

Tác dụng chống viêm của ethyl-*p*-methoxycinnamate nano được bào chế từ thân rễ cây địa liên (*Kaempferia galanga* L.) trên thực nghiệm**Đỗ Thị Định^{1, 2*}, Lê Minh Hà³, Bùi Thị Thuý Luyện¹**¹*Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông,**phường Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam*²*Trường Cao đẳng Dược Trung ương Hải Dương, 324 Nguyễn Lương Bằng,**phường Lê Thanh Nghị, TP Hải Phòng, Việt Nam*³*Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam,**18 Hoàng Quốc Việt, phường Nghĩa Đô, Hà Nội, Việt Nam*

Ngày nhận bài 25/5/2026; ngày chuyển phản biện 27/5/2026;

ngày nhận phản biện 5/6/2026; ngày chấp nhận đăng 15/6/2026

Tóm tắt:

Nghiên cứu này nhằm đánh giá tác dụng chống viêm của ethyl-*p*-methoxycinnamate (EPMC) và EPMC dạng nano (EPMC-nano) được bào chế từ thân rễ cây địa liên (*Kaempferia galanga* L.) trên mô hình thực nghiệm. EPMC được phân lập từ thân rễ địa liên với độ tinh khiết >97% và bào chế thành hệ sợi nano bằng kỹ thuật kéo sợi điện sử dụng polyme chitosan/polyethylene glycol/polylactic acid. Tác dụng chống viêm được đánh giá thông qua thử nghiệm độc tính cấp đường uống, mô hình viêm màng bụng cấp do carrageenan, mô hình viêm mạn gây u hạt bằng cấy viên bông và thử nghiệm ức chế biến tính protein (BSA) *in vitro*. Kết quả cho thấy, EPMC và EPMC-nano không gây tử vong hoặc dấu hiệu độc tính đáng kể ở liều tới 5.000 mg/kg. Trên mô hình viêm cấp, EPMC và EPMC-nano liều 200 mg/kg làm giảm đáng kể tổng số bạch cầu (38,49 và 38,68%), bạch cầu trung tính (36,48 và 38,63%) và nồng độ protein trong dịch rỉ viêm so với lô chứng ($p < 0,05$). Trên mô hình viêm mạn, cả hai chế phẩm đều làm giảm khối lượng u hạt, trong đó EPMC 200 mg/kg và EPMC-nano 200 mg/kg cho hiệu quả ức chế rõ rệt. Trong thử nghiệm *in vitro*, EPMC và EPMC-nano thể hiện khả năng ức chế biến tính protein với giá trị IC_{50} lần lượt là 40,35 và 49,03 $\mu\text{g/ml}$. Kết quả cho thấy, EPMC và EPMC-nano có tác dụng chống viêm cấp và mạn tính, tuy nhiên EPMC-nano chưa cho thấy ưu thế rõ rệt so với EPMC dạng tự do trong các mô hình đánh giá hiện tại.

Từ khóa: chống viêm, ethyl-*p*-methoxycinnamate, ethyl-*p*-methoxycinnamate-nano, *Kaempferia galanga* L., kéo sợi điện, viêm thực nghiệm.

Chỉ số phân loại: 1.7, 3.4

*Tác giả liên hệ: Email: dinhcdd@gmail.com

Anti-inflammatory effects of nano ethyl-*p*-methoxycinnamate prepared from the rhizomes of *Kaempferia galanga* L. in experimental models**Thi Dinh Do^{1,2*}, Minh Ha Le³, Thi Thuy Luyen Bui¹**¹*Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong Street,
Cua Nam Ward, Hanoi, Vietnam*²*Hai Duong Central College of Pharmacy, 324 Nguyen Luong Bang Street,
Le Thanh Nghi Ward, Hai Phong City, Vietnam*³*Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology,
18 Hoang Quoc Viet Street, Nghia Do Ward, Hanoi, Vietnam*

Received 25 May 2026; revised 5 June 2026; accepted 15 June 2026

Abstract:

This study aimed to evaluate the anti-inflammatory effects of ethyl-*p*-methoxycinnamate (EPMC) and its nanoformulation (EPMC-nano), prepared from the rhizomes of *Kaempferia galanga* L., using experimental inflammatory models. EPMC was isolated from *K. galanga* rhizomes with a purity of >97% and formulated into nanofibers by electrospinning using a chitosan/polyethylene glycol/polylactic acid polymer matrix. Anti-inflammatory activity was assessed through an acute oral toxicity test, carrageenan-induced acute peritonitis model, cotton pellet-induced chronic granuloma model, and an *in vitro* bovine serum albumin (BSA) protein denaturation inhibition assay. The results showed that neither EPMC nor EPMC-nano caused mortality or significant signs of toxicity at doses up to 5,000 mg/kg. In the acute inflammation model, EPMC and EPMC-nano at 200 mg/kg significantly reduced total leukocyte counts (38.49 and 38.68%, respectively), neutrophil counts (36.48 and 38.63%, respectively), and protein concentration in inflammatory exudates compared with the control group ($p < 0.05$). In the chronic inflammation model, both formulations reduced granuloma mass, with EPMC 200 mg/kg and EPMC-nano 200 mg/kg showing marked inhibitory effects. In the *in vitro* assay, EPMC and EPMC-nano inhibited protein denaturation with IC₅₀ values of 40.35 and 49.03 µg/ml, respectively. These findings demonstrate that both EPMC and EPMC-nano exhibit anti-inflammatory effects in acute and chronic inflammation models; however, EPMC-nano did not show a clear advantage over free EPMC under the current experimental conditions.

Keywords: anti-inflammatory, electrospinning, ethyl-*p*-methoxycinnamate, ethyl-*p*-methoxycinnamate-nano, experimental inflammation, *Kaempferia galanga* L..

Classification numbers: 1.7, 3.4

1. Đặt vấn đề

Viêm là phản ứng sinh học của cơ thể trước các tác nhân gây tổn thương như nhiễm khuẩn, chấn thương, tác nhân hóa học hoặc stress oxy hóa, nhằm loại bỏ tác nhân gây hại và khởi động quá trình sửa chữa mô [1]. Tuy nhiên, khi phản ứng viêm hoặc bị rối loạn điều hòa, quá trình này có thể dẫn đến tổn thương mô kéo dài, làm chậm quá trình hồi phục và góp phần vào cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh lý mạn tính [2, 3]. Hiện nay, các thuốc chống viêm tổng hợp như corticosteroid và thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) tuy có hiệu quả điều trị tốt nhưng việc sử dụng kéo dài thường đi kèm nguy cơ xuất hiện nhiều tác dụng không mong muốn [2, 4]. Vì vậy, xu hướng tìm kiếm các hoạt chất chống viêm có nguồn gốc tự nhiên, hiệu quả cao và an toàn hơn đang ngày càng được quan tâm.

