

# STUDYING THE MEMORY ENHANCING EFFECT OF HUP A SOFT CAPSULE USING TRIMETHYLTIN CHLORIDE MODEL ON MICE

Le Thi Hong Hanh<sup>1\*</sup>, Do Minh Trung<sup>2</sup>, Trinh Nam Trung<sup>1</sup>, Nguyen Thuy Linh<sup>3</sup>,  
Nguyen Van Thu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Training Institute, Military Medical University - 158 A, Phung Hung, Phuc La ward, Ha Dong, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Military Medical and Pharmaceutical Research Institute, Military Medical University - 222 Phung Hung, Phuc La ward, Ha Dong, Hanoi, Vietnam

<sup>3</sup>103 Military Hospital - 261 Phung Hung, Phuc La ward, Ha Dong, Hanoi, Vietnam

Received: 25/03/2024

Revised: 10/04/2024; Accepted: 20/04/2024

## ABSTRACT

**Objective:** Evaluating the memory enhancing effect of Hup A soft capsules using the Trimethyltin chloride (TMT) model on mice.

**Method:** The product used in the study is Hup A soft capsule that met Enterprise standard, mice were given Hup A at doses of 192mg/kg/24h and 384mg/kg/24h, then injected peritoneal with Trimethyltin chloride (TMT) at 2,4mg/kg/24h. Mice were tested on the Bold Hold and the Automatic Conditioned Reflex machine. Mice were monitored for the following indicators: the total number of times the mouse stuck its head into the hole within 5 minutes and the total number of times the mouse responded to avoid electric shock, and observed mouse brain histopathology.

**Results:** Compared to the TMT group, these Hup A groups increased the number of times these animals stuck their heads into the hole, but there was no difference ( $p > 0.05$ ). However, these Hup A groups increased the number of times these animals avoided electric shock and showed less damage in brain histology than the TMT group.

**Conclusion:** Our study showed that Hup A soft capsules enhance memory by increasing natural exploration activities, reducing anxiety, increasing the ability to avoid electric shock, and reducing brain tissue damage in mice caused by TMT.

**Keywords:** Hup A, memory enhancement, Trimethyltin chlorid.

---

\*Corresponding author

Email address: lionqueenhvqy@gmail.com

Phone number: (+84) 393 208 463

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65i3.1085>



# NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG TĂNG CƯỜNG TRÍ NHỚ CỦA VIÊN NANG MỀM HUP A BẰNG MÔ HÌNH TRIMETHYLTIN CHLORIDE TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG

Lê Thị Hồng Hạnh<sup>1\*</sup>, Đỗ Minh Trung<sup>2</sup>, Trịnh Nam Trung<sup>1</sup>, Nguyễn Thuỳ Linh<sup>3</sup>, Nguyễn Văn Thư<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Viện Đào tạo Dược, Học viện Quân y - 158 A, Phùng Hưng, Phường Phúc La, Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y - 222 Phùng Hưng, Phường Phúc La, Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Bệnh viện Quân y 103 - 261 Phùng Hưng, Phường Phúc La, Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 25 tháng 03 năm 2024

Ngày chỉnh sửa: 10 tháng 04 năm 2024; Ngày duyệt đăng: 20 tháng 04 năm 2024

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá tác dụng tăng cường trí nhớ của viên nang mềm Hup A bằng mô hình Trimethyltin chlorid (TMT) trên chuột nhắt trắng.

**Phương pháp nghiên cứu:** Viên nang mềm Hup A đạt tiêu chuẩn cơ sở được sử dụng nghiên cứu, chuột được cho uống Hup A với liều 1 là 192mg/kg/24h và liều 2 là 384mg/kg/24h, sau đó được tiêm phúc mạc (i.p) TMT 2,4mg/kg/24h. Chuột được tiến hành thử nghiệm máy Đục lỗ và máy Phán xạ tự động có điều kiện. Chuột được theo dõi các chỉ tiêu: tổng số lần chuột thò đầu vào lỗ trong thời gian 5 phút và tổng số lần chuột đáp ứng tránh sốc điện, quan sát mô bệnh não chuột.

