

TRÍCH YẾU LUẬN ÁN

a) Tóm tắt mở đầu:

- Tên tác giả: Phan Hoàng Anh
- Tên luận án: “Nghiên cứu phát triển thiết bị Lab on a chip (LoC) phát hiện và định lượng tế bào ung thư phổi”
- Ngành khoa học của luận án: Kỹ thuật điện tử Mã số: 9520203
- Tên đơn vị đào tạo: Trường Đại học Công nghệ, Đại học Quốc gia Hà Nội

b) Nội dung bản trích yếu:

Mục đích và đối tượng nghiên cứu của luận án:

Ung thư phổi hiện đang là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn cầu, chiếm tỷ lệ cao nhất trong các ca tử vong liên quan đến ung thư. Việc phát hiện sớm các tế bào khối u tuần hoàn (CTCs) đóng vai trò then chốt trong chẩn đoán kịp thời, đánh giá tiên lượng và theo dõi quá trình điều trị bệnh. Tuy nhiên, thách thức lớn nhất về mặt kỹ thuật nằm ở sự khan hiếm cực độ của CTCs trong máu ngoại vi, với tỷ lệ chỉ khoảng 1 đến 10 tế bào trong hàng triệu tế bào máu trắng, khiến việc phân lập và phát hiện chúng trở nên vô cùng khó khăn. Để giải quyết vấn đề này, luận án tập trung nghiên cứu phát triển một nền tảng Lab-on-a-Chip (LoC) tích hợp, kết hợp các kỹ thuật phân tách từ tính, đo trở kháng và học máy nhằm tự động hóa quy trình phân lập, phát hiện và đếm tế bào ung thư phổi dòng A549.

Mục tiêu nghiên cứu chính của luận án bao gồm ba nhiệm vụ trọng tâm: thiết kế và chế tạo chip vi lưu với cấu trúc phân tách từ tính được tối ưu hóa để bắt giữ CTC hiệu quả; phát triển hệ thống đo trở kháng có khả năng phát hiện và đếm tế bào theo thời gian thực; và ứng dụng các thuật toán học máy để phân loại chính xác tín hiệu tế bào khối u nhiều nền. Đối tượng nghiên cứu cụ thể là các tế bào ung thư phổi A549, tế bào thường MRC5, và các hạt nano từ tính Fe₃O₄ siêu thuận từ được chức năng hóa bề mặt bằng aptamer kháng EpCAM đặc hiệu để liên kết chọn lọc với tế bào đích. Các phương pháp nghiên cứu đã sử dụng:

Luận án kết hợp giữa mô phỏng số và thực nghiệm.

Về phương pháp luận và cơ sở lý thuyết, luận án áp dụng phương pháp tiếp cận đa ngành, kết hợp mô phỏng số và thực nghiệm. Phần mềm COMSOL Multiphysics được sử dụng để mô phỏng các trường vật lý bao gồm từ trường, dòng chảy thủy động lực học và điện trường. Cấu trúc kênh vi lưu được thiết kế dạng uốn khúc (serpentine) tích hợp các hốc bẫy (cavities) nhằm tạo ra gradient từ trường cao dưới tác động của nam châm vĩnh cửu bên ngoài, giúp tối ưu hóa khả năng bắt giữ tế bào. Bên cạnh đó, cấu trúc kênh xoắn ốc (spiral channel) được tích hợp để tận dụng lực nâng quán tính và dòng chảy Dean, giúp sắp xếp tế bào thành dòng đơn và duy trì khoảng cách ổn định trước khi đi vào vùng cảm biến.

Quá trình chế tạo thiết bị được thực hiện bằng công nghệ vi cơ điện tử (MEMS). Hệ thống điện cực vàng được chế tạo trên đế thủy tinh bằng phương pháp quang khắc và ăn mòn ướt, trong khi kênh vi lưu được đúc từ vật liệu PDMS (polydimethylsiloxane) dựa trên khuôn SU-8. Kích thước kênh dẫn được tối ưu hóa ở mức 30 μm để đảm bảo độ nhạy cho phép đo trở kháng và tránh tắc nghẽn. Hệ thống mạch đo trở kháng được thiết kế dựa trên kỹ thuật khuếch đại Lock-in (Lock-in Amplifier) để thu thập cả thành phần thực và ảo của tín hiệu trở kháng tế bào, giúp loại bỏ nhiễu và nâng cao độ chính xác.

