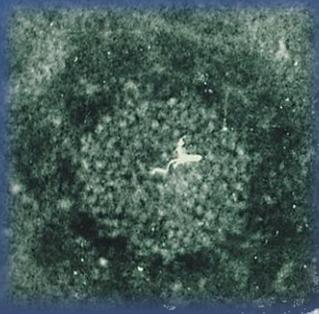




由動物感染經驗談  
冠狀病毒性疾病  
Coronavirus  
Diseases-Learning  
From Animals



劉振軒  
臺灣大學獸醫專業學院  
分子暨比較病理生物學研究所/  
獸醫學系兼任教授

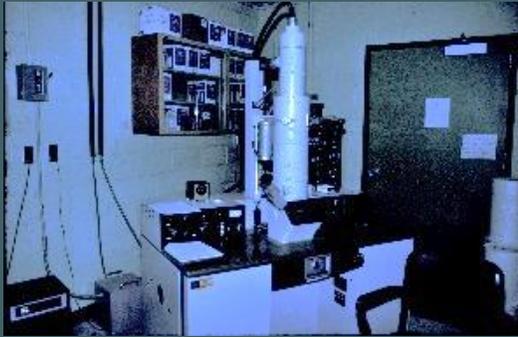
**E-mail: [chhsuliu@ntu.edu.tw](mailto:chhsuliu@ntu.edu.tw);  
[chenhsuan.liu@gmail.com](mailto:chenhsuan.liu@gmail.com)**

2020年7月24日

# 我與冠狀病毒

1979	隨朱瑞民教授研究消化道疾病，包括電顯觀察豬TGE病毒
1981	發表「 <u>劉振軒</u> 與朱瑞民。1981。應用穿透式電子顯微鏡技術於動物疾病之診斷。中華獸醫誌, 7:29-34。」
1983	首先在臺灣發現犬冠狀病毒(劉振軒、杜興江、劉清慧與朱瑞民。1984。犬冠狀病毒性腸炎--病例, 臺灣省畜牧獸醫學會春季學術演講會。P.33。(摘要))
2003	台大醫院蕭正祥醫師慨允觀察SARS肺臟切片
2003/7/12	參加比較病理學會第28次研討會「人類與動物之冠狀病毒相關疾病」
2003	與台大獸醫系關玲玲教授合作主編「動物冠狀病毒疾病」

2004	與博士班研究生梁鐘鼎發表鼠冠狀病毒病理診斷。Liang CT, Wu SC, Huang YT, Lin YC, Chang WJ, Chou JY, Liang SC and <u>Liu CH</u> . Immunohistochemical Diagnosis of Mouse Hepatitis Virus and <i>Mycoplasma pulmonis</i> Infection with Murine Antiserum. 2004. J of Comp Pathol 131: 214-220.
2004	主編動植物防疫檢疫局支持出版「簡明人畜共通傳染病」
2006	執行編輯疾病管制署支持出版「人畜共通傳染病臨床指引」第一版
2008	主編「世界動物衛生組織及甲乙丙類通報動物傳染病」
2009	執行編輯疾病管制署支持出版「人畜共通傳染病臨床指引」第二版(獲該署出版佳作獎)
2010	動植物防疫檢疫局支持舉辦「人畜共通傳染病病理講習班」
2020/7/11	參加比較病理學會第78次研討會「冠狀病毒疾病暨胸腔疾病」



  
**人畜共通傳染病病理圖譜**  
 Atlas of Zoonotic Diseases

劉振軒 蕭正祥 龐飛 李淑慧 許永祥 鄭謙仁 林正忠 蕭世垣 潘銘正 李進成 編著  
 國立臺灣大學獸醫專業學院 編印  
 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局  
 99農科-9.6.2-檢-B1(4)計畫補助

Notifiable Animal Diseases of OIE and Taiwan  
**世界動物衛生組織及  
甲乙丙類通報動物傳染病**

第二冊：馬、禽、兔形目動物、魚、甲殼類動物、蜜蜂及軟體動物疾病  
 Volume II: Equine, Avian, Lagomorph, Fish, Crustacean, Bee, and Mollusc Diseases

劉振軒 潘銘正 龐飛 徐榮彬 黃旭田 蔡陸宗 林遠龍 張世忠 卓宜興 何勝裕 陳裕文 編印  
 國立臺灣大學獸醫專業學院

**人畜共通傳染病  
簡明**  
 A Concise Guide to Zoonoses

劉振軒 蕭正祥 龐飛 李淑慧 許永祥 鄭謙仁 林正忠 蕭世垣 潘銘正 李進成 編印  
 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局  
 國立臺灣大學獸醫專業學院

Notifiable Animal Diseases of OIE and Taiwan  
**世界動物衛生組織及  
甲乙丙類通報動物傳染病**

第一冊：哺乳類動物、牛、豬、雞、鴨、鵝、兔、鼠、其他動物疾病  
 Volume I: Mammals, Cattle, Pigs and Goats, Swine, and Other Diseases

劉振軒 潘銘正 龐飛 李淑慧 許永祥 鄭謙仁 林正忠 蕭世垣 潘銘正 李進成 編印  
 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局  
 國立臺灣大學獸醫專業學院

**人畜  
共通傳染病**  
 A Clinical Guide to Zoonoses, Second Edition

劉振軒 潘銘正 龐飛 李淑慧 許永祥 鄭謙仁 林正忠 蕭世垣 潘銘正 李進成 編印  
 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局  
 國立臺灣大學獸醫專業學院

Diseases of Animal Coronaviruses  
**動物**  
 冠狀病毒疾病

劉振軒 關玲玲 主編  
 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局  
 國立臺灣大學獸醫專業學院 編印

**人畜  
共通傳染病**  
 A Clinical Guide To Zoonoses

劉振軒 潘銘正 龐飛 李淑慧 許永祥 鄭謙仁 林正忠 蕭世垣 潘銘正 李進成 編印  
 行政院衛生署疾病管制局  
 中華民國比較內科學會  
 經濟部中央研究院  
 財團法人動物醫學研究會  
 財團法人獸醫學會

人及各種動物冠狀病毒性疾病

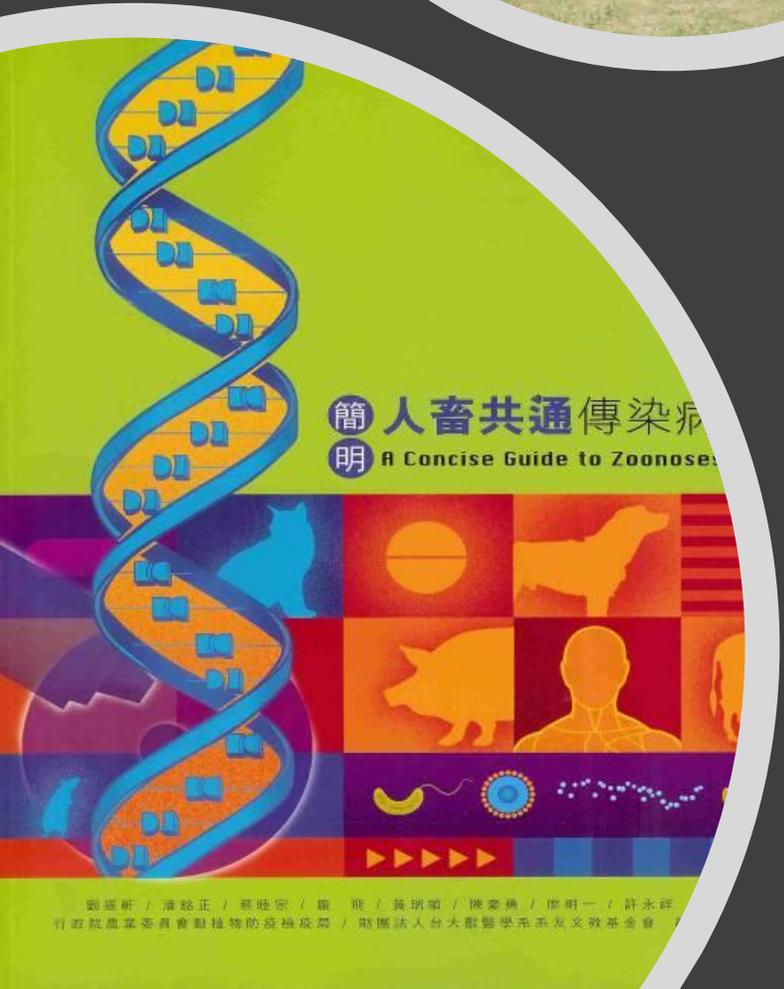
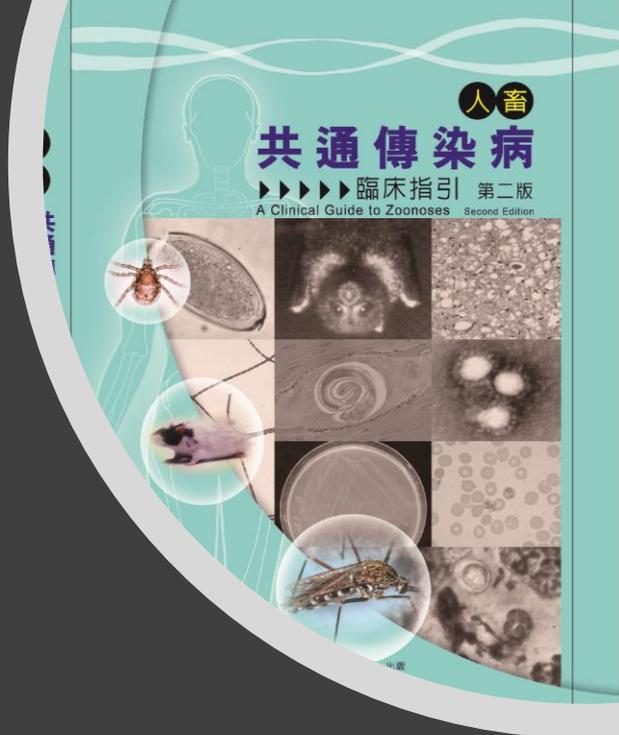
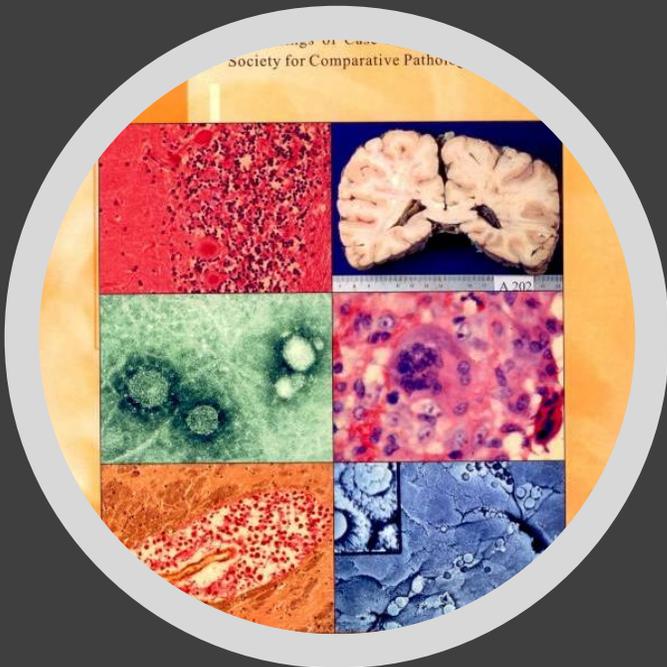
動物	疾病/發現時間
犬(3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 犬冠狀病毒性腸炎 ( Canine coronavirus enteritis ) (1971年)</li> <li>➤ 犬呼吸道冠狀病毒症 (Canine respiratory coronavirus(CRCoV) infection) (2003年)</li> <li>➤ 犬全身性冠狀病毒 (Canine pantropic coronavirus) (2005年)</li> </ul>
貓(2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 貓傳染性腹膜炎 ( Feline infectious peritonitis ; FIP) (1976年)</li> <li>➤ 貓冠狀病毒性腸炎 ( Feline coronavirus enteritis ) (1981年)</li> </ul>
豬(6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 豬傳染性胃腸炎 ( Transmissible gastroenteritis ; TGE ) (1946年)</li> <li>➤ 豬流行性下痢 ( Porcine epidemic diarrhea ; PED ) : 第一型 (1971年)及第二型 (2013年)</li> <li>➤ 豬急性下痢症候群冠狀病毒 (Swine acute diarrhea syndrome coronavirus (SADS-CoV) (2018年)</li> <li>➤ 豬呼吸道冠狀病毒症 ( Porcine respiratory coronavirus disease ; PRCO ) (1984年)</li> <li>➤ 豬凝集性腦膜脊髓炎 ( Porcine haemoagglutinating encephalomyelitis ; PHE ) (1962年)</li> <li>➤ 豬δ冠狀病毒感染症 (Porcine deltacoronavirus ( PDCoV ) infection) (2014年)</li> </ul>
牛(1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 牛冠狀病毒感染 ( Bovine coronavirus ( BCoV ) infection ) (1973年)</li> </ul>
家禽(2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>雞傳染性支氣管炎 ( Infectious bronchitis ) (1936年)</b></li> <li>➤ 火雞冠狀病毒性腸炎 ( Coronaviral enteritis of turkeys ) (1989年)</li> </ul>
鼠(2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 鼠肝炎病毒感染 ( Murine hepatitis virus(MHV) infection ) (1947年)</li> <li>➤ 大鼠唾液腺淚腺炎病毒感染 ( Sialodacryoadenitis virus(SDAV) infection in rats ) (1970年)</li> </ul>
人(7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 非嚴重急性呼吸道症候群之人類冠狀病毒感染 ( Non SARS human coronavirus infections ) (HCoV-229E, OC43-1960年代; HCoV NL63-2004年; HKU1-2005年)</li> <li>➤ 嚴重急性呼吸道症候群 ( Severe acute respiratory syndromes, SARS ) (2003年)</li> <li>➤ 中東呼吸症候群冠狀病毒感染症 (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) (2012年)</li> <li>➤ 2019冠狀病毒疾病(Coronavirus disease 2019, COVID-19) (2019年)</li> </ul>
其他	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 馬 (2009年)、野生貓科動物 (老虎及獅子)、犬科動物、兔 (1961年)、反芻獸、鳥類、靈長類、雪貂 (2000年)、蝙蝠</li> </ul>

# 醫學一體以保障一個地球上的眾生健康與福利 (One medicine, one world and one health)

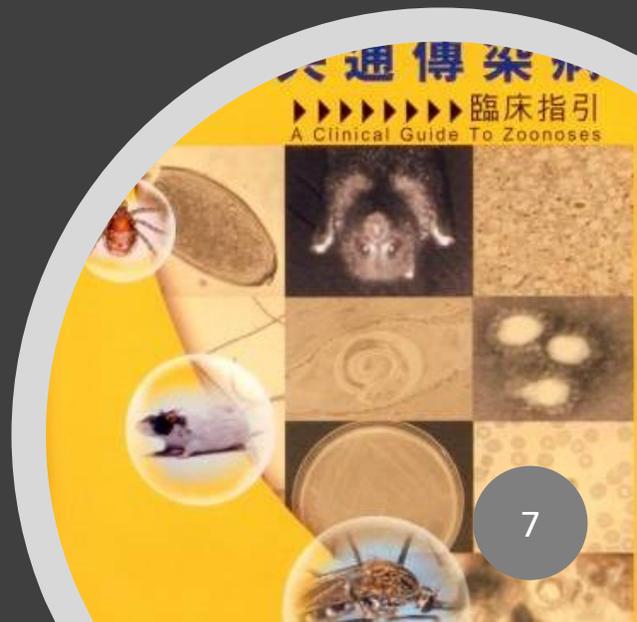
- 「在動物醫學與人類醫學之間並沒有界限-事實上也不應該有。雖然服務的物件不同，但在彼此領域所獲得的經驗卻是建構了所有醫學的基礎。」
- *"Between animal and human medicine there is no dividing line - nor should there be. The object is different but the experience obtained constitutes the basis of all medicine." - Rudolf Virchow (1821-1902)*<sup>1</sup>



**Rudolf Ludwig Karl Virchow** was a [German doctor](#), [anthropologist](#), [public health activist](#), [pathologist](#), [prehistorian](#), [biologist](#) and [politician](#). He is referred to as the "Father of Pathology".



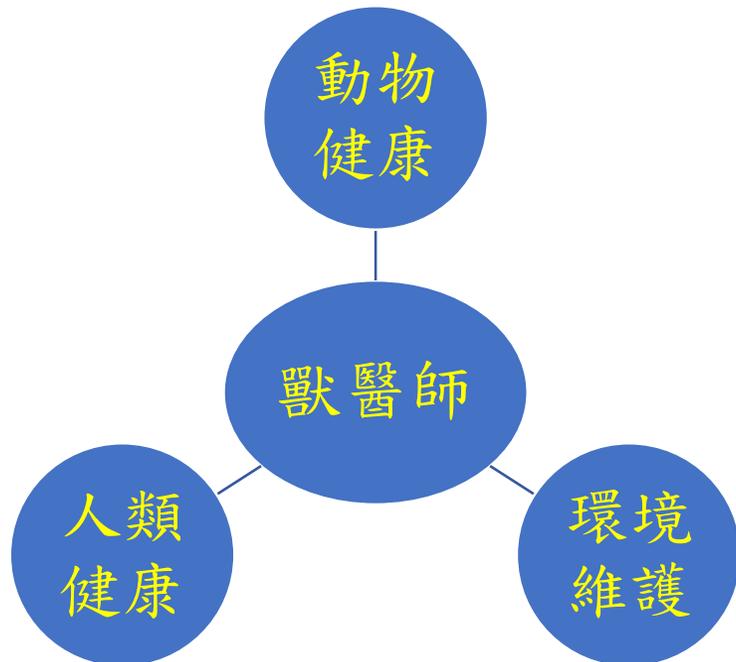
# 中華民國比較病理學會 (1994-), 至2020年已經26年



7/24/2020



# 獸醫師誓詞



當我選擇獸醫學作為我一生的志業並站在這神聖殿堂的此刻，我鄭重地宣誓，我將尊重我的師長並視我的同業為手足；我將盡一切努力終身奉獻專業知識及技能；尊重動物生命、保護動物健康、解除動物痛苦、維護畜產品來源的安全、促進公共衛生、精進醫療知識，並與人類醫學合作以創造社會最大之福祉。我願為改善人類與動物之間的關係，促進社會的和諧與保護環境而努力；我將本諸我的良心、尊嚴、職業道德，以及專業倫理從事我的工作；並盡我的力量維護獸醫學的榮譽和高尚的傳統；同時我也願接受終身教育以持續增長我的專業知識；基於以上的理念，我鄭重地、自主地宣誓以上的約定。

世界動物衛生組織 (OIE)  
「強化獸醫學教育以建構  
更安全的世界」 (Evolving  
Veterinary Education for a  
Safer World) 全球獸醫教  
育會議 (2009/10/12-10/14,  
法國巴黎)

- 面對急遽變化的世界，獸醫學教育必需時時面對新的挑戰而持續的修正去迎合社會的需求
  - 新興疾病及再浮現疾病的出現、跨界動物疾病威脅、全球環境變化與人口及貨物的流通以及食品安全、獸醫公共衛生和動物福利
- 適當的教育與訓練可直接影響獸醫服務的品質與表現
- 獸醫師繼續教育為強化獸醫服務體系的重要手段
- 受過良好教育及訓練的公務及私人執業獸醫師，將可以協助OIE完成全球的使命-強化全球動物健康。

# 「強化獸醫學教育以建構更安全的世界」主軸

- 主題演講
  - 全球性獸醫教育對於滿足社會需求之重要性
  - 如何提升全球動物之健康
- 預防及控制跨界疾病、人畜共通傳染病、新興傳染病
- 早期發現、通報及監測
- 獸醫公共衛生及”獸醫服務”的概念
- 食品安全
- 動物福利
- 全球對獸醫教育的基本需求
- 獸醫課程及國際認證文憑的全球性協調與評估



# 公共衛生：強化 全球性人畜共通 傳染病防治與監 控及保障畜產品 的安全與衛生

- 因為SARS、H5N1及H1N1等疾病的發生，瞭解到世界一體的衛生概念及獸醫師控制好地區動物疫病減低對全球衝擊的重要性
- 世界銀行擬利用已開發先進的獸醫技術去訓練開發中國家的獸醫師及獸醫佐理人員，並設立評估系統，以協助監控與防治動物傳染病及解決公共衛生等問題。
- 新浮現的傳染病大都來自於動物，因此控制新興與再浮現的傳染病須要以多面向的整合與考慮。**為防治這些疾病的傳播，獸醫學與人類醫學必須攜手合作，但也須要彼此瞭解各自的文化與專業。**

# 另一場戰爭-病原對人類及動物

- 從牛海綿狀腦病 (BSE) 到2019冠狀病毒疾病 (COVID-19)：省思人畜共通傳染病
- 全世界共同對抗一個敵人- COVID-19

## 新興傳染病 (Emerging)

新發現或之前不明的感染，造成地區性或國際上的民眾健康問題

➤ 急性呼吸道症候群(SARS), 新型庫賈氏症(vCJD), 禽流感病毒 (H5N1), 人類免疫缺陷病毒 (HIV), 亨德拉病毒 (Hendra virus), 立百病毒(Nipah virus), 伊波拉病毒(Ebola virus), 中東呼吸症候群冠狀病毒感染症 (MERS-CoV), 2019冠狀病毒性疾病(COVID-19)

## 再浮現的傳染病 (Re-emerging)

已知的疾病再度出現並增加感染數量，但之前造成的感染數量少，不足以造成民眾的健康問題

西尼祿病毒(West Nile virus), 登革熱 (Dengue fever), 裡夫穀熱(Rift valley fever), 流行性腦脊髓膜炎 (Meningococcal meningitis), 黃熱病 (Yellow fever), 霍亂(Cholera), 白喉 (Diphtheria), 狂犬病 (Rabies)

# 新興及再浮現傳染病

# 人畜共通傳染病；人獸共患病（Zoonosis）

- 在動物和人之間自然傳播的感染與疾病。(Those diseases and infections which are naturally transmitted between animals and man.) (WHO)

比較病理學在人畜共通傳染病扮演的角色



(慈濟醫學雜誌，2007)

# 重要人畜共通傳染病大事紀

- 1986 英國爆發牛海綿狀腦病 (BSE)
- 1994 英國發生人類新型庫賈氏病 (vCJD)
- 1994 澳洲發生人與馬感染亨德拉病毒 (Hendra virus)
- 1998 馬來西亞爆發人與豬感染立百病毒 (Nipah virus)
- 1999 美國發生人、馬與鳥類感染西尼羅熱 (West Nile fever)
- 2002 爆發嚴重急性呼吸道症候群 (SARS)
- 2003 亞洲地區發生H5N1流感 (俗稱禽流感, Avian flu)
- 2005 大陸四川發生豬第二型鏈球菌 (*Streptococcus suis* type 2) 感染症
- 2009 H1N1 新型流感
- 2012 中東呼吸症候群冠狀病毒感染症(MERS)
- 2014 伊波拉病毒 (Ebola virus)
- 2019 2019冠狀病毒性疾病 (COVID-19)

# 1415 種人類傳染病 (2001 OIE)

病毒及普里昂		217
細菌		538
黴菌		307
寄生蟲	原蟲	66
	蠕蟲	287

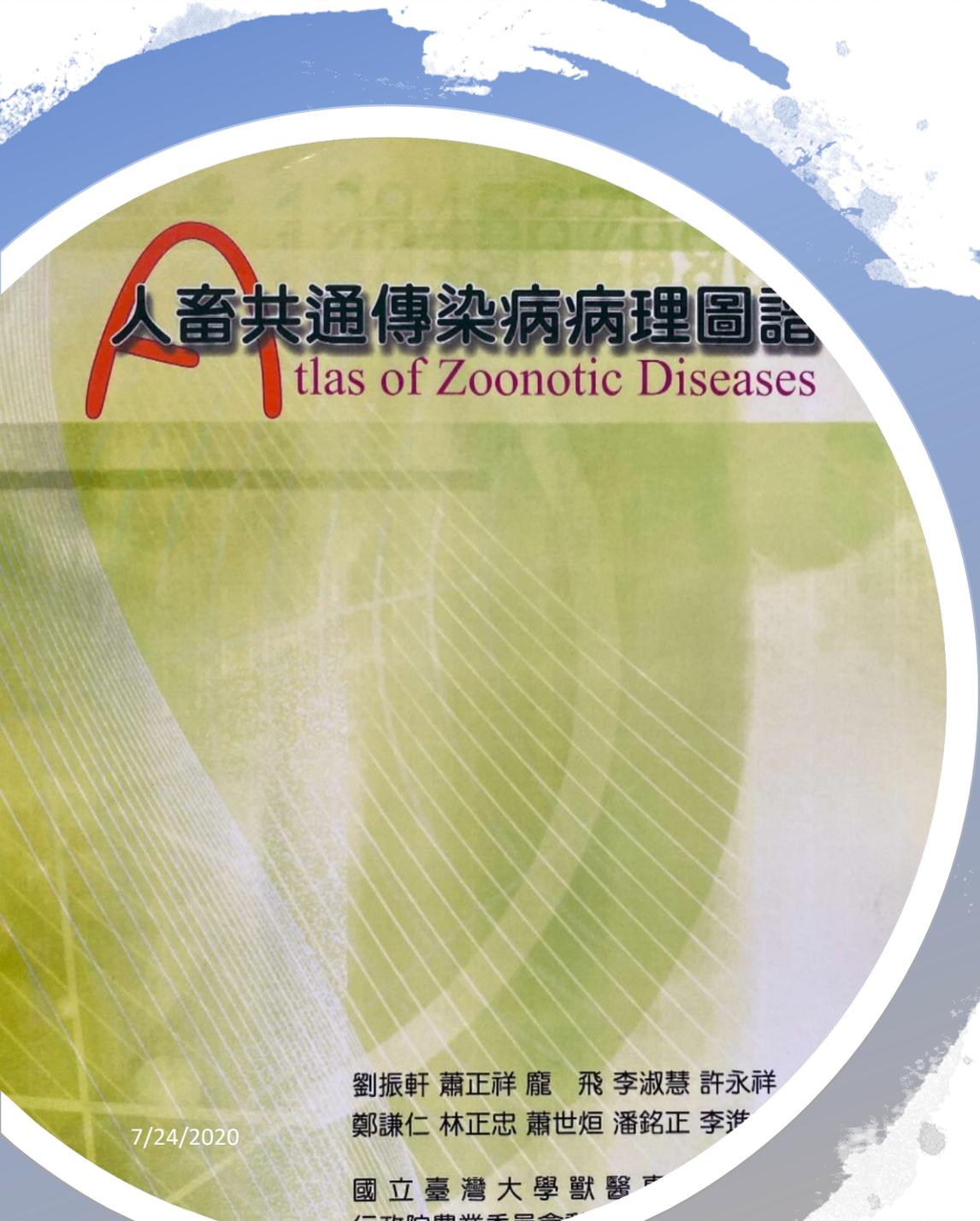
- 868種 (61%) 為人畜共通傳染病。
- 175種為新浮現傳染病，其中132種 (75%) 為人畜共通傳染病且大多數來自野生動物。

# 不明的病原威脅

- 細菌：粗估約5,000種，實際可能超過50,000種
- 病毒：已被鑒定約5,000種，實際可能超過150,000種，而且不斷在演化中

病原	人	動物	病理診斷特徵共同點
Coronovirus	SARS	MVH	Syncytial cells
Paramyxovirus	Hendra virus and Henipah virus infection	Canine distemper, rinderpest, disease	Syncytial cells in the epithelium and vascular endothelium
Prion	Kuru, vCJD	Scrapie, BSE	Vacuolation of neuronal cell bodies and processes, spongiform change in neuropils, no inflammatory infiltrates, and astrogliosis
<i>Streptococcus suis</i> type 2	<i>Streptococcus suis</i> type 2 infection in human	<i>Streptococcus suis</i> type 2 infection in pigs	Purulent meningitis
Leptospirosis	Leptospirosis	Leptospirosis	Interstitial nephritis
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Cryptosporidiosis	Cryptosporidiosis	Organisms lining the epithelial cells
West Nile fever	West Nile fever	West Nile fever in horse	Nonsuppurative meningoencephalitis

## 人畜共通傳染病的病理診斷特徵



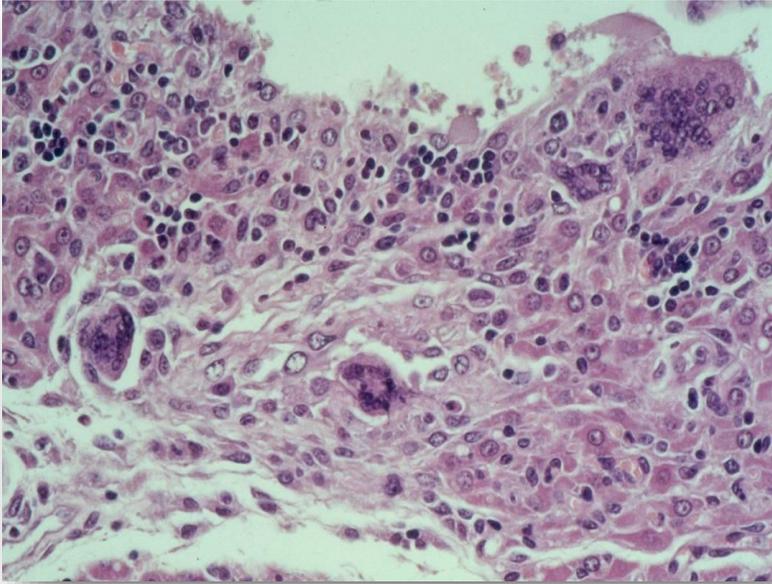
人畜共通傳染病病理圖譜  
Atlas of Zoonotic Diseases

2010年研討會出版

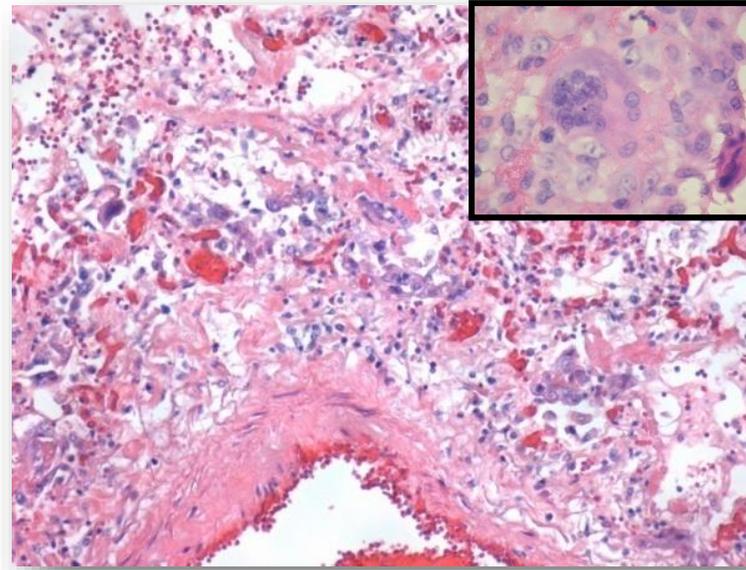
劉振軒 蕭正祥 龐 飛 李淑慧 許永祥  
鄭謙仁 林正忠 蕭世烜 潘銘正 李進

7/24/2020

國立臺灣大學獸醫學系  
行政院農業委員會



鼠病毒性肝炎（Murine viral hepatitis由冠狀病毒引起）。 Syncytial cells in the omentum (HE, 100X). (Courtesy of Dr. CT Liang, NLAC)

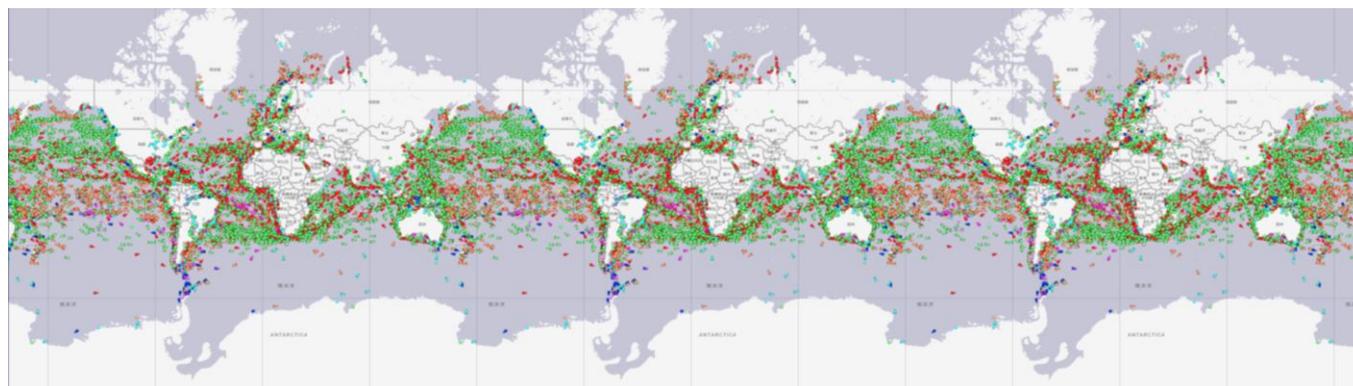
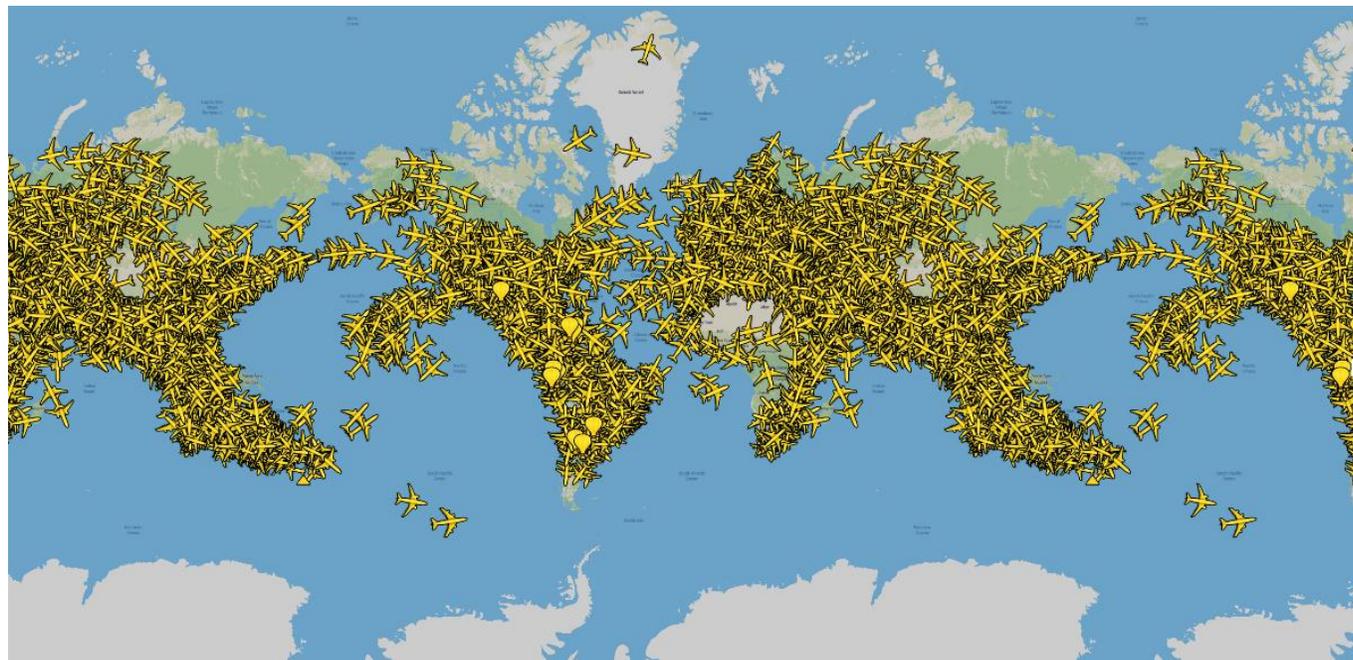


嚴重急性呼吸道症候群（SARS由冠狀病毒引起）。 Syncytial giant cells and hyaline membranes are observed in the lungs of SARS-infected patients (HE, 100X). (Courtesy of Dr. C H Hsiao, NTUH)

# 跨界動物傳染病 (Transboundary animal diseases, TAD)

- 許多國家使用外來 (exotic) 或海外 (foreign) 動物疾病來指代那些疾病，如果進入其領土將會產生災難性的後果。
- 從聯合國的觀點來看，在全球疫病戰場上，沒有什麼是外來的。
- 世界糧農組織 (FAO) 動物衛生緊急預防系統著重於大約12-14種跨界疾病（口蹄疫、牛瘟、傳染性牛胸膜肺炎、綿羊和山羊痘、小反芻獸疫、高病原性禽流感、裂谷熱、新城病、非洲和古典豬瘟、馬腦炎，以及在某些情況下狂犬病和布魯氏菌病）及新興傳染病（大部分是人畜共通傳染病）。

# 全世界每日 飛機及輪船 航班



# 傳染病病原

- 病毒 (Virus)
- 細菌 (Bacteria)
- 真菌 (Fungus)
- 原蟲 (Protozoa)
- 蠕蟲 (Helminth)
- 立克次體 (Rickettsia)
- 普里昂 (傳染性蛋白，朊蛋白) (Prion)

# 疾病傳播途徑

- 氣溶膠 (Aerosol)
- 經口 (Oral)
- 直接接觸 (Direct contact)
  - 生殖道 (Reproductive)
- 污染物 (Fomite)
- 蟲媒 (Vector-borne)
- 人畜共通 (Zoonoses)

環境污染永遠要列入考慮!

