

MÔ HÌNH GÂY VẾT THƯƠNG MẠN TÍNH TRÊN THỰC NGHIỆM

Nguyễn Tiến Dũng✉

Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác

TÓM TẮT

Vết thương mạn tính (VTMT) không chỉ ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh mà còn gây gánh nặng tài chính cho hệ thống y tế, thường gặp ở bệnh nhân có bệnh lý nền như loét do bệnh mạch máu, tiểu đường, và tỳ đè. Các mô hình thực nghiệm gây VTMT đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu cơ chế bệnh sinh và phát triển liệu pháp mới. Bài viết này trình bày các loại VTMT thường gặp, các mô hình thực nghiệm trên động vật, cùng ưu nhược điểm, khả năng ứng dụng và các lưu ý khi thiết kế thí nghiệm, nhằm hướng tới cải thiện hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

Từ khóa: Vết thương mạn tính, thực nghiệm

SUMMARY

Chronic wounds not only severely impact patients' quality of life but also impose financial burdens on healthcare systems. They are commonly associated with underlying conditions such as vascular ulcers, diabetic foot ulcers, and pressure sores. Experimental models of Chronic wounds play a crucial role in studying pathogenesis and developing new therapies. This paper discusses common types of Chronic wounds and experimental models in animals, along with their advantages, limitations, applications, and considerations in experimental design, aiming to improve treatment outcomes for patients with Chronic wounds.

Keywords: Chronic wound, animal model

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vết thương mạn tính (VTMT), vết thương không liền bên cạnh việc ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh, còn gây nên những gánh nặng về mặt tài chính đối với hệ thống y tế.

Theo các nghiên cứu, đa phần các VTMT xuất hiện ở những bệnh nhân có bệnh lý nền. Theo thống kê, loét tĩnh mạch do huyết khối tĩnh mạch sâu chiếm tỷ lệ 70 - 80% trong các trường hợp loét do bệnh lý mạch máu [1]. Trong khi đó, loét bàn chân do tiểu đường ảnh hưởng đến khoảng 15 - 25% bệnh nhân tiểu đường trong suốt cuộc đời họ. Nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời, bệnh có thể dẫn đến hoại tử và cắt cụt chi [2]. Bên cạnh đó, loét do tỳ đè là tình trạng phổ biến, thường gặp ở bệnh nhân nằm viện kéo dài, đặc biệt là người

¹Chịu trách nhiệm: Nguyễn Tiến Dũng, Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác
Email: ntzung_0350@yahoo.com
Ngày gửi bài: 09/1/2025; Ngày nhận xét: 16/2/2025;
Ngày duyệt bài: 28/2/2025
<https://doi.org/10.54804/>

cao tuổi hoặc những người bị liệt, với tỷ lệ dao động từ 5% đến 15% trong các cơ sở chăm sóc y tế [3].

Việc nghiên cứu VTMT gặp nhiều thách thức, do đó các mô hình nghiên cứu VTMT trên động vật đóng vai trò quan trọng trong việc tìm hiểu cơ chế bệnh, thử nghiệm các phương pháp điều trị mới và đánh giá hiệu quả của các liệu pháp. Năm 2021, Nguyễn Ngọc Tuấn, đã đưa ra các mô hình thực nghiệm được xây dựng dựa trên các cơ chế bệnh sinh khác nhau [4].

Bài viết này phân tích các mô hình gây VTMT trên động vật thực nghiệm liên quan đến các loại VTMT thường gặp trong thực tế lâm sàng. Ngoài ra, bài viết cũng thảo luận về ưu, nhược điểm của từng mô hình, khả năng ứng dụng trong nghiên cứu và những yếu tố cần lưu ý khi thiết kế thí nghiệm. Kết quả từ các mô hình thực nghiệm sẽ cung cấp cơ sở khoa học để phát triển các phương pháp điều trị hiệu quả hơn cho bệnh nhân có VTMT.

