

# NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG HỖ TRỢ CẢI THIỆN TRÍ NHỚ CỦA VIÊN NANG CỨNG NOBEL TRÍ NÃO TRÊN THỰC NGHIỆM

Đặng Thị Thu Hiền<sup>1</sup>, Phạm Thị Vân Anh<sup>1</sup>

Nguyễn Thị Châu Loan<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Như Quỳnh<sup>1</sup>

Nguyễn Thu Chinh<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Liên Hương<sup>4</sup> và Trần Thanh Tùng<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Dược Thái Bình

<sup>3</sup>Bệnh viện Đa khoa Đông Anh

<sup>4</sup>Công ty Cổ phần Sao Thái Dương

Sa sút trí tuệ gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng hoạt động hàng ngày và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Nghiên cứu được thực hiện nhằm xác định độc tính cấp và tác dụng hỗ trợ cải thiện trí nhớ của viên nang cứng Nobel trí não (TD.TN) trên động vật thực nghiệm. Nghiên cứu độc tính cấp của TD.TN được tiến hành trên chuột nhắt trắng theo hướng dẫn của WHO và xác định LD50 theo phương pháp của Litchfield – Wilcoxon. Nghiên cứu tác dụng hỗ trợ cải thiện trí nhớ trên các mô hình gây suy giảm trí nhớ bằng scopolamin: Mô hình né tránh chủ động và mô hình trục quay Rotarod, thực hiện với 5 lô chuột: lô chứng sinh học, lô mô hình, lô uống donepezil và 2 lô uống TD.TN liều tương đương lâm sàng và gấp 3 liều lâm sàng. Kết quả nghiên cứu cho thấy, chuột nhắt trắng được uống đến liều tối đa 85,31 g/kg không có biểu hiện độc tính cấp, chưa xác định được LD50 của chế phẩm. TD.TN làm tăng thời gian trên trục quay rotarod, đồng thời tăng thời gian trễ và số lần trốn thoát thành công so với lô mô hình (mô hình né tránh chủ động).

**Từ khóa:** Nobel trí não, độc tính cấp, cải thiện trí nhớ, trục quay Rota-rod, né tránh chủ động.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng sa sút trí tuệ nói chung và bệnh Alzheimer (AD) nói riêng hiện nay đang là mối quan tâm hàng đầu của những nhà lão khoa trên toàn thế giới cũng như ở Việt Nam, khi tuổi thọ trung bình ngày càng cao, số người mắc bệnh ngày càng nhiều.<sup>1</sup> Theo các nghiên cứu dịch tễ học trên thế giới, tỷ lệ mắc bệnh Alzheimer tăng dần theo tuổi. Về mặt lâm sàng, bệnh Alzheimer được phân thành hai nhóm: nhóm khởi phát sớm (trước 65 tuổi) và nhóm

khởi phát muộn (từ 65 tuổi trở lên).<sup>2</sup> Mục tiêu điều trị bệnh Alzheimer nhằm làm chậm tiến triển của bệnh, cải thiện triệu chứng và nâng cao chất lượng cuộc sống cho cả người bệnh và người chăm sóc. Các phương pháp điều trị bệnh Alzheimer hiện nay chủ yếu dựa trên ba nhóm thuốc chính bao gồm các thuốc kháng acetylcholinesterase, thuốc kháng thụ thể N-methyl-D-Aspartat, thuốc tác dụng trên mảng amyloid bệnh lý.<sup>3</sup> Các thuốc này được sử dụng trong điều trị nhằm cải thiện các triệu chứng liên quan đến chức năng nhận thức, bao gồm trí nhớ, khả năng nhận biết, ngôn ngữ và các quá trình tư duy phức tạp khác. Bên cạnh các thuốc theo y học hiện đại, việc sử dụng dược liệu có tác dụng hỗ trợ cải thiện trí nhớ cũng đã được

Tác giả liên hệ: Trần Thanh Tùng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranthanh tung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 30/07/2025

