

Đánh giá tác dụng của plasma lạnh trong điều trị liền vết thương trên mô hình thỏ đái tháo đường thực nghiệm

Evaluation of the efficacy of cold atmospheric plasma in promoting wound healing in an experimental diabetic rabbit model

Đào Đăng Linh¹, Thiều Ban Trang²,
Nguyễn Thế Anh², Nguyễn Thế Hoàng¹,
Nguyễn Phú Tuấn Anh² và Mai Đức Thuận^{1,*}

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Học viện Quân y

³Công ty Cổ phần Công nghệ Plasma Việt Nam

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng của plasma lạnh áp suất khí quyển (Cold Atmospheric Plasma: CAP) điều trị vết thương ở thỏ đái tháo đường (ĐTĐ). **Đối tượng và phương pháp:** 16 thỏ đực New Zealand trắng, gây ĐTĐ bằng alloxan monohydrate (100mg/kg). 30 ngày sau khi xác nhận thỏ ĐTĐ, tạo mô hình 06 vết thương hình tròn, đường kính 2,5cm trên lưng mỗi thỏ, đối xứng qua đường giữa: 03 vết thương bên trái (T) được điều trị thay bằng đắp nước muối sinh lý 0,9% (Nhóm chứng); 03 vết thương bên phải (P) được thay bằng như nhóm chứng và bổ sung chiếu plasma lạnh 30s/cm²/ngày (Nhóm điều trị). So sánh giữa hai nhóm về lâm sàng, tỉ lệ giảm kích thước vết thương (tại thời điểm N1, N4, N7, N11, N14, N18 và N21); kết quả mô bệnh học (tại N7, N14) và thời gian liền thương hoàn toàn. **Kết quả:** Nhóm điều trị cao hơn nhóm chứng ở điểm lâm sàng (từ N4 đến N14) và tỷ lệ giảm kích thước vết thương (từ N4 đến N11) ($p < 0,001$). Nhóm điều trị liền nhanh hơn nhóm chứng (16,75 so với 20,31 ngày, $p < 0,05$). Sự tái biểu mô và lượng mô hạt nhiều hơn tại ngày 7 và 14 ở nhóm điều trị ($p < 0,05$). **Kết luận:** CAP thúc đẩy quá trình liền vết thương ở thỏ ĐTĐ, đặc biệt trong giai đoạn viêm và tăng sinh.

Từ khóa: Plasma lạnh, thỏ thực nghiệm, đái tháo đường, liền vết thương.

Summary

Objective: To evaluate the therapeutic efficacy of cold atmospheric plasma (CAP) in accelerating wound healing in an experimental diabetic rabbit model. **Subject and method:** Sixteen healthy adult male New Zealand White rabbits were included. Diabetes mellitus was induced by intravenous injection of alloxan monohydrate (100mg/kg). On day 30 after confirmation of stable hyperglycemia, six circular full-thickness excisional wounds (2.5 cm in diameter) were created symmetrically across the dorsal midline. Three wounds on the left side served as controls and received standard daily dressing with 0.9% normal saline. The three wounds on the right side received the same dressing regimen plus daily CAP irradiation at 30s/cm². Clinical wound scores, percentage wound size reduction (assessed on days N1, N4, N7, N11, N14, N18, and N21), histopathological findings (days 7 and 14), and time to complete healing were compared between groups. **Result:** The CAP-treated group demonstrated significantly higher clinical wound scores from day N4 to N14 and greater wound contraction rates from day N4 to N11 compared with the control group ($p < 0.001$). The mean time to complete healing was significantly shorter in the CAP group (16.75 days) than in the control

Ngày nhận bài: 09/03/2026, ngày chấp nhận đăng: 27/3/2026

* Tác giả liên hệ: Thuanmd108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

group (20.31days, $p < 0.05$). Histopathological examination on days 7 and 14 revealed significantly better re-epithelialization and granulation tissue formation in the CAP-treated wounds ($p < 0.05$). *Conclusion:* Cold atmospheric plasma significantly accelerates diabetic wound healing, with the most prominent effects observed during the inflammatory and proliferative phases.

Keywords: Cold plasma, diabetes, wound healing, experimental rabbits

Danh mục viết tắt: Đái tháo đường (ĐTĐ). Cold Atmospheric Plasma - CAP.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các vết thương ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) thường chậm lành và có xu hướng diễn tiến mạn tính. Quá trình lành vết thương sinh lý vốn là một chuỗi sự kiện phức tạp, gồm các giai đoạn cầm máu, viêm, tăng sinh và tái cấu trúc mô. Ở người bệnh ĐTĐ, quá trình này bị rối loạn do nhiều cơ chế bệnh sinh: tình trạng viêm mạn tính kéo dài, stress oxy hóa tăng cao, suy giảm tái tạo mô, giảm tăng sinh tế bào và tổn hại tái cấu trúc nền ngoại bào¹. Bên cạnh đó, tăng đường huyết kéo dài còn làm tổn thương vi mạch, giảm tưới máu mô, kèm theo nhiễm trùng tái diễn, khiến vết thương khó liền và dễ tiến triển thành loét mạn tính, thậm chí hoại tử. Những đặc điểm này cho thấy nhu cầu cấp thiết về các liệu pháp điều trị mới hiệu quả hơn².

