

# TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN CỦA DUNG DỊCH UỐNG ÍCH CÁN THANH TRÊN MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM GÂY VIÊM GAN BẰNG ETHANOL

Trần Thanh Tùng<sup>✉</sup>, Nguyễn Thị Thanh Loan

Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng bảo vệ gan của dung dịch uống Ích can thanh trên mô hình chuột nhắt trắng Swiss gây tổn thương gan bằng ethanol. Chuột được uống ethanol hằng ngày với nồng độ tăng dần theo từng tuần (10%, 20%, 30%, 40%); một giờ sau đó, chuột được uống nước cất, Ích can thanh hoặc silymarin liên tục trong 4 tuần. Các chỉ số đánh giá bao gồm cân nặng chuột, khối lượng gan; hoạt độ AST, ALT, GGT; nồng độ albumin và bilirubin toàn phần trong huyết thanh; hàm lượng malondialdehyd và glutathion trong mô gan, đồng thời đánh giá hình ảnh vi thể gan. Kết quả cho thấy Ích can thanh liều 4,8 mL/kg/ngày có xu hướng thể hiện tác dụng bảo vệ gan trên mô hình tổn thương gan do ethanol. Ở liều 9,6 mL/kg/ngày, Ích can thanh cho thấy hiệu quả bảo vệ gan, thể hiện qua việc tăng cân nặng chuột, giảm khối lượng gan, giảm hoạt độ các enzym gan và giảm stress oxy hóa tại gan so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ), đồng thời cải thiện cấu trúc vi thể gan. Như vậy, dung dịch uống Ích can thanh liều 9,6 mL/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình tổn thương gan do ethanol.

**Từ khóa:** Ích can thanh, bảo vệ gan, ethanol, chuột nhắt trắng chủng Swiss.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan là bệnh lý thường gặp của hệ gan mật, do nhiều nguyên nhân khác nhau như virus, rượu, thuốc, hóa chất và cơ chế tự miễn. Bệnh có thể chuyển từ giai đoạn viêm cấp sang mạn tính và tiến triển thành các bệnh gan giai đoạn cuối, góp phần làm gia tăng gánh nặng bệnh tật và tỷ lệ tử vong trên toàn cầu.<sup>1,2</sup> Rượu là một nguyên nhân thường gặp liên quan đến tổn thương gan mạn tính. Việc sử dụng rượu kéo dài gây rối loạn chuyển hóa lipid, tăng stress oxy hóa và hoạt hóa đáp ứng viêm tại nhu mô gan. Hậu quả là hình thành gan nhiễm mỡ, viêm gan do rượu và có thể tiến triển đến các giai đoạn tổn thương nặng hơn như xơ gan. Mức độ tiến triển phụ thuộc vào lượng rượu tiêu thụ, thời gian sử dụng cũng

như yếu tố cơ địa của người bệnh. Hiện nay, điều trị chủ yếu dựa vào ngừng rượu, chăm sóc hỗ trợ và kiểm soát biến chứng, trong khi các biện pháp điều trị đặc hiệu còn hạn chế. Vì vậy, các thuốc có tác dụng bảo vệ tế bào gan và hạn chế tổn thương nhu mô gan tiếp tục được quan tâm nghiên cứu nhằm làm chậm tiến triển của bệnh.<sup>3</sup>

Việt Nam có nguồn tài nguyên dược liệu phong phú cùng truyền thống lâu đời trong việc sử dụng thảo dược chăm sóc sức khỏe. Đây là nền tảng thuận lợi cho việc nghiên cứu và khai thác các chế phẩm có nguồn gốc tự nhiên nhằm hỗ trợ bảo vệ chức năng gan. Trong bối cảnh các lựa chọn điều trị đặc hiệu còn hạn chế, việc khảo sát và phát triển những dược liệu có khả năng giảm tổn thương và cải thiện tình trạng bệnh gan mang ý nghĩa khoa học và thực tiễn. Ích can thanh được bào chế dưới dạng dung dịch uống gồm Actiso (*Cynara scolymus*), Nhân trần (*Adenosma glutinosum*), Bồ công anh (*Lactuca indica*), Cát căn (*Pueraria thomsonii*),

Tác giả liên hệ: Trần Thanh Tùng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranthanhtung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 03/03/2026

Ngày được chấp nhận: 09/04/2026

Ké sữa (*Silybum marianum*) và Nghệ vàng (*Curcuma longa*). Một số thành phần trong dung dịch uống Ích can thanh đã được chứng minh riêng lẻ có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình động vật thực nghiệm.<sup>4-7</sup> Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá tác dụng bảo vệ gan của sự kết hợp các thành phần này trong cùng một chế phẩm. Vì vậy, việc tiến hành nghiên cứu đánh giá tác dụng bảo vệ gan của dung dịch uống Ích can thanh trên mô hình thực nghiệm là cần thiết.

