

Le traitement à fortes doses de Vitamine C dans les infections virales respiratoires graves

par DU Li-ping (1) , MEI Dan (1)* ,LI Da-kui (1) ,CHEN Qi (2) ,WANG Zi-hou (3)

(OMNS 6 août 2020) La perfusion intraveineuse à forte dose de vitamine C (IVC ou HDIVC) est utilisée dans le cadre d'un traitement de soutien pour les patients atteints d'une infection virale respiratoire grave, mais le schéma posologique et l'efficacité clinique sont encore controversés. Cet article de synthèse présente les fonctions physiologiques et les caractéristiques in vivo de la vitamine C, ainsi que le mécanisme de ses actions antivirales in vitro et in vivo. Cette revue résume et analyse également la base théorique et les preuves cliniques existantes de l'application de l' IVC chez les patients atteints d'une infection virale respiratoire grave, y compris les patients en état gravissime, et résume l'efficacité et la sécurité des différents schémas posologiques, afin de fournir des références pour une application clinique rationnelle.

L'infection virale respiratoire grave est une maladie mortelle, surtout en l'absence de médicaments et de vaccins spécifiques. Un traitement de soutien est particulièrement important dans ces circonstances. De nombreux hôpitaux en Chine et dans le monde ont utilisé des perfusions intraveineuses de vitamine C à forte dose pour traiter des patients en situation critique et ont obtenu des résultats positifs [1]. Cependant, il existe encore des controverses sur le terrain concernant le schéma posologique et l'efficacité du traitement à la vitamine C. Cet article vise à analyser le mécanisme et les preuves cliniques du traitement à haute dose de vitamine C dans les infections virales respiratoires graves, afin de fournir des références pour des applications cliniques rationnelles.

INFORMATION sur les AUTEURS

1. **DU Li-ping, MEI Dan, LI Da-kui** , Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China ;

2. **CHEN Qi**, Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, KS Kansas City 66160, USA ;

3. **WANG Zi-hou** , Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Auteur Correspondant: Mei, Dan meidanpunch@163.com

Financement : The Capital Health Development Research Project of China (Shoufa 2018-3-4017) and Chinese Academy of Medical Sciences Medicine and Health Technology Innovation Project (2017-12M-1-011). . Chen, Qi n'a reçu aucun financement de ces ressources.

Manuscrit reçu le 16-04-2020 par le Clinical Medication Journal. Publié dans le Clinical Medication Journal Vol

1. Fonctions Physiologiques et Caractéristiques de la Vitamine C

La vitamine C (acide L-ascorbique) est une vitamine essentielle hydrosoluble et participe à diverses fonctions physiologiques en tant qu'antioxydant et cofacteur de nombreuses enzymes [2] En raison de la perte de fonction du gène de la L-gulono- γ -lactone oxydase (GLO), le gène codant pour l'enzyme essentielle dans la biosynthèse de la vitamine C, les humains doivent compter sur un apport exogène de cette vitamine pour maintenir des fonctions physiologiques normales [3]. Chez les adultes normaux, un apport quotidien de 0,1 g de vitamine C (0,09 g pour les hommes, 0,075 g pour les femmes (AJR Etats Unis) peut couvrir les besoins quotidiens [4] La concentration plasmatique chez un adulte sain est d'environ 50-80 $\mu\text{mol/L}$, alors que les concentrations tissulaires dépassent largement la concentration plasmatique et peuvent atteindre des niveaux millimolaires [5]. Le corps humain stocke en moyenne environ 1,5 g de vitamine C dans tous les tissus. Une seule petite dose orale (par exemple 0,2 g) de vitamine C peut être absorbée à 100 %, mais en cas de prise d'une seule grande dose (par exemple 1,25 g), l'absorption intestinale est saturée et la biodisponibilité chute à 33 % [6]. Des doses importantes et continues de vitamine C par voie orale (par exemple 3 g toutes les 4 heures, dose quotidienne totale de 18 g) donnent une concentration maximale de pointe d'environ 220 $\mu\text{mol/L}$. Mais l'infusion intraveineuse à forte dose de vitamine C contourne la limitation de l'absorption intestinale, et la concentration sanguine maximale peut atteindre environ 15 000 $\mu\text{mol/L}$, voire plus [7-8].