**Kết quả:** Số lần chuột đáp ứng thò đầu vào lỗ ở lô uống Hup A liều 1 và 2 tăng so với lô TMT, tuy nhiên không có sự khác biệt ( $p>0,05$ ). Lô chuột sử dụng Hup A làm tăng số lần né tránh sốc điện ở cả 2 liều 1 và 2. Mô bệnh học não lô TMT có sự tổn thương, lô dùng Hup A ít thấy sự tổn thương hơn.

**Kết luận:** Chuột được uống Hup A làm tăng cường trí nhớ thông qua có xu hướng tăng hoạt động khám phá tự nhiên, giảm sự lo âu, làm tăng khả năng né tránh sốc điện và làm giảm tổn thương mô não của chuột do TMT gây ra.

**Từ khóa:** Hup A, tăng cường trí nhớ, Trimethyltin chlorid.

\*Tác giả liên hệ

Email: lionqueenhvqy@gmail.com

Điện thoại: (+84) 393 208 463

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65i3.1085>

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, trên thế giới có khoảng 44 triệu người mắc bệnh sa sút trí tuệ, theo dự báo đến năm 2050 số lượng sẽ tăng lên gấp 3 lần (131 triệu người) [1]. Trong đó, Alzheimer là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến sa sút trí tuệ, chiếm khoảng 75% [2]. Trong những năm gần đây, có nhiều nghiên cứu đã tiếp cận và sử dụng các loại thuốc, các hợp chất có nguồn gốc từ tự nhiên để điều trị bệnh Alzheimer. HupA được biết đến là một alkaloid được phân lập từ cây Thạch tùng răng cưa (*Huperzia serrata*), có tác dụng ức chế mạnh và đặc hiệu lên acetylcholinesterase (AChE). AChE là một enzyme có chức năng làm ngưng lại hoạt động của chất dẫn truyền thần kinh acetylcholine, làm cho acetylcholine giảm một lượng đáng kể. Vì vậy việc duy trì nồng độ acetylcholine đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn chặn sự tiến triển bệnh Alzheimer [3]. Ở Trung Quốc đã sử dụng huperzine A (HupA) trên lâm sàng để điều trị các bệnh về sa sút trí tuệ nhằm cải thiện nhận thức và trí nhớ [4]. Viên nang mềm Hup A có chứa 200mcg Huperzine A được chiết xuất từ sinh khối Thạch tùng răng cưa. Với mục đích góp phần tạo thêm các chế phẩm có tác dụng hỗ trợ điều trị bệnh Alzheimer. Đề tài đã tiến hành nghiên cứu tác dụng tăng cường trí nhớ của viên nang mềm Hup A trên thực nghiệm bằng mô hình sử dụng TMT.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Nguyên vật liệu nghiên cứu:** Viên nang mềm Hup A đạt Tiêu chuẩn Cơ sở.

### 2.2. Động vật nghiên cứu:

50 chuột nhắt trắng dòng Swiss, cả 2 giống đực và cái, khỏe mạnh, do Trung tâm Nghiên cứu Động vật Thực nghiệm - Học viện Quân Y cung cấp. Chuột được nuôi ổn định trong điều kiện chuẩn của phòng thí nghiệm, ít nhất 7 ngày trước khi tiến hành thí nghiệm, thức ăn chuẩn, uống nước sạch tự do.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu:

Chuột nhắt trắng 50 con được chia 5 lô như sau:

+ *Lô chứng (1)*: Uống dầu đậu nành với thể tích  $V=6\text{ml/kg/24h}$  trong 07 ngày, ngày thứ 07 tiêm nước muối sinh lý rồi uống dầu đậu nành tiếp trong 07 ngày

+ *Lô mô hình TMT (2)*: Uống dầu đậu nành với  $V=6\text{ml/kg/24h}$  trong 07 ngày, ngày thứ 07 tiêm TMT i.p liều 2,4 mg/kg, uống dầu đậu nành tiếp trong 07 ngày.

+ *Lô Galantamine (3)*: Uống Galantamine liều 2,4mg/kg/24h ( $V=6\text{ml/kg/24h}$ ) trong 07 ngày. Ngày thứ 07 thì tiêm TMT i.p liều 2,4 mg/kg, sau đó uống tiếp Galantamine trong 07 ngày (Liều tương đương với liều sử dụng trên người, hệ số ngoại suy 12).

