

Review Paper

Medicinal Plants Effective in the Prevention and Control of Coronaviruses



*Saghar Ketabchi¹, Maryam Papari Moghadamfard²

1. Department of Plant Pathology and Plant Protection (Microbiology), Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.
2. Department of Chemistry, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.



Citation: Ketabchi S, Papari Moghadamfard M. [Medicinal Plants Effective in the Prevention and Control of Coronaviruses (Persian)]. Complementary Medicine Journal. 2021; 10(4):296-307. <https://doi.org/10.32598/cmja.10.4.1014.1>

doi: <https://doi.org/10.32598/cmja.10.4.1014.1>



Article Info:

Received: 20 Aug 2020

Accepted: 07 Nov 2020

Available Online: 01 Jan 2021

Key words:

COVID-19, SARS, MERS, Natural product, Phytotherapy

ABSTRACT

Objective Coronaviruses often cause acute complications in the respiratory system with cold-like symptoms. A number of them, such as Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) have killed thousands of people and have caused epidemics and pandemics. This review study aims to investigate the most common medicinal plants in Iran and introduce their natural products with antiviral effects on coronaviruses and strengthening the immune system in order to prevent and control them.

Methods In this review study, a search was conducted in national and international databases such as Web of Science, Scopus, PubMed, Science Direct, Google Scholar, SID, MagIran and IranMedex by using keywords such as COVID-19, Coronaviruses, SARS, MERS, SARS-CoV-2, PEDV in both Persian and English for studies published until 2020, and finally 51 articles were selected.

Results There are 10 plants with antiviral effects on members of the family Coronaviridae among which Ginger, Galangal, Cinnamon, Fennel flower, Grapefruit (peel), and Purple coneflower were effective on COVID-19. Elder, Ginseng, Aloe vera, Milkvetch, and Shirazi Thyme plants were effective in boosting the immune system and preventing viral diseases.

Conclusion Inhibiting the replication of viruses is the common mechanism in antiviral drugs, but natural compounds usually counteract it by disrupting key proteins and virulence factors of viruses. Therefore, the use of the antiviral components of reported plants can be useful in producing drugs for these viruses, especially the one causing COVID-19.

Extended Abstract

1. Introduction

Coronaviruses are a group of related RNA viruses that causes acute complications in the respiratory system so similar to cold symptoms. A number of them like Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) have caused epidemics

with high mortality rate. Coronaviruses were first identified in 1965 and named as B814. So far, this virus has spread to birds, mammals and humans. In 2003, the World Health Organization identified a deadly infectious disease and named it SARS. Later, different types of Coronavirus were identified and introduced including Human Coronavirus NL63 in 2004, Hokovirus (HKV1) discovered in patients with pneumonia, MERS in 2012, and Porcine Epidemic Diarrhea Virus (PEDV) in 2014. The new type of these viruses that has caused a disease named "COVID-19" and is re-

* Corresponding Author:

Saghar Ketabchi, PhD.

Address: Department of Plant Pathology and Plant Protection (Microbiology), Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

Tel: +98 (713) 6410040

E-mail: ketabchis@gmail.com



sponsible for the current pandemic was identified in Wuhan, China in 2019. In recent years, the use of herbal plants has been considered due to their less side effects and natural origin compared to chemical drugs, having anti-inflammatory, antimicrobial, anticonvulsant and antipyretic properties, and having compounds such as polyphenols and monophenols. This study aims to review the plants with inhibitory and antiviral effects on the Coronavirus family and also with the power to strengthen the immune system to prevent diseases.

2. Material and Methods

In this review study, the search was conducted in Web of Science, Scopus, PubMed, Science Direct, Google Scholar, SID, MagIran and IranMedex databases for related studies conducted until 2020 using the keywords such as Medicinal plants, COVID-19, Coronaviruses, SARS, MERS, SARS-CoV-2, and PEDV. First the abstracts of the articles were examined and the related studies that were thematically related to the objectives of the current study were then selected. Among these articles, those that included the definition of coronaviruses, the effects of plant extracts and essential oils on coronaviruses, and the therapeutic and inhibitory role of these medicinal plants on these viruses were selected. After finding effective plants in the treatment and prevention of coronaviruses, new search in above databases was conducted on them using the keywords: Essential oil, extract, effective compounds, phytochemical properties and chemical compounds; and their botanical characteristics and effective compounds were determined. Then, the effective compounds identified in the articles were matched with the compounds mentioned in the articles that reported the therapeutic and preventive effects of plants on Coronavirus, and the reasons for their antiviral nature were determined. The article were divided into three group: 1. Articles related to definition and characteristics of Coronaviruses; 2. Articles related to the effect of medicinal plants on Coronavirus; and 3. Articles related to the analysis of essential oils and plant extracts, chemical properties of effective compounds, and their mechanism of action. A total of 250 articles were yielded. Of these, 51 (9 in Persian and 42 in English) were selected for review.

3. Results

Studies have shown that 10 plants have an antiviral effect on the members of the family Coronaviridae including Ginger (*Zingiber officinale*), Galangal (*Alpinia officinarum*), Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*), Fennel flower (*Nigella sativa* L.), Grapefruit (*Citrus aurantium*), Purple coneflower (*Echinacea angustifolia*), baylaure (*Laurus nobilis*), Mugwort (*Artemisia* sp.), Ginseng (*Panax quinquefolius*) and Liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L.). These

plants are effective treatment of SARS, MERS, Respiratory Syncytial Virus (RSV) and COVID-19. Elder (*Sambucus nigra*), Ginger, Aloe Vera, Milkvetch (*Astragalus membranaceus*), and Shirazi thyme (*Zataria Multiflora*) plants have been introduced as an immune system booster and as an effective factor in preventing viral diseases. These plants can somehow inhibit the activity of Coronaviruses by having various effective compounds. Due to the existence of glycyrrhizic acid composition in Liquorice, effective combination of lycorine in Mugwort, Flavonoids in baylaure, and hetero polysaccharides purple coneflower, these plants can have positive effects on SARS. On the other hand, Ginger can positively affect RSV due to having Ginsenoside compounds. Moreover, Ginger (due to existence of Phenol compounds such as Gingerol, Shogaol), Galangal (due to existence of Flavonoids compounds), Cinnamon (due to existence of Eugenol compounds), Purple coneflower (due to existence of Niglidin and Alpha hydrogen compounds) and skin of Grapefruit (due to existence Flavonoids compounds) have effects on COVID-19. It seems that each of the plants mentioned above show their antiviral activity by binding to the viral protease and preventing virus replication. Since the risk of developing Coronaviruses increases by weakening of the immune system, some plants have been introduced for strengthening the immune system including: Elder due to having Flavonoids, Ginger due to having phenolic and ginsenoside compounds, Aloe Vera due to having amino acid, Milkvetch due to having glucuronic acid, and Shirazi thyme due to having thymol and carvacrol contents.

4. Conclusion

It can be concluded that plants with effective compounds can be effective in inhibiting Coronaviruses. Five plants for this purpose were reported in this study. These plants boost the immune system against viral diseases by some mechanisms such as increase of cytokines by monocytes, induction of interferon and phagocyte production, increase of intestinal probiotic bacteria, induction of immunoglobulins and lymphocytes, protecting the central nervous system against viral infections, neutralizing hydrogen peroxide and oxygen free radicals, and reduction of cell death caused by system weakness. Inhibiting the replication of viruses is one of the common approaches in antiviral drugs, but natural compounds usually counteract it by disrupting key proteins and virulence factors of viruses. Therefore, the use of the effective antiviral compounds of these plants can be useful in producing drugs against these viruses causing diseases such as COVID-19 that has killed thousands of people and overshadowed the world economy and international relations.



Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

There were no ethical considerations to be considered in this research.

Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Authors' contributions

All authors contributed in preparing this paper.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank Islamic Azad University, Shiraz Branch.

گیاهان دارویی مؤثر در پیشگیری و کنترل کروناویروس ها

* ساغر کتابچی^۱، مریم پاپری مقدم فرد^۲

۱. گروه بیماری‌شناسی گیاهی و گیاه‌پزشکی (میکروبیولوژی)، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

۲. گروه شیمی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

چکیده

هدف: کروناویروس‌ها، ویروس‌هایی هستند که غالباً با علائمی شبیه سرماخوردگی، عوارض حادی را در سیستم تنفسی ایجاد می‌کنند. تعدادی از آن‌ها مانند سارس و مرس در چند سال اخیر و کووید ۱۹ از ژانویه ۲۰۱۹ باعث مرگ هزاران انسان و اپیدمی‌های بزرگ و مورد آخر پاندومی شده‌اند. هدف از این تحقیق، مروری بر فهرست گیاهان دارویی رایج در ایران، معرفی ترکیبات ضدویروسی آن‌ها به‌ویژه کروناویروس‌ها و نیز نقش آن‌ها در تقویت سیستم ایمنی بدن به منظور پیشگیری و کنترل آن‌ها بود.

روش‌ها: این مطالعه مروری با استفاده از کلیدواژه‌های مناسب که دربردارنده عناوین گیاهان دارویی، کووید ۱۹، کروناویروس‌ها، سارس و مرس، سارس کووید ۲ و PEDV بودند مقالات مرتبط را به دو زبان فارسی و انگلیسی از پایگاه‌های اطلاعاتی آ‌اس‌آی، اسکوپوس، پایمد، ساینس دایرکت، گوگل اسکالر، مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی، مگیران و ایران مدکس بدون محدودیت زمانی تا سال ۲۰۲۰ مورد بررسی قرار داد و نهایتاً ۵۱ مقاله انتخاب شد.

یافته‌ها: بررسی‌های انجام‌شده نشان داد ۱۰ گیاه بر اعضای خانواده کروناویروس اثر ضدویروسی نشان داده‌اند که گیاهان زنجبیل، خولنجان، دارچین، سیاه‌دانه، گریپ‌فروت (پوست) و سرخارگل بر کووید ۱۹ مؤثر بوده‌اند. گیاهان آق‌طی، جینسینگ، آلوئه‌ورا، گون و آویشن شیرازی نیز به عنوان ارتقادهنده سیستم ایمنی و عامل مؤثر در پیشگیری از ابتلا به بیماری ویروسی معرفی شده‌اند.

نتیجه‌گیری: مهار تکثیر ویروس‌ها یکی از راهکارهای رایج در داروهای ضدویروسی است، ولی ترکیبات طبیعی معمولاً با اختلال در پروتئین‌های کلیدی و فاکتورهای ویروالانس ویروس‌ها، با آن‌ها مقابله می‌کنند. بنابراین استفاده از ترکیبات مؤثر این گیاهان ضد کروناویروس می‌تواند ایده‌ای برای تولید داروهای مؤثر علیه ویروس‌ها به‌خصوص کووید ۱۹ باشد.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۳۰ مرداد ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۱۷ آبان ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۲ دی ۱۳۹۹

کلیدواژه‌ها:

کووید ۱۹، سارس، مرس، ترکیبات طبیعی، گیاهان درمانی

مقدمه

(علائم ذات‌الریه، برونشیت) است [۲]. از سال ۲۰۰۰ چندین نمونه از این نوع ویروس مشاهده و گزارش شد، اما در سال ۲۰۰۳ بود که سازمان بهداشت جهانی یک بیماری عفونی کشنده ناشی از سندرم حاد تنفسی را معرفی و شناسایی کرد. در اواخر سال ۲۰۰۴ ویروس جدید کرونا NL23 با علائم شدید تنفسی در دو کودک هلندی مشاهده و بعد از آن ویروس کرونا HKV1 در بیمار مبتلا به ذات‌الریه کشف شد. در سال ۲۰۱۲، سندرم حاد تنفسی مرس^۳، یکی از خطرناک‌ترین ویروس خانواده کرونا در خاورمیانه (عربستان) مشاهده شد [۳]. مورد اخیر در واقع یک ویروس RNA تک‌ رشته‌ای با پوششی پاکتی شکل است که در حیوانات دیگر از جمله خوک‌ها^۴ در سال ۲۰۱۴ مشاهده شده که موجب اسهال، کم‌آبی و حتی مرگ‌ومیر در حیوانات نیز می‌شود [۴]. پس از آن، آخرین و جدیدترین کروناویروس در ۳۰ ژانویه در ووهان چین

کروناویروس برای اولین بار در سال ۱۹۶۵ توسط تیرل و باینو^۱ به عنوان B814 شناسایی و نام‌گذاری شد. این ویروس تا کنون در بین پرندگان، پستانداران و انسان شیوع پیدا کرده است. شش گونه آن در انسان ایجاد بیماری می‌کند که انواع 229E، OC43، NL63، HKU1، با علائم معمول سرماخوردگی مشاهده می‌شوند [۱]. در واقع کرونا یک ویروس با بزرگ‌ترین RNA تک‌ رشته‌ای و با پوشش پاکتی^۲، به طول ۲۶ تا ۳۲ کیلوبایت متعلق به خانواده کروناویروس است که با انتقال ژنوم خود به سرعت تکثیر پیدا می‌کند و البته رشد آن به دیگر ارگانیسم‌ها نیز بستگی دارد. علائم خانواده کروناویروس شبیه به سرماخوردگی و بیماری‌های حاد تنفسی و عفونت شدید در دستگاه تنفسی

3. MERS-CoV

4. Porcine Epidemic Diarrhea Virus (PEDV)

1. Tyrrel & Bynoe

2. Envelope

* نویسنده مسئول:

دکتر ساغر کتابچی

نشانی: شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شیراز، گروه بیماری‌شناسی گیاهی و گیاه‌پزشکی (میکروبیولوژی).

تلفن: ۶۴۱۰۰۴۰ (۷۱۳) +۹۸

پست الکترونیکی: ketabchis@gmail.com

گرفتند که اثر ضدویروسی این ترکیبات مشاهده شد و از آن به عنوان یک ضدویروس طبیعی نام برده‌اند [۱۳]. کتابچی و همکاران نشان داده‌اند گونه‌ای از گیاه گاوزبان^۶ اثر ضدویروسی قابل توجهی روی ویروس H1N1 دارد، به طوری که در برابر داروی آمانتادین اثر بهتری در کاهش تعداد ویروس‌ها از خود نشان داده است [۱۴].

