

饮食与新冠病毒感染的研究进展

周合江, 苏凌燕*

(云南农业大学食品科学技术学院, 云南昆明 650500)

摘要: COVID-19 新型冠状病毒是以前从未发现的线性单链的 RNA 冠状病毒。COVID-19 世界范围内大流行带来了无数经济、政治、社会后果, 尤其是人类健康后果。饮食在新冠病毒感染风险和症状严重程度的作用正在凸显。大量证据表明, 均衡健康的饮食模式可以减少 COVID-19 感染及重症的风险。该文就国内外饮食与新冠病毒感染风险及严重程度研究进行汇总, 指出益生菌或益生元、膳食纤维、十字花科蔬菜、维生素 C 和膳食多酚的膳食模式是 COVID-19 感染及重症的保护因素; 而过加工食品和高糖(果糖、葡萄糖)高脂高蛋白饮食模式是新冠病毒感染的风险因素。该文提倡的饮食模式可能为通过饮食干预预防或治疗新冠病毒感染提供指导。

关键词: 冠状病毒; 饮食; 益生菌; 维生素 C; 加工食品

文章编号: 1673-9078(2024)02-357-365

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.2.0038

Research Progress on Diet and COVID-19 Infection

ZHOU Hejiang, SU Lingyan*

(College of Food Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650500, China)

Abstract: Covid-19 novel coronavirus is a linear single-stranded RNA coronavirus which has never been found before. The COVID-19 pandemic worldwide has led to numerous economic, political and social consequences, especially human health. The role of diet in the risk of covid-19 infection and severity of symptoms is emerging. A lot of evidence shows that a balanced and healthy diet reduces the risk of COVID-19 infection and severe illness. In this paper, the recent studies on the relationship between diet and the risk of COVID-19 and severity of covid-19 infection in China and abroad are summarized. Dietary patterns including probiotics or prebiotics, dietary fiber, cruciferous vegetable, vitamin C and dietary polyphenols are protective factors for COVID-19 infection and severe illness. Whereas, dietary patterns characterized by processed foods, high sugar (like fructose and, glucose), high fat and high proteins are risk factors for COVID-19 infection. The dietary pattern advocated in this review may provide guidance the prevention or treatment of COVID-19 infection through dietary intervention.

Key words: COVID-19; diet; probiotics; vitamin C; processed foods

引文格式:

周合江,苏凌燕.饮食与新冠病毒感染的研究进展[J].现代食品科技,2024,40(2):357-365.

ZHOU Hejiang, SU Lingyan. Research progress on diet and COVID-19 infection [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(2): 357-365.

收稿日期: 2023-01-10

基金项目: 云南省应用基础研究项目(202201AW070017)

作者简介: 周合江(1987-),女,博士,助理研究员,研究方向: 食品营养与健康, E-mail: zhouhej@126.com

通讯作者: 苏凌燕(1989-),女,博士,研究员,研究方向: 食品营养与健康, E-mail: sulingyanlq@126.com

冠状病毒为线性单链的 RNA 病毒, 是自然界广泛存在的一大类病毒, 直径约 80~120 nm, 是目前已知 RNA 病毒中基因组最大的病毒^[1]。由于在电子显微镜下可观察到其外膜上有明显的棒状粒子突起, 使其形态看上去像中世纪欧洲帝王的皇冠, 因

此命名为“冠状病毒”^[2]。目前已知的7种可以感染人的冠状病毒分别是HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV和MERS-CoV、2019冠状病毒(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)^[3,4]。由于我们现在经历的冠状病毒COVID-19是以前从未发现的,所以它被称为“新型冠状病毒”。

COVID-19大流行改变了世界格局,由于其致死率和后遗症,带来了无数经济、政治、社会后果,尤其是人类健康后果。饮食在新冠病毒感染风险和严重程度的作用正在凸显。研究者使用健康饮食指数(AHEI)-2010、地中海饮食(AMED)评分、高胰岛素血症的经验饮食指数(EDIH)和经验饮食炎症模式(EDIP)评估饮食质量,通过大规模人群(美国,19 754名参与者,其中1 941名COVID-19阳性)调查来研究饮食与新冠的关联,结果显示更均衡的饮食与新冠病毒感染风险降低相关,饮食越不均衡出现炎症感染的可能性越高,因病毒感染严重住院的可能性也越高^[5]。另一研究者使用均衡的植物性饮食评分评估饮食质量(这种评分强调植物性食物如蔬菜、全谷物和豆类的重要性),对于英国592 571名参与者的饮食、社会经济状况和病毒感染情况进行了调查分析,结果发现:高饮食质量与较低的感染风险和重症比例显著相关。随着饮食质量升高,感染风险呈非线性下降趋势。饮食质量与病毒感染的负相关在低收入群体或生活贫困群体中更为明显^[6]。本文就饮食与COVID-19感染和病毒清除研究概况及利用饮食干预COVID-19感染及清除探索与策略等方面进行综述,为通过饮食干预或治疗COVID-19感染提供重要的理论依据。

