

# 營養治療：對抗冠狀病毒及流感病毒的戰役曙光

韓吟宜

關鍵詞：新冠肺炎、流感、營養治療、維生素D、魚油、鋅、中鏈脂肪酸、益生菌

## 前言

面對興起於2019年的新冠病毒(COVID-19)，將開發藥物或疫苗來治療或預防感染視為主要策略，可能會緩不濟急。其一原因是冠狀病毒或流感病毒屬RNA病毒，容易因突變或致病力轉強使得研發出來的藥物或疫苗失去療效。此外，各國皆傳報導，在新冠病毒感染的患者中，已出現數例無臨床症狀、且已產生抗體，但卻仍能在呼吸系統中採檢到病毒的案例。

這些重要的相關考量及不尋常案例，讓我想起台灣感染症醫學會榮譽理事長劉正義教授臉書上的一段提醒：「如果白血球等免疫力無法恢復，再好的抗菌藥物也無法治癒嚴重的感染。」是的，對抗冠狀病毒或流感病毒，不僅需要「外來」的疫苗或藥物，更需依賴「人體本身」適當的防禦力。當然，我們所熟悉的免疫系統是其中的重要機制。此外，「每個」細胞也應有自主攻防的能力，才能「滴水不漏」地防守病毒的入侵，甚至阻斷相關併發症的發生。相較於單一系統的行動，後者無疑是更為基礎且全面性的防衛機制。而維持每個細胞能健康地進行各種生理反應的關鍵要素，正是本文的主軸：「營養」，非藥物。2020年3月22日，前美國疾病管制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)主席湯姆·弗利登醫師(Dr. Thomas Frieden)接受美國福斯新聞電視台(Fox News)採訪時，便曾公開說明：「維生素D或許能降低冠狀病毒感染風險。」

ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)和ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition)的重症營養臨床指引中，皆建議重症患者適度地補充特定營養素。參考ESPEN、ASPEN及諸多相關文獻的建議，本文將以深入淺出的方式，聚焦探討維生素D、中鏈飽和脂肪酸(medium-chain triglycerides, MCTs)、富含omega-3多元不飽和脂肪酸的成份(n-3 PUFA)、微量元素鋅(zinc)及益生菌等重要營養素對「細胞病理學」的影響，並討論其「臨床藥理」治療機轉及相關的基礎研究與臨床試驗結果。在此對抗新冠病毒及流感病毒的大戰役中，期許這份資料能讓專業醫療人員深入了解「營養治療」的重要性與必需性，並理解如何經由積極地補充關鍵營養素，來輔助戰勝病毒感染、預防併發症，同時也有益於緩解藥物的副作用。謹以此文，與醫療前輩及同儕互相交流，促進醫療進步。

## 營養治療對於冠狀病毒或流感病毒感染的重症患者的必要性

一旦病毒入侵人體，不僅在局部處啟動發炎、免疫反應，更可能會快速地發展成全身性反應。過度的「全身性炎性反應症候群(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)」帶來細胞激素風暴(cytokine storm)及氧化壓力(oxidative stress)，進一步破壞細胞、組織，導致器官衰竭與急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress

通訊作者：韓吟宜醫師

電話：(02)23123456；E-mail：yyhan@ntuh.gov.tw

臺大醫院創傷醫學部

syndrome, ARDS)。而一同進展的「代償性抗發炎反應症候群(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)」則可能抑制免疫功能，引起嚴重的續發性感染或多致病原感染，例如：敗血症、細菌或黴菌感染。SIRS與CARS的相互激化形成了「混合性拮抗反應症候群」(mixed antagonism response syndrome, MARS)，使得炎症反應和免疫功能更加紊亂。在這場戰役中，不論是SIRS、CARS或MARS，體內作為重要抗氧化物及關鍵輔酶的維生素及微量元素都會大量消耗，再加上疾病壓力所啟動的新陳代謝改變，如升高的熱量需求與大量蛋白質異化等，皆會導致細胞營養不良(cellular malnutrition) (可能是新發生的，或是加重原本即存在的問題)。而這營養狀態的惡化，勢必將阻滯正常的細胞生理反應，損傷人體的天然防護屏障與自我修復能力，「全面性」地削弱了人體對抗病毒感染的能力，讓病情雪上加霜。

如此，由疾病生理的角度來重新審思新冠肺炎或流感，便不難理解：以適當的營養治療來為患者強化免疫力、調節發炎或器官支持，甚至加強修復，是絕對必要且刻不容緩的！

在ESPEN的重症營養臨床指引中提到：(1)若重症患者的血中維生素D指標- 25(OH)D (骨化二醇)濃度小於12.5 ng/mL，建議於入住ICU一週內單次補充50萬IU的維生素D3。(2)富含n-3 PUFA的成份，如魚油，可經腸道補充營養劑量。(3) MCTs能被快速地吸收、運送、氧化以產生ATP，且較不干擾肝臟、肺臟及免疫功能，可作為重症患者的優異熱量來源。ASPEN的重症營養臨床指引建議：特定患者補充乳酸桿菌屬(*Lactobacillus*)或雙歧乳酸桿菌屬(*Bifidobacteria*)等二種健康益生菌，有助於降低呼吸器相關肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)、偽膜性腸炎(pseudomembranous colitis, PMC)及抗生素相關的腹瀉(antibiotic-associated diarrhea, AAD)的發生率。ESPEN和ASPEN的重症營養臨床指引皆建議：靜脈注射的配方應含有鋅。

## 營養治療對抗冠狀病毒或流感病毒感染的機制及臨床效益

對抗病毒的入侵，免疫系統是我們最熟悉的防護系統之一。而在免疫系統被啟動之前，其實還有一道由組織或器官的上皮細胞或內皮細胞所組成的「防禦連線」，這是人體抵禦病原入侵的第一道防線。若這道防線夠強硬，甚至可直接將病毒阻絕於境外，免除了後續免疫、發炎反應的激化。此意謂著：人體不僅戰勝了病毒，更可避免組織及細胞遭受全身性發炎反應的烽火連天式的攻擊。是故，一個合適的營養治療，不僅可以支持人體免疫防線，還有助於控制及緩解免疫系統對正常細胞的傷害。

### 營養素能強化人體對抗微生物感染的第一道天然屏障

#### 維生素D可调控上皮細胞合成天然抗菌肽LL37

作為人體的第一道「防護系統」，組織及器官的上皮細胞可以自行合成各種「抗微生物肽(antimicrobial peptides, AMP)」來阻擋病毒侵入及抑制或殺死病毒。這些抗微生物肽包括：抗菌肽LL37、人類β防禦素(human beta defensins, hBD)、或溶菌酶(lysozyme)等。其中，分布最廣的是LL37，所在處包括口腔、呼吸道系統、胃腸道細胞、泌尿道系統、先天性免疫細胞(單核細胞及巨噬細胞)等。LL37對抗病毒的作用方式很有趣！棘突糖蛋白(spike glycoproteins)是新冠病毒在顯微鏡下的特徵結構之一，也是它用以進入細胞內的利器。這棘突糖蛋白的尾部(fusion part)為帶負電結構。同樣地，許多病毒的外層糖蛋白(glycoproteins)也都具有帶負電的結構，例如：SARS冠狀病毒、MERS冠狀病毒、人類疱疹病毒第四型(Epstein-Barr Virus, EBV)、單純疱疹病毒(Herpes Simplex Virus, HSV)、水痘帶狀疱疹病毒(Varicella Zoster Virus, VZV)。而抗菌肽LL37具有帶正電的結構。是故，當病毒的負電結構遇上了上皮細胞或是巨噬細胞內所合成的LL37時，因正負相吸及中和的原理，LL37就可瓦解病毒結構或是將之聚集在一起，進而阻擋病毒擴散及入



