



Research Article

A review on Antiviral Activity of Phytogetic Compounds against SARS, MERS and Covid-19 Coronaviruses

Majid Gholami-Ahangaran ¹ , Maryam Karimi-Dehkordi ^{1,*} 

¹ Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

* **Corresponding author:** Maryam Karimi-Dehkordi, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran. E-mail: ma_karimivet58@yahoo.com

DOI: [10.61186/jams.26.1.25](https://doi.org/10.61186/jams.26.1.25)

How to Cite this Article:

Gholami-Ahangaran M, Karimi-Dehkordi M. A review on Antiviral Activity of Phytogetic Compounds against SARS, MERS and Covid-19 Coronaviruses. *J Arak Uni Med Sci.* 2023;**26**(1):25-31. DOI: 10.61186/jams.26.1.25

Received: 10 Dec 2022

Accepted: 13 Dec 2023

Keywords:

Covid-19
Medicinal Plants
MERS
SARS

© 2023 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Coronaviruses are mainly the cause of respiratory disease in humans, and among the known species, the coronaviruses that cause SARS, MERS, and Covid 19 cause severe respiratory disease. So far, no specific treatment has been found for these diseases. Considering the beneficial effects of medicinal plants as antioxidant and anti-inflammatory compounds, the use of herbal compounds can be effective in mild infection of coronaviruses.

Methods: PubMed database was used to search for articles containing the terms coronavirus, SARS, MERS, as well as human and herbal medicine. The inclusion criteria were all full articles with the mentioned keywords and the exclusion criteria were summary articles and articles presented in conferences. A total of 36 articles on human coronaviruses were found. Most of the studies were about SARS (SARS-CoV) with 26 articles (72.22%). Two articles (5.55%) were found about Covid-19 (SARS-CoV-2) and only one article (2.77%) about MERS (MERS-CoV). It should be noted that one study included SARS-CoV and MERS-CoV and six studies (16.66%) also investigated SARS, MERS and Covid-19 at the same time. Ethical principles have been respected in writing the article, according to the instructions of the National Ethics Committee and COPE regulations.

Results: Some medicinal plants have been identified with effective antiviral activity against SARS, MERS, and Covid-19 coronaviruses, including green tea, cinnamon, licorice, cure, sage, chives, rhubarb, nettle, and blackberry. Considering that these medicinal plants have already been used with different therapeutic effects in the human medicinal pharmacopoeia, it is recommended to conduct clinical trials on humans in order to achieve an effective dose against common human coronaviruses.

Conclusions: Although some medicinal plants have been recommended for use in the treatment of coronavirus respiratory syndrome in humans, the effects of these plants on other biological factors have not been studied, until now. It is necessary to evaluate their side effects simultaneous with clinical trials and confirming the effectiveness of these compounds.

مروری بر فعالیت ضد ویروسی گیاهان دارویی علیه کروناویروس های سارس، مرس و

کووید ۱۹

مجید غلامی آهنگران^۱، مریم کریمی دهکردی^{۱*} 

^۱ گروه علوم بالینی، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

* نویسنده مسئول: مریم کریمی دهکردی، گروه علوم بالینی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران. ایمیل:

