

**ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA CHẾ PHẨM
ĐINH TÂM NGỌC THÁI TỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC
TRÊN NGHIỆN CỬU THỰC NGHIỆM**

Nguyễn Thị Ngọc Quyên^{1,2}, Nguyễn Thanh Hà Tuấn^{2}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu độc tính cấp của chế phẩm Đinh tâm Ngọc Thái (ĐTNT) trên chuột nhắt trắng Swiss và ảnh hưởng của chế phẩm tới một số chỉ số huyết học trên chuột cống trắng Wistar thực nghiệm. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu độc tính cấp theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon. Nghiên cứu ảnh hưởng của ĐTNT đến một số chỉ số huyết học theo hướng dẫn của WHO. **Kết quả:** Chuột nhắt trắng được uống chế phẩm ĐTNT liều từ 25 mL/kg (tương đương 186,90g dược liệu/kg thể trọng) đến 150 mL/kg (tương đương 101,40g dược liệu/kg thể trọng), theo dõi sau uống thuốc 72 giờ và sau 7 ngày không thấy có chuột chết. Chuột cống trắng được uống ĐTNT liên tục trong 28 ngày với liều 7 mL/kg/ngày (tương đương 4,732g dược liệu/kg/ngày) và 21 mL/kg/ngày (tương đương 14,196g dược liệu/kg/ngày) không ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học. **Kết luận:** Chế phẩm ĐTNT không thể hiện độc tính cấp và không làm thay đổi một số chỉ số huyết học trên chuột cống trắng thực nghiệm.

Từ khóa: Đinh tâm Ngọc Thái; Độc tính cấp; Chỉ số huyết học.

**EVALUATION OF ACUTE TOXICITY AND EFFECTS OF
DINH TAM NGOC THAI FORMULATION
ON SOME HEMATOLOGICAL PARAMETERS
IN AN EXPERIMENTAL STUDY**

Abstract

Objectives: To investigate the acute toxicity of the Dinh tam Ngoc Thai (DTNT) formulation in Swiss albino mice and the effects of the formulation on certain hematological parameters in experimental Wistar rats. **Methods:** Acute toxicity was studied using the Litchfield-Wilcoxon method. The effects of DTNT on some

¹Viện Y học Cổ truyền Quân Đội

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Hà Tuấn (nguyentuan000010@gmail.com)

Ngày nhận bài: 17/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1262>

hematological parameters were studied according to WHO guidelines.

Results: Swiss albino mice were administered the DTNT formulation at doses ranging from 25 mL/kg (equivalent to 186.90g of medicinal herbs/kg body weight) to 150 mL/kg (equivalent to 101.40g of medicinal herbs/kg body weight). No mortality was observed during the 72-hour monitoring period and the subsequent 7 days. Wistar rats were administered DTNT continuously for 28 days at doses of 7 mL/kg/day (equivalent to 4.732g of medicinal herbs/kg/day) and 21 mL/kg/day (equivalent to 14.196g of medicinal herbs/kg/day), with no effects on hematological parameters. **Conclusion:** The DTNT formulation did not exhibit acute toxicity and did not alter certain hematological parameters in experimental Wistar rats.

Keywords: Dinh tam Ngọc Thai; Acute toxicity; Hematological parameter.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngủ là trạng thái sinh lý thiết yếu và là một phần không thể thiếu của cuộc sống, mang lại lợi ích lớn cho sức khỏe. Một giấc ngủ tốt sẽ giúp phục hồi chức năng của các cơ quan trong cơ thể [1, 2]. Mất ngủ đang là chứng bệnh ngày càng phổ biến, trở thành mối quan tâm lớn trong xã hội hiện đại. Trên toàn thế giới, có 1/3 - 2/3 số người trưởng thành có triệu chứng mất ngủ ở các mức độ khác nhau và khoảng 10 - 15% có mất ngủ mạn tính với các hậu quả ban ngày. Theo tác giả Bùi Quang Huy, mỗi năm có khoảng 30 - 45% số bệnh nhân trưởng thành tại Việt Nam gặp tình trạng mất ngủ. Mất ngủ ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống, nếu không được điều trị sẽ làm tăng nguy cơ các rối loạn tâm thần, bệnh lý

