

## STUDYING THE ACUTE TOXICITY AND HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF STEM BARK OF *OROXYLUM INDICUM* (L.) VENT IN THAI NGUYEN

Tran Ngoc Anh\*, Nguyen Van Dung, Vi Thi Phuong Lan, Nguyen Khanh Ly, Tran Hai Yen

TNU - University of Medicine and Pharmacy

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><b>Received:</b> 30/5/2022</p> <p><b>Revised:</b> 05/8/2022</p> <p><b>Published:</b> 23/8/2022</p>	<p>This research was implemented with the aim of evaluating the acute toxicity and hepatoprotective effect of ethanol extract of stem bark of <i>Oroxylum indicum</i> (L.) Vent. The authors used the Litchfield – Wilcoxon’s method to evaluate the hepatoprotective effect of ethanol extract of stem bark of <i>Oroxylum indicum</i> against carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) induced hepatotoxicity. Research results show that the LD<sub>50</sub> of the ethanol extract of stem bark of <i>Oroxylum indicum</i> could not be determined. After 8 days for oral administration, ethanol extract of stem bark of <i>Oroxylum indicum</i> at doses of 300 mg/kg and 900 mg/kg showed a hepatoprotective effect by reducing AST, ALT and MDA levels, in addition, a dose of 900 mg/kg showed limited damage to the liver injury induced by CCl<sub>4</sub> in a mice model. Through the study, it can be concluded that the ethanol extract of stem bark of <i>Oroxylum indicum</i> is safe and exhibits hepatoprotective effects against CCl<sub>4</sub>.</p>
<p><b>KEYWORDS</b></p> <p>Ethanol extract</p> <p>Stem bark of <i>Oroxylum indicum</i></p> <p>Acute toxicity</p> <p>Hepatoprotective effect</p> <p>Carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)</p>	

## ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN CỦA CAO CỒN VỎ THÂN NÚC NÁC THU HÁI TẠI THÁI NGUYÊN

Trần Ngọc Anh\*, Nguyễn Văn Dũng, Vi Thị Phương Lan, Nguyễn Khánh Ly, Trần Hải Yến

Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
<p><b>Ngày nhận bài:</b> 30/5/2022</p> <p><b>Ngày hoàn thiện:</b> 05/8/2022</p> <p><b>Ngày đăng:</b> 23/8/2022</p>	<p>Nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu đánh giá độc tính cấp và tác dụng bảo vệ gan của cao cồn vỏ thân Núc nác. Nghiên cứu sử dụng phương pháp của Litchfield – Wilcoxon để xác định độc tính cấp đường uống và đánh giá tác dụng giảm bảo vệ gan trên mô hình gây độc gan bằng carbon tetrachlorid (CCl<sub>4</sub>). Kết quả nghiên cứu cho thấy không xác định được LD<sub>50</sub> của cao chiết cồn vỏ thân Núc nác. Sau 8 ngày uống, cao cồn vỏ thân Núc nác liều 300 mg/kg và 900 mg/kg thể hiện tác dụng bảo vệ gan thông qua việc làm giảm nồng độ AST, ALT, MDA, ngoài ra liều 900 mg/kg thể hiện hạn chế tổn thương gan gây ra bởi CCl<sub>4</sub> trên mô hình chuột nhắt trắng. Qua nghiên cứu có thể kết luận rằng cao cồn vỏ thân Núc nác an toàn và thể hiện tác dụng bảo vệ gan chống lại CCl<sub>4</sub>.</p>
<p><b>TỪ KHÓA</b></p> <p>Cao cồn</p> <p>Vỏ thân Núc nác</p> <p>Độc tính cấp</p> <p>Bảo vệ gan</p> <p>Carbon tetrachlorid (CCl<sub>4</sub>)</p>	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6086>

