

# NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA GEL NANO BERBERIN TRONG ĐIỀU TRỊ VẾT THƯƠNG THỰC NGHIỆM

PGS.TS. NGUYỄN NGỌC TUẤN, ThS. LÊ QUỐC CHIÊU  
ThS. NGÔ NGỌC HÀ - *Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác*

**TÓM TẮT:** Nghiên cứu tác dụng của gel nano berberine trong điều trị vết thương thực nghiệm trên 45 con thỏ (mỗi thỏ tạo 2 vết thương mất da ở 2 bên lưng, đường kính mỗi vết thương 3,5 cm). Chia thỏ thành 3 nhóm, mỗi nhóm 15 thỏ (với 30 vết thương), gồm nhóm nghiên cứu (điều trị tại chỗ vết thương bằng gel nano berberin); nhóm chứng dương (điều trị tại chỗ vết thương bằng silver sulfadiazin); nhóm chứng trắng (điều trị tại chỗ vết thương bằng nước muối sinh lý). Theo dõi các biểu hiện toàn thân và tại chỗ vết thương thỏ tới khi khỏi. **Kết quả:** Không gặp biểu hiện dị ứng hoặc kích ứng tại chỗ và toàn thân thỏ. Trong 3 tuần điều trị, dịch xuất tiết và viêm nề vết thương nhóm nghiên cứu giảm hơn so với nhóm chứng thuốc và nhóm chứng trắng. Tỷ lệ vết thương khỏi của thỏ nhóm nghiên cứu sau 2 tuần và 3 tuần điều trị đều cao hơn so với nhóm chứng thuốc và nhóm chứng. Tỷ lệ tái biểu mô và tốc độ biểu mô hóa vết thương sau 2 tuần điều trị ở nhóm nghiên cứu cũng cao hơn so với hai nhóm còn lại. **Kết luận:** Gel nano berberin điều trị vết thương mất da thực nghiệm cho thấy an toàn, có tác dụng chống viêm, ức chế vi khuẩn, kích thích liền vết thương.

**Từ khóa:** Gel nano berberin, thỏ, vết thương mất da.

**ABSTRACT:** Study the effectiveness of berberine nano gel on wound healing in rabbits clinically, conducted in 45 rabbits, (creating a skin loss of 3.5 cm of diameter on each side of the rabbit's back, 2 wounds/rabbit), rabbits were separated into 3 groups (15 rabbits, 30 wounds/each group), research group (topical treatment with berberine nano gel), control group (topical treatment with silver sulfadiazin 1%), standard group (topical treatment with 0.9% Sodium Chloride). Keeping track of topical wounds and systemic symptoms during treatment. **Results:** There were not topical and systemic allergic or sensitization. Within 3 weeks treatment, the exudation and wound inflammation decreased more in research group than in control group and standard group. The rate of wound healing in research group between 2 weeks and 3 weeks were higher than control group and standard group. The rate of re-epithelialization and the speed of epithelialization of research group after 2 weeks were also higher than other groups. **Conclusion:** Berberine nano gel for treating skin loss wound has been demonstrated in the study to be safe, anti-inflammatory, bacteria inhibiting, and wound healing stimulating.

