

# HOẠI TỬ GAN DO PARACETAMOL LIỀU CAO: GIẢI THÍCH CƠ CHẾ BỆNH LIÊN QUAN TỚI TY THỂ VÀ CÁCH ĐIỀU TRỊ HIỆN NAY

TS. Phạm Ngọc Khanh\*

Khoa Dược, Trường Đại học Hòa Bình

\*Tác giả liên hệ: khanhngoclila@gmail.com

Ngày nhận: 09/12/2021

Ngày nhận bản sửa: 13/12/2021

Ngày duyệt đăng: 20/12/2021

## Tóm tắt

Paracetamol (PAR) là thuốc hạ sốt giảm đau phổ biến và hiệu quả ở liều bình thường nhưng lại gây độc cho gan, suy gan cấp và hoại tử gan nếu dùng quá liều do sản phẩm chuyển hóa của paracetamol là N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) - có độc tính gây độc tế bào gan. Bình thường, NAPQI sẽ bị thải trừ bởi glutathione dự trữ trong gan qua nước tiểu. Nhưng khi quá liều, glutathione suy giảm dẫn đến NAPQI tích tụ và gây hoại tử tế bào gan. Ngày nay, cơ chế tổn thương gan do quá liều PAR còn liên quan mật thiết đến ty thể khi NAPQI có khả năng ức chế chuỗi vận chuyển điện tử, sinh ra các gốc tự do oxy hoạt động (ROS) gây phá hoại ty thể và hoại tử tế bào gan. Trong bài tổng quan này, chúng tôi trình bày cơ chế tổn thương gan do paracetamol liên quan tới ty thể và các phương pháp để điều trị bằng cách khôi phục ty thể hiện nay.

**Từ khóa:** Hoại tử gan, paracetamol liều cao, ty thể

## Hepatic necrosis due to high doses of paracetamol: Mechanisms related to mitochondrial dysfunction and current treatment

### Abstract

Paracetamol (PAR) is a common and effective analgesic and antipyretic drug at normal doses, but causes hepatotoxicity, acute liver failure and liver necrosis in overdose due to the metabolite of paracetamol, N-acetyl-p-benzoquinone imine. (NAPQI) has hepatotoxicity. Normally, NAPQI is eliminated by glutathione stored in the liver, but in overdose, reduced glutathione leads to accumulation of NAPQI and hepatocellular necrosis. Today, the mechanism of liver damage caused by PAR overdose is also closely related to mitochondrial dysfunction when NAPQI has the ability to inhibit the electron transport chain, generate reactive oxygen free radicals, causing mitochondrial damage and hepatic necrosis. In this review we present the mitochondria-related mechanism of paracetamol-induced liver injury and therapeutic approaches by restoring mitochondria.

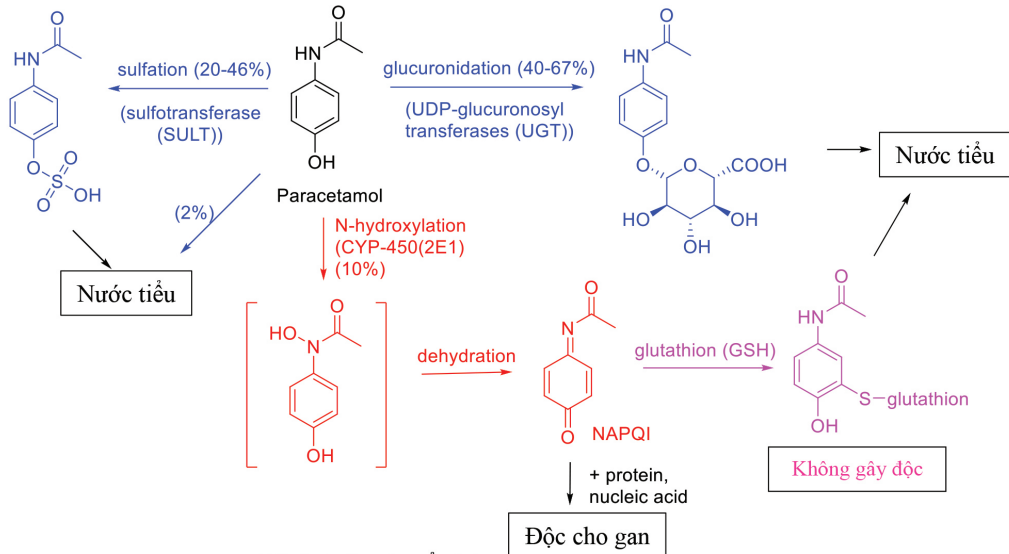
**Keywords:** Hepatic necrosis, high doses of paracetamol

## 1. Giới thiệu

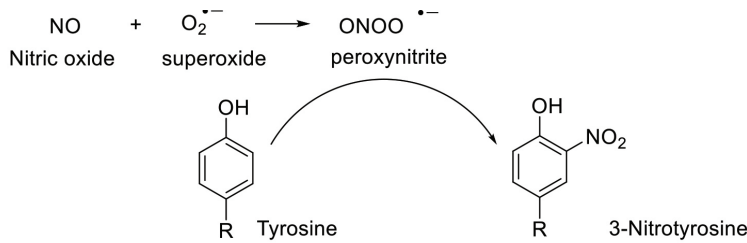
Paracetamol (acetaminophen - PAR) là thuốc hạ sốt giảm đau phổ biến hiện nay. Ở liều bình thường: 325-650 mg mỗi 4-6 giờ hoặc 1 g mỗi 4-6 giờ nếu cần thiết và không dùng quá 4 g mỗi ngày, thuốc sử dụng tương đối an toàn và hiệu quả. Tuy nhiên, quá liều paracetamol với liều độc (người trưởng thành): 5-15 g (15-45 viên thuốc loại 325 mg PAR/ viên) và liều chết: 13-25 g (46-75 mg viên thuốc loại 325 mg PAR/ viên), có thể gây nguy hiểm nghiêm trọng, gây độc cho gan, suy gan cấp và hoại tử

gan. Quá liều PAR là nguyên nhân chính gây suy gan cấp và tử vong tại nhiều nước trong đó có Hoa Kỳ và Việt Nam [1].

