

EVALUATING ACUTE TOXICITY AND LIVER PROTECTIVE EFFECT ON PARACETAMOL-INDUCED HEPATOTOXICITY IN MICE MODEL OF BAO DUONG CAN PC TABLET

Tran Duc Huu¹, Nguyen Thi Ngoc Anh^{1*}, Vu Ngo Bao Long¹
Bui Thi Huong Thu¹, Tran Thanh Tung², Mai Phuong Thanh²

1. Vietnam Academy of Traditional Medicine and Pharmacy - 2 Tran Phu, Ha Dong district, Hanoi, Vietnam

2. Hanoi Medical University - 1 Ton That Tung, Dong Da district, Hanoi, Vietnam

Received: 20/08/2024

Revised: 22/08/2024; Accepted: 31/08/2024

ABSTRACT

Objective: Research on acute toxicity and evaluate the liver protective effect of Bao duong can PC tablets on Swiss mice on the model of acute liver injury with Paracetamol.

Research objects and methods: Acute toxicity of the research product was conducted on mice orally and determined according to the Litchfield-Wilcoxon method. Evaluation of the liver protective effect of Bao duong can PC tablets on the model of acute liver injury with Paracetamol in Swiss mice.

Results: Monitoring showed that mice taking Bao duong can PC at different dosage levels did not show any unusual symptoms within 72 hours after taking the research product. Results of research: the liver protective effect of Bao duong can PC tablets at two dosage levels of 1.44 tablets/kg/day and 4.32 tablets/kg/day on an experimental model of acute hepatitis with Paracetamol shows that a trend of improvement in research indicators.

Conclusion: LD₅₀ in Swiss mice of Bao duong can PC has not been determined orally. Bao duong can PC has a liver protective effect on the model of experimental liver damage with Paracetamol.

Keywords: Acute toxicity, Bao duong can PC, the liver protective, Paracetamol, acute liver injury, Swiss mice.

* Tác giả liên hệ

Email: ngocanhhh0208@gmail.com

Điện thoại: (+84) 362381896

<http://doi.org/10.52163/yhc.v65i5.1449>



NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN CỦA VIÊN NÉN BẢO ĐƯỜNG CAN PC TRÊN MÔ HÌNH GÂY VIÊM GAN CẤP BẰNG PARACETAMOL THỰC NGHIỆM

Trần Đức Hữu¹, Nguyễn Thị Ngọc Ánh^{1*}, Vũ Ngô Bảo Long¹
Bùi Thị Hương Thu¹, Trần Thanh Tùng², Mai Phương Thanh²

1. Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam - 2 Trần Phú, quận Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam
2. Trường Đại học Y Hà Nội - 1 Tôn Thất Tùng, quận Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 20/08/2024

Ngày chỉnh sửa: 22/08/2024; Ngày duyệt đăng: 31/08/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu độc tính cấp và đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào gan của viên nén Bảo đường can PC trên chuột nhắt trắng chủng Swiss thông qua mô hình gây viêm gan cấp bằng Paracetamol.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu độc tính cấp của sản phẩm nghiên cứu được tiến hành trên chuột nhắt trắng theo đường uống và xác định LD₅₀ theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon; đánh giá tác dụng bảo vệ chức năng gan của Bảo đường can PC trên mô hình gây tổn thương gan cấp tính bằng Paracetamol trên chuột nhắt chủng Swiss.

Kết quả: Chuột uống Bảo đường can PC ở mức liều cao nhất có thể không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau khi uống sản phẩm nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của viên nén Bảo đường can PC ở 2 mức liều 1,44 viên/kg/ngày và 4,32 viên/kg/ngày trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan cấp bằng Paracetamol cho thấy xu hướng cải thiện các chỉ số nghiên cứu so với lô mô hình.

Kết luận: Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của Bảo đường can PC theo đường uống. Bảo đường can PC không gây biểu hiện độc tính cấp. Bảo đường can PC có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây tổn thương gan thực nghiệm bằng Paracetamol.

Từ khóa: Độc tính cấp, Bảo đường can PC, bảo vệ gan, Paracetamol, viêm gan cấp, chuột nhắt chủng Swiss.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan là một cơ quan lớn nhất trong cơ thể, đảm nhiệm nhiều chức năng quan trọng và phức tạp [3]. Ở Việt Nam, bệnh lý gan mật là một trong những nhóm bệnh phổ biến, chiếm 29,9% tổng số các bệnh lý lâm sàng [4].

