

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG LONG ĐỜM VÀ KHÁNG VIÊM CẤP CỦA CÁC CAO CHIẾT KIM VÀNG TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG

**Nguyễn Mai Trúc Tiên¹, Đào Trần Mộng¹, Hà Quang Thanh¹, Nguyễn Hoàng Minh¹,
Mai Thành Chung², Chung Thị Mỹ Duyên^{1,*}**

¹Trung tâm Sâm và Dược liệu thành phố Hồ Chí Minh - Viện Dược liệu;

²Đại học quốc tế Hồng Bàng thành phố Hồ Chí Minh

*Email: duychung.86@gmail.com

(Nhận bài ngày 28 tháng 11 năm 2021)

Tóm tắt

Kim vàng (*Barleria lupulina* Lindl.) là một thảo dược được sử dụng trong hỗ trợ điều trị nhiều bệnh lý theo kinh nghiệm trong dân gian. Đề tài được thực hiện nhằm mục đích khảo sát tác dụng long đờm và kháng viêm cấp của các cao chiết từ cây kim vàng trên mô hình gây ho bằng capsaicin và mô hình gây viêm cấp bằng carrageenan trên chuột nhắt trắng. Kết quả cho thấy các cao chiết nước (liều 0,38 g/kg và 0,76 g/kg thể trọng chuột) và cao chiết cồn 70% (liều 0,73 g/kg thể trọng chuột) từ cây kim vàng đều thể hiện tác dụng long đờm và tác dụng kháng viêm cấp qua việc làm giảm tiết lượng đờm nhầy trong khí quản và giảm mức độ phù chân ở chuột nhắt trắng.

Từ khóa: Kim vàng, Tác dụng long đờm, Tác dụng kháng viêm cấp, Chuột nhắt trắng.

Summary

Experimental Studies on Expectorant and Anti-Inflammatory Effects of *Barleria lupulina* Lindl. Extracts in Mice

Barleria lupulina Lindl. is a medicinal grass used for treating many diseases according to traditional medicine. This study was performed to investigate the expectorant and anti-inflammatory activities of the viscous extracts (aqueous and 70% ethanol extracts) from *Barleria lupulina* Lindl aerial parts on capsaicin-induced cough mouse model and carrageenan-induced acute inflammatory mouse model. The results showed that the aqueous extract (at doses of 0.38 g/kg and 0.76 g/kg of mouse body weight) and 70% ethanol extract (at doses of 0.73 g/kg of mouse body weight) of *Barleria lupulina* Lindl. had the expectorant and anti-inflammatory effects by reducing the secretion of mucus in the trachea and the level of paw edema in mice, respectively.

Keywords: *Barleria lupulina* Lindl., Expectorant effect, Acute anti-inflammatory effect, Mice.

1. Đặt vấn đề

Cây kim vàng (*Barleria lupulina* Lindl.) là thực vật có hoa thuộc họ Acanthaceae, có mặt khá nhiều ở khu vực Châu Á. Theo y học cổ truyền, kim vàng có vị cay, đắng, tính ấm, có tác dụng thông kinh hoạt lạc, giảm đau, giải độc, giúp lợi tiểu. Trong dân gian, cây thường được dùng để trị vết răn cắn, sưng tấy, giảm đau nhức, giảm cảm sốt, trị ho, long đờm [1]. Một số nghiên cứu khoa học công bố gần đây ở nước ngoài cho thấy dịch chiết từ loài cây này có nhiều tác dụng dược lý như kháng khuẩn, kháng viêm và kháng oxy hóa. Các dịch chiết từ cây kim vàng (methanol hay ethanol) được xác định có khả năng ức chế sự phát triển của nhiều loại vi khuẩn, có thể khử các gốc tự do, kháng oxy hóa và kháng viêm. Từ đó cho thấy, kim vàng là một dược liệu tiềm năng, có thể ứng dụng để sản xuất các loại chế phẩm hỗ trợ giảm ho, long đờm, kháng viêm [2]. Kim vàng có hoạt tính kháng viêm trên mô hình gây viêm