ma_karimivet58@yahoo.com

DOI: 10.61186/jams.26.1.25

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۱۹
مقدمه: کروناویروس ها به طور عمده در انسان عامل بیماری تنفسی هستند که از گونه‌های شناخته شده، کروناویروس‌های عامل بیماری سارس، مرس و کووید بیماری‌زایی شدید تنفسی ایجاد می‌کنند. تاکنون درمان اختصاصی برای این بیماری‌ها یافت نشده است. با توجه به اثرات مفید گیاهان دارویی به عنوان ترکیبات آنتی اکسیدان و ضد التهاب، استفاده از ترکیبات گیاهی می‌تواند در عفونت خفیف کرونا ویروس‌ها مؤثر باشد.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۲۲
روش کار: پایگاه داده پاب مد برای جستجوی مقالات حاوی عبارت‌های کروناویروس، سارس، مرس و همچنین انسان و طب گیاهی استفاده شد. معیار ورود، تمام مقالات کامل با کلید واژه‌های ذکر شده و معیار خروج، مقالات خلاصه و مقالات ارائه شده در همایش‌ها بود. در مجموع ۳۶ مقاله در مورد کرونا ویروس‌های انسانی یافت شد. اکثر مطالعات در مورد سارس (SARS-CoV) با ۲۶ مقاله (۷۲/۲۲ درصد) بود. دو مقاله (۵/۵۵ درصد) در مورد کووید ۱۹ (SARS-CoV-2) و تنها یک مقاله (۲/۷۷ درصد) در مورد مرس (MERS-CoV) یافت شد. لازم به ذکر است که یک مطالعه شامل SARS-CoV و MERS-CoV و شش مطالعه (۱۶/۶۶ درصد) نیز به بررسی همزمان سارس، مرس و کووید ۱۹ پرداخته‌اند. اصول اخلاقی در نگارش مقاله، طبق دستورالعمل کمیته اخلاق کشوری و آیین نامه COPE رعایت شده است.	واژگان کلیدی: کووید-۱۹ گیاهان دارویی مرس سارس
یافته‌ها: برخی از گیاهان دارویی با فعالیت ضد ویروسی مؤثر علیه کروناویروس های سارس، مرس و کووید ۱۹ شناسایی شده‌اند که شامل جای سبزه، دارچین، شیرین بیان، درمنه، مریم گلی، تره، ریواس، گزنه و شاتوت است. با توجه به اینکه این گیاهان دارویی قبلاً با اثرات متفاوت درمانی در فارماکوپه دارویی انسان استفاده شده است توصیه می‌شود برای دستیابی به دوز مؤثر علیه کروناویروس های شایع انسانی، آزمایش‌های بالینی روی انسان انجام شود.	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
نتیجه‌گیری: اگرچه برخی گیاهان دارویی برای استفاده در درمان کروناویروس های عامل سندروم تنفسی در انسان توصیه شده است، اما تاکنون اثرات این گیاهان بر سایر فاکتورهای بیولوژیک مورد مطالعه قرار نگرفته است که لازم است همزمان با آزمایشات بالینی و تأیید کارایی این ترکیبات، اثرات جانبی آنها مورد ارزیابی قرار گیرد.	

مقدمه

و در مواردی نیاز به مراقبت‌های ویژه و اکسیژن درمانی بود. بعد از آن، کروناویروس مرس در سال ۲۰۱۲ ظاهر شد. مرس ششمین تیپ از کروناویروس های انسانی 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 سارس به ترتیب از شتر تک کوهانه و گربه زباد به انسان منتقل شدند و به نظر می‌رسد هر دو با منشأ خفاش باشند (۵). شیوع التهاب ریه مرموز در دسامبر ۲۰۱۹ در وهان چین بار دیگر توجه جهانیان را به خود جلب کرد که در یک فاصله کوتاهی ایجاد یک پاندمی کرد. بیماری ناشی از آن، کووید - ۱۹ و ویروس عامل بیماری SARS-CoV-2 نام گرفت. بدلیل اهمیت این بیماری، سازمان WHO در ۳۰ ژانویه ۲۰۱۹ شیوع کووید-۱۹ را به عنوان ششمین عامل وضعیت اضطراری بهداشت عمومی در جهان اعلام کرد (۶). منشأ ویروس هنوز

کروناویروس ها (Coronaviruses) متعلق به خانواده کروناویروس در حیوانات و انسان عفونت‌های متنوعی ایجاد می‌کنند (۱، ۲). کروناویروس های انسانی عبارتند از HCoV-229E، HCoV-NL63، OC43، HCoV-HKU1، MERS (سندرم تنفسی خاورمیانه)، SARS (سندرم حاد تنفسی شدید) و COVID-19 که چهار گونه آن ایجاد بیماری خفیف تنفسی می‌کند و سه گونه سارس مرس و کووید ۱۹ قادرند بیماری شدید تنفسی ایجاد کنند (۳). اولین بار کروناویروس ها در اوایل دهه ۱۹۳۰ در طیور با علائم تنفسی کشف شدند که تحت عنوان کروناویروس عامل بیماری برونشیت عفونی پرندگان شناخته می‌شود (۴). بعد از آن، شیوع کروناویروس ها در انسان به شکل عفونت خفیف تنفسی ظاهر شد تا اینکه سارس در نوامبر ۲۰۰۲ از چین گزارش شد. سارس با علائم شدید تنفسی به تدریج در تمام جهان گسترش یافت. این بیماری با تب و علائم تنفسی همراه بود

بدن پرداخته شود. برای این منظور، نیاز به آزمایش‌های آزمایشگاهی و بالینی جهت تعیین اثربخشی و ایمنی این گیاهان در مقابل کرونا و ویروس‌ها است. همچنین، استفاده از گیاهان دارویی به عنوان داروی حمایتی در کنار داروهای شیمیایی می‌تواند در درمان موفق مؤثر باشد (۹، ۱۱). در نتیجه، استفاده از گیاهان دارویی در مبارزه با عفونت‌های کروناویروسی انسانی یک حوزه پژوهشی فعال است که نیازمند تحقیقات بیشتر و آزمون‌های علمی دقیق‌تر است. اگر بتوان اثبات کرد که برخی از گیاهان دارویی دارای فعالیت ضد ویروسی در برابر ویروس کرونا هستند، می‌توانند به عنوان گزینه‌های مناسب برای درمان و پیشگیری در برابر این عفونت استفاده شوند. با ادامه تحقیقات و آزمون‌های بالینی، امید می‌رود که این ترکیبات بتوانند در فارماکوپه درمان و پیشگیری کروناویروس‌ها استفاده شوند.

