

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN CỦA RỄ CÂY XÁC TAM PHÂN (PARAMIGNYA TRIMERA) TRÊN CHUỘT GÂY TỒN THƯƠNG GAN BẰNG PARACETAMOL

**Nguyễn Mạnh Cường^{1,*}, Trần Thu Hường¹, Phạm Ngọc Khanh¹, Vũ Thị Hà¹,
Nguyễn Thị Cúc², Đỗ Thị Thảo²**

¹*Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam,
18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội*

²*Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam,
18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội*

*Email: nmcuong@incp.vast.vn

Đến Tòa soạn: 1/01/2015; Chấp nhận đăng: 11/6/2015

TÓM TẮT

Mô hình gây tổn thương gan chuột bằng paracetamol đã được áp dụng để đánh giá tác dụng bảo vệ gan của cao methanol và cao nước rễ cây Xác tam phân (*Paramignya trimera* (Oliv.) Guillaum). Cao nước rễ cây Xác tam phân ở liều 10 g/kgP đã làm giảm hoạt độ AST, ALT và một phần tổn thương gan ở chuột do paracetamol liều 400 mg/kg thể trọng (kgP). Cao methanol rễ Xác tam phân ở liều 10 g/kgP có tác dụng bảo vệ gan tương đương với sylimarin ở mức liều 50 mg/kgP.

Từ khóa: bảo vệ gan, paracetamol, Xác tam phân, *Paramignya trimera*.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan là một cơ quan quan trọng có vai trò chuyển hóa các chất của 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 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 mạn 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 - 8]. Mỗi một mô hình tổn thương gan đều có cơ chế đặc hiệu [3 - 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 CCl_4 , 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 tăng AST, ALT và làm biến đổi cấu trúc gan [9].

Cây Xáo tam phân (*Paramignya trimera* (Oliv.) Guillaum, họ Cam - Rutaceae) là cây thuốc được người dân ở xã Ninh Vân, tỉnh Khánh Hòa sử dụng chữa trị bệnh xơ gan. Thành phần hóa học của cây xáo tam phân đã được bước đầu nghiên cứu [10]. Để góp phần làm sáng tỏ tác dụng chữa bệnh gan của loài cây này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu ảnh hưởng của cao methanol và cao nước rễ cây Xáo tam phân trên mô hình gây tổn thương gan chuột bằng paracetamol.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Rễ cây Xáo tam phân (*Paramignya trimera* (Oliv.) Guillaum) được thu hái vào tháng 02/2013 tại xã Ninh Vân, tỉnh Khánh Hòa (số tiêu bản C-499). Tên cây do nhà thực vật học Ngô Văn Trại - Viện Dược liệu giám định. Mẫu thân và rễ cây lấy về được rửa sạch, loại bỏ phần hư hỏng, phơi khô và xay nhỏ thành bột. Sau đó, rễ cây (100 g) được đun với nước cất trong 4 giờ, để nguội, lọc và loại nước thu được cao nước. Rễ cây (100 g) được chiết với MeOH ở nhiệt độ phòng, lọc và loại dung môi, thu được cao chiết MeOH.

2.2. Động vật thực nghiệm

Chuột nhắt trắng thuần chủng dòng BALB/c khỏe mạnh, 6 - 8 tuần tuổi, không phân biệt giống, khối lượng 26 ± 2 g, được nuôi tại khu nuôi động vật của Viện Công nghệ sinh học. Chuột được nuôi trong điều kiện tiêu chuẩn, được cung cấp đầy đủ thức ăn và nước uống.

2.3. Thiết bị và hóa chất nghiên cứu

Hệ thống định lượng sinh hoá bán tự động AU680 của Beckman Coulter được sử dụng để định lượng AST, ALT, cholesterol và protein toàn phần trong mẫu huyết thanh.

Các hóa chất dùng trong nghiên cứu: silymarin (Legalon), paracetamol (A7085 - Sigma Aldrich) dạng bột tinh khiết và các dung môi thông thường khác.

2.4. Phương pháp nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của cao chiết trên mô hình chuột gây độc bằng paracetamol

Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của cao chiết Xáo tam phân được thực hiện trên chuột gây tổn thương gan bằng paracetamol [11, 12]. Bố trí thí nghiệm như sau: 30 chuột được chia làm 5 lô (6 chuột/lô). (i) Lô 1 (đối chứng sinh lý): uống nước cất 0,2 ml/con/ngày; (ii) Lô 2 (đối chứng bệnh lý): uống nước cất và uống paracetamol; (iii) Lô 3: uống cao methanol Xáo tam phân, liều 10 g/kg thể trọng (kgP)/ngày và uống paracetamol; (iv) Lô 4: uống cao nước Xáo tam phân, liều 10 g/kgP/ngày và uống paracetamol; (v) Lô 5 (đối chứng tham khảo): uống silymarin liều 50 mg/kgP/ngày [13] và uống paracetamol.

