

# TÁC DỤNG LIỀN VẾT THƯƠNG CỦA KEM EXI BEAUTY BÔI TẠI CHỖ TRÊN THỰC NGHIỆM

Phạm Thị Vân Anh, Bùi Thị Hương Thảo, Nguyễn Thị Thanh Loan✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng liền vết thương và ảnh hưởng toàn thân của kem EXI BEAUTY trên chuột cống trắng chủng Wistar gây tổn thương da. Chuột cống trắng được gây tổn thương da và bôi tại chỗ kem Contractubex liều 0,4 g/ngày hoặc kem EXI BEAUTY liều 0,2 hoặc 0,4 ml/ngày trong 10 ngày liên tục. Kết quả nghiên cứu cho thấy tại ngày thứ 10, diện tích tổn thương da của chuột lô bôi kem Exi Beauty liều 0,4 ml/ngày ( $0,39 \pm 0,13\text{cm}^2$ ) và lô bôi Contractubex ( $0,41 \pm 0,14\text{cm}^2$ ) nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $1,14 \pm 0,36\text{cm}^2$ ) và lô bôi kem Exi Beauty liều 0,2 ml/ngày ( $0,92 \pm 0,30\text{cm}^2$ ). Nồng độ hydroxyprolin trong da của chuột lô bôi kem Exi Beauty liều 0,4 ml/ngày ( $13,05 \pm 1,59 \text{mg/g da}$ ) và lô bôi Contractubex ( $12,76 \pm 2,39 \text{mg/g da}$ ) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $9,64 \pm 1,21 \text{mg/g da}$ ). Ngoài ra, kem Exi Beauty có tác dụng cải thiện mô bệnh học vùng da bị tổn thương. Ngoài ra, tình trạng chung, các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và hình thái vi thể gan, thận không có sự khác biệt giữa lô bôi kem EXI BEAUTY so với lô chứng sinh học tại thời điểm trước và sau 10 ngày khi bôi sản phẩm thử. Như vậy, kem EXI BEAUTY có tác dụng tăng liền vết thương và không gây độc tính toàn thân khi dùng đường bôi ngoài da trên chuột cống trắng gây tổn thương da.

**Từ khóa:** Kem EXI BEAUTY, liền vết thương, chuột cống trắng chủng Wistar.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Da là một trong những cơ quan chiếm trọng lượng lớn nhất của cơ thể và là lớp bảo vệ các bộ phận bên trong khỏi sự xâm hại và tác động trực tiếp từ bên ngoài. Vết thương trên da hình thành do các tác động vật lý, hóa học hoặc nhiệt độ gây phá vỡ biểu mô da. Khi da bị tổn thương, các hậu quả có thể gặp phải là nhiễm trùng, đau, viêm, rối loạn hoặc mất chức năng của vùng da tổn thương, có thể dẫn đến suy tạng nếu không được điều trị kịp thời.<sup>1,2</sup> Quá trình liền vết thương gồm các giai đoạn chính là giai đoạn viêm để chống lại sự xâm nhập của vi khuẩn vào bên trong vết thương, giai đoạn tăng sinh để hình thành mô hạt để làm đầy vết thương và cuối cùng là giai đoạn tái

cấu trúc.<sup>2</sup> Trong điều trị tổn thương da, các biện pháp kiểm soát nhiễm trùng; cắt lọc các mô bị tổn thương; ghép da đối với các tổn thương diện tích lớn và ở mức độ nặng hoặc cung cấp các yếu tố tăng trưởng đang được sử dụng để thúc đẩy quá trình liền vết thương. Tuy nhiên, các biện pháp trên chưa đáp ứng được cho tất cả các loại vết thương. Vì vậy, việc phát triển các phương pháp điều trị mới vẫn rất cần thiết. Trong những năm gần đây, các phương pháp được dùng để điều trị vết thương như liệu pháp nano, liệu pháp tế bào gốc, ghép da sinh học với trọng tâm là tái tạo da để đạt hiệu quả điều trị và hạn chế tác dụng không mong muốn đang được nghiên cứu và ứng dụng.<sup>3,4</sup>

Hiện nay, liệu pháp tế bào gốc trong điều trị vết thương ngoài da đang được nghiên cứu nhiều trên toàn thế giới. Tế bào gốc có tiềm năng lớn trong điều trị tổn thương da thông qua khả năng biệt hoá thành các tế bào khác nhau, sản xuất nhiều loại cytokin và yếu tố tăng

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Loan

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthanhloan@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 09/09/2024

Ngày được chấp nhận: 09/10/2024

trường quan trọng đối với quá trình liền vết thương.<sup>5</sup> Một số tế bào gốc đã được sử dụng trong điều trị tổn thương da gồm tế bào gốc trung mô, tế bào gốc phôi, tế bào gốc đa năng cảm ứng.<sup>4</sup> Trong những năm gần đây, việc sử dụng tế bào gốc từ thực vật trong điều trị tổn thương da đang là một hướng phát triển tiềm năng. Các dược liệu có đặc tính chống oxy hóa và chống viêm có khả năng được ứng dụng trong sản xuất tế bào gốc từ thực vật để tạo ra các sản phẩm thúc đẩy quá trình liền vết thương trên da.<sup>6</sup>

Kem EXI BEAUTY là một sản phẩm chứa tế bào gốc noãn của Rau má (*Centella asiatica*) được sản xuất tại Việt Nam hướng đến tác dụng tăng liền vết thương trên da. Tuy nhiên, đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng tăng liền vết thương của tế bào gốc noãn của Rau má một cách khoa học. Hơn nữa, việc dùng thuốc bôi ngoài da trên vết thương hở trong thời gian dài có nguy cơ gây độc tính toàn thân.<sup>7</sup> Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu nhằm đánh giá tác dụng liền vết thương và ảnh hưởng toàn thân của kem EXI BEAUTY bôi tại chỗ trên chuột cống trắng gây tổn thương da.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### **Sản phẩm nghiên cứu, thuốc chứng dương**

Sản phẩm nghiên cứu: Kem EXI BEAUTY chứa tế bào gốc noãn của Rau má (*Centella asiatica*). Nồng độ 1%. Lọ 10ml.

