

# Độc tính cấp và tác dụng giảm đau chống viêm trên thực nghiệm của lá cây mãng cầu xiêm (*Annona muricata* L.)

ACUTE TOXICITY, ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF SOURSOP LEAF ETHANOL EXTRACT (*ANNONA MURICATA* L.) IN VIVO

Châu Đức Hòa<sup>1</sup>, Nguyễn Tiến Chung<sup>2</sup>, Nguyễn Hữu Đức Minh<sup>3</sup>, Đặng Hoàng Phú<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Học viên Cao học khóa 12

<sup>2</sup>Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

<sup>4</sup>Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh

## TÓM TẮT

*Phương pháp:* nghiên cứu thử nghiệm tác dụng giảm đau ngoại biên của cao chiết MCX bằng cách tiêm axit acetic 1% trên phúc mô chuột nhắt trắng; thử nghiệm tác dụng giảm đau trung ương bằng cách nhúng đuôi chuột vào nước nóng ( $52 \pm 0,5$ )°C; thử nghiệm tác dụng chống viêm cấp bằng cách tiêm carrageenan vào bàn chân chuột gây phù; thử nghiệm tác dụng chống viêm mạn bằng cách tiêm Freund's complete adjuvant (FCA) vào bàn chân chuột gây phù. *Kết quả:* LD50 của cao chiết ethanol lá MCX là 0,705 mg/kg; kết quả nghiên cứu cho thấy ở cả 3 mức liều thử nghiệm 35 mg/kg, 70 mg/kg và 140 mg/kg cao chiết lá MCX có tác dụng chống viêm cấp, chống viêm mạn, có tác dụng giảm đau trung ương và giảm đau ngoại biên trên động vật thực nghiệm.

**Từ khóa:** mãng cầu xiêm, giảm đau, chống viêm.

## SUMMARY

*This study tested the peripheral analgesic effect of leaf extract by injecting 1% acetic acid on the peritoneum of white mice; tested the central analgesic effect by dipping the mice's tail in hot water ( $52 \pm 0.5$ ) °C; tested the acute anti-inflammatory effect by injecting carrageenan into the paws of mice causing edema; tested the chronic anti-inflammatory effect by injecting Freund's complete adjuvant (FCA) into the paws of mice causing edema. The control drugs used in the trials were diclofenac and codeine. Result: LD50 of the *Annona muricata* leaf ethanol extract was 0.705 mg/kg; The study showed that at all 3 doses, 35 mg/kg, 70 mg/kg and 140 mg/kg *Annona muricata* leaf extract had anti-inflammatory effects on acute and chronic inflammation; central and peripheral analgesic effects on mice.*

**Keywords:** *Annona muricata* L., pain relief, anti-inflammatory.

Ngày nhận bài: 8/12/2022

Ngày phản biện: 4/1/2023

Ngày chấp nhận đăng: 10/1/2023



## ĐẶT VẤN ĐỀ

Mãng cầu xiêm (MCX), tên khoa học là *Annona muricata* L., một trong nhiều chiết xuất thực vật đã được khám phá nhờ tác dụng chống viêm và chống ung thư của chúng, đã được sử dụng để điều trị một số bệnh bao gồm ung thư, viêm nhiễm, đái tháo đường, bệnh gan và áp xe. Nghiên cứu này thực hiện trên chuột nhắt trắng để đánh giá tác dụng chống viêm và giảm đau cũng như độc tính cấp của lá MCX.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Chất liệu nghiên cứu

Là Lá MCX sấy khô ở nhiệt độ 50 – 60°C, xay thành bột thô (độ ẩm  $\leq$  5%). Chiết với dung môi ethanol 96% theo tỷ lệ 1:10 (dược liệu: dung môi), ngâm kiệt trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng (28°C), lọc thu dịch chiết; cô cách thủy dịch chiết ở nhiệt độ 60°C tạo thành cao đặc (độ ẩm  $\leq$  20%).

Đối tượng nghiên cứu là chuột nhắt trắng trưởng thành dòng Swiss, cân nặng mỗi con 18-22g do Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh cung cấp. Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Dược lý, Trường đại học y dược thành phố Hồ Chí Minh.

### Phương pháp nghiên cứu:

\* **Thử độc tính cấp:** theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon, tính liều  $LD_{50}$  theo phương pháp Behrens – Karber [2].