2. Le mécanisme antiviral de la Vitamine C in vivo et in vitro

Des études In vitro ont montré que la Vitamine C peut inactiver un nombre varié de virus circulants à ADN et ARN , à un niveau de concentration équivalent à celui de la supplémentation orale chez l'homme. On pense que le mécanisme antiviral est que la vitamine C produit des radicaux libres dans le processus d'auto-oxydation et inactive les virus en dégradant les acides nucléiques viraux [9]. In vivo, la vitamine C stimulerait les activités immunitaires en plus de l'inactivation directe des acides nucléiques viraux [9-10]. Le mécanisme antiviral de la vitamine C sous des concentrations pharmacologiques semble être différent de celui d'une concentration physiologique. Des études cellulaires et animales ont montré que lorsqu'elle atteint les concentrations pharmacologiques (2,5~20 mmol/L), la vitamine C produit du peroxyde d'hydrogène sous la catalyse d'ions transmétaux et inactive les virus sans nuire aux cellules hôtes, en inhibant la réplication des virus dans la cellule et en réduisant l'infectivité virale [11-13]. Les effets optimaux de l'inactivation virale ont été obtenus au stade précoce de l'infection virale (8 à 12 heures après l'infection) [13]. Toutefois, ces résultats positifs obtenus dans le cadre d'études sur les cellules et les animaux n'ont pas donné de résultats clairs et cohérents lorsqu'ils ont été traduits en applications cliniques. En 2013, une méta-analyse comprenant 29 essais cliniques (n=11 306) a montré que les doses préventives orales de vitamine C (≥ 0.2 g/d) ne réduisaient pas l'incidence des rhumes dans la population générale [14]. Cependant, dans des sous-groupes soumis à un effort physique intense (n=598) comme les athlètes de l'extrême et les soldats s'entraînant en hiver, la supplémentation en vitamine C par voie orale a réduit l'incidence des rhumes de 50 % (RR = 0,48, 95 % IC : 0.35~0.64) [14] ce qui suggère que la vitamine C par voie orale est bénéfique pour la prévention des rhumes dans certaines populations (comme les personnes pratiquant une activité physique intense). La

même analyse a également montré que des doses préventives orales de vitamine C (≥ 0.2 g/d) pouvaient améliorer la durée et la gravité des symptômes du rhume lorsqu'elles étaient prises avant l'apparition de ces symptômes, mais si elles étaient prises après l'apparition des symptômes, aucune amélioration significative n'a été constatée, même pour ≥ 1 g/d de vitamine C orale [14].

3. Base théorique des traitements à grandes doses de la perfusion intraveineuse de Vitamine C dans les phases aiguës et graves des maladies

De nombreux états pathologiques modifient l'homéostasie de la vitamine C dans le corps humain, par exemple l'infarctus du myocarde, la pancréatite aiguë, la septicémie et d'autres maladies aiguës et graves. Dans ces circonstances, la concentration de vitamine C diminue généralement de manière significative [15-17]. Des études ont montré que la baisse de la concentration de vitamine C dans le sang (jusqu'à environ $18 \mu\text{mol/L}$ en moyenne) est un signe prévisible chez les patients souffrant de septicémie grave [18]. De faibles concentrations sanguines de vitamine C sont associées à une défaillance de plusieurs organes et à un mauvais pronostic chez les patients atteints de septicémie [19]. La baisse des taux de vitamine C peut être due à au moins deux mécanismes. D'une part, la libération de cytokines inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale - α (TNF - α), l'interleukine- 1β (IL - 1β) affecte la régulation cellulaire de l'absorption de la vitamine C, entraînant une diminution des niveaux intracellulaires de vitamine C [20]. D'autre part, comme dans les maladies aiguës et graves, le stress oxydatif et la production d'espèces (ou dérivés) réactives de l'oxygène (ROS) augmentent, l'utilisation d'antioxydants tels que la vitamine C augmente aussi fortement. L'augmentation de la demande et de l'utilisation de la vitamine C provient également du besoin de produire plus de globules blancs et de leur différenciation [21]. Dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) provoqué par une septicémie, la vitamine C peut renforcer la barrière épithéliale des poumons et accélérer la clairance de l'épanchement pulmonaire en améliorant la régulation épigénétique et transcriptionnelle de multiples protéines et voies, notamment l'aquaporine 5, la protéine nodale régulatrice transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR), le canal sodique épithélial et l'ATPase Na^+/K^+ [22]. Des études ont également montré que l'infusion intraveineuse de fortes doses de vitamine C (IVC) diminuait de manière significative les niveaux d'ADN circulant et de syndécan-1 circulant chez les patients atteints de SDRA, tous deux associés à un risque accru de défaillance de plusieurs organes et de mortalité due au SDRA [2]. En outre, la lymphopénie est une caractéristique clinique courante du SDRA. La vitamine C est un facteur essentiel pour promouvoir la production et l'activité des lymphocytes, et elle est importante pour le fonctionnement des lymphocytes [23]. Par conséquent, il est considéré comme raisonnable d'utiliser le CVP dans les premiers stades d'une septicémie grave [24].

