

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG AN THẦN, CẢI THIỆN GIÁC NGỦ  
CỦA BÀI THUỐC “AN THẦN ĐỊNH TRÍ QY”  
TRÊN MÔ HÌNH CHUỘT THỰC NGHIỆM**

*Nguyễn Thanh Hà Tuấn<sup>1\*</sup>*

**Tóm tắt**

**Mục tiêu:** Đánh giá tác dụng an thần, cải thiện giấc ngủ của bài thuốc “An thần định trí QY” (ATĐTQY) trên chuột nhắt trắng chủng Swiss. **Phương pháp nghiên cứu:** Sử dụng mô hình đo hoạt động ký để đánh giá tác dụng an thần và mô hình gây mất ngủ ở chuột bằng caffeine để đánh giá tác dụng cải thiện giấc ngủ pentobarbital. Chuột được cho uống ATĐTQY liều 36 g/kg/ngày và 108 g/kg/ngày (tính theo dược liệu khô). **Kết quả:** Trên mô hình đo hoạt động ký, tại các thời điểm sau 1 giờ và 3 giờ uống ATĐTQY ở cả 2 mức liều, số lần chuột di chuyển theo chiều ngang cũng như theo chiều dọc đều giảm rõ so với nhóm chứng ( $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ ). Trên mô hình gây mất ngủ bằng caffeine, uống ATĐTQY ở cả 2 mức liều đều có độ trễ giấc ngủ giảm, thời gian ngủ tăng so với lô chứng bệnh ( $p < 0,01$ ). Các tác dụng của ATĐTQY tương đương với Diazepam liều 2,4 mg/kg. **Kết luận:** Bài thuốc ATĐTQY liều 36 g/kg/ngày và 108 g/kg/ngày có tác dụng an thần, cải thiện giấc ngủ trên chuột thực nghiệm, tương đương với Diazepam liều 2,4 mg/kg.

**Từ khóa:** An thần định trí QY; Tác dụng an thần; Cải thiện giấc ngủ.

**EVALUATION OF THE SEDATIVE AND SLEEP IMPROVEMENT  
EFFECTS OF THE MEDICINE “AN THAN DINH TRI QY”  
IN EXPERIMENTAL MICE MODEL**

**Abstract**

**Objectives:** To evaluate the sedative and sleep improvement effects of the medicine "An than dinh tri QY" (ATDTQY) on Swiss white mice. **Methods:** Using the phylogenetic model to evaluate the sedative effect and the insomnia

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

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

Ngày nhận bài: 11/9/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 31/10/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48.505>

mice model induced by caffeine to evaluate the sleep improvement effect of pentobarbital. Mice were given ATDTQY at a dose of 36 g/kg/day and 108 g/kg/day (based on dry herbs). **Results:** In the phylogenetic, at 1 hour and 3 hours after using ATDTQY, the number of times the mice moved horizontally and vertically decreased significantly compared to that of the control group ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ ). In the caffeine-induced insomnia model, using ATDTQY at both doses reduced sleep latency and increased sleep time compared to those of the pathology group ( $p < 0.01$ ). These effects of ATDTQY are equivalent to that of Diazepam at a dose of 2.4 mg/kg. **Conclusion:** The ATDTQY at doses of 36 g/kg/day and 108 g/kg/day had a sedative effect and improved sleep quality in experimental mice, which was equivalent to the Diazepam dose of 2.4 mg/kg.

**Keywords:** An than dinh tri QY; Sedative effect; Improving the sleep.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Giấc ngủ giúp phục hồi các quá trình sinh lý và tâm thần của con người. Tình trạng mất ngủ có xu hướng gia tăng trong xã hội do những căng thẳng trong cuộc sống sinh hoạt hoặc áp lực công việc. Mất ngủ kéo dài là nhân tố làm khởi phát rối loạn lo âu, trầm cảm, bệnh tật khác, thậm chí có nguy cơ dẫn tới tử vong do nhiều nguyên nhân khác nhau; do đó, cần được quan tâm điều trị [1].