## Routes of Disease Transmission Companion Animal Zoonoses



Disease causing agents (or pathogens) can be spread from animal-to-animal or animal-to-human through a variety of transmission routes.



• **Aerosol** — Droplets containing pathogens travel through the air and are inhaled by another animal or human.



• **Oral** — Ingestion of disease causing agents from contaminated food, water or by licking or chewing contaminated objects in the environment.



• **Direct contact** — Spread of pathogens through contact with open wounds, mucous membranes, or abraded skin contacting an infected animal or its tissues or fluids (e.g., blood, saliva, urine). Inoculation of pathogens can occur from bites or scratches.



• **Reproductive** — A subtype of direct contact that involves pathogens spread by contact with reproductive fluids or tissues. In animals, pathogens may be spread during breeding or between mother and offspring.



• **Fomite** — Spread of pathogens through contact with objects or surfaces contaminated by an infected animal.



• **Vector-borne** — Transfer of a pathogen from an infected animal to another animal or a human by an insect (e.g., flea, tick, mosquito).



• **Zoonoses** — Diseases spread between animals and humans.

Environmental contamination must always be taken into consideration.

# METHODS OF DISEASE TRANSMISSION

There are many ways that diseases can be passed from person to person, and some diseases can be transmitted in more than one way. Sometimes transmission involves direct contact with an infected person, while other times it only requires being near an infected person. Some diseases are not even spread through contact with people at all, but through contact with animals.

**DIRECT**

Direct transmission means that the disease is passed directly from one infected person or animal to another person or animal.

**INDIRECT**

Indirect transmission occurs when a disease is passed from an infected person to another person, even though the two people have not had direct contact.

**VECTOR**

Vector transmission requires another organism to transmit a disease from person to person or from animal to person. This is a type of zoonotic (animal to person) transmission, but differs from direct zoonosis, in which a vertebrate animal contracts a disease and passes it directly to a person, as with rabies.



**1. PERSON-TO-PERSON**

Person-to-person transmission can occur anytime an infected person touches or exchanges body fluids with another person. For example, kissing can be one method of person-to-person transmission. A pregnant mother can also pass a disease on to her unborn child.

**2. DROPLET**

Some diseases are spread by coughing or sneezing, which can cause droplets containing the infectious agent to land on nearby people.

**3. FECAL-ORAL**

Fecal-oral transmission occurs when feces—often microscopic amounts—are transmitted from an infected person or animal to another person by mouth. This can happen if food workers use the restroom but do not adequately wash their hands before preparing food for customers to eat.

**4. AIRBORNE**

Sometimes, an infectious agent enters the air when an infected person sneezes, coughs, laughs—or even just breathes—and it can remain in the air for an extended period of time. When another person comes into contact with the agent, this can lead to airborne transmission.

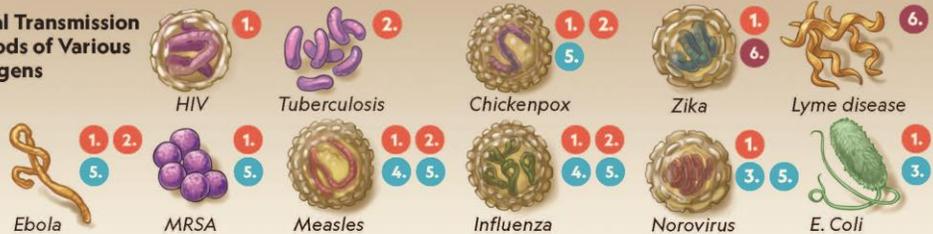
**5. FOMITES**

A fomite is an inanimate object that serves as a vehicle to pass an infectious disease from an infected person to a healthy person. For example, a water fountain might become contaminated by the saliva of an infected person and pass that disease on to another person who drinks from it. Other examples of potential fomites include doorknobs, handrails, and shared computer keyboards.

**6. INSECT BITE**

Vector-borne diseases are most commonly transmitted by insect bites. For example, mosquitoes acquire malaria parasites by feeding on infected humans and then transfer that infection to other people when they feed again. The plague, which killed tens of millions of Europeans in the fourteenth century, was transmitted from rats to humans through flea bites.

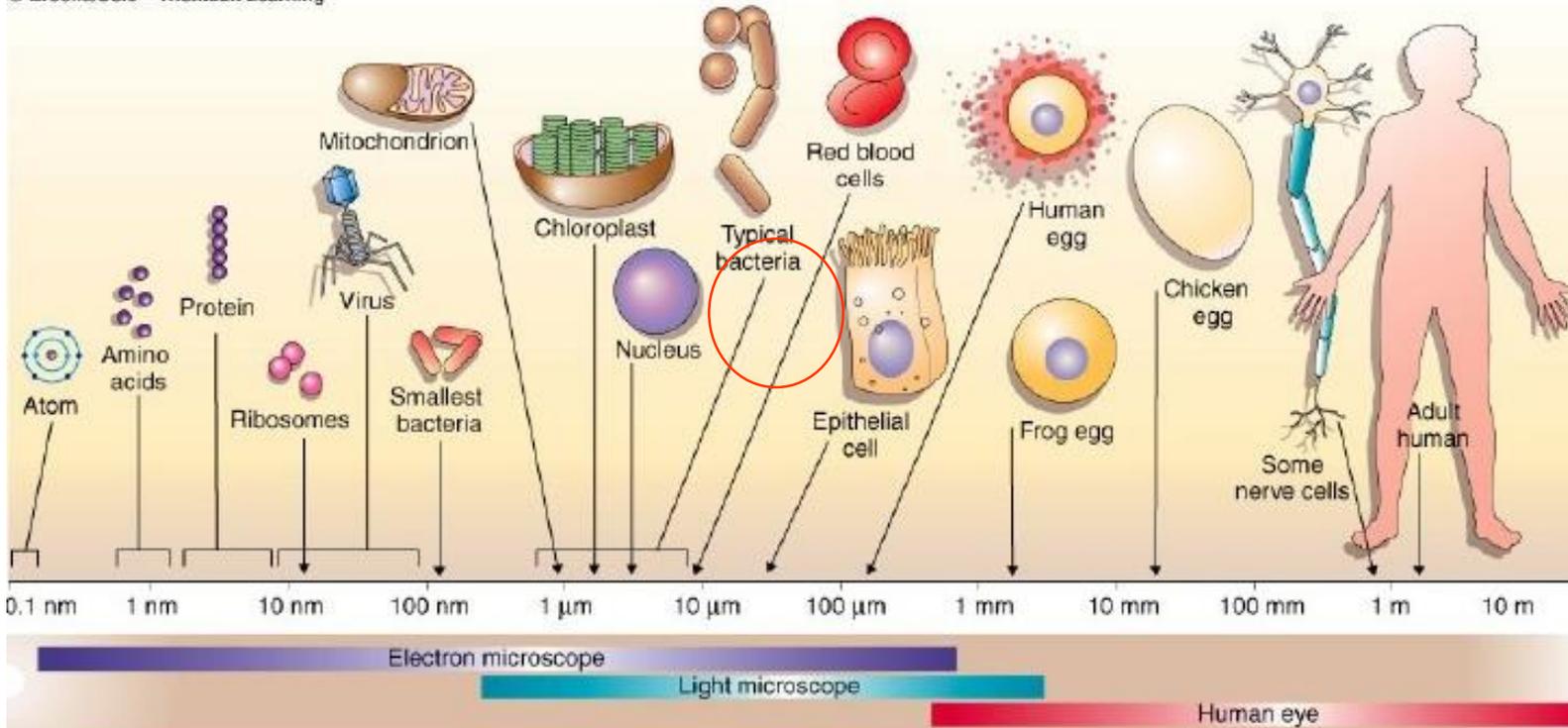
**Typical Transmission Methods of Various Pathogens**



# 人類疾病傳播方式

# Biological size and cell diversity

© Brooks/Cole – Thomson Learning



**Measurements**  
1 meter = 1000 millimeters (mm)

病毒必須  
用電子顯  
微鏡才能  
觀察

# 病毒感染成功三要件

- 足夠的病毒量
- 有感受性細胞讓病毒進入
- 宿主抗病毒防禦系統無效或不存在

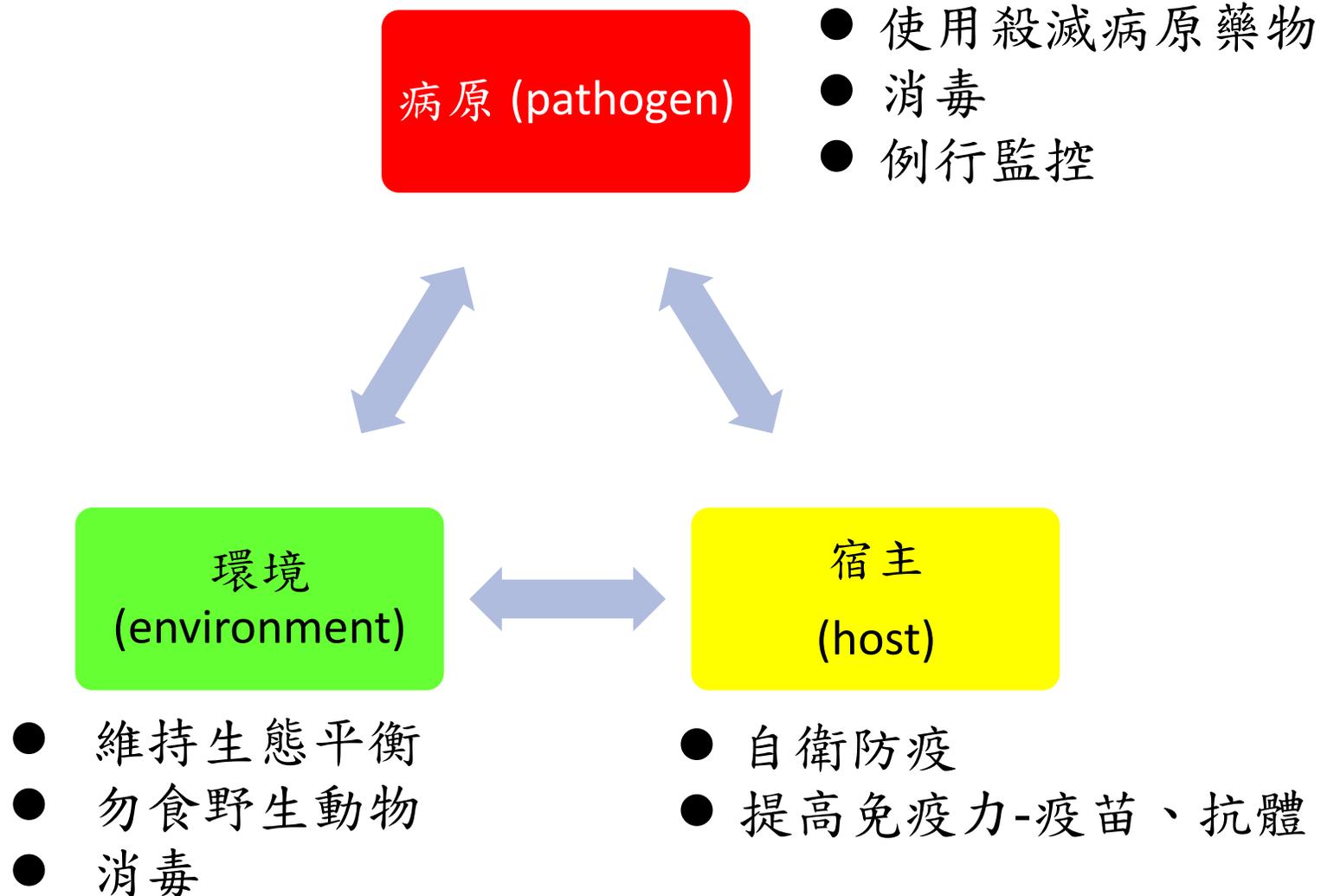
# 病毒侵入機制

- 在入口黏附：是發病機制的最早階段。病毒通常黏附呼吸道、胃腸道、皮膚和泌尿生殖道上皮細胞。垂直感染亦可能發生。
- 局部複製及散播。
- 複製：入侵的病毒必須在細胞內大量繁殖。
- 神經傳播：比通過血液傳播更不常見，如 Rabies、Polio及Herpesvirus。
- 散播：最常見途徑是循環系統(病毒血症)。病毒可以在內皮細胞內繁殖、通過縫隙或通過白血球攜帶到目標器官 (Trojan horse mechanism)。
- 排毒：呼吸道、消化道和泌尿生殖道以及血液是最常見的排毒部位。唾液(狂犬病)及尿液(犬瘟熱)亦可能。

# 傳染病的診斷

- 病史、症狀及理學檢查
- 病原、免疫學及分子生物學檢查
- 病理學檢查
  - 特殊病理學檢查
    - 組織化學染色 (Histochemistry):  
Acid-fast 染抗酸菌
    - 免疫組織化學染色 (Immunohistochemistry, IHC): 偵測病原出現位置
    - 原位雜交 (In situ hybridization): 偵測病原核酸
    - 聚合酶鏈反應 (PCR): 偵測病原核酸
    - 電子顯微鏡檢查

# 傳染病三角論





# 冠狀病毒綜說

# 命名及結構

# 冠狀病毒

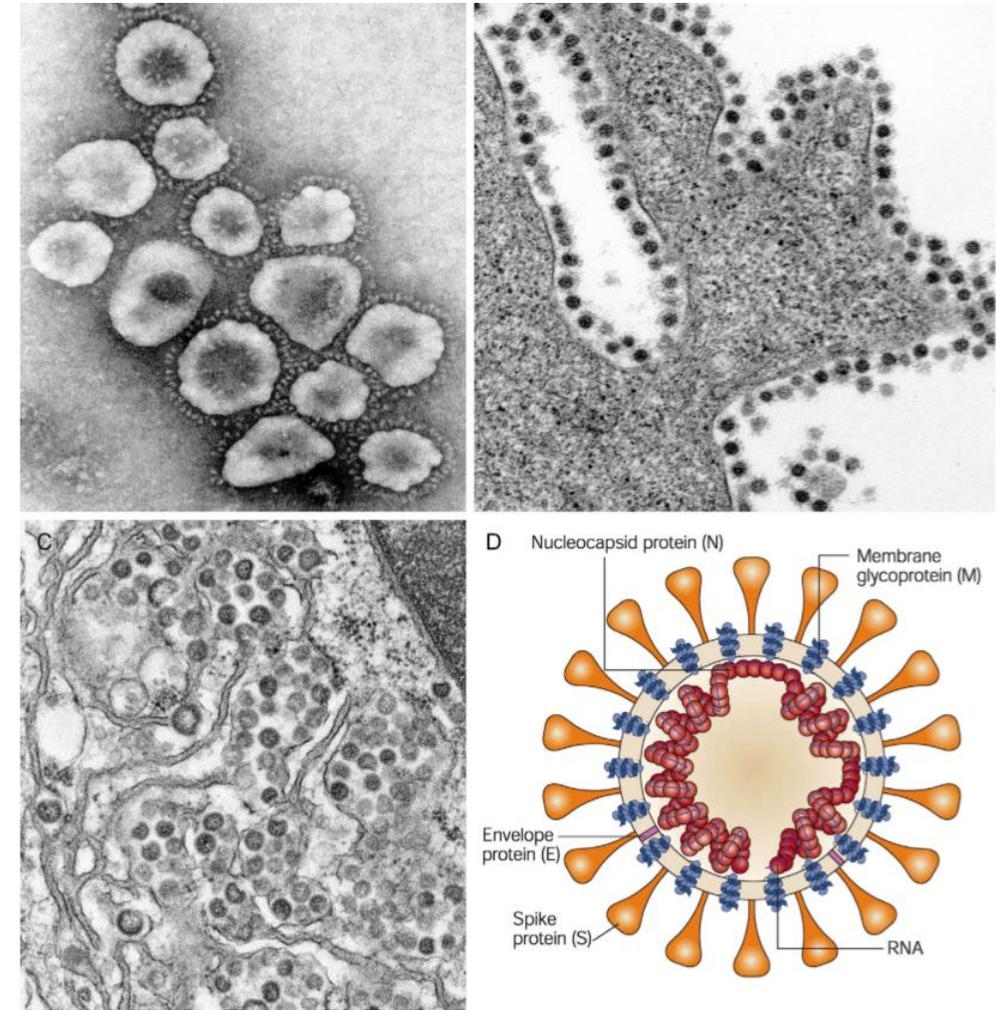
- 雞傳染性支氣管炎（Infectious bronchitis）最早在1931年出現於美國，在1936年病毒才被確認。
- 在1965年體外培養人類冠狀病毒。
- 後來發現可感染多種哺乳類及禽鳥類。
- 近年來因為 SARS-CoV (2003), MERS-CoV (2012)及SARS-CoV-2 (2019)引起人類嚴重呼吸道感染而備受矚目。
- 開始研究自然宿主(蝙蝠)及陸續發現各種動物冠狀病毒。

# 冠狀病毒疾病

- 冠狀病毒是一種RNA病毒，可感染多種哺乳類及禽鳥類，對感染宿主具有高度專一性，引起的疾病症狀也有所不同。
- 大部分冠狀病毒對呼吸道及腸胃道上皮細胞具親和性，亦會造成腦脊髓炎、肝炎、腎炎、漿膜炎及血管炎等。
- 通常在成年動物僅引起輕微或不顯性感感染，但對新生或幼年動物則可能造成嚴重的疾病。

# 病毒形態

- FIGURE 31.2 Coronavirus morphology and structure. (A) Negative contrast electron microscopy of SARS coronavirus (SARS-CoV), showing the large petal-shaped surface projections (spikes, peplomers). (B) Thin-section electron microscopy of SARS-CoV in cell culture, showing typical adherence of virions to the plasma membrane of a cell—virions adhere to infected and uninfected cells. (C) Thin-section electron microscopy of Middle Eastern respiratory syndrome virus (MERS-CoV) in cell culture, showing typical virion assembly in the lumen of the Golgi membrane system. (D) Model of coronavirus virion structure, showing the supercoiling of the viral nucleocapsid under the envelope. (B) From Sandra Crameri, CSIRO, Geelong, Australia. (C) From Public Health Image Library, CDC. (D) Reproduced from Stadler, K., et al., 2003. SARS—beginning to understand a new virus. *Nat. Rev. Microbiol.* 1, 209–218. All with permission.



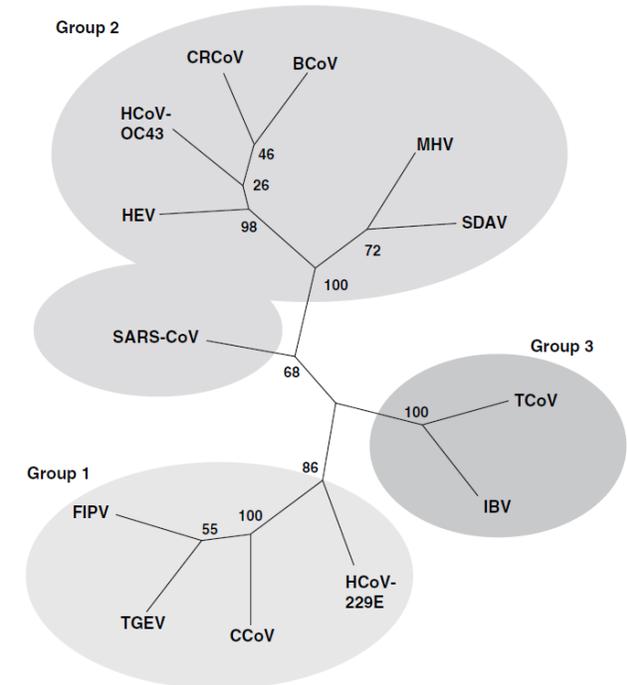
**FIGURE 31.2** Coronavirus morphology and structure. (A) Negative contrast electron microscopy of SARS coronavirus (SARS-CoV), showing the large petal-shaped surface projections (spikes, peplomers). (B) Thin-section electron microscopy of SARS-CoV in cell culture, showing typical adherence of virions to the plasma membrane of a cell—virions adhere to infected and uninfected cells. (C) Thin-section electron microscopy of Middle Eastern respiratory syndrome virus (MERS-CoV) in cell culture, showing typical virion assembly in the lumen of the Golgi membrane system. (D) Model

# 病毒結構



Coloured transmission electron micrograph of three coronavirus particles. (Dr Linda Stannard/UCT/Science Photo Library)

- 冠狀病毒為具有外套膜、正向單股RNA之病毒。
- 外形為橢圓形，直徑約100-120 nm之顆粒，具有外套膜。外套膜上有突出之棒狀棘蛋白（spike, S protein），在電子顯微鏡下呈現皇冠樣，故命名為冠狀病毒。
- 冠狀病毒依血清型（或稱抗原性）分成3型，不同型之血清間彼此幾乎不會出現交叉反應。
  - 第一型：人類冠狀病毒229E（HCoV-229E）、豬傳染性腸胃炎病毒（TGEV）、豬呼吸道冠狀病毒（PRCoV）、貓腸炎型冠狀病毒（FECoV）、貓傳染性腹膜炎病毒（FIPV）、犬冠狀病毒（CCoV）及兔冠狀病毒（RbCoV）等
  - 第二型：鼠肝炎病毒（MHV）、人類冠狀病毒OC43（HCoV-OC43）、大鼠唾液腺淚腺炎病毒（SDAV）、牛冠狀病毒（BCoV）、豬凝集性腦脊髓炎病毒（PHEV）等。
  - 第三型：家禽傳染性支氣管炎病毒（IBV）及火雞冠狀病毒（TCoV）。



**Fig. 1.** Phylogenetic tree based on the partial polymerase gene sequence of coronaviruses. Gray shaded areas show the separation into groups 1 to 3. CRCoV is situated in group 2 with the most closely related species, BCoV, human coronavirus strain OC43 (HCoV-OC43), and porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus (HEV), in addition to murine hepatitis virus (MHV) and rat sialodacryoadenitis virus (SDAV). Group 1 contains enteric coronavirus, porcine transmissible gastroenteritis virus (TGEV), feline infectious peritonitis virus (FIPV), and human coronavirus strain 229E (HCoV-229E). Group 3 contains the avian coronaviruses infectious bronchitis virus (IBV) and turkey coronavirus (TCoV). Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus is currently classified as part of group 2 but may be reclassified as a new group 4 with related bat coronaviruses.

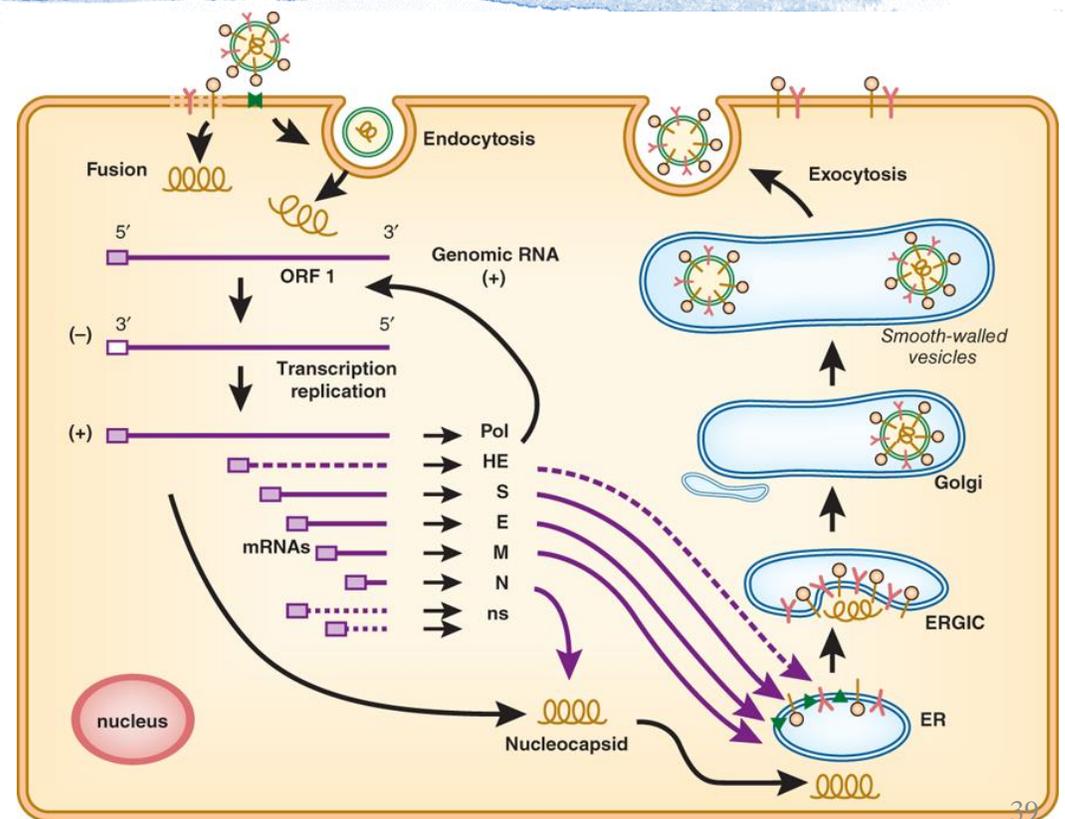
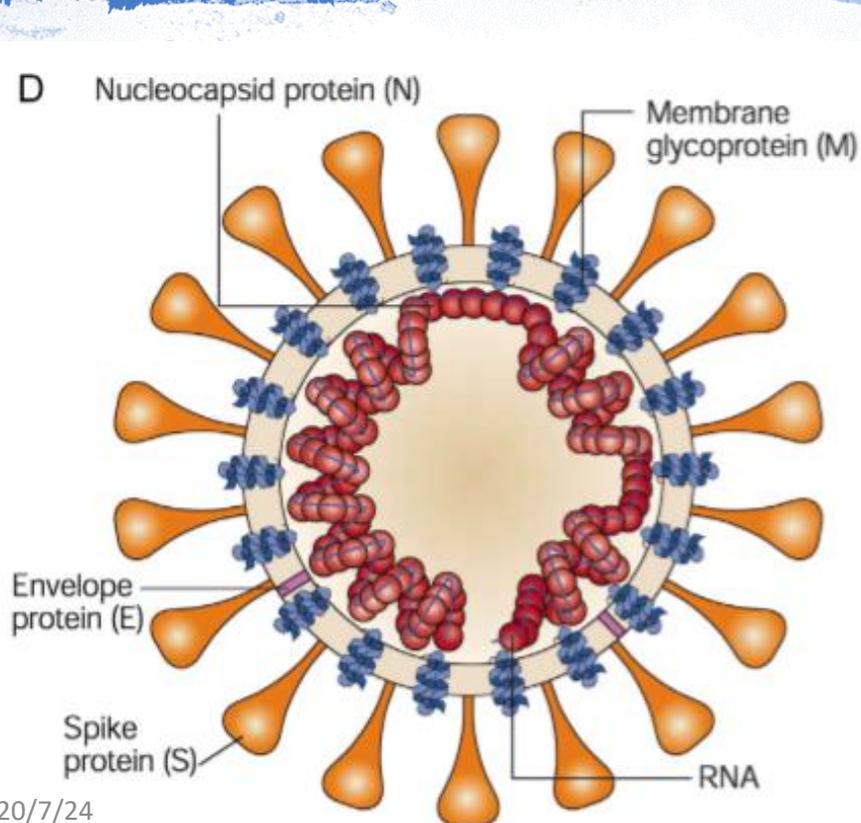
- **Group 1 porcine CoVs: Model for enteric or respiratory CoV disease**
  - TGEV and PRCV infections as models for changes in tissue tropism
- **Group 1 feline CoV (FCoV): Models for systemic and persistent CoV infection**
  
- **Group 2 bovine CoVs (BCoV): Models for pneumoenteric CoV infection**
  - Calf diarrhea and calf respiratory BCoV infections
- **Group 2 BCoVs: Cross-species transmission**
  
- **Group 3 CoVs: Infectious bronchitis virus (IBV)-Model for respiratory CoV infection with other target tissues**

# 冠狀病毒之血清分型、宿主及引起的疾病

血清型	病毒名稱	宿主	呼吸道感染	消化道感染	肝炎	神經系統感 染	其他疾病*
第一型	HCoV-229E	人	✓			?	
	TGEV, PRCoV	豬	✓	✓			✓
	CCoV	犬		✓			
	FECoV	貓		✓			
	FIPV	貓	✓	✓	✓	✓	✓
	RbCoV	兔			✓		
第二型	HCoV-OC43	人	✓	?		?	
	MHV	小鼠	✓	✓	✓	✓	
	SDAV	大鼠					✓
	PHEV	豬	✓	✓		✓	
	BCoV	牛	✓	✓			
第三型	IBV	雞	✓		✓		✓
	TCoV	火雞	✓	✓			

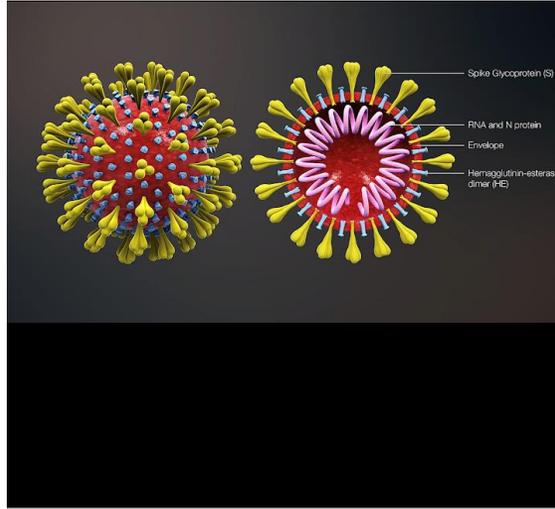
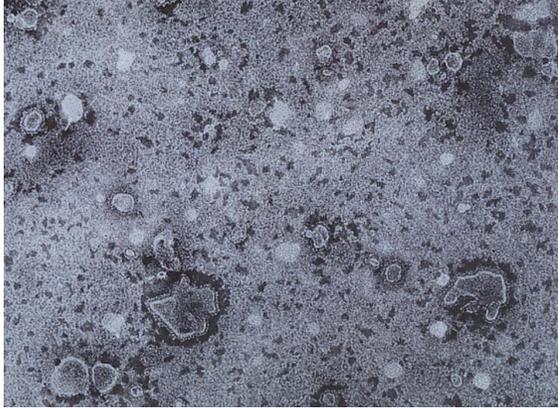
\*冠狀病毒可引起其他的疾病包括傳染性腹膜炎、免疫失調、腎炎、胰臟炎、心肌炎、唾液腺淚腺炎等。

- 基本結構蛋白的功能：外套膜是由感染細胞之內質體（endosome）細胞膜而來，由脂質雙層構成，其上具有3種醣蛋白，除了棘蛋白（S），還有M蛋白（membrane）、E蛋白（envelope）。
- 一些第二型冠狀病毒及火雞冠狀病毒在外套膜上還有HE蛋白（hemagglutinin-esterase glycoprotein）。研究發現，此結構蛋白在多次繼代後，常發生突變或是完全缺失，所以推測此蛋白在病毒的複製過程為不需要的。
- 病毒內部含有單股正向之genomic RNA，大小為27-32 kb，genomic RNA與N蛋白（nucleocapsid phosphoprotein, 50-60 kDa）形成一長條形、螺旋狀的核蛋白衣（nucleocapsid）。
- 冠狀病毒的RNA基因體依序包括：可轉譯成RNA-dependent RNA聚合酶（Pol），及四種結構性蛋白（S、E、M、N）。