phù chân chuột bằng carrageenan khi cho chuột uống cao chiết methanol từ lá và cành non ở các liều 50, 100 và 200 mg/kg đã ức chế mức độ phù chân lần lượt là 27%, 40% và 48% [3]. Bên cạnh đó cao chiết methanol từ lá kim vàng có tác dụng giảm bệnh viêm khớp khi dùng ở liều 300 mg/kg trên các mô hình gây viêm khớp bằng formalin [4]. Trong nghiên cứu của Kumari và Dubey (2016), cao chiết cồn từ lá kim vàng cũng thể hiện hoạt tính kháng khuẩn với các chủng vi khuẩn gây bệnh lý đường hô hấp như ở *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* (nồng độ MIC là 2,5 mg/mL) và *K. pneumoniae*, *Salmonella typhi* (nồng độ MIC là 5 mg/mL) trong khi đó, cao chiết nước kháng lại tất cả vi khuẩn trên với nồng độ MIC là 10,0 mg/mL [5].

Do đó, nghiên cứu này nhằm khảo sát tác dụng giảm ho, long đờm và kháng viêm cấp của các cao chiết từ cây kim vàng tại Việt Nam. Nghiên cứu này có 2 mục tiêu như sau:

+ Đánh giá tác dụng long đờm của các cao chiết từ cây kim vàng tại Việt Nam trên chuột nhắt trắng.

+ Đánh giá tác dụng kháng viêm cấp của các cao chiết từ cây kim vàng tại Việt Nam trên chuột nhắt trắng.

Các kết quả đạt được sẽ cung cấp các dữ liệu khoa học quan trọng về dược tính chữa các bệnh lý về đường hô hấp của loài thực vật này.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Mẫu thử nghiệm

Cây kim vàng được thu hái vào tháng 3/2021 tại huyện Củ Chi, thành phố Hồ Chí Minh và được định danh và lưu mẫu tại bộ môn Tài nguyên dược liệu - Trung tâm Sâm và Dược liệu thành phố Hồ Chí Minh. Phần trên mặt đất của cây sau khi thu về được rửa sạch, phơi khô đến khi độ ẩm được liệu đạt dưới 13% (Dược điển Việt Nam V) [6] và xay thô thành bột (đạt kích thước qua rây số 2, độ ẩm đạt 7,59%). Bột dược liệu được chiết sắc nóng với nước và chiết ngâm kiệt với dung môi cồn 70% với tỉ lệ 1:15, sau đó cô giảm áp để thu hồi dung môi và tiếp theo cô cách thủy để thu được cao đặc chiết nước và cao đặc chiết cồn 70% kim vàng (độ ẩm lần lượt đạt 17,69% và 18,47%). Tham khảo từ liều sử dụng dược liệu thực tế trên người suy ra các liều thử nghiệm cho các thí nghiệm dược lý là 0,38 g/kg và 0,76 g/kg đối với cao chiết nước, 0,37 g/kg và 0,73 g/kg đối với cao chiết cồn 70% (tương đương 2,5 g và 5 g dược liệu) dựa trên hiệu suất chiết (hiệu suất chiết đã trừ ẩm lần lượt là 12,59% và 11,87%).

2.2. Động vật thử nghiệm

Chuột nhắt trắng đực khỏe mạnh chủng *Swiss albino* (4-5 tuần tuổi) trọng lượng 18-20 g được cung cấp bởi Viện Vaccin & Sinh phẩm Y Tế Nha Trang được nuôi theo chu kỳ 12 giờ sáng – tối, chuột được ổn định ít nhất 1 tuần trước khi thử nghiệm. Chuột được nuôi đầy đủ bằng thức ăn, thực phẩm viên cung cấp bởi Viện Vaccin & Sinh phẩm Y tế Nha Trang có bổ sung nước uống. Thể tích cho chuột uống hay tiêm phúc mạc là 10 mL/kg thể trọng chuột.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Gây mô hình ho và đánh giá tác động long đờm:

Capsaicin là chất tạo nên vị cay của ớt và thường được ứng dụng trong thuốc dùng ngoài với tác dụng giảm đau và kháng viêm. Nghiên cứu lâm sàng cho thấy capsaicin gây cơn ho mạn tính gần với triệu chứng ho xuất hiện trong bệnh cảnh hen và viêm phổi tắc nghẽn mãn tính COPD [7] do capsaicin kích thích dây thần kinh hô hấp,

làm thay đổi nhịp phế quản và phản ứng của khí quản, làm tăng phản xạ ho.