Nghiên cứu đã cho thấy, PAR được chuyển hóa chủ yếu tại gan (85-90%) bằng chuyển hóa kết hợp glucuronid hóa và sulfat hóa bởi các enzyme UDP-glucuronosyl transferases (UGT) và sulfotransferase (SULT)) tạo ra các chất không độc và bài tiết qua nước tiểu. Khoảng 10% PAR được chuyển hóa bởi cytochrome P450 (2E1) oxy hóa tạo thành N-acetyl-p-benzoquinone imine



**Hình 1.** Sự chuyển hóa paracetamol trong gan



**Hình 2.** Sự tạo thành gốc tự do peroxynitrite và tác dụng biến đổi tyrosin trong protein

(NAPQI) - là một chất có khả năng kết hợp với các protein hoặc acid nucleic trong tế bào gan, làm bất hoạt các đại phân tử và gây độc tế bào gan. Ở liều bình thường, NAPQI sẽ bị thải trừ bởi glutathione dự trữ trong gan, bị chuyển hóa thành các chất không gây độc cho gan và bài tiết qua nước tiểu. Khi sử dụng quá liều PAR (> 4g (4000mg) mỗi ngày ở người lớn) dẫn đến sự gia tăng NAPQI, glutathione gan suy giảm sẽ dẫn đến hoại tử tế bào gan. Liều PAR > 12g/ ngày sẽ gây suy gan cấp. Trong thực tiễn, các hợp chất có chứa lưu huỳnh như N-acetylcysteine hay methionine để giảm bớt tác hại của việc sử dụng quá liều PAR (Hình 1).

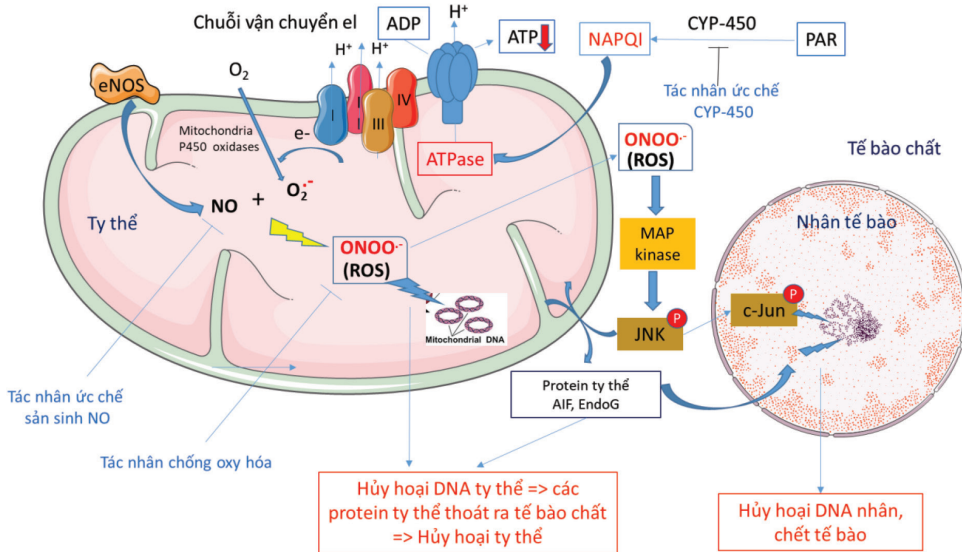
Ngày nay, các công trình nghiên cứu cho thấy, cơ chế tổn thương gan do quá liều PAR còn liên quan mật thiết đến ty thể.

**2. Cơ chế hoại tử gan liên quan đến hủy hoại ty thể do quá liều PAR**

Ty thể (mitochondrion) được xem là trung tâm năng lượng của tế bào, là nơi chuyển hóa các chất hữu cơ thành ATP năng lượng cung cấp cho tế bào hoạt động. Ty thể

có dạng hình sợi, ngắn, kích thước 0,5-1 μm rộng x 7 μm dài, di động mềm dẻo và luôn biến dạng. Ty thể có màng kép, có ở hầu hết tế bào nhân thực và có số lượng thay đổi tùy thuộc vào nhu cầu trao đổi chất của tế bào. Trong tế bào hồng cầu không có ty thể nhưng tế bào gan - nơi diễn ra quá trình trao đổi và chuyển hóa chất chủ yếu của cơ thể - có chứa đến 2000 ty thể/ tế bào. Sự hủy hoại của ty thể sẽ gián tiếp dẫn đến sự hủy hoại tế bào gan.

Quá trình tổn thương được bắt đầu bởi sự hình thành các chất chuyển hóa hoạt động có khả năng liên kết với nhóm sulfhydryl của protein tế bào và protein ty thể, ức chế chuỗi vận chuyển điện tử và dẫn đến hình thành các gốc tự do oxy hoạt động (ROS) như peroxynitrite trong chất nền ty thể. Chuỗi vận chuyển electron (electron transport chain - ETC) của ty thể gồm những thành phần đảm bảo phản ứng oxy hóa khử, trong đó điện tử được chuyển từ một phân tử cho điện tử (NADH và succinate) tới một phân tử nhận điện tử (oxy) thông qua các phức hợp enzyme hô hấp (I-IV) gắn trên màng của ty



**Hình 3.** Sơ đồ mô tả cơ chế hoại tử tế bào liên quan đến ty thể khi dùng quá liều PAR và các tác nhân có tác dụng ức chế quá trình độc ty thể của tế bào.

