

「如何增強免疫力抵抗新冠肺炎」之一：漫談維生素 D 的功效

中國醫藥大學公共衛生學系 許惠棕 教授/系主任

自從 COVID-19 爆發以來，大家最關心的話題不外是，這個疫情甚麼時候可以結束？它會不會和季節性的流感一樣，成為每年在特定的季節中盛行的流行病呢？在這個話題的背後，大家真正關心的核心課題其實是，假如 COVID-19 會與人類永遠共存，那麼我們如何增加我們的抵抗力，以降低它可能造成我們不利的健康影響。在這樣的思維下，這次我想要與大家談談維生素 D 所扮演的腳色與功效。

1. 從愛爾蘭與新加坡，這兩個國家 COVID-19 的疫情比較談起，它給了我們什麼樣的啟示？

Whittemore(2021)在美國傳染病控制期刊(American Journal of Infection Control)發表了一篇標題為「COVID-19 的死亡率、緯度、日照及維生素 D」的文章，作者談到了一個有趣的觀察，他比較了 COVID-19 疫情爆發後，至 2020 年 5 月 11 日止愛爾蘭和新加坡兩個國家 COVID-19 的疫情數據。作者指出，這兩個國家的人口接近(愛爾蘭約 490 萬、新加坡 530 萬)，總感染的人數亦接近(愛爾蘭 23,135 人、新加坡 23,822 人)，百萬人口的感染數相近(愛爾蘭 4,685/百萬人、新加坡 4,072/百萬人)。但是，在這麼多相差無幾的數字背後，唯獨一項數據，這兩個國家卻是天差地遠，那就是感染者的死亡率。愛爾蘭每百萬人口的死亡人數是 297 例，而新加坡則為 4 例，亦即死亡率愛爾蘭約為新加坡的 74 倍之多。為什麼會有這麼大的差距？作者認為與國家所在的緯度、日照長短和人體內維生素 D 的含量有關。

該篇論文的作者同時以義大利的兩個城市米蘭(Milan)與那不勒斯(Naples)進行了比較，米蘭位於義大利的北部，其緯度約為 45.46 度，至 2020 年 5 月 21 日止，米蘭 COVID-19 的死亡率為 15,729/百萬人；相對的，那不勒斯則位於米蘭南方約 318 英哩(北緯 40.85 度)，同時間其 COVID-19 的死亡率則為 403/百萬人，僅約為米蘭的 3%左右。一年中那不勒斯有 59%的天氣為晴天，而米蘭則僅為 43%，兩者相差了 16%，大概就是那不勒斯多享受了 58 天左右的陽光普照日子。因此，作者認為，紫外線的暴露與 COVID-19 感染後的嚴重程度有著關聯性(Whittemore, 2021)。此關聯性被認為與體內的維生素 D 的高低有關。

事實上，過去科學界已經有許多的研究顯示，維生素 D 缺乏與先天性免疫的疾病有關。例如流行病學的研究即發現，血液中維生素 D 主要的循環形式 25-羥基維生素 D(25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D)低於 75nmol/L(= 30ng/mL)時，感染肺結核的風險就顯著性的增加(Wilkinson et al., 2000; Williams et al., 2008)。

日本針對 15 歲以下的學童進行了一項隨機雙盲的維生素 D₃ 補充劑與安慰劑的對照研究，主要是探討服用維生素 D₃ 組(劑量 1,200 IU/day)與安慰劑組，兩者之間感染 A 型流感的差異性。在 2008 年 12 月至 2009 年三月的這段期間，服用維生素 D₃ 組有 10.8% 的學童感染 A 型流感，相對的，服用安慰劑組則有高達 18.6% 的人感染 A 型流感，服用維生素 D₃ 組感染 A 型流感的相對風險為服用安慰劑組的 0.58 倍(95%CI: 0.34-0.99)，統計上呈現顯著差異的結果。此結果建議，冬季期間 15 歲以下的學童服用維生素 D₃ 可以降低感染 A 型流感。