Chuột nhắt trắng đực được chia ngẫu nhiên thành các lô ($n = 8$) như sau: lô chứng (uống nước cất), lô thử 1 và 2 được cho uống cao chiết nước kim vàng liều 0,38g/kg và 0,76g/kg, lô thử 3 và 4 được cho uống mẫu cao chiết cồn 70% kim vàng liều 0,37g/kg và 0,73 g/kg và lô đối chiếu (chứng dương) uống viên ambroxol (viên nang ambroxol®, chứa ambroxol HCl 30 mg, Công ty cổ phần Dược phẩm DOMESCO, số lô 01520, hạn dùng 11/11/2024) liều 240 mg/kg. Các mẫu thử và chứng dương được hòa trong nước cất và cho chuột uống hằng ngày trong 3 ngày vào lúc 8 - 9 giờ sáng.

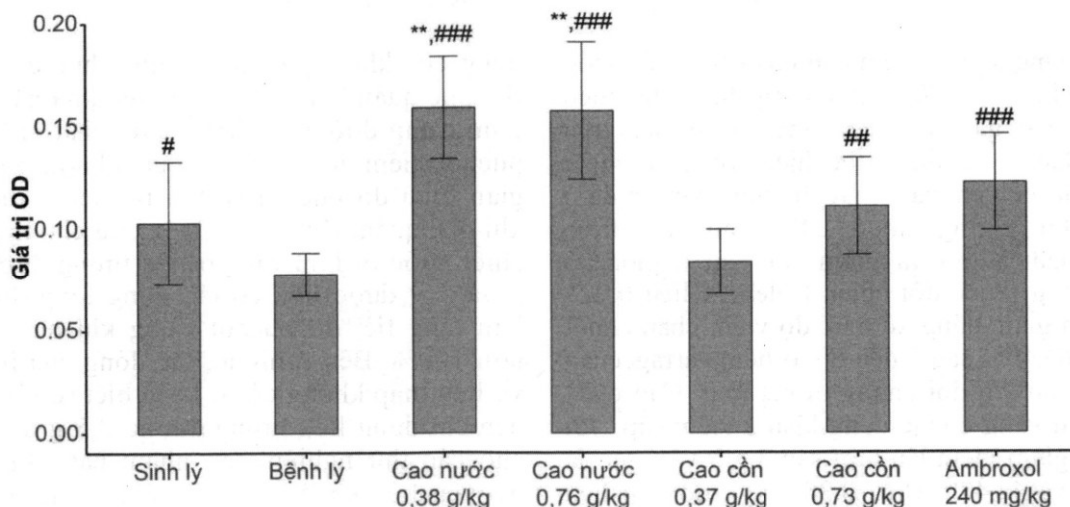
Hai giờ sau lần uống cuối cùng, chuột được đặt vào trong bình thủy tinh (kích thước tương tự như bình hút ẩm, có thông khí) và được cho tiếp xúc với capsaicin (Sigma-Aldrich, USA, pha trong ethanol 10% + Tween-80 10%) dạng khí dung ở nồng độ 100 mM trong 10 phút với thể tích phun là 0,25 mL/phút. Sau đó chuột được tiêm phúc mạc dung dịch đỏ phenol 2,5% pha trong nước muối sinh lý. 30 phút sau khi tiêm đỏ phenol, chuột được gây chết đột ngột và khí quản được tách ra, đặt ngay vào trong ống nghiệm chứa 2 mL nước muối sinh lý và được đặt vào bể siêu âm trong 15 phút. Sau đó 2 mL dung dịch natri bicarbonat 5% được thêm vào và hỗn hợp này được đem đo quang ở bước sóng 558 nm [8].

Tác động long đờm (Expectorant effect) được đánh giá bằng sự tăng mật độ quang ở các lô thử hay lô đối chiếu so với lô chứng theo công thức: Phần trăm tăng tiết đỏ phenol (%) = $[(D_t - D_0)/D_0 \times 100]$, trong đó D_t là mật độ quang đo được ở lô thử, D_0 là mật độ quang đo được ở lô chứng.

