



Review Article

The Potential of Medicinal Plants and Bioactive Compounds in the Fight Against COVID-19

Nguyen Thi Thanh Binh, Nguyen Thi Hai Yen, Dang Kim Thu,
Nguyen Thanh Hai, Bui Thanh Tung*

VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Received 10 September 2021

Revised 11 September 2021; Accepted 11 September 2021

Abstract: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a novel coronavirus, is causing a serious worldwide COVID-19 pandemic. The emergence of strains with rapid spread and unpredictable changes is the cause of the increase in morbidity and mortality rates. A number of drugs as well as vaccines are currently being used to relieve symptoms, prevent and treat the disease caused by this virus. However, the number of approved drugs is still very limited due to their effectiveness and side effects. In such a situation, medicinal plants and bioactive compounds are considered a highly valuable source in the development of new antiviral drugs against SARS-CoV-2. This review summarizes medicinal plants and bioactive compounds that have been shown to act on molecular targets involved in the infection and replication of SARS-CoV-2.

Keywords: Medicinal plants, bioactive compounds, antiviral, SARS-CoV-2, COVID-19.

* Corresponding author.

E-mail address: tungasia82@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4372>

Tiềm năng của dược liệu và các hợp chất tự nhiên trong cuộc chiến chống COVID-19

Nguyễn Thị Thanh Bình, Nguyễn Thị Hải Yến, Đặng Kim Thu,
Nguyễn Thanh Hải, Bùi Thanh Tùng*

Trường Đại học Y Dược, Đại Học Quốc Gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 10 tháng 9 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 11 tháng 9 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 11 tháng 9 năm 2021

Tóm tắt: SARS-CoV2 (Coronavirus chủng mới), gây hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng đang gây ra một đại dịch qui mô toàn cầu với tên gọi COVID-19. Sự xuất hiện của những biến chủng với tốc độ lây lan nhanh và chuyển biến khó lường là nguyên nhân khiến cho tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong có chiều hướng gia tăng. Một số vắc-xin và thuốc đã được cấp phép, hiện đang được sử dụng nhằm phòng ngừa, giảm nhẹ, điều trị chứng bệnh do loại virus này gây ra. Tuy nhiên, số lượng dược phẩm được phê duyệt vẫn còn rất hạn chế do thời gian nghiên cứu ngắn, tính hiệu quả và các tác dụng phụ. Dược liệu và các hoạt chất tự nhiên được coi là một nguồn có giá trị cao trong việc phát triển các thuốc kháng virus mới nhằm chống lại SARS-CoV-2. Bài tổng quan này cập nhật các dược liệu và hoạt chất có nguồn gốc từ thiên nhiên đã được chứng minh là có tác dụng trên những đích phân tử liên quan đến quá trình lây nhiễm và nhân lên của SARS-CoV-2.

Từ khóa: Dược liệu, hợp chất tự nhiên, kháng virus, SARS-CoV-2, COVID-19.

1. Mở đầu

COVID-19 là căn bệnh truyền nhiễm gây ra bởi SARS-CoV-2, gây hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng. Những ca bệnh đầu tiên được xác định vào tháng 12 năm 2019 từ một chợ hải sản ở thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc [1]. Với tính chất lây lan nhanh chóng từ người sang người, đến ngày 27 tháng 8 năm 2021, thế giới có tới hơn 215 triệu ca nhiễm bệnh và 4,47 triệu ca tử vong [2]. Tính đến cùng ngày, tại Việt Nam có 393 nghìn ca nhiễm và 9667 ca tử vong [2].

SARS-CoV-2 là một loại virus có cấu trúc RNA, sợi đơn, cảm ứng dương (positive-sense single-stranded RNA virus, PssRNA) với độ dài khoảng 30 kb [1]. SARS-CoV-2 thường xâm nhập vào tế bào chủ đích thông qua hai con

đường chính là dung hợp màng virus và vận chuyển vào nội bào [3]. Sự sao chép của SARS-CoV-2 phụ thuộc vào sự phân tách của các polyprotein thành một RNA polymerase phụ thuộc RNA (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) và một helicase. Các enzym chịu trách nhiệm cho sự phân tách này là 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) và papain-like protease (PLpro) [4]. Có một số chiến lược điều trị COVID-19 đã và đang được phát triển. Chiến lược đầu tiên nhắm vào cơ chế xâm nhập của virus bằng cách tác động chọn lọc lên các phân tử mục tiêu tham gia vào quá trình này như protein S của SARS-CoV-2; thụ thể enzym chuyển angiotensin 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2); enzym protease xuyên màng serin 2 (transmembrane protease serine 2,

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: tungasia82@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4372>

TMPRSS2). Chiến lược thứ hai và thứ ba can thiệp vào quá trình hình thành virion mới và giải phóng virus từ các tế bào nhiễm bệnh bằng sự nảy mầm qua trung gian viroporin. Chiến lược nữa là tập trung vào việc điều hòa miễn dịch của cơ thể vật chủ mà trong đó hệ thống renin-angiotensin (renin-angiotensin system, RAS) giữ vai trò quan trọng [5].

Khoa học đã có những tiến bộ đáng kể trong việc phát triển các loại thuốc điều trị COVID-19. Nhiều loại thuốc với cơ chế tác dụng khác nhau đã và đang được xem xét, nghiên cứu, có thể kể đến: remdesivir, favipiravir (ức chế quá trình tổng hợp RNA của virus); lopinavir (ức chế enzym protease); camostat, umifenovir, hydroxycloquin và cloroquin (ức chế sự xâm nhập của virus); interferon, anakinra (điều hòa miễn dịch),... Tuy nhiên, nhiều thuốc nhanh chóng gây tranh cãi về hiệu quả và tác dụng phụ, ví dụ như hydroxycloquin và cloroquin gây suy gan tối cấp, phản ứng có hại nghiêm trọng trên da và loạn nhịp thất [6]. Cho đến thời điểm hiện tại, số lượng dược phẩm được phê duyệt để điều trị căn bệnh này vẫn còn rất hạn chế. Vì những lý do liên quan đến tính hiệu quả và độ an toàn, việc tìm ra những thuốc có nguồn gốc từ thiên nhiên để phòng chống COVID-19 là một yêu cầu cấp thiết. Các nhà khoa học tin rằng dược liệu và các hoạt chất từ thiên nhiên có giá trị lớn trong việc phát triển các thuốc kháng virus mới bao gồm cả SARS-CoV-2. Điều này xuất phát từ hoạt tính chống lại các PssRNA bao gồm cả một số chủng corona như SARS-CoV (gây bệnh SARS) và MERS-CoV (gây bệnh MERS) của nhiều dược liệu và hợp chất thiên nhiên [7]. Trong khi đó, phân tích giải trình tự gen đã chỉ ra sự tương đồng trong cấu trúc bộ gen giữa SARS-CoV-2 so với các chủng coronavirus khác đặc biệt là SARS-CoV và MERS-CoV [8].

Trên thực tế, một số dược liệu truyền thống đã được sử dụng và mang lại hiệu quả tích cực đối với sức khỏe bệnh nhân COVID-19, chủ yếu ở Trung Quốc [9]. Tuy nhiên, các dược liệu cần được chọn lựa và sử dụng một cách đúng đắn để mang lại hiệu quả cao nhất. Bài tổng quan này được thực hiện nhằm cập nhật thông tin về dược liệu và các hợp chất có nguồn gốc từ thiên nhiên

thể hiện tác dụng kháng SARS-CoV-2 đáng chú ý, đang được sử dụng hoặc mang nhiều tiềm năng trở thành sản phẩm sử dụng trong việc ngăn ngừa, điều trị hoặc hỗ trợ điều trị COVID-19.

2. Một số dược liệu tiềm năng ức chế SARS-CoV-2

2.1. Bạch tật lê (*Tribulus terrestris* L.)

Cây bạch tật lê có tên khoa học là *Tribulus terrestris* L. thuộc họ Tật lê (*Zygophyllaceae*), còn có những tên khác như: gai sấu, qui kiến sấu, gai ma vương, thích tật lê. Bạch tật lê là một loài cây bụi, được tìm thấy ở Địa Trung Hải, sa mạc và vùng khí hậu cận nhiệt đới trên toàn thế giới như Ấn Độ, Trung Quốc, các quốc gia Nam Mỹ, Mexico, Tây Ban Nha và Bulgaria. Tại Việt Nam, cây bạch tật lê mọc hoang dại ở những vùng đất khô, đất cát dọc vùng ven biển miền Trung từ Quảng Bình đến Bình Thuận [10]. Bạch tật lê được sử dụng trong các bài thuốc cổ truyền như thuốc bổ, thuốc trị rối loạn sinh dục, thuốc giảm co thắt dạ dày, hạ huyết áp và lợi tiểu. Ngoài ra, rễ và quả bạch tật lê còn được sử dụng để điều trị rối loạn tim mạch, các bệnh về mắt, phục hồi chức năng gan [11].

Nghiên cứu của Song và cộng sự (2014) cho thấy, trong số các dược liệu được lựa chọn, *Tribulus terrestris* L. thể hiện tác dụng ức chế SARS-CoV Mpro hứa hẹn nhất với giá trị IC_{50} dao động từ 15,8 đến 70,1 μ M [12]. Dựa trên phát hiện này, Dermawan và cộng sự (2021) đã đánh giá hoạt tính ức chế 3CLpro và protein S của một số hoạt chất chính trong loài cây này bằng phương pháp *in silico*. Kết quả cho thấy phân tử terrestriamid có khả năng ức chế các thụ thể 3CLpro và protein S. Các tác giả đề xuất tiến hành các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* tiếp theo đối với hợp chất này để xác nhận kết quả [13]. Dang và Gezici (2020) cũng đưa *Tribulus terrestris* L. vào danh sách những cây thuốc có tác dụng hứa hẹn chống lại SARS-CoV-2 trong cả việc tăng cường hệ thống miễn dịch và phát triển các loại thuốc kháng virus [14].

