

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN ĐÌNH KHÁNH

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG AN THẦN,
CẢI THIỆN GIẤC NGỦ CỦA CAO LỎNG QH
TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN ĐÌNH KHÁNH

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG AN THẦN,
CẢI THIỆN GIÁC NGỦ CỦA CAO LỎNG QH
TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học :

- 1. PGS. TS. ĐOÀN QUANG HUY**
- 2. PGS. TS. NGUYỄN HOÀNG NGÂN**

HÀ NỘI - 2023

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

Đảng ủy, Ban Giám Đốc, Phòng Đào tạo sau đại học, các Phòng ban của Học Viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và làm luận văn.

Đảng ủy, Ban Giám đốc, Bộ môn Dược lý của Học Viện Quân Y đã cho phép và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình nghiên cứu.

PGS.TS.Đoàn Quang Huy, PGS.TS.Nguyễn Hoàng Ngân - là những người Thầy đã trực tiếp hướng dẫn vô cùng tận tình, chu đáo, đã dạy dỗ, giúp đỡ tôi trong suốt thời gian học tập, thực hiện nghiên cứu và hoàn thiện luận văn này.

Các thầy cô trong Học Viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, những người đã luôn dạy dỗ và dìu dắt tôi trong suốt quá trình học tập tại trường cũng như hoàn thành luận văn.

Các Giáo sư, Phó giáo sư, Tiến sĩ trong Hội đồng: là những người Thầy, những Nhà Khoa học đã đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu và khoa học để tôi hoàn thành và bảo vệ thành công luận văn.

Cũng xin được gửi lời cảm ơn tới các nhà khoa học, các tác giả những công trình nghiên cứu mà tôi đã tham khảo và sử dụng các số liệu trong quá trình nghiên cứu đã giúp tôi hoàn thiện luận văn này.

Lời cảm ơn cuối cùng con xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới tới bố, mẹ, những người thân trong gia đình đã luôn bên cạnh, khuyến khích con trong suốt quá trình học tập. Tôi xin được cảm ơn tới bạn bè đồng nghiệp đã luôn động viên, khích lệ tôi để vượt qua những khó khăn trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận văn.

Xin trân trọng cảm ơn !

Hà Nội, Ngày... tháng... năm...

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Nguyễn Đình Khánh**, học viên cao học khóa 14 của Học Viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là Luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của thầy **PGS.TS.Đoàn Quang Huy** và thầy **PGS.TS.Nguyễn Hoàng Ngân**.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu. Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về những cam kết này.

Hà Nội, Ngày...tháng... năm...

Người viết cam đoan

Nguyễn Đình Khánh

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

MNMT	Mất ngủ mãn tính
NC	Nghiên cứu
NREM	No Rapid Eye Movement
REM	Rapid Eye Movement
RLGN	Rối loạn giấc ngủ
BZD	Benzodiazepine
SWS	Sóng chậm
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan về giấc ngủ và rối loạn giấc ngủ	3
1.1.1. Giấc ngủ	3
1.1.2. Rối loạn giấc ngủ	5
1.1.2.1. Khái niệm, phân loại	5
1.1.2.2. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của rối loạn giấc ngủ	6
1.2. Mất ngủ không thực tồn	7
1.2.1. Khái niệm	7
1.2.2. Triệu chứng	7
1.2.3. Chẩn đoán mất ngủ không thực tồn	8
1.2.4. Điều trị mất ngủ không thực tồn theo y học hiện đại	9
1.3. Y học cổ truyền	11
1.3.1. Khái niệm	11
1.3.2. Nguyên nhân	11
1.3.3. Phân thể lâm sàng	13
1.4. Một số nghiên cứu về điều trị mất ngủ trên thực nghiệm tại Việt Nam và trên thế giới	14
1.4.1. Trên thế giới	14
1.4.2. Tại Việt Nam	15
1.5. Một số mô hình nghiên cứu	17
1.5.1. Mô hình gây mất ngủ bằng tác nhân vật lý	17
1.5.2. Mô hình gây mất ngủ bằng tác nhân hóa học	19
1.5.3. Mô hình gây mất ngủ do bệnh lý	20
1.6. Tổng quan về bài thuốc QH	21

1.6.1.Nguồn gốc xuất xứ	21
1.6.2.Các vị thuốc trong bài thuốc QH	22
Chương 2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
CỨU	32
2.1. Chất liệu nghiên cứu	32
2.1.1. Thuốc nghiên cứu	32
2.1.2. Thuốc đối chứng (chứng dương):	33
2.2. Đối tượng nghiên cứu	33
2.3. Máy móc và hóa chất sử dụng trong nghiên cứu	33
2.4. Phương pháp nghiên cứu	34
2.4.1. Đánh giá tác dụng an thần, giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình đo hoạt động ký và mô hình chữ thập nâng cao	34
2.4.2. Đánh giá tác dụng cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein và mô hình rối loạn giấc ngủ mạn tính bằng stress	35
2.5. Địa điểm, thời gian nghiên cứu	38
2.6. Phương pháp xử lý số liệu	38
2.7. Sai số và phương pháp không chế sai số	38
2.8. Đạo đức trong nghiên cứu	39
2.9. Sơ đồ nghiên cứu	40
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	41
3.1. Kết quả đánh giá tác dụng an thần, giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình đo hoạt động ký và mô hình chữ thập nâng cao	41
3.1.1. Tác dụng an thần của cao lỏng QH trên mô hình đo hoạt động ký	41
3.1.2. Tác dụng giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình chữ thập nâng cao	43
3.2. Tác dụng ức chế kích thích, cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein	50

3.3. Tác dụng cải thiện giấc ngủ và hành vi cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ mạn tính bằng stress	52
Chương 4. BÀN LUẬN	57
4.1. Bàn luận về tác dụng an thần, giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình đo hoạt động ký và mô hình chữ thập nâng cao	57
4.1.1. Tác dụng an thần, giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình đo hoạt động ký	57
4.1.2. Tác dụng an thần, giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình chữ thập nâng cao	59
4.2. Bàn luận về tác dụng cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein và mô hình gây rối loạn giấc ngủ mạn tính bằng stress	65
4.2.1. Tác dụng cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ mạn tính bằng cafein	65
4.2.2. Tác dụng cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng stress	67
4.3. Bàn về cơ chế tác dụng của cao lỏng QH	69
KẾT LUẬN	72
KIẾN NGHỊ	73
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1: Hạn liên thảo (<i>Herba Ecliptae</i>)	22
Hình 1.2: Bình vôi (<i>Tuber Stephaniae</i>)	23
Hình 1.3: Lạc tiên (<i>Herba Passiflorae foetidae</i>)	24
Hình 1.4: Hà thủ ô đỏ (<i>Radix Fallopieae multiflorae</i>)	25
Hình 1.5: Liên tâm (<i>Embryo Nelumbinis nuciferae</i>)	27
Hình 1.6: Thảo quyết minh (<i>Semen Sennae torae</i>)	28
Hình 1.7: Thạch quyết minh (<i>Concha Haliotidis</i>)	29
Hình 1.8: Trân châu mẫu (<i>Concha pteriae</i>)	30
Hình 1.9: Nữ trinh tử (<i>Fructus Ligustri Lucidi</i>)	31

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc QH	32
Bảng 3.1. Ảnh hưởng của cao lỏng QH lên số lần di chuyển theo chiều ngang	41
Bảng 3.2. Ảnh hưởng của cao lỏng QH lên số lần di chuyển theo chiều dọc	42
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến số lần chuột vào nhánh đóng	44
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến thời gian chuột vào nhánh đóng	45
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến số lần chuột vào nhánh mở	46
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến thời gian chuột vào nhánh mở	48
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột	49
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến độ trễ giấc ngủ của chuột	50
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến thời gian giấc ngủ của chuột	51
Bảng 3.10. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến tổng thời gian ngủ của chuột	53
Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến cân nặng của chuột	54
Bảng 3.12. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến chỉ số yêu thích sucrose của chuột	55

ĐẶT VẤN ĐỀ

Giấc ngủ là một phần tất yếu quan trọng của cuộc sống. Đồng thời giấc ngủ thực sự là một quá trình rất tích cực liên quan đến một số thay đổi sinh lý trong các cơ quan của cơ thể. Giấc ngủ giúp phục hồi lại sức khỏe sau một ngày thức để làm việc. Một giấc ngủ có chất lượng tốt là một giấc ngủ sau khi tỉnh dậy con người cảm thấy khoan khoái, khỏe khoắn, tràn đầy năng lượng. Còn chất lượng giấc ngủ mà kém thì góp phần gây ra bệnh tật và sức khỏe kém [1].

Khi ngủ cơ thể tiết ra những hormone quan trọng giúp quá trình chuyển hóa, tích lũy năng lượng cần thiết cho hoạt động trong ngày và quá trình tăng trưởng cơ thể, giúp não bộ sắp xếp lại những thông tin một cách hệ thống, thiết lập và củng cố khả năng ghi nhớ dài hạn của não bộ [1],[2].

Mất ngủ được định nghĩa là sự không hài lòng về số lượng và chất lượng của giấc ngủ [5]. Các rối loạn thường gặp ở người bị bệnh mất ngủ là khó ngủ, khi tỉnh ngủ khó ngủ lại, ngủ không sâu, tỉnh giấc nhiều lần trong khi ngủ [2]. Mất ngủ làm giảm năng suất lao động của con người như giảm sự tập trung, giảm sự tỉnh táo dẫn tới hậu quả suy giảm hoạt động ban ngày [4],[5]. Theo một số tác giả rối loạn giấc ngủ là sản phẩm không thể tránh khỏi của nền văn minh và là căn bệnh mang tính toàn cầu [6]. Ở những nước phát triển, khoảng 30-50% dân số thỉnh thoảng có mất ngủ và tỷ lệ mất ngủ mãn tính ước tính ít nhất 5-10% [11]. Tỷ lệ mất ngủ ở những người cao tuổi thường cao hơn so với người trẻ [74]. Hiện nay, đối với các sinh viên thì mất ngủ là tình trạng phổ biến ở học sinh trên toàn thế giới. Trong giai đoạn 2015–2018, tỷ lệ mất ngủ trung bình ở học sinh ở Nam Á (Ấn Độ, Pakistan, Nepal và Bangladesh) là 52,1%, dao động từ 35,4% đến 70%. Trong cùng thời gian, mức độ mất ngủ nghiêm trọng ở học sinh từ các quốc gia giàu có

lần lượt là 37,2; 30,5; 19,7 và 7,7% đối với học sinh Trung Quốc, Na Uy, Ba Lan và Đức [75].

Hiện nay YHHD thuốc để chữa mất ngủ chủ yếu là nhóm diazepam, dùng là điều trị triệu chứng. Tuy nhiên, nhiều khi chưa mang lại hiệu quả toàn diện. Bên cạnh đó, các loại thuốc này thường gây nghiện thuốc và dẫn đến tình trạng phụ thuộc thuốc khi sử dụng lâu dài [3]. Y học cổ truyền có những vị thuốc và bài thuốc quý mất ngủ có hiệu quả, đưa bệnh nhân vào giấc ngủ một cách tự nhiên, ít tác dụng không mong muốn và không gây ra tình trạng cai thuốc. Bên cạnh đó, các loại thuốc này thường gây nghiện thuốc và dẫn đến tình trạng phụ thuộc thuốc khi sử dụng lâu dài.

Bài thuốc QH được xây dựng dựa vào lý luận y học cổ truyền Việt Nam và kinh nghiệm lâm sàng để điều trị mất ngủ đem lại hiệu quả cao, cho đến nay chưa có một công trình nghiên cứu khoa học nào nghiên cứu một cách đầy đủ, có hệ thống và khoa học về hiệu quả điều trị mất ngủ của bài thuốc này. Xuất phát từ thực tiễn đó, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu tác dụng an thần, cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên thực nghiệm”** với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá tác dụng an thần, giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình đo hoạt động ký và mô hình chữ thập nâng cao.*
2. *Đánh giá tác dụng cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein và mô hình gây rối loạn giấc ngủ mạn tính bằng stress .*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về giấc ngủ và rối loạn giấc ngủ

1.1.1. Giấc ngủ

**Khái niệm:*

Giấc ngủ là một quá trình sinh học quan trọng mà con người cần để hoạt động bình thường. Giấc ngủ đó là trạng thái liên tục, kéo dài của cơ thể, được tạo nên bởi sự tổng hợp lại hoạt động của phức hợp các yếu tố nội sinh và hoá học cần thiết cho những dao động ngày-đêm và phục hồi năng lượng sau một ngày làm việc mệt mỏi. Giấc ngủ được điều hòa tương đối định hình và lặp đi lặp lại [1],[2]. Cả cuộc đời một người khỏe mạnh dành khoảng 1/3 thời gian cho ngủ và 2/3 thời gian thức. Việc tiến hành nghiên cứu khoa học giấc ngủ có một ý nghĩa quan trọng trong y học nói chung và trong chuyên ngành tâm thần học nói riêng [2],[9].

Ngày nay với những công nghệ hiện đại như: công nghệ điện não đồ (Electroencephalogram), ghi chuyển động điện nhãn cầu (A measure eye movement activity) mà chúng ta biết được giấc ngủ có nhiều giai đoạn và vận hành theo một chu kỳ nhất định. Có hai pha về giấc ngủ, ngủ không vận động nhãn cầu nhanh (No Rapid Eye Movement: NREM). Ngủ có vận động nhãn cầu nhanh (Rapid Eye Movement: REM). NREM được chia thành bốn giai đoạn và mỗi giai đoạn giúp cơ thể chúng ta làm những việc khác nhau như tăng cường hệ thống miễn dịch và sửa chữa các tế bào của chúng ta.

+ Giai đoạn đầu tiên của giấc ngủ thường chỉ kéo dài vài phút và được đặc trưng bởi hoạt động của não chậm lại và giảm trương lực cơ.

+ Giai đoạn thứ hai chiếm khoảng 50-60% tổng thời gian ngủ. Giai đoạn này được đánh dấu bằng sự suy giảm hơn nữa hoạt động của não và giảm nhịp tim và nhiệt độ cơ thể.

+ Giai đoạn thứ ba và thứ tư của giấc ngủ được gọi chung là giấc ngủ sóng chậm (SWS). Đây là giai đoạn mà cơ thể đang trong trạng thái ngủ sâu nhất và khó đánh thức nhất. Trong giai đoạn này, hệ thống miễn dịch của cơ thể được cho là giải phóng các cytokine, rất quan trọng trong việc chống nhiễm trùng và viêm nhiễm. Tóm lại, các giai đoạn khác nhau của giấc ngủ phục vụ một chức năng khác nhau trong việc duy trì sức khỏe và hạnh phúc, khiến mỗi người cần phải ngủ đủ giấc mỗi đêm [13],[15],[20],[22].

****Cơ chế điều hòa giấc ngủ:***

Hiện có rất nhiều thuyết về cơ chế thức ngủ nhưng chưa có sự thống nhất. Trong đó có thuyết về trung khu ngủ, thuyết thụ động, thuyết tích cực, thuyết ức chế của Pavlov.

Thuyết thụ động là ngủ chỉ là một môi, ngừng hoạt động các vùng hưng phấn ở vùng trên của thân não thường gọi là hệ lưới hoạt hóa. Thuyết tích cực giấc ngủ lại cho rằng có một quá trình tích cực tại các phần của não gây ra ngủ. Các trung tâm ở phần giữa của cầu não có tác dụng chủ động gây ức chế các phần khác của não [20].

Thuyết về trung khu ngủ cho rằng trong não người có tồn tại một trung khu gây ngủ và trung khu đảm bảo trạng thái thức tỉnh. Thuyết ức chế của Pavlov cho rằng ngủ là quá trình ức chế lan tỏa, ban đầu khuếch tán khắp vỏ não rồi sau đó lan tới cả các cấu trúc dưới vỏ [15].

Giấc ngủ là trạng thái bình thường của hoạt động vỏ não, còn trạng thái thức được duy trì bởi sự hoạt động tích cực của cấu tạo lưới ở thân não. Cấu tạo lưới vừa có ảnh hưởng ức chế đối với vỏ não, nghĩa là nó đóng vai trò hoạt động dẫn truyền thần kinh cũng như duy trì thức tỉnh. Hoạt hóa từ cấu tạo lưới lên vỏ não là kiểu hoạt hóa không đặc hiệu trong đó có sự tham gia của vùng dưới đồi, đồi thị [1],[2],[14].

****Sinh hóa thần kinh điều hòa của giấc ngủ***

Các nhóm chất gây thức như catecholamine, cafein,... Catecholamine

được xem như chất có tác dụng gây thức. Ảnh hưởng gây thức của cafein bao gồm adenosine. Các nhóm chất liên quan đến giấc ngủ như serotonin, melatonin,... Ảnh hưởng gây thức của cafein bao gồm adenosine. Những nghiên cứu thực nghiệm từ trước cho thấy nhân rãnh xoắn của thân não sản xuất ra serotonin như là một chất dẫn truyền thần kinh đầu tiên tạo ra giấc ngủ. Serotonin được cho là chất dẫn truyền thần kinh quan đến việc tạo ra giấc ngủ. Hoạt động của Serotonine (5HT) ở mức tối thiểu trong giấc ngủ sâu nhưng đạt tối đa lúc thức. Các chất chủ vận (Antagonist) của Serotonine gây nên mất ngủ Serotonine và các chất liên kết 5HT hoạt động ở nhiều điểm [1],[2],[13],[14].

Chất 4-Chloro-DL-phenylalanine methyl ester hydrochloride (PCPA), là chất ức chế tryptophan hydroxylase, làm cạn kiệt 5-HT, gây mất ngủ. Serotonin (5-HT) đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa giấc ngủ. PCPA, một chất ức chế tổng hợp serotonin, có thể làm cạn kiệt gần 80% hàm lượng 5-HT trong não. Tác dụng của 4-Chloro-DL-phenylalanine (PCPA) đã được nghiên cứu ở chuột bình thường và chuột thiếu serotonin. Điều trị bằng PCPA đã làm giảm nồng độ serotonin (5-HT) trong HC ($P < 0,05$) và vỏ não trước trán (PFC; $P < 0,05$) [59].

Acetylcholin của não cũng đóng một phần vai trò trong giấc ngủ, đặc biệt là tạo ra giấc ngủ REM. Rối loạn hoạt động của hệ thống cholinergic trung tâm làm thay đổi giấc ngủ [21]. Melatonin là hormone do tuyến tùng sản xuất vào ban đêm, đóng vai trò là tín hiệu thời gian của đồng hồ sinh học và thúc đẩy dự đoán giấc ngủ trong mạng chế độ mặc định của não [60].

1.1.2. Rối loạn giấc ngủ

1.1.2.1. Khái niệm, phân loại

Rối loạn giấc ngủ (RLGN) là những rối loạn về số lượng, chất lượng, về tính chu kỳ của giấc ngủ và các rối loạn nhịp thức ngủ, liên quan đến diễn biến của giấc ngủ: trước khi ngủ, trong khi ngủ và khi tỉnh dậy. Hậu quả làm

cho cơ thể có cảm giác không thoải mái về giấc ngủ (mệt mỏi, lo lắng) và có ảnh hưởng đến hoạt động lúc thức [2],[5],[14],[18].

Rối loạn giấc ngủ được phân làm ba loại: rối loạn giấc ngủ tiên phát, rối loạn giấc ngủ thứ phát và rối loạn cận giấc ngủ [2],[5],[9].

- *Rối loạn giấc ngủ tiên phát*: là rối loạn thời gian ngủ, có thể mất ngủ và ngủ nhiều.

+ Mất ngủ: là rối loạn về số lượng và chất lượng giấc ngủ.

+ Ngủ nhiều: là ngủ quá nhiều so với bình thường.

- *Rối loạn giấc ngủ thứ phát*: là mất ngủ hoặc ngủ nhiều do hậu quả của bệnh tâm thần hay bệnh thực tổn.

- *Rối loạn cận giấc ngủ*: là các hành vi bất thường xảy ra trong lúc ngủ hoặc lúc chuyển từ trạng thái ngủ sang trạng thái đánh thức.

1.1.2.2. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của rối loạn giấc ngủ

****Bệnh nguyên***

Do tâm lý, rối loạn cảm xúc, tâm căn: Mất ngủ thường xuyên xảy ra sau một sang chấn tâm lý hoặc xảy ra sau một loạt những sự kiện bất lợi trong cuộc sống. Sang chấn tâm lý hoặc stress như yếu tố gây khởi phát trạng thái mất ngủ. Thường thì trạng thái mất ngủ tăng lên vào thời điểm có sang chấn tâm lý. Tuy nhiên nhiều trường hợp sang chấn tâm lý mất đi nhưng mất ngủ vẫn tiếp tục kéo dài [2],[16],[22].

