

# TIỀM NĂNG ỨNG DỤNG THUỐC ĐÔNG Y trong điều trị các bệnh liên quan đến Covid-19

PGS Nguyễn Văn Kinh

Cố vấn cấp cao của Bệnh viện Bạch Mai

Tình hình đại dịch do virus SARS-CoV-2 gây ra đang diễn biến rất phức tạp với sự gia tăng nhanh chóng số lượng và mức độ nguy hiểm của các biến chủng. Do vậy, bên cạnh việc nghiên cứu và chế tạo vắc xin, sử dụng thuốc đông y trong hỗ trợ điều trị các bệnh nhân mắc Covid-19 không triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ đang chứng minh được những tiềm năng tích cực giúp nâng cao thể trạng sức khỏe và ổn định tâm lý cho người bệnh.

**D**ịch bệnh Covid-19 vẫn đang diễn ra phức tạp ở nhiều nước trên thế giới. Bên cạnh việc sử dụng các thuốc tây y, nhiều nước đã nghiên cứu sử dụng thuốc đông y trong chăm sóc, hỗ trợ và điều trị nhằm cải thiện các triệu chứng của bệnh nhân mắc Covid-19. Tại nhiều quốc gia như Trung Quốc, Thái Lan, Ấn Độ, các bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 được điều trị bằng y học cổ truyền đã cho thấy nhiều tín hiệu tích cực trong hỗ trợ giảm nhẹ triệu chứng và rút ngắn thời gian điều trị. Bài viết cung cấp thông tin về chức năng, hoạt tính sinh học của cây thuốc và các sản phẩm tự nhiên được sử dụng để điều trị SARS-CoV-2. Những hiểu biết về các sản phẩm này có ý nghĩa trong việc làm giảm các triệu chứng Covid-19 trong ngắn hạn và là cơ sở để nghiên cứu các loại thuốc mới kháng SARS-CoV-2 về lâu dài.

## Tiềm năng sử dụng những hoạt chất sinh học có trong thuốc đông y điều trị Covid-19

Điều trị các bệnh nhân mắc Covid-19 bằng đông y phải dựa trên các cơ chế sinh học nhằm ngăn chặn sự xâm nhập của SARS-CoV-2 vào cơ thể hoặc ngăn chặn sự nhân lên của chúng. Theo đó, 24 hợp chất tổng hợp từ các loại thảo dược được phân loại theo cơ chế như sau:

### 1. Các chất ức chế sự xâm nhập của SARS-CoV-2

Các tác nhân kháng virus từ thực vật thường ngăn chặn sự xâm nhập của virus và sự hợp nhất màng. Các chất ức chế sự xâm nhập của SARS-CoV-2 được chia thành 3 nhóm: nhóm thứ nhất bao gồm các chất ức chế liên kết với receptor (thụ thể) ACE2; nhóm thứ hai bao gồm các chất ức chế xâm nhập liên kết với virus và ngăn virus tương tác với các thụ thể; và nhóm chất ức chế thứ ba bao gồm các chất cản trở những thay đổi cấu trúc, từ đó cản

trở sự dung hợp SARS-CoV-2 với các tế bào đích. Một chất ức chế hiệu quả được biết đến là nấm linh chi (*Ganoderma lucidum* (W. Curtis Ex Fr) P. Karst.) chứa axit ganoderic F, một triterpene lanostane hoạt động như một chất ức chế thụ thể ACE2 ( $IC_{50} 4,7 \times 10^{-6}$  M).

### 2. Lectin - một hoạt chất sinh học kháng virus mới

Lectin là một loại thuốc sinh học kháng virus mới do lợi thế glycosyl hóa độc đáo trên bề mặt của virus. Đây là một nhóm protein có hoạt tính nhận dạng carbohydrate và protein gai SARS-CoV-2. Một trong những lectin mạnh nhất kháng SARS-CoV-2 là lectin thực vật đặc hiệu mannose được phân lập từ tỏi tây (*Allium porrum* L.) với  $EC_{50}$  là 0,45  $\mu$ g/ml và chỉ số chọn lọc >222.

N-acetyl lectin đặc hiệu glucosamine được phân lập từ cây tầm ma (*Urtica dioica* L.) và từ cây thuốc lá (*Nicotiana*

*tabacum* L.) cũng có hoạt tính kháng SARS-CoV-2 khá cao với chỉ số chọn lọc lần lượt là >77 và >59.

