

# TÁC DỤNG CHỐNG XƠ GAN CỦA VIÊN NANG CỨNG SILYMAX COMPLEX TRÊN MÔ HÌNH GÂY XƠ GAN BẰNG CARBON TETRACHLORIDE TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG

Phạm Thị Vân Anh<sup>1</sup>, Đinh Thị Thu Hằng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Minh Nguyệt<sup>2</sup>

Phạm Thị Thu<sup>2</sup>, Trần Thị Thúy<sup>2</sup> và Mai Phương Thanh<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Công ty Cổ phần Thương mại và Dược phẩm Hưng Việt

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng chống xơ gan của viên nang cứng Silymax Complex ở các mức liều 1,44 viên/kg/ngày và 4,32 viên/kg/ngày trên mô hình thực nghiệm gây xơ gan bằng tiêm màng bụng dung dịch CCl<sub>4</sub> liên tục trong 19 tuần trên chuột nhắt trắng chủng Swiss. Các chỉ số đánh giá bao gồm trọng lượng gan tương đối, hoạt độ enzym gan, nồng độ MDA và hydroxyproline trong gan, và mức độ xơ gan trên hình ảnh vi thể. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang cứng Silymax Complex chưa làm thay đổi rõ rệt mức độ xơ gan trên hình ảnh vi thể, tuy nhiên đã thể hiện một số tác dụng có thể giúp hạn chế tổn thương gan do CCl<sub>4</sub> gây ra như làm giảm hoạt độ các enzym gan, xu hướng làm giảm nồng độ Bilirubin toàn phần và làm tăng nồng độ Albumin và Cholesterol toàn phần, và xu hướng làm giảm nồng độ MDA trong dịch đồng thể gan.

**Từ khoá:** Silymax Complex, xơ gan, carbon tetrachloride, chuột nhắt.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là một bệnh mạn tính của gan được đặc trưng bởi sự thay thế mô gan bằng mô xơ, sẹo và sự thành lập các nốt tân sinh dẫn đến mất chức năng gan. Có một số yếu tố có thể dẫn đến xơ gan, bao gồm lạm dụng rượu, nhiễm virus, sử dụng thuốc hoặc hóa chất.<sup>1</sup> Với xu hướng gia tăng tỷ lệ người mắc, xơ gan đang được xem là một gánh nặng sức khỏe toàn cầu. Kiểm soát xơ hoá gan tiến triển vẫn là một thách thức lớn đối với y học hiện đại vì có ít các sản phẩm thuốc có hiệu quả điều trị cao và ít tác dụng phụ. Việc tìm kiếm và phát triển các liệu pháp điều trị mới, đặc biệt là các loại thuốc bảo vệ gan có nguồn gốc từ dược liệu với tính

an toàn, hiệu quả và tiết kiệm chi phí đã nhận được sự quan tâm ngày càng lớn trong những năm gần đây.<sup>3</sup>

Viên nang cứng Silymax Complex là sản phẩm phối hợp của silymarin và cao khô của các dược liệu Diệp hạ châu, Ngũ vị tử, Nhân trần, và Curcuminoid chiết xuất từ Nghệ. Silymarin là thành phần chiết xuất từ hạt cây ké sưa đã được sử dụng rộng rãi trong bảo vệ và phục hồi các tổn thương gan.<sup>4</sup> Các dược liệu Diệp hạ châu, Ngũ vị tử và Nghệ cũng đã được chứng minh tác dụng bảo vệ gan trong một số nghiên cứu.<sup>5-7</sup> Việc phối hợp silymarin cùng với các dược liệu này được hi vọng là sẽ mang lại một sản phẩm có thể hỗ trợ giúp làm chậm quá trình xơ hoá gan. Nghiên cứu được tiến hành nhằm mục tiêu đánh giá tác dụng chống xơ gan của viên nang cứng Silymax Complex trên mô hình thực nghiệm gây xơ gan bằng CCl<sub>4</sub>.

