

A review on phytogenic compounds inhibit coronaviruses associated with respiratory syndrome in human

Majid Gholami-Ahangaran¹, Maryam Karimi-Dehkordi²

1. Associate Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran. ORCID ID: 0000-0002-2725-1091

2. Associate Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran. (Corresponding Author), Tel: 038-3336101, Email:ma_karimivet58@yahoo.com. ORCID ID: 0000-0001-6086-2014

ABSTRACT

Background and aim: So far, no significant success has been achieved in the specific treatment of coronavirus infections. Considering that herbal medicines have beneficial effects, using herbal compounds in mild coronavirus infections can be effective. The purpose of this study is to review recent studies on the effectiveness of herbal medicines in inhibiting human coronaviruses and to increase awareness for using herbal compounds as supportive medicines in reducing the severity of coronavirus infections.

Materials and methods: PubMed databases were used to search for articles containing the terms coronavirus, SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), and MERS (Middle East Respiratory Syndrome), as well as human and herbal medicine. The inclusion criteria were all full articles with the above-mentioned keywords and the exclusion criteria were summary articles and articles presented in conferences. A total of 35 articles on human coronaviruses were found. Most of the studies were about Covid-19 with 17 articles (48.57%). Eight articles (23.85%) were found on SARS and only one article (2.85%) on MERS. Nine articles (25.71%) on other human coronaviruses were searched and used.

Results: Some of the key compounds showing promising effects for the treatment of coronavirus in humans include scutellarein, silvestrol, tryptanthrin, psychosaponin B2, and lectins such as griffithsin, lycorine, and polyphenolics including quercetin, myristicin, caffeic acid, and isobavachalcone. The conducting clinical trials on humans, in vitro and in vivo tests are required to determine the level of safety, as well as to determine the therapeutic level for each compound.

Conclusion: Although some herbal compounds were considered for treatment in coronavirus; initial studies can focus on compounds that are already approved for medicinal use. It is hoped that using the information provided in this study, researchers will use the derivatives of natural compounds in the process of producing safe and effective anti-coronavirus therapeutic agents.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, Herbal Medicine, Human, Middle East Respiratory Syndrome, SARS-CoV-2

Received: May 2, 2023

Accepted: Mar 17, 2024

How to cite the article: Majid Gholami-Ahangaran, Maryam Karimi-Dehkordi. A review on phytogenic compounds inhibit coronaviruses associated with respiratory syndrome in human. SJKU 2024;29(5):125-140.

مروری بر ترکیبات گیاهی مهارکننده کروناویروس های عامل سندرم تنفسی در انسان

مجید غلامی آهنگران^۱، مریم کریمی دهکردی^۲

۱. دانشیار، گروه علوم بالینی، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۲۷۲۵-۱۰۹۱

۲. دانشیار، گروه علوم بالینی، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران، پست الکترونیک: ma_karimivet58@yahoo.com، تلفن: ۰۳۸-۳۳۳۶۱۰۱

کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۶۰۸۶-۲۰۱۴

چکیده

زمینه و هدف: تاکنون موفقیت چشمگیری در زمینه درمان اختصاصی عفونت های کروناویروس حاصل نشده است. با توجه به اینکه داروهای گیاهی اثرات مفیدی دارند، استفاده از ترکیبات گیاهی موجود می تواند در عفونت خفیف ویروس کرونا موثر باشد. هدف از این مطالعه، مرور تحقیقات اخیر در خصوص اثرگذاری داروهای گیاهی در مهار کروناویروس های انسانی و افزایش سطح آگاهی برای استفاده از ترکیبات گیاهی به عنوان داروهای حمایتی در کاهش شدت عفونت های کروناویروسی می باشد.

مواد و روش ها: پایگاه داده پاب مد برای جستجوی مقالات حاوی عبارت های کروناویروس، سارس، مرس و همچنین انسان و طب گیاهی استفاده شد. معیار ورود، تمام مقالات کامل با کلید واژه های ذکر شده و معیار خروج، مقالات خلاصه و مقالات ارایه شده در همایش ها بود. در مجموع ۳۵ مقاله در مورد کرونا ویروس های انسانی یافت شد. اکثر مطالعات در مورد کووید با تعداد ۱۷ مقاله (۴۸/۵۷ درصد) بود. هشت مقاله (۲۳/۸۵ درصد) در مورد سارس و تنها یک مقاله (۲/۸۵ درصد) در مورد مرس یافت شد. نه مقاله (۲۵/۷۱ درصد) در مورد سایر کروناویروس های انسانی جستجو و مورد استفاده قرار گرفت.

یافته ها: برخی از ترکیبات کلیدی که برای درمان بیماری های کرونا ویروسی در انسان موثر هستند شامل اسکوتلارترین، سیلواسترون، تریپتانترین، سایکوساپونین B2، لکیتین هایی مانند گریفیتسین، لیکورین و پلی فنول ها از جمله کورستین، میریستین، کافئیک اسید و ایزوبواچ است. انجام آزمایش های بالینی روی انسان، آزمایش های برون تنی و درون تنی برای تعیین سطح ایمنی و همچنین تعیین سطح درمانی برای هر ترکیب مورد نیاز است.

نتیجه گیری: اگرچه برخی از ترکیبات گیاهی برای استفاده در درمان کرونا توصیه شده است، اما مطالعات اولیه می تواند بر روی ترکیباتی متمرکز شود که قبلاً برای استفاده دارویی تأیید شده اند. امید است با استفاده از اطلاعات ارائه شده در این مرور، محققان از مشتقات ترکیبات گیاهی در فرآیند تولید داروهای ایمن و موثر ضد کروناویروس های انسانی به ویژه سارس، مرس و کووید ۱۹ استفاده کنند.

