NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG KHÁNG VIÊM CỦA CAO CHIẾT QUẢ NGÔ THÙ DU (*EVODIA RUTAECARPA*, RUTACEAE) TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG

Phan Thị Tuyết Nhi*, Bùi Ý Thiên Nhi, Đặng Tiến Dũng, Nguyễn Thị Ngọc Vân, Trần Hoàng Yến

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

**Email: phanthituyetnhi3644@gmail.com*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Ngô thù du (Evodia rutaecarpa, Rutaceae) là một dược liệu có tiềm năng phát triển cao do có nhiều tác dụng dược lý đang được quan tâm và nghiên cứu trên thế giới như kháng khuẩn, kháng viêm, hỗ trợ tiêu hóa, chống nôn,... Hiện nay, chưa có nhiều nghiên cứu về quả Ngô thù du được công bố tại Việt Nam. Do đó, nhu cầu đặt ra là cần khảo sát về độc tính và tác dụng dược lý của quả Ngô thù du nhằm tạo cơ sở cho việc ứng dụng rộng rãi các chế phẩm từ dược liệu Ngô thù du, phục vụ nhu cầu chăm sóc sức khỏe của người dân.* ***Mục tiêu nghiên cứu:*** *Đánh giá độc tính cấp và tác dụng kháng viêm của cao chiết quả Ngô thù du trên chuột nhắt trắng.* ***Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:*** *Quả Ngô thù du được chiết bằng ethanol 80%, dịch chiết cồn được cô bay hơi dung môi đến khi tạo thành cao đặc. Xác định độc tính cấp của cao chiết quả Ngô thù du bằng phương pháp Behrens. Sử dụng mô hình gây viêm gan bàn chân chuột bằng carrageenin và đo độ phù chân chuột để đánh giá tác dụng kháng viêm của cao chiết quả Ngô thù du.* ***Kết quả:*** *Không xác định được giá trị LD_{50} của cao chiết quả Ngô thù du khi chuột uống cao chiết đến liều 5000 mg/Kg thể trọng. Cao chiết quả Ngô thù du liều 1000 mg/Kg làm giảm độ phù chân chuột và tác dụng này không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với diclofenac liều 10 mg/Kg.* ***Kết luận:*** *Cao chiết quả Ngô thù du không thể hiện độc tính cấp ở liều*

5000 mg/Kg bằng đường uống. Cao chiết quả Ngô thù du liều 1000 mg/Kg cho tác dụng kháng viêm tốt trên chuột nhắt trắng tương đương diclofenac 10 mg/Kg.

Từ khóa: *Ngô thù du, Evodia rutaecarpa, độc tính cấp, kháng viêm.*

ABSTRACT

ACUTE TOXICITY AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF *EVODIA RUTAECARPA* FRUIT EXTRACT IN MICE

Phan Thi Tuyet Nhi, Bui Y Thien Nhi, Dang Tien Dung, Nguyen Thi Ngoc Van, Tran Hoang Yen

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: *The medicinal herb Evodia rutaecarpa is being considered and studied worldwide due to many pharmacological activities such as antibacterial, anti-inflammatory, and antiemetic effects. However, in Vietnam, there have not been many published studies on Evodia rutaecarpa. Therefore, there is a need to investigate the toxicity and pharmacological effects of Evodia rutaecarpa to make the foundation for the extended application of products from Evodia rutaecarpa and the healthcare needs of population served.* ***Objectives:*** *The study assessed the acute toxicity and anti-inflammatory effects of Evodia rutaecarpa fruit extract in mice.* ***Materials and methods:*** *Evodia rutaecarpa fruits were extracted with ethanol 80%, the alcoholic extract was evaporated and concentrated until it formed a thick structure. The extract was used to evaluate the acute toxicity of Evodia rutaecarpa fruit using Behrens method. The carrageenin-induced paw edema inflammatory model was performed and the paw volume was measured to assess the anti-inflammatory effect of Evodia rutaecarpa fruit ethanol extract.* ***Results:*** *The oral LD_{50} value of Evodia rutaecarpa fruit extract in mice could not be determined up to 5000 mg/Kg body weight. At doses of 1000 mg/Kg, there were no statistically significant differences in the degree of edema diminished in mouse legs compared to diclofenac 10 mg/Kg.* ***Conclusion****: Evodia rutaecarpa fruit ethanol extract showed no acute toxicity in mice when being orally administered with the dose of 5000 mg/Kg. At the doses of 1000 mg/Kg, anti-inflammatory effect of Evodia rutaecarpa fruit extract were observed and equivalent to diclofenac 10 mg/Kg.*

