

Tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001 trên thực nghiệm

HEPATOPROTECTIVE, ANTIOXIDANT, AND CHOLERETIC EFFECTS OF MED001 TABLETS IN EXPERIMENTS

Hà Thị Thu Trang¹, Trần Thái Hà^{1,2}

¹Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam

²Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001 trên chuột nhắt trắng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Thành phần viên nén MED001 bao gồm: Cao mật lợn khô, tỏi khô, cao actiso và than hoạt tính. Nghiên cứu thực nghiệm có nhóm chứng. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa trên mô hình gây độc gan cấp tính bằng paracetamol; đánh giá tác dụng lợi mật theo phương pháp Rudi; sử dụng viên nén MED001 liều 0,72 - 1,44 viên/kg. Theo dõi các chỉ số: ALT, AST, albumin, MDA, tổn thương mô học và đánh giá tác dụng lợi mật.

Kết quả: MED001 liều 0,72 viên/kg làm giảm AST (\downarrow 36,9%), ALT (\downarrow 30,4%) và MDA (\downarrow 28,6%) có ý nghĩa thống kê, đồng thời phục hồi albumin (\uparrow 19,8%) tương đương silymarin. Liều 1,44 viên/kg cho hiệu quả chống oxy hóa vượt trội (\downarrow MDA 46,1%), cải thiện cấu trúc gan vi thể và làm tăng tiết mật (\uparrow 48,0%), tương đương actiso.

Kết luận: MED001 có tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật rõ rệt trên mô hình thực nghiệm, là cơ sở khoa học cho nghiên cứu ứng dụng trong điều trị bệnh lý gan mật.

Từ khóa: MED001, bảo vệ gan, chống oxy hóa, lợi mật.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the hepatoprotective, antioxidant, and choleretic effects of MED001 tablets in Swiss albino mice.

Subjects and methods: The composition of MED001 tablets includes: Extractum Fel suillum, Bulbus allii sativi, Extractum Cynarae cicuss, and activated charcoal. Experimental controlled studies were conducted. The study evaluated the hepatoprotective and antioxidant effects on an acute hepatotoxicity model induced by paracetamol; the choleretic effect was assessed using the Rudi method; MED001 tablets were administered at a dose of 0.72 – 1.44 tablets/kg. Parameters such as ALT, AST, albumin, MDA, histological damage, and choleretic effect were monitored.

Results: MED001 at 0.72 tablets/kg significantly reduced AST (\downarrow 36.9%), ALT (\downarrow 30.4%), and MDA (\downarrow 28.6%), while restoring serum albumin levels (+19.8%) comparable to silymarin. The 1.44 tablets/kg dose showed superior antioxidant activity (\downarrow MDA 46.1%), improved liver histoarchitecture, and enhanced bile secretion (+48.0%), equivalent to artichoke extract.

Conclusion: MED001 exhibited significant hepatoprotective, antioxidant, and bile-promoting effects in an acute liver injury model, providing a scientific basis for its potential application in the supportive treatment of hepatobiliary diseases.

Keywords: MED001, hepatoprotective, antioxidant, choleretic.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan là cơ quan chuyển hóa trung tâm của cơ thể, chịu trách nhiệm giải độc, chuyển hóa thuốc, tổng hợp protein và duy trì cân bằng nội môi. Trong bối cảnh hiện đại, gan ngày càng dễ bị tổn thương do tiếp xúc với các tác nhân độc như rượu, thuốc, hóa chất, đặc biệt là paracetamol - một thuốc giảm đau, hạ sốt phổ biến nhưng dễ gây độc gan nếu dùng quá liều [1].

Hiện nay, các thuốc bảo vệ gan như silymarin được sử dụng phổ biến, tuy nhiên giá thành cao và một số hạn chế trong khả năng chống lại các tổn thương gan phức tạp

khiến nhu cầu về các sản phẩm nguồn gốc tự nhiên, an toàn và hiệu quả ngày càng tăng. Trong xu hướng này, việc khai thác các chế phẩm y học cổ truyền (YHCT) có tiềm năng bảo vệ gan đang được đặc biệt quan tâm.