Nhiều lectin từ tảo cũng có hoạt tính kháng virus. Một chất kháng virus phổ rộng mạnh - Griffithsin là một lectin có nguồn gốc từ tảo đỏ, gồm 121 axit amin liên kết với các gốc mannose tận cùng của cấu trúc GlcNAc<sub>2</sub> gắn với asparagine (N) được tìm thấy trên vỏ của SARS-CoV-2. Griffithsin được phân lập từ dịch chiết nước của tảo đỏ được tìm thấy ngoài khơi bờ biển phía đông của đảo Chatham, New Zealand, là lectin 12,7-kDa cũng ức chế SARS-CoV (EC500.048-960 nM) và ức chế các phân nhóm CoV khác nhau của gia cầm (EC50 0,032-0,57 nM), CoV ở bò (EC50 0,057 nM), Puffinosis CoV (EC500,57 nM) và HCoV đột biến với EC50 là 0,16 nM.

### 3. Các chất ức chế enzyme protease

Một số virus như Ebola và SARS-CoV sử dụng cathepsin, một họ enzyme protease để lây nhiễm các tế bào vật chủ. Các chất ức chế cathepsin ngăn chặn sự xâm nhập của SARS-CoV vào các tế bào đích. Leupeptin (1), còn được gọi là N-acetyl-L-leucyl-L-leucyl-L-argininal, chất ức chế protease được sản sinh bởi xạ khuẩn và được phân lập từ một chủng *Streptomyces*, cho thấy các chất ức chế protease như leupeptin hoạt động với tư cách là một chất ức chế mạnh sự xâm nhập của SARS-CoV vào tế bào vật chủ. Oligopeptide antipain (2), một chất ức chế trypsin và papain, được phân lập từ xạ khuẩn cũng đã chứng minh khả

năng ức chế sự xâm nhập của virus SARS-CoV.

### 4. Các dẫn xuất Anthraquinone

Emodin (3) là một dẫn xuất anthraquinone có trong tự nhiên và là hoạt chất của các cây thuốc bao gồm đại hoàng (*Rheum palmatum* L.), hổ trượng (*Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc.), lô hội (*Aloe vera* (L.) Burm.f.), phan tả diệp (*Senna purusifolia* L.). Emodin đã ức chế SARS-CoV-2 thông qua việc ngăn chặn sự xâm nhập của virus bằng cách liên kết với các protein gai và can thiệp vào hoạt động của SARS-CoV 3CLpro. Trong các thử nghiệm liên quan đến SARS-CoV và HCoV-OC43, Emodin đã ngăn chặn đáng kể sự tương tác giữa protein gai SARS-CoV và ACE2 (một receptor SARS-CoV chức năng), ức chế kênh ion 3a, và ngừng giải phóng coronavirus mới. Dữ liệu thực nghiệm hiện nay cho thấy việc kết hợp Emodin và thuốc Toremifene (một chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc không steroid thế hệ đầu tiên để điều trị ung thư vú di căn) cung cấp một phương pháp điều trị tiềm năng cho SARS-CoV-2.

### 5. Triterpenoids và glycoside

Xương rồng (*Euphorbia nerifolia* L.) có chứa 22 triterpenoids với hoạt tính kháng HCoV mạnh.

Saikosaponin đại diện cho một nhóm các dẫn xuất oleanane, thường là glucoside, được tìm thấy trong các cây thuốc thuộc chi sài hồ (*Bupleurum* L.) và huyền sâm (*Scrophularia* L.). Saikosaponin A, B2, C và D thể

hiện hoạt tính kháng HCoV-229E ở nồng độ 0,25-25  $\mu$ M, với hoạt tính mạnh nhất được ghi nhận đối với saikosaponin B2 (4) (IC50 1,7 $\pm$ 0,1  $\mu$ M). Vì saikosaponin B2 ngăn chặn sự gắn kết và thâm nhập của HCoV-229E, nên nó có thể là một bước tiến mới cho sự phát triển của một tác nhân tiềm năng phòng ngừa sự thâm nhiễm các bệnh do SARS-CoV-2. Saikosaponins và glycyrrhizin từ cây xoan hôi (*Toona sinensis*) có tác dụng kháng SARS-CoV-2 mạnh bằng cách ức chế sự xâm nhập vào tế bào của virus.