1 益生菌与COVID-19感染和病毒清除

一项对于上海63名COVID-19入院感染者及8名未感染者的肠道菌群和免疫情况的研究结果显示:与未感染者相比,感染者的肠道微生物组成发生了改变,有益微生物群显著减少而条件致病菌显著增加,且病毒感染对肠道微生物的影响与抗生素使用无关。此外,从血液和粪便样本中鉴定出感染者的人源蛋白,提示患者的肠道屏障功能障碍。重症患者与4种微生物(拟杆菌、伯克霍尔德菌、长双歧杆菌和布劳特氏菌)、6种微生物途径(如糖酵解和发酵)和10种毒力基因的丰度较高相关;重症患者脂多糖结合蛋白的循环水平升高,并与循环炎症生物标志物和免疫细胞相关^[7]。另有研究者证明

了COVID-19感染可诱导小鼠肠道微生物群失调,且从两个不同临床地点收集的96名COVID-19患者的样本也显示出严重的肠道微生物菌群失调,包括已知包括抗微生物物种的条件致病菌属大量繁殖^[8]。一项对于芝加哥重症感染者(71例重症患者中,39例存活,32例死亡,粪便样本为入院72 h内采集)病情和菌群的研究表明死亡率与粪便微生物群中变形菌的增加和粪便次生胆汁酸和去氨酪氨酸浓度的降低有关。粪便微生物群组成和微生物代谢产物浓度可以预测COVID-19感染严重患者的呼吸功能和死亡轨迹,并表明肠-肺轴在COVID-19的恢复中发挥重要作用^[9]。同时,对于感染住院者(2020.3~2020.12,日本)和非感染者的菌群、免疫和病情的多组学分析显示,在COVID-19和COVID-19相关并发症中存在多种肠道微生物-代谢产物-细胞因子的相互关系,进一步揭示了COVID-19中肠肺轴的存在^[10]。对于95名法国重症感染者(2020.3-2020.9,法国)的口腔和肠道菌群及病情研究结果也显示:口咽/肠道金黄色肠球菌和念珠菌浓度升高与死亡率相关,与年龄、器官衰竭和抗生素治疗无关^[11]。德国的一项对于108名新冠肺炎患者、22名康复后新冠肺炎患者、20名肺炎对照及26名未感染者的粪便菌群、唾液菌群和病情分析的研究结果发现:感染者的肠道菌群组成发生了改变,轻症患者的菌群组成与普通肺炎和未感染者相近,而重症患者的菌群组成与新冠死亡者的相似。肠道菌群与COVID-19并发症的发生有关,并可能因此影响疾病的严重程度。稳定的肠道微生物组成可能有助于有利的疾病进展,使用细菌特征来估计死亡率可能有助于诊断方法^[12]。COVID-19感染扰乱了肠道微生物的组成,且重症病毒感染者条件致病微生物富集和有益微生物耗竭,幸存者出现的各种后遗症症状也与病毒感染造成的菌群改变密不可分。

一项包括200名COVID-19感染患者(英国,122例轻度,78例中度)的纵向队列研究中评估了调节肠道微生物群的营养和生活方式习惯对COVID-19结果的作用。结果显示,经常食用含益生菌的酸奶与疾病严重程度呈负相关,轻度感染者往往与每天锻炼10~20 min、每天至少睡8 h、每年使用抗生素少于5次,以及摄入大量富含益生元的食物相关^[13]。研究者分析了感染者(2020.3.1~2021.1.31,中国)和未感染者的肠道微生物变化,结果发现:与未感染者相比,未使用抗生素治疗的感染者肠道菌群发生明显改变,抗生素

耐药基因显著增加，特别是四环素、氯霉素和多重耐药基因，这一现象在病毒清除后持续至少6个月。病毒清除时耐药基因高的感染者往往肠道致病菌如克雷伯氏菌丰度更高，6个月内出现焦虑、腹泻、记忆问题、失眠和疲劳等症状的风险更高，因此扩张的耐药基因组可预测病毒后遗症风险。与未接受抗生素治疗的感染者相比，接受抗生素治疗的感染者耐药基因增加了约3倍，且使用的抗生素种类越多，耐药基因增加越多。在所有患者根据医院方案接受针对COVID-19的标准治疗饮食的前提下，接受益生菌干预后，感染者肠道耐药基因显著减少，且病毒清除后补充益生菌的人肠道耐药基因保持稳定，停止益生菌两个月内也一直保持稳定。病毒感染会扰乱肠道菌群，增加条件致病菌和致病菌的耐药基因，抗生素治疗会加剧耐药基因的扩张，而益生菌干预则能抑制耐药基因的扩增。即便是在病毒清除后，病毒引起的耐药基因扩张依然存在，病毒后遗症的出现和持续与耐药基因有关，补充益生菌亦能抑制耐药基因的扩张。然而，需要注意的是，目前对于抗生素的服用对COVID-19的感染和病毒清除是否有益仍存在较大争议，还需要后续更大规模的研究来给出明确结论。重症病毒感染者的肠道菌群有一个共同特征——条件致病微生物富集和有益微生物耗竭，幸存者出现的各种后遗症症状也与病毒感染造成的菌群改变密不可分，而通过补充益生菌恢复健康的菌群则能预防或改善这些不良症状^[14]。另有对于300名病毒感染者（2020.8.26~2020.12.10，墨西哥）进行随机、四盲益生菌干预研究结果发现：30 d后，益生菌组53.1%的患者病毒完全清除，症状完全消失，安慰剂组这一比例为28.1%，多重校正后两组之间具有显著性差异。与安慰剂相比，补充益生菌具有良好的耐受性，并显著减轻了鼻咽病毒载量、肺浸润和炎症症状。益生菌组总体症状（发烧、咳嗽、头痛、身体疼痛（肌痛）、呼吸急促（呼吸困难）、恶心、腹泻和腹痛）消退的中位时间比安慰剂组少5 d。在益生菌和安慰剂之间，粪便微生物群的组成没有明显变化，但与安慰剂相比，益生菌的补充显著增加了对抗COVID-19病毒的特异性抗体含量。这种益生菌主要是通过和宿主的免疫系统相互作用，而不是改变结肠菌群的组成^[15]。2022年2月发表于《Trends in Food Science and Technology》的一篇综述对于微生态干预在新冠防治中的作用进行了

