

DOI: 10.3969/j.issn.2096-7047.2022.06.001

微量元素锌在对抗新型冠状病毒肺炎中的作用研究进展*

李嘉媛¹, 张若辰¹, 黎婧怡², 陈 鹰³, 马钲斐⁴, 袁林喜⁵

(1. 西交利物浦大学理学院化学系 江苏苏州 215123;

2. 西交利物浦大学理学院生物学系 江苏苏州 215123;

3. 西交利物浦大学药学院 江苏苏州 215123;

4. 西英格兰大学 布里斯托 BS161QY;

5. 西交利物浦大学理学院健康与环境科学系 江苏苏州 215123)

摘 要: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由新型冠状病毒 SARS-CoV-2 引起的疾病,在全球范围内大面积传播,严重威胁公众的健康。研究发现:COVID-19 易感人群与缺锌人群存在显著的重合性;从机制上,微量元素锌具有抗病毒、调节免疫、抗炎等生理功能,存在潜在的预防或治疗 COVID-19 的作用。临床试验结果证实:单独使用锌补充剂对 COVID-19 的治疗可能无效,但锌结合羟氯喹(HCQ)、阿奇霉素(AZM)的三联疗法对 COVID-19 的早期治疗是有效的。值得尝试开展锌与其他 COVID-19 治疗试剂的联合给药治疗的临床研究。进一步开展锌盐阻断多蛋白加工和抑制病毒复制活性的试验研究,可为阐明锌盐在对抗 COVID-19 中的潜在作用提供机制参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 锌; 抗病毒; 调节免疫; 抗炎; 研究进展

中图分类号: R563.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-7047(2022)06-0001-08

Research Progress on the Role of Trace Element Zinc in Fight Against Corona Virus Disease 2019

LI Jiayuan¹, ZHANG Ruochen¹, LI Jingyi², CHEN Ying³, MA Zhengfei⁴, YUAN Linxi⁵

(1. Department of Chemistry, School of Science, Xi'an Jiaotong-Liverpool University, Suzhou, Jiangsu 215123, China; 2. Department of Biological Sciences, School of Science, Xi'an Jiaotong-Liverpool University, Suzhou, Jiangsu 215123, China; 3. School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong-Liverpool University, Suzhou, Jiangsu 215123, China; 4. University of the West of England, Bristol BS161QY, UK;

5. Department of Health and Environmental Sciences, School of Science, Xi'an Jiaotong-Liverpool University, Suzhou, Jiangsu 215123, China)

Abstract: Corona virus disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by the new coronavirus SARS-CoV-2, which spreads widely around the world and seriously threatens public health. There is a significant overlap between the susceptible population of COVID-19 and the zinc-deficient population. In terms of mechanism, the trace element zinc has physiological functions such as antiviral, immune

* 基金项目: 西交利物浦大学大学生暑期研究奖学金(Summer Undergraduate Research Fellowship/SURF 2022153)

作者简介: 李嘉媛(2001—),女,大学本科在读,主要研究方向为微量元素硒的环境健康效应; Jiayuan.Li19@student.xjtlu.edu.cn

共同第一作者: 张若辰(2002—),女,大学本科在读,主要研究方向为微量元素硒的环境健康效应; Ruochen.Zhang20@student.xjtlu.edu.cn

共同第一作者: 黎婧怡(2002—),女,大学本科在读,主要研究方向为微量元素硒的环境健康效应; Jingyi.Li20@student.xjtlu.edu.cn

通信作者: 袁林喜(1983—),男,博士,副教授,研究方向为微量元素硒的环境健康效应; Linxi.Yuan@xjtlu.edu.cn

regulation, and anti-inflammatory, and has a potential role in preventing or treating COVID-19. The clinical trial results confirm that zinc supplementation alone may be ineffective for the treatment of COVID-19, but the triple therapy of zinc combined with hydroxychloroquine (HCQ) and azithromycin (AZM) is effective for the early treatment of COVID-19. It is worth trying to carry out a clinical study on the combined administration of zinc and other COVID-19 therapeutic agents. Further experimental studies on the activity of zinc salts to block polyprotein processing and inhibit viral replication can provide a mechanism reference for elucidating the potential role of zinc salts in combating COVID-19.

