

# TÁC DỤNG CHỐNG XƠ GAN CỦA VISMISCO TRÊN MÔ HÌNH GÂY XƠ GAN BẰNG CARBON TETRACHLORIDE TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG

Bùi Thị Quỳnh Nhung<sup>1</sup>, Phạm Thị Vân Anh<sup>2</sup>, Nguyễn Trọng Thông<sup>3</sup>  
Lương Ngọc Cương<sup>4</sup> và Mai Phương Thanh<sup>2,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Trường Đại học Phenikaa

<sup>4</sup>Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng chống xơ gan của sản phẩm Vismisco ở các mức liều 0,6 g/kg/ngày và 1,8 g/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 Vismisco đã thể hiện tác dụng hạn chế tổn thương xơ hóa gan trên chuột nhắt trắng do CCl<sub>4</sub> gây ra như giảm hoạt độ các enzym gan, làm giảm nồng độ bilirubin toàn phần và làm tăng nồng độ albumin và cholesterol toàn phần, làm giảm nồng độ MDA và Hydroxyproline trong dịch đồng thể gan.

**Từ khóa:** Vismisco, xơ gan, carbon tetrachloride, chuột nhắt trắng chủng Swiss.

## 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>2</sup>

Vismisco là sản phẩm phối hợp của 3 loại dược liệu Vỏ đậu xanh, Thổ phục linh và Cam thảo đất đã được sử dụng trong dân gian với tác dụng giải độc, bảo vệ và chống oxy hóa.<sup>3</sup> Mỗi dược liệu Vỏ đậu xanh,<sup>4</sup> Thổ phục linh<sup>5</sup> và Cam thảo đất<sup>6</sup> cũng đã được chứng minh tác dụng bảo vệ gan trong một số nghiên cứu độc lập. Nghiên cứu được tiến hành nhằm mục tiêu đánh giá tác dụng chống xơ gan của Vismisco trên mô hình thực nghiệm gây xơ gan bằng CCl<sub>4</sub>.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### *Thuốc nghiên cứu*

Vismisco là cao đặc độ ẩm 13% được chiết xuất tại Khoa Dược - Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Thành phần bao gồm: Đậu xanh (*Vigna radiata* (L.) Wilczek)

Tác giả liên hệ: Mai Phương Thanh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: maiphuongthanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 25/11/2022

Ngày được chấp nhận: 07/12/2022

72g, Thổ phục linh (*Smilax glabra roxb*) 14,4g, Cam thảo đất (*Scoparia dulcis L.*) 36 g. Liều dùng dự kiến trên người của Vismisco 2,5 gam/ngày với tác dụng bảo vệ gan. Thuốc thử Vismisco được pha trong dung môi là nước trước khi cho động vật thí nghiệm uống.

### Động vật nghiên cứu

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

### Hoá chất phục vụ nghiên cứu

Viên nang silymarin 140 mg, 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

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  $10\mu\text{L}/10\text{g}$ , tiêm 2 lần/tuần liên tục trong 19 tuần.

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

**Bảng 1. Các lô chuột nghiên cứu**

STT	Lô nghiên cứu	n	Uống thuốc	Tiêm màng bụng
1	Chứng sinh học	11	Nước 0,2 mL/10g	Dầu ôliu 10 $\mu\text{L}/10\text{g}$
2	Mô hình	11	Nước 0,2 mL/10g	Dung dịch $\text{CCl}_4$ 10 $\mu\text{L}/10\text{g}$
3	Vismisco liều cao	11	0,6 g/kg/ngày	Dung dịch $\text{CCl}_4$ 10 $\mu\text{L}/10\text{g}$
4	Vismisco liều thấp	11	1,8 g/kg/ngày	Dung dịch $\text{CCl}_4$ 10 $\mu\text{L}/10\text{g}$
5	Silymarin	11	Silymarin 140 mg/kg	Dung dịch $\text{CCl}_4$ 10 $\mu\text{L}/10\text{g}$

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 10 g 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.