کلمات کلیدی: انسان، کروناویروس، کووید-۱۹، داروهای گیاهی، سندرم تنفسی خاورمیانه، SARS-CoV-2

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۱۲ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۱۲/۱۲ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۲۷

چین، برای انسان‌ها بیماری‌زایی شدیدی نداشتند و بیشتر به صورت یک بیماری خفیف در افراد دارای نقص سیستم ایمنی مشاهده می‌گردید (۳). SARS در اواسط نوامبر ۲۰۰۲ از ایالت گوانگ دونگ چین گزارش شد. به تدریج بیماری از اکثر نقاط دنیا گزارش گردید و به یک همه‌گیری تبدیل شد. این بیماری با تب بالای ۳۸ درجه سانتیگراد و علایم تنفسی همراه بود و دوره کومون ۲ تا ۷ روزه داشت. بیماری با تب شروع و همراه با سر درد، بدن درد و احساس ناخوشی همراه بود. ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد نیاز به مراقبت‌های ویژه و اکسیژن داشتند. بعد از آن، کروناویروس به شکل یک عفونت تنفسی تحت عنوان MERS (Middle East Respiratory Syndrome) در سال ۲۰۱۲ ظاهر شد. MERS ششمین تیپ از کروناویروس‌های شبه SARS است که در سپتامبر ۲۰۱۲ توسط یک ویروس شناس مصری از ریه یک مرد ۶۰ ساله با پنومونی حاد و نارسایی حاد ریوی در جده عربستان جداسازی و گزارش شد. این ویروس و ویروس عامل بیماری SARS به ترتیب از شتر تک کوهانه و گربه زباد به انسان منتقل شدند و به نظر می‌رسد هر دو با منشأ خفاش باشند (۴). شیوع التهاب ریه مرموز در دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین بار دیگر توجه جهانیان را به خود جلب کرد که در یک فاصله کوتاهی ایجاد یک پاندمی کرد. در ۱۲ ژانویه ۲۰۲۰، کروناویروس جدید در سازمان جهانی بهداشت، 2019-nCoV نام گرفت و در ۱۱ فوریه ۲۰۲۰ بیماری ناشی از آن را کووید-۱۹ نامگذاری کردند. پس از آن، کمیته بین‌المللی نامگذاری ویروس براساس قرابت و ارتباطات شجره‌نامه‌ای، نام ویروس را به SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) تغییر دادند. به دلیل اهمیت این بیماری، سازمان WHO (World Health Organization) در ۳۰ ژانویه ۲۰۱۹ شیوع کووید-۱۹ را به عنوان ششمین عامل وضعیت اضطراری بهداشت عمومی در جهان اعلام کرد (۵). منشأ ویروس هنوز تحت بررسی است اما به نظر می‌رسد این کروناویروس با منشأ خفاش و از طریق یک میزبان حدواسط

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و نه / آذر و دی ۱۴۰۳

کروناویروس‌ها از ویروس‌های بیماری‌زای انسان و حیوانات محسوب می‌شوند. این ویروس‌ها متعلق به خانواده کروناویریده و زیر خانواده کروناویرینه هستند که این زیر خانواده دارای ۴ جنس آلفا، بتا، گاما و دلتا کرونا ویروس می‌باشد. این ویروس ۸۰ تا ۱۶۰ نانومتر اندازه دارد و ژنومی حدود ۲۷ تا ۳۲ کیلو باز دارد که پروتئین‌های ساختاری و غیر ساختاری را کد می‌کند. این ویروس دارای پروتئین‌های ساختاری و غیر ساختاری متعدد است که در بین آنها پروتئین خاری (Spike; S) معمولاً از اهمیت بیولوژیک بالاتری برخوردار است. به عبارتی آنتی بادی‌های خنثی‌کننده، گرایش بافتی و تمایل میزبانی کروناویروس را به توالی اسید آمینه‌ای پروتئین خاری نسبت می‌دهند (۱).

ویروس به کمک پروتئین خاری به گیرنده‌های مخصوص خود در سطح سلول مثل متالوپروتئاز و آمینوپپتیداز اتصال می‌یابد. به دنبال ورود ویروس به سلول، ویروس پوشش برداری می‌کند و ژنوم خود که RNA است را به سیتوپلاسم آزاد می‌کند. به دلیل خصوصیت ژنومی ویروس کرونا که حاوی کلاهک انتهایی در یک سمت و دم پلی A در سمت دیگر است، ژنوم می‌تواند مستقیماً به ریبوزوم برود و در آنجا تحت فرایند ترجمه قرار بگیرد و به این ترتیب پروتئین‌های ضروری ویروس برای همانند سازی آماده می‌شوند. سپس از ژنوم ویروس با کمک سیستم سلولی رونوشت برداری می‌شود و در شبکه آندوپلاسمی قطعات ویروسی به هم متصل می‌شوند. در نهایت پروتئین خاری در سطح غشای ویروس قرار می‌گیرد و ویروس کامل پوشش دار از سلول جوا نه می‌زند (۲).

آلفا کرونا ویروس‌ها و بتا کرونا ویروس‌ها پستانداران را آلوده می‌کنند و منشأ آنها عمدتاً خفاش است. اولین بار کروناویروس‌ها در اوایل دهه ۱۹۳۰ در طیور با علایم تنفسی کشف شدند که تحت عنوان کروناویروس عامل بیماری برونشیت عفونی پرندگان شناخته می‌شود. کروناویروس‌ها تا زمان شیوع SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) در سال ۲۰۰۲ میلادی در

که احتمالاً مورچه خوار فلس دار (پنگولین) باشد به انسان منتقل شده است. گمان می رود که منشأ آن از بازار مواد غذایی هونان در شهر ووهان چین باشد و این ویروس از حیوانات وحشی که به طور غیر قانونی فروخته می شدند به انسان منتقل شده است (۴). مشخص شده است که عامل بیماری COVID 19 یا به عبارتی SARS-CoV-2 در درخت فیلوژنیک، متعلق به گروه بتاکروناوایروس ها است. بررسی کامل ژنوم این ویروس نشان داده که شباهت ژنوم آن با ژنوم کروناوایروس خفاش بیش از ۹۹ درصد و با کروناوایروس SARS، ۸۰ درصد است (۱). دوره کمون ویروس بین ۱ تا ۱۴ روز متغیر و معمولاً ۴ تا ۵ روز است. ۹۸ درصد بیماران که علامت دار می شوند، علائم را تا ۱۲ روز بعد از ابتلا به عفونت نشان می دهند (۲). این ویروس با اتصال به گیرنده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2; Angiotensin Converting Enzyme 2) به سلول وارد می شود. این گیرنده ها در چندین سیستم سلولی از جمله سلول های آلوئولار نوع ۲ وجود دارند که در روده، کلیه، قلب و عروق یافت می شوند. در ریه، گیرنده آنژیوتانسین ۲ در سلول های آلوئولی متمرکز است به همین دلیل آسیب اولیه در ریه و عمدتاً در انتهای مجاری هوایی دیده می شود (۶). معمولاً این ویروس از پروتئین های سطحی S برای اتصال به گیرنده و ورود به سلول استفاده می کند. علائم عمدتاً به شکل تظاهرات تنفسی و بعضاً گوارشی است اما با توجه به گستردگی گیرنده ها در ارگان های مختلف به شکل بیماری چند سیستمی ظاهر می شود. لذا بیماران که مشکلات قلبی عروقی و یا کلیوی دارند این اختلالات چند سیستمی از فاکتورهای خطر ساز برای این بیماری محسوب می شود (۵).