侵人體細胞。*in vitro* (體外實驗)和*in vivo* (體內實驗)顯示：LL37濃度越高，A型流感病毒的效價就越低[Barlow PG, 2011]。

維生素D正是這個重要抗菌肽LL37合成的關鍵調控者。維生素D的活性代謝物與其受體結合形成複合物後，可調控上皮細胞及巨噬細胞的LL37基因，產生此抗菌肽。人體臨床研究顯示：若以血中25(OH)D濃度32 ng/mL為參考值，25(OH)D濃度越低時，血中LL37濃度呈明顯正相關降低；然而，當25(OH)D濃度大於32 ng/mL時，血中LL37濃度並沒有明顯增加[Dixon BM, 2012]。這意謂著：當體內維生素D不足或缺乏時，體內的LL37濃度連帶著也會不足或缺乏。此時，人體將較容易遭受病毒的侵襲。而在體內維生素D充足時，LL37不會過度地產生，衍生疾病風險。

#### 營養素守護腸道屏障

呼吸道疾病可能會造成腸道與肺臟相互惡化作用(gut-lung deleterious crosstalk)，且常見於冠狀病毒或流感病毒感染。當這類病毒成功地入侵呼吸道系統、進入血液中後，啟動的全身性發炎反應會引發腸道發炎，使得腸黏膜的完整性被破壞、菌叢失衡(dysbiosis)。而這些大量進入血液中的腸道病原菌將導致續發性的敗血症，回饋惡化肺部功能。目前已有多篇報導指出，在新冠病毒感染患者的糞便中檢測出病毒。而在死亡的患者中，也發現病毒已侵襲到胃腸道系統。是故，雖然新冠病毒的主病灶是在肺部，但無疑地，腸道系統也是被攻擊的重點。

以下五種營養素，在多個*in vitro*、動物實驗或人體臨床研究中皆顯示可有效地強化或改善呼吸道及腸道系統的上皮細胞之功能性，以降低或阻絕致病原的破壞。

維生素D的活性代謝物有保護腸道系統、增加腸道益生菌及降低壞菌等功效。其主要機轉之一便是前段所敘述的調控腸道系統分泌抗菌肽LL37。而除了遏止腸道系統內帶負電的病原菌(包括病毒、細菌、黴菌、癌細胞)之外，LL37還可以活化白血球、抗內毒素、降低自由基產生、平衡發炎與抗發炎反應以及修復破損的黏膜等功效。腸黏膜內的維生素D活性代謝物的複

合物也可調控並維持腸細胞間隙。人體臨床研究顯示：補充維生素D讓血中25(OH)D濃度超過30 ng/mL時，可以有效地降低發炎指標CRP(C-reactive protein)、增加腸黏膜分泌LL37及保護腸道通透性[Raftery T, 2015]。人體臨床研究顯示：健康成人經由每週單次補充高劑量維生素D3 980 IU/kg/single/week (最高為68600 IU/week)連續4週，再繼續490 IU/kg/single /week (最高為34300 IU/week)連續4週後，則血中25(OH)D濃度可由 $22.3 \pm 13.1$  ng/mL上升至 $55.2 \pm 13.3$  ng/mL，而胃至十二指腸的壞菌幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)及變形菌門菌株(*Proteobacteria*)，包括假單孢菌屬(*Pseudomonas*)、大腸桿菌屬(*Escherichia*)、志賀氏菌屬(*Shigella*)等菌株，皆有顯著降低[Bashir M, 2016]。

MCTs亦可經由不同機轉提供胃腸道保護作用，包括：防止腸道萎縮、保護腸道免疫系統、預防腸道發生炎症反應及降低腸道感染風險。MCTs係指6至12個碳的中鏈飽和脂肪酸，包括：己酸(caproic acid, 6個碳, C6)、辛酸(caprylic acid, 8個碳, C8)、癸酸(capric acid, 10個碳, C10)、及月桂酸(lauric acid, 12個碳, C12)等四種脂肪酸。辛酸、癸酸、月桂酸可與細菌或黴菌的細胞膜融合，抑制其孳生及降低腸黏膜被破壞，以保護腸道。實驗證實：椰子油或天然MCTs的月桂酸、癸酸和辛酸皆可抑制細菌的孳生，其中月桂酸的效果較佳[Shilling M, 2013]。電子顯微鏡下，可見到椰子油或MCTs破壞菌株的細胞膜。動物實驗顯示：MCTs可以減少腸道壞菌菌數，可以降低腸道通透性，且可以增進腸道上皮細胞增殖及小腸杯狀細胞(goblet cells)分泌黏液[Kono H, 2003; Ishii K, 2009]。人體試驗顯示：椰子油可有效地抑制牙齒上的白色念珠菌孳生[Shino B, 2016]。

魚油中的n-3 PUFA成份可抑制腸道內壞菌、增加腸道益生菌、維持腸細胞間隙。這主要與EPA (eicosapentaenoic acid, 二十碳五烯酸)和DHA (docosahexaenoic acid, 二十二碳六烯酸)兩成份有關。動物實驗顯示：EPA和DHA皆可以降低腸黏膜的通透性、維持腸細胞間隙、修復破損黏膜。其中，EPA效果較佳[Xiao G, 2015]。EPA

和DHA可抑制細菌產生 $\alpha$ -溶血素( $\alpha$ -hemolysin)的基因，而 $\alpha$ -溶血素與細菌的致病力及生物膜(biofilms)的形成有關。動物實驗顯示：含有高濃度n-3 PUFA的魚油可有效地降低腸道壞菌[Yu HN, 2014]。人體臨床研究顯示：為有腸造口的早產兒補充含有高濃度n-3 PUFA的魚油，可降低腸道內致病菌菌株數 [Younge N, 2017]。此外，多個動物實驗顯示：n-3 PUFA亦可以增加腸道內益生菌，如乳酸桿菌屬(*Lactobacillus*)和雙歧乳酸桿菌屬(*Bifidobacteria*)等菌株數。

益生菌常被使用在腸道保健，可有效地降低抗生素相關的腹瀉(antibiotic - associated diarrhea, AAD)及困難梭狀桿菌相關的腹瀉(*Clostridium difficile* - associated diarrhea, CDAD)。LA菌(*Lactobacillus acidophilus*，嗜酸乳桿菌)和BB菌(*Bifidobacterium bifidum*，比菲德氏B菌)等益生菌可分泌殺菌素(bacteriocins)。相似於LL37，殺菌素也具有帶正電的結構，可破壞帶負電的壞菌細胞膜，以抑制腸道內壞菌，有利其它益菌生態。研究顯示：LA菌和BB菌皆可分泌殺菌素來抑制壞菌及維持腸細胞間隙[Sivakumar N, 2010；Yildirim Z, 1998；Khailova L, 2009；Hsieh CY, 2015；Ling X, 2016；Lépine AFP, 2018]。臨床統合分析顯示：益生菌可明顯降低AAD風險34%及CDAD風險64%；乳酸桿菌屬(*Lactobacillus*)明顯降低CDAD風險64% [Agamennone V, 2018；Goldenberg JZ, 2013；Lau CS, 2016]。

鋅的補充可降低嚴重肺炎死亡率，其部分機轉與腸道平衡有關。鋅離子可以促進腸黏膜的分裂及分化。*in vitro*研究顯示：在腸黏膜上皮細胞內，鋅離子經由活化PI3K/AKT/mTOR路徑，促進細胞分化及腸細胞間隙的ZO-1蛋白質表現，因此，可提升腸細胞間隙的完整性及強化腸道上皮組織的屏障作用[Shao Y, 2017]。*in vitro*研究顯示：若缺乏鋅離子，發炎時，上呼吸道上皮細胞及肺泡上皮細胞的間隙會擴大；而補充鋅，則可抑制細胞凋亡及細胞間隙的滲漏 [Bao, 2006]。在一篇收錄了6個隨機雙盲對照試驗、2216位罹患嚴重肺炎患者的統合分析顯示：鋅的補充可明顯地降低嚴重肺炎的相對死亡率達57% [Wang L, 2018]。