+ 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

- Đánh giá mức độ xơ gan trên vi thể gan 3 chuột/lô. Mức độ xơ gan trên hình ảnh vi thể được đánh giá theo thang điểm Knodell<sup>7</sup> như sau:

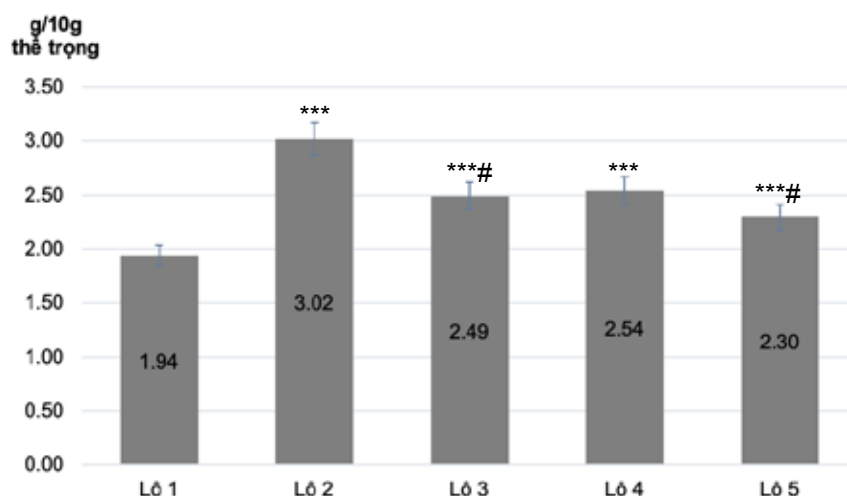
0 điểm	Không xơ hoá
1 điểm	Xơ hoá khoảng cửa rộng
3 điểm	Xơ hoá bắc cầu (khoảng cửa-khoảng cửa hoặc khoảng cửa-trung tâm)
4 điểm	Xơ gan

### 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 MEAN  $\pm$  SD. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ



\*\*\* $p < 0,001$  so với lô chứng sinh học;

# $p < 0,05$  so với lô mô hình (Student't-test)

#### Biểu đồ 1. Trọng lượng trung bình gan chuột ở các lô nghiên cứu

Quan sát biểu đồ 1 nhận thấy, trọng lượng gan chuột ở các lô tiêm màng bụng  $\text{CCl}_4$  đều tăng cao đáng kể so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ). Trọng lượng gan chuột lô uống silymarin và Vismisco đều giảm hơn so với lô mô hình,

đặc biệt trọng lượng gan chuột ở lô uống Vismisco liều cao giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt khi so sánh trọng lượng gan chuột giữa lô các lô uống thuốc Vismisco và silymarin).

#### Bảng 2. Ảnh hưởng của Vismisco đến mức độ huỷ hoại tế bào gan

Lô nghiên cứu	AST (UI/L)	ALT (UI/L)
Chứng sinh học	148,15 $\pm$ 26,16	48,09 $\pm$ 7,41
Mô hình	326,18 $\pm$ 29,19***	103,09 $\pm$ 7,97***
Vismisco liều cao	253,67 $\pm$ 29,37***, $\Delta\Delta\Delta$	70,73 $\pm$ 9,74***, $\Delta$
Vismisco liều thấp	239,92 $\pm$ 26,69***, $\Delta\Delta\Delta$	69,58 $\pm$ 6,68***, $\Delta\Delta\Delta$
Silymarin	242,34 $\pm$ 26,66***, $\Delta\Delta$	69,09 $\pm$ 8,43***, $\Delta\Delta\Delta$

\*\*\* $p < 0,001$  so với lô chứng sinh học;

$\Delta p < 0,05$ ;  $\Delta\Delta p < 0,01$ ;  $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$  so với lô mô hình (Student't-test)

Kết quả ở bảng 2 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 Vismisco ở cả hai mức liều nghiên cứu có tác

dụng làm giảm đáng kể hoạt độ AST và ALT so với lô mô hình ( $p < 0,001$  và  $0,05$ ). Không có sự khác biệt về hoạt độ enzym gan khi so sánh giữa lô các uống Vismisco và lô uống silymarin.

**Bảng 3. Ảnh hưởng của Vismisco 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	12,77 ± 0,36	3,32 ± 0,24	1,25 ± 0,11
Mô hình	14,17 ± 0,4***	2,81 ± 0,16***	1,08 ± 0,14**
Vismisco liều cao	12,72 ± 0,44 <sup>ΔΔΔ</sup>	3,36 ± 0,25 <sup>ΔΔΔ</sup>	1,19 ± 0,07 <sup>Δ</sup>
Vismisco liều thấp	12,82 ± 0,43 <sup>ΔΔΔ</sup>	3,27 ± 0,22 <sup>ΔΔΔ</sup>	1,21 ± 0,07 <sup>Δ</sup>
Silymarin	12,54 ± 0,37 <sup>ΔΔΔ</sup>	3,16 ± 0,23 <sup>ΔΔΔ</sup>	1,19 ± 0,05 <sup>Δ</sup>

\*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô chứng sinh học;

<sup>Δ</sup> $p < 0,05$ ; <sup>ΔΔΔ</sup> $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

Số liệu ở bảng 3 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 ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ). Vismisco ở cả hai mức liều nghiên cứu đều cải

thiện các tình trạng này so với lô mô hình, thể hiện ở việc giảm nồng độ bilirubin toàn phần có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,001$ ) và tăng nồng độ albumin và cholesterol toàn phần có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ).

