

## TỔNG QUAN VAI TRÒ EGF, VEGF TRONG LIỀN VẾT THƯƠNG VÀ ỨNG DỤNG

Nguyễn Ngọc Tuấn

Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Liên vết thương là một quá trình phức tạp, có sự tham gia của nhiều loại tế bào, xảy ra trên da, nhằm mục đích phục hồi hàng rào bảo vệ của cơ thể. Quá trình này bao gồm các nỗ lực phối hợp của nhiều loại tế bào như keratinocytes, fibroblasts, tế bào nội mô, đại thực bào và tiểu cầu. Sự di chuyển, xâm nhập vào nơi tổn thương, tăng sinh và biệt hóa của các tế bào này sẽ đạt đến đỉnh điểm trong một đáp ứng viêm, sự hình thành mô mới và cuối cùng là đóng vết thương.

Quá trình phức tạp này được thực hiện và điều chỉnh bởi một mạng tín hiệu phức tạp không kém, liên quan đến nhiều yếu tố tăng trưởng (GF), cytokine và chemokine. Đặc biệt quan trọng là họ yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF), họ yếu tố tăng trưởng biến đổi beta (TGF- $\beta$ ), họ yếu tố tăng trưởng fibroblast (FGF), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), yếu tố kích thích đại thực bào bạch cầu hạt (GM-CSF), yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu (PDGF), yếu tố tăng trưởng mô liên kết (CTGF), họ interleukin (IL), yếu tố hoại tử u TNF $\alpha$ .

Liên vết thương bao gồm một số giai đoạn chồng chéo: Đáp ứng viêm, hình thành mô hạt, tái biểu mô, hình thành ma trận và sửa chữa sẹo. Khi da bị tổn thương, hàng rào biểu bì bị phá vỡ, keratinocytes giải phóng IL-1, là tín hiệu đầu tiên cảnh báo các tế bào xung quanh để khu trú tổn thương. Các thành phần máu được giải phóng vào vị trí vết thương, kích hoạt

dòng thác đông máu. Cục máu đông được tạo ra để cầm máu và cung cấp một ma trận cho đáp ứng viêm tiếp theo. Tiểu cầu giải phóng hạt  $\alpha$ , trong đó tiết ra các yếu tố tăng trưởng như EGF, PDGF và TGF- $\beta$ . PDGF, cùng với các cytokine tiền viêm như IL-1 thu hút bạch cầu trung tính đến vết thương. Dưới tác dụng của TGF- $\beta$ , các tế bào đơn nhân chuyển thành đại thực bào để tăng cường phản ứng viêm và loại bỏ mô hoại tử. Đại thực bào bắt đầu phát triển vào mô hạt, giải phóng nhiều loại cytokine tiền viêm (IL-1 và IL-6), các GF (FGF, EGF, TGF- $\beta$  và PDGF).

Tiểu cầu giải phóng VEGF và FGF, kích hoạt các tế bào nội mô tăng sinh và tạo mạch máu. Quá trình này chủ yếu gồm tổng hợp, lắng đọng và tổ chức lại một ma trận ngoại bào mới (ECM). FGF, TGF- $\beta$  và PDGF kích thích fibroblast tập trung tại vết thương. TGF- $\beta$  và PDGF cũng khởi động những thay đổi về kiểu hình các tế bào này, chuyển đổi fibroblast thành các myoblast, sắp xếp dọc theo ranh giới của ECM để tạo ra lực co kéo, tạo điều kiện đóng vết thương.

Ngay sau khoảng 12 giờ tổn thương, quá trình tái biểu mô được bắt đầu. Các EGF, TGF- $\alpha$  và FGF kích thích sự di chuyển và tăng sinh tế bào biểu mô. Quá trình này bắt đầu bằng việc tương tác tế bào - tế bào và tế bào - chất nền, sau đó các tế bào keratinocytes phân cực và di chuyển qua ECM tạm thời. Sau khi đóng vết thương (100% biểu mô hóa), các tế bào keratinocytes trải qua sự phân tầng và biệt hóa để khôi phục lại hàng rào biểu bì. Sự hình thành ma trận đòi hỏi phải thay thế mô hạt bằng tái tạo mạch máu. Một khung collagen và elastin sẽ thay thế mô hạt. Khung này sau đó

---

Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Tuấn,  
Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác.  
Email: ngoctuan64@gmail.com

được bão hòa với proteoglycan và glycoprotein. Tiếp theo là tái tạo mô liên quan đến việc tổng hợp collagen mới qua trung gian TGF- $\beta$ , phá vỡ collagen cũ bằng PDGF. Sản phẩm cuối cùng của quá trình này là mô sẹo.

Các yếu tố tăng trưởng là các phân tử tín hiệu nội sinh điều chỉnh các phản ứng của tế bào cho quá trình liền vết thương, được tiết ra bởi tiểu cầu, bạch cầu, nguyên bào sợi và tế bào biểu mô. Các GF hoạt động bằng cách liên kết với các thụ thể màng hoặc bào tương; dẫn đến một loạt các sự kiện, kích hoạt bộ máy tế bào để tạo điều kiện cho vết thương mau lành. Ngay cả ở nồng độ thấp, các GF có thể có tác động rõ rệt đến môi trường vi mô vết thương, dẫn đến sự gia tăng nhanh chóng trong việc di chuyển tế bào, tăng sinh và biệt hóa.