Các nguyên nhân thông thường: thay đổi công việc, rối loạn nhịp thức ngủ, buồn rầu, suy nhược, lo lắng, stress, quá vui mừng hay kích động, phòng ngủ hay giường ngủ không đáp ứng được giấc ngủ, tuổi tác, phụ nữ tiền mãn kinh, dùng đột ngột các thuốc an thần. Rối loạn giấc ngủ bởi những bệnh lý khác nhau: phì đại tuyến tiền liệt, đau khớp, khí quản bị tắc khi nằm ngủ [4],[5],[9],[17].

****Bệnh sinh rối loạn giấc ngủ:***

-Bệnh sinh rối loạn giấc ngủ có nhiều giả thuyết về thần kinh, thể dịch,

giả thiết về vai trò của cấu tạo lưới ở thân não và vùng dưới đồi trong việc điều hòa giấc ngủ được thừa nhận rộng rãi. Khi tăng hoạt hóa hệ thống cấu tạo lưới ở vùng thân não và dưới đồi thì sẽ gây tác dụng hưng phấn lan tỏa trên vỏ não, gây ra trạng thái thức. Và khi hoạt hóa hệ thống cấu tạo lưới giảm hoặc mất đi, rối loạn giấc ngủ sẽ xảy ra. như vậy, hệ thống hoạt hóa cấu tạo lưới có vai trò quan trọng trong cơ chế điều hòa giấc ngủ thông qua các chất dẫn truyền thần kinh và cũng tuân thủ theo cơ chế hoạt động thần kinh thể dịch, nhằm hoạt hóa tích cực ngược lại ức chế lan tỏa vỏ não trong các trạng thái thức ngủ [22].

1.2. Mất ngủ không thực tồn

1.2.1. Khái niệm

Theo phân loại bệnh quốc tế lần thứ 10 năm 1992 (ICD- 10/1992) RLGN được xếp vào mục "F 51". Mất ngủ không thực tồn (nonorganic insomnia) thuộc mục F 51.0 [18].

Mất ngủ không thực tồn hay còn gọi là mất ngủ mãn tính, mất ngủ nguyên phát được định nghĩa: Là trạng thái không thỏa mãn về số lượng và chất lượng giấc ngủ, tồn tại trong một thời gian dài ít nhất một tháng, được đặc trưng bằng các đặc điểm sau, khó đi vào giấc ngủ, khó duy trì giấc ngủ và thức dậy sớm, số lượng và chất lượng giấc ngủ không thỏa mãn, thường xuất hiện đột ngột sau khi có yếu tố tâm lý, xã hội hoặc stress [9],[18].

1.2.2. Triệu chứng

- + Các triệu chứng về giấc ngủ [11]
- Thời lượng giấc ngủ giảm: bệnh nhân chỉ ngủ được 3- 4 giờ/24 giờ, thậm chí có bệnh nhân thức trắng đêm.
- Khó đi vào giấc ngủ: đây là than phiền hay gặp đầu tiên. Bệnh nhân không thấy có cảm giác buồn ngủ, trần trọc, căng thẳng, lo âu. Thường mất từ hơn 30 phút đến 1 giờ 30 phút mới đi vào giấc ngủ.
- Hay tỉnh giấc vào ban đêm: giấc ngủ của bệnh nhân bị chia cắt ra, giấc

ngủ chập chờn, không ngon giấc, thường tỉnh giấc và khi đã tỉnh giấc thì rất khó ngủ lại. Theo Schneider và Helmert thấy bệnh nhân mất ngủ, thường thức giấc nhiều hơn hai lần một đêm so với người ngủ tốt.

- Thức giấc sớm: bệnh nhân phàn nàn là ngủ ít quá, tỉnh dậy sớm. Bệnh nhân thường có thói quen nằm lại trên giường để xem có thể ngủ lại được không, vì vậy nhiều khi họ rời khỏi giường rất muộn so với lúc chưa bị mất ngủ.

- Chất lượng giấc ngủ: có sự khác biệt lớn giữa người ngủ tốt và người mất ngủ. Người ngủ tốt sau một đêm thấy cơ thể thoải mái, không mệt nhọc, vẻ mặt tươi tỉnh. Người mất ngủ sau một đêm vẻ mặt không tươi tỉnh, mệt mỏi, hai mắt thâm quầng, dáng vẻ chậm chạp, hay ngáp vặt [2],[11].

- Có sự bận tâm về mất ngủ và lo lắng về hậu quả ban đêm và ban ngày của nó [22].

- Hệ quả của mất ngủ [11].

Mất ngủ là một trong những nguyên nhân khiến trạng thái cơ thể kém thoải mái và mệt mỏi vào ban ngày. Bệnh nhân thấy cơ thể suy yếu, thụ động, ít quan tâm đến công việc luôn suy nghĩ về sức khỏe và giấc ngủ của họ, khó hoàn tất các công việc trong ngày, giảm hứng thú trong công việc và trong tiếp xúc với gia đình và bạn bè. Bệnh nhân có khuynh hướng tự dùng thuốc điều trị, tăng nguy cơ lạm dụng thuốc. Có thể tăng nguy cơ bệnh tim mạch, đái tháo đường, Alzheimer và nguy cơ tử vong. Nguy cơ tử vong tăng lên khá rõ ràng đối với những bệnh nhân ngủ ít hơn 5 tiếng/ngày.

1.2.3. Chẩn đoán mất ngủ không thực tồn

**Chẩn đoán mất ngủ không thực tồn theo tiêu chuẩn của ICD10.*

1. Người bệnh phàn nàn khó đi vào giấc ngủ hay khó duy trì giấc ngủ, hay chất lượng giấc ngủ kém.

2. Rối loạn giấc ngủ đã xảy ra ít nhất là ba lần trong một tuần trong ít nhất là một tháng.

3. Rối loạn giấc ngủ gây nên sự mệt mỏi rõ rệt trên cơ thể hoặc gây khó khăn trong hoạt động chức năng lúc ban ngày.

4. Không có nguyên nhân tổn thương thực thể, như là tổn thương hệ thần kinh hoặc những bệnh lý khác, rối loạn hành vi hoặc do dùng thuốc [18],[66].

1.2.4. Điều trị mất ngủ không thực tổn theo y học hiện đại

****Mục tiêu điều trị:***

Mục tiêu điều trị mất ngủ tập trung vào cải thiện chất lượng và thời lượng giấc ngủ, giảm những suy nhược liên quan đến mất ngủ, giúp cho bệnh nhân tỉnh táo và tập trung ban ngày. Trong điều trị mất ngủ, có thể sử dụng liệu pháp tâm lý, liệu pháp dùng thuốc hoặc phối hợp cả hai [11].

****Điều trị bằng tâm lý:***

- Là một hình thức điều trị tâm lý được sử dụng để cải thiện chất lượng giấc ngủ cho những người có vấn đề về giấc ngủ. Phương pháp này dựa trên việc giảm thiểu những thói quen xấu về giấc ngủ và thay thế chúng bằng những thói quen mới và lành mạnh [22].

- Phương pháp thư giãn để điều trị mất ngủ rất có hiệu quả, gồm các phương pháp làm giãn cơ, thở khí công, tập tư thế đều có liên quan đến cơ chế ám thị, đều lấy ám thị làm điểm tựa, đều nhằm tác động qua lại giữa tâm thần và cơ thể [22].

+Vệ sinh giấc ngủ:[11],[21].

-Xây dựng thời gian biểu ổn định cho việc đi ngủ và thức giấc ở tất cả các ngày, kể cả cuối tuần.

-Tránh ngủ trưa nhiều hơn (hơn 20-30 phút) hoặc ngủ vào buổi gần chiều tối.

-Tránh thức uống nhiều cafein từ sau ăn trưa, tránh uống rượu bia gần thời điểm đi ngủ, tránh hút thuốc lá, đặc biệt vào buổi tối.

-Tập thể dục thường xuyên, nhưng nên tập trước thời gian đi ngủ 4-5 tiếng vì có thể làm tăng sự tỉnh táo.

-Tạo môi trường ngủ thoải mái bằng cách tránh nhiệt độ cao, tiếng ồn lớn, tiếng đồng hồ hay chiếu sáng trong phòng ngủ.

-Không ăn quá no khi gần đi ngủ hay đi ngủ khi đang đói, tránh uống nhiều nước vào buổi tối để ít đi tiểu vào ban đêm.

***Các thuốc điều trị bệnh mất ngủ không thực tổn**

Các nhóm thuốc được chấp nhận điều trị mất ngủ tại Việt Nam, Hoa kỳ và Anh bao gồm: [11],[12],[22].

-Benzodiazepine

-Chủ vận chủ thể Benzodiazepine (hay còn gọi thuốc non benzodiazepine)

-Thuốc chủ vận thể melatonin

-Thuốc đối kháng thụ thể orexin

-Các thuốc khác một số thuốc chống trầm cảm có tác dụng gây ngủ, kháng histamin H₁ chống loạn thần, melatonin.

+ Nhóm thuốc Benzodiazepine (BZD) [11],[12].

- Các thuốc thuộc dẫn xuất benzodiazepin đều có tác dụng an thần, gây ngủ, nhưng do cường độ tác dụng của chúng khác nhau, vì vậy để tiện sử dụng người ta tạm chia thành:

-Các thuốc chủ yếu dùng an thần gồm: diazepam, clonazepam, lorazepam.

-Các thuốc chủ yếu dùng gây ngủ gồm: flurazepam, estazolam, seduxen 5mg

Cơ chế tác dụng: Khi có BZD, do các BZD có ái lực mạnh hơn nên nó đẩy protein và chiếm chỗ, đồng thời tạo thuận lợi để GABA gắn được vào receptor GABA làm kênh Cl⁻ mở ra, Cl⁻ vào tế bào, gây tăng ưu cực làm tăng ức chế thần kinh trung ương. Các BZD chủ yếu làm tăng tần suất mở kênh Cl⁻ qua trung gian GABA.

+ Nhóm thuốc non-benzodiazepine chủ vận trên thụ thể benzodiazepine

Nhóm thuốc ngủ non-benzodiazepine, bao gồm nhóm thuốc zaleplon,

zolpidem, zopiclone và eszopiclone. Thuốc có ít nguy cơ dung nạp, lệ thuộc thuốc và mất ngủ dội ngược như BZD. Tuy nhiên, nguy cơ gây ra các hành vi ngủ-thức phức tạp và suy giảm chức năng vào ban ngày của thuốc cũng khá nguy hiểm và không nên được xem là an toàn hơn các thuốc gây ngủ khác.

+ Chủ vận melatonin

Ramelteon là một chất chủ vận melatonin, có thời gian bán thải khoảng 1,5-5 giờ. Thuốc có bằng chứng cải thiện giấc ngủ ở giai đoạn bắt đầu ngủ và tăng tổng thời gian ngủ.

+ Thuốc đối kháng thụ thể orexin

Đây là nhóm thuốc mới trong điều trị mất ngủ. Orexin A và Orexin B là các neuropeptid dưới đồi, đóng vai trò quan trọng trong thúc đẩy sự thức tỉnh và điều hòa chu kỳ ngủ-thức. Hai thuốc trong nhóm được FDA chấp nhận là suvorexant (năm 2014) và lemborexat (năm 2019).

1.3. Y học cổ truyền

1.3.1. Khái niệm:

Mất ngủ được miêu tả trong phạm vi chứng “Thất miên” của YHCT, theo nghĩa thất là mất, miên là ngủ, thất miên nghĩa là chỉ mất ngủ. Biểu hiện chính là khó nhập giấc hoặc khó duy trì giấc ngủ. Mức độ mất ngủ biểu hiện cũng khác nhau, nhẹ thì biểu hiện là khó nhập giấc, ngủ không sâu, lúc ngủ dễ tỉnh, dễ kinh sợ thức giấc, dậy sớm, sau khi tỉnh khó ngủ lại. Nặng thì trằn trọc, suốt đêm không nhắm được mắt [30],[34].

1.3.2. Nguyên nhân

Từ trước đến nay có nhiều quan điểm khác nhau về nguyên nhân gây mất ngủ. Trong tất cả các nguyên nhân về mất ngủ nhìn chung các tác giả đều thống nhất cơ chế giấc ngủ bình thường là dựa vào sự điều hòa của các tạng phủ, âm bình dương bí, dương nhập vào trong với âm. Nếu ăn uống không điều độ, tình chí thất thường, mệt mỏi, suy nghĩ quá độ, hoặc do tuổi tác làm cho cơ thể hư suy, hoặc sau mắc bệnh lâu ngày, hoặc do tuổi tác làm cho cơ

thể hư suy. Làm rối loạn công năng (tinh, khí, thần) của các tạng phủ đặc biệt là tâm, can tỳ thận. Các nguyên nhân trên làm âm dương mất cân bằng dương bất nhập âm, âm bất liễm dương, đều có thể dẫn đến mất ngủ [25],[34],[53].

Theo Nam dược thần hiệu thì mất ngủ có 3 nguyên nhân: người già yếu dương suy hay khi ốm mới khỏi còn yếu mà không ngủ được, đàm tụ ở đờm kinh, thần không yên mà không ngủ. Lại có chứng tam kinh nóng phần, đờm kinh hàn lạnh mà ngủ không được [26].

Khái quát về nguyên nhân cơ chế bệnh sinh chứng thất miên như sau:

***Tinh chí bị tổn thương:**

Từ cổ xưa Y học phương Đông đã biết được tác động xấu của những cảm xúc thái quá đối với sức khỏe con người. Cáu giận quá thì hại can. Suy nghĩ lo lắng đau thương, đau buồn thì hại tỳ. Mừng vui quá ảnh hưởng đến tâm. Sợ hãi kinh khủng quá ảnh hưởng đến thận. Ưu sầu, buồn bã ảnh hưởng đến phế, tâm hư đờm khiếp, vui quá, buồn quá cũng dẫn đến tâm thần bị nhiễu hoặc tâm thần thất dưỡng mà mất ngủ. [34],[41].

Theo Hải thượng nhãn ông thì tâm là nơi chứa thần, thống nhiếp huyết mạch, can là nơi chứa phách, chứa huyết, tỳ là nơi chứa huyết và sinh ra huyết. Phàm chứng mất ngủ là do âm hư huyết kém thần, hồn và ý đều bị thương tổn. Cho nên phép chữa và xử phương cũng không nằm ngoài ba kinh tâm, can, tỳ [35].

***Âm thực bất tiết**

Ăn nhiều các đồ ăn béo ngọt, sống lạnh, no đói quá mức cũng có thể tổn thương tỳ vị, tỳ mất kiện vận, thanh khí bất thăng, thanh khiếu thất dưỡng thì tâm thần bất ninh, vị mất hòa giáng, thức ăn đình trệ, tích thấp sinh đàm hỏa nhiệt, đàm nhiệt thượng nhiễu tâm thần thì cũng sinh ra chứng mất ngủ [35].

Sách nội kinh nói “Vị không hòa thì ngủ không yên. Mạch hoạt có lực mà không ngủ là trong có thức ăn ngưng đọng, đàm hỏa, vì vị không hòa gây ngủ không yên” [23].

***Mệt mỏi quá độ**

Mệt mỏi quá độ, tổn hao tâm huyết, tâm không được nuôi dưỡng, thần không có chỗ trú, xuất hiện mất ngủ. Mệt mỏi lâu ngày cũng có thể tổn thương tới tinh của can thận, thủy không chế hỏa, hư hỏa thượng nhiễu tâm thần, tâm thần bất ninh, cũng sẽ dẫn đến mất ngủ. Mệt mỏi có thể thương tỳ, tỳ mất kiện vận, đàm trọc nội sinh nhiễu tâm mà mất ngủ [34].

*** Bệnh lâu ngày, người già cơ thể hư yếu**

Bẩm tố cơ thể hư suy, người già cơ thể suy nhược hoặc sau khi mắc bệnh, chính khí hư suy, thận tinh khuy hư, làm cho tinh của ngũ tạng suy thiếu, tủy hải bất túc thì thần minh thất dưỡng, đêm ngủ bất an. Thận tinh khuy hư, không thể thượng tư tâm hỏa, dẫn đến tâm thận bất giao, dương không nhập âm, cũng dẫn đến mất ngủ [34].

1.3.3. Phân thể lâm sàng

Sau đây xin giới thiệu cách phân loại của Giáo trình nội khoa YHCT của Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam và Nội khoa y học cổ truyền và các tài liệu YHCT khác:

*** Thể tâm tỳ lưỡng hư**

Triệu chứng: cả đêm không ngủ, hoặc lúc ngủ lúc tỉnh, hoặc mộng nhiều dễ tỉnh, tim đập hồi hộp, hay quên, người mệt mỏi, ăn không ngon, sắc không nhuận, lưỡi nhạt rêu mỏng, mạch tế nhược.

Phép điều trị: Bổ dưỡng tâm tỳ, sinh huyết .

Phương thuốc: Bài Quy tỳ thang gia giảm [23],[34],[41].

*** Thể tâm thận bất giao**

Triệu chứng: mắt ngủ hư phiền, đầu váng, tai ù, họng khô, lưng yếu, gối mềm, mộng nhiều, di tinh, triều nhiệt ra mồ hôi trộm, tiểu tiện đỏ, ít, lưỡi đỏ không rêu, mạch tế sắc. Do tâm thận âm cùng hư gây nên.

Phép điều trị: Giao thông tâm thận.

Phương thuốc: Giao thái hoàn (nghiệm phương), Lục vị gia thêm hoàng liên, nhục quế [23],[30],[34],[41].

***Thể tâm đởm khí hư**

Triệu chứng: hư phiền mắt ngủ, dễ sợ, cuối ngày lo lắng đờ phòng, đờ mắt tâm quý, kèm theo khí đoản, tự hãn, mệt mỏi không có sức, lưỡi đạm, mạch huyền tế.

Pháp điều trị: Ích khí trấn kinh, an thần định chí.

Phương dùng là: “An thần định chí hoàn hợp Toan táo nhân thang gia giảm” [23],[34],[41].

***Thể tâm huyết âm hư**

Triệu chứng: hư phiền mắt ngủ, hồi hộp, tâm thần mệt mỏi, mộng tinh, quanh mồm lưỡi loét, mạch tế sắc. Do âm hư huyết thiếu không dưỡng được tâm gây nên [34],[41].

Phép điều trị: Bổ ích tâm âm.

Bài thuốc thường dùng: Thiên vương bổ tâm đan [41].

1.4. Một số nghiên cứu về điều trị mất ngủ trên thực nghiệm tại Việt Nam và trên thế giới

1.4.1. Trên thế giới

Lan Ngọc Diễm, Vương Địch (2007) nghiên cứu về tác dụng chống lão hóa của Thiên vương bổ tâm đan cho kết quả: Thiên vương bổ tâm đan ở 3 liều khác nhau đều có tác dụng chống lão hóa, cải thiện trí nhớ trên chuột tương đối tốt, tăng hoạt tính SOD và hàm lượng MDA ở huyết thanh và mô gan [44].

Đặng Mẫn Trinh, Lê Đồng Minh (2012) ở Đại học Trung Y dược Quảng Châu tiến hành nghiên cứu tác dụng an thần và ảnh hưởng tới tình trạng sụt giảm trí nhớ của Quy tỳ thang trên chuột thí nghiệm mất ngủ, kết luận Quy tỳ thang có tác dụng an thần và cải thiện trí nhớ [45].

Suhyeon Kima và các cộng sự (2019), đánh giá tác dụng tăng cường giấc ngủ tổng hợp tiềm năng của hỗn hợp GABA/l-theanine trên mô hình thử nghiệm giấc ngủ do pentobarbital gây ra cho thấy kết quả độ trễ khi ngủ giảm (20,7 và 14,9%) và tăng thời lượng ngủ (87,3 và 26,8%) so với chỉ dùng GABA hoặc theanine [24].

Cao Q, Jiang Y và cộng sự (2016), Đánh giá tác dụng cải thiện giấc ngủ ở chuột của Tenuifolin- một saponin có nguồn gốc từ Viễn trí cho kết quả: Tenuifolin với liều 40 và 80 mg/kg (po) kéo dài đáng kể tổng thời gian ngủ [42].

