

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的研究进展

苏石¹, 李小承², 蒿花¹, 王晓艳¹, 张明明¹, 耿辉¹, 马茂¹

(1.西安交通大学第一附属医院, 陕西西安 710061; 2.西安医学院, 陕西西安 710000)

摘要: 2019年底武汉爆发的不明原因肺炎被发现与一种新型冠状病毒(SARS-CoV-2)相关。该病毒为目前发现的第7种可感染人类的冠状病毒。由于此冠状病毒感染在短期内蔓延至全球多个地区, 从而引起世界各国的关注。目前对于新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的相关研究尚处于起步阶段, 本文就SARS-CoV-2相关最新研究成果进行汇总, 为后续研究及防治提供参考。

关键词: 冠状病毒, 2019-nCoV, SARS-CoV-2, 病毒传播, 抗病毒药物

中图分类号: R511 **文献标志码:** A

Advances in research on SARS-CoV-2

SU Shi¹, LI Xiao-cheng², HAO Hua¹, WANG Xiao-yan¹, ZHANG Ming-ming¹,
GENG Hui¹, MA Mao¹

(1. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061;
2. Xi'an Medical College, Xi'an 710000, China)

ABSTRACT: An unexplained pneumonia outbreak in Wuhan at the end of 2019 was found to be associated with a novel coronavirus (SARS-CoV-2). The virus is the seventh known coronavirus that can infect humans. In a short period of time, this coronavirus infection has spread to many regions of the world, causing the concern of countries around the world. At present, related research on SARS-CoV-2 is still in its infancy. This article summarizes the findings of the latest research related to SARS-CoV-2 to provide reference for subsequent research and prevention.

KEY WORDS: coronavirus; 2019-nCoV; SARS-CoV-2; virus transmission; antiviral drug

2019年12月31日, 中国湖北省卫生委员会宣布了一系列不明原因的病毒性肺炎病例, 最早的一例发病于2019年12月1日^[1], 武汉市华南海鲜批发市场被怀疑与之相关。后续研究表明, 这一系列肺炎与一种新型冠状病毒感染相关。2020年1月12日, 世界卫生组织正式将造成武汉肺炎疫情的新型冠状病毒命名为“2019-nCoV”。2020年2月11日, 世界卫生组织将新型冠状病毒感染的肺炎命名为“COVID-19”。与此同时, 国际病毒分类委员会将新型冠状病毒命名为“SARS-CoV-2”。在湖北发现新型冠状病毒感染后, 我国各省及全球多个国家均出现相同病毒感染病例, 这对全球公共卫生造成了巨大威胁。本文主要对SARS-CoV-2基因结构特点、传染源及传播途径、致病机制、临床特点及药物治疗等方面进行综述, 为后续研究及防治提供参考。

1、病原学

在武汉不明原因肺炎(COVID-19)发生后,我国立刻对其进行相关研究。目前认为 SARS-CoV-2 为 COVID-19 的病原体。该新型冠状病毒于 2020 年 1 月 7 日由我国国家疾控中心自武汉的患者身上成功分离出,后浙江省疾控中心生物安全三级实验室及广东省疾病预防控制中心均成功分离出该新型冠状病毒毒株。传统上,要将一种微生物鉴定为某种疾病的病原体需要符合科赫假设。但由于 SARS-CoV-2 发现时间较短,目前尚无动物模型进行后续相关验证性实验,这无疑是需要继续深入研究的领域之一。

冠状病毒(CoV)为直径 80~120nm 的正链单股 RNA 病毒,其下分四个类型,即 α -冠状病毒(α -CoV), β -冠状病毒(β -CoV), δ -冠状病毒(δ -CoV)和 γ -冠状病毒(γ -CoV)^[2]。在此次新型冠状病毒发现之前,已有 6 株 CoV 被证实可感染人类。其中急性呼吸系统综合症冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合症冠状病毒(MERS-CoV)均在世界范围内引起了严重急性呼吸道疾病的暴发^[3]。即 2002—2003 年在中国大陆、香港和其他多个地方爆发的 SARS-CoV 感染^[4],以及自 2012 年以来在阿拉伯半岛持续性流行的 MERS-CoV 感染^[5,6]。两者死亡率分别为 10%和 37%^[1]。其余四种冠状病毒(CoV - 229E、CoV - NL63、CoV - OC43、CoV - HKU1)可引起较轻的急性呼吸道疾病:普通人类冠状病毒 HCoV-OC43 和 HCoV-HKU1 以及 HCoV-229E 可引起儿童和老年人的普通感冒以及下呼吸道感染,而 HCoV-NL63 被认为可引起(伪)小儿麻痹和细支气管炎^[7]。

