

DOI:10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20244248

· 论 著 ·

静脉注射维生素 C 对脓毒症与脓毒性休克患者预后的影响：随机对照试验的 Meta 分析

赵国敏, 边伟帅, 甄 洁, 陈 炜
(首都医科大学附属北京世纪坛医院重症医学科, 急危重症医学中心, 北京 100038)

[摘 要] **目的** 评估静脉注射维生素 C 对脓毒症患者的疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Scopus、Cochrane Library 和 Clinical Trials 数据库, 检索时限为建库至 2022 年 12 月。收集静脉注射维生素 C 治疗脓毒症或脓毒性休克的随机对照试验(RCT)英文文献。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件和 Stata 15.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 16 项 RCT 研究, 包括 3 301 例患者。主要结局方面, 维生素 C 治疗组患者 28 天病死率略低于对照组, 但差异无统计学意义[RR = 0.86, 95%CI (0.72~1.03), P = 0.10; I² = 44%, P = 0.10]。次要结局方面, 静脉注射维生素 C 可缩短血管活性药物使用时间[MD = -23.44, 95%CI (-30.53~-16.35), P<0.01; I² = 0, P = 0.97], 但对患者 90 天病死率、重症监护病房(ICU)病死率、医院病死率、机械通气持续时间、72 h 序贯器官衰竭估计评分差值(ΔSOFA)、ICU 住院时间、总住院时间无明显影响(P>0.05)。**结论** 静脉注射维生素 C 可明显缩短血管活性药物使用时间, 但现有证据尚不足以支持静脉注射维生素 C 可改善脓毒症或脓毒性休克患者的预后。需要更多高质量、多中心的 RCT 研究提供更多关于维生素 C 治疗脓毒症或脓毒性休克疗效的实质性证据。

[关 键 词] 脓毒症; 脓毒性休克; 病死率; 维生素 C; Meta 分析

[中图分类号] R459.7

Effect of vitamin C intravenous injection on prognosis of patients with sepsis or septic shock: A Meta-analysis of randomized controlled trial

ZHAO Guo-min, BIAN Wei-shuai, ZHEN Jie, CHEN Wei (Department of Critical Care Medicine, Emergency and Critical Care Medical Center, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of vitamin C intravenous injection in the treatment of patients with sepsis. **Methods** PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Library, and Clinical Trial databases were retrieved, with a retrieval period from database establishment to December 2022. English literatures on randomized controlled trial (RCT) of vitamin C intravenous injection for the treatment of sepsis or septic shock were collected. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.3 software and Stata 15.0 software after literature screening, extraction, and evaluation of the bias risk included in the studies by two researchers independently. **Results** A total of 16 RCT studies involving 3 301 patients were included in the analysis. In terms of main outcomes, the 28-day mortality of patients in the vitamin C treatment group was slightly lower than that of the control group, but the difference was not statistically significant (RR = 0.86, 95%CI [0.72 - 1.03], P = 0.10; I² = 44%, P = 0.10). In terms of secondary outcomes, vitamin C intravenous injection can reduce the duration of vasoactive drug usage time (MD = -23.44, 95%CI [-30.53 - -16.35], P<0.01; I² = 0, P = 0.97), but has no significant effect on the 90-day mortality, inten-

[收稿日期] 2023-03-22
[基金项目] 国家重点研发计划项目(2020YFC2005403);2022 年度北京市重大疫情防控重点专科建设类项目(ZDYQFZZDZK);北京市属医院科研培育计划项目(PX2020031)
[作者简介] 赵国敏(1988-),女(汉族),山东省日照市人,主治医师,主要从事脓毒症及多脏器功能衰竭的预后评估研究。
[通信作者] 陈炜 E-mail: cwicu@bjsjth.cn

sive care unit mortality, hospital mortality, duration of mechanical ventilation, difference in estimated sequential organ failure assessment score at 72 hour, length of stay in ICU, and total length of hospital stay of patients ($P > 0.05$). **Conclusion** Intravenous vitamin C injection can significantly reduce vasoactive drug usage time, but the available evidence is insufficient to support that intravenous vitamin C can improve the prognosis of patients with sepsis or septic shock. More high-quality, multicenter randomized controlled trial is needed to provide more substantial evidence about the efficacy of vitamin C in treating sepsis or septic shock.

[Key words] sepsis; septic shock; mortality; vitamin C; Meta-analysis

脓毒症是由宿主对感染的反应失调引起的一种危及生命的疾病,并可能导致器官功能障碍^[1]。脓毒症是重症医学的常见疾病,是导致感染患者死亡的主要原因。全球每年约有 5 000 万例脓毒症患者,病死率可高达 46.7%,远远高于其他危重患者^[2]。早期诊断和治疗脓毒症可减少严重脓毒症患者的发生率,降低脓毒症患者的病死率^[3]。维生素 C,也称为抗坏血酸,是一种水溶性维生素、抗氧化剂和多种酶的必需辅助因子,包括多巴胺-羟化酶和肽酰甘氨酸 α 酰胺化单加氧酶。其中多巴胺-羟化酶参与内源性多巴胺的合成,肽酰甘氨酸 α 酰胺化单加氧酶参与内源性血管加压素的合成^[4]。维生素 C 可维持小动脉对血管收缩剂的反应^[5],调节免疫系统,维持循环细胞因子稳态,并表现出抗炎特性^[6]。

脓毒症患者的血清维生素 C 水平通常较低^[7],因人体无法内源性合成维生素 C,补充维生素 C 成为治疗脓毒症的措施之一。静脉注射维生素 C 对脓毒症患者病死率的影响存在争议。研究^[8-9]表明,维生素 C 可以明显降低脓毒症患者的病死率,而另外的研究^[10-11]则显示没有任何效果。本文对维生素 C 治疗脓毒症的随机对照试验(rando-mized controlled trial, RCT)的文献进行 Meta 分析,评估维生素 C 在脓毒症或脓毒性休克治疗中的疗效。