Chuột ở tất cả các lô được uống mẫu (nước cất, mẫu nghiên cứu và đối chứng) 1 lần/ngày vào buổi sáng, liên tục 7 ngày trước khi gây độc cho gan và 2 ngày sau khi gây độc cho gan. Ngày thứ 7, chuột để đói trước đó 14-16 giờ, cho uống mẫu, sau đó 1 giờ, gây độc gan bằng cách

cho chuột uống paracetamol pha trong nước cất (chỉ cho các lô 2, 3, 4, 5) với liều 400 mg/kg thể trọng/1 lần duy nhất và sau 1h cho chuột ăn uống trở lại bình thường. Sau 48 giờ uống paracetamol, chuột được lấy máu thu huyết thanh, định lượng aminotransferase (AST, ALT), cholesterol và protein toàn phần. Sau đó tiến hành giết chuột, quan sát đại thể nhu mô gan, cân trọng lượng gan và làm tiêu bản vi thể tế bào gan [11, 12].

Phương pháp xác định chức năng gan

Xác định chức năng gan thông qua định lượng aminotransferase (AST, ALT), cholesterol toàn phần và protein toàn phần trong huyết thanh chuột như sau: lấy máu chuột, ly tâm 10000 vòng trong 10 phút, thu huyết thanh, đọc kết quả trên hệ thống AU680 của hãng Beckman Coulter.

Phương pháp kiểm tra trực quan gan

Sau khi lấy máu xét nghiệm, chuột được giết bằng cách kéo giãn đốt sống cổ và mổ nhanh để đánh giá ảnh hưởng của mẫu thử trên khối lượng gan, quan sát đại thể và chụp ảnh gan động vật thí nghiệm.

Phương pháp làm tiêu bản vi thể tế bào gan

Gan chuột thí nghiệm sau khi mổ được cố định bằng Formol 10 %, xử lý và nhuộm Hematoxylin-Eosin [14] và được thực hiện tại bộ môn Giải phẫu bệnh – Bệnh viện 103.

Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý trên Excell, thuật toán thống kê Student's t-test, F'test, phương pháp phân tích phương sai một nhân tố ngẫu nhiên (one way ANOVA) và sử dụng hệ số LSD (least-significant difference) để kiểm tra sự sai khác có ý nghĩa so với đối chứng sinh lý, với đối chứng bệnh lý, với đối chứng tham khảo (silymarin). Nếu $p < 0,05$ được coi là sai khác có ý nghĩa thống kê, nếu $p > 0,05$ thì sự sai khác là không có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Bước đầu đánh giá tác dụng bảo vệ gan của rễ cây Xáo tam phân, chúng tôi tiến hành nghiên cứu hoạt tính của cao methanol và cao nước trên mô hình gây tổn thương gan chuột thuần chủng dòng BALB/c bằng paracetamol với một liều duy nhất 400 mg/kg thể trọng. Trên mô hình này, các mẫu thử được đánh giá khả năng bảo vệ gan qua 05 chỉ tiêu sau: 1 - nồng độ aminotransferase (AST, ALT) trong huyết thanh; 2 - nồng độ cholesterol toàn phần; 3 - nồng độ protein toàn phần; 4 - khối lượng gan; 5 - đánh giá ảnh hưởng của mẫu thử đến gan bằng quan sát trực quan và làm tiêu bản vi thể.

3.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng của cao methanol và cao nước Xáo tam phân lên nồng độ aminotransferase (AST, ALT) huyết thanh

ALT và AST là hai loại enzyme được tìm thấy chủ yếu ở các tế bào của gan và thận. Ở người khỏe mạnh, hàm lượng ALT và AST trong máu thấp. Khi gan bị tổn thương, hàm lượng ALT và AST sẽ tăng cao do được phóng thích vào trong máu. Điều này làm cho AST và ALT là hai chỉ số quan trọng để đánh giá chức năng gan. Kết quả nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của cao methanol và cao nước Xáo tam phân lên nồng độ aminotransferase huyết thanh được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Tác dụng của cao methanol và cao nước tới nồng độ AST, ALT trong huyết thanh chuột BALB/c bị nhiễm độc paracetamol (n = 6).

