

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



MAI NGUYỄN THI THI

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN CỦA
CHẾ PHẨM MISOCHOLIC TAB TRÊN MÔ HÌNH
THỰC NGHIỆM VIÊM GAN MẠN TÍNH**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



MAI NGUYỄN THI THI

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN CỦA
CHẾ PHẨM MISOCHOLIC TAB TRÊN MÔ HÌNH
THỰC NGHIỆM VIÊM GAN MẠN TÍNH**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 08720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

TS.BS.CKII. PHẠM THỦY PHƯƠNG

HÀ NỘI – 2025

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan về bệnh lý Viêm gan mạn theo Y học hiện đại	3
1.1.1. <i>Cấu tạo và chức năng của gan</i>	<i>3</i>
1.1.2. <i>Định nghĩa Viêm gan mạn</i>	<i>5</i>
1.1.3. <i>Nguyên nhân</i>	<i>5</i>
1.1.4. <i>Cơ chế bệnh sinh viêm gan mạn</i>	<i>5</i>
1.1.5. <i>Chẩn đoán</i>	<i>9</i>
1.1.6. <i>Điều trị</i>	<i>14</i>
1.2. Tổng quan Viêm gan mạn theo Y học cổ truyền	16
1.2.1. <i>Bệnh danh</i>	<i>16</i>
1.2.2. <i>Bệnh nguyên – Bệnh cơ</i>	<i>16</i>
1.2.3. <i>Phân thể luận trị</i>	<i>18</i>
1.3. Tổng quan về chế phẩm Misocholic tab	21
1.3.1. <i>Đặc điểm của Misocholic tab</i>	<i>21</i>
1.3.2. <i>Thành phần</i>	<i>21</i>
1.3.3. <i>Phân tích thành phần các loại dược liệu trong Misocholic tab</i>	<i>22</i>
1.4. Mô hình nghiên cứu bảo vệ gan trên động vật thực nghiệm (in vivo)	26
1.4.1. <i>Mô hình gây tổn thương gan bằng rượu trên động vật thực nghiệm</i>	<i>27</i>

1.4.2. Mô hình gây tổn thương gan bằng paracetamol trên động vật thực nghiệm	30
1.5. Các nghiên cứu về viêm gan mạn trên thực nghiệm.....	32
1.5.1. Nghiên cứu trên thể giới	32
1.5.2. Nghiên cứu trong nước	33
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Chất liệu nghiên cứu	35
2.1.1. Sản phẩm nghiên cứu.....	35
2.1.2. Thuốc đối chứng, hóa chất và máy móc phục vụ nghiên cứu.....	36
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	36
2.3. Đối tượng nghiên cứu.....	37
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	37
2.5. Sai số và biện pháp khống chế sai số	42
2.6. Phương pháp xử lý số liệu	43
2.7. Đạo đức trong nghiên cứu	43
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	44
3.1. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng ethanol	44
3.1.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên sự thay đổi thể trọng chuột trên mô hình thực nghiệm viêm gan mạn bằng ethanol.....	44
3.1.2. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các thông số huyết học của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	45

3.1.3. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số sinh hóa đánh giá mức độ tổn thương gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.	46
3.1.4. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các chỉ số đánh giá chức năng gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	47
3.1.5. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số đánh giá chức năng thận của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	49
3.1.6. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các marker tổn thương oxy hóa ở gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	49
3.1.7. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên trọng lượng tương đối của gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	51
3.1.8. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên hình ảnh đại thể gan động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	52
3.1.9. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên đặc điểm mô bệnh học gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	54
3.2. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm viêm gan mạn bằng paracetamol.....	57
3.2.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thể trọng của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol	57
3.2.2. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên tỷ lệ chuột chết ở mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol	58
3.2.3. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số đánh giá mức độ tổn thương gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol	59
3.2.4. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số chức năng gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol	60

3.2.5. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số đánh giá chức năng thận của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol	63
3.2.6. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên marker tổn thương oxy hóa ở gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol.....	63
3.2.7. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên trọng lượng tương đối của gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol	65
3.2.8. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên hình ảnh đại thể của gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol	66
3.2.9. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên đặc điểm mô bệnh học gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol.....	68
Chương 4. BÀN LUẬN	71
4.1. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng ethanol	71
4.1.1. Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab lên trọng lượng tương đối của cơ thể và gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol	71
4.1.2. Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab lên chỉ số huyết học của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	71
4.1.3. Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab đến các thông số sinh hóa đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan mô hình viêm gan mạn bằng ethanol ..	72
4.1.4. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các chỉ số đánh giá chức năng gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	74
4.1.5. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các chỉ số đánh giá chức năng thận của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	77
4.1.6. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các marker tổn thương oxy hóa ở gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	77

4.1.7. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên hình ảnh đại thể gan động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	79
4.1.8. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên hình ảnh mô bệnh học gan động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng ethanol.....	80
4.2. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng paracetamol.....	82
4.2.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên trọng lượng tương đối của chuột, gan chuột và tỷ lệ chết của động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol.....	82
4.2.2. Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab đến các thông số sinh hóa đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol.....	84
4.2.3. Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab đến các chỉ số đánh giá chức năng gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol.....	84
4.2.4. Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab đến các chỉ số đánh giá chức năng thận của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol.....	88
4.2.5. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các marker tổn thương oxy hóa ở gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol	89
4.2.6. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên hình ảnh đại thể gan động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol	90
4.2.7. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên hình ảnh mô bệnh học gan động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol	91
KẾT LUẬN.....	94

KIẾN NGHỊ.....	95
TÀI LIỆU THAM KHẢO	96
PHỤ LỤC	106

LỜI CẢM ƠN

Đến đây, hai năm cao học của tôi cũng đã dần đi đến hồi kết. Trong suốt quá trình ấy, tôi không chỉ được trau dồi trên phương diện học thuật, mà còn được rèn luyện tinh thần trách nhiệm, sự lý trí, cùng thái độ thận trọng và tỉ mỉ trong nghiên cứu khoa học. Để luận văn này được hoàn thành, tôi đã nhận được rất nhiều sự hỗ trợ từ các Thầy Cô giáo, người thân và bạn bè. Nhân dịp này, tôi xin bày tỏ sự kính trọng và lòng biết ơn sâu sắc đến Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo Sau đại học cùng toàn thể các Thầy Cô giáo của Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, đã cho tôi cơ hội học tập và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình nghiên cứu.

Xin trân trọng cảm ơn giáo viên hướng dẫn của tôi, TS.BS.CKII. Phạm Thủy Phương - người đã tận tình hướng dẫn, truyền đạt cho tôi những kiến thức và kinh nghiệm quý báu trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu. Tinh thần chuyên nghiệp, thái độ nghiêm túc với học thuật và lòng nhiệt huyết với học trò của cô khiến tôi vô cùng kính phục và là hành trang quý báu trên con đường tương lai của tôi.

Tôi xin trân trọng cảm ơn PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh và Bộ môn Dược lý - Đại học Y Hà Nội đã luôn hỗ trợ, nhiệt tình giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi trong thời gian thực hiện nghiên cứu.

Xin trân trọng cảm ơn các Thầy Cô trong Hội đồng bảo vệ đề cương, Hội đồng chuyên đề, Hội đồng chấm luận văn, các nhà khoa học, đồng học đã đóng góp những ý kiến, kinh nghiệm quý báu để luận văn của tôi hoàn thiện hơn.

Sau cùng, cảm ơn người nhà và bạn bè của tôi, đặc biệt là cha mẹ và chị gái, đã luôn quan tâm, ủng hộ tôi không chỉ trong học tập mà còn trong cuộc sống hàng ngày. Sự khích lệ và đồng hành ấy khiến tôi có thêm dũng khí để tiến về phía trước.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày... tháng 12 năm 2025

Mai Nguyễn Thi Thi

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Mai Nguyễn Thi Thi, học viên cao học khóa 16 - Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền. Tôi xin cam đoan:

- 1- Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của TS.BS.CKII. Phạm Thủy Phương.
- 2- Nội dung của luận văn không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
- 3- Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nghiên cứu.

Hà Nội, ngày ... tháng 12 năm 2025

Tác giả luận văn

Mai Nguyễn Thi Thi

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADH	Alcohol dehydrogenase
ALDH2	Acetaldehyde dehydrogenase 2
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
CYP450	Cytochrome P450
DILI	Drug induced liver injury (Tổn thương gan do thuốc)
GGT	Gamma glutamyl transferase
GSH	Glutathione
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio (Tỷ số chuẩn hóa quốc tế)
MAA	Malondialdehyde Acetaldehyde adducts
MDA	Malondialdehyde
MELD	Model for End-stage Liver Disease (Thang điểm đánh giá mức độ nặng ở bệnh nhân bệnh gan giai đoạn cuối)
MEOS	Microsomal Ethanol Oxidizing System (Hệ thống oxy hóa rượu ở microsome)
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide
NAPQI	N-acetyl- p-benzoquinone imine
PAR	Paracetamol
PT	Prothrombin Time (Thời gian Prothrombin)

TNF	Tumor Necrosis Factors (Yếu tố hoại tử u)
VGM	Viêm gan mạn
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)
YHHD	Y học hiện đại
YHCT	Y học cổ truyền

DANH MỤC BẢNG

- Bảng 1.1. Thành phần chế phẩm Misocholic tab
- Bảng 1.2. Một số mô hình gây bệnh gan do rượu trên động vật thực nghiệm
- Bảng 3.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên sự thay đổi thể trọng chuột trên mô hình thực nghiệm viêm gan mạn bằng ethanol
- Bảng 3.2. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các thông số huyết học của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng ethanol
- Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số sinh hóa đánh giá mức độ tổn thương gan của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng ethanol
- Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các chỉ số lipid máu của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng ethanol
- Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên chỉ số bilirubin toàn phần, glucose và albumin huyết thanh của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng ethanol
- Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên chỉ số chức năng thận của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng ethanol
- Bảng 3.7. Hình ảnh đại thể gan chuột nhắt trắng sau 8 tuần thử nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol
- Bảng 3.8. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên điểm vi thể gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol
- Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên trọng lượng của chuột mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol
- Bảng 3.10. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số đánh giá mức độ tổn thương gan của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol
- Bảng 3.11. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số lipid máu của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên chỉ số bilirubin toàn phần, glucose và albumin máu của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số đông máu của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên chỉ số ure và creatinin máu của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Bảng 3.15. Hình ảnh đại thể của gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Bảng 3.16. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên điểm vi thể gan chuột mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh viêm gan do rượu

Hình 1.2. Hình ảnh mô bệnh học viêm gan do rượu

Hình 1.3. Mật lợn

Hình 1.4. Tỏi

Hình 1.5. Actiso

Hình 3.1. Hình ảnh đại thể gan chuột mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Hình 3.2. Hình thái vi thể gan chuột lô Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày mô hình viêm gan mạn bằng ethanol (chuột số 60)

Hình 3.3. Hình thái vi thể gan chuột lô Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày mô hình viêm gan mạn bằng ethanol (chuột số 78)

Hình 3.4. Hình ảnh đại thể gan chuột lô mô hình viêm gan mạn bằng PAR

Hình 3.5. Hình thái vi thể gan chuột lô Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày mô hình viêm gan mạn bằng PAR (chuột số 54)

Hình 3.6. Hình thái vi thể gan chuột lô Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày mô hình viêm gan mạn bằng PAR (chuột số 61)

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

- Biểu đồ 3.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab đến hàm lượng MDA trong dịch đồng thể gan chuột mô hình viêm gan mạn bằng ethanol
- Biểu đồ 3.2. Ảnh hưởng của Misocholic tab đến hàm lượng GSH trong dịch đồng thể gan chuột mô hình viêm gan mạn bằng ethanol
- Biểu đồ 3.3. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên trọng lượng tương đối của gan chuột nhất trắng mô hình viêm gan mạn bằng ethanol
- Biểu đồ 3.4. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên tỷ lệ chuột chết ở mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol
- Biểu đồ 3.5. Ảnh hưởng của viên nén Misocholic tab đến hàm lượng MDA trong dịch đồng thể gan chuột mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol
- Biểu đồ 3.6. Ảnh hưởng của viên nén Misocholic tab đến hàm lượng GSH trong dịch đồng thể gan chuột mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol
- Biểu đồ 3.7. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên trọng lượng tương đối của gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan là cơ quan riêng biệt thực hiện nhiều chức năng liên quan với nhau. Khi có bất thường ở gan, các bằng chứng trở nên đặc biệt do nhiều chức năng bị rối loạn đồng thời [1]. Theo báo cáo về gánh nặng bệnh tật thế giới năm 2019, bệnh gan chiếm khoảng 2 triệu ca tử vong mỗi năm. Theo thống kê, hiện nay khoảng 0,1 – 1,5% dân số toàn cầu và 7% dân số Việt Nam mắc bệnh này [2]. Viêm gan mạn tính là một bệnh lý gây ra bởi nhiều tác nhân, có thể dẫn tới các hậu quả như xơ gan, ung thư gan và là nguyên nhân dẫn tới gia tăng gánh nặng bệnh tật hoặc tử vong [3]. Cơ chế bệnh sinh của viêm gan mạn tính, đặc biệt trong trường hợp stress oxy hóa, có sự tham gia của nhiều quá trình như quá trình tổn thương hoại tử tế bào gan, xơ hóa gan và đã được chứng minh là một trong các cơ chế chính dẫn đến tổn thương gan cấp và mạn tính [2].

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến viêm gan mạn tính bao gồm nguyên nhân do virus, do rượu, do thuốc – hóa chất và nguyên nhân tự miễn. Trong đó, nguyên nhân do rượu và thuốc thường gặp trên lâm sàng và chỉ đứng sau tác nhân virus. Ở Việt Nam, chưa có số liệu thống kê cụ thể bệnh gan do rượu nhưng con số thống kê việc sử dụng rượu ở Việt Nam rất đáng báo động. Đặc điểm tổn thương gan do rượu của người Việt Nam thường xuất hiện sớm hơn và cũng thường tiến triển nặng hơn vì có nhiều bệnh lý kèm theo [4]. Cho đến nay, việc chẩn đoán, quản lý và điều trị người bệnh mắc viêm gan mạn tính do rượu chưa được chú ý nhiều. Về tổn thương gan do thuốc thường gặp bởi tác dụng không mong muốn của thuốc. Trên thế giới, đã có nhiều nước quan tâm tới tình trạng bệnh này và thành lập mạng lưới để thống kê số liệu, tuy nhiên ở nước ta, bệnh lý viêm gan do thuốc vẫn chưa thực sự được quan tâm đầy đủ, có rất ít những báo cáo về tình trạng bệnh này. Trong điều trị, ngoài điều chỉnh lối sống, có chế độ dinh dưỡng phù hợp, người bệnh được phối hợp điều trị dùng thuốc bằng một số liệu pháp như liệu pháp corticoid, liệu pháp anticytokin,...có tác dụng tốt trên lâm sàng. Tuy nhiên, vẫn còn những hạn chế nhất định về các tác dụng phụ kèm theo của các liệu pháp.

Theo Y học cổ truyền, viêm gan mạn thường mô tả trong phạm trù các chứng “hoàng đản”, “hiếp thống”, “tích tụ”. Như các bệnh lý khác, bệnh do ba nhóm nguyên nhân gây ra bao gồm nội nhân, ngoại nhân và bất nội ngoại nhân. Tùy từng chứng trạng, chứng hậu, bệnh được chia làm nhiều thể, mỗi thể có pháp điều trị và dùng thuốc khác nhau. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), ước tính khoảng 60 - 90% dân số các nước đang phát triển sử dụng y học cổ truyền để đáp ứng nhu cầu chăm sóc sức khỏe ban đầu [5]. Việt Nam ta có nguồn dược liệu phong phú và đa dạng cùng lịch sử dùng thuốc Y học cổ truyền điều trị bệnh hàng trăm năm. Với ưu thế đó, đã có nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, thuốc Y học cổ truyền có tác dụng tích cực trong điều trị viêm gan mạn tính trên cả thực nghiệm lẫn lâm sàng, có thể kể đến như vị Nhân trần, Sài đất, Actiso, quả Dứa dại, bài thuốc Nhân trần Ngũ linh tán, sản phẩm Vismisco, viên nén Livganic,...

Misocholic tab là chế phẩm phối hợp 3 vị thuốc đã được sử dụng trong dân gian bao gồm actiso, mật lợn, tỏi khô. Đã có các nghiên cứu về tác dụng bảo vệ gan bao gồm các tác dụng chống viêm, bảo vệ tế bào gan, lợi mật và chống oxy hóa của các dược liệu thành phần [6], [7], [8], [9]. Thêm vào đó, các vị dược liệu này khá dễ tìm và phổ biến ở Việt Nam, giá thành không cao và có thể tận dụng được ở khắp mọi miền. Nhằm cung cấp cơ sở khoa học vững chắc để ứng dụng trên lâm sàng và góp phần làm phong phú thêm việc sử dụng thuốc Y học cổ truyền trong điều trị viêm gan mạn, đề tài ***“Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm viêm gan mạn tính”*** được thực hiện với mục tiêu:

- 1- ***Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng ethanol.***
- 2- ***Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng paracetamol.***

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về bệnh lý Viêm gan mạn (VGM) theo Y học hiện đại (YHHĐ)

1.1.1. Cấu tạo và chức năng của gan

- Giải phẫu chức năng gan

Gan là cơ quan lớn nhất trong cơ thể, có trọng lượng chiếm 2% trọng lượng cơ thể, khoảng 1,5kg ở người trưởng thành.

Gan được cấu tạo bởi 3 thành phần chính: bao gan, nhu mô gan, mạch máu và đường dẫn mật trong gan. Bao gan là các mô liên kết mỏng bao phủ bề mặt nhu mô gan – nơi các tế bào gan sắp xếp vào từng đơn vị cấu trúc (các tiểu thùy gan) [10]. Mỗi tiểu thùy gan được tạo thành chủ yếu từ nhiều đĩa (plate) tế bào gan. Mỗi đĩa tế bào gan gồm hai hàng tế bào gan, giữa hai hàng tế bào gan có kênh dẫn mật nhỏ đổ mật vào ống mật nằm ở vách xơ ngăn cách giữa các tiểu thùy, nơi có các tiểu tĩnh mạch và các tiểu động mạch. Các tế bào gan, xoang tĩnh mạch được lót bởi hàng rào gồm 2 loại tế bào: các tế bào nội mạch và tế bào Kupffer có kích thước lớn (còn gọi là tế bào vồng nội mô, cũng là các đại thực bào có khả năng thực bào vi khuẩn, dị vật trong máu đi vào xoang gan).[1]

- Chức năng chuyển hóa của gan: [1], [11]
 - Chuyển hóa carbohydrat: Gan thực hiện chức năng dự trữ một lượng lớn glycogen, chuyển galactose thành glucose và fructose, sau đó chuyển glucose thành acid glucuronic để tham gia vào quá trình khử độc của gan; tổng hợp đường mới; tổng hợp nhiều phức chất hóa học từ các sản phẩm trung gian của chuyển hóa carbohydrate; đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong việc duy trì nồng độ đường máu bình thường.
 - Chuyển hóa lipid: Gan sản xuất muối mật để nhũ tương hóa lipid giúp cho việc tiêu hóa và hấp thu lipid qua thức ăn. Ngoài ra, gan thực hiện chức năng oxy hóa

chất béo cung cấp năng lượng cho các hoạt động chức năng khác; tổng hợp một lượng lớn cholesterol, phospholipid và hầu hết lipoprotein; tổng hợp chất béo từ protein và carbohydrate.

- Chuyển hóa protein: Gan thực hiện chức năng khử amin từ các acid amin, tổng hợp ure để loại bỏ ammoniac ra khỏi dịch cơ thể, tổng hợp các protein cho huyết tương, chuyển đổi qua lại từ nhiều acid amin và tổng hợp các phức chất từ acid amin.
- Gan còn là nơi dự trữ vitamin và sắt. Loại vitamin được dự trữ nhiều nhất trong gan là vitamin A, một lượng lớn vitamin D và B12. Ngoại trừ sắt có trong thành phần hemoglobin, gan là nơi dự trữ sắt lớn nhất trong cơ thể dưới dạng ferritin.
- Gan tổng hợp các yếu tố đông máu, bao gồm fibrinogen, prothrombin, accelerator globulin, yếu tố VII và một vài yếu tố quan trọng khác.
- Chức năng khử độc và bảo vệ của gan: diễn ra theo 2 pha:
 - Pha I: Gồm các phản ứng oxy hóa, phản ứng khử, phản ứng thủy phân. Quan trọng nhất trong pha này là phản ứng oxy hóa xảy ra ở microsom gan thông qua họ enzym CYP P450. Họ enzym này gồm nhiều isoenzym khác nhau. Trong đó CYP2E1 có vai trò quan trọng trong chuyển hóa thuốc, hóa chất [12], [13] bao gồm cả paracetamol (PAR).[14]
 - Pha II: Gồm phản ứng liên hợp với acid glucuronic, acid sulfuric, glyocol, glutathion,... của những chất vừa giáng hóa. Sản phẩm của các chất chuyển hóa qua pha này là những chất không có hoạt tính, có tính phân cực mạnh và tan tốt trong nước, từ đó dễ đào thải theo đường mật hoặc theo nước tiểu. [12]
- Chức năng bài tiết mật: Mật được hình thành ở gan, mật từ những tế bào gan đưa xuống túi mật thông qua ống dẫn mật. Thông qua bài xuất mật, gan đào thải nhiều chất theo phân. Một trong những chất này là sắc tố bilirubin có màu xanh – vàng, sản phẩm cuối cùng của giáng hóa hemoglobin, có giá trị trong chẩn đoán nhiều bệnh. [1], [11]

- Chức năng làm chứa máu: Gan có thể nở rộng, tăng kích thước để dự trữ máu trong các mạch máu gan, có ý nghĩa khi thể tích máu tăng và cung cấp máu khi thể tích máu giảm. Ngoài ra, lưu lượng bạch huyết ở gan rất cao, một lượng lớn bạch huyết của cơ thể ở trạng thái nghỉ ngơi được hình thành từ gan [1]. Mặt khác, tổ chức võng nội mô của gan là nơi phân hủy hồng cầu [11].
- Gan còn có khả năng tái tạo và điều hòa kích thước. Hệ thống tế bào Kupffer thực hiện chức năng làm sạch máu.[11]

1.1.2. Định nghĩa Viêm gan mạn

Viêm gan mạn (VGM) đại diện cho nhóm bệnh gan có nguyên nhân và độ nặng thay đổi, trong đó hiện tượng viêm và hoại tử tế bào gan kéo dài ít nhất 6 tháng. [15]

Bệnh thường là hậu quả của viêm gan cấp, tuy nhiên ở nhiều trường hợp bệnh tiến triển âm thầm và chỉ thể hiện ở giai đoạn mạn tính. Tiến triển của VGM có thể khỏi nhưng trường hợp nặng có thể dẫn tới xơ gan và ung thư tế bào gan nguyên phát.

1.1.3. Nguyên nhân

Nguyên nhân của VGM bao gồm: do virus viêm gan (như viêm gan B, C,...), do rượu, do hóa chất, do thuốc hoặc nguyên nhân tự miễn (chia thành các loại 1, 2, 3) và nhóm VGM chưa rõ nguyên nhân [4], [15]. Trong các nhóm nguyên nhân trên, VGM do rượu và do thuốc - hóa chất là nhóm nguyên nhân thường gặp trên lâm sàng, chỉ đứng sau tác nhân virus.

1.1.4. Cơ chế bệnh sinh viêm gan mạn

1.1.4.1. Cơ chế bệnh sinh viêm gan mạn do rượu

VGM là tình trạng bệnh liên quan đến quá trình phá hủy và thoái hóa không ngừng nhu mô gan dẫn tới xơ hóa gan và xơ gan. Viêm gan do rượu được cho là hậu quả của phản ứng viêm của tế bào gan với tác dụng gây độc của ethanol qua trung gian miễn dịch.

Trong cơ thể, gan là cơ quan chuyển hóa rượu quan trọng nhất. Trên 90% lượng rượu hấp thu vào cơ thể sẽ được chuyển hóa tại gan. Phần còn lại sẽ được thải ra ngoài qua phổi và thận [16]. Phần lớn rượu được chuyển hóa tại gan theo hai giai đoạn:

Giai đoạn 1: Chuyển hóa rượu thành acetaldehyd được thực hiện bởi ba hệ thống enzym: (1) Alcohol dehydrogenase (ADH) có sự tham gia của coenzym Nicotinamid adenin dinucleotid (NAD) nằm trong bào tương; (2) hệ thống oxy hóa rượu ở microsome (Microsomal Ethanol Oxidating System – MEOS) và (3) các men catalase.

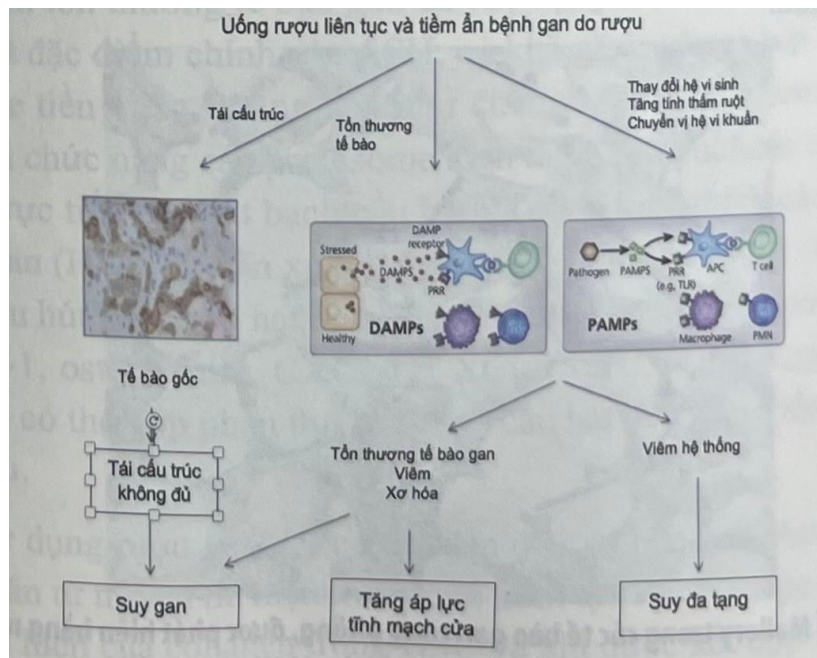
Giai đoạn 2: Acetaldehyd được hình thành là một chất độc, sẽ nhanh chóng được enzym acetaldehyd dehydrogenase 2 (ALDH2) chuyển thành acetat. Như vậy ethanol được chuyển hoá chủ yếu nhờ enzym ADH và enzym ALDH2.

Khả năng chuyển hóa của giai đoạn này chỉ có giới hạn, nếu lượng acetaldehyd được sản sinh với một mức quá lớn sẽ không được chuyển hóa hết gây giãn mạch và gắn vào màng tế bào gây tổn thương tế bào thông qua các cơ chế gây độc, viêm và miễn dịch [16],[17]. Acetaldehyd gây phá hủy tế bào gan vì nó là một tác nhân phản ứng với ADN và tạo ra các chất làm tổn thương mô. Acetaldehyd và dẫn xuất malondialdehyd (MDA) đồng thời liên kết với protein, tạo thành các phức hợp MAA, được nhận biết bởi các thụ thể tế bào gan, kích thích điều hòa của các cytokin và kích hoạt phản ứng. [19], [20]

Ở những người uống một lượng lớn rượu thì đầu tiên khi nồng độ cồn trong máu cao, hệ thống MEOS sẽ hoạt động. Hệ thống enzym này được tìm thấy ở màng của mạng lưới nội bào tương. Enzym quan trọng nhất của hệ thống này là cytochrom P450 bởi enzym này không chỉ có vai trò trung tâm trong chuyển hóa rượu mà còn tham gia vào việc giáng hóa rất nhiều chất của chính cơ thể cũng như chất lạ từ bên ngoài vào. Cytochrom P450 2E1 (CYP 2E1), một typ của cytochrom P450, có vai trò quan trọng nhất trong chuyển hóa alcohol thành acetaldehyd. Trong 50 năm kể từ khi được tác giả Charles Lieber (1968) phát hiện, các nhà khoa học đã chứng minh rằng việc sử dụng thường xuyên thức uống có cồn sẽ gây cảm ứng làm tăng hoạt độ hệ thống enzym này lên 10 lần. Một đặc điểm cực kỳ quan trọng là phản ứng giáng hóa này sẽ giải phóng ra

các gốc oxy tự do hoạt động và gây ra stress oxy hóa dẫn đến tổn thương tế bào gan, chết tế bào gan [18].

Việc thường xuyên sử dụng một lượng lớn alcohol sẽ làm tăng hoạt động của hai enzym khác nữa tham gia vào quá trình chuyển acetaldehyd thành acetate. Đó là các enzym xanthinoxidase và aldehydoxidase. Thông qua hoạt động của hai enzym này, thêm một lượng lớn các gốc tự do gây độc được giải phóng, góp phần tạo nên những tổn thương gan do rượu [18].



Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh viêm gan do rượu [21]

1.1.4.2. Cơ chế bệnh sinh viêm gan mạn do thuốc và hóa chất

Tổn thương gan do thuốc (Drug induced liver injury - DILI) còn được gọi là độc tính trên gan do thuốc. DILI là tình trạng tổn thương gan gây ra do thuốc, dược liệu hoặc các chất ngoại sinh. Theo nghiên cứu của Weaver năm 2020, phần lớn các thuốc liên quan đến DILI là dạng thân dầu và xảy ra khi dùng thuốc ở liều cao. Các thuốc gây rối loạn chức năng ty thể chiếm tỷ lệ 50% trong danh sách thuốc độc gan [22].