4. Evidences cliniques du Traitement par IVC, chez des patients en phase aiguë et au stade de maladie grave

4. 1. Efficacité et Sécurité de l'IVC

Dès 1989, des rapports ont fait état d'une application efficace de l' IVC chez des patients atteints de maladies graves aiguës, principalement chez des patients atteints de SDRA avec une IVC de 1 g toutes les 6 heures combinée à d'autres antioxydants (N acétylcystéine, sélénium et vitamine E) [25]. Les résultats ont montré que la mortalité dans le groupe de traitement (n=16) était significativement plus faible que celle du groupe de contrôle (n=16) (37% contre 71%, $P < 0,01$). Un article publié en 2014 faisant état d'un essai clinique de phase I de la IVC chez des patients

septiques [18] a montré qu'il y avait une dépendance de la dose de la IVC dans la prévention de la défaillance de plusieurs organes. Le score de défaillance organique séquentielle (SOFA score) après traitement par IVC était significativement plus bas que celui du groupe de contrôle placebo, et dans le groupe à forte dose (50 mg/kg toutes les 6 h, 4 jours au total) et dans le groupe à faible dose (12,5 mg/kg toutes les 6 h, 4 jours), on a constaté une diminution de la protéine C-réactive (CRP), de la procalcitonine (PCT) et d'autres indicateurs d'inflammation par rapport au groupe placebo [18]. L'étude n'a révélé aucun événement indésirable lié à la IVC, ce qui indique que la IVC est sans danger chez les patients septiques [18]. Une autre étude rétrospective publiée en 2017, utilisant la IVC (1,5 g toutes les 6 heures, 4 jours ou jusqu'à la sortie de l'unité de soins intensifs) combinée à l'hydrocortisone et à la vitamine B1 dans les cas de sepsis sévère et de choc septique (n=47), a montré que par rapport au groupe témoin historique (n=47), le taux de mortalité hospitalière était réduit de 31,9 %, et la durée d'utilisation des hypertenseurs était également réduite de manière significative (18,3 h contre 54,9 h, $P < 0,001$) [26]. Un autre essai contrôlé en double aveugle et randomisé (n=28) a montré qu'une dose de 25 mg/kg toutes les 6 h pendant 3 jours au total réduisait significativement le taux de mortalité à 28 jours par rapport au groupe contrôle placebo (14,3 % vs 64,3 %, $P < 0,01$) [27].

Cependant, l'effet thérapeutique de la vitamine C est remis en question car un certain nombre d'autres études cliniques ont montré des résultats contradictoires. En 2019, une méta-analyse comprenant 44 études sur un total de 6455 patients gravement malades a montré que la vitamine C en général n'améliorait pas la mortalité, la durée d'hospitalisation ou le séjour en soins intensifs [28]. Cependant, la méta-analyse n'a pas fait de distinction entre la perfusion orale et intraveineuse, et n'a pas fait de distinction entre les fortes et les faibles doses. Plusieurs études menées en Chine ont également examiné et évalué systématiquement l'impact de la vitamine C dans le pronostic des patients gravement malades ou septiques [29-30], et n'ont pas non plus constaté de réduction du taux de mortalité, ni de controverses sur la durée d'hospitalisation en soins intensifs et la durée totale d'hospitalisation. Là encore, ces études n'ont pas non plus fait la distinction entre les doses de vitamine C et les voies d'administration.

