

COVID-19的防治及白藜芦醇抗SARS-CoV-2的研究进展

王建民*, 杨浩

(济宁医学院药学院, 日照 276826)

摘要: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的急性呼吸道传染病, 在全球范围内不断蔓延, 已发展为世界性的严重公共卫生安全问题。目前临床上针对性治疗COVID-19的特效化学药物仍非常有限。白藜芦醇是一种具有天然活性的非黄酮类多酚化合物, 具有抗氧化、抗病毒、抗炎、抗肿瘤等生物药理活性。本文探讨了COVID-19的发病机制、防治措施、潜在的治疗化学药物以及白藜芦醇在防治COVID-19中的可能作用, 并推测其发挥作用的可能机制, 为白藜芦醇预防和治疗COVID-19提供科学思路。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 白藜芦醇; 新型冠状病毒; 抗病毒; 抗氧化

Prevention and treatment of COVID-19 and research progress of resveratrol against SARS-CoV-2

WANG Jianmin*, YANG Hao

(School of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an acute respiratory infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. It has been spreading globally and has developed into serious public health security problem. At present, the specific chemical drugs for the treatment of COVID-19 are still very limited. Resveratrol is a non-flavonoid polyphenol compound with natural activity, which has antioxidation, antiviral, anti-inflammatory, anti-tumor and other biological pharmacological activities. This paper discusses the pathogenesis of COVID-19, prevention and treatment measures, potential therapeutic chemical drugs, and the possible role of resveratrol in the prevention and treatment of COVID-19, and speculates the possible mechanism of its role, so as to provide scientific ideas for the prevention and treatment of COVID-19 with resveratrol.

Key Words: COVID-19; resveratrol; SARS-CoV-2; antiviral; antioxidation

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)于2019年底开始出现, 并迅速在全球蔓延^[1]。世界卫生组织(WHO)将这次新冠肺炎疫情认定为一次“国际关注的突发公共卫生事件”, 并且已经发展成为影响全世界的严重的公共卫生安全问题。

1 COVID-19的发病机制

COVID-19是由一种新型冠状病毒引起的^[2,3], 该病毒被国际病毒分类委员会(ICTV)命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)^[1,2]。SARS-CoV-2是Betacoronavirus属Sarbecovirus亚类的一种有包膜的正义单链RNA冠状病毒^[2,4], 基因

收稿日期: 2021-12-09

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2017BC098)

*通信作者: E-mail: wjm99wjm@163.com

组全长29.9 kb, 结构上主要包括非结构蛋白(NSP)、刺突糖蛋白S、包膜蛋白E、膜蛋白M和核衣壳蛋白N, 在电镜观测下, 呈现圆形或椭圆形, 常为多形性, 直径60~140 nm^[5-7]。有报道称, 蝙蝠可能是SARS-CoV-2的天然宿主, 穿山甲有可能是SARS-CoV-2的潜在中间宿主^[8]。蝙蝠是多种冠状病毒的天然宿主, 基因组测序及其分析结果表明, SARS-CoV-2与蝙蝠冠状病毒RaTG13的全基因组序列具有高度的相似性, 一致性高达96%^[2,7,8]。从与SARS-CoV-2密切相关的穿山甲的肺中分离出SARS-CoV-2样冠状病毒, 表明穿山甲具有充当SARS-CoV-2的中间宿主的潜力^[8]。

进入本世纪以来, SARS-CoV-2是第三次跨物种感染人类的人畜共患的冠状病毒, 另外两种致病性人类呼吸道冠状病毒分别是严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)^[9,10], 它们能够感染人类的下呼吸道, 导致严重的呼吸综合征^[8]。冠状病毒分为 α 、 β 、 γ 和 δ 共4个属, 其中对人类致病的冠状病毒主要集中在 β 属^[11]。SARS-CoV-2主要通过飞沫、气溶胶、直接接触方式传播, 且在潜伏期就具有较强的传染性^[12,13]。与MERS-CoV或SARS-CoV相比, SARS-CoV-2更具传染性, 传播效率更高, 难以控制, 但致命性较低^[4,8]。SARS-CoV-2引起的人类感染总数已经远远超过SARS-CoV^[8]。由于SARS-CoV-2具有高传染性, 已在全球迅速扩散。目前针对COVID-19的治疗, 主要是支持治疗和对症护理^[1,14]。

