

DOI: <https://doi.org/10.59294/HIUJS.KHTT.2026.014>

TÁC DỤNG AN THẦN CỦA CAO RƯỢU SEN TRÊN CHŨNG CHUỘT *Mus musculus var. albino*

Đặng Thị Ngọc Hân^{1,*}, Nguyễn Thị Nga¹, Nguyễn Hoàng Dũng²

¹Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

²Viện Khoa học sự sống

TÓM TẮT

Sen (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) là dược liệu có tác dụng an thần và chống oxy hoá. Tại Phú Yên, sen được phát triển thành hàng hóa đặc trưng như rượu sen, nhưng dữ liệu thực nghiệm về độc tính và dược lý còn hạn chế. Mục tiêu: Xác định độc tính cấp và đánh giá tác dụng an thần của cao rượu sen trên chuột chủng *Mus musculus var. albino*. Phương pháp: Độc tính cấp được đánh giá theo hướng dẫn OECD 425. Tác dụng an thần được khảo sát qua mô hình kéo dài thời gian ngủ do pentobarbital và thử nghiệm hộp sáng/tối. Kết quả: Cao rượu sen không gây độc tính cấp ở liều dung nạp tối đa 5,000 mg/kg. Ở liều 1,500 mg/kg, cao rượu sen thể hiện tác dụng an thần, gây ngủ thông qua việc kéo dài thời gian ngủ do pentobarbital và giảm bớt các biểu hiện lo âu trong mô hình hộp sáng/tối. Kết luận: Tác dụng an thần của cao rượu sen phụ thuộc liều. Kết quả này là cơ sở khoa học cho việc phát triển các sản phẩm hỗ trợ giấc ngủ từ nguyên liệu sen địa phương, góp phần nâng cao giá trị kinh tế và y tế của loại dược liệu này.

Từ khóa: *Nelumbo nucifera*, rượu sen, an thần, chuột albino

SEDATIVE EFFECTS OF LOTUS WINE EXTRACT ON ALBINO MICE (*Mus musculus var. albino*)

Dang Thi Ngoc Han, Nguyen Thi Nga, Nguyen Hoang Dung

ABSTRACT

Lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) is a valuable medicinal plant with sedative and antioxidant properties. In Phu Yen, lotus is being developed into signature commodities like lotus wine; however, experimental data regarding its toxicity and pharmacological profiles remain limited. Objectives: To determine the acute toxicity and evaluate the sedative effects of lotus wine extract on albino mice (*Mus musculus var. albino*). Methods: Acute toxicity was evaluated following the OECD 425 guideline. Sedative activity was assessed using the pentobarbital-induced sleep prolongation model and the light/dark box test for anxiolytic evaluation. Results: The lotus wine extract showed no acute toxicity at the maximum tolerated dose of 5,000 mg/kg. At a dose of 1,500 mg/kg, the extract exhibited significant sedative and hypnotic effects by prolonging pentobarbital-induced sleep duration and reducing anxiety-like behaviors in the light/dark box model. Conclusion: The sedative effect of lotus wine extract is dose-dependent. These findings provide a scientific foundation for developing sleep-aid products from local lotus resources, enhancing the economic and medical value of this species in Phu Yen.

Keywords: *Nelumbo nucifera*, lotus wine, sedative, albino mice

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giấc ngủ là một phần tất yếu trong cuộc sống, giúp duy trì sức khoẻ thể chất lẫn tinh thần. Tuy nhiên, tình trạng thiếu ngủ, rối loạn giấc ngủ đang có chiều hướng gia tăng, trở thành vấn đề sức khoẻ cần

* Tác giả liên hệ: Đặng Thị Ngọc Hân, Email: handtn@hiu.vn

(Ngày nhận bài: 05/4/2026; Ngày nhận bản sửa: 20/4/2026; Ngày duyệt đăng: 23/4/2026)

được quan tâm. Hiện nay, các thuốc điều trị mất ngủ chủ yếu là nhóm thuốc an thần như benzodiazepin hoặc không benzodiazepin. Việc sử dụng những loại hoá dược này tuy có hiệu quả nhanh chóng nhưng thường đi kèm với nguy cơ lệ thuộc thuốc, giảm hiệu lực thuốc khi sử dụng lâu dài và có nhiều tác dụng phụ như giảm trí nhớ, chóng mặt, rối loạn vận động [1]. Do đó, việc sử dụng dược liệu có nguồn gốc thực vật nhưng có tác dụng an thần, hỗ trợ giấc ngủ là xu hướng nghiên cứu được quan tâm. Cây Sen (*Nelumbo nucifera* Gaertn.), một loài thực vật thủy sinh phổ biến ở Việt Nam, từ lâu đã sử dụng như một dược liệu quý với nhiều công dụng. Năm 2021, nghiên cứu Quercetin-3-O-glucuronide trong chiết xuất ethanol của lá sen (*Nelumbo nucifera*) giúp tăng cường số lượng và chất lượng giấc ngủ ở mô hình gặm nhấm thông qua cơ chế GABAergic của Singeun Kim và cộng sự đã chỉ ra chiết xuất lá sen, đặc biệt là quercetin-3- O-glucuronide, thể hiện hoạt động nâng cao chất lượng và số lượng giấc ngủ thông qua con đường GABAergic bằng mô hình kéo dài thời gian ngủ do Pentobarbital và điện não đồ. Kết quả cho thấy chiết xuất ethanol của lá Sen ở liều cao (300 mg/kg) làm tăng đáng kể thời gian ngủ so với nhóm bình thường và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở thời gian tiềm ngủ [2]. Nghiên cứu khảo sát tác động giảm đau và an thần của cao chiết nõ Sen (*Nelumbo nucifera* Gaertn. *Nelumbonaceae*) trên chuột nhắt trắng của Võ Thị Thu Hà và cộng sự năm 2021 cũng cho thấy cao chiết nõ sen liều 1.5 g/kg và 3 g/kg thể hiện tác động an thần thông qua mô hình Rota-rod, góp phần định hướng cho các nghiên cứu sâu hơn về các chế phẩm tự nhiên hỗ trợ điều trị lo âu, căng thẳng [3]. Luo-Xuan Wang và cộng sự vào năm 2025 đã công bố nghiên cứu tác dụng an thần và gây ngủ của nuciferine: tăng cường giấc ngủ ở loài gặm nhấm thông qua điều chế hệ thống serotonin, chỉ ra nuciferine có tác dụng chống lại chứng mất ngủ do sự suy giảm serotonin (5-HT). Kết quả nghiên cứu đã chứng minh được tác dụng an thần gây ngủ của nuciferine qua các mô hình kiểm tra hoạt động ngoài trời, hồ sơ giấc ngủ dựa trên điện não đồ, mô hình kéo dài thời gian ngủ do Pentobarbital. Trong đó, mô hình kéo dài thời gian ngủ do Pentobarbital cho thấy là tăng thời gian ngủ và giảm thời gian tiềm ngủ, minh chứng cho khả năng điều trị mất ngủ có nguồn gốc tự nhiên của nuciferine [4]. Tại Phú Yên, cây Sen được định hướng phát triển thành hàng hoá đặc trưng như rượu sen. Trong đó, rượu sen kết hợp từ hạt Sen và đài Sen là hướng đi tiềm năng nhờ vào hạt Sen chứa nhiều alkaloid như neferine, nuciferine có khả năng điều hòa hệ thần kinh, cải thiện giấc ngủ [5]; đài Sen chứa flavonoid, proanthocyanidin, terpenoid, một phần nhỏ nuciferine góp phần chống oxy hóa, giảm lo âu, hỗ trợ giấc ngủ và tăng sức bền thành mạch [6]. Tuy nhiên, để sản phẩm rượu sen này có giá trị ứng dụng thực tiễn cần, có những minh chứng thực nghiệm, cung cấp cơ sở khoa học về độ an toàn hiệu quả an thần. Xuất phát từ những thực tế nêu trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá tác dụng an thần của cao rượu sen phối hợp từ hạt sen và đài sen trên mô hình chuột nhắt trắng (*Mus musculus* var. *albino*) với cá mục tiêu cụ thể như sau:

