

doi:10.16055/j.issn.1672-058X.2022.0004.011

天然产物活性化合物抗 SARS-CoV 研究

任建敏

(重庆工商大学 环境与资源学院, 重庆 400067)

摘要:针对系统综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2), 在全球范围大流行并呈指数级传播, 迫切需要有效的抗病毒药物和疫苗来控制 and 预防 SARS-CoV-2 疫情, 寻找与开发有效、价格低廉的治疗 SARS-CoV-2 药物, 是全世界面临的挑战; 结合国内外最新文献, 介绍了冠状病毒的起源、种类、人类感染的危害与应对措施, 发现药用植物与其它天然产物, 其活性化合物抗 SARS-CoV 和增强免疫力廉价、可行, 中医临床也证实天然药物治疗 SARS-CoV 的有效性; 天然产物包括药用植物、真菌和海洋生物活性成分, 可能成为 SARS-CoV-2 抑制剂研究与开发的新前沿。

关键词:天然产物; 活性成分; SARS-CoV

中图分类号:TS201.2

文献标志码:A

文章编号:1672-058X(2022)04-0083-08

0 引言

冠状病毒(CoVs)可追溯到 20 世纪 40 年代, 导致许多动物与人在内的急性和慢性呼吸、肠道和中枢神经系统疾病。人类冠状病毒(HCoVs)作为轻度呼吸道感染病原体, 首先被确认是 20 世纪 60 年代, 这些 HCoVs 被命名为 HCoV-229E 和 HCoV-OC43^[1]。

20 世纪 70 年代以来, 病毒学家对 CoVs 的复制和发病机制进行了积极研究, 到目前已认定 7 种 HCoVs, 即 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、严重急性呼吸综合征(SARS-CoV)、中东呼吸综合征(MERS-CoV)和 SARS-CoV-2^[2]。

分子进化分析表明: 所有 HCoVs 均起源于动物。SARS-CoV、MERS-CoV、HCoV-NL63 和 HCoV-229E 来自蝙蝠; HCoV-OC43 和 HCoV-HKU1 来源于啮齿动物^[3]。

在发现 SARS-CoV 之前, HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1 已在人类普遍存在, 约占普通感冒的三分之一, 通常与轻度自限上呼吸道感染相关^[2]。然而, 在老年人和免疫功能低下个体包括正在接受化疗和艾滋病患者中, HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-HKU1 和 HCoV-NL63 亚型, 因导致肺炎和支气管炎危及生命。

SARS-CoV 是高度传染性的呼吸道感染, 通常是致命的。2002-11—2003 年, SARS-CoV 在全球流行, 死亡率为 10%~15%。SARS-CoV 是链长约 29.7 kb 的正链单股 RNA 病毒^[4]。2013 年, MERS-CoV 在中东地区引发疫情, 2015-05~06 月在韩国发生重大疫情, 死亡率为 35.5%^[5]。

虽然 SARS-CoV 疫情已被控制多年, 但在 2019 年底至 2020 年初, 武汉市华南海鲜批发市场发现多例新型 CoVs 感染病例^[6]。人际传播显示常见症状如发烧、疲劳、干咳、呼吸短促和肺炎^[7]。新型 CoVs 被国际病毒分类学委员会命名为 SARS-CoV-2^[8]。研究发现, SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 和 MERS-

收稿日期: 2021-03-20; 修回日期: 2021-04-25。

作者简介: 任建敏(1964—), 男, 重庆市南岸区人, 博士, 教授, 从事天然药物及药物制剂研究。

CoV 密切相关,与 SARS-CoV 基因组约有 70%~80% 相同,是一种新的高传染性、致命性 HCoV,其传播现已导致全球大流行^[9]。

1 SARS-CoV 作用机制与应对办法

SARS-CoV 通过飞沫等进入肺泡上皮细胞,病毒刺突蛋白与宿主细胞表面细胞受体血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 粘附,诱导病毒包膜蛋白发生构象变化,介导 SARS-CoV 与宿主细胞膜融合^[10]。病毒感染导致细胞代谢和信号转导改变,促进病毒复制,引起宿主体内免疫应答,产生过多细胞因子,形成细胞因子风暴,引发炎症,导致肺损伤、急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭甚至死亡^[11]。SARS-CoV-2 较 SARS-CoV,其刺突蛋白与人体 ACE2 受体的亲和力高 10 倍以上,使 SARS-CoV-2 更易以惊人的速度在人际间传播^[12]。