大多数感染SARS-CoV-2的COVID-19患者表现为无症状或轻度症状。但是, 也有一定比例的感染者会表现出呼吸道症状, 需要住院治疗, 并可能发展为重症, 导致低氧血症性呼吸衰竭, 需要进行有创机械通气的呼吸支持^[15]。COVID-19患者的症状差异很大, 常见的症状有发烧、咳嗽、呼吸急促、腹泻、失眠、肌痛或疲劳、氧饱和度下降等, 其中以发烧和咳嗽最为普遍, 呼吸急促相对较少(约占症状患者的0.4%); 影像学特征为: 胸部CT显示肺部出现斑片状阴影或磨玻璃样改变, 严重者发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS); 另外, 还有大量无症状感染者, 而无症状感染者成为社区传播的重要原因^[14,16]。

COVID-19的感染始于SARS-CoV-2与血管紧张素转换酶2(ACE2)的结合, ACE2在体内多种组织和器官中都有表达, 但在肺中的表达较高^[17]。肺泡上皮细胞存在较多ACE2, SARS-CoV-2进入肺泡上皮细胞后, 引起免疫应答, 机体产生过量的细胞因子, 导致细胞因子风暴^[18-21], 从而在机体引发局部及全身的炎症反应、氧化应激、组织及细胞缺氧等, 引起肺损伤、ARDS、多器官衰竭甚至死亡^[20]。肺组织学检查显示, COVID-19患者的临床表现以呼吸道症状为主, 以肺部弥漫性损伤、伴纤维黏液性渗出为主要病理表现。对于COVID-19患者特别是重症患者而言, 可能是过激的免疫反应产生的大量氧自由基导致肺损伤。目前, 针对由SARS-CoV-2引起的COVID-19, 临床上可用的特异性治疗的化学药物非常有限, 主要采用对症治疗的方法^[2-4,17]。

2 中国防治COVID-19的主要措施和方法

COVID-19是一种急性呼吸道传染病, 根据《中华人民共和国传染病防治法》规定为乙类传染病, 但按照甲类传染病管理。面对COVID-19疫情, 我国及时采取有效的防治措施, 使疫情很快得到有效控制。

2.1 旅行限制和隔离控制

COVID-19作为一种呼吸道感染的疾病, 特别是在疫情初期, 没有特效治疗的药物, 对它的遏制特别困难。在疫情爆发的早期阶段, 我国采取了包括旅行限制在内的严格控制措施, 将疫情限制在某个主要来源的特定区域。在严格执行旅行限制及隔离控制干预措施后, 明显减少了COVID-19的跨地区传播和本地传播^[22]。跨地区旅行限制并严格控制社区内传染, 才能有效减少COVID-19的传播扩散^[23]。

2.2 方舱医院

为应对COVID-19的爆发, 方舱医院作为公共卫生应对措施的一部分, 是通过将体育场馆和展览中心等现有公共场所改建为医疗设施而迅速建成的大型临时医院, 用于将轻度至中度症状的COVID-19患者与家人和社区隔离开来, 同时提供了高质量的医疗和护理服务, 并履行了重要的分诊功能, 以及基本的生活和社交活动^[24]。方舱医

院在中国多地(特别是武汉)快速、成功控制COVID-19疫情过程中发挥了重要作用。

2.3 中医药治疗COVID-19

在我国防治COVID-19的过程中,中医药发挥了非常重要的作用。目前,西医针对SARS-CoV-2的特效治疗药物非常有限,临床上主要进行对症支持治疗,虽然有一定效果,但仍存在很多局限。中医药在COVID-19的防治中表现出明显优势,很多中药有抗病毒、免疫调节、抗炎等作用,且毒副作用低,特别是一些药食两用的中药对机体免疫系统具有双向调节作用,能够通过增强免疫力,提高机体抗病毒的能力。针对目前在COVID-19防治过程中面临的特效药物非常有限的问题,中医药为全球抗击COVID-19疫情提供了有效预防和治疗策略。

