

ỨNG DỤNG HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU TỪ MÁU NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH VÀ MÁU CUỐNG RỐN NGƯỜI TRONG ĐIỀU TRỊ VẾT THƯƠNG TRÊN CHUỘT THỰC NGHIỆM: TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

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

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác

TÓM TẮT

Bài viết tổng quan các nghiên cứu về ứng dụng huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) từ máu người trưởng thành và từ máu cuống rốn người trong điều trị vết thương trên mô hình chuột. Tập trung phân tích cơ sở sinh học của PRP, vai trò của các yếu tố tăng trưởng trong quá trình liền vết thương, so sánh thành phần và hiệu quả sinh học giữa PRP người trưởng thành và PRP máu cuống rốn, các mô hình chuột thực nghiệm được sử dụng, kết quả điều trị (như thời gian liền vết thương, tân sinh mạch máu, mô hạt...), cùng những thách thức và hướng nghiên cứu tương lai. Cả PRP người trưởng thành và PRP từ máu cuống rốn đều có tiềm năng lớn trong điều trị vết thương trên người. PRP máu cuống rốn mở ra hướng tiếp cận mới, đặc biệt cho trường hợp không thể lấy máu, nhờ hàm lượng yếu tố sinh học phong phú và khả năng chuẩn hóa chế phẩm. Tuy nhiên, cần thêm nghiên cứu so sánh trực tiếp, chuẩn hóa quy trình và đánh giá an toàn lâu dài trước khi ứng dụng rộng rãi lâm sàng.

Từ khoá: huyết tương giàu tiểu cầu, máu tự thân, máu cuống rốn, điều trị vết thương, thực nghiệm, chuột

ASBTRACS

This article reviews studies on the application of platelet-rich plasma (PRP) from adult human blood and umbilical cord blood in wound treatment using rat models. It focuses on analyzing the biological basis of PRP, the role of growth factors in wound healing, and comparing the composition and biological efficacy between adult-derived PRP and umbilical cord blood-derived PRP. Additionally, it examines experimental rat models, treatment outcomes (such as wound healing time, angiogenesis, granulation tissue formation), as well as current challenges and future research directions. Both adult-derived PRP and umbilical cord blood-derived PRP demonstrate significant potential for

Chịu trách nhiệm: Ngô Minh Đức, Học viện Quân y

Email: yducqy@gmail.com

Ngày gửi bài: 07/4/2025; Ngày nhận xét: 15/4/2025; Ngày duyệt bài: 26/4/2025

<https://doi.org/10.54804/yhthvb.2.2025.410>

human wound treatment. Umbilical cord blood-derived PRP offers a novel approach, particularly in cases where blood collection is unfeasible, due to its rich concentration of biological factors and potential for standardized preparation. However, further direct comparative studies, protocol standardization, and long-term safety evaluations are required before widespread clinical application.

Keywords: platelet-rich plasma, autologous blood, umbilical cord blood, wound treatment, experimental, rats

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Liên vết thương là một quá trình sinh học phức tạp, trải qua các giai đoạn liên tiếp: cầm máu (hemostasis), viêm (inflammation), tăng sinh (proliferation) và giai đoạn trưởng thành, sửa chữa - tạo sẹo (maturation and remodeling). Mỗi giai đoạn được điều hòa bởi sự tương tác của nhiều loại tế bào, cytokine và yếu tố tăng trưởng (growth factors) [1]. Ở giai đoạn sớm, tiểu cầu đóng vai trò then chốt trong cầm máu và khởi phát quá trình liền vết thương nhờ giải phóng một loạt yếu tố tăng trưởng từ hạt alpha sau khi được hoạt hóa [2]. Huyết tương giàu tiểu cầu (Platelet-Rich Plasma - PRP) là sản phẩm máu tự thân thu được bằng cách ly tâm máu toàn phần để tập trung tiểu cầu trong huyết tương [3]. PRP chứa nồng độ tiểu cầu cao hơn nhiều lần so với máu bình thường, đồng thời mang theo các protein, cytokine và yếu tố tăng trưởng quan trọng cho tái tạo mô [3].

Trong vài thập kỷ qua, PRP nổi lên như một liệu pháp hỗ trợ liền vết thương và tái tạo mô đầy hứa hẹn. Các nghiên cứu đã ghi nhận PRP có tác dụng thúc đẩy liền vết thương cấp và mạn tính nhờ tăng sinh nguyên bào sợi, tạo mạch máu mới và tái biểu mô nhanh hơn [2]. Tuy nhiên, hiệu quả của PRP có thể phụ thuộc vào nguồn gốc và đặc điểm của chế phẩm PRP. Thông thường, PRP sử dụng trong điều trị

là PRP tự thân lấy từ máu ngoại vi của chính bệnh nhân trưởng thành. Chất lượng PRP tự thân có thể biến thiên tùy theo tình trạng sức khỏe, tuổi tác người cho máu và quy trình xử lý. Gần đây, máu cuống rốn (máu dây rốn) của trẻ sơ sinh - một nguồn giàu tế bào và yếu tố tăng trưởng bẩm sinh - đã được đề xuất như một nguyên liệu để chuẩn bị PRP đồng loài (allogeneic PRP) [3]. PRP từ máu cuống rốn (umbilical cord - CB) có lợi thế là lấy từ nguồn hiến trẻ, khỏe mạnh, có thể chuẩn hóa, lưu trữ ngân hàng và sử dụng cho nhiều người nhận khác nhau. Một số báo cáo cho thấy PRP cuống rốn chứa hàm lượng yếu tố tăng trưởng cao và ít cytokine gây viêm hơn so với PRP tự thân [3], hứa hẹn mang lại hiệu quả sinh học mạnh hơn.

Hiện nay, câu hỏi đặt ra là liệu PRP từ máu cuống rốn có thực sự ưu việt hơn PRP tự thân từ máu người trưởng thành trong hỗ trợ liền vết thương hay không. Việc so sánh cần dựa trên phân tích thành phần, đánh giá hiệu quả trên các mô hình thực nghiệm in vivo. Chuột (và động vật gặm nhấm nói chung) là mô hình phổ biến để nghiên cứu tiền lâm sàng về chữa liền vết thương.

Do đó, bài tổng quan này nhằm hệ thống hóa những hiểu biết hiện có về:

(1) Cơ sở sinh học của PRP và vai trò của các yếu tố tăng trưởng chính trong quá trình liền vết thương.

(2) So sánh thành phần và tác dụng sinh học giữa PRP tự thân (máu người trưởng thành) và PRP từ máu cuống rốn.

