

**ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ**



PHAN HOÀNG ANH

**NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN THIẾT BỊ LAB
ON A CHIP (LOC) PHÁT HIỆN VÀ ĐỊNH
LƯỢNG TẾ BÀO UNG THƯ PHỔI**

NGÀNH : KỸ THUẬT ĐIỆN TỬ

MÃ SỐ : 9520203

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ NGÀNH KỸ THUẬT ĐIỆN TỬ

HÀ NỘI – 2026

Công trình được hoàn thành tại: Trường Đại học Công nghệ, Đại học Quốc gia Hà Nội

Cán bộ hướng dẫn: PGS. TS. Nguyễn Hoàng Hải

Cán bộ đồng hướng dẫn: GS. TS. Chử Đức Trinh

Phản biện 1: PGS. TS. Nghiêm Thị Hà Liên

Phản biện 2: PGS. TS. Đào Thanh Toán

Phản biện 3: GS. TS. Vũ Đình Lâm

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng cấp Đại học Quốc gia chấm luận án tiến sĩ họp tại Trường Đại học Công nghệ, ĐHQGHN, vào hồi 09h30 ngày 23 tháng 04 năm 2026

**NGHIÊN
CỨU SINH**

**CÁN BỘ
HƯỚNG DẪN**

**CÁN BỘ
ĐỒNG HƯỚNG DẪN**

XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Trung tâm Thông tin - Thư viện, Đại học Quốc gia Hà Nội

Tóm tắt

Ung thư vẫn là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới, trong đó ung thư phổi chiếm tỉ lệ cao nhất trong các ca tử vong liên quan đến ung thư. Việc phát hiện sớm các tế bào khối u lưu hành (CTCs) có vai trò quan trọng trong chẩn đoán kịp thời, đánh giá tiên lượng và theo dõi điều trị. Tuy nhiên, CTCs rất hiếm trong máu ngoại vi, với khoảng một CTC trên 10^6 – 10^7 bạch cầu, khiến việc phân lập và phát hiện chúng trở nên rất khó khăn về mặt kỹ thuật. Luận án này trình bày sự phát triển của một nền tảng Lab-on-a-Chip (LoC) tích hợp nhằm phân lập, phát hiện và đếm số tế bào ung thư phổi A549 sử dụng kết hợp giữa tách từ tính, đo cảm trở điện và các kỹ thuật học máy.

Mục tiêu nghiên cứu bao gồm: (1) nghiên cứu và phát triển nền tảng Lab-on-a-Chip tích hợp bằng cách thiết kế và chế tạo thiết bị vi lưu chất với cấu trúc tách từ tính được tối ưu hóa, hệ thống phát hiện và đếm số CTC; và (2) thực nghiệm xác minh hệ thống đề xuất và đánh giá có hệ thống hiệu suất của nó về hiệu quả bắt giữ, độ chính xác phát hiện và độ bền trong các điều kiện hoạt động liên quan.

Hệ thống đề xuất sử dụng hạt nano Fe_3O_4 siêu từ tính được chức năng hóa với các aptamer đặc hiệu EpCAM để gắn kết chọn lọc với tế bào ung thư A549. Chip vi lưu chất có thiết kế kênh hình rãnh với các vùng bẫy được tối ưu hóa tạo ra các gradient trường từ tính cao dưới tác dụng của nam châm vĩnh cửu bên ngoài. Một mạch đo cảm trở dựa trên kỹ thuật khuếch đại lock-in đã được phát triển để thu thập tín hiệu tổng trở tế bào. Các thuật toán xử lý tín hiệu sử dụng phát hiện đỉnh và mô hình học máy đã được triển khai cho phân loại và đếm tế bào tự động.

Kết quả mô phỏng cho thấy hiệu suất bắt giữ là 80%, 94% và 100% đối với kích thước hạt từ tính là $1,36 \mu\text{m}$, $3,00 \mu\text{m}$ và $4,50 \mu\text{m}$. Chip vi lưu chất đã chế tạo với kích thước kênh $30 \mu\text{m}$ cho phép căn chỉnh dòng chảy một tế bào cho phép đo cảm trở chính xác. Hệ thống đo cảm trở phân biệt thành công tín hiệu tế bào đặc trưng bởi các đỉnh lưỡng cực khối nhiều nền. Các mô hình học máy, bao gồm IsolationForest và OneClassSVM, đạt độ chính xác phân loại vượt quá 88% trong nhận dạng tín hiệu tế bào.

