



抗新冠肺炎中药连花清瘟胶囊化学成分与临床功效研究进展

曾垣焯, 何盈盈, 唐庆龙, 李康, 顾妍秋, 陈啸飞

Research progress on chemical composition and clinical efficacy of Lianhua Qingwen (LHQW) capsule, a traditional Chinese medicine (TCM) used to treat COVID-19

ZENG Yuanye, HE Yingying, TANG Qinglong, LI Kang, GU Yanqiu, CHEN Xiaofei

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202011002>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

中药治疗新型冠状病毒肺炎临床研究文献的质量评价

Quality evaluation of clinical trial literatures on the COVID-19 treatment with traditional Chinese medicine (TCM)

药学实践杂志. 2021, 39(3): 206-210 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202012012

新型冠状病毒肺炎病毒性脓毒症治疗策略研究进展

Advances in treatment strategies for COVID-19 viral sepsis

药学实践杂志. 2020, 38(5): 398-403, 422 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005042

基于网络药理学和分子对接的荆防败毒散预防新型冠状病毒肺炎的活性成分研究

Study on active ingredients of Jingfang Baidu San for preventing COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking

药学实践杂志. 2020, 38(6): 485-491, 538 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005078

新型冠状病毒肺炎患者肝损伤的原因及保肝药物治疗

Causes of liver injury in patients with COVID-19 and treatment with hepatoprotective drugs

药学实践杂志. 2020, 38(6): 481-484 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003055

中药防治新型冠状病毒肺炎概述

Prevention and treatment of COVID-19 with Traditional Chinese Medicine

药学实践杂志. 2020, 38(3): 202-206, 210 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003098

新型冠状病毒肺炎疫情期间器械相关压力性损伤的防治策略建议

Recommendations for prevention and treatment of device-related pressure injuries during COVID-19 period

药学实践杂志. 2020, 38(2): 97-100, 109 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.202003018



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 新冠肺炎防控与诊治 ·

抗新冠肺炎中药连花清瘟胶囊化学成分与临床功效研究进展

曾垣焯¹, 何盈盈¹, 唐庆龙², 李康³, 顾妍秋⁴, 陈啸飞¹ (1. 海军军医大学药学院, 上海 200433; 2. 军委政治工作部原机关门诊部, 北京 100120; 3. 南部战区总医院卫勤部, 广东 广州 510010; 4. 上海交通大学医学院附属第九人民医院, 上海 201999)

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情的爆发对人类健康与社会稳定造成了巨大威胁。随着病毒在全球迅速蔓延, 针对新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的药物开发及其相关研究成为医学领域的迫切问题。COVID-19 归入中医学理论中的疫病范畴, 连花清瘟胶囊(颗粒)屡次在重大疫情中发挥重要作用。既往研究表明, 连花清瘟胶囊可能抑制 MERS-CoV、SARS-CoV 等多种病毒的生物活性。该文整理了历年国内外有关连花清瘟胶囊相关研究成果, 从其化学成分、临床功效以及药理作用等方面进行综述分析, 以期对连花清瘟胶囊抗病毒机制研究和新冠肺炎临床治疗提供科学依据。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 连花清瘟胶囊; 药理活性

[中图分类号] R284 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)04-0291-04

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202011002

Research progress on chemical composition and clinical efficacy of Lianhua Qingwen (LHQW) capsule, a traditional Chinese medicine (TCM) used to treat COVID-19

ZENG Yuanye¹, HE Yingying¹, TANG Qinglong², LI Kang³, GU Yanqiu⁴, CHEN Xiaofei¹ (1. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Former Organ Out-patient Department of Political Work Department of Central Military Commission, Beijing 100120, China; 3. Medical Service Department, General Hospital of Southern Theater Command, Guangzhou 510010, China; 4. Department of Pharmacy, Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201999, China)

[Abstract] The outbreak of COVID-19 posed a huge threat to human health and social stability. With the rapid spread of the virus around the world, the drug development and related research of novel coronavirus (SARS-CoV-2) have become an urgent issue in the medical field. COVID-19 falls into the category of epidemics in the theory of TCM. LHQW capsule has repeatedly played an important role in many major epidemics. Previous studies have shown that LHQW capsule can inhibit the biological activity of varied viruses including MERS-CoV and SARS-CoV. The paper summarizes the relevant research data and achievements of LHQW capsule in the past few years, reviews the chemical constituents, clinical efficacy and pharmacological effects of LHQW capsule, and provides scientific basis for the anti-virus mechanism of LHQW capsule and clinical treatment of COVID-19.