Keywords: *Evodia rutaecarpa, acute toxicity, anti-inflammatory effect.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Được biết đến như một loại dược liệu sử dụng lâu đời trong y học cổ truyền Trung Quốc, quả Ngô thù du (Evodia fructus) xuất hiện nhiều trong các bài thuốc dân gian dùng để điều trị những bệnh về đường tiêu hóa, tim mạch, đái tháo đường, béo phì,... [6]. Ngày nay, sau khi đã phát hiện và phân lập được các hoạt chất mang hoạt tính sinh học tác động lên những hệ thống và các yếu tố liên quan đến quá trình viêm như dehydroevodiamin (DeHE), evodiamin (Evo) và rutaecarpin (Rut) thì nhiều mô hình nghiên cứu về khả năng chống oxy hóa, kháng khuẩn và kháng viêm trên cao chiết quả Ngô thù du đã được thực hiện và cho thấy được kết quả khả quan [10].

Gần đây các nhà khoa học đã công bố về thành phần hóa học trong dược liệu Ngô thù du ở Việt Nam, trong đó có một số hợp chất tương đồng với thành phần của Ngô thù du đã được công bố trên thế giới, tuy nhiên tại Việt Nam chưa có công bố rộng rãi nào về việc nghiên cứu độc tính và các tác dụng dược lý của cao chiết từ quả Ngô thù du [4]. Đề tài này được thực hiện nhằm nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng kháng viêm của cao chiết Ngô thù du (*Evodia rutaecarpa*, Rutaceae) trên chuột nhắt trắng làm cơ sở cho những nghiên cứu sâu hơn để có đầy đủ cơ sở dữ liệu về độ an toàn cũng như tác dụng dược lý của loài dược liệu này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu và động vật thử nghiệm

- Đối tượng nghiên cứu: Quả Ngô thù du thu mua ở cửa hàng dược phẩm. Mẫu được định danh bằng cách so sánh các đặc điểm hình thái thực vật so với mô tả trong Dược điển Việt Nam V và thực hiện phản ứng định tính với hai loại thuốc thử: Mayer và p-dimethyl aminobenzaldehyd để xác định tên loài là Evodia rutaecarpa (Juss.) Benth [1].

- Động vật thử nghiệm: Chuột nhắt trắng khỏe mạnh, chủng *Swiss albino* do Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế Nha Trang cung cấp, giống đực, trọng lượng 20 - 25 g/con, 5 - 6 tuần tuổi, được nuôi ổn định 1 tuần trước thử nghiệm. Động vật được cung cấp đầy đủ thức ăn và nước uống trong quá trình thử nghiệm với chu trình 12 giờ sáng tối (7 - 19 giờ), nhiệt độ phòng thí nghiệm 23 ± 1°C.

2.2. Thiết bị và hóa chất thử nghiệm

2.2.1. Hóa chất

- Ethanol - Chemsol, Việt Nam.
- Tween 80 - Delta Chemsol, Ấn Độ.
- *Diclofenac natri 50 mg (Voltaren 50) - Novartis, Thụy Sĩ.*
- *Carrageenin - Sigma Aldrich, Mỹ.*

2.2.2. Thiết bị

- Bếp cách thủy Memmert, Đức.
- Cân kỹ thuật OHAUS Voyager Pro, P = 0,01g, max = 210g, Thụy Sĩ.
- Máy siêu âm Grant, Đức.
- Máy cô quay chân không Heidolph (Lauda alpha Ra8), Đức.
- Máy đo thể tích chân chuột Plethysmometer model 7140, hãng Ugo Basile, Ý.
- Các thiết bị và dụng cụ thông dụng khác trong phòng thí nghiệm.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Chiết xuất cao toàn phần từ quả Ngô thù du

Quả Ngô thù du khô được lựa chọn những quả có độ nứt vừa phải, nghiền nhỏ bằng cối chày, qua rây 0,5 mm thu được bột dược liệu. Sau đó, tiến hành chiết xuất bột quả Ngô thù du theo quy trình chiết đã được tối ưu hóa [5].