Thuốc chứng dương: Kem bôi Contractubex® được sản xuất bởi Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Đức. Mỗi týp chứa 10g gel. Contractubex chứa chiết xuất từ hành tây, allantoin và heparin.

#### **Dụng cụ, hoá chất và máy móc phục vụ nghiên cứu**

- Cloralhydrat (Shanghai Aladdin Biochemical Technology Co., Ltd.; Trung Quốc).

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (alanin aminotransferase); AST (aspartat aminotransferase); bilirubin toàn phần; albumin; cholesterol toàn phần; và creatinin của hãng Erba, định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ.

- Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Horiba Medical, định lượng trên máy phân tích huyết học ABX Micros 60 ES của hãng Horiba Medical (Pháp).

- Bộ dụng cụ phẫu thuật.

- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

#### **Động vật thực nghiệm**

Chuột cống chủng *Wistar*, cả hai giống, khoẻ mạnh, cân nặng  $180 \pm 20$ g. Chuột được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu với điều kiện nhiệt độ duy trì  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , độ ẩm không khí và ánh sáng thích hợp. Chuột được nuôi bằng thức ăn tiêu chuẩn và uống nước tự do theo nhu cầu tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

### 2. Phương pháp

Mô hình gây tổn thương da chuột cống trắng được tiến hành dựa trên nghiên cứu của Omale James và cộng sự.<sup>8</sup>

Chuột cống trắng cả hai giống được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (Chứng sinh học, n = 10): Không gây tổn thương da.

- Lô 2 (Mô hình, n = 10): Gây tổn thương da, để da liền tự nhiên trong 10 ngày.

- Lô 3 (Chứng dương, n = 10): Gây tổn thương da. Bôi kem Contractubex liều 0,2 g/vết thương/lần, 2 lần/ngày trong 10 ngày.

- Lô 4 (n = 10): Gây tổn thương da. Bôi kem EXI BEAUTY liều 0,2 ml/vết thương/lần, 1 lần/ngày trong 10 ngày.

- Lô 5 (n = 10): Gây tổn thương da. Bôi kem

EXI BEAUTY liều 0,2 ml/vết thương/lần, 2 lần/ngày trong 10 ngày.

### **Quy trình gây tổn thương da**

Chuột được cạo lông vùng da lưng. Trước khi gây mô hình, chuột được gây mê bằng cách tiêm màng bụng dung dịch cloralhydrat liều 250 mg/kg. Sát khuẩn vùng gây tổn thương bằng cồn 70°. Dùng dao mổ rạch một vết dọc bên cột sống chuột dài 5cm qua phần da và phần cơ của chuột. Vết rạch song song với cột sống, cách cột sống 1cm. Sau đó, khâu vết thương lại bằng chỉ khâu tự tiêu 3/0 và sát khuẩn vùng tổn thương bằng dung dịch povidon iod (biệt được Betadin®).

### **Các chỉ số nghiên cứu:**

- **Đánh giá diện tích vết thương:** Diện tích tổn thương được đánh giá tại thời điểm sau 10 ngày bôi sản phẩm thử/chứng dương. Diện tích được đo bằng cách chụp ảnh bằng máy kỹ thuật số ở cùng một ống kính và tiêu cự cho mọi chuột, đo diện tích bằng phần mềm ImageJ Basics ver 1.38 đã được Tổ chức Y tế Thế giới công nhận là phần mềm để đo diện tích cho các nghiên cứu y sinh học.

- **Đánh giá hình thái vi thể của da vùng bị tổn thương:** Tại ngày thứ 10 sau khi gây mô hình, chuột được gây mê bằng cách tiêm màng bụng dung dịch cloralhydrat liều 250 mg/kg, lấy mô bệnh học da tại vị trí tổn thương. Đánh giá cấu trúc da, tình trạng viêm, sự tăng sinh tế bào sợi, tăng sinh mạch máu, biểu mô hóa vết thương. Kiểm tra vi thể ngẫu nhiên da chuột gây tổn

thương da đối với 30% số chuột mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện 103.

- **Định lượng nồng độ hydroxyprolin tại mô tổn thương:** Cân khoảng 20 - 30mg mẫu da tại vị trí tổn thương của từng chuột trong các lô để định lượng nồng độ hydroxyprolin trong da. Quy trình định lượng nồng độ hydroxyprolin trong da được thực hiện theo phương pháp của Stegemann H và Stalder K.<sup>9</sup>

- **Đánh giá ảnh hưởng toàn thân của kem EXI BEAUTY dùng theo đường bôi ngoài da trên chuột cống trắng bị tổn thương da**

+ Tình trạng toàn thân, cân nặng.

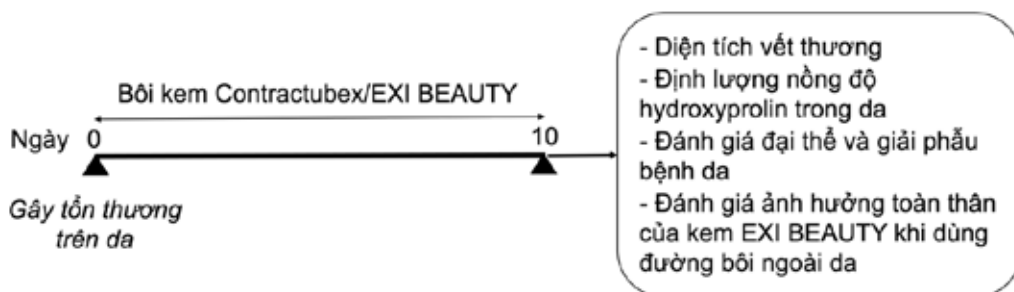
+ Chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

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

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

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

+ Mô bệnh học: Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện 103.



