

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**



**NGUYỄN XUÂN HÙNG**

**NGHIÊN CỨU KÍCH ỨNG DA VÀ TÁC DỤNG  
ĐIỀU TRỊ LOÉT DO TỖ ĐÈ CỦA MỖ SINH CƠ  
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2020**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**



**NGUYỄN XUÂN HÙNG**

**NGHIÊN CỨU KÍCH ỨNG DA VÀ TÁC DỤNG  
ĐIỀU TRỊ LOÉT DO TỖ ĐÈ CỦA MỠ SINH CƠ  
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC**

**Chuyên ngành: Y học cổ truyền**

**Mã số: 8720115**

**Người hướng dẫn khoa học : TS. ĐỒ ĐÌNH LONG  
TS. LƯU MINH CHÂU**

**HÀ NỘI – 2020**

## **Lời cảm ơn**

Để hoàn thành khóa học và hoàn tất luận văn này, tôi luôn nhận được sự giúp đỡ vô cùng quý báu của các thầy cô giáo, các đồng nghiệp, bạn bè và gia đình.

Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban giám đốc, Phòng đào tạo Sau Đại học và các thầy cô giáo trong Học Viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam đã giảng dạy, chỉ bảo tận tình, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc và lòng kính trọng đến các GS, PGS, TS trong Hội đồng chấm luận văn đã góp ý cho tôi nhiều kiến thức quý báu để hoàn thành luận văn này.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới TS. Đỗ Đình Long, TS. Lưu Minh Châu đã tận tình chỉ bảo, cung cấp cho tôi những kiến thức về mặt lý thuyết cũng như triển khai đề tài để hoàn tất luận văn.

Tôi xin gửi lời chân thành cảm ơn tới Khoa nghiên cứu thực nghiệm – Viện Y học cổ truyền quân đội, Khoa A11 - Viện Y học cổ truyền quân đội, Khoa Dược – Viện Y học cổ truyền quân đội và các bạn bè đồng nghiệp đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành nghiên cứu của mình.

Cuối cùng, tôi cũng rất biết ơn những người thân trong gia đình, cùng bạn bè, đồng nghiệp đã luôn động viên khích lệ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

**Tác giả**

**Nguyễn Xuân Hưng**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Xuân Hưng, học viên Cao học khóa 11, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của TS. Đỗ Đình Long, TS. Lưu Minh Châu.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày tháng năm 2020*

**Người viết cam đoan**

**Nguyễn Xuân Hưng**

## MỤC LỤC

<b>DANH MỤC BẢNG .....</b>	<b>10</b>
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>11</b>
<b>Chương 1 .....</b>	<b>13</b>
<b>TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>13</b>
1.1. Đặc điểm mô học của da: .....	13
1.1.1. Biểu bì .....	13
1.1.2. Chân bì .....	13
1.1.3. Hạ bì.....	13
1.2. Sinh bệnh học quá trình liền vết thương: .....	14
1.2.1. Giai đoạn viêm: .....	14
1.2.2. Giai đoạn tăng sinh tế bào:.....	14
1.2.3. Hình thành mô liên kết:.....	16
1.2.4. Co kéo vết thương:.....	17
1.2.5. Quá trình tái lập mô: .....	17
1.3. Loét tỳ đờ theo y học hiện đại .....	18
1.3.1. Định nghĩa: .....	18
1.3.2. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh.....	18
1.3.3. Các yếu tố liên quan:.....	22
1.3.4. Các vị trí thường gặp của loét tỳ đờ:.....	23
1.3.5. Phân độ loét tỳ đờ: .....	25
1.3.6. Dự phòng và điều trị: .....	27
1.4. Loét tỳ đờ theo quan niệm y học cổ truyền (YHCT):.....	33
1.4.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh loét do tỳ đờ theo YHCT: .....	33
1.4.2. Phân loại thể bệnh của loét tỳ đờ:.....	33
1.4.3. Pháp, phương điều trị loét da do tỳ đờ:.....	34

1.5. Các nghiên cứu, ứng dụng thuốc YHCT điều trị vết thương, vết loét:	35
1.5.1. Nghiên cứu, ứng dụng trong nước.....	35
1.5.2. Các nghiên cứu nước ngoài.....	37
1.6. Các vị thuốc trong Mỡ sinh cơ .....	38
1.6.1. Đương qui ( <i>Radix Angelicae sinensis</i> ) .....	38
1.6.2. Bạch chỉ( <i>Radix Angelicae dahurica</i> ).....	38
1.6.3. Cốt toái bổ ( <i>Rhizoma Drynaria</i> ).....	39
1.6.4. Ma hoàng ( <i>Herba Ephedra</i> ) .....	39
1.6.5. Khương hoạt ( <i>Rhizoma et Radix Notopterygii</i> ) .....	40
1.6.6. Thương truật ( <i>Rhizoma Atractylodis lancaea</i> ).....	40
1.6.7. Đại hoàng ( <i>Rhizoma Rhei</i> ) .....	41
1.6.8. Sinh địa ( <i>Radix Rehmanniae glutinosa</i> ) .....	43
1.6.9. Nguru tât( <i>Radix Achyranthis</i> ) .....	43
1.6.10. Quế nhục ( <i>Cortex Cinnamomi</i> ) .....	44
1.6.11. Nghệ tươi( <i>Curcuma longa</i> ) .....	44
1.6.12. Long não( <i>Cinnamomum camphora N. Et E</i> ) .....	45
<b>Chương 2 .....</b>	<b>47</b>
<b>ĐỐI TƯỢNG, CHẤT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>47</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu: .....	47
2.1.1. Động vật thực nghiệm:.....	47
2.1.2. Địa điểm nghiên cứu .....	47
2.2.1. Thuốc nghiên cứu: .....	47
2.2.2. Thuốc, phương tiện và trang bị sử dụng trong nghiên cứu .....	48
2.3. Phương pháp nghiên cứu:.....	48
2.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm.....	48
2.4. Xử lý số liệu .....	53
<b>Chương 3 .....</b>	<b>54</b>
<b>KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>54</b>

3.1. Kết quả nghiên cứu kích ứng da của mỡ sinh cơ .....	54
3.2. Nghiên cứu hiệu quả điều trị của Mỡ sinh cơ trên thực nghiệm .....	55
<b>Chương 4 Bàn Luận .....</b>	<b>69</b>
4.1 Xác định tính kích ứng da của mỡ sinh cơ.....	69
4.2 Đánh giá hiệu quả điều trị loét da mạn tính của mỡ sinh cơ trên thực nghiệm .....	69
4.2.1 Đánh giá hiệu quả điều trị .....	69
4.2.2 Cơ chế tác dụng của mỡ sinh cơ.....	74
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>83</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO: .....</b>	<b>85</b>

## NHỮNG TỪ VIẾT TẮT

EPUAP	: European Pressure Ulcer Advisory Panel (Hội đồng tư vấn châu âu về loét tỳ đè )
TNPT	: Topical Negative Pressure Therapy ( Trị liệu hút áp lực âm tính)
VAC	: Vacuum Assisted Closure ( Băng hút áp lực âm)
VPT	: Vacuum Pack Tecnique ( Kỹ thuật hút chân không )
EGF	: Epidermal Growth Factor (Yếu tố tăng trưởng biểu bì )
SSD	: Silver Sulfadiazine (Bạc sulfadiazine )
OECD	: Organization for Economic Co-operation and Development (Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế )
NPUAP	: National Pressure Ulcer Advisory panel (Hội đồng tư vấn quốc gia về loét tỳ đè)



## ***DANH MỤC HÌNH***

Hình 1.1: Cấu trúc của da .....	13
Hình 1.3: Tác động của lực ma sát .....	21
Hình 1.4: Các vị trí hay gặp loét tỳ đè .....	23
Hình 1.5: Tổn thương loét da độ I .....	25
Hình 1.6: Tổn thương loét da độ II .....	26
Hình 1.7: Tổn thương loét da độ III .....	26
Hình 1.8: Tổn thương loét da độ IV .....	27

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1. Kết quả xác định kích ứng trên bề mặt da.....	54
Bảng 2. Diện tích vết thương (cm <sup>2</sup> ) .....	56
Bảng 3. Tốc độ liền vết thương (cm <sup>2</sup> /ngày) .....	56
Bảng 4. Phần trăm phục hồi (%).....	57
Bảng 5. Đánh giá vết thương theo thang điểm Design-R .....	58
Bảng 6. Tổng điểm Design-R .....	58
Bảng 7. Ảnh hưởng của Mỡ sinh cơ đến thể trọng chuột .....	59
Bảng 8. Các chỉ số xét nghiệm huyết học .....	59
Bảng 9. Các chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu.....	60

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét da mạn tính là tổn thương thường thấy trong lâm sàng cả nội và ngoại khoa. Với sự tiến bộ của khoa học nói chung và y học nói riêng, ngày nay việc chăm sóc và điều trị đã có nhiều thay đổi mang tính chuyên sâu. Trên thế giới việc điều trị các vết thương, vết loét mạn tính đã rất được quan tâm, nhiều trung tâm chăm sóc vết thương, vết loét (Wound Care Center) và các hội chăm sóc vết thương đã được thành lập.

Ở Việt Nam, tại các trung tâm y tế lớn đã xây dựng các chiến lược phòng chống loét, các nghiên cứu cơ bản và nghiên cứu ứng dụng điều trị vết loét mạn tính được thực hiện một cách hệ thống theo hướng ứng dụng các thành tựu khoa học hiện đại như công nghệ sinh học, nuôi cấy tế bào gốc... Tuy nhiên, các nghiên cứu ứng dụng điều trị chủ yếu được thực hiện ở một số trung tâm lớn như Viện Bỏng quốc gia, Bệnh viện Nội tiết Trung ương, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108... Các tuyến dưới thường vẫn theo quy trình điều trị cũ. Sự phối hợp chuyên khoa, ứng dụng các kỹ thuật chuyên sâu có nhiều trở ngại do đó hiệu quả điều trị chưa cao, chưa mang tính chuyên khoa.

Loét do tỳ đè là thương tổn chiếm tỉ lệ cao trong các loại vết loét mạn tính. Ước tính mỗi năm thế giới có hơn 1,6 triệu bệnh nhân bị loét do tỳ đè trong thời gian nằm viện. Trong các đơn vị điều trị tích cực, tỷ lệ bệnh nhân bị loét tỳ đè chiếm từ 30%-60%. Ở Mỹ mỗi năm có khoảng 2,5 triệu bệnh nhân đến khám và điều trị vết loét do tỳ đè [1]. Tỷ lệ bệnh nhân bị loét tỳ đè ngày càng tăng cao, một số nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ loét tỳ đè trong các bệnh viện đa khoa chiếm 3-12%, trong đó bệnh nhân cao tuổi bị loét chiếm 10-25%, tỷ lệ tử vong liên quan đến loét tỳ đè tăng 6 lần [2]. Theo điều tra của Triệu Quang Hồng [3] và cộng sự tỷ lệ loét tỳ đè trong thời gian nằm viện là 1.54%. Trên toàn thế giới tỷ lệ bệnh nhân loét tỳ đè so với cách đây 15

năm có xu hướng tăng lên [4]. Cũng như các loại vết thương vết loét mạn tính khác, việc điều trị loét tỳ đè còn gặp rất nhiều khó khăn, kéo dài, hết vết loét này đến vết loét khác, điều này có thể làm suy sụp người bệnh và đặt gánh nặng vô cùng to lớn về ngân sách tài chính lên hệ thống chăm sóc sức khỏe.

Y dược học cổ truyền đã được sử dụng để phòng ngừa và điều trị loét da mạn tính từ rất lâu với nhiều bài thuốc uống, thuốc bôi đắp tại chỗ trên cơ sở biện chứng về nguyên nhân- cơ chế bệnh sinh của loét da mạn tính gồm: thấp, ứ và hư. Từ đó đề ra các pháp trị phù hợp với các thể bệnh nhằm đạt mục tiêu “khử hủ sinh cơ, cơ bình bì trường” và đã đạt những hiệu quả nhất định.

Mỡ sinh cơ là một sản phẩm y học cổ truyền, sản xuất tại khoa Dược Viện y học cổ truyền Quân đội đã được sử dụng trong điều trị các bệnh lý hậu môn trực tràng như trĩ, dò, nứt kẽ hậu môn cho thấy kết quả rất khả quan. Tuy nhiên, việc dùng để điều trị loét do tỳ đè thì chưa được ứng dụng nhiều và chưa được nghiên cứu một cách đầy đủ. Với mong muốn có thể cung cấp cho các bác sĩ lâm sàng, đặc biệt là ở các tuyến mà điều kiện về chăm sóc vết thương, vết loét còn chưa hiện đại có thêm sự lựa chọn trong điều trị các vết loét do tỳ đè, chúng tôi tiến hành đề tài “**Nghiên cứu kích ứng da và tác dụng điều trị loét do tỳ đè của Mỡ sinh cơ trên động vật thực nghiệm**” với mục tiêu:

***1. Đánh giá kích ứng da của Mỡ sinh cơ trên động vật thực nghiệm.***

***2. Đánh giá tác dụng điều trị loét do tỳ đè của Mỡ sinh cơ trên động vật thực nghiệm.***

# Chương 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Đặc điểm mô học của da:

Da là bộ phận rất quan trọng, giống như một tấm áo tự nhiên bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân có hại bên ngoài và có chức năng bài tiết, điều hòa nhiệt độ cơ thể. Cấu trúc da gồm 3 phần chính: Biểu bì, chân bì và hạ bì..[5]

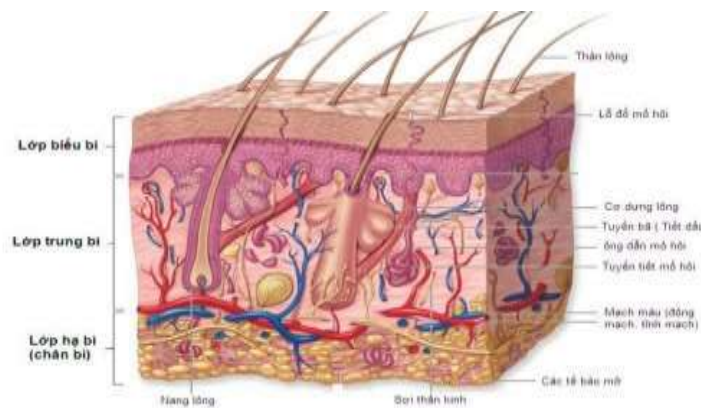
**1.1.1. Biểu bì:** là biểu mô lát tầng sừng hóa, từ dưới lên trên gồm có lớp đáy, lớp gai, lớp hạt, lớp bóng và lớp sừng. Các tế bào ở các lớp của biểu bì là những giai đoạn tiến triển khác nhau của các tế bào đáy thành tế bào sừng.[5]

**1.1.2. Chân bì:** gồm tế bào của mô liên kết (nguyên bào sợi, tế bào sợi), mạch máu, thần kinh, tuyến bã, nang lông và tuyến mồ hôi, các chất nền ngoại bào. Chất nền ngoại bào (Extra Cellular Matrix: ECM) là tập hợp các polysaccharide (glycosaminoglycan: GAG), hyaluronic acide, fibronectin, proteoglycan, sợi tạo keo, sợi lưới, sợi chun...Chân bì ngăn cách với biểu bì bởi màng đáy ngoài ngoằn ngoèo. Những chỗ chân bì nhô lên cao gọi là nhú chân bì. Chân bì gồm 2 lớp:

Lớp nhú: ngay dưới màng đáy tập trung nhiều mạch máu, thần kinh.

Lớp lưới gồm tế bào sợi, thành phần phụ của da và thần kinh, mạch máu.[5]

**1.1.3. Hạ bì:** là mô liên kết thưa, lỏng lẻo nối da với các cơ quan bên dưới và giúp da có thể trượt được trên các cấu trúc đó.



**Hình 1.1:** Cấu trúc của da[5]

## **1.2. Sinh bệnh học quá trình liền vết thương:**

Liền vết thương là quá trình mô tổn thương được phục hồi, tái sinh. Các tế bào mô và tổ chức sắp xếp để tạo sẹo. Quá trình này diễn ra ở tất cả các cơ quan trong cơ thể. Liền vết thương trải qua 5 giai đoạn: viêm, tăng sinh tế bào, tạo mô liên kết, co kéo vết thương và tái lập mô [6].

### **1.2.1. Giai đoạn viêm:**

Giai đoạn này bao gồm tạo cục máu đông và tăng tính thấm thành mạch để kháng thể và các protein chủ chốt của quá trình liền vết thương như fibronectin và fibrin vào mô. Dòng máu tăng lên và sự xuyên mạch xảy ra ngay sau đó, bạch cầu đa nhân trung tính tập trung tại vết thương trong vài phút để chống lại sự xâm nhập của vi khuẩn. Sự kích hoạt viêm gửi đi các tín hiệu hóa học mang tính hóa ứng động để lôi kéo đại thực bào tới vết thương, các tế bào này có thời gian sống dài hơn duy trì các giai đoạn liền vết thương thông qua việc giải phóng các polypeptid khác nhau là các yếu tố tăng trưởng tạo ra các tín hiệu liền vết thương khác nhau [7][8].

Viêm quá mức được nhìn nhận với sự tồn tại mô hoại tử, nhiễm trùng, hoặc các yếu tố tiền viêm ở vết thương gây cản trở quá trình liền vết thương. Các proteases và các độc tố được giải phóng từ hoạt động quá mức của các bạch cầu đa nhân trung tính trong dịch rỉ trên bề mặt vết thương sẽ làm tổn thương ra xung quanh mô còn sống, đặc biệt là các tế bào mới [9].

Các yếu tố cản trở quá trình liền vết thương ở giai đoạn viêm bao gồm:

Các yếu tố gây suy yếu phản ứng viêm: Corticosteroid gây ức chế phản ứng viêm, giảm lượng máu đến vết thương do giảm thể tích máu hoặc chèn ép mô, sự cung cấp oxy không thỏa đáng...

Các yếu tố gây phá hủy mô: Viêm quá mức, nhiễm trùng, sự có mặt của mô chết không được loại bỏ, tăng tiết dịch, các hóa chất hoặc dị vật ở vết thương...

### **1.2.2. Giai đoạn tăng sinh tế bào:**

Giai đoạn này bắt đầu từ ngày thứ 2 của vết thương, bao gồm 3 quá trình: tăng sinh mạch, tăng sinh fibroblast, tăng sinh biểu mô.

#### **1.2.2.1. Tăng sinh mạch:**

Bề mặt vết thương bị thiếu máu khi tổn thương sâu qua lớp chân bì dẫn đến thiếu hụt dưỡng chất làm quá trình liền vết thương gặp trở ngại. Lúc này các đại thực bào sẽ tiết ra các yếu tố tân tạo mạch. Tân tạo mạch bắt đầu trong vài ngày đầu, nó có thể bị trì hoãn nếu các thành phần và mô hoại tử trên bề mặt vết thương không được loại bỏ. Các tế bào nội mạc mạch tăng sinh và tạo ra mầm mao mạch, các mầm mao mạch tạo ra một mạng lưới các quai mao mạch đứt quãng làm nền cho mao mạch mới. Nếu mép vết thương đủ hẹp thì các mao mạch này sẽ là cầu nối cho mép vết thương.

Biểu mô hóa sớm sẽ hạn chế mức độ ứ máu của vết thương và kích thích tân tạo mạch bị loại bỏ. Khi quá trình đóng kín vết thương bị kéo dài (trên 3 tuần) thì lớp bảo vệ vết thương sẽ là các mao mạch mới kết hợp với hoạt động của nguyên bào sợi (fibroblast) để tạo mô hạt. Khi vết thương được đóng kín, các mao mạch giảm và mất đi cùng tình trạng xung huyết bề mặt, đồng thời các nhu cầu chuyển hóa của vết thương cũng giảm dần theo.

Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự liền vết thương ở giai đoạn này bao gồm: mô hoại tử không được loại bỏ, dịch tiết quá mức trên bề mặt vết thương, quá trình tưới máu bị tổn thương. Đặc biệt các mô mới tạo ra rất dễ bị tổn thương dưới tác dụng phân hủy của các proteases giải phóng ra từ các bạch cầu đa nhân trung tính bị chết.[8][9]

#### **1.2.2.2. Tăng sinh nguyên bào sợi (fibroblast):**

Fibroblast xuất hiện từ ngày thứ 2 của vết thương. Các fibroblast đầu tiên có mặt ở vết thương là do sự dịch chuyển từ các mô liên kết bên cạnh bởi các yếu tố hóa ứng động. Tiểu cầu và đại thực bào giải phóng các yếu tố tăng trưởng kích thích fibroblast tăng sinh và tổng hợp collagen. Fibroblast di cư

đến vết thương dọc theo sợi fibrin tại chỗ và fibronectin được giải phóng vào vết thương trong giai đoạn đông máu ban đầu.[9]

Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến giai đoạn này:

- Giảm tân tạo mạch: do giảm dòng máu đến vết thương, các bệnh về máu, mạch máu, nhiều hoại tử trên bề mặt vết thương.

- Suy giảm sự tăng sinh: do thiếu oxy, năng lượng, các acid amin cần thiết, bệnh nhân đang dùng thuốc corticoid.

- Tổn thương toàn bộ quá trình trên do nhiễm trùng hoặc viêm quá mức.

### **1.2.2.3. Biểu mô hóa:**

Với các vết thương nông thì biểu mô hóa là quá trình chủ yếu của liền vết thương. Chân bì tiếp tục tăng trưởng và tạo ra mô giống như chân bì da bình thường. Nếu vết thương sâu gây tổn thương lớp chân bì thì các tế bào cạnh vết thương sẽ phải thực hiện công việc này. Dưới tác dụng của các tín hiệu tại chỗ, keratinocyte tách ra khỏi màng đáy, phân chia và di chuyển vào vết thương trong môi trường ẩm dọc theo các sợi fibrin và fibronectin. Đầu tiên chúng tạo thành một lớp tế bào đơn, sau đó lớp tế bào này tiếp tục phát triển tạo thêm các lớp tế bào mới và biệt hóa thành các tế bào biểu bì.[9]

Quá trình này cần có sự tương tác của các yếu tố chân bì và biểu bì. Các thành phần chủ chốt của chân bì, gồm: các protein đệm kết dính, đặc biệt fibronectin cho phép tách tế bào chân bì, di chuyển và kết dính chúng lại. Fibonectin cũng trực tiếp kích thích sự tăng sinh tế bào. Khoảng cách các tế bào di chuyển thường giới hạn trong khoảng 3cm tính từ mép vết thương. Quá trình biểu mô hóa diễn ra trong 5-10 ngày hoặc vài tháng tùy thuộc vào kích thước của tổn thương đó, cũng như số lượng các tế bào đáy còn sống sau tổn thương, việc cung cấp năng lượng đến vết thương và môi trường vết thương.

### **1.2.3. Hình thành mô liên kết:**

Được bắt đầu từ ngày thứ 5-7 của vết thương, gồm 4 quá trình chính:



- Tổng hợp collagen trong tế bào fibroblast. Quá trình này cần oxy, vật liệu tạo protein cùng các yếu tố tăng trưởng.

- Tạo các sợi collagen ở vết thương. Quá trình này cần protein, vitamin C, sắt, kẽm, đồng và oxy.

- Liên kết chéo collagen. Cần oxy và vitamin C

- Tổng hợp các chất nền từ fibroblast: Tổng hợp proteoglycans, chondroitin sulfates, kết dính collagen trong khoảng trống.

Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến quá trình hình thành mô liên kết:

+ Giảm tổng hợp collagen do suy dinh dưỡng, kích thích đồng hóa không thỏa đáng, thiếu các yếu tố cần thiết.

+ Giảm quá trình trùng hợp do suy dinh dưỡng, thiếu oxy và các yếu tố kết hợp, bất thường về gen, nhiễm trùng gây viêm quá mức.

+ Giảm liên kết chéo collagen do thiếu oxy và vitamin C, bất thường về gen, thiếu dưỡng.

+ Giảm chất nền do mô bị phù quá mức, giảm nuôi dưỡng và đồng hóa.

#### **1.2.4. Co kéo vết thương:**

Là quá trình vết thương được đóng kín hay thu nhỏ diện tích bằng cách dịch chuyển bờ mép về phía trung tâm mà không do sự di chuyển của tế bào biểu mô. Đặc tính co rút tạo ra sự co kéo vết thương là do các thành phần có tính co rút của fibroblast. Do sự co rút của myofibroblast (nguyên bào sợi cơ), collagen, proteoglycans được tiết ra tạo sự liên kết chặt chẽ giữa mô mới với vết thương, điều đó càng làm vết thương co rút nhiều hơn. Quá trình này kéo dài nhiều tuần đến hàng tháng và nếu diễn ra quá mức có thể tạo sẹo co kéo.

#### **1.2.5. Quá trình tái lập mô:**

Quá trình tái tạo bắt đầu vào khoảng tuần thứ 3 của vết thương và kéo dài nhiều tháng đến hàng năm. Là kết quả của các quá trình sau:

- Tăng liên kết chéo giữa các sợi collagen làm tăng tính bền vững.

- Hoạt động của collagenase phân cắt sự tích tụ quá mức collagen.

- Giảm mạng lưới dày đặc các mao mạch khi nhu cầu chuyển hóa giảm.
- Giảm proteoglycans, thay thế bằng thành phần nước của vết thương.

Vết thương thiếu dưỡng hoặc nhiễm trùng có thể dẫn đến tăng sự mất collagen làm suy yếu vết thương.

Sự tích tụ quá mức của sẹo có thể diễn ra dẫn đến hình thành sẹo phì đại hoặc sẹo quá phát gây đau và hạn chế vận động. Sẹo lồi là sự phát triển quá mức của mô liên kết, thường được tạo ra sau vết thương nhỏ, quá trình này có liên quan đến yếu tố gen.[8][9]

### **1.3. Loét tỳ đè theo y học hiện đại**

#### **1.3.1. Định nghĩa:**

Năm 2007, hội đồng tư vấn loét tỳ đè quốc gia Hoa Kỳ(**National Pressure Ulcer Advisory panels-NPUAP**) đưa ra định nghĩa mới nhất về loét tỳ đè [10]: loét tỳ đè là các tổn thương cục bộ tại phần mô da hoặc dưới da gây ra bởi tác động của lực tỳ đè, lực trượt hoặc lực ma sát, thường xuất hiện ở các vùng da có xương nhô ra. Gần đây có nhiều quan điểm mới cho rằng loét tỳ đè là do tác động trực tiếp của lực tỳ đè, lực trượt kết hợp với các yếu tố bên trong, bên ngoài khác [11].

#### **1.3.2. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh**

##### **1.3.2.1. Lực tỳ đè**

Lý thuyết tác động của lực đè ép gây ra thiếu máu cục bộ được nhiều tác giả đồng nhất. Cường độ lực tỳ đè và thời gian tác động là yếu tố chủ đạo dẫn đến việc hình thành vết loét, mô bị thiếu dưỡng, sẹo hoặc nhiễm khuẩn sẽ mất cảm hơn với áp lực. Áp lực tỳ đè tác dụng theo hình nón, lực tỳ đè đi qua da, gian chất và đến tổ chức xương, áp lực lớn nhất chính là tại xương, xung quanh vị trí đó áp lực giảm dần từ trong ra ngoài. Áp lực trong lòng mao mạch là 32 mmHg, khi áp lực tỳ đè vượt qua 32mmHg sẽ làm tổn thương tế bào nội mạc và gây kết tập tiểu cầu, gây tắc các mao mạch nhỏ, ảnh hưởng đến cung cấp máu [12][13].