- Xác định được độc tính cấp của cao rượu sen.
- Đánh giá được tác dụng an thần của cao rượu sen trên chuột nhắt trắng chủng *Mus musculus* var. *albino* thông qua hai mô hình: Kéo dài thời gian ngủ do pentobarbital và kiểm tra hộp sáng/ tối.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nguyên liệu nghiên cứu: Cao rượu sen từ Rượu sen Phú Yên được bào chế ở quy mô phòng thí nghiệm từ hạt sen, đài sen của cây sen (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) và rượu nếp Quán Đé. Cao rượu sen được cô quay chân không ở 50°C để loại bỏ hoàn toàn ethanol, thu được cao đặc (hàm lượng cồn khô đạt 25%). Cao được pha lại trong nước cất trước khi cho chuột uống.

- Tiêu chuẩn chọn: Rượu sen Phú Yên đạt tiêu chuẩn TCCS/03/2023/PY, có phiếu kiểm nghiệm sơ bộ.
- Tiêu chuẩn loại trừ: Rượu có tạp chất, không đạt tiêu chuẩn kiểm nghiệm sơ bộ.

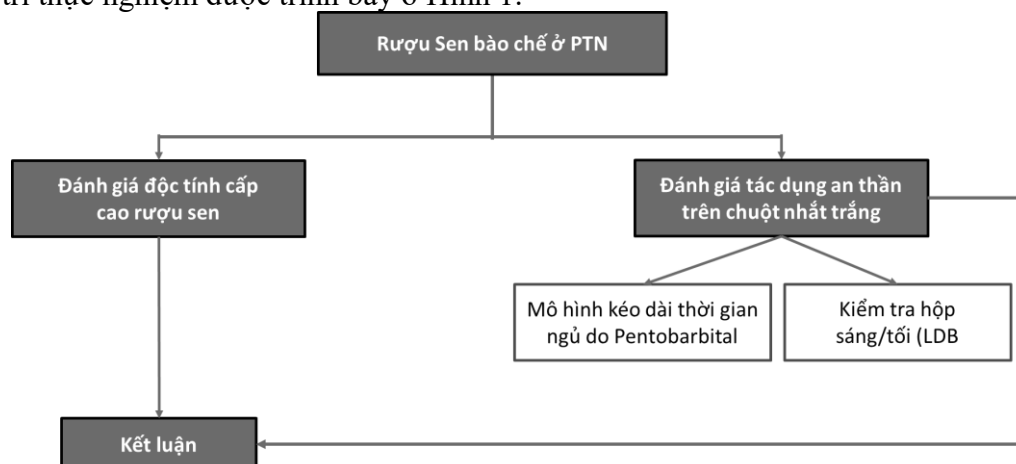
Động vật nghiên cứu: Chuột nhắt trắng chủng *Mus musculus* var. *albino* từ 6 - 8 tuần tuổi, có trọng lượng 25 ± 2 g, do phòng Công nghệ Sinh học Động vật - Viện Khoa học sự sống cung cấp. Sử dụng chuột khoẻ mạnh, được nuôi ổn định trong phòng thí nghiệm, cho ăn, uống tự do theo nhu cầu từ 5 - 7 ngày trước và trong suốt thời gian khi nghiên cứu. Mô hình nghiên cứu: chuột được nuôi trong

phòng thí nghiệm, 6 con/ chuồng có kích thước 545 x 395 x 200 mm, 1 con/chuồng cùng với mô hình nuôi cô lập, lót chuồng bằng lõi giấy, trừ với điều kiện nhiệt độ và ánh sáng tự nhiên, yên tĩnh, thoáng khí, nhiệt độ 20 - 30⁰C, độ ẩm 50% - 70%, chu kỳ chiếu sáng là 12giờ sáng/12 giờ tối [7], uống nước cất, thức ăn viên do Viện Vắc xin và sinh phẩm y tế Nha Trang cung cấp.

Tiêu chuẩn chọn: Chuột đực lứa tuổi và trong khoảng khối lượng cho phép, không có dị tật hay bất thường.

Tiêu chuẩn loại trừ: Chuột bị thương, không đủ khối lượng cho phép trước khi nghiên cứu.

Sơ đồ bố trí thực nghiệm được trình bày ở Hình 1.



Hình 1. Sơ đồ bố trí thực nghiệm

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Khảo sát độc tính cấp

Độc tính cấp đường uống của cao rượu sen được đánh giá theo hướng dẫn OECD 425- Thử nghiệm độc tính cấp đường uống theo phương pháp tăng giảm liều (Up-and-Down Procedure) là tiêu chuẩn quốc tế do Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế (OECD) ban hành [8]. Cho chuột uống cao rượu sen pha trong nước cất qua đường dạ dày bằng kim đầu tù với liều duy nhất. Thử nghiệm cho uống không vượt quá 1 mL/100 g khối lượng chuột. Mẫu cao rượu sen phải được chuẩn bị ngay trước khi sử dụng cho chuột uống.

