

新型冠狀病毒：疾病現況與未來

劉任軒¹ 楊昆澈²

關鍵詞：COVID-19, epidemiology, review, SARS-CoV-2, vaccine

(台灣家醫誌 2020; 30: 44-54) DOI: 10.3966/168232812020033001006

前 言

2019年12月31日，武漢當局發布了關於在華南海鮮市場出現不明原因肺炎的緊急通知[1,2]。隨後幾周內，中國國內案例數暴增數千人，許多城市陸續採取極端管控措施。然而隨著中國疫情趨緩，世界各國的案例數也逐漸上升，最終發展成全球大流行。此疾病造成影響甚鉅，目前為止發表之相關論文已超過五千篇，筆者以家醫科醫師角度，整理重要研究結果，冀望提供基層醫師簡明而全面的介紹。

病毒起源與命名

過去已知6種冠狀病毒可感染人類，其中4種症狀如同一般感冒，著名的則為2002年自廣東爆發的Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV)，以及2012年在中東地區爆發的Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)，死亡率約在10-30%[3]。

針對此次疫情的病原，早在2020年一月初即有病毒的基因序列被分離，確認為新品種冠狀病毒。由於與SARS-CoV有50-80%的相似性，故最後命名為SARS-CoV-2（中文：新型冠狀病毒），其引發之疾病命名為COVID-19 (Coronavirus disease of 2019)[4]。除了與SARS-CoV的相似性外，新冠病毒更與蝙蝠的冠狀病毒有超過95%相似性，認定蝙蝠為此病毒共通宿主[5]。

潛伏期與傳染期

推估之潛伏期為4-14天。此處舉一中國報告為例，潛伏期中位數是5.1天，估算97.5%的人在11天內發病，但有約1%的人在14天以後發病[6]。由於潛伏期推算誤差大，在少數研究中，甚至認為14天上以上發病者超過10%[7]。因此一般訂定14天檢疫隔離期實為合理範圍，但若認為該病人有高染病風險，可多延長2至3天以免漏網之魚。除潛伏期以外，疾病病程亦長，針對住院病人分析顯示，康復者平均出院時間落在22天，

¹國立台灣大學醫學院家庭醫學科、²國立台大醫院北護分院家庭醫學科

受理日期：109年4月24日 同意刊登：109年4月25日

通訊作者：楊昆澈

通訊地址：108 台北市萬華區內江街87號

死亡者住院時間則為18.5天[8]。

在社區傳播未爆發的時期，針對感染源的釐清較容易，此時的案例報告顯示潛伏期傳播的可能性，推估在發生症狀前3天內即可傳染他人[9,10]。Nature期刊上含9位個案的檢驗報告也提供傳染期的重要資訊[11]：

1. 鼻咽、喉咽、痰以及糞便可驗到病毒RNA，其中糞便可驗到RNA但無法培養出活性病毒，故可能無糞口傳染。
2. 症狀發生起一週內病毒量最高，且可分離出有活性之病毒。
3. 症狀消失仍可驗到病毒，抗體出現後需幾天病毒量才下降至無傳染力程度。

總結上述研究，潛伏期平均約在5天，最長14天，症狀期則依輕重長短不一，可能在數天到兩週之間。傳染力自無症狀到有症狀期皆存在，推估可能超過10天。

症 狀

目前認為新冠病毒的症狀並無特異性。通報需符合臨床條件與流行病學條件。其中臨床條件主要涵蓋：

1. 發燒或上呼吸道症狀
2. 不明原因腹瀉
3. 嗅覺與味覺異常
4. 肺炎

從早期發表的報告，發燒屬最常見症狀。住院病人發燒比例在七成以上，甚至可能高達98%[12]。其中武漢地區1,099位住院病人的研究值得注意：88%的人在住院中發燒，然而入院只有不到43%發燒[13]。由於發燒不一定在疾病初期發生，以量測體溫作為防疫的手段並

