

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, TÁC DỤNG GIẢM HO VÀ LONG ĐỜM
CỦA CAO CHIẾT BÁCH BỘ TRÊN MÔ HÌNH CHUỘT**

Đặng Nguyễn Huỳnh Trang¹, Trần Cát Đông¹, Lê Văn Thành²,

Trịnh Túy An¹, Vũ Thành Thảo^{1*}

1. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

2. Bệnh viện Chợ Rẫy

***Email: vuthanhthao@ump.edu.vn**

Ngày nhận bài: 10/3/2023

Ngày phản biện: 16/5/2023

Ngày duyệt đăng: 07/7/2023

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Rễ Bách bộ thường được sử dụng trị ho trong các bài thuốc dân gian. Ở Đăk Lăk, mỗi gốc Bách bộ 2 năm tuổi có thể thu được 0,5 kg rễ Bách bộ khô với hàm lượng tuberostemonin khoảng 0,5%. Các nghiên cứu đã chứng minh tuberostemonin là thành phần chính đóng vai trò quan trọng trong tác dụng chống ho của Bách bộ. Đây là tiền đề sản xuất chế phẩm trị ho từ rễ Bách bộ ở Đăk Lăk. **Mục tiêu nghiên cứu:** Nghiên cứu thử nghiệm tính an toàn và tác dụng trị ho của cao chiết ethanol 50% từ rễ Bách bộ (hàm lượng tuberostemonin 1,2 % kl/kl) trên mô hình động vật. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Độc tính cấp của cao chiết được đánh giá trên chuột nhắt (18 – 22 g) theo hướng dẫn của Đỗ Trung Đàm với liều thử nghiệm đường uống cao nhất là 25 g/kg thể trọng. Tác dụng giảm ho của cao chiết được đánh giá trên mô hình gây ho với amoniac, và tác dụng long đờm đánh giá dựa theo nghiên cứu của Menezes và cộng sự với hai liều thử nghiệm là 1,2 g/kg và 2,4 g/kg thể trọng. **Kết quả:** Cao chiết Bách bộ được xem là không độc với liều Dmax qua đường uống là 25 g/kg thể trọng. Với liều 2,4 g/kg thể trọng mỗi ngày, trong 7 ngày liên tục, cao chiết Bách bộ làm giảm số con ho có ý nghĩa thống kê từ 60,60 con ho xuống còn 25,90 con ho. Và cao chiết Bách bộ ở liều 1,2 g/kg thể trọng, ngày 2 lần có tác dụng long đờm tương đương với N-acetyl cystein liều 5,3 mg/kg thể trọng. **Kết luận:** Cao chiết Bách bộ không gây độc cấp tính ở liều 25 g/kg thể trọng và có tác dụng long đờm, giảm ho tốt trên mô hình thí nghiệm ở liều 2,4 g/kg thể trọng/ngày.

Từ khoá: Cao chiết Bách bộ, độc tính cấp, tác dụng giảm ho, tác dụng lom đờm.

ABSTRACT

**ACUTE TOXICITY, COUGH RELIEF AND EXPECTORANT EFFECTS
OF STEMONA TUBEROSA EXTRACT ON MICE MODEL**

Dang Nguyen Huynh Trang¹, Tran Cat Dong¹, Le Van Thanh²,

Trinh Tuy An¹, Vu Thanh Thao^{1*}

1. University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city

2. Cho Ray Hospital

Background: Stemona tuberosa root was often used to treat cough in folk remedies. In Dak Lak, each 2-year-old Bach Bo root can obtain 0.5 kg dried Stemona tuberosa Bo root with tuberostemonin content of 0.5%. Studies had proven that tuberostemonin is the main component that plays an important role in the antitussive effect of Stemona tuberosa. This was the premise for the production of a cough preparation containing stemonin from Stemona tuberosa roots in Dak Lak. **Objectives:** To examine the safety and cough relief effect of 50% ethanol extract of Stemona tuberosa root (tuberostemonin 1.2% w/w) in experimental animals **Materials and method:** The acute toxicities of Stemona tuberosa extract were evaluated on mice (18 – 22 g) according to Do Trung Dam guidelines with the highest oral test dose of 25 g/kg body weight. The cough relief effect was evaluated in ammonia-induced cough model, and the expectorant effect was evaluated