\* Corresponding author. Email: tranngocanhdtm@gmail.com

## 1. Đặt vấn đề

Bệnh gan là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Có nhiều nguyên nhân gây ra tổn thương gan như các tác nhân sinh học (vi khuẩn, virus, ký sinh trùng), hóa chất (ethanol, carbon tetrachlorid (CCl<sub>4</sub>),...) hoặc do thuốc (paracetamol, thioacetamid,...) [1]-[3]. Trong xã hội hiện nay, lối sống không lành mạnh cùng với việc sử dụng quá nhiều thuốc, lạm dụng rượu bia, cũng như các loại hóa chất công nghiệp khiến tỷ lệ bệnh gan ngày càng gia tăng.

Hiện nay, việc lựa chọn sử dụng các loại thuốc có nguồn gốc tự nhiên là một vấn đề đặc biệt được quan tâm và đang trở thành xu hướng chung của xã hội. Mặc dù y học hiện đại đã đạt được những bước tiến lớn, song phương pháp điều trị cũng như lựa chọn thuốc điều trị các bệnh về gan hiện vẫn còn nhiều hạn chế. Bên cạnh đó, một số thuốc có nguồn gốc hóa dược dùng trong điều trị bệnh gan cũng có khả năng gây tổn thương gan [1], [2]. Vì vậy, các nghiên cứu về dược liệu có tác dụng dự phòng và điều trị bệnh gan là vấn đề quan trọng và cần thiết. Cây Núc nác, tên khoa học *Oroxylum indicum* (L.) Vent, họ Chùm ớt Bignoniaceae, có nguồn gốc từ Ấn Độ, phân bố ở khắp mọi nơi trên nước ta, được dân gian sử dụng nhiều để chữa bệnh [4]. Những nghiên cứu về thành phần hóa học cho thấy trong cây Núc Nác có chứa các hợp chất có hoạt tính sinh học như: alkaloid, flavonoid, glycoside, tannin và steroid [5]. Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy, flavonoid trong Núc Nác có tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm, chống dị ứng, làm giảm tính thấm của màng mao mạch, có tác dụng trị một số bệnh như tai biến mạch máu não, lão hóa, thoái hóa gan, xơ vữa động mạch [6], [7]. Các nghiên cứu đã có về cây Núc Nác và các phương pháp trị liệu trong đông y cho thấy đây là loài thực vật tiềm năng trong nghiên cứu dược liệu. Tại Việt Nam, nghiên cứu về độc tính, tác dụng bảo vệ gan của vỏ thân Núc Nác vẫn còn hạn chế, vì vậy, kết quả nghiên cứu độc tính và tác dụng bảo vệ gan của vỏ thân cây Núc Nác sẽ góp phần cung cấp dữ liệu về nguồn thảo dược tự nhiên tại Việt Nam và tạo cơ sở khoa học cho các nghiên cứu tiếp theo. Nhóm tác giả tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá độc tính cấp và tác dụng bảo vệ gan của cao cồn vỏ thân Núc nác.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

#### 2.1.1. Nguyên liệu

Vỏ thân của cây Núc nác (Tên khoa học cây Núc nác: *Oroxylum indicum* (L.), Vent, họ Chùm ớt (*Bignoniaceae*) thu hái tại thị xã Phổ Yên, tỉnh Thái Nguyên vào tháng 06/2021 được sấy khô ở nhiệt độ 60°C và nghiền thành bột (Độ ẩm của mẫu được xác định bằng phương pháp sấy khô theo TCVN 1867:2001).

Bột dược liệu ngâm với ethanol 70° tỷ lệ 1:10 (dược liệu: dung môi) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó chiết bằng phương pháp ngâm kiệt, tốc độ rút dịch chiết là 1 ml/phút. Gộp dịch chiết và cất thu hồi dung môi dưới áp suất giảm rồi cho bốc hơi dung môi trên nồi cách thủy cho đến hết dung môi; thu được cao chiết cồn vỏ thân Núc nác (CNN). Hiệu suất chiết: 12,5%; hàm ẩm của cao đặc: 13,8%.

