



Nghiên cứu tác dụng giảm đau của bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang trên thực nghiệm

RESEARCH ON THE PAIN RELIEF EFFECT OF THE MEDICINE SAI HO SO CAN THANG
COMBINED WITH O BOI THANG IN EXPERIMENTS

Hoàng Trọng Tuấn, Lê Duy Đại, Chu Thành Nam, Nguyễn Trung Kiên
Nguyễn Thị Hồng Hạnh, Vi Thị Thu Hằng

Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang trên thực nghiệm.

Đối tượng và phương pháp: Thử nghiệm trên động vật có nhóm đối chứng. Tác dụng giảm đau của bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang được đánh giá trên 02 mô hình: Tác dụng giảm đau trung ương của bài thuốc được đánh giá theo phương pháp mâm nóng (Hotplate) và tác dụng giảm đau ngoại vi của bài thuốc được đánh giá theo phương pháp gây đau quặn bằng acid acetic (phương pháp Koster).

Kết quả: Bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang dùng trên chuột nhắt trắng liều 15,84 g/kg/ngày và 31,68 g/kg/ngày (tính theo dược liệu khô) có tác dụng giảm đau cả trên mô hình đánh giá bằng thử nghiệm hotplate và trên mô hình gây đau quặn bằng acid acetic.

Kết luận: Bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang có tác dụng giảm đau trên chuột thực nghiệm.

Từ khóa: Sài hồ sơ can thang, Ô bối thang, giảm đau.

SUMMARY

Objective: To evaluate the analgesic effect of the Sai ho so can thang combined with O boi thang in experiments.

Subjects and methods: Animal testing with control group. The analgesic effect of the Sai ho so can thang combined with O boi thang was evaluated on 02 models: The central analgesic effect of the medicine was evaluated by the hotplate method and the peripheral analgesic effect of the medicine was evaluated by the acetic acid colic pain method (Koster method).

Results: The Sai ho so can thang combined with O boi thang used on white mice at doses of 15.84 g/kg/day and 31.68 g/kg/day (calculated on dry medicinal materials) showed analgesic effects on both the hotplate test and the acetic acid colic pain model.

Conclusion: The Sai ho so can thang combined with O boi thang has analgesic effects on experimental mice.

Keywords: Sai ho so can thang, O boi thang, pain relief.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau là cảm giác khó chịu, xuất hiện cùng lúc với sự tổn thương của các mô tế bào. Thông qua cảm giác đau, người bệnh có phản ứng, phản xạ hay rút ra kinh nghiệm để không tiếp tục bị tổn thương [1]. Điều trị đau, y học hiện đại (YHHĐ) sử dụng các

nhóm thuốc NSAIDs, corticoid, thuốc này có tác dụng nhanh và khá hiệu quả, tuy nhiên nguy cơ xảy ra nhiều tác dụng không mong muốn [2]. Do đó, xu hướng sử dụng thảo dược và các chế phẩm có nguồn gốc từ thiên nhiên ngày càng được quan tâm. Việt Nam với nền y học cổ truyền (YHCT) lâu

Tác giả liên hệ: Hoàng Trọng Tuấn
Số điện thoại: 0979686669
Email: hoangtuan3350@gmail.com
Mã DOI: <https://doi.org/10.60117/vjmap.v57i04.310>

Ngày nhận bài: 31/7/2024
Ngày phản biện: 08/10/2024
Ngày chấp nhận đăng: 01/11/2024



đời, nguồn thảo dược và truyền thống sử dụng thảo dược là thuốc vô cùng phong phú. Vì vậy, việc nghiên cứu tìm kiếm các vị thuốc, bài thuốc từ có nguồn gốc từ thảo dược để điều trị đau nhằm tăng thêm sự lựa chọn cho người thầy thuốc đồng thời cung cấp thêm phương pháp điều trị, hạn chế được tác dụng không mong muốn cho người bệnh là rất cần thiết. Theo YHCT, bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang có tác dụng sơ can, lý khí, hòa vị, chỉ thống. Để có thêm cơ sở khoa học chứng minh tác dụng của bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang trên thực nghiệm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chất liệu nghiên cứu

Bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang. Thành phần: Sài hồ 8g, Trần bì 8g, Xuyên khung 8g, Bạch thược 12g, Chỉ xác 8g, Cam thảo 4g, Hương phụ 8g, Ô tặc cốt 8,5g, Thổ bối mẫu 1,5g.