تا قبل از بروز COVID 19 تنها ۶ کرونا ویروس در انسان شناخته شده بود که می توانست ایجاد علائم تنفسی کند. این کروناوایرس های انسانی عبارت بودند از HCoV-229E، HCoV-OC43، HCoV-NL63، HCoV-HKU1، SARS و MERS که چهار گونه آن بیماری تنفسی خفیف

و دو گونه SARS و MERS بیماری شدید ایجاد می کردند. بروز چندین کروناوایروس جدید تهدید کننده سلامت انسان در یک قرن اخیر نشان از اهمیت این ویروس در به خطر انداختن بهداشت عمومی است. متأسفانه افزایش تعاملات انسان با حیوانات و عدم رعایت همزیستی مسالمت آمیز انسان و حیوان احتمال مواجهه با سویه های جدید کروناوایروس را در آینده تقویت می کند و بروز سویه های جدید در آینده اجتناب ناپذیر است (۴).

اگرچه تلاش های گسترده ای در خصوص کشف یک داروی موثر قطعی و یا بهره گیری از یک واکسن با کارایی بالا در برنامه کنترل جهانی این بیماری وجود دارد اما تاکنون به موفقیت هایی قابل توجهی در زمینه دارو دست نیافته اند. داروهایی شیمیایی ضد ویروس، درجاتی از کارایی نسبی را نشان داده اند اما در برخی کارآزمایی های بالینی ناموفق بوده است. آنچه در نتایج مطالعات مختلف تاکید شده است شروع درمان زود هنگام است که می تواند موثر باشد (۴). با توجه به اینکه دسترسی به داروهای شیمیایی برای تمامی افراد جامعه امکان پذیر نیست و معمولاً مبتلایان، مراجعه به مراکز درمانی را با استراحت در منزل به تاخیر می اندازند لذا بهره گیری از ترکیبات گیاهی و در دسترس، در موارد خفیف بیماری می تواند مفید باشد. ترکیبات گیاهی با فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد التهاب (۷) می تواند همراه با درمان های شیمیایی (به شرط عدم تداخلات دارویی)، به صورت هم افزا اثرات درمانی ترکیبات شیمیایی را تقویت کند. لذا در این مرور سعی شده است با بهره گیری از درمان های تجربی و نظام مند مبتنی بر مطالعات علمی و کارآزمایی های بالینی که در سایر عفونت های کروناوایروسی به اثبات رسیده است، چشم انداز جدیدی برای ادامه مطالعات و بررسی های علمی در بیماری کووید-۱۹ ترسیم شود.

مواد و روش ها

از پایگاه داده پاب مد (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) برای یافتن مقالات حاوی عبارات ویروس کرونا (Coronavirus)،

سارس (SARS)، مرس (MERS)، کووید (COVID)، انسان (Human) و طب گیاهی (Herbal medicine) استفاده شده است. دامنه جستجو از سال ۲۰۱۹ تا نیمه ۲۰۲۳ انتخاب گردید. در جستجوی اولیه ۶۱ مقاله یافت شد. به منظور بررسی دقیق جزئیات مقالات منتشر شده، از بین تمامی مقالات سرچ شده فقط مقالات کامل انتخاب و ارزیابی گردید. معیار ورود، تمام مقالات کامل با کلید واژه های ذکر شده و معیار خروج، مقالات خلاصه و مقالات ارایه شده در همایش ها بود. مقالات عمدتاً بر فعالیت ضد ویروسی داروهای سنتی چینی متمرکز بودند، که به طور معمول شامل چندین گونه گیاهی بوده است. در مجموع ۳۵ مقاله در مورد کرونا ویروس های انسانی یافت شد. اکثر مطالعات در مورد SARS-CoV-2 (COVID-19) با ۱۷ مقاله (۴۸/۵۷ درصد) بود. هشت مقاله (۲۲/۸۵ درصد) در مورد SARS و تنها یک مقاله (۲/۸۵ درصد) در مورد MERS یافت شد. نه مقاله (۲۵/۷۱ درصد) در مورد سایر کروناویروس های انسانی جستجو و مورد استفاده قرار گرفت.

بحث

مکانیسم های اثر ترکیبات گیاهی در مهار کرونا ویروس ها مطالعات نشان می دهد که ترکیبات گیاهی با شیوه های مختلف شامل ممانعت از اتصال و نفوذ ویروس به بافت پوششی دستگاه تنفس، مهار سنتز RNA ویروس و جلوگیری از سنتز پروتئین های ویروسی، مهار پروتئین های ویروسی، مهار انتشار ویروس و افزایش ایمنی میزبان موثر هستند (۴). در جدول ۱ برخی گیاهان موثر بر کروناویروس و مکانیسم های اثرگذاری این ترکیبات ذکر شده است.

جدول ۱. مکانیسم های اثرگذاری ترکیبات موثر گیاهی بر کروناویروس ها

مکانیسم اثر	گیاه دارویی	ترکیبات موثر	منبع
مهار اتصال کروناویروس به سلول های هدف (بافت پوششی دستگاه تنفس)	سبزاب و راس چینی	لوتولین	(۸)
	شیرین بیان	گلیسیریزین	(۹)
	هفت بند	امودین	(۱۰)
	آقطی	اسید کافئیک	(۱۱)
	دارچین	بوتانول	(۱۲)
مهار سنتز RNA و پروتئین کروناویرس	توت روباهی (<i>Sanguisorba officinalis</i>)	-	(۵)
	استفانیا (<i>Stephania tetrandra</i>)	آلکالوئیدهای بیس	
		بنزیلیزوکوترنولین	
	تلخ بیان (<i>Sophora flavescens</i>)	-	
	ماستونک ژاپنی (<i>Torilis japonica</i>)	-	
	گیاه دم مارمولک		(۱۳)
مهار پروتئازهای ویروسی	زنبق	سابادینین	(۱۴)
	کلم بروکلی	بتاسیتوسترول	(۱۵)
مهار انتشار ویروس و تقویت سیستم ایمنی	گیاه دم مارمولک	-	(۱۲)