Tác giả liên hệ: Mai Phương Thanh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: maiphuongthanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 21/07/2022

Ngày được chấp nhận: 15/08/2022

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng nghiên cứu

#### Thuốc nghiên cứu

Viên nang cứng Silymax Complex (SC) được sản xuất bởi Công ty Cổ phần Dược Trung ương Mediplantex, và được phân phối bởi Công ty Cổ phần Thương mại & Dược phẩm Hưng Việt, đạt TCCS. Thành phần hoạt chất trong mỗi viên nang bao gồm: Cao khô *Carduus marianus* (tương đương Silymarin toàn phần 70mg) 140mg, Cao khô Diệp hạ châu (*Extractum Herba Phyllanthi urinariae*) (tương ứng với 1400mg dược liệu Diệp hạ châu) 200mg, Cao khô Ngũ vị tử (*Extractum Fructus Schisandrae*) (tương ứng với 150mg dược liệu Ngũ vị tử) 25mg, Cao khô Nhân trần (*Extractum Herba Adenosmatis caerulei*) (tương ứng với 714,5mg Nhân trần) 50mg, Curcuminoids (chiết xuất từ Nghệ (*Curcuma longa* L.)) 25mg. Liều dùng dự kiến trên người là 4 - 6 viên/ngày (tương đương 1760 - 2640mg cao khô dược liệu/ngày). Thuốc thử được pha trong dung môi là nước tạo thành hỗn dịch trước khi cho động vật thực nghiệm uống.

#### Động vật nghiên cứu

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

#### Hoá chất phục vụ nghiên cứu

Viên nang silymarin 140mg, biệt dược Légalon (MADAUS GmbH - Đức); Dung dịch carbon tetrachloride ( $\text{CCl}_4$ )  $\geq 99,5\%$  (Xilong Scientific Co., Ltd - Trung Quốc); Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, GGT, Bilirubin toàn phần, Albumin, Cholesterol toàn phần của hãng Erba (Đức).

### 2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trong khoảng thời gian từ tháng 9/2021 đến tháng 01/2022 tại Bộ môn Dược lý - Đại học Y Hà Nội.

Tiến hành gây xơ gan cho chuột nhắt bằng cách tiêm màng bụng chuột dung dịch  $\text{CCl}_4$  50% (pha trong dầu ôliu) với thể tích 5  $\mu\text{L}/10\text{g}$ , tiêm 2 lần/tuần liên tục trong 19 tuần.

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô nghiên cứu như sau:

STT	Lô nghiên cứu	n	Uống thuốc	Tiêm màng bụng
1	Chứng sinh học	20	Nước 0,2 mL/10g	Dầu ôliu 5 $\mu\text{L}/10\text{g}$
2	Mô hình	30	Nước 0,2 mL/10g	Dung dịch $\text{CCl}_4$ 5 $\mu\text{L}/10\text{g}$
3	SC liều cao	30	4,32 viên/kg/ngày	Dung dịch $\text{CCl}_4$ 5 $\mu\text{L}/10\text{g}$
4	SC liều thấp	30	1,44 viên/kg/ngày	Dung dịch $\text{CCl}_4$ 5 $\mu\text{L}/10\text{g}$
5	Silymarin	30	Silymarin 140 mg/kg	Dung dịch $\text{CCl}_4$ 5 $\mu\text{L}/10\text{g}$

Chuột được tiêm  $\text{CCl}_4$  và uống thuốc thử liên tục trong 19 tuần. Tuần thứ 20 tiến hành lấy máu và gan chuột để làm các xét nghiệm xác định các chỉ số nghiên cứu, bao gồm:

- Trọng lượng tương đối của gan chuột (trọng lượng gan quy về 10g thể trọng chuột).
- Đánh giá mức độ tổn thương gan và chức

năng gan:

- + Hội chứng hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: ALT, AST, GGT.
- + Hội chứng ứ mật thông qua định lượng Bilirubin toàn phần trong máu.
- + Hội chứng suy tế bào gan thông qua định

lượng Albumin và Cholesterol toàn phần trong máu.

