DOI: 10.58490/ctump.2025i85.3849

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN *IN VIVO* CỦA CHẾ PHẨM VIÊN NANG CHỨA CAO CHIẾT KIỂM SOÁT HÀM LƯỢNG CHẤT ĐÁNH DẤU TỪ LÁ MẮM (*AVICENNIA OFFICINALIS* L.) TRÊN MÔ HÌNH CHUỘT NHẮT TRẮNG

Nguyễn Thị Thu Ngân, Nguyễn Thị Ngọc Vân*, Dương Xuân Chữ, Đặng Duy Khánh, Dương Tuyết Ngân, Nguyễn Thị Mỹ Duyên, Trần Thị Tú Oanh

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Email: ntnvan@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 26/02/2025

Ngày phản biện: 21/3/2025

Ngày duyệt đăng: 25/3/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Các bệnh lý về gan trong những năm gần đây đang có xu hướng tăng mạnh do nhiều cơ chế bệnh sinh phức tạp khác nhau và đang đặt ra thách thức lớn đối với sức khỏe cộng đồng. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm viên nang chứa cao chiết lá Mắm (Avicennia officinalis L.) có kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu trên mô hình gây tổn thương gan cấp tính ở chuột nhắt trắng bằng paracetamol.* ***Mục tiêu nghiên cứu:*** *1. Khảo sát độc tính bán trường diễn của chế phẩm để đảm bảo tính an toàn trước khi đánh giá hiệu quả bảo vệ gan; 2. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm ở các mức liều 200 mg/kg và 400 mg/kg.* ***Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:*** *Chế phẩm viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm được tiến hành thử nghiệm độc tính bán trường diễn và đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm trên mô hình gây tổn thương gan cấp tính ở chuột nhắt trắng bằng paracetamol liều 400mg/Kg.* ***Kết quả:*** *Chế phẩm viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (Avicennia officinalis L.) chưa ghi nhận các dấu hiệu ngộ độc khi sử dụng với các mức liều 200mg/Kg/ngày và 400mg/Kg/ngày, liên tục trong 28 ngày. Chế phẩm viên nang cho thấy tiềm năng bảo vệ gan đáng kể trên mô hình thử nghiệm ở liều 400mg/Kg.* ***Kết luận:*** *Chế phẩm có tác dụng làm giảm hoạt độ AST và tăng nồng độ chất chống oxy hóa tốt hơn so với silymarin ở chuột nhắt trắng bị tổn thương gan do paracetamol trong thử nghiệm này.*

Từ khóa*: Lá Mắm, độc tính, tác dụng bảo vệ gan.*

ABSTRACT

RESEARCH ON TOXICITY AND *IN VIVO* HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF CAPSULE PREPARATION CONTAINING STANDARDIZED EXTRACT FROM *AVICENNIA OFFICINALIS* L. LEAVES ON MICE MODEL

Nguyen Thi Thu Ngan, Nguyen Thi Ngoc Van*, Duong Xuan Chu, Dang Duy Khanh, Duong Tuyet Ngan, Nguyen Thi My Duyen, Tran Thi Tu Oanh

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: *Liver diseases in recent years have been increasing rapidly due to various complex pathogenesis mechanisms and are posing a major challenge to public health. This study was conducted to evaluate the hepatoprotective effect of a capsule preparation containing Avicennia officinalis L. (AOL) leaf extract with controlled marker content on a model of acute liver injury in*

mice with paracetamol. ***Objectives:*** *1. To investigate the semi-chronic toxicity of the capsule to ensure safety before evaluating the hepatoprotective effect; 2. To evaluate the hepatoprotective effect of the preparation at doses of 200 mg/kg and 400 mg/kg.* ***Materials and methods:*** *The capsule containing the extract with marker content from Avicennia officinalis L. leaves was tested for semi-chronic toxicity and evaluated the hepatoprotective effect of the preparation on a model of acute liver injury in white mice with paracetamol dose of 400mg/kg.* ***Results:*** *The capsule containing the AOL extract did not show any signs of toxicity when used at doses of 200mg/kg/day and 400mg/kg/day, continuously for 28 days. The capsule showed significant hepatoprotective potential in the experimental model at dose of 400mg/kg.* ***Conclusion:*** *The capsule containing the AOL extract had a better effect in reducing AST activity and increasing antioxidant concentration than silymarin in white mice with paracetamol-induced liver injury in this experiment.*