Keywords: corona virus disease 2019 (COVID-19); zinc; antiviral; immune regulation; anti-inflammatory; research progress

0 前言

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 是一种由新型冠状病毒即严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 引起的疾病,通过呼吸、咳嗽、打喷嚏或说话时从嘴巴或鼻子中喷出的飞沫传播,传染性极强,现已蔓延至世界各地。截止到 2022 年 8 月 24 日, SARS-CoV-2 病毒已在全球范围内造成约 5.93 亿例确诊,导致约 645 万例死亡,严重威胁公众的健康^[1]。根据一项流行病学生态统计研究显示,美国县级水平上的土壤锌的地球化学浓度与 COVID-19 病死率呈显著负相关^[2]。在巴西的一项临床研究中,79% 的重症患者表现出缺锌症状,而且缺锌症状与发展为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 呈显著正相关^[3]。在患有心血管疾病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、肝硬化和各种慢性炎症的患者中,经常观察到低血清锌水平,这些人群也是新冠病毒的易感人群^[4]。同时,老年人和疗养院居民也被认为是锌缺乏易感人群^[5]。

一项对日本 COVID-19 感染者的调查指出,大多数重症患者表现出锌水平的亚健康或低锌血症状,其可能是 COVID-19 发生的重要预测因素^[6]。锌的补充对保护组织细胞、重建或平衡免疫系统至关重要,这一点可能是缺锌导致个体易感 COVID-19 的因素之一;同时,感染期间的生理炎症和氧化反应也可以通过补锌来调节^[4]。目前已有多项试验研究使用营养补充剂或联合多种补充剂预防和治疗 COVID-19,其中微量元素锌被认为是很有潜力的。因此,本文将着重讨论锌对 SARS-CoV-2 病毒的抵抗机制,以及单独或联合补锌在治疗 COVID-19 上的临床效果与潜力,以期

为科学认识和理解微量元素锌在对抗 COVID-19 中的作用提供参考。

1 锌对 COVID-19 的抗病毒作用

SARS-CoV-2 病毒感染伴随着纤毛上皮的损伤和纤毛的运动障碍,从而损害起保护屏障作用的黏液纤毛清除能力^[4]。研究表明,补充锌可以增加缺锌大鼠支气管上皮纤毛的长度和数量,同时提高体外培养纤毛的摆动频率^[7]。因此,锌的补充在理论上可以改善 SARS-CoV-2 病毒诱导的黏液纤毛清除功能障碍,同时也增强了体外保护屏障对病毒的抵御。此外,锌也被认为是一种膜稳定剂,有助于维持细胞骨架的完整性。膜紧密连接蛋白(如 ZO-1 和 Claudin-1)的表达被补锌所增强,以增强呼吸道上皮的屏障功能^[8]。慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 模型表明,降低锌水平会导致呼吸道上皮细胞的渗漏^[8]。含有硫酸锌的联合补充剂可以显著减少重症病房 COVID-19 患者对机械通气的需求,改善了肺损伤^[9]。此外,在保护肺完整性中,高锌水平也帮助肺部适应大潮气量机械通风的刺激^[4,10]。

血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 是一种含锌金属酶,主要分布在气管上皮细胞、肺内皮和肺泡细胞, SARS-CoV-2 在其 Spike 蛋白(刺突蛋白)与细胞受体 ACE2 互相作用后进入细胞^[11-12]。锌稳态对于 ACE2 酶的活性至关重要,因为锌会与其活性中心结合,所以缺锌状态会增强 ACE2 受体的活性,大大提高 SARS-CoV-2 的感染风险^[4,11]。此外,高锌水平降低了烟酰胺腺苷二核苷酸依赖性脱乙酰酶 (Sirt-1) 的活性,从而降低了 Sirt-1 介导的 ACE2 表达,降低病毒进入的能力^[4,13]。

在病毒识别中,锌指蛋白 ZCCHC3 与 RNA 结

合并激活视黄酸诱导基因-1样受体(RIP-1)来促进细胞内RNA病毒的检测,触发了由下游抗病毒基因激活的抗病毒反应^[14]。同时,在人绒毛膜细胞上使用锌离子载体可以抑制流感病毒的复制^[15]。现有的研究表明,锌有可能通过产生抗病毒干扰素IFN- α 和IFN- γ 来抑制病毒与黏膜细胞的结合和最终病毒的复制^[13]。对非洲绿猴肾细胞培养的研究表明,锌可以通过介导RNA聚合酶(RdRp核心复制酶)失活来抑制SARS冠状病毒的复制^[13,16]。此外,锌离子可以通过影响类3c蛋白酶(3CLpro)加工而成的复制酶产物非结构蛋白(nsp)的功能和折叠来调节冠状病毒的转录和复制^[12-13]。

2 锌对 COVID-19 的免疫调节作用

锌已被证实与先天性免疫和适应性免疫有密切关系,免疫系统的失衡会增加传染病的易感性^[13]。对于先天性免疫,体内的自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞和中性粒细胞都会受到低锌水平的干扰^[17]。中性粒细胞对炎症引起肺损伤十分重要,而中性粒细胞胞外陷阱的募集和形成可通过体内补锌来减弱^[4,18],并且适当的补锌(约100 $\mu\text{mol/L}$)可以保证粒细胞正常的吞噬作用,每天摄入100 mg 锌就足以抑制免疫反应^[17]。锌补充剂显著提升了NK细胞的数量和细胞毒性,NK细胞的改善有助于COVID-19患者的临床恢复^[4,17,19]。对于适应性免疫,锌还影响着细胞毒性T淋巴细胞(CD8⁺T细胞)的增殖和发育,尤其是CD8⁺T细胞和其前体细胞(如CD73⁺T细胞)^[4,17]。体外研究表明,在低锌浓度小鼠中,小鼠不成熟的T细胞(CD4⁺CD8⁺T细胞)凋亡率更高^[13,20]。对儿童的补锌研究发现,可以通过增加外周血中CD4⁺CD3⁺细胞的数量来提供T细胞的免疫反应^[21]。对于COVID-19患者而言,淋巴细胞计数上的恢复与临床恢复有很大关联,如CD14⁺T细胞的增加会有效改善患者的恢复^[4,19]。CD8⁺T细胞数量明显减少被认为与COVID-19的不良预后有关^[13]。