Hiện nay, nhiều công nghệ tiên tiến đã được áp dụng trong điều trị vết thương ĐTĐ, trong đó plasma lạnh áp suất khí quyển (Cold Atmospheric Plasma - CAP) đang nổi lên như một lựa chọn đầy tiềm năng³. Các nghiên cứu gần đây chứng minh CAP thúc đẩy lành vết thương qua nhiều cơ chế: Kích thích tái tạo mô, giảm viêm, tiêu diệt vi khuẩn và cải thiện vi tuần hoàn tại chỗ thông qua các loài phản ứng oxy-nitơ (RONS)^{4,5}. Những đặc tính này biến CAP thành liệu pháp không xâm lấn, an toàn, phù hợp cho vết thương mạn tính.

Tuy nhiên, tại Việt Nam, nghiên cứu về CAP chủ yếu tập trung vào vết bỏng hoặc vết thương cấp tính trên lâm sàng^{6,7}, thiếu cơ sở thực nghiệm để áp dụng cho loét ĐTĐ. Để lấp khoảng trống này, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả của CAP trong thúc đẩy lành vết thương trên mô hình thỏ ĐTĐ thực nghiệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu và điều kiện nuôi dưỡng: Nghiên cứu được thực hiện trên 16 thỏ New Zealand trắng, giống đực, khỏe mạnh, có trọng lượng dao động từ 2 đến 3kg. Thỏ được nuôi nhốt riêng biệt trong điều kiện môi trường tiêu chuẩn: nhiệt độ duy trì tại $22 \pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm khoảng 50-60%, với chu kỳ chiếu sáng nhân tạo 12 giờ sáng/12 giờ tối. Các đối tượng được cung cấp chế độ ăn tiêu chuẩn, uống nước tự do và được nuôi thích nghi với điều kiện thực nghiệm ít nhất 5 ngày trước khi bắt đầu nghiên cứu.

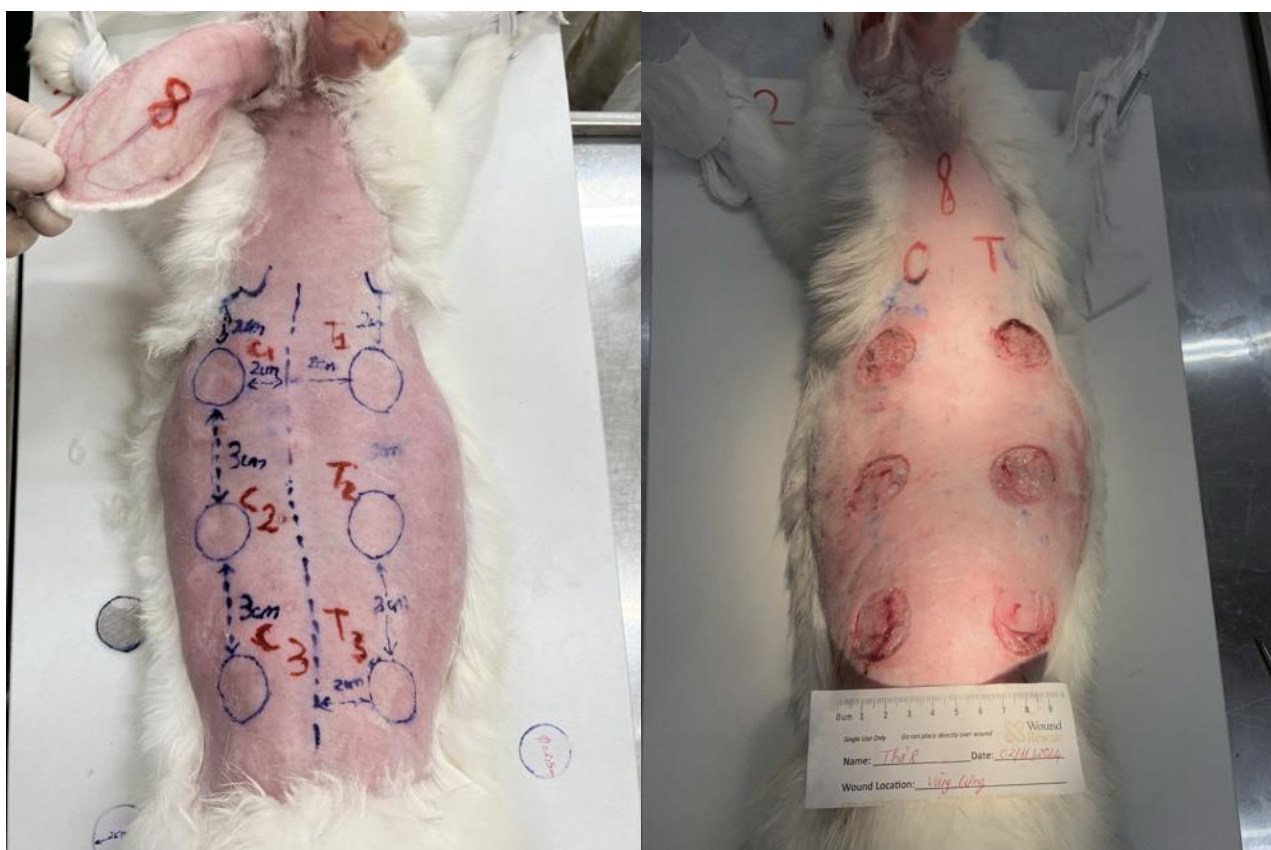
Tiêu chuẩn loại trừ và phúc lợi động vật: Các cá thể thỏ sẽ bị loại khỏi nghiên cứu nếu tử vong bất thường hoặc được chỉ định gây chết nhân đạo nhằm đảm bảo phúc lợi động vật khi xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng nghiêm trọng không thể kiểm soát.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu can thiệp có đối chứng.