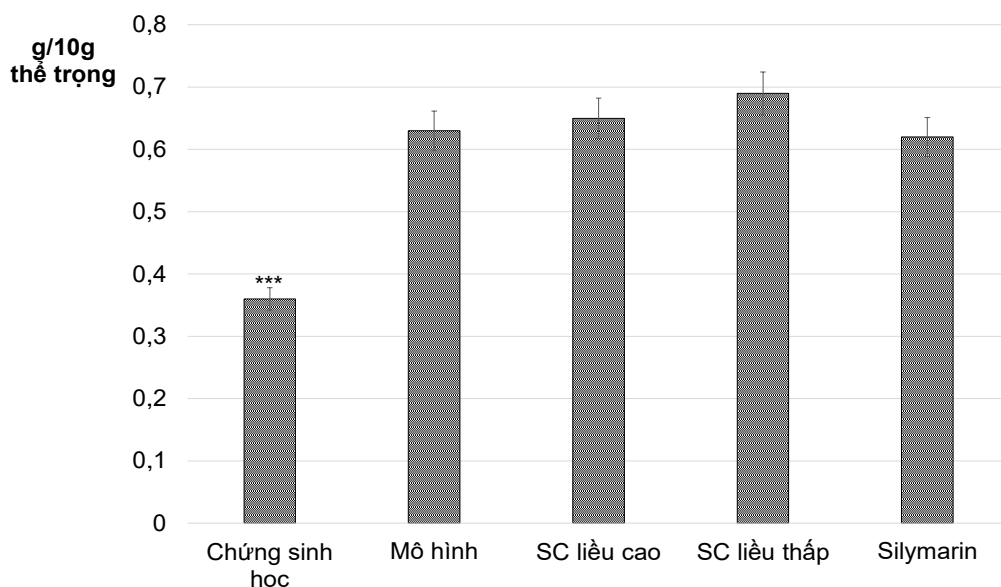
- Định lượng nồng độ MDA, Hydroxyproline trong gan chuột (thực hiện tại Viện 69 - Bộ Tư lệnh bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh).

- 0 điểm Không xơ hoá.
- 1 điểm Xơ hoá khoảng cửa rộng.
- 2 điểm Xơ hoá bắc cầu (khoảng cửa-khoảng cửa hoặc khoảng cửa-trung tâm).
- 3 điểm Xơ gan.

### 3. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010, sử dụng test thống kê Student's t-test. Số liệu được biểu diễn dưới dạng  $\bar{X} \pm SD$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ



\*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

#### Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Silymax Complex đến trọng lượng gan chuột

Quan sát biểu đồ 1 nhận thấy, trọng lượng gan chuột ở các lô tiêm màng bụng  $CCl_4$  đều tăng cao đáng kể so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ). Không có sự khác biệt khi so sánh trọng lượng gan chuột giữa lô mô hình và các lô uống thuốc (SC, silymarin).

#### Bảng 1. Ảnh hưởng của Silymax Complex đến mức độ huỷ hoại tế bào gan

Lô nghiên cứu	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	GGT (UI/L)
Chứng sinh học	84,95 ± 14,98***	40,30 ± 12,30***	12,57 ± 3,67***
Mô hình	2768,24 ± 510,87	2778,82 ± 870,30	19,32 ± 5,43

Lô nghiên cứu	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	GGT (UI/L)
SC liều cao	1937,75 ± 565,08***	1612,50 ± 425,12***	13,80 ± 4,11**
SC liều thấp	1712,64 ± 528,26***	1341,82 ± 300,29***	14,08 ± 3,77**
Silymarin	1659,46 ± 548,59***	1367,50 ± 416,59***	14,84 ± 4,66**

\*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

Kết quả ở bảng 1 cho thấy, hoạt độ các enzym gan ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ). Silymarin và SC ở cả hai mức liều nghiên cứu có tác dụng làm giảm đáng kể hoạt độ AST, ALT và GGT so với lô mô hình ( $p < 0,01$  và  $0,001$ ). Không có sự khác biệt về hoạt độ enzym gan khi so sánh giữa các lô uống SC và lô uống silymarin.