هدف این تحقیق، مروری بر فهرست گیاهانی است که دارای اثرات بازدارندگی و ضدویروسی بر خانواده کروناویروس هستند. همچنین به دلیل اهمیت سیستم ایمنی در کنترل و درمان بیماری ناشی از این ویروس‌ها، گیاهانی با قدرت افزایش سیستم ایمنی به منظور پیشگیری نیز مورد بررسی قرار گرفتند.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری در پایگاه‌های اطلاعاتی آس‌آی، اسکوپوس، پابمد، ساینس دایرکت، گوگل اسکالر، مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی، مگ‌یران و ایران مدکس، بدون محدودیت زمانی تا سال ۲۰۲۰ با استفاده از کلیدواژه‌های دربردارنده عناوین گیاهان دارویی به همراه کووید ۱۹، کروناویروس‌ها، سارس، مرس، سارس کووید ۲ و PEDV، مقالاتی که به دو زبان فارسی و انگلیسی بودند، از نظر ارتباطات موضوعی جست‌وجو و بررسی شدند. ابتدا چکیده مقالات، مورد مطالعه قرار گرفتند و سپس مقالاتی که از نظر موضوعی مرتبط با عنوان و اهداف پژوهش بودند انتخاب شدند. مقالات برگزیده به طور کامل مورد مطالعه قرار گرفتند. از میان مقالات مطالعه‌شده، مقالاتی که دربرگیرنده تعریف کروناویروس‌ها، اثرات عصاره و اسانس گیاهان بر کروناویروس‌ها و نقش درمانی یا بازدارندگی گیاهان دارویی مؤثر بر این ویروس‌ها بودند انتخاب شدند. پس از مشخص شدن گیاهان مؤثر در درمان و پیشگیری کروناویروس‌ها، مجدداً اسم علمی، اسم عمومی گیاهان انتخابی به‌تنهایی و به همراه کلیدواژه‌های اسانس، عصاره، ترکیبات مؤثر، خواص فیتوشیمیایی و ترکیبات شیمیایی در پایگاه‌های اطلاعاتی جست‌وجو شد و مشخصات گیاه‌شناسی و ترکیبات مؤثر گیاهان مشخص شدند. سپس ترکیبات مؤثر مشخص‌شده در مقالات با ترکیبات ذکرشده در مقالاتی که بیان‌کننده اثر درمانی و پیشگیری گیاهان بر کروناویروس بودند، مطابقت داده شد و عامل و دلیل ضدویروسی بودن گیاهان مشخص شد. در این بررسی، مقالات در سه گروه: ۱. تعریف و خصوصیات کروناویروس‌ها و اعضای ویروس‌های این خانواده، ۲. تأثیر گیاهان دارویی بر کروناویروس‌ها و ۳. آنالیز اسانس و عصاره گیاهان، خصوصیات شیمیایی ترکیبات مؤثره و مکانیسم عمل آن‌ها تقسیم‌بندی شدند.

جمعاً ۲۵۰ مقاله به دست آمد که ۶۸ مقاله به زبان فارسی و

پدیدار شد که سازمان بهداشت جهانی آن را کووید ۱۹ (بیماری کروناویروس ۲۰۱۹) نامید [۵]. این بیماری برای سالمندان (دارای دیابت، مشکلات قلبی عروقی و غیره) خطرات جدی دارد. ویروس کووید ۱۹ می‌تواند از حیوان به انسان و از انسان به انسان دیگر از طریق ترشحات مخاطی (عطسه و سرفه) یا تماس فیزیکی انتقال یابد. از علائم شایع این ویروس، سرفه، گلودرد، تب و لرز و گاهی علائم گوارشی و از دست دادن حس بویایی و چشایی [۶]، اسهال و علائم تنفسی حاد است و علاوه بر این‌ها کروناویروس‌ها باعث عفونت زونا نیز می‌شوند [۷]. شیوع این بیماری باعث انجام تحقیقات بسیار زیادی در کشورهای مختلف شد. در این راستا گیاهان دارویی نیز مورد توجه محققان قرار گرفت.

گیاهان دارویی به دلیل منشأ طبیعی خود، دارای عوارض جانبی کمتری نسبت به مواد شیمیایی هستند. امروزه گیاهان دارویی به عنوان منبع ارزشمندی از ترکیبات طبیعی برای استفاده در تولید داروهای ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی در نظر گرفته می‌شوند [۷]. مشاهدات علمی نشان داده‌اند گیاهان دارای خواص گوناگونی از جمله خواص ضدالتهابی، ضد میکروبی، ضد تشنج و ضد تب هستند و وجود ترکیباتی همچون ترکیبات پلی فنلی مانند کوئرستین و کامپفرول به عنوان ترکیبات مؤثر در درمان انواع بیماری‌ها معرفی شده‌اند [۸]. درمان عفونت‌های ویروسی به وسیله داروهای موجود، به دلیل مقاومت‌های دارویی که در اثر جهش‌زایی ویروس‌ها مشاهده شده، همراه با شکست بوده و به همین دلیل بشر نیازمند یافتن ترکیبات ضدویروسی جدیدی است. بهترین داروی ضدویروس، دارویی است که در مراحل خاص بیوسنتز ویروسی بتواند عملکرد مناسبی را ارائه دهد. در واقع نحوه عملکرد آن‌ها بدین گونه است که فرایندهای خاصی را در چرخه تکثیر ویروس وارد می‌کنند تا مانع تکثیر ویروس شوند. داروهای ضدویروسی باید بتوانند در غلظت‌های کم اثر خود را بگذارند [۹].

در این راستا، دانشمندان با مشاهده اثر ترکیبات فرار گیاهان دارویی نظیر بابونه بر کاهش فعالیت ویروس هرپس، متوجه شدند که گیاهان با داشتن نسبت ترکیبات مختلف، توانایی اثرگذاری متفاوتی بر ویروس‌های هرپس دارند [۹، ۱۰]. در پژوهشی دیگر محققان حوزه گیاهان دارویی از گیاهان در درمان ویروس سارس استفاده کردند که طبق گزارش داده‌شده، گیاهان می‌توانند اثرات محدودکننده‌ای را بر ویروس مرس داشته باشند و گروه بی‌فلانوئیدها در گیاه فعالیت و تکثیر ویروس سارس را کاهش داده بودند [۱۱]. علاوه بر این، دانشمندان اتصال مولکولی پروتئاز با سه مولکول با منشأ طبیعی (کروسین، داجتوجنین، بی‌ایودسمول) را به عنوان مهارکننده کووید ۱۹ معرفی کرده‌اند [۱۲]. گروهی از ترکیبات طبیعی مانند لکترین‌های گیاهی، جهت مقابله با ویروس سارس^۵، آنفلوآنزا و هرپس مورد آزمایش قرار

6. *Anchusa italicum*

5. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)

درمنه^{۱۱}

گیاهی بوته‌ای از خانواده کاسنیان است که ارتفاع آن به ۲۵ تا ۳۵ سانتی‌متر می‌رسد. این گیاه از سالیان طولانی در طب سنتی ایران مورد استفاده قرار می‌گرفته است که آن را به نام‌های افسنطین، یوتان، برنجساف، قیصوم و درمنه معرفی کرده‌اند [۱۸]. محققان به این نتیجه رسیده‌اند که به دلیل خواص ضدباکتریایی و افزایش عملکرد سیستم ایمنی بدن، این گیاه می‌تواند به عنوان گزینه مناسبی جهت درمان بیماری‌های عفونی و نقص سیستم ایمنی مورد استفاده قرار گیرد [۱۹]. مشاهدات دیگر منجر به شناسایی ترکیب دیگری در عصاره الکلی گیاه درمنه شده که نشان داده است وجود ترکیب لیکورین در میان صدها ترکیب دیگر شناخته‌شده همانند گلیسیسیریزیک توانایی توقف ویروس سارس را داراست و نتایج به‌دست‌آمده نشان داده که این گونه گیاهی می‌تواند به عنوان مکمل در درمان بیماری سارس، به خوبی عمل کند [۲۰].