### Sơ đồ 1. Sơ đồ nghiên cứu

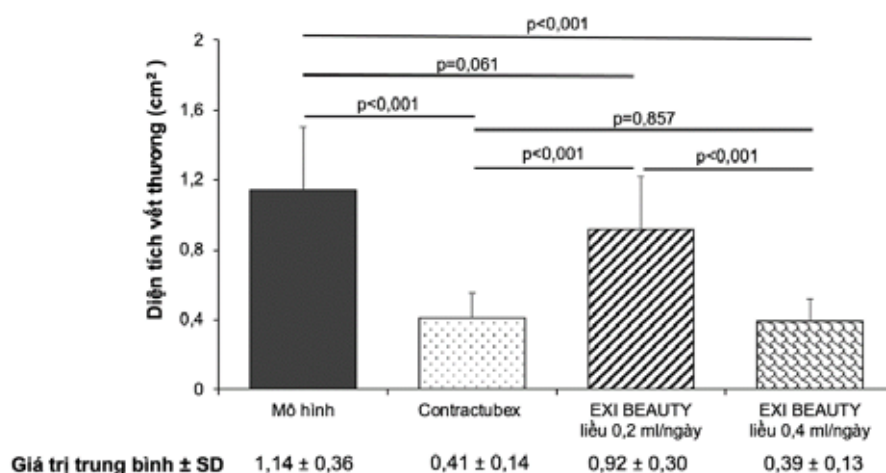
#### Xử lý số liệu

Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng SigmaPlot 12.0 (SYSTAT Software Inc, Richmond, CA, USA). Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD. Sự khác biệt giữa các nhóm được đánh giá bằng phương pháp phân tích phương sai một yếu tố (ONE

WAY ANOVA) sau đó sử dụng test hậu kiểm Student-Newman-Keuls để so sánh từng cặp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ

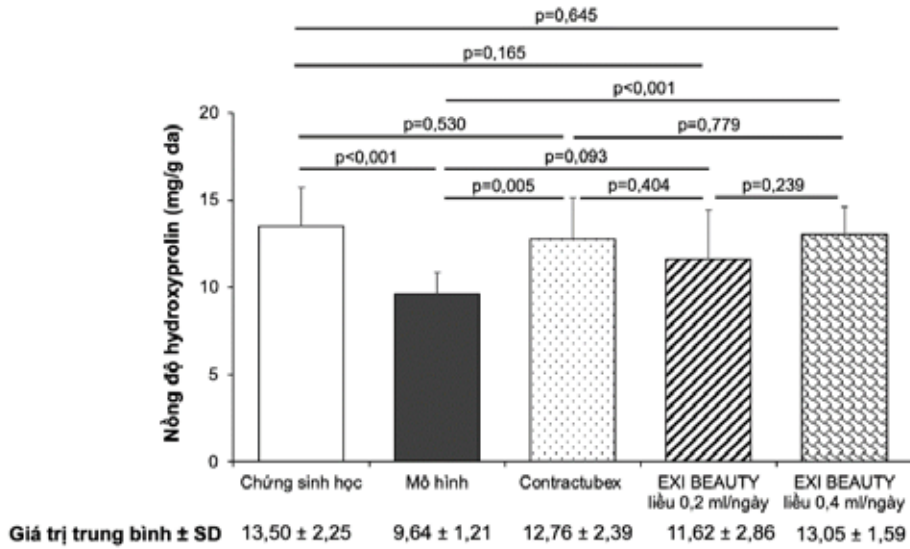
#### 1. Tác dụng tăng liền vết thương của kem EXI BEAUTY trên mô hình gây tổn thương da



**Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của kem EXI BEAUTY đến diện tích vết thương trên da chuột cống trắng tại ngày thứ 10 (Sử dụng ONE WAY ANOVA, hậu kiểm Student-Newman-Keuls)**

Kết quả Biểu đồ 1 cho thấy: Tại thời điểm sau 10 ngày gây mô hình, kem Contractubex liều 0,2 g/lần, 2 lần/ngày và kem EXI BEAUTY liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày thu hẹp diện tích vết thương rõ rệt so với lô mô hình, sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Không có sự khác biệt về diện tích vết thương trên da giữa lô bôi kem Contractubex liều 0,2 g/lần, 2 lần/ngày và kem EXI BEAUTY liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của kem EXI BEAUTY đến nồng độ hydroxyprolin trong da chuột tại ngày thứ 10**  
(Sử dụng ONE WAY ANOVA, hậu kiểm Student-Newman-Keuls)

Kết quả Biểu đồ 2 cho thấy: Sau 10 ngày gây mô hình, nồng độ hydroxyprolin trong da chuột lô mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Tại thời điểm sau 10 ngày gây mô hình, nồng độ hydroxyprolin của lô bôi kem Contractubex liều 0,2 g/lần, 2 lần/ngày tăng rõ rệt so với lô gây mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Nồng độ hydroxyprolin của lô bôi kem EXI BEAUTY liều 0,2 ml/lần, 1 lần/ngày có xu hướng tăng so với lô gây mô hình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ hydroxyprolin trong da chuột giữa lô bôi EXI BEAUTY và lô bôi Contractubex ( $p > 0,05$ ).