锌稳态直接影响了免疫细胞的形成和细胞因子的分泌,并间接改变先天免疫对它们的刺激。锌含量可以调节血浆白细胞介素-6(IL-6)的浓度,而IL-6被猜测是造成严重免疫介导肺损伤以

及巨噬细胞活化综合征(MAS)的原因,这种症状与COVID-19重症患者的症状重叠^[11,22]。有很多证据表明这种细胞因子与锌水平有关,IL-6会诱导锌结合金属硫蛋白(MT)、 α 2-巨球蛋白(α 2-M)的表达,降低锌的可用性。IL-6随着年龄的增长而增加,造成锌可用度的持续受损,从而导致免疫衰老^[11,23]。同时,锌缺乏会影响T辅助细胞(Th细胞),导致Th1和Th2分泌细胞因子的功能紊乱^[17]。此外,缺锌会上调STAT3通路,增强炎症反应^[24]。

3 锌对 COVID-19 的抗炎作用

激肽-激肽释放酶系统与先天性炎症密切相关。高相对分子质量激肽原(HMWK)由血浆激肽释放酶处理为缓激肽,缓激肽通过刺激内皮细胞上的缓激肽受体(B2R)进一步代谢成为[Des-Arg9]-缓激肽^[11]。[Des-Arg9]-缓激肽是缓激肽受体(B1R)的重要配体,B1R在炎症条件下上调,刺激增强促炎反应和血管收缩导致的器官损伤,其中就包括ARDS^[11]。研究表明,COVID-19会失调激肽-激肽释放酶系统,促进患者炎症的发生^[25]。含锌金属酶血管紧张素转换酶2(ACE2)的抑制会减少[Des-Arg9]-缓激肽的降解,从而增加对B1R的刺激作用,增强炎症和促进血管收缩^[25]。因此,锌缺乏导致的ACE2抑制可能成为B1R促炎作用的潜在增强剂。

COVID-19严重症状的标志是过度炎症、氧化应激和免疫失败。氧化应激已被认为是衰老带来的几种慢性疾病的重要促成因素,如动脉粥样硬化、心血管疾病和免疫性疾病^[26],这些疾病患者同时也是前文提到的COVID-19的风险人群。活性氧自由基(ROS)的水平升高会导致氧化应激和促炎反应朝着更剧烈的方向发展,尤其是针对肺部疾病^[4,27]。但通常可以通过补充锌来保护身体器官免受ROS的损伤,在诱导急性肺损伤前24 h补锌可以显著减轻炎症和组织损伤^[4,18,27]。有研究表明,锌增加了活化血小板中ROS的产生;在血小板达到一定量时,ROS的产生对于防止血小板聚集有较大作用,但与锌的抗氧化特性并不冲突^[4]。同时,氧化应激也会产生一些副产物丙二醛(MDA)、4-羟基烯醛(HAE)和一氧化氮,大量氮化物向肺部的募集同样也会导致全身炎症和器

官衰竭^[27-28]。在一组对老年受试者的临床试验中,MDA、HAE 和一氧化氮在补锌组下降幅度更大,但在补充锌6个月以后不再显著降低^[27]。

晚期 COVID-19 感染的特征是全身累及器官并发症和伴随的细胞因子风暴。大量促炎因子如 α 肿瘤坏死因子(TNF- α)和白细胞介素 1β (IL- 1β)向肺部的募集和对组织的破坏会导致永久性肺损伤与器官衰竭,这被认为是导致 COVID-19 晚期症状的机制^[4, 27-29]。活化的白细胞和巨噬细胞会产生 TNF- α 和 IL- 1β , 补充锌可以抑制单核细胞中 TNF- α 和 IL- 1β mRNA 的离体诱导以及限制 TNF- α 和 IL- 1β 的离体产生^[30]。锌的补充还可以阻止 TNF- α 诱导的核因子- κ B(NF- κ B) 活化,NF- κ B 参与人类单核细胞、巨噬细胞、早幼粒细胞(HL-60)中炎症因子的表达^[31-32]。A20 是一种锌指蛋白,锌通过 A20 蛋白的表达对 NF- κ B 的激活产生抑制作用下调炎症因子,从而产生抗炎效果^[33]。