# 冠狀病毒各結構蛋白之特性及功能

N蛋白 (nucleocapsid phosphoprotein)	與病毒genomic RNA結合形成nucleocapsid 誘發細胞免疫 (cell-mediated immunity)
M蛋白 (membrane glycoprotein)	在高基氏體插入內質體 (endosome) 膜上 決定病毒釋出位置 (budding site) 引發病毒組裝 與病毒nucleocapsid形成病毒內核結構 (internal core)
E蛋白 (envelope protein)	位於外套膜上 引發病毒組裝 可能引起細胞凋亡 (apoptosis)
S蛋白 (spike glycoprotein)	為病毒表面大型棘狀蛋白 與細胞上接受器反應，使病毒外套膜與細胞膜融合 可能引起細胞與細胞融合 引起中和抗體 誘發細胞免疫
HE蛋白 (hemagglutinin-esterase glycoprotein)	部分冠狀病毒外套膜上的小型棘狀蛋白可與9-0-acetylated neuraminic acid結合引起血球凝集或吸附 其esterase可分解9-0-acetylated neuraminic acid的乙醯基部分



Cross-sectional model of a coronavirus

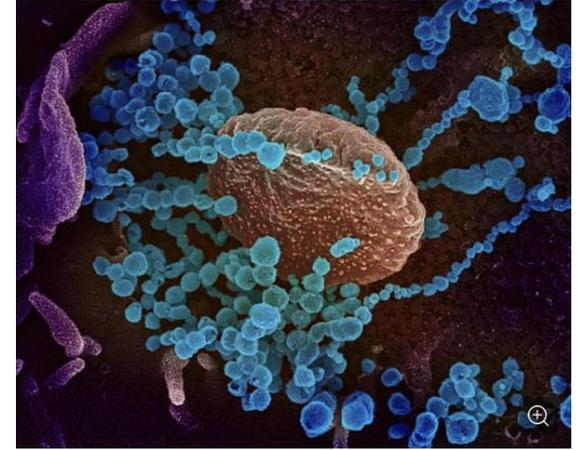
Details

<https://www.scientificanimations.com> • CC BY-SA 4.0



Coloured transmission electron micrograph of

three coronavirus particles. (Dr Linda Stannard/UCT/Science Photo Library)  
TGE病毒負染色。電子顯微鏡。



在這張掃描電子顯微鏡的照片中，可以看到 2019 新型冠狀病毒 (2019-nCoV，圓形藍色物體) 顆粒從實驗室中培養的細胞表面出現。 Photo: NIAID

# 冠狀病毒結構

# 屬名

2020/7/24

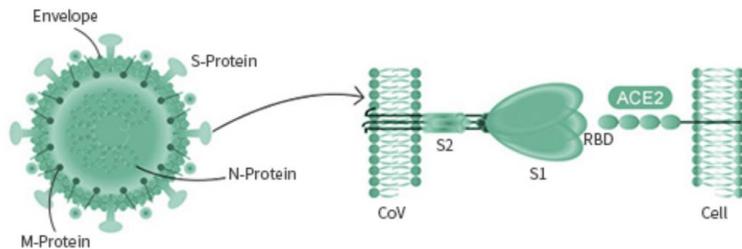
- Genus: **Alphacoronavirus**; type species: **Alphacoronavirus 1**<sup>[12][13]</sup>
  - Species: **Alpaca coronavirus**, **Alphacoronavirus 1**, **Human coronavirus 229E**, **Human Coronavirus NL63**, **Miniopterus Bat coronavirus 1**, **Miniopterus Bat coronavirus HKU8**, **Porcine epidemic diarrhea virus**, **Rhinolophus Bat coronavirus HKU2**, **Scotophilus Bat coronavirus 512**
- Genus **Betacoronavirus**; type species: **Murine coronavirus**
  - Species: **Betacoronavirus 1**, **Human coronavirus HKU1**, **Murine coronavirus**, **Pipistrellus Bat coronavirus HKU5**, **Rousettus Bat coronavirus HKU9**, **SARS coronavirus**, **Tyonycteris Bat coronavirus HKU4**, **MERS-CoV**, **Human coronavirus OC43**, **Hedgehog coronavirus 1 (EriCoV)**, **SARS-Cov -2**
- Genus **Deltacoronavirus**; type species: **Bulbul coronavirus HKU11**
  - Species: **Wigeon coronavirus HKU20**, **Bulbul coronavirus HKU11**, **Porcine coronavirus HKU15**, **Munia coronavirus HKU13**, **Thrush coronavirus HKU12**
- Genus **Gammacoronavirus**; type species: **Infectious bronchitis virus**
  - Species: **Beluga whale coronavirus SW1**, **Infectious bronchitis virus**

# 冠狀病毒基因變異性

- 為RNA病毒，複製時需要RNA-dependent RNA聚合酶，此A聚合酶較DNA-dependent RNA聚合酶易於複製中產生錯誤，複製約1萬個核苷酸會出現1個錯誤，故易產生基因變異的新病毒。
- 利用RNA重組來增加基因多樣性。RNA重組可在同一種病毒的不同毒株之間（如MHV不同分離株之間），或是不同種冠狀病毒之間（如CCoV與FCoV之間），甚至在野外毒株與疫苗毒之間（如IBV）發生。
- 重組過程也可能造成基因部分缺失，許多冠狀病毒都有在S蛋白之N端發生缺失的變異株，如此變異可使得其毒力及對細胞親和力發生改變。
  - **研究顯示對腸細胞具親和力的豬TGEV，在S蛋白之N端高度變異區發生200多個胺基酸缺失時，即為另一種感染豬的冠狀病毒—PRCoV。PRCoV不會造成腸胃道疾病，僅在呼吸道複製，且其毒力也遠小於TGEV。**
- 部分冠狀病毒含有HE基因，可能也是RNA重組所造成。胺基酸序列分析發現，其與C型流行性感冒病毒的HE蛋白具有30%相似度，推測是同一細胞同時感染冠狀病毒及C型流行性感冒，而發生非同源的RNA重組，使得部分冠狀病毒獲得此基因。

## Host Receptor of Human Coronavirus

HCoV Types	Host receptors
HCoV-229E	APN ( aminopeptidase N, CD13 )
HCoV-NL63	ACE2 ( angiotensin-converting enzyme 2 )
HCoV-HKU1	O-ac Sia
HCoV-OC43	O-ac Sia
MERS-CoV	DPP4 ( dipeptidyl peptidase 4 )
SARS-CoV	ACE2 ( angiotensin-converting enzyme 2 )
SARS-CoV-2	ACE2 ( angiotensin-converting enzyme 2 )



Virus	Receptor	References
Alphacoronaviruses		
HCoV-229E	APN	[115]
HCoV-NL63	ACE2	[116]
TGEV	APN	[117]
PEDV	APN	[118]
FIPV	APN	[119]
CCoV	APN	[120]
Betacoronaviruses		
MHV	mCEACAM	[121, 122]
BCoV	N-acetyl-9-O-acetylneuraminic acid	[123]
SARS-CoV	ACE2	[124]
MERS-CoV	DPP4	[100]

APN aminopeptidase N, ACE2 angiotensin-converting enzyme 2, mCEACAM murine carcinoembryonic antigen-related adhesion molecule 1, DPP4 dipeptidyl peptidase 4, HCoV human coronavirus, TGEV transmissible gastroenteritis virus, PEDV porcine epidemic diarrhea virus, FIPV feline infectious peritonitis virus, CCoV canine coronavirus, MHV murine hepatitis virus, BCoV bovine coronavirus, SARS-CoV severe acute respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV Middle East respiratory syndrome coronavirus

## Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis

Anthony R. Fehr and Stanley Perlman

(Methods Mol Biol. 2015; 1282: 1–23.)

# 宿主

- 宿主包括多種哺乳類及禽鳥類，以感染腸胃道、呼吸道最為常見。

# 蝙蝠為自然宿主傳播的病毒性疾病

蝙蝠	中間宿主動物	人及動物疾病
		Hendra
		Nipah
		SARS
		MERS
		COVID-19
		Ebola
	Rabies	

# 蝙蝠，又名蠟螳（音同「職墨」）

- 對翼手目（學名：Chiroptera）動物的通稱，翼手目是哺乳動物中僅次於齧齒目動物的第二大類群，現生種共有19科185屬962種，除極地和大洋中的一些島嶼外，分佈遍於全世界。蝙蝠是唯一會飛的哺乳類。
- 蝙蝠基因組裡面有更多有關基因修復的基因，並且表達量遠遠高於其他哺乳動物。
- 這些DNA修復基因在抑制病毒複製方面有著顯著的作用，所以雖然蝙蝠攜帶很多致命病毒，但是病毒的複製在蝙蝠的體內是被嚴重抑制的。

(Wikipedia)

# 傳染

# 傳染途徑

- 消化道：主要透過接觸病毒污染的糞便、飼料、唾液。
- 呼吸道：吸入由感染患者咳嗽、噴嚏時噴出之微粒或飛沫而感染。
- 眼結膜：例如IB, COVID-19。
- 乳汁：藉吮乳傳染，例如TGE。(COVID-19病人分娩後的有限病例調查，未發現乳汁中存在SARS-CoV-2。)
- 精液：PEDv, SARS-CoV-2 (?)
- 血漿
- 垂直：COVID-19 (義大利31名孕婦中2名傳給胎兒，胎盤檢出病毒)。

# 氣溶膠 (aerosol)

- 上海舉行的新聞發佈會上，衛生防疫專家確認：新冠肺炎傳播途徑，除了直接傳播、接觸傳播之外，還包括"氣溶膠傳播"。
- 所謂"氣溶膠傳播"，即飛沫混合在空氣中，形成"氣溶膠"，吸入後導致感染。
- 氣溶膠傳染與飛沫傳染途徑的不同之處在於傳播距離。飛沫和接觸傳染，都是在近距離範圍內發生，而氣溶膠的傳播距離遠，增加了無接觸感染的風險。
- **氣溶膠**（；又稱氣膠、煙霧質），是指固體或液體微粒穩定地懸浮於氣體介質中形成的分散體系，其中顆粒物質則被稱作懸浮粒子，其粒徑大小多在0.01-10微米之間，通俗簡單來說，氣溶膠就是空氣中穩定分散懸浮的液態或固體小顆粒，肉眼看不見。
- 生物氣膠：微粒中含有微生物或生物大分子等生物物質的稱為生物氣溶膠，其中含有微生物的稱為微生物氣膠。

飛沫	空氣	接觸
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 來源：咳嗽、噴嚏、鼻涕、談話</li> <li>● 一般在一公尺以內 (最遠可達1.83公尺)</li> </ul>	超過一公尺	
大量病原存在接種物 (inoculum)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 蒸發後氣溶膠變小，如果小於10<math>\mu</math>m，滯留時間更長，吸入可深入肺臟。</li> <li>● 相對小量病原存在接種物 (inoculum)，但病原毒力強</li> </ul>	氣溶膠或分泌物污染附近器物表面，接觸可能感染。
接觸易感染位置 (眼、鼻、口及氣管黏膜面)	接觸易感染位置 (如結核病感染的肺泡)	
洗手有效	洗手無效	
Meningococcal meningitis, rubella (German measles), pertussis, common cold, SARS, influenza, COVID-19	TB, measles, varicella (chicken pox), smallpox, SARS, avian influenza, COVID-19 (WHO確認中)	Respiratory syncytial virus (RSV), SARS

傳染性呼吸道分泌物藉飛沫(droplet)、空氣 (airborne)與接觸 (contact)傳播比較



# 致病機制及侵害 組織器官

侵害組織/器官	致病機制	動物/疾病
呼吸系統	在呼吸道上皮細胞複製而直接造成細胞傷害，另外引起的發炎反應造成大量滲出液而影響正常呼吸功能。病毒可能影響吞噬細胞、嗜中性球的正常功能，大量滲出液對上皮細胞具有傷害性，也可能改變上皮細胞之特性，減弱呼吸道防禦能力而造成二次性細菌感染，加重病程。	人、犬、豬、貓、鼠(RCV)、老虎、獅子、貂、
消化系統	主要攻擊的絨毛細胞上部，使絨毛細胞變短及融合，因此而降低其吸收、消化功能，導致大量液體堆積於腸管中，造成下痢。下痢除了造成水分流失，鈉、鉀、氯及碳酸根等離子喪失會引發酸中毒，也因吸收不良使得病畜有低血糖症。鼠肝炎病毒(MHV)中MHV-RI、MHV-Y分離株僅為親腸道型，但是其他分離株則可親呼吸道、腎、肝引起多種器官病變。	人、犬、豬、貓、鼠、雞、火雞、馬
泌尿生殖系統	感染後，病毒存在腎臟，肺、氣管、輸卵管、睪丸及盲腸扁桃體中持續存在。在感染後病毒存在糞便可長達20周。	雞 (IB)、人 (COVID-19)

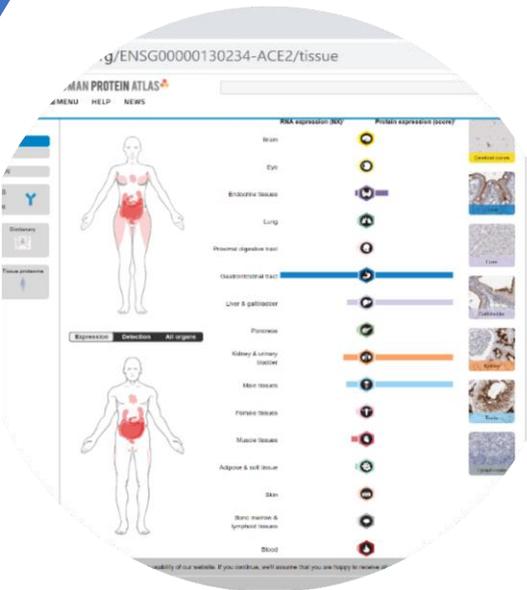
心臟血管系統	FIP引起血管炎及血管周圍炎。 COVID-19引起嚴重炎症反應，可誘發血管炎症，心肌炎和心律不齊。	人、貓 (FIP)
全身系統	豬凝集性腦脊髓炎病毒 (PHEV) 感染腸道外，病毒還會延著感染豬之胃部神經散佈，而引起嘔吐、神經症狀及消耗性疾病。	犬、豬
唾液腺、淚腺 (lacrimal gland) 及哈氏腺 (Harderian gland)	SDAV 對漿液腺泡或混合型腺泡的管泡腺體上皮細胞具親和性。傳播方式一般藉由淚液或唾液直接接觸、空氣或墊料傳播。	鼠
乳腺	病毒可在乳腺繁殖，排泄病毒於乳汁，而藉吮乳傳給哺乳豬。	豬 (TGE)

<p>神經系統</p>	<p>豬PHEV複製的主要部位是鼻粘膜，扁桃體，肺和小腸。鼻粘膜和扁桃體中的病毒進入到三叉神經節、腦幹三叉神經感覺核、迷走神經及腦幹迷走感覺核。病毒也可以傳播從腸肌層神經叢到局部脊髓的感覺神經節。</p> <p>鼠MHV一般以上呼吸道為主要複製位置，通過病毒血症，淋巴管或沿嗅覺神經到全身，尤其是肝臟和淋巴器官。</p>	<p>人、豬 (PHEV)、鼠</p>
<p>免疫疾病</p>	<p>FIP可在感染個體的血漿、腹水及多個器官偵測到病毒的存在。其機制可能是病毒抗原與抗體形成免疫複合體，免疫複合體在各臟器或是血管中沉積便會引起一些免疫反應或是補體反應而活化巨噬細胞或淋巴球造成血管炎及多種器官之傷害。此外，炎症細胞也會分泌一些細胞素（cytokine）、組織胺等，造成病畜發燒、血管通透性增加，使纖維素（fibrin）滲出沈積在各臟器表面。</p>	<p>貓 (FIP)、貂</p>
<p>無症狀保毒</p>	<p>2016年至2019年五年監測，臺灣蝙蝠冠狀病毒有<math>\alpha</math>及<math>\beta</math>屬冠狀病毒，但未發現是人畜共通的毒株。</p>	<p>蝙蝠</p>

# 冠狀病毒之細胞及組織親和性

- 大部分病毒首先都在呼吸道及腸道上皮細胞複製。研究顯示豬冠狀病毒PRCoV及人冠狀病毒HCoV-229E兩種病毒原則上僅在呼吸上皮細胞，如第二型肺泡細胞內複製，故僅造成呼吸系統病症。
- TGEV、BCoV、PHEV、CCoV、FCoV、MHV可感染呼吸及腸道上皮細胞，故可引起下痢，嚴重可致死，尤其在幼年動物。
- 冠狀病毒在胃腸道生存，推測可能因病毒顆粒外套膜含有多量糖化的糖蛋白，而可避開宿主體內的蛋白酶分解作用。
- 在實驗室細胞感染牛冠狀病毒BCoV時，若以胰蛋白酶（trypsin）處理後，可以誘發病毒對細胞的融合能力進而提高感染率，因胰蛋白酶會切割S蛋白的特定位置（在感染動物體內則可能由感染細胞內的furin或trypsin-like蛋白酶，或是腸胃道或呼吸道的蛋白酶作用），將S蛋白分解為S1及S2部分而提高其對細胞的融合能力或是感染力。

# SARS-CoV ACE2 receptors在人體組織分佈



- Duodenum
- Small intestine
- Gall bladder
- Kidneys
- Testis
- Adrenal gland
- Colon
- Rectum
- Seminal vesicle

- 人類ACE2出現在鼻咽，肺，胃，小腸，結腸，皮膚，淋巴結，胸腺，骨髓，脾臟，肝臟，腎臟和大腦等。
- 最顯著的發現是ACE2蛋白在鼻腔黏膜杯狀細胞、肺泡上皮細胞及小腸非吸收型上皮細胞。
- ACE2存在于動脈和靜脈內皮細胞及所有器官中的動脈平滑肌細胞。

# 侵犯器官及組織

- **呼吸道及消化道**為感染主要目標器官 (Target organs) ，亦可分佈到其他上皮類細胞而引起病症：
  - 大鼠冠狀病毒 (SDAV) 會引起呼吸道感染或因感染唾液腺及淚腺而引起淚腺唾液腺炎，也會感染雌性動物生殖道而影響繁殖能力。
  - 人類冠狀病毒也會感染中耳導致中耳炎。
  - 引起全身系統感染，如豬凝集性腦脊髓炎病毒 (HEV) 可感染腸道外，病毒還會延著感染豬之胃部神經散佈，而引起嘔吐、神經症狀及消耗性疾病。
  - 貓冠狀病毒 (FCoV) 可引起腸道症狀，但是在某些個體可能因病毒突變或是免疫性差異而引起致命的全身系統疾病，稱為傳染性腹膜炎，可在感染個體的血漿、腹水及多個器官偵測到病毒的存在。
  - 禽類的家禽傳染性支氣管炎病毒 (IBV) 的親腎性使雞隻因急性腎病而死亡。
  - 鼠肝炎病毒 (MHV) 中MHV-RI、MHV-Y分離株僅為親腸道型，但是其他分離株則可親呼吸道、腎、肝引起多種器官病變。

# 存活

- 以 PEDV、PDCoV 和 TGEV 在加入飼料成份，**室溫下大豆粉在所有三種病毒可以存活至56天**，如果發生污染，大豆粉可能是病毒傳播的危險因素。

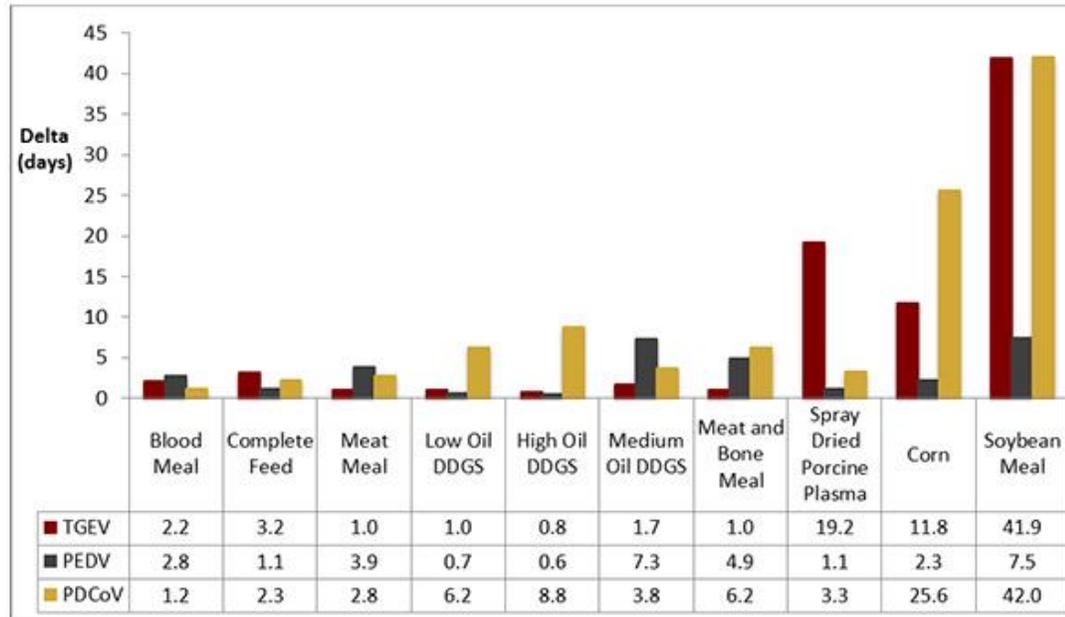


Figure 1: Days to decrease virus concentration in 1 log (Delta values) for TGEV, PEDV and PDCoV in feed ingredients commonly fed to swine.



### Environmental persistence of porcine coronaviruses in feed and feed ingredients

• Michaela P. Trudeau, Harsha Verma, Fernando Sampredo, Pedro E. Urriola, Gerald C. Shurson, Sagar M. Goyal Published: May 24, 2017

• <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178094>

- 以 TGEV 及 MHV 代替 SARS-CoV 評估在不同空氣溫度 (AT) 及濕度 (RH) 對對冠狀病毒在不銹鋼表面構成的風險。
- 當大量病毒沉積時，TGEV 和 MHV 在一般室內環境的 AT 和 RH 下可能存活數天。

2020/7/24

# SARS-CoV 各種環境 的存活時 間

Table 1. Environmental survival of SARS-CoV (modified from [20])

Environment	Number of hours virus infectivity remained detectable
Fluid	
Cell culture fluid at 4°C	>120
Cell culture fluid at room temperature	60
Autoclaved water	72
Serum	72
Sputum	96
Feces	96
Urine	<6
Non-porous environmental surface	
Glass	60
Mosaic	60
Metal	72
Plastic	60
Porous materials	
Cloth	72
Filter paper	72
Autoclaved soil (Beijing, China)	<6

(Coronaviruses with Special Emphasis on First Insights Concerning SARS 201

ed. by A. Schmidt, M.H. Wolff and O. Weber

c 2005 Birkhauser Verlag Basel/Switzerland)

7/24/2020

62

# SARS-CoV-2 可以保留多久的 傳染性？

美國國家衛生研究院（NIH）的國家過敏與傳染病研究院，疾病控制與預防中心（CDC）、普林斯頓大學與加州大學洛杉磯分校的學者共同組成的研究團隊，觀察2019冠狀病毒疾病（COVID-19）的新型冠狀病毒（SARS-CoV-2）黏附在常見的7種材料上，能保持傳染性的時間，發表在最近的NEJM。

SARS-CoV-2在各種不同物體存活時間：

- 1、在塑膠：72小時
  - 2、不銹鋼：48小時
  - 3、空氣懸浮微粒：3小時
  - 4、銅表面：4小時
  - 5、厚紙板：少於24小時
- 飛沫中的病毒顆粒（virus particles）的半衰期（half-life）是66分鐘，即半數的病毒會在66分鐘後失去活性，再過66分鐘後又有半數的病毒覆滅，剩下25%；第3個66分鐘後，具活性的病毒只剩原來的12.5%。銅制表面的半衰期則僅有46分鐘。
  - 很多塑膠制的日常用品及不銹鋼制的門把、扶手等，都能成為強力的中途媒介。
  - 可能會透過空氣以及接觸被（病毒）污染的物體而感染。
  - 經由環媒(Fomite)傳染也是防疫重要一環。

# 診斷

- 電子顯微鏡檢查
  - 至少 $10^7$ 個病毒顆粒/ml
  - 無法確診
- 利用細胞培養或實驗動物培養，以分離病毒或監測感染動物之抗體形成。
- 核酸診斷
  - 包括RT-PCR、nested RT-PCR、定量PCR及in situ hybridization，但無法區別是完整病毒或病毒基因片段。
- 分析臨床檢體中是否含有病毒之基因或是mRNA。
- IFA或是ELISA來檢測冠狀病毒抗原之存在。
- 血清中和抗體。
- 組織病理及免疫化學染色

# 治療

- 依下列幾個方向研發治療冠狀病毒的藥物正在積極地進行中。
  - 各類蛋白酶抑制劑，可以抑制合成出具有功能性之RNA聚合酶或抑制S蛋白被裂解，又可抑制冠狀病毒的acetylsterase活性，減緩病毒複製。
  - 抑制細胞發生融合阻斷病毒進入。
  - 研發抗S蛋白抗體或與接受體結合之抗體，同樣可達到阻止病毒進入細胞，阻斷感染之發生。
- **Remdesivir (瑞德西韋) and chloroquine (奎寧) effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro (Cell Research (2020) 0:1–3; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>)**
- **COVID-19恢復病人血漿。**
- **有效抗體中和SARS-CoV-2病毒(以色列官方2020/7/10)。**
- **大羊駝 (llama)抗體結合receptor binding domain，阻止與ACE-2結合。(Nature structure & Molecular Biology, 13 July2020)**

# 控制

# 疫苗

- 目前並無疫苗預防人類冠狀病毒感染。COVID-19疫苗研發預計18個月。(WHO)
- 家畜禽部分冠狀病毒感染可以疫苗(口服、點眼、點鼻或肌注方式)控制。例如商品化之疫苗預防IBV、CCoV感染，也可以PRCoV當作自然減毒疫苗來預防TGEV感染。
- 疫苗開發時尚有許多需要考慮，自然情形下，同一種冠狀病毒分離株也可能發生重複感染的情況，故
  - 疫苗應以不同方式誘發免疫以達保護效力。
  - 因為冠狀病毒基因之多樣性，疫苗必須含有多少種不同的病毒抗原決定位元仍未知。
  - 因頻繁之RNA重組而使得減毒疫苗可能與高病原性野外病毒發生重組，而產生新的病毒，使用IBV疫苗之雞場便曾經因此而引起爆發。
- 貓傳染性腹膜炎之疫苗研發困境。研究發現為貓冠狀病毒抗體陽性之病畜則其病程更加嚴重，可能是其產生之抗體造成組織的傷害(antibody dependent enhancement; ADE)，目前對ADE形成之機制仍不清楚，需要研發可誘發中和能力但又不會造成ADE的疫苗則是一大考驗。

# 消毒

- 控制冠狀病毒感染之發生包括衛生管理、消毒及預防。
- 畜牧業方面，密集飼養環境容易因排泄物大量堆積、動物緊迫造成大爆發。改變飼養密度、採取「統進統出」之制度，淨空之養殖場必須徹底清潔及消毒。
- 冠狀病毒為RNA病毒，其對消毒劑抵抗力較差，一般消毒劑都可快速抑制病毒活性，如**漂白水（clorax）**、**碘劑（betadine）**、**福馬林**、**石炭酸衍生物（lysol）**、**70-75% 酒精**等。
- SARS-CoV在56 C°，15分鐘失去活力。
- 須嚴格執行隔離檢疫，將感染或是可能感染之人或動物隔離觀察10-14天。

## 【自行稀釋之消毒酒精液 簡易換算對照表】

95%酒精	+	純水	=	消毒酒精液	消毒 滅菌
100cc		30cc		約73%	
200cc		50cc		約76%	
300cc		80cc		約75%	
500cc		125cc		約76%	
1000cc	+	250cc	=	約76%	

rs/wxxw/202002/t20200206\_1516071.shtml

怎样才能确保每个出入人员都能消毒到位呢？



它，出现了！

这个“土味”消毒通道，

长宽高分别是10米、3米、3米，

可以容纳好几个居民同时通过。

#居民穿过5米消毒通道进小区# 重庆荣昌，一小区自制5米消毒通道，业主测温后通过“云雾缭绕”的通道进行消毒才能回家。据了解，消毒通道是由小区一业主提议，该业主是重庆畜牧科学院的院长，通道设计借鉴了“养猪场”的消毒设备。



+ 关注

讨论

分享

更多

# 動物防疫



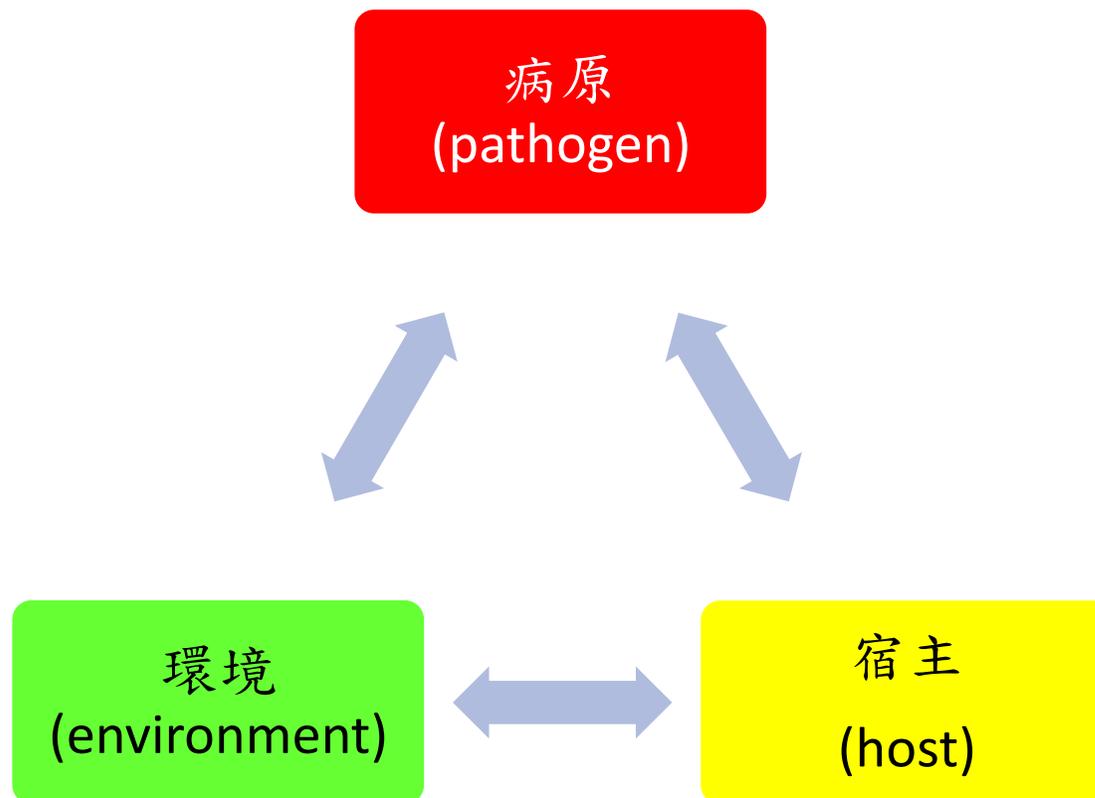
(新北市政府動物保護防疫處)

# 人與動物防疫措施

人	動物
封城、限制行動	休市、移動管制
群聚感染	企業密集式飼養感染
疫區入境隔離	自衛防疫、畜禽輸入隔離檢疫
居家環境消毒	畜舍、車輛及人員消毒
屍體火化	死亡及撲殺
疫苗預防及治療	疫苗預防及治療
傳染病防治法	動物傳染病防治條例、補償
政府公開疫情訊息	政府公開疫情訊息
媒體網路	媒體網路
歷經：牛海綿狀腦病(狂牛症)、狂犬病、禽流感、SARS, COVID-19	歷經：口蹄疫、牛海綿狀腦病(狂牛症)、狂犬病、禽流感、非洲豬瘟

# 防患人畜共通傳染病

- 野生動物
  - 勿接觸、飼養、販賣及攝食。
  - 蝙蝠：監控常在病毒
- 自衛防疫 (智慧防疫)
  - 勤洗手及帶口罩。
  - 保持適當距離。
  - 乾淨熟食，少生食。
  - 疫苗
- 環境





# 人及動物冠狀病毒性疾病 Coronavirus Diseases in Human and Animals

人及各種動物冠狀病毒性疾病

動物

疾病/發現時間

- |      |   |
|------|---|
| 犬(3) | <ul style="list-style-type: none"><li>➢ 犬冠狀病毒性腸炎 ( Canine coronavirus enteritis ) (1971年)</li><li>➢ 犬呼吸道冠狀病毒症 (Canine respiratory coronavirus(CRCoV) infection) (2003年)</li><li>➢ 犬全身性冠狀病毒 (Canine pantropic coronavirus) (2005年)</li></ul>   |
| 貓(2) | <ul style="list-style-type: none"><li>➢ 貓傳染性腹膜炎 ( Feline infectious peritonitis ; FIP) (1976年)</li><li>➢ 貓冠狀病毒性腸炎 ( Feline coronavirus enteritis ) (1981年)</li></ul>  |
| 豬(6) | <ul style="list-style-type: none"><li>➢ 豬傳染性胃腸炎 ( Transmissible gastroenteritis ; TGE ) (1946年)</li><li>➢ 豬流行性下痢 ( Porcine epidemic diarrhea ; PED ) : 第一型 (1971年) 及第二型 (2013年)</li><li>➢ 豬急性下痢症候群冠狀病毒 (Swine acute diarrhea syndrome coronavirus (SADS-CoV) (2018年)</li><li>➢ 豬呼吸道冠狀病毒症 ( Porcine respiratory coronavirus disease ; PRCD ) (1984年)</li><li>➢ 豬凝集性腦膜脊髓炎 ( Porcine haemoagglutinating encephalomyelitis ; PHE ) (1962年)</li><li>➢ 豬δ冠狀病毒感染症 (Porcine deltacoronavirus (PDCoV) infection) (2014年)</li></ul> |
| 牛(1) | <ul style="list-style-type: none"><li>➢ 牛冠狀病毒感染 ( Bovine coronavirus ( BCoV ) infection ) (1973年)</li></ul>   |

人及各種動物冠狀病毒性疾病

動物	疾病/發現時間
家禽 (2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 雞傳染性支氣管炎 (Infectious bronchitis) (1936年)</li> <li>➤ 火雞冠狀病毒性腸炎 (Coronaviral enteritis of turkeys) (1989年)</li> </ul>
鼠(2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 鼠肝炎病毒感染 (Murine hepatitis virus(MHV) infection) (1947年)</li> <li>➤ 大鼠唾液腺淚腺炎病毒感染 (Sialodacryoadenitis virus(SDAV) infection in rats) (1970年)</li> </ul>
人(7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 非嚴重急性呼吸道症候群之人類冠狀病毒感染 (Non SARS human coronavirus infections) (HCoV-229E, OC43-1960年代; HCoV NL63-2004年; HKU1-2005年)</li> <li>➤ 嚴重急性呼吸道症候群 (Severe acute respiratory syndromes, SARS) (2003年)</li> <li>➤ 中東呼吸症候群冠狀病毒感染症 (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) (2012年)</li> <li>➤ 2019冠狀病毒疾病(Coronavirus disease 2019, COVID-19) (2019年)</li> </ul>
其他	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 馬 (2009年)、野生貓科動物 (老虎及獅子)、犬科動物、兔 (1961年)、反芻獸、鳥類、靈長類、雪貂 (2000年)、蝙蝠</li> </ul>

# 犬

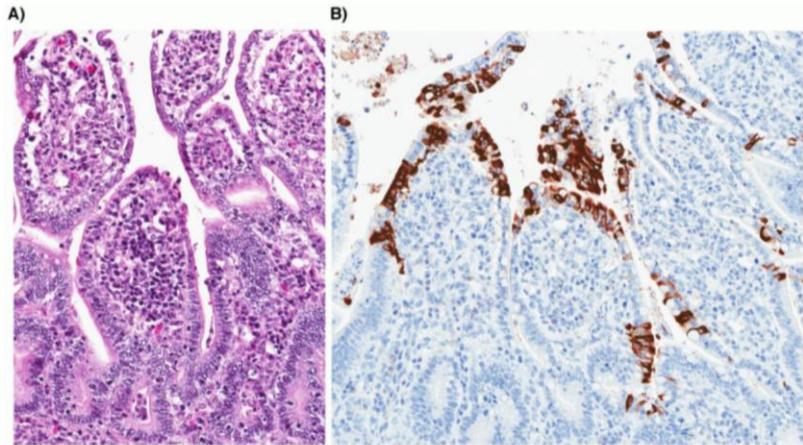
- 犬冠狀病毒性腸炎 ( Canine coronavirus enteritis ) (1971年)
- 犬呼吸道冠狀病毒症 (Canine respiratory coronavirus(CRCoV) infection) (2003年)
- 犬全身性冠狀病毒 (Canine pantropic coronavirus) (2005年)

# 犬冠狀病毒性腸炎

## ( Canine coronavirus enteritis )

- 臺灣於1984年首先自下痢犬發現。
- 可以感染各品種和全年齡層的犬只，主要感染途徑為糞-口感染，此外鼻腔感染亦有可能。
- 病毒進入動物體後，多侵犯小腸絨毛上皮的上2/3部分，因此其病情較為輕微。感染後的潛伏期約1-5天，由於造成的腸道傷害較輕微，因此臨床上往往僅見輕微的下痢，而成犬或老年犬感染後，可能不會出現任何的臨床症狀。
- 病犬通常在臨床症狀出現後的7-10天漸漸開始復原，但下痢的症狀可持續約4周左右。
- 本病以實驗室診斷方式為主。
- 如有需要，本病可利用市售的死毒或減毒疫苗進行免疫預防注射。

**Figure 4.** Photomicrographs of small intestine taken from a two-week-old puppy with typical lesions of CCoV infection. **(A)** Severe atrophy of intestinal villi with attenuated low cuboidal to squamous enterocytes (hematoxylin and eosin stain; 20× original magnification). **(B)** Coronavirus antigen is present within the cytoplasm of infected villous enterocytes (immunohistochemistry; 20× original magnification).