according to Menezes et al. with two test doses of 1.2 g/kg and 2.4 g/kg body weight. **Results:** *Stemona tuberosa extract was considered to be non-toxic with an oral Dmax of 25 g/kg body weight. At dose of 2.4 g/kg body weight per day for 7 consecutive days, Stemona tuberosa extract could significantly reduce the number of cough episodes from 60.60 to 25.90. And Stemona tuberosa extract at a dose of 1.2 g/kg body weight twice a day had expectorant effect equivalent to N-acetyl cysteine at a dose of 5.3 mg/kg body weight.* **Conclusions:** *Stemona tuberosa extract did not cause acute toxicity at dose of 25 g/kg body weight, and had good expectorant effect and cough relief effect on the experimental model at dose of 2.4 g/kg body weight per day.*

Keywords: *Stemona tuberosa extract, acute toxicity, cough relief effect, expectorant effect.*

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Bách bộ thường mọc ở các khu vực đát có nhiều mùn, độ ẩm cao, ura bóng, sống dựa vào thân một số loài cây gỗ hoặc bờ nương rẫy, ven rừng, chân núi đá, hốc đá, khe núi, trong thung lũng, ven suối. Cây mọc hoang nhiều ở vùng rừng núi nước ta: Hòa Bình, Phú Thọ, Bắc Giang, Thanh Hóa, Vùng Nam bộ và Tây Nguyên. Ngoài ra Bách bộ còn mọc ở Ấn Độ, Trung Quốc, Nhật Bản, Úc, Malaysia. Theo kinh nghiệm dân gian, Bách bộ có tác dụng trị ho, với các bài thuốc trị ho thường sử dụng Bách bộ với lượng từ 15-20 g, sắc làm 2 lần để lấy khoảng 100 mL nước, thêm mật ong và chia 3 lần uống trong ngày. Theo Đỗ Tất Lợi, Bách bộ có tính vị, quy kinh, vị ngọt, đắng, tính hơi ấm giúp chữa cảm mạo phong hàn, uyên phế do cảm phái phong hàn gây phế khí ngưng trệ thành các chứng: ho, ngạt mũi, khản tiếng, đau họng, tức ngực, chữa ho, long đờm [1]. Năm 1991, Phạm Thanh Kỳ và cộng sự đã phân lập và xác định cấu trúc một alkaloid là stemonin (tuberostemonin LG) từ rễ *Stemona tuberosa* [2]. Nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Tuyên (2010) [3] đã xây dựng phương pháp định lượng alkaloid toàn phần và tuberostemonin LG của Bách bộ trước và sau chế biến, cho thấy chế biến cổ truyền không làm ảnh hưởng đến hàm lượng alkaloid trong dược liệu Bách bộ. Nghiên cứu của Xu và cộng sự (2006), chứng minh tác dụng chống ho *in vivo* của *Stemona tuberosa* trên chuột là do các alkaloid chính là: croomin, stemoninin, stemonin (neotuberostemonin, tuberostemonin) [4]. Xu và cộng sự (2010), chứng minh tác dụng chống ho *in vivo* trên chuột của các hợp chất alkaloid phân lập được từ rễ loài *Stemona tuberosa* [5]. Wu và cộng sự (2016), tiến hành khảo sát được động học của neotuberostemonin – một trong những hợp chất alkaloid có tác dụng chống ho phân lập từ rễ loài *Stemona tuberosa* [6]. Ở Đăk Lăk, nguồn giống Bách bộ M'Drăk có củ to, mỗi gốc Bách bộ sau 2 năm trồng có thể thu được 0,5 kg Bách bộ khô và hàm lượng tuberostemonin đạt 0,5%, tuy nhiên tác dụng được lý của cao chiết từ rễ Bách bộ trồng tại Đăk Lăk chưa được nghiên cứu. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Nghiên cứu thử nghiệm tính an toàn và tác dụng trị ho của cao chiết ethanol 50% từ rễ Bách bộ (hàm lượng tuberostemonin 1,2 % kl/kl) trên mô hình động vật. Nghiên cứu đánh giá độc tính cấp và khả năng giảm ho và long đờm của cao chiết rễ Bách bộ trồng tại Đăk Lăk trên mô hình chuột nhắt, kết quả của nghiên cứu giúp cho việc định hướng khai thác và sử dụng hiệu quả Bách bộ tại Đăk Lăk trong việc sản xuất các sản phẩm trị ho.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- **Động vật thí nghiệm:** Chuột chũng Swiss albino, giới tính đực và cái, thể trọng 18-25 g, 8 tuần tuổi, được cung cấp bởi Viện Pasteur TP.HCM. Chuột được nuôi ổn định trong điều kiện thí nghiệm: $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm 55 - 65%, chế độ 12 giờ sáng và 12 giờ tối mỗi ngày trong vòng 7 ngày trước khi tiến hành thử nghiệm.