Y học cổ truyền có nhiều bài thuốc có hiệu quả và an toàn trong điều trị mất ngủ, giúp người bệnh đi vào giấc ngủ tự nhiên, ít mệt mỏi, ít bị phụ thuộc thuốc [2]. Bài thuốc ATĐTQY là bài thuốc kinh nghiệm, gồm toan táo nhân, bá tử nhân, viễn trí, lạc tiên có tác dụng dưỡng tâm an thần. Kết hợp với các vị thuốc dưỡng âm thanh nhiệt, sơ can giải uất để điều trị vào cơ chế

bệnh sinh của mất ngủ [2]. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá tác dụng an thần, cải thiện giấc ngủ của bài thuốc trên động vật thực nghiệm; từ đó, đưa ra cơ sở khoa học về hiệu quả trong điều trị mất ngủ, nâng cao tính ứng dụng của bài thuốc.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Chất liệu, đối tượng và thiết bị nghiên cứu

\* Thuốc nghiên cứu:

Bài thuốc ATĐTQY gồm: Sinh địa (*Radix Rehmaniae glutinosae*) 10g, đảng sâm (*Radix Codonopsis javanica*) 15g, đan sâm (*Radix Salviae multiorrhizae*) 10g, mộc hương (*Radix Aucklandiae*) 8g, viễn chí (*Radix Polygalae*) 10g, bạch linh (*Poria cocos Wolf*) 12g, cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*) 5g, sài hồ (*Radix Bupleuri*) 8g, bá tử nhân

(*Semen Thuja orientalis*) 10g, lạc tiên (*Herba Passiflorae*) 15g, mạch môn (*Radix Ophiopogonis*) 12g, đương quy (*Radix Angelicae Sinensis*) 10g, táo nhân (*Semen Zizyphus jujuba*) 10g, mấu lệ (*Concha Ostreae*) 15g. Tổng bài thuốc 150g dược liệu khô. Các dược liệu đều đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V [3]. Bài thuốc được chiết xuất với dung môi là nước tại Công ty cổ phần dược phẩm Phú Tín, thành cao lỏng ATĐTQY với tỷ lệ W:V là 5:1 (1mL cao tương ứng 5mg dược liệu khô) đạt tiêu chuẩn cơ sở. Từ cao 5:1, thuốc nghiên cứu được pha loãng với nước cất thành cao lỏng có tỷ lệ thích hợp với liều dùng và thể tích khi cho chuột uống bằng kim cong đầu tù chuyên dụng. Liều dùng được tính theo gram dược liệu khô. Liều dùng ở người là 150 g/người/ngày (tương đương 3g dược liệu/kg/ngày ở người 50kg thể trọng). Quy đổi ra liều trên chuột nhất trắng (hệ số 12) là 36 g/kg/ngày. Ở mức liều này chuột uống cao lỏng có tỷ lệ 3:1, 36g dược liệu khô/kg/ngày tương ứng 12mL cao lỏng 3:1/kg/ngày (hay 0,12 mL/10g/ngày). Ở mức liều cao chuột được cho uống cao lỏng có tỷ lệ 5:1, 108g dược liệu khô/kg/ngày tương ứng 21,6mL cao lỏng 5:1/kg/ngày (hay 0,216 mL/10g/ngày).

\* *Đối tượng nghiên cứu*: 90 chuột nhất trắng, chủng Swiss trưởng thành, khỏe mạnh, cân nặng từ 18 - 20g, do

Học viện Quân y cấp, được nuôi dưỡng theo tiêu chuẩn động vật nghiên cứu.

\* *Thuốc, hóa chất dùng trong nghiên cứu*: Diazepam 5mg, viên nén (công ty Gedeon Richter) được nghiền nhỏ thành bột; Caffeine dạng bột (công ty Sigma- Aldrich); Pentobarbital 50 mg/mL (công ty Sagent). Các bột thuốc, hoá chất được hoà tan hoàn toàn trong nước cất ngay trước khi sử dụng.

\* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu*: Nghiên cứu tiến hành tại Labo Dược lý Thực nghiệm, Bộ môn Dược lý - Viện Đào tạo Dược, Học viện Quân y, từ tháng 02/2023 - 5/2023.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

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

- Nguyên lý: Tiến hành nghiên cứu theo phương pháp được mô tả bởi Obese và CS (2021) [4]. Thiết bị đo hoạt động ký Activity cage (Ugo-Basile, Ý) gồm 01 lồng kính hình hộp chữ nhật với kích thước 40 x 40 x 30cm, 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 lên cao theo chiều dọc. Giảm số lần di chuyển theo chiều ngang và chiều dọc thể hiện tác dụng an thần của thuốc.

- Cách tiến hành: Chuột nhắt trắng 40 con được chia đều ngẫu nhiên thành 4 lô: Lô 1 (chứng sinh học, n = 10): Uống nước cất 0,2 mL/10g; lô 2 (lô tham chiếu, n = 10): Uống Diazepam liều 2,4 mg/kg; lô 3 (NC1; n = 10): Uống ATĐTQY liều 36 g/kg/ngày; lô 4 (NC2, n = 10): Uống ATĐTQY liều 108 g/kg/ngày. Chuột được uống nước hoặc thuốc thử (theo phân lô) vào 8 giờ sáng (lúc đói) hàng ngày trong 7 ngày liên tiếp.

- Chi tiêu đánh giá: Số lần chuột di chuyển theo chiều ngang và chiều dọc. Đánh giá tại các thời điểm trước uống thuốc ( $D_0$ ), sau khi uống thuốc 1 giờ và 3 giờ ở ngày thứ 7. Đưa chuột vào phòng nghiên cứu 30 phút trước khi tiến hành đánh giá. Chuột được đặt nhẹ nhàng vào trong lồng hoạt động ký và được theo dõi trong 2 phút nhờ hệ thống điện tử của thiết bị. Sau mỗi thử nghiệm, lồng hoạt động ký được lau chùi sạch bằng cồn 70%.

\* *Đánh giá tác dụng cải thiện giấc ngủ trên chuột bị rối loạn giấc ngủ bằng caffeine:*

- Nguyên lý: Tiến hành nghiên cứu theo phương pháp mô tả bởi Yong-Hyun Ko và CS (2018) [5]. Chuột được gây ngủ bằng pentobarbital 40 mg/kg tiêm phúc mạc. Các chuột uống caffeine 50 mg/kg, thể trọng bị kích thích làm tăng độ trễ của giấc ngủ và

giảm thời gian ngủ. Thuốc có tác dụng ức chế kích thích, cải thiện giấc ngủ sẽ làm giảm độ trễ của giấc ngủ và tăng thời gian ngủ.

- Cách tiến hành: Chuột nhắt trắng 50 con được chia ngẫu nhiên thành 5 lô: Lô 1 (chứng sinh học, n = 10): Uống nước cất 0,2 mL/10g, không uống caffeine; lô 2 (chứng bệnh lý, n = 10): Uống nước cất + caffeine 50 mg/kg; lô 3 (lô tham chiếu, n = 10): Uống Diazepam 2,4 mg/kg + caffeine 50 mg/kg; lô 4 (NC1, n = 10): Uống ATĐTQY 36 g/kg/ngày + caffeine 50 mg/kg; lô 5 (NC2, n = 10): Uống ATĐTQY 108 g/kg/ngày + caffeine 50 mg/kg. Các chuột 7 tuần tuổi được nuôi ổn định trong 1 tuần. Ở ngày thứ 8, chuột được cho nhịn ăn 24 giờ, sau đó cho uống như phân lô. Caffeine liều 50 mg/kg được cho chuột uống sau khi uống thuốc hoặc nước cất 30 phút ở các lô từ lô 2 - 5. Sau một giờ kể từ khi uống thuốc, tiêm phúc mạc Pentobarbital liều 40 mg/kg để gây giấc ngủ trên chuột.

