

ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI HÀM LƯỢNG COLLAGEN TẠI MÔ VẾT THƯƠNG MẠN TÍNH THỰC NGHIỆM ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU TỪ MÁU CUỐNG RỐN NGƯỜI

Ngô Minh Đức^{1,2}, Chu Anh Tuấn^{1,2}, Đỗ Xuân Hai¹*

Nguyễn Thùy Linh^{1,3}, Trịnh Minh Việt⁴

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi hàm lượng collagen tại mô vết thương mạn tính (VTMT) thực nghiệm sau điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu từ máu cuống rốn người (Human Umbilical Cord Blood Platelet-rich Plasma - hUCB-PRP).

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm có đối chứng, theo dõi dọc trên 30 chuột cống trắng dòng Sprague Dawley 300 - 450g được tạo vết thương mạn tính bằng adriamycin, chia thành 3 nhóm gồm nhóm chứng âm (NaCl 0,9%), nhóm nghiên cứu (hUCB-PRP) và nhóm chứng dương (Heberprot-P). Can thiệp điều trị tại chỗ với liều 0,2mL hUCB-PRP/vết thương vào các ngày D5 và D10. Quá trình tăng sinh collagen được đánh giá thông qua định lượng hydroxyproline (Hyp) tại các thời điểm D0, D5 và D21, kết hợp đánh giá mô học bằng nhuộm 3 màu Masson tại D21.

Kết quả: Hàm lượng Hyp của da chuột bình thường đạt $43,34 \pm 3,58$ mg/g mô. Sau tạo mô hình VTMT bằng adriamycin, Hyp giảm rõ rệt và thấp nhất tại D5 ($6,14 \pm 0,72$ mg/g mô). Tại D21, nhóm điều trị có hàm lượng Hyp cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng âm ($16,80 \pm 2,95$ so với $9,61 \pm 0,52$ mg/g mô; $p < 0,001$). Nhuộm Masson cho thấy collagen tăng rõ, sợi collagen dày và sắp xếp tương đối đều ở nhóm điều trị.

Kết luận: hUCB-PRP kích thích tăng sinh và cải thiện cấu trúc collagen tại mô VTMT trên thực nghiệm gây loét bằng adriamycin.

Từ khóa: Hàm lượng collagen; Hydroxyproline; Vết thương mạn tính; Huyết tương giàu tiểu cầu máu cuống rốn người.

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác

³Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

⁴Viện 69, Bộ Tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh

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

Ngày nhận bài: 05/01/2026

Ngày được chấp nhận đăng: 21/01/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i2.1842>

EVALUATION OF CHANGES IN COLLAGEN CONTENT IN EXPERIMENTAL CHRONIC WOUND TISSUES TREATED WITH HUMAN UMBILICAL CORD BLOOD-DERIVED PLATELET-RICH PLASMA

Abstract

Objectives: To evaluate collagen content changes in experimental chronic wound tissue treated with human umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma (hUCB-PRP). **Methods:** A controlled experimental and longitudinal study was conducted on 30 Sprague Dawley rats (300 - 450g) with induced chronic wounds using adriamycin, divided into 3 groups: A negative control group (NaCl 0.9%), an investigation group (hUCB-PRP), and a positive control group (Heberprot-P). Local treatment was administered at a dose of 0.2mL of hUCB-PRP per wound on days D5 and D10. Collagen proliferation was assessed through hydroxyproline (Hyp) quantification at time points D0, D5, and D21, combined with histological evaluation using Masson's tricolor staining at D21. **Results:** The average Hyp content of normal rat skin was 43.34 ± 3.58 mg/g of tissue. After adriamycin including the chronic wound model, Hyp levels markedly decreased and reached the lowest value at D5 (6.14 ± 0.72 mg/g of tissue). At D21, the hUCB-PRP-treated group showed significantly higher hydroxyproline levels than the negative control group (16.80 ± 2.95 vs. 9.61 ± 0.52 mg/g tissue; $p < 0.001$). Masson's trichrome staining demonstrated a marked increase in collagen deposition, with collagen fibers being thicker and more evenly arranged in the treated group. **Conclusion:** hUCB-PRP stimulates collagen proliferation and improves collagen structure in an adriamycin-induced chronic wound experimental model.

Keywords: Collagen content; Hydroxyproline; Chronic wound; Human umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vết thương mạn tính là vấn đề y tế thường gặp, gây ra gánh nặng lớn về điều trị và kinh tế. Đặc trưng bệnh sinh của VTMT bao gồm tình trạng viêm kéo dài, suy giảm tăng sinh nguyên bào sợi, giảm tổng hợp collagen và rối loạn tái cấu trúc chất nền ngoại bào, dẫn đến mô hạt kém phát triển và chất lượng mô tái tạo thấp [1].

Collagen chiếm khoảng 70 - 80% thành phần khô của da và quyết định độ bền vững của mô liền thương [1]. Hyp là acid amin đặc hiệu của collagen, chiếm khoảng 13 - 14% cấu trúc collagen, được sử dụng rộng rãi như một chỉ dấu sinh hóa gián tiếp nhưng tin cậy để đánh giá mức độ tăng sinh collagen mô [2].

Adriamycin là tác nhân gây độc tế bào, có khả năng ức chế phân bào và tổng hợp

protein, đặc biệt là collagen. Mô hình VTMT thực nghiệm gây loét bằng adriamycin được chứng minh tái hiện nhiều đặc điểm sinh bệnh học của loét mạn tính ở người, do đó thường được sử dụng trong các nghiên cứu tiền lâm sàng [3].

Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) từ máu cuống rốn người là chế phẩm sinh học giàu các yếu tố tăng trưởng như yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (platelet-derived growth factor - PDGF), yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta (transforming growth factor-beta - TGF- β), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor - VEGF) và yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor - EGF), có vai trò kích thích tăng sinh nguyên bào sợi, tăng tổng hợp collagen, thúc đẩy liền vết thương và ngày càng được quan tâm trong nghiên cứu và ứng dụng y học tái tạo [4]. Nghiên cứu trên mô hình vết thương thực nghiệm phù hợp là bước chuẩn bị tốt cho các bước nghiên cứu ứng dụng rộng rãi chế phẩm này trên người. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá tác động của hUCB-PRP lên tăng sinh collagen mô VTMT thực nghiệm gây loét bằng adriamycin thông qua định lượng Hyp và đánh giá hình ảnh vi thể nhuộm ba màu Masson.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 30 chuột cống trắng trưởng thành, dòng Sprague Dawley, giống đực,

đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, trọng lượng trung bình mỗi con là 300 - 450g. Động vật được nuôi trong điều kiện thực nghiệm tiêu chuẩn về nhiệt độ, độ ẩm và chu kỳ sáng - tối, được cung cấp thức ăn tiêu chuẩn và nước uống tự do, được làm quen trong 5 ngày trước khi làm thí nghiệm. Thời gian nghiên cứu từ tháng 3 - 7/2024.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu, phân nhóm và chỉ tiêu nghiên cứu:*

Nghiên cứu thực nghiệm có đối chứng, theo dõi dọc.

30 chuột được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm, mỗi nhóm 10 chuột, mỗi chuột tạo 2 vết thương (VT) da vùng lưng bên phải và trái.

- Nhóm chứng âm: VTMT, không điều trị bằng chế phẩm sinh học, chỉ thay bằng bằng dung dịch NaCl 0,9%.

- Nhóm điều trị hUCB-PRP người: VTMT được điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu từ máu cuống rốn người.

- Nhóm chứng dương: VTMT được điều trị bằng thuốc chuẩn (Heberprot-P).

* *Chỉ tiêu nghiên cứu:*

Hàm lượng Hyp mô da bình thường, mô vết thương thời điểm D0, D5, D21 và ngày vết thương liền kín. Hình ảnh vi thể nhuộm ba màu Masson mô vết thương ngày D21.

* *Chuẩn bị PRP từ máu cuống rốn:*

Quy trình lấy máu cuống rốn, lấy máu vào các ống nghiệm của bộ kit PRP (hãng GeneWorld) thực hiện như quy trình

trước đây đã mô tả: Máu được lấy theo quy trình vô khuẩn [5] và tách chiết PRP theo quy trình được hướng dẫn (hãng Geneworld) bằng 2 lần ly tâm. Sử dụng CaCl_2 10% hoạt hóa PRP với tỷ lệ CaCl_2 :PRP là 1:10. PRP thu được, bảo quản lạnh -80°C để chờ sử dụng cho thí nghiệm. Trước khi sử dụng, rã đông PRP ở 37°C trong 30 phút.

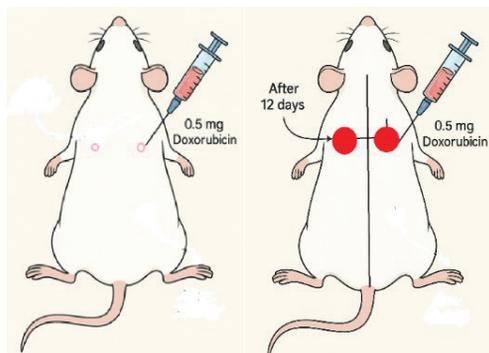
** Tạo mô hình VTMT thực nghiệm:*

Áp dụng mô hình của R Rudolph và CS (1979) [6], sử dụng phương pháp tiêm adriamycin (một thuốc dùng điều trị trong các bệnh về ung thư) để gây vết loét mạn tính. Chuột được gây mê, cạo lông vùng lưng rộng 4 x 5cm, sát trùng bằng cồn 70° . Mỗi chuột được tiêm adriamycin 500 μg /vị trí dưới da, 2 vị trí hai bên lưng, dưới bả vai 1,5cm, cách đường giữa lưng 1,5cm. Theo dõi các vùng da đổi màu vàng nhạt đến xám, cứng, đến ngày 12, khi da hoại tử gần như tối đa, tiến hành cắt da hoại tử, tạo hình vết loét (thời điểm này tính là ngày D0), thay băng, đắp gạc 5 ngày, kết thúc quá trình gây loét (ngày D5). VT tạo ra từ

phương pháp này có thời gian liền chậm và hình ảnh mô bệnh học gần tương tự VTMT ở người [6].

Điều trị VT: Can thiệp điều trị được tiến hành tại chỗ VT theo phác đồ thống nhất. Nhóm điều trị bằng hUCB-PRP người với liều 0,2 mL/VT, tiêm tại chỗ vào ngày D5 và D10. Nhóm chứng dương điều trị bằng tiêm tại chỗ Heberprot-P với liều 0,2 mL/VT, sử dụng cùng thời điểm D5 và D10. Nhóm chứng âm chỉ thay băng bằng NaCl 0,9%.

Kỹ thuật tiêm PRP và thuốc nhóm chứng tại VT chuột: Tiến hành tiêm sau 5 ngày tạo VTMT, khi VT được thay băng, cắt lọc, rửa cơ bản sạch, không còn giả mạc, hoại tử. Mỗi VT chuột được tiêm tại chỗ 0,2mL PRP. Chuột được gây mê, thay băng bằng Xylazine + Ketamine (5 mg/kg + 100 mg/kg) tiêm bắp. Tiến hành tiêm PRP xung quanh mép VT ở các vị trí 3 giờ, 6 giờ, 9 giờ và 12 giờ, mỗi vị trí tiêm xung quanh như nan quạt vào ngày D5, D10. Sau đó, thay băng theo quy trình. Tiếp tục thay băng hằng ngày tới khi VT khỏi [3].



Hình 1. Mô hình tiêm adriamycin và cắt da tạo vết thương.

** Thu thập mẫu mô và định lượng Hyp:*

Các thời điểm nghiên cứu: Thời điểm D0, lấy mẫu từ mô da loét đã cắt bỏ, mỗi nhóm lấy ngẫu nhiên 6 mẫu (6 chuột). Thời điểm D5, lấy đại diện 6 mẫu từ 6 chuột, lấy mẫu mô bằng dụng cụ đục lỗ punch đường kính nòng 3mm. Thời điểm D21, lấy mỗi nhóm 6 mẫu của 6 chuột. Khi chuột hoàn thành thí nghiệm, sau khi an tử, lấy mẫu da bình thường vùng lưng của 7 chuột ngẫu nhiên để định lượng Hyp.

Mô được lấy chính giữa vết thương bằng punch đường kính 3mm, lấy sâu 2mm. Mẫu lấy được thấm khô sạch máu và dịch, bảo quản trong ống nghiệm 0,5mL không có dung dịch bảo quản, nhiệt độ 2 - 6°C, chuyển ngay đến phòng xét nghiệm sinh hóa mô.

Phương pháp định lượng Hyp: Quy trình định lượng Hyp trong mẫu mô da sử dụng phương pháp H Stegemann (1967) có sửa đổi. Hàm lượng Hyp trong mẫu mô tính theo công thức: $Hyp = A \times 20/m$ (mg/g mô).

** Thu thập mẫu mô và đánh giá hình thái vi thể nhuộm ba màu Masson:*

Thời điểm lấy mẫu: D21. Mô được lấy cạnh vị trí lấy làm xét nghiệm định lượng Hyp, cách lấy tương tự.

Mẫu mô VT được cố định trong dung dịch formalin trung tính 10% trong 24 giờ. Mẫu mô sau đó được xử lý mô học thường quy, vùi paraffin và cắt lát dày 5µm bằng máy cắt vi phẫu. Các tiêu bản được nhuộm ba màu Masson nhằm đánh giá sự lắng đọng và sắp xếp collagen trong mô VT, trong đó collagen bắt màu xanh, bào tương và cơ bắt màu đỏ, nhân

tế bào bắt màu xanh tím. Chẩn đoán tiêu bản trên kính hiển vi quang học có độ phóng đại 40 - 400 lần, chụp ảnh minh họa tổn thương trên vật kính 20X. Thực hiện và đọc kết quả mô học cùng với ít nhất 2 chuyên gia giải phẫu bệnh.

** Địa điểm nghiên cứu:*

Lấy máu cuống rốn tại Bộ môn - Khoa Sản phụ, Bệnh viện Quân y 103. Gây mô hình vết thương trên chuột và thực hiện nghiên cứu hiệu quả điều trị trên động vật thực nghiệm tại Bộ môn Phẫu thuật thực hành Thực nghiệm, Học viện Quân y. Xét nghiệm mô bệnh học tại Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y. Xét nghiệm sinh hóa mô tại Viện 69, Bộ Tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh.

** Thu thập và xử lý kết quả:*

Số liệu nghiên cứu được thu thập có hệ thống và liên tục, được xử lý và phân tích bằng phần mềm IBM SPSS Statistics phiên bản 22.0. Các phép kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Báo cáo là một phần nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học theo Quyết định số 14/CNCTh-HĐĐĐ ngày 06/01/2023, thông qua Hội đồng Khoa học theo Quyết định số 176/QĐ-HVQY ngày 16/01/2023 và tuân thủ đầy đủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu. Số liệu nghiên cứu được các cơ quan chủ quản (địa điểm nghiên cứu) 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

Để đánh giá thay đổi hàm lượng collagen tại mô VTMT thực nghiệm gây loét bằng adriamycin được điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu từ máu cuống rốn người, chúng tôi tiến hành định lượng hàm lượng Hyp trong mô da chuột tại các thời điểm khác nhau và hình ảnh mô bệnh học ngày D21.

Bảng 1. Định lượng Hyp mô da chuột cống bình thường và tại ngày D0, D5.

Thông số	Da bình thường	Mô VT tại các thời điểm	
		D0	D5
Trung bình (mg/g mô)	43,34	23,34	6,14
SD	3,58	7,42	0,72
n	7	18	6
p*		< 0,01	

(*One-way ANOVA test)

Hyp mô da chuột bình thường là $43,34 \pm 3,58$ (mg/g mô), khi tiêm adriamycin, ngày thứ 12 tạo loét (D0), lượng Hyp là $23,34 \pm 7,42$ (mg/g mô) thấp hơn so với mô da bình thường ($p < 0,01$). Tại ngày D5, hàm lượng Hyp trong mô loét giảm sâu, đạt $6,14 \pm 0,72$ (mg/g mô), thấp hơn rõ rệt so với mô da bình thường và mô da đã tổn thương ngày D0 ($p < 0,01$).

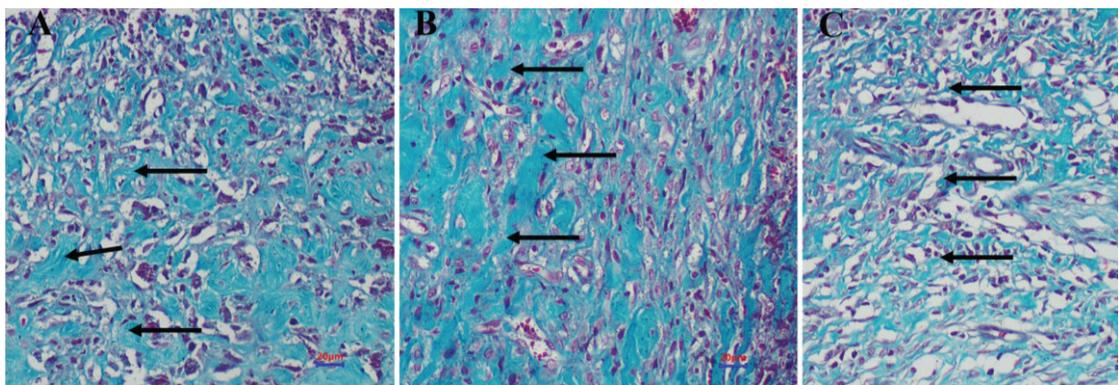
Bảng 2. Định lượng Hyp mô da chuột cống vùng loét da.

Thời điểm	Nhóm chứng âm (1)	Nhóm nghiên cứu (2)	Nhóm chứng dương (3)	p
D0				
$\bar{X} \pm SD$ (mg/g mô) (n = 6)	$25,15 \pm 5,03$	$26,49 \pm 9,50$	$18,38 \pm 5,09$	0,124*
D21				$p_{12} < 0,001^{**}$
$\bar{X} \pm SD$ (mg/g mô) (n = 6)	$9,61 \pm 0,52$	$16,80 \pm 2,95$	$14,44 \pm 0,90$	$p_{13} < 0,001^{**}$ $p_{23} = 0,092^{**}$
Ngày khỏi				
$\bar{X} \pm SD$ (ngày) (n = 4)	$29,23 \pm 13,35$	$33,37 \pm 10,85$	$30,15 \pm 12,58$	0,884*

(* One-way ANOVA test; ** Tukey test)

Hàm lượng Hyp mô loét được điều trị bằng hUCB-PRP và nhóm chứng dương đều cao hơn nhóm chứng âm ($p < 0,001$) ở ngày D21, hàm lượng nhóm điều trị hUCB-PRP cao hơn nhóm chứng dương không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,092$). Hàm lượng Hyp vùng loét da các nhóm chứng âm, nhóm điều trị bằng hUCB-PRP và nhóm điều trị bằng Heberprot-P so với hàm lượng Hyp thời điểm bắt đầu điều trị ($6,14 \pm 0,72$ mg/g mô) tăng lần lượt là 1,57; 2,74 và 1,93 lần.

Hình 1 là hình ảnh mô học nhuộm ba màu Masson của mô da loét tại ngày D21 nhằm đánh giá mức độ hình thành collagen và mức độ tổ chức lại mô liên kết giữa 3 nhóm điều trị.



A. Chuột A3-D21, nhóm chứng âm. Hình ảnh collagen dạng miếng dán ở dạng dải ngắn (Masson, 20X)

B. Chuột C3-D21, nhóm nghiên cứu. Hình ảnh nhiều cụm collagen, chủ yếu dạng dày, thô, dạng dải (Masson, 20X)

C. Chuột D3-D21, nhóm chứng dương. Hình ảnh nhiều cụm collagen mỏng, dạng dải (Masson, 20X)

Hình 2. Hình ảnh vi thể nhuộm ba màu Masson mô da chuột loét ngày D21.

Hình 2 cho thấy mô da đã hình thành được 2 lớp, nhóm điều trị bằng hUCB-PRP có mật độ collagen nhiều và sợi dày, sắp xếp thành bó rõ hơn so với nhóm chứng âm, phản ánh quá trình tái tạo mô liên kết tốt hơn. Mức độ hình thành collagen của hUCB-PRP tiệm cận hoặc vượt nhóm chứng dương, cho thấy hiệu quả cao trong giai đoạn tái cấu trúc VT.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá thay đổi collagen trong mô hình VTMT thực nghiệm gây loét bằng adriamycin sau điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu từ máu cuống rốn người. Kết quả cho

thấy, hàm lượng Hyp ở vết thương so với thời điểm bắt đầu điều trị (D5), ngày D21 trong nhóm điều trị bằng hUCB-PRP có hàm lượng Hyp cao hơn ($p < 0,05$), với tỷ lệ tăng cao nhất là 2,74 lần. Hình ảnh vi thể (nhuộm Masson) cũng thấy rõ ở

nhóm điều trị và nhóm chứng dương, mô da đã hình thành được 2 lớp với nhiều bó sợi collagen trưởng thành hơn.

Hyp được biết đến là thành phần chính của collagen, bao gồm gần 13,5% thành phần acid amin giúp duy trì tính toàn vẹn và độ ổn định về cấu trúc của collagen. Việc ước tính hàm lượng Hyp trong các mô VT có thể là chỉ báo tốt về lượng collagen được sản xuất trong các mô đó [2]. Trong nghiên cứu này, sự gia tăng Hyp ở nhóm điều trị phù hợp với hình ảnh vi thể cho thấy mật độ collagen tăng, sợi collagen dày và sắp xếp tương đối đều, qua đó khẳng định sự phục hồi collagen ở mức độ mô học.

Sự tăng collagen dưới tác động của hUCB-PRP do nhiều cơ chế phối hợp. PRP chủ yếu nhờ yếu tố tăng trưởng chuyển dạng β (TGF- β), TGF- β 1 trong PRP kích thích nguyên bào sợi sản xuất collagen loại I và III, tăng độ bền cơ học của mô sẹo [7]. PRP cũng thông qua PDGF tăng sinh fibroblast và kích thích tạo chất nền ngoại bào (extracellular matrix - ECM), là cơ sở cho tăng sinh và cải thiện cấu trúc collagen. hUCB-PRP với hàm lượng VEGF cao đáng kể kích thích tạo mạch máu, tăng cường tưới máu giúp collagen trưởng thành tốt hơn. hUCB-PRP còn giúp giảm viêm sớm [8], từ đó collagen mới ít bị phá hủy nên mật độ collagen cao hơn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của các nghiên cứu đã báo cáo. Trong nghiên cứu của Karas RA và CS (2024), trên chuột đại tháo đường điều trị bằng PRP có

nồng độ Hyp đạt 19,61 mg/g mô vào ngày 21, cao hơn nhóm điều trị bằng nước muối sinh lý (12,39 mg/g) với $p < 0,05$ [9]. Lee J và CS điều trị VT chuột do xạ trị bằng hUCB-PRP, trên hình ảnh vi thể thấy ở ngày thứ 14 có số lượng sợi collagen loại 3 trên nền VT nhiều hơn nhóm chứng điều trị bằng nước muối, cho thấy sự tăng cường hình thành mô hạt và tái tạo biểu mô của PRP [10].

Về mặt lâm sàng, sự cải thiện số lượng và chất lượng collagen gợi ý khả năng nâng cao chất lượng mô liền thương ở VTMT. Tuy nhiên, nghiên cứu chưa đánh giá được các chỉ dấu phân tử chuyên sâu liên quan đến tổng hợp collagen. Do đó, các nghiên cứu tiếp theo cần được thực hiện với thiết kế mở rộng hơn để làm rõ hiệu quả và khả năng ứng dụng của hUCB-PRP trong thực hành lâm sàng.

KẾT LUẬN

Trong mô hình VTMT thực nghiệm gây loét bằng adriamycin, quá trình tăng sinh và trưởng thành collagen bị suy giảm rõ rệt. Việc điều trị bằng hUCB-PRP làm tăng hàm lượng Hyp tại mô VT và cải thiện cấu trúc collagen trên hình ảnh mô học nhuộm ba màu Masson. Những kết quả này cho thấy hUCB-PRP có vai trò kích thích tăng sinh và cải thiện cấu trúc collagen tại VTMT trên thực nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Monaco JL and Lawrence WT. Acute wound healing: An overview. *Clinics in Plastic Surgery*. 2003; 30(1):1-12.
2. Jabbar AA, Ahmed KAA, Abdulla MA, et al. Sinomenine accelerate wound healing

in rats by augmentation of antioxidant, anti-inflammatory, immunohistochemical pathways. *Heliyon*. 2024; 10(1).

3. Nguyễn Thu Trang, Phạm Xuân Thắng, Lương Thị Kỳ Thủy và CS. Nghiên cứu hình thái siêu cấu trúc của vết loét mạn tính trên động vật thực nghiệm được điều trị bằng bài thuốc GTK108. *Tạp chí Y học Thâm hoạ và Bông*. 2023; (5):73-81.

4. 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. *Biomaterials*. 2012; 33(21):5308-5316.

5. Hà Phương Anh, Nguyễn Thị Cự, Phạm Võ Phương Thảo và CS. Nghiên cứu nồng độ kẽm huyết thanh máu cuống rốn ở trẻ sơ sinh đủ tháng tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế. *Tạp chí Y Dược học, Trường Đại học Y Dược Huế*. 2021; 6(11):7.

6. Rudolph R, Suzuki M and Luce JK. Experimental skin necrosis produced by

Adriamycin 1, 2. *Cancer Treatment Reports*. 1979; 63(4):529-537.

7. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, et al. Platelet rich plasma: A short overview of certain bioactive components. *Open Medicine*. 2016; 11(1):242-247.

8. Ehrhart J, Sanberg PR and Garbuzova-Davis S. Plasma derived from human umbilical cord blood: Potential cell-additive or cell-substitute therapeutic for neurodegenerative diseases. *Journal of Cellular Molecular Medicine*. 2018; 22(12):6157-6166.

9. Karas RA, Alexeree S, Elsayed H, et al. Assessment of wound healing activity in diabetic mice treated with a novel therapeutic combination of selenium nanoparticles and platelets rich plasma. *Scientific Reports*. 2024; 14(1):5346.

10. Lee J, Jang H, Park S, et al. Platelet-rich plasma activates AKT signaling to promote wound healing in a mouse model of radiation-induced skin injury. *Journal of Translational Medicine*. 2019; 17:1-10.