- Mẫu nghiên cứu: Cao Bách bộ được chiết xuất theo quy trình sau: Chiết 1 kg bột dược liệu khô cho vào bình nón dung môi là cồn 50% với tỉ lệ dược liệu: dung môi là 1:8. Tiến hành chiết đun hồi lưu ở nhiệt độ sôi (khoảng 90 °C) trong khoảng 4 giờ. Lọc lấy dịch chiết, bã dược liệu được chiết tiếp lần 2 với quy trình trên. Gộp dịch chiết 2 lần, cô thu hồi dung môi thu được cao có khối lượng 510 g (hiệu suất khoảng 51% tính trên dược liệu khô chiết).

- Phương pháp nghiên cứu

Thử nghiệm độc tính cấp

Khảo sát độc tính của cao chiết Bách bộ ở liều cao để xác định liều LD₅₀ (liều gây chết 50% động vật thí nghiệm). Cao chiết được pha loãng trong nước ở nồng độ cao nhất có thể qua được kim cho chuột uống (500 mg/mL). Chuột được nhịn đói ít nhất 12 giờ trước khi thử nghiệm. 10 chuột (gồm 5 đực và 5 cái) được cho uống dịch thử nghiệm liều duy nhất 50 mL/kg, tương đương 25 g/kg thể trọng chuột. Theo dõi các dấu hiệu bất thường trong 72 giờ đầu về thay đổi hành vi, biểu hiện ngộ độc, số chuột tử vong. Chuột được tiếp tục theo dõi đến 14 ngày. Nếu phân suất tử vong thấp hơn 100%, liều gây tử vong tuyệt đối không xác định được do đó không thể xác định được LD₅₀ [7].

Ảnh hưởng của cao chiết lên số cơn ho trong ho thực nghiệm ở chuột

Bốn mươi chuột đực được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con. Lô 1 (chứng): chuột được cho uống nước cất, thể tích 10 mL/kg thể trọng; Lô 2: Chuột được cho uống codein phosphate liều 20 mg/kg; Lô 3: chuột được cho uống cao chiết Bách bộ liều 1,2 g/kg thể trọng; Lô 4: Chuột được cho uống cao chiết Bách bộ liều 2,4 g/kg thể trọng. Chuột được uống thuốc thử liên tục trong 7 ngày vào các buổi sáng. Ngày thứ 7 sau khi uống thuốc thử 1 giờ, tiến hành gây ho cho cả 4 lô chuột bằng NH₄OH 25% (Sigma), liều 0,3 mL/bình thủy tinh 1 lít trong 45 giây. Tiến hành đếm số cơn ho trong 6 phút. Cơn ho ở chuột được xác định bằng cách quan sát chuột há miệng và kèm theo tiếng ho, co thắt cơ ngực và bụng, và giật ở bụng. % giảm số cơn ho = Số cơn ho của lô thử/ Số cơn ho của lô chứng × 100% [8].