**Bảng 4. Ảnh hưởng của Vismisco đến nồng độ MDA và hydroxyproline**

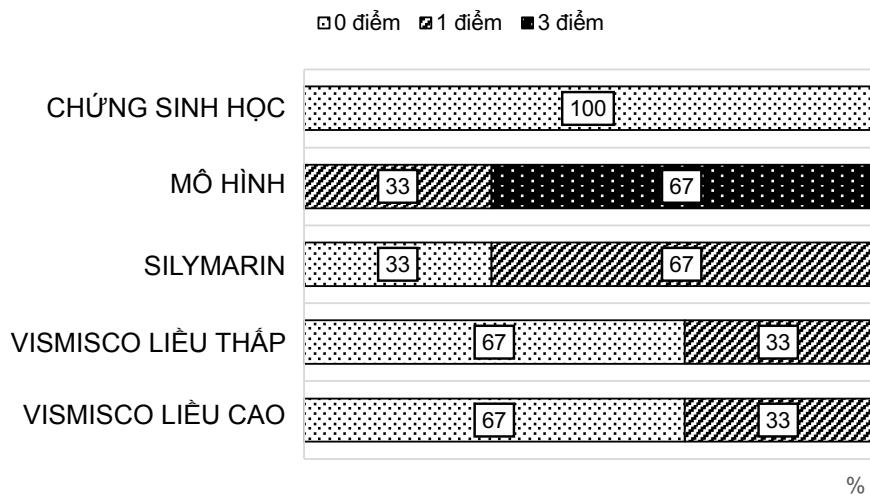
Lô nghiên cứu	MDA (nmol/g gan)	Hydroxyproline (mg/g gan)
Chứng sinh học	8,98 ± 0,59	221,95 ± 8,82
Mô hình	10,27 ± 1,05***	340,26 ± 37,45***
Vismisco liều cao	8,73 ± 0,69 <sup>ΔΔΔ</sup>	205,14 ± 11,41 <sup>ΔΔΔ</sup>
Vismisco liều thấp	9,43 ± 0,66 <sup>ΔΔΔ</sup>	220,54 ± 29,02 <sup>ΔΔΔ</sup>
Silymarin	9,10 ± 0,75 <sup>ΔΔΔ</sup>	193,47 ± 13,05 <sup>ΔΔΔ</sup>

\*\*\* $p < 0,001$  so với lô chứng sinh học;

<sup>ΔΔΔ</sup> $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

Kết quả ở bảng 4 cho thấy, nồng độ MDA và hydroxyproline đều tăng cao đáng kể ở lô mô hình so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ).

Nồng độ MDA và hydroxyproline ở cả 2 lô uống Vismisco đều giảm rõ rệt khi so sánh với lô mô hình ( $p < 0,001$ ).



**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 hóa gan trên hình ảnh vi thể với 67% mẫu bệnh phẩm có hình ảnh xơ hoá bắc cầu (khoảng cửa-khoảng cửa hoặc khoảng cửa-trung tâm) (3 điểm) và 33% mẫu bệnh phẩm có hình ảnh xơ hoá khoảng cửa rộng (1 điểm). Silymarin cải thiện tốt mức độ xơ hóa gan trên hình ảnh vi thể với 33% mẫu bệnh phẩm không xơ hoá (0 điểm) và 67% mẫu bệnh phẩm có hình ảnh xơ hoá khoảng cửa rộng (1 điểm). Vismisco cải thiện rõ rệt về mức độ xơ hóa gan trên hình ảnh vi thể, cụ thể 67% mẫu bệnh phẩm ở cả 2 lô uống Vismisco không có hình ảnh xơ hóa gan (0 điểm) ở 33% mẫu bệnh phẩm chỉ có hình ảnh xơ hoá khoảng cửa rộng (1 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 rõ rệt. 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 Vismisco 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 nhắt.

