

اثرات درمانی احتمالی ترکیبات فیتوشیمیایی مشتق شده از گیاهان دارویی بر کرونا ویروس، یک مقاله مروری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۲۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۰۹

خلاصه

بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ یا سندرم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) یک بیماری ویروسی جدید می‌باشد که در پایان سال ۲۰۱۹ شناسایی شد. در چندین مطالعه‌ی اخیر، استفاده از گیاهان و ترکیبات فیتوشیمیایی مشتق شده از آن‌ها به منظور تقویت سیستم ایمنی گزارش شده است. مطالعه‌ی کنونی به بررسی خواص درمانی احتمالی ترکیبات فیتوشیمیایی بر ویروس SARS-CoV-2 پرداخته است.

کلمات کلیدی؛ شامل کووید-۱۹، سارس-کووید ۲، فیتوشیمیایی یا فلاونوئید یا ترکیب طبیعی در قسمت عنوان یا چکیده مقاله هستند که تا تاریخ فوریه ۲۰۲۱ در پایگاه‌های اطلاعاتی علمی، پایگاه علمی ISI، پاب مد، اسکوپوس و گوگل اسکالر جستجو شدند.

ترکیبات فیتوشیمیایی؛ شامل تیمو کینون، کامفرول، هسپریدین و کوئرستین هستند که خواص ضد ویروسی از جمله مهار پروتئین کیناز B و فسفوریلاسیون پروتئین کیناز و همچنین اثرات مسدودکننده بر روی یک کانال انتخابی بیان شده در سلول آلوده به SARS-CoV-2 (کانال ۳a) را نشان دادند. مواد فیتوشیمیایی همچنین سطح سیتوکین‌های پیش التهابی از جمله IL-6، TNF- α ، IL-6، IL-1 β ، IL-1 α و کموکاین‌ها را کاهش دادند.

مواد فیتوشیمیایی به دلیل اثرات ضد ویروسی، ضد التهابی و تعدیل کننده سیستم ایمنی ممکن است، اثرات مفیدی در کنترل یا درمان بیماری‌های عفونی مانند SARS-CoV-2 داشته باشند.

واژگان کلیدی: ویروس کرونا، مواد فیتوشیمیایی، اثرات ضد التهابی، اثرات ضد ویروسی
پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

ملیکا شوقی^۱

شیمیا جعفری^۲

محمد رضا خزدیر^{۳*}

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند،

بیرجند، ایران

^۲ گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم

پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

^۳ مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم

پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

* نویسنده مسئول: بیرجند-خیابان غفاری-

بیمارستان تخصصی و فوق تخصصی رازی - مرکز

تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق

Email: m.khazdair@yahoo.com

مقدمه

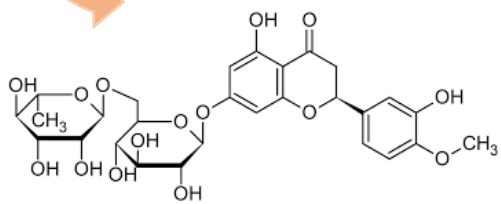
کروناویروس جدید (COVID-19) یک ویروس پوشش دار با ژنوم RNA تک رشته‌ای و سومین ویروس کرونا شناخته شده پس از سندرم حاد تنفسی (ARDS) و ویروس کرونای سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) است (۱). عفونت با SARS-CoV-2 منجر به اختلالات تنفسی شدید و علائم مشابه پنومونی در انسان می‌شود (۲). SARS-CoV-2 در مقایسه با SARS و MERS قابلیت انتقال و عفونت بالاتری دارد (۳). ARDs شایع‌ترین علت مرگ در بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 است که در نهایت منجر به نارسایی چندین ارگان در بدن می‌شود (۴). طوفان سیتوکین یکی از مکانیسم‌های اصلی ARDs می‌باشد، پاسخ التهابی سیستمیک منجر به آزاد شدن مقادیر زیادی از سیتوکین‌های پیش التهابی و کموکاین‌ها توسط سلول‌های ایمنی موثر در عفونت SARS-CoV-2 می‌شود (۵و۶).

تعداد سلول‌های T، CD4⁺ و CD8⁺ به عنوان پاسخ‌های هومورال به صورت قابل توجهی در خون محیطی بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 کاهش می‌یابد (۴). سالمندان و افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن اصلی مانند بدخیمی‌ها، دیابت و فشار خون بالا در معرض بالاترین خطر ابتلا به SARS-CoV-2 هستند (۷). دامنه اتصال گیرنده‌ی SARS-CoV-2 میل پیوندی بسیار بالایی به گیرنده‌ی آنزیم مبدل آنژیوتانسین-۲ انسانی (ACE2) دارد که به طور گسترده در سلول‌های مختلفی از جمله ریه، کلیه، مغز و مجرای گوارش بیان می‌شود (۸). کاهش عملکرد سلول‌های T، CD4⁺ و CD8⁺ در مرحله‌ی حاد عفونت با ویروس SARS-CoV-2 با کاهش تعداد سلول‌های T، CD4⁺ و CD8⁺ همراه است (۹).

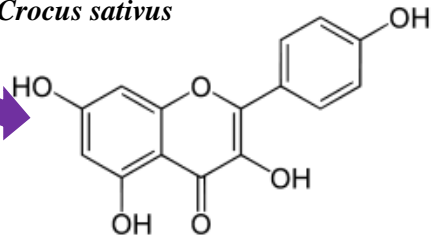
پیشنهاد شده است که گزینه‌های درمانی با تمرکز بر عوامل ضد ویروسی ممکن است علائم SARS-CoV-2 را تسکین بخشیده و همچنین پاسخ‌های التهابی را کاهش دهند (۱۰). گزارش شده است که ترکیبات بیولوژیکی مختلفی مانند فلاونوئیدها دارای خواص ضد ویروسی، ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و سایر خواص درمانی در طبیعت هستند (۱۱)، اثرات پروتئاز مشابه-3C علیه SARS کرونایروس از ترکیبات فنلی مشتق شده از گیاه نیز گزارش شده است (۱۲). کامفرول به عنوان یک فلاونوئید از گیاهان دارویی (*Kaempferol galanga L, Crocus sativus, Portulaca oleracea*، و برخی گیاهان دیگر با اثرات ضد التهابی و تعدیل کننده ایمنی استخراج شده است (۱۴ و ۱۵).

کوئرستین یک فلاونوئید پلی فنل طبیعی است که در بسیاری از گیاهان مانند گیاه *Portulaca oleracea* و *Allium cepa* با خواص آنتی اکسیدانی، ضد سرطانی و ضد ویروسی یافت می‌شود (۱۶، ۱۷). تیموکینون یکی از اجزای اصلی سیاهدانه (*Nigella sativa*) با خواص دارویی مختلف از جمله؛ تعدیل کننده ایمنی، آنتی اکسیدانی و فعالیت ضد التهابی است (۱۸ و ۱۹). هسپریدین نیز یک فلاون گلیکوزید رایج است که در مرکبات مانند لیمو یافت می‌شود (۲۰).

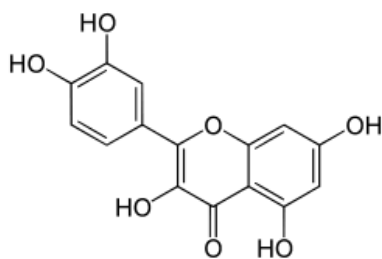
مقاله مروری حاضر به بررسی اثر درمانی احتمالی ترکیبات فیتوشیمیایی مشتق شده از گیاهان (شکل ۱) در برابر اختلالات تنفسی ناشی از ویروس کرونا مرتبط با فعالیت‌های ضد ویروسی و ضد التهابی آن‌ها می‌پردازد.



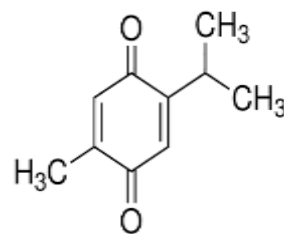
Hesperidin

*Crocus sativus*

Kaempferol

*Portulaca oleracea*

Quercetin

*Nigella sativa*

Thymoquinone

شکل ۱. گیاهان دارویی و ترکیبات فیتوشیمیایی مشتق شده آنها

روش کار

در این مقاله مروری روایی، از پایگاه‌های اطلاعاتی شامل PubMed، ISI، Scopus و Google Scholar برای جمع‌آوری اطلاعات با استفاده از جستجوی کلمات کلیدی کووید-۱۹، SARS-CoV-2، فلاونوئیدها، محصولات طبیعی و مواد فیتوشیمیایی استفاده کردیم. تمام مطالعات برون تنی (*In vivo*) و درون تنی (*In vitro*) و مطالعات بر پایه داکینگ مولکولی مورد بررسی قرار گرفتند. مقالات نامه به سردبیر از بررسی حذف شدند.

