递下游的信号通路触发肺泡上皮细胞产生 I 型 IFN。在感知到胞质病毒 RNA 时, RLRs 发生构象变化、寡聚化和 CARD 结构域暴露以动员一种称为线粒体抗病毒信号 (MAVS) 蛋白的信号接头。MAVS 的跨膜 (TM) 结构域是其线粒体外膜定位所必需的。一旦被激活, MAVS 在线粒体处形成功能性朊病毒样结构, 导致 IRF3 磷酸化, 随后转录 I 型 IFN。

活化的巨噬细胞产生大量乳酸, 由 MCT4 输出。乳酸进入肺泡上皮细胞, 在巨噬细胞和 ATII 细胞之间形成乳酸穿梭, 并用作线粒体氧化能量 (ATP) 生成的底物。在 ATII 细胞中, 乳酸通过与 MAVS 的 TM 结构域结合, 抑制 MAVS 线粒体定位、RLR-MAVS 结合以及 MAVS 聚集和下游信号激活。因此, 巨噬细胞释放的乳酸可能通过减少用于病毒清除的 I 型 IFN 产生来减弱宿主先天性免疫应答。

## 提出的高剂量维生素 C 在免疫效应细胞中的作用机制

维生素 C 是生理反应（如激素生成、胶原合成和免疫增强）所必需的抗氧化和酶辅助因子。人类无法合成维生素 C，因此必须从膳食来源中获得维生素 C。维生素 C 通过维生素 C 钠协同转运蛋白（SVCT）跨细胞膜转运。此外，维生素 C 在细胞内外自发氧化为无生物活性形式即脱氢抗坏血酸（DHA）。DHA 在生理 pH 下不稳定，除非被谷胱甘肽（GSH）还原成维生素 C，否则可能不可逆地水解。因此，DHA 需要在体内以被 GSH、硫氧还蛋白和 NADPH（还原型辅酶 II）还原为维生素 C 而发挥作用，而 GSH、硫氧还蛋白和 NADPH 则被氧化。因此，由于氧化还原偶联的 ROS 清除系统（如 NADPH/NADP<sup>+</sup>和 GSH/GSSG（谷胱甘肽二硫化物））减少，活化免疫细胞（与癌细胞相似）内活性氧（ROS）的产生就增加。因此，与一般假设不同，高剂量维生素 C 以细胞类型依赖性方式作为促氧化剂发挥作用。脓毒症以全身炎症、氧化应激增加、胰岛素抵抗和外周缺氧为特征。值得注意的是，严重脓毒症导致 GAPDH 表达增加约 43 倍。GAPDH 是一种氧化还原敏感酶，就像在癌细胞和激活的免疫细胞中一样，在 Warburg 效应下糖酵解上调时可成为限速酶。除氧化和抑制 GAPDH 外，ROS 升高还可能导致 DNA 损伤和多聚 ADP 核糖聚合酶（PARP）的活化。

维生素 C 治疗后，PARP 活化导致 NAD<sup>+</sup>（烟酰胺腺嘌呤二核苷酸）消耗。值得注意的是，GAPDH 的酶活性需要 NAD<sup>+</sup>作为辅助因子，因此 NAD<sup>+</sup>的降低进一步降低了 GAPDH 的酶活性。总之，高剂量维生素 C 诱导的 GAPDH 抑制减少了 ATP 和丙酮酸的产生，从而导致能量危机，最终导致细胞死亡。也就是说，GAPDH 抑制可能导致免疫效

应细胞的活性丧失和相关的免疫抑制。这些结果为探索维生素 C 预防髓系和淋巴系细胞炎症过度活化的治疗用途提供了机制依据。

## 静脉注射高剂量维生素 C 治疗 2019-nCoV 疾病

荟萃分析的结果已经证明，静脉（IV）高剂量维生素 C 治疗在脓毒症和脓毒性休克的治疗有显著获益。脓毒症是一种由宿主对致病微生物及其产物的破坏性全身炎症反应触发的危及生命的器官功能障碍综合征。而 ARDS 是一种破坏性且多数是致死性的疾病，在全身性炎症反应（如脓毒症）患者中也很容易发生。

咯利普兰是一种典型的磷酸二酯酶-4 抑制剂，能抑制活化的巨噬细胞产生  $\text{TNF}\alpha$ ，抑制急性炎症反应。由于其强效的免疫抑制作用，咯利普兰可作为治疗脓毒症和脓毒性休克的新型药物。同理，静脉注射大剂量维生素 C 在脓毒症和脓毒性休克中的有益作用最有可能是由于其免疫抑制作用。

免疫效应细胞依赖糖酵解来实现其生物能量功能，而肺上皮细胞的线粒体则利用氧化磷酸化来产生 ATP。因此，大剂量维生素 C 治疗是免疫细胞的促氧化剂，但对肺上皮细胞起抗氧化剂作用。此外，维生素 C 治疗可能通过抑制激活免疫细胞产生的乳酸分泌来保护 ATII 的先天免疫。

维生素 C 的促氧化作用需要药理（毫升）浓度，而不是生理（微摩尔）浓度，因此重新评估高剂量维生素 C 的输注对 COVID-19 相关 ARDS 的及时治疗是必要的。总之，确诊为

COVID-19 并因呼吸困难和生物标志物异常住院的患者似乎可以在疾病早期接受短时间的高剂量静脉维生素 C 治疗。然而，高剂量维生素 C 治疗可能引起的问题是免疫细胞的渗透性死亡，而不是凋亡，这可能在肺泡介质中产生局部炎症。因此，必须加用 IV 糖皮质激素治疗，以减弱大剂量维生素 C 治疗可能产生的炎症并发症。以往经验且耐受性相当好的高剂量静脉注射维生素 C 治疗方案可以是每 6 小时给予 50 mg/kg 体重，持续 4 天，同时限制补充糖。此外，必须加用氢化可的松 50 mg IV，每 6 小时一次，持续 7 天，以对抗治疗诱导的炎症。当高剂量维生素 C 作为胃肠外制剂使用时，可作为促氧化剂发挥多效性作用，减弱促炎介质表达，改善肺泡液体清除率，并作为抗氧化剂改善上皮细胞功能。