1 资料与方法

1.1 文献纳入和排除标准 纳入标准:(1)研究类型为 RCT,语种限定为英文;(2)研究对象为脓毒症或脓毒性休克患者,符合 2016 年国际脓毒症指南^[1]的诊断标准;(3)维生素 C 单独治疗或维生素 C 联合硫酸胺素或糖皮质激素治疗;(4)主要结局是 28 天病死率,次要结局是 90 天病死率、重症监护病房(ICU)病死率、医院病死率、ICU 住院时间、总住院时间、72 h 序贯器官衰竭估计评分差值(Δ SOFA)、血管活性药物使用时间和机械通气持续时间。排除标准:(1)非随机对照试验研究;(2)涉及动物或未成年人的研究;(3)数据不全或无法获取数据的研究;

(4)非静脉注射维生素 C 的治疗方式;(5)改良 Jadad 量表评分 ≤ 3 分^[12]。

1.2 检索策略 根据 2020 年系统评价和荟萃分析的首选报告项目(preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis, PRISMA)^[13],采用计算机检索 PubMed、Embase、Scopus、Cochrane Library 和 ClinicalTrials.gov 数据库,检索词为“Sepsis”“septic shock”“vitamin C”“ascorbic acid”and “randomized controlled trial”,检索时限为数据建库至 2022 年 12 月。

1.3 数据提取 由 2 名研究人员根据纳入和排除标准独立筛选和提取文献。如有分歧,与第 3 名研究人员讨论确定。从符合条件的研究中获得信息,包括研究的第一作者、发表年份、国家、研究设计、样本量、干预措施、病死率(28 天、90 天、ICU、医院病死率)、血管活性药物使用持续时间、72 h Δ SOFA(入院 72 h SOFA 评分 - 入院时 SOFA 评分)、机械通气持续时间、ICU 住院时间和总住院时间。

1.4 文献质量评价 由两名研究人员根据 Cochrane 偏倚风险工具独立评估文献质量。2 名研究人员存在分歧时,与第 3 名研究人员协商后解决。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 提供的偏倚风险评估工具评价纳入文献的质量,具体包括随机序列生成、分配隐藏、对受试者和干预者施盲、对结局测试者施盲、结果数据的完整性、选择性报告结果、其他偏倚来源;对每个条目根据偏倚风险评估准则作出“低风险偏倚”“不清楚”和“高风险偏倚”的判定^[14]。

1.5 统计学分析 应用 Revman 5.3 和 Stata 15.0 统计软件进行数据分析。本研究结局指标为二分类变量资料和连续性变量资料,二分类变量使用危险比(risk ratio, RR)及其 95% 置信区间(95% confidence interval, 95% CI)为效应量分析其统计量。连续性变量使用均数差(MD)及 95% CI。对研究报告中使用中位数和四分位间距描述的连续数据,采用 Luo 等^[15]报告的方法,根据中位数和四分位间距算出均值和标准差值。检验水准设为 $\alpha = 0.05$,采用定量判断各项研究异质性的 I^2 的取值范围

为 0~100%， I^2 值越大则异质性越大。若各研究结果 $I^2>50\%$ ， $P<0.05$ ，表明存在异质性，采用随机效应模型进行 Meta 分析；若 $I^2\leq 50\%$ ， $P\geq 0.05$ ，表明不存在异质性，则采用固定效应模型。若存在异质性，通过逐一剔除法进行敏感性分析，以检查剔除单个试验是否会影响结果。制作漏斗图评估纳入研究的发表偏倚，若偏倚较大，采用 Begg's 检验和 Egger's 检验进一步评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及基本特征 初步检索获取文献 1 898 篇，其中 PubMed 728 篇，Embase 574 篇，Scopus 349 篇，Cochrane Library 189 篇，ClinicalTrials.gov 58 篇。经去重及初筛后获取文献 893 篇，经第二次筛选及阅读全文后最终获取 16 篇文献^[8-11,16-27] 进行 Meta 分析，共包括 3 301 例患者。文献筛选流程见图 1，纳入文献的基本特征见表 1。

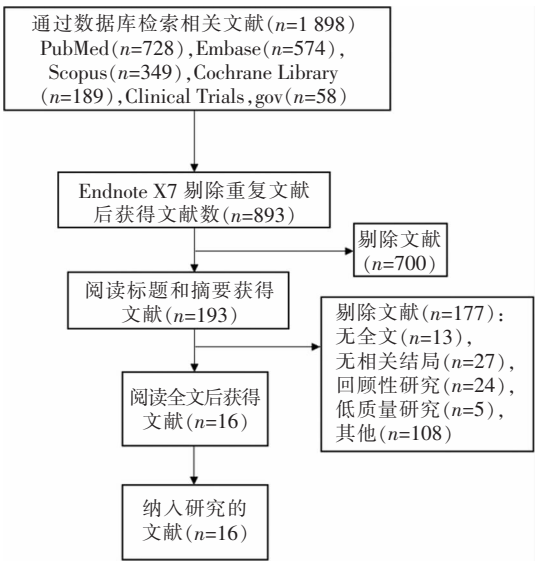


图 1 静脉注射维生素 C 对脓毒症与脓毒性休克患者预后影响 Meta 分析的文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening for Meta-analysis on the prognostic effect of intravenous vitamin C injection in patients with sepsis and septic shock

表 1 静脉注射维生素 C 对脓毒症与脓毒性休克患者预后影响 Meta 分析纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of literatures included in the Meta-analysis on the prognostic effect of intravenous vitamin C injection in patients with sepsis and septic shock