(3) Các mô hình vết thương trên chuột đã được sử dụng để thử nghiệm hai loại PRP này.

(4) Kết quả chính về hiệu quả điều trị vết thương (thời gian đóng vết thương, mức độ tạo mạch, mô hạt, collagen, v.v.).

(5) Những thách thức, hạn chế và định hướng nghiên cứu trong tương lai nhằm ứng dụng tối ưu PRP trong y học tái tạo.

1. CƠ SỞ SINH HỌC CỦA PRP VỚI LIỀN VẾT THƯƠNG

1.1. Thành phần của PRP

PRP được đặc trưng bởi nồng độ tiểu cầu cao trong huyết tương, thường cao gấp 3 - 7 lần so với máu bình thường [2]. Khi được kích hoạt (ví dụ bởi thrombin hoặc collagen), tiểu cầu phóng thích một "hỗn hợp" các yếu tố sinh học từ hạt alpha của chúng. Các yếu tố tăng trưởng chủ chốt bao gồm: PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) - yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu, kích thích nguyên bào sợi di chuyển đến vết thương và tổng hợp chất nền ngoại bào; TGF- β (Transforming Growth Factor-beta) - thúc đẩy tạo chất nền và điều hòa phản ứng viêm; VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) - kích thích tạo mạch máu mới; EGF (Epidermal Growth Factor) - thúc đẩy tế bào biểu bì tăng sinh và di cư; FGF-2 (basic Fibroblast Growth Factor) - kích thích nguyên bào sợi và tế bào nội mô phân chia; IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) - hỗ trợ tăng sinh tế bào và tổng hợp collagen [2], [1]. Ngoài ra, PRP còn chứa các cytokine (như IL-1 β , IL-6, IL-8), chemokine, yếu tố chống vi khuẩn, và một

khung fibrin giúp tạo giá đỡ tạm thời cho tế bào di cư [3].

1.2. Vai trò trong quá trình liền vết thương

Quá trình liền vết thương diễn ra qua các pha: cầm máu/viêm sớm, tăng sinh, tái tạo và tu sửa. Tiểu cầu, thông qua các yếu tố tăng trưởng, tác động lên hầu hết các pha này [1]. Ngay khi tổn thương, vết thương được cầm máu nhờ co mạch và tạo nút tiểu cầu, tiểu cầu tụ tập tại vị trí tổn thương hình thành cục máu đông fibrin, đồng thời giải phóng PDGF, TGF- β , VEGF, v.v. để thu hút bạch cầu và nguyên bào sợi đến tổn thương [1]. PDGF và TGF- β từ tiểu cầu hoạt hóa thúc đẩy bạch cầu đơn nhân và đại thực bào đến dọn dẹp mô hoại tử, vi sinh vật; đồng thời chuyển đại thực bào sang kiểu M2 (kiểu chống viêm, tái tạo) giúp giảm viêm và tiết yếu tố tăng trưởng có lợi cho giai đoạn tăng sinh [4]. Sang pha tăng sinh, các yếu tố như FGF-2, EGF, PDGF kích thích nguyên bào sợi tăng sinh, tổng hợp collagen và các thành phần chất nền mới, tạo mô hạt lấp đầy nền vết thương [2], [3]. VEGF và FGF-2 thúc đẩy quá trình tân sinh mạch (angiogenesis), hình thành mao mạch mới đưa máu nuôi đến vùng tổn thương [2]. EGF, IGF-1 cùng VEGF hỗ trợ tái biểu mô - các tế bào keratinocyte ở rìa vết thương tăng sinh và bò phủ lên bề mặt mới [2]. PRP còn được ghi nhận giúp tăng cường lắng đọng collagen type I và sắp xếp sợi collagen trật tự hơn, từ đó cải thiện chất lượng sẹo [2]. Thực nghiệm trên chuột cho thấy vết thương được điều trị PRP có lượng collagen nhiều và sắp xếp giống da bình thường hơn so với đối chứng [2]. Như vậy, nhờ tập trung nhiều yếu tố sinh học, PRP có khả năng tác động đa hướng: giảm

viêm sớm, tăng sinh tế bào, tạo mô hạt, mạch máu và collagen, qua đó đẩy nhanh tiến trình liền vết thương.

Một lợi điểm khác của PRP là tính chất kháng khuẩn và điều hòa miễn dịch: PRP đã được báo cáo có hoạt tính ức chế sự phát triển của vi khuẩn và nấm (như *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*) nhờ các peptide kháng khuẩn trong tiểu cầu [3]. Đồng thời, PRP có thể giảm giải phóng các cytokine tiền viêm (như IL-1 β , IL-17A) tại vết thương, tăng IL-10 chống viêm, qua đó hạn chế tình trạng viêm quá mức kéo dài. Những đặc tính này đặc biệt hữu ích trong bối cảnh vết thương mạn tính hoặc nhiễm trùng.

Tóm lại, về mặt sinh học, PRP hoạt động như một “kho thuốc tự nhiên” cung cấp đồng thời nhiều tín hiệu cần thiết để khởi động và duy trì quá trình tái tạo mô sau tổn thương. Việc tận dụng PRP trong điều trị vết thương nhằm mục tiêu tăng cường các yếu tố sinh học tại chỗ một cách tập trung, qua đó vượt qua những hạn chế của quá trình liền vết thương tự nhiên (đặc biệt ở bệnh nhân có bệnh lý nền làm chậm liền vết thương).

2. PRP MÁU NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH VÀ PRP MÁU CUỐNG RỐN: THÀNH PHẦN VÀ HIỆU QUẢ SINH HỌC

2.1. Thành phần của PRP người trưởng thành và PRP máu cuống rốn

PRP từ máu người trưởng thành (PRP tự thân): Đây là loại PRP truyền thống, lấy từ máu tĩnh mạch của chính bệnh nhân. Thành phần PRP tự thân phụ thuộc vào tình trạng người hiến máu. Ở người trưởng thành khỏe mạnh, PRP chứa nồng độ cao các yếu tố tăng trưởng đã nêu. Tuy nhiên, một số yếu tố trong PRP có thể giảm theo

tuổi. Ví dụ, ở người lớn tuổi hoặc bệnh lý mạn tính, lượng PDGF, EGF... trong PRP có xu hướng thấp hơn so với người trẻ, góp phần giải thích khả năng liền vết thương kém ở người già [5]. PRP tự thân cũng thường chứa một lượng bạch cầu (tùy phương pháp chuẩn bị) - có lợi cho kháng khuẩn nhưng có thể làm tăng cytokine gây viêm (như TNF- α , IL-1) tại vết thương [3]. Masuki và cộng sự (2016) phân tích một số chế phẩm PRP tự thân và nhận thấy PRP thông thường có hàm lượng cytokine tiền viêm IL-1 β cao hơn so với các chế phẩm giàu fibrin tinh khiết hơn [6]. Nói cách khác, PRP tự thân có thể mang cả yếu tố tăng trưởng và cytokine viêm tùy thuộc vào thành phần bạch cầu đi kèm.