Viên nén MED001 là chế phẩm YHCT gồm cao mật lợn khô, tỏi khô, cao actiso và than hoạt tính. Mật lợn và actiso có tác dụng có tác dụng kích thích mạnh sự bài tiết mật, vừa có tác dụng thông mật vừa có tác dụng kích thích tiết mật. Tỏi có tác dụng bảo vệ chống lại nhiễm độc gan Acetaminophen gây ra bằng cách cải thiện tình trạng chống oxy hóa và điều chỉnh stress oxy hóa [2],[3].



Tuy nhiên, hiện vẫn chưa có nghiên cứu thực nghiệm đánh giá hiệu quả bảo vệ gan của MED001 trong mô hình gây độc gan cấp bằng paracetamol và tác dụng lợi mật. Xuất phát từ thực tiễn trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: Đánh giá tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001 trên chuột nhắt trắng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chất liệu nghiên cứu

Chế phẩm thử nghiệm: Viên nén MED001, do Công ty Cổ phần Dược phẩm Trung ương Mediplantex sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở, được cung cấp bởi Công ty TNHH Công nghệ Dược Minh An. Thành phần cho 1 viên:

Cao mật lợn khô (<i>Extractum Fel suillum</i>) (~ 500 mg mật lợn tươi)	50,0 mg
Tỏi khô (<i>Bulbus allii sativi</i>) (Bột)	50,0 mg
Cao khô Actiso (<i>Extractum Cynarae cicuss</i>) (~ 1000 mg Actiso)	100,0 mg
Than hoạt tính	25,0 mg

Tá dược: Microcrystalline cellulose, lactose, PVP, PEG 6000, stearate, màu Brown HT vừa đủ 1 viên.

Ngày sản xuất: 17/04/2024.

Liều dùng: Người lớn uống 1 viên/lần, ngày 3 lần. Với cân nặng trung bình 50 kg, liều tương đương là 0,06 viên/kg. Quy đổi ra liều tương đương trên chuột nhắt trắng với hệ số ngoại suy 12, liều dự kiến trên chuột nhắt trắng là 0,72 viên/kg, và liều cao gấp đôi là 1,44 viên/kg. Hai liều này được dùng để đánh giá tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật.

Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng Swiss (20 ± 2 g), cả hai giống, do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật được nuôi thích nghi tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội trong điều kiện tiêu chuẩn (ăn uống, chiếu sáng, nhiệt độ, độ ẩm ổn định) trong vòng 7-10 ngày trước nghiên cứu.

Hóa chất và máy móc, thiết bị phục vụ nghiên cứu

- Cân điện tử (Nhật Bản, độ chính xác 0,001 g); cân phân tích Precisa 321LX typ 2200C (Thụy Sĩ); cốc chia vạch; bơm tiêm 1 mL; kim đầu tù dùng cho chuột.

- Bộ kit xét nghiệm ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin (hãng Erba -

Đức), định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba.

- Dung dịch xét nghiệm huyết học của Horiba Medical, định lượng trên máy ABX Micros 60 ES (Pháp).

- Hóa chất xét nghiệm và hóa chất làm tiêu bản mô bệnh học đạt chuẩn phòng thí nghiệm.

- Paracetamol 500 mg (Efferalgan, UPSA SAS – Pháp); silymarin 140 mg (Biệt dược: Legalon, Madaus GmbH - Đức); Chophytol 200 mg (Rosa - Phytopharma, Pháp).

- Cloralhydrat dạng bột (Shanghai Aladdin Biochemical Technology, Trung Quốc).

- Chỉ khâu phẫu thuật 4/0 (SUREMED, Berlin - Đức).

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: Tháng 12 năm 2024 đến tháng 6 năm 2025.

Địa điểm: Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm có nhóm chứng.

Đánh giá tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa: Nghiên cứu được tiến hành dựa theo phương pháp đánh giá tác dụng bảo vệ gan cấp tính [4],[5]. Chuột được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất, 0,2 mL/10 g.

- Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 0,2 mL/10 g

- Lô 3 (Chứng dương): Uống silymarin 140 mg/kg với thể tích 0,2 mL/10 g.