Sự thành công của liền vết thương phụ thuộc vào các GF, cytokine và chemokine liên quan đến tích hợp phức tạp các tín hiệu, phối hợp các quá trình di chuyển của tế bào. Các polypeptide có hoạt tính sinh học gây nên sự thay đổi để tăng trưởng, biệt hóa và chuyển hóa của một tế bào đích. Chúng có thể hoạt động theo cơ chế paracrine, autocrine, juxtacrine hoặc endocrine và tác động đến hành vi của tế bào do sự gắn kết của chúng với các thụ thể bề mặt tế bào cụ thể hoặc gắn với protein ECM. Liên kết với các thụ thể này kích hoạt một loạt các sự kiện phân tử. Cuối cùng là sự liên kết các yếu tố phiên mã với các chất kích thích gen (gene promoter) điều hòa sự phiên mã của protein kiểm soát chu kỳ tế bào, sự di chuyển hoặc sự biệt hóa tế bào. Tổng quan này sẽ tóm tắt các yếu tố EGF và VEGF liên quan đến liền vết thương.

## 2. HỌ YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG BIỂU BÌ (EGF)

### 2.1. Khái niệm

EGF là họ yếu tố tăng trưởng đặc trưng nhất trong liền vết thương, bao gồm: EGF, EGF liên kết heparin (HB-EGF), TGF- $\alpha$ , epiregulin, ameraldulin, betacellulin, epigen, neuregulin-1 (NRG-1), NRG-2, NRG, NRG-4, NRG-5 và

NRG-6. Tập hợp protein này đã được nghiên cứu rộng rãi, ghi nhận vai trò tạo điều kiện tái biểu mô hóa bằng cách kích thích sự tăng sinh và di chuyển của keratinocytes; chịu trách nhiệm tăng độ bền kéo của da mới. Trong đó, các thành viên chính liên quan đến liền vết thương gồm EGF, TGF- $\alpha$  và EGF-HB. EGF do tiểu cầu, đại thực bào và fibroblasts tiết ra và hoạt động theo kiểu paracrine trên keratinocytes. EGF là một trong những phân tử tín hiệu quan trọng trong việc kích thích sự di chuyển của tế bào biểu mô; di chuyển nguyên bào sợi và sự co rút vết thương. Đặc biệt, EGF liên quan ba tác động sinh học quan trọng trong sửa chữa mô (tissue repair): bảo vệ tế bào (cytoprotection), phân chia (mitogenesis) và di tản (migration). Họ EGF, đặc biệt là EGF và TGF- $\alpha$  đóng vai trò chính trong việc chữa lành vết thương.

### 2.2. Thụ cảm thể của EGF

Các EGF liên kết với thụ thể EGF (EGFR), một loại protein tyrosine kinase xuyên màng, gây co nhỏ, tự phosphoryl hóa và tyrosine phosphoryl hóa protein này. Tất cả các yếu tố tăng trưởng này phát huy chức năng của chúng bằng cách liên kết với bốn thụ thể đặc hiệu: EGFR / ErbB1, HER2 / ErbB2, HER3 / ErbB3 và HER4 / ErbB4. Khi liên kết với GF, các thụ thể này tạo thành các homo- hoặc dị vòng. Trong lớp biểu bì khỏe mạnh của người, EGFR khu trú trong toàn bộ lớp biểu bì, tập trung ở lớp mầm. Ngoài ra, nó còn có ở một số nơi khác, chẳng hạn như chất đối kháng  $\beta$ -AR (catecholamines), angiotensin II và hCAP18 chống vi trùng. EGFR bằng một số con đường thúc đẩy di chuyển và tăng sinh tế bào. Các EGF liên kết với EGFR dưới dạng neo màng tế bào, thủy phân protein để tạo dạng hòa tan có hoạt tính sinh học. Các dạng xuyên màng cũng kích thích sự phát triển của các tế bào lân cận theo cách juxtacrine, cả hai dạng xuyên màng và dạng hòa tan có thể đóng vai trò trong liền vết thương. Việc cắt bỏ EGFR là cần thiết cho sự di chuyển keratinocyte. Kích hoạt EGFR dẫn

đến một số phản ứng sinh học, bao gồm di cư, tăng sinh, bảo vệ tế bào, biệt hóa tế bào và apoptosis. Đặc biệt, kích hoạt EGFR làm keratinocyte tăng sinh và di chuyển, đóng vai trò quan trọng trong quá trình tái biểu mô hóa vết thương. Trong liền vết thương, EGFR đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn tái tạo biểu mô (re-epithelialization) và trưởng thành (dermal maturation) của liền vết thương da.

### 2.3. EGF trong liền vết thương

- EGF tăng sau chấn thương cấp tính. EGF gây tăng sự di chuyển, phân chia và kích thích tế bào keratinocytes sản xuất ra các GF; do đó gây tăng biểu mô hóa, tăng độ bền kéo của vết thương. Cơ chế tác dụng là EGF làm tăng biểu hiện của keratins K6 và K16, tham gia vào quá trình truyền tín hiệu tăng sinh.

Ở vết thương mạn tính cho thấy mức độ giảm của EGF. EGFR được tìm thấy trong bào tương của keratinocytes thay vì màng. Sự khu trú sai vị trí của receptor có thể gây ức chế biểu mô hóa. EGF nhạy cảm với môi trường phân giải protein, MMP gây thoái biến EGF ngoại sinh và EGFR tại vết loét mạn tính.