Dược liệu được chiết với ethanol 80% có hỗ trợ siêu âm. Tiến hành loại bỏ dung môi bằng cách cô trên máy cô quay thu hồi dung môi. Sau đó tiếp tục đun trên bếp cách thủy thu được cao ethanol Ngô thù du toàn phần.

2.3.2. Khảo sát độc tính cấp của cao chiết quả Ngô thù du

Quy trình thử nghiệm độc tính cấp đường uống được thực hiện theo Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu của Bộ Y tế [2]. Xác định giá trị LD_{50} bằng phương pháp Behrens [2], [3]. Theo dõi hành vi, hoạt động, ăn uống, bài tiết, các biểu hiện bất thường (nếu có) của chuột ở các lô trong 72 giờ sau khi dùng cao chiết. Mổ chuột để đánh giá tổn thương đại thể gan, thận (nếu có) khi kết thúc thí nghiệm.

2.3.3. Khảo sát tác dụng kháng viêm của cao chiết quả Ngô thù du

Tác dụng kháng viêm của cao chiết quả Ngô thù du được thực hiện theo mô hình gây phù bàn chân chuột bằng carrageenin và đo độ phù chân chuột [8].

Chuột được chia ngẫu nhiên vào các lô, mỗi lô 8 - 10 con:

- Lô 1: uống nước cất (lô chứng).
- Lô 2: uống dung môi pha cao chiết (lô dung môi).

- Lô 3: uống diclofenac liều 10 mg/Kg (lô đối chiếu).
- Lô 4: uống cao chiết với liều lựa chọn (lô thử 1).
- Lô 5: uống cao chiết với liều lựa chọn (lô thử 2).

Chuột được gây viêm bằng cách tiêm dưới da vào gan bàn chân trái 0,025 ml dung dịch carrageenin 1%. Thể tích chân chuột được đo trên máy Plethysmosmeter vào các thời điểm trước khi gây viêm, 1 giờ, 3 giờ, 5 giờ, 24 giờ, 48 giờ sau khi gây viêm gan bàn chân chuột. Sau khi gây viêm, thể tích chân chuột sẽ tăng lên. Độ chênh lệch thể tích chân chuột giữa 2 lần đo là trước khi gây viêm và sau khi gây viêm ở từng thời điểm được xem là độ phù chân chuột và được tính theo công thức: $X\% = [(V_n - V_0)/V_0] * 100$, với X% là là tỉ lệ % thể tích bàn chân chuột tăng lên, V_0 là thể tích bàn chân trước khi gây viêm (đơn vị đo 1/100mL) và V_n là thể tích bàn chân chuột sau khi gây viêm (đơn vị đo 1/100mL).

Cao chiết Ngô thù du được xem có tác dụng kháng viêm khi làm giảm thể tích chân chuột bị phù khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng.

2.3.4. Phân tích kết quả và xử lý số liệu thống kê

Sự khác biệt độ phù chân giữa các lô chuột thử được so sánh bằng phép kiểm T-test với độ tin cậy 95% của phần mềm IBM SPSS Statistics 20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Chiết xuất cao toàn phần từ quả Ngô thù du

Bột Ngô thù du được chiết xuất bằng ethanol 80%, siêu âm trong 20 phút và lặp lại 3 lần, thu được dịch chiết quả Ngô thù du. Dịch chiết quả Ngô thù du được cô bay hơi và thu hồi ethanol bằng máy cô quay chân không, thu được cao đặc quả Ngô thù du có màu nâu vàng và mùi thơm đặc trưng.

Cao đặc quả Ngô thù du không tan trong nước, do đó để có được chất thử nghiệm thực hiện các thí nghiệm dược lý thì cần phân tán cao vào Tween 80 và ethanol 80% với tỷ lệ phù hợp để thu được dạng hỗn dịch.