Trong điều trị bệnh viêm gan cấp và mạn tính, nhiều thuốc nhập ngoại có tác dụng hỗ trợ điều trị như Silymarin (Legalon), Arginin tidiacicat (Eganin)... Trong dân gian nhiều vị thuốc có tác dụng thanh can đã được sử dụng từ lâu. Do vậy, tìm kiếm và

nghiên cứu những thuốc hoặc bài thuốc có tác dụng bảo vệ gan từ nguồn dược liệu sẵn có, với hiệu quả cao, ít độc, rẻ tiền và dễ sử dụng là một vấn đề thiết thực, mang tính khoa học cao.

Bảo đường can PC là bài thuốc nghiệm phương của lương y Nguyễn Phùng, có tác dụng điều trị cải thiện chức năng gan trên bệnh nhân đạt hiệu quả nhất định. Nhằm đánh giá một cách khoa học về sự an toàn và tác dụng của bài thuốc, chúng tôi thực hiện nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng bảo vệ gan của viên nén Bảo đường can PC trên

* Tác giả liên hệ

Email: ngocanhhh0208@gmail.com

Điện thoại: (+84) 362381896

<http://doi.org/10.52163/yhc.v65i5.1449>

mô hình gây viêm gan cấp bằng Paracetamol thực nghiệm với 2 mục tiêu:

- Nghiên cứu độc tính cấp của viên nén Bảo đường can PC;
- Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của viên nén Bảo đường can PC trên chuột nhắt trắng thông qua mô hình gây viêm gan cấp bằng Paracetamol.

2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

- Sản phẩm nghiên cứu: viên nén Bảo đường can PC được sản xuất bởi Công ty TNHH Bách Thảo Dược do Công ty TNHH Đông Nam Dược Bảo Đường Can PC chịu trách nhiệm sản phẩm. Sản phẩm nghiên cứu đạt tiêu chuẩn cơ sở, đóng lọ 60 viên, số đăng ký sản phẩm: 1007/2022/ĐKSP.

Thành phần mỗi viên nén Bảo đường can PC có chứa 639,3 mg cao khô chiết xuất từ hỗn hợp thảo mộc: cà gai leo 2625 mg, diệp hạ châu 1500 mg, hoàng đằng 500 mg, chi tử 485 mg, nhân trần 333 mg, actiso 250 mg, hậu phác nam 120 mg, xa tiền 110 mg, xuyên khung 110 mg, kê huyết đằng 100 mg, nam mộc hương 100 mg, sài hồ nam 90 mg, hoàng lực 70 mg.

Phụ liệu:

- + Chất chống đông vón: magnesium stearat, bột talc, calcium carbonat;
- + Chất ổn định: polyvinyl pyrrolidon (PVP K30);
- + Chất làm dày: hydroxypropyl methyl cellulose;
- + Chất làm bóng: polyethylen glycol 6000;
- + Phẩm màu: titanium dioxid, brown HT, iron oxid black;
- + Chất bảo quản: sodium benzoat;
- + Chất độn: microcrystallin cellulose.

Bảo quản thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng mặt trời trực tiếp, nhiệt độ $\leq 30^{\circ}\text{C}$; số lô sản xuất: 012023; ngày sản xuất: 27/04/2023; hạn sử dụng: 27/04/2026.

Trẻ em trên 12 tuổi và người lớn uống mỗi lần 3 viên, 2 lần/ngày.

Chuẩn bị mẫu thử trong nghiên cứu độc tính cấp: hòa tan 13 viên nén trong nước cất đến vừa đủ 25 ml. Dung dịch này dùng trong nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của viên nén Bảo đường can PC.

- Trang thiết bị và hóa chất:
 - + Silymarin viên nang 54,1 mg, biệt dược

Legalon® 70 Protect MADAUS (MADAUS GmbH, Đức); hạn sử dụng: 31/7/2026; số lô sản xuất: 32103013.

+ Cồn ethanol 70° của Công ty TNHH Hóa chất và Trang thiết bị y tế Thuận Phát; ngày sản xuất: 22/02/2022; hạn sử dụng: 5 năm kể từ ngày sản xuất.

+ Nước muối sinh lý Braun.

