

Tiềm năng ứng dụng dược liệu tự nhiên trong phòng ngừa và điều trị virus SARS-CoV-2

Phí Thị Cẩm Miện¹, Nguyễn Quốc Hưng², Trần Bá Trung³,
Nguyễn Đức Bách¹, Nguyễn Thị Lan¹

¹Học viện Nông nghiệp Việt Nam

²Công ty CP Khoa học Công nghệ Dược liệu Việt Nam

³Công ty CP Dược phẩm quốc tế STP Pharma

Đại dịch bệnh truyền nhiễm gây ra bởi virus SARS-CoV-2 (Covid-19) và các biến thể của nó bắt đầu từ cuối năm 2019 tại Vũ Hán (Trung Quốc) sau đó đã bùng phát và lan rộng ở quy mô toàn cầu. Tính đến tháng 8/2021, đã có hơn 200 triệu ca mắc Covid-19 trên toàn thế giới, trong đó số ca tử vong lên đến hơn 4 triệu người và những con số này vẫn còn tiếp tục gia tăng. Cho đến nay, chưa có liệu pháp điều trị Covid-19 đặc hiệu mà chủ yếu vẫn chỉ là điều trị triệu chứng. Gần đây, song song với quá trình nghiên cứu vắc xin và tìm kiếm thuốc điều trị Covid-19, các nhà khoa học trên thế giới và Việt Nam cũng đang nỗ lực nghiên cứu và tìm kiếm các loài thảo dược có tác dụng kháng virus, tăng cường miễn dịch cơ thể. Bài viết tóm lược các kết quả nghiên cứu gần đây của các nhà khoa học về khả năng kháng virus của đông trùng hạ thảo, xuyên tâm liên, thanh hao hoa vàng, tảo xoắn có tác dụng kháng virus, tăng cường hệ miễn dịch cơ thể, hỗ trợ phòng ngừa và điều trị Covid-19.

Các nghiên cứu phòng ngừa và điều trị Covid-19 trên thế giới từ dược liệu

Hiện nay trên thế giới chưa có liệu pháp hiệu quả để phòng ngừa và điều trị Covid-19, tuy nhiên một số nghiên cứu gần đây khi thử nghiệm các hợp chất thứ cấp thiên nhiên có mặt trong một số loài thảo mộc đã cho thấy có khả năng ức chế sự lây lan và nhân lên của virus cúm cũng như virus thuộc họ Corona [1], thậm chí cả những chủng gây bệnh SARS [2]. Những kết quả ban đầu này đã mở ra hy vọng mới trong việc nâng cao sức đề kháng, phòng ngừa và điều trị bệnh Covid-19. Hiện nay, nhiều quốc gia trên thế giới đang tập trung sàng lọc một số loài thực vật có chứa các hoạt chất kháng virus thông qua cơ

chế gây ức chế xâm nhiễm của virus hoặc tác động vào giai đoạn tái bản RNA hoặc điều hoà phản ứng miễn dịch của cơ thể.

Đầu năm 2021, nhóm nghiên cứu ở Ấn Độ đã phát hiện dịch chiết cây cỏ mực (*Eclipta alba*) có hoạt tính kháng nhiều loại virus [2]. Theo kinh nghiệm truyền thống, dịch chiết từ lá của cây này được sử dụng để chữa bệnh cúm, vàng da và các bệnh về gan. Các thử nghiệm đã cho thấy, dịch chiết cỏ mực ức chế enzyme thuộc nhóm protease của SARS-CoV-2 tham gia/có vai trò trong quá trình nhân lên của virus [2]. Tương tự, một số nghiên cứu khác cũng cho thấy đích tác động là enzyme cysteine protease (3CLpro) giống 3-chymotrypsin

của virus, enzyme này cần thiết cho sự nhân lên của virus Corona. Isoflavone chiết xuất từ cây lô hội (*Psoralea argyrea*), methyl rosmarinat từ cây tía tô (*Hyptis atrorubens*), myricitrin từ cây thanh mai (*Myrica cerifera*), myricetin 3-O-beta-D-glucopyranoside từ cây chè (*Camellia sinensis*), amaranthine từ cây dền tía (*Amaranthus tricolor*)... đều có tác dụng ngăn ngừa sự nhân lên của virus SARS-CoV-2 [2].