Chuột được cho uống liều khởi đầu 2,000 mg/kg, theo dõi tử vong, các dấu hiệu lâm sàng bất thường trong 24 giờ đầu và suốt 14 ngày. LD₅₀ ước tính: Tính toán bằng phần mềm hoặc bảng tra (theo mô hình Dixon hoặc AOT425StatPgm). Với chế phẩm có nguồn gốc từ thực vật, sau khi không ghi nhận con nào chết ở liều 2000 mg/kg, thử nghiệm được tiếp tục với liều 5,000 mg/kg khối lượng chuột để xác định liều dung nạp dung nạp tối đa (LDmax) [9].

Dấu hiệu lâm sàng bất thường được theo dõi gồm: run rẩy, rối loạn vận động, mất phản xạ, khó thở, co giật, tiêu chảy...

Khối lượng cơ thể: Theo dõi thay đổi khối lượng của chuột trước và sau 14 ngày.

Khám đại thể kiểm tra tổn thương gan sau kết thúc thí nghiệm.

2.2.2. Đánh giá tác dụng an thần

Mô hình kéo dài thời gian ngủ bằng pentobarbital: Mô hình kéo dài thời gian ngủ do pentobarbital hay thiopental natri là phương pháp kinh điển dùng để đánh giá tác dụng an thần và gây ngủ của các dược liệu hoặc hợp chất thử nghiệm trên động vật thực nghiệm. Để mô phỏng tình trạng rối loạn giấc ngủ bệnh lý, chuột được nuôi cô lập trong 5 tuần. Việc nuôi cô lập gây stress xã hội mạn tính, dẫn đến tăng nồng độ corticosterone và gây rối loạn chu kỳ thức - ngủ, dẫn đến rối trục HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal) và hệ thống GABAergic. Việc kết hợp mô hình mất ngủ thực nghiệm bằng phương pháp nuôi cô lập (social isolation) trong thời gian dài được chứng minh là làm

rối loạn giấc ngủ, gia tăng lo âu, giảm chất lượng giấc ngủ trên động vật, giúp đánh giá tác dụng của cao rượu sen trong điều kiện gắn với bệnh lý, tăng tính ứng dụng thực tế [10].

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 6 lô, mỗi lô 6 con theo bảng tính dự đoán số lượng động vật theo power analysis ($\alpha = 5\%$ power = 80%) và đảm bảo phân tích thống kê ANOVA 1 chiều [11]:

Lô chứng (n = 6): Nuôi ghép chung, uống nước cất

Lô chứng bệnh (n = 6): Nuôi cô lập 5 tuần, uống nước cất

Lô chứng dương (n = 6): Nuôi cô lập 5 tuần, uống diazepam liều 1,5 mg/kg

Lô liều cao (n = 6): Nuôi cô lập 5 tuần, uống cao với liều 3/10 LD_{max}

Lô liều trung bình (n = 6): Nuôi cô lập 5 tuần, uống cao với liều 1/5 LD_{max}

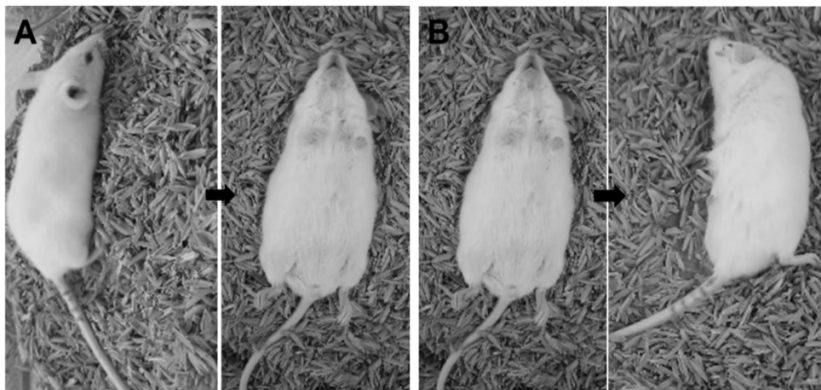
Lô liều thấp (n = 6): Nuôi cô lập 5 tuần, uống cao với liều 1/10 LD_{max}

Chuột được cho uống cao rượu sen, diazepam hoặc nước cất bằng kim đầu tù qua đường dạ dày trong 7 ngày, vào cùng một thời điểm trong ngày (từ 9 giờ đến 11 giờ sáng).

Sau 30 phút uống ngày thứ 7, tiêm phúc mô pentobarbital natri 50 mg/kg, đường phúc mạc, thể tích tiêm 1ml/100g khối lượng chuột. Theo dõi ngay sau tiêm. Ghi nhận thời gian tiêm ngủ và thời gian ngủ để đánh giá tác dụng an thần:

Thời gian tiêm ngủ (phút): Từ khi tiêm pentobarbital đến khi mất phản xạ chính tư thế (Hình 2 A).

Thời gian ngủ (phút): Từ khi mất phản xạ chính tư thế đến khi hồi phục phản xạ và vận động bình thường (Hình 2 B).



Hình 2. Mô hình kéo dài thời gian ngủ do Pentobarbital:

A. Thời gian tiêm ngủ, B. Thời gian ngủ

Thử nghiệm hộp sáng/tối (Light/Dark box): Hộp sáng/ tối (LDB) được thiết kế dựa trên mô tả của Crawley và Goodwin [12]. Thiết bị là một hộp nhựa được chia thành 2 ngăn, ngăn sáng chiếm 2/3 hộp (250 x 250 x 240 mm) và ngăn tối sơn đen (160 x 250 x 240 mm). Đảm bảo ngăn sáng có độ chiếu sáng duy trì 300 - 400 lux và ngăn tối duy trì 20 - 40 lux. Lỗ thông giữa hai ngăn rộng 7 x 7 cm (Hình 3). Đây là mô hình thực nghiệm dùng để đánh giá tác dụng an thần nhẹ, giải lo âu trên động vật, dựa trên hành vi tự nhiên tránh ánh sáng mạnh và khám phá vùng mới ở ngăn sáng của chuột nhắt trắng. Các chất có tác dụng an thần nhẹ, giải lo âu sẽ làm tăng thời gian chuột ở ngăn sáng và tăng số lần di chuyển qua ngăn sáng. Chuột được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 6 con.