世界卫生组织表述,目前尚无有效的疫苗或抗病毒药物来预防或治疗 SARS-CoV-2,支持和非特异性治疗,是改善患者 SARS-CoV-2 症状的主要选择。许多已知的抗病毒药物如洛匹那韦、地瑞那韦、奥司他韦、瑞德西韦等,用来抵抗 SARS-CoV-2,以及一些其它药物如氯喹、羟氯喹、阿奇霉素、托珠单抗、interferon- β 等也被应用于 SARS-CoV-2 病人或临床试验^[13]。

鉴于 2002—2003 年中医药或天然药物用作辅助治疗 SARS-CoV 重症病例的经验^[14],我国 SARS-CoV-2 感染患者超过 85% 使用了中医药治疗^[15]。

国内外大量研究表明,许多药用植物、海洋生物和真菌等天然产物,有调控病毒识别进而抑制病毒进入、复制,可作为不同病毒的有效抑制剂^[16]。还能减少宿主促炎细胞因子,提高免疫能力,预防病毒传播,甚至减缓由于病毒基因高突变引起的耐药性,为抗 SARS-CoV-2 药物的寻找与开发提供了令人鼓舞的前景。

2 抗 SARS-CoV 天然化合物

2.1 凝集素与寡肽

凝集素是识别和结合特异碳水化合物的蛋白

质,通过与病毒表面特有的糖基化作用,能识别 SARS-CoV 刺突蛋白^[17]。Keyaerts 等^[10]发现甘露糖特异性植物凝集素具有强大的抗 SARS-CoV 活性。从韭菜中分离得到甘露糖特异性植物凝集素,是抑制 SARS-CoV 诱导细胞病变最有效凝集素之一。苜蓿和烟草植物分离的 N-乙酰葡萄糖胺特异性凝集素,对 SARS-CoV 也有显著的抑制活性^[18]。

藻类的许多凝集素有抗病毒活性。griffithsin 是 121 个氨基酸的红藻衍生凝集素,有高效广谱抗病毒作用,能与 SARS-CoV 包膜上 N-糖基化位点末端甘露糖残基有效结合,抑制病毒进入^[19]。

一些寡肽如亮抑酶肽(图 1(1)),是放线菌产生的蛋白酶抑制剂,能抑制半胱氨酸、丝氨酸和苏氨酸蛋白酶。亮抑酶肽可有效抑制 SARS-CoV 进入宿主细胞,抑制 SARS-CoV 驱动的病毒-细胞融合^[20-21]。从放线菌中分离的 oligopeptide antipain (图 1(2)),是胰蛋白酶和木瓜蛋白酶抑制剂,可阻断 SARS-CoV 进入宿主细胞^[22]。

2.2 蒽醌类

蒽醌类常存在高等植物和低等植物地衣类和菌类中。大黄素如 1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌(图 1(3)) 和 1,8-二羟基-3-羧基-9,10-蒽醌,是大黄、唐古特大黄、虎杖、何首乌、芦荟、决明子等药用植物的活性成分^[23]。

研究发现,大黄素通过与刺突蛋白结合,阻断病毒进入,干扰 SARS-CoV 糜蛋白酶样蛋白酶(3CL^{pro})活性,从而抑制 SARS-CoV。在抗 SARS-CoV 和 HCoV-OC43 研究中,大黄素以剂量依赖方式显著阻断 SARS-CoV 刺突蛋白和 ACE2 结合,抑制 3a 离子通道,阻止新生 CoVs 释放^[23]。结构-活性表明,蒽醌的侧链而非蒽醌的骨架,是抑制刺突蛋白和 ACE2 结合的关键^[24]。

2.3 萜及其苷类

从药用植物中分离的萜类化合物,由于其对 SARS-CoV 具有特异性的体外抗病毒作用,已引起研究者的极大的关注^[25]。

三萜类化合物可以抑制埃博拉病毒、马尔堡病毒、艾滋病病毒和甲型流感病毒的入侵,有独特的结构-活性关系^[26]。这些活性化合物通过包裹病毒包膜中普遍存在的七肽重复区 2,调节多种病毒-宿主

融合功能。

柴胡皂苷是一组齐墩烷三萜类衍生物,通常以葡萄糖苷形式存在于柴胡属药用植物中。柴胡皂苷 A、B₂、C 和 D 表现出抗 HCoV-229E 活性,其中最强的是 B₂(图 1(4))可阻断 HCoV-229E 的附着和渗透,可能成为一种潜在的 SARS-CoV 感染化学预防剂^[27]。