#### 2.1.2. Động vật thử nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng Swiss albino, 25 - 30g, Viện vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật được nuôi trong phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên 5 ngày trước khi nghiên cứu. Động vật được nuôi dưỡng bằng thức ăn tiêu chuẩn do Viện vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp, uống nước tự do.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Đánh giá thử độc tính cấp

Nghiên cứu tiến hành và tính liều LD<sub>50</sub> theo quy định của WHO, Quy chế Đánh giá tính an toàn và hiệu lực thuốc cổ truyền của Bộ Y tế và phương pháp Litchfield – Wilcoxon [8]-[10].

Chuột nhắt trắng chủng Swiss albino, giống cái, trọng lượng  $20 \pm 2g$ , chuột được nhịn đói 12 giờ trước khi uống mẫu thử, nước uống bình thường. Sau 12 giờ chuột được chia thành từng lô, mỗi lô 10 con: lô 1 uống nước cất, lô 2,3,4,5 uống cao còn vỏ thân Núc nác với các mức liều tương ứng 4, 5, 6, 7g/kg thể trọng. Mỗi chuột được uống 2 lần cách nhau 2 giờ. 2 giờ sau khi uống thuốc lần 2, chuột được cho ăn trở lại, nước uống đầy đủ. Nước cất và mẫu thử được đưa thẳng vào dạ dày chuột bằng kim đầu tù với cùng thể tích 0,2 ml/10g thể trọng chuột/lần.

Theo dõi chuột liên tục trong vòng 4 giờ đầu, số chuột chết trong 72 giờ và tình trạng chung của chuột trong 7 ngày sau khi uống mẫu thử. Tất cả các quan sát được ghi chép lại một cách hệ thống với từng cá thể động vật nghiên cứu. Chỉ tiêu theo dõi: Tình trạng chung của chuột: hoạt động tự nhiên, tư thế, màu sắc (mũi, tai, đuôi), lông, phân, nước tiểu... Tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ. Khi có chuột chết, mổ để quan sát đại thể các cơ quan phủ tạng. Nếu cần, làm thêm vi thể để xác định nguyên nhân. Căn cứ tỷ lệ chuột chết ở mỗi lô (nếu có) để tính LD<sub>50</sub>.

### 2.2.2. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây độc gan cấp bằng CCl<sub>4</sub>

\* Gây độc gan cấp CCl<sub>4</sub> được tiến hành theo phương pháp mô tả của Peng và cộng sự (2012) [11].

Chuột nhắt trắng được chia thành các lô, mỗi lô 10 con: lô 1 (chứng sinh lý), lô 2 (chứng bệnh lý) uống dung dịch NaCl 0,9% với thể tích 0,1 ml/10g cân nặng/ngày trong 14 ngày; lô 3 (đối chiếu) uống Silymarin liều 100 mg/kg/ngày trong 14 ngày; lô 4 (CNN1) uống cao chiết còn Núc nác liều 300 mg/kg/ngày trong 14 ngày; lô 5 (CNN2) uống cao chiết còn liều 900 mg/kg/ngày trong 14 ngày. Vào ngày thứ 14, sau khi uống NaCl 0,9% hoặc Silymarin hoặc mẫu thử CNN 1 giờ, chuột ở lô 1 được tiêm màng bụng dầu oliu với thể tích 0,1 ml/10g cân nặng và chuột ở các lô 2,3,4,5 được tiêm màng bụng dung dịch CCl<sub>4</sub> trong dầu oliu với liều 0,5 ml CCl<sub>4</sub>/kg. Sau 24 giờ kể từ khi tiêm CCl<sub>4</sub>, chuột ở các lô được lấy máu xoang hốc mắt và lấy gan để xác định hoạt độ AST, ALT huyết thanh, hàm lượng MDA trong gan, mô tả đại thể và vi thể gan.