## 營養素強化免疫系統及殺敵武器

人體對抗病毒的最主要系統是免疫系統。先天性免疫系統的巨噬細胞(macrophage)可藉由自噬作用(autophagy)吞噬病毒；適應性免疫系統的T細胞可藉由產生各種細胞激素(cytokines)殺死病毒。營養素可滋養與支持免疫細胞的生長、分化、成熟及行動(如提升自噬作用)。此外，亦可經由促進上皮細胞或內皮細胞產生一氧化氮(nitric oxide, NO)等多樣途徑，來強化防禦陣線。甚至，部分營養素本身或其活性代謝物就有毒殺或抑制病毒的作用。

### 維生素D活性代謝物可強化自噬作用(autophagy)

自噬作用是單核細胞或巨噬細胞內滅絕病毒的重要機轉之一。維生素D活性代謝物的複合物可調控這個吞噬病毒的過程。人類單核細胞的研究顯示：維生素D活性代謝物的複合物可調控與自噬作用相關的基因(包括：Beclin-1基因和Atg5基因)，進而促進單核細胞內的自噬體(autophagosomes)產生。同時，如前所述，此複合物也調控抗菌肽LL37基因(cathelicidin gene)，進而促進LL37產生。是故，維生素D的活性代謝物可提升免疫細胞產生較多富含LL37的自噬體，因而強化了重要的自噬作用[Yuk JM, 2009]。

### 維生素D活性代謝物可調控內皮型一氧化氮合成酶(eNOS)

在人體對抗微生物感染的防線中，一氧化氮(nitric oxide, NO)也是重要武器之一。NO可進一步轉化成自由基過氧亞硝基(peroxynitrite, OONO<sup>-</sup>)來毒殺病原。呼吸道系統的上皮細胞或內皮細胞、腸道系統的上皮細胞或血管的內皮細胞等，皆可產生NO。NO有許多功效，包括：抑制病毒的RNA複製、抗氧化、抗纖維化、抗發炎、預防及改善血管鈣化、修復及癒合破損的腸黏膜上皮細胞、增加黏液產生以保護腸道黏膜。這些功效皆可保護呼吸道系統及腸道系統，有利人體對抗病毒的入侵。細胞研究顯示：NO可有效地降低冠狀病毒RNA的濃度；且NO濃度越高，則感染病毒的細胞數就越少[Akerström S, 2005]。

合成NO的原料是精氨酸(L-arginine)和氧氣，主要由一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase,



NOS)負責。NOS有三種型態：神經型NOS (neuronal NOS, nNOS或NOS1)、誘導型NOS (inducible NOS, iNOS或NOS2)及內皮型NOS (endothelial NOS, eNOS或NOS3)。在感染時，iNOS的表現會被誘導上調，進而產生NO來對抗感染(故命名為inducible NOS)。然而，在iNOS誘導下大量產生的NO同時也可能會傷害細胞、組織及器官；相對地，eNOS的表現受到Ca離子調控，故不會過度地產生NO。eNOS出現在氣管、支氣管、肺泡、腸黏膜等上皮細胞，也包括在肺血管內皮細胞、鼻黏膜、纖毛微管基底膜(basal membrane of ciliary microtubules)。動物實驗顯示：當體內失去eNOS時，發炎反應會愈加明顯，肺臟及腸道的損傷也愈加惡化 [Drucker NA, 2018]。至於經由nNOS所產生的NO，則主要是協助細胞通訊，較無參與發炎免疫反應。

維生素D活性代謝物的複合物可調控上皮細胞或內皮細胞的eNOS基因或是經由PI3K/Akt路徑等方式，來促進eNOS產生。細胞實驗顯示：維生素D活性代謝物濃度越高，則內皮細胞產生的eNO濃度越高[Molinari C, 2011]。

綜合以上討論可知，對抗病毒感染，維生素D有諸多面向的助益。當體內維生素D活性代謝物濃度不足或缺乏時，呼吸道系統及腸道系統的上皮細胞將無法產生足夠的抗菌肽LL37或eNO，呼吸道系統及血管的內皮細胞亦無法產生足夠的eNO，且免疫細胞內的自噬作用也將受到負面影響。LL37和eNO的不足勢必削弱人體第一道防護系統。一旦病毒穿越第一道防護系統，進入血液循環後，若單核細胞或巨噬細胞無法有效地進行自噬作用，則病毒將順利地進入各細胞，進行複製及繁殖。

多個研究已顯示維生素D與急性呼吸疾病發生率的關聯性。美國一份全國性的流行病學調查指出：在每一季節中，受試者的血中25(OH)D濃度越低，則罹患上呼吸道感染的比率越高。此外，在冬季，發生上呼吸道感染的比率最高。這或許與冬季時，血中25(OH)D濃度低下有關 [Ginde AA, 2009]。2012年，一篇臨床試驗統合分析顯示：補充維生素D可以整體降低呼吸道感染的相對風險41.8%。其中，成人下降45.6%，

兒童下降42.1% [Charan J, 2012]。2017年，一篇系統性文獻回顧收錄了25個臨床研究、10933位受試者，經統合分析顯示：補充維生素D可以降低急性呼吸道感染的相對風險12%。進一步探討血中25(OH)D濃度與風險降低的關係，發現小於10 ng/mL的族群，補充維生素D可以降低的風險高達42% [Martineau AR, 2017]。另一前瞻性的世代研究建議『對抗流感所需的血中25(OH)D目標濃度』為38 ng/mL。當維持高於此濃度時，則罹患急性病毒性呼吸道感染的風險相對降低2倍 [Sabetta JR, 2010]。

### 活性營養成份的抗病毒作用

細胞實驗顯示：椰子油或天然MCTs的癸酸和月桂酸皆能有效地抑制具有包膜結構的病毒(enveloped virus)，包括Vesicular Stomatitis Virus (VSV)、Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1)、Visna Virus。在電子顯微鏡下，可見到癸酸和月桂酸瓦解病毒的包膜[Thormar H, 1987]。值得注意的是，SARS、MERS或COVID-19等冠狀病毒皆具有包膜結構。是否天然MCTs成份也能瓦解冠狀病毒的包膜結構，則需進一步實驗。

富含n-3 PUFA的魚油，其DHA可進一步轉化成17-HDHA或PD1 (protectin D1，又稱neuroprotectin D1, NPD1，神經保護素)。動物實驗顯示：17-HDHA可以促進體內產生抗體來對抗H1N1流感病毒，以增加罹病老鼠之存活率 [Ramon S, 2014]。而PD1則可抑制病毒複製、降低宿主細胞的發炎反應及降低病毒感染對組織的傷害。細胞實驗發現，對於感染H5N1的人類肺部上皮細胞給予PD1治療時，則細胞內病毒濃度較低[Morita M, 2013]。動物實驗亦顯示：為感染H1N1的老鼠投與PD1治療，則可提升老鼠存活率 [Imai Y, 2015]。值得注意的是，是否17-HDHA或PD1對SARS、MERS或COVID-19等RNA冠狀病毒也具有相同的作用機制，則需進一步的實驗。