Tác giả John E. Stevenson [14] đã chứng minh lý thuyết này khi nghiên cứu một nhóm người được đo áp lực các vị trí đè ép ở các tư thế nằm ngửa, nằm sấp, ngồi. Kết quả: nằm ngửa áp suất đo được tại các điểm xương cụt, gót, chỏm dao động từ 40- 60 mmHg. Nếu nằm sấp thì ngực và đầu gối chịu áp lực 50 mmHg. Khi ngồi thì ụ ngồi chịu áp lực 100mmHg.

Khi áp lực ở biểu bì đạt đến 60mmHg, lưu lượng máu trong tổ chức da giảm xuống còn 33% so với bình thường, nếu áp lực 69mmHg trong thời gian trên 2 giờ sẽ gây tổn thương không hồi phục [15].

Feuchtinger [16] tổng kết từ 61 báo cáo về nguy cơ bị loét tì đè với các bệnh nhân phẫu thuật tim đã chỉ ra rằng cường độ áp lực và thời gian tác động là yếu tố quan trọng làm phát sinh loét tì đè, lực tì đè càng lớn thì thời gian để gây ra loét tì đè càng ngắn [17]. Đến thời điểm này thì áp lực tì đè vẫn được coi là yếu tố then chốt trong cơ chế bệnh sinh của loét do tì đè [18].

#### ***1.3.2.2. Dinh dưỡng kém:***

Tình trạng dinh dưỡng có ý nghĩa rất lớn đối với sự phát sinh và khả năng hồi phục của các vết loét tì đè. Theo Bergstrom và Braden [19], phát sinh loét tì đè có liên quan đến sự giảm hấp thu các chất dinh dưỡng của cơ thể. Chế độ ăn không đầy đủ ảnh hưởng lớn đến cân bằng nitrogen gây ra loét điểm tì, khi nồng độ protein huyết tương nhỏ hơn 35g/l thì nguy cơ bị loét tì đè càng cao [20][21]. Năm 2005 Stratton và cộng sự [22] phân tích hồi cứu từ 916 báo cáo, kết quả cho thấy mỗi ngày cung cấp cho các BN có nguy cơ cao loét tì đè 1046-2092 kJ bơm qua sonde dạ dày sẽ giảm 25% tỉ lệ bị loét so với nuôi dưỡng thông thường.

Trên lâm sàng, các bệnh nhân có bệnh lý gây kém hấp thu, thiếu máu nặng, protein máu thấp, teo cơ, giảm lớp mỡ dưới da... nguy cơ bị loét tì đè cao hơn.

#### ***1.3.2.3. Độ ẩm tại chỗ:***

Độ ẩm làm cho da tại chỗ ẩm ướt, dẫn đến tính đàn hồi và sức đề kháng của da kém, làm tăng lực ma sát của da với giường đệm, do đó tăng khả năng bị loét 5 lần so với da được giữ khô. Bình thường bề mặt da có tính acid (pH 4.0-5.5), nước tiểu và phân đều có tính kiềm, do đó có thể làm da bị kích thích, ngoài ra nước tiểu và phân là môi trường tốt cho vi khuẩn phát triển, đó cũng làm nguy cơ bị loét tăng lên. Trương Hiểu Minh [23] và cộng sự so sánh các chỉ số tổn thương của giai đoạn cấp với sau giai đoạn cấp phát hiện thấy vùng da bị kích ứng do yếu tố ẩm ướt dễ bị loét hơn.

#### **1.3.2.4. Giảm cảm giác:**

Hạn chế về cảm giác làm bệnh nhân kém phản ứng với các kích thích gây hại. Mất cảm giác làm cho bệnh nhân không cảm nhận thấy kích thích đau khi chịu áp lực tỳ đè quá mức, do đó không tự thay đổi tư thế hoặc yêu cầu được thay đổi tư thế, làm cho một vùng da chịu áp lực quá lớn, quá lâu dẫn đến loét.

#### **1.3.2.5. Lực trượt:**

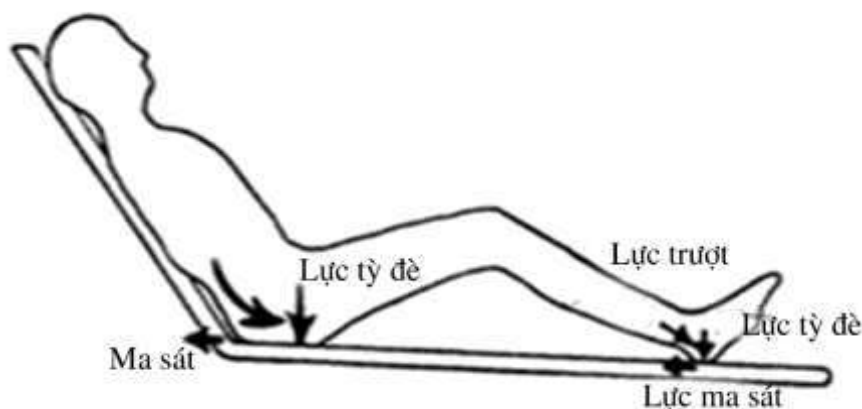
Lực trượt sinh ra khi hai bộ phận cạnh nhau di lệch ngược chiều với nhau. Khi nâng cao đầu giường, do tác động của trọng lực cơ thể sẽ có xu hướng trượt xuống, trong khi lực ma sát giữa da với ghế hoặc chăn đệm có xu hướng giữ da tại vị trí cũ, da vùng cùng cụt sẽ di lệch so với xương cùng cụt, mạch máu bị co kéo làm ảnh hưởng đến tuần hoàn tại chỗ, gây thiếu máu và loét [24].

Lực trượt được coi là nguyên nhân quan trọng của loét vùng cùng cụt.

#### **1.3.2.6. Lực ma sát:**

Lực ma sát được sinh ra khi hai vật tiếp xúc bề mặt với nhau và di chuyển ngược chiều nhau. Trên lâm sàng, bệnh nhân chuyển động trên bề mặt của giường, ga, đệm, ghế ... đều có thể sinh ra lực ma sát. Lực ma sát chủ yếu tác động ở vùng thượng bì, làm bong các lớp bảo vệ ngoài cùng của da, khi

lớp sừng bên ngoài bị bong đi thì các sợi fibrin ở lớp trung bì sẽ dần bị phân giải, từ đó hình thành vết loét.



**Hình 1.3:** Tác động của lực ma sát

(Nguồn: “Pressure sores”, *Plastic surgery principles.*, W.B. Saunders, Newyork, pp.1279-1297) [37]

#### **1.3.2.7. Tắc vi tuần hoàn:**

Loét tỳ đè thực chất là do tổ chức mô sau khi chịu áp lực và biến dạng làm lưu lượng mao mạch gián đoạn dẫn đến thiếu máu tổ chức cục bộ, thiếu máu tổ chức sẽ làm giãn mạch tại chỗ, là cơ chế bảo vệ tự nhiên khi có thiếu máu, tuy nhiên khi lực đè ép được giải phóng, máu tiếp tục vào lại tổ chức và lúc này sẽ gây ra tình trạng xung huyết. Hiện tượng này gọi là xung huyết phản ứng [25].

#### **1.3.2.8. Tổn thương sau tái tưới máu tổ chức:**

Tổn thương sau tái tưới máu tổ chức được Jennings đề cập từ năm 1960, cơ chế chủ yếu do sau khi tổ chức bị thiếu máu và được tái tưới máu thì nồng độ các gốc tự do tăng cao, hoạt động của các kênh ion bị rối loạn và sự kích hoạt bạch cầu. Sundin và cộng sự [26] nghiên cứu trên mô của lợn và người đã phát hiện gốc tự do sinh ra sau tái tưới máu có liên quan đến sự hình thành loét tỳ đè.

#### **1.3.2.9. Biến đổi tế bào:**

Thuyết về biến đổi tế bào đang dần trở thành tiêu điểm. Bouten [27] và cộng sự lần đầu tiên đề cập đến vấn đề biến đổi tế bào, tế bào tổn thương có liên quan đến việc hình thành loét tỳ đè. Breuls [28] và cộng sự cũng đã chứng minh lý thuyết này đối với loét tỳ đè trên vùng cơ sát xương.

### **1.3.3. Các yếu tố liên quan:**

#### ***1.3.3.1. Tuổi:***

Loét tỳ đè có liên quan mật thiết đến tuổi của bệnh nhân. Bệnh nhân trên 40 tuổi dễ bị loét tỳ đè hơn dưới 40 tuổi 6-7 lần [29]. Do các chức năng sinh lý suy giảm, khả năng tự phục vụ kém, nằm hoặc ngồi lâu, không thể tự thay đổi tư thế, làm các tổ chức mô tại chỗ bị chịu áp lực trong thời gian dài, giảm tuần hoàn tại chỗ, kết hợp với dinh dưỡng và chức năng miễn dịch kém nên dễ dẫn đến loét. Bệnh nhân tuổi cao có thể hấp thu chất dinh dưỡng không đủ, ít hấp thu nước. Hệ thống miễn dịch, tuần hoàn, hô hấp cũng suy yếu, khả năng tiêu hóa và hấp thu thức ăn giảm, quá trình tăng trưởng và tái tạo giảm đi. Đó là những nguy cơ làm tăng sự huỷ hoại của da và trì hoãn lành vết thương [30].

#### ***1.3.3.2. Hút thuốc lá:***

Nicotin trong lá thuốc lá có tác dụng co các mao mạch tận cùng, giảm dinh dưỡng tại chỗ, từ đó làm tổ chức mô nhạy cảm hơn với áp lực tỳ đè. Nhiều phân tích đã cho thấy mức độ hút thuốc lá có liên quan đến tỷ lệ loét tỳ đè và mức độ trầm trọng của loét. Dừng hút thuốc sẽ làm giảm nguy cơ loét [31].

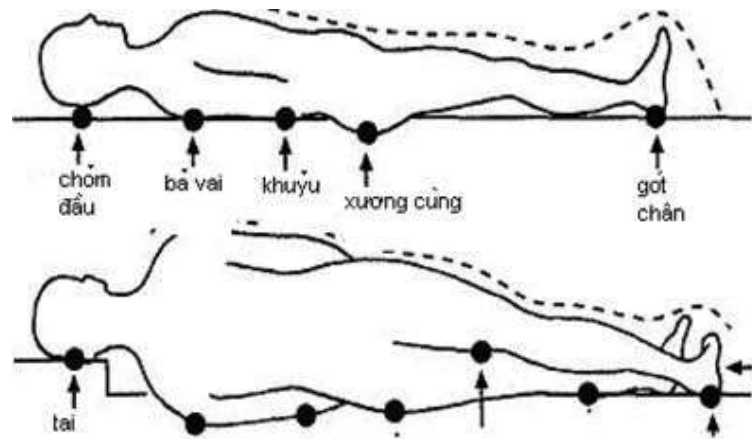
#### ***1.3.3.3. Giới tính:***

Fisher [32] và cộng sự nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến loét tỳ đè phát hiện thấy nam giới có nguy cơ bị loét cao hơn so với nữ giới. Trong khi đó Pearson [33] và cộng sự lại thấy tỷ lệ giữa hai giới không có sự khác biệt.

Chất lượng hộ lý, sa sút tinh thần, trầm cảm, mất khả năng tự ý thức về bệnh tật là những yếu tố nguy cơ của loét tỳ đè [34][35]. Sử dụng các phương pháp vô cảm cũng là yếu tố nguy cơ của loét tỳ đè nhưng còn ít được đề cập tới. Khi bị vô cảm, các phản xạ của bệnh nhân giảm hoặc mất, một bộ phận cơ

thể không có phản ứng với các kích thích áp lực từ bên ngoài, từ đó tạo điều kiện cho vết loét hình thành. Theo Bành Thúy Lan thì có 55% bệnh nhân phẫu thuật trong thời gian bị vô cảm có tình trạng giảm oxy máu, tác dụng của thuốc vô cảm có thể làm giãn mạch máu tại chỗ, máu lưu thông chậm lại, khả năng chịu áp lực tại vị trí này sẽ suy giảm và dễ bị loét do tỳ đè [36].

#### 1.3.4. Các vị trí thường gặp của loét tỳ đè:



**Hình 1.4:** Các vị trí hay gặp loét tỳ đè

(Nguồn: “Pressure sores”, *Plastic surgery principles.*, W.B. Saunders, Newyork, pp.1279-1297) [37]

##### 1.3.4.1. Vùng cụt cột:

Thường gặp ở bệnh nhân liệt như trong đột quỵ não, bệnh lý hoặc chấn thương sọ não, cột sống... dẫn đến phải nằm lâu. Da và tổ chức phần mềm tại vị trí này rất mỏng, trong khi áp lực tỳ nén tại đây phải chịu là rất lớn, có thể đến 102.07 mmHg/cm<sup>2</sup>, cùng với sự ẩm ướt, nên rất dễ bị loét. Ở vị trí này diện tích vết loét thường lớn và sâu đến màng xương, bờ mép không đều, lại gần với hậu môn và bộ phận sinh dục ngoài nên rất dễ nhiễm khuẩn.

##### 1.3.4.2. Vùng gót chân:

Là vị trí thường gặp đứng hàng thứ 2, vị trí này tổ chức da rất cứng chắc, lớp mỡ dưới da mỏng, tốc độ thượng bì sừng hóa nhanh, vận chuyển máu lại chậm. Ở tư thế nằm áp lực tại các vị trí gót chân, vùng chằm, xương cụt, 2 bả vai đều lớn hơn 32mmHg, thậm chí vùng gót chân còn cao hơn 70mmHg.

#### **1.3.4.3. Vùng máu chuyển lớn:**

Thường do thời gian nằm nghiêng nhiều ở những bệnh nhân liệt nằm lâu, đặc biệt ở những bệnh nhân có liệt cứng, do những bệnh nhân này thường có tư thế nằm nghiêng, khi đó vùng máu chuyển lớn sẽ chịu áp lực rõ ràng nhất, có thể đến 114.11mmHg.

Ở vùng máu chuyển lớn có cơ tứ đầu đùi, cơ mông lớn và nhiều cơ khác, các cơ co kéo mạnh và theo nhiều hướng, vì vậy miệng vết loét thường lớn, đồng thời tổ chức dưới da vùng này lỏng lẻo nên thường dễ tạo ra các góc ngách.

Đặc điểm vết loét vùng máu chuyển lớn thường có bề mặt tròn, dễ ăn sâu và tạo thành đường hầm góc ngách, miệng nhỏ nhưng đáy lớn, rất khó xử lý.

#### **1.3.4.4. Ụ ngồi:**

Thường gặp ở những bệnh nhân liệt 2 chi dưới. Khi ngồi phần lớn trọng lượng cơ thể tập trung lên 2 ụ ngồi, vì vậy áp lực nó phải chịu đựng là rất lớn, nếu thời gian kéo dài sẽ làm giảm lưu lượng máu tại chỗ, khả năng chịu đựng áp lực của nó sẽ dần dần giảm sút và hình thành loét.

#### **1.3.4.5. Vùng lưng:**

Do liệt nằm lâu, chăm sóc không thích đáng, thường kết hợp với loét vùng cùng cụt. Ở đây các lớp cơ phát triển, lớp mỡ dưới da dày, khi có loét thường sâu đến tận lớp cơ, vết loét có thể có dạng miệng nhỏ đáy lớn, tuy nhiên thời gian điều trị thường ngắn hơn loét ở máu chuyển lớn hay ụ ngồi.

Lã Thức Ái [38] trong cuốn “Chăm sóc hộ lý cơ bản” nêu ra các vị trí dễ bị loét tỳ đè, gồm: cùng cụt, hông, bả vai, khuỷu tay, 2 bên đầu gối, mắt cá chân, gót chân, vành tai, cằm. Theo Trịnh Bích Hà [39] và cộng sự tỷ lệ loét tỳ đè vùng cùng cụt là 38.39%, gót chân 11.37%, nếp lằn mông 10.43%. Kết quả trên cho thấy các vị trí này có xương nhô ra hơn, lớp da thường phải chịu áp lực lớn hơn bình thường trong thời gian tương đối dài, điều đó rất có ý nghĩa trong việc chăm sóc, theo dõi và dự phòng loét do tỳ đè.



Hiện nay cơ chế bệnh sinh được công nhận chủ yếu là áp lực tỳ đè, lực trượt, lực ma sát kết hợp với các yếu tố bên trong và bên ngoài gây ra loét tỳ đè. Tuy nhiên ba loại lực tác động nói trên tác động qua lại với nhau như nào và tác động cộng hưởng của nó gây ra loét như nào vẫn chưa hoàn toàn rõ ràng. Thạch Lan Bình [40] và cộng sự tiến hành so sánh yếu tố nguy cơ giữa nhóm đã bị loét và nhóm có các yếu tố nguy cơ loét cho thấy không có sự khác biệt rõ rệt. Do vậy tính tin cậy của các yếu tố nguy cơ còn cần phải tiếp tục chứng minh.

### 1.3.5. Phân độ loét tỳ đè:

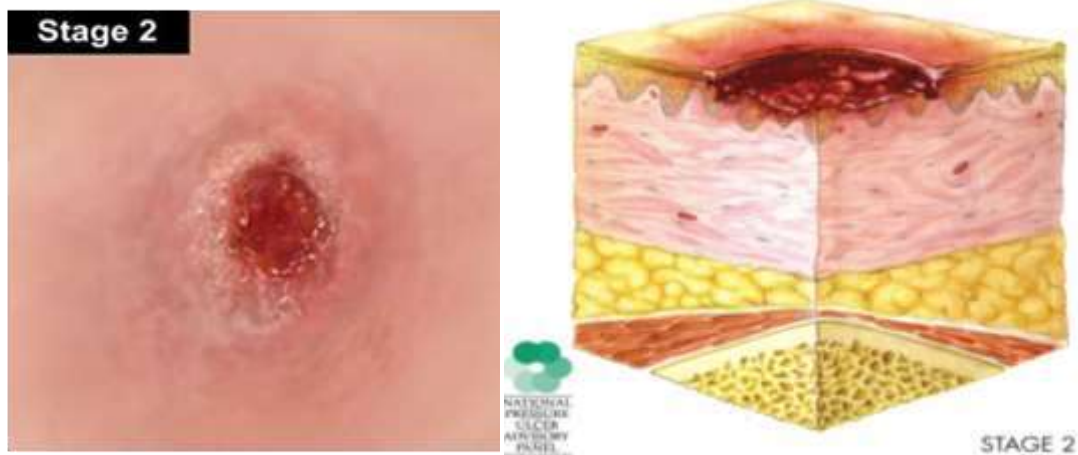
Năm 2009 [41], NPUAP và EPUAP thống nhất đưa ra hệ thống phân loại quốc tế đối với loét da tỳ nén, gồm 4 mức độ trên lâm sàng

**Độ I:** Da liền, vết đỏ không mất sau khi giải phóng lực tỳ đè. Có thể có đau, da cứng hay mềm hơn bình thường, có thể không có triệu chứng cơ năng.



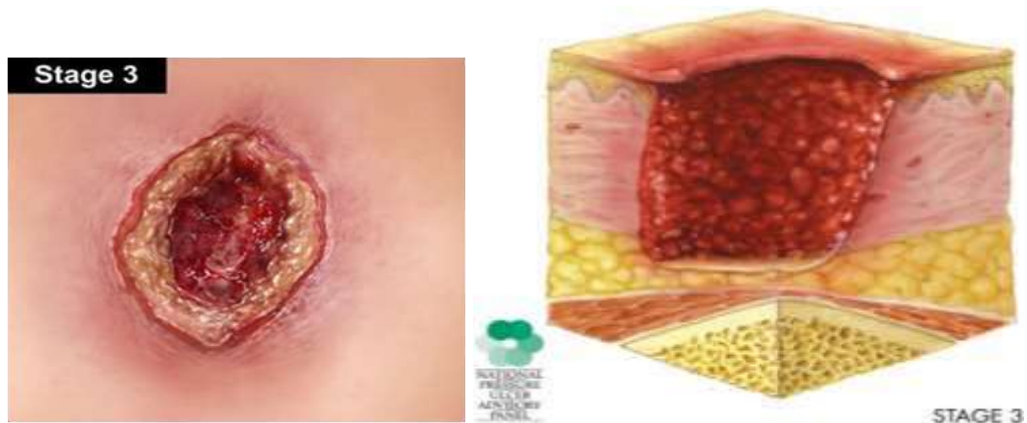
**Hình 1.5:** Tổn thương loét da độ I

**Độ II:** Tổn thương bán phần lớp dưới da. Đáy vết thương màu đỏ hoặc hồng, không có tế bào chết màu vàng đục. Những tổn thương dạng bong nước (phồng da) màu trắng vị trí sát xương cũng được xem là loét do tỳ đè độ II.



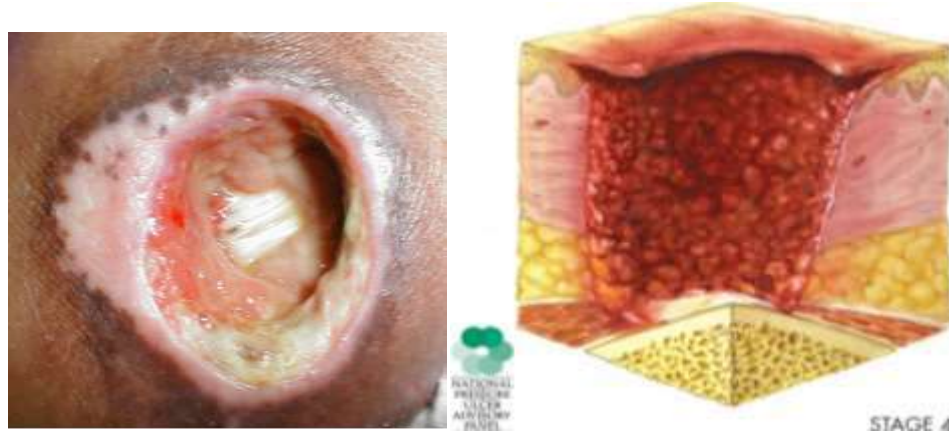
**Hình 1.6:**Tổn thương loét da độ II

**Độ III:**Tổn thương toàn bộ lớp da, dưới da. Lớp tế bào dưới da hay lớp tế bào mỡ có thể được nhìn thấy nhưng không có sự hiện diện của xương, dây chằng, gân và cơ trên vết thương. Tế bào hoại tử màu vàng đục có thể xuất hiện nhưng không tổn thương sâu vào cơ. Có thể có đường hầm hay lỗ dò.



**Hình1.7:**Tổn thương loét da độ III

**Độ IV:**Mất toàn bộ mô da và dưới da, làm lộ cơ, xương, hay gân/dây chằng. Mô hoại tử màu vàng đục hoặc khô đen chiếm một phần tổng thể đáy vết thương. Thường xuất hiện đường hầm hay lỗ dò.



**Hình 1.8:** Tồn thương loét da độ IV

(Nguồn: NPUAP & EPUAP, 2009)

### 1.3.6. Dự phòng và điều trị:

#### 1.3.6.1. Dự phòng loét:

Công tác dự phòng được tiến hành theo các bước chủ yếu là: đánh giá các yếu tố nguy cơ gây loét, tiên lượng khả năng bệnh nhân có thể bị loét, từ đó áp dụng các biện pháp dự phòng thích hợp. Dự phòng hợp lý sẽ giảm tỉ lệ mắc bệnh, giảm chi phí và nâng cao hiệu quả điều trị loét do tỳ đè.

**Đánh giá nguy cơ loét tỳ đè:** Có nhiều phương pháp đánh giá nguy cơ đối với loét do tỳ đè, dựa trên cơ sở đánh giá và cho điểm các yếu tố nguy cơ riêng lẻ sau đó tính tổng số điểm và đưa ra kết luận. Hiện nay, chủ yếu là dùng bảng đánh giá của Braden và bảng đánh giá của Norton [42].

*Thang điểm Braden:* Thang điểm này được đề xuất từ năm 1987 và đến nay vẫn được tổ chức nghiên cứu chính sách bảo vệ sức khỏe của Mỹ (AHCPR) khuyến cáo sử dụng [43].

Nguy cơ thấp: >20 điểm, nguy cơ trung bình: 16-20 điểm, nguy cơ cao: 11-15 điểm, nguy cơ rất cao: <11 điểm

Thạch Mỹ Kim [44] đã nghiên cứu ứng dụng thang điểm Braden trên người châu Á, kết quả cho thấy: 18-23 điểm không có nguy cơ hoặc nguy cơ loét rất thấp, 15-17 điểm nguy cơ thấp, 13-14 điểm nguy cơ trung bình, 10-12 điểm nguy cơ cao, 9 điểm trở xuống là nguy cơ rất cao.

*Thang điểm Norton:* Được lập ra từ những năm 1960 và được dùng rộng rãi để đánh giá nguy cơ loét do tỳ đè ở người lớn, với 5 chỉ tiêu đánh giá là: thể chất, tinh thần, sinh hoạt, khả năng vận động và tình trạng đại tiểu tiện không tự chủ. Cho điểm từ 5 đến 20, điểm càng thấp nguy cơ càng cao, 14 điểm hay nhỏ hơn được xem là có nguy cơ cao.

Sự đánh giá loét tỳ đè phải thường xuyên, lặp lại sau ít nhất mỗi 48 giờ ở bệnh nhân có bệnh lý cấp tính và mỗi 4 tuần ở bệnh nhân mạn tính.

### **Các biện pháp dự phòng sau khi đánh giá nguy cơ:**

- *Thay đổi tư thế và sử dụng các công cụ giảm áp lực:* Lăn trở ít nhất 2h/lần. Loại bỏ lực đè ép giúp tái lập tuần hoàn cho các mô phục hồi tốt hơn, nên đặt BN nằm ở cả bốn tư thế (nghiêng hai phía, sấp, ngửa) trừ khi có chống chỉ định. Kiểm tra vùng bị đè ép sau mỗi lần thay đổi tư thế.

Phương pháp truyền thống dự phòng loét là lật người 90°, có thể sử dụng phao cao su để bảo vệ, nhất là vùng cụt. Tuy nhiên khi nằm nghiêng 90°, vị trí cơ thể tiếp xúc với mặt giường sẽ chịu áp lực lớn nhất, mặt khác phao cao su có thể làm giảm lưu thông máu tĩnh mạch, vùng tổ chức phía trong phao có thể phù thũng, do đó hiện nay không còn được khuyến khích sử dụng.

Một đệm hơi cao su có độ dày khoảng 2,5cm (1 inch) có áp lực hơi thay đổi liên tục là điều kiện tốt nhất cho bệnh nhân bị liệt. Sự thay đổi áp lực không khí tạo ra sự co bóp làm lưu thông các mạch máu nông ở da do đó tránh được loét do đè ép và tăng cường lưu thông máu.

