

# Tác dụng bảo vệ gan của phytosome curcumin trên mô hình gây độc gan chuột do paracetamol

Bùi Thanh Tùng\*, Nguyễn Thanh Hải, Vũ Đức Lợi, Đặng Kim Thu

Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

\*E-mail: tungasia82@gmail.com

## Summary

In continuation of our previous study on development of a phytosome curcumin complex to increase the bioavailability, the obtained phytosome curcumin was evaluated for protective effect on paracetamol-induced liver damage in mice. The phytosome curcumin (equivalent to curcumin 100 and 200 mg/kg body weight) were given gastrically. Liver intoxication was induced by paracetamol (500 mg/kg) once a day during 7 days. On the final day, animals were sacrificed and liver function markers (ALT, AST), hepatic antioxidants (SOD, CAT and GPx) and lipid peroxidation in the liver homogenate were estimated. The tested phytosome curcumin showed stronger hepatoprotective effect than curcumin at lower doses (equivalent to curcumin 100 and 200 mg/kg body weight). Administration of phytosome curcumin effectively suppressed paracetamol-induced liver injuries by reduction of lipid peroxidation level and elevation of enzymatic antioxidant activities of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase in mice liver tissue. This meant phytosome curcumin really exerted strong antioxidant activity and potential hepatoprotective effects.

**Keywords:** *Curcuma longa*, curcumin, phytosome, hepatoprotective, antioxidant activity.

## Đặt vấn đề

Củ nghệ (*Curcuma longa*) đã được sử dụng trong dân gian để ngừa và điều trị các bệnh như vàng da, bệnh lý về gan, nhiễm khuẩn, xơ vữa động mạch, đục thủy tinh thể, bệnh thấp khớp, sỏi mật, viêm loét dạ dày, viêm ruột, trầm cảm và sa sút trí tuệ. Hoạt chất chính được chiết xuất từ củ nghệ là curcumin (1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion) [1]. Curcumin có khả năng hòa tan tốt trong aceton, ethanol và dimethyl sulfoxid, nhưng gần như không tan trong nước. Curcumin có tác dụng chống oxy hóa cao, thậm chí còn mạnh hơn so với vitamin C và vitamin E [2]. Curcumin có khả năng loại bỏ các gốc oxy phân ứng như anion superoxid và hydrogen peroxid; ức chế sự peroxy hóa lipid; ngăn chặn quá trình oxy hóa lipoprotein tỷ trọng thấp [3]. Trong nhiều nghiên cứu cho thấy curcumin còn có tác dụng bảo vệ gan [4]. Tuy nhiên, curcumin có đặc điểm được động học như kém hấp thu, chuyển hoá và thải trừ khỏi cơ thể nhanh nên sinh khả dụng rất thấp [5]. Một trong các nguyên nhân chính là do curcumin không tan trong nước [6]. Do đó, để đạt được tác dụng được lý mong muốn thì cần sử dụng liều curcumin rất cao [5, 6].

Phytosome là dạng bào chế hiện đại có tác dụng làm tăng quá trình hấp thu và tăng sinh khả dụng của các hợp chất tự nhiên. Phytosome là phức hợp được tạo thành

bởi một phân tử phospholipid (phosphatidylcholin, phosphatidylethanolamin hoặc phosphatidylserin) với một hợp chất tự nhiên có trong dịch chiết từ dược liệu [7]. Phytosome curcumin có khả năng hấp thu tốt hơn 30 lần so với phân tử curcumin tự do [8]. Trong một công bố trước đây, chúng tôi đã bào chế thành công phytosome curcumin [9]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá tác dụng chống oxy hóa của phytosome curcumin trên mô hình gây độc gan chuột do paracetamol.

## Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

### Nguyên liệu

Phytosome curcumin (Khoa Y Dược, ĐH Quốc gia Hà Nội bào chế); Curcumin (Viện Dược liệu), Paracetamol (Trung Quốc); Pyrogallol (Sigma, Mỹ); Tris-HCl; MgCl<sub>2</sub>; Ethylen glycol bis (2-aminoethyl ether)-N,N,N',N' tetraacetic acid (EGTA); EDTA; Ioupeptin; pepstalin; phenylmethylsulfonyl fluord (PMSF); 1-methyl-2-phenylindol; butylated hydroxytoluen, 1,1,3,3-tetramethoxypropan; hydro peroxid đạt tiêu chuẩn phân tích theo Dược điển Việt Nam IV; Máy ly tâm lạnh Universal 320R (Hettich - Đức); Máy quang phổ (Labomed - Mỹ); Lồng nuôi chuột, kim đầu tù.

Chuột nhắt trắng (chủng Swiss) cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18-22 g.

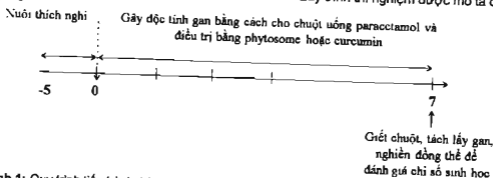
# ● Nghiên cứu - Kỹ thuật

do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật thí nghiệm sau khi mua về được nuôi 5 ngày trước khi thí nghiệm, được ăn viên thức ăn chuẩn do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp, uống nước tự do.

## Phương pháp nghiên cứu

Tiến hành gây độc lách gan bằng paracetamol tại Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội. Chuột nhắt trắng sau khi đã nuôi ổn định trong điều kiện phòng thí nghiệm, được chia ngẫu nhiên thành 5 nhóm, mỗi nhóm 10 con. Cho uống thuốc mỗi ngày như sau:

- Nhóm I, nhóm chứng sinh lý.
- Nhóm II, chứng bệnh, nhóm (PAR): uống nước cất thay cho thuốc.
- Nhóm III, nhóm CUR: uống curcumin liều 200 mg/kg.
- Nhóm IV, nhóm Phytc 100: uống phytosome curcumin với liều tương đương curcumin 100 mg/kg.



Hình 1: Quy trình tiến hành thí nghiệm trên mô hình gây độc lách gan thực nghiệm bằng paracetamol

## Đánh giá các chỉ số sinh học

### Hoạt tính chống peroxy hóa lipid (LPO)

Khả năng ức chế quá trình peroxy hóa lipid của các chất được đánh giá thông qua việc xác định hàm lượng malonyl dialdehyd (MDA) - sản phẩm của quá trình oxy hóa lipid màng tế bào. Phương pháp được tiến hành bằng phản ứng của malonaldehyd với 2 phân tử 1-methyl-2-phenylindole ở 45°C [11]. Lấy 0,64 ml 1-methyl-2-phenylindole 10,3 mM, 0,2 mL mẫu thử và 10 µL butylated hydroxytoluene 2 µg/mL. Sau đó đem hỗn hợp phản ứng lắc đều, thêm tiếp 0,15 mL HCl 37%. Ủ hỗn hợp ở 45°C trong vòng 45 phút và ly tâm ở 10000 g trong vòng 10 phút. Lấy phần dịch nổi đem đo độ hấp thụ ở bước sóng 586 nm. Sử dụng 1,1,3,3-tetramethoxypropan để xây dựng đường chuẩn. Lượng peroxid hóa lipid được thể hiện bằng số nmol MDA tương đương/mg protein. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần.

### Hoạt độ enzym superoxide dismutase (SOD)

Hoạt tính SOD toàn phần trong dịch đồng thể

- Nhóm V, nhóm Phytc 200: uống phytosome curcumin với liều tương đương curcumin 200 mg/kg.

Mỗi ngày trước khi uống thuốc hoặc nước cất, gây độc gan bằng cách cho uống paracetamol 500 mg/kg ở các nhóm II, III, IV và V.