PRP từ máu cuống rốn (CB-PRP): Máu cuống rốn thu thập ngay sau sinh của trẻ chứa các thành phần tế bào gốc tạo máu, tế bào miễn dịch non và tiểu cầu trẻ. Khi tách PRP từ máu cuống rốn, các nghiên cứu cho thấy nồng độ yếu tố tăng trưởng trong CB-PRP thường cao vượt trội so với PRP ngoại vi người lớn. Cụ thể, một so sánh cho thấy các mức EGF, TGF- α , TGF- β 2, FGF, PDGF, VEGF, NGF trong huyết thanh dây rốn cao hơn có ý nghĩa so với huyết thanh máu người lớn, trong khi IGF-1, IGF-2 và TGF- β 1 lại cao hơn ở huyết thanh người lớn [7]. Điều này cho thấy PRP cuống rốn có thể giàu các yếu tố thúc đẩy tăng sinh, tạo mạch (như VEGF cao) nhưng lại ít một số yếu tố liên quan chuyển hóa và tạo sẹo (IGF, TGF- β 1). Buzzi và cộng sự (2018) cũng báo cáo IL-6, IL-1 β , IL-4, IL-10 trong huyết thanh cuống rốn đều cao hơn so với máu ngoại vi [7]. Đáng chú ý, IL-10 (chống viêm) cao gấp xấp xỉ 3 lần, cho thấy máu cuống rốn mang đặc tính chống viêm mạnh. Mặt khác, hàm lượng IL-1 β và IL-6 (hai cytokine viêm) cũng cao,

phản ánh hệ miễn dịch sơ sinh thiên về đáp ứng kiểu Th2 (IL-4, IL-13 cao) hơn là Th1. Nhìn chung, CB-PRP có “dự trữ sinh học” dồi dào hơn: nhiều yếu tố tăng trưởng đa dạng, nhiều cytokine điều hòa miễn dịch (cả thúc đẩy và điều hòa viêm) [7]. Bên cạnh đó, CB-PRP còn chứa các protein trẻ hóa tiềm năng. Chẳng hạn, người ta kỳ vọng CB-PRP giàu protein anti-aging như GDF11; dù một nghiên cứu gần đây cho thấy nồng độ GDF11 trong PRP cuống rốn không cao hơn đáng kể so với PRP người lớn [5], sự hiện diện của các enzyme chống oxy hóa (SOD, catalase, GPx) trong máu cuống rốn có thể hỗ trợ môi trường chống viêm, chống oxy hóa tốt hơn [5].

Một khác biệt quan trọng nữa là yếu tố tế bào miễn dịch: máu cuống rốn có hệ HLA chưa hoàn thiện như người trưởng thành, do đó CB-PRP được cho là có độ tương thích miễn dịch cao hơn khi dùng đồng loài. Nghiên cứu cho thấy CB-PRP giàu các cytokine kháng viêm (ví dụ IL-1ra - chất đối kháng thụ thể IL-1) hơn PRP tự thân [3]. Mani và cộng sự (2024) nhận xét CB-PRP có khả năng chuyển đại thực bào sang trạng thái chống viêm (M2) tốt hơn PRP người lớn, đi kèm giảm tiết IFN- γ (một cytokine viêm) trong môi trường nuôi cấy đại thực bào [4]. Điều này giải thích khi ứng dụng điều trị vết thương, PRP cuống rốn có thể làm giảm phản ứng viêm nhanh hơn, tạo thuận lợi cho giai đoạn tăng sinh.

Tóm lại, về thành phần: PRP máu cuống rốn chứa nhiều yếu tố tăng trưởng (PDGF, VEGF, EGF, v.v.) hơn PRP máu người trưởng thành, đồng thời có xu hướng chứa các cytokine kháng viêm nhiều hơn [3]. Ngược lại, PRP người trưởng thành có một số yếu tố tăng trưởng cao hơn (IGF-1, TGF- β 1) có thể ảnh hưởng đến đặc tính tạo sẹo. Những khác

biệt này đặt nền tảng cho giả thuyết rằng CB-PRP có thể đem lại hiệu quả sinh học cao hơn trong chữa lành vết thương. Tuy nhiên, cần lưu ý một số nghiên cứu không tìm thấy khác biệt lớn về hiệu lực cơ bản: Ví dụ, Hashemi và cộng sự (2017) khi so sánh tác dụng của PRP cuống rốn và PRP người lớn lên nguyên bào sợi da trong ống nghiệm đã thấy cả hai đều kích thích tăng sinh và di cư của nguyên bào sợi tương đương nhau (không khác biệt có ý nghĩa thống kê) [8]. Do đó, hiệu quả thực tế còn phụ thuộc vào bối cảnh và liều lượng PRP sử dụng.

3. CÁC MÔ HÌNH CHUỘT THỰC NGHIỆM TRONG NGHIÊN CỨU PRP

3.1. Mô hình vết thương da toàn bộ (full-thickness excisional wound) trên chuột khỏe mạnh

Đây là mô hình thông dụng nhất. Thông thường, chuột nhắt (hoặc chuột cống) được gây mê, cạo lông vùng lưng, tạo vết thương hình tròn hay vuông (đường kính 5-10 mm) sâu qua toàn bộ bề dày da đến mô mỡ. Mô hình này mô phỏng vết loét da mất da hoàn toàn. Ở một số nghiên cứu, để ngăn chuột co kéo da quá nhanh che phủ vết thương (đặc tính da chuột co rút nhiều), các nhà khoa học có thể gắn một vòng nhựa hoặc silicone quanh vết thương (splinting) để quá trình lành phụ thuộc vào tái tạo mô chứ không chỉ co da. Sau khi tạo vết thương, PRP hoặc giả dược (saline, gel base) sẽ được đắp trực tiếp lên vết thương hoặc tiêm quanh rìa vết thương. Ví dụ, Xu và cộng sự (2020) tiêm 50 μ L PRP quanh mỗi vết thương 6 mm trên chuột C57BL/6 [2], trong khi Tong et al. (2025) phủ 200 μ L gel PRP lên bề mặt vết thương 8 mm trên chuột Wistar [3].