Dựa trên cơ chế bệnh sinh, DILI gồm 2 loại là nội tại (intrinsic) và đặc ứng (idiosyncratic) [22]

- Cơ chế gây độc gan trực tiếp (DILI nội tại): Tổn thương với biểu hiện suy giảm trực tiếp về cấu trúc và chức năng của gan (rối loạn chức năng ty thể, tắc mật, rối loạn lysosome, chất chuyển hóa hoặc lưới nội chất) gây hoại tử tế bào gan. Cơ chế gây độc này có thể dự đoán trước, phụ thuộc vào liều và thời gian dùng, thời gian khởi phát bệnh ngắn. Biểu hiện với triệu chứng tăng cao enzyme AST, ALT. Tỷ lệ tử vong cao [22], [23]. Nhóm các thuốc hay gặp bao gồm: Acetaminophen, niacin, methotrexate tiêm tĩnh mạch,... [24]. Acetaminophen hay còn được biết đến với tên gọi paracetamol là ví dụ điển hình với cơ chế gây độc này và độc tính trên gan đã được xác định rõ trên lâm sàng. Nguyên nhân chính gây độc là do chất chuyển hóa N-acetyl- p-benzoquinone imine (NAPQI). Thuốc được chuyển hóa thành các dẫn xuất glucuronide và sulfate (80-90%), một lượng nhỏ được chuyển hóa bởi hệ thống enzyme CYP450 tạo thành một chất trung gian chuyển hóa mà sau đó chất này sinh ra NAPQI. NAPQI tương tác trực tiếp với glutathione để thực hiện chức năng giải độc. Và khi glutathione không đủ, các tế bào gan sẽ bị ảnh hưởng bởi các chất chuyển hóa độc hại, dẫn đến gây độc tế bào gan, hoại tử tế bào [25], [26], [27]. Ngoài ra, độc tính của acetaminophen còn được trung gian hóa bởi nitric oxide - chất dọn dẹp superoxide tạo thành peroxynitrite gây ra quá trình nitrat hóa protein và tổn thương mô. [28], [29]
- Cơ chế gây độc gan đặc ứng: do phản ứng chuyển hóa hoặc miễn dịch của người đặc ứng. Cơ chế miễn dịch dựa trên sự gia tăng hàm lượng histamine trong cơ thể và gây ra phản ứng dị ứng typ I; hoặc có thể hoạt động như các hapten tạo thành phức hợp miễn dịch gây phản ứng dị ứng typ II, III và IV. Đáp ứng miễn dịch thu hút các tế bào viêm, liên tục giải phóng các cytokine và tác động lên các tế bào nội mô xoang gan, gây rối loạn tuần hoàn cục bộ, tình trạng viêm gây stress oxy hóa và dẫn đến hoại tử tế bào gan [30]. Bệnh thường không liên quan đến liều lượng hoặc thời gian mà xảy ra vào các thời điểm khác nhau trong hoặc sau khi dùng thuốc. DILI đặc ứng thường hiếm gặp. Tuy hầu hết bệnh nhân

không phát ban hay tăng bạch cầu ái toan cũng như các đặc điểm quá mẫn, nhưng khả năng miễn dịch bất thường có liên quan hầu hết trong các trường hợp DILI đặc ứng. Kiểu hình hay gặp trên lâm sàng bao gồm viêm gan hỗn hợp hoặc viêm gan ứ mật, viêm gan mạn tính. Hay gặp ở nhóm thuốc kháng sinh như Amoxicillin-clavulanate, cephalosporin, isoniazid, nitrofurantoin [31].

- Cơ chế gây độc gan gián tiếp: phát sinh khi tác dụng sinh học của thuốc ảnh hưởng tới hệ thống miễn dịch cơ thể, dẫn đến một dạng tổn thương gan thứ phát. Giống như cơ chế gây độc gan đặc ứng, các chất gây độc gan gián tiếp nhìn chung không phụ thuộc vào liều lượng thuốc sử dụng và có thời gian tiềm ẩn kéo dài từ vài tuần đến vài tháng với các biểu hiện lâm sàng đa dạng. Trên lâm sàng có thể gặp viêm gan do miễn dịch, gan nhiễm mỡ, viêm gan mạn tính. Các thuốc thường gặp trong nhóm này bao gồm các thuốc ức chế miễn dịch, kháng thể đơn dòng kháng CD20, các thuốc ức chế protein kinase. Tiêu biểu trong nhóm này có thể thấy là viêm gan qua trung gian miễn dịch liên quan đến các thuốc ức chế miễn dịch và tình trạng tái hoạt động của virus viêm gan B sau khi dùng Rituximab.[24], [32], [33].

1.1.5. Chẩn đoán

1.1.5.1. Chẩn đoán viêm gan mạn do rượu

❖ Triệu chứng lâm sàng [4]

Dấu hiệu vàng da và suy gan là 2 dấu hiệu thường gặp nhất. Dấu hiệu này thường xảy ra ở bệnh nhân lạm dụng rượu > 100g alcohol/ngày, uống rượu nhiều tuần trước khi xuất hiện triệu chứng. Tuổi thường gặp trong khoảng 40 – 60 tuổi và hay gặp nhiều ở nam giới hơn. Vàng da xuất hiện tăng dần, có thể vàng da đậm.

Các dấu hiệu khác như sốt kéo dài có thể sốt cao, sốt cơn, đau mỏi cơ, cổ trướng, gây sút cân. Trong trường hợp suy gan nặng, bệnh nhân có thể có dấu hiệu của hội chứng não gan (tích tụ mỡ ở cơ và lũng).

Khám lâm sàng thường phát hiện gan to, mềm có thể có đau.

Tiền sử: nghiện rượu. Áp dụng bảng điểm Audit để phỏng vấn bệnh nhân giúp xác định tình trạng nghiện rượu

❖ *Triệu chứng cận lâm sàng*

Không có xét nghiệm nào là đặc hiệu cho VGM do rượu, cần phải kết hợp nhiều thông số. [4]

Công thức máu thấy số lượng bạch cầu có thể tăng (đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính) hoặc giảm [4]. Hồng cầu thường giảm, có thể giảm luôn cả tiểu cầu và tốc độ máu lắng thường tăng cao [34].

Chức năng gan thay đổi nhiều:

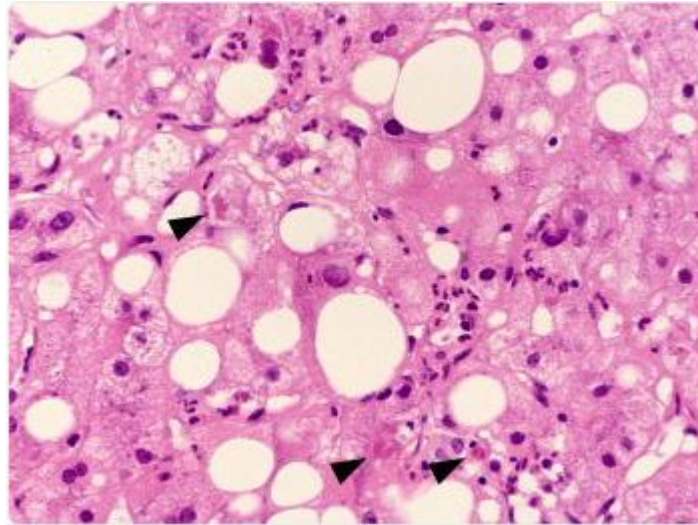
- Hội chứng hủy hoại tế bào gan transaminase thường tăng, nhất là AST (aspartat aminotransferase) tăng cao gấp 2 – 6 lần giới hạn bình thường, ALT (alanin aminotransferase) tăng cao nhưng thường tăng không nhiều như AST. Tỷ lệ AST/ALT thường >2. Khi AST/ALT >3 là gợi ý tổn thương gan rượu mức độ nặng. [4]
- Phosphatase kiềm (Alkaline phosphatase –ALP) và enzyme gamma glutamyl transferase (GGT) tăng.
- Bilirubin thường tăng hỗn hợp.
- Gammaglobulin tăng nhưng albumin giảm, tỉ lệ A/G rất thấp. [34]
- Tỷ lệ prothrombin bình thường hoặc giảm, INR tăng.

Creatinin huyết thanh có thể tăng, đây là chỉ số đánh giá mức độ nặng của tổn thương gan do rượu, là một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng gan thận.

Nhóm xét nghiệm giúp chẩn đoán các nguyên nhân viêm gan khác có thể đồng thời xảy ra trên nền viêm gan do rượu. Khi viêm gan rượu kết hợp với các viêm gan khác thường là yếu tố tiên lượng nặng.

Mô bệnh học cung cấp các bằng chứng giúp khẳng định viêm gan rượu. Tế bào gan thường nở to, bào tương sáng, chứa nhiều thể vùi ưa acid (còn gọi là gan thoái hóa kính), vây xung quanh các tế bào gan này là bạch cầu đa nhân trung tính gọi là thể Mallory. Trong tế bào gan xuất hiện các giọt mỡ lớn là dấu hiệu của tình trạng gan

thoái hóa mỡ. Fibrosis (tình trạng xơ hóa gan) xuất hiện sớm nhất ở xoang gan là khoảng giữa các tế bào nội mạc và tế bào gan – đây là dấu hiệu điển hình của viêm gan do rượu. Giai đoạn muộn hơn xuất hiện fibrosis quanh tĩnh mạch, quanh khoảng cửa và cuối cùng là xơ gan (cirrhosis). Tùy mức độ viêm gan nặng hay nhẹ mà tổn thương xơ hóa sẽ tăng lên, các tổn thương đi kèm như hoại tử tế bào gan, tình trạng ứ mật.



Hình 1.2. Hình ảnh mô bệnh học viêm gan do rượu [35]

Nhuộm HEx40. Hình ảnh thoái hóa mỡ, tế bào gan phình to chứa thể Mallory (mũi tên) và thâm nhiễm lan tỏa bạch cầu đa nhân trung tính.

- ❖ *Chẩn đoán xác định:* Dựa vào bằng chứng sinh thiết gan. Trong trường hợp có rối loạn đông máu hay cổ trướng nhiều, cần sinh thiết gan theo đường tĩnh mạch cảnh, đó thường là các thể viêm gan rượu nặng. Không có sinh thiết gan nguy cơ chẩn đoán sai có thể lên đến 25%. [4]

1.1.5.2. Chẩn đoán viêm gan mạn do thuốc và hóa chất

- ❖ *Triệu chứng lâm sàng*

Biểu hiện lâm sàng của bệnh rất khác nhau ở bệnh nhân, từ tình trạng tăng men gan không triệu chứng tới tình trạng suy gan tối cấp. Cần hỏi kỹ về tiền sử dùng thuốc của người bệnh để chẩn đoán xác định và loại trừ nguyên nhân khác gây viêm gan.

Có thể có biểu hiện rầm rộ như viêm gan cấp (1/3 trường hợp), phần còn lại thường diễn biến âm thầm, thường chỉ biểu hiện bởi triệu chứng cơ năng chung như mệt, cảm giác nặng tức vùng hạ sườn phải, nhiều lúc có đau cơ, đau khớp hoặc nhiều lúc chỉ có cảm giác nhức mỏi chung chung. [36]

Trong đợt tiến triển, các triệu chứng phong phú và rầm rộ hơn, bệnh nhân có thể có sốt, vàng da vàng mắt, đau cơ, đau khớp, tức vùng gan và ngứa. Khám thực thể thấy gan lớn, căng chắc ấn tức, có thể có sao mạch. [36]

Trong trường hợp viêm gan do thuốc, các triệu chứng ngoài da như nổi mẩn, ban da thường hay gặp và có thể xuất hiện trước vàng da trên lâm sàng. Một số biểu hiện ngoài gan của một số thuốc gây viêm gan như:

- + Chlorpromazine, phenylbutazone, thuốc mê gốc halogen, sulindac: sốt, nổi ban, tăng eosinophine
- + Hội chứng Dapson – Sulfone: sốt, nổi ban, thiếu máu, vàng da.
- + INH, halothane: biểu hiện giống viêm gan cấp do virus.
- + Erythromycine, amoxicilline-clavulanic acid: biểu hiện vàng da tắc mật.
- + Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital: tam chứng sốt, nổi ban, tổn thương gan.
- + Clofibrate: đau cơ, yếu cơ, tăng men creatine kinase.
- + Amiodarone, nitrofurantoin: liên quan đến tổn thương phổi.
- + Muối vàng, methoxyflurane, penicillamine, paraquat: liên quan đến tổn thương thận.
- + Aspirin: hội chứng Reye.
- + Thuốc ngừa thai, rifampin: vàng da nhẹ.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Nga và Nguyễn Công Long được công bố năm 2023 về tình trạng tổn thương gan do thuốc tại Trung tâm Tiêu hóa Gan mật Bệnh viện Bạch Mai cho biết, lí do vào viện nhiều nhất của 100 bệnh nhân tham gia nghiên cứu là vàng da (60%), tiếp theo là mệt mỏi (22%). Các triệu chứng gan to, sốt, đau

khớp có nhưng không phổ biến. Về nguyên nhân, phân bố nhóm thuốc gây DILI với tỷ lệ thuốc YHCT/thuốc YHHĐ/thực phẩm chức năng là 50/44/6(%) trong đó người bệnh dùng thuốc YHCT là hoàn toàn tự mua hoặc tự lấy theo lời mách, thuốc không rõ nguồn gốc. Các loại thuốc Tây Y gây DILI gặp trong nghiên cứu bao gồm: PAR, NSAIDs, thuốc chống lao, thuốc điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu, thuốc kháng nấm, chế phẩm sinh học, Amoxicillin-clavunic.[37]

❖ *Triệu chứng cận lâm sàng*

Có 3 dạng tổn thương của viêm gan do thuốc:

Dạng tổn thương	Hoại tử tế bào gan	Ứ mật	Hỗn hợp
ALT	≥ 2 lần	Bình thường	≥ 2 lần
ALP	Bình thường	≥ 2 lần	≥ 2 lần
Tỷ lệ ALT/ALP	Cao, ≥ 5	Thấp, ≤ 2	2 – 5
Ví dụ thuốc	Acetaminophen Allopurinol Amiodarone NSAID	Chlorpromazine Clopidogrel Erythromycin Thuốc ngừa thai	Amitriptyline, Enalapril, Phenytoin Carbamazepine Sulfonamide

Albumin giảm nhẹ, bilirubin có thể tăng, PT kéo dài.

Khi ngưng thuốc, tổn thương hoại tử biểu hiện bằng AST và ALT sẽ cải thiện trong vòng 2 tuần; tổn thương ứ mật hay hỗn hợp sẽ kéo dài hơn, có thể sau 4 tuần vẫn chưa cải thiện.

Biểu hiện mô học không chuyên biệt gồm u hạt (granulomas), thâm nhiễm bạch cầu ái toan, giới hạn rõ giữa vùng hoại tử và nhu mô lành.

❖ *Chẩn đoán xác định*

Cần kết hợp bệnh sử, các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng để chẩn đoán bệnh. DILI thường không bắt buộc thực hiện sinh thiết gan. Thay vào đó, việc tiếp cận từng bước về tiền sử của bệnh nhân bao gồm thói quen và các loại thuốc đã sử dụng, biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng (bao gồm sàng lọc virus viêm gan và các chẩn đoán

hình ảnh liên quan) thường đủ để chỉ ra nguyên nhân gây VGM. Có nhiều thang điểm dùng để chẩn đoán viêm gan do thuốc, tuy nhiên các bảng điểm thường phức tạp nên viêm gan do thuốc thường được chẩn đoán khi đã loại trừ các bệnh gan khác.

1.1.6. Điều trị

1.1.6.1. Điều trị viêm gan mạn do rượu

Ngừng rượu là phương pháp điều trị chính và quyết định thành công của các liệu pháp điều trị. Dừng rượu có thể cải thiện triệu chứng 66% số bệnh nhân. Kết quả điều trị khác biệt rất có ý nghĩa khi theo dõi bệnh nhân sau 3 tháng. Nếu dùng rượu trở lại, nguy cơ xuất hiện các dấu hiệu nặng của bệnh tăng lên: xuất huyết tiêu hóa, hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa, hội chứng não gan.[4]

Chế độ dinh dưỡng: Cần cung cấp chế độ ăn giàu calo, giàu dinh dưỡng, giàu vitamin cho bệnh nhân viêm gan rượu. Chế độ ăn cung cấp >2000 Kcal/ngày. Tất cả các bệnh nhân viêm gan do rượu đều có tình trạng suy dinh dưỡng, thiếu hụt nhiều loại vitamin và muối khoáng: bổ sung thêm vitamin A, D, nhóm B, folate, kẽm. Để điều trị thành công cần thường xuyên đánh giá bilan dinh dưỡng, tính đủ tỷ lệ calo, muối nước, vitamin, tránh đưa thừa có thể gây nguy cơ hội chứng não gan, thiếu sẽ làm tăng quá trình dị hóa cơ thể dẫn đến suy dinh dưỡng. [4]

Liệu pháp corticoid: Tất cả các bệnh nhân viêm gan do rượu có điểm Maddrey <32 không có hội chứng não gan, giảm bilirubin sau 1 tuần điều trị: cần được theo dõi sát, chế độ dinh dưỡng nghiêm ngặt. [4]

Bệnh nhân nặng Maddrey ≥ 32 có hoặc không có bệnh não gan hoặc MELD (Model for End-stage Liver Disease) >18: chỉ định điều trị corticoid. [15]

Liều điều trị corticoid: Prednisolon 40mg/ngày dùng đường uống trong 4 tuần, sau đó giảm liều trong 2 – 4 tuần kế tiếp hoặc dùng tùy vào tình trạng lâm sàng. Đánh giá hiệu quả điều trị bằng thang điểm Lille. Cần sàng lọc các chống chỉ định của liệu pháp trước khi bắt đầu sử dụng: nhiễm khuẩn chưa được kiểm soát, tổn thương thận cấp (creatinin > 2,5mg/dl), xuất huyết tiêu hóa cao chưa kiểm soát, bệnh lý đông máu (viêm gan virus

B, C, do thuốc, ung thư biểu mô tế bào gan, viêm tụy cấp, HIV, lao); suy đa tạng hoặc có sốc. [21]

Liệu pháp anticytokin: Bệnh căn của viêm gan do rượu là dựa trên cơ chế miễn dịch. Việc điều trị nhằm cắt đứt đáp ứng miễn dịch. Cơ chế miễn dịch được nhấn mạnh nhất là đại thực bào giải phóng ra các chemokin và cytokin, TNF- α , IL1, IL6, IL8. Pentoxifylin là chất ức chế tổng hợp TNF, liều điều trị 400mg uống 3 lần/ngày trong 4 tuần. [4]

Điều trị lọc máu (gan nhân tạo): Các phương pháp điều trị bằng pentoxifylin trong vòng 2 tháng mà triệu chứng không cải thiện cần chỉ định lọc máu với albumin, hoặc các trường hợp viêm gan do rượu nặng có tăng bilirubin máu nhiều. [15]

Ghép gan: phương pháp này chủ yếu gặp ở nước ngoài, đặc biệt là Mỹ. Tiêu chuẩn chỉ định ghép gan khi chỉ số Maddrey > 32 không đáp ứng điều trị với liệu pháp corticoid có hay không kèm theo chỉ số MELD > 18. [4]

1.1.6.2. Điều trị viêm gan mạn do thuốc và hóa chất [38]

Ngừng thuốc nghi ngờ.

Chủ yếu điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ gan: Nghỉ ngơi, ăn mềm và dễ tiêu, bổ sung glucose, acid amin, các vitamin nhóm B, vitamin C đường uống. Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch hỗ trợ khi bệnh nhân ăn kém hay không ăn được (truyền đường ưu trương 20%, morihepamin,...). Bổ sung vitamin K khi tỷ lệ prothrombin thấp.

Điều trị đặc hiệu giới hạn đối với nhiễm độc gan, ví dụ như nhiễm độc PAR dùng N - acetylcystein; nhiễm độc valproat dùng L-carnitin.

Có chỉ định dùng corticoid khi thuốc gây phản ứng quá mẫn và phản ứng dị ứng như ban đỏ, tăng bạch cầu ái toan.

Ghép gan khi có chỉ định.

Trong quá trình điều trị, cần theo dõi chức năng gan, thận, điện giải, ổn định huyết động và tim mạch để tránh tăng thêm gánh nặng cho gan

1.2. Tổng quan Viêm gan mạn theo Y học cổ truyền (YHCT)

1.2.1. Bệnh danh

VGM không có tên chính xác theo YHCT. Luận theo các chứng trạng, chứng hậu, VGM được miêu tả trong phạm vi chứng “hoàng đản”, “hiếp thống” của YHCT. [39]

Trong “Hoàng đế nội kinh”, ở chương “Bình nhân khí tượng luận” đã mô tả chứng bệnh có biểu hiện vàng da, vàng mắt, tiểu tiện vàng... trên lâm sàng và gọi đó là “hoàng đản”. Sách “Kim quỹ yếu lược” đã phân Hoàng đản ra thành 5 loại: Hoàng đản, Cốc đản, Tửu đản, Nữ lao đản và Hắc đản, cũng như các phương pháp điều trị tương ứng như thanh nhiệt trừ thấp, thẩm thấp lợi tiểu thoái hoàng... với các bài thuốc cổ phương điều trị có hiệu quả như “Nhân trần cao thang”, “Nhân trần ngũ linh tán” ... vẫn còn nguyên giá trị đến ngày nay, sử dụng có hiệu quả trên lâm sàng. Ở Việt Nam, danh y Tuệ Tĩnh cũng phân Hoàng đản ra thành 5 loại, nhưng lấy Hoàng đản thay Hắc đản và ngài cũng đưa ra một số vị thuốc để điều trị như Chi tử, ý dĩ, Hoàng cầm... trong bộ sách “Nam dược thần hiệu” của mình. [40]

Chứng “hiếp thống” là biểu hiện đau tức nặng vùng hạ sườn phải, một dấu hiệu cơ năng thường gặp trong các bệnh lý gan mật như VGM, xơ gan... Trong sách “Linh khu” thiên “Ngũ tà” có viết: Tà ở can thì mạn sườn đau, vì mạng sườn có đường đi của can kinh.

1.2.2. Bệnh nguyên – Bệnh cơ

Bệnh có liên quan chặt chẽ tới chức năng tạng phủ Can - đờm. Nguyên nhân chính của bệnh là do thấp. Do thấp trệ ở trung tiêu, công năng tỳ vị suy yếu, ảnh hưởng đến sơ tiết của Can đờm, dẫn đến đờm dịch không đi theo đường bình thường mà thâm nhập vào huyết dịch, tràn ra bì phu, phát sinh hoàng đản [41]. Mặt khác, trong YHCT, đặc tính của tạng Can là điều đạt, phủ đờm là sơ tiết. Vì vậy, khi can khí thăng giáng thất thường, đờm dịch sơ tiết rối loạn, mạch lộ không thông, huyết ứ đình ngưng sẽ gây chứng huyết thống. [41]

1.2.2.1. Thấp nhiệt

Ngoại cảm thấp nhiệt hoặc ăn uống không điều hòa, uống rượu quá độ lâu dần gây thành thấp nhiệt, tích kết ở tỳ vị, chưng đốt can đờm làm can mất sơ tiết, dịch đờm tràn ra ngoài mà phát hoàng đản [41]. Trong “Kim Quỹ Yếu Lược – Hoàng đản bệnh mạch chứng trị” có nói: “Cốc khí không tiêu, trong vị đục dơ, trọc khí chảy xuống, tiểu tiện không thông, ... cơ thể vàng vọt, gọi là cốc đản”. Hay trong “Thánh Tế Tổng Lục – Hoàng đản môn” có viết: “Đa phần do ăn uống quá độ, thủy cốc tích tụ trong tỳ vị, kết hợp phong thấp, nhiệt khí uất chưng, gây ra hoàng đản” [42].

Thấp nhiệt ôn kết ở trung tiêu, thiêu đốt can đờm, làm can đờm mất đi sơ tiết và điều đạt, dẫn đến hiệp thống. Ngoài ra, thấp nhiệt đình trệ còn có thể gây ra các chứng trạng như ăn kém, buồn nôn, tứ chi nặng nề, tân dịch tổn thương gây miệng khát, tiện bí; khí hóa bất lợi làm tiểu ít, đỏ. [41], [43]

Ăn uống không điều độ hoặc uống rượu vô độ, tạng phủ mất điều hòa, đờm phủ ứ nhiệt, lâu ngày chưng đốt dẫn đến dịch mật sơ tiết bị trở trệ, tràn ra mà phát hoàng. Đờm nhiệt ứ kết, tổn thương đến can, khí huyết ứ trệ dẫn đến mạn sườn trướng đau, cự án. Đờm nhiệt ứ trệ dẫn đến can đờm khí nghịch, xuất hiện miệng đắng, nôn ra dịch mật, tỳ vị do ứ nhiệt trở trệ, vận hóa thăng giáng thất thường gây nên bụng đầy chướng, có thể gây sốt do nhiệt thịnh dương minh [41].

1.2.2.2. *Nhiệt độc*

Do thời khí nhiệt độc xâm nhập, hoặc do thấp nhiệt nội đình chuyển hóa, thiêu đốt can đờm, khiến dịch mật tràn ra ngoài gây hoàng đản [41]. Nhiệt độc làm tổn thương dinh huyết, có thể gây ra cấp chứng trên nền bệnh mạn. [39]

1.2.2.3. *Khí trệ huyết ứ*

Khí trệ huyết ứ: đa phần có mối quan hệ mật thiết với ẩm thực (đặc biệt là uống rượu vô độ), tình chí, khiến can khí uất kết mà gây khí tệ. Khí là soái của huyết, trệ lâu ngày dẫn đến huyết không lưu thông, mạch lạc mất điều hòa mà gây huyết ứ. Do vậy, khí trệ và huyết ứ đồng thời tồn tại hay xuất hiện cái trước, cái sau. Thường bệnh trong thời kỳ đầu là ở khí, mà đa phần là khí trệ. Bệnh kéo dài là ở huyết mà là huyết ứ. [41]

1.2.2.4. *Âm hư thấp trở*

Thấp nhiệt lâu ngày, tỳ vị nội thương, thấp nhiệt đình trệ không tán mà thương âm, can âm dần bị tổn thương, dẫn đến nội nhiệt nhiều động bên trong, mạch lạc mất sự nuôi dưỡng.

Như vậy, cơ chế hình thành bệnh chủ yếu do thấp tà gây ra. Thấp tà có thể từ bên ngoài xâm nhập (ngoại cảm) hoặc sinh ra ở bên trong (nội thương). Vị trí của bệnh chủ yếu ở các tạng phủ Can – đờm, Tỳ - vị, do thấp tà tắc nghẽn ở trung tiêu, khiến tỳ vị mất khả năng vận hóa, can khí uất trệ, rối loạn sơ tiết, đờm dịch bài tiết thất thường, từ đó gây ra hàng loạt chứng trạng trên lâm sàng, điển hình có hoàng đản, hiệp thống,... Bệnh ban đầu là thực chứng, kéo dài lâu ngày không điều trị khỏi sẽ thành hư chứng, trên nền hư chứng có thể gặp tình trạng cấp. Thấp trọc ú trệ lâu ngày có thể chuyển thành tích chứng. Can lạc tắc nghẽn, huyết không thông có thể dẫn đến tình trạng tích thủy ở bụng gọi là “cổ trướng”. Bệnh kéo dài, hao tổn khí huyết, các tạng phủ mất sự nuôi dưỡng có thể phát triển thành chứng “hư lao”.[42]

1.2.3. Phân thể luận trị [40], [44]

1.2.3.1. Can tỳ thấp nhiệt

Triệu chứng: miệng đắng, không muốn ăn, bụng đầy trướng, ngực sườn đầy tức, miệng khô nhưng nhớt, đau tức hạ sườn, da vàng tối, nước tiểu vàng. Lưỡi đỏ, rêu vàng, mạch huyền hoạt sác.

Biện chứng luận trị: Do cảm nhiễm thấp nhiệt từ ngoài vào, hoặc do ăn uống thất điều, uống nhiều rượu, khiến thấp nhiệt nội đình ở tỳ vị, làm vận hóa rối loạn nên ăn không ngon miệng, khó tiêu. Thấp nhiệt lâu ngày uất kết khiến can khí sơ tiết kém sinh ra đắng miệng, ngực sườn đầy tức, đau mạn sườn (những nơi có kinh can đờm đi qua). Thấp nhiệt nung đốt làm hao tổn tân dịch, khiến miệng khô nhưng nhớt, lưỡi đỏ, nước tiểu vàng. Can đờm có quan hệ biểu lý, can khí không sơ tiết thì đờm trấp ất không thông, trệ trong phủ lâu ngày tràn ra ngoài bì phu mà gây hoàng đản.

Pháp điều trị: Thanh nhiệt lợi thấp, kiện tỳ, thoái hoàng

Phương dược: **Nhân trần ngũ linh tán** gia giảm

Nhân trần	20g	Trạch tả	12g
Bạch truật	12g	Sa tiền	12g
Phục linh	12g	Ý dĩ	12g
Trư linh	8g	Đảng sâm	16g

➔ Sắc uống ngày 1 thang uống chia 2 lần

1.2.3.2. *Can uất tỳ hư khí trệ*

Triệu chứng: Đau tức mạn sườn, ngực đầy tức, miệng đắng, ăn kém, người mệt mỏi, đại tiện nát, chất lưỡi nhạt, rêu mỏng, mạch huyền.

Biện chứng luận trị: Do cảm nhiễm thấp nhiệt, hoặc do ẩm thực thất điều, thấp nhiệt nội đình xâm phạm tỳ vị khiến ăn không ngon, chậm tiêu. Bệnh lâu ngày khiến tỳ vị hư suy, không sinh hóa thủy cốc, nguồn khí hậu thiên không đủ làm cơ thể ngày càng mệt mỏi. Tỳ hư thấp trệ, khiến đại tiện phân nát, chất lưỡi nhạt; tỳ hư nguồn sinh huyết không đủ, cơ nhục nuôi dưỡng kém. Can khí không sơ tiết thì đờm trấp trệ lại trong phủ lâu ngày tràn ra bì phu gây hoàng đản.

Pháp điều trị: Sơ can kiện tỳ lý khí.

Phương dược: **Tiêu dao tán** gia giảm.

Sài hồ	12g	Bạch truật	12g
Bạch thược	12g	Đương quy	12g
Bạch linh	6g	Cam thảo	4g

➔ Sắc uống ngày 1 thang uống chia 2 lần.

1.2.3.3. *Can âm thương tổn*

Triệu chứng: đau đầu, choáng váng, hồi hộp, mất ngủ, lòng bàn tay chân nóng, miệng khô khát nước, hay nóng giận, chất lưỡi đỏ, đại tiện táo, tiểu tiện vàng, mạch huyền tế sắc.

Biện chứng luận trị: Có thể do bẩm tố thể trạng âm hư, nhưng phần nhiều do bệnh lâu ngày, khí huyết hư tổn, tỳ hư không cung cấp đủ nguồn sinh huyết. Thấp nhiệt lâu ngày thiêu đốt phần âm khiến can âm hao tổn. Âm hư sinh nội nhiệt gây ngũ tâm phiền nhiệt, miệng khô khát nước, chất lưỡi đỏ, đại tiện táo, tiểu tiện vàng ngắn, mạch tế sắc.

Huyết hư không đủ dưỡng tâm khiến thần bất an sinh ra hồi hộp, mất ngủ. Âm hư, hư hỏa vọng động đi lên trên, lại thêm nguồn sinh khí hậu thiên hư hao do tỳ bất túc khiến não tủy không nuôi dưỡng đầy đủ mà gây đau đầu, hoa mắt chóng mặt. Mạch huyền là mạch bệnh của can tạng.

Pháp điều trị: Tư âm dưỡng can.

Phương dược: **Nhất quán tiễn** gia giảm.