- Lô 4 (Thuốc thử liều thấp): Uống MED001 liều 0,72 viên/kg/ngày (tương đương liều lâm sàng) với thể tích 0,2 mL/10 g.

- Lô 5 (Thuốc thử liều cao): Uống MED001 liều 1,44 viên/kg (gấp 2 lần liều lâm sàng) với thể tích 0,2 mL/10 g.

Thuốc thử/nước cất được cho uống liên tục buổi sáng trong 8 ngày. Ngày thứ 8, sau khi uống 2 giờ (chuột nhịn đói 16-18 giờ trước), các lô 2-5 được gây độc gan bằng paracetamol 400 mg/kg. Sau 48 giờ:

- Lấy máu động mạch cảnh để định lượng các enzym AST, ALT, GGT và albumin, bilirubin toàn phần.

- Mổ động vật, lấy gan xác định trọng lượng, quan sát hình ảnh tổn thương đại thể.

- Định lượng MDA (malondialdehyd) gan chuột ở tất cả các lô nghiên cứu.

- Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể của 6 mẫu gan chuột mỗi lô, đánh giá tổn thương giải phẫu bệnh theo bảng điểm [6]:

Điểm	Tổn thương
0	Bình thường, không hoại tử tế bào gan
1	Tổn thương tối thiểu đến nhẹ. 1 ổ, giới hạn trong vùng trung tâm tiểu thùy. Dưới 1/4 số tiểu thùy bị hoại tử
2	Tổn thương nhẹ đến trung bình. 1 hoặc nhiều ổ, ở trung tâm và lân cận. 1/2 số tiểu thùy bị hoại tử
3	Tổn thương trung bình đến nặng. Nhiều ổ. Số tiểu thùy bị hoại tử < 3/4 và > 1/2
4	Tổn thương nặng. Nhiều ổ tổn thương. Số tiểu thùy bị hoại tử > 3/4
5	Tổn thương rất nặng (toàn bộ tiểu thùy). Mất tế bào gan từ tĩnh mạch trung tâm đến ranh giới với tiểu thùy lân cận

Đánh giá tác dụng lợi mật: Nghiên cứu tác dụng lợi mật của viên nén MED001 được thực hiện trên chuột nhắt trắng theo phương pháp Rudi[4]. Chuột được chia làm 4 lô (n = 10), gồm:

- Lô 1 (Đối chứng): Uống nước cất 0,2 mL/10 g thể trọng.
- Lô 2 (Chứng dương): Uống actiso liều 400 mg/kg (dạng cao khô), thể tích 0,2 mL/10 g.
- Lô 3 (Thuốc thử liều thấp): Uống MED001 liều 0,72 viên/kg.
- Lô 4 (Thuốc thử liều cao): Uống MED001 liều 1,44 viên/kg.

Các chế phẩm được cho uống liên tục trong 3 ngày. Vào ngày thứ 3, chuột được gây mê bằng cloralhydrat (450 mg/kg), tiến hành thắt ống mật chủ trong 1 giờ để đánh giá lượng mật tích lũy. Trọng lượng dịch mật được tính bằng chênh lệch giữa túi mật còn đầy và sau khi rút mật (m1-m2). Phương pháp cho phép đánh giá khả năng tăng bài tiết mật của thuốc thử thông qua khối lượng dịch mật tiết ra sau thời gian tắc mật có kiểm soát.

KẾT QUẢ

Tác dụng bảo vệ gan

Ảnh hưởng lên trọng lượng gan:

Bảng 1. Ảnh hưởng lên trọng lượng gan

Lô nghiên cứu (n = 10)	Trọng lượng gan (g/10 g thể trọng)	p so lô 1	p so lô 2	% thay đổi so lô 2
Lô 1 (Chứng sinh học)	0,45 ± 0,04			
Lô 2 (Mô hình)	0,59 ± 0,12	<0,01		
Lô 3 (Silymarin 140 mg/kg)	0,47 ± 0,07	>0,05	<0,05	↓ 20,3
Lô 4 (MED001 0,72 viên/kg)	0,49 ± 0,03	<0,05	<0,05	↓ 16,9
Lô 5 (MED001 1,44 viên/kg)	0,56 ± 0,05	<0,001	>0,05	↓ 5,1