#### **Đánh giá đại thể và vi thể của da tại vùng tổn thương**

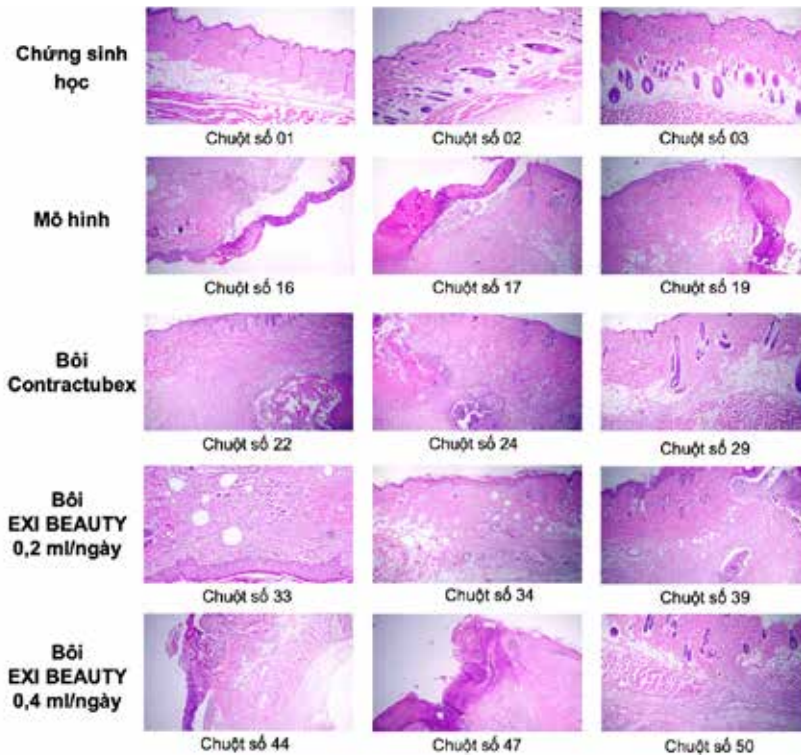
Sau 10 ngày gây mô hình, da của chuột lô mô hình vẫn chưa liền hoàn toàn vết thương. Vết thương da của chuột lô dùng chứng dương/sản phẩm thử đã liền, không còn tiết dịch. Diện tích da tổn thương của các lô dùng Contractubex và kem EXI BEAUTY cả 2 mức liều thu hẹp đáng kể so với lô mô hình tại cùng thời điểm.



**Hình 1. Hình ảnh da của chuột sau 10 ngày gây mô hình**

**Bảng 1. Đặc điểm vi thể da chuột vùng tổn thương sau 10 ngày nghiên cứu**

<b>Lô 1: Chứng sinh học</b>	Chuột số 01, 02, 03: Da rõ cấu trúc biểu bì da phủ biểu mô lát tầng có sừng hoá, rõ cấu trúc màng đáy, các thành phần phụ thuộc da trong chân bì. Da bình thường.
<b>Lô 2: Mô hình</b>	Chuột số 16, 17, 19: Da có vùng bị loét lớn, bề mặt đóng lớp vảy khô, dưới lớp vảy chứa chất hoại tử tơ huyết hồng cầu, nhiều tế bào viêm bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào. Thành và đáy ổ loét có nhiều mạch máu tân tạo các tế bào sợi.
<b>Lô 3: Bôi kem Contractubex 0,4 g/ngày</b>	Chuột số 22: Da có vùng bị loét, bề mặt đóng lớp vảy khô. Thành và đáy có nhiều mạch máu tân tạo các tế bào sợi. Biểu mô bờ loét có tầng sần. Chuột số 24: Da có vùng bị loét, bề mặt đóng lớp vảy khô. Thành và đáy có nhiều mạch máu tân tạo các tế bào sợi. Biểu mô bờ loét có tầng sần. Chuột số 29: Da có vùng sẹo xơ tăng sinh tế bào sợi xơ hoá đến sát lớp cơ, bề mặt phủ bởi các tế bào biểu mô vảy tăng sinh nhẹ.
<b>Lô 4: Bôi kem EXI BEAUTY 0,2 ml/ngày</b>	Chuột số 33: Da có vùng sẹo xơ tăng sinh tế bào sợi xơ hoá đến sát lớp cơ, bề mặt phủ bởi các tế bào biểu mô vảy tăng sinh nhẹ. Chuột số 34: Da có vùng sẹo xơ tăng sinh tế bào sợi xơ hoá đến sát lớp cơ, bề mặt phủ bởi các tế bào biểu mô vảy tăng sinh. Chuột số 39: Da có vùng bị loét, bề mặt đóng lớp vảy khô. Thành và đáy có nhiều mạch máu tân tạo các tế bào sợi. Biểu mô bờ loét có tầng sần.
<b>Lô 5: Bôi kem EXI BEAUTY 0,4 ml/ngày</b>	Chuột số 44: Da có vùng bị loét, bề mặt đóng lớp vảy khô. Thành và đáy có nhiều mạch máu tân tạo các tế bào sợi. Chuột số 47: Da có vùng bị loét, bề mặt đóng lớp vảy khô. Thành và đáy có nhiều mạch máu tân tạo các tế bào sợi. Biểu mô bờ loét có tầng sần. Chuột số 50: Da có vùng sẹo xơ tăng sinh tế bào sợi xơ hoá đến sát lớp cơ, bề mặt phủ bởi các tế bào biểu mô vảy tăng sinh.



Hình 2. Hình ảnh vi thể của da tại vùng tổn thương (HE, 400X)

## 2. Ảnh hưởng toàn thân của kem EXI BEAUTY dùng theo đường bôi ngoài da trên chuột cống trắng bị tổn thương da

### *Tình trạng chung của chuột và sự thay đổi thể trọng chuột*

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô chứng sinh học và 2 lô bôi sản phẩm thử hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô chuột cống trắng trong suốt thời gian nghiên cứu.

Bảng 2. Ảnh hưởng của EXI BEAUTY đến thể cân nặng cống trắng

Lô chuột	Cân nặng (gam)		p trước-sau
	Trước nghiên cứu	Sau 10 ngày	
Chứng sinh học	175,00 ± 13,74	195,50 ± 17,87	< 0,05
EXI BEAUTY liều 0,2 ml/ngày	172,00 ± 13,98	190,50 ± 14,62	< 0,05
p so với lô chứng	> 0,05	> 0,05	
EXI BEAUTY liều 0,4 ml/ngày	173,50 ± 12,48	190,00 ± 15,09	< 0,05
p so với lô chứng	> 0,05	> 0,05	

Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD. Sử dụng ONE WAY ANOVA, hậu kiểm Student-Newman-Keuls

Kết quả ở Bảng 2 cho thấy: Sau 10 ngày, trọng lượng chuột ở cả lô chứng sinh học và lô bôi kem EXI BEAUTY tăng so với trước khi nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê về mức độ thay đổi trọng lượng chuột giữa lô chứng sinh học và các lô bôi sản phẩm thử ( $p > 0,05$ ).