\* Xác định chức năng gan: Thông qua định lượng enzyme aspartate transaminase (AST) và alanine transaminase (ALT) trong huyết thanh được xác định bởi hệ thống phân tích hóa sinh tự động AU680 (Beckman Coulter). Lấy máu từ xoang hốc mắt, ly tâm mẫu máu (5000 vòng/phút trong 10 phút) và lấy huyết thanh để định lượng AST, ALT.

\* Cách xác định hàm lượng MDA (malondialdehyd) trong gan: Theo phương pháp của Wojciech Wasowicz (1993) [12]. Nghiền đồng thể khoảng 0,5g gan với dung dịch KCl 0,15M (tỷ lệ 1:10), ở nhiệt độ 1 – 5°C. Sau khi ly tâm lạnh dịch nghiền đồng thể (5000 vòng/phút trong 5 phút), lấy 150µl dịch nổi cho vào ống nghiệm thủy tinh có nắp chứa 1ml nước cất và thêm 1ml dung dịch acid thiobarbituric (TBA) 0,42% trong acid acetic 50%. Đun cách thủy hỗn hợp này ở nhiệt độ 95 – 100°C trong vòng 1 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp về nhiệt độ phòng, thêm 25µl HCl 5M, lắc đều, chiết phức hợp tạo thành (MDA-TBA) bằng 3,5ml n-butanol, sau đó đo quang dung dịch phức hợp trong n-butanol ở bước sóng 532nm. Song song với mẫu thử, tiến hành phản ứng với các mẫu chuẩn, trong đó 150µl mẫu thử được thay thế bằng 150µl dung dịch chuẩn có chứa 0 - 8nmol tetramethoxypropan. Hàm lượng MDA (nmol/g mô) được tính theo phương trình đường chuẩn.

\* Quan sát đại thể gan: Quan sát màu sắc, trạng thái bề mặt, thể chất của gan và những dấu hiệu bất thường khác của tất cả các chuột của mỗi lô.

\* Quan sát vi thể gan: Sau khi quan sát đại thể gan, mỗi lô thí nghiệm, lựa chọn ngẫu nhiên 3 cá thể để lấy gan làm tiêu bản mô bệnh học. Tiêu bản được thực hiện tại Bộ môn Giải phẫu bệnh trường Đại học Y - Dược, Đại học Thái Nguyên, với quy trình cụ thể như sau: các mẫu gan được bảo quản trong dung dịch formol 10% vùi trong parafin, cắt lát mỏng 5 - 7µm, nhuộm hematoxylin-eosin (HE), nhuộm periodic acid Schiff (PAS), quan sát dưới kính hiển vi quang học để đánh giá mức độ hoại tử gan và hình thái, cấu trúc và chức năng của các tế bào gan không bị hoại tử.

### 2.3. Xử lý số liệu

Kết quả được biểu diễn dưới dạng  $X \pm SE$  (X: giá trị trung bình, SE: sai số chuẩn). So sánh giá trị trung bình giữa các lô bằng phân tích one-way ANOVA, hậu kiểm để so sánh giữa thử với chứng (với thiết kế nghiên cứu từ 3 lô trở lên) hoặc dùng T-TEST (với thiết kế nghiên cứu có 2 lô). Với các dữ liệu không thuộc phân phối chuẩn, kết quả được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng (min - max). Dùng kiểm định Kruskal Wallis và Mann-Whitney U để so sánh giá trị trung vị giữa các lô. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 3. Kết quả và bàn luận

### 3.1. Kết quả độc tính cấp

**Bảng 1.** Số chuột chết ở các lô trong vòng 72 giờ

Lô	n	Liều dùng (mg/kg)	Thể tích cho uống	Số chuột chết trong 72 giờ	Tỷ lệ chuột chết (%)
1	10	-	0,2ml x 2 lần	0	0
2	10	4g/kg	0,2ml x 2 lần	0	0
3	10	5g/kg	0,2ml x 2 lần	0	0
4	10	6g/kg	0,2ml x 2 lần	0	0
5	10	7g/kg	0,2ml x 2 lần	0	0

