



Nghiên cứu tác dụng tăng lưu lượng máu não của cao lỏng bổ dương hoàn ngũ thang gia vị trên thực nghiệm

STUDY ON THE EFFECT OF INCREASING CEREBRAL BLOOD FLOW OF MODIFIED BUYANG HUANWU LIQUID EXTRACT IN EXPERIMENT

Tạ Thị Nga¹, Đoàn Quang Huy¹, Nguyễn Đình Dũng²

¹Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam,

²Phòng khám chuyên khoa YHCT Đông Y Diệp Sơn

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng tăng lưu lượng máu não của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang gia vị (BDHNTGV) trên động vật thực nghiệm.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu thực nghiệm, sử dụng mô hình giảm lưu lượng máu não mãn tính trên chuột nhắt chủng Swiss bằng phương pháp gây hẹp động mạch cảnh chung hai bên.

Kết quả: BDHNTGV liều 49,8g/kg/24h và 149,4g/kg/24h có tác dụng tăng cường lưu lượng máu não chuột gây hẹp động mạch cảnh chung hai bên ở các thời điểm 14 ngày, 28 ngày sau phẫu thuật ($p < 0,05$).

Kết luận: BDHNTGV liều 49,8g/kg/24h và 149,4g/kg/24h có tác dụng tăng cường lưu lượng máu não chuột tương đương Ginkgo Biloba liều 100mg/kg/24h.

Từ khóa: Bổ dương hoàn ngũ thang, lưu lượng máu não, hoạt huyết.

SUMMARY

Objectives: To evaluate the effect of increasing cerebral blood flow of modified Buyang Huanwu (BDHNTGV) liquid extract in experimental mice.

Subjects and methods: An experimental study using a chronic cerebral blood flow reduction model in Swiss mice caused by bilateral common carotid artery stenosis.

Results: BDHNTGV liquid extract at the doses of 49,8g/kg/24h and 149,4g/kg/24h increased cerebral blood flow in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion by bilateral common carotid artery stenosis at the time 14 days, 28 days after surgery ($p < 0,05$).

Conclusions: BDHNTGV liquid extract at doses of 49,8g/kg/24h and 149,4g/kg/24h increased cerebral blood flows in mice, similar to those of the Ginkobiloba dose of 100mg/kg/24h.

Keyword: Buyang Huanwu, cerebral blood flow

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lưu lượng máu não (LLMN) là yếu tố cơ bản nhất ảnh hưởng đến chức năng não bộ và là một yếu tố quan trọng của sức khỏe mạch

máu não[1]. Bất kì nguyên nhân nào gây suy giảm lưu lượng máu não cũng dẫn tới những tình trạng bệnh lý khác nhau cho não bộ. Các triệu chứng của thiếu máu não gây ra có nhiều

Tác giả liên hệ: Tạ Thị Nga
Số điện thoại: 0814759535
Email: drngata994@gmail.com

Ngày nhận bài: 6/6/2023
Ngày phân biên: 16/6/2023
Ngày chấp nhận đăng: 22/9/2023



biểu hiện lâm sàng khác nhau như: đau đầu, suy giảm trí nhớ, rối loạn về giấc ngủ, chóng mặt,...[2]. Bệnh phổ biến ở người cao tuổi, nếu không điều trị kịp thời dễ gây ra những hậu quả như: tai biến mạch máu não, suy giảm trí nhớ,... ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của người bệnh[3].

Bổ dương hoàn ngũ thang gia vị (BDHNTGV) là bài thuốc y học cổ truyền có tác dụng: bổ khí huyết, hoạt huyết, thông lạc. Bài thuốc có nguồn gốc từ bài Bổ dương hoàn ngũ thang (BDHNT) gia thêm các vị: kê huyết đằng, nữ trinh tử, đan sâm, hạn liên thảo. Bài thuốc BDHNT đã được ứng dụng trong điều trị bệnh lí mạch máu não như tai biến mạch máu não sau giai đoạn cấp [4], đã được chứng minh có tác dụng làm tăng tuần hoàn máu não, bảo vệ tế bào nơron qua nhiều cơ chế, thúc đẩy quá

trình phục hồi chức năng thần kinh[5]. Hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng tăng cường lưu lượng máu não của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang gia vị nêu trên.