*viruses*

ISSN 1999-4915

www.mdpi.com/journal/viruses

Review

## Canine Enteric Coronaviruses: Emerging Viral Pathogens with Distinct Recombinant Spike Proteins

Beth N. Licitra <sup>1</sup>, Gerald E. Duhamel <sup>2</sup> and Gary R. Whittaker <sup>1,\*</sup>

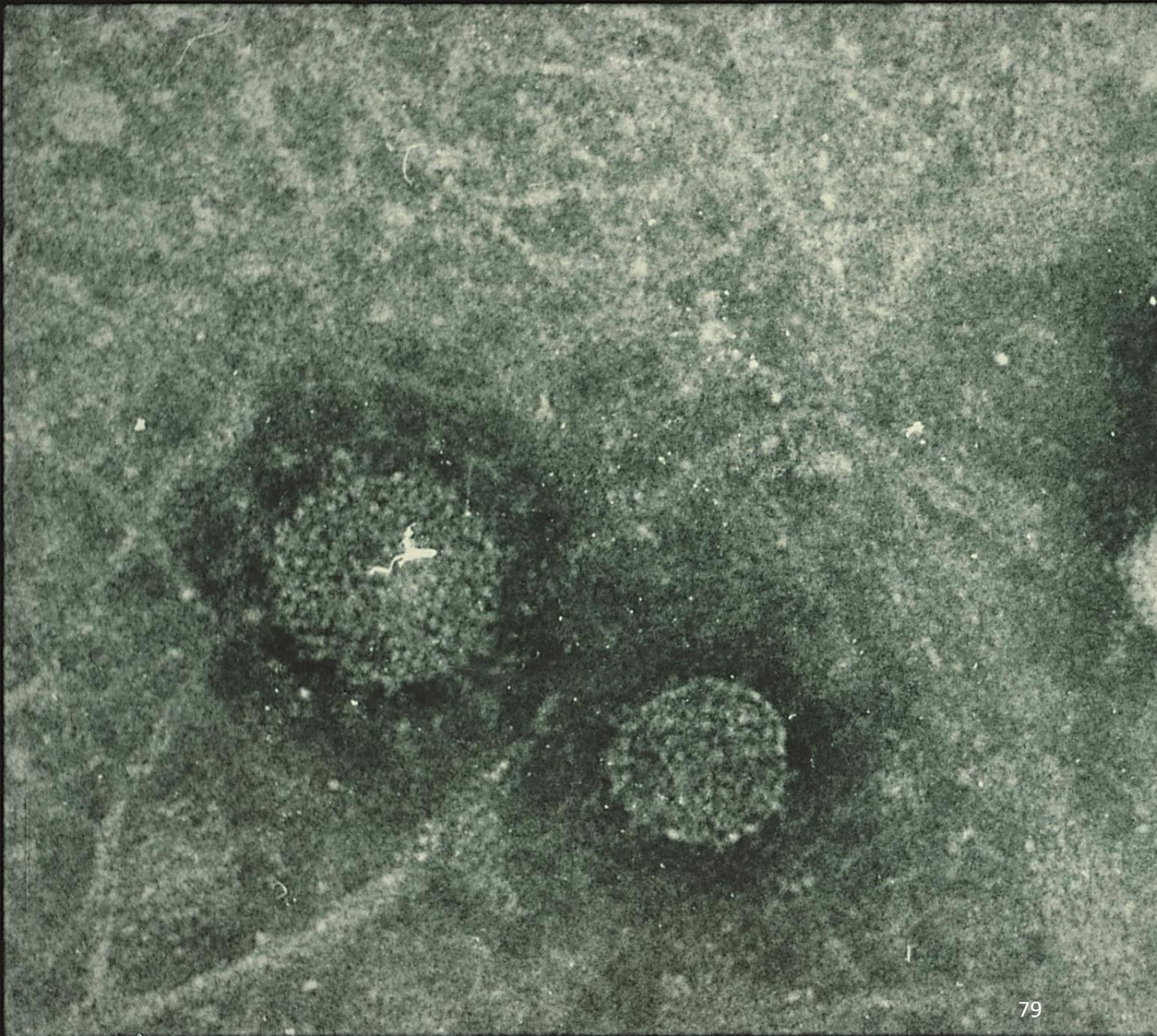
<sup>1</sup> Department of Microbiology & Immunology, Cornell University College of Veterinary Medicine, Ithaca, NY 14853, USA; E-Mail: bnm4@cornell.edu

<sup>2</sup> Department of Biomedical Sciences, Cornell University College of Veterinary Medicine, Ithaca, NY 14853, USA; E-Mail: ged36@cornell.edu

\* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: grw7@cornell.edu;

TEL: +1 607 255 4010; FAX: +1 607 255 3384

劉振軒、杜興江、  
劉清慧與朱瑞民。  
1984。犬冠狀病毒  
性腸炎--病例, 臺  
灣省畜牧獸醫學會  
春季學術演講會。  
P.33。(摘要)



# 犬呼吸道冠狀病毒症

## (Canine respiratory coronavirus infection, CRCoV)

- CRCoV是一種不同於CCoV的新型犬科病毒。
- 2003年首先發現於英國，它存在於北美、歐洲和日本。
- 2006年臺灣調查犬呼吸道症狀，CRCoV約占6%。
- CRCoV經常在有臨床呼吸症候群的狗身上檢測到，並可能導致Canine infectious respiratory disease (CIRD)。無症狀犬可傳染給健康犬，一般症狀輕微，二次性細菌感染則可能引發肺炎。
- 建議對配對血清樣本使用PCR方法或血清學來診斷CRCoV感染，因為病毒分離的靈敏度較低。

After 3 weeks of stay at a shelter, almost 100% of dogs tested positive for antibodies to CRCoV compared with 30% on the day of entry, indicating that the virus was highly prevalent in the population and was easily transmitted. It was also found that the presence of antibodies to CRCoV on the day of entry led to a significantly reduced risk for contracting CIRDC, supporting the hypothesis that CRCoV played a role in the etiology of the disease [9].



Vet Clin Small Anim 38 (2008) 815–825

**VETERINARY CLINICS**  
SMALL ANIMAL PRACTICE

## **Canine Respiratory Coronavirus: An Emerging Pathogen in the Canine Infectious Respiratory Disease Complex**

Kerstin Erles, DrMedVet\*,  
Joe Brownlie, BVSc, PhD, DSc, FRCPath, FRCVS  
Department of Pathology and Infectious Diseases, The Royal Veterinary College,  
Hawkshead Lane, Hatfield, AL9 7TA, UK

performed at a shelter, clinical signs were graded by veterinary clinicians into (1) no signs of respiratory disease; (2) mild cough; (3) mild cough and nasal discharge; (4) cough, nasal discharge, and inappetence; and (5) severe respiratory disease with evidence of bronchopneumonia. Because of a small number

**Table 1****Detection of canine respiratory coronavirus in clinical samples from dogs**

Sample type	Clinical signs or histopathologic diagnosis	No. CRCoV-positive samples out of total no. samples (%)	Reference
Trachea	None	11 of 42 (26.1)	[9]
	Mild respiratory disease <sup>a</sup>	10 of 18 (55.6)	[9]
	Moderate respiratory disease	9 of 46 (19.6)	[9]
	Severe respiratory disease	2 of 13 (15.4)	[9]
Lung	None	8 of 42 (19)	[9]
	Mild respiratory disease	4 of 18 (22.2)	[9]
	Moderate respiratory disease	8 of 46 (17.4)	[9]
	Severe respiratory disease	0 of 13	[9]
Lung	Severe gastroenteritis <sup>b</sup>	1 of 109 (0.92)	[26]
Lung	Bronchitis/bronchiolitis	2 of 126 (1.6)	[12]
Oropharyngeal swab	Mild respiratory disease	2 of 64 (3.1)	[21]
Oropharyngeal swab	None	1 of 64 (1.6)	[21]
Oral swab	Cough	1 of 10 (10)	[23]
Oral swab	None	1 of 10 (10)	[23]
Nasal swab	Cough and nasal discharge	1 of 59 (1.7)	[22]
Rectal swab	Gastroenteritis <sup>c</sup>	1 of 65 (1.5)	[22]

<sup>a</sup>Criteria for grading into mild, moderate, and severe respiratory disease are explained in the section on epidemiology.

<sup>b</sup>Evidence of bronchopneumonia at postmortem examination, canine parvovirus, and CCoV also detected.

# 犬全身性冠狀病毒 (Canine pantropic coronavirus)

- 本病於2005年首先發生於義大利寵物店幼年犬。
- 症狀是發燒、嗜睡、食欲不振、嘔吐、出血性下痢和神經症狀（共濟失調、癲癇），兩天後死亡。
- 病變：出血性腸炎，腹腔中充滿血清樣液體，及實質性器官嚴重病變。肺有多發斑塊狀紅色硬變區。肝臟呈黃褐色、鬱血及表面出血，脾臟腫大且被膜下出血。其他器官多發出血性腎皮質梗塞及淋巴結表面點狀出血。
- 本病似乎還沒有蔓延到歐洲以外。
- 依據WSAVA，沒有證據顯示犬腸道型冠狀病毒疫苗可以預防本病。



Fig. 2. Kidney of a dog with pantropic CCoV infection. Extensive hemorrhagic areas in the cortex.



Fig. 1. Lung of a dog with pantropic CCoV infection. Pneumonia in the caudal lobe.

## Canine Coronavirus: Not Only an Enteric Pathogen

Nicola Decaro, DVM, PhD\*, Canio Buonavoglia, DVM

### KEYWORDS

- Canine coronavirus • *Alphacoronavirus-1* • Pantropic CCoV
- Experimental infection • Molecular virology

Canine coronavirus (CCoV) is strictly related to coronaviruses of cats and pigs, with which it is now included in a unique viral species.<sup>1</sup> To date, two different canine coronavirus genotypes are known, which have been designated types I and II,<sup>2</sup> and canine/porcine recombinant strains have been also identified in recent years.<sup>3,4</sup> CCoV is generally recognized as the etiologic agent of self-limiting infections of the small intestine, which can lead to mild gastroenteritis.<sup>5</sup> However, a few years ago a highly virulent strain (pantropic CCoV) was isolated that was responsible for an outbreak of fatal, systemic disease in pups.<sup>6</sup> Such a strain displayed some genetic changes with respect to extant strains circulating in the dog population. The disease induced by the strain isolated from the natural outbreak was reproduced under experimental conditions.<sup>7-9</sup> This article reviews the currently available literature on pantropic CCoV, providing a meaningful update on the virologic, epidemiologic, clinical, diagnostic, and prophylactic aspects of the infections caused by this emerging pathogen of dogs.

### AN OVERVIEW OF CANINE CORONAVIRUSES *Coronavirus Structure, Genome, and Taxonomy*

Coronaviruses (family Coronaviridae, order Nidovirales) are enveloped viruses associated mainly with enteric and respiratory diseases in mammals and birds. The round and sometimes pleomorphic coronavirus, 80 to 120 nm in diameter, contains a linear, positive-strand RNA molecule, which is complexed with the highly basic nucleocapsid phosphoprotein (N) to form a helical capsid found within the viral envelope. The coronavirus membranes contain at least three viral proteins: the spike (S), envelope (E), and membrane (M) proteins. The S glycoprotein mediates viral attachment to specific cell receptors and fusion between the envelope and plasma membrane and it is the main inducer of virus-neutralizing antibodies. The E protein plays an important role in viral envelope assembly, but it is not essential for virus propagation. The M protein, the most abundant structural component, is a type III glycoprotein consisting

Department of Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Medicine of Bari, Strada per Casamassima Km 3, 70010 Valenzano, Bari, Italy

\* Corresponding author.

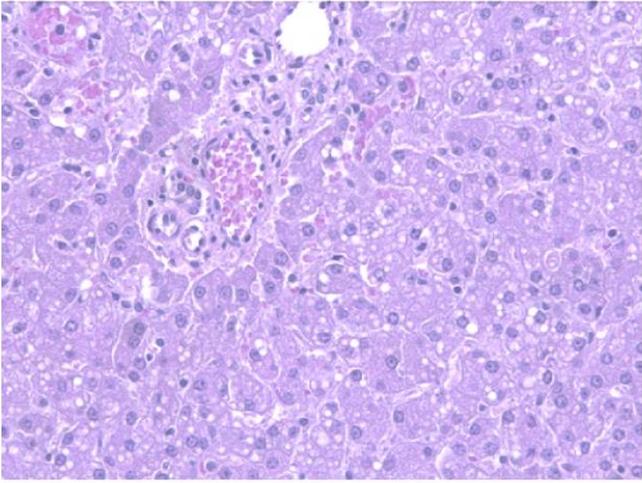
E-mail address: n.decaro@veterinaria.uniba.it

Vet Clin Small Anim 41 (2011) 1121–1132

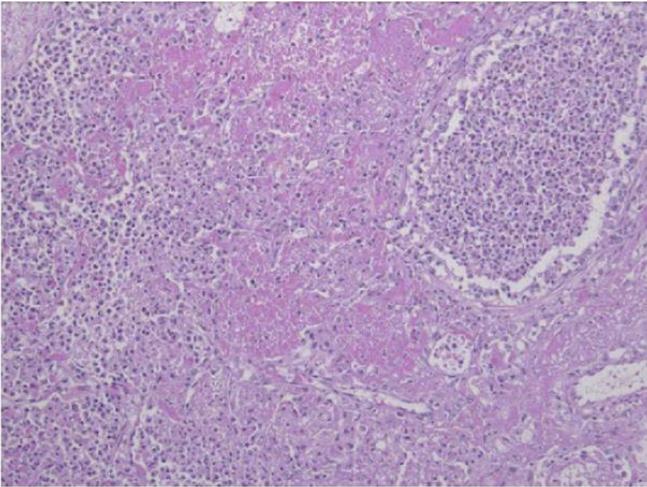
doi:10.1016/j.csm.2011.07.005

0195-5616/11/\$ – see front matter © 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

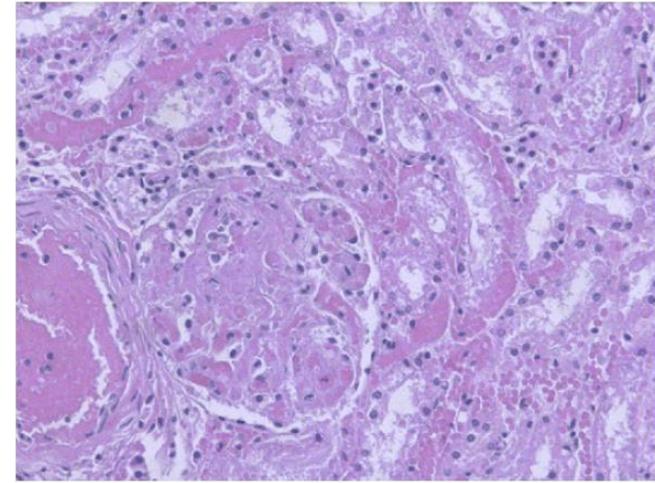
vetsmall.theclinics.com



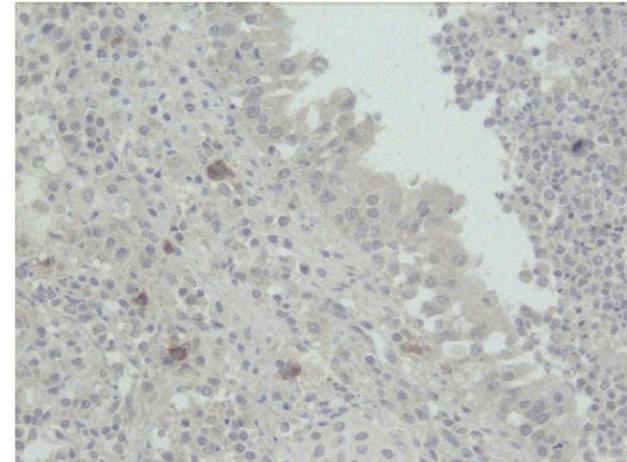
**Fig. 4.** Photomicrograph of the liver of a dog with pantropic CCoV infection. Diffuse hepatocyte degeneration and microvacuolar fatty change (H&E). (Courtesy of Prof. M. Castagnaro, University of Padua.)



**Fig. 3.** Photomicrograph of the lung of a dog with pantropic CCoV infection. Densely cellular fibrinopurulent exudates, septae disruption, and diffuse edema (H&E). (Courtesy of Prof. M. Castagnaro, University of Padua.)



**Fig. 5.** Photomicrograph of the kidney of a dog with pantropic CCoV infection. Coagulative necrosis associated with marked hyperemia (H&E). (Courtesy of Prof. M. Castagnaro, University of Padua.)



**Fig. 6.** Immunohistochemical staining with monoclonal anti-CCoV antibody of a lung section from a dog with pantropic CCoV infection. CCoV-infected cells are brown stained. (Courtesy of Prof. M. Castagnaro, University of Padua.)

**TABLE 1** Survey for pantropic CCoV in European countries

Country	No. of dogs sampled	No. CCoV positive		No. of dogs CCoV-IIa positive
		Dogs	Internal organs	
France	92	57	11	7
Hungary	75	18	7	7
Italy	69	12	7	6
Greece	87	22	3	1
The Netherlands	27	12	4	2
Belgium	4	3	1	1
Bulgaria	1	0	0	0
Total	354	124	33	24

歐洲國家發生情形

# 貓

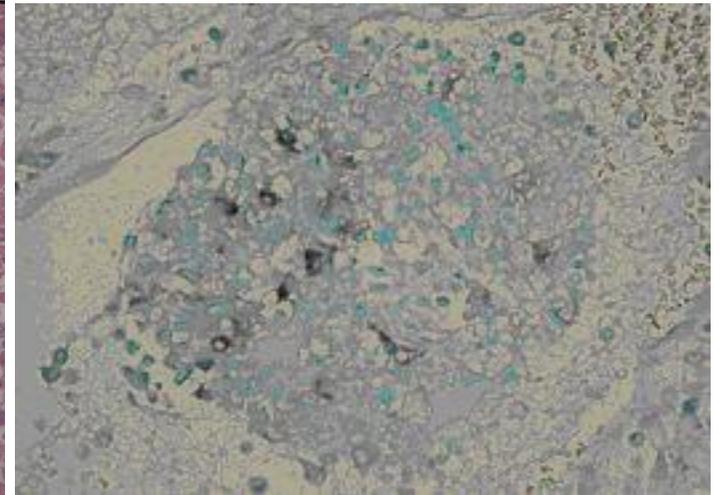
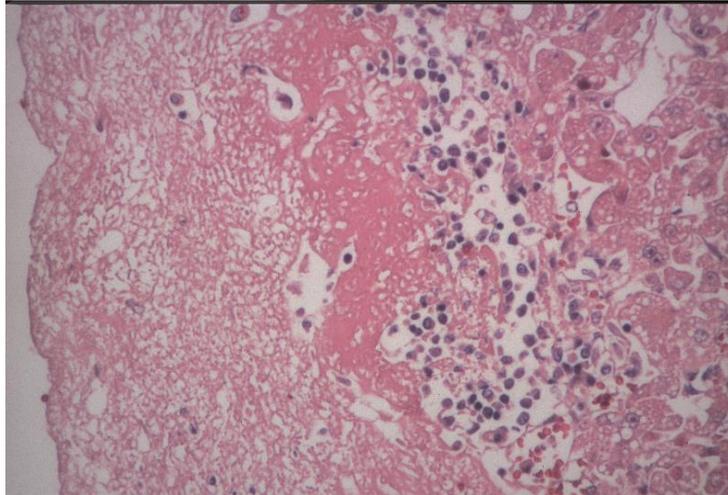
- 貓傳染性腹膜炎 ( Feline infectious peritonitis ; FIP) (1976年)
- 貓冠狀病毒性腸炎 ( Feline coronavirus enteritis ) (1981年)

# 貓傳染性腹膜炎

## (Feline infectious peritonitis ; FIP)

- 依臨床症狀是否產生體腔滲出液，可分為滲出型及非滲出型。
- 貓感染發病後死亡率甚高，治療效果通常十分有限。
- 由於FIPV與貓腸內型冠狀病毒 (5-10%變成FIP)在血清學及序列分析上都無法做有效的區分，因此需結合臨床、輔以實驗室的各項檢查結果，方有較高的確診機率。
- FIP的感染多發生在群居型的家貓或野生貓種，常發生在幼貓以及免疫力低下的貓只，而極少數的病例也會感染野生貓科動物，感染分佈遍及全世界。
- 目前尚無有效的疫苗，血清學的檢查以及適度隔離可能帶原的動物為主要的控制方法。
- 人類並非此病毒的宿主，亦沒有證據顯示本病會感染人類。

# FIP 病理變化



# 貓冠狀病毒性腸炎

## (Feline coronavirus enteritis)

- 引起輕微下痢疾病，通常發生在剛斷奶的小貓，很少造成嚴重的疾病。
- 貓只的冠狀病毒感染普遍存在於貓群中，其中多半是屬於腸內型冠狀病毒的感染。
- 而由於貓腸內型冠狀病毒與貓傳染性腹膜炎病毒，無論在血清型別或是基因序列的分析上，都無法做區別診斷，因此造成了實驗室診斷疾病上的困難。

# 豬

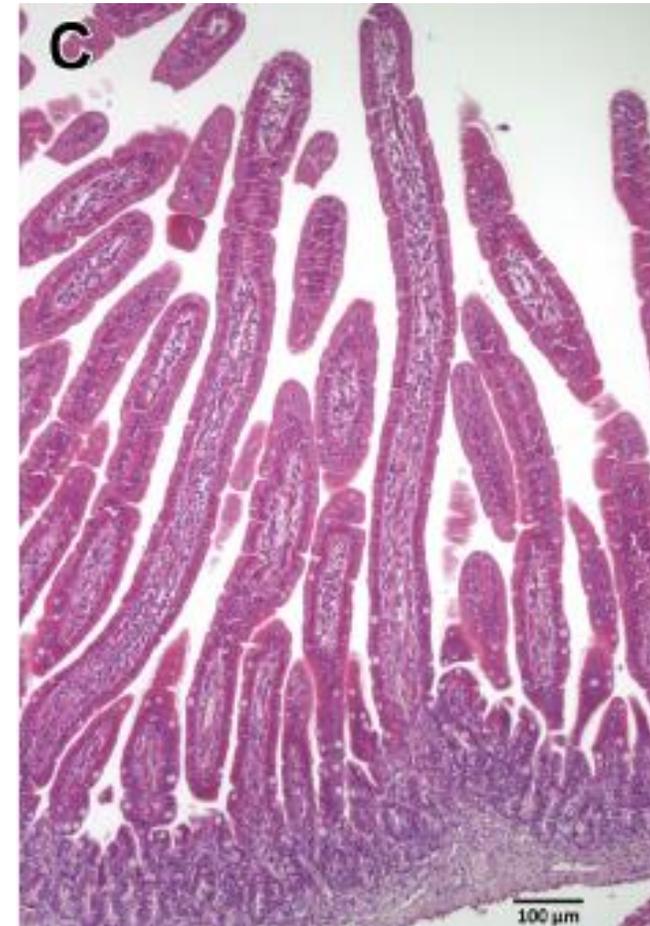
- 豬傳染性胃腸炎 (Transmissible gastroenteritis ; TGE) (1946年)
- 豬流行性下痢 (Porcine epidemic diarrhea ; PED) : 第一型 (1971年)及第二型 (2013年)
- 豬急性下痢症候群冠狀病毒 (Swine acute diarrhea syndrome coronavirus (SADS-CoV) (2018年)
- 豬呼吸道冠狀病毒症 (Porcine respiratory coronavirus disease ; PRCD) (1984年)
- 豬凝集性腦膜脊髓炎 (Porcine haemoagglutinating encephalomyelitis ; PHE) (1962年)
- 豬 $\delta$ 冠狀病毒感染症 (Porcine deltacoronavirus (PDCoV) infection) (2014年)

# 豬傳染性胃腸炎

(Transmissible gastroenteritis ; TGE)

- 一種高度傳染性豬病毒性疾病，引起豬只嘔吐、嚴重下痢和高死亡率（通常達100%）在小於2周齡仔豬為主征；雖然所有年齡豬只對本病毒皆有感受性，但5周齡以上豬只死亡率則低；成年豬幾乎沒有死亡。
- 小腸絨毛萎縮、融合、腸絨毛細胞扁平及小潰瘍。

註：正常一周齡小豬腺窩與絨毛比1:7  
(crypt/villus=1/7)



Pig jejunum

# 應用穿透式電子顯微鏡技術 於動物疾病之診斷

劉振軒 朱瑞民

目前國內的動物疾病的診斷仍局限於傳統的臨床醫學診斷及使用光學顯微鏡的病理診斷。長久以來，以固定後的標本，對某些疾病卻無法進一步確診。再者由於對組織微構造研究的需要不斷增加，因此電子顯微鏡之應用於動物疾病診斷乃是當前極需建立之技術。

作者將研究室常見的三種解剖材料及送檢標本，2.5% 戊二醛固定組織，10% 福馬林固定組織及糞便內容物，着手進行穿透式電子顯微鏡標品及負染色法的製作。因而確診了腺病毒(Adenovirus)引起的大腸炎性肺炎，疱疹病毒(Herpes virus)引起的豬假性狂犬病，微小病毒(Parvovirus)引起的大腸炎出血性胃腸炎及冠狀病毒(Coronavirus)引起的豬傳染性胃腸炎。

由結果得知，這三種病理實驗室常見的材料，均具有使用穿透式電子顯微鏡的診斷價值。由福馬林或戊二醛固定的組織細胞內的病毒形態直接提供了病因的診斷，負染色的應用更發揮了快速診斷的效果。由此明顯的指出，某些疾病在無法由傳染的方法診斷時，穿透式電子顯微鏡實具有其絕對的價值，再者此技術無疑地可提供為一個快速確診的工具，尤其在動物疾病快速診斷方法缺乏的當前，它的建立必可大大的提高診斷的效率。因此與望將來，國內動物疾病的診斷技術，勢必隨着流逐漸步向電子顯微鏡診斷之利器。

由於肉眼的解像力只有 0.1mm 的程度(1)，觀察較細小的物體，即受到很大的限制。因此導致光學顯微鏡之發明，而使解像力提高到 0.2μ 左右(1)。這個巨大貢獻的確在自然科學的研究上促成了很大的進步。但是光學顯微鏡對於更微小物體的研究，如細胞組織微構造，濾過性病毒及金屬、礦物晶體結構等，即成了死角。因此為突破這一瓶頸，電子顯微鏡遂需要而發展，而其解像力更可提高到光學顯微鏡 500 倍左右，最近電子顯微鏡甚至可達到 2A° 程度(1)。

電子顯微鏡理論起源於 1920 年代，但是到了 1930 年代末期至 1940 年代初期，才開始出售而應用(1)。所以電子顯微鏡之使用，迄今不過是四十年的歷史，但已遍及全世界，幾乎使用於任何應用科學。這期間電子顯微鏡標品的製作，亦是日新月異，而漸趨於完善。

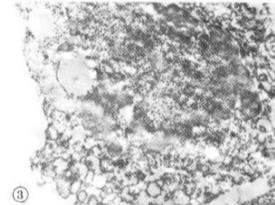
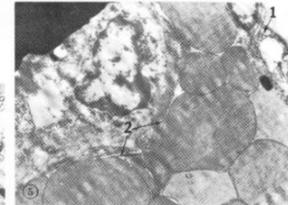
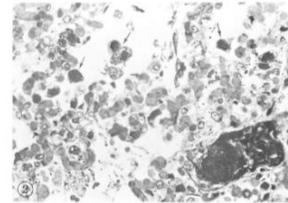
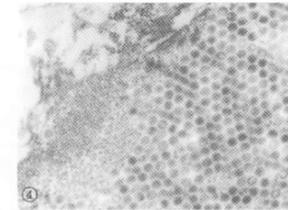
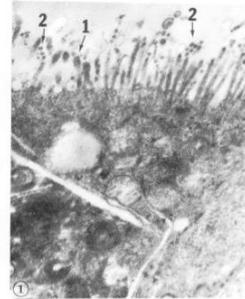
目前國內擁有為數將近四十部的電子顯微鏡，但是從標本的製作、觀察、研究到照像等，處理過程極為繁雜瑣碎，不僅需具備基礎理論知識，還需

要高度的技術配合絕對的耐心與細心，才能從事這一門科學的研究，因此普遍的使用，先天即受到了上述因素的影響，但是由於需要藉助這項技術做更深入研究的人日益增多，相信許多困難終將一一被克服。

獸醫學在國內是歷史較久遠的一門科學，尤以近年來的積極研究，推動了很多的進步。但是對於動物疾病的診斷仍停留在傳統的方法上。像光學顯微鏡有限的解像力，對某些疾病，尤其是病毒性，就必須藉用其它的輔助診斷，如螢光抗體法及一些血清學的方法，但是由於這些方法常有非特異性的反應，在診斷上常有困難。其它方法如病毒分離，不但耗時而且仍須藉用其它技術以確定病原。再者，組織微構造研究的需要逐漸增加，所以電子顯微鏡技術應用於動物疾病的診斷乃是時勢所趨。

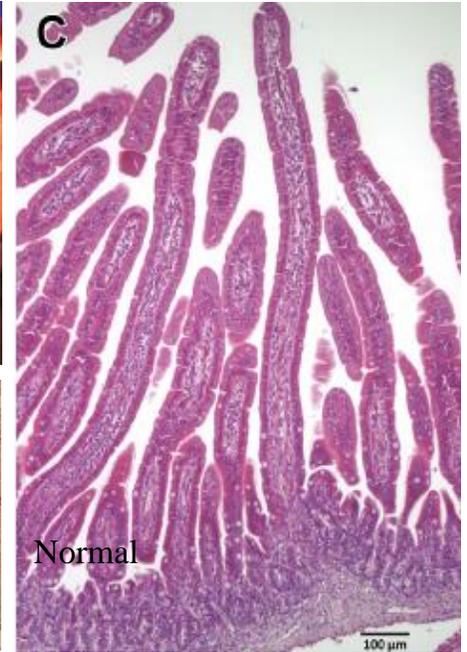
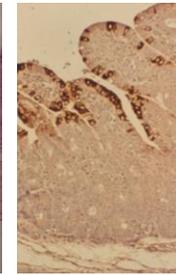
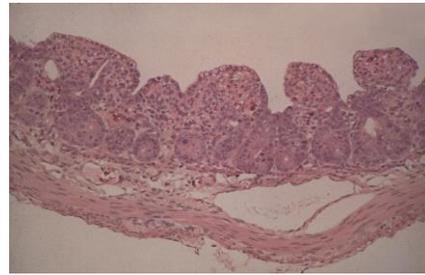
一般使用穿透式電子顯微鏡，其標品的製作，常用的有兩種，一種是超薄切片，另外一種是使用負染色法。所謂超薄切片是將組織用固定液固定，經過一連串處理，再以聚氧乙烯(Epon)或其其它包埋劑包埋後，使用超薄切片機切成 600A°~900A° 厚的切片以供觀察。以化學液固定的組織，在實驗室中常見的有兩類，第一類是新鮮組織直接用戊二

民國 70 年 3 月 3 日受理  
臺灣農林科學研究所評理系，臺灣省農業廳科育組。  
本研究受行政院國家科學委員會獎勵



圖一 哺乳豬感染病毒性胃腸炎後，空腸上皮細胞的絨毛被破壞成不規則狀，冠狀病毒顆粒散佈於絨毛之間(2)。x20000  
圖二 明顯而濃密的犬腺病毒核內包涵體(箭頭所示)出現於肺泡的吞噬細胞內，厚切片。1μ。x1300  
圖三 犬大腸的吞噬細胞核內包涵體，出現許多腺病毒顆粒。x20000  
圖四 犬腺病毒，在高倍率下，顯示排列整齊的六角形特徵。x80000  
圖五 犬腺病毒存在於血管內皮細胞內，照片中右下方為紅血球(2)。x7860

# TGE病理變化

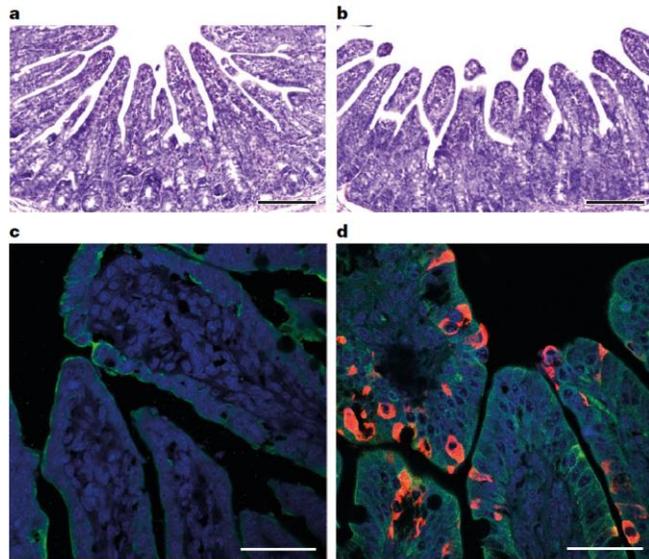


# 豬急性下痢症候群冠狀病毒 (Swine acute diarrhea syndrome coronavirus (SADS-CoV))

- 2016年10月28日起，豬急性下痢發生在廣東省清遠的一個養豬場 (距離第一個SARS指標病例的佛山約100公里)
- SADS的病原體是一種與HKU2相關的新病毒，與指數養豬場附近的洞穴蝙蝠冠狀病毒基因組有98.48%相同序列。這種新病毒 (SADS-CoV) 源自馬蹄蝙蝠的同屬SARS-CoV。
- 症狀為嚴重和急性腹瀉和急性嘔吐，導致小於五日齡受感染小豬在發病2~6天后死亡，而受感染母豬只有輕微下痢，大部分母豬在2天內恢復。五日齡小豬的死亡率高達90%。超過8日齡死亡率降至5%。
- 在附近 20-150 公里範圍內的另外三個養豬場發現，到2017年5月2日，該疾病已導致這四個養殖場有24,693頭小豬死亡。
- 將患病母豬和小豬從其餘母豬中分離出來。疫情已經減弱。
- qPCR為主要診斷工具，以確認SADS-CoV感染。



- (Zhou P et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by anHKU2-related coronavirus of bat origin . 12 APRil 2018 | Vol 556 | Nature | 255)



**Fig. 3 | Immunohistopathology of SADS-CoV infected tissues.**  
a–d, Sections of jejunum tissue from control (a, c) and infected (b, d) farm piglets four days after inoculation were stained with haematoxylin and eosin (a, b) or rabbit anti-SADSR-CoV N serum (red), DAPI (blue) and mouse antibodies against epithelial cell markers cytokeratin 8, 18 and 19 (green) in (c, d). SADS-CoV N protein is evident in epithelial cells and deeper in the tissue of infected piglets, which exhibit villus shortening. Scale bars, 200  $\mu$ m (a, b) and 50  $\mu$ m (c, d). The experiment was conducted three times independently with similar results.