科學的研究顯示，維生素 D 能夠產生這些抵抗病毒的功效，其主要的機轉包括：

- 維生素 D 可以調控上皮細胞及巨噬細胞內的抗微生物肽(antimicrobial peptides, AMP)的合成，例如抗菌肽 LL37。LL37 具有破壞病毒的結構及抑制病毒入侵入體的功能。研究顯示，血液中 25(OH)D 的濃度小於 32 ng/mL 時，LL37 的濃度亦呈現降低的趨勢，亦即血液中 25(OH)D 的濃度與 LL37 的濃度呈現正相關性。不過，此正相關性僅存在血液中 25(OH)D 的濃度小於 32 ng/mL 時(Dixon et al., 2012)。
- 維生素 D 的代謝物可以調控呼吸系統的上皮細胞或內皮細胞的內皮型一氧化氮合成酶(eNOS)。而 eNOS 可以促進 eNO 的形成，對於人體對抗病毒的入侵具保護的作用。一項針對 2003 年的嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒(SARS-CoV)的研究顯示，NO 可以抑制病毒蛋白質及 RNA 的合成，因此得以強化防禦病毒入侵的功能(Åkerström et al., 2005)。
- 病毒入侵人體後，會誘發造成全身性的發炎反應，促使適應性免疫系統的過度反應，導致體內產生過多的促發炎細胞激素，包括 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17 及 C-反應蛋白等。過多的促發炎細胞激素的產生，其實會造成人體的細胞、組織和器官受到傷害，甚至導致器官衰竭，這種免疫系統過度反應的作用稱之為「細胞激素風暴(cytokine storm)」(Alam et al., 2021)。相關的研究則發現，維生素 D 可以透過降低 T 細胞的增殖來抑制適應性免疫系統的過度反應(Chun et al., 2014)，且在動物的實驗中確實觀察到降低促發炎細胞激素等的濃度(Carvalho et al., 2017; Xie et al., 2017)。

2. 人體內維生素 D 的濃度與曬太陽的關係及週期性的濃度變化

目前已經存在非常多科學的數據顯示，各種與呼吸道感染相關的疾病(例如肺炎或季節性流感)均存在固定的週期性變化，也就是冬季升高，夏季降低的現象(Dowell and Ho, 2004)。而台灣亦存在同樣的流感季節性傳染的現象，雖然一年四季均有感染的病例出現，但是盛行的季節仍以冬季為主，流行的高峰則出現在每年的 12 月至隔年的 3 月(衛生福利部疾病管制署，2015)。而這種季節的盛行與血清內維生素 D 的濃度對應關係是值得觀察的。

由於，前述流感等疾病有季節的週期變化趨勢，其是否受體內維生素 D 影響？

最好的觀察即是，人體內的維生素 D 濃度是否也有同流感一樣亦有週期性的變化模式。表 1 為 Grant 和 Holick 兩位學者彙整了九篇有關不同季節及不同緯度之不同年齡層的血清中 25(OH)D 的濃度資料。這些文獻確實顯示，同一個地點之調查結果，夏秋時血清 25(OH)D 的濃度有較冬春季節的濃度為高(Grant and Holick, 2005)。這些數據的確告訴我們，季節的變化，亦即紫外線的照射時間長短可以促進體內維生素 D 的合成。

表 1、不同緯度及季節之血清中 25(OH)D 的濃度彙整(參考文獻: Grant and Holick, 2005)

地點/國家	緯度	受試者/年齡	夏天/秋天 25(OH)D, ng/mL	冬天/春天 25(OH)D, ng/mL	參考文獻
邁阿密/美國	北緯 26°	男女/> 18 歲	男 26.8±10.3 女 25.0±9.4	23.3±8.4	Levis et al., 2005
美國全國		非裔女性 白人女性	19.8 36.4	15.5 26.4	Nutrition Monitoring Division, 1985
內布拉斯加州/美國	北緯 41.3°	高齡女性	34.2±2.0	27.4±2.7	Rapuri et al., 2002
麻薩諸塞州/美國	北緯 42.5°	男/67-95 女/67-95	男 39.1 女 31.6	男 31.6 女 24.4	Jacques et al., 1997
波士頓/美國	北緯 43.3°	非裔女性 /20-40 白人女性 /20-40	非裔女性 /16.4±6.6 白人女性 /34.2±13.2	非裔女性 /12.1±7.9 白人女性 /24.0±8.6	Harris et al., 1998
多倫多/加拿大	北緯 43.7°	年輕女性	30.4±11.2	23.2±9.6	Vieth et al., 2001
波特蘭/美國	北緯 45.5°	男女	24.7±8.0	20.4±7.6	Haney et al., 2005
巴黎/法國	北緯 49°	青少年男性	23.4±8.0	8.2±2.8	Guillemant et al., 1999
卡爾加里/加拿大	北緯 51°	男女 /27-89	28.6±9.4	22.9±8.5	Rucker et al., 2002