جدول ۲. مطالعات مرتبط با فعالیت ضد ویروسی ترکیبات گیاهی علیه کروناویروس های سارس، مرس و کووید ۱۹

منبع	فعالیت زیستی	ماده موثره (در صورت شناسایی)	SI	EC50 یا IC50 (میکرومول)	بخش گیاهی / ماده مشتق شده	گونه های گیاهی	روش سنجش	سویه ویروسی
(۱۶)	اتصال به RNA پلی مرارز وابسته به RNA	تتافالوین	نامعلوم	نامعلوم	نامعلوم	موجود در چای سبز (<i>Camellia Sinensis</i>)	مدلسازی رایانه ای	SARS-CoV-2
(۱۱)	Replication & 3CLpro	اسید بتولینیک	نامعلوم	نامعلوم	نامعلوم	ترکیباتی که قبلاً در طیف وسیعی از داروهای سنتی چینی شناسایی شده بودند	مدلسازی رایانه ای	SARS-CoV-2
	PLpro & 3CLpro	کومارونیل تیرامین						
	PLpro & 3CLpro	کریپتوتانشینون						
	Replication, 3CLpro & entry	دس متوکسی رسرپین						
	3CLpro	دی همو سی لینولینیک						
	Entry & spike protein	دی هیدروتاتشینون						
	PLpro & 3CLpro	کانمغول						
	Replication & 3CLpro	لیگنان						
	PLpro	موپیتامید						
	PLpro & 3CLpro	ان سیس فروئولیل تیرامین						
	PLpro & 3CLpro	کوثرستین						

(۲۱)	CLpro ^۳ مهار	روش شکاف با کلیواژ 3CLpro (3CLpro cleavage Assay)	وسمه (<i>Isatis indigotica</i>)	عصاره آبی ریشه	۵۳/۸±۴/۲	ترکیبات جدا شده	SARS-CoV CLpro ^۳	
					میکروگرم بر میلی لیتر			
					>۹۲/۹			
					سینگرین			
					>۹۹/۴			
					۱۲۱ میکرومولار			
(۲۱)	3CLpro مهار	آزمون مهار 3CLpro	ریواس (<i>Rheum palmatum</i>)	اتانول ۷۵ درصد	نامعلوم	احتمالاً آنتراکینونها	SARS-CoV 3CLpro	
(۲۲)	مهار کننده ایزومریزاسیون آنزیمی غیر رقابتی پروتئاز (به استثنای رزماریکینون که مهار اتصال آهسته برگشت پذیر از خود نشان می دهد)	تانشینون IIA	تانشینون IIB	نامعلوم	ترکیبات جدا شده از عصاره اتانولی	مریم گلی (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	آزمون مهار 3CLpro	SARS-CoV CLpro
(۲۲)	کربنئو تانشینون	۲۲۶/۷±۶/۲	۲۱/۱±۰/۸	۲۴/۸±۰/۸	۸۹/۱±۵/۲	تانشینون IIA	مهار کننده	

(۲۲)	مهار کننده	تانشینون IIA		۱/۶±۰/۵		ترکیبات جداشده از عصاره اتانولی	مریم گلی	سنجش مهار PLpro	SARS-CoV PLpro
	ایزومریزاسیون آنزیمی	تانشینون IIB		۱۰/۷±۱/۷					
	غیر رقابتی پروتئاز (به	نامعلوم	متیل تانشینونات	۹/۲±۲/۸					
	استثنای رزماریکینون			۰/۸±۰/۲					
	که مهار اتصال آمسته			۰/۸±۰/۲					
برگشت پذیر از خود	تانشینون I			۸/۸±۰/۴					
	نشان می دهد)								
(۲۳)	مهار غیر رقابتی CoV PLpro	۳ ⁺ -(۳ متیل بوت ۲ اتیل)-۳ ⁺ و ۷ ⁺ تری هیدروکسی فلاون	نامعلوم	۳/۷±۱/۶	ترکیبات جداشده از عصاره اتانولی	توت کاغذی (<i>Broussonetia papy</i>)	سنجش مهار PLpro	SARS-CoV PLpro	
(۲۴)	مهار مستقیم اسپایک های پروتئینی که از اتصال ویروسی جلوگیری می کند	گریفتسین	نامعلوم	تقریباً ۰/۱۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر	استاندارد شیمیایی / ایزوله خالص استفاده شده	یافت شده در جلبک قرمز (<i>Griffithsia sp.</i>)	سنجش لوسیفراز	MERS-CoV EMC/2012	
(۲۵)	مهار کننده ویژه ی RNA helicase eIF4A	سیلوسترول	>۷۶۹۰	۱/۳	استاندارد شیمیایی استفاده شده	یافت شده در آگلایا (<i>Aglaia sp.</i>)	سنجش گزارشگر لوسیفراز دوگانه	MERS-CoV EMC/2012	
(۲۳)	مهار غیر رقابتی PLpro	کازیتول F	نامعلوم	۳۹/۵±۵/۱	ترکیبات جداشده از عصاره اتانولی	توت کاغذی	سنجش مهار PLpro	MERS-COV PLpro	

جدول ۳. مطالعات مرتبط با فعالیت ضد ویروسی ترکیبات گیاهی علیه سایر کروناویروس های انسانی