**Keywords:** Berberine nano gel, rabbit, skin loss wound.

Chịu trách nhiệm nội dung: PGS.TS. Nguyễn Ngọc Tuấn, email: ngoctuan64@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/6/2022; mời phản biện khoa học: 7/2022; chấp nhận đăng: 20/8/2022.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Vết thương (VT) được định nghĩa là sự phá vỡ tính liên tục của tế bào, giải phẫu và chức năng của mô sống; gây ra do yếu tố vật lý, hóa học, nhiệt, vi sinh vật hoặc miễn dịch học. Nói cách khác, VT là sự phá vỡ tính toàn vẹn của biểu mô, có thể đi kèm với sự phá vỡ cấu trúc, chức năng của mô bình thường bên dưới. Để phục hồi cấu trúc của mô bị tổn thương, phải xảy ra một quá trình phức tạp, liên quan đến sự di chuyển, tăng sinh, tương tác và biệt hóa của nhiều loại tế bào (như biểu bì, hạ bì, tế bào viêm thâm nhiễm...), tương tác phân tử sinh học, tổng hợp các thành phần nền matrix và mạng lưới tín hiệu phức tạp [1-3]. Liên VT cấp tính bao gồm các giai đoạn chồng chéo, có tương tác các sự kiện ở mức phân tử, tế bào và ngoại bào, kết thúc bằng việc đóng VT trong vòng vài ngày hoặc vài tuần [3, 4].

Berberin chlohydrid có nguồn gốc tự thực vật (cây vàng đắng, hoàng đắng) sẵn có ở Việt Nam. Y học cổ truyền Trung Quốc hàng nghìn năm trước đã ghi nhận Berberin dùng điều trị các bệnh viêm nhiễm khác nhau, bệnh tiêu chảy vì khả năng thanh nhiệt giải độc. Hiện nay, Berberin đã được chứng minh là có nhiều tác dụng dược lý với ưu thế nổi bật như là một "kháng sinh thực vật", chống viêm, chống ung thư và hạ đường huyết [5, 6]. Berberin ở Việt Nam còn được dùng phổ biến để điều trị VT, vết bỏng. Trong điều trị các VT, vết loét, vết bỏng nhiễm khuẩn, dung dịch berberin 0,1% có tác dụng giảm đau, giảm viêm, giảm dịch tiết, giảm phù nề, kháng với nhiều loại vi khuẩn (như *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Proteus*, *Enterobacter*...).

Mỡ berberin điều trị VT cấp tính và mạn tính, vết bỏng, cho thấy thuốc có tác dụng kháng khuẩn, chống viêm, kích thích liền VT [7]. Tuy nhiên, thuốc bọc lộ những hạn chế như nồng độ thấp (do khó hòa tan trong nước), khả năng duy trì tác dụng không kéo dài (do bay hơi), xuất hiện kháng thuốc (dùng trong thời gian kéo dài)...

Nghiên cứu hiện đại hóa bào chế bằng công nghệ nano bài thuốc từ thực vật là xu thế tất yếu, vừa phát huy ưu thế sẵn có của hoạt chất (như nguồn nguyên liệu, ít độc, duy trì tác dụng bền vững...) vừa nâng cao tác dụng ức chế vi khuẩn, góp phần nâng cao chất lượng điều trị VT, vết bỏng. Chúng tôi đã nghiên cứu bào chế được gel nano berberin đạt tiêu chuẩn cơ sở. Chế phẩm đã được đánh giá độc tính cấp, bán cấp và khả năng dung nạp. Từng bước nghiên cứu, phát triển chế phẩm để có thể sử dụng trên lâm sàng, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá tác dụng của gel nano berberin trong điều trị VT thực nghiệm trên thỏ.

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

### 2.1. Chất liệu, đối tượng nghiên cứu:

- Chất liệu nghiên cứu: gel nano berberin do Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác bào chế, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Thuốc đối chứng: cream SSD do Xí nghiệp Dược phẩm Trung ương Huế sản xuất.

- Đối tượng nghiên cứu: 45 con thỏ nhà, không phân biệt giống, trọng lượng thỏ từ 2-2,2 kg/con. Trước nghiên cứu, thỏ được theo dõi từ 4-5 ngày, lựa chọn thỏ khỏe mạnh, nhanh nhẹn, lông mượt, không có bệnh ngoài da và bệnh đường tiêu hóa. Nuôi dưỡng thỏ ở chuồng riêng, trong điều kiện phòng thí nghiệm [6], ăn theo tiêu chuẩn cho động vật nghiên cứu, nước đun sôi để nguội uống tự do; nhiệt độ phòng  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ , độ ẩm: 50-60%, thời gian ngày (ánh sáng) đêm xem kẽ 12/12 giờ.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu thực nghiệm, có so sánh đối chứng.

