



# Độc tính cấp và tác dụng giảm đau, chống viêm của xáo tam phân (*Paramignya trimera* Oliv.) trên động vật thực nghiệm

ACUTE TOXICITY, ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF SOURSOP LEAF ETHANOL EXTRACT (*PARAMIGNYA TRIMERA* OLIV.) IN VIVO

Nguyễn Công Định<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 viên 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

Nghiên cứu xác định được cao chiết lá cây Xáo tam phân có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenan, tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây phù chân chuột bằng FCA ở các mức liều 0,2g/kg, 0,4g/kg và 1g/kg. Cao chiết Xáo tam phân có tác dụng giảm đau trung ương trên mô hình nhúng đuôi tail immersion, tác dụng giảm đau ngoại vi trên mô hình gây đau quặn ở chuột ở các mức liều 0,2g/kg, 0,4g/kg và 1g/kg.

**Từ khóa:** Xáo tam phân, chống viêm, giảm đau.

## SUMMARY

The study showed that ethanol extract from leaves of *Paramignya trimera* Oliv. had acute anti-inflammatory effects in carrageenan-induced paw edema in mice after carrageenan and chronic anti-inflammatory effects in Freund's complete adjuvant (FCA)-induced paw edema in mice after FCA injection at dose of 0.2, 0.4 and 1g/kg/bodyweight. At dose of 0.2, 0.4 and 1g/kg/bodyweight, the extract also showed analgesic effects in the central nervous system on model Tail immersion, analgesic effects in peripheral nervous system on writhing test in mice.

**Keywords:** *Paramignya trimera* (Oliv.) Guillaum, pain relief, anti-inflammatory.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong dân gian, Xáo tam phân được biết đến là dược liệu mang đến nhiều tác dụng cho sức khỏe.

Theo đó, loại dược liệu này có những tác dụng như: thanh nhiệt, tiêu độc, mát gan; Giúp tiêu độc, tiêu thũng, tiêu viêm, tiêu nhỏ khối u, giảm đau, kháng

Ngày nhận bài: 14/12/2022

Ngày phản biện: 5/1/2023

Ngày chấp nhận đăng: 10/1/2023



viêm hiệu quả; lưu thông khí huyết, giúp ăn ngon ngủ khỏe; giảm nhức mỏi tay chân, đau nhức xương khớp...

Xáo tam phân là một cây thuốc mới, được nghiên cứu nhiều trong chữa các bệnh về ung thư [2], [3], [4], [5]. Trong dân gian cây được dùng chủ yếu là rễ, thân, còn lá của cây chưa được quan tâm sử dụng làm dược liệu cũng như nghiên cứu nhiều về thành phần hóa học cũng như về tác dụng chữa bệnh, dược động học... Bên cạnh đó, chưa có nghiên cứu nào về độc tính cấp cũng như chưa có liều dùng và tác dụng cụ thể nào của lá cây Xáo tam phân được nghiên cứu. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này: “Nghiên cứu độc tính cấp, tác dụng giảm đau và chống viêm của cao chiết lá cây Xáo tam phân (*Paramignya trimera* Oliv.) trên động vật thực nghiệm”.

## 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 Xáo tam phân 0,2g/kg/ngày.

+ Lô 4 (lô trị 2): Uống cao chiết lá cây Xáo tam phân 0,4g/kg/ngày.

+ Lô 5 (lô trị 3): Uống cao chiết lá cây Xáo tam phân 1,0g/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 Xáo tam phân 0,2g/kg/ngày.

+ Lô 4 (lô trị 2): Uống cao chiết lá cây Xáo tam phân 0,4g/kg/ngày.



+ Lô 5 (lô trị 3): Uống cao chiết lá cây Xáo tam phân 1,0g/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); sau khi gây viêm cách 2 ngày đến khi đủ 28 ngày biểu thị bằng  $V_2, V_7, V_{14}, V_{21}, V_{28}$  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 Xáo tam phân 0,2g/kg/ngày.

+ Lô 4 (lô trị 2): Uống cao chiết lá cây Xáo tam phân 0,4g/kg/ngày.

+ Lô 5 (lô trị 3): Uống cao chiết lá cây Xáo tam phân 1,0g/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 quặn, không uống thuốc.

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

+ Lô 3 (lô trị 1): Uống cao chiết lá cây Xáo tam phân 0,2g/kg/ngày.

+ Lô 4 (lô trị 2): Uống cao chiết lá cây Xáo tam phân 0,4g/kg/ngày.