**Bảng 2. Ảnh hưởng của Silymax Complex đến mức độ ứ mật và suy tế bào gan**

Lô nghiên cứu	Bilirubin toàn phần (mmol/L)	Albumin (mmol/L)	Cholesterol toàn phần (g/dL)
Chứng sinh học	7,80 ± 2,11*	2,95 ± 0,24*	2,60 ± 0,55*
Mô hình	9,33 ± 2,39	2,78 ± 0,26	2,22 ± 0,50
SC liều cao	8,52 ± 2,04	2,91 ± 0,22	2,64 ± 0,56*
SC liều thấp	7,86 ± 1,40	2,75 ± 0,22	2,45 ± 0,46
Silymarin	7,07 ± 1,77***	2,94 ± 0,23*	2,44 ± 0,55

\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

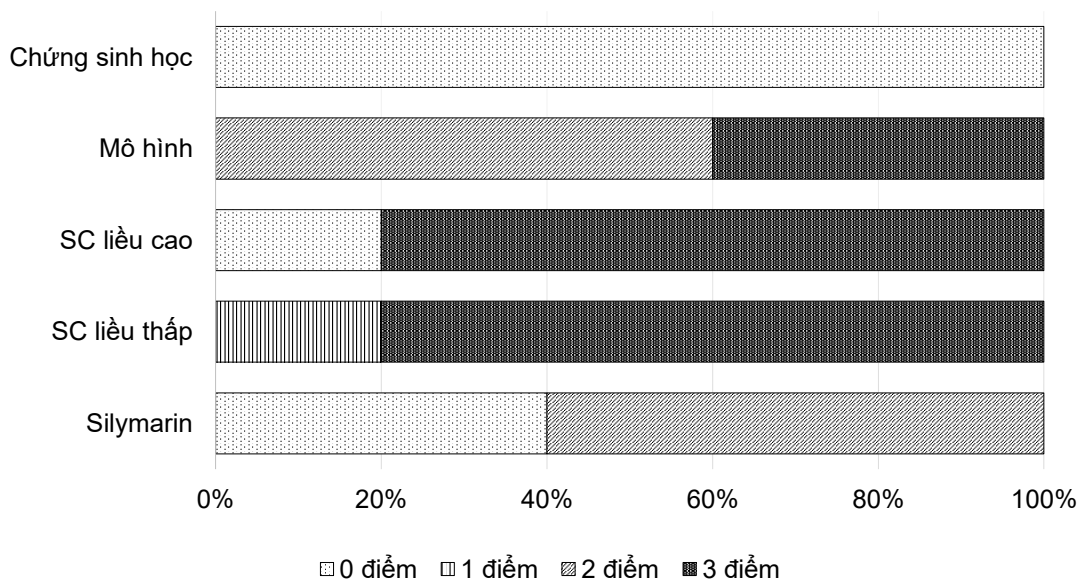
Số liệu ở bảng 2 cho thấy, có hiện tượng ứ mật (tăng nồng độ Bilirubin toàn phần) và suy tế bào gan (giảm nồng độ Albumin và Cholesterol toàn phần) đáng kể ở lô mô hình so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ). SC ở cả hai mức liều nghiên cứu đều có xu hướng cải thiện các tình trạng này so với lô mô hình, thể hiện ở xu hướng giảm nồng độ Bilirubin toàn phần và tăng nồng độ Albumin và Cholesterol toàn phần, trong đó nồng độ Cholesterol toàn phần ở lô uống SC liều cao tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3. Ảnh hưởng của Silymax Complex đến nồng độ MDA và Hydroxyproline**

Lô nghiên cứu	MDA (nmol/g gan)	Hydroxyproline (mg/g gan)
Chứng sinh học	10,38 ± 3,11***	0,25 ± 0,04***
Mô hình	26,55 ± 7,94	0,43 ± 0,07
SC liều cao	25,45 ± 8,07	0,46 ± 0,07
SC liều thấp	24,33 ± 7,63	0,42 ± 0,07
Silymarin	20,34 ± 5,88**	0,40 ± 0,10