Nhóm nghiên cứu ở Nepal cũng đã phát hiện nhiều loài thảo mộc có khả năng kháng virus SARS-CoV-2 (gồm 60 loài thực vật thuộc 36 họ). Ngoài ra, một số loài thuộc họ gừng cũng cho thấy khả năng phòng ngừa Covid-19

[3]. Gần đây, các nhà khoa học Thái Lan đã xác định được 491 loài thực vật được sử dụng làm thuốc để chữa sốt, ho, tiêu chảy, đau cơ và nhức mỏi, phát ban, nhức đầu, đau họng, viêm kết mạc. Trong đó có 60/491 loài được xếp vào nhóm điều trị các triệu chứng do SARS-CoV-2 gây ra [4]. Đồng thời, 10 trong số 491 loài được sử dụng để điều trị sốt, ho, tiêu chảy, phát ban, đau cơ và đau đầu [4].

Nghiên cứu của các nhà khoa học ở Bangladesh đã phát hiện một số loại thảo mộc truyền thống được sử dụng từ lâu để điều trị các triệu chứng hô hấp tương tự như Covid-19. Các triệu chứng phổ biến do Covid-19 gây ra bao gồm sốt, ớn lạnh, cảm lạnh, ho, cúm, nhức đầu, tiêu chảy, mệt mỏi, đau họng, mất vị giác hoặc khứu giác, hen suyễn, thở gấp hoặc khó thở. Nghiên cứu đã chọn ra những bệnh nhân dương tính với virus SARS-CoV-2 bằng xét nghiệm RT-PCR để thử nghiệm khả năng điều trị. Kết quả đã xác định được 26 loài thuộc 23 chi của 17 họ thực vật khác nhau có hiệu quả tích cực đối với những người nhiễm virus SARS-CoV-2 điều trị tại nhà. Theo kết quả khảo sát, 5 loài biểu hiện hiệu quả điều trị khả quan nhất được lựa chọn để đánh giá. Trong đó mạnh nhất là trà xanh (1,0), tiếp đến là tỏi (0,984), xoan Ấn Độ (0,966), gừng gió (0,966) và đinh hương (0,943). Các kết quả khảo sát và phân tích ở Bangladesh cho thấy, các hợp chất có nguồn gốc từ thực vật có triển vọng để điều trị Covid-19. Hơn nữa, các

nghiên cứu này cũng cho thấy các loài thực vật này không biểu hiện độc tính trong quá trình điều trị Covid-19 [5].

Cơ chế ức chế hoạt động của virus SARS-CoV-2 từ một số loại thảo dược

Đồng trùng hạ thảo và khả năng phòng ngừa, hỗ trợ điều trị Covid-19

Nhiều nghiên cứu đã xác định mối tương tác phân tử giữa cordycepin có trong nấm đồng trùng hạ thảo với các protein của virus SARS-CoV-2. Cordycepin hiện đang được thử nghiệm lâm sàng (NCT00709215) có cấu trúc tương tự với adenosine nhưng thiếu nhóm 30 hydroxyl trong gốc ribose. Do đó, cordycepin hoạt động như một chất ức chế poly (A) polymerase và quá trình tổng hợp protein sớm của virus. Cordycepin có thể gây mất ổn định RNA của SARS-CoV-2 bằng cách ức chế quá trình polyadenyl hóa, ức chế sự sao chép và nhân lên của virus trong vật chủ. Hơn nữa, cordycepin có ái lực mạnh với protein SARS-CoV-2 (-145,3) và các protease chính (-180,5), đặc điểm này cho thấy tiềm năng điều trị Covid-19 của cordycepin [6].

Tương tự, nghiên cứu của các nhà khoa học Trung Quốc về hoạt tính của thụ thể adenosine cho thấy, chất cordycepin kích hoạt thụ thể adenosine (3'-deoxyadenosine) và sản phẩm đồng trùng hạ thảo giúp bảo vệ não, hỗ trợ điều trị Covid-19. Adenosine, một chất trung gian trong quá trình sinh miễn dịch,

được tiết ra nhiều bởi các mô phổi bị thương trong quá trình viêm. Thông qua việc kích hoạt các thụ thể adenosine A1, A2A, A2B và A3, adenosine đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ chống lại chấn thương phổi cấp tính và chấn thương não. Cordycepin (3'-deoxyadenosine) là một chất kích hoạt các thụ thể adenosine, giúp tăng khả năng miễn dịch, thúc đẩy quá trình kháng viêm, ức chế sự sinh sản của virus RNA, bảo vệ chống lại tổn thương não, phổi, gan, tim và thận, cải thiện tình trạng xơ hóa phổi ở các mô hình lâm sàng và động vật. Đồng trùng hạ thảo và các sản phẩm cordycepin có thể được sử dụng như một chất chủ vận thụ thể adenosine trong y học có thể đóng một vai trò có lợi trong việc cải thiện bệnh viêm phổi do SARS-CoV-2 [7].