زنجبیل^{۱۲}

زنجبیل گیاهی تک‌لپه‌ای از خانواده زنجبیراسه^{۱۳} است. این گیاه حدود ۱۲۰۰ گونه دارد که از زمان‌های قدیم به عنوان گیاه دارویی و ادویه در شرق آسیا و در زمان قرون وسطی استفاده شده است [۲۱]. مشاهدات نشان داده‌اند که عصاره زنجبیل به دلیل حضور و فعالیت ترکیباتی مانند فنل‌های جینرول و شوگول‌ها ضمن درمان اختلالات تنفسی، پتانسیل مهار ویروسی بیشتری نسبت به داروهای ضد مالاریایی کلروکین و هیدروکسی کلروکین که در درمان کووید ۱۹ استفاده می‌شوند، دارد [۲۲]. در پژوهشی دیگر که روی ترکیب ۶ جینرول صورت گرفته است مشاهده شد که این ترکیب تمایل بالایی در اتصال به پروتئین‌های سلول آلوده به ویروس از جمله RNA پلی‌مراز داشته و از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کند که به همین دلیل در نظریه عملکرد چگالی^{۱۴} از آن به عنوان یک داروی امیدوارکننده برای کووید ۱۹ نام برده است [۲۳].

خولنجان^{۱۵}

خولنجان از خانواده زنجبیراسه بوده و مهم‌ترین قسمت آن ریزوم است که به رنگ قرمز یا قهوه‌ای مایل به نارنجی است [۲۴]. فلاوانول‌های موجود در این ترکیب دارای خواص ضدویروس هپاتیت C هستند [۲۵]. علاوه بر این، پژوهشگران ترکیب دیریل هپتائوئید را به عنوان ترکیبی می‌شناسند که اثر ضد ویروس آنفلوانزا H1N1 را در آزمایشگاه نشان داده و مانع تکثیر این

۱۸۲ مقاله به زبان انگلیسی بودند. پس از پایش‌های ذکرشده، درنهایت ۹۷ مقاله که می‌توانستند در نگارش تحقیق حاضر استفاده شوند انتخاب شدند. مقالاتی که به صورت تخصصی ترکیبات مؤثر گیاه را از بُعد فیتوشیمیایی بررسی می‌کردند حذف شدند و درمجموع ۵۱ مقاله انتخاب شدند که نه مورد به زبان فارسی و ۴۲ مورد به زبان انگلیسی بودند.

یافته‌ها

گیاهان با اثر ضدویروسی بر کروناویروس‌ها

فهرست گیاهان مؤثر بر کروناویروس‌ها در جدول شماره ۱ آورده شده است.

گیاه شیرین بیان^۷

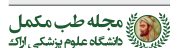
شیرین بیان گیاهی از خانواده بقولات و پایا و از جنس گلیسیسیریز^۸ است که بیش از ۳۰ گونه مختلف از این جنس، بومی آسیا و منطقه مدیترانه و دیگر نقاط هستند. این گیاه در درمان گلودرد، سرفه، برونشیت، التهاب و سل مفید بوده است [۱۵]. مشاهده شده است که ترکیب گلیسیسیریزین موجود در این گیاه اثر ضدویروسی در برابر آلودگی موش‌ها به ویروس آنفلوانزا A2 داشته است و با پیوند به سلول‌های T طحال موش تحت درمان در برابر ویروس آنفلوانزا محافظت شده و مقدار آنتی‌ژن ویروسی در آن کاهش یافته است. علاوه بر این گزارش شده است که با تجویز مخلوط شیرین بیان بومی چین با گیاهانی چون رادیکس آسترگالی^۹ و پاترینیا هرب^{۱۰} توسط طبیبان چینی و با استفاده از مدل فاز لامبدا لیزوژن، اثرات حاد تنفسی بیماری سارس، در حضور اشعه ماوراء بنفش به میزان ۸۳/۸۷ درصد مهار شده است. درواقع حذف هر کدام از این گیاهان بر کاهش خواص آنتی‌ویروسی تأثیر داشته است. همچنین گیاه شیرین بیان چینی توانسته است سیستم ایمنی بدن موش‌ها را با افزایش لنفوسیت‌های T افزایش دهد [۱۶]. از محصولات تجاری گیاه شیرین بیان که سال‌هاست در داروخانه‌های ایران به شکل‌های پودر، قرص، کپسول، قرص جویدنی، شربت و غیره مورد استفاده قرار می‌گیرد، می‌توان به داروی لیکوفار که به صورت قرص با اثر ضدالتهابی گلو، خلط‌آور و ضدسرفه و قرص آلتادین که در درمان التهابات گلو و سرفه‌های تحریکی مؤثر هستند اشاره نمود [۱۷]. علاوه بر این می‌توان به اثر ضدویروسی عصاره ریشه گیاه شیرین بیان بر ویروس هپاتیت C، B، A و ویروس ضعیف‌کننده سیستم ایمنی بدن (HIV-1) نیز اشاره کرد [۱۰].

11. Mugworts (*Artemisia sp.*)
12. Ginger (*Zingiber officinale*)
13. Zingiberaceae
14. Density Functional Theory (DFT)
15. Galangal (*Alpinia officinarum*)

7. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L.)
8. Glycyrrhiza
9. Radix Astragali
10. Patrinia Herb

جدول ۱. گیاهان مؤثر بر ویروس‌های خانواده کروناویروس

نام فارسی گیاه	نام علمی گیاه	ویروس‌های تحت تأثیر	ماده مؤثره	شماره منابع
شیرین بیان	<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>	ویروس سارس	گلیسیریزیک اسید	[۱۴-۱۷]
درمنه	<i>Artemisia sp.</i>	ویروس سارس	لیکورین	[۲۰]
زنجبیل	<i>Zingiber officinale</i>	کووید ۱۹	مشابه داروهای کلروکین	[۲۲، ۲۳]
خولنجان	<i>Alpinia officinarum</i>	کووید ۱۹	فلاونول	[۲۵-۲۷]
دارچین	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	کووید ۱۹	اوزنول	[۳۰، ۳۱]
سیاهدانه	<i>Nigella sativa L.</i>	کووید ۱۹	نیگلیدین، آلفا-هیدرین	[۳۳]
گریپ‌فروت (پوست)	<i>Citrus paradise</i>	کووید ۱۹	فلانونوئید	[۳۴، ۳۵]
برگ بو	<i>Laurus nobilis L.</i>	سارس	گلیسیریزین	[۳۶، ۳۷]
سرخارگل	<i>Echinacea purpurea</i>	کووید ۱۹، سارس	هتروپلی ساکاریدها	[۳۹]
جینسینگ	<i>Panax quinquefolius</i>	*RSV	جینسنوساید	[۴۳]



*ویروس سینسیشال تنفسی.

که دارای خواص ضد آنفولانزایی بالایی هستند [۳۰]. با توجه به پروتئین هم‌گلویتینین ویروس و میل ترکیبی سینامیک آلدئید و اوزنول موجود در گیاه به آن، به نظر می‌رسد این گیاه نیز می‌تواند در درمان کووید ۱۹ و سایر بیماری‌های تنفسی مفید باشد [۳۱].