2. MỘT SỐ VẾT THƯƠNG MẠN TÍNH THƯỜNG GẶP

2.1. Vết thương mạn tính vùng chi dưới

VTMT vùng chi dưới là một trong những dạng tổn thương phổ biến nhất, ảnh hưởng đến một phần đáng kể dân số. Loét tĩnh mạch là nguyên nhân phổ biến nhất, chiếm khoảng 70% các trường hợp loét chi dưới. Bệnh tĩnh mạch chi dưới có thể liên quan đến tổn thương hệ tĩnh mạch nông hoặc sâu, dẫn đến tăng áp lực và giảm lưu thông máu tại chi dưới. Các bệnh lý nền khác có thể gây ra VTMT vùng chi dưới bao gồm bệnh động mạch ngoại biên, viêm mạch máu và ung thư da. Việc điều trị chủ yếu tập trung vào kiểm soát tình trạng viêm và cải thiện tuần hoàn chi dưới. Nếu được

can thiệp sớm tại các phòng khám chuyên khoa, khoảng 70% trường hợp có thể hồi phục tốt hơn [1].

2.2. Loét bàn chân do tiểu đường

Loét bàn chân là một trong những biến chứng nghiêm trọng nhất của bệnh tiểu đường, ảnh hưởng đến khoảng 15% bệnh nhân mắc bệnh. Ở những bệnh nhân bị tiểu đường trên 5 năm, tỷ lệ loét bàn chân có thể lên đến 70%. Nguyên nhân chính của tình trạng này là do bệnh lý thần kinh ngoại vi và bệnh động mạch ngoại biên, khiến bệnh nhân mất cảm giác ở bàn chân, dễ bị chấn thương mà không nhận biết. Ngoài ra, tình trạng suy giảm tuần hoàn cũng góp phần làm chậm quá trình lành vết thương. Phương pháp điều trị loét bàn chân do tiểu đường bao gồm giảm áp lực tại vùng loét, kiểm soát đường huyết, điều trị nhiễm trùng và cải thiện tưới máu cho bàn chân. Nếu không được điều trị kịp thời, loét bàn chân có thể dẫn đến nhiễm trùng xương và nguy cơ cắt cụt chi [2].

2.3. Loét do tỳ đè

Loét do tỳ đè gặp khá phổ biến trong các cơ sở y tế, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có khả năng vận động hạn chế như người cao tuổi hoặc bệnh nhân bị liệt. Loét do tỳ đè xảy ra khi áp lực kéo dài tác động lên các vùng cơ thể, kết hợp với ma sát và lực xé, làm tổn thương mô và mạch máu dưới da [3].

Theo một nghiên cứu tại châu Âu năm 2024, tỷ lệ loét do tỳ đè trong các cơ sở chăm sóc y tế dao động từ 5% đến 15%, với nguy cơ cao hơn ở các đơn vị hồi sức tích cực [3]. Loét do tỳ đè có thể phát triển ở bất kỳ vị trí nào trên cơ thể, nhưng thường gặp nhất ở vùng cùi chỏ, gót chân và ụ ngồi, mấu chuyển.

Chiến lược phòng ngừa loét do tỳ đè bao gồm thay đổi tư thế bệnh nhân thường xuyên, sử dụng đệm giảm áp lực và chăm sóc da đúng cách. Trong điều trị, các phương pháp chính gồm loại bỏ mô hoại tử, kiểm soát nhiễm trùng và sử dụng các liệu pháp hỗ trợ như băng vết thương chuyên biệt hoặc liệu pháp áp lực âm [3].

3. CÁC MÔ HÌNH GÂY VẾT THƯƠNG MẠN TÍNH

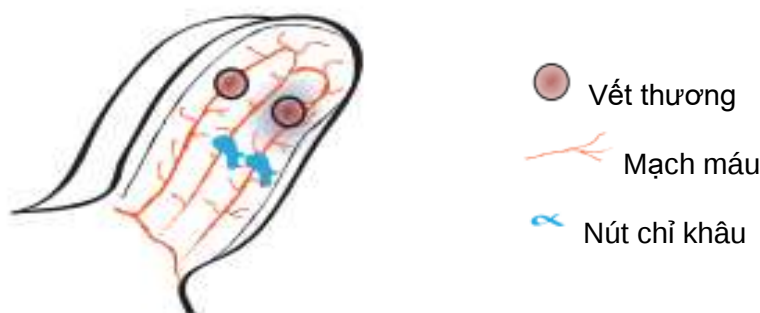
Hầu hết các mô hình gây VTMT trên động vật đều dựa trên những nguyên nhân thường gặp của VTMT như thiếu máu, tiểu đường, áp lực và tổn thương do phóng xạ. Hiện nay không có mô hình nào là tối ưu cho mọi loại VTMT, nên trong phạm vi bài viết này chúng tôi sẽ bàn luận những ưu điểm và hạn chế của các mô hình gây VTMT trên thực nghiệm làm căn cứ để triển khai các biện pháp điều trị, chăm sóc làm liền VTMT.