Để có bằng chứng khoa học sử dụng bài thuốc trên trong việc điều trị bệnh, góp phần cung cấp thêm minh chứng khoa học cho tác dụng của thuốc y học cổ truyền, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá tác dụng tăng cường lưu lượng máu não của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang gia vị trên động vật thực nghiệm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chất liệu nghiên cứu

Cao lỏng bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang gia vị do Khoa Dược Bệnh viện Tuệ Tĩnh cung cấp. Bài thuốc bao gồm các vị thuốc:

Vị thuốc	Liều lượng	Vị thuốc	Liều lượng	Vị thuốc	Liều lượng
Sinh Hoàng kỳ	120g	Xích thược	4,5 g	Đào nhân	3 g
Đương quy vĩ	6 g	Xuyên khung	3 g	Hồng hoa	3 g
Địa long	3 g	Nữ trinh tử	15 g	Đan sâm	15g
Kê huyết đằng	20 g	Hạn liên thảo	15 g		

Các vị thuốc đạt tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam V [6]. Bài thuốc nghiên cứu được bào chế dưới dạng cao lỏng tỉ lệ 4:1 (1ml cao tương đương với 4 gam dược liệu). Quá trình bào chế được thực hiện tại Khoa Dược- Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng Swiss trưởng thành, cả 2 giới, khoẻ mạnh, trọng lượng $20 \pm 2g$, động vật do Ban chăn nuôi - Học viện Quân y cung cấp, nuôi dưỡng trong điều kiện phòng thí nghiệm ít nhất 1 tuần trước khi làm thí nghiệm, ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu (do ban chăn nuôi Học viện Quân y cung cấp), nước (đun sôi để nguội) uống tự do.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

- Địa điểm: Bộ môn Dược lý, Viện Đào tạo

Dược, Học viện Quân Y

- Thời gian: tháng 08/2022 - 03/2023

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu thực nghiệm, có đối chiếu với nhóm chứng.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Tiến hành gây giảm lưu lượng máu não chuột bằng cách gây hẹp 2 động mạch cảnh chung của chuột nhắt bằng phương pháp mô tả bởi Washida và cộng sự (2019)[7], có cải tiến.

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con:

Lô 1 (chứng PT): Phẫu thuật không gây hẹp động mạch + uống nước cất

Lô 2 (chứng bệnh lý): Phẫu thuật gây hẹp động mạch + uống nước cất.

Lô 3 (Ginko biloba): Phẫu thuật gây hẹp động



mạch + uống Ginko biloba liều 100mg/kg.

Lô 4 (BDHNTGV-1): Phẫu thuật gây hẹp động mạch + uống BDHNTGV 49,8g/kg/ngày.

Lô 5 (BDHNTGV-2): Phẫu thuật gây hẹp động mạch + uống BDHNTGV 149,4g/kg/ngày.

Theo dõi và đánh giá kết quả:

Các chuột ở các lô từ lô 2 đến lô 5 được phẫu thuật gây hẹp 2 động mạch cảnh chung để gây giảm lưu lượng máu não. Chuột ở lô 1 cũng phẫu thuật nhưng không gây hẹp động mạch. Bảy ngày sau khi chuột hồi phục vết mổ, bắt đầu cho chuột uống thuốc hoặc nước cất theo phân lô. Tiến hành đo lưu lượng máu não chuột ở vùng vỏ não trước. Lưu lượng máu não đo được trước khi phẫu thuật được lấy làm giá trị cơ sở của lưu lượng máu não. Sau phẫu thuật tiến hành đo lưu lượng máu não ở thời điểm sau 2 giờ và 1, 3, 7, 14 và 28

ngày sau phẫu thuật. Các giá trị lưu lượng máu não đo được ở các thời điểm sau phẫu thuật được biểu thị bằng phần trăm của giá trị cơ sở.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Tất cả các số liệu thu được đều được xử lý theo phần mềm excel 2007 và SPSS 20.0. Sử dụng thuật toán T-test student và ONE - WAY ANOVA để so sánh giá trị trung bình. Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN ± SD. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đạo đức trong nghiên cứu

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo "Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế" của Bộ Y tế.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tác dụng tăng cường lưu lượng máu não của bài thuốc BDHNTGV được đánh giá trên mô hình chuột gây hẹp động mạch cảnh chung hai bên.