Luận án này đóng góp cho lĩnh vực chẩn đoán ung thư bằng cách giới thiệu một nền tảng gọn nhẹ, tiết kiệm chi phí và tự động hóa cho phát hiện CTC. Việc tích hợp tách từ tính, cảm biến tổng trở và xử lý tín hiệu thông minh trên một chip vi lưu chất duy nhất cung cấp một hướng tiếp cận đầy hứa hẹn cho các ứng dụng sàng lọc ung thư tại điểm chăm sóc sức khỏe. Hướng nghiên cứu tương lai sẽ tập trung vào xác minh lâm sàng với mẫu bệnh nhân và tối ưu hóa thêm độ nhạy và độ đặc hiệu của hệ thống.

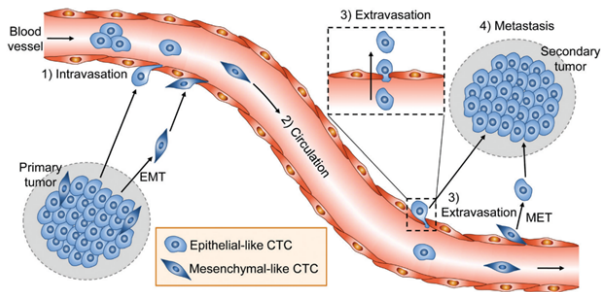
Tóm tắt kết cấu và nội dung luận án

Giới thiệu

Phần mở đầu trình bày bối cảnh và nền tảng của nghiên cứu, nhấn mạnh gánh nặng ngày càng tăng của bệnh ung thư, đặc biệt là ung thư phổi. Phần này xác định việc phát hiện các tế bào khối u lưu hành (CTCs) là một nhiệm vụ quan trọng nhưng đầy thách thức do sự hiếm hoi của chúng trong máu. Luận án đặt ra mục tiêu phát triển một hệ thống vi lưu chất tích hợp tách từ tính và đo cảm trở để phân lập và phân tích CTCs. Các mục tiêu nghiên cứu, ý nghĩa khoa học và cấu trúc của luận án được trình bày trong phần này.

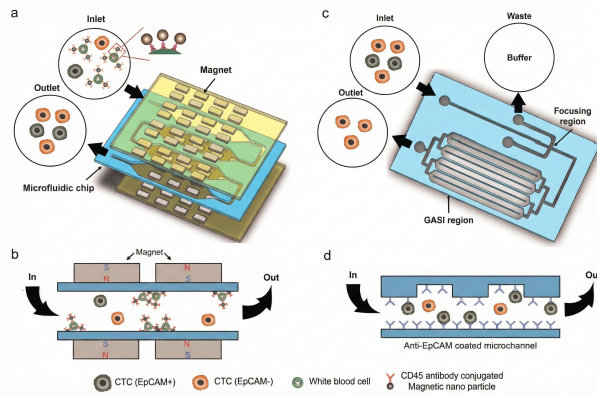
Chương 1: Tổng quan về Nghiên cứu

Chương 1 cung cấp một tổng quan toàn diện về tình hình ung thư và cơ chế di căn. Hình 1.2 minh họa quá trình di căn qua các tế bào khối u lưu hành (CTCs). Trong quá trình di căn, các tế bào khối u tách rời khỏi khối u nguyên phát và xâm nhập vào hệ tuần hoàn, từ đó trở thành tế bào khối u lưu hành. Quá trình này liên quan đến sự chuyển đổi biểu mô–trung mô và đánh dấu giai đoạn đầu của quá trình di căn.



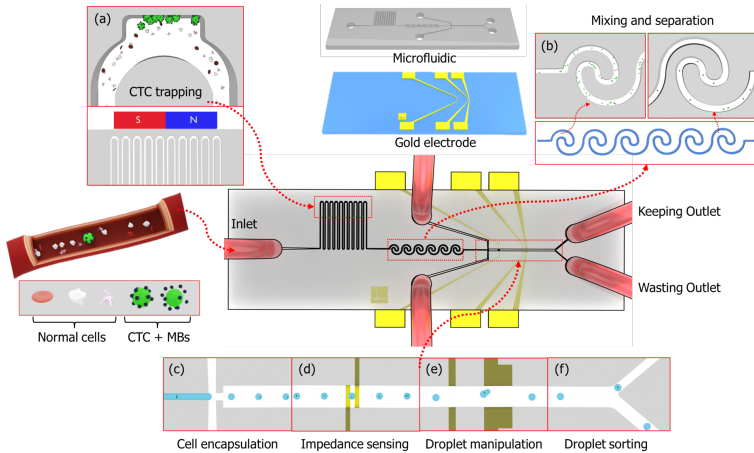
Hình 1.2: Sơ đồ minh họa quá trình di căn khối u qua CTCs/CTM.