Thiết lập mô hình gây ĐTĐ cho thỏ: Gây tổn thương tụy bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm alloxan monohydrate (100mg/kg), sau 72 giờ xác định mô hình thành công khi test đường huyết $> 13,9\text{mmol/l}$. Sau đó thỏ tiếp tục được nuôi trong thời gian tối thiểu 1 tháng trước khi tạo vết thương, trong thời gian nghiên cứu, áp dụng tiêm insulin khi nồng độ glucose $> 19,4\text{mmol/l}$ nhằm tránh đường máu cao quá mức⁸.

Thiết lập mô hình gây vết thương cho thỏ: Sau khi gây mê thỏ (Ketamine 40mg/kg IV, Xylazine 4 mg/kg IV) và gây tê tại chỗ (Lidocaine 1%). Dùng dao mổ cắt hết lớp da tạo 6 vùng vết thương hình tròn với đường kính 2,5cm đối xứng nhau qua đường giữa, ký hiệu C1, C2, C3 (nửa lưng bên trái - nhóm vết thương chứng) và T1, T2, T3 (nửa lưng bên phải - nhóm vết thương điều trị bằng plasma lạnh) từ trước ra sau. Mỗi vết thương cách đường giữa 2cm, các vết thương cách nhau 3cm (Hình 1).



Hình 1. Thiết kế và tạo mô hình vết thương trên lưng thỏ
(Nguồn: Tư liệu nghiên cứu)

Phân nhóm và điều trị: Sau khi gây vết thương, tiến hành thay băng tiêu chuẩn (bằng nước muối sinh lý 0,9%) cho tất cả các vết thương. Với nhóm chứng (C1, C2, C3), đắp gạc tẩm nước muối sinh lý sau khi thay băng xong. Với nhóm điều trị (T1, T2, T3), bổ sung chiếu CAP (máy PlasmaMed, Công ty Cổ phần Công nghệ Plasma Việt Nam, sản xuất tại Việt Nam với công suất > 50W, với tia plasma có đường kính 6mm, độ dài 8 - 13mm và nhiệt độ < 40°C (giấy chứng nhận số 243/QLCL/YCMB do Viện Trang thiết bị và công trình y tế cấp ngày 27/10/2014)). Đầu chiếu tia cách bề mặt vết thương 5 ± 7 mm, di chuyển đầu chiếu theo hình zigzag trên toàn bộ vết thương, thời gian chiếu: 30s/cm², tần suất: 01 lần/ngày cho đến khi liền vết thương.

Các chỉ số, biến số nghiên cứu:

Đặc điểm lâm sàng vết thương: Được đánh giá dựa trên thang điểm lâm sàng của Jamadagni và cộng sự với ba tiêu chí chính: (1) Tình trạng tiết

dịch/máu, (2) Trạng thái mép vết thương và (3) Sự hình thành vảy tiết. Mỗi tiêu chí được chấm theo thang điểm từ 1 đến 5, trong đó điểm càng cao biểu hiện mức độ phục hồi càng tốt. Tổng điểm lâm sàng dao động từ 3 đến 15 điểm⁹.

Tỷ lệ giảm kích thước vết thương: Sử dụng ảnh chụp vết thương có đặt thước đo chuẩn, xác định viền vết thương và đo kích thước bằng phần mềm ImageJ. Tỷ lệ giảm kích thước vết thương (%) = (kích thước vết thương ban đầu - kích thước vết thương ở thời điểm kiểm tra) $\times$ 100/(kích thước vết thương ban đầu).

Thời gian liền thương: Tính từ ngày gây vết thương đến khi biểu mô che phủ hoàn toàn vết thương.