Keywords: *Avicennia officinalis L., toxicity, hepatoprotective*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cây Mắm (*Avicennia officinalis* L.) thuộc họ Ô Rô (Acanthaceae) thường gặp nhiều ở những rừng ngập mặn ngăn chặn nước biển xâm lấn.Tại Việt Nam, cây Mắm phân bố chủ yếu ở tỉnh Cà Mau. Cây Mắm là một loại cây ngập mặn có giá trị cao trong y học. Trong lá Mắm còn chứa một nguồn phong phú các steroid, triterpenes, saponin, flavonoid, alkaloid và tannin, ngoài ra chúng còn chứa các hợp chất chống vi rút, kháng khuẩn và kháng nấm có hoạt tính sinh học. Ở nhiều nơi trên thế giới, có nhiều công trình nghiên cứu về cây Mắm và sử dụng chúng trong các phương pháp y học cổ truyền để điều trị bệnh khác nhau [3]. Lá Mắm có hoạt tính kháng khuẩn có thể hướng tới điều trị ung thư bằng cách ức chế sự phát triển của tế bào ung thư [9], cao chiết methanol từ lá Mắm thô còn có tác dụng kháng viêm trên mô hình chuột bị phù chân do carrageenan [10]. Tác dụng kháng oxy hóa của cao chiết từ lá Mắm cũng cho thấy tiềm năng trong việc ức chế các gốc tự do sản sinh trong các trường hợp tổn thương màng tế bào gan [7]. Việc kiểm soát chất lượng của cao chiết cũng như chế phẩm viên nang chứa cao chiết từ dược liệu là vô cùng quan trọng để đảm bảo hiệu quả và tính an toàn của chế phẩm khi sử dụng. Vì vậy, mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá về độc tính bán trường diễn và tác dụng bảo vệ gan *in vivo* của chế phẩm viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Chế phẩm nghiên cứu:** Viên nang uống chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.) được bào chế tại Bộ môn Bào chế - Công nghiệp dược-Khoa Dược-Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ.

- Động vật nghiên cứu: Tiến hành thử nghiệm trên chuột nhắt trắng chủng *Swiss* đực trưởng thành, 5-6 tuần tuổi, trọng lượng 18-22g. Được cung cấp bởi Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh, khỏe mạnh, không dị tật, không có biểu hiện bất thường được để ổn định ít nhất một tuần trước khi thử nghiệm.

- **Hóa chất và thuốc thử**: Dung dịch KCl 1,15%, acid tricloacetic (TCA) 10%, đệm Tris - HCl, nước cất, formol 10%, thuốc nhuộm Hematoxylin - Eosin, Tween 80, Paracetamol (Sigma-Aldrich), Silymarin (Legalon), Acid thiobarbituric (TBA) 0,8%.

- Thiết bị: Máy sinh hóa bán tự động AU680 (Beckman Coulter - Hoa Kỳ), máy đo quang UV-Vis Thermo Scientific Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific - Mỹ), máy

vortex Wise Mix-VM10 (Đức), bể siêu âm ELMA S300 (Đức), kính hiển vi Olympus (Nhật bản), cân phân tích Kern ABJ 220-4NM; d=0,1mg (Kern-Đức).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Khảo sát độc tính bán trường diễn của chế phẩm viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.)

- Chuột được chia thành 3 lô mỗi lô 10 con. Cho chuột nhắt trắng ở các lô dùng thuốc thử vào 8h sáng hàng ngày (7 ngày/tuần), trong thời gian dự kiến 28 ngày. Chuột được thử nghiệm với ba lô chuột trong đó có lô sinh lý chỉ uống nước cất và 2 lô thuốc thử sử dụng hai mức liều: 200mg/kg (mức liều có tác dụng dược lý); 400mg/kg (mức liều có thể không gây những độc tính quan sát được hoặc ảnh hưởng không đáng kể).