2.2. Bồ cốt chỉ (*Cullen corylifolium* L. Medik)

Bồ cốt chỉ, phá cốt chỉ, hạt đậu miêu hay hắc cổ tử (*Cullen corylifolium* L. Medik. hay *Psoralea corylifolia* L.) thuộc họ Đậu (Fabaceae). Cây có nguồn gốc ở Ấn Độ, gần đây được di thực từ Trung Quốc, có mọc và trồng ở Việt Nam nhưng ít khai thác. Trong dân gian, bồ cốt chỉ được dùng làm thuốc bổ cho người già yếu, chữa đau lưng, mỏi gối, tiểu tiện nhiều, hoạt tinh, dùng cho phụ nữ chữa kinh nguyệt không đều. Tại Trung Quốc, loài cây này được khuyến dùng để điều trị các bệnh lý dạ dày, đái tháo đường, tẩy giun sán, lợi tiểu, bạch biến và một số bệnh ngoài da như vẩy nến và bệnh phong. Các thành phần của bồ cốt chỉ có hoạt tính chống oxy hóa, kháng khuẩn, chống viêm và chống trầm cảm [15-17].

Nghiên cứu trên dịch chiết ethanol của hạt *Cullen corylifolium* L. Medik cho thấy tác dụng ức chế PLpro quan trọng với IC_{50} là 15 $\mu\text{g/ml}$. Hơn nữa, sáu flavonoid có trong dịch chiết loài cây này (bavachinin, neobavaisoflavon, isobavachalcon, 4-*O*-methylbavachalcon, psoralidin và corylifol A) ức chế hoạt động của PLpro với IC_{50} được ước tính là 4,2-38,4 μM . Chất có tác dụng ức chế cao nhất là psoralidin ($IC_{50} = 4,2 \pm 1,0 \mu\text{M}$) tiếp theo là isobavachalcon ($IC_{50} = 7,3 \pm 0,8 \mu\text{M}$) [18, 19]. Ngoài ra, nhiều hợp chất trong *Cullen corylifolium* L. Medik còn cho thấy hoạt tính kháng SARS-CoV ở nồng độ nanomol (ví dụ: lycorin, homoharringtonin, silvestrol, ouabain, tylophorin và 7-methoxycryptopleurin), có thể góp phần vào việc phát hiện ra thuốc trong tương lai [20].

2.3. Đan sâm (*Salvia miltiorrhiza* Bunge)

Đan sâm (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) còn được gọi là huyết sâm, xích sâm, thuộc họ Hoa môi (Lamiaceae) [1-3]. Trong y học cổ truyền, rễ đan sâm được sử dụng để phòng và điều trị một số chứng bệnh liên quan tới tim mạch và đột quỵ như suy tim, tim hồi hộp, đau tức ngực, thấp khớp, viêm khí, thần kinh suy nhược, nhức đầu mất ngủ và được dùng làm thuốc bổ [21].

Park và cộng sự (2012) đã nghiên cứu khả năng ức chế của *Salvia miltiorrhiza* Bunge đối

với 3CLpro. Các tác giả phát hiện ra rằng dịch chiết cồn của *Salvia miltiorrhiza* Bunge (30 $\mu\text{g/ml}$) ức chế đến 88% 3CLpro. Hơn nữa, sáu tanshinon của cây (phần thân dầu) có tác dụng ức chế rõ rệt 3CLpro theo liều lượng không phụ thuộc vào thời gian, IC_{50} được ước tính vào khoảng 14,4-89,1 μM . Trong đó, dihydrotanshinon I thể hiện tác dụng ức chế quan trọng nhất với IC_{50} là $14,4 \pm 0,7 \mu\text{M}$. Cryptotanshinon là chất ức chế PLpro mạnh nhất với IC_{50} là $0,8 \pm 0,2 \mu\text{M}$ [22]. Kết quả một cuộc khảo sát thực hiện ở các vùng khác nhau thuộc miền bắc Algeria cho thấy phần lớn dân số Algeria sử dụng dược liệu để bảo vệ họ chống lại COVID-19, trong đó có *Salvia miltiorrhiza* Bunge. Việc sử dụng các loại dược liệu cùng với thuốc kháng virus khi mới bắt đầu điều trị COVID-19 giúp cải thiện sức khoẻ tốt [23].

2.4. Bạch đàn xanh (*Eucalyptus globulus* L.)

Bạch đàn xanh, còn gọi là khuynh diệp, tên khoa học *Eucalyptus globulus* L., thuộc họ Sim (Myrtaceae), có nguồn gốc từ Australia và Tasmania, phân bố rộng rãi khắp nơi trên thế giới, từ châu Âu, châu Á, châu Mỹ đến châu Phi. Tại Việt Nam, loài cây này được trồng rải rác ở nhiều nơi và dần được phổ biến rộng rãi đặc biệt là ở các tỉnh trung du như Vĩnh Phúc, Phú Thọ, Bắc Kạn, Thái Nguyên,... Bạch đàn xanh được dùng để làm thuốc bổ, chữa ho, xông mũi, chữa cảm sốt và trợ tiêu hóa [17, 24].

Eucalyptus globulus L. có thành phần hóa học chính là eucalyptol, một monoterpenoid đã được chứng minh có hoạt tính chống lại SARS-CoV ở nồng độ 100 μM . Hoạt động tiềm năng chống lại SARS-CoV-2 của các phân tử eucalyptol được chứng minh bằng phương pháp docking phân tử sử dụng protease chính 3CLpro 2 làm mục tiêu liên kết. Kết quả nghiên cứu *in silico* của Sharma và cộng sự (2021) cũng cho thấy sự liên kết hiệu quả của tất cả 12 thành phần có hoạt tính sinh học trong tinh dầu *Eucalyptus globulus*, đặc biệt là toruaton, với Protein S trên bề mặt virus. Điều này cho thấy tinh dầu từ cây bạch đàn xanh nhiều khả năng ức chế được SARS-CoV-2 và là đại diện tiềm năng của

phương pháp điều trị COVID-19 bằng dược liệu, cần được nghiên cứu sâu hơn [25-27].

2.5. Nghệ (*Curcuma longa* L.)

Nghệ còn có tên là uất kim, khương hoàng thuộc họ Gừng (*Zingiberaceae*) được trồng khắp nơi ở nước ta để làm gia vị và làm thuốc. Ngoài ra, nghệ còn mọc và được trồng ở Ấn Độ, Trung Quốc, Indonesia, Campuchia, Lào và các nước nhiệt đới. Sự hiện diện của các chất chuyển hóa khác nhau như curcuminoid, hàm lượng dầu, flavonoid, phenol, axit amin, protein và alkan cho thấy mối tương quan với công dụng chữa bệnh của dược liệu như kháng khuẩn, kháng nấm, kích thích bài tiết mật, giải độc gan, giảm cholesterol, dùng trong các bệnh đau dạ dày, vàng da, phụ nữ sinh nở xong đau bụng,... [17].

Nghiên cứu sàng lọc *in silico* ADMET cho thấy các thành phần hóa học từ *Curcuma longa* L. như cyclocurcumin và curcumin liên kết đáng kể với vị trí hoạt động của protease chính SARS-CoV-2 với điểm Glide cao hơn (-6) khi so sánh với các loại thuốc hiện đang được sử dụng là hydroxychloroquin (-5,47) và nelfinavir (-5,93). Khi so sánh với remdesivir (-6,38), cyclocurcumin từ *Curcuma longa* L. hoạt động mạnh hơn đáng kể [28]. Curcumin, một thành phần chính của *Curcuma longa* L., đã được chứng minh là có nhiều hoạt tính tiềm năng trong phòng ngừa và điều trị SARS-CoV-2, chi tiết được trình bày tại mục 3.1.

2.5. Ngò ta (*Coriandrum sativum* L.)

Ngò ta (hay rau mai, mùi, ngò, ngò rí, hồ tụy, hương tụy, nguyên tụy) có tên khoa học là *Coriandrum sativum* L. thuộc họ Hoa tán (*Apiaceae*). Là loài được trồng phổ biến ở khắp nước ta nhưng chỉ thấy để lấy lá làm gia vị hay một số ít dùng trong ngày tết nấu nước tắm cho thơm. Tại nhiều nước vùng ven địa Trung Hải, Trung Á, Ấn Độ, Trung Quốc, loài cây này được trồng quy mô lớn để lấy quả làm thuốc và cất tinh dầu dùng trong công nghiệp nước hoa. Ngò ta có vị cay, tính ấm, vào phế, vị, có tác dụng phát tán, làm cho sỏi mọc dễ chữa bệnh sỏi, tiêu đờm trệ,

gây trung tiện, giúp dễ tiêu hóa, chữa ho, điều kinh và lợi tiểu [17].

Hoạt tính tiềm năng chống lại SARS-CoV-2 của coriandrin trong *Coriandrum sativum* L. đã được chứng minh bằng phương pháp docking phân tử, sử dụng các protease 3Clpro làm mục tiêu liên kết thu được kết quả binding affinity (kcal/mol) trên protease tương ứng là -6,4 và -6,3 [14]. Chiết xuất của lá *Coriandrum sativum* L. chứa các flavonoid khác nhau, có tác dụng ức chế hoạt động của ACE2 [29-31].

2.6. Hoàng cầm (*Scutellaria baicalensis*)

Hoàng cầm, tên gọi khác là hoàng vãn, đồn vĩ cầm, đoạn hoàng cầm, hoàng cầm râu, hủ trường, bản kinh, kinh cầm, đồ phụ, nội hư, hoàng kim trà, có tên khoa học *Scutellaria baicalensis* thuộc họ Hoa môi (*Lamiaceae*). Hoàng cầm được biết đến như là một loài cây có giá trị với nhiều tác dụng như tiêu viêm, giảm đau, cầm máu,... Dược liệu này được sử dụng trong y học cổ truyền và y học hiện đại để trị chứng nhức đầu, mất ngủ do bệnh cao huyết áp, viêm phổi, ngăn ngừa dị ứng, kháng khuẩn, ức chế khối u, chống ung thư,... [32].