1.4.2. Tại Việt Nam

Nguyễn Thị Minh Ngọc và cộng sự (2012) Nghiên cứu tác dụng an thần thực nghiệm của chế phẩm Sleep Care cho kết quả Sleepy care có tác dụng giãn cơ (mô hình leo dây), giải lo (mô hình chữ thập nâng cao), an thần (kéo dài thời gian ngủ do thiopental) và ức chế thần kinh trung ương (đối kháng với co giật gây ra bởi strychnin). Tác dụng an thần của sleepy care phụ thuộc vào liều sử dụng. Sleepy care với mức liều bằng 2 lần liều điều trị trên người (SC2) thể hiện tác dụng an thần trên tất cả các mô hình trên [38].

Dương Thị Hương Ly, Nguyễn Thị Bách Thủy (2016), Đánh giá tác dụng an thần giải lo âu của bài thuốc “Chè an thần” trên động vật thực nghiệm cho kết quả: với liều 2 g/kg, Chè an thần có tác dụng an thần, giảm lo lắng và giãn cơ tốt thông qua việc: làm tăng số lần và thời gian chuột đi vào tay hở trong mô hình chữ thập nâng cao (EPM), làm giảm số điểm bám trên dây trong mô hình leo dây Grip, làm giảm thời gian bám trên máy quay Rota-Rod và làm giảm thời gian bơi trong mô hình chuột bơi [39].

Nguyễn Phương Dung, Lê Thị Thu Hương (2018), Khảo sát tác dụng an thần của bài thuốc Bá tử dưỡng tâm hoàn không có thạch xương bồ trên thực nghiệm cho kết quả: Có thể khẳng định rằng cao chiết nước bài thuốc này có độ an toàn khá cao. Cao thuốc liều 2,29 g/kg chuột và liều 4,57 g/kg chuột, tại thời điểm 60 phút, thời gian ra nắng sáng tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng (lô uống nước cất) chứng tỏ cao thuốc có tác dụng an thần giải lo âu [40].

Phạm Quốc Bình, Nguyễn Đức Nhân, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thị Lan (2021), Đánh Giá tác dụng an thần của Viên nén Ích Khí an thần - HVY Trên thực nghiệm cho kết quả tác dụng an thần được khẳng định qua các bằng chứng thực nghiệm: Tăng số lần, thời gian lưu lại nhánh mở, giảm tỷ lệ né tránh nhánh mở và rút ngắn thời gian lưu lại nhánh đóng. Giảm số lần chuột di chuyển theo chiều ngang và chiều dọc. Giảm thời gian bám và giảm sức bám của chuột nhất trắng trên trục quay Rotarod và trên máy đo sức bám [33].

Trần Thanh, B., Trương Thị, TH, Hoàng Công, H., Phạm Thị, VA, & Lưu Hồng, S. (2021). Đánh giá độc cấp cấp và hoạt động an thần của viên an thần - Tn trên động vật thí nghiệm. Cho kết luận liều 35,4375 gam cao dược liệu/kg (gấp 39,1 lần liều trên người) có tác dụng an thần và không gây độc tính cấp. Liều 1,44 viên/kg/ngày có xu hướng tác dụng an thần nhưng chưa rõ rệt [36].

Nguyễn Văn Tâm, Nguyễn Trần Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh, Đỗ Thị Phương, Trần Thị Thanh Loan (2017), Nghiên cứu tác dụng an thần, giải lo âu của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên thực nghiệm cho kết quả: cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều 13,3ml/kg/ngày và liều 39,9ml/kg/ngày có tác dụng an thần giải lo âu trên thực nghiệm [32].

Nguyễn Văn Tâm và cộng sự (2016), Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần lên các chỉ số huyết học trên thực nghiệm cho kết quả cao lỏng Dưỡng tâm an thần không có độc tính cấp và

chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng theo đường uống. Sau 8 tuần chuột cống được uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần với liều 9,24g/kg/ngày và liều 27,72g/kg/ngày không thấy ảnh hưởng đến thể trạng, chức năng tạo máu của chuột cống [19].

1.5. Một số mô hình nghiên cứu

1.5.1. Mô hình gây mất ngủ bằng tác nhân vật lý

Mô hình leo dây (Grip test) một trong những thử nghiệm được sử dụng khá rộng rãi để nghiên cứu tác dụng an thần kiểu benzodiazepin của thuốc [39],[43]. Thử nghiệm này đánh giá khả năng đeo bám và phối hợp vận động của chuột, từ đó đánh giá được tác dụng giãn cơ cũng như tác dụng an thần của thuốc. Hầu hết các thuốc an thần loại diazepam đều có tác dụng giãn cơ. Dụng cụ cho thí nghiệm Grip là 01 sợi dây thép dài 50 cm, được đặt trên 2 thanh đỡ cách mặt đất 45 cm. Khi tiến hành thí nghiệm, chuột được đặt lên dây bằng hai chân trước. Quan sát khả năng bám trên dây của chuột và cho điểm theo thang điểm sau: 0 điểm: chuột bị rơi; 1 điểm: giữ nguyên tư thế trên dây; 2 điểm: giữ nguyên tư thế, có cố gắng trèo lên; 3 điểm: treo trên dây bằng 2 chân trước cộng với một hoặc 2 chân sau; 4 điểm: treo trên dây bằng cả 4 chân cộng với quấn đuôi quanh dây; 5 điểm: chạy được trên dây [39].

Thử nghiệm chuột bơi thường được sử dụng để phát hiện tác dụng an thần và chống trầm cảm. Cơ sở của thử nghiệm cũng là dựa trên sự phối hợp vận động thần kinh-cơ và bản năng sống sót của động vật. Thuốc an thần làm giảm sự phối hợp thần kinh-cơ của động vật, do đó, khi uống thuốc an thần, khả năng bơi của chuột sẽ giảm đi. Thử nghiệm dựa trên sự quan sát chuột bơi trong nước [39],[55].

Mô hình đo sức bám của chuột của Robert M.J. Deacon, đánh giá quan trọng là phải xác định xem khả năng vận động của một con chuột. Theo truyền thống, sự phối hợp vận động đã được đánh giá ở chuột nhắt và chuột cống bằng thử nghiệm rotarod, trong đó con vật được đặt trên một thanh nằm

ngang quay quanh trục dài của nó; con vật phải đi về phía trước để đứng thẳng và không bị ngã. Ba thử nghiệm khác (thanh ngang, thanh tĩnh và thanh song song) đều đo sự phối hợp trên thiết bị tĩnh. Ngoài mô hình trên, có thể sử dụng thực nghiệm bằng mô hình mặt phẳng nghiêng (Inclined plane) và mô hình ống khói (Chimney test). Sau khi uống thuốc 1 giờ và 3 giờ, chuột được đo sức bám trên máy. Tác dụng thư giãn an thần của thuốc làm cho sức bám của chuột bị giảm, được thể hiện trên máy đo [33],[39],[71].

Mô hình khung quay Rotarod cũng là một trong những thử nghiệm được áp dụng nhiều trong nghiên cứu tác dụng an thần của thuốc. Nghiên cứu của Duham và Myia năm 1956 cho rằng tác dụng giãn cơ của thuốc có thể được đánh giá thông qua khả năng bám trên trục quay. Lực quay của thanh khác nhau được xác định bởi từng nghiên cứu. Thử nghiệm này có hiệu quả tốt để NC tác dụng giãn cơ của các thuốc tương tự như benzodiazepin. Hơn nữa, mô hình còn được dùng để nghiên cứu độc tính trên thần kinh-cơ. Cơ sở của thử nghiệm này là dựa trên khả năng phối hợp thần kinh-cơ, khả năng định hướng không gian, sức căng cơ, khả năng giữ thăng bằng của động vật. Thanh quay có thể coi như tác nhân kích thích làm tăng phản xạ bám giữ của chuột. Thuốc an thần ức chế thần kinh-cơ, giảm khả năng giữ thăng bằng và định hướng không gian nên giảm khả năng bám của chuột trên thanh quay. Sự giảm thời gian bám của chuột trên thanh quay so với nhóm chứng là bằng chứng cho tác dụng an thần của thuốc nghiên cứu [19].

Nhiều nghiên cứu khác nhau đã xem xét ảnh hưởng của căng thẳng đến giấc ngủ ở loài gặm nhấm. Ví dụ, tiếp xúc với căng thẳng kiểm chế cấp tính trong 0,5–2 giờ làm tăng REMS. Căng thẳng thất bại xã hội cũng có tác động tương tự. REMS tăng trong giai đoạn đen tối bất kể thời điểm tiếp xúc với căng thẳng. Sự gia tăng REMS này sau khi bị căng thẳng hàng ngày được duy trì trong suốt khoảng thời gian 10 ngày tiếp xúc lâu dài. Tuy nhiên, một nghiên cứu đã báo cáo rằng lượng REMS tăng đáng kể chỉ sau vài ngày tiếp

xúc với căng thẳng hàng ngày. Shinosuke Yasugaki và cộng sự (2019), cho chuột nhắt C57BL/6J ngâm nước 2 giờ/ngày x 6 ngày/tuần x 3 tuần liên tục gây ức chế mạn tính, theo dõi điện não đồ vào ngày thứ 7 mỗi tuần. Kết quả chuột có biểu hiện giảm tỉnh táo trong vòng 24 giờ sau 1, 2 và 3 tuần bị kích thích căng thẳng, thời gian NREMS và REMS tăng có ý nghĩa ngay trong tuần đầu tiên [47].

Mô hình chữ thập nâng cao là phương pháp thực hiện tốn nhiều thời gian, tuy nhiên là thử nghiệm đáng tin cậy và được dùng rộng rãi nhất hiện nay khi đánh giá tác dụng an thần, giải lo âu. Thí nghiệm này dựa trên bản năng của chuột là tự vệ và thích khám phá. Trong thử nghiệm này, hành vi tự vệ biểu hiện bằng việc tìm nơi trú ẩn trong tay kín, còn bản năng khám phá biểu hiện bằng việc đi vào tay hở. Bình thường, khi được đặt trong dụng cụ hình chữ thập trên cao, do cảm giác lo lắng về độ cao nên chuột ít tiếp xúc với tay hở, và thường tìm đến nơi trú ẩn an toàn trong tay kín. Tuy nhiên, khi được dùng thuốc làm giảm lo lắng, chuột không còn cảm giác sợ độ cao nữa và sẽ thích đi ra tay hở hơn, do bản năng thích khám phá [39],[62],[63],[72].

1.5.2. Mô hình mất ngủ bằng tác nhân hóa học

- Mô hình mất ngủ do Caffeine: Cơ chế hoạt động của caffeine trong mô hình này dường như phù hợp với sự đối kháng adenosinergic. Sự kích hoạt vận động, tăng thân nhiệt và gián đoạn giấc ngủ do caffeine gây ra phụ thuộc vào liều xảy ra ở các liều trước đây cho thấy có tác dụng đối kháng tác dụng chức năng của chất chủ vận adenosine, tác động lên thụ thể adenosine A_1 và A_{2A} . Hơn nữa, các hiệu ứng điện não đồ cho thấy sự suy giảm có thể xảy ra của kiểu quang phổ gây ra bởi xu hướng ngủ tăng lên được cho là dưới sự kiểm soát của adenosinergic. Tác dụng bất lợi của caffeine đối với cấu trúc giấc ngủ là rõ ràng, với phản ứng với liều 10 và 30 mg/kg được công bố rõ ràng hơn. Những ảnh hưởng chính là đến các thông số giấc ngủ NREM và REM. Độ dài cơn NREM và REM giảm đáng kể. Tổng hợp lại, có vẻ như

trong khi sự đối kháng adenosine của caffeine sẽ dẫn đến sự kích thích tổng quát; nhiệt độ cơ thể tăng, hoạt động vận động tăng và rối loạn giấc ngủ [67].

Theo Dool-Ri Oh và cs (2019), tiến hành nghiên cứu đánh giá các hoạt động an thần và thôi miên của *Vaccinium bracteatum* Thunb. Fruit (VBFW) trong mô hình động vật. 4-Chloro-DL-phenylalanine methyl ester hydrochloride (PCPA), chất ức chế tryptophan hydroxylase, làm cạn kiệt 5-HT, gây mất ngủ. Serotonin (5-HT) đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa giấc ngủ. PCPA, một chất ức chế tổng hợp serotonin, có thể làm cạn kiệt gần 80% hàm lượng 5-HT trong não. Đối với thử nghiệm điều trị bằng PCPA, động vật được xử lý trước bằng VBFW (100 mg/kg/ngày, uống), escitalopram oxalate (EO, 10 mg/kg/ngày, uống) hoặc tá dược trong khoảng thời gian từ 10:00 đến 11:00 một lần mỗi ngày cho 14 ngày liên tiếp. điều trị bằng PCPA đã làm giảm nồng độ serotonin (5-HT) ở vùng đồi thị (HC) ($P < 0,05$) và vỏ não trước trán (PFC; $P < 0,05$) [59].

Mô hình gây co giật bằng Nikethamid nhằm đánh giá tác dụng an thần của thuốc thông qua xu hướng kéo dài thời gian khởi phát cơn co giật và thời gian chuột chết sau khi tiêm Nikethamid. Mô hình nghiên cứu lựa chọn Nikethamid là do thuốc dễ kiểm, dễ sử dụng, hấp thu nhanh. Nikethamid là thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên hành tủy, đặc biệt trên trung tâm hô hấp và tuần hoàn, làm tăng nhịp thở, tăng độ nhạy cảm CO_2 của trung tâm hô hấp, tăng sức co bóp cơ tim, tăng nhịp tim, tăng nhẹ huyết áp. Khi dùng Nikethamid liều cao sẽ gây kích thích toàn bộ thần kinh trung ương gây các cơn co giật rung [33],[68].

1.5.3. Mô hình gây mất ngủ do bệnh lý

Trên mô hình rối loạn giấc ngủ thứ phát do đau mãn tính gây ra. Theo Hisakatsu Ito và cs (2020), tiến hành tạo ra một mô hình đau thần kinh mãn tính bằng cách thắt một phần dây thần kinh tọa. Cách tiến hành tạo một mô hình đau thần kinh mãn tính bằng cách thắt một phần dây thần kinh tọa dưới

gây mê toàn thân với 3% isoflurane như Seltzer và cộng sự đã mô tả trước đây. Chỉ một nửa độ dày của dây thần kinh tọa chung ở đuôi sau bên phải của chuột đực C57BL/6J được thắt bằng 8 sợi tơ phẫu thuật. Việc phân tích EEG và EMG cho thấy chuột mô hình bị đau thần kinh biểu hiện thời gian thức tăng lên và giảm giấc ngủ không REM ở trạng thái đau mãn tính [69].

Theo Minoru Narita và cs, năm 2011, trên mô hình rối loạn giấc ngủ trong tình trạng giống như đau thần kinh ở chuột. Trong mô hình này, tiến hành tạo ra một vết thương dây thần kinh tọa một phần bằng cách buộc dây chằng chặt bằng chỉ lụa 8-0 khoảng một phần ba đến một nửa đường kính của dây thần kinh tọa ở bên phải (phía cùng bên) dưới kính hiển vi ánh sáng (SD30, Olympus, Tokyo, Nhật Bản) như đã mô tả trước đây. Ở động vật được vận hành giả, dây thần kinh bị lộ ra ngoài mà không bị thắt. Chúng tôi nhận thấy mức độ tỉnh táo tăng lên và giảm khả năng chuyển động mắt không nhanh khi ngủ trong trạng thái giống như đau thần kinh. Trong nghiên cứu đã xác nhận rằng việc thắt dây thần kinh hông gây ra chứng tăng thân nhiệt và chứng mất ngủ xúc giác ở chuột. Từ quan điểm lâm sàng, mối quan hệ giữa chứng mất ngủ và cơn đau mãn tính dường như rất đơn giản: cơn đau gây ra hưng phấn và kích thích cảm xúc cản trở khả năng bắt đầu và duy trì giấc ngủ. Những con chuột bị dây thần kinh tọa có biểu hiện rối loạn điều hòa tương đương của sự tỉnh táo và giấc ngủ NREM. Những phát hiện này phù hợp với Sự giảm tỉnh táo này xảy ra cùng lúc với sự gia tăng NREM [70].

1.6. Tổng quan về bài thuốc QH

1.6.1. Nguồn gốc xuất xứ :

Đây là bài thuốc kinh nghiệm nhiều năm được sử dụng bởi PGS-TS Đoàn Quang Huy.

-Bài thuốc QH:

Hà Thủ Ô Đỏ	30g	Trân Châu Mẫu	30g	Thạch Quyết Minh	30g
Lạc Tiên	15g	Liên Tâm	15g	Hạn Liên Thảo	15g
Nữ Trinh Tử	15g	Thảo Quyết Minh	30g	Bình Vôi	15g

Trong bài thuốc: Trân châu mẫu, Thạch quyết minh có tác dụng trấn trọng an thần là quân. Lạc tiên, Ngải tởng, Thảo quyết minh, Liên tâm có tác dụng an thần chữa mất ngủ là thần. Hà thủ ô đỏ, Nữ trinh tử, Hạn liên thảo bổ huyết bổ thận dẫn hỏa quy nguyên là tá và sứ.

1.6.2. Các vị thuốc trong bài thuốc QH

***Hạn Liên Thảo:**



Hình 1.1: Hạn liên thảo (*Herba Ecliptae*)

- Tên khoa học bộ phận dùng: *Herba Ecliptae* [49]
- Tên khác: cỏ mực, cỏ nhọ nồi
- Bộ phận dùng: toàn bộ phần trên mặt đất đất phơi hay sấy khô của cây cỏ nhọ nồi (*Eclipta alba hassk*). Họ Cúc (*Asteraceae*).
- Chế biến: thu hái ,bỏ phần rễ và phơi khô [49].
- Thành phần hóa học: tinh dầu, tannin, caroten, chất đắng và ancaloit gọi là ecliptin [50].
- Tác dụng dược lý:

Cỏ mực có tính kháng khuẩn *in vitro* yếu nhưng thể hiện rõ trên lâm sàng, làm tăng tỉ lệ prothrombin tương tự như vitamin K, có tác dụng cầm máu. Dùng dài ngày có tác dụng chống sốc phản vệ, kháng histamin, kháng viêm và có tác dụng ức chế một số vi khuẩn [27].

Về độc tính, thử nghiệm trên chuột bạch với liều 5 đến 80 lần liều lâm sàng không có triệu chứng độc [50]. Hoạt động chống tăng sinh ung thư biểu mô tế bào gan của *Ecliptae herba* chủ yếu được thực hiện bởi hai hoạt chất (quercetin và wedelolactone), giúp ức chế sự tăng sinh của các tế bào HCC (HepG2 và Huh-7) bằng cách ức chế tín hiệu PI3K-AKT [54].

- Tính vị, quy kinh cam, toan, hàn. Vào hai kinh can, thận.
- Công năng, chủ trị lương huyết, chỉ huyết, bổ can thận.
- Chủ trị: can, thận âm hư, các chứng huyết nhiệt, chứng ho ra máu, nôn ra máu, đại tiện và tiểu tiện ra máu, chảy máu cam, chảy máu dưới da, băng huyết, rong huyết [49].

*** Bình vôi:**



Hình 1.2: Bình vôi (*Tuber Stephaniae*)

- Tên khoa học bộ phận dùng: *Tuber Stephaniae* [49]
- Tên khác: Ngải tượng
- Bộ phận dùng: Phần gốc thân phình ra thành củ đã cạo bỏ vỏ nâu đen ở ngoài hoặc thái thành miếng phơi hay sấy khô của cây Bình vôi [*Stephania glabra* (Roxb.) Miers] hoặc một số loài Bình vôi khác có chứa L-tetrahydropalmitin, họ Tiết dê (*Menispermaceae*).

- Chế biến: Có thể thu hái quanh năm, đào lấy củ, rửa sạch, cạo bỏ vỏ đen, thái mỏng, phơi hay sấy khô [49].

- Thành phần hóa học: Bình vôi chứa nhiều alcaloid, chủ yếu là L-tetrahydropalpatin (còn gọi là rotundin), stepharin, roemerin, cycleanin,...[46].

- Tác dụng dược lý:

+ L-tetrahydropalpatin có tác dụng an thần, gây ngủ, với liều 25-50 mg/kg làm giảm hoạt động tự nhiên của chuột trong thí nghiệm. Dùng với liều cao xuất hiện loạn vận động. Với liều thấp đối kháng kích thích làm tăng hoạt động của chuột do phenamin gây nên. L-tetrahydropalpatin kéo dài thời gian gây ngủ của thiopentan gấp 1,5 lần. Với liều cao có tác dụng kháng co giật và bảo vệ được một phần súc vật thí nghiệm khỏi bị tử vong.