Ngày cuối cùng của thí nghiệm, lấy máu động mạch cảnh để định lượng enzym AST và ALT. Sau đó chuột bị giết và gan chuột được tách ra. Gan chuột được nghiền đồng thể trong hệ đệm lạnh gồm (50 mM Tris-HCl (pH 7,5); 8 mM MgCl<sub>2</sub>; 5 mM ethylen glycol bis (2-aminoethyl ether)-N,N',N'-tetraacetic acid (EGTA); 0,5 mM EDTA; 0,01 mg/ml leupeptin; 0,01 mg/ml pepstatin; 0,01 mg/ml aprotinin; 1 mM phenylmethylsulfonyl fluorid (PMSF) và 250 mM NaCl). Sau đó, ly tâm ở điều kiện 12000 g, 4°C trong 15 phút rồi thu lấy phần dịch nổi phía trên và bảo quản ở nhiệt độ -80°C đến khi phân tích. Nồng độ protein được phân tích bằng phương pháp Bradford [10].

Quy trình thí nghiệm được mô tả ở hình 1.

gan được thực hiện theo phương pháp đã được mô tả trong một nghiên cứu trước đây của chúng tôi [11]. Phương pháp này dựa trên khả năng enzym SOD ức chế quá trình tự oxy hóa của pyrogallol. Lấy 970 µL dung dịch đệm (100 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH 8,2), 10 µL dịch đồng thể gan và 20 µL pyrogallol 13 mM trộn đều. Thí nghiệm được đo trong cuvet ở 25°C và sự thay đổi của độ hấp thụ được ghi lại bởi máy quang phổ ở 420 nm. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần. Một đơn vị hoạt độ SOD được định nghĩa là lượng SOD có khả năng ức chế 50% phản ứng tự oxy hóa của pyrogallol trong các điều kiện phân tích, được trình bày dưới dạng đơn vị/mg protein.

### Hoạt độ enzym catalase (CAT)

Hoạt tính của enzym CAT được thực hiện theo phương pháp của Aebi [12] bằng cách theo dõi khả năng phân hủy H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ở 240 nm. 30 µL dịch đồng thể gan được cho vào 2,5 mL dung dịch đệm phosphat 50 mM (pH 7.0). Thử nghiệm được bắt đầu bằng cách thêm 0,5 mL dung dịch

## ● Nghiên cứu - Kỹ thuật

hydro peroxid 0,1 M và đo độ hấp thụ ở 240 nm mỗi 10 giây trong khoảng 2 phút, số liệu này được sử dụng để tính hoạt độ của CAT. Hoạt độ của enzym CAT được xác định bằng cách sử dụng hệ số extinction mmolar của  $H_2O_2$  là 39,4  $mm^{-1}$  và một đơn vị hoạt độ CAT được định nghĩa bằng lượng CAT có khả năng phân hủy số nmol  $H_2O_2$  trong vòng 1 phút và được trình bày dưới dạng đơn vị/mg protein toàn phần. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần.

### Hoạt độ enzym glutathione peroxidase (GPx)

Hoạt độ enzym GPx được thực hiện theo phương pháp của Flohé và cộng sự<sup>[13]</sup>. 1 ml hỗn hợp thử nghiệm gồm 770  $\mu$ L đệm phosphat 50 mM (pH 7.0); 100  $\mu$ L GSH 10 mM; 100  $\mu$ L nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADPH) 2 mM; 10  $\mu$ L natri azid 1,125 M; 10  $\mu$ L glutathione reductase 100 U/mL và 10  $\mu$ L dịch đồng thể gan. Hỗn hợp được để ổn định trong vòng 10 phút. Phản ứng được tiến hành bằng cách thêm 50  $\mu$ L  $H_2O_2$  5 mM vào hỗn hợp thử nghiệm và đo quá trình oxy hóa của NADPH trong vòng 5 phút ở bước sóng 340 nm. Một đơn vị của glutathione peroxidase được định nghĩa là lượng enzym

cần thiết để chuyển 1  $\mu$ mol NADP<sup>+</sup> thành NADPH trong mỗi phút. Hoạt độ của enzym GPx được xác định bằng cách sử dụng hệ số extinction mmolar của NADPH là 6,22  $mm^{-1}$  ở 340 nm và được trình bày dưới dạng đơn vị/mg protein toàn phần. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần.

### Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được phân tích thống kê bằng phần mềm Sigma Plot 2010. Kết quả được biểu diễn dưới dạng  $X \pm SD$  (X: giá trị trung bình, SD: độ lệch chuẩn). So sánh giá trị trung bình giữa các nhóm bằng one-way ANOVA. Sự khác biệt giữa các nhóm được coi là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## Kết quả và bàn luận

### Tác dụng của phytosome curcumin lên các enzym gan

Các enzym bao gồm AST và ALT là các enzym transaminase chính ở gan dùng để đánh giá các tổn thương gan<sup>[14]</sup>. Kết quả tác dụng của phytosome curcumin lên các enzym gan được trình bày ở bảng 1.

**Bảng 1: Tác dụng của phytosome curcumin lên các enzym gan**

Enzym	Chứng sinh lý	Nhóm PAR	Nhóm Cur 200	Nhóm Phytc:100	Nhóm Phytc:200
AST (IU/L)	38,24 ± 4,23	101,28 ± 11,25	81,28 ± 12,27	47,25 ± 5,24*	41,25 ± 5,32*
ALT (IU/L)	31,12 ± 5,21	97,67 ± 11,84*	68,58 ± 14,45	42,15 ± 6,38*	37,17 ± 3,25*

Ghi chú: \*:  $p < 0,05$  khi so sánh với chứng sinh lý, \*\*:  $p < 0,05$  khi so sánh với nhóm PAR

Hoạt độ của hai enzym ALT và AST tăng có ý nghĩa thống kê trong nhóm PAR so với nhóm sinh lý. Khi chuột được điều trị với phytosome curcumin, hoạt độ của hai enzym này giảm đáng kể so với nhóm PAR. Với nhóm điều trị bằng curcumin, hoạt độ của hai enzym này có xu hướng giảm so với nhóm PAR nhưng không có ý nghĩa thống kê.

### Hoạt tính chống peroxy hóa lipid (LPO) của phytosome curcumin

Khả năng ức chế quá trình peroxy hóa lipid của các chất được đánh giá thông qua việc xác định hàm lượng malonyl dialdehyde (MDA) - sản phẩm của quá trình oxy hóa lipid màng tế bào và được thể hiện ở bảng 2.

**Bảng 2: Ảnh hưởng của curcumin, phytosome curcumin đến hoạt tính chống peroxy hóa lipid**

Lô	MDA (nmol/mg protein)	Tỷ lệ giảm so với nhóm chứng bệnh (%)
Chứng sinh lý	0,52 ± 0,14	
Nhóm PAR	1,89 ± 0,15	
Nhóm Cur 200	1,61 ± 0,13	14,81
Nhóm Phytc:100	1,42 ± 0,12*	24,86
Nhóm Phytc:200	1,28 ± 0,11*	32,27

Ghi chú: \*:  $p < 0,05$  khi so sánh với chứng sinh lý, \*\*:  $p < 0,05$  khi so sánh với nhóm PAR

Quan sát bảng 2 cho thấy mức độ ức chế quá trình peroxy hóa lipid thể hiện qua hàm lượng MDA khác nhau giữa các nhóm.

Nhóm PAR có lượng MDA tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng sinh lý ( $p < 0,05$ ).

Nhóm được điều trị bằng curcumin liều 200 mg/kg có xu hướng làm giảm lượng MDA so với nhóm PAR nhưng chưa có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ giảm tương ứng 14,81%.

Nhóm được điều trị bằng phytosome curcumin ở cả 2 mức liều 100 mg/kg và 200 mg/kg đều làm giảm lượng MDA có ý nghĩa thống kê so với nhóm PAR, tỷ lệ giảm tương ứng lần lượt là 24,86% và 32,27% ( $p < 0,05$ ).