- TGF- $\alpha$  là một thành viên khác của họ EGF, do tiểu cầu, keratinocytes, đại thực bào, fibroblasts và tế bào lympho tiết ra. TGF $\alpha$  hoạt động theo kiểu tự động trên tế bào keratinocytes, làm tế bào này tăng di chuyển và tăng sinh, tạo ra biểu hiện keratin K6 và K16. Mặc dù vai trò quan trọng, sự thiếu vắng của yếu tố tăng trưởng này không cản trở quá trình liền vết thương do được bù đắp bởi các GF khác trong gia đình EGF.

- HB-EGF do keratinocytes tiết ra cũng tăng ở vết thương cấp tính, hoạt động theo cơ chế tự tiết autocrine, liên kết với các phân nhóm EGFR như HER1 và HER4 thúc đẩy quá trình tái biểu mô hóa. In vivo, HB-EGF có vai trò như là một GF chính ở vết thương cấp, thúc đẩy sự di chuyển của keratinocyte, đặc biệt ở giai đoạn đầu của biểu mô hóa. Nghiên cứu in

vitro gần đây cho thấy nó vai trò trong sự hình thành mạch máu. HB-EGF là tác nhân kích thích phân chia (mitogen) fibroblasts và keratinocytes, đóng một vai trò quan trọng trong quá trình tạo mạch máu và mô hạt. HB-EGF có tác dụng hiệp đồng với IGF I có trong vết thương, kích thích tăng sinh keratinocyte.

- NDF $\alpha$ 2 kích thích di chuyển biểu bì, độ dày biểu bì và biệt hóa tế bào keratinocyte trong quá trình sửa chữa vết thương ở da theo cách thức paracrine.

Tóm lại, họ EGF tham gia vào liền vết thương da thông qua việc gây kích thích, tăng sinh và di tản các tế bào keratinocyte, tế bào nội mô và nguyên bào sợi; tạo điều kiện tái tạo da trong thời gian ngắn.

### 2.4. Viễn cảnh ứng dụng EGF trên lâm sàng

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy bổ sung EGF tại chỗ làm tăng biểu mô hóa, rút ngắn thời gian liền ở vết thương vùng lấy da, vết loét tĩnh mạch và loét chân do tiểu đường (DFU). Tuy nhiên, có thời kỳ do thiếu dữ liệu trên lâm sàng, nghi ngờ vai trò EGF trong phát triển ung thư, chất ức chế thụ thể EGF (EGFRi) là một liệu pháp chống ung thư đã cản trở đáng kể trị liệu này. Gần đây đã ghi nhận trở lại việc sử dụng EGF tại chỗ để điều trị các vết thương cấp tính và mạn tính (phát hiện mới cho thấy EGF không liên quan tới ung thư). EGF dễ bị suy thoái trong môi trường vết thương mạn tính. Những tiến bộ trong bào chế gel đã cho phép tăng sự ổn định, hoạt tính sinh học và giải phóng các phân tử để cải thiện đáng kể hiệu quả của EGF trong việc thúc đẩy chữa liền vết thương mạn tính [2].

Tác dụng chữa bệnh tiềm tàng của EGF luôn đi đầu trong nghiên cứu. EGF được ghi nhận là một chất chữa liền vết thương tuyệt vời do kích thích tăng trưởng, tăng sinh và biệt hóa tế bào da. Các biện pháp bổ sung như liệu pháp gen, polyme hoặc vật liệu nano, duy trì nồng độ EGF liên tục, ngăn chặn sự thoái biến

nhanh chóng của nó giúp thúc đẩy liền vết thương mạn tính.

### 3. YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG MẠCH MÁU (VEGF)

#### 3.1. Khái niệm

VEGF là một trong những phân tử proangiogen quan trọng nhất trên da, có vai trò trong sự phát triển của tóc, cũng như liên quan tới một số bệnh lý da (vẩy nến, ung thư da). VEGF cũng rất quan trọng để chữa liền vết thương da. VEGF thuộc về một họ các yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, bao gồm VEGF-A (là một protein liên kết dị hợp heperin, có trọng lượng 45kDa), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E và PlGF (yếu tố tăng trưởng nhau thai). Nhiều đồng phân (isoforms) của VEGF-A có thể được tạo ra thông qua ghép nối thay thế.

VEGF, ban đầu được xác định là yếu tố thẩm thấu mạch máu, có khả năng gây tăng tính thẩm mạch máu với hiệu lực cao hơn hàng nghìn lần so với histamine. Các nghiên cứu sau đó cho thấy VEGF là chất điều chỉnh tích cực mạnh khả năng tạo mạch và kích thích các chức năng tế bào nội mô (tăng sinh, di cư, biệt hóa và sống sót), cần thiết cho sự hình thành mạch máu mới. Mất bản sao của gen VEGF dẫn đến hiện tượng chết phôi ở giai đoạn đầu phát triển cho thấy tầm quan trọng của VEGF trong quá trình tạo tân mạch.