\*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

Kết quả ở bảng 3 cho thấy, nồng độ MDA và Hydroxyproline đều tăng cao đáng kể ở lô mô hình so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ). Không có sự khác biệt về nồng độ MDA và Hydroxyproline khi so sánh giữa các lô uống SC với lô mô hình ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 2. Mức độ xơ gan trên hình ảnh vi thể ở các lô nghiên cứu**

Quan sát biểu đồ 2 nhận thấy, lô mô hình có mức độ xơ gan nặng trên hình ảnh vi thể với 60% mẫu bệnh phẩm có hình ảnh xơ hoá bậc cầu (khoảng cửa-khoảng cửa hoặc khoảng cửa-trung tâm) (2 điểm) và 40% mẫu bệnh phẩm được xác định là có xơ gan rõ (3 điểm). Đã có những mẫu bệnh phẩm có sự cải thiện về mức độ xơ gan trên hình ảnh vi thể ở các lô uống SC, cụ thể mẫu bệnh phẩm không có hình ảnh xơ gan (0 điểm) ở lô uống SC liều cao và mẫu bệnh phẩm chỉ có hình ảnh xơ hoá khoảng cửa rộng (1 điểm) ở lô uống SC liều thấp, tuy nhiên vẫn còn tới 4/5 mẫu bệnh phẩm ở các lô uống SC có hình ảnh vi thể xơ gan rõ (3 điểm). Silymarin cải thiện tốt mức độ xơ gan trên hình ảnh vi thể với 40% mẫu bệnh phẩm không xơ hoá (0 điểm) và 60% mẫu bệnh phẩm có hình ảnh xơ hoá bậc cầu (khoảng cửa-khoảng cửa hoặc khoảng cửa-trung tâm) (2 điểm).

#### IV. BÀN LUẬN

Xơ gan là một quá trình bệnh lý mạn tính phức tạp không chỉ dẫn đến suy chức năng gan mà còn gây ra một loạt các biến chứng. Nhiều loại thuốc đã được ra đời để điều trị xơ gan,

nhưng các liệu pháp này vẫn chưa mang lại hiệu quả điều trị nhất quán. Do đó, việc phát triển các phương pháp điều trị mới để ngăn chặn quá trình xơ hóa gan là cần thiết. Trong nghiên cứu này, tác động của viên nang cứng SC ở các nồng độ khác nhau lên xơ gan đã được khảo sát trên mô hình gây xơ gan bằng  $\text{CCl}_4$  trên chuột nhất.

Việc sử dụng lặp lại  $\text{CCl}_4$  là một trong những mô hình thực nghiệm phổ biến nhất để gây xơ gan trên động vật.<sup>9</sup>  $\text{CCl}_4$  được chuyển hóa ở gan bởi cytochrome P450 tạo thành gốc tự do trichloromethyl ( $\text{CCl}_3\cdot$ ) hoặc trichloroperoxy ( $\text{CCl}_3\text{O}_3\cdot$ ). Các gốc tự do này liên kết chặt chẽ với các phân tử phospholipid của màng tế bào, lưới nội chất và ty thể, gây ra quá trình peroxy hóa lipid, stress oxy hóa và giải phóng các sản phẩm phụ ức chế các protein và DNA nội bào, từ đó dẫn đến tình trạng viêm và tổn thương tế bào gan, đồng thời tăng cường sản xuất sợi xơ.<sup>9</sup> Tăng trọng lượng gan là một trong những dấu hiệu có thể bắt gặp trong các bệnh lý gan, đặc biệt trong quá trình xơ hoá gan. Quan sát biểu đồ 1 có thể thấy, trọng lượng tương đối của gan chuột ở các lô tiêm màng bụng  $\text{CCl}_4$

đều tăng cao đáng kể so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ). Chưa có sự thay đổi rõ rệt về trọng lượng gan chuột giữa lô mô hình và các lô uống thuốc (SC, silymarin).