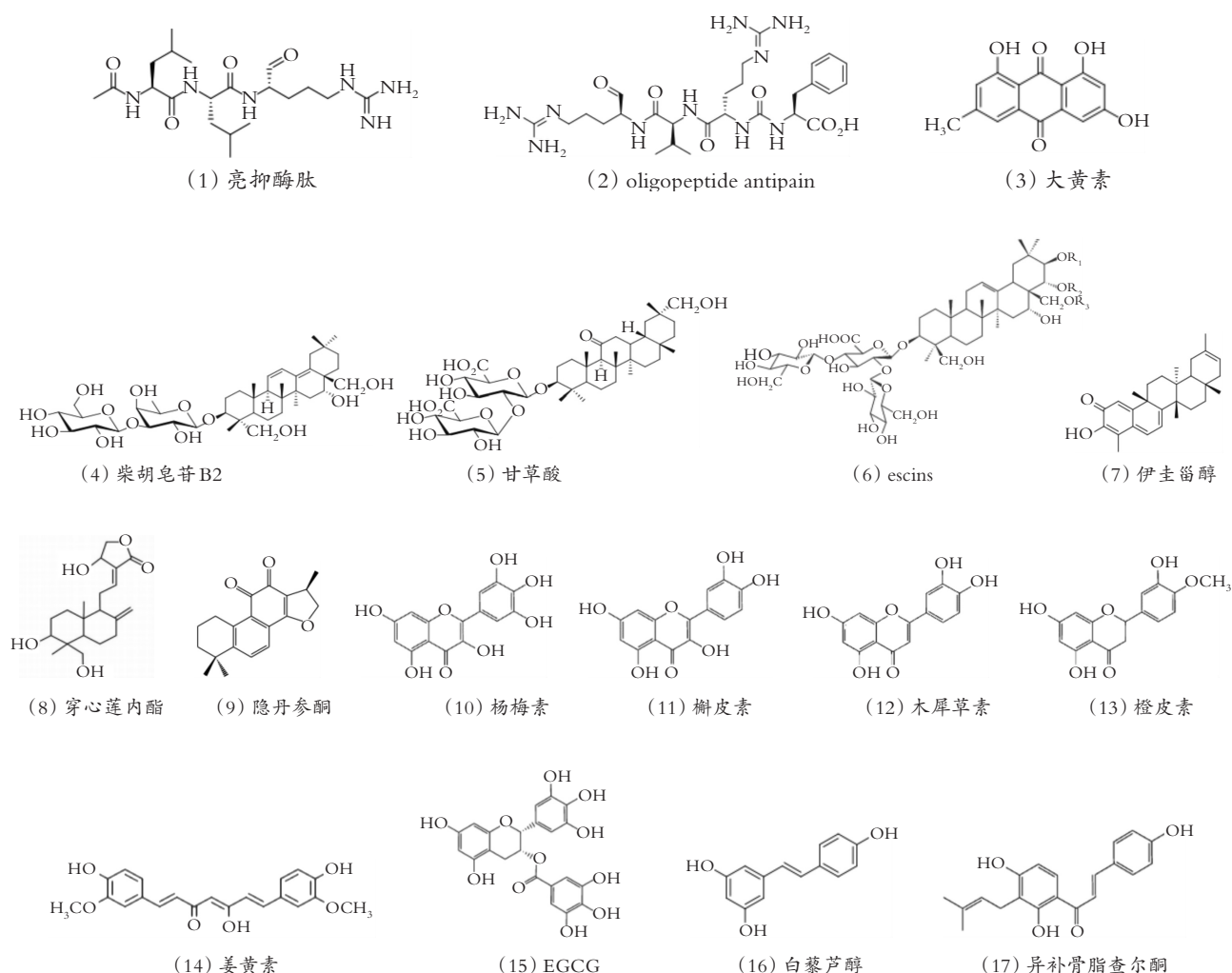
甘草的成分包括三萜,如甘草甜素或甘草酸苷(图 1(5)),有高的抗病毒和体外抑制 SARS-CoV 活性^[28]。Yang 等^[15]报道,香椿中的柴胡皂苷和甘草酸苷,通过抑制病毒的吸附、渗透和进入,具有强的抗 SARS-CoV 作用。七叶树是一种在中国、日本和韩国发现的药用植物,其种子中含有一种天然皂苷 escins(图 1(6)),对 SARS-CoV 有较强的抑制作用^[29]。三萜烯桦木素和桦木酸,是桦木属植物的主要抗病毒成分,抑制 HIV 融合与抑制 HIV 成熟。甲醇提取物对牛 CoVs 具有抗病毒活性^[30]。药用担子

菌灵芝,含有灵芝酸 F,一种羊毛甾烷三萜,作为 ACE2 受体抑制剂,有强的抗 SARS-CoV 作用^[31]。

3CL^{pro} 对 SARs-CoV 的复制至关重要^[32]。雷公藤皮甲醇提取物显著抑制 SARS-CoV 3CL^{pro} 活性,其活性化合物为 4 种甲基醌类三萜衍生物,活性最强的伊圭甾醇(图 1(7)),对 SARS-CoV 3CL^{pro} 的 IC₅₀ 值为 2.6 μM^[33]。