نتایج

۱) اثرات ضد ویروسی محصولات طبیعی

۱-۱- کامفرول

نتایج تحقیقات قبلی نشان دادند که کامفرول تأثیری قوی در سرکوب فعالیت ویروس‌های آنفلانزا مانند H1N1 و H9N2 (۲۱) و ویروس هپاتیت B را در شرایط آزمایشگاهی دارد (۲۲). علاوه بر این کامفرول به واسطه‌ی توانایی مهار تکثیر ویروسی و سنتز پروتئینی که دارد در غلظت بسیار پایین ($12/6 \mu\text{M}$) اثر ضد ویروسی علیه انسفالیت ژاپنی را نشان می‌دهد. این اثر انجام می‌شود (۲۳). مهار تکثیر انتروویروس ۷۱ و فعالیت محل ورود ریبوزوم داخلی به واسطه‌ی FUBP و HNRP توسط کامفرول ثبت شده است (۲۴).

در یک مطالعه آزمایشگاهی، سلول‌های MH-S آلوده به ویروس آنفلانزای H9N2 تحت درمان با کامفرول (50 mM) قرار گرفتند که به طور قابل توجهی میزان تجمع ROS، MDA، $\text{TNF-}\alpha$ ، IL-6، IL-1 β کاهش یافت. علاوه بر این کامفرول هم در محیط آزمایشگاه و هم داخل بدن به صورت قابل توجهی از تنظیم جهت سنتز گیرنده‌های ناقوسی شکل شماره ۴ (TLR4)، فاکتور تمایز میلونیدی ۸۸ (MyD88)، فسفوریلاسیون سطح I κ Ba فاکتور هسته‌ای-kB پی ۶۵ (NF-KB)، فعالیت اتصال DNA در NF-KB p65 و سطح فسفوریلاسیون MAPKs جلوگیری نمود (۲۵).

کامفرول با دوز $100 \mu\text{mol/L}$ تکثیر ویروس هرپس گاوی-۱ (BoHV-1) را به طور کامل در رده سلول‌های (MDBK) مهار کرد که در این مورد عمدتاً تکثیر ویروس را در مراحل پس از ورود تحت تأثیر قرار می‌دهد. مهار سیگنال‌دهی پروتئین کیناز B مکانیسم بالقوه زمینه‌ساز اثر ضد ویروسی کامفرول است (۲۶). فعالیت‌های ضد HIV-1 کامفرول و کامفرول-O-V-گلوکوزید ($10, 25, 50, 100 \mu\text{g/mL}$) با استفاده از کیت آنتی ژن HIV-1 p24 نیز گزارش شده است (۲۷).

قدرت کامفرول جهت مسدود کردن SARS-CoV-2 (کانال ۳a) (یک کانال انتخابی کاتیونی که در سلول آلوده بیان می‌شود) نشان داد، کامفرول ($20 \mu\text{M}$) بیش از ۵۰ درصد کانال را مسدود می‌کند (۲۸). در یک مطالعه In Vivo، کامفرول (15 mg/kg) ادم ریوی، نسبت وزن مرطوب به وزن خشک ریه، نفوذپذیری مویرگی ریوی، فعالیت میلوپراکسیداز (MPO) و تعداد سلول‌های التهابی در موش‌های BALB/C که به منظور القای آسیب حاد ریوی از راه داخل بینی به ویروس آنفلانزا H9N2 آلوده شده بودند را کاهش داد (۲۵). کامفرول تولید ROS و مالون دی‌آلدهید (MDA) را کاهش و میزان فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) را افزایش و تولید بیش از حد $\text{TNF-}\alpha$ ، IL-6 و IL-1 β را کاهش داد (۲۵).

۱-۲- کوئرستین

۳-متیل کوئرستین می‌تواند با مسدود کردن سنتز RNA ویروس فلج اطفال را مهار کند (۲۹). کوئرستین همچنین عفونت راینوویروس را از طریق سرکوب تکثیر آن، مهار می‌کند (۳۰). همچنین ثابت شده است که این فلاونوئید گیاهی از طریق مهار پروتئین شوک حرارتی ۷۰ که به عنوان گیرنده‌ای برای این ویروس عمل می‌کند، عفونت ویروس چیکونگونیا را متوقف می‌نماید (۳۱). کوئرستین همراه با آپی‌ژنین و ایزورامنتین چرخه حیات ویروس هپاتیت C را مهار می‌کند (۳۲).

آبشارهای سیگنال‌دهی داخل سلولی از جمله BCL2، PTGS2 و کاسپاز ۳ برای مهار عفونت‌های ویروسی ناشی از هیپاتیت C، ویروس هرپس، سرخک، و ویروس ایشیتین بار تأثیر بگذارند (۴۳).

۳-۱- تیموکینون

گزارش شده است که برخی ترکیبات طبیعی مانند تیموکینون تمایل متوسط تا شدید جهت اتصال به دومین β سوبسترای پروتئین شوک حرارتی A5 (HSPA5) که به عنوان محل شناسایی اسپایک SARS-CoV-2 گزارش شده است، دارند. این ترکیب طبیعی ممکن است جهت کاهش خطر کووید-۱۹ یا احتمالاً جهت درمان بیماری مخصوصاً در افراد پرخطر به کار رود (۴۴).

گزارش شده است که میل اتصال اجزای تشکیل دهنده‌ی آن. ساتیوا، دی‌تیموکینون (DTQ) بالاتر از یک کنترل مثبت (کلروکین) است که پتانسیل بالایی برای اتصال به سطح SARS-CoV-2:ACE2 دارد سپس می‌توان آن را به عنوان یک بازدارنده برای برهم زدن تعامل ویروس-میزبان پیش بینی کرد (۴۵). ترکیبات آن. ساتیوا مانند هدرین-آلفا، تیمویدروکینون و تیموکینون به طور موثر به ACE2 متصل می‌شوند و اثرات درمانی بالقوه این اجزای فعال زیستی برای مبارزه با کووید-۱۹ در مطالعه in-silico پیشنهاد شد (۴۶). تمایل تیموکینون بر پروتئین E، SARS-CoV-2 و اثرات مهاری بر کانال یونی پروتئین E در مطالعه داکینگ مولکولی نشان داده شد (۴۷). خواص فارماکولوژیک دانه آن. ساتیوا و تیموکینون؛ شامل تعدیل سیستم ایمنی، آنتی‌اکسیدان و فعالیت ضد التهابی و رویکرد درمانی بالقوه آن‌ها در برابر کووید-۱۹ مورد بررسی قرار گرفت (۴۸).

۴-۱- هسپریدین

بار ویریون‌ها در سلول‌های کلیه سنگ مدین داری (MDCK) درمان شده با هسپریدین، ۱۴۸ برابر کمتر از سلول‌های MDCK درمان نشده آلوده به ویروس آنفولانزا بود. هسپریدین ($100 \mu\text{M}$) همچنین سطح RNA ویروسی

این اثر به تعویق انداختن تکثیر ژنوم ویروسی و تأثیر بر مورفوزن ذرات عفونی نسبت داده می‌شود. کوثرستین برای مهار ویروس کرونا موش و ویروس دنگی در شرایط آزمایشگاهی پیشنهاد شده است (۳۳). نشان داده شده است که تجویز کوثرستین در درمان SARS-CoV-2 از طریق اثر بر فعالیت کاسپاز ۳ و مسیر سیگنالینگ گیرنده IL-6، IL-17، لکتین نوع C موثر است (۳۴). گزارش شده است که کوثرستین مکان‌های اتصال روی اسپایک‌های سطحی SARS-CoV-2 را مسدود می‌کند تا از انتشار ویروس جلوگیری کند (۳۵). توانایی کوثرستین برای مهار پروتئاز اصلی (3Clpro) از SARS-CoV-2 و MERS-CoV نیز مستند شده است (۳۶). تغییر بیان ژن‌های انسانی کدکننده پروتئین‌هایی که توسط SARS-CoV-2 مورد هدف قرار گرفته‌اند نیز به کوثرستین نسبت داده می‌شود (۳۷).

در مدل‌سازی سلیکو، کوثرستین به عنوان مختل‌کننده‌ی بالقوه بسیار مؤثر فرآیند عفونت اولیه؛ شامل اتصال به رابط میان پروتئین اسپایک ویروس SARS-CoV-2 (کووید-۱۹) و پروتئین ACE2 سلول اپیتلیال است (۳۸).

