

CÁC HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN TỪ CÂY THUỐC CÓ TIỀM NĂNG CHỐNG LẠI VIRUS SARS-CoV-2

TS Phùng Tuấn Giang

Chủ tịch Viện Nghiên cứu phát triển y dược cổ truyền Việt Nam

Từ xưa đến nay, cây thuốc luôn giữ vai trò quan trọng trong việc duy trì sức khỏe của con người cũng như kiểm soát các bệnh truyền nhiễm, trong đó có COVID-19. Song song với ứng dụng cây thuốc, bài thuốc y học cổ truyền trong điều trị dịch bệnh này, các nhà khoa học đã tìm kiếm và phân lập được nhiều hợp chất thiên nhiên từ cây thuốc có khả năng chống lại virus SARS-CoV-2 đang gây đại dịch trên toàn thế giới. Mặc dù mới chỉ là các nghiên cứu *in vitro* nhưng các kết quả này có ý nghĩa quan trọng trong việc hướng tới phát triển các loại thuốc có nguồn gốc từ thực vật có khả năng chống lại virus này trong tương lai.

Cây thuốc vẫn luôn giữ vai trò quan trọng trong việc duy trì sức khỏe của con người cũng như kiểm soát các bệnh truyền nhiễm. Vào thời điểm đầu xuất hiện đại dịch COVID-19, khi mà y học hiện đại đang trong quá trình nghiên cứu phát triển vắc xin và thuốc hóa dược thì việc kết hợp giữa Đông và Tây y là lựa chọn hàng đầu ở Trung Quốc trong phòng và điều trị nhiễm SARS-CoV-2. Theo thống kê, có hơn 85% bệnh nhân nước này được áp dụng các bài thuốc y học cổ truyền hoặc các sản phẩm có nguồn gốc tự nhiên vào điều trị và cho kết quả tốt trong việc giảm các triệu chứng cũng như tỷ lệ tử vong.

Song song với ứng dụng cây thuốc, bài thuốc y học cổ truyền trong điều trị SARS-CoV-2 thì việc tìm kiếm và phân lập các thành phần chính quyết định tác dụng của cây thuốc, bài thuốc

luôn được các nhà khoa học quan tâm. Như câu chuyện trước đây về chất artemisinin trong cây Thanh hao hoa vàng, nhờ sự tách chiết và phân lập thành công hoạt chất này và phát triển thành thuốc chữa sốt rét đã cứu sống hàng chục triệu người ở các nước đang phát triển khi không may mắc bệnh, đồng thời giúp nhà khoa học người Trung Quốc Tu Youyou trở thành người phụ nữ thứ 12 trên thế giới đoạt Giải Nobel y học danh giá vào năm 2015. Đối với SARS-CoV-2, tính đến thời điểm hiện tại, có rất nhiều hợp chất thiên nhiên được phân lập từ cây thuốc được chứng minh là có tác dụng đầy triển vọng trong phòng chống loại virus này. Có thể kể đến như:

Flavonoid, một nhóm chất chuyển hóa thứ cấp trong thực vật được chia thành nhiều phân nhóm khác như flavon, flavanols, flavanonol và isoflavone... Các flavonoid nổi tiếng với hoạt tính

kháng virus phổ rộng trên nhiều loại virus như cúm A (H1N1), Ebola (EBOV), SARS-CoV, HIV... thông qua nhiều cơ chế khác nhau như ức chế sự xâm nhập, sao chép, sự dịch mã protein và sự hình thành vỏ bọc của virus. Trong đó, Scutellarein là một flavon thường gặp trong nhiều loại thực vật thuộc chi *Scutellaria* (họ Hoa môi) và *Erigeron* (họ Cúc). Scutellarein phân lập từ cây *Erigeron karvinskianus* được chứng minh là có thể ức chế hiệu quả hoạt động của enzyme 3CLpro (3-chymotrypsin-like protease) của SARS-CoV-2 trong điều kiện *in vitro*, đồng thời ức chế mạnh mẽ sự sao chép của virus này trong tế bào Vero với giá trị IC_{50} là 5,80 μM . Hai flavonoid khác là quercetagenin (có trong cây Cúc vạn thọ - *Tagetes erecta* L.) và dihydromyricetin hay ampelopsin (có trong cây Bạch liễm - *Ampelopsis japonica*) cũng thể hiện tác dụng trên với IC_{50} tương ứng là 1,27 và 1,20 μM [1].