Trên thế giới, nhiều mô hình thực nghiệm gây tổn thương gan đã được xây dựng trên động vật gặm nhấm như chuột nhắt và chuột cống. Các phương pháp thường sử dụng gồm gây độc bằng hóa chất (carbon tetrachlorid, thioacetamid, dimethylnitrosamin, D-galactosamin, ethanol), can thiệp ngoại khoa (thắt ống mật) hoặc sử dụng động vật biến đổi gen.<sup>8</sup> Mỗi mô hình thể hiện tổn thương gan qua các cơ chế bệnh sinh đặc trưng khác nhau. Tùy vào mục tiêu nghiên cứu và cơ chế bệnh sinh cần khảo sát, việc lựa chọn mô hình thực nghiệm phù hợp là yếu tố quan trọng quyết định giá trị ứng dụng của nghiên cứu. Trong số các mô hình này, ethanol thường được sử dụng để gây tổn thương gan do rượu, mô phỏng tình trạng bệnh lý thường gặp ở người. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của dung dịch uống Ích can thanh trên mô hình chuột nhắt trắng chủng Swiss gây viêm gan bằng ethanol.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### **Sản phẩm nghiên cứu**

Sản phẩm nghiên cứu là dung dịch uống Ích can thanh được sản xuất bởi Công ty TNHH Dược phẩm Hoa Linh. Hộp gồm 12 lọ x 20 mL. Số ĐKSP: 10593/2021/ĐKSP. Sản phẩm nghiên cứu đạt tiêu chuẩn cơ sở. Mỗi lọ 20 mL chứa 6,2 g cao từ hỗn hợp các dược liệu khô,

tương đương với 2 g Actiso (*Cynara scolymus*); 2 g Nhân trần (*Adenosma glutinosum*); 1,2 g Bồ công anh (*Lactuca indica*); 1 g Cát căn (*Pueraria thomsonii*); 105 mg Chiết xuất Ké sữa (*Silybum marianum*); 2,5 mg Chiết xuất Nghệ vàng (*Curcuma longa*). Số lô sản xuất: 0522.

Liều dùng và cách dùng dự kiến trên người là uống 1 - 2 lần mỗi ngày, mỗi lần 1 lọ 20 ml, sau khi ăn. Với hệ số quy đổi 12, liều tương đương dùng trên chuột nhắt là 4,8 và 9,6 mL/kg/ngày. Chuột được uống trực tiếp dung dịch gốc.

#### **Động vật thực nghiệm**

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng  $25 \pm 2$  g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật thí nghiệm được nuôi trong điều kiện nhiệt độ duy trì  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , độ ẩm không khí và ánh sáng thích hợp. Động vật thí nghiệm được nuôi bằng thức ăn tiêu chuẩn dành riêng cho chuột nhắt và được uống nước tự do theo nhu cầu tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội. Trước khi tiến hành thí nghiệm, động vật được thích nghi với điều kiện nuôi trong 7 ngày và tiếp tục duy trì các điều kiện này trong suốt quá trình nghiên cứu.

#### **Hóa chất và máy móc phục vụ nghiên cứu**

Silymarin viên nang 54,1 mg, biệt dược Legalon® 70 Protect MADAUS (MADAUS GmbH - Đức). Hạn sử dụng: 31/7/2026. Số lô sản xuất: 32103013.

Cồn ethanol 70° của Công ty TNHH hóa chất và trang thiết bị Y tế Thuận Phát.

Kit định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferase); AST (aspartat aminotransferase); GGT, bilirubin toàn phần; albumin của hãng Erba, định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ.

Các hóa chất dùng để xét nghiệm MDA và GSH gồm 5,5-Dithiol-bis (2-nitrobenzoic acid) và acid thiobarbituric (Sigma-Aldrich, Đức).

Các hóa chất làm tiêu bản mô bệnh học đạt tiêu chuẩn.

## 2. Phương pháp

Mô hình gây viêm gan do rượu được tiến hành trên chuột nhắt trắng dựa theo nghiên cứu của Trần Công Luận và cộng sự.<sup>8</sup>

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (chứng sinh học, n = 10): uống nước cất, thể tích 20 mL/kg/ngày.

- Lô 2 (mô hình, n = 10): uống ethanol + uống nước cất thể tích 20 mL/kg/ngày.

- Lô 3 (chứng dương, n = 10): uống ethanol + uống silymarin liều 70 mg/kg/ngày.

- Lô 4 (n = 10): uống ethanol + uống Ích can thanh liều 4,8 mL/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng là 1 lọ/ngày, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt là 12).

- Lô 5 (n = 10): uống ethanol + uống Ích can thanh liều 9,6 mL/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng là 2 lọ/ngày, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt là 12).

Chuột từ lô 2 đến lô 5 được uống ethanol hằng ngày theo nồng độ tăng dần từng tuần (10%, 20%, 30%, 40%) với thể tích cho uống là 10 mL/kg thể trọng chuột. Một giờ sau khi uống ethanol, chuột được uống nước cất/thuốc thử hoặc chứng dương tương ứng theo từng lô. Chuột lô 1 được uống nước cất, thể tích 20 mL/kg/ngày. Chuột được uống ethanol và nước cất/thuốc thử/chứng dương liên tục trong 4 tuần.<sup>8</sup>

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, lấy máu động mạch cảnh ở tất cả các lô chuột để định lượng các chỉ số sinh hoá. Lấy gan để cân, làm xét nghiệm mô bệnh học và định lượng malondialdehyd (MDA) và glutathion (GSH) trong gan.