Trong vài năm gần đây phương pháp dự phòng loét tỳ đè đã không ngừng được cải tiến. Cuttmann (1955) [45] đã đề xuất nghiêng bệnh nhân 30°, dùng gối đỡ sau lưng, thấy phương pháp này tỏ ra rất hiệu quả. An Xuân Thực [46] dùng đệm tạo sóng dự phòng loét thu được kết quả rất tốt. Lý Phong Quỳnh [47] dự phòng loét bằng sử dụng áp lực âm để hút nước tiểu, phương pháp này giải quyết được vấn đề đại tiểu tiện cho bệnh nhân liệt nằm lâu.

Khi ngồi trên xe lăn cần cho ngồi dồn trọng lực lên toàn bộ mông và hai đùi, không để hai chân cao khi ngồi vì trọng lực của toàn bộ cơ thể sẽ dồn lên hai ụ ngồi làm bệnh nhân rất dễ bị loét và cần nâng người lên 20-30 phút một lần. Sử dụng đệm khi ngồi trên xe lăn hoặc trên ghế, kết hợp các yếu tố như vệ sinh, dinh dưỡng cho bệnh nhân.

#### **1.3.6.2. Điều trị:**

Để điều đạt kết quả, việc đầu tiên là phải loại bỏ lực tỳ đè. Tăng cường dinh dưỡng và oxy, chống bội nhiễm cũng là điều bắt buộc. Bất luận dùng phương pháp nào cũng cần chăm sóc và cắt lọc vết thương một cách triệt để, loại bỏ các tổ chức hoại tử. Với các vết loét độ II-III cần phải sát khuẩn vùng da xung quanh thường xuyên và cần được tiến hành trong điều kiện vô khuẩn. Vết loét có nhiễm trùng phải rửa bằng oxy già 3%, nếu có nhiều hoại tử cần cắt lọc, rửa sạch bằng nước muối sinh lý. Sau 1-2 tuần tình trạng viêm nhiễm đã hết hoặc nền vết loét đỏ tươi không có dịch tiết hay hoại tử thì chỉ cần rửa bằng nước muối sinh lý, không dùng các thuốc sát khuẩn, vì nếu thuốc sát khuẩn dùng quá nhiều sẽ gây tổn thương đến các mô mới hình thành [48]. Với loét độ II thì chăm sóc như trên khoảng 10-14 ngày vết loét có thể liền tốt. Với loét độ III phải kết hợp các biện pháp hỗ trợ cũng như các thuốc có tác dụng kích thích liền vết thương thì có thể liền trong vòng 3-8 tuần.

Dinh dưỡng đầy đủ là rất cần thiết. Protein, vitamin như C, E, các nguyên tố vi lượng như kẽm, đồng... có tác dụng thúc đẩy nhanh quá trình liền vết thương

#### **\* Điều trị loét tỳ đè theo từng giai đoạn:**

*Loét độ I:* Ở giai đoạn này chủ yếu là cần loại bỏ tác nhân gây loét, phòng vết loét tiếp tục phát triển. Dùng đệm khí, tích cực lật trở cho bệnh nhân, bảo đảm giường không bị dốc, giữ cho giường đệm và da bệnh nhân khô thoáng, tránh tạo ra lực ma sát trên bề mặt da. Tăng cường dinh

dưỡng nâng cao sức đề kháng, cung cấp năng lượng và các chất cần thiết cho quá trình liền vết thương.

*Loét độ II:* Giai đoạn này ngoài các biện pháp giống như ở loét độ I thì còn cần phải bảo vệ tốt vùng da bị tổn thương tránh bị nhiễm trùng. Hạn chế tối đa để cho phỏng nước bị cọ sát, tránh để phỏng nước bị vỡ. Với những phỏng nước kích thước lớn có thể dùng xilanh để hút dịch bên trong nốt phỏng, không nên lấy bỏ lớp da bên trên, chú ý cần phải thực hiện trong điều kiện vô khuẩn.

*Loét độ III:* Giai đoạn này cần giữ sạch bề mặt vết loét, rửa và cắt lọc để đảm bảo bề mặt vết thương không còn hoại tử hoặc các chất tiết. Có thể áp dụng các phương pháp như chiếu hồng ngoại, laser, oxy cao áp, hút áp lực âm, che phủ vết thương bằng các vật liệu sinh học... giúp thúc đẩy quá trình liền vết thương. Phẫu thuật nếu vết thương có đường kính trên 5cm không thể tự liền.

*Loét độ IV:* Giai đoạn này loét đã sâu và thường có nhiều góc nhách. Tùy theo độ sâu và mức độ nhiễm khuẩn để xử lý cho vết loét sạch sẽ, loại bỏ tổ chức hoại tử, bảo đảm sự thông thoáng. Sau khi vết loét đã tương đối sạch hoại tử có thể áp dụng các biện pháp hỗ trợ thúc đẩy quá trình liền vết thương. Tuy nhiên, với loét độ IV hầu hết đều phải phẫu thuật vết loét mới liền được.

#### **\* Các phương pháp thúc đẩy quá trình liền vết thương:**

Cùng với sự phát triển của khoa học hiện đại, ngày càng có nhiều phương pháp mới được ứng dụng điều trị vết loét mạn tính nói chung và loét tỳ đè nói riêng, các biện pháp thường được dùng hiện nay là trị liệu oxy cao áp, hút áp lực âm, sử dụng yếu tố tăng trưởng, tia laser, trị liệu tế bào[49].

*Trị liệu oxy cao áp(OXCA):* OXCA là phương pháp sử dụng oxy tinh khiết dưới áp lực cao (2- 3 at, 45-60 phút) có tác dụng nén trực tiếp, làm tăng nồng độ oxy tại chỗ tổn thương vốn đã bị thiếu. OXCA làm lượng oxy trong máu tăng lên 20-30 lần bình thường, do đó oxy nguyên chất được khuếch tán, di chuyển, hòa tan trong máu và đưa đến tổ chức, tế bào đang trong tình trạng

thiếu oxy, đồng thời góp phần xúc tác vận chuyển chất dinh dưỡng, làm tăng phân áp oxy ở tế bào giúp tốc độ phục hồi tế bào được đẩy nhanh.

*Trị liệu áp lực âm (VAC):* Trị liệu áp lực âm có nhiều tên gọi khác nhau: TNPT (topical negative pressure therapy); VAC (vacuum assisted closure); VPT (vacuum pack technique). Đây là phương pháp điều trị giúp thúc đẩy quá trình liền vết thương có những tác dụng [50][51] :

- Làm giảm dịch tiết, giảm phù nề tại chỗ.
- Giảm nhiễm khuẩn.
- Làm co hẹp vết thương có tính cơ học.

Trị liệu VAC đã được dùng rộng rãi ở nhiều nước châu Âu, Singapore cho các vết thương cấp tính, mạn tính, vết thương bị ô nhiễm sau khi đã kiểm soát được chảy máu, sử dụng trong cả bệnh viện và trong cộng đồng [52][53].

Tại Châu Âu, trị liệu VAC có thể được sử dụng ngay cho vết thương cấp tính, vết thương bị ô nhiễm sau khi đã kiểm soát được chảy máu [54].

Theo Nguyễn Trường Giang (2012), hút áp lực âm có ưu điểm tuyệt đối trong làm sạch vết thương, giúp dẫn lưu dịch tiết, dịch mủ triệt để hơn các biện pháp dẫn lưu thông thường khác [50]. Trần Đoàn Đạo (2010), nghiên cứu trên 30 bệnh nhân vết thương mạn tính thấy rằng: Có 25/30 bệnh nhân tình trạng tiết dịch cải thiện rõ rệt sau 10 ngày trị liệu VAC, nên vết thương bắt đầu có tổ chức hạt [51]. VAC được chứng minh là một liệu pháp điều trị với nhiều tính năng và tác dụng như giúp loại bỏ dịch tiết, làm giảm phù nề, giảm sự khếch tán của vi khuẩn, làm tăng tưới máu tổ chức, duy trì độ ẩm thích hợp, giúp kích thích hình thành tổ chức hạt, đóng cơ học vết thương, cung cấp oxy và chất dinh dưỡng đến mô tổn thương như vậy đã góp phần thúc đẩy quá trình liền vết thương [55].

*Sử dụng các yếu tố tăng trưởng (growth factor):* Yếu tố tăng trưởng là các protein liên kết với các thụ thể trên bề mặt tế bào, với kết quả chính là kích hoạt sự tái tạo và biệt hóa tế bào. Nhiều yếu tố tăng trưởng khá linh hoạt, kích

thích phân chia tế bào trong nhiều loại tế bào khác nhau, trong khi những yếu tố khác lại kích thích phân chia một loại tế bào đặc biệt.

Có nhiều yếu tố tăng trưởng tham gia vào quá trình liền vết thương như yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi, yếu tố tăng trưởng biểu bì, yếu tố tăng trưởng chuyển đổi, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu..., trong đó yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF) được ứng dụng nhiều nhất trong điều trị loét mạn tính nói chung và loét tỳ đè nói riêng. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh các EGF có các tác dụng:

- Kích thích tăng sản tế bào biểu mô và chuyển đến lấp đầy vết thương
- Kích thích nguyên bào sợi ở mô da biệt hóa và tăng trưởng tế bào biểu bì
- Thúc đẩy tế bào nội bì tăng sản để tái tạo mạch máu, kích thích hình thành mô hạt.

Lê Tuyết Hoa và cộng sự đã tiến hành thử nghiệm điều trị EGF với bệnh nhân loét bàn chân do đái tháo đường cho kết quả tốt [57]. Tương tự như vậy, tác giả José Fernandez Montequin điều trị 2 nhóm bệnh nhân loét do tiểu đường và thu được kết quả tốt ở nhóm dùng EGF [58].

*Sử dụng laser:* Laser đã bắt đầu được dùng để điều trị loét mạn tính và loét tỳ đè từ hơn 30 năm qua. Tia laser cường độ thấp có tác dụng giảm đau và thúc đẩy quá trình liền vết thương. Đinh Văn Hân [58] và cộng sự dùng tia laser bán dẫn vùng ánh sáng đỏ (630-670nm) điều trị các vết thương thực nghiệm cấp tính và mạn tính trên thỏ, kết quả cho thấy chiếu tia laser kết hợp với đắp SSD 1% có tác dụng giảm viêm ở vết thương mạn tính khó lành tốt hơn, thời gian đóng kín vết loét cũng ngắn hơn so với đắp SSD đơn thuần.

Các loại tia laser hiện nay đang được dùng là laser CO<sub>2</sub>, Helium-neon, Argon(Ag), Cu(Copper).

*Vật liệu thay thế da:* Có nhiều vật liệu sinh học được dùng để che phủ tạm thời lên bề mặt vết loét, tạo điều kiện cho quá trình liền vết loét thuận lợi hơn.

- Apligraf: sản phẩm này gồm 3 lớp, lớp dưới cùng là collagen, giữa là lớp fibroblast và ngoài cùng là lớp tế bào sừng.



- Orcel: sản phẩm thương tự Apligraf được dùng cho tổn thương tự tiêu hủy biểu bì, vùng cho da và vết loét.

- Tại viện bỏng đã nghiên cứu sử dụng tấm Tegaderm để làm giá đỡ nguyên bào sợi đang đẩy mạnh nghiên cứu phát triển công nghệ sinh học, công nghệ tế bào, sản xuất các vật liệu sinh học thay thế.

#### **1.4. Loét tỳ đê theo quan niệm y học cổ truyền (YHCT):**

Theo danh pháp YHCT, loét da mạn tính thuộc các phạm trù ác sang (mụn nhọt độc lở loét, máu mủ đằm đìa), ung dương (mụn nhọt), sang dương (mụn nhọt lở ngoài da), ung thư (ung nhọt nói chung, sưng nóng đỏ đau gọi là ung, chưa thành mủ thì khó tiêu, thành mủ rồi thì khó vỡ, vỡ rồi khó hàn miệng gọi là thư), sang ung (vết thương sưng nóng làm mủ), kim sang (vết thương do đao thương gây nên). Loét tỳ đê là thể bệnh của loét da mạn tính. Theo YHCT thì loét tỳ đê thuộc chứng “Tịch Sang“. Trong sách Ngoại Khoa Khải Huyền có nói “Tịch sang là do bệnh lâu ngày nằm liệt giường, bị ma sát làm rách da gây ra“. Điều đó cho thấy nguyên nhân bệnh là do lâu ngày cơ thể suy yếu, người già khí huyết hư tổn, nằm liệt giường trong thời gian dài dẫn đến khí huyết không lưu thông, kinh lạc nghẽn tắc, cơ bì mất nuôi dưỡng thành mục nát, nhiễm độc mà thành loét[59].

##### **1.4.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh loét do tỳ đê theo YHCT:**

Theo YHCT thì loét tỳ đê là do khí huyết ngưng trệ, huyết mạch không thông, cơ bì mất dinh dưỡng mà biến thành nhọt nhọt hoặc đỏ, phù nề nhẹ, hoặc sắc sạm tối, rách loét, toàn thân suy nhược vô lực, ăn uống kém. Chất lưỡi nhạt, rêu trắng, mạch trầm tế là biểu hiện của khí huyết hư, mạch lạc không thông. Tà độc thâm nhập, độc vào đến phân dinh huyết, lưu lại trong huyết lạc, cản trở lưu thông khí huyết, làm cho cơ bì mất nuôi dưỡng dẫn đến loét, cơ nhục xương cốt bị hoại tử khó liền. Tóm lại Tịch sang chủ yếu do khí huyết hư, khí trệ huyết ứ.

##### **1.4.2. Phân loại thể bệnh của loét tỳ đê:**

#### **1.4.2.1. Khí huyết hư**

*Chứng hậu:* Thể này tương đương với thời kỳ đầu của loét tỳ đờ, da nhợt nhạt hoặc trắng xám, vùng xung quanh tổn thương xanh tím, giữa tổn thương màu khá sẫm, toàn thân suy nhược vô lực, ăn uống kém, chất lưỡi nhạt, rêu trắng, mạch trầm tế.

*Biện chứng:* Bệnh thường gặp ở thời kỳ mới phát, tổn thương phần nông của da, tương đương với loét độ I-II theo y học hiện đại. Chẩn đoán chủ yếu dựa vào các triệu chứng da tại chỗ nhợt nhạt hoặc đỏ, loét nông, mạch trầm tế.

*Bệnh cơ:* Khí huyết hư tổn, mạch lạc không thông, cơ bì mất nuôi dưỡng mà hình thành loét. Mạch trầm tế là biểu hiện của khí huyết hư.

#### **1.4.2.2. Khí trệ huyết ứ:**

*Chứng hậu:* Thể này tương đương với giai đoạn sau của loét, cơ nhục và màng cân xương bị hoại tử, lâu ngày khó liền. Chất lưỡi tối, rêu mỏng, mạch huyền sáp.

*Biện chứng:* Chẩn đoán thể này chủ yếu dựa vào mạch huyền, chất lưỡi tối, rêu mỏng. Thời gian bị bệnh dài và ở giai đoạn sau của bệnh.

*Bệnh cơ:* Khí huyết hư tổn, ngưng trệ, huyết mạch không thông, kinh lạc bế tắc, cơ nhục cân cốt mất nuôi dưỡng dẫn đến loét và đau. Mạch huyền sáp là mạch tượng của chứng khí trệ huyết ứ.

#### **1.4.3. Pháp, phương điều trị loét da do tỳ đờ:**

Y học cổ truyền đã có một lịch sử lâu dài trong việc điều trị các vết thương nói chung và loét mạn tính nói riêng, trong đó có loét tỳ đờ. Những nguyên tắc được nhắc đến nhiều bao gồm: “Vị ẩm trường cơ”, “Khứ ứ sinh tân”, “Cơ bình bì trường” và “Liễm sang”. Đây là các nguyên tắc cơ bản chỉ dẫn cho việc can thiệp đối với loét da mạn tính [60].

Hư và ứ là nguyên nhân then chốt làm cho vết loét không liền miệng. Từ thực tiễn lâm sàng cũng như trong nghiên cứu khoa học cho thấy: hóa ứ, bổ hư là nguyên tắc căn bản trong điều trị loét da mạn tính; làm sạch “hủ”, trừ

thấp là điều kiện bắt buộc để khỏi bệnh. Từ đó hình thành nguyên lý “hóa ứ, bổ hư và trừ thấp” trong điều trị [60].

Cũng như quan điểm của y học hiện đại, YHCT điều trị loét tỳ đờ gồm điều trị toàn thân và điều trị tại chỗ. Điều trị toàn thân là các biện pháp chăm sóc tương tự như của y học hiện đại, ngoài ra có thêm biện chứng luận trị theo từng thể bệnh để có bài thuốc uống thích hợp.

***Khí huyết hư:***

Pháp: bổ khí huyết, thông kinh nhuận phụ

Phương: Sách “Chính thể loại yếu” dùng Bát chân thang gia giảm, gồm: Đương qui, Xuyên khung, Bạch thược, Thục địa, Đẳng sâm, Bạch truật, Phục linh, Đan sâm, Hồng hoa, Ngân Hoa, Trần bì, Liên kiều, Cam thảo

Nếu cơ nhục hoại tử gia thêm Hoa phấn, bạch chỉ, cát cánh để tiêu độc bài nùng, sốt thì cho thêm Địa cốt bì, linh dương giác, miệng khô khát nước gia thêm sinh thạch cao.

***Khí trệ huyết ứ:***

Pháp: Ích khí hóa ứ, thấu nung chỉ thống

Phương: Thác lý thấu nung thang gia giảm “Y Tông Kim Giám” gồm: Đẳng sâm, Hoàng kỳ, Đương qui, Bạch truật, Xuyên sơn giáp, Tào giác thích, Bạch chỉ, Thanh bì, Kê huyết đằng, Thân cân thảo, Hoa phấn, Địa đinh, Cam thảo.

Nếu vết loét tiết dịch nhiều mùi hôi gia thêm Hoàng bá, Trạch tả, Tử thảo. Đại tiện táo gia thêm Đại hoàng. Ăn uống kém, miệng khô gia thêm tiêu tam tiên (Sơn tra, Mạch nha, Thân khúc).

**1.5. Các nghiên cứu, ứng dụng thuốc YHCT điều trị vết thương, vết loét:**

**1.5.1. Nghiên cứu, ứng dụng trong nước**

YHCT Việt Nam đã có từ lâu đời và ngày càng phát triển. Nhiều bài thuốc hay, cây thuốc quý có tác dụng chữa vết thương, vết loét đã được sử dụng bởi các danh y như Tuệ Tĩnh, Lê Đức Vọng, Dương Công Chính, Lê Hữu Trác .

\* Thế kỷ XIV, Tuệ Tĩnh đã dùng thuốc YHCT chữa bỏng và các chứng “Lở” được ghi trong bộ “Nam dược thần hiệu”. Ông đã dùng lá Trầu không giã nát trộn rượu trắng đắp chữa bỏng; Rễ mướp già sắc đặc đắp chữa vết loét; Vỏ trứng gà, Hạt thông đốt tán bột, thêm ít xạ hương đắp tại chỗ chữa các vết loét khó liền; Lòng đỏ trứng gà, Nhựa thông chế thành cao dán tại chỗ loét.

\* Hải Thượng Lãn Ông (1724- 1791), trong cuốn “Hành giả chân nhu- quyển 57” đã giới thiệu nhiều bài thuốc uống, thuốc bôi đắp chữa lở loét, như: Đại hoàng, Cam thảo tán bột trộn mật ong đắp chữa vết thương, vết bỏng; Bạch chỉ tán nhỏ trộn với dấm đắp; Nam mộc hương, Huyết dụ, Bồ hóng bép, Đại hoàng, Hạt gấc sắc nước đắp; lá Canh châu, lá Lót, lá Đuôi chồn, lá Mã đề, Nghệ giã nát đắp vết loét....

Tại Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương từ năm 1966- 1969 đã sử dụng lá mỏ quạ tươi điều trị cho 120 bệnh nhân vết thương phần mềm, nhận thấy thuốc có tác dụng làm sạch hoại tử, kích thích sự phát triển mô hạt, nhanh chóng làm đầy vết thương [61][62].

Năm 1986, Nguyễn Thị Ty đã nghiên cứu tác dụng của tinh dầu trầm trong điều trị các vết bỏng cho thấy có tác dụng chống nhiễm khuẩn và rụng hoại tử nhanh [63].

Nghiêm Đình Phàn (1992) sử dụng cao lá Cỏ lào điều trị các vết thương phần mềm nhiễm khuẩn và lâu liền, nhận thấy: thuốc có tác dụng chống nhiễm khuẩn tại vết thương, chống viêm nề, giảm tiết dịch, kích thích rụng hoại tử, thúc đẩy nhanh quá trình tái tạo vết thương [64].

Nguyễn Văn Hỷ (1996), nghiên cứu tác dụng của cao Lân- Tơ- Uyn trên vết thương phần mềm nhiễm khuẩn, cho thấy có tác dụng ức chế một số chủng vi khuẩn cả invitro và invivo, thời gian rụng hoại tử vết thương ngắn hơn so với nhóm chứng, đồng thời có tác dụng thúc đẩy nhanh quá trình tái tạo vết thương, thời gian liền sẹo ngắn hơn nhóm chứng [65].

Năm 1997, Nguyễn Gia Tiến đã nghiên cứu điều trị vết thương bỏng bằng mỡ Maduxin, cho thấy: Thuốc có tác dụng ức chế một số chủng vi khuẩn gây bệnh tại vết bỏng, kích thích tái tạo mô và biểu mô hóa ở cả vết bỏng nông và sâu; số lượng đại thực bào, nguyên bào sợi, mạch máu tân tạo, hàm lượng hydroxyproline tăng rõ rệt sau một tuần điều trị. Sau 2 tuần, ở vết bỏng nông chỉ số phân bào của tế bào tạo sừng lớp mầm gia tăng [66].

Trần Hữu Hiệp (2012), nghiên cứu tác dụng của cao lỏng Bạch đàn trong điều trị vết thương phần mềm nhiễm khuẩn nhận thấy: Thuốc có tác dụng kháng khuẩn và tác dụng kích thích hình thành mô hạt trên vết thương tốt hơn dung dịch NaCl 10%.

Nguyễn Tiến Dũng, Nguyễn Ngọc Tuấn, Nguyễn Thị Vân Anh (2014), đánh giá tác dụng điều trị của kem Berberin 1% trên vết thương mạn tính, thấy: thuốc có tác dụng làm giảm tiết dịch, giảm viêm bờ mép vết thương, hình thành mô hạt đỏ đẹp, mềm mại, thu hẹp vết thương và rút ngắn thời gian điều trị so với nhóm dùng silvirin [67].

Viện Y học Cổ Truyền Quân Đội đã sử dụng Mỡ sinh cơ điều trị các bệnh lý, như: trĩ, rò, nứt kẽ hậu môn... có kết quả rất tốt. Một số trường hợp bệnh nhân loét tỳ đè cũng được dùng để điều trị cho kết quả rất khả quan.

### **1.5.2. Các nghiên cứu nước ngoài**

Thôi Khôi Lệ [68] và cộng sự dùng thuốc thành phẩm Kinh phương hồng nhuyễn cao, gồm các vị: Địa du, Đương qui, Đào nhân, Tử thảo, Kim ngân hoa, Ngũ bội tử, Bạch chỉ, Huyết kiệt... bôi ngoài điều trị cho 50 bệnh nhân loét tỳ đè độ II-III thu được kết quả rất tốt.

Chu Đan Hoa [69] dùng Sinh cơ tán, gồm: Chân châu mẫu 20g, Đương qui 20g, Huyết kiệt 10g, Tam thất 10g, Chu sa 10g, Nhũ hương chế 15g, Một dược chế 15g, Bạch chỉ 15g, Băng phiến 1g, Sinh thạch cao 50g, Long cốt 15g tẩm vào gạc sạch rồi đắp lên miệng vết loét đã được làm sạch hoại tử tương đối, thu được kết quả rất tốt, rút ngắn thời gian liền vết thương.

Tần Lê Na [70] và cộng sự dùng Lô hội và Cao sinh cơ kết hợp điều trị loét tỳ đè cho 40 bệnh nhân. Cao sinh cơ được tẩm kỹ vào miếng gạc vô khuẩn, rắc bột lô hội lên bề mặt miếng gạc rồi đắp lên miệng vết loét, mỗi ngày thay một lần, liệu trình 5 ngày, kết quả đã rút ngắn thời gian điều trị.

### **1.6. Các vị thuốc trong Mỡ sinh cơ**

Mỡ sinh cơ là sản phẩm được sản xuất bởi khoa Dược, Viện YHCT Quân đội. Tác dụng chính là tiêu viêm, loại mủ sinh cơ. Chỉ định điều trị tại chỗ cho các bệnh lý mụn nhọt lở loét, trĩ, rò và nứt kẽ hậu môn. Trên lâm sàng còn được sử dụng cho một số bệnh nhân loét mạn tính. Thành phần gồm [71] :

#### **1.6.1. Đương quy (*Radix Angelicae sinensis*)**

- Rễ phơi khô của cây Tần quy, Tần hoàng quy (*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels) thuộc họ hoa tán (*Apiaceae*).

*Thành phần hoá học:* Rễ chứa tinh dầu 0,2%, trong đó có 40% acid tự do. Tinh dầu gồm có các thành phần chủ yếu sau: Ligustilide, n-butyliden phthalide, o-valerophenon carboxylic acid, n-butyl- phtalide, bergapten, sesquiterpen, dodecanol, tetradecanol, safrol, p-cymen, carvacrol, cadinen, vitamin B12 0,25-0,40%, acid folinic, boitin.

*Tính vị, tác dụng:* Vị ngọt cay, mùi thơm, tính ấm; có tác dụng bổ huyết, hoạt huyết, điều kinh, giảm đau, nhuận tràng và thông tiện.

*Công dụng, chỉ định và phối hợp:* Đương quy được dùng chữa thiếu máu, đau đầu, cơ thể gầy yếu, mệt mỏi, đau lưng, đau ngực bụng, viêm khớp, chân tay đau nhức lạnh, tê bại, tê liệt, đại tiện táo, mụn nhọt lở ngứa, tổn thương ứ huyết, kinh nguyệt không đều, bế kinh, đau bụng kinh. Còn được dùng trị tăng huyết áp, ung thư và làm thuốc giảm đau, chống co giật, làm ra mồ hôi, kích thích ăn ngon.

#### **1.6.2. Bạch chỉ (*Radix Angelicae dahurica*)**

Tên khác là Bách chiểu (Bản Kinh), An bạch chỉ, Hàng bạch chỉ, Xuyên bạch chỉ (Trung dược đại từ điển). Tên khoa học *Angelica Dahurica*. Et Hook. F. thuộc họ Hoa tán (*Apiaceae*).

*Thành phần:* Có tinh dầu, Angelicotoxin 0,430%, hydrocarotin, Angelic acid, chất byak- angelixin 0,20%, chất byak- angelicola.