Bên cạnh đó, Hoàng cầm (*Scutellaria baicalensis*), một vị thuốc thiết yếu được sử dụng rộng rãi hơn 2.000 năm ở Trung Quốc có chứa tổng cộng 100 flavonoid (56 flavonoid tự do và 44 flavonoid glycosid). Chiết xuất thô của Hoàng cầm và baicalein được chứng minh có thể ức chế enzyme 3CLpro của SARS-CoV-2 với IC_{50} lần lượt là 8,52 $\mu\text{g/ml}$ và 0,39 μM , đồng thời ức chế hiệu quả sự sao chép của SARS-CoV-2 trong tế bào Vero E6 ở EC_{50} tương ứng là 0,74 $\mu\text{g/ml}$ và 2,9 μM . Từ những dữ liệu trên cho thấy, Hoàng cầm và các flavonoid của nó là những nhân tố đầy triển vọng trong điều trị SARS-CoV-2 [1].

Matrine là một alkaloid quinolizidine có mặt trong cây Khổ sâm (*Sophora flavescens*) nổi bật với tác dụng trên các bệnh hen suyễn, viêm da, hội chứng Alzheimer... *Matrine* còn có thể làm giảm tình trạng viêm đường thở do dị ứng ở chuột bị hen bằng cách giảm sản xuất eotaxin và Th2 cytokine. Thuốc tiêm natri *matrine* clorua đã được ứng dụng lâm sàng để điều trị ung thư và các cơn đau liên quan đến ung thư ở Trung Quốc. Liên quan đến việc điều trị COVID-19, Sun và cộng sự (2020) [2] cho biết, việc tiêm natri *matrine* clorua có hoạt tính kháng SARS-CoV-2 (tỷ lệ ức chế chỉ số phổ là 86,86% ở liều 36,67 ml/kg/ngày) trên mô hình chuột kết hợp bệnh với hội chứng. Quan trọng hơn, một thử nghiệm lâm sàng chuyên sâu về tiêm natri *matrine* clorua đã được đưa ra để xác định hiệu quả của nó đối với SARS-CoV-2. Kết quả

cho thấy, tỷ lệ lâm sàng đạt 100% hiệu quả trong 40 trường hợp [3]. Về cơ chế, dựa trên các thí nghiệm gắn kết phân tử đã chứng minh *matrine* có liên kết cao với RdRp (-6,3 kcal/mol), Mpro (-5,8 kcal/mol) trong SARS-CoV-2 và ACE2 - thụ thể của vật chủ đối với SARS-CoV-2 (-6,1 kcal/mol). Hơn nữa, *matrine* còn ngăn chặn sự nhân lên của SARS-CoV-2 và điều chỉnh các phản ứng viêm.

Tetrandrine là một alkaloid bisbenzylisoquinoline được chiết xuất từ cây Phòng kỷ (*Stephania tetrandra*) có hoạt tính chống tổn thương phổi. Các nghiên cứu *in vitro* trước đó cho thấy, *tetrandrine* là một hợp chất kháng virus phổ rộng kháng lại một loạt các virus như HCoV, EBOV, HIV. Đối với SARS-CoV-2, *tetrandrine* có thể ức chế hiệu quả sự sao chép của virus này trong tế bào Vero với IC_{50} là 3,0 μM [4], ngoài ra *tetrandrine* còn có thể làm giảm sự xâm nhập của SARS-CoV-2 bằng cách ngăn chặn hoạt động của kênh TPC2 đóng một vai trò quan trọng trong quá trình nội bào [5].