Các chỉ số đánh giá: Cân nặng của chuột được xác định tại thời điểm trước nghiên cứu, sau 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần và 4 tuần gây mô hình và uống sản phẩm nghiên cứu; xét nghiệm hoạt độ AST, ALT, GGT, nồng độ albumin và bilirubin toàn phần trong máu chuột nhắt trắng,

định lượng nồng độ MDA, GSH trong dịch đồng thể gan chuột nhắt trắng tại thời điểm kết thúc nghiên cứu. Giải phẫu mô bệnh học gan của 30% số chuột mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, Trường Đại học Y tế công cộng.

### *Xử lý số liệu*

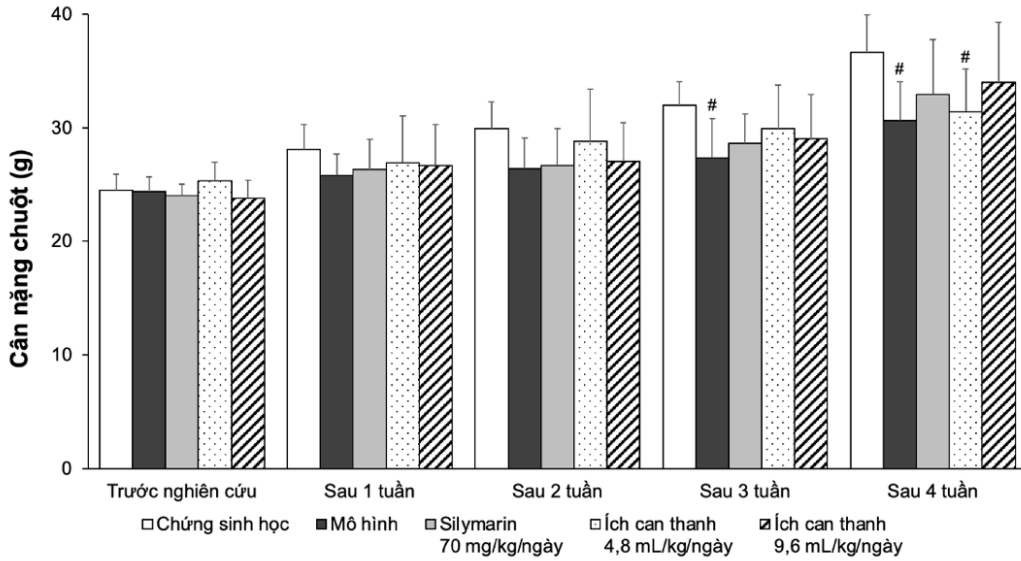
Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng SigmaPlot 12.0 (SYSTAT Software Inc, Richmond, CA, USA). Các biến số được kiểm tra phân bố bằng kiểm định Shapiro–Wilk và điều tuân theo phân bố chuẩn. Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình  $\pm$  SD. Sự khác biệt giữa các nhóm được đánh giá bằng phương pháp phân tích phương sai một yếu tố (ONE WAY ANOVA) sau đó sử dụng test hậu kiểm Student-Newman-Keuls để so sánh từng cặp.

### *Địa điểm nghiên cứu*

Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

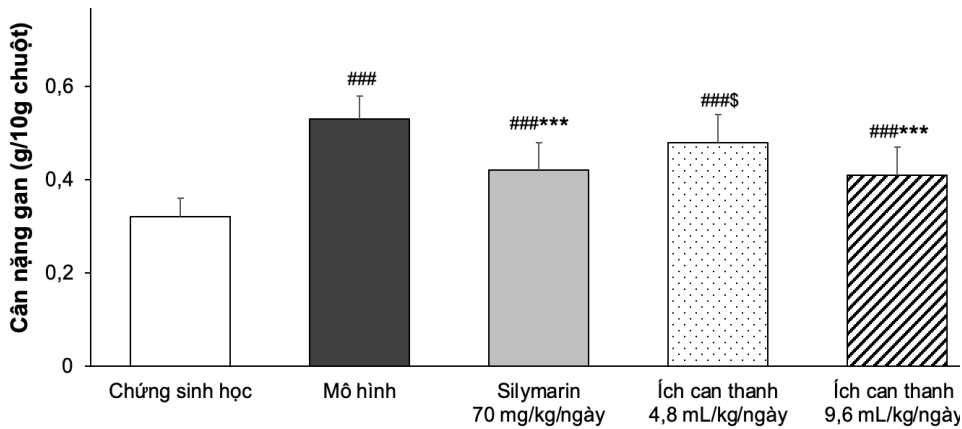
## III. KẾT QUẢ

Kết quả Biểu đồ 1 cho thấy, tại thời điểm trước khi gây mô hình viêm gan do ethanol và tại thời điểm sau 1 và 2 tuần gây mô hình, cân nặng chuột không có sự khác biệt giữa các lô nghiên cứu ( $p > 0,05$ ). Tại thời điểm sau 3 tuần gây mô hình, cân nặng của chuột lô mô hình giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ). Cân nặng chuột của lô uống silymarin liều 70 mg/kg/ngày và lô uống Ích can thanh cả 2 liều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Sau 4 tuần gây mô hình, cân nặng của chuột lô mô hình và lô uống Ích can thanh liều 4,8 mL/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ). Cân nặng chuột của lô uống silymarin liều 70 mg/kg/ngày và lô uống Ích can thanh liều 9,6 mL/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).