Ngày được chấp nhận: 29/08/2025

y học cổ truyền áp dụng từ lâu, với nhiều bài thuốc kinh điển được ghi nhận trong y văn và trong các nghiên cứu. Cơ sở dữ liệu được xây dựng từ khảo sát 236 bài thuốc cho thấy nhiều vị dược liệu đã được chứng minh có tác dụng cải thiện chức năng ghi nhớ.<sup>4</sup> Đồng thời, việc sử dụng các chế phẩm có thành phần từ dược liệu luôn là hướng nghiên cứu của nhiều nhà khoa học nhằm đa dạng hóa và thuận tiện khi dùng thuốc điều trị cho bệnh nhân Alzheimer. Nobel trí não (TD.TN) là chế phẩm được bào chế dưới dạng viên nang cứng, có thành phần chính gồm 4 vị dược liệu gồm: Thạch tùng (*Lycopodiella cernua*), Đinh lăng (*Radix Polysciacis*), Bạch quả (*Folium Ginko biloba*), Đậu tương lên men (*Natto*) và Đậu mèo rừng (*Semen Mucuna pruriens*). Các vị dược liệu này đã được chứng minh có tác dụng cải thiện và tăng cường trí nhớ trong các nghiên cứu.<sup>5-7</sup> Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào về tính an toàn và hiệu quả trên trí nhớ khi phối hợp các vị dược liệu này với nhau. Để có thêm những bằng chứng khoa học về tính an toàn cũng như hiệu quả của Nobel trí não (TD.TN), chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Xác định độc tính cấp và đánh giá tác dụng cải thiện trí nhớ của viên nang cứng Nobel trí não trên động vật thực nghiệm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### **Chất liệu nghiên cứu**

- Thuốc nghiên cứu

Viên nang cứng Nobel trí não (TD.TN) do Công ty cổ phần sao Thái Dương nghiên cứu phát triển và sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Mỗi viên nang cứng chứa: Thạch tùng (*Lycopodiella cernua*) 500mg, Đinh lăng (*Radix Polysciacis*) 130mg, Bạch quả (*Folium Ginko biloba*) 65mg, Đậu tương lên men (*Natto*) 33,3mg và Đậu mèo rừng (*Semen Mucuna pruriens*) 30mg.

- Thuốc, hóa chất và thiết bị dùng trong nghiên cứu:

+ Scopolamin hydrobromid lọ 1g (Sigma Aldrich, Hoa Kỳ).

+ Donepezil hydrochlorid viên nén 5mg, tên biệt dược: Aricept (Pfizer).

+ Nước muối 0,9% chai 500ml (B.Braun, Việt Nam).

+ Mô hình thanh quay Rotarod của hãng Ugo Basile, model 7650.

+ Mô hình né tránh chủ động, của hãng Ugo Basile, model 4053.

#### **Đối tượng nghiên cứu**

Chuột cống trắng chủng *Wistar* nặng 180 - 200g do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Nội cung cấp. Chuột nhắt trắng chủng *Swiss* nặng 18 - 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi 5 - 7 ngày trước và trong suốt thời gian nghiên cứu ở điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

### 2. Phương pháp

#### **Nghiên cứu độc tính cấp**

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD<sub>50</sub> của TD.TN trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo hướng dẫn của WHO và Bộ Y Tế về thuốc có nguồn gốc từ dược liệu.<sup>8,9</sup> Chuột nhịn ăn qua đêm, chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con và uống TD.TN với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD<sub>50</sub> và tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống TD.TN.

**Đánh giá tác dụng cải thiện trí nhớ**

Mô hình thanh quay Rota-Rod được tiến hành theo phương pháp của S. K. Falsafi và cộng sự (2012).<sup>10</sup> Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (chứng sinh học): Tiêm màng bụng nước muối sinh lý 0,1 ml/10g.

- Lô 2 (mô hình): Tiêm màng bụng scopolamin liều 1 mg/kg, 0,1 ml/10g.

- Lô 3 (chứng dương): Uống donepezil liều 2,4 mg/kg, 0,2 ml/10g, sau đó 30 phút tiêm màng bụng scopolamin liều 1 mg/kg, 0,1 ml/10g.<sup>9,11</sup>

- Lô 4 (Nobel trí não liều tương đương lâm sàng, hệ số ngoại suy là 12): Uống TD.TN liều 0,36 g/kg/ngày, 0,2 ml/10g, sau 30 phút tiêm màng bụng scopolamin liều 1 mg/kg, 0,1 ml/10g.

- Lô 5 (Nobel trí não liều cao): Uống TD.TN liều 1,08 g/kg/ngày (gấp 3 liều lâm sàng), 0,2 ml/10g, sau 30 phút tiêm màng bụng scopolamin liều 1 mg/kg, 0,1 ml/10g.

