

免疫营养在 COVID-19 综合治疗中的辅助作用与应用前景

袁发许, 贺辉煌, 黄丽霞, 刘燕群*

(江汉大学医学院, 武汉 430056)

摘 要: 目前, 由新型冠状病毒 SARS-CoV-2 引起的新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)大流行已在全球蔓延。除了隔离之外, 迫切需要采取能够降低感染和死亡风险的公共卫生措施。营养不良和导致患者免疫功能低下的各种非传染性基础疾病(如肥胖症、糖尿病、心血管疾病等)是重症 COVID-19 的重要危险因素。应用免疫营养手段, 补充具有药理学作用的特殊营养素, 以特定方式刺激免疫细胞, 增强免疫应答功能, 维持适度的免疫反应, 调整细胞因子的产生和释放, 减轻有害或过度炎症反应, 对 COVID-19 患者预后具有积极意义。本文就维生素、矿物元素、多不饱和脂肪酸、膳食纤维等免疫营养在降低呼吸道感染风险中的作用, 以及免疫营养在 COVID-19 中应用现状进行综述, 以期免疫营养在 COVID-19 综合治疗中的辅助作用提供参考依据。

关键词: 冠状病毒; SARS-CoV-2; COVID-19; 炎症; 免疫营养

Adjuvant role and application prospects of immunonutrition in the comprehensive treatment of COVID-19

YUAN Fa-Hu, HUANG Li-Xia, LIU Yan-Qun*

(School of Medicine, Jianghan University, Wuhan 430056, China)

ABSTRACT: The world is in the grip of the COVID-19 caused by SARS-Cov-2 pandemic. Public health measures that can reduce the risk of infection and death in addition to quarantines are desperately needed. Malnutrition and various non-communicable underlying diseases, such as obesity, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, leading to immunodeficiency in patients are important risk factors for severe COVID-19. Special nutrient supplement have pharmacological effect, stimulate the immune cells in a particular way, strengthen the function of immune response, maintain appropriate immune response, adjustment of cytokine production and release, reduce harmful or excessive inflammation, have positive sense to the prognosis of patients with COVID-19. This article reviewed the role of immune nutrients such as vitamins, mineral elements, polyunsaturated fatty acids, dietary fiber in reducing the risk of respiratory tract infections, as well as the current application of immunonutrition in COVID-19, in order to provide reliable reference for the adjuvant role of immunonutrition in the comprehensive treatment of COVID-19.

基金项目: 湖北省教育厅科学研究计划指导性项目(B2020222)、大学生创新创业训练计划项目(202011072008)

Fund: Supported by Grants from the Guiding Project in Science Research Program from Education Department of Hubei (B2020222), and the Innovation and Entrepreneurship program for College Students (202011072008)

*通讯作者: 刘燕群, 博士, 教授, 主要研究方向为公共卫生与预防医学。E-mail: nanyan85@126.com

*Corresponding author: LIU Yan-Qun, Ph.D, Professor, Jianghan University, No. 8, Sanjiaohu Rd., Wuhan Economic & Technological Development Zone, Wuhan 430056, China. E-mail: nanyan85@126.com

KEY WORDS: coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; inflammation; immunonutrition

1 引言

自 2019 年年底以来, 由新型冠状病毒 SARS-CoV-2 引起的新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)疫情大爆发。根据美国约翰霍普金斯大学 COVID-19 数据中心实时统计^[1], 截至 2020 年 6 月 29 日, 全球累计超过 1 千万例 COVID-19 确诊病例, 超 50 万人死亡。SARS-CoV-2 是一种具囊膜的 RNA 病毒, 属于 β 冠状病毒属, 同种属的还有 2002 年的严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV), 以及 2012 年首次报道的中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)^[2]。鉴于 SARS-CoV-2 的高传染性 & 高死亡率, 世界各国都在迅速诊断和隔离 COVID-19 患者, 同时科研工作者也致力于 COVID-19 的疫苗、治疗药物和干预措施的研究。虽然已有一些治疗药物显现出治疗潜力, 但到目前为止, 还没有针对 COVID-19 的治疗方案有确切安全性和有效性的临床证据^[3-5]。

在当前缺乏预防疫苗及有效治疗药物的情况下, 免疫营养在治疗 COVID-19 中可能发挥重要作用^[6]。营养状况对个体的整体健康、非传染性疾病的发生发展以及对传染性疾病的易感性有着重要影响。同时, 营养状况对病毒感染患者的预后也起着重要作用。良好的营养状况可以降低发病风险并改善疾病预后, 营养缺乏则可能增加 COVID-19 患者发生严重感染的风险, 特别是患有肥胖症、心血管病、糖尿病等基础性疾病的 COVID-19 患者的营养状况需重点关注^[7]。因此, 本文就维生素、微量元素、多不饱和脂肪酸、膳食纤维等免疫营养素在降低呼吸道感染风险中的作用, 以及免疫营养在治疗 COVID-19 中的应用现状作以综述, 以期免疫营养在 COVID-19 综合治疗中的辅助作用提供更多可靠参考依据。