*Tác dụng dược lý:*

- Giảm đau, hưng phần trung khu thần kinh.
- Kháng khuẩn: Ức chế trực khuẩn lị, thương hàn, vi khuẩn Gram dương, đối với vi khuẩn lao ở người có tác dụng ức chế rõ rệt.

*Theo Đông y:* Bạch chỉ có tác dụng tán hàn, giải biểu, khu phong chỉ thống, táo thấp, giải độc bài nùng, hoạt huyết nhuận cơ.

Thường được dùng để điều trị các bệnh ung nhọt sưng tấy, cơ nhục đau mỏi, rần cắn... do có tác dụng tiêu sưng bài mủ.

### **1.6.3. Cốt toái bồ (*Rhizoma Drynaria*)**

Cây tổ phượng, cây tổ rồng. Tên khoa học (*Drynari fortunei (Mett.) I.Sm.*) thuộc họ Dương xỉ (*Polypodiaceae*)

*Thành phần hoá học chủ yếu:* Tinh bột, flavonoid.

*Tác dụng dược lý:*

- **Cốt toái bồ** có tác dụng tăng cường sự hấp thu Calci của xương, nâng cao lượng Phospho và calci trong máu giúp nhanh liền xương. Thuốc có tác dụng giảm đau và an thần.

- Có tác dụng rõ rệt trong phòng ngừa và điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu, phòng ngừa xơ vữa mạch máu.

- Thử nghiệm trên chuột lang thấy có tác dụng làm giảm độc của Kanamycin đối với ống tai trong.

*Công năng:* Bổ thận, mạnh gân xương, hoạt huyết, cầm máu giảm đau.

*Công dụng:* Cốt toái bồ là Thuốc bổ thận, trị đau xương, đau lưng, mỏi gối, chữa gãy xương, ỉa chảy kéo dài, chảy máu.

### **1.6.4. Ma hoàng (*Herba Ephedra*)**

Vị cay đắng, tính ấm vào phế kinh.

*Tác dụng dược lý chủ yếu:* phát hãn (làm ra mồ hôi), bình suyễn, lợi tiểu.

- Giải nhiệt: Tinh dầu Ma hoàng có tác dụng hạ nhiệt đối với chuột nhắt bình thường.

- Tác dụng chống co thắt phế quản từ từ và kéo dài do *Ephedrin* làm giãn cơ trơn khí quản.

- Lợi tiểu: Ancaloit Ma hoàng có tác dụng lợi tiểu rõ, kích thích bài tiết nước tiểu và dịch vị.

- Tăng áp: Ephedrin làm co thắt mạch máu nên huyết áp tăng nhưng chậm và kéo dài vài giờ.

- Ephedrin có tác dụng hưng phấn võ não làm tinh thần phấn chấn, hưng phấn trung khu hô hấp, làm giảm tác dụng thuốc ngủ.

- Kháng vi rút: có tác dụng ức chế vi rút cúm (do tinh dầu ma hoàng)

#### **1.6.5. Khương hoạt (*Rhizoma et Radix Notopterygii*)**

*Thành Phần Hóa Học:* Angelical, Isoimperatorin 0,38%, Cnidilin 0,34%, Notoperol 1,2%, Bergapten 0,009%, Demethylfuropterin 0,012%, 5-Hydroxy-8 (3', 3'-Dimethylallyl)-Psoralen, Bergaptol 0,088%, Nodakenetin 0,04%, Bergaptol-O-b-D Glucopyranoside 0,075%, 6'-O-Trans-Feruloylnodakenin 0,022%, Columbiananine, Imperatorin. Phenethylferulate.

*Tác Dụng:*

- Tác Dụng Kháng Khuẩn: Dùng rượu chiết xuất Khương hoạt với nồng độ 1/50.000 có tác dụng ức chế sự sinh trưởng của vi khuẩn.

- Giải biểu, khứ hàn, dẫn khí đi vào kinh Thái dương và mạch Đốc, thông kinh hoạt lạc ở chi trên và lưng.

- Phát hãn, giải biểu, trừ phong, thăng thấp.

#### **1.6.6. Thương truật (*Rhizoma Atractylodis lanceae*)**

*Thành phần chủ yếu:* Tùy loại mà thành phần có khác:

- Trong loại *Rhizoma Atractylodis Lancea* có: atractylol, hinesol, beta-eudesmol.

- Trong loại *Rhizoma Atractylodis chinensis* có: atractylol, atractylone, hinesol, beta-eudesmol.



- Trong loại *Rhizoma Atractylodis Japonica* có: atractylol, hinesol, beta-eudesmol, atractylone.

*Tác dụng dược lý:*

Theo Y học cổ truyền: Thương truật có tác dụng: táo thấp kiện tỳ, phát hãn, trừ phong thấp, minh mục. Chủ trị các chứng: thấp trở trung tiêu, tiết tả, âm tích (báng do ăn uống), quáng gà, mắt khô.

Kết quả nghiên cứu dược lý hiện đại:

- Lượng ít Tinh dầu Thương truật có tác dụng an thần đối với ếch thực nghiệm, đồng thời khiến cho phản xạ tủy sống tăng mạnh, lượng cao có tác dụng ức chế, làm tê liệt hô hấp và tử vong.

- Đối với chuột cống trắng gây mô hình gan bị tổn thương do CCl<sub>4</sub>, thuốc có tác dụng bảo hộ.

- Tinh dầu Thương truật invitro có tác dụng ức chế tế bào ung thư thực quản.

- Thương truật, Ngải diệp hun khói khử trùng có tác dụng diệt khuẩn đối với virus (như virus quai bị, cúm.), liên cầu khuẩn týp B, tụ cầu vàng và một số nấm gây bệnh.

- Thương truật có tác dụng hạ đường huyết. Do dược liệu và chủng loại khác nhau, nên kết luận có khác. Có tác giả cho rằng glycosid Thương truật có tác dụng hạ đường huyết.

- Nước sắc Thương truật bơm vào dạ dày chuột cống trắng, không có tác dụng lợi niệu, nhưng lượng bài tiết Natri và Kali lại tăng rõ.

#### **1.6.7. Đại hoàng (*Rhizoma Rhei*)**

*Thành phần chủ yếu:* Đại hoàng có 2 loại hoạt chất có tác dụng ngược nhau. Loại có tác dụng tẩy là các dẫn chất của anthraquinone glycoside chiếm khoảng 3- 5%, gồm: chrysophanol emodin, aloe-emodin, rhein và physcion. Loại có tác dụng thu liễm là các hợp chất có tanin (rheotannoglycosid) chủ yếu có glucogallin, rheumtannic acid, gallic acid, catechin, tetrarin, cinnamic acid, rheosmin. Ngoài ra còn có acid béo, calcium

axalate, glucose, fructose, sennoside A,B,C,D,E, các acid hữu cơ và các chất giống oestrogene.

*Tác dụng dược lý:* Đại hoàng có tác dụng tả hạ công tích, tả hỏa, thanh nhiệt giải độc, hoạt huyết hóa ứ, lợi thủy thanh nhiệt hóa thấp. Chủ trị: tích trệ chứng thực, lỵ tật, đau đầu do thực hỏa, mắt đỏ họng đau, mồm lở, xuất huyết do nhiệt, nhọt lở do nhiệt độc, bông, trường ung (viêm ruột thừa), kinh bế, sau sinh nước ối không ra, trung hà, chấn thương, phù thũng, hoàng đản, chứng lâm.

Kết quả nghiên cứu dược lý hiện đại:

- Chất gây tiêu chảy của Đại hoàng là Anthraquinone. Tác dụng chủ yếu là ở đại tràng, thuốc làm cho trương lực của đoạn giữa và cuối đại tràng tăng, nhu động ruột tăng, nhưng không trở ngại cho việc hấp thu chất dinh dưỡng của tiểu tràng. Nhưng trong Đại hoàng có chất Tanin nên sau tiêu chảy thường hay táo bón, hoặc liều nhỏ (ít hơn 0,3g/Kg) thường gây táo bón.

- Tác dụng lợi mật: tăng co bóp túi mật, giãn cơ oddi khiến mật bài tiết.

- Tác dụng cầm máu: thuốc có tác dụng rút ngắn thời gian đông máu, làm giảm tính thấm mao mạch, cải thiện độ bền thành mạch, tăng fibrinogene trong máu, làm mạch máu tăng co thắt, kích thích tủy xương tạo tiểu cầu, nhờ vậy làm giảm thời gian đông máu. Thành phần cầm máu chủ yếu là chrysophanol.

- Tác dụng kháng khuẩn: Đại hoàng có tác dụng kháng khuẩn rộng chủ yếu đối với tụ cầu, liên cầu, song cầu khuẩn lậu, trực khuẩn bạch hầu, thương hàn, phó thương hàn, kiết lỵ. Thành phần ức chế vi khuẩn chủ yếu là dẫn chất của anthraquinone. Thuốc còn ức chế một số nấm gây bệnh và virus cúm.

- Nước sắc Đại hoàng cho chó gây mê uống gây hạ áp. Liều nhỏ của Đại hoàng kích thích tim ếch, liều lớn ngược lại ức chế.

- Thành phần emodin và rhein trực tiếp ức chế sự sinh trưởng của tế bào ung thư (melanoma), ung thư vú và ung thư gan có ascite (nước bụng) ở chuột.

- Thuốc có tác dụng lợi tiểu, bảo vệ gan và giảm cholesterol máu đối với thỏ gây cao cholesterol thực nghiệm. Với thỏ bình thường thì không có tác dụng.

#### **1.6.8. Sinh địa (*Radix Rehmanniae glutinosa*)**

*Thành phần chủ yếu:* Theo các nhà nghiên cứu Nhật bản và Triều tiên, trong Sinh địa có các chất Manit ( $C_6H_8(OH)_6$ ), rehmanin là một glucozit, glucose và ít caroten. Các tác giả Trung quốc cho rằng trong Sinh địa có ancaloit.

*Tác dụng dược lý:* Sinh địa có tác dụng tư âm giáng hỏa, lương huyết sinh tân nhuận táo.

Theo kết quả nghiên cứu dược lý hiện đại, Sinh địa có tác dụng:

- Chống viêm trên thực nghiệm.
- Tác dụng hạ đường huyết rõ rệt trên động vật có đường huyết cao, cũng có thể làm cho đường huyết trở về bình thường của thỏ có đường huyết thấp,
- Thuốc có tác dụng cường tim, hạ áp, cầm máu, bảo vệ gan, lợi tiểu, chống phóng xạ, chống nấm.
- Thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch kiểu cocticoit nhưng không làm ức chế hoặc teo tuyến thượng thận.

#### **1.6.9. Nguru tất (*Radix Achyranthis*)**

*Thành phần chủ yếu:* Triterpenoid, saponine, ecdysterone, inokosterone, rhamnoza, acid oleanic, galactoza, glucose, muối kali.

*Tác dụng dược lý:* Thuốc có tác dụng hoạt huyết khứ ứ, bổ can thận dưỡng gân cốt, lợi niệu thông lâm, làm sứ dược dẫn huyết và hỏa xuống phần dưới cơ thể. Chủ trị các chứng: rối loạn kinh nguyệt, đau kinh, tắt kinh, đau bụng sau sinh, đau do chân thương, lưng gối nhức mỏi, huyết niệu, tiểu tiện đau buốt, không thông, các chứng thổ huyết, nục huyết, đau lợi răng, miệng lưỡi lở, đau đầu chóng mặt, đờ khô.

Kết quả nghiên cứu dược lý hiện đại: Thuốc có tác dụng thúc đẩy quá trình tổng hợp protein. Dịch chiết Cồn Nguru tất có tác dụng ức chế tim ếch cô

lập, làm giảm mạch hạ áp, hưng phấn tử cung. Thuốc còn có tác dụng lợi tiểu, làm hạ đường huyết, cải thiện chức năng gan, hạ cholesterol máu.

#### **1.6.10. Quế nhục (*Cortex Cinnamomi*)**

*Thành phần chủ yếu:* Dầu bay hơi có 1- 2%, trong đó chủ yếu là Cinnamaldehyde chiếm 75- 90%, cinnamyl acetate, phenyl propyl acetate tannin.

*Tác dụng dược lý:*

Theo Y học cổ truyền: Nhục quế có tác dụng bổ mệnh môn hỏa, tán hàn, ôn tỳ, chỉ thống, làm ấm khí huyết. Chủ trị các chứng: Mệnh môn hỏa suy, bụng lạnh đau, thổ tả, phụ nữ đau kinh do hàn ngưng huyết ứ, sau sinh bụng đau do huyết trệ, ung nhọt có mũ chưa vỡ hoặc loét lâu ngày, chứng khí huyết hư.

Kết quả nghiên cứu dược lý hiện đại:

- Trên súc vật thực nghiệm, thuốc mà chủ yếu là cinnamaldehyde có tác dụng ức chế trung khu thần kinh, an thần, giảm đau và giải nhiệt. Cinnamaldehyde còn có tác dụng làm giảm co giật và tử vong đối với súc vật do tiêm quá liều strychnin.

- Dầu vỏ quế là thuốc thơm kiện vị trừ phong, có tác dụng kích thích nhẹ dạ dày và ruột. Thuốc có tác dụng tăng tiết nước bọt và dịch vị tăng cường chức năng tiêu hóa, làm giảm co thắt cơ trơn nội tạng, làm dịu cơn đau bụng do co thắt ruột. Cinnamaldehyt còn có tác dụng ức chế sự hình thành loét bao tử ở chuột do kích thích.

- Tác dụng lên hệ tim mạch: nước sắc Nhục quế làm tăng lưu lượng máu động mạch vành tim cô lập của chuột lang, cải thiện được thiếu máu cơ tim cấp của thỏ do pituitrin gây nên.

- Tác dụng kháng khuẩn: trên ống nghiệm, Nhục quế có tác dụng ức chế mạnh đối với nhiều loại vi khuẩn gram(+), mạnh hơn đối với gram (-), ức chế cả đối với nấm gây bệnh.

#### **1.6.11. Nghệ tươi (*Curcuma longa*)**

*Thành phần chủ yếu:* Chất Khương hoàng tố (chất màu curcumin 0,3%). Tinh dầu 1 - 5% là hoạt chất của Nghệ gồm 25% cacbua tecpenic, chủ yếu là zingiberen và 65% cetonesquitecpenic, các chất turmeron. Các chất màu vàng gọi chung là curcumin gồm có curcumin I, II. Ngoài ra còn có tinh bột, calci oxalat, chất béo.

*Tác dụng dược lý:*

Theo Y học cổ truyền: Khương hoàng có tác dụng phá huyết hành khí, thông kinh chỉ thống. Chủ trị chứng sườn đau, kinh bế, bụng đau, phong thấp, sang ung.

Kết quả nghiên cứu dược lý hiện đại:

- Chất Curcumin có tính thông mật ( gây co bóp túi mật, chất curcumen có tác dụng phá cholesterol trong máu).

- Toàn tinh dầu dù pha loãng cũng có tác dụng diệt nấm sát khuẩn.

- Khương hoàng có tác dụng giảm mỡ trong máu và chống đau thắt tim, ức chế sự ngưng tập tiểu cầu. Thuốc có tác dụng tiêu viêm như corticoid đối với mô hình gầy phù chân của chuột lớn và chuột nhắt.

- Khương hoàng sắc nước tiêm màng bụng cho chuột có thai vào nhiều thời kỳ và cho thỏ mới có thai đều có tác dụng gây sảy thai.

- Ngoài ra thuốc còn có tác dụng hưng phấn tử cung, lợi mật.

#### **1.6.12. Long não (*Cinnamomum camphora* N. Et E)**

*Thành phần chủ yếu:* Borneol (có thể tổng hợp từ tinh dầu thông).

*Tác dụng dược lý:*

Theo Y học cổ truyền: Băng phiến có tác dụng khai khiếu, tịch uế chỉ thống. Chủ trị chứng trúng phong đàm quyết, kinh giản, bụng ngực đau lạnh.

Nghiên cứu dược lý hiện đại:

- Đối với hệ thần kinh ngoại vi: thuốc có tác dụng kích thích nhẹ thần kinh cảm giác ngoại vi, làm giảm đau thần kinh.

- Thuốc được hấp thu nhanh qua màng ruột, tích tụ ở não thời gian tương đối lâu với lượng tập trung cao. Cho thuốc bằng đường tĩnh mạch, thời gian bán thải thuốc khoảng 2 - 8 phút, nếu cho uống thì thời gian bán thải khoảng 5,3 giờ. Những kết quả thực nghiệm trên đây là căn cứ nói lên tác dụng khai khiếu của thuốc.

- Tác dụng kháng khuẩn: Bằng phiên có tác dụng ức chế đối với các loại tụ cầu khuẩn, liên cầu khuẩn, song cầu phế viêm, trực khuẩn đại tràng và một số nấm gây bệnh ngoài da.

- Thuốc có tác dụng dực sản đối với chuột nhắt có thai giữa kỳ cũng như cuối kỳ.

- Thuốc được hấp thu qua da và niêm mạc cũng tốt như uống. Thuốc được chuyển hóa ở gan kết hợp với acid glucuronic và được thải ra bằng đường tiểu.

Nhìn vào thành phần của thuốc mỡ sinh cơ, ta thấy nhiều vị thuốc có tính kháng khuẩn như: Bạch chỉ, Khương hoạt, Thương truật, Đại hoàng, Nhục quế, Long não, sự kết hợp của các vị thuốc này tạo ra tác dụng kháng khuẩn phổ rộng của Mỡ sinh cơ. Bên cạnh đó Bạch chỉ còn có tác dụng bài nung, trong nhân dân thường được dùng để điều trị mụn nhọt lở loét. Ngưu tất có tác dụng thúc đẩy quá trình tổng hợp protein, mà trong sinh lý liền vết thương thì quá trình này là rất quan trọng, do đó Ngưu tất cùng với Đương qui, sinh địa có tác dụng kích thích liền vết thương.

Thuốc có thời gian dùng tại viện Y học cổ truyền quân đội trên 20 năm, hiệu quả rất rõ rệt và hầu như không ghi nhận tác dụng phụ nào, tuy nhiên lại chưa có một nghiên cứu đánh giá cụ thể để chứng minh điều đó, cơ sở dữ liệu khoa học còn rất nghèo nàn.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG, CHẤT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

##### 2.1.1. Động vật thực nghiệm:

- Nghiên cứu kích ứng trên da: Thỏ chủng New Zealand white cả 2 giống, gồm 3 con, trọng lượng mỗi con khoảng 1,8 -2,2 kg.

- Nghiên cứu tác dụng điều trị loét mạn tính trên thực nghiệm: 40 chuột cống trắng trưởng thành, cả 2 giống, chủng Wistar, trọng lượng 180 – 240 g.

Động vật được nuôi nhốt riêng từng con và nuôi dưỡng trong điều kiện phòng thí nghiệm ít nhất 5 ngày trước khi tiến hành thử. Thí nghiệm được tiến hành trong kiện nhiệt độ phòng  $24 \pm 2$  độ C, độ ẩm tương đối khoảng 30% - 70%, ánh sáng đảm bảo 12 giờ sáng, 12 giờ tối hàng ngày.

**2.1.2. Địa điểm nghiên cứu :** Khoa nghiên cứu thực nghiệm – Viện Y học cổ truyền quân đội.

#### 2.2. Chất liệu và phương tiện nghiên cứu:

##### 2.2.1. Thuốc nghiên cứu:

- **Thuốc Mỡ sinh cơ:** Thành phần gồm:

Đương qui	0.67g	Sinh địa	0.47g
Bạch chỉ	0.55g	Ngưu tất	0.47g
Cốt toái bổ	0.55g	Quế nhục	0.22
Ma hoàng	0.45g	Nghệ tươi	7.29g
Khương hoạt	0.46g	Long não	0.22g
Thương truật	0.46g	Tá dược vừa đủ	20g
Đại hoàng	0.44g		

Thuốc được sản xuất tại Khoa Dược - Viện Y học cổ truyền Quân đội theo một quy trình thống nhất, sử dụng các phương pháp bào chế dược liệu truyền thống kết hợp với các kỹ thuật bào chế, tách chiết thực hiện trên các

phương tiện và dây truyền hiện đại. Đóng gói dưới dạng thuốc mỡ khối lượng 20g/typ. Thuốc Mỡ sinh cơ đã được kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn cơ sở tại các đơn vị có đầy đủ các phương tiện nghiên cứu và chức năng chuyên môn.

### **2.2.2. Thuốc, phương tiện và trang bị sử dụng trong nghiên cứu**

- Dung dịch nước muối sinh lý dùng để rửa vết loét trong khi thay băng.
- Dung dịch sát khuẩn Betadine 10% do Mundipharma sản xuất dùng thay băng vết thương.
- Thuốc mỡ Silvirin đóng typ 20g bôi ngoài da do Raptakos, Brett & Co. Ltd sản xuất.
- Săng, gạc, khay, bát, panh, kéo, nia vô trùng để thay băng cắt lọc hoại tử tại vết loét.
- Băng cuộn, băng dính dùng để băng vết thương sau khi đắp thuốc.
- Các phương tiện dùng để lấy bệnh phẩm, lưu giữ bệnh phẩm làm xét nghiệm cận lâm sàng.
- Máy ảnh, sổ ghi chép, ngày đắp thuốc và những thông tin khác về nghiên cứu.

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu:**

### **2.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm**

#### ***2.3.1.1. Nghiên cứu độc tính của mỡ sinh cơ trên động vật thực nghiệm***

##### ***\* Thử nghiệm kích ứng bề mặt da***

Áp dụng phương pháp nghiên cứu tính kích ứng da theo hướng dẫn của OECD 2002 số 404 (Organisation for Economic Co-operation and Development: Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế) và quy định của Bộ y tế [72][77].

Quy trình nghiên cứu:

Thỏ được nuôi trong lồng riêng, cho ăn bằng chế độ ăn riêng, giữ ở nhiệt độ phòng trong vòng 1 tuần trước khi tiến hành nghiên cứu.



Dùng tông đơ cắt sạch lông thỏ, sát da từ giữa lưng sang 2 bên khoảng 10% diện tích da trước khi đặt mẫu thử 24 giờ. Chỉ dùng những con thỏ có da đồng đều, không xây sát.

Mỡ sinh cơ được bôi trực tiếp lên vùng da thỏ, diện tích khoảng 6cm<sup>2</sup>, với lượng 0,5 gam ở một bên lưng và được che phủ bằng gạc vô trùng không gây kích ứng. Sau 4 giờ, bỏ gạc và băng, thuốc còn lại được làm sạch bằng nước muối 0,9%. Bên da lưng đối diện được sử dụng làm chứng, không bôi thuốc, chỉ cắt lông.

Đánh giá và tính điểm các chỉ số về ban đỏ (erythema), phù nề (oedema) tại thời điểm 1 giờ, 24, 48, 72 giờ sau khi loại bỏ thuốc. Nếu có tổn thương, theo dõi thỏ 14 ngày để đánh giá khả năng phục hồi. Khi tổn thương đã hồi phục thì ngừng theo dõi.

*Bảng đánh giá tính điểm cho hai triệu chứng ban đỏ và phù nề:*

<b>Ban đỏ</b>	<b>Điểm</b>
Không có ban đỏ	0
Ban đỏ rất nhẹ	1
Ban đỏ nhận thấy rõ	2
Ban đỏ vừa phải đến nghiêm trọng	3
Ban đỏ có vẩy xước nhẹ	4

*Bảng xếp loại kích ứng da:*

<b>Xếp loại</b>	<b>Điểm</b>
Không kích ứng	0 – 0,5
Kích ứng nhẹ	> 0,5 – 2
Kích ứng vừa	> 2 – 5
Kích ứng nặng	> 5 - 8

<b>Phù nề</b>	<b>Điểm</b>
Không phù nề	0
Phù nề nhẹ	1
Phù nề nhẹ có viền hồng	2
Phù nề vừa phải có viền hồng	3
Phù nề nghiêm trọng (viền hồng) $\geq 1$ mm	4

- Chú ý: Có thể tiến hành làm giải phẫu bệnh để khẳng định tổn thương.
- Ở mỗi thời điểm, số điểm được tính bằng cách chia trung bình. Lấy trung bình của 2 điểm ( Phù nề và Ban đỏ).

### **2.3.1.2. Nghiên cứu hiệu quả điều trị của Mỡ sinh cơ trên thực nghiệm**

#### ***\* Quy trình gây vết loét tỳ đè trên chuột***

Mô hình viêm loét điểm tỳ trên động vật được thực hiện theo phương pháp của tác giả Istvan Stadler và cộng sự (2004), Sarah L. Swisher và cộng sự (2015) có điều chỉnh [73][74].

- Chuột được bắt là làm quen trước khi thực hiện gây viêm loét điểm tỳ trong khoảng 5 ngày, mỗi ngày 2 lần, mỗi lần 20 phút

- Ngày thực hiện kỹ thuật:

- + Chuột được cạo sạch lông vùng lưng .

- + Dùng tay kéo da theo đường giữa cột sống lên cao đủ để đặt hai tấm nam châm hình đĩa đường kính 20mm, dày 3mm sao cho vùng da nằm giữa hai tấm này và vùng da giữa hai tấm là vùng đã được làm sạch lông (lực từ nam châm là 1000 G, lực nén lên da khoảng 50mmHg).

- + Chuột sau đó được đưa trở lại chuồng nuôi và sinh hoạt bình thường với hai tấm nam châm trên lưng.

- Sau 12h tháo bỏ hai tấm nam châm và đánh dấu vị trí để hôm sau lại đặt hai tấm nam châm vào đúng vị trí cũ

- Quá trình được tiến hành liên tục trong 10 ngày.

Sau khi gây vết loét tỳ đè, chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm:

- Nhóm 1: chuột được gây mô hình không điều trị
- Nhóm 2: Thay băng rửa vết thương bằng dung dịch NaCl 0,9% và bôi cream Silvirin, băng lại.
- Nhóm 3: Thay băng rửa vết thương bằng dung dịch NaCl 0,9% và đắp gạc tẩm Mỡ Sinh cơ 0,5g/kg/ngày, băng lại.
- Nhóm 4: Thay băng cắt lọc và rửa vết thương bằng dung dịch NaCl 0,9% và đắp gạc tẩm Mỡ Sinh cơ 1,0g/kg/ngày, băng lại.

**\* Thiết lập mô hình điều trị thử nghiệm bằng Mỡ sinh cơ:**

Nghiên cứu tiền cứu, theo dõi dọc có đối chứng, được thực hiện trên 40 Chuột cống trắng không phân biệt giới (chuột cái không mang thai). Chuột sau khi được gây vết loét tỳ đè ở vùng sống lưng và chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con như sau:

- Lô 1 (Lô mô hình): gây tổn thương, thay băng rửa vết thương bằng nước muối 0,9%.
- Lô 2 (Lô chứng dương): Thay băng rửa vết thương bằng dung dịch NaCl 0,9% và bôi cream Silvirin, băng lại.
- Lô 3 (Lô nghiên cứu 1): Thay băng rửa vết thương bằng dung dịch NaCl 0,9% và đắp gạc tẩm Mỡ Sinh cơ 0,5g/kg/ngày, băng lại.
- Lô 4 (Lô nghiên cứu 2): Thay băng cắt lọc và rửa vết thương bằng dung dịch NaCl 0,9% và đắp gạc tẩm Mỡ Sinh cơ 1,0g/kg/ngày, băng lại.