### Ảnh hưởng của curcumin, phytosome curcumin đến hoạt độ các enzym chống oxy hóa

Bảng 3 cho thấy hoạt độ enzym chống oxy hóa (catalase (CAT), superoxid dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx)) trong dịch đồng thể gan ở cả nhóm đối chứng và nhóm điều trị.

# ● Nghiên cứu - Kỹ thuật

**Bảng 3: Ảnh hưởng của curcumin, phytosome curcumin đến hoạt độ của các enzym chống oxy hóa**

Lô	SOD (đơn vị/mg protein)	CAT (đơn vị/mg protein)	GPx (đơn vị/mg protein)
Chung sinh lý	0,573 ± 0,09	298,87 ± 39,15	25,35 ± 3,27
Nhóm PAR	0,187 ± 0,08*	89,8 ± 13,19*	10,19 ± 2,32*
Nhóm Cur 200	0,210 ± 0,07	129,8 ± 14,21	11,23 ± 3,18
Nhóm Phytc 100	0,282 ± 0,10*	165,15 ± 21,12*	13,68 ± 2,72
Nhóm Phytc 200	0,362 ± 0,12*	196,12 ± 23,15*	17,88 ± 4,54*

Giải thích: \*:  $p < 0,05$  khi so sánh với chung sinh lý, \*:  $p < 0,05$  khi so sánh với nhóm PAR

Chuột ở nhóm PAR có hoạt độ enzym chống oxy hóa (SOD, CAT, GPx) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chung sinh lý ( $p < 0,05$ ). Hoạt độ các enzym chống oxy hóa SOD, CAT, GPx của nhóm được điều trị bằng curcumin liều 200 mg/kg có xu hướng cao hơn so với nhóm PAR nhưng chưa có ý nghĩa thống kê. Nhóm được điều trị bằng phytosome curcumin ở cả 2 mức liều tương đương với 100 mg curcumin/kg thể trọng và 200 mg curcumin/kg thể trọng đều có hoạt độ enzym chống oxy hóa cao hơn so với nhóm PAR ( $p < 0,05$ ), chỉ trừ trường hợp hoạt độ enzym GPx ở mức liều phytosome curcumin tương đương với 100 mg curcumin/kg thể trọng. Đặc biệt, khi điều trị bằng phytosome curcumin ở mức liều tương đương với 100 mg curcumin/kg thể trọng chất béo hoạt độ enzym chống oxy hóa (SOD, CAT, GPx) còn cao hơn so với khi điều trị bằng curcumin ở mức liều 200 mg/kg.

## Bàn luận

Trong nghiên cứu này, đã sử dụng chuột nhóm PAR là nhóm để so sánh các thông số đánh giá tác dụng bảo vệ gan và tác dụng chống oxy hóa của chất thử. Kết quả chỉ ra rằng paracetamol làm tăng đáng kể lượng enzym gan AST và ALT, tăng lượng peroxyl hóa lipid và giảm hoạt độ của các enzym chống oxy hóa. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Girish và cộng sự năm 2009 [15]. Theo tác giả này, cho chuột uống paracetamol làm giảm đáng kể hoạt độ của các enzym GPx, CAT và đồng thời làm tăng lượng MDA và tăng hoạt độ của các enzym AST, ALT và enzym alkaline phosphatase Theo nghiên cứu của Nithianantham và cộng sự, khi sử dụng paracetamol để gây tổn thương gan ở chuột nhất thì lượng men gan AST, ALT và bilirubin đều tăng đáng kể [16]. Một nghiên cứu khác cũng cho thấy khi cho chuột uống paracetamol liều cao làm tăng đáng kể lượng men gan lactat dehydrogenase (LDH) và lượng sản phẩm oxy hóa lipid TBARS, yếu tố hoại tử khối u (TNF- $\alpha$ ) cùng với sự giảm đáng kể