2 维生素

维生素是人体为维持正常的生理功能而必须从食物中获得的一类微量有机物质, 在人体生长、代谢、发育过程中发挥着重要的作用。科学研究表明, 摄入维生素对慢性炎症、心血管疾病有益^[8,9]。补充维生素可以减少内皮细胞损伤, 调节免疫系统反应, 保持血管平滑肌细胞增殖和迁移, 提高一氧化氮的产生, 并抑制氧化低密度脂蛋白的形成, 缓解细胞氧化应激压力^[10-12]。

2.1 维生素 A

维生素 A 在体内主要有视黄醇、视黄醛和视黄酸 3 种活性形式。维生素 A 也被称为“抗感染”维生素^[13], 人体对多种感染的防御依赖于维生素 A 的充足供应。维生素 A

通过刺激自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、树突状细胞(dendritic cell, DC)和天然淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILC), 作为 T 细胞介导的适应性免疫和固有免疫应答的效应物。I 型干扰素(type I interferons, IFN-I)具有强效抗病毒特性, 可调节病毒感染早期的固有免疫反应。IFN-I 通过激活细胞膜上干扰素- α/β 受体(interferon- α/β receptor, IFNAR), 调控下游干扰素刺激基因(IFN-stimulated genes, ISGs)表达, 抑制病毒复制, 发挥细胞免疫作用。大量的临床前和临床研究数据已表明维生素 A 可刺激分泌并增强 I 型干扰素效力(type I interferons, IFN-I)^[14]。因此, 维生素 A 及其活性衍生物可能是预防肺部感染、治疗 COVID-19 的一个潜在选择。

2.2 维生素 C

维生素 C, 也称作抗坏血酸, 是一种水溶性维生素, 具有很强的抗氧化作用。自上世纪 70 年代诺贝尔奖获得者 Linus 发表的关于维生素 C 帮助治疗感冒的研究以来^[15], 维生素 C 在呼吸道感染性疾病中的作用即备受关注。最新的一项关于维生素 C 预防和治疗普通感冒的 Meta 分析对来自 29 个研究项目囊括 11306 名参与者的分析表明^[16], 每日补充 200 mg 或更多的维生素 C 并不能降低患感冒的风险。然而, 定期常规补充维生素 C 可减轻感冒症状, 缩短感冒病程(成人恢复时间平均缩短 8%, 儿童恢复时间平均缩短 14%)。尽管很多关于维生素 C 摄入量的研究是基于膳食补充剂进行的, 但维生素 C 也可以通过饮食来源获得, 如柑橘类水果、浆果、绿叶蔬菜、番茄等都富含维生素 C。一项横断面研究指出^[17], 即使儿童通过膳食补充剂来源的维生素 C 摄入偏低, 但高维生素 C 的新鲜水果摄入充足, 同样与喘息症状的减少有关。虽然目前关于维生素 C 对 COVID-19 感染的效用的证据不足^[18], 但维生素 C 在其他呼吸道疾病中的研究中获得了足够的证据, 目前也已经开展了维生素 C 治疗 COVID-19 住院病例的临床试验(www.clinicaltrials.gov: NCT04264533)。

2.3 维生素 D

维生素 D 为一种脂溶性维生素, 是一类环戊烷多氢菲类化合物, 根据其侧链结构的不同而有 D₂、D₃、D₄、D₅、D₆ 和 D₇ 等多种形式, 在动物营养中真正发挥作用的只有维生素 D₂(麦角钙化醇)和维生素 D₃(胆钙化醇)2 种活性形式。维生素 D 在鸡蛋、蘑菇、鲑鱼、奶制品中含量丰富。一项对来自随机对照试验的个体参与者数据进行设计的系统评价和 meta 分析显示^[19], 补充维生素 D 降低了所有参与者的急性呼吸道感染风险, 严重缺乏维生素 D 和未接受大剂量治疗的患者获益最大。最新的一项研究

认为,增加维生素 D 的摄入可能会降低包括 SARS-CoV-2 在内的感染风险,推测因为疫情发生在冬季,低维生素 D 水平可能在 COVID-19 的高发病率中发挥了作用^[20]。同时,一些研究小组进一步分析了地理纬度在感染易感性中发挥的作用^[21]。此外,目前一项旨在评估维生素 D 免疫调节作用的临床试验 (www.clinicaltrials.gov: NCT04334005) 也正在进行。