روش کار

از پایگاه داده پاب مد (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) برای یافتن مقالات حاوی عباراتی همچون ویروس کرونا (Coronavirus)، سارس (SARS)، مرس (MERS)، انسان (Human) و گیاهان دارویی (Herbal medicine) استفاده شده است. 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 واژه‌های ذکر شده و معیار خروج، مقالات خلاصه و مقالات ارائه شده در همایش‌ها بود. مقالات عمدتاً بر فعالیت ضد ویروسی داروهای سنتی چینی متمرکز بودند، که به طور معمول شامل چندین گونه گیاهی بوده است. در مجموع ۲۶ مقاله در مورد کرونا ویروس‌های انسانی یافت شد. اکثر مطالعات در مورد سارس (SARS-CoV) با ۲۶ مقاله (۲۲/۲۲ درصد) بود. دو مقاله (۵/۵۵ درصد) در مورد کووید ۱۹ (SARS-CoV-2) و تنها یک مقاله (۲/۷۷ درصد) در مورد مرس (MERS-CoV) یافت شد. لازم به ذکر است که یک مطالعه شامل SARS-CoV و MERS-CoV و شش مطالعه (۱۶/۶۶ درصد) نیز به بررسی همزمان سارس، مرس و کووید ۱۹ پرداخته‌اند.

یافته‌ها

مهارکننده‌های سویه‌های انسانی کرونا ویروس

در جدول ۱ مطالعات انجام شده روی فعالیت مهارتی ترکیبات مشتق شده از منابع گیاهی علیه سویه‌های سارس، مرس و کووید ۱۹ 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 کلیدی مسئول فعالیت ضد ویروسی و مکانیسم فعالیت آن‌ها ارائه شده است. لازم به ذکر است که اصطلاح EC₅₀ (غلظت مؤثر 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 (۵).

تحت بررسی است اما به نظر می‌رسد این کروناویروس با منشأ خفاش و از طریق یک میزبان حدواسط که احتمالاً مورچه خوار فلس دار (پنگولین) باشد به انسان منتقل شده است (۷). ویژگی بارز کروناویروس‌های انسانی، از جمله SARS-CoV-2، توانایی انتقال ویروس از فرد به فرد است. این انتقال می‌تواند از طریق قطرات کوچک تنفسی که هنگام سرفه، عطسه و صحبت تولید می‌شود، یا از طریق تماس مستقیم با سطوح آلوده و یا اشیاء آلوده به ویروس رخ دهد. همچنین، کروناویروس‌ها می‌توانند در محیط‌های مختلفی مانند سطوح فلزی، پلاستیکی و پارچه تا مدتی زنده بمانند و به این طریق نقش مهمی در انتقال بیماری دارند. این ویروس علائمی شبیه سرماخوردگی یا ذات‌الریه مانند تب، سرفه و تنگی نفس ایجاد می‌کند. برخی از بیماران دچار التهاب شدید ریه و اختلال شدید تنفسی می‌شوند (۸). این ویروس با اتصال به گیرنده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) به سلول وارد می‌شود. این گیرنده‌ها در چندین سیستم سلولی از جمله سلول‌های آئینولار نوع ۲، که در روده، کلیه، قلب و عروق وجود دارد، متصل می‌شود و وارد سلول می‌گردد. در ریه، گیرنده آنژیوتانسین ۲ در سلول‌های آئینولی متمرکز است به همین دلیل آسیب اولیه در ریه و عمدتاً در انتهای مجاری هوایی دیده می‌شود (۴). علائم عمدتاً به شکل تظاهرات تنفسی و بعضاً گوارشی است اما با توجه به گستردگی گیرنده‌ها در ارگان‌های مختلف به شکل بیماری چند سیستمی ظاهر می‌شود. لذا بیماری‌هایی که مشکلات قلبی عروقی و یا کلیوی دارند این اختلالات از فاکتورهای خطر مهم برای این بیماری محسوب می‌شود (۹). براساس گزارش به روز سازمان جهانی بهداشت (WHO)، تا تاریخ ۹ آبان ۱۴۰۲ (۳۱ اکتبر ۲۰۲۳)، تعداد کشور جهان آلوده و تا این تاریخ مبتلا به به این ویروس شده‌اند و تعداد ۶۹۷۱۰۶۳۴۶ مورد آلودگی قطعی به ویروس و تعداد ۶۹۱۸۴۳۱ مورد فوت در اثر ابتلا به این ویروس ثبت شده است.

