

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU
TỪ MÁU CUỐNG Rốn ĐẾN TĂNG SINH VÀ
DI CƯ NGUYÊN BÀO SỢI DA

Ngô Minh Đức^{1,2}, Chu Anh Tuấn², Đỗ Xuân Hai¹, Đinh Văn Hân²
Nguyễn Thị Hương², Nguyễn Văn Phòng³, Kheng Monysoksonvann⁴*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của huyết tương giàu tiểu cầu (platelet-rich plasma - PRP) máu cuống rốn (MCR) của người với nồng độ khác nhau đến hình thái, sự tăng sinh và di cư của nguyên bào sợi (NBS) da người. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu trên 6 mẫu MCR khoẻ mạnh được tách chiết PRP bằng bộ New-PRP Pro kit GeneWorld V.10. PRP với các nồng độ 5%, 10%, 15% và 20% được đưa vào môi trường nuôi cấy; đánh giá hình thái, sự tăng sinh và di cư của NBS da người. **Kết quả:** PRP ở các nồng độ đều kích thích tăng sinh và di cư NBS tốt hơn nhóm chứng, với hình thái NBS bình thường, khoẻ, ở nồng độ 15% là tốt nhất; ở nồng độ 20%, tế bào (TB) có tăng sinh, di cư nhiều hơn nhóm nghiên cứu nhưng có hiện tượng TB già, chết. **Kết luận:** Trong *in vitro*, huyết tương giàu tiểu cầu từ MCR có tác dụng kích thích tăng sinh và di cư của NBS da người.

Từ khoá: Huyết tương giàu tiểu cầu; Máu cuống rốn; Tăng sinh; Di cư; Nguyên bào sợi.

STUDY ON THE EFFECT OF UMBILICAL CORD BLOOD
PLATELET-RICH PLASMA ON THE PROLIFERATION AND
MIGRATION OF SKIN FIBROBLASTS

Abstract

Objectives: To evaluate the effects of human umbilical cord blood platelet-rich plasma (PRP) at different concentrations on the morphology, proliferation, and migration

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Bổng Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y

³Bệnh viện Quốc tế Sản Nhi Hải Phòng

⁴Bệnh viện Quân y Trung ương 179 Campuchia

*Tác giả liên hệ: Ngô Minh Đức (yducqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 23/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 05/11/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1030>

of human skin fibroblasts. **Methods:** A prospective study was conducted using 6 healthy umbilical cord blood samples with PRP extracted using the New-PRP Pro kit GeneWorld V.10. PRP at concentrations of 5%, 10%, 15%, and 20% was added to the culture medium and evaluated the morphology, proliferation, and migration of human skin fibroblasts. **Results:** PRP at all concentrations stimulated fibroblast proliferation and migration better than the control group, with normal, healthy fibroblast morphology, the concentration of 15% was the most effective; at a concentration of 20%, cells showed increased proliferation and migration compared to the study group, but there was also a phenomenon of cell aging and death. **Conclusion:** *In vitro*, PRP from umbilical cord blood stimulates proliferation and migration of human dermal fibroblasts.

Keywords: Platelet-rich plasma; Umbilical cord blood; Proliferation; Migration; Fibroblast.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiểu cầu kích hoạt tiết ra các yếu tố tăng trưởng giúp bắt đầu quá trình liền vết thương sinh lý, bao gồm yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (Platelet-derived growth factor - PDGF), yếu tố tăng trưởng biến đổi - beta (Transforming growth factor beta - TGF- β), yếu tố tăng trưởng giống insulin-1 (Insulin-like growth factor - IGF-1), yếu tố tăng trưởng biểu bì (Epidermal growth factor - EGF) và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vascular endothelial growth factor - VEGF), cũng như các thành phần huyết tương fibrin, fibronectin và vitronectin [1]. PRP được ứng dụng rộng rãi trong điều trị vết thương mạn tính thông qua sửa chữa nhiều loại tế bào, trong đó có NBS [2]. Những vết thương mạn tính, lâu liền thường xuất

hiện trên cơ địa bệnh nhân có bệnh lý kèm theo; việc áp dụng PRP tự thân có nhiều ưu điểm nhưng trên những bệnh nhân này lại gặp khó khăn trong ứng dụng. PRP từ MCR người là nguồn máu với nhiều ưu điểm như sẵn có, quy trình thu hồi, tách chiết không quá phức tạp, chứa hàm lượng các yếu tố tăng trưởng (GF) cao. Để xác định vai trò của PRP MCR trong liền vết thương, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá ảnh hưởng của PRP MCR đến sự tăng sinh và di cư của NBS da người.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