گزارش شده است که کوثرستین و کامفرول موجود در برگ‌های فیکوس بنجامینا، ویروس هرپس سیمپلکس ۱ را مهار می‌کنند (۳۹). کوثرستین همراه با کامفرول برای اتصال پروتئین‌های SARS-CoV-2 که در پاسخ‌های التهابی و تعدیل سیستم ایمنی نقش دارند، پیشنهاد شده است. آن‌ها می‌تواند بر بیان سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2)، اینترلوکین‌ها، MAPKs تأثیر بگذارند و آبشار سیگنال دهی مربوط به TLR4، مسیر JAK-STAT را تغییر دهند (۴۱ و ۴۰). بر اساس شواهد علمی، کوثرستین و کامفرول مشتق شده از *Huoxiang zhengqi* می‌توانند SARS-CoV-2 را غیرفعال کنند. این اثر ضد ویروسی با مهار تکثیر SARS-CoV-2 با تأثیر بر مسیر سیگنالینگ PI3K-Akt همراه است (۴۱). همچنین پیش‌بینی می‌شود که کوثرستین و کامفرول میل ترکیبی بالایی برای هیدرولاز SARS-CoV-2 دارند (۴۲). این دو فلاونوئید می‌توانند به ACE2 متصل شوند و بر

به محل فعال RNA پلیمراز وابسته به RNA (RdRp) متصل می‌شود که تکثیر SARS-CoV-2 را کاتالیز می‌کند (۵۲).

ترکیبات فیتوشیمیایی ذکر شده دارای خواص ضد ویروسی مانند مهار پروتئین کیناز B و فسفوریلاسیون پروتئین کیناز و اثرات مسدود کننده بر کانال انتخابی بودند که در سلول آلوده SARS-CoV-2 (کانال ۳a) بیان می‌شود. اثرات ضد ویروسی مواد شیمیایی گیاهی در جدول ۱ نشان داده شده است.

را کاهش داد و بیان ژن‌های مرتبط با وضعیت ضد ویروسی را در سلول‌های غیر آلوده A549 افزایش داد (۴۹).

اثر مهار هسپریدین (۰-۲۵ mM) بر سلول‌های MDCK آلوده به ویروس آنفولانزای A باعث کاهش مشخص در تکثیر ویروس آنفولانزای شد. هسپریدین هیچ اثر سیتوتوکسیک بر سلول‌های MDCK نداشت (۵۰). هسپریدین ترکیبی است که می‌تواند رابط اتصال بین SARS-CoV-2 و گیرنده های انسانی ACE2 را هدف قرار دهد (۵۱). گزارش شده است که هسپریدین به شدت

جدول ۱. اثرات ضد ویروسی مواد فیتوشیمیایی

منبع	مکانیسم اثر	نوع ویروس	مواد فیتوشیمیایی
(۲۱)	سرکوب فعالیت ویروس‌ها در سلول‌های MDCK میزبان با روش ایمونوفلورسانس	ویروس آنفولانزا نوع H1N1 و H9N2	کامفرول
(۲۲)	مهار فعالیت ویروس‌ها در رده سلولی HepG _۲	ویروس هپاتیت B	
(۲۳)	افزایش تکثیر ویروس و سنتز پروتئین	ویروس انسفالیت ژاپنی	
(۲۴)	مهار تکثیر و فعال سازی محل ورود ریپوزوم داخلی توسط پروتئین‌های FUBP و HNRP در سلول‌های دندرتیک	انتروویروس ۷۱	
(۲۵)	کاهش ROS، MDA، TNF- α ، IL-1 β و IL-6 در سلول‌های MH-S آلوده. علاوه بر این، کامفرول به طور قابل توجهی از تنظیم ۴TLR، MyD88، فسفوریلاسیون NF- κ B-۶۵p و فعالیتهای اتصال DNA در NF- κ B-۶۵p و سطح فسفوریلاسیون MAPKs جلوگیری نمود.	ویروس آنفولانزا نوع H9N2	
(۲۶)	مهار تکثیر ویروس در سلول‌های MDBK و همچنین سیگنال‌دهی پروتئین کیناز B را مهار کرد	ویروس هریس گاوی نوع یک (BoHV-1)	
(۲۷)	کامفرول و کامفرول-O- γ -گلوکوزید فعالیت ضد HIV-1 را نشان داد	HIV-1	
(۲۸)	مسدود کردن کانال a β از SARS-CoV (یک کانال کاتیونی انتخابی که در سلول آلوده بیان می‌شود)	SARS-CoV	
(۲۵)	کاهش ادم ریوی، نسبت وزن مرطوب به وزن خشک ریه، نفوذپذیری مویرگی ریه، فعالیت میلوپراکسیداز و تعداد سلول‌های التهابی. کامفرول ROS و MDA را کاهش و فعالیت SOD را افزایش داد. علاوه بر این کامفرول تولید بیش از حد TNF- α ، IL-1 β و IL-6 را در موش‌های آلوده کاهش داد.	H9N2 ویروس آنفولانزا	
(۲۹)	مسدود کردن سنتز RNA	ویروس فلج اطفال	
(۳۰)	سرکوب تکثیر	راینوویروس	کوئرتستین

(۳۱)	مهار شوک حرارتی پروتئین ۷۰	ویروس چیکانگونیا
(۳۲)	تکثیر ژنوم ویروسی را متوقف کرده و بر مورفوزن ذرات عفونی تأثیر می‌گذارد	ویروس هپاتیت C
(۳۴)	اثر بر فعالیت کاسپاز ۳ و MAPK ^۱ و IL17 ^۶ و مسیر سیگنالینگ گیرنده لکتین نوع C	۲Cov-SARS
(۳۵)	بلوک محل های اتصال بر روی اسپایک های سطحی و جلوگیری از انتشار ویروس	۲Cov-SARS
(۳۶)	مهار پروتئاز اصلی (Clpro ^۳)	۲Cov-SARS و MERS-CoV
(۴۰, ۴۱)	بر بیان COX ^۲ ، اینترلوکین ها، MAPK ها تأثیر می‌گذارد و آبخار سیگنال دهی مربوط به گیرنده های TLR4، STAT-JAK، تغییر می‌دهد	۲Cov-SARS
(۴۱)	مهار تکثیر با تأثیر بر مسیر سیگنالینگ Akt-K ^۳ PI	۲Cov-SARS
(۴۳)	اتصال به ACE ^۲ و تأثیر بر آبخارهای سیگنال دهی داخل سلولی از جمله BCL ^۲ ، PTGS ^۲ و کاسپاز ۳	ویروس هپاتیت C ویروس هرپس سرخک ویروس ایشتاین بار
(۴۴)	کاهش خطر ابتلا به کووید-۱۹ یا احتمالاً برای درمان بیماری، به ویژه در افراد پرخطر.	۲Cov-SARS
(۴۵)	به عنوان یک مهار کننده برای مختل کردن فعل و انفعالات ویروس - میزان پیش بینی شده است	۲Cov-SARS تیموکینون
(۴۶)	اتصال موثر به ACE ^۲ و اثرات درمانی بالقوه این اجزای زیست فعال برای مبارزه با کووید ۱۹ در مطالعه <i>in silico</i> پیشنهاد شد	۲Cov-SARS
(۴۷)	اثرات مهارری روی کانال یونی پروتئین E در مطالعه داکینگ مولکولی نشان داده شد.	۲Cov-SARS
(۴۹)	کاهش سطح RNA ویروسی و افزایش بیان ژن های مرتبط با حالت ضد ویروسی در سلول های ۵۴۹A غیر آلوده	ویروس آنفلوآنزا
(۵۱)	هسپریدین می تواند رابط اتصال بین اسپایک ویروس و گیرنده های انسانی ACE ^۲ را هدف قرار دهد	۲Cov-SARS هسپریدین
(۵۲)	به شدت به محل فعال RNA پلیمرز وابسته به RNA متصل می شود که تکثیر RNA مربوط به ۲Cov-SARS را کاتالیز می کند.	۲Cov-SARS

التهایی ماکروفاژ ۱ آلفا (MIP-1 α) را در ماکروفاژهای مشتق شده از پرومونسیت انسانی U937 کاهش داد (۲۶).
درمان با کامفرول (۱۰۰ μ M) به طور قابل توجهی FOXP3 یک ژن بیان کننده ی کد پروتئین در سلول های T تنظیم

۲) اثرات ضد التهابی ترکیبات طبیعی ۱-۲- کامفرول

کامفرول در سطوح دوز (۵۰ و ۲۵ μ mol/L) به طور قابل توجهی بیان واسطه های التهابی مانند IL-8, TNF- α و پروتئین

کامفرول قبل یا بعد از ایجاد بیماری آلرژیک، تولید سیتوکین های Th2 را در سطح پایین تنظیم می کند. کامفرول (۵۰ mg/kg خوراکی) به طور قابل توجهی پاسخ آنافیلاکسی پوستی غیرفعال ناشی از آنتی ژن (PCA) را در موش های حساس به IgE را مهار کرد (۵۵). کامفرول (۲ یا ۴ mg/kg/day خوراکی) می تواند عملکرد NFkB را با مهار فعال شدن کینازهای القا کننده فاکتور هسته ای IκB (NIK) و پروتئین کینازهای فعال شده با میتوزن (MAPKs) در مسیرهای سیگنالی در کلیه موش سالمند مهار کند (۵۸). خواص ضد التهابی کامفرول در جدول ۲ نشان داده شده است.