### 營養治療預防及改善病毒感染的併發症

罹患新冠病毒期間，患者常見併發急性肺損傷、腹瀉、疼痛、譫妄(delirium)及慢性期的肺纖維化等。營養補充劑的特殊藥理作用有助於預

防及改善這些併發症。以下就這些常見的併發症一一討論。

### 細胞激素風暴造成急性肺損傷

其實，病毒感染時，急性肺損傷及多項併發症都與免疫發炎失調相關。尤其是，過高活性的發炎反應。

致病菌侵入人體時，適應性免疫系統(adaptive immune system)的Th1細胞或Th17細胞會產生促發炎細胞激素(pro-inflammatory cytokines)，例如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 或IL-17，來殺死致病菌。同時，體內也會產生大量的自由基，加入此戰局。例如，感染誘發大量的iNOS，促進持續地產生NO，並進一步轉化成OONO<sup>-</sup>；粒線體在產生ATP的過程，也會產生各種自由基。這種大量產生細胞激素、自由基等發炎介質的現象稱作「細胞激素風暴」。此外，「每個細胞」的細胞膜也都可以產生發炎介質，這是人體發炎火苗的最大宗來源。脂肪酸是細胞膜的主要成份。當細胞受到各種刺激時，包括感染，被活化的磷脂酶A2 (phospholipase A2, PLA2)會將細胞膜上的脂肪酸轉化形成游離型。其中，屬於n-6 PUFA (omega-6多元不飽和脂肪酸)的游離型花生四烯酸(arachidonic acid, ARA)在經細胞內系列酵素作用後，會轉化形成各種「促」發炎介質，統稱2,4系列-類花生酸(2,4-eicosanoids)，包括：2-prostaglandins、2-thromboxanes或4-leukotrienes。

雖然細胞激素及自由基的目標是殺敵，但在這激烈的作戰過程中，人體的細胞、組織或器官不免受到傷害。嚴重者，將會接續引起免疫低下或器官衰竭。

### 類固醇不建議用在新冠病毒所造成肺損傷

針對相關併發症的核心-免疫發炎失調，有人提出類固醇(corticosteroids)的使用。類固醇(glucocorticoids)經由促進細胞核基因的表現產生膜聯蛋白A1(annexin A1, AA1)，而AA1會抑制前述PLA2的作用，使得細胞膜中的酯化型ARA無法游離進入細胞內，進而阻止了2, 4系列-類花生酸發炎介質的產生。這就是類固醇能有效地消除發炎物質的主要機轉。但同時，細胞膜上酯化型

n-3 PUFA也無法轉化形成游離型。故其「抗」發炎衍生物無法形成，甚至，無法「完全地」抑制其它相關發炎路徑，例如NF- $\kappa$ B路徑，以及抵銷細胞進行生化反應所產生的自由基，例如在粒線體合成ATP過程中所伴隨的自由基產生。因此，「每個」細胞內的發炎反應仍然存在，最終造成細胞傷亡。所以，長期或高劑量類固醇的使用，看似有效地降低體內發炎反應，卻暗藏細胞逐漸死亡的命運。2020年2月，Lancet的一篇評論說明臨床證據不支持類固醇在新冠病毒所造成肺損傷的應用。因為，從過往的冠狀病毒或流感病毒研究中，可見到類固醇使用所帶來的風險，包括延緩病毒廓清率、增加股骨壞死、精神病、糖尿病等機率，甚至升高相對死亡風險75 % [Russell CD, 2020; Ni YN, 2019]。

其它臨床處置多為支持療法，包括輸液、血管活性藥物、電解質及酸鹼平衡等。必要時，給予器官支持，例如呼吸器、腎臟取代療法等。然而，支持療法只提供了基本生理需求，無法平息大量的促發炎細胞激素及自由基。那有什麼好方法可以適當且積極地調節免疫發炎失衡，以保護組織、器官？以下諸多營養素都可以經由不同機轉，提供多面向的助益。

### 維生素D活性代謝物經由調控Treg細胞而控制了細胞激素風暴

當Th1細胞或Th17細胞產生大量促發炎細胞激素導致SIRS時，理論上，Th2細胞會相應地產生抗發炎細胞激素(anti-inflammatory cytokines)來平衡。這中間，Treg細胞扮演關鍵性角色，也會分泌抗發炎的細胞激素，例如IL-10。

維生素D活性代謝物的複合物會進入Th1細胞內，經由細胞核內基因的調控，抑制大量促發炎細胞激素的產生。它也可調控Th2細胞的基因，進而促進產生抗發炎細胞激素。同樣地，也可調控Treg細胞，以平衡Th1細胞或Th2細胞的作用。當適應性免疫系統達到平衡狀態時，維生素D活性代謝物的複合物將停止對Treg細胞的調控，以避免Treg細胞過度表現，導致疾病風險。

臨床研究顯示：當血中25(OH)D濃度 $\leq$  32 ng/mL時，Th1細胞所分泌的促發炎細胞激素顯著增加[Barker T, 2013]。在一隨機雙盲對照研究



中，受試者單次補充20萬IU的維生素D3，追蹤4週後，發現體內發炎指標明顯下降，包括CRP和AGP- $\alpha$  (alpha 1 acid glycoprotein,  $\alpha$ 1酸性糖蛋白)，且整體抗氧化能力明顯提升[de Medeiros Cavalcante IG, 2015]。另一隨機雙盲對照研究發現，受試者每月單次補充14萬IU維生素D3，持續3個月後，Treg細胞數目明顯增加[Bock G, 2011]。一篇回溯性研究分析1985位重症患者，發現：血中25(OH)D濃度越低，則發生急性呼吸衰竭的風險越高。已罹患急性呼吸衰竭的重症患者的死亡率亦與血中25(OH)D濃度呈負相關。25(OH)D < 10 ng/mL的族群，相較於 $\geq$  30 ng/mL者，其死亡風險增加111% [Thickett DR, 2015]。

### 魚油具抗發炎及消散發炎作用

魚油富含n-3 PUFA。相對於ARA，n-3 PUFA在發炎免疫上有著不同的作用。在刺激之下，細胞膜上酯化型的EPA和DHA會經由前述PLA2途徑被游離出來，產生3,5系列-類花生酸(3,5-eicosanoids)，例如3-prostaglandins、3-thromboxanes或5-leukotrienes，以及具有特殊發炎調節或是組織保護功能的PD1、resolvins、maresins等物質。這些物質的抗發炎作用可以抵銷ARA轉化形成的2,4系列-類花生酸的促發炎作用。此外，細胞內的游離型EPA和DHA亦可直接抑制游離型ARA的轉化，以及促進PPAR- $\gamma$ 以抑制產生促發炎細胞激素的NF- $\kappa$ B路徑。基於「細胞病理學」觀念，建議：重症患者應補充富含EPA和DHA成份的營養劑，如魚油，並同時避免富含n-6 PUFA成份、或會引起細胞產生大量發炎反應的營養劑。

臨床研究顯示：為患者補充富含EPA和DHA的魚油，其單核細胞細胞膜上的EPA濃度與血中促發炎細胞激素IL-1 $\beta$ 或TNF- $\alpha$ 等濃度呈現負相關性[Caughey GE, 1996]。多篇臨床統合分析皆顯示：為ARDS重症患者補充n-3 PUFA，可改善多項臨床預後指標，例如死亡風險、ICU住院天數、呼吸器使用時間及肺部氣體交換等[Chen H, 2018；Kristine Koekkoek W, 2019；Lu C, 2017]。

### 營養素具對抗自由基的作用

維生素D活性代謝物可直接經由MAPK路

徑或是調控內皮細胞的基因產生Nrf2 (nuclear respiratory factor 2, 核呼吸激素2)等方式，來抑制自由基產生，或是經由強化人體的抗氧化防線，如維生素E、GSH (glutathione, 穀胱甘肽)、抗氧化酶等物質，來中和已生成的自由基。此外，在前段討論中也曾提及維生素D活性代謝物可調控上皮細胞和內皮細胞的基因產生eNOS，進而產生eNO。而eNO也具有抗自由基的功能。

鋅也會提升抗氧化酵素的活性，包括：glutathione peroxidase (GPx)、catalase、superoxide dismutase (SOD)等。此外，鋅可以抑制產生自由基的酵素之活性，包括NOX2或iNOS。