+ Lô 5 (lô trị 3): Uống cao chiết lá cây Xáo tam phân 1,0g/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 quặn bằng cách tiêm phúc mạc bằng dung dịch acid acetic 0,6% liều 0,1 ml/10g thể trọng. Quan sát biểu hiện đau quặn bụng của chuột ở các lô. Tác dụng của thuốc thử được đánh giá thông qua tỉ lệ ức chế số lần gây quặn 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

Kết quả nghiên cứu thu được cho thấy chuột nhắt trắng được uống thuốc thử với các mức liều khác nhau từ liều thấp nhất là 1,5g cao dược liệu/kg thể trọng cơ thể, thể tích 0,1ml/10g thể trọng, 3 lần trong 24 giờ. Chuột đã uống đến liều cao nhất là 3,5g cao dược liệu/kg thể trọng cơ thể; trong nghiên cứu này, đây là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống. Không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần cuối và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc.



**Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp**

Lô chuột	Số chuột thí nghiệm	Liều dùng (gram cao dược liệu/kg)	Thể tích cho uống	Số chuột sống/chết sau 72 giờ
Lô 1	10	1,5	0,1ml/10g x 3 lần	10/0
Lô 2	10	2	0,1ml/10g x 3 lần	10/0
Lô 3	10	2,5	0,1ml/10g x 3 lần	10/0
Lô 4	10	3	0,1ml/10g x 3 lần	10/0
Lô 5	10	3,5	0,1ml/10g x 3 lần	10/0

Không xác định được LD<sub>50</sub> của cao chiết lá cây Xáo tam phân theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24 giờ là 3,5g cao dược liệu/kg thể trọng không xuất hiện độc tính cấp.

### Tác dụng chống viêm

**Bảng 2. Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenan.**

Lô	Sau 1 giờ (V1)		Sau 4 giờ (V4)		Sau 6 giờ (V6)		Sau 24 giờ (V24)		Sau 48 giờ (V48)	
	% Phù	% Giảm phù	% Phù	% Giảm phù	% Phù	% Giảm phù	% Phù	% Giảm phù	% Phù	% Giảm phù
Lô 1 Chứng sinh lý	63		85		67		59		67	
Lô 2 Diclofenac (15mg/kg)	58	7,94	66	22,35	44	34,33	31	47,46	21	68,66
Lô 3 Xáo tam phân liều 1	57	9,52	66	22,35	53	20,90	37	37,29	26	61,19
Lô 4 Xáo tam phân liều 2	63	0,00	75	11,76	49	26,87	47	20,34	37	44,78
Lô 5 Xáo tam phân liều 3	48	23,81	52	38,82	35	47,76	28	52,54	25	62,69

Ở tất cả các thời điểm khi so sánh % phù bàn chân các lô với lô chứng sinh lý đều cho giá trị  $p < 0,05$  (trừ lô 4 ở thời điểm 1 giờ cho giá trị  $p > 0,05$ ).

**Bảng 3. Tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây phù chân chuột bằng FCA.**

Lô	Sau 2 ngày (V2)		Sau 7 ngày (V7)		Sau 14 ngày (V14)		Sau 21 ngày (V21)		Sau 28 ngày (V28)	
	% Phù	% Giảm phù	% Phù	% Giảm phù	% Phù	% Giảm phù	% Phù	% Giảm phù	% Phù	% Giảm phù
Lô 1 Chứng sinh lý	84,7		94,25		59,19		82,67		59,01	



Lô 2 Diclofenac (15mg/kg)	54,84	35,28	74,15	21,33	39,44	33,37	37,72	54,38	32,61	44,74
Lô 3 Xáo tam phân liều 1	71,0	16,22	90,58	3,90	35,02	40,84	61,69	25,38	52,31	11,37
Lô 4 Xáo tam phân liều 2	80,26	5,29	72,89	22,67	44,71	24,48	57,71	30,19	52,11	11,68
Lô 5 Xáo tam phân liều 3	65,69	22,49	68,56	27,26	31,74	46,39	61,89	25,13	37,54	36,39

Trong mô hình nghiên cứu này ở tất cả các thời điểm đo khi so sánh % phù chân chuột của các lô với lô chứng sinh đều cho giá trị  $p < 0,01$ , ngoại trừ các thời điểm đo ở 2 ngày lô 4, thời điểm 7 ngày lô 3 cho giá trị  $p > 0,05$  và ở thời điểm đo sau 28 ngày lô 3,4 cho giá trị  $p < 0,05$ .