Cây cam thảo (*Glycyrrhiza glabra* L.) bao gồm triterpenoid như glycyrrhizin hoặc axit glycyrrhizic (5) - hoạt tính kháng virus rất cao và ức chế SARS-CoV *in vitro* (EC50 300  $\mu$ g/ml). Bên cạnh đó, glycyrrhizin và các dẫn xuất của nó cũng ức chế sự nhân lên của SARS-CoV *in vitro*.

95% chiết xuất methanolic từ vỏ cây *Tripterygium regelii* Sprague & Takeda ức chế đáng kể hoạt động của SARS-CoV 3CLpro (ức chế >70% ở 30  $\mu$ g/ml). Các hợp chất hoạt động của *T. regelii* là 4 dẫn xuất triterpenoid quinone-methide: celastrol, pritimerin, tingenone và iguesterin (6) với các giá trị IC50 tương ứng là 10,3, 5,5, 9,9 và 2,6  $\mu$ M, kháng SARS-CoV 3CLpro.

Hạt của cây dẻ ngựa Nhật Bản (*Aesculus turbinata* Blume), một loại cây thuốc được tìm thấy ở Trung Quốc, Nhật Bản và Hàn Quốc, chứa saponin tự nhiên gọi là escins, thành phần có tác dụng diệt virus SARS-CoV-2 mạnh (EC50 là 6  $\mu$ M, giá trị chỉ số chọn lọc là 2,5).

## 6. Polyphenol và các hợp chất thơm khác

Nhiều polyphenol tự nhiên có hoạt tính kháng virus như myricetin (7) đã được sử dụng để kháng coronavirus. Các flavonoid có trong tự nhiên như quercetin, naringin, hesperetin và catechin, các polyphenol có nhiều nhất trong chế độ ăn uống của chúng ta, thường được tìm thấy trong trái cây và rau quả dưới dạng glycoside và đôi khi là acylglycoside.

Quercetin (8) là một aglycone có hàm lượng cao trong hành tây. Hợp chất này có hoạt tính diệt virus, chống lại các virus có vỏ bọc như mengovirus, herpes simplex, parainfluenza loại 3, pseudorabies và virus Sindbis.

Cây thông (*Torreya nucifera* L.) là một cây thuốc cổ truyền ở châu Á. Dịch chiết etanol của lá *T. nucifera* L. có hoạt tính ức chế SARS-CoV 3CLpro tốt (62% ở 100 µg/ml). Sau quá trình phân đoạn có định hướng hoạt tính sinh học của *T. nucifera* L., biflavone amentoflavone (9) cho thấy tác dụng ức chế SARS-CoV 3CLpro mạnh nhất với IC50 là 8,3 µM.

Jinchai, một viên nang y học cổ truyền bao gồm các thực vật như kim ngân hoa (*Lonicera japonica*), sài hồ (*Bupleurum chinense*) và đảng sâm (*Codonopsis pilosula*) có khả năng ngăn chặn sự lây nhiễm của SARS-CoV-2 bằng cách làm suy yếu sự hấp thụ của virus vào tế bào và làm giảm khả năng lây nhiễm SARS-CoV vào các mô xung quanh. Hai thành phần chính của Jinchai bao gồm axit chlorogenic và baicalin (10).

Trong y học phương đông, vỏ

cây quế (*Cinnamomum cassia* L.) đã được sử dụng như một loại gia vị và là thành phần chính của các phương thuốc thảo dược chữa cảm lạnh thông thường, nhiễm trùng đường tiêu hóa, ung thư, bệnh tim mạch mãn tính và các rối loạn phụ khoa. Chiết xuất vỏ quế có tác dụng kháng virus RNA và ức chế sự lây nhiễm SARS-CoV hoang dã *in vitro* với IC50 là 43 µM. Trong khi tác dụng chống virus, chống vi khuẩn và chống ung thư là do các loại tinh dầu như cinnamaldehyde (11), thì tác dụng chống viêm của chiết xuất nước quế là do sự hiện diện của các polyphenol như flavonoid và tannin. Các nghiên cứu gần đây kết phân tử cho thấy (11) có thể ngăn chặn sự gắn kết của SARS-CoV-2.