- Phương pháp gây vết thương thực nghiệm: gây VT thực nghiệm trên thỏ theo hướng dẫn của OECD [8]. Thỏ được gây mê tĩnh mạch bằng ketamin, liều 10 mg/kg cân nặng. Cố định thỏ vào bàn thí nghiệm. Cạo lông hai bên vùng lưng đối xứng qua cột sống, làm sạch lông bằng kéo và dao cạo, sát trùng cồn 70<sup>o</sup>. Vẽ vòng tròn đường kính 3,5 cm trên da lưng 2 bên và tạo VT mất toàn bộ da bằng dao mổ thường và kéo (theo đó, diện tích VT là 9,61cm<sup>2</sup>).

- Thỏ được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm (mỗi nhóm 15 thỏ, với 45 VT), gồm nhóm A (nhóm nghiên cứu: điều trị tại chỗ bằng gel nano berberin); nhóm B (nhóm chứng dương: điều trị tại chỗ bằng SSD)

và nhóm C (nhóm chứng trắng: điều trị tại chỗ bằng dung dịch nước muối sinh lý). Thay băng VT thỏ hằng ngày theo quy trình; bôi thuốc 1 lớp mỏng lên bề mặt VT (nhóm A và B) hoặc đắp gạc tẩm dung dịch NaCl 0,9% đắp lên VT (nhóm C). Đắp 4-6 lớp gạc khô vô trùng, băng kín VT.

- Các chỉ tiêu đánh giá:

+ Toàn thân: cân nặng thỏ (trước nghiên cứu, sau điều trị 1 tuần và 2 tuần, cân trước khi thỏ ăn sáng, thời điểm 8 giờ); tình trạng ăn, uống, tiêu hóa, sinh hoạt đi lại của thỏ.

+ Tại chỗ VT (theo dõi diễn biến hằng ngày các biểu hiện): tình trạng viêm nề VT và viền mép; tình trạng dịch xuất tiết VT theo thang điểm từ 0-3 điểm [7] (0 điểm: VT khô; 1 điểm: dịch tiết ít, mùi nhẹ, mũ không rõ; 2 điểm: dịch tiết và mũ vừa, có mùi, ban đỏ - erythema; 3 điểm: dịch tiết nhiều, chảy mũ, có mùi hôi, phù nề và ban đỏ); tình trạng biểu mô hóa bờ mép VT; diện tích VT (bằng phương pháp áp giấy bóng kính kẻ thành nhiều ô vuông 1x1 cm).

+ Số ngày điều trị VT khỏi hoàn toàn.

+ Tốc độ biểu mô hóa tính theo công thức [4]:

$$\frac{\text{Diện tích VT ban đầu} - \text{Diện tích VT còn lại}}{7 \text{ ngày}}$$

- Phương pháp xử lý số liệu: tính số trung bình hoặc tỉ lệ %, so sánh theo thuật toán T test hoặc khi bình phương; sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

### 3.1. Diễn biến toàn thân của thỏ:

- Sau gây VT khoảng 40 phút, thỏ cả 3 nhóm tỉnh táo hoàn toàn.

- Trong ngày đầu điều trị: thỏ 3 nhóm đều mệt, đi lại và ăn uống ít hơn thời điểm chưa gây VT.

- Từ ngày thứ 2 sau điều trị: thỏ sinh hoạt, chạy nhảy, ăn uống, đi tiểu như bình thường. Không gặp thỏ rối loạn tiêu hóa (ỉa chảy, ăn kém) hoặc nhiễm khuẩn/nấm trên vùng da lành. Không có thỏ chết trong nghiên cứu.

Bảng 1. Thay đổi cân nặng thỏ.