3.1. Mô hình gây vết loét tai thỏ

Mô hình gây vết loét tai thỏ (hình 1) được thiết kế như là một vết thương do

thiếu máu. Một vùng thiếu máu đã được tạo ra bằng các mũi khâu làm mất chức năng cung cấp máu của hai trong ba động mạch cung cấp máu cho mô ở tai thỏ. Sau đó, một vết thương tổn thương sâu đến lớp sụn vành tai được tạo ra bằng kim sinh thiết (punch biopsy) ở vùng ngoại vi, nơi chỉ còn một động mạch cung cấp máu [5].

Vết thương này mô phỏng tổn thương thiếu máu cục bộ, giúp đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố tăng trưởng (growth factors) như yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor B (PDGF-B)), yếu tố tăng trưởng tế bào sừng (keratinocyte growth factor 2 (KGF-2)) và yếu tố tăng trưởng tế bào nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor (VEGF)) trong quá trình làm lành VTMT. Các yếu tố tăng trưởng này có thể cải thiện tình trạng tưới máu và tăng tốc quá trình làm lành vết thương so với nhóm đối chứng không điều trị [6].



Hình 1. Mô hình gây vết loét tai thỏ

(Nguồn: Robert Nunan et al. 2014 [6])

Tuy nhiên, mô hình này có một số hạn chế. Mặc dù giá thành của một con thỏ không quá cao và kỹ thuật thực hiện khá đơn giản, nhưng thỏ có đặc điểm di truyền đồng nhất, gây khó khăn trong việc đánh

giá các yếu tố di truyền ảnh hưởng đến quá trình lành thương. Ngoài ra, cấu trúc da của thỏ khác biệt so với con người, làm giảm tính ứng dụng của mô hình này trong nghiên cứu lâm sàng [6].

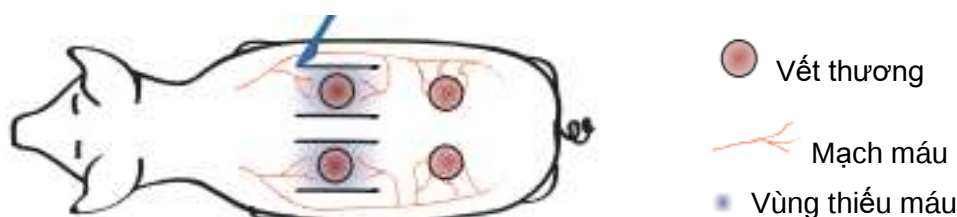
3.2. Mô hình gây thiếu máu vật da

Mô hình gây thiếu máu vật da được thực hiện bằng cách đưa tấm silicone vào dưới da để chèn ép các mạch máu dưới da, làm giảm lưu lượng máu và oxy cung cấp cho mô, từ đó tạo ra tình trạng thiếu máu mô phỏng VTMT thực tế [7]. Khi tiến hành gây vết thương trên chuột bằng mô hình này, nghiên cứu đã ghi nhận sự gia tăng đáng kể của các marker viêm, như interleukin-1 (IL-1) và yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- α), cũng như sự tăng hoạt động của enzyme phân hủy protein (matrix metalloproteinases - MMPs), làm chậm quá trình liền thương [7].

Mô hình này có thể áp dụng trên nhiều loài động vật, nhưng việc sử dụng lợn

được đánh giá cao hơn do da lợn có cấu trúc và cơ chế biểu mô hóa tương tự như con người. Tuy nhiên, chi phí nuôi dưỡng và chăm sóc lợn cao hơn so với chuột, đồng thời yêu cầu không gian nuôi rộng hơn, dẫn đến khó khăn khi thực hiện nghiên cứu với số lượng mẫu lớn [6].

Ngoài ra, phương pháp gây thiếu máu vật da cơ bụng (transverse rectus abdominal myocutaneous - TRAM) cũng được sử dụng để nghiên cứu VTMT. Bằng cách đặt tấm silicone lên vùng thượng vị, phương pháp này có thể gây ra hoại tử diện rộng trong vòng một tuần do tình trạng thiếu máu kéo dài [5].