無法保證有效阻擋所有感染者。

所有上呼吸道症狀中，咳嗽較為常見，佔醫院求診的病人大約6-8成[8,14,15]。其他如：喉嚨痛、流鼻水、痰、頭痛、倦怠、無力、肌肉疼痛…等，比例較低，浮動範圍也較大。腹瀉在中期加入通報定義中，香港團隊發布4,000多位病人的整合分析(meta-analysis)中[16]，腸胃道症狀的比例平均在17%（個別分布：食慾下降26%、噁心嘔吐10%、腹瀉12.5%、腹痛9.2%）。

嗅覺與味覺異常屬較晚被提出來之症狀，在中國以外地區開始流行後才被注意。在一份義大利報告中，有三成的人至少有嗅覺或味覺的喪失[17]。英國團隊則邀情國民採用APP記錄症狀上傳，並針對有回報篩檢結果的人進行症狀預測檢驗結果的迴歸分析。雖然嗅覺、味覺喪失的症狀只佔總回報比率的15-20%，卻是最有效的預測因子。研究結果目前未正式發表，但也顯示出科技在疫情研究與控制上的另一種可能性[18]。

影 像

典型胸部X光以肺實質化(consolidation)和毛玻璃病變(ground glass opacity, GGO)為常見，分布在周邊、下半部，通常為雙側肺部侵犯。X光通常隨病情進展逐漸嚴重，在10天達到高峰。然而，X光之篩檢力不佳，甚至可能有20%的人在病程中皆無明顯異常[19]。

肺部電腦斷層(lung CT)之結果與胸部X光類似，異常以毛玻璃樣病變(GGO)為主，並可能合併實質病變。在研究中CT的敏感度(sensitivity)很高，達到97%，然而特異性(specificity)只有25%。

此外，在疫情爆發時期，鑑於醫療系統的高負荷和隔離措施，顯然無法讓所有病人接受電腦斷層檢查，故協助診斷之角色有限。

診 斷

綜合上述，由於症狀與影像學檢查之特異性有限，臨床診斷之信心仍端視社群內盛行率，以及對接觸旅遊史(TOCC)的釐清。Real-time PCR (RT-PCR)目前仍為黃金診斷標準。

重症與死亡率

檢視一下目前各國統計死亡率，即可理解討論死亡率之困難。截至本文撰寫(2020年4月23日)為止，分別是義大利13.4%、中國5.5%、美國5.5%、德國3.4%、南韓2.2%、台灣1.4%[20]。

同一隻病毒，為何在各國病情嚴重程度不同？主要來自統計學上的問題。由於大部分的報告採用確診個案的致死率(case fatality rate)來呈現死亡風險，因此各國對確診個案的篩檢與判斷就會讓死亡風險有許多差異，如：

1. 國家檢驗能量：若只篩檢入院的病人，則會漏掉社區的輕症病人。當只有估算重症個案數時，致死率會被高估。此問題可以透過篩檢陽性率判斷，若篩檢陽性率相比其他國家高很多，表示總體確診數還有不少漏網之魚。
2. 死因判定：舉義大利而言，若病人驗出COVID-19(+)，不論導致死亡原因為何，即被歸為COVID-19之死亡人數中，造成死亡率高估。
3. 病患年齡層組成不同：高齡者死亡率