۲-۲- کوئرستین

خواص دارویی کوئرستین مانند اثرات آنتی اکسیدانی، ضد سرطانی و ضد ویروسی گزارش شده است (۱۶). کوئرستین (۵۰-۱۰۰ μM) بیان ژن و تولید IFN-γ و کاهش تولید IL-4 در سلول های PBMC معمولی (1×10⁶ cells/mL) را افزایش داد. اثرات محرک ایمنی مفید کوئرستین را می توان به القای ترشح سیتوکین های مشتق از Th1 و مهار ترشح سیتوکین های مشتق از Th2 نسبت داد (۵۹).

کوئرستین (۱۰۰، ۵۰، ۱۲/۵، ۶/۲۵ μg/mL) تولید TNF-α را مهار کرد و تولید سیتوکین ها و کموکاین ها را توسط سلول های دندریتیک تحریک شده با LPS به روشی وابسته به دوز مختل کرد. کوئرستین همچنین به طور قابل توجهی باعث کاهش تولید سیتوکین ها از جمله (IL-1α، IL-1β، IL-6، IL-10 و IL-12 p70) و کموکاین ها (MCP-1، MIP-1a و MIP-1b) در سلول های دندریتیک تحریک شده، گردید. علاوه بر این، کوئرستین به طور قابل توجهی بیان افزایش یافته CD40، CD80 و CD86 را در سلول های دندریتیک تحریک شده با LPS سرکوب کرد (۶۰).

کوئرستین (۱۰، ۵۰، ۱ μM) بیان نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS)، بیان پروتئین TNF-α و IL-1β و فسفوریلاسیون IκB-α ناشی از LPS و فاکتور محرک کلنی ماکروفاژها

کننده را افزایش داد. علاوه بر این، کامفرول سطوح mRNA FOXP3 و IL-10 را در سلول های هدف تقویت کرد. این یافته ها نشان می دهد که کامفرول ممکن است به طور بالقوه برای درمان بیماری های خودایمنی استفاده شود (۵۳). بیان mRNA ماتریکس متالوپروتیناز-۲ (MMP-2) توسط کامفرول (۱۰۰، ۸۰، ۶۰، ۴۰ μM) و مهاجرت سلول های سرطانی به روشی وابسته به دوز سرکوب شد (۵۴). کامفرول (۲۰ μM) ترشح هیستامین و بتا هگگزوز آمینیداز را سرکوب کرد و بیان IL-4 و TNF-α را در mRNA و سطوح پروتئین در سلول های RBL-2H3 حساس به IgE کاهش داد. کامفرول همچنین پروتئین کینازهای فعال شده با میتوزن P38 را در سلول ها مهار کرد (۵۵).

در مطالعه *in vivo* کامفرول (۱۵۰ و ۳۰ mg/kg خوراکی، سطح سرمی TNF-α و IL-1β را در خرگوش هایی که با رژیم غذایی غنی از کلسترول تغذیه می شوند، کاهش داد. علاوه بر این، کامفرول به ترتیب بیان mRNA و پروتئین مدیاتورهای التهابی شامل ای-سلکتین، مولکول چسبیده بین سلولی-۱ (ICAM-1) و MCP-1 در آنورت خرگوش ها را کاهش داد (۵۶). بنابراین، کامفرول بیان مولکول های التهابی را در سطح ژن و پروتئین تعدیل می کند و فعالیت های ضد التهابی اعمال می کند.

مشخص شد که کامفرول بیماری آلرژیک راه هوایی را با فعالیت های پیشگیرانه یک ساعت پیش از حساسیت به اوآلبومین (OVA) یا درمان با کامفرول ۲۱-۱۸ روز پس از حساس شدن در موش های حساس تعدیل می کند (۵۷). تجویز زیر جلدی کامفرول (۱۰۰، ۳۰، ۳ mg/kg) به صورت زیر جلدی باعث کاهش سطح IL-5 و IL-13 (به ویژه در دوز ۱۰۰ mg/kg) در مایع شستشوی برونکوالونولار (BALF) شد و اثر آن قابل مقایسه با دگزامتازون (۱ mg/kg) است. علاوه بر این، بیان مارکرهای سلولی (CD4⁺، MHC B220⁺ کلاس II و مولکول CD40) در سلول های BALF توسط کامفرول کاهش یافت (۵۷). درمان با

معرض گاز شیمیایی قرار گرفته بودند نیز گزارش گردید (۵۸ و ۵۷).

۲-۳- تیموکینون

درمان ماست سل‌های فعال شده با LPS با تیموکینون (μM) (۱۰) تغییرات ناشی از LPS را از نظر IL-5 و IL-13 در سطوح mRNA و پروتئین ترمیم کرد؛ اما بر تولید IL-10 تأثیری نداشت. علاوه بر این، تیموکینون اتصال فاکتور رونویسی گلوبین (GATA) را در پروموتور (پیش برنده بیان ژن) IL-5 که توسط تحریک LPS القاء شده بود، مهار کرد (۶۵). علاوه بر این، درمان با تیموکینون (μM ۲۰-۱) به طور قابل توجهی آزادسازی IL10، IL-12 و TNF- α را از سلول‌های دندریتیک القا شده با LPS مهار کرد و فسفوریلاسیون فاکتورهای حامی بقا پروتئین کیناز B را سرکوب کرد و پروتئین کینازهای ۱ و ۲ (ERK1/2) با سیگنال تنظیم شده خارج سلولی را مهار کرد؛ اما فعالیت کاسپاز-۳ و کاسپاز-۸ را در سلول‌های دندریتیک القاء کردند (۶۶). تیموکینون (μM ۲۵-۰) همچنین به طور وابسته به دوز، فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای ناشی از NFkB را از طریق مهار فعالیت NFkB کیناز (IKK) و متعاقباً سرکوب فسفوریلاسیون و فعال‌سازی (IkBa) مهار کرد. بیان NFkB تنظیم شده از عوامل ضد آپوپتوز مانند JAP1، JAP2، XIAP، Bcl-xL و محصولات ژن رگ زا (MMP-9 و VEGF) نیز در رده سلولی لوسمی میلوئیدی انسان (KBM-5) توسط تیموکینون کاهش یافت (۶۷). بیان ژن TNF- α ، IL-1 β ، پروتئین جذب کننده شیمیایی مونوسیت - ۱ (MCP-1) و COX-2 در سلول‌های آدنوکارسینوم مجرای پانکراس (PDA) بطور معنی داری و وابسته به دوز توسط تیموکینون (μM ۷۵-۲۵) کاهش یافت. تیموکینون همچنین اثر برشی بر روی TNF- α با واسطه فعال شدن NFkB در سلول‌های PDA نشان داد؛ اما انتقال NFkB از سیتوزول به هسته را کاهش داد (۶۸). اثر پیشگیرانه تیموکینون (۳ mg/kg) داخل صفاقی) بر سطوح IL-4 و IFN- γ در خو کچه‌های هندی حساس مورد مطالعه

(M-CSF) وابسته به تکثیر ماکروفاژهای مشتق شده از مغز استخوان را مهار کرد. علاوه بر این، درمان با کوئرستین (۱ mg/kg خوراکی) بیان TNF- α و IL-13 و iNOS ناشی از دکستران سولفات سدیم (DSS) را در موش‌ها مهار کرد (۶۱). کوئرستین (۸ mg/kg/day داخل صفاقی) به طور قابل توجهی سطح ائوزینوفیل‌ها (۶۸/۷۹ درصد) را در BALF موش‌های آزمایش شده با OVA کاهش داد. کوئرستین همچنین ترشح IL-4 و IL-5 و همچنین بیان MMP-9 و EPO mRNA را کاهش داد؛ اما غلظت IFN- γ را در BALF موش‌های تحت درمان در مقایسه با موش‌های بدون درمان افزایش داد (۶۲).

