

维生素辅助治疗脓毒症及脓毒症休克的研究进展

曹志花¹, 甘桂芬²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月31日

摘要

维生素是人体必需的微量营养素, 生理作用相当广泛, 在许多与脓毒症相关的生物学途径中起着关键作用, 包括抗氧化和抗炎作用、蛋白质和激素合成、能量产生和基因转录的调节等。此外, 血浆中维生素缺乏在脓毒症及脓毒症休克期间很常见, 在一些成人和儿科研究中, 维生素辅助治疗与脓毒症及脓毒症休克结局改善有关, 本综述就与脓毒症或脓毒症休克研究最多的几种维生素展开谈论。

关键词

脓毒症, 脓毒症休克, 维生素D, 维生素B1, 维生素C, 维生素B12

Research Progress of Vitamin-Assisted Treatment of Sepsis and Septic Shock

Zhihua Cao¹, Guifen Gan²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Intensive Care Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 31st, 2023

Abstract

Vitamins are essential micronutrients with a wide range of physiological effects. They play a key role in many biological pathways related to sepsis, including antioxidant and anti-inflammatory effects, protein and hormone synthesis, energy production and gene transcription regulation. In addition, plasma vitamin deficiency is common during sepsis and septic shock. Vitamin adjuvant

therapy has been associated with improved outcomes of sepsis and septic shock in several adult and pediatric studies. This review discusses the vitamins most commonly associated with sepsis or septic shock.

Keywords

Sepsis, Septic Shock, Vitamin D, Vitamin B1, Vitamin C, Vitamin B12

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 脓毒症概况

[1] [2]根据脓毒症和脓毒症休克的第三个国际共识定义(Sepsis3.0), 脓毒症为宿主对感染的反应失调而致的危及生命的器官功能障碍, 作为脓毒症的一个亚型, 脓毒性休克是指脓毒症发生了严重的循环、细胞和代谢异常, 具有较高的病死率。脓毒症发病机制复杂, 根本发病机制目前尚不明了, 涉及多个方面包括全身炎症网络效应、基因多态性、免疫功能障碍、凝血功能异常、组织损伤以及宿主对不同感染病原微生物及毒素的异常反应等[3], 与机体多系统、多器官病理生理改变密切相关, 就目前研究的发病机制, 脓毒症的治疗以液体复苏、血流动力学管理、抗感染、器官支持、免疫治疗为主, 同时予以辅助治疗, 包括维生素的应用、中医中药的应用等。

2. 维生素简介

维生素的发现是 20 世纪医学所取得的重大成就之一, 1912 年, 卡西米尔·芬克(Casimir Funk)最初创造了维生素一词。维生素在机体生理病理过程中也发挥重要意义。

2.1. 维生素 D

2.1.1. 维生素 D 与脓毒症的相关性

维生素 D (Vit-D)是一种脂溶性维生素。生理相关形式胆钙化醇是通过饮食获得的, 或者在紫外线照射下由 7-脱氢胆固醇皮肤合成, 然后胆钙化醇转移到肝脏并转化为 25-羟基维生素 D (25OHD), 然后在肾脏转化为其最活跃的形式 1,25-二羟基维生素 D(1,25(OH)₂D)也称骨化三醇[4] [5] [6]; 维生素 D 在感染反应中的作用已得到越来越多的认可。脓毒症患者的低维生素 D 水平可能是由于蛋白质分解代谢增加, 从而导致维生素结合蛋白(VDBP)水平降低, 研究表明 VDBP 是重症监护病房中死亡率的关键蛋白质和预测指标, 与早期脓毒症有关, 并且在绝对水平降低时提示预后较差[1] [7]。近几年研究表明, 维生素 D 通过产生抗菌肽, 特别是 cathelicidin, 在先天免疫系统中发挥着关键作用[4]。维生素 D 介导的先天免疫有许多潜在的反馈控制途径, 可以防止过度免疫反应引起的潜在炎症损伤。1,25-二羟基维生素 D 可以下调单核细胞上 Toll 样受体 2 (TLR-2)和 Toll 样受体 4 (TLR-4)的表达, 降低病原体相关分子模式(PAMP)反应性[8]。维生素 D 还下调人类单核细胞中细胞内 Toll 样受体 9 (TLR-9)的表达[9]。在重症监护室, 脓毒症患者的维生素 D 水平明显低于健康对照组, 血清 25-羟基维生素 D₃ 与血清 LL-37 水平相关[10]。Ahmad S 等人通过大鼠实验研究表明维生素 D 通过增强 miR-149-5p 和下调 ER 应激来改善 CLP/LPS 诱导脓毒症引起的急性肺损伤[11]。一项前瞻性研究[12]表明低维生素 D 受体(VDR)水平与脓毒症患者的 28