**Ảnh hưởng của kem EXI BEAUTY đến chức năng tạo máu**

**Bảng 3. Ảnh hưởng của EXI BEAUTY đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu**

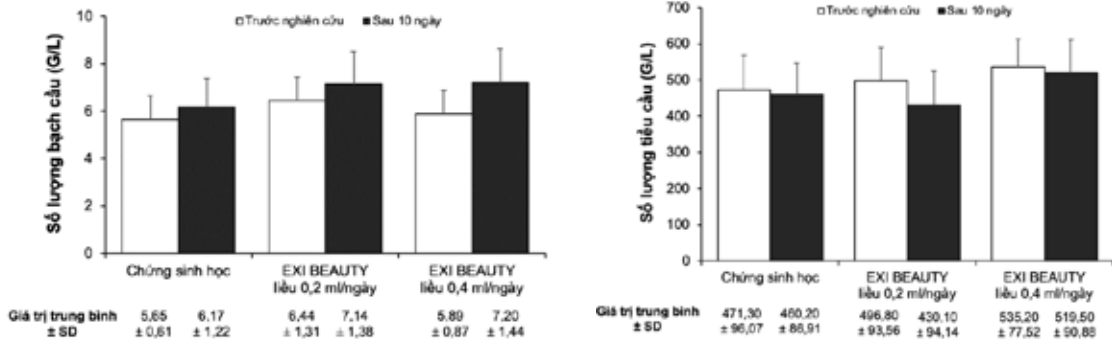
	Thời gian	Lô chứng sinh học (1)	EXI BEAUTY 0,2 ml/ngày (2)	EXI BEAUTY 0,4 ml/ngày (3)
<b>Số lượng hồng cầu (T/l)</b>	Trước nghiên cứu (a)	8,44 ± 1,33	8,80 ± 1,63	8,18 ± 0,79
	Sau 10 ngày (b)	8,30 ± 1,28	9,00 ± 1,29	8,51 ± 1,35
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05$			
<b>Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)</b>	Trước nghiên cứu (a)	11,21 ± 1,59	12,03 ± 1,54	10,83 ± 1,47
	Sau 10 ngày (b)	10,84 ± 1,47	11,90 ± 1,89	10,76 ± 1,49
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05$			
<b>Hematocrit (%)</b>	Trước nghiên cứu (a)	45,13 ± 7,40	48,46 ± 8,97	44,10 ± 6,08
	Sau 10 ngày (b)	43,83 ± 6,33	49,31 ± 9,66	43,66 ± 4,62
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05$			
<b>Thể tích trung bình hồng cầu (fl)</b>	Trước nghiên cứu (a)	53,50 ± 2,95	54,60 ± 1,07	54,00 ± 2,16
	Sau 10 ngày (b)	52,70 ± 2,26	53,80 ± 1,32	52,40 ± 1,65
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05$			

Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD. Sử dụng ONE WAY ANOVA, hậu kiểm Student-Newman-Keuls

Kết quả ở Bảng 3 cho thấy: Sau 10 ngày bôi kem EXI BEAUTY, số lượng hồng cầu, hàm

lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu ở cả 2 mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).





**Biểu đồ 3. Ảnh hưởng của kem EXI BEAUTY đến số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu**

(Sử dụng ONE WAY ANOVA, hậu kiểm Student-Newman-Keuls)

Kết quả ở Biểu đồ 3 cho thấy: Sau 10 ngày bôi kem EXI BEAUTY, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu ở cả 2 mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 4. Ảnh hưởng của EXI BEAUTY đến công thức bạch cầu trong máu chuột cống trắng**

Thời gian	Lô chứng sinh học (1)	EXI BEAUTY 0,2 ml/ngày (2)	EXI BEAUTY 0,4 ml/ngày (3)	
				Lympho (%)
	Sau 10 ngày (b)	73,25 ± 3,11	70,64 ± 3,18	69,98 ± 4,61
		$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05$		
Trung tính (%)	Trước nghiên cứu (a)	14,68 ± 5,27	14,44 ± 3,20	15,74 ± 4,86
	Sau 10 ngày (b)	14,72 ± 2,60	17,51 ± 3,92	17,88 ± 4,29
		$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{4-1} > 0,05$		

Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD. Sử dụng ONE WAY ANOVA, hậu kiểm Student-Newman-Keuls

máu chuột cống trắng ở cả 2 mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

Kết quả ở Bảng 4 cho thấy: Sau 10 ngày bôi kem EXI BEAUTY, công thức bạch cầu trong

**Ảnh hưởng của kem EXI BEAUTY đến mức độ hủy hoại tế bào gan**

**Bảng 5. Ảnh hưởng của kem EXI BEAUTY đến hoạt độ AST và ALT trong máu chuột cống trắng**

Thời gian	Lô chứng sinh học (1)	EXI BEAUTY 0,2 ml/ngày (2)	EXI BEAUTY 0,4 ml/ngày (3)	
				Hoạt độ AST (UI/l)
	Sau 10 ngày (b)	76,10 ± 9,68	78,10 ± 10,69	80,80 ± 7,27
		$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05$		

	Thời gian	Lô chứng sinh học (1)	EXI BEAUTY 0,2 ml/ngày (2)	EXI BEAUTY 0,4 ml/ngày (3)
<b>Hoạt độ ALT (U/l)</b>	Trước nghiên cứu (a)	30,00 ± 4,19	32,30 ± 5,72	31,80 ± 6,68
	Sau 10 ngày (b)	33,40 ± 4,97	35,60 ± 6,36	35,20 ± 7,28
$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05$				

Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD. Sử dụng ONE WAY ANOVA, hậu kiểm Student-Newman-Keuls

máu chuột ở cả 2 mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

Kết quả ở Bảng 5 cho thấy: Sau 10 ngày bôi kem EXI BEAUTY, hoạt độ AST và ALT trong

**Ảnh hưởng của kem EXI BEAUTY đến chức năng gan**

**Bảng 6. Ảnh hưởng của kem EXI BEAUTY đến nồng độ bilirubin toàn phần, nồng độ albumin, nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột**