Thời gian theo dõi thường từ 7 đến 21 ngày tùy mục tiêu (vết thương nhỏ trên chuột thường đóng sau ~2 tuần). Các chỉ số đánh giá gồm: Tốc độ co vết thương (đo diện tích bề mặt còn hở theo thời gian bằng ảnh kỹ thuật số), thời gian epithel hóa hoàn toàn, mức độ mô hạt (độ dày lớp mô hạt, mật độ mạch máu trong mô hạt qua nhuộm H&E hoặc CD31), lượng collagen mới (nhuộm Masson's Trichrome định tính hoặc đo hydroxyproline định lượng), số lượng tế bào viêm (nhuộm CD68 cho đại thực bào, MPO cho bạch cầu đa nhân,...), và biểu hiện phân tử (PCR hoặc Western blot các gene/protein như VEGF, collagen I, III, TGF- β , Ki67 - chỉ dấu tăng sinh, v.v.). Mô hình này đã được áp dụng rộng rãi để kiểm định hiệu quả của PRP tự thân cũng như PRP cuồng rắn như đã nêu ở trên [2], [3].

3.2. Mô hình vết thương trên chuột bệnh lý

Để mô phỏng vết thương khó lành, các nhà nghiên cứu sử dụng chuột đái tháo đường (như chủng db/db bị tiểu đường type 2 di truyền hoặc tiêm streptozotocin phá hủy tụy). Ở các chuột này, vết thương được tạo như trên nhưng thời gian lành kéo dài và có nhiều đặc điểm viêm mạn tính. PRP đã được thử nghiệm trên mô hình này, cho thấy giúp tăng tốc liền vết thương và giảm biến chứng nhiễm trùng [9]. Ngoài ra, còn có mô hình vết bỏng (gây bỏng nhiệt độ cao trên da chuột) [10], [11] và vết thương phóng xạ (chiếu xạ một vùng da gây loét) [12], [13], nhằm đánh giá PRP trong các hoàn cảnh tổn thương da phức tạp. Trên mô hình da bỏng, PRP cũng cho kết quả cải thiện tương tự nhờ các yếu tố tăng trưởng thúc đẩy tái tạo da và mạch máu [10], [11].

3.3. Mô hình kết hợp PRP với vật liệu sinh học

Gần đây, một số nghiên cứu kết hợp PRP với khung dẫn truyền (scaffold) hoặc hydrogel để tăng thời gian lưu trú của PRP tại vết thương. Ví dụ, gel alginate trộn PRP, hoặc màng phân hủy sinh học tẩm PRP được đặt vào vết thương chuột đã cho thấy kết quả khả quan: PRP giải phóng dần dần giúp vết thương lành nhanh và bền hơn [14]. Mô hình kết hợp PRP và tế bào gốc mỡ (Adipose Derived Stem Cells - ADSCs) cũng đã được nghiên cứu trên thế giới và ở Việt Nam cũng cho thấy hiệu quả hơn với PRP máu tự thân [15]. Tuy nhiên, các mô hình này phức tạp hơn và ngoài phạm vi so sánh trực tiếp giữa hai nguồn PRP.

Nhìn chung, chuột là loài được chọn nhiều nhất cho nghiên cứu PRP do kích thước nhỏ, chi phí thấp và dễ thao tác. Một số nghiên cứu sử dụng chuột cống (rat) vì chúng lớn hơn, có thể tạo vết thương to hơn và lấy mẫu mô nhiều hơn. Cả hai loài đều cho kết quả tương đồng về xu hướng tác dụng của PRP. Điều quan trọng khi thiết kế mô hình là phải có cỡ mẫu đủ (mỗi nhóm thường 6 - 10 con chuột) và đối chứng phù hợp (vết thương không điều trị hoặc điều trị với thuốc chứng dương) để đánh giá đúng hiệu quả PRP.

4. HIỆU QUẢ CỦA PRP TRÊN MÔ HÌNH VẾT THƯƠNG CHUỘT

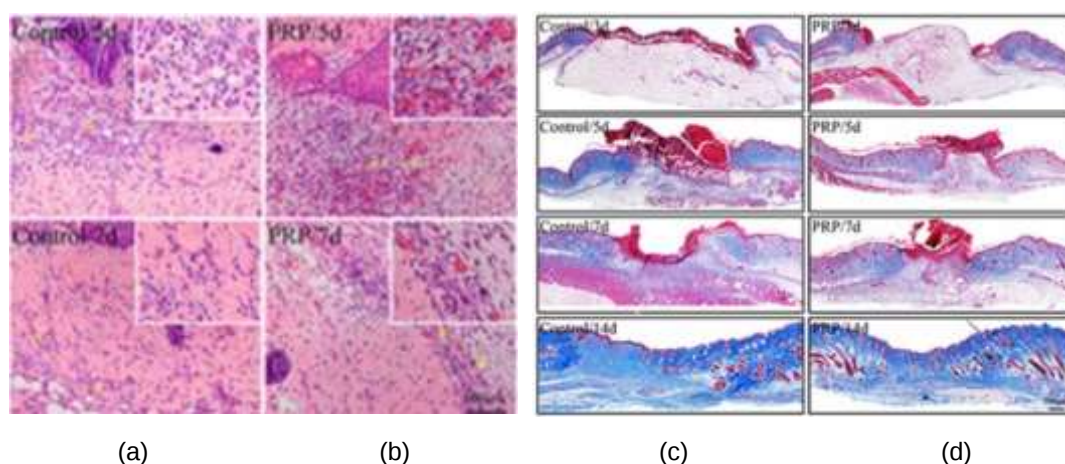
4.1. PRP máu người trưởng thành trên mô hình chuột