Hình 1.4 trình bày sơ đồ khối của hệ thống tách tế bào CTC sử dụng hạt nano từ tính và kháng thể sinh học kết hợp với công nghệ vi lưu chất. Cấu trúc biochip gồm hai phần: phần thứ nhất tách bạch cầu (WBCs) khỏi dung dịch sử dụng kết hợp hạt nano từ tính và kháng thể nhận diện đặc hiệu WBCs. Phần thứ hai tách các tế bào biểu hiện protein màng EpCAM sử dụng kháng thể đặc hiệu EpCAM.



Hình 1.4: Sơ đồ khối của hệ thống tách tế bào CTC sử dụng hạt nano từ tính và kháng thể sinh học.

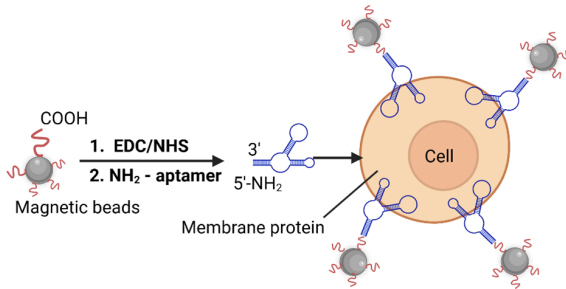
Luận án đề xuất một hệ thống Lab-on-a-Chip sử dụng nền tảng chip vi lưu chất tích hợp. Hình 1.11 minh họa nền tảng Lab-on-a-Chip tích hợp để phân tích tế bào đơn lẻ, chi tiết các giai đoạn vận hành tuần tự: (a) Vùng bẫy từ tính phía trên để làm giàu chọn lọc CTCs được gắn nhãn từ tính. (b) Kênh vi lưu chất quán tính để sắp xếp và giãn cách tế bào. (c) Đơn vị đóng gói tế bào tạo vi giọt nước trong dầu tại ngã T. (d) Vùng điện cực tích hợp để phát hiện nội dung giọt dựa trên cảm trở. (e) Phần thao tác và phân loại vi giọt chủ động. (f) Ngã phân loại hạ lưu dẫn giọt vào cửa thu thập hoặc chất thải dựa trên phản hồi cảm biến.



Hình 1.11: Minh họa sơ đồ của nền tảng Lab-on-a-Chip tích hợp để phân tích tế bào đơn lẻ, chi tiết các giai đoạn vận hành tuần tự: (a) Vùng bẫy từ tính phía trên để làm giàu chọn lọc CTCs được gắn nhãn từ tính. (b) Kênh vi lưu chất quán tính để sắp xếp và giãn cách tế bào. (c) Đơn vị đóng gói tế bào tạo vi giọt nước trong dầu tại ngã T. (d) Vùng điện cực tích hợp để phát hiện nội dung giọt dựa trên cảm trở. (e) Phần thao tác và phân loại vi giọt chủ động. (f) Ngã phân loại hạ lưu dẫn giọt vào cửa thu thập hoặc chất thải dựa trên phản hồi cảm biến.

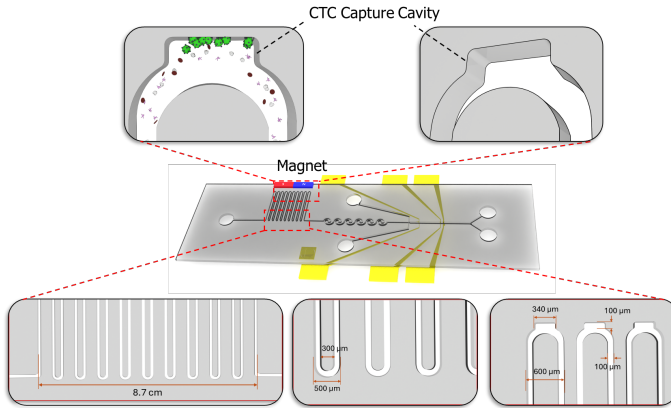
Chương 2: Cơ sở Lý thuyết và Mô phỏng

Chương này thiết lập khung lý thuyết cho các phương pháp đề xuất. Chương trình bày cơ chế gắn kết aptamer-hạt từ tính, trong đó hạt nano Fe_3O_4 được chức năng hóa với aptamer đặc hiệu Ep-CAM để nhắm chọn lọc tế bào ung thư phổi A549 (Hình 2.1).