+ Kit định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferase); AST (aspartat aminotransferase); GGT, bilirubin toàn phần; albumin của hãng Erba, định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ.

+ 5,5-Dithiol-bis(2-nitrobenzoic acid) (Sigma Aldrich, Đức).

+ Acid thiobarbituric (Sigma Aldrich, Đức).

+ Các hóa chất làm tiêu bản mô bệnh học đạt tiêu chuẩn thí nghiệm do Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện E cung cấp.

- Dụng cụ, máy móc phục vụ nghiên cứu: bộ dụng cụ phẫu thuật, cân phân tích LX 220A của hãng Precisa (Thụy Sĩ), micropipet của hãng Eppendorf (Đức), máy ly tâm Eba 20 của hãng Hettich (Đức), máy sinh hóa bán tự động Erba Chem 5x Semi Auto Biochemistry Analyser (Đức), máy HumanReader HS (Đức), máy ly tâm Himac CT6e của hãng Himac (Nhật Bản), kim đầu tù cho chuột uống, cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1 ml.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 25-30g do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp của sản phẩm nghiên cứu được tiến hành trên chuột nhắt trắng chủng Swiss theo đường uống và xác định LD₅₀ theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon [1], [2].

- Chuột nhắt trắng nhịn đói qua đêm, được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống sản phẩm nghiên cứu với liều tăng dần để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột).

- Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc và số



lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống sản phẩm thử. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của sản phẩm thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 14 sau khi uống sản phẩm thử.

2.3.2. Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan [5], [8].

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (đối chứng): uống nước cất, 0,2 ml/10g.
- Lô 2 (mô hình): uống nước cất 0,2 ml/10g + Paracetamol 400 mg/kg.
- Lô 3 (chứng dương): uống Silymarin 140 mg/kg + Paracetamol 400 mg/kg.
- Lô 4: uống Bảo đường can PC liều 1,44 viên/kg (tương đương với liều 6 viên/ngày ở người, hệ số quy đổi 12) + Paracetamol 400 mg/kg.
- Lô 5: uống Bảo đường can PC liều 4,32 viên/kg (tương đương với liều 18 viên/ngày ở người, hệ số quy đổi 12) + Paracetamol 400 mg/kg.

Chuột được cho uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục vào các buổi sáng trong 10 ngày. Đến ngày thứ 10, sau khi uống thuốc thử 2 giờ (chuột được nhịn đói 16-18 giờ trước đó), tiến hành gây tổn thương tế bào gan bằng cách cho chuột từ lô 2 đến lô 5 uống Paracetamol 400 mg/kg liều duy nhất. Sau 48 giờ gây độc bằng Paracetamol, lấy máu động mạch cảnh để định lượng các enzym AST, ALT, định lượng malondialdehyd (MDA) và glutathion (GSH) trong gan chuột, lấy gan để xác định trọng lượng, làm tiêu bản mô bệnh học, được thực hiện tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội. Giải phẫu mô bệnh học gan của 30% số chuột mỗi lô. Các xét

nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện E. Mức độ tổn thương gan trên hình ảnh vi thể được đánh giá dựa theo thang điểm như sau [9]:

- + Điểm 0: mô học bình thường.
- + Điểm 1: tổn thương/viêm tế bào gan khu trú nhẹ hoặc thưa thớt.
- + Điểm 2: tổn thương/viêm tế bào gan vùng 3 (zone 3) đáng chú ý.
- + Điểm 3: tổn thương/viêm tế bào gan vùng 3 (zone 3) nghiêm trọng.

2.4. Xử lý số liệu

Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng SigmaPlot 12.0 (SYSTAT Software Inc, Richmond, CA, USA). Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD. Sự khác biệt giữa các nhóm được đánh giá bằng phương pháp phân tích phương sai một yếu tố (ONE WAY ANOVA), sau đó sử dụng test hậu kiểm Student-Newman-Keuls để so sánh từng cặp.

Các số liệu trong nghiên cứu độc tính cấp được xử lý thống kê theo phương pháp xác định LD₅₀ theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Bảo đường can PC trên thực nghiệm

Chuột nhắt trắng được uống Bảo đường can PC từ liều thấp nhất đến liều cao nhất với thể tích 25 ml/kg/lần, 3 lần trong 24 giờ. Theo dõi thấy chuột uống Bảo đường can PC ở các mức liều không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau khi uống sản phẩm nghiên cứu.