Thử nghiệm gồm 2 giai đoạn. Giai đoạn học hỏi: Chuột được huấn luyện vào ngày 6 tính từ ngày đầu tiên dùng thuốc. Cài đặt máy để tăng tốc độ từ 4 đến 40 vòng/phút trong 8 phút. Máy sẽ giữ nguyên tốc độ 4 vòng/phút không đổi cho đến khi bắt đầu chính thức ghi thời gian. Lần lượt cho chuột lên thanh quay 3 lần, mỗi lần cách nhau 10 phút. Trong mỗi lần thử nghiệm, nếu quá 8 phút mà chuột vẫn không rời khỏi trục quay thì dừng lại và ghi kết quả 8 phút. Sau mỗi lần huấn luyện lau sạch máy với cồn 70 độ. Giai đoạn đánh giá chính thức vào ngày 7, tiến hành tương tự như giai đoạn học hỏi. Chỉ số đánh giá: Thời gian chuột ở lại trên trục quay (thời gian lâu nhất chuột ở lại trên trục quay trong 3 lần).

Mô hình né tránh chủ động được tiến hành theo phương pháp S. K. Falsafi và cộng sự (2012).<sup>10</sup> Chuột cống trắng được chia ngẫu

nhien thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (Chứng sinh học): Tiêm màng bụng nước muối sinh lý 1 ml/100g.

- Lô 2 (mô hình): Tiêm màng bụng scopolamin liều 1 mg/kg, 1 ml/100g.

- Lô 3 (chứng dương): Uống donepezil liều 1,2 mg/kg, 1 ml/100g, sau đó 30 phút tiêm màng bụng scopolamin liều 1 mg/kg, 1 ml/100g.

- Lô 4 (Nobel trí não liều tương đương lâm sàng, hệ số ngoại suy là 6): Uống TD.TN liều 0,18 g/kg/ngày, 1 ml/100g, sau 30 phút tiêm màng bụng scopolamin liều 1 mg/kg, 1 ml/100g.

- Lô 5 (Nobel trí não liều cao gấp 3 liều dự kiến lâm sàng): Uống TD.TN liều 0,54 g/kg/ngày, 1 ml/100g, sau 30 phút tiêm màng bụng scopolamin liều 1 mg/kg, 1 ml/100g.

Trước khi thử nghiệm chuột được làm quen với mô hình trong 10 phút vào ngày 0 (chuột chưa được tiêm và uống thuốc). Sau đó chuột được học hỏi trong 5 ngày liên tiếp. Mỗi ngày sau khi tiêm scopolamin 30 phút, chuột được trải qua 16 chu kỳ thử nghiệm tương tự nhau trong vòng 5 phút bao gồm các thông số: 3 giây ánh sáng (670Hz) và còi (70dB), sau đó 3 giây sốc điện (cường độ 0,4mA), tiếp theo là 15 giây tạm dừng. Nếu chuột có trí nhớ tốt chuột sẽ có phản xạ né tránh điện giật bằng cách nhảy sang ngăn đối diện hoặc nhảy cả 2 chân lên khỏi mặt sàn trong khi đang bị điện giật (phản xạ vô điều kiện) hoặc ngay khi có còi và đèn báo trong 3 giây đầu tiên (phản xạ có điều kiện). Chỉ số đánh giá: Thời gian trễ (latency): là tổng thời gian chuột bị sốc điện và thời gian khi còi và đèn báo mà chuột chưa có phản xạ né tránh. Số lần trốn thoát thành công (số phản xạ có điều kiện).

**Phân tích và xử lý số liệu**

Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo phương pháp t-test Student và test trước - sau (Avant-après). Số liệu được biểu diễn dưới dạng  $\bar{x} \pm SD$ . Sự khác biệt có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ

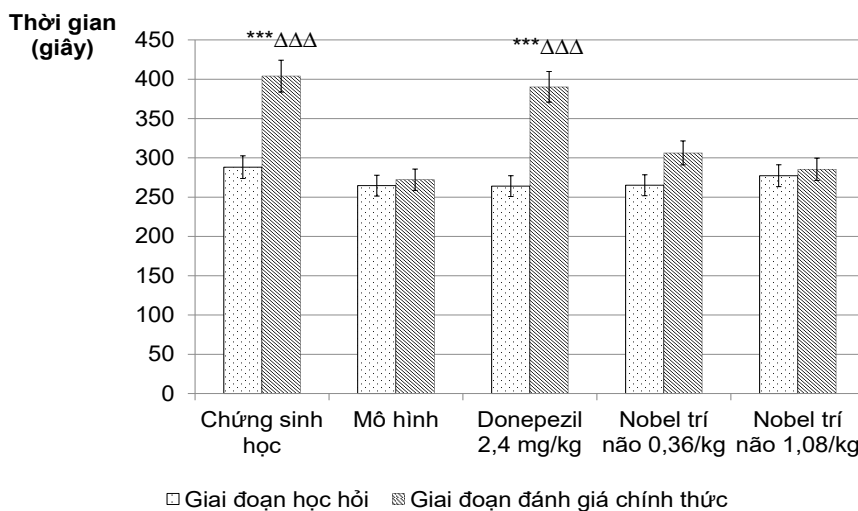
#### 1. Nghiên cứu độc tính cấp

Chuột nhắt trắng được uống TD.TN với liều tăng dần từ 34,12 g/kg/ngày đến 85,31 g/kg/ngày với lượng uống mỗi lần 0,25 ml/10g, uống 3 lần/24 giờ, chuột ở tất cả các lô vẫn ăn uống, hoạt động và bài tiết bình thường. Không thấy có biểu hiện ngộ độc ở chuột và không có chuột nào chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tiếp tục theo dõi trong 7 ngày sau

uống thuốc, chuột vẫn hoàn toàn bình thường, không có biểu hiện bất thường. Do không thể tăng thể tích cho chuột uống nên chưa xác định được độc tính cấp và chưa tính được LD50 của TD.TN trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

#### 2. Tác dụng cải thiện trí nhớ của Nobel trí não

##### Thanh quay Rota-Rod



\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình

$\Delta p < 0,05$ ;  $\Delta\Delta p < 0,01$ ;  $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$  so với giai đoạn học hỏi

#### Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Nobel trí não đến thời gian chuột ở trên trục quay

Kết quả biểu đồ 1 cho thấy, giai đoạn học hỏi, thời gian chuột ở trên trục quay ở các tất cả các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Giai đoạn đánh giá chính thức: Lô mô hình: thời gian chuột ở lại trên trục quay không có sự khác biệt so với giai đoạn học hỏi ( $p > 0,05$ ). Lô chứng sinh học

và lô uống donepezil: thời gian chuột ở lại trên trục quay đều tăng so với lô mô hình và so với giai đoạn học hỏi ( $p < 0,01$  và  $0,001$ ). Lô uống Nobel trí não: thời gian chuột ở lại trên trục quay đều có xu hướng tăng so với lô mô hình và so với giai đoạn học hỏi, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Mô hình né tránh chủ động****Bảng 1. Ảnh hưởng của Nobel trí não đến thời gian trễ của chuột**

| Lô thí nghiệm                | Thời gian trễ (giây) (n = 10), $\bar{x} \pm SD$ |                                    |                                            |                                            |                                            |
|------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                              | Ngày 1                                          | Ngày 2                             | Ngày 3                                     | Ngày 4                                     | Ngày 5                                     |
| Lô 1<br>(chứng sinh học)     | 70,4 $\pm$ 6,7                                  | 60,8 $\pm$ 6,3<br>* $\Delta\Delta$ | 58,3 $\pm$ 9,5<br>* $\Delta\Delta$         | 54,7 $\pm$ 7,2<br>* $\Delta\Delta\Delta$   | 53,6 $\pm$ 5,9<br>** $\Delta\Delta\Delta$  |
| Lô 2<br>(mô hình)            | 74,9 $\pm$ 5,6                                  | 68,1 $\pm$ 4,9<br>$\Delta$         | 66,8 $\pm$ 7,1<br>$\Delta$                 | 65,9 $\pm$ 10,1<br>$\Delta$                | 63,4 $\pm$ 7,6<br>$\Delta\Delta$           |
| Lô 3 (Donepezil<br>1,2mg/kg) | 69,7 $\pm$ 4,2                                  | 59,7 $\pm$ 10,5<br>* $\Delta$      | 50,0 $\pm$ 9,9<br>*** $\Delta\Delta\Delta$ | 48,2 $\pm$ 8,8<br>*** $\Delta\Delta\Delta$ | 43,1 $\pm$ 9,9<br>*** $\Delta\Delta\Delta$ |
| Lô 4<br>(TD.TN 0,18 g/kg)    | 72,1 $\pm$ 11,04                                | 64,5 $\pm$ 10,7<br>$\Delta$        | 61,9 $\pm$ 10,6<br>$\Delta$                | 59,3 $\pm$ 11,6<br>$\Delta$                | 53,5 $\pm$ 10,2<br>* $\Delta\Delta\Delta$  |
| Lô 5<br>(TD.TN 0,54 g/kg)    | 73,9 $\pm$ 8,9                                  | 65,9 $\pm$ 7,9<br>$\Delta$         | 59,8 $\pm$ 14,8<br>$\Delta$                | 49,5 $\pm$ 12,8<br>** $\Delta\Delta\Delta$ | 50,7 $\pm$ 10,9<br>** $\Delta\Delta\Delta$ |

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình

$\Delta p < 0,05$ ;  $\Delta\Delta p < 0,01$ ;  $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$  so với ngày 1

Thời gian trễ của chuột ở tất cả các lô giảm dần theo thời gian nghiên cứu so với ngày 1, mức giảm là có ý nghĩa thống kê từ ngày 2.

