

TÁC DỤNG CHỐNG OXY HÓA CỦA CHẾ PHẨM TIÊU U HOÀN

Nguyễn Song Hải¹, Nguyễn Nhật Minh¹, Lương Thị Thu Hằng¹,

Nguyễn Tiến Thịnh², Lưu Trường Thanh Hưng¹

¹Viện Y học cổ truyền Quân Đội

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng chống oxy hóa của chế phẩm Tiêu u hoàn (TUH). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tiến hành nghiên cứu đánh giá tác dụng chống oxy hóa của chế phẩm TUH trên mô hình gây tổn thương gan bằng paracetamol (PAR), dùng chất đối chứng dương là Silymarin. Chuột nhắt trắng 50 con được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (10 con/lô mỗi lô 5 chuột đực 5 chuột cái). Các chỉ tiêu đánh giá: TAS, SOD, GSH trong huyết tương. **Kết quả:** TUH có tác dụng chống oxy hóa, nồng độ TAS, SOD, GSH ở hai lô TUH liều 7,01g/kg và 14,02g/kg tương đương Silymarin, cao hơn lô mô hình, nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). **Kết luận:** Tiêu u hoàn có tác dụng chống ôxy hóa tương đương Silymarin.

Từ khóa: Tiêu u hoàn, oxy hóa.

STUDY ON ANTI-OXIDANT EFFECTS OF TIEU U HOAN PREPARATIONS

Abstract

Objective: This study evaluated the effects of Tieu u hoan (TUH) product on antioxidant. **Experimental and methods:** A model of liver damage with paracetamol using the positive control substance silymarin was created. 50 white mice were randomly divided into 5 groups. Evaluation criteria: TAS, SOD, GSH concentrations in plasma. **Results:** TUH has antioxidant effects, means that: the concentrations of TAS, SOD, GSH in two groups of TUH doses of 7.01g/kg and 14.02g/kg, respectively. Although, antioxidant enzymes were higher than that of the model batch, this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). **Conclusion:** Tieu u hoan has antioxidant equivalent abilities similar to Silymarin.

Keywords: Tieu u hoan product, antioxidant.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan là một cơ quan, quan trọng có vai trò chuyển hóa các chất trong cơ thể. Chức năng chủ

yếu của gan là tham gia vào quá trình giải độc cho cơ thể. Trong các trường hợp bệnh lý hay có sự quá tải về lượng của các chất độc ở gan

* Ngày nhận bài: 15/12/2023

* Ngày phản biện: 20/12/2023

* Ngày phê duyệt đăng bài: 10/04/2024

sẽ khiến các tế bào trong gan bị huỷ hoại dần, dẫn tới các tổn thương trên gan, thậm chí là hình thành các tổn thương không hồi phục như xơ gan và làm mất chức năng giải độc của gan [1]. Bệnh gan là một trong những vấn đề thường gặp trong cộng đồng. Có nhiều loại bệnh gan, trong đó thường gặp là những tổn thương gan gây ra bệnh viêm gan cấp, mạn tính dẫn đến xơ gan và ung thư gan, cuối cùng là gây tử vong với nguyên nhân chủ yếu là do virus và nhiễm độc. Phần lớn các chất gây độc cho gan có liên quan tới sự peroxide hóa lipid màng tế bào gan và các stress oxy hóa [2].

Để gây tổn thương gan trên chuột, người ta dùng nhiều loại hóa chất khác nhau như: paracetamol, carbontetraclohid, D-galactosamin, ethanol, erythromycin estolate, aflatoxin B... [3,4,5,6,7,8]. Mỗi một mô hình tổn thương gan đều có cơ chế đặc hiệu [3,4,5,6,7,8]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã chọn paracetamol làm tác nhân gây tổn thương gan do sinh ra gốc tự do gây peroxy hóa màng tế bào gan. Ngoài cơ chế sinh ra gốc tự do tương tự như tác nhân truyền thống gây độc gan cấp tính là CCl₄, paracetamol còn làm suy kiệt hệ thống chống oxy hóa của cơ thể (hệ thống các chất thiol). Paracetamol sau khi vào cơ thể, một phần bị chuyển hóa bởi các cytochrome

P450 tạo thành N-acetyl para-benzoquinonimin (NAPQI), một gốc tự do gây peroxy hóa lipid và sinh ra MDA dẫn đến tổn thương các tế bào gan, làm suy kiệt hệ thống chống oxy hóa của cơ thể (làm giảm TAS, SOD, GSH) và làm biến đổi cấu trúc gan [9].