Thử nghiệm tác dụng long đờm của cao chiết bách bộ

Tác dụng long đờm của cao Bách bộ được đánh giá dựa trên mô hình long đờm được mô tả bởi Menezes và cộng sự (2019) [9]. Chuột được tiêm phúc mô dung dịch đỗ phenol và đánh giá khả năng bài tiết đỗ phenol vào dịch tiết khí quản sau khi sử dụng thuốc hoặc mẫu thử. Bốn mươi chuột đực được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con. Lô 1 (chứng): chuột được cho uống nước cất thể tích 0,2 mL/10 g thể trọng, ngày uống 2 lần; Lô 2: chuột được cho uống N-acetyl cystein pha trong nước cất với liều 5,3 mg/kg thể trọng chuột, ngày uống 2 lần; Lô 3: chuột được cho uống cao Bách bộ pha trong nước cất nồng độ 0,6 g/kg thể trọng, ngày uống 2 lần; Lô 4: chuột được cho uống cao Bách bộ pha trong nước cất nồng độ 1,2 g/kg, ngày uống 2 lần. Sau khi cho chuột uống liều cuối cùng 30 phút, tiến hành tiêm phúc mô dung dịch đỗ phenol 1,25% pha trong NaCl 0,9%, thể tích tiêm 40 mL/kg. Sau khi tiêm phúc mô 30 phút, gây mê chuột bằng đá CO₂, rạch mở da cổ để bóc lộ khí quản. Dùng xi-lanh có gắn đầu kim 23 G luồn vào khí quản và rửa khí-phế quản bằng 0,5 mL NaCl 0,9%, thực hiện bước rửa khí-phế quản 3 lần cho mỗi chuột, thu dịch rửa gộp vào eppendorf. Ly tâm (Hettich Mikro 200, Đức) dịch rửa với tốc độ 2500 vòng/phút trong 10 phút, thu dịch nổi. Cho dịch nổi vào dung dịch NaOH 0,1 M với tỷ lệ 10:1 (v/v), trộn bằng cách lắc rung, đo độ hấp thu ở bước sóng 558 nm với máy đo quang Shimazu 1280, Nhật. Nồng độ đỗ phenol trong dịch rửa khí quản được tính dựa trên phương trình hồi quy tuyến tính độ hấp thu theo nồng độ đỗ phenol. Khả năng long đờm của mẫu thử được đánh giá dựa trên mức độ bài tiết đỗ phenol qua dịch khí quản.

- Phân tích thống kê dữ liệu: Số liệu trong nghiên cứu được thể hiện dưới dạng số trung bình \pm SEM, được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS version 23.0. Sự khác biệt giữa các lô được so sánh bằng phép kiểm định ANOVA với giá trị $p < 0,05$ được cho là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Thử nghiệm độc tính cấp

Bảng 1. Kết quả khảo sát độc tính cấp đường uống của cao Bách bộ liều 25 g/kg

Chuột thử nghiệm	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Phái	♀	♀	♀	♀	♀	♂	♂	♂	♂	♂
Trọng lượng trước thí nghiệm (g)	27,8	24,3	21,7	22,3	23,4	25,8	26,1	23,7	25,2	24,3
Số chuột tử vong sau 72 giờ										0
Số chuột tử vong sau 14 ngày										0
Trọng lượng sau 07 ngày (g)	31,6	28,2	24,8	25,4	26,6	31,6	31,3	30,3	30,7	29,5
Trọng lượng sau 14 ngày (g)	33,2	30,4	27,2	29,1	29,9	35,1	34,4	33,2	33,8	32,6