# $p < 0,05$ : so với lô chứng sinh học

**Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Ích can thanh trên cân nặng của chuột nhắt trắng**



### $p < 0,001$ : so với lô chứng sinh học. \*\*\* $p < 0,001$ : so với lô mô hình. \$ $p < 0,05$ : so với lô uống silymarin

**Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của Ích can thanh đến cân nặng gan**

Kết quả Biểu đồ 2 cho thấy, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, cân nặng gan chuột lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Silymarin liều 70 mg/kg/ngày và Ích can thanh liều 9,6 mL/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê cân nặng gan chuột so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Ích can thanh liều 4,8 mL/kg/ngày có xu hướng làm giảm cân nặng gan so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

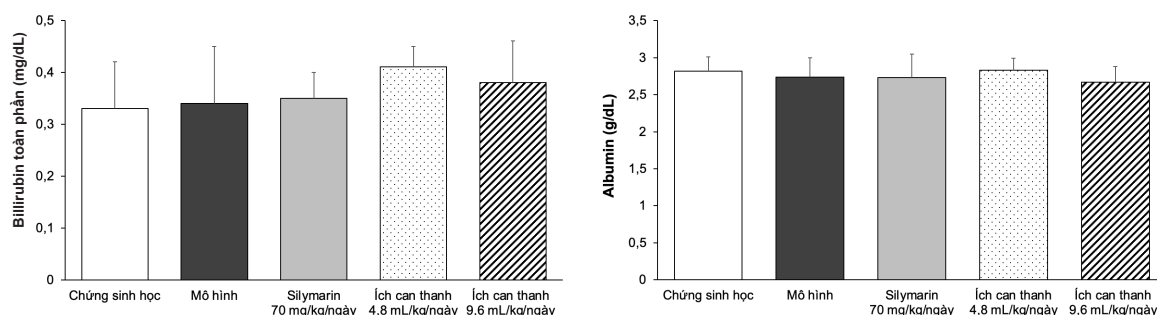
Kết quả Bảng 1 cho thấy hoạt độ AST, ALT và GGT trong máu chuột lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ). Silymarin liều 70 mg/kg/ngày và Ích can thanh liều 9,6 mL/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê hoạt độ AST, ALT và GGT trong máu chuột so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Ích can thanh liều 4,8 mL/kg/ngày có xu hướng giảm hoạt độ AST, ALT và GGT trong máu chuột so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 1. Ảnh hưởng của Ích can thanh đến hoạt độ AST, ALT và GGT trong máu chuột nhắt trắng**

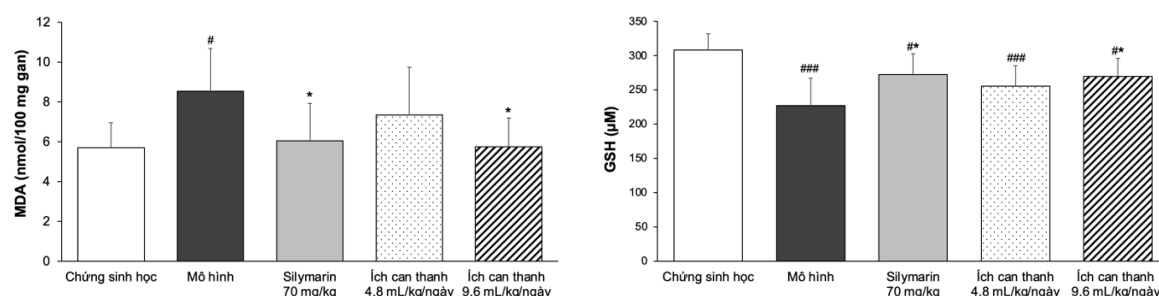
Lô chuột	Hoạt độ AST (UI/L)	Hoạt độ ALT (UI/L)	Hoạt độ GGT (UI/L)
Chứng sinh học	116,30 ± 28,57	42,60 ± 6,72	6,93 ± 2,82
Mô hình	181,80 ± 48,68 <sup>##</sup>	57,20 ± 10,48 <sup>#</sup>	14,98 ± 3,47 <sup>###</sup>
Silymarin 70 mg/kg/ngày	137,80 ± 29,77 <sup>*</sup>	45,50 ± 12,61 <sup>*</sup>	8,60 ± 2,20 <sup>***</sup>
Ích can thanh 4,8 mL/kg/ngày	168,10 ± 43,18 <sup>#</sup>	55,80 ± 8,22 <sup>#</sup>	12,44 ± 3,50 <sup>###\$</sup>
Ích can thanh 9,6 mL/kg/ngày	142,00 ± 18,20 <sup>*</sup>	43,70 ± 8,91 <sup>*</sup>	8,74 ± 1,96 <sup>***</sup>

<sup>#</sup>*p* < 0,05, <sup>##</sup>*p* < 0,01, <sup>###</sup>*p* < 0,001: so với lô chứng sinh học. <sup>\*</sup>*p* < 0,05, <sup>\*\*\*</sup>*p* < 0,001: so với lô mô hình.

