

ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ



**Vũ Xuân Mạnh**

**Nghiên cứu, thiết kế, chế tạo chip vi lỏng có gắn cảm biến dựa  
trên công nghệ MEMS và hạt nano đa chức năng ứng dụng trong  
lĩnh vực y sinh**

Chuyên ngành: Kỹ thuật điện tử

Mã số: 9510302.01

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ NGÀNH CÔNG  
NGHỆ KỸ THUẬT ĐIỆN TỬ - VIỄN THÔNG**

**Hà Nội, năm 2023**

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

Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS.TS Bùi Thanh Tùng

2. GS.TS Chủ Đức Trình

Phản biện: 1. ....

Phản biện: 2. ....

Phản biện: 3. ....

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 ..... giờ .....ngày.....tháng..... năm.....

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

## MỞ ĐẦU

Trong những năm gần đây, lĩnh vực nghiên cứu ứng dụng các hạt từ được chức năng hóa đã phát triển một cách nhanh chóng. Kỹ thuật chế tạo ra các hạt từ cỡ nano hay micro ngày càng được ứng dụng phổ biến vào nhiều lĩnh vực như hóa học, sinh học, y học, ... và đòi hỏi sự chính xác cao. Có điều đặc biệt là các nghiên cứu chế tạo hạt nano từ tập trung nhiều vào các ứng dụng trong y-sinh học như: tách tế bào, dẫn thuốc, tăng thân nhiệt cục bộ, tăng độ tương phản cho ảnh cộng hưởng từ vv.

Trong y sinh học, người ta thường xuyên phải tách một loại thực thể sinh học nào đó ra khỏi môi trường của chúng để làm giàu nồng độ khi phân tích hoặc định lượng các thực thể sinh học cần quan tâm. Phân tách tế bào sử dụng các hạt nano từ tính là một trong những phương pháp thường được sử dụng hiện nay. Việc định lượng tế bào cần quan tâm sẽ giúp các bác sĩ đánh giá chính xác tình trạng người bệnh, tạo điều kiện can thiệp sớm, hỗ trợ quá trình điều trị, giúp giảm chi phí, thời gian điều trị. Ví dụ, trong xét nghiệm HIV, người ta cần định lượng hóa số lượng tế bào miễn dịch TCD4 và TCD8 trong một đơn vị thể tích máu để đánh giá tình trạng bệnh nhân. Hiện nay, có hai phương pháp đếm tế bào mà hầu hết các hệ thống xét nghiệm đang sử dụng là phương pháp đếm thủ công qua kính hiển vi và phương pháp đếm tế bào tế bào qua dòng chảy. Với phương pháp đếm thủ công tế bào lymphô T-CD4, ban đầu người ta dùng các hạt bi từ gắn kháng thể kháng CD14 để loại bỏ tế bào mono (có CD4) sau đó dùng các hạt bi từ có nhuộm màu đặc trưng và kháng thể anti-CD4 để bắt cặp tế bào T-CD4 rồi tách chúng ra khỏi mẫu sau đó đếm số lượng các tế bào này trên kính hiển vi. Phương pháp này có giá thành xét nghiệm thấp,

nhưng có nhiều điểm hạn chế như tốn thời gian và số lượng mẫu được thực hiện. Phương pháp đếm tế bào lymphô T-CD4 dựa trên kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry) ngày càng trở nên phổ biến và cho đến nay phương pháp này được xem như là phương pháp chuẩn mực cho xét nghiệm đếm tế bào lymphô T-CD4. Phương pháp đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry) là một phương pháp dùng để phân tích đồng thời các đặc điểm lý hóa của từng tế bào đơn với tốc độ phân tích từ vài trăm đến vài ngàn tế bào trong một giây. Với phương pháp này, người ta cho các hạt nano được nhuộm huỳnh quang và kháng thể anti-CD4 để bắt cặp tế bào T-CD4 rồi đưa qua dòng chảy để đếm số lượng các tế bào bằng hệ thống quang học. Phương pháp này có ưu điểm là cho kết quả nhanh, chính xác, xét nghiệm được số lượng mẫu lớn nhưng hệ thống quang học rất phức tạp, đắt tiền dẫn đến chi phí đầu tư cao, chi phí cho một xét nghiệm tốn kém. Mặt khác, để hệ thống quang học nhận dạng được các tế bào cần phải nhuộm các phụ chất phát quang rất tốn kém.