Nhận xét: Sau khi cho chuột uống thể tích 50 mL/kg thể trọng chuột, tương ứng 25 g/kg thể trọng chuột, chuột giảm hoạt động, di chuyển chậm hơn. Sau khoảng 90 phút, tất cả chuột di chuyển bình thường, ăn cám, uống nước, tiêu tiêu, cử động bình thường, không có dấu hiệu bất thường nào. Sau 24 giờ có một chuột có hiện tượng tiêu chảy nhẹ (phân uớt), nhưng triệu chứng mất sau 48 giờ. Trong thời gian 72 giờ không có chuột tử vong. Tiếp tục theo dõi chuột trong 14 ngày ở điều kiện chăm sóc bình thường, kết quả cho thấy không có thêm chuột nào tử vong; chuột sống không có bất thường về hành vi, trạng thái lông, ăn uống, tiêu tiêu. Như vậy, không xác định được liều gây tử vong tuyệt đối, không thể xác định được LD₅₀. Thử nghiệm không xác định được LD₅₀ do mức liều tối đa có thể cho chuột uống được không có chuột tử vong. Có thể kết luận cao chiết Bách bộ sử dụng đường uống gần như không độc với liều Dmax (liều của mẫu thử cao nhất có thể qua kim mà không làm chuột tử vong) là 25 g/kg thể trọng.

Kết quả tác dụng của cao chiết bách bộ lên số con ho trong ho thực nghiệm ở chuột

Kết quả thử nghiệm cho thấy, cao chiết bách bộ ở cả 2 liều sử dụng làm giảm số con ho trên chuột nhắt trắng gây ra bởi amoniac. Trong đó, cao chiết bách bộ liều 1,2 g/kg thể trọng chuột và 2,4 g/kg thể trọng chuột có xu hướng làm giảm số con ho so với lô chứng, mức giảm tương ứng 33,10 và 25,90 con ho, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ so với lô chứng 60,60 con ho và khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô uống codein phosphat là 24,70 con ho.

Bảng 2. Kết quả tác dụng của cao lỏng Bách bộ lên số con ho trong 6 phút

Lô chuột (n=10)	Số con ho	% giảm con ho
Lô 1: Chứng	$60,60 \pm 8,52$	
Lô 2: Chuột uống codein phosphat 20 mg/kg thể trọng	$24,70 \pm 7,00^*$	59,31
Lô 3: Chuột uống cao bách bộ liều 1,2 g/kg thể trọng chuột	$33,10 \pm 9,80^*$	45,42
Lô 4: Chuột uống cao bách bộ liều 2,4 g/kg thể trọng chuột	$25,90 \pm 4,30^*$	57,33

* khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng với $p < 0,01$.

Nhận xét: Đối với phần trăm giảm số con ho, các lô chuột uống cao chiết Bách bộ giảm 45,42% đến 57,33% số con ho so với lô chứng và khác biệt không có ý nghĩa so với

lô sử dụng codein phosphat. Như vậy sử dụng cao bách bộ liều 1,2 g/kg thể trọng chuột và 2,4 g/kg thể trọng chuột đều có tác dụng giảm số cơn ho trên chuột thử nghiệm.

Kết quả thử nghiệm tác dụng long đờm của cao chiết bách bộ

Nồng độ đő phenol trong các mẫu thử được tính dựa vào phương trình hồi quy tuyến tính độ hấp thu của đő phenol ở bước sóng 558 nm: $y = 7,7921x - 0,0486$ ($R^2 = 0,9982$).