病毒接種豬試驗 (重複三次)。

a. 對照組空腸 (jejunum)

b. 接種試驗組空腸

c. 對照組空腸 cytokeratin 免疫化學染色 (綠色)

d. 接種試驗組 SADS-CoV N protein 免疫化學染色 (紅色)

# 豬流行性下痢

## ( Porcine epidermic diarrhea ; PED )

- 本病毒 (PEDV) 對人類和其他農場動物無害，也不存在食品安全風險。

第一型	第二型
在肥育豬，主動監測每年只檢測出非常低的數量。	侵犯所有年齡，包括哺乳豬和成熟母豬。II型是一種強毒株，在2013-14年導致美國超過100萬頭豬死亡，7天以下的仔豬死亡率高達100%。

## 臨床症狀 Clinical signs

- 在非常年幼的小豬，有大量黃色-綠色，沒有血液或粘液水性腹瀉，通常伴有嘔吐和厭食，可能導一周齡的哺乳豬死亡率100%。
- 一周齡以上的豬通常會恢復，但生長率損失約10%。
- 當年齡較大的豬被感染時，它們可能會失去食欲2至4天，糞便鬆軟或水性腹瀉，沒有血液或粘液，嘔吐物-脫水很常見。離乳豬死亡率約1%到3%。

# 潛伏期及診斷

- 潛伏期通常為2至4天。當病毒首次引入農場時，腹瀉在所有繁殖豬（II型）和生長豬（I型和II型）中迅速傳播，在5至10天內發病率接近100%（受影響的豬）。
- 本病在冬天往往更易流行，因為寒冷的天氣有助於PEDv在環境中的生存，有利於農場之間和農場內的傳播。
- 診斷：病史，在不同豬齡症狀、檢查糞便及實驗室檢查死亡小豬的PEDv I型和II型。

# 傳染及防疫

- 主要通過糞-口途徑傳播。傳播可能通過直接或間接接觸感染的豬糞，可能持續在冷濕的環境中長達一個月。PEDv也可能通過空氣、精液和血漿傳播。
- 嚴格的生物安全和衛生是最好的預防手段。制控老鼠，亦有助於生物安全。
- **PEDv II型的病毒約100個就可以感染 (針尖大小約有2000萬個病毒顆粒)**
- 美國有生產PED II型疫苗，但其有效性及使用方式仍在評估中。
- 沒有針對PEDv的特定治療。患豬應保持溫暖，乾燥，並充分水合口服電解質補充。

# 豬呼吸道冠狀病毒症（Porcine respiratory coronavirus disease；PRCD）

- 豬呼吸道冠狀病毒是一種豬傳染性胃腸炎病毒（TGEV）基因缺損變異株（deletion mutant）且改變對組織親和性，感染豬只產生的中和抗體可抵抗豬傳染性胃腸炎病毒。
- 本病單純感染豬只多呈現潛伏感染，病害性低，但若併發其他病原感染，則會造成嚴重的呼吸道症狀。
- 實驗豬只可引起致命的支氣管性肺炎，有高熱、咳嗽及食欲不振；於野外感染可以引起相同症狀或不顯性感染。

# 豬凝集性腦膜脊髓炎（ Porcine haemoagglutinating encephalomyelitis ; PHE ）

- 本病在歐洲及北美地區十分普遍，也曾發生在澳洲。
- 通常在上呼吸道造成不顯性感染，臨床症狀主要見於仔豬，而且這些仔豬是由不具本病抗體的母畜所生。
- 臨床症狀主要有二種：急性腦脊髓炎及嘔吐衰弱症。
- 病毒可從剛發病仔豬的腦、扁桃腺及肺等臟器中分離，病程若超過2周，則病毒的分離將十分困難。
- 一般肉眼下觀察並無特徵性的病變。自然感染肉眼可見惡病質及腹部擴張。急性期組織學病變主要出現在神經系統、呼吸系統及胃。
- 三周齡內感染的爆發此病通常是因為引入無明顯臨床症狀的帶原豬。
- 由于尚無可用的疫苗，控制方法還是良好的衛生管理。

# 豬 $\delta$ 冠狀病毒感染症 (Porcine deltacoronavirus(PDCoV) infection)

- 在中國，鳴禽和豹貓中已經發現 $\delta$ 冠狀病毒。
- 在亞洲2009年，豬糞樣本中檢測到豬 $\delta$ 冠狀病毒（PDCoV），但直到2014年在美國豬群中引起重大下痢疫情，才確定其病因。
- 在PDCoV接種小雞和火雞，出現腹瀉及偵測到泄殖腔和氣管有持久性病毒RNA力價，PDCoV特異性血清IgY抗體反應以及腸道有抗原陽性細胞。

- 2014年2月，一種新的PDCoV，類似於2012年在香港發現的冠狀病毒，在美國首次在愛荷華州得到確認，有臨床急性嚴重腹瀉史的養豬場已發現該病毒。後來，PDCoV在美國和加拿大、韓國、泰國和中國等20多個國家和地區被發現。
- PDCoV感染的臨床疾病與PEDV和TGEV感染引起的非常相似，但PDCoV感染引起的死亡率較低（40-50%），PEDV和TGEV（90-100%）。
- 與TGEV和PEDV類似，小腸中PDCoV大量複製，在糞便、腸道和組織中檢測到高力價基因組RNA，在血液和腸道外組織中檢測到適量的PDCoV RNA。在所有小腸可大量檢測到抗原陽性細胞。實驗感染豬後48-72小時內出現嚴重水性腹瀉和嘔吐。
- 在許多農場，PEDV和PDCoV同時被檢測出來，需要進一步的研究來確定它在豬病中的作用。

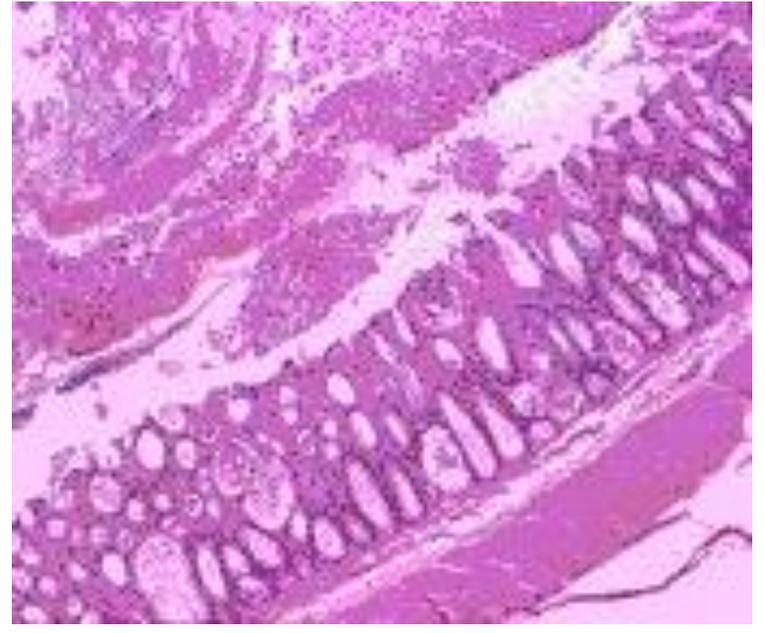
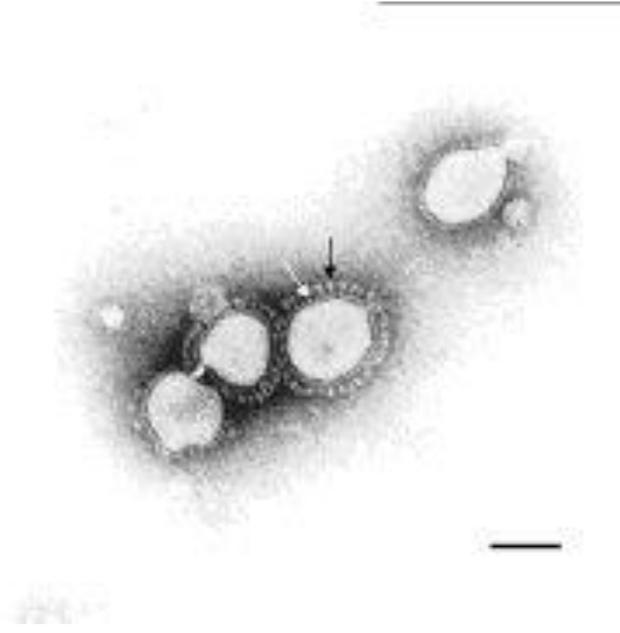
# 牛

- ▶ 牛冠狀病毒感染 (Bovine coronavirus (BCoV) infection) (1973年)

# 牛冠狀病毒感染

## (Bovine coronavirus infection)

- 牛冠狀病毒是小牛下痢症的重要致病原，由本病毒引起的小牛下痢首次於1973年報告發生於美國，接著世界各地陸續發表確診報告。
- 最初診斷本病毒都是直接以電子顯微鏡觀察檢體中病毒顆粒，目前則可以用細胞株來分離培養本病毒，培養時最大的不同是要在培養液裡面添加蛋白酶。本病毒具有紅血球凝集作用，可用來配合檢定。
- 臨床症狀可分為：**初生仔牛下痢症、成牛冬痢症、牛呼吸道感染症、運輸熱等四型。**
- 本病最易發生在初生仔牛，下痢通常持續4或5天。致病機制是病毒會破壞腸管上皮細胞，使絨毛長度變短，因而快速流失水分及電解質，葡萄糖及乳糖代謝也會受影響，併發低血糖症、酸血症、高血鉀症等，會導致急性休克及心衰竭死亡。
- 牛是自然宿主，哺乳小鼠與火雞亦可經由人為實驗感染。
- 病毒傳播是經由糞口途徑或飛沫呼吸道感染。
- 現行疫苗效果不佳，主因為無法及時引發免疫力來保護小牛，所以最好能將疫苗預先接種母畜，讓其產生較高抗體力價的初乳來保護初生仔牛。



# 症狀及病變



# 家禽

- 雞傳染性支氣管炎（Infectious bronchitis）(1936年)
- 火雞冠狀病毒性腸炎  
（Coronaviral enteritis of turkeys）  
(1989年)

# 雞傳染性支氣管炎 (Infectious bronchitis)

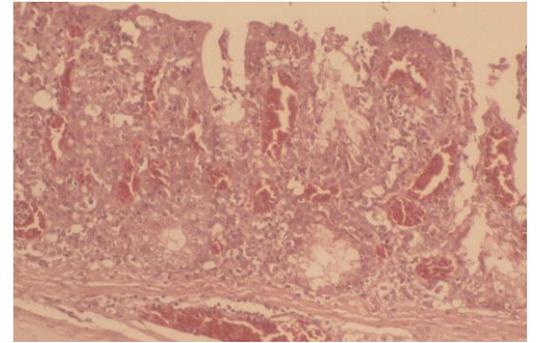
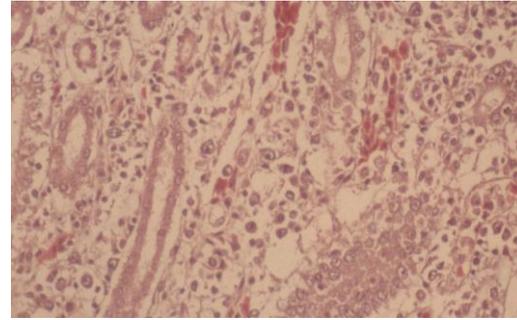
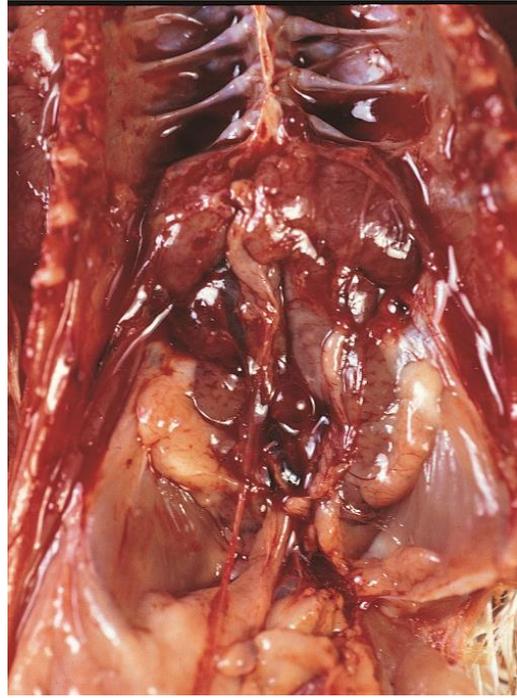
- 是一種急性而且會快速傳播的冠狀病毒性疾病，最主要造成呼吸道和生殖系統感染，但是有些病毒株則會造成泌尿系統（尤其是腎臟）的感染。
- 一般發生在沒有出現被動免疫或未曾受感染的雞。
- 所有年齡的雞隻都具有感受性，在所有養殖大量雞隻的國家都可以發現此疾病，其經常發生而且不分季節，甚至在接受過疫苗注射的雞群亦會發生。
- 本病沒有證據顯示對人類健康有影響。

## 病理學及病理機轉

- 病毒首先在呼吸道（纖毛上皮細胞）中複製到高濃度；產生病毒血症（感染後1至2天內），傳播至許多器官，包括對對卵巢、輸卵管和腎臟造成廣泛損害，但這取決於病毒株的特性。
- 腸道也是主犯組織，但損害通常很小。
- 感染7天以後的病毒分離並不常見（小雞除外）。
- 在感染後病毒存在糞便可長達20週。
- 腎臟和腸道是病毒持續存在的可能部位。

## 肉眼病變

- 最常見的是引起氣管炎及支氣管炎，尤其氣管後1/3及及氣管與支氣管交界處。
- 呼吸道內的粘膜增厚，鼻腔、氣管、支氣管和氣囊中漿液或卡酪樣黃核細胞浸和再生。修補在6~10天后開始，14~21天完成。
- 肺炎和結膜炎在某些情況下發生。
- 在產蛋雞，卵可能充血，有時破裂，腹腔中出現卵黃。
- 親腎型病毒株，導致腎小管間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis) 及尿石形成。

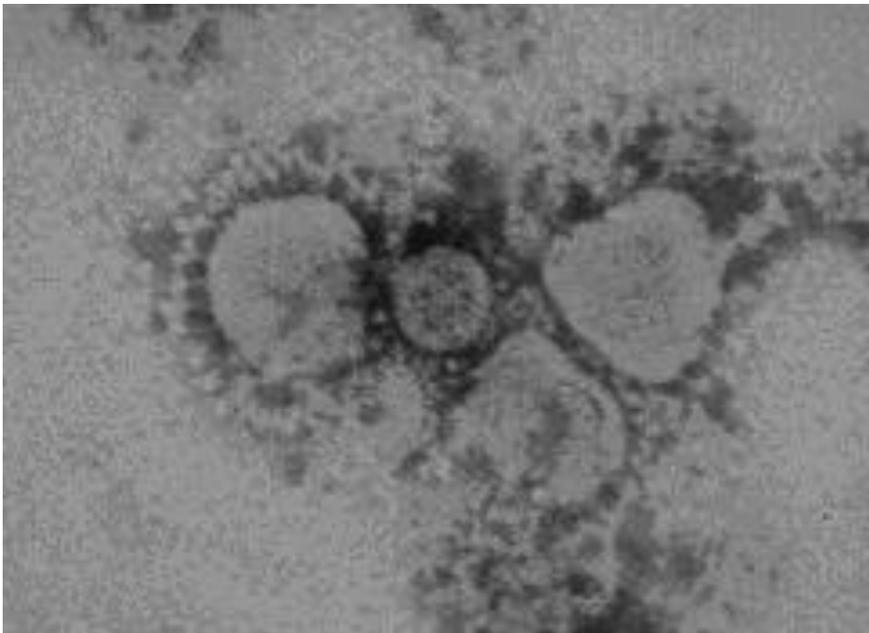
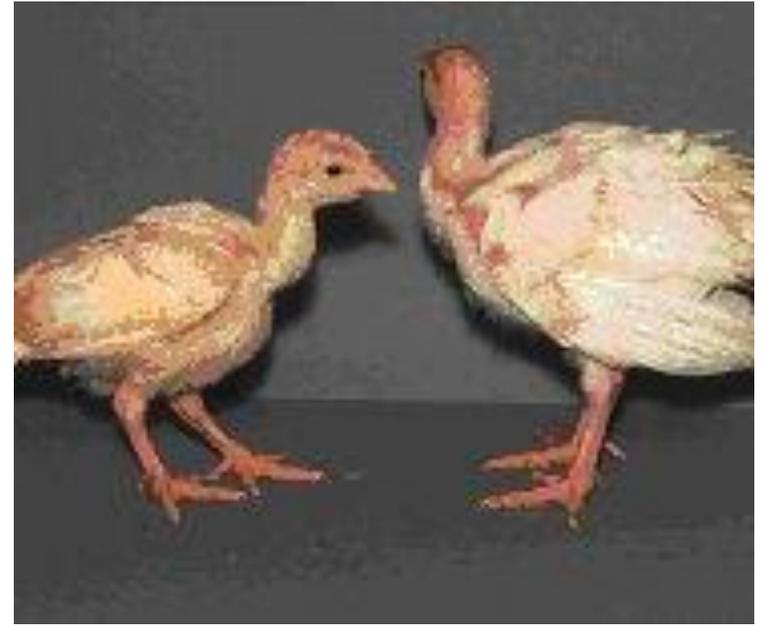
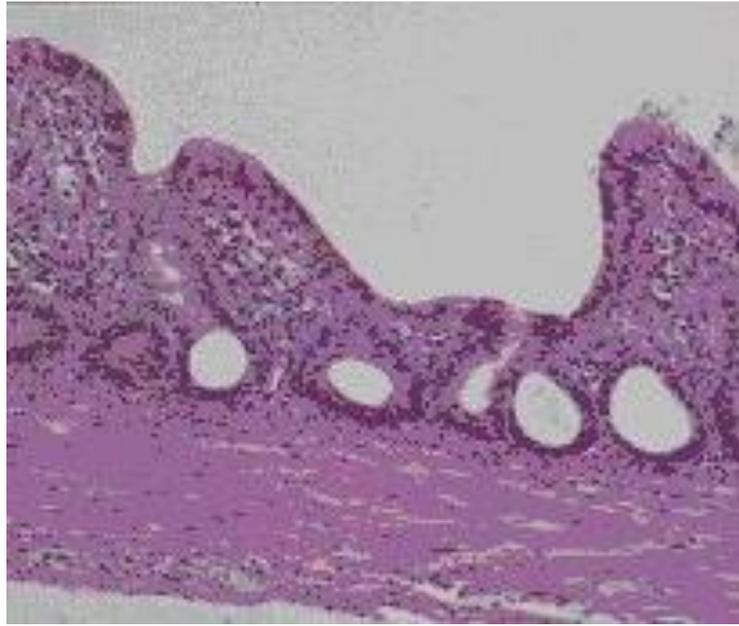


# 病變

# 火雞冠狀病毒性腸炎

## (Coronaviral enteritis of turkey)

- 為急性、高感染性疾病，可感染全年齡的火雞，但主要侵犯幼年的火雞與生長中的火雞。
- 本病主要造成火雞食欲喪失、精神沉鬱、持續性地發出啁啾聲、羽毛皺折髒亂、排出水樣的下痢便，減少體重增加並導致生長遲緩。
- 亦稱為藍冠病（blue-comb disease）、傳染性腸炎（transmissible enteritis）或感染性腸炎（infectious enteritis）。



# 病變

# 鼠

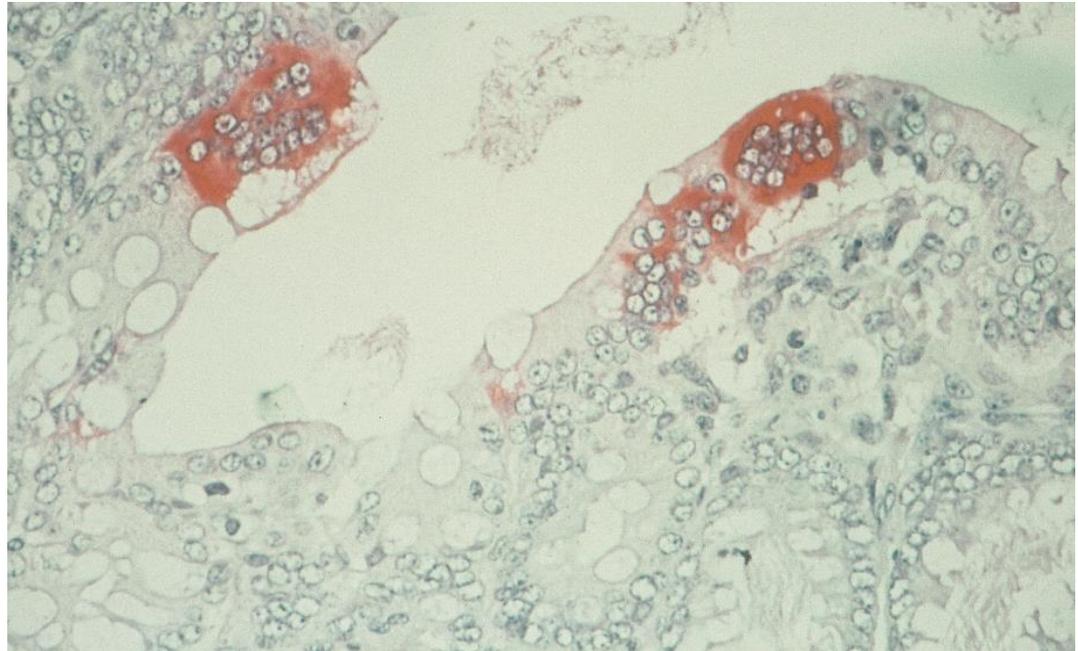
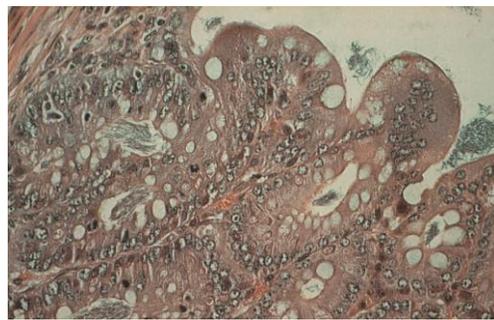
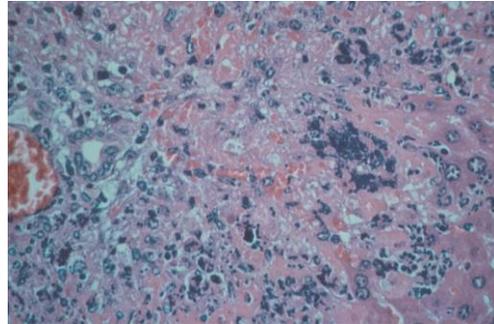
- 鼠肝炎病毒感染 (Murine hepatitis virus(MHV) infection) (1947年)
- 大鼠唾液腺腺炎病毒感染 (Sialodacryoadenitis virus(SDAV) infection in rats) (1970年)

# 鼠肝炎病毒感染

## ( Murine hepatitis virus(MHV) infection )

- 是小鼠族群高度傳染性首要病原，感染率在19-83%之間，且已證實存在於臺灣，為親肝臟株。
- 症狀一般分成潛伏型、流行型、免疫缺陷鼠三型。一般飼養條件下及免疫正常小鼠，此病呈不顯性感感染。裸鼠一旦發生MHV感染，病變比較嚴重及全面化，且涉及許多器官，如腦、肝、肺、骨髓、淋巴組織、血管內皮及腸道。
- 致病機制有兩種：(1)呼吸型MHV亞株；(2)腸道型MHV亞株。
- 小鼠是自然宿主，哺乳大鼠實驗鼻腔接種亦可感染MHV。
- 病毒具高度傳染性，尤其是對BALB/c、Nu、SCID、FVB/N、B6129雜交小鼠等品系小鼠。
- 傳播主要藉由糞便、空氣、直接接觸、墊料、生物材料或細胞株等，垂直感染有其可能性。
- 此病毒非常容易污染生物材料，如移植腫瘤或細胞株，而造成許多實驗結果影響。
- MHV一旦感染，可藉由停止配種、撲殺離乳鼠、暫停新進動物或監測鼠計畫等措施加以控制。

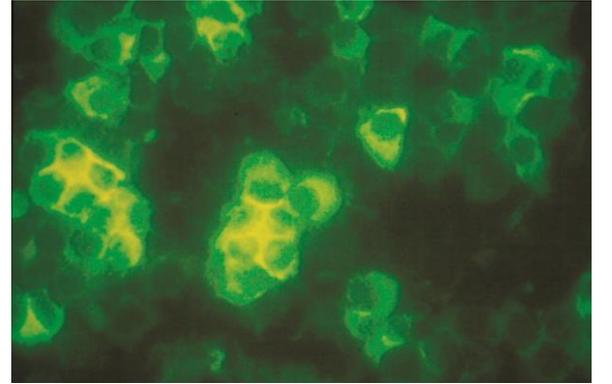
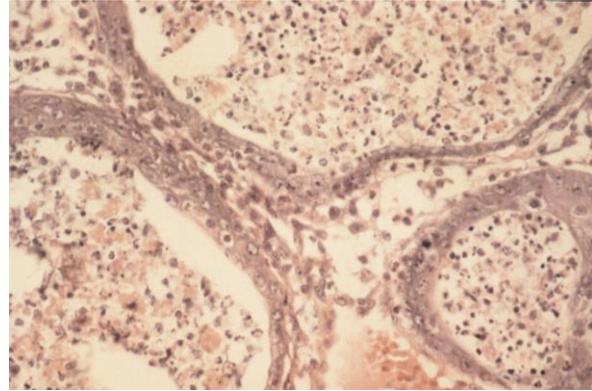
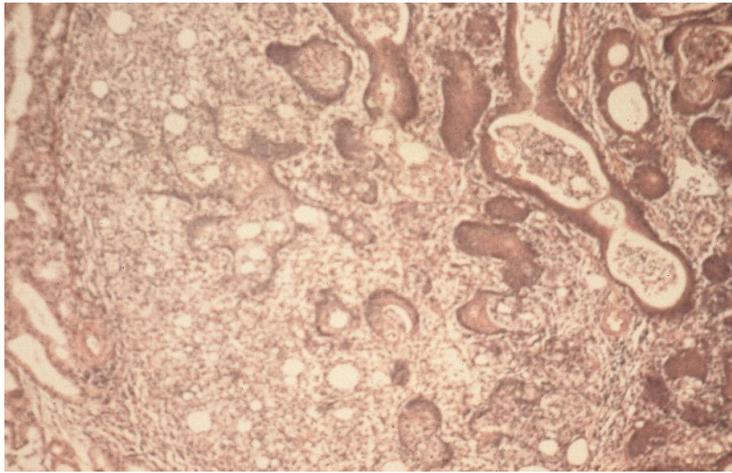
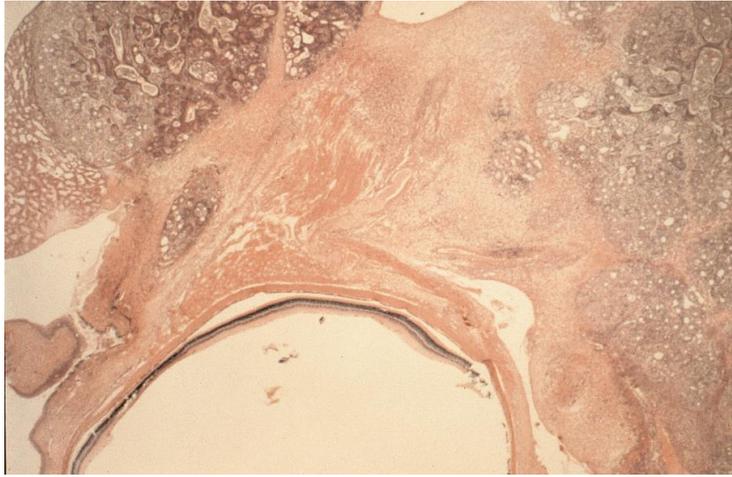
# 病變



# 大鼠唾液腺淚腺炎病毒感染

## ( Sialodacryoadenitis virus(SDAV) infection in rats )

- 是大鼠族群高度傳染性首要病原，族群感染率在15-68%之間。一般以近親品系大鼠如Lewis、WAG/Rij、TAC：SHR/N，較易受感染。
- 症狀一般分成潛伏型、流行型兩型。潛伏型感染發生於繁殖族群，症狀通常很輕微不易發現，且會自行消失。流行型感染發生於敏感品系離乳鼠或成年鼠。
- Rat coronavirus (RCV)及Causative agent of rat sialoadenitis (CARS)被認為是另一類亞株。臨床症狀不易區別SDAV與RCV二種大鼠冠狀病毒，但基本上頸部水腫，唾液腺炎比較易出現於SDAV。RCV較易發生間質性肺炎。SDAV對漿液腺泡或混合型腺泡的管泡腺體上皮細胞具親和性。
- 傳播方式一般藉由淚液或唾液直接接觸、空氣或墊料傳播。高發生率，但死亡率極低。
- 大部份症狀在一周內自行消失。SDAV一旦感染，可藉由停止配種、撲殺離乳鼠、暫停新進動物、監測鼠計畫等措施加以控制。



## 病變

---

# 人

- 非嚴重急性呼吸道症候群之人類冠狀病毒感染（Non SARS human coronavirus infections）(HCoV-229E, OC43-1960年代; HCoV NL63-2004年; HKU1-2005年)
- 嚴重急性呼吸道症候群（Severe acute respiratory syndromes, SARS）(2003年)
- 中東呼吸症候群冠狀病毒感染症 (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) (2012年)
- 2019冠狀病毒疾病 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) (2019年)