So với lô mô hình, chuột ở tất cả các lô uống

TD.TN có thời gian trễ ngắn hơn sau 5 ngày đánh giá ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ). Tác dụng của 2 mức liều là tương đương nhau ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 2. Ảnh hưởng của TD.TN đến số lần chuột trốn thoát thành công**

| Lô thí nghiệm                | Số lần trốn thoát thành công (lần) (n = 10), $\bar{x} \pm SD$ |                             |                                          |                                         |                                           |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                              | Ngày 1                                                        | Ngày 2                      | Ngày 3                                   | Ngày 4                                  | Ngày 5                                    |
| Lô 1<br>(chứng sinh học)     | 3,8 $\pm$ 1,5                                                 | 5,6 $\pm$ 1,8<br>* $\Delta$ | 7,3 $\pm$ 2,1<br>** $\Delta\Delta\Delta$ | 7,7 $\pm$ 2,5<br>* $\Delta\Delta\Delta$ | 8,2 $\pm$ 2,4<br>* $\Delta\Delta\Delta$   |
| Lô 2<br>(mô hình)            | 3,4 $\pm$ 1,1                                                 | 3,8 $\pm$ 1,3               | 4,9 $\pm$ 1,5<br>$\Delta$                | 5,7 $\pm$ 1,6<br>$\Delta\Delta$         | 6,0 $\pm$ 1,9<br>$\Delta\Delta$           |
| Lô 3<br>(Donepezil 1,2mg/kg) | 3,8 $\pm$ 1,2                                                 | 5,5 $\pm$ 1,8<br>* $\Delta$ | 7,4 $\pm$ 2,3<br>** $\Delta\Delta\Delta$ | 7,8 $\pm$ 2,2<br>* $\Delta\Delta\Delta$ | 9,5 $\pm$ 2,5<br>*** $\Delta\Delta\Delta$ |
| Lô 4<br>(TD.TN 0,18 g/kg)    | 3,3 $\pm$ 1,1                                                 | 3,9 $\pm$ 1,2               | 4,9 $\pm$ 1,5<br>$\Delta$                | 6,1 $\pm$ 1,9<br>$\Delta\Delta$         | 6,30 $\pm$ 1,8<br>$\Delta\Delta\Delta$    |
| <b>p so với lô 3</b>         | > 0,05                                                        | < 0,05                      | < 0,01                                   | > 0,05                                  | < 0,01                                    |
| Lô 5<br>(TD.TN 0,54 g/kg)    | 3,1 $\pm$ 0,99                                                | 3,5 $\pm$ 0,97              | 5,1 $\pm$ 1,8<br>$\Delta\Delta$          | 7,4 $\pm$ 1,9<br>* $\Delta\Delta\Delta$ | 7,7 $\pm$ 1,9<br>* $\Delta\Delta\Delta$   |
| <b>p so với lô 3</b>         | > 0,05                                                        | < 0,01                      | < 0,05                                   | > 0,05                                  | > 0,05                                    |
| <b>p so lô 4</b>             | > 0,05                                                        | > 0,05                      | > 0,05                                   | > 0,05                                  | < 0,01                                    |

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình

$\Delta p < 0,05$ ;  $\Delta\Delta p < 0,01$ ;  $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$  so với ngày 1

Ở lô chứng sinh học, so với ngày 1 số lần trốn thoát thành công của chuột tăng theo thời gian từ ngày 2 đến ngày 5, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê từ ngày 2 ( $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ ).

So với lô chứng sinh học, lô mô hình làm giảm số lần trốn thoát thành công của chuột ở các thời điểm nghiên cứu kể từ ngày 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ ).

Donepezil làm tăng số lần trốn thoát thành công có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ở các ngày từ 2 - 5.