6 mẫu MCR ngay sau sinh từ thai phụ khỏe mạnh.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: Sản phụ không có các bệnh lý kèm theo như bệnh bẩm sinh, bệnh lao, bệnh ung thư, bệnh tự miễn, bệnh tâm thần, được sàng lọc HIV, HBV, HCV có kết quả âm tính, độ tuổi 20 - 45; sản phụ không có tiền sử các bệnh lý về sản khoa, không có các tai biến sản khoa. Tuổi thai từ > 36 tuần; sinh trước 24 giờ tính từ lúc vỡ ối; cân nặng của trẻ sơ sinh $\geq 2,800\text{g}$.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu*: Lấy MCR tại Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Quân y 103; nghiên cứu *in vitro*

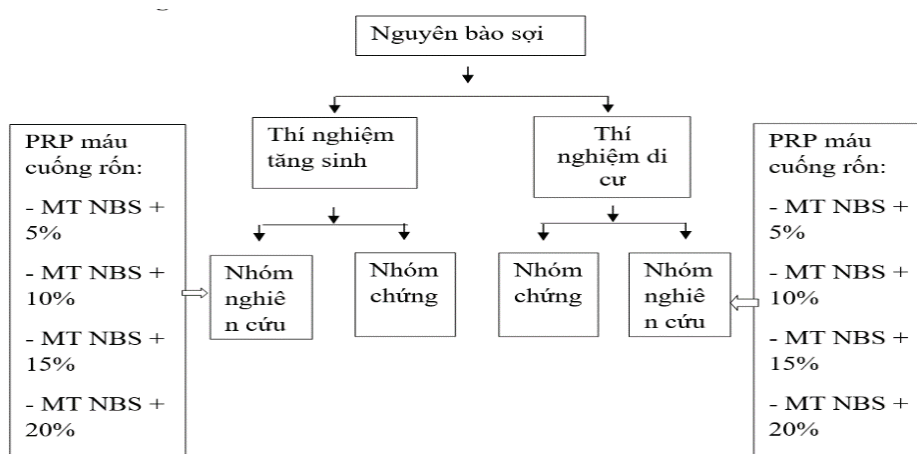
tại Labo nghiên cứu thuộc Bệnh viện Bổng Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y. Thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2023 - 12/2023.

2. Nguyên vật liệu, trang thiết bị

Phòng sạch nuôi cấy TB tiêu chuẩn, đầy đủ các trang thiết bị, hoá chất. Bộ dụng cụ tách chiết PRP: Bộ kit New-PRP Pro kit GeneWorld (bộ kit tách chiết PRP đạt chuẩn được Bộ Y tế cấp phép); NBS da người (Dermal Fibroblasts; Normal, Human, Adult, Code 'PCS-201-012' hãng ATCC sản xuất).

3. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu tiền cứu với cỡ mẫu thuận tiện.



Hình 1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.

* *Tăng sinh nhân rộng NBS*: Mẫu NBS sau khi được bảo quản lạnh sâu sẽ được rã đông, nuôi cấy, nhân rộng số lượng NBS bằng quy trình cấy chuyển dùng Trypsin/EDTA với số lượng 0,1 mL/cm². Cấy chuyển đạt mật độ 5.000 TB/cm² và sử dụng vào nội dung nghiên cứu.