Mô bệnh học vết thương: Lấy mẫu bệnh phẩm bằng cách dùng dao mổ lấy bỏ toàn bộ vết thương tương ứng như sau: Tại ngày 7 lấy vết thương C1 và T1, tại ngày 14 lấy vết thương C2, T2. Sau đó, các vết thương được khâu đóng bằng chỉ. Hai vết thương

C3, T3 được tiếp tục chăm sóc đến khi biểu mô hóa hoàn toàn. Các mẫu bệnh phẩm được đặt trên vật liệu lọc và được cố định trong 4% paraformaldehyde, sau đó được xử lý bằng các kỹ thuật mô học. Cắt lát 5 µm trên microtom. Đặt các lát cắt trên lam kính. Nhuộm các lát cắt bằng phương pháp nhuộm HE (hematoxylin - oesin). Đọc tiêu bản trên kính hiển vi quang học Leica DM1000 (Leica Microsystems, Đức), kết hợp với hệ thống camera kỹ thuật số Optika (Optika Italy) ở các độ phóng đại khác nhau (100x và 400x). Các chỉ tiêu được đánh giá bằng cách tính điểm bán định lượng theo thang điểm từ 0 đến 3 dựa trên hệ thống của Canan Sevimli-Gür gồm có tình trạng tái biểu mô (Từ 0 (không có) đến 3 (hoàn toàn và trưởng thành)), tăng sinh mạch máu (Từ 0 (không có) đến 3 (> 10 mạch/HMF)), lượng và độ trưởng thành mô hạt (Đánh giá mức độ lấp đầy và tính chất trưởng thành của mô liên kết từ 0 đến 3)10 và đếm số lượng tế bào viêm/HMF.

Xử lý số liệu: Số liệu nghiên cứu được quản lý và phân tích bằng phần mềm IBM SPSS Statistics phiên bản 26.0. Để so sánh điểm đánh giá lâm sàng vết

thương và tỷ lệ giảm kích thước vết thương theo thời gian giữa hai nhóm, sử dụng mô hình Generalized Linear Mixed Model (GLMM) với hàm liên kết Identity. Kết quả được trình bày dưới dạng trung bình ± sai số chuẩn (TB ± SE). Thời gian liền thương và các biến mô học định lượng có phân phối chuẩn được so sánh giữa hai vết thương trên cùng một cá thể bằng kiểm định Paired t-test, kết quả trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn (TB ± SD). Các biến mô học thứ bậc hoặc biến định lượng không có phân phối chuẩn được so sánh bằng kiểm định Wilcoxon signed-rank test, kết quả trình bày dưới dạng trung vị (Min - Max). Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Viện Nghiên cứu Y học Đỉnh Tiên Hoàng theo chứng nhận số IRB-A-2407 ngày 29 tháng 8 năm 2024. Quá trình nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Phẫu thuật Thực hành, Thực nghiệm - Học viện Quân y từ tháng 9/2024 đến tháng 2/2025.

III. KẾT QUẢ

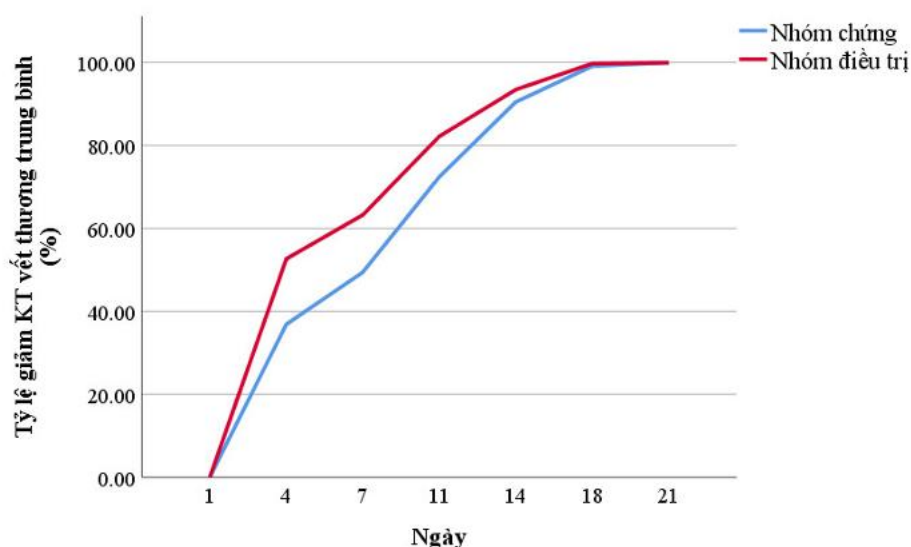
3.1. Điểm lâm sàng vết thương

Bảng 1. So sánh điểm đánh giá lâm sàng vết thương giữa hai nhóm

Nhóm VT Ngày	Điểm vết thương				p
	Nhóm chứng		Nhóm điều trị		
	n	TB ± SE	n	TB ± SE	
N1	48	3,00 ± 0,18	48	3,00 ± 0,18	1,000
N4	48	6,23 ± 0,18	48	7,42 ± 0,18	<0,001
N7	48	7,73 ± 0,18	48	8,90 ± 0,18	<0,001
N11	32	10,70 ± 0,20	32	12,01 ± 0,20	<0,001
N14	32	12,71 ± 0,20	32	13,88 ± 0,20	<0,001
N18	16	14,85 ± 0,27	16	14,98 ± 0,27	0,696
N21	16	14,93 ± 0,27	16	15,0 ± 0,27	0,853

