

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN CỦA CHẾ PHẨM TIÊU U HOÀN TRÊN CHUỘT GÂY TỔN THƯƠNG GAN BẰNG PARACETAMOL

Nguyễn Song Hải¹, Lưu Trường Thanh Hưng¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá khía cạnh bảo vệ gan làm cơ sở khoa học để đánh giá chế phẩm Tiêu u hoàn (TUH) trong hỗ trợ điều trị các bệnh gan. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên mô hình gây tổn thương gan bằng paracetamol (PAR). Các chỉ tiêu đánh giá: Nồng độ enzyme aspartat transferase (AST), alanin transferase (ALT) trong huyết thanh; khối lượng gan tương đối, hình ảnh đại thể và vi thể gan. **Kết quả:** TUH liều 7,01 g/kg làm giảm nồng độ AST 33,84%, ALT 63,62%, liều 14,02 g/kg làm giảm nồng độ enzyme AST 33,7%, ALT 42,03% ($p < 0,05$); TUH liều 7,01 g/kg làm giảm trọng lượng gan chuột bị tổn thương do PAR ($p < 0,05$); TUH liều 7,01 g/kg và 14,02 g/kg cho thấy tác dụng làm giảm tổn thương gan chuột gây ra do PAR trên hình ảnh đại thể và vi thể gan so với nhóm đối chứng không được điều trị. **Kết luận:** TUH có tác dụng giảm men ALT, AST, giảm khối lượng gan tương đối, cải thiện hình ảnh đại thể và vi thể gan của chuột bị tổn thương do PAR.

Từ khóa: Tiêu u hoàn; Bảo vệ gan; Bệnh gan.

EVALUATION OF THE LIVER PROTECTIVE EFFECT OF TIEU U HOAN PREPARATION ON MICE WITH LIVER DAMAGE INFECTED BY PARACETAMOL

Abstract

Objectives: To evaluate the aspect of liver protection as a scientific basis to assess the product Tieu u hoan (TUH) supporting the treatment of liver diseases. **Methods:** The study was conducted on a model of liver damage using paracetamol (PAR). Evaluation criteria: Enzym aspartate transferase (AST), alanine transferase (ALT) in plasma; relative liver mass, images of liver macroscopic and microscopic images.

¹Viện Y học cổ truyền Quân đội

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Song Hải (nsonghai@gmail.com)

Ngày nhận bài: 07/7/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 14/8/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i8.890>

Results: A TUH dose of 7.01 g/kg reduces AST enzyme concentration by 33.84%, ALT by 63.62%, and a dose of 14.02 g/kg reduced AST enzyme concentration by 33.7%. ALT 42.03% ($p < 0.05$); TUH dose of 7.01 g/kg reduced the liver weight of mice damaged by PAR ($p < 0.05$); TUH doses of 7.01 g/kg and 14.02 g/kg showed the effect of reducing PAR-induced mice liver damage on macroscopic and microscopic liver images compared to the untreated control group.

Conclusion: TUH helps reduce ALT and AST enzymes, decrease relative liver mass, and improve the macroscopic and microscopic images of the livers in PAR-injured mice.

Keywords: Tieu u hoan; Liver protection; Liver disease.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong cơ thể, gan là cơ quan giữ vai trò giải độc chính. Khi gan bị nhiễm độc nặng vượt quá khả năng giải độc, các chất độc ở gan tăng lên sinh ra các gốc tự do, ảnh hưởng đến quá trình peroxid hóa lipid màng tế bào gan, các tế bào trong gan bị tổn thương dẫn đến viêm gan cấp hoặc mạn tính có thể dẫn đến xơ gan, ung thư gan [1]. Để nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của một thuốc trên thực nghiệm, các nhà nghiên cứu sử dụng mô hình gây độc cho gan bằng nhiều loại hóa chất khác nhau [1, 2]. PAR là thuốc giảm đau, hạ sốt được sử dụng rộng rãi, ảnh hưởng đến tế bào gan do tạo ra các gốc tự do, gây peroxy hóa màng tế bào gan, làm suy giảm các chất chống oxy hóa của cơ thể dẫn đến hủy hoại các tế bào gan, làm tăng men gan và làm biến đổi giải phẫu của gan [2].