第一作者及发表年份	研究地点	年龄		性别[男,例(%)]		干预措施		总例数(试验组/对照组)	Jadad 评分(分)
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Fowler 2014 ^[16]	美国	54~68 [#]	30~92 [#]	9(56.3)	4(50.0)	低剂量维生素 C 治疗:50 mg/kg/24 h;高剂量维生素 C 治疗:200 mg/kg/24 h,疗程未描述	5%葡萄糖	24(16/8)	7
Zabet 2016 ^[9]	伊朗	64.14±15.98	63.71±13.84	10(71.4)	11(78.6)	维生素 C 5 mg/kg,q6h,持续 3 d	5%葡萄糖	28(14/14)	6
Fowler 2019 ^[8]	美国	53.50±21.12	57±19.62	45(53.6)	45(54.2)	维生素 C 50 mg/kg,q6h,持续 4 d	5%葡萄糖	167(84/83)	7
Karimpour 2019 ^[17]	伊朗	56.21±13.62	61.07±16.85	27(54.0)	30(60.0)	维生素 C 50 mg/kg,q6h,最大剂量 6 g/d,持续 4 d,同时服用硫酸肼 200 mg	生理盐水	100(50/50)	4
Grossestreuer 2020 ^[10]	美国	68.35±12.78	65.44±13.54	87(86.1)	85(85.9)	维生素 C 1.5 g、氢化可的松 50 mg 和硫酸肼 100 mg,q6h,持续 4 d	安慰剂	200(101/99)	4
Fujii 2020 ^[18]	澳大利亚、新西兰和巴西	61.9±15.9	61.6±13.9	68(63.6)	65(62.5)	维生素 C(1.5 g q6h)、氢化可的松(50 mg q6h)和硫酸肼(200 mg q6h)	氢化可的松 50 mg q6h	211(107/104)	5
Hwang 2020 ^[19]	韩国	69.29±10.67	68.29±9.12	20(37.7)	22(37.9)	维生素 C(50 mg/kg,单次最大剂量 3 g)和硫酸肼(200 mg)q6h,持续 2 d	0.9%氯化钠	111(53/58)	7
Iglesias 2020 ^[20]	美国	70±12	67±14	32(47.1)	27(39.1)	维生素 C 1.5 g q6h,硫酸肼 200 mg q12h,氢化可的松 50 mg q6h,最多 4 d	0.9%氯化钠	137(68/69)	7
Mohamed 2020 ^[21]	印度	59.37±15.01	58.69±14.89	32(71.1)	31(72.1)	维生素 C(1.5 g q6h)、氢化可的松(50 mg q6h)和硫酸肼(200 mg q6h),持续至少 4 d	脓毒症标准治疗	88(45/43)	4

续表 1 (Table 1, Continued)

第一作者及发表年份	研究地点	年龄		性别[男,例(%)]		干预措施		总例数(试验组/对照组)	Jadad 评分(分)
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Moskowitz 2020 ^[22]	美国	68.9 ± 15.0	67.7 ± 13.9	57(56.4)	54(54.5)	维生素 C(1.5 g q6h)、氢化可的松(50 mg q6h)和硫酸胺(100 mg q6h),持续 4 d 或直至出 ICU	0.9% 氯化钠	200(101/99)	7
Wani 2020 ^[23]	印度	50.69 ± 35.88	51.57 ± 35.88	31(62.0)	28(56.0)	维生素 C(1.5 g q6h,持续 4 d 或直至出 ICU), 氢化可的松(50 mg q6h),持续 7 d 或直至出 ICU,硫酸胺(200 mg q12h),持续 4 d 或直至出 ICU+ 脓毒症标准治疗	脓毒症标准治疗	100(50/50)	4
Sevransky 2021 ^[24]	美国	60.60 ± 13.42	61 ± 16.40	139(55.2)	134(53.8)	维生素 C 1.5 g q6h, 氢化可的松 50 mg q6h,硫酸胺 100 mg q6h,持续 4 d 或直至出 ICU	安慰剂	501(252/249)	7
Lyu 2022 ^[25]	中国	69 ± 13.44	70.47 ± 12.32	131(64.5)	142(69.3)	维生素 C 2 g q6h,氢化可的松 200/d, 硫酸胺 200 mg q12h,持续 5 d 或直至出 ICU	0.9% 氯化钠	408(203/205)	7
Rosengrave 2022 ^[26]	新西兰	69.72 ± 9.57	64.56 ± 11.17	16(80.0)	11(55.0)	维生素 C 25 mg/kg, q6h,持续 4 d 或直至出 ICU	5%葡萄糖	40(20/20)	6
Lamontagne 2022 ^[11]	加拿大、法国、新西兰	65.0 ± 14.0	65.2 ± 13.8	278(64.8)	260(60.0)	维生素 C 50 mg/kg, q6h,持续 4 d	5%葡萄糖	862(429/433)	7
Wacker 2022 ^[27]	美国	69.68 ± 15.04	70.16 ± 14.56	30(50.0)	33(51.6)	维生素 C 250 mg/h,持续 4 d	脓毒症标准治疗	124(60/64)	6

注: # 表示最小值和最大值。

2.2 文献质量评价 根据 Cochrane 偏倚风险工具对纳入的 16 项研究^[8-11,16-27] 进行质量评价,所纳入的文献质量比较可靠。见图 2。

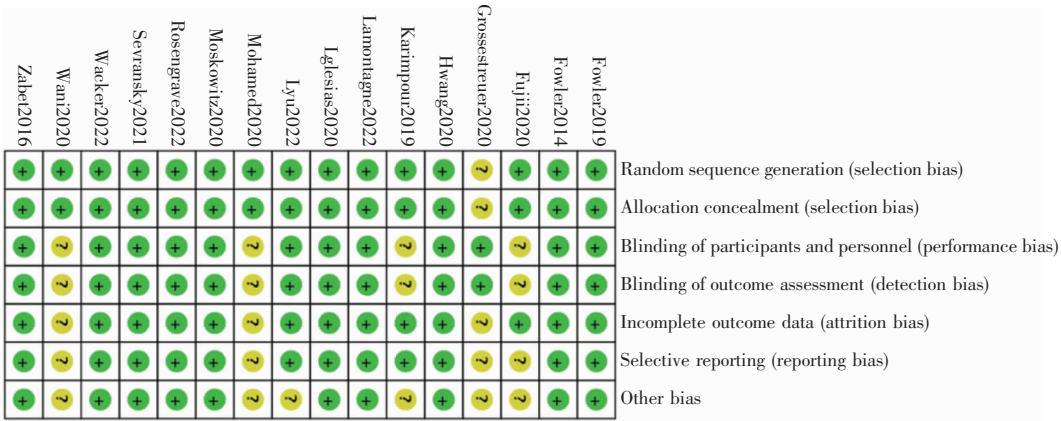


图 2 静脉注射维生素 C 对脓毒症与脓毒性休克患者预后影响 Meta 分析纳入文献偏倚风险评估结果

Figure 2 Bias risk assessment results of literatures in the Meta-analysis on the prognostic effect of intravenous vitamin C injection in patients with sepsis and septic shock

