

NGHIÊN CỨU BIẾN ĐỔI HÓA MÔ MIỄN DỊCH TẠI CHỖ VẾT THƯƠNG MẠN TÍNH ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU TỰ THÂN

Nguyễn Tiến Dũng, Nguyễn Ngọc Tuấn

Bệnh viện Bỏng quốc gia Lê Hữu Trác

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm hình thái hóa mô miễn dịch tại vết thương mạn tính được điều trị huyết tương giàu tiểu cầu tự thân.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu 30 bệnh nhân (BN) bị vết thương mạn tính (VTMT), điều trị nội trú tại Trung tâm Liên vết thương, Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác từ tháng 11/2020 đến tháng 05/2021. Tất cả bệnh nhân được tiêm huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) tại chỗ vết thương. Bệnh nhân được xác định một số đặc điểm lâm sàng tại chỗ vết thương, làm hóa mô miễn dịch mô tại chỗ vết thương mạn tính tại các thời điểm trước và sau 1 tuần, 2 tuần và 3 tuần trị liệu.

Kết quả: Trị liệu PRP giúp kích thích quá trình liền vết thương: Giảm tế bào viêm, tăng sinh nguyên bào sợi và mạch máu tân tạo.

Kết luận: PRP kích thích quá trình liền vết thương mạn tính nhờ làm cải thiện tình trạng cấu trúc chất nền ngoại bào tại chỗ VTMT.

Từ khoá: Vết thương mạn tính, huyết tương giàu tiểu cầu tự thân, hoá mô miễn dịch

ABSTRACT

Objective: This study was to evaluate the effects of Autologous Platelet Rich Plasma (PRP) on changes in immunohistochemistry staining specimens of chronic wound local.

Subjects and method: We conducted a descriptive longitudinal study at the Wound Healing Center of Vietnam National Burn Hospital, from November 2020 to May 2020. 30 patients with chronic wounds were enrolled in the study and were injected with the autologous PRP (PRP) in peri-wound and wound beds. We assessed and recorded the changes in immunohistochemistry staining specimens of chronic wound local at the time before therapy and the first, second and third week of studied progress.

Results: PRP helped to improve the wound healing process: Reduced the swelling and improve the structure of extracellular matrix (ECM) at chronic wound local (increased number of fibroblast cells and neo-vascular).

Conclusion: We realized that the autologous PRP promoted the wound healing process by improvement of ECM in the chronic wound site.

Keywords: Chronic wound, autologous PRP, immunohistochemistry

¹Chịu trách nhiệm: Nguyễn Tiến Dũng, Bệnh viện Bỏng quốc gia Lê Hữu Trác

Email: nzung_0350@yahoo.com

Ngày nhận bài: 14/8/2022; Ngày nhận xét: 24/8/2022, Ngày duyệt bài: 30/8/2022

DOI: <https://doi.org/10.54804/yhthvb.3.2022.146>

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vết thương mạn tính có tỷ lệ mắc cao chiếm từ 1 - 2% dân số tại các quốc gia phát triển và ngày càng gia tăng cùng với sự gia tăng của số lượng người cao tuổi cũng như các bệnh lý hệ thống kèm theo. Tại Mỹ, theo thống kê năm 2017 có khoảng 2% dân số bị ảnh hưởng bởi vết thương mạn tính, trong đó có khoảng 6,5 triệu người cần can thiệp y tế, con số này tại Xứ Wales (năm 2016) lên tới 6% [1, 2].

Ở Việt Nam, tuy chưa có thống kê chính xác, nhưng vết thương mạn tính có xu hướng ngày càng gia tăng do sự tăng số lượng người mắc các bệnh lý nền toàn thân như đái tháo đường, cao huyết áp, bệnh lý mạch máu...