Gần đây, một nghiên cứu khác của các nhà khoa học Thổ Nhĩ Kỳ về cơ chế tác động của nấm đồng trùng hạ thảo trong phòng ngừa và điều trị virus SARS-CoV-2 cho thấy, *Cordyceps sinensis* và *Cordyceps militaris* có tác dụng phòng ngừa và điều trị Covid-19 bằng cách điều hòa miễn dịch, làm giảm các cytokine tiền viêm, ngăn ngừa xơ hóa phổi, cải thiện khả năng chống lại tình trạng giảm oxy máu và ức chế các enzyme của virus. Hơn nữa, các hoạt chất còn hỗ trợ duy trì các chức năng của phổi sau khi vượt cơn nguy kịch [4]. Nghiên cứu này đã chứng minh rằng *Cordyceps sinensis* và *Cordyceps militaris* có thể được sử dụng để điều trị

Covid-19 để giảm viêm, xơ hóa, tăng phản ứng miễn dịch và tác dụng kháng virus. Nghiên cứu này cung cấp dữ liệu tốt để tìm ra phương pháp hỗ trợ và điều trị Covid-19 trong những thời điểm đại dịch đang bùng phát mạnh như hiện nay [8].

Tác dụng sinh dược học của xuyên tâm liên tới khả năng phòng ngừa và hỗ trợ điều trị Covid-19

Xuyên tâm liên (*Andrographis paniculata*) có tác dụng thanh nhiệt, giải độc thường được dùng trong y học cổ truyền. Đây cũng là loại thuốc quý được dùng tại Việt Nam từ lâu. Trong thời gian gần đây, xuyên tâm liên đã được chú trọng và dùng như thuốc kháng SARS-CoV-2 ở nhiều quốc gia trên thế giới. Thành phần chính có trong xuyên tâm liên là andrographolide (thuộc nhóm diterpenoid lactone) - một chất ức chế tiềm năng đối với protease chính của SARS-CoV-2 (protein M). Nghiên cứu cho thấy, andrographolide có tác dụng kết nối phân tử, phân tích mục tiêu, dự đoán độc tính và dược động học. Andrographolide đã được gắn vào protein M của SARS-CoV-2 (với điểm gắn kết là -3,094357 kcal/mol). Các phương pháp tính toán cũng dự đoán phân tử này có độ hòa tan tốt, đặc tính dược lực học và tính đặc hiệu đích. Kết quả nghiên cứu cho thấy đây là một hợp chất đầy hứa hẹn, có tiềm năng sử dụng chống lại virus SARS-CoV-2.

Vào năm 2020, tại Ấn Độ kết quả nghiên cứu của các nhà

khoa học thuộc Trường Cao đẳng dược JSS [9] cho thấy, thành phần hóa học của xuyên tâm liên (andrographolide và dihydroxy dimethoxy flavone) có tác dụng chống lại SARS-CoV-2 thông qua việc ức chế enzyme protease chính của virus này trên thử nghiệm *in silico*. Bên cạnh đó, nghiên cứu của các nhà khoa học thuộc Đại học Airlangga (Indonesia) [10] cũng cho thấy, xuyên tâm liên có tiềm năng là chất ức chế protease chính 6LU7 của SARS-CoV-2. Tuy nhiên, phát hiện này cần được kiểm chứng thêm.