### Tác dụng giảm đau

Bảng 4. Ảnh hưởng của Xáo tam phân trên mô hình giảm đau trung ương

Lô nghiên cứu	Thời gian đáp ứng đau (giây)			P so sánh giữa các lô với lô chứng sinh lý
	Sau dùng thuốc 30 phút ( $D_1$ )	Sau dùng thuốc 60 phút ( $D_2$ )	Sau dùng thuốc 120 phút ( $D_3$ )	
Lô 1 Chứng sinh lý	2,149	2,3	2,35	$P_{2,3,4,5-1} < 0,01$
Lô 2 Codein (5mg/kg)	3,72	3,99	4,5	
Lô 3 Xáo tam phân liều 1	3,13	3,676	3,833	
Lô 4 Xáo tam phân liều 2	3,176	3,525	3,829	
Lô 5 Xáo tam phân liều 3	3,916	4,139	4,162	

So sánh các lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân đều cho thấy sự tăng thời gian đáp ứng đau tốt rõ so với lô chứng sinh lý. Trong đó lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân liều 1g/kg/ngày có tác dụng tăng thời gian đáp ứng đau trên chuột tốt nhất. So với lô tham chiếu dùng Codein liều 5mg/kg, lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân liều 1,0g/kg/ngày có tác dụng tăng thời gian đáp ứng đau tương đương so với lô tham chiếu ở hai thời điểm sau 30 phút và sau 60 phút ( $p > 0,05$ ), còn lô

dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân liều 0,2g/kg/ngày và 0,4g/kg/ngày có tác dụng tăng thời gian đáp ứng đau kém hơn so với lô dùng Codein ở các thời điểm sau dùng thuốc 30 phút và 60 phút khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Tại thời điểm 120 phút sau dùng thuốc, các lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân đều có tác dụng tăng thời gian đáp ứng đau kém hơn so với lô dùng Codein liều 5mg/kg/ngày có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

Bảng 5. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau ngoại biên

Lô nghiên cứu	n	Thời gian xuất hiện đau (giây)	Số cơn đau quặn trong 20 phút sau tiêm acid acetic
Lô 1 Chứng sinh lý	10	281	36,9
Lô 2 Diclofenac (20mg/kg)	10	367	24,4
Lô 3 Xáo tam phân liều 1	10	340	36,3
Lô 4 Xáo tam phân liều 2	10	352	25,8
Lô 5 Xáo tam phân liều 3	10	362	24,7
$P_{2,3,4,5-1}$		$P_{2,3,4,5-1} < 0,01$	$P_{2,4,5-1} < 0,01$ $P_{3-1} > 0,05$

So với lô chứng sinh lý, lô tham chiếu và các lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân liều 2,3 có tác dụng giảm số cơn đau quặn trong 20 phút sau tiêm acid acetic ( $p < 0,01$ ). Cao chiết lá cây Xáo tam phân liều 2,3 và lô thuốc tham chiếu đều thể hiện tác dụng giảm số cơn đau quặn trên mô hình gây đau quặn thực nghiệm so với lô chứng sinh lý. Lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân liều 0,2g/kg/ngày chưa cho thấy tác dụng giảm số cơn đau quặn so với lô sinh lý ( $p > 0,05$ ). So với lô tham chiếu dùng Diclofenac, các lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân có tác dụng giảm số cơn đau quặn trong 20 phút sau tiêm acid acetic là tương đương ở các lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân liều 2,3 so với lô dùng Diclofenac, có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

## BÀN LUẬN

Kết quả thực nghiệm cho thấy, so với lô sinh lý, các lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân cả 3 liều 0,2g/kg/ngày, 0,4g/kg/ngày và 1g/kg/ngày cao được liệu/kg/ngày đều có tác dụng ức chế phù viêm bàn chân chuột rõ ( $p < 0,05$ ). Trong đó lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân liều 1g/kg/ngày có tác dụng chống viêm tốt nhất so với 2 lô

còn lại. So với lô tham chiếu dùng Diclofenac liều 15mg/kg, tỷ lệ % giảm phù bàn chân chuột của cao chiết lá cây Xáo tam phân có thời điểm thể hiện tác dụng giảm phù tốt hơn như ở mức liều 0,2g/kg/ngày và 1g/kg/ngày ở thời điểm đo 2 giờ sau gây viêm lần lượt có tỷ lệ % giảm phù là 20,78% và 29,87%, trong khi đó tỷ lệ % giảm phù chân chuột của lô dùng Diclofenac là 14,29%. Riêng các lô dùng liều cao chiết lá cây Xáo tam phân dùng liều 1g/kg/ngày có tác dụng ức chế phù viêm làm giảm sự tăng thể tích phù bàn chân chuột không chỉ tốt nhất trong các lô dùng cao chiết mà còn thể hiện tác dụng tốt hơn hoặc tương đương so với lô dùng Diclofenac 15mg/kg/ngày ( $p > 0,05$ ) ở hầu hết các thời điểm sau gây viêm bàn chân chuột. Qua những đánh giá trên cho thấy trong nghiên cứu này, cao chiết lá cây Xáo tam phân thể hiện tác dụng chống viêm cấp khá tốt trên mô hình gây phù viêm bàn chân chuột bằng carrageenin.