Điều trị vết thương mạn tính thường phức tạp, kéo dài, tốn kém, đòi hỏi sự phối hợp của nhiều chuyên ngành nội khoa, ngoại khoa khác nhau và vẫn được coi là một thách thức của y học. Có nhiều biện pháp điều trị đã được nghiên cứu và áp dụng như liệu pháp oxy cao áp; trị liệu áp lực âm, laser... Một xu hướng hiện nay đang được tập trung nghiên cứu tại các nước phát triển là sử dụng công nghệ sinh học trong điều trị vết thương mạn tính như sử dụng tế bào gốc, nguyên bào sợi, huyết tương giàu tiểu cầu... Huyết tương giàu tiểu cầu có nồng độ tiểu cầu cao gấp nhiều lần so với huyết tương trong máu bình thường. Một số nghiên cứu lâm sàng cho thấy huyết tương giàu tiểu cầu giúp đẩy nhanh quá trình liền vết thương bằng cách tăng cường tân tạo mạch, tăng khả năng di cư và tăng sinh của nguyên bào sợi, thúc đẩy biểu mô hóa cũng như sản xuất collagen dưới da [3].

Để có thêm cơ sở khoa học đánh giá hiệu quả điều trị liệu pháp này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm *mô tả đặc điểm hình thái hóa mô miễn dịch tại vết thương mạn tính được điều trị huyết tương giàu tiểu cầu tự thân*.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

30 bệnh nhân (BN) trên 16 tuổi bị VTMT do các nguyên nhân khác nhau, vào điều trị nội trú tại TT Liên vết thương - Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác, từ tháng 11/2020 đến tháng 05/2021.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mắc viêm gan B, viêm gan C, HIV. Bệnh nhân bị vết loét do ung thư, xạ trị ung thư. Phụ nữ mang thai, cho con bú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

○ *Nghiên cứu đặc điểm chung:*

Tất cả bệnh nhân nghiên cứu khi vào viện đều được thu thập các thông tin liên quan tới tuổi, giới tính, nguyên nhân gây nên VTMT, những bệnh lý kết hợp.

○ *Phương pháp trị liệu PRP điều trị VTMT:*

Bệnh nhân vào viện được khám toàn thân, tại chỗ và làm đầy đủ các xét nghiệm thường quy và được theo dõi, chẩn đoán và điều trị theo các quy trình tại Bệnh viện Bông quốc gia Lê Hữu Trác.

- Chỉ định: Tiến hành tiêm PRP khi tại chỗ vết thương mạn tính thỏa mãn các điều kiện sau: Vết thương sạch hoại tử, không có các dấu hiệu nhiễm khuẩn trên lâm sàng.

- Chống chỉ định: Vết thương còn hoại tử hoặc có dấu hiệu nhiễm khuẩn trên lâm sàng; vết thương đang có loét tiến triển.

- Các bước tiến hành: Liệu trình tiêm 2 lần, cách nhau 5 - 7 ngày theo các bước như sau: Tách PRP từ máu toàn phần của bệnh nhân bằng bộ kit PRP của công ty Genworld. Tùy thuộc vào kích thước vết thương mà lấy số lượng máu nhiều hay ít để thu được số lượng PRP tự thân vừa đủ (trung bình là 0,5ml PRP cho 1cm² diện tích vết thương). Quá trình tách PRP tự thân được thực hiện tại Labo tế bào của Trung tâm Liên vết thương - Bệnh viện Bông quốc gia Lê Hữu Trác.

Sau khi thu được dung dịch PRP tự thân của bệnh nhân, tiến hành trị liệu PRP tại chỗ VTMT như sau: Bộc lộ, rửa sạch vết thương bằng dung dịch Chlohexidine 0,4%, sau đó rửa lại bằng dung dịch Natriclorid 0,9%. Tiến hành tiêm PRP tự thân trực tiếp vào vùng da ngoại vi cách mép vết thương 1cm ở các vị trí tương ứng với các điểm 3-6-9-12 giờ. Mỗi vị trí tiêm khoảng 1ml. Kỹ thuật tiêm tương tự như tiêm gây tê tại chỗ, sau tiêm, đắp gạc vô trùng sau đó băng kín vết thương.

+ Thay băng định kỳ, tùy thuộc vào tính chất vết thương có thể thay 1 - 2 ngày/lần.