天高死亡率相关, 该研究还表明 VDR 水平与乳酸、CRP、APACHE II 和 SOFA 评分以及疾病严重程度呈负相关, 所以 VDR 水平可作为脓毒症患者的早期预警。既往关于维生素 D 缺乏与脓症患者死亡率之间关联的结果不一致, 最近的两项研究均表明维生素 D 缺乏与脓毒症死亡率之间存在相关性, 其中一项纳入 263 例脓毒症患者的单中心前瞻性研究中表明急诊科入院时严重维生素 D 缺乏与重度脓毒症患者的死亡率较高和住院时间延长有关[13]。另一项 Chae B 等人[14]的研究中共纳入 302 例患者, 236 例(78.1%) 患者维生素 D 缺乏; 非幸存者明显高于幸存者; 维生素 D 缺乏患者的死亡率高于非维生素 D 缺乏患者。在多因素分析中, 维生素 D 缺乏、高乳酸血症、序贯器官衰竭评估评分和白蛋白水平与 30 天死亡率显著相关。Ding 等人的一项研究表明 APACHE II 评分和 $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20 \mu\text{g/L}$ 是 ICU 脓症患者预后的危险因素[15]。

2.1.2. 维生素 D 在脓毒症治疗中的应用

在一项随机对照实验中 67 例危重脓症患者被随机分配接受 $2 \mu\text{g}$ 静脉注射骨化三醇或安慰剂, 目的是验证补充维生素 D 可能在 24 小时内改善血浆 cathelicidin 蛋白水平(主要结局), 在 1 小时内增加 $25, 6\text{-二羟基维生素 D}$ 血液水平, 影响 24 小时内血液中的细胞因子 mRNA 表达和细胞因子水平的假设, 并在 48 小时内减少肾损伤的尿标志物(次要结局), 尽管接受维生素 D 补充剂的患者血液中维生素 D 水平升高, 但与安慰剂相比, 仅与 10 小时内 cathelicidin 和 IL-24 mRNA 表达的增加有关, 与安慰剂相比, 补充维生素 D 与 28 天 ICU 和住院死亡率无关[16]。另一项研究发现血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ ICU 脓毒症患者的水平低于健康人, 但脓症患者与 SIRS 患者差异无统计学意义。血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 脓毒症患者的水平与性别有关, 女性水平低于男性, 但与年龄无关, 外源性维生素 D₃ 补充不能改善 ICU 脓毒症患者的预后。维生素 D 对于成人脓毒症的治疗并没有显示出良好的结局, 但其在儿童脓毒症结局相反。Hagag 和 Frangy 等人[17]的研究纳入 60 名脓毒症新生儿, 随机分为 2 组; I 组: 30 名仅接受抗生素治疗的脓毒症新生儿, II 组: 30 名接受抗生素治疗和维生素 D 的脓毒症新生儿。这项研究还包括 30 名健康新生儿作为对照组, 研究证实早期新生儿败血症新生儿血清 $25(\text{OH})$ 维生素 D 水平显著低于健康对照组, 补充维生素 D 可改善脓毒症评分并降低高水平的 hs-CRP, 这反映了维生素 D 作为新生儿败血症靶向治疗的作用。另一项研究表明脓毒症发作时单剂量给予 150,000 IU 胆钙化醇可快速改善儿童 25OHD 水平与维生素 D 缺乏。胆钙化醇补充剂也显著降低炎症因子水平, 并改善脓毒性休克发生率和 SOFA 评分[18]。