一個有趣的假設就是，穆斯林國家因為信仰的原因，女性的服飾稱之為 Abaya，也就是穿著幾乎是從頭包到腳，只露出眼睛和手掌的單袍。這些女性因為這種特殊的裝扮幾乎不可能曬到太陽，合理的推測，她們體內的維生素 D 濃度可能較非穿著單袍服飾的女性為低。土耳其的一項研究就是以此為標的所進行的收案，

他們分別找了 30 位穿著傳統罩袍服飾的女性及另外 30 位年齡與前者配對但穿著西方服飾的女性參與調查，除了年齡配對以外，兩組的女性的飲食習慣、BMI、孕歷亦無顯著的差異性。經分析了兩組的血清中 25(OH)D 的濃度，罩袍組為 33.1±16 ng/mL，而西方服飾組則為 53.9±27.3 ng/mL，兩者差異達統計顯著的水準(p < 0.001)。換言之，在此研究中確實呈現了皮膚曬太陽的面積越大體內維生素 D 的濃度就越高的現象。

有關台灣人體內維生素 D 的濃度資料，Chung 等人(2016)發表一篇刊登在美國臨床營養學期刊的論文，研究人員針對台灣的七個縣市(台北、楊梅、苗栗、彰化、嘉義、高雄、花蓮)，總共 5,664 位年齡大於 55 歲的健康族群所做的調查。結果顯示，男女 25(OH)D 的濃度分別為 66.7±28.8 與 57.7±18.8 nmol/L。四個季節男女 25(OH)D 的濃度整理如表 2 所示。與 Grant 和 Holick(2005)的結果一致，夏秋季節的血清 25(OH)D 濃度有較冬春季節的濃度為高，冬季是體內 25(OH)D 濃度最低的季節(Chung et al., 2016)。顯示，人體內的維生素 D 確實隨著季節的變動有著週期性的變化。

表 2、國人四個季節的體內 25(OH)D 的濃度變化(參考文獻：Chung et al., 2016)

季節	男性 (95%CI)	女性 (95%CI)	p-value
春	70.61 (67.04, 74.18)	59.92 (55.47, 64.36)	< 0.001
夏	81.58 (77.83, 85.33)	64.44 (59.90, 68.97)	
秋	83.87 (79.83, 87.90)	66.66 (62.04, 71.28)	
冬	69.17 (65.12, 73.22)	57.63 (53.06, 62.20)	

3. 那些人是維生素 D 不足的高風險族群？

根據美國國家科學院醫學所(Institute of Medicine, IOM)對於人體內維生素 D 的濃度的標準定義如下(Institute of Medicine, 2011)：

維生素 D 狀態	血清中 25(OH)D 濃度	
嚴重缺乏 (severe deficiency)	≤ 10 ng/mL	≤ 25 nmol/L
缺乏 (deficiency)	11-20 ng/mL	26-50 nmol/L
不足 (insufficiency)	21-29 ng/mL	51-74 nmol/L
充足 (sufficiency)	≥ 30 ng/mL	≥ 75 nmol/L
毒害 (toxicity)	> 150 ng/mL	> 375 nmol/L

不過，美國內分泌學會(US Endocrine Society)則認為前述的標準，亦即血清中 25(OH)D 小於 20 ng/mL 被定義為維生素 D 缺乏，這僅是站在維護骨骼的健康觀點，也就是促進鈣的吸收，增加骨頭礦物質的密度，和骨頭軟化症的保護所制定

出的標準。但是對於其他面向上的健康問題，事實上還是不夠的(Brannon and Picciano, 2011)。至於對於其他身體健康上的維生素 D 的需求，例如免疫系統上的影響，研究指出至少要維持血清 25(OH)D 的濃度達 30 ng/mL 以上。也就是，低於 30 ng/mL 即被認為維生素 D 缺乏(Hosseini-nezhad and Holick, 2013; Shirvani et al., 2019)。