4 锌对抗 COVID-19 的临床效果

4.1 单一补充锌

目前,对单独补充锌试剂是否会对感染 SARS-CoV-2 病毒的患者起到积极治疗效果所开展的临床研究较少。2020 年,科研人员曾在沙特阿拉伯进行过单独补充锌试剂的试验:研究人员对 756 名平均年龄为(60.8 \pm 14.6)岁且入住重症加强护理病房(ICU)超过 24 h 的确诊 COVID-19 的男性危重病人进行了研究,其中 90 名患者每日服用硫酸锌 220 mg(相当于 50 mg 元素锌)肠内片剂作为辅助治疗,试验用硫酸锌治疗的中位时间为 11 d。结果显示:锌作为辅助治疗与危重 COVID-19 患者 30 d 死亡率显著降低有关,但住院死亡率未达到统计学上的显著差异;此外,使用锌剂的患者与不使用锌剂的患者在患病持续时间、ICU 住院时间方面也未见有显著差异^[34]。

一项对 4 例 COVID-19 患者分别进行柠檬酸锌锭剂、柠檬酸锌/葡萄糖酸锌、乙酸锌的干预治疗(锌 200 mg/d)的研究发现 4 例患者在服用锌盐后 24 h 内症状和客观指标均开始改善(即开始出现减轻疾病的症状)^[35]。还有研究指出,作为辅助治疗,锌(适当剂量)可以通过减轻肺部炎症、增强黏膜纤毛清除、抑制呼吸机引起的肺损伤

以及对 COVID-19 患者的免疫调节来对患者提供保护^[36]。

另一项关于单独补锌的试验在单一卫生系统内的多家医院进行,研究人员拟定招募 520 名 18 岁以上被 SARS-CoV-2 病毒感染的成年患者,并将这些患者按照 1:1:1:1 的比例随机分配到 4 种治疗形式中,起始治疗时间为阳性确诊后 10 d。4 种治疗方式为:①8 000 mg 的抗坏血酸(每日 2~3 次,随餐分配);②睡前服用 50 mg 葡萄糖酸锌;③前两种治疗方案同时进行;④常规护理,其间不服用任何研究药物。从 2020 年 4 月至 10 月,科研人员共纳入 214 名患者并按照 1:1:1:1 的比例进行分组。在这 214 名患者中,其中 50 名(占比 23.4%)患者随机接受常规治疗,58 名(占比 27.1%)患者随机接受葡萄糖酸锌治疗,48 名(占比 22.4%)患者随机接受抗坏血酸治疗,剩余的 58 名(占比 27.1%)患者同时接受葡萄糖酸锌和抗坏血酸两种补充试剂的治疗。试验参与者的平均年龄为 45.2 岁,其中包含 132 名女性和 82 名男性,且至少有 25% 的参与者曾使用过维生素和矿物质。结果显示:在这 4 个研究组中,感染 SARS-CoV-2 病毒患者的症状减轻 50% 所需天数无显著差异;接受常规护理且未补充维生素组的患者在平均 6.7 d 内实现了 50% 的症状减轻,而接受抗坏血酸、葡萄糖酸锌和同时补充两种试剂的研究组分别在平均 5.5、5.9、5.5 d 内实现了 50% 的症状减轻;此外,在这 4 个研究组中,达到无发热、咳嗽、呼吸短促或疲劳的天数也未见有显著差异。最终,试验因与常规治疗相比未观察到有明显的症状缓解停止了^[37]。

4.2 联合补充锌

越来越多的证据表明,广泛用作抗疟和免疫调节药物的氯喹和羟氯喹(HCQ)可用于治疗 COVID-19 感染患者。氯喹和 HCQ 属于同一药物分子家族,两者的区别在于 HCQ 的侧链末端存在羟基,并且 HCQ 的毒性比氯喹小^[38]。氯喹和 HCQ 同时也是锌离子载体,可以在细胞内传递锌,以帮助锌阻断 SARS-CoV-2 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA 聚合酶是病毒复制的核心酶)^[39]。氯喹及其衍生物治疗 COVID-19 可能利用锌转运作为一种作用机制。目前,世界上有几个国家正在进行临床试验,已经有 8 项研究在临床试验网

站(clinicaltrials. gov) 上注册,以评估锌和 HCQ 在治疗或预防 SARS-CoV-2 病毒感染的疗效。现在只有 1 项研究完成,有 4 项研究仍在招募患者,2 项研究尚未开始招募,1 项研究已被撤回。到目前为止,这些注册的研究都没有公布结果^[40]。