\* **Đánh giá tác dụng chống viêm cấp:** trên mô hình gây phù chân chuột bằng Carrageenin, theo phương pháp của Winter và CS, 1968 [6]. Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên làm 5 lô, mỗi lô 10 con:

- + Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất.
- + Lô 2 (lô tham chiếu): Diclofenac sodium liều 15 mg/kg.
- + Lô 3 (lô trị 1): Uống cao chiết lá cây MCX liều 35 mg/kg/ngày.

+ Lô 4 (lô trị 2): Uống cao chiết lá cây MCX liều 70 mg/kg/ngày.

+ Lô 5 (lô trị 3): Uống cao chiết lá cây MCX liều 140 mg/kg/ngày.

Chuột được uống thuốc thử hoặc nước cất 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm dưới da bàn chân carrageenin 1% pha trong nước muối sinh lý 0,025 ml/chuột vào gan bàn chân sau bên phải của chuột. Đo thể tích chân chuột bằng máy đo thể tích bàn chân chuột Plethysmometer vào các thời điểm: trước khi gây viêm ( $V_0$ ); sau khi gây viêm 1 giờ ( $V_1$ ), 2 giờ ( $V_2$ ), 4 giờ ( $V_4$ ) và 6 giờ ( $V_6$ ), 24 giờ ( $V_{24}$ ), 48 giờ ( $V_{48}$ ). Tác dụng ức chế phù được biểu thị bằng % giảm mức độ tăng thể tích bàn chân chuột của lô dùng thuốc nghiên cứu so với mức độ tăng của lô chứng sinh lý.

\* **Đánh giá tác dụng chống viêm mạn:** trên mô hình gây viêm ở chân bằng cách tiêm FCA ở bàn chân sau bên phải [4]. Chuột nhắt trắng được chia thành 5 lô:

- + Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất.
- + Lô 2 (lô tham chiếu): Diclofenac sodium liều 15 mg/kg.
- + Lô 3 (lô trị 1): Uống cao chiết lá cây MCX liều 35 mg/kg/ngày.
- + Lô 4 (lô trị 2): Uống cao chiết lá cây MCX liều 70 mg/kg/ngày.
- + Lô 5 (lô trị 3): Uống cao chiết lá cây MCX liều 140 mg/kg/ngày.

Chuột được uống thuốc thử hoặc nước cất 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm dưới da bàn chân 0,02 ml/chuột FCA vào gan bàn chân sau bên phải của chuột. Đo thể tích chân chuột bằng máy đo thể tích bàn chân chuột vào các thời điểm: Trước khi gây viêm ( $V_0$ ); sau khi gây viêm cách 2 ngày đến khi đủ 28 ngày biểu thị bằng ( $V_1$ ),



( $V_2$ ), ( $V_3$ ), ( $V_4$ ), ( $V_5$ ), tương ứng các mốc thời gian là 2, 7, 14, 21, 28 ngày. Tác dụng ức chế phù được biểu thị bằng % giảm mức độ tăng thể tích bàn chân chuột của lô dùng thuốc nghiên cứu so với mức độ tăng của lô chứng sinh lý.

**\* Đánh giá tác dụng giảm đau trung ương:**

Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên làm 5 lô, mỗi lô 10 con:

+ Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất.

+ Lô 2 (lô tham chiếu): Uống Codein liều 5mg/kg/ngày – 0,1ml/10g chuột.

+ Lô 3 (lô trị 1): Uống cao chiết lá cây MCX liều 35 mg/kg/ngày.

+ Lô 4 (lô trị 2): Uống cao chiết lá cây MCX liều 70 mg/kg/ngày.

+ Lô 5 (lô trị 3): Uống cao chiết lá cây MCX liều 140 mg/kg/ngày.

Đánh giá phản ứng đau của chuột tại thời điểm 30 phút sau khi uống. Cho chuột vào buồng đo, đợi khoảng 2 phút để chuột ổn định. Đưa đuôi chuột tiếp xúc với nước nóng ở nhiệt độ 52-53°C khoảng 5 cm tính từ đầu mút đuôi chuột. Tính thời gian từ lúc nhúng đuôi đến khi xuất hiện phản xạ vẫy đuôi. Đánh giá tác dụng giảm đau thông qua mức tăng thời gian chịu đau của chuột.

**\* Đánh giá tác dụng giảm đau ngoại biên:**

Theo phương pháp nghiên cứu của Koster. Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên làm 5 lô, mỗi lô 10 con.

+ Lô 1 (chứng bệnh): gây đau quận, không uống thuốc.