Tiêu u hoàn là bài thuốc kinh nghiệm, được xây dựng dựa trên cơ chế bệnh sinh của ung bướu theo Y học cổ truyền (YHCT) và kinh nghiệm thực tiễn lâm sàng đã được áp dụng điều trị đối với bệnh nhân ung thư gan tại khoa Ung bướu - Viện Y học cổ truyền Quân đội, mang lại hiệu quả rất khả quan, hạn chế sự phát triển của khối u và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

Để góp phần làm sáng tỏ tác dụng chữa bệnh gan của bài thuốc này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu tác dụng của chế phẩm Tiêu u hoàn trên mô hình gây tổn thương gan chuột nhắt trắng bằng paracetamol.

II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Chế phẩm Tiêu u hoàn được bào chế dưới dạng viên hoàn mềm 8,5g có chứa 4,4g dược liệu và 4,1g tá dược (mật ong) do Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng, sản xuất thuốc Đông y - Viện Y học cổ truyền Quân đội sản xuất, đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

- Thành phần trong dược liệu

gồm: Đào nhân (*Prunus persicae* L), Hồng hoa (*Carthamus tinctorius* L), Bạch thược (*Paeonia lactiflora* pall), Đại hoàng (*Rheum palmatum* Baill), Hạnh nhân (*Semen Pruni Armenicacae*), Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis*),

Ngưu tất (*Achyranthes bidentata*), Thủy điệt (*Whitman*), Thục địa (*Rehmanma glutinosa*), Bạch hoa xà thiệt thảo (*Hedyotis diffusa* Willd), Bán chi liên (*Scutellaria barbata* D.Don), Hoàng kỳ (*Astragalus propinquus*).



Hình 1. Ảnh chụp chế phẩm Tiêu u hoàn

2.2. Động vật thí nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng $20,0 \pm 2,0$ gam do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm từ 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu tại Trung tâm Nghiên cứu Động vật thực nghiệm - Học viện Quân y.

2.3. Thiết bị, hóa chất thí nghiệm

- Máy đọc Elisa Benchmark plus của Bio-Rad Laboratories, Hoa Kỳ được sử dụng để định lượng TAS, SOD, GSH huyết thanh.

- Dung môi, hóa chất: Silymarin (biệt dược Liverstad) dạng viên nang, hàm lượng 70mg của hãng STADA (Việt Nam), paracetamol (biệt dược Efferalgan) viên sủi 500mg của hãng BMS

(Pháp). Bộ kit định lượng các enzym chuyển hóa trong máu: AST, ALT. Bộ kit xét nghiệm TAS của hãng MyBiosource, Hoa kỳ; SOD, GSH của hãng Life Technologies Corporation, Hoa Kỳ.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Tiến hành mô hình gây tổn thương gan bằng PAR, dùng chất đối chứng dương là silymarin. Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (10 động vật/lô mỗi lô 5 chuột đực 5 chuột cái) [10]:

Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất 0,1ml/10g cân nặng

Lô 2 (mô hình): uống nước cất 0,1ml/10g cân nặng + uống paracetamol liều 400mg/kg.

Lô 3 Silymarin (chứng dương): uống silymarin liều 140mg/kg cân nặng + uống paracetamol liều 400mg/kg.

Lô 4 (Nghiên cứu 1): uống Tiêu u hoàn với liều hàng ngày 7,01g/kg cân nặng + uống paracetamol liều 400mg/kg.

Lô 5 (Nghiên cứu 2): uống Tiêu u hoàn với liều hàng ngày 14,02g/kg cân nặng + uống paracetamol liều 400mg/kg.

Các lô uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong thời gian 7

ngày, ngày thứ 8 sau khi cho động vật sử dụng thuốc 3 giờ, chuột ở tất cả các lô trừ lô chứng sinh học được uống paracetamol với liều 400mg/kg. Sau 24 giờ kể từ khi uống paracetamol, lấy máu động mạch ở các lô làm xét nghiệm định lượng TAS, GSH, SOD trong huyết tương.