تجویز موضعی کوئرستین (۰/۰۱ درصد) رسوراترول (۰/۰۱ درصد) و ترکیب آن‌ها (۰/۰۱ درصد) در خشک کردن استرسی در مدل موش بیماری خشکی چشم باعث کاهش رنگ آمیزی قرنیه شد. کوئرستین، رسوراترول و درمان ترکیبی غلظت IL-1 α را در اشک در مقایسه با درمان ابزاری کاهش دادند. علاوه بر این، کوئرستین سلول‌های T، CD4⁺ را که در گیرندگان موش‌های در معرض DS افزایش یافت، کاهش داد (۶۳).

اثر کوئرستین در بیماران آرتریت روماتوئید به طور قابل توجهی سطوح IL-6، C3، C4 را کاهش داد؛ اما سطح IL-10 را در گروه تحت درمان با کوئرستین (۱۵۰۰ mg/day خوراکی) به همراه ۱۰۰ میلی گرم آزاتیوپورین در مقایسه با گروه تحت درمان با آزاتیوپورین به همراه دارونما، پس از درمان هشت هفته‌ای افزایش داد. درمان با آزاتیوپورین به تنهایی تأثیر معنی داری بر سطح ICAM-1 نداشت در حالی که درمان با کوئرستین به طور قابل توجهی ICAM-1 را در مقایسه با گروه تحت درمان با آزاتیوپورین تنها، کاهش داد. تجویز خوراکی کوئرستین همراه با آزاتیوپورین از طریق کاهش IL-6، ICAM-1 و پروتئین‌های مکمل منجر به تولید یک اثر تنظیم کننده ایمنی شد گرچه همزمان باعث افزایش سطح سرمی IL-10 گردید (۶۴). اثرات ضد التهابی کارواکرول، فلاونوئید دیگر بر جانبازان شیمیایی که در

درمانی آن را در اختلالات ناشی از آلرژی و نقص ایمنی نشان می دهد.

۲-۴- هسپریدین

هسپریدین (۲ mg/mL) به طور قابل توجهی بیان سیتوکین های پیش التهابی را در کندروسیت های استخوانی انسانی کاهش داد (۷۵). اثرات هسپریدین با غلظت های (۱۰، ۵۰، ۱۰۰ μM)، در برابر آسیب های استرس اکسیداتیو ناشی از پراکسید هیدروژن (H₂O₂) به سلول های غضروفی، ساخت سطوح COX-2، IL-1β، TNF-α، MMP-3، MMP-9 را در جهت منفی و IL-10، TIMP-1، SOX9 را در جهت مثبت تنظیم کرد (۷۶). درمان موش های آلوده به آئروموناس هیدروفیلا با هسپریدین (۲۵۰ mg/kg)، به طور قابل توجهی پاسخ التهابی را از طریق کاهش تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) و بیان مولکول های چسبنده و همچنین افزایش نسبت سلول CD4⁺ به CD8⁺ سرکوب کرد (۷۷). هسپریدین (۱۰۰ mg/kg) همچنین پراکسیداسیون لیپیدی و واسطه های التهابی (IL-1β و TNF-α) را کاهش داد؛ در حالی که سیتوکین های ضد التهابی (IL-4 و IL-10) را در بیماری پارکینسون در موش نر C57BL/6 القا کرد (۷۸).

نیتریک اکسید (NO) دارای اثرات درمانی بالقوه برای مدیریت سندرم زجر تنفسی حاد در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است و NO استنشاقی ممکن است به یک درمان نجات بخش جایگزین در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تبدیل شود (۷۹). NO ممکن است مراحل اولیه تکثیر ویروس را مهار کند و از گسترش ویروس جلوگیری کند و باعث بهبود بیماران شود (۸۰). درمان سلول های اندوتلیال آئورت گاوی (BAEC) با هسپریدین (۱۰ μM به مدت ۵ ساعت) تولید NO را تحریک کرد (۸۱). اثر هسپریدین (۳۰-۱۵ mg/kg) بر بازسازی قلبی عروقی در موش صحرائی به طور قابل توجهی مارکرهای استرس اکسیداتیو، TNF-α، TGF-β1 و افزایش متابولیت اکسید نیتریک پلازما (NOx) را در فشار خون ناشی از L-NAME در موش ها کاهش داد (۸۲). نتایج بررسی مطالعات مختلف در چین نشان داد که کمتر از ۱۰ درصد از سیگاری ها

قرار گرفت و نتایج نشان داد که IL-4 کاهش یافته؛ اما سطوح IFN-γ افزایش یافته است (۶۹).

تجویز تیمو کینون (۳ mg/kg داخل صفاقی) تولید LTb4 و LTC4 را در BALF موش کاهش داد. علاوه بر این، سطوح IL-4، IL-5 و IL-13 نیز به طور قابل توجهی کاهش یافت؛ در حالی که IL-10 با تجویز تیمو کینون قبل از چالش OVA افزایش یافت (۷۰). به طور مشابه، تیمو کینون (۳ mg/kg داخل صفاقی) به طور قابل توجهی سطوح سرمی IgE و IgG1 را کاهش داد و همچنین التهاب ریه ناشی از آلرژی و تولید موکوس توسط سلول های گابلت را مهار کرد. تیمو کینون همچنین به طور قابل توجهی IL-4، IL-5 و IL-13 را مهار کرد؛ اما تولید IFN-γ را در BALF افزایش داد. علاوه بر این، اثر کمی از تیمو کینون بر تولید IL-4 در سلول های ریه کشت شده با OVA مشاهده شد. این نتایج نشان دهنده اثر تیمو کینون بر کاهش التهاب راه هوایی (مهار نفوذ ائوزینوفیل به مجاری هوایی) و تولید سیتوکین های Th2 بود (۷۱). تجویز داخل صفاقی تیمو کینون (۵ یا ۱۰ mg/kg) باعث کاهش IL-6 و TNF-α در موش های تحت درمان شد (۷۲). تجویز خوراکی تیمو کینون (۲۰، ۴۰، ۱۰ mg/kg/day) به مدت ۱۴ روز پس از القای بیماری آلزایمر در موش های صحرائی، باعث کاهش تشکیل و تجمع آمیلوئید β و همچنین کاهش سطح TNF-α و IL-1β شد. علاوه بر این، بیان mRNA های NFκB و فاکتور تنظیم کننده اینترفرون ۳ (IRF-3) را به طور قابل توجهی کاهش داد (۷۳). در مادران دیابتی، مکمل تیمو کینون (۲۰ mg/kg خوراکی) در دوران بارداری و شیردهی باعث بازیابی سطح IL-2 و تکثیر سلول های T شد و هم سلول های T در گردش و هم سلول های T تیموس را در فرزندان موش نجات داد (۷۴). این نتایج نشان دهنده اثر مهار تیمو کینون بر ائوزینوفیلی، سیتوکین های Th2 و آنتی بادی های اختصاصی آلرژن بود که منجر به کاهش التهاب ناشی از آلرژن شد. این نتایج نشان دهنده اثر تعدیل کننده ایمنی تیمو کینون بوده و ارزش

ترکیبات فیتوشیمیایی سطح ROS، بیان iNOS و سیتوکین های پیش التهابی شامل TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 p70 و کموکاین ها را کاهش دادند. خواص ضد التهابی کوئرستین در جدول ۲ نشان داده شده است.

به کووید-۱۹ آلوده شده‌اند (۸۳). انفجارهای متناوب غلظت بالای NO در دود سیگار ممکن است یک مکانیسم محافظتی در برابر SARS-Cov-2 باشد (۸۴).