Chế phẩm TUH được xây dựng dựa trên lý luận về nham chứng (ung bướu) theo y học cổ truyền (YHCT) và kinh

nghiệm thực tiễn lâm sàng gồm 12 vị thuốc có nguồn gốc từ thiên nhiên có tác dụng giải độc kết, hoạt huyết hóa ứ, bổ thận, kiện tỳ, dưỡng khí huyết [3]. Viện YHCT Quân đội đã sử dụng bài thuốc trong chế phẩm (dưới dạng thuốc sắc) hỗ trợ điều trị đối với bệnh nhân ung thư gan giai đoạn cuối cho thấy hiệu quả nhất định về giảm sự phát triển của khối ung thư, cải thiện một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, trong đó có tác dụng giảm men gan, từ đó, chất lượng sống của người bệnh được nâng lên. Nhiều tác giả trên thế giới và Việt Nam đã chỉ ra tác dụng bảo vệ gan của một số vị thuốc riêng lẻ trong chế phẩm TUH, tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá chung cho cả bài thuốc. Để có cơ sở khoa học về tác dụng của chế phẩm TUH trong hỗ trợ điều trị các bệnh gan, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của TUH trên mô hình thực nghiệm gây tổn thương gan bằng PAR.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Dược liệu có trong chế phẩm TUH:* Đào nhân (*Prunus persicae*), hồng hoa (*Carthamus tinctorius*), bạch thược (*Paeonia lactiflora* Pall), đại hoàng (*Rheum palmatum* Baillon), hạnh nhân (*Semen Armenicacae Amarum*), cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis*), ngư tát (*Achyranthes bidentata*), thủy điệt (*Whitmania pigra*), thực địa (*Rehmania glutinosa*), bạch hoa xà thiệt thảo (*Hedyotis diffusa*), bán chi liên (*Scutellaria barbata* Wall), hoàng kỳ (*Astragalus propinquus*). Chế phẩm được tiến hành nghiên cứu bào chế dạng viên hoàn 8,5g (trong đó, dược liệu 4,4g, tá dược mật ong 4,1g) tại Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng, sản xuất thuốc Đông y, Viện YHCT Quân đội đạt tiêu chuẩn cơ sở.

* *Động vật thí nghiệm:* Do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp, 50 chuột nhắt trắng chủng Swiss (25 chuột đực và 25 chuột cái) đạt tiêu chuẩn, trọng lượng $20,0 \pm 5,0g$, tuổi từ 6 - 8 tuần. 7 ngày trước khi nghiên cứu, chuột được chăm sóc trong điều kiện phòng nuôi động vật thí nghiệm cho ổn định.

* *Hóa chất và thiết bị thí nghiệm:* Thuốc đối chứng dương Silymarin của hãng STADA (Việt Nam) dạng viên nang, hàm lượng 150mg biệt dược là

Liverstad. Thuốc gây độc cho gan là viên sỏi Efferalgan 500mg của hãng BMS (Pháp). Định lượng nồng độ AST, ALT huyết tương trên máy sinh hoá tự động (Back man Coulter AU 5800, Hoa Kỳ). Các vật tư, máy móc dùng để làm xét nghiệm vi thể gan.

* *Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* Thực hiện từ tháng 8 - 11/2021 tại Trung tâm Nghiên cứu động vật thực nghiệm, Học viện Quân y.

2. Phương pháp nghiên cứu

Gây tổn thương gan bằng PAR trên mô hình thực nghiệm, Silymarin là chất đối chứng dương. Chia 50 chuột thành 5 lô (mỗi lô có 2 lồng 5 chuột đực, 5 chuột cái) [2]: Lô 1 (chứng sinh học): Uống nước cất 0,1 mL/10g cân nặng; lô 2 (mô hình): Uống nước cất 0,1 mL/10g cân nặng + uống PAR; lô 3 Silymarin (chứng dương): Uống Silymarin liều 67 mg/kg cân nặng + uống PAR liều 400 mg/kg; lô 4 (điều trị 1): Uống TUH với liều hàng ngày 7,01 g/kg cân nặng + uống PAR liều 400 mg/kg; lô 5 (điều trị 2): Uống TUH với liều hàng ngày 14,02 g/kg cân nặng + uống PAR liều 400 mg/kg.