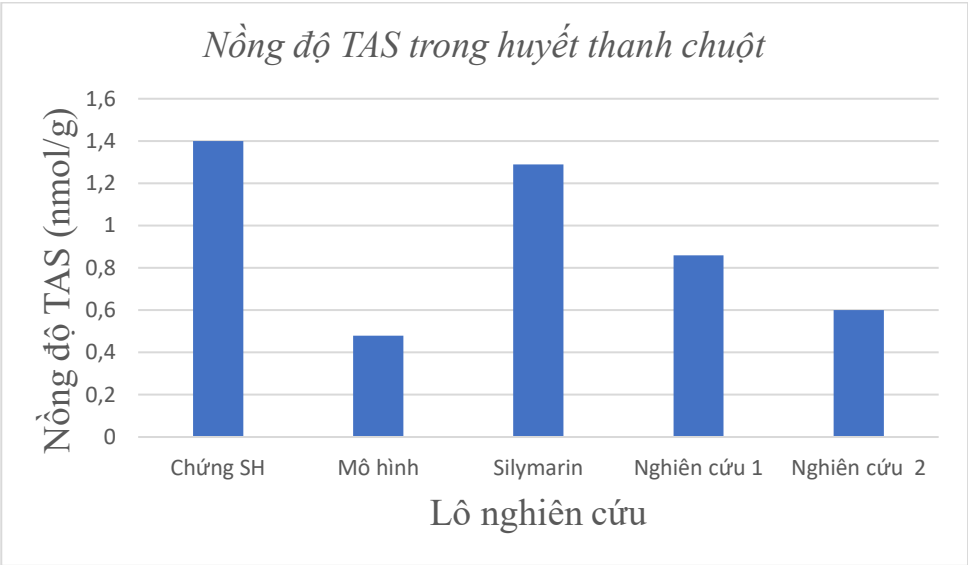
Hàm lượng TAS, GSH, SOD trong huyết tương được thực hiện tại Phòng Sinh học phân tử ứng dụng - Viện Vi sinh và Công nghệ sinh học - Đại học Quốc gia Hà Nội.

2.5. Phương pháp xử lý số liệu – đánh giá kết quả

Sự khác biệt giữa các lô được phân tích bằng phép kiểm định Wilcoxon W và Mann - Whitney U đối với số liệu có phân phối không chuẩn và phép kiểm student t-test đối với số liệu có phân phối chuẩn trên phần mềm SPSS 22.0. Kết quả được biểu thị bằng trị số trung bình cộng/trừ độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tác dụng của Tiêu u hoàn đối với nồng độ TAS trong huyết thanh chuột.

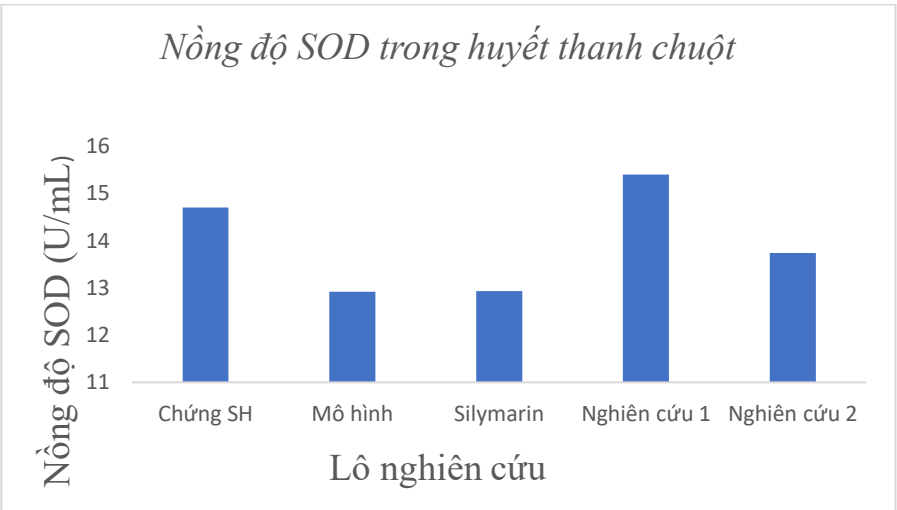


Biểu đồ 1. Nồng độ TAS trong huyết thanh chuột bị gây độc bằng PAR

Nhận xét: Nồng độ TAS ở lô mô hình giảm so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). TUH liều 7,01g/kg và 14,02g/kg có nồng độ TAS tương đương Silymarin liều 140mg/kg, cao hơn so với lô mô

hình nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2. Tác dụng của Tiêu u hoàn đối với nồng độ SOD trong huyết thanh chuột.