+ Lô 2 (lô tham chiếu): Diclofenac sodium liều 20 mg/kg.

+ Lô 3 (lô trị 1): Uống cao chiết lá cây MCX liều 35 mg/kg/ngày.

+ Lô 4 (lô trị 2): Uống cao chiết lá cây MCX liều 70 mg/kg/ngày.

+ Lô 5 (lô trị 3): Uống cao chiết lá cây MCX liều 140 mg/kg/ngày.

Chuột được uống thuốc thử hoặc nước cất 5 ngày liên tục. Ngày thứ 5, sau khi dùng thuốc 60 phút, tiến hành gây đau quận bằng cách tiêm phúc mạc bằng dung dịch acid acetic 0,6% liều 0,1 ml/10g thể trọng. Quan sát biểu hiện đau quận bụng của chuột ở các lô. Tác dụng của thuốc thử được đánh giá thông qua tỉ lệ ức chế số lần gây quận đau so với lô chứng.

Xử lý số liệu: Sử dụng thuật toán  $\chi^2$  với số liệu định tính; so sánh trước sau bằng thuật toán so sánh từng cặp paired-sample T-test, so sánh đối chứng bằng thuật toán kiểm định giá trị trung bình của hai mẫu độc lập Independent-sample T-test.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### Kết quả nghiên cứu độc tính cấp

Cho chuột uống cao lá măng cầu xiêm với nồng độ đặc nhất qua kim là 4 g/ml, thể tích cho uống là 0,1 ml/10 g thể trọng chuột. Chuột tử vong trong 1 đến 3 giờ. Trong 15 – 45 phút sau khi cho uống, chuột bắt đầu giảm dần hoạt động, nằm im, hô hấp nhanh hơn, có triệu chứng co thắt vùng bụng liên tục. Biểu hiện chuột trước khi chết: chuột thụ động, nằm im tại chỗ, hai chân sau co giật. Tiếp tục tiến hành thử nghiệm sơ khởi, xác định được: nồng độ tối đa không gây chết chuột ( $LD_{0}$ ) là 0,5 g/kg, nồng độ tối thiểu gây chết 100% chuột thử nghiệm ( $LD_{100}$ ) là 1 g/kg. Từ kết quả thu được, tiến hành thử nghiệm xác định  $LD_{50}$ : chuột được chia thành 6 lô, được cho uống cao chiết lá măng cầu xiêm với các liều lần lượt là: 1; 0,75; 0,7; 0,65; 0,55; 0,5 g/kg thể trọng chuột.

Quan sát đại thể: Sau khi mổ chuột quan sát thấy các tổ chức gan, thận, tim, phổi, hệ thống tiêu hóa của chuột ở lô chứng và các lô dùng thuốc đều bình thường, không có biểu hiện xung huyết hay dấu hiệu bị tổn thương.

Kết quả theo dõi, đánh giá số chuột chết ở mỗi lô trong vòng 72 giờ sau uống thuốc.

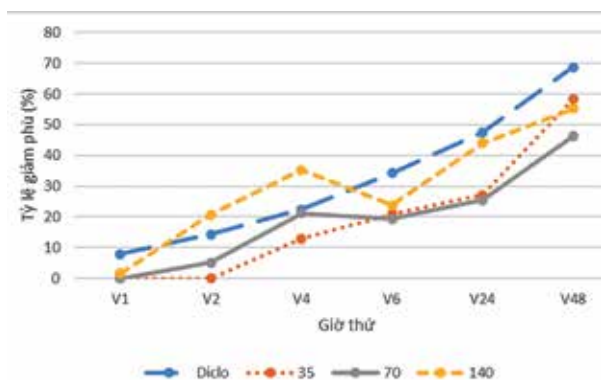


Bảng 1. Số chuột chết ở mỗi lô trong vòng 72 giờ sau uống cao chiết lá măng cầu xiêm

Liều (g/kg)	Số con chết	Số chuột thử	Tỷ lệ chuột chết (%)
4,0	2	2	100
2,0	2	2	100
(LD <sub>100</sub> ) 1,0	2	2	100
0,75	5	8	62,5
0,7	3	7	42,86
0,65	2	5	40,0
0,55	1	5	20,0
(LD <sub>0</sub> ) 0,5	0	2	0
0,25	0	2	0

Từ số liệu bảng trên, theo công thức của Behrens – Karber, tính được LD<sub>50</sub> của cao chiết lá măng cầu xiêm là 0,705 g/kg. Sau khi có được độc tính cấp, đề tài tiến hành các thử nghiệm theo 3 mức liều là 70 mg/kg, liều gấp đôi 140 mg/kg và nửa liều 35 mg/kg.