Sa sâm	12g	Bạch thược	12g
Sinh địa	12g	Kỷ tử	12g
Nữ trinh tử	12g	Hà thủ ô	12g
Mạch môn	12g	Táo nhân	10g
Địa cốt bì	12g	Đương quy	12g

→ Sắc uống ngày 1 thang uống chia 2 lần.

1.2.3.4. Khí trệ huyết ứ

Triệu chứng: Sắc mặt tối sạm, môi thâm, lưỡi tím, thể trạng gầy, ăn kém, gân xanh nổi ở bụng, đại tiện khi táo khi nát, tiểu vàng ngắn. Chết lưỡi đỏ có điểm ứ huyết, rêu vàng dính; mạch huyền sáp sác.

Biện chứng luận trị: Thất tình nội thương, can khí uất, uống rượu vô độ, tạng phủ mất điều hòa, thấp nhiệt dịch độc đình lưu, dẫn đến khí huyết vận hành trở trệ, bì phủ mất sự nhu dưỡng, bệnh lâu ngày huyết tổn thương mà gây ra sắc mặt tối sạm, môi thâm, lưỡi tím, người gầy, mạch huyền sáp sác,...

Pháp điều trị: Sơ can lý khí hoạt huyết.

Phương dược: **Đào hồng tứ vật thang** gia giảm

Bạch thược	12g	Hồng hoa	8g
Xuyên khung	12g	Đào nhân	8g
Đương quy	8g	Huyền hồ	8g
Đan sâm	12g	Nga truyệt	12g

→ Sắc uống ngày 1 thang uống chia 2 lần

1.3. Tổng quan về chế phẩm Misocholic tab

1.3.1. Đặc điểm của Misocholic tab

Misocholic tab là một chế phẩm phối hợp 3 thành phần chính bao gồm Tỏi khô, Mật lợn và Actiso. Chế phẩm có công dụng nhuận gan lợi mật, thanh nhiệt, hóa đàm, thông tiểu, nhuận tràng. Tuy chưa có bài thuốc phối hợp này trước đây, nhưng từng thành phần trong thuốc đều được ghi nhận trong y văn ứng dụng điều trị các bệnh về gan. Chưa có nghiên cứu nào về tác dụng dược lý của bài thuốc. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu tác dụng dược lý của chế phẩm Misocholic tab trên động vật thực nghiệm.

1.3.2. Thành phần

Misocholic tab được sản xuất dưới dạng viên nén bao phim tại Công ty Cổ phần Dược Trung ương Mediplantex, đạt tiêu chuẩn cơ sở, gồm:

Bảng 1.1. Thành phần chế phẩm Misocholic tab

Thành phần	Tên khoa học	Hàm lượng
Cao mật lợn	<i>Extractum Fel suillum</i>	50mg
Tỏi khô	<i>Bulbus allii sativa</i>	50mg
Cao khô actiso	<i>Extractum Cynarae scolymus</i>	100mg
Than hoạt tính		25mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline Cellulose (PH 101), Lactose monohydrate, Glycerin, Kollidon CL-F, PVP K30, Tween 80, Magnesi stearate, PVA, PEG 6000, Titan dioxyd, Talc, Màu Brown HT vừa đủ 01 viên.

1.3.3. Phân tích thành phần các loại dược liệu trong *Misocholic tab*

1.3.2.1. Mật lợn



Hình 1.3. Mật lợn [49]

Mật lợn có thể dùng tươi nhưng vì khó uống và không dùng được lâu nên thường được cô đặc thành cao rồi tinh chế. Hiện nay, có nhiều phương pháp tinh chế cao mật lợn. [45]

Thành phần: trong cao mật lợn chủ yếu gồm các muối cholat như hyodesoxycholat, glycocholat, glycodesoxycholat, taurocholat, taurodesoxycholat cholesterol và một số sắc tố mật như bilirubin. [45]

Tác dụng dược lý: Mật lợn có tác dụng chống viêm, giải độc, ức chế vi khuẩn, hạ áp và làm giãn cơ trơn tiểu phế quản [46]. Về tác dụng bảo vệ gan, nó chống viêm theo cơ chế được cho là có liên quan đến khả năng giảm tính thấm mạch máu, ức chế tổng hợp chất trung gian gây viêm, tăng loại bỏ gốc oxy tự do và chống peroxy hóa lipid [8]. Ngoài ra, acid mật trong mật lợn có tác dụng hấp thu lipid và chuyển hóa cholesterol, đồng thời làm tăng hấp thu vitamin trong ruột và thay đổi độ bão hòa của cholesterol trong mật, nhờ đó cải thiện quá trình chuyển hóa lipid [8], lợi mật, tiêu sỏi, kích thích tiết mật [46]. Đã có nghiên cứu in vitro cho thấy Deoxycholic acid (UDCA) trong mật lợn có thể tác động lên uPAR trong dịch nuôi cấy tế bào ung thư gan HepG2, từ đó ức chế khả năng di căn của tế bào HepG2 [47].

Theo YHCT, mật lợn có tên là Trư đờm hay Trư đờm trấp. Vị đắng, tính hàn, quy kinh can, đờm, phế, đại trường.

Công năng: Thanh nhiệt giải độc, chỉ khái, minh mục, thông tiện.

Chủ trị chứng mắt sưng đỏ, yết hầu sưng đau, phế nhiệt khái thấu, bách nhật khái, suyễn nghịch, mục xích, mục ế, tiện bí, tiết ly, thấp nhiệt hoàng đản, yết tý, mụn nhọt, thấp chân,...[48]

1.3.2.2. Tỏi



Hình 1.4. Tỏi [50]

Tên khoa học là *Allium sativum* L. Thuộc họ Hành tỏi (*Liliaceae*). Bộ phận dùng là củ tỏi (*Bulbus Allii*).

Thành phần hóa học: Trong tỏi có khoảng 82% là hợp chất sulfur trong đó có thiosulfinates (allicin) là một hợp chất có tác dụng diệt khuẩn mạnh với *Staphylococcus*. Allii (cystein sulfoxide chính) được chuyển hóa thành allicin bởi enzyme allinase sau khi cắt. Tuy có tác dụng kháng sinh mạnh nhưng chất này dễ bị oxy hóa bởi nhiệt và kiềm gây mất tác dụng. [45], [51].

Tác dụng dược lý: Tỏi có tác dụng diệt khuẩn mạnh đối với *Staphylococcus*, *Streptococcus*, trùng thương hàn, phó thương hàn, trực trùng ly; ngoài ra nó còn có tác dụng chống viêm, giãn mạch hạ áp, chống oxy hóa và chống ung thư [45,52]. Đối với bảo vệ gan, tỏi có tác dụng chống oxy hóa được cho là do hàm lượng phenolic và organosulfur cao. Dịch chiết tỏi tạo ra alliin có tác dụng kiểm soát tạo ra ROS nội bào nhờ ngăn protein kinase hoạt hóa mitogen và ức chế NADPH1 oxidase. Thêm nữa, nó

còn có tác dụng thúc đẩy sự phát triển của các enzyme chống oxy hóa, bảo vệ tế bào khỏi stress oxy hóa. Các đặc tính chống oxy hóa này giúp điều trị các bệnh có liên quan đến stress oxy hóa, mà viêm gan mạn có liên quan mật thiết đến quá trình này [53].

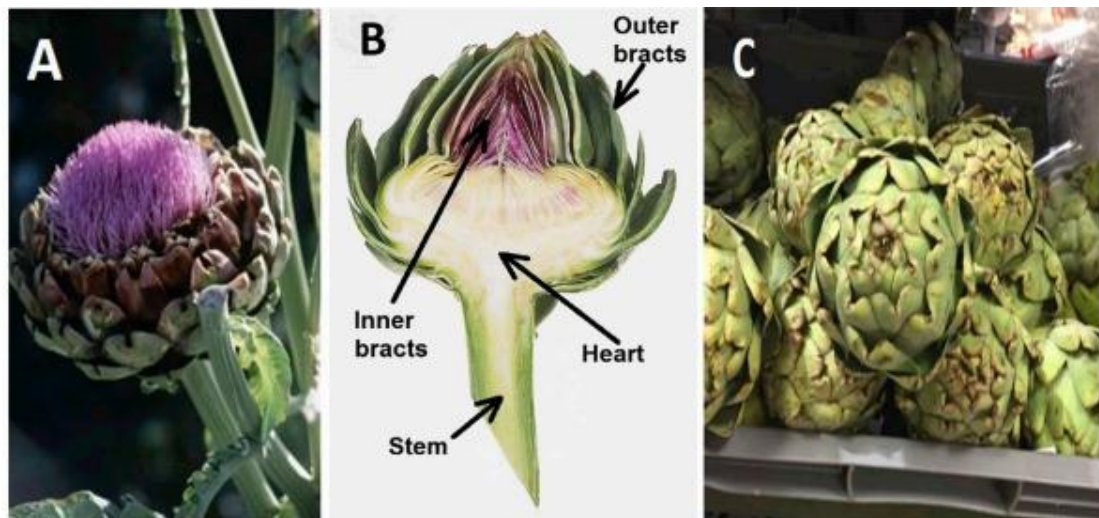
Theo **YHCT**, tỏi có tên gọi là đại toán, ngoài ra còn được gọi là hồ toán (Cỏ Kim Chú), độc đầu toán (Trửu Hậu Phương), thanh toán (Điền Nam Bản Thảo),...

Vị cay tính ôn, quy kinh tỳ, vị, phế, đại trường.

Công năng: ôn trung hành trệ, giải độc, sát trùng.

Chủ trị chứng thương vị đau lạnh, lý, tiết tả, phế lao, bách nhật khái, cảm mạo, ung tiết thũng độc, trường ung, giun bệnh, hầu thống, thủy thũng [54]. Ngoài ra, trong sách Biệt lục có ghi: trừ sán sơ mít, phá trung hà, đau đầu do phong, trị vết thương do kim khí [55].

1.3.2.3. Actiso



Hình 1.5. Actiso [56]

Tên khoa học là *Cynara scolymus L.*, thuộc họ Cúc (*Asteraceae*), dùng thân và lá tươi. [7]

Thành phần hóa học: Dịch chiết phân cực của lá và hoa đầu actiso giàu polyphenol (bao gồm các acid phenol và flavonoid) và inulin. Các thành phần kém phân cực có trong lá actiso bao gồm các sesquiterpen lacton, các acid béo và các

triterpen. Vị đắng của lá là do thành phần cynaropicrin thuộc dẫn chất sesquiterpen lacton. Các sắc tố anthocyanidin chỉ tìm thấy trong hoa đầu của actiso. [7]

Tác dụng dược lý: Actiso có tác dụng chống oxy hóa in vitro, nghiên cứu cho thấy, dịch chiết lá actiso làm tăng superoxid dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathion (GSH) và glutathion peroxidase (GPx), và làm giảm malondialdehyd (MDA) trong gan và huyết tương của động vật bị bệnh so với nhóm chứng. Actiso có tác dụng bảo vệ gan (dịch chiết actiso làm giảm đáng kể trọng lượng gan và men gan) và lợi mật (Cynarin trong actiso giúp tăng tiết acid mật và tăng đào thải cholesterol trong mật, trợ tiêu hóa và tăng cảm giác thèm ăn). Trên tim mạch, actiso có tác dụng tăng sản sinh nitric oxid dẫn đến giãn mạch máu ở các tế bào nội mô động mạch. Ngoài ra, nó còn có tác dụng kháng viêm, kháng khối u. [7]

Trong **YHCT**, các sách dược học Trung Quốc gọi actiso là thái kế, dương kế, triêu kế,... Vị ngọt, tính bình. Công năng: thư can lợi đờm, thanh tiết thấp nhiệt. Chủ trị chứng hoàng đản, ngực sườn đầy đau, thấp nhiệt tả lý [57]

❖ *Phân tích bài thuốc:* Trong bài thuốc, Actiso đóng vai trò là chủ dược, có tác dụng thư can lợi đờm, thanh tiết thấp nhiệt từ đó chống viêm, bảo vệ tế bào gan và lợi mật. Mật lợn vị đắng tính hàn, có tác dụng thanh nhiệt giải độc rất tốt, hỗ trợ Actiso thanh tiết thấp nhiệt đình trệ, lợi đờm, từ đó điều hòa can khí và trung tiêu, đóng vai trò là thần. Tỏi vừa là tá vừa là sứ, kết hợp với Actiso, Mật lợn làm tăng khả năng sát trùng giải độc, lại có tính ôn, quy kinh tỳ vị nên còn có tác dụng ôn trung, nhờ đó điều hòa công năng, đảm bảo tính cân bằng của tổng thể bài thuốc. Kết hợp các vị thuốc với nhau, bài thuốc có công năng thư can lợi đờm, thanh tiết thấp nhiệt hóa đàm, thông tiểu, nhuận tràng. Chủ trị các chứng đầy chướng bụng, ăn uống khó tiêu, vàng da, vàng mắt, nổi mề đay, đại tiện táo,...

1.4. Mô hình nghiên cứu thuốc bảo vệ gan trên động vật thực nghiệm (in vivo)

Mục tiêu của các mô hình nghiên cứu tác động bảo vệ gan là đánh giá khả năng các hợp chất, các phân đoạn hoặc dịch chiết tương tác hoặc tránh tổn thương do các chất độc gan gây ra. Tác động bảo vệ gan có thể đo lường bằng các chỉ số sinh hóa, tỷ lệ sống hay đặc điểm mô học của gan. Có nhiều kiểu mô hình bao gồm mô hình in vitro, mô hình ex vivo và in vivo và mỗi mô hình có thể đánh giá tác động bảo vệ hay điều trị, dựa vào việc các tác nhân bảo vệ gan được dùng trước hay sau khi dùng chất gây độc [58].

Đối với mô hình in vivo, nghiên cứu thực hiện trực tiếp trên động vật sống, phổ biến là chuột, thỏ, khỉ ...; qua mô hình này có thể giúp đánh giá cơ chế bảo vệ. Tổn thương gây ra ở các động vật thử nghiệm do các chất độc gan khác nhau với liều lượng đã biết và tác động của tổn thương và/hoặc khả năng bảo vệ được đánh giá thông qua các thông số chuyển hóa, sinh hóa và đặc điểm mô bệnh học.

Để nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của thuốc, có thể dùng ít nhất các loại nghiệm pháp sau:

- + Đối kháng với tác dụng gây tổn thương do các chất độc trên gan;
- + Tác dụng lợi mật và chống ứ mật;
- + Tác dụng điều hòa miễn dịch;
- + Tác dụng trên virus viêm gan

Hiện nay, trên thế giới và Việt Nam chủ yếu thường áp dụng mô hình nghiên cứu đối kháng với tác dụng gây tổn thương do các chất độc trên gan (bao gồm hai hướng là bảo vệ gan - gây độc trên gan sau khi dùng thuốc thử nghiệm và tăng phục hồi tổn thương gan - gây độc gan trước khi dùng thuốc thử nghiệm). Ngoài ra có thể tiến hành thêm một số nghiên cứu tác dụng dược lý liên quan như tác dụng chống viêm, chống oxy hóa ... góp phần chứng minh cho cơ chế tác dụng về khả năng bảo vệ gan và tăng phục hồi tổn thương gan của thuốc [59].

Chuột cống trắng và chuột nhắt trắng là những động vật thường dùng nhất trong nghiên cứu. Mỗi chất độc với gan có thể ảnh hưởng đến một số chức năng khác nhau của cơ quan dưới tế bào gan, do đó nhiều khi cần phải thử thuốc trên nhiều chất độc đối với gan. Ngoài ra, có rất nhiều thông số để đánh giá chức năng gan trong huyết thanh như AST, ALT, protein toàn phần, albumin, bilirubin ... cần nghiên cứu để đánh giá sự tổn thương và phục hồi chức năng của các bào quan trong tế bào gan như ty thể, lysosom, hoặc bào tương, bên cạnh đó các đánh giá về mô bệnh học thường bổ sung rất tốt cho nghiên cứu hóa sinh và rất có ích khi nghiên cứu tác dụng của thuốc trên sự tái sinh gan [59].

Hiện nay có một số chất được dùng để gây tổn thương gan trên mô hình tổn thương gan do các chất độc đối với gan thực nghiệm như CCl₄, PAR, Dgalactosamin, aflatoxin B, concanavalin A, rượu.... [59]

1.4.1. Mô hình gây tổn thương gan bằng rượu trên động vật thực nghiệm

Nhiều mô hình sử dụng động vật gặm nhấm đã được thiết kế để nghiên cứu ảnh hưởng của rượu lên sự khởi phát và tiến triển của viêm gan cấp và mạn. Để đạt được mô hình động vật mong muốn về rối loạn do rượu, cần xem xét các yếu tố như lượng, đường dùng, thời gian sử dụng ethanol và chủng động vật. Lượng và thời gian sử dụng ethanol đủ để duy trì nồng độ cồn trong máu cao ổn định và đủ lâu để gây ra tổn thương cấp tính hoặc mạn tính. Về đường dùng, có nhiều nghiên cứu về việc sử dụng ethanol đường hít, tiêm tĩnh mạch hay tiêm phúc mạc, các phương pháp này có thể khắc phục tình trạng không muốn uống đồ uống có cồn ở hầu hết các loài gặm nhấm và kiểm soát chính xác lượng ethanol hấp thụ. Tuy nhiên, các mô hình này không thể mô phỏng được quá trình uống rượu tự nhiên (tức qua đường tiêu hóa) và các quá trình chuyển hóa như ở người. Do đó, các phương pháp không phải uống thường dùng trong lĩnh vực nghiên cứu về nghiện rượu và mô tả hành vi, còn đường uống thường dùng trong các nghiên cứu liên quan đến tổn thương gan do rượu. [60],[61],[62] Các mô hình cho VGM tính thường cho uống kéo dài 4 - 12 tuần, với chế độ ăn được thiết kế đặc biệt. Tổn thương gan cấp và mạn có sự chồng chéo đáng kể về mặt bệnh lý [63].

Bảng 1.2. Một số mô hình gây bệnh gan do rượu trên động vật thực nghiệm [63]

Mô hình	Động vật thực nghiệm	Đặc điểm	Ưu, nhược điểm
Chế độ uống lỏng Lieber-DeCarli (LDE)	Chuột/chuột nhắt	Cho uống ethanol mãn tính (4-12 tuần)	Ưu điểm: dễ thực hiện, ALT và AST tăng rõ rệt, cho uống trong thời gian ngắn và không có tỷ lệ tử vong. Nhược điểm: nồng độ rượu được duy trì tương đối thấp nên không có bệnh lý tiến triển nặng như xơ gan.
	Chuột/chuột nhắt	Cho uống ethanol mãn tính một hoặc nhiều lần (4 - 6 tuần)	Ưu điểm: dễ thực hiện, ALT, AST và tình trạng gan nhiễm mỡ tăng rõ rệt. Nhược điểm: không có bệnh lý tiến triển nặng như xơ gan. Ngoài ra, việc cho uống nhiều lần khiến chuột có tỷ lệ tử vong cao.
	Chuột/chuột nhắt	Sau khi cho uống ethanol mãn tính. Gây độc lần 2 bằng các chất gây độc cho gan khác như diethylnitrosamine (DEN), lipopolysaccharide (LPS),	Ưu điểm: dễ thực hiện, ALT, AST và tình trạng gan nhiễm mỡ tăng rõ rệt, có thể gây tình trạng xơ gan. Nhược điểm: việc cho uống dài hạn và nhiều lần, tiêm thuốc làm tỷ lệ tử vong cao.

		carbon tetrachloride (CCI ₄) hay acetaminophen (APAP) trong 4 -12 tuần	
Cho uống ethanol tự do	Chuột	Uống rượu hòa với nước (10 ngày hoặc 1-2 tuần)	Ưu điểm: dễ thực hiện, tăng nhẹ AST, ALT và tình trạng gan nhiễm mỡ; cho ăn ngắn hạn với tỷ lệ tử vong thấp. Nhược điểm: không gây ra tổn thương xơ gan hoặc xơ hóa gan tiến triển.
Mô hình Tsukamoto-Pháp	Chuột/chuột nhắt	Truyền dịch dạ dày (2-3 tháng)	Tăng AST, ALT và tình trạng gan nhiễm mỡ rõ rệt. Mô hình gây xơ gan nhẹ trên động vật thực nghiệm. Khó thực hiện, yêu cầu chăm sóc chuyên sâu, cho ăn dài hạn với tỷ lệ tử vong cao.
Mô hình NIAA	Chuột	LDE sau đó cho uống ethanol rượu liều cao 1 lần (5g/kg cơ thể)	Tiết kiệm chi phí và thời gian, việc cho uống rượu liều cao làm tăng thâm nhiễm bạch cầu trung tính, nồng độ cồn trong máu cao, các tổn thương gan bao gồm viêm và gan nhiễm mỡ.
	Chuột/chuột nhắt	LDE sau đó cho uống ethanol rượu	Tiết kiệm chi phí và thời gian, việc cho uống rượu liều cao

		liều cao 3 lần (5g/kg cơ thể)	làm tăng thâm nhiễm bạch cầu trung tính, nồng độ cồn trong máu cao, các tổn thương gan tăng rõ rệt và tăng ERK1/2
--	--	----------------------------------	--

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sau khi nuôi chuột tại phòng thí nghiệm từ 5-7 ngày, sau đấy cho uống ethanol mạn tính mỗi ngày với nồng độ tăng dần từng tuần từ 10% - 40% trong 4 tuần đầu và duy trì uống ethanol 40% trong thời gian 4 tuần còn lại với thể tích uống 0,1 mL/10g. Phương pháp gây mô hình này là dễ thực hiện, đảm bảo dinh dưỡng bình đẳng nghiêm ngặt với các biện pháp kiểm soát, đồng thời mô phỏng kiểu uống rượu mạn tính trên người và đã có những nghiên cứu với mô hình tương tự cho kết quả tốt trong việc gây mô hình viêm gan mạn để đánh giá tác dụng của sản phẩm nghiên cứu [75-79].

1.4.2. Mô hình gây tổn thương gan bằng paracetamol trên động vật thực nghiệm

PAR là thuốc giảm đau và hạ sốt được sử dụng rộng rãi. Ở liều cao, PAR gây tổn thương gan cấp tính và hoại tử tế bào gan [67]. Ở liều điều trị, PAR chủ yếu được chuyển hóa thành dạng glucuronid hoặc dẫn xuất sulfat và bài tiết, phần còn lại chuyển hóa thành các chất phản ứng trung gian, được loại bỏ bằng cách kết hợp với GSH [68].

PAR là mô hình được sử dụng phổ biến nhất của cơ chế gây độc gan trực tiếp. Khi dùng quá liều, PAR bị oxy hóa bởi CYP450 (chủ yếu là đồng phân CYP2E1) thành NAPQI, nhanh chóng gắn vào GSH. NAPQI là một chất độc với tế bào, nó gắn vào protein tế bào gan, gây viêm và hoại tử tế bào gan. Với liều điều trị, một lượng nhỏ NAPQI tạo ra sẽ liên hợp với glutathion - chất chống oxy hóa tự nhiên của cơ thể sẵn có trong gan để tạo ra hợp chất không gây độc và đào thải ra ngoài. Tuy nhiên, nếu tốc độ sinh NAPQI lớn hơn tốc độ khử độc bởi GSH trong gan thì lượng NAPQI dư thừa sẽ liên kết hóa trị với các nhóm sulfhydryl của protein ty thể hình thành sản phẩm cộng của protein và PAR gây ức chế hô hấp của ty thể và stress oxy hóa ty thể bằng cách tạo ra các gốc oxy hóa tự do, nhóm hydroxyl, các gốc nitrit và nitrat, sau đó sẽ làm tăng hoạt hóa tế bào Kupffer và tăng sản xuất các chất trung gian gây độc tế bào như

cytokin và gốc tự do dẫn đến phá hủy ty thể, ADN phân mảnh dẫn gây ra chết tế bào theo chương trình và hủy hoại tế bào [68].

Chuột là động vật được ưu tiên cho các mô hình nghiên cứu về quá liều PAR, liều PAR gây độc cho chuột và cho người là tương đương nhau, cơ chế gây độc ở chuột giống như ở người với sự suy giảm GSH, liên kết với protein, tổn thương ty thể, stress oxy hóa, phân mảnh ADN và kích hoạt Jnk 34. Chuột nhắt trắng được ưu tiên lựa chọn trong đa số các nghiên cứu do chuột cống trắng ít có liên kết với protein của ty thể mặc dù được dùng PAR liều cao hơn và không có tổn thương ty thể và stress oxy hóa. [68], [69]

PAR là một hóa chất thường dùng để gây mô hình độc gan cấp tính, chưa có nhiều các nghiên cứu về tổn thương gan mạn tính do PAR gây ra, do vậy vẫn còn những tranh cãi về tác dụng mạn tính thay đổi tùy thuộc theo loài động vật thí nghiệm, liều dùng, đường dùng,...của PAR. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nuôi chuột trong 5-7 ngày, sau đó gây mô hình VGM bằng PAR đường uống liều 100 mg/kg/ngày trong 7 tuần, dựa theo nghiên cứu của Douichene 2020 [70]. Tác giả đã gây mô hình bằng cách cho chuột dùng PAR với liều 100 mg/kg trong 7 tuần đầu, sau đó tăng lên 200 mg/kg trong 7 tuần cuối. Kết quả cho thấy sự gia tăng các enzyme huyết thanh gan như AST, ALT, GGT; các rối loạn chức năng gan được đánh giá trên chỉ số glucose máu và albumin máu được thể hiện. Đồng thời, tổn thương vi thể ghi nhận bao gồm thoái hóa mỡ, các tổn thương sung huyết nhẹ, phù khoảng cửa, thâm nhiễm tế bào viêm mạn và chết theo chương trình. Một nghiên cứu khác của tác giả Blessing O. (2023) [71] đã gây mô hình viêm gan mạn bằng PAR với thời gian 8 tuần và cho những kết quả tổn thương khá tương đồng, nghiên cứu có thêm những ảnh hưởng trên các chỉ số marker oxy hóa gan có ý nghĩa thống kê. Do vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành giữ nguyên liều PAR đường uống 100mg/kg/ngày trong 7 tuần để gây mô hình và đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm nghiên cứu.

1.5. Các nghiên cứu về viêm gan mạn trên thực nghiệm

1.5.1. Nghiên cứu trên thế giới

VGM có nhiều nguyên nhân, trong đó do rượu, thuốc - hóa chất là nguyên nhân thường gặp chỉ sau tác nhân virus và có thể tiến triển nặng gây tử vong. Trên thế giới có nhiều công trình nghiên cứu trên cả lâm sàng và thực nghiệm để đánh giá tác dụng của các chất, thuốc,... trong điều trị viêm gan do rượu, do thuốc – hóa chất. Nhiều chế phẩm có nguồn gốc từ thảo dược có tác dụng điều trị tốt, làm giảm bớt các tác dụng không mong muốn và có nhiều tiềm năng hứa hẹn trong điều trị.

Nghiên cứu của Xiao Yu và cộng sự (2016) cho thấy Quercetin – một flavonoid tự nhiên – có khả năng làm giảm tổn thương ty thể gan mạn tính do ethanol gây ra. Ở mô hình chuột uống ethanol trong 15 tuần (chiếm 30% tổng năng lượng), xuất hiện tổn thương ty thể rõ rệt như biến đổi cấu trúc, giảm diện thể màng và thay đổi thành phần lipid màng. Quercetin liều 100 mg/kg giúp cải thiện đáng kể các tổn thương này thông qua việc ngăn ethanol ức chế mitophagy, tăng cường ty thể. [72]

Nghiên cứu của Baoying Wang và cộng sự (2019) về tác dụng bảo vệ gan của Curcumin trên mô hình tổn thương gan mạn tính do rượu ở chuột cho kết quả tốt thông qua tác dụng điều chỉnh rối loạn chức năng ty thể và ức chế oxy lưới nội chất, chống viêm của Curcumin.[73].

Nghiên cứu của Joshua Silva và cộng sự (2020) đánh giá tác dụng bảo vệ gan của Dihydromyricetin - một bioflavonoid được phân lập từ cây khúng khéng (*Hovenia dulcis*) - trên mô hình tổn thương gan mạn do nuôi ethanol tự do đem lại kết quả tốt nhờ làm giảm tình trạng gan nhiễm mỡ, triglycerid và các dấu tổn thương gan mạn tính do rượu, giảm các cytokine và chemokine tiền viêm.[74]

Nghiên cứu của Garima Mishra và cộng sự (2015) đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chiết xuất cồn rễ cây Dứa dại (*Pandanus odoratissimus*) trên mô hình độc tính gan do PAR liều 200mg/kg thể trọng trong 7 ngày gây ra ở chuột. Kết quả cho thấy dịch chiết xuất có tác dụng bảo vệ gan bằng cách phục hồi đáng kể nồng độ enzyme huyết thanh

về mức bình thường, tương đương với silymarin ở liều 400 mg/kg, kết quả mô bệnh học cũng phù hợp với các chỉ số tổn thương gan.[75]

Nghiên cứu của Salima Douichene và cộng sự (2020) đánh giá tác dụng bảo vệ gan của *Curcuma longa* trên mô hình gây độc gan mạn tính bằng PAR ở chuột nhắt Swiss cho các kết quả khả quan. Ở lô mô hình, các chỉ số AST, ALT, GGT, glucose và albumin máu tăng có ý nghĩa thống kê và kết quả mô bệnh học gan cho thấy hình ảnh tổn thương mạn tính rõ ràng. Nhóm được điều trị bằng chiết xuất dược liệu có sự cải thiện rõ rệt về các chỉ số này cũng như hình ảnh vi thể. [70]

1.5.2. Nghiên cứu trong nước

Trong nước, đã có nhiều công trình nghiên cứu trên thực nghiệm về tác dụng điều trị của các loại thuốc, thảo dược trên mô hình viêm gan nói chung và do rượu, thuốc – hóa chất nói riêng.