Kết quả nồng độ đő phenol trong dịch rửa khí-phé quản các lô chuột thử nghiệm và mức độ thay đổi so với lô chứng sinh lý (%) được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. Nồng độ đő phenol của các lô chuột thử nghiệm

Lô chuột (n=10)	Nồng độ đő phenol ($\mu\text{g/mL}$)	Mức độ tăng so với chứng (%)
Lô 1: Chứng	$2,03 \pm 0,41$	
Lô 2: Chuột uống N-acetyl cystein 5,3 mg/kg thể trọng chuột	$3,17 \pm 0,40^{**}$	56,24
Lô 3: Chuột uống cao bách bộ liều 0,6 g/kg thể trọng chuột	$2,67 \pm 0,29^*$	35,95
Lô 4: Chuột uống cao bách bộ liều 1,2 g/kg thể trọng chuột	$3,16 \pm 0,05^{**}$	55,38

*: khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng với $p < 0,05$

**: khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng với $p < 0,001$

Kết quả cho thấy ở lô đối chứng dương cho uống N-acetyl cystein 5,3 mg/kg thể trọng chuột, nồng độ đő phenol trong dịch rửa khí-phé quản tăng 56,24% so với lô chứng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Khi cho chuột uống cao Bách bộ liều 0,6 g/kg thể trọng chuột (ngày 2 lần), và liều 1,2 g/kg thể trọng chuột (ngày 2 lần), nồng độ đő phenol tiết ra trong dịch rửa khí-phé quản tăng tương ứng 35,95% và 55,38% so với lô chứng sinh lý. Vậy, cả cao chiết ở cả hai nồng độ đều thể hiện khả năng long đờm, trong đó lô sử dụng cao chiết Bách bộ 1,2 g/kg thể trọng (ngày 2 lần) có khả năng làm long đờm khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô sử dụng N-acetyl cystein 5,3 mg/kg thể trọng.

IV. BÀN LUẬN

Cao chiết Bách bộ không gây độc tính cấp với liều Dmax là 25 g/kg thể trọng, như vậy có thể thấy cao Bách bộ không gây độc khi sử dụng. Kết quả nghiên cứu tương tự với các nghiên cứu trước đây cho thấy độc tính của cao chiết Bách bộ hay các alkanoid chiết từ Bách bộ có độc tính thấp, thường sử dụng để điều trị ho, kháng viêm [10].

Đối với tác dụng giảm ho, kết quả nghiên cứu trước cho thấy các cao chiết nước, ethanol hay các stenomin chiết từ rễ Bách bộ đều có tác dụng giảm ho. Nghiên cứu của Chung và cộng sự (2003) khi thử nghiệm mô hình gây ho với acid citric trên chuột lang cho thấy cao chiết nước của Bách bộ với liều 1 g đến 3g/kg thể trọng có tác dụng giảm ho khoảng 40% so với lô đối chứng; trong khi cao chiết ethanol 95% và xử lý với HCl và NH₄OH để thu nhận alkanoid tổng số có hiệu quả giảm ho đến 75% khi sử dụng với liều 150 mg/kg thể trọng [11]. Nghiên cứu của Zhou và cộng sự (2009) trên chuột lang và cũng thử nghiệm gây ho với acid citric cho thấy khi sử dụng các stemonin đường uống gồm neotuberostemonin và tuberostemonin với liều 100 mg/kg thể trọng giúp giảm so con ho có ý nghĩa thống kê với lô chứng, với số con ho ở lô sử dụng neotuberostemonin khoảng 7 con ho, tuberostemoi là 8 con ho so với lô chứng là 22 con ho [12]. Nghiên cứu của Xu và cộng sự 2010 trên chuột nhắt cho thấy cả neotuberostemonin, stemoninin và tuberstemonin đơn lẻ với liều 50 mg/kg đến 100 mg/kg thể trọng đều có tác dụng giảm ho từ 38,8 - 67,5% so với lô chứng không sử dụng các

stemonin này [5]. Như vậy khi so sánh với các nghiên cứu trước cho thấy cao chiết rễ Bách bộ liều 1,2 g/kg và 2,4 g/kg thể trọng có tác dụng giảm ho tương tự.