* *Xác định số lượng, tỷ lệ sống và chất lượng của TB:*

Đếm số lượng TB trong buồng đếm Neubauer, nhuộm Trypan Blue: Đếm số lượng TB dưới kính hiển vi trên đơn vị diện tích bằng 1mm^2 , tại trung tâm và 4 góc (5 khu vực) trong buồng đếm Neubauer, sau đó chia 5. Số lượng TB được tính theo công thức: $C = n/v$. Trong đó, n: Số lượng TB đã đếm được trong buồng đếm; v: Thể tích đếm (mL); C: Nồng độ TB (TB/mL). Trong buồng đếm Neubaeur có thể tích $0,1\text{mm}^3 = 1.10^{-4} \text{ mL}$ do đó, công thức tính là: $C = n \times 10^4/\text{mL}$.

Xác định tỷ lệ sống của fibroblasts nuôi cấy: Nhóm nghiên cứu sử dụng phương pháp nhuộm xanh trypan của Kaltenbach và CS (1958) [3]. Thu hỗn dịch TB trong chai nuôi cấy bằng quá trình sử dụng trypsin và ly tâm. Trộn lẫn 1mL giọt hỗn dịch TB với 1mL giọt xanh trypan 0,4%. Đưa hỗn dịch TB và xanh trypan đã trộn lẫn vào buồng đếm, đếm tổng số TB và số TB bắt màu xanh (TB chết). Tỷ lệ TB chết có trong mẫu được xác định như sau: Tỷ lệ TB chết (%) = $(\text{Số TB chết}/\text{Tổng số TB}) \times 100\%$.

Đánh giá chất lượng TB: Theo dõi hình dạng TB, tình trạng bào tương và nhân TB bằng cách soi TB trên kính

hiển vi đảo ngược (TB sống), kính hiển vi quang học (tiêu bản nhuộm Giemsa) ở độ phóng đại 40 - 400X.

TB NBS bình thường: TB dạng hình thoi, hình sao, các TB nằm sát nhau, phát triển hình cuộn xoắn. Bào tương trải dài về 2 cực TB, không có không bào. Nhân hình tròn, bắt màu Giemsa đậm, không có hình nhân quái, nhân chia. Trạng thái già của TB (senescence): TB thuôn dài, mất hình dạng đặc trưng là hình sao. Quần thể TB thưa thớt, không mọc hình cuộn xoắn mặc dù thay môi trường nhiều lần. Số lượng TB giảm dần, có nhiều mảnh vỡ của TB, bào tương có chứa các không bào.

* *Đánh giá sự tăng sinh của NBS nuôi cấy:*

Bước 1. Cấy NBS mật độ $5.000/\text{cm}^2$ vào đĩa nuôi cấy 6 giếng trong môi trường tăng trưởng của NBS là DMEM có 10%FBS, 1% AB trong 24 giờ để các TB kết dính vào bề mặt nuôi cấy.

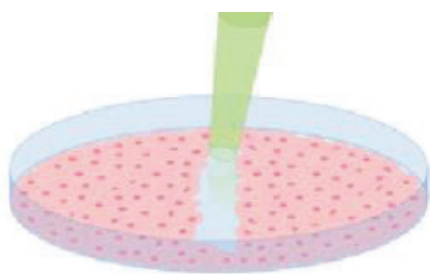
Bước 2. Chia thí nghiệm làm 2 nhóm: Nhóm I (nhóm chứng thay môi trường tăng trưởng của NBS); nhóm II (nhóm nghiên cứu lần lượt thay các môi trường có bổ sung PRP MCR) lần lượt là: MT NBS + PRP 5%; MT NBS + PRP 10%; MT NBS + PRP 15% và MT NBS + PRP 20%. 24 giờ sau khi các TB bám dính vào bề mặt nuôi cấy, hút bỏ môi trường tăng trưởng NBS.

Sau đó, thay các môi trường tăng trưởng NBS vào nhóm chứng và môi trường có bổ sung PRP MCR vào nhóm nghiên cứu.

Bước 3. Hàng ngày thay môi trường nghiên cứu. Sau 72 giờ, tiến hành thu hoạch TB bằng quy trình trypsin, đếm số lượng TB và đánh giá tỷ lệ sống chết của TB.