中医药治疗贯穿COVID-19治疗过程的各个时期,并配合常规的呼吸支持、抗病毒治疗等其他临床治疗方法。中药在防治COVID-19患者低血氧症、改善肺部纤维化方面具有潜在效果,其作用机制可能与抗氧化及炎症因子调节有关。清肺排毒汤、连花清瘟胶囊、小柴胡汤、玉屏风散、麻杏石甘汤、疏风解毒胶囊、金花清感颗粒、藿香正气口服液、藿朴夏苓汤、达原饮等中药方剂的应用,对SARS-CoV-2的防治均起到良好效果。清肺排毒汤被国家卫生健康委等部门推荐为中医临床治疗COVID-19的首选用药。清肺排毒汤组方基本覆盖了COVID-19的常见症状,可明显改善发热、咳嗽、乏力,以及伴随的咽干、肌肉酸痛、食欲减退等症状;另外,对淋巴细胞、中性粒细胞的指标也有明显改善作用,患者的平均住院时间显著缩短,具有良好的临床疗效。目前研究发现,COVID-19重症患者的主要致病原因是炎症引起的炎症因子风暴,及因此导致的脓毒血症。清肺排毒汤的主要作用表现为抗炎、缓解症状、减小患者发展为重症的可能。同时,针对SARS-CoV-2的作用靶点,发挥其抗病毒作用,减少并发症的发生,加快患者的治愈速度。连花清瘟能够缓解COVID-19患者的发热、乏力、干嗽、气促等临床症状,而且在抑制炎症风暴、减轻肺损伤、防治患者继发性肺部感染方面也具有重要作用。

在COVID-19的预防和治疗中,中药主要发挥

清热解毒、补气活血、清肺化痰、调节免疫等作用。中药在防治COVID-19中取得良好效果,但也存在不足之处,如对SARS-CoV-2的直接作用往往不如西药。中药方剂成分复杂,对于其有效成分、靶向及作用机制上的解析尚需更多的研究。

3 COVID-19的潜在治疗化学药物

3.1 Remdesivir和羟氯喹

Remdesivir是由美国Gilead Sciences公司开发的一种核苷酸类似物前药,具有抑制病毒RNA聚合酶的活性。在对53例COVID-19重症患者进行10天的remdesivir同情治疗后,观察到36例(68%)有临床改善^[25]。该结果报道后,有研究人员提出了异议,因此,remdesivir在重度COVID-19患者中的疗效仍不确定^[26]。基于羟氯喹的抗炎和抗病毒作用,其曾经被建议用于COVID-19的治疗。由于接受羟氯喹治疗,与插管或死亡的风险没有显著关联,所以不支持其用于治疗中重度COVID-19患者^[27]。虽然在COVID-19疫情爆发初期,remdesivir和羟氯喹被建议用于临床治疗,但是通过进一步的临床试验发现,它们的疗效有限。

3.2 Lopinavir-ritonavir

Lopinavir是一种人类免疫缺陷病毒(HIV) 1型天冬氨酸蛋白酶抑制剂,lopinavir与ritonavir联合使用,可通过抑制细胞色素P450增加其血浆半衰期。Lopinavir-ritonavir对严重急性呼吸系统综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)以及SARS-CoV-2都具有体外抑制作用^[3,15]。通过一项随机对照、开放性临床试验发现,在住院的重症COVID-19成人患者中,lopinavir-ritonavir的治疗未见超出标准治疗的益处^[3]。在标准支持治疗基础上进行lopinavir-ritonavir治疗,相对于仅进行标准治疗,COVID-19重症患者的临床改善或病死率没有明显改善^[3,15]。另外,lopinavir-ritonavir会引起厌食、恶心、呕吐和腹泻等胃肠道不良反应,甚至导致急性胃炎,从而造成近14%的受试者无法完成两周的给药过程^[3]。

3.3 地塞米松

地塞米松是一种人工合成的糖皮质激素,已经有60多年的使用历史,具有多种药理活性。地

塞米松可以作为COVID-19患者的潜在治疗药物,能够提高重症COVID-19患者的生存率,降低死亡率^[17,21,28]。地塞米松可使需要有创通气的重症患者的死亡率降低三分之一,需要氧气支持患者的死亡率降低五分之一^[17,28],但是对未接受呼吸支持的患者,未见明显效果^[17]。这可能主要与地塞米松可以预防纤维化有关,而肺纤维化是COVID-19重症患者(特别是长时间通气的患者)的主要并发症^[21]。

