



[Nährstoffe](#) . 2017 Nov, 9 (11): 1211.

PMCID: PMC5707683

Online veröffentlicht am 3. November 2017 doi: [10.3390 / nu9111211](https://doi.org/10.3390/nu9111211)

PMID: [29099763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099763/)

Vitamin C und Immunfunktion

[Anitra C. Carr](#)^{1,*} und [Silvia Maggini](#)²

¹Department of Pathology, University of Otago, Christchurch, P.O. Box 4345, Christchurch 8140, New Zealand

²Bayer Consumer Care Ltd., Peter-Merian-Strasse 84, 4002 Basel, Switzerland; silvia.maggini@bayer.com

*Correspondence: anitra.carr@otago.ac.nz; Tel.: +643-364-0649

Received 2017 Sep 21; Accepted 2017 Oct 31.

[Copyright](#) © 2017 by the authors.

Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstrakt

Vitamin C ist ein essentieller Mikronährstoff für den Menschen, dessen pleiotrope Funktionen mit seiner Fähigkeit zusammenhängen, Elektronen abzugeben. Es ist ein starkes Antioxidans und ein Cofaktor für eine Familie von Biosynthese- und Genregulationsenzymen. Vitamin C trägt zur Immunabwehr bei, indem es verschiedene zelluläre Funktionen sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems unterstützt. Vitamin C unterstützt die epitheliale Barrierefunktion gegen Krankheitserreger und fördert die Oxidationsmittel-Abfangaktivität der Haut, wodurch es möglicherweise vor oxidativem Umweltstress schützt. Vitamin C reichert sich in phagozytischen Zellen wie Neutrophilen an und kann die Chemotaxis, die Phagozytose, die Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies und letztendlich das Abtöten von Mikroben fördern. Es wird auch für die Apoptose und Clearance der verbrauchten Neutrophilen von Infektionsstellen durch Makrophagen benötigt. Dadurch werden Nekrose / NETose und mögliche Gewebeschäden verringert. Die Rolle von Vitamin C in Lymphozyten ist weniger klar, es wurde jedoch gezeigt, dass es die Differenzierung und Proliferation von B- und T-Zellen verbessert, wahrscheinlich aufgrund seiner genregulierenden Wirkung. Vitamin C-Mangel führt zu einer Beeinträchtigung der Immunität und einer höheren Anfälligkeit für Infektionen. Infektionen wiederum wirken sich aufgrund erhöhter Entzündungs- und Stoffwechsellanforderungen erheblich auf den Vitamin C-Spiegel aus. Darüber hinaus scheint die Ergänzung mit Vitamin C in der Lage zu sein, Infektionen der Atemwege und des Systems sowohl zu verhindern als auch zu behandeln. Die prophylaktische Prävention von Infektionen erfordert eine Vitamin C-Zufuhr über die Nahrung, die mindestens ausreichende, wenn nicht sogar gesättigte Plasmaspiegel (dh 100–200 mg / Tag) liefert, um die Zell- und Gewebespiegel zu optimieren. Im Gegensatz,

Schlüsselwörter: Ascorbat, Ascorbinsäure, Immunität, Immunsystem, Neutrophilenfunktion, Abtötung von Mikroben, Lymphozyten, Infektion, Vitamin C.

1. Einleitung

Das Immunsystem ist ein vielfältiges und hoch entwickeltes Netzwerk spezialisierter Organe, Gewebe, Zellen, Proteine und Chemikalien, das entwickelt wurde, um den Wirt vor einer Reihe von Krankheitserregern wie Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten zu schützen als Krebszellen [[1](#)]. Es kann in epitheliale Barrieren sowie zelluläre und humorale Bestandteile der angeborenen (unspezifischen) und erworbenen (spezifischen) Immunität unterteilt werden [[1](#)]. Diese Bestandteile interagieren auf vielfältige und hochkomplexe Weise. Mehr als ein halbes Jahrhundert Forschung hat gezeigt, dass Vitamin C eine entscheidende Rolle bei verschiedenen Aspekten des Immunsystems spielt, insbesondere bei der Funktion von Immunzellen [[2](#) , [3](#)].

Vitamin C ist ein essentieller Nährstoff, der vom Menschen aufgrund des Verlusts eines Schlüsselenzyms im Biosyntheseweg nicht synthetisiert werden kann [4 , 5]. Ein schwerer Vitamin C-Mangel führt zu einer möglicherweise tödlichen Skorbutkrankheit [6]. Skorbut ist gekennzeichnet durch eine Schwächung der kollagenen Strukturen, was zu einer schlechten Wundheilung und einer beeinträchtigten Immunität führt. Menschen mit Skorbut sind sehr anfällig für potenziell tödliche Infektionen wie Lungenentzündung [7]. Infektionen können sich wiederum aufgrund erhöhter Entzündungs- und Stoffwechsellieferungen erheblich auf den Vitamin C-Spiegel auswirken. Schon früh wurde festgestellt, dass Skorbut häufig auf infektiöse Epidemien in Populationen folgte [7] und Fälle von Skorbut wurden nach einer Atemwegsinfektion berichtet [8]. Dies gilt insbesondere für Personen, die bereits unterernährt sind.

Obwohl die Menge an Vitamin C, die zur Vorbeugung von Skorbut benötigt wird, relativ gering ist (dh ~ 10 mg / Tag) [9], ist die empfohlene Nahrungsaufnahme für Vitamin C bis zu hundertmal höher als die für viele andere Vitamine [10]. Eine Diät, die 100–200 mg / Tag Vitamin C liefert, ist ausreichend, um die Plasmakonzentration bei gesunden Personen zu sättigen, und sollte die allgemeinen Anforderungen zur Verringerung des Risikos für chronische Krankheiten abdecken [11 , 12]. Aufgrund der geringen Speicherkapazität des Körpers für das wasserlösliche Vitamin ist eine regelmäßige und ausreichende Einnahme erforderlich, um Hypovitaminose C zu verhindern. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Hypovitaminose C (Plasma-Vitamin C <23 µmol / l) im Westen relativ häufig ist Populationen und Vitamin C-Mangel (<11 µmol / l) ist der vierthäufigste Nährstoffmangel in den USA [13 , 14]. Es gibt mehrere Gründe, warum die Ernährungsempfehlungen für Vitamin C nicht eingehalten werden, selbst in Ländern, in denen eine ausreichende Verfügbarkeit und Versorgung mit Nahrungsmitteln zu erwarten ist. Dazu gehören schlechte Ernährungsgewohnheiten, Lebensstadien und / oder Lebensstile, die entweder die Aufnahme einschränken oder den Bedarf an Mikronährstoffen erhöhen (z. B. Rauchen und Alkohol- oder Drogenmissbrauch), verschiedene Krankheiten, Exposition gegenüber Schadstoffen und Rauch (sowohl aktiv als auch passiv) und wirtschaftliche Gründe (schlechter sozioökonomischer Status und eingeschränkter Zugang zu nahrhaften Lebensmitteln) [15 , 16]. Selbst ansonsten können „gesunde“ Menschen in Industrieländern aufgrund von Faktoren im Zusammenhang mit dem Lebensstil, wie z. B. einer Diät oder einer unausgewogenen Ernährung, und Menschen, die mit Perioden übermäßiger physischer oder psychischer Belastung konfrontiert sind, gefährdet sein [15 , 16].

Vitamin C hat eine Reihe von Aktivitäten, die möglicherweise zu seiner immunmodulierenden Wirkung beitragen könnten. Es ist ein hochwirksames Antioxidans, da es leicht Elektronen abgeben kann und so wichtige Biomoleküle (Proteine, Lipide, Kohlenhydrate und Nucleinsäuren) vor Schäden durch Oxidationsmittel schützt, die während des normalen Zellstoffwechsels und durch Exposition gegenüber Toxinen und Schadstoffen (z. Zigarettenrauch) [17]. Vitamin C ist auch ein Cofaktor für eine Familie von Biosynthese- und Genregulations-Monooxygenase- und Dioxygenase-Enzymen [18 , 19]. Das Vitamin ist seit langem als Cofaktor für die zur Stabilisierung der Tertiärstruktur von Kollagen erforderlichen Lysyl- und Prolylhydroxylasen bekannt und ist ein Cofaktor für die beiden Hydroxylasen, die an der Carnitinbiosynthese beteiligt sind, einem Molekül, das für den Transport von Fettsäuren in die Mitochondrien zur Erzeugung benötigt wird der metabolischen Energie ([Abbildung 1](#)) [19].

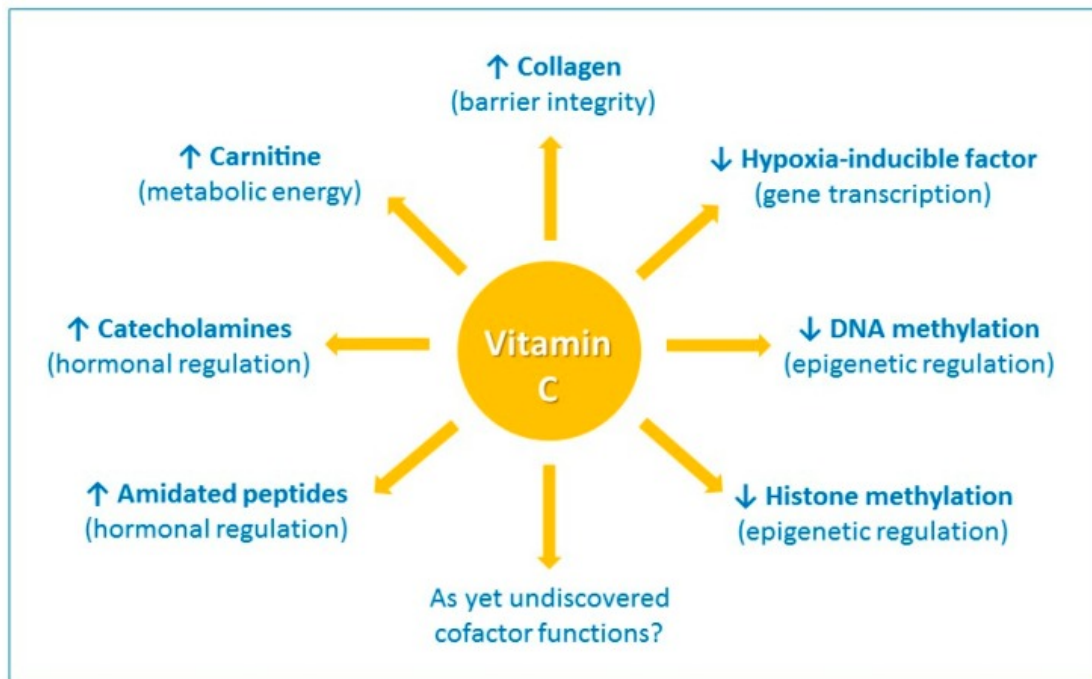


Abbildung 1

Die Enzym-Cofaktor-Aktivitäten von Vitamin C. Vitamin C ist ein Cofaktor einer Familie von Biosynthese- und Genregulations-Monooxygenase- und Dioxygenase-Enzymen. Diese Enzyme sind an der Synthese von Kollagen-, Carnitin-, Katecholaminhormonen, z. B. Noradrenalin, und amidierten Peptidhormonen, z. B. Vasopressin, beteiligt. Diese Enzyme hydroxylieren auch Transkriptionsfaktoren, z. B. Hypoxie-induzierbaren Faktor 1 & agr; und methylierte DNA und Histone, und spielen somit eine Rolle bei der Gentranskription und der epigenetischen Regulation. ↑ zeigt eine Zunahme an und ↓ zeigt eine Abnahme an.

Vitamin C ist auch ein Cofaktor für die Hydroxylaseenzyme, die an der Synthese von Katecholaminhormonen, z. B. Noradrenalin, und amidierten Peptidhormonen, z. B. Vasopressin, beteiligt sind, die für die kardiovaskuläre Reaktion auf schwere Infektionen von zentraler Bedeutung sind [20]. Darüber hinaus hat die Forschung in den letzten 15 Jahren neue Rollen für Vitamin C bei der Regulation der Gentranskription und der Zellsignalwege durch Regulation der Transkriptionsfaktoraktivität und der epigenetischen Markierungen entdeckt ([Abbildung 1](#)) [21 , 22]. Beispielsweise verwenden die Asparagyl- und Prolylhydrolyasen, die für die Herunterregulierung des durch den pleiotropen Transkriptionsfaktor Hypoxie induzierbaren Faktors 1 α (HIF-1 α) erforderlich sind, Vitamin C als Cofaktor [21]. Neuere Forschungen haben auch gezeigt, dass Vitamin C eine wichtige Rolle bei der Regulation der DNA- und Histonmethylierung spielt, indem es als Cofaktor für Enzyme fungiert, die diese epigenetischen Markierungen hydroxylieren [22].

Unser Aufsatz untersucht die verschiedenen Rollen von Vitamin C im Immunsystem, einschließlich der Barriereintegrität und der Leukozytenfunktion, und erörtert mögliche Wirkmechanismen. Wir diskutieren die Relevanz der immunmodulierenden Wirkung von Vitamin C im Zusammenhang mit Infektionen und Zuständen, die zu einer Vitamin C-Insuffizienz führen.

2. Barriereintegrität und Wundheilung

Die Haut hat zahlreiche wesentliche Funktionen, von denen die primäre darin besteht, als Barriere gegen äußere Beleidigungen, einschließlich Krankheitserreger, zu wirken. Die Epidermisschicht ist hochzellulär und besteht hauptsächlich aus Keratinozyten, während die Hautschicht Fibroblasten umfasst, die Kollagenfasern, den Hauptbestandteil der Dermis, absondern [23]. Die Haut enthält millimolare Konzentrationen an Vitamin C, wobei in der Epidermis höhere Konzentrationen als in der Dermis gefunden werden [24 , 25 , 26]. Vitamin C wird über die beiden Natrium-abhängigen Vitamin C-Transporter (SVCT) -Isoformen 1 und 2 aktiv in den Epidermis- und Hautzellen akkumuliert [27], was darauf hindeutet, dass das Vitamin entscheidende

Funktionen in der Haut hat. Hinweise auf die Rolle von Vitamin C in der Haut ergeben sich aus den Symptomen der Vitamin-C-Mangelkrankheit Skorbut, die durch Zahnfleischbluten, Blutergüsse und Wundheilungsstörungen gekennzeichnet ist [28 , 29]. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf die Rolle von Vitamin C als Co-Faktor für die Prolyl- und Lysylhydroxylaseenzyme zurückzuführen sind, die die Tertiärstruktur von Kollagen stabilisieren (Tabelle 1) [30]. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass Vitamin C auch die Kollagenexpression in Fibroblasten erhöhen kann [31 , 32 , 33 , 34 , 35].

Tabelle 1

Rolle von Vitamin C bei der Immunabwehr.

Immunsystem	Funktion von Vitamin C.	Refs.
Epithelbarrieren	Verbessert die Kollagensynthese und -stabilisierung	[30 , 31 , 32 , 33 , 34 , 35]
	Schützt vor ROS-induzierten Schäden ¹	[36 , 37 , 38 , 39 , 40]
	Verbessert die Keratinozyten-Differenzierung und die Lipidsynthese	[41 , 42 , 43 , 44 , 45]
	Verbessert die Proliferation und Migration von Fibroblasten	[46 , 47]
	Verkürzt die Zeit bis zur Wundheilung bei Patienten	[48 , 49]
Phagozyten (Neutrophile, Makrophagen)	Wirkt als Antioxidans / Elektronendonator	[50 , 51 , 52 , 53]
	Verbessert die Motilität / Chemotaxis	[54 , 55 , 56 , 57 , 58 , 59 , 60 , 61 , 62 , 63]
	Verbessert die Phagozytose und ROS-Erzeugung	[64 , 65 , 66 , 67 , 68 , 69 , 70 , 71]
	Verbessert das Abtöten von Mikroben	[54 , 55 , 57 , 58 , 70 , 72]
	Erleichtert Apoptose und Clearance	[71 , 73 , 74]
	Verringert Nekrose / NETosis	[73 , 75]
B- und T-Lymphozyten	Verbessert die Differenzierung und Proliferation	[62 , 63 , 76 , 77 , 78 , 79 , 80 , 81 , 82]
	Erhöht die Antikörperveneaus	[78 , 83 , 84 , 85]
Entzündungsmediatoren	Moduliert die Zytokinproduktion	[75 , 77 , 86 , 87 , 88 , 89 , 90 , 91 , 92 , 93 , 94]
	Verringert den Histaminspiegel	[56 , 61 , 95 , 96 , 97 , 98 , 99 , 100 , 101]

[In einem separaten Fenster öffnen](#)

¹ ROS, reaktive Sauerstoffspezies; NET, extrazelluläre Neutrophilenfalle. Beachten Sie, dass viele dieser Studien zu Studienbeginn einen marginalen oder mangelhaften Vitamin C-Status aufwiesen. Eine Supplementierung in Situationen mit angemessenem Vitamin C-Status hat möglicherweise keine vergleichbaren Wirkungen.

Vitamin-C-Interventionsstudien am Menschen (sowohl mit Diät- als auch mit Gramm-Dosen von Vitamin C) haben eine erhöhte Aufnahme von Vitamin C in die Hautzellen [26 , 36] und eine erhöhte Oxidationsmittel-Abfangaktivität der Haut [36 , 37] gezeigt. Der erhöhte Antioxidansstatus der Haut nach einer Vitamin C-Supplementierung könnte möglicherweise vor oxidativem Stress durch Umweltschadstoffe schützen [38 , 39]. Die antioxidative Wirkung von Vitamin C wird wahrscheinlich in Kombination mit Vitamin E verstärkt [40 , 102].

Zellkultur- und präklinische Studien haben gezeigt, dass Vitamin C die epithelialen Barrierefunktionen über eine Reihe verschiedener Mechanismen verbessern kann. Die Vitamin C-Supplementierung von Keratinozyten in Kultur verbessert die Differenzierung und Barrierefunktion über modulierende Signal- und Biosynthesewege, was zu einer Erhöhung der Barrielipidsynthese führt [41 , 42 , 43 , 44 , 45]. Eine dysfunktionelle epitheliale Barrierefunktion in der Lunge von Tieren mit schwerer Infektion kann durch Verabreichung von Vitamin C wiederhergestellt werden [74]. Dies wurde auf eine verstärkte Expression von Proteinen mit engen Verbindungen und die Verhinderung von Umlagerungen des Zytoskeletts zurückgeführt.