Tại các thời điểm theo dõi từ N4 đến N14, điểm lâm sàng vết thương của nhóm điều trị đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Tuy vậy, từ thời điểm ngày 18 sau khi gây vết thương, sự khác biệt này không còn ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2. Tỷ lệ giảm kích thước vết thương



Biểu đồ 1. So sánh tỷ lệ giảm kích thước vết thương giữa hai nhóm

Tỷ lệ giảm kích thước vết thương ở nhóm điều trị cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê từ ngày 4 đến ngày 11 ($p < 0,001$). Cụ thể tại ngày 4, nhóm điều trị đạt tỷ lệ giảm $52,65 \pm 1,95\%$ so với $36,87 \pm 1,95\%$ ở nhóm chứng. Tại ngày 7, tỷ lệ này lần lượt là $63,23 \pm 1,95\%$ và $49,42 \pm 1,95\%$. Đến ngày 14, cả hai nhóm đều đạt ngưỡng hồi phục trên 90% (nhóm điều trị: $93,43 \pm 2,22\%$, nhóm chứng: $90,47 \pm 2,22\%$) và không còn sự khác biệt ý nghĩa ($p > 0,05$). Giai đoạn từ ngày 18 đến ngày 21, vết thương ở cả hai nhóm tiến sát trạng thái liền hoàn toàn.

3.3. Thời gian liền vết thương

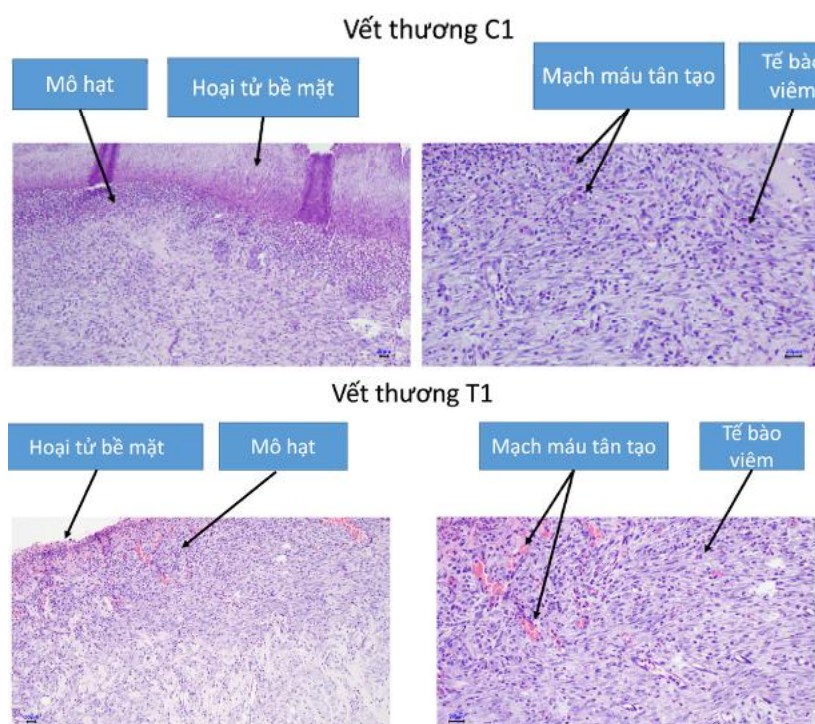
Nhóm vết thương điều trị CAP có thời gian liền hoàn toàn trung bình là $16,75 \pm 2,65$ ngày (14 - 22 ngày), thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng $20,31 \pm 2,44$ ngày (18 - 26 ngày) với $p < 0,001$.

3.4. Kết quả mô học vết thương

Bảng 2. So sánh kết quả mô học vết thương giữa hai nhóm tại thời điểm ngày 7 sau gây vết thương

Nhóm	Nhóm chứng (n = 16)	Nhóm điều trị (n = 16)	p
Chỉ tiêu			
Tái biểu mô hóa (Median (Min - Max))	1 (0 - 1)	1 (0 - 3)	0,014
Số lượng tế bào viêm (tế bào/HMF) (TB $\pm$ SD)	$67,69 \pm 37,70$	$48,00 \pm 26,93$	$< 0,001$
Số lượng mạch máu tăng sinh (mạch/HMF) (TB $\pm$ SD)	$13,44 \pm 7,50$	$20,06 \pm 6,83$	0,004
Lượng mô hạt (Median (Min - Max))	1 (0 - 3)	2,5 (1 - 3)	0,009
Độ trưởng thành mô hạt (Median (Min - Max))	2 (0 - 3)	2,5 (1 - 3)	0,070

Tại thời điểm ngày thứ 7 sau gây mô hình, nhóm điều trị cho thấy mức độ tái biểu mô hóa cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p = 0,014$). Số lượng mạch máu tăng sinh và lượng mô hạt ở nhóm điều trị cũng cao hơn, trong khi số lượng tế bào viêm ở nhóm điều trị giảm rõ rệt so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về độ trưởng thành mô hạt ($p = 0,070$).