منبع	فعالیت زیستی	ماده موثره (در صورت شناسایی)	SI	EC50 یا IC50 (میکرومول)	بخش گیاهی / ماده مشتق شده	گونه های گیاهی	روش سنجش	سویه ویروسی
(۲۶)	نامعلوم	<i>Pyranojacareubin blancoxanthone</i>	نامعلوم	۳۱۵	ترکیبات جدا شده از عصاره استوتی ریشه	<i>Calophyllum blancoi</i>	سنجش XTT	HCoV-229E
(۲۷)	تداخل احتمالی در مرحله اولیه تکثیر ویروس مانند جذب و نفوذ	سایکو ساپوتین A	۲۶/۶	$۸/۶ \pm ۰/۳$	استاندارد شیمیایی استفاده شده	یافت شده در چتر گندمی (<i>Bupleurum</i>) , (spp) و گل میموتی (<i>Scrophularia</i>) (<i>Scorodonia</i>)	سنجش XTT	HCoV-229E
		سایکو ساپوتین B2	۲۲۱/۹	$۱/۷ \pm ۰/۱$				
		سایکو ساپوتین C	۱۹/۲	$۱۹/۹ \pm ۰/۱$				
(۲۸)	احتمالاً تداخل در سطح ویروس که منجر به غیرفعال شدن ویروس می شود	مشخص نشده است	کمتر از ۲/۳	$۱۵/۸۴ \pm ۴۴/۵۰$ میکرو گرم در میلی لیتر	EPs® 7630 (عصاره اختصاصی با استفاده از ۷۱٪ اتانول)	ژراتیوم سیاه یا پلاگوتیوم (<i>Pelargonium</i>) (<i>sidoides</i>)	سنجش CPE	HCoV-229E
(۲۹)	مهار کننده خاص هلیکاز eIF4A RNA	سیلوسترول	بیشتر از ۳۳۳۰	۳	استاندارد شیمیایی استفاده شده	یافت شده در <i>Aglaia</i> sp.	سنجش مزارشگر لوسیفراز دوگانه	HCoV-229E
(۳۰)	مسدود کردن سنتز ژنوم RNA ویروسی و فعالیت پروتئاز ۲ شبه پاپائین		بیشتر از ۱۵۶	۰/۶۴	عصاره متاتولی ترکیبات جدا شده	برگ زنگ باران چینی (<i>Strobilanthes cusia</i>)	سنجش پلاک های کشته ویروس	HCoV- NL63
			بیشتر از ۶۶۰۰	۰/۰۶				

(۳۱)	مهار اتصال سلول مشخص شده است مشخص شده است	کافئیک اسید	بیشتر از ۱۴۱	۳/۵۴ ± ۰/۷۷	عصاره اتاتولی ساقه ترکیبات جدا شده	آقطی سیاه (<i>Sambucus formosana</i>)	سنجش کاهش عملکرد ویروس	HCoV-NL63
		کلروژنیک اسید	بیشتر از ۱۱	۴۳/۵ ± ۶/۰۰				
		گالیک اسید	بیشتر از ۷	۷۱/۵ ± ۱۸/۴ میکروگرم در میلی لیتر				
(۳۲)	اتصال مستقیم به سطح اسپایک گلیکوپروتئینی اتولوپ	گریفیتسین	۲۱۰۰ تا ۳۲۰	۰/۰۴۸ - ۰/۱۶	استانداردهای شیمیایی استفاده شده	یافت شده در <i>Griffithsia</i> sp.	سنجش CP E و روش قرمز خنثی	HCoV-OC43
			۵۶ تا ۳۰	۰/۱۸ - ۰/۳۳				HCoV-299E
			بیشتر از ۳۱۰۰	کمتر از ۰/۰۳۳ (همگی میکروگرم در میلی لیتر)				HCoV-NL63
(۳۳)	از تکثیر ویروس و بیان پروتئین S و N ویروسی جلوگیری می کند	تتراترین	بیشتر از ۴۰/۲	۰/۳۳ ± ۰/۰۳	استانداردهای شیمیایی استفاده شده	یافت شده در استفتاب (<i>Stephania</i> <i>tetrandra</i>) و گونه های مرتبط	سنجش MTS و qRT-PCR	HCoV-OC43
		فاتگچینولین (<i>Fangchinoline</i>)	۱۱/۵	۱/۰۱ ± ۰/۰۷				
		سفاراتین	۱۳/۶	۰/۸۳ ± ۰/۰۷				

مهارکننده‌های سویه‌های انسانی کرونا ویروس

در جدول ۲ مطالعات انجام شده پیرامون فعالیت مهارتی ترکیبات مشتق شده از منابع گیاهی، علیه سویه‌های مختلف کرونا ویروس‌های انسانی خلاصه شده است. به منظور مقایسه بهتر فعالیت زیستی ترکیبات در مطالعات مختلف انجام شده روی ژنوتیپ‌های ویروسی یکسان، این جدول براساس سویه ویروسی مرتب شده است. در موارد شناسایی شده، ترکیبات موثره مسئول فعالیت ضد ویروسی و مکانیسم فعالیت آن‌ها ارائه شده است. لازم به ذکر است که اصطلاح EC50 (غلظت موثر یا Effective Concentration) برای سنجش‌های مبتنی بر سلول به کار برده می‌شود، در حالی که IC50 (غلظت مهارتی یا Inhibitory Concentration) برای سنجش‌های مبتنی بر آنزیم یا سنجش‌های بیوشیمیایی کاربرد دارد (۴).

۱- مهارکننده‌های SARS-CoV-2 (COVID-19)

همانطور که انتظار می‌رفت با توجه به اینکه مدت زمان کوتاهی از ظهور این ویروس می‌گذرد، مطالعات کمی در رابطه با SARS-CoV-2 گزارش شده است. با این حال، تعدادی مطالعه در زمینه استفاده از مدل‌سازی رایانه‌ای به منظور غربالگری انجام شده است. به طور معمول، این مدل‌ها انرژی آزاد اتصال بین یک لیگاند و یک گیرنده را تعیین می‌کنند، با انرژی آزاد اتصال پایین‌تر، پیوند قوی‌تری بین لیگاند و گیرنده شکل می‌گیرد. اگرچه به دست آوردن نتایج همسان از طریق رویکردهای مختلف مدل‌سازی می‌تواند چالش برانگیز باشد، با این وجود، مدل‌سازی رایانه‌ای امکان میل اتصال نسبی مولکول‌ها با گیرنده مورد نظر را فراهم می‌کند. علاوه بر کاهش هزینه‌ها و مدت زمان آزمایش فیزیکی روی فعالیت زیستی مجموعه‌های گسترده ترکیبات و یا عصاره‌های گیاهی، سرعت و تطبیق پذیری این روش ممکن است برای یافتن سریع یک مهارکننده قوی برای ویروس SARS-CoV-2 ارزشمند باشد. قبل از انجام آزمایشات بالینی و حیوانی روی ترکیباتی که از این طریق انتخاب می‌شوند، می‌توان اثر بخشی و سمیت ترکیبات مورد نظر را در سنجش‌های مبتنی بر سلول در شرایط آزمایشگاهی

مورد ارزیابی قرار داد (۶، ۳۴).