+ Roemenin: có tác dụng gây tê niêm mạc, dung dịch 0,5% có tác dụng gây tê tương đương với dung dịch 1,8% clohydrat cocain. Roemein có tác dụng giãn mạch gây hạ huyết áp [46].

Tính vị khổ, cam, lương. Quy kinh: can, tỳ.

Công năng: an thần, tuyên phế. Chủ trị: mất ngủ, sốt nóng, nhức đầu, đau dạ dày, ho nhiều đờm, hen suyễn khó thở [27],[49].

*** Lạc tiên**



Hình 1.3: Lạc tiên (*Herba Passiflorae foetidae*)

- Tên khoa học bộ phận dùng: *Herba Passiflorae foetidae* [49]

- Tên gọi khác: Nhân lồng, chùm bao.
- Bộ phận dùng: Phần trên mặt đất đã phơi hoặc sấy khô của cây Lạc tiên (*Passiflora foetida L.*), họ Lạc tiên (*Passifloraceae*).
- Chế biến: Thu hoạch vào mùa xuân, hạ. cắt lấy dây, lá, hoa Lạc tiên, thái ngắn, phơi hoặc sấy khô
- Thành phần hóa học: Trong cây Lạc tiên có hàm lượng flavonoid toàn phần là 0,074%. Ngoài ra, cây còn chứa alcaloid 0,033%, trong đó có harman [37].

- Tác dụng dược lý:

Alcaloid toàn phần chiết từ cây lạc tiên đã được chứng minh là có tác dụng làm giảm hoạt động của chuột nhắt được kích thích dùng cafein và kéo dài thời gian gây ngủ của hexobarbital [37]. Các alkaloid có tác dụng an thần, chữa mất ngủ. Các flavonoid hỗ trợ chứng tim đập nhanh, tim hồi hộp [27].

Tính vị: cam, vi khô, lương. Vào các kinh tâm, can.

Công năng, chủ trị : An thần, giải nhiệt mát gan. Chủ trị: Suy nhược thần kinh, tim hồi hộp, mất ngủ, ngủ mơ [27],[49].

***Hà thủ ô đỏ:**



Hình 1.4: Hà thủ ô đỏ (*Radix Fallopiae multiflorae*)

- Tên khoa học bộ phận dùng: *Radix Fallopiae multiflorae* [49]

- Bộ phận dùng: rễ củ phơi hay sấy khô của cây Hà thủ ô đỏ (*Fallopia multiflora* (thunb.). Họ Rau Răm (*Polygonaceae*).

- Chế dược liệu: Rửa sạch củ, ngâm nước vo gạo 1 ngày 1 đêm, sau đó rửa lại. Đổ nước đậu đen cho ngập (củ 1kg Hà thủ ô cân 100g Đậu đen, 2L nước, nấu đến khi đậu đen nhừ nát), nấu đến khi gần cạn, cần đảo luôn cho chín đều. Khi củ đã mềm, lấy ra, bỏ lõi (nếu có). Nếu còn nước đậu đen thì tắm phơi cho hết. Làm sạch vụn nát. Thái hoặc cạo mỏng rồi phơi khô. Nếu đồ thì đồ 9 lần rồi phơi 9 lần (cửu chung cửu sái) thì càng tốt. Khi đun nên đặt vị ở đáy nồi cho khỏi cháy dược liệu [49].

- Thành phần hóa học: Hà thủ ô đỏ chứa 1,7% Anthraglucozit trong đó có Chrysophanola, Emodin, Rhein, 1,1% Protid, 45,2% tinh bột, 3,1% lipid, 4,5% chất vô cơ (K, Ca, Mn, Ni, Cr), 26,4% chất tan trong nước, lexitin [50].

- Tác dụng dược lý:

+Dịch chiết hà thủ ô có tác dụng nhuận tràng, hạ đường huyết, chống viêm, có tác dụng tốt với các trường hợp suy nhược thần kinh và bệnh về thần kinh, làm tăng hoạt động của tim, giúp sinh huyết dịch [27].

+Lexitin là thành phần chủ yếu của thần kinh hệ cho nên hà thủ ô có thể dùng trong những trường hợp suy nhược thần kinh và bệnh thần kinh. Lexitin còn giúp sự sinh ra huyết dịch và bổ tim. Anthraglucozit có tác dụng làm xúc tiến sự co bóp ruột, cải thiện dinh dưỡng [46],[50].

- Tính vị, quy kinh: khô, cam, sáp, ôn. Vào các kinh can, thận.

- Công năng: dưỡng huyết, bổ can thận, nhuận tràng thông tiện, làm xanh tóc.

- Chủ trị: chữa thận suy, gan yếu, thần kinh suy nhược, ngủ kém, sốt rét kinh niên, đau mỗi gối, huyết hư thiếu máu, da xanh, gầy, đau lưng, di tinh, tóc bạc sớm, táo bón [27],[46],[49].

*Liên tâm



Hình 1.5: Liên tâm (*Embryo Nelumbinis nuciferae*)

- Tên khoa học bộ phận dùng: *Embryo Nelumbinis nuciferae* [49]
- Bộ phận dùng là chồi mầm phơi hay sấy khô lấy từ hạt sen (*Nelumbo nucifera Gaertn*), họ Sen (*Nelumbonaceae*).

- Chế biến: Lấy hạt ngâm nước một lát, ủ mềm, loại bỏ tâm sen, phơi hoặc sấy khô hạt [49].

- Tác dụng dược lý:

Demetylcoclaurin có tác dụng giải co thắt cơ trơn. Từ tâm sen chiết được liensinin và một alcaloid khác không kết tinh, chất này có tác dụng hạ áp mạnh hơn liensinin.

Các công trình nghiên cứu trên cây sen mọc ở Việt Nam cho kết quả như sau: Dịch triết và alcaloid toàn phần của tâm và lá sen có tác dụng an thần, tăng trương lực và co bóp cơ tử cung thỏ, chống co thắt cơ trơn ruột gây nên bởi histamin và acetylcholin. Tâm sen có tác dụng chống thao cuồng kích động, ức chế trạng thái thần kinh gây hưng dữ, tăng vận động ở chuột cống trắng do tiêm noradrenalin vào não thất. Tác dụng này của tâm sen hiệp đồng với tác dụng của aminazin trong điều trị tâm thần phân liệt để giảm thiểu và giảm độc tính aminazin [37].

- Tính vị, quy kinh khô, hàn. Quy vào các kinh tâm, thận.

- Công năng, chủ trị thanh tâm, trừ nhiệt, chỉ huyết, sáp tinh. chủ trị: tâm phiền mắt ngủ, di tinh, thổ huyết [50].

***Thảo quyết minh:**



Hình 1.6: Thảo quyết minh (*Semen Sennae torae*)

- Tên khoa học bộ phận dùng: *Semen Sennae torae* [49]

- Bộ phận dùng: Hạt già đã phơi hay sấy khô của cây Thảo quyết minh còn gọi là Quuyết minh tử, Muồng [*Senna tora* (L.) Roxb.; Syn. *Cassia tora* L.], họ Đậu (*Fabaceae*).

- Chế biến: Loại bỏ tạp chất, rửa sạch, phơi hoặc sấy khô ở 50 °c đến 60 °c, khi dùng xay vỡ vụn [49].

- Thành phần hóa học: Anthranoid (chủ yếu emodin, rhein và chrysophanol), naphtho- α -pyron-toralacton, chất béo và protid [27].

- Tác dụng dược lý:

+Thảo quyết minh và thành phần anthranoid có tác dụng hạ áp, an thần, nhuận tràng, tẩy xổ, kháng khuẩn, kháng nấm, chống oxy hóa bởi tăng cường hoạt động của các enzym chống oxy hóa, kích thích hệ miễn dịch, hạ lipid huyết. Dịch chiết của hạt có tác dụng ngăn sự biến dị gây bởi hóa chất [27].

+Do các chất antraglucozit, thảo quyết minh có tác dụng tăng sự co bóp của ruột làm cho sự tiêu hóa được tăng lên, đại tiện dễ, phân mềm, không gây đau bụng. Ngoài ra còn có tác dụng diệt khuẩn, dùng trong điều trị bệnh hắc lào, nấm ở ngoài da như chàm trẻ em [50].

+Tác dụng an thần: thực nghiệm trên thỏ, thảo quyết minh có tác dụng an thần, biểu hiện trên điện não đồ làm tăng các thành phần sóng chậm, giảm các sóng nhanh, giảm các hoạt hóa đối với tế bào thần kinh của thể lưới và vỏ não [37].

- Tính vị: Hàm, bình vị hàn. Quy vào các kinh can, thận, đại tràng.

- Công năng, chủ trị:

Thanh can giáng hỏa, ích thận minh mục, an thần, nhuận tràng. Chủ trị: Đau mắt đỏ, sợ ánh sáng, mắt mờ, chảy nước mắt (sao vàng), đại tiện bí kết (dùng sóng), mất ngủ (sao đen) sao vàng pha nước uống có tác dụng lợi tiểu, thanh nhiệt [27],[28],[49].

***Thạch quyết minh :**



Hình 1.7: Thạch quyết minh (*Concha Haliotidis*)

- Tên khoa học bộ phận dùng: *Concha Haliotidis*

- Tên khác: Cừ khổng

- Bộ Phận Dùng: vỏ phơi khô của nhiều loại bào ngư có tên khoa học khác nhau như: *Haliotis diversicolor Reeve* (Cừ khổng bào), *Haliotidis gigantea discus Reeve* (Bào đại não), *Haliotis ovina Gmelin* (Dương bào). thuộc họ *Haliotis avinana L.* (Nhĩ bào), *Haliotis laevigata Donovan* (Bạch bào). Thuộc họ *Haliotidae*, lớp Phúc túc (*Gastropoda*) ngành Nhuyễn thể (*Mollusca*).

- Chế biến: Khi bắt về, rửa sạch đất cát, rêu rong bám vào bào ngư, sau đó rửa bằng nước muối pha loãng, cuối cùng cạy vỏ bỏ riêng phơi khô dùng để làm thuốc, còn ruột đem nấu chín, phơi khô bán riêng làm món ăn rất quý.

- Thành phần hóa học: trong vỏ các chất vô cơ, chủ yếu là canxi cacbonat, muối canxi khác và các chất hữu cơ, nhưng sau nung, chỉ còn chất vô cơ [50].

- Tác dụng dược lý: Thạch quyết minh (*Concha Haliotidis*) có thể làm tăng canxi huyết thanh và giảm huyết áp [56].

Vị mặn tính bình. Quy kinh can và phế

Tác dụng: bình can tiềm dương, thanh can minh mục

Chủ trị dùng chữa chứng đầu choáng, mắt hoa, xương đau nhức, thông manh mờ mắt [50].

***Trân châu mẫu**



Hình 1.8: Trân châu mẫu (*Concha pteriae*)

- Tên khoa học bộ phận dùng: *Concha pteriae*.

- Bộ phận dùng: là những hạt sần sùi nổi lên trong cứng của con trai. Trân châu mẫu cũng dùng như trân châu nhưng không quý bằng.

- Tính vị ngọt, mặn tính hàn. Quy kinh tâm can.

- Công năng: bình can tiềm dương, thanh can minh mục, trấn kinh, sinh cơ nhục .

- Chủ trị: kinh phong, tâm thần không yên, buồn phiền, nóng sốt, khát, họng đau, dùng ngoài trị mắt có màng mông, mụn nhọt vỡ không liền miệng [50].

***Nữ Trinh Tử**



Hình 1.9: Nữ trinh tử (*Fructus Ligustri Lucidi*)

- Tên khoa học bộ phận dùng: *Fructus Ligustri Lucidi*
- Bộ phận sử dụng: quả chín của cây *Ligustrum lucidum* Ait. Họ nhà *Oleaceae*.
- Chế biến: quả chín phơi hoặc sấy khô
- Thành phần hóa học: triterpenoid, cyclic ethers terpenoids, phenyl ethanol và flavonoid, như axit oleanolic, axit ursolic, quercetin, v.v [57].
- Tác dụng dược lý:

Fructus Ligustri Lucidi có tác dụng nổi bật trong việc ngăn ngừa loãng xương ở trên chuột nghiên cứu bằng cách ức chế stress oxy hóa, tăng mật độ khoáng của xương, cải thiện cấu trúc vi mô của xương [58].
- Vị đắng, ngọt, tính lương. Quy kinh can thận
- Công năng: bổ can thận, thanh nhiệt, minh mục, mạnh lưng gối
- Chủ trị: chứng đau mỗi lưng gối, mắt mờ, tóc bạc, ù tai, điếc tai, hoa mắt chóng mặt [51]. Tư thận dưỡng âm: trị thận âm bất túc, cốt chung, lao nhiệt. Sách bản kinh : có tác dụng BỔ trung, an năm tạng, trừ bách bệnh. Lý Thời Trân : cường dương, mạnh lưng gối, đen tóc sáng mắt [28].

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Thuốc nghiên cứu

Chất liệu nghiên cứu là cao lỏng QH với thành phần gồm các vị thuốc được trình bày ở bảng 2.1 như sau:

Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc QH

Thành phần	Tên khoa học	Hàm lượng (g)
Hà thủ ô đỏ	<i>Radix Fallopiae multiflorae</i>	30
Lạc tiên	<i>Herba Passiflorae foetidae</i>	15
Bình vôi	<i>Tuber Stephaniae</i>	15
Thạch quyết minh	<i>Concha Haliotidis</i>	30
Thảo quyết minh	<i>Semen Sennae torae</i>	30
Trân châu mẫu	<i>Concha pteriae.</i>	30
Nữ trinh tử	<i>Fructus Ligustri Lucidi</i>	15
Hạn liên thảo	<i>Herba Ecliptae</i>	15
Liên tâm	<i>Embryo Nelumbinis nuciferae</i>	15

Các vị thuốc sử dụng trong nghiên cứu đạt tiêu chuẩn chất lượng của Dược điển Việt Nam V [49] và các vị thuốc như Nữ trinh tử, Trân châu mẫu, Hạn liên thảo và Thạch quyết minh đạt tiêu chuẩn vị thuốc y học cổ truyền [52].

Cao lỏng QH có tỷ lệ 3:1 (3g dược liệu bào chế ra 1ml cao lỏng), được sản xuất theo quy trình bào chế và xây dựng tiêu chuẩn cơ sở tại công ty cổ phần Dược phẩm Phú Tín (phụ lục 1).

Chuột được cho uống thuốc nghiên cứu (cao lỏng) bằng kim cong đầu tù chuyên dụng. Bài thuốc có tổng dược liệu là 195g, bào chế ra 65ml cao lỏng QH, được dự kiến sử dụng trên người trong 1 ngày, tức liều dùng trên người dự kiến là 1,3 ml/kg/ngày. Quy đổi ra liều tương đương trên chuột nhất với hệ số quy đổi là 12 thì liều dự kiến có tác dụng trên chuột nhất là 15,6ml/kg/24h.

2.1.2. Thuốc đối chứng (chứng dương):

Thuốc chứng dương dùng trong nghiên cứu: Diazepam, viên nén 5mg, Công ty Cổ phần Dược phẩm Trung ương Vidipha, số lô 110, hạn dùng đến 10/2025.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhất trắng chủng Swiss, cả 2 giống khỏe mạnh, trọng lượng 22 ± 2 g do Viện vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp.

Động vật thí nghiệm được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý – Học viện Quân y.

2.3. Máy móc và hóa chất sử dụng trong nghiên cứu

- Cafein dạng viên nén 200mg (Ostrovit, Ba lan).
- Phenobarbital, ống tiêm 200mg/2ml, công ty cổ phần dược DANAPHA
- Sucrose, JHD Chemical, Trung Quốc, CAS 57-50-1 C₁₂H₂₂O₁₁ lọ 500g Saccharose
- Mô hình đo hoạt động ký.
- Máy đo hoạt động ký Activity cage của Hãng Ugo-Basile (Italy);
- Mô hình chữ thập nâng cao;
- Bông, còn 70% để vệ sinh máy móc sau mỗi lần đo;
- Đồng hồ bấm giây.
- Kim cong đầu tù chuyên dụng dùng cho chuột uống thuốc (Nhật Bản).

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Đánh giá tác dụng an thần, giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình đo hoạt động ký và mô hình chữ thập nâng cao

**Đánh giá tác dụng an thần trên mô hình đo hoạt động ký*

Mô hình Hoạt động ký được thực hiện theo phương pháp của Mill J và cộng sự (2002), [73].

Mô hình gồm có một lồng kính hình hộp chữ nhật với kích thước 40 x 40 x 30 cm, bộ cảm biến di chuyển của chuột và thiết bị điện tử có màn hình hiển thị giúp tự động ghi lại số lần các hoạt động của chuột. Khi ở trong môi trường tối và ít tiếng ồn chuột có xu hướng khám phá lồng được biểu hiện bằng các hoạt động di chuyển theo chiều ngang và hoạt động di chuyển lên cao theo chiều dọc. Giảm số lần di chuyển theo chiều ngang và giảm số lần di chuyển theo chiều dọc thể hiện tác dụng an thần của thuốc.

Tiến hành nghiên cứu:

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

Lô 1 (n = 10): (Chứng): Uống nước cất liều 0,2 ml/10g.

Lô 2 (n = 10): (Diazepam): Uống diazepam liều 2,4 mg/kg.

Lô 3 (n = 10): (NC1): Uống cao lỏng QH liều 15,6ml/kg/24h..

Lô 4 (n = 10): (NC2): Uống cao lỏng QH liều 31,2ml/kg/24h.

- Chuột được uống nước và thuốc thử tương ứng trong 7 ngày liên tiếp (chuột uống thuốc khi đói). Số liệu được lấy vào các thời điểm trước khi uống thuốc, ngày thứ 7 sau khi uống thuốc 1 giờ và sau uống thuốc 3 giờ. Đưa chuột vào phòng nghiên cứu 30 phút trước khi tiến hành thử nghiệm. Sau khi uống thuốc 1 giờ và 3 giờ, chuột được đặt nhẹ nhàng vào trong lồng hoạt động ký theo dõi trong 2 phút. Khi chuột di chuyển thì sẽ được thiết bị điện tử ghi lại và sau khi hết 2 phút ta ghi lại số liệu ra giấy. Sau mỗi thử nghiệm, lồng hoạt động ký được lau chùi sạch với cồn 70%. Để đảm bảo thời gian tác dụng của thuốc, chia các lô chuột thành 2 lô nhỏ, cho uống thuốc cách nhau 1 giờ.

Chỉ số đánh giá:

- Số lần chuột di chuyển theo chiều ngang.
- Số lần chuột di chuyển theo chiều dọc.

** Đánh giá tác dụng giảm lo âu trên mô hình chử thập nâng cao*

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp của G. Olayiwola và cộng sự [48].

Chuột nhắt trắng được chia lô như sau:

- Lô 1 (n=10) (chứng sinh học): uống nước cất 20ml/kg/ngày
- Lô 2 (n=10): uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày
- Lô 3 (n=10): uống cao lỏng QH liều 15,6ml/kg/24h.
- Lô 4 (n=10): uống cao lỏng QH liều 31,2 ml/kg/24h..

Chuột được uống nước cất/chứng dương/thuốc thử vào buổi sáng trong 7 ngày liên tục. Theo dõi các chỉ tiêu ở 2 thời điểm: trước uống thuốc thử và 1 giờ sau khi uống thuốc thử lần cuối vào ngày thứ 7. Tại mỗi thời điểm: chuột được đặt nhẹ nhàng vào vùng trung tâm của mô hình hướng đầu vào nhánh mở, theo dõi trong 5 phút. Chuột được tính vào các nhánh khi cả 4 chân chuột đặt vào nhánh đó. Sau mỗi thử nghiệm, mô hình được lau bằng cồn 70. Chuột được luyện tập 2 ngày trước khi tiến hành thí nghiệm.

Chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

- Số lần chuột vào nhánh mở, thời gian chuột ở nhánh mở;
- Số lần chuột vào nhánh đóng, thời gian chuột ở nhánh đóng;
- Tỷ lệ né tránh nhánh mở = $(\% \text{ số lần chuột vào nhánh đóng} + \% \text{ thời gian chuột ở nhánh đóng})/2 \times 100\%$.

2.4.2 Đánh giá tác dụng cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein và mô hình rối loạn giấc ngủ mạn tính bằng stress

**Đánh giá tác dụng ức chế kích thích, cải thiện giấc ngủ trên mô hình gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein ở chuột nhắt trắng*

Trên mô hình gây rối loạn giấc ngủ do cafein gây ra, hiệu quả cải thiện giấc ngủ của thuốc NC được đánh giá thông qua tác dụng ức chế kích thích, cải thiện các chỉ số của giấc ngủ. Cafein được sử dụng ở liều 50mg/kg thể trọng, gây tác dụng kích thích sự hưng phấn làm tăng độ trễ của giấc ngủ và giảm thời gian ngủ. Thuốc nghiên cứu ức chế kích thích, cải thiện giấc ngủ làm giảm độ trễ của giấc ngủ và tăng thời gian ngủ.