3.4 Molnupiravir和poxlovid

目前,已经有两种口服抗SARS-CoV-2药物被监管机构批准紧急使用,分别是Merck公司的molnupiravir和Pfizer公司的poxlovid^[29]。Molnupiravir是一种核苷类似物,通过与SARS-CoV-2的RNA依赖性RNA聚合酶(RdRp)结合,促进病毒RNA发生突变的频率,达到损伤SARS-CoV-2的RNA复制的目的^[30]。Molnupiravir主要用于SARS-CoV-2的核酸检测呈阳性,并有发展成重症危险的轻度至中度COVID-19成年患者的治疗。Poxlovid是一种与SARS-CoV-2的主蛋白酶靶向结合的蛋白酶抑制剂,可以与主蛋白酶的催化半胱氨酸残基共价结合^[29]。Poxlovid是主蛋白酶抑制剂与低剂量ritonavir的复方制剂,ritonavir有助于减缓nirmatrelvir(PF-07321332)的代谢或分解,可以使其在体内的有效浓度维持较长时间,增加其抗SARS-CoV-2活性。Molnupiravir和poxlovid的使用将会成为COVID-19治疗的重要措施,但是必须在感染SARS-CoV-2后尽可能早地使用,以获得最佳的治疗效果。由于受产能等因素的影响,molnupiravir和poxlovid还没有大规模的进行临床使用,所以SARS-CoV-2对molnupiravir和poxlovid产生耐药性的速度或效率仍有待观察。

4 白藜芦醇的药理活性

白藜芦醇(Resveratrol, Res)化学名为3,5,4'-三羟基-1,2-二苯乙烯,是含有芪类结构的非黄酮类多酚化合物,广泛存在于葡萄、花生、桑葚、虎杖等植物中,目前正在至少21个科、31个属的72种植物中发现了白藜芦醇^[31-37]。白藜芦醇作为一种天然活性成分,最早是从毛叶藜芦中分离得到的一种具有多种生物活性和药理活性的植物抗毒

素,是植物在受到外界的生理胁迫、损伤、紫外线照射和真菌入侵感染后,产生的抗菌剂类的化合物^[38]。它具有抗氧化、抗病毒、抗炎症、抗菌、抗心血管病、抗老化、神经保护和抗肿瘤等多种药理作用^[39-41]。

4.1 抗氧化作用

白藜芦醇具有抗氧化、清除氧自由基的药理作用,是由于其具有多酚结构,通过抑制二硫化谷胱甘肽和羟自由基的产生清除氧自由基,保护机体免受氧自由基的损伤。过多的活性氧自由基作用于机体,会引起生物膜的脂质产生氧化损伤。氧化应激是疾病发生的重要病理机制,氧化应激造成氧自由基在机体内和细胞内蓄积,从而引起氧化损伤^[42]。白藜芦醇作为一种天然抗氧化剂,具有抗氧化与抗氧自由基作用,可以通过清除或抑制氧自由基形成、降低细胞内氧自由基含量、抑制脂质过氧化、调节体内多种抗氧化相关酶的活性等机制发挥抗氧化功能。

4.2 抗病毒作用

随着生物医学领域对氧自由基的持续研究,研究发现,氧自由基已参与到病毒感染性疾病的整个致病过程,其对疾病的发生、发展和预后过程都有重要影响^[43-45]。病毒能够诱导宿主细胞发生氧化应激,引起活性氧自由基释放,在氧自由基的作用下,病毒的复制能力增强。白藜芦醇基于其良好的抗氧化和清除氧自由基作用,表现出较高的抗病毒活性^[38,46-48]。

4.3 抗炎作用

白藜芦醇对急慢性炎症均有良好的抗性作用,其抗炎作用机制主要有抑制白细胞,清除氧自由基,减少环氧酶代谢产物、前列腺素等炎症因子的产生,并进一步影响花生四烯酸的代谢,达到抗炎效果。白藜芦醇可抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,发挥抗血管炎症作用^[49];通过抑制NF- κ B的表达,抑制促炎因子的表达^[50];通过调节神经炎症因子,抑制炎症反应来治疗脊髓损伤^[51]。白藜芦醇还可通过抑制氧化反应以及活性氧的产生来减弱炎症反应。