+ *Lô trị 1 (4)*: Uống Hup A liều 192mg /kg/24h (96mcg Huperzine A,  $V=6\text{ml/kg}$ ) trong 07 ngày. Ngày thứ 07 thì tiêm TMT i.p liều 2,4mg/kg, sau đó uống tiếp Hup A trong 07 ngày. (Liều tương đương với liều sử dụng trên người, hệ số ngoại suy 12)

+ *Lô trị 2 (5)*: Uống Hup A liều 384mg /kg/24h (192mcg Huperzine A,  $V=6\text{ml/kg}$ ). Ngày thứ 07 thì tiêm TMT i.p liều 2,4mg/kg, sau đó uống tiếp Hup A trong 07 ngày. (Liều gấp 2 lần liều sử dụng trên người, hệ số ngoại suy 12).

Sau khi chuột được phân chia ngẫu nhiên thành các lô, được tiến hành thử nghiệm máy đục lỗ và máy phản xạ có điều kiện lần 1 gọi là thời điểm trước nghiên cứu. Sau đó đó chuột uống thuốc 7 ngày, tiêm TMT, tiếp tục uống thuốc 7 ngày tiếp theo. Sau đó được đánh giá kiểm tra các thử nghiệm lần 2 gọi là thời điểm sau nghiên cứu.

\* *Thử nghiệm máy đục lỗ*: Lần lượt đặt từng chuột vào giữa bảng đục lỗ, quan sát hành vi khám phá môi trường trong vòng 5 phút.

- *Chỉ tiêu đánh giá*: Tổng số lần chuột thò đầu vào lỗ trong thời gian 5 phút.

\* *Thử nghiệm máy phản xạ tự động có điều kiện*: Thiết bị gồm một hộp có 2 ngăn thông nhau. Đặt chuột vào một ngăn được chiếu sáng bởi ngọn đèn (10W), đây là một kích thích có điều kiện. Sau 5s kể từ lúc bật đèn, một kích thích không điều kiện là sóc điện (0,2 mA) liên tục qua các thanh sắt ở sàn của hộp. Sau 15s, cả kích thích có điều kiện và kích thích không điều kiện đều tự động tắt nếu chuột đứng im không phản ứng gì. Nếu chuột chạy sang ngăn bên, sàn bị nghiêng sẽ tạo ra tín hiệu để ngắt sóc điện. Mỗi lần kích thích ánh sáng và sóc điện như vậy là một thử nghiệm. Mỗi thử nghiệm cách nhau 10 giây. Chuột được làm 30 thử nghiệm mỗi ngày trong 5 ngày liên tục.

- *Chỉ tiêu đánh giá*: Số thử nghiệm chuột đáp ứng sóc điện

\* Sau thí nghiệm chuột được phẫu tích làm mô bệnh học não chuột.

### 2.4. Địa điểm nghiên cứu

Bộ môn Dược lý, Viện Đào tạo Dược - Học viện Quân Y, Bệnh viện Quân y 103

### 2.5. Đạo đức nghiên cứu

Đây là nghiên cứu phục vụ cho mục đích cung cấp các chế phẩm hỗ trợ bảo vệ sức khỏe cho cộng đồng. Các động vật thí nghiệm luôn được chăm sóc trong điều kiện vệ sinh sạch sẽ, cung cấp thức ăn và nước uống theo tiêu chuẩn. Các quy trình và thao tác thực hiện theo quy định chung của động vật thí nghiệm.

### 2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được tính toán giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, so sánh thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0 của IBM Mỹ.

Đối với các biến số định lượng phân phối chuẩn, so sánh trung bình 2 nhóm độc lập bằng T-test, so sánh trung bình  $\geq 3$  nhóm bằng ANOVA.