雖然曬太陽以獲得維生素 D 是一項免費的消費行為，但是全球維生素 D 缺乏的人口數卻也有高達 10 億之多(Biscoff-Ferrari ; Holick, 2006)。例如，美國利用 2005-2006 年的全國健康與營養調查的資料，分析了 4,495 為受試者的血清 25(OH)D 的濃度，結果發現，41.6%的受試者的血清 25(OH)D 濃度小於 20 ng/mL(Forrest and Stuhldreher, 2011)。巴基斯坦的調查中則發現有高達 69.9%的受試者血清 25(OH)D 濃度小於 20 ng/mL(Mansoor et al., 2010)；澳洲則有 31%的受試者屬於維生素 D 缺乏者(Daly et al., 2012)；而老年族群則是維生素 D 缺乏的敏感族群，在亞洲的國家，日本男性約 5%、女性 18%，韓國男性為 69%、女性為 87%，印度則高達 91%，歐洲的德國 89%，芬蘭 66%，比利時 94%，巴西 57%等(Palacios and Gonzalez, 2014)。國內的一項小規模的調查中，年長者的維生素 D 缺乏者約為 31%(Chang et al., 2010)。另外，Chung 等人(2016)利用「台灣中老年健康因子及健康老化長期研究」計畫，分析了 5,664 位年齡 55 歲以上的中老年人，其中血清 25(OH)D 濃度小於 20 ng/mL 的比例，男性約為 22%，女性則為 35%。顯示，全球確實有為數不少的人存在維生素 D 缺乏的問題。

有幾個因素被認為是造成體內維生素 D 缺乏的原因，包括日曬不足的人、年齡(年齡越大越低)、性別(男>女)、教育程度、肥胖(BMI 越大越低)、喝母乳的嬰兒、皮膚越黑的族群、罹患代謝症候群的人(高血壓、高三酸甘油酯、低高密度脂蛋白膽固醇)、具胰島素抗性的人、未嚼檳榔的族群等(Calvo et al., 2005; Chung et al., 2016; Daly et al., 2012; Forrest and Stuhldreher, 2011; Masood and Iqbal, 2008; Ogunkolade et al., 2006)。

台灣的研究顯示，男性具維生素 D 缺乏的族群特色包括較高學歷者(高中以上)、未嚼食檳榔者、身體勞動較少的上班族群、BMI 較高者、攝食蔬菜較多者、牛奶和海鮮攝食量少者、未補充多種維他命者。而女性維生素 D 缺乏的高風險族群包括年齡高者、教育程度高者、BMI 高者、攝食蔬菜較多者、海鮮攝食量少者、未補充多種維他命者(Chung et al., 2016)。

上述台灣人男女共通的維生素 D 缺乏風險因子包括學歷較高、BMI 高者、攝食蔬菜較多者、海鮮攝食量少者、和未補充多種維他命者。學歷較高者，從事的行業可能較少機會暴露在陽光下，所以體內維生素 D 自然就較低。而 BMI 較高者與體內維生素 D 的濃度則呈現負相關性，一種可能的原因與 BMI 高者體內的脂肪較多有關，而維生素 D 為脂溶性的物質，因此 BMI 高者的維生素 D 均存在於脂肪組織中，未能從皮膚釋放進入循環系統中，造成有較低的維生素 D 濃度

(Forrest and Stuhldreher, 2011)。海鮮是補充維生素 D 很好的來源，所以不管性別，攝食較少的海鮮均呈現較高的維生素 D 缺乏的比例(Nair and Maseeh, 2012)。

4. 有科學證據顯示體內維生素 D 的高低真的會影響 COVID-19 感染後的嚴重程度嗎？

由於維生素 D 不管在先天性免疫及適應性免疫均扮演著一定程度的影響性，其對於降低 COVID-19 感染的風險是可以預期的。因此 COVID-19 爆發大流行後，流行病學家即著手利用各種流行病學的研究方法來評估人體內維生素 D 與 COVID-19 的關係。

調查的內容包括利用病例對照的方法比較感染者與未感染者體內 25(OH)D 的濃度差異，以及感染者與未感染者維生素 D 缺乏的比例。例如西班牙的一個以 COVID-19 的感染者(197 人)與 197 名以性別配對的一般健康族群所構成的對照組所進行的一項研究中，COVID-19 感染者之血清 25(OH)D 的平均濃度為 13.8 ± 7.2 ng/mL，而健康族群的對照組之血清 25(OH)D 的平均濃度則遠高於 COVID-19 組為 20.9 ± 7.4 ng/mL，兩組呈現統計上顯著性差異($p < 0.0001$)。另外，感染組中血清 25(OH)D 濃度低於 20 ng/mL 的比例為 82.2%，顯著較健康組的 47.2% 為高($p < 0.0001$)。研究人員同時比較了同為 COVID-19 感染者，維生素 D < 20 ng/mL 與 > 20 ng/mL 之住院時間的長短，結果顯示，後者平均住院的天數為 8 天，顯著少於 25(OH)D < 20 ng/mL 組的 12 天(Hernández et al., 2020)。此結果與 D'Avolio 等人(2020)在瑞士所進行的分析有一致性的結果，他們發現 COVID-19 的感染者體內 25(OH)D 的濃度為 11.1 ng/mL，遠低於未感染的控制組之 24.6 ng/mL。