Nhiều thí nghiệm đã được tiến hành dùng PRP người (hoặc PRP từ động vật tương đồng) để đánh giá khả năng hỗ trợ liền vết thương. Trong một mô hình kinh điển, Cheng và cộng sự (2020) gây vết

thương tròn toàn bộ bề dày da trên lưng chuột C57BL/6 (chuột thường) và tiêm PRP trưởng thành vào vùng vết thương so với đối chứng nước muối [2]. Kết quả cho thấy PRP rút ngắn rõ rệt thời gian liền vết thương: tại ngày 7 sau tổn thương, nhóm PRP biểu hiện tăng sinh mô hạt mạnh mẽ, mạch máu mới dày đặc hơn (mật độ mao mạch tăng cao so với chứng) và biểu mô mới gần như phủ kín đáy vết thương [2]. Đánh giá số lượng và trật tự sắp xếp của các sợi collagen bằng nhuộm Masson ba màu cũng cho thấy collagen lắng đọng nhiều hơn và xếp tổ chức hơn ở nhóm PRP [2]. PRP còn giảm đáng kể nồng độ cytokine viêm như IL-1 β , IL-17A tại mô thương tổn [2]. Một nghiên cứu khác sử dụng mô hình vết thương bỏng/xạ trị cũng nhận thấy PRP giúp tăng tốc độ tái tạo thượng bì, có liên quan đến việc hoạt hóa con đường tín hiệu AKT trong tế bào da, từ đó thúc đẩy tăng sinh và di cư tế bào biểu

bì [16]. PRP tiêm tại chỗ giúp tăng tốc độ khép miệng vết thương và có tác động tích cực đến quá trình hình thành mạch máu bằng cách tăng cường sản xuất VEGF trong mô vết thương biểu hiện qua số lượng tế bào dương tính với dấu ấn CD31 tăng đáng kể trong mô vết thương của nhóm PRP so với không điều trị [2].

Nhìn chung, PRP tự thân tỏ ra hiệu quả trong việc rút ngắn thời gian liền vết thương và cải thiện chất lượng mô mới hình thành. Các chỉ số thường được cải thiện bao gồm: % co nhỏ diện tích vết thương theo thời gian, thời điểm đóng miệng hoàn toàn sớm hơn, bề dày lớp biểu bì mới tăng, số lượng mạch máu/vi mạch trong mô hạt tăng, collagen nhiều và sắp xếp có trật tự, và giảm dấu hiệu viêm tồn dư [2]. Một số nghiên cứu cũng ghi nhận PRP làm tăng biểu hiện các gen và protein liên quan liền vết thương như collagen type I/III, fibronectin, VEGF tại vị trí vết thương [3].



Hình 1. Mô học vết thương mất da ở chuột điều trị PRP so nhóm chứng [2]

Nhuộm HE thấy quá trình tân mạch hóa cho thấy lượng ở nhóm PRP (b) lớn hơn nhóm đối chứng (a) vào ngày 5 và ngày 7. Nhuộm ba màu Masson chỉ ra sự lắng đọng collagen trong vết thương ở

nhóm PRP (d) và nhóm đối chứng (c) vào ngày 3, 5, 7 và 14. Sự lắng đọng collagen lớn hơn đáng kể ở nhóm PRP so với nhóm đối chứng vào ngày 5 và 14.

4.2. PRP từ máu cuống rốn người trên mô hình chuột

Do nguồn CB-PRP mới được chú ý gần đây, số nghiên cứu in vivo về nó còn hạn chế nhưng kết quả ban đầu rất triển vọng. Tong và cộng sự (2025) đã sử dụng gel PRP từ máu cuống rốn bôi lên vết thương tròn 8mm trên da chuột Wistar và so sánh với nhóm chứng [3]. Sau 14 ngày, vết thương ở nhóm CB-PRP thu nhỏ diện tích đến 80% (chỉ còn 20% so với ban đầu) trong khi ở nhóm chứng chỉ giảm xấp xỉ 27%. Như vậy tốc độ liền vết thương cao hơn gấp xấp xỉ 3 lần [3]. Quan sát mô học cho thấy lớp biểu bì ở vết thương nhóm PRP cuống rốn đã tái tạo hoàn toàn, các phần phụ da (nang lông) bắt đầu xuất hiện, trong khi nhóm chứng chưa liền và viêm, mô hạt dày với mạng lưới mao mạch phong phú hơn đáng kể ở nhóm PRP [2], [3]. Đặc biệt, nhuộm tế bào viêm cho thấy bạch cầu đa nhân trung tính xâm nhập vết thương giảm rõ với CB-PRP [3], phù hợp với đặc tính kháng viêm đã thảo luận. Tương tự, một thí nghiệm khác trên chuột cho thấy CB-PRP kích thích nguyên bào sợi da tăng sinh và di cư nhanh giúp lấp đầy vết thương sớm, mà không gây phản ứng thải loại hay tác dụng phụ nào [17]. Điều này củng cố rằng PRP cuống rốn có thể sử dụng an toàn trên cơ thể sinh vật khác cá thể (allogeneic), ít nguy cơ kích hoạt miễn dịch.

Mặc dù chưa có nhiều nghiên cứu trực tiếp so sánh PRP người trưởng thành và PRP cuống rốn trên cùng mô hình chuột, các dữ liệu hiện có cho thấy CB-PRP ít nhất hiệu quả tương đương so với PRP người trưởng thành. Ví dụ, trong thí nghiệm của Hashemi (2017) trên nguyên bào sợi, nồng độ PRP cuống rốn 20% cho hiệu quả tương đương PRP người lớn

10% trong kích thích di cư tế bào [8]. Điều này giải thích CB-PRP có thể chứa nhiều yếu tố tăng trưởng hơn nhưng cũng cần liều phù hợp để tối ưu tác dụng (quá cao có thể gây hiện tượng ức chế ngược - nhóm 50% PRP làm giảm tăng sinh tế bào) [8]. Nhìn chung, cả hai loại PRP đều thể hiện tác dụng sinh học tích cực trên mô hình chuột: tăng tốc độ liền vết thương, tăng sinh mô hạt, tạo mạch máu và biểu mô. PRP cuống rốn nổi bật với khả năng chống viêm sớm, dẫn đến môi trường liền vết thương thuận lợi hơn cho tế bào tái tạo hoạt động.

5. KẾT QUẢ CHÍNH VỀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VẾT THƯƠNG

PRP tự thân đã được ứng dụng trong lâm sàng (như điều trị loét mạn tính, hỗ trợ phẫu thuật thẩm mỹ) với ưu điểm là an toàn, không lo phản ứng miễn dịch vì dùng chính máu bệnh nhân. Tuy nhiên, nhược điểm của PRP tự thân là chất lượng phụ thuộc người cho: ở bệnh nhân lớn tuổi, suy giảm miễn dịch hoặc rối loạn đông máu, PRP có thể kém hiệu quả do thiếu các yếu tố tăng trưởng [3]. Mặt khác, việc lấy máu nhiều lần để chuẩn bị PRP (thường 30 - 60 mL mỗi lần) có thể không phù hợp cho trẻ nhỏ, người già yếu hoặc bệnh nặng [3]. PRP cuống rốn, ngược lại, được lấy từ máu dây rốn thường bỏ đi sau sinh - một nguồn nguyên liệu dồi dào và trẻ hóa. Ưu điểm nổi bật của PRP cuống rốn là khả năng sản xuất hàng loạt và chuẩn hóa: mỗi dây rốn hiến tặng có thể cho một lượng máu đủ để chế nhiều đơn vị PRP, lưu trữ trong ngân hàng máu cuống rốn. Sản phẩm này có thể kiểm định chất lượng, chọn trước mẫu giàu yếu tố tăng trưởng. Hơn nữa, như thảo luận, CB-PRP có hàm lượng các chất sinh

học cao (PDGF, VEGF, EGF, HGF v.v.) và đặc tính kháng viêm tốt [3]. Điều này khiến nó trở thành ứng viên “thuốc tái tạo” dạng chế phẩm có sẵn (off-the-shelf product) phục vụ cho các bệnh nhân không thể tự chuẩn bị PRP [3].