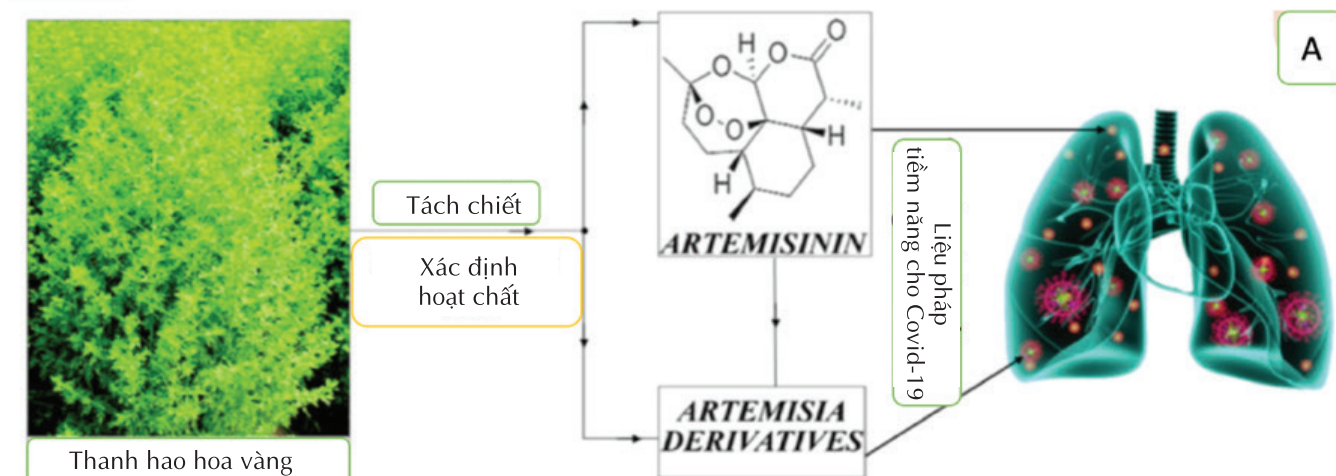
Chính phủ Trung Quốc đã cho phép sử dụng xuyên tâm liên trong chế phẩm chống viêm, kháng virus, đây là một sản phẩm tiêm bán tổng hợp có nguồn gốc từ thành phần hoạt tính của xuyên tâm liên (9-dehydro-17-hydro-andrographolide, sodium 9-dehydro-17-hydro-andrographolide-19-yl sulfate). Trung Quốc đã tóm tắt tác dụng dược lý và ứng dụng lâm sàng của andrographolide từ xuyên tâm liên, đồng thời khẳng định các công năng thanh nhiệt, giải độc, kháng sinh và chống viêm, có tác dụng điều trị rõ ràng đối với các bệnh hô hấp bao gồm viêm phổi, viêm đường hô hấp trên do vi khuẩn, virus dựa trên một số lượng lớn dữ liệu lâm sàng đã được tích lũy [11]. Andrographolide có tác dụng kháng virus, do đó có tiềm năng trong việc điều trị Covid-19 và có thể làm giảm mức độ viêm ở bệnh nhân, cải thiện các triệu chứng hô hấp, ức chế

virus và cải thiện khả năng miễn dịch của cơ thể với tính an toàn cao. Ngoài ra, andrographolide còn có tác dụng bảo vệ gan và có giá trị lâm sàng để điều trị các bệnh tim mạch, đồng thời có tác dụng bảo vệ đối với tổn thương gan, tim mạch gây ra bởi một số thuốc chống virus SARS-CoV-2 khác. Những kết quả này cho thấy, andrographolide có khả năng điều trị Covid-19 phù hợp với lý thuyết của y học cổ truyền về vị thuốc xuyên tâm liên.

Nghiên cứu của các nhà khoa học Thái Lan cũng cho thấy tác dụng chống SARS-CoV-2 của xuyên tâm liên thông qua khả năng điều trị các triệu chứng do Covid-19 gây ra như đau họng, nhức đầu, ho hay sổ mũi. Trong vòng 3 ngày kể từ khi sử dụng xuyên tâm liên tình trạng sức khỏe của các bệnh nhân Covid-19 tham gia thử nghiệm đều được cải thiện. Mọi triệu chứng của bệnh đã biến mất sau 5 ngày mà không xuất hiện bất kỳ tác dụng phụ nào.

Tác dụng phòng chống Covid-19 của thanh hao hoa vàng

Mới đây, các nhà khoa học Trung Quốc đã công bố kết quả nghiên cứu trên Tạp chí Nature về khả năng kháng virus SARS-CoV-2 trong điều kiện *in vitro* của thanh hao hoa vàng. Các xét nghiệm điều trị kháng virus, ức chế sự lây nhiễm SARS-CoV-2 ở tế bào VeroE6 cho thấy các dịch chiết và các hợp chất nghiên cứu đều có tác dụng tích cực. Trong các thử nghiệm điều



Khả năng ngăn ngừa sự nhân lên của virus SARS-CoV-2 từ dịch chiết thanh hao hoa vàng.