Kết quả bảng 1 cho thấy sau khi cho chuột uống thuốc, qua quan sát, theo dõi các biểu hiện và hoạt động của chuột sau khi uống 72 giờ và trong thời gian 7 ngày, chúng tôi nhận thấy: Chuột ở lô 1 (lô chứng) hoạt động và ăn uống bình thường. Chuột ở các lô 2, 3, 4 (lô thử với các mức liều 4, 5, 6) không có chuột nào bị chết và không có biểu hiện gì khác thường. Chuột ở lô 5 (lô thử mức liều 7g/kg) sau khi uống thuốc có biểu hiện giảm hoạt động, nằm mê; sau 24 giờ chuột ăn uống và hoạt động bình thường trở lại, sau 72 giờ theo dõi không có chuột bị chết. Theo dõi sau 7 ngày tiếp theo chuột ở tất cả các lô không thấy xuất hiện bất thường nào. Không xác định được LD<sub>50</sub>.

### 3.2. Kết quả tác dụng bảo vệ gan

Khả năng bảo vệ gan của cao côn vò thân Núc nác được đánh giá trên mô hình gây tổn thương gan bằng CCl<sub>4</sub> với một liều duy nhất 0,5 ml/kg khối lượng cơ thể và đánh giá thông qua các chỉ tiêu: (i) hàm lượng aminotransferase (AST, ALT), (ii) hàm lượng malondialdehyd (MDA) trong gan, (iii) kết quả kiểm tra trực quan tổn thương gan đại thể và vi thể.

#### 3.2.1. Nồng độ các enzym gan trong huyết thanh

AST và ALT là enzym chuyển hóa acid amin và có mặt ở tất cả các tế bào của cơ thể. Hai enzym này không đặc hiệu cho gan nhưng nó thường được sử dụng để đánh giá tình trạng tổn thương của tế bào gan. Khi tế bào gan bị tổn thương, AST và ALT sẽ được giải phóng tế bào gan vào máu làm cho hoạt độ của chúng trong huyết thanh tăng lên. Mức độ tăng của 2 enzym này tùy thuộc vào mức độ tổn thương gan. Do đó, định lượng hoạt độ AST và ALT huyết thanh giúp đánh giá mức độ tổn thương gan. Ảnh hưởng của cao côn vò thân Núc nác tới nồng độ AST, ALT huyết thanh chuột được thể hiện trong bảng 2.

**Bảng 2.** Ảnh hưởng của cao côn vò thân Núc nác tới nồng độ AST, ALT huyết thanh chuột được gây tổn thương gan bằng CCl<sub>4</sub>

Lô	Thuốc và liều	n	ALT (UI/L)	AST (UI/L)
1	Chứng sinh lý (NaCl 0,9%)	10	46,7 ± 2,87	45,1 ± 3,98
2	Chứng bệnh lý (NaCl 0,9% + CCl <sub>4</sub> )	10	10607,6 ± 1107,83#	15191,6 ± 1328,92#
3	Đôi chiếu (Silymarin 100mg/kg + CCl <sub>4</sub> )	10	6870,9 ± 683,64**	10070,3 ± 1491,44**
4	CNN1 (Cao côn vò thân Núc nác 300mg/kg + CCl <sub>4</sub> )	10	9142,0 ± 1590,39*	13105,7 ± 1334,27**
5	CNN2 (Cao côn vò thân Núc nác 900mg/kg + CCl <sub>4</sub> )	10	8250,1 ± 1074,18**	12342,2 ± 1442,88**

Ghi chú: \*  $p < 0,05$  so với lô chứng bệnh lý; \*\*  $p < 0,001$  so với lô chứng bệnh lý; #  $p < 0,001$  so với lô chứng sinh lý