由于冠状病毒分布广泛、遗传多样性及重组频繁的特点,以及人类活动范围的扩大,导致跨物种传播时常出现。这使得新型冠状病毒很可能会定期在人体内出现。此次在中国武汉发现的 SARS-CoV-2 就是一种新型冠状病毒,是迄今为止发现的第 7 种可感染人类的冠状病毒。其基因组大小为 29891 个核苷酸,包含两端非翻译区(untranslated regions, UTR)基因和一个完整的开放阅读框基因(open reading frame, ORF)^[8],可编码 9860 个氨基酸^[9]。SARS-CoV-2 基因组排列顺序为 5'-复制酶多聚糖蛋白(orf1/ab)-结构蛋白[刺突糖蛋白(spike, S)-小包膜糖蛋白(envelope, E)-膜糖蛋白(membrane, M)-核衣壳蛋白(nucleocapsid, N)]-3'^[9]。SARS-CoV-2 与 SARS-CoV、MERS-CoV 同属于 β -CoV^[10,11],且其基因组与 SARS-CoV 基因组表现出较高的序列同源性(LU 等^[10]的研究提示为 79%,CHAN 等^[9]的研究提示为 82%)。

目前研究发现, SARS-CoV-2 基因组在两个核心位置具有高度变异性。一个是 ORF1ab 基因中的沉默变异^[12],另一个为氨基酸 ORF8 中的多态性^[9,12]。据预测, ORF8 中的突变会导致其两个变体(即 ORF8-L 和 ORF8-S)^[12],导致蛋白质的结构异常。在对 SARS-CoV-2 进行结构分析时发现,其刺突糖蛋白及核衣壳蛋白发生突变^[13]。这提示 SARS-CoV-2 具有独特的基因组特征及结构特征,需要进一步的研究以明确其在病毒复制及致病机制中的作用。

2、致病机理

冠状病毒主要是通过其表面的 S 蛋白识别靶细胞上的相应受体进入细胞,而造成感染的发生。在既往的研究中发现了几种可被冠状病毒结合的受体,如可与 SARS-CoV 结合的 ACE2 受体^[14]和可与 MERS-CoV 结合的 CD26 受体^[15]。由

于 SARS-CoV-2 S 蛋白与 SARS-CoV S 蛋白存在基因序列的相似性(XU 等^[11]的研究提示为 76.47%)及结构相似性^[9,16],提示 SARS-CoV-2 可能与 SARS-nCoV 共享相同的受体。之后的研究结果也证实了这一假想:在细胞实验中,研究者发现 ACE2 对于 SARS-CoV-2 进入细胞是必需的^[17]。同时有报道指出,SARS-CoV-2 S 蛋白与人血管紧张素受体(ACE2)之间具有很强的结合亲和力^[11],其结合自由能为 -50.6 kcal/mol,而 SARS-CoV S 蛋白与 ACE2 之间的结合自由能为 -78.6 kcal/mol。这基本确定 SARS-CoV-2 是通过 Spike-ACE2 途径进行传播。值得注意的是,单个 N501T 突变(对应于 SARS-CoV 中的 S487T 突变)可能会明显增强 SARS-CoV-2 RBD 与人 ACE2 之间的结合亲和力^[16]。这提示我们应密切监测 SARS-CoV-2 的进化,防范新突变的发生。

3. 传染源及传播途径

3.1 野生动物至人类的跨物种传播

SARS-CoV-2 来源尚不完全明确,初步考虑为野生动物。最初有学者发现,SARS-CoV-2 刺突糖蛋白内的同源重组可能会促进其在蛇与人之间进行跨物种传播,从而提出其可能来源于蛇类动物^[18]。但这一推测很快被其他学者所质疑,并提出体内可寄居多种 β -CoV 的蝙蝠有可能是 SARS-CoV-2 的自然宿主。LU 等^[10]发现,SARS-CoV-2 与 2018 年在中国东部舟山采集的两种蝙蝠源性 SARS 冠状病毒 bat-SL-CoVZC45 和 bat-SL-CoVZXC21 密切相关(同一性为 88%)。ZHOU 等^[17]的研究提示 SARS-CoV-2 与蝙蝠冠状病毒 RaTG3 具有 92% 的序列同一性。高山等^[19]对 SARS-CoV-2 进行溯源分析后得出结果支持 SARS-CoV-2 源自中华菊头蝠。