Ở những bệnh nhân SARS-CoV-2 triệu chứng nặng, có sự biểu hiện cao của các cytokin gây viêm (IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A và TNF- α), được đặt tên là “hội chứng giải phóng cytokine” hoặc “cơn bão cytokine”. Đã có nghiên cứu chứng minh rằng baikalein trong *Scutellaria baicalensis* có tác dụng chống viêm. Dược liệu này ngăn chặn biểu hiện các gen tiền viêm chịu trách nhiệm sản xuất oxit nitric, cyclooxygenase, lipooxygenase, sản xuất cytokin, bao gồm IL-6, IL-1, TNF- α , cũng như các chất trung gian hóa học trong phản ứng viêm [33]. Đây là những yếu tố đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của SARS-CoV-2. Các tác giả nhận định rằng những hợp chất như wogonin, oroxylin, nebaikalein và chrysin của *Scutellaria baicalensis* cũng có thể bảo vệ cơ thể khỏi nhiễm SARS-CoV-2 và tin rằng dược liệu này là nguồn vô giá của các hợp chất có khả năng ngăn ngừa và điều trị SARS-CoV-2. Ngay sau đó, baikalein, một thành phần chính của *Scutellaria baicalensis*, đã được Liu và cộng sự

(2021) chứng minh là có tác dụng ức chế hoạt động của protease 3CLpro *in vitro* ở nồng độ khá thấp ($IC_{50} = 0,39 \mu M$) [34].

2.7. Bì ngạn (*Lycoris radiata*)

Bì ngạn có tên khoa học là *Lycoris radiata*, thuộc họ Loa kèn đỏ (Amaryllidaceae) được tìm thấy nhiều ở Trung Quốc, Nhật Bản, Mỹ,... Ở Việt Nam, hoa cũng được nhập và gieo trồng phục vụ nhu cầu làm cảnh. Theo y học cổ truyền Trung Quốc, củ bì ngạn đắng và độc, nếu ăn phải có thể bị ngộ độc, nôn mửa, tê liệt thần kinh,... thậm chí tử vong. Tuy nhiên, khi được dùng với liều lượng phù hợp, các hoạt chất như lycopene và galantamin trong củ bì ngạn sẽ giúp giảm đau, sưng, chống viêm, giảm nôn, an thần, hỗ trợ điều trị ung thư, bại liệt,... [35].

Tác dụng kháng virus mạnh của *Lycoris radiata* là nhờ hoạt chất lycorin, một alkaloid thuộc nhóm indophenanthridin, được tổng hợp trong thực vật thuộc họ Amaryllidaceae. Hiệu quả kháng virus của lycorin khá cao ($EC_{50} = 15,7 \pm 1,2 \text{ nM}$) [36]. Tuy nhiên lycorin có thể gây độc ở liều thấp (khoảng 1 mg/kg trên chó) [37]. Theo các tác giả, lycorin có thể là một chất thích hợp để điều trị SARS-CoV-2 nếu nồng độ trị liệu không vượt quá nồng độ gây độc trong huyết tương. Cơ chế kháng virus chính xác của lycorin vẫn chưa rõ ràng. Nhưng Zhang và cộng sự (2020) cho rằng hoạt tính của chất này có lẽ liên quan đến tác động điều chỉnh cơ chế phân tử của vật chủ chứ không phải là trên virus [38]. Nghiên cứu của Jin và cộng sự (2021) cho thấy lycorin tương tác với RdRp tại Asp623, Asn691 và Ser759 thông qua liên kết hydro, tại đó các ái lực liên kết của lycorin (-6,2 kcal/mol) cao hơn so với remdesivir (-4,7 kcal/mol) [39]. Do đó, *Lycoris radiata* có thể là một dược liệu tiềm năng để nghiên cứu phát triển thuốc chống lại SARS-CoV-2.

2.8. Xuyên tâm liên (*Andrographis paniculata*)

Xuyên tâm liên có tên khoa học là *Andrographis paniculata*, họ Ô rô (Acanthaceae). Loài cây này còn có nhiều tên gọi khác như công cộng, lăm hạch liên, hùng húc,

khổ đảm, phân bố ở nhiều nước châu Á như Trung Quốc, Ấn Độ, Việt Nam,... Ở Việt Nam, cây được trồng rộng rãi trên cả nước. Về công dụng trong y học, từ lâu dân gian đã biết dùng xuyên tâm liên để chữa bệnh tả, sốt, viêm họng, đau lưng, rắn cắn, nhiễm trùng, tiêu chảy,... Trong những năm gần đây xuyên tâm liên còn được phát hiện làm tăng bài tiết mật, bảo vệ gan mật và cơ tim, điều hòa tuần hoàn máu và tuyến giáp, đặc biệt có khả năng chống ung thư và kháng HIV [40].

Andrographolid, hoạt chất chính được phân lập từ dịch chiết *Andrographis paniculata*, là một diterpenoid sở hữu một loạt hoạt tính sinh học bao gồm điều hòa miễn dịch, kháng virus, kháng khuẩn, chống ký sinh trùng, chống khối u và hạ đường huyết [35]. Andrographolid gần đây đã được nghiên cứu *in silico* về tác dụng chống SARS-CoV-2 thông qua việc nhắm đến các mục tiêu là thụ thể ACE2 của vật chủ và các yếu tố của virus như RdRp, 3CLpro, PL và protein S [41-44].

Nhiều nghiên cứu cũng đã chỉ ra *Andrographis paniculata* là một trong những dược liệu tiềm năng để phát triển thuốc chống lại SARS-CoV-2 theo các cơ chế khác nhau [28, 44-46]. S. Ngiamsumtorn và cộng sự (2021) đã tiến hành nghiên cứu bằng thử nghiệm trên đĩa với mô hình tế bào biểu mô phổi người Calu-3, để xác định hoạt tính chống SARS-CoV-2 của dịch chiết *Andrographis paniculata* và thành phần chính của nó - andrographolid. Kết quả cho thấy *Andrographis paniculata* và andrographolid ức chế đáng kể việc sản xuất virion từ các tế bào Calu-3 bị nhiễm SARS-CoV-2 với IC_{50} tương ứng là 0,036 $\mu g/mL$ và 0,034 μM . Tác dụng gây độc tế bào được nghiên cứu trên dòng tế bào đại diện của các cơ quan chính, bao gồm tế bào gan (HepG2 và imHC), thận (HK-2), ruột (Caco-2), phổi (Calu-3) và não (SH-SY5Y), cho thấy $CC_{50} > 100 \mu g/mL$ đối với dịch chiết *Andrographis paniculata* và 13,2-81,5 μM đối với andrographolid. Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng thực nghiệm ủng hộ việc phát triển *Andrographis paniculata* và andrographolid dưới dạng đơn trị hoặc trị liệu kết hợp chống lại nhiễm SARS-CoV-2 [46].

2.9. Xoan (*Azadirachta indica* A. Juss)

Xoan, cây neem hay xoan Ấn Độ có tên khoa học là *Azadirachta indica* A. Juss thuộc họ Xoan (Meliaceae), đã được sử dụng để điều trị nhiều bệnh ở các vùng khác nhau của châu Á và châu Phi. Loài cây này có mặt trong bài thuốc cổ truyền của người Ấn Độ với những công dụng thiết thực như làm sạch răng, trị sốt rét, giảm căng thẳng, mệt mỏi, trị các bệnh ngoài da. Công trình nghiên cứu của các nhà khoa học trên thế giới cũng đã chứng minh nhiều tác dụng dược lý của *Azadirachta indica* như kháng khuẩn, kháng viêm, trị đái tháo đường, kháng ung thư, trị sốt rét,... [47]. Ở nước ta, cây xoan đang được trồng ở các tỉnh Nam Trung bộ như Ninh Thuận, Bình Thuận để phủ xanh vùng đất cát cằn cỗi và cải tạo đất bị hoang hóa nhờ khả năng chịu hạn cao [48].

Nghiên cứu *in vivo* cho thấy, ở nồng độ tối đa không gây độc là 120-30 mg/mL, dịch chiết nước *Azadirachta indica* có khả năng ức chế sự nhân lên của virus dengue typ 2 (DENV-2). Các flavonoid và polyphenolic chiết xuất từ lá *Azadirachta indica* thể hiện tác dụng kháng khuẩn và kháng nấm. Mặt khác, chiết xuất từ vỏ *Azadirachta indica* ở nồng độ 50-100 µg/mL có thể ngăn chặn sự xâm nhập của HSV-1 vào tế bào. Công dụng của loài cây này trong việc điều trị các bệnh gây ra bởi nhiều loại virus khác nhau như virus bại liệt, virus herpes, virus typ 1 ở bò, virus gây bệnh ở vịt cũng đã được báo cáo. Các hợp chất có trong loài thực vật này, chẳng hạn như nimbaflavon, rutin và hyperosid, đã cho thấy khả năng ức chế phổ rộng virus cúm, kháng lại H1N1, H1N2, H2N2, H2N3, H5N1, H7N2, H7N3, H7N7 và H9N2 [49].

Một nghiên cứu sàng lọc ảo docking phân tử 70 hợp chất từ *Azadirachta indica* A. Juss đã được tiến hành nhằm đánh giá tác động lên các protein của SARS-CoV-2 ở màng (Membrane, M) và ở vỏ (Envelope, E) cho thấy sự liên kết và tương tác ổn định với hai protein trên, trong đó nimbolin A có năng lượng tự do liên kết mạnh nhất với cả protein E và M. Một số hợp chất khác như nimocin và các cycloartanol (24-methylenecycloartanol và 24-methylenecycloartan-3-on) cũng là phối tử phổ

biến, liên kết mạnh với cả hai protein. Việc xác nhận bằng thực nghiệm và tối ưu hóa các hợp chất tự nhiên này có thể làm tăng giá trị cho việc phát triển các phương pháp điều trị cụ thể chống lại SARS-CoV-2 [50].