3.2. Khảo sát độc tính cấp của cao chiết quả Ngô thù du

- Giai đoạn thăm dò

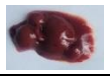
Dò liều bằng đường uống từ liều 500 mg/Kg đến liều 5000 mg/Kg (liều tối đa có thể cho chuột uống) với bước nhảy liều là 500 mg/Kg, kết quả không có chuột chết.

- Giai đoạn xác định: từ kết quả thăm dò, giai đoạn xác định độc tính cấp của cao chiết quả Ngô thù du được thực hiện gồm 3 lô: lô chứng (uống nước), lô dung môi (uống nước + ethanol 80% + Tween 80) và lô thử uống cao chiết quả Ngô thù du liều 5000mg/Kg.

Bảng 1. Kết quả thử nghiệm độc tính cấp của cao chiết qủa Ngô thù du

Lô	Số chuột thử/lô (con)	Số chuột chết/lô (con)
Chứng	8	0
Dung môi	8	0
Thử	8	0

Quan sát trong 72 giờ sau khi cho chuột uống, ở tất cả các lô nghiên cứu không ghi nhận chuột chết. Ở lô uống cao chiết quả Ngô thù du, nhận thấy trong 24 giờ đầu, chuột ít ăn uống, ít vận động, đi phân có màu nhạt hơn so với lô chứng và lô dung môi, tuy nhiên từ 24 giờ đến 72 giờ sau khi uống cao, chuột ăn uống, vận động bình thường trở lại, bài tiết bình thường.

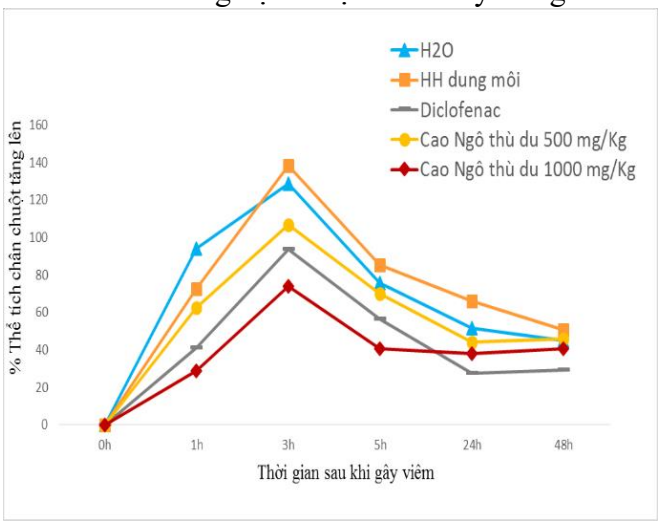
Lô	Chứng	Dung môi	Thử
Gan			
Thận			

Hình 1: Đại thể gan, thận chuột trong thử nghiệm độc tính cấp của cao Ngô thù du

Sau 3 ngày, chuột được mổ và quan sát đại thể gan, thận. Kết quả cho thấy gan, thận của tất cả các chuột thí nghiệm có bề mặt trơn láng, màu đỏ thẫm, không có sung huyết, không có thay đổi hình thái và không ghi nhận bất thường. Đại thể gan, thận chuột ở lô uống cao chiết quả Ngô thù du liều 5000 mg/Kg và lô dung môi không có khác biệt so với lô chứng. Khảo sát độc tính cấp của cao chiết quả Ngô thù du được dừng lại ở mức liều 5000 mg/Kg và không xác định được LD_{50}.

3.3. Khảo sát tác dụng kháng viêm của cao chiết quả Ngô thù du

Từ kết quả khảo sát độc tính cấp, có thể lựa chọn liều thử tác dụng dược lý của cao chiết quả Ngô thù du trong khoảng từ 1/20 -1/5 LD_{50} [3]. Thử nghiệm khảo sát tác dụng kháng viêm của cao chiết quả Ngô thù du trên chuột nhắt trắng được thực hiện với 2 lô uống cao chiết quả Ngô thù du liều 500 mg/Kg và 1000 mg/Kg. Kết quả độ phù chân chuột theo thời gian của các lô thử nghiệm được trình bày trong Hình 2.



Hình 2: Độ phù chân chuột theo thời gian của các lô thử nghiệm

- Độ phù chân chuột ở lô uống dung môi không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng uống nước cất ($p > 0,05$).