Trọng lượng gan tăng đáng kể ở lô mô hình so với chứng sinh học (p<0,01). Cả silymarin và MED001 liều 0,72 viên/kg đều giảm có ý nghĩa trọng lượng gan so với lô mô

Chỉ tiêu đánh giá: Tính khối lượng dịch mật bằng công thức: $m_0 = m_1 - m_2$.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo T test-Student. Kết quả được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p<0,05.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được triển khai trên động vật thí nghiệm là chuột nhắt trắng. Trong suốt quá trình thí nghiệm, các cá thể động vật chết (nếu xảy ra) và toàn bộ động vật sau khi kết thúc nghiên cứu đều được thu gom, xử lý và tiêu hủy theo đúng quy định hiện hành về chất thải y tế. Việc lựa chọn loài động vật, điều kiện nuôi dưỡng, chăm sóc và quy trình sử dụng động vật thí nghiệm trong nghiên cứu đều được thực hiện phù hợp với các hướng dẫn chuyên môn về thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng đối với thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế do Bộ Y tế ban hành.

hình (p<0,05), hiệu quả tương đương nhau (p>0,05). MED001 liều 1,44 viên/kg giảm nhẹ, chưa đạt ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Ảnh hưởng lên hoạt độ enzym gan:

Bảng 2. Ảnh hưởng lên hoạt độ enzym gan

Lô nghiên cứu (n = 10)	AST (UI/L)			ALT (UI/L)		
	Nồng độ	p so lô 2	% thay đổi so với lô 2	Nồng độ	p so lô 2	% thay đổi so với lô 2
Lô 1 Chứng sinh học	143,10 ± 45,55			73,10 ± 17,63		
Lô 2 Mô hình	220,80 ± 61,73 **			112,60 ± 29,85 **		
Lô 3 Silymarin 140 mg/kg	161,50 ± 43,23	< 0,05	↓ 26,9	85,70 ± 22,97	< 0,05	↓ 23,9
Lô 4 MED001 0,72 viên/kg	139,40 ± 44,60	< 0,01	↓ 36,9	78,40 ± 28,22	< 0,05	↓ 30,4
Lô 5 MED001 1,44 viên/kg	166,10 ± 48,87	< 0,05	↓ 24,8	103,10 ± 32,37 *	> 0,05	↓ 8,4

(* , ** , ***: p<0,05, p<0,01, p<0,001: p so với lô chứng sinh học)



Hoạt độ AST và ALT ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học. MED001 liều 0,72 viên/kg cho hiệu quả giảm AST mạnh nhất ($p < 0,01$) và giảm ALT rõ rệt ($p < 0,05$),

tương đương với silymarin ($p > 0,05$). Liều 1,44 viên/kg vẫn giảm AST có ý nghĩa ($p < 0,05$), nhưng tác dụng trên ALT yếu hơn.

Ảnh hưởng lên nồng độ albumin:

Bảng 3. Ảnh hưởng lên nồng độ albumin

Lô nghiên cứu	Albumin (g/dL)	p so lô 2	% thay đổi so với lô 2
Lô 1 (Chứng sinh học)	2,72 ± 0,40		
Lô 2 (Mô hình)	2,43 ± 0,39		
Lô 3 (Silymarin 140mg/kg)	2,75 ± 0,20	< 0,05	↑ 13,2
Lô 4 (MED001 0,72 viên/kg)	2,91 ± 0,14	< 0,01	↑ 19,8
Lô 5 (MED001 1,44 viên/kg)	2,85 ± 0,22	< 0,01	↑ 17,3

Nồng độ albumin ở lô mô hình giảm nhẹ so với lô chứng. MED001 liều 0,72 viên/kg giúp tăng albumin cao

nhất, tiếp theo là liều 1,44 viên/kg ($p < 0,01$) và silymarin ($p < 0,05$).

