

# 高劑量靜脈維生素 C 治療 COVID-19 (機製探索)

作者：Adnan Erol, MD; 翻譯：劉崗; 審閱：成長

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 肺炎似乎是由過度活化的免疫效應細胞引起的肺損傷。高劑量維生素 C 可能導致在效應器水平的免疫抑制。因此，在 COVID-19 早期階段，靜脈注射高劑量維生素 C 可能是安全有益的治療選擇。

## 前言

兩次獲得諾貝爾獎的化學家萊納斯·鮑林 (Linus Pauling) 幾乎把維生素 C 視為萬應靈丹，因此他聲稱高劑量的維生素 C 可以對抗包括癌癥在內的許多疾病。他進一步相信維生素 C 會使流感從地球上完全消失。冠狀病毒 (CoVs) 是一種較大的、有包膜的、正鏈

RNA 病毒，可廣泛感染脊椎動物並引起人類和動物的疾病。自 20 世紀 60 年代以來，人類呼吸道冠狀病毒已在世界範圍內傳播，並引起呼吸道感染，但癥狀相當輕微，這表明它們很好地適應了人類宿主。然而，人畜共患的冠狀病毒，如嚴重急性呼吸綜合征（SARS）和中東呼吸綜合征的冠狀病毒（MERS-CoV），可導致嚴重呼吸道感染，病死率高。

### 嚴重冠狀病毒感染時的肺部病理改變

在下呼吸道中發現的主要細胞類型是肺泡上皮細胞和肺泡巨噬細胞（AMs）。AMs 不僅易受感染，還會釋放大量感染性病毒。對死於 SARS 患者的標本進行病理檢查，發現彌漫性肺泡損害，並伴有肺上皮細胞的明顯增生和活化的肺泡和間質巨噬細胞。值得注意的是：這些肺部表現通常是在病毒血症清除後和無其他機會性感染的情況下發現的。因此，宿主過度免疫反應導致的局部炎癥反應可導致肺泡損傷。在 SARS 感染的小鼠模型中，病毒快速和強裂的複製伴隨著延遲的 I 型 IFN（幹擾素）反應。因此，I 型 IFN 在大多數細胞類型中幾乎檢測不到。但漿細胞樣樹突狀細胞是一個明顯的例外，它們利用 TLR7（toll 樣受體-7）感知病毒核酸，並在冠狀病毒感染後誘導 I 型 IFN 的強勁表達。SARS-CoV 的快速複製以及隨之而來的但稍延遲的 I 型 IFN 反應，引起了廣泛的肺部炎癥，包括被炎癥介質所致的炎性單核-巨噬細胞的湧入。此外，通過 I 型 IFN 反應巨噬細胞自身還產生高水平的炎癥介質，導致病理反饋回路中巨噬細胞進一步內流。總之，致病性炎性巨噬細胞

的大量聚集增加了 SARS 的嚴重程度。此外，I 型 IFN 誘導的免疫失調加強了通常會促進病毒清除的 T 細胞的雕亡，導致病毒特異性 CD8 和 CD4 T 細胞數量減少。