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 主要结局

2.3.1.1 28 天病死率 纳入 8 项研究^[8-9,11,16,18-19,25,27], 共 1 933 例患者,其中维生素 C 治疗组 965 例,对照组 968 例。维生素 C 治疗组和对照组 28 天病死率比较,差异无统计学意义[RR = 0.89, 95% CI(0.71 ~ 1.12), P = 0.31],各项研究之间的异质性较大(I² = 52%, P = 0.04),见图 3。因此,进行了发表偏倚、

亚组和敏感性分析以找出异质性的来源。漏斗图、Begg’s 检验(P = 0.536)、Egger’s 检验(P = 0.093)显示各项研究之间不存在明显的发表偏倚。敏感性分析显示,在剔除 Lamontagne 等^[11]研究后,纳入各项研究之间的异质性降低(I² = 44%, P = 0.10),但并未显示出维生素 C 可降低 28 天病死率[RR = 0.86, 95% CI(0.72 ~ 1.03), P = 0.10],说明结果可靠。见图 4。

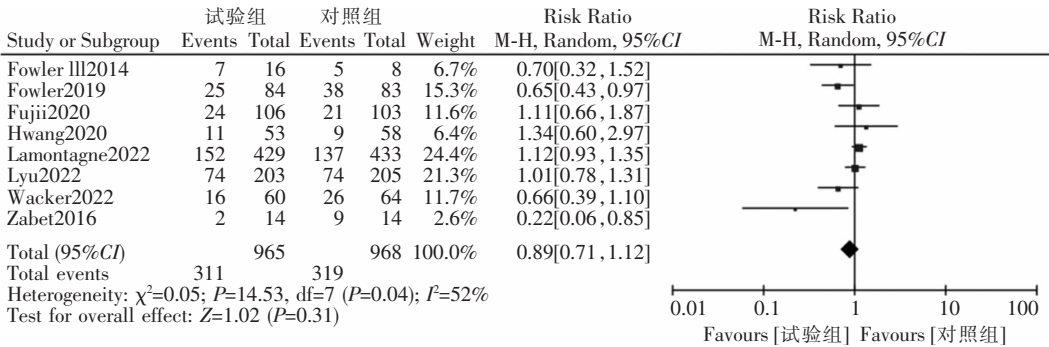
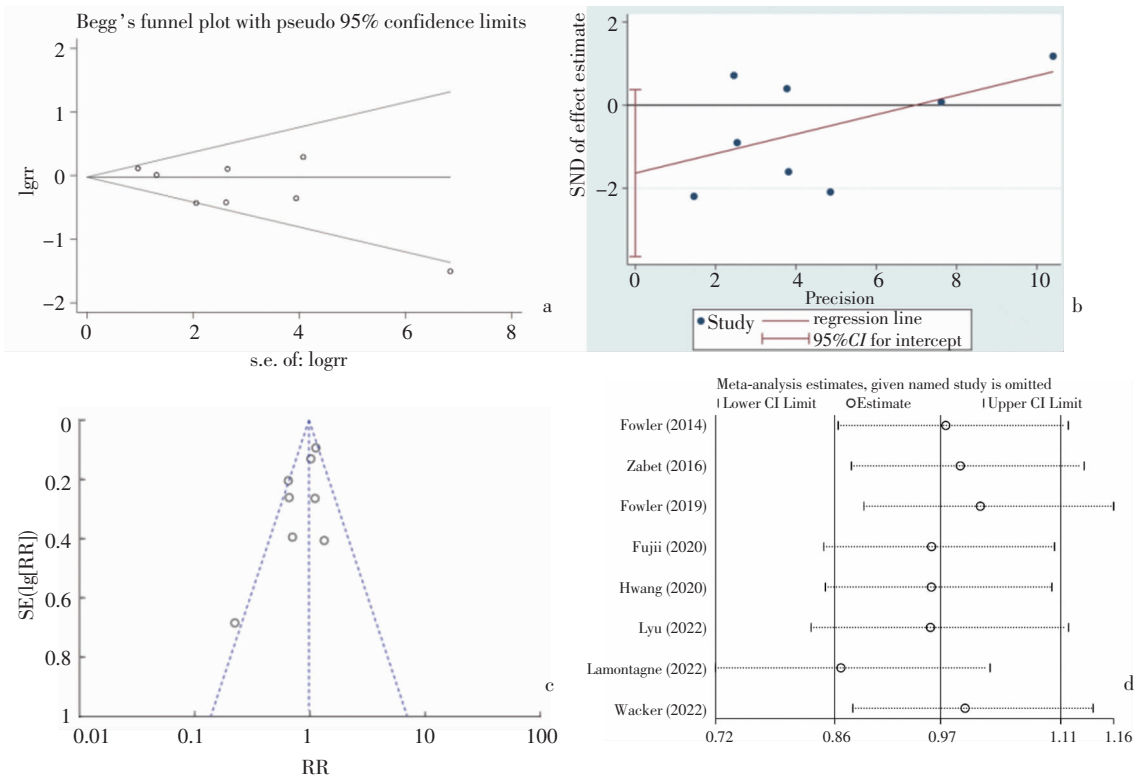


图 3 静脉注射维生素 C 对脓毒症与脓毒性休克患者 28 天死亡率影响的森林图

Figure 3 Forest plot of the effect of intravenous vitamin C injection on 28-day mortality of patients with sepsis and septic shock



注:a 为 Begg's 检验;b 为 Egger's 检验,c 为漏斗图,d 为敏感性分析图。

图 4 主要结局变量 28 天死亡率发表偏倚和敏感性分析

Figure 4 Publication bias and sensitivity analysis of the main outcome variables of 28-day mortality