Các dược liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng dược liệu khô và đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V.

Dạng bào chế: Cao lỏng chiết tỷ lệ 1:1 bằng máy chiết tự động của Hàn Quốc, tiến hành tại Bộ môn - Khoa Y học cổ truyền, Bệnh viện Quân Y 103.

Thuốc đối chứng: Viên nén Omeprazole 20mg, Việt Nam.

Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng trưởng thành *Swiss*, không phân biệt giống, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, cân nặng trung bình mỗi con $20 \pm 02g$. Động vật thí nghiệm do Ban chăn nuôi – Học viện Quân y cung cấp, nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất 1 tuần trước khi tiến hành thí nghiệm. Động vật ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Dược lý - Học viện Quân Y.

Thời gian nghiên cứu: 04/2023 - 10/2023.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm trên động vật có nhóm đối chứng.

Đánh giá tác dụng giảm đau trung ương:

Đánh giá trên chuột nhắt trắng theo phương pháp mâm nóng (Hotplate), được mô tả bởi Woolfe. G và McDonald. A.D., (1944) [3].

Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

+ Lô 1 (chứng sinh lý): Uống nước cất, thể tích 10ml/kg/ngày.

+ Lô 2 (tham chiếu): Uống Paracetamol liều 180 mg/kg/ngày.

+ Lô 3 (trị 1): Uống thuốc nghiên cứu liều 15,84 g/kg/ngày.

+ Lô 4 (trị 2): Uống thuốc nghiên cứu liều 31,68 g/kg/ngày.

Chuột ở lô 1 được uống nước cất liều 10ml/kg/ngày, chuột ở lô 2 được uống Paracetamol liều 180 mg/kg/ngày, chuột ở lô 3, 4 được uống thuốc nghiên cứu liều 15,84 g/kg/ngày và 31,68 g/kg/ngày mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục.

Đánh giá tác dụng giảm đau thông qua chỉ tiêu mức tăng thời gian tiềm. So sánh giữa các lô với nhau, tính phần trăm kéo dài thời gian tiềm (thời gian khi chuột đặt chân lên bản nóng đến khi chuột đưa chân sau lên liếm).

Đánh giá tác dụng giảm đau ngoại vi:

Đánh giá trên chuột nhắt trắng theo phương pháp của Koster và cs (1959) [4]. Các thuốc có tác dụng giảm đau ngoại vi (aspirin, diclofenac...) sẽ thể hiện tác dụng trên mô hình này.

Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

+ Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất, thể tích 10 ml/kg/ngày.

+ Lô 2 (lô tham chiếu): Uống Aspirin liều 200 mg/kg/ngày.

+ Lô 3 (trị 1): Uống thuốc nghiên cứu liều 15,84 g/kg/ngày

+ Lô 4 (trị 2): Uống thuốc nghiên cứu liều 31,68 g/kg/ngày.

Chuột được uống thuốc hoặc nước cất 7 ngày liên tục, vào một giờ cố định (8h sáng).

Ngày thứ 8, sau khi dùng thuốc 60 phút, tiến hành gây đau quận bằng cách tiêm phúc mạc dung dịch acid acetic 0,6% liều 0,1 ml/10g thể trọng. Chuột sẽ xuất hiện những cơn đau quận biểu hiện như thóp bụng lại, áp bụng xuống sàn, duỗi dài thân và chân sau.



Đánh giá kết quả: Đếm số cơn đau quận mỗi 5 phút kể từ khi tiêm acid acetic. So sánh kết quả giữa các lô nghiên cứu, tính % ức chế đau quận theo công thức:

$$A\% = \frac{D_c - D_t}{D_c} \times 100$$

Trong đó: A% là tỉ lệ giảm số cơn đau quận của lô thử thuốc; D_c là số cơn đau quận của lô chứng sinh lý; D_t là số cơn đau quận của lô thử thuốc.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0, sử dụng phương pháp thống kê mô tả và phân tích, so sánh bằng ANOVA test. Các thuật toán thống kê (tính tỷ lệ %, $\bar{X} \pm SD$). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên chuột nhắt trắng, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê. Những chuột chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định. Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo quy định chung trong nghiên cứu y sinh học [2].