Hình 2. Mô hình gây thiếu máu vật da trên lợn

(Nguồn: Robert Nunan et al. 2014 [6])

Tuy nhiên, hạn chế của phương pháp này là không thể tạo nhiều vết thương trên cùng một động vật, làm giảm tính hiệu quả trong nghiên cứu. Mô hình này thường được thực hiện trên chuột cống hơn là chuột nhắt do kích thước mạch máu vùng thượng vị của chuột cống lớn hơn, giúp dễ dàng quan sát và đánh giá quá trình hoại tử mô. Hơn nữa, kỹ thuật này cho phép chủ động kiểm soát việc tưới máu vật da, giúp nghiên cứu chi tiết hơn về tác động của thiếu máu đối với tiến trình liền thương [7].

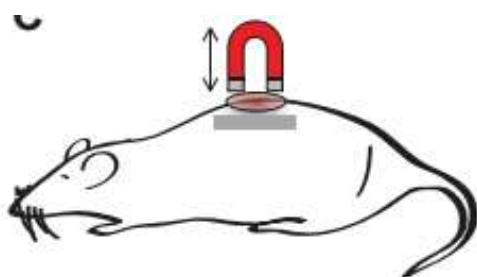
3.3. Mô hình gây vết loét do tỳ đè

Trên mô hình gây VTMT ở động vật, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng khả năng

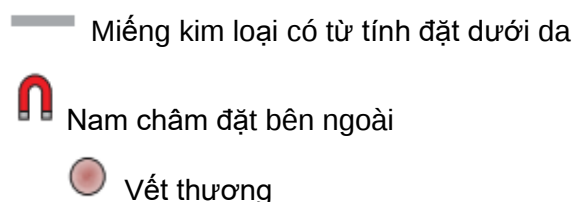
tái phục hồi tuần hoàn tại chỗ vết thương diễn ra nhanh hơn so với trên người. Quá trình này tạo điều kiện thuận lợi cho sự phục hồi mô và tái tạo tổ chức, nhưng đồng thời cũng có thể gây tổn thương mô thứ phát thông qua sự giải phóng các mediators viêm và các gốc ô xy tự do.

Trong các nghiên cứu thực nghiệm, mô hình gây loét do tỳ đè đã được áp dụng theo hai phương pháp chính. Phương pháp thứ nhất là gây thiếu máu cục bộ bằng cách sử dụng nam châm. Kỹ thuật này được thực hiện bằng cách phẫu thuật cấy một miếng kim loại có từ tính vào dưới da của động vật thí nghiệm, chẳng hạn như chuột. Sau đó, một lực ép có kiểm

soát sẽ được tạo ra bằng cách đặt nam châm bên ngoài da, trực tiếp phía trên vị trí của miếng kim loại, giúp mô phỏng tổn thương do thiếu máu kéo dài [8]. Tùy thuộc vào số lượng vết thương và kích thước vết thương mong muốn mà điều chỉnh số lượng, kích thước miếng kim loại/ nam châm cũng như thời gian duy trì chúng trên da. Vết thương được tạo ra giống với VTMT gặp trên người do giảm lưu lượng máu, thiếu oxy mô, và tác động của các tế bào miễn dịch.



Cách thứ hai để gây vết loét do tỳ đè được tiến hành trên chuột, gây thiếu máu một vạt da vùng lưng của chuột bằng cách sử dụng kẹp (clamp) để kẹp mạch máu được xác định là mạch máu chính cung cấp máu cho vạt da đó [7]. Cả hai phương pháp trên không cần phải gây vết thương cấp tính lúc ban đầu như các phương pháp khác, và có cơ chế gây tổn thương mô và tổ chức giống với cơ chế tạo nên vết loét do tỳ đè trên người cả về mặt tổ chức và các yếu tố phân tử.



Hình 3. Mô hình gây vết loét do tỳ đè trên chuột

(Nguồn: Robert Nunan et al. 2014 [6])

3.4. Mô hình gây loét do tiểu đường trên chuột

Nhiều mô hình động vật đã được sử dụng để nghiên cứu vết loét do tiểu đường, trong đó ba dòng chuột phổ biến nhất là Akita, NONcNZ010 và db/db. Ngoài chuột, bệnh tiểu đường cũng có thể được tạo ra ở thỏ và lợn thông qua việc tiêm streptozotocin (STZ) nhằm phá hủy các tế bào β ở tụy, từ đó mô phỏng tổn thương tương tự như ở bệnh nhân tiểu đường [9].