2.2. 维生素 B1

2.2.1. 维生素 B1 与脓毒症的相关性

维生素 B1 又称硫胺素, 其磷酸盐衍生物在许多细胞过程中起着关键作用, 维生素 B1 在体内经特异性的酶催化生成焦磷酸硫胺素(TPP), TPP 是重要代谢酶(包括丙酮酸脱氢酶和转酮醇酶)的必要辅助因子[19]。丙酮酸脱氢酶(PDH)是一种位于线粒体基质的多酶复合物, 是有氧呼吸的关键参与者。转酮醇酶是戊糖磷酸途径中的一种酶, 除其他关键功能外, 还有重要的细胞抗氧化作用。丙酮酸脱氢酶和转酮醇酶活性在硫胺素缺乏状态下均显著降低。基于上述机制人们越来越关注脓毒性器官损伤(包括线粒体功能障碍)的非氧输送依赖性机制[19]。在这种情况下, 硫胺素作为线粒体有氧呼吸和维持氧化还原状态的关键辅助因子的作用引起了人们的关注。越来越多的证据表明, 危重病人普遍缺乏硫胺素[20]。De Andrade 等人[21]在脓毒症动物模型研究中发现, 硫胺素缺乏组小鼠较硫胺素水平正常组小鼠腹膜液中 TNF- α 等炎症细胞因子水平显著升高, 血单核细胞数量以及白细胞、中性粒细胞数量更多, 代表氧化应激的 4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)水平更高, 提示硫胺素缺乏可能与脓毒症小鼠腹腔液中更大的细菌清除率, 更大的氧化应激和免疫反应谱的变化有关。在排除肝功能障碍的脓症患者中的研究发现,

脓毒症患者血浆硫酸素水平与其乳酸水平显著负相关($r = -0.50$; $P = 0.02$), 提示血清硫酸素水平与脓毒症严重程度及预后可能相关。

2.2.2. 维生素 B1 在脓毒症中治疗的应用

维生素 B1 对于脓毒症的治疗研究开展较早, 在 1989 年, Lindenbaum 等人在一种感染性休克犬模型中, 14 只接受有创血流动力学监测的狗在暴露于内毒素后随机接受 TPP 或安慰剂治疗, 接受 TPP 治疗后的 7 只狗的 pH 值, 平均动脉压, 心脏指数和耗氧量显著增高[22]。在一项静脉注射硫酸素治疗脓毒性休克患者的试验中硫酸素给药并未改善整个脓毒性休克和乳酸升高患者的乳酸水平或其他结局, 但在基线硫酸素缺乏症患者中, 硫酸素组的患者在 24 小时时乳酸水平显著降低, 并且随着时间的推移死亡率可能降低[23]。在入院后 24 小时内接受静脉硫酸素治疗的患者, 并与未接受硫酸素治疗的患者队列进行比较, 结果显示与对照组相比, 脓毒性休克患者入院后 24 小时内给予硫酸素可改善乳酸清除率和降低 28 天死亡率[24]。Petsakul 等人的研究硫酸素与脓毒性休克患者 7 天内无血管加压药天数的显著减少无关, 硫酸素的使用可能与 24 小时内血管加压药依赖指数和乳酸水平的降低有关[25]。