Tierversuche mit der Vitamin C-abhängigen Gulo-Knockout-Maus zeigten, dass ein Mangel die Kollagenbildung in der Haut unangefochtener Mäuse nicht beeinflusst [103]; Nach einer Exzisionsverletzung in voller Dicke war die Kollagenbildung bei Mäusen mit Vitamin C-Mangel jedoch signifikant verringert [46]. Dieser Befund stimmt mit einer früheren Studie überein, die mit skorbutischen Meerschweinchen durchgeführt wurde [104]. Daher scheint Vitamin C während der Wundheilung besonders wichtig zu sein, da es auch die Expression entzündungsfördernder Mediatoren verringert und die Expression verschiedener Wundheilungsmediatoren verstärkt [46]. Fibroblasten-Zellkulturexperimente haben auch gezeigt, dass Vitamin C die Genexpressionsprofile in dermalen Fibroblasten verändern und die Proliferation und Migration von Fibroblasten fördern kann, was für den Umbau des Gewebes und die Wundheilung wesentlich ist [46 , 47]. Nach der Operation benötigen Patienten eine relativ hohe Aufnahme von Vitamin C, um ihren Vitamin C-Status im Plasma zu normalisieren (z. B. ≥ 500 mg / Tag) [105], und Patienten mit Störungen der Wundheilung sollten antioxidative Mikronährstoffe, einschließlich Vitamin C, verabreicht werden kann die Zeit bis zum Wundverschluss verkürzen [48 , 49 , 106 , 107].

Leukozyten, insbesondere Neutrophile und von Monozyten stammende Makrophagen, spielen eine wichtige Rolle bei der Wundheilung [108]. Während des anfänglichen Entzündungsstadiums wandern Neutrophile zur Wundstelle, um sie über die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und antimikrobiellen Proteinen zu sterilisieren [109]. Die Neutrophilen unterliegen schließlich einer Apoptose und werden von Makrophagen entfernt, was zu einer Auflösung der Entzündungsreaktion führt. Bei chronischen, nicht heilenden Wunden, wie sie beispielsweise bei Diabetikern beobachtet werden, bleiben die Neutrophilen bestehen und erleiden stattdessen einen nekrotischen Zelltod, der die Entzündungsreaktion aufrechterhalten und die Wundheilung behindern kann [109 , 110]. Es wird angenommen, dass Vitamin C mehrere wichtige Aspekte der Neutrophilenfunktion beeinflusst: Migration als Reaktion auf Entzündungsmediatoren (Chemotaxis), Phagozytose und Abtötung von Mikroben sowie Apoptose und Clearance durch Makrophagen (siehe unten).

3. Vitamin C und Leukozytenfunktion

Leukozyten wie Neutrophile und Monozyten akkumulieren aktiv Vitamin C gegen einen Konzentrationsgradienten, was zu Werten führt, die 50- bis 100-fach höher sind als die Plasmakonzentrationen [111 , 112 , 113]. Diese Zellen akkumulieren maximale Vitamin C-Konzentrationen bei einer Nahrungsaufnahme von ~ 100 mg / Tag [114 , 115], obwohl andere Körpergewebe wahrscheinlich eine höhere Aufnahme für die Sättigung erfordern [116 , 117]. Neutrophile akkumulieren Vitamin C über SVCT2 und enthalten typischerweise intrazelluläre Spiegel von mindestens 1 mM [111 , 118]. Nach Stimulation ihres oxidativen Bursts können Neutrophile ihre intrazelluläre Vitamin C-Konzentration durch die unspezifische Aufnahme der oxidierten Form Dehydroascorbat (DHA) über Glukosetransporter (GLUT) weiter erhöhen [118 , 119]. DHA wird dann schnell reduziert, um intrazellulär zu ascorbieren, um Spiegel von etwa 10 mM zu ergeben [119]. Es wird angenommen, dass die Akkumulation derart hoher Vitamin C-Konzentrationen wichtige Funktionen innerhalb dieser Zellen anzeigt.

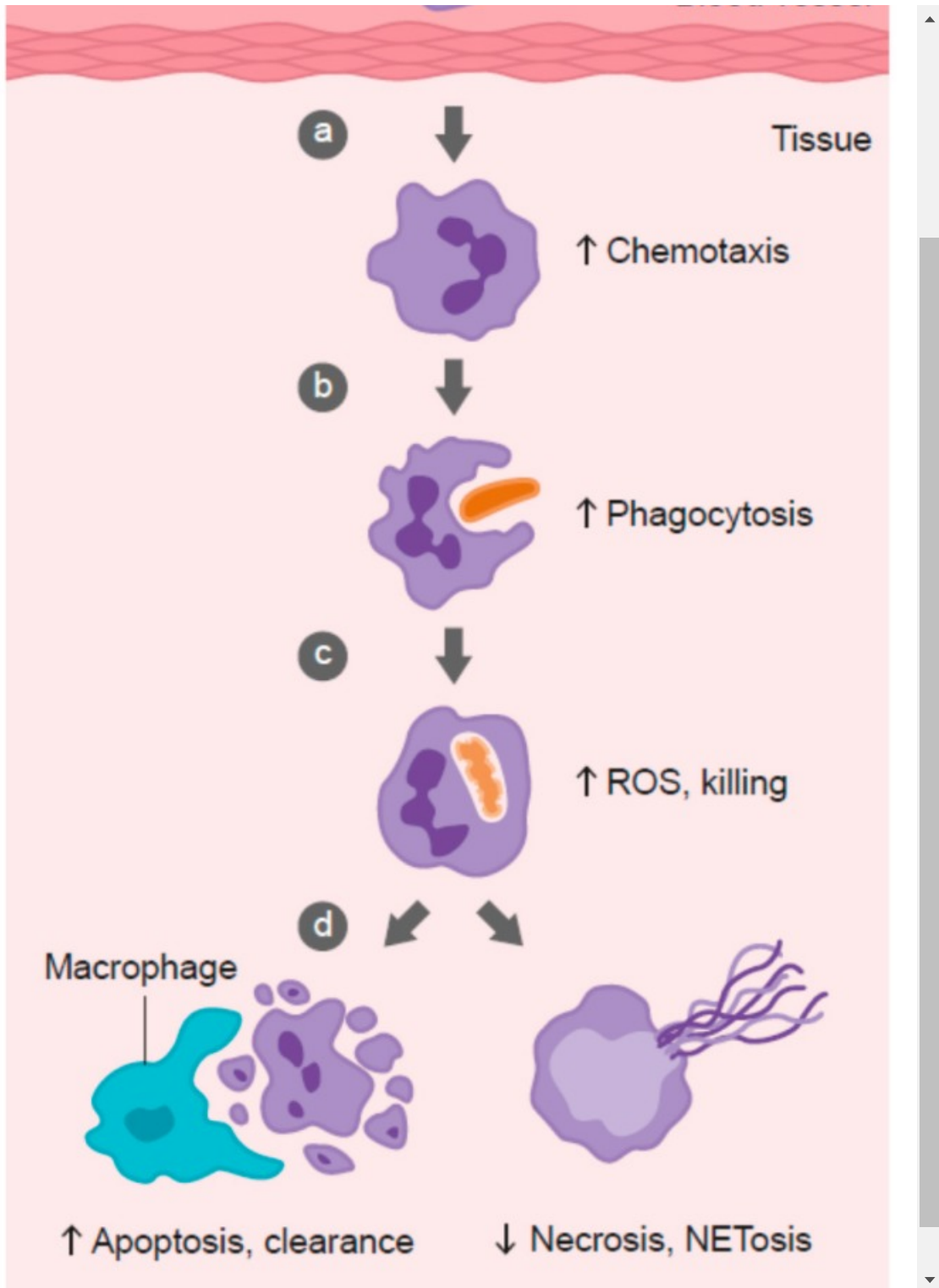
Es wird angenommen, dass die Akkumulation millimolarer Konzentrationen von Vitamin C in Neutrophilen, insbesondere nach Aktivierung ihres oxidativen Ausbruchs, diese Zellen vor oxidativen Schäden schützt [119]. Vitamin C ist ein starkes wasserlösliches Antioxidans, das zahlreiche reaktive Oxidationsmittel abfangen und auch die wichtigen zellulären und Membranantioxidantien Glutathion und Vitamin E regenerieren kann [120].

Bei Phagozytose oder Aktivierung mit löslichen Stimulanzen wird Vitamin C oxidationsmittelabhängig von Neutrophilen abgereichert [50 , 51 , 52 , 53]. Eine Veränderung des Gleichgewichts zwischen Oxidationsmittelerzeugung und antioxidativer Abwehr kann zu Veränderungen in mehreren Signalwegen führen, wobei der proinflammatorische Transkriptionsfaktor Kernfaktor κ B (NF κ B) eine zentrale Rolle spielt [121]. Oxidationsmittel können NF κ B aktivieren, was eine Signalkaskade auslöst, die zur fortgesetzten Synthese oxidativer Spezies und anderer Entzündungsmediatoren führt [122 , 123]. Es wurde gezeigt, dass Vitamin C sowohl die Oxidationsmittelerzeugung als auch die NF κ B-Aktivierung in dendritischen Zellen *in vitro* und die NF κ B-Aktivierung in Neutrophilen, die aus septischen Gulo-Knockout-Mäusen isoliert wurden, abschwächt [75 , 124]. Thiol-haltige Proteine können besonders empfindlich auf Redoxveränderungen in Zellen reagieren und sind häufig von zentraler Bedeutung für die Regulation von Redox-verwandten Zellsignalwegen [125]. In T-Zellen wurde über eine Vitamin C-abhängige Modulation der Thiol-abhängigen Signal- und Genexpressionswege von Zellen berichtet [126 , 127].

Somit könnte Vitamin C die Immunfunktion durch Modulation redoxempfindlicher Zellsignalwege oder durch direkten Schutz wichtiger Zellstrukturkomponenten modulieren. Beispielsweise kann die Exposition von Neutrophilen gegenüber Oxidationsmitteln die Motilität der Zellen hemmen, was vermutlich auf die Oxidation von Membranlipiden und die daraus resultierenden Auswirkungen auf die Zellmembranfluidität zurückzuführen ist [63]. Neutrophile enthalten in ihren Plasmamembranen einen hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Daher könnte eine Verbesserung der Motilität von Neutrophilen, die nach der Verabreichung von Vitamin C (siehe unten) beobachtet wurde, möglicherweise auf das Abfangen von Oxidationsmitteln sowie auf die Regeneration von Vitamin E zurückgeführt werden [120].

3.1. Neutrophile Chemotaxis

Die Infiltration von Neutrophilen in infizierte Gewebe ist ein früher Schritt in der angeborenen Immunität. In Reaktion auf von Pathogenen oder Wirten stammende Entzündungssignale (z. B. *N*-Formylmethionyl-Leucyl-Phenylalanin (fMLP), Interleukin (IL) -8, Leukotrien B4 und Komplementkomponente C5a) schwärmen marginalisierte Neutrophile buchstäblich an die Infektionsstelle [128]. Die Migration von Neutrophilen als Reaktion auf chemische Reize wird als Chemotaxis bezeichnet, während die zufällige Migration als Chemokinese bezeichnet wird ([Abbildung 2](#)). Neutrophile exprimieren mehr als 30 verschiedene Chemokin- und Chemoattraktionsmittelrezeptoren, um Gewebeschädigungssignale zu erfassen und schnell darauf zu reagieren [128]. Frühe Studien an skorbutischen Meerschweinchen zeigten eine beeinträchtigte chemotaktische Reaktion der Leukozyten im Vergleich zu Leukozyten, die aus Meerschweinchen isoliert wurden, denen in ihrer Nahrung ausreichend Vitamin C zugesetzt wurde ([Tabelle 1](#)) [54 , 55 , 56 , 64]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass ein Vitamin C-Mangel die Fähigkeit von Phagozyten beeinflussen kann, zu Infektionsstellen zu wandern.



[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Figur 2

Rolle von Vitamin C bei der Phagozytenfunktion. Es wurde gezeigt, dass Vitamin C: (a) die Migration von Neutrophilen als Reaktion auf Chemoattraktoren (Chemotaxis) verstärkt, (b) die Verschlingung (Phagozytose) von Mikroben verstärkt und (c) die Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und das Abtöten von Mikroben stimuliert. (d) Vitamin C unterstützt die Caspase-abhängige Apoptose, verbessert die Aufnahme und Clearance durch Makrophagen und hemmt die Nekrose, einschließlich NETosis, wodurch die Auflösung der Entzündungsreaktion unterstützt und Gewebeschäden abgeschwächt werden.

Patienten mit schwerer Infektion weisen eine beeinträchtigte chemotaktische Fähigkeit von Neutrophilen auf [[129](#) , [130](#) , [131](#) , [132](#)]. Es wird angenommen, dass diese neutrophile "Lähmung" teilweise auf erhöhte Spiegel an entzündungshemmenden und immunsuppressiven Mediatoren (z. B. IL-4 und IL-10) während der kompensatorischen entzündungshemmenden Reaktion zurückzuführen ist, die nach anfänglicher Hyperstimulation des Immunsystems beobachtet wurde System [[133](#)]. Es ist jedoch auch möglich, dass der Vitamin C-Mangel, der während einer schweren Infektion vorherrscht [[20](#)], dazu beiträgt. Studien in den 1980er und 1990er Jahren zeigten, dass Patienten mit wiederkehrenden Infektionen die Leukozyten-Chemotaxis beeinträchtigt hatten, die als Reaktion auf die Ergänzung mit Gramm-Dosen Vitamin C wiederhergestellt werden konnte [[57](#) , [58](#) , [59](#) , [60](#) , [65](#) , [66](#) , [67](#)]. Darüber hinaus verbesserte die Ergänzung von Neugeborenen mit Verdacht auf Sepsis mit 400 mg / Tag Vitamin C die Chemotaxis von Neutrophilen dramatisch [[134](#)].

Wiederkehrende Infektionen können auch auf genetische Störungen der Neutrophilenfunktion zurückzuführen sein, wie z. B. chronische granulomatöse Erkrankungen (CGD), eine Immunschwächekrankheit, die zu einer fehlerhaften Leukozytenbildung von ROS führt [[135](#)], und das Chediak-Higashi-Syndrom (CHS), eine seltene autosomal-rezessive Störung Vesikelhandel [[136](#)]. Obwohl nicht erwartet werden kann, dass die Verabreichung von Vitamin C die zugrunde liegenden Defekte dieser genetischen Störungen beeinflusst, kann dies die Funktion redundanter antimikrobieller Mechanismen in diesen Zellen unterstützen. Beispielsweise zeigten Patienten mit CGD eine verbesserte Leukozyten-Chemotaxis nach Supplementation mit Gramm-Dosen von Vitamin C, die entweder enteral oder parenteral verabreicht wurden [[137](#) , [138](#) , [139](#)]. Dies war mit einer verminderten Infektion und einer klinischen Verbesserung verbunden [[137](#) , [138](#)]. Ein Mausmodell von CHS zeigte eine verbesserte Chemotaxis von Neutrophilen nach Vitamin C-Supplementierung [[140](#)], und aus zwei Kindern mit CHS isolierte Neutrophile zeigten nach Supplementation mit 200–500 mg / Tag Vitamin C eine verbesserte Chemotaxis [[141](#) , [142](#)], obwohl dieser Effekt dies nicht tat wurde in allen Fällen beobachtet [[140](#) , [143](#)]. Die Vitamin - C-abhängige Erhöhung des Chemotaxis wurde gedacht Montag teilweise über Effekte auf den Mikrotubuli vermittelt werden [[144](#) , [145](#)] und neuere Forschungen haben gezeigt, dass intrazelluläres Vitamin C Mikrotubuli stabilisieren kann [[146](#)].

Es wurde auch gezeigt, dass die Ergänzung gesunder Freiwilliger mit Vitamin C in der Nahrung oder in Gramm die chemotaktische Fähigkeit von Neutrophilen verbessert [[61](#) , [62](#) , [63](#) , [147](#)]. Johnston et al. Schlagen vor, dass die Antihistaminwirkung von Vitamin C mit einer verstärkten Chemotaxis korreliert [[61](#)]. Bei Teilnehmern mit unzureichendem Vitamin C-Status (dh <50 µM) führte die Ergänzung mit einer Vitamin C-Nahrungsquelle (~ 250 mg / Tag) zu einem Anstieg der Chemotaxis von Neutrophilen um 20% [[147](#)]. Darüber hinaus verbesserte die Ergänzung älterer Frauen mit 1 g / Tag Vitamin C in Kombination mit Vitamin E die Neutrophilenfunktionen, einschließlich der Chemotaxis [[148](#)]. Daher können Mitglieder der Allgemeinbevölkerung durch eine verbesserte Vitamin C-Aufnahme von einer verbesserten Immunzellfunktion profitieren, insbesondere wenn sie einen unzureichenden Vitamin C-Status haben, der bei älteren Menschen häufiger auftreten kann. Es sollte jedoch beachtet werden, dass es noch nicht sicher ist, inwieweit eine verbesserte Ex-vivo-Leukozyten-Chemotaxis zu einer verbesserten In-vivo-Immunfunktion führt.

3.2. Phagozytose und mikrobielles Töten

Sobald Neutrophile an die Infektionsstelle gewandert sind, verschlingen sie die eindringenden Krankheitserreger ([Abbildung 2](#)). Verschiedene intrazelluläre Granulate werden mobilisiert und fusionieren mit dem Phagosom, wodurch ihr Arsenal an antimikrobiellen Peptiden und Proteinen in das Phagosom entleert wird [[149](#)]. Komponenten der Oxidase aus Nicotinamadeninucleotidphosphat (NADPH) sammeln sich in der phagosomalen Membran an und erzeugen Superoxid, das erste in einer langen Reihe von ROS, die von Neutrophilen erzeugt werden, um Krankheitserreger abzutöten. Das Enzym Superoxiddismutase wandelt Superoxid in Wasserstoffperoxid um, das dann über das azurophile Granulatenzym Myeloperoxidase zur Bildung des Oxidationsmittels Hypochlorsäure verwendet werden kann [[149](#)]. Hypochlorsäure kann weiter mit Aminen reagieren, um sekundäre Oxidationsmittel zu bilden, die als Chloramine bekannt sind. Diese verschiedenen von Neutrophilen abgeleiteten Oxidationsmittel weisen unterschiedliche Reaktivitäten und Spezifitäten für biologische Ziele auf, wobei Proteinthiolgruppen besonders anfällig sind.