+ Tiêm lần 2, cách nhau 5 - 7 ngày với kỹ thuật tương tự lần 1.

○ *Nghiên cứu đặc điểm tiến triển tại chỗ vết thương mạn tính trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch:*

Chuẩn bị tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch cho các dấu ấn CD34 và SMA, quan sát trên kính hiển vi quang học và chụp ảnh

vi trường ở vật kính 20X và 40X, phát hiện các dấu ấn của phức hợp kháng nguyên - kháng thể trên mẫu mô. Xét nghiệm được tiến hành tại Bộ môn Giải phẫu Bệnh pháp y - Bệnh viện Quân y 103.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

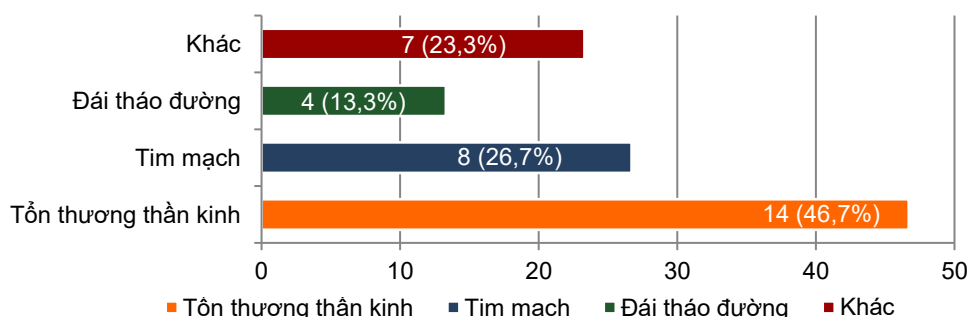
3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

60% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là nam giới, tỉ lệ nam/nữ là 3:2. Tuổi trung bình của nhóm là 57,0 ± 19,3 (nhỏ nhất 18 tuổi và lớn nhất là 85 tuổi), trong đó nhóm tuổi hay gặp nhất là > 60 tuổi, chiếm 53,4%, 30 - 60 tuổi chiếm 33,33% và bệnh nhân nhỏ hơn 30 tuổi chiếm 13,3%. 96,7% số bệnh nhân có bệnh lý nền, trong đó hay gặp nhất là các bệnh lý liên quan đến tổn thương thần kinh gây liệt hai chi dưới (46,7%), sau đó là các bệnh lý tim mạch (26,7%) và đái tháo đường (13,3%) (Biểu đồ 1).

Tỳ đè là nguyên nhân gây vết thương mạn tính hay gặp nhất trong nhóm nghiên cứu chiếm 73,4%, sau đó là do chấn thương hoặc sau phẫu thuật chiếm 13,3%. Có 01 bệnh nhân bị vết thương do bệnh mạch máu chi dưới, và 03 bệnh nhân thuộc các nguyên nhân ít gặp khác (bảng 1). Cùng cụt là vị trí vết thương mạn tính phổ biến trong nhóm nghiên cứu chiếm 60%, sau đó lần lượt là chi dưới (33,3%), máu chuyển (30%), thân sau (13,3%) và ụ ngồi (10,0%).

Bảng 1. Các nguyên nhân gây vết thương mạn tính

Nguyên nhân	Số bệnh nhân (N = 30)	Tỷ lệ (%)
Tỳ đờ	22	73,4
Chấn thương	4	13,3
Bệnh lý mạch máu	1	3,3
Khác	3	10,0

**Biểu đồ 1. Đặc điểm bệnh lý nền của nhóm nghiên cứu**

3.2. Đặc điểm hình thái, hóa mô miễn dịch tại chỗ vết thương mạn tính được điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân

Bảng 2. Đặc điểm vị trí, diện tích vết thương nghiên cứu

Chỉ tiêu	Số bệnh nhân (N = 30)	Tỷ lệ (%)	
Vị trí	Cùng cụt	16	53,3
	Chi dưới	8	26,7
	Máu chuyển	3	10,0
	Ụng	3	10,0
Diện tích vết thương (cm ²)	< 30	5	16,6
	30 - 60	17	56,7
	> 60	8	26,7
Diện tích vết thương trung bình (cm ²)	48,5 ± 31,8 (130 - 6)		