Tiến hành nghiên cứu:

Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

-Lô 1 (n =10): (Chứng sinh học): Uống nước cất 0,2 ml/10g

-Lô 2 (n = 10): (Chứng bệnh): Uống caffeine 50mg/kg + uống nước cất.

-Lô 3 (n = 10): (Diazepam): Uống caffeine 50mg/kg + uống diazepam 2,4 mg/kg.

-Lô 4 (n = 10): (NC1): Uống caffeine 50mg/kg + uống cao lỏng QH liều 15,6ml/kg/24h.

-Lô 5 (n = 10): (NC2): Uống caffeine 50mg/kg + uống Uống cao lỏng QH liều 31,2 ml/kg/24h..

Các chuột 7 tuần tuổi được nuôi ổn định trong 1 tuần. Ở tuần tuổi thứ 8, chuột được cho nhịn ăn 24h, sau đó được cho uống như phân lô. Cafein liều 50mg/kg được cho chuột uống ngay trước khi uống thuốc hoặc nước cất ở các lô từ lô 2 đến lô 5. Sau 45 phút kể từ khi uống thuốc, tiêm phúc mạc Pentobarbital liều 42 mg/kg để gây giấc ngủ trên chuột.

Chỉ số đánh giá:

- Độ trễ giấc ngủ: là thời gian tính từ khi tiêm Pentobarbital cho đến khi chuột ngủ (xác định bằng mắt phản xạ lật sấp, chuột được cho nằm ngửa và không còn khả năng lật sấp lại).

- Thời gian giấc ngủ: là thời gian từ khi chuột bắt đầu ngủ đến khi chuột thức dậy (chuột đang ở tư thế nằm ngửa thực hiện phản xạ lật sấp, trở về tư thế nằm sấp bằng bốn chân).

**Đánh giá tác dụng cải thiện giấc ngủ trên mô hình gây rối loạn giấc ngủ mạn tính bằng stress.*

+ Phân lô chuột nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

Lô 1 (n =10): (Chứng sinh học): Không gây rối loạn giấc ngủ, uống nước cất 0,2 ml/10g.

Lô 2 (n = 10): (Chứng bệnh): Gây rối loạn giấc ngủ + uống nước cất 0,2 ml/10g.

Lô 3 (n = 10): (Diazepam): Gây rối loạn giấc ngủ + uống diazepam 2,4 mg/kg.

Lô 4 (n = 10): (NC1): Gây rối loạn giấc ngủ + uống cao lỏng QH liều 15,6ml/kg/24h...

Lô 5 (n = 10): (NC2): Uống caffeine 50mg/kg + uống cao lỏng QH liều 31,2 ml/kg/24h..

+Gây mô hình rối loạn giấc ngủ mạn tính

Mô hình chuột rối loạn giấc ngủ mạn tính do stress được tiến hành theo phương pháp mô tả bởi Shinosuke Yasugaki và cs (2019) [47]. Cụ thể, chuột được giam giữ trong thiết bị giam giữ bằng nhựa để hạn chế vận động, đồng thời phần thân và đuôi được ngâm trong nước (nhiệt độ $22,0 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$) trong 2 giờ. Chuột chịu tác động stress này mỗi ngày một lần, 6 ngày liên tục trong 1 tuần và trong 3 tuần liên tục.

Chỉ số đánh giá:

- Tổng thời gian ngủ của chuột: chuột được nuôi riêng mỗi chuột một chuồng và được đặt trong hệ thống ghi đánh giá hoạt động trong 72h. Nhằm để chuột có thời gian làm quen với việc nuôi nhốt riêng và hệ thống theo

đôi, chỉ phân tích đánh giá trong khoảng thời gian 48h cuối (Rachel Michelle Sare và cs, 2019) [61]. Hoạt động của chuột được ghi lại trong các epoch, mỗi epoch 10s. Cứ 4 epoch liên tiếp chuột không hoạt động được ghi đánh dấu là chuột ngủ. Tổng thời gian ngủ ở các pha chu kỳ ngày đêm được ghi lại.

- Đánh giá cân nặng chuột.

- Thử nghiệm Sucrose Preference Test (Shinosuke Yasugaki và cs, năm 2019) [47]: ngày 1, chuột được làm quen với chuồng nuôi có 2 lọ chứa nước uống. Vào ngày thứ 2, một chai nước uống được thay bằng sucrose 2% (w/v). Chai nước uống và chai nước sucrose 2% được đặt ngẫu nhiên ở hai lỗ chứa chai nước uống để tránh chuột trở nên thích uống ở một bên cố định. Cân nặng của chai nước được đo ở thời điểm bắt đầu và 24h sau. Vị trí của 2 chai được thay đổi mỗi 12h. Chỉ số yêu thích sucrose được đánh giá theo công thức:

-Cân nặng của lượng nước sucrose tiêu thụ/(cân của lượng nước sucrose và nước uống tiêu thụ x 100 %).

2.5.Địa điểm, thời gian nghiên cứu

Địa điểm: Bộ môn Dược lý – Học viện Quân y

Thời gian: từ tháng 3/2023 đến tháng 12/2023

2.6.Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo T test-Student và test trước-sau (Avant-après). Kết quả được trình bày dưới dạng $X \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.7. Sai số và phương pháp khống chế sai số

- Sai số các phương pháp thu thập số liệu

- Các phương pháp được áp dụng để hạn chế tối đa các sai số có thể xảy ra trong quá trình thu thập, phân tích và xử lý số liệu:

- + Động vật nghiên cứu được lựa chọn tương đối đồng đều, khỏe mạnh,

không có dị tật hay dấu hiệu bất thường. Thời gian thực hiện các bước thí nghiệm giữa các lô chuột là thống nhất cùng một thời điểm.

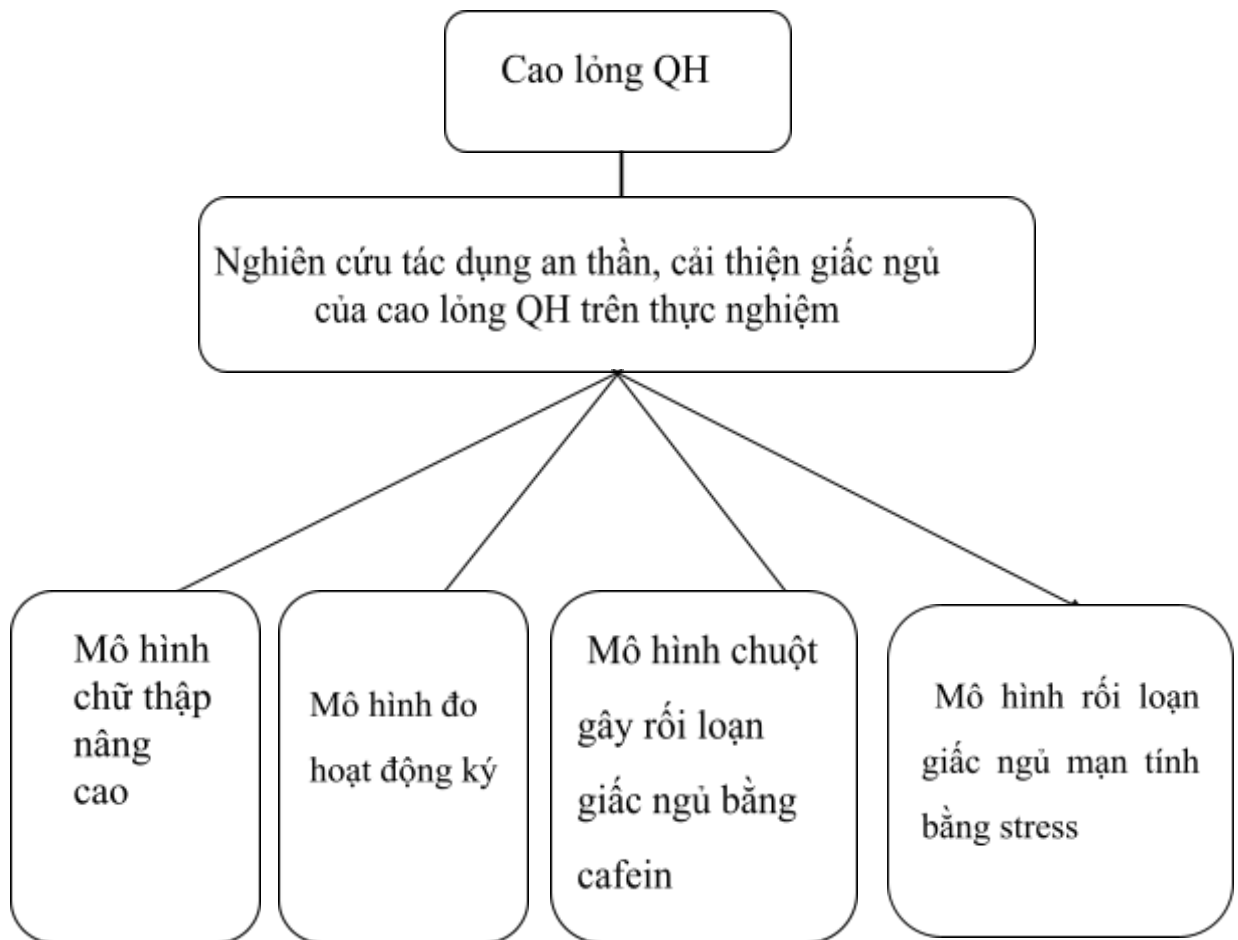
+ Số liệu được đo đạc cẩn thận và chính xác bằng các dụng cụ, máy móc tại phòng thí nghiệm. Lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

-Nghiên cứu được thực hiện trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm phù hợp, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê. 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 “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.

2.9. Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá tác dụng an thần, giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình đo hoạt động ký và mô hình chữ thập nâng cao

3.1.1. Tác dụng an thần của cao lỏng QH trên mô hình đo hoạt động ký

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của cao lỏng QH lên số lần di chuyển theo chiều ngang của chuột ($n = 10$ ở mỗi lô, $\bar{x} \pm SD$)

Lô nghiên cứu	Số lần chuột di chuyển theo chiều ngang				
	Trước NC (a)	Sau uống thuốc 1h (b)	Sau uống thuốc 3h (c)	$P_{b,c-a}$	P_{c-b}
Chứng (1)	243,50±34,47	242,10±35,82	245,40±41,34	> 0.05	> 0.05
Diazepam 2,4 (2)	244,80±34,31	181,60±34,46	191,80±36,16	< 0.01	> 0.05
QH 15,6 (3)	252,60±32,69	203,20±36,91	209,40±26,42	< 0.01	> 0.05
QH 31,2 (4)	250,20±27,06	190,70±24,21	196,80±28,31	< 0.01	> 0.05
P_{2-1}	> 0.05	< 0.01	< 0.01	-	-
P_{3-1}	> 0.05	< 0.05	< 0.01	-	-
P_{4-1}	> 0.05	< 0.01	< 0.01	-	-
$P_{3,4-2}$	> 0.05	> 0.05	> 0.05	-	-
P_{4-3}	> 0.05	> 0.05	> 0.05	-	-

Nhận xét:***So sánh giữa các lô tại cùng một thời điểm đánh giá**

So với lô chứng, chuột ở các lô dùng thuốc (2,3, 4) có số lần di chuyển theo chiều ngang tại các thời điểm sau uống thuốc (1h và 3h) giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ và $p < 0,01$).

- So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (2, 3, 4), số lần di chuyển theo chiều ngang của chuột ở các lô này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

*** So sánh trong cùng lô tại các thời điểm đánh giá**

- So với trước NC, số lần di chuyển theo chiều ngang của chuột tại các thời điểm sau uống thuốc (1h và 3h) ở các lô dùng thuốc giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- So sánh giữa thời điểm 1h và 3h sau uống thuốc, số lần di chuyển theo chiều ngang của chuột không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của cao lỏng QH lên số lần di chuyển theo chiều dọc của chuột ($n = 10$ ở mỗi lô, $\bar{x} \pm SD$)

Lô nghiên cứu	Số lần di chuyển theo chiều dọc				
	Trước NC (a)	Sau uống thuốc 1h (b)	Sau uống thuốc 3h (c)	$P_{b,c-a}$	P_{c-b}
Chứng (1)	20,20 \pm 4,08	19,90 \pm 3,35	20,70 \pm 3,65	> 0,05	> 0,05
Diazepam 2,4 (2)	19,80 \pm 3,52	11,70 \pm 2,91	12,40 \pm 3,66	< 0,01	> 0,05

QH 15,6 (3)	20,60 ± 2,67	12,30 ± 3,33	12,80 ± 3,19	< 0,01	> 0,05
QH 31,2 (4)	19,80 ± 3,33	12,00 ± 2,67	12,50 ± 2,92	< 0,01	> 0,05
p₂₋₁	> 0,05	< 0,01	< 0,01	-	-
p₃₋₁	> 0,05	< 0,01	< 0,01	-	-
p₄₋₁	> 0,05	< 0,01	< 0,01	-	-
p_{3,4-2}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	-	-
p₄₋₃	> 0,05	> 0,05	> 0,05	-	-

Nhận xét:***So sánh giữa các lô tại cùng một thời điểm đánh giá**

- So với lô chứng, chuột ở các lô dùng thuốc (2,3, 4) có số lần di chuyển theo chiều dọc tại các thời điểm sau uống thuốc (1h và 3h) giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (2, 3, 4), số lần di chuyển theo chiều dọc của chuột ở các lô này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

*** So sánh trong cùng lô tại các thời điểm đánh giá**

- So với trước NC, số lần di chuyển theo chiều dọc của chuột tại các thời điểm sau uống thuốc (1h và 3h) ở các lô dùng thuốc giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- So sánh giữa thời điểm 1h và 3h sau uống thuốc, số lần di chuyển theo chiều dọc của chuột không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

3.1.2. Tác dụng giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình chũr thập nâng cao

Kết quả được trình bày ở các bảng từ bảng 3.3 đến bảng 3.7

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến số lần chuột vào nhánh đóng**(n = 10 ở mỗi lô, $\bar{x} \pm SD$)**

Lô nghiên cứu	Số lần chuột vào nhánh đóng		
	Trước uống thuốc (a)	Sau 7 ngày uống thuốc (b)	P _{b-a}
Chứng (1)	11,20 ± 1,69	10,60 ± 1,58	> 0,05
Diazepam 2,4 (2)	11,50 ± 2,07	6,50 ± 1,84	< 0,01
QH 15,6 (3)	10,60 ± 2,01	6,80 ± 1,32	< 0,01
QH 31,2 (4)	10,90 ± 1,66	6,60 ± 1,07	< 0,01
P_{2,3,4-1}	> 0,05	< 0,01	-
P_{3,4-2}	> 0,05	> 0,05	-
P₄₋₃	> 0,05	> 0,05	-

Nhận xét:***So sánh giữa các lô tại cùng một thời điểm đánh giá**

- Tại thời điểm trước uống thuốc, số lần chuột vào nhánh đóng ở các lô nghiên cứu là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 7 ngày uống thuốc, ở các lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, số lần chuột vào nhánh đóng giảm hơn so với lô chứng ($p < 0,01$).

- Số lần chuột vào nhánh đóng ở các lô uống cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày và lô uống diazepam liều 2,4 là tương đương ($p > 0,05$).

*** So sánh trong cùng lô tại các thời điểm đánh giá**

- Ở lô chứng, số lần chuột vào nhánh đóng ở hai thời điểm đánh giá là tương đương ($p > 0,05$).

- Ở các lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, số lần chuột vào nhánh đóng ở thời điểm sau 7 ngày uống thuốc giảm hơn so với ở thời điểm trước uống thuốc ($p < 0,01$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến thời gian chuột vào nhánh đóng ($n = 10$ ở mỗi lô, $\bar{x} \pm SD$)

Lô nghiên cứu	Thời gian chuột vào nhánh đóng		
	Trước uống thuốc (a)	Sau 7 ngày uống thuốc (b)	P_{b-a}
Chứng (1)	176,55 ± 29,76	183,64 ± 37,06	> 0,05
Diazepam 2,4 (2)	174,27 ± 32,85	123,76 ± 22,11	< 0,01
QH 15,6 (3)	180,69 ± 22,97	130,95 ± 13,25	< 0,01
QH 31,2 (4)	179,53 ± 24,88	123,64 ± 17,14	< 0,01
$P_{2,3,4-1}$	> 0,05	< 0,01	-
$P_{3,4-2}$	> 0,05	> 0,05	-
P_{4-3}	> 0,05	> 0,05	-

Nhận xét:***So sánh giữa các lô tại cùng một thời điểm đánh giá**

- Tại thời điểm trước uống thuốc, thời gian chuột vào nhánh đóng ở các lô nghiên cứu là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 7 ngày uống thuốc, ở các lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, thời gian chuột vào nhánh đóng giảm hơn so với lô chứng ($p < 0,01$).

- Thời gian chuột vào nhánh đóng ở các lô uống cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày và lô uống diazepam liều 2,4 là tương đương ($p > 0,05$).

*** So sánh trong cùng lô tại các thời điểm đánh giá**

- Ở lô chứng, thời gian chuột vào nhánh đóng ở hai thời điểm đánh giá là tương đương ($p > 0,05$).

- Ở các lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, thời gian chuột vào nhánh đóng ở thời điểm sau 7 ngày uống thuốc giảm hơn so với ở thời điểm trước uống thuốc ($p < 0,01$).

**Bảng 3.5. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến số lần chuột vào nhánh mở
($n = 10$ ở mỗi lô, $\pm SD$)**

Lô nghiên cứu	Số lần chuột vào nhánh mở		
	Trước uống thuốc (a)	Sau 7 ngày uống thuốc (b)	P_{b-a}
Chứng (1)	$3,80 \pm 1,03$	$3,60 \pm 0,97$	$> 0,05$

Diazepam 2,4 (2)	4,00 ± 1,05	6,90 ± 2,13	< 0,01
QH 15,6 (3)	4,20 ± 1,14	6,30 ± 1,70	< 0,01
QH 31,2 (4)	4,10 ± 1,10	6,70 ± 2,00	< 0,01
P_{2,3,4-1}	> 0,05	< 0,01	-
P_{3,4-2}	> 0,05	> 0,05	-
P₄₋₃	> 0,05	> 0,05	-

Nhận xét:***So sánh giữa các lô tại cùng một thời điểm đánh giá**

- Tại thời điểm trước uống thuốc, số lần chuột vào nhánh mở ở các lô nghiên cứu là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 7 ngày uống thuốc, ở các lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, số lần chuột vào nhánh mở tăng hơn so với lô chứng ($p < 0,01$).

- Số lần chuột vào nhánh mở ở các lô uống cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày và lô uống diazepam liều 2,4 là tương đương ($p > 0,05$).

*** So sánh trong cùng lô tại các thời điểm đánh giá**

- Ở lô chứng, số lần chuột vào nhánh mở ở hai thời điểm đánh giá là tương đương ($p > 0,05$).

- Ở các lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, số lần chuột vào nhánh mở ở thời điểm sau 7 ngày uống thuốc tăng hơn so với ở thời điểm trước uống thuốc ($p < 0,01$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến thời gian chuột vào nhánh mở
($n = 10$ ở mỗi lô, $\bar{x} \pm SD$)

Lô nghiên cứu	Thời gian chuột vào nhánh mở		
	Trước uống thuốc (a)	Sau 7 ngày uống thuốc (b)	P_{b-a}
Chứng (1)	88,80 ± 19,79	86,92 ± 19,54	> 0,05
Diazepam 2,4 (2)	91,55 ± 22,69	149,80 ± 35,24	< 0,01
QH 15,6 (3)	93,02 ± 16,16	141,62 ± 31,38	< 0,01
QH 31,2 (4)	93,94 ± 20,55	145,71 ± 30,42	< 0,01
$P_{2,3,4-1}$	> 0,05	< 0,01	-
$P_{3,4-2}$	> 0,05	> 0,05	-
P_{4-3}	> 0,05	> 0,05	-

Nhận xét bảng 3.6:

***So sánh giữa các lô tại cùng một thời điểm đánh giá**

- Tại thời điểm trước uống thuốc, thời gian chuột vào nhánh mở ở các lô nghiên cứu là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 7 ngày uống thuốc, ở các lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, thời gian chuột vào nhánh mở tăng hơn so với lô chứng ($p < 0,01$).