Trong 7 ngày đầu, chuột ở các lô được cho uống nước cất hoặc thuốc bằng kim đầu tù vào 8 giờ. Đến ngày thứ 8, sau khi chuột uống thuốc 3 giờ, gây độc cho chuột bằng cách cho uống tiếp PAR với liều 400 mg/kg ở các lô 2, 3, 4, 5. Dùng ống mao dẫn lấy máu

xoang hốc mắt chuột ở các lô làm xét nghiệm định lượng AST, ALT trong huyết tương 48 giờ sau khi uống PAR, xét nghiệm thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Quân y 103 và Khoa Y học Quân binh chủng, Học viện Quân y. Sau đó, các chuột ở 5 lô nghiên cứu được mổ để quan sát đại thể gan, trọng lượng gan và gửi Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Quân y 103 xét nghiệm giải phẫu vi thể ngẫu nhiên 30% gan chuột.

* *Xử lý số liệu:* Phép kiểm định Wilcoxon W và Mann-Whitney U được sử dụng để đánh giá sự khác biệt giữa các lô chuột nghiên cứu đối với số liệu có phân phối không chuẩn, kiểm nghiệm student T-test được áp dụng đối với số liệu có phân phối chuẩn, dựa trên phần mềm SPSS 22.0. Kết quả được thể

hiện bằng giá trị trung bình của 10 chuột nghiên cứu trong mỗi lô và có độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$).

3. Đạo đức nghiên cứu

Động vật trong nghiên cứu được chăm sóc tại phòng nuôi động vật đạt tiêu chuẩn, các nghiên cứu thực hiện dưới sự hướng dẫn của Trung tâm Nghiên cứu động vật thực nghiệm, Học viện Quân y. Số liệu trong bài báo có sử dụng kết quả nghiên cứu của đề tài cấp Bộ Quốc phòng đã được thông qua cấp cơ sở ngày 28/7/2022 theo quyết định số 447/QĐ-VYHCTQĐ ngày 19/7/2022 của Giám đốc Viện YHCT Quân đội. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Ảnh hưởng của TUH lên khối lượng tương đối gan chuột

Bảng 1. Trọng lượng tương đối gan chuột ở các lô thí nghiệm.

Lô thí nghiệm	Trọng lượng gan (g/10g) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Lô 1 (chứng SH)	0,54 ± 0,07	p ₁₋₂ < 0,01; p ₁₋₃ > 0,05; p ₁₋₄ > 0,05; p ₁₋₅ > 0,05
Lô 2 (mô hình)	0,73 ± 0,19	p ₂₋₃ < 0,05; p ₂₋₄ < 0,05; p ₂₋₅ > 0,05
Lô 3 (silymarin)	0,55 ± 0,71	p ₃₋₄ > 0,05; p ₃₋₅ < 0,05
Lô 4 (điều trị 1)	0,58 ± 0,6	p ₄₋₅ > 0,05
Lô 5 (điều trị 2)	0,63 ± 0,9	

Kết quả kiểm tra cho thấy khối lượng gan chuột ở lô mô hình (lô 2, uống PAR) tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học (lô 1, chỉ sử dụng nước cất) ($p < 0,01$). Chuột ở các lô dùng silymarin liều 140 mg/kg, TUH liều 7,01 g/kg và 14,02 g/kg (lô 3, 4 và 5) có trọng lượng gan nhỏ hơn so với lô mô hình. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê trong trường hợp chuột sử dụng TUH liều 14,02 g/kg ($p > 0,05$). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong trường hợp chuột được uống silymarin 140 mg/kg và TUH liều 7,01 ($p < 0,05$).

2. Tác dụng của TUH lên nồng độ AST, ALT trong huyết thanh chuột

Bảng 2. Nồng độ AST trong huyết thanh chuột.