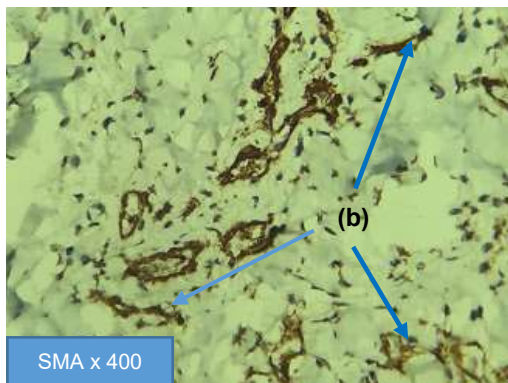
Nhận xét: Vị trí vết thương nghiên cứu chủ yếu là cùng cụt (53,3%) sau đó là chi dưới (26,7%). Máu chuyển và ụng là hai vị trí ít gặp hơn đều với 10%.

Diện tích vết thương nghiên cứu trung bình là 48,5 ± 31,8 (130 - 6) cm², trong đó nhóm diện tích hay gặp nhất là từ 30 - 60cm², chiếm 56,7%.

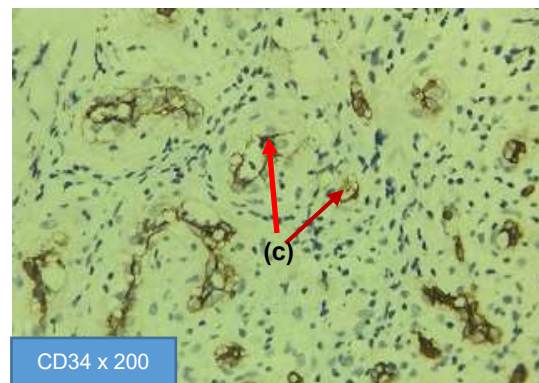
3.2.2. Đặc điểm hình thái vi thể và hóa mô miễn dịch

Các mẫu mô làm tiêu bản nhuộm HE, lát cắt dọc qua toàn bộ cấu trúc da, bắt màu thuốc nhuộm đều, các thành phần rõ nét. Có sự khác nhau của các mẫu bệnh phẩm lấy 3 thời điểm khác nhau: trước khi điều trị bằng liệu pháp (T0), sau khi điều trị 1 tuần (T1) và sau khi điều trị 2 tuần (T2).

- Đối với các mẫu bệnh lý lấy ở thời điểm T0:



Ảnh 1



Ảnh 2

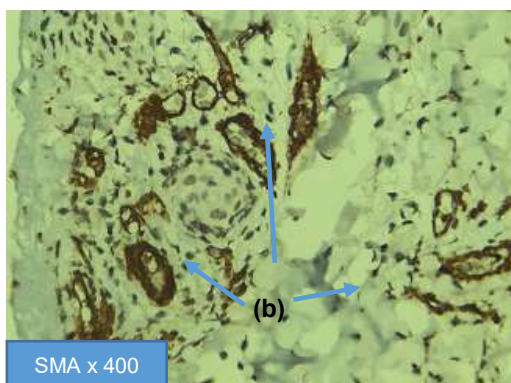
Ảnh 3.1. Hình ảnh vi thể vết thương mạn tính ở thời điểm T0 của bệnh nhân Đỗ Văn Ch. 29 Tuổi, số bệnh án 0010-VB-9284

Ảnh 1: Trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch với SMA ở độ phóng đại 400 lần, thấy hình ảnh các nguyên bào sợi số lượng ít nằm thưa thớt quanh các mạch máu, (+) với SMA biểu thị bằng màu vàng nâu trên vi trường (b).