Tổng hợp các nghiên cứu, có thể rút ra những kết quả chính về hiệu quả của PRP (người trưởng thành và cuống rốn người) trong mô hình chuột như sau:

- *Thời gian liền vết thương rút ngắn:* PRP giúp vết thương co nhỏ và đóng miệng nhanh hơn đáng kể so với đối chứng. Ví dụ, vết thương 8 mm ở chuột không PRP còn xấp xỉ 73% diện tích sau 14 ngày, trong khi có PRP cuống rốn chỉ còn xấp xỉ 20% [3]. Nhiều nghiên cứu khác cũng ghi nhận sự khác biệt về tốc độ khép miệng từ ngày 3 - 7 trở đi giữa nhóm PRP và chứng [2]. PRP thường rút ngắn thời gian lành hoàn toàn từ vài ngày đến hàng tuần, tùy mô hình.

- *Tăng sinh mô hạt và mạch máu:* Nhóm dùng PRP cho thấy lớp mô hạt dày hơn, hồng cầu nhiều (do mạch máu phong phú) và mao mạch mới hiện diện dày đặc khi soi kính hiển vi [3]. Đếm vi mạch (nhuộm marker CD31) thường cao hơn có ý nghĩa thống kê ở mẫu vết thương có PRP. PRP kích thích angiogenesis thông qua VEGF và FGF-2, đem lại sự tưới máu tốt cho mô tái sinh [2]. Đồng thời, mô hạt chất lượng tạo nền tảng cho biểu mô hóa.

- *Thúc đẩy tái biểu mô:* Tốc độ biểu mô hóa (keratinocytes bò lấp vết thương) nhanh hơn với PRP. Ở ngày 7 sau thương tích, nhóm PRP thường đã có một phần đáng kể bề mặt được phủ bởi lớp biểu bì mỏng, so với nhóm chứng còn lõm sâu. Đến ngày 14, biểu mô hóa hoàn toàn thường thấy ở vết thương PRP, kèm theo

các cấu trúc phụ (nang lông, tuyến) bắt đầu phục hồi [2]. Yếu tố EGF và KGF (keratinocyte growth factor, có trong PRP) được cho là góp phần vào kết quả này.

- *Tăng tổng hợp collagen và chất nền ngoại bào:* Định lượng collagen bằng phương pháp nhuộm Masson cho thấy PRP làm lượng collagen đọng tại vết thương tăng hơn đối chứng xấp xỉ 1,5 - 2 lần ở các mốc 7 và 14 ngày [2]. Không chỉ lượng, chất lượng collagen cũng tốt hơn: sợi collagen xếp song song, mũi tên chỉ ra sự tương đồng với da bình thường, trong khi ở vết thương không PRP collagen mỏng và sắp xếp hỗn độn [2]. Collagen tốt giúp vết thương bền chắc hơn và giảm nguy cơ sẹo lồi co rút.

- *Điều hòa phản ứng viêm:* PRP, đặc biệt PRP cuống rốn, cho thấy giảm xâm nhập tế bào viêm ở giai đoạn muộn. Mẫu mô vết thương có PRP chứa ít neutrophil và đại thực bào hơn vào ngày 7 - 14, hàm ý quá trình viêm đã sớm chuyển sang pha tăng sinh [3]. Xét nghiệm cytokine cũng cho thấy mức IL-1 β , TNF- α thấp hơn, trong khi IL-10 cao hơn ở dịch vết thương nhóm PRP [2]. Điều này rất quan trọng vì viêm kéo dài cản trở liền vết thương, nên PRP giúp vết thương chuyển pha nhanh, tránh tình trạng mạn tính.

- *Các chỉ số phân tử và chức năng:* Nhóm PRP thường có biểu hiện gen/protein tăng sinh cao - ví dụ, biểu hiện Ki67 (dấu hiệu tăng sinh nhân) ở mô vết thương PRP cao hơn, phù hợp với việc nhiều nguyên bào sợi và tế bào biểu mô đang nhân đôi [2]. Các yếu tố tăng trưởng nội sinh như VEGF, bFGF tại chỗ cũng tăng, tạo vòng lặp tích cực [2]. Về chức năng, mô tân tạo với PRP có sức căng tốt hơn, đàn hồi hơn (nếu đo cơ học). Một số thử nghiệm vận động (như cử động khớp gần

vết thương) cho thấy nhóm PRP sớm phục hồi chức năng do mô liền tốt.

Tất cả những kết quả trên khẳng định giá trị của PRP trong điều trị vết thương thực nghiệm. Đặc biệt, các phát hiện từ PRP cuống rốn còn cho thấy tiềm năng nâng cao hơn nữa hiệu quả điều trị: tốc độ liền vết thương vượt trội, mô mới chất lượng và ít biến chứng viêm. Bảng tóm tắt dưới đây liệt kê một số kết quả định lượng tiêu biểu từ các nghiên cứu:

- Diện tích vết thương còn lại (% ban đầu) sau 7 ngày: Nhóm chứng xấp xỉ 60 - 70%, PRP tự thân xấp xỉ 40%, PRP cuống rốn xấp xỉ 30% [3].

- Thời gian đóng vết thương hoàn toàn: Nhóm chứng xấp xỉ 16 - 18 ngày, nhóm điều trị PRP người trưởng thành xấp xỉ 12 - 14 ngày, nhóm điều trị PRP máu cuống rốn xấp xỉ 10 - 12 ngày (mô hình chuột thường) [2], [3].

- Mật độ vi mạch (số vi mạch/mm² mô hạt): Chứng ~20, PRP tự thân xấp xỉ 35, PRP cuống rốn xấp xỉ 40 - 45 (ngày 7 - 10) [2], [3].

- Độ dày biểu bì mới (μm): Chứng xấp xỉ 20, PRP tự thân xấp xỉ 45, PRP cuống rốn xấp xỉ 60 (ngày 14) [2].