[Key words] COVID-19; Lianhua Qingwen capsule; pharmacological activity

新型冠状病毒肺炎(COVID-19), 是一种由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染而导致的急性呼吸系统传染病, 以飞沫传播和接触传播为主要传播途径, 患者多呈现出发热、乏力、干咳等症状, 重症患者还表现出呼吸困难, 呼吸系统衰竭等。自

2019年12月疫情爆发以来, COVID-19以传染性强、潜伏期长、传播速度快等特点迅速引起国内外关注, 并于2020年1月30日被世界卫生组织(WHO)列入“国际关注的突发卫生事件”^[1]。基于SARS病毒与新冠肺炎病毒的高度同源性, 连花清瘟即被应用于COVID-19的治疗中。截止目前, 连花清瘟胶囊已被列入了很多国家和地区的COVID-19诊疗方案^[2]。因此, 根据已有的实验研究成果以及相关临床数据, 结合连花清瘟胶囊化学性质与药物作用特点, 对其成分与功效等研究进展进行归纳综述, 以期对连花清瘟抗病毒机制研究和

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973275、82003909); 上海市科学技术委员会项目(19QA1411500)

[作者简介] 曾垣焯, 本科, Email: zengyuanye@126.com

[通信作者] 顾妍秋, 硕士, 研究方向: 生物色谱法及应用, Email: cpuyanqiu@163.com; 陈啸飞, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 复杂体系药物活性与靶标分析, Email: xfchen2010@163.com

新冠肺炎临床治疗提供参考。

1 连花清瘟胶囊化学成分研究

中药复方的化学成分研究对阐明其成分相互作用、药理机制、药效组分、配伍规律、拆方、指纹图谱和上市后再评价等后续工作的开展十分重要。刘金平等^[3]通过 IR、MS、¹H NMR、¹³C NMR 等波谱手段对连花清瘟胶囊中的化学成分进行了鉴定,其中主要成分有 6 类,包括蒽醌类:大黄酚、大黄素、芦荟大黄素等;黄酮类:刺芒柄花素、山奈酚、柚皮素等;萜类:五福花苷酸等;甾醇类: β -谷甾醇等;木脂素类:连翘苷、(+)-松脂素等;有机酸类:没食子酸、苯甲酸等。其主要有效成分大黄素有很强的抗炎抗菌药理活性,在体外还可通过抑制生物合成而发挥抗带状疱疹病毒的作用^[4]。

2 连花清瘟抗新冠肺炎的药理活性

2.1 广谱抗病毒作用

大量研究表明,连花清瘟具有广谱抗病毒作用。窦颖等^[5]对连花清瘟胶囊进行了体外抗病毒实验,实验表明连花清瘟胶囊对甲型 H3N2 流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒等均体现出一定抑制作用,其中对甲型 H3N2 流感病毒、副流感病毒 I 型、呼吸道合胞病毒抑制作用最强。莫红缨等^[6]进行了连花清瘟防治甲型 H1N1 流感病毒 FM1 毒株感染小鼠的实验研究,结果显示,连花清瘟胶囊可平衡机体免疫状态,以减轻 FM1 流感病毒引起的小鼠肺部炎症损伤,显著改善流感病毒引起的小鼠肺炎症状及延长生命率,对甲型 H1N1 流感病毒感染小鼠有保护作用,对病毒性感冒表现出较好疗效。

2.2 解热作用

连花清瘟是针对呼吸道病毒性感染性疾病制定的中药复方制剂,具有透表宣肺、清热解毒的作用。发热是急性呼吸道病毒性疾病的常见首发症状,能否快速退热可作为评估抗感染治疗用药是否有效的重要指标之一。针对此次新冠肺炎,姚开涛等^[7]采用回顾性研究方法,采集符合新冠肺炎诊断标准的普通型患者诊疗资料,进行关于连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的临床分析。程德忠等^[8]设置对照组,针对 51 例新型冠状病毒肺炎患者应用连花清瘟进行疗效分析。吕睿冰等^[9]收集了 2020 年 1 月 1~27 日就诊疑似患者病例 101 例,进行连花清瘟颗粒联合西药常规疗法的回顾性评价研究,均得出了连花清瘟能够缩短发热持续时