Nghiên cứu của tác giả Trần Công Luận và cộng sự (2017) đánh giá tác dụng bảo vệ gan của viên nang Đinh Lăng (*Polyscias Fruitica* (L.) Harms) trên mô hình gây tổn thương gan mạn tính bằng ethanol. Nghiên cứu tiến hành trên mô hình chuột nhắt trắng bị gây tổn thương gan mạn tính bằng rượu với các liều tăng dần trong 4 tuần. Kết quả cho thấy, Viên nang Đinh lăng làm giảm hàm lượng MDA và phục hồi hàm lượng GSH nội sinh trong dịch đồng thể gan chuột về mức bình thường (tác dụng tương tự silymarin liều 0,1g/kg).[64]

Nguyễn Thị Thu Hương và cộng sự (2023) đã nghiên cứu đánh giá tác dụng bảo vệ gan của viên nang phối hợp Bạch hoa xà thiệt thảo-Bán chi liên trên mô hình gây tổn thương gan bởi PAR-ethanol cho kết quả tốt. Với liều 1 - 2 viên/kg, các tổn thương gan được cải thiện, hoạt độ ALT, AST cũng như các marker oxy hóa gan MDA và GSH cải thiện có ý nghĩa thống kê tương đương với silymarin (liều 0,1 g/kg) . [76]

Nghiên cứu của tác giả Phạm Thủy Phương và cộng sự (2023) đánh giá tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa của viên nén BogaTN trên mô hình gây viêm gan bằng PAR cho kết quả viên nén BogaTN liều 1,55g và 4,64g cao khô dược liệu/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa trên mô hình gây độc gan bằng PAR [77]

Nghiên cứu của tác giả Trần Hữu Đức và cộng sự (2024) về đánh giá tác dụng bảo vệ gan của viên nén Bảo đường can PC. Nhóm tác giả gây mô hình VGM do Ethanol trên chuột nhắt trắng Swiss bằng cách cho chuột uống ethanol hằng ngày theo nồng độ tăng dần từng tuần (10%, 20%, 30%, 40%) trong 4 tuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy 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 Ethanol. Liều 4,32 viên/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan thông qua làm giảm cân nặng gan; giảm hoạt độ các enzym gan; giảm stress oxy hoá tại gan có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình và cải thiện cấu trúc vi thể gan [65]

Nghiên cứu của tác giả Trần Thanh Tùng và cộng sự (2025) đánh giá tác dụng bảo vệ gan của viên nang cứng Protecful trên mô hình gây viêm gan bằng ethanol tương tự với mô hình trên cho thấy Protecful liều 345,6 mg/kg/ ngày có xu hướng tác dụng bảo vệ gan trên mô hình này. Liều 1036,8 mg/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan thông qua làm tăng cân nặng chuột, giảm cân nặng gan, giảm hoạt độ các enzym gan, tăng nồng độ albumin, giảm stress oxy hoá tại gan có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình và cải thiện cấu trúc vi thể gan của chuột nhắt trắng gây viêm gan do ethanol. [66]

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Sản phẩm nghiên cứu

Tên sản phẩm: Misocholic tab (Chorlatcyn).

Số lô sản xuất: CH01. Ngày sản xuất: 28/02/2025.

Thành phần:

Thành phần	Tên khoa học	Hàm lượng
Cao mật lợn	<i>Extractum Fel suillum</i>	50mg (Tương đương 500mg mật lợn tươi)
Tỏi khô	<i>Bulbus allii sativa</i>	50mg (Bột)
Cao khô actiso	<i>Extractum Cynarae scolymus</i>	100mg (Tương đương 1000mg actiso)
Than hoạt tính		25mg

+ Thành phần tá dược: Microcrystalline Cellulose (PH 101), Lactose monohydrate, Glycerin, Kollidon CL-F, PVP K30, Tween 80, Magnesi stearate, PVA, PEG 6000, Titan dioxyd, Talc, Màu Brown HT vừa đủ 01 viên.

Dạng bào chế: viên nén bao phim.

Sản xuất tại: Công ty Cổ phần Dược Trung ương Mediplantex. Đạt tiêu chuẩn cơ sở (Quy trình bào chế, tiêu chuẩn cơ sở và phiếu kiểm nghiệm được trình bày trong Phụ lục 1, 2, 3).

Liều dùng: uống 01 viên/lần x 3 lần/ngày. Uống sau bữa ăn. (Phụ lục 4)

Liều dùng nghiên cứu trên chuột nhắt (sử dụng hệ quy đổi là 12):

- + Liều tương đương liều dự kiến lâm sàng: 0,72 viên/kg/ngày
- + Liều cao gấp 2 lần liều dự kiến lâm sàng: 1,44 viên/kg/ngày

2.1.2. Thuốc đối chứng, hóa chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

- Thuốc đối chứng: Silymarin 150 mg (biệt dược Silygamma) dạng viên nén bao phim do Công ty Dragenopharm Apotheker Puschl GmbH (Đức) sản xuất.
- Ethanol 70° của Công ty TNHH hoá chất và trang thiết bị Y tế Thuận Phát. Ngày sản xuất: 22/02/2022. Hạn sử dụng: 22/02/2027.
- Paracetamol viên nén sủi bọt 500 mg (biệt dược Efferalgan) do công ty UPSA SAS, Pháp.
- Nước muối sinh lý.
- Dung dịch xét nghiệm máu dùng định lượng trên máy phân tích huyết học tự động Horiba ABX Micros ES 60 (Horiba Medical, Pháp).
- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline Phosphatase (ALP); cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C), albumin (ALB), bilirubin toàn phần (TBIL), ure (UR); creatinine (CREA) và glucose (GLU) của hãng Erba – Đức, định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba.
- Các hóa chất nghiên cứu dùng để xác định hàm lượng MDA và GSH trong gan: Acid ascorbic, muối Mohr, acid thiobarbituric, kali clorid, acid tricloacetic, 5,5-dithiol-bis (2-nitrobenzoic acid) (Sigma Aldrich, Đức).
- Các hóa chất để định lượng các yếu tố đông máu Fibrinogen và prothrombin.
- Các hóa chất để làm tiêu bản mô bệnh học đạt tiêu chuẩn phòng thí nghiệm.
- Formaldehyd, các hóa chất làm giải phẫu bệnh.
- Máy xét nghiệm sinh hóa Erba Chem 5 V3 (Ấn Độ).
- Máy đo quang phổ tử ngoại khả kiến Specord210 (AnalytikJena, Đức).
- Bộ dụng cụ phẫu thuật, máy ảnh, kính lúp, kính hiển vi.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn dược lý –Trường đại học Y Hà Nội.

Thời gian nghiên cứu: tháng 5/2025 – tháng 11/2025

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 30 ± 5 g. Chuột được nuôi 5-7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu tại Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội. Chuột được ăn bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột nhắt, uống nước tự do.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm *Misocholic tab* trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng ethanol

Phương pháp gây mô hình: Uống ethanol hằng ngày theo nồng độ tăng dần, (10%, 20%, 30%, 40%) với thể tích cho uống là 10 mL/kg, trong thời gian 8 tuần.[64], [66], [74]

Chuột nhắt trắng chủng Swiss được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 20 con:

Lô nghiên cứu		Dùng thuốc
1	Chứng sinh học	Uống dung môi pha chế phẩm thể tích 20 ml/kg/ngày
2	Mô hình	Uống ethanol + dung môi pha chế phẩm thể tích 20 ml/kg/ngày
3	Chứng dương silymarin	Uống ethanol + uống silymarin liều 140 mg/kg/ngày, thể tích uống 20 ml/kg/ngày
4	Misocholic tab liều cao (1,44 viên/kg/ngày)	Uống ethanol + uống Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày, thể tích uống 20 ml/kg/ngày.
5	Misocholic tab liều thấp (0,72 viên/kg/ngày)	Uống ethanol + uống Misocholic tab liều thấp 0,72 viên/kg/ngày, thể tích uống 20 ml/kg/ngày.

Cách thức tiến hành:

Chuột từ lô 2 đến lô 5 được uống ethanol hằng ngày trong 4 tuần đầu theo nồng độ tăng dần từng tuần (10%, 20%, 30%, 40%) với thể tích cho uống là 10 mL/kg cân nặng

chuột/ngày. Từ tuần thứ 5 đến tuần thứ 8, chuột được duy trì uống ethanol nồng độ 40%. Một giờ sau khi uống ethanol, chuột được uống nước cất/mẫu thử hoặc chứng dương tương ứng theo từng lô.

Sau 8 tuần, lấy máu động mạch cảnh, li tâm tách huyết thanh để làm xét nghiệm công thức máu (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, thể tích trung bình hồng cầu); định lượng nồng độ AST, ALT, ALP, GGT, Albumin, glucose, chỉ số lipid máu (cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL-C), nồng độ bilirubin toàn phần; ure, creatinin. Bóc tách gan, sau đó cân ngay trên cân phân tích, quan sát đại thể gan, lấy một phần gan để quan sát vi thể, phần còn lại nghiền thành dịch đồng thể để xác định nồng độ MDA, GSH.

Đánh giá các chỉ số:

Trọng lượng cơ thể: Trọng lượng cơ thể của chuột thí nghiệm được kiểm tra định kỳ trong suốt thời gian thử nghiệm.

Các thông số công thức máu: số lượng bạch cầu (BC), số lượng hồng cầu (HC), số lượng tiểu cầu (TC) và thể tích trung bình hồng cầu (MCV).

Các thông số sinh hóa: Máu động mạch cảnh được lấy vào trong các ống không có EDTA được ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong 10 phút. Huyết thanh tách ra được phân tích bằng máy phân tích sinh hoá bán tự động Erba Chem 5v3 (Ấn Độ), đối với các thông số sau:

- Các thông số đánh giá mức độ tổn thương gan: AST, ALT, ALP, GGT
- Các thông số đánh giá chức năng gan: Lipid máu (TC, TG, HDL-C), Albumin (ALB), glucose (GLU), bilirubin toàn phần (TBIL).
- Các thông số đánh giá chức năng thận: Urê (UR) và creatinine (CREA).

Trọng lượng tương đối gan chuột.

Hình ảnh đại thể (mô tả đại thể, chụp ảnh gan đại thể).

Các marker tổn thương oxy hoá: Tách gan của 8 chuột ngẫu nhiên và nghiền dịch đồng thể để xác định hàm lượng malondialdehyd (MDA) và glutathion (GSH).

- Định lượng MDA theo phương pháp Wasowich và Balahoroglu có cải tiến: 100mg gan nghiền đồng thể trong 1 ml dung dịch đệm KCl 0,15 %. Hút 50µl dịch đồng thể cho vào cùng 200 ml H₂O, 250 ml dung dịch acid thiobarbituric 0,25% pha trong acid acetic, đun cách thủy ở 95°C trong 60 phút, để nguội, thêm 25µl HCl 5N, lắc đều, li tâm 3000v/phút x 10 phút, hút dịch trong đo quang ở bước sóng 532 nm. Hàm lượng MDA được tính theo phương trình hồi quy tuyến tính của chất chuẩn là 1,1,3,3-tetraethoxypropane với các nồng độ 0,2; 0,3; 0,4; 0,6 và 0,8 nmol/ml.
- Định lượng GSH: Thực hiện phản ứng trên đĩa 96 giếng, lấy 10µl dịch đồng thể gan (đã li tâm 15000 vòng/phút x 20 phút) + 35µl Tris-HCl pH 8,2 + 25µl DTNB + 130µl methanol, lắc đều, li tâm 3000v/5 phút, hút dịch trong đo mật độ quang ở 412 nm. Hàm lượng GSH trong gan được tính dựa vào đường chuẩn GSH được xây dựng với các nồng độ 0; 25; 50; 125 và 250µl GSH 1 mM.

Kiểm tra mô bệnh học:

Các mẫu gan của 6 chuột ngẫu nhiên được cố định trong formalin 10% trong 24 giờ và được xử lý theo phương pháp thường quy, nhúng trong parafin, cắt lát ở độ dày 4–5 µm và nhuộm Hematoxylin&eosin để nghiên cứu mô bệnh học dưới kính hiển vi quang học (Olympus DP22). Bốn đặc điểm mô học được kết hợp để tạo ra tổng điểm đánh giá mức độ tổn thương cuối cùng: giai đoạn xơ hóa (0-3), ứ đọng bilirubin (0-2), thâm nhiễm đa nhân (0-2) và ty thể không lồ (0-2) với tổng điểm tối đa 9 điểm. [78], [79]

Đặc điểm		Điểm
Giai đoạn xơ hoá (Fibrosis stage)	Không xơ hóa hoặc xơ hóa khoảng cửa	0
	Xơ hóa ran rộng	0
	Xơ hóa bắc cầu hoặc xơ gan	+3
Ứ bilirubin (Bilirubinostasis)	Không	0
	Chỉ tế bào gan	0
	Tiểu quản mật hoặc ống dẫn mật	+1
	Tiểu quản mật hoặc ống dẫn mật kèm tế bào gan	+2
Thâm nhiễm đa nhân (Polymorphonuclear infiltration)	Không/nhẹ	+2
	Nặng	0
Ty thể khổng lồ (Megamitochondria)	Không	+2
	Có	0

Dựa trên tổng số điểm đạt được, mức độ tổn thương gan được chia thành ba loại: nhẹ (điểm 0–3), trung bình (điểm 4–5) và nặng (điểm 6–9).

2.4.2. Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng paracetaamol

Phương pháp gây mô hình: Uống PAR hằng ngày liều 100mg/kg/ngày trong 7 tuần theo nghiên cứu của Douichene 2020 và có cải tiến phù hợp với điều kiện tại Việt Nam. [70]

Chuột nhắt trắng chủng Swiss được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 20 con:

Lô nghiên cứu		Dùng thuốc
1	Chứng sinh học	Uống dung môi pha chế phẩm, uống 0,2ml/10g/ngày
2	Mô hình	Uống dung môi pha chế phẩm + uống PAR, thể tích uống 0,2ml/10g/ngày
3	Chứng dương silymarin	Uống silymarin liều 140 mg/kg/ngày + uống PAR thể tích 0,2ml/10g/ngày

4	Misocholic tab liều cao (1,44 viên/kg/ngày)	Uống Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày + uống PAR, thể tích uống 0,2 mL/10 g/ngày
5	Misocholic tab liều thấp (0,72 viên/kg/ngày)	Uống Misocholic tab liều thấp 0,72 viên/kg/ngày + + uống PAR, thể tích uống 0,2 mL/10 g.

Cách thức tiến hành:

Chuột được cho uống mẫu thử hoặc nước cất liên tục vào các buổi sáng trong 7 tuần. Các chỉ số nghiên cứu được xác định sau 7 tuần điều trị với Misocholic tab. Các mẫu máu động mạch cảnh của chuột được sử dụng để phân tích các thông số sinh hóa khác nhau. Tách gan, đánh giá đại thể và bảo quản trong dung dịch formalin (10%) để phục vụ các phân tích xét nghiệm mô học.

Đánh giá các chỉ số:

Trọng lượng cơ thể: Trọng lượng cơ thể của chuột thí nghiệm được kiểm tra định kỳ trong suốt thời gian thử nghiệm.

Các thông số sinh hóa: Máu động mạch cảnh được lấy vào trong các ống không có EDTA được ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong 10 phút. Huyết thanh tách ra được phân tích bằng máy phân tích sinh hoá bán tự động Erba Chem 5v3 (Ấn Độ), đối với các thông số sau:

- Các thông số đánh giá mức độ tổn thương gan: AST, ALT, ALP, GGT.
- Các thông số đánh giá chức năng gan: Lipid máu (TC, TG, HDL-C), Albumin (ALB), glucose (GLU), bilirubin toàn phần (TBIL), thông số đông máu (Fibrinogen, thời gian PTs, INR, PT%).
- Các thông số đánh giá chức năng thận; Urê (UR) và creatinine (CREA).

Trọng lượng tương đối gan chuột.

Các marker tổn thương oxy hoá: Tách gan của 8 chuột ngẫu nhiên và nghiền dịch đồng thể để xác định hàm lượng malondialdehyd (MDA) và glutathion (GSH). Phương pháp định lượng tương tự với mô hình thực nghiệm gây VGM bằng ethanol.

Kiểm tra mô bệnh học:

Các mẫu gan của chuột ngẫu nhiên được cố định trong formalin 10% trong 24 giờ và được xử lý theo phương pháp thường quy, nhúng trong parafin, cắt lát ở độ dày 4–5 µm và nhuộm Hematoxylin&eosin để nghiên cứu mô bệnh học dưới kính hiển vi quang học (Olympus DP22). Đánh giá điểm các tổn thương trên vi thể mô bệnh học gan. Các điểm tổn thương ở mô gan được cho điểm là 0 = bình thường, 1 = nhẹ (Tổn thương 1% - 30%), 2 = trung bình (31% - 70%) và 3 = nặng (>70%), dựa trên % mô bị ảnh hưởng. [70], [80], [81]

Mô	Tổn thương trên quan sát mô bệnh học
Gan	- Viêm quanh khoảng cửa, tiểu thùy - Xâm nhập của tế bào viêm - Thoái hóa nước (Không bào) trong tế bào gan - Thoái hóa mỡ - Ứ mật - Hoại tử - Xơ hóa

2.5. Sai số và biện pháp không chế sai số

Sai số các phương pháp thu thập số liệu. Các phương pháp được áp dụng để hạn chế tối đa các sai số có thể xảy ra trong quá trình thu thập, phân tích và xử lý số liệu.

Đầu tiên, đối tượng nghiên cứu (các động vật thí nghiệm) được tuyển chọn khắt khe, đảm bảo sức khỏe tốt và đồng nhất về các chỉ số sinh lý.

Thứ hai, quy trình thực nghiệm được chuẩn hóa chặt chẽ, từ thời gian tiến hành đến các thao tác đo đạc. Các thiết bị hiện đại trong phòng thí nghiệm được sử dụng để thu thập dữ liệu chính xác.

Cuối cùng, phân tích số liệu được tiến hành bằng phần mềm chuyên dụng, đảm bảo tính khách quan và độ tin cậy cao. Các tiêu chuẩn và chỉ tiêu rõ ràng để đưa ra kết quả chính xác và sát với mục tiêu.

2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 20.0. Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê Student's t-test, paired sample t-test. Ngoài ra có kiểm định sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu bằng phân tích SPSS với thống kê thích hợp.

Kết quả được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Thí nghiệm được tiến hành trên mẫu chuột nhắt trắng, số lượng tối ưu nhằm đảm bảo độ tin cậy và phân tích thống kê.

Mọi trường hợp chuột chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định.

Toàn bộ quá trình, từ lựa chọn, nuôi dưỡng, chăm sóc đến sử dụng động vật, đều nghiêm túc tuân thủ "Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế của Bộ Y tế".

Việc hạn chế số lượng động vật thí nghiệm được ưu tiên hàng đầu. Mọi thao tác đều được thực hiện với sự cân trọng tối đa, bảo đảm tính khoa học và đạo đức.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng ethanol

3.1.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên sự thay đổi thể trọng chuột trên mô hình thực nghiệm viêm gan mạn bằng ethanol

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên sự thay đổi thể trọng chuột mô hình thực nghiệm viêm gan mạn bằng ethanol

Lô nghiên cứu	Trọng lượng chuột (gam)		
	Trước nghiên cứu	Sau 4 tuần	Sau 8 tuần
Lô 1: Chứng sinh học	27,69 ± 2,98	30,94 ± 4,67	35,06 ± 5,52
P _{trước-sau}		< 0,01	< 0,001
Lô 2: Mô hình	28,47 ± 2,56	32,20 ± 3,57	33,93 ± 4,10
P _{trước-sau}		< 0,001	< 0,001
Lô 3: Silymarin	29,65 ± 1,58	33,59 ± 3,99	36,06 ± 4,84
P _{trước-sau}		< 0,01	< 0,001
Lô 4: Misocholic tab liều cao	29,72 ± 2,52	34,11 ± 3,16	34,00 ± 3,48
P _{trước-sau}		< 0,01	< 0,01
Lô 5: Misocholic tab liều thấp	29,47 ± 2,00	33,24 ± 2,86	34,59 ± 4,15
P _{trước-sau}		< 0,001	< 0,001

Nhận xét: Sau 8 tuần nghiên cứu, trọng lượng chuột ở tất cả các lô nghiên cứu đều tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước nghiên cứu.

3.1.2. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các thông số huyết học của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các thông số huyết học của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Lô nghiên cứu	WBC (G/l)	RBC (T/l)	MCV(fl)	PLT (G/l)
Lô 1: Chứng sinh học	5,35 ± 1,92	9,20 ± 0,68	44,50 ± 1,79	765,19 ± 125,23
Lô 2: Mô hình	6,51 ± 1,99	9,04 ± 1,16	46,40 ± 3,18 [*]	761,07 ± 126,05
Lô 3: Silymarin	5,25 ± 1,62	9,79 ± 1,07	44,00 ± 2,00 ^a	770,12 ± 124,43
Lô 4: Misocholic tab liều cao	5,37 ± 1,27	9,65 ± 1,17	45,22 ± 2,07	709,89 ± 116,01
Lô 5: Misocholic tab liều thấp	5,38 ± 1,05	9,80 ± 1,63	44,24 ± 3,05	729,00 ± 139,02

^{*} $p < 0,05$; ^{**} $p < 0,01$; ^{***} $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học; ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ so với lô mô hình (One way Anova test)

Nhận xét: Sau 8 tuần nghiên cứu:

- Các chỉ số bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu trong máu chuột không có sự khác biệt giữa các lô nghiên cứu ($p > 0,05$).
- Lô mô hình uống ethanol trong 8 tuần làm tăng có ý nghĩa thống kê thể tích trung bình hồng cầu (MCV) so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$).
- Silymarin làm giảm MCV so với lô mô hình sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Misocholic tab ở cả 2 mức có xu hướng giảm MCV trong máu chuột so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.3. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số sinh hóa đánh giá mức độ tổn thương gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số sinh hóa đánh giá mức độ tổn thương gan của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Lô nghiên cứu	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)
Lô 1: Chứng sinh học	75,69 ± 14,32	33,81 ± 5,90	40,73 ± 11,40	3,01 ± 0,97
Lô 2: Mô hình	138,73 ± 43,51 ^{***}	50,33 ± 11,60 ^{***}	48,27 ± 10,63	5,83 ± 1,77 ^{***}
Lô 3: Silymarin	110,12 ± 22,04 ^a	43,53 ± 8,72	45,29 ± 11,79	3,59 ± 1,16 ^c
Lô 4: Misocholic tab liều cao	118,17 ± 20,95	45,83 ± 11,75	48,12 ± 13,73	4,09 ± 1,33 ^b
Lô 5: Misocholic tab liều thấp	121,82 ± 24,69	43,82 ± 11,09	47,26 ± 12,19	4,12 ± 1,32 ^b

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học; ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ so với lô mô hình (One way Anova test)

Nhận xét: Sau 8 tuần nghiên cứu:

- Hoạt độ AST, ALT và GGT trong máu chuột ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$).
- Silymarin liều 140 mg/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê hoạt độ AST và GGT trong máu chuột so với lô mô hình ($p < 0,05$ và $p < 0,001$).
- Misocholic tab ở cả 2 mức làm giảm có ý nghĩa thống kê hoạt độ GGT trong máu chuột nhắt trắng ($p < 0,01$).

- Misocholic tab ở cả 2 mức có xu hướng giảm hoạt độ của các enzym AST, ALT, ALP trong máu chuột so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.4. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các chỉ số đánh giá chức năng gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

3.1.4.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các chỉ số lipid máu của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các chỉ số lipid máu của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Lô nghiên cứu	TC (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	TG (mmol/L)
Lô 1: Chứng sinh học	43,28 ± 9,06	14,71 ± 3,36	0,74 ± 0,09
Lô 2: Mô hình	51,17 ± 12,33	13,12 ± 3,32	0,89 ± 0,26 [*]
Lô 3: Silymarin	45,60 ± 9,15	13,81 ± 2,82	0,76 ± 0,12
Lô 4: Misocholic tab liều cao	48,65 ± 8,60	13,10 ± 3,06	0,74 ± 0,09 ^a
Lô 5: Misocholic tab liều thấp	47,73 ± 12,30	13,52 ± 3,86	0,69 ± 0,09 ^b

^{*} $p < 0,05$; ^{**} $p < 0,01$; ^{***} $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học; ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ so với lô mô hình (One way Anova test)

Nhận xét: Sau 8 tuần nghiên cứu:

- Không có sự khác biệt về nồng độ TC và nồng độ HDL-C trong huyết thanh khi so sánh giữa các lô nghiên cứu ($p > 0,05$).
- Nồng độ triglycerid (TG) ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). Misocholic tab ở 2 mức liều làm giảm nồng độ TG có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$ và $p < 0,01$).

3.1.4.2. *Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các chỉ số bilirubin toàn phần, glucose và albumin huyết thanh của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol*

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên chỉ số bilirubin toàn phần, glucose và albumin huyết thanh của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Lô nghiên cứu	Bilirubin toàn phần (mcmol/L)	Glucose (mg/dL)	Albumin (g/dL)
Lô 1: Chứng sinh học	3,23 ± 0,96	103,53 ± 12,22	2,46 ± 0,24
Lô 2: Mô hình	3,96 ± 1,13	115,61 ± 22,32	2,44 ± 0,20
Lô 3: Silymarin	3,20 ± 1,02	103,28 ± 12,58	2,58 ± 0,39
Lô 4: Misocholic tab liều cao	3,90 ± 1,29	105,37 ± 13,26	2,56 ± 0,16
Lô 5: Misocholic tab liều thấp	3,94 ± 1,19	104,89 ± 21,35	2,61 ± 0,26

Nhận xét: Sau 8 tuần nghiên cứu, không có sự khác biệt về nồng độ bilirubin toàn phần, glucose và nồng độ albumin trong huyết thanh khi so sánh giữa tất cả các lô nghiên cứu ($p > 0,05$).

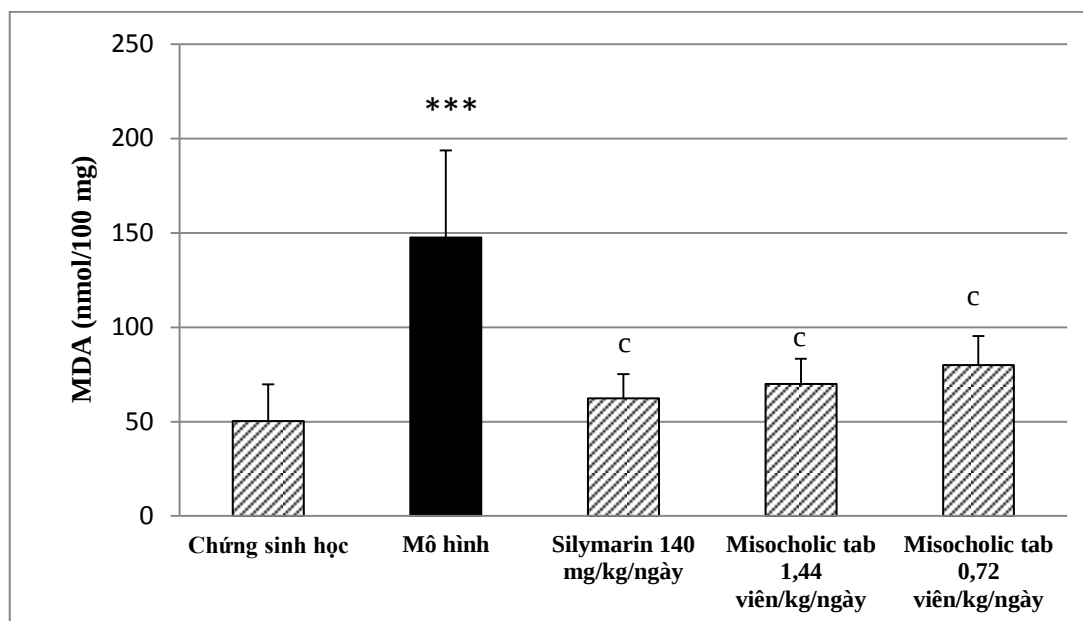
3.1.5. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số đánh giá chức năng thận của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên chỉ số chức năng thận của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Lô nghiên cứu	Creatinin (CRE mmol/L)	Ure (URE, mmol/L)
Lô 1: Chứng sinh học	24,97 ± 6,97	5,89 ± 1,75
Lô 2: Mô hình	29,01 ± 6,76	5,47 ± 1,27
Lô 3: Silymarin	26,62 ± 3,44	5,99 ± 1,31
Lô 4: Misocholic tab liều cao	26,57 ± 5,93	6,18 ± 1,22
Lô 5: Misocholic tab liều thấp	27,50 ± 6,99	6,08 ± 1,21

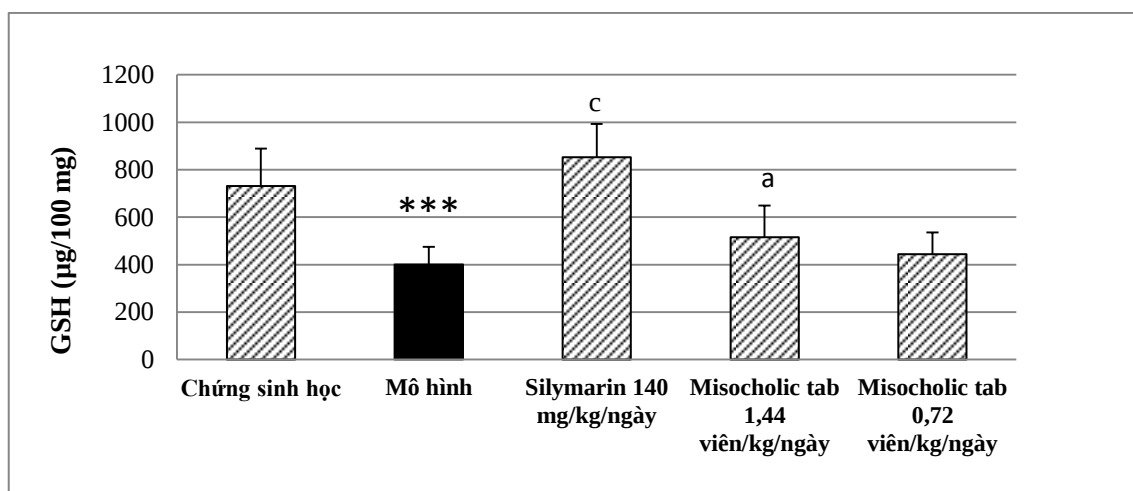
Nhận xét: Sau 8 tuần nghiên cứu, không có sự khác biệt về nồng độ creatinin (CREA) và nồng ure (UR) trong huyết thanh khi so sánh giữa tất cả các lô nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.1.6. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các marker tổn thương oxy hóa ở gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học; ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ so với lô mô hình (One way Anova test)

Biểu đồ 3.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab đến hàm lượng MDA trong dịch đồng thể gan chuột mô hình viêm gan mạn bằng ethanol



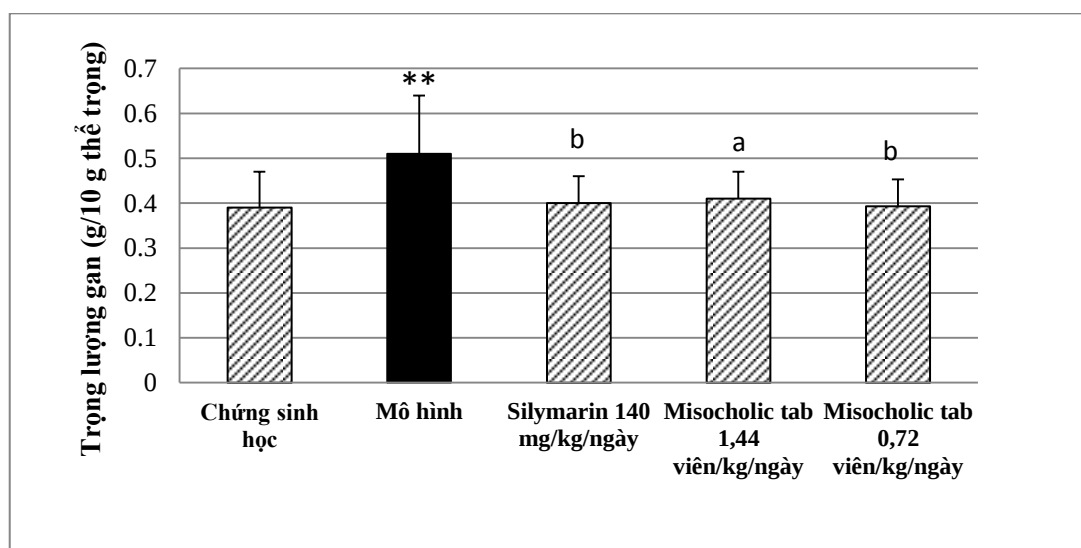
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học; ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ so với lô mô hình (One way Anova test)