# 七種人類冠狀 病毒

1. HCoV-229E
  2. HCoV-OC43
  3. SARS-CoV
  4. HCoV-NL63：2004年荷蘭，上呼吸道及氣管炎。
  5. HKU1: 2004年香港，上呼吸道及腸胃病。
  6. MERS-CoV
  7. SARS-CoV-2
- 冠狀病毒HCoV-229E、-NL63、-OC43和-HKU1在人群中持續傳播，導致全球成人和兒童呼吸道感染。

# 非嚴重急性呼吸道症候群之人類冠狀病毒 感染 (Non SARS human coronavirus infections)

- 病毒株OC43及229E被研究較多，但這兩種抗原卻不相同。2004年又發現HCoV-NL63及HKU1。
- 潛伏期一般為2到5天，症狀包括頭痛、喉嚨痛、倦怠、咳嗽、畏寒及發燒。
- 傳染主要在冬天及春天，以散發或爆發方式發生于幼兒和孩童。抗體雖然普遍存在于成年人，但是再感染的情形仍是很常見。
- 冠狀病毒也曾由成年人、下痢或胃腸炎的孩童、及罹患壞死性小腸結腸炎的新生兒糞便檢體中以電子顯微鏡觀察到。

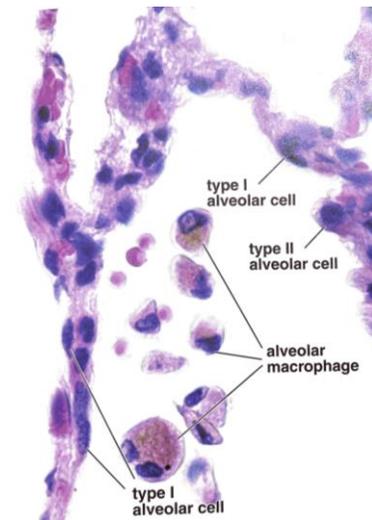
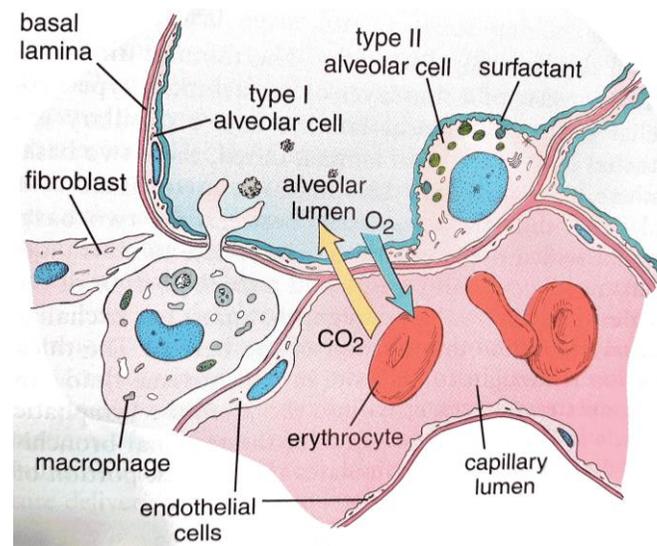
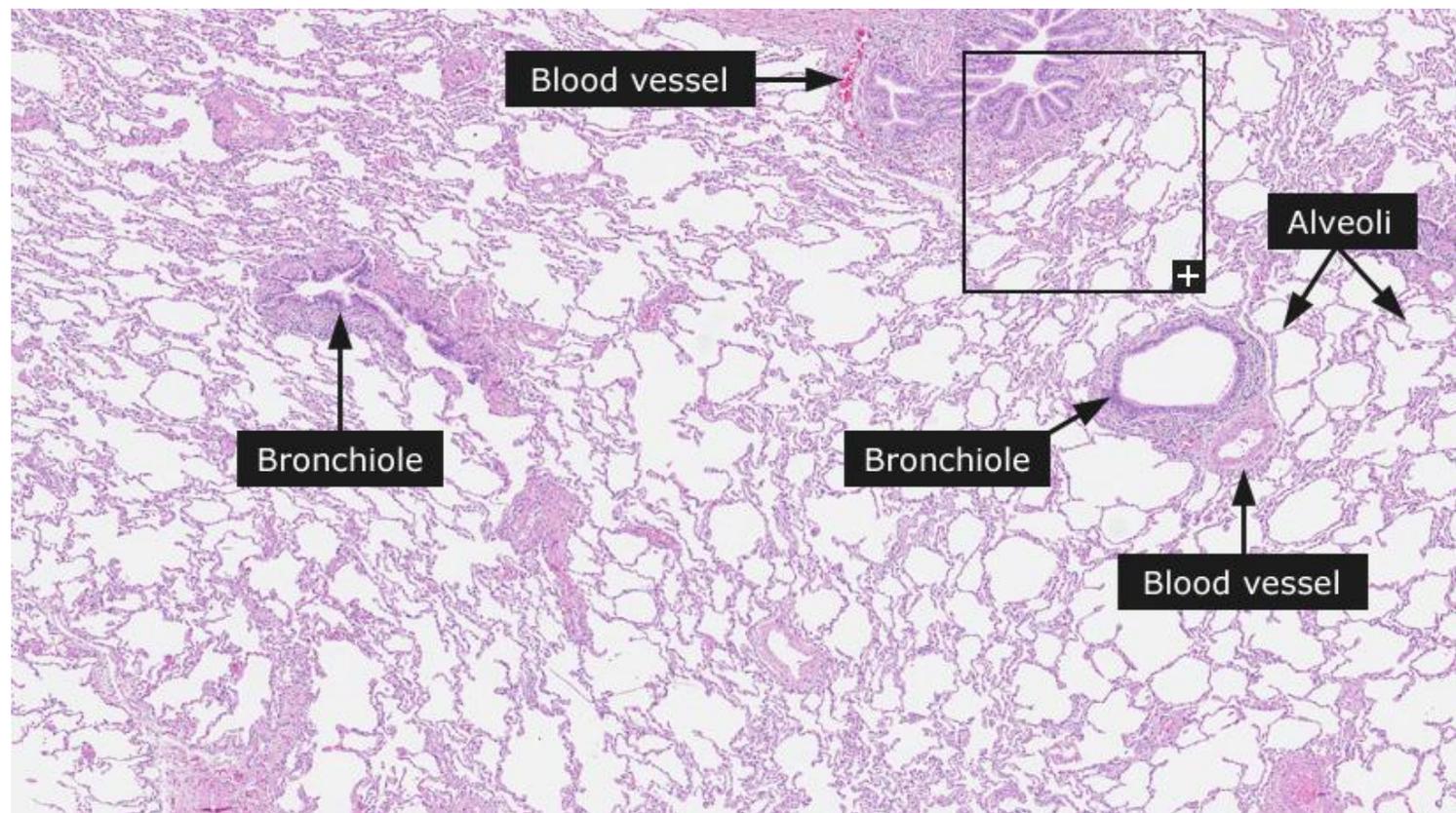
- 以RT-PCR及southern hybridization技術研究OC43與多發性硬化症（multiple sclerosis）的關係，發現具統計上的相關性。
- 病毒藉由空氣及大顆粒的飛沫而傳播。在熱帶及環境衛生差的地區，無症狀及不分季節性的長期排毒情況普遍。
- 本病毒一般不常在實驗室中實施例行診斷，但ELISA可以用來評估感染急性期及恢復期的血清力價。
- 電子顯微鏡負染色可用來偵測糞便中的病毒顆粒。RT-PCR-hybridization 可以應用於臨床檢體的檢測。
- 本病毒感染溫和，控制傳染可能被認為無必要性。
- 目前無疫苗及抗病毒藥可資利用。

# 嚴重急性呼吸道症候群

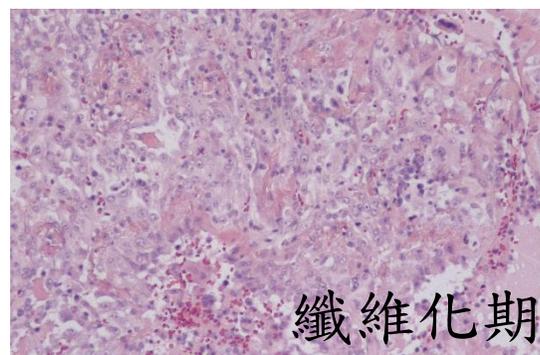
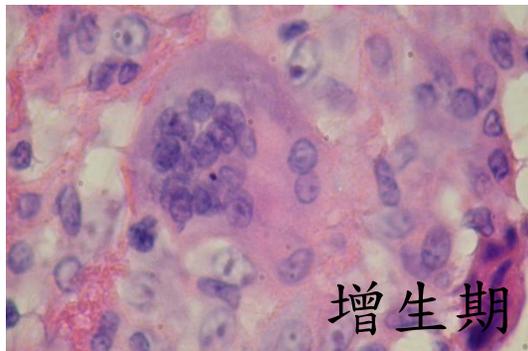
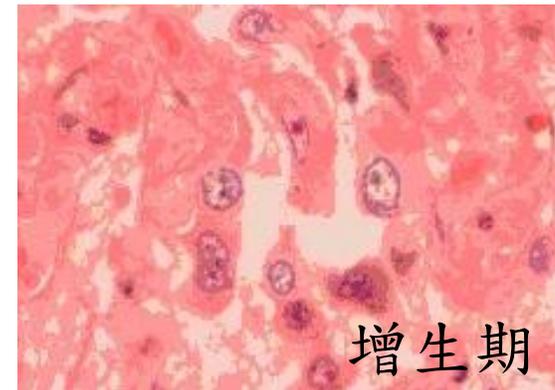
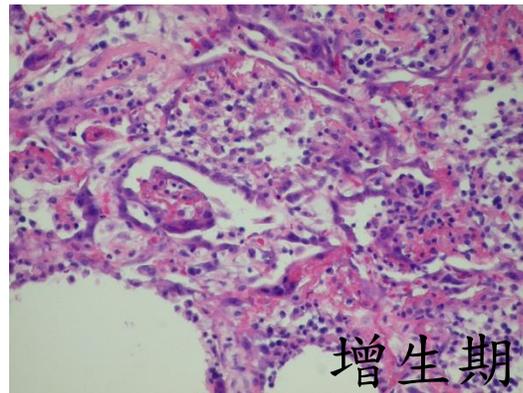
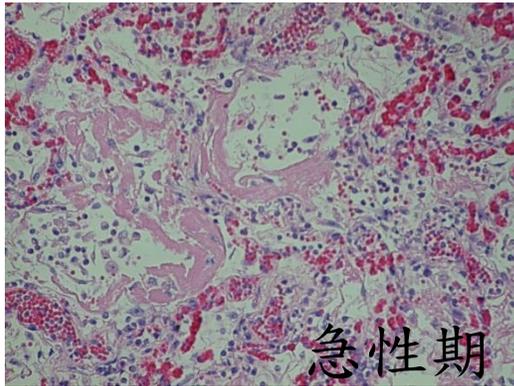
## (Severe acute respiratory syndromes, SARS)

- 2002年11月自中國大陸廣東省佛山地區所爆發的新興疾病。
- 世界衛生組織（WHO）於2003年4月16日正式宣佈，SARS的致病原為新變異的冠狀病毒。
- 臨床症狀以發燒（ $>38^{\circ}\text{C}$ ）、乾咳、呼吸急促、呼吸困難等呼吸道感染症。X光片下有間質性肺炎。
- 診斷方式主要根據臨床症狀，病人的旅遊史或接觸史，X光片，實驗室診斷包括血液學檢查的淋巴球減少、RT-PCR、DNA定序、血清學及病毒分離。
- 傳染方式以飛沫和接觸傳染為主，糞水亦會傳染。
- 治療方式以抗病毒藥Ribavirin，免疫調節劑的類固醇及靜脈注射免疫球蛋白，及給予氧氣治療。
- 預防之道在於勤洗手、戴口罩及量體溫。

# Lung histology



# 肺臟病變



病理變化於滲出期（急性期）有嚴重彌漫性的肺水腫、局部肺出血、同時有肺泡細胞的損傷導致玻璃質膜覆蓋在肺泡的表面；增生期有明顯的第二型肺泡細胞的增生、融合型的多核巨細胞；在纖維化期的肺泡壁有纖維結締組織融入。（蕭正祥醫師）

# SARS病變及病理機轉

- 肺及胃腸道已證實是病毒繁殖的主要器官系統。
- 病毒以呼吸道上皮細胞為目標，造成廣泛性肺泡損傷，腸粘膜細胞、腎小管上皮細胞、腦神經元和幾種免疫細胞在病程中受到感染，而某些器官則可能間接損傷。
- 另外包括cytokines/ chemokines調節不良、先天免疫反應缺陷、直接感染免疫細胞、直接病毒細胞病變效應 (CPE)、肺保護性血管緊張素轉化酶2 (angiotensin converting enzyme 2，ACE2)的向下調節、自體免疫和遺傳因素。
- 異常的免疫反應和免疫細胞損傷可能是本病病機轉的關鍵因素。

( Am J Pathol 2007， 170： 1136 +1147;DOI： 10.2353/ajpath.2007.061088 )

**Table 1.** Major Pathological Findings in Various Organs and Tissue

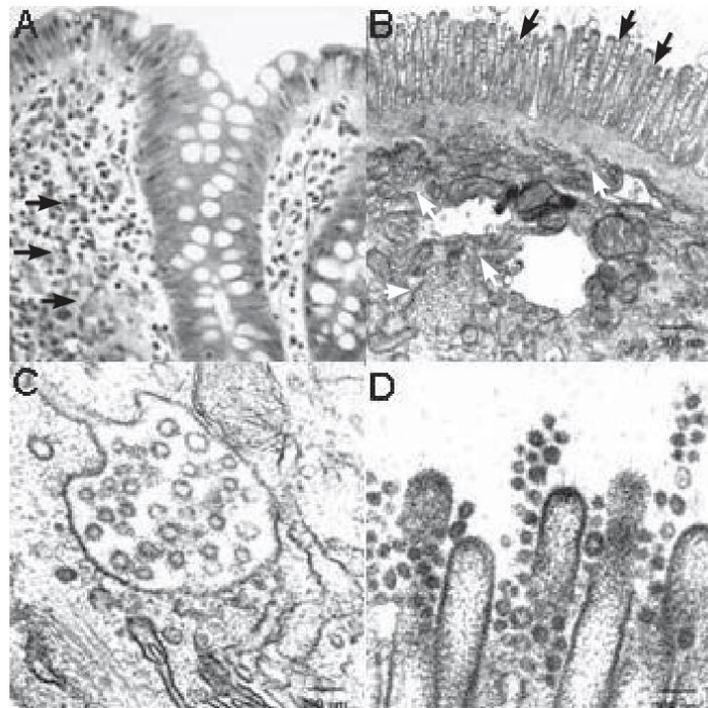
Organs/tissue	Pathology	Number of cases
Respiratory tract	Diffuse alveolar damage with varying degrees of acute exudative features including edema and hyaline membranes, organization, and fibrosis. Macrophagic or mixed cellular infiltration, multinuclear giant cells, atypical reactive pneumocytes, and vascular injury. Positive <i>in situ</i> hybridization signals in pneumocytes, lymphocytes, and macrophages	63
Spleen and lymph nodes	Lymphocyte depletion in spleen and lymph nodes with architectural disruption. Splenic white pulp atrophy. Positive <i>in situ</i> hybridization signals in immune cells	25
Digestive tract	Intestines: no obvious pathological changes/ nonspecific changes. Depletion of mucosal lymphoid tissue. Positive <i>in situ</i> hybridization signals in mucosal epithelial cells	19
	Liver: no specific pathological changes. In some cases, necrosis and evidence of apoptosis	20
Urogenital tract	Kidneys: acute tubular necrosis, in varying degrees and other nonspecific features. Positive <i>in situ</i> hybridization signals in the epithelial cells of the distal tubules	21
Central nervous system	Edema and degeneration of neurons, several neurons <i>in situ</i> hybridization-positive	12
Bone marrow	In some cases, reactive hemophagocytosis	9
Skeletal Muscles	Myofiber necrosis and atrophy, few regenerative myofibers	13
Adrenal gland	Necrosis and infiltration of monocytes and lymphocytes	14
Thyroid gland	Destruction of follicular epithelial cells, several apoptotic cells	5
Testes	Germ cell destruction, apoptotic spermatogenetic cells	7
Heart	Edema and atrophy of myocardial fibers	22

## SARS各種 器官及組 織病變

# SARS 診斷及分泌物 RT-PCR 檢測

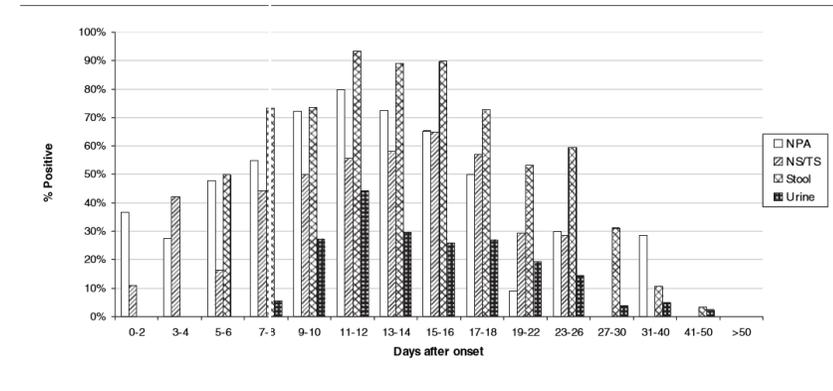
Clinical Presentation of the Disease in Adults 25

Viral Diagnosis of SARS 65



**Figure 3.3** Biopsy of the colon in a SARS patients with diarrhoea. (Reproduced from Gastroenterology 2003; Leung WK, To KF, Chan PKS, Chan HLY, Wu A, Lee N, Yuen KY, Sung JY, Enteric involvement of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection; pages 1011–17, with permission from the American

NPA: 鼻咽抽取物  
NS/TS: 鼻喉拭子  
Stool: 糞便  
Urine: 尿液

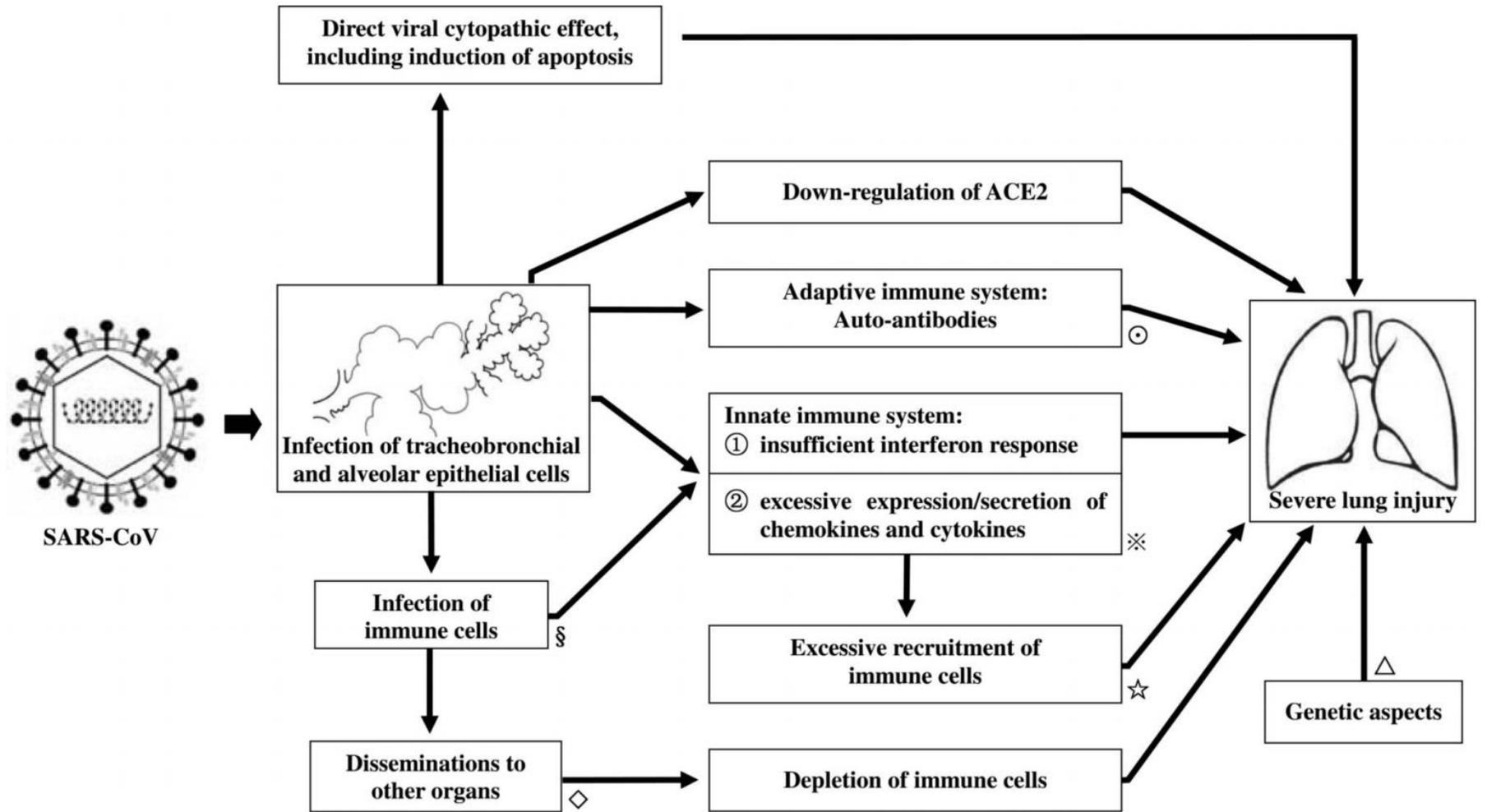


	No. of specimens tested														
NPA	30	47	48	31	36	20	29	23	10	11	10	8	7	0	3
NS/TS	9	19	31	27	16	9	43	40	7	17	7	7	ND	ND	ND
Stool	5	10	10	15	19	30	63	39	22	47	37	32	56	31	17
Urine	5	2	8	18	22	18	57	58	26	62	49	52	59	42	36

**Figure 9.1** RT-PCR % positive in nasopharyngeal aspirates (NPA), nose and throat swabs (NS/TS), stool and urine at different days post-onset of disease in patients with serologically confirmed SARS. (Re-printed from CH Chan et al 2004; with permission of Emerging Infectious Diseases.)

(Severe Acute Respiratory Syndrome. 2005, Edi. by Peiris et al.)

# 致病機序



§ Macrophages/ monocytes, lymphocytes and dendritic cells  
 ◇ Intestines, kidneys and brain  
 ⊙ Auto-antibodies against pulmonary epithelium and endothelium  
 ※ including MIP-1  $\alpha$ , RANTES, IP-10, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 and MCP-1

☆ Mainly monocytes, neutrophils and activated T-lymphocytes  
 △ Genotypes associated with low or deficient MBL serum levels, certain haplotypes are associated with increased susceptibility to SARS-CoV infection and/ or increased severity of disease.

# 中東呼吸症候群冠狀病毒感染症 (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)

- 中東呼吸症候群冠狀病毒屬冠狀病毒科 (Coronavirinae) 之beta亞科 (Betacoronavirus) 具外套膜之單股正鏈RNA病毒，與2003年間引發大流行的SARS-CoV基因結構類似。
- WHO於2012年9月公佈全球第一例病例，已在中東地區、非洲、歐洲、亞洲及美洲陸續發現確診病例，絕大多數個案皆有中東旅遊史、居住史或工作史，男性多於女性，以中年人為主。
- 2014年3-4月，散發病例及醫院內群聚感染病例有一波明顯上升趨勢，病例集中於沙烏地阿拉伯及阿拉伯聯合大公國，經分析發現此波疫情中有75%病例為接觸患者而感染，大多數為醫護人員，多屬輕症或無症狀。
- 2015年5月於南韓首爾地區發生院內感染群聚事件，依南韓病房感控報告指出，不論病人死亡或出院後，仍可在病房設備表面測得病毒，即MERS-CoV可存活於環境中一段時間，而增加人類感染風險。

- **傳染窩**：中東當地單峰駱駝可分離出MERS-CoV，基因序列與自確診個案檢體分離出之病毒基因序列高度相似。又血清學研究顯示其他國家駱駝亦曾感染該病毒，加上部分個案曾有駱駝接觸史，顯示駱駝為人類感染MERS-CoV之潛在感染源。
- **傳染方式**：主要透過大的呼吸道飛沫顆粒，以及直接或間接接觸，但確實傳播途徑仍不明。人與人間的傳播主要透過親密接觸發生，以院內感染為主。另曾有研究指出MERS-CoV病毒可在低溫(4°C)的駱駝生乳存活72小時。
- **臨床症狀**：發燒、咳嗽與呼吸急促等，部分病患可能出現噁心、嘔吐、腹瀉等腸胃道症狀。感染者胸部X光通常會發現肺炎，部分重症則出現急性腎衰竭、心包膜炎、血管內彌漫性凝血等併發症，死亡率約35%。重症病患大多具有慢性疾病，如糖尿病、慢性肺病、腎病和免疫力缺陷。此外，部分病患僅出現輕微感冒症狀或無明顯症狀，且可合併其他呼吸道病毒或細菌同時感染。
- **預防方法**：注意個人衛生及手部清潔。接觸駱駝、食用駱駝等動物生肉或生飲動物奶，以降低受感染可能性。
- **潛伏期**：2~14天（中位數為5~6天）。

# 2019冠狀病毒性疾病 (COVID-19)

- 病例最初發生於2019年12月1日，因12月下旬開始出現圍繞湖北省武漢市江漢區華南海鮮市場的大量病例，被認為在華南海鮮市場爆發，隨後發現首宗及初期個案並非全部在此。
- 病原為SARS-CoV-2。B組B冠狀病毒的新毒株，與SARS-CoV有70%的基因相似度，蝙蝠冠狀病毒有96%的相似性，透過中間宿主動物(如穿山甲)而感染人。
- 本病傳染源主要為感染的患者，無症狀感染者也可以成為感染源。
- 病毒主要經呼吸道飛沫傳播、接觸傳播，消化道、氣溶膠及母嬰傳播等傳播途徑有待進一步明確。



# 國際組織在2015年確立避免「歧視」疾病命名原則

Disease names may NOT include:	Examples to be avoided
Geographic locations: Cities, countries, regions, continents	Middle East Respiratory Syndrome, Spanish Flu, Rift Valley fever, Lyme disease, Crimean Congo hemorrhagic fever, Japanese encephalitis
People's names	Creutzfeldt-Jakob disease, Chagas disease
Species/class of animal or food	Swine flu, bird flu, monkey pox, equine encephalitis, paralytic shellfish poisoning
Cultural, population, industry or occupational references	Occupational, legionnaires, miners, butchers, cooks, nurses
Terms that incite undue fear	Unknown, death, fatal, epidemic

\*Superscripts indicate those terms further described below

- A. "Severe" is appropriate to use for diseases with a very high initial case fatality rate (CFR), recognising that the CFR may decrease as an event progresses.
- B. "Novel" can be used to indicate a new pathogen of a previously known type, recognising that this term will become obsolete if other new pathogens of that type are identified.
- C. A date (year, or month and year) may be used when it is necessary to differentiate between similar events that happened in different years

© World Health Organization 2015. All rights reserved.

- 疾病命名經世界衛生組織 (WHO)、世界動物衛生組織 (OIE) 及世界糧農組織 (FAO) 這三個聯合國組織確立「五不」原則，避免五個類別的字眼出現，包括：

1. 地方名字
2. 人名
3. 特定類別的動物或食物名字
4. 跟文化、人口、產業或職業有關（例如「退伍軍人症」）
5. 引起不必要恐慌（例如「不明」、「致命」）

# 2019冠狀病毒性疾病 (COVID-19)

- 2020/1/30 WHO宣佈為「國際關注公共衛生緊急事件」(Public Health Emergency of International Concern, PHEIC)
- 男性多於女性 (抽煙致ACE 2 receptor增加?)
- 成年多於小孩 (receptor and epithelial differentiation?)

(2020/7/22)

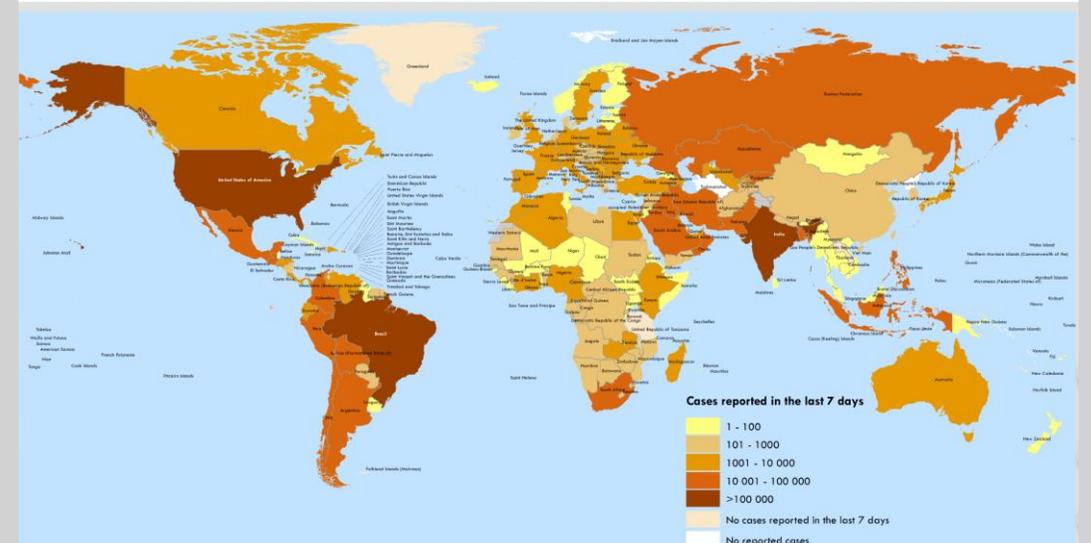
(2020/2/17, CDC)

## Situation in numbers (by WHO Region)

Total (new cases in last 24 hours)

<b>Globally</b>	14 765 256 cases (202 726)	612 054 deaths (4 286)
<b>Africa</b>	623 851 cases (12 666)	10 157 deaths (259)
<b>Americas</b>	7 811 127 cases (109 052)	313 809 deaths (2 240)
<b>Eastern Mediterranean</b>	1 414 462 cases (13 918)	35 628 deaths (483)
<b>Europe</b>	3 124 701 cases (21 047)	208 469 deaths (524)
<b>South-East Asia</b>	1 520 780 cases (42 639)	35 891 deaths (770)
<b>Western Pacific</b>	269 594 cases (3 404)	8 087 deaths (10)

Figure 1. Number of confirmed\* COVID-19 cases reported in the last seven days by country, territory or area, 16 July to 22 July \*\*



Data Source: World Health Organization

Map Production: WHO Health Emergencies Programme

Not applicable

0 3,000 5,000 km

© World Health Organization 2020. All rights reserved.

The boundaries and names shown on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines represent boundaries that are not clearly defined.