tim mạch [3, 4]. Từ bài thuốc kinh nghiệm “An thần định trí QY” gồm các vị Lạc tiên, Táo nhân, Bạch linh, Đan sâm, Sinh địa, Mạch môn, Bá tử nhân, Viễn chí, Mẫu lệ, Đảng sâm, Mộc hương, Đương quy, Sài hồ, Cam thảo đã được đánh giá trên thực nghiệm cho thấy tính an toàn của bài thuốc [5], Công ty Cổ phần Y Dược Ngọc Thái đã nghiên cứu chiết xuất tạo ra chế phẩm DTNT với mục đích hiện đại hóa dạng bào chế thuốc y học cổ truyền, nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị, thuận tiện cho người bệnh sử dụng thuốc. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá độc tính cấp và ảnh hưởng tới một số chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm để đánh giá tính an toàn của chế phẩm DTNT một cách khoa học nhất.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Chất liệu nghiên cứu:* Chế phẩm ĐTNT của Công ty Cổ phần Y Dược Ngọc Thái. Thành phần trong 50mL chế phẩm chiết xuất từ 33,8g hỗn hợp thuốc gồm Lạc tiên (Herba Passiflorae foetidae) 5g; Táo nhân (Zizyphus jujuba Lamk) 4,5g; Bạch linh (Poria cocos Wolf) 4,5g; Đan sâm (Radix Salviae multiorrhizae) 4,5g; Sinh địa (Radix Rehmania glutinosa) 4g; Mạch môn (Radix Ophiopogoni) 3g; Bá tử nhân (Semen Thuja orientalis) 2g; Viễn chí (Radix Polygalae) 1,5g; Mẫu lệ (Concha Ostreae) 1,4g; Đảng sâm (Radix Codonopsis) 1,25g; Mộc hương (Radix Saussureae lappae) 800mg; Dương quy (Radix Angelicae Sinensis) 600mg; Sài hồ (Radix Bupleurum chinensis) 550mg; Cam thảo (Radix et Rhizoma Glycyrrhiza) 200mg. Phụ liệu: Nước tinh khiết, chất điều chỉnh độ acid (acid citric), chất bảo quản (natri benzoat).

Liều dùng: Dự kiến trên lâm sàng cho người lớn là 50 mL/ngày, tương đương 33,8g dược liệu/người/ngày ở người 50kg thể trọng. Như vậy, liều dùng trên người là 1 mL/kg thể trọng/ngày tương đương 0,676g dược liệu/kg/ngày. Liều dùng cho chuột được tính liều dựa trên cơ sở liều dùng kinh nghiệm trên người. Liều ngoại suy trên

chuột cống (hệ số 7) là 7 mL/kg/ngày tương đương 4,732g dược liệu/kg/ngày, trên chuột nhắt (hệ số 12) là 12 mL/kg/ngày tương đương 8,112g dược liệu/kg thể trọng/ngày [6].

Chuột được cho uống cường bức (mẫu thử được đưa trực tiếp vào dạ dày chuột) bằng kim cong đầu tù chuyên dụng. Đối với thử nghiệm độc tính cấp, để nâng cao liều dùng cho chuột, chế phẩm được cô đặc lại bằng cô quay chân không đến khi còn 1/2 thể tích ban đầu.

* *Đối tượng nghiên cứu:* Nghiên cứu sử dụng 50 chuột nhắt trắng dòng Swiss trưởng thành (7 - 8 tuần tuổi, khỏe mạnh, cân nặng 18 - 22g, cả hai giống) và 30 chuột cống trắng dòng Wistar trưởng thành (8 - 10 tuần tuổi, khỏe mạnh, cân nặng 180 - 200g, cả hai giống). Động vật được nuôi tại phòng nuôi động vật thí nghiệm của Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y, trong điều kiện nhiệt độ 24 - 27°C, độ ẩm 50 - 60%, chu kỳ sáng/tối 12 giờ/12 giờ chiếu sáng từ 6 - 18 giờ.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 6/2024 - 12/2024 tại Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y.

* *Thiết bị, hóa chất:* Máy phân tích huyết học Humancout 30TS (hãng Human, Đức); hóa chất xét nghiệm huyết học (hãng Human, Đức); kim

cong đầu tù chuyên dụng dùng cho chuột uống thuốc (Nhật Bản).

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng Swiss*: Xác định độc tính cấp và liều gây chết 50% số chuột thí nghiệm (LD_{50}) của chế phẩm ĐTNT trên chuột nhắt trắng qua đường uống bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon [6] và theo hướng dẫn của WHO [7].

Chuột được nhịn ăn 12 giờ trước uống thuốc (vẫn cho uống nước đầy đủ), sau đó 50 chuột được chia thành 5 lô (10 con/lô) và cho uống chế phẩm với liều tăng dần. Theo dõi số chuột chết trong 72 giờ đầu và tình trạng chung (ăn uống, thần kinh, vận động, bài tiết...), theo dõi trong 7 ngày tiếp theo sau khi uống thuốc. Nếu chuột chết sẽ được mổ để đánh giá đại thể tổn thương của các cơ quan (vi thể nếu cần). Từ đó xác định liều cao nhất không gây chết (0%), liều thấp nhất gây chết hoàn toàn (LD_{100}) và các liều trung gian, dựa trên dữ liệu này xây dựng đồ thị tuyến tính của chế phẩm.