Phân phối không chuẩn: so sánh trung vị 2 nhóm độc lập bằng kiểm định Mann-Whitney, so sánh trước sau bằng kiểm định Wilcoxon Signed Ranks, Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Kết quả thử nghiệm bằng máy Đục lỗ

**Bảng 3.1. Tác dụng của Hup A lên hành vi khám phá môi trường**

Lô NC (n = 10)	Số lần đáp ứng thử nghiệm (lần)		P trước-sau
	Trước	Sau	
Lô Chứng (1)	39,90 ± 7,58	39,20 ± 8,06	p > 0,05
Lô TMT (2)	41,30 ± 4,54	25,60 ± 12,13	p < 0,05
Lô Galantamine (3)	40,70 ± 6,51	35,80 ± 8,30	p > 0,05
Lô trị 1 (4)	39,40 ± 4,72	31,90 ± 6,14	p < 0,05
Lô trị 2 (5)	41,70 ± 7,64	34,10 ± 6,56	p < 0,05
<b>p</b>	$p_{1-2,3,4,5} > 0,05$ ; $p_{2-3,4,5} > 0,05$ ; $p_{3-4,5} > 0,05$ ;	$p_{1-2,4} < 0,05$ ; $p_{1-3,5} > 0,05$ ; $p_{2-3} < 0,05$ ; $p_{2-4,5} > 0,05$ ; $p_{3-4,5} > 0,05$ ; $p_{4-5} > 0,05$	

#### Nhận xét:

**So sánh trong cùng 1 lô tại thời điểm trước-sau nghiên cứu:** Thời điểm sau nghiên cứu số lần đáp ứng thử nghiệm của các lô đều giảm, giảm nhiều nhất là lô TMT từ 41,30 lần còn 25,60 lần, sau đó là lô trị 1. Lô Chứng và lô Galantamine số lần đáp ứng không có sự khác biệt so với trước thí nghiệm ( $p > 0,05$ ), 3 lô còn lại số lần đáp ứng giảm nhiều ( $p < 0,05$ ).

**So sánh giữa các lô trước khi được dùng thuốc:** Số lần chuột thò đầu xuống lỗ của máy ở các lô chuột tương đương nhau ( $p > 0,05$ ).

**So sánh giữa các lô sau khi chuột được uống thuốc:** Số lần đáp ứng thử nghiệm của lô TMT thấp nhất là 25,60 lần và lô Chứng cao nhất là 39,20 lần. Khi so sánh các lô với lô TMT cho thấy lô trị 1 và lô trị 2 số lần đáp ứng thử nghiệm cao hơn nhưng không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

### 3.2. Kết quả thử nghiệm bằng máy phản xạ tự động có điều kiện

**Bảng 3.2. Kết quả số thử nghiệm chuột đáp ứng tránh sóc điện (n=10)**

Ngày NC	Số thử nghiệm chuột đáp ứng tránh sóc điện (lần)					P
	Lô chứng	Lô TMT	Lô Galantamin	Lô Hup A liều 1	Lô Hup A liều 2	
Ngày thứ 1	18,50 ± 4,96	18,60 ± 4,57	18,40 ± 4,61	18,10 ± 4,74	18,10 ± 6,07	> 0,05
Ngày thứ 2	22,20 ± 3,28	20,30 ± 4,20	19,10 ± 2,43	19,10 ± 2,88	19,40 ± 5,43	> 0,05
Ngày thứ 3	22,30 ± 3,16	21,30 ± 2,79	20,50 ± 2,66	22,40 ± 1,62	21,80 ± 3,63	> 0,05
Ngày thứ 4	23,60 ± 2,80	22,60 ± 3,07	22,50 ± 3,80	22,80 ± 3,46	23,70 ± 1,35	> 0,05
Ngày thứ 5	24,70 ± 3,58	23,00 ± 2,32	23,60 ± 3,69	24,10 ± 2,26	23,70 ± 3,38	> 0,05
Sau khi dùng thuốc	22,40 ± 2,80	14,10 ± 3,99	19,90 ± 3,05	18,9 ± 2,81	20,20 ± 2,79	$P_{1,3,4,5-2} < 0,05$ $P_{1-3,4,5} > 0,05$ $P_{3-4,5} > 0,05$ $P_{4-5} > 0,05$

(Khi  $P_{1-2,3,4,5} > 0,05$ ;  $P_{2-3,4,5} > 0,05$ ;  $P_{3-4,5} > 0,05$ ;  $P_{4-5} > 0,05$  được viết tắt là  $>0,05$ )

**Nhận xét:**

So sánh số thử nghiệm chuột đáp ứng tránh sóc điện tại cùng một ngày khi chưa dùng thuốc cho thấy: ngày thứ 1 cho đến ngày thứ 5 số thử nghiệm ở các lô là tương đương ( $p > 0,05$ ).