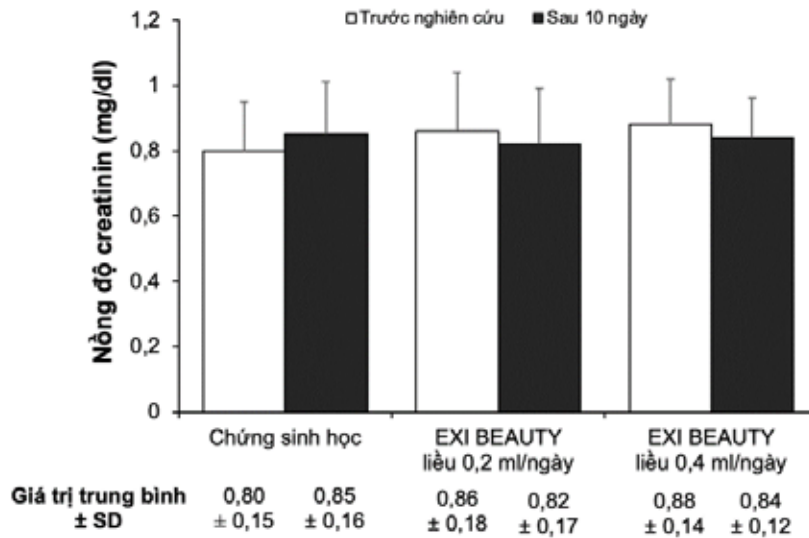
	Thời gian	Lô chứng sinh học (1)	EXI BEAUTY 0,2 ml/ngày (2)	EXI BEAUTY 0,4 ml/ngày (3)
<b>Bilirubin toàn phần (mmol/l)</b>	Trước nghiên cứu (a)	9,97 ± 0,63	9,71 ± 0,41	9,94 ± 0,85
	Sau 10 ngày (b)	9,72 ± 1,41	9,94 ± 0,95	9,78 ± 1,01
$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05$				
<b>Albumin (g/dL)</b>	Trước nghiên cứu (a)	2,69 ± 0,21	2,71 ± 0,21	2,65 ± 0,18
	Sau 10 ngày (b)	2,77 ± 0,23	2,70 ± 0,12	2,81 ± 0,17
$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05$				
<b>Cholesterol toàn phần (mmol/l)</b>	Trước nghiên cứu (a)	1,29 ± 0,22	1,35 ± 0,17	1,31 ± 0,15
	Sau 10 ngày (b)	1,32 ± 0,27	1,25 ± 0,25	1,23 ± 0,22
$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05$				

Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD. Sử dụng ONE WAY ANOVA, hậu kiểm Student-Newman-Keuls

albumin, cholesterol toàn phần ở cả 2 mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

Kết quả ở Bảng 6 cho thấy: Sau 10 ngày bôi kem EXI BEAUTY, nồng độ bilirubin toàn phần,

**Ảnh hưởng của EXI BEAUTY đối với chức năng thận**

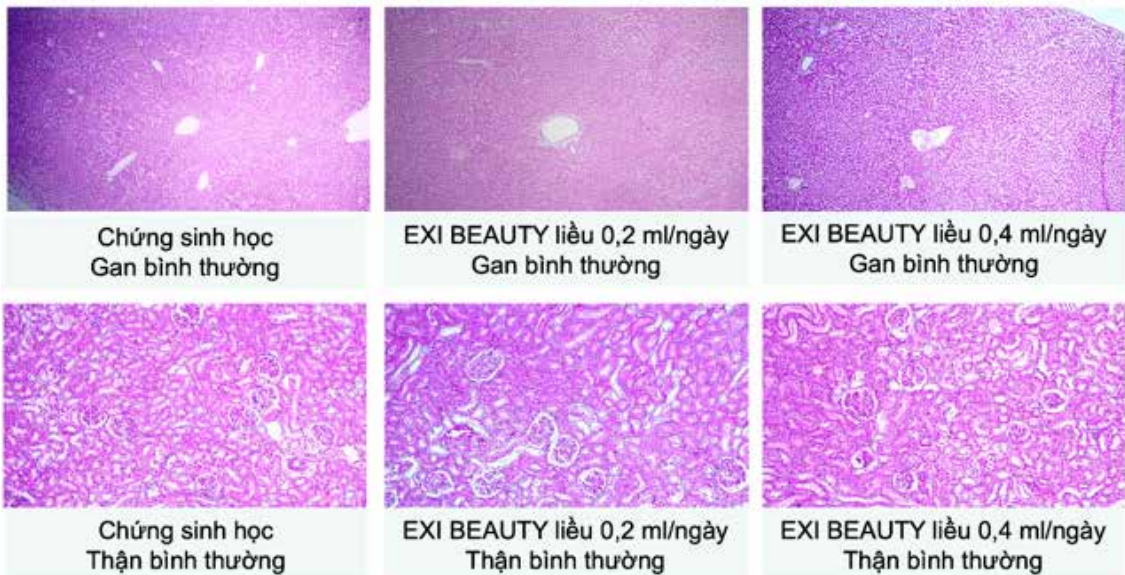


**Biểu đồ 4. Ảnh hưởng của kem EXI BEAUTY đến nồng độ creatinin trong máu chuột cống trắng**  
(Sử dụng ONE WAY ANOVA, hậu kiểm Student-Newman-Keuls)

Kết quả ở Biểu đồ 4 cho thấy: Sau 10 ngày bôi kem EXI BEAUTY, ở cả 2 lô trị, nồng độ creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

#### Hình ảnh giải phẫu vi thể

Không có sự khác biệt rõ rệt về mức độ tổn thương gan và thận của chuột trên hình ảnh giải phẫu bệnh.