Khi so sánh giữa các mô hình, nghiên cứu của Okonkwo và cộng sự (2022) cho thấy rằng mô hình chuột NONcNZ010 thể hiện đặc điểm vết loét mạn tính rõ ràng hơn so với db/db, giúp nghiên cứu quá trình viêm và chậm lành thương tốt hơn [10]. Tuy nhiên, một trong những hạn chế của mô hình này là sự đa dạng về đặc

điểm vết thương do ảnh hưởng của các yếu tố như tuổi của động vật, vị trí và kích thước vết thương, khiến cho việc kiểm soát điều kiện thí nghiệm và so sánh dữ liệu trở nên khó khăn hơn.

Trong hơn một thập kỷ qua mô hình gây vết thương do tiểu đường bằng cách sử dụng STZ đã được áp dụng để thử nghiệm các biện pháp điều trị thông qua đánh giá các yếu tố tăng trưởng, sự biến đổi gen, cấu trúc tế bào, hoạt động của các yếu tố miễn dịch để đưa ra những nhận định và cái nhìn tổng quan về hiệu quả của các liệu pháp điều trị vết loét do tiểu đường. Ví dụ như, bằng việc gây vết loét tiểu đường trên chuột Leprdb, tác giả Bannon (2013) và Ploeger (2013) nhận thấy tại chỗ vết thương xuất hiện nhiều đại thực bào có kiểu hình M2 kích thích phản ứng viêm tại

chỗ vết thương, tăng tiết các enzyme phân hủy protein (MMP) và giảm sự lắng đọng collagen tại chỗ vết thương [11, 12]. Sử dụng STZ trong mô hình gây tiểu đường trên chuột, Gallagher và cs (2007) cũng nhận định rằng việc hình thành tân mạch tại chỗ vết loét giảm rõ rệt do các tế bào tiền thân nội mô không được tạo ra. Để cải thiện tình trạng này có thể sử dụng liệu pháp oxy cao áp hoặc bổ xung SDF1 α (stromal-cell derived factor-1 alpha) [13].

4. NHỮNG HẠN CHẾ CỦA CÁC MÔ HÌNH GÂY VẾT THƯƠNG MẠN TÍNH TRÊN THỰC NGHIỆM

Các mô hình gây VTMT ở trên chưa đề cập đến hai đặc điểm thường gặp ở VTMT đó là tình trạng lão hóa tế bào và nhiễm khuẩn tại chỗ vết thương. Ảnh hưởng của tuổi động vật, những hormone hệ thống tác động không nhỏ lên khả năng liền vết thương. Ở động vật bị nuôi nhốt trong môi trường thí nghiệm, cách ly khỏi môi trường tự nhiên, theo tác giả Pyter và cộng sự

(2014) xuất hiện tình trạng giảm tiết cortisol và yếu tố tăng trưởng tế bào sừng (KGF), yếu tố tăng trưởng mạch máu (VEGF) tại chỗ vết thương làm chậm quá trình liền vết thương [14]. Do VTMT thường gặp với tỷ lệ cao ở người cao tuổi, bởi vậy ở một số phòng thí nghiệm hiện nay đã nuôi và đưa những con chuột già mắc bệnh vào nghiên cứu để xác định những gene bệnh quan trọng ảnh hưởng tới quá trình liền vết thương. Sẽ tốt hơn và gần với thực tế hơn khi thực hiện các mô hình gây VTMT do thiếu máu hoặc tiểu đường trên nhóm chuột già này.

VTMT trên người sự hiện diện của vi khuẩn ức chế quá trình liền vết thương thông qua việc hình thành màng sinh học (Biofilm). Theo Roy và cộng sự (2014), mặc dù có sự hiện diện của màng sinh học tại chỗ vết thương trên lợn, quá trình liền vết thương vẫn diễn ra bình thường, tuy nhiên có thể có gặp tỷ lệ cao vết thương bị tái phát trở lại [15].



Hình 4. Vết thương nhiễm khuẩn ở lợn
(Nguồn: Robert Nunan et al. 2014 [6])

Xét trên khía cạnh tính đồng nhất và phức tạp của VTMT trên một người cụ thể thì không có mô hình gây VTMT trên động vật nào có khả năng đại diện. Bởi vậy phải hết sức cân nhắc việc lựa chọn một mô hình gây VTMT trên động vật khi triển khai nghiên cứu cho phù hợp. Trong đó chúng ta phải đặc biệt chú ý đến tính đại diện, khả

năng lặp lại của thí nghiệm, chi phí khi thực hiện... Các mô hình trên cũng có thể áp dụng trên các đối tượng động vật mắc các bệnh lý kèm theo như nhiễm khuẩn, lão hóa, tiểu đường để tạo ra những vết thương sát với thực tế lâm sàng hơn khi triển khai nghiên cứu những biện pháp can thiệp trong thực tế.