Aus skorbutischen Meerschweinchen isolierte Neutrophile weisen eine stark beeinträchtigte Fähigkeit zur Abtötung von Mikroben auf [[54](#) , [55](#) , [70](#)], und Studien haben gezeigt, dass die Phagozytose und / oder ROS-Erzeugung bei Neutrophilen aus Skorbut im Vergleich zu Tieren mit Ascorbat-Überfluss beeinträchtigt ist

[68 , 69 , 70]. Die Bildung von ROS durch Neutrophile von Freiwilligen mit unzureichendem Vitamin C-Status kann nach Supplementation mit einer Vitamin C-Nahrungsquelle um 20% gesteigert werden [147], und nach Supplementation älterer Teilnehmer mit einer Kombination von wurde ein Anstieg sowohl der Phagozytose als auch der Oxidationsmittelbildung beobachtet Vitamin C und E [148]. Patienten mit wiederkehrenden Infektionen [57 , 58 , 66 , 67 , 72] oder den genetischen Bedingungen CGD oder CHS [138 , 139 , 141 , 143 , 150] haben die Abtötung und / oder Phagozytose von neutrophilen Bakterien beeinträchtigt, was signifikant verbessert werden kann nach der Ergänzung mit Gramm-Dosen Vitamin C, was zu einer dauerhaften klinischen Verbesserung führt. Einige Studien zeigten jedoch keine Verbesserung der ex vivo antimykotischen oder antibakteriellen Aktivität bei Neutrophilen, die aus CGD- oder CHS-Patienten isoliert wurden, denen Vitamin C zugesetzt wurde [140 , 151]. Der Grund für diese Unterschiede ist nicht klar, obwohl er möglicherweise vom Vitamin C-Ausgangswert der Patienten abhängt, der in den meisten Fällen nicht bewertet wird. Darüber hinaus sind verschiedene Mikroben unterschiedlich anfällig für die oxidativen und nichtoxidativen antimikrobiellen Mechanismen von Neutrophilen. Beispielsweise ist *Staphylococcus aureus* anfällig für oxidative Mechanismen, während andere Mikroorganismen anfälliger für nichtoxidative Mechanismen sind [152]. Daher könnte die Art der Mikrobe, die zur Beurteilung der ex vivo-Neutrophilenfunktionen verwendet wird, die Ergebnisse beeinflussen.

Patienten mit schwerer Infektion (Sepsis) weisen eine verminderte Fähigkeit zur Phagozytose von Mikroben und eine verminderte Fähigkeit zur Erzeugung von ROS auf [153]. Eine verminderte Neutrophilen-Phagozytose war mit einer erhöhten Patientensterblichkeit verbunden [154]. Interessanterweise haben Stephan et al. [155] beobachtet eine beeinträchtigte Abtötungsaktivität von Neutrophilen bei kritisch kranken Patienten vor dem Erwerb nosokomialer Infektionen, was darauf hindeutet, dass eine kritische Krankheit selbst ohne vorherige Infektion auch die Neutrophilenfunktion beeinträchtigen kann. Dies führte zu einer späteren Anfälligkeit für im Krankenhaus erworbene Infektionen. Eine beeinträchtigte phagozytische und oxidationsmittelerzeugende Kapazität von Leukozyten bei Patienten mit schwerer Infektion wurde auf die kompensatorische entzündungshemmende Reaktion zurückgeführt, die zu erhöhten Spiegeln immunsuppressiver Mediatoren wie IL-10 [133] sowie auf die hypoxischen Entzündungszustände führte Stellen, die das Substrat für die ROS-Erzeugung verringern [156]. Eine weitere Erklärung ist die größere Anzahl unreifer Neutrophilen, die aufgrund erhöhter Anforderungen während einer schweren Infektion aus dem Knochenmark freigesetzt werden. Diese unreifen "Banden" -Zellen weisen im Vergleich zu differenzierten Neutrophilen eine verminderte Funktionalität auf [157]. Daher könnten widersprüchliche Befunde bei schweren Infektionen auf eine Variabilität der Gesamtzahl der unteraktiven unreifen Neutrophilen im Vergleich zu aktivierten vollständig differenzierten Neutrophilen zurückzuführen sein [158 , 159]. Trotz eines aktivierten Grundzustands erzeugen die reifen Neutrophilen von Patienten mit schwerer Infektion nach ex vivo-Stimulation nicht im gleichen Maße ROS wie gesunde Neutrophile [160]. Die Wirkung der Vitamin C-Supplementierung auf Phagozytose, Oxidationsmittelbildung und mikrobielle Abtötung durch Leukozyten bei septischen Patienten wurde noch nicht untersucht.

3.3. Neutrophile Apoptose und Clearance

Nach mikrobieller Phagozytose und Abtötung durchlaufen Neutrophile einen programmierten Zelltod namens Apoptose [161]. Dieser Prozess erleichtert die anschließende Phagozytose und Clearance der verbrauchten Neutrophilen von Entzündungsherden durch Makrophagen, unterstützt so die Auflösung der Entzündung und verhindert übermäßige Gewebeschäden ([Abbildung 2](#)). Caspasen sind Schlüsseleffektorenzyme im apoptotischen Prozess, die in einer Exposition gegenüber Phosphatidylserin gipfeln und so die Zellen für die Aufnahme und Clearance durch Makrophagen markieren [162]. Interessanterweise sind Caspasen Thiol-abhängige Enzyme, was sie sehr empfindlich gegenüber Inaktivierung durch ROS macht, die von aktivierten Neutrophilen erzeugt werden [163 , 164]. Daher kann erwartet werden, dass Vitamin C den oxidationsmittelempfindlichen Caspase-abhängigen apoptotischen Prozess nach Aktivierung von Neutrophilen schützt. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Beladung menschlicher Neutrophilen mit Vitamin C die *Escherichia coli*-vermittelte Apoptose der Neutrophilen verstärken kann ([Tabelle 1](#)) [71]. Peritoneale Neutrophile, die aus Gulo-Mäusen mit Vitamin C-Mangel isoliert wurden, zeigten eine abgeschwächte Apoptose [75] und erlebten stattdessen einen nekrotischen Zelltod [73]. Diese Neutrophilen mit Vitamin C-Mangel wurden in vitro nicht von Makrophagen phagozytiert und persistierten in vivo an entzündlichen Stellen [73]. Darüber hinaus verringerte die Verabreichung von Vitamin C an septische Tiere die Anzahl der Neutrophilen in der Lunge dieser Tiere [74].

Zahlreiche Studien haben eine abgeschwächte Neutrophilen-Apoptose bei Patienten mit schwerer Infektion im Vergleich zu Kontrollpersonen berichtet [[165](#) , [166](#) , [167](#) , [168](#) , [169](#) , [170](#) , [171](#) , [172](#)]. Die verzögerte Apoptose scheint mit der Schwere der Erkrankung in Zusammenhang zu stehen und wird vermutlich mit einer erhöhten Gewebeschädigung in Verbindung gebracht, die bei Patienten mit Sepsis beobachtet wird [[173](#) , [174](#)]. Unreife 'Band'-Neutrophile, die während einer schweren Infektion freigesetzt wurden, erwiesen sich ebenfalls als resistent gegen Apoptose und hatten eine längere Lebensdauer [[157](#)]. Es wurde festgestellt, dass Plasma von septischen Patienten die Apoptose bei gesunden Neutrophilen unterdrückt, was darauf hindeutet, dass proinflammatorische Zytokine für das erhöhte In-vivo-Überleben von Neutrophilen unter entzündlichen Bedingungen verantwortlich sind [[165](#) , [174](#) , [175](#) , [176](#)]. Interessanterweise wurde gezeigt, dass eine hochdosierte Vitamin C-Verabreichung die Zytokinpiegel bei Krebspatienten moduliert [[177](#)], und obwohl dies bei Patienten mit schwerer Infektion noch nicht untersucht wurde, könnte es sich möglicherweise um einen weiteren Mechanismus handeln, durch den Vitamin C die Neutrophilenfunktion modulieren kann bei diesen Patienten. Bisher hat nur eine Studie die Wirkung einer Vitamin C-Supplementierung auf die Apoptose von Neutrophilen bei septischen Patienten untersucht [[178](#)]. Es wurde festgestellt, dass eine intravenöse Supplementierung von Patienten mit septischer Bauchchirurgie mit 450 mg / Tag Vitamin C die Caspase-3-Proteinspiegel senkt und daher eine antiapoptotische Wirkung auf periphere Blutneutrophile hat. Die Caspase-Aktivität und Apoptose der Neutrophilen nach der Aktivierung wurde jedoch nicht bewertet. Darüber hinaus spiegeln zirkulierende Neutrophile möglicherweise nicht den Aktivierungsstatus von Neutrophilen an entzündlichen Gewebestellen wider. Es sind eindeutig weitere Studien erforderlich, um die Rolle von Vitamin C bei der Apoptose von Neutrophilen und der Beseitigung von Entzündungsherden herauszufinden.

3.4. Neutrophile Nekrose und NETose

Neutrophile, die keine Apoptose erleiden, erleiden stattdessen einen nekrotischen Zelltod ([Abbildung 2](#)). Die anschließende Freisetzung toxischer intrazellulärer Komponenten wie Proteasen kann zu erheblichen Gewebeschäden führen [[179](#) , [180](#)]. Eine kürzlich entdeckte Form des Todes von Neutrophilen wurde als NETosis bezeichnet. Dies resultiert aus der Freisetzung von "neutrophilen extrazellulären Fallen" (NETs), die neutrophile DNA, Histone und Enzyme umfassen [[181](#)]. Obwohl vorgeschlagen wurde, dass NETs eine einzigartige Methode zur Abtötung von Mikroben darstellen [[182](#) , [183](#)], sind sie auch an Gewebeschäden und Organversagen beteiligt [[184](#) , [185](#)]. NET-assoziierte Histone können als schädigungsassoziierte molekulare Musterproteine wirken, das Immunsystem aktivieren und weitere Schäden verursachen [[186](#)]. Patienten mit Sepsis oder Patienten, die eine Sepsis entwickeln, weisen signifikant erhöhte Spiegel an zirkulierender zellfreier DNA auf, was vermutlich auf eine NET-Bildung hinweist [[184](#) , [187](#)].

Präklinische Studien an Gulo-Knockout-Mäusen mit Vitamin C-Mangel zeigten eine verstärkte NETose in der Lunge septischer Tiere und eine erhöhte zirkulierende zellfreie DNA [[75](#)]. Die Spiegel dieser Marker wurden bei Tieren mit ausreichend Vitamin C oder bei Tieren mit Mangel an Vitamin C abgeschwächt ([Tabelle 1](#)). Dieselben Forscher zeigten, dass die In-vitro-Supplementierung von menschlichen Neutrophilen mit Vitamin C die durch Phorbolster induzierte NETose abschwächte [[75](#)]. Die Verabreichung von Gramm-Dosen Vitamin C an septische Patienten über vier Tage schien jedoch die zirkulierenden zellfreien DNA-Spiegel nicht zu senken [[188](#)], obwohl die Behandlungsdauer möglicherweise zu kurz war, um eine anhaltende Wirkung zu erzielen. Es sollte beachtet werden, dass zellfreie DNA nicht spezifisch für von Neutrophilen abgeleitete DNA ist, da sie auch aus nekrotischem Gewebe stammen kann; Die Assoziation von Neutrophilen-spezifischen Proteinen oder Enzymen wie Myeloperoxidase mit der DNA kann jedoch möglicherweise einen Hinweis auf ihre Quelle liefern [[184](#)].

Der Transkriptionsfaktor HIF-1 α erleichtert das Überleben von Neutrophilen an hypoxischen Orten durch Verzögerung der Apoptose [[189](#)]. Interessanterweise ist Vitamin C ein Cofaktor für die eisenhaltigen Dioxygenaseenzyme, die die Spiegel und Aktivität von HIF-1 α regulieren [[190](#)]. Diese Hydroxylaseenzyme regulieren die HIF-1 & agr; -Aktivität herunter, indem sie den Abbau von konstitutiv exprimiertem HIF-1 & agr; erleichtern und die Bindung von Transkriptionskoaktivatoren verringern. Bei Gulo-Knockout-Mäusen mit Vitamin C-Mangel wurde unter normoxischen Bedingungen eine Hochregulation von HIF-1 α sowie eine abgeschwächte Apoptose der Neutrophilen und eine Clearance durch Makrophagen beobachtet [[73](#)]. HIF-1 α wurde auch als Regulator der NET-Erzeugung durch Neutrophile vorgeschlagen [[191](#)], wodurch ein möglicher Mechanismus bereitgestellt wird, durch den Vitamin C die NET-Erzeugung durch diese Zellen herunterregulieren könnte [[75](#)].

3.5. Lymphozytenfunktion

Wie Phagozyten akkumulieren B- und T-Lymphozyten Vitamin C über SVCT in hohen Konzentrationen [[192](#) , [193](#)]. Die Rolle von Vitamin C in diesen Zellen ist weniger klar, obwohl ein antioxidativer Schutz vorgeschlagen wurde [[194](#)]. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Inkubation von Vitamin C mit Lymphozyten die Proliferation fördert [[76](#) , [77](#)], was zu einer verstärkten Antikörperbildung führt [[78](#)] und auch Resistenz gegen verschiedene Zelltodstimuli bietet [[195](#)]. Darüber hinaus scheint Vitamin C eine wichtige Rolle bei der Differenzierung und Reifung unreifer T-Zellen in der Entwicklung zu spielen ([Tabelle 1](#)) [[76](#) , [79](#)]. Ähnliche proliferative und Differenzierungs- / Reifungseffekte wurden bei reifen bzw. unreifen natürlichen Killerzellen beobachtet [[196](#)].

Frühe Studien an Meerschweinchen zeigten eine erhöhte mitotische Aktivität isolierter peripherer Blutlymphozyten nach intraperitonealer Vitamin C-Behandlung und erhöhte humorale Antikörperspiegel während der Immunisierung [[82](#) , [83](#) , [84](#) , [85](#)]. Obwohl eine Interventionsstudie am Menschen positive Assoziationen zwischen Antikörpervenen (Immunglobulin (Ig) M, (Ig) G, (Ig) A) und Vitamin C-Supplementierung berichtet hat [[85](#)], ist dies bei einer anderen nicht der Fall [[62](#)]. Stattdessen zeigten Anderson und Mitarbeiter, dass die orale und intravenöse Supplementierung von Kindern mit Asthma und gesunden Probanden mit niedrigen Gramm-Dosen Vitamin C die Lymphozytentransformation, ein Ex-vivo-Maß für die mitogeninduzierte Proliferation und Vergrößerung von T-Lymphozyten, verstärkte ([Tabelle 1](#)) [[62](#)] , [63](#) , [81](#)]. Es wurde auch gezeigt, dass die Verabreichung von Vitamin C an ältere Menschen die Ex-vivo-Lymphozytenproliferation verstärkt [[80](#)], ein Befund, der unter Verwendung von Kombinationen von Vitamin C mit Vitamin A und / oder E bestätigt wurde [[148](#) , [197](#)]. Die Exposition gegenüber toxischen Chemikalien kann die Lymphozytenfunktion beeinträchtigen, und sowohl die Aktivität natürlicher Killerzellen als auch die blastogenen Reaktionen der Lymphozyten auf T- und B-Zell-Mitogene wurden nach einer Vitamin C-Supplementierung wieder auf normale Werte gebracht [[198](#)]. Obwohl die oben genannten Humanstudien ermutigend sind, ist es offensichtlich, dass weitere Interventionsstudien am Menschen erforderlich sind, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Jüngste Untersuchungen an Wildtyp- und Gulo-Knockout-Mäusen zeigten, dass die parenterale Verabreichung von 200 mg / kg Vitamin C die bei Sepsis beobachtete Immunsuppression von regulatorischen T-Zellen (Tregs) modulierte [[89](#)]. Die Verabreichung von Vitamin C verstärkte die Treg-Proliferation und hemmte die negative Immunregulation von Tregs durch Hemmung der Expression spezifischer Transkriptionsfaktoren, Antigene und Zytokine [[89](#)]. Die beteiligten Mechanismen beruhen wahrscheinlich auf den genregulatorischen Wirkungen von Vitamin C [[79](#) , [89](#) , [199](#) , [200](#)]. Beispielsweise haben neuere Forschungen Vitamin C durch seine Wirkung als Cofaktor für die eisenhaltigen Dioxygenasen, die methylierte DNA und Histone hydroxylieren, in die epigenetische Regulation einbezogen [[22](#) , [200](#) , [201](#)]. Die zehn-elf-Translokationsenzyme (TET) hydroxylieren Methylcytosinreste, die als eigenständige epigenetische Markierungen fungieren können, und erleichtern auch die Entfernung der methylierten Reste, ein wichtiger Prozess bei der epigenetischen Regulation [[202](#)]. Erste Hinweise deuten darauf hin, dass Vitamin C die Reifung von T-Zellen über epigenetische Mechanismen regulieren kann, an denen TETs und Histon-Demethylierung beteiligt sind [[79](#) , [199](#)]. Es ist wahrscheinlich, dass die Zellsignal- und Genregulationsfunktionen von Vitamin C über die Regulation von Transkriptionsfaktoren und epigenetischen Markierungen eine wichtige Rolle bei seinen immunregulierenden Funktionen spielen.

3.6. Entzündungsmediatoren

Zytokine sind wichtige Zellsignalmoleküle, die von einer Vielzahl von angeborenen und adaptiven Immunzellen als Reaktion auf Infektionen und Entzündungen sekretiert werden [[1](#)]. Sie umfassen eine breite Palette von Molekülen, einschließlich Chemokinen, Interferonen (IFNs), ILs, Lymphokinen und TNFs, die sowohl humorale als auch zellbasierte Immunantworten modulieren und die Reifung, das Wachstum und die Reaktionsfähigkeit bestimmter Zellpopulationen regulieren. Zytokine können entzündungsfördernde oder entzündungshemmende Reaktionen hervorrufen, und Vitamin C scheint systemische und von Leukozyten abgeleitete Zytokine auf komplexe Weise zu modulieren.