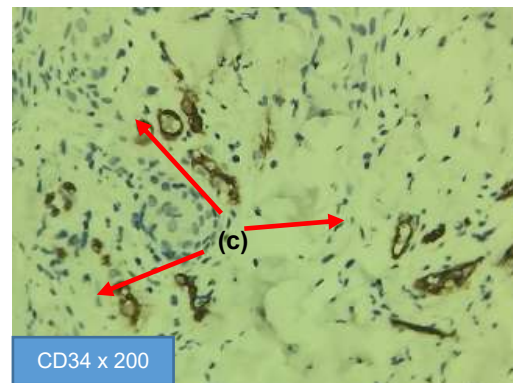
Ảnh 2: Trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch với CD34 ở độ phóng đại 200 lần, thấy dưới lớp hoại tử là số lượng ít mạch máu bị sung huyết (c), các mạch máu quan sát rõ nét trên tiêu bản, các tế bào nội mô mạch máu (+) với CD34, biểu thị bằng màu vàng nâu trên vi trường.

Thâm nhiễm nhiều tế bào viêm, nguyên bào sợi nghèo nàn, mạch máu thưa thớt, xung huyết (Ảnh 1-2).

- Đối với các mẫu lấy ở thời điểm T1:



Ảnh 3



Ảnh 4

Ảnh 3.2. Hình ảnh vi thể nhuộm hóa mô miễn dịch vết thương mạn tính ở thời điểm T1 của bệnh nhân Đỗ Văn Ch. 29 Tuổi, số bệnh án 0010-VB-9284

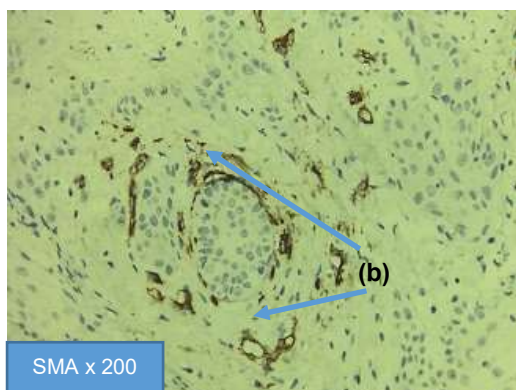
Ghi chú:

Ảnh 3: Trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch với SMA ở độ phóng đại 400 lần, thấy ung quanh các mạch máu tân tạo có tăng sinh nguyên bào xơ cơ (+) với SMA (b).

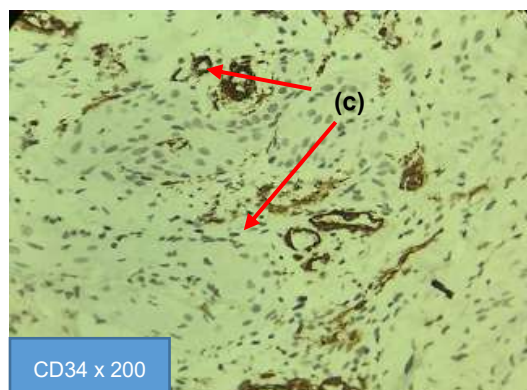
Ảnh 4: Trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch với CD34 ở độ phóng đại 200 lần, thấy tổ chức hạt có nhiều mao mạch máu tân tạo, các mạch máu nhìn rõ trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch với CD34, các tế bào nội mô mạch máu (+) với CD34 (c).

- Đối với các mẫu lấy ở thời điểm T2: Sự thâm nhập của các tế bào viêm chỉ còn lại rất ít, các mạch máu tân tạo tăng sinh, chúng có xu hướng hợp lại với nhau thành mạch máu lớn hơn để tăng tưới máu nuôi dưỡng tổ chức đang phục hồi. Sự tăng

sinh mạnh mẽ và di cư của các nguyên bào sợi đã hình thành nên tổ chức sợi giàu hơn có cấu trúc rõ ràng, chúng sắp xếp thành các sợi bó hay bè sợi collagen lấp đi những khoảng trống do tổn thương mất tổ chức xảy ra trước đó (hình 3.4).