با ظهور و شیوع ویروس کرونا (COVID-19) در سراسر جهان، تلاش‌های فراوانی برای یافتن راهکارهای درمانی و پیشگیری در برابر این عفونت صورت گرفته است. در این راستا، اثرات محتمل گیاهان دارویی بر عفونت‌های ویروسی، به ویژه عفونت‌های ناشی از کروناویروس انسانی، مورد توجه قرار گرفته است. گیاهان دارویی به عنوان منابع طبیعی قدیمی و متنوعی از ترکیبات شیمیایی با خواص ضد میکروبی و ضد التهابی شناخته شده‌اند (۱۰). استفاده از گیاهان دارویی در سیستم‌های سنتی پزشکی، بازدهی بالا و اثرات جانبی کمتر نسبت به داروهای شیمیایی داشته است. برخی از گیاهان دارویی به عنوان منابع غنی از ترکیبات فعال ضد ویروسی شناخته شده‌اند که می‌توانند به عنوان عامل ضد ویروسی در برابر عفونت‌های کروناویروسی انسان عمل کنند (۱۱). مطالعات زیادی در زمینه اثرات ضد ویروسی گیاهان دارویی در برابر کرونا ویروس‌ها انجام شده است. برخی از این گیاهان شامل دارچین (۱۲)، درمنه (۱۳)، مریم گلی (۱۴)، چای سبز (۱۱) و شیرین بیان (۱۵) می‌باشند. تحقیقات نشان داده است که برخی از ترکیبات موجود در این گیاهان، مانند فنولها، ترپنوئیدها و فلاونوئیدها، فعالیت ضد ویروسی دارند و می‌توانند به مهار و یا کاهش تکثیر کرونا ویروس‌ها کمک کنند (۱۴، ۱۵). با این حال، مهم است تا به روش‌های علمی تأیید شده و مطمئن برای ارزیابی اثرات ضد ویروسی گیاهان دارویی در