此次 SARS-CoV-2 的传播很有可能是人类与蝙蝠之间的相互作用所致。其中一种途径是蝙蝠-人类。但由于蝙蝠夜间活动与冬眠的生活习性,使其与人类接触较少,考虑多为一些特定的原因才使两者发生联系。武汉周边多山,野生动物聚集,不排除野外游玩或食用野生动物造成传播。另一种途径可能是蝙蝠-中间宿主-人类。与此次肺炎相关的华南海鲜批发市场虽然存在野生动物售卖的情况,但并未发现蝙蝠。所以,SARS-CoV-2 从蝙蝠到人的跨物种传播过程中,很有可能与 SARS-CoV 相同,还有中间宿主存在。目前对于中间宿主的研究尚无定论,WAN 等^[16]的研究提出猪、雪貂、猫和灵长类动物可能为其中间宿主,这也许是后续进一步研究的方向。

3.2 人类至人类的传播

在 COVID-19 爆发初期,患病病例多与华南海鲜市场相关,但后续出现大量与其无关的病例及多例家庭集群、医护人员感染的情况^[20],提示在野生动物跨物种传播给人类后,又出现人与人之间的传播^[21],受感染的人类成为除野生动物之外的又一传染源。目前认为 SARS-CoV-2 主要传染源为 COVID-19 患者,而对于处于潜伏期的 SARS-CoV-2 感染者是否存在传染性还存在争论,需要进一步研究。

SARS-CoV-2 在人与人之间的传播途径与 SARS-nCoV 及 MERS-nCoV 相似,主要为呼吸道飞沫传播,亦可通过接触传播。最近有研究发现,ACE2 不仅在肺 AT2 细胞、食道上皮和分层上皮细胞中高表达,而且在回肠和结肠的吸收性肠上皮细胞中也高表达,提示消化系统是 SARS-CoV-2 感染的潜在途径^[22],不排除消化道传播可能,需要进一步研究证实。另外,武汉儿童医院近期确诊 1 例出生仅

30 小时的感染者, 不排除 SARS-CoV-2 母婴垂直传播的可能性。

4. 疾病流行状况

基本传染数(basic reproduction number, RO)表示传染病传播能力的强弱。当 RO 值 >1 时, 提示该传染病会以指数方式散布, 成为流行病。对 SARS-CoV-2 的相关研究表明, COVID-19 的 RO 值估计在 2.24 至 3.58 之间^[23]。而与其同属 β -冠状病毒的 SARS-nCoV 及 MERS-nCoV 的研究显示: SARS 的 RO 值估计在 2~5^[24], MERS 的 RO 值估计在 2.7~3.9^[25]。这提示我们此次病毒传播能力强。同时目前研究提示, 人群对 SARS-CoV-2 普遍易感, 其患病严重程度与年龄及罹患基础疾病(高血压、糖尿病、心血管疾病等)呈正相关^[26], 这与 SARS 和 MERS 感染后情况相似^[27, 28]。综上所述, COVID-19 传播能力强, 易感人群基数大, 需尽快采取行动避免更大规模的扩散。

5. 临床特点

5.1 临床表现

根据目前的研究发现, SARS-CoV-2 感染后的临床特征与先前所发现的 β -CoV 感染后的临床特征相似。发病时最常见的症状有发热、干咳、肌肉疼痛, 这些症状与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 感染有些相似^[28, 29]。但与之不同的是, 很少有 SARS-CoV-2 感染的患者出现明显的上呼吸道体征和症状(如咽痛、鼻塞等), 这提示表示 SARS-CoV-2 的目标细胞可能位于下呼吸道。左为等^[30]的最新研究发现, 肺中表达 ACE2 的细胞有 83% 是 II 型肺泡上皮细胞(AT2), 这在一定程度上解释了为什么患者下呼吸道症状明显。此外, SARS-CoV-2 患者很少出现肠道体征和症状(如腹泻、恶心、呕吐)^[31], 这与 MERS-CoV 或 SARS-CoV 感染者也不相同。值得注意的是, 在 COVID-19 患者当中, 存在部分无症状者, 这与 MERS 相似。在一些有关 MERS-CoV 研究中同样有无症状病例的出现, 其所占百分比为 12.5%~25%^[32]。另一个需要注意的现象是, 部分重症或危重症患者在病程中表现为低热甚至不发热, 这提示我们不能由单一症状判断患者病情情况。