Định lượng hoạt độ AST, ALT và GGT đóng vai trò quan trọng trong đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan. Khi màng tế bào gan bị tổn thương do  $\text{CCl}_4$ , các enzym này được giải phóng ra không gian ngoại bào và đi vào hệ tuần hoàn, do đó làm tăng nồng độ trong huyết thanh của chúng. Số liệu trong bảng 1 cho thấy SC làm giảm đáng kể nồng độ AST, ALT và GGT trong huyết thanh, kết quả này chỉ ra khả năng cải thiện tình trạng tổn thương gan do  $\text{CCl}_4$  của SC. Hơn nữa, hiệu quả của SC là tương tự như hiệu quả của thuốc đối chứng silymarin. Như vậy, tình trạng huỷ hoại tế bào gan đã có sự phục hồi khi có mặt SC. Việc làm giảm mức độ tổn thương gan của SC cũng đã giúp cải thiện phần nào hội chứng ứ mật và suy tế bào gan do  $\text{CCl}_4$  gây ra, thể hiện thông qua xu hướng làm giảm nồng độ Bilirubin toàn phần, cùng với đó là xu hướng làm tăng nồng độ Albumin và Cholesterol toàn phần trong huyết thanh, trong đó mức tăng Cholesterol toàn phần ở lô uống SC liều cao có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ) (Bảng 2).

Xơ gan thường đi kèm với tăng các stress oxy hóa được thể hiện bằng sự gia tăng của marker chỉ điểm cho sự peroxy hóa Lipid, Malondialdehyde (MDA). Nồng độ MDA trong dịch đồng thể gan ở lô mô hình có sự gia tăng đáng kể so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ), mức gia tăng này thấp hơn ở các lô chuột được uống SC và silymarin, trong đó mức gia tăng thấp nhất được quan sát thấy ở lô uống silymarin. Kết quả này chỉ ra đặc tính chống oxy hoá của thuốc thử cũng như silymarin.

Sự lắng đọng quá mức của các sợi collagen trong các mô liên kết gan là một dấu hiệu đặc trưng cho sự phát triển của bệnh xơ gan.

Hydroxyproline là một trong những acid amin có mặt nhiều nhất trong collagen sau quá trình hydroxyl hóa gốc proline. Sự thay đổi hàm lượng của các acid amin này được chứng minh là có tương quan rõ rệt với lượng collagen được tổng hợp và thoái hoá, và có thể được sử dụng để đánh giá hàm lượng collagen trong các mô bình thường và mô xơ.<sup>10</sup> Có thể nhận thấy nồng độ Hydroxyproline trong gan chuột ở tất cả các lô được tiêm màng bụng  $\text{CCl}_4$  đều tăng cao đáng kể so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ). Tuy hàm lượng Hydroxyproline có xu hướng giảm ở các lô trị so với lô mô hình nhưng sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê. Sự thay đổi nồng độ Hydroxyproline trong gan phù hợp với mức độ xơ gan trên hình ảnh vi thể ở các lô nghiên cứu. Chuột ở lô uống silymarin có lượng Hydroxyproline thấp nhất tương ứng với mức độ xơ gan được cải thiện nhiều nhất trên hình ảnh vi thể với 40% mẫu bệnh phẩm không có xơ hoá. Mặc dù đã xuất hiện những mẫu bệnh phẩm có sự cải thiện về mức độ xơ gan trên hình ảnh vi thể ở các lô uống SC, cụ thể mẫu bệnh phẩm không có hình ảnh xơ gan ở lô uống SC liều cao và mẫu bệnh phẩm chỉ có hình ảnh xơ hoá khoảng cửa rộng ở lô uống SC liều thấp, tuy nhiên vẫn còn tới 4/5 mẫu bệnh phẩm ở các lô uống SC có hình ảnh vi thể xơ gan rõ, điều này cũng phù hợp với nồng độ Hydroxyproline trong gan ở các lô chuột uống SC vẫn ở mức cao khi so sánh với lô mô hình.