Lô chứng (n = 6): Nuôi ghép chung, uống nước cất

Lô chứng bệnh (n = 6): Nuôi cô lập 5 tuần, uống nước cất

Lô chứng dương (n = 6): Nuôi cô lập 5 tuần, uống diazepam liều 1,5 mg/kg

Lô liều cao (n = 6): Nuôi cô lập 5 tuần, uống cao với liều 3/10 LD_{max}

Lô liều trung bình (n = 6): Nuôi cô lập 5 tuần, uống cao với liều 1/5 LD_{max}

Lô liều thấp (n = 6): Nuôi cô lập 5 tuần, uống cao với liều 1/10 LD_{max}

Chuột được cho uống cao rượu sen, diazepam hoặc nước cất bằng kim đầu tù qua đường dạ dày trong

7 ngày, vào cùng một thời điểm trong ngày (từ 9 giờ đến 11 giờ sáng).

Sau 30 phút uống ngày thứ 7, đặt chuột nhẹ nhàng vào ngăn tối, cửa thông mở sẵn. Quan sát và ghi nhận hành vi liên tục trong 5 phút. Đảm bảo môi trường yên tĩnh trong thời gian chờ. Các chỉ tiêu gồm: thời gian ở ngăn sáng và số lần di chuyển giữa hai ngăn.



Hình 3. Thiết bị hộp sáng/tối

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê bằng phần mềm Excel 2010, SPSS 22.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $X \pm SD$.

Sử dụng kiểm định One-way ANOVA (Phân tích phương sai một chiều) và kiểm định T- test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$.

Thực hiện tiếp kiểm định hậu nghiệm (post-hoc) Tukey's HSD khi $p < 0.05$.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ theo các nguyên tắc đạo đức trong thử nghiệm trên động vật, phù hợp với Hướng dẫn đạo đức quốc gia và quốc tế về sử dụng động vật trong nghiên cứu y sinh học và được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu trên động vật của Viện Sinh học nhiệt đới thẩm định và phê duyệt theo mã số 01/SHNĐ-ACUCITB ngày 06/01/2025.

3. KẾT QUẢ

3.1. Khảo sát độc tính cấp đường uống của cao rượu sen theo hướng dẫn OECD 425

Chuột được cho uống cao rượu sen bằng kim đầu tù với liều khởi đầu 2,000 mg/kg khối lượng. Sau khi theo dõi trong 14 ngày, không ghi nhận tử vong hoặc bất kỳ dấu hiệu độc tính cấp nào (bao gồm thay đổi hành vi, vận động, hô hấp, tình trạng lông, bài tiết), thử nghiệm được tiếp tục với liều 5,000 mg/kg khối lượng chuột để xác định liều dung nạp tối đa (LDmax) [7] (Bảng 1).

Bảng 1. Kết quả đánh giá độc tính cấp của cao rượu sen

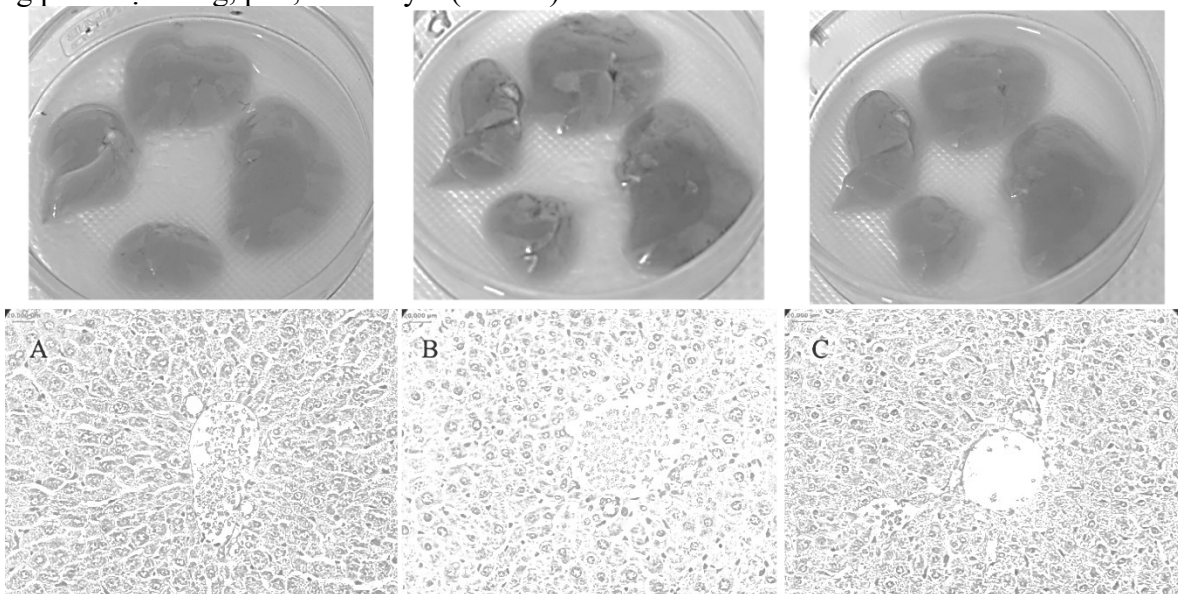
Mẫu thử	STT chuột	Chuột chết sau 48 giờ	Chuột chết sau 14 ngày	Biểu hiện độc trong 14 ngày	Thay đổi cân nặng (%)	Thay đổi cân nặng chuột sau 14 ngày Mean \pm SD (%)
Nước cất	C1	0	0	Bình thường	+ 12.18	13.3 \pm 0.76
	C2	0	0	Bình thường	+ 13.69	
	C3	0	0	Bình thường	+ 11.91	
Cao rượu sen 2,000 mg/kg	CR21	0	0	Bình thường	+ 13.8	13.13 \pm 0.46
	CR22	0	0	Bình thường	+ 12.9	
	CR23	0	0	Bình thường	+ 12.7	

Mẫu thử	STT chuột	Chuột chết sau 48 giờ	Chuột chết sau 14 ngày	Biểu hiện độc trong 14 ngày	Thay đổi cân nặng (%)	Thay đổi cân nặng chuột sau 14 ngày Mean \pm SD (%)
Cao rượu sen 5,000 mg/kg	CR51	0	0	Phân lỏng ngày 1 sau đó bình thường	+ 10	11.03 \pm 1.26
	CR52	0	0	Phân lỏng ngày 1 sau đó bình thường	+ 10.7	
	CR53	0	0	Bình thường	+ 12.4	

Kết quả Bảng 1 cho thấy, sau 48 giờ, tất cả 3 chuột uống cao rượu sen 5,000 mg/kg đều không có biểu hiện bất thường như: run rẩy, rối loạn vận động, giảm phản xạ, khó thở, co giật, mất thăng bằng; chuột có lông mượt, đi ngoài phân khô. Chuột R51 và R52 đi ngoài phân lỏng nhưng nhanh chóng trở lại bình thường. Sau 14 ngày chuột tăng cân bình thường, lô cao rượu sen 2000 mg/kg tăng cân từ 12.7% đến 13.8%; lô cao rượu sen 5,000 mg/kg tăng cân ít hơn từ 10% đến 12.4%, tuy nhiên vẫn trong ngưỡng bình thường.