Sau 5 ngày đánh giá, số lần trốn thoát thành công của lô uống TD.TN liều 0,54 g/kg làm tăng số lần trốn thoát thành công so với lô mô hình sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). TD.TN liều 0,18 g/kg có xu hướng làm tăng số lần trốn thoát thành công so với lô mô hình sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Hiện nay, các chế phẩm thuốc Y học cổ truyền đang được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên, trước khi được sử dụng trên người, thuốc cần đảm bảo tính an toàn. Xét về tổng thể thì an toàn còn quan trọng hơn hiệu lực, vì một thuốc dù có hiệu lực đến đâu, nhưng nếu không an toàn thì cũng không được sử dụng.<sup>12</sup> Liều dự kiến dùng trên người của viên nang cứng TD.TN cao nhất là 6 viên/ngày, mỗi viên có hàm lượng là 0,758 g/ngày tương đương 0,09 g/kg/ngày (tính trung bình người nặng 50kg). Ngoại suy liều từ người sang động vật thực nghiệm, liều tương đương trên chuột nhất là 1,08 g/kg (tính theo hệ số ngoại suy 12). Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã cho chuột nhất trắng uống TD.TN đến liều cao nhất có thể được (nồng độ và thể tích tối đa cho phép) là 85,31 g/kg/ngày gấp 79,0 lần liều tương đương liều dự kiến dùng trên người, nhưng không có chuột nào chết trong 72 giờ sau uống thuốc, không quan sát thấy có biểu hiện bất thường

nào ở tất cả các chuột sau 7 ngày uống thuốc. Kết quả này chứng tỏ TD.TN có phạm vi an toàn cao. Có rất ít các báo cáo về độc tính cấp của từng vị dược liệu có trong thành phần của TD.TN. Theo Đỗ Tất Lợi, Đinh lăng ít độc, so với Nhân sâm còn ít độc hơn, chuột được uống với liều 50 g/kg, chuột không có biểu hiện bất thường.<sup>13</sup> Trong khi đó, hàm lượng uống trong liều dung nạp tối đa của Đinh lăng trong nghiên cứu này là 4,8 g/kg thấp hơn 10 lần so với liều trên. Bên cạnh đó, nghiên cứu về cao Bạch quả của tác giả De Feudis (1998), giá trị LD<sub>50</sub> của chuột nhất trắng qua đường uống là 7,73 g/kg.<sup>14</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều dung nạp tối đa của TD.TN là 85,31 g/kg, tương ứng với 7,3g cao Bạch quả, thấp hơn giới hạn cho phép. Theo Đoàn Thị Hường (2021), liều LD<sub>50</sub> của cao chiết alcaloid toàn phần từ Thạch tùng qua đường uống là 1170 mg/kg, tương đương 219,38g dược liệu khô/kg chuột - cao hơn khoảng 6 lần so với lượng Thạch tùng có trong liều dung nạp tối đa của TD.TN (36,67 g/kg). Tuy nhiên, hiện nay các dữ liệu về độc tính của cao chiết từ các loài thuộc chi Thông đất còn khá hạn chế. Nguyễn Duy Tài và cộng sự (2013) đã xác định LD<sub>50</sub> đường uống trên chuột của cao chiết ethanol từ Thạch tùng răng cưa (*H.serrata*) và Thạch tùng râu rồng (*H. squarrosa*) lần lượt là 5,33 g/kg và 1,71 g/kg.<sup>15</sup> Như vậy, chưa xác định được LD50 của TD.TN theo đường uống trên chuột nhất trắng. Với mức liều gấp 79,0 lần liều tương đương liều tối đa dự kiến lâm sàng không thấy xuất hiện độc tính cấp, vậy theo Tổ chức Y tế Thế giới, mẫu thử TD.TN là thuốc nguồn gốc dược liệu có tính an toàn với liều dự kiến trên.

Để đánh giá tác dụng cải thiện học tập và trí nhớ của mẫu thử, chúng tôi sử dụng scopolamin để tạo mô hình suy giảm nhận thức. Scopolamin là chất đối kháng muscarinic, có khả năng cạnh tranh với acetylcholin tại thụ thể gây rối loạn chức năng cholinergic trung