* *Nghiên cứu ảnh hưởng của chế phẩm ĐTNT lên chức năng tạo máu ở chuột cống trắng Wistar theo đường uống*:

Chuột cống trắng, thuần chủng, 30 con, chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô chứng: Uống nước cất 10 mL/kg/ngày.

- Lô thử 1: Uống mẫu thử liều 7 mL/kg/ngày (tương đương 4,732g được liều/kg/ngày)

- Lô thử 2: Uống mẫu thử liều 21 mL/kg/ngày (tương đương 14,196g được liều/kg/ngày).

Chuột được cho uống chế phẩm ĐTNT hoặc nước cất (tùy theo lô) mỗi ngày một lần vào 8 giờ sáng trong 28 ngày. Đánh giá chức năng tạo máu qua các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, tiểu cầu) tại các thời điểm: Trước khi uống (D0), ngày 14 (D14) và ngày 28 (D28).

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.2, được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$, phân tích thống kê được thực hiện bằng thuật toán T-test student và One-way Anova để so sánh giá trị trung bình.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu trên động vật của Học viện Quân y theo Quyết định số 01/2014/CNChT-HĐĐĐĐV ngày 28/6/2024. Số liệu nghiên cứu được Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Độc tính cấp

Bảng 1. Độc tính cấp của chế phẩm ĐTNT trên chuột nhắt trắng.

Lô chuột	Số chuột	TT uống (mL/10g/lần)	CD mẫu	SL uống	Liều dùng mL CP/kg/ngày	g DL/kg/ngày	Số chuột sống/chết sau 72 giờ/7 ngày
Lô 1	10	0,25mL	Không	1	25mL	16,90g	10/0
Lô 2	10	0,25mL	Không	2	50mL	33,80g	10/0
Lô 3	10	0,25mL	Không	3	75mL	50,70g	10/0
Lô 4	10	0,25mL	Có	2	100mL	67,60g	10/0
Lô 5	10	0,25mL	Có	3	150mL	101,40g	10/0

(TT: Thể tích; CD: Cô đặc; SL: Số lần; CP: Chế phẩm; DL: Dược liệu)

Chuột được cho uống mẫu thử với các mức liều từ 25mL chế phẩm/kg (tương đương 186,90g dược liệu/kg thể trọng) đến 150mL chế phẩm/kg (tương đương 101,40g/kg thể trọng). Theo dõi sau uống thuốc 72 giờ và sau 7 ngày, không thấy có chuột chết. Trong ngày đầu sau khi uống mẫu thử, chuột ở các lô dùng liều cao (lô 4, lô 5) có biểu hiện giảm hoạt động và xù lông nhẹ, nhưng từ ngày thứ hai trở đi, tất cả đều trở lại ăn uống, hoạt động bình thường, ngoài ra không có biểu hiện bất thường khác. Liều có tác dụng trên chuột nhắt trắng là 12 mL/kg/ngày. Chuột đã dùng đến mức liều 150 mL/kg thể trọng, nghĩa là gấp 12,5 lần nhưng không có chuột nào chết hoặc biểu hiện dấu hiệu độc tính.

2. Đánh giá ảnh hưởng của chế phẩm ĐTNT lên chức năng tạo máu

Bảng 2. Ảnh hưởng của chế phẩm ĐTNT lên số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột ($\bar{X} \pm SD$).

Chỉ tiêu	Thời điểm	Lô chứng ⁽¹⁾	Lô thử 1 ⁽²⁾	Lô thử 2 ⁽³⁾	p
Số lượng hồng cầu (Tetra/L)	D0 ^(a)	9,1 $\pm$ 0,46	9,39 $\pm$ 0,98	8,69 $\pm$ 0,90	p ₂₋₁ > 0,05
	D14 ^(b)	8,48 $\pm$ 1,06	9,10 $\pm$ 0,66	9,07 $\pm$ 1,13	p ₃₋₁ > 0,05
	D28 ^(c)	8,98 $\pm$ 0,77	8,85 $\pm$ 0,80	9,32 $\pm$ 0,56	p ₃₋₂ > 0,05
	P _{trong cùng lô}	p _{b-a} > 0,05; p _{c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			
Hàm lượng huyết sắc tố (g/dL)	D0 ^(a)	159,70 $\pm$ 10,89	163,30 $\pm$ 18,86	159,40 $\pm$ 3,06	p ₂₋₁ > 0,05
	D14 ^(b)	150,70 $\pm$ 12,29	153,90 $\pm$ 15,76	151,30 $\pm$ 19,44	p ₃₋₁ > 0,05
	D28 ^(c)	155,20 $\pm$ 13,65	152,70 $\pm$ 16,41	159,80 $\pm$ 6,91	p ₃₋₂ > 0,05
	P _{trong cùng lô}	p _{b-a} > 0,05; p _{c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			