較高，若高齡患者比例高，整體死亡率也較高。檢視死亡率時，若把年齡分層或做年齡標準化即可避免此問題。

4. 死亡延遲：目前確診者已納入分母，但將來會死亡的人尚未被納入死亡率分子中，故造成當下死亡率低估。隨著疫情的進展與結束，此偏差可獲得解決。

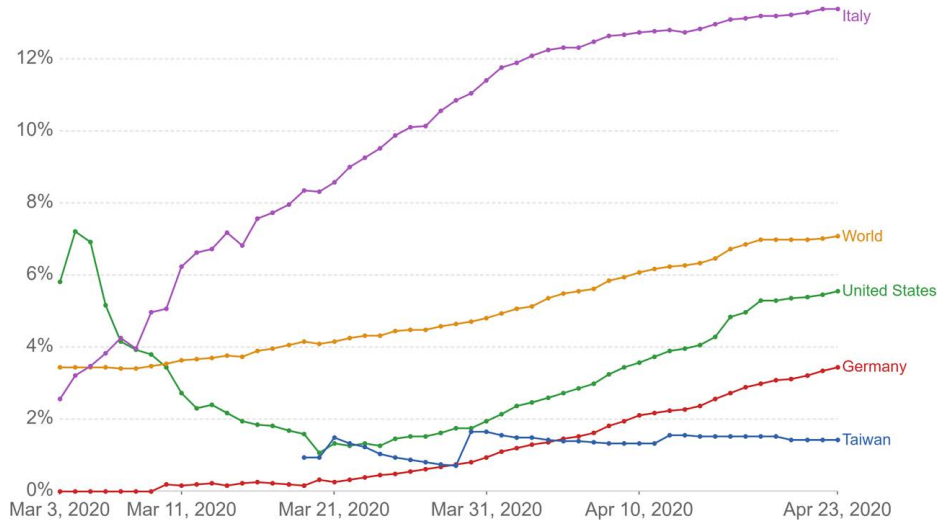
上述之前三點為國家間橫向之差異，第四點則顯現於縱向變化上。若檢視各國至今死亡率之變化，不難發現整體而言緩步向上，如圖1所示。其中以美國最為明顯，由於疫情初期擴大篩檢，診斷人數急速上升，使死亡率下降。待每日確診人數逐漸減緩時，死亡人數後來居上，造成死亡率上升。

由上所述，讀者可知對死亡率估計的影響眾多，重症比率亦同理，粗估約在5-15%[21,22]，但難以取得真實數字。然而，各國報告對於高風險族群仍有共同趨勢：

1. 高齡患者：在早期中國與義大利的報告中[22,23]，50歲以下死亡率皆不到0.5%。50歲以上隨年齡增加逐漸上升，70-79歲死亡率可達8-12%，80歲以上則接近15-20%。美國疾管署截至三月中發布之報告也呈現類似趨勢[21]。
2. 慢性病共病者：描述性統計皆顯示有腎臟病、心臟病、糖尿病、肥胖等問題的病人，屬於住院與死亡的高風險族群[21,22]。針對這些因子的迴歸分析在部分研究中也有顯著差異[21]，有的則顯示年齡才是關鍵[8]。
3. 入院數據：研究顯示，入院時的抽血與生命徵象可協助預測重症風險，包括：Sequential Organ Failure

Case fatality rate of the ongoing COVID-19 pandemic

The Case Fatality Rate (CFR) is the ratio between confirmed deaths and confirmed cases. During an outbreak of a pandemic the CFR is a poor measure of the mortality risk of the disease. We explain this in detail at [OurWorldInData.org/Coronavirus](https://ourworldindata.org/coronavirus)



Source: European CDC – Situation Update Worldwide – Last updated 23rd April, 13:45 (London time) [OurWorldInData.org/coronavirus](https://ourworldindata.org/coronavirus) • CC BY
Note: Only countries with more than 100 confirmed cases are included.

圖1 各國即時統計之致死率(Case fatality rate)

資料來源：參考文獻20, Our World in Data Coronavirus Disease (COVID-19). <https://ourworldindata.org/coronavirus>

Assessment (SOFA) score、SpO₂、D-dimer數值等等[8,21]。

藥物治療

目前可能的藥物治療機轉主要分為：

1. 影響病毒進入細胞
2. 阻礙病毒RNA轉譯、複製或病毒蛋白複製與組裝過程
3. 減緩免疫發炎對組織造成的傷害

由於研究認為ACE receptor為病毒進入細胞之受器，引起對高血壓藥ACE inhibitor是否改善或惡化病情之討論，但看法並不一致[24]。故臨床建議仍維持在有ACEI適應症的患者身上用藥。在呼吸重症患者上使用類固醇的辯論也面臨類

似難題，回溯性的研究也無法提供有效結論，故臨床並不建議對病人常規使用類固醇[25]。

以抗病毒藥而言，目前已經有許多初步結果，但仍需保守看待。此處舉奎寧(Hydroxychloroquine)為例，最初法國團隊報告：治療組患者轉陰速度大於控制組，引起高度關注，然此研究非隨機分派，且有部分案例因副作用或病情自治療組中移除，可能影響治療組結果的評估[26]。另外，近日終於由兩個中國團隊發布的數十人RCT則顯示矛盾之結果[27,28]。