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp theo liều của Bảo đường can PC

Lô chuột	n	Chế độ liều (viên/kg)	Số lượng chuột chết	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	13 viên/kg	0	Không
Lô 2	10	26 viên/kg	0	Không
Lô 3	10	39 viên/kg	0	Không

Kết quả bảng 1 cho thấy: các lô chuột uống liều từ 13 viên/kg đến liều tối đa 39 viên/kg đều không có biểu hiện độc tính cấp. Từ bảng 1 tính được liều dung nạp tối đa (luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Bảo đường can PC cao gấp 27,1 lần liều dùng dự kiến trên người (tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều dự kiến trên người là 6 viên/ngày).

3.2. Tác dụng bảo vệ gan của Bảo đường can PC trên mô hình chuột nhất trắng gây tổn thương gan bằng Paracetamol

Bảng 2. Ảnh hưởng của Bảo đường can PC đến nồng độ MDA, GSH trong gan

Lô nghiên cứu	MDA (nmol/100 mg gan)	GSH (µg/100 mg gan)
Chứng sinh học	33,79 ± 4,84*	1072,79 ± 119,36**
Mô hình	40,07 ± 6,84	818,46 ± 161,90
Silymarin 70 mg/kg/ngày	32,04 ± 6,16*	894,80 ± 258,02
Bảo đường can PC 1,44 viên/kg/ngày + Paracetamol 400 mg/kg	31,99 ± 5,10*	982,72 ± 196,26
Bảo đường can PC 4,32 viên/kg/ngày + Paracetamol 400 mg/kg	30,75 ± 5,64**	962,27 ± 116,41

Ghi chú: *p < 0,05; **p < 0,01 so với lô mô hình (Student's t-test).

Số liệu ở bảng 2 cho thấy, nồng độ MDA tăng cao rõ rệt ở lô 2 so với lô 1 (p < 0,05). Silymarin và Bảo đường can PC ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều làm giảm đáng kể nồng độ MDA so với lô 2 (p < 0,05 hoặc p < 0,01). Không có sự khác biệt khi so sánh nồng độ MDA trong dịch đồng thể gan giữa lô 4 và lô 5 (p > 0,05). Bảo đường can PC ở cả hai mức liều nghiên cứu có xu hướng làm tăng nồng độ GSH trong dịch đồng thể gan, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô mô hình (p > 0,05).

Bảng 3. Ảnh hưởng của Bảo đường can PC lên hoạt độ enzym AST, ALT trong máu

Lô nghiên cứu	AST (UI/L)	ALT (UI/L)
Chứng sinh học	141,36 ± 36,60***	60,55 ± 19,15***
Mô hình	578,86 ± 151,21	401,71 ± 126,42
Silymarin 70 mg/kg/ngày	405,33 ± 102,03*	302,33 ± 81,69
Bảo đường can PC 1,44 viên/kg/ngày + Paracetamol 400 mg/kg	415,00 ± 135,14*	393,75 ± 90,41
Bảo đường can PC 4,32 viên/kg/ngày + Paracetamol 400 mg/kg	263,00 ± 69,43***	243,50 ± 79,52*

Ghi chú: *p < 0,05; ***p < 0,001 so với lô mô hình (Student's t-test).

Kết quả ở bảng 3 cho thấy:

- Lô 2: hoạt độ các enzym gan tăng cao rõ rệt so với lô 1 (p < 0,001).
- Lô 3: hoạt độ các enzym gan có xu hướng giảm so với lô 2, trong đó hoạt độ AST giảm có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).
- Lô 4: hoạt độ transaminase có xu hướng giảm so với lô 2, trong đó hoạt độ AST giảm có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).
- Lô 5: hoạt độ AST và ALT đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô 2 với giá trị p < 0,001 và p < 0,05 tương ứng.