جدول ۲. اثرات ضد التهابی و تنظیم کننده ی ایمنی مواد فیتوشیمیایی

مواد فیتوشیمیایی	دوز موثر	مدل مطالعه	اثرات	منبع
کامفرول	۵ $\mu\text{g/mL}$	سلول های طحال	کاهش سطوح IL-۲ و IFN- γ	(۱۴)
	۱۰۰ μM	سلول های T تنظیم کننده	افزایش سطوح mRNA در IL-10 و FOXP3	(۵۳)
	۱۰۰ μM	سلول های سرطانی دهان	کاهش سطح MMP-۲	(۵۴)
	۲۰ μM	سلول سرطانی تخمدان	کاهش VEGF و HIF-1a (تنظیم کننده ی VEGF)	(۸۵)
	۲۰ μM	RBL-مست سل های 2H3	کاهش TNF- α و IL-4	(۵۵)
	۳۰ mg/kg خوراکی	خرگوش	کاهش TNF- α و IL-1B	(۵۶)
	۱۰۰ mg/kg زیرجلدی	موش	کاهش IL-5 و IL-13	(۵۷)
	۵۰ mg/kg خوراکی	موش	کاهش آنتی ژن القا کننده ی آنافیلاکسی پوستی غیر فعال (PCA)	(۵۵)
کوئرستین	۱۰۰ $\mu\text{g/mL}$	سلول دندرتیک	کاهش IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, MIP-1, MIP-1a, MCP-1) کموکاین (b)	(۶۰)
	۴۰ μM	سلول های Th	کاهش بیان IL-2, IFN- γ و IL-2Ra	(۸۶)
	۵۰ μM	PBMC	کاهش IL-4	(۵۹)
	۵۰ μM به علاوه IFN- β	PBMC	افزایش γ -IFN	(۸۷)
	۵۰ μM	BMDM	کاهش TIMP-1 و MMP-9, TNF- α , IL-1 β	(۸۷)
	۱ gm/kg/day خوراکی	موش صحرايي	کاهش بیان iNOS, TNF- α , IL-1 β , بیان پروتئین و آلفا فسفوریلاسیون I κ B	(۶۱)
	۱ درصد	موش	کاهش بیان TNF- α و IL-1 β	(۶۱)
	۱۵۰۰ g/daym	انسان	کاهش CD4 ⁺ T سلول های	(۶۳)
	خوراکی		کاهش ICAM-1, IL-6	(۶۴)
	۱۰۰ $\mu\text{g/mL}$	DCs	افزایش IL-10	(۶۰)
			کاهش IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, MIP-1, MIP-1a, MCP-1) و کموکاین (p70) (1 b)	(۶۰)
	۴۰ μM	سلول های Th	کاهش IL-2, IFN- γ و IL-2Ra	(۸۶)
تیموکینون	۱۰ μM	مست سل ها	کاهش IL-5 و بیان IL-13 mRNA	(۶۵)
	۲۰ μM	سلول های دندرتیک	کاهش TNF- α و IL-12, IL-10	(۶۶)
			افزایش کاسپاز ۳ و کاسپاز ۸	

(۶۷)	کاهش فعال شدن NF-KB، ژن آنتی آپوپتیک و آنژیوژنیک	سلول‌های KBM-5	۲۵ μM	
(۶۸)	کاهش COX-2، MCP-1، TNF-α، IL-1B	سلول‌های PDA	۷۵ μM	
(۶۹)	کاهش IL-4، افزایش IFN-γ	خوک Guinea	۳ mg/kg داخل	پری‌توتن
(۷۱)	کاهش IL-5، IL-4، LTC4، LTB4 و IL-13	موش	۳ mg/kg داخل	پری‌توتن
(۷۰)	کاهش IL-13، IL-5، IL-4، IgG1 و IgE	موش	۳ mg/kg داخل	پری‌توتن
(۷۴)	کاهش IL-2 و پرولیفراسیون سلول‌های T	موش صحرایی	۲۰ mg/kg خوراکی	
(۷۲)	کاهش TNF-α، IL-6 و متابولیت NO	موش صحرایی	۵-۱۰ mg/kg داخل	پری‌توتن
(۷۳)	کاهش تشکیل و تجمع آملوئید بتا	موش صحرایی	۲۰،۴۰ mg/kg/day	۱۰ خوراکی
(۶۵)	کاهش IL-5 و بیان IL-13 mRNA	مست سل‌ها	۱۰ μM	
(۷۵)	کاهش بیان سیتوکین‌های پیش التهابی در سلول‌ها	کندروسیت استئوآرتریت انسانی	۲ g/mLm	هیسپریدین
(۷۶)	کاهش سطح mRNA در COX-2، IL-1β، MMP-9، MMP-3، TNF-α، SOX9، TIMP-1، 10	کندروسیت‌ها	۵،۱۰،۵۰،۱۰۰ μM	
(۷۸)	کاهش پاسخ التهابی از طریق کاهش تولید ROS و بیان مولکول‌های چسبنده و همینطور افزایش نسبت سلول‌های CD8 ⁺ و CD4 ⁺	موش	۲۵۰ mg/kg	
(۷۸)	کاهش پراکسیداسیون لیپید و مدیاتورهای التهابی (TNF-α و IL-1β) افزایش سیتوکین‌های التهابی (IL-4 و IL-10) در بیماری پارکینسون القا شده	موش‌های مذکر C57BL/6	۱۰۰ μM	

نتیجه‌گیری

این مطالعه مروری به‌طور توصیفی تأثیرات احتمالی فلاونوئیدها و ماده موثره‌های گیاهی (فیتوکمیکال‌ها) از جمله: کامفرول، کوئرستین، هیسپریدین و تیموکینون را با مکانیسم یا مکانیسم‌های زمینه‌ای اثرشان بر کووید-۱۹ برجسته می‌کند. بر اساس بررسی متون، این فلاونوئیدها و ماده موثره‌های گیاهی دارای خواص مهم مختلفی از جمله خواص ضد ویروسی مانند مهار پروتئین کیناز B و فسفوریلاسیون پروتئین کیناز و اثرات مسدود کننده در کانال 3a هستند. آن‌ها همچنین سطح ROS، بیان iNOS و سیتوکین

های التهابی، TNF-α، IL-1α، IL-1β، IL-6، IL-10، IL-12 را p70 کاهش دادند.

این ماده موثره‌های گیاهی با کاهش سیتوکین‌های پیش التهابی (IL-4، IL-1β، IL-6، TGF-β و IL-17) و افزایش سیتوکین‌های ضد IFN-γ، پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی را تحریک کردند و پاسخ‌های ایمنی را تعدیل کردند. ARDS همراه با طوفان سیتوکینی سیتوکین‌های پیش التهابی عامل اصلی مرگ و میر کووید-۱۹ است. بنابراین، ماده موثره‌های گیاهی با اثرات ضد التهابی و تعدیل کننده ایمنی ممکن است برای درمان کووید-۱۹ مفید باشند. اگرچه،

تضاد منافع

مطالعات بالینی بیشتری برای حمایت از اثربخشی این داروها

نویسنده (نویسندگان) هیچ تضاد منفعی را در این مقاله اعلام

مورد نیاز است.

نکرده‌اند.

References

1. Malik YS, Sircar S, Bhat S, Sharun K, Dhama K, Dadar M, et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)—current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Veterinary Quarterly*. 2020;40(1):68-76.
2. Shanmugaraj B, Malla A, Phoolcharoen W. Emergence of Novel Coronavirus 2019-nCoV: Need for rapid vaccine and biologics development. *Pathogens*. 2020;9(2):148.
3. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of travel medicine*. 2020.
4. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*. 2020;8(4):420-2.
5. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus research*. 2008;133(1):13-9.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
7. Lancet T. Redefining vulnerability in the era of COVID-19. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10230):1089.
8. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA cardiology*. 2020.
9. Fan Y-Y, Huang Z-T, Li L, Wu M-H, Yu T, Koup RA, et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Archives of virology*. 2009;154(7):1093-9.
10. Monteleone G, Ardizzone S. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection? *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020.
11. Tapas AR, Sakarkar D, Kakde R. Flavonoids as nutraceuticals: a review. *Tropical journal of Pharmaceutical research*. 2008;7(3):1089-99.
12. Khazdair M, Alavinezhad A, Boskabady M. Carvacrol ameliorates haematological parameters, oxidant/antioxidant biomarkers and pulmonary function tests in patients with sulphur mustard-induced lung disorders: A randomized double-blind clinical trial. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2018;43(5):664-74.
13. Lin C-W, Tsai F-J, Tsai C-H, Lai C-C, Wan L, Ho T-Y, et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of Isatis indigotica root and plant-derived phenolic compounds. *Antiviral research*. 2005;68(1):36-42.
14. Okamoto I, Iwaki K, Koya-Miyata S, Tanimoto T, Kohno K, Ikeda M, et al. The flavonoid Kaempferol suppresses the graft-versus-host reaction by inhibiting type 1 cytokine production and CD8+ T cell engraftment. *Clinical Immunology*. 2002;103(2):132-44.
15. Kianmehr M, Khazdair MR. Possible therapeutic effects of *Crocus sativus* stigma and its petal flavonoid, kaempferol, on respiratory disorders. *Pharmaceutical Biology*. 2020;58(1):1140-9.
16. Hashemzadei M, Delarami Far A, Yari A, Heravi RE, Tabrizian K, Taghdisi SM, et al. Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncology reports*. 2017;38(2):819-28.
17. Khazdair MR, Aanaigoudari A, Kianmehr M. Anti-Asthmatic Effects of *Portulaca Oleracea* and its Constituents, a Review. *Journal of pharmacopuncture*. 2019;22(3):122.
18. Khazdair MR. The Protective Effects of *Nigella sativa* and Its Constituents on Induced Neurotoxicity. *Journal of toxicology*. 2015;2015.
19. Khazdair MR, Gholamnezhad Z, Rezaee R, Boskabady MH. A qualitative and quantitative comparison of *Crocus sativus* and *Nigella sativa* immunomodulatory effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;140:111774.
20. Wilmsen PK, Spada DS, Salvador M. Antioxidant activity of the flavonoid hesperidin in chemical and biological systems. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005;53(12):4757-61.
21. Jeong HJ, Ryu YB, Park S-J, Kim JH, Kwon H-J, Kim JH, et al. Neuraminidase inhibitory activities of flavonols isolated from *Rhodiola rosea* roots and their in vitro anti-influenza viral activities. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2009;17(19):6816-23.
22. Li J, Huang H, Feng M, Zhou W, Shi X, Zhou P. In vitro and in vivo anti-hepatitis B virus activities of a plant extract from *Geranium carolinianum* L. *Antiviral Research*. 2008;79(2):114-20.