Trong số các hợp chất tự nhiên tiềm năng, ethyl-*p*-methoxycinnamate (EPMC) là một hợp chất phenylpropanoid được ghi nhận có hoạt tính chống viêm [5]. Các nghiên cứu cho thấy, EPMC có khả năng ức chế các cytokine tiền viêm như interleukin-1 (IL-1) và tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), đồng thời làm giảm sản xuất nitric oxide (NO) [6]. Nghiên cứu của L.P. Dwita và cs (2021) [7] cho thấy, EPMC có khả năng tác động lên con đường lipxygenase (LOX), làm giảm nồng độ leukotriene B4 (LTB4). Một nghiên cứu khác ghi nhận EPMC có khả năng ứng dụng trong điều trị các tình trạng viêm có liên quan đến tăng sinh mạch bất thường [6]. Mặc dù EPMC cho thấy nhiều tiềm năng sinh học, việc ứng dụng hoạt chất này vẫn còn bị hạn chế do đặc tính kém tan trong nước, độ ổn định chưa cao và khả năng hấp thu sinh học hạn chế. Trong bối cảnh đó, công nghệ nano được xem là một giải pháp đầy triển vọng nhằm cải thiện độ hòa tan, tăng diện tích tiếp xúc, tối ưu hóa khả năng giải phóng dược chất và nâng cao hiệu quả sinh học của hoạt chất.

Một trong những kỹ thuật nổi bật trong lĩnh vực bào chế nano hiện nay là kéo sợi điện. Phương pháp này sử dụng điện trường cường độ cao để tạo ra các sợi polymer có kích thước từ micro đến nanomet [8]. Nhờ diện tích bề mặt riêng lớn, độ xốp cao, khả năng mô phỏng cấu trúc nền ngoại bào và dễ điều chỉnh hình thái sợi, vật liệu nano tạo bằng kéo sợi điện có tiềm năng cải thiện khả năng mang tải, bảo vệ và phân phối dược chất [8, 9]. Trong lĩnh vực y sinh và dược học, công nghệ kéo sợi điện đã được ứng dụng rộng rãi trong phát triển hệ dẫn thuốc, băng vết thương, vật liệu tái tạo mô và các hệ giải phóng thuốc tại chỗ [10, 11]. Đặc biệt, nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy, sợi nano kéo điện có thể được sử dụng để mang các hoạt chất kháng viêm hoặc hợp chất có nguồn gốc tự nhiên. Phương pháp này giúp duy trì giải phóng hoạt chất tại vị trí tổn thương, hỗ trợ kiểm soát phản ứng viêm và thúc đẩy quá trình liền thương [12-14].

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh EPMC có hàm lượng cao trong cây địa liền [6, 15, 16]. Tuy nhiên, các nghiên cứu hiện nay chủ yếu tập trung vào phân lập, định lượng và đánh giá hoạt tính sinh học của EPMC ở dạng tự do. Trong khi đó, các nghiên cứu sử dụng phương pháp kéo sợi điện để cải thiện khả năng phân phối và phát huy tác dụng chống viêm của EPMC còn hạn chế. Bên cạnh đó, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá tác dụng

chống viêm của EPMC nano được bào chế từ thân rễ cây địa liên trên mô hình thực nghiệm. Đây là khoảng trống nghiên cứu quan trọng cần được làm rõ nhằm cung cấp cơ sở khoa học cho việc phát triển các chế phẩm chống viêm có nguồn gốc dược liệu với hiệu quả cao, độ an toàn phù hợp và đáp ứng xu hướng bào chế hiện đại.

2. Vật liệu, đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Vật liệu

Ethyl-*p*-methoxycinnamate (EPMC) được chiết xuất từ thân rễ cây địa liên bằng dung môi ethanol 96%, phương pháp siêu âm. Sau đó phân lập thu EPMC độ tinh khiết >97%. Các sợi nano CS/PEG/PLA/EPMC được tạo ra bằng phương pháp kéo sợi điện từ các polyme bao gồm chitosan (CS), polyetylen glycol (PEG) và axit polylactic (PLA) được tải 15% EPMC [17].

2.2. Đối tượng

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18-22 g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật được nuôi từ 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn, nước uống tự do tại phòng thí nghiệm.

Tất cả các quy trình thực nghiệm trên động vật được tiến hành theo các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh học và tuân thủ hướng dẫn chăm sóc, sử dụng động vật thí nghiệm nhằm giảm thiểu đau đớn và số lượng động vật sử dụng trong nghiên cứu. Nghiên cứu được tiến hành tại Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội trong thời gian từ tháng 1/2026 đến tháng 5/2026.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp đánh giá độc tính cấp

Thử nghiệm độc tính cấp đường uống được tiến hành theo hướng dẫn của OECD 423 [18]. Nghiên cứu của M.I. Umar và cs (2012) [19] đã cho thấy, EPMC ở liều 2.000 mg/kg không gây độc tính đáng kể trên chuột cống. Chính vì vậy, nghiên cứu lựa chọn mức liều khởi đầu để thử độc tính cấp đường uống của EPMC và EPMC-nano là 2.000 mg/kg.

Chuột nhắt trắng khỏe mạnh được nhịn đói ít nhất 4 tiếng trước khi thí nghiệm. Vào ngày thí nghiệm, EPMC và EPMC-nano được chuẩn bị trong dung môi CMC 0,5%. Chuột được chia làm 2 nhóm, mỗi nhóm 6 chuột được cho uống EPMC hoặc EPMC-nano với liều duy nhất 2.000 mg/kg với thể tích 10 ml/kg. Nếu có chuột chết trong vòng 48 giờ thì tiến hành giảm liều thử xuống 300 mg/kg, 50 mg/kg, 5 mg/kg cho đến khi không quan sát thấy chuột chết. Nếu ở mức liều 2.000 mg/kg chuột vẫn không chết và không có dấu hiệu độc tính đáng kể thì tăng mức liều thử lên 5.000 mg/kg. Động vật được quan sát liên tục trong 4 giờ đầu tiên và hàng ngày trong 14 ngày để xác định dấu hiệu độc tính và tử vong. Cân nặng được ghi lại vào các ngày 0, 7 và 14. Vào cuối thời gian quan sát, tất cả động vật

đều được gây tử vong, mổ và quan sát đại thể các cơ quan. Các dấu hiệu lâm sàng bất thường được theo dõi bao gồm: run, co giật, lơ lơ, mất phối hợp vận động, khó thở, tăng tiết nước bọt, tiêu chảy, hôn mê, giảm hoạt động, màu sắc da, mắt.