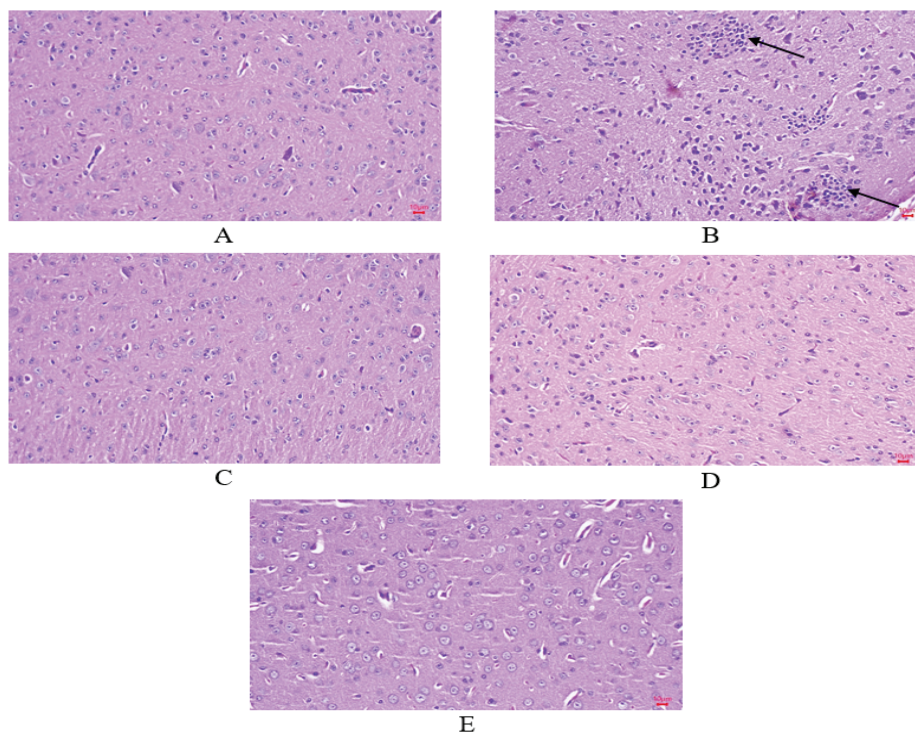
So sánh giữa các ngày khi chưa dùng thuốc trong cùng

một lô cho thấy: số thử nghiệm tăng dần theo các ngày và cao nhất tại ngày thứ 5.

So sánh các lô với lô TMT, số lần thử nghiệm lô Chứng và các lô được dùng thuốc cao hơn khác biệt so với lô TMT ( $P_{3,4,5,1-2} < 0,05$ ). Lô dùng Galantamine, lô trị 1 và lô trị 2 có số thử nghiệm thấp hơn lô Chứng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.3. Kết quả mô bệnh học não chuột

**Hình 3.1. Hình ảnh mô bệnh học não chuột ở các nhóm nghiên cứu (độ phóng đại 100 lần)**



A: Lô Chứng; B: Lô TMT (mũi tên chỉ ổ viêm trong nhu mô não); C: Lô Galantamine; D: Lô Hup A liều 1; E: Lô Hup A liều 2

#### Nhận xét:

\* **Đối với nhóm TMT:** Trong vùng vỏ não có ổ nhỏ các tế bào thần kinh chính thức bị thoái hoá với kích thước nhỏ, mất sợi trục. Số lượng tế bào thần kinh đệm giảm và kích thước nhỏ. Mô đệm phù nề. Cận đó có ổ viêm nhỏ với các tế bào viêm là lympho bào. Thoái hoá nhu mô não ổ nhỏ và ổ viêm nhu mô não.