2.3.2. Gây mô hình kháng viêm cấp gây phù chân chuột bằng carrageenan:

Chuột nhắt trắng đực được chia ngẫu nhiên thành 6 lô ($n=8$) như sau: lô chứng (uống nước cất), lô thử 1 và 2 được cho uống cao chiết nước kim vàng liều 0,38 g/kg và 0,76 g/kg, lô thử 3 và 4 được cho uống mẫu cao chiết cồn 70% kim vàng liều 0,37g/kg và 0,73 g/kg và lô đối chiếu (chứng dương) uống viên celebrex (viên nang celebrex, chứa celecoxib 200mg, Công ty Cổ phần Dược phẩm Pfizer-Mỹ) liều 0,025 g/kg. Đo thể tích bàn chân phải phía sau (tới khớp cổ chân) của tất cả chuột trong các lô thử nghiệm bằng máy đo thể tích chân chuột Plethysmometer, ghi nhận số đo trước khi gây viêm V_0 . Sau đó, chuột được uống các mẫu thử theo từng lô. Một giờ sau khi uống, chuột được gây viêm bằng cách tiêm dưới da vào gan bàn chân phải sau 50 μ l dung

dịch carrageenan 1% (ngâm carrageenan trong muối sinh lý NaCl 0,9% trước 30 phút trước khi tiêm để trương nở hoàn toàn). Tiến hành đo thể tích chân chuột vào các thời điểm 0 giờ trước khi tiêm carrageenan và 3 giờ, 6 giờ sau khi tiêm carrageenan, mỗi chuột đo 2 lần và lấy trị số trung bình. Mức độ sưng phù được đánh giá bằng tỷ số $S_t(\%) = 100 \times (V_t - V_0)/V_0$, trong đó V_t : Thể tích chân chuột đo được ở thời điểm t (3h, 6h), V_0 : Thể tích chân chuột đo được trước carrageenan (0h). Tỷ lệ % ức chế phù ($I\%$) của mỗi lô dùng thuốc ở mỗi thời điểm so với lô chứng bệnh lý được tính theo công thức sau $I\% = 100 \times (Mc - Mt)/Mc$, trong đó: Mc : là giá trị trung bình tỷ lệ % sưng phù của chuột ở lô chứng bệnh, Mt : là giá trị trung bình tỷ lệ % sưng phù của chuột ở lô dùng thuốc ở cùng thời điểm [9].



Hình 1. Tác dụng long đờm của các cao chiết kim vàng trên thực nghiệm gây ho bởi capsaicin

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ so với lô chứng bệnh lý

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh lý

Ở bước sóng 558 nm, mức độ hấp thụ quang của dịch chứa khí quản ở lô chuột gây ho bằng capsaicin không điều trị thấp hơn đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý ($p < 0,05$), điều này cho thấy mô hình gây ho bằng capsaicin đã làm giảm tiết lượng đờm nhầy trong khí quản ở chuột nhất trắng. Ở lô chuột uống ambroxol có mật độ quang tăng 57,43% so với lô chứng bệnh lý, khác biệt đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Qua đó cho thấy thuốc đối chiếu thể hiện hiệu quả tác dụng long đờm trên chuột nhất trắng ở liều 240 mg/kg.

Các lô uống cao nước kim vàng cũng có mật độ quang tăng so với lô chứng bệnh lý khác biệt đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Với tỷ lệ tăng tiết đờm phenol lần lượt là 104,22% và 102,39%, cả hai lô uống cao chiết nước ở liều 0,76 g/kg

2.3.3. Phân tích thống kê

Các kết quả thu được trong các thử nghiệm được biểu thị bằng số trung bình $M \pm SEM$ (Standar Error of The Mean: sai số chuẩn của giá trị trung bình) và xử lý kết quả thống kê dựa vào phép kiểm t-test hay One-way ANOVA tiếp theo sau bằng phép kiểm Student-Newman-Keuls, với độ tin cậy 95% ($p < 0,05$) bằng phần mềm SigmaStat® ver. 4.0 (SYSTAT Software Inc., Richmond, CA, USA).

3. Kết quả

3.1. Tác dụng long đờm của các cao chiết từ kim vàng

Tác dụng long đờm được đánh giá thông qua độ hấp thụ quang của dịch chứa khí quản chuột và phân trăm tăng tiết đờ phenol so với chứng bệnh lý.

(tương đương 5 g dược liệu/kg) và liều 0,38 g/kg (tương đương 2,5 g dược liệu/kg) đều có tác dụng long đờm tương đương nhau. Như vậy, qua việc làm tăng tiết đờ phenol ở khí quản chuột sau 3 ngày cho uống liên tiếp, cao chiết nước kim vàng thể hiện được tác dụng long đờm trên chuột nhất trắng và không có sự khác biệt giữa liều 0,76 g/kg và liều 0,38 g/kg.