Thay băng chăm sóc vết thương mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng theo phương pháp chăm sóc vết thương phần mềm tiêu chuẩn của Viện bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác. Thay băng đắp thuốc liên tục cho đến khi liền vết thương.

**\* Các chỉ tiêu đánh giá**

*- Tác dụng thu hẹp vết thương của Mỡ sinh cơ:*

Đo đường kính nhỏ nhất của vết thương để đánh giá sự co vết thương tại các thời điểm N0, N7, N14, N21.

Đo diện tích vết thương để đánh giá sự thay đổi diện tích trước và sau điều trị 7, 14 và 21 ngày.

Đo kích thước vết thương bằng cách đặt thước chuẩn cạnh vết thương khi chụp ảnh bằng máy ảnh kỹ thuật số. Sử dụng phần mềm Image.J.Basics ver 1.48 đã được WHO công nhận là phần mềm để đo đặc diện tích cho các nghiên cứu y sinh học.

- *Tính phần trăm phục hồi theo công thức Walker và Mason:*

$$\text{Phần trăm phục hồi} = \frac{A_0 - A_d}{A_0} \times 100$$

Trong đó:  $A_0$  là diện tích ở ngày 0,  $A_d$  là diện tích ở ngày đánh giá.

*Tốc độ thu hẹp diện tích vết loét được tính theo công thức:*

Trong đó: V: là tốc độ thu hẹp vết loét ( $\text{cm}^2/\text{ngày}$ )

$$V = \frac{S_1 - S_2}{T}$$

$S_1$ : là diện tích vết loét khi đắp thuốc ( $\text{cm}^2$ )

$S_2$ : Diện tích vết loét ở thời điểm đánh giá sau đắp thuốc ( $\text{cm}^2$ )

T: Thời gian từ khi đắp thuốc đến thời điểm đánh giá (ngày)

Tốc độ thu hẹp vết thương được đánh giá tại các thời điểm sau đắp thuốc 7, 14 và 21 ngày. Đây là 1 chỉ tiêu đánh giá kết quả quá trình biểu mô hóa tại vết loét.

- *Đánh giá hiệu quả điều trị:* Sử dụng thang điểm DESIGN do Sanada H và cộng sự đưa ra năm 2004 giản lược. Các chỉ tiêu theo thang điểm DESIGN và tổng điểm được lượng giá 1 tuần 1 lần.

- *Đánh giá hiệu quả điều trị trên từng vết loét như sau:*

Hiệu quả: giảm  $\geq 50\%$  tổng số điểm so với lúc bắt đầu điều trị.

Không hiệu quả: giảm  $< 50\%$  tổng số điểm so với lúc bắt đầu điều trị

Kết thúc nghiên cứu: đánh giá hiệu quả của thuốc bằng công thức:

$$\text{Tỷ lệ hiệu quả (\%)} = \frac{\text{Số vết loét hiệu quả}}{\text{Tổng số vết loét cùng phương pháp điều trị}} \times 100$$

• *Đánh giá tỷ lệ đóng kín vết loét:* vết loét được coi là đóng kín khi kích thước sau điều trị  $\leq 1\text{cm}^2$ :

$$\text{Tỷ lệ đóng kín vết loét (\%)} = \frac{\text{Số vết loét được đóng kín}}{\text{Tổng số vết loét}} \times 100$$

**- Theo dõi ảnh hưởng toàn thân của Mỡ sinh cơ trên thực nghiệm**

+ Tình trạng toàn thân, cân nặng của chuột

Vào ngày thứ 14, lấy máu tất cả các chuột để đánh giá các chỉ số sau:

- Chức phận tạo máu thông qua: số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu.

- Mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua hoạt độ AST, ALT.

- Chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hóa trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

- Chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

+ Sau điều trị mổ tất cả chuột để đánh giá đại thể các cơ quan. Kiểm tra vi thể ngẫu nhiên gan, thận chuột đối với 30% chuột mỗi lô.

#### **2.4. Xử lý số liệu**

Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo phương pháp T-test Student.

Phần mềm : spss 20.0

Số liệu được biểu diễn dưới dạng :  $\bar{X} \pm SD$

Sự khác biệt có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Kết quả nghiên cứu kích ứng da của mỡ sinh cơ

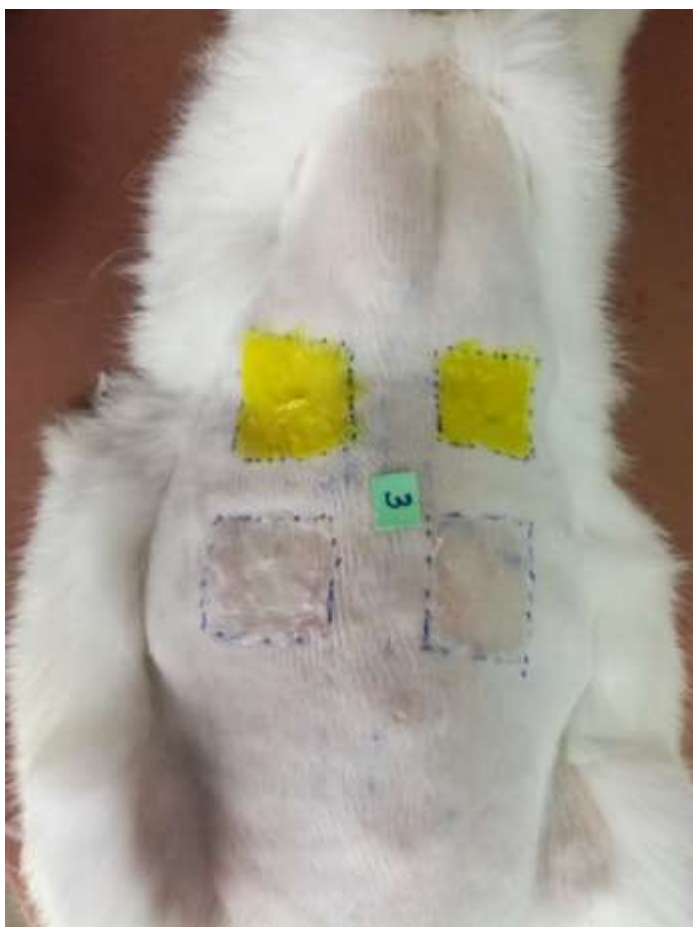
Bảng 1. Kết quả xác định kích ứng trên bề mặt da

Thỏ	Ban Đỏ								Phù Nề							
	1h		24h		48h		72h		1h		24h		48h		72h	
	CP	Ch	CP	Ch	CP	Ch	CP	Ch	CP	Ch	CP	Ch	CP	Ch	CP	Ch
Thỏ 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thỏ 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thỏ 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Trung bình</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Chú thích: CP: chế phẩm (Mỡ sinh cơ); Ch: Chứng (không bôi gì)

- Thỏ 1: Ở các thời điểm 1h, 24h, 48h, 72h sau khi loại bỏ thuốc, thỏ số 1 không có biểu hiện phù nề hay ban đỏ ở cả hai bên bôi thuốc và bên đối chứng.
- Thỏ 2: Ở các thời điểm 1h, 24h, 48h, 72h sau khi loại bỏ thuốc, thỏ số 1 không có biểu hiện phù nề hay ban đỏ ở cả hai bên bôi thuốc và bên đối chứng.
- Thỏ 3: Ở các thời điểm 1h, 24h, 48h, 72h sau khi loại bỏ thuốc, thỏ số 3 không có biểu hiện phù nề hay ban đỏ ở cả hai bên bôi thuốc và bên đối chứng.
- Như vậy đối với phần bôi chế phẩm Mỡ sinh cơ, tại thời điểm 1h: Thuốc không gây kích ứng trên da thỏ (trung bình Ban đỏ là 0, trung bình Phù nề là 0), tại thời điểm 24h, 48h, 72h: Không kích ứng (trung bình Ban đỏ là đều là 0, trung bình Phù nề là 0).

- Ở phần da dùng làm chứng ( không bôi gì ) cho thấy tại thời điểm tất cả các thời điểm đều không thấy kích ứng.
- Tại thời điểm ngày thứ 4 sau nghiên cứu, da ở phần bôi thuốc của tất cả các thử đều không có biểu hiện kích ứng nào nên không tiếp tục theo dõi và không làm giải phẫu bệnh.
- Kết quả nghiên cứu cho thấy chế phẩm Mỡ sinh cơ không gây kích ứng da ở tất cả các thời điểm nghiên cứu.



### **3.2. Nghiên cứu hiệu quả điều trị của Mỡ sinh cơ trên thực nghiệm**

#### **3.2.1 Tại chỗ vết thương trên mô hình loét do tỳ đè**

**Bảng 2. Diện tích vết thương (cm<sup>2</sup>)**

Thời điểm	Lô mô hình (n=20)	Lô chứng dương (n=20)	Lô nghiên cứu 1 (n=20)	Lô nghiên cứu 2 (n=20)
D <sub>0</sub>	1,65 ± 0,33	1,71 ± 0,24	1,78 ± 0,34	1,82 ± 0,21
D <sub>7</sub>	1,69 ± 0,38	1,68 ± 0,61	1,88 ± 0,61	1,68 ± 0,41
D <sub>14</sub>	0,91 ± 0,29	0,73 ± 0,62	0,86 ± 0,46	0,89 ± 0,47
D <sub>21</sub>	0,22 ± 0,19	0,24 ± 0,23	0,09 ± 0,12* <sup>+</sup>	0,1 ± 0,16* <sup>+</sup>
p	p <sub>0-7</sub> > 0,05 p <sub>7-14</sub> , p <sub>14-21</sub> < 0,05 p <sub>0-21</sub> < 0,05	p <sub>0-7</sub> > 0,05 p <sub>7-14</sub> , p <sub>14-21</sub> < 0,05 p <sub>0-21</sub> < 0,05	p <sub>0-7</sub> > 0,05 p <sub>7-14</sub> , p <sub>14-21</sub> < 0,05 p <sub>0-21</sub> < 0,05	p <sub>0-7</sub> > 0,05 p <sub>7-14</sub> , p <sub>14-21</sub> < 0,05 p <sub>0-21</sub> < 0,05

\* p<0,05 so với lô chứng mô hình; + p<0,05 so với lô chứng dương

*Nhận xét:* Diện tích vết thương ở cả 4 nhóm giảm dần trong quá trình nghiên cứu, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Ở các thời điểm D<sub>0</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>14</sub> diện tích vết thương ở 4 lô là tương đương nhau (p>0,05). Tại thời điểm D<sub>21</sub>, diện tích vết thương ở 2 lô điều trị bằng mỡ sinh cơ nhỏ hơn rõ rệt so với 2 lô còn lại (p<0,05).

**Bảng 3. Tốc độ liền vết thương (cm<sup>2</sup>/ngày)**

Thời gian	Lô mô hình (n=20)	Lô chứng dương (n=20)	Lô nghiên cứu 1 (n=20)	Lô nghiên cứu 2 (n=20)
D <sub>0</sub> -D <sub>7</sub>	-0,0059 ± 0,054	0,0035 ± 0,073	-0,014 ± 0,088	0,02 ± 0,06
D <sub>7</sub> -D <sub>14</sub>	0,11 ± 0,06	0,14 ± 0,09	0,15 ± 0,09	0,113 ± 0,06
D <sub>14</sub> -D <sub>21</sub>	0,09 ± 0,05	0,07 ± 0,08	0,1 ± 0,07	0,112 ± 0,08
D <sub>0</sub> -D <sub>21</sub>	0,20 ± 0,06	0,21 ± 0,05	0,24 ± 0,05* <sup>+</sup>	0,25 ± 0,04* <sup>+</sup>

\* p<0,05 so với lô chứng mô hình; + p<0,05 so với lô chứng dương

*Nhận xét:* Sau 21 ngày điều trị, tốc độ liền vết thương ở 2 lô điều trị bằng mỡ sinh cơ nhanh hơn so với 2 nhóm còn lại (p<0,05).



**Bảng 4. Phần trăm phục hồi (%)**

Thời gian	Lô mô hình (n=20)	Lô chứng dương (n=20)	Lô nghiên cứu 1 (n=20)	Lô nghiên cứu 2 (n=20)
D <sub>0</sub> -D <sub>7</sub>	-0,04 ± 0,22	0,02 ± 0,29	-0,08 ± 0,41	0,07 ± 0,23
D <sub>0</sub> -D <sub>14</sub>	0,44 ± 0,16	0,58 ± 0,35	0,53 ± 0,31	0,52 ± 0,23
D <sub>0</sub> -D <sub>21</sub>	0,83 ± 0,12	0,86 ± 0,13	0,95 ± 0,07* <sup>+</sup>	0,95 ± 0,1* <sup>+</sup>

\*  $p < 0,05$  so với lô chứng mô hình; <sup>+</sup>  $p < 0,05$  so với lô chứng dương

**Nhận xét:** Sau 21 ngày điều trị, tỷ lệ phần trăm phục hồi ở 2 lô điều trị bằng mỡ sinh cơ lớn hơn so với 2 lô còn lại ( $p < 0,05$ ).

Xét nghiệm	Nhóm	n	Thời gian				p <sub>0-21</sub>
			D <sub>0</sub>	D <sub>7</sub>	D <sub>14</sub>	D <sub>21</sub>	
Độ sâu	Lô mô hình	20	3,6 ± 0,68	3,85 ± 0,49	2,75 ± 0,55	0,45 ± 0,51	<0,05
	Lô chứng dương	20	3,65 ± 0,67	4,05 ± 0,51	2,70 ± 0,57	0,5 ± 0,61	<0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	3,55 ± 0,69	3,65 ± 0,67	2,25 ± 0,79	0,7 ± 0,66	<0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	3,50 ± 0,61	3,65 ± 0,49	2,25 ± 0,72	0,7 ± 0,66	<0,05
Dịch tiết	Lô mô hình	20	2,60 ± 0,82	2,40 ± 0,94	0,75 ± 0,64	0	
	Lô chứng dương	20	2,70 ± 0,73	2,50 ± 0,89	0,70 ± 0,47	0	
	Lô nghiên cứu 1	20	2,60 ± 0,82	2,20 ± 1,00	0,30 ± 0,47	0	
	Lô nghiên cứu 2	20	2,60 ± 0,82	2,40 ± 0,94	0,35 ± 0,49	0	
Kích thước	Lô mô hình	20	3	3	2,7 ± 0,92	1,95 ± 1,47	<0,05
	Lô chứng dương	20	3	3	3	1,95 ± 1,47	<0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	3	3	2,85 ± 0,67	1,35 ± 1,53	<0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	3	3	3	1,05 ± 1,47	<0,05
Nhiễm trùng	Lô mô hình	20	2,1 ± 1,02	2,4 ± 0,94	1,85 ± 1,09	0	
	Lô chứng dương	20	2,2 ± 1,0	2,5 ± 0,89	1,1 ± 0,91	0	
	Lô nghiên cứu 1	20	2,3 ± 0,98	2,6 ± 0,82	1,1 ± 0,91	0	
	Lô nghiên cứu 2	20	2,3 ± 0,98	2,4 ± 0,94	1,05 ± 0,76	0	
Mô hạt	Lô mô hình	20	6	5,8 ± 0,52	2,65 ± 1,31	0,7 ± 0,47	<0,05
	Lô chứng dương	20	6	5,75 ± 0,55	2,9 ± 1,21	0,65 ± 0,49	<0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	6	5,8 ± 0,52	2,35 ± 1,42	0,45 ± 0,51	<0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	6	5,7 ± 0,66	2,3 ± 1,13	0,35 ± 0,49	<0,05
Mô hoại	Lô mô hình	20	3,9 ± 1,41	4,5 ± 1,54	0,75 ± 1,33	0	

tử	Lô chứng dương	20	3,45 ± 1,1	4,35 ± 1,53	0,45 ± 1,1	0	
	Lô nghiên cứu 1	20	3,45 ± 1,1	4,65 ± 1,53	0,45 ± 1,1	0	
	Lô nghiên cứu 2	20	3,45 ± 1,1	4,35 ± 1,53	0,3 ± 0,92	0	
Hóc	Lô mô hình	20	0,3 ± 1,34	0,6 ± 1,85	0	0	
	Lô chứng dương	20	0,6 ± 1,85	0,9 ± 2,2	0	0	
	Lô nghiên cứu 1	20	0,3 ± 1,34	0,6 ± 1,85	0	0	
	Lô nghiên cứu 2	20	0,6 ± 1,85	0,9 ± 2,2	0	0	

**Bảng 5.Đánh giá vết thương theo thang điểm Design-R**

*Nhận xét:* So sánh các chỉ tiêu giữa các lô tại cùng thời điểm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). So sánh trong cùng lô tại các thời điểm  $D_0$  và  $D_{21}$  khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 6. Tổng điểm Design-R**

Thời điểm	Lô mô hình (n=20)	Lô chứng dương (n=20)	Lô nghiên cứu 1 (n=20)	Lô nghiên cứu 2 (n=20)
$D_0$	21,5 ± 3,05	21,6 ± 3,53	21,2 ± 2,09	21,45 ± 3,22
$D_7$	22,55 ± 2,58	23,05 ± 3,68	22,5 ± 2,63	22,4 ± 3,9
$D_{14}$	11,45 ± 3,42	11,15 ± 2,41	9,3 ± 2,88 <sup>+</sup>	9,25 ± 2,38 <sup>+</sup>
$D_{21}$	3,1 ± 2,07	3,1 ± 2,1	2,5 ± 1,91	2,1 ± 2,07
p	$p_{0-7} > 0,05$ $p_{7-14}, p_{14-21},$ $p_{0-21} < 0,05$	$p_{0-7} > 0,05$ $p_{7-14}, p_{14-21},$ $p_{0-21} < 0,05$	$p_{0-7} > 0,05$ $p_{7-14}, p_{14-21},$ $p_{0-21} < 0,05$	$p_{0-7} > 0,05$ $p_{7-14}, p_{14-21},$ $p_{0-21} < 0,05$

\*  $p < 0,05$  so với lô chứng mô hình; +  $p < 0,05$  so với lô chứng dương

### 3.2.2 Tình trạng toàn thân của Mỡ sinh cơ trên mô hình loét do tỳ đè

#### 3.2.2.1. Tình trạng chung

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, ngủ tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô chuột trong suốt thời gian nghiên cứu.

#### 3.2.2.2. Sự thay đổi thể trọng chuột

**Bảng 7. Ảnh hưởng của Mỡ sinh cơ đến thể trọng chuột**

Thời điểm	Lô mô hình (n=20)	Lô chứng dương (n=20)	Lô nghiên cứu 1 (n=20)	Lô nghiên cứu 2 (n=20)
D <sub>0</sub>	198,7 ± 8,8	202,1 ± 3,3	202,8 ± 2,6	202,7 ± 3,1
D <sub>7</sub>	195,7 ± 6,6	199,0 ± 4,7	197,9 ± 3,0	198,3 ± 2,5
D <sub>14</sub>	200,7 ± 6,4	202,9 ± 4,6	201,1 ± 3,3	202,1 ± 2,7
D <sub>21</sub>	208,0 ± 7,3	206,7 ± 6,7	204,6 ± 2,1	205,2 ± 1,9
P	p <sub>0-7</sub> , p <sub>7-14</sub> , p <sub>14-21</sub> p <sub>0-21</sub> < 0,05	p <sub>0-7</sub> , p <sub>7-14</sub> , p <sub>14-21</sub> p <sub>0-21</sub> < 0,05	p <sub>0-7</sub> , p <sub>7-14</sub> , p <sub>14-21</sub> p <sub>0-21</sub> < 0,05	p <sub>0-7</sub> , p <sub>7-14</sub> , p <sub>14-21</sub> p <sub>0-21</sub> < 0,05

*Nhận xét:* Trọng lượng chuột ở cả 4 lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi nghiên cứu. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2.3. Đánh giá các chỉ số xét nghiệm

**Bảng 8. Các chỉ số xét nghiệm huyết học**

Xét nghiệm	Nhóm	n	Thời gian		p
			D0	D21	
Số lượng hồng cầu (T/l)	Lô mô hình	20	6,76 ± 0,41	7,87 ± 0,55	<0,05
	Lô chứng dương	20	6,78 ± 0,44	7,53 ± 0,57	<0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	6,57 ± 0,86	7,57 ± 0,47	<0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	6,72 ± 1,73	7,93 ± 0,69	<0,05
Huyết sắc tố (g/dl)	Lô mô hình	20	11,58 ± 0,62	13,91 ± 1,19	<0,05
	Lô chứng dương	20	11,81 ± 0,76	13,26 ± 0,93	<0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	11,92 ± 0,92	13,65 ± 0,97	<0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	12,08 ± 2,75	13,60 ± 0,77	<0,05
Hematocrit (%)	Lô mô hình	20	33,42 ± 7,2	40,18 ± 2,60	<0,05
	Lô chứng dương	20	34,08 ± 1,89	37,62 ± 3,00	<0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	34,10 ± 2,58	39,39 ± 2,99	<0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	34,65 ± 7,92	40,01 ± 2,73	<0,05

Số lượng bạch cầu (G/l)	Lô mô hình	20	12,12 ± 2,19	10,11 ± 2,90	<0,05
	Lô chứng dương	20	12,64 ± 3,71	10,30 ± 2,55	<0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	12,56 ± 3,52	9,70 ± 3,31	<0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	13,36±2,86	11,16±3,29	<0,05
Số lượng bạch cầu đa nhân (G/l)	Lô mô hình	20	2,98 ± 1,9	1,80 ± 1,59	<0,05
	Lô chứng dương	20	4,10 ± 1,61	2,61 ± 1,96	<0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	3,63 ±1,78	1,65 ± 0,91	<0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	4,0 ± 1,7	1,97 ± 1,21	<0,05
Số lượng tiểu cầu (G/l)	Lô mô hình	20	599,0 ± 274,6	738,2 ± 195,7	>0,05
	Lô chứng dương	20	548,2 ± 244,5	722,7 ± 210,9	>0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	600,4 ± 285,4	618,5 ± 186,2	>0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	567,5 ± 305,3	685,2 ± 216,6	>0,05

*Nhận xét:* Sau 21 ngày điều trị, các chỉ số hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit tăng, các chỉ số bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính giảm, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). So sánh các chỉ tiêu giữa các nhóm tại cùng thời điểm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên ở các chỉ số này đều nằm trong ngưỡng sinh lý của chuột cống.

**Bảng 9. Các chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu**

Xét nghiệm	Nhóm	n	Thời gian		p
			D0	D21	
AST (U/l)	Lô mô hình	20	131,73 ± 39,96	129,12 ± 24,03	>0,05
	Lô chứng dương	20	151,59 ± 36,07	124,43 ± 49,44	>0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	155,72 ± 35,55	139,59 ± 25,73	>0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	156,49 ± 43,64	145,65 ± 28,46	>0,05
ALT (U/l)	Lô mô hình	20	56,09 ± 34,18	49,67 ± 12,53	>0,05
	Lô chứng dương	20	50,16 ± 30,27	44,14 ± 11,02	>0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	50,74 ± 19,49	51,43 ± 12,18	>0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	54,24 ± 20,02	45,76 ± 13,62	>0,05
Creatinin (μmol/l)	Lô mô hình	20	86,82 ± 13,24	87,63 ± 8,68	>0,05
	Lô chứng dương	20	89,72 ± 16,85	86,88 ± 7,07	>0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	92,29 ± 15,25	92,17 ± 9,74	>0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	96,22 ± 17,3	92,35 ± 10,18	>0,05

Albumin (g/l)	Lô mô hình	20	29,80 ± 7,23	24,84 ± 4,84	>0,05
	Lô chứng dương	20	30,97 ± 6,12	26,86 ± 5,19	>0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	30,68 ± 6,83	26,47 ± 3,55	>0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	30,84 ± 7,01	25,73 ± 5,82	>0,05
Cholesteron (mmol/l)	Lô mô hình	20	1,99 ± 0,36	1,94 ± 0,26	>0,05
	Lô chứng dương	20	2,01 ± 0,33	1,96 ± 0,30	>0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	2,15 ± 0,41	2,08 ± 0,21	>0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	2,19 ± 0,36	1,97 ± 0,25	>0,05
Bilirubin (μmol/l)	Lô mô hình	20	30,82 ± 11,83	26,95 ± 5,66	>0,05
	Lô chứng dương	20	31,84 ± 11,04	29,38 ± 13,81	>0,05
	Lô nghiên cứu 1	20	27,90 ± 8,55	31,62 ± 9,52	>0,05
	Lô nghiên cứu 2	20	30,64 ± 10,83	27,06 ± 7,39	>0,05

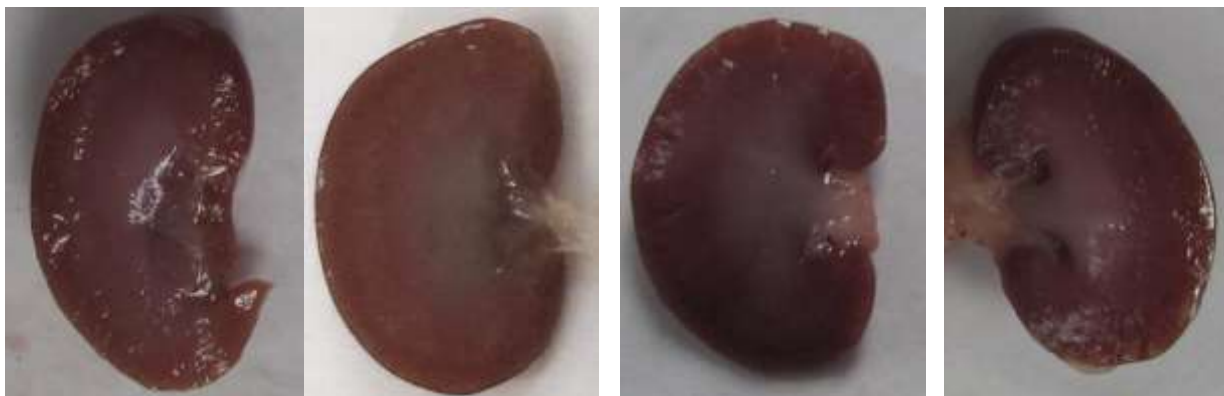
*Nhận xét:* So sánh các chỉ số sinh hóa giữa các nhóm tại cùng thời điểm D<sub>0</sub> và D<sub>21</sub> là tương đương nhau (p>0,05). Sau 21 ngày nghiên cứu, các chỉ số xét nghiệm thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

### **3.3.3. Đánh giá trên các chỉ số mô bệnh học:** Sau 21 tuần bôi thuốc

#### ***Đại thể:***

Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô mô hình, lô chứng dương và 2 lô nghiên cứu), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột cống.