Kết quả bảng 2 cho thấy cao cồn vỏ thân Núc nác liều 300 mg/kg và 900 mg/kg đều làm giảm chỉ số ALT và AST so với lô chứng bệnh lý (không sử dụng hoạt chất bảo vệ gan) một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Lô đối chiếu dùng silymarin 100 mg/kg/ngày cũng làm giảm chỉ số ALT, AST so với lô chứng bệnh lý ( $p < 0,05$ ). Như vậy, cao cồn vỏ thân Núc nác thể hiện tác dụng bảo vệ và phục hồi chức năng gan sau gây độc bằng  $CCl_4$ .

### 3.2.2. Hàm lượng Malodialdehyd (MDA) trong gan

MDA là sản phẩm cuối cùng của quá trình peroxy hóa lipid, do đó, MDA được dùng để xác định quá trình peroxy hóa lipid.  $CCl_4$  gián tiếp làm tăng quá trình peroxy hóa lipid trong tế bào dẫn đến hàm lượng MDA trong gan tăng. Do vậy, định lượng hàm lượng MDA trong gan phản ánh quá trình peroxy hóa lipid gây ra bởi  $CCl_4$ . Ngoài thể hiện mức độ của quá trình peroxy hóa lipid, hàm lượng MDA còn gián tiếp phản ánh tổn thương gan [13]. Ảnh hưởng của cao cồn vỏ thân Núc nác tới hàm lượng MDA trong gan chuột được thể hiện trong bảng 3.

**Bảng 3.** Ảnh hưởng của cao cồn vỏ thân Núc nác tới hàm lượng MDA trong gan chuột được gây tổn thương gan bằng  $CCl_4$

Lô	Thuốc và liều	n	Hàm lượng MDA (nmol/g gan)
1	Chứng sinh lý (NaCl 0,9%)	10	100,2 ± 8,32
2	Chứng bệnh lý (NaCl 0,9% + $CCl_4$ )	10	408,8 ± 32,41#
3	Đối chiếu (Silymarin 100 mg/kg + $CCl_4$ )	10	272,3 ± 40,44**
4	CNN1 (Cao cồn Núc nác 300 mg/kg + $CCl_4$ )	10	359,1 ± 52,43*
5	CNN2 (Cao cồn Núc nác 900 mg/kg + $CCl_4$ )	10	338,4 ± 44,11**

Ghi chú: \*  $p < 0,05$  so với lô chứng bệnh lý; \*\*  $p < 0,001$  so với lô chứng bệnh lý; #  $p < 0,001$  so với lô chứng sinh lý

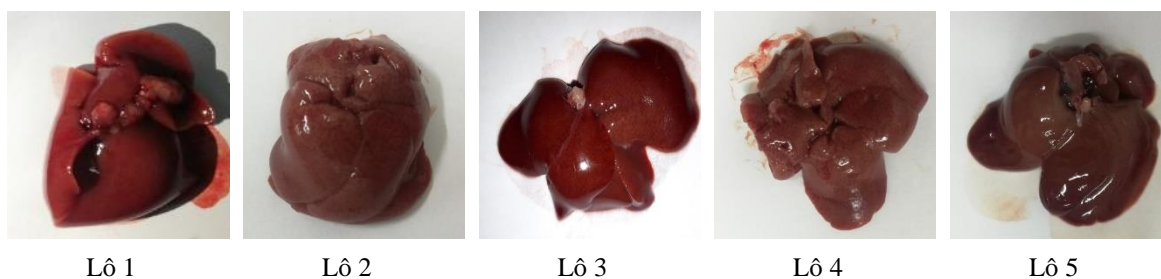
Kết quả bảng 3 cho thấy hàm lượng MDA trong gan chuột ở các lô cho uống silymarin 100 mg/kg và cao cồn vỏ thân Núc nác liều 300 mg/kg, 900 mg/kg giảm so với lô chứng bệnh lý một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.3. Kết quả hình ảnh đại thể gan