5. KẾT LUẬN

Vết thương mạn tính thường xuất hiện trên những người bệnh có bệnh lý nền, chính bởi vậy có nhiều loại vết thương mạn tính khác nhau. Để có được một mô hình gây vết thương mạn tính trên thực nghiệm mang tính đại diện cao chúng ta cần phải hiểu thấu đáo cơ chế bệnh sinh gây nên vết thương cũng như những đặc điểm đặc trưng của vết thương đó. Ngày nay, cùng với sự phát triển vượt bậc trong lĩnh vực sinh học phân tử, nhờ những mô hình gây vết thương mạn tính trên thực nghiệm mà chúng ta thấy được một bức tranh toàn cảnh từ đặc điểm cấu trúc đến những biến đổi của các yếu tố sinh học phân tử tại chỗ VTMT làm căn cứ để xây dựng những chiến lược chăm sóc và điều trị VTMT phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê, P. L. (2024). Tình trạng loét tĩnh mạch do huyết khối tĩnh mạch sâu. HCMCPV. <https://hcmcpv.org.vn>
2. Tâm Anh Hospital. (2024). Nguy cơ loét bàn chân ở bệnh nhân tiểu đường. Tâm Anh Hospital. <https://tamanhospital.vn>
3. MSD Manual. (2024). Pressure Ulcers. MSD Manual Professional Version. <https://www.msmanuals.com>
4. Nguyễn Ngọc Tuấn. (2021). Tổng quan mô hình nghiên cứu vết thương thực nghiệm và phương pháp đánh giá quá trình liền vết thương. Phần 1: Tổng quan về một số mô hình nghiên cứu liền vết thương trên động vật. Tạp chí Y học thăm hoạ & Bông. 5, tr. 58-69.
5. Smith R, Brown K, Johnson L. (2021). Advances in ischemic wound models: A comprehensive review of techniques and applications. Journal of Experimental Medicine. 224(3), 345-362. doi:10.1084/jem.20210234.
6. Robert N, Keith G.H, Paul. M. (2014). Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. Disease Models & Mechanisms. 7, 1205-1213. doi:10.1242/dmm.016782.
7. Zhang Y, Wang P, Li X, et al. (2022). Novel animal models for studying chronic wounds: From pathophysiology to treatment. Wound Repair and Regeneration. 30(1), 12-29. doi:10.1111/wrr.12987.
8. Nguyễn Hữu Nam Thắng, Nguyễn Hữu Tú, Hồ Thị Hoài Thu. (2024). Xây dựng quy trình chẩn đoán biến thể đa hình đơn nucleotit rs1800629 trên vùng khởi động gen TNF- α bằng kỹ thuật PCR-RFLP. Tạp chí Y học Việt Nam. 535(1B), tr. 1-7.
9. Liu X, Yang M, Kang L et al. (2021). Comparative analysis of diabetic wound healing models in mice and swine with streptozotocin-induced diabetes. Wound Repair Regen. 29(4), 523-534.
10. Okonkwo UA, Chen L, Ma D, Haywood VA et al. (2022). The NONcNZO10 polygenic mouse model exhibits superior chronic wound healing characteristics compared to db/db mice. Wound Repair Regen. 30(2), 215-228.
11. Krzyszczyk, P., Schloss, R., Palmer, A., & Berthiaume, F. (2018). The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-wound-healing Phenotypes. *Frontiers in Physiology*. 9, 419. doi:10.3389/fphys.2018.00419.
12. Yang, J., Shi, J., Kaw, G., & Wang, Z. (2021). VEGF-Induced Endothelial Progenitor Cell Migration Mediates Angiogenesis in Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(3), 1575.
13. Sun, X., Altalhi, W., Nunes, S. S., & Skovronova, R. (2022). Melatonin-Primed Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Promote Diabetic Wound Healing by Modulating Macrophage Polarization. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 150, 113025.
14. Pyter LM, Yang L, da Rocha JM, Engeland CG (2014). The effects of social isolation on wound healing mechanisms in female mice. *Physiol. Behav.* 127, 64-70.
15. Roy S, Elgharably H, Sinha M, Ganesh K et al. (2014). Mixed-species biofilm compromises wound healing by disrupting epidermal barrier function. *J. Pathol.* 233, 331-343.