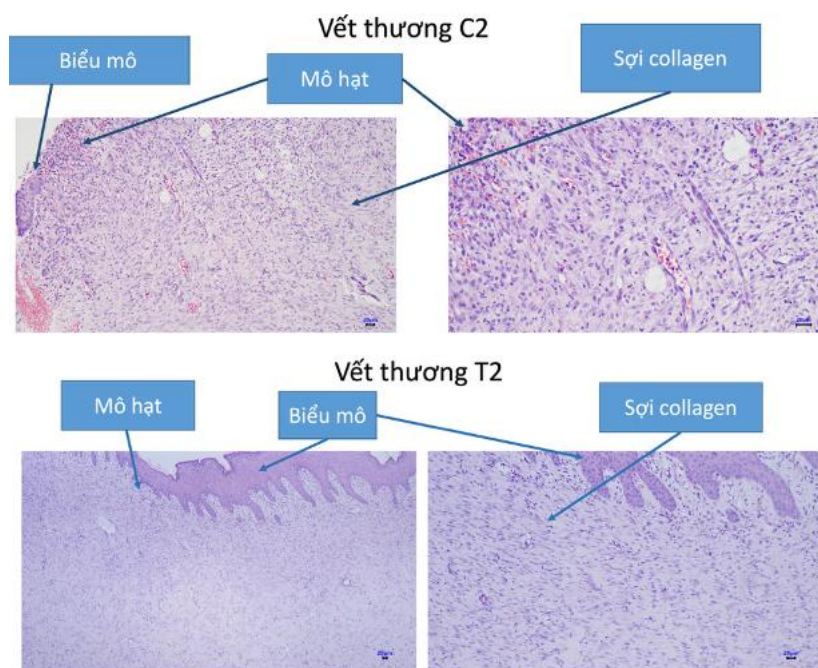
Hình 2. Hình ảnh nhuộm HE mô vết thương C1 và T1 tại ngày 7. (Nguồn: Tư liệu nghiên cứu)

Vết thương C1 có nhiều hoại tử bề mặt, lượng mô hạt vừa, chưa trưởng thành, ít mạch tân tạo và nhiều tế bào viêm. Vết thương T1 có ít hoại tử bề mặt, mô hạt nhiều, trưởng thành, có nhiều mạch tân tạo và tế bào viêm trung bình.

Bảng 3. So sánh kết quả mô học vết thương giữa hai nhóm tại thời điểm ngày 14 sau gây vết thương

Chỉ tiêu	Nhóm	Nhóm chứng (n = 16)	Nhóm điều trị (n = 16)	p
Tái biểu mô hóa (Median (Min - Max))		2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0,021
Số lượng tế bào viêm (tế bào/HMF) (Median (Min - Max))		24 (12 - 82)	15,50 (8 - 50)	0,001
Số lượng mạch máu tăng sinh (mạch/HMF) (Median (Min - Max))		15 (0 - 21)	18 (7 - 40)	0,244
Lượng mô hạt (Median (Min - Max))		2 (0 - 3)	3 (1 - 3)	0,021
Độ trưởng thành mô hạt (Median (Min - Max))		2 (1 - 3)	3 (1 - 3)	0,020

Tại thời điểm ngày thứ 14 sau gây mô hình, nhóm điều trị tiếp tục cho thấy xu hướng cải thiện rõ rệt quá trình tái tạo mô so với nhóm chứng. Mức độ tái biểu mô hóa ở nhóm điều trị cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p=0,021$). Đồng thời, lượng mô hạt ở nhóm điều trị đạt trung vị 3 (1 - 3) so với 2 (0 - 3) ở nhóm chứng ($p=0,021$) và độ trưởng thành mô hạt cũng cao hơn rõ rệt với trung vị 3 (1 - 3) so với 2 (1 - 3) ($p=0,020$). Số lượng tế bào viêm ở nhóm điều trị cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$). Không thấy có sự khác biệt đáng kể về số lượng mạch máu tăng sinh giữa hai nhóm ($p=0,244$).



Hình 3. Hình ảnh nhuộm HE mô vết thương C2 và T2 tại ngày 14 (Nguồn: Tư liệu nghiên cứu)

Tại ngày 14, vết thương C2 biểu mô hóa một phần, lượng mô hạt vừa, trưởng thành, có nhiều collagen nhưng non và sắp xếp còn lộn xộn. Nhưng vết thương T2 đã có lớp mỏng biểu mô hóa hoàn toàn, mô hạt đã trưởng thành, thoái triển và thưa hơn; xuất hiện sợi collagen trưởng thành, sắp xếp song song bề mặt da.