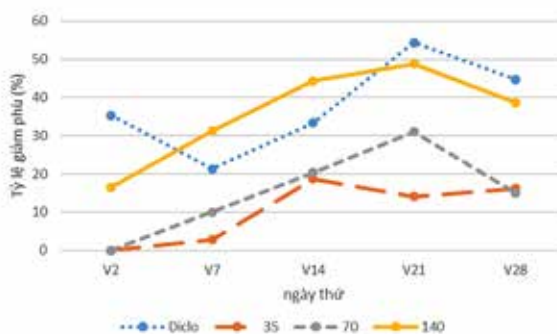
### Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp



Tại các thời điểm đo sau gây phù viêm, các lô dùng cao chiết lá MCX cũng như lô dùng thuốc tham chiếu Diclofenac đều thể hiện tác dụng ức chế phù viêm. Tác dụng này thể hiện rõ nhất ở thời điểm sau gây phù viêm 2 giờ và 4 giờ.

Biểu đồ 1. Tỷ lệ giảm phù ở các lô trong mô hình chống viêm cấp

### Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn



Biểu đồ 2. Tỷ lệ giảm phù ở các lô trong mô hình chống viêm mạn

## Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau trung ương

Bảng 4. Ảnh hưởng của cao chiết lá MCX tới thời gian đáp ứng đau trong mô hình nhúng đuôi

Lô nghiên cứu	Thời gian đáp ứng đau (giây)			P <sub>so với nhóm 1</sub>
	Sau dùng thuốc 30 phút (T1)	Sau dùng thuốc 60 phút (T2)	Sau dùng thuốc 120 phút (T3)	
Chứng sinh lý (1)	2,15 ± 0,59	2,3 ± 0,82	2,35 ± 1,12	
Tham chiếu Codein (2)	3,72 ± 1,31	4 ± 1,24	4,5 ± 0,7	< 0,01
Thuốc thử liều 70 mg/kg (3)	3,38 ± 1,6	3,68 ± 1,33	4,08 ± 1,94	
Thuốc thử liều 140 mg/kg (4)	3,97 ± 1,5	4,47 ± 1,83	4,89 ± 2,15	
Thuốc thử liều 35 mg/kg (5)	3,4 ± 1,24	3,86 ± 1,78	4,28 ± 1,85	
P <sub>so sánh giữa các lô</sub>	$p(3,4-5) < 0,01$ $p(3-4) > 0,05$	$p(3,4-5) < 0,01$ $p(3-4) > 0,05$	$p(3,4-5) < 0,01$ $p(3-4) > 0,05$	$p(3,4,5-2) > 0,05$

So với lô chứng sinh lý, tại tất cả các thời điểm đo, các lô dùng cao chiết lá MCX cũng như lô dùng thuốc tham chiếu Diclofenac đều thể hiện tác dụng giảm đau, làm tăng ngưỡng đau ( $p < 0,01$ ). Ở tất cả các thời điểm đo, giá trị của tỷ lệ % tăng ngưỡng đau ở lô dùng cao chiết lá MCX liều 140 mg/kg đều cao hơn so với ở 2 lô còn lại, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). So với lô dùng Diclofenac, ngưỡng đau của các lô dùng cao chiết lá MCX 140 mg/kg cao hơn với khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

## Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau ngoại biên

Bảng 5. Kết quả nghiên cứu mô hình đau quận bụng

Lô nghiên cứu	n	Thời gian xuất hiện đau (giây)	Số cơn đau quận trong 20 phút sau tiêm acid acetic
Lô 1 Chứng sinh lý	10	281 ± 20	36,9 ± 4,1
Lô 2 Diclofenac (20mg/kg)	10	367 ± 13	24,4 ± 6,4
Lô 3 MCX liều 1	10	346 ± 17	26,2 ± 3,8
Lô 4 MCX liều 2	10	365 ± 14	23,8 ± 4,2
Lô 5 MCX liều 3	10	330 ± 29	34,1 ± 6,1
$p_{2,3,4,5-1}$		<0,01	<0,01
$p_{3,4,5-2}$		$p_{3,4-2} > 0,01$ $p_{5-2} < 0,01$	$p_{3,4-2} > 0,01$ $p_{5-2} < 0,01$