Gần đây, có nhiều nhóm nghiên cứu về chip vi lưu để phát hiện các đối tượng sinh học trong đó có nhóm nghiên cứu trường Đại học Công nghệ, ĐHQGHN đã có một số đề xuất mới trong cấu trúc cảm biến vi lỏng dựa trên nguyên lý xác định thay đổi điện dung không tiếp xúc để phát hiện các tế bào sống trong dòng chảy liên tục. Phương pháp này có ưu điểm là giá thành rẻ, dung tích mẫu ít, phát hiện chính xác nếu trong mẫu không có tạp chất.

Vấn đề nghiên cứu mà luận án cần giải quyết là áp dụng phương pháp cảm biến từ tính để định lượng gián tiếp các đối tượng sinh học thông qua hạt nano từ bắt bám trên chúng sau quá trình tách lọc. Phương pháp này có thể tận dụng lại chất đánh dấu là các hạt nano từ trong quá trình tách lọc đối tượng sinh học mục tiêu nhằm giảm chi

phí và thời gian trong quá trình định lượng đối tượng sinh học. Mục tiêu cụ thể của luận án là xây dựng được một hệ vi lưu có gắn cảm biến độ nhạy từ tính cao để phát hiện các hạt nano siêu thuận từ (dùng trong tách lọc tế bào) trong điều kiện dòng chảy liên tục, tránh được nhiễu bởi các tạp chất phi từ trong mẫu, nhằm ứng dụng trong lĩnh vực y sinh.

### **Mục tiêu nghiên cứu của luận án:**

Mục tiêu của luận án là nghiên cứu, xây dựng được một hệ vi lưu có gắn cảm biến từ tính độ nhạy cao để phát hiện các hạt nano siêu thuận từ (dùng trong tách lọc tế bào) trong điều kiện dòng chảy liên tục, tránh được nhiễu bởi các tạp chất phi từ trong mẫu, nhằm ứng dụng trong lĩnh vực y sinh.

Mục tiêu cụ thể của luận án:

- Về mặt lý thuyết, luận án cần nghiên cứu đề xuất được mô hình lý thuyết của một hệ đo từ tính có độ nhạy cao để định lượng nồng độ các hạt nano siêu thuận từ trong dòng chảy liên tục.
- Về mặt thực nghiệm, luận án cần tính toán, thiết kế, chế tạo được một hệ đo nồng độ các hạt nano siêu thuận từ có dấu ấn sinh học, trong điều kiện dòng chảy liên tục với nồng độ rất thấp. Cụ thể, hệ đo mục tiêu cần đạt (1) thiết bị vi lỏng với cảm biến từ tính gắn trên kênh vi lỏng với các tính toán, thiết kế, chế tạo sao cho tối ưu về bản đồ từ trường để cho ra tín hiệu tốt nhất; (2) Nguồn phát từ trường ổn định, có khả năng điều chỉnh được cường độ, tần số và hướng theo yêu cầu của mô hình lý thuyết để từ hóa hạt nano siêu thuận từ và định thiên cho cảm biến; (3) Mạch xử lý tín hiệu có khả năng phát hiện tín hiệu rất nhỏ từ ngõ ra của cảm biến mà được hạt nano siêu thuận từ gây ra; (4) Tích hợp hệ thống thành một vi lưu để phát hiện hạt nano siêu thuận từ được trộn trong

dòng chất lỏng chảy liên tục; (5) Thử nghiệm, đánh giá hiệu năng của mô hình đề xuất với một số loại hạt nano siêu thuận từ và hạt nano thương mại có dấu ấn sinh học

### **Đối tượng và phạm vi nghiên cứu của luận án:**

- Đối tượng nghiên cứu: cảm biến từ trường kết hợp hệ vi lưu và mạch xử lý tín hiệu nhỏ trong điều kiện nhiễu lớn, hạt nano siêu thuận từ, hạt nano có dấu ấn sinh học.
- Phạm vi nghiên cứu: nghiên cứu, phát triển hệ đo từ tính phát hiện các nồng độ hạt nano có dấu ấn sinh học trong dòng chảy liên tục bằng phương pháp từ.