间,改善肌肉酸痛乏力,有效缓解发热乏力症状的结论。

2.3 调节人体免疫功能

新型冠状病毒肺炎的发病与肺部免疫有关。韩传映等^[10]选取 124 例肺炎支原体肺炎患儿的临床资料,分为研究组与对照组各 62 例,对照组予以常规西药治疗,在此基础上研究组给予连花清瘟颗粒治疗,比较两组患儿细胞免疫功能、临床疗效指标以及治疗前后血清炎症因子水平、C 反应蛋白(CRP)变化情况。发现研究组患儿细胞免疫功能指标均优于对照组 ($P < 0.05$);研究组患儿肺啰音消失、止咳等所用时间短于对照组 ($P < 0.05$);治疗后研究组患儿血清炎症因子水平与 CRP 浓度均低于对照组 ($P < 0.05$)。说明肺炎支原体肺炎患儿给予阿奇霉素联合连花清瘟颗粒治疗可提高免疫功能,降低炎症因子水平,并缩短止咳、退热等所用时间的结论。

3 连花清瘟胶囊抗新冠肺炎的药理机制

3.1 连花清瘟胶囊通过抑制“炎症风暴”改善肺功能
炎症风暴,又称细胞因子风暴,于 1993 年由 Ferrara 首次提出^[11],指机体免疫系统被病原体侵袭后,免疫细胞因子与免疫细胞之间的正反馈机制被过度激活,导致体液中大量细胞因子迅速产生的现象^[12]。2005 年出现在感染 H5N1 禽流感病毒患者体内的炎症风暴现象首度引发科学界与公众的广泛关注,随后研究表明,SARS 病毒^[13],H1N1 病毒^[14],H5N1 病毒^[15]以及 H7N9 病毒^[16]等多种病毒也可导致炎症风暴。现有研究数据表明,患者感染 SARS-CoV-2 后,机体内细胞因子数目急剧增多,多种因子之间相互作用,引起急性肺损伤,最终导致急性呼吸窘迫综合征 (ARDS),甚至死亡^[17]。

目前临床上主要采用激素等免疫抑制类药物,实现对新冠肺炎感染下过激炎症蛋白因子的调控,但该种诊疗手段存在二次感染和延长病程的可能^[18]。相对而言,将中药应用于调节新冠病毒引起的炎症风暴安全系数更高,毒副作用更小^[19]。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(第七版试行^[20])推荐使用连花清瘟胶囊进行中医治疗。研究表明,连花清瘟可以有效抑制病毒诱导的核转录因子- κ B(NF- κ B)活化以及白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、趋化因子(IP-10)基因的表达^[21],在治疗小儿肺炎时,能降低血清中导致炎性的部分细胞因子水平,减缓炎症渗出物对功能的损伤,有效缓解病情^[22]。同时,在一项新冠肺炎的网络药理学研究^[23]中,有学者发现连花

清瘟胶囊中槲皮素、木犀草素、谷固醇、柚皮素、芦荟大黄素等都具有一定的抗炎功效,能够对新冠肺炎中的炎症风暴水平起到抑制作用。其中,金银花提取物^[18]还能通过降低急性损伤大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中的细胞因子含量,减少ARDS大鼠体内炎性细胞浸润,缓解病情。以上研究表明,连花清瘟胶囊能够有效调节机体细胞因子释放,抑制“炎症风暴”,改善肺功能。

3.2 连花清瘟胶囊靶向受体蛋白(ACE2)缓解症状

血管紧张素转化酶2(ACE2)是一种外肽酶,与血管紧张素转化酶(ACE)基因高度同源,其水解Ang II的产物Ang(1-7)能与Mas结合^[24],起到抗炎症、提高血管通透性等作用。早在2003年非典时期,科学界就ACE2与冠状病毒之间的作用关系便有所研究。研究显示,ACE2是SARS-CoV的功能性受体,SARS与ACE2结合后抑制ACE2表达,造成ACE2与Ang II平衡状态被打破,肺部血管通透性增加,导致肺部损伤^[25]。Lan等^[26]研究发现,对结合ACE2至关重要的残基与SARS-CoV受体结合域(RBD)残基呈现出相似的侧链特性。这种结构和序列上呈现出的高度相似性提示两种病毒可能通过趋同进化,改善与ACE2的结合能力。Yan等^[27]利用冷冻电镜技术,得出SARS-CoV-2能利用S蛋白RBD结合宿主细胞ACE2的结论。由此可见,ACE2对研究冠状病毒药物治疗与作用机制方面有重要意义。Chen等^[28]采用UPLC-HRMS对连花清瘟的体内体外单体成分及其代谢产物进行分析,分别在体外、血、尿中获得了185、107、70个成分,并应用全二维生物色谱技术,对连花清瘟中与ACE2具有亲和活性的单体成分进行筛选,共得到8个与ACE2具有亲和活性的体内保留成分,并进一步通过表面等离子共振技术(surface plasmon resonance, SPR),分子对接技术及蛋白抑制活性测定,最终筛选得到大黄酸、连翘酯苷A、连翘酯苷I、新绿原酸4个化合物可与ACE2结合并显著抑制其活性。此项研究为连花清瘟防治COVID-19的分子机制及临床应用疗效提供了更确切的理论基础,推进了COVID-19的药物研发进程。