2.3.1.2 亚组分析 依据维生素 C 治疗方法对 28 天病死率进行亚组分析,将研究分为维生素 C 单一治疗组和联合治疗组。维生素 C 单药治疗组包括 6 项研究^[8-9,11,16,18,27],结果表明患者 28 天病死率未见下降,差异无统计学意义[RR = 0.79,95%CI(0.57~1.10), $P=0.17$];维生素 C 联合治疗组^[19,25]患者 28 天病死率未见下降,差异无统计学意义[RR = 1.04,95%CI(0.81~1.32), $P=0.77$]。见图 5。

2.3.2 次要结局

2.3.2.1 90 天病死率 分析报道 90 天病死率的 5 项研究^[10,18-19,25,26]结果表明,维生素 C 治疗并未改

善患者的 90 天病死率[RR = 1.08, 95%CI(0.91, 1.27), $P=0.37$; $I^2=0$]。纳入的研究之间无异质性,结果可信。见图 6。

2.3.2.2 ICU 病死率 2020 年以后发表的 7 项研究^[18-20,22,24-25,27]报道了 ICU 病死率,维生素 C 治疗并未改善患者 ICU 病死率[RR = 1.02, 95%CI(0.85~1.22), $P=0.82$; $I^2=0$]。纳入的研究之间无异质性,结果可信。见图 6。

2.3.2.3 血管活性药物使用时间 5 项研究^[9,17,20,23,27]报道了血管加压药使用时间的结果,共纳入 489 例患者。分析结果表明,维生素 C 治疗可

缩短血管升压药的持续时间,但两组间存在异质性 $[MD = -20.43, 95\%CI(-34.21 \sim -6.66), P < 0.01; I^2 = 89\%]$ 。见图 6。漏斗图显示纳入的研究中不存在发表偏倚,Begg's 检验($P = 0.462$)和 Egger's 检验($P = 0.411$)显示不存在发表偏倚。敏

感性分析表明,当 Wacker 等^[27]和 Karimpour 等^[17]研究被删除时,纳入文献的异质性明显降低,维生素 C 治疗仍然缩短血管升压药的持续时间 $[MD = -23.44, 95\%CI(-30.53 \sim -16.35), P < 0.01; I^2 = 0]$,结果可靠。见图 7。

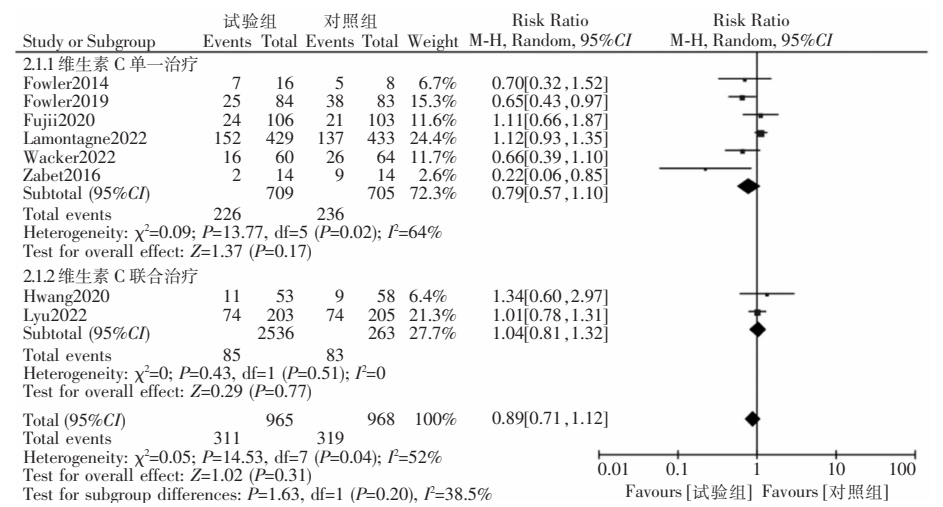
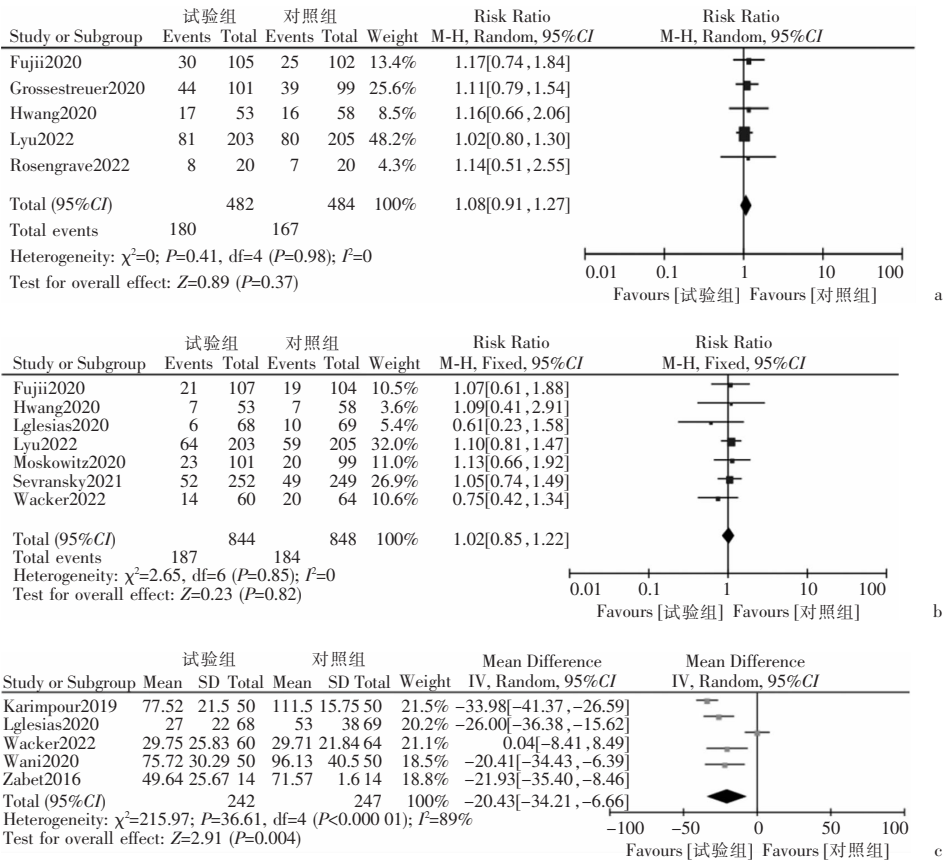