### **Đóng góp của luận án**

Về mặt khoa học, luận án đã đề xuất được một giải pháp cho việc xây dựng một hệ thống đo từ tính độ nhạy cao để định lượng nồng độ các hạt nano siêu thuận từ trong dòng chảy liên tục. Áp dụng mô hình lý thuyết đã đề xuất, các thành phần của hệ đo từ tính độ nhạy cao được chế tạo bằng kỹ thuật, công nghệ hiện đại để phát hiện được nồng độ rất nhỏ các mẫu hạt nano siêu thuận từ trong dòng chảy liên tục, có khả năng ứng dụng trong lĩnh vực y sinh. Thành phần thiết bị vi lỏng của hệ đo từ tính có tính mới về phương pháp chế tạo. Ngoài ra, việc xác định các thông số thiết kế, chế tạo của thiết bị vi lỏng bằng phương pháp tính toán giải tích làm nâng cao đáng kể khả năng phát hiện của hệ thống.

Về mặt thực tiễn, hệ thống đo từ tính đề xuất của luận án có khả năng phát hiện chính xác nồng độ rất thấp của dung dịch chứa các hạt nano siêu thuận từ. Kết quả nghiên cứu của luận án sẽ mở ra khả năng tạo ra những hệ thống phân tích định lượng đối tượng sinh học như tế bào cho những ứng dụng xét nghiệm có chi phí đầu tư thấp, giá thành

thực hiện một xét nghiệm sẽ ít tốn kém hơn nhờ vào việc giảm công đoạn và vật liệu gán nhãn. Phương pháp từ có thể làm giảm thể tích mẫu cần phân tích, tránh được sai số do tạp chất phi từ và tận dụng được chất đánh dấu là hạt từ trong khâu tách lọc sinh học. Nhờ vào việc làm chủ kỹ thuật và công nghệ nên toàn bộ hệ thống có thể chế tạo ở Việt Nam, góp phần hỗ trợ gánh nặng tài chính cho cơ sở y tế, người bệnh và giảm tải chi phí bảo hiểm y tế cho các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam.

### **Phương pháp nghiên cứu của luận án**

Luận án kết hợp các phương pháp phân tích lý thuyết, tính toán mô phỏng, đo đạc, kiểm chứng bằng thực nghiệm.

### **Bố cục của luận án:**

Nội dung chính của luận án được trình bày trong 4 chương. Chương 1 trình bày vai trò của một số đối tượng sinh học và ý nghĩa quan trọng của việc định lượng chúng trong khoa học. Một số phương pháp để định lượng các đối tượng sinh học đã được ứng dụng và có tiềm năng ứng dụng cũng được khảo sát, trình bày trong nội dung của chương này. Nguyên lý phát hiện, định lượng sử dụng phương pháp cảm biến từ tính được trình bày về mặt cấu trúc, nguyên lý vật lý cảm biến cũng như phân tích ưu nhược điểm của từng loại cấu trúc. Cuối chương là phân tích, lựa chọn phương pháp cảm biến từ tính mà luận án sử dụng để giải quyết bài toán mục tiêu đặt ra. Chương 2 khảo sát nguyên lý tách lọc đối tượng sinh học, cụ thể là tế bào sau đó, tính toán để xây dựng được mô hình lý thuyết của hệ thống phát hiện tế bào và hạt nano siêu thuận từ trong dòng chảy liên tục. Xây dựng được phương trình toán học thể hiện mối liên quan giữa các thông số của thiết bị vi lỏng ảnh hưởng đến khả năng phát hiện của hệ thống. Các