2020 年 3 月 2 日至 4 月 5 日,美国纽约大学医学院针对 COVID-19 患者采用锌、HCQ 和阿奇霉素(AZM) 的二联疗法或三联疗法的试验性疗法:单独使用 HCQ(200 mg, 每日 2 次) 和 AZM(500 mg, 每日 1 次) 或与硫酸锌联用(220 mg 胶囊, 每日 2 次, 含元素锌 50 mg) ,连续 5 d。研究人员用接受 HCQ 和 AZM 单独治疗的患者与接受硫酸锌三联治疗的患者进行比较,将患者随机分为两组: 第一组为锌+HCQ+AZM 组,411 名患者接受治疗; 第二组为 HCQ+AZM 组,521 名患者接受治疗。结果显示,在调整锌治疗的时间后,在 HCQ 和 AZM 的基础上添加硫酸锌,可以降低死亡率,但这种相关性在 ICU 治疗的患者中不显著。然而,该研究结果并没有表明在缺乏锌离子载体的情况下硫酸锌有预防作用,尽管人们对这种预防疗法很感兴趣。此外,该试验只研究了服用 HCQ 和 AZM 的患者,未研究单独服用硫酸锌或仅与其中一种药物联用的患者,因此无法确定硫酸锌比 HCQ 和 AZM 在死亡率方面的额外益处是否存在; 其次,该试验也未统计患者开始使用 HCQ、AZM 和锌治疗的时间数据^[41]。

在新冠大流行期间,锌、HCQ 和 AZM 的组合也被称为 Zelenko 方案,在治疗 COVID-19 方面表现出很大的希望。HCQ+AZM 对 SARS-CoV-1 和 SARS-CoV-2 的复制具有协同抑制作用,可降低体外病毒载量,在 COVID-19 感染早期有益。AZM 占据刺突蛋白的神经节苷结合域,中和病毒与脂质木排的结合,而 HCQ 覆盖神经节苷表面,通过互补机制阻止病毒与膜的相互作用。2021 年 1 月至 6 月,经澳大利亚国家卫生和医学研究委员会(NHMRC) 批准后,研究人员对土耳其 7 家参与研究医院的 COVID-19 住院患者进行了资格筛选,选出 237 名 COVID-19 住院患者,年龄 22~99 岁,平均年龄(63. 3±15. 7) 岁,并随机分配为接受 HCQ、AZM 和锌治疗(第一组) 或 HCQ、AZM、锌和静脉注射维生素 C 治疗(第二组) ,治疗时间为 15 d,其中 Zelenko 治疗方案为硫酸锌(220 mg

胶囊, 每日 1 次, 含元素锌 50 mg) 、HCQ(200 mg, 每日 2 次) 和 AZM(500 mg, 每日 1 次) 。这项试验是首次将 HCQ、AZM 和锌与高剂量静脉注射维生素 C 治疗相结合。研究显示: HCQ、AZM、锌、加或不加维生素 C 对 COVID-19 的早期治疗都是安全有效的,未观察到对心脏有副作用; 除 1 名患者外,其余 236 名患者完全康复。静脉注射维生素 C 有助于更快的恢复。HCQ、AZM 和锌的组合还被证明可以显著降低住院率和死亡率,其中治疗组住院或死亡的患者人数明显少于未治疗组的(住院: 治疗组 3%, 未治疗组 15%; 死亡: 治疗组 0. 7%, 未治疗组 3. 4%) 。此外,治疗 COVID-19 时 HCQ 联合或不联合 AZM 的有效性,已在一项涉及 412 000 多名患者的 290 多项试验的分析中得到验证,如果提供早期治疗,症状改善和死亡预防的比例为 64%~75%^[42]。

2020 年 6 月 23 日至 8 月 23 日,经埃及坦塔大学医学院伦理委员会批准后,研究人员对埃及主要的 3 所大学医院确诊的 191 名 COVID-19 感染患者进行了研究,将他们随机分为两组: 第一组锌组,96 名患者接受治疗; 第二组 HCQ+锌组,95 名患者接受治疗。治疗时间为 28 d,HCQ 第一天服用剂量为 400 mg,每天 2 次,之后每天服用 200 mg,每天 2 次,连续 5 d; 锌服用剂量为 220 mg 硫酸锌(相当于 50 mg 元素锌) ,每天 2 次。结果显示两组之间无任何显著差异,在锌中添加 HCQ 对 COVID-19 的总死亡率无显著影响($p = 0. 986$) ^[40]。

此外,还有一项回顾性研究值得关注。研究人员对美国新泽西州霍博肯大学医学中心收治的 SARS-CoV-2 感染患者进行了研究,191 名患者同时接受硫酸锌(440 mg/d 相当于元素锌 100 mg/d) 和 HCQ 治疗(锌+HCQ 组,研究中并未明确指出 HCQ 的服用剂量) ,32 名患者仅接受锌治疗(锌组) 。结果显示: 锌和 COVID-19 住院患者的生存率之间缺乏因果关系; 同时,锌+HCQ 组也未得出显著相关的结论。但是因为观察时间较短,该试验的研究结果并不能用来确定或排除锌在 COVID-19 治疗中的临床效果^[43]。

值得注意的是,在 HCQ 很难得到的地方,膳食中的植物多酚,如类黄酮槲皮素(QCT) 和表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG) 可能是有用(甚