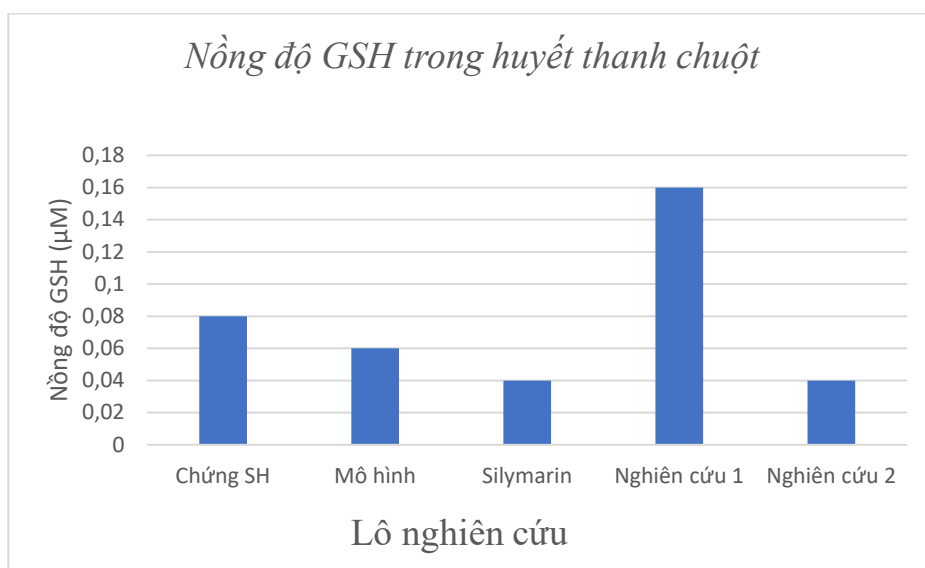


Biểu đồ 2. Nồng độ SOD trong huyết thanh chuột bị gây độc bằng PAR

Nhận xét: TUH liều 7,01g/kg và 14,02g/kg có nồng độ SOD tương đương Silymarin 140mg/kg, cao hơn so với lô mô hình nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa

thống kê ($p > 0,05$).

3.3. Tác dụng của Tiêu u hoàn đối với nồng độ GSH trong huyết thanh chuột.



Biểu đồ 3. Nồng độ GSH trong huyết thanh chuột bị gây độc bằng PAR

Nhận xét: TUH liều 7,01g/kg và 14,02g/kg có nồng độ GSH tương đương Silymarin 140 g/kg, cao hơn so với lô mô hình nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này với mục đích đánh giá tác dụng chống oxy hóa của chế phẩm TUH nên chúng tôi lựa chọn paracetamol, là thuốc hạ sốt, giảm đau được chuyển hóa qua CYP2E1 (một isoenzym của cytochrom P450) tạo ra gốc tự do NAPQI (N - acetyl - benzoquinonimin) là một gốc tự do gây peroxy hóa lipid, gây tổn thương màng tế bào, tạo ra nhiều malonyl dialdehyd (MDA) và làm cạn kiệt hệ thống chống oxy hóa của cơ thể (hệ thống các chất thiol) [8]. Kết quả cho thấy TUH liều 7,01g/kg và 14,02g/kg có tác dụng chống oxy hóa, nồng độ TAS,

SOD, GSH tương đương Silymarin 140mg/kg ($p > 0,05$) và tăng so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chính vì vậy, cần thiết phải nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa của TUH với cỡ mẫu lớn hơn, ngoài ra nên định lượng thêm MDA để kết luận tác dụng chống oxy hóa của TUH.

Theo YHCT, đối với trường hợp tổn thương gan cấp do PAR là do nhiệt độ uẩn kết nên pháp điều trị là thanh nhiệt, giải độc, hoạt huyết hóa ứ tán kết. Trong bài TUH, Bạch hoa xà thiệt thảo, Bán chi liên có tác dụng thanh nhiệt giải độc, lợi thấp, tiêu sưng; Đào nhân, Hồng hoa, Ngưu tất, Thủy diệp có tác dụng hoạt huyết, hóa ứ, Đại hoàng tả hỏa, thông táo kết do nhiệt, Hoàng kỳ, Thục địa, Bạch thược bổ thận kiện tỳ dưỡng khí huyết, Cam thảo điều hòa các vị

thuốc. Như vậy, TUH vừa có tác dụng khử tà vừa có tác dụng phù chính.