4.4 抗肿瘤作用

肿瘤的发生、发展是一个多因素、多基因、多阶段的复杂过程。白藜芦醇通过多种途径实现

抗肿瘤作用, 主要包括抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞生长和阻滞细胞周期等; 白藜芦醇发挥抗肿瘤作用的主要分子机制有抗氧化作用、促进生长因子和激素受体的结合, 促使生长因子与核酸直接或间接的相互作用等。

4.5 其他药理作用

白藜芦醇还可以通过保护血管、抑制动脉粥样硬化和血小板聚集来发挥对心血管系统的保护作用, 通过预防神经退行性疾病来发挥神经保护作用^[52]。另外, 白藜芦醇还具有免疫调节作用、抗菌作用、保肝作用、抗衰老作用等药理作用, 因而受到广泛关注。

5 白藜芦醇抗冠状病毒

5.1 白藜芦醇抗严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)

严重急性呼吸综合征(SARS)是严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)引起的一种急性肺损伤。血管紧张素转换酶2(ACE2)作为SARS-CoV的细胞受体, 是病毒进入宿主细胞进行复制所必需的, 对SARS疾病的发展也很重要, 并且在急性呼吸窘迫综合征的症状严重程度方面起重要作用。研究表明, 敲除ACE2的小鼠对SARS-CoV感染具有抵抗力^[46]。ACE2与SARS-CoV有很强的结合力, 被认为是SARS治疗的关键靶点。白藜芦醇可能通过影响ACE2基因和蛋白质的表达来抗SARS-CoV^[46]。

5.2 白藜芦醇抗中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)

白藜芦醇可以抑制MERS-CoV病毒感染, 并能延长病毒感染后细胞的存活时间^[53]。在体外实验中, 白藜芦醇处理后, 降低了MERS-CoV复制所必需的核衣壳(N)蛋白的表达, 从而抑制RNA复制以及其他多效性作用, 达到抑制MERS-CoV复制的目的^[38,53]。白藜芦醇还能够下调MERS-CoV诱导的细胞凋亡。通过连续使用, 较低浓度的白藜芦醇, 就可以达到抑制MERS-CoV的效果。就白藜芦醇可能的抗病毒机制而言, 一方面, 白藜芦醇可激活ERK1/2信号通路, 并增强SIR1信号通路, 以促进细胞增殖, 这主要得益于两者均与细胞存活和DNA损伤修复反应有关; 另一方面, 白藜芦醇

可以通过下调FGF-2的转录, 抵消MERS-CoV诱导的细胞凋亡。此外, MERS-CoV感染可能导致炎性细胞因子的产生, 而白藜芦醇可以通过干扰NF- κ B途径减轻炎症反应^[53]。

6 白藜芦醇抗COVID-19

6.1 白藜芦醇通过抑制ACE2受体抗SARS-CoV-2病毒

SARS-CoV-2利用ACE2作为宿主细胞上的受体, 通过其刺突蛋白(S-蛋白)进入支气管上皮细胞^[48]。由于ACE2对病毒进入人体细胞的致病过程以及病毒从细胞中的清除都有重要影响, 靶向ACE2的药物可以预防和治疗SARS-CoV-2的感染^[46,54]。有报道指出, 白藜芦醇可作为COVID-19的潜在治疗辅助剂^[38]。基于分子对接的结合自由能, 通过在水溶液中的分子动力学模拟显示, 白藜芦醇与SARS-CoV-2刺突蛋白和ACE2受体复合物有较高的亲和力及高度稳定的结合构象^[48]。作为ACE2受体抑制剂的白藜芦醇是一种非常有希望的抗COVID-19候选药物, 它可能通过破坏刺突蛋白, 防止S-蛋白与ACE2复合物的形成以及病毒进入宿主细胞来发挥作用^[46,48]。另外, 除白藜芦醇可以通过抑制ACE2受体抗SARS-CoV-2病毒活性外, 葡萄叶受胁迫产生的二苯乙烯—— δ -viniferin(一种白藜芦醇二聚体), 也可以利用其羟基和芳香基团, 通过极性接触和Pi-Alkyl相互作用, 与ACE2的GLU35、LEU39、LYS68和ALA71残基相互作用, 影响SARS-CoV-2病毒通过其表面的刺突蛋白与ACE2结合进入细胞, 达到抗病毒感染的效果^[54]。