2.4 维生素 E

维生素 E 是脂溶性维生素,包括生育酚(tocopherols)和生育三烯醇(tocotrienols)2 种形式,目前,大多数研究都关注于前者。尽管维生素 E 缺乏在普通人群中并不常见,但肠道功能性紊乱导致的吸收不良则可能继发维生素 E 缺乏。维生素 E 可通过清除氧自由基,减轻氧化应激^[22],发挥免疫增强作用。维生素 E 还可以保护细胞膜中的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)不被氧化,调节活性氧和活性氮的生成,从而调节相关分子信号转导^[23]。维生素 E 除了发挥抗氧化作用外,维生素 E 也被证明可以调节 DC 细胞的成熟和功能,从而对机体免疫系统功能起到重要作用^[22]。维生素 E 已被证明可以改善幼稚 T 细胞(naïve T-cells)免疫突触的形成并启动 T 细胞激活信号^[24]。维生素 E 在预防流感等感染中的作用已被广泛研究^[25-27],但缺乏高质量的临床对照研究。在一项以小鼠为样本的研究中, Han 等^[28]发现补充维生素 E 可以改善 Th1 型细胞因子的反应,从而降低肺相关病理和死亡率。在人体中补充维生素 E 可以恢复白介素-2 的产生,改善 T 细胞增殖和免疫系统功能^[29]。最近在马来西亚成年人中进行的一项研究显示,受试者在接受生育酚或生育三烯醇补充后,与免疫反应相关的多种基因表达增加^[30]。值得注意的是,2 组被改变的特定基因是不同的。此外,在老年肺炎患者首次住院后补充维生素 E, 90 d 内再次住院的患者减少 63%^[31]。另一项对 2216 名吸烟者进行的研究显示,补充维生素 E 可使老年男性肺炎发病率降低 69%^[32]。由于老年人免疫功能退化的影响而增加感染风险^[33],因此值得研究维生素 E 对 COVID-19 的潜在益处。国内团队最新的一项研究表明,维生素 C 和维生素 E 的组合可能是一种有效的治疗 COVID-19 心脏并发症的方法^[34]。

2.5 B 族维生素

B 族维生素是维持人体正常机能与代谢活动不可缺少的水溶性维生素, B 族维生素参与许多与能量代谢有关的酶催化反应过程。Keil 等^[35]成功利用维生素 B₂(核黄素)的光敏特性,与紫外线联合用于血液制品的 MERS-CoV 灭活,然而单独使用维生素 B₂ 的作用效果尚不清楚。Jones 等^[36]通过给予维生素 B₃(烟酸)治疗呼吸机诱发的小

鼠肺损伤模型,可显著减轻小鼠肺组织炎症和中性粒细胞浸润。吡哆醛-5-磷酸(pyridoxal 5'-phosphate, PLP)是维生素 B₆ 的活性辅酶形式,低血浆 PLP 与体液免疫和细胞免疫受损显著相关^[37]。在危重患者中,补充维生素 B₆ 可增加血浆 PLP 浓度,并增加包括 T 辅助细胞在内的淋巴细胞总量^[38]。高剂量的叶酸(维生素 B₉)补充剂可以改变细胞因子的 mRNA 表达,同时降低 NK 细胞的细胞毒性^[39]。Tamura 等^[40]研究也表明,钴胺素(维生素 B₁₂)可作为免疫调节剂,钴胺素缺乏的患者 CD8⁺细胞水平下降, CD4/CD8 比值异常高,给予甲基钴胺改善了 CD4/CD8 比值,抑制了 NK 细胞活性, CD3⁺/CD16⁺细胞增多。

B 族维生素也可以有效降低病毒感染引起的炎症。特别是在 HIV 患者中,烟酸、吡哆醇和钴胺高摄入与较低的炎症水平显著相关^[41]。在一项 RCT 试验中, 32 名健康成年人长期(6 个月)高剂量(超过成人每日推荐摄入量)服用 B 组复合维生素,可改善血浆总同型半胱氨酸水平(作为氧化应激的标志)^[42]。而在另一项长期(7 年)临床随机对照试验中,每日服用叶酸(2.5 mg)、维生素 B₆(50 mg)和维生素 B₁₂(1 mg)的联合治疗没有改变受试者血管炎症的主要生物标志物^[43]。因此,需要有更多高质量临床试验研究进一步为 B 族维生素在免疫系统和感染中的作用提供证据支持。

3 矿物质

矿物元素的缺乏与感染风险的增加有关。例如,镁的摄入量与人体 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 的浓度呈剂量依赖性负相关^[44]。镁是许多酶的辅因子,在能量代谢中起作用,低镁会干扰许多酶的反应。锌、铜和硒等微量元素也是参与抗氧化反应的多种酶所必需的辅助因子,并与增强免疫系统有关^[45,46]。并且,不同的矿物质缺乏症经常同时发生,如缺铁往往伴随着缺锌^[47]。