La recherche CITRIS-ALI publiée en 2019 [31] est un essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et à grande échelle pour les patients atteints de septicémie et de SDRA. Le groupe IVC (n=84) a reçu de la vitamine C 50 mg/kg toutes les 6 h par voie intraveineuse pendant 4 jours, et le groupe témoin a reçu un placebo (n=83). Il a été constaté que les 2 groupes n'avaient pas de différence significative dans plusieurs indices du paramètre primaire, à savoir le score SOFA jour 4, la CRP jour 7 et les niveaux de thrombomoduline ($P > 0,05$), mais dans le paramètre secondaire, la mortalité à 28 jours, le groupe IVC était significativement plus faible que le groupe de contrôle (29,8% contre 46,3%, $P < 0,05$). Aucun événement indésirable lié à l'étude n'a été constaté au cours de l'essai.

La recherche VITAMINES publiée en février 2020 [32] est le plus grand essai clinique sur le IVC à ce jour [32]. Cet essai ouvert multicentrique randomisé et contrôlé a recruté 211 patients souffrant de choc septique. Le groupe d'intervention (n=107) a reçu une perfusion intraveineuse de vitamine C 1,5 g toutes les 6 heures, de l'hydrocortisone 50 mg toutes les 6 heures et de la vitamine B1, le groupe de contrôle (n=104) a reçu de l'hydrocortisone seule par voie intraveineuse 50 mg toutes les 6 heures ; les deux groupes ont été administrés jusqu'à ce que l'effet de choc soit soulagé ou pendant les 10 jours les plus longs. Les résultats n'ont montré aucune différence statistique dans le paramètre primaire - le temps de survie de 7 jours sans hypertension (122,1 h contre 124. 6 h,

$P > 0,05$), ainsi qu'aucune différence statistique dans la plupart des paramètres secondaires, tels que la mortalité à 28 jours, le temps cumulé sans hypertension à 28 jours, la durée du séjour à l'hôpital, etc... Le groupe d'intervention n'a obtenu de meilleurs résultats que dans la diminution du score SOFA le troisième jour (-2 points contre -1 points, $P < 0,05$). Cette étude ne suggère aucune amélioration des effets thérapeutiques en utilisant le régime de triple combinaison de vitamine C (1,5 g q6h) + hydrocortisone + vitamine B1 comparé à l'hydrocortisone seule.

4.2. Recherche de protocoles à différentes doses d'IVC

La controverse et les résultats contradictoires des différentes études peuvent être liés aux différentes doses et au moment de l'administration de la vitamine C. Cependant, un plan de dosage optimal n'a pas encore été déterminé. Une étude pharmacocinétique a été rapportée chez 20 patients gravement malades utilisant différents dosages et différentes méthodes de perfusion de l'IVC [33]. Les participants ont été divisés au hasard en 4 groupes : 2 g/j (1 g en perfusion rapide de 15 minutes, toutes les 12 heures); 2 g/j (perfusion IV continue); 10 g/j (5 g en perfusion rapide de 15 min, toutes les 12 heures) et 10 g/j (perfusion IV continue), chaque groupe recevant une perfusion intraveineuse pendant 48 heures. Les résultats ont montré une relation linéaire entre les doses de vitamine C et les concentrations sanguines. La dose de 2 g/j n'a fait que ramener la concentration sanguine à un niveau physiologique normal, et 10 g/j ont permis d'atteindre des concentrations excessivement élevées. Avec les perfusions rapides, on a observé des pics de concentration à ~1 h de perfusion avec une C_{max} de l'ordre de $1060 \sim 1391 \mu\text{mol/L}$, tandis qu'avec la perfusion continue, aucune valeur de pic plasmatique n'a été détectée, et la concentration sanguine à l'état d'équilibre a fluctué entre 228 et $1681 \mu\text{mol/L}$. La concentration maximale atteinte par la perfusion continue était inférieure à la perfusion rapide par impulsions de la même dose en fractions. Les auteurs ont également suggéré que la concentration élevée produite par 10 g/j de IVC pourrait fournir une méthode favorable pour que les cellules absorbent rapidement la vitamine C, mais pourrait également augmenter l'excrétion urinaire d'oxalate et le risque d'alcalose métabolique légère. L'étude n'a pas permis de déterminer de manière concluante si la perfusion rapide par impulsions pouvait avoir de meilleurs effets thérapeutiques que la perfusion continue. 48 heures après l'arrêt de la perfusion, les taux sanguins de vitamine C du groupe à 2 g/j et du groupe à 10 g/j n'étaient plus statistiquement significatifs ($P > 0,05$), et 15 % des patients présentaient des taux de vitamine C inférieurs à la limite inférieure du niveau physiologique normal, ce qui suggère qu'il pourrait être nécessaire de prolonger le traitement pour prévenir une carence en vitamine C chez les patients gravement malades.