của nhóm protein thiols (Pr-SHs), lượng GSH và hoạt độ của enzym SOD, GPx trong huyết thanh [17].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy curcumin và phytosome curcumin đều làm tăng hoạt độ của các enzym chống oxy hóa SOD, CAT, GPx và giảm mức peroxyl hóa lipid ở mô gan. Phytosome curcumin với mức liều tương đương với 100 mg curcumin và 200 mg curcumin/kg thể trọng làm tăng hoạt độ của các enzym chống oxy hóa và giảm lượng peroxyl hóa lipid và các enzym gan AST, ALT có ý nghĩa thống kê so với nhóm PAR ( $p < 0,05$ ). Trong khi đó, khi chuột được điều trị với curcumin ở mức liều 200 mg/kg thể trọng, gấp đôi lượng curcumin so với phytosome curcumin ở mức liều tương đương 100 mg curcumin/kg thể trọng chỉ có xu hướng làm tăng hoạt độ của các enzym chống oxy hóa; giảm lượng peroxyl hóa lipid và giảm các enzym gan AST, ALT nhưng chưa đạt mức khác nhau có ý nghĩa thống kê so với nhóm PAR ( $p < 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các công bố trước đó. Theo Farhaly và cộng sự năm 2010, curcumin có tác dụng bảo vệ đáng kể các tổn thương do paracetamol gây ra trên chuột cống như tăng men LDH trong huyết thanh và dịch đồng thể gan, cũng như tăng lượng TBARS và lượng TNF- $\alpha$ . Ngoài ra, curcumin cũng ức chế quá trình giảm lượng protein thiol và lượng GSH trong huyết thanh; tăng hoạt độ SOD, GPx, GR, GST và CAT [17]. Năm 2013, Gang Li và cộng sự đã chỉ ra rằng cho chuột nhất uống curcumin làm giảm đáng kể men ALT trong huyết thanh, giảm lượng MDA và tăng hoạt độ của enzym SOD ở chuột dùng paracetamol liều cao [18].

Tác dụng chống oxy hóa của phytosome curcumin phụ thuộc vào liều. Ở mức liều tương đương với 100 mg curcumin/kg, phytosome curcumin làm tăng hoạt độ của các enzym chống oxy hóa và giảm lượng peroxyl hóa lipid có ý nghĩa thống kê so với nhóm PAR. Khi chúng tôi tăng mức liều lên tương đương với 200 mg curcumin/kg thì hoạt động chống oxy hóa tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm PAR

## ● Nghiên cứu - Kỹ thuật

và các giá trị đều tăng cao so với khi sử dụng mức liều phytosome curcumin tương đương với 100 mg curcumin/kg. Kết quả nghiên cứu cho thấy dạng bào chế phytosome có xu hướng làm tăng tác dụng sinh học của curcumin, mở ra một bước tiến mới trong việc nghiên cứu áp dụng các biện pháp nâng cao sinh khả dụng của các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu.

### Kết luận

Curcumin với liều 200 mg/kg thể hiện khả năng giảm enzym gan, giảm lượng peroxy hóa lipid và tăng hoạt tính của enzym chống oxy hóa SOD, CAT, GPx so với nhóm chứng bệnh nhưng chưa có sự khác biệt về ý nghĩa thống kê. Phytosome curcumin với liều tương đương 100 mg curcumin/kg và 200 mg curcumin/kg làm giảm enzym gan, giảm lượng peroxy hóa lipid và tăng hoạt tính của enzym chống oxy hóa SOD, CAT, GPx so với nhóm chứng bệnh có sự khác biệt về ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Qua đó cho thấy ưu điểm về tác dụng bảo vệ gan của phytosome curcumin so với curcumin trên mô hình gây độc gan do paracetamol liều cao.

**Lời cảm ơn:** Chúng tôi trân trọng cảm ơn sự tài trợ của Đại học Quốc Gia Hà Nội cho đề tài mã số **QG.16.25** để thực hiện nghiên cứu này.