- Chi tiêu đánh giá:

+ Độ trễ giấc ngủ: Thời gian tính từ khi tiêm Pentobarbital cho đến khi chuột ngủ (chuột bắt đầu ngủ khi: Xác định bằng mắt phản xạ lật sấp, sau khi tiêm thuốc chuột chuyển từ đứng sang tư thế nằm sấp, cho chuột nằm ngửa và chuột không còn khả năng lật sấp lại).

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

\* *Xử lý số liệu:* Xử lý số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0, so sánh giá trị trung bình sử dụng thuật toán T-test student và ONE-WAY ANOVA, Tukey's post

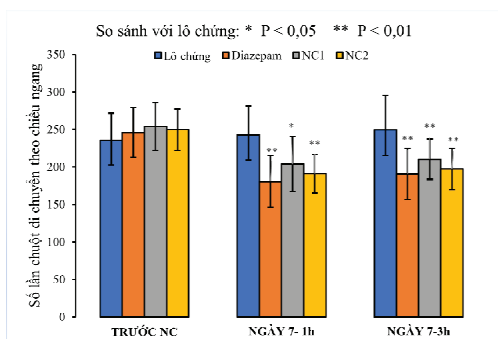
hoc tests. Số liệu được trình bày dưới dạng  $\bar{X} \pm SD$ , khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### 3. Đạo đức nghiên cứu

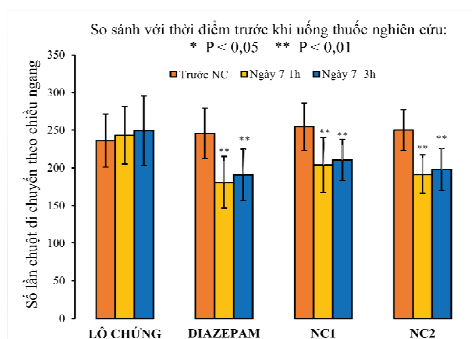
Nghiên cứu được tiến hành dưới sự chấp thuận của Hội đồng Khoa học Học viện Quân y và tuân thủ các tiêu chuẩn về đạo đức trong Nghiên cứu Y học.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Kết quả đánh giá tác dụng an thần trên mô hình đo hoạt động ký