سیاهدانه^{۱۷}

سیاهدانه از خانواده آلاله و گیاهی یک‌ساله به ارتفاع ۶۰ تا ۷۰ سانتی‌متر است. این گیاه دارای گل‌های سفید و آبی و دانه‌های شیری‌رنگی است که در اثر هوا سیاه‌رنگ می‌شوند. منشأ سیاهدانه جنوب اروپا، شمال آفریقا و آسیاست [۳۲]. در پژوهشی که توسط محققان روی کووید ۱۹ انجام گرفته، مشخص شده است که ترکیبات موجود در دانه گیاه سیاهدانه شامل نیگلیدین، نیگلیدین، نیگلیمین، کارواکرول، آلفا-هیدرین، تیمول، تیموکوتینون، دی تیموکوتینون و تیموهیدروکوتینون هستند که هرکدام از این ترکیبات به نحوی می‌توانند اثر پیشگیرانه داشته باشند. اما دو ترکیب نیگلیدین و آلفا هیدرین با اتصال به پروتئاز اصلی، بیشترین تأثیر را بر کووید ۱۹ داشته‌اند و توانسته‌اند این ویروس را مهار کنند [۳۳].

پوست گریپ‌فروت^{۱۸}

گریپ‌فروت گیاهی به صورت درخت و از خانواده مرکبات است. ارتفاع آن به ۱۲ متر رسیده و برگ‌های آن سبز و گل‌های

ویروس در موش‌ها شده است، به گونه‌ای که با گذشت دو تا هفت روز، عفونت به طور چشم‌گیری در ادرار موش کاهش یافت. همچنین اثر این ویروس بعد از چهار روز بر دستگاه تنفسی موش از بین رفته بود [۲۶]. در پژوهشی که روی عصاره ریزوزم این گیاه صورت گرفته مشاهده شده است که با توجه به ساختار ترکیبات در ریشه گیاه خولنجان، این ترکیبات از طریق اتصالات مولکولی قادر به مهار عفونت‌های ناشی از بیماری کووید ۱۹ هستند و از آن به عنوان یک محصول طبیعی امیدوارکننده برای مبارزه با ویروس کووید ۱۹ نام برده‌اند [۲۷].

گیاه دارچین^{۱۶}

دارچین از خانواده برگ بویان است. دارچین درختی ۱۰ تا ۱۷ متری است که از گیاهان همیشه‌سبز بوده و از تمام قسمت‌های آن بوی خوشی به مشام می‌رسد. تمام قسمت‌های این گیاه شامل ریشه، ساقه‌های جوان و روغن آن قابل استفاده است. پوست و شاخه‌های ضخیم درخت را پس از جدا کردن از درخت به صورت لوله‌ای شکل یا پودر وارد بازار می‌کنند [۲۸]. بخش زیادی از اسانس دارچین را سینامیک آلدئید تشکیل می‌دهد که محققان اثر آن را بر بیماران مبتلا به ایدز و نقص ایمنی مورد بررسی قرار داده‌اند. نتایج نشان می‌دهد این ترکیب منجر به کاهش تکثیر ویروس در این بیماران شده است [۲۹]. در پژوهش‌ها و تحقیقاتی که در این زمینه انجام شده مشخص شده است که بخش زیادی از اسانس دارچین را سینامیک آلدئید و اوزنول تشکیل می‌دهد

17. Fennel flower (*Nigella sativa L.*)

18. Grapefruit (*Citrus paradise*)

16. Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*)

جدول ۲. گیاهان معرفی شده به عنوان تقویت کننده سیستم ایمنی در برابر ویروس ها

گیاهان	نام علمی گیاه	شماره منابع
آقطی	<i>Sambucus nigra</i>	[۳۹، ۴۰]
جینسینگ	<i>Panax quinquefolius</i>	[۴۲]
آلوئه ورا	<i>Aloe vera</i>	[۴۴، ۴۵]
گون	<i>Astragalus memberanaceus</i>	[۳۶، ۴۶]
آویشن شیرازی	<i>Zataria multiflora</i>	[۱۰، ۴۸]



ویروس سارس و همچنین قدرت مهارکنندگی ویروس کووید ۱۹ است [۳۹].

گیاهان تقویت کننده سیستم ایمنی

فهرست گیاهان تقویت کننده سیستم ایمنی در برابر ویروس ها در جدول شماره ۲ آورده شده است.

آقطی سیاه^{۲۱}

آقطی سیاه به خانواده کاپریفولیاسه^{۲۲} تعلق دارد. از ترکیبات مؤثره آن می توان به فلاونوئیدهای سیانیدین^{۲۳}-سامبویوزید و سیانیدین^{۲۴} و ۳-گلوکوزید^{۲۵} اشاره کرد که وجود همین ترکیبات در عصاره این گیاه موجب افزایش سیتوکین ها به وسیله مونوسیت ها شده و در نتیجه باعث افزایش سیستم ایمنی بدن می شود، همچنین مانع خون رسانی به ویروس آنفلوآنزا و چسبندگی این ویروس به گیرنده سلول ها شده و منجر به مهار ویروس آنفلوآنزای تیپ A و تیپ B می شود [۴۰]. در پژوهشی دیگر مشاهده شد که ترکیبات موجود در این گیاه با محافظت از رشته های لیپیدی سلول مانع ورود ویروس به سیتوپلاسم سلول میزبان شده و در نتیجه مانع از تکثیر ویروس آنفلوآنزا شده است [۴۱].

جینسینگ^{۲۵}

جینسینگ متعلق به خانواده آریلیاسیه بوده و دارای یازده گونه است. دو نوع جینسینگ قرمز و سفید در بین مردم شناخته شده است که خواص جینسینگ قرمز بیشتر از جینسینگ سفید است و از ترکیبات اصلی آن می توان به جینسنوساید^{۲۶} و فنولیک ها اشاره کرد [۴۲]. در مطالعه ای که در زمینه بررسی تأثیر محافظتی

آن سفید است. تاریخ کشت آن به بیش از ۴۰۰۰ سال پیش در هند و مالزی می رسد، اما در حال حاضر آمریکا حدود ۹۷ درصد از گریپ فروت جهان را تأمین می کند [۲۱]. میوه و پوست آن دارای ترکیباتی همچون اسیدهای میوه، فلاونوئیدها، ترکیبات فرار، هیدروکربن های ترپنی، ویتامین ث، پتاسیم، آهن و کلسیم است. محققان مشاهده کرده اند که میوه این گیاه قادر به کاهش ویروس های خانواده کروناس است [۳۴]. علاوه بر آن، مهارکننده پروتئاز در بیماری HIV بوده و نشان داده شده است که پوست گریپ فروت و سایر مرکبات به دلیل داشتن ترکیبات فلاونوئیدی خواص ضد کووید ۱۹ دارد [۳۵].

برگ بو^{۱۹}

برگ بو از خانواده برگ بویان با برگ های معطر است که میوه و برگ آن مورد استفاده قرار می گیرد و منشأ آن به جنوب اروپا و آسیای صغیر برمی گردد. برگ های آن سرشار از فلاونوئید، لاکتون سسکوئی، ترپنوئیدها، فنولید اسیدها و آلکالوئیدهای ایزوکوئینولین هستند، همچنین ریشه های آن دارای مقدار زیادی فلاونوئید است [۳۶]. از ترکیبات اصلی آن آلفا-توکوفرول^{۱۸}، سینئول را می توان نام برد که اثر ضد ویروسی داشته و تحقیقات نشان داده اند که اسانس برگ بو نسبت به گلیسیریزین، ویروس سارس را بهتر مهار می کند [۳۷].