图 5 静脉注射维生素 C 治疗脓毒症与脓毒性休克患者亚组分析 28 天死亡率森林图

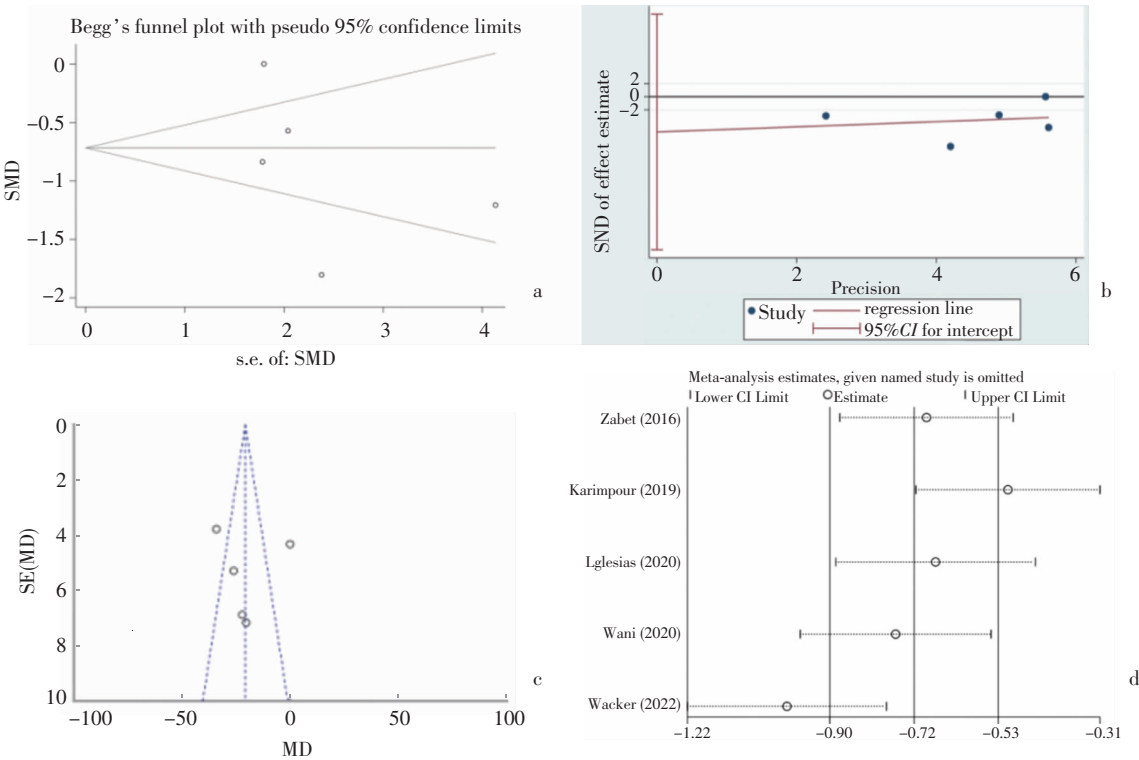
Figure 5 Subgroup analysis of 28-day mortality in patients with sepsis and septic shock treated with intravenous vitamin C injection



注:a 为 90 天病死率;b 为 ICU 病死率;c 为血管活性药物使用时间。

图 6 静脉注射维生素 C 治疗脓毒症与脓毒性休克患者预后影响次要结局变量森林图(一)

Figure 6 Forest plot of secondary outcome variables for the prognosis of patients with sepsis and septic shock treated with intravenous vitamin C injection (1)



注:a为Begg's检验;b为Egger's检验,c为漏斗图,d为敏感性分析图。

图 7 次要结局变量血管活性药物使用时间发表偏倚和敏感性分析

Figure 7 Publication bias and sensitivity analysis of vasoactive drug usage time of secondary outcome variable

2.3.2.4 住院病死率 7项研究报道了1 207例患者住院病死率^[18-20,22-23,25-26],维生素C治疗未降低患者住院病死率 $[RR = 1.06, 95\%CI(0.88, 1.28), P = 0.53; I^2 = 0]$ 。纳入的研究之间无异质性,结果可信。见图8。

2.3.2.5 机械通气持续时间 4项研究^[9,17,19,27]报道了299例患者的机械通气持续时间,维生素C治疗并未缩短患者的机械通气时间 $[MD = -0.34, 95\%CI(-2.40 \sim 1.71), P = 0.74; I^2 = 37\%]$ 。纳入的研究之间无异质性,结果可信。见图8。

2.3.2.6 Δ SOFA评分 72 h Δ SOFA表示干预72 h后SOFA评分的变化,5项研究^[18-21,25]报道了此结果。与对照组相比,维生素C治疗未降低SO-

FA评分,差异无统计学意义 $[MD = 0.37, 95\%CI(-0.16 \sim 0.91), P = 0.17; I^2 = 29\%]$ 。纳入的研究之间无异质性,结果可信。见图8。

2.3.2.7 ICU住院时间 9项研究^[9,17,19-21,24-27]报道了患者ICU住院时间。与对照组相比,维生素C治疗并未缩短患者在ICU的住院时间 $[MD = 0.06, 95\%CI(-0.45 \sim 0.58), P = 0.81; I^2 = 14\%]$ 。纳入的研究之间无异质性,结果可信。见图8。

2.3.2.8 总住院时间 9项研究^[18-21,23-27]报道了患者总住院时间,共纳入1 719例患者。分析结果表明,维生素C治疗并未缩短患者的总住院时间 $[MD = 0.49, 95\%CI(-0.49 \sim 1.47), P = 0.32; I^2 = 5\%]$ 。纳入的研究之间无异质性,结果可信。见图8。