2.3.2. Nghiên cứu tác dụng chống viêm *in vitro* EPMC

Hoạt tính chống viêm *in vitro* của EPMC được đánh giá dựa trên khả năng ức chế biến tính albumin huyết thanh bò (BSA) dưới tác động của nhiệt [20]. Sự biến tính protein có liên quan đến quá trình viêm, do đó các chất có khả năng ngăn cản hiện tượng này được xem là có tiềm năng chống viêm. Mức độ ức chế được xác định thông qua sự giảm độ đục của dung dịch so với mẫu đối chứng. Hỗn hợp phản ứng bao gồm các nồng độ khác nhau (6,25; 12,5; 25; 50; 100 và 200 µg/ml) của thuốc thử hoặc thuốc tham chiếu diclofenac được pha trong đệm TBS 1 X pH 6,5 từ dung dịch gốc 2 mg/ml hoà tan trong DMSO. Sau đó 500 µl mẫu được pha với 4,5 ml dung dịch 0,2% BSA. Đối chứng âm sử dụng BSA pha trong đệm TBS. Hỗn hợp phản ứng được ủ ở 37°C trong 20 phút và nhiệt độ được tăng lên để giữ các mẫu ở 70°C trong 5 phút. Sau khi làm nguội, độ đục được đo ở bước sóng 660 nm bằng máy quang phổ UV-vis (Shimadzu Double Beam UV-2600, Nhật Bản). Phần trăm ức chế biến tính BSA được tính như sau:

$$\text{Phần trăm ức chế (\%)} = (\text{OD chứng} - \text{OD thử}) / \text{OD chứng} \times 100\%.$$

Đồng thời, cao chiết và diclofenac cũng được xác định giá trị IC_{50} dựa vào phương trình hồi quy tuyến tính.

2.3.3. Phương pháp gây viêm màng bụng cấp do carrageenan

Chuột nhắt trắng khoẻ mạnh được chia ngẫu nhiên thành 6 lô thí nghiệm (n=8): lô 1 (đối chứng: nước cất 10 ml/kg), lô 2 (diclofenac 30 mg/kg/ngày), lô 3 (EPMC liều 100 mg/kg/ngày), lô 4 (EPMC liều 200 mg/kg), lô 5 (EPMC-nano liều 100 mg/kg) và lô 6 (EPMC-nano liều 200 mg/kg/ngày). Động vật được cho uống thuốc liên tục trong 5 ngày. Vào ngày thứ 5, sau 1 giờ uống liều cuối cùng, chuột được gây viêm màng bụng cấp bằng cách tiêm dung dịch carrageenan (1%, 0,25 ml mỗi con) vào khoang màng bụng [21]. Sau 4 giờ tiêm carrageenan, động vật được gây mê và 2 ml nước muối sinh lý được tiêm vào khoang màng bụng. Ngay lập tức, dịch phúc mạc được thu thập và ly tâm (3.000 vòng/phút trong 5 phút) ở 25°C. Phần dịch nổi được tách ra để định lượng nồng độ protein và phần cặn được dùng để đếm số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính và bạch cầu lympho.

$$\text{Tỷ lệ ức chế bạch cầu (\%)} = (\text{Bạch cầu nhóm chứng} - \text{Bạch cầu nhóm điều trị}) / \text{Bạch cầu nhóm chứng} \times 100\%$$

$$\text{Tỷ lệ ức chế protein (\%)} = (\text{Protein nhóm chứng} - \text{Protein nhóm điều trị}) / \text{Protein nhóm chứng} \times 100\%$$

2.3.4. Phương pháp gây viêm mạn tính do u hạt bằng cách cấy viên bông

Chuột nhắt trắng khoẻ mạnh được chia ngẫu nhiên thành 6 lô thí nghiệm (n=8): lô 1 (đối chứng: nước cất 10 ml/kg), lô 2 (methyl prednisolon 10 mg/kg/ngày), lô 3 (EPMC

liều 100 mg/kg/ngày), lô 4 (EPMC liều 200 mg/kg), lô 5 (EPMC-nano liều 100 mg/kg) và lô 6 (EPMC-nano liều 200 mg/kg/ngày). Vào ngày đầu tiên, động vật được gây mê bằng ether. Sau khi tẩm lông và sát khuẩn vùng lưng, viên bông vô trùng có khối lượng 10 ± 1 mg mỗi viên được cấy dưới da ở trên vùng lưng chuột [22]. Chuột của mỗi lô được điều trị bằng đường uống mỗi ngày một lần trong 10 ngày liên tục. Vào ngày thứ 10, tất cả chuột đều được gây mê và bóc tách khối u hạt của viên bông. Khối lượng viên bông chứa u hạt uớt được lấy ra và cân sau đó sấy khô trong 24 giờ ở 60°C trong tủ sấy đến khối lượng không đổi. Cuối cùng, khối lượng viên bông khô được cân lại. Khối lượng của u hạt hình thành được tính bằng chênh lệch trọng lượng giữa viên bông khô và viên bông trước khi đưa vào. Tỷ lệ phần trăm ức chế hình thành u hạt được tính theo công thức sau.