### 肺纖維化

部分新冠肺炎重症患者，即使痊癒，也可能會有肺纖維化的後遺症。這是一種難以可逆性的疾病，會讓患者日後肺活量降低，運動容易喘。新冠肺炎併發肺纖維化的主要病理機轉包括：(1)病毒感染及醫療處置刺激肺部上皮細胞，進而誘導纖維母細胞產生大量細胞外基質(extracellular matrix, ECM)。ECM主要成份是異常結構的膠原蛋白。(2)肺部上皮細胞遭受攻擊時，會產生大量自由基。自由基也會刺激纖維母細胞產生大量ECM。此外，也會引起呼吸道發炎，造成組織受損，進一步惡化成慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)。(3)血管收縮素轉化酶2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)的不足。在人體內，相對於具誘導纖維化風險的ACE路徑(ACE-Ang II-AT1R)，ACE2路徑(ACE2-Ang(1-7)-MasR)提供了抗纖維化的組織保護作用。在平時，這兩系統平衡地運作著。然而，新冠病毒的棘突糖蛋白(spike glycoproteins)具有高度的ACE2親和性。它藉由與患者體內的ACE2結合而進入細胞內，進而導致ACE2含量減少。因此，ACE2無法有效地制衡ACE路徑。(4)維生素D活性代謝物濃度不足，導致腎素(renin)基因明顯表現，促進ACE大量產生。(5)腸道及肺的相互惡化作用，導致快速惡化肺纖維化。

前面單元內容已闡明這幾個關鍵營養素在對抗病毒、抗自由基、抗發炎及消除發炎反應、改善腸道及肺功能等各面向上的助益，特別是

帶正電的LL37能將帶負電棘突醣蛋白的冠狀病毒聚集在一起，降低冠狀病毒與ACE2結合的機會。動物研究顯示：補充維生素D可預防藥品Bleomycin引起的肺纖維化。治療組的肺部呼吸功能明顯較佳，包括用力呼氣肺活量(forced vital capacity, FVC)及肺部一氧化碳擴散量(diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO)等指標；且血中25(OH)D濃度較高的肺纖維化小鼠有較高的存活率[Tzilas V, 2019]。一隨機雙盲對照研究臨床研究顯示：血中25(OH)D < 20 ng/mL的COPD患者，每月口服一次10萬IU維生素D3，持續10個月後，肺部功能惡化的相對風險顯著降低43% [Martineau AR, 2015]。另一隨機雙盲對照研究發現，COPD患者在復健期間，每月口服一次10萬IU維生素D3，持續3個月後，可明顯改善最大肺部吸氧量及和緩吸氣肌力(inspiratory muscle strength) [Hornikx M, 2012]。

### 神經系統損傷

偶有聽聞新冠病毒會損及腦部或神經系統。輕者，為嗅覺失調或是譫妄表現；重者，可能發生癲癇或中風，甚至是致命的腦病變，包括恢復期的憂鬱症。學者認為，這可能與異常的發炎、免疫反應或是直接神經系統感染等具關聯性。此外，胃腸道的屏障破損及菌叢失衡，特別是常見的腹瀉，亦是腦部或神經系統受損的潛在原因之一。因為，經由腸-腦軸線(gut-brain axis)，疾病會影響腦部運作。

維生素D活性代謝物可提供多層次的神經保護作用。除了前述提及的增強免疫防線、降低發炎反應及腸道平衡之外，還包括產生神經滋養因子、改善循環、調控乙醯膽鹼轉化酶(choline acetyltransferase, ChAT)以產生較多的乙醯膽鹼(acetylcholine, ACh)、促進TPH2(tryptophan hydroxylase 2, 人類第二色胺酸氫氧化酶)基因表現及抑制TPH1(tryptophan hydroxylase 1, 人類第一色胺酸氫氧化酶)基因表現以增加血清素(serotonin)合成等。補充維生素D可預防或改善譫妄或憂鬱症等症狀，並加速神經系統的修復。一針對譫妄的回溯性研究分析了4508位剛住院患

者，發現血中25(OH)D濃度越低者，住院後立即發生譫妄的風險越高。若以25(OH)D  $\geq$  30 ng/mL為參考值，當25(OH)D濃度分別為20-29.9、10-19.9、< 10等，則患者發生譫妄的相對風險分別增加23%、54%、115%。發生譫妄的患者，其死亡率相對較高 [Quraishi SA, 2015]。一收錄了9個憂鬱症研究、共22318位受試者的統合分析顯示：相較於血中25(OH)D濃度最高族群，最低組發生憂鬱症的相對風險增加31% [Anglin RE, 2013]。多篇臨床研究顯示：單次口服30萬IU或是每週補充2萬至5萬IU維生素D3，可有效地改善憂鬱症狀 [Spedding S, 2014]。

天然MCTs可降低腸道壞菌、防止腸道萎縮、保護腸道免疫系統、預防腸道發生炎症反應及降低腸道感染風險。此外，亦能抑制細菌內毒素(endotoxins)與肝臟Kupffer Cell上的CD14受體結合，進而抑制產生促發炎細胞激素，降低肝細胞受損的風險 [Kono H, 2003]。故，天然MCTs可經由守護腸道與肝臟，進而降低腦部傷害的風險。

同樣地，n-3 PUFA成份有益於腸道功能的維護。此外，亦能經由主成份之一的DHA給予腦神經系統直接的支持。DHA為大腦皮質神經細胞膜的主成份之一。經由補充DHA，可促進產生神經傳導物質、降低腦細胞發炎反應，並提升神經形成(neurogenesis)、突觸形成(synaptogenesis)及神經可塑性(neuroplasticity)。因此，n-3 PUFA成份有助於神經修復，且能預防譫妄及改善憂鬱症狀。2019年，國際營養精神研究協會(International Society for Nutritional Psychiatry Research, ISNPR)建議：重度憂鬱症患者補充EPA或EPA+DHA [Guu TW, 2019]。一隨機雙盲對照試驗研究168位使用呼吸器的患者，結果顯示：每日口服n-3 PUFA 2克，可降低發生譫妄的天數、使用呼吸器時間及入住ICU天數 [Naghbi T, 2020]。

### 疼痛

有別於流感，肌肉或關節痠痛、喉嚨痛、頭痛是新冠肺炎患者的典型症狀之一。甚至，嚴重



者可能有被人痛毆過的感覺。對於疼痛處置，維生素D和n-3 PUFA成份，已被相關學會列為輔助治療之一。

維生素D活性代謝物可經由調控感覺神經元、抑制COX-2表現、抑制iNOS合成、抑制產生促發炎細胞激素、促進Treg細胞平衡適應性免疫系統等多種機制，以降低或緩解疼痛。n-3 PUFA緩解疼痛的機轉，除了抑制n-6 PUFA產生發炎物質、促進PPAR- $\gamma$ 以抑制產生促發炎細胞激素的NF- $\kappa$ B路徑及產生抗發炎物質抵銷發炎物質等作用之外，也可促進人體產生 $\beta$ -腦內啡( $\beta$ -endorphin)及內源性大麻素(endocannabinoids)。維生素D與富含n-3 PUFA成份的營養補充劑，已廣泛地應用於多種急性或慢性疼痛，包括預防或緩解術後急性疼痛、發炎性疼痛、神經病變性疼痛、癌症疼痛、持續性的肌肉骨骼疼痛和無力、頭痛、腹痛等類型。

臨床研究顯示：因副甲狀腺(PTH)亢進導致脛骨壓痛的75位婦女每日口服60萬IU的維生素D3，連續3天後，患者的血中25(OH)D濃度從12 ng/mL明顯上升至51.87 ng/mL，PTH濃度從81.6 pg/mL下降至 41.36 pg/mL，而疼痛視覺量表分數(visual analogue scale, VAS)從6.3分下降至4分[Ali B, 2013]。另一研究中，49位瀰漫性肌肉骨骼疼痛患者單次口服40萬至60萬IU維生素D3，在45-60天內進行評估發現：患者的血中25(OH)D濃度從10 ng/mL明顯上升至47 ng/mL，疼痛分數從5.1分明顯下降至2.8分，使用止痛藥的人數明顯下降且生活品質明顯改善[Le Goaziou MF, 2014]。