3.1 铁

铁缺乏与传染性疾病的相关性已被广泛研究^[48,49]。铁是细胞增殖、分化、发挥相应功能必不可少的元素。铁通过促进 T 淋巴细胞的增殖和成熟,促进中性粒细胞对细菌的吞噬作用,调节细胞因子的产生,从而在机体抗感染中发挥作用^[45,46]。已有相关综述文章总结了铁在细菌感染^[50]和病毒感染^[51,52]中的作用,并强调了机体内铁的水平受到精密调控。炎症过程中,由肝脏合成并分泌的富含半胱氨酸的抗菌多肽—铁调素(hepcidin)可下调铁的吸收^[50],从而减少细菌和病毒颗粒增殖所需的可用铁,并抑制过度氧化应激。然而,在一项动物实验研究中发现,在长期缺铁

的情况下,暴露于流感病毒的大鼠相应抗体的产生却显著减少^[53]。人群研究中发现,老年妇女人群的铁缺乏与细胞介导免疫和天然免疫紊乱有关^[54]。在一项对 485 名住院的 2~5 岁儿童进行的病例对照研究中,受试者在接受 3 个月的补铁治疗后,急性呼吸道感染、尿路感染和肠胃炎的复发率显著降低^[55]。

3.2 铜

铜已被证实在细菌感染引起的天然免疫应答中发挥重要作用^[46],并与白介素-2 的产生和应答有关。铜与 T 辅助细胞、B 细胞、中性粒细胞、NK 细胞、巨噬细胞等关键免疫细胞的免疫功能密切相关,铜缺乏人群由于这些免疫细胞的数量减少和功能弱化,对感染表现出异常敏感^[56]。高浓度的铜可在巨噬细胞中与溶酶体协同发挥防御作用^[57],杀灭病原菌,从而在病毒感染后的继发感染中发挥重要作用。此外,铜还可杀死多种传染性病毒,如支气管炎病毒、脊髓灰质炎病毒、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV-1)等。基于铜的强大抗病毒活性,以及血浆铜水平的增加促进人体的天然免疫和适应性免疫功能,Raha 等^[56]提出了铜用于 COVID-19 的预防和治疗设想。

3.3 锌

锌是膳食中的一种重要微量元素,对免疫细胞的发育至关重要,也是许多酶的重要辅助因子^[58]。锌缺乏是世界范围内严重的公共卫生问题^[59],在西方发达国家也很普遍^[60]。锌缺乏与病毒感染风险增加有关^[61]。锌对维持皮肤和粘膜完整性具有重要作用^[46],游离态的锌已被证明具有直接抗病毒作用^[45]。锌是免疫细胞生长和分化所必需的,有助于调节细胞因子的释放,触发 CD8+T 细胞增殖^[62]。锌也被认为是细胞内酪氨酸激酶与 T 细胞受体结合的关键,这是 T 淋巴细胞发育和激活所必需的^[63]。锌是 750 多个锌指转录因子的重要辅助因子,是产生免疫相关蛋白所必需的,在 DNA 和 RNA 的合成中也发挥重要作用^[64]。锌通过稳定三级结构,或作为酶催化位点的必要成分,或作为超氧化物歧化酶等 200 多种参与抗氧化防御的酶的辅助因子发挥重要生物学作用^[65,66]。在最近的一项研究中,Barnett 等^[67]回顾了低锌状态在老年人中的作用及其与肺炎的关系,发现低锌状态患者肺炎死亡率是正常锌水平患者的 2 倍。近年来,相关学者建议锌可用于改善普通感冒的症状。在一项随机、双盲、安慰剂对照研究中,普通感冒症状的患者服用 13.3 mg 锌,与安慰剂相比,锌显著减少了普通感冒症状的持续时间,平均病程从 7.6 d 减少到 4.4 d^[68]。

3.4 硒

硒在病毒性和细菌性感染中的辅助治疗作用已有大量研究^[69,70]。包括西方国家在内的多个地理区域都属于低

硒区域^[71]。硒蛋白是一类含硒的蛋白质,包括多种抗氧化酶,如谷胱甘肽过氧化物酶、硒蛋白 P 和硫氧还蛋白还原酶,这些硒蛋白在宿主抗氧化防御系统中发挥重要作用,影响白细胞和 NK 细胞的功能^[72-74]。一项研究表明,硒对巨细胞病毒导致的心脏损伤具有保护作用,并参与 T 淋巴细胞增殖和体液免疫系统,特别是免疫球蛋白的产生^[45]。一项对 83 例需要重症监护的呼吸系统疾病患者进行的前瞻性研究发现,入院时,重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)组的患者血清硒水平比普通病房组患者低 28%,低血清硒状态与淋巴细胞计数和白蛋白浓度降低以及 CRP 水平升高相关^[75]。在最近的一项 RCT 研究中,急性呼吸窘迫综合征的危重病人在服用亚硒酸钠后,血清硒浓度与血清谷胱甘肽过氧化物酶水平线性相关,与血清中炎症细胞因子白介素-1(interleukin-1, IL-1)和(IL-6)的浓度呈负相关,而对患者总生存率、机械通气时间或 ICU 住院时间没有显著影响^[76]。