## 效應免疫細胞的活化

SARS-CoV 的快速複製和 I 型 IFN 信號傳導的相對延遲可能促進炎性 M1 巨噬細胞聚集，提示該通路的靶向拮抗將改善嚴重冠狀病毒感染患者的預後。值得注意的是：2019 年新型冠狀病毒（COVID-19）的表現更像 SARS-CoV，（部分患者）發病迅速，出現導致急性呼吸窘迫綜合征（ARDS）和膿毒性休克，最終因病毒誘導的體內細胞因子風暴而導致多器官衰竭，故曾將其命名為 SARS-CoV-2[4]。在對感染作出應答時，巨噬細胞必須反應迅速，產生充足的促炎爆發力，以殺滅微生物同時動員額外/增援的免疫細胞向感染部位集結。糖酵解速率的急劇增加與巨噬細胞的炎癥表型密切相關。即使在富氧條件下，活化的巨噬細胞和效應 T 淋巴細胞在免疫激活後轉至與癌細胞代謝相似的高糖酵解代謝和高葡萄糖攝取途徑，也被稱為“Warburg 效應”，Warburg 效應與多種細胞過程（如血管生成、缺氧、巨噬細胞極化和 T 細胞活化）相關，該現象也與多種疾病（包括膿毒癥、自身免疫性疾病和癌癥）密切相關。另一個有趣的可激活免疫細胞糖酵解誘導的是糖酵解酶甘油醛-3-磷酸脫氫酶（GAPDH）的作用。研究表明 GAPDH 與 IFN $\gamma$  編碼 mRNA 結合，抑製其翻譯。然而，在糖酵解途徑激活後 GAPDH 與 IFN $\gamma$ mRNA 解離，使其恢復翻譯功能。此外，由於活化的免疫細胞中的糖酵解途徑刺激，其 TCA 被破壞，因此某些代謝物

(包括琥珀酸鹽) 會發生蓄積。反過來, 琥珀酸鹽又可能增加靶基因的缺氧誘導因子 (如 IL-1 $\beta$  和 GLUT1) 的依賴性激活, 而葡萄糖轉運蛋白 GLUT1 又是效應淋巴細胞和 M1 巨噬細胞代謝的重編程、活化和擴增所必需的。

## 巨噬細胞與肺泡上皮 II 型 (ATII) 細胞之間的相互作用

幾乎所有類型的細胞均會產生的 I 型 IFN (I 型干擾素), 其在宿主防禦病毒感染和癌癥免疫監視中起著至關重要的作用。針對病毒產物整體識別受體 (如視黃酸誘導基因 I (RIG-I) 樣受體 (RLRs)) 傳遞下遊的信號通路觸發肺泡上皮細胞產生 I 型 IFN。在感知到胞質病毒 RNA 時, RLRs 發生構象變化、寡聚化和 CARD 結構域暴露以動員一種稱為線粒體抗病毒信號 (MAVS) 蛋白的信號接頭。MAVS 的跨膜 (TM) 結構域是其線粒體外膜定位所必需的。一旦被激活, MAVS 在線粒體處形成功能性朊病毒樣結構, 導致 IRF3 磷酸化, 隨後轉錄 I 型 IFN。

活化的巨噬細胞產生大量乳酸, 由 MCT4 輸出。乳酸進入肺泡上皮細胞, 在巨噬細胞和 ATII 細胞之間形成乳酸穿梭, 並用作線粒體氧化能量 (ATP) 生成的底物。在 ATII 細胞中, 乳酸通過與 MAVS 的 TM 結構域結合, 抑製 MAVS 線粒體定位、RLR-MAVS 結合以及 MAVS 聚集和下遊信號激活。因此, 巨噬細胞釋放的乳酸可能通過減少用於病毒清除的 I 型 IFN 產生來減弱宿主先天性免疫應答。

## 提出的高劑量維生素 C 在免疫效應細胞中的作用機製

維生素 C 是生理反應（如激素生成、膠原合成和免疫增強）所必需的抗氧化和酶輔助因子。人類無法合成維生素 C，因此必須從膳食來源中獲得維生素 C。維生素 C 通過維生素 C 鈉協同轉運蛋白（SVCT）跨細胞膜轉運。此外，維生素 C 在細胞內外自發氧化為無生物活性形式即脫氫抗壞血酸（DHA）。DHA 在生理 pH 下不穩定，除非被谷胱甘肽（GSH）還原成維生素 C，否則可能不可逆地水解。因此，DHA 需要在體內以被 GSH、硫氧還蛋白和 NADPH（還原型輔酶 II）還原為維生素 C 而發揮作用，而 GSH、硫氧還蛋白和 NADPH 則被氧化。因此，由於氧化還原偶聯的 ROS 清除系統（如 NADPH/NADP<sup>+</sup>和 GSH/GSSG（谷胱甘肽二硫化物））減少，活化免疫細胞（與癌細胞相似）內活性氧（ROS）的產生就增加。因此，與一般假設不同，高劑量維生素 C 以細胞類型依賴性方式作為促氧化劑發揮作用。膿毒癥以全身炎癥、氧化應激增加、胰島素抵抗和外周缺氧為特征。值得注意的是，嚴重膿毒癥導致 GAPDH 表達增加約 43 倍。GAPDH 是一種氧化還原敏感酶，就像在癌細胞和激活的免疫細胞中一樣，在 Warburg 效應下糖酵解上調時可成為限速酶。除氧化和抑製 GAPDH 外，ROS 升高還可能導致 DNA 損傷和多聚 ADP 核糖聚合酶（PARP）的活化。