一隨機雙盲對照研究收錄了20位即將進行胃繞道手術(Roux-en-Y gastric bypass)患者，於手術前10日開始，每日口服富含EPA及DHA的n-3 PUFA成份 4.26克，直至術前8小時。相較於對照組，術後24小時內的疼痛分數及CRP皆明顯較低[Ruiz-Tovar J, 2019]。

再次強調：要緩解重症患者的疼痛，除積極介入治療外，亦應避免富含n-6 PUFA成份或會引起細胞產生大量發炎反應的營養劑。

## 營養補充劑的安全性、有效性及建議劑量

### 營養治療的基本原則

#### 營養品的「安全性」

為病情複雜的重症患者「選擇營養補充劑」作為輔助治療，首要考量因素是商品的「安全性」。市面上營養補充品種類太多，須確認是否符合國家法規。食藥署制定「食品中污染物質及毒素衛生標準」，並已在2019年1月1日正式實施。檢測項目包括：重金屬、真菌毒素及特定污染物質。其中的特定污染物質包含黃麴毒素及WHO(世界衛生組織)公告的一級致癌物-苯駢芘(benzo[a]pyrene)。此外，時有聽聞的食品安全相關事件不乏大廠商品，是故，商品品質的「穩定性」也很重要。應盡可能要求「每批」商品皆有第三方的公正檢驗報告。

#### 營養品的「給予方式」

營養治療的「給予方式」，包括時機、劑量、途徑及附加的相關監測等要素，不僅決定了其臨床效果，也影響治療的安全性。關於本文中討論的五種營養素，在急性初期，因疾病及治療所帶來的氧化壓力導致大量微營養素被消耗，考量其高度需求及腸道功能尚未穩定，可以靜脈注射方式補充鋅。脂溶性維生素D在國內尚未有針劑，但溶於高純度椰子油萃取MCTs ( $\geq 90\%$ )的製劑是合適選擇。因為MCTs碳鏈較短，其吸收不需倚賴腸道酵素或膽汁的協助形成乳糜微粒(chylomicron)，而是可直接經由口腔、食道、胃腸道等黏膜夾帶維生素D一起進入血中，且MCTs自身可作為細胞的快速熱量來源。而其它長鏈油脂賦形劑，例如橄欖油、大豆油，因考量腸道耐受性，則較不合適於急性期使用。此外，含有n-6PUFA成份的油品會導致腸道黏膜發炎，進而惡化腸道黏膜的完整性。同樣考量腸道功能，當腸道營養順利時，才給予魚油及益生菌(LA菌或BB菌)。至於補充的期間長短及劑量，當然也會影響治療結果。以下分述之。

## 維生素D

維生素D已被認定為是人體可自行合成的荷爾蒙。維生素D活性代謝物與受體結合形成複合物後，可以直接調控高達3000個基因的轉錄(transcription)，包括粒線體生合成以產生ATP、巨噬細胞的自噬作用及產生抗微生物肽LL37等重要生理功能的相關基因。因此，維生素D活性代謝物的「臨床藥理作用」之影響性，特別是應用於輔助治療疾病領域，遠勝於一般人熟悉的基本鈣、磷調節功能之重要性。這40多年來，關於維生素D的最新重要發現，在台大創傷醫學部出版之「創傷醫學新進展」第24章中「外傷營養新知：維生素D」章節，已有清楚闡述。僅於此，再特別針對常見的迷思提出4點澄清。

### 維生素D不具活性，其生理或藥理作用決定於「活性代謝物質」的體內濃度

依據百年的「藥理學基本」定義：影響治療結果的因素是「活性物質在血液或組織中的濃度」，而非「不活性物質」的「劑量」。維生素D是不活性，故不具療效及副作用。補充維生素D對健康或疾病的影響，係依其「活性代謝物」在血中及組織的濃度而定。亦即，在補充後，25(OH)D (calcidiol, 骨化二醇)及calcitriol (骨化三醇)等活性代謝物能達到的體內濃度，而非關於維生素D的劑量。

### 維生素D有極寬廣的安全性劑量範圍

補充維生素D是否會中毒？同上述「藥理學基本」的觀念，係決定於活性代謝物的體內濃度，而非關乎於補充的劑量。維生素D活性代謝物的人體安全濃度範圍很寬廣。依據流行病學的觀察，25(OH)D < 240 ng/mL是安全的，而英國的NHS (National Health Service, 國民保健署)醫院，則將安全範圍訂在25(OH)D < 200 ng/mL。普遍來說，一般人的基礎值連30 ng/mL都達不到，要中毒，其實是不容易的。那補充維生素D後，是否能預測血中25(OH)D濃度會上升多少？這有些困難！主要因素是：疾病及治療所帶來的發炎壓力會消耗體內維生素D的活性代謝物。特別是，處在SIRS狀態的重症患者，即使補充極高(mega dose)劑量的維生素D，仍未必能有效

地「快速提升」及「長期維持」血中25(OH)D濃度。再舉個特殊例子，自1982年至今，美國核准維生素D藥品Drisdol (每顆膠囊5萬IU)，以每日20萬至50萬IU的劑量治療維生素D抗性的佝僂病(rickets)，這相當於每月最高劑量1500萬IU。雖然非常的高，但被認為是安全劑量。綜合來說，定期積極監測相關指標如：25(OH)D、PTH、血鈣、血磷等，是最理想、也最安全的作法。

### 不同疾病對應不同的血中25(OH)D濃度需求

IOM (Institute of Medicine, 美國國家醫學研究院)訂血中25(OH)D  $\geq 20$  ng/mL為人體維生素D足夠，係因考量在25(OH)D  $\geq 20$  ng/mL時，發生佝僂病的風險極微。美國內分泌醫學會訂血中25(OH)D  $\geq 30$  ng/mL，是為了能有效地抑制PTH。但另一大型研究顯示：要抑制老人的PTH，包括日本人種，需要25(OH)D  $\geq 40$  ng/mL。綜合各個流行病學的研究，預防不同疾病有不同的血中25(OH)D濃度需求。例如：前面章節曾提及，當25(OH)D濃度維持 $\geq 38$  ng/mL時，則罹患急性病毒性呼吸道感染的風險相對降低2倍 [Sabetta JR, 2010]。

### 重症患者須設定較高的25(OH)D治療濃度，且建議極高劑量方式給予以快速達標

重症患者補充維生素D的研究大多設定血中25(OH)D的目標為30 ng/mL。然而，重症患者的病因複雜，治療上需要涵蓋的疾病範圍廣，故需要較高濃度的活性代謝物，才能給予周全的生理調節。另一方面，考量疾病相關壓力造成了體內維生素D的大量消耗，且重症患者的病情變化快速，故建議初始以極高劑量(mega dose)方式來補充維生素D，以快速達到治療目標、發揮最大效用。之後，仍應持續給予維持劑量，以確保血中25(OH)D濃度足夠。此外，建議於每次補充後的3-7天內，監測血中25(OH)D濃度。2019年，最新的ESPEN重症營養臨床指引中建議：若重症患者血中25(OH)D < 12.5 ng/mL時，於入住加護病房一週內補充50萬IU的維生素D3 [Pierre Singer, 2019]。一隨機雙盲對照研究為急性呼吸衰竭的重症患者補充維生素D3，分別為25萬IU、50萬IU。相較於安慰組，血中25(OH)D濃度及LL37皆明



顯增加，而器官衰竭指數(sequential organ failure assessment score, SOFA score)及住院天數等臨床指標亦顯著較低[Han JE, 2015]。