Lô	Thuốc và liều lượng	AST (UI/L)	ALT (UI/L)
1	Đối chứng sinh lí	87,80 ± 1,48	28,70 ± 2,59
2	Đối chứng bệnh lí	715,75 ± 253,94 <i>p</i> <0,05 so với (1)	558,25 ± 296,54 <i>p</i> <0,05 so với (1)
3	Cao methanol 10g/kg	116,50 ± 34,65 <i>p</i> <0,05 so với (2) <i>p</i> >0,05 so với (5) <i>p</i> <0,05 so với (4)	81,25 ± 8,59 <i>p</i> <0,05 so với (2) <i>p</i> >0,05 so với (5) <i>p</i> >0,05 so với (4)
4	Cao nước 10g/kg	266,00 ± 170,92 <i>p</i> <0,05 so với (2) <i>p</i> <0,05 so với (5)	113,25 ± 27,41 <i>p</i> <0,05 so với (2) <i>p</i> <0,05 so với (5)
5	Đối chứng tham khảo	101,33 ± 23,03 <i>p</i> <0,05 so với (1) <i>p</i> <0,05 so với (2)	46,67 ± 11,47 <i>p</i> <0,05 so với (1) <i>p</i> <0,05 so với (2)

Kết quả trên cho thấy khi chuột được uống cao methanol (lô 3), cao nước rễ xáo tam phân (lô 4), thì các chỉ số AST và ALT đều thấp hơn so với đối chứng bệnh lí (không được sử dụng hoạt chất bảo vệ) một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Như vậy, cao methanol và cao nước đều cho thấy tác dụng bảo vệ gan thông qua ổn định hoạt động enzyme chức năng gan. Kết quả ở Bảng 1 cũng cho thấy lô chuột được uống cao methanol (lô 3) liều 10 g/kgP đã làm giảm các chỉ số enzyme AST và ALT tương đương với lô đối chứng tham khảo (chuột được uống silymarin liều 50 mg/kgP), không có sự sai khác thống kê ($p > 0,05$). Lô được uống cao chiết methanol, chỉ số enzyme AST đã giảm có sự sai khác so với lô uống cao nước ($p < 0,05$), chỉ số ALT có giảm so với lô uống cao nước nhưng không có sự sai khác thống kê ($p > 0,05$). Như vậy, cao methanol ở nồng độ 10 g/kgP/ngày có tác dụng bảo vệ gan khá tốt, tương đương với lô đối chứng tham khảo (uống silymarin liều 50 mg/kgP/ngày).

Lô được uống cao nước, liều 10 g/kgP có các chỉ số enzyme chức năng gan còn cao và so với lô đối chứng tham khảo (uống silymarin 50 mg/kgP) là có sự sai khác thống kê ($p < 0,05$). Kết quả này cho thấy cao nước ở nồng độ 10 g/kgP/ngày có khả năng bảo vệ gan kém hơn so với cao methanol và silymarin liều 50 mg/kgP/ngày.

3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng của cao methanol và cao nước Xáo tam phân lên nồng độ cholesterol toàn phần

Cholesterol toàn phần là một chỉ tiêu quan trọng và đặc biệt có ý nghĩa trong lâm sàng. Cholesterol tăng trong các trường hợp như: hoàng đản do tắc mật, gan nhiễm mỡ, rối loạn chuyển hóa lipid... Chính vì vậy, chúng tôi đã nghiên cứu tác dụng của cao methanol và cao nước Xáo tam phân tới nồng độ cholesterol toàn phần.

Bảng 2. Tác dụng của cao methanol và cao nước lên nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh chuột BALB/c bị nhiễm độc paracetamol (n = 6).

Lô	Thuốc và liều lượng	cholesterol TP (mmol/L)	Giá trị p
1	Đối chứng sinh lí	2,38 ± 0,08	
2	Đối chứng bệnh lí	3,43 ± 0,54	p<0,05 so với (1)
3	Cao methanol liều 10g/kg	2,78 ± 0,49	p<0,05 so với (1) P<0,05 so với (2) p>0,05 so với (5) p<0,05 so với (4)
4	Cao nước liều 10g/kg	3,23 ± 0,30	p<0,05 so với (1) p>0,05 so với (2)
5	Đối chứng tham khảo	2,80 ± 0,44	p>0,05 so với (1) p<0,05 so với (2)