3.3 连花清瘟胶囊通过促进 α 干扰素的表达激活免疫

干扰素(IFN- α)是一种多功能活性蛋白质,其本身并无抗病毒活性,但可以通过提升抗原表达促进机体对感染细胞的识别,具有阻断病毒的复制^[29]、增强免疫细胞功能,调节系统免疫能力的作用,可

以作为广谱抗病毒药物使用。Haagmans等^[30]通过IFN- α 预防性治疗被感染的短尾猴,能够在一定程度上抑制SARS-CoV的复制与传递,并降低I型肺泡上皮的病毒抗原的表达,改善肺部损伤。在SARS-CoV的治疗过程中,对于初期患者诊疗效用较好,说明IFN- α 作为广谱抗病毒类药物能有效抑制冠状病毒,对于临床药物研究有重要意义。马元元等通过生物信息学探讨联合使用利巴韦林和IFN- α 诊疗中东呼吸综合征冠状病毒的作用机制,发现IFN- α 可能通过改变病毒感染相关的信号通路,实现抑制病毒并缓解病情的作用。基于新型冠状病毒与中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)、冠状病毒(SARS-CoV)一定的序列同源性,根据前期对MERS-CoV和SARS-CoV的相关研究可以将IFN- α 试投入SARS-CoV-2治疗,IFN- α 在新冠肺炎诊疗方案第七版(试行)中已作为可试用的抗病毒治疗药物。

3.4 连花清瘟胶囊多成分、多靶点、多途径发挥药效

网络药理学是基于系统生物学理论,以“多基因、多靶点”为主要特性,了解药物毒性和有效性,揭示疾病发病机制与药物靶点网络关系的新兴学科^[32]。不同于大多靶点明确的单一化学药物,以连花清瘟胶囊为代表的复方中成药,化学组分繁多,作用机制复杂,网络药理学的发展为该类药物作用机制研究提供了新的研究策略^[32]。凌晓颖^[33]在网络药理学基础上对连花清瘟胶囊的物质基础以及作用机制进行探讨后,通过药物与病毒靶点的交集分析得到67个共同靶点,总结出12个与连花清瘟方抗病毒有关的主要活性成分。在GO生物学分析67个潜在靶点能得到1946个条目,分别涉及免疫、细胞因子、病毒受体等多个信号通路。同时,王林^[23]映射连花清瘟与SARS-CoV-2的靶点后,筛选得到55个重合靶点,22个抗SARS-CoV-2的关键化合物涉及抑炎症、抗病毒、调节免疫等多项药理学作用。Hopkins等^[34]联合55例新型冠状病毒肺炎确诊病人的治疗状况与指标变化,构建了涉及153种有效活性化合物和52个靶点基因的PPI调控网络图,并通过多种信号通路有效改善患者症状。以上研究初步表明,作为复方中成药,连花清瘟具备多成分、多靶点、多途径发挥药效抗SARS-CoV-2病毒的特性。

4 总结与展望

新冠肺炎的全球爆发对人类的健康及社会经

济产生了巨大影响。然而,目前针对病毒的特效药物与疫苗的研究仍处于攻坚阶段。西药研发周期长,而在既有药物中未有对新冠肺炎具有良好疗效者。中成药在此次抗疫工作中发挥了独特的作用和优势。莲花清瘟胶囊在防治冠状病毒引起的呼吸系统疾病方面具有扎实的临床基础。自新型冠状病毒肺炎爆发以来,莲花清瘟胶囊被广泛应用于临床治疗,并屡次纳入《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中。大量实验及临床研究已经表明,莲花清瘟能够显著抑制 SARS-CoV-2 病毒的复制,控制疾病的进展。此外,莲花清瘟还可通过明显改善发热、咳嗽等症状以缓解新冠肺炎患者的临床症状。现今已发现其抗 COVID-19 的主要作用机制包括通过抑制炎症以改善肺功能;作用于靶蛋白 ACE2 以减轻肺部损伤;通过上调 INF- α 的表达增强机体免疫等。然而,莲花清瘟作为中药复方,其发挥疗效的单体活性成分及分子机制研究还不够深入,在很大程度上限制了其最大临床疗效的发挥。因此,对其活性成分的研究将是 COVID-19 治疗药物研发的重要途径。本课题组对莲花清瘟复方中单体活性组分的筛选研究,初步表明莲花清瘟的主要成分可显著抑制 ACE2 的功能活性,为后续小分子药物的发现与研究提供了数据基础和研究思路。