\* **Đối với bốn nhóm còn lại:** Nhu mô não các tế bào thần kinh chính thức và tế bào thần kinh đệm bình thường, sắp xếp thành các lớp ở vùng vỏ não. Các phần các của não như hồi hải mã, tiểu não cấu trúc bình thường. Các xoang não thất bình thường. Nhu mô não bình thường.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Mô hình gây suy giảm trí nhớ bằng TMT

TMT là một hợp chất có tác dụng gây độc thần kinh mạnh, chọn lọc trên hệ limbic và đặc biệt là vùng đồi thị. TMT được sử dụng rộng rãi trong các mô hình gây thoái hoá thần kinh trên động vật thực nghiệm. Những người do bệnh nghề nghiệp mà phải tiếp xúc với TMT lâu ngày có thể gặp tình trạng mất phương hướng, mất trí nhớ, mất thính lực, hành vi hung hăng, co giật cục bộ và co giật phức tạp, rung giật nhãn cầu, mất điều hòa và một số bệnh lý thần kinh. Ở động vật thí nghiệm, sử dụng TMT gây ra co giật, thay đổi hành vi (tăng động, kêu, tăng kích thích và hung hăng) và suy giảm nhận thức (mất trí nhớ và suy giảm khả năng học tập) dẫn đến tổn thương vùng đồi thị nghiêm trọng [5].

Tổn thương thần kinh: TMT gây thoái hóa tế bào thần kinh khu trú có chọn lọc trong hệ viền và đặc biệt là vùng đồi thị. Các rối loạn thoái hoá thần kinh do TMT gây ra có thể gây chết tế bào thần kinh có chọn lọc và viêm dây thần kinh.

Những thay đổi trong hệ thống thần kinh vùng đồi thị: Tổn thương não do TMT gây ra có liên quan đến sự thay đổi trong hệ thống dẫn truyền thần kinh. Nồng độ glutamate, noradrenaline và acetylcholine giảm đáng kể sau khi điều trị bằng TMT và hệ thống GABAergic cũng bị ảnh hưởng [5].

### 4.2. Tác dụng của Hup A trên thử nghiệm máy đục lỗ

Thử nghiệm máy đục lỗ cho phép đánh giá hoạt động khám phá bẩm sinh tự nhiên của loài gặm nhấm khi gặp môi trường mới. Thử nghiệm này được phát minh bởi Boissier, là một bài kiểm tra đã được ứng dụng rộng rãi để nghiên cứu về sự lo âu liên quan đến hành vi ở chuột nhắt và chuột cống. Máy bao gồm phần bảng lỗ. Lỗ hồng là một vật thể mà con vật không biết, theo xung đột tiếp cận và né tránh, con vật sẽ đánh hơi thấy mép của lỗ, sau đó chui đầu vào lỗ hồng. Hành động này có mối liên hệ chặt chẽ với cảm xúc sợ hãi và lo lắng. Khi động vật có sự sợ hãi, lo âu ở mức độ cao sẽ ít khám phá được những lỗ hồng. Ngược lại, những động vật có sự sợ hãi, lo âu ở mức độ thấp sẽ tăng cường khả năng khám phá trong môi trường mới. Do đó kết quả về tần suất và thời lượng khám phá các lỗ hồng sẽ đánh giá mức độ lo âu của chuột [6].

Kết quả thử nghiệm máy đục lỗ cho thấy số lần đáp ứng thử nghiệm của lô TMT thấp nhất là 25,60 lần và lô Chứng cao nhất là 39,20 lần. Số lần đáp ứng thử nghiệm ở các lô được sử dụng thuốc Galantamine, lô trị 2 không có sự khác biệt với lô Chứng ( $p>0,05$ ). Do TMT gây suy giảm nhận thức biểu hiện là mất trí nhớ và suy giảm khả năng học tập nên lô chuột được dùng TMT có số lần đáp ứng với thử nghiệm thấp nhất. Lô Chứng chuột không được tiêm TMT, chuột hoàn toàn khoẻ mạnh nên có số lần đáp ứng thử nghiệm cao nhất. Các lô Galantamine, lô trị 1 và lô trị 2 đều được dùng TMT do đó chuột cũng sẽ bị ảnh hưởng một phần dẫn đến kết quả số lần chuột khám phá chui đầu vào lỗ sau tiêm TMT có giảm hơn lô Chứng, nhưng vẫn cao hơn lô chuột chỉ được dùng TMT.

Theo nghiên cứu của Hongyu Zhang và cộng sự năm 2022, Huperzine A HupA làm giảm sự lo lắng và cải thiện tình trạng suy giảm trí nhớ không gian ở chuột. Chuột gây mất myelin bằng CPZ được sử dụng Huperzine A 01 tuần, các triệu chứng lo lắng đã được cải thiện đáng kể [7].