\* Hình ảnh đại thể thận chuột cống trắng thực nghiệm



*Ảnh 1:* Hình ảnh đại thể thận chuột cống trắng lô mô hình(số 06)

*Ảnh 2:* Hình ảnh đại thể thận chuột cống trắng lô chứng dương(số 25)

*Ảnh 3:* Hình ảnh đại thể thận chuột cống trắng lô nghiên cứu 1 (số 46)

*Ảnh 4:* Hình ảnh đại thể thận chuột cống trắng lô nghiên cứu 2 (số 75)

*Nhận xét:* Không thấy sự khác biệt hình ảnh đại thể thận ở các chuột tại các lô chứng âm, lô chứng dương; lô nghiên cứu 1 bôi Mỡ sinh cơ liều 0,5g/kg thể trọng và lô nghiên cứu 2 bôi Mỡ sinh cơ liều 1,0g/kg thể trọng. Bề mặt thận nhẵn, bóng đều, màu nâu đỏ đồng nhất, không thấy xuất huyết, đàn hồi khi ấn.

\* Hình ảnh đại thể gan chuột cống trắng thực nghiệm



*Ảnh 5:* Hình ảnh đại thể gan chuột cống trắng lô đối mô hình (số 06)



*Ảnh 6:* Hình ảnh đại thể gan chuột cống trắng lô chứng dương (số 25)



*Ảnh 7:* Hình ảnh đại thể gan chuột cống trắng lô nghiên cứu 1 (số 46)



*Ảnh 8:* Hình ảnh đại thể gan chuột cống trắng lô nghiên cứu 2 (số 75)

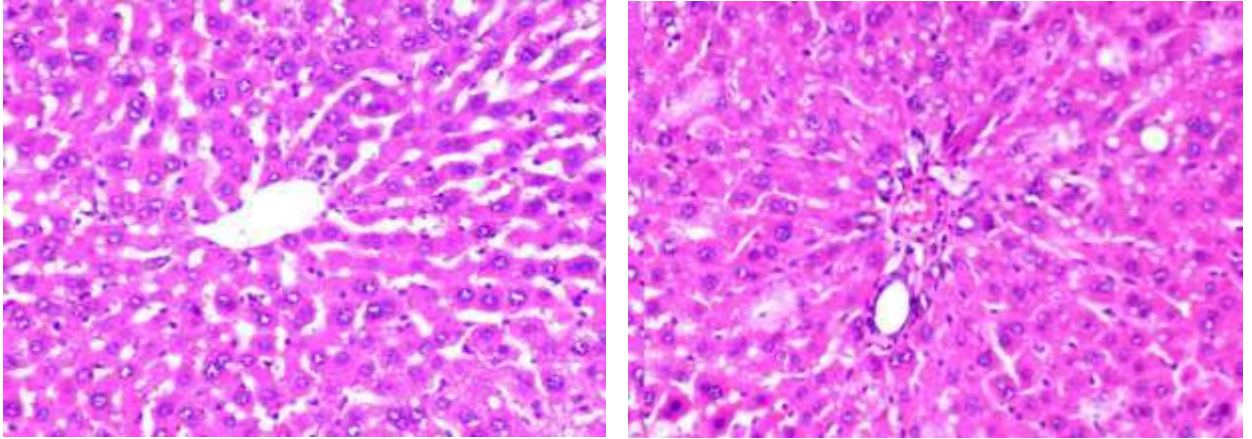
*Nhận xét:* Không thấy sự khác biệt hình ảnh đại thể gan ở các chuột tại các lô chứng âm, lô chứng dương; lô nghiên cứu 1 bôi Mỡ sinh cơ liều 0,5g/kg thể trọng và lô nghiên cứu 2 bôi Mỡ sinh cơ liều 1,0g/kg thể trọng. Bề mặt gan nhẵn, bóng đều, màu nâu đỏ đồng nhất, không có u cục, không xuất huyết, đàn hồi khi ấn.

***Vi thể:***

***- Hình thái vi thể gan***

+ *Lô mô hình:* Rửa nước muối 0,9%. Dưới kính hiển vi độ phóng đại 200 đến 400 lần nhận thấy, các tiểu thùy gan thấy rõ cấu trúc. Khoảng cửa mỏng. Các bè tế bào gan hình đa diện, nhân đều, mịn, bào tương tế bào thoái hóa hạt, tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy và các xoang mạch nan hoa xung huyết nhẹ.

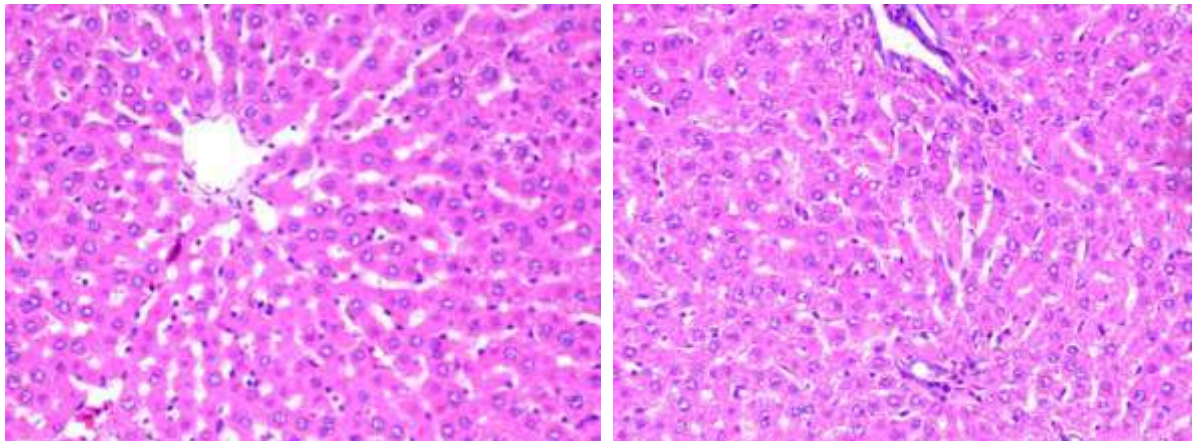




*Ảnh 9: Hình thái vi thể gan chuột cống (số 06) lô chứng (HE x 200)  
(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)*

*Kết luận: Hình ảnh gan bình thường.*

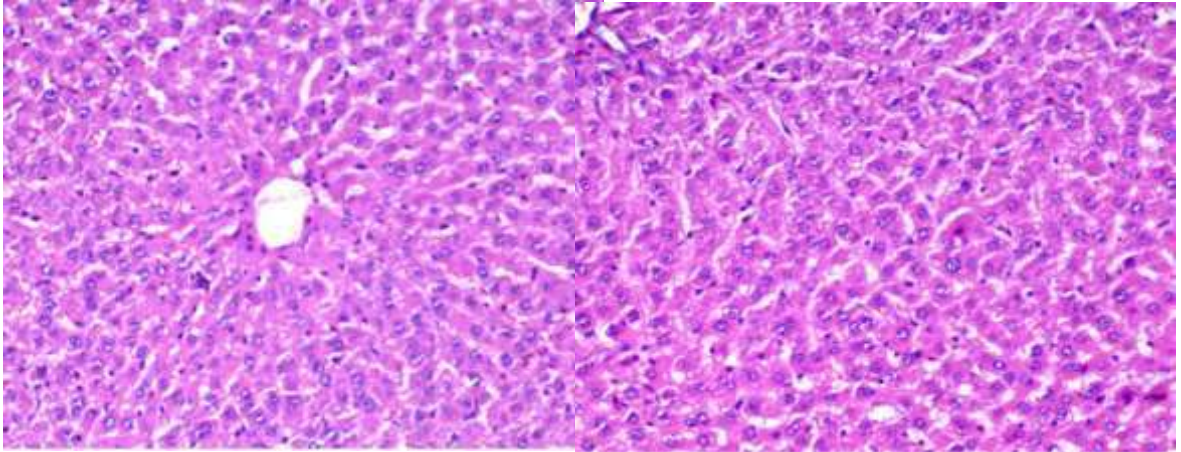
+ *Lô chứng dương: Bôi cream Silvirin.*



*Ảnh 10: Hình thái vi thể gan chuột cống (số 25) lô chứng (HE x 200)  
(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)*

+ *Lô nghiên cứu 1: Bôi Mỡ sinh cơ liều 0,5g/kg/ngày. Dưới kính hiển vi độ phóng đại 200 đến 400 lần nhận thấy, các tiêu thụ gan thấy rõ cấu trúc. Khoảng cửa mỏng. Các bè tế bào gan hình đa diện, nhân đều, mịn, bào tương tế bào thoái hóa hạt, tĩnh mạch trung tâm tiêu thụ và các xoang mạch nan hoa xung huyết nhẹ.*

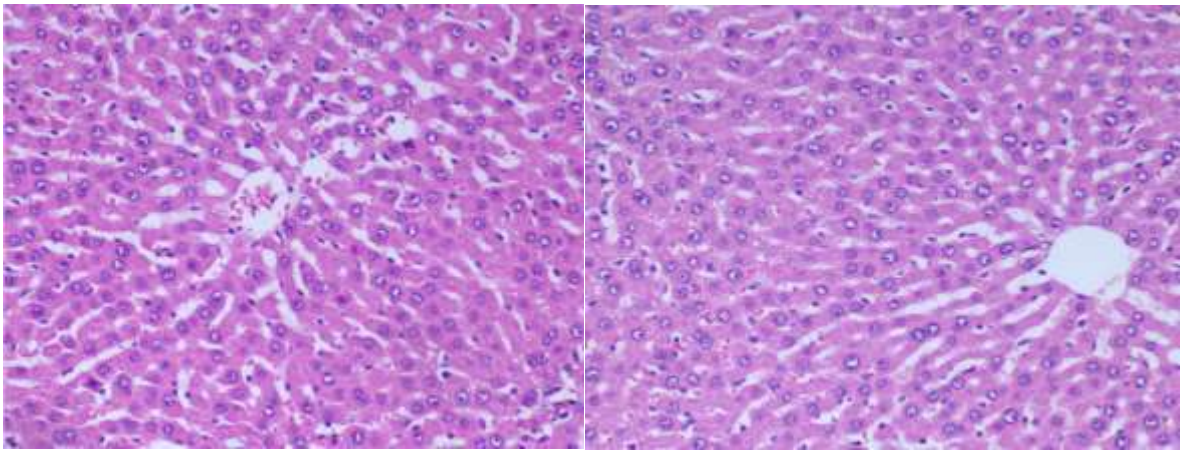




*Ảnh 11: Hình thái vi thể gan chuột cống (46) lô nghiên cứu 1 (HE x 200)*

*Kết luận:* Hình ảnh gan bình thường.

+ *Lô nghiên cứu 2:* Bôi Mỡ sinh cơ liều 1,0g/kg/ngày. Dưới kính hiển vi độ phóng đại 200 đến 400 lần nhận thấy, các tiểu thùy gan rõ cấu trúc. Khoảng cửa mỏng. Các tế bào gan hình đa diện, nhân đều, một số tế bào gan bị thoái hóa hạt, tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy và các xoang mạch nan hoa có xung huyết nhẹ.



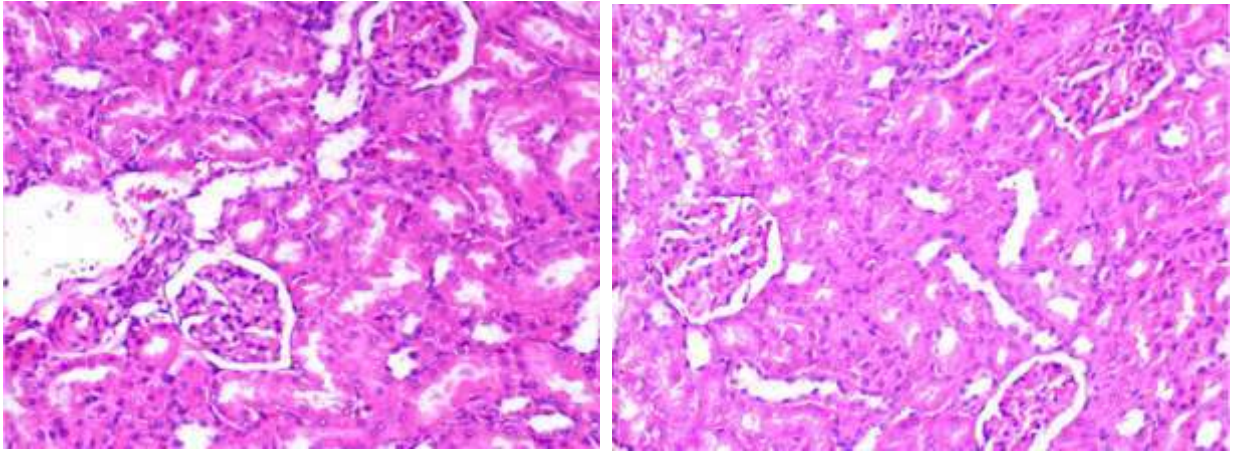
*Ảnh 12: Hình thái vi thể gan chuột cống (75) lô nghiên cứu 2 (HE x 200)*

*Kết luận:* Hình ảnh gan bình thường.

**Nhận xét:** Hình ảnh vi thể gan lô nghiên cứu 1 và lô nghiên cứu 2, chưa nhận thấy khác biệt so với các lô đối chứng.

- **Hình thái vi thể thận**

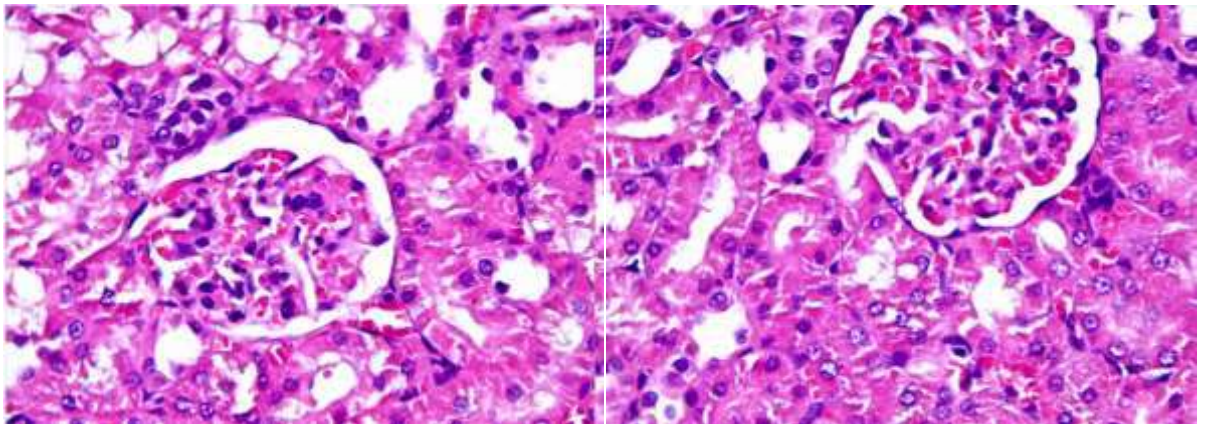
+ *Lô mô hình*: Rửa nước muối 0,9%. Dưới kính hiển vi độ phóng đại 400 lần nhận thấy, các cầu thận nở to, các cuộn mạch xung huyết nhẹ, lòng chứa hồng cầu, khoang Bowman chứa dịch trong. Các tế bào biểu mô ống thận thoái hóa hạt. Các ống thận chứa nước tiểu trong. Mô kẽ có các mạch máu xung huyết.



*Ảnh 13: Hình thái vi thể thận chuột cống (số 06) lô chứng (HE x 400)*

*Kết luận*: Hình ảnh thận bình thường.

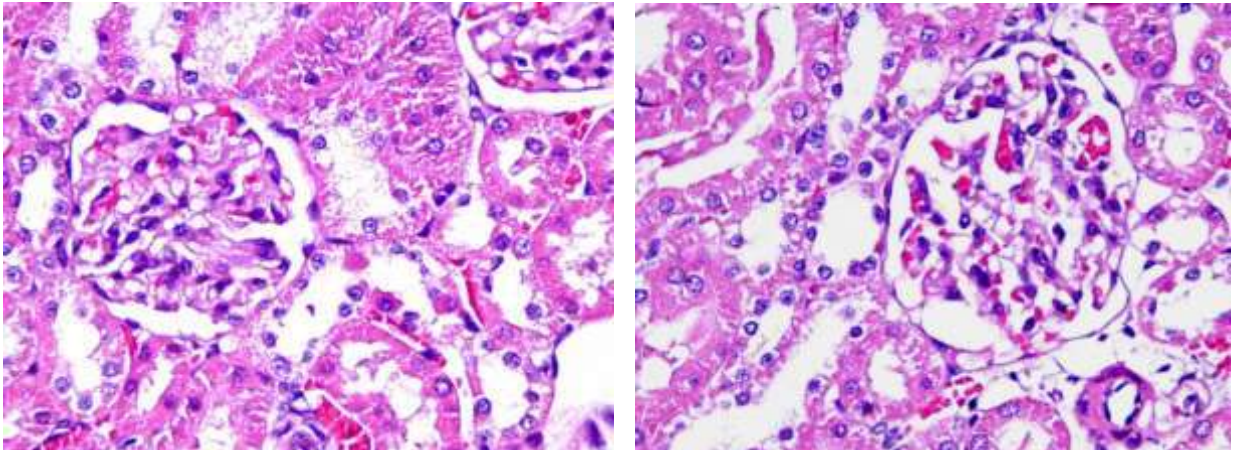
+ *Lô chứng dương*: Bôi cream Silvirin. Dưới kính hiển vi độ phóng đại 400 lần nhận thấy, cấu trúc thận phân biệt rõ các cầu thận, khoang chứa dịch trong, cầu thận nở to, các cuộn xung huyết chứa hồng cầu, thành cuộn rõ cấu trúc. Các tế bào biểu mô ống thận chủ yếu bị thoái hóa nhẹ. Mô đệm nơi dày, nơi mỏng có các mạch máu xung huyết.



*Ảnh 14: Hình thái vi thể thận chuột cống (25) lô chứng dương (HE x 400)*



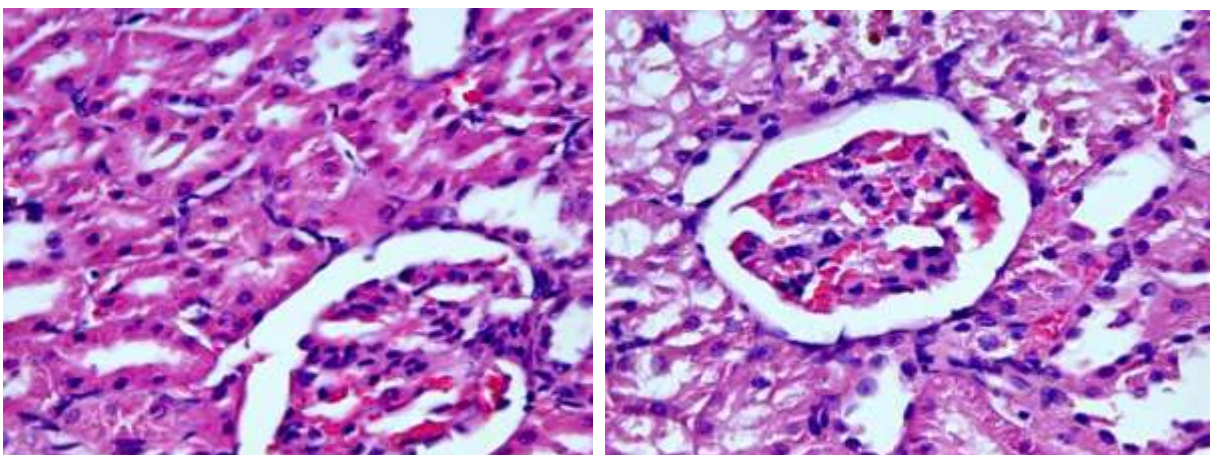
+ *Lô nghiên cứu 1*: Bôi Mỡ sinh cơ liều 0,5g/kg/ngày. Dưới kính hiển vi độ phóng đại 400 lần nhận thấy, cấu trúc thận phân biệt rõ các cầu thận, khoang chứa dịch trong, cầu thận nở to, các cuộn xung huyết chứa hồng cầu, thành cuộn rõ cấu trúc. Các tế bào biểu mô ống thận chủ yếu bị thoái hóa nhẹ. Mô đệm nơi dày, nơi mỏng có các mạch máu xung huyết.



*Ảnh 15: Hình thái vi thể thận chuột cống (46) lô nghiên cứu 1 (HE x 400)*

*Kết luận:* Hình ảnh thận bình thường.

+ *Lô nghiên cứu 2*: Bôi Mỡ sinh cơ liều 1,0g/kg/ngày. Dưới kính hiển vi độ phóng đại 400 lần nhận thấy, cấu trúc thận phân biệt rõ các cầu thận, khoang chứa dịch trong, cầu thận nở to, các cuộn xung huyết chứa hồng cầu, thành cuộn rõ cấu trúc. Các tế bào biểu mô ống thận chủ yếu bị thoái hóa nhẹ. Mô đệm nơi dày, nơi mỏng có các mạch máu xung huyết.



*Ảnh 16: Hình thái vi thể thận chuột cống (75) lô nghiên cứu 2 (HE x 400)*

*Kết luận:* Hình ảnh thận bình thường.

*Nhận xét:* Hình ảnh vi thể thận lô nghiên cứu 1 và lô nghiên cứu 2, chưa nhận thấy khác biệt so với các lô đối chứng.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1 Xác định tính kích ứng da của mỡ sinh cơ.**

Mỡ sinh cơ là chế phẩm dùng theo đường bôi ngoài da, vì vậy ngoài đánh giá khả năng gây kích ứng da khi dùng tại chỗ, sau khi tiếp xúc một lần với thuốc, cần đồng thời xem xét khả năng thuốc có thể gây độc toàn thân khi dùng tại chỗ với liều lặp lại kéo dài trong nhiều ngày. Điểm này đặc biệt quan trọng với các bệnh mạn tính, tiến triển như loét tì đè.

Động vật thực nghiệm được lựa chọn để tiến hành nghiên cứu đánh giá tính kích ứng da đường bôi da có thể là thỏ hoặc chuột cống. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn thỏ vì da thỏ mỏng, diện tích da lớn nên có thể tạo được vùng da bôi thuốc thử có diện tích đủ lớn để quan sát các dấu hiệu tại chỗ trên da như ban đỏ, phù nề, xung huyết, teo nang lông, bội nhiễm... là những độc tính trên da có thể xuất hiện. Thời gian quy định bắt buộc: 24 giờ trước khi bôi thuốc thử, lông thỏ phải được cạo nhẵn ở vùng lưng để tạo một diện tích bôi thuốc ít nhất là 10% diện tích cơ thể theo khuyến cáo của OECD về diện tích da tiếp xúc với thuốc thử và quy định của Bộ y tế [72][77].

Đánh giá và tính điểm các chỉ số về ban đỏ (erythema), phù nề (oedema) tại thời điểm 1 giờ, 24, 48, 72 giờ sau khi loại bỏ thuốc.

Kết quả nghiên cứu kích ứng da được chúng tôi căn cứ vào biểu hiện lâm sàng của các động vật thực nghiệm, trong quá trình thử nghiệm, đã tiến hành các quan sát chi tiết, thường nhật và ghi chép có hệ thống, duy trì theo dõi cho mỗi động vật. Các động vật được theo dõi liên tục trong ngày đầu dùng thuốc và sau đó tiến hành đánh giá lâm sàng một lần một ngày. Các quan sát tại chuồng được ghi chép bao gồm các thay đổi về lông, mắt và các màng nhầy và cả hô hấp, tuần hoàn, thần kinh ngoại vi và hệ thống thần kinh trung ương, phản ứng phân đoạn và các đặc tính hoạt động. Đặc biệt lưu ý

quan sát về các rung động, các rung chuyển, chảy nước bọt, ỉa chảy, tính thờ ơ, giấc ngủ và hôn mê. Các kết quả cho thấy không có bất cứ biểu hiện ngộ độc nào trên tất cả các thử thí nghiệm trong suốt thời gian theo dõi. Thỏ tiêu thụ thức ăn và nước uống bình thường, không có thỏ bỏ thức ăn.

Thỏ 1: Ở các thời điểm 1h, 24h, 48h, 72h sau khi loại bỏ thuốc, thỏ số 1 không có biểu hiện phù nề hay ban đỏ ở cả hai bên bôi thuốc và bên đối chứng.

Thỏ 2: Ở các thời điểm 1h, 24h, 48h, 72h sau khi loại bỏ thuốc, thỏ số 1 không có biểu hiện phù nề hay ban đỏ ở cả hai bên bôi thuốc và bên đối chứng.

Thỏ 3: Ở các thời điểm 1h, 24h, 48h, 72h sau khi loại bỏ thuốc, thỏ số 3 không có biểu hiện phù nề hay ban đỏ ở cả hai bên bôi thuốc và bên đối chứng.

Như vậy đối với phần bôi chế phẩm Mỡ sinh cơ, tại thời điểm 1h: Thuốc không gây kích ứng trên da thỏ (trung bình Ban đỏ là 0, trung bình Phù nề là 0), tại thời điểm 24h, 48h, 72h: Không kích ứng (trung bình Ban đỏ là đều là 0, trung bình Phù nề là 0). Ở phần da dùng làm chứng ( không bôi gì ) cho thấy tại thời điểm tất cả các thời điểm đều không thấy kích ứng. Tại thời điểm ngày thứ 4 sau nghiên cứu, da ở phần bôi thuốc của tất cả các thỏ đều không có biểu hiện kích ứng nào nên không tiếp tục theo dõi và không làm giải phẫu bệnh.

Tóm lại : Kết quả nghiên cứu cho thấy chế phẩm Mỡ sinh cơ không gây kích ứng da ở tất cả các thời điểm nghiên cứu.

## **4.2 Đánh giá hiệu quả điều trị loét da mạn tính của mỡ sinh cơ trên thực nghiệm**

### **4.2.1 Đánh giá hiệu quả điều trị .**

Điều trị loét da mạn tính cho tới nay vẫn là một thách thức đối với y học hiện đại và được quan tâm một cách đặc biệt . Sử dụng các bài thuốc y

học cổ truyền trong điều trị loét da mạn tính đang được đặc biệt quan tâm và được coi là có rất nhiều triển vọng . Đa số các tác giả nước ngoài thừa nhận hiệu quả điều trị của y học cổ truyền và tập trung nghiên cứu làm sáng tỏ cơ chế tác dụng của các bài thuốc bằng y học hiện đại .

Mỡ sinh cơ là một bài thuốc của y học cổ truyền Việt Nam được coi là có tác dụng trong điều trị loét da mạn tính . Tuy nhiên, cho tới nay , vẫn chưa có tác giả nào nghiên cứu cơ chế tác dụng của mỡ sinh cơ trên các vết loét da mạn tính . Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng mô hình viêm loét điêm tì trên động vật để làm sáng tỏ cơ chế tác dụng của mỡ sinh cơ.

### **Về thời gian điều trị ,**

Thời điểm đóng kín hoàn toàn một vết thương mạn tính, được tất cả các tác giả coi là điểm cuối của quá trình điều trị. Đóng kín hoàn toàn một vết loét da mạn tính là một trong những điểm kết thúc có ý nghĩa nhất và là mục tiêu của điều trị liền vết thương trên lâm sàng . Đóng kín hoàn toàn vết thương được định nghĩa như sự tái tạo biểu mô da mà hoàn toàn không đòi hỏi dẫn lưu hoặc các hình thức băng bó, được xác nhận ở 2 lần kiểm tra thay băng liên tiếp trong khoảng 2 tuần .