Thời điểm	Cân nặng trung bình thỏ (kg)		
	Nhóm A	Nhóm B	Nhóm C
Trước nghiên cứu	2,41 ± 0,37	2,37 ± 0,34	2,64 ± 0,19
Sau điều trị 1 tuần	2,35 ± 0,34	2,37 ± 0,37	2,62 ± 0,14
Sau điều trị 2 tuần	2,39 ± 0,36	2,44 ± 0,30	2,60 ± 0,18
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**3.2. Diễn biến tại chỗ VT thực nghiệm:**

Bảng 2. Diễn biến tại chỗ VT thực nghiệm.

Thời điểm	VT trên thỏ nhóm A	VT trên thỏ nhóm B	VT trên thỏ nhóm C
Sau tạo VT	VT ở cả 3 nhóm đều mất toàn bộ da; nền VT sạch, phẳng, lộ rõ mạch máu và cơ dưới da; VT không có hoại tử, giả mạc; xung quanh VT không viêm nề, sung huyết.		
Sau 3 ngày đầu điều trị	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VT sạch hơn so với ở nhóm B và C, khác biệt rõ tăng lên theo thời gian.</li> <li>- Nền VT có giả mạc và lớp gel bám màu trắng hoặc nâu nhạt, xen lẫn màu hồng đỏ.</li> <li>- Dịch tiết, viêm nề tăng, mức độ ít và vừa, ít hơn nhóm B và nhóm C.</li> <li>- Từ ngày thứ 3, cả 30 VT đều có vảy mỏng, màu nâu nhạt ở bờ mép.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VT nhiều giả mạc, lớp gel che phủ gần hoàn toàn hoặc toàn bộ bề mặt, dày lên theo thời gian (sau 3 ngày hầu như che phủ toàn bộ).</li> <li>- Dịch tiết, viêm nề tăng mức độ vừa và nhiều (nhiều hơn so với nhóm A).</li> <li>- Từ ngày thứ 3: 6/30 VT có vảy mỏng ở bờ mép.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VT nhiều giả mạc, nền tổn thương đỏ.</li> <li>- Ngày thứ 3, hầu hết bề mặt VT được phủ bởi lớp giả mạc màu trắng đục, dày lên dần; dịch tiết, viêm nề tăng dần mức độ vừa và nhiều (nhiều hơn so với nhóm A và B).</li> <li>- Chưa thấy vảy mỏng ở viền mép VT.</li> </ul>
Sau tuần đầu điều trị	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dịch tiết, viêm nề giảm, còn ở mức ít và vừa (ít hơn nhóm B và nhóm C).</li> <li>- Bờ mép VT có vảy mỏng màu nâu, chắc, khô; xu hướng lan tỏa, phía dưới biểu mô hóa.</li> <li>- Trung tâm VT vẫn còn lớp giả mạc bao phủ.</li> <li>- Có 14/30 VT khô, vảy nâu phủ toàn bộ bề mặt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dịch tiết, viêm nề giảm, còn ở mức vừa và nhiều (nhiều hơn ở nhóm A).</li> <li>- Bờ mép VT có hiện tượng biểu mô hóa.</li> <li>- Giả mạc, dịch đông vón che phủ gần hoặc toàn bộ bề mặt là chủ yếu.</li> <li>- Có 9/30 VT che phủ toàn bộ bằng lớp vảy khô.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dịch tiết, mũ nhiều và vừa; tới ngày thứ 6 có xu hướng giảm; nề vừa.</li> <li>- Biểu mô hóa bờ mép VT nhưng ít hơn so với nhóm A và nhóm B.</li> <li>- Giả mạc phủ bề mặt hoặc gần toàn bộ VT là chủ yếu.</li> <li>- Có 4/30 VT thấy vảy khô toàn bộ.</li> </ul>
Sau 9-11 ngày đầu điều trị	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hầu hết VT được che phủ bởi vảy khô, chắc. Phần VT hở sạch, dịch tiết ít (chỉ gặp VT ở trung tâm chưa có vảy), giả mạc giảm. Hết viêm nề.</li> <li>- 14/30 VT khô, có vảy mỏng màu nâu, che phủ toàn bộ VT; biểu mô hóa bờ mép rõ; diện tích VT thu hẹp đáng kể.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dịch tiết giảm, mức độ vừa và ít (song còn nhiều dịch hơn so với nhóm A).</li> <li>- VT sạch hơn, bề mặt có lớp vảy khô mỏng che phủ một phần. Có 12/30 VT được che phủ toàn bộ.</li> <li>- Biểu mô hóa bờ mép rõ; thu hẹp diện tích đáng kể.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VT sạch hơn, dịch tiết giảm còn ở mức vừa (còn nhiều hơn so với nhóm A và B).</li> <li>- 6/30 VT có vảy mỏng màu vàng nhạt lẫn giả mạc phủ một phần bề mặt hoặc toàn bộ VT.</li> <li>- Biểu mô bờ mép rõ; diện tích VT thu hẹp đáng kể.</li> </ul>
Sau 2 tuần đầu điều trị	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 11/30 VT đã khô hoặc thu hẹp diện tích đáng kể. 8/30 VT có màng mỏng, khô, màu nâu che phủ toàn bộ hoặc gần toàn bộ bề mặt. 11/30 VT còn giả mạc ở trung tâm, có ít dịch tiết, hết viêm nề.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1/30 VT đã khô. 4/30 VT có màng mỏng, khô, che phủ toàn bộ VT. 25/30 VT còn giả mạc trắng ở trung tâm VT và còn ít dịch tiết (song dịch tiết nhiều hơn so với nhóm A).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0/30 VT khô hoặc thu hẹp gần hoàn toàn diện tích.</li> <li>- 30/30 VT có màng mỏng nhưng không che phủ toàn bộ VT. VT khô hoặc còn ít dịch tiết, không viêm nề.</li> </ul>
Sau 3 tuần điều trị	Hầu hết các VT cơ bản đã khô; còn rất ít VT có diện tích hẹp ở trung tâm, nền VT khô, có vảy mỏng. Không khác biệt rõ rệt giữa nhóm A so với B và nhóm C sau 21 ngày điều trị.		