5. Evidence du Traitement clinique par IVC dans les infections virales sévères du système respiratoire

Dès 2003, lors de l'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), certains chercheurs hors de Chine ont suggéré l'utilisation de la vitamine C pour les infections virales respiratoires graves [34]. En 2017, vit la première utilisation réussie de l'IVC aux États-Unis, pour le traitement du SDRA, causé par une infection à entérovirus/rhinovirus. Le patient a reçu une dose quotidienne de 0,2 g/kg, divisée en 4 perfusions IV [35]. En outre, il existe des rapports épars sur l'utilisation de vitamine C permettant de lutter efficacement contre la grippe (y compris la grippe aviaire A H5N1) [36] Cependant, aucune étude clinique contrôlée randomisée n'a été publiée sur le traitement des infections virales respiratoires graves par l'IVC. Depuis l'apparition du COVID-19 causé par le SRAS-CoV-2 à la fin de 2019, de nombreux hôpitaux en Chine ont utilisé l'IVC dans le traitement

du COVID-19 et ont acquis une expérience et des résultats positifs dans des cas individuels [1]. Dans le "Consensus des experts sur le traitement complet de la maladie à coronavirus de 2019 dans la ville de Shanghai" [37], l'IVC est recommandée lorsque des cas légers à modérés risquent d'évoluer vers des affections plus graves. Le IVC est également recommandée dans le "Consensus d'experts sur l'utilisation clinique rationnelle des médicaments contre la pneumonie à nouveau coronavirus dans la province de Guangdong (troisième édition)" pour prévenir et réduire la "tempête de cytokines" [38]. Sur la base de l'expérience de traitement acquise à Shanghai, les hôpitaux de New York, aux États-Unis, ont également utilisé l'IVC chez les patients atteints de COVID-19 grave, avec des doses spécifiques déterminées par le médecin traitant. En février 2020, l'hôpital universitaire de Zhongnan à Wuhan a pris l'initiative de lancer officiellement un essai clinique prospectif randomisé contrôlé de phase II utilisant l'IVC dans les cas graves de COVID-19 (NCT04264533) [39]. L'étude utilise 12 g de vitamine C avec une pompe IV continue durant 12 h pendant 7 jours dans le groupe d'intervention, quant au groupe témoin il est perfusé avec de l'eau stérile en parallèle. Le principal critère d'évaluation est le temps de survie de 28 jours sans ventilateur. L'étude devrait recruter 140 patients et s'achever en septembre 2020. Un essai clinique multicentrique randomisé et contrôlé de phase III lancé en novembre 2018 au Canada (la recherche LOVIT, NCT03680274) [40] prévoit d'inclure des patients COVID-19 qui répondent aux critères d'inclusion de l'essai pour les infections graves. Le groupe d'intervention reçoit 50 mg/kg de IVC en 30-60 min toutes les 6 h pendant 96 heures, le groupe de contrôle reçoit en parallèle 5 % de glucose ou de solution saline. Le principal critère d'évaluation est le taux de mortalité à 28 jours ou le taux d'insuffisance organique persistante à 28 jours. L'étude LOVIT prévoit d'enrôler 800 patients et devrait se terminer à la fin de l'année 2022. Des données cliniques de haute qualité devraient permettre de définir plus clairement le rôle de la IVC dans le traitement des infections virales respiratoires graves.