### 4.3. Tác dụng của Hup A trên thử nghiệm né tránh bằng máy phản xạ tự động có điều kiện

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy, số lần chuột đáp ứng tránh sóc điện ở lô chỉ được dùng TMT mà không được dùng thuốc là thấp nhất 14,10 lần, cao nhất là lô Chứng 22,40 lần, tiếp đó là các lô được dùng Galantamine và Hup A liều 1 và liều 2. Hup A có tác dụng giảm số lần né tránh sóc điện của chuột nhắt trắng với liều 192mg/kg/24h và

384mg/kg/24h tương đương với liều 96mcg và 192mcg Huperzine A/kg/24h.

Lô chuột được dùng TMT gây tổn thương não và suy giảm về nhận thức do đó số lần né tránh của chuột giảm so với trước khi sử dụng thuốc. Trước khi dùng TMT sau 5 ngày số lần né tránh sốc điện là 23,00 lần, sau khi sử dụng thuốc đã giảm còn 14,10 lần. Lô Chứng không sử dụng TMT do đó chuột khoẻ mạnh bình thường không bị tổn thương não nên số lần né tránh sốc điện của chuột không bị ảnh hưởng. Các lô chuột được dùng thuốc Galantamine và Hup A do có sử dụng TMT chuột cũng bị ảnh hưởng một phần, do đó số lần thử nghiệm vẫn thấp hơn lô Chứng nhưng cao khác biệt có ý nghĩa thống kê với lô TMT ( $p < 0,05$ ). Như vậy, chuột khi được sử dụng Hup A liên tục trong 15 ngày đã làm tăng khả năng né tránh sốc điện của chuột.

Theo nghiên cứu của Takuya Ohba và cộng sự năm 2015 cho thấy: chuột được uống cao chiết xuất *H. serrata* 1 lần 1 ngày, vào ngày thứ 5-7 chuột được thực hiện bài kiểm tra né tránh thụ động để đánh giá trí nhớ dài hạn và trí nhớ học tập. Huperzine A đã làm tăng số lượng và giảm độ trễ đáp ứng với thử nghiệm sốc điện. Huperzine A đã cải thiện được tình trạng suy giảm trí nhớ do scopolamine gây ra qua thử nghiệm né tránh thụ động [8].

## 5. KẾT LUẬN

Chuột sau khi uống chế phẩm 15 ngày liên tục với liều 1 là 192mg/kg/24h và liều 2 là 384mg/kg/24h cho thấy tác dụng tăng cường trí nhớ của viên nang mềm Hup A:

- Tổng số lần chuột thò đầu vào lỗ trong thời gian 5 phút ở lô dùng Hup A có xu hướng tăng nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ )
- Số thử nghiệm né tránh sốc điện của chuột tăng khác biệt so với lô dùng Trymethyltin ( $p < 0,05$ )

- Mô bệnh học não chuột có hình ảnh tổn thương ở lô dùng Trymethyltin, các lô khác không thấy hình ảnh tổn thương.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Hardy J Lane CA, Schott JM, Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 25(1) 59-70, 2018.
- [2] Kivipelto M Qiu C, von Strauss E, Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*, 11(2): 111-128, 2009.
- [3] SH Xing, CX Zhu, R Zhang et al., Huperzine a in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014: 363985.
- [4] HY Zhang, New insights into huperzine A for the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol Sin*, 33(9): 1170-5, 2012.
- [5] Geloso MC, V Corvino, F Michetti, Trimethyltin-induced hippocampal degeneration as a tool to investigate neurodegenerative processes. *Neurochem Int*, 2011. 58(7): p. 729-38.
- [6] Casarrubea M et al., The hole-board apparatus in the study of anxiety. *Physiol Behav*, 2023, 271: p. 114346.
- [7] Zhang H et al., Huperzine-A Improved Animal Behavior in Cuprizone-Induced Mouse Model by Alleviating Demyelination and Neuroinflammation. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24).
- [8] Yuta YTO, Mitsue I, Japanese Huperzia serrata extract and the constituent, huperzine A, ameliorates the scopolamine-induced cognitive impairment in mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, Vol. 79, No. 11, 2015, 1838-1844: 1838-184.