- Quan sát tình trạng sức khỏe, khả năng tiêu thụ thức ăn, nước uống, tình trạng phân và nước tiểu của động vật thực nghiệm ở cả ba thời điểm: trước khi dùng thuốc, trong khi dùng thuốc và sau khi ngưng dùng thuốc.

- Chuột ở mỗi lô được chia thành hai nhóm bằng nhau để khảo sát các thông số máu và mô gan, thận ở hai thời điểm 14 ngày và 28 ngày. Các chỉ số cần theo dõi: huyết học (Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hematocrit, hemoglobin); sinh hóa: ALT, AST, creatinin, albumin để đánh giá mức độ gây độc trên các cơ quan khác. Phân tích mô bệnh học: đánh giá về màu sắc, hình dạng của các tổ chức cơ quan. Tiến hành làm tiêu bản vi thể để quan sát các vị trí tổn thương hoặc những biến đổi trên mô [1].

2.2.2. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.) trên mô hình chuột nhắt trắng gây viêm gan cấp bằng paracetamol liều cao

- Chuột thí nghiệm được chia thành 5 lô mỗi lô 10 con. Chuột ở các lô được uống nước, mẫu đối chứng hoặc mẫu thử bằng kim đầu tù vào khoảng 8 giờ cố định mỗi buổi sáng liên tục trong 7 ngày. Thể tích dung dịch cho chuột uống mỗi lần là 0,1ml/10g thể trọng chuột.

+ Lô sinh lý: cho uống nước cất;
+ Lô bệnh lý: cho uống nước cất;
+ Lô nghiên cứu 1: cho uống mẫu thử liều 200mg/kg;
+ Lô nghiên cứu 2: cho uống mẫu thử liều 400mg/kg;
+ Lô chứng dương: cho uống Silymarin 50mg/kg.

Đến ngày thứ 8, chuột được nhịn đói 16-18 giờ trước khi uống mẫu nghiên cứu và mẫu đối chứng. Sau đó khoảng 3 giờ, chuột ở lô bệnh lý, lô nghiên cứu và lô chứng dương được gây tổn thương gan bằng paracetamol 400mg/kg liều duy nhất. Sau đó 1 giờ, cho chuột ăn uống bình thường. Sau 48 giờ gây độc, chuột được lấy máu động mạch để đem định lượng AST, ALT và mổ lấy gan chuột để tiến hành các thử nghiệm tiếp theo: xác định chức năng gan, kiểm tra trực quan gan, làm tiêu bản vi thể tế bào gan, xác định MDA dịch đồng thể gan.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Khảo sát độc tính bán trường diễn của viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.)

- Ảnh hưởng của viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.) lên một số chỉ số huyết học

Bảng 1. Ảnh hưởng của viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.) lên một số chỉ số huyết học

Thời điểm xét nghiệm	Sinh lý	Liều 200mg/kg	Liều 400mg/kg
Số lượng hồng cầu (x10^{12}g/l)			
Sau 14 ngày	9,12±0,51	9,05±0,63	8,32±1,28
Sau 28 ngày	8,48±1,69	8,8±0,9	8,73±1,11
Số lượng bạch cầu (g/l)			
Sau 14 ngày	7,27±1,11	7,96±1,15	6,59±0,65
Sau 28 ngày	7,36±1,38	7,8±1,1	6,7±1,23
Số lượng tiểu cầu(g/l)			
Sau 14 ngày	410,8±72,41	470,4±48,25	412,67±128,48
Sau 28 ngày	473,25±173,88	470,6±87,4	474,92±129,35
Hemoglobin (g/dL)			
Sau 14 ngày	11,9±0,58	11,52±0,57	11,4±0,41
Sau 28 ngày	11,34±1,53	11,5±1,0	11,69±0,61
Hematocrit (%)			
Sau 14 ngày	46,12±2,82	46,07±3,5	42,5±2,61
Sau 28 ngày	43,49±6,85	45,7±4,8	44,31±3,41

Nhận xét: Các chỉ số huyết học của chuột ở các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê sau 14 ngày và 28 ngày. Chuột ở các lô thuốc thử nghiệm có các chỉ số có sự khác biệt không đáng kể so với lô sinh lý (p>0,05).