Trong nghiên cứu này, cao chiết Bách bộ sử dụng liều 1,2 g/kg thể trọng, ngày 2 lần có tác dụng long đờm tương ứng với N-acetyl cystein 5,3 mg/kg thể trọng. Tuy nhiên các dữ liệu về tác dụng long đờm của cao chiết Bách bộ khá ít, các nghiên cứu về tác dụng long đờm chủ yếu tại Trung Quốc như nghiên cứu của Chen và cộng sự (2012) [13].

V. KẾT LUẬN

Cao chiết Bách bộ không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng *Swiss albino* ở liều Dmax là 25 g/kg thể trọng. Với liều cao bách bộ thử nghiệm là 1,2 g/kg và 2,4 g/kg thể trọng giúp giám số con ho so với lô chứng. Đối với tác dụng long đờm, cao chiết bách bộ liều 1,2 g/kg thể trọng ngày 2 lần giúp cải thiện khả năng tiết đồ phenol trong dịch rửa khí-phế quản tương tự với lô chuột uống N-acetyl cystein 5,3 mg/kg thể trọng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Đỗ Tất Lợi. Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. Nhà xuất bản Y học. 2004. 160-161.
- Phạm Thanh Kỳ, Nguyễn Xuân Dũng, Vũ Ngọc Kim. Alcaloid chính trong rễ củ bách bộ (*Stemona lour.*) mọc ở Việt Nam. *Tạp chí Dược học*. 1991. 5, 4-5.
- Nguyễn Văn Tuyền. Nghiên cứu tác dụng giảm ho long đờm của Bách bộ trước và sau chế biến", *Tạp chí Dược học*. 2010. 407(5), 15-17.
- Xu YT, Hon PM, Jiang RW, et al. Antitussive effects of *Stemona tuberosa* with different chemical profiles", *J Ethnopharmacol*. 2006. 108(1), 46-53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750339>.
- Xu YT, Shaw PC, Jiang RW, et al. Antitussive and central respiratory depressant effects of *Stemona tuberosa*, *J Ethnopharmacol*. 2010. 128(3), 679-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219659>.
- Wu Y, Ou L, Han D, et al. Pharmacokinetics, biodistribution and excretion studies of neotuberostemonine, a major bioactive alkaloid of *Stemona tuberosa*. *Fitoterapia*. 2016. 112, pp.22-29. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X16301010>.
- Đỗ Trung Đàm. Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc. Nhà xuất bản Y học. 2014. 11-190.
- Hu JR, Jung CJ, Ku SM, et al. Anti-inflammatory, expectorant, and antitussive properties of Kyeongok-go in ICR mice. *Pharm Biol*. 2021. 59(1), 321-334. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33770452>.
- Menezes PMN, Brito MC, de Sá PGS, et al. Analytical and pharmacological validation of the quantification of phenol red in a mouse model: An optimized method to evaluate expectorant drugs. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2019. 98, 106586. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056871919300437>.
- Greger H. Structural classification and biological activities of *Stemona* alkaloids, *Phytochemistry Reviews*. 2019. 18(2), 463-493. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09602-6>.
- Chung HS, Hon PM, Lin G, et al. Antitussive activity of *Stemona* alkaloids from *Stemona tuberosa*, *Planta Med*. 2003. 69(10), 914-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648394>.
- Zhou X, Leung PH, Li N, et al. Oral absorption and antitussive activity of tuberostemonine alkaloids from the roots of *Stemona tuberosa*. *Planta Med*. 2009. 75(6), 575-80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19214944>.
- Chen XX, Ju CG, Xia LB, et al. The difference in antitussive and expectorant activity between the different polar fractions of crude and processed *Stemona tuberosa*, *Chin. J. Exp. Tradit. Med*. 2012. 18, 146–149.