系统综述，这项指出：益生菌可刺激有益微生物生长，改善菌群紊乱，调节上皮细胞产生的细胞因子，促进抗体分泌，激活吞噬作用，调节调节细胞的功能，诱导树突状细胞成熟，加强粘膜屏障，维持免疫稳态并最大限度地减少病毒进入；强化肠肺轴，增强肺部抗病毒免疫。益生元也能通过加强黏膜屏障和调节宿主免疫系统，强化肠肺轴，促进对新冠感染的抵抗；由于与益生菌和益生元相关的免疫调节特性，可能表明肠道/肺部微生物组的调节有望作为预防/治疗COVID-19患者的辅助手段。到目前为止，涉及益生菌在COVID-19患者中的应用的临床研究很少完成，但减少疾病持续时间和症状的严重程度，如疲劳、嗅觉功能障碍和呼吸困难、恶心和呕吐等胃肠道症状是一些主要发现。然而，在皮质类固醇治疗中，益生菌不推荐给免疫功能低下的患者。未来的前景表明，益生菌、益生元、合生素和后生物制剂对肠道微生物群的调节是改善COVID-19患者健康的一种有前途的辅助方法^[16]。另外还有电脑模拟结果显示多种不同益生菌的脂肽均具有结合病毒刺突蛋白和COVID-19进入受体血管紧张素转换酶2（Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2）的能力，可能会竞争性地抑制新冠病毒与表达ACE2的宿主上皮细胞的强制性相互作用^[17]，分子对接分析和分子动力学模拟研究结果表明来自益生菌的糖苷与病毒蛋白的结合具有较高的亲和，从而抑制其进入细胞繁殖^[18]。虽然益生菌或益生元的补充对病毒感染过程中发挥作用的机制尚待明确，然而这些研究表明益生菌或益生元的补充确实可以有效干预和改善病毒感染以及感染后症状。

2 膳食纤维与COVID-19感染

一项关于肠道共生菌代谢产物短链脂肪酸对抗COVID-19病毒影响的动物研究结果发现：肠道微生物组通过产生短链脂肪酸以多种途径保护哺乳动物宿主免受COVID-19的感染。其一是短链脂肪酸通过下调COVID-19进入受体ACE2减少病毒的入侵；其二，短链脂肪酸通过增强适应性免疫，减少雄性动物的病毒载量。膳食纤维，如果胶，可被肠道菌发酵成短链脂肪酸。发现作者们在饲料中添加5%或30%果胶的小鼠肺和结肠中COVID-19受体*Ace2*和COVID-19入侵“润滑油”*Tmprss2*的表达均有所降低。在给仓鼠提供30%的果胶饮食2周检测到血浆短链脂肪酸水平的增加，肺、鼻上皮细胞和结肠病毒载量均显著降低，肺部感染减少^[19]。

另一项研究表明通过使用益生菌、益生元和高纤维饮食来控制微生物模式可能有助于减少细胞炎症,保持健康的肠道微生物多样性并加强免疫系统。高纤维饮食与较低的葡萄糖浓度和较高的脂联素血浆浓度有关,脂联素是一种具有抗炎特性的胰岛素致敏脂肪细胞因子。COVID-19的发病过程伴随着白介素6、肿瘤坏死因子 α 、白介素12等促炎细胞因子的大量释放。这促使临床测试针对冠状病毒的免疫抑制药物,如托珠单抗(抗白介素6受体),显示出减少c反应蛋白、缓解症状和改善氧气摄入量的功效因此,膳食纤维的抗炎作用可以有力地支持抗病毒和免疫抑制药物治疗的作用^[20]。