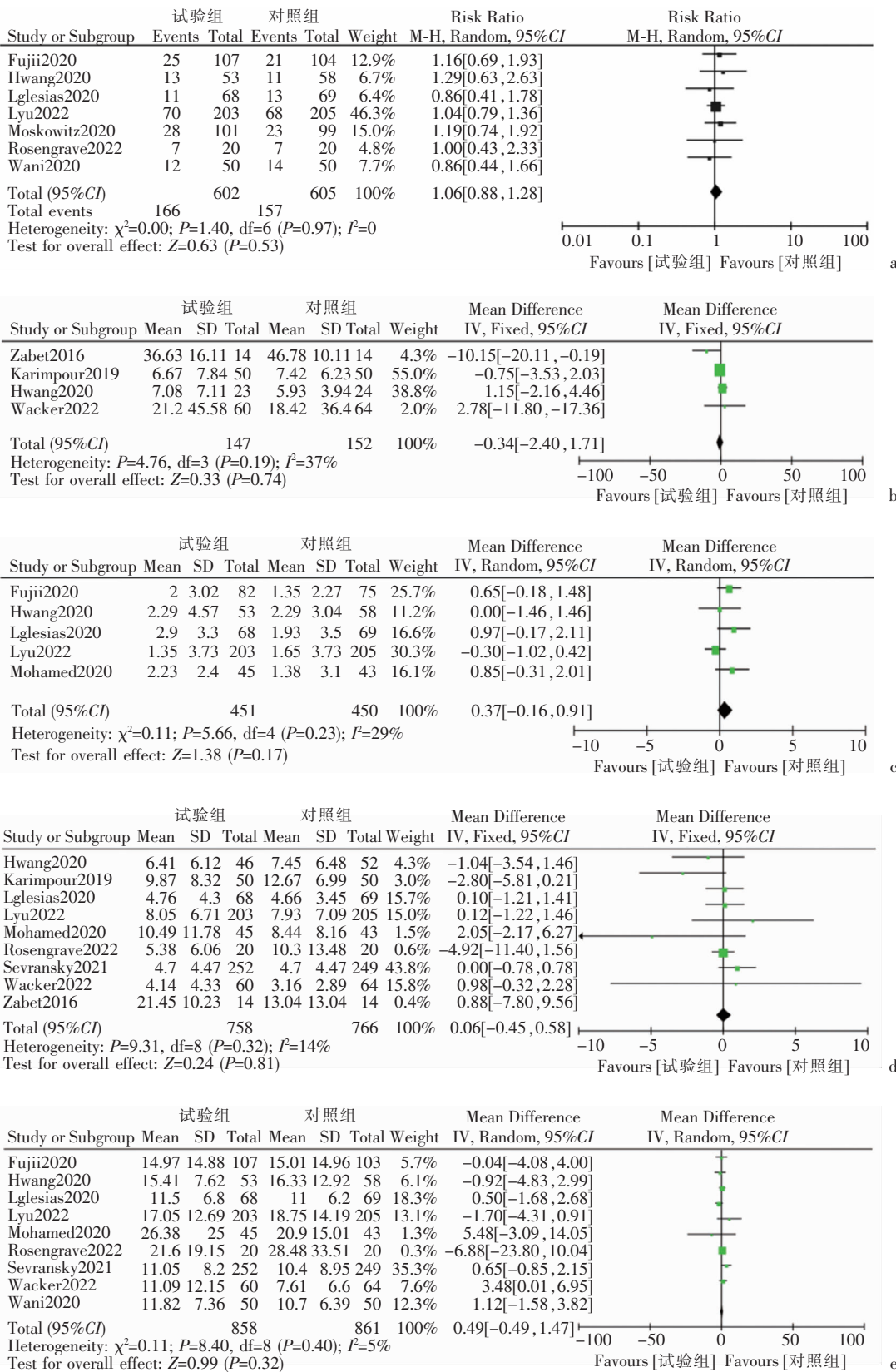


图 8 静脉注射维生素 C 治疗脓毒症与脓毒性休克患者预后影响次要结局变量森林图(二)

Figure 8 Forest plot of secondary outcome variables for the prognosis of patients with sepsis and septic shock treated with intravenous vitamin C injection (2)

3 讨论

本研究评估了静脉注射维生素 C 治疗脓毒症或脓毒性休克的疗效和安全性,结果表明单独静脉注射维生素 C 或作为硫酸胺和氢化可的松的辅助治疗可能降低脓毒症患者 28 天病死率,但是两组之间的差异无统计学意义。28 天病死率纳入的各项研究存在异质性,进行敏感性分析表明,在剔除 Lamontagne 等^[11]研究后,纳入各项研究之间的异质性明显降低,Meta 分析结果仍未显示出维生素 C 可以降低 28 天病死率($P>0.05$),表明结果可靠。亚组分析显示,单独静脉注射维生素 C 不能降低脓毒症患者的 28 天病死率,与 Hwang 等^[19]研究结果一致。维生素 C 联合硫酸胺和氢化可的松并未降低脓毒症患者的 28 天病死率,与先前的多项 RCT 研究^[18, 20, 26-28]结果一致。

SOFA 评分用于评估脓毒症患者的器官功能损伤^[29],是呼吸状态、肝功能、肾功能、凝血功能、循环状态和神经系统评分的总和,且随着脏器功能的改善而降低。鉴于病死率受多种因素影响,本研究选择 Δ SOFA 评分作为次要结局。 Δ SOFA 评分结果与 RCT 中的病死率呈正相关^[30]。本研究表明,对脓毒症患者进行 >72 h 的维生素 C 治疗可改善器官损伤,与 2022 年发表的荟萃分析^[31]结果一致。可能是维生素 C 通过改善凝血功能和循环状态及减少炎症反应来降低 SOFA 评分^[6]。本研究结果显示,静脉注射维生素 C 治疗可明显缩短血管升压药使用的持续时间,与之前的荟萃^[32-33]分析结果一致。可能与维生素 C 是生物合成酶的辅助因子,可以促进血管活性药物的合成(如去甲肾上腺素和血管加压素)^[34]有关。临床前期研究^[35]表明,维生素 C 可以恢复血管对血管活性药物的反应,限制内皮功能障碍。因此,维生素 C 治疗可以减少血管活性药物使用时间。维生素 C 治疗未降低脓毒症患者 90 天病死率、ICU 病死率、住院病死率、机械通气持续时间、ICU 住院时间和总住院时间。