Bảng 4. Kết quả mô bệnh học

Lô nghiên cứu	Hình ảnh đại thể	Tổng điểm tổn thương trên hình ảnh vi thể
Chứng sinh học	Gan màu đỏ, bề mặt nhẵn, mật độ mềm, không có phù nề hay xuất huyết	2
Mô hình	Bề mặt gan màu đỏ sẫm, xung huyết, phù nề, có nhiều chấm xuất huyết	7

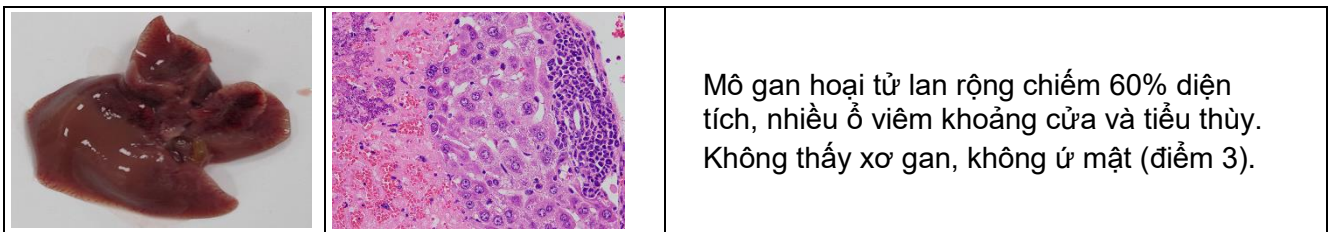
Lô nghiên cứu	Hình ảnh đại thể	Tổng điểm tổn thương trên hình ảnh vi thể
Silymarin 70 mg/kg/ngày	Gan màu đỏ, xung huyết nhẹ, có một vài điểm tổn thương	4
Bảo đường can PC 1,44 viên/kg/ngày + Paracetamol 400 mg/kg	Gan màu đỏ, bề mặt xung huyết nhẹ	6
Bảo đường can PC 4,32 viên/kg/ngày + Paracetamol 400 mg/kg	Gan màu đỏ, bề mặt xung huyết nhẹ	3

Kết quả mô bệnh học cho thấy ở các lô uống Bảo đường can PC và Silymarin mức độ tổn thương gan nhẹ hơn so với lô 2 (chỉ gây độc bằng Paracetamol nhưng không dùng thuốc).

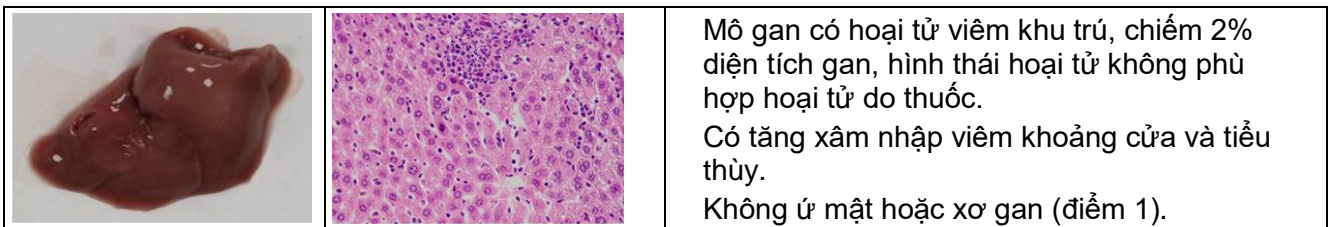
Hình 1. Hình ảnh gan lô 1 (#BVG01) (HE x 400)



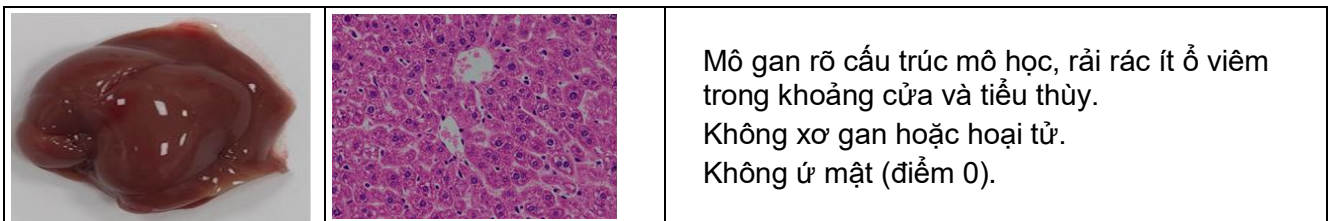
Hình 2. Hình ảnh gan lô 2 (#BVG18) (HE x 400)



Hình 3. Hình ảnh gan lô 3 (#BVG23) (HE x 400)