2.3. 维生素 B12

2.3.1. 维生素 B12 与脓毒症的相关性

维生素 B12 在人体细胞代谢中起着至关重要的作用, 是中枢神经系统和骨髓功能所必需的。维生素 B12 具有抗炎和抗氧化特性, 在败血症中起关键作用[26]。西班牙一项对 30 例脓毒性休克危重患者入住 ICU3 天后的叶酸(Fol)和维生素 B12 (B12)血清浓度进行了研究, 85.7%的病例 B12 水平高于参考值, B12 和 Fol 之间存在相关性, 该研究提出 Fol 作为危重脓毒症患者的新型发病率 - 死亡率生物标志物项, B12 水平可作为发病率的生物标记物[27]。在此之前的动物试验也研究表明在脂多糖(LPS)注射前给予 B12 可改善小鼠的平均动脉压(MAP)和存活率[28]。

2.3.2. 维生素 B12 在脓毒症治疗中的应用

硫化氢升高(H_2S)导致脓毒性休克的血管舒张和低血压, 从维生素 B12 可以清除一氧化氮(NO)并抑制 NO 合酶和硫化氢(H_2S)的机制上出发, Sacco 等人[29]在 26 例感染性休克患者中的研究中表明, 静脉注射 5 g B12 可改善 6 小时和 24 小时的平均动脉压, 并降低对升压药的需求。然而, 与此相反, Ritter 等人[30]在一组 35 名血管舒张性休克患者(其中 71%为脓毒性休克)中发现, 服用相同剂量的 B12 后 24 小时, 平均动脉压或升压药需求并无差异。最近的一项随机双盲对照试验[31]中, 该试验将患者以 1:1 的比例随机接受单次高剂量(5 g)静脉注射羟钴胺或等效体积的 0.9%氯化钠溶液作为安慰剂, 结果表明与安慰剂相比, 输注后 28 小时之间的血管加压药剂量降低幅度更大, 在高剂量羟钴胺组中, 血浆 H_2S 与安慰剂组相比, H_2S 水平在 73 分钟内降低明显。该研究与之前回顾性研究不同之处是强调了给药时机, 尽管这项研究样本量小, 但提供了脓毒症休克人群中早期使用 B12 的有效性数据, 为以后的研究奠定了基础。

2.4. 维生素 C

2.4.1. 维生素 C 与脓毒症的相关性

维生素 C 也称为抗坏血酸, 研究表明, 接近 68%的脓毒症患者有低维生素 C 血症(即 <23 mmol/L), 其中约 33%的患者合并维生素 C 缺乏症(即 <11 mmol/L) [32]。严重感染时炎症反应加重, 氧化应激导致代谢消耗增加以及氧化维生素 C 即脱氢抗坏血酸(Dehydroascorbic acid, DHA)再循环减少所引起的。大多数动物能够利用葡萄糖-6-磷酸合成维生素 C, 在应激状态下, 内源性合成增加, 然而, 人类因催化维生素 C 合成的 L-古洛糖酸内酯氧化酶的基因突变, 而丧失了合成维生素 C 的能力[33] [34]; 在 2014 年 Fowler

等人[35]对24名脓毒症成人进行I期临床试验, 这项早期研究表明, 补充抗坏血酸可降低多器官衰竭的程度并降低循环损伤生物标志物水平。Prasad等人对235例重度脓毒症患者的研究发现, 初始维生素C水平与包括28天死亡率和休克发生在内的结局无关[36]; 与之相反的是根据2022年韩国一项研究[34]结果显示, 大约一半的脓症患者患有维生素C缺乏症, 并与28天死亡风险增加显著相关。