<sup>\$</sup>*p* < 0,05: so với lô uống silymarin



**Biểu đồ 3. Ảnh hưởng của Ích can thanh đến nồng độ bilirubin toàn phần và nồng độ albumin trong máu chuột nhắt trắng**



<sup>#</sup>*p* < 0,05, <sup>###</sup>*p* < 0,001: so với lô chứng sinh học. <sup>\*</sup>*p* < 0,05: so với lô mô hình

**Biểu đồ 4. Ảnh hưởng của Ích can thanh đến nồng độ MDA và GSH trong gan chuột nhắt trắng**

Kết quả Biểu đồ 3 cho thấy nồng độ bilirubin toàn phần và albumin không có sự khác biệt giữa các lô nghiên cứu (*p* > 0,05).

Kết quả Biểu đồ 4 cho thấy hàm lượng MDA

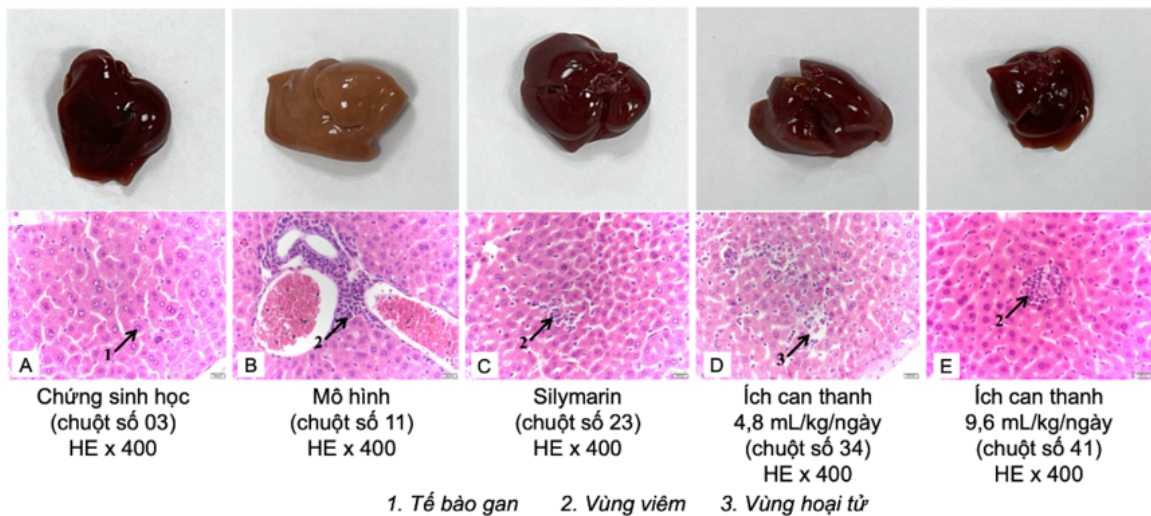
trong gan chuột lô mô hình tăng và hàm lượng GSH trong gan chuột lô mô hình giảm so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với *p* < 0,05. Silymarin liều 70 mg/kg/ngày

và Ích can thanh liều 9,6 mL/kg/ngày làm giảm hàm lượng MDA và tăng hàm lượng GSH trong gan chuột có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Ích can thanh liều 4,8 mL/kg/ngày có xu hướng làm giảm hàm lượng MDA và tăng hàm lượng GSH trong gan chuột so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

#### **Ảnh hưởng của dung dịch uống Ích can thanh đến hình ảnh vi thể gan của chuột nhắt trắng**

Mô gan của chuột lô chứng sinh học có cấu trúc bình thường, không viêm, không có tổn thương thoái hóa mỡ (Hình 1.A). Mô gan của chuột lô mô hình xen kẽ nhu mô gan có nhiều ổ

viêm (gồm chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu ái toan) và hoại tử tế bào tại ổ viêm. Có tổn thương thoái hóa mỡ lan tỏa trong tế bào gan (Hình 1.B). Mô gan của chuột uống silymarin liều 70 mg/kg/ngày và Ích can thanh liều 9,6 mL/kg/ngày có một vài ổ viêm (lympho bào), không thấy hiện tượng hoại tử tế bào gan tại ổ viêm, có tổn thương thoái hóa mỡ nhẹ (Hình 1.C, 1.E). Mô gan của chuột uống Ích can thanh liều 4,8 mL/kg/ngày xen kẽ nhu mô gan một vài ổ viêm (gồm chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu ái toan), có vùng hoại tử tế bào tại ổ viêm, có tổn thương thoái hóa mỡ nhẹ (Hình 1.D).