穿心莲内酯(图 1(8))是植物穿心莲中极苦的烷型二萜,分子对接研究表明,可有效结合 SARS-CoV-2 3CL^{pro} 位点,该分子遵循利平斯基规则,有望成为 SARS-CoV-2 抑制剂^[34]。

二萜醌类隐丹参酮(图 1(9))是丹参的主要活性成分,具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗菌等活性,对 SARS-CoV 3CL^{pro} 和 PL^{pro} 有强的抑制作用^[35]。从红藻中分离出的三萜(thyrsiferol、thyrsiferol acetate、venustatriol)对 CoVs 有抑制作用^[36]。天然产物活性化合物结构详见图 1。



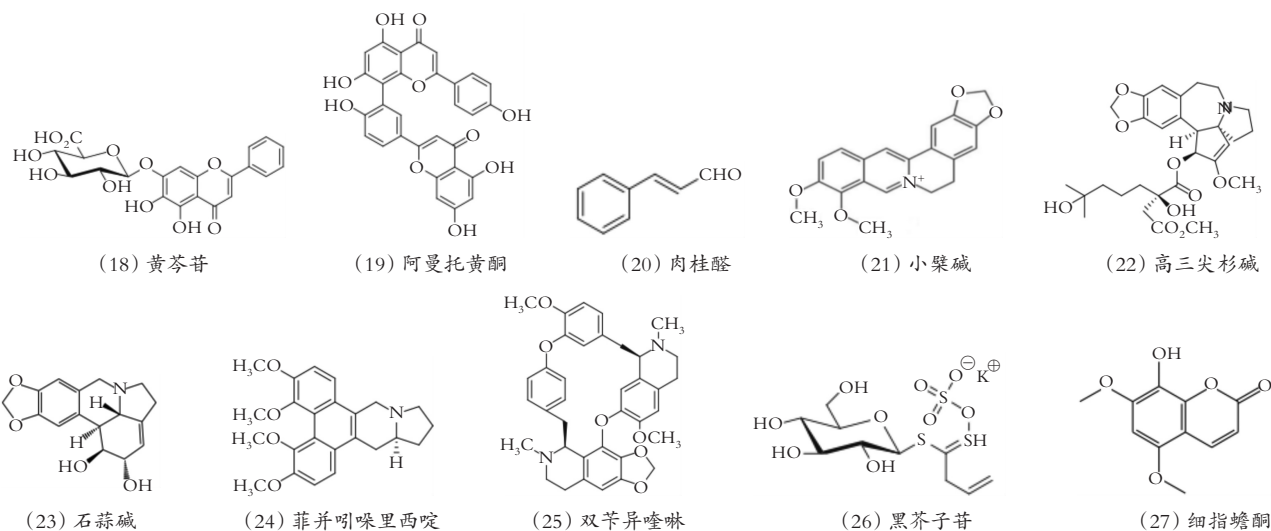


图 1 天然产物活性化合物结构

Fig. 1 Structure of active compounds from natural products

2.4 多酚类和芳香化合物

许多天然多酚具有抗氧化、抗病毒活性。天然类黄酮(图 1),如杨梅素(图 1(10))、槲皮素(图 1(11))、木犀草素(图 1(12))、柚皮苷、橙皮素(图 1(13))、姜黄素(图 1(14))、芹黄素和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)(图 1(15)),是人类饮食中丰富的多酚类物质,常以糖苷或酰基糖苷存在于水果和蔬菜中。

杨梅素能抑制 CoVs 解旋酶 nsP13,已被用于抗 CoVs^[37]。木犀草素和槲皮素干扰病毒对宿主细胞的吸附。槲皮素、橙皮素和杨梅素及其糖基化的衍生物,抑制 SARS-CoV 进入宿主细胞,除了抑制脂肪酸合酶,还能与刺突蛋白、解旋酶、蛋白酶、ACE 受体高亲和力结合,发挥强抗 CoVs 作用^[38]。

槲皮素以糖苷配基高浓度存在于洋葱中,对包膜病毒如流感病毒、单纯疱疹病毒、副流感病毒 3 型、伪狂犬病病毒、呼吸道合胞体病毒和辛德毕斯病毒,有杀病毒活性^[39]。槲皮素能够抑制溶酶体膜的 H⁺-ATP 酶,阻止病毒脱壳与病毒复制,并竞争性抑制 SARS-CoV 3CL^{pro}^[40]。芹黄素、木犀草素、槲皮素和姜黄素抑制 SARS-CoV 3CL^{pro} 活性的 IC₅₀ 值分别为 280.8、20.2、23.8 和 23.5 μM^[33,41]。红茶中的 3 种酚类化合物鞣酸、3-异茶黄素-3-没食子酸酯和茶黄素-3,3'-二戊酸酯,对 SARS-CoV 3CL^{pro} 的 IC₅₀ 分别为 3、7 和 9.5 μM^[42]。