Lô thí nghiệm	AST (U/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Mức giảm so với lô 2 (%)	p
Lô 1 (chứng SH)	93,72 ± 16,5		$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,01$
Lô 2 (mô hình)	1360,24 ± 157,43		$p_{2-3} < 0,01$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{2-5} < 0,01$
Lô 3 (silymarin)	977,74 ± 121,3	28,12	$p_{3-4} > 0,05$; $p_{3-5} > 0,05$
Lô 4 (điều trị 1)	899,94 ± 46,67	33,84	$p_{4-5} > 0,05$
Lô 5 (điều trị 2)	901,82 ± 103,41	33,7	

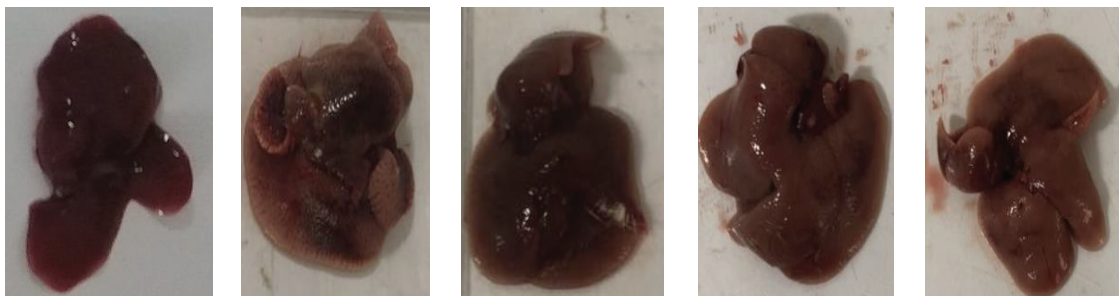
Ở lô mô hình (chuột được uống PAR), nồng độ AST tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$). TUH liều 7,01 g/kg và 14,02 g/kg thể trọng làm giảm rõ rệt nồng độ AST so với lô mô hình ($p < 0,01$) và tương đương với lô sử dụng silymarin 140mg/kg ($p > 0,05$).

Bảng 3. Nồng độ ALT trong huyết thanh chuột.

Lô thí nghiệm	ALT (U/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Mức giảm so với lô 2 (%)	p
Lô 1 (chứng SH)	68,97 ± 13,23		p ₁₋₂ < 0,01; p ₁₋₃ < 0,01; p ₁₋₄ < 0,01; p ₁₋₅ < 0,01
Lô 2 (mô hình)	807,72 ± 603,42		p ₂₋₃ < 0,05; p ₂₋₄ < 0,01; p ₂₋₅ < 0,05
Lô 3 (silymarin)	286,45 ± 117,49	64,54	p ₃₋₄ > 0,05; p ₃₋₅ < 0,05
Lô 4 (điều trị 1)	293,85 ± 22,64	63,62	p ₄₋₅ < 0,05
Lô 5 (điều trị 2)	468,27 ± 183,96	42,03	

Ở lô mô hình chuột uống PAR, nồng độ ALT tăng rất cao so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$). Trong khi đó, ở cả 3 lô sử dụng silymarin 140 mg/kg, TUH liều 7,01 g/kg và 14,02 g/kg thể trọng làm giảm rõ rệt nồng độ ALT so với lô mô hình ($p < 0,05$). Tác dụng này của silymarin 140 mg/kg tương đương với tác dụng của TUH liều 7,01 g/kg thể trọng ($p > 0,05$), tốt hơn tác dụng của TUH liều 14,02 g/kg thể trọng ($p < 0,05$). Lô dùng TUH liều 7,01 g/kg làm giảm ALT tốt hơn TUH liều 14,02 g/kg, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