Tỷ lệ ức chế (%) = $(\text{Trọng lượng u hạt nhóm chứng} - \text{Trọng lượng u hạt nhóm điều trị}) / \text{Trọng lượng u hạt nhóm chứng} \times 100\%$

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm \text{SD}$ hoặc %. Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê ANOVA-Oneway và hậu kiểm Tukey hoặc Game-Howell để so sánh sự khác biệt trung bình giữa các nhóm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

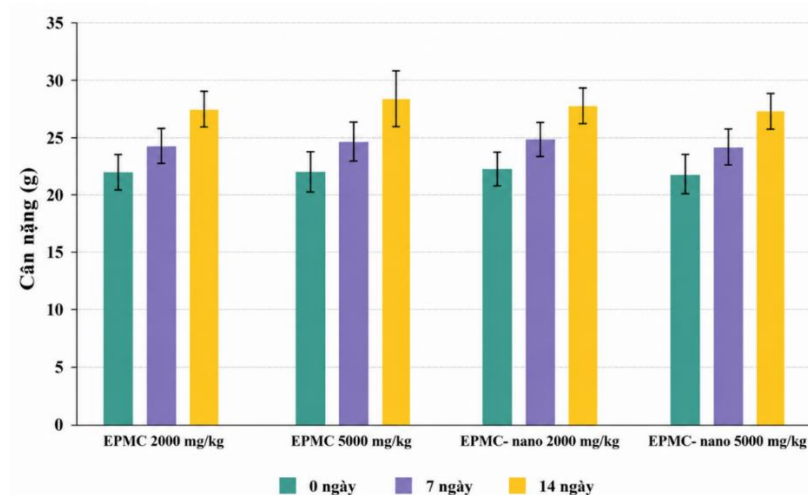
3. Kết quả và bàn luận

3.1. Kết quả độc tính cấp

Kết quả thử nghiệm sơ bộ ở mức liều 2.000 mg/kg ở cả nhóm chuột uống EPMC và EPMC-nano đều không quan sát thấy dấu hiệu tử vong hoặc có độc tính cấp đáng kể nào trong vòng 48 giờ đầu. Sau đó, nhóm chuột mới được dùng thuốc với mức liều cao hơn là 5.000 mg/kg duy nhất ở cả 2 nhóm EPMC và EPMC-nano tương tự cũng không quan sát thấy dấu hiệu tử vong và các dấu hiệu độc tính cấp đáng kể trong vòng 14 ngày theo dõi. Các hiện tượng quan sát được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1. Kết quả thử độc tính cấp của EPMC và EPMC-nano.

Lô	Số lượng chuột (n)	Tỷ lệ tử vong (%)	Các dấu hiệu bất thường
EPMC 2.000 mg/kg	6	0	Không
EPMC 5.000 mg/kg	6	0	2/6 con phân mềm tiêu chảy nhẹ trong 24 giờ đầu
EPMC-nano 2.000 mg/kg	6	0	Không
EPMC-nano 5.000 mg/kg	6	0	2/6 con phân mềm tiêu chảy nhẹ trong 24 giờ đầu



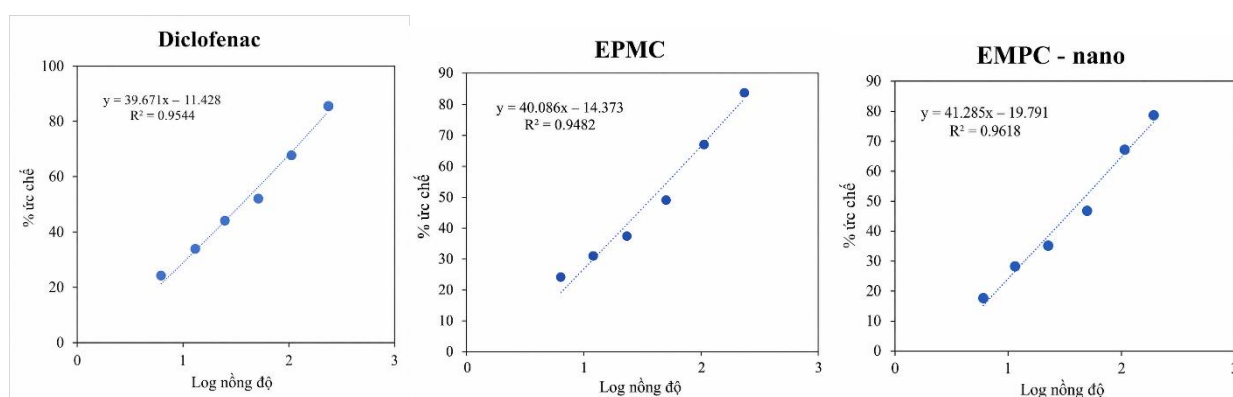
Hình 1. Sự thay đổi cân nặng của chuột trong quá trình theo dõi.

Ngoài ra, EPMC và EPMC-nano cũng không ảnh hưởng đến sự thay đổi cân nặng sau 14 ngày theo dõi. Cân nặng của chuột vẫn tăng đều sau 7 và 14 ngày theo dõi (hình 1). EPMC và EPMC-nano ở các mức liều 2.000 và 5.000 mg/kg đều không gây tử vong cho chuột cũng như các dấu hiệu độc tính cấp đáng kể theo đường uống trên chuột nhắt. Sau khi kết thúc thí nghiệm, tất cả động vật đều được gây tử vong và mổ quan sát các cơ quan đại thể để xác định các dấu hiệu bất thường. Kết quả cho thấy, không có dấu hiệu bất thường nào được quan sát ở nhóm động vật dùng thuốc. Như vậy, có thể ước tính LD_{50} của EPMC và EPMC-nano đều lớn hơn 5.000 mg/kg. Theo phân loại của Hệ thống hài hòa toàn cầu về phân loại và ghi nhãn hóa chất (Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals - GHS), EPMC và EPMC-nano thuộc phân nhóm chất rất ít gây độc [23]. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu độc tính của chiết xuất địa liền cũng như EPMC đều cho thấy hợp chất này rất ít độc trên thực nghiệm. Nghiên cứu của M.I. Umar và cs (2012) [19] cho thấy, cao chiết thô (ether, chloroform, methanol, nước) được dùng liều giới hạn 5.000 mg/kg; EPMC tinh khiết dùng liều giới hạn 2.000 mg/kg đường uống không gây tử vong, không ghi nhận dấu hiệu độc tính trên chuột cống trong 14 ngày theo dõi. Như vậy, LD_{50} của cao chiết địa liền >5.000 mg/kg và LD_{50} của EPMC >5.000 mg/kg.