Tác dụng chống oxy hóa:

Bảng 4. Ảnh hưởng lên nồng độ MDA

Lô nghiên cứu	MDA (nmol/L)	p so lô 2	% thay đổi so với lô 2
Lô 1 (Chứng sinh học)	29,44 ± 7,92		
Lô 2 (Mô hình)	44,64 ± 8,72**		
Lô 3 (Silymarin 140 mg/kg)	28,28 ± 9,04	< 0,01	↓ 36,6
Lô 4 (MED001 0,72 viên/kg)	31,88 ± 8,26	< 0,01	↓ 28,6
Lô 5 (MED001 1,44 viên/kg)	24,04 ± 7,78	< 0,001	↓ 46,1






(* , ** , ***: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với lô chứng sinh học)

Nồng độ MDA tăng cao ở lô mô hình so với lô chứng ($p < 0,01$). Cả ba lô điều trị đều làm giảm MDA có ý nghĩa,

MED001 liều 1,44 viên/kg giúp giảm mạnh nhất ($p < 0,001$), cao hơn silymarin ($p < 0,01$).

Ảnh hưởng lên mô học:

Bảng 5. Hình ảnh đại thể gan chuột

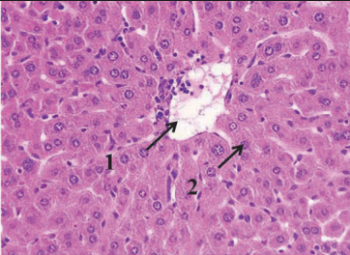
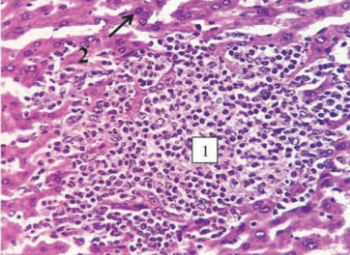
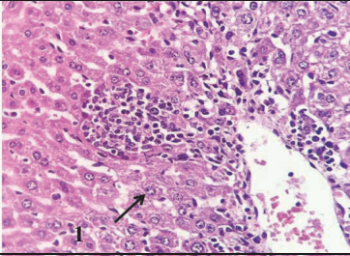
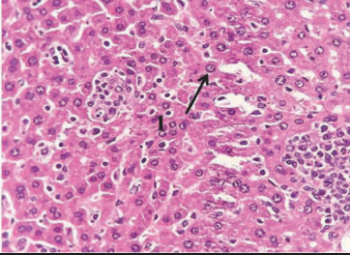
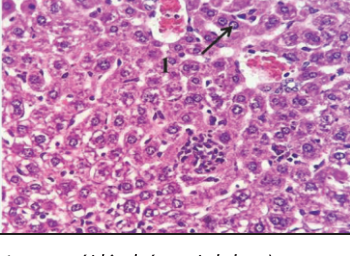
Lô nghiên cứu	Đại thể	
Lô 1 Chứng sinh học	Gan màu đỏ, mặt nhẵn, mật độ mềm, không phù nề, không xung huyết	
Lô 2 Mô hình	Gan bạc màu, sung huyết, nhiều vùng hoại tử, bề mặt không nhẵn mịn, có nhiều chấm xuất huyết. Các gan có mật độ rất lỏng lẻo	
Lô 3 Silymarin 140mg/kg		
Lô 4 MED001 0,72 viên/kg	Gan màu đỏ, sung huyết nhẹ, không rõ điểm tổn thương. Mật độ gan tương đối lỏng lẻo	
Lô 5 MED001 1,44 viên/kg		

Trong nghiên cứu này, hình ảnh đại thể gan ở lô chứng sinh học cho thấy gan có màu đỏ tự nhiên, bề mặt nhẵn bóng, mật độ mềm, không có hiện tượng phù nề hay sung huyết - phản ánh cấu trúc mô gan hoàn toàn bình thường.

Ngược lại, ở lô mô hình gây độc gan bằng paracetamol, gan bạc màu, có hiện tượng sung huyết rõ,

xuất hiện nhiều chấm xuất huyết nhỏ rải rác trên bề mặt và có mật độ mềm nhão bất thường. Những đặc điểm này cho thấy gan đã chịu tổn thương lan tỏa, phù hợp với đặc điểm bệnh lý của mô hình gây độc gan cấp qua trung gian stress oxy hóa và sản phẩm chuyển hóa N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI).