Die Inkubation von Vitamin C mit peripheren Blutlymphozyten verringerte die durch Lipopolysaccharid (LPS) induzierte Erzeugung der proinflammatorischen Zytokine TNF- & agr; und IFN- & ggr; und erhöhte die entzündungshemmende IL-10-Produktion, ohne die IL-1 & bgr; -Spiegel zu beeinflussen [[77](#)]. Darüber hinaus verringerte die In-vitro-Zugabe von Vitamin C zu peripheren Blutmonozyten, die aus

Lungenentzündungspatienten isoliert wurden, die Bildung der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-6 [86]. Eine andere Studie ergab jedoch, dass die In-vitro-Behandlung von peripheren Blutmonozyten mit Vitamin C und / oder Vitamin E die LPS-stimulierte TNF- α -Erzeugung verstärkte, die IL-1 β -Erzeugung jedoch nicht beeinflusste [87]. Darüber hinaus verstärkte die Inkubation von Vitamin C mit virusinfizierten menschlichen und murinen Fibroblasten die Erzeugung von antiviralem IFN [9391 , 92 ,]. Es wurde gezeigt, dass die Supplementierung gesunder menschlicher Freiwilliger mit 1 g / Tag Vitamin C (mit und ohne Vitamin E) IL-10, IL-1 und TNF- α aus mononukleären Zellen aus peripherem Blut nach Stimulation mit LPS verstärkt [87 , 94]. . Somit scheint die Wirkung von Vitamin C auf die Zytokinproduktion vom Zelltyp und / oder dem entzündlichen Stimulus abzuhängen. Neuere Forschungen haben gezeigt, dass die Vitamin C-Behandlung von Mikroglia, residenten myeloiden Makrophagen im Zentralnervensystem, die Aktivierung der Zellen und die Synthese der proinflammatorischen Zytokine TNF, IL-6 und IL-1 β abschwächt [90]. Dies weist auf einen entzündungshemmenden Phänotyp hin.

Präklinische Studien mit Gluc-Knockout-Mäusen haben die zytokinmodulierenden Wirkungen von Vitamin C hervorgehoben. Mit Influenzavirus infizierte Gluc-Knockout-Mäuse mit Vitamin C-Mangel zeigten eine verstärkte Synthese der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-1 α / β in ihrer Lunge. und verminderte Produktion des antiviralen Zytokins IFN- α / β [88]. Die Verabreichung von Vitamin C an Gluc-Mäuse mit polymikrobieller Peritonitis führte zu einer verminderten Synthese der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-1 β durch isolierte Neutrophile [75]. Eine andere Studie an septischen Gluc-Mäusen, denen 200 mg / kg parenterales Vitamin C verabreicht wurden, zeigte eine verminderte Sekretion der inhibitorischen Zytokine TGF- β und IL-10 durch Tregs [89]. In dieser Studie wurde auch eine abgeschwächte IL-4-Sekretion und eine verstärkte IFN- γ -Sekretion beobachtet, was auf immunmodulierende Wirkungen von Vitamin C bei Sepsis hinweist. Insgesamt scheint Vitamin C die Zytokinproduktion zu normalisieren, wahrscheinlich durch seine genregulierenden Wirkungen.

Histamin ist ein Immunmediator, der von Basophilen, Eosinophilen und Mastzellen während der Immunantwort auf Krankheitserreger und Stress produziert wird. Histamin stimuliert die Vasodilatation und erhöht die Kapillardurchlässigkeit, was zu den klassischen allergischen Symptomen von laufender Nase und Augen führt. Studien mit Meerschweinchen, einem Tiermodell, das Vitamin C benötigt, haben gezeigt, dass ein Vitamin C-Mangel mit einem erhöhten Histaminspiegel im Blutkreislauf verbunden ist und dass die Ergänzung der Tiere mit Vitamin C zu einem verringerten Histaminspiegel führt [56 , 95 , 96 , 97 , 98]. Es wurde festgestellt, dass eine verstärkte Histaminproduktion die Verwendung von Vitamin C bei diesen Tieren erhöht [96]. In Übereinstimmung mit den Tierstudien haben Interventionsstudien am Menschen mit oralem Vitamin C (125 mg / Tag bis 2 g / Tag) und intravenösem Vitamin C (7,5 g Infusion) einen verringerten Histaminspiegel berichtet [61 , 99 , 100 , 101] bei allergischen Patienten im Vergleich zu Infektionskrankheiten deutlicher [101]. Obwohl vorgeschlagen wurde, dass Vitamin C Histamin „entgiftet“ [96 , 97], sind die genauen Mechanismen, die für die in vivo-Abnahme des Histaminspiegels nach der Verabreichung von Vitamin C verantwortlich sind, derzeit nicht bekannt. Darüber hinaus werden nicht in allen Studien Auswirkungen einer Vitamin C-Supplementierung auf den Histaminspiegel beobachtet [203].

4. Vitamin C-Mangelzustände

Zahlreiche Umwelt- und Gesundheitsbedingungen können sich auf den Vitamin C-Status auswirken. In diesem Abschnitt diskutieren wir Beispiele, die auch einen Zusammenhang mit einer beeinträchtigten Immunität und einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen haben. Beispielsweise kann die Exposition gegenüber Luftverschmutzung, die Oxidationsmittel wie Ozon und Stickstoffdioxid enthält, das Gleichgewicht zwischen Oxidationsmittel und Antioxidationsmittel im Körper stören und oxidativen Stress verursachen [204]. Oxidativer Stress kann auch auftreten, wenn die antioxidative Abwehr beeinträchtigt ist, was bei unzureichenden Vitamin C-Spiegeln der Fall sein kann [205]. Luftverschmutzung kann die Auskleidungsflüssigkeit der Atemwege schädigen und das Risiko von Atemwegserkrankungen erhöhen, insbesondere bei Kindern und älteren Menschen [204 , 206], bei denen das Risiko einer Beeinträchtigung der Immunität und einer Vitamin-C-Insuffizienz besteht [14 , 204]. Vitamin C ist ein Radikalfänger, der Superoxid- und Peroxylradikale, Wasserstoffperoxid, Hypochlorsäure und oxidative Luftschadstoffe abfangen kann [207 , 208]. Die antioxidativen Eigenschaften von Vitamin C ermöglichen den Schutz von Lungenzellen, die Oxidationsmitteln und durch Oxidationsmittel vermittelten Schäden durch verschiedene Schadstoffe, Schwermetalle, Pestizide und Xenobiotika ausgesetzt sind [204 , 209].

Tabakrauch ist in vielen Teilen der Welt ein unterschätzter Schadstoff. Sowohl Raucher als auch Passivraucher haben niedrigere Vitamin C-Spiegel im Plasma und in den Leukozyten als Nichtraucher [10 , 210 , 211], was teilweise auf erhöhten oxidativen Stress und sowohl auf eine geringere Aufnahme als auch auf einen höheren Stoffwechselumsatz von Vitamin C im Vergleich zu Nichtrauchern zurückzuführen ist [10 , 211 , 212 , 213]. Es wurde festgestellt, dass die mittleren Serumkonzentrationen von Vitamin C bei Erwachsenen, die rauchen, um ein Drittel niedriger sind als bei Nichtrauchern, und es wurde empfohlen, dass Raucher zusätzlich 35 mg / Tag Vitamin C zu sich nehmen, um sicherzustellen, dass ausreichend Ascorbin vorhanden ist Säure zur Reparatur von Oxidationsmittelschäden [10 , 14]. Der Vitamin C-Spiegel ist auch bei Kindern und Jugendlichen, die Tabakrauch aus der Umwelt ausgesetzt sind, niedriger [214]. Untersuchungen an Meerschweinchen mit Vitamin C-Mangel, die Tabakrauch ausgesetzt waren, haben gezeigt, dass Vitamin C vor Proteinschäden und Lipidperoxidation schützen kann [213 , 215]. Bei Passivrauchern, die Tabakrauch aus der Umwelt ausgesetzt waren, reduzierte die Vitamin C-Supplementierung die Plasma-F₂-Isoprostan-Konzentrationen, ein Maß für oxidativen Stress, signifikant [216]. Tabakkonsum erhöht die Anfälligkeit für bakterielle und virale Infektionen [217 , 218], bei denen Vitamin C eine Rolle spielen kann. Beispielsweise war in einer bevölkerungsbezogenen Studie das Risiko für die Entwicklung einer obstruktiven Atemwegserkrankung bei Patienten mit den niedrigsten Vitamin C-Konzentrationen im Plasma (26 µmol / l) signifikant höher als bei Nichtrauchern, ein Risiko, das mit zunehmender Vitamin C-Konzentration abnahm [219].

Personen mit Diabetes haben ein höheres Risiko für häufige Infektionen, einschließlich Influenza, Lungenentzündung und Fußinfektionen, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden sind [220 , 221]. Bei Fettleibigkeit werden verschiedene immunbedingte Veränderungen beobachtet, die zur Entwicklung von Typ-2-Diabetes beitragen. Ein Hauptfaktor ist die anhaltende niedriggradige Entzündung des Fettgewebes bei adipösen Probanden, die eine Rolle beim Fortschreiten der Insulinresistenz und des Typ-2-Diabetes spielt und im Fettgewebe von schlanken Probanden nicht vorhanden ist [222 , 223]. Das Fettgewebe wird von proinflammatorischen Makrophagen und T-Zellen infiltriert, was zur Akkumulation von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukinen und TNF-α führt [224 , 225]. In Studien zu Typ-2-Diabetes wurde eine Abnahme des Vitamin-C-Spiegels im Plasma beobachtet [18 , 226], und eine Hauptursache für den erhöhten Bedarf an Vitamin C bei Typ-2-Diabetes ist vermutlich der hohe Grad an oxidativem Stress, der durch Hyperglykämie verursacht wird [10 , 227 , 228]. Inverse Korrelationen wurden zwischen Plasma-Vitamin-C-Konzentrationen und dem Risiko für Diabetes, Hämoglobin-A1c-Konzentrationen (ein Index für die Glukosetoleranz), Nüchtern- und postprandialem Blutzucker und oxidativem Stress berichtet [219 , 229 , 230 , 231 , 232]. Eine Metaanalyse von Interventionsstudien hat gezeigt, dass eine Supplementierung mit Vitamin C die Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes verbessern kann [233].

Ältere Menschen sind aufgrund von Immunsensitivität und verminderter Immunzellfunktion besonders anfällig für Infektionen [234]. Beispielsweise können häufige Virusinfektionen wie Atemwegserkrankungen, die bei gesunden jungen Menschen normalerweise selbstlimitierend sind, zur Entwicklung von Komplikationen wie Lungenentzündung führen, was bei älteren Menschen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt. Bei frei lebenden oder institutionalisierten älteren Menschen wurde ein niedrigerer mittlerer Vitamin C-Status beobachtet, was durch niedrigere Plasma- und Leukozytenkonzentrationen angezeigt wird [10 , 235 , 236], was besorgniserregend ist, da niedrige Vitamin C-Konzentrationen (<17 µmol / l) in ältere Menschen (im Alter von 75–82 Jahren) prognostizieren stark die Gesamtmortalität [237]. Akute und chronische Krankheiten, die in dieser Altersgruppe weit verbreitet sind, können ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Reduzierung der Vitamin C-Reserven spielen [238 , 239 , 240]. Insbesondere die Institutionalisierung ist in dieser Altersgruppe ein erschwerender Faktor, der zu noch niedrigeren Vitamin C-Plasmaspiegeln führt als bei nicht institutionalisierten älteren Menschen. Es ist bemerkenswert, dass ältere Krankenhauspatienten mit akuten Atemwegsinfektionen mit einer Vitamin C-Supplementierung signifikant besser abschneiden als Patienten, die kein Vitamin erhalten [241]. Eine verminderte immunologische Überwachung bei Personen über 60 Jahren führt auch zu einem höheren Krebsrisiko, und Patienten mit Krebs, insbesondere solche, die sich einer Krebsbehandlung unterziehen, haben das Immunsystem geschwächt, den Vitamin C-Status verringert und das Risiko, an Sepsis zu erkranken, erhöht [242 , 243]. Krankenhauspatienten haben im Allgemeinen einen niedrigeren Vitamin C-Status als die Allgemeinbevölkerung [244].

5. Vitamin C und Infektion

Ein Hauptsymptom der Skorbutkrankheit mit Vitamin C-Mangel ist die ausgeprägte Anfälligkeit für Infektionen, insbesondere der Atemwege, wobei Lungenentzündung eine der häufigsten Komplikationen von Skorbut und eine Haupttodesursache ist [7]. Patienten mit akuten Infektionen der Atemwege wie Lungentuberkulose und Lungenentzündung haben im Vergleich zu Kontrollpersonen eine verringerte Vitamin-C-Konzentration im Plasma [245]. Die Verabreichung von Vitamin C an Patienten mit akuten Infektionen der Atemwege normalisiert den Vitamin C-Spiegel im Plasma wieder und verbessert die Schwere der Atemwegsbeschwerden [246]. Fälle von akuten Lungeninfektionen zeigten nach intravenöser Verabreichung von Vitamin C eine rasche Clearance von Röntgenaufnahmen des Brustkorbs [247 ,248]. Diese Vitamin C-abhängige Clearance von Neutrophilen aus infizierten Lungen könnte möglicherweise auf eine verstärkte Apoptose und anschließende Phagozytose sowie auf die Clearance der verbrauchten Neutrophilen durch Makrophagen zurückzuführen sein [73]. Präklinische Studien an Tieren mit sepsisinduzierter Lungenverletzung haben gezeigt, dass die Verabreichung von Vitamin C die Clearance der Alveolarflüssigkeit erhöhen, die bronchoalveoläre epitheliale Barrierefunktion verbessern und die Sequestrierung von Neutrophilen abschwächen kann [74], alles wesentliche Faktoren für eine normale Lungenfunktion.

Die Metaanalyse hat gezeigt, dass eine Vitamin C-Supplementierung mit Dosen von 200 mg oder mehr täglich die Schwere und Dauer der Erkältung sowie das Auftreten der Erkältung bei körperlicher Belastung wirksam lindert [249]. Die Supplementation von Personen mit einem unzureichenden Vitamin C-Status (dh <45 µmol/l) verringerte auch die Häufigkeit von Erkältungen [203]. Überraschenderweise haben nur wenige Studien den Vitamin C-Status während der Erkältung untersucht [250]. Es wurde berichtet, dass während der Erkältungs-Episoden eine signifikante Abnahme sowohl der Leukozyten-Vitamin C-Spiegel als auch der Urinausscheidung des Vitamins auftritt, wobei sich die Spiegel nach der Infektion wieder normalisieren [251 , 252 , 253, 254]. Diese Veränderungen deuten darauf hin, dass Vitamin C während der Erkältungsinfektion verwendet wird. Die Verabreichung von Gramm-Dosen Vitamin C während der Erkältungsphase verbesserte den Rückgang der Vitamin C-Spiegel der Leukozyten, was darauf hindeutet, dass die Verabreichung von Vitamin C für den Genesungsprozess vorteilhaft sein könnte [251].

Bei Lungenentzündung wurden vorteilhafte Wirkungen von Vitamin C auf die Genesung festgestellt. Bei älteren Menschen, die wegen einer Lungenentzündung ins Krankenhaus eingeliefert wurden und bei denen ein sehr niedriger Vitamin C-Spiegel festgestellt wurde, verringerte die Verabreichung von Vitamin C den respiratorischen Symptomwert bei den schwereren Patienten [246]. Bei anderen Lungenentzündungspatienten reduzierte niedrig dosiertes Vitamin C (0,25–0,8 g / Tag) den Krankenhausaufenthalt um 19% im Vergleich zu keiner Vitamin C-Supplementierung, während die höher dosierte Gruppe (0,5–1,6 g / Tag) die Dauer um reduzierte 36% [255]. Es gab auch einen positiven Effekt auf die Normalisierung der Röntgenaufnahme des Brustkorbs, der Temperatur und der Sedimentationsrate der Erythrozyten [255]. Da die prophylaktische Verabreichung von Vitamin C auch das Risiko für schwerwiegendere Infektionen der Atemwege wie Lungenentzündung zu verringern scheint [256], ist es wahrscheinlich, dass die bei Infektionen der Atemwege beobachteten niedrigen Vitamin C-Spiegel sowohl Ursache als auch Folge der Krankheit sind.

6. Schlussfolgerungen

Insgesamt scheint Vitamin C eine Vielzahl von vorteilhaften Wirkungen auf die Zellfunktionen sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems auszuüben. Obwohl Vitamin C ein starkes Antioxidans ist, das den Körper vor endogenen und exogenen oxidativen Herausforderungen schützt, ist es wahrscheinlich, dass seine Wirkung als Cofaktor für zahlreiche biosynthetische und genregulatorische Enzyme eine Schlüsselrolle bei seiner immunmodulierenden Wirkung spielt. Vitamin C stimuliert die Migration von Neutrophilen zum Infektionsort, fördert die Phagozytose und die Erzeugung von Oxidationsmitteln sowie das Abtöten von Mikroben. Gleichzeitig schützt es das Wirtsgewebe vor übermäßiger Schädigung, indem es die Apoptose von Neutrophilen und die Clearance durch Makrophagen verbessert und die Nekrose und NETose von Neutrophilen verringert. Somit ist es offensichtlich, dass Vitamin C notwendig ist, damit das Immunsystem eine angemessene Reaktion gegen Krankheitserreger aufbaut und aufrechterhält.

Vitamin C scheint in der Lage zu sein, Infektionen der Atemwege und des Systems zu verhindern und zu behandeln, indem es verschiedene Funktionen der Immunzellen verbessert. Die prophylaktische Vorbeugung von Infektionen erfordert eine Vitamin C-Zufuhr über die Nahrung, die mindestens ausreichende, wenn nicht

sogar gesättigte Plasmaspiegel (dh 100–200 mg / Tag) liefert, um die Zell- und Gewebespiegel zu optimieren. Im Gegensatz dazu erfordert die Behandlung etablierter Infektionen signifikant höhere (Gramm) Dosen des Vitamins, um den erhöhten Stoffwechselbedarf auszugleichen.

Epidemiologische Studien zeigen, dass Hypovitaminose C in westlichen Bevölkerungsgruppen immer noch relativ häufig ist und Vitamin C-Mangel der vierthäufigste Nährstoffmangel in den USA ist. Gründe sind eine verringerte Aufnahme in Kombination mit begrenzten Körpervorräten. Erhöhte Bedürfnisse entstehen aufgrund von Umweltverschmutzung und Rauchen, Bekämpfung von Infektionen und Krankheiten mit oxidativen und entzündlichen Bestandteilen, z. B. Typ-2-Diabetes usw. Sicherstellung einer ausreichenden Aufnahme von Vitamin C über die Nahrung oder durch Nahrungsergänzung, insbesondere in Gruppen wie älteren Menschen oder in Personen, die Risikofaktoren für eine Vitamin C-Insuffizienz ausgesetzt sind, sind für eine ordnungsgemäße Immunfunktion und Infektionsresistenz erforderlich.