**Hình 3. Hình ảnh vi thể gan và thận (HE, 100X)**

## IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng liền vết thương và ảnh hưởng toàn thân của kem EXI BEAUTY có thành phần là tế bào gốc trên chuột cống trắng chủng *Wistar* gây tổn thương da. Kết quả nghiên cứu cho thấy kem EXI BEAUTY bôi liều 0,2 và 0,4 ml/ngày có tác dụng làm liền vết thương thông qua việc làm giảm diện tích tổn thương, tăng nồng độ hydroxyprolin trong da và cải thiện mô bệnh học vùng da bị tổn thương. Đồng thời, kem EXI BEAUTY không gây độc tính toàn thân khi dùng đường bôi ngoài da trên chuột cống trắng gây tổn thương da.

Mô hình gây vết thương da trên chuột cống trắng trong nghiên cứu này tương tự với diễn biến của một vết thương rạch trên da được khâu lại. Các nguyên bào sợi có mặt ở mép vết thương giúp vết thương co lại. Sự tăng sinh và di chuyển của tế bào đáy sát mép vết thương dẫn đến biểu mô hóa. Máu tụ trong vết thương được thay bằng mô hạt gồm mao mạch và nguyên bào sợi mới. Mô sẹo cũng được hình thành với vai trò quan trọng của collagen. Trong quá trình liền vết thương trên da, collagen có khả năng kích thích các yếu tố tăng trưởng tạo mạch, di chuyển và tăng sinh tế bào biểu mô, dẫn đến tái tạo biểu mô và làm vết thương mau lành. Hydroxyprolin là một acid amin không thiết yếu, chủ yếu có trong collagen và một vài protein động vật khác. Hydroxyprolin được biết đến là một sản phẩm của quá trình hydroxyl hoá của prolin và là acid amin chính cấu tạo nên collagen, thành phần chính của mô liên kết. Do lượng hydroxyprolin có mặt chủ yếu trong collagen và chiếm tỉ lệ không cao trong các protein khác của cơ thể, chất này được sử dụng để định lượng collagen và đánh giá quá trình chuyển hóa collagen.<sup>10</sup> Tại thời điểm sau 10 ngày gây tổn thương, lượng hydroxyprolin trong da chuột lô mô hình thấp hơn rõ rệt so với

da chuột lô chứng sinh học, cho thấy có tình trạng giảm collagen rõ rệt ở các mô da không toàn vẹn. Mô da tổn thương ở chuột được bôi Contractubex có hàm lượng hydroxyprolin tăng cao rõ rệt so với lô mô hình, biểu hiện sự thúc đẩy lành vết thương nhanh chóng diễn ra, tương xứng với diện tích vết thương thu hẹp rõ rệt sau 10 ngày bôi sản phẩm thử. Kết quả này tương đồng với kết quả vi thể da với quá trình biểu mô hóa, hình thành sẹo và tái cấu trúc. Hiện nay, kem Contractubex là một loại kem bôi được sử dụng trong liền vết thương, giảm tạo sẹo xấu với ba thành phần chính là chiết xuất từ hành tây, allantoin và heparin. Chiết xuất từ hành tây ngăn chặn tình trạng viêm và tăng sinh tế bào với sự trợ giúp của flavonoid. Allantoin có tác dụng tiêu sừng giúp hòa tan lớp sừng giữ các tế bào lại với nhau và tăng độ mịn màng cho da, có tác dụng chống oxy hóa và chống viêm. Heparin có lợi với sự hình thành mạch máu nội mô. Kết quả của nghiên cứu này tương đồng với các tác dụng đã được chứng minh của kem bôi Contractubex.<sup>11</sup>

Kem EXI BEAUTY là sản phẩm chứa tế bào gốc non của Rau má (*Centella asiatica*) được sản xuất tại Việt Nam. Hiện nay, trên thế giới, liệu pháp tế bào gốc sử dụng trong điều trị vết thương ngoài da đang được tập trung nghiên cứu. Tế bào gốc có tiềm năng lớn trong biệt hoá thành các tế bào khác nhau, sản xuất nhiều loại cytokin và yếu tố tăng trưởng cần thiết cho việc kiểm soát tốt sự tái sinh các mô chức năng một cách an toàn và hiệu quả.<sup>4,5</sup> Đến nay, cơ chế chữa lành vết thương qua trung gian tế bào gốc vẫn còn trong quá trình nghiên cứu. Nhưng các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy những lợi ích của tế bào gốc trong điều trị liền vết thương.<sup>12,13</sup> Điều này mở ra các phương pháp điều trị mới trong tổn thương da. Hiện nay, một số tế bào gốc đã được sử dụng trong

điều trị tổn thương da gồm tế bào gốc trung mô, tế bào gốc phôi và tế bào gốc đa năng cảm ứng.<sup>4</sup> Những năm gần đây, việc sử dụng tế bào gốc từ thực vật trong điều trị tổn thương da đang là một hướng phát triển tiềm năng.<sup>14</sup> Tế bào gốc noãn thực vật là loại tế bào gốc được lấy từ phần noãn của cây. Các ưu điểm nổi bật của loại tế bào gốc này là khả năng biệt hoá thành bất kỳ loại tế bào, có vai trò quan trọng trong bảo vệ và tái tạo tế bào giúp thúc đẩy quá trình chữa lành và tái tạo da.<sup>6</sup> Các dược liệu có đặc tính chống oxy hóa và chống viêm thường được ứng dụng trong sản xuất tế bào gốc từ thực vật để tạo ra các sản phẩm thúc đẩy quá trình liền vết thương trên da. Rau má là một dược liệu được chứng minh có tác dụng chống oxy hoá, chống viêm, kháng khuẩn và tăng liền vết thương.<sup>15-17</sup> Trong một nghiên cứu gộp của Elena Arribas López và cộng sự, từ dữ liệu của bốn thử nghiệm lâm sàng, Rau má đã cho thấy tác dụng đẩy nhanh quá trình lành vết thương do quá trình hình thành mạch máu được cải thiện, kích thích sản xuất collagen typ I, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu. Bên cạnh đó, Rau má còn có tác dụng chống viêm thông qua giảm tác dụng của IL-1 $\beta$ , IL-6 và TNF- $\alpha$ .<sup>15</sup> Đây là cơ sở quan trọng của việc ứng dụng tế bào gốc từ noãn Rau má trong điều trị vết thương trên da. Đến nay, chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá tác dụng tăng liền vết thương của tế bào noãn Rau má. Kết quả nghiên cứu này cho thấy EXI BEAUTY liều 0,2 hoặc 0,4 ml/ngày làm giảm diện tích tổn thương, tăng nồng độ hydroxyprolin trong da và cải thiện mô bệnh học vùng da bị tổn thương so với lô mô hình. Như vậy tế bào gốc noãn của Rau má trong chế phẩm EXI BEAUTY có tác dụng tăng liền vết thương.