至更好)的替代品,其主要作用机制与 HCQ 相同,自身有抗病毒活性,并且可以作为抗氧化剂和信号分子^[39]。除此之外,吡啶硫酮也可以作为锌离子载体,使锌能够进入病毒感染的细胞,提高细胞内锌的浓度,通过抑制多种 RNA 聚合酶活性,直接减少体外细胞内各种 RNA 病毒的复制。锌和吡啶硫酮联合给药,即使浓度很低,也能抑制体外 SARS-CoV 病毒的复制。因此,补充锌不仅可能对 COVID-19 相关的过度活跃炎症有影响,还

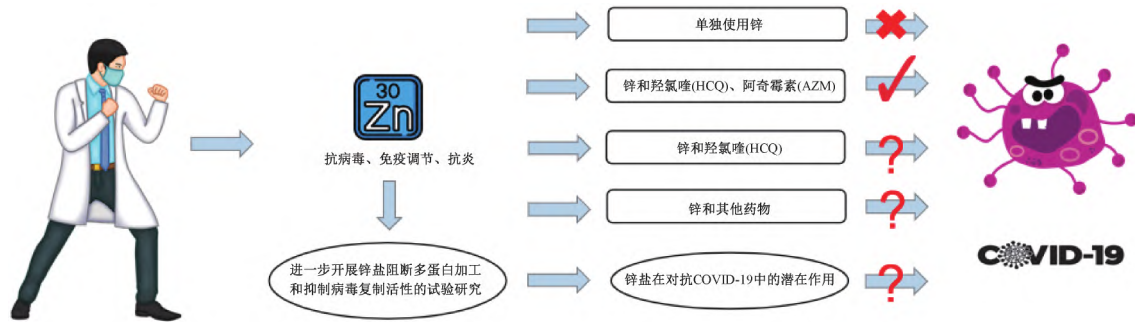


图1 锌对抗 COVID-19 的作用示意

锌由于具有抗氧化、抗炎、免疫调节和抗病毒活性等特性,可以保护身体细胞和组织免受 SARS-CoV-2 病毒感染、氧化损伤和功能障碍,具有积极的价值。然而,单独使用锌补充剂可能无法预防或治疗 COVID-19 患者,而在对 COVID-19 的早期治疗中,锌和 HCQ、AZM 的三联疗法是安全有效的,但尚未明确锌和 HCQ 的二联疗法对 COVID-19 的治疗是否也有效;此外,锌与其他 COVID-19 治疗试剂的联合给药的临床研究也值得尝试。进一步开展锌盐阻断多蛋白加工和抑制病毒复制活性的试验研究,可为阐明锌盐在对抗 COVID-19 中的潜在作用提供机制参考^[45]。

同时,基于锌与人体营养健康的密切关系,农业领域也在积极探索通过在农业生产中使用锌肥来补充农产品中锌的含量,然后通过食物链营养传递的路径来补充人体所需锌营养^[46],但是通过使用富锌农产品来对抗 COVID-19 的研究尚未有报道,亟待“医学-营养学-农学”之间建立起一套跨学科研究体系,来解决人类更多的健康问题。

参考文献

[1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly epidemiological update on COVID-19-24 August 2022 [EB/OL]. [2022-09-25]. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly->

可能对 SARS-CoV-2 病原体本身也有影响^[44]。

5 结论与展望

截至目前,由新型冠状病毒 SARS-CoV-2 引起的 COVID-19 大流行仍没有放缓,研究人员正在寻找保护人们免受 SARS-CoV-2 感染或一旦感染后减轻其影响的方法。本文对微量元素锌在对抗 COVID-19 中的作用进行了系统总结与梳理,见图 1。

epidemiological-update-on-covid-19-24-august-2022.

- [2] CHEN Y, MA Z F, YU D H, et al. Geographical distribution of trace elements (selenium, zinc, iron, copper) and case fatality rate of COVID-19: a national analysis across conterminous USA [J/OL]. *Environmental Geochemistry and Health*, 2022, [2022-09-25]. <https://doi.org/10.1007/s10653-022-01204-0>.
- [3] GONÇALVES T J M, GONÇALVES S E A B, GUARNIERI A, et al. Association between low zinc levels and severity of acute respiratory distress syndrome by new coronavirus SARS-CoV-2 [J]. *Nutrition in Clinical Practice*, 2021, 36 (1): 186-191.
- [4] WESSELS I, ROLLES B, RINK L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1712.
- [5] MOSSINK J P. Zinc as nutritional intervention and prevention measure for COVID-19 disease [J]. *BMJ Nutrition Prevention and Health*, 2020, 3 (1): 111-117.
- [6] YASUI Y, YASUI H, SUZUKI K, et al. Analysis of the predictive factors for a critical illness of COVID-19 during treatment-relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19 [J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, 100: 230-236.
- [7] DARMA A, ATHIYYAH A F, RANUH R G, et al. Zinc supplementation effect on the bronchial cilia length, the number of cilia, and the number of intact bronchial cell in zinc deficiency rats [J]. *The Indonesian Biomedical Journal*, 2020, 12 (1): 78-84.