Resveratrol stilbenoid (12) phổ biến rộng rãi trong các loài thực vật khác nhau bao gồm nho (*Vitis vinifera* L.), cây cốt khí (*Polygonum cuspidatum*) và cây việt quất (*Vaccinium macrocarpon*). Hợp chất này ức chế *in vitro* mạnh đối với SARS-CoV (ở ≤0,5 mg/ml) và MERS-CoV (ở ≤62,5 µM) trong vòng 24 giờ sau khi nhiễm bệnh. Đây có thể là một tác nhân tiềm năng chống lại các HCoV mới trong tương lai gần.

## 7. Các chất ức chế sự nhân lên của virus SARS-CoV-2

Các chất ức chế chung được phân lập từ thảo mộc *Astragalus mongholicus* Bunge đã được sử dụng rộng rãi để tăng cường khả năng miễn dịch kháng lại virus. Chiết xuất của ngũ gia bì (*Acanthopanax gracilistylus*), rễ cây khổ sâm (*Sophora flavescens aiton*), rễ khô của cây

địa du (*Sanguisorba officinalis*) và một cây trong họ hoa tán (*Torilis elata*) làm giảm tỷ lệ sao chép *in vitro* của SARS-CoV mạnh hơn so với việc kiểm soát bằng thuốc ribavirin.

Silvestrol (13), một cyclopenta benzofuran tự nhiên, được phân lập từ quả và cành của *Aglaia foveolata* Pannell. Ở nồng độ 0,6-2 µM, hợp chất này ức chế sự dịch mã mRNA của virus HCoV-229E với IC50 là 40 nM.

Ouabain (14) còn được gọi là g-strophanthin, là một chất độc tim glycoside, tuy nhiên, với liều lượng thấp hơn, chất này có thể được sử dụng trong y tế để điều trị hạ huyết áp và một số chứng loạn nhịp tim. Ngoài ra, ouabain làm giảm nồng độ SARS-CoV và số lượng bản sao SARS-CoV RNA ở 0-3000 nM.

Andrographolide (15), một diterpenoid labdane cực kỳ đáng được phân lập từ xuyên tâm liên (*Andrographis paniculata*) là một chất ức chế tiềm năng đối với protease chính của Covid-19 (Mpro).

Homoharringtonine (16) đã được báo cáo là có hoạt tính ức chế mạnh đối với SARS-CoV-2. Tylophorine (17), một alkaloid phenanthraindolizidine, các dẫn xuất tylophorine đã được xác định là chất ức chế mạnh *in vitro* đối với coronavirus.

## 8. Các chất ức chế enzyme chymotrypsin - like protease

Enzyme chymotrypsin - like protease còn được gọi là protease chính (Mpro), 3CLpro đóng vai trò quan trọng trong quá trình nhân lên của SARS-CoV-2, do đó, đây

là một mục tiêu quan trọng để phát triển thuốc. Các chất chiết xuất của cây cấu tích (*Cibotium barometz* L.) cho thấy khả năng ức chế hoạt động của SARS-CoV với giá trị IC50 lần lượt là 39 và 44 µg/ml.

Axit tannic, 3-isothaeafavin-3-gallate và theaflavin-3,3'-digallate là 3 hợp chất phenolic từ trà đen, ức chế SARS-CoV 3CLpro với giá trị IC50 tương ứng là 3,7 và 9,5 µM.

Dịch chiết từ rễ cây đại thanh diệp (*Isatis indigotica* Fortune) thường xuyên được sử dụng như một phương thuốc trong đợt bùng phát dịch SARS năm 2002-2003 ở Trung Quốc. Chiết xuất từ nước của cây thanh đại (*I. indigotica*) có hoạt tính kháng SARS-CoV 3CLpro. Chiết xuất rễ của *I. indigotica* chứa indirubin, indican (indoxyl-β-D-glucoside), β-sitosterol, γ-sitosterol và sinigrin (18). Hợp chất (18) là một loại hợp chất glucosinolate cũng được tìm thấy trong một số cây thuộc họ Brassicaceae như cải Brussels, bông cải xanh và hạt của cây cải đen (*Brassica nigra* (L.) Andrzej).

### 9. Trung hòa và bất hoạt virus

Echinaforce® là một chế phẩm tiêu chuẩn hóa được chiết xuất từ thảo mộc mới thu hoạch (herba tintura 2580 mg/125 giọt) và rễ (radix tintura 135 mg/125 giọt) của cây cúc tím (*Echinacea purpurea* L.) với dung dịch cồn 65%. Echinaforce® làm giảm khả năng lây nhiễm và ức chế sự lây nhiễm HCoV-229E của các tế bào biểu mô đường hô hấp.