其餘藥物之情況相同，抗HIV用藥Lopinavir-Ritonavir在開放標籤(open-label)試驗的結果顯示無明顯助益[29]。流感用藥Arbidol在非隨機試驗中顯示

有降低死亡率之效果[30]。最近大紅的瑞德西韋(Remdesivir)則是在恩慈療法(compassionate use)的結果中顯示重症患者68%好轉[31]，但此報告中並無任何對照組。針對各藥物的簡短整理可閱讀JAMA於四月初的整理，此處則將該文中所提之藥物簡略整理於表1[25]。

綜觀上述，目前藥物皆缺乏大規模隨機試驗(Randomized Controlled Trial, RCT)，但目前已有超過400個藥物治療相關的試驗進行中，五六月的試驗解盲應可帶來進一步消息。有興趣者可於Clinicaltrials.gov網站上查詢[32]。

疫 苗

從疫苗發展到臨床試驗，過去至少需要十年以上。2019年底WHO核准第一款伊波拉病毒疫苗，證明目前時間已可縮短為五年[33]。相較傳統活性減毒疫苗或非活性疫苗模式，目前的疫苗平台十分廣泛，包括：DNA/RNA載體、胜肽、病毒載體、再合成蛋白…等等。受惠於近年在腫瘤科基因治療的急速發展，許多過往未使用的平台得以被嘗試。

新型的疫苗平台也有明顯好處，例如：RNA/DNA為基礎的疫苗發展速度快且彈性大，第一株新冠病毒的基因序列在2020年1月11日被發布，而只花了兩個月時間，Moderna藥廠的mRNA疫苗在3月16日進入第一階段試驗。另一方面，病毒載體為基礎的疫苗則提供了穩定且高強度的蛋白呈現，足夠引起好的免疫反應。

在2020年4月初，已有超過70種可能的疫苗正在研發中，其中5個已進入第一階段臨床試驗，整理如下表2，有興趣者也可進一步閱讀Nature期刊之整理[34]。

現今情勢下，政府機構正盡可能協助臨床試驗加速進行，期望在2021年初可有第一批疫苗供特殊狀況使用[35]，但正式的疫苗投產應用推估仍需一年以上的時間。

環境與消毒

新冠病毒在環境中的存活能力與SARS病毒相似[36]。病毒在表面上隨時間而成指數衰退，然而在不鏽鋼、塑膠上超過3天仍可驗到病毒，在紙板上可存活24小時，銅金屬表面則為4小時。另外，病毒在呈現氣溶膠狀態(aerosol)時可存活超過3小時。

彙整過去對其他已知冠狀病毒的研究可發現，冠狀病毒在一般氣候下，於表面（塑膠、不鏽鋼、金屬、紙、木頭、玻璃）可存活2-5天。不同研究間的比較顯示，溫度對病毒的存活有影響，越低溫存活時間越長。然而即使在40度高溫下，病毒仍有機會在鋼鐵上存活4到96小時[37]。消毒液以酒精（70%以上）、優碘、雙氧水最為有效，臨床與執行無菌技術前常使用的Chlorhexidine則似乎效果不佳，但研究中使用的Chlorhexidine濃度為0.02%，較臨床為低[37]。

針對確診病人之隔離病室進行採檢，發現病室中多數位置，包括：病床、桌子、椅子、廁所、門把、地板及床頭排氣處皆可採檢病毒，其中以靠腳側地板之病毒量最高[38]，如圖2。以次氯酸水5000 ppm消毒後採檢的病室則採檢不到病毒。研究中也針對照護人員的隔離服裝進行檢測，在隔離衣上下面、面罩外側、N95口罩外側，皆無採檢到病毒。然而鞋子前端有採檢到病毒，是故鞋套在防護裝備中仍不可忽略。