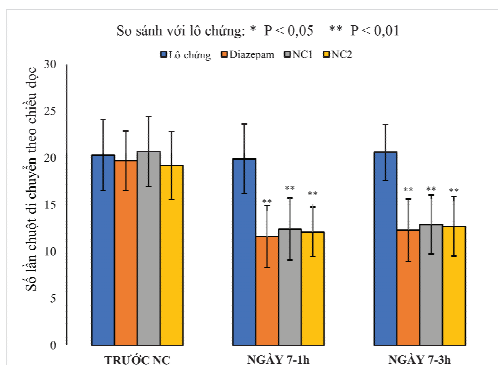


**Biểu đồ 1.** So sánh hoạt động của chuột theo chiều ngang ở các lô trong cùng một thời điểm đánh giá.

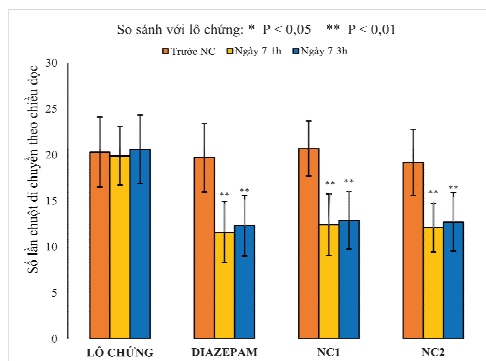


**Biểu đồ 2.** So sánh hoạt động trong cùng một lô theo chiều ngang tại các thời điểm đánh giá.

So sánh giữa các lô tại cùng một thời điểm đánh giá: Tại thời điểm trước khi uống thuốc, số lần chuột di chuyển theo chiều ngang không có sự khác biệt giữa các lô ( $p > 0,05$ ); tại các thời điểm sau uống thuốc (1 giờ và 3 giờ), số lần chuột di chuyển theo chiều ngang ở các lô dùng thuốc (Diazepam, NC1, NC2) giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ( $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ ). 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 (1 giờ và 3 giờ) ở các lô dùng thuốc (Diazepam, NC1, NC2) giảm,  $p < 0,01$ ; so sánh giữa thời điểm 1 giờ và 3 giờ sau uống thuốc, số lần chuột di chuyển theo chiều ngang không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).



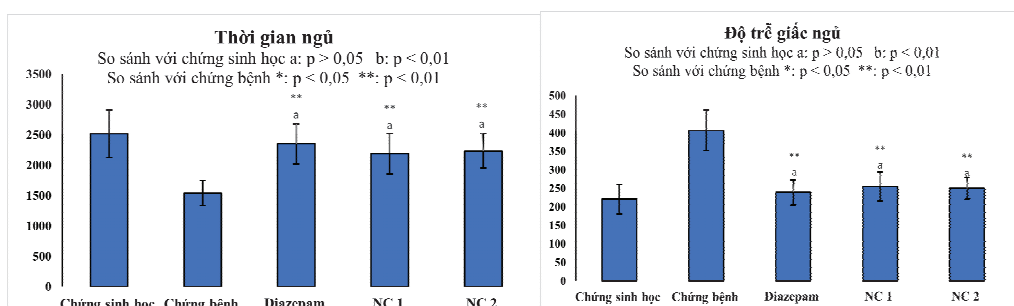
**Biểu đồ 3.** So sánh hoạt động của chuột theo chiều dọc ở các lô chuột trong cùng một thời điểm đánh giá.



**Biểu đồ 4.** So sánh hoạt động trong cùng một lô theo chiều dọc tại các thời điểm đánh giá.

So sánh giữa các lô tại cùng một thời điểm đánh giá: Tại thời điểm trước khi uống thuốc, số lần chuột di chuyển theo chiều dọc không có sự khác biệt giữa các lô ( $p > 0,05$ ); tại các thời điểm sau uống thuốc (1 giờ và 3 giờ), số lần chuột di chuyển theo chiều dọc ở các lô dùng thuốc (Diazepam, NC1, NC2) giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ( $p < 0,01$ ). 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 (1 giờ và 3 giờ) ở các lô dùng thuốc (Diazepam, NC1, NC2) giảm,  $p < 0,01$ ; so sánh giữa thời điểm 1 giờ và 3 giờ sau uống thuốc, số lần chuột di chuyển theo chiều dọc không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

## 2. Kết quả đánh giá tác dụng cải thiện giấc ngủ trên mô hình chuột gây mất ngủ bằng caffeine



**Biểu đồ 5.** Kết quả đánh giá ảnh hưởng của thuốc nghiên cứu đến độ trễ giấc ngủ và thời gian ngủ của chuột nhắt trắng ( $n = 10/lô, \bar{X} \pm SD$ ).



So với lô chứng bệnh lý, chuột ở các lô dùng thuốc (Diazepam, NC1, NC2) có độ trễ giấc ngủ giảm, thời gian ngủ tăng ( $p < 0,01$ ) về mức tương đương so với lô chứng sinh lý ( $p > 0,05$ ). So sánh giữa lô dùng thuốc Diazepam và hai lô uống thuốc nghiên cứu, độ trễ giấc ngủ cũng như thời gian ngủ của chuột ở các lô này là tương đương ( $p > 0,05$ ).