4 多不饱和脂肪酸

多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)指含有 2 个或 2 个以上双键且碳链长度为 18~22 个碳原子的直链脂肪酸,通常按距羧基最远端的双键位置分为 ω -3 和 ω -6 两大类。 ω -3 PUFA 主要是 α -亚麻酸(α -linolenic acid, ALA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA), ω -6 PUFA 主要有亚油酸(linoleic acid, LA)、花生四烯酸(arachidonic acid, ARA)。体外研究表明,PUFA 可抑制囊膜病毒的增殖。Yan 等^[77]发现,外源性补充 ARA 和 LA 可减少人类冠状病毒 HCoV-229E、MERS 在猴肾细胞系 VeroE6 的感染和增殖,而 EPA 和 DHA 则可抑制肠道病毒 A71 和柯萨奇病毒 A16 的复制^[78]。此外, ω -3 PUFA 还具有免疫调节功能,EPA 和 DHA 参与合成消退素(resolvins)、保护素(protectins)、巨噬细胞来源的炎症介质 maresin 等功能性脂蛋白,其中的保护素可以减少流感病毒的复制^[79],并可能影响呼吸道病毒性疾病的炎症表现^[80]。Langlois 等^[81]系统评价了 ω -3 PUFA 肠内营养对急性呼吸窘迫症(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者气体交换和临床结局的临床益处,认为在重症 ARDS 患者中,肠内免疫调节饮食中的 ω -3 PUFA 可能与氧合指标($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)改善有关,对改善 ICU 驻留时间和机械通气时间有统计学意义。

5 膳食纤维

膳食纤维是一类复杂碳水化合物,被营养学界补充认定为第七类营养素,和传统的六类营养素—蛋白质、脂肪、碳水化合物、维生素、矿物质与水并列。一般来说,成年女性和男性推荐的膳食纤维日摄入量分别为 25 g 和

38 g,但实际上膳食纤维摄入量普遍较低(约 15~20 g/d),特别是西式饮食人群^[82]。膳食纤维对机体炎症具有重要影响,随着膳食纤维摄取增加,血清超敏 C-反应蛋白(high sensitive CRP, hsCRP)浓度显著降低^[83]。膳食纤维还有利于调节肠道微生态,可以降低肠道和全身炎症^[84]。富含膳食纤维的全谷物摄入量的增加与 hsCRP、IL-6 和 TNF- α 的减少以及短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)的增加有关^[85],显著降低炎症介导的心血管疾病、二型糖尿病和肥胖等疾病风险^[86]。SCFA 可能是炎症性疾病的关键调节因子,它能严格控制免疫细胞向炎症部位的迁移,并调节免疫细胞的激活状态,从而通过活性氧激活加速病原体清除^[87]。除了 SCFA,膳食纤维还可增加肠道微生物群的多样性,促进双歧杆菌和乳酸杆菌等益生菌的定植,从而参与调节黏膜炎症^[88]。呼吸道感染和肠道微生物群之间的相互作用已得到关注。虽然病毒感染可以改变微生物组,但后者也参与了针对呼吸道病原体的适应性免疫反应^[89]。肠道微生物群对包括流感在内的病毒感染的促进健康的作用,十多年前就已经为人所知^[90]。采用小鼠模型的研究表明,微生物群有助于建立抵御病原体的防御系统,结合并破坏病毒粒子的形态,抑制流感病毒的进一步感染^[91,92]。COVID-19 与呼吸道和胃肠炎症状均有关^[93],后者会影响肠道菌群的多样性,增加继发性细菌感染的风险。

6 结 语

COVID-19 大流行是对全球人类生命健康的重大威胁。由于目前还没有对 COVID-19 的已知有效药物,所有可能降低感染发生率或严重程度的潜在治疗方法和缓解干预措施都至关重要。本文回顾了维生素、矿物质、PUFA、膳食纤维等免疫营养素与免疫系统、感染之间的相互作用,强调了免疫营养素在 COVID-19 疫情期间减轻炎症及氧化应激、增强免疫系统的重要性。特别是通过调整营养状况、减少营养不良,可以控制与肥胖、糖尿病、自身免疫性疾病和心血管病等慢性疾病相关的低度慢性炎症,从而改善 COVID-19 感染阶段的免疫反应。

目前,COVID-19 相关的炎症被强调为 COVID-19 患者的一个重要危险因素。具有抗炎、抗血栓和抗氧化特性的营养物质可以预防或减轻与 COVID-19 相关的炎症。事实上,遵循健康的饮食模式(如地中海膳食),避免不健康的饮食模式(如西式膳食),可能对预防感染有有益的作用,但需要进行更多的基础和临床研究。然而,虽然抗炎营养素对过度炎症(如 COVID-19 期间的细胞因子风暴)可能是有益的,但在较健康的情况下,应注意避免使用高剂量的抗炎化合物和/或抗氧化剂,以免过度抑制炎症和免疫系统。