- Ảnh hưởng của viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.) lên một số chỉ số sinh hóa

Bảng 2. Ảnh hưởng của viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.) lên một số chỉ số sinh hóa

Thời điểm xét nghiệm	Sinh lý	Liều 200mg/kg	Liều 400mg/kg
Albumin(g/L)			
Sau 14 ngày	37,95±1,23	34,28±3,09	34,59±3,21
Sau 28 ngày	37,72±3,83	36±4,8	35,84±2,91
Creatinin(µmol/L)			
Sau 14 ngày	62,49±13,36	44,13±4,85	56,01±11,63
Sau 28 ngày	60,3±13,18	50,±10,1	52,41±9,91
Hoạt độ AST (U/L)			
Sau 14 ngày	129,12±29,42	99,45±27,27	126,37±24,29
Sau 28 ngày	113,78±39,93	100±29,7	115,73±21,53
Hoạt độ ALT (U/L)			
Sau 14 ngày	55,84±13,63	38,18±17,45	39,1±8,53
Sau 28 ngày	46,57±19,5	43±12,4	35,84±9,76

Nhận xét: Các chỉ số sinh hóa ở các lô chuột có sự khác biệt không đáng kể sau 14 ngày và 28 ngày. Chuột ở các lô thuốc thử nghiệm có các chỉ số không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý (p>0,05).

- Ảnh hưởng của viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.) lên đại thể và vi thể gan, thận

Lô sinh lý Lô liều 200mg/Kg Lô liều 400mg/Kg

Hình 1. Hình ảnh đại thể gan chuột ở các lô nghiên cứu

Nhận xét: Gan chuột ở các lô hầu hết bề mặt gan láng bóng, sẫm màu, không xuất hiện các vết đốm, xuất huyết hay tổn thương tế bào gan.

Lô sinh lý Lô liều 200mg/Kg Lô liều 400mg/Kg

Hình 2. Hình ảnh đại thể thận chuột ở các lô nghiên cứu

Nhận xét: Các lô chuột thận nhẵn bóng, không xuất hiện vết đốm hoặc xuất huyết.

3.2. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.) trên mô hình chuột nhắt trắng gây viêm gan cấp bằng paracetamol liều cao

- Đánh giá tác dụng của chế phẩm viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.) lên hoạt độ AST, ALT toàn phần trong huyết thanh chuột

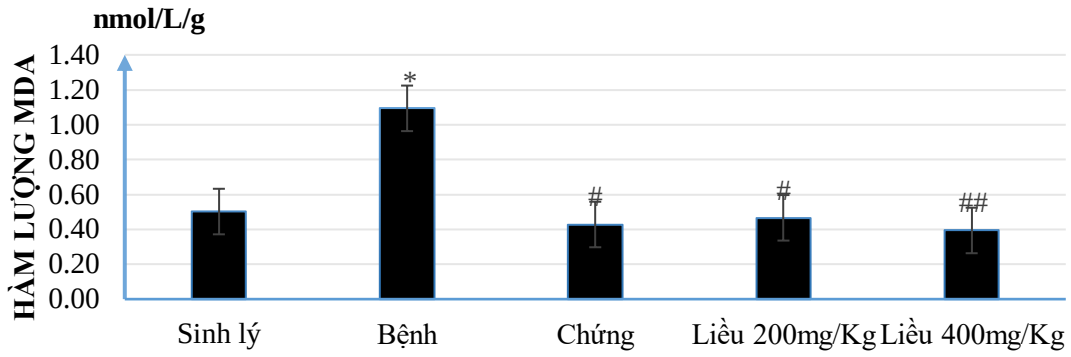
Bảng 3. Hoạt độ AST VÀ ALT toàn phần trong huyết thanh chuột

	Lô sinh lý	Lô bệnh	Lô Silymarin	Liều 200mg/Kg	Liều 400mg/Kg
AST	59,72±2.86	510,42±20,81**	459,66±50,09**	119,24±15,39$^{*\#\#@@}$	64,18±17,63$^{\#\#@@}$
ALT	29,57±2,78	624,47±73,92*	423±61,73*	206,16±62,31$^{*\#\#}$	149±22,79$^{**\#\#}$