維生素 C 治療後，PARP 活化導致 NAD<sup>+</sup>（煙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>作為輔助因子，因此 NAD<sup>+</sup>的降低進一步降低了

GAPDH 的酶活性。總之，高劑量維生素 C 誘導的 GAPDH 抑製減少了 ATP 和丙酮酸的產生，從而導致能量危機，最終導致細胞死亡。也就是說，GAPDH 抑製可能導致免疫效應細胞的活性喪失和相關的免疫抑製。這些結果為探索維生素 C 預防髓系和淋巴系細胞炎性過度活化的治療用途提供了機製依據。

### **靜脈注射高劑量維生素 C 治療 2019-nCoV 疾病**

薈萃分析的結果已經證明，靜脈（IV）高劑量維生素 C 治療在膿毒癥和膿毒性休克的治療有顯著獲益。膿毒癥是一種由宿主對致病微生物及其產物的破壞性全身炎癥反應觸發的危及生命的器官功能障礙綜合征。而 ARDS 是一種破壞性且多數是致死性的疾病，在全身性炎癥反應（如膿毒癥）患者中也很容易發生。

咯利普蘭是一種典型的磷酸二酯酶-4 抑製劑，能抑製活化的巨噬細胞產生  $\text{TNF}\alpha$ ，抑製急性炎癥反應。由於其強效的免疫抑製作用，咯利普蘭可作為治療膿毒癥和膿毒性休克的新型藥物。同理，靜脈注射大劑量維生素 C 在膿毒癥和膿毒性休克中的有益作用最有可能是由於其免疫抑製作用。

免疫效應細胞依賴糖酵解來實現其生物能量功能，而肺上皮細胞的線粒體則利用氧化磷酸化來產生 ATP。因此，大劑量維生素 C 治療是免疫細胞的促氧化劑，但對肺上皮細胞起

抗氧化劑作用。此外，維生素 C 治療可能通過抑製激活免疫細胞產生的乳酸分泌來保護 ATII 的先天免疫。

維生素 C 的促氧化作用需要藥理（毫升）濃度，而不是生理（微摩爾）濃度，因此重新評估高劑量維生素 C 的輸註對 COVID-19 相關 ARDS 的及時治療是必要的。總之，確診為 COVID-19 並因呼吸困難和生物標誌物異常住院的患者似乎可以在疾病早期接受短時間的高劑量靜脈維生素 C 治療。然而，高劑量維生素 C 治療可能引起的問題是免疫細胞的滲透性死亡，而不是雕亡，這可能在肺泡介質中產生局部炎癥。因此，必須加用 IV 糖皮質激素治療，以減弱大劑量維生素 C 治療可能產生的炎癥並發癥。以往經驗且耐受性相當好的高劑量靜脈注射維生素 C 治療方案可以是每 6 小時給予 50 mg/kg 體重，持續 4 天，同時限制補充糖。此外，必須加用氫化可的松 50 mg IV，每 6 小時一次，持續 7 天，以對抗治療誘導的炎癥。當高劑量維生素 C 作為胃腸外製劑使用時，可作為促氧化劑發揮多效性作用，減弱促炎介質表達，改善肺泡液體清除率，並作為抗氧化劑改善上皮細胞功能。