جدول ۱. فعالیت ضد ویروسی ترکیبات طبیعی علیه کروناویروس های سارس، مرس و کووید ۱۹

منبع	فعالیت زیستی	ماده مؤثره (در صورت شناسایی)	بخش گیاهی / ماده مشتق شده	نوع گیاه دارویی	گونه کروناویروس
(۱۱)	انصال به RNA پلی مرز وابسته به RNA	تتالوین	نامشخص	موجود در چای سبز	SARS-CoV-2
(۹)	Replication & 3CLpro PLpro & 3CLpro PLpro & 3CLpro Replication, 3CLpro & entry 3CLpro Entry & spike protein PLpro & 3CLpro Replication & 3CLpro PLpro PLpro & 3CLpro PLpro & 3CLpro Replication & 3CLpro PLpro & 3CLpro	اسید بتولینیک کومارولیل تیرامین کریپتوتانیشینون دس متوکسی رسرین دی همو سی لینولینیک دی هیدروتانیشینون کانمفرول لیگنان موپینامید ان سسین فرولولیل تیرامین کونوستین سوجیول تانیشینون	نامشخص	ترکیباتی که قبلاً در طیف وسیعی از داروهای سنتی چینی شناسایی شده بودند	SARS-CoV-2
(۱۶)	مهار انصال ویروس و هدف دیگر در پایان چرخه همانندسازی	آگلوتینین ها Man/GalNAc- GlcNAc-specific (GlcNAc)n-specific Gal/GalNAc-specific Gal-specific Man/Glc-specific Gal>GalNAc> GalNAca(1.3) Gal-specific	لکتین های جدا شده از عصاره های دی امینوپروپان	گل بهمن یا گل برفی، نرگس، سوسن عنکبوتی، تره، لاله، شاتوت، گل توتون، گزنه، شفاقل ایرانی، نوعی زنبق	SARS-CoV
(۱۵)	مشخص نشده است	لیکورین	عصاره اتانولی ۹۵ درصد اتانول ۹۵ درصد اتانول ۹۵ درصد	درمنه برگ بو سوسن عنکبوتی قرمز لیکورین تجاری	SARS-CoV (BJ001 BJ006) and
(۱۵)	مشخص نشده است	گلیسیریزین، ۱۸ بتا گلیسیرتینیک اسید، مشتقات سنتتیک	استانداردهای شیمیایی	گلیسیریزین و گلیسیرتینیک اسید یافت شده در شیرین بیان	SARS-CoV FFM1
(۱۴)	مهار همانندسازی ویروسی	بتا اوسیمین، ۱ و ۸ سینتول، آلفا پپتین، بتا پپتین آلفا پپتین، دلتا ۳ کارن، آلفا سیدرو	اسانس روغنی	برگ بو سرو خمرهای	SARS-CoV FFM1
(۱۲)	مهار مرحله اول ورود ویروس (مسیر اندوسیتوز وابسته به کلاترین)	پروسیآیدین A2	استخراج فاز آبی به دنبال استخراج فاز ترکیب جدا شده	دارچین	SARS-CoV PUMCO1 F5
(۱۷)	مهار وابسته به دوز همانند سازی ویروسی، احتمالاً در مراحل جذب یا نفوذ. انصال به گلیکوپروتئین اسپایک SARS-CoV و اجزای شبه آن-استیل گلوکوزامین روی آنولوپ گلیکوزیله انصال مستقیم به سطح گلیکوپروتئین خاری غشاء.	آگلوتینین مستخرج از گزنه	استاندارد شیمیایی استفاده شده	یافت شده در گزنه	SARS-CoV urbani سوبه (200300592)
(۱۸)		گرفیتسین	استاندارد شیمیایی استفاده شده	یافت شده در جلبک قرمز	SARS-CoV Urbani strain SARS-CoV Tor-II strain SARS-CoV CuHK strain SARS-CoV Frank strain
(۱۳)	مهار فعالیت پروتئاز CoV	استات اورانتیامید نامشخص سینگرین ایندیگو	نامشخص عصاره آبی ریشه	یافت شده در درمنه	SARS-CoV CLpro
(۱۹)	مهار CLpro ^۳	بتا سیتوزول آلوه امودین هسپرترین	ترکیبات جدا شده	وسمه	CLpro ^۳ SARS-CoV
(۱۹)	مهار 3CLpro	احتمالاً آنترآکینونها تانشینون IIA تانشینون IIB متیل تانشینونات کریپتو تانشینون تانشینون I دی هیدرو تانشینون I روزماریکینون	اتانول ۷۵ درصد	ریواس	3CLpro SARS-CoV
(۱۴)	مهار کننده ایزومریزاسیون آنزیمی غیر رقابتی پروتئاز (به استثنای رزماریکینون که مهار انصال آهسته برگشت پذیر از خود نشان می دهد)	تانشینون I دی هیدرو تانشینون I روزماریکینون	ترکیبات جدا شده از عصاره اتانولی	مریم گلی	SARS-CoV Clpro
(۲۰)	مهار غیر رقابتی CoV PLpro	۳-۳-۳ متیل بوت ۲-انیل-۳-۳-۳ و ۴-۷ تری هیدروکسی فلاون تومنتین A تومنتین B تومنتین C تومنتین D تومنتین E	ترکیبات جدا شده از عصاره اتانولی	توت کاغذی	SARS-CoV PLpro
(۲۱)	مهار کننده های برگشت پذیر مخلوط (آلوسترک) PLpro	تومنتین A تومنتین B تومنتین C تومنتین D تومنتین E	عصاره متانولی میوه	پالونبای شهبانو (درخت نوروز)	urbani SARS-CoV PLpro strain
(۲۲)	مهار مستقیم اسپایک های پروتئینی که از انصال ویروسی جلوگیری می کند	گرفیتسین	استاندارد شیمیایی / ایزوله خالص استفاده شده	یافت شده در جلبک قرمز	MERS-CoV EMC/2012
(۲۳)	مهار کننده ویژه RNA helicase eIF4A	سیلوسترول	استاندارد شیمیایی استفاده شده	یافت شده در آگلایا	MERS-CoV EMC/2012
(۲۰)	مهار غیر رقابتی PLpro ویروس CoV	کازیتول F بروسوجالکون A	ترکیبات جدا شده از عصاره اتانولی	توت کاغذی	PLpro MERS-COV

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 (۱۱، ۱۳، ۲۴، ۲۵). به طور معمول، این مدل‌ها انرژی آزاد اتصال بین یک لیگاند و یک گیرنده را تعیین می‌کنند (۲۶)، 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 (۲۷)، با این وجود مدل‌سازی رایانه‌ای امکان مقایسه 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 (۲۸)، 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.

لانگ و همکاران (۲۰۲۰)، ۸۳ ترکیب موجود در داروهای سنتی چینی را برای فعالیت علیه RNA پلیمرز وابسته به RNA ویروس SARS-CoV-2 آزمایش نمودند و تثاقلاوین که یک پلی فنل آنتی اکسیدان است را به عنوان یک بازدارنده بالقوه شناسایی کردند (۱۱). 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 (۲۵). چندین مورد از این ترکیبات پلی فنولیکی همچون کوئرستین و کامفرول بودند که قبلاً برای درمان سایر بیماری‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۲۹-۳۱).