ương. Khi vào cơ thể, scopolamin nhanh chóng phân bố vào não và ở liều cao có thể gây suy giảm trí nhớ tương tự bệnh cảnh Alzheimer. Mô hình Rotarod được thiết kế với độ cao và tốc độ phù hợp đủ tạo cho chuột sự sợ hãi và tìm cách bám trên trục quay để không bị rơi xuống. Chuột nào có khả năng phối hợp trí nhớ không gian, vận động và thăng bằng tốt thì thời gian chuột ở trên trục quay sẽ lâu hơn. Từ kết quả nghiên cứu từ biểu đồ 1 cho thấy ở các lô dùng thuốc thử (donepezil, TD.TN) thời gian chuột ở lại trên trục quay trong giai đoạn đánh giá chính thức dài hơn so với lô mô hình và so với ngày học hồi ( $p < 0,05$ ). Trên mô hình né tránh chủ động, với việc tạo ra kích thích điện giật, đòi hỏi chuột học hồi và ghi nhớ để chủ động né tránh. Thử nghiệm dựa trên nguyên lý hình thành phản xạ có điều kiện – là phản xạ được thành lập trong quá trình học hồi, luyện tập, dựa trên kích thích không điều kiện (điện giật). Qua quá trình luyện tập, với 16 thử nghiệm liên tục mỗi ngày, trong 5 ngày liên tiếp, chuột nào có trí nhớ tốt thì thời gian trễ giảm đi (tổng thời gian chuột bị điện giật và thời gian còi, đèn báo mà chuột chưa có phản xạ né tránh) và số lần trốn thoát thành công tăng lên. Kết quả từ các thử nghiệm hành vi nói trên cho thấy viên nang cứng TD.TN bao gồm một số vị dược liệu đã được chứng minh có tác dụng cải thiện trí nhớ. Cao chiết alkaloid từ Thạch tùng chứa nhiều huperzin A, có khả năng vượt qua hàng rào máu não và cải thiện suy giảm trí nhớ trên mô hình gây bởi scopolamin. Huperzin A ức chế quá trình oxy hóa ở não, tăng cường tuần hoàn máu não, ức chế tạo ra acetylcholinesterase – một enzym phá hủy chất trung gian dẫn truyền thần kinh acetylcholin, giúp trí nhớ phục hồi và các chức năng nhận thức được cải thiện.<sup>6</sup> Nghiên cứu trên in vivo cho thấy, dịch chiết cũng có tác dụng ức chế enzym AchE góp phần làm tăng nồng độ acetylcholin ở khe synap, trong đó ở chuột hoạt động của AchE chủ yếu ở hồi

hải mã và vùng vỏ não trước, vùng chịu trách nhiệm liên quan đến trí nhớ nhận thức và định hướng không gian và bối cảnh từ đó Thạch tùng có tác dụng cải thiện các triệu chứng của bệnh.<sup>16</sup> Đoàn Thị Hương năm 2021 đã chứng minh cao chiết alkaloid toàn phần từ loài Thạch tùng đuôi ngựa có tác dụng chống oxy hóa trên mô hình gây lão suy bằng D-galactose thông qua sự tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ của superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, làm giảm nồng độ malondialdehyd giúp làm tăng khả năng sống sót của tế bào u ưa cromo ở chuột khỏi các tác nhân oxy hóa hydrogen peroxide và các mảng peptid  $\beta$ -amyloid. Bên cạnh đó, Bạch quả từ lâu đã được ứng dụng điều trị trong các trường hợp sa sút trí tuệ. Trên thế giới có rất nhiều nghiên cứu về tác dụng của Bạch quả với thành phần Ginkgo glycosid – flavonol, terpen lacton như ginkgolid và bilobalid giúp cải thiện trí nhớ cả trên động vật thực nghiệm và các thử nghiệm lâm sàng.<sup>5</sup> Theo tác giả Poornachandra và cộng sự (2005), Đậu mèo rừng đã được chứng minh có tác dụng cải thiện trí nhớ ở chuột bị thiếu máu não cục bộ trên mô hình né tránh chủ động.<sup>17</sup> Năm 2018, Bhatt PC và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu tác dụng Đậu tương lên men trên mô hình chuột gây suy giảm trí nhớ bằng colchicin. Kết quả nghiên cứu cho thấy, Đậu tương lên men được chứng minh có khả năng tăng cường khả năng học tập và có tác dụng cải thiện quá trình học hồi và trí nhớ trên chuột thông qua gia tăng hoạt động của AChE, giảm hoạt động của các gốc oxy hóa, tăng hoạt tính bảo vệ tế bào thần kinh, bên cạnh đó ức chế hoạt động của amyloid.<sup>7</sup>

## V. KẾT LUẬN

Viên nang cứng Nobel trí não không gây biểu hiện độc tính cấp ở liều 85,31 g/kg (liều gấp 79 lần liều dùng dự kiến trên người) và chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng

của theo đường uống.