Kiểm tra đại thể gan được thể hiện trong bảng 4 và hình 1. Kết quả cho thấy giữa các lô uống cao cồn vỏ thân Núc nác liều 300 mg/kg, 900 mg/kg và lô uống silymarin 100 mg/kg về hình thái bên ngoài, màu sắc gan đã được phục hồi, các điểm tổn thương gan có giảm so với lô chứng bệnh lý. Trong khi đó, lô chứng bệnh lý gan nhạt màu và có điểm tổn thương rải rác. Như vậy, khi quan sát đại thể hình thái gan cho thấy cao cồn vỏ thân Núc nác thể hiện tác dụng tốt đến khả năng bảo vệ gan khi gây độc bằng chất oxy hóa mạnh  $CCl_4$ .

**Bảng 4.** Ảnh hưởng của cao cồn vỏ thân Núc nác tới hình ảnh đại thể của gan chuột được gây tổn thương gan bằng  $CCl_4$

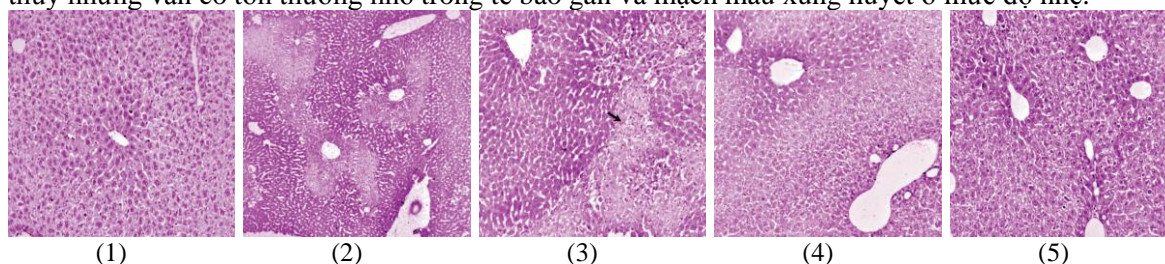
Lô	Thuốc và liều	n	Hình ảnh đại thể gan chuột
1	Chứng sinh lý (NaCl 0,9%)	10	Gan đỏ nâu, bề mặt nhẵn bóng, nhu mô gan đồng nhất
2	Chứng bệnh lý (NaCl 0,9% + $CCl_4$ )	10	8/10 chuột có gan nhạt màu, bề mặt ít nhẵn bóng, có điểm tổn thương
3	Đối chiếu (Silymarin 100 mg/kg + $CCl_4$ )	10	7/10 chuột có gan hồng, bề mặt ít nhẵn bóng, không có điểm tổn thương
4	CNN1 (Cao cồn Núc nác 300 mg/kg + $CCl_4$ )	10	4/10 chuột có gan hồng, 6/10 chuột có gan nhạt màu
5	CNN2 (Cao cồn Núc nác 900 mg/kg + $CCl_4$ )	10	6/10 chuột có gan hồng, 4/10 chuột có gan nhạt màu, không có điểm tổn thương.



**Hình 1.** Hình ảnh đại thể của gan chuột (đại diện) trong các lô thí nghiệm\

### 3.2.4. Ảnh hưởng của cao cồn vỏ thân Núc nác đến cấu trúc vi thể gan chuột thí nghiệm

Kết quả kiểm tra vi thể tế bào gan được thể hiện trong hình 2, kết quả ở các lô thí nghiệm cho thấy: Lô chứng sinh lý (1) các tế bào gan bình thường. Lô chứng bệnh lý (2) và lô thử uống cao cồn vỏ thân Núc nác liều 300 mg/kg (4) tiêu bản tế bào cho thấy nhu mô gan hoại tử và cũng cho thấy các biến đổi mỡ và thoái hóa nước. Lô đối chiếu được cho uống silymarin 100 mg/kg (3) và lô thử uống cao cồn vỏ thân Núc nác liều 900 mg/kg (5) quan sát tổ chức gan thấy rõ các tiểu thùy nhưng vẫn có tổn thương nhỏ trong tế bào gan và mạch máu xung huyết ở mức độ nhẹ.