- Lô uống diclofenac liều 10 mg/Kg và lô uống cao chiết quả Ngô thù du liều 1000 mg/Kg có độ phù chân chuột giảm khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,05$).

- Lô uống cao chiết quả Ngô thù du liều 500 mg/Kg có làm giảm phần trăm thể tích chân chuột tăng lên so với lô chứng, tuy nhiên không khác biệt có nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Khảo sát độc tính cấp của cao chiết quả Ngô thù du

Từ liều độc tính cấp trên động vật thử nghiệm là chuột nhắt trắng có thể tính được liều gây độc tính cấp trên người bằng hệ số quy đổi là 0,085 [2], [3]. Với mức liều tối đa

có thể cho chuột uống là 5000 mg/Kg và không gây chết chuột, tương đương liều 21,25 g cao quả Ngô thù du/người trọng lượng 50 Kg, đây là lượng quá lớn có thể uống được khi sử dụng trong các bài thuốc dân gian hay các chế phẩm, cùng với kết quả nghiên cứu về độc tính cấp của dịch chiết ethanol 70% từ quả Ngô thù du của Yang XW (năm 2008), cho thấy cao chiết quả Ngô thù du có thể không độc hoặc chỉ gây độc ở mức liều cao hơn giới hạn thử thông thường, nên việc khảo sát độc tính cấp của cao chiết quả Ngô thù du được thực hiện bằng thử nghiệm giới hạn với lô thử uống cao chiết liều 5000 mg/Kg cùng với các lô chứng và lô dung môi để so sánh [11].

Trong 24 giờ đầu, quan sát thấy chuột ở lô thử giảm ăn uống so với lô chứng và lô dung môi, nguyên nhân có thể do lượng lớn chất thử làm đầy dạ dày chuột và quá trình cho uống bằng kim đầu tù nhiều lần trong ngày gây ra kích thích khó chịu nơi hầu họng làm chuột chán ăn. Ngoài ra, ở lô uống cao chiết thì nhận thấy chuột đi phân có màu nhạt hơn chuột ở lô chứng, do phân chuột là sản phẩm của quá trình tiêu hóa lượng lớn hỗn dịch cao chiết quả Ngô thù du nên màu bị ảnh hưởng bởi hỗn dịch này.

Sau 72 giờ theo dõi, với liều tối đa chuột có thể dung nạp được là 5000 mg/Kg, không ghi nhận được các biểu hiện bất thường ở lô chuột thử nghiệm, không có chuột chết và không có các đặc điểm bất thường trên gan thận chuột so với lô chứng. Do đó, theo hướng dẫn của Bộ Y tế thì thử nghiệm độc tính cấp được dừng lại và không xác định được LD_{50} [2].

4.2. Khảo sát tác dụng kháng viêm của cao chiết quả Ngô thù du

Sau khi khảo sát tác dụng kháng viêm của cao chiết quả Ngô thù du trên chuột nhắt trắng theo mô hình gây viêm bằng carrageenin và quan sát trong 48 giờ, kết quả cho thấy thể tích chân chuột ở các lô tăng lên cao nhất sau 3 giờ gây viêm rồi giảm dần.

Độ phù chân chuột ở lô uống dung môi pha cao chiết không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p > 0,05$). Điều này chứng tỏ các thành phần trong dung môi không ảnh hưởng đến kết quả thử nghiệm.

Độ phù chân chuột ở lô uống cao chiết quả Ngô thù du liều 1000 mg/Kg giảm khác biệt có ý nghĩa thống kê với lô chứng uống nước cất với $p < 0,05$ và khác biệt không có ý nghĩa thống kê với lô uống diclofenac 10 mg/Kg. Kết quả này cho thấy cao chiết Ngô thù du liều 1000 mg/Kg đã thể hiện tác dụng kháng viêm tốt tương đương diclofenac 10 mg/Kg là một chất với tác dụng kháng viêm đã được chứng minh.

Ở lô uống cao chiết quả Ngô thù du liều 500 mg/Kg, phần trăm thể tích chân chuột tăng lên không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và lô uống diclofenac ($p > 0,05$). Kết quả này cho thấy cao chiết quả Ngô thù du đã thể hiện khả năng kháng viêm và làm giảm sự sưng phù chân chuột bị viêm do carrageenin gây ra, tuy nhiên tác dụng kháng viêm này thể hiện kém hơn so với liều 1000 mg/Kg, chưa đủ mạnh để có ý nghĩa thống kê và được ghi nhận.