سرخارگل^{۲۰}

سرخارگل متعلق به خانواده آفتاب گردانان است. عصاره سرخارگل به دلیل وجود ترکیبات خود توانسته تأثیر مثبتی بر افزایش سیستم ایمنی بدن بگذارد. تمام پیکر گیاه اعم از ریشه و اندام های رویشی حاوی مواد ارزشمندی مانند الکیل آمین و ایزوبوتیل آمین بوده و در اسانس آن هومولن، کاریوفیلن، اکسید کاریوفیلن و هتروپلی ساکاریدها وجود دارند [۳۸]. همچنین عصاره سرخارگل دارای خواص آنتی ویروس آنفلوآنزا^{۱۱}،

21. Elder (*Sambucus nigra*)
22. Caprifoliaceae
23. Cyanidin 3-sambubioside
24. 3-glucoside
25. Ginseng (*Panax quinquefolius*)
26. Ginsnocide

19. Bay laurel (*Laurus nobilis* L.)
20. Papule cone flower (*Echinacea purpurea*)

است. اثرات ضد ویروس آنفولانزا در طیور با مهار عملکرد آن، از دیگر اثرات این گیاه است [۴۷]. علاوه بر این پلی ساکاریدهای موجود در گون می توانند سلول های سیستم عصبی مرکزی را در انسان در برابر بیماری های ویروسی محافظت کنند و در مهار ویروس هیپاتیت C مؤثر هستند [۳۶].

آویشن^{۳۰}

آویشن شیرازی^{۳۱}

آویشن یکی از اعضای خانواده نعنائیان است که حدود دو تا پنج هزار گونه آن به صورت بوته ای و درختچه ای کوتاه است. اصلی ترین ترکیب فرار در این گیاه تیمول بوده که جزء اصلی فنی آویشن است و کارواکرول که جزء فرعی آن به حساب می آید [۴۸]. تیمول و کارواکرول دارای خواص ضد میکروبی از جمله ضد ویروسی و ضد التهابی هستند [۴۹]. همچنین به دلیل بوی متفاوت آن، امکان استفاده از آن به عنوان یک ماده ضد عفونی کننده در مراکزی از جمله بیمارستان ها و مدارس وجود دارد. هر دو ترکیب با ایجاد فشار هیدرواستاتیک بالا دارای اثر سینرژیستی هستند که بدین گونه به عملکرد اسانس کمک می کنند [۱۰]. همچنین تیمول و کارواکرول باعث خنثی شدن پراکسید هیدروژن و اثر رادیکالی آزاد اکسیژن در تولید لنفوسیت ها می شوند و از این راه مرگ سلول ها را کاهش داده و اثرات حفاظتی بر DNA اعمال می کنند و تضعیف سیستم ایمنی را کاهش می دهند [۴۹].

نتیجه گیری

با توجه به اینکه یکی از راهکارهای مؤثر در پیشگیری و کنترل ویروس ها همچنین ویروس های خانواده کرونا پریده تقویت سیستم ایمنی است، در بررسی هایی که انجام شد پنج گیاه معرفی شد. این گیاهان با مکانیسم هایی مثل افزایش سیتوکین ها توسط مونوسیت ها، القای تولید اینترفرون و فاگوسیت ها، افزایش باکتری های پروبیوتیک روده، القای ایمنوگلوبولین و لنفوسیت ها، محافظت از سیستم اعصاب مرکزی در برابر عفونت ویروسی و خنثی کردن پراکسید هیدروژن و رادیکال های آزاد اکسیژن و کاهش مرگ سلولی ناشی از ضعف سیستم ایمنی، باعث تقویت سیستم ایمنی در برابر بیماری های ویروسی شده اند.

مهار تکثیر ویروس ها یکی از راهکارهای رایج در داروهای ضد ویروسی است، ولی ترکیبات طبیعی معمولاً با اختلال در پروتئین های کلیدی و فاکتورهای ویروالانس ویروس ها، با آن ها مقابله می کنند. بنابراین استفاده از ترکیبات مؤثر این گیاهان می تواند ایده ای برای تولید داروهای ضد کرونا ویروس ها به خصوص

جینسینگ در برابر ویروس سینسیشال تنفسی^{۲۷} صورت گرفت مشاهده شد که این گیاه موجب تولید سیتوکین های التهابی در آزمایشگاه و کاهش بارهای ویروسی ریه و تولید آنتی ویروس IFN- γ و همچنین افزایش سلول های T و سلول های دنتریتیک شده است [۴۳]. پژوهشگران در مطالعه ای به منظور بررسی تأثیر عصاره جینسینگ بر ۶۰ داوطلب که با خوردن عصاره آن و خون گیری در هفته چهارم و هفته هشتم انجام شد، مشاهده کردند که مصرف این عصاره در هفته چهارم موجب بهبود مداوم در فعالیت سیستم ایمنی و در هفته هشتم موجب افزایش القای اینترفرون، فاگوسیتوزها و سلول های B و T در بدن شده و ایمنی را افزایش داده است. تعدادی از این محققان اثر عصاره جینسینگ را در ۲۲۷ نفر که نسبت به آنفولانزا واکسینه شده بودند نیز بررسی کرده و مشاهده نمودند با استفاده دوبار در هفته عصاره جینسینگ در هفته هشتم و دوازدهم، فعالیت فاگوسیتوز سلولی در گروه جینسینگ دوبار افراد واکسینه شده، بوده است. این امر نشان دهنده مقاومت بدن در برابر عفونت های تنفسی در بین چهار تا دوازده هفته است. علاوه بر این، مصرف عصاره جینسینگ قرمز در ۱۹۹ بیمار مبتلا به HIV که هر شش ماه از آن ها خون گیری به عمل می آمد نشان داد که طی این مدت ایمنی آن ها نیز افزایش پیدا کرده است [۴۴].

آلوئه ورا^{۲۸}

آلوئه ورا یا صبر زرد و نام های دیگری مانند شاخ بزی، گل قبر و گل سگله در جنوب کشور شناخته شده است. آلوئه ورا سرشار از مواد مغذی، مواد معدنی، آمینو اسیدها، ویتامین ها و ترکیباتی نظیر آلوفین، فامودین، آنتراکینون و ایزوباربالکونین است. اثر تحریک ایمنی و رشد توسط این گیاه در حیوانات خونگرم مشاهده شده است. همچنین محققان مشاهده کرده اند که این گیاه به دلیل افزایش تأثیر باکتری های لاکتیک اسید بر روده و آنزیم ها و سایر قسمت ها موجب افزایش ایمنی بدن نیز می شود [۴۵]. علاوه بر این، واکسن این گیاه در مدل سگ ها در جنبه های مختلف سیستم ایمنی، از جمله مجموعه لنفوسیت ها و ایمنوگلوبین ها از طریق اتصال بتا گلوکان باعث تحریک سیستم ایمنی سگ ها و افزایش سیستم ایمنی در آن ها شده است [۴۶].

گون^{۲۹}

گون متعلق به خانواده باقلا بیان است. این گیاه بومی آمریکا بوده و با داشتن ترکیبات مهمی مانند آسپارژین، گلایکوسین، گلکورونیک اسید، بتا-سیتروئول و سویا ساپونین موجب افزایش سیستم ایمنی می شود، به طوری که در طب سنتی برای بهبود سیستم ایمنی در بیماری های ویروسی مورد استفاده قرار می گرفته

27. Respiratory Syncytial Virus (RSV)

28. Aloe vera

29. Milkvetch (*Astragalus membranaceus*)

30. Thymes (*Thymus vulgaris*)

31. *Zataria multiflora*

کووید ۱۹ باشد که در سال‌های اخیر و در این روزها باعث مرگ هزاران انسان شده و اقتصاد دنیا و روابط بین‌المللی را تحت‌الشعاع قرار داده است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

مقاله به صورت مروری و بر اساس بررسی مقالات بوده است و شرکت‌کننده و کد اخلاقی نداشته است.