23. Zhang T, Wu Z, Du J, Hu Y, Liu L, Yang F, et al. Anti-Japanese-encephalitis-viral effects of kaempferol and daidzin and their RNA-binding characteristics. *PLoS One*. 2012;7(1):e30259.
24. Tsai F-J, Lin C-W, Lai C-C, Lan Y-C, Lai C-H, Hung C-H, et al. Kaempferol inhibits enterovirus 71 replication and internal ribosome entry site (IRES) activity through FUBP and HNRP proteins. *Food chemistry*. 2011;128(2):312-22.
25. Zhang R, Ai X, Duan Y, Xue M, He W, Wang C, 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*. 2017;89:660-72.
26. Zhu L, Wang P, Yuan W, Zhu G. Kaempferol inhibited bovine herpesvirus 1 replication and LPS-induced inflammatory response. *Acta virologica*. 2018;62(2):220-5.
27. Behbahani M, Sayedipour S, Pourazar A, Shanehsazzadeh M. In vitro anti-HIV-1 activities of kaempferol and kaempferol-7-O-glucoside isolated from *Securigera securidaca*. *Research in pharmaceutical sciences*. 2014;9(6):463.
28. Schwarz S, Sauter D, Wang K, Zhang R, Sun B, Karioti A, et al. Kaempferol derivatives as antiviral drugs against the 3a channel protein of coronavirus. *Planta medica*. 2014;80(02-03):177.
29. Castrillo J, Berghe DV, Carrasco L. 3-Methylquercetin is a potent and selective inhibitor of poliovirus RNA synthesis. *Virology*. 1986;152(1):219-27.
30. Ganesan S, Faris AN, Comstock AT, Wang Q, Nanua S, Hershenson MB, et al. Quercetin inhibits rhinovirus replication in vitro and in vivo. *Antiviral research*. 2012;94(3):258-71.
31. Ghosh A, Desai A, Ravi V, Narayanappa G, Tyagi BK. Chikungunya virus interacts with heat shock cognate 70 protein to facilitate its entry into mosquito cell line. *Intervirology*. 2017;60:247-62.
32. Rojas Á, Del Campo JA, Clement S, Lemasson M, García-Valdecasas M, Gil-Gómez A, et al. Effect of quercetin on hepatitis C virus life cycle: from viral to host targets. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-9.
33. Chiow K, Phoon M, Putti T, Tan BK, Chow VT. Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. extract, quercetin, quercetrin and cinanserin on murine coronavirus and dengue virus infection. *Asian Pacific journal of tropical medicine*. 2016;9(1):1-7.
34. Sun X, Zhang Y, Liu Y, Wang G. Study on mechanism of Reduning Injection in treating novel coronavirus pneumonia based on network pharmacology. *Journal of Chinese Medicinal Materials*. 2020:1-9.
35. Vijayakumar BG, Ramesh D, Joji A, Kannan T. In silico pharmacokinetic and molecular docking studies of natural flavonoids and synthetic indole chalcones against essential proteins of SARS-CoV-2. *European Journal of Pharmacology*. 2020:173448.
36. Abian O, Ortega-Alarcon D, Jimenez-Alesanco A, Ceballos-Laita L, Vega S, Reyburn HT, et al. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020.
37. Glinisky GV. Tripartite Combination of Candidate Pandemic Mitigation Agents: Vitamin D, Quercetin, and Estradiol Manifest Properties of Medicinal Agents for Targeted Mitigation of the COVID-19 Pandemic Defined by Genomics-Guided Tracing of SARS-CoV-2 Targets in Human Cells. *Biomedicine*. 2020;8(5):129.
38. Williamson G, Kerimi A. Testing of natural products in clinical trials targeting the SARS-CoV-2 (Covid-19) Viral Spike Protein-Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) interaction. *Biochemical Pharmacology*. 2020:114123.
39. Yarmolinsky L, Huleihel M, Zaccai M, Ben-Shabat S. Potent antiviral flavone glycosides from *Ficus benjamina* leaves. *Fitoterapia*. 2012;83(2):362-7.
40. Wang L. Study on the network pharmacology and preliminary evidence of Lianhua Qingwen in the treatment of novel coronavirus (2019-nCoV). *Journal of Chinese Medicinal Materials*. 2020;3:772-8.
41. Huang Y-F, Bai C, He F, Xie Y, Zhou H. Review on the potential action mechanisms of Chinese medicines in treating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pharmacological Research*. 2020.
42. Kong Y, Wu H, Chen Y, Lai S, Yang Z, Chen J. Mechanism of Tanreqing Injection on treatment of coronavirus disease 2019 based on network pharmacology and molecular docking. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2020;51:1785-94.
43. Jimilihan S. Study on the active components in the adjuvant treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) with Jinhua Qinggan Granules based on network pharmacology and molecular docking. *Journal of Chinese Medicinal Materials*. 2020:1-10.
44. Elfiky AA. Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020(just-accepted):1-16.
45. Ahmad S, Abbasi HW, Shahid S, Gul S, Abbasi SW. Molecular Docking, Simulation and MM-PBSA Studies of *Nigella Sativa* Compounds: A Computational Quest to identify Potential Natural Antiviral for COVID-19 Treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020(just-accepted):1-16.

46. Jakhmola Mani R, Sehgal N, Dogra N, Saxena S, Pande Katare D. Deciphering underlying mechanism of Sars-CoV-2 infection in humans and revealing the therapeutic potential of bioactive constituents from *Nigella sativa* to combat COVID19: in-silico study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020;1-13.
47. Mohideen AKS. Molecular docking analysis of phytochemical thymoquinone as a therapeutic agent on SARS-Cov-2 envelope protein. *Biointerface Res Appl Chem*.2021(11):8389-401.
48. Khazdair MR, Ghafari S, Sadeghi M. Possible therapeutic effects of *Nigella sativa* and its thymoquinone on COVID-19. *Pharmaceutical Biology*. 2021;59(1):696-703.
49. Dong W, Wei X, Zhang F, Hao J, Huang F, Zhang C, et al. A dual character of flavonoids in influenza A virus replication and spread through modulating cell-autonomous immunity by MAPK signaling pathways. *Scientific reports*. 2014;4:7237.
50. Saha RK, Takahashi T, Suzuki T. Glucosyl hesperidin prevents influenza a virus replication in vitro by inhibition of viral sialidase. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2009;32(7):1188-92.
51. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2020.
52. Singh S, Sk MF, Sonawane A, Kar P, Sadhukhan S. Plant-derived natural polyphenols as potential antiviral drugs against SARS-CoV-2 via RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibition: An in-silico analysis. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020:1-16.
53. Lin F, Luo X, Tsun A, Li Z, Li D, Li B. Kaempferol enhances the suppressive function of Treg cells by inhibiting FOXP3 phosphorylation. *International immunopharmacology*. 2015;28(2):859-65.
54. Lin C-W, Chen P-N, Chen M-K, Yang W-E, Tang C-H, Yang S-F, et al. Kaempferol reduces matrix metalloproteinase-2 expression by down-regulating ERK1/2 and the activator protein-1 signaling pathways in oral cancer cells. *PLoS One*. 2013;8(11):e80883.
55. Kim M, Lim SJ, Kang SW, Um B-H, Nho CW. *Aceriphyllum rossii* extract and its active compounds, quercetin and kaempferol inhibit IgE-mediated mast cell activation and passive cutaneous anaphylaxis. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2014;62(17):3750-8.
56. Kong L, Luo C, Li X, Zhou Y, He H. The anti-inflammatory effect of kaempferol on early atherosclerosis in high cholesterol fed rabbits. *Lipids in health and disease*. 2013;12(1):1.
57. Medeiros K, Faustino L, Borduchi E, Nascimento R, Silva T, Gomes E, et al. Preventive and curative glycoside kaempferol treatments attenuate the TH2-driven allergic airway disease. *International immunopharmacology*. 2009;9(13):1540-8.
58. Park MJ, Lee EK, Heo H-S, Kim M-S, Sung B, Kim MK, et al. The anti-inflammatory effect of kaempferol in aged kidney tissues: the involvement of nuclear factor- κ B via nuclear factor-inducing kinase/I κ B kinase and mitogen-activated protein kinase pathways. *Journal of medicinal food*. 2009;12(2):351-8.
59. Nair MP, Kandaswami C, Mahajan S, Chadha KC, Chawda R, Nair H, 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 (BBA)-Molecular Cell Research*. 2002;1593(1):29-36.
60. Huang R-Y, Yu Y-L, Cheng W-C, OuYang C-N, Fu E, Chu C-L. Immunosuppressive effect of quercetin on dendritic cell activation and function. *The Journal of Immunology*. 2010;184(12):6815-21.
61. Comalada M, Camuesco D, Sierra S, Ballester I, Xaus J, Gálvez J, et al. In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF- κ B pathway. *European journal of immunology*. 2005;35(2):584-92.
62. Park H-j, Lee C-M, Jung ID, Lee JS, Jeong Y-i, Chang JH, et al. Quercetin regulates Th1/Th2 balance in a murine model of asthma. *International immunopharmacology*. 2009;9(3):261-7.
63. Abengózar-Vela A, Schaumburg CS, Stern ME, Calonge M, Enríquez-de-Salamanca A, González-García MJ. Topical quercetin and resveratrol protect the ocular surface in experimental dry eye disease. *Ocular immunology and inflammation*. 2019;27(6):1023-32.
64. Al-Rekabi MD, Ali SH, Al-Basaisi H, Hashim F, Hussein AH, Abbas HK. Immunomodulatory Effects of Quercetin in Patient with Active Rheumatoid Arthritis. *Br J Med Health Res*. 2015;2(6):23-34.
65. El Gazzar M. Thymoquinone suppresses in vitro production of IL-5 and IL-13 by mast cells in response to lipopolysaccharide stimulation. *Inflammation Research*. 2007;56(8):345-51.
66. Xuan NT, Shumilina E, Qadri SM, Götz F, Lang F. Effect of thymoquinone on mouse dendritic cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2010;25(2-3):307-14.
67. Sethi G, Ahn KS, Aggarwal BB. Targeting nuclear factor- κ B activation pathway by thymoquinone: role in suppression of antiapoptotic gene products and enhancement of apoptosis. *Molecular cancer research*. 2008;6(6):1059-70.
68. Chehl N, Chipitsyna G, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA. Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *HPB*. 2009;11(5):373-81.