## MCTs

椰子油或棕櫚仁油約含有30%-50%的MCTs及長鏈飽和脂肪酸(可能有害心血管健康)。在萃取MCTs的過程中，可能會殘留一級致癌物-苯駢芘或神經毒素4-HNE(4-hydroxynonenal, 4-羥基壬烯酸)，但可增加萃取次數，來去除上述致癌物。自椰子油或棕櫚仁油萃取的天然MCTs商品含己酸(C6)、辛酸(C8)、癸酸(C10)及月桂酸(C12)等四種脂肪酸。但是，化學合成的MCTs商品，大多只含純度50%-60%的辛酸(C8)或癸酸(C10)。若化學合成的MCTs純度小於95%，亦需考量化學致癌物的殘留。

MCTs具有清腸效果。重症患者初使用MCTs液態商品時，最好先以少量試用，確定無腹瀉後，才逐漸增加用量。若有腹瀉，則可延長食用時間或以極少量，由口腔黏膜或舌下吸收方式給予。

## 魚油

n-3 PUFA主要有三種脂肪酸，包括：ALA( $\alpha$ -linolenic acid,  $\alpha$ -亞麻酸或 $\alpha$ -次亞麻油酸)、EPA及DHA。其中具有重要生理調節功能的是後兩者。在體內，ALA可轉化為EPA或DHA，但轉化率不高，分別約為0.2%及0.05%。在重症時，轉化所需要的相關酵素常會缺乏，故EPA和DHA又被稱為「條件下的必需脂肪酸(conditionally essential fatty acid)」，意指在重症時，EPA及DHA無法於體內自行合成，必須直接由外界攝取。

補充魚油不會造成凝血障礙。一大型研究顯示：富含EPA/DHA的魚油與aspirin並用，不會增加出血風險[Dariusz Mozaffarian, 2012]。美國FDA核准含EPA +/- DHA藥品的仿單中說明，無明顯增加出血風險，但仍建議EPA +/- DHA藥品在並用抗凝血藥品(例如warfarin)或抗血小板藥品(例如 aspirin 和clopidogrel)時，應常規地監測凝血功能[Dima M Qato, 2016]。ESPEN專家共識

中建議魚油可以使用在圍術期患者，因它可以降低患者住在ICU的併發症發生率及減少住院天數[Philip C Calder, 2018]。

EFSA(European Food Safety Authority, 歐盟食品安全局)建議：成人長期每日補充富含EPA 和DHA 的魚油5克是安全的。一篇整合分析收錄了8個研究，結果顯示：在出血的高風險族群，短期補充10克EPA+DHA是安全的[Stephanie Jeansen, 2018]。臨床研究指出，每日補充3.1-8.4克的EPA+DHA約可降低體內30%-55%的含氧自由基(reactive oxygen species, ROS)[Philip C Calder, 2006]。

## 益生菌

部分益生菌株可有效地緩解重症患者的腹瀉或腸道不適。但益生菌「商品」需有臨床研究證實其安全性，才可用於重症患者，以避免發生「益生菌性敗血症」。ASPEN的重症營養臨床指引中，只認定乳酸桿菌屬(*Lactobacillus*)和雙歧乳酸桿菌屬(*Bifidobacteria*)為健康菌，適合用於重症患者[Stephen A McClave, 2016]。此二種益生菌株的人體食用安全性已被確立，且已長期被當作食品及藥品的原料。

## 鋅

鋅是人體廣泛存在的微量元素，調控超過300種不同的酵素，參與DNA的生合成、細胞分裂、蛋白質合成、細胞膜的組成等。例如，參與維生素D活性代謝物的受體結構。鋅的吸收是由腸道負責。故當腸道黏膜破損或功能障礙時，鋅的吸收會降低或是流失會增加。這是為什麼伴隨腸道功能受損的重症患者常有鋅濃度較低的情況，因而破壞了相關的生理平衡。

臨床研究顯示：住入ICU的24小時內，有高達89%患者的血中鋅濃度不足或缺乏。SOFA scores 與血中鋅濃度呈現負相關性。SOFA scores  $\geq 8$ 的重症患者，血中鋅濃度較低。[Cander B, 2011]一前瞻性研究顯示：相較於非敗血症的重症患者，敗血症患者的血中鋅濃度較低。且血中鋅濃度與促發炎細胞激素間呈現負相關性[Besecker BY, 2011]。另一前瞻性研究收錄了25個ICU的551

位急性呼吸衰竭患者，發現在出現急性呼吸衰竭時，有高達95.8%患者的血中鋅濃度是不足或缺乏[Linko R, 2011]。

對於這些高危險族群，建議每日給予13.5 mg或更多鋅劑補充，直至血中濃度回復正常值或是腸道進食穩定為止。

## 總結

2020年4月2日，一篇關於維生素D3應用於新冠肺炎及流感的文章刊登在期刊「Nutrients」。作者建議：對於高風險族群預防新冠病毒感染，可考慮補充極高劑量的維生素D3，每日1萬IU，持續幾週，之後轉為每日5000 IU，以「快速地」提升血中25(OH)D濃度超過40-60 ng/mL。而若是要治療新冠肺炎，可能需要更高劑量以達效果[William B Grant, 2020]。2020年5月6日刊出的一篇流行病學調查，討論了歐洲20國之各國新冠肺炎發生率與其國民平均血中25(OH)D濃度的關係，顯示：血中25(OH)D濃度與新冠肺炎患者的罹患率及死亡率等風險呈現負相關性。作者結論：我們相信我們「能」強力建議，補充維生素D3可以預防對抗新冠肺炎[Petre Cristian Ilie, 2020]。2020年4月3日，西班牙啟動單次補充2.5萬IU的維生素D3並用藥物以預防及治療新冠肺炎的隨機雙盲對照研究，預計收錄200人[Manuel Castillo Garzón, 2020]。

雖然尚未有直接的人體臨床研究證實上述五種營養補充劑能「治癒」新冠肺炎，但從細胞病理學、臨床藥理學、營養學、基礎研究及人體臨床研究等各種角度，應用它們在預防或輔助治療新冠肺炎及流感，或許會有令人驚奇的臨床效益。

## 參考文獻

1. Agamennone V, et al., A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol.* 2018 Aug 6;18(1):103.
2. Ali B, et al. Tibial tenderness identifies secondary hyperparathyroidism responding to high-dose vitamin D in Pakistani women. *Endocr Pract.* 2013 Jul-Aug;19(4):596-601.
3. Akerström S, et al. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2005 Feb;79(3):1966-9.
4. Anglin RE, et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013 Feb;202:100-7.
5. Bao S, et al. Zinc modulates cytokine-induced lung epithelial cell barrier permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006 Dec;291(6):L1132-41.
6. Barker T, et al. Circulating pro-inflammatory cytokines are elevated and peak power output correlates with 25-hydroxyvitamin D in vitamin D insufficient adults. *Eur J Appl Physiol.* 2013 Jun;113(6):1523-34.
7. Barlow PG, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One.* 2011;6(10):e25333.
8. Bashir M, et al. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr.* 2016 Jun;55(4):1479-89.
9. Besecker BY, et al. A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jun;93(6):1356-64.
10. Bock G, et al. The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and  $\beta$  cell function in healthy humans: a randomized controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Nov;27(8):942-5.