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 کارگیری مدل‌های رایانه‌ای، به بررسی ترکیبات بالقوه‌ای پرداختند که می‌توانند به پروتئین‌های کلیدی موجود در ویروس SARS-CoV متصل شده و آن‌ها را مهار نمایند (۱۳، ۲۴). این مطالعات فعالیت ضد ویروسی بالقوه ترکیباتی مانند سابادینین و استات اورانتیامید را گزارش کرده‌اند. به‌منظور 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 (CLpro³)، پروتئاز شبه پاپائین (PLpro)، پروتئین‌های اسپایک و RNA پلیمرز وابسته به RNA هستند.

در چندین مطالعه به غربالگری آزمایشگاهی ترکیبات طبیعی مهارکننده SARS-CoV که به طور عمده شامل گیاهان دارویی چینی

بودند، پرداختند (۳۲، ۳۳). نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره‌های گیاهی انتخاب شده علیه SARS-CoV پتانسیل مهارتی بالایی دارند، به‌علاوه مشخص شد که چنین کارهایی شبیه "جستجوی سوزن در انبار کاه" است. به عنوان مثال، لی و همکاران (۲۰۰۵) با استفاده از سنجش CPE (مقادیر EC₅₀ از ۲/۴ ± ۰/۲ تا ۷/۷ ± ۸۸/۲ میکروگرم در میلی لیتر) بیش از ۲۰۰ عصاره اتانول / کلروفورم از گیاهان دارویی چینی را بررسی کردند و موفق به یافتن تنها چهار مورد (Lycoris aggregata) با فعالیت ضد ویروسی متوسط تا زیاد شدند [۳۳]. 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 کاملاً بالا بود (نانومولار ۱۵/۷ ± ۰/۱۲ EC₅₀). 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) (۳۴). بنابراین توسعه 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 (۲۰). ترکیبات پلی فنولیکی میریستین و اسکوتلارین به عنوان امیدوار کننده ترین کاندید شناخته شدند (مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۰/۱۹ ± ۲/۷۱ و ۰/۴۸ ± ۰/۸۶ 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 نبوده‌اند. میریستین در غلظت‌های معقول و بالا در میوه‌هایی مانند قره قاط (۳۵) و همچنین در چندین گونه از سبزیجات مانند سیر و *Calamus scipionum* یافت می‌شود (۳۶). ترکیب اسکوتلارین در گیاه *Scutellaria baicalensis* (گیاه عرقچین چینی)، است و به طور سنتی در درمان التهاب و عفونت‌های تنفسی و سایر موارد استفاده می‌شود (۳۷). در این مطالعه مشخص شد که هر دو ترکیب از طریق ممانعت از فعالیت 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 (مشکل 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 رمدیسیور با استفاده از همان روش، میکرومولار ۰/۶۵۱ EC₅₀ = یعنی تقریباً ۰/۳۹ میکروگرم در میلی لیتر را نشان داد (۳۸). این مطالعه همچنین تاکید نمود که برخی از داروهای سنتی که برای درمان

به طور کلی به نظر می‌رسد کروناویروس‌ها با قابلیت جهش زایی زیاد قادرند واریانت‌های جدیدی را به طور پیوسته ایجاد کنند که شدت و حدت متفاوت دارند و با بیماری‌زایی‌های مختلف بروز می‌کنند با این حال، مطالعات قبلی نشان داده است برخی از خصوصیات بیولوژیکی ویروس مانند پاسخ به درمان‌های کمکی گیاهی حتی با تغییرات ژنومی ویروس، ممکن است ثابت بماند. مطالعات مختلف بیان می‌کند ترکیبات گیاهی با ماده مؤثره اسکوتلارترین، سیلوسترول، تریپنتانتین، سایکوساپونین B2، لکتین‌هایی مانند گریفیتسین، لیکورین و پلی فنولیک‌ها از جمله کوئرستین، میریستین، کافئین اسید، پسرالیدین و ایزوبواچالکون می‌توانند به عنوان یک داروی کمکی در مهار کروناویروس‌های سارس، مرس و کووید ۱۹ مؤثر باشند بنابراین بهره‌گیری از این ترکیبات فیتوژنیک در دسترس، در بهبود علایم عفونت‌های کروناویروسی می‌تواند مؤثر و مفید باشد.

ملاحظات اخلاقی

اصول اخلاقی در نگارش مقاله، طبق دستورالعمل کمیته اخلاق کشوری و آیین‌نامه COPE رعایت شده است.

تقدیر و تشکر

از تمامی کسانی که در انجام این مطالعه همکاری کرده‌اند کمال تقدیر و تشکر را داریم.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله هیچ تضاد منافی با هم ندارند.

سهم نویسندگان

پیشنهاد، طراحی مطالعه، ترجمه، تجزیه و تحلیل مطالب و نگارش مقاله توسط مجید غلامی آهنگران و جستجوی مقالات، همکاری در ترجمه، نگارش و ویرایش نهایی توسط مریم کریمی دهکردی انجام شده است.