3 十字花科蔬菜与COVID-19感染

一项对各个国家2020年病毒感染和饮食情况的研究分析指出:COVID-19死亡率在不同国家之间和同一国家的不同地区之间存在很大差异,饮食可能在这些差异中发挥了重要作用^[21]。十字花科蔬菜和黄瓜在每个国家/地区的COVID-19死亡率方面达到了统计显著性。某些蔬菜(卷心菜和黄瓜)的国民平均消费量每天增加1g,COVID-19的死亡风险就会降低11倍,降至13.6%。研究者认为卷心菜和黄瓜能降低死亡率主要有两个原因——益生菌和抗氧化。发酵后的卷心菜和黄瓜中含有大量益生菌(主要是乳酸杆菌)和乳酸菌发酵产生的短链脂肪酸,而益生菌和短链脂肪酸都有助于降低病毒载量并加速康复,益生菌还能改善病毒造成的菌群紊乱和肠漏,减小重症和后遗症风险^[22]。新冠病毒通过与人体细胞表面的受体ACE2结合进入人体。结合后,ACE2下调会增强I型血管紧张素II受体与氧化应激相关的轴。这会导致胰岛素抵抗以及肺和内皮损伤,这是COVID-19的两个严重后果。转因子E2相关因子2(NF-E2-Related Factor 2, Nrf2)是重要的抗氧化应激因子,尤其可以阻断I型血管紧张素II受体轴^[23]。萝卜硫素是异硫氰酸酯的一种,在各种十字花科蔬菜中广泛存在。我们常吃的十字花科蔬菜大部分属于芸苔属,包括西兰花、豆瓣菜、羽衣甘蓝、卷心菜、抱子甘蓝、大白菜、芥菜和花椰菜等。萝卜硫素是Nrf2通路最有效的天然激活剂,具有强大的抗氧化能力,可抑制胰岛素抵抗,人体获得萝卜硫素后能降低新冠病毒感染造成的氧化压力的升高^[21,24,25]。

4 维生素C与COVID-19感染

维生素C,又称抗坏血酸,是一种必需的水溶性营养素。人类和其他一些动物,如灵长类动物、猪,依赖水果和蔬菜(红辣椒、橙子、草莓、西兰花、芒果、柠檬)提供的营养。维生素C作为一种抗氧化剂具有重要的体内平衡作用,具有直接的抗病毒活性和促进干扰素产生的功能,在先天免疫系统和适应性免疫系统调控中都发挥重要作用^[26,27]。维生素C在预防和改善感染方面的潜在作用已经得到了充分的研究,具有抗炎、免疫调节、抗氧化、抗血栓和抗病毒等功能^[28-31]。

Holford等^[32]在最近发表在预印本上的一篇综述中阐述了维生素C作为呼吸道感染、败血症和COVID-19辅助治疗的作用,讨论了维生素C在预防COVID-19关键阶段、急性呼吸道感染和其他炎症性疾病方面的潜在作用。COVID-19感染后部分患者显示继发性组织性肺炎现象^[33]。一项荟萃分析报告显示:肺炎患者维生素C水平下降,总肺炎队列中有62%为维生素C缺乏症,补充维生素C可显著降低肺炎风险^[33]。这些结果提示补充维生素C可以降低COVID-19感染者肺炎风险。在感染、创伤和手术等生理应激下,人血清维生素C水平迅速下降,通常将血清维生素C水平 $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ 定义为维生素C缺乏^[34,35]。来自世界各地的各种案例研究报告表明,低维生素C水平在重症住院患者中是典型的,包括呼吸道感染、肺炎、败血症和COVID-19,最有可能的解释是代谢消耗增加^[36-38]。COVID-19的关键和致命阶段往往由宿主对病毒颗粒的反应引发,伴随着强效促炎细胞因子和趋化因子的过度生成,导致多器官功能衰竭^[39]。这可能导致中性粒细胞在肺间质和支气管肺泡间隙的迁移和积聚,被认为是急性呼吸窘迫综合征进展的关键决定因素^[40]。在COVID-19的关键阶段,维生素C有助于下调细胞因子,保护内皮细胞免受氧化损伤,并在组织修复中发挥重要作用^[41,42]。另外,维生素C有重要的抗氧化剂作用,通过抑制核因子 κB (Nuclear Factor kappa-B, NF- κB)激活来减少活性氧和炎症^[43]。维生素C在肾上腺和脑垂体中的浓度是其他器官的3~10倍^[44]。在病毒暴露刺激下,维生素C从肾上腺皮质释放,导致血浆水平增加五倍^[45]。维生素C增强皮质醇的产生,增强糖皮质激素的抗炎和内

皮细胞保护作用^[46,47]。外源性糖皮质激素是唯一被证实的治疗 COVID-19 的方法^[48]。维生素 C 补充剂有望作为 COVID-19 的预防或治疗药物,以纠正疾病引起的缺陷,减少氧化应激,增强干扰素的产生,并支持糖皮质激素的抗炎作用。目前有 45 项在 Clinicaltrials.gov 网站上注册的维生素 C 或维生素 C 合并其他治疗方法的研究。最大的注册试验是加拿大的维生素 C-COVID-19 减轻器官功能障碍试验,该试验招募了 800 名患者,随机分配给维生素 C [静脉注射, 50 mg/6 h (按 kg 体质量计), 相当于 75 kg 的人 15 g/d] 或安慰剂。该方案也被添加到社区获得性肺炎随机、嵌入式、多因素自适应平台试验,该研究拟为在 COVID-19 患者中使用维生素 C 提供了进一步的理论依据^[49]。世界各地正在进行几项剂量依赖性维生素 C 队列研究,以确认其在减轻 COVID-19 中的作用,并更好地了解其治疗潜力。作者们建议,应鼓励处于 COVID-19 死亡高危人群和有维生素 C 缺乏风险的人每天补充维生素 C。他们应确保在任何时候都有充足的维生素 C,并在病毒感染时增加剂量至 6~8 g/d^[32]。