- Hàm lượng hydroxyproline (collagen) tại vết thương (μg/mg mô): Chứng 2 - 3, PRP tự thân xấp xỉ 4, PRP cuống rốn xấp xỉ 5 (ngày 14) [2].

- Tế bào viêm (số neutrophil/quang trường 40x): Chứng ++ (nhiều), PRP tự thân +/- (ít), PRP cuống rốn - (rất ít) vào ngày 7 - 10 [3].

Dù số liệu cụ thể khác nhau giữa các nghiên cứu, xu hướng chung vẫn nhất quán: PRP đẩy mạnh quá trình liền vết thương trên nhiều phương diện, và PRP

nguồn cuống rốn tỏ ra đầy triển vọng khi so sánh với PRP truyền thống.

6. THÁCH THỨC, HẠN CHẾ VÀ HƯỚNG NGHIÊN CỨU TƯƠNG LAI

Mặc dù với nhiều ưu điểm như trên, nhưng thách thức chính với PRP cuống rốn là tính đồng loài: Dù máu cuống rốn ít kháng nguyên hơn máu trưởng thành, nó vẫn là sản phẩm từ người cho khác, có thể có phản ứng miễn dịch xảy ra mặc dù hiếm gặp, vẫn đề đạo đức khi sử dụng máu cuống rốn. Cần đảm bảo sàng lọc an toàn (loại trừ bệnh lây nhiễm) và tương thích cơ bản. Tiểu cầu không có phức hợp tương hợp mô chính loại

II (major histocompatibility complex class II - MHC class II) và các protein huyết tương có thể phù hợp tương đối rộng, nên nguy cơ thải ghép thấp [17]. Thử nghiệm trên người bước đầu (ví dụ dùng huyết thanh cuống rốn nhỏ mắt, điều trị tổn thương giác mạc) cho thấy hầu như không có phản ứng miễn dịch bất lợi [18]. Dẫu vậy, việc quy định pháp lý và chấp nhận PRP đồng loài còn cần thời gian. Các ngân hàng máu cuống rốn sẽ đóng vai trò quan trọng nếu triển khai rộng.

Hạn chế của các nghiên cứu hiện tại: Dù kết quả rất khả quan, đa phần là từ nghiên cứu tiền lâm sàng hoặc thử nghiệm nhỏ lẻ. Còn thiếu những thử nghiệm lâm sàng đối chứng lớn so sánh trực tiếp PRP tự thân và PRP cuống rốn trên bệnh nhân. Một nghiên cứu trên 20 bệnh nhân viêm khớp háng cho thấy cả PRP cuống rốn và PRP tự thân đều giảm đau tương đương, không khác biệt về phục hồi chức năng khớp [17] - gợi ý tùy tình huống lâm sàng, hiệu quả có thể không quá chênh lệch. Riêng trong lĩnh vực vết thương mạn tính, một thử nghiệm lâm sàng mở dùng gel CB-

PRP trên 10 bệnh nhân loét tĩnh mạch cho thấy 8/10 bệnh nhân cải thiện >50% diện tích loét sau 4 tuần, không gặp tác dụng phụ [17]. Tuy nhiên, nghiên cứu đó thiếu nhóm đối chứng PRP tự thân nên chưa thể kết luận CB-PRP trội hơn. Thêm nữa, PRP chế từ các labo khác nhau có thể không đồng nhất về nồng độ tiểu cầu và thành phần (do quy trình ly tâm, kích hoạt khác nhau). Sự thiếu chuẩn hóa này gây khó so sánh giữa các nghiên cứu, thậm chí dẫn đến kết quả biến thiên (một vài nghiên cứu nhỏ báo cáo PRP không cải thiện rõ vết thương mạn tính, có thể do chuẩn bị PRP chưa đạt nồng độ tối ưu hoặc do bệnh lý nền quá nặng). Vì vậy, tương lai cần xây dựng quy trình PRP tối ưu: nồng độ tiểu cầu bao nhiêu, có loại bỏ bạch cầu hay không, cách thức hoạt hóa (bằng CaCl_2 , thrombin hay đông tự nhiên) để giải phóng yếu tố tăng trưởng phù hợp [3].

Một điểm cần cân nhắc là tác dụng dài hạn: PRP thúc đẩy tăng sinh mạnh có thể dẫn đến sẹo phì đại hoặc co kéo nếu không kiểm soát? Các nghiên cứu cho đến nay cho thấy sợi collagen sắp xếp trật tự (một dấu hiệu sẹo tốt) [2] và thậm chí PRP có thể giảm nguy cơ sẹo xấu do điều hòa TGF- β hợp lý. Song vẫn cần theo dõi lâu dài hơn trên động vật lớn hoặc bệnh nhân để khẳng định PRP không gây sẹo quá phát.

Hướng nghiên cứu tương lai: Dựa trên các hạn chế trên và tiềm năng đã thấy, một số hướng đáng chú ý gồm: (1) Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (RCT) so sánh hiệu quả của PRP cuống rốn và PRP tự thân trong điều trị vết thương khó lành (ví dụ loét bàn chân tiểu đường, loét do tì đè). Các chỉ số về tốc độ liền vết thương, tỷ lệ liền vết thương hoàn toàn, chi phí, an toàn cần được đánh giá khách quan. (2) Kết hợp PRP cuống rốn với liệu pháp khác:

chẳng hạn phối hợp PRP với tế bào gốc trung mô (MSC). Đã có thử nghiệm lâm sàng đang tiến hành sử dụng PRP cuống rốn kết hợp MSC dây rốn tiêm điều trị loét tì đè nặng [17]. Kết hợp này dựa trên giả thuyết PRP tạo vi môi trường thuận lợi nuôi cấy và duy trì MSC tại vết thương, còn MSC tiết thêm yếu tố tăng trưởng và biệt hóa tái tạo mô - nghiên cứu kỳ vọng hiệu quả cộng hưởng. (3) Phát triển sản phẩm PRP dạng chế phẩm: ví dụ PRP đông khô (lyophilized PRP) để dễ bảo quản vận chuyển. Một nghiên cứu so sánh PRP đông khô với PRP tươi trên chuột cho thấy PRP đông khô vẫn giữ được tác dụng tăng sinh mạch và liền vết thương tương đương PRP thường [19]. Nếu thành công, PRP cuống rốn có thể được bào chế sẵn dưới dạng bột hoặc gel đóng gói, chỉ cần hoàn nguyên khi dùng - mở ra hướng thương mại hóa và phổ biến rộng rãi trong bệnh viện. (4) Cơ chế phân tử chi tiết: Cần làm rõ hơn PRP tác động đến các con đường tín hiệu nào trong tế bào da - ví dụ AKT/PI3K, MAPK, TGF- β /SMAD - để hiểu sâu cơ chế và tối ưu hóa liệu pháp (như thêm thuốc hoạt hóa/tăng cường nếu biết đích tác dụng). (5) Ứng dụng mở rộng của PRP cuống rốn: Ngoài da, PRP cuống rốn có thể dùng trong tái tạo xương, gân, giác mạc... giống như PRP người trưởng thành đã được thử nghiệm.