表1 潛在藥物治療

| 藥物 | 過去使用 | 機轉 | SARS, MERS | SARS-CoV-2 |
|-----------------------------------|-------------------------|---|---|---|
| Hydroxychloroquine Chloroquine | 紅斑性狼瘡， 風濕性關節 炎，瘧疾 | 影響病毒進入細胞 | 無明顯效果 | In vitro：有效 臨床報告：可能有效 RCT：進行中 |
| Lopinavir/ Ritonavir | HIV | 抑制蛋白，影響病 毒結構蛋白組裝 | 回顧性研究顯示 降低SARS死亡率 與插管率 | 案例報告 開放標籤(Open label) RCT：無效 |
| Ribavirin | 抗病毒藥 | 影響病毒RNA合成 | 無明顯效果 | In vitro：有效，需高濃度 臨床尚無有效研究 需擔心嚴重肝毒性 |
| Oseltamivir | 流感 | 被認為無效，無臨床試驗 | | |
| Umifenovir (Arbidol) | 流感 | 影響病毒與細胞膜 融合 | In vitro似乎有效 | 非隨機試驗：降低死亡率 RCT：進行中 |
| Interferon | C肝 | ? | MERS疑似有效。目前作為組合療法與其他 藥物共用。實驗室結果無共識，缺乏臨床試 驗，不建議單獨使用。 | |
| Camostat mesylate | 胰臟炎 | 抑制TMPRSS2，阻 擋病毒進入 | - | RCT：進行中 |
| ACE inhibitor | 高血壓 | 抑制ACE2 receptor 影響病毒進入 | - | In vitro：好壞各半 RCT：進行中 治療準則：原先已在服用 者繼續使用 |
| Remdesivir (GS-5734) | 無（新藥物） | In vitro對冠狀病毒與 黃病毒(Flaviviridae) 有效 | In vitro：對SARS -COV有效動物實 驗減少MERS肺 出血 | 恩慈療法68%重症病人有 進步，但沒有對照組。 RCT：進行中 |
| Flavipiravir (T-705) | 日本：流感 美國：無 | 抑制RNA聚合酶， 阻止病毒複製 | 無。過去有研究 對流感/Ebola之效 果。 | RCT：與Arbidol比較，對 中度的病人有更高比例改 善，對重症無差別。 需更大規模RCT。 |
| 減緩免疫反應 | | | | |
| Corticosteroid 皮質類固醇 | COPD急性發 作氣喘 | 減少免疫發炎反 應，以避免造成肺 損傷（缺點：減緩 病毒清除、增加二 度感染） | 無明顯增加存活 率。觀察到病毒 清除減緩且有其 他使用類固醇副 作用 | 回顧性研究無共識。目前 指引不建議常規使用，只 建議於有適應症病人使 用。 |
| Tocilizumab (anti-IL6) | 風濕性關節炎 | 抑制IL6，減緩 Cytokine storm造成 的器官傷害 | 無 | 早期報告有效 RCT進行中 |
| Sarilumab (anti-IL6) | 風濕性關節炎 | 抑制IL6，減緩 Cytokine storm造成 的器官傷害 | 無 | RCT進行中 |

資料來源：參考文獻25, Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA [Internet] 2020

表2 現行進入臨床試驗之新冠病毒疫苗

| 疫苗代號 | 疫苗載體 | 藥廠 | 試驗階段 |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| mRNA-1723 | 脂質奈米粒子包 mRNA | Moderna | Phase I (NCT04283461) |
| Ad5-nCoV | 腺病毒(Adenovirus type 5) | CanSino Biologicals | Phase I (NCT04313127) |
| INO-4800 | DNA質體 | Inovio Pharmaceuticals | Phase I (NCT04336410) |
| LV-SMENP-DC | 樹突細胞(DC)與慢病毒 載體(lentiviral vector) | 深圳基因免疫治療研究院 | Phase I (NCT04276896) |
| Pathogen-specific aAPC | 人工抗原呈現細胞 (aAPC)與慢病毒載體 | 深圳基因免疫治療研究院 | Phase I (NCT04299724) |

資料來源：參考文獻34, Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. Nat Rev Drug Discov [Internet] 2020