多项研究表明,肥胖是 COVID-19 患者长时间住院、病情严重、重症监护病房入院、需要仪器通气和死亡的独立危险因素^[50-52]。肥胖的特点是先天和适应性免疫反应的破坏和慢性低度炎症的存在,这是由代谢受损引起的。慢性炎症还与巨噬细胞活性下降和促炎细胞因子产生增加有关,导致病毒感染期间易感性增加和延迟清除^[53],而维生素 C 可以负调控炎症细胞因子产生^[54]。Wilson 等^[55]前的一项研究报告称,身体质量指数 (Body Mass Index, BMI) 是血清维生素 C 浓度的独立预测因子,维生素 C 浓度与 BMI 之间的显著负相关,这可能是由于氧化应激和慢性炎症。因此体重增加的患者可能需要摄入更多的维生素 C,以达到适当的血药浓度。有研究显示,与 BMI 正常患者相比,肥胖患者发生重症 COVID-19 的风险显著增加 5.4 倍。虽然维生素 C 不影响各 BMI 类别的 COVID-19 严重程度或死亡率的风险,但肥胖患者的维生素 C 水平与病毒清除率之间存在显著的相互作用。根据该研究结果,作者们鼓励不同 BMI 水平的患者适当摄取和补充维生素 C^[32]。

5 加工食品与 COVID-19 感染

有研究指出,疫情隔离期间符合《以食物为基

础的膳食指南》的年轻人(尤其是青少年)比例很低,而超加工食品的消费量很高^[56]。比如 2021 年中国一项涉及 2 702 名普通人群(18 岁以上)的调查显示:封控居家期间,38.2% 的人零食摄入量增加^[57]。此外对于欧洲、拉丁美洲和阿拉伯青少年的调查显示:疫情期间,青少年超加工食品的消费也非常高。比如巴西儿童从超加工食品中获得的热量约占食物总热量 49%^[58,59]。而一项大规模的调查(41 012 人,40~69 岁,6 358 名(15.5%)参与者被诊断为新冠阳性或者死于新冠,英国)分析了加工食品摄入与病毒感染之间的关联,结果表明:加工食品的高消耗与 COVID-19 的高感染风险紧密相关,随着加工食品摄入量增加,新冠感染率不断升高。值得注意的是:研究中调查的加工食品主要包括饮料、加工奶制品、加工面包披萨和糕点、即食食品、超加工水果蔬菜,加工肉、糖果类、饼干和早餐麦片等。无添加的酸奶、奶酪、酸泡菜、辣白菜等则是比较健康的食物^[60]。

6 果糖、葡萄糖与 COVID-19 感染

除了加工食品外,还有研究指出,长期摄入超量果糖对肺部疾病有负面影响。高果糖摄入不仅会增加肥胖、糖尿病、脂肪肝风险,还会增加非传染性呼吸道疾病。在现代饮食中,过多的果糖摄入量(50 g/d)是由于近几十年来含糖饮料消费量的增加造成的。流行病学研究表明,与含糖饮料有关的长期大量摄入果糖会增加患慢性阻塞性肺病和哮喘等几种非传染性疾病的风险,还可能导致 COVID-19 等肺部疾病的恶化。比如含糖饮料中的果糖摄入会导致肾素-血管紧张素系统的失调、尿酸产生的增加、醛糖还原酶活性的诱导、晚期糖基化终产物的产生以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian Target of Rapamycin, mTOR)通路的激活,这些机制可能与肺损伤有关^[61]。另一项包括 200 名 COVID-19 感染患者(英国,122 例轻度,78 例中度)的纵向队列研究中评估了调节肠道微生物群的营养和生活方式习惯对 COVID-19 结果的作用。结果显示,更少的糖摄取对应较轻的症状以及更快的病毒清除^[13]。

除了果糖之外,葡萄糖的水平也对 COVID-19 患者有一定的影响。Codo 等^[62]最近发表在《细胞代谢》的一项研究表明高糖条件培养加剧了 SARS-CoV-2 感染引起的人单核细胞的病毒复制和细胞因

子产生，抑制了T细胞的反应和功能，引发肺上皮细胞死亡，从而解释了糖尿病患者更容易发展成严重的COVID-19的原因。另一项对中国湖北省7 337例COVID-19病例进行了回顾性研究，其中952例既往存在糖尿病。结果发现糖尿病患者需要更多的医疗干预，且死亡率明显更高；与血糖控制不良的患者相比，血糖控制良好的患者死亡率显著降低^[63]。这一发现为COVID-19患者和血糖控制改善与预后改善之间的相关性提供了临床证据。