#### 3.2. Thụ cảm thể của VEGF

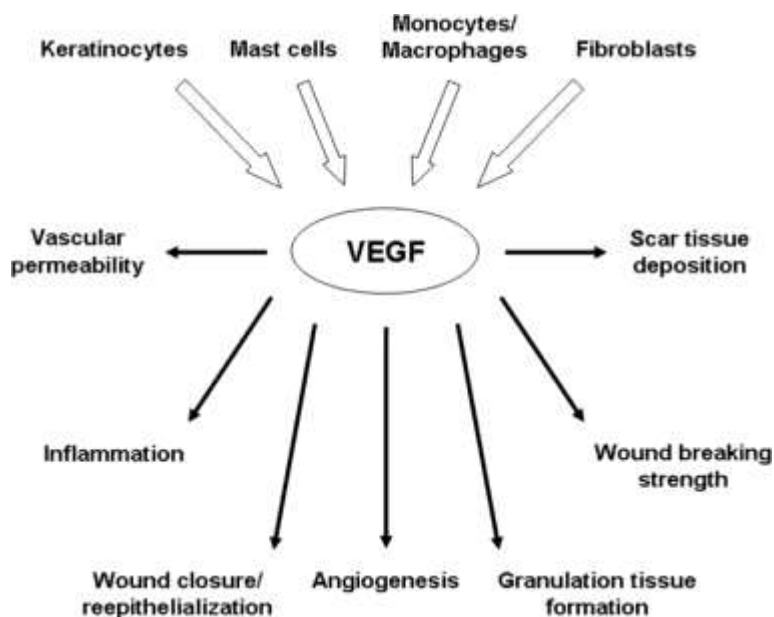
Các thành viên họ VEGF liên kết và kích hoạt các thụ thể tyrosine kinase nằm trên bề mặt tế bào. Chúng phát huy các chức năng sinh học của chúng bằng cách liên kết với ba thụ thể tyrosine kinase xuyên màng khác nhau: EGFR-1, VEGFR-2 và VEGFR-3. VEGF-A có khả năng liên kết với nhiều thụ thể, bao gồm thụ thể VEGF-1 (VEGFR-1) và thụ thể VEGF-2 (VEGFR-2), là những thụ thể tyrosine kinase. VEGFR-2 được cho là quan trọng hơn về mặt

kiểm soát chức năng và điều chỉnh sự hình thành tế bào nội mô. Khi liên kết với VEGF, quá trình phosphoryl hóa tyrosine trên VEGFR kích thích hoạt hóa protein kinase B, ức chế quá trình apoptosis và kích hoạt con đường protein kinase (MAPK) bằng mitogen, gây ra tăng sinh. Kích hoạt Src kinase kinase gây bám dính và bằng con đường MAPK dẫn đến sự di chuyển tế bào.

#### 3.3. Vai trò của VEGF trong liền vết thương

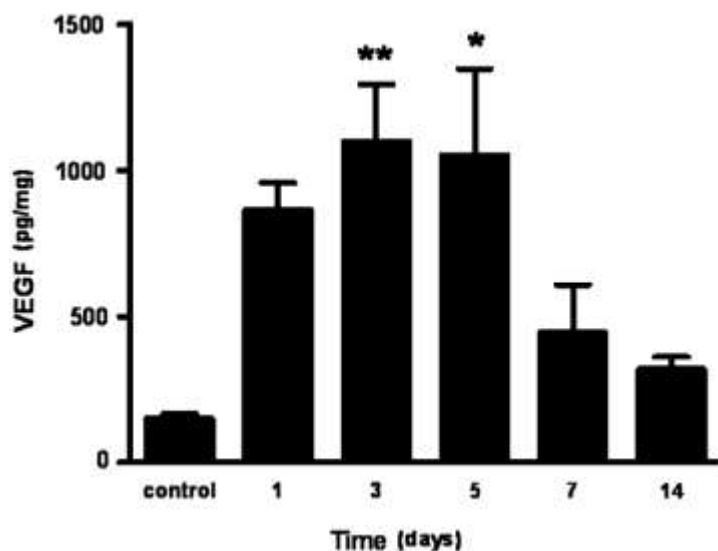
Có nhiều loại tế bào góp phần làm tăng VEGF sau chấn thương. Hoạt tính của VEGF từng được coi là đặc hiệu cho các tế bào nội mô lót bên trong các mạch máu, một phần do biểu hiện thụ thể VEGF (VEGFR) chủ yếu gặp ở các tế bào nội mô. VEGF thường biểu hiện ở mức độ thấp ở các tế bào keratinocytes biểu bì và tăng lên ngay khi da bị tổn thương. Thiếu VEGF trong các tế bào sừng gây chậm liền vết thương, giảm mật độ mạch và giảm tạo mô hạt. Ngoài ra, các tế bào như nguyên bào sợi hoạt hóa, tế bào mast và đại thực bào cũng biểu hiện VEGF ở da bị thương. Nguồn chính của VEGF ở các giai đoạn liền vết thương là đại thực bào và bạch cầu mono đơn nhân (hình 1).

Thiếu oxy gây tăng VEGF trong quá trình liền vết thương. Nồng độ oxy thấp ở da bị thương kích hoạt yếu tố phiên mã HIF, dẫn đến sao chép gen VEGF. Chất oxy hóa như hydro peroxide và một loạt các chất trung gian khác được tạo ra tại vết thương, chẳng hạn như EGF, KGF, TGF, TNF cũng kích thích keratinocytes sản xuất VEGF. Fra-1, một thành viên của họ nhân tố phiên mã Fos đóng vai trò điều chỉnh tiêu cực phiên mã VEGF trong liền vết da. Nồng độ VEGF thấp bất thường dẫn tới tuần hoàn hóa vết thương không đủ (hay gặp ở vết thương mạn tính hoặc ở bệnh nhân dùng thuốc điều trị ung thư gây ngăn chặn hoạt động của VEGF).