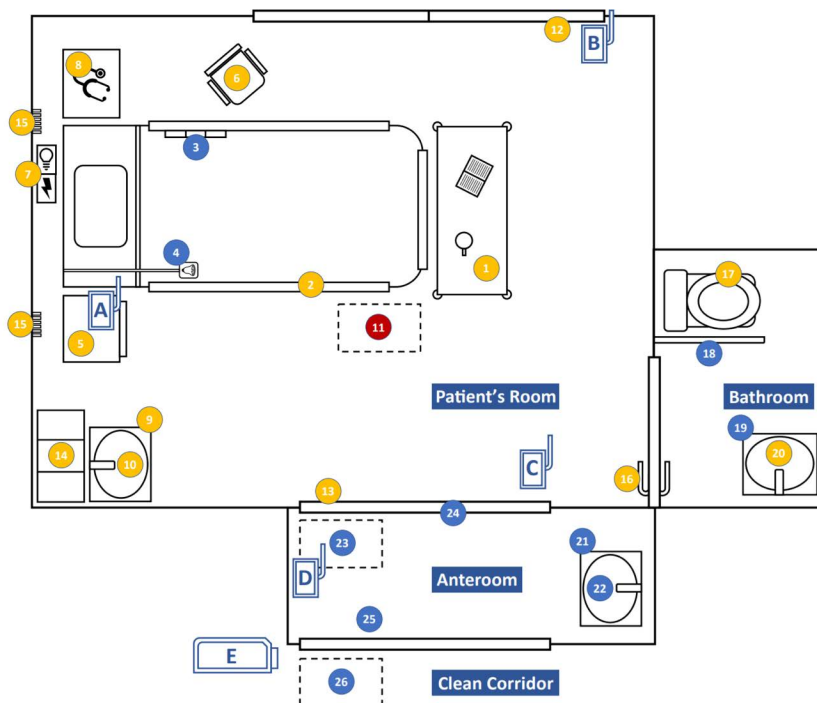


圖2 針對確診病人之隔離病室進行採檢，發現病室中多數位置，包括：病床、桌子、椅子、廁所、門把、地板及床頭排氣處皆可採檢病毒，其中以靠腳側地板之病毒量最高。

資料來源：參考文獻38, Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. JAMA [Internet] 2020

口罩之效用

隨機試驗發現，醫師配戴N95與配戴一般外科口罩治療流感病人，之後也被感染的機率約為7-8%，兩組之間感染率並無差異[39]。雖然此研究並非針對冠狀病毒病人，仍顯示一般風險下，外科口罩提供的保護力未必比N95口罩差。此外，不論外科口罩或N95的組別皆有8%傳染率，顯示至少有一部分不是透過直接的飛沫感染，而是汙染周遭環境並間接傳染醫師，因此也更加顯示了洗手的重要。

口罩除阻擋外來病原進入口鼻，研究也已證實具有減少病患散播病毒的效果[40]。針對新冠疫情，國際上對於是否要戴口罩的看法莫衷一是，筆者認為，鑑於(1)此病毒很可能存在數天的無症狀感染期、(2)病毒於環境中的存活時間長、(3)並非所有人皆能落實洗手之習慣，口罩對減少病毒傳播的角色不可被忽視。於公共場所與室內空間中規定配戴口罩對整體防疫應有幫助。

未來走向

於本文撰寫完成當下（2020年04月23日），台灣疾管署公布之確診數為427例，死亡數6例，解除隔離253例。我國在第一波疫情中防堵良好，大部分個案皆來自境外，並無發生社區傳播之情形。綜觀世界，歐美各國的疫情在封鎖後暫時走向平緩，但第三世界國家的疫情正在加速。

目前的關鍵問題為：重啟經濟的適當時機為何？哈佛團隊以數學模型估計不同強度的社交隔離措施及施行時間

長短的流行曲線，預測在疫苗出現前，疫情至少會持續到2021年，除非實行永久的社交隔離，否則不論封鎖的時間長短，皆會發生下一波流行。此外，最嚴格的隔離措施，不必然代表穩定的疫情控制，反而可能因多數人缺乏免疫力而造成後期更大的爆發[41]。