5.2 辅助检查

实验室检查方面, 患者表现出病毒感染的血象特征(即淋巴细胞减少、白细胞减少或正常), 多数患者 C 反应蛋白(CRP)及血沉升高, 部分患者可出现肝酶、肌酶、肌红蛋白升高的情况^[1, 20]。同时在患者鼻咽拭子、痰、下呼吸道分泌物、血液、粪便等标本中均可测出 SARS-CoV-2 核酸。SARS-CoV-2 感染者胸部影像学多在感染初期表现为多发小斑片影及间质改变, 后进一步发展为双肺多发磨玻璃影, 严重者可出现肺实变, 胸腔积液少见。

6. 治疗与药物研发

由于尚无针对冠状病毒感染的治疗药物, 目前对于冠状病毒的治疗方案多以缓解症状、预防继发感染、减少并发症发生以及进行器官功能支持为主。其他一些治疗方法多来自于治疗 SARS、MERS 及流感的经验。如使用恢复期血清及激素治疗。恢复期血清可能含有对抗病毒的抗体, 理论上应对感染者有一定治疗效果。在以往 SARS 治疗中, 恢复期血清的疗效并不稳定^[33], 所以其在 SARS-CoV-2

治疗中的作用还需进一步确认。另外,在2003年SARS爆发时,激素曾大量用于治疗,但由于近期对SARS和MERS患者的研究表明,接受皮质类固醇激素不会降低死亡率,反而会延迟病毒清除^[33-35],所以在此次对SARS-CoV-2感染患者的治疗中,激素类药物的使用也应谨慎。

由于抗冠状病毒特效药尚处空白,对特效药的研究与开发无疑是研究热点之一。目前已知SARS-CoV-2可通过Spike-ACE2途径感染人体,因此,以ACE2作为治疗靶点的药物可能对SARS-CoV-2感染具有一定疗效。对RNA病毒复制起抑制作用的药物,特别是对MERS-CoV和SARS-CoV治疗有效的药物,也是治疗SARS-CoV-2感染的希望药物。如可通过抑制RNA复制从而达到抗多种病毒作用的利巴韦林^[36],以及目前已被证实可有效抑制SARS-CoV、MERS-CoV等冠状病毒在细胞内复制的环孢素A(cyclosporin A)^[37]。

在发现SARS-CoV-2后,各国研究人员也立即启动对药物的相应研究。有学者通过对现有广谱抗病毒药物的筛选,发现洛匹那韦/利托那韦、核苷类似物、神经氨酸酶抑制剂、伦德昔韦、肽(EK1)、阿比多尔、RNA合成抑制剂(如TDF,3TC)、消炎药(如激素和其他分子)、中药(如舒风解毒胶囊和莲花清温胶囊)可能是SARS-CoV-2感染的治疗药物^[38]。另有学者通过同源性建模对现有的15种药物进行研究,预测奈非那韦可能是SARS-CoV-2的潜在抑制剂^[39]。同时,李兰娟团队近日公布,体外实验中达芦那韦与阿比朵尔能够有效抑制SARS-CoV-2,并建议纳入《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》中。

参考文献:

- [1] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020.
- [2] CHAN JF, TO KK, TSE H, et al. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds[J]. Trends Microbiol, 2013, 21(10):544-555.
- [3] CUI J, LI F, SHI ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(3):181-192.
- [4] ZHONG NS, ZHENG BJ, LI YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February 2003[J]. Lancet, 2003, 362(9393):1353-1358.
- [5] CHENG VC, LAU SK, WOO PC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(4):660-694.
- [6] CHAN JF, LAU SK, TO KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: Another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease[J]. Clin Microbiol Rev, 2015, 28(2):465-522.
- [7] YIN Y, WUNDERINK RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia[J]. Respirology, 2018, 23(2):130-137.
- [8] REN LL, WANG YM, WU ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: A descriptive study[J]. Chin Med J (Engl), 2020.
- [9] CHAN JF, KOK KH, ZHU Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1):221-236.
- [10] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020.