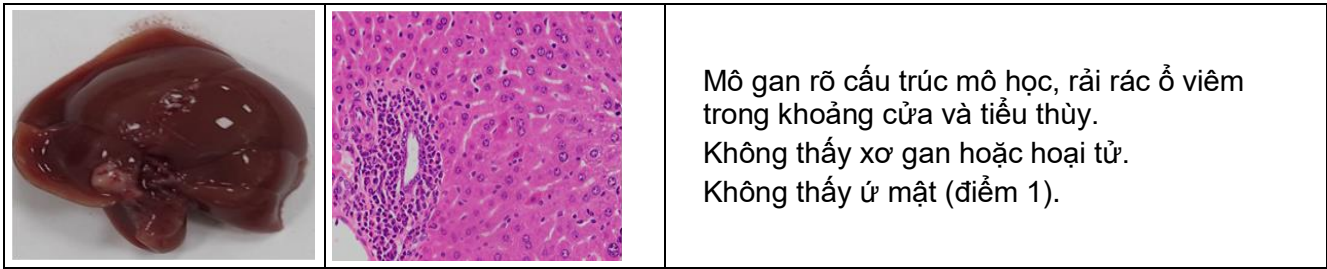
Hình 4. Hình ảnh gan lô 4 (HE x 400)



Hình 5. Hình ảnh gan lô 4 (HE x 400)



Hình 6. Hình ảnh gan lô 5 (#BVG35) (HE × 400)



4. BÀN LUẬN

Bệnh gan gây ra khoảng 2 triệu ca tử vong mỗi năm và chiếm 4% các ca tử vong. Nguyên nhân chủ yếu là do các biến chứng từ xơ gan và ung thư tế bào biểu mô gan, trong đó virus và rượu là những nguyên nhân phổ biến gây xơ gan [10]. Hiện nay, việc phát triển các thuốc mới để bảo vệ gan là điều cần thiết.

Kết quả nghiên cứu cho thấy chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của Bảo đường can PC theo đường uống. Kết quả nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của viên nén Bảo đường can PC ở 2 mức liều 1,44 viên/kg/ngày và 4,32 viên/kg/ngày trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan cấp bằng Paracetamol cho thấy giảm các chỉ số nghiên cứu so với lô mô hình, bao gồm: cân nặng gan tương đối, hoạt độ transaminase (AST, ALT) trong huyết thanh, nồng độ MDA và GSH trong dịch đồng thể gan, mức độ tổn thương gan trên vi thể. Tác dụng của Bảo đường can PC là tác dụng phụ thuộc liều, cụ thể mức liều 4,32 viên/kg thể hiện tác dụng tốt hơn mức liều 1,44 viên/kg.

Một số thành phần trong viên nén Bảo đường can PC đã được chứng minh có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình động vật thực nghiệm. Cà gai leo được nghiên cứu từ rất lâu với tác dụng bảo vệ gan. Nghiên cứu của Nguyễn Phúc Thái chỉ ra rằng cà gai leo có tác dụng bảo vệ gan trên chuột nhắt trắng gây tổn thương gan bằng trinitrotoluen thông qua việc làm giảm trọng lượng gan, giảm hoạt độ enzym gan AST, ALT có ý nghĩa thống kê sơ với lô mô hình [11]. Tác dụng này của cà gai leo có thể chứng minh thông qua cơ chế chống oxy hóa [12]. Bên cạnh đó, diệp hạ châu cũng là dược liệu được sử dụng từ lâu để giải độc và bảo vệ gan [13]. Ngày nay, các nghiên cứu đã chứng minh rằng diệp hạ châu có tác dụng bảo vệ gan *in vitro* và *in vivo* thông qua cơ chế chống oxy hóa và chống viêm [14]. Ngoài ra, chi tử cũng đã được Nam MK và cộng sự chứng minh tác dụng bảo vệ gan trên chuột nhắt chủng C57BL/6 bị tổn thương gan do chế độ ăn giàu chất béo [15]. Actiso là vị dược liệu được đề cập

với tác dụng bảo vệ gan [13]. Aksu Ö và cộng sự đã chỉ ra rằng thành phần cynarin đóng vai trò chính trong tác dụng bảo vệ gan của actiso [16]. Một số thành phần khác của Bảo đường can PC như hậu phác nam, xa tiền, kê huyết đằng cũng đã được chứng minh tác dụng bảo vệ gan trên các mô hình thực nghiệm [17-19]. Như vậy, tác dụng bảo vệ gan của Bảo đường can PC là do tác dụng đã được chứng minh của từng thành phần trong viên nén.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu cho thấy viên nén Bảo đường can PC liều 4,32 viên/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình chuột nhắt trắng gây viêm gan cấp bằng Paracetamol.