3.2. Tác dụng chống viêm *in vitro*

Kết quả đánh giá khả năng ức chế biến tính protein BSA cho thấy, cả diclofenac, EPMC và EPMC-nano đều thể hiện hoạt tính chống viêm. Phần trăm ức chế phụ thuộc vào nồng độ, với xu hướng tăng dần khi nồng độ tăng từ 6,25 đến 200 μ g/ml. Phân tích hồi quy tuyến tính giữa log nồng độ và tỷ lệ ức chế cho hệ số tương quan cao ($R^2=0,9544-0,9618$, hình 2). Giá trị IC_{50} của diclofenac, EPMC và EPMC-nano lần lượt là 35,35; 40,35 và 49,03 μ g/ml. Kết quả cho thấy, diclofenac có hoạt tính mạnh nhất, tiếp theo là EPMC, trong khi EPMC-nano có hoạt tính thấp hơn trong mô hình *in vitro* này. Trong các nghiên cứu trước đây, EPMC vẫn cho thấy hoạt tính chống viêm đáng kể trên mô hình ức chế biến tính protein BSA. Sarmoko và cs (2026) [24] ghi nhận IC_{50} của EPMC là 170,02 μ g/ml, tương

đương với diclofenac (165,05 $\mu\text{g/ml}$). Trong khi đó, I. Komala và cs (2018) [25] ghi nhận EPMC thể hiện hoạt tính chống viêm trong dải nồng độ 0,1-100 $\mu\text{g/ml}$, với tỷ lệ ức chế tăng từ 32,9 lên 51,6%. Nghiên cứu này cho rằng nhóm chức ethyl ester, nhóm methoxy ở vị trí para và độ dài chuỗi ester đóng vai trò quan trọng đối với hoạt tính chống viêm của hợp chất. Một nghiên cứu khác báo cáo EPMC có hoạt tính rất mạnh với IC_{50} đạt $5,306 \pm 5,028$ $\mu\text{g/ml}$, trong đó tỷ lệ ức chế tăng từ 20,19% ở nồng độ 3 $\mu\text{g/ml}$ lên 61,29% ở 5,5 $\mu\text{g/ml}$ [26]. Hoạt tính này mạnh hơn đáng kể so với kết quả nghiên cứu hiện tại, có thể liên quan đến sự khác biệt về điều kiện thí nghiệm, đặc biệt là nồng độ BSA sử dụng chỉ 0,1%, làm thay đổi mức độ nhạy của phép thử. Những khác biệt giữa các nghiên cứu cho thấy, hoạt tính chống viêm *in vitro* của EPMC phụ thuộc đáng kể vào điều kiện thử nghiệm, bao gồm nồng độ protein, thời gian ủ và điều kiện phản ứng.



Hình 2. Đồ thị tuyến tính của nồng độ và tỷ lệ ức chế biến tính BSA.

3.3. Tác dụng chống viêm cấp của EPMC và EPMC-nano trên mô hình viêm màng bụng cấp do carrageenan

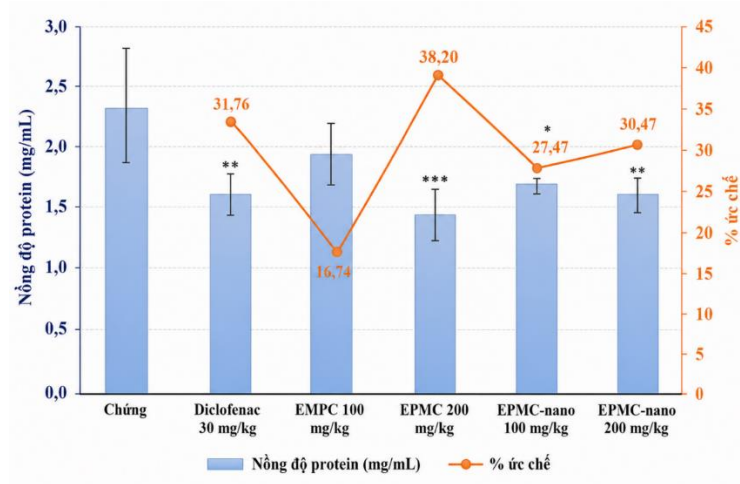
Kết quả trên mô hình viêm màng bụng cấp do carrageenan cho thấy, EPMC và EPMC-nano đều có tác dụng chống viêm rõ rệt thông qua khả năng ức chế sự xâm nhập của tế bào viêm và làm giảm mức độ thoát protein vào dịch rỉ viêm (bảng 2, hình 3). So với lô chứng, EPMC ở liều 100 và 200 mg/kg làm giảm tổng số bạch cầu lần lượt 21,36% ($p < 0,01$) và 38,49% ($p < 0,01$), trong khi EPMC-nano ở cùng mức liều cho hiệu quả tương ứng là 21,74% ($p < 0,01$) và 38,68% ($p < 0,01$) (bảng 2). Ở liều 200 mg/kg, cả EPMC và EPMC-nano đều làm giảm đáng kể số lượng bạch cầu trung tính, với tỷ lệ ức chế lần lượt đạt 36,48% ($p < 0,01$) và 38,63% ($p < 0,01$), gần tương đương diclofenac 30 mg/kg với mức ức chế 37,55% ($p < 0,001$), cho thấy khả năng kiểm soát hiệu quả pha viêm cấp liên quan đến sự huy động bạch cầu đa nhân trung tính. Đồng thời, số lượng bạch cầu lympho cũng giảm rõ rệt ở nhóm EPMC 200 mg/kg (33,77%; $p < 0,01$) và EPMC-nano 200 mg/kg (30,95%; $p < 0,01$) (bảng 2).

Bảng 2. Ảnh hưởng của EPMC và EPMC-nano lên số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm.

Lô chuột	Tổng bạch cầu (x10 ⁵ /ml)	% ức chế bạch cầu	Bạch cầu trung tính (x10 ⁵ /ml)	% ức chế bạch cầu trung tính	Bạch cầu lympho (x10 ⁵ /ml)	% ức chế bạch cầu lympho
1. Chứng	15,59±2,76	-	4,66±1,02	-	9,24±1,50	
2. Diclofenac 30 mg/kg	7,26±1,51***	53,43	2,91±0,82***	37,55	3,89±0,64***	57,90
3. EPMC 100 mg/kg	12,26±2,15**	21,36	3,74±0,43	19,74	7,82±1,97	15,37
4. EPMC 200 mg/kg	9,59 ± 1,08**#	38,49	2,96±0,54**	36,48	6,12±0,85**	33,77
5. EPMC-nano 100 mg/kg	12,20±1,12**	21,74	3,80±0,57	18,45	7,58±0,89	17,97
6. EPMC-nano 200 mg/kg	9,65±0,65**Δ	38,68	2,86±0,39**	38,63	6,38±0,57**	30,95
p(ANOVA)	<0,001		<0,001		<0,001	

So sánh trung bình các lô bằng test One-way ANOVA và hậu kiểm bằng Tukey hoặc Games-Howell, *: p<0,05 so với lô chứng; **: p<0,01 so với lô chứng; ***: p<0,001 so với lô chứng; #: p<0,05 so với lô 3; Δ: p<0,05 so với lô 5.