Tất cả các chuột trong các lô thử nghiệm không có bất kỳ biểu hiện độc nào, cho thấy cao rượu sen không ảnh hưởng tiêu cực đến chuyển hoá và hành vi ăn uống của chuột.

Kết thúc thí nghiệm sau 14 ngày, chuột được hy sinh bằng cách kéo giãn đốt sống cổ và giải phẫu, đánh giá đại thể gan. Kết quả cho thấy gan không sưng, màu sắc bình thường, các cơ quan khác cũng không phát hiện sưng, phù, xuất huyết (Hình 4).



Hình 4. Giải phẫu đại thể, nhuộm H&E mẫu gan từ lô chuột uống nước cất (A), cao rượu sen 2,000 mg/kg (B) và cao rượu sen 5,000 mg/kg (C)

Quan sát dưới kính hiển vi quang học mẫu gan nhuộm Hematoxylin - Eosin (H&E) dưới độ phóng đại 400X, lô uống cao rượu sen 2,000 mg/kg, lô uống cao rượu sen 5,000 mg/kg không phát hiện tổn thương mô học rõ rệt nào so với nhóm chứng nước cất. Quan sát được cấu trúc tiểu thùy gan, nhìn rõ tĩnh mạch trung tâm. Các tế bào gan sắp xếp đều đặn dạng bè hoặc dây, bào tương bắt màu hồng nhạt, nhân rõ, có nhiều nhân chia. Không quan sát thấy hiện tượng hoại tử tế bào, không có thâm nhập viêm cấp tính rõ rệt quanh tĩnh mạch trung tâm và nhu mô gan. Một số hồng cầu xuất hiện rải rác trong lòng mạch, là hiện tượng sinh lý bình thường. Điều này cho thấy cao rượu sen 2,000 mg/kg và cao rượu sen 5,000 mg/kg không gây độc tính cấp ảnh hưởng đến mô học gan, phù hợp với kết quả không có biểu hiện lâm sàng bất thường trong suốt 14 ngày thử nghiệm.

3.2. Đánh giá tác dụng an thần của cao rượu sen trên mô hình chuột nhắt trắng *Mus musculus* var. *albino*

3.2.1. Mô hình kéo dài thời gian ngủ do Pentobarbital

Tác dụng an thần của rượu sen được đánh giá thông qua khảo sát tác dụng hiệp lực với pentobarbital. Thời gian tiềm ngủ là khoảng thời gian từ khi chuột được tiêm tác nhân gây ngủ pentobarbital cho đến khi chuột chìm vào giấc ngủ hoàn toàn (mất phản xạ tư thế), là chỉ số quan trọng phản ánh khả năng khởi phát giấc ngủ. Thời gian ngủ phản ánh chất lượng và độ sâu của giấc ngủ, là chỉ số quan trọng đánh giá tác động của các tác nhân dược lý hoặc thực phẩm chức năng đến hệ thần kinh trung ương. Kết quả của mô hình được trình bày ở Bảng 2 và Bảng 3.

Bảng 2. Ảnh hưởng của cao rượu sen lên thời gian tiềm ngủ của chuột

Lô chuột (n = 6)	Thời gian tiềm ngủ (phút)	p với Chứng	p với Chứng bệnh
Chứng	3.87 ± 0.9**	-	0.000
Chứng bệnh	7.69 ± 1.1 [#]	0.0001	-
DZP 1.5 mg/kg	2.87 ± 0.9**	0.707	0.000
CRS 1,500 mg/kg	3.76 ± 0.56**	1.000	0.000
CRS 1,000 mg/kg	5.73 ± 0.76	0.110	0.083
CRS 500 mg/kg	4.67 ± 2.25*	0.858	0.002

Ghi chú: [#]: $p < 0.05$ so với lô chứng, ^{##}: $p < 0.01$ so với lô chứng; *: $p < 0.05$ so với lô chứng bệnh, **: $p < 0.01$ so với lô chứng bệnh

Kết quả Bảng 2 cho thấy lô Chứng bệnh có thời gian tiềm ngủ là 7.69 ± 1.1 phút, tăng rõ so với lô Chứng cho thấy tình trạng nuôi riêng biệt làm giảm khả năng đi vào giấc ngủ của chuột ($p < 0.01$). Kết quả nghiên cứu cho thấy tình trạng bệnh lý gây ra sự tăng đáng kể thời gian tiềm ngủ ở chuột.

Lô sử dụng Diazepam (DZP 1.5 mg/kg) làm rút ngắn thời gian tiềm ngủ đáng kể so với lô Chứng bệnh ($p < 0.01$), đạt 2.87 ± 0.9 phút, nhưng không có khác biệt có ý nghĩa thống kê với lô Chứng ($p > 0.05$). Điều này cho thấy Diazepam có khả năng phục hồi tình trạng mất ngủ cho lô bệnh lý, khẳng định hiệu quả an thần và gây ngủ của Diazepam và cũng là cơ sở đối chứng để đánh giá tác dụng của cao rượu sen [13].

Ở liều cao của cao rượu sen (CRS 1,500 mg/kg) có tác dụng an thần rõ tương tự Diazepam do có thời gian tiềm ngủ tương đối ngắn là 3.76 ± 0.56 phút, tương đương lô chứng ($p > 0.05$) và cải thiện đáng kể so với lô bệnh lý ($p < 0.01$). Điều này chứng tỏ cao rượu sen ở liều cao 1,500 mg/kg có khả năng phục hồi chức năng ngủ ở chuột bệnh gần như tương đương Diazepam.

Lô dùng CRS 1,000 mg/kg có thời gian tiềm ngủ 5.73 ± 0.76 phút, xu hướng giảm so với nhóm chứng bệnh nhưng chưa đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê ($p = 0.083$), cho thấy hiệu quả cải thiện có nhưng chưa rõ rệt ở liều này.

Và ở liều thấp CRS 500mg/kg thời gian tiềm ngủ là 4.67 ± 2.25 phút, giảm đáng kể so với nhóm chứng bệnh ($p = 0.002$), tuy nhiên chưa phục hồi hoàn toàn về mức chứng bình thường, cho thấy tính ổn định chưa cao và hiệu quả cải thiện giấc ngủ ở liều thấp chưa rõ ràng.