Biểu đồ 3.2. Ảnh hưởng của Misocholic tab đến hàm lượng GSH trong dịch đồng thể gan chuột mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Nhận xét:

- Lô mô hình có hàm lượng MDA tăng và hàm lượng GSH giảm so với lô chứng sinh học. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).
- Silymarin đã làm tăng nồng độ GSH và làm giảm nồng độ MDA so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$).
- Hàm lượng MDA ở các lô uống Misocholic tab giảm so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$ và $p < 0,01$).
- Misocholic tab liều cao 1,44 viên/kg/ngày làm tăng hàm lượng GSH có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$). Misocholic tab liều thấp 0,72 viên/kg/ngày chưa làm tăng hàm lượng GSH có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

3.1.7. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên trọng lượng tương đối của gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol



** $p < 0,01$: so với lô chứng sinh học; a, b, c: $p < 0,05$; 0,01; 0,001 so với lô mô hình (test One way Anova)

Biểu đồ 3.3. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên trọng lượng tương đối của gan chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

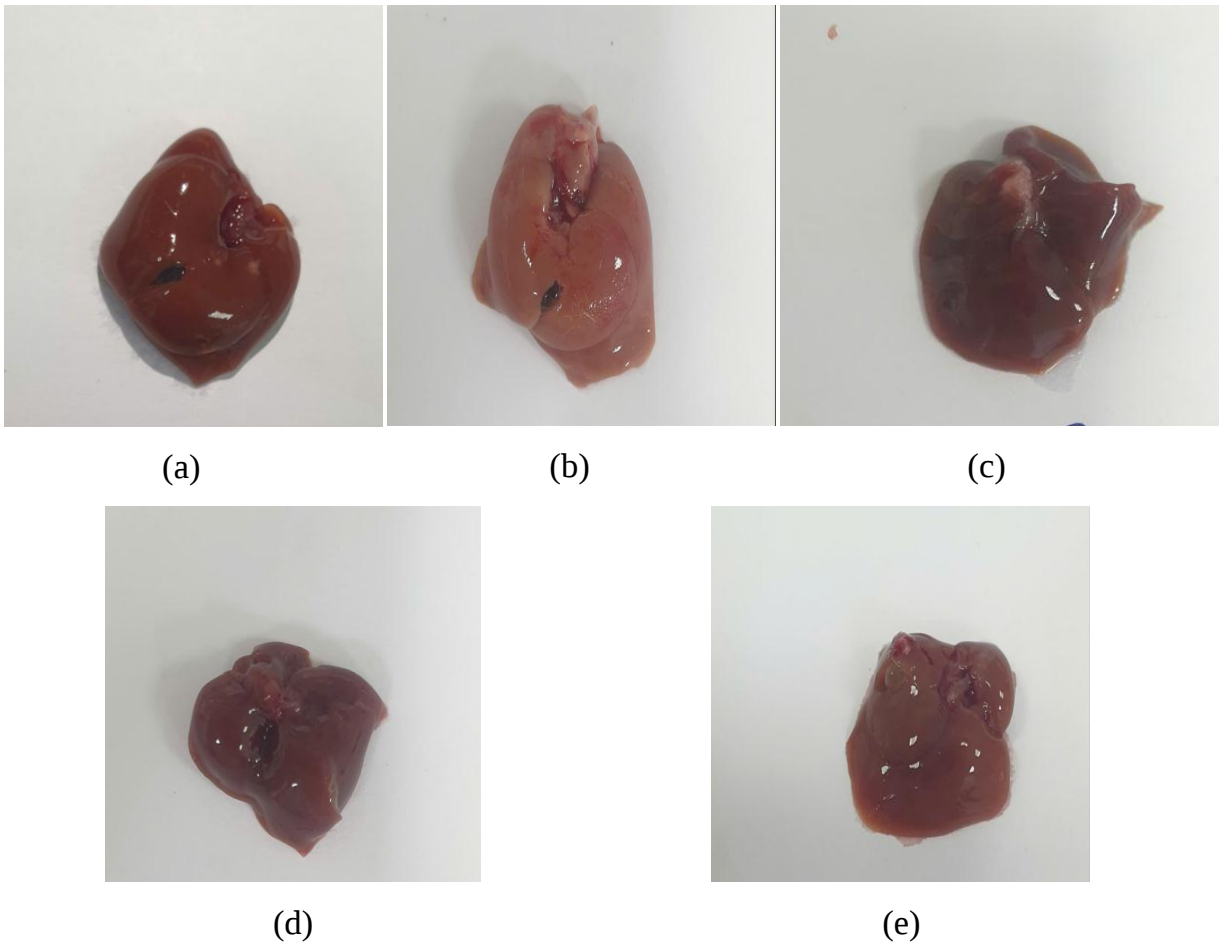
Nhận xét: Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, trọng lượng tương đối gan chuột nhắt trắng ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống

kê với $p < 0,01$. Silymarin liều 140 mg/kg/ngày và Misocholic tab cả 2 mức liều làm giảm trọng lượng gan tương đối ở so với lô mô hình, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$; $p < 0,05$)

3.1.8. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên hình ảnh đại thể gan động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Bảng 3.7. Hình ảnh đại thể gan chuột nhắt trắng sau 8 tuần thử nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Lô nghiên cứu	Đại thể
Lô 1 Chứng sinh học	Gan màu đỏ, mặt nhẵn, mật độ mềm, không phù nề, không sung huyết.
Lô 2 Mô hình	Gan bạc màu, bề mặt không nhẵn mịn, có nhiều chấm xuất huyết. Các gan có mật độ rất lỏng lẻo.
Lô 3 Silymarin 140 mg/kg	Gan màu nhạt hơn so với nhóm chứng sinh học, mặt nhẵn, không thấy sung huyết, không nhìn rõ điểm tổn thương. Mật độ gan tương đối chắc.
Lô 4 Misocholic tab liều cao	Gan màu nhạt, bề mặt nhẵn, không nhìn rõ điểm tổn thương. Mật độ gan ở một số mẫu tương đối lỏng lẻo.
Lô 5 Misocholic tab liều thấp	Gan màu nhạt, sung huyết nhẹ, không nhìn rõ điểm tổn thương. Mật độ gan tương đối lỏng lẻo, không chắc.



Hình 3.1. Hình ảnh đại thể gan chuột mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

(a) Lô chứng sinh học

(c) Lô uống Silymarin 140mg/kg/ngày

(b) Lô mô hình

(d) Lô uống Misocholic tab 1,44 viên/kg/ngày

(e) Lô uống Misocholic tab 0,72 viên/kg/ngày

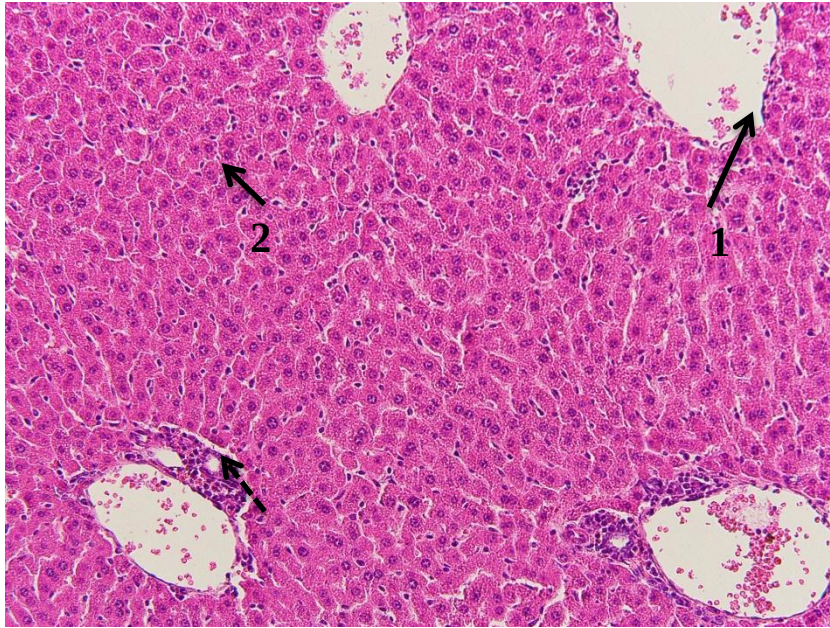
(Xem thêm phụ lục 5)

3.1.9. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên đặc điểm mô bệnh học gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên điểm vi thể gan của động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Lô nghiên cứu	Tổng điểm vi thể	Mức độ tổn thương
Lô 1 Chứng sinh học	0	Không
Lô 2 Mô hình	6	Nặng
Lô 3 Silymarin 140 mg/kg	1	Nhẹ
Lô 4 Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày	2	Nhẹ
Lô 5 Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày	4	Trung bình

Nhận xét: Dựa trên thang điểm đánh giá mô bệnh học, ở lô chứng sinh học không quan sát thấy hình ảnh tổn thương. Điểm vi thể tổn thương gan ở lô mô hình là 6 điểm tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học. Điểm vi thể tổn thương gan ở lô uống silymarin 140 mg/kg và các lô uống Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày giảm so với lô mô hình (điểm tổn thương là 2 điểm). Lô uống Misocholic tab 0,72 viên/kg/ngày có xu hướng giảm so với lô mô hình với điểm tổn thương là 4 điểm.



Hình 3.2. Hình thái vi thể gan chuột lô Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày
mô hình viêm gan mạn bằng ethanol (chuột số 60)

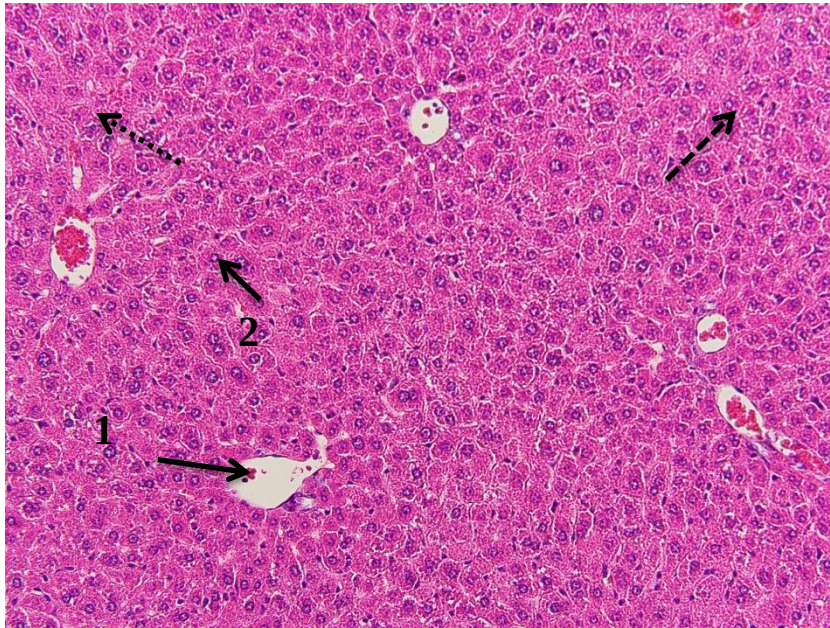
(HE x 100)(HE x 100: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 100 lần)

1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ

2. Tế bào gan

--> **Tổn thương**

Mô gan rõ cấu trúc mô học, các tế bào gan xếp thành bè. Có xâm nhập nhẹ tế bào viêm ở khoảng cửa. Không thấy xơ hóa hoặc hoại tử. Không thấy ứ mật.



Hình 3.3. Hình thái vi thể gan chuột lô Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày
mô hình viêm gan mạn bằng ethanol (chuột số 78)

(HE x 100)(HE x 100: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 100 lần)

1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy

2. Tế bào gan

--> Tổn thương

Mô gan rõ cấu trúc mô học, không có sự xâm nhập tế bào viêm, thoái hóa quanh các tiểu thùy. Không thấy xơ hóa, ứ mật. Rải rác có ổ hoại tử ở tiểu thùy gan.

(Xem thêm ở Phụ lục 5)

3.2. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm viêm gan mạn bằng paracetamol

3.2.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thể trọng của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên trọng lượng của chuột mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

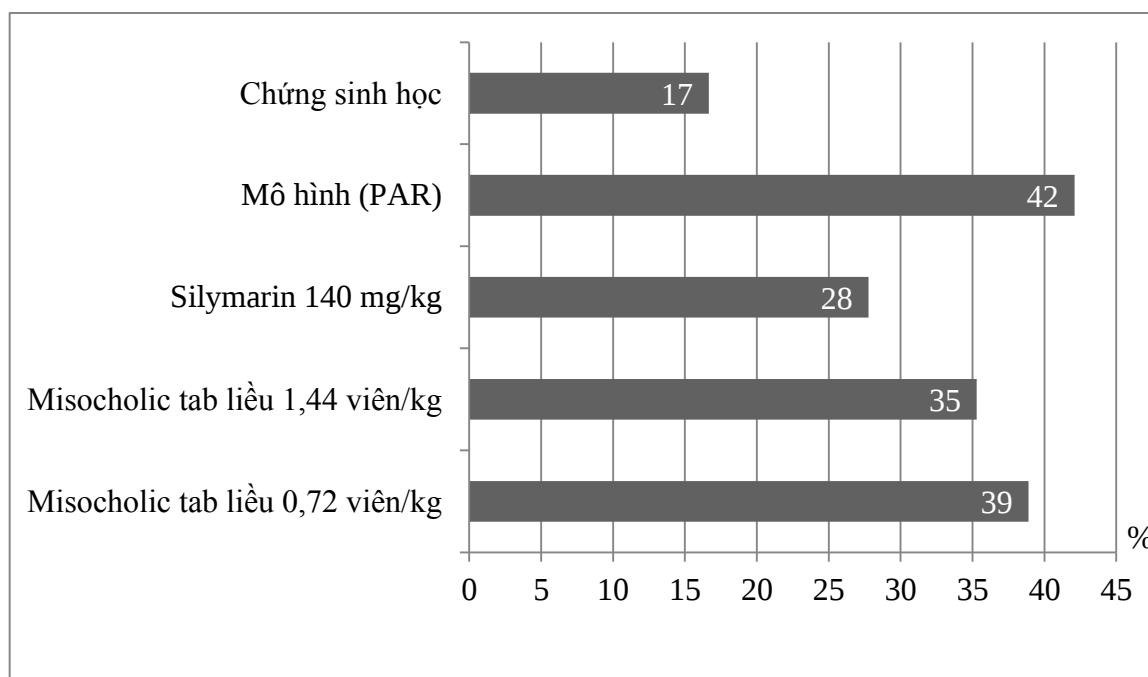
Lô nghiên cứu	Trọng lượng chuột (gam)			
	Trước nghiên cứu	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần	Sau 7 tuần
Lô 1: Chứng sinh học	30,27 ± 0,61	29,33 ± 0,93	31,00 ± 2,33	33,67 ± 1,12
P _{trước-sau}		> 0,05	> 0,05	< 0,01
Lô 2: Mô hình	31,45 ± 1,12	31,82 ± 1,09	33,91 ± 1,25	37,09 ± 1,28
P _{trước-sau}		> 0,05	> 0,05	< 0,001
Lô 3: Silymarin	31,46 ± 0,77	33,23 ± 1,13	34,47 ± 1,39	38,38 ± 1,52
P _{trước-sau}		> 0,05	< 0,01	< 0,001
Lô 4: Misocholic tab liều cao	31,09 ± 1,18	34,55 ± 2,15	42,73 ± 2,05 ^b	47,09 ± 2,59 ^b
P _{trước-sau}		< 0,05	< 0,001	< 0,001
Lô 5: Misocholic tab liều thấp	33,09 ± 1,13	32,09 ± 1,33	36,09 ± 1,26	40,36 ± 1,25
P _{trước-sau}		> 0,05	> 0,05	< 0,01

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học; ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's t-test)

Nhận xét: Sau 7 tuần nghiên cứu, trọng lượng chuột ở tất cả các lô nghiên cứu đều tăng cao hơn so với thời điểm trước nghiên cứu. Sự gia tăng trọng lượng giữa các

lô uống Misocholic tab liều cao khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,001$).

3.2.2. *Ảnh hưởng của Misocholic tab lên tỷ lệ chuột chết ở mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol*



Biểu đồ 3.4. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên tỷ lệ chuột chết ở mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Nhận xét: Lô mô hình có tỷ lệ chuột chết cao hơn so với lô chứng sinh học. Tỷ lệ chuột chết ở các lô uống Misocholic tab có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.

3.2.3. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số đánh giá mức độ tổn thương gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số đánh giá mức độ tổn thương gan của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Lô nghiên cứu	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)
Lô 1: Chứng sinh học	94,73 ± 7,32	54,47 ± 3,80	68,38 ± 3,98	3,87 ± 0,47
Lô 2: Mô hình	132,96 ± 11,22 ^{**}	105,45 ± 8,64 ^{***}	122,07 ± 14,52 ^{***}	5,66 ± 0,59 [*]
Lô 3: Silymarin	100,82 ± 7,80 ^a	83,08 ± 4,17 ^a	90,15 ± 7,01 ^a	4,14 ± 0,44 ^a
Lô 4: Misocholic tab liều cao	106,82 ± 7,97	88,00 ± 10,28	94,81 ± 5,75	4,86 ± 0,55
Lô 5: Misocholic tab liều thấp	107,73 ± 7,61	93,91 ± 6,41	119,02 ± 12,95	4,73 ± 0,42

^{*}p<0,05; ^{**}p<0,01; ^{***}p<0,001 so với lô chứng sinh học; ^ap<0,05; ^bp<0,01; ^cp<0,001 so với lô mô hình (Student's t-test)

Nhận xét: Sau 7 tuần nghiên cứu:

- Hoạt độ AST; ALT; ALP và GGT trong máu chuột lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học (p<0,01; p<0,001; p<0,05).
- Silymarin liều 140 mg/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê hoạt độ các enzym này trong máu chuột so với lô mô hình (p<0,05).
- Misocholic tab ở cả 2 mức có xu hướng giảm hoạt độ của các enzym trong máu chuột so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05)

3.2.4. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số chức năng gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

3.2.4.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số lipid máu của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số lipid máu của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Lô nghiên cứu	TC (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)
Lô 1: Chứng sinh học	70,73 ± 3,07	34,25 ± 2,80	32,20 ± 2,47
Lô 2: Mô hình	81,45 ± 4,44	30,70 ± 2,65	76,79 ± 6,36 ^{***}
Lô 3: Silymarin	77,63 ± 4,92	39,22 ± 2,08 ^a	57,55 ± 6,01 ^a
Lô 4: Misocholic tab liều cao	70,27 ± 6,42	38,64 ± 3,19	70,85 ± 4,97
Lô 5: Misocholic tab liều thấp	73,49 ± 4,30	34,22 ± 2,96	73,37 ± 5,69

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học; ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's *t*-test)

Nhận xét: Sau 7 tuần nghiên cứu:

- Không có sự khác biệt về nồng độ cholesterol toàn phần (TC) trong huyết thanh khi so sánh giữa tất cả các lô nghiên cứu ($p > 0,05$).
- Nồng độ HDL-C ở lô mô hình giảm so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$) và có xu hướng phục hồi trở lại ở các lô chuột uống Silymarin và Misocholic tab ở 2 mức liều, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở lô uống silymarin 140 mg/kg ($p < 0,05$).
- Nồng độ triglycerid (TG) ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$), Misocholic tab ở 2 mức liều chưa làm thay đổi nồng độ TG có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

3.2.4.2. *Ảnh hưởng của Misocholic tab lên chỉ số bilirubin toàn phần, glucose và albumin máu của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol*

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên chỉ số bilirubin toàn phần, glucose và albumin máu của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Lô nghiên cứu	Bilirubin (mcmol/l)	Glucose (mmol/L)	Albumin (g/dL)
Lô 1: Chứng sinh học	8,65 ± 0,71	3,31 ± 0,20	2,81 ± 0,06
Lô 2: Mô hình	27,87 ± 2,45 ^{***}	3,15 ± 0,18	2,95 ± 0,08
Lô 3: Silymarin	21,74 ± 1,50 ^a	4,82 ± 0,43 ^b	2,81 ± 0,06
Lô 4: Misocholic tab liều cao	25,47 ± 1,94	4,88 ± 0,50 ^b	2,75 ± 0,09
Lô 5: Misocholic tab liều thấp	29,67 ± 2,86	4,72 ± 0,40 ^b	2,87 ± 0,08

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học; ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's *t*-test)

Nhận xét: Sau 7 tuần nghiên cứu:

- Nồng độ Bilirubin toàn phần ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Lô chuột uống Silymarin làm giảm nồng độ TBIL so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Misocholic tab ở 2 mức liều chưa làm thay đổi nồng độ TBIL có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).
- Nồng độ glucose (GLU) ở lô mô hình có xu hướng giảm so với chứng sinh học. Nồng độ GLU có xu hướng phục hồi trở lại ở các lô chuột uống Silymarin và Misocholic tab ở 2 mức liều, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).
- Không có sự khác biệt về nồng độ Albumin (ALB) trong huyết thanh khi so sánh giữa tất cả các lô nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.2.4.3. *Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số đông máu của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol*

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số đông máu của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Lô nghiên cứu	Fibrinogen (g/L)	PTs (giây)	PT%	PT-INR
Lô 1: Chứng sinh học	1,797 ± 0,29	10,17 ± 0,46	110,45 ± 11,70	0,92 ± 0,03
Lô 2: Mô hình	1,131 ± 0,05*	15,35 ± 2,23*	69,60 ± 8,69**	1,25 ± 0,18
Lô 3: Silymarin	1,782 ± 0,26 ^a	12,87 ± 2,21	104,53 ± 14,06	1,110 ± 0,19
Lô 4: Misocholic tab liều cao	1,634 ± 0,29	10,27 ± 0,21 ^a	121,88 ± 11,80	0,93 ± 0,05
Lô 5: Misocholic tab liều thấp	1,844 ± 0,43	10,38 ± 0,23	134,22 ± 14,38 ^b	0,88 ± 0,03

Nhận xét:

- Nồng độ fibrinogen của chuột ở lô mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Silymarin liều 140 mg/kg tăng nồng độ fibrinogen so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ fibrinogen của chuột ở lô uống Misocholic tab ở 2 mức liều có xu hướng làm tăng so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.
- Ở lô mô hình: Chỉ số PTs kéo dài, PT-INR tăng và PT% giảm so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).
- Lô uống silymarin: PTs giảm, PT-INR giảm và PT% tăng so với lô mô hình, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Lô uống Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày có PTs, PT-INR giảm và PT% tăng so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở chỉ số PTs ($p < 0,05$).

- Lô uống Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày có PTs, PT-INR giảm và PT% tăng so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở chỉ số PT% ($p < 0,05$).

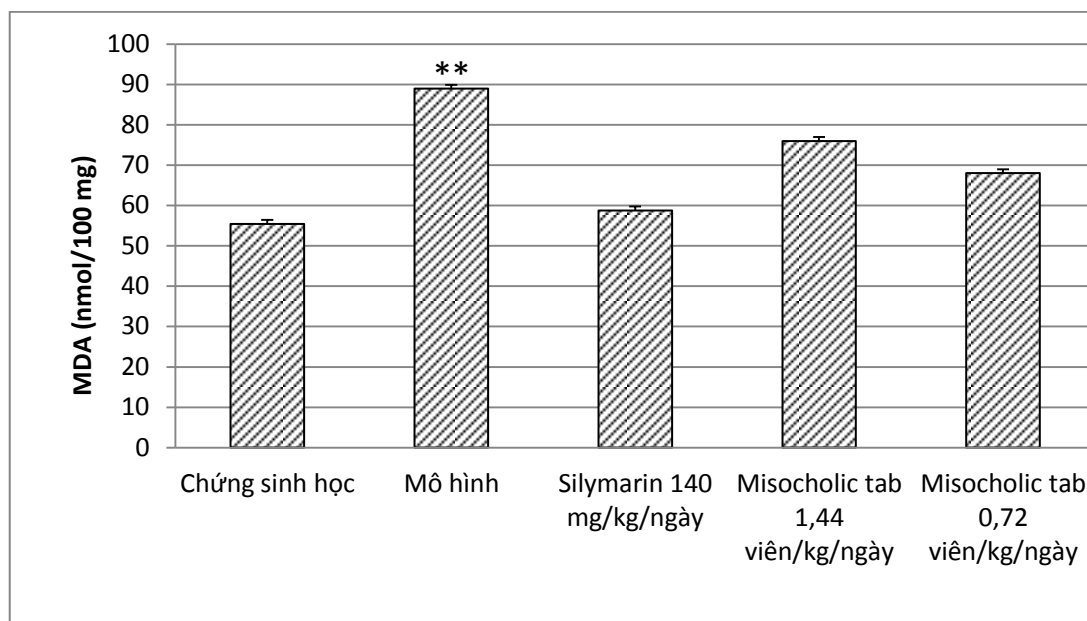
3.2.5. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên thông số đánh giá chức năng thận của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên chỉ số ure và creatinin máu của chuột nhắt trắng mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Lô nghiên cứu	Creatinin (CRE mg/dL)	Ure (URE, mmol/L)
Lô 1: Chứng sinh học	68,83 ± 2,26	9,23 ± 0,55
Lô 2: Mô hình	63,10 ± 1,51	8,65 ± 0,86
Lô 3: Silymarin	65,08 ± 2,62	8,26 ± 0,92
Lô 4: Misocholic tab liều cao	69,41 ± 3,51	7,86 ± 0,54
Lô 5: Misocholic tab liều thấp	69,31 ± 2,39	8,69 ± 0,66

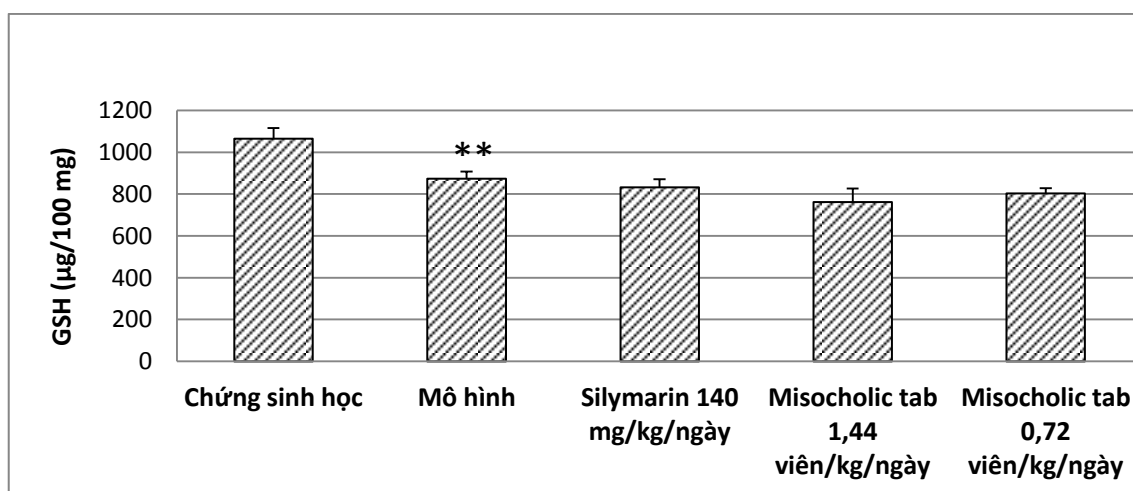
Nhận xét: Không có sự khác biệt về nồng độ creatinin (CREA) và nồng ure (UR) trong huyết thanh khi so sánh giữa tất cả các lô nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.2.6. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên marker tổn thương oxy hóa ở gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol



* $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học (Student's *t*- test)

Biểu đồ 3.5. Ảnh hưởng của viên nén Misocholic tab đến hàm lượng MDA trong dịch đồng thể gan chuột mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol



* $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học a, b,c: $p < 0,05$; 0,01; 0,001 so với lô mô hình (Student's *t*- test)

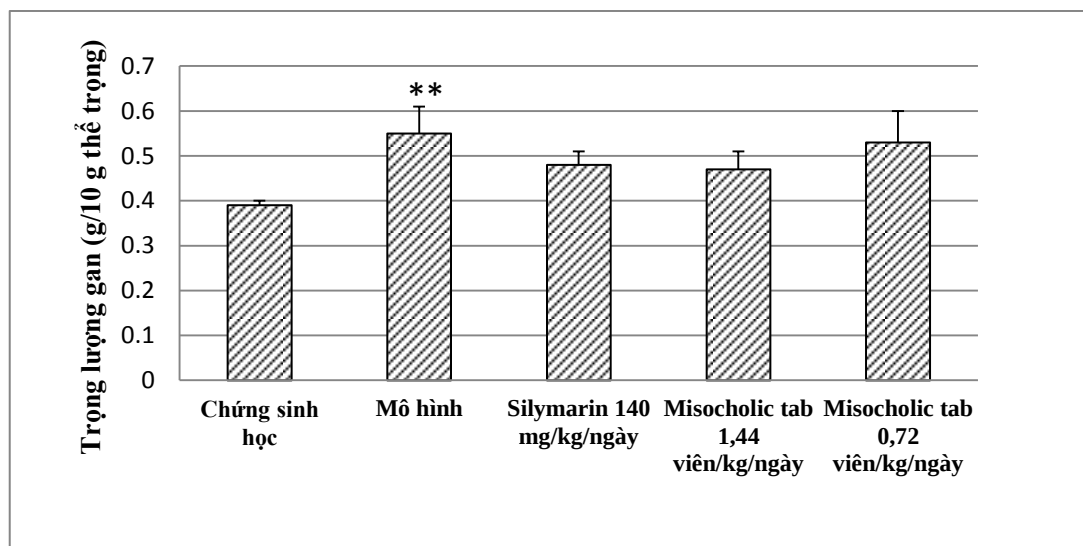
Biểu đồ 3.6. Ảnh hưởng của viên nén Misocholic tab đến hàm lượng GSH trong dịch đồng thể gan chuột mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Nhận xét:

- Lô mô hình có hàm lượng MDA tăng và GSH giảm so với lô chứng sinh học.