Kết quả cho thấy số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05) khi so sánh trong cùng lô ở các thời

điểm D0, D14 và D28, cũng như so sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm đánh giá.

Bảng 3. Ảnh hưởng của chế phẩm ĐTNT lên hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột ($\bar{X} \pm SD$).

Chỉ tiêu	Thời điểm	Lô chứng ⁽¹⁾	Lô thử 1 ⁽²⁾	Lô thử 2 ⁽³⁾	p
Hematocrit (%)	D0 ^(a)	44,41 $\pm$ 3,35	46,06 $\pm$ 5,41	43,57 $\pm$ 0,77	$p_{2-1} > 0,05$
	D14 ^(b)	43,18 $\pm$ 3,54	42,67 $\pm$ 5,05	40,18 $\pm$ 5,48	$p_{3-1} > 0,05$
	D28 ^(c)	43,24 $\pm$ 4,96	42,88 $\pm$ 5,44	43,95 $\pm$ 2,95	$p_{3-2} > 0,05$
	P trong cùng lô	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			
Thể tích trung bình hồng cầu (fl)	D0 ^(a)	47,40 $\pm$ 4,79	49,20 $\pm$ 3,52	48,50 $\pm$ 5,30	$p_{2-1} > 0,05$
	D14 ^(b)	47,20 $\pm$ 3,43	46,40 $\pm$ 4,58	45,80 $\pm$ 3,01	$p_{3-1} > 0,05$
	D28 ^(c)	48,10 $\pm$ 1,29	47,20 $\pm$ 3,65	47,40 $\pm$ 2,17	$p_{3-2} > 0,05$
	P trong cùng lô	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

Kết quả từ bảng 2 cho thấy, hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột khi so sánh giữa các thời điểm đánh giá trong cùng một lô, cũng như giữa các lô tại cùng một thời điểm đánh giá thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4. Ảnh hưởng của chế phẩm ĐTNT lên số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột ($\bar{X} \pm SD$).

Chỉ tiêu	Thời điểm	Lô chứng ⁽¹⁾	Lô thử 1 ⁽²⁾	Lô thử 2 ⁽³⁾	p
Số lượng bạch cầu (G/L)	D0 ^(a)	8,65 $\pm$ 1,18	9,50 $\pm$ 1,28	13,28 $\pm$ 10,92	$p_{2-1} > 0,05$
	D14 ^(b)	8,48 $\pm$ 0,85	9,14 $\pm$ 1,04	8,61 $\pm$ 1,07	$p_{3-1} > 0,05$
	D28 ^(c)	8,91 $\pm$ 2,24	8,90 $\pm$ 1,52	9,52 $\pm$ 2,68	$p_{3-2} > 0,05$
	P trong cùng lô	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			
Số lượng tiểu cầu (G/L)	D0 ^(a)	630,00 $\pm$ 90,11	587,30 $\pm$ 207,19	547,00 $\pm$ 27,39	$p_{2-1} > 0,05$
	D14 ^(b)	556,60 $\pm$ 102,98	469,20 $\pm$ 88,01	520,90 $\pm$ 108,16	$p_{3-1} > 0,05$
	D28 ^(c)	579,50 $\pm$ 75,90	499,60 $\pm$ 94,47	558,00 $\pm$ 39,40	$p_{3-2} > 0,05$
	P trong cùng lô	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

Kết quả cho thấy khi so sánh trong cùng lô thì lô chứng, lô thử 1 và lô thử 2 ở ba thời điểm đánh giá D0, D14, D18 cũng như so sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm đánh giá, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu độc tính cấp cho thấy chế phẩm ĐTNT an toàn trên chuột nhắt trắng khi dùng đường uống. Với liều lượng tăng dần từ 25mL chế phẩm/kg (tương đương 186,90g dược liệu/kg thể trọng) đến 150mL chế phẩm/kg (tương đương 101,40g/kg thể trọng), không ghi nhận trường hợp chuột chết sau 72 giờ theo dõi và trong 7 ngày tiếp theo. Mặc dù có một số biểu hiện thoáng qua như giảm vận động, xù lông ở các lô dùng liều cao trong 24 giờ đầu, nhưng các triệu chứng này tự hồi phục nhanh chóng.