Kết quả ở Bảng 2 cho thấy khi chuột được uống cao methanol xảo tam phân liều 10 g/kgP thì chỉ số cholesterol toàn phần đã giảm gần bằng so với lô đối chứng sinh lí ($p > 0,05$) và có sự sai khác thống kê so với lô đối chứng bệnh lí ($p < 0,05$). Trong khi đó ở lô được uống cao nước xảo tam phân liều 10 g/kgP không sự sai khác thống kê so với lô đối chứng bệnh lí ($p > 0,05$). Chỉ số cholesterol toàn phần ở lô uống cao chiết methanol giảm hơn so với lô uống cao chiết nước, sự sai khác là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Như vậy, chỉ số cholesterol toàn phần ở lô chuột được uống cao chiết methanol Xảo tam phân liều 10 g/kgP đã cho thấy hoạt tính bảo vệ gan, trong khi đó cao chiết nước chưa thể hiện rõ khả năng bảo vệ gan.

3.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng của cao methanol và cao nước Xảo tam phân lên hàm lượng protein toàn phần

Bảng 3. Ảnh hưởng của cao methanol và cao nước lên hàm lượng protein toàn phần trong huyết thanh (n = 6).

Lô	Thuốc và liều lượng	Protein TP (mmol/L)	Giá trị p
1	Đối chứng sinh lí	49,80 ± 0,84	
2	Đối chứng bệnh lí	61,67 ± 2,08	p<0,05 so với (1)
3	cao methanol liều 10g/kg	61,55 ± 1,41	p<0,05 so với (5) p>0,05 so với (2) p>0,05 so với (4)
4	cao nước liều 10g/kg	57,75 ± 1,69	p<0,05 so với (2) p>0,05 so với (5)
5	Đối chứng tham khảo	55,00 ± 2,20	p<0,05 so với (1) p<0,05 so với (2)

Protein toàn phần cũng là thành phần quan trọng của huyết thanh. Các protein huyết thanh chủ yếu được tổng hợp ở gan, một phần được tổng hợp ở tổ chức võng nội mô. Chính vì thế chúng tôi đã nghiên cứu tác dụng của cao methanol và cao nước Xáo tam phân lên hàm lượng protein toàn phần và được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3 cho thấy lô chuột uống cao methanol và cao nước đều không có sự sai khác thống kê so với lô đối chứng bệnh lý ($p > 0,05$) và so với đối chứng tham khảo thì chỉ số protein toàn phần là có sự sai khác thống kê ($p < 0,05$). Chỉ số protein toàn phần ở lô uống cao chiết methanol không giảm hơn so với lô uống cao chiết nước, không có sự sai khác thống kê ($p > 0,05$). Như vậy, cao methanol và cao nước Xáo tam phân ở liều 10 g/kgP không cho thấy ảnh hưởng và có tác dụng giảm protein toàn phần.

3.4. Khối lượng gan tương đối

Sau quá trình thí nghiệm, toàn bộ chuột được mổ để thu nhận gan và được xác định khối lượng gan tương đối theo phương pháp của Girish và đồng tác giả (2009) [11]. Kết quả thu được trình bày ở Bảng 4.

Bảng 4. Khối lượng gan tương đối ở các lô thí nghiệm ($n = 6$).

Lô	Thuốc và liều lượng	Khối lượng gan (g/10g cơ thể)	Giá trị p
1	Đối chứng sinh lý	$0,381 \pm 0,009$	
2	Đối chứng bệnh lý	$0,567 \pm 0,033$	$p < 0,05$ so với (1)
3	Cao methanol liều 10g/kg	$0,404 \pm 0,011$	$p < 0,05$ so với (5) $p > 0,05$ so với (2) $p > 0,05$ so với (4)
4	Cao nước liều 10g/kg	$0,461 \pm 0,042$	$p < 0,05$ so với (2) $p > 0,05$ so với (5)
5	Đối chứng tham khảo	$0,490 \pm 0,067$	$p < 0,05$ so với (1)

Bảng 4 cho thấy ở lô đối chứng bệnh lý chuột có gan bị nhiễm độc paracetamol và không được uống cao chiết Xáo tam phân có khối lượng gan tương đối lớn nhất. Trong khi đó, ở các lô được sử dụng cao chiết Xáo tam phân, khối lượng gan nhỏ hơn so với đối chứng bệnh lý và sự sai khác này là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