Hình 1. Sơ đồ nguồn gốc, tác dụng của VEGF trong liền vết thương [4]

VEGF mRNA và protein tăng sớm sau chấn thương da. Nồng độ VEGF tăng và duy trì ở mức cao trong ít nhất một tuần trong các vết thương phẫu thuật (hình 2).



Hình 2. Thay đổi nồng độ VEGF (pg/g) mô da trong tổn thương do murine.  
VEGF bắt đầu tăng sau chấn thương 1 ngày so với da lành.  
VEGF tăng đáng kể sau 3 và 5 ngày và trở về bình thường hóa trong khoảng từ 7 đến 14 ngày [4]

### ***VEGF và đáp ứng trong giai đoạn cấp tính của liền vết thương***

Liền vết thương được bắt đầu bằng cầm máu và viêm cấp, trong đó có vai trò quan trọng của tế bào nội mô. Tương tác tế bào - tế bào và bộc lộ các phân tử bám dính cho phép các tế bào nội mô tạo điều kiện cho các tế bào viêm di chuyển tới mô tổn thương. VEGF gây cảm ứng mạnh mẽ tới tính thấm mạch máu da. VEGF cũng ảnh hưởng đến sự tương tác giữa các tế bào nội mô và các tế bào viêm. VEGF làm tăng sự lăn và bám dính bạch cầu trên nội mạc do tác động tới biểu hiện các selectin và các phân tử bám dính giữa các tế bào nội mô; làm tăng khả năng lưu thông các tế bào viêm từ máu vào mô. VEGF cũng làm tăng số lượng tế bào mast của da, huy động đại thực bào tới da tổn thương.

### ***VEGF trong giai đoạn tăng sinh của liền vết thương***

Giai đoạn tiếp theo của liền vết thương là giai đoạn tăng sinh tế bào mạnh mẽ, lắng đọng và tái tạo ma trận ngoại bào (extracellular matrix ECM), cuối cùng là hình thành sẹo. keratinocytes tăng sinh và di chuyển để sửa chữa hàng rào biểu bì trong quá trình tái biểu mô. Sửa chữa lớp chân bì cũng bắt đầu với sự hình thành mô hạt rất giàu tế bào viêm, nguyên bào sợi và mạch máu mới.

VEGF làm tăng tính thấm của mạch máu bằng cách tăng thấm và độ dẫn thủy lực, cho phép rò rỉ fibrinogen và fibronectin, cần thiết cho sự hình thành ECM tạm thời. VEGF là một mitogen đặc hiệu tế bào nội mô mạch máu mạnh, kích thích tăng sinh tế bào nội mô, tăng tính thấm của vi mạch và điều hòa một số thụ thể integrin nội mô trong quá trình mọc lên của các mạch máu mới. VEGF cũng hoạt động như một yếu tố sống còn cho các tế bào nội mô bằng cách gây ra biểu hiện tế bào lympho, tế bào B protein chống apoptotic [5].

Quá trình này dẫn đến sự gia tăng tạm thời số lượng mạch máu tại vị trí tổn thương. Sự hình thành mạch, phát triển các mạch máu mới từ các mạch hiện có đóng vai trò quan trọng trong liền vết thương. Phục hồi lưu lượng máu đến các mô bị tổn thương nhằm cung cấp oxy và chất dinh dưỡng cần thiết để hỗ trợ sự tăng trưởng và chức năng của các tế bào phục hồi. Một loạt các GF, cytokine và chất trung gian lipid được tạo ra để đáp ứng với chấn thương có thể kích thích sự hình thành mạch.

Một trong những yếu tố trung gian proangiogen quan trọng nhất là VEGF hoặc VEGF-A. Mức VEGF đủ được cho là cần thiết để chữa lành vết thương thích hợp. VEGF kích thích tạo mạch, ảnh hưởng đến việc đóng vết thương và sửa chữa biểu bì, tạo mô hạt. VEGF còn ảnh hưởng đến sức mạnh vết thương, do ảnh hưởng tới sản xuất collagen hoặc sự sắp xếp của collagen lắng đọng. Khiếm khuyết quá trình tạo mạch thường liên quan đến sự chậm lành vết thương. Vết thương mạn tính (loét tiểu đường hoặc tĩnh mạch) có dấu hiệu đặc trưng mạch máu kém. Hoạt động suy giảm của VEGF dẫn đến tạo mạch không hiệu quả, nguyên nhân có thể do suy giảm của VEGF, do hoạt động protease cao bất thường hoặc vô hiệu hóa VEGF do nồng độ VEGFR-1 hòa tan cao.

### ***VEGF và hình thành sẹo***

Trong giai đoạn cuối của quá trình sửa chữa, nguyên bào sợi tiếp tục lắng đọng collagen và các protein ECM khác, tái tạo lại ma trận collagen chưa trưởng thành thành mô sẹo trưởng thành. VEGF góp phần vào việc sản xuất mô sẹo. Sẹo bất thường như sẹo phì đại và sẹo lồi có biểu hiện mức độ cao của VEGF. Cơ chế chưa rõ, có thể VEGF thúc đẩy sự hình thành mô sẹo gián tiếp dựa trên khả năng kích thích sự hình thành mạch; tuy nhiên, VEGF cũng làm tăng số lượng tế bào viêm, ảnh hưởng trực tiếp đến hoạt động nguyên bào sợi da.