7 高脂、高蛋白饮食与COVID-19感染

一项运用高脂肪高糖食物喂养仓鼠的研究发现，持续高脂高糖饮食导致了病毒感染仓鼠体重减轻和肺部病变，病毒清除和功能性肺恢复延迟的等对COVID-19治疗的不利影响^[64]。另一项来自六个国家（法国、德国、意大利、西班牙、英国、美国）的基于网络调查的研究（2020.7.17~2020.9.25，2 316例对照，138名重症，430名轻症）用以评估自我报告的饮食与新冠肺炎感染、严重程度和持续时间之间的关系。报告显示遵循“低碳水化合物、高蛋白饮食”的参与者具有更大的中度至重度新冠肺炎的几率^[65]。

8 膳食多酚与COVID-19感染

COVID-19通过炎症、免疫和氧化还原机制靶向多个器官，迄今为止尚未发现预防或治疗该疾病的有效药物。使用膳食生物活性化合物，如酚类化合物，已成为新冠肺炎的一种公认的营养或治疗辅助方法。酚类化合物和肠道微生物群之间的相互作用，包括酚类化合物调节的益生菌的产生和肠道微生物群的重塑都被认为增强了宿主对新型冠状病毒感染的抗氧化和免疫反应^[66]。膳食多酚及其微生物代谢物具有抗病毒和抗炎活性。7种母体多酚和11种微生物代谢物与COVID-19刺突糖蛋白的分子对接和动力学研究表明。多酚和种微生物代谢物与目标病毒和宿主炎症蛋白上的残基有不同程度的相互作用，显示出作为竞争性抑制剂的潜力。基于这些计算机模拟发现，多酚和种微生物代谢物可能会抑制COVID-19感染、复制和/或调节肠道或外周的宿主免疫力^[67]。

9 结语

新冠疫情是第二次世界大战以来最严重的全球

性危机，它的大流行给人们的生活带来了巨大的改变与挑战。目前还没有COVID-19特效治疗药物面世，而合理均衡的饮食是提高自身免疫力和抗击病毒的有效方式。迄今为止，涉及使用补充剂对抗COVID-19的临床试验很少完成，但来自不同地区的多项研究均提出了增强益生菌、益生元、膳食纤维、膳食多酚及十字花科蔬菜和维生素的食用对抗COVID-19感染及重症发生有积极作用（图1）。而加工食品和高糖（果糖、葡萄糖）、高蛋白质和高脂肪的摄入则与COVID-19的高感染风险紧密相关。因此我们需遵循高质量植物性饮食的原理，以水果、蔬菜及全谷物等富含维生素C、膳食纤维、膳食多酚的新鲜食物为基础，增加益生菌、益生元摄入，并限制高糖、高脂、高蛋白和过加工食物的食用，形成一个合理均衡的饮食模式，从而更好的面对新冠病毒的挑战。

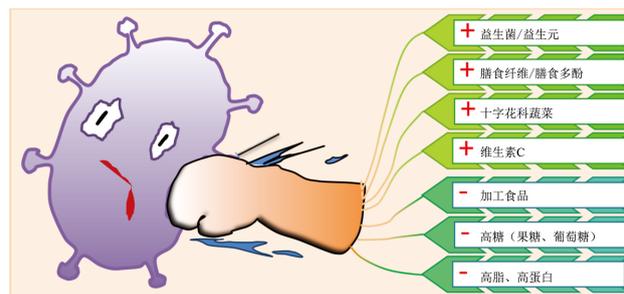


图1 抵抗新冠病毒的饮食方式
Fig.1 Diet and risk of COVID-19

参考文献

- [1] WEISS S R, NAVAS-MARTIN S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2005, 69(4): 635-664.
- [2] LAI M M, CAVANAGH D. The molecular biology of coronaviruses [J]. *Adv Virus Res*, 1997, 48: 1-100.
- [3] SU S, WONG G, SHI W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses [J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24(6): 490-502.
- [4] SINGHAL T. A Review of coronavirus disease-2019 (COVID-19) [J]. *Indian J Pediatr*, 2020, 87(4): 281-286.
- [5] YUE Y, MA W, ACCORSI E K, et al. Long-term diet and risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity [J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 116(6): 1672-1681.
- [6] MERINO J, JOSHI A D, NGUYEN L H, et al. Diet quality and risk and severity of COVID-19: a prospective cohort