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>8</sup>  $\text{CCl}_4$  được chuyển hóa ở gan bởi cytochrome P450 tạo thành gốc tự do trichloromethyl ( $\text{CCl}_3\cdot$ ) hoặc trichloroperoxy ( $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$ ). 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>8</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 ( $p < 0,001$ ). Trọng lượng gan chuột lô uống silymarin và Vismisco đều giảm hơn so với lô mô hình, đặc biệt trọng lượng gan chuột ở lô uống Vismisco liều cao giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Không có sự

khác biệt khi so sánh trọng lượng gan chuột giữa lô các lô uống thuốc Vismisco và silymarin.

Định lượng hoạt độ AST và ALT 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 Vismisco làm giảm đáng kể nồng độ AST và ALT trong huyết thanh, kết quả này chỉ ra khả năng cải thiện tình trạng tổn thương gan do  $\text{CCl}_4$  của Vismisco. Hơn nữa, hiệu quả của Vismisco là tương tự như hiệu quả của thuốc đối chứng silymarin. Như vậy, tình trạng hoại tử tế bào gan đã có sự phục hồi khi dùng Vismisco. Việc làm giảm mức độ tổn thương gan của Vismisco 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 với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ) (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), vì vậy định lượng MDA dịch đồng thể gan có thể đánh giá một phần quá trình peroxy hóa lipid của màng tế bào gan<sup>9</sup> và đánh giá được tác dụng chống oxy hóa. 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 Vismisco và silymarin, trong đó mức gia tăng thấp nhất được quan sát thấy ở lô uống Vismisco liều cao. Kết quả này chỉ ra đặc tính chống oxy hoá rõ rệt của Vismisco.

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 ( $p < 0,001$ ). Hàm lượng hydroxyproline ở các lô dùng Vismisco và silymarin giảm rõ rệt khi so sánh với lô mô hình ( $p < 0,001$ ). 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 các lô uống Vismisco có lượng hydroxyproline thấp tương ứng với mức độ xơ hóa gan được cải thiện nhiều nhất trên hình ảnh vi thể với 67% mẫu bệnh phẩm ở cả 2 lô uống Vismisco không có hình ảnh xơ hóa gan (0 điểm). Mặc dù đã xuất hiện những mẫu bệnh phẩm có sự cải thiện về mức độ xơ hóa gan trên hình ảnh vi thể ở các lô uống silymarin, cụ thể mẫu bệnh phẩm không có hình ảnh xơ gan chiếm tỉ lệ 33%, tuy nhiên vẫn còn 67% mẫu bệnh phẩm có hình ảnh xơ hoá khoảng cửa rộng (1 điểm). Như vậy, trên hình ảnh vi thể, tác dụng của Vismisco có thể tốt hơn so với silymarin.

Từ các kết quả nghiên cứu trên có thể thấy rằng, Vismisco ở cả hai mức liều nghiên cứu đã thể hiện một số tác dụng có thể giúp hạn chế tổn thương xơ hóa gan trên chuột nhất trắng do  $\text{CCl}_4$  gây ra như giảm hoạt độ các enzym gan (AST, ALT), làm giảm nồng độ bilirubin toàn phần và làm tăng nồng độ albumin và cholesterol toàn phần và làm giảm nồng độ MDA, Hydroxyproline trong dịch đồng

thể gan. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tác dụng bảo vệ gan của các dược liệu thành phần trong Vismisco. Các nghiên cứu *in vivo* đã chỉ ra rằng, dịch chiết nước đậu xanh với liều 1000mg/kg trong 21 ngày đã làm giảm nồng độ AST, ALT, làm tăng nồng độ SOD và giảm MDA.<sup>11</sup> Các nghiên cứu cho thấy astilbin chiết xuất từ Thổ phục linh cải thiện tổn thương gan. Astilbin làm giảm đáng kể sự tổn thương gan do phản ứng quá mẫn tới picryl chlorid trên chuột.<sup>12</sup> Năm 2004, Wang và cộng sự đã đánh giá hiệu quả của astilbin trên tế bào gan bị tổn thương dưới tác dụng của concanavalin A (con A-induced hepatitis). Astilbin đã ức chế đáng kể sự tăng hoạt tính enzym AST, ALT, làm giảm sự sản xuất TNF- $\alpha$ , làm giảm sự thâm nhập viêm nhiễm, thoái hóa và hoại tử gan.<sup>13</sup> Dịch chiết methanol cam thảo đất liều 800 mg/kg đường uống có tác dụng chống tổn thương gan cấp tính do CCl<sub>4</sub> gây ra trên chuột nhắt trắng biểu hiện: giảm nồng độ AST, ALT, tăng SOD và giảm MDA trong dịch đồng thể gan, giúp tăng quá trình peroxy hóa lipid trong tế bào gan và chống lại những thay đổi trên mô bệnh học do CCl<sub>4</sub> gây ra trên gan và thận chuột.<sup>6</sup> Dịch chiết ethanol của *Scoparia dulcis* với liều uống 500 mg/kg trong 10 tuần trên mô hình gây xơ gan bằng CCl<sub>4</sub> ở chuột nhắt *Sprague Dawley* cho thấy có tác dụng bảo vệ gan, giảm AST, ALT do CCl<sub>4</sub> gây ra.<sup>15</sup>