- [8] ROSCIOLI E , JERSMANN H P , LESTER S , et al. Zinc deficiency as a codeterminant for airway epithelial barrier dysfunction in an ex vivo model of COPD [J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* ,2017 ,12: 3503-3510.
- [9] CARLUCCI P M , AHUJA T , PETRILLI C , et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients [J/OL]. *Journal of Medical Microbiology* ,2020 , [2022-09-25]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20080036v1>.
- [10] BOUDREAUULT F , PINILLA-VERA M , ENGLERT J A , et al. Zinc deficiency primes the lung for ventilator-induced injury [J]. *JCI Insight* 2017 2(11) : e86507.
- [11] GOUDA A S , ADBELRUHMAN F G , ELBENDARY R N , et al. A comprehensive insight into the role of zinc deficiency in the renin-angiotensin and kinin-kallikrein system dysfunctions in COVID-19 patients [J]. *Saudi Journal of Biological Sciences* 2021 28(6) : 3540-3547.
- [12] SHARMA P , REDDY P K , KUMAR B. Trace element zinc , a nature's gift to fight unprecedented global pandemic COVID-19 [J]. *Biological Trace Element Research* ,2021 ,199 (9) : 3213-3221.
- [13] RAZZAQUE M S. COVID-19 pandemic: can zinc supplementation provide an additional shield against the infection [J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2021 ,19: 1371-1378.
- [14] MAYOR-IBARGUREN A , BUSCA-ARENZANA C , ROBLES-MARHUENDA Á. A hypothesis for the possible role of zinc in the immunological pathways related to COVID-19 infection [J]. *Frontiers in Immunology* 2020 ,11: 1736.
- [15] UCHIDE N , OHYAMA K , BESSHO T , et al. Effect of antioxidants on apoptosis induced by influenza virus infection: inhibition of viral gene replication and transcription with pyrrolidine dithiocarbamate [J]. *Antiviral Research* ,2002 ,56 (3) : 207-217.
- [16] TE VELTHUIS A J W , VAN DEN WORM S H E , SIMS A C , et al. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture [J]. *PLoS Pathogens* ,2010 ,6 (11) : e1001176.
- [17] IBS K H , RINK L. Zinc-altered immune function [J]. *Journal of Nutrition* 2003 ,133: 1452S-1456S.
- [18] WESSELS I , PUPKE J T , VON TROTHA K , et al. Zinc supplementation ameliorates lung injury by reducing neutrophil recruitment and activity [J]. *Thorax* 2020 ,75(3) : 253-261.
- [19] WEN W , SU W , TANG H , et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing [J]. *Cell Discovery* 2020 6: 31.
- [20] TELFORD W G , FRAKER P J. Preferential induction of apoptosis in mouse CD4⁺CD8⁺ alpha beta TCRloCD3 epsilon lo thymocytes by zinc [J]. *Journal of Cellular Physiology* ,1995 , 164(2) : 259-270.
- [21] SAZAWAL S , JALLA S , MAZUMDER S , et al. Effect of zinc supplementation on cell-mediated immunity and lymphocyte subsets in preschool children [J]. *Indian Pediatrics* ,1997 ,34 (7) : 589-597.
- [22] MCGONAGLE D , SHARIF K , O'REGAN A , et al. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease [J]. *Autoimmunity Reviews* 2020 ,19(6) : 102537.
- [23] MOCCHIGIANI E , COSTARELLI L , GIACCONI R , et al. Zinc-binding proteins (metallothionein and alpha-2 macroglobulin) and immunosenescence [J]. *Experimental Gerontology* 2006 41(11) : 1094-1107.
- [24] LIU M J , BAO S Y , NAPOLITANO J R , et al. Zinc regulates the acute phase response and serum amyloid A production in response to sepsis through JAK-STAT3 signaling [J]. *PLoS One* 2014 9(4) : e94934.
- [25] GOUDA A S , MÉGARBANE B. Snake venom-derived bradykinin-potentiating peptides: a promising therapy for COVID-19? [J]. *Drug Development Research* 2021 82(1) : 38-48.
- [26] CASTRO L , FREEMAN B A. Reactive oxygen species in human health and disease [J]. *Nutrition* ,2001 ,17 (2) : 161-165.
- [27] PRASAD A S , BECK F W J , BAO B , et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007 85 (3) : 837-844.
- [28] MEHTA P , MCAULEY D F , BROWN M , et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. *The Lancet* 2020 395(10229) : 1033-1034.
- [29] CHEN G , WU D , GUO W , et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 [J]. *The Journal of Clinical Investigation* , 2020 , 130 (5) : 2620-2629.
- [30] PRASAD A S , BAO B , BECK F W , et al. Antioxidant effect of zinc in humans [J]. *Free Radical Biology and Medicine* , 2004 37(8) : 1182-1190.
- [31] PRASAD A S , BAO B , BECK F W , et al. Zinc enhances the expression of interleukin-2 and interleukin-2 receptors in HUT-78 cells by way of NF-κB activation [J]. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 2002 ,140(4) : 272-289.
- [32] PRASAD A S , BAO B , BECK F W , et al. Zinc activates NF-κappaB in HUT-78 cells [J]. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 2001 ,138(4) : 250-256.
- [33] SONG H Y , ROTHE M , GOEDEL D V. The tumor necrosis factor-inducible zinc finger protein A20 interacts with TRAF1/