第二種則是利用回溯性的研究方法，主要是從過去一年內曾經檢測過血清 25(OH)D 濃度的受試者中，追蹤這群人感染 COVID-19 的狀況。研究人員將血清 25(OH)D 的濃度分成 < 20 ng/mL(39,190 人)、30-34 ng/mL(27,870 人)、 > 55 ng/mL(12,321 人)三組。結果發現，三組的感染比例依序為 12.5%、8.1%、和 5.9%。也就是，血清 25(OH)D 的濃度與感染 COVID-19 呈現負相關(Kaufman et al., 2020)。另外一個美國芝加哥醫學大學亦同樣以上述的研究方法針對 489 位受者者所進行的調查中，獲得一致的結果，維生素 D 缺乏組感染 COVID-19 的比例顯著性的高於維生素 D 充足組(21.6% vs 12.2%)(Melter et al., 2020)。

第三種則是從感染 COVID-19 的受試者中，分析血清 25(OH)D 濃度的高低對臨床上的表現，例如送入加護病房的比例、多重器官衰竭、急性呼吸窘迫症候群、發炎反應的生物標誌物的濃度等。伊朗的橫斷式研究即是以此為基礎，研究人員在醫院中針對 235 位感染 COVID 的病人，以血清 25(OH)D 的濃度 30 ng/mL 為切點，將病人分成兩組，然後比較各種臨床的症狀。分析的結果顯示，兩組比較

發現，血清 25(OH)D 濃度低於 30 ng/mL 組有顯著較嚴重的臨床表現(需要使用正壓的輔助呼吸器)、昏迷的比例較高、缺氧的比例較多、發炎反應的指標 C 反應蛋白的濃度較高、免疫反應的淋巴球蛋白低於 20%的比例亦較多(Maghbooli et al., 2020)。這個研究的結果支持了維生素 D 確實可以調節體內的先天性免疫系統與適應性免疫系統的表現，降低了細胞激素風暴對於人體健康產生的衝擊影響。

5. 體內的維生素 D 何處來?如何補充呢?

基本上，體內的維生素 D 可以從三個來源獲得。第一個就是曬太陽，第二是從食物獲取，第三則是維生素 D 補充品。

曬太陽是人類獲得維生素 D 最簡單且經濟實惠的消費品。根據相關的研究評估顯示，成年人穿著泳裝暴露一個最小紅斑照射量(minimal erythral dose, MED)(皮膚在 24 小時內出現微粉紅色)的陽光，大約與口服 20,000 IU (500 µg)的維生素 D₂ 相當。若僅是手臂與腳暴露 0.5 個 MED，其效果與口服 3,000 IU 的維生素 D₂ 相當。而若要維持人體血清 25(OH)D 濃度在 30 ng/mL 以上，大約每日需要 1,000-2,000 IU 的維生素 D 攝入量，因此前述手臂與腳暴露 0.5 個 MED 的曬太陽就非常充足了(Holick, 2007)。澳洲的一項研究亦顯示，在澳洲的夏季到秋季(10 月-3 月)這段期間的早上 10:00 或者是下午 15:00，每週四次，每次暴露 10-15 分鐘，則就可以讓人體形成充足的維生素 D，滿足人類維生素 D 的需求(Samanek et al., 2006)。