芪类是具有均二苯乙烯母核的多酚类衍生物,芪类白藜芦醇(图 1(16))广泛存在于不同的植物

中,包括葡萄、桑葚、花生、虎杖和蔓越莓等^[43]。可阻止 HIV 和 SARS-CoV 等多种病毒感染^[44],是 SARS-CoV 和 MERS-CoV 有效体外抑制剂,可能成为抗新型 HCoV_s 药物^[43]。

用于治疗 SARS 的中草药复方,抑制 SARS-CoV 进入和复制各过程的活性多酚有:儿茶素、草质素、异补骨脂查尔酮(图 1(17))、黄芩苷(图 1(18))、山柰酚衍生物、木犀草素、杨梅素、槲皮素、姜黄素、漆树苷、野黄芩素等^[15]。

由金银花、柴胡、连翘、黄芪和党参等植物组成的金柴中药胶囊,主要有效成分绿原酸和黄芩苷^[45],能削弱病毒对细胞的吸附,阻断与降低 SARS-CoV 感染周围组织^[46]。红茶多酚表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)抑制牛 CoVs 增殖,干扰 CoVs 对 Madin-Darby 牛肾细胞的吸附^[47]。榧树是亚洲的传统药用植物,其活性化合物阿曼托黄酮(图 1(19))有良好的 SARS-CoV 3CL^{pro} 抑制活性^[41]。香叶基黄酮 A-E,从泡桐中分离得到,能降低促炎细胞因子白细胞介素-1β 和 α 肿瘤坏死因子^[48],有助于缓解许多 SARS-CoV-2 患者出现的多系统炎症综合征。

中草药中的肉桂,常用作香料,是治疗普通感冒、胃肠道感染、癌症、慢性心血管疾病和妇科疾病的主要成分。研究发现,肉桂中肉桂醛等芳香类精油(图 1(20)),通过内吞作用阻断病毒附着与进入,抑制野生型 SARS-CoV 感染^[49]。

2.5 生物碱

生物碱是药用植物中重要的含氮碱性有机活性

成分之一。小檗碱(图 1(21))又称黄连素,是一种低毒季铵型异喹啉类生物碱,存在于小檗、黄连、黄柏、白屈菜等中,广泛用于抗炎、抗病毒、治疗糖尿病与抗肿瘤等。小檗碱抗 CoVs 感染,通过抑制 NF- κ B 信号通路,阻止 CoVs RNA 合成、组装与释放^[50]。高三尖杉碱(图 1(22)),是植物三尖杉抗肿瘤生物碱之一,于 2012-10 月获美国 FDA 批准用于治疗成人慢性髓性白血病。据报道,高三尖杉碱对猪流行性腹泻病毒、鼠肝炎病毒等 CoVs 具有较强的抑制活性^[51],对 SARS-CoV-2 EC₅₀ 为 2.10 μ M^[52]。石蒜中的石蒜碱(图 1(23)),对脊髓灰质炎病毒和单纯疱疹病毒有抗病毒活性,对 SARS-CoV 也有效^[53]。娃儿藤生物碱包括菲萜吡啶里西啶(图 1(24))和菲萜喹诺里西啶,已被鉴定为肠病原性 CoVs 传播性胃肠炎病毒(TGEV)的强效体外抑制剂,具有抗 HCoV 活性^[54]。抗炎和抗肿瘤的双苄异喹啉生物碱(图 1(25)),作为免疫调节剂,能抑制 HCoV-OC43 刺突和核衣壳蛋白的表达^[55]。Dercitin 是一种从海绵动物中分离出来的吡啶生物碱,抑制 CoVs A59 EC₅₀ 为 1.8 μ M。Mycalamides A 和 B,蛋白质合成抑制剂和从海绵分离出的抗病毒化合物,也能抑制 CoVs A59^[56]。

2.6 其他

从黄芪中提取的多糖已被广泛用于抗病毒增强免疫剂,补充黄芪多糖可以抑制禽 CoVs 的复制^[57]。

黑芥子苷(图 1(26))是一种硫代葡萄糖苷类化合物,广泛存在于十字花科蔬菜中,如球芽甘蓝、西兰花和黑芥菜。2002/2003 年,我国用板蓝根辅助治疗 SARS,其活性 β -谷甾醇、黑芥子苷和靛蓝,有抗 SARS-CoV 3CL^{pro} 活性^[32]。细指蟾酮(图 1(27)),一种从石椒草属中分离出来的香豆素衍生物,对 SARS-CoV 有抗病毒活性^[58]。