Tương tự ở lô uống cao chiết còn 70% ở liều 0,73g/kg cũng có mật độ quang tăng so với lô chứng bệnh lý khác biệt đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) với tỷ lệ tăng tiết đờ phenol là 42,57%, chứng tỏ cao chiết còn 70% kim vàng ở liều 0,73g/kg thể hiện được tác dụng long đờm trên chuột nhất trắng. Ở lô uống cao chiết còn 70% ở liều 0,37 g/kg có mật độ quang thấp hơn lô chứng sinh lý, tuy nhiên, sự khác biệt không đạt ý nghĩa

thống kê ($p > 0,05$). Do đó, cao chiết còn 70% của kim vàng ở liều 0,37 g/kg không thể hiện tác dụng long đờm vì không làm ảnh hưởng đến sự tăng tiết đỏ phenol ở khí quản chuột, tác động

giữa hai liều này cũng không có sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2. Tác dụng kháng viêm của các cao chiết từ kim vàng

Bảng 1. Tác dụng kháng viêm cấp của các cao chiết từ kim vàng

Lô thí nghiệm (n=8)	Sau 3 giờ gây phù		Sau 6 giờ gây phù	
	Độ phù (%)	% giảm so với chứng	Độ phù (%)	% giảm so với chứng
Chứng bệnh lý	57,21 ± 1,86	-	33,84 ± 3,73	-
Cao nước liều 0,38 g/kg	37,36 ± 1,91***	34,71	18,81 ± 2,08**	44,42
Cao nước liều 0,76 g/kg	37,06 ± 1,58***	35,22	13,68 ± 1,71***	59,57
Cao còn 70% liều 0,37 g/kg	52,54 ± 3,23	-	27,98 ± 3,17	-
Cao còn 70% liều 0,73 g/kg	42,56 ± 2,32***	25,61	18,82 ± 1,69**	44,39
Celebrex 0,025 g/kg	37,05 ± 3,48***	35,24	12,38 ± 0,76***	63,40

So với lô bệnh lý: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

Tác dụng kháng viêm cấp của cao chiết nước và cao chiết còn 70% kim vàng được thử theo phương pháp gây phù chân bằng carrageenan trên chuột nhắt trắng được thể hiện trong *Bảng 1*. Trong thử nghiệm này, mức độ phù chân tối đa ở chuột đối chứng là 57,21% sau khi tiêm carrageenan 3 giờ và giảm dần sau 6 giờ. Lô chuột uống thuốc đối chiếu Celebrex liều 0,025 g/kg làm giảm đáng kể mức độ viêm chân chuột 35,24 - 63,40% sau 3 đến 6 giờ tiêm carrageenan khi so sánh với đối chứng tương ứng. Cao chiết nước kim vàng có tác dụng kháng viêm cấp, với mức độ giảm viêm lần lượt sau 3 giờ và 6 giờ là 34,71% và 44,42% (liều 0,38 g/kg), đối với liều 0,76 g/kg là 35,22% và 59,57% ($p < 0,001$).

Tương tự, cao chiết còn 70% kim vàng ở liều 0,37 g/kg không đáp ứng với quá trình viêm, không giảm viêm sau quá trình gây phù đến 6 giờ. Tuy nhiên ở liều 0,73 g/kg, cao chiết còn 70% kim vàng có tác dụng kháng viêm cấp, với mức độ giảm viêm lần lượt là 25,61% và 44,39% ($p < 0,001$) sau 3 đến 5 giờ. Kết quả này cho thấy cao chiết còn 70% có tác dụng ức chế viêm cấp khi thử trên chuột nhắt trắng gây phù bằng carragennan ở liều 0,73 g/kg.