11. Cander B, et al. Prognostic value of serum zinc levels in critically ill patients. *J Crit Care*. 2011 Feb;26(1):42-6.
12. Caughey GE, et al. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr*. 1996 Jan;63(1):116-22.
13. Charan J, et al. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012 Oct;3(4):300-3.
14. Chen H, et al. Correlation analysis of omega-3 fatty acids and mortality of sepsis and sepsis-induced ARDS in adults: data from previous randomized controlled trials. *Nutr J*. 2018 May 31;17(1):57.
15. Dariush Mozaffarian, et al. Fish Oil and Postoperative Atrial Fibrillation: The Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) Randomized Trial. *JAMA*. 2012 Nov 21;308(19):2001-11. [j3vu04y94](#)
16. de Medeiros Cavalcante IG, et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Exp Gerontol*. 2015 Jun;66:10-6.
17. Dima M Qato, et al. Fish Oils and Bleeding-Where Is the Evidence?-Reply. *JAMA Intern Med*. 2016 Sep 1;176(9):1406-7.
18. Dixon BM, et al. Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults. *BMC Res Notes*. 2012 Oct 24;5:575.
19. Drucker NA, et al. Loss of endothelial nitric oxide synthase exacerbates intestinal and lung injury in experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2018 Jun;53(6):1208-14.
20. Ginde AA, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 23;169(4):384-90.
21. Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5) CD006095.
22. Guu TW, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychother Psychosom*. 2019;88(5):263-273.
23. Han JE, et al. A pilot randomized controlled trial of high-dose vitamin D in lung failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:A5122.
24. Hornikx M, et al. Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res*. 2012 Sep 25;13:84.
25. Hsieh CY, et al. Strengthening of the intestinal epithelial tight junction by *Bifidobacterium bifidum*. *Physiol Rep*. 2015 Mar;3(3). pii: e12327. doi: 10.14814/phy2.12327.
26. Imai Y, Role of omega-3 PUFA-derived mediators, the protectins, in influenza virus infection. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):496-502.
27. Ishii K, et al. Medium-chain triglycerides enhance mucous secretion and cell proliferation in the rat. *J Gastroenterol*. 2009;44(3):204-11.
28. Khailova L, et al. *Bifidobacterium bifidum* improves intestinal integrity in a rat model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Nov;297(5):G940-9.
29. Kono H, et al. Protective effects of medium-

- chain triglycerides on the liver and gut in rats administered endotoxin. *Ann Surg.* 2003 Feb;237(2):246-55.
30. Kristine Koekkoek W, et al. Current evidence on  $\omega$ -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2019 Mar;59:56-68.
31. Lau CS, et al. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med.* 2016 Feb 22;9:27-37.
32. Le Goaziou MF, et al. Vitamin D supplementation for diffuse musculoskeletal pain: results of a before-and-after study. *Eur J Gen Pract.* 2014 Mar;20(1):3-9.
33. Lépine AFP, et al. *Lactobacillus acidophilus* attenuates *Salmonella*-induced stress of epithelial cells by modulating tight-junction genes and cytokine responses. *Front Microbiol.* 2018 Jul 2;9:1439.
34. Ling X, et al. Protective effects of *Bifidobacterium* on intestinal barrier function in LPS-induced enterocyte barrier injury of Caco-2 monolayers and in a rat NEC model. *PLoS One.* 2016 Aug 23;11(8):e0161635.
35. Linko R, et al. Serum zinc in critically ill adult patients with acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011 May;55(5):615-21.
36. Lu C, et al. Omega-3 supplementation in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):58.
37. Manuel Castillo Garzón, et al. Vitamin D on Prevention and Treatment of COVID-19 (COVITD-19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04334005>.
38. Martineau AR, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017 Feb 15;356:i6583.
39. Martineau AR, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015 Feb;3(2):120-130.
40. Molinari C, et al.  $1\alpha, 25$ -dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2011;27(6):661-8.
41. Morita M, et al. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell.* 2013 Mar 28;153(1):112-25.
42. Naghibi T, et al. Role of omega-3 fatty acids in the prevention of delirium in mechanically ventilated patients. *J Res Med Sci.* 2020 Jan 20;25:10.
43. Ni YN, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019 Mar 27;23(1):99.
44. Petre Cristian Ilie, et al. The Role of Vitamin D in the Prevention of Coronavirus Disease 2019 Infection and Mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020 May 6;1-4.
45. Philip C Calder, n-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Inflammation, and Inflammatory Diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jun;83(6 Suppl):1505S-1519S.
46. Philip C Calder, et al. Lipids in the Intensive Care Unit: Recommendations From the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2018 Feb;37(1):1-18.
47. Pierre Singer, et al. ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in the Intensive Care Unit. *Clin Nutr.* 2019 Feb;38(1):48-79.
48. Quraishi SA, et al. Association between pre-hospital vitamin D status and hospital-acquired new-onset delirium. *Br J Nutr.* 2015 Jun 14;113(11):1753-60.
49. Raftery T, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's



- disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J.* 2015 Jun;3(3):294-302.
50. Ramon S, et al. The specialized proresolving mediator 17-HDHA enhances the antibody-mediated immune response against influenza virus: a new class of adjuvant? *J Immunol.* 2014 Dec 15;193(12): 6031-40.
  51. Ruiz-Tovar J, et al. Preoperative administration of Omega-3 fatty acids on postoperative pain and acute-phase reactants in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2019 Aug;38(4):1588-1593.
  52. Russell CD, et al. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):473-475.
  53. Sabetta JR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One.* 2010 Jun 14;5(6):e11088
  54. Shao Y, et al. Zinc enhances intestinal epithelial barrier function through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in Caco-2 cells. *J Nutr Biochem.* 2017 May;43:18-26.
  55. Shilling M, et al. Antimicrobial effects of virgin coconut oil and its medium-chain fatty acids on *Clostridium difficile*. *J Med Food.* 2013 Dec;16(12):1079-85.
  56. Shino B, et al. Comparison of Antimicrobial Activity of Chlorhexidine, Coconut Oil, Probiotics, and Ketoconazole on *Candida albicans* Isolated in Children with Early Childhood Caries: An In Vitro Study. *Scientifica (Cairo).* 2016;2016:7061587.
  57. Sivakumar N, et al. Partial characterization of bacteriocins produced by *Lactobacillus acidophilus* and *Pediococcus acidilactici*. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 2010, v.53 n.5:1177-84.
  58. Spedding S, Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients.* 2014 Apr 11;6(4):1501-18.
  59. Stephanie Jeansen, et al. Fish Oil LC-PUFAs Do Not Affect Blood Coagulation Parameters and Bleeding Manifestations: Analysis of 8 Clinical Studies With Selected Patient Groups on omega-3-enriched Medical Nutrition. *Clin Nutr.* 2018 Jun;37(3):948-957.
  60. Stephen A McClave, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Feb;40(2):159-211.
  61. Thickett DR, et al. Association between prehospital vitamin D status and incident acute respiratory failure in critically ill patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open Respir Res.* 2015 Jun 13;2(1):e000074
  62. Thormar H, et al. Inactivation of enveloped viruses and killing of cells by fatty acids and monoglycerides. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 Jan;31(1):27-31.
  63. Tzilas V, et al. Vitamin D prevents experimental lung fibrosis and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019 Apr;55:17-24.
  64. Wang L, et al. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J.* 2018 Mar;12(3):857-864.
  65. William B Grant, et al. Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020 Apr 2;12(4):988.
  66. Xiao G, et al. Eicosapentaenoic acid enhances heatstroke-impaired intestinal epithelial barrier function in rats. *Shock.* 2015 Oct;44(4): 348-56.

67. Yildirim Z, et al. Characterization and antimicrobial spectrum of bifidocin B, a bacteriocin produced by *Bifidobacterium bifidum* NCFB 1454. *J Food Prot.* 1998 Jan;61(1):47-51.
68. Younge N, et al. Enteral high fat-polyunsaturated fatty acid blend alters the pathogen composition of the intestinal microbiome in premature infants with an enterostomy. *J Pediatr.* 2017 Feb;181:93-101. e6.
69. Yu HN, et al. Effects of fish oil with a high content of n-3 polyunsaturated fatty acids on mouse gut microbiota. *Arch Med Res.* 2014 Apr;45(3):195-202.
70. Yuk JM, et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe.* 2009 Sep 17;6(3):231-43.
72. 韓吟宜「創傷醫學新進展—外傷營養新知：維生素D」，金銘出版社，2016年12月，第215-20頁。