Sự ức chế tương tự cũng được quan sát thấy đối với MERS-CoV khi 10 µg/ml Echinaforce® làm giảm khả năng lây nhiễm 99,9% và 50 µg/ml Echinaforce sẽ chặn hoàn toàn khả năng lây nhiễm. Kết hợp *E. purpurea*, vitamin D, vitamin C và kẽm rất hữu ích trong việc điều trị cảm lạnh. Bên cạnh đó, bổ sung vitamin D cũng làm giảm nguy cơ nhiễm Covid-19 và tử vong.

### 10. Các tác nhân điều hòa miễn dịch

Đặc điểm của bệnh nhân mắc Covid-19 là sự nhân lên không kiểm soát của virus và phản ứng tiền viêm. Các hợp chất điều hòa miễn dịch tomentins A - E (19-23), flavonoid geranyl hóa, được phân lập từ một chi hồng (*Paulownia tomentosa*) làm giảm nồng độ của cytokine tiền viêm interleukin-1β và yếu tố hoại tử khối u alpha. Các thuốc bổ sung này có thể hữu ích trong việc làm giảm hội chứng viêm đa hệ, còn được gọi là cơn bão cytokine, được thấy ở nhiều bệnh nhân mắc Covid-19.

Các ancaloit bisbenzylisoquinoline chống viêm và chống ung thư được phân lập từ *Stephania tetrandra*, cụ thể là cepharanthine (24), fangchinoline và tetrandrine, hoạt động như chất điều hòa miễn dịch và ức chế sự biểu hiện của các protein nucleocapsid và protein gai HCoV-OC43. Các sản phẩm tự nhiên có hoạt tính chống SARS-CoV là thành phần chính của các chất bổ sung trong chế độ ăn uống thông thường và do đó có thể được sử dụng để cải thiện khả năng miễn dịch của

con người trong các đại dịch như Covid-19.

### 11. Tảo biển và bọt biển

Các hợp chất được phân lập từ tảo nâu *Ecklonia cava* có hoạt tính kháng virus mạnh và có thể được phát triển thành các loại thuốc điều trị có nguồn gốc tự nhiên chống lại sự lây nhiễm SARS-CoV.

Được phân lập từ cá ngừ đại dương *Halimeda*, halitunal là một aldehyde diterpene mới với hệ thống vòng pyran cyclopentadieno độc đáo. Halitunal thể hiện hoạt tính kháng coronavirus A59 ở chuột *in vitro*. Dercitin, một acridine alkaloid được phân lập từ bọt biển, thuộc chi *Dercitus* Grey, cũng cho thấy khả năng ức chế chủng coronavirus A59.

*Spirulina platensis* là một loại tảo dạng sợi cực nhỏ giàu protein, vitamin, axit amin thiết yếu, khoáng chất và các axit béo thiết yếu như axit γ-linolenic. Nó được sản xuất thương mại và được bán như một loại thực phẩm bổ sung tốt cho sức khỏe trong các cửa hàng thực phẩm trên khắp thế giới. *Spirulina platensis* (15 g) giúp tăng cường khả năng miễn dịch và giảm các dấu hiệu viêm và oxy hóa của bệnh nhân Covid-19.

Hiện nay, nhiều nước trong khu vực như Trung Quốc, Ấn Độ, Thái Lan, Hàn Quốc đã phát triển nhiều bài thuốc đông y và cho kết quả thử nghiệm lâm sàng khả quan. Tại thời điểm này, chúng ta có thể liệt kê sơ bộ các cây thuốc có thể dùng để chữa các

bệnh liên quan đến Covid-19 bao gồm: xạ hương, kim ngân hoa, xuyên tâm liên, bạc hà, cúc vạn thọ, húng quế, cam thảo, đinh hương, bạch đàn, tỏi, nhân sâm, địa y, gừng, hoắc hương, bạch truật, xuyên khung, hậu phác, cát cánh, tía tô, bạch phục linh, sinh khương, táo tàu, hoang cầm, hạnh nhân, thanh hao hoa vàng, liên kiều, diếp cá, đại hoàng, sài hồ, ma hoàng, quế chi, trạch tả...