### **Tác dụng trực tiếp của VEGF đối với Keratinocytes**

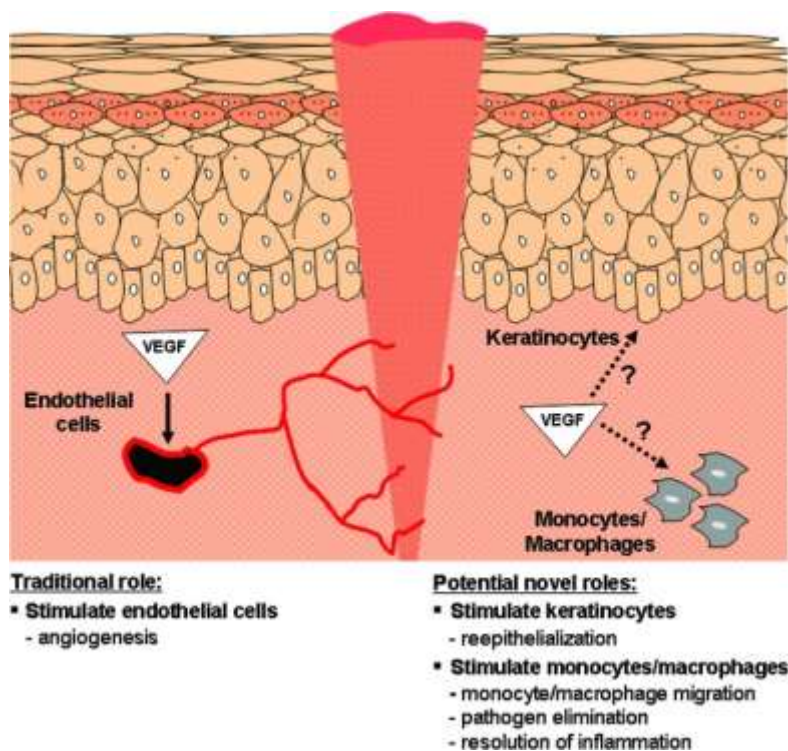
VEGF do keratinocytes biểu bì sản xuất theo cách thức paracrine, kích thích các tế bào nội mô mạch máu chân bì. VEGF có thể làm tăng sinh, kích thích sự di chuyển của keratinocytes. VEGFR-1 và NRP-1 điều chỉnh chức năng keratinocyte bảo đảm khả năng sống sót khi bị chiếu tia cực tím in vivo (hình 3).

### **Tác dụng trực tiếp của VEGF đối với bạch cầu đơn nhân / đại thực bào**

VEGFR-1 và VEGF làm tăng sự di chuyển các tế bào đơn nhân và đại thực bào tới vết thương. VEGF kích thích sự hấp thu của các tế

bào chết hoại bằng đại thực bào thông qua VEGFR-1, giải quyết tình trạng viêm. VEGF gây ra apoptosis đại thực bào thông qua việc điều chỉnh tăng TNF $\alpha$ , loại bỏ đại thực bào trong giai đoạn muộn.

Ở vết thương mạn tính (loét ứ đọng tĩnh mạch mạn tính), nồng độ VEGF tăng cao trong tuần hoàn, do thiếu oxy làm tăng tính thấm của mạch máu, trao đổi khí bị tổn thương, cuối cùng làm giảm các GF ở vết thương. Nồng độ protease cao, MMP và chất hoạt hóa plasminogen loại urokinase tăng. Đồng thời, chất ức chế protease giảm (ví dụ chất ức chế hoạt hóa plasminogen-2). Hoạt động protease quá mức làm suy giảm các GF và phá hủy mô hạt.



Hình 3. Tác dụng của VEGF: Kích thích tạo mạch thông qua thụ thể VEGFR ở tế bào nội mạc; tác dụng tới keratinocyte biểu bì và tế bào tủy như monocyte/macrophage [4].

### **3.4. Một số VEGF quan trọng tới liền vết thương**

- VEGF-A do keratinocytes, tế bào nội mạc, fibroblast, tế bào cơ trơn, tiểu cầu, bạch

cầu trung tính và đại thực bào tiết ra. Nó liên kết với các thụ thể bề mặt tyrosine kinase Flt-1 (thụ thể VEGF-1) và KDR (thụ thể VEGF 2) ở bề mặt nội mô của các mạch máu. Flt-1 là cần thiết cho việc tổ chức lại các mạch máu, trung

gian làm tăng tính thấm của thành mạch, làm bộc lộ MMP ở tế bào cơ trơn mạch máu, tạo các protein chống lại quá trình chết tế bào. KDR là một chất trung gian của hóa ứng động, tăng sinh và biệt hóa tế bào nội mô. VEGF-A giữ vai trò điều tiết chính của sự vận mạch và sự tạo mạch trong quá trình phát triển, tham gia vào quá trình liền vết thương.