- Hàm lượng MDA ở các lô uống Misocholic tab có xu hướng giảm, hàm lượng GSH có xu hướng tăng so với lô mô hình nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.7. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên trọng lượng tương đối của gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol



** $p<0,01$: so với lô chứng sinh học

Biểu đồ 3.7. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên trọng lượng tương đối của gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Nhận xét: Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu:

- Trọng lượng tương đối gan chuột nhất trắng ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$.
- Silymarin liều 140 mg/kg/ngày và Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày có xu hướng cải thiện về trọng lượng gan tương đối ở so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.
- Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày chưa làm giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng tương đối gan chuột so với lô mô hình ($p>0,05$).

3.2.8. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên hình ảnh đại thể của gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Bảng 3.15. Hình ảnh đại thể của gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

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, bề mặt không nhẵn mịn, có nhiều chấm xuất huyết. Các gan có mật độ rất lỏng lẻo.
Lô 3 Silymarin 140 mg/kg	Gan màu nhạt hơn so với nhóm chứng sinh học, mặt nhẵn, không thấy sung huyết, không nhìn rõ điểm tổn thương. Mật độ gan tương đối chắc.
Lô 4 Misocholic tab liều cao	Gan màu nhạt, bề mặt nhẵn, không nhìn rõ điểm tổn thương. Mật độ gan ở một số mẫu tương đối lỏng lẻo.
Lô 5 Misocholic tab liều thấp	Gan màu nhạt, sung huyết nhẹ, không nhìn rõ điểm tổn thương. Mật độ gan tương đối lỏng lẻo, không chắc.



(a)



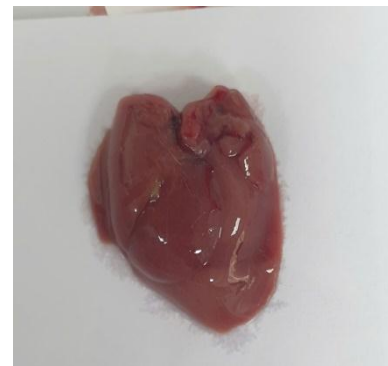
(b)



(c)



(d)



(e)

Hình 3.4. Hình ảnh đại thể gan chuột lô mô hình viêm gan mạn bằng PAR

(a) Lô chứng sinh học

(c) Lô uống Silymarin 140mg/kg/ngày

(b) Lô mô hình

(d) Lô uống Misocholic tab 1,44 viên/kg/ngày

(e) Lô uống Misocholic tab 0,72 viên/kg/ngày

(Xem thêm ở Phụ lục 6)

3.2.9. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên đặc điểm mô bệnh học gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Bảng 3.16. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên điểm vi thể gan chuột mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

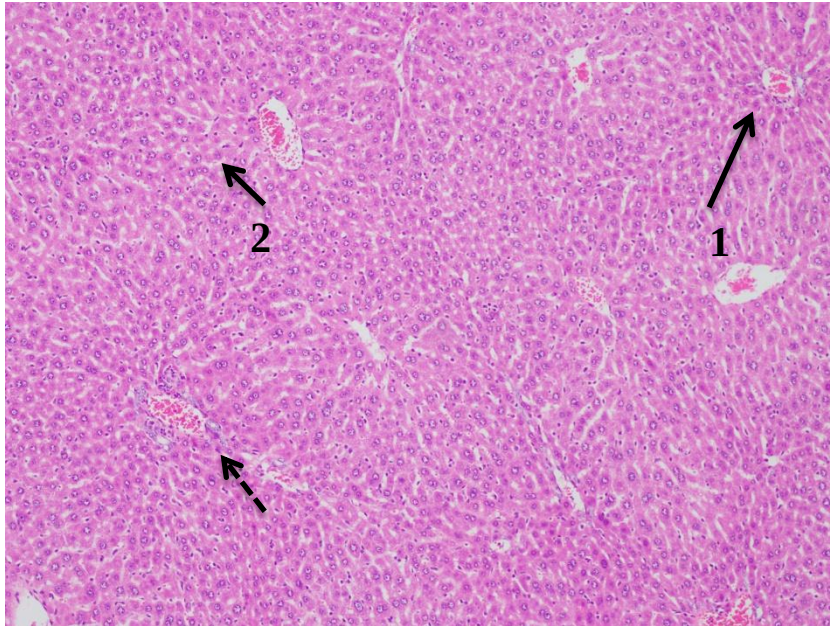
Lô nghiên cứu	Điểm vi thể	p so lô mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	$0,50 \pm 0,22$	
Lô 2 Mô hình	$4,67 \pm 1,17^{**}$	
Lô 3 Silymarin 140 mg/kg	$1,67 \pm 0,49$	$p > 0,05$
Lô 4 Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày	$1,33 \pm 0,33$	$p > 0,05$
Lô 5 Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày	$3,33 \pm 1,45$	$p > 0,05$

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

Kết quả được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SE$, kiểm định Kruskal-Wallis với hậu kiểm Dunn-Bonferroni test để so sánh các cặp nhóm, kết quả Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Nhận xét:

- Điểm vi thể tổn thương gan ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học với $p < 0,01$.
- Điểm vi thể tổn thương gan ở lô uống silymarin 140 mg/kg và các lô uống Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày và 0,72 viên/kg/ngày có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Hình 3.5. Hình thái vi thể gan chuột lô Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày
mô hình viêm gan mạn bằng PAR (chuột số 54)

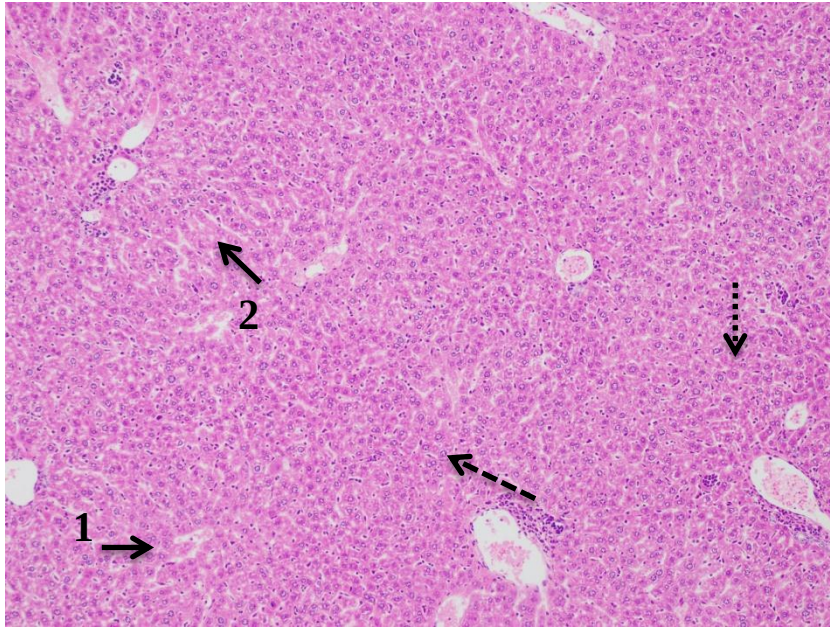
(HE x 100)(HE x 100: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 100 lần)

1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ

2. Tế bào gan

--> Tổn thương

Mô gan rõ cấu trúc mô học, các tế bào gan xếp thành bè. Không thấy xơ gan hoặc hoại tử. Không thấy ứ mật.



Hình 3.6. Hình thái vi thể gan chuột lô Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày
mô hình viêm gan mạn bằng PAR (chuột số 61)

(HE x 100)(HE x 100: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 100 lần)

1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy

2. Tế bào gan

--> Tổn thương

Mô gan rõ cấu trúc mô học, nhiều tế bào viêm, thoái hóa quanh các tiểu thùy.
Không thấy xơ gan hoặc hoại tử. Không thấy ứ mật.

(Xem thêm ở Phụ lục 6)

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng ethanol

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật thực nghiệm gây mô VGM, có nhiều hóa chất có thể sử dụng để gây mô hình này. Nghiên cứu sử dụng ethanol gây VGM ở chuột nhắt trắng trong 8 tuần như một mô hình mô phỏng quá trình VGM do rượu ở người, cung cấp mô hình thực nghiệm phù hợp với cơ chế bệnh sinh.

4.1.1. Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab lên trọng lượng tương đối của cơ thể và gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Về trọng lượng, theo kết quả của **Bảng 3.1.** sau 8 tuần nghiên cứu, trọng lượng chuột ở các lô đều tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước khi nghiên cứu. Tuy nhiên, trọng lượng chuột của lô uống silymarin và lô uống Misocholic tab cả hai mức liều đều không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê so với lô mô hình.

Trong bệnh lý VGM, kích thước gan có thể thay đổi, gan có thể to và nặng hơn bình thường do xâm nhập mỡ và các thành phần khác [4]. Kết quả ở **biểu đồ 3.3** cho thấy, sau khi gây mô hình VGM bằng ethanol trong 8 tuần, trọng lượng gan chuột ở lô mô hình tăng cao so với lô chứng sinh học. Lô dùng silymarin liều 140mg/kg/ngày và Misocholic tab cả hai liều làm giảm đáng kể trọng lượng của gan chuột so với lô mô hình với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, Misocholic tab có tác dụng làm giảm trọng lượng gan chuột trên mô hình VGM bằng ethanol, tác dụng này tương đương với tác dụng của silymarin.

4.1.2. Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab lên chỉ số huyết học của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu thường gây ra thiếu máu nhưng chỉ ở mức độ nhẹ, nguyên nhân do thiếu hụt dinh dưỡng ở người nghiện rượu, cường lách hoặc ức chế trực tiếp của ethanol lên tủy xương. Kết quả nghiên cứu từ **bảng 3.2** cho

thấy, sau 8 tuần nghiên cứu mô hình VGM bằng ethanol, các thông số về số lượng hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu trong máu chuột không có sự khác biệt giữa các lô.

Về chỉ số MCV (thể tích trung bình hồng cầu), trong sinh lý bệnh học viêm gan do rượu, MCV có liên quan chặt chẽ với việc sử dụng rượu. Ở những người có bệnh gan do rượu, MCV thường lớn hơn 100fL. Như đã đề cập, nguyên nhân có thể do tác động trực tiếp của rượu lên tủy xương, sự thiếu hụt folate và vitamin B12 do tiêu hụt dinh dưỡng; ngoài ra còn do độc tính của rượu trên hồng cầu trưởng thành và giảm lipid trên màng hồng cầu [82]. Kết quả ở mô hình VGM bằng ethanol trong **bảng 3.2** cho thấy, sau 8 tuần uống ethanol, chỉ số MCV ở lô mô hình có sự tăng có ý nghĩa thống kê với lô chứng sinh học, phù hợp với sinh lý bệnh viêm gan do rượu. So sánh với lô mô hình, lô chứng dương silymarin liều 140mg/kg/ngày làm giảm chỉ số MCV có ý nghĩa thống kê; trong khi đó, Misocholic tab ở 2 liều có xu hướng làm giảm chỉ số này, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tuy thế, Misocholic tab cho thấy khả năng góp phần cải thiện rối loạn tạo máu do rượu trong bệnh lý VGM.

4.1.3. Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab đến các thông số sinh hóa đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, các nghiên cứu thường đánh giá dựa trên định lượng nồng độ các enzyme có nguồn gốc ở gan trong huyết thanh. Hoạt độ AST và ALT là một trong những chỉ số quan trọng nhất để đánh giá mức độ tổn thương gan. AST hiện diện trong ty thể của tế bào, ngoài có mặt ở gan, nó còn có ở cơ tim, thận, não, tụy, phổi, bạch cầu và hồng cầu. ALT hiện diện chủ yếu ở bào tương của tế bào gan nên nó có độ nhạy và độ đặc hiệu hơn AST trong các bệnh lý về gan. Trong bệnh lý viêm gan do rượu, tổn thương chủ yếu liên quan đến vùng 3 (vùng trung tâm tiểu thùy theo mô hình Acinus của Rappaport), tổn thương nhiều đến hệ thống ty thể, gây tăng AST cao hơn ALT. ALT có thể bình thường hoặc thấp do thiếu pyridoxal 5-phosphate để tổng hợp tại gan [83]. Bên cạnh đó, vì các bào quan thường bị tổn thương hơn là hoại tử cả tế bào, nên việc giải phóng AST từ các bào quan có thể làm cho nồng độ AST trong huyết thanh cao hơn ALT [84]. Phù hợp với sinh lý bệnh ấy,

kết quả từ **bảng 3.3.** cho thấy, sau 8 tuần uống ethanol, hoạt độ AST và ALT tăng cao ở lô mô hình, có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Ở lô chuột được sử dụng silymarin - một chất bảo vệ gan đã được biết rõ, sau 8 tuần, hoạt độ AST trong huyết thanh giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ở lô chuột sử dụng Misocholic tab có xu hướng làm giảm hoạt độ AST và ALT trong máu so với lô mô hình. Cụ thể, Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày làm giảm khoảng 14,8% hoạt độ AST và 8,9% hoạt độ ALT; liều 0,72 viên/kg/ngày làm giảm khoảng 12,2% AST và 12,9% ALT, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. So sánh với silymarin, tuy Misocholic tab không làm giảm AST một cách có ý nghĩa thống kê, nhưng sản phẩm cho thấy xu hướng cải thiện men gan và kết quả làm giảm hoạt độ ALT là tương đương, phản ánh tiềm năng Misocholic tab bảo vệ tế bào gan trong mô hình VGM do ethanol gây ra.

Xét nghiệm hoạt độ GGT được sử dụng rộng rãi và thường quy trong bệnh lý về gan do rượu, dùng để đánh giá, sàng lọc và giúp phân biệt với bệnh lý nguyên phát tại gan khi có tăng kèm theo photphatase. Trong huyết thanh người nghiện rượu, GGT thường tăng cao và tỷ lệ thuận với lượng rượu sử dụng, sự tăng lên này kéo dài trong vài tuần. Nguyên nhân tăng chủ yếu do sự lồi kéo enzyme, tổn thương tế bào và sự ứ mật [85]. Tuy GGT có độ nhạy cao, nhưng độ đặc hiệu so với AST và ALT lại thấp hơn, vì có ở nhiều cơ quan (ngoài gan còn có ở thành ống mật, thận, ruột, tim, não, tụy, lách..) và một số loại thuốc cũng làm tăng chỉ số này [82]. Kết quả ở **bảng 3.3.** cho thấy, hoạt độ enzyme GGT ở lô mô hình tăng cao có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Misocholic tab ở hai mức liều làm giảm rõ rệt và có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, liều cao 1,44 viên/kg/ngày có xu hướng làm giảm mạnh hơn liều 0,72 viên/kg/ngày. So sánh với lô chứng dương silymarin, silymarin liều 140mg/kg/ngày làm giảm nhiều hơn hoạt độ GGT có ý nghĩa thống kê với lô mô hình. Tuy không giảm mạnh như silymarin, nhưng Misocholic tab vẫn có tác dụng làm giảm GGT có ý nghĩa thống kê.

ALP cũng là 1 enzyme đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan. Trong viêm gan do rượu, hoạt độ ALP ở người bệnh có thể tăng nhưng ở mức độ thấp. Vai trò chính của

ALP huyết thanh là dấu ấn của tổn thương tế bào dạng ứ mật. Kết quả thống kê cho thấy, sau 8 tuần gây mô hình, chỉ số ALP ở lô mô hình có xu hướng tăng nhưng chưa đủ có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Silymarin và Misocholic tab ở hai liều có xu hướng làm giảm ALP trong máu chuột.

Như vậy, Misocholic tab có tác dụng bảo vệ gan bằng cách làm giảm các chỉ số tổn thương tế bào gan, liều 1,44 viên/kg/ngày có tác dụng tốt hơn liều 0,72 viên/kg/ngày.

4.1.4. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các chỉ số đánh giá chức năng gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

4.1.4.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các chỉ số lipid máu của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Trong cơ thể, có nhiều cơ quan có thể tổng hợp lipid. Tuy nhiên, quá trình này tại gan lại có ý nghĩa rất quan trọng. Cholesterol là một thành phần của mật, được gan tổng hợp, ester hóa và thải trừ ra ngoài. Vì vậy định lượng cholesterol huyết thanh có thể đánh giá được một phần chức năng chuyển hóa lipid tại gan. Mặc dù cơ chế mà rượu ảnh hưởng đến cholesterol vẫn chưa rõ ràng, nhưng các mối liên quan tương tự giữa rượu và hồ sơ lipid được ghi nhận ở nhiều loại đồ uống có cồn khác nhau, cho thấy ethanol là tác nhân chính gây ra những biến đổi này. Nghiên cứu của Suzuki và cộng sự (2025) cho thấy việc uống rượu có liên quan đến mức tăng LDL-C và giảm mức HDL-C. [86]

Uống rượu lượng lớn và kéo dài làm tăng tổng hợp và giảm giáng hóa các acid béo. Quá trình chuyển hóa rượu ở gan chủ yếu thông qua hai enzyme là ADH và ALDH. ADH xúc tác quá trình oxy hóa ethanol thành acetaldehyde, trong khi ALDH tiếp tục chuyển acetaldehyde thành acetate. Quá trình này làm tăng sản xuất NADH (nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen) thông qua sự khử NAD trong cơ thể. Sự dịch chuyển cân bằng chuyển hóa theo hướng này dẫn đến tăng hình thành glycerol phosphat - chất kết hợp với các acid béo tạo thành triglycerid, từ đó tích lũy trong gan. Do đó, trong bệnh học VGM do rượu, có sự gia tăng triglycerid trong huyết thanh [87]

Dựa theo kết quả từ **bảng 3.4**, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ TC và HDL-C trong huyết thanh giữa các lô nghiên cứu. Trong khi đó, nồng độ TG ở lô mô hình tăng rõ có ý nghĩa thống kê với lô chứng sinh học ($p < 0,05$), điều này phù hợp với y văn về quá trình tích lũy triglyceride trong bệnh học VGM do rượu. Sau 8 tuần nghiên cứu, Misocholic tab ở cả hai liều có tác dụng làm giảm nồng độ TG có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, cụ thể Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày là $0,72$ viên/kg/ngày làm giảm TG máu xuống còn $0,74 \pm 0,09$ mmol/L và $0,69 \pm 0,09$ mmol/L so với lô mô hình là $0,89 \pm 0,26$ mmol/L. Silymarin liều 140mg/kg/ngày không làm giảm TG có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Như vậy, Misocholic tab cả hai liều có tác dụng làm giảm TG trong huyết thanh tốt hơn Silymarin, điều này cho thấy chế phẩm có tác dụng bảo vệ tế bào gan thông qua quá trình điều hòa chức năng chuyển hóa TG của gan.

4.1.4.2. *Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các chỉ số bilirubin toàn phần, glucose và albumin máu của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol*

Gan có chức năng bài tiết mật, đây là một chức năng quan trọng. Mật tạo ra được bài tiết vào tá tràng và tham gia vào chu trình tiêu hóa. Định lượng bilirubin huyết thanh giúp thăm dò chức năng bài tiết và chuyển hóa mật của gan. Trong VGM, bilirubin thường tăng [88]. Khi một lượng lớn tế bào gan bị tổn thương thì nồng độ bilirubin huyết thanh cũng tăng, phản ánh mức độ nặng của bệnh.

Trong kết quả ở **bảng 3.5**, sau 8 tuần gây mô hình VGM bằng ethanol, bilirubin toàn phần trong máu chuột ở các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học, kết quả này tương tự với 2 nghiên cứu trên mô hình viêm gan bằng ethanol trong vòng 4 tuần của Trần Thanh Tùng (2025) [66] và Nguyễn Thị Ngọc Ánh (2024) [65]. Tuy thế, ở lô mô hình, chỉ số bilirubin toàn phần trong máu chuột vẫn có tăng ở một mức độ nhất định. Bilirubin tăng có thể tăng trong cả hai loại tổn thương là tổn thương tế bào gan và tổn thương ứ mật [89]. Trong viêm gan do rượu, ứ mật trong vi quản là đặc trưng, tuy nhiên đây là dấu hiệu thường gặp ở giai đoạn mất bù hoặc ở

viêm gan cấp tính [82]. **Bảng 3.5** cũng cho thấy, Silymarin liều 140mg/kg/ngày có xu hướng làm giảm bilirubin toàn phần trong huyết thanh chuột so với lô mô hình. Misocholic tab cả hai liều tuy không giảm bilirubin toàn phần nhiều như Silymarin nhưng cũng có xu hướng giảm.

Albumin huyết thanh được tổng hợp hoàn toàn do các tế bào gan, chiếm 65 - 85% lượng protein máu [89], mức albumin huyết thanh thường được sử dụng để đánh giá chức năng gan [82]. Rượu có thể trực tiếp ảnh hưởng tới tổng hợp albumin, ethanol làm chậm tốc độ dị hóa của các protein trong gan. Vì lượng dự trữ lớn và thời gian bán hủy của albumin khoảng 3 tuần, nên albumin trong máu chỉ giảm trong các bệnh gan mạn tính (có tổn thương xơ gan) hoặc rất nặng [90]. Kết quả ở **bảng 3.5.** cho thấy, lượng albumin huyết thanh ở lô mô hình có giảm nhẹ so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự giảm này không có khác biệt về mặt thống kê. Các lô silymarin và Misocholic tab ở hai liều có xu hướng làm tăng chỉ số albumin máu so với lô mô hình, dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê nhưng cũng phần nào phản ánh tác dụng bảo vệ tế bào gan ở mô hình VGM do ethanol.

Gan đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa carbohydrate, nó chịu trách nhiệm cân bằng glucose trong máu, thông qua quá trình tổng hợp glycogen và phân giải chúng thành glucose. Trong VGM do rượu, việc tiêu thụ rượu quá mức kéo dài khiến chuyển hóa glucose bị rối loạn dẫn đến các bất thường như kháng insulin, không dung nạp glucose, gây ra tình trạng glucose máu tăng, sự rối loạn này cũng làm tăng tình trạng oxy hóa và viêm trong tế bào gan [91, 92]. Kết quả ở **bảng 3.5.** cho thấy thông số glucose trong máu chuột có xu hướng tăng sau 8 tuần uống ethanol ở lô mô hình so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự tăng này chưa đủ cao để có ý nghĩa thống kê. Các lô dùng thuốc bao gồm silymarin 140mg/kg/ngày và Misocholic tab ở 2 liều có xu hướng làm giảm gần như không khác biệt nhiều thông số glucose huyết thanh ở chuột sau 8 tuần nghiên cứu so với lô mô hình, tuy nhiên sự giảm này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Dù vậy, Misocholic tab vẫn phản ánh phần nào tác dụng bảo vệ chức năng gan.

4.1.5. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các chỉ số đánh giá chức năng thận của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Trong nghiên cứu này, theo kết quả ở bảng 3.6, nồng độ creatinin và ure trong máu chuột sau 8 tuần nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các lô. Như vậy, mô hình VGM bằng ethanol không gây độc trên thận, và Misocholic tab cả 2 liều 1,44 viên/kg/ngày và 0,72 viên/kg/ngày không ảnh hưởng đến chức năng thận.

4.1.6. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các marker tổn thương oxy hóa ở gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Trong cơ thể khỏe mạnh, peroxid hóa lipid là một quá trình chuyển hóa bình thường xảy ra ở tế bào, trong các mô và tổ chức. Nó có tác dụng điều hòa tính thấm màng sinh học và các enzyme liên kết màng. Nếu cơ thể tăng sinh quá mức các oxy dạng hoạt động (stress oxy hóa), quá trình peroxid hóa lipid sẽ xảy ra mạnh ở nhiều nơi trong cơ thể và gây tổn hại đến các tế bào, cơ quan trong cơ thể, hậu quả là tác động đến các màng sinh học, tổn thương đại phân tử sinh học.

Hệ thống chống oxy hóa là một trong những hệ thống nội sinh quan trọng để khử các chất oxy hóa và gốc tự do gây hại cho tế bào, giúp duy trì cân bằng nội bào [93]. Quá trình này đa dạng và phức tạp bao gồm hệ thống các chất có bản chất enzyme (Superoxid dismutase, Catalase, Peroxidase và Glutathion peroxidase) và các chất không có bản chất enzyme. Các gốc tự do sinh ra thường khu trú ở ty thể và bào tương của tế bào, nơi các enzyme chống oxy hóa có mặt và dọn sạch chúng. Vì vậy đánh giá khả năng chống oxy hóa bằng định lượng các chất chống oxy hóa trong dịch đồng thể gan là hợp lý và có độ nhạy cao. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung đánh giá hoạt độ của MDA và GSH trong dịch đồng thể gan chuột nhất sau 8 tuần nghiên cứu mô hình VGM bằng ethanol.

Stress oxy hóa là sự mất cân bằng giữa chất oxy hóa và chống oxy hóa trong cơ thể. Ethanol đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của quá trình oxy hóa gây VGM do rượu. Sử dụng rượu quá mức dẫn đến sự giảm hoạt tính chống oxy hóa trong cơ thể, nó gây ra những thay đổi về hình thái và chức năng của ty thể. Stress oxy hóa

trong viêm gan do rượu bao gồm: tổn thương ty thể [94], rối loạn điều hòa tình trạng viêm thông qua tín hiệu oxy hóa khử, sự biến đổi của các tế bào hình sao và thay đổi ngoại bào liên quan đến rối loạn điều hòa tín hiệu oxy hóa khử [95].

Các con đường chính của quá trình chuyển hóa ethanol bao gồm: dehydrogenase rượu, catalase, sự kết hợp của catalase với NADPH oxidase và hệ thống oxy hóa ethanol ở microsome. Trong cơ chế VGM do rượu, đầu tiên ethanol được chuyển hóa thành acetaldehyd dưới tác động của enzym dehydrogenase. Tiếp theo, enzym acetaldehyd dehydrogenase oxy hóa acetaldehyd thành acetat (không ổn định, dễ dàng phân hủy thành nước) và carbon dioxid. Sự hình thành của acetaldehyd gây phá hủy tế bào gan. Acetaldehyd và dẫn xuất MDA đồng thời liên kết với protein, tạo thành các phức hợp MAA, được nhận biết bởi các thụ thể tế bào gan, kích thích điều hòa của các cytokin[21]. Con đường thoái hóa thứ hai của rượu thông qua hệ thống microsom xúc tác bởi enzym CYP2E1, nó được kích hoạt sẽ giải phóng các gốc oxy hóa hoạt động có nguồn gốc từ oxy (ROS), dẫn đến stress oxy hóa và chết tế bào.[20]

MDA là một dấu ấn sinh học đánh giá mức độ oxy hóa trong tế bào, nó là một trong những sản phẩm cuối cùng của quá trình peroxid hóa các acid béo không no. Sự gia tăng các gốc tự do gây sản xuất quá mức MDA. Kết quả ở **biểu đồ 3.1** cho thấy, ethanol làm tăng rõ hàm lượng MDA trong dịch đồng thể gan chuột ở lô mô hình sau 8 tuần so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$), kết quả này phù hợp với sinh lý bệnh VGM do rượu và tương tự với nghiên cứu in vivo trên mô hình VGM bằng ethanol của tác giả Trần Thanh Tùng (2025) [66] và Trần Công Luận [64]. Hàm lượng MDA ở lô chuột uống silymarin 140mg/kg/ngày và Misocholic tab ở cả 2 liều đều giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,001$).

GSH là glutathion dạng khử, một enzyme tham gia vào quá trình chống oxy hóa. Nhờ enzyme GPx, nó được oxy hóa thành dạng disulfid GS-SG kèm theo phân giải H_2O_2 và peroxid. Tổn thương gan mạn thường đi kèm với tăng các stress oxy hóa, độc tính của nó luôn đi kèm với sự giảm hàm lượng GSH ở gan. Kết quả ở **biểu đồ 3.2** cho thấy tình trạng giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê hàm lượng GSH trong dịch đồng thể

gan chuột ở lô mô hình so với lô chứng sinh học sau 8 tuần uống ethanol ($p < 0,001$), điều này phù hợp với sinh lý bệnh VGM do rượu và tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Ánh (2024) [65]. Sau 8 tuần nghiên cứu, hàm lượng GSH trong dịch đồng thể gan chuột ở lô silymarin 140mg/kg/ngày tăng rõ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Lô Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày tuy không tăng GSH nhiều như silymarin nhưng vẫn làm tăng enzyme này một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với lô mô hình. Ở lô Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày, hàm lượng GSH trong dịch đồng thể gan chuột sau 8 tuần có xu hướng tăng so với lô mô hình nhưng kết quả không có ý nghĩa thống kê.

Như vậy, sau 8 tuần dùng thuốc nghiên cứu trên chuột mô hình VGM bằng ethanol, Misocholic tab có tác dụng chống oxy hóa thông qua sự giảm hàm lượng MDA và GSH trong dịch đồng thể gan chuột, tác dụng ở liều cao tốt hơn.

4.1.7. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên hình ảnh đại thể gan động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Khi quan sát trên đại thể, hầu hết mẫu gan ở lô mô hình thể hiện các tổn thương có thể quan sát bằng mắt thường như gan bạc màu, bề mặt không nhẵn mịn, có nhiều chấm xuất huyết, mật độ lỏng lẻo. Trong khi đó, ở lô uống silymarin 140mg/kg/ngày hình ảnh gan được cải thiện rõ rệt: gan nhạt màu hơn nhóm chứng sinh học sinh đậm màu hơn nhóm mô hình, không nhìn rõ các tổn thương về sung huyết và xuất huyết, mật độ tương đối chắc. Các lô sử dụng Misocholic tab ở 2 liều cũng cải thiện được hình ảnh đại thể gan, so với lô chứng sinh học, hình ảnh gan nhạt màu hơn nhưng lại đậm hơn so với lô mô hình. Ở liều Misocholic tab 1,44 viên/kg/ngày, tác dụng cải thiện rõ ràng hơn, bề mặt gan nhẵn, không nhìn rõ tổn thương, một vài mẫu có mật độ còn tương đối lỏng lẻo. Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày cải thiện ít hơn, gan có sung huyết nhẹ, không nhìn rõ tổn thương, mật độ gan không chắc bằng lô liều cao. Như vậy, Misocholic tab có tác dụng bảo vệ gan thông qua cải thiện hình ảnh đại thể của gan chuột sau 8 tuần nghiên cứu, Misocholic tab liều cao 1,44 viên/kg/ngày có tác dụng cải thiện hơn liều thấp 0,72 viên/kg/ngày.

4.1.8. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên hình ảnh mô bệnh học gan động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng ethanol

Kết quả mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng để đánh giá mức độ viêm, hoại tử nhằm tiên lượng, theo dõi điều trị bệnh gan do rượu, VGM nằm trong số đó. Tổn thương viêm gan do rượu bao gồm: thoái hóa phì đại tế bào gan (là sự tăng kích thước tế bào gan do tích tụ các protein trong tế bào), hiện diện thể Mallory (do sự ngưng kết protein nội bào), thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính, tạo tổ chức xơ và gan nhiễm mỡ. Một dấu hiệu bắt buộc của viêm gan do rượu là sự hiện diện của quá trình xơ hóa (tăng ngưng tập collagen ngoại bào). Quá trình ngưng tập này xuất hiện ở trung tâm tiểu thùy gan xung quanh tĩnh mạch gan và có thể lan rộng ra toàn bộ gan. [82].