2.4.2. 维生素C在脓毒症治疗中的应用

维生素C在脓毒症的治疗早期的研究多以肠道给药为主, 而想要达到最大抗氧化能力需要血浆维生素C水平 $> 1000 \mu\text{mol/L}$, 这是正常水平的十倍以上, 只能通过静脉注射来实现, 此外, 维生素C的许多潜在治疗特征(如免疫调节、微循环支持和神经保护)是剂量依赖性的[30][37]。单剂量维生素D治疗脓毒症的研究结果不一[38][39]。在对70名脓症患者按照维生素C治疗剂量(高剂量组6.5g, 低剂量组50mg)不同进行随机分组的一项研究表明, 与低剂量组相比, 高剂量组SOFA评分、机械通气需求、器官功能障碍、早期呼吸机相关肺炎发生率、CRP水平在统计学上显著降低, 高剂量组28天死亡率和血管加压药治疗持续时间有统计学意义降低[38]; 另一项随机对照研究中[39], 在28天时, 维生素C组429名患者中有152名死亡(35.4%), 安慰剂组434名患者中有137名死亡(31.6%) (风险比, 1.17; 95% CI, 0.98至1.40), 429名患者中有39名(9.1%)和434名患者中的34名(6.9%)分别发生持续性器官功能障碍(风险比, 1.30; 95% CI, 0.83至2.05), 静脉注射维生素C的患者在28天死亡率或持续性器官功能障碍发生率上高于接受安慰剂的患者。考虑维生素C与其他药物之间的协同作用, 近几年联合治疗居多, 在一项前瞻性随机试验中, 接受维生素C和维生素E联合治疗的大手术或创伤后有脓毒症风险的患者, 器官衰竭的发生率降低和ICU住院时间缩短相关[40]。“鸡尾酒”疗法的脓毒症辅助治疗是大剂量维生素C与氢化可的松和硫酸胺三者联合。Sadaka等人[41]研究表明静脉使用维生素C、硫酸胺和氢化可的松对脓毒症休克患者有益, 但[42][43][44]的研究结果与之相反。

3. 总结

脓毒症发病机制的不断更新研究, 也在不断拓宽其治疗, 维生素在脓毒症或脓毒症休克的病理生理中参与着重要的作用, 为脓毒症或脓毒症休克的辅助治疗提供了新的方向, 但维生素的辅助治疗到目前为止, 在大型、多中心随机对照试验和观察性研究中的结果好坏参半, 可能与用药时机不同及患者体质差异等有关, 而研究也多以成人为主, 儿童研究欠缺, 所以这也是目前研究的一大局限性; 近几年维生素B12在维生素治疗脓毒症的研究中开辟了新的篇章, 而其他维生素如维生素A、B2、B6和E需要进一步研究其在脓毒症生物学途径中的作用, 以期在后续临床脓毒症的治疗中发挥更大效益, 提供更有意义的治疗指导。

参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] 黄伟. 《第三版脓毒症与感染性休克定义国际共识》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(11): 959-962.
- [3] 张欢, 殷可婧, 张莉, 杨晓航, 刘力. 大黄煎剂灌肠对脓症患者血浆内毒素水平的影响[J]. 现代中医药, 2019, 39(3): 73-75+82. <https://doi.org/10.13424/j.cnki.mtcm.2019.03.023>
- [4] Bartley, J. (2010) Vitamin D: Emerging Roles in Infection and Immunity. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **8**, 1359-1369. <https://doi.org/10.1586/eri.10.102>
- [5] Takeuti, F.A.C., Guimaraes, F.S.F. and Guimaraes, P.S.F. (2018) Applications of Vitamin D in Sepsis Prevention. *Discovery Medicine*, **25**, 291-297.
- [6] Cutuli, S.L., Cascarano, L., Tanzarella, E.S., Lombardi, G., Carelli, S., Pintaudi, G., *et al.* (2022) Vitamin D Status and