Kết quả hình 3 cho thấy, diclofenac 30 mg/kg có tác dụng làm giảm nồng độ protein trong dịch tiết khoang màng bụng của chuột nhất 31,76% so với lô chứng. EPMC và EPMC-nano thể hiện tác dụng chống viêm rõ thông qua làm giảm nồng độ protein trong dịch rỉ viêm. EPMC và EPMC-nano liều cao 200 mg/kg thể hiện rõ tác dụng ức chế protein trong dịch rỉ viêm so với liều 100 mg/kg tương ứng. Tỷ lệ ức chế protein của EPMC và EPMC-nano tương ứng là 38,2 và 30,47% so với lô chứng. Ở các mức liều tương ứng, chưa thấy sự khác biệt rõ rệt giữa EPMC và EPMC-nano trong việc ức chế protein trong dịch rỉ viêm ở mô hình viêm màng bụng cấp.



Hình 3. Ảnh hưởng của EPMC và EPMC-nano lên nồng độ protein trong dịch rỉ viêm. So sánh trung bình các lô bằng test One-way ANOVA và hậu kiểm bằng Tukey, *: $p < 0,05$ so với lô chứng; **: $p < 0,01$ so với lô chứng; ***: $p < 0,001$ so với lô chứng.

Nghiên cứu của M.I. Umar và cs (2012) [19] đã cho thấy, EPMC ức chế phù chân chuột do carrageenan gây ra phụ thuộc vào liều lượng với nồng độ ức chế phù tối thiểu là 100 mg/kg, đạt được ức chế 13,3%. Mô hình viêm phúc mạc do carrageenan gây ra là một trong những mô hình được sử dụng rộng rãi để đánh giá hoạt động chống viêm cấp tính của một số hợp chất tự nhiên và tổng hợp. Carrageenan là một tác nhân không có tính kháng nguyên và có thể tái tạo. Viêm do carrageenan gây ra được bắt đầu bằng cách kích hoạt phospholipase A₂, dẫn đến giãn mạch, tăng tính thấm mạch máu và giải phóng các chất trung gian giai đoạn đầu như histamin và serotonin, tạo thành phản ứng tiết dịch ban đầu. Giai đoạn muộn, xảy ra khoảng 3 giờ sau khi tiêm, chủ yếu tăng tổng hợp prostaglandin thông qua hoạt hóa cyclooxygenase [27]. Do đó, mô hình này nhạy cảm với chất ức chế cyclooxygenase và chất ức chế tổng hợp prostaglandin. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy, EPMC và EPMC-nano có tác dụng chống viêm cấp tính trên mô hình viêm phúc mạc do carrageenan gây ra ở chuột, đặc biệt là ở liều cao hơn là 200 mg/kg, tác dụng này thể hiện rõ thông qua làm giảm số lượng bạch cầu cũng như nồng độ protein trong dịch màng bụng. Kết quả này gợi ý rằng, EPMC có thể có tác dụng chống viêm thông qua cơ chế giảm tổng hợp prostaglandin.

3.4. Tác dụng chống viêm mạn của EPMC và EPMC-nano trên mô hình gây u hạt bằng bông

Kết quả trên mô hình gây u hạt bằng bông cho thấy, EPMC và EPMC-nano đều có tác dụng chống viêm mạn thông qua làm giảm khối lượng u bông ướt và u bông khô (bảng 3, hình 4). Methyl prednisolon liều 10 mg/kg có tác dụng làm giảm rõ rệt khối lượng u hạt bông ướt và khô với tỷ lệ ức chế là 37,85 và 18,93% so với lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,001$, bảng 3). EPMC và EPMC-nano các liều có tác dụng chống viêm thông qua giảm khối lượng u bông ướt và khô so với lô chứng. Trong đó, EPMC liều 200 mg/kg và EPMC-nano liều 200 mg/kg thể hiện tác dụng ức chế viêm rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,05$) thông qua việc giảm cả khối lượng u hạt bông ướt và sau khi sấy khô. Chưa thấy sự khác biệt giữa EPMC và EPMC-nano ở các mức liều tương ứng trong việc làm giảm khối lượng u bông trên mô hình viêm mạn.

Bảng 3. Ảnh hưởng của EPMC và EPMC-nano lên khối lượng u bông.

Lô	Khối lượng u bông ướt (mg)	% ức chế bông ướt	Khối lượng u bông khô (mg)	% ức chế bông khô
Chứng	134,02±19,31	-	30,42±2,66	-
Methyl prednisolon 10 mg/kg	83,29±9,09**	37,85	24,66±2,36***	18,93
EPMC 100 mg/kg	112,50±11,06	16,06	26,49±2,39*	12,92
EPMC 200 mg/kg	106,56±9,60*	20,49	25,31±2,02**	16,80
EPMC-nano 100 mg/kg	113,21±7,15	15,53	26,71±2,33*	12,20
EPMC-nano 200 mg/kg	105,84±8,46*	21,03	26,41±1,89*	13,18

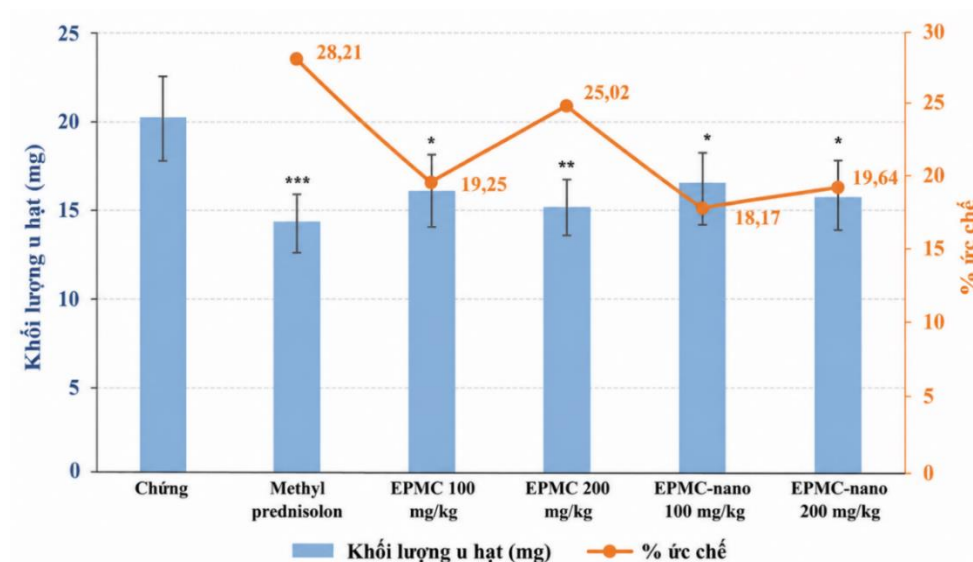
p(ANOVA)