Từ các kết quả nghiên cứu trên có thể thấy rằng, SC ở cả hai mức liều nghiên cứu chưa làm thay đổi rõ rệt mức độ xơ gan trên hình ảnh vi thể, tuy nhiên đã thể hiện một số tác dụng có thể giúp hạn chế tổn thương gan do  $\text{CCl}_4$  gây ra trên chuột nhất trắng như giảm hoạt độ các enzym gan (AST, ALT, GGT), xu hướng làm giảm nồng độ Bilirubin toàn phần và làm tăng nồng độ Albumin và Cholesterol toàn phần, và xu hướng làm giảm nồng độ MDA

trong dịch đồng thể gan. Bên cạnh silymarin, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tác dụng bảo vệ gan của các dược liệu thành phần khác trong viên nang SC. Các nghiên cứu *in vivo* đã chỉ ra rằng, chiết xuất methanol toàn cây Diệp hạ châu có thể ngăn chặn tổn thương gan cấp tính do  $\text{CCl}_4$  gây ra thông qua điều hoà glutamate-pyruvate-transaminase huyết thanh và glutathione peroxidase.<sup>5</sup> Các kết quả nghiên cứu này được củng cố thêm bởi các quan sát từ nghiên cứu *in vivo* của Guo Q và cộng sự (2017) cho thấy Diệp hạ châu làm giảm độc tính trên gan do  $\text{CCl}_4$  bằng cách điều chỉnh chuyển hóa L-carnitine, acid taurocholic và acid amin.<sup>11</sup> Một số thành phần hoạt chất của Ngũ vị tử như schizandrin, gomisin M2 và micrantherin A đã thể hiện tác dụng bảo vệ chống lại các tổn thương gan do N-acetyl-p-aminophenol gây ra trong tế bào ung thư biểu mô gan (HepG2) ở người.<sup>6</sup> Các lignan có nguồn gốc từ Ngũ vị tử (SCDLs) và schisantherin D đã được chứng minh có tác dụng đối kháng endothelin receptor B, làm giảm sự biểu hiện của một số yếu tố liên quan đến sự chết theo chương trình, do đó có tác dụng chống apoptosis và bảo vệ gan. SCDLs còn cho thấy hiệu quả trong việc làm tăng nồng độ glutathion trong huyết thanh và giảm nồng độ TGF- $\beta$ 1.<sup>12</sup> Một thành phần dược liệu khác trong viên nang SC là Nghệ cũng đã thể hiện được khả năng phục hồi và cải thiện các tổn thương gan do  $\text{CCl}_4$  gây ra như tăng trọng lượng gan tương đối, AST, ALT, ALP, và các rối loạn cấu trúc trên vi thể.<sup>7</sup>

Cơ chế gây tổn thương gan của  $\text{CCl}_4$  liên quan nhiều đến các stress oxy hoá, do vậy việc giảm trực tiếp nồng độ ROS và ức chế chuỗi phản ứng oxy hóa do sử dụng  $\text{CCl}_4$  có thể rất quan trọng đối với việc điều trị và ngăn ngừa tổn thương gan do  $\text{CCl}_4$  gây ra. Cùng với silymarin, tác dụng chống oxy hoá của các dược liệu Diệp hạ châu, Ngũ vị tử, Nghệ trong viên nang SC

có thể được xem là một trong những cơ chế giúp bảo vệ gan trước những tác động có hại do phơi nhiễm kéo dài với  $\text{CCl}_4$ .<sup>5-7</sup>