لانگ و همکاران (۲۰۲۰)، ۸۳ ترکیب موجود در داروهای سنتی چینی را برای فعالیت علیه RNA پلیمراز وابسته به RNA ویروس SARS-CoV-2 آزمایش نمودند و تئافلاوین که یک پلی فنل آنتی اکسیدان است را به عنوان یک بازدارنده بالقوه شناسایی کردند (۳۵). به همین ترتیب، ژانگ و همکاران (۲۰۲۰) ۱۱۵ ترکیب موجود در داروهای سنتی چینی را بررسی و ۱۳ مورد را برای مطالعات مجازی انتخاب کردند (۳۰). چند ترکیب پلی فنولیک مانند کوئرستین و کامفرول، قبلاً برای درمان سایر بیماری‌ها مورد بررسی قرار گرفته اند که خاصیت مهارتی آن‌ها علیه کووید ۱۹ نیز ارزیابی شد.

۲. مهارکننده‌های SARS-CoV

با توجه به تحقیقات نسبتاً زیادی که به منظور یافتن مهارکننده‌های SARS-CoV انجام شده است، عوامل ضد ویروسی که با موفقیت این سویه ویروسی را مهار می‌کنند، می‌توانند نقطه شروع خوبی برای شناسایی ترکیبات فعال علیه SARS-CoV-2 باشند.

چندین نویسنده با به کار گیری مدل‌های رایانه‌ای، به بررسی ترکیبات بالقوه‌ای پرداختند که می‌توانند به پروتئین‌های کلیدی موجود در ویروس SARS-CoV متصل شده و آن‌ها را مهار نمایند (۳۴). این مطالعات، فعالیت ضد ویروسی بالقوه ترکیباتی مانند سابادینین و استات اورانتیامید را گزارش کرده‌اند. به منظور بررسی فعالیت مهارتی ترکیبات علیه کرونا ویروس‌ها، ممکن است این ترکیبات علیه تعدادی از جایگاه‌های اتصال بررسی شوند. جایگاه‌های اصلی که معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرند پروتئاز شبه کیموتریپسین (CLpro^۳)، پروتئاز شبه پاپائین (PLpro)، پروتئین‌های خاری و RNA پلیمراز وابسته به RNA هستند. در چندین مطالعه به غربالگری آزمایشگاهی ترکیبات گیاهی مهارکننده SARS-CoV که به طور عمده شامل گیاهان دارویی چینی بودند، پرداختند (۵۰). نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره‌های گیاهی انتخاب شده علیه SARS-CoV پتانسیل مهارتی بالایی دارند، به علاوه مشخص شد که چنین

ATPase باعث مهار هلیکاز (nsP13) SARS-CoV می‌شوند، اما مستقیماً فعالیت هلیکاز را مهار نمی‌کنند. به نظر می‌رسد این تنها گزارش در رابطه با شناسایی ترکیبات طبیعی به عنوان مهار کننده‌های هلیکاز SARS-CoV باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Runfeng و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام شد، ضرورت جداسازی و سنتز عوامل با فعالیت ضد ویروسی گسترده‌تر به عنوان بخشی از مسیر توسعه دارویی مورد تاکید قرار گرفت. نویسندگان گزارش دادند که داروی گیاهی چینی *Lianhuaqingwen* (متشکل از مخلوطی از گونه‌های گیاهی) علیه SARS-CoV-2 فعالیت ضد ویروسی نشان می‌دهد، اگرچه EC50 برای این ترکیب بسیار بالا بود (۴۱۱ میکروگرم در میلی لیتر). برای مقایسه، داروی تجاری رم‌دیسویر با استفاده از همان روش، EC50 برابر ۰/۶۵۱ میکرومولار (تقریباً ۰/۳۹ میکروگرم در میلی لیتر) را نشان داد. این مطالعه همچنین تاکید نمود که برخی از داروهای سنتی که برای درمان علائم ویروس کرونا توصیه می‌شود قدرت کافی برای این امر ندارند (۴۰).

۳. مهار کننده‌های کرونا ویروس MERS-CoV تنها تعداد انگشت شماری از مطالعات، پتانسیل محصولات طبیعی را به عنوان عوامل درمانی علیه MERS-CoV بررسی کرده‌اند. سیلوسترول، یک ترکیب جدا شده از گونه‌های آگلایا، است که یک مهار کننده قوی علیه همانندسازی کرونا ویروس MERS شناخته شد (EC50 برابر ۱/۳ نانومولار) (۱۶). با این حال، هیچ سنجش ضد ویروسی مبتنی بر سلولی روی این ترکیب انجام نشده است. سیلوسترول یک مهار کننده اختصاصی هلیکاز RNA eIF4A است، بنابراین مانع از همانندسازی ویروس شده و منجر به مهار بیان پروتئین‌های کرونا ویروس می‌شود و از تشکیل کمپلکس‌های همانندسازی / رونویسی جلوگیری می‌کند (۲۵). گریفیتسین یک لکتین ۱۲/۷ کیلو دالتونی موجود در جنس *Griffithsia* (جلبک قرمز) و یکی از امیدوار کننده‌ترین مهار کننده‌های ویروس MERS است. این ترکیب دارای سه دومین متصل به کربوهیدرات است که به این ترکیب اجازه می‌دهند تا به طور اختصاصی به گلیکان‌های روی پروتئین خاری

کارهایی شبیه "جستجوی سوزن در انبار کاه" است. به عنوان مثال، لی و همکاران (۲۰۰۵) با استفاده از سنجش CPE (مقادیر EC50 از $2/4 \pm 7/7$ تا $88/2 \pm 7/7$ میکروگرم در میلی لیتر) بیش از ۲۰۰ عصاره اتانول / کلروفرم از گیاهان دارویی چینی را بررسی کردند و موفق به یافتن تنها چهار مورد (*Artemisia annua*، *Lycoris radiata*، *Lindera aggregata* و *Pyrrosia lingua*) با فعالیت ضد ویروسی متوسط تا زیاد شدند (۳۶). از این میان، یک ترکیب واحد (لیکورین) از گونه گیاهی *L. radiata* به عنوان یکی کاندید دارویی قدرتمند در برابر SARS-CoV در نظر گرفته شد. اثر ضد ویروسی لیکورین با شاخص انتخابی بیشتر از ۹۰۰ بالا بود (مقدار EC50، $15/7 \pm 1/2$ نانومولار). اگرچه نویسندگان این واقعیت را ذکر نکردند که لیکورین می‌تواند در دوز پایین اثرات سمی ایجاد کند (حدود یک میلی گرم در کیلوگرم در سگ‌ها) (۱۷). بنابراین پیشنهاد این ترکیب به عنوان یک کاندید دارویی، نیازمند احتیاط بیشتری است.