<0,001

<0,001

So sánh trung bình các lô bằng test One-way ANOVA và hậu kiểm bằng Tukey hoặc Games-Howell, *: $p < 0,05$ so với lô chứng; **: $p < 0,01$ so với lô chứng; ***: $p < 0,001$ so với lô chứng.

Kết quả ở hình 4 cho thấy, methyl prednisolon liều 10 mg/kg làm giảm rõ rệt khối lượng u hạt khoảng 28,21% so với lô chứng ($p < 0,001$). EPMC và EPMC-nano ở cả hai mức liều đều có xu hướng ức chế sự hình thành u hạt so với lô chứng. Trong đó, EPMC 200 mg/kg và EPMC-nano 200 mg/kg cho hiệu quả rõ rệt hơn, với tỷ lệ ức chế lần lượt đạt 25,02 ($p < 0,01$) và 19,64% ($p < 0,05$), cao hơn so với các mức liều 100 mg/kg (hình 4). Mô hình viêm u hạt bằng cách cấy viên bông dưới da là một mô hình được sử dụng rộng rãi để đánh giá hoạt động chống viêm mạn tính của các hợp chất tự nhiên. Nó được thể hiện bằng sự thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân, tăng sinh nguyên bào sợi, hình thành mạch và tiết dịch, dẫn đến hình thành mô u hạt. Trọng lượng ướt và khô của viên bông có liên quan đến sự hình thành mô hạt và u hạt tương ứng. Corticosteroid ức chế tình trạng viêm trong giai đoạn tăng sinh [28, 29]. Kết quả cho thấy, chống viêm mạn của EPMC và EPMC-nano có xu hướng phụ thuộc liều. EPMC và EPMC-nano ở liều 200 mg/kg có tác dụng ức chế hình thành u hạt cao hơn so với liều 100 mg/kg. Điều này cho thấy rằng EPMC có thể tác động đến các con đường liên quan đến việc duy trì và tiến triển của viêm như kích hoạt đại thực bào, tăng sinh nguyên bào sợi và tái tạo mô qua trung gian cytokin trong mô hình viêm mạn. Tuy nhiên, chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa EPMC và EPMC-nano ở các mức liều tương ứng trong khả năng ức chế hình thành u hạt trên mô hình viêm mạn.



Hình 4. Ảnh hưởng của EPMC và EPMC-nano lên khối lượng u hạt. So sánh trung bình các lô bằng test One-way ANOVA và hậu kiểm bằng Tukey, *: $p < 0,05$ so với lô chứng; **: $p < 0,01$ so với lô chứng; ***: $p < 0,001$ so với lô chứng.

4. Kết luận

Nghiên cứu đã chứng minh rằng ethyl-*p*-methoxycinnamate (EPMC) phân lập từ thân rễ cây địa liên và chế phẩm EPMC dạng nano được bào chế bằng kỹ thuật kéo sợi điện đều thể hiện tác dụng chống viêm trên thực nghiệm. Cả EPMC và EPMC-nano đều an toàn khi dùng đường uống trên chuột nhắt trắng, với LD₅₀ ước tính lớn hơn 5.000 mg/kg. Trên mô hình viêm cấp do carrageenan, cả hai chế phẩm làm giảm rõ rệt sự xâm nhập của tế bào viêm và mức độ thoát protein vào dịch rỉ viêm. Trên mô hình viêm mạn gây u hạt bằng cấy viên bông, EPMC và EPMC-nano đều ức chế sự hình thành mô u hạt, cho thấy hiệu quả chống viêm mạn tính. Ngoài ra, EPMC và EPMC-nano cũng thể hiện hoạt tính chống viêm *in vitro* thông qua khả năng ức chế biến tính protein. Tuy nhiên, trong điều kiện nghiên cứu hiện tại, EPMC-nano chưa cho thấy ưu thế vượt trội rõ rệt so với EPMC dạng tự do về hiệu quả chống viêm. Kết quả nghiên cứu cung cấp cơ sở khoa học cho tiềm năng ứng dụng EPMC từ cây địa liên như một hoạt chất chống viêm có nguồn gốc tự nhiên, đồng thời gợi mở hướng tiếp tục tối ưu hóa hệ dẫn thuốc nano nhằm nâng cao hiệu quả sinh học của hoạt chất này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] R.C. Calhelha, H. Haddad, L. Ribeiro, et al. (2023), “Inflammation: What’s there and what’s new?”, *Applied Sciences*, **13**, DOI: 10.3390/app13042312.
- [2] C.A. Dinarello (2010), “Anti-inflammatory agents: Present and future”, *Cell*, **140**, pp.935-950, DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.043.
- [3] H.J. Lee, J.M. Park, Y.M. Han, et al. (2016), “The role of chronic inflammation in the development of gastrointestinal cancers: Reviewing cancer prevention with natural anti-inflammatory intervention”, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **10**, pp.129-139, DOI: 10.1586/17474124.2016.1103179.
- [4] M. Bian, Q.Q. Ma, Y. Wu, et al. (2021), “Small molecule compounds with good anti-inflammatory activity reported in the literature from 01/2009 to 05/2021: A review”, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **36**, pp.2139-2159, DOI: 10.1080/14756366.2021.1984903.
- [5] I.S. Wahyuni, T.R. Diina, A.S. Salsabila, et al. (2024), “*Kaempferia galanga* L. alleviates the expression of COX-2 and NF-kappaB-p65 in the oral mucosa ulcer of Wistar rats and exhibits no irritation toward the vascular membrane of chicken eggs and the skin of albino rabbits”, *Heliyon*, **10**, DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35827.
- [6] M.I. Umar, M.Z. Asmawi, A. Sadikun, et al. (2014), “Ethyl-*p*-methoxycinnamate isolated from *Kaempferia galanga* inhibits inflammation by suppressing interleukin-1, tumor necrosis factor- α , and angiogenesis by blocking endothelial functions”, *Clinics*, **69**, pp.134-144, DOI: 10.6061/clinics/2014(02)10.
- [7] L.P. Dwita, N.P.E. Hikmawanti, Yeni, et al. (2021), “Extract, fractions, and ethyl-*p*-methoxycinnamate isolate from *Kaempferia galanga* elicit anti-inflammatory

activity by limiting leukotriene B4 (LTB4) production”, *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, **11**, pp.563-569, DOI: 10.1016/j.jtcme.2021.06.004.