References

- de Haan CA, Vennema H, Rottier PJ. Assembly of the coronavirus envelope: homotypic interactions between the M proteins. *J Virol.* 2000;74(11):4967-4978. doi: 10.1128/jvi.74.11.4967-4978.2000 pmid: 10799570
- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology.* 2019;16(1):69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0 pmid: 31133031
- Jalali M, Gholami Ahangaran M. Molecular detection of coronavirus causing infectious bronchitis in laying hens with cystic oviduct and quantitative and qualitative reduction of egg production. *Animal Physiol Develop.* 2021;14:77-84.
- Gholami-Ahangaran M, Shoushtari AM, Doosti A, Fathi Hafshejani EA, Zia-Jahromi N. Detection of infectious bronchitis virus (4/91 type) in broiler chickens in Chahrmahal-vahkhystiyari province. *Veterinar Clinic Pathol Quarter Sci J.* 2012;6:1543-1547.
- 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.
- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76:71-76. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034 pmid: 32112977

علائم ویروس کرونا توصیه و ترویج می‌شوند قدرت کافی برای این امر ندارند.

مهارکننده‌های کرونا ویروس مرس (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 مهارکننده قوی علیه همانندسازی کرونا ویروس مرس (MERS-CoV) شناخته شد (نانومولار $EC_{50} = 1/3$) (۳۶). با این حال، هیچ سنجش ضد ویروسی مبتنی بر سلولی روی این ترکیب انجام نشده است. سیلوسترول یک مهارکننده اختصاصی هلیکاز RNA eIF4A است، بنابراین مانع از همانندسازی ویروس شده و منجر به مهار بیان پروتئین‌های CoV می‌شود و از تشکیل کمپلکس‌های همانندسازی/رونویسی جلوگیری می‌کند (۲۲). گریفیتسین یک لکتین ۱۲،۷ کیلو دالتونی موجود در جنس *Griffithsia* (جلبک قرمز) و یکی از امیدوارکننده‌ترین مهارکننده‌های ویروس مرس (MERS-CoV) است. این ترکیب دارای سه دومین متصل به کربوهیدرات است که به این ترکیب اجازه می‌دهند تا به طور اختصاصی به گلیکان‌های روی پروتئین CoV اسپایک متصل شود و از اتصال ویروس به سلول‌های میزبان جلوگیری کند. این ترکیب در مطالعات آزمایشگاهی قدرت بالایی علیه MERS-CoV (μM) $EC_{50} \sim 0.125$ (۱۸) و چندین سویه HCoV $0.32 \mu M$ - $EC_{50} = 0.03$ نشان داده است (۲۲). همچنین به نظر می‌رسد گریفیتسین دارای سمیت سیستماتیک کمی باشد، زیرا شاخص اختصاصی آن علیه سلول‌های HCoV (در مقایسه با آدنوکارسینوم روده بزرگ انسان یا رده‌های سلول فیبروبلاست) بین ۳۰ تا ۳۱۰۰ تخمین زده شده است (۱۸)، از این رو پتانسیل خوبی برای بررسی به عنوان یکی از کاندیداهای اصلی آزمایشات حیوانی و بالینی علیه SARS-CoV-2 نشان می‌دهد.