3. Một số hợp chất tiềm năng ức chế SARS-CoV-2

3.1. Curcumin

Curcumin, hợp chất curcuminoid chính chiết xuất từ nghệ (*Curcuma longa* L.) đã được cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cấp chứng nhận an toàn GRAS (Generally Recognized As Safe). Hơn 300 thử nghiệm lâm sàng đã được báo cáo về tác dụng phòng ngừa và điều trị các bệnh nhiễm khuẩn, bệnh lý thần kinh, tim mạch, phổi, các bệnh lý liên quan đến chuyển hoá, bệnh lý về gan, và bệnh ung thư của curcumin [51]. Gần đây các nhà khoa học đặc biệt quan tâm tới tác dụng chống virus của curcumin khi chất này thể hiện khả năng kháng lại nhiều loại virus khác nhau, điển hình là virus cúm A, viêm gan C, zika, chikungunya, HIV, HSV-2, và virus hợp bào hô hấp (RSV),... [52]. Theo nghiên cứu của Wen và cộng sự (2007), curcumin có tác dụng cản trở sự nhân lên của virus SARS-CoV [53]. Trên cơ sở đề xuất giả thuyết các phản ứng miễn dịch chống lại SARS-CoV-2 tương tự như các phản ứng miễn dịch chống lại các virus SAR-CoV khác do có sự tương đồng về bộ gen lên đến 80%, curcumin được đánh giá là một hoạt chất tiềm năng trong phòng ngừa và điều trị COVID-19 [54]. Gần đây, với mong muốn tìm kiếm thêm bằng chứng về tác dụng chống virus SARS-CoV-2 của curcumin, các nhà khoa học đã tiến hành sàng lọc ảo *in silico* và bước đầu chỉ ra rằng curcumin có khả năng ngăn chặn sự xâm nhập của virus vào tế bào vật chủ do gắn với thụ thể của virus. Đồng thời, curcumin cũng tham gia vào quá trình điều hòa các yếu tố liên quan đến phản ứng viêm. Điều này một lần nữa khẳng định tiềm năng của curcumin trong phòng ngừa và điều trị SARS-CoV-2 [8, 55, 56].

Curcumin được dự đoán là có khả năng gắn với tiểu đơn vị S1 của protein S trên bề mặt SARS-CoV-2, ức chế sự liên kết giữa protein này với thụ thể ACE2 trên bề mặt tế bào vật chủ [57, 56], nhờ đó ngăn chặn sự xâm nhập của virus. Ngoài ra, SARS-CoV-2 có thể hoà màng thông qua hoạt động phân cắt của enzym TMPRSS2 trên màng tế bào chủ với tiểu đơn vị S2 của protein virus dẫn đến sự xâm nhập của virus thông qua thụ thể ACE2 [57]. Nghiên cứu của Katta và cộng sự (2019) trên tế bào ung thư tuyến tiền liệt đã chỉ ra rằng, curcumin tham gia điều chỉnh hoạt động của TMPRSS2, do đó có tiềm năng lớn trong phòng và điều trị SARS-CoV-2 [58].

Enzym tham gia vào quá trình nhân lên của virus được xem là đích tác dụng quan trọng trong việc nghiên cứu phát triển thuốc điều trị SARS-CoV-2. Bằng phương pháp docking phân tử, curcumin bước đầu cho thấy khả năng ức chế sự nhân lên của SARS-CoV-2 thông qua ức chế enzym RdRp [59], enzym protease chính 3Clpro, và ức chế sự phóng thích virus khỏi tế bào vật chủ [60]. Kết quả nghiên cứu đã cung cấp minh chứng về tiềm năng của curcumin trong việc ức chế sự nhân lên của virus.

RAS đóng vai trò quan trọng trong biểu hiện các triệu chứng lâm sàng của COVID-19. ACE thúc đẩy quá trình phân cắt angiotensin I thành angiotensin II. Tại mô đích có 2 loại thụ thể của angiotensin II, trong đó thụ thể angiotensin II type 1 (AT1) gây co mạch, tăng huyết áp, tăng sinh tế bào, và kích thích phản ứng viêm dẫn đến sự phát triển của hội chứng rối loạn hô hấp cấp tính (ARDS) là các biểu hiện lâm sàng chính của COVID-19 [61]. Theo con đường thụ thể AT2, angiotensin II bị phân huỷ thành Ang-(1-7) hoặc Ang-(1-9) bởi ACE2. Ang-(1-7) gắn kết lên thụ thể MAS tại mô đích và tạo ra những tác dụng trái ngược lại với angiotensin II. Một vài nghiên cứu đã chỉ ra rằng, curcumin có khả năng ức chế hoạt động của ACE nhằm giảm sự hình thành angiotensin II và ngăn chặn tác dụng bất lợi của angiotensin II thông qua ức chế thụ thể AT1 [62], [63]. Đồng thời, curcumin cũng kích thích ACE2 làm tăng chuyển hoá angiotensin II thành Ang-(1-7) và Ang-(1-9) [61].

Mặc dù cơ chế bệnh sinh của COVID-19 chưa được hiểu một cách đầy đủ, tuy nhiên, các phản ứng đáp ứng miễn dịch đường như đóng vai trò quan trọng trong quá trình tiến triển của bệnh. Mức độ giải phóng các cytokin và chất trung gian hoá học gây viêm như IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-18, TNF- α , TGF- β , và IFN- γ tăng đáng kể ở những bệnh nhân COVID-19 [64]. Nghiên cứu trên lâm sàng của Hamed và cộng sự (2020) trên 40 bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 cho thấy, nhóm bệnh nhân được sử dụng kèm liệu pháp nano-curcumin với liều 40 mg/lần x 4 lần/ngày trong 14 ngày làm giảm giải phóng các cytokin và chemokin như IL-1 β , IL-6, TNF- α , và IL-18 có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân chỉ sử dụng giả dược [65]. Qua đó cho thấy, curcumin có thể sử dụng như liệu pháp chống viêm trong điều trị COVID-19.

Từ tổng quan cho thấy curcumin có thể được sử dụng như một hoạt chất chống virus và chống viêm trong phòng ngừa và điều trị COVID-19. Tuy nhiên, cần tiến hành thêm các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng để đánh giá hiệu quả điều trị bệnh.

3.2. Quercetin

Quercetin là một flavonoid, phân bố rộng rãi trong nhiều loại thực vật ở cả dạng tự do (gọi là aglycon) và dạng liên kết glycosid. Ở nước ta và một số nước châu Á, quercetin chủ yếu thu được từ rutin trong nụ hoa hòe (*Sophora japonica* L.) [66]. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, quercetin có hoạt tính sinh học đa dạng như tác dụng chống oxy hoá [67], chống viêm, kháng virus [68], và bảo vệ hệ thống miễn dịch [69].

Các nghiên cứu về hiệu quả chống virus cho thấy quercetin có hoạt tính mạnh đối với các chủng virus khác nhau. Cụ thể, trong nghiên cứu về tác dụng chống HSV-2 của quercetin, Chen và cộng sự (2011) đã chỉ ra rằng quercetin chiết xuất từ cây diếp cá (*Houttuynia cordata* Thunb) với liều 10 μ M làm giảm đáng kể hoạt động của HSV-2 thông qua ức chế NF- κ B [70]. Quercetin cũng ức chế sự hình thành màng bám của nhiều chủng virus như RSV, virus cúm type 3, HSV-1, đồng thời làm giảm sự sao chép của các chủng virus đó [71]. Sự sao chép của DENV-2 trong tế

bào Vero cũng bị ức chế bởi quercetin với IC_{50} là 35,7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ thông qua quá trình ức chế sự xâm nhập của virus hoặc ức chế các enzym sao chép của virus như polymerase [72]. Theo Park và cộng sự (2017), quercetin có khả năng ức chế PLpro với giá trị IC_{50} là $8,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ [73].

Các minh chứng về tác dụng chống viêm của quercetin cũng đã được nghiên cứu đầy đủ trên các loại tế bào khác nhau, động vật và trên người. Điều này gợi ý quercetin là một chất tiềm năng trong phòng ngừa và điều trị hội chứng viêm đối với bệnh nhân mắc COVID-19. Cụ thể, Cheng và cộng sự (2019) đã đánh giá tác dụng của quercetin trên tế bào biểu mô sắc tố võng mạc người (ARPE-19) bị kích thích bởi IL-1 β , kết quả nghiên cứu cho thấy, quercetin làm giảm sản xuất các cytokin viêm IL-6, IL-8, và giảm sự biểu hiện của các protein liên quan đến phản ứng viêm ICAM-1 và MCP-1 [74]. Quercetin cũng được cho rằng làm giảm giải phóng IL-1 β thông qua ức chế sự hoạt hoá NLRP3 [75]. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng SARS-CoV-2 có khả năng hoạt hoá NLRP3 dẫn đến giải phóng một loạt các cytokin, kích hoạt các đáp ứng miễn dịch và tạo ra bão cytokin hình thành các diễn biến nặng ở bệnh nhân COVID-19 [76]. Bằng cách ức chế phản ứng viêm theo nhiều cơ chế khác nhau, quercetin cho thấy tiềm năng trong việc kiểm soát các cơn bão cytokin gây ra bởi SARS-CoV-2.

Hiện nay, một số nghiên cứu lâm sàng về tác dụng phòng ngừa và điều trị COVID-19 của quercetin với liều 500 mg/lần x 2 lần/ngày đã bắt đầu được thử nghiệm ở một số quốc gia như Thổ Nhĩ Kỳ, Iran (<https://clinicaltrials.gov/>). Tuy nhiên, dữ liệu nghiên cứu lâm sàng vẫn chưa được công bố.

Để bước đầu đánh giá tác dụng của quercetin đối với SARS-CoV-2, bằng phương pháp docking phân tử, Smith và Smith (2020) đã chỉ ra rằng, quercetin có tác dụng ức chế sự liên kết giữa protein S của virus với thụ thể ACE2 trên bề mặt tế bào vật chủ, do đó ngăn cản sự xâm nhập của virus vào tế bào [77]. Cùng với đó, quercetin được cho là tạo liên kết hydro với vị trí hoạt động của 3Clpro do đó ức chế sự nhân lên của virus [78].