حامی مالی

این مقاله مروری حامی مالی نداشته است.

مشارکت‌نویسندگان

نویسندگان در تمامی مراحل نگارش به یک اندازه مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز کمال تشکر را دارند.



References

- [1] Chyad Al-Noaemi M, Chyad Hammoodi AHM. COVID-19 and hydroxychloroquine relationship in the past, present, and future. The Pharma Innovation Journal. 2020; 9(4):944-8. [DOI:10.13140/RG.2.2.28251.72487]
- [2] Rezabakhsh A, Ala AR, Hassanpour Khodaei S. Novel Coronavirus (COVID-19): A new emerging pandemic threat. Journal of Research in Clinical Medicine (JRCM). 2020; 8(1):5. [DOI:10.34172/jrcm.2020.005]
- [3] Keyaerts E, Vijgen L, Pannecouque C, Van Damme E, Peumans W, Egberink H, et al. Plant lectins are potent inhibitors of coronaviruses by interfering with two targets in the viral replication cycle. Antiviral Research. 2007; 75:179-87. [DOI:10.1016/j.antiviral.2007.03.003] [PMID] [PMCID]
- [4] Yang JL, Qu Ha TK, Oh WK. Discovery of inhibitory materials against PEDV corona virus from medicinal plants. Discovery of Japanese Journal of Veterinary Research. 64(Suppl 1):S53-S63. https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/bitstream/2115/61017/1/09_Jun-Li%20Yang.pdf
- [5] Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential inhibitor of COVID-19 Main Protease (M^{pro}) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. Pharmacology & Toxicology. 2020; Preprints:2020030226. [DOI:10.20944/preprints202003.0226.v1.]
- [6] Dudani T, Saraogi A. Use of herbal medicines on Coronavirus. Acta Scientific Pharmaceutical Sciences. 2020; 4(4):61-3. [DOI:10.31080/ASPS.2020.04.0518]
- [7] Papari Moghadam Fard M, Ketabchi S, Farjam MH. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant potential of essential oil of *Ziziphus spina-christ var aucheri* grown wild in Iran. Journal of Medicinal Plants and By-product. 2020; 9(Special):69-73. [DOI:10.22092/JMPB.2020.121752]
- [8] Mani JS, Johnson BJ, Steel JC, Broszczak DA, Neilsen PM. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. Virus Research. 2020; 284:197989. [DOI:10.1016/j.virusres.2020.197989] [PMID] [PMCID]
- [9] Reichling J, Schnitzler P, Suschke U, Saller R. Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties: An overview. Forschende Komplementärmedizin (2006). 2009; 16(2):79-90. [DOI:10.1159/000207196] [PMID]
- [10] Shabkhiz MA, Eikani MH, Golmohammad F, Bashiri Sadr Z. [Optimized pressurized hot water extraction of glycyrrhizic acid from Licorice roots (Persian)]. Innovative Food Technologies. 2015; 2(4):11-21. [DOI: 10.22104/IIFT.2015.200]
- [11] Bae Ryu Y, Jae Jeong H, Hoon Kim J, Min Kim Y, Park JY, Kim D, et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL^{pro} inhibition. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2010; 18(22):7940-7. [DOI:10.1016/j.bmc.2010.09.035] [PMID] [PMCID]
- [12] Aanouz I, Belhassan A, El-Khatibi K, Lakhliifi T, El-Idrissi M, Bouachrine M. Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease: Computational investigations. Journal of Biomolecular Structure & Dynamics. 2020; 1-9. [DOI:10.1080/07391102.2020.1758790] [PMID] [PMCID]
- [13] Ahmad A, Rehman MU, Alkharfy KM. An alternative approach to minimize the risk of Coronavirus (Covid-19) and similar infections. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2020; 24(7):4030-4. <https://www.europeanreview.org/article/20873>
- [14] Ketabchi S, Moatari A, Shadram M, Rostami Y. The anti-influenza virus activity of *Anchusa italica*. Asian Journal of Experimental Biological Sciences. 2011; 2(4):758-61. <https://www.ajebs.com/#:~:text=ASIAN%20JOURNAL%20OF%20EXPERIMENTAL%20BIOLOGICAL%20SCIENCES%20is%20a%20peer%2Dreviewed,freely%20available%20to%20researchers%20worldwide.>
- [15] Kozuharova A, Stanilova M. In vitro cultures initiation from seeds of Bulgarian localities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). Journal of BioScience & Biotechnology. 2017; (Special):25-30. <https://web.a.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=1314623>
- [16] Shen XP, Xiao PG, Liu CX. Research and application of Radix Glycyrrhizae. Asian Journal of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. 2007; 7(3):181-200. https://www.researchgate.net/publication/228473512_Research_and_application_of_Radix_Glycyrrhizae
- [17] Dehghani K, Hamidi F, Moheb Aliyan H. [Investigating the Preparation of Glycyrrhiza glabra L. Products and its Applications in industry (Persian)]. Paper presented at: Second International Conference on Medicinal Plants, Organic Agriculture, Natural Resources and Pharmaceuticals. 13 March 2019; Mashhad, Iran. <https://www.en.symposia.ir/CONFMT02>
- [18] Papari Moghadam Fard M, Ketabchi S. [Natural ingredients of native plants of Iran: Along with the introduction of identification devices and methods (Persian)]. Shiraz: Takht Jamshid Publication; 2017. <https://www.gisoom.com/book/11381701/%DA%A9%D8%AA%D8%AA%D8%AA%D8%A7%D8%A8-%D8%AE%D9%88%D8%A7%D8%B5->
- [19] Mohabatkar H, Nosrati M, Behbahani M, Rahiminejad MR. Antibacterial and mutagenicity activity of different species of *artimisia spp.* and their effect on proliferation of human lymphocytes. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2016; 26(142):82-95. <https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?ID=276926>
- [20] Li SY, Chen C, Zhang HQ, Guo HY, Wang H, Wang L, et al. Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. Antiviral Research. 2005; 67:18-23. [DOI:10.1016/j.antiviral.2005.02.007] [PMID] [PMCID]
- [21] Papari Moghadam Fard M, Fakhri A. [Natural and healing properties of monocotyledonous and dicotyledonous plants (Persian)]. Shiraz: Takht-jamshid; 2016. <https://www.gisoom.com/book/11381698/%DA%A9%D8%AA%D8%A7%D8%A8-%D8%AE%D9%88%D8%A7%D8%B5->
- [22] Kumar Srivastava AK, Kumar A, Misra N. On the inhibition of COVID-19 protease by Indian herbal plants: An in silico investigation. arXiv preprint arXiv:2004.03411. 2004; 1-14. <https://arxiv.org/abs/2004.03411>.
- [23] Rathinavel T, Palanisamy M, Palanisamy S, Subramanian A, Thangaswamy S. Phytochemical 6-Gingerol: A promising drug of choice for COVID-19. International Journal of Advanced Science and Engineering. 2020; 6(4):1482-9. [DOI:10.29294/IJASE.6.4.2020.1482-1489]
- [24] Alasmary AF, Assirey AE, El-Meligy MR, Awaad A, El-sawaf AL, Allah MM, et al. Analysis of *Alpina officinarum* Hance, chemically and biologically. Saudi Pharmaceutical Journal (SPJ). 2019; 27(8):1107-12. [DOI:10.1016/j.jsps.2019.09.007] [PMID] [PMCID]
- [25] Zakaryan H, Arabyan E, Oo A, Zandi K. Flavonoids: Promising natural compounds against viral infections. Archives of Virology. 2017; 162(9):2539-51. [DOI:10.1007/s00705-017-3417-y] [PMID] [PMCID]
- [26] Sawamura R, Shimizu T, Sun Y, Yasukawa K, Miura M, Toriyama M, et al. In vitro and in vivo anti-influenza virus activity of diaryl heptanoids isolated from *Alpinia officinarum*. Antiviral Chemistry and Chemotherapy. 2010; 21(1):33-41. [DOI:10.3851/IMP1676] [PMID]