Danksagung

Mark Hampton wird für die kritische Prüfung des Manuskripts und Deborah Nock (Medical WriteAway, Norwich, UK) für die Unterstützung beim medizinischen Schreiben und die redaktionelle Unterstützung im Auftrag von Bayer Consumer Care Ltd. gedankt. ACC ist Empfängerin eines Health Research Council des neuseeländischen Sir Charles Hercus Gesundheitsforschungsstipendium.

Autorenbeiträge

ACC und SM konzipierten und schrieben die Rezension, und ACC war in erster Linie für den endgültigen Inhalt verantwortlich.

Interessenskonflikte

SM ist bei Bayer Consumer Care Ltd., einem Hersteller von Multivitaminen, beschäftigt und hat den Abschnitt über Vitamin-C-Mangelzustände verfasst. ACC wurde als Key Opinion Leader von Bayer Consumer Care Ltd. finanziert.

Verweise

1. Parkin J., Cohen B. Ein Überblick über das Immunsystem. *Lanzette*. 2001; 357 : 1777–1789. doi: 10.1016 / S0140-6736 (00) 04904-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Maggini S., Wintergerst ES, Beveridge S., Hornig DH Ausgewählte Vitamine und Spurenelemente unterstützen die Immunfunktion, indem sie die Epithelbarrieren sowie die zellulären und humoralen Immunantworten stärken. *Br. J. Nutr.* 2007; 98 : S29 - S35. doi: 10.1017 / S0007114507832971. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Webb AL, Villamor E. Update: Auswirkungen einer antioxidativen und nicht antioxidativen Vitaminergänzung auf die Immunfunktion. *Nutr. Rev.* 2007; 65 : 181. doi: 10.1111 / j.1753-4887.2007.tb00298.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Verbrennungen JJ Fehlender Schritt bei Mensch, Affe und Meerschweinchen, der für die Biosynthese von L-ascorbinsäure erforderlich ist. *Natur*. 1957; 180 : 553. doi: 10.1038 / 180553a0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Nishikimi M., Fukuyama R., Minoshima S., Shimizu N., Yagi K. Klonierung und chromosomale Kartierung des menschlichen nichtfunktionellen Gens für L- Gulono-Gamma-Lactonoxidase, das Enzym für die L-ascorbinsäure-Biosynthese, das in fehlt Mann. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 : 13685–13688. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Sauberlich HE Eine Geschichte von Skorbut und Vitamin C. In: Packer L., Fuchs J., Herausgeber. *Vitamin C in Gesundheit und Krankheit*. Marcel Dekker; New York, NY, USA: 1997. S. 1–24. [[Google Scholar](#)]
7. Hemila H. Vitamin C und Infektionen. *Nährstoffe*. 2017; 9 : 339. doi: 10.3390 / nu9040339. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

8. Carr AC, McCall C. Die Rolle von Vitamin C bei der Behandlung von Schmerzen: Neue Erkenntnisse. *J. Transl. Med.* 2017; 15 : 77. doi: 10.1186 / s12967-017-1179-7. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Krebs HA Das Sheffield-Experiment zum Vitamin C-Bedarf menschlicher Erwachsener. *Proc. Nutr. Soc.* 1953; 12 : 237–246. doi: 10.1079 / PNS19530054. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Gremium des Instituts für Medizin für diätetische Antioxidantien und verwandte Verbindungen. Nahrungsaufnahme für Vitamin C, Vitamin E, Selen und Carotinoide. National Academies Press; Washington, DC, USA: 2000. [[Google Scholar](#)]
11. Levine M., Dhariwal KR, Welch RW, Wang Y., Park JB Bestimmung des optimalen Vitamin C-Bedarfs beim Menschen. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 62 : 1347S - 1356S. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Carr AC, Frei B. Auf dem Weg zu einer neuen empfohlenen Nahrungsergänzung für Vitamin C, die auf antioxidativen und gesundheitlichen Auswirkungen beim Menschen basiert. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69 : 1086–1087. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA Serumvitamin C und die Prävalenz von Vitamin C-Mangel in den Vereinigten Staaten: 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90 : 1252–1263. doi: 10.3945 / ajcn.2008.27016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. US-amerikanische Zentren für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten. Zweiter Nationaler Bericht über biochemische Indikatoren für Ernährung in der US-Bevölkerung 2012. Nationales Zentrum für Umweltgesundheit; Atlanta, GA, USA: 2012. [[Google Scholar](#)]
15. Maggini S., Beveridge S., Sorbara J., Senatore G. Ernährung des Immunsystems: Die Rolle von Mikronährstoffen bei der Wiederherstellung der Infektionsresistenz. *CAB Rev.* 2008; 3 : 1–21. doi: 10.1079 / PAVSNR20083098. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Huskisson E., Maggini S., Ruf M. Die Rolle von Vitaminen und Mineralstoffen für den Energiestoffwechsel und das Wohlbefinden. *J. Int. Med. Res.* 2007; 35 : 277–289. doi: 10.1177 / 147323000703500301. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Carr A., Frei B. Wirkt Vitamin C unter physiologischen Bedingungen als Prooxidationsmittel? *FASEB J.* 1999; 13 : 1007–1024. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Mandl J., Szarka A., Banhegyi G. Vitamin C: Aktualisierung der Physiologie und Pharmakologie. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157 : 1097–1110. doi: 10.1111 / j.1476-5381.2009.00282.x. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Englard S., Seifter S. Die biochemischen Funktionen von Ascorbinsäure. *Annu. Rev. Nutr.* 1986; 6 : 365–406. doi: 10.1146 / annurev.nu.06.070186.002053. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. Ascorbat-abhängige Vasopressorsynthese: Eine Begründung für die Verabreichung von Vitamin C bei schwerer Sepsis und septischem Schock? *Krit. Pflege.* 2015; 19 : e418. doi: 10.1186 / s13054-015-1131-2. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Kuiper C., Vissers MC Ascorbat als Co-Faktor für Fe- und 2-Oxoglutarat-abhängige Dioxygenasen: Physiologische Aktivität bei Tumorwachstum und -progression. *Vorderseite. Oncol.* 2014; 4 : 359. doi: 10.3389 / fonc.2014.00359. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Young JI, Zuchner S., Wang G. Regulation des Epigenoms durch Vitamin C. *Annu. Rev. Nutr.* 2015; 35 : 545–564. doi: 10.1146 / annurev-Nutr-071714-034228. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM Die Rolle von Vitamin C für die Gesundheit der Haut. *Nährstoffe.* 2017; 9 : 866. doi: 10.3390 / nu9080866. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

24. Rhie G., Shin MH, Seo JY, Choi WW, Cho KH, Kim KH, Park KC, Eun HC, Chung JH vivo. J. Investig. Dermatol. 2001; 117 : 1212–1217. doi: 10.1046 / j.0022-202x.2001.01469.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Shindo Y., Witt E., Han D., Epstein W., Packer L. Enzymatische und nichtenzymische Antioxidantien in der Epidermis und Dermis der menschlichen Haut. J. Investig. Dermatol. 1994; 102 : 122–124. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12371744. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. McArdle F., Rhodes LE, Parslew R., Jack CI, Friedmann PS, Jackson MJ UVR-induzierter oxidativer Stress in der menschlichen Haut in vivo: Auswirkungen einer oralen Vitamin C-Supplementierung. Free Radic. Biol. Med. 2002; 33 : 1355–1362. doi: 10.1016 / S0891-5849 (02) 01042-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Steiling H., Longet K., Moodycliffe A., Mansourian R., Bertschy E., Smola H., Mauch C., Williamson G. Natriumabhängige Vitamin C-Transporter-Isoformen in der Haut: Verteilung, Kinetik und Wirkung von UVB-induzierter oxidativer Stress. Free Radic. Biol. Med. 2007; 43 : 752–762. doi: 10.1016 / j.freeradbiomed.2007.05.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Hodges RE, Baker EM, Hood J., Sauberlich HE, März SC Experimenteller Skorbut beim Menschen. Am. J. Clin. Nutr. 1969; 22 : 535–548. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Hodges RE, Hood J., Canham JE, Sauberlich HE, Baker EM Klinische Manifestationen eines Ascorbinsäuremangels beim Menschen. Am. J. Clin. Nutr. 1971; 24 : 432–443. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Kivirikko KI, Myllylä R., Pihlajaniemi T. Proteinhydroxylierung: Prolyl-4-hydroxylase, ein Enzym mit vier Cosubstraten und einer multifunktionellen Untereinheit. FASEB J. 1989; 3 : 1609–1617. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Geesin JC, Darr D., Kaufman R., Murad S., Pinnell SR Ascorbinsäure erhöht spezifisch die Prokollagen-Messenger-RNA-Spiegel vom Typ I und Typ III in menschlichen Hautfibroblasten. J. Investig. Dermatol. 1988; 90 : 420–424. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12460849. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Kishimoto Y., Saito N., Kurita K., Shimokado K., Maruyama N., Ishigami A. Ascorbinsäure verstärkt die Expression von Kollagen Typ 1 und Typ 4 und SVCT2 in kultivierten menschlichen Hautfibroblasten. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2013; 430 : 579–584. doi: 10.1016 / j.bbrc.2012.11.110. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Nusgens BV, Humbert P., Rougier A., Colige AC, Haftek M., Lambert CA, Richard A., Creidi P., Lapiere CM Topisch angewendetes Vitamin C erhöht den mRNA-Spiegel der Kollagene I und III, ihrer Prozessierungsenzyme und Gewebeschwächungsfaktoren der Matrix-Metalloproteinase 1 in der menschlichen Dermis. J. Investig. Dermatol. 2001; 116 : 853–859. doi: 10.1046 / j.0022-202x.2001.01362.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Tajima S., Pinnell SR Ascorbinsäure verstärkt bevorzugt die Kollagen-Genexpression vom Typ I und III in menschlichen Hautfibroblasten. J. Dermatol. Sci. 1996; 11 : 250–253. doi: 10.1016 / 0923-1811 (95) 00640-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Davidson JM, LuValle PA, Zoia O., Quaglino D., Jr., Giro M. Ascorbat reguliert die Elastin- und Kollagenbiosynthese in glatten Gefäßmuskelzellen und Hautfibroblasten durch vortranslationale Mechanismen unterschiedlich. J. Biol. Chem. 1997; 272 : 345–352. doi: 10.1074 / jbc.272.1.345. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Fuchs J., Kern H. Modulation der durch UV-Licht induzierten Hautentzündung durch D- α -Tocopherol und L- Ascorbinsäure: Eine klinische Studie unter Verwendung von simulierter Sonnenstrahlung. Free Radic. Biol. Med. 1998; 25 : 1006–1012. doi: 10.1016 / S0891-5849 (98) 00132-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Lauer AC, Groth N., Haag SF, Darvin ME, Lademann J., Meinke MC Dosisabhängige Vitamin C-Aufnahme und Radikalfängeraktivität in der menschlichen Haut, gemessen mit In-vivo-Elektronenparamagnetresonanzspektroskopie. Skin Pharmacol. Physiol. 2013; 26 : 147–154. doi: 10.1159 /

000350833. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

38. Valacchi G., Sticozzi C., Belmonte G., Cervellati F., Demaude J., Chen N., Krol Y., Oresajo C. Vitamin C-Verbindungsmischungen verhindern ozoninduzierte oxidative Schäden in menschlichen Keratinozyten als erste Bewertung von Verschmutzungsschutz. *Plus eins*. 2015;10 : e0131097. doi: 10.1371 / journal.pone.0131097. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

39. Valacchi G., Muresan XM, Sticozzi C., Belmonte G., Pecorelli A., Cervellati F., Demaude J., Krol Y., Oresajo C. Ozoninduzierte Schäden im 3D-Hautmodell werden durch topisches Vitamin verhindert Anwendung von C- und Vitamin E-Verbindungsmischungen. *J. Dermatol. Sci*. 2016; 82 : 209–212. doi: 10.1016 / j.jdermsci.2016.02.007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, Pinnell SR UV-Lichtschutz durch Kombination der topischen Antioxidantien Vitamin C und Vitamin E. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2003; 48 : 866–874. doi: 10.1067 / mjd.2003.425. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

41. Pasonen-Seppanen S., Suhonen TM, Kirjavainen M., Suihko E., Urtti A., Miettinen M., Hyttinen M., Tammi M., Tammi R. Vitamin C verstärkt die Differenzierung einer kontinuierlichen Keratinozyten-Zelllinie (REK) in die Epidermis mit normaler Stratum Corneum-Ultrastruktur und funktioneller Permeabilitätsbarriere. *Histochem. Cell Biol*. 2001; 116 : 287–297. doi: 10.1007 / s004180100312. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

42. Savini I., Catani MV, Rossi A., Duranti G., Melino G., Avigliano L. Charakterisierung der durch Ascorbinsäure induzierten Keratinozyten-Differenzierung: Beteiligung der Proteinkinase C und Vitamin C-Homöostase. *J. Investig. Dermatol*. 2002; 118 : 372–379. doi: 10.1046 / j.0022-202x.2001.01624.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

43. Ponc M., Weerheim A., Kempenaar J., Mulder A., Gooris GS, Bouwstra J., Mommaas AM Die Bildung kompetenter Barrierylipide in der rekonstruierten menschlichen Epidermis erfordert die Anwesenheit von Vitamin C. *J. Investig. Dermatol*. 1997; 109 : 348–355. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12336024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Uchida Y., Behne M., Quiec D., Elias PM, Holleran WM Vitamin C stimulieren die Sphingolipidproduktion und Marker der Barrierebildung in untergetauchten menschlichen Keratinozytenkulturen. *J. Investig. Dermatol*. 2001; 117 : 1307–1313. doi: 10.1046 / j.0022-202x.2001.01555.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Kim KP, Shin KO, Park K., Yun HJ, Mann S., Lee YM, Cho Y. Vitamin C stimuliert die epidermale Ceramidproduktion durch Regulierung seiner Stoffwechsellenzyme. *Biomol. Ther*. 2015; 23 : 525–530. doi: 10.4062 / biomolther.2015.044. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

46. Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D., Ward S., Wayne JS, Brophy DF, Fowler AA, III, Yager DR, Natarajan R. Vitamin C fördert die Wundheilung durch neuartige pleiotrope Mechanismen. *Int. Wunde J*. 2016; 13 : 572–584. doi: 10.1111 / iwj.12484. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

47. Duarte TL, Cooke MS, Jones GD Das Profilieren der Genexpression zeigt neue Schutzfunktionen für Vitamin C in menschlichen Hautzellen. *Free Radic. Biol. Med*. 2009; 46 : 78–87. doi: 10.1016 / j.freeradbiomed.2008.09.028. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

48. Desneves KJ, Todorovic BE, Cassar A., Crowe TC Behandlung mit zusätzlichem Arginin, Vitamin C und Zink bei Patienten mit Druckgeschwüren: Eine randomisierte kontrollierte Studie. *Clin. Nutr*. 2005; 24 : 979–987. doi: 10.1016 / j.clnu.2005.06.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

49. Taylor TV, Rimmer S., Tag B., Butcher J., Dymock IW Ascorbinsäure-Supplementation bei der Behandlung von Druckgeschwüren. *Lanzette*. 1974; 2 : 544–546. doi: 10.1016 / S0140-6736 (74) 91874-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

50. Stankova L., Gerhardt NB, Nagel L., Bigley RH Ascorbat und Phagozytenfunktion. *Infizieren. Immun*. 1975; 12 : 252–256. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

51. Winterbourn CC, Vissers MC Veränderungen der Ascorbatspiegel bei Stimulation menschlicher Neutrophilen. *Biochim. Biophys. Acta.* 1983; 763 : 175–179. doi: 10.1016 / 0167-4889 (83) 90041-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Parker A., Cuddihy SL, Son TG, Vissers MC, Winterbourn CC Die Rolle von Superoxid und Myeloperoxidase bei der Ascorbatoxidation in stimulierten Neutrophilen und H₂O₂-behandelten HL60-Zellen. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 51 : 1399–1405. doi: 10.1016 / j.freeradbiomed.2011.06.029.[[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Oberritter H., Glatthaar B., Moser U., Schmidt KH Wirkung der funktionellen Stimulation auf den Ascorbatgehalt in Phagozyten unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. *Int. Bogen. Allergie Appl. Immunol.* 1986; 81 : 46–50. doi: 10.1159 / 000234106. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Goldschmidt MC Reduzierte bakterizide Aktivität in Neutrophilen von scorbutischen Tieren und die Wirkung von Ascorbinsäure auf diese Zielbakterien in vivo und in vitro. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 54 : 1214S - 1220S. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Goldschmidt MC, Masin WJ, Brown LR, Wyde PR Die Wirkung von Ascorbinsäuremangel auf die Leukozytenphagozytose und die Abtötung von *Actinomyces viscosus*. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1988; 58 : 326–334. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Johnston CS, Huang SN Wirkung der Ascorbinsäure-Ernährung auf die Histotaxis von Bluthistamin und Neutrophilen bei Meerschweinchen. *J. Nutr.* 1991; 121 : 126–130.[[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Rebora A., Dallegrì F., Patrone F. Neutrophile Dysfunktion und wiederholte Infektionen: Einfluss von Levamisol und Ascorbinsäure. *Br. J. Dermatol.* 1980; 102 : 49–56. doi: 10.1111 / j.1365-2133.1980.tb05671.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Patrone F., Dallegrì F., Bonvini E., Minervini F., Sacchetti C. Störungen der Neutrophilenfunktion bei Kindern mit wiederkehrenden pyogenen Infektionen. *Med. Microbiol. Immunol.* 1982; 171 : 113–122. doi: 10.1007 / BF02124918. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Boura P., Tsapas G., Papadopoulou A., Magoula I., Kountouras G. Monozytenbewegung bei Patienten mit anergischer chronischer Brucellose: Die in vivo-Wirkung von Ascorbinsäure. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1989; 11 : 119–129. doi: 10.3109 / 08923978909082146. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Anderson R., Theron A. Wirkungen von Ascorbat auf Leukozyten: Teil III. In-vitro- und In-vivo-Stimulation der abnormalen Motilität von Neutrophilen durch Ascorbat. *S. Afr. Med. J.* 1979; 56 : 429–433. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Johnston CS, Martin LJ, Cai X. Antihistaminwirkung der zusätzlichen Chemotaxis von Ascorbinsäure und Neutrophilen. *Marmelade. Coll. Nutr.* 1992; 11 : 172–176.[[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Anderson R., Oosthuizen R., Maritz R., Theron A., Van Rensburg AJ Die Auswirkungen einer Erhöhung der wöchentlichen Ascorbatdosen auf bestimmte zelluläre und humorale Immunfunktionen bei normalen Freiwilligen. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; 33 : 71–76. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Anderson R. Ascorbat-vermittelte Stimulation der Motilität von Neutrophilen und der Lymphozytentransformation durch Hemmung des Peroxidase / H₂O₂ / Halogenid-Systems in vitro und in vivo. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34 : 1906–1911. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Ganguly R., Durieux MF, Waldman RH Makrophagenfunktion bei Meerschweinchen mit Vitamin C-Mangel. *Am. J. Clin. Nutr.* 1976; 29 : 762–765. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Corberand J., Nguyen F., Fraysse B., Enjalbert L. Maligne externe Otitis und Beeinträchtigung der polymorphkernigen Leukozytenmigration. Verbesserung mit Ascorbinsäure. *Bogen. Otolaryngol.* 1982; 108 : 122–124. doi: 10.1001 / archotol.1982.00790500058015. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Levy R., Schlaeffler F. Erfolgreiche Behandlung eines Patienten mit rezidivierender Furunkulose durch Vitamin C: Verbesserung des klinischen Verlaufs und der beeinträchtigten Neutrophilenfunktionen. *Int. J. Dermatol.* 1993; 32 : 832–834. doi: 10.1111 / j.1365-4362.1993.tb02780.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