## V. KẾT LUẬN

Viên nang cứng Silymax Complex ở cả hai mức liều nghiên cứu chưa làm thay đổi rõ rệt mức độ xơ gan trên hình ảnh vi thể, tuy nhiên đã thể hiện một số tác dụng có thể giúp hạn chế tổn thương gan do  $\text{CCl}_4$  gây ra trên chuột nhắt trắng như giảm hoạt độ các enzym gan (AST, ALT, GGT), xu hướng làm giảm nồng độ Bilirubin toàn phần và làm tăng nồng độ Albumin và Cholesterol toàn phần, và xu hướng làm giảm nồng độ MDA trong dịch đồng thể gan.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kamath PS, Shah VH. Overview of Cirrhosis. In: Feldman M, Friedman LS Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Inc; 2016:1254-1260.
2. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: A translational success story. *Gut*. 2015;64(5):830-841.
3. Said ES, Mohammed AH, Ali HM, Babiker AY, Alnughaymishi R, Althaqeel NZ, Ahmed AS. Evaluation of hepatoprotective effect of Nebivolol and sodium copper Chlorophyllin on  $\text{CCl}_4$ -induced hepatotoxicity in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(5):1717-1728.
4. Gillissen A, Schmidt HH. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: A narrative review. *Adv Ther*. 2020;37(4):1279-1301.
5. Geethangili M, Ding ST. A review of the phytochemistry and pharmacology of phyllanthus urinaria L. *Front Pharmacol*. 2018;9:1109. doi: 10.3389/fphar.2018.01109.
6. Yang S, Yuan C. Schisandra chinensis: A comprehensive review on its phytochemicals and biological activities. *Arabian Journal of*

*Chemistry*. 2021;14(9):103310. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103310>.

7. An S, Jang E, Lee JH. Preclinical evidence of curcuma longa and its noncurcuminoid constituents against Hepatobiliary diseases: A review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:8761435. doi: 10.1155/2020/8761435.

8. Arjmand A, Tsipouras MG, Tzallas AT, Forlano R, Manousou P, Giannakeas N. Quantification of liver fibrosis - A comparative study. *Applied Sciences*. 2020; 10(2):447. <https://doi.org/10.3390/app10020447>.

9. Scholten D, Trebicka J, Liedtke C, Weiskirchen R. The carbon tetrachloride model in mice. *Lab Anim*. 2015;49(1 Suppl):4-11.

10. Gabr SA, Alghadir AH, Sherif YE, Ghfar AA. Hydroxyproline as a biomarker

in liver disease. In: Patel V, Preedy V, eds. *Biomarkers in liver disease. Biomarkers in disease: Methods, discoveries and applications*. Springer, Dordrecht; 2017:471-491. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-7675-3\\_26](https://doi.org/10.1007/978-94-007-7675-3_26).

11. Guo Q, Zhang QQ, Chen JQ, Zhang W, Qiu HC, Zhang ZJ, Liu BM, Xu FG. Liver metabolomics study reveals protective function of *Phyllanthus urinaria* against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury. *Chin J Nat Med*. 2017;15(7):525-533.

12. Xu JB, Gao GC, Yuan MJ, et al. Lignans from *Schisandra chinensis* ameliorate alcohol and CCl<sub>4</sub>-induced long-term liver injury and reduce hepatocellular degeneration via blocking ETBR. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020;258:112813. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112813>.

## Summary

### ANTIFIBROTIC EFFECTS OF SILYMAX COMPLEX HARD CAPSULES ON CARBON TETRACHLORIDE-INDUCED LIVER CIRRHOSIS IN MICE

The antifibrotic effects of Silymax Complex hard capsules was evaluated in a Swiss mice model of CCl<sub>4</sub> induced liver cirrhosis. At to gavage doses of 1.44 and 4.32 capsules/kg body weight for 19 weeks. Liver inflammation and fibrosis were evaluated by hepatosomatic index, HE staining, MDA and hydroxyproline assays, and biochemical tests. The results demonstrated that the administration of Silymax Complex did not significantly ameliorate the fibrosis and cirrhosis grading on histologically stained HE tissue sections, however, it was able to limit CCl<sub>4</sub>-induced liver injury by reducing serum AST, ALT and GGT levels; It also has the tendency to lower total bilirubin, improve serum albumin and total cholesterol levels, and decrease MDA concentrations in liver homogenate.

**Keywords:** Silymax Complex, cirrhosis, carbon tetrachloride, mice.