Tổng quan tài liệu cho thấy, quercetin có tác dụng kháng virus thông qua nhiều cơ chế khác nhau như ngăn chặn sự xâm nhập của virus vào tế bào vật chủ, ức chế sự sao chép, nhân lên của virus, ức chế tổng hợp protein của virus đồng thời có tác dụng chống viêm mạnh, do đó quercetin có tiềm năng lớn trong việc phòng ngừa và điều trị các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp nói chung và COVID-19 nói riêng.

3.3. Kaempferol

Kaempferol là một flavonoid tự nhiên được tìm thấy trong nhiều loại thực phẩm có nguồn gốc thực vật như bông cải xanh, dâu tây, hành tây, đu đủ,... và thực vật làm thuốc như bạch quả, bạch thược, địa liền,... [79] Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng kaempferol có tác dụng chống ung thư, xơ cứng động mạch, rối loạn nhịp tim, đặc biệt là tác dụng chống oxy hoá và chống viêm mạnh [80]. Nghiên cứu của Schwarz và cộng sự (2012) cho rằng kaempferol có tác dụng kháng SARS-CoV do ức chế sự hoạt động của protein ORF3a của virus dẫn tới cản trở sự xâm nhập của virus vào tế bào vật chủ [81]. Do có sự tương đồng về bộ gen lên đến 80% giữa chủng SARS-CoV và SARS-CoV-2, các nhà khoa học đặt ra giả thuyết về tiềm năng của kaempferol trong phòng ngừa và điều trị COVID-19. Kết hợp các nghiên cứu trước đây về tác dụng của kaempferol như làm giảm phù phổi do nhiễm virus cúm thông qua ức chế hoạt hoá protein NF- κ B và MAPK do đó làm giảm sản xuất các chất trung gian bao gồm các cytokin và chemokin [82]. Gần đây, để bước đầu làm sáng tỏ tác dụng của kaempferol đối với COVID-19, nghiên cứu docking phân tử đã chỉ ra rằng, kaempferol ngăn chặn sự xâm nhập của SARS-CoV-2 vào tế bào vật chủ do cạnh tranh liên kết với thụ thể ACE2 của tế bào [83]. Đồng thời, hợp chất này có ái lực liên kết với protein mạnh hơn so với các flavonoid khác [84]. Những kết quả kể trên đã mở ra tiềm năng lớn trong việc sử dụng kaempferol trong kiểm soát COVID-19.

3.4. Berberin

Berberin là một alkaloid thuộc nhóm isoquinolin, có trong rễ, thân rễ, vỏ của những

cây thuộc chi *Berberis*, *Hydrastis canadensis*, *Coptis*. Các nghiên cứu đã chứng tỏ berberin có nhiều hoạt tính sinh học như chống viêm, chống nhiễm khuẩn, kháng virus, chống tiêu chảy, chống ung thư và được sử dụng trong điều trị bệnh lý liên quan đến thoái hoá thần kinh và tim mạch [85, 86]. Đặc biệt, berberin có tác dụng ức chế hoạt động của các chủng virus như virus cúm, virus viêm gan C, virus herpes, và RSV [87, 88]. Berberin là một trong những dược chất được Ủy ban Y tế Quốc gia Trung Quốc (China National Health Commission) khuyến cáo như một liệu pháp kết hợp trong phòng ngừa và điều trị COVID-19. Hiện nay, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu chứng minh tác dụng của berberin trong việc điều trị COVID-19, do đó đây được xem là một trong những hoạt chất tiềm năng để phát triển sản phẩm kiểm soát bệnh.

Nghiên cứu của Wang và cộng sự (2020), chỉ ra rằng, berberin liều 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ức chế SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào biểu mô phổi Calu-3 do ức chế hoạt động của ACE2 và TMPSS2 trên tế bào mà không gây độc với tế bào. Bên cạnh đó, berberin còn ức chế giải phóng các cytokin và chất trung gian hoá học gây viêm bao gồm IL-1 β , IL-8, IL-6 và CCL2 trong các tế bào Calu3 bị nhiễm SARS-CoV-2, từ đó làm giảm nguy cơ xuất hiện cơn bão cytokin và viêm phổi ở bệnh nhân COVID-19. Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rằng berberin có thể được lựa chọn trong phòng và điều trị SARS-CoV-2 bằng đường uống [89]. Pizzorno và cộng sự (2020) đã báo cáo rằng berberin có khả năng kháng virus trên mô hình tế bào Vero E6 nhiễm SARS-CoV-2 với giá trị IC_{50} là 10,6 μM [90].

Nghiên cứu lâm sàng trên 35 bệnh nhân nhiễm COVID-19 ở bệnh viện Vũ Hán, Trung Quốc, trong đó 18 bệnh nhân được bổ sung thêm berberin và 17 bệnh nhân không sử dụng trong vòng 14 ngày. Kết quả cho thấy bệnh nhân mắc COVID-19 được bổ sung thêm berberin trong liệu pháp điều trị đã giảm sản xuất các cytokin IL-6, TNF- α trong máu có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không được bổ sung. Đây là cơ sở để đề xuất sử dụng berberin trong phòng ngừa và điều trị SARS-CoV-2 [91].

3.5. Sulforaphan

Sulforaphan, một trong những thành phần chính có mặt trong các loại rau thuộc họ Cải (Brassicaceae) [92], được biết đến có tác dụng chống viêm tại một số cơ quan như khớp, phổi, và thận [93], [94]. Sulforaphan cũng kích hoạt yếu tố hạt nhân liên quan erythroid 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) để điều hoà phản ứng thích nghi với các chất oxy hoá thông qua việc liên kết với các yếu tố đáp ứng chống oxy hoá (antioxidant response elements, ARE) dẫn đến tăng biểu hiện các gen chống oxy hoá và giải độc, bảo vệ tế bào khỏi các tổn thương [95]. Những hợp chất có tác dụng kích hoạt Nrf2 theo con đường tín hiệu Keap1/Nrf2/ARE được xem như liệu pháp chống viêm hiệu quả và liên quan tới cơ chế bệnh sinh của COVID-19. Trên cơ sở đó, sulforaphan được coi là chất tiềm năng trong việc nghiên cứu và phát triển thuốc điều trị COVID-19.

Một số nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng, sulforaphan có tác dụng chống lại tổn thương phổi trên thỏ mắc hội chứng rối loạn hô hấp (acute respiratory distress syndrome, ARDS) [96]. Ngoài ra, sulforaphan cũng ức chế sự nhân lên của RSV và giảm phản ứng viêm ở phổi trên chuột bị nhiễm virus [97]. Một nghiên cứu cho thấy, sulforaphan có khả năng ức chế sự xâm nhập và nhân lên của virus cúm A [98]. Gần đây, các nguồn cung cấp sulforaphan như sulforaphan chiết xuất từ bông cải xanh, thực phẩm chức năng, và sulforaphan đóng gói (prostaphane và SFX-01) đã được thử nghiệm lâm sàng từ bệnh phổi đến các bệnh liên quan đến quá trình viêm, có biểu hiện liên quan đến COVID-19, như bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), hen suyễn, viêm mũi, dị ứng,... kết quả nghiên cứu về dược động học, dược lực học, tính an toàn, hiệu quả có thể sử dụng để ngoại suy cho bệnh COVID-19 [99]. Mới đây nhất, nghiên cứu của Gasparello và cộng sự (2021) đã chỉ ra rằng, sulforaphan có thể làm giảm giải phóng các cytokin IL-6 và IL-8 do protein S của SARS-CoV-2 gây ra trên tế bào biểu mô phế quản IB3-1, từ đó làm giảm xuất hiện các cơn bão cytokin.

Các kết quả nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn của sulforaphan đã cung cấp dữ liệu khoa học quan trọng để nghiên cứu sử dụng chất này trong liệu pháp kết hợp để điều trị COVID-19 [100].

4. Kết luận

Do tính chất bệnh tật, tử vong và khả năng lây lan cao, đại dịch COVID-19 vẫn không ngừng lan rộng và đe dọa toàn thế giới. Trong cuộc chạy đua nước rút nhằm phát triển những sản phẩm có tác dụng phòng ngừa, điều trị hoặc hỗ trợ điều trị COVID-19, dược liệu và các hợp chất có nguồn gốc từ thiên nhiên đã thể hiện nhiều hoạt tính đáng chú ý. Tiềm năng này cần được khai thác một cách triệt để nhằm tạo ra những vũ khí chống lại dịch bệnh hiệu quả và an toàn hơn.

Bài tổng quan này, xin giới thiệu một số dược liệu và các hoạt chất điển hình có tiềm năng ứng dụng trong điều trị COVID-19 để các nhà khoa học và các độc giả có điều kiện tham khảo nhằm triển khai các nghiên cứu sâu hơn để đánh giá tính an toàn và hiệu quả trong điều trị bệnh.

Các dược liệu này, trên thực tế cũng có thể đã được sử dụng trong các bài thuốc y học cổ truyền, trong các cách thức cổ truyền (xông, tắm) để điều trị giảm nhẹ các chứng bệnh cảm lạnh, cảm cúm. Các liệu pháp này, nếu được hướng dẫn sử dụng thích hợp, có thể sẽ mang lại giá trị cải thiện tình trạng sức khỏe cho người bệnh như với các trường hợp bệnh đã nêu trên.