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tác dụng giảm đau trung ương

Bảng 1. Tác dụng của thuốc nghiên cứu tới thời gian tiềm của chuột nhắt trắng

Lô nghiên cứu (n=10)	Thời gian tiềm trong đáp ứng với đau (giây)			P _{so sánh trước sau (p_{b-a})}
	Trước uống thuốc nghiên cứu (a)	Sau uống thuốc nghiên cứu (b)		
		$\overline{X} \pm SD$	% tăng so với (1)	
Chứng sinh lý (1)	13,82 ± 2,19	13,38 ± 2,05	-	> 0,05
Paracetamol (2)	13,16 ± 1,68	17,16 ± 3,32	28,25	< 0,05
Thuốc nghiên cứu liều 15,84 g/kg/ngày (3)	12,97 ± 2,41	16,64 ± 2,93	24,36	< 0,05
Thuốc nghiên cứu liều 31,68 g/kg/ngày (4)	14,01 ± 2,74	16,95 ± 2,16	26,68	< 0,05
P _{so sánh giữa các lô}	p > 0,05	P _{2,3,4-1} < 0,05; p _{3,4-2} > 0,05; p ₃₋₄ > 0,05		-

Sai hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang cả hai liều 15,84 g/kg/ngày và 31,68 g/kg/ngày thời gian

xuất hiện đáp ứng đau của chuột dài hơn có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng (p < 0,05).

Tác dụng giảm đau ngoại vi

Bảng 2. Ảnh hưởng của thuốc nghiên cứu tới thời gian xuất hiện đau quận

Lô nghiên cứu (n=10)	Thời gian xuất hiện đau sớm nhất (giây)	Thời gian xuất hiện đau trễ nhất (giây)	Trung bình thời gian xuất hiện đau (giây)	
			$\bar{X} \pm SD$	p
Lô chứng (1)	181	369	281,90 ± 65,82	p _{2,3,4-1} < 0,05 p _{3,4-2} > 0,05 p ₃₋₄ > 0,05
Aspirin (2)	269	483	366,50 ± 82,16	
Thuốc nghiên cứu liều 15,84 g/kg/ngày (3)	258	474	352,80 ± 79,24	
Thuốc nghiên cứu liều 31,68 g/kg/ngày (4)	263	495	360,80 ± 86,22	



Sai hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang ở cả hai mức liều thời gian xuất hiện đau lớn hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), thể hiện tác dụng làm thời gian xuất hiện đau quận muộn hơn so với lô chứng.

Bảng 3. Ảnh hưởng của thuốc nghiên cứu tới số cơn đau quận ở mỗi khoảng thời gian 5 phút sau tiêm acid acetic

Lô nghiên cứu (n=10)	Số cơn đau quận trong các khoảng thời gian 5 phút sau tiêm acid acetic ($\bar{X} \pm SD$)				
	0 – 5 phút	5 – 10 phút	10 – 15 phút	15 – 20 phút	20 – 25 phút
Lô chứng (1)	2,30 $\pm$ 2,11	11,40 $\pm$ 2,59	12,40 $\pm$ 2,37	10,90 $\pm$ 2,23	8,90 $\pm$ 2,69
Lô Aspirin (2)	0,80 $\pm$ 1,14	8,60 $\pm$ 2,22	9,70 $\pm$ 2,31	8,50 $\pm$ 2,07	7,10 $\pm$ 2,56
Thuốc nghiên cứu liều 15,84 g/kg/ngày (3)	1,00 $\pm$ 0,94	9,10 $\pm$ 2,13	10,10 $\pm$ 2,33	8,80 $\pm$ 1,99	7,40 $\pm$ 2,37
Thuốc nghiên cứu liều 31,68 g/kg/ngày (4)	0,90 $\pm$ 0,99	8,80 $\pm$ 2,25	9,50 $\pm$ 2,22	8,20 $\pm$ 2,10	7,00 $\pm$ 2,21
p	$p_{2,3,4-1} > 0,05$ $p_{3,4-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,05$ $p_{3,4-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,05$ $p_{3,4-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,05$ $p_{3,4-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} > 0,05$ $p_{3,4-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$