Trên cơ sở đó, chúng tôi thu được kết quả thời gian điều trị như trong bảng 3 và cho thấy , Sau 21 ngày điều trị, tốc độ liền vết thương ở 2 lô điều trị bằng mỡ sinh cơ (lô NC 1 :  $0,24 \pm 0,05^{*+} \text{cm}^2/\text{ngày}$  và lô NC 2 :  $0,25 \pm 0,04^{*+} \text{cm}^2/\text{ngày}$  ) nhanh hơn so với 2 nhóm còn lại (lô mô hình :  $0,20 \pm 0,06 \text{cm}^2/\text{ngày}$  và lô chứng dương :  $0,21 \pm 0,05 \text{cm}^2/\text{ngày}$ ) ( $p < 0,05$ ) .

Về cơ chế, các vết thương trên động vật thu nhỏ và tự liền theo hai cơ chế : co rút và tái tạo mô . Điều này , theo đa số các tác giả, loét da mạn tính, không phải là tổn thương thường thấy đối với các động vật . Đối với nhóm chứng điều trị bằng mỡ Silvirin , tốc độ liền vết thương là  $0,21 \pm 0,05 \text{cm}^2/\text{ngày}$ , gần hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chỉ đắp vết thương bằng NaCl 0.9% . Cơ chế được thừa nhận của mỡ Silvirin là do khả năng kháng

khuẩn của bạc. Tốc độ liền vết thương ở nhóm nghiên cứu, điều trị bằng mỡ sinh cơ là cơ (lô NC 1 :  $0,24 \pm 0,05^{*+}$  cm<sup>2</sup>/ngày và lô NC 2 :  $0,25 \pm 0,04^{*+}$  cm<sup>2</sup>/ngày ), ngắn hơn có ý nghĩa thống kê . Đồng thời , so sánh cũng cho thấy thời gian đóng kín hoàn toàn nhanh hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị bằng mỡ Silvirin ( chỉ có kháng khuẩn ) . Như vậy , đối với các vết loét da mạn tính, việc điều trị chống nhiễm khuẩn chưa giải quyết được nguyên nhân làm vết thương chậm liền. Điều này cho phép nghĩ tới hiệu quả điều trị của mỡ sinh cơ có được là nhờ giải quyết được các rối loạn bệnh lý tại chỗ, mà theo quan điểm của y học hiện đại là nguyên nhân chính tạo thành các vết loét da mạn tính .

Tóm lại : Sau 21 ngày điều trị, tốc độ liền vết thương ở 2 lô điều trị bằng mỡ sinh cơ nhanh hơn so với 2 nhóm còn lại ( $p < 0,05$ ).

#### **Đánh giá hiệu quả điều trị thông qua kích thước vết loét.**

Kích thước vết loét và sự thay đổi của nó trong quá trình điều trị là một chỉ tiêu có ý nghĩa quan trọng và được tiến hành đánh giá ở tất cả các nghiên cứu thử nghiệm. Việc đo kích thước vết loét hiện nay được thực hiện thông qua các ảnh chụp có kèm thước chuẩn tại chỗ đảm bảo độ chính xác của phép đo, và độ tin cậy của kết quả . Một khó khăn cho tính toán kết quả là xác định thời điểm đánh giá . Kích thước ở điểm giới hạn đầu, trong nghiên cứu này, được đo ở ngày bắt đầu quá trình điều trị đối với tất cả vết loét. Các thời điểm đánh giá hiệu quả điều trị của mỡ sinh cơ trên thực nghiệm bao gồm : ngày thứ 14 và ngày 21. Việc lựa chọn thời điểm đánh giá trung gian vào ngày 14 sau khi điều trị được hầu hết các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, đặc biệt theo hướng dẫn của Hội loét do tì nén Nhật Bản áp dụng . Đánh giá ở thời điểm này nhằm xác định quy luật quá trình liền vết thương dưới tác dụng của điều trị và định hướng điểm đánh giá cuối, phương pháp điều trị kết hợp... Việc xác định điểm đánh giá cuối của thử nghiệm được căn cứ vào tỉ lệ đóng



kín vết thương ở nhóm điều trị hoặc thực hiện ở ngày thứ 28 cho hầu hết các thử nghiệm lâm sàng .

Với nghiên cứu của chúng tôi, thời gian đóng kín của các vết loét được điều trị bằng mỡ sinh cơ là  $22.3 \pm 2.9$  ngày và thời gian tự liền của động vật là  $29.9 \pm 2.4$  ngày. Vì vậy, căn cứ vào thực tế của thử nghiệm và theo “Hướng dẫn chăm sóc loét da mạn tính và vết thương bỏng - phát triển các sản phẩm điều trị” của Cục quản lý dược và thực phẩm Mỹ , chúng tôi xác định điểm đánh giá cuối của quá trình điều trị là ngày 21 để đảm bảo xác định được sự khác biệt mà mỡ sinh cơ tạo ra so với các nhóm chứng về kích thước.

Kết quả thu được cho thấy, các vết loét điều trị bằng mỡ sinh cơ có sự thu nhỏ về kích thước nhanh hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm chứng ( bảng 2) . Diện tích vết thương ở cả 4 nhóm giảm dần trong quá trình nghiên cứu, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Ở các thời điểm D0, D7, D14 diện tích vết thương ở 4 lô là tương đương nhau ( $p > 0,05$ ). Tại thời điểm D21, diện tích vết thương ở 2 lô điều trị bằng mỡ sinh cơ nhỏ hơn rõ rệt so với 2 lô còn lại ( $p < 0,05$ ).

Như vậy, mỡ sinh cơ có hiệu quả làm giảm kích thước vết loét nhanh và tỉ lệ đóng kín hoàn toàn vết thương cao trên mô hình loét thực nghiệm ở động vật .

### **Đánh giá hiệu quả điều trị theo thang điểm DESIGN**

Thang điểm DESIGN được Sanada H và cộng sự đưa ra năm 2004 và được Hội loét do tì nén Nhật Bản coi là công cụ để đánh giá hiệu quả điều trị của các sản phẩm điều trị loét da mạn tính trong các thử nghiệm lâm sàng . Các chỉ tiêu đánh giá thể hiện toàn bộ đặc điểm của vết thương mạn tính và được chia thành thang điểm chi tiết giúp định lượng được những thay đổi của chúng trên lâm sàng trong quá trình điều trị.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành áp dụng thang điểm DESIGN để đánh giá hiệu quả điều trị của mỡ sinh cơ trên mô hình loét thực

nghiệm trên chuột. Về độ sâu, kết quả cho thấy, mỡ sinh cơ có hiệu quả điều trị cao hơn, làm giảm điểm đánh giá nhanh hơn trên tất cả các chỉ tiêu so với các vết loét chứng. Ở ngày thứ 21, lô NC 1 và lô NC 2 :  $0,7 \pm 0,66$ . Trong khi đó tỷ lệ này là  $0,45 \pm 0,51$  ở nhóm chứng NaCl 0.9% và  $0,5 \pm 0,61$  ở nhóm chứng dùng mỡ Silvirin. Sự khác nhau giữa nhóm điều trị bằng mỡ sinh cơ và các nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Chỉ tiêu về kích thước cho thấy mỡ sinh cơ có tốc độ thu hẹp vết thương nhanh hơn hẳn so với nhóm chứng (ngày thứ 21, ở Lô NC 1 :  $1,35 \pm 1,53$ , Lô NC 2 :  $1,05 \pm 1,47$ . Trong khi đó tỷ lệ này là  $1,95 \pm 1,47$  ở lô mô hình và lô chứng dương. Về Mô hạt, kết quả cho thấy, mỡ sinh cơ có hiệu quả điều trị cao hơn, hình thành mô hạt nhanh hơn hẳn so với nhóm chứng, ngày thứ 21, ở Lô NC1 :  $0,45 \pm 0,51$ , Lô NC 2 :  $0,35 \pm 0,49$ . Trong khi đó tỷ lệ này là  $0,7 \pm 0,47$  ở lô mô hình và  $0,65 \pm 0,49$  ở lô chứng dương.

Kết quả này một lần nữa khẳng định cơ chế liền vết thương mạn tính của mỡ sinh cơ là giải quyết các rối loạn tại chỗ, kích thích mô hạt và tái tạo biểu mô tại vết thương.

#### **Đánh giá tính an toàn của Mỡ sinh cơ**

Về các chỉ số xét nghiệm huyết học (bảng 8) kết quả cho thấy, các chỉ số xét nghiệm huyết học Sau 21 ngày điều trị, các chỉ số hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit tăng, các chỉ số bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính giảm, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). So sánh các chỉ tiêu giữa các nhóm tại cùng thời điểm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên ở các chỉ số này đều nằm trong ngưỡng sinh lý của chuột cống.

Về các chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu (bảng 9) kết quả cho thấy, So sánh các chỉ số sinh hóa giữa các nhóm tại cùng thời điểm D0 và D21 là tương đương nhau ( $p > 0,05$ ). Sau 21 ngày nghiên cứu, các chỉ số xét nghiệm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Tóm lại : các vết loét da mạn tính thực nghiệm trên chuột được điều trị bằng mỡ sinh cơ làm giảm kích thước, tăng kích thước mô hạt , giảm hoại tử và giảm tổng số điểm DESIGN nhanh hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm chứng .

#### **4.2.2 Cơ chế tác dụng của mỡ sinh cơ**

Các vết loét da mạn tính biểu hiện tình trạng rối loạn bệnh lý tại chỗ dẫn tới vết thương không liền theo quy luật sinh lý bình thường . Các nghiên cứu trong nước cũng như trên thế giới hiện nay tập trung vào giải quyết các rối loạn bệnh lý tại chỗ này nhằm rút ngắn thời gian liền của các vết loét da mạn tính. Từ kết quả liền vết thương trên mô hình thực nghiệm cho thấy mỡ sinh cơ rút ngắn thời gian liền vết thương nhờ kích thích tăng sinh mô hạt giảm hoại tử và tăng tỷ lệ rút ngắn thời gian đóng kín hoàn toàn vết thương ( biểu mô hóa ) , trong mỡ sinh cơ có vị thuốc ngưu tất chứa Triterpenoids có khả năng làm lành các vết thương, kháng viêm, giảm đau, hạ sốt, an thần, kháng khuẩn, kháng virus, chống dị ứng, chống ngứa, chống oxy hóa ở vết thương và cung cấp máu để hồi phục và tái tạo vùng da bị thương nhanh chóng ,trong tinh dầu quế có chứa cinnamaldehyd là thành phần chủ yếu có tác dụng diệt khuẩn in vitro đối với một số vi khuẩn ở độ pha loãng cao, tác dụng kháng khuẩn đối với các giống vi khuẩn ,ngoài ra tinh dầu quế có tác dụng chống huyết khối, chống viêm, chống dị ứng ,làm tăng lượng protein toàn phần và gamma-globulin trong máu [77].Kèm theo đó vị thuốc ngưu tất còn có tác dụng thúc đẩy quá trình tổng hợp protein, mà trong sinh lý liền vết thương thì quá trình này là rất quan trọng, do đó Ngưu tất cùng với Đương qui, sinh địa có tác dụng kích thích liền vết thương, ngoài ra vị thuốc này còn có tính chống viêm rõ rệt đối với giai đoạn cấp tính và mạn tính của phản ứng viêm thực nghiệm[72] [77] ,kèm theo đó thành phần hóa học của vị thuốc cốt toái bồ có chứa Flavonoid là chất chống oxy hóa mạnh mẽ với lợi ích chống

viêm và tăng cường hệ miễn dịch [72]. Như vậy, theo chúng tôi, mỡ sinh cơ có được hiệu quả trong điều trị loét da mạn tính trên thực nghiệm là nhờ giải quyết được cơ bản những rối loạn bệnh lý tại chỗ bao gồm :

Tại các vết loét da mạn tính, các yếu tố như dị vật, mô hoại tử, vi khuẩn ( tạo thành màng biofilm ), các gốc tự do làm ngăn cản quá trình liền vết thương nhờ hiệu quả kháng khuẩn , có chứa tinh dầu mang tính kháng khuẩn mạnh như : Bạch chỉ, Khương hoạt, Thương truật, Đại hoàng, Ma hoàng , Nhục quế, Long não, sự kết hợp của các vị thuốc này tạo ra tác dụng kháng khuẩn phổ rộng của Mỡ sinh cơ đã làm giảm sự có mặt của vi khuẩn bằng tác dụng kháng khuẩn , từ đó làm giảm mức thâm nhập của các tế bào viêm vào vết thương, ngoài ra theo Y học cổ truyền vị thuốc Bạch chỉ còn có tác dụng bài nung, trong nhân dân thường được dùng để điều trị mụn nhọt lở loét[71] [76] , khi ứng dụng các bài thuốc y học cổ truyền trong điều trị vết thương , đặc biệt các vết thương cấp tính và bỏng .

Thành phần chính của Mỡ sinh cơ là Nghệ có chứa hoạt chất Curcumin , là một polyphenol, đã được chứng minh là nhắm mục tiêu vào nhiều phân tử tín hiệu đồng thời thể hiện hoạt động ở cấp độ tế bào. Polyphenol này có thể làm giảm sản xuất TNF $\alpha$  và tín hiệu tế bào qua trung gian TNF $\alpha$  trong các loại tế bào khác nhau. Các nghiên cứu in vitro và in vivo cho rằng curcumin là một chất chẹn TNF $\alpha$  do liên kết trực tiếp với TNF $\alpha$  . Theo nghĩa này, curcumin điều chỉnh biểu hiện TNF- $\alpha$  bằng cách ức chế acetyltransferase đặc hiệu p300 / CREB dẫn đến ức chế quá trình acetyl hóa các protein histone / nonhistone và do đó ức chế phiên mã . Về NF- $\kappa\beta$ , yếu tố phiên mã chính liên quan đến việc bắt đầu quá trình viêm, có thể bị chặn bởi curcumin . Phân tử này ức chế I $\kappa$ Bkinase gây ức chế NF- $\kappa\beta$  [78].

Curcumin cũng ức chế các cytokine gây viêm, chẳng hạn như interleukins (ILs), chemokine, cũng như các enzyme gây viêm, chẳng hạn như cyclooxygenase-2 (COX-2), nitric oxide synthase (iNOS) và các phân tử khác

nư cyclinD1 . Chất chống viêm tự nhiên này có thể ức chế con đường MAPK và NF- $\kappa$ B trong các tế bào HaCaT được TNF- $\alpha$  xử lý và do đó, biểu hiện IL-1 $\beta$  và IL-6 . Trong các nghiên cứu khác trên tế bào vi mô BV2 được kích thích bằng lipopolysaccharide (LPS), curcumin cũng ức chế IL6 và TNF- $\alpha$  . Do tất cả các đặc tính chống viêm của nó, curcumin có thể cải thiện các bệnh mạn tính [78]. Nó đã được chứng minh là có lợi cho các tình trạng viêm ,chống oxy hóa ,hội chứng chuyển hóa, đau và giúp kiểm soát các tình trạng viêm[79].

Trong giai đoạn viêm, một số lượng đáng kể bạch cầu trung tính được thu nhận tại vị trí bị thương, giải phóng protease, các loại oxy phản ứng (ROS) và các chất trung gian gây viêm như TNF- $\alpha$  và IL-1 .Curcumin có thể giảm viêm thông qua việc ức chế yếu tố hạt nhân  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) và ức chế biểu hiện TNF- $\alpha$ , cũng như thông qua việc suy giảm tín hiệu LPS. Hơn nữa, curcumin phát huy tác dụng chống viêm bằng cách hoạt động trên các con đường tín hiệu khác, chẳng hạn như thụ thể gamma kích hoạt peroxisome (PPAR- $\gamma$ ) và đồng thụ thể protein biệt hóa 2-TLR 4 (TLR4-MD2). Stress oxy hóa quá mức đóng một vai trò quan trọng trong tình trạng viêm kéo dài, một đặc điểm quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của vết thương mạn tính không lành . Trên thực tế, trong khi mức độ ROS thấp được hình thành sinh lý trong quá trình chữa lành vết thương , việc sản xuất quá mức của chúng không thể được cân bằng bởi hệ thống chống oxy hóa tế bào, dẫn đến stress oxy hóa, peroxy hóa lipid (LPx), đứt gãy DNA và bất hoạt enzyme, bao gồm cả tự do-các enzym loại bỏ tận gốc, trong một chu kỳ tự kéo dài dẫn đến bệnh mạn tính . Curcumin khôi phục sự cân bằng oxy hóa khử và ngăn chặn các yếu tố phiên mã liên quan đến quá trình oxy hóa, đồng thời duy trì sản xuất và hoạt động của các enzym chống oxy hóa và các thành phần của chúng, chẳng hạn như glutathione (GSH) . Hơn nữa, tác dụng bảo vệ của curcumin chống lại

hydrogen peroxide đã được quan sát thấy trong ống nghiệm trong tế bào sừng và nguyên bào sợi của người [80].

Trong giai đoạn tăng sinh của quá trình chữa lành vết thương, lớp hạ bì bị xâm lấn bởi các nguyên bào sợi tăng sinh sản xuất các protein ECM chưa trưởng thành (EDA fibronectin và collagen loại III) cũng như kích hoạt các yếu tố tăng trưởng như TGF- $\beta$ 1, dẫn đến việc phục hồi lớp da bị thương. Đồng thời, các tế bào sừng di chuyển tại vị trí bị thương, nơi chúng sinh sôi và biệt hóa để phục hồi biểu mô bên trên. Một vai trò chính trong quá trình này được thực hiện bởi các tế bào gốc nang tóc. Curcumin có thể phát huy tác dụng đáng kể trong giai đoạn tăng sinh. Trên thực tế, người ta đã chứng minh rằng curcumin có thể làm giảm số lượng metallo-proteinase (MMPs) của chất nền màng, tăng tổng hợp hydroxyproline và collagen, đồng thời đẩy nhanh sự trưởng thành của các sợi collagen. Ngoài ra, curcumin cũng thúc đẩy sự biệt hóa của nguyên bào sợi thành nguyên bào sợi, đánh dấu sự bắt đầu co lại của vết thương, và làm giảm thời kỳ biểu mô hóa ở vết thương [80].

Trên các mô hình động vật, bôi curcumin hàng ngày giúp tăng tốc độ chữa lành vết thương ở lợn nhỏ được chiếu xạ và việc áp dụng các sợi nano chứa chrysin-curcumin làm giảm mức độ IL-6, MMP-2, TIMP-1, TIMP-2 và gen iNOS biểu hiện ở chuột đực, dẫn đến việc đẩy nhanh quá trình chữa lành vết thương phẫu thuật. Curcumin bôi qua da lên vết thương phẫu thuật trên chuột tạo ra sự ức chế rõ rệt tổn thương do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gây ra đối với tế bào sừng và nguyên bào sợi, trong khi ứng dụng phức hợp hạt nano curcumin-oligochitosan hoặc ứng dụng liposome chứa curcumin được phủ oligochitosan giúp chữa lành vết thương phẫu thuật nhanh hơn ở chuột so với đối chứng. Trong mô hình chuột mắc bệnh tiểu đường, vết thương được điều trị bằng curcumin cho thấy tỷ lệ tái đông nhanh hơn so với đối chứng không được điều trị. Điều trị bằng băng cao phân tử chứa curcumin dẫn đến biểu hiện PI3K và

pAKT thấp hơn đáng kể, cho thấy sự ức chế trực tiếp PI3K / AKT / NFκB, giảm mức LPx và tăng collagen so với nhóm chứng[80].

Về mặt lâm sàng, những bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi vết thương tiểu đường được điều trị bằng các hạt nano chitosan được nạp curcumin được ngâm tẩm vào giàn collagen-alginate báo cáo quá trình chữa lành nhanh hơn đáng kể so với những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược[80] .

Như đã đề cập ở trên, việc bôi curcumin tại chỗ có tác dụng chữa lành vết thương rõ rệt hơn so với việc uống nó trong điều trị vết thương, do khả năng tiếp cận của thuốc cao hơn tại vết thương.

Curcuminoids đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt là “Được công nhận là an toàn” (GRAS) , và khả năng dung nạp tốt và hồ sơ an toàn đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng, ngay cả ở liều từ 4000 đến 8000 mg / ngày và liều lên đến 12.000 mg / ngày với nồng độ 95% của ba chất curcuminoid: curcumin, bisdemethoxycurcumin, và demethoxycurcumin [80] .

Xét nghiệm mô bệnh học và các vết loét da mạn tính cho thấy : ở các nhóm chứng vào ngày thứ 14 sau khi điều trị hình ảnh chủ yếu vẫn là các tổn thương hoại tử xâm nhập của bạch cầu đơn nhân, đa nhân, đại thực bào, các nguyên bào sợi chưa thấy thưa thớt ở các vết loét điều trị bằng Silvirin , không thấy hình ảnh của tăng sinh mạch. Ngược lại ở các vết loét điều trị bằng mỡ sinh cơ thấy rõ sự xuất hiện dày đặc của các nguyên bào sợi, đi cùng các mạch máu tăng sinh mạnh, số lượng bạch cầu, đại thực bào giảm, các tế bào biểu bì tăng sinh xâm lấn bề mặt vết loét .

Ở ngày điều trị thứ 21, các vết loét được điều trị bằng mỡ sinh cơ có hình ảnh mô học gần giống với da bình thường với biểu bì mỏng (1-2 lớp tế bào tạo sừng ) , collagen chân bì có cấu trúc tương tự da bình thường, nguyên bào sợi được thấy với số lượng ít, các vết loét điều trị bằng Silvirin ở giai đoạn này thấy tăng sinh mạnh mạch máu, tăng sinh và tăng di trú các nguyên

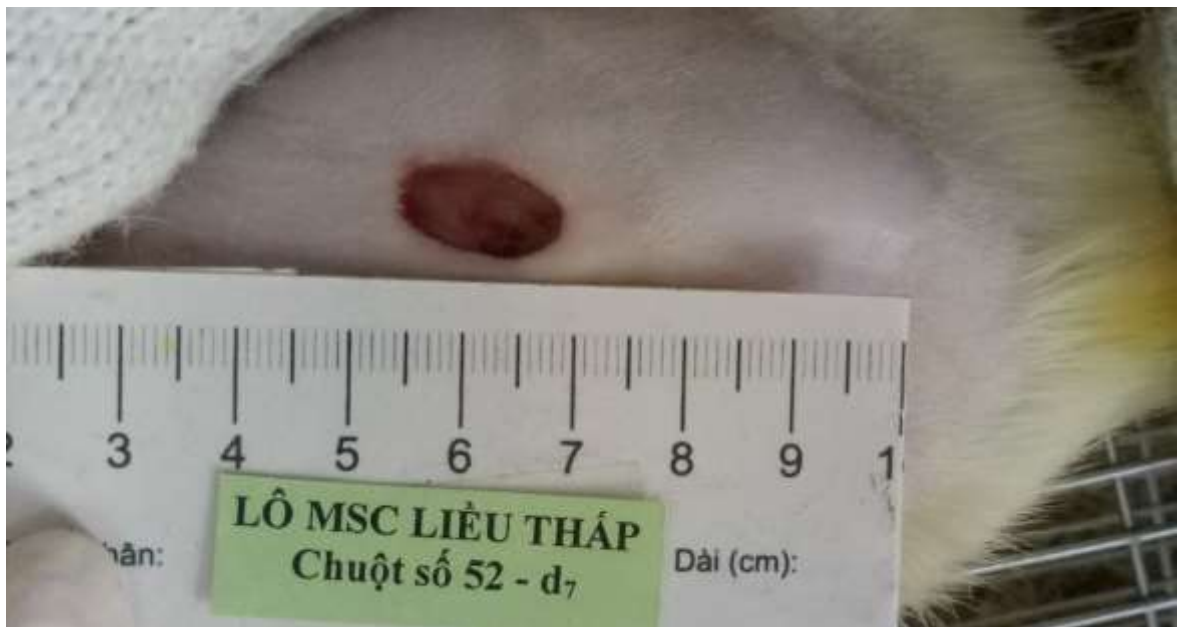
bào sợi hoạt tính. Nhóm đắp nước muối cũng thấy biểu hiện của tăng sinh nguyên bào sợi, mạch máu mức độ nhẹ.

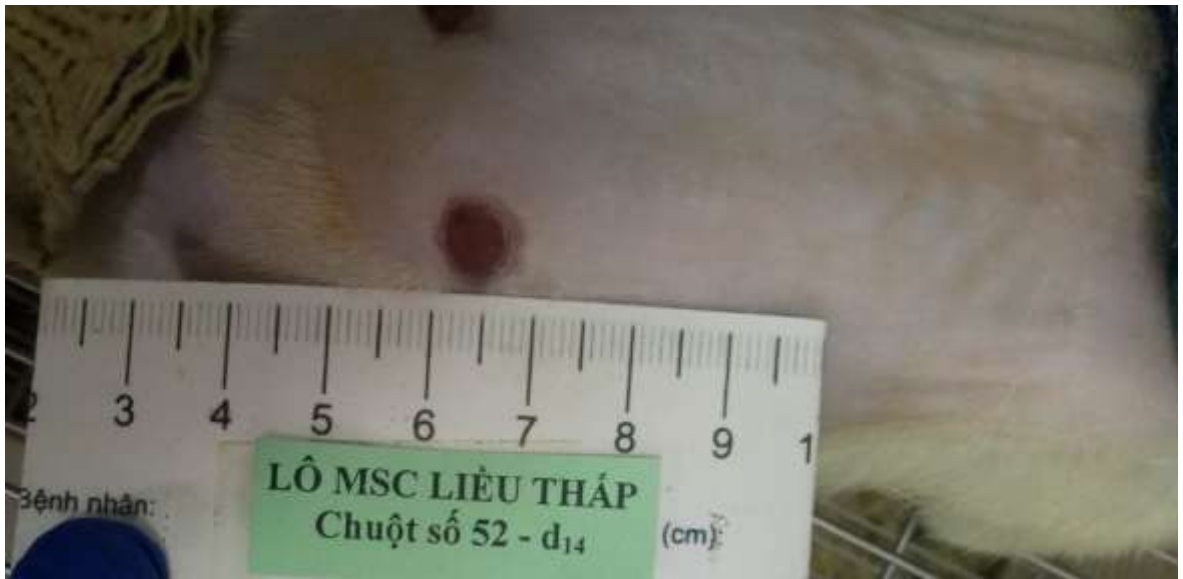
Về lý thuyết sinh bệnh học cũng như kết quả nghiên cứu liền vết thương đều cho thấy ở giai đoạn sửa chữa ( tái tạo ) , tại chỗ biểu hiện giảm tăng sinh chất nền ngoại bào, giảm số lượng nguyên bào sợi hoạt tính hoặc các nguyên bào sợi biểu hiện “ chết theo chương trình chỉ còn một số ít tham gia vào quá trình sửa chữa chất nền ngoại bào, tăng sinh mạch giảm, các mạch máu được tái cấu trúc giống da bình thường” . Khi các nguyên bào sợi không mất hoạt tính, quá trình sinh tổng hợp collagen vẫn tiếp tục tạo thành sự quá sản của mô sẹo , hình thành sẹo lồi, sẹo phì đại. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Rasteger F và cộng sự (2011) . Các tác giả tiến hành nghiên cứu hiệu quả điều trị của dầu lòng đỏ trứng gà trong liền vết thương bỏng độ III thực nghiệm trên động vật đã cho thấy biểu mô được tái tạo hoàn toàn không hình thành mô sẹo[81].