- Potential Therapeutic Options in Critically Ill Patients: A Narrative Review of the Clinical Evidence. *Diagnostics (Basel)*, **12**, 2719. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112719>
- [7] Izadpanah, M. and Khalili, H. (2013) Potential Benefits of Vitamin D Supplementation in Critically Ill Patients. *Immunotherapy*, **5**, 843-853. <https://doi.org/10.2217/imt.13.84>
- [8] Sadeghi, K., Wessner, B., Laggner, U., Ploder, M., Tamandl, D., Friedl, J., et al. (2006) Vitamin D3 Down-Regulates Monocyte TLR Expression and Triggers Hyporesponsiveness to Pathogen-Associated Molecular Patterns. *European Journal of Immunology*, **36**, 361-370. <https://doi.org/10.1002/eji.200425995>
- [9] Dickie, L.J., Church, L.D., Coulthard, L.R., Mathews, R.J., Emery, P. and McDermott, M.F. (2010) Vitamin D3 Down-Regulates Intracellular Toll-Like Receptor 9 Expression and Toll-Like Receptor 9-Induced IL-6 Production in Human Monocytes. *Rheumatology (Oxford)*, **49**, 1466-1471. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq124>
- [10] Jeng, L., Yamshchikov, A.V., Judd, S.E., Blumberg, H.M., Martin, G.S., Ziegler, T.R. and Tangpricha, V. (2009) Alterations in Vitamin D Status and Anti-Microbial Peptide Levels in Patients in the Intensive Care Unit with Sepsis. *Journal of Translational Medicine*, **7**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-28>
- [11] Ahmad, S., Zaki, A., Manda, K., Mohan, A. and Syed, M.A. (2022) Vitamin-D Ameliorates Sepsis-Induced Acute Lung Injury via Augmenting miR-149-5p and Downregulating ER Stress. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **110**, Article ID: 109130. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109130>
- [12] Erdoğan, M. and Fındıklı, H.A. (2021) Novel Biomarker for Predicting Sepsis Mortality: Vitamin D Receptor. *Journal of International Medical Research*, **49**, No. 8. <https://doi.org/10.1177/03000605211034733>
- [13] Malinverni, S., Ochogavia, Q., Lecrenier, S., Scorpinniti, M., Preiser, J.C., Cotton, F., et al. (2023) Severe Vitamin D Deficiency in Patients Admitted to the Emergency Department with Severe Sepsis Is Associated with an Increased 90-Day Mortality. *Emergency Medicine Journal*, **40**, 36-41. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2021-211973>
- [14] Chae, B., Kim, Y.J., Kim, S.M., Hong, S.I., Shin, Y.S., Kim, J.S., et al. (2023) Vitamin D Deficiency on Admission to the Emergency Department Is a Mortality Predictor for Patients with Septic Shock Treated with Early Protocol-Driven Resuscitation Bundle Therapy. *The American Journal of the Medical Sciences*, **365**, 361-367. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2022.10.005>