参考文献

- [1] Dong ES, Du HR, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20: 533–534.
- [2] Lai C, Shih T, Ko W, *et al*. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55: 105924.
- [3] Pagliano P, Piazza O, De CF, *et al*. Is hydroxychloroquine a possible postexposure prophylaxis drug to limit the transmission to healthcare workers exposed to coronavirus disease 2019? [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71: 887–888.
- [4] Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, *et al*. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295: 6785–6797.
- [5] Cohen J. Vaccine designers take first shots at COVID-19 [J]. *Science*, 2020, 368: 14–16.
- [6] Laviano A, Koverech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19) [J]. *Nutrition*, 2020, 74: 110834.
- [7] Zabetakis I, Lordan R, Norton C, *et al*. COVID-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1466.
- [8] Ruiz-León AM, Lapuente M, Estruch R, *et al*. Clinical advances in immunonutrition and atherosclerosis: A review [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 837.
- [9] Iyer R, Bansal A. What do we know about optimal nutritional strategies in children with pediatric acute respiratory distress syndrome? [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7: 510.
- [10] Spence JD, Bang H, Chambless LE, *et al*. Vitamin intervention for stroke prevention trial: An efficacy analysis [J]. *Stroke*, 2005, 36(11): 2404–2409.
- [11] Wang L, Manson JE, Song YQ, *et al*. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152: 315–323.
- [12] Danziger J, Young R, Shea MK, *et al*. Vitamin K-dependent protein activity and incident ischemic cardiovascular disease: The multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2016, 36(5): 1037–1042.
- [13] Semba RD. Vitamin A as "anti-infective" therapy, 1920–1940 [J]. *J Nutr*, 1999, 129: 783–791.
- [14] Raverdeau M, Mills KHG. Modulation of T cell and innate immune responses by retinoic Acid [J]. *J Immunol*, 2014, 192: 2953–2958.
- [15] Pauling L. Vitamin C and common cold [J]. *JAMA*, 1971, 216: 332.
- [16] Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (4): 1–5.
- [17] Forastiere F. Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children [J]. *Thorax*, 2000, 55(4): 283–288.
- [18] Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? [J]. *Med Drug Discov*, 2020, 5: 100028.
- [19] Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, *et al*. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data [J]. *BMJ*, 2017, 356: 1–5.
- [20] Matrajt L, Leung T. Evaluating the effectiveness of social distancing