5. Tài liệu tham khảo

- [1] R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu et al., Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019, Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding, *The Lancet*, Vol. 395, 2020, pp. 565-574, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- [2] World Health Organization, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, <https://covid19.who.int>, 2021 (accessed on: August 27, 2021).
- [3] H. Wang, P. Yang, K. Liu, F. Guo, Y. Zhang et al., SARS Coronavirus Entry into Host Cells Through a Novel Clathrin- and Caveolae-Independent Endocytic Pathway, *Cell Research*, Vol. 18, No. 2, 2008, pp. 290-301, <https://doi.org/10.1038/cr.2008.15>.
- [4] A. Zumla, J. F. W. Chan, E. I. Azhar, D. S. C. Hui, K. Y. Yuen., Coronaviruses-Drug Discovery and Therapeutic Options, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 15, 2016, pp. 327-347, <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>.
- [5] A. Prasansuklab, A. Theerasri, P. Rangsinth, C. Sillapachaiyaporn, S. Chuchawankul, T. Tencomnao, Anti-COVID-19 Drug Candidates: A Review on Potential Biological Activities of Natural Products in the Management of New Coronavirus Infection, *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, Vol. 11, 2021, pp. 144-157, <https://doi.org/10.1016/j.jtcm.2020.12.001>.
- [6] R. E. Ferner, J. K. Aronson, Chloroquine and Hydroxychloroquine in Covid-19, *BMJ*, Vol. 369, 2020, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1432>
- [7] J. Remali, W. M. Aizat, A Review on Plant Bioactive Compounds and Their Modes of Action Against Coronavirus Infection, *Frontiers in Pharmacology*, Vol. 11, 2021, <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.589044>.
- [8] Y. Chen, Q. Liu, D. Guo, Emerging Coronaviruses: Genome Structure, Replication, and Pathogenesis, *Medical Virology*, Vol. 92, 2020, pp. 418-423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>.
- [9] B. Benarba, A. Pandiella, Medicinal Plants as Sources of Active Molecules Against COVID-19, *Frontiers in Pharmacology*, Vol. 11, 2020, <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01189>.
- [10] N. T. Chien, P. V. Trung, N. N. Hanh, Isolation Tribulosin, a Spirostanol Saponin from *Tribulus terrestris* L., *Cần Thơ University Journal of Science*, Vol. 10, 2008, pp. 67-71 (in Vietnamese).
- [11] V. Q. Thang Study on Extracting Active Ingredient Protodioscin from *Tribulus terrestris* L.: Doctoral dissertation, VNU University of Science, 2018 (in Vietnamese).
- [12] Y. H. Song, D. W. Kim, M. J. C. Long, H. J. Yuk, Y. Wang, N. Zhuang et al., Papain-Like Protease (Plpro) Inhibitory Effects of Cinnamic Amides from *Tribulus terrestris* Fruits, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 37, No. 6, 2014, pp. 1021-1028, <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00026>.
- [13] D. Dermawan, B. A. Prabowo, C. A. Rakhmadina, *In Silico* Study of Medicinal Plants with Cyclodextrin Inclusion Complex as The Potential

- Inhibitors Against SARS-Cov-2 Main Protease (Mpro) and Spike (S) Receptor, Informatics in Medicine Unlocked, Vol. 25, 2021, pp. 1-18, <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100645>.
- [14] R. Dang, S. Gezici, Immunomodulatory Effects of Medicinal Plants and Natural Phytochemicals in Combating Covid-19, The 6th International Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants (MESMAP-6), Izmir, Selcuk (Ephesus), Turkey, 2020, pp. 12-13.
- [15] G. Jiangning, W. Xinchu, W. Hou, L. Qinghua, B. Kaishun, Antioxidants from a Chinese Medicinal Herb—*Psoralea corylifolia* L., Food Chemistry, Vol. 9, No. 2, 2005, pp. 287-292, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.04.029>.
- [16] B. Ruan, L. Y. Kong, Y. Takaya, M. Niwa, Studies on The Chemical Constituents of *Psoralea corylifolia* L., Journal of Asian Natural Products Research, Vol. 9, No. 1, 2007, pp. 41-44, <https://doi.org/10.1080/10286020500289618>.
- [17] D. T. Loi, Vietnamese Medicinal Plants and Herbs, Medical Publishing House, Hanoi, 2013 (in Vietnamese).
- [18] S. Mazraedoost, G. Behbudi, S. M. Mousavi, S. A. Hashemi, Covid-19 Treatment by Plant Compounds, Advances in Applied NanoBio-Technologies, Vol. 2, No. 1, 2021, pp. 23-33, [https://doi.org/10.47277/AANBT/2\(1\)33](https://doi.org/10.47277/AANBT/2(1)33).
- [19] B. A. Origbemiso, S. O. Bamidele, Immunomodulatory Foods and Functional Plants for COVID-19 Prevention: A Review, Asian Journal of Medical Principles and Clinical Practice, 2020, pp. 15-26, <https://journalajmpcp.com/index.php/AJMPCP/article/view/30124>
- [20] A. Mandal, A. K. Jha, B. Hazra, Plant Products as Inhibitors of Coronavirus 3CL Protease, Frontiers in Pharmacology, Vol. 12, 2021, pp. 1-16, <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.583387>
- [21] N. H. Tung, V. D. Loi, B. T. Tung, L.Q. Hung, H. B. Tien et al., Triterpenen Ursan Frame Isolated from the Roots of *Salvia Miltiorrhiza* Bunge Growing in Vietnam, VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences, Vol. 32, No. 2, 2016, pp. 58-62, <https://js.vnu.edu.vn/MPS/article/view/3583> (in Vietnamese).
- [22] J. Y. Park, J. H. Kim, Y. M. Kim, H. J. Jeong, D. W. Kim, K. H. Park et al., Tanshinones as Selective and Slow-Binding Inhibitors for SARS-CoV Cysteine Proteases. Bioorganic and Medicinal Chemistry, Vol. 20, No. 19, 2012, pp. 5928-5935, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.07.038>.
- [23] F. Hamdani, N. Houari, Phytotherapy of Covid-19. A Study Based on a Survey in North Algeria, Phytotherapy, Vol. 18, No. 5, 2020, pp. 248-254, <https://doi.org/10.3166/phyto-2020-0241>.
- [24] P. T. L. Huong, N. T. Dinh, Chemical Composition And Antibacterial Activity of The Essential Oil From The Leaves of Regrowth *Eucalyptus* Collected from Viet Tri City, Phu Tho Province, Vietnam Journal of Science, Technology and Engineering, Vol. 18, No. 1, 2020, pp. 54-61 (in Vietnamese).
- [25] M. Asif, M. Saleem, M. Saadullah, H. S. Yaseen, R. Al Zarzour, COVID-19 and Therapy with Essential Oils Having Antiviral, Anti-Inflammatory, and Immunomodulatory Properties, Inflammopharmacology, Vol. 28, 2020, pp. 1153-1161, <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00744-0>.
- [26] I. Jahan, O. Ahmet, Potentials of Plant-Based Substance to Inhabit and Probable Cure for The COVID-19, Turkish Journal of Biology, Vol. 44, No. SI-1, 2020, pp. 228-241, <https://doi.org/10.3906/biy-2005-114>.
- [27] A. D. Sharma, I. Kaur, *Eucalyptus* Essential Oil Bioactive Molecules from Against SARS-Cov-2 Spike Protein: Insights from Computational Studies, Res Sq., 2021, pp. 1-6, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-140069/v1>.
- [28] K. Rajagopal, P. Varakumar, A. Baliwada, G. Byran, Activity of Phytochemical Constituents of *Curcuma Longa* (Turmeric) and *Andrographis Paniculata* Against Coronavirus (COVID-19): An *in Silico* Approach, Future Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 6, No. 1, 2020, pp. 1-10, <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00126-x>
- [29] J. Lan, J. Ge, J. Yu, S. Shan, H. Zhou, S. Fan et al., Structure of The SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain Bound to The ACE2 Receptor, Nature, Vol. 581, No. 7807, 2020, pp. 215-220, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>.
- [30] M. Letko, A. Marzi, V. Munster, Functional Assessment of Cell Entry and Receptor Usage for SARS-Cov-2 and Other Lineage B Betacoronaviruses, Nature Microbiology, Vol. 5, No. 4, 2020, pp. 562-569, <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>.
- [31] C. Yi, X. Sun, J. Ye, L. Ding, M. Liu, Z. Yang et al., Key Residues of The Receptor Binding Motif in The Spike Protein of SARS-Cov-2 That Interact with ACE2 and Neutralizing Antibodies, Cellular