** Đánh giá sự di cư của NBS nuôi cấy tại vết thương:*

Bước 1. Cấy NBS mật độ 5.000/cm² vào đĩa nuôi cấy 6 giếng trong môi trường tăng trưởng của NBS là DMEM có 10%FBS, 1% AB trong cho đến khi đạt độ che phủ kháng 80% đĩa nuôi cấy. Dùng đầu pipet 5mL vô trùng tạo một vết thương thực nghiệm trên đĩa nuôi cấy.



Hình 2. Hình ảnh tạo vết thương *in vitro*.

Bước 2. Chia thí nghiệm làm 2 nhóm: Nhóm I (nhóm chứng thay môi trường tăng trưởng của NBS), nhóm II (nhóm nghiên cứu lần lượt thay các môi trường có bổ sung PRP MCR) lần

lượt là: MT NBS + PRP 5%; MT NBS + PRP 10%; MT NBS + PRP 15% và MT NBS + PRP 20%. 24 giờ sau khi các TB bám dính vào bề mặt nuôi cấy thì hút bỏ môi trường tăng trưởng NBS. Sau đó, thay các môi trường tăng trưởng NBS vào nhóm chứng và môi trường có bổ sung PRP MCR vào nhóm nghiên cứu.

Bước 3. Hình ảnh khu vực vết thương được chụp sau mỗi 24 giờ bằng kính hiển vi đối pha. Từ đó, đánh giá hình ảnh vết thương khép kín dần. Thay môi trường nghiên cứu sau mỗi 24 giờ cho đến khi các vết thương lành thì kết thúc thí nghiệm.

** Xử lý số liệu:* Các kết quả nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Các số liệu được thể hiện dưới dạng giá trị $\bar{X} \pm SD$. Giá trị p có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nội dung nghiên cứu được thông qua Tiểu ban chuyên môn đánh giá theo Quyết định số 4692/QĐ-HĐTSSDH ngày 18/11/2022, được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Bệnh viện Quân y 103 (chứng nhận số 14/CNChT-HĐĐĐ ngày 06/01/2023). Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

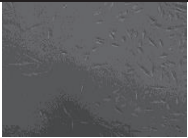
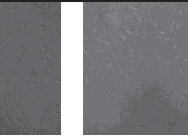
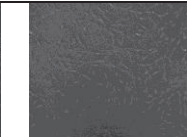
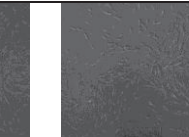
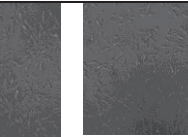
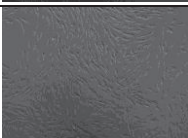
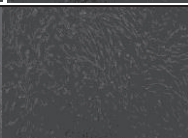
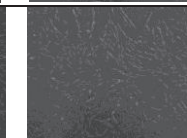
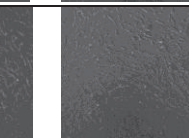
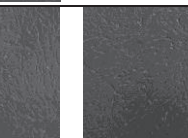
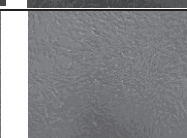
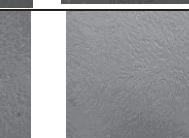
1. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của PRP MCR đến sự tăng sinh của NBS

Bảng 1. Số lượng trung bình NBS trên vi trường đánh giá tăng sinh của TB.

Mẫu PRP	Nhóm chứng (1)	Môi trường nuôi cấy với các nồng độ PRP			
		PRP 5% (2)	PRP 10% (3)	PRP 15% (4)	PRP 20% (5)
PRP1	5,7	6,1	6,7	7,5`	6,6 (0,4% TB chết)
PRP2	5,8	7,4	7,8	7,4	7,3
PRP3	6,2	6,5	7,2	7,4	7,6 (1,25% TB chết)
PRP4	6,3	6,9	7,8	7,9 (0,3% TB chết)	7,7 (0,4% TB chết)
PRP5	6,4	7,5	7,2	7,9	7,5
PRP6	6,5	7,6	7,0	7,8	7,6
Trung bình	6,15 ± 0,33	7 ± 0,61	7,28 ± 0,44	7,65 ± 0,24	7,38 ± 0,41
		P _{1,2} = 0,009	P _{2,3} = 0,298	P _{3,4} = 0,123 P _{2,4} = 0,03	p _{4,5} = 0,135