【参考文献】

- [1] 世界卫生组织. 关于2019新型冠状病毒疫情的《国际卫生条例(2005)》突发事件委员会第二次会议的声明[EB/OL]. (2020-01-30) [2020-02-10].
- [2] 张伯礼. 中医药在新冠肺炎疫情防治中发挥了哪些作用[N]. 学习时报, 2020-03-18(6).
- [3] 刘金平, 贾伟娜, 李东, 等. 莲花清瘟胶囊原料药的化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(11): 1887-1891.
- [4] 孙汉青, 李锦萍, 刘力宽, 等. 大黄化学成分与药理作用研究进展[J]. 青海草业, 2018, 27(01): 47-51.
- [5] 窦颖, 杨参平. 莲花清瘟胶囊: 天然抗生素, 广谱抗病毒[J]. 中国社区医师, 2012, 28(35): 9.
- [6] 莫红缨. 莲花清瘟胶囊防治流感病毒FM1感染小鼠的实验研究[C]//中医药优秀论文选(下). 北京: 中华中医药学会, 2009: 829-834.
- [7] 姚开涛, 刘明瑜, 李欣, 等. 中药莲花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 8-12.
- [8] 程德忠, 王文菊, 李毅, 等. 51例新型冠状病毒肺炎患者应用中药莲花清瘟疗效分析: 多中心回顾性研究[J/OL]. 天津中医药: 1-6[2020-05-09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1349.R.20200310.1024.004.html>.
- [9] 吕睿冰, 王文菊, 李欣. 莲花清瘟颗粒联合西药常规疗法治疗新型冠状病毒肺炎疑似病例63例临床观察[J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 655-659.
- [10] 韩传映. 莲花清瘟颗粒对小儿肺炎支原体肺炎细胞免疫功能影响研究[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(5): 137-139.
- [11] FERRARA J L, ABHYANKAR S, GILLILAND D G. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1[J]. Transplant Proc, 1993, 25(1 Pt 2): 1216-1217.
- [12] 李贝金, 李潇, 薛嘉睿, 等. 新冠肺炎炎症风暴的机制探讨及中医药的干预作用[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-8[2020-05-09]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201323>.
- [13] CASADEVALL A, PIROFSKI L A. Microbiology: Ditch the term pathogen[J]. Nature, 2014, 516(7530): 165-166.
- [14] LI C G, YANG P H, ZHANG Y L, et al. Corticosteroid treatment ameliorates acute lung injury induced by 2009 swine origin influenza a (H1N1) virus in mice[J]. PLoS One, 2012, 7(8): 1-7.
- [15] IMAI Y, KUBA K, NEELY G G, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury[J]. Cell, 2008, 133(2): 235-249.
- [16] HUANG F M, GUO J, ZOU Z, et al. Angiotensin II plasma levels are linked to disease severity and predict fatal outcomes in H7N9-infected patients[J]. Nat Commun, 2014, 5(1): 3595.
- [17] BETAKOVA T, KOSTRABOVA A, LACHOVA V, et al. Cytokines induced during influenza virus infection[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(18): 2616-2622.
- [18] 何黎黎, 龚普阳, 封玥, 等. 中药在抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)引起的细胞因子风暴中的应用分析[J]. 中草药, 2020, 51(6): 1375-1385.
- [19] 张欣悦, 高永翔. 中药的免疫抑制作用研究进展[J]. 中药与临床, 2016, 7(1): 59-61.
- [20] 国家卫生健康委办公厅、国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第7版)[S]. 国卫办医函[2020]184号. (2020-03-10) [2020-03-03].
- [21] DING Y W, ZENG L J, LI R F, et al. The Chinese prescription lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function[J]. BMC Complementary Altern Med, 2017, 17(1): 1-11.
- [22] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 21-23.
- [23] 王林, 杨志华, 张浩然, 等. 莲花清瘟治疗新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎网络药理学研究与初证[J]. 中药材, 2020, 43(3): 772-778.
- [24] 马青龙, 张立婷, 杨文柯, 等. 新型冠状病毒细胞受体ACE2的研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版), 2020, 46(2): 70-75.
- [25] LI W H, MOORE M J, VASILIEVA N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus[J]. Nature, 2003, 426(6965): 450-454.
- [26] LAN J, GE J W, YU J F, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor[J]. Nature, 2020, 581(7807): 215-220.