4. Tác dụng của chế phẩm Tiêu u hoàn lên sự thay đổi mô bệnh học gan chuột

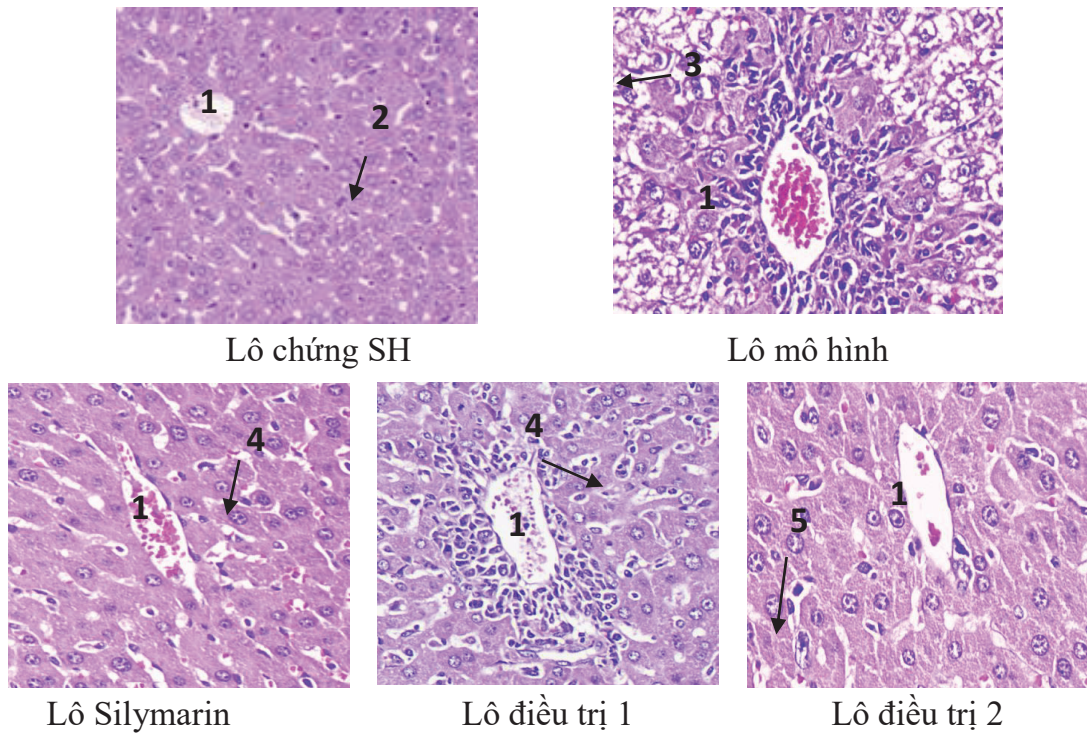


Lô chứng SH Lô mô hình Lô silymarin Lô điều trị 1 Lô điều trị 2

Hình 1. Hình ảnh đại thể gan chuột đại diện cho các lô.

Bảng 4. Đặc điểm hình ảnh giải phẫu của gan chuột trong các lô nghiên cứu.

Lô thí nghiệm	Đại thể	Vi thể
Lô 1 (chứng SH)	Gan màu đỏ tươi, bề mặt nhẵn, mật độ mềm, không thấy phù nề, sung huyết	3/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc vi thể gan bình thường
Lô 2 (mô hình)	Một số gan màu đỏ thẫm, sung huyết. Một số gan màu bạc, sần sùi, mật độ chắc hơn, nhiều chấm xuất huyết	3/3 mẫu có hoại tử (các tế bào gan bị hoại tử, thấy các mảnh vỡ của bào tương, nhân đồng và nhân vỡ) 1/3 mẫu có kèm theo viêm gan (xâm nhiễm nhiều tế bào viêm là lympho bào, tương bào và bạch cầu)
Lô 3 (silymarin)	Gan màu đỏ, có hiện tượng sung huyết nhẹ, không quan sát rõ điểm tổn thương	3/3 mẫu bệnh phẩm có thoái hóa tế bào gan (các tế bào gan bị thoái hóa hạt và thoái hóa nước)
Lô 4 (điều trị 1)	Gan màu đỏ, sung huyết, có ít chấm xuất huyết	1/3 mẫu thoái hóa tế bào gan và 2/3 mẫu bệnh phẩm viêm gan
Lô 5 (điều trị 2)	Gan màu đỏ, sung huyết, có ít chấm xuất huyết. Một số gan màu bạc hơn, phù nề, bề mặt sần sùi	2/3 mẫu viêm gan 1/3 mẫu có hoại tử



Hình 2. Hình ảnh vi thể gan chuột trong các lô nghiên cứu.