# COVID-19症狀

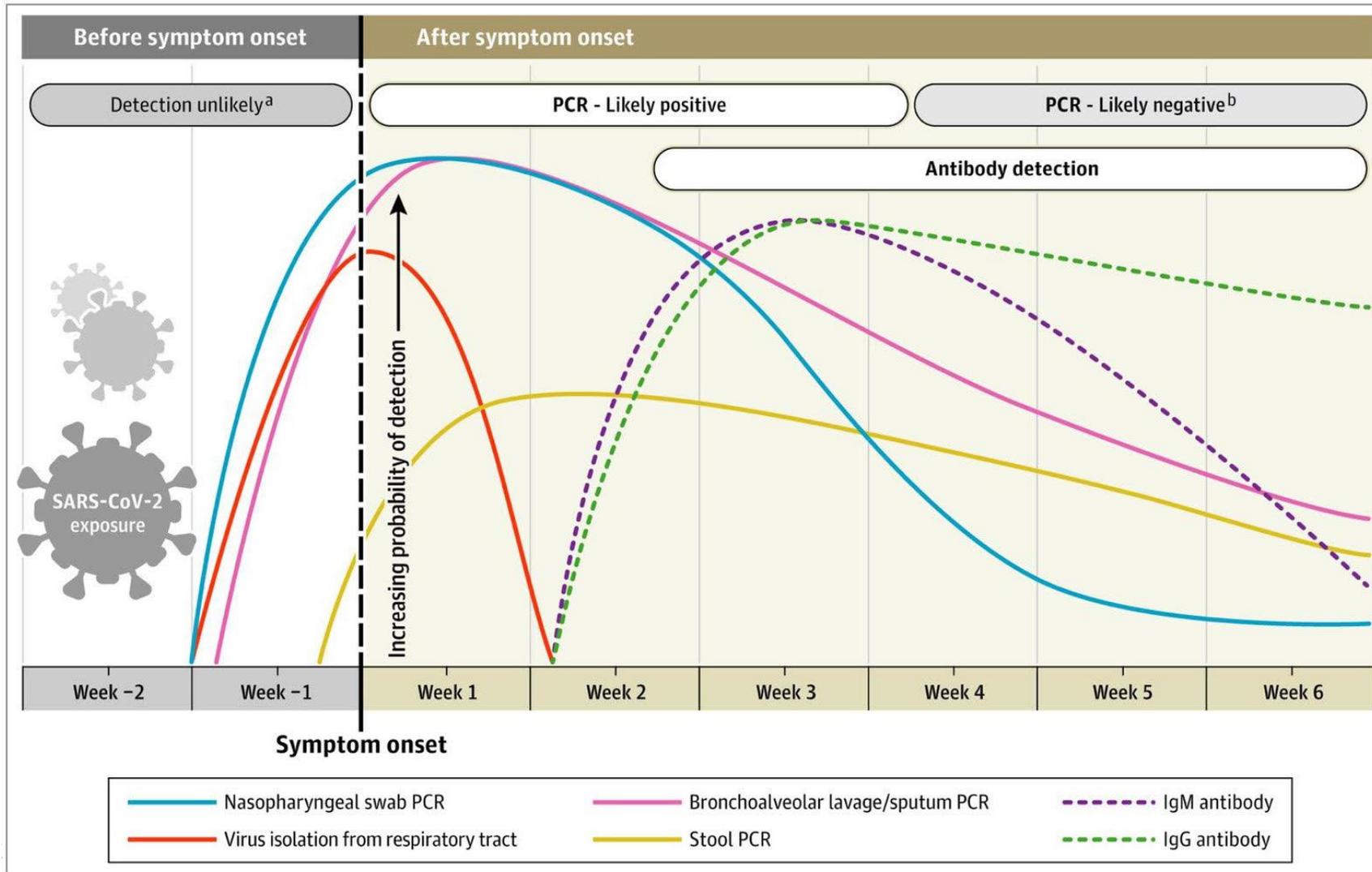
1. 發燒
2. 幹咳
3. 疲勞
4. 有痰
5. 呼吸急促
6. 肌肉或關節酸痛
7. 喉嚨痛。
8. 頭痛
9. 發冷
10. 感到噁心想吐
11. 鼻塞
12. 腹瀉
13. 咳血
14. 結膜充血等





# COVID-19 症狀、檢測及抗體產生關係圖

## Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2

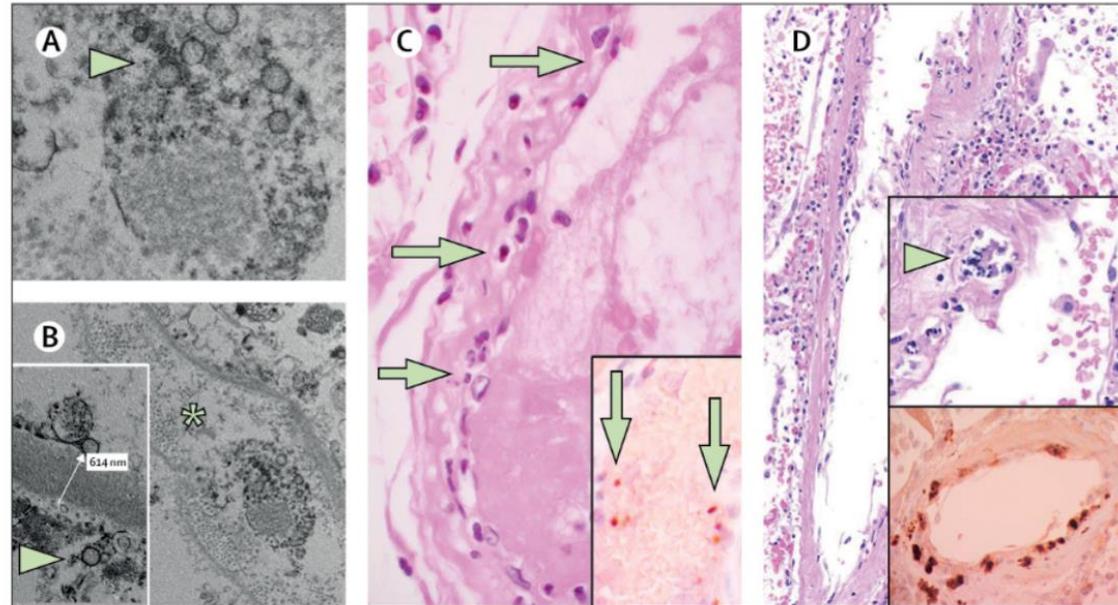


# 病變

## Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19

Cardiovascular complications are rapidly emerging as a key threat in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in addition to respiratory disease. The mechanisms underlying the disproportionate effect of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection on patients with cardiovascular comorbidities, however, remain incompletely understood.<sup>1,2</sup>

SARS-CoV-2 infects the host using the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is expressed in several organs, including the lung, heart, kidney, and intestine. ACE2 receptors are also expressed by endothelial cells.<sup>3</sup> Whether vascular derangements in COVID-19 are due to endothelial cell involvement by the virus is currently unknown. Intriguingly, SARS-CoV-2

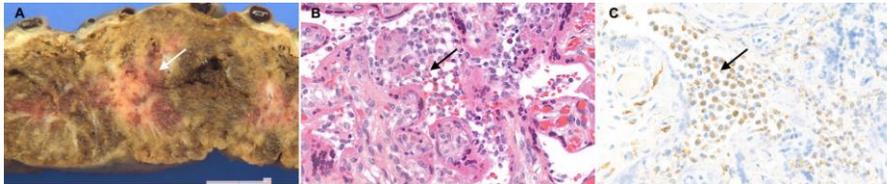


**Figure: Pathology of endothelial cell dysfunction in COVID-19**

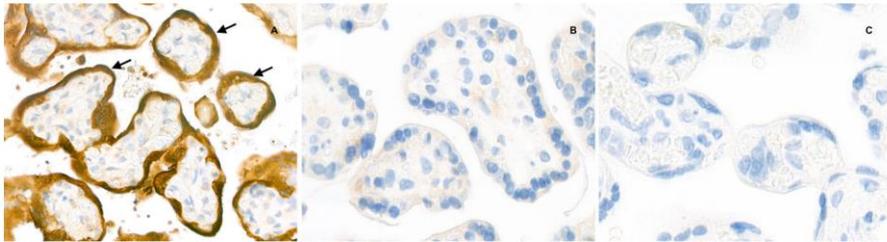
(A, B) Electron microscopy of kidney tissue shows viral inclusion bodies in a peritubular space and viral particles in endothelial cells of the glomerular capillary loops. Aggregates of viral particles (arrow) appear with dense circular surface and lucid centre. The asterisk in panel B marks peritubular space consistent with capillary containing viral particles. The inset in panel B shows the glomerular basement membrane with endothelial cell and a viral particle (arrow; about 150 nm in diameter). (C) Small bowel resection specimen of patient 3, stained with haematoxylin and eosin. Arrows point to dominant mononuclear cell infiltrates within the intima along the lumen of many vessels. The inset of panel C shows an immunohistochemical staining of caspase 3 in small bowel specimens from serial section of tissue described in panel D. Staining patterns were consistent with apoptosis of endothelial cells and mononuclear cells observed in the haematoxylin-eosin-stained sections, indicating that apoptosis is induced in a substantial proportion of these cells. (D) Post-mortem lung specimen stained with haematoxylin and eosin showed thickened lung septa, including a large arterial vessel with mononuclear and neutrophilic infiltration (arrow in upper inset). The lower inset shows an immunohistochemical staining of caspase 3 on the same lung specimen; these staining patterns were consistent with apoptosis of endothelial cells and mononuclear cells observed in the haematoxylin-eosin-stained sections. COVID-19=coronavirus disease 2019.



Published Online  
April 17, 2020  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)



**Fig. 4 Gross and microscopic examination of the placenta.** **a** The macroscopic lesions of perivillous fibrin deposition with infarction, as irregular strands of pale yellow-white induration (arrow). **b** Microscopic lesions of intervillitis characterized by an infiltrate of the intervillous spaces made of neutrophils and histiocytes (arrow) (HES stain, original magnification  $\times 400$ ). **c** The intervillitis with several CD68-positive histiocytes (arrow); neutrophils are negative with this anti-macrophage antibody (anti-CD68 immunohistochemistry, original magnification  $\times 400$ ).



**Fig. 5 Placental immunostaining for SARS-CoV-2 N-protein (anti-N immunohistochemistry, original magnification  $\times 800$ ).** **a** The intense brown cytoplasmic positivity of peri-villous trophoblastic cells in the placenta of our case (arrows). **b, c** Two negative controls (primary antibody, two SARS-CoV-2 negative placentas).

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>

OPEN

## Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection

Alexandre J. Vivanti<sup>1,8</sup>, Christelle Vauloup-Fellous<sup>2,8</sup>, Sophie Prevot<sup>3</sup>, Veronique Zupan<sup>4</sup>, Cecile Suffee<sup>5</sup>, Jeremy Do Cao<sup>6</sup>, Alexandra Benachi<sup>1</sup> & Daniele De Luca<sup>4,7</sup>✉

SARS-CoV-2 outbreak is the first pandemic of the century. SARS-CoV-2 infection is transmitted through droplets; other transmission routes are hypothesized but not confirmed. So far, it is unclear whether and how SARS-CoV-2 can be transmitted from the mother to the fetus. We demonstrate the transplacental transmission of SARS-CoV-2 in a neonate born to a mother infected in the last trimester and presenting with neurological compromise. The transmission is confirmed by comprehensive virological and pathological investigations. In detail, SARS-CoV-2 causes: (1) maternal viremia, (2) placental infection demonstrated by immunohistochemistry and very high viral load; placental inflammation, as shown by histological examination and immunohistochemistry, and (3) neonatal viremia following placental infection. The neonate is studied clinically, through imaging, and followed up. The neonate presented with neurological manifestations, similar to those described in adult patients.

# Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series



Benjamin T Bradley\*, Heather Maioli\*, Robert Johnston, Irfan Chaudhry, Susan L Fink, Haodong Xu, Behzad Najafian, Gail Deutsch, J Matthew Lacy, Timothy Williams, Nicole Yarid, Desiree A Marshall

## Summary

**Background** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the cause of an ongoing pandemic, with increasing deaths worldwide. To date, documentation of the histopathological features in fatal cases of the disease caused by SARS-CoV-2 (COVID-19) has been scarce due to sparse autopsy performance and incomplete organ sampling. We aimed to provide a clinicopathological report of severe COVID-19 cases by documenting histopathological changes and evidence of SARS-CoV-2 tissue tropism.

**Methods** In this case series, patients with a positive antemortem or post-mortem SARS-CoV-2 result were considered eligible for enrolment. Post-mortem examinations were done on 14 people who died with COVID-19 at the King County Medical Examiner's Office (Seattle, WA, USA) and Snohomish County Medical Examiner's Office (Everett, WA, USA) in negative-pressure isolation suites during February and March, 2020. Clinical and laboratory data were reviewed. Tissue examination was done by light microscopy, immunohistochemistry, electron microscopy, and quantitative RT-PCR.

**Findings** The median age of our cohort was 73.5 years (range 42–84; IQR 67.5–77.25). All patients had clinically significant comorbidities, the most common being hypertension, chronic kidney disease, obstructive sleep apnoea, and metabolic disease including diabetes and obesity. The major pulmonary finding was diffuse alveolar damage in the acute or organising phases, with five patients showing focal pulmonary microthrombi. Coronavirus-like particles were detected in the respiratory system, kidney, and gastrointestinal tract. Lymphocytic myocarditis was observed in one patient with viral RNA detected in the tissue.

**Interpretation** The primary pathology observed in our cohort was diffuse alveolar damage, with virus located in the pneumocytes and tracheal epithelium. Microthrombi, where observed, were scarce and endotheliitis was not identified. Although other non-pulmonary organs showed susceptibility to infection, their contribution to the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection requires further examination.

Published Online

July 16, 2020  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)

\*Contributed equally

**Department of Pathology** (B T Bradley MD, H Maioli MD, Prof H Xu MD, B Najafian MD, Prof G Deutsch MD, D A Marshall MD) and **Department of Laboratory Medicine** (B T Bradley, S L Fink MD), University of Washington, Seattle, WA, USA; **King County Medical Examiner's Office, Seattle, WA, USA** (R Johnston DO, I Chaudhry MD, T Williams MD, N Yarid MD); and **Snohomish County Medical Examiner's Office, Everett, WA, USA** (J M Lacy MD)

Correspondence to: Dr Benjamin Bradley, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA  
 bentb@uw.edu



Figure 1: Lung with subsegmental pulmonary embolism (indicated by arrowheads) in patient 12

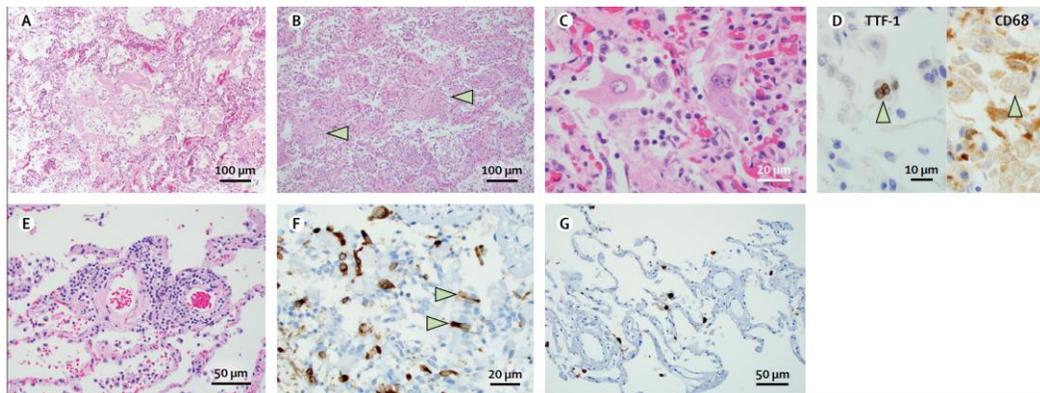


Figure 2: Lung pathology of fatal COVID-19 infections

(A) Hyaline membranes in patient 4. Haematoxylin and eosin; magnification  $\times 100$ . (B) Diffuse alveolar damage, organising phase, in patient 2. Arrowheads indicate fibroblast proliferations. Haematoxylin and eosin; magnification  $\times 100$ . (C) Multinucleated giant cells and pleomorphic, reactive pneumocytes in patient 5. Haematoxylin and eosin; magnification  $\times 400$ . (D) Pleomorphic multinucleated giant cells stained positive for pneumocyte marker TTF-1 and negative for macrophage marker CD68 by immunohistochemistry in patient 5. Magnification  $\times 600$ . (E) Perivascular lymphocytic inflammation in patient 10. Haematoxylin and eosin; magnification  $\times 200$ . (F) Reactive airway cells and bronchial epithelium (indicated by arrowheads) positive for SARS-CoV-2 spike protein in patient 10. Haematoxylin and eosin; magnification  $\times 400$ . (G) Pneumocytes and alveolar macrophages positive for SARS-CoV-2 spike protein by immunohistochemistry in patient 10. Magnification  $\times 200$ . SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

CDC Centers for Disease Control and Prevention  
 CDC 24/7: Saving Lives. Protecting People™

Search

**EMERGING INFECTIOUS DISEASES®** ISSN: 1080-6059

EID Journal > Volume 26 > Early Release > Main Article

Disclaimer: Early release articles are not considered as final versions. Any changes will be reflected in the online version in the month the article is officially released.

Volume 26, Number 9—September 2020

Synopsis

**Pathology and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Associated with Fatal Coronavirus Disease, United States**

Roosecelis B. Martinez<sup>1</sup>, Jana M. Ritter<sup>1</sup>, Eduard Matkovic, Joy Gary, Brigid C. Bollweg, Hannah Bullock, Cynthia S. Goldsmith, Luciana Silva-Flannery, Josilene N. Seixas, Sarah Reagan-Steiner, Timothy Uyeki, Amy Denison, Julu Bhatnagar, Wun-Ju Shieh, Sherif R. Zaki, and COVID-19 Pathology Working Group

Author affiliations: Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA (R.B. Martinez, J.M. Ritter, E. Matkovic, J. Gary, B.C. Bollweg, C.S. Goldsmith, L. Silva-Flannery, J.N. Seixas, S. Reagan-Steiner, T. Uyeki, A. Denison, J. Bhatnagar, W.-J. Shieh, S.R. Zaki); Synergy America Inc., Atlanta (H. Bullock).

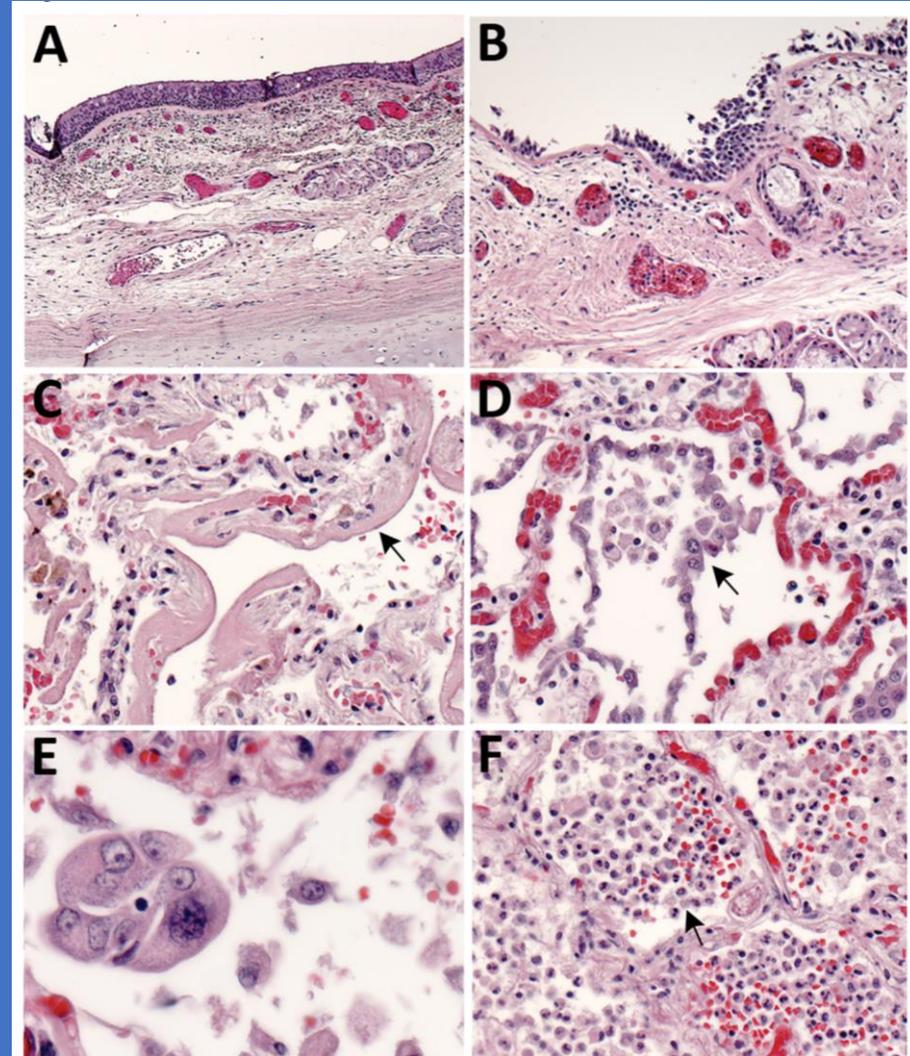
On This Page

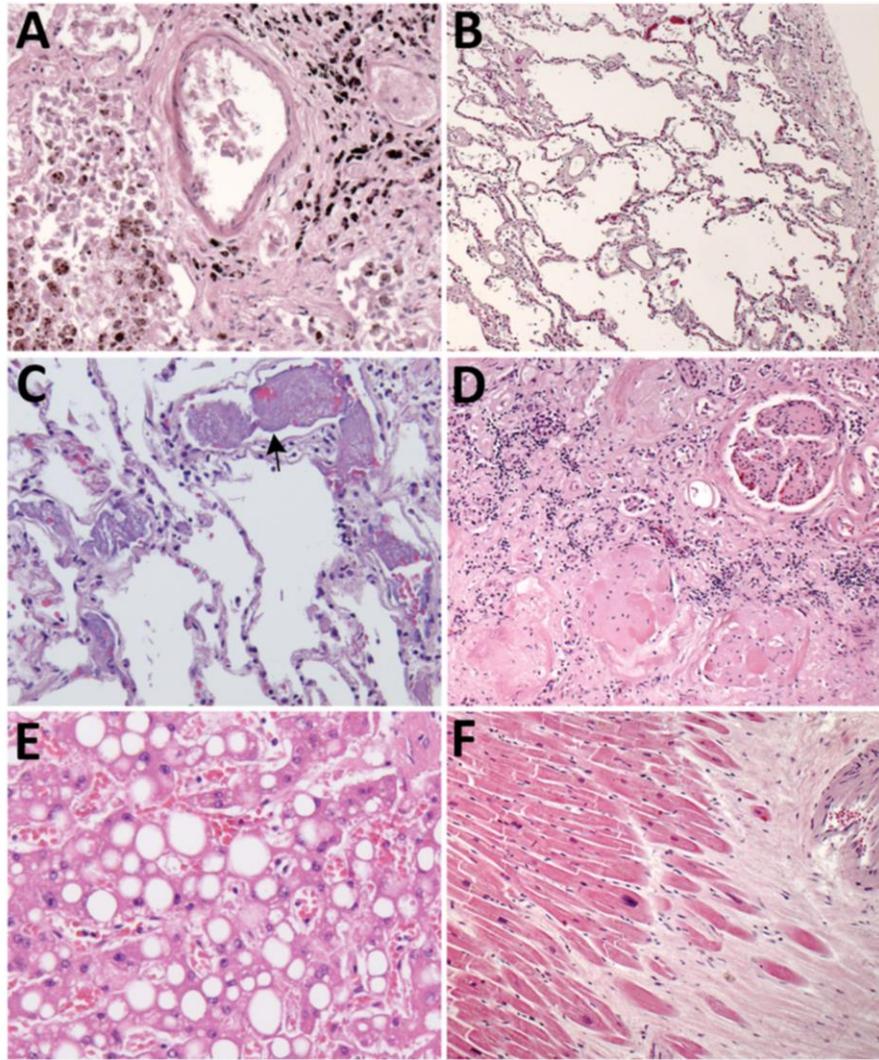
- [Materials and Methods](#)
- [Results](#)
- [Discussion](#)

## Abstract

An ongoing pandemic of coronavirus disease (COVID-19) is caused by infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Characterization of the histopathology and cellular localization of SARS-CoV-2 in the tissues of patients with fatal COVID-19 is critical to further understand its pathogenesis and transmission and for public health prevention measures. We report clinicopathologic, immunohistochemical, and electron microscopic findings in tissues from 8 fatal laboratory-confirmed cases of SARS-CoV-2 infection in the United States. All cases except 1 were in residents of long-term care facilities. In these patients, SARS-CoV-2 infected epithelium of the upper and lower airways with diffuse alveolar damage as the predominant pulmonary pathology. SARS-CoV-2 was detectable by immunohistochemistry and electron microscopy in conducting airways, pneumocytes, alveolar macrophages, and a hilar lymph node but was not identified in other extrapulmonary tissues. Respiratory viral co-infections were identified in 3 cases; 3 cases had evidence of bacterial co-infection.

**Figure 1.** Pulmonary histopathology in fatal coronavirus disease cases caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. A) Patient no. 5: tracheitis characterized by moderate mononuclear inflammation within the submucosa (original magnification  $\times 10$ ). B) Patient no. 3: extensive denudation of tracheal epithelium; submucosal congestion, mild edema, and mononuclear inflammation (original magnification  $\times 10$ ). C) Patient no. 4: exudative phase of diffuse alveolar damage characterized by abundant hyaline membranes lining alveolar spaces (arrow) (original magnification  $\times 20$ ). D) Patient no. 8: proliferative phase of diffuse alveolar damage characterized by proliferation of type II pneumocytes (arrow) (original magnification  $\times 20$ ). E) Patient no. 1: atypical pneumocytes with enlarged and multiple nuclei, and expanded cytoplasm in a case with proliferative DAD (original magnification  $\times 40$ ). F) Patient no. 7: bronchopneumonia with filling of alveolar spaces by neutrophils and patchy hemorrhage (arrow) (original magnification  $\times 10$ ).





**Figure 2.** Histopathologic findings associated with underlying conditions in fatal coronavirus disease. A) Patient no. 2: lung, hemosiderin-laden macrophages (brown pigment, bottom left), and anthracosis (black pigment, top right) in a patient with congestive heart failure (original magnification  $\times 20$ ). B) Patient no. 3: lung, emphysema in a patient with chronic obstructive pulmonary disease (original magnification  $\times 5$ ). C) Patient no. 7: lung, pulmonary microthrombosis (arrow) (original magnification  $\times 20$ ). D) Patient no. 2: kidney, extensive glomerulosclerosis in a patient with renal disease (original magnification  $\times 10$ ). E) Patient no. 3: liver, steatosis in a patient with morbid obesity (original magnification  $\times 20$ ). F) Patient no. 2: heart, myocardial fibrosis and mild cardiomyocyte hypertrophy in a patient with cardiomegaly (original magnification  $\times 5$ ).

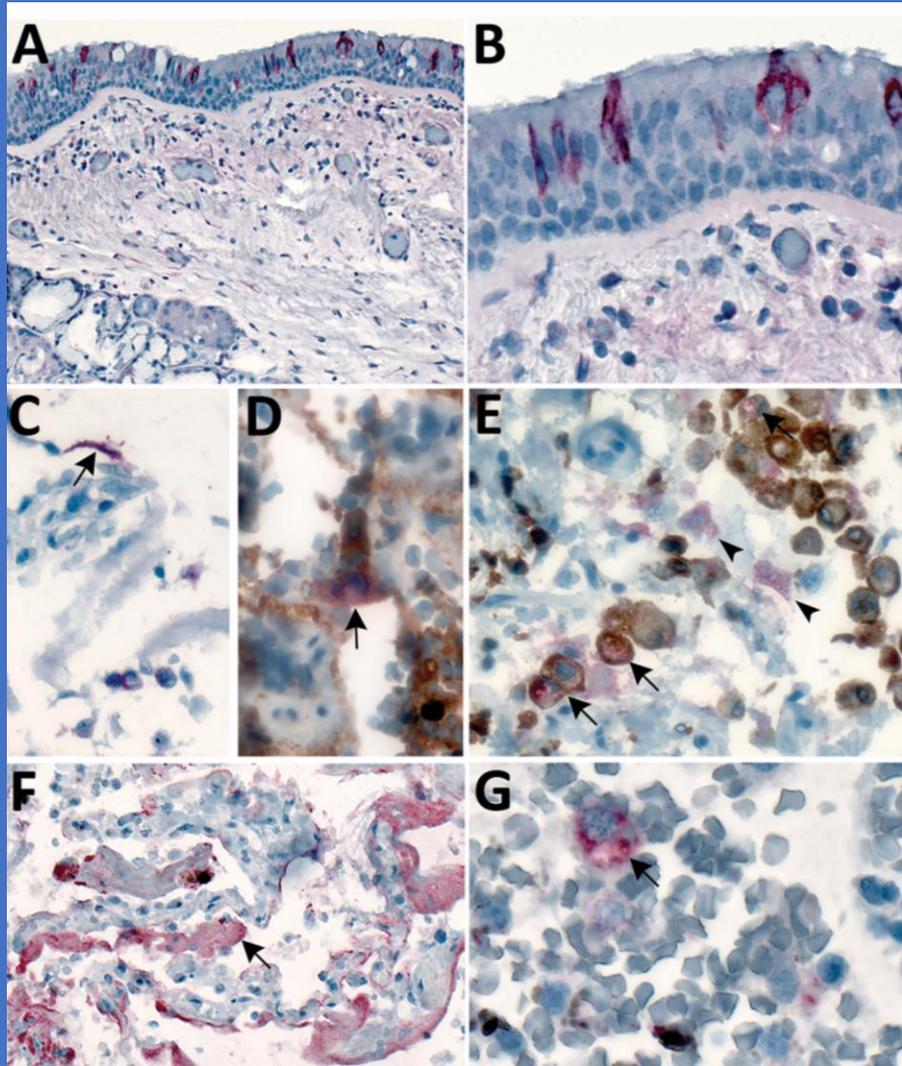
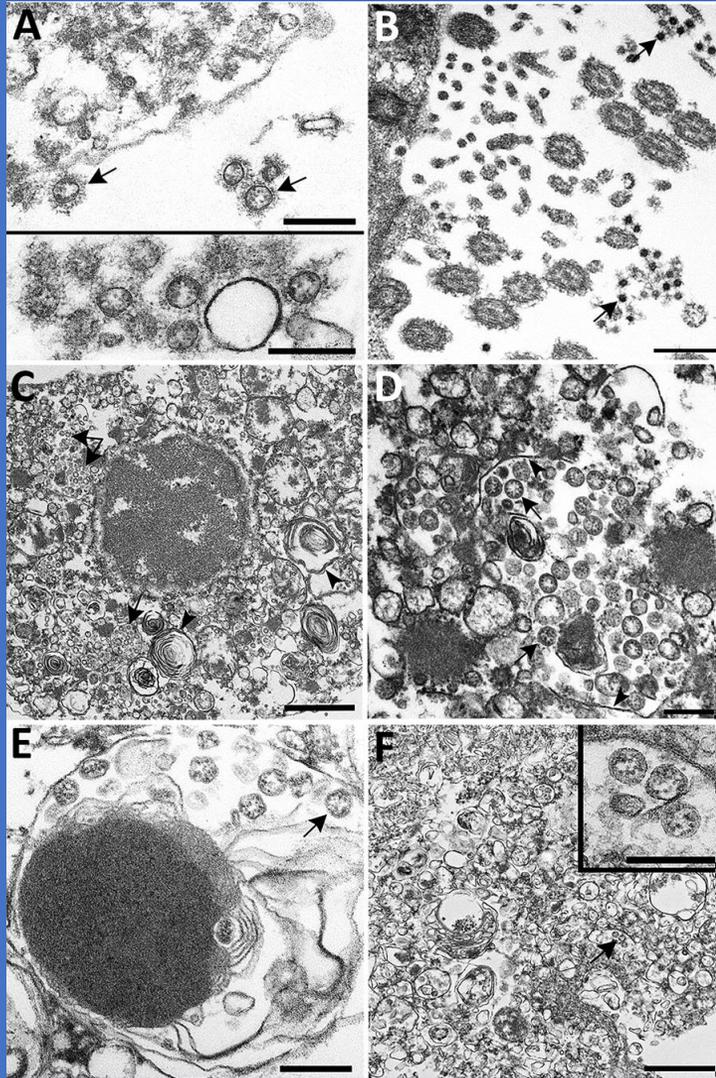
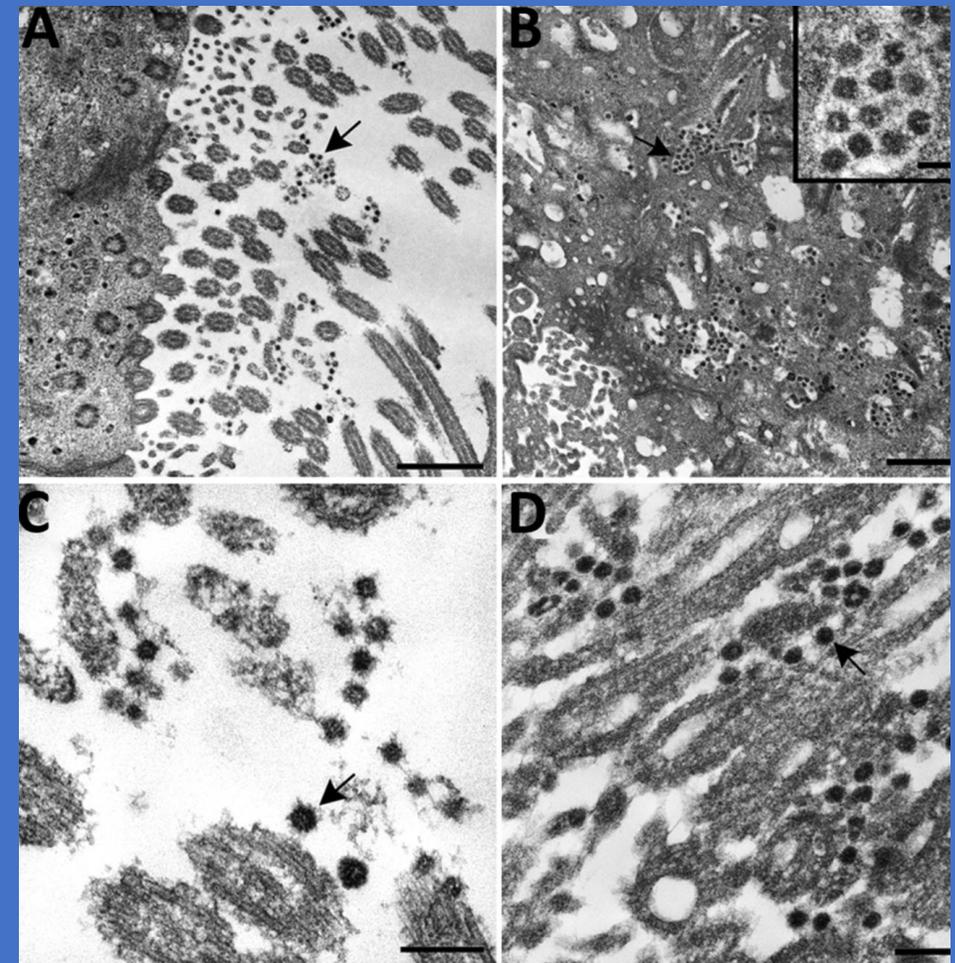


圖3. Immunostaining of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pulmonary tissues from fatal coronavirus disease cases. A) Patient no. 5: scattered immunostaining of tracheal epithelial cells (original magnification  $\times 40$ ). B) Patient no. 5: higher magnification shows immunostaining of ciliated cells (original magnification  $\times 63$ ). C) Patient no. 8: immunostaining of desquamated type I pneumocyte in an alveolar lumen (original magnification  $\times 63$ ). D) Patient no. 4: colocalization of SARS-CoV-2 viral antigen (red) with type II pneumocyte stained by surfactant (brown; arrow) (original magnification  $\times 63$ ). E) Patient no. 4: colocalization of SARS-CoV-2 viral antigen (red) with macrophages stained by CD163 (brown; arrows); **virus immunostaining within type II pneumocytes is also seen (arrowheads)** (original magnification  $\times 40$ ). F) Patient no. 4: extensive immunostaining of hyaline membranes in a region of exudative DAD (original magnification  $\times 20$ ). G) Patient no. 3: scattered immunostaining within macrophage in hilar lymph node; anthracosis is also present (original magnification  $\times 63$ ).



**Figure 4.** Ultrastructural features of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 lung infection in fatal coronavirus disease. A) Top: alveolar space containing extracellular virions (arrows) with prominent surface projections. Bottom: cluster of virions in the alveolar space. Scale bars indicate 200 nm. B) Extracellular virions (arrow) associated with ciliated cells of the upper airway. Scale bar indicates 200 nm. C) Membrane-bound vacuoles (arrows) containing viral particles within the cytoplasm of an infected type II pneumocyte; surfactant (lamellated material) indicated by arrowheads. Scale bar indicates 1  $\mu$ m. D) Membrane-bound vacuole (double-headed arrow in panel C) containing virus particles (arrows) with the characteristic black dots that are cross-sections through the viral nucleocapsid. Arrowheads indicate vacuolar membrane. Scale bar indicates 200 nm. E) Viral particles (arrow) within a phagosome of an alveolar macrophage. Scale bar: 200 nm. F) Viral particles within a portion of a hyaline membrane. Scale bar indicates 800 nm. Inset: Higher magnification of virus particles indicated by arrow; scale bar indicates 200 nm.