Bảng 3. Thay đổi diện tích vết thương của thỏ nghiên cứu

Thời điểm	Diện tích VT (cm <sup>2</sup> )			p
	VT nhóm A	VT nhóm B	VT nhóm C	
Trước NC <sup>(1)</sup>	10,41 ± 1,52	10,18 ± 1,86	10,96 ± 2,05	> 0,05
Sau 1 tuần <sup>(2)</sup>	6,72 ± 1,47	6,97 ± 1,27	6,14 ± 1,21	> 0,05
Sau 2 tuần <sup>(3)</sup>	0,88 ± 0,66	0,9 ± 1,46	1,75 ± 1,14	p <sub>A-B</sub> > 0,05; p <sub>A-C,B-C</sub> < 0,05
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

Bảng 4. Tốc độ thu hẹp VT.

Thời điểm	Tốc độ thu hẹp VT (cm <sup>2</sup> /ngày)			p
	VT thỏ nhóm A	VT thỏ nhóm B	VT thỏ nhóm C	
Sau 1 tuần	0,69 ± 0,28	0,53 ± 0,20	0,46 ± 0,31	p <sub>A-B</sub> , p <sub>A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> > 0,05
Sau 2 tuần	0,87 ± 0,23	0,69 ± 0,22	0,75 ± 0,27	p <sub>A-B</sub> < 0,05; p <sub>A-C; B-C</sub> > 0,05
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

Ghi chú: Sau 2 tuần, VT thu hẹp diện tích đáng kể, sự khác biệt chủ yếu ở thời gian khỏi nên không theo dõi triệu chứng ở bảng 3 và 4.