食物則是天然維生素 D 的重要來源。但是相關的研究則顯示，僅有少數的食物中含有維生素 D，且主要是動物的肉及內臟、牛奶及乳製品、蛋類、海鮮類及菇類(Hosseini-nezhad and Holick, 2013)。Shmid and Walther(2018)的回顧性論文中彙整了包括肉類、乳製品、蛋類和魚類的維生素 D 含量，例如牛肉(0.0-9.0 µg/kg)、豬肉(1.0-23.0 µg/kg)、羊肉(1.0-61.0 µg/kg)、家禽(0.0-14.0 µg/kg)、牛奶(0.3-1.0 µg/kg)、奶油(3.7-10.8 µg/kg)、牛油(5.9-14.1 µg/kg)、優格(0.4-6.0 µg/kg)、奶酪(2.8-18.0 µg/kg)、蛋(14.4-29.3 µg/kg)。魚類是維生素 D 含量最豐富的食物，例如鰻魚(268 µg/kg)(Takeuchi et al., 1984)、馬林魚(350 µg/kg)、彩虹鱒(150 µg/kg)、鮭魚(180 µg/kg)(Kobayashi et al., 1995)、野生鮭魚(249 µg/kg)、飼養鮭魚(60.5 µg/kg)(Lu et al., 2007)、吳郭魚(453 µg/kg)(Bilodeau et al., 2011)。

若日曬不足，攝食無法補充足夠的人體所需，則必須要靠維生素 D 的補充劑來補足。Lee 等人(2008)曾根據國內的全國國民健康營養調查的資料，估算國人從食物來源的維生素 D 攝取量，結果顯示，各年齡層(6-80 歲以上)的攝取量，男性為 4.51-5.95 µg/day，女性則為 3.24-6.0 µg/day。換言之，從食物無法滿足每日的需求(10 µg/day)。相關的研究顯示，當攝食維生素 D 補充劑每 100 IU，血清 25(OH)D 的濃度會上生 0.6-1.0 ng/mL(Heaney et al., 2003)。一般的建議是，小孩每日補充 600-1,000 IU 的維生素 D，而成年人則是每兩週補充 50,000 IU 的維生

素 D₂(Holick, 2007)。根據這樣的服用劑量，可以維持血清 25(OH)D 的濃度在 40-60 ng/mL 之間，可以有效的控制維生素 D 缺乏的問題(Pietras et al., 2009)。

參考文獻

- Å kerström S, Mousavi-Jazi M, Klingstroöm J, et al., 2005. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronarirus. *Journal of Virology* 79, 1966-1969.
- Alam MS, Czajkowsky DM, Islam Md. A, et al., 2021. The role of vitamin D in reducing SARS-CoV-2 infection: An update. *International Immunopharmacology* 97, 107686.
- Bilodeau L, Dufresne G, Deeks J, et al., 2011. Determination of vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in foodstuffs by HPLC UV-DAD and LC-MS/MS. *Journal of Food Composition and Analysis* 24, 441-448.
- Biscoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al., 2006. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition* 84, 1253.
- Brannon PM, Picciano MF, 2011. Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. *Annual Review of Nutrition* 31, 89-115.
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN, 2005. Vitamin D intake: A global perspective of current status. *Journal of Nutrition* 135, 310-316.
- Carvalho JTG, Schneider M, Cuppari L, et al., 2017. Cholecalciferol decreases inflammation and improves vitamin D regulatory enzymes in lymphocytes in the uremic environment: A randomized controlled pilot trial. *PloS ONE* 12, e0179540.
- Chang CI, Chan DC, Kuo KN, et al., 2010. Vitamin D insufficiency and frailty syndrome in older adults living in a Northern Taiwan community. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 50 Suppl. 1, S17-S21.
- Chun RF, Liu PT, Modlin RI, et al., 2014. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Frontiers in Physiology* 5, 151.
- Chung SC, Chen HL, Tseng WT, et al., 2016. Circulating 25-hydroxyvitamin D and physical performance in older adults: a nationwide study in Taiwan. *American Journal of Clinical Nutrition* 104, 1334-1344.
- Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, et al., 2012. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clinical Endocrinology* 77, 26-35.

- D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al., 2020. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 12, 1359.
- Dixon BM, Barker T, McKinnon T, et al., 2012. Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults. *BMC Research Notes* 24, 575-579.
- Dowell S, Ho MS, 2004. Seasonality of infectious diseases and severe acute respiratory syndrome – what we don't know can hurt us. *Lancet Infectious Diseases* 4, 704-708.
- Forrest KYZ, Stuhldreher WL, 2011. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutrition Research* 31, 48-54.
- Grant WB, Holick MF, 2005. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: A review. *Alternative Medicine Review* 10, 94-111.
- Guillemant J, Taupin P, Le HT, et al., 1999. Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporosis International* 10, 222-225.
- Haney EM, Stadler D, Bliziotes MM, et al., 2005. Vitamin D insufficiency in internal medicine residents. *Calcified Tissue International* 76, 11-16.
- Harris SS, Dawson-Hughes B, 1998. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *American Journal of Clinical Nutrition* 67, 1232-1236.
- Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, et al., 2020. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 106, e1343-e1353.
- Holick MF, 2007. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 357, 266-281.
- Holick MF, 2006. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinical Proceedings* 81, 353-373.
- Hosseini-nezhad A, Holick MF, 2013. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clinical Proceedings* 88, 720-755.
- Institute of Medicine (IOM), 2011. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.
- Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, et al., 1997. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *American Journal of Clinical Nutrition* 66, 929-936.
- Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al., 2020. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE* 15, e0239252.