Berberamine, một alkaloid bisbenzylisoquinoline điển hình khác, được chiết xuất từ Dây tây Nhật Bản (*Berberis thunbergii* DC) cũng có thể ức chế hiệu quả sự sao chép của SARS-CoV-2 trong tế bào Vero với IC_{50} là 7,87 μM [1]. *Berberamine* cũng có năng lượng liên kết cao đối với các thụ thể ACE2 (-12,3 kCal/mol), TMPRSS2 (-11,8 kCal/mol) và GRP78 (-11 kCal/mol), đây là các thụ thể quan trọng đối với SARS-CoV-2 giúp mở đầu

quá trình xâm nhập của virus vào tế bào vật chủ [6].

Phillyrin, một dạng bisepoxyignan được chiết xuất từ cây Liên kiều (*Forsythia suspensa*) có khả năng chống viêm phổi. Trên SARS-CoV-2, *phillyrin* có thể ức chế hiệu quả sự sao chép của SARS-CoV-2 trong tế bào Vero E6 với IC_{50} là 63,90 $\mu\text{g/ml}$ bằng cách ức chế sự hoạt hóa của yếu tố hạt nhân kappa B [7]. Hơn nữa, phân tích kết nối phân tử còn cho thấy, *phillyrin* ngăn chặn sự liên kết giữa protein S của SARS-CoV-2 và Gln325 trong ACE2, một liên kết khởi đầu cho sự xâm nhập của virus vào tế bào vật chủ [8].

Andrographolide thuộc nhóm diterpenoid có phổ hoạt tính sinh học rộng như chống viêm, ung thư, kháng khuẩn, kháng các virus. Gần đây, thông qua các nghiên cứu tính toán và *silico*, *andrographolide* đã được xác định là một chất ức chế tiềm năng của protease chính (Mpro) của SARS-COV-2 [9]. Sinh khả dụng của *andrographolide* tăng lên khi nó được tiêm tĩnh mạch. *Andrographolide* sulfonate là thành phần chính của thuốc tiêm Xiyanping (XYP), một thuốc đã được phê duyệt để điều trị các bệnh truyền nhiễm đường hô hấp ở Trung Quốc. Thuốc tiêm Xiyanping được chứng minh là có thể ức chế các phản ứng viêm quá mức và giảm sản xuất một số cytokine tiền viêm (IL-1 β , IL-6, IL-8). Các nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra rằng thuốc tiêm Xiyanping có thể đóng một vai trò quan trọng trong điều trị viêm phổi do virus và hiệu quả hơn ribavirin.

Axit glycyrrhizic, một saponin quan trọng của vị thuốc Cam thảo có hoạt tính chống tổn thương phổi. Axit glycyrrhizic cho thấy khả năng ức chế sự lây nhiễm đối với nhiều loại virus trong các nghiên cứu *in vitro* và trên người, bao gồm SARS-CoV ($EC_{50}=365 \mu M$ trong tế bào Vero), HIV (ức chế 90% sự nhân lên của HIV ở 60% bệnh nhân), virus Epstein-Barr và varicella-zoster. Đối với SARS-CoV-2, axit glycyrrhizic có thể ức chế hiệu quả sự sao chép của SARS-CoV-2 trong tế bào Vero E6 ở EC_{50} là 0,44 mg/ml [10].

Artemisinin, một sesquiterpene được phân lập từ cây Thanh hao hoa vàng như đã trình bày ở trên cũng thể hiện hoạt tính kháng nhiều loại virus. Các nghiên cứu chuyên sâu chỉ ra artemisinin cũng có hiệu quả điều trị đối với các bệnh đường hô hấp và tổn thương phổi cấp tính. Trên SARS-CoV-2, artemisinin có thể ức chế sự lây nhiễm với giá trị EC_{50} là 64,45 μM [11]. Các nghiên cứu động lực học phân tử chỉ ra artemisinin thể hiện liên kết mạnh mẽ với các điểm liên kết Lys353 và Lys31 trong protein S của SARS-CoV-2, do đó ngăn chặn sự xâm nhập của virus này vào tế bào vật chủ.