- [15] Ding, F., Zang, B., Fu, J. and Ji, K. (2017) Effect of Vitamin D3 on the Severity and Prognosis of Patients with Sepsis: A Prospective Randomized Double-Blind Placebo Study. *Chinese Critical Care Medicine*, **29**, 106-110.
- [16] Leaf, D.E., Raed, A., Donnino, M.W., Ginde, A.A. and Waikar, S.S. (2014) Randomized Controlled Trial of Calcitriol in Severe Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **190**, 533-541. <https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0988OC>
- [17] Hagag, A.A., El Fragy, M.S. and Houdeeb, H.A. (2020) Therapeutic Value of Vitamin D as an Adjuvant Therapy in Neonates with Sepsis. *Infectious Disorders—Drug Targets*, **20**, 440-447. <https://doi.org/10.2174/1871526519666190626141859>
- [18] Wang, Y., Yang, Z., Gao, L., Cao, Z. and Wang, Q. (2020) Effects of a Single Dose of Vitamin D in Septic Children: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Trial. *Journal of International Medical Research*, **48**, No. 6. <https://doi.org/10.1177/0300060520926890>
- [19] Moskowitz, A. and Donnino, M.W. (2020) Thiamine (Vitamin B1) in Septic Shock: A Targeted Therapy. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, S78-S83. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.82>
- [20] Donnino, M.W., Carney, E., Cocchi, M.N., Barbash, I., Chase, M., Joyce, N., Chou, P.P. and Ngo, L. (2010) Thiamine Deficiency in Critically Ill Patients with Sepsis. *Journal of Critical Care*, **25**, 576-581. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.03.003>
- [21] de Andrade, J.A.A., Gayer, C.R.M., Nogueira, N.P.A., Paes, M.C., Bastos, V.L.F.C., Neto, J.D.C.B., et al. (2014) The Effect of Thiamine Deficiency on Inflammation, Oxidative Stress and Cellular Migration in an Experimental Model of Sepsis. *Journal of Inflammation (London)*, **11**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-11-11>
- [22] Lindenbaum, G.A., Larrieu, A.J., Carroll, S.F. and Kapusnick, R.A. (1989) Effect of Cocarboxylase in Dogs Subjected to Experimental Septic Shock. *Critical Care Medicine*, **17**, 1036-1040. <https://doi.org/10.1097/00003246-198910000-00014>
- [23] Donnino, M.W., andersen, L.W., Chase, M., Berg, K.M., Tidswell, M., Giberson, T., et al. (2016) Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study. *Critical Care Medicine*, **44**, 360-367. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001572>
- [24] Woolum, J.A., Abner, E.L., Kelly, A., Thompson Bastin, M., Morris, P.E. and Flannery, A.H. (2018) Effect of Thiamine Administration on Lactate Clearance and Mortality in Patients with Septic Shock. *Critical Care Medicine*, **46**, 1747-1752. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003311>
- [25] Petsakul, S., Morakul, S., Tongsujaritvijit, V., Kunawut, P., Singhatas, P. and Sanguanwit, P. (2020) Effects of Thia-