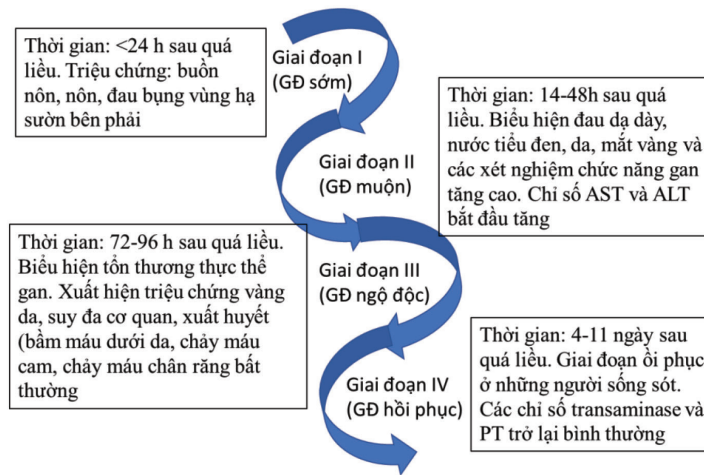
thể (Hình 2). Điện tử được vận chuyển trong chuỗi gây ra sự chênh lệch điện hóa proton giữa 2 môi trường giữa màng trong và ngoài ty thể, tạo điều kiện cho các proton di chuyển nhằm cân bằng lại điện thế và do đó hoạt hóa ATP synthase và kích hoạt sản sinh ATP. Tuy nhiên, NAPQI gây trở ngại quá trình vận chuyển điện tử các phức hợp I-II trong chuỗi điện tử, gây ra sự rò rỉ điện tử ra chất nền ty thể, làm giảm sản sinh ATP, và tạo thành gốc tự do superoxide anion. Bình thường, các gốc tự do này bị loại trừ bởi các enzyme quét gốc tự do và giữ vai trò cân bằng oxy hóa trong ty thể như manganese superoxide dismutase (MnSOD), copper zinc superoxide dismutase (CuZnSOD), glutathione peroxidase (GPx), peroxiredoxin (Prx) và thioredoxin (Trx), tuy nhiên, NAPQI cũng có tác dụng làm mất hoạt tính của các enzyme này, dẫn đến nồng độ gốc tự do superoxide anion tăng cao. Chúng sẽ phản ứng với phân tử NO sinh ra từ enzyme nNOS/ eNOS trong ty thể để tạo thành gốc peroxynitrite  $ONOO^{\cdot-}$ , có thể kết hợp với acid amin tyrosin trong protein thành nitrotyrosine và gây hủy hoại protein và DNA ty thể [2] (Hình 2).

Mặc dù thời gian sống của gốc peroxynitrite chỉ khoảng 10-20 ms, nó vẫn kịp vượt qua màng ty thể nhờ khuếch tán thụ động hoặc được vận chuyển chủ động qua kênh anion VDAC của ty thể để ra ngoài bào tương. Peroxynitrite hoạt động mạnh gây ra

sự kích ứng oxy hóa và nitro hóa (oxidative and nitrosative stress), gây tổn thương trực tiếp DNA ty thể (mitoDNA) và gián tiếp tới DNA nhân tế bào (nucDNA) thông qua một loạt các lộ trình tín hiệu bao gồm hoạt hóa các họ enzyme như MAP kinase, JNK, c-Jun. Sự chuyển chỗ của phosphor-JNK trong ty thể sẽ kích hoạt enzyme gây chết theo chương trình ASK1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1), kèm theo làm mất thế điện cực trên màng ty thể sẽ làm tăng tính thấm của màng ty thể, làm hủy hoại ty thể. Ty thể sưng phồng, vỡ ra và giải phóng các protein nội ty thể bao gồm yếu tố cảm ứng chết theo chương trình (apoptosis-inducing factor - AIF) và enzyme nội nhân G (endonuclease G - EndoG) ra tế bào chất. Các yếu tố này lọt vào nhân gây phân giải DNA nhân [3]. Hậu quả của toàn bộ quá trình này dẫn đến sự hoại tử tế bào gan [4] (Hình 3).

### 3. Các dấu ấn sinh học (biomarkers) biểu hiện bệnh

Các biomarkers biểu hiện bệnh cũng đã được phát hiện và sử dụng trong chẩn đoán và điều trị bệnh. Khi sử dụng PAR quá liều có chủ ý (do tự tử) hoặc các nguyên nhân khác (uống nhầm thuốc, nghiện rượu, suy dinh dưỡng và dùng đồng thời một số loại thuốc khác (các thuốc tăng men gan (chất gây cảm ứng CYP 450) thì bệnh nhân cần trước tiên phải xét nghiệm để đo nồng độ PAR trong máu và đo các chỉ số khác bao gồm men gan ALT (Alanine transaminase), AST (aspartate



**Hình 4.** Các giai đoạn ngộ độc paracetamol

transaminase) huyết thanh, pH máu động mạch và nồng độ lactate máu động mạch, urê và chất điện giải hoặc xét nghiệm chức năng thận để xác định mức độ tổn thương gan.

Ngộ độc PAR có thể chia làm 4 giai đoạn (Hình 4):

- Giai đoạn I (giai đoạn sớm): Được đặc trưng bởi các triệu chứng như buồn nôn, nôn, đau bụng vùng hạ sườn bên phải và các triệu chứng không đặc hiệu khác bắt đầu trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi uống quá liều PAR. Trên lâm sàng, nồng độ paracetamol máu biến đổi theo thời gian sau khi sử dụng thuốc biểu diễn trên biểu đồ Rumack-Matthew sẽ giúp thầy thuốc chẩn đoán bệnh và chỉ định điều trị bằng NAC (N-Acetyl Cysteine) ngay khi đường đồ thị đo được lớn hơn đường chuẩn thường. Trong giai đoạn này, các chỉ số chức năng gan như transaminases, thời gian prothrombin time và bilirubin vẫn bình thường [5].

- Giai đoạn II (giai đoạn muộn): Biểu hiện bên ngoài là đau dạ dày, nước tiểu đen, da, mắt vàng và các xét nghiệm chức năng gan tăng cao. Chỉ số AST và ALT bắt đầu tăng trong khoảng 12h sau khi uống quá liều PAR. Tăng chỉ số transaminase kèm tăng chỉ số thời gian prothrombin (PT) và có thể kèm theo tăng nồng độ bilirubin trong huyết thanh. Ở những bệnh nhân không mắc sẵn bệnh gan thì chỉ số bilirubin có thể không tăng.