## BÀN LUẬN

### Về kết quả độc tính cấp

Theo bảng phân loại độc tính cấp của WHO dựa trên giá trị LD<sub>50</sub> thì MCX thuộc nhóm “Cẩn thận”. Chuột các biểu hiện của chuột khi chết là do sự tích tụ quá mức các acetogenins gây độc thần kinh. Những biểu hiện này sẽ không xuất hiện hoặc chỉ xuất hiện ở mức độ nhẹ hơn khi dùng ở liều vừa phải, nhưng vẫn đạt được tác dụng dược lý vượt trội. Một số acetogenin, chẳng hạn như annonacin cũng được mô tả có độc tính do cản trở hoạt động của ty thể và giảm sản xuất năng lượng trong tế bào, liên quan khả năng chống tăng sinh, chống viêm và loại bỏ ký sinh trùng. Ở các tế bào thần kinh thể vân của chuột, thuốc bổ sung làm cạn kiệt nguồn cung cấp ATP và làm gián đoạn quá trình vận chuyển ti thể đến tế bào soma, gây ra nhiều loạn tế bào trong tau protein và dẫn đến một số đặc điểm tương tự như các bệnh thoái hóa thần kinh.

### Về tác dụng chống viêm

Với mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin, chất gây kích thích viêm (carrageenin) có bản chất là Polysaccharide gần giống với cấu trúc vỏ vi khuẩn, vì vậy đáp ứng miễn dịch của cơ thể chủ yếu là đáp ứng không đặc hiệu với sự tham gia chủ yếu của đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính. Biểu hiện của quá trình viêm này là giãn mạch, bạch cầu xuyên mạch, tăng tiết các autacoid, như nitric oxide, histamine, serotonin, kinin, các prostaglandin..., là những chất trung gian thần kinh hoặc điều hòa thần kinh. Tác dụng chống phù viêm ở giai đoạn đầu (0 - 2 giờ) được xem là tác dụng ức chế các chất trung gian amino acid (histamin, serotonin) và hoạt tính ở giai đoạn sau (4 - 24 giờ) được xem là tác dụng ức chế các dẫn xuất của acid arachidonic, chủ yếu là các prostaglandin và bradykinin.

Với mô hình chống viêm mạn tính, FCA là một dung dịch kháng nguyên có chứa *M. tuberculosis* đã

giảm độc lực. Nó huy động hệ thống miễn dịch bằng cách kích thích các chất trung gian tế bào và tăng cường sản xuất các globulin miễn dịch. Sự phát triển của phù chân do FCA gây ra ở chuột có thể được đặc trưng bởi sự sưng tấy rõ rệt ở bàn chân. Trong phản ứng viêm, các prostaglandin sinh ra gây sưng tấy ở bàn chân sau do các tự kháng thể được tạo ra. Các tá chất nước trong dầu của Freund gồm có kháng nguyên trong dung dịch nước, dầu khoáng và một chất nhũ hoá như monooleate manid, tá chất này đã phân tán dầu thành các giọt nhỏ bao quanh kháng nguyên vì vậy kháng nguyên được giải phóng rất chậm từ nơi tiêm vào cơ thể. Tá chất Freund hoàn chỉnh (Freund's complete adjuvant) có thêm *Mycobacterium* đã bị giết bằng nhiệt hoà trong nhũ tương nước trong dầu có hiệu lực cao hơn loại tá chất Freund không hoàn chỉnh (Freund's incomplete adjuvant) bởi vì các thành phần muramyl dipeptide của vách tế bào *Mycobacterium* sẽ hoạt hoá đại thực bào làm tăng hoạt động thực bào, tăng biểu lộ các phân tử MHC lớp II và các phân tử B7 trên màng tế bào, đồng thời tăng tiết các cytokine như IL-1. Phân tử B7 và các cytokine do đại thực bào tiết ra là đồng kích thích tố kích thích hoạt hoá các tế bào TH. Cả hoạt động trình diện kháng nguyên và các tín hiệu đồng kích thích tế bào TH đều tăng lên khi có tá chất. Phản ứng viêm sẽ được kéo dài, từ đó tạo ra phản ứng viêm mạn.