- and Molecular Immunology, Vol. 17, No. 6, 2020, pp. 621-630, <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0458-z>.
- [32] N. T. Thom, Study on The Composition and Biological Activities of Flavonoids from The Roots of *Scutellaria baicalensis*: Doctoral Dissertation, Hanoi University of Science and Technology, 2018 (in Vietnamese).
- [33] Y. J. Tang, F. W. Zhou, Z. Q. Luo, X. Z. Li, H. M. Yan, M. J. Wang et al., Multiple Therapeutic Effects of Adjunctive Baicalin Therapy in Experimental Bacterial Meningitis, Inflammation, Vol. 33, No. 3, 2010, pp. 180-188, <https://doi.org/10.1007/s10753-009-9172-9>.
- [34] H. Liu, F. Ye, Q. Sun, H. Liang, C. Li, S. Li et al., *Scutellaria Baicalensis* Extract and Baicalein Inhibit Replication of SARS-Cov-2 and Its 3C-Like Protease *in Vitro*, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, Vol. 36, No. 1, 2021, pp. 497-503, <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1873977>.
- [35] Z. Iqbal, H. Nasir, S. Hiradate, Y. Fujii, Plant Growth Inhibitory Activity of *Lycoris Radiata* Herb. and The Possible Involvement of Lycorine as an Allelochemical, Weed Biology and Management, Vol. 6, No. 4, 2006, pp. 221-227, <https://doi.org/10.1111/j.1445-6664.2006.00217.x>.
- [36] S. Y. Li, C. Chen, H. Q. Zhang, H. Y. Guo, H. Wang, L. Wang et al., Identification of Natural Compounds with Antiviral Activities Against SARS-Associated Coronavirus, Antiviral Research, Vol. 67, No. 1, 2005, pp. 18-23, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.02.007>.
- [37] S. Kretzing, G. Abraham, B. Seiwert, F. R. Ungemach, U. Krügel, R. Regenthal, Dose-dependent Emetic Effects of The Amaryllidaceous Alkaloid Lycorine in Beagle Dogs, Toxicol, Vol. 57, No. 1, 2011, pp. 117-124, <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2010.10.012>.
- [38] Y. N. Zhang, Q. Y. Zhang, X. D. Li, J. Xiong, S. Q. Xiao, Z. Wang, et al., Gemcitabine, Lycorine and Oxysophoridine Inhibit Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) in Cell Culture, Emerging Microbes & Infections, Vol. 9, No. 1, 2020, pp. 1170-1173, <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1772676>.
- [39] Y. H. Jin, J. S. Min, S. Jeon, J. Lee, S. Kim, T. Park et al., Lycorine, a Non-Nucleoside RNA Dependent RNA Polymerase Inhibitor, as Potential Treatment for Emerging Coronavirus Infections, Phytomedicine, Vol. 86, 2021, pp. 1-8, <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153440>.
- [40] H. V. Hoa, P. V. Trung, N. N. Hanh, Isolation Andrographolid and Neoandrographolid from *Andrographis Paniculata* Nees, Can Tho University Journal of Science, Vol. 10, 2008, pp. 25-30 (in Vietnamese)
- [41] S. K. Enmozhi, K. Raja, I. Sebastine, J. Joseph, Andrographolide as a Potential Inhibitor Of SARS-Cov-2 Main Protease: An *in Silico* Approach, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, Vol. 39, No. 9, 2021, pp. 3092-3098, <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1760136>.
- [42] S. A. Lakshmi, R. M. B. Shafreen, A. Priya, K. P. Shunmugiah, Ethnomedicines of Indian Origin for Combating COVID-19 Infection by Hampering The Viral Replication: Using Structure-Based Drug Discovery Approach, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, Vol. 39, No. 13, 2020, pp. 4594-4609, <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1778537>.
- [43] N. P. L. Laksmani, L. P. F. Larasanty, A. A. G. J. Santika, P. A. A. Prayoga, A. A. I. K. Dewi, N. P. A. K. Dewi, Active Compounds Activity from The Medicinal Plants Against SARS-Cov-2 Using *in Silico* Assay, Biomedical and Pharmacology Journal, Vol. 13, No. 2, 2020, pp. 873-881, <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1953>.
- [44] N. A. Murugan, C. J. Pandian, J. Jeyakanthan, Computational Investigation on Andrographis Paniculata Phytochemicals to Evaluate Their Potency Against SARS-Cov-2 in Comparison to Known Antiviral Compounds in Drug Trials, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, Vol. 39, No. 12, 2020, pp. 4415-4426, <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1777901>.
- [45] S. Hiremath, H. V. Kumar, M. Nandan, M. Mantesh, K. Shankarappa, V. Venkataravanappa et al., *In Silico* Docking Analysis Revealed The Potential of Phytochemicals Present in *Phyllanthus Amarus* and *Andrographis Paniculata*, Used in Ayurveda Medicine in Inhibiting SARS-Cov-2, 3 Biotech, Vol. 11, No. 2, 2021, pp. 1-18, <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02578-7>.
- [46] K. S. Ngiamsumton, A. Suksatu, Y. Pewkliang, P. Thongsri, P. Kanjanasirirat, S. Manopwisedjaroen, et al., Anti-SARS-Cov-2 Activity of *Andrographis Paniculata* Extract and Its Major Component Andrographolide in Human Lung Epithelial Cells and Cytotoxicity Evaluation in Major Organ Cell Representatives, Journal of Natural Products, Vol. 84, No. 4, 2021, pp. 1261-1270, <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01324>.

- [47] D. X. Em, N. T. T. Dai, N. T. T. Tram, D. X. Chu, Four Compounds Isolated from *Azadirachta Indica* Jus leaves. F., Meliaceae, Pharmaceutical Journal, Vol. 59, No. 7, 2019, pp. 33-36 (in Vietnamese).
- [48] V. V. Do, N. T. Thang, N. T. Minh, N. N. Hanh, Isolation, Purification and Investigation on Antimicrobial Activity of Salanin from Neem Seed Kernel (*Azadirachta Indica* A. Juss) of The Neem Tree Planted in Ninh Thuan Province, Vietnam, Journal of Science and Technology, Vol. 44, No. 2, 2006, pp. 24-31 (in Vietnamese).
- [49] P. I. Manzano Santana, J. P. P. Tivillin, I. A. Choez Guaranda, A. D. B. Lucas, A. Katherine, Potential Bioactive Compounds of Medicinal Plants Against New Coronavirus (SARS-Cov-2): A Review, Bionatura, Vol. 6, No. 1, 2021, pp. 1653-1658, <https://doi.org/10.21931/RB/2021.06.01.30>
- [50] S. Borkotoky, M. Banerjee, A Computational Prediction of SARS-Cov-2 Structural Protein Inhibitors from *Azadirachta Indica* (Neem), Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, Vol. 39, No. 11, 2021, pp. 4111-4121, <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1774419>.
- [51] R. Jager, R. P. Lowery, A. V. Calvanese, J. M. Joy, M. Purpura, J. M. Wilson, Comparative Absorption of Curcumin Formulations, Nutrition Journal, Vol. 13, No. 11, 2014, <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-11>.
- [52] D. Praditya, L. Kirchhoff, J. Bruning, H. Rachmawati, J. Steinmann, E. Steinmann, Anti-infective Properties of the Golden Spice Curcumin, Front Microbiol, Vol. 10, No. 912, 2019, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00912>.
- [53] C. C. Wen, Y. H. Kuo, J. T. Jan, P. H. Liang, S. Y. Wang, H. G. Liu et al., Specific Plant Terpenoids and Lignoids Possess Potent Antiviral Activities Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 50, No. 17, 2007, pp. 4087-4095, <https://doi.org/10.1021/jm070295s>.
- [54] R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu et al., Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding, The Lancet, Vol. 395, No. 10224, 2020, pp. 565-574, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- [55] M. Kandeel, M. Al Nazawi, Virtual Screening and Repurposing of FDA Approved Drugs Against COVID-19 Main Protease, Life Sciences, Vol. 251, No. 117627, 2020, pp. 1-5, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117627>.
- [56] V. K. Maurya, S. Kumar, A. K. Prasad, M. L. B. Bhatt, S. K. Saxena, Structure-Based Drug Designing for Potential Antiviral Activity of Selected Natural Products from Ayurveda Against SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and Its Cellular Receptor, Virusdisease, Vol. 31, No. 2, 2020, pp. 179-193, <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00598-8>.
- [57] M. Hoffmann, H. Kleine Weber, S. Schroeder, N. Kruger, T. Herrler, S. Erichsen et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor, Cell, Vol. 181, No. 2, 2020, pp. 271-280, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- [58] S. Katta, A. Srivastava, R. L. Thangapazham, I. L. Rosner, J. Cullen, H. Li et al., Curcumin-Gene Expression Response in Hormone Dependent and Independent Metastatic Prostate Cancer Cells, International Journal of Molecular Sciences, Vol. 20, No. 19, 2019, pp. 4891-4907, <https://doi.org/10.3390/ijms20194891>.
- [59] D. Ting, N. Dong, L. Fang, J. Lu, J. Bi, S. Xiao et al., Multisite Inhibitors for Enteric Coronavirus: Antiviral Cationic Carbon Dots Based on Curcumin, ACS Applied Nano Materials, Vol. 1, No. 10, 2018, pp. 5451-5459, <https://doi.org/10.1021/acsnm.8b00779>.
- [60] T. Huynh, H. Wang, B. Luan, *In Silico* Exploration of the Molecular Mechanism of Clinically Oriented Drugs for Possibly Inhibiting SARS-CoV-2's Main Protease, the Journal of Physical Chemistry Letters, Vol. 11, No. 11, 2020, pp. 4413-4420, <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.0c00994>.
- [61] D. D'Ardes, A. Boccatonda, I. Rossi, M. T. Guagnano, COVID-19 and RAS: Unravelling an Unclear Relationship, International Journal of Molecular Sciences, Vol. 21, No. 8, 2020, pp. 3003-3011, <https://doi.org/10.3390/ijms21083003>.
- [62] X. F. Pang, L. H. Zhang, F. Bai, N. P. Wang, R. E. Garner, R. J. McKallip et al., Attenuation of Myocardial Fibrosis with Curcumin is Mediated by Modulating Expression of Angiotensin II AT1/AT2 Receptors and ACE2 in Rats, Drug Design Development Therapy, Vol. 9, 2015, pp. 6043-6054, <https://doi.org/10.2147/DDDT.S95333>.
- [63] Y. Yao, W. Wang, M. Li, H. Ren, C. Chen, J. Wang et al., Curcumin Exerts its Anti-Hypertensive Effect by Down-Regulating the AT1 Receptor in Vascular Smooth Muscle Cells, Scientific Reports, Vol. 6, No. 25579, 2016, pp. 1-6, <https://doi.org/10.1038/srep25579>.