Bảng 5. Diễn biến tình trạng dịch xuất tiết tại VT.

Thời điểm	Điểm đánh giá tình trạng dịch xuất tiết			p
	VT thỏ nhóm A	VT thỏ nhóm B	VT thỏ nhóm C	
Ngày thứ 1	2,08 ± 0,45	2,40 ± 0,5	2,54 ± 0,50	p <sub>A-B</sub> < 0,05; p <sub>A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> > 0,05
Ngày thứ 2	1,96 ± 0,61	2,75 ± 0,44	2,63 ± 0,80	p <sub>A-B</sub> < 0,05; p <sub>A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> > 0,05
Ngày thứ 3	1,81 ± 0,75	2,40 ± 0,59	2,53 ± 0,77	p <sub>A-B</sub> < 0,05; p <sub>A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> > 0,05
Ngày thứ 4	1,68 ± 0,83	2,20 ± 0,76	2,30 ± 1,10	p <sub>A-B</sub> < 0,05; p <sub>A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> > 0,05
Ngày thứ 5	1,72 ± 0,84	1,95 ± 0,99	2,27 ± 1,19	p <sub>A-B</sub> > 0,05; p <sub>A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> > 0,05
Ngày thứ 6	1,65 ± 0,74	1,70 ± 0,97	2,45 ± 0,52	p <sub>A-B</sub> > 0,05; p <sub>A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> < 0,05
Ngày thứ 7	1,14 ± 0,89	1,55 ± 1,09	1,63 ± 0,84	p <sub>A-B</sub> < 0,05; p <sub>A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> > 0,05
Ngày thứ 8	1,22 ± 0,83	1,55 ± 0,85	1,18 ± 0,75	p <sub>A-B</sub> < 0,05; p <sub>A-C</sub> > 0,05; p <sub>B-C</sub> < 0,05
Ngày thứ 9	1,09 ± 0,75	1,55 ± 0,92	1,22 ± 0,44	p <sub>A-B</sub> < 0,05; p <sub>A-C</sub> > 0,05; p <sub>B-C</sub> < 0,05
Ngày thứ 11	0,90 ± 0,76	0,90 ± 0,64	0,81 ± 0,40	p <sub>A-B</sub> < 0,05; p <sub>A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> > 0,05

Ghi chú: Sau thời điểm N11, VT thu hẹp diện tích đáng kể, hầu hết khô và dịch tiết ít, không tiến hành so sánh 3 nhóm về triệu chứng này.

Bảng 6. Thời gian liền vết thương

Nhóm thỏ	Thời gian điều trị (ngày)			
	Tới 17 ngày	Tới 18-20 ngày	≥ 21 ngày	Trung bình
Nhóm A	13	16	01	17,65 ± 2,13
Nhóm B	06	15	09	19,10 ± 2,51
Nhóm C	08	12	10	19,18 ± 2,50
p	p <sub>A-B;A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> > 0,05	p <sub>A-B;A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> > 0,05	p <sub>A-B;A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> > 0,05	p <sub>A-B;A-C</sub> < 0,05; p <sub>B-C</sub> > 0,05

#### 4. BÀN LUẬN.

Chúng tôi áp dụng mô hình gây VT thực nghiệm trên da thỏ theo hướng dẫn của OECD. Đây là một tổn thương mất da rộng, nhằm đánh giá khả năng điều trị của một chế phẩm thuốc, thông qua theo dõi diễn biến toàn trạng, tại chỗ và khả năng biểu mô hóa VT [8].

##### 4.1. Về tính an toàn của thuốc:

Gel nano berberin tương đối an toàn, biểu hiện tại chỗ VT dung nạp tốt, không có hiện tượng tấy đỏ, sưng nề, mẩn ngứa. Những dấu hiệu như thờ ơ kém, giảm trọng lượng, đi lại giảm gập trong ngày đầu, liên quan trực tiếp tới VT hở, quá trình bảo vệ và liền VT mới khởi động. Các ngày sau, thỏ ăn uống, vệ sinh, đi lại bình thường.