- SARS therapy. *Amino Acids*. 2007;**33**(1):129-135. doi: 10.1007/s00726-006-0403-1 pmid: 16998715
14. 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):461-470. doi: 10.1002/cbdv.200890045 pmid: 18357554
 15. Hoever 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):1256-1259. doi: 10.1021/jm0493008 pmid: 15715493
 16. Keyaerts E, Vijgen L, Pannecouque C, Van Damme E, Peumans W, Egberink H, et al. Plant lectins are potent inhibitors of coronaviruses by interfering with two targets in the viral replication cycle. *Antiviral Res*. 2007;**75**(3):179-187. doi: 10.1016/j.antiviral.2007.03.003 pmid: 17428553
 17. 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. *Antiviral Res*. 2011;**90**(1):22-32. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.02.003 pmid: 21338626
 18. 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. *J Virol*. 2010;**84**(5):2511-2521. doi: 10.1128/JVI.02322-09 pmid: 20032190
 19. Luo W, Su X, Gong S, Qin Y, Liu W, Li J. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Rheum palmatum* L. extracts. *Biosci Trend*. 2009;**3**(4).
 20. Park JY, Yuk HJ, Ryu HW, Lim SH, Kim KS, Park KH, et al. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017;**32**(1):504-515. doi: 10.1080/14756366.2016.1265519 pmid: 28112000
 21. Cho JK, Curtis-Long MJ, Lee KH, Kim DW, Ryu HW, Yuk HJ, et al. Geranylated flavonoids displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the fruits of *Paulownia tomentosa*. *Bioorg Med Chem*. 2013;**21**(11):3051-3057. doi: 10.1016/j.bmc.2013.03.027 pmid: 23623680
 22. Millet JK, Seron K, Labitt RN, Danneels A, Palmer KE, Whittaker GR, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection is inhibited by griffithsin. *Antiviral Res*. 2016;**133**:1-8. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.07.011 pmid: 27424494
 23. Muller C, Schulte FW, Lange-Grunweller K, Obermann W, Madhugiri R, Pleschka S, et al. Broad-spectrum antiviral activity of the eIF4A inhibitor silvestrol against corona- and picornaviruses. *Antiviral Res*. 2018;**150**:123-129. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.12.010 pmid: 29258862
 24. Liu B, Zhou J. SARS-CoV protease inhibitors design using virtual screening method from natural products libraries. *J Comput Chem*. 2005;**26**(5):484-490. doi: 10.1002/jcc.20186 pmid: 15693056
 25. Zhang DH, Wu KL, Zhang X, Deng SQ, Peng B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *J Integr Med*. 2020;**18**(2):152-158. doi: 10.1016/j.joim.2020.02.005 pmid: 32113846
 26. Forli S, Huey R, Pique ME, Sanner MF, Goodsell DS, Olson AJ. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nat Protoc*. 2016;**11**(5):905-919. doi: 10.1038/nprot.2016.051 pmid: 27077332
 27. Aldeghi M, Heifetz A, Bodkin MJ, Knapp S, Biggin PC. Accurate calculation of the absolute free energy of binding for drug molecules. *Chem Sci*. 2016;**7**(1):207-218. doi: 10.1039/c5sc02678d pmid: 26798447
 28. Chen Y, de Bruyn Kops C, Kirchmair J. Data Resources for the Computer-Guided Discovery of Bioactive Natural Products. *J Chem Inf Model*. 2017;**57**(9):2099-2111. doi: 10.1021/acs.jcim.7b00341 pmid: 28853576
 29. Cassidy L, Fernandez F, Johnson JB, Naiker M, Owoola AG, Broszczak DA. Oxidative stress in alzheimer's disease: A review on emergent natural polyphenolic therapeutics. *Complement Ther Med*. 2020;**49**:102294. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102294 pmid: 32147039
 30. Khan H, Sureda A, Belwal T, Cetinkaya S, Suntar I, Tejada S, et al. Polyphenols in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2019;**18**(7):647-657. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.001 pmid: 31059841
 31. Tome-Carneiro J, Visioli F. Polyphenol-based nutraceuticals for the prevention and treatment of cardiovascular disease: Review of human evidence. *Phytomedicine*. 2016;**23**(11):1145-1174. doi: 10.1016/j.phymed.2015.10.018 pmid: 26776959
 32. Li SY, Chen C, Zhang HQ, Guo HY, Wang H, Wang L, et al. Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. *Antiviral Res*. 2005;**67**(1):18-23. doi: 10.1016/j.antiviral.2005.02.007 pmid: 15885816
 33. Wang ZM, Zhu XX, Cui XL, Liang AH, Du GH, Ruan JX. Screening of traditional Chinese remedies for SARS treatment. *China J Chinese Materia Med*. 2003;**28**(6):484-487.
 34. Kretzing S, Abraham G, Seiwert B, Ungemach FR, Krugel U, Regenthal R. Dose-dependent emetic effects of the Amaryllidaceous alkaloid lycorine in beagle dogs. *Toxicol*. 2011;**57**(1):117-124. doi: 10.1016/j.toxicol.2010.10.012 pmid: 21055413
 35. Hakkinen SH, Karenlampi SO, Heinonen IM, Mykkanen HM, Torronen AR. Content of the flavonols quercetin, myricetin, and kaempferol in 25 edible berries. *J Agric Food Chem*. 1999;**47**(6):2274-2279. doi: 10.1021/jf9811065 pmid: 10794622
 36. Miesan KH, Mohamed S. Flavonoid (myricetin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants. *J Agric Food Chem*. 2001;**49**(6):3106-3112. doi: 10.1021/jf000892m pmid: 11410016
 37. Zhao Q, Chen XY, Martin C. *Scutellaria baicalensis*, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants. *Sci Bull (Beijing)*. 2016;**61**(18):1391-1398. doi: 10.1007/s11434-016-1136-5 pmid: 27730005
 38. Karimi M, Gholami-Ahangaran M. A Brief Report on Current Evidence of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with SARS-CoV-2. *Plant Biotechnol Persa*. 2021;**3**:34-36. doi: 10.52547/pbp.3.1.1