- Giai đoạn III (giai đoạn ngộ độc): Giai đoạn biểu hiện tổn thương thực thể gan. Định nồng độ transaminase huyết thanh đạt được sau 3-4 ngày sau khi quá liều PAR. Nhiều bệnh nhân xuất hiện triệu chứng xuất

huyết (bầm máu dưới da, chảy máu cam, chảy máu chân răng bất thường). Các biến chứng tiềm ẩn bao gồm bệnh não gan, phù não, nhiễm axit lactic, hạ đường huyết, giãn mạch và sốc, tăng PT sâu, giảm tiểu cầu, chảy máu và nhiễm trùng. Tử vong thường do phù não, sốc nhiễm trùng hoặc ít gặp hơn là chảy máu không cầm.

- Giai đoạn IV (giai đoạn hồi phục): Giai đoạn hồi phục ở những người sống sót. Các chỉ số transaminase và PT thường trở lại bình thường sau 7-14 ngày. Không có hậu quả xơ gan hoặc rối loạn chức năng gan ở những người sống sót [5].

Các triệu chứng ở các dạng khác như suy thận, viêm tụy, rối loạn chức năng cơ tim do quá liều PAR cũng xuất hiện ở một số bệnh nhân. Bệnh nhân uống liều PAR quá lớn, nồng độ PAR tăng quá cao còn bị bất tỉnh, nồng độ acid lactic máu tăng cao gây nhiễm toan máu và tỷ lệ tử vong rất cao nếu không được điều trị tích cực [6].

#### 4. Cách điều trị hoại tử gan do quá liều PAR

Trên cơ sở cơ chế gây bệnh liên quan đến ty thể này, hiện nay, cách điều trị hoại tử gan do quá liều PAR thì cần phải tránh một số thuốc và thảo dược có khả năng làm tăng độc tính của paracetamol cũng như cần sử dụng các thuốc và thảo dược có tác dụng bảo vệ gan.

##### 4.1. Các loại thuốc và thảo dược cần tránh

Các loại thuốc và thảo dược có thể cảm ứng gây tăng nồng độ paracetamol dẫn đến quá liều PAR là các loại thuốc và thảo dược cần tránh không nên dùng với PAR đó là các thuốc và thảo dược có khả năng cảm ứng CYP và cạnh tranh phản ứng glucunorid hóa

chuyển hóa PAR.

#### **4.1.1. Thuốc và thảo dược có khả năng cảm ứng CYP**

Các loại thuốc kích thích hệ thống CYP có thể gây ra bệnh nhân nhiễm độc gan do tăng sản sinh NAPQI thông qua con đường oxy hóa. Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP-2E1 [7], do vậy các thuốc có tác dụng cảm ứng CYP-2E1 như thuốc kháng lao isoniazid hay rượu có thể làm tăng nguy cơ oxy hóa PAR tạo thành NAPQI. Lượng rượu sử dụng > 250 mg/dL là ngưỡng cảm ứng hoạt tính CYP-2E1: ở mức độ sử dụng rượu này, tác dụng của enzyme CYP-2E1 tăng lên đáng kể [7]. Ngược lại, chất có khả năng ức chế CYP2E1 như disulfiram lại có thể ức chế sự tạo thành NAPQI từ PAR. Thực tế đã cho thấy, những người nghiện rượu mạn tính xuất hiện độc tính trên gan kể cả khi uống PAR liều thấp do tác dụng cảm ứng enzyme CYP2E1 này. Ngoài ra, các thuốc và hoạt chất có tác dụng cảm ứng CYP-450 mạnh như thuốc kháng sinh rifampicin, thuốc chống động kinh barbiturate, phenytoin, carbamazepine, dược thảo St. John's wort *Hypericum perforatum* cũng có tác dụng tăng cường sản sinh NAPQI.

#### **4.1.2. Thuốc và thảo dược cạnh tranh phản ứng glucuronide hóa**

Một cơ chế thay thế thuốc có thể tăng cường độc tính gan do quá liều PAR liên quan đến việc sử dụng cạnh tranh lộ trình glucuronid hóa, dẫn đến trong sự trao đổi chất tăng lên đối với hệ thống CYP và do đó tăng cường sự hình thành các chất gây độc cho gan. Sử dụng thuốc giảm đau opioid cũng có thể làm suy kiệt glutathione (GSH) của gan và do đó làm tổn thương gan khi dùng cùng paracetamol ở cả liều bình thường (Hình 1).

### **4.2. Các hoạt chất có nguồn gốc thiên nhiên và thuốc có tác dụng điều trị**

#### **4.2.1. Các hoạt chất có nguồn gốc thiên nhiên**

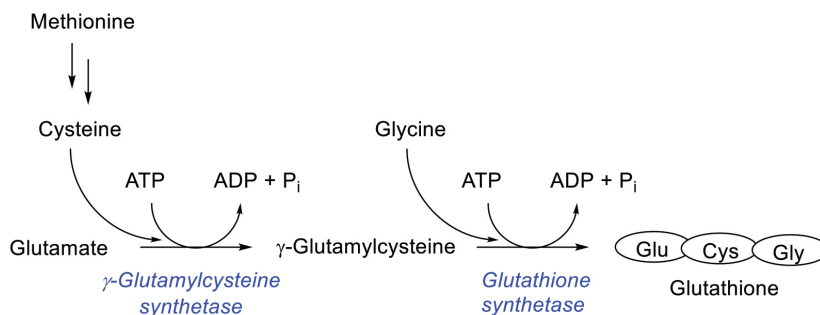
Các hoạt chất có nguồn gốc thiên nhiên có tác dụng cạnh tranh cơ chất với enzyme chuyển hóa PAR CYP2E1; các chất có tác dụng chống oxy hóa, loại bỏ gốc tự do, các chất giàu lưu huỳnh, chất có tác dụng kháng viêm ức chế sản sinh NO hoặc chất có tác dụng nhuận ruột, rửa ruột là những chất đã và đang được sử dụng để điều trị ngộ độc gan do PAR.