Ở vết thương cấp tính, VEGF-A có vai trò quan trọng trong liền vết thương, thúc đẩy sớm quá trình tạo mạch; đặc biệt thúc đẩy sự di chuyển, tăng sinh tế bào nội mô. VEGF-A phiên mã và bài tiết cùng với thụ thể của nó (VEGFR) tăng lên ở vết thương cấp tính. Sau khi bị thương, tiểu cầu kích hoạt giải phóng VEGF-A. Đại thực bào giải phóng VEGF-A, giải phóng TNF $\alpha$ , làm lộ VEGF ở keratinocytes và fibroblasts. Các cytokine và các GF khác hoạt động như các yếu tố paracrine tăng cường biểu hiện VEGF-A bao gồm TGF $\beta$ 1, EGF, TGF $\alpha$ , KGF,  $\beta$ FGF, PDGF-BB, và IL-1 $\beta$ . Tình trạng thiếu oxy gây rối loạn chuyển hóa là tác nhân chính dẫn tới giải phóng VEGF-A. Kết quả tạo mạch máu phục hồi tưới máu mô, thiết lập lại vi tuần hoàn và tăng cung cấp oxy tại vết thương. Đặc biệt, tình trạng hypoxia tăng cường biểu hiện VEGFA ở bạch cầu đơn nhân, fibroblasts, keratinocytes, tế bào cơ tim và tế bào nội mô. Nó cũng làm tăng sự biểu hiện của thụ thể Flt-1 trên các tế bào nội mô. VEGF-A kích thích sự hình thành mạch vết thương theo cách thức paracrine.

Ngoài tác dụng tạo mạch, VEGF-A đóng vai trò tạo bạch huyết trong quá trình liền vết thương thông qua kích hoạt VEGFR-2.

- VEGF-C do đại thực bào tiết ra, hoạt động chủ yếu thông qua thụ thể VEGFR3, biểu hiện chủ yếu ở nội mô bạch huyết, nội mạc tử cung, đại thực bào và bạch cầu đơn nhân. VEGF-C cũng có thể kích hoạt VEGFR-2 ở nội mô mạch máu. Yếu tố tăng trưởng này đóng vai trò hỗ trợ trực tiếp cho việc tạo máu và hóa ứng động tế bào viêm bằng con đường trực

tiếp hoặc gián tiếp (liên kết với VEGFR-2) làm tăng tính thấm thành mạch.

VEGF-C cũng có vai trò trong quá trình tạo bạch huyết bằng cách liên kết với VEGFR-3 và tạo mạch sau khi tách liên kết với VEGFR-2.

- PLGF, được thể hiện ở các tế bào keratinocytes, tế bào nội mô; hoạt động bằng cách gắn kết và kích hoạt VEGFR-1. Giống như VEGF-C, PLGF đóng một vai trò trong giai đoạn viêm, thúc đẩy hóa ứng động bạch cầu đơn nhân và huy động tế bào tiền thân nguồn gốc từ tủy xương. Nó cũng tham gia vào việc thúc đẩy tạo mô hạt, trưởng thành sẹo và tuần hoàn hóa. PLGF phối hợp với VEGF bằng cách tăng cường chức năng proangiogen của nó. PLGF còn kích thích trực tiếp fibroblast di chuyển [7].

### 3.5. Viễn cảnh ứng dụng

Có rất nhiều nghiên cứu trên động vật và thử nghiệm lâm sàng bước đầu cho thấy hiệu quả. Tăng cường VEGF giúp tăng tốc độ chữa lành, giảm mức VEGF có xu hướng chữa lành chậm hơn. Hoạt động VEGF thấp góp phần vào các vết thương mạn tính, chậm liền. Vết thương có keratinocytes suy giảm VEGF chứa ít mạch máu bên dưới lớp biểu bì và lành chậm hơn. Điều trị tại chỗ bằng kháng thể trung hòa VEGFR-1; VEGF tái tổ hợp, sử dụng vector trung gian hoặc liposome chuyển gen làm tăng tốc độ đóng vết thương, tăng tạo mô hạt và tăng cường chất lượng của liền vết thương (cải thiện độ bền gãy). Tăng mức VEGF dẫn đến cải thiện đáng kể mạch máu và tăng cường khả năng sống sót của vật da.

Các vết thương mạn tính như DFU, loét tĩnh mạch... với biểu hiện thiếu máu cục bộ có thể sử dụng VEGF-A để phục hồi sự tạo mạch, cải thiện sự tái biểu mô. Tuy nhiên, VEGF ngoại sinh gây ra rò rỉ mạch máu kéo dài, sự hình thành các mạch máu lộn xộn và mạch bạch huyết kém chức năng. Tiêm chuyển dạng gen VEGF cho bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ



sau bệnh động mạch ngoại biên góp phần cứu chi thể và giảm đau đáng kể. Điều trị bằng VEGF-C giúp khắc phục thiếu tưới máu và thiếu tạo mạch máu ở loét tiểu đường.

Điều trị toàn thân bằng kháng thể trung hòa VEGF, tiêm VEGF tái tổ hợp hoặc interferon  $\alpha 2b$  (liên quan đến việc giảm tạo mạch và VEGF) dẫn đến giảm kích thước sẹo và bình thường hóa cấu trúc sợi fibrin ở vết thương, vết mổ, sẹo phì đại, sẹo lồi. Mặc dù hầu hết các nghiên cứu đã chỉ ra vai trò có lợi cho VEGF, yếu tố tăng trưởng này cũng có thể thúc đẩy sự hình thành sẹo. Điều này có nghĩa là mức VEGF tối ưu có thể khác nhau tùy thuộc vào loại vết thương; có thể là lý tưởng để bổ sung VEGF trong các vết thương cần liền, trong khi đó có thể cần hạn chế hoạt động của VEGF trong các vết thương mà kết quả thẩm mỹ là ưu tiên hàng đầu. trong các vết thương mà kết quả thẩm mỹ là ưu tiên hàng đầu.