$^{*}p<0,05$, $^{**}p<0,01$ so với lô sinh lý; $^{\#}p<0,05$, $^{\#\#}p<0,01$ so với lô bệnh; $^{@}p<0,05$, $^{@@}p<0,01$ so với lô chứng silymarin

Nhận xét: Hoạt độ AST và ALT ở các lô có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Lô sử dụng thuốc thử với hai mức liều 200mg/Kg và 400mg/Kg có tác dụng làm giảm nồng độ AST và ALT đáng kể so với chứng dương silymarin.

- Đánh giá tác dụng của chế phẩm viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.) lên hàm lượng MDA dịch đồng thể gan chuột



*p<0,05 so với lô sinh lý; #p<0,05, ##p<0,01 so với lô bệnh

Hình 3. Hàm lượng MDA(nmol/L/g) trong dịch đồng thể gan chuột

Nhận xét: Chuột ở các lô thuốc thử với hai mức liều 200mg/Kg và 400mg/Kg đo được hàm lượng MDA trong dịch đồng thể gan chuột gần như tương đương so với lô chứng dương silymarin (p<0,05).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Khảo sát độc tính bán trường diễn của viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.)

Sau thời gian thực hiện nghiên cứu, chuột ở các lô được ghi nhận trạng thái sức khỏe tốt, lông mượt, không phát hiện sự thay đổi trong bài tiết, phân đóng khuôn, không xuất hiện các biểu hiện bất thường hay ngộ độc trong thời gian sử dụng viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.).

Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng

Trong thời gian nghiên cứu, chuột ở các lô đều hoạt động bình thường và có sự tăng trọng tốt trong thời gian nghiên cứu (p<0,01). Không có sự khác biệt về sự tăng trọng của chuột ở các lô thuốc thử và lô sinh lý (p>0,05). Điều này chứng tỏ viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm không ảnh hưởng đến sự phát triển bình thường và quá trình trao đổi chất của chuột sau 28 ngày sử dụng.

Chức năng tạo máu

Chức năng tạo máu của chuột ở các lô thuốc thử nghiệm gần như tương đương so với lô sinh lý (p>0,05). Sau 14 ngày và sau 28 ngày dùng thuốc, máu chuột ở các lô gần như ổn định và không ghi nhận các dấu hiệu bất thường trên chức năng tạo máu. Kết quả này bước đầu cho phép khẳng định viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm không ảnh hưởng đến sự tạo hồng cầu, hình thái hồng cầu, sức bền của hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu.

Chức năng gan

Hoạt độ AST và ALT máu chuột ở hai lô uống thuốc thử không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô sinh lý và khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống 14 ngày và 28 ngày. Chứng tỏ viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm không gây tổn thương hủy hoại các tế bào gan. Hình ảnh đại thể không xuất hiện các đốm xuất huyết hay viêm.

Chức năng thận

Kết quả định lượng creatinin máu chuột ở các lô trị cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý cũng như so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p>0,05). Quan sát đại thể thận không ghi nhận các đốm xuất huyết hay bất thường về hình ảnh.

4.2. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ lá Mắm (*Avicennia officinalis* L.) trên mô hình chuột nhắt trắng gây viêm gan cấp bằng paracetamol liều cao

Kết quả từ bảng 3 cho thấy viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ là Mắm làm giảm đáng kể nồng độ AST và ALT trong huyết thanh. Hơn nữa hiệu quả của thuốc gần như tương tự như hiệu quả của đối chứng silymarin. Cụ thể, sự làm giảm hoạt độ AST và ALT ở các lô thuốc thử liều 200mg/Kg là 74,06% và 51,26%; liều 400mg/Kg là 86,04% và 64,78% so với lô chứng dương silymarin. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê đối với tác dụng làm giảm hoạt độ AST (p<0,01). Với hoạt độ ALT sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05) khi so với lô chứng dương silymarin. Tuy nhiên, đối với lô bệnh lý, lô thuốc thử vẫn có tác dụng làm giảm hoạt độ ALT đáng kể (p<0,05).