- study [J]. *Gut*, 2021, 70(11): 2096-2104.
- [7] SUN Z, SONG Z G, LIU C, et al. Gut microbiome alterations and gut barrier dysfunction are associated with host immune homeostasis in COVID-19 patients [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 24.
- [8] BERNARD-RAICHON L, VENZON M, KLEIN J, et al. Gut microbiome dysbiosis in antibiotic-treated COVID-19 patients is associated with microbial translocation and bacteremia [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5926.
- [9] STUTZ M R, DYLLA N P, PEARSON S D, et al. Immunomodulatory fecal metabolites are associated with mortality in COVID-19 patients with respiratory failure [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6615.
- [10] NAGATA N, TAKEUCHI T, MASUOKA H, et al. Human gut microbiota and its metabolites impact immune responses in COVID-19 and its complications [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(2): 272-288.
- [11] PATRIER J, VILLAGEOIS-TRAN K, SZYCHOWIAK P, et al. Oropharyngeal and intestinal concentrations of opportunistic pathogens are independently associated with death of SARS-CoV-2 critically ill adults [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 300.
- [12] SCHULT D, REITMEIER S, KOYUMDZHIEVA P, et al. Gut bacterial dysbiosis and instability is associated with the onset of complications and mortality in COVID-19 [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2031840.
- [13] HEGAZY M, AHMED A O, THARWAT H M, et al. Beyond probiotic legend: ESSAP gut microbiota health score to delineate SARS-COV-2 infection severity [J]. *Br J Nutr*, 2022, 127(8): 1180-1189.
- [14] SU Q, LIU Q, ZHANG L, et al. Antibiotics and probiotics impact gut antimicrobial resistance gene reservoir in COVID-19 patients [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2128603.
- [15] GUTIERREZ-CASTRELLON P, GANDARA-MARTI T, ABREU Y A A, et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2018899.
- [16] XAVIER-SANTOS D, PADILHA M, FABIANO G A, et al. Evidences and perspectives of the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as adjuvants for prevention and treatment of COVID-19: A bibliometric analysis and systematic review [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2022, 120: 174-192.
- [17] MANNA S, CHOWDHURY T, CHAKRABORTY R, et al. Probiotics-derived peptides and their immunomodulatory molecules can play a preventive role against viral diseases including COVID-19 [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2021, 13(3): 611-623.
- [18] BALMEH N, MAHMOUDI S, FARD N A. Manipulated bio antimicrobial peptides from probiotic bacteria as proposed drugs for COVID-19 disease [J]. *Inform Med Unlocked*, 2021, 23: 100515.
- [19] BROWN J A, SANIDAD K Z, LUCOTTI S, et al. Gut microbiota-derived metabolites confer protection against SARS-CoV-2 infection [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2105609.
- [20] CONTE L, TORALDO D M. Targeting the gut-lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2020, 14: 1022295086.
- [21] BOUSQUET J, ANTO J M, CZARLEWSKI W, et al. Cabbage and fermented vegetables: From death rate heterogeneity in countries to candidates for mitigation strategies of severe COVID-19 [J]. *Allergy*, 2021, 76(3): 735-750.
- [22] INFUSINO F, MARAZZATO M, MANCONE M, et al. Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: A scoping review [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1718.
- [23] TAKEDA M, YAMAMOTO K, TAKEMURA Y, et al. Loss of ACE2 exaggerates high-calorie diet-induced insulin resistance by reduction of GLUT4 in mice [J]. *Diabetes*, 2013, 62(1): 223-233.
- [24] BOUSQUET J, CRISTOL J P, CZARLEWSKI W, et al. Nrf2-interacting nutrients and COVID-19: time for research to develop adaptation strategies [J]. *Clin Transl Allergy*, 2020, 10(1): 58.
- [25] ZHANG Y, WU Q, LIU J, et al. Sulforaphane alleviates high fat diet-induced insulin resistance via AMPK/Nrf2/GPx4 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113273.
- [26] DAHL H, DEGRE M. The effect of ascorbic acid on production of human interferon and the antiviral activity *in vitro* [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand B*, 1976, 84B(5): 280-284.
- [27] THOMAS W R, HOLT P G. Vitamin C and immunity: an assessment of the evidence [J]. *Clin Exp Immunol*, 1978, 32(2): 370-379.
- [28] MARIK P E. Vitamin C: an essential “stress hormone” during sepsis [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(Suppl 1): S84-S88.
- [29] MARIK P E. Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 189: 63-70.
- [30] COLUNGA B R, BERRILL M, MARIK P E. The antiviral properties of vitamin C [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020, 18(2): 99-101.
- [31] HEMILA H. Vitamin C and Infections [J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): 339.