Bảng 3. Ảnh hưởng của cao rượu sen lên thời gian ngủ của chuột

Lô chuột (n = 6)	Thời gian ngủ (phút)	p với Chứng	p với Chứng bệnh
Chứng	80.84 ± 15.8*	-	0.003
Chứng bệnh	48.83 ± 11.08 [#]	0.003	-
DZP 1.5 mg/kg	92.87 ± 4.11**	0.695	0.000
CRS 1,500 mg/kg	73.9 ± 8.93**	0.958	0.000
CRS 1,000 mg/kg	88.94 ± 0.69*	0.921	0.029

Lô chuột (n = 6)	Thời gian ngủ (phút)	p với Chứng	p với Chứng bệnh
CRS 500 mg/kg	74.74 ± 8.93*	0.976	0.023

Ghi chú: #: $p < 0.05$ so với lô chứng, ##: $p < 0.01$ so với lô chứng; *: $p < 0.05$ so với lô chứng bệnh, **: $p < 0.01$ so với lô chứng bệnh

Kết quả Bảng 3 cho thấy lô Chứng bệnh có thời gian ngủ là 48.83 ± 11.08 phút, giảm so với lô Chứng cho thấy tình trạng nuôi riêng biệt làm giảm khả năng duy trì giấc ngủ của chuột ($p < 0.05$). Phản ánh tình trạng rối loạn giấc ngủ ở lô bệnh lý, ảnh hưởng đến khả năng bắt đầu và duy trì giấc ngủ. Diazepam 1.5 mg/kg kéo dài thời gian ngủ 92.87 ± 4.11 phút, tăng đáng kể so với lô Chứng bệnh ($p < 0.01$), nhưng không có khác biệt có ý nghĩa thống kê với lô Chứng ($p > 0.05$). Điều này cho thấy Diazepam có khả năng phục hồi chức năng ngủ, giảm thời gian khởi phát và duy trì thời gian ngủ của lô bệnh lý, cho thấy tác dụng vốn có của thuốc an thần điển hình. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Hà Thanh Tuấn và cộng sự năm 2023 có tiềm thời gian ngủ khoảng 4.2 phút và thời gian ngủ khoảng 37.5 phút, $p < 0.01$ so với chứng bệnh [14].

So với lô Chứng bệnh, tất cả các lô cao rượu sen đều có tác dụng kéo dài thời gian ngủ. Trong đó cao rượu sen liều 1,500 mg/kg có tác dụng an thần rõ tương tự Diazepam, thời gian ngủ của chuột đạt 73.9 ± 8.93 phút, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0.01$). Cho thấy tác dụng phục hồi giấc ngủ tốt ở rượu sen liều cao tương đồng với nghiên cứu của Singeun Kim và cộng sự năm 2021: Chiết xuất của lá sen HLE (300 mg/kg) kéo dài thời gian ngủ 53.52 ± 2.52 phút [2]. Đáng chú ý, lô CRS 1,000 mg/kg cho thời gian ngủ kéo dài 88.94 ± 0.69 phút, tăng đáng kể so với lô Chứng bệnh ($p = 0.029$) và không khác biệt so với lô chứng ($p > 0.05$). Ở lô CRS 500 mg/kg, thời gian ngủ là 74.74 ± 8.93 phút, cũng có sự cải thiện so với nhóm chứng bệnh ($p = 0.023$).

3.2.2. Kiểm tra hộp sáng/tối (LDB)

Tác dụng an thần của cao rượu sen lên chuột nhắt trắng được thực hiện bằng mô hình kiểm tra hộp sáng/ tối dựa trên mô tả của Crawley và Goodwin [12]. Tác dụng an thần được đánh giá qua thời gian lưu lại ở ngăn sáng và số lần chuyển đổi giữa hai ngăn. Kết quả của mô hình được biểu diễn ở Bảng 4 và Bảng 5.

Bảng 4. Thời gian lưu lại ở ngăn sáng của chuột ở các lô thử nghiệm

Lô chuột (n = 6)	Thời gian ở ngăn sáng (giây)	p value
Chứng	84.25 ± 16.34	-
DZP 1.5 mg/kg	218.75 ± 42.04**	0.002
CRS 1,500 mg/kg	211.75 ± 61.27**	0.004
CRS 1,000 mg/kg	152.75 ± 21.64	0.178
CRS 500mg/kg	187 ± 63.38*	0.021

Ghi chú: *: $p < 0.05$ so với lô chứng, **: $p < 0.01$ so với lô chứng

Kết quả Bảng 4 cho thấy thời gian chuột ở trong ngăn sáng có sự khác biệt giữa các lô. Thời gian chuột ở trong ngăn sáng là một chỉ số quan trọng để đánh giá mức độ lo âu trong các mô hình đánh giá hành vi. Cụ thể, ở lô Chứng, chuột tổng thời gian chuột lưu lại ở ngăn sáng đạt trung bình là 84.25 ± 16.34 giây, cho thấy hành vi lo âu tự nhiên khi tiếp xúc với ánh sáng mạnh, phù hợp với tập tính của loài gặm nhấm [10].

Trong khi đó, lô Diazepam 1.5 mg/kg làm tăng thời gian ở ngăn sáng, đạt 218.75 ± 42.04 giây, chứng minh hiệu quả an thần, giải lo âu của thuốc điều trị chuẩn [10]. Lô uống cao rượu sen ở liều 1,500 mg/kg có kết quả tương tự là 211.75 ± 61.27 giây và khác biệt này so với lô chứng là có ý nghĩa thống kê ($p < 0.01$). Lô uống cao rượu sen liều 1,000 mg/kg có thời gian ở ngăn sáng là 152.75 ± 21.64 giây, đã có sự tăng đáng kể thời gian ở lô chứng nhưng khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$). Lô uống cao rượu sen liều 500 mg/kg có sự tăng thời gian ở ngăn sáng ($p < 0.05$) nhưng lại có

độ lệch chuẩn khá cao 63.38 giây, cho thấy sự không đồng nhất giữa các cá thể.