- mine on Vasopressor Requirements in Patients with Septic Shock: A Prospective Randomized Controlled Trial. *BMC Anesthesiology*, **20**, Article No. 280. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01195-4>
- [26] Romain, M., Svirni, S., Linton, D.M., Stav, I. and van Heerden, P.V. (2016) The Role of Vitamin B12 in the Critically Ill—A Review. *Anaesthesia and Intensive Care*, **44**, 447-452. <https://doi.org/10.1177/0310057X1604400410>
- [27] Gamarra-Morales, Y., Molina-López, J., Herrera-Quintana, L., Vázquez-Lorente, H. and Planells, E. (2022) Folic Acid and Vitamin B12 as Biomarkers of Morbidity and Mortality in Patients with Septic Shock. *Nutrición Hospitalaria*, **39**, 247-255. <https://doi.org/10.20960/nh.03505>
- [28] Greenberg, S.S., Xie, J., Zatarain, J.M., Kapusta, D.R. and Miller, M.J. (1995) Hydroxocobalamin (Vitamin B12a) Prevents and Reverses Endotoxin-Induced Hypotension and Mortality in Rodents: Role of Nitric Oxide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **273**, 257-265.
- [29] Sacco, A.J., Cunningham, C.A., Kosiorek, H.E. and Sen, A. (2021) Hydroxocobalamin in Refractory Septic Shock: A Retrospective Case Series. *Critical Care Explorations*, **3**, e0408. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000408>
- [30] Ritter, L.A., Maldarelli, M., McCurdy, M.T., Yamane, D.P., Davison, D., Parrino, C., Yim, D.N., et al. (2022) Effects of a Single Bolus of Hydroxocobalamin on Hemodynamics in Vasodilatory Shock. *Journal of Critical Care*, **67**, 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.024>
- [31] Patel, J.J., Willoughby, R., Peterson, J., Carver, T., Zelten, J., Markiewicz, A., et al. (2023) Hydroxocobalamin (Vitamin B12) in Septic Shock: A Double-Blind, Allocation-Concealed, Placebo-Controlled Single-Center Pilot Randomized Controlled Trial (The Intravenous Hydroxocobalamin in Septic Shock Trial). *Chest*, **163**, 303-312. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.09.021>
- [32] Carr, A.C., Rosengrave, P.C., Bayer, S., Chambers, S., Mehrtens, J. and Shaw, G.M. (2017) Hypovitaminosis C and Vitamin C Deficiency in Critically Ill Patients despite Recommended Enteral and Parenteral Intakes. *Critical Care*, **21**, Article No. 300. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1891-y>
- [33] Spoelstra-de Man, A.M.E., Elbers, P.W.G. and Oudemans-Van Straaten, H.M. (2018) Vitamin C: Should We Supplement? *Current Opinion in Critical Care*, **24**, 248-255. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000510>
- [34] Park, J.E., Shin, T.G., Jeong, D., Lee, G.T., Ryoo, S.M., Kim, W.Y., et al. (2022) Association between Vitamin C Deficiency and Mortality in Patients with Septic Shock. *Biomedicines*, **10**, 2090. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092090>
- [35] Fowler, A.A., Syed, A.A., Knowlson, S., Sculthorpe, R., Farthing, D., DeWilde, C., et al. (2014) Phase I Safety Trial of Intravenous Ascorbic Acid in Patients with Severe Sepsis. *Journal of Translational Medicine*, **12**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-32>
- [36] Prasad, N., Grossestreuer, A.V., Meyer, N.J., Perman, S.M., Mikkelsen, M.E., Hollander, J. and Gaijeski, D.F. (2021) The Relationship between Vitamin C or Thiamine Levels and Outcomes for Severe Sepsis Patients Admitted to the ICU. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 15114. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94473-1>
- [37] Padayatty, S.J., Sun, H., Wang, Y., Riordan, H.D., Hewitt, S.M., Katz, A., et al. (2004) Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for Oral and Intravenous Use. *Annals of Internal Medicine*, **140**, 533-537. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00010>
- [38] El Driny, W.A., Esmat, I.M., Shaheen, S.M. and Sabri, N.A. (2022) Efficacy of High-Dose Vitamin C Infusion on Outcomes in Sepsis Requiring Mechanical Ventilation: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology Research and Practice*, **2022**, Article ID: 4057215. <https://doi.org/10.1155/2022/4057215>
- [39] Lamontagne, F., Masse, M.H., Menard, J., Sprague, S., Pinto, R., Heyland, D.K., et al. (2022) Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 2387-2398. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200644>
- [40] Nathens, A.B., Neff, M.J., Jurkovich, G.J., Klotz, P., Farver, K., Ruzinski, J.T., et al. (2002) Randomized, Prospective Trial of Antioxidant Supplementation in Critically Ill Surgical Patients. *Annals of Surgery*, **236**, 814-822. <https://doi.org/10.1097/00000658-200212000-00014>
- [41] Sadaka, F., Grady, J., Organti, N., Donepudi, B., Korobey, M., Tannehill, D. and O'Brien, J. (2020) Ascorbic Acid, Thiamine, and Steroids in Septic Shock: Propensity Matched Analysis. *Journal of Intensive Care Medicine*, **35**, 1302-1306. <https://doi.org/10.1177/0885066619864541>
- [42] Sevransky, J.E., Rothman, R.E., Hager, D.N., Bernard, G.R., Brown, S.M., Buchman, T.G., et al. (2021) Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients with Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **325**, 742-750.
- [43] Fujii, T., Luethi, N., Young, P.J., Frei, D.R., Eastwood, G.M., French, C.J., et al. (2020) 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. *JAMA*, **323**, 423-431. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22176>

- [44] Chang, P., Liao, Y., Guan, J., Guo, Y., Zhao, M., Hu, J., *et al.* (2020) Combined Treatment with Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for Sepsis and Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Chest*, **158**, 174-182.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.065>