#### **4.2.2.1. Các thuốc/ thảo dược có tác dụng cạnh tranh CYP2E1**

Các loài thảo dược thuộc chi Ngũ vị tử *Schisandra* (họ Ngũ vị *Schisandraceae*) có tác dụng bảo vệ gan chống lại tổn thương gan do PAR. Các hoạt chất khung lignan chiết xuất từ loài *S. sphenanthera* trong đó có Schisandrol B đã được chứng minh là làm giảm độc tính gan PAR nhờ tác dụng ức chế hoạt tính enzyme của CYP-450, giảm tạo thành NAPQI, điều chỉnh giảm p53/p21 và điều chỉnh tăng các lộ trình tín hiệu khác để tạo điều kiện sửa chữa mô gan [8]. Dịch chiết *Schisandra chinensis* và Schisandrol B cũng làm giảm suy kiệt glutathione, giảm nồng độ PAR trong máu và do vậy làm giảm thiểu độc trên gan do quá liều PAR [9]. Hợp chất kaempferol một flavonoid phổ biến trong các loài thực vật có tác dụng ức chế CYP-2E1 nhưng lại cảm ứng enzyme UDP glucuronosyltransferase tăng sinh sản phẩm liên hợp PAR-glucuronide và do vậy PAR nhanh chóng bị thải loại ra ngoài qua nước tiểu. Hiện nay, kaempferol đang được thử nghiệm là phương pháp mới điều trị hoại tử gan do quá liều PAR và phòng ngừa suy gan cấp [10]. Ngoài kaempferol, các hợp chất thiên nhiên cũng có bảo vệ tế bào gan khỏi bị hủy hoại do quá liều paracetamol bao gồm các flavonoid như resveratrol [11], rutin [12], naringin [13], isoquercitrin [14], luteolin [15], apigenin glucoside (saponarin) [16], quercetin [17,18], gốc quinone như rhein [19], thymoquinone [20], xanthone như mangiferin (chiết tách từ vỏ thân và lá cây xoài *Mangifera indica*, họ *Anacardiaceae*) [21], các lignan [22], có tác dụng làm giảm sản sinh NAPQI và ức chế lộ trình hủy tế bào. Các dịch chiết thực vật như dịch chiết nước Đan sâm (*Salvia miltiorrhiza*, họ Hoa môi *Lamiaceae*) giàu acid salvianolic A-B [23,24], dịch chiết nấm *Pleurotus ostreatus* [25], dịch chiết lá artiso (*Cynara scolymus*, họ Cúc *Asteraceae*) [26] cũng đều có tác dụng phục hồi gan sau khi bị hủy hoại bởi quá liều paracetamol.

#### **4.2.2.2. Các chất chống oxy hóa, loại bỏ gốc tự do**

Sử dụng các chất chống oxy hóa để loại bỏ gốc tự do ROS: các vitamin như vitamin D3 [27] và thực phẩm tươi mang màu chứa nhiều các chất chống oxy hóa, chống lại các gốc tự do. Lycopene một carotenoid màu đỏ tươi có nhiều trong nhiều loại rau quả có màu đỏ như gấc, cà chua, dưa hấu, đu đủ, ổi đỏ có tác dụng bắt giữ gốc tự do ROS và giảm các hư hại gây ra cho ty thể [28]. Dịch chiết quả dâu (*Rubus coreanus*, họ Dâu tằm *Moraceae*) [29], dịch chiết các loại



**Hình 5.** Sơ đồ mô tả lộ trình sinh tổng hợp glutathione tại gan

rau củ quả chứa nhiều các chất chống oxy hóa như polyphenols, anthocyanin, flavonoids có tác dụng kích thích hệ enzyme chống oxy hóa loại bỏ gốc tự do và giảm thiểu độc tế bào gan gây ra do quá liều paracetamol [30]. Các hoạt chất thiên nhiên như naringenin [31], gallic acid, curcumin (từ củ Nghệ *Curcuma longa*), 6-gingerol (từ củ gừng *Zingiber officinale*), magnolol (từ vỏ cây mộc lan *Magnolia officinalis*), baicalin (từ rễ cây Hoàng cầm *Scutellaria baicalensis*), silymarin (từ cây cúc sữa *Silybum marianum*), paeonol (từ hoa mẫu đơn *Paeonia achrnomsa*) là những chất chống oxy hóa điển hình đã được thử nghiệm có tác dụng giải độc gan gây ra bởi paracetamol trên các mô hình thí nghiệm hoặc trên lâm sàng [2].

#### 4.2.2.3. Các loại thực phẩm và thuốc giàu lưu huỳnh

Glutathione loại bỏ NAPQI độc cho tế bào gan là một peptid gồm 3 acid amin Glu-Cys-Gly, được tổng hợp từ các acid amine thành phần là glutamate, cysteine và glycine, qua 2 giai đoạn, dưới tác dụng của các enzyme  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase và glutathione synthetase (Hình 5). Do vậy, việc cung cấp nhiều các acid amin trên có thể kích thích quá trình tổng hợp glutathione và do đó tăng cường giải độc gan do quá liều PAR.

Các loại thực phẩm như sữa đậu nành chứa nhiều acid amin cysteine, methionine, các cây thuốc như bồ công anh (*Lactuca indica*, họ Cúc Asteraceae), táo biển, rong sụn, rong đỏ, hành, các loài cây họ cải chứa nhiều các hoạt chất giàu lưu huỳnh như N-acetylcysteine ethyl ester là nguồn nguyên liệu giúp tăng cường sinh tổng hợp glutathione trong gan để loại bỏ NAPQI độc.

#### 4.2.2.4. Các chất có tác dụng ức chế sản sinh NO

Nitric oxide (NO) là phân tử sinh học đóng vai trò quan trọng trong các phản ứng viêm và miễn dịch. NO được sinh tổng hợp từ

L-arginine bởi các enzyme - các nitric oxide synthase (NOS) là endothelial NOS (eNOS), neural NOS (nNOS) và inducible NOS (iNOS). Các tác nhân có tác dụng trực tiếp ức chế các enzyme NOS hoặc gián tiếp ức chế thông qua các lộ trình trung gian cũng có tác dụng ức chế sản sinh NO và trong trường hợp ngộ độc do quá liều paracetamol có thể làm giảm sinh gốc tự do peroxynitrite  $\text{ONOO}^{\ominus}$  và do vậy, sẽ giảm độc tính tới tế bào gan.