Bảng 5. Số lần vào ngăn sáng của chuột ở các lô thử nghiệm

Lô chuột (n = 6)	Số lần di chuyển vào ngăn sáng	p value
Chứng	6 ± 2.16	-
DZP 1.5 mg/kg	11.75 ± 1.89**	0.007
CRS 1,500 mg/kg	13.25 ± 2.63**	0.001
CRS 1,000 mg/kg	7 ± 1.63	0.949
CRS 500 mg/kg	7.25 ± 1.26	0.894

Ghi chú: *: $p < 0.05$ so với lô chứng, **: $p < 0.01$ so với lô chứng

Kết quả Bảng 5 cho thấy số lần chuột di chuyển vào ngăn sáng có sự khác biệt giữa các lô. Cụ thể, ở lô Chứng, chuột chuyển sang ngăn sáng đạt trung bình là 6 ± 2.16 lần, cho thấy hành tránh tiếp xúc với ánh sáng mạnh của chuột. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Hứa Hoàng Oanh và cộng sự năm 2025, thời gian ở ngăn sáng 60.7 ± 19.3 giây, và chuyển vào ngăn sáng là 6.67 ± 1.37 lần [10]. Trong khi đó, lô Diazepam 1.5 mg/kg làm tăng số lần di chuyển vào ngăn sáng, đạt 11.75 ± 1.89 lần, chứng minh hiệu quả an thần, giải lo âu của thuốc điều trị điển hình. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Muhammad Ali Rajput và cộng sự năm 2017: Thời gian ở ngăn sáng 158.4 ± 3.3 giây [15]. Nghiên cứu của Hứa Hoàng Oanh và cộng sự năm 2025 cũng cho thấy thời gian ở ngăn sáng 112.2 ± 45.7 giây, và chuyển vào ngăn sáng là 11.17 ± 4.22 lần [10]. Lô uống cao rượu sen ở liều 1,500 mg/kg có hiệu quả tăng đáng kể là 13.25 ± 2.63 lần và khác biệt này so với lô chứng là có ý nghĩa thống kê ($p < 0.01$). Số lần di chuyển vào ngăn sáng của lô uống cao rượu sen liều 1,000 mg/kg và 500 mg/kg có không có khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p > 0.05$). Cho thấy ở nồng độ này, cao rượu sen không có hoặc có tác dụng an thần rất thấp.

4. THẢO LUẬN

Cao rượu sen không gây độc tính cấp đường uống qua mô hình liều dung nạp tối đa 5,000 mg/kg ($L_{dmax} = 5,000$ mg/kg). Kết quả tương tự với tác giả Muhammad Ali Rajput và cộng sự năm 2017 với cao chiết quả hạt sen có $L_{dmax} = 5,000$ mg/kg [15].

Ở mô hình kéo dài thời gian ngủ do Pentobarbital cho thấy lô Chứng bệnh, với phương pháp nuôi cô lập có thời gian tiềm ngủ là 7.69 ± 1.1 phút, thời gian ngủ là 48.83 ± 11.08 phút. Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của Hứa Hoàng Oanh và cộng sự năm 2025, nhóm stress cô lập 5 tuần có tiềm thời gian ngủ là 7.17 ± 2.48 phút, và thời gian ngủ là 45.33 ± 25.23 phút, cho thấy biểu hiện stress, lo âu rõ. Điều này phản ánh mô hình bệnh lý gây tình trạng rối loạn giấc ngủ, đồng thời chứng minh mô hình gây mất ngủ đã sử dụng trong nghiên cứu là hợp lý [10]. Cao rượu sen cho thấy tác dụng hỗ trợ cải thiện cả hai chỉ số chính của giấc ngủ trên mô hình chuột: Rút ngắn thời gian tiềm ngủ và tăng thời gian ngủ kéo dài. Hiệu quả của cao rượu sen phụ thuộc vào liều sử dụng, liều 1,500 mg/kg cho tác dụng tốt nhất trên chỉ số khởi phát giấc ngủ, trong khi liều 1,000 mg/kg cho hiệu quả tối ưu trên chất lượng và thời gian duy trì giấc ngủ. Kết quả phù hợp với các nghiên cứu trước đây về hoạt tính an thần của các hợp chất tự nhiên chứa trong hạt và đài sen, đặc biệt là các alkaloid như nuciferine có khả năng tương tác với hệ GABAergic trung ương, góp phần điều hòa giấc ngủ [2].

Mô hình kiểm tra hộp sáng/tối (LDB) cho thấy lô uống cao rượu sen ở liều 1,500 mg/kg có hiệu quả tăng đáng kể là 13.25 ± 2.63 lần và khác biệt này so với lô chứng là có ý nghĩa thống kê ($p < 0.01$). Cho thấy tiềm năng an thần, giải lo âu của cao rượu sen ở liều cao [10].

Việc sử dụng đồng thời hai mô hình thử nghiệm cho phép đánh giá toàn diện: Mô hình kéo dài thời gian ngủ tập trung vào khía cạnh sinh lý của giấc ngủ, phản ánh khả năng hỗ trợ hệ thần kinh đi vào trạng thái nghỉ ngơi sâu. Mô hình kiểm tra hộp sáng tối bổ sung thông tin về trạng thái cảm xúc và mức độ lo âu, vốn là yếu tố ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng giấc ngủ. Sự thống nhất kết quả giữa hai mô hình cho thấy cao rượu sen có khả năng: hỗ trợ khởi phát và kéo dài giấc ngủ, làm giảm lo âu, kích

thích thần kinh, từ đó gián tiếp cải thiện chất lượng giấc ngủ, hiệu quả phụ thuộc vào liều sử dụng.

Liều 1,500 mg/kg cho kết quả rõ rệt nhất, các hoạt chất đạt ngưỡng sinh học lý tưởng, tối ưu hóa tương tác với các thụ thể mục tiêu như GABA_A, serotonergic hoặc các cơ chế chống oxy hóa thần kinh, từ đó tác dụng an thần được thể hiện rõ rệt và đồng nhất hơn, phù hợp với kết quả thực nghiệm tương đương tác dụng của diazepam trên mô hình chuột.

Ở liều thấp (500 mg/kg), nồng độ hoạt chất chưa đủ tích lũy tại đích tác động thần kinh trung ương, do đó chỉ xuất hiện hiệu ứng yếu hoặc không ổn định, dẫn đến độ biến thiên lớn giữa các cá thể, hiệu quả chưa rõ rệt.

Ở khoảng liều trung gian (1,000 mg/kg), có thể xảy ra hiện tượng mất cân bằng giữa các nhóm hoạt chất hoặc sự đối kháng sinh học nội tại, khiến tác dụng tổng thể không được tối ưu, dẫn đến kết quả không có ý nghĩa thống kê rõ rệt.

Tuy nhiên, nghiên cứu này chưa đánh giá các chỉ số sinh hóa máu của đánh giá độc tính cấp và chưa định lượng thành phần hoạt chất chính trong cao rượu sen, do đó chưa thể làm rõ cơ chế tác dụng an thần.