یو و همکاران (۲۰۱۲) فعالیت ۶۴ ترکیب طبیعی را علیه هلیکاز ویروس SARS-CoV که نقش اساسی در تکثیر، رونویسی و ترجمه ژنوم ویروسی دارد، بررسی کردند (۳۷). ترکیبات پلی فنولیک میریستین و اسکوتلارین به عنوان امیدوار کننده ترین کاندید، شناخته شدند (مقادیر IC50 به ترتیب $0/19 \pm 2/71$ و $0/48 \pm 0/86$ میکرومولار). اگرچه فعالیت ضد ویروسی ترکیبات در سنجش‌های مبتنی بر سلول ارزیابی نشده است، اما نویسندگان گزارش داده‌اند که هیچکدام از این ترکیبات برای سلول‌های طبیعی (غیر توموری) اپیتلیال پستان سمی نبوده است. میریستین در غلظت‌های معقول و بالا در میوه‌هایی مانند قره قاط و همچنین در چندین گونه از سبزیجات مانند سیر و *Calamus scipionum* یافت می‌شود (۳۸). ترکیب اسکوتلارین در گیاه *Scutellaria baicalensis* (گیاه عرقچین چینی) موجود است و به طور سنتی در درمان التهاب و عفونت‌های تنفسی و سایر موارد استفاده می‌شود (۳۹). در این مطالعه مشخص شد که هر دو ترکیب از طریق ممانعت از فعالیت

های مختلف بروز می کنند با این حال، مطالعات مختلف بیان می کند ترکیبات گیاهی با ماده موثره اسکوتلارترین، سیلسترول، تربینانتین، سایکوساپونین B2، لکتین هایی مانند گریفیتسین، لیکورین و پلی فنولیک ها از جمله کوثرستین، میریستین، کافئین اسید، پسرالیدین و ایزوباواچالکون می توانند به عنوان یک داروی کمکی در مهار کروناویروس های سارس، مرس و کووید ۱۹ موثر می باشند. بنابراین بهره گیری از این ترکیبات فیتوژنیک در دسترس، در بهبود علائم عفونت های کروناویروسی می تواند موثر و مفید باشد.

تشکر و قدردانی

از تمامی کسانی که در انجام این مطالعه همکاری کرده اند کمال تقدیر و تشکر را داریم. این مقاله با هزینه شخصی نویسندگان انجام شده است. هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه ها تعارض منافع برای انتشار این مقاله ندارند.

کروناویروس متصل شود و از اتصال ویروس به سلول های میزبان جلوگیری کند. این ترکیب در مطالعات آزمایشگاهی قدرت بالایی علیه MERS-CoV (EC50 تقریباً برابر ۰/۱۲۵ میکرومولار) و چندین سویه HCoV (EC50 از ۰/۰۳۲ تا ۰/۳۳ میکرومولار) نشان داده است. همچنین به نظر می رسد گریفیتسین دارای سمیت سیستماتیک کمی باشد، زیرا شاخص اختصاصی آن علیه سلول های HCoV (در مقایسه با آدنوکارسینوم روده بزرگ انسان یا رده های سلول فیروبلست) بین ۳۰ تا ۳۱۰۰ تخمین زده شده است (۲۴)، از این رو پتانسیل خوبی برای بررسی به عنوان یکی از کاندیداهای اصلی آزمایشات حیوانی و بالینی علیه SARS-CoV-2 نشان می دهد.

نتیجه گیری

به طور کلی به نظر می رسد کروناویروس ها با قابلیت جهش زیادی زیاد قادرند واریانت های جدیدی را به طور پیوسته ایجاد کنند که شدت و حدت متفاوت دارند و با بیماریزایی

1. De Haan CA, Vennema H, Rottier PJ. Assembly of the coronavirus envelope: homotypic interactions between the M proteins. *Virol J.* 2000; 74(11): 4967-78.
2. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10): 1686.
3. Gholami-Ahangaran MC, Saeed, Shoushtari A, Bozorgmehrifard MH, Eshratbadi F. Molecular identification and determination of infectious bronchitis virus type in cases of respiratory syndrome of broilers in Isfahan province. *Iran J Vet Sci.* 2008; 5(476-69.
4. Gholami-Ahangaran M, Sandra Mani J, Johnson J, Naiker M, Ahmadi-Dastgerdi A. Approaches to the use of herbal antiviral compounds against Covid 19 using therapeutic experiences in coronavirus infections of animals. *Iran J Physiol Pharmacol.* 2021; 5(62-77.
5. Chen B, Tian E-K, He B, Tian L, Han R, Wang S, et al. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5(1): 1-16.
6. Kim HY, Eo EY, Park H, Kim YC, Park S, Shin HJ, et al. Medicinal herbal extracts of *Sophorae radix*, *Acanthopanax cortex*, *Sanguisorbae radix* and *Torilis fructus* inhibit coronavirus replication in vitro. *Antivir. Ther.* 2010; 15 (5): 697-709. doi:10.3851/IMP1615
7. Gholami-Ahangaran M, Karimi-Dehkordi M, Akbari Javar A, Haj Salehi M, Ostadpoor M. A systematic review on the effect of Ginger (*Zingiber officinale*) on improvement of biological and fertility indices of sperm in laboratory animals, poultry and humans. *Vet Med Sci.* 2021; 7(5):1959-69.
8. Wu CY, Jan JT, Ma SH, Kuo CJ, Juan HF, Cheng YSE, et al. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (27): 10012-10017. doi:10.1073/pnas.0403596101

9. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 361 (9374), 2003; 2045–2046. doi:10.1016/S0140-6736(03)13615-X
10. Ho TY, Wu SL, Chen JC, Li CC, Hsiang CY. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res.* 2007; 74 (2): 92–101. doi:10.1016/j.antiviral.2006.04.014
11. Wang SQ, Du QS, Zhao K, Li AX, Wei DQ, Chou KC. Virtual screening for finding natural inhibitor against cathepsin-L for SARS therapy. *Amino Acids.* 2007; 33 (1): 129–135. doi:10.1007/s00726-006-0403-1
12. Zhuang M, Jiang H, Suzuki Y, Li X, Xiao P, Tanaka T, et al. Procyanidins and butanol extract of *Cinnamomi cortex* inhibit SARS-CoV infection. *Antiviral Res.* 2009; 82 (1): 73–81. doi:10.1016/j.antiviral.2009.02.001.
13. Lau KM, Lee KM, Koon CM, Cheung CSF, Lau CP, Ho HM, et al. Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata*. *J. Ethnopharmacol.* 2008; 118 (1): 79–85. doi:10.1016/j.jep.2008.03.018
14. Toney JH, Navas-Martín S, Weiss SR, Koeller A. Sabadinine: a potential non-peptide anti-severe acute-respiratory-syndrome agent identified using structure-aided design. *Journal of medicinal chemistry.* 2004; 47(5): 1079-80.
15. Lin CW, Tsai FJ, Tsai CH, Lai CC, Wan L, Ho TY. et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds. *Antiviral Res.* 2005; 67: 18–23. doi:10.1016/j.antiviral.2005.07.002
16. Lung J, Lin YS, Yang YH, Chou YL, Shu LH, Cheng YC, et al. The potential chemical structure of anti-SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *J Med Virol.* 2020; 92(6): 693-7.
17. Hoefer G, Baltina L, Michaelis M, Kondratenko R, Baltina L, Tolstikov GA, et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS– coronavirus. *J Med Chem.* 2005; 48(4): 1256-9.
18. Loizzo MR, Saab AM, Tundis R, Statti GA, Menichini F, Lampronti I, et al. Phytochemical analysis and in vitro antiviral activities of the essential oils of seven Lebanon species. *Chem Biodivers.* 2008; 5(3): 461-70.
19. Wang G-F, Shi L-P, Ren Y-D, Liu Q-F, Liu H-F, Zhang R-J, et al. Anti-hepatitis B virus activity of chlorogenic acid, quinic acid and caffeic acid in vivo and in vitro. *Antivir res.* 2009; 83(2): 186-90.
20. Kumaki Y, Wandersee MK, Smith AJ, Zhou Y, Simmons G, Nelson NM, et al. Inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus replication in a lethal SARS-CoV BALB/c mouse model by stinging nettle lectin, *Urtica dioica* agglutinin. *Antivir Res.* 2011; 90(1): 22-32.
21. Luo W, Su X, Gong S, Qin Y, Liu W, Li J, et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Rheum palmatum* L. extracts. *Bioscience trends.* 2009; 3(4).
22. Park J-Y, Kim JH, Kim YM, Jeong HJ, Kim DW, Park KH, et al. Tanshinones as selective and slow-binding inhibitors for SARS-CoV cysteine proteases. *Bioorganic & medicinal chemistry.* 2012; 20(19): 5928-35.
23. Park J-Y, Yuk HJ, Ryu HW, Lim SH, Kim KS, Park KH, et al. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry.* 2017; 32(1): 504-12.
24. Millet JK, Séron K, Labitt RN, Danneels A, Palmer KE, Whittaker GR, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection is inhibited by griffithsin. *Antiviral research.* 2016; 133(1-8).

25. Müller C, Schulte FW, Lange-Grünweller K, Obermann W, Madhugiri R, Pleschka S, et al. Broad-spectrum antiviral activity of the eIF4A inhibitor silvestrol against corona-and picornaviruses. *Antiviral research*. 2018; 150(123-9).
26. Shen Y-C, Wang L-T, Khalil AT, Chiang LC, Cheng P-W, Bioactive pyranoxanthones from the roots of *Calophyllum blancoi*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*. 2005; 53: 244-7.
27. Cheng PW, Ng LT, Chiang LC, Lin CC, Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E in vitro. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2006; 33: 612-
28. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl Jr J, Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine*. 2011; 18: 384-6.
29. Müller C, Schulte FW, Lange-Grünweller K, Obermann W, Madhugiri R, Pleschka S, et al., Broad-spectrum antiviral activity of the eIF4A inhibitor silvestrol against corona-and picornaviruses. *Antiviral research*. 018; 150: 123-9.
30. Tsai Y-C, Lee C-L, Yen H-R, Chang Y-S, Lin Y-P, Huang S-H, et al., Antiviral action of tryptanthrin isolated from *Strobilanthes cusia* leaf against human coronavirus NL63. *Biomolecules*. 2020; 10: 366.
31. Weng J-R, Lin C-S, Lai H-C, Lin Y-P, Wang C-Y, Tsai Y-C, et al., Antiviral activity of *Sambucus Formosana* Nakai ethanol extract and related phenolic acid constituents against human coronavirus NL63. *Virus research*. 2019; 273: 197767.
32. O'Keefe BR, Giomarelli B, Barnard DL, Shenoy SR, Chan PK, McMahon JB, et al., Broad-spectrum in vitro activity and in vivo efficacy of the antiviral protein griffithsin against emerging viruses of the family Coronaviridae. *Journal of virology*. 2010; 84: 2511-21.
33. Kim DE, Min JS, Jang MS, Lee JY, Shin YS, Park CM, et al., Natural bis-benzylisoquinoline alkaloids-tetrandrine, fangchinoline, and cepharanthine, inhibit human coronavirus OC43 infection of MRC-5 human lung cells. *Biomolecules*. 2019; 9: 696.
34. Lung J, Lin YS, Yang YH, Chou YL, Shu LH, Cheng YC, et al. The potential chemical structure of anti-SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *Journal of medical virology*. 2020; 92(6): 693-7.
35. Toney JH, Navas-Martín S, Weiss SR, Koeller A. Sabadinine: a potential non-peptide anti-severe acute-respiratory-syndrome agent identified using structure-aided design. *Journal of medicinal chemistry*. 2004; 47(5): 1079-80.
36. Li S-y, Chen C, Zhang H-q, Guo H-y, Wang H, Wang L, et al. Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. *Antiviral research*. 2005; 67(1): 18-23.
37. Yu M-S, Lee J, Lee JM, Kim Y, Chin Y-W, Jee J-G, et al. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2012; 22(12): 4049-54.
38. Miesan KH, Mohamed S. Flavonoid (myricetin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2001; 49(6): 3106-12.
39. Zhao Q, Chen X-Y, Martin C. *Scutellaria baicalensis*, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants. *Science bulletin*. 2016; 61(18): 1391-8.
40. Runfeng L, Yunlong H, Jicheng H, Weiqi P, Qin Hai M, Yongxia S, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Pharmacological research*. 2020; 156(104761).