- interventions against COVID-19 [J]. Med Rxiv, 2020, 20044891.
- [21] Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, *et al.* Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity [J]. Alimant Pharmacol Ther, 2020, 51: 1434–1437.
 - [22] Lee GY, Han SN. The role of vitamin E in immunity [J]. Nutrients, 2018, 10: 1614.
 - [23] Coquette A, Vray B, Vanderpas J. Role of vitamin E in the protection of the resident macrophage membrane against oxidative damage [J]. Arch Int Physiol Biochim, 1986, 94: 29–34.
 - [24] Marko MG, Pang HJE, Ren ZH, *et al.* Vitamin E reverses impaired linker for activation of T cells activation in T cells from aged C57BL/6 mice [J]. J Nutr, 2009, 139: 1192–1197.
 - [25] Meydani SN, Han SN, Wu DY. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications [J]. Immunol Rev, 2005, 205: 269–284.
 - [26] Tantcheva LP, Stoeva ES, Galabov AS, *et al.* Effect of vitamin E and vitamin C combination on experimental influenza virus infection [J]. Method Find Exp Clin Pharmacol, 2003, 25: 259–264.
 - [27] Han SN, Meydani SN. Vitamin E and infectious diseases in the aged [J]. Proc Nutr Soc, 1999, 58: 697–705.
 - [28] Han SN, Wu D, Ha WK, *et al.* Vitamin E supplementation increases T helper 1 cytokine production in old mice infected with influenza virus [J]. Immunology, 2000, 100(4): 487–493.
 - [29] Elmadfa I, Meyer AL. The role of the status of selected micronutrients in shaping the immune function [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019, 19: 1100–1115.
 - [30] Ghani SMA, Goon JA, Azman NHEN, *et al.* Comparing the effects of vitamin E tocotrienol-rich fraction supplementation and α -tocopherol supplementation on gene expression in healthy older adults [J]. Clinics (Sao Paulo), 2019, 74: e688.
 - [31] Neupane B, Walter SD, Krueger P. Predictors of in-hospital mortality and rehospitalization in older adults with community-acquired pneumonia: A prospective cohort study [J]. BMC Geriatr, 2010, 10: 22.
 - [32] Hemilä H. Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males [J]. Clin Interv Aging, 2016, 11: 1379–1385.
 - [33] Ginaldi L, Loreto MF, Corsi MP, *et al.* Immunosenescence and infectious diseases [J]. Microbes Infect, 2001, 3: 851–857.
 - [34] Wang JZ, Zhang RY, Bai J. An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients [J]. Int J Cardiol, 2020, 312: 137–138.
 - [35] Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment [J]. Transfusion, 2016, 56: 2948–2952.
 - [36] Jones HD, Yoo J, Crother TR, *et al.* Nicotinamide exacerbates hypoxemia in ventilator-induced lung injury independent of neutrophil infiltration [J]. PLoS ONE, 2015, 10: e0123460.
 - [37] Willis-Carr JJ, St Pierre RL. Effects of vitamin B6 deficiency on thymic epithelial cells and T lymphocyte differentiation [J]. J Immunol, 1978, 120: 1153–1159.
 - [38] Cheng CH, Chang SJ, Lee BJ, *et al.* Vitamin B6 supplementation increases immune responses in critically ill patients [J]. Eur J Clin Nutr, 2006, 60: 1207–1213.
 - [39] Paniz C, Bertinato JF, Lucena MR, *et al.* A daily dose of 5 mg folic acid for 90 days is associated with increased serum unmetabolized folic acid and reduced natural killer cell cytotoxicity in healthy Brazilian adults [J]. J Nutr, 2017, 147: 1677–1685.
 - [40] Tamura J, Kubota K, Murakami H, *et al.* Immunomodulation by vitamin B12: Augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment [J]. Clin Exp Immunol, 1999, 116: 28–32.
 - [41] Poudel-Tandukar K, Chandyo RK. Dietary B vitamins and serum C-reactive protein in persons with human immunodeficiency virus infection: The positive living with HIV (POLH) study [J]. Food Nutr Bull, 2016, 37: 517–528.
 - [42] Ford TC, Downey LA, Simpson T, *et al.* The effect of a high-dose vitamin B multivitamin supplement on the relationship between brain metabolism and blood biomarkers of oxidative stress: A randomized control trial [J]. Nutrients, 2018, 10(12): 1–5.
 - [43] Christen WG, Cook NR, Van DM, *et al.* Effect of combined treatment with folic acid, vitamin B, and vitamin B on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in women [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7: 1–9.
 - [44] Chacko SA, Song YQ, Nathan L, *et al.* Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women [J]. Diabetes Care, 2010, 33: 304–310.
 - [45] Alpert, Patricia T. The role of vitamins and minerals on the immune system [J]. Home Health Care Manage Pract, 2017, 29(6): 1–5.
 - [46] Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune function and micronutrient requirements change over the life course [J]. Nutrients, 2018, 10: 1–5.
 - [47] Abdelhaleim AF, Abdo SJS, Amer AY, *et al.* Association of zinc deficiency with iron deficiency anemia and its symptoms: Results from a case-control study [J]. Cureus, 2019, 11: e3811.
 - [48] Shaw JG, Friedman JF. Iron deficiency anemia: focus on infectious diseases in lesser developed countries [J]. Anemia, 2011, 2011: 26–38.
 - [49] Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease [J]. J Nutr, 2001, 131: 616–633.
 - [50] Cherayil BJ. The role of iron in the immune response to bacterial infection [J]. Immunol Res, 2011, 50: 1–9.
 - [51] Drakesmith H. Prentice andrew, viral infection and iron metabolism [J]. Nat Rev Microbiol, 2008, 6: 541–552.
 - [52] Ali MK, Kim RY, Karim R, *et al.* Role of iron in the pathogenesis of respiratory disease [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 88: 181–195.
 - [53] Dhur A, Galan P, Hannoun C, *et al.* Effects of iron deficiency upon the antibody response to influenza virus in rats [J]. J Nutr Biochem, 1990, 1: 629–634.
 - [54] Ahluwalia N, Sun JQ, Krause D, *et al.* Immune function is impaired in iron-deficient, homebound, older women [J]. Am J Clin Nutr, 2004, 79: 516–521.
 - [55] Jayaweera AAS, Reyes M, Joseph A. Childhood iron deficiency anemia leads to recurrent respiratory tract infections and gastroenteritis [J]. Sci Rep, 2019, 9: 12637.
 - [56] Raha S, Mallick R, Basak S, *et al.* Is copper beneficial for COVID-19 patients? [J]. Med Hypotheses, 2020, 142: 109814.
 - [57] Besold AN, Culbertson EM, Culotta VC. The yin and yang of copper during infection [J]. J Biol Inorg Chem, 2016, 21: 137–144.
 - [58] Prasad AS. Zinc in human health: Effect of zinc on immune cells [J]. Mol Med, 2008, 14: 353–357.
 - [59] Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: Results based on zinc availability in national food supplies and