### BÀN LUẬN

Trên mô hình đo hoạt động ký, tất cả các hoạt động tự nhiên của chuột được ghi lại bằng thiết bị cảm biến di chuyển điện tử. Khi ở trong môi trường tối và ít tiếng ồn chuột có xu hướng khám phá lồng được biểu hiện bằng các hoạt động theo chiều ngang và di chuyển lên cao theo chiều dọc. Mô hình này đã được nhiều tác giả trong và ngoài nước áp dụng vào nghiên cứu thực nghiệm về tác dụng an thần giải lo âu [4, 6]. Chuột ở lô uống Diazepam và các lô uống ATĐTQY thể hiện tác dụng an thần ở hai nhóm này 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 ( $p < 0,05$ ). Kết quả này tương đồng với kết quả trong các nghiên cứu của Obese và CS (2021) cũng như của Dương Thị Ly Hương và CS (2016) [4, 6]. Trên mô hình chuột gây mất ngủ

bằng caffeine, chuột ở lô uống Diazepam và hai lô uống ATĐTQY có độ trễ giấc ngủ giảm và thời gian ngủ tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ) so với lô chứng bệnh lý, thể hiện tác dụng cải thiện giấc ngủ trên chuột được kích thích bằng caffeine. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Yong-Hyun Ko và CS (2018) cũng như của Shi R và CS (2019) [5, 7].

Bài thuốc ATĐTQY là bài thuốc kinh nghiệm gồm 14 vị thuốc, được xây dựng theo pháp tư âm thanh nhiệt, sơ can giải uất, dưỡng tâm an thần. Trong bài thuốc này, sinh địa phía trên thì dưỡng tâm huyết, phía dưới thì tư dưỡng thận thủy, đồng thời thanh tiết hư hỏa làm cho tâm thần không bị hư hỏa nhiễu loạn là quân dược. Mạch môn có tác dụng tư âm thanh nhiệt, dưỡng âm sinh tân, tráng thủy chế hỏa; táo nhân, bá tử nhân, lạc tiên có tác dụng dưỡng tâm an thần. Bốn vị trên kết hợp với nhau phát huy tác dụng thanh nhiệt trừ phiền, dưỡng tâm an thần đều là thần dược. Đương quy bổ huyết hòa huyết, dưỡng tâm trừ phiền; viễn chí giao thông tâm thận, an thần định chí; đẳng sâm, bạch linh ích tâm khí, an tâm thần làm cho khí vượng mà sinh âm huyết; sài hồ có tác dụng sơ can giải uất trừ phiền giúp cho tạng phủ hoạt động bình thường, khí cơ thông đạt; đan sâm hoạt huyết hóa ứ; mẫu lệ bình ức can hỏa, giữ cho hư hỏa

không đi lên; mộc hương có tác dụng hành khí tĩnh tỳ, giúp cho tỳ kiện vận để sinh khí hóa huyết, đồng thời làm giảm tính hàn của bài thuốc không làm tổn thương tới tỳ khí. Tám vị thuốc phối hợp với nhau vừa có tác dụng bổ khí sinh huyết, dưỡng tâm an thần, bình can tiềm dương giúp cho quân dược phát huy tác dụng đều là tá dược. Cam thảo là sứ dược, có tác dụng dẫn thuốc vào bách mạch và trung hòa các vị thuốc. Toàn bộ các vị thuốc trong bài thuốc ATĐTQY phối hợp với ý nghĩa điều trị toàn diện vào cơ chế bệnh sinh của thất miên, tiêu bản đồng trị theo biện chứng luận trị của y học cổ truyền [2, 8, 9].