trị, artesunate biểu hiện mạnh nhất với EC_{50} trong các loại tế bào khác nhau (7-12 $\mu\text{g/ml}$), tiếp đến lần lượt là artemether (53-98 $\mu\text{g/ml}$), dịch chiết (83-260 $\mu\text{g/ml}$) và artemisinin (151-208 $\mu\text{g/ml}$). Các chỉ số chọn lọc (SI) được tính toán dựa trên các xét nghiệm điều trị và khả năng sống của tế bào, hầu hết đều dưới 10 (phạm vi 2 đến 54) cho thấy thời gian điều trị cho bệnh nhân Covid-19 đã giảm đáng kể [12]. Tương tự, các nhà khoa học Hàn Quốc cũng đã nghiên cứu một liệu pháp kháng virus Corona hiệu quả từ dịch chiết thanh hao hoa vàng và các sản phẩm từ loài này để điều trị Covid-19. Bên cạnh hoạt tính kháng virus, thanh hao hoa vàng còn chứa nhiều khoáng chất như kẽm, gali và selen. Những hoạt chất này có tác động đáng kể trong việc điều trị và ức chế sự nhân lên của virus.

Bên cạnh các loài dược liệu nêu trên, còn nhiều loài dược liệu khác cũng có tác dụng tốt trong phòng chống Covid-19 như gừng

gió, tía tô tím, diệp hạ châu, kim ngân hoa, diệp cá, hoàng liên chân gà, hoắc hương, nghệ, cam thảo, sâm Ấn Độ [12].

Tác dụng phòng chống Covid-19 của tảo xoắn *Arthrospira platensis*

Năm 2020, một số nhà khoa học Trung Quốc cũng đã công bố kết quả nghiên cứu về đặc tính kháng virus, ức chế xâm nhập virus của dịch chiết từ tảo xoắn và trà xanh chống lại CoVpvs, SARSpv, MERSpv, SARS-2pv và bị ức chế mạnh hơn nếu được đồng xử lý với chiết xuất từ trà xanh và tảo xoắn. Trà xanh biểu hiện tác dụng ức chế tốt hơn so với chiết xuất từ tảo xoắn bằng cách liên kết với vùng S1 của chồi virus SAR-CoV-2 và ngăn chặn sự tương tác của chồi với thụ thể [13].

Tảo xoắn có chứa các hợp chất hoạt tính quan trọng như hàm lượng protein giàu axit amin không thay thế, chlorophyll, beta caroten, polysaccharid sulfated,

phenol, phycobiliprotein và calcium spirulan có hoạt tính ức chế chống lại sự nhân lên của virus, đặc biệt là virus cúm A (H1N1), HCV và HIV. Sử dụng tảo xoắn làm chất chống virus và tác nhân miễn dịch đã được thử nghiệm đối với nhiều loại virus và điều này khuyến khích sử dụng tảo xoắn dưới dạng nguyên chất hoặc chiết xuất của nó để phòng ngừa Covid-19 [14].

Một nghiên cứu khác của các nhà khoa học Nam Phi khi nghiên cứu sàng lọc các hợp chất tiềm năng từ tảo làm thực phẩm bổ sung chống lại SARS-CoV-2 và các bệnh do virus Corona ở người cho thấy, tăng cường khả năng miễn dịch là phương thức đơn giản và hiệu quả để chống lại nhiễm virus và hạn chế tử vong. Trong bối cảnh đó, việc sử dụng dinh dưỡng từ tảo xoắn là một phương pháp tăng cường miễn dịch và phòng ngừa virus rất tốt. Các chất dinh dưỡng có nguồn gốc từ tảo xoắn có khả năng kích thích hệ miễn dịch chống lại các

bệnh do virus gây ra, kết quả này đã được chứng minh lâm sàng [14]. Các chất dinh dưỡng từ tảo xoắn như peptide ức chế ACE, phycobiliprotein, polysaccharides sulfated và canxi-spirulan có tác dụng kháng virus, chống nhiễm trùng. Kết quả nghiên cứu cho thấy, vai trò tiềm năng của tảo xoắn giúp tăng cường miễn dịch để chống lại virus Corona ở người và các bệnh do virus khác gây ra. Do đó, việc sử dụng tảo xoắn để chống lại SARS-CoV-2 trong thời điểm đại dịch hiện nay là một giải pháp hữu hiệu [14].