[8] N. Bhardwaj, S.C. Kundu (2010), “Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique”, *Biotechnology Advances*, **28**, pp.325-347, DOI: 10.1016/j.biotechadv.2010.01.004.

[9] D. Ji, Y. Lin, X. Guo, et al. (2024), “Electrospinning of nanofibres”, *Nature Reviews Methods Primers*, **4**, DOI: 10.1038/s43586-023-00278-z.

[10] N. Akombaetwa, A. Bwanga, P.A. Makoni, et al. (2022), “Applications of electrospun drug-eluting nanofibers in wound healing: Current and future perspectives”, *Polymers*, **14**, DOI: 10.3390/polym14142931.

[11] S. Chen, B. Liu, M.A. Carlson, et al. (2017), “Recent advances in electrospun nanofibers for wound healing”, *Nanomedicine*, **12**, pp.1335-1352, DOI: 10.2217/nnm2017-0017.

[12] D. Dharmaraj, N. Chavan, U. Likhitha, et al. (2024), “Electrospun nanofibers for dermatological delivery”, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **99**, DOI: 10.1016/j.jddst.2024.105981.

[13] P.D. Yadav, P.V. Londhe, S.S. Chavan, et al. (2024), “Electrospun composite nanofibers for wound healing: Synthesis, characterization, and clinical potential of biopolymer-based materials”, *Discover Materials*, **4**, DOI: 10.1007/s43939-024-00173-8.

[14] Q. Liu, S. Luo, J. Peng, et al. (2024), “Electrospun nanofibers from plant natural products: A new approach toward efficient wound healing”, *International Journal of Nanomedicine*, **19**, pp.13973-13990, DOI: 10.2147/IJN.S501970.

[15] A. Singh, N. Singh, S. Singh, et al. (2023), “The industrially important genus *Kaempferia*: An ethnopharmacological review”, *Frontiers in Pharmacology*, **14**, DOI: 10.3389/fphar.2023.1099523.

[16] T.B. Trong, N.Q. Trung, N.V. Han (2020), “Extraction of ethyl-*p*-methoxycinnamate from *Kaempferia galanga* L.”, *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*, **36(2)**, DOI: 10.25073/2588-1132/vnumps.4215.

[17] D.T. Dinh, N.T. Phuong, N.T.T. Thuy, et al. (2025). “Electrospun ethyl-*p*-methoxycinnamate loaded cs/peg/pla nanofibers”, *AATCC Journal of Research*, **12**, DOI: 10.1177/24723444241288284.

[18] Organization for Economic Cooperation and Development (2002), *Test No. 423: Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method*, OECD Publishing, Paris.

[19] M.I. Umar, M.Z. Asmawi, A. Sadikun, et al. (2012), “Bioactivity-guided isolation of ethyl-*p*-methoxycinnamate, an anti-inflammatory constituent, from *Kaempferia galanga* L. extracts”, *Molecules*, **17**, pp.8720-8734, DOI: 10.3390/molecules17078720.

[20] P.T.T. Binh, L.H. Nghi, H.T.N.P. Trinh, et al. (2020), “Evaluation of anti-inflammatory activities of *Clinacanthus nutans* (Burm. F.) Lindau, acanthaceae by using *in vitro* models”, *Can Tho University of Medicine and Pharmacy Journal*, pp.158-164 (in Vietnamese).

[21] N.S. Radulović, M.R. Đorđević Zlatković, N.M. Stojanović, et al. (2024), “Marrubiin inhibits peritoneal inflammatory response induced by carrageenan application in C57 mice”, *International Journal of Molecular Sciences*, **25** (8), DOI: 10.3390/ijms25084496.

[22] S.M.M. Rahman, S. Rana, A.F.M. Islam, et al. (2019), “Antithrombotic and anti-inflammatory activities of leaf methanolic extract of *Euphorbia hirta* Linn.”, *International Journal of Complementary and Alternative Medicine*, **12**, pp.154-162, DOI: 10.15406/ijcam.2019.12.00466.

[23] United Nations (2025), *Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS Rev.11)*, New York.

[24] Sarmoko, N.Y. Suprahman, A.H. Saputro, et al. (2026), “Ethyl *p*-methoxycinnamate exhibits superior multi-modal anti-inflammatory activity compared to structurally related cinnamic acid derivatives”, *Journal of Pharmacopuncture*, **29**(1), pp.61-74, DOI: 10.3831/KPI.2026.29.1.61.

[25] I. Komala, S. Supandi, N. Nurhasni, et al. (2018), “Structure-activity relationship study on ethyl *p*-methoxycinnamate as an anti-inflammatory agent”, *Indonesian Journal of Chemistry*, **18**, DOI: 10.22146/ijc.26162.

[26] L.H. Nurani, A. Asahi, H. Susanti (2020), “Determination of EPMS content and anti-inflammatory test of *Kaempferia galanga* rhizome extract by inhibition of protein denaturation method”, *Pharmaciana*, **10**, DOI: 10.12928/pharmaciana.v10i3.15293.

[27] K.R. Patil, U.B. Mahajan, B.S. Unger, et al. (2019), “Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: Implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals”, *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, DOI: 10.3390/ijms20184367.

[28] A. Panthong, D. Kanjanapothi, T. Taesotikul, et al. (2003), “Anti-inflammatory and antipyretic properties of *Clerodendrum petasites* S. Moore”, *Journal of Ethnopharmacology*, **85**, pp.151-156, DOI: 10.1016/S0378-8741(02)00368-9.

[29] K.F. Swingle, F.E. Shideman (1972), “Phases of the inflammatory response to subcutaneous implantation of a cotton pellet and their modification by certain anti-inflammatory agents”, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **183**, pp.226-234.