Bệnh mất ngủ (thất miên) theo y học cổ truyền có nguyên nhân cơ chế bệnh sinh phức tạp, nếu chỉ dừng lại ở điều trị triệu chứng (dưỡng tâm an thần) thì hiệu quả điều trị chỉ đạt được điều trị phần ngọn (triệu chứng), như vậy bệnh sẽ sớm tái phát và chất lượng giấc ngủ được cải thiện không cao. Các thuốc tây y hiện nay phần nhiều chỉ dừng lại ở điều trị triệu chứng; vì vậy, quá trình điều trị thường kéo dài và lệ thuộc vào thuốc, làm ảnh hưởng không ít đến chất lượng cuộc sống. Với tác dụng chính là “tư âm thanh nhiệt, sơ can giải uất, dưỡng tâm an thần”, về mặt lý luận đã tập trung giải quyết nguyên nhân cơ chế bệnh sinh (gốc bệnh) [9]. Kết quả thực nghiệm cho thấy bài

thuốc ở liều 36 g/kg/ngày (tương ứng với liều qui đổi ra liều dùng trên người là 1 thang thuốc 150 g/người/ngày) đã thể hiện rõ tác dụng an thần và tác dụng cải thiện giấc ngủ. Khi tăng liều lên mức cao hơn gấp 3 lần (108 g/kg/ngày), các tác dụng này hầu như không khác biệt. Như vậy, với việc tác động vào căn nguyên bệnh, thuốc không gây ảnh hưởng quá lớn đến thần kinh trung ương khi dùng liều cao; do đó, có tính an toàn, hầu như không gây sự phụ thuộc liều nên tránh được sự phụ thuộc thuốc như một số thuốc an thần gây ngủ tây y.

### **KẾT LUẬN**

Bài thuốc ATĐTQY liều 36 g/kg/ngày và 108 g/kg/ngày (tính theo dược liệu khô), chiết xuất cao lỏng, dùng đường uống, có tác dụng an thần trên chuột nhắt trắng trong thử nghiệm đo hoạt động ký, làm giảm số lần chuột di chuyển theo chiều ngang và chiều dọc tại các thời điểm sau uống thuốc 1 giờ và 3 giờ và cải thiện giấc ngủ ở chuột nhắt trắng bị rối loạn giấc ngủ bằng caffeine, làm giảm độ trễ giấc ngủ và tăng thời gian ngủ của giấc ngủ pentobarbital.

Tác dụng an thần, cải thiện giấc ngủ của bài thuốc ATĐTQY ở 2 mức liều 36 g/kg/ngày và 108 g/kg/ngày là tương đương nhau và tương đương với Diazepam 2,4 g/kg/ngày.



**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Stickley A, Leinsalu M, DeVlylder JE, Inoue Y, Koyanagi A. Sleep problems and depression among 237023 community-dwelling adults in 46 low- and middle-income countries. *Scientific Reports*. 2019; 9(1):1201.
2. Trần Quốc Bảo, Trần Quốc Bình. *Thuốc Y học cổ truyền và ứng dụng lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2011.
3. Bộ Y tế. *Dược điển Việt Nam V*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2018: 223-789.
4. Obese E, Ameyaw EO, Biney RP, Adakudugu EA, Woode E. Neuropharmacological assessment of the hydroethanolic leaf extract of *Calotropis procera* (Ait). R. Br. (Apocynaceae) in mice. *Scientifica*. 2021; 5551380.
5. Yong-Hyun Ko, Kyu-Yeon Shim, Seok-Yong Lee, et al. Evodiamine reduces caffeine-induced sleep disturbances and excitation in mice. *Biomol Ther*. 2018; 26(5):432-438.
6. Dương Thị Ly Hương, Nguyễn Thị Bích Thủy. Đánh giá tác dụng an thần, giải lo của bài thuốc "Chè an thần" trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí Dược học*. 2016; 481:40-44.
7. Shi R, Han Y, et al. Loganin exerts sedative and hypnotic effects via modulation of the serotonergic system and GABAergic neurons. *Front. Pharmacol*. 2019; 10:409.
8. Phạm Xuân Sinh. *Dược học cổ truyền*. NXB Y học, Hà Nội. 2018.
9. Zhou Zhongying. Insomnia. Internal medicine of traditional Chinese medicine. *China Traditional Chinese Medicine Press*, Beijing. 2003:154-163.