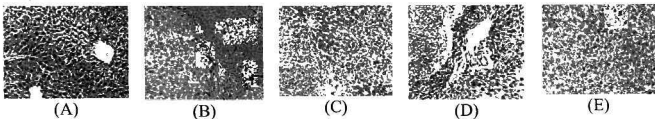
3.5. Kết quả kiểm tra đại thể gan

Kiểm tra đại thể gan giữa các lô thí nghiệm cho thấy: lô chuột uống cao methanol và cao nước liều 10 g/kgP cũng như lô đối chứng tham khảo (uống Sylmarin 50 mg/kgP) biểu hiện tổn thương gan có giảm so với lô chứng bệnh lý (lô 2). Đặc biệt là lô chuột uống cao methanol liều 10 g/kgP và lô đối chứng tham khảo (uống sylmarin 50 mg/kgP) gần như không thấy biểu hiện tổn thương gan (Bảng 5).

Bảng 5. Quan sát hình thái trực quan gan chuột ở các lô thí nghiệm.

Lô	Thuốc và liều lượng	Quan sát hình thái trực quan gan
1	Đối chứng sinh lí	Gan bình thường, nhu mô gan đồng nhất
2	Đối chứng bệnh lí	3/5 con gan bị hoại tử toàn bộ và xung huyết toàn bộ gan, gan to phù, nhu mô sần sùi không mịn
3	Cao methanol liều 10g/kg	Gan bình thường, nhu mô gan đồng nhất
4	Cao nước liều 10g/kg	1/5 con gan bị tổn thương, nhu mô gan không đều
5	Đối chứng tham khảo	Gan bình thường, nhu mô gan đồng nhất

Kết quả kiểm tra thông qua tiêu bản vi thể tế bào gan (Hình 1) cũng cho thấy lô chuột uống cao methanol và cao nước liều 10 g/kgP cũng như lô đối chứng tham khảo (uống Sylmarin 50 mg/kgP) biểu hiện tổn thương gan có giảm so với lô chứng bệnh lí (lô 2) như là: tế bào gan xung quanh tĩnh mạch trung tâm bình thường, vùng khoảng cửa và xung quanh tiểu thùy lác đác một số tế bào viêm cấp, tế bào gan ít thoái hóa hạt, không bị thoái hóa khi so sánh với chứng bệnh lí.



Hình 1. Hình ảnh tiêu bản vi thể tế bào gan ở độ phóng đại 200X: (A): Đối chứng sinh lí, (B): Đối chứng bệnh lí, (C): cao methanol liều 10 g/kg, (D) cao nước liều 10 g/kg, (E): Đối chứng tham khảo.

3.6. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy lô chuột không được uống hoạt chất bảo vệ (lô đối chứng bệnh lí) có nồng độ AST, ALT trong huyết thanh tăng cao và thể hiện tổn thương gan rõ rệt (quan sát đại thể) so với lô chứng sinh lí. Các lô chuột được uống cao methanol và cao nước rễ Xáo tam phân ở liều 10 g/kgP trong vòng 7 ngày trước khi gan bị gây độc và 2 ngày sau khi gan bị gây độc đã làm giảm chỉ số AST, ALT trong huyết thanh, giảm hàm lượng cholesterol toàn phần, giảm khối lượng gan và tổn thương gan so với lô đối chứng bệnh lí. Đặc biệt, lô chuột uống cao methanol 10 g/kgP có tác dụng ngăn cản rõ rệt độc tính của paracetamol đối với gan, tương đương với đối chứng tham khảo (silymarin liều 50 mg/kgP).

4. KẾT LUẬN

Cao nước rễ Xáo tam phân ở liều 10 g/kg thể trọng/ngày có tác dụng bảo vệ gan thấp thông qua tác dụng làm giảm nồng độ AST, ALT và hạn chế được một phần tổn thương gan gây ra bởi paracetamol trên mô hình chuột nhắt trắng dòng BALB/c.

Cao methanol Xáo tam phân ở liều 10 g/kgP chuột có tác dụng bảo vệ gan tốt gần tương đương so với chất đối chứng tham khảo (silymarin liều 50 mg/kgP) trong thử nghiệm này.