Định lượng MDA trong dịch đồng thể gan chuột cho biết được nồng độ các gốc tự do được sinh ra trong quá trình tổn thương tế bào gan. Với nồng độ càng thấp chứng tỏ hiệu lực bảo vệ tế bào gan khỏi các tác nhân gây tổn thương càng cao. Hình 3 cho thấy hàm lượng MDA trong dịch đồng thể gan chuột ở các lô chứng dương silymarin và các lô thuốc thử có sự khác biệt đáng kể so với lô bệnh. Cụ thể, hàm lượng MDA ở lô chứng dương silymarin và các lô thuốc thử liều 200mg/Kg và 400mg/Kg lần lượt: 39%, 43%, 36% so với lô bệnh lý. Điều này cho thấy tác dụng bảo vệ gan của viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ là Mắm gần như tương đương so với silymarin (p>0,05).

V. KẾT LUẬN

Chế phẩm viên nang chứa cao chiết kiểm soát hàm lượng chất đánh dấu từ là Mắm (*Avicennia officinalis* L.) chưa ghi nhận các dấu hiệu ngộ độc khi sử dụng với các mức liều 200mg/Kg/ngày và 400mg/Kg/ngày, liên tục trong 28 ngày. Chế phẩm có tác dụng làm giảm hoạt độ AST và tăng nồng độ chất chống oxy hóa tốt hơn so với silymarin ở chuột nhắt trắng bị tổn thương gan do paracetamol trong thử nghiệm này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2015), Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu.
2. Đào Việt Hằng (2022), "Một số hướng nghiên cứu tiềm năng hướng tới dự phòng ung thư gan tại Việt Nam", *Hội gan mật ViệtNam.*
3. Das, D. Samantaray, S.K. Sahoo, J.K. Patra, L. Samanta, H. Thatoi (2019), "Bioactivity guided isolation and structural characterization of the antidiabetic and antioxidant compound from bark extract of *Avicennia officinalis* L",*South African Journal of Botany*,125, p.109-115.
4. F.Stickel; D. Schuppan, (2007), "Herbal medicine in the treatment of liver diseases*", Digestive and Liver Disease*, 39(4), 293–304.
5. Kang, Tingguo; Dou, Deqiang; Xu, Liang (2018),"Establishment of a Quality Marker (Q-marker) System for Chinese Herbal Medicines using Burdock as an Example", *Phytomedicine*
6. Mossanen, J.; Tacke, F., (2015), "Acetaminophen-induced acute liver injury in mice*", Laboratory Animals*, 49(1), 30–36.

7. Nguyễn Thị Ngọc Vân, Nguyễn Huỳnh Kim Ngân, Bùi Thảo Nguyên, Lê Thị Nhân Duyên, Bùi Thị Bích Hằng (2021), "Nghiên cứu quy trình chiết xuất nhóm phenolic và đánh giá sơ bộ khả năng kháng oxy hóa in-vitro của cây Mắm ổi (*Avicennia marina* L.)", *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, 34.
8. Nhung, B. T. Q., Anh, P. T. V., Thông, N. T., Cương, L. N., & Thanh, M. P, (2023), "Tác dụng chống xơ gan của Vismisco trên mô hình gây xơ gan bằng carbon tetrachloride trên chuột nhắt trắng", *Tạp chí Nghiên cứu Y học, 56*(2), 45-52.
9. Sumithra M, Janjanam VK, Kancharana VS (2011), "Influence of methanolic extract of Avicennia officinalis leaves on acute, subacute and chronic inflammatory models", International Journal of PharmTech Research, 3, p.763-768.
10. Swagat Kumar Das, Dibyajyoti Samantaray, Archana Mahapatra, Nityasundar Pal, Rudranarayan Munda and Hrudayanath Thatoi (2018), "Pharmacological activities of leaf and bark extracts of a medicinal mangrove plant *Avicennia officinalis* L.", *Clinical Phytoscience*, Vol 4, p.1-10.