- [11] XU X, CHEN P, WANG J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J]. SCIENCE CHINA-LIFE SCIENCES, 2020.
- [12] CERAOLO C, GIORGI F M. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus[Z]. Biorxiv, 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.02.02.931162>.
- [13] BENVENUTO D, GIOVANNETTI M, CICOZZI A, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution[J]. J Med Virol, 2020.
- [14] LI F, LI WH, FARZAN M, et al. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor[J]. SCIENCE, 2005,309(5742):1864-1868.
- [15] LU G, HU Y, WANG Q, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26[J]. NATURE, 2013, 500(7461):227.
- [16] WAN Y, SHANG J, GRAHAM R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS[J]. J Virol, 2020.
- [17] ZHOU P, YANG X, WANG X, et al. DisCoVery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin[Z]. BioRxiv, 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.01.22.914952>.
- [18] JI W, WANG W, ZHAO X, et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human[J]. J Med Virol, 2020.
- [19] 陈嘉源, 施劲松, 丘栋安, 等. 武汉2019冠状病毒基因组的生物信息学分析[J]. 生物信息学, 2020:1-10.
CHEN JY, SHI JQ, QIU DA, et al. Molecular bioinformatic analysis of genome on 2019 novel coronavirus in Wuhan[J]. Chin J Bioinform, 2020:1-10.
- [20] CHAN JF, YUAN S, KOK KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster[J]. Lancet, 2020.
- [21] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. The New England Journal of Medicine, 2020.
- [22] ZHANG H, KANG Z, GONG H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: A bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes[Z]. Biorxiv, 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>.
- [23] ZHAO S, LIN Q, RAN J, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak[J]. Int J Infect Dis, 2020.
- [24] BAUCH CT, LLOYD-SMITH JO, COFFEE MP, et al. Dynamically modeling SARS and other newly emerging respiratory illnesses: Past, present, and future[J]. Epidemiology, 2005, 16(6):791-801.
- [25] LIN Q, CHIU AP, ZHAO S, et al. Modeling the spread of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia[J]. Stat Methods Med Res, 2018, 27(7):1968-1978.
- [26] RAHMAN A, SARKAR A. Risk factors for fatal Middle East respiratory syndrome coronavirus infections in Saudi Arabia: Analysis of the WHO Line List, 2013-2018[J]. Am J Public Health, 2019,109(9):1288-1293.
- [27] HUNG IF, CHENG VC, WU AK, et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations[J]. Emerg Infect Dis, 2004, 10(9):1550-1557.

- [28] ASSIRI A, AL-TAWFIQ JA, AL-RABEEAH AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(9):752-761.
- [29] LEE N, HUI D, WU A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20):1986-1994.
- [30] ZHAO Y, ZHAO Z, WANG Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV[Z]. *bioRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.
- [31] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study[J]. *Lancet*, 2020.
- [32] AL-TAWFIQ JA, GAUTRET P. Asymptomatic Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: Extent and implications for infection control: A systematic review[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2019, 27:27-32.
- [33] STOCKMAN LJ, BELLAMY R, GARNER P. SARS: Systematic review of treatment effects[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(9):e343.
- [34] LANSBURY LE, RODRIGO C, LEONARDI-BEE J, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: An updated Cochrane systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(2):137-141.
- [35] ARABI YM, MANDOURAH Y, AL-HAMEED F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(6):757-767.
- [36] CHAN JF, CHAN KH, KAO RY, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. *J Infect*, 2013, 67(6):606-616.
- [37] de WILDE AH, RAJ VS, OUDSHOORN D, et al. MERS-coronavirus replication induces severe *in vitro* cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon-alpha treatment[J]. *J Gen Virol*, 2013, 94(Pt 8):1749-1760.
- [38] LU H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV)[J]. *Biosci Trends*, 2020.
- [39] XU Z, PENG C, SHI Y, et al. Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCoV main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation[Z]. *Biorxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.921627>.

编辑 卓选鹏