(Đơn vị tính: x 10⁴/mL)

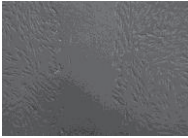
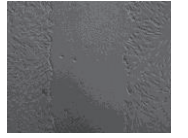
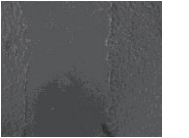
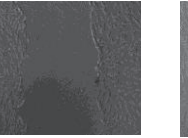
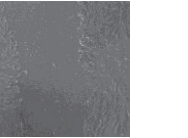
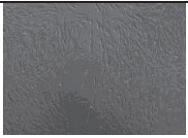
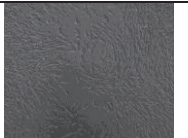
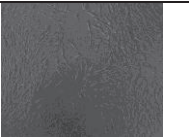
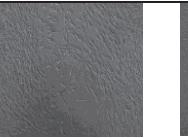
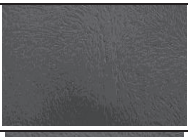
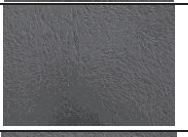
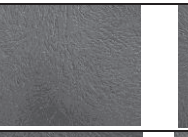
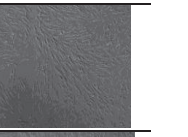
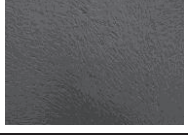
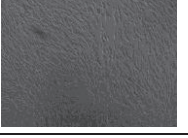
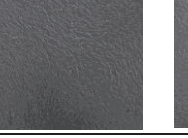
Ở môi trường PRP MCR có nồng độ 5%, 10%, 15% thấy NBS tăng sinh tốt, ở nồng độ 15% là tốt nhất; ở nồng độ 20%, TB có tăng sinh, số lượng TB sau trypsin cao hơn nhóm nghiên cứu nhưng có hiện tượng TB chết.

Ngày	Nhóm chứng	PRP 5%	PRP 10%	PRP 15%	PRP 20%
N0					
N1					
N2					
N3					

Hình 3. Hình ảnh kết quả đánh giá ảnh hưởng PRP MCR lên sự tăng sinh của NBS da.

Môi trường nuôi cấy có PRP MCR, NBS phát triển đều, hình thái TB non. Ở nồng độ PRP 20% vào môi trường nuôi cấy có hiện tượng NBS bị già hóa, có hiện tượng TB chết nổi lên.

2. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của PRP MCR đến sự di cư của NBS

Ngày	Nhóm chứng	PRP 5%	PRP 10%	PRP 15%	PRP 20%
N0					
N1					
N2					
N3					

Hình 4. Hình ảnh kết quả nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của PRP MCR đến sự di cư của NBS.

Nguyên bào sợi sau 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ có hiện tượng di cư che kín vết thương ở cả nhóm chứng và nhóm nghiên cứu. Sau 24 giờ, 48 giờ, ở PRP 15% có hiện tượng che kín vết thương sớm hơn các nhóm khác. Ở nồng độ PRP 20% vào môi trường nuôi cấy có hiện tượng NBS bị già hóa, có hiện tượng TB chết nổi lên.