- Thời gian chuột vào nhánh mở ở các lô uống cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày và lô uống diazepam liều 2,4 là tương đương ($p > 0,05$).

*** So sánh trong cùng lô tại các thời điểm đánh giá**

- Ở lô chứng, thời gian chuột vào nhánh mở ở hai thời điểm đánh giá là tương đương ($p > 0,05$).

- Ở các lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, thời gian chuột vào nhánh mở ở thời điểm sau 7 ngày uống thuốc tăng hơn so với ở thời điểm trước uống thuốc ($p < 0,01$).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột ($n = 10$ ở mỗi lô, $\bar{x} \pm SD$)

Lô nghiên cứu	Tỷ lệ né tránh nhánh mở (%)		
	Trước uống thuốc (a)	Sau 7 ngày uống thuốc (b)	P_{b-a}
Chứng (1)	70,65 ± 5,77	71,23 ± 4,25	> 0,05
Diazepam 2,4 (2)	69,85 ± 5,08	47,09 ± 4,41	< 0,01
QH 15,6 (3)	68,69 ± 4,12	50,53 ± 5,71	< 0,01
QH 31,2 (4)	69,23 ± 4,15	48,28 ± 5,77	< 0,01
P_{2-1}	$P_{2,3,4-1}$	< 0,01	-
$P_{3,4-2}$	$P_{3,4-2}$	> 0,05	-
P_{4-3}	P_{4-3}	> 0,05	-

Nhận xét:***So sánh giữa các lô tại cùng một thời điểm đánh giá**

- Tại thời điểm trước uống thuốc, tỷ lệ né tránh nhánh mở ở các lô nghiên cứu là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 7 ngày uống thuốc, ở các lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, tỷ lệ né tránh nhánh mở giảm so với lô chứng ($p < 0,01$).

- Tỷ lệ né tránh nhánh mở ở các lô uống cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày và lô uống diazepam liều 2,4 là tương đương ($p > 0,05$).

*** So sánh trong cùng lô tại các thời điểm đánh giá**

- Ở lô chứng, tỷ lệ né tránh nhánh mở ở hai thời điểm đánh giá là tương đương ($p > 0,05$).

- Ở các lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, tỷ lệ né tránh nhánh mở ở thời điểm sau 7 ngày uống thuốc giảm so với ở thời điểm trước uống thuốc ($p < 0,01$).

3.2. Kết quả đánh giá tác dụng cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein

Kết quả được trình bày ở bảng 3.8 và bảng 3.9.

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến độ trễ giấc ngủ của chuột

Lô nghiên cứu	n	Độ trễ giấc ngủ (s) $(\bar{X} \pm SD)$	% tăng so với (1)	% giảm so với (2)
Chứng sinh học (1)	10	215,60 ± 36,95	-	-
Chứng bệnh (2)	10	399,90 ± 62,88	85,48	-

Diazepam 2,4 (3)	10	237,50 ± 35,64	10,16	40,61
QH 15,6 (4)	10	253,70 ± 39,45	17,67	36,56
QH 31,2 (5)	10	248,00 ± 31,76	15,03	37,98
P₂₋₁		< 0,001	-	-
P_{3,4,5-2}		< 0,01	-	-
P_{3,4,5-1}		> 0,05	-	-
P_{4,5-3}		> 0,05	-	-
P₅₋₄		> 0,05	-	-

Nhận xét bảng 3.8:

- So với lô chứng sinh học, chuột ở lô chứng bệnh có độ trễ giấc ngủ tăng 85,48%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- So với lô chứng bệnh, chuột ở các lô dùng thuốc (3, 4, 5) có độ trễ giấc ngủ giảm lần lượt là 40,61%, 36,56% và 37,98%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (3, 4, 5), độ trễ giấc ngủ của chuột ở các lô này tương đương ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến thời gian ngủ của chuột

Lô nghiên cứu	n	Thời gian ngủ (s) $(\bar{x} \pm SD)$	% giảm so với (1)	% tăng so với (2)
Chứng sinh học (1)	10	2499,70 ± 403,50	-	-
Chứng bệnh (2)	10	1527,90 ± 217,15	38,88	-

Diazepam 2,4 (3)	10	2338,60 ± 342,52	6,44	53,06
QH 15,6 (4)	10	2169,90 ± 349,34	13,19	42,02
QH 15,6 (4)	10	2213,30 ± 289,43	11,46	44,86
p₂₋₁		< 0,001	-	-
p_{3,4,5-2}		< 0,01	-	-
p_{4,5-3}		> 0,05	-	-
p₅₋₄		> 0,05	-	-

Nhận xét bảng 3.9:

- So với lô chứng sinh học, chuột ở lô chứng bệnh có thời gian ngủ giảm 38,88%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- So với lô chứng bệnh, chuột ở các lô dùng thuốc (3, 4, 5) có thời gian ngủ tăng lần lượt là 53,06%; 42,02% và 44,86%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (3, 4, 5), độ trễ giấc ngủ của chuột ở các lô này tương đương ($p > 0,05$).

3.3. Tác dụng cải thiện giấc ngủ và hành vi cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ mạn tính bằng stress

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.10, 3.11 và 3.12.

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến tổng thời gian ngủ của chuột

Lô nghiên cứu	n	Tổng thời gian ngủ ở pha sáng (%) $(\bar{x} \pm SD)$	Tổng thời gian ngủ ở pha tối (%) $(\bar{x} \pm SD)$
Chứng sinh học (1)	1 0	26,75 ± 3,31	65,81 ± 8,32
Chứng bệnh (2)	1 0	21,16 ± 2,62	53,19 ± 6,74
Diazepam 2,4 (3)	1 0	25,83 ± 3,18	62,49 ± 7,21
QH 15,6 (4)	1 0	24,92 ± 3,54	60,96 ± 6,25
QH 31,2 (5)	1 0	26,16 ± 3,39	64,18 ± 7,11
p₂₋₁		< 0,05	< 0,05
p_{3,4,5-2}		< 0,05	< 0,05
p_{4,5-3}		> 0,05	> 0,05
p₅₋₄		> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh học, chuột ở lô chứng bệnh có tổng thời gian ngủ cả pha sáng và pha tối giảm, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So với lô chứng bệnh, chuột ở các lô dùng thuốc (3, 4, 5) có tổng thời gian ngủ cả pha sáng và pha tối tăng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (3, 4, 5), tổng thời gian ngủ cả pha sáng và pha tối của chuột ở các lô này tương đương ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến sự thay đổi cân nặng của chuột

Lô nghiên cứu	n	Sự thay đổi cân nặng của chuột (g) ($\bar{X} \pm SD$)	% giảm so với (1)	% tăng so với (2)
Chứng sinh học (1)	10	2,86 \pm 0,35	-	-
Chứng bệnh (2)	10	0,83 \pm 0,12	67,13	-
Diazepam 2,4 (3)	10	1,94 \pm 0,26	32,17	106,38
QH 15,6 (4)	10	1,75 \pm 0,22	38,81	86,17
QH 31,2 (5)	10	2,08 \pm 0,31	27,27	121,28
P_{2-1}		< 0,01	-	-
$P_{3,4,5-2}$		< 0,05	-	-

P_{4,5-3}	> 0,05	-	-
P₅₋₄	> 0,05	-	-

Nhận xét bảng 3.11:

- So với lô chứng sinh học, chuột ở lô chứng bệnh có sự thay đổi cân nặng giảm 67,13%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So với lô chứng bệnh, chuột ở các lô dùng thuốc (3, 4, 5) có sự thay đổi cân nặng tăng lần lượt là 106,38%; 86,17% và 121,28%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (3, 4, 5), sự thay đổi cân nặng của chuột ở các lô này tương đương ($p > 0,05$).

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của cao lỏng QH đến chỉ số yêu thích sucrose của chuột

Lô nghiên cứu	n	Chỉ số yêu thích Sucrose (%) ($\bar{x} \pm SD$)	% giảm so với (1)	% tăng so với (2)
Chứng sinh học (1)	10	74,16 ± 7,54	-	-
Chứng bệnh (2)	10	60,45 ± 6,92	18,49	-
Diazepam 2,4 (3)	10	68,92 ± 6,53	7,07	14,01
QH 15,6 (4)	10	66,89 ± 6,38	9,80	10,65
QH 31,2 (5)	10	71,43 ± 7,12	3,68	18,16

P₂₋₁	< 0,01	-	-
P_{3,4,5-2}	< 0,05	-	-
P_{4,5-3}	> 0,05	-	-
P₅₋₄	> 0,05	-	-

Nhận xét bảng 3.12:

- So với lô chứng sinh học, chuột ở lô chứng bệnh có chỉ số yêu thích sucrose giảm 18,49%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So với lô chứng bệnh, chuột ở các lô dùng thuốc (3, 4, 5) có chỉ số yêu thích sucrose tăng lần lượt là 14,01%; 10,65% và 18,16%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (3, 4, 5), chỉ số yêu thích sucrose của chuột ở các lô này tương đương ($p > 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về tác dụng an thần, giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình đo hoạt động ký và mô hình chữ thập nâng cao

4.1.1. Tác dụng an thần, giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình đo hoạt động ký

Tại bảng 3.1 ở lô thứ 2 cho thấy sau khi uống chuột uống thuốc diazepam liều 2,4mg/kg/ngày 1 giờ và chuột sau uống thuốc 3 giờ thì số lần chuột di chuyển theo chiều ngang lần lượt là $181,60 \pm 34,46$ và $191,80 \pm 36,16$. Nhận xét sau khi cho chuột uống diazepam 1 giờ và 3 giờ thì số lần chuột di chuyển theo chiều ngang giảm so với trước thời điểm chuột uống thuốc.

Tại lô chuột uống cao lỏng QH liều 15,6ml/kg/24h sau 1 giờ và sau 3 giờ, số lần hoạt động di chuyển theo chiều ngang lần lượt là $203,20 \pm 36,91$ và $209,40 \pm 26,42$. Nhận thấy số lần hoạt động di chuyển theo chiều ngang của chuột sau khi uống thuốc cao lỏng QH liều 15,6ml/kg/24h giảm so với trước thời điểm chuột uống cao lỏng.

Tại lô chuột uống thuốc cao lỏng QH liều 31,2ml/kg/24h sau 1 giờ và sau 3 giờ, số lần hoạt động di chuyển theo chiều ngang lần lượt là $190,70 \pm 24,21$ và $196,80 \pm 28,31$. Nhận thấy số lần hoạt động di chuyển theo chiều ngang của chuột sau khi uống thuốc cao lỏng QH liều 31,2ml/kg/24h giảm so trước thời điểm chuột uống cao lỏng.

So với trước NC, số lần di chuyển theo chiều ngang của chuột tại các thời điểm sau uống thuốc (1 giờ và 3 giờ) ở các lô dùng thuốc diazepam và cao lỏng QH giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

So với lô chứng, chuột ở các lô dùng thuốc và dùng cao lỏng QH có số lần di chuyển theo chiều ngang tại các thời điểm sau uống thuốc (1 giờ và 3

giờ) giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ và $p < 0,01$). So sánh giữa 3 lô dùng thuốc và dùng cao lỏng QH, số lần di chuyển theo chiều ngang của chuột ở các lô này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tại bảng 3.2 cho thấy hoạt động của chuột di chuyển theo chiều dọc ở các lô 1 (nhóm chứng) ở thời điểm trước uống thuốc và sau uống thuốc 1 giờ và 3 giờ uống thuốc lần lượt là $20,20 \pm 4,08$; $19,90 \pm 3,35$ và $20,70 \pm 3,65$. Tại thời điểm sau 1 giờ uống thuốc ở các lô chuột uống thuốc diazepam và uống cao lỏng QH liều 1 và liều 2 lần lượt có kết quả lần lượt là $11,70 \pm 2,91$; $12,30 \pm 3,33$ và $12,00 \pm 2,67$. Nhận thấy ở thời điểm sau 1 giờ uống thuốc số lần di chuyển theo chiều dọc ở lô uống cao lỏng QH liều 1 và liều 2 như nhau và không có sự khác biệt với lô uống thuốc diazepam với $p > 0,05$.

Tại thời điểm sau 3 giờ uống thuốc ở các lô chuột uống thuốc diazepam và uống cao lỏng QH liều 1 và liều 2 lần lượt có kết quả lần lượt là $12,40 \pm 3,66$; $12,80 \pm 3,19$ và $12,50 \pm 2,92$. Nhận thấy ở thời điểm sau 3 giờ uống thuốc số lần di chuyển theo chiều dọc ở lô uống cao lỏng QH liều 1 và liều 2 như nhau và không có sự khác biệt với lô uống thuốc diazepam với $p > 0,05$. Như vậy số lần chuột di chuyển theo chiều dọc tại thời điểm 1 giờ và 3 giờ ở các lô uống cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày và lô uống diazepam liều 2,4mg/kg /24h là tương đương ($p > 0,05$).

Tại thời điểm 1 giờ và 3 giờ sau dùng thuốc, ở lô uống diazepam thể hiện tác dụng giảm số lần chuột di chuyển theo chiều dọc so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$). Lô chuột nghiên cứu uống cao lỏng QH uống 15,6ml/kg/24h có số lần chuột di chuyển theo chiều dọc sau 1 giờ uống thuốc và sau 3 giờ so với lô chứng giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Lô chuột nghiên cứu uống cao lỏng QH uống 31,2ml/kg/24h có số lần chuột di chuyển theo chiều dọc sau 1 giờ uống thuốc và sau 3 giờ so với lô chứng giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Kết quả bảng 3.2 cho thấy, trên mô hình đo hoạt động ký, chuột ở lô uống diazepam và các lô uống cao lỏng QH ở 2 liều đều thể thể hiện tác dụng giảm lo âu bằng số lần di chuyển theo chiều dọc giảm so với lô chứng sinh học một cách rõ rệt.

Như vậy khi chuột ở trong môi trường yên tĩnh và ít ánh sáng thì chuột có xu hướng khám phá môi trường xung quanh được biểu hiện bằng các hoạt động di chuyển theo chiều ngang và hoạt động di chuyển lên cao theo chiều dọc. Nhưng khi dùng cao lỏng QH và diazepam có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, sẽ làm giảm hoạt động bình thường của chuột. Giảm số lần di chuyển theo chiều ngang và giảm số lần di chuyển theo chiều dọc thể hiện tác dụng an thần của diazepam và cao lỏng QH.

Cơ sở của mô hình dựa vào tác dụng ức chế thần kinh trung ương của thuốc làm giảm hoạt động tự nhiên như di chuyển, đứng lên, thăm dò... của động vật thí nghiệm [38]. Mô hình đo hoạt động ký đây là một trong những thử nghiệm được áp dụng nhiều trong nghiên cứu thực nghiệm như của Trần Thanh Bình và cộng sự (2021). Đánh giá độc tính cấp và tác dụng an thần của viên nén an thần-TN trên động vật thực nghiệm cho kết quả viên nén an thần- TN liều 4,32 viên/kg/ngày có tác dụng an thần và giảm hoạt động di chuyển của chuột trên mô hình đo hoạt động ký [36].

Năm 2019, tác giả Nguyễn Văn Tâm nghiên cứu tác dụng giải lo âu, an thần của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên thực nghiệm cho thấy cao lỏng Dưỡng tâm an thần thể hiện tác dụng giải lo âu thông qua giảm số lần chuột di chuyển theo chiều ngang và giảm số lần chuột di chuyển theo chiều dọc có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ở cả thời điểm 1 giờ và 3 giờ sau uống thuốc (với $p < 0,05$) [19].

4.1.2. Tác dụng an thần, giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình chữ thập nâng cao

Ở mô hình chữ thập nâng cao thì tăng thời gian và số lần ở nhánh

mở hay giảm thời gian và số lần ở nhánh đóng thể hiện tác dụng an thần của thuốc.

Tại bảng 3.3 cho thấy ở lô 1 (chứng sinh học) số lần chuột vào nhánh đóng ở 2 thời điểm là trước khi uống nước cất và sau 07 ngày uống nước cất là như nhau có số liệu lần lượt là $11,20 \pm 1,69$ và $10,60 \pm 1,58$. Không có sự khác biệt giữa trước và sau 7 ngày uống nước cất với $p > 0,05$.

Ở lô thứ 2 chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày có số lần vào nhánh đóng tại 2 thời điểm nghiên cứu lần lượt là $11,50 \pm 2,07$ và $6,50 \pm 1,84$. Ta thấy số lần vào nhánh đóng tại thời điểm trước uống diazepam giảm so với sau thời điểm uống diazepam sau 7 ngày.

Lô chuột nghiên cứu uống thuốc cao lỏng QH liều 1 uống 15,6ml/kg/24h có số lần vào nhánh đóng tại 2 thời điểm nghiên cứu trước khi uống thuốc và sau 7 ngày uống thuốc lần lượt là $10,60 \pm 2,01$ và $6,80 \pm 1,32$. Ta thấy số lần chuột nhắt trắng vào nhánh đóng tại thời điểm nghiên cứu sau 7 ngày giảm rõ rệt với trước thời điểm nghiên cứu.

Lô chuột nghiên cứu uống thuốc cao lỏng QH liều 2 uống 31,2ml/kg/24h có số lần vào nhánh đóng tại 2 thời điểm nghiên cứu trước khi uống thuốc và sau 7 ngày uống thuốc lần lượt là $10,90 \pm 1,66$ và $6,60 \pm 1,07$. Ta thấy số lần chuột nhắt trắng vào nhánh đóng tại thời điểm nghiên cứu sau 7 ngày giảm rõ rệt với trước thời điểm nghiên cứu. So với số lần vào nhánh đóng ở chuột thuốc QH liều 1 và liều 2, mặc dù lượng thuốc ở liều 2 cao gấp đôi so với liều 1 nhưng cho ra số liệu gần như tương đương với nhau về số lần chuột vào nhánh đóng. Số lần chuột vào nhánh đóng ở các lô uống cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày và lô uống diazepam liều 2,4 là tương đương ($p > 0,05$).

Tại bảng 3.4, cho thấy ở lô 1 (chứng sinh học) thời gian chuột vào nhánh đóng ở 2 thời điểm là trước khi uống nước cất 20ml/kg/ngày và sau 07 ngày uống nước cất là như nhau có số liệu lần lượt là $176,55 \pm 29,76$ và

183,64 ± 37,06. Ở lô thứ 2 chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày có thời gian vào nhánh đóng tại 2 thời điểm nghiên cứu lần lượt là 174,27 ± 32,85 và 123,76 ± 22,11. Ta thấy thời gian vào nhánh đóng sau 7 ngày uống thuốc giảm rõ rệt với trước uống thuốc.

Lô chuột nghiên cứu uống thuốc cao lỏng QH liều 1 uống 15,6ml/kg/24h có thời gian vào nhánh đóng tại 2 thời điểm nghiên cứu trước khi uống thuốc và sau 7 ngày uống thuốc lần lượt là 180,69 ± 22,97 và 130,95 ± 13,25. Ta thấy thời gian chuột nhắt trắng vào nhánh đóng tại thời điểm nghiên cứu sau 7 ngày giảm rõ rệt với trước thời điểm nghiên cứu.

Lô chuột nghiên cứu uống thuốc cao lỏng QH liều 2 uống 31,2ml/kg/24h có thời gian vào nhánh đóng tại 2 thời điểm nghiên cứu trước khi uống thuốc và sau 7 ngày uống thuốc lần lượt là 179,53 ± 24,88 và 123,64 ± 17,14. Ta thấy thời gian chuột nhắt trắng vào nhánh đóng tại thời điểm nghiên cứu sau 7 ngày giảm rõ rệt với trước thời điểm nghiên cứu. So với số lần vào nhánh đóng ở chuột thuốc QH liều 1 và liều 2, mặc dù lượng thuốc ở liều 2 cao gấp đôi so với liều 1 nhưng cho ra số liệu tương đương với nhau về thời gian chuột vào nhánh đóng. Thời gian chuột vào nhánh đóng ở các lô uống cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày và lô uống diazepam liều 2,4 là tương đương ($p > 0,05$).

Tại bảng 3.5, tại thời điểm trước uống thuốc, số lần chuột vào nhánh mở ở các lô nghiên cứu là như nhau ($p > 0,05$).

- Trên mô hình chữ thập nâng cao thì ở lô 1 (nhóm sinh học) số lần chuột vào nhánh mở ở 2 thời điểm là trước khi uống nước cất 20ml/kg/ngày và sau 7 ngày uống nước cất là như nhau có số liệu lần lượt là 3,80 ± 1,03 và 3,60 ± 0,97.