Bảng 6. Hình ảnh vi thể gan

Lô nghiên cứu	n	Điểm vi thể	p so lô 2	Hình ảnh vi thể gan chuột (HE x 400)
Lô 1 Chứng sinh học	6	0,00 ± 0,00		 <ul style="list-style-type: none"> 1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy 2. Tế bào gan Cấu trúc gan bình thường
Lô 2 Mô hình	6	1,33 ± 1,21*		 <ul style="list-style-type: none"> 1. Vùng hoại tử 2. Tế bào gan Tổn thương hoại tử gan mức độ vừa
Lô 3 Silymarin 140mg/kg	6	0,33 ± 0,82	> 0,05	 <ul style="list-style-type: none"> 1. Tế bào gan Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ
Lô 4 MED001 0,72 viên/kg	6	0,33 ± 0,52	> 0,05	 <ul style="list-style-type: none"> 1. Tế bào gan Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ
Lô 5 MED001 1,44 viên/kg	6	0,50 ± 0,84	> 0,05	 <ul style="list-style-type: none"> 1. Tế bào gan Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ

(* , ** , ***: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với lô chứng sinh học)



Điểm tổn thương mô gan trung bình ở lô mô hình tăng rỗ so với chứng sinh học (1,33 ± 1,21; p < 0,05). Cả ba lô điều trị (silymarin, MED001 liều 0,72 và

1,44 viên/kg) đều cho điểm vi thể thấp (0,33-0,50), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Tác dụng lợi mật

Bảng 7. Tác dụng của MED001 lên chức năng tạo mật

Lô	Khối lượng dịch mật (mg)	p so với lô 1	% thay đổi so với lô 1 (%)
Lô 1: Đối chứng	13,96 ± 4,63		
Lô 2: Actiso 400 mg/kg	21,26 ± 6,82	< 0,05	↑ 52,3
Lô 3: MED001 0,72 viên/kg	20,66 ± 6,70	< 0,05	↑ 48,0
Lô 4: MED001 1,44 viên/kg	15,94 ± 5,23	> 0,05	↑ 14,2

Khối lượng dịch mật tăng có ý nghĩa ở lô actiso và lô MED001 liều 0,72 viên/kg so với đối chứng (p < 0,05). Lô MED001 liều 1,44 viên/kg cũng có xu hướng tăng nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa giữa các lô MED001 và lô actiso (p > 0,05).

BÀN LUẬN

Mô hình paracetamol được sử dụng rộng rãi do cơ chế gắn lâm sàng: ở liều cao, paracetamol chuyển hóa qua CYP2E1 thành NAPQI - chất trung gian độc gây hoại tử tế bào gan qua peroxid hóa lipid, làm tăng AST, ALT và MDA [1],[5]. Trong nghiên cứu, trọng lượng gan lô mô hình tăng rõ, trong khi silymarin và MED001 liều 0,72 viên/kg làm giảm có ý nghĩa (p < 0,05); liều 1,44 viên/kg chỉ giảm nhẹ, gợi ý đáp ứng chuồng ngược. MED001 liều thấp giảm AST 36,9% (p < 0,01) và ALT 30,4% (p < 0,05), hiệu quả tương đương silymarin và phù hợp dữ liệu Silymax Complex [7]. Nghiên cứu quốc tế cũng cho thấy actiso và tôi có thể cải thiện men gan, tăng hoạt tính enzym chống oxy hóa và giảm apoptosis [8],[9].

Albumin - chỉ số chức năng tổng hợp gan - giảm ở lô mô hình nhưng được cải thiện rõ bởi silymarin và cả hai liều MED001 (tăng 17,3-19,8%, p < 0,05-0,01), phù hợp nghiên cứu của Florek (2023) về actiso và Kim (2020) về tôi lên men [8],[9].

MDA là sản phẩm cuối của peroxid hóa lipid, là chỉ dấu quan trọng cho stress oxy hóa và tổn thương màng tế bào. Trong mô hình paracetamol, MDA tăng rõ (p < 0,01). Silymarin giảm MDA 36,6% (p < 0,01); MED001 liều 0,72 và 1,44 viên/kg giảm lần lượt 28,6% và 46,1% (p < 0,01-0,001), cho thấy hiệu quả chống oxy hóa rõ rệt, phụ thuộc liều, phù hợp với kết quả của Đàm Đình Tranh (2023) cũng ghi nhận tác dụng giảm MDA song song cải thiện mô học và men gan [7].