若希望了解群體內感染與免疫的情況，各國在短期醫療壓力解除後勢必得進行廣泛的抗體檢查。冰島於四月份發布之報告可供一瞥疫情樣貌：該國國民36萬，已篩檢超過6%人口，篩檢率達世界第一。其中針對全體國民的隨機篩檢，陽性率約0.6%，亦即在疫情獲得控制的當下，冰島大約有99%的人口為陰性（當然，此處篩檢的是PCR，陰性的人也有可能是已經康復）[42]。目前全世界確診數超過250萬人，實際數字難以預估，但足見許多人仍處於未受感染之狀況。

除了防疫控制，作為一個影響眾多人口的新興疾病，新冠病毒對人體的影響也仍需更多了解。感染在各器官系統的表現，急性與慢性的變化都值得進一步檢視。人類社會面對新冠病毒的疫情將會是一場持久戰，仍需醫療系統與全體人民共同努力。

參考文獻

1. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E: A novel coronavirus emerging in China—key questions for impact assessment. *N Engl J Med* 2020; 0(0): null.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al: Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 0(0): null.
3. Su S, Wong G, Shi W, et al: *Epidemiology,*

- genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24: 490-502.
4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al: Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020; 2020.02.07.937862.
 5. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-3.
 6. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al: The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081172/> Accessed April 16, 2020.
 7. Jing Q, You C, Lin Q, Hu T, Yu S, Zhou XH: Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: a novel cross-sectional and forward follow-up study. *medRxiv* 2020; 2020.03.06.20032417.
 8. Zhou F, Yu T, Du R, et al: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
 9. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al: Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; 382: 970-1.
 10. Wei WE: Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e1.htm>. Accessed April 12, 2020.
 11. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020. [Epub ahead of print]
 12. Huang C, Wang Y, Li X, et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395: 497-506.
 13. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 0(0): null.
 14. Wang D, Hu B, Hu C, et al: Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-9.
 15. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al: Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688>
 16. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al: Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020. [Epub ahead of print]
 17. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al: Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa330/5811989>
 18. Research updates-COVID Symptom Tracker <https://covid.joinzoe.com/blog>
 19. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, et al: Frequency and Distribution of Chest

- Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology* 2020; 201160.
20. Our World in Data Coronavirus Disease (COVID-19). <https://ourworldindata.org/coronavirus>
21. CDCMMWR. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm>. Accessed April 12, 2020.
22. Team TNCPERE. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Wkly* 2020; 2: 113-22.
23. Onder G, Rezza G, Brusaferro S: Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667>. Accessed April 22, 2020.
24. Gurwitz D: Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020. [Epub ahead of print]
25. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>. Accessed April 14, 2020.
26. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105949.
27. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al: Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020; 2020.03.22.20040758.
28. Tang W, Cao Z, Han M, et al: Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020; 2020.04.10.20060558.
29. Cao B, Wang Y, Wen D, et al: A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001282>. Accessed April 23, 2020.
30. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R: Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2020. [Epub ahead of print]
31. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 0(0): null.
32. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/>
33. WHO prequalifies Ebola vaccine, paving the way for its use in high-risk countries. <https://www.who.int/news-room/detail/12-11-2019-who-prequalifies-ebola-vaccine-paving-the-way-for-its-use-in-high-risk-countries>. Accessed April 23, 2020.
34. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, et al: The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020. <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>. Accessed April 23, 2020.
35. Division N: HHS Accelerates Clinical Trials, Prepares for Manufacturing of COVID-19 Vaccines. HHS.gov. 2020. <https://www.hhs.gov/about/news/2020/03/30/hhs-accelerates-clinical-trials-prepares-manufacturing-covid->

- 19-vaccines.html. Accessed April 23, 2020.
36. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al: Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382: 1564-7.
37. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E: Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104: 246-51.
38. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al: Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762692>. Accessed April 14, 2020.
39. Radonovich LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT, et al: N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 824-33.
40. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, et al: Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med* 2020. [Epub ahead of print]
41. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M: Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* 2020. <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/14/science.abb5793>. Accessed April 19, 2020.
42. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al: Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med* 2020; 0(0): null.