- Kobayashi T, Takeuchi A, Okano T, et al., 1995. Nutritional aspects of osteoporosis '94. Rome: Ares-Serono Symposia Publications; p. 345-349.
- Lee MS, Li HL, Hung TH, et al., 2008. Vitamin D intake and its food sources in Taiwanese. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 17, 397-407.
- Levis S, Comez A, Jimenez C, et al., 2005. Vitamin D deficiency and seasonal variation in an adult south Florida population. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, 1557-1562.
- Lu Z, Chen TC, Zhang A, et al., 2007. An evaluation of the vitamin D3 content in fish: Is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 103, 642-644.
- Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al., 2020. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS ONE* 15, e0239799.
- Mansoor S, Habib A, Ghani F, et al., 2010. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. *Clinical Biochemistry* 43, 1431-1435.
- Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, 2020. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Network Open* 3, e2019722.
- Msood SH, Iqbal MP, 2008. Prevalence of vitamin D deficiency in South Asia. *Pakistan Journal of Medical Science* 24, 891-897.
- Nair R, Maseeh A, 2012. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 3, 118-126.
- Nutrition Monitoring Division, Human Nutrition Information Service, U.S. Dept. of Agriculture, Food and Nutrition Intakes: Individuals in Four Regions, Year 1977-1978, Hyattsville, MD, Report No. I-3, 1985.
- Ogunkolade WB, Boucher BJ, Bustin SA, et al., 2006. Vitamin D metabolism in peripheral blood mononuclear cells is influenced by chewing “betel nut” (areca catechu) and vitamin D status. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, 2612-2617.
- Palacios C, Gonzalez L, 2014. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 144, 138-145.
- Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, et al., 2009. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Archives of Internal Medicine* 169, 1806-1808.
- Rapuri PB, Kinyamu HK, Gallagher JC, et al., 2002. Seasonal changes in calciotropic hormones, bone markers, and bone mineral density in elderly women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87, 2024-2032.

- Rucker D, Allen JA, Fick GH, et al., 2002. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CAMJ* 166, 1517-1524.
- Samanek A, Croager EJ, Gies P, et al., 2006. Estimates of beneficial and harmful sun exposure times during the year for major Austrian population centres. *Medical Journal of Austria* 184, 338-341.
- Schmid A, Walther B, 2013. Natural vitamin D content in animal products. *Advances in Nutrition* 4, 453-462.
- Shirvani A, Kalajian TA, Song A, et al., 2019. Disassociation of vitamin D's calcemic activity and non-calcemic genomic activity and individual responsiveness: A randomized controlled double-blind clinical trial. *Scientific reports* 9, 1-12.
- Takeuchi A, Okano T, Teraoka S, et al., 1984. High-performance liquid chromatographic determination of vitamin D in foods, feeds and pharmaceuticals by successive use of reversed-phase and straight-phase columns. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 30, 11-25.
- Termorshuizen F, Wijga A, Gerritsen J, et al., 2004. Exposure to solar ultraviolet radiation and respiratory tract symptoms in 1-year-old children. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine* 20, 270-271.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al., 2010. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *American Journal of Clinical Nutrition* 91, 1255-1260.
- Vieth R, Cole DE, Hawker GA, et al., 2001. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *European Journal of Clinical Nutrition* 55, 1091-1097.
- Whittemore PB, 2021. COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. *American Journal of Infection Disease* 48, 1042-1044.
- Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al., 2000. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: A case control study. *Lancet* 355, 618-621.
- Williams B, Williams AJ, Anderson ST, 2008. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 27, 941-942.
- Xie Z, Chen J, Zheng C, et al., 2017. 25-dihydroxyvitamin D3-induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells. *Immunology* 152, 414-424.

衛生福利部疾病管制署，2015。季節性流感管防治工作手冊。