Nghiên cứu cũng cho thấy việc sử dụng chế phẩm ĐTNT liên tục trong 28 ngày trên chuột cống trắng, với liều 7 mL/kg/ngày (tương đương 4,732g dược liệu/kg/ngày) và 21 mL/kg/ngày (tương đương 14,196g dược liệu/kg/ngày), không gây ảnh hưởng đến một số chỉ số huyết học. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt nào về số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu giữa các lô thử 1, lô thử 2 và lô chứng tại các thời điểm trước khi uống thuốc, ngày 14 và ngày 28 sau dùng thuốc. Điều này cho thấy chế phẩm ĐTNT không gây ra các tác động tiêu cực đến chức năng tạo máu của chuột trong điều kiện thí nghiệm.

Kết quả về tính an toàn của ĐTNT có thể giải thích dựa trên thành phần của

nó. Các dược liệu cấu tạo nên bài thuốc trong chế phẩm đều là dược liệu hầu như không có độc tính. Trong các vị thuốc cấu thành nên bài thuốc đáng chú ý được báo cáo có thể hiện độc tính LD50 là Cam thảo. Mặc dù Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhiza*) được báo cáo có LD50 đường uống trên chuột nhắt là 14,2 - 18 g/kg [8], nhưng lượng Cam thảo được sử dụng trong chế phẩm chỉ là 200 mg/kg trong 50mL, tương đương 4 mg/kg trong 1mL chế phẩm ở người 50kg. Khi quy đổi ra liều dùng trên chuột nhắt, con số này chỉ là 48 mg/kg, thấp hơn 295,83 lần so với LD50 đã được công bố. Kết hợp sử dụng các dược liệu với liều lượng được khuyến cáo và tuân thủ các nguyên tắc phối hợp thuốc trong y học cổ truyền càng làm tăng thêm tính an toàn của chế phẩm. Kết quả của nghiên cứu này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu trước đây về tính an toàn của bài thuốc “An thần định trí QY” [5], không chỉ cung cấp bằng chứng khoa học ban đầu về tính an toàn của chế phẩm mà còn là cơ sở để tiến hành các nghiên cứu trên lâm sàng tiếp theo.

KẾT LUẬN

Chế phẩm ĐTNT không thể hiện độc tính cấp trên chuột nhắt trắng, dù đã uống đến liều tối đa 150mL chế phẩm/kg (tương đương 101,40g/kg thể trọng) gấp 12,5 lần liều dự kiến có tác dụng.

Chế phẩm ĐTNT không ảnh hưởng đến một số chỉ số huyết học khi cho chuột cống trắng uống liều 7 mL/kg/ngày (tương đương 4,732g dược liệu/kg/ngày) và 21 mL/kg/ngày (tương đương 14,196g dược liệu/kg/ngày) liên tục trong 28 ngày.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin cảm ơn Bộ Môn - Khoa Y học Cổ truyền, Bệnh viện Quân y 103 và Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Tâm thần - Trường Đại học Y Hà Nội. Rối loạn giấc ngủ không thực tồn. *Giáo trình Bệnh học Tâm thần*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2016; 96-102.
2. Nguyễn Văn Chương. Thực hành lâm sàng thần kinh học (triệu chứng học). Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2004; 81.
3. Bộ môn thần kinh - Trường Đại học Y Hà Nội. Các rối loạn giấc ngủ. *Bệnh học Thần kinh (Giáo trình đào tạo Sau Đại học)*. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. 2022; 649-655.
4. Bùi Quang Huy. Rối loạn giấc ngủ. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. 2019; 7.
5. Hoàng Thị Thuỷ, Lưu Trường Thanh Hưng, Nguyễn Thanh Hà Tuấn. Đánh giá độc tính cấp và ảnh hưởng của bài thuốc “An thần định trí QY” đối với thể trạng chung và các chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023; 531(1).
6. Bộ Y tế. Hướng dẫn lập Thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. Thông tư số 141/QĐ-K2ĐT, ngày 27/10/2015. 2015.
7. World Health Organization. General Guidelines for Methodologies on research and evaluation of traditional medicine, Geneva, Switzerland. 2000.
8. Gaber El-Saber Batiha, Amany Magdy Beshbishy, Amany El-Mleeh, Mohamed M. Abdel-Daim, and Hari Prasad Devkota. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of glycyrrhiza glabra L. (Fabaceae). *Biomolecules*. 2020; 10:352.