- Thể ưa acid: biểu hiện sự chết theo chương trình.
- Xơ hóa khoảng Disse: số lượng các lỗ và độ xốp của lớp đệm xoang giảm. Các tổn thương ở tĩnh mạch tiểu thùy và đoạn cuối tĩnh mạch bao gồm viêm tĩnh mạch do xâm nhập lympho bào.
- Ú mật trong vi quản mật: là đặc trưng (thường xuất hiện trong giai đoạn mất bù) và liên quan đến tiên lượng mức độ bệnh.
- Ty thể khổng lồ: ty thể phồng to tạo nên các thể hình cầu trong bào tương, liên quan đến thói quen uống rượu và tiến triển của bệnh. [96]

Kết quả giải phẫu vi thể gan cho thấy ở lô mô hình các mẫu bệnh có hiện tượng viêm mạn so với cấu trúc gan bình thường của lô chứng sinh học. Cụ thể, cấu trúc mô gan bị thay đổi, các tế bào gan không xếp thành bè, có thâm nhiễm bạch cầu trong đó 2/3 mẫu có tình trạng viêm mạn tính ở khoảng cửa và tiểu thùy, 1/3 mẫu có các ổ hoại tử, có tình trạng thoái hóa hạt và thoái hóa mỡ nhẹ tế bào gan, xoang gan giãn và không có xơ hóa, ú mật. Các lô uống mẫu thử Misocholic tab và Silymarin có hình ảnh vi thể cải thiện rõ rệt so với lô mô hình. Lô chuột uống silymarin 140mg/kg/ngày vi thể gan có cấu trúc rõ ràng và xếp thành bè, 2/3 mẫu rải rác tế bào viêm mạn tính nhẹ, 1/3 mẫu có rải rác ổ hoại tử, không thấy thoái hóa, không có hình ảnh xơ hóa và ú mật. Tương tự silymarin, lô uống Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày mô gan rõ cấu trúc

mô học, các tế bào xếp thành bè, có sự xâm nhập nhẹ tế bào viêm mạn tính ở 3/3 mẫu, 1/3 mẫu thấy ổ hoại tử, 3/3 mẫu không có xơ hóa và ứ mật. Lô uống Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày cải thiện vi thể không tốt bằng liều cao, mô gan rõ cấu trúc mô học, 2/3 mô có hình ảnh viêm mạn tính nhẹ, 2/3 mẫu mô có rải rác ổ hoại tử, 1/3 mẫu có thoái hóa quanh tiểu thùy, không có hình ảnh xơ hóa hay ứ mật.

Altamirano và cộng sự (2014) đã đề xuất một hệ thống chấm điểm mô học bệnh gan do rượu bao gồm mức độ xơ hóa, thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính, ứ đọng bilirubin và sự hiện diện của ty thể khổng lồ [97], các tác giả đã chứng minh hệ thống này có tương quan với mức độ nghiêm trọng của rối loạn chức năng gan và tỷ lệ tử vong [79]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi dựa vào hệ thống đó để tính điểm mô học đánh giá mức độ tổn thương vi thể gan chuột sau 8 tuần nghiên cứu. Kết quả **bảng 3.8** cho thấy, so với lô chứng sinh học, lô mô hình có điểm vi thể là 6, thuộc loại nặng. Lô uống Silymarin liều 140mg/kg/ngày và Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày cải thiện đáng kể điểm vi thể gan, mức độ tổn thương ghi nhận là nhẹ. Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày cũng có cải thiện tình trạng tổn thương vi thể ở gan chuột, điểm vi thể là 4 tương đương với tổn thương mức độ trung bình.

Như vậy, Misocholic tab ở cả hai liều có tác dụng bảo vệ tế bào gan thông qua cải thiện hình ảnh mô bệnh học và điểm vi thể của gan chuột nghiên cứu, trong đó Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày có tác dụng bảo vệ tương đương với Silymarin - loại thuốc được chứng minh có tác dụng bảo vệ tế bào gan.

Nghiên cứu đã gây được mô hình thực nghiệm VGM do ethanol với các tổn thương trên cả các chỉ số và hình ảnh đại thể, vi thể. Ở lô mô hình, hoạt độ các enzyme gan (AST, ALT, ALP, GGT) trong máu chuột tăng rõ; chức năng gan bị rối loạn thể hiện ở các chỉ số lipid máu (cụ thể làm tăng có ý nghĩa thống kê triglyceride máu, cholesterol và HDL-C máu cũng có xu hướng rối loạn), các chỉ số bilirubin máu, glucose và albumin máu cũng có xu hướng tăng. Đặc biệt, trong dịch đồng thể gan chuột uống ethanol, hàm lượng MDA tăng và GSH giảm có ý nghĩa thống kê, điều này phù hợp với sinh lý bệnh của VGM do rượu khi tác nhân ethanol gây tình trạng stress oxy hóa.

Trên đại thể, gan chuột ở lô mô hình có những tổn thương rõ rệt có thể thấy được bằng mắt thường. Mô bệnh học cho kết quả tổn thương viêm mạn tính ở gan chuột bao gồm các thay đổi về cấu trúc gan, các hình ảnh đặc trưng trong VGM do rượu như tình trạng thoái hóa hạt, thoái hóa mỡ, thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính, viêm mạn tính ở khoảng cửa và tiểu thùy,... Nghiên cứu có kết quả mô hình tương tự với nghiên cứu của các tác giả Trần Công Luận [64], Nguyễn Thị Ngọc Ánh [65], Trần Thanh Tùng [66] và phù hợp với đánh giá “*mô hình gây viêm gan do ethanol 40° là lựa chọn hiệu quả để nghiên cứu tổn thương gan mạn tính*” trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Đẹp và cộng sự (2025) [98].

4.2. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng paracetamol

VGM có thể xảy ra với tác nhân thuốc và hóa chất. Khi gan bị nhiễm độc vượt quá khả năng giải độc, các gốc tự do được sinh ra ảnh hưởng đến quá trình peroxid hóa lipid màng tế bào, các tế bào gan bị tổn thương dẫn đến tình trạng viêm, nếu không được điều trị kịp thời có thể xảy đến các biến chứng nặng nề như xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan [99]. Có nhiều mô hình thực nghiệm gây VGM để đánh giá tác dụng bảo vệ gan của thuốc, trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng mô hình gây VGM bằng PAR - một loại thuốc giảm đau hạ sốt thông dụng và ảnh hưởng đến tế bào gan nếu sử dụng không đúng liều và thời gian điều trị. PAR là tác nhân gây tổn thương tế bào gan, ngoài ảnh hưởng gây độc gan, nó còn làm suy kiệt hệ thống chống oxy hóa của cơ thể do sinh ra gốc tự do gây peroxid hóa màng tế bào gan, khiến các tế bào gan bị tổn thương, tăng men gan và làm biến đổi cấu trúc gan [100].

4.2.1. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên trọng lượng tương đối của chuột, gan chuột và tỷ lệ chết của động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Về trọng lượng tương đối, sau 7 tuần nghiên cứu, kết quả **bảng 3.9** cho thấy trọng lượng chuột ở các lô đều tăng rõ có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước nghiên cứu. Đặc biệt, khi so sánh giữa các lô ở tuần thứ 7, trọng lượng chuột ở lô Misocholic

tab liều 1,44 viên/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Như vậy, việc dùng PAR kéo dài không làm ảnh hưởng quá nhiều đến trọng lượng chuột, kết quả uống Misocholic tab cho thấy, chế phẩm không những không ảnh hưởng đến sức lớn của chuột mà còn có tác động tích cực trong việc cải thiện tình trạng dinh dưỡng và chuyển hóa của chuột trong mô VGM bằng PAR.

Như đã đề cập, bệnh lý VGM có thể làm tăng kích thước gan do xâm nhập mỡ và các thành phần khác. **Biểu đồ 3.7** cho thấy ảnh hưởng của nghiên cứu lên trọng lượng tương đối của gan chuột. Tại thời điểm sau 7 tuần nghiên cứu, trọng lượng gan chuột nhất ở lô mô hình tăng rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$), điều này phù hợp với lý thuyết bệnh sinh của VGM do thuốc, chứng tỏ PAR làm ảnh hưởng đến cấu trúc gan chuột. Dù chưa đủ lớn để có ý nghĩa thống kê, các lô Silymarin và Misocholic tab ở cả hai liều đều có xu hướng cải thiện trọng lượng tương đối của gan chuột. Tuy chưa giảm rõ rệt trọng lượng gan do tổn thương mạn tính của PAR gây ra, xong Misocholic tab phần nào thể hiện xu hướng cải thiện nhất định về mặt hình thái. Thêm vào đó, cần kết hợp thêm về đánh giá các chỉ số tổn thương gan để có cái nhìn toàn diện hơn.

PAR là một loại thuốc thông dụng và không cần kê đơn, thường được sử dụng để giảm đau và hạ sốt. Ở liều điều trị, PAR được coi là một loại thuốc an toàn. Tuy nhiên nó có thể gây độc gan, độc tính thận, tổn thương ngoài gan và thậm chí tử vong ở người và động vật thí nghiệm khi dùng quá liều và kéo dài [101]. Do vậy, tỷ lệ chuột chết phản ánh mức độ gây độc của PAR và mức độ cải thiện của sản phẩm thử nghiệm. Kết quả ở **biểu đồ 3.4** cho thấy, sau 7 tuần nghiên cứu, lô mô hình có tỷ lệ chuột chết là 42%, cao rõ rệt so với lô chứng sinh học, kết quả này phản ánh sự tổn thương gan đáng kể do sử dụng PAR kéo dài và phù hợp với đặc điểm độc tính gan của PAR khi sử dụng không hợp lý liều điều trị. Silymarin đã được chứng minh có tác dụng bảo vệ gan, do vậy ở lô chứng đương, tỷ lệ chuột chết đã giảm xuống còn 28%, thấp hơn so với lô mô hình. Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày và 0,72 viên/kg/ngày đều làm giảm tỷ lệ chết của chuột so với lô mô hình (lần lượt là 35% và 39%). Kết quả cho thấy

sản phẩm nghiên cứu có xu hướng làm giảm tỷ lệ tử vong ở chuột mô hình VGM do PAR gây ra tuy không giảm nhiều bằng lô chứng dương, và cả sự giảm ở cả ba lô dùng thuốc thử đều chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình.

4.2.2. Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab đến các thông số sinh hóa đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Như đã biết, việc sử dụng PAR không đúng liều điều trị có liên quan đến sự gia tăng các chỉ số tổn thương gan trong cận lâm sàng[102]. Sự gia tăng các chỉ số enzyme trong huyết thanh là bằng chứng sinh hóa về tổn thương gan, vì dù diễn tiến cấp hay mạn, nó đều có thể gây ra tình trạng hủy hoại tế bào gan dẫn đến hàng loạt các hệ quả nặng nề nếu không điều trị kịp thời. Hai enzyme AST và ALT biểu thị cho tình trạng tổn thương màng tế bào gan. Kết quả ở **bảng 3.10** cho thấy, sau 7 tuần gây mô hình VGM bằng PAR, các thông số đo hoạt độ AST, ALT, ALP và GGT ở lô mô hình tăng rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng sinh học, điều này phù hợp với cơ chế gây độc tổn thương gan của PAR khi dùng kéo dài. Ngoài ra, mức tăng ALP và GGT cho thấy PAR làm rối loạn chức năng điều hòa tiết mật ở gan, sự tăng các hoạt độ enzyme nằm trong khoảng 1,4 - 1,9 lần, mức tăng này không quá cao và phù hợp với đặc điểm của tổn thương gan mạn tính, tương tự với kết quả của Blessing O. Orji và cộng sự (2023) [71]. Lô chứng dương Silymarin 140mg/kg/ngày làm giảm rõ có ý nghĩa thống kê các chỉ số này so với lô mô hình ($p < 0,05$), kết quả này phù hợp với vai trò bảo vệ gan đã được ghi nhận của Silymarin. Đối với 2 lô thuốc nghiên cứu Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày và 0,72 viên/kg/ngày, các chỉ số AST, ALT, ALP và GGT có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên mức giảm chưa có ý nghĩa thống kê. Điều này thể hiện Misocholic tab có xu thế cải thiện chức năng gan nhưng chưa có hiệu quả rõ rệt trên các chỉ số phản ánh tổn thương tế bào gan.

4.2.3. Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab đến các chỉ số đánh giá chức năng gan của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

4.2.3.1. *Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab lên thông số lipid máu động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol*

Các tế bào gan tham gia vào nhiều con đường chuyển hóa lipid như oxy hóa triglyceride để tạo ra năng lượng, sản xuất lipoprotein, chuyển hóa carbohydrate và protein dư thừa thành acid béo và triglycerid hoặc tổng hợp cholesterol và phospholipid [103,104]. PAR đã được chứng minh ức chế không thể đảo ngược quá trình oxy hóa β -axit béo, khiến quá trình chuyển hóa lipid bị rối loạn và tăng mức triglycerid trong huyết thanh và gan [105]. Kết quả ở **bảng 3.11** cho thấy, sau 7 tuần nghiên cứu trên mô hình VGM bằng PAR, các chỉ số lipid máu ở lô mô hình có sự thay đổi so với lô chứng sinh học, đặc biệt là ở chỉ số triglycerid. Cụ thể, ở lô mô hình, triglycerid tăng gấp hơn 2 lần so với lô chứng sinh học, sự tăng này là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$); trong khi đó cholesterol-TP có xu hướng tăng, HDL-C có xu hướng giảm, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, điều này phù hợp với sinh lý bệnh của quá trình rối loạn chuyển hóa lipid, đặc biệt ở triglycerid do PAR gây ra như đã đề cập ở trên. Đối với chỉ số cholesterol-TP, các lô Silymarin và Misocholic tab ở cả hai liều sau 7 tuần nghiên cứu ghi nhận xu hướng làm giảm chỉ số này, trong đó Misocholic tab có xu hướng làm giảm nhiều hơn so với Silymarin, đặc biệt ở liều cao 1,44 viên/kg/ngày, tuy nhiên sự giảm này chưa ghi nhận ý nghĩa thống kê. Về chỉ số HDL-C, trị số này có xu hướng phục hồi ở những lô chuột uống Silymarin và Misocholic tab cả hai liều, tuy nhiên sự tăng này chỉ có ý nghĩa thống kê khi quan sát ($p < 0,05$). Silymarin cũng làm giảm chỉ số triglycerid ở chuột sau 7 tuần nghiên cứu một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), trong khi đó Misocholic tab ở 2 liều có xu hướng làm giảm triglycerid ở chuột nhưng sự khác biệt là chưa có ý nghĩa. Như vậy, Misocholic tab ở hai liều 1,44 viên/kg/ngày và 0,72 viên/kg/ngày có xu hướng tác động bảo vệ gan, làm tích cực quá trình chuyển hóa lipid cụ thể làm giảm các chỉ số cholesterol toàn phần và triglycerid, đồng thời làm tăng HDL-C, tuy nhiên sự thay đổi này chưa có ý nghĩa thống kê và so với Silymarin liều 140mg/kg/ngày là chưa rõ ràng bằng.

4.2.3.2. *Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab lên thông số bilirubin toàn phần, albumin và glucose trong huyết thanh động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol*

Trong phản ứng chuyển hóa pha II của gan, nhờ enzyme Bilirubin-UGT (bilirubin-uridine diphosphate glucuronosyltransferase), bilirubin liên hợp với acid glucuronic chuyển thành dạng hòa tan trong nước để có thể bài tiết qua mật [106]. PAR được chuyển hóa chủ yếu tại gan thông qua quá trình liên hợp glucuronid này để chuyển hóa và thải trừ ra ngoài cơ thể. Trong trường hợp dùng quá liều hoặc kéo dài PAR, một lượng đáng kể thuốc được chuyển hóa bởi CP450 tạo ra các sản phẩm oxy hóa NAPQI làm trung gian gây độc, khiến hoại tử trung tâm tiểu thùy [107]. Sự tổn thương tế bào gan này khiến quá trình liên hợp của bilirubin suy giảm và gây rối loạn bài tiết bilirubin vào đường mật, từ đó gây tăng nồng độ bilirubin huyết thanh. Kết quả ở **bảng 3.12** cho thấy nồng độ bilirubin toàn phần ở lô mô hình sau 7 tuần nghiên cứu tăng lên đáng kể, gấp khoảng 3 lần so với lô chứng sinh học, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) và phù hợp với sinh lý bệnh tổn thương gan do PAR gây ra. Sau 7 tuần nghiên cứu, lô chứng dương dùng Silymarin làm giảm bilirubin toàn phần có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$). Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày có xu hướng làm giảm nồng độ bilirubin so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa đạt được ý nghĩa thống kê; trong khi đó liều 0,72 viên/kg/ngày không làm cải thiện chỉ số này. Như vậy tác dụng bảo vệ gan trên rối loạn chuyển hóa bilirubin của Misocholic tab chưa quá rõ rệt trong điều kiện và thời gian nghiên cứu của mô hình VGM bằng PAR này.

Mặc dù ở liều gây độc cấp tính, PAR có thể nhanh chóng gây tăng đường huyết và gây suy gan cấp tính do quá liều, dẫn đến trên lâm sàng có thể gặp tình trạng tăng glucose máu do giảm hấp thu glucose ngoại vi, nhưng các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng, khi PAR được dùng ở liều cho phép và kéo dài, nó có khả năng làm giảm lượng glucose máu ở một số mô hình động vật bao gồm các mô hình về đái tháo đường và béo phì [108]. Sau 7 tuần nghiên cứu, nồng độ glucose trong huyết thanh chuột nhắt

trắng lô mô hình giảm so với lô chứng sinh học, sự giảm này không quá nhiều để khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các lô Silymarin và Misocholic tab ở cả hai liều có tác dụng gần như tương đương làm nồng độ glucose huyết thanh chuột phục hồi lại và tăng lên có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$). Như vậy, Misocholic tab có tác động tích cực đến sự cải thiện chức năng chuyển hóa của gan thể hiện ở chỉ số glucose máu, tác dụng này tương đương với Silymarin.

Về chỉ số albumin máu, sau 7 tuần nghiên cứu mô hình VGM bằng PAR, sự thay đổi albumin ở các lô là không đáng kể và không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Như vậy, mô hình không làm ảnh hưởng quá nhiều đến chức năng chuyển hóa albumin của gan.

4.2.3.3. *Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab đến các chỉ số đông máu của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol*

Gan đóng vai trò duy trì quá trình đông cầm máu vì nó tổng hợp hầu hết các yếu tố đông máu huyết tương như fibrinogen (yếu tố I), yếu tố V, XIII và các yếu tố phụ thuộc vitamin K (như prothrombin, yếu tố VII, IX, X); đồng thời gan cũng tổng hợp các chất ức chế đông máu và một vài thành phần của hệ tiêu sợi huyết. Nên khi gan bị suy giảm chức năng do tổn thương tế bào, các rối loạn đông cầm máu có thể xảy ra. Ở những người bị tổn thương gan do PAR gây ra, thời gian prothrombin tăng lên tương quan với mức độ nghiêm trọng của tổn thương [109,110] và nồng độ của một số yếu tố đông máu giảm [111]. Ngoài tác động lên quá trình tổng hợp do tổn thương gan, PAR có thể can thiệp vào quá trình carboxyl hóa các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K, do ức chế sự hoạt hóa các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K, chỉ số INR tăng theo thời gian [112]. Do vậy, đánh giá kết quả đông máu trong mô hình này phần nào phản ánh tính chất bảo vệ gan của thuốc.

Kết quả ở **bảng 3.13** cho thấy, sau 7 tuần nghiên cứu mô hình VGM bằng PAR, có một số rối loạn đông máu ghi nhận. Ở lô mô hình, nồng độ fibrinogen giảm rõ rệt và có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). Silymarin liều 140mg/kg/ngày làm tăng đáng kể fibrinogen so với lô mô hình ($p < 0,05$). Misocholic tab ở cả hai liều có xu

hướng làm tăng chỉ số fibrinogen trong máu chuột nhưng sự tăng này chưa có ý nghĩa thống kê. Về các chỉ số đánh giá thời gian prothrombin, sau 7 tuần gây mô hình, tình trạng PTs kéo dài, giảm PT% và tăng PT-INR ở lô mô hình rõ rệt và có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học, điều này phù hợp với sinh lý bệnh của PAR tác động lên chức năng điều hòa đông cầm máu của gan. Silymarin 140mg/kg/ngày cải thiện một phần các chỉ số này, làm PTs rút ngắn, PT% tăng và PT-INR giảm so với lô mô hình, tuy nhiên sự giảm này chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Trong khi đó, Misocholic tab cho thấy hiệu quả cải thiện rõ hơn. Đối với chỉ số PTs, Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày rút ngắn PTs có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, trong khi liều 0,72 viên/kg/ngày cũng giảm PTs hơn Silymarin nhưng chưa có ý nghĩa thống kê. Song, Misocholic tab liều thấp lại làm tăng PT% nhiều hơn và có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình trong khi lô liều cao cũng làm tăng nhưng chưa đủ để có ý nghĩa thống kê. Misocholic tab cả 2 liều có xu hướng làm giảm PT-INR so với lô mô hình, giảm mạnh hơn so với Silymarin 140mg/kg/ngày, tuy nhiên sự giảm này chưa có ý nghĩa thống kê. Như vậy, ở mô hình VGM do PAR gây ra, chuột có tình trạng rối loạn đông máu sau 7 tuần nghiên cứu trên một số chỉ số. Misocholic tab cải thiện chức năng đông máu của gan ưu thế hơn Silymarin và có xu hướng phụ thuộc liều.

4.2.4. Ảnh hưởng của chế phẩm Misocholic tab đến các chỉ số đánh giá chức năng thận của động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

PAR được chuyển hóa chủ yếu ở gan và đào thải vào nước tiểu và/hoặc mật [113]. Do vậy, nhìn vào kết quả nghiên cứu mô hình VGM bằng PAR ở bảng 3.14 thấy rằng, sau 7 tuần thực hiện, các thông số creatinin máu và ure máu giữa các lô không có sự thay đổi khác biệt đáng kể để có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Như vậy, khi dùng PAR ở liều kéo dài không ảnh hưởng đến chức năng thận của chuột. Kết quả cũng góp phần khẳng định tính an toàn trên thận của chế phẩm Misocholic tab khi sử dụng kéo dài trong mô hình VGM do PAR.

4.2.5. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên các marker tổn thương oxy hóa ở gan động vật thực nghiệm mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

PAR chuyển hóa chủ yếu ở gan qua 2 con đường chính là liên hợp với acid glucuronic và acid sulfuric, một lượng nhỏ (<4%) được chuyển hóa qua CYP450 thành chất chuyển hóa NAPQI, đây là một chất chuyển hóa có độc tính cao được khử độc bằng glutathion và đào thải vào nước tiểu và/hoặc mật [113]. Trong trường hợp quá liều hoặc sử dụng kéo dài PAR, chất chuyển hóa trung gian phản ứng là NAPQI được sản sinh quá mức, dẫn đến sự suy giảm glutathione thừ (GSH) nội bào do GSH phản ứng với NAPQI thành chất cộng hợp bài tiết qua mật [113]. Khi GSH suy giảm, lượng NAPQI dư thừa phản ứng với các protein tế bào tạo thành các chất cộng hợp protein ty thể, sự hình thành các chất cộng hợp protein này dẫn đến tình trạng tăng sản xuất superoxide kèm theo suy giảm hô hấp ty thể, đồng thời nó còn phản ứng với oxit nitric bên trong ty thể gap ra gốc peroxynitrite dẫn đến tình trạng stress oxy hóa, tổn thương tế bào và gây độc cho gan [114]. MDA là một dấu ấn sinh học đánh giá mức độ oxy hóa trong tế bào, nó là một trong những sản phẩm cuối cùng của quá trình peroxid hóa các acid béo không no. Sự gia tăng các gốc tự do gây sản xuất quá mức MDA. Trong nghiên cứu này chúng tôi tập trung đánh giá hai chỉ số là GSH và MDA trong dịch đồng thể của gan chuột.

Kết quả ở **biểu đồ 3.5** cho thấy, sau 7 tuần nghiên cứu, nồng độ MDA trong dịch đồng thể gan chuột ở lô mô hình tăng rõ rệt, có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học, phản ánh tình trạng stress oxy hóa trong mô gan khi gây mô hình VGM bằng PAR. Silymarin và Misocholic tab cả hai liều đều có xu hướng làm giảm MDA so với lô mô hình, tuy nhiên tình trạng giảm này chưa đủ mạnh để có ý nghĩa thống kê. Theo kết quả phân tích, Misocholic tab không làm giảm MDA nhiều bằng tác dụng của Silymarin liều 140mg/kg/ngày; so sánh giữa các liều, liều 0,72 viên/kg/ngày có xu hướng làm giảm chỉ số này hơn liều 1,44 viên/kg/ngày.

Đối với GSH, sau 7 tuần nghiên cứu, kết quả ở **biểu đồ 3.6** thể hiện tình trạng giảm hàm lượng GSH trong dịch đồng thể gan chuột của lô mô hình so với lô chứng sinh

học, sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), điều này phù hợp với sinh lý bệnh của VGM do PAR gây ra và cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu trên mô hình tổn thương gan mạn do PAR gây ra sau 8 tuần của Blessing O. Orji và cộng sự [115]. Theo biểu đồ phân tích, Silymarin và Misocholic tab ở cả hai liều có xu hướng làm tăng GSH khá tương đồng nhau, nhưng không đáng kể và chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Như vậy, trong mô hình VGM bằng PAR này, Misocholic tab có xu hướng bảo vệ gan bằng cách cải thiện trạng thái chống oxy hóa, làm tăng hàm lượng GSH và giảm hàm lượng MDA trong dịch đồng thể gan, tuy nhiên sự cải thiện này chưa quá rõ rệt.

4.2.6. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên hình ảnh đại thể gan động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Sau 7 tuần nghiên cứu, khi quan sát trên đại thể, các mẫu gan ở lô mô hình thể hiện các tổn thương có thể quan sát bằng mắt thường như gan bạc màu, sung huyết, bề mặt không nhẵn mịn, có nhiều chấm xuất huyết, mật độ lỏng lẻo. Trong khi đó, ở lô uống silymarin 140mg/kg/ngày hình ảnh gan được cải thiện rõ rệt: gan tuy còn nhạt màu hơn nhóm chứng sinh học sinh đậm màu hơn nhóm mô hình, bề mặt nhẵn, không thấy sung huyết và không nhìn rõ các điểm tổn thương mật, độ tương đối chắc. Các lô sử dụng Misocholic tab ở 2 liều cũng cải thiện được hình ảnh đại thể gan, so với lô chứng sinh học, hình ảnh gan nhạt màu hơn nhưng lại đậm hơn so với lô mô hình, mẫu gan chuột Misocholic tab liều cao có màu khác khá tương đồng so với lô Silymarin và đậm màu hơn so với lô liều thấp. Ở liều Misocholic tab 1,44 viên/kg/ngày, tác dụng cải thiện rõ ràng hơn, bề mặt gan nhẵn, không nhìn rõ tổn thương, một vài mẫu có mật độ còn tương đối lỏng lẻo. Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày cải thiện ít hơn, gan có sung huyết nhẹ, không nhìn rõ tổn thương, mật độ gan không chắc bằng lô liều cao. Như vậy, Misocholic tab có tác dụng bảo vệ gan thông qua cải thiện hình ảnh đại thể của gan chuột sau 7 tuần nghiên cứu mô hình VGM bằng PAR, Misocholic tab liều cao 1,44 viên/kg/ngày có tác dụng cải thiện nhiều hơn liều thấp 0,72 viên/kg/ngày.

4.2.7. Ảnh hưởng của Misocholic tab lên hình ảnh mô bệnh học gan động vật nghiên cứu mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol

Độc tính do PAR gây ra ở mô hình chuột tương tự ở người vì nó biểu hiện tổn thương ty thể và phân mảnh DNA nhân, dẫn đến tình trạng hoại tử trung tâm tiểu thùy đặc trưng bởi thoái hóa nước của tế bào gan, sung huyết và xuất huyết nhu mô gan [115,116]. Đó là những tổn thương gan do ngộ độc quá liều PAR gây ra, thường ở tình trạng cấp tính. Hiện nay, có không nhiều các nghiên cứu mô tả tình trạng mô bệnh học gan chuột trên mô hình VGM bằng PAR. Nghiên cứu của Wahiba Rached và cộng sự trên mô hình tổn thương gan mạn bằng PAR cho thấy, PAR liều 100 - 200mg/kg làm xuất hiện tình trạng gan nhiễm mỡ và các tổn thương khác nhau bao gồm sung huyết nhẹ, phù nề khoảng cửa, thâm nhiễm nhẹ các tế bào viêm và hiện tượng chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Cơ chế chết tế bào do độc tính của PAR gây ra vẫn còn nhiều tranh cãi. Các nghiên cứu đã kết luận tổn thương gan do PAR gây ra là tổn thương hoại tử, tuy nhiên ngày càng nhiều các báo cáo cho thấy chết tế bào theo chương trình cũng đóng một vai trò vô cùng quan trọng [70].

Trong nghiên cứu này, dựa vào **bảng 3.16** về đánh giá mô bệnh học gan chuột dựa trên điểm vi thể, có thể thấy điểm tổn thương vi thể gan ở lô mô hình là $4,67 \pm 1,17$ tăng cao rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học là $0,50 \pm 0,22$ ($p < 0,01$), điều này phản ánh tình trạng tổn thương tế bào gan do PAR gây ra khi dùng kéo dài. Cũng trên bảng điểm vi thể này, kết quả thu được ở các lô Silymarin 140 mg/kg/ngày và Misocholic tab cả hai liều có xu hướng làm giảm điểm vi thể. Cụ thể, Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày làm giảm điểm vi thể gan ($1,33 \pm 0,33$) tốt hơn so với Silymarin ($1,67 \pm 0,49$), trong khi đó liều 0,72 viên/kg/ngày chưa làm giảm rõ rệt ($3,33 \pm 1,45$). Dù có xu hướng giảm, nhưng cả 3 lô đều chưa làm giảm đủ nhiều để sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Kết quả giải phẫu vi thể gan cho thấy ở lô mô hình các mẫu bệnh có hiện tượng viêm mạn so với cấu trúc gan bình thường của lô chứng sinh học. Cụ thể, cấu trúc mô gan bị thay đổi, có tình trạng viêm mạn tính lan tỏa trong khoảng cửa và tiểu thùy, xuất

hiện tế bào thoái hóa mỡ và thoái hóa bóng, 1/2 mẫu có tình trạng ổ hoại tử rải rác khu trú. Các lô uống mẫu thử Misocholic tab và Silymarin có hình ảnh vi thể cải thiện rõ rệt so với lô mô hình. Lô chuột uống silymarin 140mg/kg/ngày vi thể gan có cấu trúc mô học rõ ràng, có tế bào viêm mạn tính nhẹ ở khoảng cửa và tiểu thùy, không có thoái hóa mỡ hay thoái hóa không bào, không thấy xơ gan hoặc hoại tử, không có tình trạng ứ mật. Tương tự silymarin, lô uống Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày mô gan rõ cấu trúc mô học, các tế bào xếp thành bè, có rải rác tế bào viêm ở khoảng cửa và tiểu thùy, không thấy tình trạng thoái hóa tế bào, không thấy xơ gan, hoại tử cũng như ứ mật. Lô uống Misocholic tab liều 0,72 viên/kg/ngày cải thiện vi thể không tốt bằng liều cao, mô gan rõ cấu trúc mô học, tuy nhiên có tình trạng phù nề nhẹ và còn nhiều tế bào viêm, có tình trạng thoái hóa tế bào, không thấy tình trạng xơ gan, hoại tử cũng như ứ mật.