6.2 白藜芦醇通过HO-1抗SARS-CoV-2病毒活性

白藜芦醇可以通过提高体内血红素加氧酶-1(HO-1)的水平抵抗SARS-CoV-2病毒活性来治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。应激蛋白, 特别是HO-1可能在SARS-CoV-2的感染进程和治疗过程中起重要作用。COVID-19在患有代谢综合征(胰岛素抵抗、糖尿病、肥胖、高血压和心血管疾病)的老年男性中的发病率和死亡率都较高, 主要是由于这些群体的HO-1等细胞内应激蛋白的水平较低所致。HO-1的细胞保护作用在很大程度上来源于HO-1将血红素酶解为可限制炎症和氧化应激的胆

绿素、二价铁和一氧化碳,从而保护组织细胞免受损伤。所以,可以提高体内HO-1水平的天然产物(白藜芦醇)具有较高的抗病毒活性^[47]。

6.3 白藜芦醇抑制SARS-CoV-2病毒的复制和成熟

主蛋白酶(M^{Pro})在SARS-CoV-2病毒复制和成熟中起关键作用,因此在药物开发过程中,可以将其作为主要的药物靶标。M^{Pro}是类似木瓜蛋白酶的蛋白酶,参与病毒复制酶的自我成熟和加工。SARS-CoV-2的M^{Pro}包含两个催化结构域,每个催化域均包含活性双键H41和C145的六链反平行 β -桶。由于M^{Pro}在病毒复制中起关键作用,其已成为重要的药物靶点。分子对接分析结果表明,白藜芦醇二聚体—— δ -viniferin在SARS-CoV-2的M^{Pro}的活性位点具有强结合力,显示出-8.4 kcal/mol的结合能,在活性位点和底物结合位点都具有非共价相互作用。冠状病毒需要多蛋白复合物参与复制其基于RNA的基因组。RNA依赖性RNA聚合酶(RdRp)是催化RNA合成的主要催化酶,在病毒的复制和转录循环中起重要作用。白藜芦醇二聚体—— δ -viniferin和RdRp的活性口袋可以形成特异性的、高密度的分子间非共价相互作用,影响SARS-CoV-2基因组的复制^[54]。另有报道,白藜芦醇抗病毒作用的机制可能还与其利用以下方式抑制病毒复制的能力有关:(1)抑制immediate-early病毒蛋白表达(即ICP-4和-27);(2)抑制NF- κ B信号通路;(3)激活宿主细胞中的AMPK/Sirt1轴通路^[55]。 δ -viniferin与M^{Pro}和RdRp的相互作用,表明其作为抗SARS-CoV-2的多靶标定向配体的潜力,将是一种非常具有前景的抗COVID-19药物。

7 结语与展望

进入本世纪以来,由冠状病毒SARS-CoV、MERS-CoV引起的较为严重的传染性呼吸道疾病,对全球公共卫生造成巨大威胁。2019年底开始,冠状病毒SARS-CoV-2引起的COVID-19疫情的流行,再一次对全球公共卫生安全构成了较大挑战,全球感染及死亡人数不断上升。通过前所未有的非药物公共卫生干预措施,我国已有效遏制了SARS-CoV-2的快速传播,不仅包括境外输入性病例,还包括本地局部传播^[56]。虽然我国治疗与

控制COVID-19疫情的情况较好,但世界其他国家确诊病例的爆发式增长以及临床上针对性治疗COVID-19的特效化学药物仍非常有限,迫切需要寻找和开发针对COVID-19的新治疗方法和药物。