Cơ chế gây tổn thương gan của CCl<sub>4</sub> 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 CCl<sub>4</sub> có thể rất quan trọng đối với việc điều trị và ngăn ngừa tổn thương gan do CCl<sub>4</sub> gây ra. Tác dụng chống oxy hoá của các dược liệu Vỏ đậu xanh,<sup>4</sup> Thổ phục linh,<sup>5</sup> và Cam thảo đất<sup>6</sup> trong Vismisco có thể được xem là một trong những cơ chế giúp bảo vệ gan trước những tác động có hại do dùng kéo dài CCl<sub>4</sub>.

## V. KẾT LUẬN

Vismisco ở cả hai mức liều 0,6 g/kg/ngày và 1,8 g/kg/ngày đã thể hiện một số tác dụng có thể giúp hạn chế tổn thương xơ hóa gan trên chuột nhắt trắng chủng Swiss do CCl<sub>4</sub> gây ra như giảm hoạt độ các enzym gan (AST, ALT), làm giảm nồng độ bilirubin toàn phần và làm tăng nồng độ albumin và cholesterol toàn phần và làm giảm nồng độ MDA, Hydroxyproline 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. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 2019: 498-499, 870-871, 932-933.
4. Trần Thúy. Hoàn thiện công nghệ sản xuất 4 bài thuốc y học cổ truyền phục vụ cộng đồng. Báo cáo tổng kết dự án cấp Nhà nước. 2006
5. Closa D, Torres M et al. Prostanoids and free radicals in CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in rats: Effect of astilbin. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1997; 56: 331-334.
6. Talukder A, Choudhury M. Hypoglycaemic activity of *Scoparia dulcis* L. in different solvent systems. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013; 5(3): 330-332.
7. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981; 1(5): 431-435.

8. Scholten D, Trebicka J, Liedtke C, Weiskirchen R. The carbon tetrachloride model in mice. *Lab Anim.* 2015;49(1 Suppl):4-11.
9. Tạ Thành Văn, Đặng Thị Ngọc Dung. *Hóa sinh gan*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2021: 363 - 382.
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.
11. Mohd Ali N, Mohd Yusof H, Long K, et al. Antioxidant and Hepatoprotective Effect of Aqueous Extract of Germinated and Fermented Mung Bean on Ethanol-Mediated Liver Damage. *BioMed Research International.* 2013; 2013: 693613. doi: 10.1155/2013/693613.
12. Xu Q, Wu F, Cao J, et al. Astilbin selectively induces dysfunction of liver-infiltrating cells - novel protection from liver damage. *European Journal of Pharmacology.* 1999;377(1):93-100.
13. Wang J, Zhao Y, Xu Q. Astilbin prevents concanavalin A-induced liver injury by reducing TNF-alpha production and T lymphocyte adhesion. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2004; 56: 495- 502.
14. Elayaraja A, Sheikh A, Rahaman Shaik A. Evaluation of Antioxidant and in vitro Antioxidant Activity of Various Extracts of *Scoparia dulcis* L. *J Pharm Sci & Res.* 2012;4(2):1724-1727.

## Summary

### ANTIFIBROTIC EFFECTS OF VISMISCO ON CARBON TETRACHLORIDE-INDUCED LIVER CIRRHOSIS IN MICE

In this study, the antifibrotic effects of Vismisco was evaluated in Swiss mice model of CCl<sub>4</sub> induced liver cirrhosis. The test drug at the dose of 0.6 and 1.8 g/kg body weight were given by oral gavage for 19 consecutive 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 Vismisco was able to limit CCl<sub>4</sub>-induced liver injury by reducing serum AST and ALT levels, to lower total bilirubin and improve serum albumin and total cholesterol levels, and decrease MDA, Hydroxyproline concentrations in liver homogenate.

**Keywords: Vismisco, cirrhosis, carbon tetrachloride, Swiss mice.**