- TRAF2 and inhibits NF- κ B activation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences ,1996 ,93(13) : 6721-6725.
- [34] AL SULAIMAN K , ALJUHANI O , AL SHAYA A I , et al. Evaluation of zinc sulfate as adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two center propensity-score matched study[J]. Critical Care 2021 ,25(1) : 363.
- [35] FINZI E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: a report on four patients [J]. International Journal of Infectious Diseases 2020 ,99: 307-309.
- [36] PAL A , SQUITTI R , PICOZZA M , et al. Zinc and COVID-19: basis of current clinical trials [J]. Biological Trace Element Research 2021 ,199(8) : 2882-2892.
- [37] THOMAS S , PATEL D , BITTEL B , et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID A to Z randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open 2021 ,4(2) : e210369.
- [38] SHITTU M O , AFOLAMI O I. Improving the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require zinc additives—a better synergy for future COVID-19 clinical trials[J]. Le Infezioni in Medicina 2020 ,28(2) : 192-197.
- [39] MCCULLOUGH P A , KELLY R J , RUOCCO G , et al. Pathophysiological basis and rationale for early outpatient treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection [J]. The American Journal of Medicine 2021 ,134(1) : 16-22.
- [40] ABD-ELSALAM S , SOLIMAN S , ESMAIL E S , et al. Do zinc supplements enhance the clinical efficacy of hydroxychloroquine?: a randomized , multicenter trial [J]. Biological Trace Element Research 2021 ,199(10) : 3642-3646.
- [41] CARLUCCI P M , AHUJA T , PETRILLI C , et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients [J/OL]. medRxiv ,2020 , [2022-09-25]. DOI: 10. 1101/2020. 05. 02. 20080036.
- [42] RIED K , BINJEMAIN T , SALI A. Therapies to prevent progression of COVID-19 , including hydroxychloroquine , azithromycin , zinc , and vitamin D3 with or without intravenous vitamin C: an international , multicenter , randomized trial[J]. Cureus 2021 ,13(11) : e19902.
- [43] YAO J S , PAGUIO J A , DEE E C , et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: an observational study[J]. Chest 2021 ,159(1) : 108-111.
- [44] ALEXANDER J , TINKOV A , STRAND T A , et al. Early nutritional interventions with zinc , selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19[J]. Nutrients 2020 ,12(8) : 2358.
- [45] KARIM M M , SULTANA S , SULTANA R , et al. Possible benefits of zinc supplement in CVD and COVID-19 comorbidity [J]. Journal of Infection and Public Health ,2021 ,14(11) : 1686-1692.
- [46] 张金尧 ,汪洪. 锌肥施用与人体锌营养健康[J]. 肥料与健康 2020 ,47(1) : 11-16.

(收到修改稿日期 2022-11-01)

欢迎订阅 2023 年《肥料与健康》

《肥料与健康》杂志是经国家新闻出版署批准,由上海化工研究院有限公司主办的学术期刊,国内统一连续出版物号 CN 31-2167/TQ,国际标准连续出版物号 ISSN 2096-7047。

办刊宗旨:介绍肥料行业新发展、新技术、新成果,搭建学术交流平台,促进肥料、环境、安全的技术融合和进步,为促进肥料行业发展服务。

《肥料与健康》杂志着眼于高质量发展、绿色发展的核心要求,依托上海化工研究院有限公司这一优质品牌及国家化肥质量监督检验中心(上海)、全国肥料和土壤调理剂标准化技术委员会等专业技术优势,引导肥料产业技术创新方向,促进肥料行业安全、环保、健康的技术融合与进步,形成产、学、研、政共同合作的服务平台,为实现绿色、美好农业以及满足人民群众对美好生活的追求而贡献力量,可供肥料研发、生产、流通、施用、环境研究、医学健康等领域的专业技术人员、高等院校师生以及各级行政管理部门的管理人员参考。

《肥料与健康》为双月刊,大 16 开,72 页,国内外公开发行,每期定价 12.00 元,全年定价 72.00 元。全国各地邮政局已开始办理 2023 年《肥料与健康》杂志征订工作,邮发代号 4-232,请广大读者前往当地就近邮政局办理订阅手续,也可以直接向本刊编辑部订阅。

联系地址:上海市云岭东路 345 号 邮政编码:200062 联系电话:(021) 31015055 31015054

《肥料与健康》编辑部