Bảng 1. Lưu lượng máu não chuột ở các thời điểm trước uống thuốc

Lô thí nghiệm	n	Lưu lượng máu não vùng vỏ não trước (% so với giá trị cơ sở) (Mean ± SD)			
		2h sau PT	1 ngày sau PT	3 ngày sau PT	7 ngày sau PT
Chứng PT (1)	10	96,36 ± 9,62	101,69 ± 10,56	97,36 ± 9,61	98,12 ± 9,93
Chứng bệnh lý (2)	10	70,83 ± 8,61	72,95 ± 9,12	73,92 ± 8,85	75,85 ± 9,28
Ginko biloba (3)	10	69,52 ± 8,95	72,57 ± 7,95	73,68 ± 9,46	75,49 ± 8,69
BDHNTGV-1 (4)	10	71,13 ± 9,27	74,06 ± 8,63	74,83 ± 9,28	76,14 ± 9,27
BDHNTGV-2 (5)	10	70,52 ± 7,94	73,12 ± 9,47	74,19 ± 8,93	76,02 ± 9,54
$P_{2,3,4,5-1}$		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
$P_{3,4,5-2}$		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
$P_{4,5-3}; P_{5-4}$		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Ở lô 1, phẫu thuật nhưng không gây hẹp động mạch cảnh chung, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước dao động quanh giá trị 100% so với giá trị cơ sở (là giá trị lưu lượng máu não đo được trước phẫu thuật).

Ở các lô từ lô 2 đến lô 5, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước thay đổi đáng kể. Tại tất cả các thời điểm đo, lưu lượng máu não của chuột ở các lô từ lô 2 đến lô 5 đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng phẫu thuật với $p < 0,01$.

Bảng 2. Lưu lượng máu não của chuột tại thời điểm sau uống thuốc 7 ngày (ngày 14 sau phẫu thuật) và 21 ngày (ngày 28 sau phẫu thuật)

Lô thí nghiệm	n	Lưu lượng máu não vùng vỏ não trước (% so với giá trị cơ sở)(Mean ± SD)	
		Ngày 14 sau PT	Ngày 28 sau phẫu thuật
Chứng PT (1)	10	98,26 ± 9,94	98,02 ± 9,68
Chứng bệnh lý (2)	10	77,42 ± 7,96	80,06 ± 8,05
Ginko biloba (3)	10	86,31 ± 8,19	91,18 ± 8,21
BDHNTGV-1 (4)	10	85,65 ± 8,03	90,93 ± 8,64
BDHNTGV-2 (5)	10	87,15 ± 8,22	91,23 ± 8,96
p_{2-1}		< 0,01	< 0,05
$p_{3,4,5-1}$		< 0,05	> 0,05
$p_{3,4,5-2}$		< 0,05	< 0,05
$p_{4,5-3}; p_{5-4}$		> 0,05	> 0,05

Ở thời điểm 14 ngày sau PT: So với lô chứng PT, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước ở lô chứng bệnh lý thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Lưu lượng máu não vùng vỏ não trước ở lô Ginko biloba và 2 lô BDHNTGV-1, BDHNTGV-2 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý với $p < 0,05$, tuy nhiên vẫn còn thấp hơn so với ở lô chứng PT ($p < 0,05$). So sánh giữa 2 lô dùng BDHNTGV với lô Ginko biloba cũng như so sánh giữa 2 lô dùng BDHNTGV với nhau, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước ở các lô này không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Ở thời điểm 28 ngày sau PT: So với lô chứng PT, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước ở lô chứng bệnh lý thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Lưu lượng máu não vùng vỏ não trước ở lô Ginko biloba và 2 lô BDHNTGV-1, BDHNTGV-2 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý với $p < 0,05$, về mức tương đương so với ở lô chứng PT ($p > 0,05$). So sánh giữa 2 lô dùng BDHNTGV với lô Ginko biloba cũng như so sánh giữa 2 lô dùng BDHNTGV với nhau, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước ở các lô này không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Tác dụng tăng cường lưu lượng máu não của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang gia vị được đánh giá trên mô hình giảm tưới máu não mãn tính trên chuột bằng phương pháp thắt hẹp động mạch cảnh chung hai bên. Kết quả ở bảng 1 cho thấy:

Khi đo lưu lượng máu não vùng vỏ não trước của các chuột ở các lô tại các thời điểm trước uống thuốc (sau 2 giờ và 1, 3, 7 ngày sau phẫu thuật), so với lô 1 là lô chứng phẫu thuật nhưng không gây hẹp động mạch cảnh chung, các lô từ lô 2 đến lô 5 là các lô có phẫu thuật gây hẹp động mạch cảnh chung thì lưu lượng máu não vùng vỏ não trước thay đổi đáng kể tại các thời điểm 2 giờ, 1 ngày, 3 ngày và 7 ngày sau phẫu thuật có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Lưu lượng máu não vùng vỏ não trước của các chuột của các lô 3, lô 4, lô 5 so với lô 2 tại thời điểm trước uống thuốc (2 giờ, 1 ngày, 3 ngày, 7 ngày sau phẫu thuật) thay đổi không đáng kể với $p > 0,05$. Tương tự, lưu lượng máu não của các chuột tại các lô 4, lô 5 so với lô 3 và lưu lượng máu não chuột ở lô 5 so với lô



4 tại các thời điểm trước uống thuốc (2 giờ, 1 ngày, 3 ngày, 7 ngày sau phẫu thuật) sự thay đổi không đáng kể với $p > 0,05$.