**Hình 1. Hình ảnh vi thể gan của chuột nhắt trắng**

#### **IV. BÀN LUẬN**

Bệnh gan là nguyên nhân gây khoảng 2 triệu ca tử vong mỗi năm, tương đương gần 4% tổng số trường hợp tử vong toàn cầu, chủ yếu do các biến chứng giai đoạn cuối như xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan. Trong số các căn nguyên, nhiễm virus viêm gan và rượu là những yếu tố thường gặp dẫn đến xơ gan.<sup>9</sup> Trong bối cảnh đó, việc tìm kiếm các biện pháp có khả năng hạn chế tổn thương gan và

làm chậm tiến triển của bệnh được quan tâm. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng bảo vệ gan của dung dịch uống Ích can thanh trên mô hình chuột nhắt trắng chủng Swiss gây viêm gan bằng ethanol.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, nhiều tác nhân hóa học được sử dụng để xây dựng mô hình viêm gan trên động vật thực nghiệm. Trong nghiên cứu này, ethanol được lựa chọn nhằm tạo tổn thương gan ở chuột nhắt, qua đó mô phỏng cơ chế bệnh sinh của bệnh gan

do rượu ở người. Sau khi vào cơ thể, ethanol được chuyển hóa thành acetaldehyd dưới tác dụng của alcohol dehydrogenase, sau đó tiếp tục bị oxy hóa bởi acetaldehyd dehydrogenase thành acetat và acetat chuyển thành acetyl-CoA, đi vào chu trình Krebs và cuối cùng tạo  $\text{CO}_2$  và  $\text{H}_2\text{O}$ . Acetaldehyd là chất trung gian có độc tính cao, có khả năng tương tác với ADN và protein, gây tổn thương tế bào gan. Ngoài ra, acetaldehyd kết hợp với MDA tạo các phức hợp malondialdehyde-acetaldehyde adducts gắn với protein, được nhận diện chủ yếu bởi các tế bào miễn dịch tại gan, đặc biệt là tế bào Kupffer, từ đó kích thích phóng thích các cytokin gây viêm.<sup>10</sup> Bên cạnh con đường chuyển hóa trên, ethanol còn bị oxy hóa qua hệ microsom với sự tham gia của CYP2E1, đặc biệt tăng hoạt tính ở người sử dụng rượu kéo dài. Hoạt hóa CYP2E1 làm tăng sinh các gốc oxy phản ứng (ROS), gây peroxy hóa lipid màng tế bào và làm tăng sản phẩm MDA.<sup>11</sup> Trong nghiên cứu này, các chỉ số đánh giá bao gồm khối lượng gan, enzym gan huyết thanh và các dấu ấn stress oxy hóa tại gan (MDA, GSH). Tăng khối lượng gan là biểu hiện thường gặp trong tổn thương gan. Khi màng tế bào gan bị tổn thương, các enzym nội bào như AST, ALT và GGT được giải phóng vào tuần hoàn, làm tăng nồng độ huyết thanh. Đồng thời, stress oxy hóa trong bệnh gan được phản ánh bởi sự gia tăng sản phẩm peroxy hóa lipid (MDA) và suy giảm hệ thống chống oxy hóa nội sinh như GSH.<sup>12</sup> Kết quả nghiên cứu cho thấy trọng lượng gan của chuột lô mô hình cao hơn rõ rệt so với lô chứng sinh học, hoạt độ enzym gan (AST, ALT và GGT) tăng rõ, chỉ số MDA tăng cao và hàm lượng GSH giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Như vậy, nghiên cứu đã gây được mô hình viêm gan do ethanol.

Ngoài ra, cân nặng của chuột lô mô hình giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Điều này có thể được giải thích bởi tác

động của ethanol lên chuyển hóa năng lượng toàn thân. Mặc dù ethanol cung cấp năng lượng, nhưng làm giảm hiệu quả sử dụng calo do rối loạn chuyển hóa trung gian. Quá trình chuyển hóa ethanol, đặc biệt qua hệ enzym microsome (MEOS, CYP2E1), làm tăng tiêu hao năng lượng và sinh nhiệt. Đồng thời, sự gia tăng tỷ lệ NADH/NAD<sup>+</sup> trong tế bào gan gây ức chế tân tạo đường, rối loạn chuyển hóa lipid và thúc đẩy trạng thái dị hóa, bao gồm tăng phân giải protein. Bên cạnh đó, tổn thương đường tiêu hóa và tụy do ethanol cũng góp phần làm giảm hấp thu dinh dưỡng, từ đó dẫn đến giảm cân quan sát được ở lô mô hình.<sup>13</sup> Hơn nữa, mặc dù trong bệnh gan do rượu, bilirubin thường tăng và albumin giảm, trong nghiên cứu này, các chỉ số này chỉ thay đổi nhẹ và không có ý nghĩa thống kê.<sup>14</sup> Điều này có thể liên quan đến liều ethanol được dùng trong nghiên cứu và thời gian gây mô hình. Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy thâm nhiễm viêm, hoại tử tế bào gan và thoái hóa mỡ lan tỏa, cho thấy tổn thương tế bào gan kèm phản ứng viêm tại mô; trong đó thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính gợi ý phản ứng viêm, còn thoái hóa mỡ liên quan đến rối loạn chuyển hóa lipid do tăng tỷ lệ NADH/NAD<sup>+</sup>. Các tổn thương này phù hợp với tình trạng tăng các enzym gan (AST, ALT, GGT) và biến đổi các chỉ số chống oxy hóa ghi nhận trong nghiên cứu, tuy nhiên, chưa gây ảnh hưởng rõ rệt đến chức năng tổng hợp và bài tiết của gan, do đó bilirubin và albumin chưa thay đổi có ý nghĩa thống kê.