紫锥菊是一种多年生草本植物,原产于美洲。主要包括咖啡酸类及其衍生物、烷基酰胺类化合物、多糖及糖蛋白、挥发油等活性化合物,以剂量依赖的方式降低 HCoV-229E 与 MERS-CoV 的传染性。补充维生素 D 可以降低 SARS-CoV-2 感染和死亡的风险^[60]。

一些藻类和海绵动物也有较强的抗病毒活性,如螺旋藻富含蛋白质、维生素、必需氨基酸、矿物质和必需脂肪酸如 γ -亚麻酸等,有增强 SARS-CoV 患者免疫能力,抑制炎症因子等作用^[61]。

3 结论

SARS-CoV-2 是一种致命的传染病毒,从药用植物和其他天然产物中寻找抗 SARS-CoV-2 活性化合物如多酚、生物碱、萜类、植物蛋白与糖苷等,是唾手可得的成果,这为抗 SARS-CoV-2 药物的研究提供了有希望的途径。同时,在饮食营养中注重天然活性成分的摄入,对提高自身免疫力,预防病毒感染,十分重要。

参考文献(References):

- [1] PILLAIYAR T. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses [J]. *Drug Discovery Today*, 2020, 25(5):668—688.
- [2] ANDERSEN P I, IANESKI A, LYSVAND H, et al. Discovery and development of safe-in-man broad-spectrum antiviral agents [J]. *International Journal of Infectious Disease*, 2020, 93(12):268—276.
- [3] FORNI D, CAGLIANI R, CLERICI M, et al. Molecular evolution of human coronavirus genomes [J]. *Trends in Microbiology*, 2017, 25(9):35—48.
- [4] KEUM Y S, JEONG Y J. Development of chemical inhibitors of the SARS coronavirus: viral helicase as a potential target [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2012, 84(8):1351—1358.
- [5] KIM J W, CHO H, KIM E, et al. Antiviral escin derivatives from the seeds of aesculus turbinata blume (Japanese horse chestnut) [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, 27(12):3019—3025.
- [6] LI G, FAN Y, LAI Y, et al. Coronavirus infections and immune responses [J]. *Journal of Medical Virology*, 2020, 92(12):424—432.
- [7] ELFIKY A A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19 [J]. *Life Sciences*, 2020, 248(2):117—127.
- [8] LING C Q. Traditional Chinese medicine is a resource for drug discovery against 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) [J]. *Journal of Integrative Medicine*, 2020, 18(8):87—88.
- [9] REMUZZI A, REMUZZI G. COVID-19 and Italy: what next [J]. *The Lancet*, 2020, 395(12):1225—1228.
- [10] KEYAERTS E, VIJGEN L, PANNECOUQUE C, et al. Plant lectins are potent inhibitors of coronaviruses by