IV. BÀN LUẬN

Trong vật lý, plasma được coi là trạng thái thứ tư của vật chất bên cạnh các trạng thái rắn, lỏng và khí, được mô tả đầu tiên vào năm 1879 bởi nhà hóa học và vật lý người Anh William Crookes. Có nhiều cách để phân loại plasma, dựa vào áp suất có thể phân loại plasma áp suất khí quyển và plasma áp suất thấp; hoặc dựa vào nguồn điện cung cấp chia ra plasma của dòng điện xoay chiều và plasma của dòng điện một chiều; dựa vào ái lực điện tử của thành phần khí plasma thì chia ra plasma phóng điện dương và plasma phóng điện âm,... Thông thường, dựa vào mức độ ion hóa cùng nhiệt độ của electron và ion thì chia thành plasma nóng (trên 10.000K) và plasma lạnh. Trong đó, plasma lạnh sẽ có nhiệt độ gần với nhiệt độ phòng hơn, một số nghiên cứu gần đây đã có thể tạo ra plasma ổn định ở nhiệt độ 35 - 40°C ở áp suất khí quyển. Trong y học, plasma lạnh áp suất khí quyển (CAP) đã trở thành một công nghệ tiềm năng nhờ khả năng hoạt động ở nhiệt độ gần với nhiệt độ cơ thể, đảm bảo an toàn cho mô sống mà không gây tổn thương nhiệt.

Ứng dụng của plasma lạnh trong y học rất đa dạng, từ kháng khuẩn, hỗ trợ liền vết thương, đến điều trị ung thư và bệnh lý da liễu. CAP nổi bật với khả năng tiêu diệt vi khuẩn, nấm và virus nhờ tác dụng oxy hóa của RONS¹¹.

Trong nghiên cứu này, tác dụng điều trị liền vết thương của CAP trên mô hình vết thương ở thỏ đã thảo luận được đánh giá qua các chỉ tiêu lâm sàng và mô học. Kết quả cho thấy CAP mang lại hiệu quả đáng kể, đặc biệt trong giai đoạn đầu của quá trình lành vết thương.

Về mặt lâm sàng, nhóm điều trị CAP đạt điểm đánh giá vết thương cao hơn (thông qua các chỉ tiêu tình trạng tiết dịch, mép vết thương và hình thành vảy tiết) đáng kể so với nhóm chứng từ ngày thứ 4 (N4) đến ngày thứ 14 (N14), với ($p < 0,001$). Điều này phản ánh khả năng của CAP trong việc thúc đẩy quá trình lành vết thương, đặc biệt ở giai đoạn viêm và tăng sinh. Tỷ lệ giảm kích thước vết thương cũng cao hơn ở nhóm CAP tại các mốc thời gian đầu ($p < 0,001$) và thời gian liền vết thương hoàn toàn trung bình ngắn hơn đáng kể so với nhóm chứng

($p < 0,001$). Những kết quả này phù hợp với cơ chế tác dụng của CAP, bao gồm khả năng kháng khuẩn, kích thích tái tạo mô và cải thiện vi tuần hoàn nhờ các loài phản ứng oxy và nitơ (RONS) như H_2O_2 , O_3 và NO. Tuy nhiên, giai đoạn từ ngày 18 đến ngày 21 sự khác biệt về điểm lâm sàng giữa hai nhóm không còn ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy CAP có hiệu quả vượt trội chủ yếu ở giai đoạn đầu và giữa của quá trình lành vết thương, trong khi hiệu quả chưa khác biệt khi vết thương tiến tới giai đoạn tái tạo hoàn chỉnh.

Về mặt mô học, kết quả nghiên cứu cho thấy tiến trình tái tạo mô của vết thương có sự chuyển biến tích cực và nhất quán ở nhóm điều trị so với nhóm chứng qua hai mốc thời gian. Tại thời điểm ngày thứ 7, nhóm điều trị thể hiện ưu thế vượt trội trong việc kích thích các yếu tố nền tảng cho quá trình lành thương, đặc biệt là khả năng tăng sinh mạch máu ($20,06 \pm 6,83$ so với $13,44 \pm 7,50$, $p = 0,004$), giảm tế bào viêm ($48,00 \pm 26,93$ so với $67,69 \pm 37,70$, $p < 0,001$) và hình thành lượng mô hạt ($p = 0,009$). Điều này tạo tiền đề quan trọng cho giai đoạn tiếp theo, khi đến ngày thứ 14, dù các phản ứng cấp tính như tăng sinh mạch không còn sự khác biệt giữa hai nhóm ($p > 0,05$), thì nhóm điều trị lại ghi nhận sự vượt trội về chất lượng mô. Cụ thể, độ trưởng thành của mô hạt ở nhóm điều trị đạt mức cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($p = 0,020$), cho thấy quá trình tái cấu trúc tổ chức liên kết diễn ra bền vững hơn. Sự kết hợp giữa việc thúc đẩy sớm các yếu tố tái tạo (ngày 7) và củng cố độ trưởng thành mô (ngày 14) khẳng định hiệu quả của phương pháp điều trị trong việc rút ngắn thời gian và nâng cao chất lượng phục hồi vết thương trên mô hình thực nghiệm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của L O'Neill và cộng sự khi cho thấy tỷ lệ liền vết thương trên thỏ ĐTĐ đạt 34% sau 7 ngày với CAP, cao hơn nhóm chứng (16%)¹². Nghiên cứu của Jahandideh A và cộng sự trên mô lợi thỏ ĐTĐ cũng ghi nhận tăng sản xuất collagen và tân mạch, cho thấy giảm tế bào viêm rõ rệt hơn¹³. Nghiên cứu của von Woedtke T và cộng sự trên chuột ĐTĐ cũng ghi nhận tăng collagen và giảm vi