Mặt khác, các nghiên cứu được lý hiện đại đã chỉ ra chế phẩm TUH có nhiều vị thuốc đã được chứng minh tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa. Bán chi liên đã được sử dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh về gan, bán chi liên có chứa hai hoạt chất chính scutebata S và scutebata T đều có hoạt tính làm giảm sự peroxy hóa lipid tế bào và có tác dụng bảo vệ gan; ở nồng độ 100µg/ml, scutebata T ức chế được 16,07% sự peroxy hóa lipid và tăng cường tỉ lệ tế bào gan sống sót dưới tác động của H₂O₂ tới 76,21% so với 54,74% ở đối chứng âm chỉ có H₂O₂ [11]. Bạch hoa xà thiệt thảo cũng có các chất chống oxy hóa: 3 glycosid flavonol và 6 glycoside iridoid đã được xác định ức chế hoạt động của xanthine oxidase, hệ thống xanthinexanthine oxidase, cytochrome c và ức chế peroxy hóa lipid. Asperuloside và kaempferol - 3 - o - (2 - O - β - D glucopyranosyl) - β - D - alactopyranoside cho tác dụng chống peroxy hóa lipid và quercetin diglycoside có tác dụng dọn gốc anion superoxide. Gần đây, quercetin - 3O - sambubioside trong Bạch hoa xà thiệt thảo được xác định là hoạt chất có tác dụng bảo vệ tế bào gan trước tổn thương

do thuốc kháng lao isoniazid qua các khảo sát *in vitro* và *in vivo* [11]. Thành phần flavonoid, vitamin E trong hạnh nhân, isoflavoid trong hoàng kỳ được khẳng định có tác dụng chống oxy hóa [12]. Nhiều nghiên cứu cũng khẳng định tác dụng bảo vệ gan của đại hoàng [12]. Chính vì vậy, chống oxy hóa của bài thuốc chính là do tác dụng các hoạt chất có trong các vị thuốc.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên mô hình gây viêm gan chuột nhắt trắng thực nghiệm bằng PAR cho thấy: TUH có tác dụng chống oxy hóa, nồng độ TAS, SOD, GSH ở hai lô TUH liều 7,01g/kg và 14,02g/kg tương đương Silymarin, cao hơn lô mô hình, nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Nguyễn Mạnh Cường (2016).** “Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của rễ cây Xáo tam phân trên mô hình tổn thương gan bằng paracetamol”. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ số* 54 (1). 37- 45.
- 2. Shahani S. (1999).** “Evaluation of hepatoprotective efficacy of APCL-A polyherbal formulation in vivo in rats”. *Indian Drugs* (36). 628-631.
- 3. Cui Y., Yang X., Lu X., Chen J., Zhao Y (2014).** “Protective effects of polyphenols-enriched extract from Huangshan Maofeng

green tea against CCl₄-induced liver injury in mice”. *Chemico Biological Interactions* 220 (5). 75-83.

4. Mohanraj S., Sangameswaran B., Santhosh K. C., Vinoth K. S., Atul N. C (2013). “Hepatoprotective effect of leaves of *Morinda tinctoria* Roxb. Against paracetamol induced liver damage in rats”. *Drug Invention Today* 5 (3). 223-228.

5. Shi Y., Sun J., He H., Guo H., Zhang S (2008). “Hepatoprotective effects of *Ganoderma lucidum* peptides against D-galactosamine induced liver injury in mice”. *Journal of Ethnopharmacology* 117 (3). 415-419.

6. Tamura A., Sasaki M., Yamashita H., Matsui Y. I., Saku T., Hikima T., Tabuchi M., Munakata H., Kojima Y. A. (2013). “Yerba-mate (*Ilex paraguariensis*) extract prevents ethanolinduced liver injury in rats”. *Journal of Functional Foods* 5 (4). 1714-1723.

7. Pari L., Murugan P (2004). “Protective role of tetrahydrocurcumin against erythromycin estolateinduced hepatotoxicity”. *Pharmacological Research* 49 (5). 481-486.

8. Choi K. C., Chung W. T., Kwon J. K., Yu J. Y., Jang Y. S.,

Park S. M., Lee S. Y., Lee J. C (2010). “Inhibitory effects of quercetin on aflatoxin B1 induced hepatic damage in mice”. *Food and Chemical Toxicology* 48 (10) 2747-2753.

9. Sabina E. S., Samue J., Ramya S. R., Patel S., Mandal N., Preety 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.

10. Trần Việt Đức (2020). “Tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa của cao lỏng hồng chi Đà Lạt chủng DL1 trên mô hình gây tổn thương gan chuột nhắt trắng bằng paracetamol ở chuột nhắt trắng”. *Tạp chí Nghiên cứu y học* số 2. 126.

11. Nguyễn Hoàng Minh (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, số 24-7/*. 171-180.

12. Nguyễn Nhược Kim, Hoàng Minh Chung (2009). *Dược học cổ truyền*, NXB Y học. 210-2020.