Résumé

Bien que la vitamine C ait été synthétisée depuis près de cent ans, il n'existe toujours pas de consensus scientifique quant à son rôle dans le traitement des infections, des tumeurs, des septicémies, du SDRA et d'autres maladies. De nombreuses controverses subsistent quant à l'efficacité clinique du traitement de soutien par IVC chez les patients gravement malades. Étant donné que les études précliniques in vitro et in vivo ont montré le large spectre des effets antiviraux de l'IVC ainsi que son effet antistress oxydatif et immuno modulateur, la perfusion intraveineuse à forte dose de vitamine C a été appliquée empiriquement aux patients atteints de COVID-19 grave, comme option lorsqu'il n'existe pas de traitement spécifique efficace, mais son efficacité et sa sécurité sont encore en attente de vérification par des essais cliniques à grande échelle.

Références

- [1] Cheng R. Successful high-dose vitamin C treatment of patients with serious and critical COVID-19 infection[EB/OL].(2020- 03-08)[2020-03-31]. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n18.shtml>.
(existe en français)
- [2] Kashiouris M G, L'Heureux M, Cable C A, et al. The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2):292. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/292>
- [3] Drouin G, Godin J R, Pagé B. The genetics of vitamin C loss in vertebrates[J]. *Curr Genomics*, 2011, 12(5):371-378. <https://www.eurekaselect.com/74669/article>
- [4] National Institutes of Health. Vitamin C fact sheet for health professionals[EB/OL].(2020-02-27)[2020-03-15]. <https://ods.od.nih.gov/FactSheets/VitaminC-HealthProfessional>.

- [5] Granger M, Eck P. Dietary vitamin C in human health[J]. *Adv Food Nutr Res*, 2018, 83:281-310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477224>
- [6] Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. Pharmacokinetics in healthy volunteers:evidence for a recommended dietary allowance[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(8):3704- 3709. <https://www.pnas.org/content/pnas/93/8/3704.full.pdf>
- [7] Padayatty S J, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics:implications for oral and intravenous use[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(7):533-537. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15068981>
- [8] Chen Q, Espey M G, Sun A Y, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a pmoxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(32):11105-11109. <https://www.pnas.org/content/pnas/105/32/11105.full.pdf>
- [9] Jariwalla R J, Harakeh S. Antiviral and immunomodulatory activities of ascorbic acid[J]. *Subcell Biochem*, 1996, 25:215- 231.
- [10] Yejin K, Hyemin K, Seyeon B, et al. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of Interferon- α/β at the initial stage of Influenza A virus (H3N2)infection[J]. *Immune Network*, 2013, 13(2):70-74. <https://immunenetw.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2013.13.2.70>
- [11] Chen Q, Espey M G, Sun A Y, et al. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(21):8749-8754. <https://www.pnas.org/content/pnas/104/21/8749.full.pdf>
- [12] 程磷令, 刘雅雅, 李冰, 等.药理剂量维生素 C 杀灭流感病毒的体 外研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(7):520-523.
- [13] 程磷令, 刘雅雅, 李冰, 等.药理剂量维生素 C 体内抗流感病毒疗 效研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(5):356-359.
- [14] Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1: CD000980. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440782>
- [15] Schorah C J, Downing C, Piripitsi A, et al. Totalvitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients[J]. *Am J Clin Nutr*, 1996, 63 (5):760-765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8615361>
- [16] Long C L, Maull K I, Krishnan R S, et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured[J]. *J Surg Res*, 2003, 109(2):144-148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12643856>
- [17] Metnitz P G, Bartens C, Fischer M, et al. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 1999, 25(2):180-185. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10193545>
- [18] Fowler A A, Syed A A, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis[J]. *J Transl Med*, 2014, 12:32. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1479-5876-12-32>
- [19] Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau G E, et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk[J]. *Crit Care Med*, 1996, 24(3):392-397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8625625>
- [20] Seno T, Inoue N, Matsui K, et al. Functional expression of sodium-dependent vitamin C transporter 2 in human endothelial cells[J]. *J Vasc Res*, 2004, 41(4):345-351. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15340249>
- [21] Oudemans-van Straaten H M, Spoelstra-de Man A M, deWaard M C. Vitamin C revisited[J]. *Crit Care*, 2014, 18 (4):460. <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-014-0460-x>