khuẩn, nhưng khác với nghiên cứu của chúng tôi, hiệu quả chống viêm của CAP trong nghiên cứu này chưa thật sự rõ ràng¹⁴.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy CAP mang lại hiệu quả đáng kể so với nhóm chứng ở nhiều khía cạnh, bao gồm cải thiện điểm lâm sàng (cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa ở các mốc từ ngày 4 đến ngày 14), rút ngắn thời gian liền vết thương ($16,75 \pm 2,65$ ngày, nhanh hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng $20,31 \pm 2,44$ ngày) và thúc đẩy các quá trình mô học quan trọng như tái biểu mô hóa, tăng sinh mô hạt và giảm tế bào viêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Falanga V (2005) *Wound healing and its impairment in the diabetic foot*. The Lancet 366(9498): 1736-1743. doi:10.1016/S0140-6736(05)67700-8
2. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A (2014) Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights. Adv Ther. Springer Healthcare 31(8): 817-836. doi:10.1007/s12325-014-0140-x
3. Gan L, Jiang J, Duan JW et al (2021) *Cold atmospheric plasma applications in dermatology: A systematic review*. J Biophotonics. 14(3): 202000415. doi:10.1002/JBIO.202000415;wgroup:string:publication
4. Brehmer F, Haenssle HA, Daeschlein G et al (2015) *Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm® VU-2010): Results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622)*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 29(1): 148-155. doi:10.1111/jdv.12490
5. Ding C, Huang P, Feng L et al (2020) *Immediate intervention effect of dielectric barrier discharge on acute inflammation in rabbit's ear wound*. AIP Adv 10(2). doi:10.1063/1.5139953
6. Hoàng Văn Tú (2019) *Đánh giá tác dụng của plasma lạnh trong điều trị vết thương bỏng nông và vùng lấy da*. Luận văn thạc sĩ, Học viện Quân y.

7. Hồ Mẫn Trường Phú, Nguyễn Đức Hạnh, Nguyễn Dương Minh Tuấn, Nguyễn Phù Đồng Phương (2024) *Nghiên cứu ứng dụng công nghệ plasma lạnh trong điều trị hỗ trợ làm lành vết thương bỏng*. Tạp chí Y học thảm họa và bỏng 4: 81-96.
8. Bacevic M, Rompen E, Radermecker R, Drion P, Lambert F (2020) *Practical considerations for reducing mortality rates in alloxan-induced diabetic rabbits*. Heliyon 6(6) doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04103
9. Jamadagni P, Jamadagni S, Mukherjee K, Upadhyay S, Gaidhani S, Hazra J (2016) *Experimental and histopathological observation scoring methods for evaluation of wound healing properties of Jatyadi Ghrita*. AYU (An international quarterly journal of research in Ayurveda) 37(3):222. doi:10.4103/ayu.ayu_51_17
10. Sevimli-Gür C, Onbailar I, Atilla P et al (2011) *In vitro growth stimulatory and in vivo wound healing studies on cycloartane-type saponins of Astragalus genus*. J Ethnopharmacol 134(3): 844-850. doi:10.1016/j.jep.2011.01.030
11. Kazemi A, Nicol MJ, Bilén SG, Kirimanjeswara GS, Knecht SD (2024) *Cold Atmospheric Plasma Medicine: Applications, Challenges, and Opportunities for Predictive Control*. Plasma. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 7(1): 233-257. doi:10.3390/plasma7010014
12. O'Neill L, Dobbryn P, Kulkarni M, Pandit A (2018) *Wound healing using plasma modified collagen*. Clin Plasma Med 12: 23-32. doi:10.1016/j.cpme.2018.10.002
13. Jahandideh A, Amini M, Porbagher H, Amini M (2021) *Evaluating the effect of cold plasma on the healing of gingival wound*. J Diabetes Metab Disord 20(1): 741-745. doi:10.1007/s40200-021-00810-6
14. Von Woedtke T, Emmert S, Metelmann HR, Rupf S, Weltmann KD (2020) *Perspectives on cold atmospheric plasma (CAP) applications in medicine*. Phys Plasmas. American Institute of Physics Inc 27(7). doi:10.1063/5.0008093.