4. Bàn luận

4.1. Tác dụng long đờm của các cao chiết từ kim vàng

Hầu hết các loại thuốc long đờm tác động làm tăng tiết dịch từ niêm mạc khí - phế quản, làm loãng (hydrat hóa) và thay đổi cấu trúc của dịch nhầy. Từ đó, độ nhớt và độ đặc quánh của đờm nhầy giảm đi, cuối cùng có thể di chuyển dễ dàng và được tống ra khỏi đường hô hấp. Nhờ vậy, đường thở được thông thoáng, hoạt

động của khí - phế quản được thúc đẩy. Dịch tiết phế quản bài tiết ra làm tăng khả năng long đờm trong đường hô hấp, dùng chất chỉ thị đỏ phenol tiêm màng bụng của chuột, sau thời gian dịch đỏ phenol sẽ bài tiết cùng dịch tiết khí phế quản. Kết quả nghiên cứu cho thấy, cao chiết nước từ kim vàng ở liều tương đương 2,5 g và 5 g được liệu có tác dụng long đờm khi làm tăng tiết đỏ phenol trong khí quản chuột hơn 100%. Bên cạnh đó, tác động của liều cao và liều thấp không có sự khác biệt rõ rệt, vì thế nên chỉ dùng liều tương đương 2,5 g được liệu cho các thử nghiệm sau nhằm hạn chế lượng nguyên liệu sử dụng. Tác dụng long đờm của cao nước tương tự như thuốc đối chiếu (ambroxol 240 mg/kg), cho thấy có thể ứng dụng vào hỗ trợ điều trị ho có đờm hoặc các bệnh lý liên quan đến đờm nhầy của hô hấp như viêm phế quản cấp, viêm phổi, COPD, giãn phế quản...

4.2. Tác dụng kháng viêm của các cao chiết từ kim vàng

Trong y học dân gian, kim vàng được dùng để chữa trị các bệnh viêm họng, viêm lợi, vết rạn cắn, sưng tấy, mụn nhọt..., từ đó đã thể hiện được ít nhiều tác dụng kháng viêm. Qua nghiên cứu, cả cao nước và cao còn 70% kim vàng ở các liều tương đương 2,5 g và 5 g được liệu/kg đều cho thấy tác động làm giảm phù ở bàn chân chuột. Đặc biệt, tác dụng này thể hiện rõ rệt từ thời điểm sau gây viêm 6 giờ đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý. Trong cùng một loại cao, tác động giữa liều cao và liều thấp không khác biệt quá nhiều, vì thế nên dùng liều tương đương 2,5 g được liệu cho các thử nghiệm sau. Tuy khởi phát

muộn hơn nhưng khả năng kháng viêm của các cao chiết vẫn kéo dài và ổn định, tương tự với tác động của celebrex liều 0,025 g/kg.

Cả hai loại cao đều khởi phát tác dụng ức chế phù chân từ thời điểm 6 giờ sau khi gây viêm, điều này cho thấy các cao chiết có thể đã tác động đến việc tổng hợp và giải phóng các chất trung gian trong cả 3 giai đoạn của phản ứng viêm do carrageenan. Nhiều nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng hàm lượng polyphenol cao có trong thực vật, đặc biệt là phenol và flavonoid có tác dụng kháng viêm, giảm đau [10]. Trong đó, flavonoid được cho là có tác động ngăn cản sự tổng hợp prostaglandin. Qua nghiên cứu sinh hóa cho thấy, flavonoid có thể ức chế cyclooxygenase và 5-lipoxygenase, là hệ thống enzym có liên quan chặt chẽ đến việc giải phóng acid arachidonic [11]. Hoạt tính kháng viêm của kim vàng còn thể hiện qua việc hạn chế chức năng của bạch cầu trung tính. Trong quá trình viêm, bạch cầu trung tính di chuyển đến vị trí tổn thương, giải phóng các gốc anion superoxid gây độc cùng nhiều enzym phá hủy mô như MPO và elastase, khiến tình trạng viêm trầm trọng hơn [12]. Theo Wanikiat (2007), chiết xuất methanol

từ lá kim vàng ức chế đáng kể quá trình sản xuất MPO và elastase [13]. Các hợp chất glucosid và flavonoid cũng được chứng minh có tác dụng ức chế sự giải phóng elastase của bạch cầu trung tính ở người [14], các dẫn chất của flavonoid còn có tính khử mạnh có thể vô hiệu hóa các gốc tự do. Nhờ vậy, các mô ít bị tổn thương và có thể phục hồi toàn vẹn sau quá trình viêm. Từ những nghiên cứu trên có thể thấy hoạt tính kháng viêm của các cao chiết kim vàng có liên quan đến các thành phần hóa thực vật với nhiều cơ chế phân tử khác nhau.