Bên cạnh đó, các hợp chất organosulfur được chứng minh *in vitro* là có hoạt tính chống SARS-CoV-2 phổ rộng với một số chất điển hình như calpain, auranofin hay nelfinavir. Thật may mắn khi tôi, một loại gia vị quen thuộc lại giàu các hợp chất này. Chính vì vậy, tôi đã thu hút sự chú ý đáng kể của các nhà khoa học và trở

thành một chiến lược quan trọng trong điều trị nhiễm SARS-Cov-2. Các hợp chất organosulfur trong tinh dầu tỏi thể hiện các tương tác hiệp đồng mạnh mẽ với ACE2 và PDB6LU7 (protease chính của SARS-CoV-2), do đó ngăn chặn được bước đầu của sự lây nhiễm virus.

Trên đây là tổng quan một số hợp chất thiên nhiên từ cây thuốc có hoạt tính sinh học chống lại SARS-Cov-2. Mặc dù đa phần mới chỉ là các nghiên cứu *in vitro* nhưng có ý nghĩa vô cùng quan trọng trong thời điểm đại dịch COVID-19 đang diễn biến phức tạp, đặc biệt là ngày càng xuất hiện các biến chủng siêu lây nhiễm. Hy vọng trong tương lai không xa, các nhà khoa học sẽ phát triển được một loại thuốc có nguồn gốc từ thực vật chống lại loại virus SARS-Cov-2 như đã từng xảy ra với câu chuyện của artemisinin trong Thanh hao hoa vàng ✍

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] H. Liu, et al. (2020), "Scutellaria baicalensis extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease *in vitro*", *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **36**, pp.497-503.

[2] J. Sun, et al. (2020), "Effect of matrine sodium chloride injection on a mouse model combining disease with syndrome of human coronavirus pneumonia with cold-dampness pestilence attacking the lung", *Acta. Pharm. Sin.*, **55**, pp.366-373.

[3] M.W. Yang, et al. (2020), "Clinical efficacy of matrine and sodium chloride injection in treatment of 40 cases of COVID-19", *China J. Chin. Mater. Med.*, **45(10)**, pp.2221-2231.

[4] S. Jeon, et al. (2020), "Identification of antiviral drug candidates against

SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs, antimicrob", *Agents Chemother.*, **64**, pp.819-820.

[5] X. Ou, et al. (2020), "Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV", *Nat. Commun.*, **11**, DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9.

[6] N. Balmeh, et al. (2020), "Predicted therapeutic targets for COVID-19 disease by inhibiting SARS-CoV-2 and its related receptors", *Inform. Med. in Unlocked*, **20**, DOI: 10.1016/j.imu.2020.100407.

[7] Q. Ma, et al. (2020), "Phillyrin (KD-1) exerts anti-viral and anti-inflammatory activities against novel coronavirus (SARS-CoV-2) and human coronavirus 229E (HCoV-229E) by suppressing the nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway", *Phytomedicine*, **78**, DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153296.

[8] J.W. Yu, et al. (2020), "Exploring the active compounds of traditional Mongolian medicine in intervention of novel coronavirus (COVID-19) based on molecular docking method", *J. Funct. Foods*, **71**, DOI: 10.1016/j.jff.2020.10401.

[9] S.K. Enmozhi, et al. (2020), "Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: an *in silico* approach", *J. Biomol. Struct. and Dyn.*, **39**, DOI: 10.1080/07391102.2020.1760136.

[10] L.V.D. Sand, et al. (2020), "Glycyrrhizin effectively neutralizes SARS-CoV-2 *in vitro* by inhibiting the viral main protease", *Viruses*, **13(4)** DOI: 10.3390/v13040609.

[11] R. Cao, et al. (2020), "Anti-SARS-CoV-2 potential of artemisinins *in vitro*", *ACS Infect. Dis.*, **6**, pp.2524-2531.