Ảnh 5



Ảnh 6

Ảnh 3.3. Hình ảnh vi thể vết thương mạn tính ở thời điểm T2 của bệnh nhân Đỗ Văn Ch. 29 Tuổi, số bệnh án 0010-VB-9284

Ghi chú:

Ảnh 5: Trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch với SMA ở độ phóng đại 200 lần, xung quanh các mạch máu tân tạo xuất hiện nhiều các nguyên vào sợi (b) nhận biết rõ trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch (+) với SMA.

Ảnh 6: Trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch với CD34 ở độ phóng đại 200 lần, thấy có nhiều các mao mạch máu tân tạo (c) nhận biết rõ trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch với tế bào nội mô.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này nhóm bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu có tuổi trung bình là $57,0 \pm 19,3$ tuổi, trong đó nhóm tuổi hay gặp nhất là > 60 tuổi. 96,7% số bệnh nhân có bệnh lý nền, trong đó hay gặp nhất là các bệnh lý liên quan đến tổn thương thần kinh gây liệt hai chi dưới (46,7%), sau đó là các bệnh lý tim mạch (26,7%) và đái tháo đường (13,3%) (Bảng 1).

Tỳ đè là nguyên nhân gây vết thương mạn tính hay gặp nhất trong nhóm nghiên cứu chiếm 73,4%, sau đó là do chấn

thương hoặc sau phẫu thuật chiếm 13,3%. Có 01 bệnh nhân bị vết thương do bệnh mạch máu chi dưới, và 03 bệnh nhân thuộc các nguyên nhân ít gặp khác (bảng 1). Những yếu tố này tác động và là một trong những nguyên nhân làm cho quá trình liền vết thương của bệnh nhân không thực hiện được, nên hầu hết bệnh nhân đều đã được chăm sóc và điều trị ở tuyến trước thời gian dài trước khi nhập Bệnh viện Bông quốc gia Lê Hữu Trác điều trị.

Các vết thương được chọn để thực hiện điều trị bằng liệu pháp PRP tự thân cũng chủ yếu nằm tại vị trí cẳng cụt (chiếm 53,3%) và chi dưới (26,7%).

So với các nghiên cứu trong nước khác của các tác giả Vũ Văn Dương (2017), về tác dụng của PRP trên vết thương mạn tính đều có phổ diện tích chủ yếu nằm dưới 30cm² chiếm tỷ lệ là 63% [4], thì diện tích vết thương trong nghiên cứu của chúng tôi nằm đa số trong nhóm từ 30 - 60cm² (chiếm 56,7%). Diện tích vết thương trung bình là 48,5 ± 31,8 cm², trong đó lớn nhất là 130cm² và nhỏ nhất là 6cm². Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Tuấn và cộng sự (2018) khi cũng cho nhóm diện tích 40 - 60cm² chiếm đa số với 92,3%, trung bình 32,5 ± 22,3cm² [5].

Trên thế giới, tác giả Sun X. và cộng sự nghiên cứu tại Thượng Hải trên 294 bệnh nhân cho kết quả diện tích trung bình vết thương là 30,3 ± 63,0cm². Theo một nghiên cứu khác của Robert Frykberg và cộng sự tại đại học Boston, thì diện tích vết thương trung bình tại đây chỉ có 19,0 ± 29,4cm² [6]. Đây cũng là căn cứ quan trọng để xác định thể tích dung dịch PRP cần để tiêm và vết thương. Theo Vladimir và cộng sự (2014) thì thể tích máu lấy xấp xỉ bằng một nửa diện tích vết thương tính theo cm² [7].

4.2. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

Trong quá trình liền vết thương, tăng sinh nguyên bào sợi có vai trò quan trọng trong sản xuất các chất nền ngoại bào, cùng với tân mạch tạo thành mô liên kết tạm thời gọi là tổ chức hạt, một trong những bước quan trọng là nguyên bào sợi sẽ được hoạt hóa thành dạng myofibroblast [7]. Chính vì thế, trong nghiên cứu của chúng tôi, việc nhuộm tiêu bản với các dấu ấn CD34 và SMA có vai trò quan trọng giúp đánh giá chính xác hơn đặc điểm cấu trúc của tân mạch và nguyên

bào sợi qua các thời điểm nghiên cứu, cụ thể:

Tại thời điểm trước nghiên cứu, các mẫu mô đều cho thấy hình ảnh vết thương mất hết lớp biểu bì, phần ranh giới giữa da lành và tổn thương khá rõ. Vùng tổn thương được che phủ bởi một lớp dày các sợi tơ huyết, mô đệm xâm nhập nhiều tế bào viêm chủ yếu là các tế bào bạch cầu đa nhân trung tính và lympho bào. Ở trung bì, mạch máu nuôi dưỡng nghèo nàn, nhiều mạch máu bị xung huyết, nguyên bào sợi, tổ chức sợi và các đảo biểu mô thưa thớt, cấu trúc collagen bị phá hủy không còn nguyên vẹn. Đây là biểu hiện điển hình của giai đoạn viêm mạn tính đang tiến triển, điều này cũng phù hợp với sinh lý bệnh của vết thương mạn tính [8, 9].

Trong quá trình 2 tuần nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy rõ sự thay đổi trong cấu trúc mô tại chỗ vết thương. Lớp hoại tử và tơ huyết bám trên bề mặt giảm rõ rệt, mô đệm chỉ còn rải rác các tế bào viêm thay vào đó là tổ chức hạt dần hình thành. Các mạch máu tân tạo xuất hiện nhiều hơn (nhìn rõ trên tiêu bản hóa mô miễn dịch nhuộm với CD34) và tăng sinh nguyên bào sợi và nguyên bào xơ cơ (nhìn rõ trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch với SMA) quanh các cụm tế bào biểu mô và mạch máu tân tạo.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đặc điểm hóa mô miễn dịch tại chỗ vết thương mạn tính được điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân ở 30 bệnh nhân điều trị tại Trung tâm Liền vết thương - Bệnh viện Bông quốc gia Lê Hữu Trác từ tháng 11/2020 đến tháng 5/2021, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Tại thời điểm trước trị liệu huyết tương giàu tiểu cầu tự thân: thâm nhiễm nhiều tế bào viêm, nguyên bào sợi nghèo nàn, mạch máu thưa thớt, sung huyết.

Sau trị liệu một tuần: Trong mô đệm, tế bào viêm giảm rõ rệt, nguyên bào sợi và tân mạch tăng sinh mạnh.

Sau trị liệu hai tuần: Cùng với sự tăng sinh nguyên bào sợi và mạch máu tân tạo thì các tế bào biểu mô đã xuất hiện với mật độ dày đặc hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sen C. K. (2019)**, "Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium of Estimates", *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 8(2), p39-48.
2. **Nussbaum S. R., Carter M. J., Fife C. E., et al (2018)**, "An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds", *Value Health*, 21(1), p27-32.
3. **Yuan T., Zhang C. Q., Tang M. J., et al (2009)**, "Autologous Platelet-rich Plasma Enhances Healing of Chronic Wounds", *Wounds*, 21(10), p280-285.
4. **Nguyen Ngoc Tuan and Nguyen Thi Bich Phuong (2018)**, "Assessing efficiency of the autologous platelet-rich plasma (PRP) therapy in the treatment of chronic ulcers", *European Journal of Research in Medical Sciences*, 6(1), p7-24.
5. **Frykberg R. G., Driver V. R., Carman D., et al (2010)**, "Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series", *Ostomy Wound Manage*, 56(6), p36-44.
6. **Vladimir N, Darya A, Leonid A, et al (2014)**, "Efficacy of platelet-rich plasma for the treatment of chronic wounds", *EWMA Journal*, 14(1), p37-41.
7. **Gabbiani G., Ryan G. B. and Majne G. (1971)**, "Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction", *Experientia*, 27(5), p549-550.
8. **Stuart Enoch and Patricia Price (2004)**, "Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged", *World Wide Wounds*, Aug 2004.
9. **Grice E. A. and Segre J. A. (2012)**, "Interaction of the microbiome with the innate immune response in chronic wounds", *Adv Exp Med Biol*, 946, p55-68.