#### 4.2.2.5. Các chất hoặc thuốc có tác dụng làm sạch ruột

Sử dụng than hoạt tính để làm sạch ruột ngay những giờ đầu tiên uống quá liều PAR. Than hoạt tính hoặc chất gây nôn Ipeca có thể làm giảm nồng độ PAR trong huyết thanh ngay cả sau khi quá trình hấp thu hoàn tất.

#### 4.2.3. Các thuốc được dùng để điều trị hoại tử gan

Hiện nay, thuốc đầu tay điều trị quá liều PAR là sử dụng N-acetylcysteine (NAC) để phòng ngừa suy gan cấp và hoại tử gan. NAC cung cấp chất đầu cysteine có vai trò duy trì nồng độ glutathione lưu trữ nội tế bào để loại bỏ chất chuyển hóa NAPQI. Phần lớn các bệnh nhân được điều trị bằng NAC trong vòng 8h đầu sau khi sử dụng quá liều PAR có thể phòng tránh được ngộ độc gan tiến triển và suy gan cấp. Methionin cũng là thuốc kháng độc giống như NAC nhưng rẻ hơn. Methionin chỉ có ở dạng thuốc uống với liều dùng là 2,5 g/ mỗi 4 h, lặp lại 3-4 lần. Nên với những bệnh nhân bị nôn nhiều hoặc bị hôn mê thì phải dùng NAC dạng tiêm tĩnh mạch.

Ngoài ra, theo tài liệu công bố, bằng nghiên cứu mô bệnh học, phân tích chức năng cơ quan và các thông số oxy hóa các tác giả cho thấy chất curcumin chiết tách từ củ Nghệ (*Curcuma longa*, họ Gừng *Zingiberaceae*) còn có khả năng làm giảm đáng kể tác dụng độc hại

**Bảng 1.** Một số các thuốc/hoạt chất thiên nhiên hay được chỉ định để phục hồi chức năng ty thể

Phân loại	Thuốc / hợp chất	Nguồn
Vitamins	Vitamins C, D, E, thiamine (Vit B1), riboflavin (Vit B2)	Thức ăn, thực vật, tổng hợp
Khoáng chất	Magnesium, calcium, phosphate	Thức ăn, thực vật, tổng hợp
Chất béo	Phospholipids màng, acid béo không bão hòa	Thịt, cá, thực phẩm bổ sung
Đồng yếu tố (Cofactors)	CoQ10, $\alpha$ -lipoic acid, NADH, nicotinic acid	Thức ăn, thực vật, tổng hợp, thực phẩm bổ sung
Protein vận chuyển	L-Carnitine, phospholipids membrane	Thức ăn, thực vật, thực phẩm bổ sung
Chất chống oxy hóa	CoQ10, $\alpha$ -lipoic acid, NADH, glutathione, polyphenols	Các loại hoa quả tươi, thức ăn
Thảo dược	Curcumin, schisandrin	Củ nghệ, gừng, ngũ vị tử

do quá liều paracetamol đối với gan và thận. Hơn nữa, curcumin có khả năng được sử dụng trong liệu pháp phối hợp với NAC, làm giảm đáng kể liều điều trị của NAC và do đó, tác dụng phụ của NAC [32]. Coenzyme Q10 (CoQ10 [ubiquinone]) là đồng yếu tố và thành phần chính của chuỗi vận chuyển điện tử trong ty thể và được coi là một trong những chất bổ sung tự nhiên được sử dụng rộng rãi nhất để hồi phục ty thể. Ngoài ra, một số các thuốc/ hoạt chất thiên nhiên hay được chỉ định để phục hồi chức năng ti thể được trình bày trong Bảng 1 [33].

Xử trí quá liều paracetamol dựa trên bệnh sử chi tiết, khám lâm sàng, sinh hóa cơ bản, nồng độ paracetamol trong huyết thanh ban đầu và vào 4 giờ sau khi uống và cân nhắc điều trị bằng thuốc giải độc, N - acetylcysteine và các loại thuốc khác. Hiện nay, chưa phát hiện được thuốc có tác dụng kích thích sinh tổng hợp ty thể, tuy nhiên, có nhiều loại thuốc có tác dụng gián tiếp lên lộ trình lên quá trình này như tetrahydrobiopterin (BH4) ức chế enzyme eNOS, resveratrol hoạt hóa lộ trình PI3K/AKT/eNOS và các chất đánh dấu sinh tổng hợp ty thể, chất ức chế phosphodiesterase typ 5 (PDE-5) làm tăng sinh tổng hợp DNA ty thể [34]. Các loại thuốc khác như thuốc ức chế men chuyển (Angiotensin converting enzyme - ACE) như captopril (có chứa gốc lưu huỳnh) [35], lisinopril, thuốc chẹn kênh canxi amlodipine, hoặc thuốc điều trị bệnh gut allopurinol [36], thuốc điều trị tiểu đường metformin [37] cũng đã được chứng minh có tác động tích cực ức chế lộ trình gây độc gan do paracetamol gây ra. Tuy nhiên, việc sử

dụng các loại thuốc này phải có sự hướng dẫn và theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc.

### 5. Kết luận

Trên cơ sở cơ chế gây bệnh liên quan đến ty thể này, hiện nay, cách điều trị hoại tử gan do quá liều paracetamol bao gồm: (1) tránh sử dụng các thuốc, rượu và thảo dược có tác dụng cảm ứng enzyme CYP-450 (CYP2E1) làm tăng nồng độ chất chuyển hóa độc NAPQI, tránh cả các chất có tác dụng cạnh tranh chuyển hóa glucuronidation để tăng thải trừ các chất chuyển hóa không độc ra khỏi cơ thể; (2) cần tăng cường sử dụng các chất và thảo dược có tác dụng cạnh tranh CYP2E1 để làm giảm lượng NAPQI sinh ra, tăng sử dụng các chất chống oxy hóa để loại bỏ gốc tự do ROS như các vitamin và thực phẩm tươi mang màu chứa nhiều các chất chống oxy hóa, chống lại các gốc tự do như lycopene, anthocyanin; (3) tăng sử dụng các loại thực phẩm và thuốc giàu lưu huỳnh chứa nhiều acid amin cysteine, methionine như sữa đậu nành, tảo biển, rong sụn, rong đỏ, hành, các loài cây họ cải, để tăng cường sinh tổng hợp glutathion loại bỏ NAPQI độc; (4) quá trình kích thích sinh tổng hợp ty thể rất quan trọng cho phục hồi gan, các loại thuốc như captopril, lisinopril, allopurinol, metformin hiện đang được sử dụng trên lâm sàng để điều trị bệnh tim mạch, bệnh gút và tiểu đường cũng đã được chứng minh tác động lên lộ trình tín hiệu kích thích sinh tổng hợp ty thể và giải độc gan do quá liều paracetamol. Tuy nhiên, việc sử dụng các loại thuốc điều trị này cần phải có sự hướng dẫn của thầy thuốc.