Kết quả nghiên cứu cho thấy Ích can thanh liều 4,8 mL/kg/ngày có xu hướng tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây tổn thương gan do ethanol. Trong khi đó, Ích can thanh liều 9,6 mL/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan thông qua việc làm tăng cân nặng chuột, giảm cân nặng gan tương đối, giảm hoạt độ các enzym gan và stress oxy hóa tại gan có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, đồng thời cải thiện cấu trúc vi

thể gan của chuột nhắt trắng gây viêm gan do ethanol.

Các thành phần dược liệu trong chế phẩm đều đã được ghi nhận có tác dụng bảo vệ gan thông qua nhiều cơ chế khác nhau, chủ yếu liên quan đến chống oxy hóa, chống viêm và ổn định màng tế bào gan. Actiso (*Cynara scolymus*) chứa nhiều hợp chất hoạt tính sinh học như polyphenol (cynarin, caffeoylquinic acid, flavonoid) và sesquiterpen lacton. Các chất này có khả năng chống oxy hóa mạnh, trung hòa các gốc tự do và bảo vệ protein, lipid và ADN khỏi tổn thương oxy hóa. Nhờ đó, actiso giúp hạn chế tổn thương tế bào gan liên quan đến stress oxy hóa. Ngoài ra, chiết xuất actiso có tác dụng chống viêm thông qua ức chế hoạt hóa NF- $\kappa$ B và giảm sản xuất các cytokin viêm, đồng thời tăng cường hệ thống chống oxy hóa nội sinh. Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy actiso cải thiện chức năng gan, phục hồi cấu trúc mô học và làm giảm các dấu ấn tổn thương gan trong các mô hình gây độc, bao gồm tổn thương gan do rượu. Bên cạnh đó, actiso còn có tác dụng lợi mật, tăng đào thải cholesterol và điều hòa chuyển hóa lipid, góp phần giảm tích lũy mỡ và hỗ trợ chức năng gan.<sup>4</sup> Nhân trần (*Adenosma glutinosum*), giàu flavonoid và coumarin, đã được ghi nhận có tác dụng bảo vệ gan trong các công thức phối hợp dược liệu, làm giảm enzym gan và peroxy hóa lipid trong các mô hình gây độc gan thực nghiệm.<sup>15</sup>

Bên cạnh đó, phenylpropanoid phân lập từ Bồ công anh (*Lactuca indica*) đã được chứng minh có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây độc bằng CCl<sub>4</sub>, thể hiện qua giảm hoạt độ AST, ALT, hạn chế peroxy hóa lipid và cải thiện tổn thương mô học gan. Cơ chế chủ yếu liên quan đến khả năng chống oxy hóa và ổn định màng tế bào gan, qua đó góp phần hạn chế hoại tử và phản ứng viêm nhu mô gan.<sup>5</sup> Puerarin, một isoflavon được chiết xuất từ Cát căn (*Pueraria thomsonii*), đã được ghi nhận có hiệu quả trong

bệnh gan do rượu và gan nhiễm mỡ. Trên mô hình tổn thương gan mạn do rượu, hoạt chất này làm giảm AST, ALT, GGT, triglycerid và cải thiện gan nhiễm mỡ cũng như thâm nhiễm viêm. Cơ chế liên quan đến điều hòa trục ruột-gan: phục hồi hàng rào niêm mạc ruột, giảm nội độc tố vào máu, từ đó hạn chế hoạt hóa tế bào Kupffer và giảm biểu hiện các thụ thể nhận diện LPS tại gan, dẫn đến giảm TNF- $\alpha$  và phản ứng viêm. Ngoài ra, puerarin còn chống oxy hóa, điều hòa chuyển hóa lipid và giảm chết tế bào gan, góp phần cải thiện cấu trúc mô học gan. Vì vậy, puerarin được xem là hoạt chất tiềm năng trong điều trị các bệnh gan.<sup>16,17</sup>

Ngoài ra, kế sữa (*Silybum marianum*) là dược liệu có bằng chứng rõ ràng nhất về tác dụng bảo vệ gan. Silymarin có mặt trong toàn bộ cây nhưng tập trung chủ yếu ở quả và hạt. Silymarin có tác dụng chống oxy hóa bằng cách làm giảm sự hình thành gốc tự do và peroxy hóa lipid, có hoạt tính chống xơ hóa và có thể ngăn chặn độc tố bằng cách ức chế sự gắn của độc chất vào các thụ thể trên màng tế bào gan. Trên động vật, silymarin làm giảm tổn thương gan do acetaminophen, carbon tetrachlorid, bức xạ, quá tải sắt, phenylhydrazin, rượu, thiếu máu cục bộ do lạnh và độc tố nấm *Amanita phalloides*. Silymarin đã được sử dụng trong điều trị bệnh gan do rượu, viêm gan virus cấp và mạn tính cũng như các bệnh gan do độc chất.<sup>6</sup> Ngoài ra, B. Wang và cộng sự đã chỉ ra rằng curcumin từ nghệ vàng (*Curcuma longa*) làm giảm tổn thương gan do rượu thông qua cải thiện chức năng ty thể và giảm stress lưới nội sinh chất cũng như phản ứng viêm. Curcumin làm tăng điện thế màng ty thể và tăng hoạt tính của các enzym Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, Ca<sup>2+</sup>-ATPase và Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>-ATPase, từ đó làm giảm stress oxy hóa. Đồng thời, hoạt chất này tăng biểu hiện các yếu tố bảo vệ ty thể (PGC-1 $\alpha$ , NRF1, Mn-SOD) và giảm các dấu ấn stress lưới nội sinh chất (GRP78, PERK, IRE1 $\alpha$ ). Curcumin