随着SARS-CoV-2的不断变异,病毒的感染能力增强。相较于原始毒株,Delta毒株的感染力明显增强,且疫苗抗体对Delta毒株的中和作用下降。特别是近期出现的Omicron变异毒株,感染能力比Delta毒株又有所增强,使欧洲、北美等地区的发病率迅速攀升,从而使Omicron毒株在这些地区成为主要的流行毒株。这除了与Omicron毒株更强的感染能力有关外,还与这些地区的现有疫苗对Omicron毒株的效果明显下降有关。另外,Omicron变异毒株能完全抵抗或部分抵抗目前已批准临床使用的单克隆抗体药物的中和作用,使其对抗体的中和作用存在大量逃逸,从而造成单克隆抗体药物失效或者功效下降。

所以,对COVID-19的特异性治疗化学药物的研究与开发依旧是当务之急。抗病毒天然药物成分以其独特的疗效优势,在治疗病毒性疾病中发挥着重要作用。当前,国内外有关抗病毒天然药物成分的研究日益增多,成为近年来抗冠状病毒新药研究的重要关注点。天然药物有许多抗体药物不具备的优点,因此结合适当的体内外及临床试验,从天然药物中探索发掘针对性抗SARS-CoV-2病毒的药物有效成分,具有重要意义。

参考文献

- [1] Bojkova D, Klann K, Koch B, et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature*, 2020, 583(7816): 469-472
- [2] Dai W, Zhang B, Jiang XM, et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*, 2020, 368(6497): 1331-1335
- [3] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1787-1799
- [4] Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, 2020, 583(7816): 459-468
- [5] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733
- [6] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated

- with human respiratory disease in china. *Nature*, 2020, 579(7798): 265-269
- [7] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273
- [8] Xiao K, Zhai J, Feng Y, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from *Malayan pangolins*. *Nature*, 2020, 583(7815): 286-289
- [9] Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A novel coronavirus emerging in China — key questions for impact assessment. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 692-694
- [10] Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 760-762
- [11] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020, 395(10224): 565-574
- [12] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*, 2020, 382(13): 1199-1207
- [13] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513
- [14] Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region—case series. *N Engl J Med*, 2020, 382(21): 2012-2022
- [15] Horby PW, Mafham M, Bell JL, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, 2020, 396(10259): 1345-1352
- [16] Drew DA, Nguyen LH, Steves CJ, et al. Rapid implementation of mobile technology for real-time epidemiology of COVID-19. *Science*, 2020, 368(6497): 1362-1367
- [17] Cain DW, Cidlowski JA. After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets COVID-19. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(10): 587-588
- [18] Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature*, 2020, 583(7816): 437-440
- [19] Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*, 2020, 395(10239): 1763-1770
- [20] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506
- [21] Lammers T, Sofias AM, van der Meel R, et al. Dexamethasone nanomedicines for COVID-19. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15(8): 622-624
- [22] Kraemer MUG, Yang CH, Gutierrez B, et al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. *Science*, 2020, 368(6490): 493-497
- [23] Chinazzi M, Davis JT, Ajelli M, et al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science*, 2020, 368(6489): 395-400
- [24] Chen S, Zhang Z, Yang J, et al. Fangcang shelter hospitals: a novel concept for responding to public health emergencies. *Lancet*, 2020, 395(10232): 1305-1314
- [25] Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*, 2020, 382(24): 2327-2336
- [26] Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1569-1578
- [27] Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2411-2418
- [28] Brotherton H, Usuf E, Nadjm B, et al. Dexamethasone for COVID-19: data needed from randomised clinical trials in Africa. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(9): e1125-e1126
- [29] Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: revisiting the most important research questions. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 215
- [30] Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, 28(9): 740-746
- [31] Huang X, Liu Y, Zou Y, et al. Encapsulation of resveratrol in zein/pectin core-shell nanoparticles: stability, bioaccessibility, and antioxidant capacity after simulated gastrointestinal digestion. *Food Hydrocolloids*, 2019, 93: 261-269
- [32] Pastor RF, Restani P, Di Lorenzo C, et al. Resveratrol, human health and winemaking perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(8): 1237-1255
- [33] Jiang J, Xi H, Dai Z, et al. VvWRKY8 represses stilbene synthase genes through direct interaction with VvMYB14 to control resveratrol biosynthesis in grapevine. *J Exp Bot*, 2019, 70(2): 715-729
- [34] Rajput A, Bariya A, Allam A, et al. In situ nanostructured hydrogel of resveratrol for brain targeting: in vitro-in vivo characterization. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, 8(5): 1460-1470
- [35] Rauf A, Imran M, Butt MS, et al. Resveratrol as an anti-cancer agent: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(9): 1428-1447
- [36] Pauluk D, Padilha AK, Khalil NM, et al. Chitosan-coated zein nanoparticles for oral delivery of resveratrol:

- formation, characterization, stability, mucoadhesive properties and antioxidant activity. *Food Hydrocolloids*, 2019, 94: 411-417
- [37] Bahramsoltani R, Ebrahimi F, Farzaei MH, et al. Dietary polyphenols for atherosclerosis: a comprehensive review and future perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(1): 114-132
- [38] Marinella MA. Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19. *Int J Clin Pract*, 2020, 74(9): e13535
- [39] Zhang L, Zhang F, Fang Y, et al. Alginate-shelled SPI nanoparticle for encapsulation of resveratrol with enhanced colloidal and chemical stability. *Food Hydrocolloids*, 2019, 90: 313-320
- [40] Najafi A, Daghighi Kia H, Hamishehkar H, et al. Effect of resveratrol-loaded nanostructured lipid carriers supplementation in cryopreservation medium on post-thawed sperm quality and fertility of roosters. *anim Reprod Sci*, 2019, 201: 32-40
- [41] Wei Y, Yu Z, Lin K, et al. Fabrication and characterization of resveratrol loaded zein-propylene glycol alginate-rhamnolipid composite nanoparticles: physicochemical stability, formation mechanism and *in vitro* digestion. *Food Hydrocolloids*, 2019, 95: 336-348
- [42] Qi JH, Dong FX. The relevant targets of anti-oxidative stress: a review. *J Drug Targeting*, 2021, 29(7): 677-686
- [43] Zhu Y, Wei J, Liu Y, et al. Assessing the effect on the generation of environmentally persistent free radicals in hydrothermal carbonization of sewage sludge. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17092
- [44] Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza a virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol*, 2019, 10: 1071
- [45] Li S, Li H, Xu X, et al. Nanocarrier-mediated antioxidant delivery for liver diseases. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1262-1280
- [46] Home JR, Vohl MC. Biological plausibility for interactions between dietary fat, resveratrol, *ACE2*, and SARS-CoV illness severity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(5): E830-E833
- [47] Hooper PL. COVID-19 and heme oxygenase: novel insight into the disease and potential therapies. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25(5): 707-710
- [48] Wahedi HM, Ahmad S, Abbasi SW. Stilbene-based natural compounds as promising drug candidates against COVID-19. *J Biomol Structure Dyn*, 2021, 39(9): 3225-3234
- [49] Nallasamy P, Kang ZY, Sun X, et al. Natural compound resveratrol attenuates TNF-alpha-induced vascular dysfunction in mice and human endothelial cells: the involvement of the NF-kB signaling pathway. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12486
- [50] Cong P, Wang T, Tong C, et al. Resveratrol ameliorates thoracic blast exposure-induced inflammation, endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the brain through the Nrf2/Keap1 and NF-kB signaling pathway. *Injury*, 2021, 52(10): 2795-2802
- [51] Fan R, Zhang Y, Botchway BOA, et al. Resveratrol can attenuate astrocyte activation to treat spinal cord injury by inhibiting inflammatory responses. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(11): 5799-5813
- [52] Li C, Wang N, Zheng G, et al. Oral administration of resveratrol-selenium-peptide nanocomposites alleviates alzheimer's disease-like pathogenesis by inhibiting A β aggregation and regulating gut microbiota. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(39): 46406-46420
- [53] Lin SC, Ho CT, Chuo WH, et al. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 114
- [54] Joshi RS, Jagdale SS, Bansode SB, et al. Discovery of potential multi-target-directed ligands by targeting host-specific SARS-CoV-2 structurally conserved main protease. *J Biomol Structure Dyn*, 2021, 39(9): 3099-3114
- [55] Annunziata G, Sanduzzi Zamparelli M, Santoro C, et al. May polyphenols have a role against coronavirus infection? An overview of *in vitro* evidence. *Front Med*, 2020, 7: 240
- [56] Xu S, Li Y. Beware of the second wave of COVID-19. *Lancet*, 2020, 395(10233): 1321-1322