Nobel trí não ở cả hai mức liều có tác dụng phục hồi trí nhớ trên mô hình động vật gây suy giảm trí nhớ bằng scopolamin trên các mô thanh quay Rotarod, né tránh chủ động. Tác dụng của Nobel trí não liều 0,54 g/kg là tốt hơn liều 0,18 g/kg.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thắng. Bệnh Alzheimer và các thể sa sút trí tuệ khác. Nhà xuất bản Y học; 2010. Accessed June 28, 2025. <https://xuatbanyhoc.vn/benh-alzheimer-va-cac-the-sa-sut-tri-tue-khac-b10964.html>
2. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, et al. A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med.* 2017;177(1):51-58. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6807
3. Shaheen E Lakhan. Alzheimer Disease Treatment & Management. 2019.
4. Jin Xiu, Tingyan Mi, Jie Dong, et al. Traditional chinese medicine for senile dementia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:619-621.
5. Serge Gauthier, Sandra Schlaefke. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging.* 2014 Nov 28;9:2065-2077. doi: 10.2147/CIA.S72728
6. Liu JS, Zhu YL, Yu CM, et al. The structures of huperzine A and B, two new alkaloids exhibiting marked anticholinesterase activity. *Can J Chem.* 1986;64(4):837-839. doi:10.1139/v86-137
7. Bhatt PC, Pathak S, Kumar V, et al. Attenuation of neurobehavioral and neurochemical abnormalities in animal model of cognitive deficits of Alzheimer's disease by fermented soybean nanonutraceutical. *Inflammopharmacology.* 2018;26(1):105-118. doi:10.1007/s10787-017-0381-9
8. WHO (World Health Organization). General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva: WHO; 2000.
9. Bộ Y Tế. Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. Ban hành kèm theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015 do Cục trưởng Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo ký. Published online 2015.
10. Falsafi SK, Deli A, Höger H, et al. Scopolamine Administration Modulates Muscarinic, Nicotinic and NMDA Receptor Systems. *PLoS One.* 2012;7(2):e32082. doi:10.1371/journal.pone.0032082
11. WHO. Working group on the safety and efficacy of herbal medicine. Published online 2000.
12. Đỗ Trung Đàm. Phương pháp xác định độc tính của thuốc. Nhà xuất bản Y học; 2014.
13. Đỗ Tất Lợi. Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. Nhà xuất bản Y học; 2015.
14. European Medicines Agency. Assessment report on Ginkgo biloba L., folium. 2014.
15. Nguyễn Duy Tài, Nguyễn Thị Sơn, Nguyễn Ngọc Chương, vs cs. Nghiên cứu tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ của các cao chiết cồn từ hai loại Thạch Tùng thuộc họ Lycopodiaceae trên chuột nhắt trắng. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh.* 2014;18(1):243-243.
16. Đoàn Thị Hường. Nghiên cứu thành phần hóa học và một số tác dụng theo hướn điều trị bệnh Alzheimer của loài thạch tùng đuôi ngựa (Huperzia Phlegmaria (L.) RoThm. Viện Dược liệu; 2021.
17. Lin Z, Yan Y, Zhu D, et al. Protective effects of FBD-an experimental Chinese traditional medicinal formula on memory dysfunction in mice induced by cerebral ischemia-reperfusion. *J Ethnopharmacol.* 2005;97(3):477-483. doi:10.1016/j.jep.2004.12.001

## Summary

### EVALUATION OF ACUTE TOXICITY AND EFFECTS OF TD.TN HARD CAPSULE ON MEMORY IMPROVEMENT IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Dementia severely affects patients' daily functioning and quality of life. This study was conducted to determine the acute toxicity and memory-enhancing effects of Nobel tri nao hard capsules (TD.TN) in experimental animals. The acute toxicity study of TD.TN was performed on Swiss mice following WHO guidelines, and the LD<sub>50</sub> was estimated using the Litchfield–Wilcoxon method. The memory-enhancing effects of TD.TN were evaluated using scopolamine-induced memory impairment models: the active avoidance test and the rotarod assay. Animals were divided into five groups: a control group, a model group, a group treated with donepezil, and two groups treated with TD.TN at a clinically equivalent dose and at three times the clinical dose. Results showed that TD.TN mice group administered up to 85.31 g/kg exhibited no sign of acute toxicity, and the LD<sub>50</sub> of the formulation could not be determined. TD.TN significantly increased the time on the rotarod, and improved latency and the number of successful avoidances in the active avoidance model compared to the model group.

**Keywords:** Nobel tri nao, acute toxicity, memory enhancement, rotarod, active avoidance.