Lời cảm ơn. Công trình này được hoàn thành với sự hỗ trợ kinh phí từ đề tài VAST 04.05/13-14.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dianzani M. U., Muzia G., Biocca M.E., Canuto R. A. - Lipid peroxidation in fatty liver induced by caffeine in rats, *Int. J. Tissue React.* **13** (1) (1991) 79-85.
2. Shahani S. - Evaluation of hepatoprotective efficacy of APCL-A polyherbal formulation *in vivo* in rats, *Indian Drugs.* **36** (1999) 628-631.
3. Cui Y., Yang X., Lu X., Chen J., Zhao Y. - Protective effects of polyphenols-enriched extract from Huangshan Maofeng green tea against CCl₄-induced liver injury in mice, *Chemico Biological Interactions* **220** (5) (2014) 75-83.
4. Mohanraj S., Sangameswaran B., Santhosh K. C., Vinoth K. S., Atul N. C. - Hepatoprotective effect of leaves of *Morinda tinctoria* Roxb. against paracetamol induced liver damage in rats, *Drug Invention Today* **5** (3) (2013) 223-228.
5. Shi Y., Sun J., He H., Guo H., Zhang S. - Hepatoprotective effects of *Ganoderma lucidum* peptides against D-galactosamine induced liver injury in mice, *Journal of Ethnopharmacology* **117** (3) (2008) 415-419.
6. Tamura A., Sasaki M., Yamashita H., Matsui Y. I., Saku T., Hikima T., Tabuchi M., Munakata H., Kojima Y. A. - Yerba-mate (*Ilex paraguariensis*) extract prevents ethanol-induced liver injury in rats, *Journal of Functional Foods* **5** (4) (2013) 1714-1723.
7. Pari L., Murugan P. - Protective role of tetrahydrocurcumin against erythromycin estolate-induced hepatotoxicity. *Pharmacological Research* **49** (5) (2004) 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. - Inhibitory effects of quercetin on aflatoxin B₁ induced hepatic damage in mice, *Food and Chemical Toxicology* **48** (10) (2010) 2747-2753.
9. Sabina E. S., Samue J., Ramya S. R., Patel S., Mandal N., Preety P., Mishra P. P., Rasool M. K. - Hepatoprotective and antioxidant potential of *Spirulina fusiformis* on acetaminophen induced hepatotoxicity in mice, *International Journal of Integrative Biology* **6** (1) (2009) 1-5.
10. Cường N. M., Đức H. V., Tài N. V., Khanh P. N., Hà V. T., Hoàng T. T., Nhật N. D. - Bước đầu nghiên cứu thành phần hóa học cây Xảo tam phân (*Paramignya trimeria*), họ Rutaceae. *Tạp chí Hóa học* **51** (3) (2013) 294-298.
11. Girish C., Koner B.C., Jayanthi S., Rao K. R., Rajesh B., Pradhan S. C. - Hepatoprotective activity of six polyherbal formulations in paracetamol induced liver toxicity in mice, *Indian J Med Res.* **126** (2009) 569-578.
12. Chen P. J., Pang V. F., Jeng Y. M., Chen T. J., Hu F. C., Chi W. T., Chou H. Y., Chiu H. C., Lee Y. C and Sheen L. Y. - Establishment of a standardized animal model of chronic hepatotoxicity using acetaminophen induced hepatotoxicity: the evaluation of hepatoprotective effects of health food, *Journal of Food and Drug Analysis* **20** (1) (2012) 41-47.
13. Mallhi T. H., Qadir M. I., Khan Y. H., and Ali M. - Hepatoprotective activity of aqueous methanolic extract of *Morus nigra* against paracetamol induced hepatotoxicity in mice, *Bangladesh J. Pharmacol.* **9** (2014) 60-66.
14. Godwin A. Histochemical Uses Of Haematoxylin - A Review. *JPCS* **1** (2011) 24-34.

ABSTRACT

HEPATOPROTECTIVE ACTIVITIES OF *PARAMIGNYA TRIMERA* ROOTS IN MICE MODEL WITH LIVER INJURY INDUCED BY PARACETAMOL

Nguyen Manh Cuong^{1,*}, Tran Thu Huong¹, Pham Ngoc Khanh¹, Vu Thi Ha¹, Nguyen Thị Cuc², Do Thi Thao²

¹*Institute of Natural Products Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology,
18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi*

²*Institute of Biotechnology, Vietnam Academy of Science and Technology,
18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi*

*Email: nmcuong@inpc.vast.vn

The study evaluated the hepatoprotective activities of methanol and boiled aqueous water extracts of *Paramignya trimera* roots using paracetamol induced liver damage in mice model. The boiled aqueous water extracts at the orally dose of 10 g/kg weight has reduced serum AST and ALT concentrations, decreased liver histopathological injury by paracetamol (single dose 400 mg/kg, oral). The methanol extract exhibited a strong liver protective effect which was similar to those of the positive control (silymarin at the dose of 50 mg/kg weight daily).

Keywords: hepatoprotective, paracetamol, Xảo tam phân, *Paramignya trimera*.