[[Google Scholar](#)]

67. Levy R., Shriker O., Porath A., Riesenberger K., Schlaeffer F. Vitamin C zur Behandlung der wiederkehrenden Furunkulose bei Patienten mit unparierten Neutrophilenfunktionen. *J. Infect. Dis.* 1996; 173 : 1502–1505. doi: 10.1093 / infdis / 173.6.1502. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Nungester WJ, Ames AM Die Beziehung zwischen Ascorbinsäure und phagozytischer Aktivität. *J. Infect. Dis.* 1948; 83 : 50–54. doi: 10.1093 / infdis / 83.1.50. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Shiloh PG Phagozytose und Leukozytenenzyme bei Meerschweinchen mit Ascorbinsäuremangel. *J. Nutr.* 1977; 107 : 1513–1516. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Shiloh PG Glykolytische, Hexosemonophosphat-Shunts und bakterizide Aktivitäten von Leukozyten bei Meerschweinchen mit Ascorbinsäuremangel. *J. Nutr.* 1977; 107 : 1507–1512. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Sharma P., Raghavan SA, Saini R., Dikshit M. Ascorbat-vermittelte Verstärkung der Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies aus polymorphkernigen Leukozyten: Modulatorische Wirkung von Stickoxid. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75 : 1070–1078. doi: 10.1189 / jlb.0903415. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Reborá A., Crovato F., Dallegrí F., Patrone F. Wiederholte Staphylokokken-Pyodermie bei zwei Geschwistern mit defekter Abtötung neutrophiler Bakterien. *Dermatologica.* 1980; 160 : 106–112. doi: 10.1159 / 000250481. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Vissers MC, Wilkie RP Ascorbatmangel führt zu einer beeinträchtigten Apoptose und Clearance von Neutrophilen und ist mit einer Hochregulation des durch Hypoxie induzierbaren Faktors 1alpha verbunden. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81 : 1236–1244. doi: 10.1189 / jlb.0806541. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Fisher BJ, Kraskauskas D., Martin EJ, Farkas D., Wegelin JA, Brophy D., Ward KR, Voelkel NF, Fowler AA, III, Natarajan R. Mechanismen zur Abschwächung der durch abdominale Sepsis induzierten akuten Lungenverletzung durch Ascorbinsäure . *Am. J. Physiol. Lungenzelle. Mol. Physiol.* 2012; 303 : L20 - L32. doi: 10.1152 / ajplung.00300.2011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D., Farkas D., Brophy DF, Fowler AA, Natarajan R. Vitamin C: Ein neuartiger Regulator der Bildung von extrazellulären Neutrophilenfallen. *Nährstoffe.* 2013; 5 : 3131–3151. doi: 10.3390 / nu5083131. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Huijskens MJ, Walczak M., Koller N., Briede JJ, Senden-Gijsbers BL, Schnijderberg MC, Bos GM, Germeraad WT Technischer Fortschritt: Ascorbinsäure induziert in Abwesenheit die Entwicklung von doppelt positiven T-Zellen aus menschlichen hämatopoetischen Stammzellen von Stromazellen. *J. Leukoc. Biol.* 2014; 96 : 1165–1175. doi: 10.1189 / jlb.1TA0214-121RR. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Molina N., Morandi AC, Bolin AP, Otton R. Vergleichende Wirkung von Fucoxanthin und Vitamin C auf oxidative und funktionelle Parameter menschlicher Lymphozyten. *Int. Immunopharmacol.* 2014; 22 : 41–50. doi: 10.1016 / j.intimp.2014.06.026. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Tanaka M., Muto N., Gohda E., Yamamoto I. Verbesserung durch Ascorbinsäure-2-Glucosid oder wiederholte Zugabe von Ascorbat von Mitogen-induzierten IgM- und IgG-Produktionen durch humane periphere Blutlymphozyten. *Jpn. J. Pharmacol.* 1994; 66 : 451–456. doi: 10.1254 / jpp.66.451. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Manning J., Mitchell B., Appadurai DA, Shakya A., Pierce LJ, Wang H., Nganga V., Swanson PC, May JM, Tantin D. et al. Vitamin C fördert die Reifung von T-Zellen. *Antioxid. Redox-Signal.* 2013; 19 : 2054–2067. doi: 10.1089 / ars.2012.4988. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Kennes B., Dumont I., Brohee D., Hubert C., Neve P. Wirkung von Vitamin C-Präparaten auf die zellvermittelte Immunität bei alten Menschen. *Gerontologie.* 1983; 29 : 305–310. doi: 10.1159 / 000213131. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Anderson R., Hay I., van Wyk H., Oosthuizen R., Theron A. Die Wirkung von Ascorbat auf die zelluläre humorale Immunität bei asthmatischen Kindern. *S. Afr. Med. J.* 1980; 58 : 974–977. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

82. Fraser RC, Pavlovic S., Kurahara CG, Murata A., Peterson NS, Taylor KB, Feigen GA Die Wirkung von Variationen in der Vitamin C-Aufnahme auf die zelluläre Immunantwort von Meerschweinchen. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; 33 : 839–847. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Feigen GA, Smith BH, Dix CE, Flynn CJ, Peterson NS, Rosenberg LT, Pavlovic S., Leibovitz B. Verbesserung der Antikörperproduktion und des Schutzes gegen systemische Anaphylaxie durch hohe Dosen von Vitamin C. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1982; 38 : 313–333. doi: 10.1016 / S0022-5347 (17) 52586-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Prinz W., Bloch J., Gilich G., Mitchell G. Eine systematische Untersuchung der Wirkung der Vitamin C-Supplementierung auf die humorale Immunantwort bei Ascorbat-abhängigen Säugetieren. I. Die Antikörperantwort auf rote Blutkörperchen von Schafen (ein T-abhängiges Antigen) bei Meerschweinchen. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1980; 50 : 294–300. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Prinz W., Bortz R., Bregin B., Hersch M. Die Wirkung der Ascorbinsäure-Supplementierung auf einige Parameter des menschlichen immunologischen Abwehrsystems. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1977; 47 : 248–257. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Chen Y., Luo G., Yuan J., Wang Y., Yang X., Wang X., Li G., Liu Z., Zhong N. Vitamin C mildert oxidativen Stress und Tumornekrosefaktor-Alpha bei schweren Erkrankungen ambulant erworbene Lungenentzündung und LPS-induzierte Makrophagen. *Mediatoren Inflamm.* 2014; 2014 : 426740. doi: 10.1155 / 2014/427740. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Jeng KC, Yang CS, Siu WY, Tsai YS, Liao WJ, Kuo JS Die Ergänzung mit Vitamin C und E erhöht die Zytokinproduktion durch mononukleäre Zellen des peripheren Blutes bei gesunden Erwachsenen. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 64 : 960–965. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Kim Y., Kim H., Bae S., Choi J., Lim SY, Lee N., Kong JM, Hwang YI, Kang JS, Lee WJ Vitamin C ist ein wesentlicher Faktor für die antiviralen Immunantworten durch die Produktion von Interferon-a / b im Anfangsstadium der Infektion mit dem Influenza-A-Virus (H₃ N₂). *Immunnetz.* 2013; 13 : 70–74. doi: 10.4110 / in.2013.13.2.70. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Gao YL, Lu B., Zhai JH, Liu YC, Qi HX, Yao Y., Chai YF, Shou ST Das parenterale Vitamin C verbessert die Sepsis und das Sepsis-induzierte Syndrom der multiplen Organfunktionsstörung durch Verhinderung der zellulären Immunsuppression. *Mediat. Entzündung.* 2017; 2017 : 4024672. doi: 10.1155 / 2017/4024672. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Portugal CC, Socodato R., Canedo T., Silva CM, Martins T., Coreixas VS, Lioia EC, Gess B., Rohr D., Santiago AR, et al. Die Caveolin-1-vermittelte Internalisierung des Vitamin C-Transporters SVCT2 in Mikroglia löst einen entzündlichen Phänotyp aus. *Sci. Signal.* 2017;10 doi: 10.1126/scisignal.aal2005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Dahl H., Degre M. Die Wirkung von Ascorbinsäure auf die Produktion von menschlichem Interferon und die antivirale Aktivität in vitro. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. B.* 1976;84b:280–284. doi: 10.1111/j.1699-0463.1976.tb01938.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Karpinska T., Kawecki Z., Kandefér-Szerszen M. The influence of ultraviolet irradiation, L-ascorbic acid and calcium chloride on the induction of interferon in human embryo fibroblasts. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1982;30:33–37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Siegel B.V. Enhancement of interferon production by poly(rI)-poly(rC) in mouse cell cultures by ascorbic acid. *Nature.* 1975;254:531–532. doi: 10.1038/254531a0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Canali R., Ntarelli L., Leoni G., Azzini E., Comitato R., Sancak O., Barella L., Virgili F. Vitamin C supplementation modulates gene expression in peripheral blood mononuclear cells specifically upon an inflammatory stimulus: A pilot study in healthy subjects. *Genes Nutr.* 2014;9:390. doi: 10.1007/s12263-014-0390-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Dawson W., West GB Der Einfluss von Ascorbinsäure auf den Histaminstoffwechsel bei Meerschweinchen. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 1965; 24 : 725–734. doi: 10.1111 / j.1476-5381.1965.tb01628.x. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

96. Nandi BK, Subramanian N., Majumder AK, Chatterjee IB Wirkung von Ascorbinsäure auf die Entgiftung von Histamin unter Stressbedingungen. *Biochem. Pharmacol.* 1974; 23 : 643–647. doi: 10.1016 / 0006-2952 (74) 90629-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Subramanian N., Nandi BK, Majumder AK, Chatterjee IB Rolle von L-Ascorbinsäure bei der Entgiftung von Histamin. *Biochem. Pharmacol.* 1973; 22 : 1671–1673. doi: 10.1016 / 0006-2952 (73) 90036-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Chatterjee IB, Gupta SD, Majumder AK, Nandi BK, Subramanian N. Wirkung von Ascorbinsäure auf den Histaminstoffwechsel bei skorbutischen Meerschweinchen. *J. Physiol.* 1975; 251 : 271–279. doi: 10.1113 / jphysiol.1975.sp011091. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Clemetson CA Histamin und Ascorbinsäure im menschlichen Blut. *J. Nutr.* 1980; 110 : 662–668. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Johnston CS, Solomon RE, Corte C. Der Abbau von Vitamin C ist bei Erwachsenen mit Veränderungen des Bluthistamins und des plasmafreien Carnitins verbunden. *Marmelade. Coll. Nutr.* 1996; 15 : 586–591. doi: 10.1080 / 07315724.1996.10718634. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Hagel AF, Layritz CM, Hagel WH, Hagel HJ, Hagel E., Dauth W., Kressel J., Regnet T., Rosenberg A., Neurath MF, et al. Die intravenöse Infusion von Ascorbinsäure senkt die Histaminkonzentration im Serum bei Patienten mit allergischen und nicht allergischen Erkrankungen. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2013; 386 : 789–793. doi: 10.1007 / s00210-013-0880-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Bruno RS, Leonard SW, Atkinson J., Montine TJ, Ramakrishnan R., Bray TM, Traber MG Schnelleres Verschwinden von Vitamin E im Plasma bei Rauchern wird durch Vitamin C-Supplementierung normalisiert. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40 : 689–697. doi: 10.1016 / j.freeradbiomed.2005.10.051. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Parsons KK, Maeda N., Yamauchi M., Banes AJ, Koller BH Ascorbinsäure-unabhängige Synthese von Kollagen in Mäusen. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290 : E1131 - E1139. doi: 10.1152 / ajpendo.00339.2005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Ross R., Benditt EP Wundheilung und Kollagenbildung. II. Feinstruktur bei experimentellem Skorbut. *J. Cell Biol.* 1962; 12 : 533–551. doi: 10.1083 / jcb.12.3.533. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Fukushima R., Yamazaki E. Vitamin C-Bedarf bei chirurgischen Patienten. *Curr. Meinung. Clin. Nutr. Metab. Pflege.* 2010; 13 : 669–676. doi: 10.1097 / MCO.0b013e32833e05bc. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Blass SC, Goost H., Tolba RH, Stoffel-Wagner B., Kabir K., Burger C., Stehle P., Ellinger S. Die Zeit bis zum Wundverschluss bei Traumapatienten mit Störungen der Wundheilung wird durch Ergänzungsmittel verkürzt antioxidative Mikronährstoffe und Glutamin: Eine PRCT. *Clin. Nutr.* 2012; 31 : 469–475. doi: 10.1016 / j.cnu.2012.01.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Cereda E., Gini A., Pedrolli C., Vanotti A. Krankheitsspezifische, versus standardmäßige Ernährungsunterstützung für die Behandlung von Druckgeschwüren bei institutionalisierten älteren Erwachsenen: Eine randomisierte kontrollierte Studie. *Marmelade. Geriatr. Soc.* 2009; 57 : 1395–1402. doi: 10.1111 / j.1532-5415.2009.02351.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Martin P., Leibovich SJ Entzündungszellen während der Wundreparatur: Die Guten, die Schlechten und die Hässlichen. *Trends Cell Biol.* 2005; 15 : 599–607. doi: 10.1016 / j.tcb.2005.09.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Wilgus TA, Roy S., McDaniel JC Neutrophile und Wundreparatur: Positive Aktionen und negative Reaktionen. *Adv. Wundversorgung.* 2013; 2 : 379–388. doi: 10.1089 / verwundet.2012.0383. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Wong SL, Demers M., Martinod K., Gallant M., Wang Y., Goldfine AB, Kahn CR, Wagner DD Diabetes bereitet Neutrophile auf eine NETose vor, die die Wundheilung beeinträchtigt. *Nat. Med.* 2015; 21 : 815–819. doi: 10.1038 / nm.3887. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

111. Washko P., Rotrosen D., Levine M. Transport und Akkumulation von Ascorbinsäure in menschlichen Neutrophilen. *J. Biol. Chem.* 1989; 264 : 18996–19002. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Bergsten P., Amitai G., Kehrl J., Dhariwal K.R., Klein H.G., Levine M. Millimolar concentrations of ascorbic acid in purified human mononuclear leukocytes. Depletion and reaccumulation. *J. Biol. Chem.* 1990;265:2584–2587. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Evans R.M., Currie L., Campbell A. The distribution of ascorbic acid between various cellular components of blood, in normal individuals, and its relation to the plasma concentration. *Br. J. Nutr.* 1982;47:473–482. doi: 10.1079/BJN19820059. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Levine M., Conry-Cantilena C., Wang Y., Welch R.W., Washko P.W., Dhariwal K.R., Park J.B., Lazarev A., Graumlich J.F., King J., et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996;93:3704–3709. doi: 10.1073/pnas.93.8.3704. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Levine M., Wang Y., Padayatty S.J., Morrow J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001;98:9842–9846. doi: 10.1073/pnas.171318198. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Carr A.C., Bozonet S.M., Pullar J.M., Simcock J.W., Vissers M.C. Human skeletal muscle ascorbate is highly responsive to changes in vitamin C intake and plasma concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;97:800–807. doi: 10.3945/ajcn.112.053207. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Vissers M.C., Bozonet S.M., Pearson J.F., Braithwaite L.J. Dietary ascorbate intake affects steady state tissue concentrations in vitamin C-deficient mice: Tissue deficiency after suboptimal intake and superior bioavailability from a food source (kiwifruit) *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93:292–301. doi: 10.3945/ajcn.110.004853. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Corpe CP, Lee JH, Kwon O., Eck P., Narayanan J., Kirk KL, Levine M. 6-Brom-6-desoxy-l-ascorbinsäure: Ein für Na⁺-abhängiges Vitamin C spezifisches Ascorbatanalogon Transporter, aber keine Glukosetransporterwege. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 : 5211–5220. doi: 10.1074 / jbc.M412925200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Washko PW, Wang Y., Levine M. Ascorbinsäure-Recycling in menschlichen Neutrophilen. *J. Biol. Chem.* 1993; 268 : 15531–15535. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Buettner GR Die Hackordnung von freien Radikalen und Antioxidantien: Lipidperoxidation, Alpha-Tocopherol und Ascorbat. *Bogen. Biochem. Biophys.* 1993; 300 : 535–543. doi: 10.1006 / abbi.1993.1074. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Sen CK, Packer L. Antioxidans- und Redoxregulation der Gentranskription. *FASEB J.* 1996; 10 : 709–720. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Li N., Karin M. Ist NF-kappaB der Sensor für oxidativen Stress? *Faseb J.* 1999; 13 : 1137–1143. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Macdonald J., Galley HF, Webster NR Oxidativer Stress und Genexpression bei Sepsis. *Br. J. Anaesth.* 2003; 90 : 221–232. doi: 10.1093 / bja / aeg034. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Tan PH, Sagoo P., Chan C., Yates JB, Campbell J., Beutelspacher SC, Foxwell BM, Lombardi G., George AJ Die Hemmung von NF-Kappa B und Oxidationswegen in menschlichen dendritischen Zellen durch antioxidative Vitamine erzeugt regulatorische Faktoren T-Zellen. *J. Immunol.* 2005; 174 : 7633–7644. doi: 10.4049 / jimmunol.174.12.7633. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Winterbourn CC, Hampton MB Thiol-Chemie und Spezifität in der Redoxsignalisierung. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 45 : 549–561. doi: 10.1016 / j.freeradbiomed.2008.05.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Griffiths HR, Willetts RS, Grant MM, Mistry N., Lunec J., Bevan RJ In-vivo-Vitamin C-Supplementierung erhöht die Expression von Phosphoinositol-Transferproteinen in mononukleären Zellen des peripheren Blutes von gesunden Personen. *Br. J. Nutr.* 2009; 101 : 1432–1439. doi: 10.1017 /