Cuối cùng, các nhà khoa học và lâm sàng cần hợp tác để vượt qua rào cản triển khai: chuẩn hóa quy trình lấy-tách chiết, bảo quản PRP máu cuống rốn, xây dựng hướng dẫn sử dụng an toàn, đào tạo nhân lực về liệu pháp sinh học này. Với bằng chứng nghiên cứu tiền lâm sàng ngày càng nhiều, PRP (đặc biệt PRP cuống rốn) hứa hẹn sẽ trở thành một mũi nhọn trong y học tái tạo và chăm sóc vết thương trong thập niên tới.

KẾT LUẬN

Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) đã chứng tỏ là phương thức điều trị đầy tiềm năng giúp tăng tốc độ và chất lượng liền vết thương. PRP từ máu cuống rốn với hàm lượng yếu tố tăng trưởng phong phú là một giải pháp thay thế hoặc bổ trợ đầy hứa hẹn. PRP cuống rốn có khả năng thúc đẩy liền vết thương mạnh mẽ, thậm chí vượt trội so với PRP người trưởng thành trong một số khía cạnh (như khả năng chống viêm, kích thích tăng sinh). PRP cuống rốn khắc phục được hạn chế về nguồn máu tự thân ở những bệnh nhân không đủ điều kiện, đồng thời mở đường cho việc tạo ra các sản phẩm sinh học “may sẵn” phục vụ điều trị. Cần tiến hành thêm các nghiên cứu đối chứng trực tiếp và thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn để khẳng định tính ưu việt, độ an toàn và chi phí-hiệu quả so với liệu pháp PRP tự thân truyền thống. Cần chuẩn hóa quy trình thu nhận, bào chế và sử dụng PRP (cho cả hai nguồn) nhằm đảm bảo tính nhất quán và tối ưu hóa hiệu quả điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Chicharro-Alcántara D., Rubio-Zaragoza M., Damiá-Giménez E.. et al (2018) Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management. *Journal of functional biomaterials*.9 (1): 10.
- Xu P., Wu Y., Zhou L.. et al (2020) Platelet-rich plasma accelerates skin wound healing by promoting re-epithelialization. *Burns*.8: tkaa028.
- Tong T.-H., Do X.-H., Nguyen T.-T.. et al (2025) Umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma as a coating substrate supporting cell adhesion and biological activities of wound healing. *European Journal of Medical Research*.30 (1): 145.
- Mani R., Roopmani P., Rajendran J.. et al (2024) Cord blood platelet rich plasma (PRP) as a potential alternative to autologous PRP for allogenic preparation and regenerative applications. *International journal of biological macromolecules*.262: 129850.
- Tian J., Li X. J., Ma Y.. et al (2023) Correlation of bioactive components of platelet rich plasma derived from human female adult peripheral blood and umbilical cord blood with age. *Scientific Reports*.13 (1): 18428.
- Masuki H., Okudera T., Watanebe T.. et al (2016) Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *International journal of implant dentistry*.2: 1-6.
- Buzzi M., Versura P., Grigolo B.. et al (2018) Comparison of growth factor and interleukin content of adult peripheral blood and cord blood serum eye drops for cornea and ocular surface diseases. *Transfusion Apheresis Science*.57 (4): 549-555.
- Hashemi S.-S., Mahmoodi M., Rafati A. R.. et al (2017) The role of human adult peripheral and umbilical cord blood platelet-rich plasma on proliferation and migration of human skin fibroblasts. *World journal of plastic surgery*.6 (2): 198.
- Karas R. A., Alexere S., Elsayed H.. et al (2024) Assessment of wound healing activity in diabetic mice treated with a novel therapeutic combination of selenium nanoparticles and platelets rich plasma. *Scientific Reports*.14 (1): 5346.
- Tammam B. M., Habotta O. A., El-Khadragy M.. et al (2023) Therapeutic role of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on skin burn healing and rejuvenation: A focus on scar regulation, oxido-inflammatory stress and apoptotic mechanisms. 9 (9):
- Venter N. G., Marques R. G., Dos Santos J. S.. et al (2016) Use of platelet-rich plasma in deep second-and third-degree burns. 42 (4): 807-814.

12. Lee J., Jang H., Park S.. et al (2019) Platelet-rich plasma activates AKT signaling to promote wound healing in a mouse model of radiation-induced skin injury. 17: 1-10.
13. Elsaadany B., El Kholy S., El Roubi D.. et al (2017) Effect of transplantation of bone marrow derived mesenchymal stem cells and platelets rich plasma on experimental model of radiation induced oral mucosal injury in albino rats. 2017 (1): 8634540.
14. Garcia-Orue I., Santos-Vizcaino E., Sanchez P.. et al (2022) Bioactive and degradable hydrogel based on human platelet-rich plasma fibrin matrix combined with oxidized alginate in a diabetic mice wound healing model. *Biomaterials Advances*.135: 112695.
15. Nguyễn Tiến Dũng và Nguyễn Ngọc Tuấn (2020) Nghiên cứu hiệu quả điều trị vết thương mạn tính bằng tế bào gốc từ mô mỡ tự thân kết hợp với huyết tương giàu tiểu cầu. *Journal of 108-Clinical Medicine Pharmacy*. Vol.15 - No 8/2020: 102-109
16. Lee J., Jang H., Park S.. et al (2019) Platelet-rich plasma activates AKT signaling to promote wound healing in a mouse model of radiation-induced skin injury. *Journal of translational medicine*.17: 1-10.
17. Tang Y., Li Y., Chen H.. et al (2024) Application of cord blood-derived platelet-rich plasma in the treatment of diseases. 52 (7): 03000605241263729.
18. Yoon K. C. (2014) Use of umbilical cord serum in ophthalmology. *Chonnam medical journal*.50 (3): 82-85.
19. Huber S. C., Junior J. L. R., Silva L. Q.. et al (2019) Freeze-dried versus fresh platelet-rich plasma in acute wound healing of an animal model. *Regenerative medicine*.14 (6): 525-534.