Như vậy, trên mô hình VGM do PAR sau 7 tuần, Misocholic tab có tác dụng bảo vệ gan thông qua cải thiện mô bệnh học của gan chuột, làm giảm điểm tổn thương vi thể đồng thời cải thiện rõ rệt các tổn thương mô bệnh học trên gan, với liều cao 1,44 viên/kg/ngày có tác dụng cải thiện tốt hơn rõ rệt so với liều 0,72 viên/kg/ngày và có xu hướng cải thiện ưu thế hơn so với Silymarin liều 140 mg/kg/ngày.

Nghiên cứu đã gây được mô hình thực nghiệm tổn thương gan mạn do PAR với các tổn thương trên cả các chỉ số và hình ảnh đại thể, vi thể. Ở lô mô hình, tỉ lệ chuột chết chiếm 42% thể hiện tính chất gây độc của PAR. Tổn thương gan thể hiện rõ ràng qua tình trạng tăng có ý nghĩa thống kê hoạt độ các enzyme gan (AST, ALT, ALP, GGT) trong máu; chức năng gan bị rối loạn thể hiện ở các chỉ số lipid máu (cụ thể làm tăng có ý nghĩa thống kê triglyceride máu, cholesterol và HDL-C máu cũng có xu hướng rối loạn), làm tăng có ý nghĩa thống kê chỉ số bilirubin máu và làm rối loạn quá trình đông cầm máu (giảm fibrinogen và tăng thời gian prothrombin). Đặc biệt, trong dịch đồng thể gan chuột uống PAR, hàm lượng MDA tăng và GSH giảm có ý nghĩa thống kê, điều này phù hợp với sinh lý bệnh của VGM do PAR khi tác nhân ethanol gây tình trạng stress oxy hóa. Trên đại thể, gan chuột ở lô mô hình có những tổn thương rõ rệt

có thể thấy được bằng mắt thường. Mô bệnh học cho kết quả tổn thương viêm mạn tính ở gan chuột bao gồm các thay đổi về cấu trúc gan, tình trạng thoái hóa bóng, thoái hóa mỡ, thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính, viêm mạn tính ở khoảng cửa và tiểu thùy,... Nghiên cứu có kết quả mô hình khá tương đồng về xu hướng thay đổi các chỉ số và hình ảnh gan với nghiên cứu của các tác giả Douichene 2020 [70] và Blessing O. (2023) [71].

KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu về tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên hai mô hình thực nghiệm gây VGM bằng ethanol và PAR, một số kết luận được rút ra như sau:

1. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng ethanol

Chế phẩm Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày và 0,72 viên/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình viêm gan mạn bằng ethanol ở chuột nhắt trắng:

- + Làm giảm có ý nghĩa thống kê các chỉ số GGT, triglycerid máu, trọng lượng gan và MDA ở cả hai mức liều; tăng GSH có ý nghĩa thống kê ở liều cao.
- + Có xu hướng tác động tích cực tới các chỉ số enzyme gan trong máu (AST, ALT, ALP), cholesterol và HDL-C máu ở cả hai mức liều và có xu hướng làm tăng GSH ở liều thấp.
- + Cải thiện tổn thương đại thể và vi thể gan chuột xuống còn mức nhẹ ở liều cao và mức trung bình ở liều thấp.

2. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng paracetamol

Chế phẩm Misocholic tab liều 1,44 viên/kg/ngày và 0,72 viên/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình viêm gan mạn bằng paracetamol ở chuột nhắt trắng:

- + Cải thiện phục hồi glucose máu và các chỉ số đông cầm máu có ý nghĩa thống kê.
- + Có xu hướng tích cực tới tỷ lệ chết và trọng lượng cơ thể, các hoạt độ enzym gan trong máu, chỉ số lipid máu và các marker oxy hóa
- + Cải thiện tổn thương đại thể và vi thể gan chuột.
- + Liều cao 1,44 viên/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan tốt hơn liều thấp 0,72 viên/kg/ngày

KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả nghiên cứu thu được về tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên hai mô hình viêm gan mạn bằng ethanol và paracetamol, chúng tôi xin đề xuất một số kiến nghị sau:

- Tác dụng chống viêm gan mạn bằng paracetamol chưa thể hiện rõ ở mức liều tương đương liều dự kiến trên người, nên tiếp tục nghiên cứu với các mức liều cao hơn, thời gian dài hơn để có thể thấy rõ tác dụng.
- Tiếp tục nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan trên mô hình viêm gan mạn nhưng gây mô hình bằng các chất/thuốc khác để xác định thêm tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Misocholic tab trên các cơ chế gây viêm gan mạn khác nhau.
- Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm đối với bệnh lý viêm gan virus, xơ gan trên thực nghiệm nhằm làm rõ tác dụng của chế phẩm theo các chứng bệnh cụ thể theo YHCT.
- Tiếp tục các bước nghiên cứu tiếp theo để đánh giá hiệu quả lâm sàng của chế phẩm Misocholic tab.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **GS.TS.BS. Phạm Thị Minh Đức** (2023). *Sinh lý học (Dùng cho đào tạo sau đại học)*. NXB Giáo dục Việt Nam. Hà Nội. tr465 - 475
2. **Asrani S. K., Devarbhavi H., Eaton J. & Kamath P. S.** (2019). Burden of liver diseases in the world, *Journal of hepatology*, 70 (1), 151-171.
3. **David L. Thomas** (2019). Global Elimination of Chronic Hepatitis. *NEngl J Med*, 380, 2041-2050.
4. **Trường Đại học Y Hà Nội** (2025). *Bệnh học Nội khoa (Sách dùng đào tạo đại học)*, Tập 2. NXB Y học. Hà Nội tr.98-105.
5. **World Health Organization** (2002). *Traditional Medicine: Growing Needs and Potential*. WHO Policy Perspectives on Medicines. In: World Health Organization Geneva.
6. **Đỗ Tất Lợi** (2019). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. **Nguyễn Thị Ánh Nguyệt và cộng sự** (2023). Tổng quan về đặc điểm thực vật, thành phần hóa học và tác dụng sinh học của cây actiso (*Cynara Scolymus*). *Tạp chí Khoa học và Công nghệ - Đại học Đà Nẵng*. Tập 21, số 5, tr.115.
8. **Shi, Y., Wei, F., & Ma, S. C.** (2018). Medicinal research progress on pig bile and overview of its quality control. *China journal of Chinese materia medica*, 43(4), 637–644. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20180104.012>
9. **El-Saber Batiha et al.** (2020). Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review. *Nutrients*, 12(3), 872. <https://doi.org/10.3390/nu12030872>
10. **Delgado-Montemayor C., Cordero-Pérez P., Salazar-Aranda R., & Waksman-Minsky N.** (2015). Models of hepatoprotective activity assessment, *Medicina universitaria*, 17 (69), 222-228.
11. **Tạ Thành Văn, Đặng Thị Ngọc Dung** (2021). *Hóa sinh gan*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.363 - 382.
12. **Elijah Trefts1, Maureen Gannon** (2017). The liver, *Curr Biol.*, 27 (21), 1147-1151.
13. **Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, et al.** (2021). *Physiology, Liver*; National Library of Medicine.
14. **Kuna L, Bozic I, Kizivat T, Bojanic K. et al.** (2018). Models of Drug Induced Liver Injury (DILI) - Current Issues and Future Perspectives. *Curr Drug Metab.*, 19 (10), 830-838

15. **Bộ môn Nội – Trường đại học Y dược Cần Thơ** (2024), *Giáo trình tiêu hóa (Dành cho đối tượng bác sĩ nội trú, chuyên khoa cấp 1, thạc sĩ nội khoa)*, NXB Y học, Tp. Hồ Chí Minh, tr.140 – 163.
16. **A I Cederbaum** (2012). Alcohol metabolism, *Clinics in liver disease*, 16(4), 667-685.
17. **CS Lieber** (1990). Mechanism of ethanol induced hepatic injury, *Pharmacology & therapeutics*, 46(1), 1-41.
18. **R Teschke**, (2019). Microsomal Ethanol-Oxidizing System: Success Over 50 Years and an Encouraging Future, *Alcohol Clin Exp Res*, 43(3), 386-400.
19. **Sakaguchi S., Takahashi S., Sasaki T., Kumagai T., & Nagata K.** (2010). Progression of alcoholic or non-alcoholic steatohepatitis; common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress, *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 1011300126-1011300126.
20. **Ambade A., & Mandrekar P.** (2012). Oxidative stress and inflammation: essential partners in alcoholic liver disease, *International journal of hepatology*.
21. **PSG.TS. Nguyễn Công Long** (2024), *Giáo trình lâm sàng nâng cao tiêu hóa (Dành cho đào tạo sau đại học)*, NXB Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội, tr. 247–264.
22. **Nguyễn Ngọc Quý và cộng sự** (2021). Đánh giá tổn thương gan do thuốc, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, số 4 (25), 1 -10.
23. **Arvind Kumar Shakya** (2020). Drug-induced hepatotoxicity and hepatoprotective medicinal plants: A Review, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 54 (2), 234-250.
24. **Björnsson ES, Hoofnagle JH** (2016). Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based on published case reports. *Hepatology*. 63:590–603.
25. **Bromer, M. Q., & Black, M.** (2003). Acetaminophen hepatotoxicity. *Clinics in liver disease*, 7(2), 351–367.
26. **LI, H., YANG, C., & JIN, H.** (2019). Recent research progress in mechanism of liver injury induced by common drugs. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 16(12), 750.
27. **Seif, H. S. A.** (2016). Physiological changes due to hepatotoxicity and the protective role of some medicinal plants. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 5 (2), 134–146.

28. **Singh, D., Cho, W. C., & Upadhyay, G.** (2016). Drug-Induced Liver Toxicity and Prevention by Herbal Antioxidants: An Overview. *Frontiers in physiology*, 6, 363.
29. **Hinson, J. A., Reid, A. B., McCullough, S. S., & James, L. P.** (2004). Acetaminophen-induced hepatotoxicity: role of metabolic activation, reactive oxygen/nitrogen species, and mitochondrial permeability transition. *Drug metabolism reviews*, 36(3-4), 805–822.
30. **Saukkonen, J. J. et al. (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee** (2006). An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 174(8), 935–952.
31. **Hoofnagle, J. H., & Björnsson, E. S.** (2019). Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *The New England journal of medicine*, 381(3), 264–273.
32. **Loomba, R., & Liang, T. J.** (2017). Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*, 152(6), 1297–1309.
33. **Lombardi, A., & Mondelli, M. U.** (2019). Review article: immune checkpoint inhibitors and the liver, from therapeutic efficacy to side effects. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 50(8), 872–884.
34. **Lê Xuân Trường** (2015). *Hóa sinh lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh, tr.105-141.
35. **Theise N. D.** (2013). Histopathology of alcoholic liver disease. *Clinical liver disease*, 2(2), 64–67. <https://doi.org/10.1002/cld.172>
36. **Các bộ môn nội Trường Đại học Y Hà Nội** (2004). *Bài giảng bệnh học nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà nội, tập 2, 154-169
37. **Nguyễn Thị Phương Nga và Nguyễn Công Long** (2023). Nghiên cứu tình trạng tổn thương gan do thuốc tại Trung tâm Tiêu hóa Gan mật - Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp Chí Y học Việt Nam*, 532(2).
38. **Y Yu, Y Mao, C Chen et al** (2017). CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury, *Hepatology international*, 11(3), 221-241.
39. **Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam** (2022), *Bệnh học Nội khoa Y học cổ truyền*, Hà Nội, tr.76 – 80
40. **Tuệ Tĩnh** (1993), *Nam dược thân hiệu*, Nhà xuất bản Y học, 161 – 163

41. **Khoa Y học cổ truyền- Đại học Y Hà Nội** (2005), *Bài giảng Y học cổ truyền tập II*, Trường Đại học Y Hà Nội, tr 218-225.
42. **Khoa Y học cổ truyền – Trường Đại học Y dược Cần Thơ** (2025), *Giáo trình Nội khoa Y học cổ truyền (Dành cho học viên sau đại học ngành Y học cổ truyền)*, Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh, tr.136 – 144.
43. **王永炎, 鲁兆麟** (2022), *中医内科学 - 第2二版*, 民卫生出版社, 北京 p466 – 490. **Vương Vĩnh Viêm, Lỗ Triệu Lân** (2022), *Trung Y Nội khoa học – Tập 2*, Nhà xuất bản Sức khỏe Nhân dân, Bắc Kinh, tr.466-490.
44. **Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam** (2020), *Giáo trình Phương tế*, Hà Nội.
45. **GS. Đỗ Tất Lợi** (2003), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.230 – 232, 181 – 182,
46. **GS.Trần Văn Kỳ** (2023), *Dược học cổ truyền toàn tập*, Nhà xuất bản Hồng Đức, Thành phố Hồ Chí Minh.
47. **Wang WH, Zhu LL, Shan ZS, et al.** Effects of pig deoxycholic acid on cultured HepG2 uPAR hepatocellular carcinoma cells in vitro. *Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine*. 2012;36(1):27 王文花, 祝丽丽, 单泽松, 等. 猪去氧胆酸对体外培养肝癌细胞 HepG2 uPAR 的影响. 浙江中医药大学学报. 2012;36(1):27.
48. **北京中医药大学** (2006). *中药大辞典 - 下册 - 2版*. 上海. 上海科学技术出版社, p.3064. **Đại học Trung Y dược Bắc Kinh** (2006). *Trung dược đại từ điển – quyển hạ - ấn bản lần 2*. Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật Thượng Hải. Thượng Hải. tr.3064
49. **Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy** (2024). *Mật lợn*. Truy cập tại: <https://trungtamthuoc.com/duoc-lieu/mat-lon>. Ngày truy cập: 01/02/2026.
50. **Saif, S. et al.** (2020). Garlic. In *Medicinal Plants of South Asia*, pp. 301–315. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102659-5.00023-9>
51. **El-Saber Batiha G et al** (2020). Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review. *Nutrients*. 24;12(3):872. doi: 10.3390/nu12030872.
52. **Rahman K., Lowe G.M** (2006). Garlic and cardiovascular disease: A critical review. *J. Nutr.* 136:736s–740s. doi: 10.1093/jn/136.3.736S.
53. **Chen Y, Sun J, Dou C, et al.** Alliin attenuates RANKL-induced osteoclastogenesis by scavenging reactive oxygen species through inhibition of Nox1. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1516.

54. 北京中医药大学 (2006). *中药大辞典 - 上册 - 2版*. 上海. 上海科学技术出版社, p.146. **Đại học Trung Y dược Bắc Kinh** (2006). *Trung dược đại từ điển – quyển thượng - ấn bản lần 2*. Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật Thượng Hải. Thượng Hải. tr.146
55. **Hà Huy Toàn, Quách Văn Tiến** (2018). *Phương và dược cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. tr.317-318.
56. **Alina-Ioana Gostin, Viduranga Y. Waisundara** (2019). Edible flowers as functional food: A review on artichoke (*Cynara cardunculus* L.), *Trends in Food Science & Technology*, (86), p.381-391.
57. 国家中医药管理局 (1999). *中华本草 (七)*. 上海. 上海科学技术出版社, p.800. **Cục quản lý Dược liệu Y học cổ truyền Trung Quốc** (1999), *Trung Hoa Bản Thảo (quyển 7)*, Nhà xuất bản Khoa học và Công nghệ Thượng Hải, Thượng Hải, tr.800
58. **Delgado-Montemayor C., Cordero-Pérez P., Salazar-Aranda R., & Waksman-Minsky N.** (2015). Models of hepatoprotective activity assessment, *Medicina universitaria*, 17 (69), 222-228
59. **Nguyễn Thượng Dong và cộng sự** (2006). *Phương pháp nghiên cứu tác động dược lý của thuốc từ dược thảo*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 139-150, 171-196, 279-286, 311-320.
60. **DeNoble, V. J., Mele, P. C., & Porter, J. H.** (1985). Intravenous self-administration of pentobarbital and ethanol in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 23(5), 759–763.
61. **Zhang, P., Bagby, G. J., Xie, M., Stoltz, D. A., Summer, W. R., & Nelson, S.** (1998). Acute ethanol intoxication inhibits neutrophil beta2-integrin expression in rats during endotoxemia. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 22(1), 135–141.
62. **Slawecki, C. J., Somes, C., & Ehlers, C. L.** (2000). Effects of prolonged ethanol exposure on neurophysiological measures during an associative learning paradigm. *Drug and alcohol dependence*, 58(1-2), 125–132.
63. **Lamas-Paz, A., Hao, F., Nelson, L. J., Vázquez, M. T., Canals, S., Gómez Del Moral, M., Martínez-Naves, E., Nevzorova, Y. A., & Cubero, F. J.** (2018). Alcoholic liver disease: Utility of animal models. *World journal of gastroenterology*, 24(45), 5063–5075.
64. **Trần Công Luận, Nguyễn Hoàng Minh, Đào Trần Mông và cs** (2017). Tác dụng bảo vệ gan của viên nang đinh lăng (*Polyscias fruticosa* (L.) Harms) trên

- mô hình gây tổn thương gan mạn tính bằng ethanol. *Tạp chí Nghiên cứu khoa học và Phát triển kinh tế Trường Đại học Tây Đô*. (2):132-140.
65. **Hữu, T. Đ., Ánh, N. T. N., Chung, N. T., Loan, N. T. T., & Tùng, T. T.** (2024). Tác dụng bảo vệ gan của viên nén Bảo đường can PC trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan mạn bằng ethanol. *Tạp chí Y dược học cổ truyền Quân sự*, 14(3).
 66. **Trần Thanh Tùng TT, Tuấn NM, Minh TQ, Loan NTT** (2025). Tác dụng bảo vệ gan của viên nang cứng Protecful trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan bằng ethanol. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 189(4):277-285.
 67. **Mossanen J.C and Tacke F.** (2015). Acetaminophen-induced acute liver injury in mice. *Laboratory animals*, 49(1), 30-36.
 68. **Mitchell R. McGill, Hartmut Jaeschke** (2019). Animal models of druginduced liver injury, *BBA - Molecular Basis of Disease*, 1865, 1031-1039.
 69. **Kuo Du, Anup Ramachandran, Hartmut Jaeschke** (2016). Oxidative stress during acetaminophen hepatotoxicity: Sources, pathophysiological role and therapeutic potential, *Redox Biology*, 10, 148-156.
 70. **Salima Douichene, Wahiba Rached and Noureddine Djebli** (2020). Hepato-Protective Effect of Curcuma longa against ParacetamolInduced Chronic Hepatotoxicity in Swiss Mice. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 13(3), p.275-279
 71. **Orji,Blessing O. et al.** (2023), Pre-treatment with Hibiscus sabdariffa Linn calyx extract is protective against subchronic paracetamol hepatotoxicity in mice, *Tropical Journal of Natural Product Research* 7(4): 2777-2781
 72. **Yu, X., Xu, Y., Zhang, S., Sun, J., Liu, P., Xiao, L., Tang, Y., Liu, L., & Yao, P.** (2016). Quercetin Attenuates Chronic Ethanol-Induced Hepatic Mitochondrial Damage through Enhanced Mitophagy. *Nutrients*, 8(1), 27.
 73. **Wang, B., Gao, X., Liu, B., Li, Y., Bai, M., Zhang, Z., Xu, E., Xiong, Z., & Hu, Y.** (2019). *Protective effects of curcumin against chronic alcohol-induced liver injury in mice through modulating mitochondrial dysfunction and inhibiting endoplasmic reticulum stress.* *Food & nutrition research*,63, 10.29219/fnr.v63.3567.
 74. **Silva, J., Yu, X., Moradian, R., Folk, C., Spatz, M. H., Kim, P., Bhatti, A. A., Davies, D. L., & Liang, J.** (2020). Dihydromyricetin Protects the Liver via Changes in Lipid Metabolism and Enhanced Ethanol Metabolism. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 44(5), 1046–1060.

75. **Mishra, G., Khosa, R. L., Singh, P., & Jha, K. K.** (2015). Hepatoprotective potential of ethanolic extract of *Pandanus odoratissimus* root against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 7(1), 45–48.
76. **Hương, N. T. T., Minh, N. H., Thanh, H. Q., Thia, K. S., Linh, H. T. H., & Quỳên, D. H. T.** (2023). 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*, 171-180.
77. **Phạm Thủy Phương và cs** (2023). Tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa của viên nén BogaTN trên thực nghiệm. *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 164(3), tr.1-9
78. **Chowdhury AB, Mehta KJ** (2023). Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clin Exp Med*. 23(2):273-285. doi:10.1007/s10238-022-00799-z
79. **Mitri J, Almeqdadi M, Karagozian R** (2023). Prognostic and diagnostic scoring models in acute alcohol-associated hepatitis: A review comparing the performance of different scoring systems. *World J Hepatol*. 15(8):954-963.
80. **Asyura S, Hazilawati H, Shaari R** (2016). Blood Profiles and Histopathological Changes of Liver and Kidney Tissues from Male Sprague Dawley Rats Treated with Ethanol Extracts of *Clinacanthus nutans* Leaf. *Journal of Clinical Toxicology*. 6(6).
81. **Kurdi SJA wahid, Goh YM, Ebrahimi M, Mohtarrudin N, Hashim ZB** (2018). Sub-acute oral toxicity profiling of the methanolic leaf extract of *Clinacanthus nutans* in male and female icr mice. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 25-35.
82. **Trường Đại học Y - Dược - Đại học Thái Nguyên** (2023). *Bệnh gan do rượu (sách tham khảo dành cho hệ sau đại học chuyên ngành nội tiêu hóa)*. NXB Đại học Thái Nguyên, tr23
83. **Liang R., Liu A., Perumpail R.B., et al.** (2015). Advances in alcoholic liver disease: An update on alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*, 21(42), pp. 11893-11903.
84. **Kasarala G., Tillman H. L** (2016). Standard Liver Tests. *Clinical liver disease*, 8(1), pp. 13-18.
85. **Cabezas J., Lucey M. R., R. Bataller** (2016). Biomarkers for Monitoring Alcohol Use. *Clinical liver disease An Official Learning Resource of AASLD*, 8(3), pp. 59-63.

86. **Suzuki et al.** (2025). Lipid Profiles After Changes in Alcohol Consumption Among Adults Undergoing Annual Checkups. *JAMA network open*, 8(3), e250583. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.0583>
87. **Roshan Patel; Matthew Mueller** (2023). Alcohol-Associated Liver Disease. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546632/>
88. **Tạ Thành Văn** (2013). *Hóa sinh lâm sàng bệnh gan-mật, Hóa sinh lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 180-192
89. **Khoa Y - Bộ môn nội tổng quát - Trường đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch** (2024), *Bài giảng Hô hấp - Tiêu hóa (Giáo trình giảng dạy sau đại học)*, NXB Y học, tr648
90. **Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan** (2008). *Evaluation of Liver Function, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition*, 2 (2), 1923-1926
91. **Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H** (2009). Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol*. 15(3):280-8
92. **Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al.** (2002) Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology*. 35:635–8
93. **Kasperczyk S., Birkner E., Kasperczyk A., et al** (2004). Activity of superoxide dismutase and catalase in people protectedly exposed to lead compounds. *Ann Agric Environ Med*, 11, pp. 291-296.
94. **Nassir F., Ibdah J. A.** (2014). Role of mitochondria in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 20 (9), pp. 2136-2142.
95. **Dey A., Cederbaum A. I.** (2006). Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology*, 43 (2), pp. 63-74.
96. **Ghany M. G., Strader D. B., Thomas D. L., et al** (2009). American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 49 (1), pp. 1335-74.
97. **Altamirano et al** (2014). A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 146(5), 1231–9.e96. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.018>
98. **Nguyễn Thị Đẹp và cs.** (2025). Mô hình chuột *Mus Musculus* viêm gan bởi ethanol và paracetamol trong thử nghiệm thuốc. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, 83, 191-197. <https://doi.org/10.58490/ctump.2025i83.3491>

99. **Trần Việt Đức.** (2020). Tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa của cao lỏng hồng chi Đà Lạt chính DL1 trên mô hình gây tổn thương gan chuột nhắt trắng bằng paracetamol ở chuột nhắt trắng. *Tạp chí nghiên cứu y học.* 2(126)
100. **Sabina E. S., Samue J., Ramya S. R., Patel S., Mandal N., Preeti P., Mishra P. P., Rasool M. K.** (2009) Hepatoprotective and antioxidant potential of *Spirulina fusiformis* on acetaminophen induced hepatotoxicity in mice, *International Journal of Integrative Biology* 6 (1), 1-5.
101. **M. Tolulope Olaleye, B.T. João Rocha** (2008), Acetaminophen-induced liver damage in mice: Effects of some medicinal plants on the oxidative defense system, *Experimental and Toxicologic Pathology*, Volume 59, Issue 5, p. 319-327
102. **Dear, J. W., Antoine, D. J., & Park, B. K.** (2015). Where are we now with paracetamol?. *BMJ (Clinical research ed.)*, 351, h3705. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3705>
103. **P. Nguyen, V. Leray, M. Diez, S.Serisier, J. Le Bloc'h, B. Siliart, H. Dumon** (2008). Liver lipid metabolism, *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 92: 272–283
104. **D.B. Jump, D. Botolin, Y. Wang, J. Xu, B. Christian, O. Demeure** (2005). Fatty acid regulation of hepatic gene transcription, *J. Nutr.* 135: 2503–2506, <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e3282ffaf6a>
105. **C. Chen, K.W. Krausz, Y.M. Shah, J.R. Idle, F.J. Gonzalez** (2009). Serum metabolomics reveals irreversible inhibition of fatty acid β -oxidation through the suppression of PPAR α activation as a contributing mechanism of acetaminophen-induced hepatotoxicity, *Chem. Res. Toxicol.* 22. 699–707, <http://dx.doi.org/10.1021/tx800464q>.
106. **Memon N, Weinberger IB, Hegyi T, Aleksunes ML** (2016). Inherited Disorders of Bilirubin Clearance. *Pediatr Res.* 79: 378-386.
107. **Mazaleuskaya LL, Sangkuhl K, Thorn FC, FritzGerald AG, Altman BR, et al.** (2015). Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenet Genomics.* 25: 416-426
108. **Blough, E. R., & Wu, M.** (2011). Acetaminophen: beyond pain and Fever-relieving. *Frontiers in pharmacology*, 2, 72. <https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00072>
109. **James LP, Simpson PM, Farrar HC, Kearns GL, Wasserman GS, Blumer JL, et al.** (2005). Cytokines and toxicity in acetaminophen overdose. *J Clin Pharmacol.* 45:1165-1171.

110. **Payen C, Dachraoui A, Pulce C, Descotes J.** (2003). Prothrombin time prolongation in paracetamol poisoning: a relevant marker of hepatic failure? *Hum Exp Toxicol.* 22:617-621
111. **Kerr R** (2003). New insights into haemostasis in liver failure. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14(Suppl 1):S43-S45
112. **Whyte, IM · Buckley, NA · Reith, DM. et al** (2000). Acetaminophen causes an increased International Normalized Ratio by reducing functional factor VII *Ther Drug Monit.* 22:742-748
113. **Bộ Y tế** (2022). *Dược thư Quốc gia Việt Nam (tái bản lần thứ ba) – Paracetamol.* Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật. tr.1271-1274
114. **El Morsy EM, Kamel R.** (2015). Protective effect of artichoke leaf extract against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Pharm. Biol.* 53(2):167-173
115. **Ramachandran, A., & Jaeschke, H.** (2017). Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *Journal of clinical and translational research*, 3(Suppl 1), 157–169. <https://doi.org/10.18053/jctres.03.2017S1.002>
116. **Hinson, J.A, Roberts, D.W. and James, L.P.** (2010) Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 196: 369-405
117. **Bộ Y tế** (2017). *ACTISÔ (Lá) - Dược điển Việt Nam (tái bản lần thứ 5) - Tập 2.* NXB Y học. tr.1063
118. **中国药典委员会.**(2020). 猪胆粉 - *中国药典*[EB/OL]. 北京: 中国医药科技出版, 可查自: <https://ydz.chp.org.cn/#/item?bookId=1&entryId=504>.
Ủy ban Dược điển Trung Quốc (2020). *Dược điển Trung Quốc* [tài liệu điện tử]. Bắc Kinh: Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật Dược Trung Quốc.
119. **Bộ Y tế** (2017). *Tỏi - Dược điển Việt Nam (tái bản lần thứ 5) - Tập 2.* NXB Y học. tr.1354
120. **中国药典委员会.**(2020). *中国药典*[EB/OL]. 北京: 中国医药科技出版, 可查自: <https://ydz.chp.org.cn/#/item?bookId=1&entryId=32>.
Ủy ban Dược điển Trung Quốc (2020). *Dược điển Trung Quốc* [tài liệu điện tử]. Bắc Kinh: Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật Dược Trung Quốc.

PHỤ LỤC 1: QUY TRÌNH SẢN XUẤT CHẾ PHẨM MISOCHOLIC TAB

PHỤ LỤC 2: TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

1. Chế phẩm Misochohic tab

2. Các thành phần trong chế phẩm Misocholec tab

- Actiso (*Extractum Cynarae scolymus*) [117]
- Mật lợn (*Extractum Fel suillum*) [118]
- Tỏi khô (*Bulbus allii sativa*) [119], [120]

PHỤ LỤC 3: PHIẾU KIỂM NGHIỆM CHẾ PHẨM MISOCHOLIC TAB

PHỤ LỤC 4: HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CHẾ PHẨM MISCHOLIC TAB

PHỤ LỤC 5:
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN
CỦA CHẾ PHẨM MISCHOLIC TAB TRÊN
MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM VIÊM GAN MẠN BẰNG ETHANOL

PHỤ LỤC 6:
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN
CỦA CHẾ PHẨM MISCHOLIC TAB TRÊN
MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM VIÊM GAN MẠN BẰNG PARACETAMOL