Ở Việt Nam, khi đại dịch Covid-19 bùng phát, cũng đã xuất hiện nhiều bài thuốc y học cổ truyền nhằm hỗ trợ điều trị hoặc điều trị các bệnh nhân Covid-19. Tuy nhiên cho tới thời điểm này, chưa có công trình khoa học bài bản nào được thực hiện. Hy vọng trong tương lai gần, khi mọi người thấy rõ những lợi ích thật sự từ cây thuốc Việt Nam trong điều trị các bệnh liên quan đến Covid-19, sẽ có nhiều bài thuốc quý được nghiên cứu và phát triển.

### **Định hướng phát triển đông y hỗ trợ điều trị Covid-19 trong tương lai**

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh, những dược liệu có nguồn gốc thiên nhiên là nguồn hợp chất tiềm năng để nghiên cứu và phát triển các loại thuốc kháng SARS-CoV-2. Phân tích phát sinh loài của toàn bộ hệ gen của SARS và SARS-CoV-2 cho thấy rất nhiều điểm tương đồng, do đó triển vọng về việc sử dụng các sản phẩm tự nhiên chống SARS hiện tại để điều trị Covid-19 là hoàn toàn khả thi.

Việc sử dụng dược liệu làm thuốc điều trị Covid-19 ngày nay đã có nhiều thay đổi, người ta không dựa vào kinh nghiệm cổ

truyền, bắt mạch kê đơn mà dựa trên sự sàng lọc phân tử để phát hiện các hợp chất thiên nhiên có trong từng dược liệu. Những bài thuốc đông y để điều trị các bệnh do Covid-19 là sự kết hợp giữa y học hiện đại, sinh học phân tử, di truyền học, dược lý học và nhiều ngành khoa học khác. Chính vì vậy, nó vừa mang tính kế thừa, lại vừa mang tính hiện đại. Sự giao thoa giữa các ngành khoa học đã thúc đẩy đông y phát triển theo một định hướng mới chính xác và hiệu quả hơn.

Để có được những bài thuốc hay, hiệu nghiệm thì việc phát hiện, bảo tồn các dược liệu quý là điều cần thiết. Bên cạnh việc khai thác các nguồn dược liệu hiện hữu, chúng ta cũng cần phải có kế hoạch nuôi trồng và bảo tồn các nguồn dược liệu quý.

Đi đôi với các bài thuốc đương đại, chúng ta cũng cần sâu tằm, bảo tồn các bài thuốc dân gian của dân tộc để phát huy hết tiềm năng của thuốc đông y. Các cơ sở nghiên cứu đông y cần hiện đại hóa mô hình nghiên cứu để đáp ứng nhu cầu sử dụng thuốc đông y của người dân. Việc kết hợp đông - tây y linh hoạt sẽ đem lại những lợi ích to lớn cho sức khỏe cộng đồng.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. P.I. Andersen, et al. (2020), "Discovery and development of safe-in-man broad-spectrum antiviral agents", *Int. J. Infect. Dis.*, **93**, pp.268-276.
2. P.I. Andersen, et al. (2019), "Novel antiviral activities of obatoclax, emetine, niclosamide, brequinar, and homoharringtonine", *Viruses*, **11**, DOI: 10.3390/v111100964.

3. M. Asif, et al. (2020), "Covid-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties", *Inflammopharmacology*, DOI: 10.1007/s10787-020-00744-0.

4. L.A. Baltina, et al. (2015), "Glycyrrhizic acid derivatives as influenza A/H1N1 virus inhibitors", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, pp.1742-1746.

5. K.H. Chiow, et al. (2016), "Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. extract, quercetin, quercetrin and cinanserin on murine coronavirus and dengue virus infection", *Asian Pac. J. Trop. Med.*, **9(1)**, pp.1-7.

6. O. Engler, et al. (2017), "Neutralizing activity of *Echinacea purpurea* on coronaviruses including highly pathogenic Middle-East-Respiratory Syndrome Virus (MERS-CoV)", *Planta Med. Int. Open.*, **4(1)**, DOI: 10.1055/s-0037-1608557.

7. K.H. Kim, et al. (2017), "Middle-East-Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) outbreak in South Korea, 2015: epidemiology, characteristics and public health implications", *J. Hosp. Infect.*, **95**, pp.207-213.

8. W. Zhuang, et al. (2020), "Chinese patent medicines in the treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in China", *Front. Pharmacol.*, **11(1066)**, DOI: 10.3389/fphar.2020.01066.