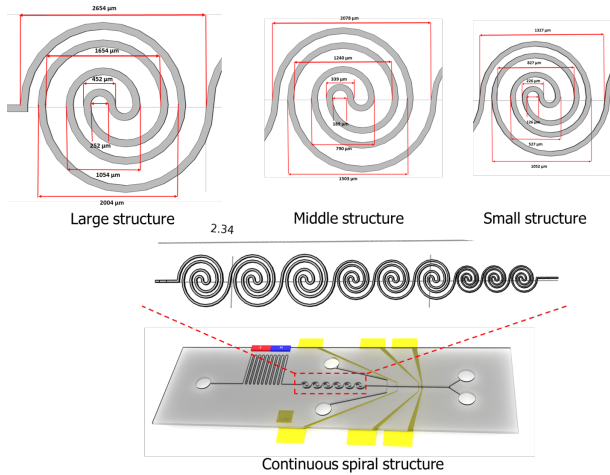
Hình 2.1: Sự gắn kết của MB lên protein màng của tế bào đích A549 được trung gian bởi aptamer NH₂.

Luận án đề xuất thiết kế vi kênh tích hợp buồng (Hình 2.2) sử dụng lực từ để bẫy các tế bào được gắn nhãn trong các buồng bên trong khi cho phép các thành phần máu khác đi qua. Kích thước kênh là 100 μm chiều rộng cho kênh chính, trong khi các buồng kéo dài đến độ dài 340 μm và chiều rộng 100 μm .



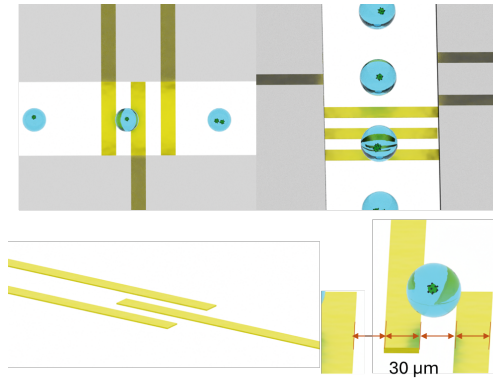
Hình 2.2: Hệ thống vi lưu chất đề xuất để phân lập CTC trong các buồng. A. Sơ đồ thiết bị vi lưu chất gồm một tấm kênh đặt trên đế thủy tinh. Kích thước kênh là $100\ \mu\text{m}$ chiều rộng cho kênh chính, trong khi các buồng (vùng giữ tế bào) kéo dài đến độ dài $340\ \mu\text{m}$ và chiều rộng $100\ \mu\text{m}$.

Để đảm bảo hiệu quả đếm tế bào dựa trên cảm trở ở hạ lưu, một cấu trúc vi lưu chất quán tính xoắn ốc liên tục được đề xuất (Hình 2.4). Cấu trúc này tận dụng lực thủy động lực học để tập trung và giãn cách hiệu quả dòng tế bào, sử dụng một loạt vòng xoắn ốc với kích thước giảm dần.



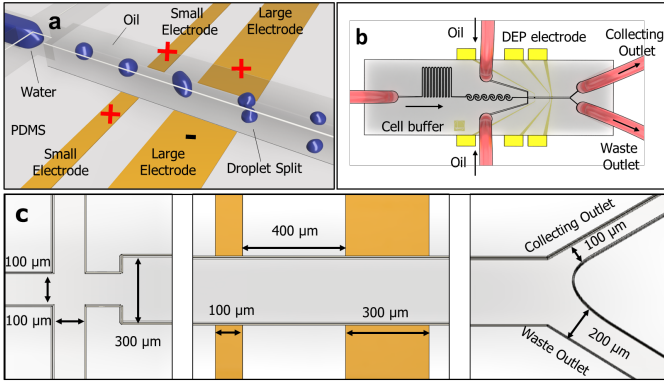
Hình 2.4: Cấu trúc xoắn ốc liên tục được đề xuất với kích thước giảm dần.

Hình 2.6 cho thấy cấu trúc vi kênh để phát hiện và đếm tế bào sử dụng cảm biến cảm trở tích hợp. Thiết kế bao gồm các điện cực tạo thành các cặp đo lường vi sai, giảm thiểu nhiễu và tối ưu hóa độ chính xác.



Hình 2.6: Cấu trúc vi kênh để phát hiện và đếm tế bào sử dụng cảm biến cảm trở tích hợp trong Lab-on-a-chip.