5. Kết luận

Cao chiết nước kim vàng ở cả hai liều 0,38 g/kg và 0,76 g/kg và cao chiết cồn 70% ở liều 0,73g/kg đã cho thấy tác dụng long đờm ở mô hình chuột gây ho bằng capsaicin tương tự thuốc đối chiếu ambroxol liều 240 mg/kg. Qua khảo sát trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenan, cả cao nước và cao cồn 70% đều có tác dụng làm giảm mức độ phù chân phụ thuộc vào thời gian tương tự với celebrex liều 0,025 g/kg. Tác dụng long đờm và kháng viêm của cao chiết nước điển hình hơn so với cao chiết cồn 70% kim vàng.

Tài liệu tham khảo

1. Phạm Ngọc Khôi (2018), Nghiên cứu tách chiết polyphenol và khảo sát khả năng kháng oxy hóa, kháng khuẩn của dịch chiết từ lá cây kim vàng (*Barleria lupulina* L.), *Y Học thành phố Hồ Chí Minh*, 22(3), 35-43.
2. Kumari R., Kumar S., Kumar A., Goel K. K., Dubey R. C. (2017), Antibacterial, antioxidant and Immuno-modulatory properties in extracts of *Barleria lupulina* Lindl., *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1).
3. Wanikiat P., Panthong A., Sujayanon P., Yoosook C., Rossi A. G., Reutrakul V. (2007), The anti-inflammatory effects and the inhibition of neutrophil responsiveness by *Barleria lupulina* and *Clinacanthus nutans* extracts, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 116(2), 234-244.
4. Papiya MitraMazumder, Anindita Mondal, Dinakar Sasmal, Sinnathambi Arulmozhi, Paramaguru Rathinavelusamy (2012), Evaluation of antiarthritic and immunomodulatory activity of *Barleria lupulina*, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(3), S1400-S1406.
5. Reshma Kumari, Ramesh Chandra Dubey (2016), Phytochemical analysis and antibacterial and cytotoxic properties of *Barleria lupulina* Lindl. extracts, *Journal of Plant Pathology & Microbiology*, 7(10) DOI:10.4172/2157-7471.1000380.
6. Bộ Y tế (2018), Dược điển Việt Nam V, Nhà xuất bản Y học.
7. Nieto L., de Diego A., Perpiñá M., Compte L., Garrigues V., Martínez E., Ponce J. (2003), Cough reflex testing with inhaled capsaicin in the study of chronic cough. *Respiratory medicine*, 97(4), 393-400.
8. Dapaah G., Koffuor G. A., Mante P. K., Ben I. O. (2016), Antitussive, expectorant, and analgesic effects of the ethanol seed extract of *Picralima nitida* (Stapf) Th. & H. Durand, *Research in Pharmaceutical Sciences*, 11(2), 100-112.
9. Nguyễn Văn Thoan, Trần Thị Thu Hiền, Nguyễn Duy Thuần, Phương Thiện Thương (2016), Tác dụng chống viêm cấp và mạn của hợp chất *ent-7 β* -hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl acetate từ vỏ sâm cho lá, *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược*, 32(2), 26-31.
10. Orhan D. D., Hartevioglu A., Kupeli E., Yesilada E. (2007), *In vivo* anti inflammatory and anti-nociceptive activity of the crude extract and fractions from *Rosa canina* L. fruits, *Journal of Ethnopharmacology*, 112(2), 394-400.
11. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T. C. (2000), The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer, *Pharmacology*, 52(4), 673-751.
12. Fujie K., Shinguh Y., Inamura N., Yasumitsu R., Okamoto M., Okuhara M. (1999), Release of neutrophil elastase and its role in tissue injury in acute inflammation: Effect of the elastase inhibitor, FR 134043, *European Journal of Pharmacology*, 374(1), 117-125.
13. Wanikiat P., Panthong A., Sujayanon P., Yoosook C., Rossi A. G., Reutrakul V. (2007), The anti-inflammatory effects and the inhibition of neutrophil responsiveness by *Barleria lupulina* and *Clinacanthus nutans* extract, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 116(2), 234-244.
14. Alasbahi R., Melzig M. (2008), The *In vitro* inhibition of human neutrophil elastase activity by some emeni medicinal plants, *Scientia Pharmaceutica*, 76(3), 471-483.