Ở các lô chuột có gây hẹp động mạch cảnh chung hai bên, thời điểm 2 giờ sau phẫu thuật, lượng máu não vùng vỏ não trước chuột giảm dao động từ $69,52 \pm 8,95$ đến $71,13 \pm 9,27$ so với giá trị cơ sở. Sau đó, lưu lượng máu não phục hồi chậm tại thời điểm sau phẫu thuật 1 ngày lưu lượng máu não từ $72,57 \pm 7,95$ đến $74,06 \pm 8,63$, thời điểm sau 3 ngày phẫu thuật, lưu lượng máu não dao động từ $73,68 \pm 9,46$ đến $74,83 \pm 9,28$, thời điểm sau 7 ngày phẫu thuật, lưu lượng máu não dao động từ $75,49 \pm 8,69$ đến $76,14 \pm 9,27$, khả năng phục hồi lưu lượng máu não của chuột là tăng dần sau 7 ngày tuy nhiên tốc độ phục hồi chậm. Các kết quả này phù hợp với các báo cáo trước đây về mô hình mô phỏng giảm tưới máu não mãn tính trên chuột bằng phương pháp phẫu thuật gây hẹp động mạch cảnh chung hai bên.

Ở thời điểm sau uống thuốc 7 ngày, tức là 14 ngày sau khi phẫu thuật, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước của các chuột ở lô 1 là $98,26 \pm 9,94$, ở lô 2 là lô chứng bệnh lý, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước là $77,42 \pm 7,96$, giảm 21,21% so với lô 1, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$, lưu lượng máu não các chuột ở lô uống EGB liều 100mg/kg là $86,31 \pm 8,19$, giảm 12,16% so với lô 1 và tăng 11,48% so với lô 2, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các lô dùng BDHNTGV-1, BDHNTGV-2 lưu lượng máu não vùng vỏ não trước của chuột lần lượt là: $85,65 \pm 8,03$ và $87,15 \pm 8,22$, giảm so với lô 1 lần lượt là: 12,83% và 11,31%, tăng so với lô 2 lần lượt là 10,63% và 12,57%, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, so sánh giữa lô 4,5 với lô 3 và giữa lô 4 với lô 5 lưu lượng máu não thay đổi không đáng kể với $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu cho thấy chuột sau khi uống thuốc BDHNTGV-1, BDHNTGV-2, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước của chuột so với lô chuột uống Ginkobiloba liều

100mg/kg là tương đương nhau, có tăng hơn so với lô không uống thuốc có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, tuy nhiên lưu lượng máu não ở các lô này còn thấp hơn đáng kể so với lô không phẫu thuật gây hẹp động mạch cảnh chung hai bên.

Tại thời điểm sau uống thuốc 21 ngày tức 28 ngày sau phẫu thuật, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước của các chuột ở lô 1 là $98,02 \pm 9,68$, không có sự suy giảm đáng kể so với giá trị cơ sở, ở lô 2, lưu lượng máu não vùng vỏ của các chuột là: $80,06 \pm 8,05$, giảm 18,32% so với lô 1, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, ở lô 3, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước của các chuột là: $91,18 \pm 8,21$, giảm 6,98% so với lô 1, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, tăng so với lô 2 : 13,89%, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, ở lô 4 và lô 5 lưu lượng máu não vùng vỏ não trước của các chuột lần lượt là: $90,93 \pm 8,64$ và $91,23 \pm 8,96$, giảm so với lô 1 lần lượt là: 7,23% và 6,93% sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, tăng so với lô 2 lần lượt là: 13,58% và 13,95% sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, sự thay đổi này so với lô 3 không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu cho thấy, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước của chuột ở các lô uống BDHNTGV-1, BDHNTGV-2 tương đương lưu lượng máu não vùng vỏ não trước các chuột uống Ginko Biloba liều 100mg/kg, và lớn hơn lưu lượng máu não vùng vỏ não trước chuột không uống thuốc với $p < 0,05$. Giá trị này tương đương với lô chứng phẫu thuật với $p > 0,05$. Giữa hai lô dùng BDHNTGV-1 và BDHNTGV-2, lưu lượng máu não vùng vỏ não trước ở các lô này không có sự khác biệt ($p > 0,05$). So với thời điểm 7 ngày sau khi uống thuốc (BDHNTGV-1, BDHNTGV-2) lưu lượng máu não vùng vỏ não trước của chuột sau 21 ngày uống thuốc có tăng cao hơn và giá trị này gần tương đương với lô chứng phẫu thuật, cho thấy lưu lượng máu não vùng vỏ não trước của