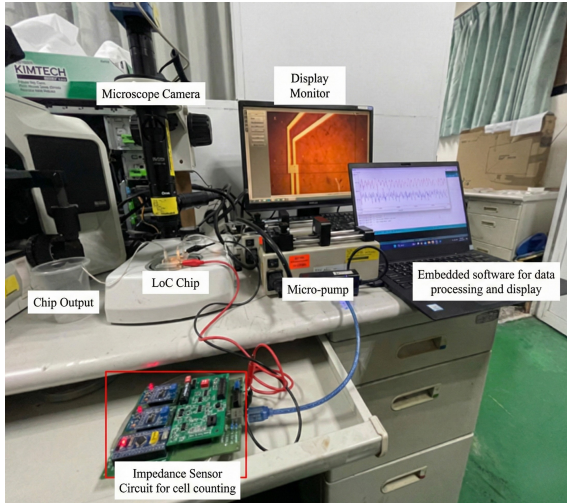
Để phân loại giọt, luận án trình bày thiết bị phân loại và tách vi giọt vi lưu (Hình 2.8). Thiết kế kết hợp các cặp điện cực vàng chịu điện áp DC cao và thấp khác nhau để đạt cả hiệu ứng điều hướng và tách.



Hình 2.8: Thiết bị phân loại và tách vi giọt vi lưu. (a) Minh họa sơ đồ kết hợp các cặp điện cực vàng chịu điện áp DC cao và thấp khác nhau với kích thước khác nhau để đạt cả hiệu ứng điều hướng và tách. (b) Cấu trúc nước trong dầu được thiết kế để tạo giọt thông qua hiệu ứng tập trung dòng với các cặp điện cực vàng gần hai cửa ra. (c) Kích thước của cửa vào, cửa ra, kênh chính và điện cực vàng.

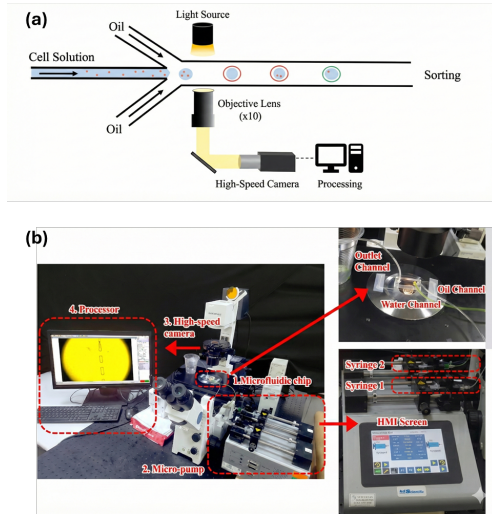
Chương 3: Chuẩn bị Vật liệu và Thiết lập Thực nghiệm

Chương 3 mô tả thiết lập thực nghiệm và chuẩn bị vật liệu. Hình 3.7 cho thấy hình ảnh thiết lập hệ thống đếm tế bào, bao gồm các thành phần chính như kính hiển vi, mạch đo cảm trở, máy tính phân tích và camera.



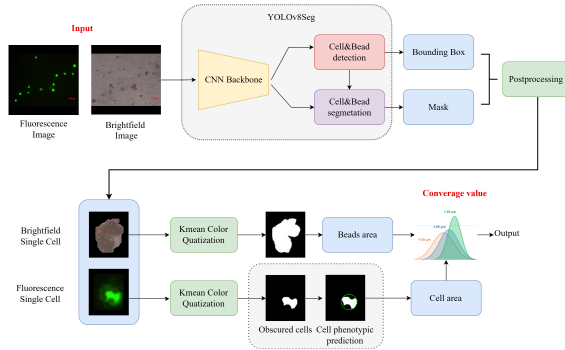
Hình 3.7: Hình ảnh thiết lập hệ thống đếm tế bào.

Hình 3.8 cho thấy hệ thống tổng thể để đóng gói tế bào trong giọt và phân loại giọt sử dụng DEP. Chip vi lưu chất có hai kênh đầu vào (dầu và dung dịch nước) và một kênh xả.



Hình 3.8: Hệ thống tổng thể để đóng gói tế bào trong giọt và phân loại giọt sử dụng DEP.

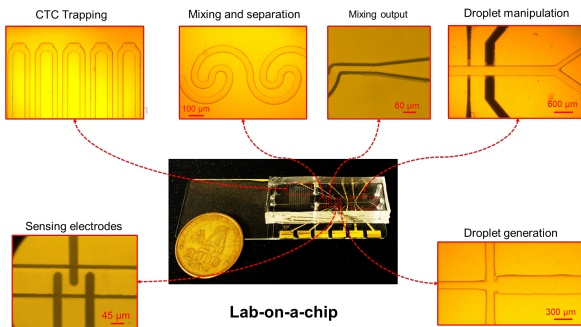
Để đánh giá hiệu quả gắn kết của MBs trên tế bào ung thư phổi A549, nghiên cứu đề xuất phương pháp sử dụng kết hợp kỹ thuật nhận diện đối tượng và phân đoạn ngữ nghĩa (Hình 3.10).