- [27] Goswami D, Kumar MK, Ghosh S, Das A. Natural product compounds in *Alpinia officinarum* and ginger are potent SARS-CoV-2 papain-like protease inhibitors. ChemRxiv. Preprint. 2020; 4. [Online Publishing]. [DOI:10.26434/chemrxiv.120711997.v1]
- [28] Ahmadi R, Ghasemi N. [Effect of local application and injection of cinnamomum zeylanicum on burn wound improvement in diabetic and non-diabetic male rats (Persian)]. Medical Sciences Journal of Islamic Azad University. 2015; 25(1):27-32. <http://tmuj.iautmu.ac.ir/article-1-901-fa.html>
- [29] Liu L, Wei FX, Qu ZY, Wang SQ, Chen G, Gao H, et al. The antiadenovirus activities of cinnamaldehyde in vitro. Laboratory Medicine. 2009; 40(11):669-74. [DOI:10.1309/LMFOU47XNDKBZTRQ]
- [30] Vimalanathan S, Hudson J. Anti-influenza virus activity of essential oils and vapors. American Journal of Essential Oils and Natural Products. 2014; 2(1):47-53. https://www.researchgate.net/publication/267035381_Anti-influenza_virus_activity_of_essential_oils_and_vapors
- [31] Da Silva RJK, Baia Figueiredo BL, G byler K, Nsetzer W. Essential oils as antiviral agents, potential of essential oils to treat SARS-CoV-2 Infection: An *in-silico* investigation. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(10):3426. [DOI:10.3390/ijms21103426] [PMID] [PMCID]
- [32] Gholinezhad E, Rezaei Chiyaneh E. [Evaluation of grain yield and quality of black cumin (*Nigella sativa* L.) in intercropping with chickpea (*Cicer arietinum* L.) (Persian)]. Iranian Journal of Crop Sciences. 2014; 16(3):236-49. http://agrobreedjournal.ir/browse.php?a_code=A-10-1-13&sid=1&slc_lang=fa
- [33] Bouchentouf S, Missoum N. Identification of Compounds from *Nigella Sativa* as new potential inhibitors of 2019 novel Coronasvirus (Covid-19): Molecular docking study [Internet]. 2020. [Updated 31 March 2020]. Available from: https://chemrxiv.org/articles/preprint/Identification_of_Compounds_from_
- [34] Cheng L, Zheng W, Li M, Huang J, Bao S, Xu Q, et al. Citrus fruits are rich in flavonoids for immunoregulation and potential targeting ACE2 [Internet]. 2020. [Updated 23 February 2020]. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0313/v1>
- [35] Patrakar R, Mansuriya M, Patil P. Phytochemical and pharmacological review on *Laurus Nobilis*. International Journal of Pharma and Bio Sciences. 2012; 1(2):595-602. <https://www.semantic-scholar.org/paper/Phytochemical-and-Pharmacological-Review-on-Laurus-Patrakar-Mansuriya/1cd15010e12589a567edbcdbde59a203502689794>
- [36] Sefidkan F. Can medicines with antiviral activities be made from medicinal plants? Iran Nature. 2020; 5(2):5-13. https://irannature.areeo.ac.ir/article_121626_31d7d15bd2f9b3b7c226be81f40ca6ff.pdf
- [37] Hudson BJ. Applications of the phytomedicine echinacea purpurea (purple coneflower) in infectious diseases. Journal of Biomedicine & Biotechnology. 2012; 2012:769896. [DOI:10.1155/2012/769896] [PMID] [PMID]
- [38] Anandan R, Suseendran G, Zaman N, Nawaz Brohi S, Duraisamy B, Deepak BS. Echinacea purpurea to treat Novel Coronavirus (2019-nCoV). TechRxiv. 2020; 1-7. [DOI:10.36227/techrxiv.12115596.v2.]
- [39] Farshi P, Ceren Kaya E, Hashempour-Baltork F, Khosravi-Darani K. A comprehensive review on the effect of plant metabolites on coronaviruses: Focusing on their molecular docking score and IC50 values. Preprints [Internet]. 2020 [Updated 18 May 2020]. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0295/v1>
- [40] Zakey-Rones Z, Thom E, Wollan T, Wadstein J. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. The Journal of International Medical Research. 2004; 32(2):132-40. [DOI:10.1177/147323000403200205] [PMID]
- [41] Narayan Mishra J, Kumar Verma N. An Overview on Panax ginseng. International Journal of Pharma And Chemical Research. 2017; 3(3):516-22. <http://ijpacr.com/files/21-07-2017/17.pdf>
- [42] Hosseini SH, Amoghli Tabrizi B, Mazlom Mogaddam SSR. Evaluation at ginseng on lipid profiles, liver and renal markers in diabetic rats. Journal of Advances in Medical and Biomedical Research. 2011; 19(75):11-7. <http://zums.ac.ir/journal/article-1-1487-en.html>
- [43] Radad K, Gille G, Rausch WD. Use of ginseng in medicine: Perspectives on CNS disorders. Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics (IJPT). 2004; 3(2):30-40. <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=34624>
- [44] Bazari Moghaddam S, Haghighi M, Sharif Rohani M, Hamidi M, Ghasemi M. Effects of Aloe vera extract on growth indices, carcass composition and bacterial flora of intestine in Siberian sturgeon (*Acipenser Baerii*). Iranian Journal of Fisheries Sciences. 2016; 25(1):1-5. <http://isfj.ir/article-1-1551-fa.html>
- [45] Altug N, Yuksek N, Tevfik Agaoglu Z. Immunostimulatory effects of Aloe vera and β -Glucan on cellular and humoral immune responses following vaccination with polyvalent vaccines in dogs. Vetdergikafkas. 2010; 16(3):405-12. https://www.researchgate.net/publication/283857458_Immunostimulatory_effects_of_aloe_vera_and_b-glucan_on_cellular_and_humoral Immune_responses_following_vaccination_with_polyvalent_vaccines_in_dogs
- [46] Majeed Khan H, Raza SM, Ahmad Anjum A, Ali MA, Akbar H. Antiviral, embryo toxic and cytotoxic activities of *Astragalus membranaceus* root extracts. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. 2019; 32(1):137-42. [PMID]
- [47] Ahmadi R, Alizadeh A, Ketabchi S. Antimicrobial activity of the essential oil of *Thymus kotschyanus* grown wild in Iran. International Journal of Biosciences (IJB). 2015; 3(6):239-48. [DOI:10.12692/ijb/6.3.239-248]
- [48] Purnavab S, Ketabchi S, Rowshan V. Chemical composition and antibacterial activity of methanolic extract and essential oil of Iranian *Teucrium Polium* against some of phyto-bacteria. Natural Product Research. 2015; 29(14):1376-9. [DOI:10.1080/14786419.2014.1000320] [PMID]
- [49] Kaeidi A, Rahmani MR, Hasanshahi J. The protective effect of carvacrol and thymol as main polyphenolic compounds of thyme on some biologic systems in disease condition: A narrative review. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences. 2020; 19(1):81-96. [DOI:10.29252/jrums.19.1.81]