Đắp thuốc kéo dài tới trên 20 ngày, nhưng thỏ cả 3 nhóm đều không xuất hiện biểu hiện dị ứng.

##### 4.2. Về tác dụng chống viêm:

Tác dụng chống viêm của gel nano berberin biểu hiện qua VT nhóm A giảm viêm nề, giảm dịch tiết rõ rệt hơn hẳn so với VT nhóm B và C. Ở các thời điểm sau 1-4 ngày điều trị, mức độ dịch tiết ở nhóm A ít hơn hẳn so với nhóm B, p < 0,05. Đối với nhóm C, sự khác biệt kéo dài tới tận 7 ngày, p < 0,05 (bảng 5). Tác dụng chống viêm của berberin được nhiều nghiên cứu ghi nhận. Berberin ức chế AP1 (chất đóng vai trò then chốt trong viêm), ức chế chuyển dạng tế bào lympho, ức chế sinh tổng hợp DNA ở lympho hoạt hóa, ức chế ngưng tập và kết dính tiểu cầu, ức chế tiết arachidonic màng tế bào, ức chế tiểu cầu tiết TXA2 và tăng tạo 6-keto-PGFα1, ức chế

tạo COX2 làm giảm PGE2 (vai trò quan trọng trong viêm), ức chế NO và TNF- $\alpha$  [5, 6, 9, 10].

#### 4.3. Về tác dụng chống nhiễm khuẩn:

Nhiễm khuẩn là biến chứng hay gặp ở VT hở, ảnh hưởng xấu tới liền VT. Ở nhóm A, dịch tiết VT, giả mạc trong tuần đầu có sự khác biệt rõ rệt so với 2 nhóm còn lại. Một tác dụng góp phần hạn chế nhiễm khuẩn VT ở động vật là sự hình thành tự nhiên vảy kết (màng) do sự đông vón dịch huyết tương của VT. Ở nhóm A, sự tạo màng mỏng tại bề mặt, bắt đầu từ bờ mép (kết hợp với biểu mô hóa) lan dần ra bề mặt nhanh hơn ở 2 nhóm còn lại. Thời điểm sau 1 và 2 tuần, nhóm A có số VT được che phủ toàn bộ bởi màng mỏng này cao hơn hẳn so với nhóm B và C (rất ít gặp VT có che phủ toàn bộ - bảng 2). Các nghiên cứu ghi nhận berberin có tác dụng chống nhiễm khuẩn Gram dương (*S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*...), Gram âm (*Salmonella typhi*, *Shigella shigae*, *Sh. flexneri*), chống nấm (*C. albicans*), chống kí sinh trùng (*Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*) và chống virus [5]. Berberin tác dụng với tụ cầu vàng kháng methicillin do làm giảm khả năng dính kết và xâm lấn vào nội bào của MRSA, ức chế bơm đa kháng của vi khuẩn [11].

#### 4.4. Tác dụng tới quá trình liền VT:

Sau 3 ngày, số VT ở nhóm A xuất hiện biểu mô hóa từ bờ mép VT cao hơn ở nhóm B và nhóm C. Theo thời gian, quá trình biểu mô hóa ở nhóm A xảy ra nhanh hơn, thời gian khỏi trung bình cũng nhanh hơn (bảng 6). Tốc độ thu hẹp diện tích VT (bảng 4) cũng phản ánh sự thúc đẩy liền VT của gel nano berberin: sau 1 tuần, không có sự khác biệt; nhưng sau 2 tuần, diện tích VT ở nhóm A giảm rõ rệt gần 2 lần so với ở nhóm C. Tốc độ biểu mô hóa sau 1 tuần ở nhóm A nhanh hơn nhóm B và C; sau 2 tuần khác biệt hẳn so với với nhóm B. Nghiên cứu của Rui Zhou (2021) ghi nhận berberin tăng cường tổng hợp chất nền ngoại bào (ECM), ức chế stress oxy hóa tế bào, thúc đẩy tăng sinh tế bào, làm giảm MMP9 [12]. Gel nano berberin có tác dụng giảm viêm, tăng tạo mạch máu, tăng sinh nguyên bào sợi, thúc đẩy sự lắng đọng collagen trưởng thành [13]. Berberin cải thiện liền VT [14], tăng cường biểu hiện gen VEGF và bFGF [15].