Hình 3.10: Sơ đồ mô hình phát hiện và phân đoạn tế bào và hạt từ tính.

Chương 4: Kết quả và Thảo luận

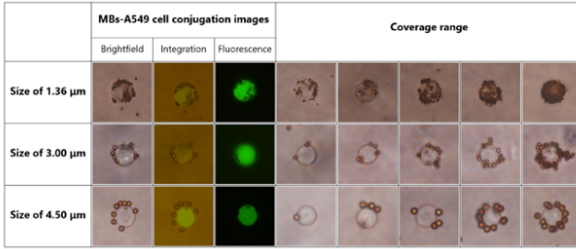
Chương 4 trình bày các kết quả của nghiên cứu. **Kết quả chế tạo:** Chip vi lưu chất đã được chế tạo thành công sử dụng công nghệ PDMS. Hình 4.1 cho thấy chip đã chế tạo với kênh cảm biến 30 μm , đảm bảo căn chỉnh tế bào đơn lẻ để đo cảm trở chính xác.



Hình 4.1: Kết quả chip LoC sau chế tạo.

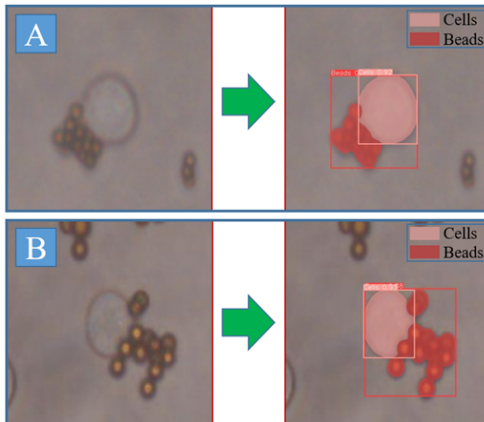
Kết quả gắn kết: Kết quả ủ và gắn kết hạt từ miễn dịch

(IMBs) lên bề mặt tế bào ung thư A549 được trình bày trong Hình 4.11. Kết quả cho thấy gắn kết hiệu quả với hạt từ tính có kích thước khác nhau (1,36 μm , 3,0 μm , 4,5 μm).



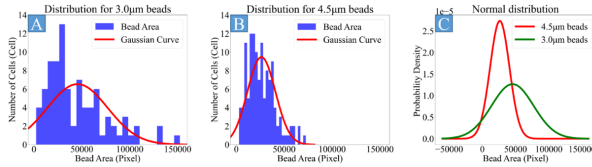
Hình 4.11: Kết quả gắn kết hạt từ tính–tế bào A549 với kích thước hạt khác nhau (1,36 μm , 3,0 μm , 4,5 μm).

Nghiên cứu sử dụng mô hình phân đoạn dựa trên YOLOv8 để đánh giá hiệu quả gắn kết. Hình 4.12 cho thấy kết quả phân đoạn tế bào ung thư gắn với hạt từ tính 3,0 μm và 4,5 μm .



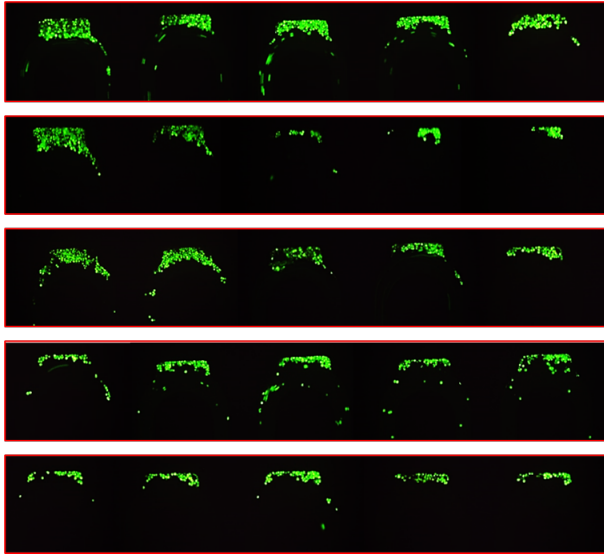
Hình 4.12: Dự đoán phân đoạn Yolov8. (A) Mô hình phân đoạn với MB 3,0 μm , (B) Mô hình phân đoạn với MB 4,5 μm .

Hiệu quả gắn kết được phân tích thống kê thêm. Hình 4.14 trình bày phân phối diện tích vùng phủ cho cả hai kích thước hạt, cho thấy hạt nhỏ hơn ($3,0 \mu\text{m}$) nhìn chung thể hiện hiệu quả gắn kết cao hơn do tỉ lệ diện tích bề mặt trên thể tích lớn hơn.