1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy; 2. Tế bào gan bình thường;
3. Tế bào hoại tử, xâm nhập viêm; 4. Tế bào gan thoái hóa nhẹ;
5. Tế bào gan thoái hóa nặng, xâm nhiễm tế bào viêm.

BÀN LUẬN

Để đánh tác dụng bảo vệ gan của một thuốc, các nhà nghiên cứu dựa vào các tiêu chí: Mức độ giảm nồng độ enzyme AST, ALT trong huyết tương, khả năng cải thiện tổn thương gan trên hình ảnh đại thể và vi thể. Trong nghiên cứu này, tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm TUH đã được đánh giá trên mô hình thực nghiệm gây tổn thương gan chuột nhất trắng bằng PAR và được so sánh với silymarin - một thuốc đã được chứng minh rõ ràng về cơ chế tác dụng bảo vệ gan [1, 2, 4]. Ở các mô hình thực

nghiệm này, các nghiên cứu trước đây ghi nhận nồng độ các enzyme AST, ALT tăng từ 7 - 12 lần so với lô chứng sinh học [2, 5]. Thuốc được đánh giá có tác dụng bảo vệ gan khi giảm nồng độ enzyme transaminase về bình thường hoặc so với lô mô hình giảm > 20% [5, 6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Chuột uống TUH liều 7,01 g/kg đã giảm nồng độ AST 33,84% ($p < 0,01$) và ALT 63,62% ($p < 0,05$) so với lô mô hình, chuột được uống TUH liều 14,02 g/kg đã giảm nồng độ AST 33,7% ($p < 0,01$) và ALT 62,03% ($p < 0,05$) so với lô mô

hình. Như vậy, mức giảm nồng độ enzyme transaminase > 20%. Tác dụng này tương đương với silymarin 67 mg/kg. Chuột uống silymarin và TUH làm giảm nồng độ enzyme transaminase trong huyết thanh, nhưng vẫn ở mức cao so với nhóm chuột không bị gây độc (chứng sinh học). Lô chuột uống TUH khối lượng gan cũng có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng chỉ ở liều 7,01 g/kg, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, tác dụng này tương đương với silymarin 67 mg/kg. Hình ảnh tổn thương đại thể và vi thể gan ở lô uống TUH cũng cải thiện so với lô mô hình. Dựa vào liều dùng trên người của từng vị thuốc có trong chế phẩm, liều dùng chế phẩm TUH trên người trưởng thành là 4 viên/ngày, tương ứng $4 \times 8.500\text{mg} = 34.000 \text{ mg/người/ngày}$, một người trưởng thành trung bình 60kg thì liều dùng dự kiến trên người sẽ là 567 mg/kg/ngày, hệ số quy đổi liều từ người sang chuột nhất là 12,3, bằng phương pháp ngoại suy liều trên động vật [liều cho chuột nhất (g/kg) = liều cho người (g/kg) $\times K_m \text{ ratio} = 0,57 \times 12,3 = 7,01 \text{ g/kg}$], liều 7,01 g/kg là liều tương đương lâm sàng, còn 14,02 g/kg là liều gấp đôi lâm sàng [3, 8]. Mức độ cải thiện tổn thương đại thể và vi thể cũng như trọng lượng gan của TUH ở liều 7,01 g/kg có xu hướng tốt hơn liều 14,02 g/kg, phù hợp với mức độ giảm men gan AST, ALT của 2 lô điều trị. Điều này rất có ý nghĩa trên lâm sàng vì

uống liều thấp nhưng đạt được hiệu quả tốt hơn. Như vậy, có thể khẳng định liều lâm sàng là tối ưu hơn.