- [22] Fisher B J, Kraskauskas D, Martin E J, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(1):L20-L32. <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajplung.00300.2011>
- [23] Van Gorkom G N Y, Klein Wolterink R G J, Van Elssen C H M J, et al. Influence of vitamin C on lymphocytes:an overview [J]. *Antioxidants(Basel)*, 2018, 7(3):e41. <https://www.mdpi.com/2076-3921/7/3/41>
- [24] Oudemans-van Straaten H M, Elbers P W G, Spoelstra-de Man A M E. How to give vitamin C a cautious but fair chance in severe sepsis[J]. *Chest*, 2017, 151(6):1199-1200. [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(17\)30018-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(17)30018-1/fulltext)
- [25] Sawyer M A J, Mike J J, Chavin K, et al. Antioxidant therapy and survival in ARDS[J]. *Crit Care Med*, 1989, 17(4):153.
- [26] Marik P E, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock:a retrospective before-after study[J]. *Chest*, 2017, 151(6):1229-1238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940189>
- [27] Zabet M H, Mohammadi M, Ramezani M, et al. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock[J]. *J Res Pharm Pract*, 2016, 5(2):94-100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4843590>
- [28] Putzu A, Daems A M, Lopez-Delgado J C, et al. The effect of vitamin C on clinical outcome in critically ill patients:a systematic review with Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(6):774-783. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30839358>
- [29] 杜欣欣, 杨春波, 于湘友. 维生素 C 对重症患者预后影响的 Meta 分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(8):942-948.
- [30] Wei X B, Wang Z H, Liao X L, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis:an updated meta-analysis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 868:172889. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870831>
- [31] Fowler A A, Truitt J D, Hite R D, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure:the CITRIS-ALI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(13):1261-1270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573637>
- [32] Fujii T, Luethi N, Young P J, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock:the VITAMINS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(5):423-431. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950979>
- [33] De Grooth H J, Manubulu-Choo W P, Zandvliet A S, et al. Vitamin C pharmacokinetics in critically ill patients:a randomized trial of four IV regimens[J].*Chest*, 2018, 153(6):1368- 1377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522710>
- [34] Hemilä H. Vitamin C and SARS coronavirus[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(6):1049-1050. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613951>
- [35] Fowler A A, Kim C, Lepler L, et al. Intravenous vitamin C as adjunctive therapy for enterovirus/rhinovirus induced acute respiratory distress syndrome[J]. *World J Crit Care Med*, 2017, 6 (1):85-90. <https://www.wjgnet.com/2220-3141/full/v6/i1/85.htm>
- [36] Ely J T. Ascorbic acid role in containment of the world avian flu pandemic[J].*Exp Biol Med(Maywood)*, 2007, 232(7):847- 851. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17609500>
- [37] 上海市新型冠状病毒病临床救治专家组. 上海市2019冠状病毒病综合救治专家共识[EB/OL].(2020-03-01)[2020-03-20]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183266.htm>.

[38] 广东省卫生健康委员会 . 广东印发新冠肺炎临床合理用药专家 共识(第三版)"四抗四平衡"合理用药助力重症危重症患者救治 [EB/OL].(2020-03-08)[2020-03-20].

http://wsjkw.gd.gov.cn/zwyw_gzdt/content/post_2924849.html.

[39] Peng Z Y. Vitamin C infusion for the treatment of severe 2019- nCoV infected pneumonia(NCT04264533)[EB/OL].(2020- 03-10)[2020-03-15].

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533#wrapper>.

[40] Université de S. Lessening organ dysfunction with vitamin C (LOVIT)(NCT03680274)[EB/OL].(2020-03-24)[2020-03- 25].

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03680274?term=03680274&draw=2&rank=1>.