5. KẾT LUẬN

Viên nén Bảo đường can PC không gây biểu hiện độc tính cấp trên chuột nhắt trắng. Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của Bảo đường can PC theo đường uống. Bảo đường can PC liều 4,32 viên/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan thông qua làm giảm cân nặng gan; giảm hoạt độ AST, ALT, GGT; giảm nồng độ MDA, tăng nồng độ GSH và cải thiện cấu trúc vi thể gan của chuột nhắt trắng gây tổn thương gan do ethanol. Bảo đường can PC liều 1,44 viên/kg/ngày có xu hướng tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây tổn thương gan do Paracetamol.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] OECD, Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation, acute oral toxicity, Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assesment N°19, 2001.
- [2] Van den Heuvel, The international validation of a fixed-dose procedure as an alternative to the classical LD₅₀ test. Chem. Toxicol, 1990, 28: 469-482.
- [3] Nguyễn Ngọc Lanh, Văn Đình Hoa, Phan Thị Thu Anh và cộng sự, Sinh lý bệnh học,

- Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2019, 209-229, 390-409.
- [4] Vũ Bằng Đình, Đặng Kim Thanh, Viêm gan virus và những hậu quả, Nhà xuất bản Y học, 2005, 382-400.
- [5] Hock FJ, Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays, fourth edition, Springer Reference, 2015.
- [6] Mohamad NE, Yeap SK, Beh BK et al, Coconut water vinegar ameliorates recovery of acetaminophen induced liver damage in mice, BMC Complementary and Alternative Medicine, 2018, 18(1), 195.
- [7] Gillessen A, Schmidt HHJ, Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. Adv Ther, 2020, 37(4), 1279-1301.
- [8] Muhammad-Azam F, Nur-Fazila SH, Ain-Fatin R et al, Histopathological changes of acetaminophen-induced liver injury and subsequent liver regeneration in BALB/C and ICR mice. Vet World, 2019, 12(11), 1682-1688.
- [9] Bruells CS, Duschner P, Marx G et al, Acute liver injury following acetaminophen administration does not activate atrophic pathways in the mouse diaphragm. Sci Rep, 2021, 11, 6302.
- [10] Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J et al, Burden of liver diseases in the world, Journal of Hepatology, 2019, 70(1): 151-71.
- [11] Thai NP, Van Trung L, Hai NK et al, Protective efficacy of Solanum hainanense Hance during hepatotoxicity in male mice with prolonged and small oral doses of trinitrotoluene, Journal of Occupational Health, 1998, 40(4): 276-8.
- [12] Nguyen QV, Eun JB, Antioxidant activity of solvent extracts from Vietnamese medicinal plants, Journal of Medicinal Plants Research, 2011, 5(13): 2798-811.
- [13] Đỗ Tất Lợi, Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2019.
- [14] Geethangili M, Ding ST, A Review of the Phytochemistry and Pharmacology of Phyllanthus urinaria L, Frontiers in pharmacology, 2018, 9: 1109.
- [15] Nam MK, Choi HR, Cho JS et al, Hepatoprotective effects of Gardenia jasminoides ellis extract in nonalcoholic fatty liver disease induced by a high fat diet in C57BL/6 mice, Natural Product Sciences, 2014, 20(1): 65-70.
- [16] Aksu Ö, Altinterim B, Hepatoprotective effects of artichoke (Cynara scolymus), Bilim ve Genclik Dergisi, 2013, 1(2): 44-9.
- [17] Niu L, Hou Y, Jiang M et al, The rich pharmacological activities of Magnolia officinalis and secondary effects based on significant intestinal contributions, Journal of Ethnopharmacology, 2021, 281: 114524.
- [18] Diep TT, Study on hepatoprotective effect of an extract from Plantago asiatica L, Journal of Medicinal Materials, 2004: 151-6.
- [19] Le VTT, Hung DV, Quy BM et al, Hepatoprotective Effect of Millettia dielsiana: In vitro and In Silico Study, Molecules, 2022, 27(24).