**Hình 2.** Hình ảnh vi thể của gan chuột (đại diện) trong các lô thí nghiệm (HE x 200)

## 4. Kết luận

- **Độc tính cấp:** Uống cao cồn vỏ thân Núc nác liều 7g/kg không gây chết chuột do đó không xác định được LD50. Do vậy, kết luận cao cồn vỏ thân Núc nác an toàn.

- **Tác dụng bảo vệ gan:** Cao cồn vỏ thân Núc nác liều 300 mg/kg và 900 mg/kg thể hiện tác dụng bảo vệ gan thông qua việc làm giảm nồng độ AST, ALT, MDA, ngoài ra liều 900 mg/kg thể hiện hạn chế tổn thương gan gây ra bởi CCl4 trên mô hình chuột nhắt trắng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] N. Deshwal, A. K. Sharma, P. Sharma, "Review on hepatoprotective plants," *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, vol. 7, pp. 15-26, 2011.
- [2] G. Moharir, A. Bharatha, N. Ojeh, S. V. Prasad, "Evaluation of Hepatoprotective Effect of Hydroalcoholic Extract of Momordica Charantia Leaves in Carbon Tetrachloride-Induced Liver Toxicity in Wistar Rats," *Biomed Pharmacol J.*, vol. 12, no. 3, 2019, doi: 10.13005/bpj/1786.
- [3] M.-S. Eduardo and M.-B. Eduardo, "Review of natural products with hepatoprotective effects," *World journal of gastroenterology*, vol. 20, no. 40, pp. 14787-14804, 2014.
- [4] National Institute of Medical Materials, *Medicinal plants and medicinal animals in Vietnam*, Science and Technics Publishing House, Ha Noi, pp. 492-493, 2004.
- [5] D. C. Deka, V. Kumar, C. Prasad *et al.*, "Oroxylum indicum – a medicinal plant of North East India: An overview of its nutritional, remedial, and prophylactic properties," *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, vol. 3, no. 1, pp. S104-S112, 2013.
- [6] R. M. Ali and P. J. Houghton, "Antimicrobial and antiinflammatory activities of extracts and constituents of Oroxylum indicum (L.) Vent.," *Phytomedicine*, vol. 5, no. 5, pp. 375-381, 1998.
- [7] S. S. Mohapatra, R. K. Roy, P. Mohan, T. N. Upadhyaya, and J. Sarma, "Phytochemical analysis and hepatoprotective effect of hydroethanolic extract of stem bark of Oroxylum indicum," *Int J Curr Microbiol App Sci*, vol. 7, no. 1, pp. 1000-1006, 2018.

- 
- [8] T. D. Do, *Methods of determining drug toxicity*. Medical Publishing House, Ha Noi, pp. 117-126, 2014.
- [9] J. T. Litchfield and Jr. F. Wilcoxon, "A simplified method of evaluating dose-effect experiments," *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 96, no. 2, pp. 99-113, 1949.
- [10] World Health Organization, *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization, 2000.
- [11] P. Kang and L. L. Shu, "Polyporus umbellatus polysaccharides ameliorates carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice," *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 6, no. 37, pp. 2686-2691, 2012.
- [12] W. Wasowicz and J. Nève, "Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage," *Clin Chem*, vol. 39, no. 12, pp. 2522-2526, 1993.
- [13] B. Han and Y. Gao, "Protective effect of a polysaccharide from Rhizoma Atractylodis Macrocephalae on acute liver injury in mice," *Int J Biol Macromol*, vol. 87, pp. 85-91, 2016.