BÀN LUẬN

Nguyên bào sợi được kích thích bởi các yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu và đóng vai trò quan trọng trong tất cả giai đoạn liền vết thương. Chúng điều phối toàn bộ quá trình sửa chữa bằng cách tạo ra một số phân tử điều hòa và liên kết TB khác có liên quan đến cơ chế chữa lành. Trong giai đoạn viêm, các NBS giúp tăng cường đáp ứng miễn dịch tại chỗ và kích hoạt các TB miễn dịch theo nhiều cách. NBS cũng rất quan trọng trong giai đoạn tăng sinh, được điều hòa bởi các chất trung gian gây viêm như C5a, fibronectin, PDGF, yếu tố tăng trưởng NBS (Fibroblast growth factor - FGF) và TGF- β , các NBS tăng sinh và góp phần tạo mạch cũng như hình thành mô hạt bằng cách tiết ra các phân tử tạo mạch, bao gồm VEGF, FGF, angiopoietin 1 (Ang-1) và Thrombospondin (TSP). Trong giai đoạn cuối cùng của quá trình liền vết thương, NBS còn có vai trò co rút vết thương.

Sử dụng PRP trong điều trị liền vết thương do thấy được vai trò của các yếu tố tăng trưởng (Growth factor - GF) giúp liền vết thương với nhiều cơ chế, trong đó có kích thích NBS. Các nghiên cứu trong nước chỉ ra PRP tự thân có hiệu quả làm giảm quá trình viêm, tăng sinh mạch máu và NBS, từ đó, tái cấu trúc lại chất nền ngoại bào tại chỗ vết thương mạn tính [4, 5]. Vì số lượng tiểu cầu thay đổi tùy theo các kit tách chiết PRP khác nhau, nghiên cứu của Kim và CS cho thấy khả năng kích hoạt tăng sinh NBS cao hơn khi sử dụng 5% PRP, khi so sánh với sử dụng 0% (đối chứng) và 10% PRP [6]. Nghiên cứu của LJ Xian chỉ ra PRP 10% thúc đẩy quá trình tái tạo vết thương, PRP 20% giúp tăng cường tình trạng viêm và lắng đọng collagen [7].

Hiện nay, nghiên cứu về PRP MCR chưa nhiều, một số nghiên cứu sử dụng PRP từ máu người cho khỏe mạnh. Các nghiên cứu về PRP MCR và PRP máu ngoại vi chỉ ra PRP trong MCR chứa hàm lượng PDGF-AB/BB và FGF-2 cao hơn đáng kể và có tác dụng tăng sinh các TB gốc trung mô. PRP được tạo ra từ MCR cũng chứa lượng VEGF lớn hơn, một GF quan trọng trong việc thúc đẩy quá trình hình thành mạch và tân mạch. Ngược lại, PRP có nguồn gốc từ máu ngoại vi của người trưởng thành chứa nhiều yếu tố 1 (Stromal cell-derived factor-1 - SDF-1)

có nguồn gốc từ TB mô đệm (SDF-1), có tác dụng kích thích hóa hướng động của TB gốc trung mô [8].

Nghiên cứu của E Anitua và CS với tỷ lệ cô đặc PRP tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, mức độ làm giàu tiểu cầu trung bình lần lượt đạt 2,4 lần và 2 lần ở các nhóm 18 - 35 tuổi và > 50 tuổi, mức độ tăng sinh và di cư NBS da phụ thuộc vào nồng độ PRP và cao nhất ở nồng độ 20% [9]. SS Hashemi và CS bằng phương thức chuẩn bị PRP của mình, đã so sánh PRP từ máu dây rốn và máu ngoại vi thấy tất cả nồng độ PRP MCR đều có tác dụng tăng sinh NBS da, tăng cao hơn ở nồng độ 10% và 20%, giảm hơn ở nồng độ 5% và 50% [10].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tất cả nồng độ PRP đều có tác dụng kích thích tăng sinh và di cư NBS da tương tự như tác dụng của PRP máu ngoại vi người khỏe mạnh đã được nghiên cứu. Về hình thái TB, TB phát triển bình thường, TB dạng hình thoi, hình sao, các TB nằm sát nhau, phát triển hình cuộn xoắn. Bào tương trải dài về 2 cực TB, không có không bào. Nhân hình tròn, bắt màu Giemsa đậm, không có hình nhân quái, nhân chia. Về số lượng TB, các nồng độ khác nhau của PRP đều có số lượng TB NBS non nhiều hơn nhóm chứng ($p < 0,05$). PRP ở nồng độ 5%, 10%, 15% và 20% đều kích thích tăng sinh NBS hơn nhóm chứng ($p < 0,05$), sự kích thích NBS

tăng dần theo nồng độ từ 5 - 15%, ở 15% là kích thích tăng số lượng NBS cao nhất. Đến nồng độ cao hơn, từ 20% thấy có hiện tượng TB già và chết, có thể đây là hiện tượng nồng độ PRP cao, độ pH thay đổi, nồng độ yếu tố tăng trưởng cao có thể cũng gây ức chế các hoạt động tăng sinh TB. Mẫu nghiên cứu PRP 20% với nồng độ các yếu tố tăng trưởng tiêu biểu là EGF và VEGF cao hơn ngưỡng tối ưu của sự phát triển NBS sử dụng dẫn tới ảnh hưởng đến khả năng tăng sinh của NBS. PRP MCR ở các nồng độ có tính an toàn với NBS, ở nồng độ 20% xảy ra hiện tượng TB chết, nhưng tỷ lệ thấp; các tỷ lệ PRP thấp hơn thì an toàn cao hơn, không có hiện tượng NBS chết.

Như vậy, trong trường hợp không có sẵn PRP tự thân, PRP từ MCR có thể được sử dụng với kỳ vọng tạo ra tác dụng tương tự hoặc tốt hơn đối với sự tăng sinh và di chuyển TB cần thiết và an toàn trong quá trình liền vết thương.

KẾT LUẬN

Trong *in vitro*, huyết tương giàu tiểu cầu từ MCR có tác dụng kích thích tăng sinh và di cư của NBS da người.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Bộ môn - Khoa Phụ sản, Bệnh viện Quân y 103, Khoa Cận lâm sàng, Khoa Labo nghiên cứu, ứng dụng trong điều trị vết thương, bỏng, Bệnh viện Bỏng quốc gia Lê Hữu Trác,

cán bộ nhân viên các cơ quan đơn vị và các đối tượng tham gia nghiên cứu đã tạo điều kiện hỗ trợ chúng tôi lấy số liệu và hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Setiawati EMJIJoT and Disease I. Natural growth factor: Platelet rich plasma stimulates proliferation of fibroblast cell culture. 2010; 1(2):102-104.
2. Bainbridge PJJowc. Wound healing and the role of fibroblasts. 2013; 22(8).
3. Kaltenbach J, Kaltenbach MH and Lyons WJECR. Nigrosin as a dye for differentiating live and dead ascites cells. 1958; 15(1):112-117.
4. Nguyễn Tiến Dũng và Nguyễn Ngọc Tuấn. Nghiên cứu biến đổi hóa mô miễn dịch tại chỗ vết thương mạn tính được điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân. *Tạp chí Y học Thảm họa và Bỏng*. 2022; (3):74-81.
5. Phạm Minh Quyết, Nguyễn Tiến Dũng, Đoàn Thị Hằng và CS. Đặc điểm hình thái vi thể và hóa mô miễn dịch tại vết thương mạn tính điều trị huyết tương giàu tiểu cầu tự thân. *Tạp chí Y học Thảm họa và Bỏng*. 2024; (2):18-26.
6. Kim DH, Je YJ, Kim CD, et al. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011; 23(4):424-431.
7. Xian LJ, Chowdhury SR, Saim AB, et al. Concentration-dependent effect of platelet-rich plasma on keratinocyte and fibroblast wound healing. 2015; 17(3):293-300.
8. Murphy MB, Blashki D, Buchanan RM, et al. Adult and umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma for mesenchymal stem cell proliferation, chemotaxis, and cryo-preservation. 2012; 33(21):5308-5316.
9. Anitua E, Pino A and Orive GJJowc. Plasma rich in growth factors promotes dermal fibroblast proliferation, migration and biosynthetic activity. 2016; 25(11):680-687.
10. Hashemi SS, Mahmoodi M, Rafati AR, et al. The role of human adult peripheral and umbilical cord blood platelet-rich plasma on proliferation and migration of human skin fibroblasts. 2017; 6(2):198.