Ngoài ra, các thuốc bôi ngoài da cũng có khả năng gây tác dụng không mong muốn toàn thân nếu sử dụng trên vết thương hở và dài ngày

do tăng khả năng hấp thu thuốc vào vòng tuần hoàn.<sup>7</sup> Vì vậy, trong nghiên cứu này, ngoài đánh giá tác dụng liền vết thương, kem EXI BEAUTY còn được đánh giá nguy cơ gây độc tính toàn thân khi dùng sản phẩm đường bôi ngoài da. Kết quả nghiên cứu cho thấy kem EXI BEAUTY không gây ảnh hưởng đến chức phận tạo máu, không gây hủy hoại tế bào gan, không ảnh hưởng đến chức năng gan và chức năng thận của chuột bị tổn thương da. Như vậy, kem EXI BEAUTY là một sản phẩm tiềm năng trong điều trị tổn thương da.

## V. KẾT LUẬN

Kem EXI BEAUTY liều 0,2 ml/vết thương/lần, 2 lần/ngày có tác dụng tăng liền vết thương trên mô hình gây tổn thương da ở chuột cống trắng thông qua việc làm giảm diện tích tổn thương, tăng nồng độ hydroxyprolin trong da và cải thiện mô bệnh học. Đồng thời, sản phẩm này tương đối an toàn, không có độc tính toàn thân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Firdous SM, Sautya D. Medicinal plants with wound healing potential. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 2018; 13(1):41-52.
2. Kumar B, Vijayakumar M, Govindarajan R, et al. Ethnopharmacological approaches to wound healing exploring medicinal plants of India. *Journal of ethnopharmacology*. 2007; 114(2):103-113.
3. Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, et al. Innovative treatment strategies to accelerate wound healing: Trajectory and recent advancements. *Cells*. 2022; 11(15):2439.
4. Leavitt T, Hu MS, Marshall CD, et al. Stem cells and chronic wound healing: state of the art. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2016:7-27.
5. Kim JY, Suh W. Stem cell therapy for dermal wound healing. *International Journal of*

*Stem Cells*. 2010; 3(1):29-31.

6. Aggarwal S, Sardana C, Ozturk M, et al. Plant stem cells and their applications: special emphasis on their marketed products. *Biotechnology*. 2020; 10(7):291.

7. Alikhan FS, Maibach H. Topical absorption and systemic toxicity. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2011; 30(3):175-186.

8. James O, Victoria IA. Excision and incision wound healing potential of *Saba florida* (Benth) leaf extract in *Rattus norvegicus*. *International Journal of Pharmacy and Biomedical Research*. 2010; 1(4):101-107.

9. Stegemann H, Stalder K. Determination of hydroxyproline. *Clinica chimica acta*. 1967; 18(2):267-273.

10. Wang PH, Huang BS, Horng HC, et al. Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018; 81(2): 94-101.

11. Rafet O, Keskin E, Balkan MS, et al. Effects of topically applied Contractubex® on epidural fibrosis and axonal regeneration in injured rat sciatic nerve. *Turkish Neurosurgery*. 2023; 33(3): 437-446.

12. Kanji S, Das H. Advances of stem cell therapeutics in cutaneous wound healing and

regeneration. *Mediators of inflammation*. 2017; 2017(1): 5217967.

13. Farabi B, Roster K, Hirani R, et al. The efficacy of stem cells in wound healing: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(5): 3006.

14. Chen M, Przyborowski M, Berthiaume F. Stem cells for skin tissue engineering and wound healing. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. 2009; 37(4-5): 399-421.

15. Arribas-López E, Zand N, Ojo O, et al. A Systematic Review of the Effect of *Centella asiatica* on Wound Healing. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(6): 3266.

16. Witkowska K, Paczkowska-Walendowska M, Garbiec E, et al. Topical Application of *Centella asiatica* in wound healing: Recent insights into mechanisms and clinical Efficacy. *Pharmaceutics*. 2024; 16(10): 1252.

17. Sh Ahmed A, Taher M, Mandal UK, et al. Pharmacological properties of *Centella asiatica* hydrogel in accelerating wound healing in rabbits. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2019; 19(1): 213.

## Summary

### WOUND HEALING EFFECT OF TOPICAL EXI BEAUTY CREAM IN EXPERIMENTAL ANIMALS

This study investigated the wound-healing effects of EXI BEAUTY cream on skin injury in *Wistar* rats and their systemic toxicity. The rats were subjected to skin injury and topically treated with either Contractubex cream at 0.4 g/day or EXI BEAUTY cream at 0.2 or 0.4 ml/day for ten consecutive days. The results indicated that EXI BEAUTY cream significantly accelerated wound healing in rats. EXI BEAUTY cream significantly reduced the wound size, increased the hydroxyproline content in animals' skin, and improved the histopathological structure of the affected tissues. Additionally, EXI BEAUTY cream was deemed not to exert any systemic toxicity to the wounded animals by not influencing considerably the general condition, hematological parameters, renal and hepatic functions, and altering the histology of the liver and kidney after the ten-day treatment period. Thus, EXI BEAUTY cream stimulated wound healing by reducing the wound size, increasing the hydroxyproline content, and improving the histopathology of the damaged skin compared to the model group. Additionally, EXI BEAUTY cream did not cause systemic toxicity in wounded animals.

**Keywords:** EXI BEAUTY cream, wound healing, *Wistar* rats.