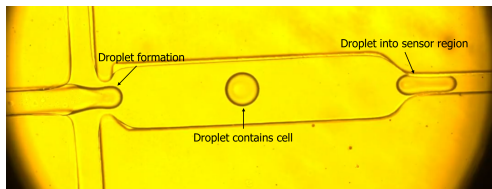
Hình 4.14: Hiệu quả gắn kết của MBs trong quá trình nhận diện tế bào A549, được biểu diễn dưới dạng biểu đồ thống kê thông qua phân phối giá trị diện tích vùng phủ phần trăm. (A) Phân phối diện tích MB $3,0 \mu\text{m}$ gắn lên từng tế bào. (B) Phân phối diện tích MB $4,5 \mu\text{m}$ gắn lên từng tế bào. (C) Đường cong Gaussian minh họa phân phối xác suất của MBs trong cả hai trường hợp.

Để xác minh hiệu quả bắt giữ trong vi kênh vi lưu chất, các thí nghiệm đã được tiến hành với tế bào được nhuộm màu. Hình 4.15 cho thấy việc bắt giữ tế bào A549 (nhuộm xanh) trong các hốc bẫy.



Hình 4.15: Kết quả tế bào A549 (nhuộm xanh) được bắt giữ trong kênh vi lưu chất.

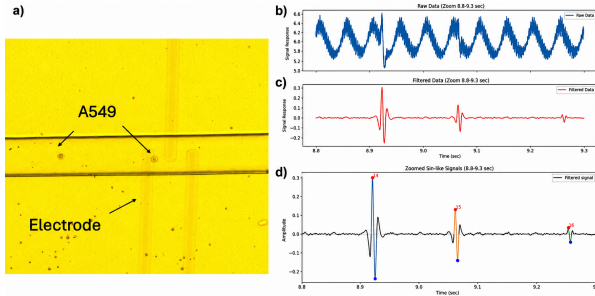
Tạo giọt: Khả năng đóng gói tế bào trong giọt của hệ thống cũng được đánh giá. Hình 4.18 minh họa quá trình tạo giọt tại ngã T.



Hình 4.18: Kết quả tạo giọt bởi kênh T.

Độ chính xác đếm tế bào: Để định lượng độ chính xác của hệ thống đo cảm trở, một quy trình xử lý và xác minh dữ liệu nhiều

bước được thực hiện. Hình 4.26 minh họa hệ thống đếm tế bào gồm điện cực và khuôn kênh, cùng với dữ liệu thô thu thập bởi hệ thống DAQ và dữ liệu sau lọc dải thông.



Hình 4.26: (a) Hệ thống đếm tế bào gồm điện cực và khuôn kênh. (b) Dữ liệu thô thu thập bởi hệ thống DAQ. (c) Dữ liệu sau lọc dải thông. (d) Dữ liệu đã lọc được phóng to.

Nghiên cứu đã chứng minh thành công việc phân lập tế bào A549 với tỉ lệ thu hồi cao và phân loại tín hiệu tế bào sử dụng các thuật toán học máy với độ chính xác cao.

Kết luận và Hướng nghiên cứu tương lai

Luận án này đã trình bày một nghiên cứu toàn diện về việc phát triển hệ thống vi lưu để phân lập và phân tích các tế bào khối u lưu hành (CTCs). Một thiết bị vi lưu chất mới tích hợp các kỹ thuật phân tách tiên tiến đã được thiết kế và chế tạo thành công. Hệ thống đã chứng minh hiệu quả cao trong việc phân lập CTCs từ máu, đạt tỉ lệ thu hồi cao và độ sạch cao.

Mô phỏng số cung cấp những thông tin quan trọng về hành vi của hạt trong các kênh vi lưu, xác nhận các kết quả thực nghiệm. Phương pháp đề xuất cung cấp một giải pháp thay thế không ồn và thấp chi phí so với các hệ thống thương mại hiện có, phù hợp cho các ứng dụng lâm sàng tiềm năng.

Các đóng góp chính của luận án này có thể tóm tắt như sau:

1. Một hệ thống Lab-on-a-Chip vi lưu đa chức năng đã được tích hợp và chế tạo thành công để phát hiện và đếm số tế bào ung thư phổi. Nền tảng này kết hợp phân tách vi lưu có hỗ trợ từ tính và quán tính, đóng gói tế bào đơn lẻ trong giọt, đếm tế bào dựa trên tổng trở và xử lý tín hiệu dựa trên học máy, cho phép phân tích thông lượng cao tự động trên một chip duy nhất.
2. Các phương pháp mới cho phát hiện, phân loại và phân tách tế bào đã được đề xuất và xác minh thực nghiệm, dựa trên việc sử dụng kết hợp các kỹ thuật điện từ và xử lý hình ảnh với mô hình học máy. Các phương pháp này tận dụng lực từ, trường điện không đều, đo cảm trở tế bào loãng, và phân tích hình ảnh dựa trên học sâu để cải thiện độ nhạy, tính đặc hiệu và độ tin cậy trong phân tích tế bào ung thư phổi.