chuột có sự phục hồi chậm sau phẫu thuật, và hai mức liều BDHNTGV-1, BDHNTGV-2 có tác dụng tăng cường lưu lượng máu não tốt tương đương với liều Ginkobiloba 100mg/kg, lưu lượng máu não chuột về giá trị gần tương đương với giá trị cơ sở.

Kết quả của nghiên cứu trên đây cũng phù hợp với những kết quả trước đây về tác dụng của bài thuốc BDHNT và tác dụng của các vị thuốc trong bài thuốc BDHNTGV. Xie K. H. (2018). Tác dụng của thuốc sắc Buyanghuanwu với các liều khác nhau của *Astragalus Membranaceus* đối với hsCRP và HCY của bệnh mạch máu não nhỏ. Kết quả: BDHNT có thể ức chế phản ứng viêm mãn tính và bảo vệ lớp nội mạc mạch máu, hơn nữa, BDHNT cải thiện tính lưu biến của máu, tăng vi tuần hoàn và tưới máu não của mô não với hội chứng khí hư và huyết ứ ở bệnh nhân bệnh mạch máu não nhỏ [8].

Thuốc sắc BDHNT làm tăng lưu lượng máu não, tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh đệm. BDHNT được ứng dụng trong điều trị các bệnh như đột quỵ hay bệnh tim mạch thể bệnh khí hư và huyết ứ theo y học cổ truyền thông qua tác dụng bổ khí để thúc đẩy hoạt huyết với việc sử dụng liều cao vị thuốc hoàng kỳ có tác dụng bổ khí [9].

KẾT LUẬN

Cao lỏng bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang gia vị liều 49,8g dược liệu/kg/ngày và 149,4g dược liệu/kg/ngày có tác dụng làm tăng lưu lượng máu não trên chuột nhắt trắng bị gây giảm tưới máu não mãn tính do hẹp động mạch cảnh chung hai bên, tương đương với Ginko biloba liều 100mg/kg. So với liều 49,8g dược liệu/kg/ngày, liều 149,4g dược liệu/kg/ngày có xu hướng tác dụng tốt hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Phạm Khuê.** *Rối loạn tuần hoàn não ở người có tuổi*, Tập 1, Nhà xuất bản Y học, 1988, tr.15-23.
- 2. Trần Kim Dung.** *Nghiên cứu tác dụng điều trị thiếu máu não mạn tính của viên Cracetin*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội, 2004.
- 3. Nguyễn Văn Đăng.** *Tai biến mạch máu não*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 1998, tr.43,68.
- 4. Nguyễn Minh Hà.** *Nghiên cứu tác dụng điều trị nhồi máu não sau giai đoạn cấp của bài thuốc bổ dương hoàn ngũ thang*. *Tạp chí Y học thực hành*, 2010, tr.111- 113.
- 5. 沈建.** *补阳还五汤抗脑缺血作用及促血管新生的机制研究*. 浙江大学· 年博士论文. *Thẩm Kiến, Tác dụng chống thiếu máu cục bộ của Nước sắc Buyang Huanwu và cơ chế thúc đẩy quá trình tạo mạch*, Đại học Chiết Giang, Luận án tiến sĩ y học, 2014.
- 6. Bộ Y tế.** *Dược điển Việt Nam*, lần xuất bản thứ năm, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2018.
- 7. Yorito Hattori and Masafumi Ihara Kazuo Washida.** *Animal Models of Chronic Cerebral Hypoperfusion: From Mouse to Primate*. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, pp.6176.
- 8. Xie K. H.** *Effect of Buyanghuanwu Decoction with Different Doses of Astragalus Membranaceus on hsCRP and HCY of Small Cerebral Vascular Disease*. Guangzhou: Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine (2018).
- 9. Jiang, C., Xu, Y. C., Zhang, W., Pan, W., & Chao, X.** *Effects and safety of Buyang-Huanwu Decoction for the treatment of patients with acute ischemic stroke: A protocol of systematic review and meta-analysis*. *Medicine*, (2020) 99(23), e20534.