**Figure 5.** Ultrastructural features of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection within the upper airway of a fatal coronavirus disease case from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue. Viral particles associated with the cilia of ciliated cells (A, C, and D) and the cytoplasm of respiratory epithelial cells (B) in the upper airway are indicated by arrows. Images in panels A and C were obtained from FFPE tissue removed from a paraffin block using a 2-mm biopsy punch. Images in panels B and D were collected from a 3  $\mu\text{m}$  section of FFPE tissue affixed to a glass slide. Viral particles visualized in FFPE samples were smaller than those observed from fresh tissue; extracellular viral particles in fresh tissue samples were 105 nm in diameter and those from FFPE tissues were 75 nm in diameter. Scale bars indicate 1  $\mu\text{m}$  (panel A), 800 nm (panel B), and 200 nm (panels C and D).

# 犬、貓及貂等動物與COVID-19

(資料整理至2020/7/17, 劉振軒)

	動物	採樣地區/發生地區	健康情形	樣品	檢查方式	結果	檢查/發表單位
1	犬	大陸(武漢、深圳、安徽及海口)	未敘述	27件血液	ELISA抗體檢測	陰性	中國農大等 (2020/3/5)
2	犬(1)	香港 1. 犬(1)主人罹患COVID-19 2. 犬(2)與犬(1)同在一起檢疫	良好	2020/2/26及2/28口、鼻、肛門拭子及糞便	RT-PCR	口及鼻：弱陽性 肛門拭子及糞便：陰性	香港大學及漁護署實驗室
			良好	2/26及2/28口、鼻、肛門拭子及糞便	RT-PCR	口及鼻：弱陽性 肛門拭子及糞便：陰性	香港大學及漁護署實驗室
			良好	3/2、3/5及3/9口、鼻、肛門拭子及糞便	RT-PCR	3/2、3/5及3/9鼻：弱陽性	香港大學及漁護署實驗室
			良好	3/12及3/13口、鼻、肛門拭子及糞便	RT-PCR	陰性	香港大學及漁護署實驗室
			良好	3/12血液	血清中和抗體	陰性(通報OIE, microneutralization test)，陽性(3/26, Plaque reduction neutralization test)	香港大學及漁護署實驗室
		3/12未說明	病毒分離	陰性			
	犬(2)		良好	未說明	RT-PCR	陰性	香港大學及漁護署實驗室

註：1.至2020/4香港共檢疫27隻犬，15隻貓，只有2隻犬1隻貓檢查有陽性反應。

2. RT-PCR檢測SARS-CoV-2，無法區別具完整病毒顆粒或病毒RNA片段。

	動物	採樣地區/發生地區	健康情形	樣品	檢查方式	結果	檢查/發表單位
3	犬及貓	美國及南韓	未敘述	4000件血液	PCR	陰性	愛德士公司 (IDEXX) 參考實驗室 (2020/3/13)
4	犬 (3)	香港 1. 犬(3及4)住同一家，主人罹患 COVID-19 2. 仍在檢疫中	良好	未說明	RT-PCR	陽性(檢查三次)，陰性(最後二次)	香港大學及漁護署實驗室 (2020/3/20)
					血清中和抗體	陽性 (Plaque reduction neutralization test)	
5	犬 (4)		良好	未說明	RT-PCR	陰性	香港大學及漁護署實驗室 (2020/3/20)
6	貓	比利時，主人罹患 COVID-19	短暫腹瀉、嘔吐及呼吸困難	糞便	RT-PCR	陽性	列日獸醫學院 (2020/3/27)
7	犬及貓	大陸(家養、流浪及實驗用,其中一隻犬飼主罹患COVID-19)	未敘述	670件(犬571, 貓99)血液	ELISA抗體檢測	陰性	中國農大等 (2020/3/30)
8	犬、貓、雪貂、豬、雞及鴨	接種SARS-CoV-2試驗		組織器官、血液、糞便	RT-PCR、病理學、免疫組織化學、ELISA及血清中和抗體	<ol style="list-style-type: none"> <li>貓及雪貂:高感受性，同居感染</li> <li>犬:低感受性</li> <li>豬、雞及鴨：無感受性</li> <li>血清陽轉:貓、雪貂及犬</li> </ol>	中國農科院哈爾濱獸醫研究所及動物疾控中心 (Science 10.1126/science.abb7015 (2020))(2020/4/8)

動物	採樣地區/發生地區	健康情形	樣品	檢查方式	結果	檢查/發表單位		
9	貓	中國武漢	無臨床症狀	39件血清(2019年4月及5月採樣)	ELISA, qPCR	陰性	武漢病毒所及華中農大等(bioRxiv preprint doi: <a href="https://doi.org/10.1101/2020.04.01.021196">https://doi.org/10.1101/2020.04.01.021196</a> )(2020/4/3)	
				102件血清(2019年COVID-19爆發後)	ELISA	陽性(15/102)		
					血清中和抗體	陽性(11/15)		
					qPCR	陰性		
10	老虎	美國紐約布朗動物園 (Bronx Zoo)疑似遭罹患COVID-19無症狀飼養員傳染	1. 另外4隻老虎中的3隻老虎及3隻非洲獅曾有減少食慾、喘鳴及乾咳，但無呼吸窘迫，目前都已恢復，健康情形良好。 2. 其他園內貓科動物無異常。	咽喉及鼻腔拭子、氣管沖洗液及血液	1. RRT-PCR 2. Gene sequencing	陽性	1. USDA's National Veterinary Services Laboratory, Ames, Iowa 2. Cornell University Animal Health Diagnostic Center 3. University of Illinois Veterinary Diagnostic Laboratory (2020/4/4) 4. 通報OIE	
11	4隻老虎及3隻獅子	美國紐約布朗動物園 (Bronx Zoo)疑似遭罹患COVID-19無症狀飼養員傳染	未說明	未說明	未說明	陽性	CDC, USDA, NVSL (僅1隻獅子2020/4/15)及Bronx Zoo (2020/4/22)	
12	貓(2隻住不同處)	美國紐約州	輕微呼吸症狀但已完全康復	未說明	未說明	未說明	陽性	CDC, USDA, NVSL (2020/4/21)

	動物	採樣地區/發生地區	健康情形	樣品	檢查方式	結果	檢查/發表單位
13	貂 (Mink)	荷蘭兩處貂農場	呼吸困難	未說明	未說明	陽性	1. 荷蘭農業部 (2020/4/26) 2. 貂可以回傳人 (2020/5/22)
14	犬	美國紐約	未說明	未說明	PCR, Ab	陽性	USDA (2020/6/1)
15	貓	美國明尼蘇達	未說明	未說明	PCR	陽性	USDA (2020/6/1)
16	犬及貓	法國獸醫學生20位，2位COVID-19陽性，11位COVID-19症狀，所飼養12隻犬及9隻貓	少數有冠狀病毒感染症狀		RT-PCR	陰性	法國巴斯德研究所等 bioRxiv doi: <a href="https://doi.org/10.1101/2020.04.07.029090">https://doi.org/10.1101/2020.04.07.029090</a>
				血液	Immunoprecipitation test	陰性	
17	貓	台北市動保處動物收容所	12隻貓 (3隻死亡)，有些有呼吸症狀	48件鼻腔、口腔及肛門拭子	2019-nCoV (SARS-CoV-2) 病毒核酸檢測 (CDC)	陰性	農委會家畜衛生試驗所 (2020/5/6)

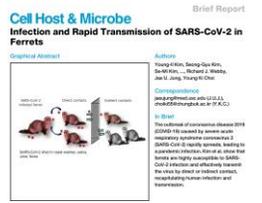
	動物	採樣地區/發生地區	健康情形	樣品	檢查方式	結果	檢查/發表單位
18	貓	西班牙疫區	有呼吸症狀，人道處理送病理解剖	鼻腔及消化道	未說明	陽性(少量病毒，全球第6隻貓自然感染例)	Catalonia's Animal Health Research Center (2020/5/8 Reuters)
19	貓 (SPF)	接種 $5.2 \times 10^5$ PFUSARS-CoV-2試驗(3組重複，每組接種1隻，1隻同居)，由鼻、氣管、口及眼同時接種	沒有任何症狀，包括體溫及體重	鼻及肛門拭子(每天採，連續10天)	Virus titration assay	接種貓(1-6天)，同居貓(3-9天)由鼻腔驗出陽性，但肛門都未驗出)	NEJM DOI: 10.1056/NEJMc2013400 (2020/5/13)
				血液	ELISA	所有貓第24天 IgG抗體1:5120至1:20480	
20	貓 (SPF)	接種 $5.2 \times 10^5$ PFUSARS-CoV-2試驗(3組重複，每組接種1隻，1隻同居)，由鼻、氣管、口及眼同時接種	沒有任何症狀，包括體溫及體重	鼻及肛門拭子(每天採，連續10天)	Virus titration assay	接種貓(1-6天)，同居貓(3-9天)由鼻腔驗出陽性，但肛門都未驗出)	NEJM DOI: 10.1056/NEJMc2013400 (2020/5/13) 日本東大、傳染病研究所及美國威斯康新大學
				血液	ELISA	所有貓第24天 IgG抗體1:5120至1:20480	

	動物	採樣地區/發生地區	健康情形	樣品	檢查方式	結果	檢查/發表單位
21	貓	莫斯科	未說明	喉及鼻拭子	Real-time reverse transcriptase/PCR (RRT-PCR)	陽性	Federal State Budgetary Institution, Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality (Regional Laboratory) (2020/5/26 通報OIE)
22	貂 (Mink)	荷蘭貂養殖場 (至少5個場)570,000撲殺	有症狀但未說明清楚	未說明	未說明	陽性	荷蘭農業部 (貂傳人第二起，因為gene sequence及貂先人有症狀)(2020/5/26)
23	貓	荷蘭上述一個感染場	未說明	血液	抗體檢測，未說明檢測方式	陽性 (7/24)，其中有一隻還驗出病毒存在	荷蘭農業部 (懷疑貓接觸貂的糞尿或貓之間傳染)

	動物	採樣地區/發生地區	健康情形	樣品	檢查方式	結果	檢查/發表單位
24	貓	美國伊利諾	未說明	未說明	PCR	陽性	1. USDA (2020/6/4)
25	犬(德國浪犬)主人罹患COVID-19。同一家中另一隻犬	美國紐約	有呼吸症狀，但已完全康復	未說明	Ab	陽性(2隻)	1. NVSL in USDA (2020/6/24)
26	貂(Mink)	丹麥	11,000撲殺	未說明	未說明檢測方式	陽性	Danish Veterinary and Food Administration (2020/6/17)
27	犬(6歲混種犬)	美國喬治亞州紐約	無呼吸症狀，有突發神經症狀	人道處理	PCR	1. 陽性 2. 神經症狀與COVID-19無關	1. NVSL in USDA 2. CDC 3. 喬治亞獸醫學院 4. DPH (2020/7/1)
28	犬	美國德州	未說明	未說明	PCR	陽性	USDA (2020/7/8)
29	貓	美國加州	未說明	未說明	PCR	陽性	USDA (2020/7/8)

	動物	採樣地區/發生地區	健康情形	樣品	檢查方式	結果	檢查/發表單位
30	雪貂 (ferret)	鼻腔接種 105.5TCID50	發燒			<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 病毒可由鼻沖液、唾液、尿及糞便收集至8天。</li> <li>2. 可以藉接觸感染或空氣傳染。</li> <li>3. 病毒抗原可以出現在鼻甲介骨、氣管、肺及腸管，同時伴發支氣管炎。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 韓國</li> <li>2. Cell Host &amp; Microbe 27,704-709. May 13, 2020</li> </ol>
31	恒河猴 (Rhesus macaque)	接種	8-16天呼吸症狀			<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pulmonary infiltrates。</li> <li>2. 高病毒量可以自鼻腔、喉及肺沖洗液中偵測。</li> <li>3. 有一隻長期自肛門排毒。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nature2020</li> </ol>
32	貂 (mink)	西班牙	遭員工感染，撲殺10萬隻			<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 87%送檢陽性</li> </ol>	法新社

# 動物與COVID-19摘要 (2020/7/3 OIE)



動物	感染方式	感受性 (無/低/高)	臨床症狀	傳播
豬	實驗	無	無	無
家禽 (雞、鴨及火雞)	實驗	無	無	無
犬	自然及實驗	低	無 (可能在一些病歷有)	無
貓 (家貓)	自然及實驗	高	是 (在一些病例由無到非常輕微)	是, 貓之間
老虎及獅子	自然	高	是	是, 動物之間
雪貂 (ferrets)	實驗	高	無 (在一些病例非常輕微)	是, 雪貂之間
貂 (American minks, Neovision vision)	自然	高	是	是, 貂之間及可能傳給人
埃及果蝠 ( <i>Rousettus aegyptiacus</i> )	實驗	高	無	是, 在埃及果蝠之間
敘利亞鼠 (Golden Syrian hamsters)	實驗	高	是 (在一些病例由無到非常輕微)	是, 在敘利亞倉鼠之間
獼猴 ( <i>Macaca fascicularis</i> 及 <i>Macaca mulatta</i> )	實驗	高	是	是

2020/7/24

綜合世界衛生組織(WHO)、美國疾病管制與預防中心(CDC)、世界動物衛生組織(OIE)、世界獸醫師協會(WVA)、世界小動物獸醫師協會(WSAVA)、美國獸醫師協會(AVMA)聲明

- COVID-19主要是人傳人。
- 截至目前：
  - 犬貓及其他動物自然感染SARS-CoV-2屬少數且無或輕微症狀，但都完全康復。
  - 亦無證據顯示上述動物會傳播SARS-CoV-2。

# 荷蘭貂與人之間傳染SARS-CoV-2啟示

- SARS-CoV-2主要是人類病毒，但可以溢出傳染到其他動物。
- 雖然大多數傳播是人與人之間的傳播，但某些被感染的動物可能傳回病毒到人身上，並感染其他動物。
- 受感染的人遠離動物以及其他的人，這是重要。預防人傳動物的感染比處理受感染的動物，並擔心會傳播到野生動物要來得重要。
- 減少人與人之間，及在合理範圍內人與動物或動物與動物互動的頻率和緊密度，並在實際不能保持距離的情況下，需注意戴口罩，手套和其他在高風險情況下處理動物時的防護設備。上述是控制SARS-CoV-2傳播的主要手段。

綜合世界衛生組織  
(WHO)、美國疾病管制  
與預防中心(CDC)、世  
界動物衛生組織(OIE)、  
世界獸醫師協會(WVA)、  
世界小動物獸醫師協會  
(WSAVA)、美國獸醫師  
協會(AVMA)聲明

- COVID-19主要是人傳人。
- 截至目前：
  - 犬貓及其他動物自然感染 SARS-CoV-2屬少數且無或輕微症狀，但都完全康復。
  - 亦無證據顯示上述動物會傳播SARS-CoV-2。

## First Reported Cases of SARS-CoV-2 Infection in Companion Animals — New York, March–April 2020

Alexandra Newman DVM<sup>1</sup>; David Smith, DVM<sup>2</sup>; Ria R. Ghai, PhD<sup>3,4</sup>; Ryan M. Wallace, DVM<sup>3,4</sup>; Mia Kim Torchetti, DVM, PhD<sup>5</sup>; Christina Loiacono, DVM, PhD<sup>5</sup>; Laura S. Murrell, MA<sup>3,4</sup>; Ann Carpenter, DVM<sup>3,4</sup>; Scott Moroff, VMD<sup>6</sup>; Jane A. Rooney DVM<sup>7</sup>; Casey Barton Behravesh, DVM, DrPH<sup>3,4</sup>

On June 8, 2020, this report was posted as an MMWR Early Release on the MMWR website (<https://www.cdc.gov/mmwr>).

On April 22, CDC and the U.S. Department of Agriculture (USDA) reported cases of two domestic cats with confirmed infection with SARS-CoV-2, the virus that causes coronavirus disease 2019 (COVID-19). These are the first reported companion animals (including pets and service animals) with SARS-CoV-2 infection in the United States, and among the first findings of SARS-CoV-2 symptomatic companion animals reported worldwide. These feline cases originated from separate households and were epidemiologically linked to suspected or confirmed human COVID-19 cases in their respective households. Notification of presumptive positive animal test results triggered a One Health\* investigation by state and federal partners, who determined that no further transmission events to other animals or persons had occurred. Both cats fully recovered. Although there is currently no evidence that animals play a substantial role in spreading COVID-19, CDC advises persons with suspected or confirmed COVID-19 to restrict contact with animals during their illness and to monitor any animals with confirmed SARS-CoV-2 infection and separate them from other persons and animals at home (1).

SARS-CoV-2 is a zoonotic coronavirus that likely originated in bats (2). A small number of animals worldwide, including dogs, cats, zoo tigers and lions, and farmed mink, have been infected naturally with SARS-CoV-2, mostly through suspected human-to-animal transmission† (3). In addition, experimental studies in ferrets, golden Syrian hamsters, Egyptian fruit bats, and cats show that these species can transmit infection to cohoused animals of the same species (4–7).

### SARS-CoV-2 Clinical Presentation in Domestic Cats

On March 24, in Nassau County, New York, a 4-year-old male domestic shorthair (cat A), developed respiratory illness characterized by sneezing, clear ocular discharge, and mild lethargy (Figure). On April 1, the cat was taken to a veterinary clinic; on physical examination the cat was found to be

overweight, with a normal body temperature (101.4°F [38.6°C]). Nasal, oropharyngeal, and ocular swabs were collected by veterinary staff members and submitted to a private diagnostic laboratory (laboratory A) for a routine feline respiratory polymerase chain reaction (PCR) panel designed to detect *Mycoplasma felis*, *Bordetella bronchiseptica*, feline calicivirus, *Chlamydia felis*, feline herpesvirus, and influenza A H1N1pdm. A broad-spectrum cephalosporin class antibiotic (cefovecin; 52 mg) was administered subcutaneously, and the cat was returned home, where it fully recovered by April 3. Results of the routine feline respiratory panel were negative for all pathogens and the specimen was tested using a SARS-CoV-2 reverse transcription PCR (RT-PCR) diagnostic assay as part of laboratory A's passive COVID-19 pet surveillance program.

On April 1, in Orange County, New York, a 5-year-old female Devon Rex (cat B), developed respiratory illness including sneezing, coughing, watery nasal and ocular discharge, loss of appetite, and lethargy. On April 6, the owner, an employee at a Connecticut veterinary clinic, collected conjunctival, nasal, deep oral, and fecal specimens from cat B in the home using sterile culturettes. These specimens also were sent to laboratory A and tested using the feline respiratory PCR panel. Cat B fully recovered by April 8 without treatment. At laboratory A, the feline respiratory PCR panel had a positive result for *Mycoplasma felis* and negative results for other common feline respiratory pathogens. The specimens from cat B also were tested by laboratory A for SARS-CoV-2.

On April 14, laboratory A reported a positive SARS-CoV-2 RT-PCR result for cat A to the USDA National Veterinary Services Laboratories (NVSL), veterinary clinic, and New York state veterinarian, who immediately notified the New York State Department of Health (NYSDH). The same day, laboratory A notified NVSL and Connecticut state animal health officials of the positive SARS-CoV-2 RT-PCR result for cat B. After determining that cat B resided in New York, the New York state veterinarian was informed, and the NYSDH was immediately notified. RNA from the positive respiratory specimens from both cat A and cat B were forwarded from laboratory A to NVSL for confirmatory testing.

### Public Health Response

On April 14, following notification of presumptive positive SARS-CoV-2 test results for cats A and B, state and

SARS-CoV-2 is a zoonotic coronavirus that likely originated in bats (2). A small number of animals worldwide, including dogs, cats, zoo tigers and lions, and farmed mink, have been infected naturally with SARS-CoV-2, mostly through suspected human-to-animal transmission† (3). In addition, experimental studies in ferrets, golden Syrian hamsters, Egyptian fruit bats, and cats show that these species can transmit infection to cohoused animals of the same species (4–7).

\* One Health is a collaborative, multisectoral, and transdisciplinary approach, working at the local, regional, national, and global levels, with the goal of achieving optimal health outcomes recognizing the interconnection between humans, animals, plants, and their shared environment.

† <https://www.oie.int/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019-novel-coronavirus/>.

# 其他

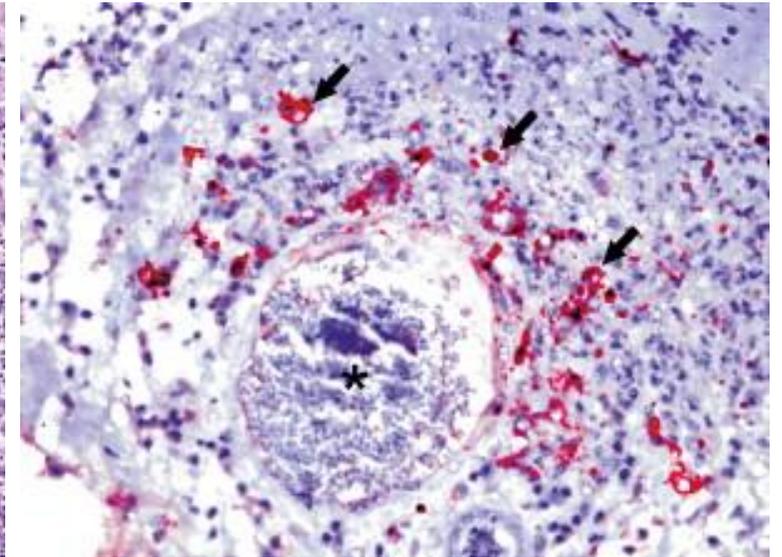
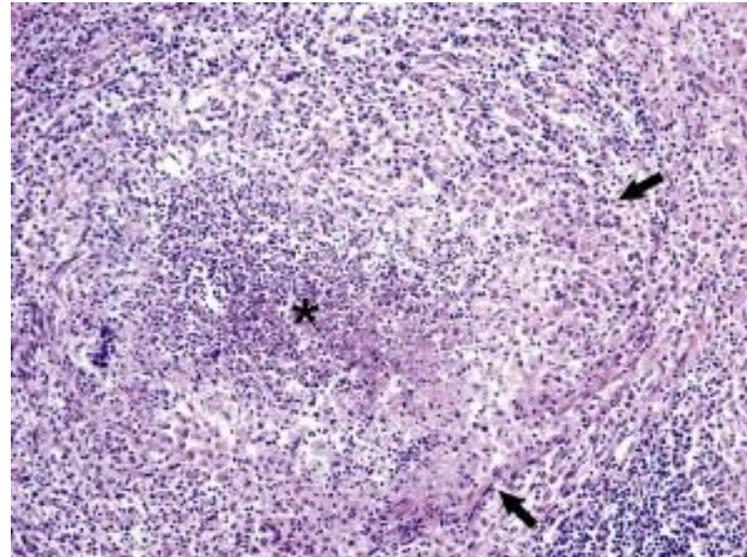
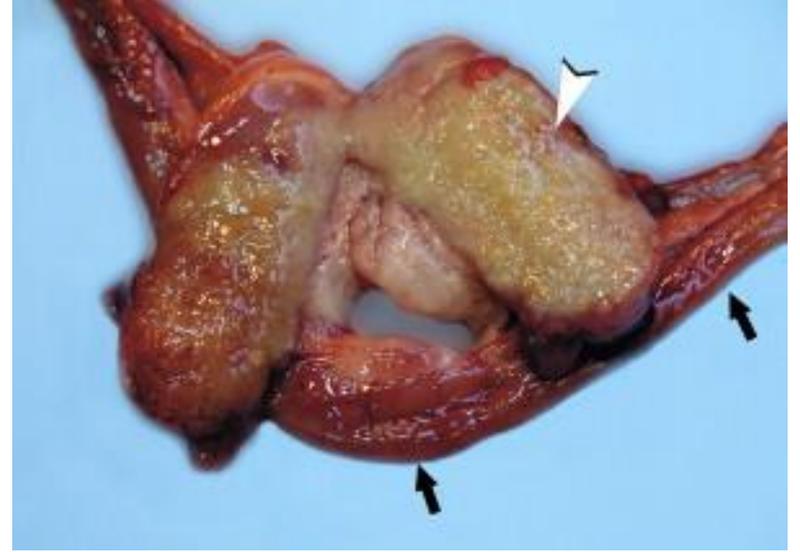
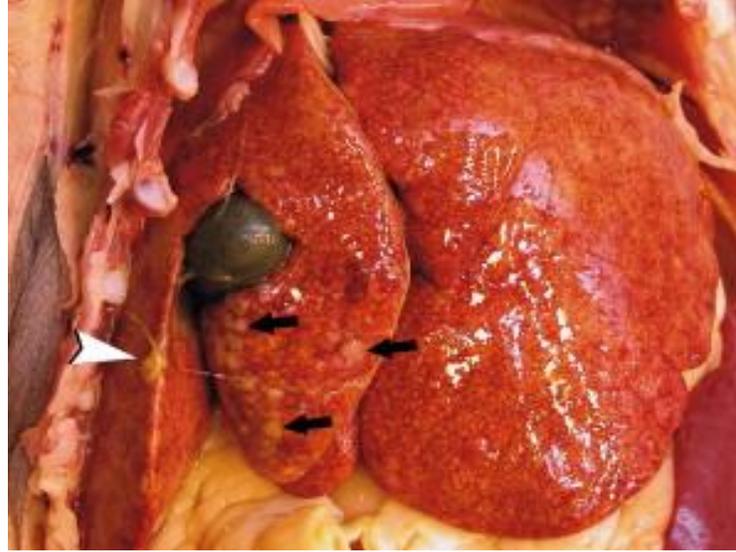
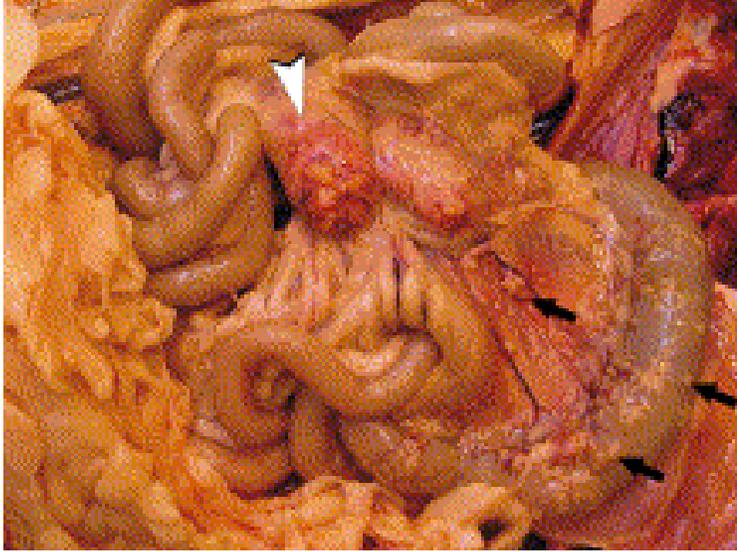
- 雪貂
- 兔
  - 引起歐洲幼兔急性胃腸道疾病及下痢，死亡率高。
- 馬
  - 幼馬下痢，發生在美國及日本。
- 野生貓科動物
  - 貓冠狀病毒在野生貓科動物有時會造成較嚴重的感染。在野生的貓科動物有嚴重的傳染性腹膜炎，臨床病毒呈現類似貓傳染性腹膜炎。
- 犬科動物

- 反芻獸
- 鳥類
- 靈長類
- 蝙蝠

非家畜類的反芻獸、部分鳥類、犬科動物以及靈長類等動物都曾經有過疑似冠狀病毒感染的報告，在臨床上分別造成呼吸道或是消化道的症狀，也可能臨床上無症狀產生。

## 雪貂冠狀病毒感染

- 1993年首先在美國東岸出現Ferret enteric coronavirus引起 epizootic catarrhal enteritis (ECE)。感染率100%，但死亡率小於5%。
- 2004年首先在西班牙出現新的全身性 coronavirus-associated disease，臨床及病理上類似granulomatous or dry form of FIP，後來也發生在美國及歐洲。



Ferret Coronavirus-Associated Diseases  
(Murray J et al. *Vet Clin Exot Anim* 13 (2010) 543–560)

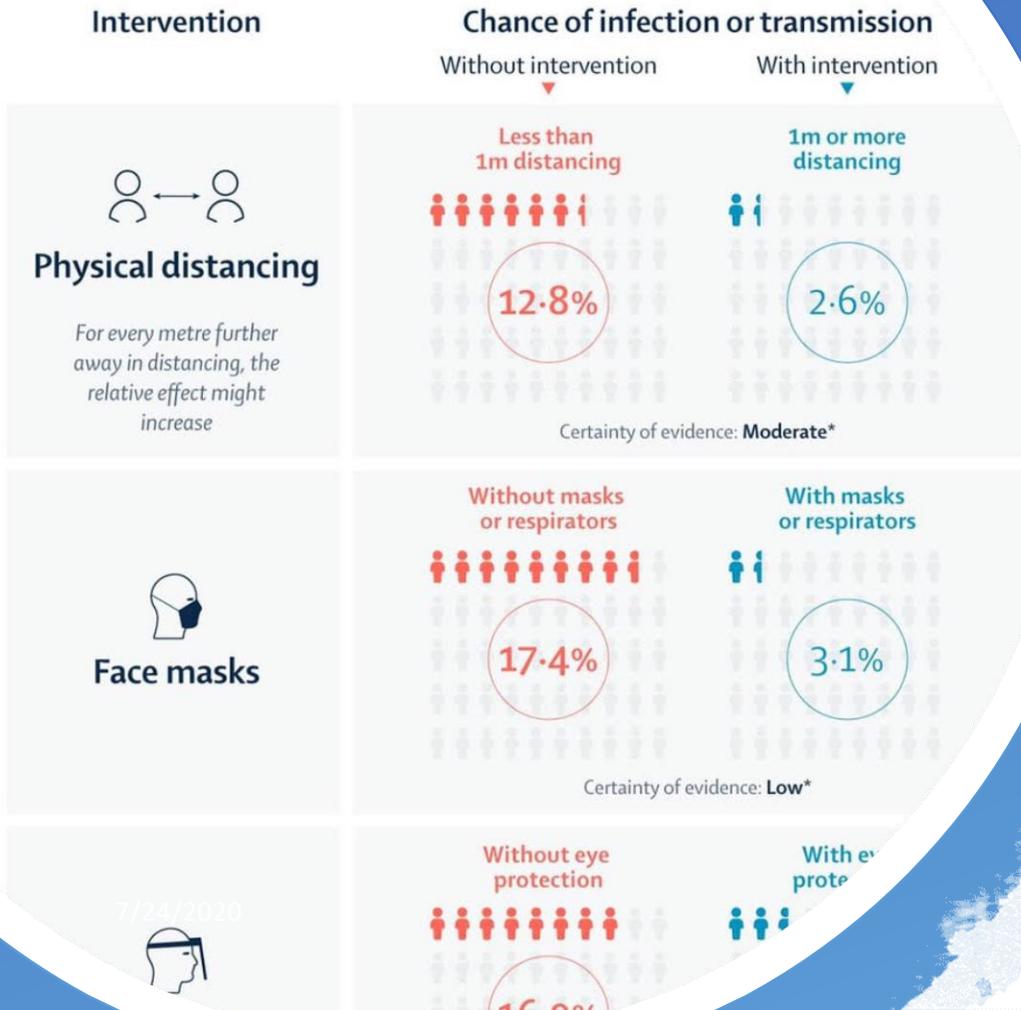
年度	物種	縣市	檢體	冠狀病毒分群
2019	東亞家蝠	新北市	口水	$\alpha$
	東亞摺翅蝠	臺東縣	口水	$\alpha$
2018	東亞家蝠	新北市	糞便	$\beta$
	蝙蝠	屏東縣	糞便	$\beta$
	東亞家蝠	桃園市	消化道	$\beta$
	東亞家蝠	高雄市	糞便	$\beta$
	東亞家蝠	花蓮縣	口水	$\alpha$
	高頭蝠	嘉義縣	口水、消化道	$\alpha$
	高頭蝠	嘉義縣	消化道	$\alpha$

## 臺灣蝙蝠冠狀病毒檢測

# 預防

- 尚無疫苗與特效藥物，建議進行日常的預防措施，預防呼吸道病毒的傳播，應避免食用生鮮或未煮熟的動物產品，避免主動或被動暴露在病毒環境中。
- 預防措施：
  - 有效的手部衛生（咳嗽、打噴嚏、用餐前後、上過衛生間、接觸了活體動物後、等有風險活動後都應該洗手）；
  - 避免與任何有發燒、咳嗽等疑似症狀的人密切接觸；
  - 一般民眾在高危環境中應戴口罩，比如在醫院或疫情暴發中心區域
  - 患病請及時就醫並帶好醫用口罩進行有效的隔離；
  - 不要用未清洗過的手接觸眼睛、鼻子和嘴巴。
  - 醫療工作者應穿戴全套的防護措施接觸患者或疑似患者，並且應當穿戴護面罩等額外防護措施。
  - 消毒。

# What protects against COV infection or transmission?



社交距離、口罩及  
眼罩保護效果

7/24/2020

# 口罩與防疫迷失

- 勿存「一罩在口，百毒不侵」錯誤觀念，因為微生物病原是無孔不入且以直接或間接方式侵入。
- 自衛防疫(智慧防疫)-群體防疫-全民防疫-國際防疫(尤其 Transboundary infectious disease 跨界傳染病)。
- 防疫視同作戰，防疫物資供應有優先次序。
- 正確資訊，安定民心，才能處變不驚。

# 個人防疫



## 寄語

- 「相容並蓄，互通醫理。」-比較醫學人才培育。
- 「術業有專攻，聞道有先後。」，醫學及動物  
醫散與撲滅。醫學緊密合作，共同聯防以阻止疫病入侵、擴
- 善用既有資源及可信網路，以收「事半功倍」  
之效。
- 「勿恃其不來，恃吾有以待之。」-隨時掌控  
國內外疫情，急早因應準備。

# 誌謝

- 2003年「動物冠狀病毒疾病」共同主編關玲玲教授及作者們
- 朱瑞民教授
- 蕭正祥醫師
- 梁鐘鼎博士
- WHO
- OIE
- 疾病管制署
- 動植物防疫檢疫局
- 農委會家畜衛生試驗所