脓毒症或脓毒性休克患者静脉注射维生素 C 治疗获益的可能机制为:首先,脓毒症患者的血清维生素 C 水平迅速下降,已有研究^[36]证实血清低维生素 C 水平与脓毒症病情恶化相关。静脉注射维生素 C 可以恢复血浆维生素 C 浓度。其次,维生素 C 的一些生理作用对改善脓毒症患者的预后具有重要意义。维生素 C 是人体重要的抗氧化剂^[5],参与血管内加压素、皮质醇和儿茶酚胺^[34]的合成,增加淋

巴细胞和中性粒细胞活性^[37]。此外,维生素 C 还调节促炎和凝血功能的基因表达,并以多种方式协调免疫系统和循环细胞因子稳态^[37]。

本研究有一定的局限性,第一,本研究并未根据脓毒症水平对患者进行分类,因此无法对脓毒症患者与脓毒性休克患者进行亚组分析。第二,纳入的研究在干预方面存在差异,维生素 C 的剂量和纳入人群的区域分布和种族不同,可能会增加异质性来源。第三,由于随访时间不同,结局指标并不完全相同,此可能也是异质性的来源。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study[J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211.
- [3] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Crit Care Med, 2021, 49(11): e1063-e1143.
- [4] Prigge ST, Mains RE, Eipper BA, et al. New insights into copper monooxygenases and peptide amidation: structure, mechanism and function[J]. Cell Mol Life Sci, 2000, 57(8-9): 1236-1259.
- [5] Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: ascorbate modulates redox signaling in endothelium[J]. Biofactors, 2009, 35(1): 5-13.
- [6] Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM, et al. Vitamin C in sepsis [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2018, 31(1): 55-60.
- [7] Belsky JB, Wira CR, Jacob V, et al. A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D[J]. Nutr Res Rev, 2018, 31(2): 281-290.
- [8] Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD, 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.
- [9] Zabet MH, 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.
- [10] Grossestreuer AV, Moskowitz A, Andersen LW, et al. Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on health-related quality of life in sepsis[J]. Crit Care Explor, 2020, 2(12): e0270.

- [11] Lamontagne F, Masse MH, Menard J, et al. Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(25): 2387–2398.
- [12] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. *Syst Rev*, 2021, 10(1): 89.
- [13] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1–12.
- [14] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [15] Luo DH, Wan X, Liu JM, et al. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range[J]. *Stat Methods Med Res*, 2018, 27(6): 1785–1805.
- [16] Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis [J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 32.
- [17] Karimpour H, Bahrami K, Amini S, et al. Effects of a high dose of vitamin c along with thiamine in critically-ill patients with septic shock: a preliminary study[J]. *J Pharm Res Int*, 2019, 29(5): 1–7.
- [18] Fujii T, Luethi N, Young PJ, 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.
- [19] Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(11): 2015–2025.
- [20] Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, et al. Outcomes of Metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis: the ORANGES trial [J]. *Chest*, 2020, 158(1): 164–173.
- [21] Mohamed ZU, Prasannan P, Moni M, et al. Vitamin C therapy for routine care in septic shock (VICTOR) trial: effect of intravenous vitamin C, thiamine, and hydrocortisone administration on inpatient mortality among patients with septic shock [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(8): 653–661.
- [22] Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al. Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(7): 642–650.
- [23] Wani SJ, Mufti SA, Jan RA, et al. Combination of vitamin C, thiamine and hydrocortisone added to standard treatment in the management of sepsis: results from an open label randomised controlled clinical trial and a review of the literature[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2020, 52(4): 271–278.
- [24] Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, et al. Effect of vitamin C, thiamine, and hydrocortisone on ventilator- and vasopressor-free days in patients with sepsis: the VICTAS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(8): 742–750.
- [25] Lyu QQ, Zheng RQ, Chen QH, et al. Early administration of hydrocortisone, vitamin C, and thiamine in adult patients with septic shock: a randomized controlled clinical trial[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 295.
- [26] Rosengrave P, Spencer E, Williman J, et al. Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 26.
- [27] Wacker DA, Burton SL, Berger JP, et al. Evaluating vitamin C in septic shock: a randomized controlled trial of vitamin C monotherapy[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(5): e458–e467.
- [28] Lambden S, Laterre PF, Levy MM, et al. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 374.
- [29] Wang H, Yang H, Czura CJ, et al. HMGB1 as a late mediator of lethal systemic inflammation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(10 Pt 1): 1768–1773.
- [30] Zayed Y, Alzghoul BN, Banifadel M, et al. Vitamin C, thiamine, and hydrocortisone in the treatment of sepsis: a Meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. *J Intensive Care Med*, 2022, 37(3): 327–336.
- [31] Cai BB, Lv X, Lin M, et al. Clinical efficacy and safety of vitamin C in the treatment of septic shock patients: systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(4): 1369–1380.
- [32] Sato R, Hasegawa D, Prasitlumkum N, et al. Effect of IV high-dose vitamin C on mortality in patients with sepsis: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(12): 2121–2130.
- [33] Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, et al. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock?[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 418.
- [34] Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C revisited[J]. *Crit Care*, 2014, 18(4): 460.
- [35] Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, et al. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 300.
- [36] Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, et al. The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 292.
- [37] Mikirova N, Riordan N, Casciari J. Modulation of cytokines in cancer patients by intravenous ascorbate therapy[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 14–25.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:赵国敏,边伟帅,甄洁,等. 静脉注射维生素 C 对脓毒症与脓毒性休克患者预后的影响:随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(1): 32–41. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20244248.

Cite this article as: ZHAO Guo-min, BIAN Wei-shuai, ZHEN Jie, et al. Effect of vitamin C intravenous injection on prognosis of patients with sepsis or septic shock: A Meta-analysis of randomized controlled trial [J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(1): 32–41. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20244248.