Mặc dù các kết quả thu được trong nghiên cứu này rất đầy hứa hẹn, vẫn còn một số hướng nghiên cứu tương lai để cải thiện thêm hệ thống và mở rộng phạm vi ứng dụng. Trước tiên, tối ưu hóa thêm hình học kênh và cấu hình điện cực có thể nâng cao thông lượng và độ nhạy của hệ thống.

Thứ hai, các thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn với mẫu bệnh nhân là cần thiết để xác minh tính hữu ích lâm sàng của thiết bị cho chẩn đoán và tiên lượng ung thư. Thứ ba, việc tích hợp mô-đun phân lập với các khả năng phân tích hạ lưu, chẳng hạn như giải trình tự tế bào đơn lẻ hoặc sàng lọc thuốc, sẽ cung cấp một công cụ toàn diện hơn cho nghiên cứu ung thư. Cuối cùng, phát triển một phiên bản được tự động hóa hoàn toàn và di động của hệ thống sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng trong môi trường chăm sóc tại điểm.

Danh mục công trình

1. **Hoang Anh Phan**, Anh Thi Nguyen, Loc Do Quang, Tung Bui Thanh, Chun-Ping Jen, Trinh Chu Duc, “Image-based machine learning quantitative evaluation of bead-cell binding interaction”, (2025), *Sensors and Actuators A: Physical*, Vol. 367, 116123. (**Q1 Journal**)
2. **Hoang Anh Phan**, Kien Nguyen, Phong Tuan Pham, Loc Do Quang, Hang Bui Thu, Dang Bao Lam, Chun-Ping Jen, Tung Bui Thanh, Trinh Chu Duc, “On-demand electrostatic droplet sorting and splitting”, (2025), *Sensors and Actuators A: Physical*, Vol. 385, 116311. (**Q1 Journal**)
3. **Hoang Anh Phan**, Tan Van Duong, Thien Vu Do, Tam Dang Tran Minh, Duong Bui Quang, Hieu Van Dang, Hoa Ngo Khanh, Tuan Vu Quoc, Hang Nguyen Thu, Hanh Nguyen Van, et al., “A self-driving microscopy system for intelligent in vitro imaging of oocyte maturation”, (2026), *Measurement*, 121232. (**Q1 Journal**)
4. **Hoang Anh Phan**, Nguyen Dang Pham, Loc Quang Do, Tung Thanh Bui, Hai Hoang Nguyen, Trinh Duc Chu, “Machine learning-based bead enumeration in microfluidics droplets enhances the reliability of monitoring bead encapsulation toward single-cell sorting applications”, (2024), *Microfluidics and Nanofluidics*, Vol. 28, No. 8 (Article 71). (**Q2 Journal**)
5. **Hoang Anh Phan**, Loc Quang Do, Thanh Tung Bui, Thang Nguyen Van, Hoang Hai Nguyen, Trinh Chu Duc, “Auto-

- mated detection and enumeration of bead encapsulation in microfluidic droplets based on deep learning”, (2024), *International Journal of Nanotechnology*, Vol. 21, No. 7-12, 609–621. (**Q4 Journal**)
6. **Hoang Anh Phan**, Anh Nguyen Thi, Nguyen Pham Dang, Hien Vu-Dinh, Bao Lam Dang, Tung Thanh Bui, Chun-Ping Jen, Loc Do Quang, Hai Hoang Nguyen, Trinh Chu Duc, “Magnetic Bead Conjugated Lung Tumor Cell Binding Efficiency Assessment Based on Deep-Learning Approach”, (2023), *2023 1st International Conference on Health Science and Technology (ICHST)*, 1-6. (**Scopus Conference**)
 7. **Hoang Anh Phan**, Nguyen Van Phu, Tung Le Thanh, Van Tan Duong, Anh Phuc Dao, Van Dai Pham, Loc Do Quang, Thanh Tung Bui, Duc Trinh Chu, “Machine Learning-based Single-cell Analysis Using Microfluidic Impedance Flow Cytometer”, (2025), *VNU Journal of Science: Mathematics - Physics*, Vol. 41, No. 2. (**VNU Journal**)