- Tại thời điểm sau 7 ngày uống thuốc, ở các lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, số lần chuột vào nhánh mở tăng hơn so với lô chứng ($p < 0,01$).

- Tại thời điểm sau 7 ngày uống thuốc, số lần chuột vào nhánh mở ở các lô uống cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày và lô uống diazepam liều 2,4 là tương đương ($p > 0,05$).

- Ở các lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, số lần chuột vào nhánh mở ở thời điểm sau 7 ngày uống thuốc tăng hơn so với ở thời điểm trước uống thuốc ($p < 0,01$).

Ở bảng 3.6, trên mô hình chữ thập nâng cao cho thấy thời gian chuột ở nhánh mở ở lô 1 (nhóm sinh học) ở cả 2 thời điểm nghiên cứu: trước uống thuốc thử và 1 giờ sau khi uống thuốc thử lần cuối vào ngày thứ 7, đều không có sự tăng hay giảm thời gian chuột vào nhánh mở, kết quả 2 lần đo lần lượt là $88,80 \pm 19,79$ và $86,92 \pm 19,54$ với $p > 0,05$.

Ở lô 2 nhóm chứng dương chuột nhất uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày, thời gian chuột ở nhánh mở ở 2 thời điểm nghiên cứu lần lượt là $91,55 \pm 22,69$ và $149,80 \pm 35,24$. Ta nhận thấy thời gian chuột vào nhánh mở ở thời điểm sau 7 ngày uống thuốc tăng hơn so với ở thời điểm trước uống thuốc ($p < 0,01$).

Ở lô 3 nhóm nghiên cứu chuột nhất uống cao lỏng QH liều 15,6 mg/kg/ngày, thời gian chuột ở nhánh mở ở 2 thời điểm nghiên cứu lần lượt là $93,02 \pm 16,16$ và $141,62 \pm 31,38$. Ta nhận thấy thời gian chuột vào nhánh mở ở thời điểm sau 7 ngày uống thuốc tăng hơn so với ở thời điểm trước uống thuốc ($p < 0,01$).

Ở lô 4 nhóm nghiên cứu chuột nhất uống cao lỏng QH liều 31,2 mg/kg/ngày thời gian chuột ở nhánh mở ở 2 thời điểm nghiên cứu lần lượt là $93,94 \pm 20,55$ và $145,71 \pm 30,42$. Nhận thấy thời gian chuột vào nhánh mở ở thời điểm sau 7 ngày uống thuốc tăng hơn so với ở thời điểm trước uống thuốc ($p < 0,01$).

Các lô 2 và lô 3, lô 4 có kết quả tại thời điểm sau khi uống thuốc thử lần cuối vào ngày thứ 7 thì có thời gian ở nhánh mở tương ứng với $149,80 \pm 35,24$; $141,62 \pm 31,38$ và $145,71 \pm 30,42$. Từ kết quả trên cho hiệu quả việc uống thuốc diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày so với thuốc QH với 2 liều lần lượt là 15,6 mg/kg/ngày và 31,2 mg/kg/ngày là tương đương nhau

Tại bảng 3.7 trên mô hình chữ thập nâng cao thì ở lô 1 (nhóm sinh học) cho thấy tỷ lệ tránh nhánh mở của chuột ở 2 thời điểm là trước khi uống nước cất 20 ml/kg/ngày và sau 07 ngày uống nước cất thì gần tương đương nhau có số liệu lần lượt là $70,65 \pm 5,77$ và $71,23 \pm 4,25$. Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột giữa thời điểm trước và sau uống nước với $p > 0,05$.

Ở lô chuột uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày có kết quả tỷ lệ né tránh nhánh mở tại thời điểm trước uống thuốc là $69,85 \pm 5,08$ và thời điểm sau 7 ngày uống thuốc là $47,09 \pm 4,41$. Có tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột ở lô uống diazepam sau 7 ngày giảm so với thời điểm trước uống thuốc với $p < 0,01$. Kết quả ở các bảng 3.7, trên mô hình chữ thập nâng cao sau 7 ngày tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột ở lô uống thuốc diazepam so với lô chứng sinh học giảm với $p < 0,01$.

Tại lô chuột uống cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày cho thấy kết quả tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột lần lượt là $68,69 \pm 4,12$ và $50,53 \pm 5,71$ tương ứng với các thời điểm trước uống thuốc và sau uống thuốc 7 ngày. Có tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột ở lô uống cao lỏng QH liều 15,6ml/kg/ngày sau 7 ngày giảm so với thời điểm trước uống cao lỏng với $p < 0,01$.

Tại lô chuột uống cao lỏng QH liều 31,2 ml/kg/ngày cho thấy kết quả tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột lần lượt là $69,23 \pm 4,15$ và $48,28 \pm 5,77$ tương ứng với các thời điểm trước uống thuốc và sau uống thuốc 7 ngày. Có tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột ở lô uống cao lỏng QH liều 31,2ml/kg/ngày sau 7 ngày giảm so với thời điểm trước uống cao lỏng với $p < 0,01$.

Nhận thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột giữa các lô uống cao lỏng QH liều 1 và liều 2 so với lô uống diazepam với $p > 0,05$. Tại thời điểm sau 7 ngày uống thuốc, ở lô uống cao lỏng QH liều 15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày, tỷ lệ né tránh nhánh mở giảm so với lô chứng ($p < 0,01$).

Như vậy có thể nói, khi chuột uống cao lỏng QH việc tăng thời gian và số lần ở nhánh mở hay giảm thời gian và số lần ở nhánh đóng thể hiện tác dụng an thần của cao lỏng QH đối với chuột.

Mô hình chữ thập nâng cao nhằm mục đích đánh giá tác dụng giải lo âu của thuốc trên chuột dựa trên tâm lý căng thẳng sợ hãi của chuột khi ở khu vực trên cao. Mô hình chữ thập nâng cao là phương pháp thực hiện tốn nhiều thời gian, tuy nhiên là thử nghiệm đáng tin cậy và được dùng rộng rãi khi đánh giá tác dụng giải lo âu. Hiện nay, có nhiều cải tiến của phương pháp này như mô hình chữ T nâng cao. Tuy nhiên, thử nghiệm này bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố như độ tuổi, giới của động vật thực nghiệm, thời gian thử nghiệm và ánh sáng [7],[39].

Theo Silvaf và Frussa-Filho [10], mô hình đấu cộn nâng cao có thể đánh giá được cả tác dụng trên trí nhớ và tác dụng giải lo âu. Thử nghiệm đánh giá trí nhớ qua thời gian trong nhánh đóng và đánh giá tác dụng an thần qua phần trăm thời gian chuột ở nhánh mở [8].

Trần Thanh Bình và cộng sự (2021) Đánh giá độc tính cấp và tác dụng an thần của viên nén an thần-TN trên động vật thực nghiệm cho thấy an thần TN làm giảm rõ rệt số lần và thời gian chuột vào nhánh đóng, tăng số lần và thời gian chuột vào nhánh mở và làm giảm tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột so với thời điểm trước dùng thuốc thử và so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) [36].

Năm 2019, tác giả Nguyễn Văn Tâm nghiên cứu tác dụng giải lo âu, an thần của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên thực nghiệm cho thấy cao lỏng

Dưỡng tâm an thần có tăng số lần, thời gian lưu tại nhánh mở, giảm tỷ lệ né tránh nhánh mở và rút ngắn thời gian lưu lại nhánh đóng [19].

4.2. Bàn luận về tác dụng cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein và mô hình gây rối loạn giấc ngủ mạn tính bằng stress

4.2.1. Tác dụng cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein

Tại kết quả ở bảng 3.8, ảnh hưởng của thuốc NC đến độ trễ giấc ngủ của chuột ta nhận thấy độ trễ giấc ngủ của chuột ở các lô chứng sinh học và chứng bệnh lần lượt là $215,60 \pm 36,95$ và $399,90 \pm 62,88$. So với lô chứng sinh học, chuột ở lô chứng bệnh có độ trễ giấc ngủ tăng 85,48%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Độ trễ giấc ngủ của chuột ở các lô dùng diazepam và cao lỏng QH liều 15,6 và 31,2 lần lượt là $237,50 \pm 35,64$; $253,70 \pm 39,45$ và $248,00 \pm 31,76$. So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (3, 4, 5), độ trễ giấc ngủ của chuột ở các lô này tương đương ($p > 0,05$). So với lô chứng bệnh, chuột ở các lô dùng thuốc (3, 4, 5) có độ trễ giấc ngủ giảm lần lượt là 40,61%; 36,56% và 37,98%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Tại kết quả bảng 3.9, trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein, So với lô chứng sinh học, chuột ở lô chứng bệnh có thời gian ngủ giảm 38,88%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. So với lô chứng bệnh, chuột ở các lô dùng thuốc (3, 4, 5) có thời gian ngủ tăng lần lượt là 53,06%; 42,02% và 44,86%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (3, 4, 5), độ trễ giấc ngủ của chuột ở các lô này tương đương ($p > 0,05$).

Nhận thấy thời gian ngủ của chuột ở các lô uống thuốc diazepam, lô sinh học và lô uống cao lỏng QH liều 1 và liều 2 không có quá nhiều sự khác biệt.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài về đánh giá tác dụng cải thiện giấc ngủ trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein như:

-Năm 2019, Suhyeon Kima và các cộng sự tiến hành nghiên cứu điều tra tác dụng tăng cường giấc ngủ tổng hợp tiềm năng của hỗn hợp GABA/l-theanine trên mô hình thử nghiệm giấc ngủ do pentobarbital gây ra cho thấy kết quả độ trễ khi ngủ giảm (20,7 và 14,9%) và tăng thời lượng ngủ (87,3 và 26,8%) so với chỉ dùng GABA hoặc theanine [24].

-Hyo-Won Kim và cs, năm 2019 tiến hành nghiên cứu tác động của chiết xuất rau diếp romaine xanh (GRE) đối với việc cải thiện giấc ngủ trên mô hình thực nghiệm cho kết quả trong mô hình mất ngủ do caffeine gây ra, tổng thời gian ngủ tăng đáng kể khi sử dụng GRE 100 mg/kg so với nhóm được điều trị bằng caffeine ($p < 0,05$) [29].

-Singeun Kim và các cs, năm 2021 tiến hành nghiên cứu tác dụng của chiết xuất lá sen chứa Quercetin-3- *O* -glucuronide đối với số lượng và chất lượng giấc ngủ ở mô hình loài gặm nhấm cho kết quả liều cao (300 mg/kg) chiết xuất lá sen etanolic làm tăng đáng kể thời gian ngủ so với nhóm bình thường ($p < 0,01$). Sử dụng chiết xuất liều thấp (150 mg/kg) và liều cao (300 mg/kg) làm tăng đáng kể chất lượng giấc ngủ. Những kết quả này chỉ ra rằng những chiết xuất lá sen (đặc biệt là quercetin-3-Oglucuronide) thể hiện hoạt động tăng cường số lượng và chất lượng giấc ngủ thông qua con đường GABAergic [65].

-Yejin Ahna và cs, năm 2022 tiến hành nghiên cứu hoạt động thúc đẩy giấc ngủ của chiết xuất nước thân rễ sen (*Nelumbo nucifera*) thông qua Thụ thể GABAA trên mô hình mất ngủ do cafein gây ra cho kết quả dùng đường uống 150 mg/kg chiết xuất nước thân rễ sen làm tăng đáng kể thời gian ngủ lên 24% so với đối chứng. Hơn nữa, chiết xuất nước thân rễ sen làm tăng giấc

ngủ chuyển động mắt không nhanh (NREM) bằng cách tăng sức mạnh theta và delta [64].

4.2.2. Tác dụng cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ mạn tính bằng stress

Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy: trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein cho thấy tổng thời gian ngủ của chuột ở pha sáng ở các lô chứng, lô bệnh, lô uống thuốc diazepam, cao lỏng QH liều 15,6 và 31,2 lần lượt là $26,75 \pm 3,31$; $21,16 \pm 2,62$; $25,83 \pm 3,18$; $24,92 \pm 3,54$; $26,16 \pm 3,39$. Còn ở tổng thời gian ngủ của chuột ở pha tối ở các lô chứng, lô bệnh, lô uống thuốc diazepam, cao lỏng QH liều 15,6 và 31,2 lần lượt là $65,81 \pm 8,32$; $53,19 \pm 6,74$; $62,49 \pm 7,21$; $60,96 \pm 6,25$; $64,18 \pm 7,11$. Nhận thấy so với lô chứng sinh học, chuột ở lô chứng bệnh có tổng thời gian ngủ cả pha sáng và pha tối giảm, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So với lô chứng bệnh, chuột ở các lô dùng thuốc (3, 4, 5) có tổng thời gian ngủ cả pha sáng và pha tối tăng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (3, 4, 5), tổng thời gian ngủ cả pha sáng và pha tối của chuột ở các lô này tương đương ($p > 0,05$)

Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy: trên mô hình gây rối loạn giấc ngủ mạn tính bằng stress có kết quả cân nặng của nhóm chuột ở nhóm chứng sinh học và chứng bệnh là $2,86 \pm 0,35$ và $0,83 \pm 0,12$. Cân nặng của chuột ở nhóm uống của cao lỏng QH liều 15,6 và liều 31,2 và chuột uống diazepam lần lượt là $1,75 \pm 0,22$; $2,08 \pm 0,31$ và $1,94 \pm 0,26$. Khi so sánh lô chứng sinh học, chuột ở lô chứng bệnh có sự thay đổi cân nặng giảm 67,13%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. So với lô chứng bệnh, chuột ở các lô dùng thuốc (3, 4, 5) có sự thay đổi cân nặng tăng lần lượt là 106,38%; 86,17% và 121,28%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (3, 4, 5), sự thay đổi cân nặng của chuột ở các lô này tương đương ($p > 0,05$).

Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy: trên mô hình gây rối loạn giấc ngủ mãn tính bằng stress có chỉ số yêu thích sucrose của chuột ở các lô chứng sinh học và chứng bệnh lần lượt là $74,16 \pm 7,54$ và $60,45 \pm 6,92$. Nhận thấy so với lô chứng sinh học, chuột ở lô chứng bệnh có chỉ số yêu thích sucrose giảm 18,49%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chỉ số yêu thích sucrose của chuột ở các lô chuột uống diazepam và các lô uống cao lỏng QH liều 15,6 và liều 31,2 lần lượt là $68,92 \pm 6,53$, $66,89 \pm 6,38$ và $71,43 \pm 7,12$. So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (3, 4, 5), chỉ số yêu thích sucrose của chuột ở các lô này tương đương ($p > 0,05$). Nhận thấy việc uống diazepam và các lô cao lỏng QH đều khiến chỉ số yêu thích sucrose của chuột giảm nhưng so với lô chứng bệnh thì tăng chỉ số yêu thích lên. So với lô chứng bệnh, chuột ở các lô dùng thuốc (3, 4, 5) có chỉ số yêu thích sucrose tăng lần lượt là 14,01%; 10,65% và 18,16%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Những kết quả này chứng minh rằng các chỉ số về thời gian ngủ, cân nặng và chỉ số yêu thích sucrose của chuột đều thay đổi đáng kể sau khi lập mô hình, cho thấy mô hình chuột bị mất ngủ do căng thẳng đã được thiết lập thành công và mô hình động vật này sẽ cung cấp cơ sở để khám phá thêm cơ chế cơ bản. căng thẳng mãn tính trong chứng mất ngủ.

Mô hình này sát với thực tế lâm sàng bị mất ngủ do stress với các chỉ số đánh giá âm tính ,thời gian ngủ ,cân nặng, chỉ số yêu thích sucrose, phù hợp với các thể bệnh. Kết quả chúng tôi nghiên cứu tương đồng với một số tác giả khác như Yu Ri Kim và cs (2022), Đánh giá tác dụng của chiết xuất *Hibiscus syriacus* Linnaeus và thành phần hoạt chất của nó, saponarin, trong mô hình động vật về rối loạn giấc ngủ do căng thẳng và giấc ngủ do pentobarbital gây ra cho kết quả ở chuột bị rối loạn giấc ngủ do căng thẳng, chiết xuất *Hibiscus syriacus* Linnaeus và thành phần hoạt chất saponarin của

nó có tác dụng có lợi đối với sự cân bằng giấc ngủ sáng/tối và thời gian duy trì giấc ngủ [31].

4.3. Bàn về cơ chế tác dụng của cao lỏng QH

*** Bàn về cơ chế tác dụng của cao lỏng QH theo Y học cổ truyền**

Bài thuốc nghiên cứu QH có xuất xứ từ là bài thuốc kinh nghiệm nhiều năm được sử dụng bởi PGS-TS Đoàn Quang Huy. Trong cao lỏng QH có đủ quân, thần, tá, sứ theo cấu trúc của một bài cổ phương. Trong đó: Trân châu mẫu, Thạch quyết minh có tác dụng trấn trọng an thần là quân. Lạc tiên, Bình vôi, Thảo quyết minh, Liên tâm có tác dụng an thần chữa mất ngủ là thần. Hà thủ ô đỏ, Nữ trinh tử, Hạng liên thảo bổ huyết bổ thận dẫn hỏa quy nguyên là tá và sứ.

Mất ngủ được miêu tả trong phạm vi chứng “Thất miên” của YHCT, theo nghĩa thất là mất, miên là ngủ, thất miên nghĩa là chỉ mất ngủ. Biểu hiện chính là khó nhập giấc hoặc khó duy trì giấc ngủ. Từ cổ xưa Y học phương Đông đã biết được tác động xấu của những cảm xúc thái quá đối với sức khỏe con người. Cáu giận quá thì hại can. Suy nghĩ lo lắng đau thương, đau buồn thì hại tỳ. Mừng vui quá ảnh hưởng đến tâm. Sợ hãi kinh khủng quá ảnh hưởng đến thận. Ưu sầu, buồn bã ảnh hưởng đến phế, tâm hư đờm khiếp, vui quá, buồn quá cũng dẫn đến tâm thần bị nhiễu hoặc tâm thần thất dưỡng mà mất ngủ [34],[41]. Theo Hải thượng lĩnh ông thì tâm là nơi chứa thần, thông nhiếp huyết mạch, can là nơi chứa phách, chứa huyết, tỳ là nơi chứa huyết và sinh ra huyết. Phàm chứng mất ngủ là do âm hư huyết kém thần, hồn và ý đều bị thương tổn. Cho nên phép chữa và xử phương cũng không nằm ngoài ba kinh tâm, can, tỳ [35]. Các vị thuốc quy vào kinh can thận như Hạng liên thảo, Nữ trinh tử, Hà thủ ô đỏ, Thảo quyết minh giúp bổ tinh của can thận. Các vị như Lạc tiên, Liên tâm, đều quy vào kinh tâm, giúp thanh tâm trừ phiền, dưỡng tâm mà an thần. Với thành phần là các vị thuốc có tác dụng dưỡng tâm an thần như Bình vôi, Lạc tiên, Thảo quyết minh, Liên tâm hay trấn trọng an

thần như Thạch quyết minh, Trân châu mẫu, tác dụng bổ can thận như Nữ trinh tử, Hạn liên thảo, Hà thủ ô, tác dụng dưỡng huyết, lương huyết, chỉ huyết ở các vị lần lượt là Hà thủ ô đỏ, Liên tâm, Hạn liên thảo. Như vậy các vị thuốc phối hợp hỗ trợ với nhau làm cho toàn bài có tác dụng trọng trấn an thần, bình can tiềm dương, dưỡng huyết, lương huyết, bổ can thận.

*** Bàn về cơ chế tác dụng của cao lỏng QH theo Y học hiện đại**

Kết quả thu được trên mô hình thực nghiệm, tại bảng 3.1, 3.2 và 3.3 đến bảng 3.7: Ở cả 2 liều đều có tác dụng giải lo âu giảm hoạt động, thể hiện qua tâm lý căng thẳng sợ hãi khi chuột ở khu vực hở, trên cao thuộc mô hình chữ thập nâng cao, giảm di chuyển theo chiều ngang và chiều dọc theo mô hình đo hoạt động ký và không có sự khác biệt với lô uống diazepam ($p > 0,05$).