Trên mô hình viêm mạn gây phù chân chuột bằng chất bổ trợ (FCA) của Freund gây ra khảo sát liên tục trong 28 ngày. Thuốc bổ trợ hoàn chỉnh của Freund chứa mycobacteria được sử dụng để củng cố phản ứng miễn dịch bằng cách thu hút



đại thực bào và các tế bào khác đến vị trí viêm. Các kháng nguyên ở dạng nhũ tương nước trong dầu kích thích đáp ứng kháng thể cao và kéo dài, có thể là do sự giải phóng kháng nguyên chậm. FCA là chất có thể tăng cường giải phóng các cytokine tiền viêm (IL-1beta, IL-6 và TNF-alpha) trong các giai đoạn cấp tính, bán cấp tính và mãn tính khi gây viêm ngoại vi. Kết quả thực nghiệm cho thấy: cao chiết lá cây Xáo tam phân cả 3 liều 0,2g/kg/ngày, 0,4g/kg/ngày và 1g/kg/ngày cao được liều/kg/ngày đều có tác dụng ức chế phù viêm bàn chân chuột so với lô sinh lý ở hầu hết các thời điểm được đo trong nghiên cứu và thể hiện có tác dụng tốt nhất ở các thời điểm 14, 21 ngày sau gây viêm bằng FCA ( $p < 0,01$ ). Tác dụng chống viêm của các lô dùng thuốc cao chiết lá cây Xáo tam phân trên chuột do sự ức chế sự giải phóng các cytokine tiền viêm (IL-1beta, IL-6 và TNF-alpha) qua các giai đoạn cấp tính, bán cấp tính và mãn tính sau khi tiêm bổ thể FCA vào bàn chân chuột. Qua đó làm giảm tỷ lệ phù viêm bàn chân chuột ở các lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân trong nghiên cứu. So với lô tham chiếu dùng Diclofenac liều 15mg/kg, tác dụng ức chế tỷ lệ phù viêm bàn chân chuột của các lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân có phần kém hơn tuy nhiên lô dùng cao chiết lá cây

Xáo tam phân ở mức liều 1g/kg/ngày có tác dụng ức chế phù viêm bàn chân chuột tương đương so với Diclofenac 15mg/kg/ngày ( $p > 0,05$ ). Và tất nhiên so sánh giữa các lô dùng cao chiết lá cây Xáo tam phân, lô dùng liều 1g/kg/ngày có tác dụng ức chế phù viêm làm giảm sự tăng thể tích phù bàn chân chuột tốt nhất so với hai lô dùng liều 1,2. Qua những phân tích trên cho thấy cao chiết lá cây Xáo tam phân có tác dụng chống viêm mạn làm giảm tỷ lệ phù viêm bàn chân chuột trong mô hình nghiên cứu thực nghiệm tác dụng chống viêm mạn bằng gây phù chân chuột bằng FCA.

## KẾT LUẬN

- Cao chiết lá cây Xáo tam phân liều 0,2g/kg/ngày, 0,4g/kg/ngày và 1,0g/kg/ngày có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenan, có tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây phù chân chuột bằng FCA.

- Cao chiết lá cây Xáo tam phân liều 0,2g/kg/ngày, 0,4g/kg/ngày và 1g/kg/ngày có tác dụng giảm đau trung ương trên mô hình tail immersion.

- Ở mô hình gây đau quặn, cao chiết lá cây Xáo tam phân liều 0,2g/kg/ngày, 0,4g/kg/ngày và 1g/kg/ngày có tác dụng giảm đau ngoại biên, làm kéo dài thời gian xuất hiện đau.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015), Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc Đông y, thuốc từ dược liệu”, trang 9-13, 18-27.
2. Nguyễn Minh Khởi, Phạm Thị Tuyết Hằng, Đỗ Thị Phương (2013), Nghiên cứu độc tính cấp, tác dụng bảo vệ gan và tác dụng gây độc tế bào ung thư của xáo tam phân, *Tạp chí Dược liệu*, 18 (1), trang 14-20.
3. Nguyễn Thị Diệu Thuần (2015), *Nghiên cứu thành phần hóa học và khảo sát hoạt tính sinh học của loài xáo leo (Paramignya scandens (Griff.) Craib.) ở Lâm Đồng*, Luận án Tiến sĩ khoa học, Viện Hóa Sinh Biển, Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 1–120.
4. Nguyễn Mạnh Cường, Hồ Việt Đức, Nguyễn Văn Tài và cộng sự (2013), Bước đầu nghiên cứu thành phần hóa học cây Xáo tam phân họ Rutaceae, *Tạp chí Hóa học*, 51, trang 292-296.
5. Phạm Huy Bách, Vũ Văn Tuấn, Nguyễn Thị Hà Ly, Nguyễn Minh Khởi và cộng sự (2013), Phân lập và định lượng ostruthin trong dược liệu xáo tam phân thu hái tại Việt Nam, *Tạp chí Dược liệu*, 18(3), trang 173-178.