- [32] HOLFORD P, CARR A C, JOVIC T H, et al. Vitamin C-an adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19 [J]. *Nutrients*, 2020,12(12): 3760.
- [33] CARR A C, SPENCER E, DIXON L, et al. Patients with community acquired pneumonia exhibit depleted vitamin c status and elevated oxidative stress [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1318.
- [34] GAN R, EINTRACHT S, HOFFER L J. Vitamin C deficiency in a university teaching hospital [J]. *J Am Coll Nutr*, 2008, 27(3): 428-433.
- [35] RAVINDRAN P, WILTSHIRE S, DAS K, et al. Vitamin C deficiency in an Australian cohort of metropolitan surgical patients [J]. *Pathology*, 2018, 50(6): 654-658.
- [36] TEIXEIRA A, CARRIE A S, GENEREAU T, et al. Vitamin C deficiency in elderly hospitalized patients [J]. *Am J Med*, 2001, 111(6): 502.
- [37] HUNT C, CHAKRAVORTY N K, ANNAN G, et al. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 1994, 64(3): 212-219.
- [38] FAIN O, PARIES J, JACQUART B, et al. Hypovitaminosis C in hospitalized patients [J]. *Eur J Intern Med*, 2003, 14(7): 419-425.
- [39] BOSMANN M, WARD P A. The inflammatory response in sepsis [J]. *Trends Immunol*, 2013, 34(3): 129-136.
- [40] GROMMES J, SOEHNLEIN O. Contribution of neutrophils to acute lung injury [J]. *Mol Med*, 2011, 17(3-4): 293-307.
- [41] MAY J M, QU Z C. Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability [J]. *Biofactors*, 2011, 37(1): 46-50.
- [42] MAY J M, HARRISON F E. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(17): 2068-2083.
- [43] CHEN Y, LUO G, YUAN J, et al. Vitamin C mitigates oxidative stress and tumor necrosis factor-alpha in severe community-acquired pneumonia and LPS-induced macrophages [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 426740.
- [44] HORNIG D. Distribution of ascorbic acid, metabolites and analogues in man and animals[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1975, 258: 103-118.
- [45] PADAYATTY S J, DOPPMAN J L, CHANG R, et al. Human adrenal glands secrete vitamin C in response to adrenocorticotrophic hormone [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(1): 145-149.
- [46] KODAMA M, KODAMA T, MURAKAMI M, et al. Vitamin C infusion treatment enhances cortisol production of the adrenal via the pituitary ACTH route [J]. *In Vivo*, 1994, 8(6): 1079-1085.
- [47] BARABUTIS N, KHANGOORA V, MARIK P E, et al. Hydrocortisone and ascorbic acid synergistically prevent and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction [J]. *Chest*, 2017, 152(5): 954-962.
- [48] HORBY P, LIM W S, EMBERSON J R, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8): 693-704.
- [49] ANGUS D C, BERRY S, LEWIS R J, et al. The REMAP-CAP (randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia) study. rationale and design [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2020, 17(7): 879-891.
- [50] MORICONI D, MASI S, REBELOS E, et al. Obesity prolongs the hospital stay in patients affected by COVID-19, and may impact on SARS-COV-2 shedding [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2020, 14(3): 205-209.
- [51] LIGHTER J, PHILLIPS M, HOCHMAN S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15): 896-897.
- [52] ENGIN A B, ENGIN E D, ENGIN A. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 78: 103411.
- [53] KAWAI T, AUTIERI M V, SCALIA R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(3): C375-C391.
- [54] ELMADFA I, MEYER A L. The role of the status of selected micronutrients in shaping the immune function [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2019, 19(8): 1100-1115.
- [55] WILSON R, WILLIS J, GEARRY R, et al. Inadequate Vitamin C status in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: associations with glycaemic control, obesity, and smoking [J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 997.
- [56] LOPEZ-GIL J F, GARCIA-HERMOSO A, TARRAGA-LOPEZ P J, et al. Dietary patterns, adherence to the food-based dietary guidelines, and ultra-processed consumption during the COVID-19 lockdown in a sample of spanish young population [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 702731.
- [57] YANG G Y, LIN X L, FANG A P, et al. Eating habits and lifestyles during the initial stage of the COVID-19 lockdown in china: a cross-sectional study [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 970.
- [58] RUIZ-ROSO M B, DE CARVALHO P P, MATILLA-ESCALANTE D C, et al. Changes of physical activity and ultra-processed food consumption in adolescents from different countries during Covid-19 pandemic: an observational study [J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2289.

- [59] RAFIQUE N. Body mass index, eating habits, and various lifestyle changes in young adults during the two years of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic [J]. *J Family Community Med*, 2022, 29(3): 189-195.
- [60] ZHOU L, LI H, ZHANG S, et al. Impact of ultra-processed food intake on the risk of COVID-19: a prospective cohort study [J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62: 275-287.
- [61] HERNANDEZ-DIAZCOUDER A, GONZALEZ-RAMIREZ J, SANCHEZ F, et al. Negative effects of chronic high intake of fructose on lung diseases [J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 4089.
- [62] CODO A C, DAVANZO G G, MONTEIRO L B, et al. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis-dependent Axis [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(3): 437-446.
- [63] ZHU L, SHE Z G, CHENG X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing Type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(6): 1068-1077.
- [64] PORT J R, ADNEY D R, SCHWARZ B, et al. High-fat high-sugar diet-induced changes in the lipid metabolism are associated with mildly increased COVID-19 severity and delayed recovery in the syrian hamster [J]. *Viruses*, 2021,13(12): 2506.
- [65] KIM H, REBHOLZ C M, HEGDE S, et al. Plant-based diets, pescatarian diets and COVID-19 severity: a population-based case-control study in six countries [J]. *BMJ Nutr Prev Health*, 2021, 4(1): 257-266.
- [66] AUGUSTI P R, CONTERATO G, DENARDIN C C, et al. Bioactivity, bioavailability, and gut microbiota transformations of dietary phenolic compounds: implications for COVID-19 [J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 97: 108787.
- [67] MEZHIBOVSKY E, HOANG S H, SZETO S, et al. In silico analysis of dietary polyphenols and their gut microbial metabolites suggest inhibition of SARS-CoV-2 infection, replication, and host inflammatory mediators [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2023, 20: 1-19.