### Tài liệu tham khảo

1. Chattopadhyay I., Biswas K., Bandyopadhyay U., Banerjee R. K. (2004), "Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications", *Current Science*, 87(1),44-53.
2. M. Khopde S., Priyadarsini K. I., Venkatesan P., Rao M. N. A. (1999), "Free radical scavenging ability and antioxidant efficiency of curcumin and its substituted analogue", *Biophysical Chemistry*, 80(2),85-91.
3. Weber W. M., Hunsaker L. A., Abcouwer S. F., Deck L. M., Vander Jagt D. L. (2005), "Anti-oxidant activities of curcumin and related enones", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(11),3811-3820.
4. Girish C., Pradhan S. C. (2012), "Hepatoprotective activities of picroliv, curcumin, and ellagic acid compared to silymarin on carbon-tetrachloride-induced liver toxicity in mice", *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 3(2), 149-155.
5. Anand P., Kunnumakkara A. B., Newman R. A., Aggarwal B. B. (2007), "Bioavailability of curcumin: problems and promises", *Molecular Pharmacology*, 4(6),807-818.
6. Dulbecco P., Savarino V. (2013), "Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases", *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(48),9256-9270.

7. Choubey A. (2011), "Phytosome: a novel approach for herbal drug delivery", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(4),807.
8. Cuomo J., Appendino G., Dem A. S., Schneider E., McKinnon T. P., Brown M. J., et al. (2011), "Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation", *Journal of Natural Products*, 74(4),664-669.
9. Phan Kế Sơn, Nguyễn Bích Hạnh, Bùi Thanh Tùng, Nguyễn Thanh Hải (2016), "Nghiên cứu chiết xuất curcumin và bào chế phytosome curcumin nhằm tăng sinh khả dụng từ củ Nghệ", *Y học Thực hành*, 1005 (Kỷ yếu Hội nghị Khoa học-Công nghệ Tuổi trẻ các trường Đại học, Cao đẳng Y-Dược Việt Nam lần thứ 18),697-701.
10. Bradford M. M. (1976), "A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding", *Analytical Biochemistry*, 72(1-2),248-254.
11. Thanh T. B., Thanh H. N., Minh H. P. T., Lê-Thị Thu H., Ly H. D. T., Duc L. V. (2015), "Protective effect of *Tetracera scandens* L. leaf extract against CCl<sub>4</sub>-induced acute liver injury in rats", *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(3),221-227.
12. Aebi H. (1984), "[13] Catalase in vitro", *Methods in Enzymology*, 105,121-126.
13. Flohé L., Günzler W. A. (1984), "Assays of glutathione peroxidase", *Methods in Enzymology*, 105,114-120.
14. Howell B., Siler S., Shoda L., Yang Y., Woodhead J., Watkins P. B. (2014), "A mechanistic model of drug-induced liver injury aids the interpretation of elevated liver transaminase levels in a phase I clinical trial", *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 3(2),1-8.
15. Girish C., Koner B. C., Jayanthi S., Ramachandra Rao K., Rajesh B., Pradhan S. C. (2009), "Hepatoprotective activity of picroliv, curcumin and ellagic acid compared to silymarin on paracetamol induced liver toxicity in mice", *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 23(6),735-745.
16. Nithianantham K., Shyamala M., Chen Y., Latha L. Y., Jothy S. L., Sasidharan S. (2011), "Hepatoprotective potential of *Clitoria tematea* leaf extract against paracetamol induced damage in mice", *Molecules*, 16(12),10134-10145.
17. Farghaly H. S., Hussein M. A. (2010), "Protective effect of curcumin against paracetamol-induced liver damage", *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 4(9),4268-4274.
18. Li G., Chen J.-B., Wang C., Xu Z., Nie H., Qin X.-Y., et al. (2013), "Curcumin protects against acetaminophen-induced apoptosis in hepatic injury", *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(42), 7440-7446.

(Ngày nhận bài: 18/07/2016 - Ngày duyệt đăng: 01/09/2016)