### 3.6. Liệu pháp GF đối với vết bỏng

Liệu pháp yếu tố tăng trưởng (GF) đã cho thấy nhiều hứa hẹn trong việc điều trị một loạt các vết thương. Tuy nhiên, chưa có nhiều bằng chứng việc sử dụng nó trong chấn thương bỏng.

Barbara A.Wenczak nghiên cứu sự phân bố của thụ thể EGF trên vết thương bỏng cho thấy EGF, TGF $\alpha$  đóng vai trò quan trọng trong việc sửa chữa vết thương sau bỏng. Các thụ thể EGF miễn dịch có thể được phát hiện sớm nhất là 2 ngày sau bỏng. Trong giai đoạn đầu của liền vết thương, các thụ thể EGF tập trung ở các tế bào keratinocytes di cư cũng như trong các tế bào keratinocytes của biểu mô rìa vết thương.

Nồng độ EGF-R đặc biệt cao ở các phần phụ của biểu bì. EGF-R là yếu tố điều tiết quan trọng trong giai đoạn sửa chữa biểu bì, được bắt đầu ngay khi chấm dứt phá hủy mô (sau 12 - 24 giờ sau bỏng). Nồng độ cao của EGF-R nội sinh ở các lớp mầm, gai và lớp hạt của biểu

bì ở bờ mép vết thương phản ánh sự tăng sinh quần thể tế bào biểu mô. Sự hiện diện của các thụ thể EGF ở các giai đoạn sửa chữa vết thương có sẵn và có thể liên kết với EGF ngoại sinh. Sự tăng sinh của tế bào biểu mô lớp mầm và đôi khi một số tế bào gai của rìa vết thương gặp giai đoạn sớm và muộn của quá trình sửa chữa vết thương. Giai đoạn muộn hơn (sau 5 - 16 ngày bỏng) ghi nhận sự suy giảm của EGF-R và một số tế bào biểu mô không có khả năng tăng sinh.

Một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp đánh giá các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát (RCTs) để điều tra tính hiệu quả và an toàn của các GF trong việc điều trị bỏng nông. Các tìm kiếm điện tử đã được tiến hành trong PubMed và cơ sở dữ liệu của Cochrane. 13 nghiên cứu, 1924 người tham gia với 2130 vết thương (1131 bệnh nhân tiếp nhận GF so với 999 đối chứng), đánh giá hiệu quả của yếu tố FGF, EGF và GM-CSF ở bỏng nông. Áp dụng tại chỗ các tác nhân này làm giảm đáng kể thời gian chữa bệnh. Ngoài ra, sau khi điều trị bằng FGF và EGF, chất lượng sẹo được cải thiện rõ rệt về sắc tố, độ mềm mại, chiều cao và mạch máu tại sẹo. Không gặp các tác dụng phụ ở những bệnh nhân sử dụng GF. Cần có các thử nghiệm chất lượng cao, cung cấp đầy đủ dữ liệu để tiếp tục xác nhận kết quả.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stephan Barrientos; Olivera Stojadinovic, Michael S. Golinko, Harold Brem, Marjana Tomic-Canic (2008), Growth factors and cytokines in wound healing; *Wound Repair and Regeneration* Wound, (2008), 16, 585-601.
2. Richard J. Bodnar (2011); Epidermal Growth Factor and Epidermal Growth Factor Receptor: The Yin and Yang in the Treatment of Cutaneous Wounds and Cancer; *Advances in Wound Care*; Vol. 2, No. 1, Published Online:17 Jan 2013.
3. J.Hardwicke, D.Schmaljohann, D.Boyce, D.Thomas (2008); Epidermal growth factor therapy and wound healing - past, present and future perspectives; *The Surgeon* Volume 6, Issue 3, June 2008, Pages 172-177.

4. Kelly E. Johnson and Traci A. Wilgus (2014); Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair; *Adv Wound Care*. 2014 Oct 1; 3(10): 647-661.
5. Thittamaranahalli Muguregowda Honnegowda, Pramod Kumar, Echalasara Govindarama Padmanabha Udupa, Sudesh Kumar, Udaya Kumar, Pragna Rao (2015); Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing; *Plast Aesthet Res* 2015; 2:243-249.
6. Role of growth factors and biomaterials in wound healing (2018); *Artificial Cells Nanomedicine, and Biotechnology*; Volume 46, 2018 - Issue sup1, Supplement 1.
7. Hyemin Kim, Won Ho Kong, Keum-Yong Seong, Dong Kyung Sung et al. (2016). Hyaluronate-Epidermal Growth Factor Conjugate for Skin Wound Healing and Regeneration; *Biomacromolecules* 2016, 17, 11, 3694-3705.
8. Sabine Werner and Richard Grose (2003); Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines; *Physiol Rev* 83: 835-870, 2003;
9. Sho Yamakawa & Kenji Hayashida (2019); Advances in surgical applications of growth factors for wound healing, *Burns & Trauma*; volume 7, Article number: 10 (2019).
10. Zhang Y, Wang T, Dong J (2016); Growth factor therapy in patients with partial-thickness burns: a systematic review and meta-analysis. *Wound J*. 2016 Jun; 13(3): 354-66.
11. Barbara A. Wenczak, John B. Lynch, and Lillian B. Nanney (1992); Epidermal Growth Factor Receptor Distribution in Burn Wounds. Implications for Growth Factor-mediated Repair. *J Clin Invest*. 1992 Dec; 90(6): 2392-2401.