Đặc biệt, ở thời điểm 3 giờ sau gây viêm khi chân chuột sưng phù to nhất thì lô uống cao chiết quả Ngô thù du liều 1000 mg/Kg có thể tích chân chuột nhỏ khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và tương đương với lô uống diclofenac 10 mg/Kg. Đây sẽ là cơ sở mở ra thêm hướng nghiên cứu mới về khả năng kháng viêm cấp của của chiết ngô thù du liều 1000 mg/Kg.

Kết quả trên của nghiên cứu đã cho thấy có sự tương đồng với nghiên cứu Han-Chieh Ko (2007) khi dịch chiết ethanol của quả Ngô thù du có tác dụng kháng viêm, và nghiên cứu của Daniel B Yarosh (2006) cho thấy hỗn hợp sinh học Ngô thù du 1% có tác dụng kháng viêm mạnh trên da người [7], [9].

V. KẾT LUẬN

Về độc tính cấp của cao chiết quả Ngô thù du: Với liều tối đa động vật thử nghiệm có thể dung nạp được là 5000 mg/Kg, chưa nhận thấy cao chiết quả Ngô thù du thể hiện độc tính cấp ở mức liều thử nghiệm.

Về tác dụng kháng viêm của cao chiết quả Ngô thù du: Cao chiết quả Ngô thù du liều 1000 mg/Kg cho tác dụng kháng viêm tốt trên chuột nhắt trắng và tương đương khả năng kháng viêm của diclofenac liều 10 mg/Kg.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2018), Dược điển Việt Nam, NXB Y học, tr.1268.
2. Bộ Y Tế (2015), Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015, tr.10-14, 19, 24.
3. Đỗ Trung Đàm (2014), *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*, NXB Y học Hà Nội, tr.15-17, 23-27, 41, 60, 85-87, 216-222.
4. Trần Mạnh Hùng, Mai Thị Sương Sa, Võ Thị Thương và cộng sự(2011), "Nghiên cứu thành phần hóa học có cấu trúc alkaloids từ cây Ngô thù du Việt Nam (Evodia rutaecarpa)", *Kỷ yếu Hội nghị khoa học toàn quốc, trường Đại học Duy Tân,* tr.285-292.
5. Nguyễn Dư Quỳnh Như (2014), *Nghiên cứu xây dựng qui trình định lượng đồng thời Evodiamin và Rutaecarpin trong quả Ngô thù du (Evodia Fructus) bằng phương pháp HPLC,* Luận văn dược sĩ đại học, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.
6. Cai X.Y., Meng N., Yang B (2006), "Analysis of one poisoning case caused by excessive Evodiae fructus", Beijing Tradit. Chin. Med, 25, pp.171-172.
7. Daniel B Yarosh et al (2006), "Anti-inflammatory activity in skin by biomimetic of Evodia rutacarpa extract from traditional Chinese medicine", *Journal of dematological sciene*, 42(1), pp.13-21.
8. Gerhard H. Vogel (Ed.) (2002), "*Drug discovery and evalution: pharmacological assays*", Springer, pp.72-717.
9. Han-Chieh Ko et al. (2007), "Anti-inflammatory effects and mechanisms of the ethanol extract of Evodia rutacarpa and its bioactive components on neutrophils and microglia cells", *European journal of pharmacology*, 555(2-3), pp.211-2217.
10. Liao, J.-F., Chiou, W.-F., Shen, Y.-C., Wang, G.-J., & Chen, C.-F. (2011), "Anti-inflammatory and anti-infectious effects of Evodia rutaecarpa (Wuzhuyu) and its major bioactive components", *Chinese Medicine*, 6(1), pp 6.
11. Yang XW (2008), "Toxicological assessment on safety of water and 70% ethanolic extracts of nearly ripe fruit of Evodia rutaecarpa", Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 33, pp. 1317-1321.

(Ngày nhận bài:2/3/2020 - Ngày duyệt đăng bài:11/4/2020)