Trong cả 5 khoảng thời gian đo, số cơn đau quận ở các lô dùng thuốc nghiên cứu và lô tham chiếu luôn nhỏ hơn so với lô chứng sinh lý. Tuy nhiên, tại các khoảng thời gian đo 0-5 phút và 20-25 phút, sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
Tại các khoảng thời gian đo 5-10 phút, 10-15 phút và 15-20 phút, sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 4. Ảnh hưởng của thuốc nghiên cứu tới tổng số cơn đau quận trong 25 phút sau tiêm acid acetic

Lô nghiên cứu (n=10)	Số cơn đau quận trong 25 phút sau tiêm acid acetic ($\bar{X} \pm SD$)	Tỉ lệ (%) giảm số cơn đau quận so với lô chứng sinh lý
Lô chứng (1)	45,90 $\pm$ 10,05	-
Lô Aspirin (2)	34,70 $\pm$ 7,70	24,20
Thuốc nghiên cứu liều (1) 15,84 g/kg/ngày (3)	36,40 $\pm$ 6,75	20,70
Thuốc nghiên cứu liều (2) 31,68 g/kg/ngày (4)	34,40 $\pm$ 8,06	25,05
p	$p_{2,3,4-1} < 0,05$; $p_{3,4-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$	-

Sai hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang ở cả hai mức liều số cơn quận đau trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic đều nhỏ hơn lô chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương và tác dụng giảm đau ngoại biên của bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang, chúng tôi sử dụng hai mô hình nghiên cứu đã được áp dụng phổ biến cả trong nước và trên thế giới.

Mô hình mâm nóng sử dụng nhiệt là tác nhân gây đau nhằm đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của thuốc và so sánh với tác dụng của Paracetamol liều tương đương lâm sàng. Kết quả nghiên cứu cho thấy Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang cả hai liều 15,84 g/kg/ngày và 31,68 g/kg/ngày thời gian xuất hiện đáp ứng đau của chuột dài hơn có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng ($p < 0,05$). Như vậy, bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang có tác dụng giảm đau trên thực nghiệm theo cơ chế trung ương. Tác dụng này tương đương với Paracetamol 180 mg/kg/ngày ($p_{3,4-2} > 0,05$). Thời gian đáp ứng đau của chuột ở lô dùng bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang liều cao dài hơn so với ở lô dùng bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang liều thấp, chứng tỏ tác dụng giảm đau theo phương pháp mâm nóng của bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang có xu hướng đáp ứng theo liều, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$). Từ kết quả này, phải chăng ở các thử nghiệm tiếp theo, chúng tôi cần đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang ở mức liều cao hơn 31,68 g/kg/ngày?

Trên mô hình gây đau bằng acid acetic: Mô hình gây đau quận trên chuột nhất là mô hình được dùng để đánh giá tác dụng giảm đau ngoại vi của các thuốc. Mô hình này được sử dụng một cách phổ biến do tính đơn giản của nó để sàng lọc, đánh giá tác dụng giảm đau của thuốc. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng Aspirin là chứng dương để đánh giá tác dụng giảm đau ngoại biên của thuốc. Aspirin ức chế sinh tổng hợp prostaglandin do ức chế có hồi phục enzym cyclooxygenase (COX), làm giảm $PGF2\alpha$, làm giảm tính cảm thụ của các neuron dây thần kinh cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, histamin, serotonin [5].

Thông qua đánh giá thời gian xuất hiện đau quận của chuột, nghiên cứu cho thấy bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang ở cả hai mức liều thời gian xuất hiện đau lớn hơn có ý nghĩa thống

kê ($p < 0,05$); thể hiện tác dụng làm thời gian xuất hiện đau quận muộn hơn so với lô chứng. Thông qua đánh giá số cơn quận đau của chuột, nghiên cứu cho thấy bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang ở cả hai mức liều số cơn quận đau trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic đều nhỏ hơn lô chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở lô dùng bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang liều 15,84g/kg/ngày, ở lô dùng bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang liều 31,68g/kg/ngày có số cơn đau quận trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic ít hơn, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$).