Các kết quả chính và kết luận:

Kết quả nghiên cứu về hiệu quả phân lập từ tính cho thấy sự phụ thuộc rõ rệt vào kích thước hạt từ. Kết quả mô phỏng dự đoán hiệu suất bắt giữ lần lượt là 80%, 94% và 100% đối với các hạt từ có kích thước 1.36 μm , 3.00 μm và 4.50 μm . Kết quả thực nghiệm thực tế cho thấy hiệu suất bắt giữ hiệu dụng (effective capture efficiency) tăng dần theo kích thước hạt, đạt 77.6%, 82.0% và cao nhất là 88.4% với hạt từ 4.50 μm . Đặc biệt, hệ thống đạt độ tinh khiết mẫu rất cao, trung bình khoảng 99.1% khi thử nghiệm tách tế bào A549 khỏi hỗn hợp chứa tế bào đối chứng HeLa, khẳng định tính đặc hiệu cao của phương pháp sử dụng aptamer.

Đối với khả năng phát hiện và định lượng, hệ thống cảm biến trở kháng vi lưu hoạt động ổn định và có khả năng phân biệt rõ rệt các đỉnh tín hiệu đặc trưng của tế bào (dạng lưỡng cực) so với nhiễu nền. Tại điều kiện vận hành tối ưu với điện áp 3V và tần số 100 kHz, kết hợp với thuật toán ngưỡng động (dynamic thresholding), hệ thống đạt độ chính xác đếm lên tới 94.7% so với phương pháp đếm thủ công qua video. Tốc độ xử lý của hệ thống đạt khoảng 101 sự kiện/giây, tương đương khả năng đếm hơn 6000 tế bào/phút. Hơn nữa, kết quả so sánh biên độ tín hiệu và tỷ số tín hiệu trên nhiễu (SNR) cho thấy hệ thống có thể phân biệt rõ ràng giữa tế bào ung thư A549 và tế bào thường MRC5, với tín hiệu từ MRC5 cao gấp 4-6 lần so với A549 tại tần số cao (150-200 kHz).

Một đóng góp quan trọng khác của luận án là việc ứng dụng thành công các mô hình học máy vào xử lý tín hiệu và hình ảnh. Mô hình phân đoạn hình ảnh YOLOv8 đạt độ chính xác mAP@0.5 là 99.5% trong việc định lượng mức độ bao phủ hạt từ trên tế bào. Đối với phân loại tín hiệu điện trở kháng, các mô hình như Isolation Forest và OneClassSVM đã được triển khai, trong đó OneClassSVM đạt điểm F1-score là 0.790, cho thấy sự cân bằng tốt giữa khả năng nhận diện tín hiệu tế bào và loại bỏ nhiễu. Ngoài ra, mô hình phát hiện đối tượng YOLOv5 ứng dụng trong đếm tế bào trong giọt vi lưu cũng đạt độ chính xác cao với Precision là 97.5%.

Tổng kết lại, luận án đã đóng góp một giải pháp công nghệ trọn vẹn, từ thiết kế chip, chế tạo, đến tích hợp hệ thống đo lường và xử lý dữ liệu thông minh. Hệ thống LoC được phát triển có ưu điểm nhỏ gọn, chi phí thấp, tự động hóa cao và không xâm lấn, mang lại tiềm năng to lớn cho các ứng dụng xét nghiệm sàng lọc ung thư tại chỗ (Point-of-Care) trong tương lai. Các kết quả đạt được không chỉ có ý nghĩa khoa học trong việc làm sáng tỏ cơ chế tương tác vi lưu - điện từ, mà còn đặt nền móng thực tiễn cho việc phát triển các thiết bị y sinh "made in Vietnam" phục vụ cộng đồng.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

NGHIÊN CỨU SINH
(Ký và ghi rõ họ, tên)

CÁN BỘ HƯỚNG DẪN
(Ký và ghi rõ họ, tên)

Phan Hoàng Anh

GS.TS. Chữ Đức Trình

XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO