

TỔNG QUAN

CHẤT THAY THẾ DA VÀ LIỆU PHÁP CHỮA LIỀN VẾT THƯƠNG DƯỚI TRÊN TẾ BÀO

Nguyễn Ngọc Tuấn

Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác

1. ĐẠI CƯƠNG¹

Có rất nhiều loại vật liệu thay thế da phân nhóm theo đặc tính sinh học, nhưng tác dụng chính là cải thiện môi trường cho liền vết thương (LVT). Chúng không các tác dụng kháng khuẩn nhưng khi vết thương được che phủ kín thì nguy cơ nhiễm khuẩn giảm đi rất nhiều.

Tác dụng chính của các vật liệu sinh học bao gồm: Che phủ và bảo vệ vết thương; giảm đau; phục hồi được môi trường sinh học tốt nhất cho bề mặt vết thương, kích thích quá trình liền vết thương; cải thiện chất lượng sẹo da sau khi vết thương liền; góp phần giảm tỷ lệ tử vong và tăng cường chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau khi khỏi bệnh.

Theo tính chất tồn tại trên vết thương, có thể phân làm hai loại vật liệu:

Vật liệu thay thế da tạm thời để che phủ kín vết thương sau khi đã loại bỏ vòm nốt phỏng và mô hoại tử nhằm làm giảm các rối loạn viêm tại chỗ và toàn thân, giảm tổn thương hệ miễn dịch do bỏng gây ra, góp phần thúc đẩy liền vết thương.

Vật liệu thay thế da vĩnh viễn được dùng cho những bệnh nhân bỏng rộng hoặc không đủ da tự thân để có thể che phủ kín tổn thương bỏng sâu. Vật liệu này có thành phần tương tự biểu bì, tương tự trung bì hoặc cả hai để thay thế da vĩnh viễn.

Theo nguồn gốc, vật liệu sinh học thay thế da có các nhóm sau: Các mô có nguồn gốc tự nhiên bao gồm da đồng loại, da dị loại, màng ối, hạ niêm mạc từ ruột non của lợn; các vật liệu sinh tổng hợp; collagen tương tự trung bì (Integra). Các mô có nguồn gốc từ nuôi cấy bao gồm: Mô nuôi cấy hai lớp, nuôi cấy tế bào sừng tự thân, nuôi cấy nguyên bào sợi trên các thành phần tương đương trung bì.

Một kiểu phân chia khác là vật liệu thay thế da có tế bào và vật liệu thay thế da không có tế bào. Cả hai đều yêu cầu sử dụng vật liệu tương thích sinh học và phân hủy sinh học, có khả năng duy trì môi trường ẩm ướt, giảm phản ứng gây viêm, có đặc tính cơ học thỏa đáng và đủ xốp để tạo điều kiện thuận lợi cho tế bào. tăng sinh và vận chuyển các phân tử sinh học, chất dinh dưỡng và chất thải trao đổi chất. Ghép da tự thân (autologous skin grafts) thường được sử dụng để thúc đẩy LVT trong cả vết thương một phần và toàn bộ da. Ghép da mỏng cung cấp lớp biểu bì (epidermal layer) nhưng thiếu lớp trung bì (dermis), dẫn đến đường viền kém và giảm

¹Chịu trách nhiệm: Nguyễn Ngọc Tuấn, Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác

Email: ngoctuan64@gmail.com

Ngày gửi bài: 20/12/2023, Ngày nhận xét: 15/1/2024

Ngày duyệt bài: 28/2/2024

<https://doi.org/10.54804/yhthvb.1.2024.283>

khả năng sống sót của mảnh ghép [1]. Trong khi ở ghép da đồng loài (allograft), các mảnh da ghép thường có độ dày toàn bộ, cuối cùng bị đào thải do hệ thống miễn dịch phản ứng chống lại các tế bào của lớp biểu bì (epidermal cells), nội mô (endothelial cell) và fibroblast của lớp dermis [2, 3]. Tuy nhiên, các thành phần phi tế bào của lớp dermis, chủ yếu là protein chất nền ngoại bào (extracellular matrix -ECM) và collagen tương đối không gây miễn dịch [4]. Do đó, một chiến lược đầy hứa hẹn là kỹ thuật chất sinh học tái tạo thay thế không gây miễn dịch (*bioengineer nonimmunogenic substitutes*) để thúc đẩy lớp dermis tái sinh và cung cấp hỗ trợ cho việc ghép biểu bì da [1]. Dưới đây đề cập một số sản phẩm thay thế da vô bào và chưa tế bào chủ yếu được ứng dụng khá rộng rãi và hiệu quả trong điều trị LVT.

2. MA TRẬN NGOẠI BÀO THÚC ĐẨY LVT

Các chất thay thế da vô bào đã được sử dụng ở bề mặt vết thương và vết bỏng từ những năm 1980. Những chất thay thế da vô bào này thường được tạo thành từ một "lớp trung bì dermis" bằng lưới nylon (Biobrane) hoặc collagen và "lớp biểu bì epidermis" của màng silicon (integra). Một số chiến lược đã được sử dụng để thay thế lớp dermis, trong đó đặc biệt chiến lược cung cấp môi trường tín hiệu để thúc đẩy tái tạo trung bì nội sinh. Đó là sử dụng giàn giáo phân hủy sinh học có hoặc không có tế bào (biodegradable scaffold with or without cells) cho phép các tế bào thường trú từ các mô xung quanh xâm nhập [5]. Do các thành phần ECM của dermis đóng vai trò chính trong việc hỗ trợ duy trì mảnh ghép, giàn giáo thường bao gồm: collagen, glycosaminoglycans (GAGs) và acid hyaluronic. Các giàn giáo khác nhau (do

khác biệt trong kỹ thuật sản xuất như khử tế bào, khử trùng và liên kết chéo) định hướng hoạt động của tế bào theo cách riêng biệt. Ví dụ, khi liên kết chéo được sử dụng để tăng cường sức mạnh của giàn giáo thì cũng làm giảm kết hợp vào vết thương, cũng như thâm nhiễm tế bào phía dưới, lắng đọng ECM và tân mạch. Một số matrix thông dụng nhất được sử dụng thúc đẩy LVT.

2.1. Integra

Integra, "artificial skin - da nhân tạo" hai lớp; được thiết kế vào những năm 1980 và được giới thiệu thương mại vào năm 1996 tại Hoa Kỳ. Integra là vật liệu nhân tạo được sử dụng rộng rãi nhất thay thế lớp trung bì sinh học. Integra (Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ) có một số chất thay thế da thúc đẩy tái tạo lớp dermis, được FDA chấp thuận vào năm 2002 để điều trị bỏng, chấp thuận vào năm 2016 cho Omnigraft (sản phẩm tương tự) để điều trị loét bàn chân do đái tháo đường (DFU). Integra bao gồm thành phần trung bì bị thoái hóa chậm có nguồn gốc từ collagen và chondroitin-6-sulfate bò và một lớp silicone có chức năng như một lớp biểu bì (epidermal) tạm thời [6]. Với giàn giáo tại chỗ, các tế bào cư trú từ lớp hạ bì (adjacent dermis) lân cận di chuyển vào ma trận để tích tụ collagen và hỗ trợ tân mạch hóa. Lớp silicon kiểm soát bay hơi nước, cung cấp một lớp phủ bám dính linh hoạt và được loại bỏ sau quá trình tái tạo dermis và được thay thế bằng cơ chế ghép biểu bì tự thân để đóng kín vết thương [7].

Integra đã chứng minh tính hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân với vết bỏng sâu toàn bộ hoặc một phần da. Trong các nghiên cứu về vết thương bỏng, lớp dermis mới được hình thành trong vòng 2 - 3 tuần sau

khi đắp, sau đó silicone được loại bỏ và được phủ bởi ghép biểu bì tự thân [8].

Ngoài những kết quả lâm sàng thuận lợi, một lợi thế lớn của Integra là lớp silicon tạm thời che phủ ngay vết thương sau khi cắt bỏ hoại tử, cho phép trì hoãn việc ghép da che phủ. Hơn nữa, Integra có khả năng tương thích sinh học tuyệt vời và thời hạn sử dụng kéo dài. Tuy nhiên, khi so với các sản phẩm thay thế da khác, Integra có thể là gây ra phản ứng với dị vật lớn hơn do nó là một vật liệu có liên kết ngang về mặt hóa học. Không giống như dẫn xuất da người không liên kết ngang, giàn giáo phải được làm sạch bởi đại thực bào để protein ECM được lắng đọng [9]. Vì vậy, cần thêm bằng chứng lâm sàng để sử dụng Integra hơn là các sản phẩm thay thế da người có sẵn khác. Mặt khác, nhiễm trùng vẫn là biến chứng được báo cáo phổ biến nhất.

2.2. Epifix (MiMedx Group Inc., Marietta, GA)

Epifix là ghép đồng loại màng ối/màng đệm người được khử nước (dHACM) có nguồn gốc từ nhau thai. Về mặt sinh lý, màng ối giữ nước ối và thai nhi; sửa chữa ECM trong thời kỳ mang thai. Quá trình này được thực hiện thông qua các yếu tố GF cận tiết (paracrine GF) do màng tiết ra. Phân tích bằng kính hiển vi nhận thấy các lớp của dHACM tương tự với các lớp của màng ối. Mảnh ghép đồng loại này bao gồm một lớp tế bào biểu mô, màng đáy và lớp ma trận mô liên kết vô mạch [10]. Sự phong phú của các protein ECM, yếu tố tăng trưởng và các cytokine trong Epifix (như PDGF, (bFGF), EGF, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 và chất ức chế mô của metalloproteinase (TIMP) -1, -2 và -3) có tác dụng kích thích

LVT, điều chỉnh tình trạng viêm và giảm sự hình thành mô sẹo [11].

Trên lâm sàng, Epifix đã chứng minh tính hiệu quả trong việc thúc đẩy LVT một số loại vết thương không liền do chỉ áp dụng phương pháp điều trị truyền thống [12]. Vết thương không liền đã lành sau điều trị dHACM và không tái phát trong thời gian dài. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đánh giá tác dụng điều trị (2 tuần/ lần) của dHACM tại DFU cho thấy tỷ lệ LVT tăng sau 4 - 6 tuần điều trị so với điều trị tiêu chuẩn [1].

2.3. Oasis

Oasis - matrix vết thương là vật liệu sinh học tế bào không có liên kết ngang hóa học, dày 0,15 mm, có nguồn gốc từ lớp dưới niêm mạc ruột non của lợn.

Vật liệu bao gồm chủ yếu là ECM dựa trên collagen nhưng cũng bao gồm các thành phần ECM khác như GAG và fibronectin, cũng như các GF như FGF-2, TGF-, và VEGF. FDA đã cho phép sử dụng từ năm 1998 và đã cho thấy hiệu quả trong nhiều thử nghiệm mô hình tiền lâm sàng. Ưu điểm bao gồm sự sẵn có và thời hạn sử dụng kéo dài 2 năm, bảo quản ở nhiệt độ phòng [13]

Chỉ định chính của Oasis là điều trị loét. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng ở 120 bệnh nhân bị loét tĩnh mạch mạn tính, sử dụng Oasis kết hợp với liệu pháp băng áp lực đã mang lại kết quả chữa LVT (55%) cao hơn so với chăm sóc tiêu chuẩn (34%) [15]. Bệnh nhân bị loét hỗn hợp động mạch và tĩnh mạch được điều trị bằng Oasis cho thấy có tác dụng giảm đau và tỷ lệ khỏi bệnh hoàn toàn cao hơn đáng kể (82% so với 46%) vết loét

điều trị bằng Hyaloskin (Apeldoorn, Hà Lan), một loại thuốc matrix là acid hyaluronic tinh khiết [14]). Trong một nghiên cứu riêng biệt, Oasis cũng cho thấy có hiệu quả điều trị loét do tiểu đường, với 49% vết thương lành sau 12 tuần so với 29% vết loét được điều trị bằng Regranex (Smith và Nephew, Fort Worth, TX), gel PDGF-BB [15].

2.4. Alloderm (Allergan, Dublin, Ireland)

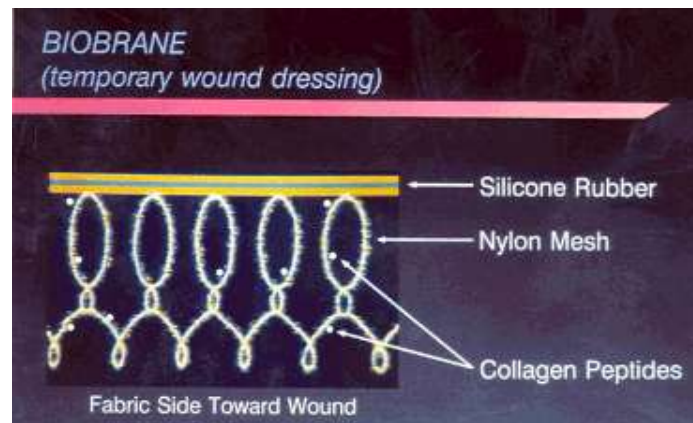
Alloderme là mảnh da ghép đồng loại không tế bào, không liên kết chéo được xử lý từ nguồn da tử thi hiến tặng. Quá trình xử lý loại bỏ tế bào, nhiễm trùng, và các thành phần kháng nguyên [16], chỉ còn ma trận da bao gồm các bó collagen và một phần còn nguyên vẹn màng đáy, giữ lại các chất sinh hóa và thành phần cấu trúc cần thiết để thúc đẩy tái tạo mô mới đồng thời tránh thải ghép miễn dịch. Ma trận thường là đông khô, có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng trong một vài tháng. Một sản phẩm dạng tiêm có công thức tối giản của Alloderm cũng được bán trên thị trường với tên Cymetra (Allergan) [1].

Alloderm được sử dụng như một chất thay thế da ở vết bỏng nông hoặc sâu để cải thiện thành công ghép da mỏng xẻ đôi tự thân [17]. Ở bệnh nhân bỏng sâu, Alloderm hỗ trợ hiệu quả khi phối hợp với ghép da tự thân mất lưới, biểu hiện có sự

thâm nhiễm tế bào và tân mạch vào mảnh ghép đồng loại, giảm sẹo và co rút vết thương. Alloderm còn được sử dụng thành công trong một số loại phẫu thuật điều trị khuyết hụt mô mềm ở mặt; phẫu thuật tạo vú giả; tái tạo xương chậu, bụng và ngực; nâng môi; và sửa chữa thoát vị [1].

2.5. Biobrane

Biobrane là vật liệu sinh tổng hợp, gồm hai lớp. Lớp ngoài cùng là lớp silicon mỏng làm hàng rào bảo vệ. Các lỗ nhỏ trên lớp silicon cho phép thẩm dịch tiết ra ngoài nhưng lại hấp thụ các chất kháng khuẩn vào vùng vết thương. Lớp bên trong tương tự trung bì gồm khung lưới nylon cấu trúc không gian 3 chiều được gắn với collagen typ I. Collagen gắn với sợi fibrin và các sợi fibrin lắng đọng lên lớp lưới sợi nylon tạo liên kết bề mặt của lớp bên trong. Khi đắp tấm biobrane trên vết thương, các nguyên bào sợi di chuyển đến và tiết ra fibronectin, kích thích fibrin lắng đọng ở lưới nylon. Lớp nước mỏng trên bề mặt duy trì độ ẩm để tế bào biểu mô di chuyển đến. Nhờ các chất kết dính, tế bào biểu mô có thể sinh trưởng ở trong lưới. Biobrane được đưa vào ứng dụng từ năm 1979, có đặc tính an toàn, giảm đau, bám dính tốt, giảm sự mất nước do bốc hơi, là màng che phủ mềm mại, bền, dễ sử dụng, bóc ra dễ, chi phí không quá cao, ngăn sự xâm nhập của vi khuẩn. Do có màu trong suốt nên dễ theo dõi diễn biến khi đắp màng.



Sơ đồ cấu trúc màng biobrane

3. LIỆU PHÁP DỰA TRÊN TẾ BÀO ĐỂ TĂNG CƯỜNG LVT

Mặc dù có tiến bộ đáng kể trong các liệu pháp dựa trên yếu tố tăng trưởng và ghép da công nghệ sinh học, vẫn khoảng 1/2 bệnh nhân có vết thương mạn tính hơn một năm không đáp ứng với liệu pháp này. Liệu pháp dựa trên tế bào mang lại một khả năng đầy hứa hẹn để điều trị nhóm vết thương này.

3.1. Epicel

Năm 1975 dường như là một giai đoạn quan trọng trong lịch sử của tái tạo mô da. Quỹ Khoa học Quốc gia Hoa Kỳ "National Science Foundation" đã thông qua thuật ngữ tissue engineering "tái tạo mô". Năm 1975, Rheinwald và Green mô tả phương pháp nuôi cấy tế bào sừng in vitro, đưa ra khái niệm tái tạo biểu bì da "tissue engineering of the skin epidermis", nhấn mạnh tiềm năng nhân rộng tế bào để ghép thông qua sinh thiết mảnh da nhỏ. Cũng vào năm 1975, Yannas et al trình bày nghiên cứu về chất thay thế da, khái niệm tái tạo trung bì da "tissue engineering of the dermis". Năm 1979,

các tế bào được nuôi cấy in vitro có thể ghép lên vết thương bệnh nhân. Năm 1981, O'Connor et al, Burke et al công bố hiệu quả điều trị của trung bì nhân tạo trên bệnh nhân bỏng rộng. Năm 1988, tế bào biểu bì tự thân nuôi cấy (Cultured Epithelial Autograft - CEA) trở nên phổ biến như Epicel (Genzyme Tissue Repair Corporation, Cambridge, MA). Tế bào sừng tự thân nuôi cấy được tạo ra từ mảnh nhỏ da sinh thiết ở bệnh nhân. Sau 2 - 3 tuần nuôi cấy, các tấm tế bào sừng có thể ghép cho bệnh nhân. Giá thành cho tấm tế bào sừng hiện nay còn cao, khoảng 6.000 - 10.000USD/1% diện tích. .

Epicel chỉ định để điều trị bỏng trung bì sâu hoặc vết bỏng sâu diện rộng, diện tích bỏng chung $\geq 30\%$. Epicel gồm các tấm tế bào sừng tự thân dựa trên giá đỡ từ gạc Petrolatum (được loại bỏ 1 tuần sau khi ghép). Epicel là sản phẩm thay thế da đầu tiên được thương mại hóa và có tác dụng đáng kể thúc đẩy tiến bộ trong điều trị bỏng [18].

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy Epicel có hiệu quả nhất trong việc điều trị điều trị bỏng nặng với diện tích bỏng rộng và sâu.

Mặt khác, các tế bào sừng tự thân khi ghép lên vết thương tỉ lệ sống còn chưa cao. Theo Chalumeau (1999), tỷ lệ epitel bám sống là 45% (18 - 57%). Trong một nghiên cứu 30 bệnh nhân bị bỏng rộng (DTCT > 60%), Epitel đã che phủ thành công vĩnh viễn với diện tích trung bình là 26% DTCT, với tỷ lệ chấp nhận là 69% [18]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 5 năm trên 28 bệnh nhân bỏng với diện tích 52,2%, Epitel có tỷ lệ che phủ trung bình là 26,9% diện tích ghép [19]. Bệnh nhân được điều trị không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong, thời gian nằm viện và số lần ghép da tự thân so với nhóm chứng. Điều đó cho thấy hiệu quả của Epitel không nhất quán và có thể hữu ích như che phủ tạm thời vết thương. Vật liệu chỉ có lớp tế bào biểu bì, cần phải ghép ngay khi đưa ra khỏi labo. Nhược điểm của Epitel bao gồm sự mỏng manh cơ học, chứng tăng sừng, co kéo và tạo sẹo sau ghép [20]. Tấm Epitel mỏng và dễ vỡ nên khi vận chuyển và đắp cho bệnh nhân cần hết sức cẩn thận; nguyên nhân chủ yếu do thiếu các thành phần trung bì có tác dụng nuôi dưỡng và định hướng các tế bào sừng, đồng thời tạo liên kết bền vững giữa trung bì và biểu bì. Hơn nữa, CEA hầu hết được phát triển từ một loại tế bào (tế bào tiền thân keratinocyte- progenitors), do đó thiếu sự bổ sung đầy đủ các yếu tố tế bào (tế bào hắc tố, nang lông và tuyến mồ hôi) cần thiết cho cấu trúc da hoàn chỉnh. Một số nghiên cứu gần đây đã tiến hành kết hợp ghép trung bì nhân tạo (integra), trung bì da đồng loại, hoặc kết hợp nguyên bào sợi nuôi cấy cho tỷ lệ bám sống cao hơn và cải thiện chất lượng sẹo.

Tế bào tự thân thay da có hai loại: Nuôi cấy ghép tự thân biểu bì Cultured Epidermal Autograft (CEA) và các chất

thay thế da nuôi cấy (Cultured Skin Substitutes: CSS). CSS là một loại ghép tự thân bao gồm cả biểu bì và trung bì. Nó che phủ vĩnh viễn, kết nối biểu bì-trung bì được hình thành tốt hơn và đơn giản để áp dụng. CSS chứng minh kết quả lâm sàng gần với mô da ghép tự thân và giảm nhu cầu về da ghép tự thân để điều trị vết thương; tăng khả năng LVT và giảm tỷ lệ tử vong trong điều trị bỏng, vết thương mạn tính và tái tạo da. Tuy nhiên, CSS tốn kém hơn và thời gian sản xuất lâu hơn. Chất thay thế biểu bì trung bì da hứa hẹn nhất được gọi là PermaDerm™ được sản xuất tại Cincinnati, Ohio, Hoa Kỳ.

3.2. Apligraf

Apligraf (Organogenesis, Canton, MA) còn được gọi là skingraft, là một vật liệu gồm hai lớp, trong đó các tế bào sừng sơ sinh được cấy vào một lớp trung bì gồm có gel collagen type I bò cùng với nguyên bào sợi sơ sinh. Tương tự như các sản phẩm khác, Apligraf sản sinh ra cytokine và các GF thúc đẩy quá trình LVT. Ngoài ra, các tế bào chỉ hiện diện nhất thời, biến mất sau một tháng, giảm nguy cơ thải loại miễn dịch. Apligraf có thể được áp dụng mỗi 4 - 6 tuần, bảo quản ở nhiệt độ phòng dù thời hạn sử dụng ngắn (5 ngày). Apligraf có nhược điểm là tính dễ vỡ, sự hiện diện của các thành phần dị loại gây miễn dịch thải loại và chi phí cao [21].

Apligraf được FDA chấp thuận để điều trị bệnh tĩnh mạch mạn tính và loét chân do tiểu đường. Khi kết hợp với liệu pháp băng áp lực điều trị loét tĩnh mạch mạn tính, Apligraf đã làm tăng gấp đôi số vết thương liền sau 6 tháng. 56% bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường mạn tính có vết loét ở chân được điều trị bằng Apligraf đã liền hoàn toàn sau 12 tuần so với 38% ở nhóm chứng

được điều trị bằng băng gạc ẩm. Apligraf thúc đẩy liền ở vết thương sau phẫu thuật, vết bỏng toàn thân và bệnh bong biểu bì bọng nước (epidermolysis bullosa) [1].

3.3. Dermagraft

Dermagraft (Organesis, Canton, MA) là một chất thay thế trung bì da đơn lớp được bảo quản lạnh, bao gồm scaffold PLGA có thể hấp phụ và nguyên bào sợi ở trẻ sơ sinh. Trong quá trình sản xuất, nguyên bào sợi tăng sinh, cư trú ở giàn giáo và tiết ra collagen, protein ECM, các GF và cytokine kích thích LVT [22]). Dermagraft lần đầu tiên được FDA chấp thuận để điều trị DFU sâu toàn bộ da, ngoài ra còn để điều trị bệnh lý biểu bì bọng nước và VT không liền sau phẫu thuật [1].

Chỉ định chính cho điều trị Dermagraft là tổn thương mạn tính, như loét do tiểu đường. Bệnh nhân mắc bệnh DFU mạn tính được điều trị bằng Dermagraft có tỷ lệ vết thương liền (30%) cao hơn so với bệnh nhân được điều trị theo tiêu chuẩn (18,3%) và thời gian LVT cũng nhanh hơn [1]. Dermagraft chứng minh khả năng tạo mạch, cơ chế thúc đẩy LVT. Tuy nhiên, Dermagraft không được phổ biến như intergra.

3.4. Grafix

Không giống như EpiFix - màng ối/màng đệm người được nước và khử tế bào; Grafix (Osiris Therapeutics, Columbia, MD) được bảo quản lạnh chứa tất cả các thành phần tế bào của màng ối tươi; bao gồm nguyên bào sợi sơ sinh, tế bào gốc trung mô (MSC) và các tế bào biểu mô cần thiết để phối hợp chữa LVT, cũng như các yếu tố tăng trưởng và protein kiểm soát sẹo, đáp ứng với vi sinh vật và sự hình thành mạch [23]. Grafix là sản phẩm duy nhất có sự hiện diện của tế bào gốc trung

mô kích thích LVT. Quá trình bảo quản lạnh, sản phẩm mang lại khả năng sống sót của tế bào sau khi giải đông là 80%, so với với khả năng tồn tại của tế bào <50% khi sử dụng phương pháp bảo quản lạnh khác [1]. Grafix được FDA chấp thuận và được chỉ định để điều trị các vết thương cấp tính và mạn tính, bao gồm DFU, loét tĩnh mạch chân (venous leg ulcerations-VLU), loét tỳ đè, bỏng và bệnh bong biểu bì bọng nước [23].

Grafix đã được chứng minh là an toàn và hiệu quả trên lâm sàng. Trong một nghiên cứu đa trung tâm, mù đơn, thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên 97 bệnh nhân, Grafix đã được cho thấy hiệu quả hơn đáng kể so với chăm sóc tiêu chuẩn trong điều trị DFU mạn tính. 62% bệnh nhân được điều trị bằng Grafix có LVT hoàn toàn sau 12 tuần so với 21,3% của nhóm chứng. Hơn nữa, 62% bệnh nhân nhóm nghiên cứu giảm ít nhất 50% về kích thước vết thương vào ngày thứ 28 so với nhóm chứng chỉ là 40,4%. Bệnh nhân nhóm nghiên cứu cũng có tỷ lệ nhiễm trùng vết thương thấp hơn đáng kể (18,0 so với 36,2%) [24]. Trong 1 nghiên cứu hồi cứu đơn trung tâm trên 66 bệnh nhân với các tình trạng các loại vết thương khác nhau (27 DFU, 34 VLU, 6 loại khác), 74,6% vết thương không thể liền bằng các liệu pháp tiên tiến khác. Tất cả bệnh nhân được điều trị ít nhất 1 lần bằng Grafix, 76,1% tổng số vết thương được điều trị bằng Grafix đạt được kết thúc với thời gian liền trung bình là 5,8 tuần và số lần đắp grafix trung bình cho vết thương đã liền là 3,2 lần. Không có tác dụng bất lợi, không có vết thương tái phát trong thời gian theo dõi trung bình là 20,4 tháng [1].

So với kết quả của các thử nghiệm lâm sàng lớn khác về sản phẩm dựa trên tế

bào, Graftax đã cho thấy hiệu quả cao nhất cho đến nay, với việc điều trị chữa liền nhiều loại vết thương mạn tính (như DFU), bao gồm cả những VT trên nhóm bệnh nhân khó điều trị.

3.5. Transcyte

Transcyte là vật liệu thay thế da có hai lớp. Lớp ngoài cùng tương tự biểu bì là lớp silicon có chức năng là hàng rào bảo vệ. Lớp bên trong là lớp nguyên bào sợi người, sản xuất chủ yếu collagen type I, fibronectin, glycosaminoglycan, một số cytokin và yếu tố tăng trưởng. Transcyte được bảo quản lạnh làm chết nguyên bào sợi, nhưng vẫn giữ được hoạt tính các sản phẩm do nguyên bào sợi tiết ra. Màng cũng giữ độ ẩm để tế bào biểu mô di chuyển đến và sẽ bong ra khi đã biểu mô hoàn toàn. Vật liệu bắt buộc phải bảo quản lạnh sâu đến khi sử dụng. Transcyte hiện không được phổ biến như intergra.

Bất chấp những hứa hẹn của các liệu pháp dựa trên tế bào hiện nay, chúng chỉ có hiệu quả vừa phải trong việc chữa liền các vết thương mạn tính. Trong khi các liệu pháp dựa trên tế bào tốt hơn so với các liệu pháp tiêu chuẩn điều trị bệnh tiểu đường hoặc các vết thương liên quan đến tuổi tác, các sản phẩm hiện có chữa LVT hoàn toàn chỉ trong khoảng 50% bệnh nhân sau 12 tuần điều trị. Mặc dù những đánh giá liệu pháp này đều dựa trên bằng chứng, nhiều thử nghiệm thậm chí còn loại trừ bệnh nhân có nhiều bệnh lý đi kèm, đặc biệt là người cao tuổi mắc bệnh tiểu đường vì mối lo ngại vì sự tuân thủ kém hoặc khả năng đáp ứng kém [1, 25].

4. TRIỂN VỌNG SỬ DỤNG VẬT LIỆU THAY THẾ DA HIỆN ĐẠI

Phát triển các sản phẩm thay thế da và các sản phẩm tái tạo mô cho con người đã trở thành hiện thực. Ngay cả khi những sản phẩm thay thế da này đã cho thấy tính hiệu quả điều trị bỏng nặng, vết thương nhưng thực tế vẫn có những hạn chế. Tất cả sản phẩm đều có cùng một vấn đề: chi phí cao, vi cấu trúc da kém chất lượng và quá trình cấy ghép thất thường, đặc biệt là trong các vết bỏng sâu. Tầm nhìn lạc quan là phát triển một chất thay thế biểu bì trung bì có tác dụng tạo mạch nhanh chóng, hỗ trợ phân tầng các mảnh ghép biểu bì một cách tối ưu trên một chất nền matrix có khả năng phân hủy sinh học và dễ sử dụng. Dưới đây là một số xu hướng nghiên cứu hiện nay.

4.1. Liệu pháp công nghệ tế bào đơn

Nền tảng hiểu biết của chúng ta về cơ chế tế bào trong việc chữa LVT đã được xây dựng dựa trên việc kết hợp RNA hoặc protein từ hàng ngàn tế bào và hiển thị tổng hợp sự biểu hiện của các mẫu lặp lại. Các kỹ thuật như PCR (polymerase chain reaction), microarrays và phương pháp Western Blotting làm sáng tỏ mạng lưới phiên mã, con đường truyền tín hiệu và chuyển hóa tế bào, từ đó thúc đẩy hiểu biết và điều trị bệnh tật và LVT. Tuy nhiên, giả định trong khi sử dụng các kỹ thuật này là coi các tế bào đại diện cho tình trạng sinh học chiếm ưu thế trong quá trình LVT. Trong quá trình LVT và một số trạng thái tái tạo khác của cơ thể, giả định này vẫn là sai sót vì có một số loại tế bào hoạt động đồng thời, bao gồm cả các tế bào tiềm như tế bào gốc; chưa phản ánh đầy đủ tính đa dạng tế bào, đặc biệt là hoạt động của tế bào gốc. Hơn nữa, các tế bào trải qua kiểu hình và những thay đổi chức năng dựa trên tính chất thời gian của vết thương

để đáp ứng với sự thay đổi của môi trường vi mô vết thương. Như vậy, nghiên cứu tính không đồng nhất của tế bào trong LVT là quan trọng để hiểu biết sự tiến triển của bệnh và để thiết kế mục tiêu và liệu pháp điều trị hiệu quả.

Với sự phát triển của công nghệ tế bào đơn (single cell technologies), có thể đánh giá kỹ lưỡng vai trò từng tế bào trong từng giai đoạn của LVT. Ngoài ra, công nghệ tế bào đơn cho phép để phân tích một cách khách quan hơn. Công nghệ này cung cấp thông tin về sự biểu hiện bản phiên mã, sự hợp nhất gen, đột biến, hình thái đơn hoặc đa nucleotide trong mỗi tế bào, và do đó lần đầu tiên cho phép đánh giá chức năng của duy nhất một loại tế bào. Hơn nữa, tính không đồng nhất của tế bào có thể được phân tích bằng cách phân cụm dữ liệu đơn tế bào trong quần thể tế bào. Điều đó có thể xác định sự khác biệt trong biểu hiện gen, hình thái tế bào, khả năng sống sót, di chuyển, tăng sinh, trao đổi chất và tiềm năng tái sinh. Công nghệ tế bào đơn có thể phát hiện nguy cơ đột biến và thời gian thứ tự đột biến tế bào [26]. Do đó, công nghệ tế bào đơn / quần thể tế bào có ý nghĩa quan trọng để hiểu da trạng thái cân bằng nội môi, sửa chữa và bệnh tật.

Độ đúng, độ lặp lại/độ chính xác và độ toàn diện (độ nhạy) xác định chọn kỹ thuật đơn tế bào nào để trả lời câu hỏi câu hỏi sinh học. Hầu hết các công nghệ không đáp ứng được cả ba thuộc tính. Độ đúng là thước đo độ chắc chắn hoặc giá trị giá trị đo được gần với giá trị thực. Độ lặp lại là khả năng lặp lại về kết quả hoặc tái lập một phép đo. Độ chính xác cao gắn liền với sự phân bố hẹp của các giá trị. Tính toàn diện hay độ nhạy là lượng thông tin thu được từ

mỗi tế bào. Ngoài ra, những cân nhắc như hiệu quả chi phí, hiệu ứng cỡ mẫu và phát hiện sai là quan trọng trong việc xác định kỹ thuật đơn tế bào sẽ được sử dụng để phân tích [27, 28].

Trong việc chữa LVT cũng như trong các mô và trạng thái tái tạo khác, công nghệ đơn tế bào có thể 1) phân biệt vai trò giữa các tế bào tương tự nhau, 2) xác định các tập hợp con của tế bào và 3) cô lập mỗi tập hợp con dựa trên marker đánh dấu bề mặt riêng biệt [29]. Công nghệ cũng có thể xác định các tế bào để điều trị, phát triển các sản phẩm không tế bào và kiểm soát chất lượng của các liệu pháp tế bào. Ví dụ, công nghệ tế bào đơn trình tự RNA có thể phát hiện hơn 5.000 gen/tế bào [30] và cung cấp tính toàn diện, cho phép một sự hiểu biết thấu đáo về sinh học da, khối lượng lớn thông tin từ RNA của một đơn tế bào và phân tích tiếp theo để thiết kế phương pháp điều trị dựa trên tế bào.

Ví dụ một số loại tế bào áp dụng trong việc chữa LVT bằng cách áp dụng công nghệ này như nguyên bào sợi hình thành sẹo da và yếu tố tăng trưởng giải phóng ASC từ mỡ dưới da. Điều quan trọng là những tế bào này làm không thể hiện độc tính và có thể khởi động lại LVT khi bôi lên vết thương ở chuột [31, 32].

Do đó, công nghệ tế bào đơn có thể được mở rộng để xác định tính không đồng nhất trong một số loại tế bào khác tại vết thương, đặc biệt là nguyên bào sợi và tế bào miễn dịch. Công nghệ cũng được sử dụng để xác định các tế bào gốc và tế bào tiền thân (progenitor) mới trong các giai đoạn sửa chữa riêng biệt để các tế bào này có thể được phân lập và ứng dụng trong điều trị.

4.2. Liệu pháp tế bào gốc

Các chất thay thế da hiện có chủ yếu được tạo thành từ các nguyên bào sợi và các tế bào sừng và do đó không thể tạo ra các cấu trúc biệt hóa, bao gồm cả tóc và tuyến mồ hôi. Sử dụng các loại tế bào mới như tế bào nội mô (endothelial cells), tế bào gốc trung mô (mesenchymal stem cells) và tế bào gốc đa năng cảm ứng (Induced Pluripotent Stem Cells - iPSC) trong sản xuất chất thay thế da có thể mang lại kết quả đầy hứa hẹn. Tế bào gốc có khả năng tự làm mới và biệt hóa thành nhiều loại tế bào khác nhau, do đó cung cấp nguồn gốc tế bào có khả năng tái tạo và thay thế mô một cách độc đáo. Sử dụng công nghệ nuôi cấy tế bào kết hợp với phức hợp mô hình ba chiều (complex three-dimensional - 3D) gần đây để tạo ra các mô nhân tạo tương tự như các mô nguyên gốc da người [33].

4.3. Sản phẩm thay thế da mới

Các chất thay thế da có độ dày đầy đủ như Tiscover™, DenovoDerm™ và DenovoSkin™ hiện đang được thử nghiệm. DenovoSkin™ (CUTISS) là một sản phẩm được thiết kế dựa trên công nghệ tái tạo sinh học da người tự thân có thể được cung cấp từ một lượng nhỏ da khỏe như từ sinh thiết da. Sản phẩm đang được thử nghiệm lâm sàng giai đoạn IIb ở Thụy Sĩ. Một cách tiếp cận mới đầy hứa hẹn là sử dụng vật liệu sinh học và tế bào gốc/iPSC để phát triển các chất thay thế da

4.4. In sinh học da dày đầy đủ lớp (full thickness skin bioprinting)

In sinh học da 3D là một công nghệ tương đối mới và độc đáo trong kỹ thuật mô da, tạo những ưu thế khác biệt cho việc

phát triển các cấu trúc da phù hợp. Da được xây dựng lại bằng cách sử dụng công nghệ in sinh học 3D đòi hỏi sự lắng đọng từng lớp tế bào lên trên vật liệu hỗ trợ tại mô tổn thương. Trong những năm gần đây, liệu pháp tế bào gốc kết hợp với in sinh học 3D và kỹ thuật chế tạo sinh học là nền tảng nghiên cứu có giá trị trong y học tái tạo và LVT [33].

In sinh học 3D đại diện cho một kỹ thuật TE rất hứa hẹn, có tính linh hoạt và độ lặp lại cao. Sử dụng các thiết kế có sự hỗ trợ của máy tính, vật liệu sinh học và tế bào sống có thể được lắng đọng từng lớp, chế tạo các cấu trúc xấp xỉ được thiết kế tùy chỉnh dưới dạng mô da nhân tạo. In sinh học không chỉ cho phép tạo ra các lớp da khác nhau mà còn có khả năng tạo các cấu trúc da, chẳng hạn như tuyến mồ hôi, mạng lưới mạch máu và nang lông (mặc dù vẫn khó đạt được). Điều này có thể làm giảm các nguy cơ do tuần hoàn hóa kém, khả năng LVT chậm, mảnh ghép thất bại, đào thải miễn dịch và nhiễm trùng. Một làn da in sinh học lý tưởng phải tương thích sinh học và có khả năng phân hủy sinh học, có các đặc tính cơ học mong muốn, có bề mặt hóa học thích hợp và có độ xốp cao với mạng lưới các lỗ chân lông liên kết với nhau cho phép vận chuyển chất dinh dưỡng và loại bỏ dịch tiết của vết thương, đồng thời bảo vệ vết thương khỏi vi khuẩn xâm nhập. Vật liệu sinh học thường được sử dụng để tạo ra hydrogel dùng cho in sinh học trên da có thể là tự nhiên (alginate, gelatin, fibrin, chitosan, HA, collagen...) và/hoặc tổng hợp (gelatin methacrylamide, PCL, PEG...). Trong số các tế bào được sử dụng để in sinh học, phổ biến nhất là các tế bào tự thân được nuôi cấy có nguồn gốc từ bệnh nhân, nhưng ững có thể là dòng tế bào dị loại

(allogeneic cell lines), tế bào nguồn hoặc tế bào gốc (primary cells, or stem cells) bao gồm cả tế bào sừng, nguyên bào sợi, tế bào gốc trung mô hoặc tế bào gốc đa năng cảm ứng tế bào (pluripotent stem cells) [34].

4.5. Phương pháp điện quay (electrospinning) tạo ECM

Một phương pháp đầy hứa hẹn khác là sử dụng công nghệ quay điện để tạo ra các sản phẩm tương tự ECM. Phương pháp tác động một điện trường mạnh vào các sợi hoặc dung dịch polyme, tự nhiên hoặc tổng hợp, làm cho chúng liên kết chặt chẽ với nhau thành từng lớp và do đó tạo thành một mạng lưới sợi nano có cùng cấu trúc và chức năng ở cấp độ nano như ECM nguyên bản. Kết quả là tạo được các giá đỡ có tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích cao, giúp thúc đẩy sự tương tác giữa ma trận - tế bào và tạo điều kiện cho khả năng thẩm thấu oxy và tích tụ chất lỏng, trong khi các lỗ chân lông đủ nhỏ để ngăn ngừa nhiễm trùng do vi khuẩn. Các vật liệu như fibrinogen, collagen, gelatin, chitosan, PU, poly(axit lactic) và PCL, hoặc một số kết hợp của chúng, đã được sử dụng trong kỹ thuật này. Hơn nữa, thuốc và các phân tử hoạt tính sinh học khác có thể được thêm vào sợi nano để có được hệ thống giải phóng có kiểm soát nhằm điều trị cơn đau hoặc hoạt động kháng khuẩn. Đã có báo cáo về việc tế bào duy trì khả năng tồn tại sau khi điện quay nhưng hydrogel chứa đầy tế bào vẫn không được sử dụng phổ biến cho kỹ thuật này. Thông thường, dung dịch polyme không có tế bào được điện quay và sau đó tế bào được gieo vào các giá đỡ đã được tạo thành. Nanomedic đã phát triển SpinCare™, một thiết bị di động, nhẹ, hình súng, sử dụng công nghệ điện

quay để in một lớp sợi nano trực tiếp lên vết thương, tạo ra màng trong suốt tác dụng như hàng rào vật lý che phủ tổn thương. Phương pháp này tránh mọi nhu cầu tiếp xúc trực tiếp với vết thương, từ đó loại bỏ nguy cơ nhiễm trùng và đau đớn; và khi lớp da mới được tạo ra, lớp màng này sẽ bong mà không gây đau. Sản phẩm được chỉ định cho bất kỳ loại vết thương, bao gồm cả các vết thương do phẫu thuật và mạn tính [34].

4.6. Sản phẩm da dạng phun (skin spray)

Đây là một kỹ thuật tiên tiến vẫn đang được đánh giá lâm sàng cho thấy tiềm năng lớn trong việc cung cấp tế bào và hydrogel để điều trị các vết thương cấp tính và mạn tính. Sản phẩm có những ưu điểm đáng kể so với các phương pháp điều trị thông thường để chữa LVT như cơ sở ứng dụng, khả năng điều trị các vùng vết thương lớn hoặc sự phân bố đồng nhất của vật liệu phun; phun qua những khu vực có hình thể lồi lõm không thuận lợi, thời gian áp dụng giảm. phun ghép tự động tế bào là một phương pháp đơn giản và tiết kiệm chi phí, chỉ cần diện tích vùng cho nhỏ hơn nhiều so với tổn thương cần che phủ, do đó giảm thời gian LVT và giảm thiểu các biến chứng. Các tế bào biểu mô có thể được phun đồng đều, vẫn tồn tại và tăng sinh trên vết thương, đạt được sự tái biểu mô nhanh chóng, cho phép phục hồi chức năng tốt và kết quả thẩm mỹ, đặc biệt là ở những vết thương lớn và ở các vùng khớp. Hơn nữa, phun tế bào ghép tự thân không nuôi cấy có ưu điểm là việc ghép có thể được thực hiện tại chỗ, ngay sau khi phân lập tế bào, tránh thời gian chờ nuôi cấy kéo dài và cần phải che vết thương bằng một loại mảnh ghép hoặc da khác thay thế. Không nuôi cấy tế bào cũng tránh

được việc mất tế bào tiền thân và tế bào gốc (progenitor and stem cells) do sự biệt hóa của chúng, một hậu quả thường gặp trong nuôi cấy nhân rộng [34].

Sản phẩm bao gồm thuốc phun tế bào tại chỗ và súng bắn da (skin gun) vận chuyển tế bào tự thân đến vùng bị thương để kích thích tái biểu mô.

ReCell là sản phẩm phun da sử dụng một bộ dụng cụ (kit) cho phép xử lý ngay lập tức mẫu da vết thương thành huyền phù tế bào để phun hoặc nhỏ giọt lên vết bỏng, mảnh ghép lưới hoặc nơi lấy da. Sinh thiết da sau đó ủ trong dung dịch trypsin trong 15 - 30 phút để phân tách tế bào. Tiếp theo được pha trong dung dịch đệm để tạo sản phẩm cuối cùng là tế bào được lơ lửng trong dung dịch Natri lactate trong ống tiêm 10mL và có thể nhỏ giọt lên vết thương (nếu thể tích trong ống tiêm nhỏ hơn 2mL) hoặc phun qua vòi phun gắn vào ống tiêm (nếu thể tích trong ống tiêm lớn hơn hoặc bằng 2mL) [34]. Mỗi bộ kit có thể xử lý mẫu da sinh thiết khoảng 4cm² sau đó có thể phun cho diện tích tổn thương tới 320cm². Dịch huyền phù chứa hỗn hợp các tế bào sừng, tế bào hắc tố, tế bào Langerhans và nguyên bào sợi. ReCell, một loại thuốc xịt huyền phù tế bào thu được từ tương tác lớp trung bì - biểu bì tại vết thương, đã trở nên phổ biến cho các chỉ định khác nhau, bao gồm cả bỏng nông, vùng cho da, vùng ghép mắt lưới. Các thử nghiệm đa trung tâm cho thấy hiệu quả và tiềm năng của kỹ thuật này. FDA đã phê duyệt ReCell là phương pháp điều trị bỏng da dạng xịt đầu tiên vào năm 2018. Vào năm 2019, công nghệ này đã có sẵn trên thị trường và rút ngắn thời gian phục hồi của bệnh nhân, giảm thiểu đau đớn, giảm tạo sẹo đồng thời cho phép vết thương liền nhanh hơn [33]. ReCell đã

được sử dụng rộng rãi để điều trị bỏng nhưng cũng được sử dụng để điều trị các bệnh và rối loạn về da khác như bệnh bạch biến, chứng hói đầu, bệnh bạch cầu, điều trị sẹo.

Một số lưu ý kỹ thuật: Khi sử dụng thiết bị phun, cần phải chú ý đến các thông số: áp suất phun, khoảng cách từ đầu thiết bị phun đến bề mặt tiếp nhận, góc phun, khối lượng phun, độ nhớt của chất lỏng vận chuyển, đường kính vòi phun, đặc điểm của bề mặt tiếp nhận. Trong thực hành lâm sàng, khoảng cách ít nhất 10cm từ thiết bị phun đến cơ thể là cần thiết để sử dụng an toàn mà không gây nguy cơ tắc mạch do khí. Đối với thuốc xịt tế bào, điều quan trọng là xác định số lượng tế bào cần thiết để điều trị một vùng vết thương nhất định. Trong trường hợp phun tế bào tự thân, Esteban-Vibes et al. (2016) đề xuất phương trình tính toán diện tích da tối thiểu cần thiết từ một vùng lấy da, để thu được đủ tế bào để điều trị một vùng bỏng nhất định, đạt tỷ lệ 1:80 đến 1:100 (diện tích vùng lấy da:vùng vết thương) [34].

Một dạng sản phẩm xịt huyền phù da khác là sử dụng Skin gun (súng da). Sản phẩm sử dụng một kỹ thuật phân lập enzyme khác với ReCell để lấy tế bào da tái tạo của chính bệnh nhân từ một sinh thiết nhỏ, đưa vào súng bắn da để phun tế bào lên vết thương. Quá trình này mất khoảng 1,5 giờ. Thiết bị khí nén được điều khiển điện tử có một ống tiêm 10mL chứa dung dịch tế bào, được đẩy ra khỏi kim 30G (với dòng chất lỏng 2,2mL/phút) với luồng khí 3185mL/phút, nhẹ nhàng tạo thành các giọt chất lỏng mà không làm tổn thương tế bào. Khả năng che phủ của SkinGun lớn hơn bộ ReCell và thường đạt được sự tái biểu mô hoàn toàn với kết quả thẩm mỹ tốt. Hệ thống thiết bị này yêu cầu

đánh giá lâm sàng thêm và tại thời điểm này chưa có sự chấp thuận của FDA (2022) [34].

4.7. Các sản phẩm công nghệ tái tạo mô tại chỗ: Skin Biopens, và Máy in sinh học cầm tay (Handheld Bioprinters)

Máy in sinh học cầm tay là thiết bị ép đùn đồng trục tiên tiến có thể được sử dụng làm máy in sinh học 3D. Thiết bị cầm tay cung cấp các tế bào trong mực sinh học tương tự như máy in sinh học 3D. O'Connell et al đã trình bày nguyên mẫu của Biopen để chế tạo giá đỡ mô 3D tại chỗ và cung cấp tế bào gốc người cho tái tạo mô. Năm 2018, nguyên mẫu thiết bị công nghệ in sinh học 3D cầm tay đầu tiên đã được công bố. Hakimi et al thành công việc in tế bào gốc trung mô có thể cải thiện tái tạo biểu mô và tân mạch ở mô hình bỏng sâu toàn bộ da lợn.

KẾT LUẬN

Những tiến bộ y sinh gần đây đã cho phép ứng dụng các phương pháp đổi mới và vật liệu sinh học mới để bắt chước sự phức tạp về sinh học, cấu trúc và chức năng của da tự nhiên. Những kỹ thuật này bao gồm các liệu pháp ở quy mô tế bào như cung cấp tế bào gốc trung mô hoặc các yếu tố tăng trưởng cho các kỹ thuật chế tạo sinh học quy mô như in sinh học 3D, cả hai mức trong phòng thí nghiệm và tại vết thương. Trong quá trình phát triển liệu pháp mới dựa trên tế bào gốc, những mối quan tâm như tiềm năng gốc, khả năng tương thích sinh học, đào thải miễn dịch, tạo mạch, tái phân bố thần kinh, và cấu trúc phần phụ da sẽ phải được giải quyết. Ngoài ra, con đường sử dụng các chất thay thế da in sinh học 3D mới để cung cấp tế bào gốc vào vết thương. Tiềm

năng tế bào gốc và in sinh học 3D trong chữa liền vết thương và vết bỏng đang được triển khai, phát triển và nó có thể trở thành tiêu chuẩn tiếp theo của điều trị vết thương trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Melanie Rodrigues, Nina Kosaric, Clark A. Bonham, and Geoffrey C. Gurtner; wound healing: a cellular perspective; *Physiol Rev* 99: 665-706, 2019;
2. Castagnoli C, Stella M, Magliacani G, Alasia ST, Richiardi P. Anomalous expression of HLA class II molecules on keratinocytes and fibroblasts in hypertrophic scars consequent to thermal injury. *Clin Exp Immunol* 82: 350-354, 1990.
3. Sedmak DD, Orosz CG. The role of vascular endothelial cells in transplantation. *Arch Pathol Lab Med* 115: 260-265, 1991.
4. Yukna RA, Turner DW, Robinson LJ. Variable antigenicity of lyophilized allogeneic and lyophilized xenogeneic skin in guinea pigs. *J Periodontal Res* 12: 197-203, 1977. .
5. Sun G, Zhang X, Shen YI, Sebastian R, Dickinson LE, Fox-Talbot K, Reinblatt M, Steenbergen C, Harmon JW, Gerecht S. Dextran hydrogel scaffolds enhance angiogenic responses and promote complete skin regeneration during burn wound healing. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 20976-20981, 2011.
6. Frame JD, Still J, Lakhel-LeCoadou A, Carstens MH, Lorenz C, Orlet H, Spence R, Berger AC, Dantzer E, Burd A. Use of dermal regeneration template in contracture release procedures: a multicenter evaluation. *Plast Reconstr Surg* 113: 1330-1338, 2004.
7. Huss FR, Nyman E, Gustafson CJ, Gisselält K, Liljensten E, Kratz G. Characterization of a new degradable polymer scaffold for regeneration of the dermis: in vitro and in vivo human studies. *Organogenesis* 4: 195-200, 2008.
8. Dantzer E, Braye FM. Reconstructive surgery using an artificial dermis (Integra): results with 39 grafts. *Br J Plast Surg* 54: 659-664, 2001.

9. Truong AT, Kowal-Vern A, Latenser BA, Wiley DE, Walter RJ. Comparison of dermal substitutes in wound healing utilizing a nude mouse model. *J Burns Wounds* 4: e4, 2005.
10. Koob TJ, Lim JJ, Masee M, Zabek N, Denozière G. Properties of dehydrated human amnion/chorion composite grafts: Implications for wound repair and soft tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 102: 1353-1362, 2014.
11. Koob TJ, Lim JJ, Masee M, Zabek N, Rennert R, Gurtner G, Li WW. Angiogenic properties of dehydrated human amnion/chorion allografts: therapeutic potential for soft tissue repair and regeneration. *Vasc Cell* 6: 10, 2014.
12. Forbes J, Fetterolf DE. Dehydrated amniotic membrane allografts for the treatment of chronic wounds: a case series. *J Wound Care* 21: 290-296, 2012.
13. Mostow EN, Haraway GD, Dalsing M, Hodde JP, King D; OASIS Venus Ulcer Study Group. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: a randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 41: 837-843, 2005.
14. Romanelli M, Dini V, Bertone M, Barbanera S, Brilli C. OASIS wound matrix versus Hyaloskin in the treatment of difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous aetiology. *Int Wound J* 4: 3-7, 2007.
15. Niezgodna JA, Van Gils CC, Frykberg RG, Hodde JP. Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulcers. *Adv Skin Wound Care* 18: 258-266, 2005.
16. Shores JT, Gabriel A, Gupta S. Skin substitutes and alternatives: a review. *Adv Skin Wound Care* 20: 493-508, 2007.
17. Wainwright DJ. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. *Burns* 21: 243-248, 1995.
18. Carsin H, Ainaud P, Le Bever H, Rives J, Lakhel A, Stephanazzi J, Lambert F, Perrot J. Cultured epithelial autografts in extensive burn coverage of severely traumatized patients: a five year single-center experience with 30 patients. *Burns* 26: 379-387, 2000.
19. Williamson JS, Snelling CF, Clugston P, Macdonald IB, Germann E. Cultured epithelial autograft: five years of clinical experience with twenty-eight patients. *J Trauma* 39:309-319, 1995.
20. Varkey M, Ding J, Tredget EE. Advances in Skin Substitutes-Potential of Tissue Engineered Skin for Facilitating Anti-Fibrotic Healing. *J Funct Biomater* 6: 547-563, 2015.
21. Gordley K, Cole P, Hicks J, Hollier L. A comparative, long term assessment of soft tissue substitutes: AlloDerm, Enduragen, and Dermamatrix. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62: 849-850, 2009.
22. Hart CE, Loewen-Rodriguez A, Lessem J. Dermagraft: Use in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 1: 138-141, 2012.
23. Gibbons GW. Graftix®, a Cryopreserved Placental Membrane, for the Treatment of Chronic/Stalled Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 4: 534-544, 2015.
24. Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, Regulski M, Vayser D, Fried D, Kashefsky H, Owings TM, Nadarajah J; Graftix Diabetic Foot Ulcer Study Group. The efficacy and safety of Graftix® for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. *Int Wound J* 11: 554-560, 2014.
25. Gould L, Abadir P, Brem H, Carter M, Conner-Kerr T, Davidson J, DiPietro L, Falanga V, Fife C, Gardner S, Grice E, Harmon J, Hazzard WR, High KP, Houghton P, Jacobson N, Kirsner RS, Kovacs EJ, Margolis D, McFarland Horne F, Reed MJ, Sullivan DH, Thom S, Tomic-Canic M, Walston J, Whitney J, Williams J, Ziemann S, Schmader K. Chronic wound repair and healing in older adults: current status and future research. *Wound Repair Regen* 23: 1-13, 2015.
26. McGranahan N, Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell* 168: 613-628, 2017.
27. Wu H, Wang C, Wu Z. PROPER: comprehensive power evaluation for differential expression using RNA-seq. *Bioinformatics* 31: 233-241, 2015.
28. Ziegenhain C, Vieth B, Parekh S, Reinius B, Guillaumet-Adkins A, Smets M, Leonhardt H, Heyn H, Hellmann I, Enard W. Comparative analysis of single-cell RNA-sequencing methods. *Mol Cell* 65: 631-643.e4, 2017.

29. Januszyk M, Gurtner GC. High-Throughput Single-Cell Analysis for Wound Healing Applications. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2: 457-469, 2013.
30. Gierahn TM, Wadsworth MH II, Hughes TK, Bryson BD, Butler A, Satija R, Fortune S, Love JC, Shalek AK. Seq-Well: portable, low-cost RNA sequencing of single cells at high throughput. *Nat Methods* 14: 395-398, 2017.
31. Rennert RC, Januszyk M, Sorkin M, Rodrigues M, Maan ZN, Duscher D, Whittam AJ, Kosaraju R, Chung MT, Paik K, Li AY, Findlay M, Glotzbach JP, Butte AJ, Gurtner GC. Microfluidic single-cell transcriptional analysis rationally identifies novel surface marker profiles to enhance cell-based therapies. *Nat Commun* 7: 11945, 2016.
32. Rinkevich Y, Walmsley GG, Hu MS, Maan ZN, Newman AM, Drukker M, Januszyk M, Krampitz GW, Gurtner GC, Lorenz HP, Weissman IL, Longaker MT. Skin fibrosis. Identification and isolation of a dermal lineage with intrinsic fibrogenic potential. *Science* 348: aaa2151, 2015.
33. Faraz Chogan, Yufei Chen, Fiona Wood and Marc G. Jeschke (2023), Skin Tissue Engineering Advances in Burns: A Brief Introduction to the Past, the Present, and the Future Potential; *Journal of Burn Care & Research*; January/February 2023; supplement article, S1- S4.
34. Paula Pleguezuelos-Beltrán, Patricia Gálvez-Martín, Daniel Nieto-García, Juan Antonio Marchal, Elena López-Ruiz; *Advances in spray products for skin regeneration Bioactive Materials*; Volume 16, October 2022, Pages 187-203