- interfering with two targets in the viral replication cycle[J]. *Antiviral Res*, 2007, 75(12):179—187.
- [11] HUANG C L, WANG Y M, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *The Lancet*, 2020, 395(10223): 497—506.
- [12] LI Q, GUAN X, WU P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(5): 1199—1207.
- [13] COSTANZO M, GIGLIO E, ROVIELLO G N. SARS-CoV-2: recent reports on antiviral therapies based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and other drugs for the treatment of the new coronavirus[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2020, 27(10): 4536—4541.
- [14] HSU C H, HWANG K C, CHAO C L, et al. Can herbal medicine assist against avian flu learning from the experience of using supplementary treatment with Chinese medicine on SARS or SARS-like infectious disease in 2003[J]. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2006(12):505—506.
- [15] YANG Y, ISLAM M S, WANG J, et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2020(16): 1708—1717.
- [16] ORHAN I Y, SENOL F S. Natural products as potential leads against coronaviruses: could they be encouraging structural models against SARS-CoV2[J]. *Natural Products and Bioprospecting*, 2020, 10:171—186.
- [17] LIU Y, LIU J, PANG X, et al. The roles of direct recognition by animal lectins in antiviral immunity and viral pathogenesis[J]. *Molecules*, 2015(20): 2272—2295.
- [18] KUMAKI Y, WANDERSEE M K, SMITH A J, et al. Inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus replication in a lethal SARS-CoV BALB/c mouse model by stinging nettle lectin, *urtica dioica* agglutinin[J]. *Antiviral Research*, 2011, 90:22—32.
- [19] LEE C G. A highly potent broad-spectrum antiviral lectin from red algae: from discovery to clinical application[J]. *Marine Drugs*, 2019, 17:567—582.
- [20] SIMMONS G, BERTRAM S, GLOWACKA I, et al. Different host cell proteases activate the SARS-coronavirus spikeprotein for cell-cell and virus-cell fusion[J]. *Virology*, 2011, 413:265—274.
- [21] SIMMONS G, GOSALIA D N, RENNEKAMP A J, et al. Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(11): 11876—11881.
- [22] ZHOU N, PAN T, ZHANG J, et al. Glycopeptide antibiotics potently inhibit cathepsin L in the late endosome/lysosome and block the entry of ebola virus, middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(5):9218—9232.
- [23] DONG X, FU J, YIN X, et al. Emodin: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics[J]. *Phytotherapy Research*, 2016, 30(2):1207—1218.
- [24] HYUN S K, LEE H, KANG S S, et al. Inhibitory activities of cassia tora and its anthraquinone constituents on angiotensin-converting enzyme[J]. *Phytotherapy Research*, 2009, 23:178—184.
- [25] WEN C C, KUO Y H, JAN J T, et al. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 50:4087—4095.
- [26] SI L, MENG K, TIAN Z, et al. Triterpenoids manipulate a broad range of virus-host fusion via wrapping the HR2 domain prevalent in viral envelopes[J]. *Science Advances*, 2018, 4:8390—8408.
- [27] CHENG P W, NG L T, CHIANG L C, et al. Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E in vitro[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2006, 33:612—616.
- [28] CINATL J, MORGENSTERN B, BAUER G, et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus[J]. *The Lancet*, 2003, 361(5):2045—2046.
- [29] SALINAS F M, VÁZQUEZ L, GENTILINI M V, et al. Seed extract shows virucidal and antiviral activities against respiratory syncytial virus (RSV) and reduces lung inflammation in vivo[J]. *Antiviral Research*, 2019, 164(1):1—11.
- [30] RASTOGI S, PANDEY M M, RAWAT A. Medicinal plants of the genus *Betula*-traditional uses and a phytochemical-pharmacological review[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015, 159(11):62—83.
- [31] MORIGIWA A, KITABATAKE K, FUJIMOTO Y, et al.

- Angiotensin converting enzyme-inhibitory triterpens from ganoderma lucidum[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin,1986, 34(7):3025—3028.
- [32] LIN C W, TSAI F J, TSAI C H, et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of Isatis indigotica root and plant-derived phenolic compounds[J]. Antiviral Research,2005, 68(9):36—42.
- [33] RYU Y B, PARK S J, KIM Y M, et al. SARS-CoV 3CL^{pro} inhibitory effects of quinone-methide triterpenes from tripterygium regelii [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(11):1873—1876.
- [34] ENMOZHI S K, RAJA K, SEBASTINE I, et al. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: an in silico approach [J]. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2020(4):1—7.
- [35] PARK J Y, KIM J H, KIM Y M, et al. Tanshinones as selective and slow-binding inhibitors for SARS-CoV cysteine proteases [J]. Bioorganic Medicinal Chemistry, 2012,20(11): 5928—5935.
- [36] SAYED E L. Natural products as antiviral agents [J]. Stud Nat Prod Chem,2000, 24(12):473—572.
- [37] SEMWAL D K, SEMWAL R B, COMBRINCK S, et al. Myricetin: a dietary molecule with diverse biological activities[J]. Nutrients,2016(8):90—120.
- [38] NGWA W, KUMAR R, THOMPSON D, et al. Potential of flavonoid-inspired phytochemicals against COVID-19[J]. Molecules,2020, 25(12):2707—2716.
- [39] CHOI H J, KIM J H, LEE C H, et al. Antiviral activity of quercetin 7-rhamnoside against porcine epidemic diarrhea virus[J]. Antiviral Research,2009, 81(11):77—81.
- [40] CHEN L, LI J, LUO C, et al. Binding interaction of quercetin-3- β -galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CL^{pro}: structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry,2006(14):8295—8306.
- [41] RYU Y B, JEONG H J, KIM J H. Biflavonoids from torreyia nucifera displaying SARS-CoV 3CL^{pro} inhibition[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010, 18(4):7940—7947.
- [42] CHEN C N, LIN C, HUANG K K, et al. Inhibition of SARS-CoV 3C-like protease activity by the aflavin-3,3'-digallate (TF3) [J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine,2005(2):209—215.
- [43] LIN S C, HO C T, CHUO W H, et al. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol [J]. BMC Infectious Diseases, 2017, 17(12):144—151.
- [44] LI Y Q, LI Z L, ZHAO W J, et al. Synthesis of stilbene derivatives with inhibition of SARS coronavirus replication [J]. European Journal of Medicinal Chemistry,2006, 41(5):1084—1089.
- [45] CHEN F, CHAN K H, JIANG Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds [J]. Journal of Clinical Virology,2004, 31(11):69—75.
- [46] ZHONG J, CUI X, SHI Y, et al. Antiviral activity of Jinchai capsule against influenza virus [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine,2013, 33(9):200—204.
- [47] BANSAL S, CHOUDHARY S, SHARMA M, et al. Tea: a native source of antimicrobial agents[J]. Food Research International,2013, 53(10):568—584.
- [48] CHO J K, CURTIS-LONG M J, LEE K H, et al. Geranylated flavonoids displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the fruits of paulownia tomentosa [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry,2013, 21(11):3051—3057.
- [49] POLANSKY H, LORI G. Coronavirus (COVID-19), first indication of efficacy of gene-edited-VIR/novirin in SARS-CoV-2 infections [J]. International Journal of Antimicrobial Agents,2020, 55(7):1059—1011.
- [50] KIM H Y, SHIN H S, PARK H, et al. In vitro inhibition of coronavirus replications by the traditionally used medicinal herbal extracts, cimicifuga rhizoma, meliae cortex, coptidis rhizoma, and phellodendron cortex [J]. Journal of Clinical Virology,2007 41(2):122—128.
- [51] DONG H J, WANG Z H, MENG W, et al. The natural compound homoharringtonine presents broad antiviral activity in vitro and in vivo [J]. Viruses, 2007(10):601—608.
- [52] CHOY K T, WONG A Y, KAEWPREEDDEE P, et al. Remdesivir lopinavir emetine and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro [J]. Antiviral Research,2020, 178:(10)4786—4790.
- [53] LI S Y, CHEN C, ZHANG H Q, et al. Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus [J]. Antiviral Research,2005, 67(7):18—23.
- [54] ISLAM M T, SARKAR C, ELKERSH D M, et al. Natural products and their derivatives against coronavirus: a review of the non-clinical and pre-clinical data [J]. Phytotherapy Research, 2020,34:2471—2492.