### Về tác dụng giảm đau

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. Mặc dù mô hình này thiếu tính đặc hiệu nhưng nó vẫn được sử dụng một cách phổ biến do tính đơn giản của nó để sàng lọc, đánh giá tác dụng giảm đau của thuốc. So với lô chứng sinh lý, các lô dùng Cao chiết lá măng cầu xiêm và lô dùng thuốc tham chiếu Diclofenac có thời gian xuất hiện đau lớn hơn và số cơn đau quận trong 20 phút sau tiêm acid acetic ít hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Cao chiết



lá măng cầu xiêm và thuốc tham chiếu Diclofenac đều thể hiện tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau quận thực nghiệm, làm thời gian xuất hiện đau muộn hơn và số cơn đau quận giảm hơn so với lô chứng sinh lý. So với lô tham chiếu dùng Diclofenac, các lô dùng Cao chiết lá măng cầu xiêm có thời gian xuất hiện đau và số cơn đau quận trong 20 phút sau tiêm acid acetic là tương đương, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Với các mức liều dùng trong nghiên cứu, Cao chiết lá măng cầu xiêm có tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau quận tương đương với Diclofenac liều 20mg/kg cân nặng. Acid acetic là nguyên nhân gián tiếp gây giải phóng bradykinin, serotonin, histamin và các prostaglandin, chính những chất này gây ra đáp ứng đau quận [50]. Tác dụng giảm đau quận có thể do sự ức chế sự tổng hợp của một số chất trung gian gây viêm như TNF -  $\alpha$ , IL - 1 $\beta$ , IL - 6, và PGE2. Như vậy, trên mô hình gây đau quận bằng acid acetic để đánh giá tác dụng giảm đau ngoại vi, Cao chiết lá măng cầu xiêm thể hiện tác dụng khá tốt qua đó đánh giá tác dụng giảm đau.

Trên mô hình nhúng đuôi, thời gian đáp ứng đau của chuột ở các lô nghiên cứu dài hơn và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Thời gian đáp ứng đau của chuột ở lô dùng Codeine kéo dài hơn so với nhóm dùng MCX liều 35 mg/kg và 70 mg/kg; trong khi nhóm dùng MCX liều 140 mg/kg lại có thời gian đáp ứng đau kéo dài hơn so với nhóm dùng Codeine. Tuy nhiên sự chênh lệch giữa các nhóm lại không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Như vậy ta thấy được nhóm chuột dùng MCX liều 140 mg/kg đạt hiệu quả tối ưu trong cơ chế giảm đau. Như vậy, theo mô hình này cường độ kích thích gây ra cảm giác đau là dùng nhiệt tác động vào đuôi và bộ phận nhận cảm giác đau gồm các loại thụ cảm thể nhận kích thích nhiệt. Khi kích thích bằng nhiệt, có sự dẫn truyền từ ngoại vi về tủy sống, từ tủy sống kích thích lên não, chuột có phản xạ liếm chân sau.

Cao chiết lá MCX có tác dụng ức chế phản xạ dẫn truyền thần kinh từ ngoại vi về não. Vì vậy, cao chiết lá MCX có thể có tác dụng ức chế trung tâm nhận cảm đau theo kiểu Codeine hoặc tăng ngưỡng nhận cảm đau tại các bộ phận nhận cảm giảm đau.

## KẾT LUẬN

- LD<sub>50</sub> của cao chiết ethanol lá MCX là 0,705 mg/kg;
- Ở các 3 mức liều thử nghiệm 35 mg/kg, 70 mg/kg và 140 mg/kg cao chiết lá MCX có tác dụng chống viêm cấp và viêm mạn, có tác dụng giảm đau trung ương và ngoại biên trên động vật thực nghiệm.
- Tác dụng chống viêm và giảm đau của mức liều 140 mg/kg có xu hướng tốt hơn 2 mức liều còn lại, tác dụng này tương đương với nhóm chứng dương.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Võ Văn Chi (2012)**, Từ điển cây thuốc Việt Nam, Tập I, II, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, tr 227-230.
- 2. Bộ Y tế (2015)**, Quyết định số 01/QĐ-BYT về việc ban hành “quy định về thuốc thử trên lâm sàng”. “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu” ban hành theo quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 10 năm 2015.
- 3. Đỗ Trung Đàm (2017)**. Thuốc giảm đau chống viêm và các phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý, NXB Y học, Hà Nội, tr. 17-246
- 4. Acesio NO et al.** Assessment of the antioxidant, cytotoxic, and genotoxic potential of the *Annona muricata* leaves and their influence on genomic stability. *J Toxicol Environ Health* 2017; 80: 1290–1300
- 5. Escobar-Khondiker M., Höllerhage M., Muriel M.-P., Champy P. et al** “Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons”. *J. Neurosci.* 2007;27:7827–7837.