69. Rana Keyhanmanesh LP, Omrani H, Mirzamohammadi Z, Shahbazfar AA. The effect of single dose of thymoquinone, the main constituents of *Nigella sativa*, in guinea pig model of asthma. *BioImpacts: BI*. 2014;4(2):75.
70. El Gazzar M, El Mezayen R, Nicolls MR, Marecki JC, Dreskin SC. Downregulation of leukotriene biosynthesis by thymoquinone attenuates airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2006;1760(7):1088-95.
71. El Gazzar M, El Mezayen R, Marecki JC, Nicolls MR, Canastar A, Dreskin SC. Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *International immunopharmacology*. 2006;6(7):1135-42.
72. Bargi R, Asgharzadeh F, Beheshti F, Hosseini M, Sadeghnia HR, Khazaei M. The effects of thymoquinone on hippocampal cytokine level, brain oxidative stress status and memory deficits induced by lipopolysaccharide in rats. *Cytokine*. 2017;96:173-84.
73. Abulfadl Y, El-Maraghy N, Ahmed AE, Nofal S, Abdel-Mottaleb Y, Badary O. Thymoquinone alleviates the experimentally induced Alzheimer's disease inflammation by modulation of TLRs signaling. *Human & experimental toxicology*. 2018;37(10):1092-104.
74. Badr G, Alwasel S, Ebaid H, Mohany M, Alhazza I. Perinatal supplementation with thymoquinone improves diabetic complications and T cell immune responses in rat offspring. *Cellular immunology*. 2011;267(2):133-40.
75. Fu Z, Chen Z, Xie Q, Lei H, Xiang S. Hesperidin protects against IL-1 β -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;16(4):3721-7.
76. Tsai Y-F, Chen Y-R, Chen J-P, Tang Y, Yang K-C. Effect of hesperidin on anti-inflammation and cellular antioxidant capacity in hydrogen peroxide-stimulated human articular chondrocytes. *Process Biochemistry*. 2019;85:175-84.
77. Abuelsaad AS, Allam G, Al-Solumani AA. Hesperidin inhibits inflammatory response induced by *Aeromonas hydrophila* infection and alters CD4+/CD8+ T cell ratio. *Mediators of inflammation*. 2014;2014.
78. Tamilselvam K, Nataraj J, Janakiraman U, Manivasagam T, Essa MM. Antioxidant and anti-inflammatory potential of hesperidin against 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced experimental Parkinson's disease in mice. *International journal of nutrition, pharmacology, neurological diseases*. 2013;3(3):294.
79. Kobayashi J, Murata I. Nitric oxide inhalation as an interventional rescue therapy for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*. 2020;10(1):1-2.
80. Hedenstierna G, Chen L, Hedenstierna M, Lieberman R, Fine DH. Nitric Oxide dosed in short bursts at high concentrations may protect against Covid 19. *Nitric Oxide*. 2020.
81. Rizza S, Muniyappa R, Iantorno M, Kim J-a, Chen H, Pullikotil P, et al. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):E782-E92.
82. Maneesai P, Bunbupha S, Potue P, Berkban T, Kukongviriyapan U, Kukongviriyapan V, et al. Hesperidin prevents nitric oxide deficiency-induced cardiovascular remodeling in rats via suppressing TGF- β 1 and MMPs protein expression. *Nutrients*. 2018;10(10):1549.
83. Berlin I, Thomas D, Le Faou A-L, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine & Tobacco Research*. 2020.
84. Frolidi G, Dorigo P. Endothelial dysfunction in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): gender and age influences. *Medical hypotheses*. 2020:110015.
85. Luo H, Rankin GO, Liu L, Daddysman MK, Jiang B-H, Chen YC. Kaempferol inhibits angiogenesis and VEGF expression through both HIF dependent and independent pathways in human ovarian cancer cells. *Nutrition and cancer*. 2009;61(4):554-63.
86. Yu ES, Min HJ, An SY, Won HY, Hong JH, Hwang ES. Regulatory mechanisms of IL-2 and IFN γ suppression by quercetin in T helper cells. *Biochemical pharmacology*. 2008;76(1):70-8.
87. Sternberg Z, Chadha K, Lieberman A, Hojnacki D, Drake A, Zamboni P, et al. Quercetin and interferon- β modulate immune response (s) in peripheral blood mononuclear cells isolated from multiple sclerosis patients. *Journal of neuroimmunology*. 2008;205(1):142-7.

Review Article

Possible therapeutic effects of phytochemicals derived from medicinal plants on coronavirus, a review

Received: 08/05/2022 - Accepted: 18/12/2022

Melika Shoghi¹
Shima Jafari^{2,3}
Mohammad Reza Khazdair^{3*}

¹ Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

² Department of clinical pharmacy, School of pharmacy, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

³ Cardiovascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

*Correspondence: M.R. Khazdair, Cardiovascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand

Email: khazdairMR@Bums.ac.ir

Abstract

The coronavirus disease 2019 or severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a novel coronavirus identified at the end of 2019. The use of plants and derivate phytochemicals compounds for immune enhancement has been reported by several recent studies. The present study reviewed the possible therapeutic properties of phytochemicals on SARS-CoV-2.

The key words including; "COVID-19", "SARS-CoV-2", "Phytochemicals" or "flavonoid" or "natural product" in the Title/Abstract were searched in scientific databases, Web of Science (ISI), PubMed, Scopus, and Google Scholar.

Phytochemicals including; thymoquinone (TQ), Kaempferol (KA), Hesperidin (Hes) and Quercetin (QU) showed antiviral properties including, inhibition of protein kinase B and phosphorylation of protein kinase as well as blocking effects on a selective channel expressed in the infected cell of SARS-CoV (3a channel). The phytochemicals also reduced the level pro-inflammatory cytokines including; TNF- α , IL-6, IL-10, IL-1 α , IL-1 β , and chemokines.

Phytochemicals might be beneficial effects in the control or treatment of infectious disease such as SARS-CoV-2 due to antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory effects.

Keywords: Coronavirus, Phytochemicals, Anti-inflammatory effects, Antiviral effects

Acknowledgement: There is no conflict of interest