## Tài liệu tham khảo

- [1] X. Wang, Q. Wu, A. Liu, A. Anadon, J.L. Rodriguez, M.R. Martinez-Larranaga, Z. Yuan, M.A. Martinez, Paracetamol: overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds in vivo and in vitro, *Drug metabolism reviews* 49(4) (2017) 395-437.
- [2] M. Yan, Y. Huo, S. Yin, H. Hu, Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions, *Redox Biol* 17 (2018) 274-283.
- [3] H. Jaeschke, M.R. McGill, A. Ramachandran, Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity, *Drug metabolism reviews* 44(1) (2012) 88-106.
- [4] A. Ramachandran, H. Jaeschke, Chapter Seven - Acetaminophen hepatotoxicity: A mitochondrial perspective, in: A. Ramachandran, H. Jaeschke (Eds.), *Advances in Pharmacology*, Academic Press 2019, pp. 195-219.
- [5] E.S. Fisher, S.C. Curry, Chapter Ten - Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity, in: A. Ramachandran, H. Jaeschke (Eds.), *Advances in Pharmacology*, Academic Press 2019, pp. 263-272.
- [6] M.M. Clemens, M.R. McGill, U. Apte, Chapter Nine - Mechanisms and biomarkers of liver regeneration after drug-induced liver injury, in: A. Ramachandran, H. Jaeschke (Eds.), *Advances in Pharmacology*, Academic Press 2019, pp. 241-262.
- [7] E. Yoon, A. Babar, M. Choudhary, M. Kutner, N. Prysopoulos, Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update, *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 4 (2016) 131-142.
- [8] Y.-m. Jiang, Y. Wang, H.-s. Tan, T. Yu, X.-m. Fan, P. Chen, H. Zeng, M. Huang, H.-c. Bi, Schisandrol B protects against acetaminophen-induced acute hepatotoxicity in mice via activation of the NRF2/ARE signaling pathway, *Acta Pharmacologica Sinica* 37 (2016) 382.
- [9] Y. Jiang, X. Fan, Y. Wang, H.-s. Tan, P. Chen, H. Zeng, M. Huang, H. Bi, Hepato-protective effects of six schisandra lignans on acetaminophen-induced liver injury are partially associated with the inhibition of CYP-mediated bioactivation., *Chem Biol Interactions* 231 (2015) 83-89.
- [10] M.-S. Tsai, Y.-H. Wang, Y.-Y. Lai, H.-K. Tsou, G.-G. Liou, J.-L. Ko, S.-H. Wang, Kaempferol protects against propacetamol-induced acute liver injury through CYP2E1 inactivation, UGT1A1 activation, and attenuation of oxidative stress, inflammation and apoptosis in mice, *Toxicology Letters* 290 (2018) 97-109.
- [11] Y. Wang, Y. Jiang, X. Fan, H. Tan, H. Zeng, Y. Wang, P. Chen, M. Huang, H. Bi, Hepato-protective effect of resveratrol against acetaminophen-induced liver injury is associated with inhibition of CYP-mediated bioactivation and regulation of SIRT1-p53 signaling pathways *Toxicology Letters* 236 (2015) 82-89.
- [12] K.H. Janbaz, S.A. Saeed, A.H. Gilani, Protective effect of rutin on paracetamol- and CCl4-induced hepatotoxicity in rodents, *Fitoterapia* 73(7) (2002) 557-563.
- [13] M. Adil, A.D. Kandhare, P. Ghosh, S. Venkata, K.S. Raygude, S.L. Bodhankar, Ameliorative effect of naringin in acetaminophen-induced hepatic and renal toxicity in laboratory rats: role of FXR and KIM-1, *Renal failure* 38(6) (2016) 1007-20.
- [14] W. Xie, M. Wang, C. Chen, X. Zhang, M.F. Melzig, Hepatoprotective effect of isoquercitrin against acetaminophen-induced liver injury, *Life sciences* 152 (2016) 180-9.
- [15] S. Shanmugam, P. Thangaraj, B.D.S. Lima, R. Chandran, A.A. de Souza Araujo, N. Narain, M.R. Serafini, L.J.Q. Junior, Effects of luteolin and quercetin 3-beta-d-glucoside identified from *Passiflora subpeltata* leaves against acetaminophen induced hepatotoxicity in rats, *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 83 (2016) 1278-1285.
- [16] R. Simeonova, V. Vitcheva, M. Kondeva-Burdina, I. Krasteva, V. Manov, M. Mitcheva, Hepatoprotective and antioxidant effects of saponarin, isolated from *Gypsophila*



trichotoma Wend. on paracetamol-induced liver damage in rats, *BioMed research international* 2013 (2013) 757126-757126.

[17] M.M. El-Shafey, G.M. Abd-Allah, A.M. Mohamadin, G.I. Harisa, A.D. Marice, Quercetin protects against acetaminophen-induced hepatorenal toxicity by reducing reactive oxygen and nitrogen species, *Pathophysiology : the official journal of the International Society for Pathophysiology* 22(1) (2015) 49-55.

[18] R. Pingili, A.K. Pawar, S.R. Challa, Quercetin reduced the formation of N-acetyl-p-benzoquinoneimine, a toxic metabolite of paracetamol in rats and isolated rat hepatocytes, *Phytotherapy research : PTR* 33(7) (2019) 1770-1783.

[19] Y.L. Zhao, G.D. Zhou, H.B. Yang, J.B. Wang, L.M. Shan, R.S. Li, X.H. Xiao, Rhein protects against acetaminophen-induced hepatic and renal toxicity, *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 49(8) (2011) 1705-10.

[20] M.N. Nagi, H.A. Almakki, M.M. Sayed-Ahmed, A.M. Al-Bekairi, Thymoquinone supplementation reverses acetaminophen-induced oxidative stress, nitric oxide production and energy decline in mice liver, *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 48(8-9) (2010) 2361-5.

[21] A. Chowdhury, J. Lu, R. Zhang, J. Nabila, H. Gao, Z. Wan, I. Adelusi Temitope, X. Yin, Y. Sun, Mangiferin ameliorates acetaminophen-induced hepatotoxicity through APAP-Cys and JNK modulation, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 117 (2019) 109097.

[22] H.Y. Kay, Y.W. Kim, D.H. Ryu, S.H. Sung, S.J. Hwang, S.G. Kim, Nrf2-mediated liver protection by sauchinone, an antioxidant lignan, from acetaminophen toxicity through the PKC $\delta$ -GSK3 $\beta$  pathway, *British journal of pharmacology* 163(8) (2011) 1653-1665.

[23] X. Zhou, C.M. Cheung, J.M. Yang, P.M. Or, W.Y. Lee, J.H. Yeung, Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) water extract inhibits paracetamol-induced toxicity in primary rat hepatocytes via reducing CYP2E1 activity and oxidative stress, *J Pharm Pharmacol* 67(7) (2015) 980-9.

[24] M. Lin, X. Zhai, G. Wang, X. Tian, D. Gao, L. Shi, H. Wu, Q. Fan, J. Peng, K. Liu, J. Yao, Salvianolic acid B protects against acetaminophen hepatotoxicity by inducing Nrf2 and phase II detoxification gene expression via activation of the PI3K and PKC signaling pathways, *Journal of Pharmacological Sciences* 127(2) (2015) 203-210.

[25] Y.M. Naguib, R.M. Azmy, R.M. Samaka, M.F. Salem, Pleurotus ostreatus opposes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in acetaminophen-induced hepato-renal injury, *BMC Complement Altern Med* 14 (2014) 494-494.

[26] E.M. El Morsy, R. Kamel, Protective effect of artichoke leaf extract against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats, *Pharmaceutical biology* 53(2) (2015) 167-73.

[27] H. Almasmoum, B. Refaat, M.M. Ghaith, R.A. Almainani, S. Idris, J. Ahmad, A.H. Abdelghany, M.A. BaSalamah, M. El-Boshy, Protective effect of Vitamin D3 against lead induced hepatotoxicity, oxidative stress, immunosuppressive and calcium homeostasis disorders in rat, *Environmental toxicology and pharmacology* 72 (2019) 103246.

[28] A.C.B. Bandeira, T.P. da Silva, G.R. de Araujo, C.M. Araujo, R.C. da Silva, W.G. Lima, F.S. Bezerra, D.C. Costa, Lycopene inhibits reactive oxygen species production in SK-Hep-1 cells and attenuates acetaminophen-induced liver injury in C57BL/6 mice, *Chem Biol Interact* 263 (2017) 7-17.

[29] L. Chen, K. Li, Q. Liu, J.L. Quiles, R. Filosa, M.A. Kamal, F. Wang, G. Kai, X. Zou, H. Teng, J. Xiao, Protective effects of raspberry on the oxidative damage in HepG2 cells through Keap1/Nrf2-dependent signaling pathway, *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* (2019) 110781.

[30] V.L. Truong, S.Y. Ko, M. Jun, W.S. Jeong, Quercitrin from *Toona sinensis* (Juss.) M.Roem. Attenuates Acetaminophen-Induced Acute Liver Toxicity in HepG2 Cells and Mice through Induction of Antioxidant Machinery and Inhibition of Inflammation, *Nutrients* 8(7) (2016).

[31] M.R. de Oliveira, I.C. Custódio de Souza, C.R. Fürstenau, Promotion of

mitochondrial protection by naringenin in methylglyoxal-treated SH-SY5Y cells: Involvement of the Nrf2/GSH axis, *Chemico-Biological Interactions* 310 (2019) 108728.

[32] E. Kheradpezhoh, M.-R. Panjehshahin, R. Miri, K. Javidnia, A. Noorafshan, A. Monabati, A.-R. Dehpour, Curcumin protects rats against acetaminophen-induced hepatorenal damages and shows synergistic activity with N-acetyl cysteine, *European Journal of Pharmacology* 628(1) (2010) 274-281.

[33] N.G. L., Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment With Natural Supplements. , *Integrative medicine (Encinitas, Calif.)* 13(4) (2014) 35–43.

[34] J. Marquez, S.R. Lee, N. Kim, J. Han, Rescue of Heart Failure by Mitochondrial Recovery, *Int Neurourol J.* 20(1) (2016) 5-12.

[35] T.M. Al-Shaikh, M.M.E. Mudawi, A.Y.A. Yassin, R.S. Habeballa, V.R. Chidrawar, Hepatoprotective Effect of Captopril on Liver Toxicity Induced by High and Low Dose of Paracetamol

in Rats: Histological Study, *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Health Care* 8(3) (2016) 92-99.

[36] N.E.M. Mohammed, B.A.S. Messiha, A.A. Abo-Saif, Effect of amlodipine, lisinopril and allopurinol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats, *Saudi Pharmaceutical Journal* 24(6) (2016) 635-644.

[37] Y.-H. Kim, J.H. Hwang, K.-S. Kim, J.-R. Noh, D.-H. Choi, D.-K. Kim, S. Tadi, Y.-H. Yim, H.-S. Choi, C.-H. Lee, Metformin ameliorates acetaminophen hepatotoxicity via Gadd45 $\beta$ -dependent regulation of JNK signaling in mice, *Journal of Hepatology* 63(1) (2015) 75-82.