- the prevalence of stunting [J]. PLoS ONE, 2012, 7: 505–568.
- [60] Bhutta ZA. Iron and zinc deficiency in children in developing countries [J]. BMJ, 2007, 334: 104–105.
- [61] Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, *et al.* The role of zinc in antiviral immunity [J]. Adv Nutr, 2019, 10: 696–710.
- [62] Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function [J]. Ann Nutr Metab, 2007, 51: 301–323.
- [63] Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions [J]. Ann Nutr Metab, 2006, 50: 85–94.
- [64] Bulyk ML, Huang X, Choo Y, *et al.* Exploring the DNA-binding specificities of zinc fingers with DNA microarrays [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 7158–7163.
- [65] Andreini C, Bertini I, Cavallaro G. Minimal functional sites allow a classification of zinc sites in proteins [J]. PLoS ONE, 2011, 6(10): e26325.
- [66] Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation [J]. Nutrients, 2017, 9(6): 624.
- [67] Barnett JB, Hamer DH, Meydani SN. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? [J]. Nutr Rev, 2010, 68: 30–37.
- [68] Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV, *et al.* Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Ann Intern Med, 1996, 125: 81–88.
- [69] Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, *et al.* Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections [J]. Adv Nutr, 2015, 6: 73–82.
- [70] Harthill M. Review: Micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases [J]. Biol Trace Elem Res, 2011, 143: 1325–1336.
- [71] Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the middle east [J]. Nutrients, 2015, 7: 1494–1537.
- [72] Steinbrenner H, Speckmann B, Klotz LO. Selenoproteins: Antioxidant selenoenzymes and beyond [J]. Arch Biochem Biophys, 2016, 595: 113–119.
- [73] Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, *et al.* Selenium-dependent antioxidant enzymes: Actions and properties of selenoproteins [J]. Antioxidants (Basel), 2018, 7(5): 66.
- [74] Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses [J]. Mol Nutr Food Res, 2008, 52: 1273–1280.
- [75] Lee Y, Lee SJ, Lee MK, *et al.* Serum selenium levels in patients with respiratory diseases: A prospective observational study [J]. J Thorac Dis, 2016, 8: 2068–2078.
- [76] Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Shadvar K, *et al.* The effect of intravenous selenium on oxidative stress in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Immunol Invest, 2019, 48: 147–159.
- [77] Yan BP, Chu H, Yang D, *et al.* Characterization of the lipidomic profile of human coronavirus-infected cells: Implications for lipid metabolism remodeling upon coronavirus replication [J]. Viruses, 2019, 11(1): 1–2.
- [78] Yan BP, Zou ZJ, Chu H, *et al.* Lipidomic profiling reveals significant perturbations of intracellular lipid homeostasis in enterovirus-infected cells [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20: 1–5.
- [79] Morita M, Kuba K, Ichikawa A, *et al.* The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza [J]. Cell, 2013, 153: 112–125.
- [80] Russell CD, Schwarze J. The role of pro-resolution lipid mediators in infectious disease [J]. Immunology, 2014, 141: 166–173.
- [81] Langlois PL, D'Aragnon F, Hardy G, *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. Nutrition, 2019, 61: 84–92.
- [82] Stephen AM, Champ MMJ, Cloran SJ, *et al.* Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health [J]. Nutr Res Rev, 2017, 30: 149–190.
- [83] Galland L. Diet and inflammation [J]. Nutr Clin Pract, 2010, 25: 634–640.
- [84] Costabile A, Klinder A, Fava F, *et al.* Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: A double-blind, placebo-controlled, crossover study [J]. Br J Nutr, 2008, 99: 110–120.
- [85] Goletzke J, Buyken AE, Joslowski G, *et al.* Increased intake of carbohydrates from sources with a higher glycemic index and lower consumption of whole grains during puberty are prospectively associated with higher IL-6 concentrations in younger adulthood among healthy individuals [J]. J Nutr, 2014, 144: 1586–1593.
- [86] Pol K, Christensen R, Bartels EM, *et al.* Whole grain and body weight changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies [J]. Am J Clin Nutr, 2013, 98: 872–884.
- [87] Parada VD, De FMK, Landskron G, *et al.* Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases [J]. Front Immunol, 2019, 10: 277.
- [88] Carlson JL, Erickson JM, Lloyd BB, *et al.* Health effects and sources of prebiotic dietary fiber [J]. Curr Dev Nutr, 2018, 2(3): 1–5.
- [89] Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, *et al.* Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis [J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15: 55–63.
- [90] Li N, Ma WT, Pang M, *et al.* The Commensal microbiota and viral infection: A comprehensive review [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1551.
- [91] Bando C, Runstadler JA. Bacterial lipopolysaccharide destabilizes influenza viruses [J]. Sphere, 2017, 2(5): 267.
- [92] Chen HW, Liu PF, Liu Y, *et al.* Nasal commensal Staphylococcus epidermidis counteracts influenza virus [J]. Sci Rep, 2016, 6: 27870.
- [93] Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, *et al.* A case of novel coronavirus disease 19 in a chronic hemodialysis patient presenting with gastroenteritis and developing severe pulmonary disease [J]. Am J Nephrol, 2020, 51: 337–342.

(责任编辑: 于梦娇)

作者简介



袁发许, 博士, 实验师, 主要研究方向为营养与免疫。

E-mail: yuanfh@jhu.edu.cn



刘燕群, 博士, 教授, 主要研究方向为公共卫生与预防医学。

E-mail: nanyan85@126.com