Như vậy, bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang có tác dụng giảm đau ngoại biên khi sử dụng liều lâm sàng rõ nhất sau 25 phút và thể hiện tác dụng giảm đau trung ương rõ rệt khi sử dụng liều gấp 2 lần lâm sàng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số nghiên cứu về tác dụng giảm đau ngoại biên của dược liệu khác. Theo nghiên cứu của tác giả Trương Thị Huyền về nghiên cứu bài thuốc GT1, khi dùng liều tương đương với liều trên lâm sàng và liều gấp 3 liều dùng trên lâm sàng uống trong 4 tuần liên tục cũng thể hiện tác dụng giảm đau có ý nghĩa thống kê khi nghiên cứu bằng phương pháp gây đau quận bằng acid so với lô chứng [6].

Mô hình nghiên cứu giảm đau của Hamid khảo sát các liều MCX 10, 30, 100, 300 mg/kg trên chuột cũng cho thấy hiệu quả giảm số cơn đau quận. Trong đó liều tối ưu tương đương với thuốc nhóm chứng dương là 20 mg/kg [7].

Kết quả nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Hương Lan, tác dụng chống viêm giảm đau của bột cao khô Tỏa dương trên thực nghiệm bằng phương pháp giảm đau này cho thấy, bột cao khô Tỏa dương có tác dụng giảm đau theo mô hình gây đau quận bằng acid acetic và phiến nóng [6].

Cũng theo nghiên cứu tác giả Nguyễn Vinh Quốc, đánh giá tác dụng chống viêm giảm đau của thuốc Hoàn chỉ thống trên thực nghiệm bằng phương pháp giảm đau này cho thấy, thuốc Hoàn chỉ thống liều 6,8 g/kg thể trọng chuột nhất có tác dụng giảm đau trên mô hình quận đau bằng axit acetic, ức chế 34,74% số cơn đau quận của chuột nhất trắng thực nghiệm [7].



KẾT LUẬN

Bài thuốc Sài hồ sơ can thang kết hợp Ô bối thang dùng trên chuột nhắt trắng liều 15,84 g/kg/ngày và 31,68 g/kg/ngày (tính theo dược liệu khô) thể hiện tác dụng giảm đau cả trên mô hình đánh giá bằng thử nghiệm hotplate và trên mô hình gây đau quận bằng acid acetic.

Trên mô hình đánh giá bằng thử nghiệm hotplate, thuốc nghiên cứu làm trễ thời gian tiềm trong đáp ứng đau của chuột so với lô chứng sinh lý cũng như so với trước uống thuốc ($p < 0,05$), tương đương so với khi dùng Paracetamol 180 mg/kg/ngày.

Trên mô hình gây đau quận bằng acid acetic, thuốc nghiên cứu làm trễ thời gian xuất hiện đau và làm giảm số cơn đau quận so với lô chứng ($p < 0,05$), tương đương so với khi dùng Aspirin 200 mg/kg/ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Bộ môn sinh lý học, Trường đại học Y Hà Nội.** Sinh lý đau. *Chuyên đề sinh lý học tập 1*, Nhà xuất bản Y học, 1996, tr.138-152.
- 2. Lê Quang Cường.** Hướng dẫn thử nghiệm phi lâm sàng và lâm sàng đồng y, thuốc từ dược liệu, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2015.

3. Woolf G, McDonald AD. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *J Pharmacology and Experimental Therapeutic*, 1944, 80(3), pp.300-307.

4. Koster R., Anderson M. and De Beer E.J. Acetic Acid for Analgesic Screening. *Federation Proceedings*, 1959, 18, pp.412-417.

5. Hamid RA et al. Antinociceptive and anti-ulcerogenic activities of the ethanolic extract of *Annona muricata* leaf. *Braz J Pharmacogn*, 2012, 22, pp.630-641.

6. Đỗ Thị Hương Lan. Nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của bột cao khô tảo dương (*Balanophora indica* (arnott) Griff., *Balanophoraceae*) trên thực nghiệm. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2018, 1, tr.117-121.

7. Nguyễn Vinh Quốc. Đánh giá tác dụng chống viêm giảm đau của thuốc hoàn chỉ thống trên thực nghiệm. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2018, 1, tr.48-53.

8. Ngưu Cửu Vượng, Tử Di Thuận Khí. Giảng nghịch thang điều trị 36 ca trào ngược dạ dày. *Tạp chí thực dụng Trung Y nội khoa*, 2004, tr.317.

9. Cục quản lý quốc gia Trung Y Dược (Trung Hoa bản thảo) hội ủy biên. *Trung Hoa bản thảo (quyển hạ)*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Thượng Hải, 1998, tr.2042-2044.