- [64] V. J. Costela Ruiz, R. Illescas Montes, J. M. Puerta Puerta, C. Ruiz, L. Melguizo Rodríguez, SARS-CoV-2 Infection: The Role of Cytokines in COVID-19 Disease, *Cytokine Growth Factor Reviews*, Vol. 54, 2020, pp. 62-75, <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001>.
- [65] H. Valizadeh, S. Abdolmohammadi Vahid, S. Danshina, M. Ziya Gencer, A. Ammari, A. Sadeghi et al., Nano-Curcumin Therapy, a Promising Method in Modulating Inflammatory Cytokines in COVID-19 Patients, *International Immunopharmacology*, Vol. 89 (PtB), No. 107088, 2020, pp. 1-12, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107088>.
- [66] Y. H. Lo, R. D. Lin, Y. P. Lin, Y. L. Liu, M. H. Lee, Active Constituents from *Sophora Japonica* Exhibiting Cellular Tyrosinase Inhibition in Human Epidermal Melanocytes, *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 124, No. 3, 2009, pp. 625-629, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.04.053>.
- [67] A. Robaszekiewicz, A. Balcerczyk, G. Bartosz, Antioxidative and Prooxidative Effects of Quercetin on A549 Cells, *Cell Biology International*, Vol. 31, No. 10, 2007, pp. 1245-1250, <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.04.009>.
- [68] N. Uchide, H. Toyoda, Antioxidant Therapy as a Potential Approach to Severe Influenza-associated Complications, *Molecules (Basel, Switzerland)*, Vol. 16, No. 3, 2011, pp. 2032-2052, <https://doi.org/10.3390/molecules16032032>.
- [69] M. P. Nair, C. Kandaswami, S. Mahajan, K. C. Chadha, R. Chawda, H. Nair et al., The Flavonoid, Quercetin, Differentially Regulates Th-1 (IFN γ) and Th-2 (IL4) Cytokine Gene Expression by Normal Peripheral Blood Mononuclear Cells, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, Vol. 1593, No. 1, 2002, pp. 29-36, [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(02\)00328-2](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(02)00328-2).
- [70] X. Chen, Z. Wang, Z. Yang, J. Wang, Y. Xu, R. X. Tan et al., Houttuynia Cordata Blocks HSV Infection Through Inhibition of NF- κ B Activation, *Antiviral Research*, Vol. 92, No. 2, 2011, pp. 341-345, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.09.005>.
- [71] T. N. Kaul, E. J. Middleton, P. L. Ogra, Antiviral Effect of Flavonoids on Human Viruses, *Journal of Medical Virology*, Vol. 15, No. 1, 1985, pp. 71-79, <https://doi.org/10.1002/jmv.1890150110>.
- [72] K. Zandi, B. T. Teoh, S. S. Sam, P. F. Wong, M. R. Mustafa, S. AbuBakar, Antiviral Activity of Four Types of Bioflavonoid Against Dengue Virus Type-2, *Virology Journal*, Vol. 8, No. 1, 2011, pp. 560-571, <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-560>.
- [73] J. Y. Park, H. J. Yuk, H. W. Ryu, S. H. Lim, K. S. Kim, K. H. Park et al., Evaluation of Polyphenols from *Broussonetia Papyrifera* as Coronavirus Protease Inhibitors, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, Vol. 32, No. 1, 2017, pp. 504-515, <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1265519>.
- [74] S. C. Cheng, W. C. Huang, J. H. S. Pang, Y. H. Wu, C. Y. Cheng, Quercetin Inhibits the Production of IL-1 β -Induced Inflammatory Cytokines and Chemokines in ARPE-19 Cells via the MAPK and NF- κ B Signaling Pathways, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 20, No. 12, 2019, pp. 2957-2981, <https://doi.org/10.3390/ijms20122957>.
- [75] O. J. Lara Guzman, J. H. Tabares Guevara, Y. M. Leon Varela, R. M. Álvarez, M. Roldan, J. A. Sierra et al., Proatherogenic Macrophage Activities Are Targeted by The Flavonoid Quercetin, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 343, No. 2, 2012, pp. 296-303, <https://doi.org/10.1124/jpet.112.196147>.
- [76] A. Saedi Boroujeni, M. R. Mahmoudian Sani, Anti-inflammatory Potential of Quercetin in COVID-19 Treatment, *Journal of Inflammation*, Vol. 18, No. 1, 2021, pp. 3-12, <https://doi.org/10.1186/s12950-021-00268-6>.
- [77] M. Smith, J. C. Smith, Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-human ACE2 Interface, *ChemRxiv*, 2020, pp. 1-28, <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11871402.v4>.
- [78] S. Khaerunnisa, H. Kurniawan, R. Awaluddin, S. Suhartati, S. Soetjipto, Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) from Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study, *Preprints*, 2020, pp. 1-14, <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>.
- [79] J. M. Calderón Montaña, E. B. Morón, C. P. Guerrero, M. L. Lázaro, A Review on the Dietary Flavonoid Kaempferol, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, Vol. 11, No. 4, 2011, pp. 298-344, <https://doi.org/10.2174/138955711795305335>.
- [80] A. Y. Chen, Y. C. Chen, A Review of the Dietary Flavonoid, Kaempferol on Human Health and Cancer Chemoprevention, *Food Chem*, Vol. 138,

- No. 4, 2013, pp. 2099-2107, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.11.139>.
- [81] S. Schwarz, D. Sauter, W. Lu, K. Wang, B. Sun, T. Efferth et al., Coronaviral Ion Channels as Target for Chinese Herbal Medicine, Forum on Immunopathological Diseases and Therapeutics, Vol. 3, No. 1, 2012, pp. 1-13, <https://doi.org/10.1615/ForumImmDisTher.2012004378>.
- [82] R. Zhang, X. Ai, Y. Duan, M. Xue, W. He, C. Wang et al., Kaempferol Ameliorates H9N2 Swine Influenza Virus-induced Acute Lung Injury by Inactivation of TLR4/MyD88-mediated NF- κ B and MAPK Signaling Pathways, Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie, Vol. 89, 2017, pp. 660-672, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.081>.
- [83] K. W. Chan, V. T. Wong, S. C. W. Tang, COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease, The American Journal of Chinese medicine, Vol. 48, No. 3, 2020, pp. 737-762, <https://doi.org/10.1142/S0192415X20500378>.
- [84] Y. F. Huang, C. Bai, F. He, Y. Xie, H. Zhou, Review on the Potential Action Mechanisms of Chinese Medicines in Treating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Pharmacological Research, Vol. 158, No. 104939, 2020, pp. 1-10, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104939>.
- [85] L. Xu, X. Zheng, Y. Wang, Q. Fan, M. Zhang, R. Li et al., Berberine Protects Acute Liver Failure in Mice Through Inhibiting Inflammation and Mitochondria-dependent Apoptosis, European Journal of Pharmacology, Vol. 819, 2018, pp. 161-168, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.11.013>.
- [86] X. Chen, H. Guo, Q. Li, Y. Zhang, H. Liu, X. Zhang et al., Protective Effect of Berberine on Aconite-induced Myocardial Injury and the Associated Mechanisms, Molecular Medicine Reports, Vol. 18, No. 5, 2018, pp. 4468-4476, <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9476>.
- [87] K. Hayashi, K. Minoda, Y. Nagaoka, T. Hayashi, S. Uesato, Antiviral Activity of Berberine and Related Compounds Against Human Cytomegalovirus, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 17, No. 6, 2007, pp. 1562-1564, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.085>.
- [88] A. Warowicka, R. Nawrot, A. Gozdicka Jozefiak, Antiviral Activity of Berberine, Archives of Virology, Vol. 165, No. 9, 2020, pp. 1935-1945, <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04706-3>.
- [89] Z. Z. Wang, K. Li, A. R. Maskey, W. Huang, A. A. Toutov, N. Yang et al., A Small Molecule Compound Berberine as an Orally Active Therapeutic Candidate Against COVID-19 and SARS: A Computational and Mechanistic Study, FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, Vol. 35, No. 4, 2021, pp. e21360-21379, <https://doi.org/10.1096/fj.202001792R>.
- [90] A. Pizzorno, B. Padey, J. Dubois, T. Julien, A. Traversier, V. Dulière et al., *In Vitro* Evaluation of Antiviral Activity of Single and Combined Repurposable Drugs Against SARS-CoV-2, Antiviral Research, Vol. 181, No. 104878, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104878>.
- [91] B. Y. Zhang, M. Chen, X. C. Chen, K. Cao, Y. You, Y. J. Qian et al., Berberine Reduces Circulating Inflammatory Mediators in Patients with Severe COVID-19, The British Journal of Surgery, Vol. 108, No. 1, 2021, pp. e9-e11, <https://doi.org/10.1093/bjs/znaa021>.
- [92] K. P. Latté, K. E. Appel, A. Lampen, Health Benefits and Possible Risks of Broccoli - an Overview, Food and Chemical Toxicology : an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association, Vol. 49, No. 12, 2011, pp. 3287-3309, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.08.019>.
- [93] C. Sturm, A. E. Wagner, Brassica-Derived Plant Bioactives as Modulators of Chemopreventive and Inflammatory Signaling Pathways, International Journal of Molecular Sciences, Vol. 18, No. 9, 2017, pp. 1890-1911, <https://doi.org/10.3390/ijms18091890>.
- [94] R. T. Ruhee, S. Ma, K. Suzuki, Sulforaphane Protects Cells against Lipopolysaccharide-Stimulated Inflammation in Murine Macrophages, Antioxidants (Basel, Switzerland), Vol. 8, No. 12, 2019, pp. 577-589, <https://doi.org/10.3390/antiox8120577>.
- [95] S. M. Ahmed, L. Luo, A. Namani, X. J. Wang, X. Tang, Nrf2 Signaling Pathway: Pivotal Roles in Inflammation, Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease, Vol. 1863, No. 2, 2017, pp. 585-597, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.005>.
- [96] Z. Sun, Z. Niu, S. Wu, S. Shan, Protective Mechanism of Sulforaphane in Nrf2 and Anti-Lung Injury in ARDS Rabbits, Experimental Therapeutic Medicine, Vol. 15, No. 6, 2018,

- pp. 4911-4951,
<https://doi.org/10.3892/etm.2018.6036>.
- [97] H. Y. Cho, F. Imani, L. Miller DeGraff, D. Walters, G. A. Melendi, M. Yamamoto et al., Antiviral Activity of Nrf2 in a Murine Model of Respiratory Syncytial Virus Disease, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 179, No. 2, 2009, pp. 138-150, <https://doi.org/10.1164/rccm.200804-535OC>.
- [98] M. J. Kesic, S. O. Simmons, R. Bauer, I. Jaspers, Nrf2 Expression Modifies Influenza A Entry and Replication in Nasal Epithelial Cells, *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 51, No. 2, 2011, pp. 444-453, <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.027>.
- [99] A. Cuadrado, M. Pajares, C. Benito, J. J. Villegas, M. Escoll, R. F. Ginés et al., Can Activation of NRF2 Be a Strategy Against COVID-19?, *Trends in Pharmacological Sciences*, Vol. 41, No. 9, 2020, pp. 598-610, <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.07.003>.
- [100] J. Gasparello, E. D'Aversa, C. Papi, L. Gambari, B. Grigolo, M. Borgatti et al., Sulforaphane Inhibits the Expression of Interleukin-6 and Interleukin-8 Induced in Bronchial Epithelial IB3-1 Cells by Exposure to the SARS-CoV-2 Spike Protein, *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, Vol. 87, No. 53583, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153583>.