Tác dụng an thần của bài thuốc QH có thể giải thích do trong thành phần của cao lỏng QH có nhiều vị thuốc như Thảo quyết minh, Lạc tiên, Bình vôi, Liên tâm có chứa các hoạt chất có tác dụng trấn tĩnh an thần đã được chứng minh bằng các nghiên cứu khoa học:

Thảo quyết minh và thành phần anthranoid có tác dụng hạ áp, an thần, nhuận tràng, tẩy xổ, kháng khuẩn, kháng nấm, chống oxy hóa bởi tăng cường hoạt động của cacsenzym chống oxy hóa, kích thích hệ miễn dịch, hạ lipid huyết. Dịch chiết của hạt có tác dụng ngăn sự biến dị gây bởi hóa chất [27]. Tác dụng an thần: thực nghiệm trên thỏ, thảo quyết minh có tác dụng an thần, biểu hiện trên điện não đồ làm tăng các thành phần sóng chậm, giảm các sóng nhanh, giảm các hoạt hóa đối với tế bào thần kinh của thể lưới và vỏ não [37].

Alcaloid toàn phần chiết từ cây lạc tiên đã được chứng minh là có tác dụng làm giảm hoạt động của chuột nhắt được kích thích dùng cafein và kéo dài thời gian gây ngủ của hexobarbital [37]. Các alkaloid có tác dụng an thần, chữa mất ngủ. Các flavonoid hỗ trợ chứng tim đập nhanh, tim hồi hộp [27].

Các công trình nghiên cứu trên cây sen mọc ở Việt Nam cho kết quả như sau: Dịch triết và alcaloid toàn phần của tâm và lá sen có tác dụng an thần, tăng trương lực và co bóp cơ tử cung thỏ, chống co thắt cơ trơn ruột gây nên bởi histamin và acetylcholin. Tâm sen có tác dụng chống thao cuồng kích động, ức chế trạng thái thần kinh gây hưng dữ, tăng vận động ở chuột cống trắng do tiêm noradrenalin vào não thất. Tác dụng này của tâm sen hiệp đồng với tác dụng của aminazin trong điều trị tâm thần phân liệt để giảm thiểu và giảm độc tính aminazin [37].

Bình vôi chứa nhiều alcaloid, trong đó L-tetrahydropalpatin có tác dụng an thần, gây ngủ, với liều 25-50 mg/kg làm giảm hoạt động tự nhiên của chuột trong thí nghiệm. Dùng với liều cao xuất hiện loạn vận động. Với liều thấp đối kháng kích thích làm tăng hoạt động của chuột do phenamin gây nên. L-tetrahydropalpatin kéo dài thời gian gây ngủ của thiopentan gấp 1,5 lần. Với liều cao có tác dụng kháng co giật và bảo vệ được một phần súc vật thí nghiệm khỏi bị tử vong [46].

KẾT LUẬN

1. Cao lỏng QH ở cả 2 mức liều (15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày trên chuột nhất trắng) có tác dụng an thần, giảm lo âu của cao lỏng QH trên mô hình đo hoạt động ký và mô hình chữ thập nâng cao, tương đương với diazepam 2,4mg/kg/ngày, cụ thể:

- Trên mô hình đo hoạt động ký làm giảm hoạt động (số lần di chuyển theo chiều ngang và chiều dọc)

- Trên mô hình chữ thập trên cao làm giảm rõ rệt số lần và thời gian chuột vào nhánh đóng, tăng số lần và thời gian chuột vào nhánh mở và làm giảm tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột so với thời điểm trước dùng thuốc thử và so với lô chứng sinh lý.

-Cao lỏng QH ở cả 2 mức liều (15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày) đều làm giảm rõ rệt số lần và thời gian chuột vào nhánh đóng, tăng số lần và thời gian chuột vào nhánh mở và làm giảm tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột so với thời điểm trước dùng thuốc thử và so với lô chứng sinh lý.

2. Cao lỏng QH ở cả 2 mức liều (15,6 ml/kg/ngày và liều 31,2 ml/kg/ngày trên chuột nhất trắng) có tác dụng cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein và mô hình gây rối loạn giấc ngủ mạn tính bằng stress, tương đương với diazepam 2,4mg/kg/ngày, cụ thể:

- Làm giảm độ trễ của giấc ngủ, tăng thời gian ngủ của chuột trên mô hình chuột gây rối loạn giấc ngủ bằng cafein.

- Làm giảm stress thông qua làm tăng chỉ số yêu thích sucrose, hồi phục sự tăng cân nặng, tăng tổng thời gian ngủ ở cả pha sáng và pha tối của chu kỳ chiếu sáng.

KIẾN NGHỊ

- Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của cao lỏng QH trên động vật thực nghiệm.
- Đánh giá tính an toàn và tác dụng cải thiện giấc ngủ của cao lỏng QH trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đinh Hữu** (2012), Rối loạn giấc ngủ ở người, *Bài giảng sinh lý học*-Trường đại học khoa học tự nhiên thuộc Đại học Quốc gia Hà Nội, tr. 48-56.
2. **Bùi Quang Huy** (2019), *Rối loạn giấc ngủ*, Nhà xuất bản Y học, tr 14-52.
3. **Cẩm nang bệnh học** (2013), “Rối loạn giấc ngủ-chữa khó hay dễ”, Nội san số đặc biệt chào mừng 50 năm thành lập bệnh viện Tâm thần Trung ương I, tr 61-64
4. **Nguyễn Xuân Bích Huyền** (2013), Bệnh rối loạn giấc ngủ ngày càng phổ biến ở Việt Nam, *Tạp chí Y học thực hành-Trung tâm sức khỏe cộng đồng số 6/2013*; tr.37-45.
5. **Bùi Quang Huy** (2021), *Rối loạn tâm thần ở người cao tuổi*, Nhà xuất bản Y học, tr 147- 155.
6. **Julia A. Shekleton** (2014), “Neurobehavioral Performance Impairment in Insomnia: Relationships with Self-Reported Sleep and Daytime Functioning”, *Sleep Research Society*, 37(1), 107–116.
7. **Bourin, M., Petit-Demoulière, B., Dhonnchadha, B. N., & Hascöet, M.** (2007). Animal models of anxiety in mice. *Fundamental & clinical pharmacology*, 21(6), 567–574.
8. **Shiotsuki, H., Yoshimi, K., Shimo, Y., Funayama, M., Takamatsu, Y., Ikeda, K., Takahashi, R., Kitazawa, S., & Hattori, N.** (2010). A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *Journal of neuroscience methods*, 189(2), 180–185.
9. **Bùi Quang Huy** (2010), *Mất ngủ*, Nhà xuất bản Y học, tr 3-51.
10. **Silva, R. H., & Frussa-Filho, R.** (2000). The plus-maze discriminative avoidance task: a new model to study memory-anxiety interactions.

Effects of chlordiazepoxide and caffeine. *Journal of neuroscience methods*, 102(2), 117–125.

11. **Nguyễn Ngọc Khôi, Đặng Nguyễn Đăng Trang** (2021), *Dược lâm sàng và điều trị*, Nhà xuất bản Y học, tr 399-414.
12. **Mai Tất Tố, Vũ Thị Trâm** (2022), *Dược lý học tập 1*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr 90-100.
13. **Phan Ngọc Tiến** (2020), *Sinh lý học y khoa*, Nhà xuất bản đại học quốc gia thành phố Hồ Chí Minh, tr 521-531.
14. **Cẩm nang bệnh học** (2010), “Rối loạn giấc ngủ” trong thông tin sức khoẻ cộng đồng 7/2010, Thư viện y học trung ương, chuyên đề tâm thần học, tr. 50-60
15. **Mai Phương Thảo** (2023), *Sinh lý học y khoa*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh, tr 694-702.
16. **Bayon và cộng sự** (2014), “Sleep debt and obesity”, *Annals of Medicine*, 46(5), 264-272.
17. **Bjorvatn et al** (2017), “High prevalence of insomnia and hypnotic use in patients visiting their general practitioner”, *Family Practice*, 34(1), 20–24.
18. **Tổ chức Y tế Thế giới** (2015), “F51.0 Rối loạn giấc ngủ không thực tồn” *Bảng phân loại thống kê quốc tế về bệnh tật và các vấn đề sức khỏe có liên quan phiên bản lần thứ 10*, 193-195.
19. **Nguyễn Văn Tâm** (2019), *Nghiên cứu độc tính, tác dụng an thần trên thực nghiệm và điều trị mất ngủ không thực tồn trên lâm sàng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần*, Luận án tiến sĩ y học, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
20. **Phạm Thị Minh Đức** (2023), *Sinh lý học tập II*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, tr 478-485.

21. **Học viện quân y, Bộ môn tâm thần và tâm lý y học** (2005), *Bệnh học tâm thần*, Nhà xuất bản quân đội nhân dân, tr 323-339.
22. **Nguyễn Hữu Chiến** (2023), “Rối loạn giấc ngủ không thực tồn”, *Giáo trình tâm thần học*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội, tr 279-291.
23. **Trần Thúy, Vũ Nam** (2006), *Chuyên đề nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr 402-408.
24. **Kim, S., Jo, K., Hong, K. B., Han, S. H., & Suh, H. J.** (2019). GABA and l-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep. *Pharmaceutical biology*, 57(1), 65–73.
25. **Trường đại học Y khoa Hà Nội, Khoa y dược học cổ truyền** (2005), “Mất ngủ”, *Bài giảng Y học cổ truyền tập I*, Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr 436-438.
26. **Nguyễn Bá Tĩnh** (2012), *Tuệ Tĩnh toàn tập*, Nhà xuất bản Y học, tr 179.
27. **Trần Hùng** (2021), *Nhận thức cây thuốc và dược liệu*, Nhà xuất bản Y học, tr 197-277.
28. **Hoàng Bảo Châu** (2018), *Phương và Dược cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr 243.
29. **Kim, H. W., Suh, H. J., Choi, H. S., Hong, K. B., & Jo, K.** (2019). Effectiveness of the Sleep Enhancement by Green Romaine Lettuce (*Lactuca sativa*) in a Rodent Model. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 42(10), 1726–1732.
30. **Nguyễn Nhược Kim** (2012), *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr 191.
31. **Kim, Y. R., Lee, S. Y., Lee, S. M., Shim, I., & Lee, M. Y.** (2022). Effect of *Hibiscus syriacus* Linnaeus extract and its active constituent, saponarin, in animal models of stress-induced sleep disturbances and pentobarbital-induced sleep. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 146, 112301.

32. **Nguyễn Văn Tâm, Nguyễn Trần Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh, Đỗ Thị Phương, Nguyễn Thị Loan** (2017). Nghiên cứu tác dụng an thần, giải lo âu của cao lỏng Dưỡng tâm an thần lên thực nghiệm. *Tạp chí y học Việt Nam*, tháng 10 số 02- 2017, tr 215 – 219.
33. **Phạm, Q. B., Nguyễn, Đức N., Nguyễn, T. L., & Phạm, T. V. A.** (2021). Đánh giá tác dụng an thần của viên nén Ích khí an thần - HVY trên thực nghiệm. *Tạp Chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, 36(3), 30-36.
34. **Đậu Xuân Cảnh** (2017), *Giáo trình nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr 168-177.
35. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác** (2021), *Hải thượng lãn ông y tông tâm lĩnh quyển 1*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 616.
36. **Trần Thanh, B., Trương Thị, TH, Hoàng Công, H., Phạm Thị, VA, & Lưu Hồng, S.** (2021). Đánh giá độc cấp cấp và hoạt động an thần của viên an thần - TN trên động vật thí nghiệm. *Tạp Chí Khoa Học Của Đại Học Tân Trào*, 7 (22).
37. **Viện dược liệu** (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam 2*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật, 138-842.
38. **Nguyễn Thị Minh Ngọc và cs** (2012), “Nghiên cứu tác dụng an thần thực nghiệm của chế phẩm Sleep Care”. *Tạp chí dược học số: 429 - Tháng 1/2012 - Trang 21-25*.
39. **Dương Thị Hương Ly, Nguyễn Thị Bích Thủy** (2016), “Đánh giá tác dụng an thần của bài thuốc chè an thần trên động vật thực nghiệm”, *Tạp chí Dược số 5*. Trang 40-44.
40. **Nguyễn Phương Dung, Lê Thị Thu Hương** (2018), “Khảo sát tác dụng an thần của bài thuốc Bá tử dưỡng tâm hoàn không có thạch xương bồ trên thực nghiệm”. *Tạp chí khoa học công nghệ số 3*. Trang 65-69.
41. **Hoàng Bảo Châu** (1997), *Nội khoa học cổ truyền*, Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr 121-145.

42. **Cao Q, Jiang Y** (2016), “Tenuifolin, a saponin derived from Radix Polygalace, exhibits sleep – enhancing effects in mice”. *Phytomedicine* 2016 Dec 15; 23(4): 1797 – 1805.
43. **Adeyemi O. O., et al** (2007), “Sedative and anticolvulsant activities of aqueous root extract of Sansevieria liberica Gerome and Labroy”, *Journal of Ethnopharmacology*, 113, 111-114.
44. 兰玉艳, 王迪 (2007), 办丹麵衰老作用的实验研究 长春中医药大学学报, 年 6 月第 23 卷第 3 期:1²-1³. Lan Ngọc Diễm, Vương Địch (2007), Nghiên cứu về tác dụng chống lão hóa của Thiên vương bổ tâm đan tại Đại học y học cổ truyền Trung Quốc Trường Xuân, *Tạp chí của Viện Khoa học Trung Quốc*, Tập 23, Số 3, Tháng 6: 12-13.
45. 邓敏贞 黎同明 (2012), 归脸汤失眠小鼠镇静催眠及记忆巩固性障碍的影响, 广州中医药大学, 页码: 438-440, 中医学报. Đặng Mẫn Trinh, Lê Đồng Minh (2012) Tại Đại học Trung Y dược Quảng Châu tiến hành nghiên cứu tác dụng an thần và ảnh hưởng tới tình trạng sút giảm trí nhớ của Quy tỳ thang trên chuột thí nghiệm mất ngủ, trang: 438-440, *Tạp chí Y học Cổ truyền Trung Quốc*.
46. **Viện dược liệu** (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam 1*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật, tr 210-1069.
47. **Yasugaki, S., Liu, C. Y., Kashiwagi, M., Kanuka, M., Honda, T., Miyata, S., Yanagisawa, M., & Hayashi, Y.** (2019). Effects of 3 Weeks of Water Immersion and Restraint Stress on Sleep in Mice. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1072.
48. **Olayiwola G, Ukponmwan O. và Olawode D.** (2013). Sedative and anxiolytic effects of the extracts of the leaves of Stachytarphetacayennensis in mice. *African Journal of of Traditional, Complementary and Alternative medicines*, 10(6), 568-579.
49. **Bộ Y Tế** (2017), Dược điển Việt Nam V tập II, Nhà xuất bản Y học Hà

- Nội, tr 1083, 1117, 1180, 1226, 1314, 1335.
50. **Đỗ Tất Lợi** (2006), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học Việt Nam, tr 282-797.
 51. **Viện nghiên cứu trung y, Bộ y tế nước cộng hòa nhân dân trung hoa** (1995), *Đông dược học thiết yếu*, Nhà xuất bản mũi cà mau - Trung ương hội Y học cổ truyền Việt Nam, tr 503.
 52. **Bộ Y Tế** (2021). *Thông tư số 38/2021/TT-BYT quy định về chất lượng dược liệu, vị thuốc cổ truyền, thuốc cổ truyền.*
 53. **Trường Đại học Y Hà Nội, Bộ môn y học cổ truyền dân tộc** (2008), “Mất ngủ”, *Y học cổ truyền*, tr 720-721.
 54. **Pan, B., Pan, W., Lu, Z., & Xia, C.** (2021). Pharmacological Mechanisms Underlying the Hepatoprotective Effects of *Ecliptae herba* on Hepatocellular Carcinoma. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021, 5591402.
 55. **Benoit Petit-Demouliere, et al** (2005) “Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity”, *Psychopharmacology*, 177, 245-255.
 56. **Chen, C., Zhao, C., Wang, X., Li, W., & Chen, X.** (2013). Mechanism and effect of shijueming (Concha Haliotidis) on serum calcium in spontaneously hypertensive rats. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan*, 33(3), 373–377.
 57. **Cao, M., Wu, J., Peng, Y., Dong, B., Jiang, Y., Hu, C., Yu, L., & Chen, Z.** (2023). Ligustri Lucidi Fructus, a traditional Chinese Medicine: Comprehensive review of botany, traditional uses, chemical composition, pharmacology, and toxicity. *Journal of ethnopharmacology*, 301, 115789.
 58. **Wu, Y., Hu, Y., Zhao, Z., Xu, L., Chen, Y., Liu, T., & Li, Q.** (2021). Protective Effects of Water Extract of *Fructus Ligustri Lucidi* against

Oxidative Stress-Related Osteoporosis In Vivo and In Vitro. *Veterinary sciences*, 8(9), 198.

59. **Oh, D. R., Kim, Y., Jo, A., Choi, E. J., Oh, K. N., Kim, J., Kang, H., Kim, Y. R., & Choi, C. Y.** (2019). Sedative and hypnotic effects of *Vaccinium bracteatum* Thunb. through the regulation of serotonergic and GABAergic systems: Involvement of 5-HT_{1A} receptor agonistic activity. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 109, 2218–2227.
60. **Zisapel N.** (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *British journal of pharmacology*, 175(16), 3190–3199.
61. **Saré, R. M., Song, A., Levine, M., Lemons, A., Loutaev, I., Sheeler, C., Hildreth, C., Mfon, A., Cooke, S., & Smith, C. B.** (2019). Chronic Sleep Restriction in Developing Male Mice Results in Long Lasting Behavior Impairments. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 13, 90.
62. **Carobrez A. P., et al** (2005), “Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: The Elevated plus maze model 20 years on”, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 1193-1205.
63. **Emamghoreishi M., et al** (2005), “Coriandrum sativum: evaluation of its anxiolytic effect in the elevated plus maze”, *Journal of Ethnopharmacology*, 96, 365-370.
64. **Ahn, Y., Kim, S., Park, C., Kim, J. E., Suh, H. J., & Jo, K.** (2022). Sleep-promoting activity of lotus (*Nelumbo nucifera*) rhizome water extract via GABA receptors. *Pharmaceutical biology*, 60(1), 1341–1348.
65. **Kim, S., Hong, K. B., Jo, K., & Suh, H. J.** (2021). Quercetin-3-*O*-glucuronide in the Ethanol Extract of Lotus Leaf (*Nelumbo nucifera*) Enhances Sleep Quantity and Quality in a Rodent

- Model via a GABAergic Mechanism. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(10), 3023.
66. **Bộ Y Tế** (2020), *Quyết định 2058/QĐ-BYT 2020 về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số rối loạn tâm thần thường gặp"*.
 67. **Paterson, L. M., Wilson, S. J., Nutt, D. J., Hutson, P. H., & Ivarsson, M.** (2009). Characterisation of the effects of caffeine on sleep in the rat: a potential model of sleep disruption. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 23(5), 475–486.
 68. **Wu, X. Y., Zhao, J. L., Zhang, M., Li, F., Zhao, T., & Yang, L. Q.** (2011). Sedative, hypnotic and anticonvulsant activities of the ethanol fraction from Rhizoma Pinelliae Praeparatum. *Journal of ethnopharmacology*, 135(2), 325–329.
 69. **Ito, H., Takemura, Y., Aoki, Y., Hattori, M., Horikawa, H., & Yamazaki, M.** (2020). Analysis of the effects of a tricyclic antidepressant on secondary sleep disturbance induced by chronic pain in a preclinical model. *PloS one*, 15(12), e0243325.
 70. **Narita, M., et al** (2011). Sleep disturbances in a neuropathic pain-like condition in the mouse are associated with altered GABAergic transmission in the cingulate cortex. *Pain*, 152(6), 1358–1372.
 71. **Robert M.J. Deacon** (2013). Measuring Motor Coordination in Mice. *Journal of Visualized Experiments*, 75, 2609.
 72. **Rodgers R. J. and Dalvi A.** (1997), “Anxiety, defence and the elevated plus maze”, *Neurosciences and Biobehavioral Reviews*, 21(6), 801-810.
 73. **Mill, J., Galsworthy, M. J., Paya-Cano, J. L., Sluyter, F., Schalkwyk, L. C., Plomin, R., & Asherson, P.** (2002). Home-cage activity in heterogeneous stock (HS) mice as a model of baseline activity. *Genes, brain, and behavior*, 1(3), 166–173.

74. **Soldatos, C. R., Allaert, F. A., Ohta, T., & Dikeos, D. G.** (2005). How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. *Sleep medicine*, 6(1), 5–13.
75. **Babicki, M., Piotrowski, P., & Mastalerz-Migas, A.** (2023). Insomnia, Daytime Sleepiness, and Quality of Life among 20,139 College Students in 60 Countries around the World-A 2016-2021 Study. *Journal of clinical medicine*, 12(2), 692.