- [55] KIM D E, MIN J S, JANG M S, et al. Natural bis-benzylisoquinoline alkaloids-tetrandrine, fangchinoline, and cepharanthine, inhibit human coronavirus OC43 infection of MRC-5 human lung cells[J]. *Biomolecules*, 2019, 9:696—712.
- [56] LAPORT M S, SANTOS O, MURICY G. Marine sponges: potential sources of new antimicrobial drugs[J]. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2009 (10): 86—105.
- [57] ZHANG P, LIU X, LIU H, et al. Astragalus polysaccharides inhibit avian infectious bronchitis virus infection by regulating viral replication[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2018, 114:124—128.
- [58] YANG Q Y, TIAN X Y, FANG W S, et al. Bioactive coumarins from *boenninghausenia sessilicarpa*[J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2007, 9(1): 59—65.
- [59] ENGLER O, STRASSER M, SIGNER J, et al. Neutralizing activity of *echinacea purpurea* on coronaviruses including highly pathogenic middle-east-respiratory syndrome virus (MERS-CoV) [J]. *Planta Med Int Open*, 2017(4): 98—202.
- [60] GRANT W B, LAHORE H, MCDONNELL S L, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths [J]. *Nutrients*, 2020(12): 988—1024.
- [61] MCCARTY M F, DINICOLANTONIO J J. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus[J]. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2020, 63(4): 383—385.

Active Compounds of Natural Products for the Relief of SARS-CoV

REN Jian-min

(School of Environment and Resources, Chongqing Technology and Business University, Chongqing 400067, China)

Abstract: As severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a global pandemic with exponential spread, effective antiviral drugs and vaccines are urgently needed to control and prevent the SARS-CoV-2 outbreak. Current challenge is to find and develop an effective and affordable drug for the treatment of SARS-CoV-2. Combining with the latest literature, this paper introduces the origin and species of coronavirus, the harm of human infection and the countermeasures. It is found that the active compounds of medicinal plants and other natural products are cheap and feasible in anti-SARS-CoV and enhancing immunity. Traditional Chinese medicine has also been proved the effectiveness of natural drugs in treating SARS-CoV. The active ingredients in natural products, such as plants, fungi and marine organisms may become new research objectives for the research and development of SARS-CoV-2 inhibitors.

Key words: natural products; active compounds; SARS-CoV

责任编辑:田 静

引用本文/Cite this paper:

任建敏. 天然产物活性化合物抗 SARS-CoV 研究[J]. 重庆工商大学学报(自然科学版), 2022, 39(4): 83—90.

REN Jian-min. Active compounds of natural products for the relief of SARS-CoV [J]. *Journal of Chongqing Technology and Business University (Natural Science Edition)*, 2022, 39(4): 83—90.