Quan sát đại thể, gan lô chứng có màu tự nhiên; trong khi lô mô hình gan bạc màu, sung huyết, mềm nhão và xuất huyết - đặc trưng tổn thương do stress oxy hóa. Các lô điều trị bằng silymarin và MED001 cải thiện rõ rệt: Gan có màu tươi, mật độ chắc, không hoại tử. Mô học cho thấy lô mô hình có hoại tử lan tỏa (điểm trung bình 1,33 ± 1,21), trong khi các lô điều trị chỉ xuất hiện thoái hóa hạt nhẹ,

không hoại tử (điểm 0,33-0,50; p > 0,05), phản ánh hiệu quả bảo vệ cấu trúc gan. Tác dụng mô học này phù hợp với kết quả của Đàm Đình Tranh (2023) [7]. Dược lý hiện đại cho thấy actiso giúp ổn định màng tế bào và giảm tổn thương peroxid hóa; tôi có tác dụng chống viêm và chống apoptosis; mật lợn hỗ trợ thải độc qua mật; than hoạt hấp phụ độc tố ở ruột [2].

Về tác dụng lợi mật, mô hình thắt ống mật chủ cho thấy MED001 làm tăng bài tiết mật rõ rệt. Liều 0,72 viên/kg tăng 48,0% so với đối chứng, tương đương actiso 400 mg/kg. Liều cao hơn không tăng thêm, gợi ý đáp ứng chuồng ngược. Cơ chế tác dụng này có thể lý giải qua phối hợp đa hướng: actiso tăng tiết và dẫn lưu mật; mật lợn cung cấp acid mật tự nhiên có tác dụng choleretic và cholagogue; tôi hỗ trợ vận động ống mật và chống co thắt cơ trơn; than hoạt hấp phụ độc chất tại ruột [2]. Theo YHCT, tổn thương gan do paracetamol tương ứng với các chứng nhiệt độc, can hỏa, đờm thấp uất kết. MED001 phối ngũ các vị thuốc có công năng thanh nhiệt, giải độc, hành khí, lợi thấp, tạo hiệu ứng đồng vận giúp phục hồi cấu trúc gan, lợi mật.

KẾT LUẬN

MED001 có tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật rõ rệt trên mô hình thực nghiệm, là cơ sở khoa học cho nghiên cứu ứng dụng trong điều trị bệnh lý gan mật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **V. Gerriets, J. Anderson, et al.** Acetaminophen. *In StatPearls [internet]*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, January 11, 2024.
2. **Đỗ Tất Lợi.** *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Thời đại, 2011.
3. **Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Trung, Bùi Xuân Chương và các cộng sự.** *Cây thuốc và động vật làm thuốc*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, 2006.
4. **Franz J Hock.** *Drug discovery and evaluation: Pharmacological assays*, Vol. 4314, Springle, 2016.
5. **Anton Gillissen, Hartmut H-J Schmidt.** Silymarin as supportive treatment in liver diseases: A narrative

- review. *Advances in therapy*, 2020, 37(4), pp.1279-1301.
6. **CS Bruells, P Duschner, et al.** Acute liver injury following acetaminophen administration does not activate atrophic pathways in the mouse diaphragm. *Scientific Reports*, 2021, 11(1), 6302.
 7. **Đàm Đình Tranh, Nguyễn Thị Thanh Hà, và cộng sự.** Tác dụng bảo vệ gan, phục hồi tổn thương gan và chống oxy hóa của viên nang cứng Silymax Complex trên thực nghiệm. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 2023, 170(9), tr.325-336.
 8. **Florek, M. Szukalska, et al.** Evaluation of the Protective and Regenerative Properties of Commercially Available Artichoke Leaf Powder Extract on Plasma and Liver Oxidative Stress Parameters. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(10), pp.1846.
 9. **T. M. Kim, K. H. Kim, et al.** Hepatoprotective effect of a novel lactic acid-fermented garlic extract functional food product against acute liver injury. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(2), pp.1012-1019.