Thay lời kết

Hiện nay, cơ chế xâm nhiễm và cách thức hoạt động của virus SARS-CoV-2 đang ngày càng được làm sáng tỏ. Tuy nhiên, thế giới vẫn chưa thực sự tìm ra được phương thuốc đặc hiệu để điều trị cho các bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2. Các loài thảo dược như đông trùng hạ thảo, xuyên tâm liên, thanh hao hoa vàng và những loại thực phẩm giàu dinh dưỡng (tảo xoắn) đang là những ứng cử viên tiềm năng cho việc phòng ngừa, ngăn chặn sự lây lan và nhân lên của virus SARS-CoV-2 trong giai đoạn hiện nay.

Việc nghiên cứu phát triển các bài thuốc y học cổ truyền, sử dụng các nguồn thảo dược bản địa, tạo ra các bài thuốc có giá trị, có tác dụng phòng ngừa và điều trị Covid-19, nhằm góp phần rút ngắn thời gian đẩy lùi dịch bệnh trước khi đạt được miễn dịch cộng đồng là cần thiết. Bên cạnh đó, các sản phẩm công nghệ có đầy

đủ cơ sở khoa học nên được áp dụng thử nghiệm trong phạm vi cho phép nhằm cung cấp giải pháp hỗ trợ phòng chống dịch, đồng thời thúc đẩy sự phát triển của khoa học và công nghệ Việt Nam

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] D. Wu, et al. (2020), "TH17 responses in cytokine storm of Covid-19: an emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib", *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **53**, pp.368-370.
- [2] Arumugam Vijaya Anand, et al. (2021), "Phytochemicals, and herbs to combat viral pathogens including SARS-CoV-2 molecules", *Medicinal Plants*, **26**, DOI: 10.3390/molecules26061775.
- [3] D. Khadka, et al. (2021), "The use of medicinal plants to prevent Covid-19 in Nepal", *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, **17**, DOI: 10.1186/s13002-021-00449-w.
- [4] M. Phumthum, et al. (2021), "Medicinal plants used for treating mild Covid-19 symptoms among Thai Karen and Hmong", *Frontiers in Pharmacology*, **12**, DOI: 10.3389/fphar.2021.699897.
- [5] A.T.M. Rafiqul Islam, et al. (2021), "Previously published ethnopharmacological reports reveal the potentiality of plants and plant-derived products used as traditional home remedies by Bangladeshi Covid-19 patients to combat SARS-CoV-2", *Saudi Journal of Biological Sciences*, DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.07.036.
- [6] Verma, et al. (2020), "Cordycepin: a bioactive metabolite of *Cordyceps militaris* and polyadenylation inhibitor with therapeutic potential against Covid-19", *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, DOI: 10.1080/07391102.2020.1850352.
- [7] Jing Du, et al. (2021), "Hongxiao Jia interactions between adenosine receptors and cordycepin (3'-Deoxyadenosine) from *Cordyceps*

Militaris: possible pharmacological mechanisms for protection of the brain and the amelioration of Covid-19 pneumonia", *J. Biotechnol. Biomed.*, **4**, pp.26-62.

[8] Mehmet Akif Kaymakci, et al. (2020), "Promising potential pharmaceuticals from the genus cordyceps for Covid-19 treatment: a review study", *Bezmialem Science*, **8**, pp.140-144.

[9] Kalirajan Rajagopal, et al. (2020), "Activity of phytochemical constituents of *Curcuma longa* (turmeric) and *Andrographis paniculata* against Coronavirus (Covid-19): an *in silico* approach", *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, **6**, DOI: 10.1186/s43094-020-00126-x.

[10] Sukardiman, et al. (2020), "The coronavirus disease 2019 main protease inhibitor from *Andrographis paniculata* (Burm. f) Ness", *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, **11**, pp.157-162.

[11] Cai Nan, et al. (2020), "Theoretical basis and effect characteristics of andrographolide against Covid-19", *Chin. Trad. Herbal. Drugs*, **5**, pp.1159-1166.

[12] J.I. Orege (2021), "Artemisia and artemisia-based products for Covid-19 management: current state and future perspective", *Advances in Traditional Medicine*, DOI: 10.1007/s13596-021-00576-5.

[13] Jeswin Joseph, et al. (2020), "Green tea and Spirulina extracts inhibit SARS, MERS, and SARS-2 spike pseudotyped virus entry *in vitro*", *bioRxiv*, DOI: 10.1101/2020.06.20.162701.

[14] Ratha, et al. (2021), "Prospective options of algae-derived nutraceuticals as supplements to combat Covid-19 and human coronavirus diseases", *Nutrition*, **83**, DOI: 10.1016/j.nut.2020.111089.