Theo YHCT, đối với trường hợp tổn thương gan cấp là do nhiệt độc dẫn đến can mất sơ tiết nên pháp điều trị là thanh nhiệt, giải độc, hoạt huyết hóa ứ tán kết. Trong bài TUH, bạch hoa xà thiệt thảo, bán chi liên có tác dụng thanh nhiệt giải độc, lợi thấp, tiêu sưng; đào nhân, hồng hoa, ngư tử, thủy điệt có tác dụng hoạt huyết, hóa ứ, đại hoàng tả hỏa, thông tảo kết do nhiệt, hoàng kỳ, thực địa, bạch thược bổ thận kiện tỳ dưỡng khí huyết, cam thảo điều hòa các vị thuốc. Như vậy, TUH vừa có tác dụng khử tà vừa có tác dụng phù chính.

Mặt khác, các nghiên cứu dược lý hiện đại đã chỉ ra chế phẩm TUH có nhiều vị thuốc đã được chỉ ra có tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa. Hai hoạt chất chính scutebata S và scutebata T ở bán chi liên được khẳng định có tác dụng chống oxy hóa, bảo vệ gan [9]. 3-glycosid flavonol và 6-glycoside iridoid trong bạch hoa xà thiệt thảo có tác dụng dọn các gốc tự do; từ đó, bảo vệ tế bào gan [9]. Thành phần flavonoid, vitamin E trong hạnh nhân, isoflavoid trong hoàng kỳ được khẳng định có tác dụng chống oxy hóa [3]. Nhiều nghiên cứu cũng khẳng định tác dụng bảo vệ gan của đại hoàng [3]. Chính vì vậy, tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa của bài thuốc là do tác dụng các hoạt chất có trong các vị thuốc.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên mô hình gây viêm gan chuột nhắt trắng thực nghiệm bằng PAR cho thấy: TUH có tác dụng bảo vệ gan một cách rõ rệt, liều 7,01 g/kg làm giảm nồng độ enzym AST 33,84%, ALT 63,62%; liều 14,02 g/kg làm giảm nồng độ enzym AST 33,7%, ALT 42,03% ($p < 0,05$); TUH liều 7,01 g/kg làm giảm trọng lượng gan chuột bị tổn thương do PAR ($p < 0,05$); trên hình ảnh giải phẫu bệnh (đại thể và vi thể) cho thấy TUH liều 7,01 g/kg và 14,02 g/kg đã làm giảm tổn thương gan chuột gây ra do PAR.

Lời cảm ơn: Chúng tôi chân thành cảm ơn Trung tâm Nghiên cứu động vật thực nghiệm, Học viện Quân y đã hướng dẫn, hợp tác, tạo mọi điều kiện trong quá trình tiến hành nghiên cứu, thu thập số liệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Việt Đức. Tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa của cao lỏng hồng chi Đà Lạt chủng DL1 trên mô hình gây tổn thương gan chuột nhắt trắng bằng paracetamol ở chuột nhắt trắng. *Tạp chí Nghiên cứu y học*. 2020; 2:126.

2. Nguyễn Mạnh Cường. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của rễ cây Xáo tam phân trên mô hình tổn thương gan bằng

paracetamol. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*. 2016; 1(54):37-45.

3. Nguyễn Kim Nhược, Hoàng Minh Chung. Dược học cổ truyền, Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. 2009:210-220.

4. Rajesh A, et al. Hepatoprotective models and screening methods: A review. *J Discov Ther*. 2014; 2:49-56.

5. Kanjana Somanawat, et al. Curcumin attenuated paracetamol overdose induced hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(12):1962-1967.

6. Deepti Rathee, et al. Hepatoprotective effect of *Aegle marmelos* augmented with piperine co-administration in paracetamol model. *Original articles*. 2018; (28):65-72.

7. Chandrashekar Girish, et al. Hepatoprotective activity of picroliv, curcumin, and ellagic acid compared to silymarin on paracetamol induced liver toxicity in mice. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2009; 23(6):735-745.

8. Anroop B, et al. A simple practice guide for dose conversion between animals and humans. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2016; 7(2):27-31.

9. Nguyễn Hoàng Minh. Tác dụng bảo vệ gan của viên nang bạch hoa xà thiệt thảo - bán chi liên trên chuột bị tổn thương gan bởi paracetamol và ethanol. *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng*. 7/2023; 24:171-180.