cũng ức chế con đường I $\kappa$ B $\alpha$ -NF- $\kappa$ B, làm giảm sản xuất các cytokin viêm như TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  và IL-6.<sup>7</sup> Như vậy, tác dụng bảo vệ gan của Ích can thanh có thể liên quan đến hiệu quả hiệp đồng của các thành phần dược liệu thông qua nhiều cơ chế khác nhau.

## V. KẾT LUẬN

Dung dịch uống Ích can thanh liều 9,6 mL/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây tổn thương gan do ethanol, thể hiện qua sự cải thiện tổn thương tế bào gan, giảm stress oxy hóa. Ích can thanh liều 4,8 mL/kg/ngày có xu hướng tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây tổn thương gan do ethanol.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thomas DL. Global Elimination of Chronic Hepatitis. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(21):2041-2050.
2. Huu Bich T, Thi Quynh Nga P, Ngoc Quang L, et al. Patterns of alcohol consumption in diverse rural populations in the Asian region. *Global Health Action*. 2009;2.
3. Iranpour A, Nakhaee N. A review of alcohol-related harms: A recent update. *Addict health*. 2019;11(2):129-137.
4. Porro C, Benameur T, Cianciulli A, et al. Functional and therapeutic potential of *Cynara scolymus* in health benefits. *Nutrients*. 2024;16(6):872.
5. Kim KH, Kim YH, Lee KR. Isolation of hepatoprotective phenylpropanoid from *Lactuca indica*. *Natural product sciences*. 2010;16:6-9.
6. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, et al. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytotherapy Research*. 2010;24(10):1423-1432.
7. Wang B, Gao X, Liu B, et al. Protective effects of curcumin against chronic alcohol-induced liver injury in mice through modulating mitochondrial dysfunction and inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Food & Nutrition Research*. 2019;63:10.
8. Trần Công Luận. 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*. 2017;2:132-140.
9. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the worldwide. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):151-171.
10. Ambade A, Mandrekar P. Oxidative stress and inflammation: essential partners in alcoholic liver disease. *International journal of hepatology*. 2012;2012(1):853175.
11. Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, et al. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2011;26(1):30-46.
12. Cordiano R, Di Gioacchino M, Mangifesta R, et al. Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: An update. *Molecules*. 2023;28(16):5979.
13. Aguiar AS, Da-Silva VA, Boaventura GT. Can calories from ethanol contribute to body weight preservation by malnourished rats?. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004;37(6):841-6.
14. Brandon-Warner E, Schrum LW, Schmidt CM, et al. Rodent models of alcoholic liver disease: of mice and men. *Alcohol*. 2012;46(8):715-25.
15. Ngoc Khanh P, Katarina Bauerova, Manh Cuong N. Studies on hepatoprotective effects of Vietnamese medicinal plants. *Vietnam journal of science and technology*. 2023;61(5):725-750.
16. Peng JH, Cui T, Huang F, et al. Puerarin

ameliorates experimental alcoholic liver injury by inhibition of endotoxin gut leakage, kupffer cell activation, and endotoxin receptors expression. *The journal of pharmacology and experimental*

*therapeutics*. 2013;344(3):646-654.

17. He YX, Liu MN, Wu H, et al. Puerarin: a hepatoprotective drug from bench to bedside. *Chinese Medicine*. 2024;19(1):139.

## Summary

### ASSESSMENT OF THE HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF ICH CAN THANH ORAL SOLUTION ON AN EXPERIMENTAL MODEL OF ETHANOL-INDUCED HEPATITIS

The present study assessed the hepatoprotective effects of Ich can thanh oral solution in *Swiss* mice with ethanol-induced hepatitis. Mice received ethanol orally daily, with weekly increased concentrations (10%, 20%, 30%, 40%). One hour after ethanol administration, mice were given distilled water, Ich can thanh, or silymarin for four weeks. All parameters, including body weight, liver weight, blood biochemical markers (AST, ALT, GGT, albumin, and total bilirubin), liver malondialdehyde levels, glutathione concentration, and histopathological analysis, were evaluated. The results indicated that Ich can thanh at 4.8 mL/kg/day showed a trend toward hepatoprotection against ethanol-induced chronic hepatitis in mice. At 9.6 mL/kg/day, Ich can thanh significantly increased body weight, reduced liver weight, decreased serum liver enzyme levels, and attenuated oxidative stress compared to the control group. Additionally, Ich can thanh improved the histopathological features in mice with ethanol-induced chronic hepatitis. These findings suggest that Ich can thanh solution at 9.6 mL/kg/day exerts a hepatoprotective effect against ethanol-induced liver injury in experimental animals.

**Keywords:** Ich can thanh, hepatoprotection, ethanol, *Swiss* mice.