S0007114508079646. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

127. Grant MM, Mistry N., Lunec J., Griffiths HR Dosisabhängige Modulation des T-Zell-Proteoms durch Ascorbinsäure. *Br. J. Nutr.* 2007; 97 : 19–26. doi: 10.1017 / S0007114507197592. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

128. Lammermann T. Im Auge der Neutrophilen schwärmen Navigationssignale, die Neutrophile in entzündeten und infizierten Geweben zusammenbringen. *J. Leukoc. Biol.* 2016; 100 : 55–63. doi: 10.1189 / jlb.1MR0915-403. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

129. Demaret J., Venet F., Friggeri A., Cazalis MA, Plassais J., Jallades L., Malcus C., Poitevin-Later F., Textoris J., Lepape A. et al. Deutliche Veränderungen der Neutrophilenfunktionen während der Sepsis-induzierten Immunsuppression. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 98 : 1081–1090. doi: 10.1189 / jlb.4A0415-168RR. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

130. Arraes SM, Freitas MS, da Silva SV, Paula Neto HA, Alves-Filho JC, Auxiliadora Martins M., Basile-Filho A., Tavares-Murta BM, Barja-Fidalgo C., Cunha FQ Beeinträchtigte Neutrophilen-Chemotaxis in Sepsis assoziiert mit GRK-Expression und Hemmung der Aktinassemblierung und Tyrosinphosphorylierung. *Blut.* 2006; 108 : 2906–2913. doi: 10.1182 / blood-2006-05-024638. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

131. Chishti AD, Shenton BK, Kirby JA, Baudouin SV Neutrophile Chemotaxis und Rezeptorexpression bei klinischem septischem Schock. *Intensivmedizin* 2004; 30 : 605–611. doi: 10.1007 / s00134-004-2175-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

132. Tavares-Murta BM, Zapparoli M., Ferreira RB, Silva-Vergara ML, Oliveira CH, Murta EF, Ferreira SH, Cunha FQ Versagen der chemotaktischen Funktion von Neutrophilen bei septischen Patienten. *Krit. Care Med.* 2002; 30 : 1056–1061. doi: 10.1097 / 00003246-200205000-00017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

133. Hotchkiss RS, Monneret G., Payen D. Sepsis-induzierte Immunsuppression: Von zellulären Funktionsstörungen bis zur Immuntherapie. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 : 862–874. doi: 10.1038 / nri3552. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

134. Vohra K., Khan AJ, Telang V., Rosenfeld W., Evans HE Verbesserung der Migration von Neutrophilen durch systemisches Vitamin C bei Neugeborenen. *J. Perinatol.* 1990; 10 : 134–136. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

135. Roos D. Chronische granulomatöse Erkrankung. *Br. Med. Stier.* 2016; 118 : 50–63. doi: 10.1093 / bmb / ldw009. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

136. Introne W., Boissy RE, Gahl WA Klinische, molekulare und zellbiologische Aspekte des Chediak-Higashi-Syndroms. *Mol. Genet. Metab.* 1999; 68 : 283–303. doi: 10.1006 / mgme.1999.2927. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

137. Anderson R., Dittrich OC Wirkungen von Ascorbat auf Leukozyten: Teil IV. Erhöhte Neutrophilenfunktion und klinische Verbesserung nach oralem Ascorbat bei 2 Patienten mit chronischer granulomatöser Erkrankung. *S. Afr. Med. J.* 1979; 56 : 476–480. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

138. Anderson R. Bewertung von oralem Ascorbat bei drei Kindern mit chronischer granulomatöser Erkrankung und defekter Motilität der Neutrophilen über einen Zeitraum von 2 Jahren. *Clin. Exp. Immunol.* 1981; 43 : 180–188. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

139. Anderson R. Auswirkungen von Ascorbat auf normale und abnormale Leukozytenfunktionen. *Int. J. Vitam. Nutr. Res. Suppl.* 1982; 23 : 23–34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

140. Gallin JI, Elin RJ, Hubert RT, Fauci AS, Kaliner MA, Wolff SM Wirksamkeit von Ascorbinsäure beim Chediak-Higashi-Syndrom (CHS): Studien an Menschen und Mäusen. *Blut.* 1979; 53 : 226–234. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

141. Boxer LA, Watanabe AM, Rister M., Besch HR, Jr., Allen J., Baehner RL Korrektur der Leukozytenfunktion beim Chediak-Higashi-Syndrom durch Ascorbat. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295 : 1041–1045. doi: 10.1056 / NEJM197611042951904. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Yegin O., Sanal O., Yeralan O., Gurgey A., Berkel AI Defekte Lymphozytenbewegung beim Chediak-Higashi-Syndrom. *Am. J. Dis. Kind.* 1983; 137 : 771–773. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Weening RS, Schoorel EP, Roos D., van Schaik ML, Voetman AA, Bot AA, Batenburg-Plenter AM, Willems C., Zeijlemaker WP, Astaldi A. Wirkung von Ascorbat auf abnormale Neutrophilen-, Thrombozyten- und Lymphozytenfunktion in a Patient mit dem Chediak-Higashi-Syndrom. *Blut.* 1981; 57 : 856–865. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Boxer LA, Vanderbilt B., Bonsib S., Jersild R., Yang HH, Baehner RL Verbesserung der chemotaktischen Reaktion und der Mikrotubuli-Assemblierung in menschlichen Leukozyten durch Ascorbinsäure. *J. Cell. Physiol.* 1979; 100 : 119–126. doi: 10.1002 / jcp.1041000112. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Boxer LA, Albertini DF, Böhner RL, Oliver JM Beeinträchtigte Mikrotubuli-Assemblierung und polymorphkernige Leukozytenfunktion beim Chediak-Higashi-Syndrom, korrigierbar durch Ascorbinsäure. *Br. J. Haematol.* 1979; 43 : 207–213. doi: 10.1111 / j.1365-2141.1979.tb03743.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Parker WH, Rhea EM, Qu ZC, Hecker MR, May JM Intrazelluläres Ascorbat verschärft die Endothelpermeabilitätsbarriere durch Epacl und das Tubulin-Zytoskelett. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016; 311 : C652 - C662. doi: 10.1152 / ajpcell.00076.2016. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Bozonet SM, Carr AC, Pullar JM, Vissers MCM Verbesserter Vitamin-C-Status von Neutrophilen beim Menschen, Chemotaxis und Oxidationsmittelbildung nach Nahrungsergänzung mit Vitamin C-reicher SunGold-Kiwi. *Nährstoffe.* 2015; 7 : 2574–2588. doi: 10.3390 / nu7042574. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
148. De la Fuente M., Dr. Ferrandez, MS Burgos, Soler A., Prieto A., Miquel J. Die Immundefizienz bei älteren Frauen wird durch die Einnahme der Vitamine C und E. Can verbessert . *J. Physiol. Pharmacol.* 1998; 76 : 373–380. doi: 10.1139 / y98-038. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Winterbourn CC, Kettle AJ, Hampton MB Reaktive Sauerstoffspezies und Neutrophilenfunktion. *Annu. Rev. Biochem.* 2016; 85 : 765–792. doi: 10.1146 / annurev-biochem-060815-014442. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Patrone F., Dallegri F., Bonvini E., Minervini F., Sacchetti C. Auswirkungen von Ascorbinsäure auf die Neutrophilenfunktion. Studien zu Neutrophilen mit normaler und chronischer granulomatöser Erkrankung. *Acta Vitaminol. Enzymol.* 1982; 4 : 163–168. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Foroozfar N., Lucas CF, Joss DV, Hugh-Jones K., Hobbs JR Ascorbate (1 g / Tag) helfen nicht beim Phagozyten-Abtötungsdefekt einer X-chromosomalen chronischen granulomatösen Erkrankung. *Clin. Exp. Immunol.* 1983; 51 : 99–102. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC Im Inneren des neutrophilen Phagosoms: Oxidationsmittel, Myeloperoxidase und Abtötung von Bakterien. *Blut.* 1998; 92 : 3007–3017. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Wenisch C., Graninger W. Sind lösliche Faktoren für die polymorphkernige Leukozyten-Dysregulation bei Sepsis relevant? *Clin. Diagn. Labor. Immunol.* 1995; 2 : 241–245. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Danikas DD, Karakantza M., Theodorou GL, Sakellaropoulos GC, Gogos CA Prognostischer Wert der phagozytischen Aktivität von Neutrophilen und Monozyten bei Sepsis. Korrelation zur CD64- und CD14-Antigenexpression. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 154 : 87–97. doi: 10.1111 / j.1365-2249.2008.03737.x. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

155. Stephan F., Yang K., Tankovic J., Soussy CJ, Dhonneur G., Duvaldestin P., Brochard L., Brun-Buisson C., Harf A., Delclaux C. Eine Beeinträchtigung der polymorphkernigen neutrophilen Funktionen geht nosokomialen Infektionen voraus bei kritisch kranken Patienten. *Krit. Care Med.* 2002; 30 : 315–322. doi: 10.1097 / 00003246-200202000-00009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
156. McGovern NN, Cowburn AS, Porter L., Walmsley SR, Summers C., Thompson AA, Anwar S., Willcocks LC, Whyte MK, Condliffe AM, et al. Hypoxie hemmt selektiv die Atmungsstoßaktivität und das Abtöten von *Staphylococcus aureus* bei menschlichen Neutrophilen. *J. Immunol.* 2011; 186 : 453–463. doi: 10.4049 / jimmunol.1002213. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Driffe G., Dunn-Siegrist I., Tissieres P., Pugin J. Angeborene Immunfunktionen unreifer Neutrophilen bei Patienten mit Sepsis und schwerem systemischem Entzündungsreaktionssyndrom. *Krit. Care Med.* 2013; 41 : 820–832. doi: 10.1097 / CCM.0b013e318274647d. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Bass DA, Olbrantz P., Szejda P., Seeds MC, McCall CE Subpopulationen von Neutrophilen mit erhöhter Bildung oxidativer Produkte im Blut von Patienten mit Infektion. *J. Immunol.* 1986; 136 : 860–866. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Pillay J., Ramakers BP, Kamp VM, Loi AL, Lam SW, Hietbrink F., Leenen LP, Tool AT, Pickkers P., Koenderman L. Funktionelle Heterogenität und differentielles Priming von zirkulierenden Neutrophilen bei experimenteller Endotoxämie beim Menschen. *J. Leukoc. Biol.* 2010; 88 : 211–220. doi: 10.1189 / jlb.1209793. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Wenisch C., Fladerer P., Patruta S., Krause R., Horl W. Beurteilung der Neutrophilenfunktion bei Patienten mit septischem Schock: Methodenvergleich. *Clin. Diagn. Labor. Immunol.* 2001; 8 : 178–180. doi: 10.1128 / CDLI.8.1.178-180.2001. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Fox S., Leitch AE, Duffin R., Haslett C., Rossi AG Neutrophile Apoptose: Relevanz für die angeborene Immunantwort und entzündliche Erkrankung. *J. Innate Immun.* 2010; 2 : 216–227. doi: 10.1159 / 000284367. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Hampton MB, Fadeel B., Orrenius S. Redox-Regulation der Caspasen während der Apoptose. *Ann. NY Acad. Sci.* 1998; 854 : 328–335. doi: 10.1111 / j.1749-6632.1998.tb09913.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
163. Fadeel B., Ahlin A., Henter JI, Orrenius S., Hampton MB Beteiligung von Caspasen an der Apoptose von Neutrophilen: Regulation durch reaktive Sauerstoffspezies. *Blut.* 1998; 92 : 4808–4818. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Wilkie RP, Vissers MC, Dragunow M., Hampton MB Eine funktionelle NADPH-Oxidase verhindert die Beteiligung von Caspase an der Clearance von phagozytischen Neutrophilen. *Infizieren. Immun.* 2007; 75 : 3256–3263. doi: 10.1128 / IAI.01984-06. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Keel M., Ungethum U., Steckholzer U., Niederer E., Hartung T., Trentz O., Ertel W. Interleukin-10 reguliert die proinflammatorische Zytokin-induzierte Hemmung der Neutrophilen-Apoptose während schwerer Sepsis. *Blut.* 1997; 90 : 3356–3363. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Jimenez MF, Watson RW, Parodo J., Evans D., Foster D., Steinberg M., Rotstein OD, Marshall JC Dysregulierte Expression der neutrophilen Apoptose beim systemischen Entzündungsreaktionssyndrom. *Bogen. Surg.* 1997; 132 : 1263–1269. doi: 10.1001 / archsurg.1997.01430360009002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Harter L., Glimmer L., Stocker R., Trentz O., Keel M. McI-1 korreliert mit einer verringerten Apoptose bei Neutrophilen von Patienten mit Sepsis. *Marmelade. Coll. Surg.* 2003; 197 : 964–973. doi: 10.1016 / j.jamcollsurg.2003.07.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Taneja R., Parodo J., Jia SH, Kapus A., Rotstein OD, Marshall JC Eine verzögerte Neutrophilenapoptose bei Sepsis ist mit der Aufrechterhaltung des mitochondrialen Transmembranpotentials und einer verringerten Caspase-9-Aktivität verbunden. *Krit. Care Med.* 2004; 32 : 1460–1469. doi: 10.1097 / 01.CCM.0000129975.26905.77. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

169. Fotouhi-Ardakani N., Kebir DE, Pierre-Charles N., Wang L., Ahern SP, Filep JG, Milot E. Rolle des myeloischen Kerndifferenzierungsantigens bei der Regulation der neutrophilen Apoptose während der Sepsis. *Am. J. Respir. Krit. Care Med.* 2010; 182 : 341–350. doi: 10.1164 / rccm.201001-0075OC. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Paunel-Gorgulu A., Flohe S., Scholz M., Windolf J., Logters T. Eine erhöhte serumlösliche Fas nach einem schweren Trauma ist mit einer verzögerten Neutrophilenapoptose und der Entwicklung einer Sepsis verbunden. *Krit. Pflege.* 2011; 15 : R20. doi: 10.1186 / cc9965. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Paunel-Gorgulu A., Kirichevska T., Logters T., Windolf J., Flohe S. Molekulare Mechanismen, die der verzögerten Apoptose bei Neutrophilen von Patienten mit multiplem Trauma mit und ohne Sepsis zugrunde liegen. *Mol. Med.* 2012; 18 : 325–335. doi: 10.2119 / molmed.2011.00380. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
172. Tamayo E., Gomez E., Bustamante J., Gomez-Herreras JI, Fonteriz R., Bobillo F., Bermejo-Martin JF, Castrodeza J., Heredia M., Fierro I. et al. Entwicklung der neutrophilen Apoptose bei Überlebenden und Nichtüberlebenden des septischen Schocks. *J. Crit. Pflege.* 2012; 27 : 415. doi: 10.1016 / j.jcrc.2011.09.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Fialkow L., Fochesatto Filho L., Bozzetti MC, Milani AR, Rodrigues Filho EM, Ladniuk RM, Pierozan P., de Moura RM, Prolla JC, Vachon E. et al. Neutrophile Apoptose: Ein Marker für die Schwere der Erkrankung bei Sepsis und Sepsis-induziertem akutem Atemnotsyndrom. *Krit. Pflege.* 2006; 10 : R155. doi: 10.1186 / cc5090. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
174. Ertel W., Keel M., Infanger M., Ungethum U., Steckholzer U., Trentz O. Zirkulierende Mediatoren im Serum verletzter Patienten mit septischen Komplikationen hemmen die Apoptose von Neutrophilen durch Hochregulierung der Protein-Tyrosin-Phosphorylierung. *J. Trauma.* 1998; 44 : 767–775. doi: 10.1097 / 00005373-199805000-00005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
175. Parlato M., Souza-Fonseca-Guimaraes F., Philippart F., Misset B., Adib-Conquy M., Cavillon JM CD24-ausgelöste Caspase-abhängige Apoptose über mitochondriale Membrandepolarisation und reaktive Sauerstoffspeziesproduktion menschlicher Neutrophilen bei Sepsis beeinträchtigt. *J. Immunol.* 2014; 192 : 2449–2459. doi: 10.4049 / jimmunol.1301055. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Colotta F., Re F., Polentarutti N., Sozzani S., Mantovani A. Modulation des Granulozytenüberlebens und des programmierten Zelltods durch Zytokine und Bakterienprodukte. *Blut.* 1992; 80 : 2012–2020. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Mikirova N., Riordan N., Casciari J. Modulation von Zytokinen bei Krebspatienten durch intravenöse Ascorbat-Therapie. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22 : 14-25. doi: 10.12659 / MSM.895368. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
178. Ferron-Celma I., Mansilla A., Hassan L., Garcia-Navarro A., Comino AM, Bueno P., Ferron JA Wirkung der Vitamin C-Verabreichung auf die Apoptose von Neutrophilen bei septischen Patienten nach einer Bauchoperation. *J. Surg. Res.* 2009; 153 : 224–230. doi: 10.1016 / j.jss.2008.04.024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Pechous RD mit Freunden wie diesen: Die komplexe Rolle von Neutrophilen beim Fortschreiten einer schweren Lungenentzündung. *Vorderseite. Zelle. Infizieren. Microbiol.* 2017; 7 : 160. doi: 10.3389 / fimb.2017.00160. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
180. Zawrotniak M., Rapala-Kozik M. Extrazelluläre Neutrophilenfallen (NETs) - Bildung und Implikationen. *Acta Biochim. Pol.* 2013; 60 : 277–284. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
181. Fuchs TA, Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulze I., Wahn V., Weinrauch Y., Brinkmann V., Zychlinsky A. Ein neuartiges Zelltodprogramm führt zu neutrophilen extrazellulären Fallen. *J. Cell Biol.* 2007; 176 : 231–241. doi: 10.1083 / jcb.200606027. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

182. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss DS, Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophile extrazelluläre Fallen töten Bakterien ab. *Wissenschaft*. 2004; 303 : 1532–1535. doi: 10.1126 / science.1092385. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Parker H., Albrett AM, Kettle AJ, Winterbourn CC Myeloperoxidase, die mit extrazellulären Neutrophilenfällen assoziiert ist, ist aktiv und vermittelt das Abtöten von Bakterien in Gegenwart von Wasserstoffperoxid. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 91 : 369–376. doi: 10.1189 / jlb.0711387. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
184. Czaikoski PG, Mota JM, Nascimento DC, Sonogo F., Castanheira FV, Melo PH, Scortegagna GT, Silva RL, Barroso-Sousa R., Souto FO, et al. Extrazelluläre Fallen von Neutrophilen induzieren während der experimentellen und klinischen Sepsis Organschäden. *Plus eins*. 2016; 11 : e0148142. doi: 10.1371 / journal.pone.0148142. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
185. Camicia G., Pozner R., de Larranaga G. Extrazelluläre Neutrophilenfällen bei Sepsis. *Schock*. 2014; 42 : 286–294. doi: 10.1097 / SHK.0000000000000221. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Seide E., Zhao H., Weng H., Ma D. Die Rolle von extrazellulärem Histon bei Organverletzungen. *Zelltod Dis.* 2017; 8 : e2812. doi: 10.1038 / cddis.2017.52. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Margraf S., Logters T., Reipen J., Altrichter J., Scholz M., Windolf J. Von Neutrophilen abgeleitete zirkulierende freie DNA (cf-DNA / NETs): Ein potenzieller prognostischer Marker für die posttraumatische Entwicklung eines entzündlichen zweiten Treffers und Sepsis. *Schock*. 2008; 30 : 352–358. doi: 10.1097 / SHK.0b013e31816a6bb1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
188. Natarajan R., Fisher BJ, Syed AA, Fowler AA Einfluss der intravenösen Ascorbinsäureinfusion auf neuartige Biomarker bei Patienten mit schwerer Sepsis. *J. Pulm. Respir. Med.* 2014; 4 : 8. doi: 10.4172 / 2161-105X.1000214. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Elks PM, van Eeden FJ, Dixon G., Wang X., Reyes-Aldasoro CC, Ingham PW, Whyte MK, Walmsley SR, Renshaw SA Die Aktivierung von Hypoxie-induzierbarem Faktor-1alpha (Hif-1alpha) verzögert die Entzündungsauflösung um Reduzierung der Apoptose von Neutrophilen und der Umkehrmigration in einem Zebrafisch-Entzündungsmodell. *Blut*. 2011; 118 : 712–722. doi: 10.1182 / blood-2010-12-324186. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
190. Hirota K., Semenza GL Regulation des durch Hypoxie induzierbaren Faktors 1 durch Prolyl- und Asparaginyhydroxylasen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 338 : 610–616. doi: 10.1016 / j.bbrc.2005.08.193. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
191. McInturff AM, Cody MJ, Elliott EA, Glenn JW, Rowley JW, Rondina MT, Yost CC Das Säugerziel von Rapamycin reguliert die Bildung von extrazellulären Neutrophilenfällen durch Induktion des durch Hypoxie induzierbaren Faktors 1 alpha. *Blut*. 2012; 120 : 3118–3125. doi: 10.1182 / blood-2012-01-405993. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
192. Hong JM, Kim JH, Kang JS, Lee WJ, Hwang YI Vitamin C wird von menschlichen T-Zellen über den natriumabhängigen Vitamin C-Transporter 2 (SVCT2) aufgenommen und übt in vitro hemmende Wirkungen auf die Aktivierung dieser Zellen aus. *Anat. Cell Biol.* 2016; 49 : 88–98. doi: 10.5115 / acb.2016.49.2.88. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
193. Bergsten P., Yu R., Kehrl J., Levine M. Transport und Verteilung von Ascorbinsäure in menschlichen B-Lymphozyten. *Bogen. Biochem. Biophys.* 1995; 317 : 208–214. doi: 10.1006 / abbi.1995.1155. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
194. Lenton KJ, Therriault H., Fulop T., Payette H., Wagner JR Glutathion und Ascorbat korrelieren negativ mit oxidativen DNA-Schäden in menschlichen Lymphozyten. *Karzinogenese*. 1999; 20 : 607–613. doi: 10.1093 / karzin / 20.4.607. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
195. Campbell JD, Cole M., Bunditratavorn B., Vella AT Ascorbinsäure ist ein starker Inhibitor verschiedener Formen der T-Zell-Apoptose. *Zelle. Immunol.* 1999; 194 : 1–5. doi: 10.1006 / cimm.1999.1485. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

196. Huijskens MJ, Walczak M., Sarkar S., Atrafi F., Senden-Gijsbers BL, Tilanus MG, Bos GM, Wieten L., Germeraad WT Ascorbinsäure fördert die Proliferation natürlicher Killerzellpopulationen in Kultursystemen, die für natürliche Killer anwendbar sind Zelltherapie. *Zytotherapie*. 2015; 17 : 613–620. doi: 10.1016 / j.jcyt.2015.01.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
197. Penn ND, Purkins L., Kelleher J., Heatley RV, Mascie-Taylor BH, Belfield PW Die Wirkung einer Nahrungsergänzung mit den Vitaminen A, C und E auf die zellvermittelte Immunfunktion bei älteren Langzeitpatienten: A randomisiert Kontrollierter Versuch. *Alter Altern*. 1991; 20 : 169–174. doi: 10.1093 / ageing / 20.3.169. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
198. Heuser G., Vojdani A. Enhancement of natural killer cell activity and T and B cell function by buffered vitamin C in patients exposed to toxic chemicals: The role of protein kinase-C. *Immunopharmacol. Immunotoxicol*. 1997;19:291–312. doi: 10.3109/08923979709046977. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
199. Sasidharan Nair V., Song M.H., Oh K.I. Vitamin C Facilitates Demethylation of the Foxp3 Enhancer in a Tet-Dependent Manner. *J. Immunol*. 2016;196:2119–2131. doi: 10.4049/jimmunol.1502352. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
200. Nikolouli E., Hardtke-Wolenski M., Hapke M., Beckstette M., Geffers R., Floess S., Jaeckel E., Huehn J. Alloantigen-Induced Regulatory T Cells Generated in Presence of Vitamin C Display Enhanced Stability of Foxp3 Expression and Promote Skin Allograft Acceptance. *Front. Immunol*. 2017;8:748. doi: 10.3389/fimmu.2017.00748. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
201. Monfort A., Wutz A. Breathing-in epigenetic change with vitamin C. *EMBO Rep*. 2013;14:337–346. doi: 10.1038/embor.2013.29. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
202. Song C.X., He C. Potential functional roles of DNA demethylation intermediates. *Trends Biochem. Sci*. 2013;38:480–484. doi: 10.1016/j.tibs.2013.07.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
203. Johnston C.S., Barkyoumb G.M., Schumacher S.S. Vitamin C supplementation slightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: A randomized controlled trial. *Nutrients*. 2014;6:2572–2583. doi: 10.3390/nu6072572. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
204. Haryanto B., Suksmasari T., Wintergerst E., Maggini S. Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. *Vitam. Miner*. 2015;4:1–15. [[Google Scholar](#)]
205. Romieu I., Castro-Giner F., Kunzli N., Sunyer J. Air pollution, oxidative stress and dietary supplementation: A review. *Eur. Respir. J*. 2008;31:179–196. doi: 10.1183/09031936.00128106. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
206. Kelly F., Dunster C., Mudway I. Air pollution and the elderly: Oxidant/antioxidant issues worth consideration. *Eur. Respir. J*. 2003;21:70s–75s. doi: 10.1183/09031936.03.00402903. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
207. Marmot A., Eley J., Stafford M., Stansfeld S., Warwick E., Marmot M. Building health: An epidemiological study of “sick building syndrome” in the Whitehall II study. *Occup. Environ. Med*. 2006;63:283–289. doi: 10.1136/oem.2005.022889. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
208. Pozzer A., Zimmermann P., Doering U., van Aardenne J., Tost H., Dentener F., Janssens-Maenhout G., Lelieveld J. Effects of business-as-usual anthropogenic emissions on air quality. *Atmos. Chem. Phys*. 2012;12:6915–6937. doi: 10.5194/acp-12-6915-2012. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
209. Sram R.J., Binkova B., Rossner P., Jr. Vitamin C for DNA damage prevention. *Mutat. Res*. 2012;733:39–49. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.12.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

210. Tribble D., Giuliano L., Fortmann S. Reduced plasma ascorbic acid concentrations in nonsmokers regularly exposed to environmental tobacco smoke. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993;58:886–890. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
211. Valkonen M., Kuusi T. Passive smoking induces atherogenic changes in low-density lipoprotein. *Circulation.* 1998;97:2012–2016. doi: 10.1161/01.CIR.97.20.2012. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
212. Schectman G., Byrd J.C., Hoffmann R. Ascorbic acid requirements for smokers: Analysis of a population survey. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991;53:1466–1470. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
213. Preston A.M., Rodriguez C., Rivera C.E., Sahai H. Influence of environmental tobacco smoke on vitamin C status in children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:167–172. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
214. Strauss R. Environmental tobacco smoke and serum vitamin C levels in children. *Pediatrics.* 2001;107:540–542. doi: 10.1542/peds.107.3.540. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
215. Panda K., Chattopadhyay R., Chattopadhyay D.J., Chatterjee I.B. Vitamin C prevents cigarette smoke-induced oxidative damage in vivo. *Free Radic. Biol. Med.* 2000;29:115–124. doi: 10.1016/S0891-5849(00)00297-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
216. Dietrich M., Block G., Benowitz N., Morrow J., Hudes M., Jacob P., III, Norkus E., Packer L. Vitamin C supplementation decreases oxidative stress biomarker f2-isoprostanes in plasma of nonsmokers exposed to environmental tobacco smoke. *Nutr. Cancer.* 2003;45:176–184. doi: 10.1207/S15327914NC4502_06. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
217. Bagaitkar J., Demuth D., Scott D. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob. Induc. Dis.* 2008;4:12. doi: 10.1186/1617-9625-4-12. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
218. Arcavi L., Benowitz N.L. Cigarette smoking and infection. *Arch. Intern. Med.* 2004;164:2206–2216. doi: 10.1001/archinte.164.20.2206. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
219. Sargeant L., Jaeckel A., Wareham N. Interaction of vitamin C with the relation between smoking and obstructive airways disease in EPIC Norfolk. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.* *Eur. Respir. J.* 2000;16:397–403. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003397.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
220. Peleg A.Y., Weeraratna T., McCarthy J.S., Davis T.M. Common infections in diabetes: Pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007;23:3–13. doi: 10.1002/dmrr.682. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
221. Narayan K.M.V., Williams D., Gregg E.W., Cowie C.C., editors. *Diabetes Public Health: From Data to Policy.* Oxford University Press; Oxford, UK: 2011. [[Google Scholar](#)]
222. Pirola L., Ferraz J. Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and obesity. *World J. Biol. Chem.* 2017;8:120–128. doi: 10.4331/wjbc.v8.i2.120. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
223. Donath M. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: Time to start. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014;13:465–476. doi: 10.1038/nrd4275. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
224. Ferrante A.W., Jr. Macrophages, fat, and the emergence of immunometabolism. *J. Clin. Investig.* 2013;123:4992–4993. doi: 10.1172/JCI73658. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
225. Osborn O., Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat. Med.* 2012;18:363–374. doi: 10.1038/nm.2627. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
226. Wilson R., Willis J., Geary R., Skidmore P., Fleming E., Frampton C., Carr A. Inadequate vitamin C status in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: Associations with glycaemic control, obesity, and smoking. *Nutrients.* 2017;9:997. doi: 10.3390/nu9090997. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
227. Maggini S., Wenzlaff S., Hornig D. Essential role of vitamin C and zinc in child immunity and health. *J. Int. Med. Res.* 2010;38:386–414. doi: 10.1177/147323001003800203. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

228. Wintergerst E., Maggini S., Hornig D. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann. Nutr. Metab.* 2006;50:85–94. doi: 10.1159/000090495. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
229. Harding A.H., Wareham N.J., Bingham S.A., Khaw K., Luben R., Welch A., Forouhi N.G. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: The European prospective investigation of cancer—Norfolk prospective study. *Arch. Intern. Med.* 2008;168:1493–1499. doi: 10.1001/archinte.168.14.1493. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
230. Kositsawat J., Freeman V.L. Vitamin C and A1c relationship in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2006. *J. Am. Coll. Nutr.* 2011;30:477–483. doi: 10.1080/07315724.2011.10719993. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
231. Carter P., Gray L.J., Talbot D., Morris D.H., Khunti K., Davies M.J. Fruit and vegetable intake and the association with glucose parameters: A cross-sectional analysis of the Let's Prevent Diabetes Study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013;67:12–17. doi: 10.1038/ejcn.2012.174. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
232. Mazloom Z., Hejazi N., Dabbaghmanesh M.H., Tabatabaei H.R., Ahmadi A., Ansari H. Effect of vitamin C supplementation on postprandial oxidative stress and lipid profile in type 2 diabetic patients. *Pak. J. Biol. Sci.* 2011;14:900–904. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
233. Ashor A.W., Werner A.D., Lara J., Willis N.D., Mathers J.C., Siervo M. Effects of vitamin C supplementation on glycaemic control: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017 doi: 10.1038/ejcn.2017.24. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
234. Hajishengallis G. Too old to fight? Aging and its toll on innate immunity. *Mol. Oral Microbiol.* 2010;25:25–37. doi: 10.1111/j.2041-1014.2009.00562.x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
235. Cheng L., Cohen M., Bhagavan H. Vitamin C and the elderly. In: Watson R., editor. *CRC Handbook of Nutrition in the Aged*. CRC Press Inc.; Boca Raton, FL, USA: 1985. pp. 157–185. [[Google Scholar](#)]
236. Simon J., Hudes E., Tice J. Relation of serum ascorbic acid to mortality among US adults. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001;20:255–263. doi: 10.1080/07315724.2001.10719040. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
237. Fletcher A., Breeze E., Shetty P. Antioxidant vitamins and mortality in older persons: Findings from the nutrition add-on study to the Medical Research Council Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;78:999–1010. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
238. Thurman J., Mooradian A. Vitamin supplementation therapy in the elderly. *Drugs Aging.* 1997;11:433–449. doi: 10.2165/00002512-199711060-00003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
239. Hanck A. Vitamin C in the elderly. *Int. J. Vitam. Nutr. Res. Suppl.* 1983;24:257–269. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
240. Schorah C.J. The level of vitamin C reserves required in man: Towards a solution to the controversy. *Proc. Nutr. Soc.* 1981;40:147–154. doi: 10.1079/PNS19810023. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
241. Hunt C., Chakravorty N., Annan G. The clinical and biochemical effects of vitamin C supplementation in short-stay hospitalized geriatric patients. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1984;54:65–74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
242. Mayland C.R., Bennett M.I., Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat. Med.* 2005;19:17–20. doi: 10.1191/0269216305pm970oa. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
243. Danai P.A., Moss M., Mannino D.M., Martin G.S. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest.* 2006;129:1432–1440. doi: 10.1378/chest.129.6.1432. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
244. Gan R., Eintracht S., Hoffer L.J. Vitamin C deficiency in a university teaching hospital. *J. Am. Coll. Nutr.* 2008;27:428–433. doi: 10.1080/07315724.2008.10719721. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

245. Bakaev V.V., Duntau A.P. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004;8:263–266. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
246. Hunt C., Chakravorty N.K., Annan G., Habibzadeh N., Schorah C.J. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1994;64:212–219. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
247. Bharara A., Grossman C., Grinnan D., Syed A.A., Fisher B.J., DeWilde C., Natarajan R., Fowler A.A. Intravenous vitamin C administered as adjunctive therapy for recurrent acute respiratory distress syndrome. *Case Rep. Crit. Care.* 2016;2016:8560871. doi: 10.1155/2016/8560871. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
248. Fowler A.A., Kim C., Lepler L., Malhotra R., Debesa O., Natarajan R., Fisher B.J., Syed A., DeWilde C., Priday A., et al. Intravenous vitamin C as adjunctive therapy for enterovirus/rhinovirus induced acute respiratory distress syndrome. *World J. Crit. Care Med.* 2017;6:85–90. doi: 10.5492/wjccm.v6.il.85. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
249. Hemila H., Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;1:CD000980. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
250. Hemila H. Vitamin C and the common cold. *Br. J. Nutr.* 1992;67:3–16. doi: 10.1079/BJN19920004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
251. Hume R., Weyers E. Changes in leucocyte ascorbic acid during the common cold. *Scott. Med. J.* 1973;18:3–7. doi: 10.1177/003693307301800102. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
252. Wilson C.W. Ascorbic acid function and metabolism during colds. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1975;258:529–539. doi: 10.1111/j.1749-6632.1975.tb29312.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
253. Schwartz A.R., Togo Y., Hornick R.B., Tominaga S., Gleckman R.A. Evaluation of the efficacy of ascorbic acid in prophylaxis of induced rhinovirus 44 infection in man. *J. Infect. Dis.* 1973;128:500–505. doi: 10.1093/infdis/128.4.500. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
254. Davies J.E., Hughes R.E., Jones E., Reed S.E., Craig J.W., Tyrrell D.A. Metabolism of ascorbic acid (vitamin C) in subjects infected with common cold viruses. *Biochem. Med.* 1979;21:78–85. doi: 10.1016/0006-2944(79)90058-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
255. Mochalkin N. Ascorbic acid in the complex therapy of acute pneumonia. [(accessed on 5 December 2014)]; *Voen. Med. Zhurnal.* 1970 9:17–21. Available online: <http://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/T5.pdf>. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
256. Hemila H., Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;8:CD005532. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from *Nutrients* are provided here courtesy of **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**