Tóm lại, mỡ sinh cơ có hiệu quả điều trị loét da mạn tính trên động vật thực nghiệm : làm giảm thời gian đóng kín hoàn toàn vết thương, làm tăng nhanh hình thành mô hạt và biểu mô hóa vết loét, tăng tỉ lệ và rút ngắn thời gian đóng kín hoàn toàn vết loét.

Cơ chế tác dụng của mỡ sinh cơ thông qua các thành phần Flavonoid, Triterpenoids, Chrysophanol, Curcumin, Cinnamaldehyd làm tăng sinh các yếu tố tăng trưởng, kích thích tăng sinh mạch, tăng sinh , tăng di trú và tăng hoạt hóa nguyên bào sợi, ngăn chặn các gốc tự do, tạo môi trường không thuận lợi cho sự phát triển của vi khuẩn, làm giảm phá hủy chất nền ngoại bào.







## KẾT LUẬN

- Kết quả nghiên cứu cho thấy chế phẩm Mỡ sinh cơ không gây kích ứng da ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Về tình trạng chung, xét nghiệm hoạt độ enzym gan, các chỉ số xét nghiệm chức năng gan, thận và chức năng tạo máu, xét nghiệm vi thể gan, thận và da cũng không phát hiện dấu hiệu tổn thương.

- Hiệu quả điều trị: Các vết loét điều trị bằng mỡ sinh cơ có sự thu nhỏ về kích thước nhanh hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm chứng.

- Về độ sâu, kết quả cho thấy, mỡ sinh cơ có hiệu quả điều trị cao hơn, làm giảm điểm đánh giá nhanh hơn trên tất cả các chỉ tiêu so với các vết loét chứng. Chỉ tiêu về kích thước cho thấy mỡ sinh cơ có tốc độ thu hẹp vết thương nhanh hơn hẳn so với nhóm chứng.

- Về Mô hạt, kết quả cho thấy, mỡ sinh cơ có hiệu quả điều trị cao hơn, hình thành mô hạt nhanh hơn hẳn so với nhóm chứng. Kết quả này một lần nữa khẳng định cơ chế liền vết thương mạn tính của mỡ sinh cơ là giải quyết các rối loạn tại chỗ, kích thích mô hạt và tái tạo biểu mô tại vết thương.

- Tỷ lệ phục hồi ở 2 lô điều trị bằng mỡ sinh cơ cao hơn so với 2 lô còn lại.

Như vậy, mỡ sinh cơ có hiệu quả làm giảm kích thước vết loét nhanh và tỉ lệ đóng kín hoàn toàn vết thương cao trên mô hình loét thực nghiệm ở động vật.

## **KIẾN NGHỊ**

Tiến hành nghiên cứu tiếp độ tính bán trường diễn của mỡ sinh cơ trên mô hình thực nghiệm.

Cần tiếp tục có các công trình nghiên cứu sâu hơn, rộng hơn, thời gian nghiên cứu dài hơn để tìm hiểu thêm về cơ chế tác dụng cũng như ưu thế của mỡ sinh cơ , từ đó giúp cho việc khẳng định tác dụng của thuốc được rõ hơn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Staas WE Jr, Cioschi HM (1991). *Pressure sores – a multifaceted approach to prevention and treatment. West J Med*, 154 (5): 539-544.
2. Feuchtinger J, Halfens RJ, Dassen T (2005). *Pressure ulcer risk factors in cardiac surgery: a review of the research literature. Heart Lung*, 34(6): 375-385
3. Bergstrom N, Braden B (1992). *A prospective study of pressure sore risk among institutionalized elderly. J Am Geriatr Soc*, 40(8): 747-758.
4. Allman RM, Laprade CA, Noel LB, et al (1986). *Pressure sores among hospitalized patients. Ann Intern Med*, 105 (3): 337-342.
5. Defloor T (1999). *The risk of pressure sores: a conceptual scheme. J Clin Nurs*, 8(2): 206-216.
6. Stockton L, Rithalia S (2008). *Is dynamic seating a modality worth considering in the prevention of pressure ulcers? J Tissue Viability*, 17 (1): 15-21.
7. Stratton RJ, Ek AC, Engfer M, et al (2005). *Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta analysis. Ageing Res Rev*, 4 (3): 422-450.
8. Gebh A RDT K S (2004). *Pressure ulcer research: where do you go from here? [j]. Br J Nurs*, 13 (19): 14-18.
9. Cannon B C, Cannon J P (2004). *Management of pressure ulcers[J]. Am J Health Syst Pharm*, 61(18): 1895-1905.
10. Daniel R K, Priest D L, Wheatley D C (1981). *Etiologic factors in pressure sores: an experimental model[J]. Arch Phys Med Rehabil*, 62(10): 492-498.

11. Sundin B M, Hussein M A, Glasofe S, et al (2000). *The role of allopurinol and deferoxamin in preventing pressure ulcers in pigs*[J]. *Plast Reconstr Surg*, 105(4): 1408-1421.
12. Bounten C V, Knight M M, Lee D A, et al (2001). *Compressive deformation and damage of muscle cell subpopulations in a model system*[J]. *Ann Biomed Eng*, 29 (2): 153-163.
13. Vasconez L.O, Schneider W.J, Jurkiewicz M.J (1977), *Pressure sores*”, *Current Problems In Surgery*, 14
14. John E. Stevenson (1994), “ *Pressure sores*”, *Plastic surgery principles.*, W.B. Saunders, Newyork, pp.1279-1297.
15. 徐喆阳, 谢洁 (2010). *压疮的危险因素评估及预防研究概况*[J]. *当代医学*. 16(9):26  
 Từ Triết Dương , Tạ Khiết ( 2010). *Nghiên cứu đánh giá các yếu tố nguy cơ và phòng ngừa loét tì đè* [J] . *Y học đương đại* . 16(9) : 26
16. Feuchtinger J, Halfens RJ, Dassen T (2005). *Pressure ulcer risk factors in cardiac surgery: a review of the research literature*. *Heart Lung*, 34(6): 375-385
17. Gebh A RDT K S (2004). *Pressure ulcer research: where do you go from here?* [j]. *Br J Nurs*, 13 (19): 14-18.
18. 赵霞, 周立颖 (2006). *国内压疮的研究及护理新进展*[J]. *白求恩医学院学报*, 4 (4) :227-228.  
 Triệu Hà ,Chu Lập Đình ( 2006) . *Nghiên cứu loét áp lực trong nước và tiến bộ điều dưỡng mới* [J] *Tạp chí Học viện y học Bạch Cầu Ân*, 4 (4): 227-228.
19. Bergstrom N, Braden B (1992). *A prospective study of pressure sore risk among institutionalized elderly*. *J Am Geriatr Soc*, 40(8): 747-758.
20. Allman RM, Laprade CA, Noel LB, et al (1986). *Pressure sores among hospitalized patients*. *Ann Intern Med*, 105 (3): 337-342.

21. Defloor T (1999). *The risk of pressure sores: a conceptual scheme. J Clin Nurs*, 8(2): 206-216.
22. Stratton RJ, Ek AC, Engfer M, et al (2005). *Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta analysis. Ageing Res Rev*, 4 (3): 422-450.
23. 张晓明, 胡凤云, 等 (2002). 急性损伤期与非急性损伤期病人压疮的临床特点及护理[J]. *中华护理杂志*, 37 (7) : 491-493.  
Trương Hiểu Minh, Hồ Phụng Vân , và cộng sự ( 2002).*Đặc điểm lâm sàng và chăm sóc điều dưỡng loét tỉ đè ở bệnh nhân chấn thương cấp tính và chấn thương không cấp tính [J]. Tạp chí Điều dưỡng Trung Quốc*, 37 (7): 491-493.
24. Cannon B C, Cannon J P (2004). *Management of pressure ulcers*[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 61(18): 1895-1905.
25. Daniel R K, Priest D L, Wheatley D C (1981). *Etiologic factors in pressure sores: an experimental model*[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 62(10): 492-498.
26. Sundin B M, Hussein M A, Glasofe S, et al (2000). *The role of allopurinol and deferoxamin in preventing pressure ulcers in pigs*[J]. *Plast Reconstr Surg*, 105(4): 1408-1421.
27. Bounten C V, Knight M M, Lee D A, et al (2001). *Compressive deformation and damage of muscle cell subpopulations in a model system*[J]. *Ann Biomed Eng*, 29 (2): 153-163.
28. Breuls R G, Sengers B G, Oomens C W, et al (2002). *Predicting local cell deformation in engineered tissue constructs: a multilevel finite element approach*[J]. *Biomech Eng*, 124 (2): 198-207.
29. 殷美杏 (2002). 老年患者发生压疮的危险因素及预防[J]. *解放军护理杂志*, 19(2): 23-24.

- Yên Mỹ Hạnh ( 2002) . Các yếu tố nguy cơ và phòng ngừa loét tì đờ ở bệnh nhân cao tuổi [J] Tạp chí Điều dưỡng Trung Quốc, 19 (2): 23-24.*
30. *Nguyễn Thị Bích Đào (2012): “Bàn chân đái tháo đường và những tiến bộ mới trong điều trị loét bàn chân đái tháo đường khó lành”; Tạp chí y học thực hành số tháng 7/2012, Tr 33-34.*
31. *Raghavan P, Raza W A, Ahmed Y S, et al (2003). Prevalence of pressure sores in a community sample of spinal injury patients[J]. Clin Rehabil, 17(8): 879-884.*
32. *Fisher A R, Wells G, Harrison M B (2004). Factors associated with pressure ulcers in adults in acute care hospitals[J]. Holist Nurs Pract, 18(5): 242-253.*
33. *Pearson A, Francis K, Hodgkinson B, et al (2000). Prevalence and treatment of pressure ulcers in northern New South Wales[J]. Aust J Rural Health, 8(2): 103-110.*
34. 张庆玲, 刘玉馥, 谢刚敏, 等 (2007). 压疮研究进展[J]. 护理研究, 21 (5) :1319-1321
- Trương Khánh Linh, Lưu Ngọc Phục, Tạ Cương Mẫn và cộng sự ( 2007).Tiến bộ trong nghiên cứu loét tì đờ [J]. Nghiên cứu điều dưỡng, 21 (5): 1319-1321
35. 冯聪勤, 史露露, 焦晶晶, 等 (2008). 手术中压疮危险因素及相关护理 [J ]. 中外健康文摘(医药月刊), 5 (3) :197-198.
- Phùng Thông Cần, Sử Lộ Lộ, Tiêu Tinh Tinh và cộng sự (2008). Các yếu tố nguy cơ gây loét tì đờ trong quá trình vận hành và điều dưỡng liên quan [J]. Tạp chí Y tế Trung Quốc và Nước ngoài (Y tế hàng tháng), 5 (3): 197-198.
36. 彭翠兰,刘梅(2009).临床压疮患者原因分析及对策[J].当代医学,15(3):121-122.



- Bành Thúy Lan , Lưu Mai ( 2009) .*Phân tích nguyên nhân và biện pháp đối phó với bệnh nhân loét tì đè trên lâm sàng* [J]. Y học đương đại, 15 (3): 121-122.
37. Wong AY, Salisbury E, Bilous M(2000). *Recent developments in stereotactic breast biopsy methodologies: an update for the surgical pathologist*. *Adv Anat Pathol*;7:26-35.
38. 吕式璵(1994). *护理学基础*[M]. 北京: 光明日报出版社:70-71  
Lữ Thức Ái ( 1994) .*Các nguyên tắc cơ bản về điều dưỡng* [M]. *Bắc Kinh Quang Minh Nhật Báo xuất bản* : 70-71
39. 郑碧霞, 任字俊, 等(2008). *院外带入压疮相关因素分析及预防*[J]. *齐齐哈尔医学院学报*,29 (12) : 1428.  
Trịnh Bích Hà, Nhân Tự Tuấn và cộng sự ( 2008).*Phân tích các yếu tố liên quan và phòng ngừa loét tỳ đè khi xuất viện* [J] *Tạp chí Cao đẳng Y tế Tê Tê Cấp Nhĩ*, 29 (12): 1428.
40. 石兰萍, 黄琴, 等(2004)。 *压疮相关因素的分析与预防*[J]. *中国基层医药*, 11 (9) : 1039-1040.  
Thạch Lan Bình ,Huỳnh Cẩm và cộng sự (2004).*Phân tích và phòng ngừa các yếu tố liên quan đến loét tỳ đè* [J]. *Trung y cấp cơ sở*, 11 (9): 1039-1040.
41. José Fernandez Montequin, et al (2009). *Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure*. *International wound journal* 6 (Suppl.1): 67-72.
42. 张萍, 蒋雪妹(2004). *压疮预防护理方法的探讨*[J]. *解放军护理杂志*, 21 (8) : 16-17.  
Trương Bình ,Trương Tuyết Muội (2004) .*Thảo luận về phòng ngừa và điều trị loét tỳ đè* [J] *Tạp chí Điều dưỡng Trung Quốc*, 21 (8): 16-17.

43. 蒋琪霞, 蒋善, 等 (2000). 伤口护理的方法及其效果观察[J]. 中华护理杂志, 35 (3) : 135-138.
- Tường Kỳ Hà , Tường Thiện và cộng sự ( 2000) .Phương pháp chăm sóc vết thương và quan sát tác dụng của chúng [J] Tạp chí Điều dưỡng Trung Quốc, 35 (3): 135-138.
44. 石美鑫(2003). 实用外科学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社:300.
- Thạch Mỹ Hâm ( 2003).Giải phẫu thực hành [M]. Tái bản lần thứ 2. Bắc Kinh: Nhà xuất bản Y học Nhân dân: 300.
45. Deva AK; Buckland GH; Fisher E, Liew SC, et al (2000). “ negative pressure in wound management”. *TopicalThe medical Journal of Australia* 2000, 173(3): 128-131.
46. 安春实 (2007). 波动型防压疮气垫在昏迷病人中的应用[J]. 中国实用医药, 3 (2) : 18.
- An Xuân Thực (2007).Ứng dụng đệm hơi chống loét dạng sóng ở bệnh nhân hôn mê [J]. *Y học thực hành Trung Quốc*, 3 (2): 18.
47. 李凤琼,朱振东,周伯婴,等 (2005). 负压排尿式防褥疮气垫的制作与应用[J]. 护理学杂志,20(8):26—27.
- Lý Phong Quỳnh ,Chu Chân Đông,Châu Bách Anh và cộng sự (2005).*Sản xuất và ứng dụng loại đệm khí chống tiểu tiện áp lực âm [J]. Tạp chí Khoa học Điều dưỡng*, 20 (8): 26-27.
48. Xu L; Chen S Z; Qiao C, et al (2000) “Effects of negative pressure on wound blood flow”. *J. Fourth Milit Med Univ*, 21, p.967.
49. Bharara M, Amstrong DG (2010). “Interdisciplinary team approach to Targeted diabetic foot care. *Clinical care of the diabetic foot*” . *ADA 2010, second edioton*, p117-124.

50. Nguyễn Trường Giang (2012): “Đánh giá kết quả chăm sóc, điều trị vết thương bằng liệu pháp hút chân không”; *Tạp chí Y - Dược học quân sự*, số 3-2012; Tr. 32-33.
51. Trần Đoàn Đạo (2010): “Đánh giá hiệu quả của máy hút áp lực âm trong điều trị các vết thương mạn tính”; *Báo cáo tại HNKH Bông - Tạo hình thẩm mỹ lần thứ IX*.
52. Joseph E, Hamori CA, Bergman S, Roaf E, Swann NF, Anastasi GW (2000). “A prospective randomized trial of vacuum assisted closure versus standard therapy of chronic nonhealing wounds”. *WOUNDS*; 12(3):60-67.
53. Xu L; Chen S Z; Qiao C, et al (2000) “Effects of negative pressure on wound blood flow”. *J. Fourth Milit Med Univ*, 21, p.967.
54. Bharara M, Amstrong DG (2010). “Interdisciplinary team approach to Targeted diabetic foot care. Clinical care of the diabetic foot” . *ADA 2010, second edioton*, p117-124.
55. Smith N (2004). “The benefits of VAC therapy in the manegement of pressure ulcers”. *Br J Nurs*. 13(22),p.1359-1365.
56. Lê Tuyết Hoa, Nguyễn Thụy Khuê (2007). *Chăm sóc bàn chân đái tháo đường. Báo cáo toàn văn các đề tài khoa học-Hội nghị khoa học toàn quốc chuyên ngành nội tiết và chuyển hóa lần III. Nhà xuất bản y học: 529-534.*
57. José Fernandez Montequin, et al (2009). *Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. International wound journal 6 (Suppl.1): 67-72.*
58. Đinh Văn Hân, Nguyễn Mạnh Hùng, Ngô Ngọc Hà (2014). *Đánh giá ảnh hưởng của laser bán dẫn vùng ánh sáng đỏ (630-670nm) tới quá trình liền vết thương cấp tính và mạn tính. Tạp chí Y học thẩm họa & bông, số 5, tr. 160-169.*

59. 高少茹, 郭少英, 等 (2006). 渭良伤科油治疗老年卧床患者 I 期压疮的效果观察[J]. 中华护理杂志, 41 (2) : 179-180.
- Cao Thiệu Như, Quách Thiệu Anh và cộng sự (2006). Tác dụng của Dầu chần thương Vị Lương trong điều trị loét tì đè giai đoạn I ở bệnh nhân lớn tuổi nằm liệt giường [J]. Tạp chí Điều dưỡng Trung Quốc, 41 (2): 179-180.
60. Li B, Li FL, Zhao KQ (2010). "Investigation of connective mathematics model on chronic cutaneous ulcer in traditional Chinese medicine syndrome differentiation", *Chinese Journal of Dermatovenereology of integrated Traditional and Western Medicine*, 9 (1): 4- 7.
61. Đinh Văn Lực, Nguyễn Thị Hiền (1987). Điều trị vết thương phần mềm bằng lá mở quạ. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 14- 17, 27- 31, 47- 49, 55.
62. Viện Y học dân tộc Trung ương (1969). Điều trị vết thương phần mềm bằng lá mở quạ. Nhà xuất bản Y học, tr.27.
63. Nguyễn Thị Ty (1986). Tinh dầu trầm trong điều trị tại chỗ vết bỏng thực nghiệm. Công trình nghiên cứu y học quân sự, Học viện Quân y, 4, tr. 26- 29.
64. Nghiêm Đình Phàn (1992). Góp phần nghiên cứu tác dụng tại chỗ của cao lá cỏ lào trên vết thương phần mềm nhiễm khuẩn và vết thương phần mềm lâu liền. Luận án Phó tiến sĩ khoa học Y- Dược, Hà Nội.
65. Nguyễn Văn Hỷ (1996). Nghiên cứu tác dụng tại chỗ của cao Lân- tơ- uyn trên vết thương phần mềm nhiễm khuẩn. Luận án Phó tiến sĩ y dược, Học viện Quân y.
66. Nguyễn Gia Tiên (1998). Nghiên cứu tác dụng điều trị tại chỗ của thuốc mỡ Maduxin và thuốc cao Maduxin trên vết bỏng do nhiệt. Tóm tắt luận án Tiến sĩ y học, Học viện Quân y, tr. 13- 14.

67. Nguyễn Tiến Dũng, Nguyễn Ngọc Tuấn, Nguyễn Thị Vân Anh (2014). *Đánh giá tác dụng điều trị của kem berberin 0.1% tại chỗ vết thương mạn tính. Tạp chí Y học thảm họa & bỏng, số 5, tr. 67-78.*
68. 崔魁丽,张盼花,周爱杰 (2006). 凉万红软膏治疗压疮的疗效观察[J].现代护理, 12(12):1114
- Thôi Khôi Lê, Trương Phán Hoa, Châu Ái Kiệt (2006). *Quan sát về hiệu quả của thuốc mỡ Lương Mặc Hồng trong điều trị loét tì đè [J]. Điều dưỡng hiện đại, 12 (12): 1114*
69. 朱丹华 (2005). 生肌散外敷治疗中重度褥疮的护理[J]. 护士进修杂志, 20 (6) : 573.
- Chu Đan Hoa (2005). *Ứng dụng bên ngoài Sinh Cơ Tán để điều trị bệnh liệt giường từ trung bình đến nặng [J] Tạp chí Đào tạo Y tá, 20 (6): 573.*
70. 秦丽娜,黄少娅,罗喜婵 (2006). 新鲜芦荟加生肌膏治疗褥疮的疗效观察[J].现代护理, 12(16):1510 — 1511.
- Tân Lê Na, Hoàng Thiều Á, La Hỉ Thuyền (2006). *Quan sát về tác dụng của lô hội tươi cộng với thuốc mỡ Sinh Cơ Cao trong việc điều trị bệnh liệt giường [J]. Điều dưỡng hiện đại, 12 (16): 1510 — 1511.*
71. Bộ Y tế (2009). *Dược điển Việt Nam IV, Phụ lục thử độc tính bất thường (13.5 - PL257) - NXB Y học.*
72. Organisation for Economic Co-operation and Development (2002), *“Guideline for testing of chemicals: Acute Dermal Irritation/Corrosion”, OECD 404.*
73. Istvan Stadler, PhD, Ren- Yu Zhang, MD, Phillip Oskoui, BS, Megan S. Whittaker, BS, and Raymond J. Lanzafame, MD, MBA (2004). *Development of a simple, Noninvasive, Clinically Relevant Model of Pressure Ulcers in the mouse. Journal of Investigative Surgery, 17:221-227.*

74. Sarah L. Swisher, Monica C. Lin, Amy Liao, Elisabeth J. Leeflang (2015). *Impedance sensing device enables early detection of Pressure ulcers in vivo*. Nature Communications 6, Article number: 6575, doi: 10.1038/ncomms7575 Walker HL, Mason AD Jr (1968). A standard animal *J Trauma*. Nov; 8(6), 1049 – 1051.
75. H. Sanada, T. Moriguchi, Y. Miyachi, T. Ohura, T. Nakajo, K. Tokunaga, M. Fukui, J. Sugama, A. Kitagawa (2004) *Reliability and validity of DESIGN, a tool that classifies pressure ulcer severity and monitors healing*. J Wound Care, Jan, 13(1), pp.13-18.
76. Đỗ Huy Bích . *Cây Thuốc Và Động Vật Làm Thuốc Ở Việt Nam* .Tập 1-2 - NXB Khoa Học Kỹ Thuật 2006.
77. Ban hành kèm theo Quyết định số 3113/1999/ QĐ-BYT ngày 11 tháng 10 năm 1999 “*Phương pháp thử kích ứng trên da*” của Bộ trưởng Bộ Y tế
78. Susan J. Hewlings , ID and Douglas S. Kalman . (2017) *Curcumin: A Review of Its’ Effects on Human Health*.
79. Mario Pulido-Moran, Jorge Moreno-Fernandez , Cesar Ramirez-Tortosa and MCarmen Ramirez-Tortosa .(2016) *Curcumin and Health*.
80. Vollono, Laura; Falconi, Mattia; Gaziano, Roberta; Iacovelli, Federico; Dika, Emi; Terracciano, Chiara; Bianchi, Luca; Campione, Elena. 2019. *"Potential of Curcumin in Skin Disorders"* Nutrients 11, no. 9: 2169
81. F Rastegar, N Azarpira, M Amiri and A Azarpira (2011). *The Effect of Egg Yolk Oil in the Healing of Third Degree Burn Wound in Rats*.

Phụ Lục :

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

**SỞ Y TẾ HÀ NỘI**  
**TRUNG TÂM KIỂM NGHIỆM**  
**THUỐC, MỸ PHẨM, THỰC PHẨM**  
ĐC: 187/7 Nguyễn Chí Thanh - Hà Nội  
Điện thoại: 824 - 3773 7603  
Email: kiemnghiemhanoi@yahoo.com.vn

**ILAC-MRA**      **BUREAU OF ACCREDITATION VIETNAM**      **MINISTRY OF HEALTH**  
**VILAS 4RC**      **GLP**

**PHIẾU KIỂM NGHIỆM**  
(Kết quả kiểm nghiệm chỉ có giá trị đối với mẫu đem thử)  
**Số: 2491/KNT-20**

Mẫu kiểm nghiệm : **THUỐC MỠ SINH CƠ**  
Số đăng kí : \_\_\_\_\_  
Nơi sản xuất : Viện Y học cổ truyền Quân Đội  
Số kiểm soát : \_\_\_\_\_ Ngày sản xuất: \_\_\_\_\_ Hạn dùng: \_\_\_\_\_  
Nơi gửi mẫu : Viện Y học cổ truyền Quân Đội  
Yêu cầu kiểm nghiệm: Thẩm định tiêu chuẩn, Kiểm tra chất lượng  
Ngày nhận mẫu : 08/07/2020 Số đăng kí KN: 20/460TG  
Người nhận mẫu : Nguyễn Văn Hiếu  
Tiêu chuẩn thử : Tiêu chuẩn cơ sở  
**Tình trạng mẫu khi nhận và khi mở để kiểm nghiệm: Hộp 1 tuýp 20g thuốc mỡ màu vàng.**  
Nhân in rõ ràng.

THUẬT GIỚI	YÊU CẦU	KẾT QUẢ
1. Tính chất	Mỡ mềm, màu vàng, đồng nhất, mùi thơm đặc trưng	Đúng
2. Độ đồng nhất	Không được nhìn thấy các tiểu phân	Đạt
3. Định tính	Chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính của: <i>Phương pháp SKLM</i> - Đương quy <i>Phương pháp SKLM</i> - Bạch chỉ <i>Phương pháp SKLM</i> - Cốt toán bồ <i>Phương pháp SKLM</i> - Ngưu tất <i>Phương pháp SKLM</i> - Nghệ	Đúng Đúng Đúng Đúng Đúng
4. Định lượng	<i>Phương pháp HPLC</i> Hàm lượng Curcumin (C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub> ) trong chế phẩm không được thấp hơn 0,5mg/g	Đạt (0,52mg/g)
5. Thử kích ứng da	Không đáng kể	Đạt
6. Độ nhiễm khuẩn	Không có <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> trong 1g chế phẩm	Đạt

**Kết luận:** Mẫu THUỐC MỠ SINH CƠ số 2491/KNT- 20 đạt yêu cầu chất lượng theo tiêu chuẩn cơ sở.

Hà Nội, ngày 28 tháng 07 năm 2020  
**GIÁM ĐỐC**  
Trần Thanh Phương

\* Chỉ tiêu không trong danh mục phép thử được công nhận ISO/IEC:17025  
\*\* Chỉ tiêu sử dụng nhà thầu phụ thử nghiệm