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Đã ghi nhận cao rượu sen không gây độc tính cấp với liều dung nạp tối đa là 5,000 mg/kg. Kết quả thực nghiệm cho thấy cao rượu sen có tác dụng an thần. Ở liều 1,500 mg/kg, rượu sen rút ngắn thời gian tiềm ngủ, kéo dài thời gian ngủ và làm tăng thời gian lưu lại ở ngăn sáng, tương đương với Diazepam liều 1.5 mg/kg. Trên mô hình hộp sáng/ tối, cao rượu sen ở liều 1,500 mg/kg còn có tác dụng giải lo âu rõ rệt - là điểm mới so với các báo cáo trước đây vốn tập trung nhiều vào tim sen, ngó sen hay lá sen. Tuy nhiên cần có các nghiên cứu tiếp theo để làm rõ cơ chế tác dụng và đánh giá độ an toàn trên mô hình bán trường điển.

Kiến nghị:

Tiếp tục nghiên cứu độc tính bán trường điển để bổ sung dữ liệu an toàn của sản phẩm cao rượu sen, rượu sen.

Cần nghiên cứu sâu hơn về tác dụng của rượu sen, làm rõ cơ chế tác dụng an thần, giải lo âu của cao rượu sen. Tiến hành xác định hoạt tính sinh học của từng thành phần chính trong cao rượu sen, đặc biệt là các định lượng alkaloid (như nuciferine) và flavonoid.

Thực hiện các thí nghiệm chuyên biệt nhằm đánh giá tác động của cao rượu sen lên hệ thống dẫn truyền thần kinh trung ương, đặc biệt là các thụ thể GABA-A, serotonin, dopamine thông qua các kỹ thuật phân tích sinh hóa - sinh học phân tử.

Kết hợp nghiên cứu khoa học với ứng dụng thực tiễn nhằm phát triển sản phẩm rượu sen trở thành sản phẩm hỗ trợ sức khỏe có nguồn gốc dược liệu Việt Nam, đồng thời nâng cao giá trị kinh tế của cây Sen tại Phú Yên nói riêng và khu vực trồng Sen nói chung.

LỜI CẢM ƠN

Đề tài này thuộc một phần của đề tài nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ cấp Tỉnh Phú Yên: "Nghiên cứu và phát triển cây Sen (*Nelumbo nucifera* Gaertn) theo hướng hàng hóa tại Tỉnh Phú Yên", do Sở Khoa học và Công nghệ Phú Yên quản lý. Tôi xin trân trọng cảm ơn sự hỗ trợ và tạo điều kiện nghiên cứu từ đơn chủ trì và cơ quan quản lý đề tài.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến TS. Nguyễn Hoàng Dũng, PGS.TS. Nguyễn Thị Nga đã tận tâm hướng dẫn và TS. Tô Minh Quân cùng quý Thầy/Cô Bộ môn Sinh lý học và Công nghệ Sinh học Động vật - Trường Đại học Khoa học Tự nhiên đã luôn tận tâm giảng dạy và trang bị cho tôi những kiến thức chuyên môn để hoàn thành đề tài này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] V. Jounieaux *et al.*, "Relationships between exercise-induced pulmonary hypertension and

- nocturnal desaturation," *Eur. Respir. J.*, vol. 25, no. 6, pp. 1126-1127, 2005.
- [2] S. Kim *et al.*, "Quercetin-3-O-glucuronide in the ethanol extract of lotus leaf (*Nelumbo nucifera*) enhances sleep quantity and quality in a rodent model via a GABAergic mechanism," *Molecules*, vol. 26, no. 10, p. 3023, 2021.
- [3] V. T. T. Hà, T. G. Mẫn, và M. T. N. Ánh, "Khảo sát tác động giảm đau và an thần của cao chiết nõng sen (*Nelumbo nucifera* Gaertn. Nelumbonaceae) trên chuột nhắt trắng," *Tạp chí Khoa học và Công nghệ - Trường ĐH Nguyễn Tất Thành*, số 3, tr. 59-64, 2021, doi: 10.55401/3cr9z060.
- [4] L.-X. Wang *et al.*, "Sedative and hypnotic effects of nuciferine: Enhancing rodent sleep via serotonergic system modulation," *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, vol. 28, no. 5, 2025, doi: 10.1093/ijnp/pyaf019.
- [5] H. Pei *et al.*, "Comparative analysis of chemical constituents in different parts of lotus by UPLC and QToF-MS," *Molecules*, vol. 26, no. 7, p. 1855, 2021.
- [6] Y. F. Wang *et al.*, "Phytochemicals, biological activity, and industrial application of lotus seedpod (*Receptaculum Nelumbinis*): A review," *Front. Nutr.*, vol. 9, p. 1022794, 2022, doi: 10.3389/fnut.2022.1022794.
- [7] Bộ Y tế, "Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc Đông y, thuốc từ dược liệu," Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế, Hà Nội, Quyết định 141/QĐ-K2ĐT, 27/10/2015.
- [8] OECD, "Guideline for the Testing of Chemicals - Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure (Test No. 425)," OECD Publishing, Paris, 2008. [Online]. Available: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/1948378.pdf>
- [9] J. T. Litchfield, Jr. và F. Wilcoxon, "A simplified method of evaluating dose-effect experiments," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 96, no. 2, pp. 99-113, Jun. 1949. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18152921>
- [10] H. H. Anh *et al.*, "Khảo sát tác dụng an thần, giải lo âu của cao chiết từ thành phần dược liệu gồm: xấu hổ, vông nem, hậu phác nam và cam thảo nam trên mô hình chuột bị stress cô lập," *Tạp chí Dược liệu*, vol. 30, no. 1, pp. 54-60, 2025.
- [11] L. F. M. Van Zutphen và V. Baumans, "Design of animal experiments," trong *Principles of Laboratory Animal Science*, tái bản lần 2, B. AC, Ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2001.
- [12] J. Crawley và F. K. Goodwin, "Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 13, no. 2, pp. 167-170, 1980, doi: 10.1016/0091-3057(80)90067-2.
- [13] A. B. Philip *et al.*, "The role of GABA receptors in anesthesia and sedation: An updated review," *CNS Drugs*, vol. 39, no. 1, pp. 39-54, 2025.
- [14] N. T. H. Tuấn, "Đánh giá tác dụng an thần, cải thiện giấc ngủ của bài thuốc "An thần định trí QY" trên mô hình chuột thực nghiệm," *Tạp chí Y Dược học Quân sự*, vol. 48, pp. 239-247, 2023.
- [15] M. A. Rajput và R. A. Khan, "Phytochemical screening, acute toxicity, anxiolytic and antidepressant activities of the *Nelumbo nucifera* fruit," *Metab. Brain Dis.*, vol. 32, no. 3, pp. 743-749, Jun. 2017, doi: 10.1007/s11011-017-9963-x.