#### 5. KẾT LUẬN.

- Thuốc an toàn, không thấy biểu hiện dị ứng hoặc kích ứng tại chỗ và toàn thân thỏ.

- Thuốc có tác dụng giảm viêm, kích thích liền VT, biểu hiện số VT khỏi của nhóm nghiên cứu sau 2 tuần và 3 tuần đều cao hơn so với nhóm chứng thuốc và chứng trắng; tốc độ biểu mô hóa sau 2 tuần ở nhóm nghiên cứu cũng cao hơn.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Koschwanez HE, Broadbent E (2011), *The use of wound healing assessment methods in psychological studies: a review and recommendations*, Br J Health Psychol. 2011; 16: 1-32.
2. Stephens P, Caley M, Peake M (2013), "Alternatives for animal wound model systems", in: RG Gourdie, TA Myers, Eds. *Wound Regeneration and Repair Methods and Protocols*. New York, NY: Humana Press, 2013: 177- 201.
3. Stojadinovic O, Tomic-Canic M (2013), "Human ex vivo wound healing model", in: RG Gourdie, TA Myers, Eds. *Wound Regeneration and Repair Methods and Protocols*. New York, NY: Humana Press; 2013: 255- 264.
4. Daniela S, Masson-Meyers, Thiago AM Andrade, Guilherme F Caetano, Francielle R Guimaraes, Marcel N Leite, Saulo N Leite, Marco Andrey C Frade (2020), Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int J Exp Pathol*, 2020, 101(1-2): p. 21-37.
5. Anna Och, Rafał Podgórski, R.N (2020), *Biological Activity of Berberine-A Summary update*; 2020, 12(11), 713. *Toxins*, 2020. 12(11): p. 713
6. Parth Patel (2021), *A bird's eye view on a therapeutically 'wonder molecule': Berberine*; *Phytomedicine Plus* 1 (2021) 100070.
7. Nguyễn Ngọc Tuấn (2011), *Nghiên cứu quy trình sản xuất dung dịch berberin và kem berberin, đánh giá tác dụng điều trị của chế phẩm tại vết thương bỏng*, Đề tài nghiên cứu cấp Sở Khoa học và Công nghệ Hà Nội, 2011.
8. OECD guideline for the testing of chemicals, 402, 2017.
9. Huang CG, C.Z.L, Yang ZM (1991), *Effects of berberine on synthesis of platelet TXA2 and plasma PGI2 in rabbits*, Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao, 1991. 12: p. 526-528
10. Hu X, Xue Y, Zhang Z, Wang J (2018), "Berberine is a potential therapeutic agent for metabolic syndrome via brown adipose tissue activation and metabolism regulation", *Am. J. Transl. Res.*, 2018. 10: p. 3322-3329.
11. Yu HH, Cha JD et al. (2005), "Antimicrobial Activity of Berberine Alone and in Combination with Ampicillin or Oxacillin Against Methicillin-Resistant *S. aureus*", *Journal of Medicinal Food.*, 2005. 8(4): p. 454-461.
12. Rui Zhou, Changpei Xiang, Guangzhao Cao, He Xu, Yi Zhang, Hongjun Yang, Jingjing Zhang (2021), "Berberine accelerated wound healing by restoring TrxR1/JNK in diabetes", *Clin Sci (Lond)*. 2021 Feb 12; 135(4): 613-627.

(Tiếp theo trang 64)