thông số này được phân tích, lựa chọn cho việc chế tạo nhằm nâng cao chất lượng, cường độ tín hiệu ngõ ra của hệ đo được thực hiện ở chương 3. Chương 3 trình bày các thực nghiệm tính toán, mô phỏng, thiết kế và chế tạo các thành phần của hệ thống đáp ứng được yêu cầu trong mô hình lý thuyết đã xây dựng. Các thông số thiết kế được lựa chọn sau khi đã khảo sát, tính toán và mô phỏng nhằm đạt hiệu quả cao nhất về mặt phát hiện tín hiệu của hạt nano siêu thuận từ trong dòng chảy liên tục. Các thành phần sau khi chế tạo cũng được đo đạc, đánh giá bằng các thiết bị tiêu chuẩn để đưa ra các khuyến nghị cho việc thiết lập thực nghiệm ở chương 4. Kết quả đánh giá thực nghiệm này cũng được đối chứng với kết quả tính toán lý thuyết để xác định sai số trong quá trình chế tạo. Chương 4 trình bày các kết quả thực nghiệm đánh giá hiệu năng của hệ thống đề xuất thông qua việc thực thi các kịch bản thiết lập thực nghiệm đo nồng độ các hạt nano siêu thuận từ trong dòng chảy liên tục. Mỗi kịch bản thực nghiệm là một cấu hình đo, cấu hình đo sau có những cải tiến so với cấu hình đo trước để khắc phục những nhược điểm và cho ra giới hạn phát hiện tốt hơn. Nhược điểm của mỗi kịch bản thực nghiệm được phân tích và phát hiện sau một quá trình nghiên cứu và khảo sát bằng thực nghiệm. Hầu hết các kết quả của một kịch bản thực nghiệm đều được chúng tôi công bố và thảo luận trên các hội nghị khoa học và tạp chí chuyên ngành.

#### **Các kết quả chính của luận án:**

Các kết quả chính của luận án được trình bày trong chương 3 và chương 4 bao gồm các kết quả sau:

- Kết quả đánh giá đặc tính của nguồn phát từ trường và đánh giá chất lượng của mạch phát dòng cho hệ Helmholtz.
- Kết quả khảo sát tính chất của cảm biến thương mại trước và sau khi sửa đổi trong điều kiện cấp từ trường DC và AC.



- Đo đạc, đánh giá đặc tính của mạch xử lý tín hiệu.
- Kết quả đo nồng độ hạt nano siêu thuận từ được từ hóa bằng từ trường DC với cảm biến từ thương mại chưa sửa đổi.
- Kết quả đo nồng độ hạt nano siêu thuận từ được từ hóa bằng từ trường AC, tần số 2 Hz với cảm biến thương mại và cảm biến thương mại sửa đổi.
- Kết quả đo nồng độ hạt nano siêu thuận từ được từ hóa bằng từ trường AC cường độ cao, tần số 25 Hz với cảm biến sửa đổi.
- Kết quả đo nồng độ hạt nano thương mại có dấu ấn sinh học được từ hóa bằng từ trường AC cường độ cao ổn định, tần số 25 Hz với cảm biến sửa đổi.

## **CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN**

### **1.1. Vai trò của việc phát hiện đối tượng sinh học trong mẫu xét nghiệm**

Sự nhận biết và mô tả định lượng các loại phân tử sinh học trong mẫu xét nghiệm đóng vai trò quan trọng trong khoa học sự sống, trong chuẩn đoán lâm sàng, nghiên cứu y tế và cả trong việc kiểm soát ô nhiễm môi trường. Protein, DNA và tế bào là các đối tượng sinh học được nghiên cứu nhiều trong lĩnh vực sinh học phân tử. Việc phát hiện và định lượng chúng có ý nghĩa trong nhiều ứng dụng thực tiễn.

### **1.2. Một số phương pháp phát hiện các đối tượng sinh học**

Nghiên cứu một số phương pháp phát hiện đối tượng sinh học hiện có bao gồm:

- Kỹ thuật xét nghiệm ELISA
- Kỹ thuật mô hình hóa miễn dịch (IHC)
- Kỹ thuật đếm dòng chảy (Flow cytometry)
- Kỹ thuật đếm tế bào bằng chip vi lưu
- Nguyên lý phát hiện của các chip sinh học

### **1.3. Nguyên lý của các loại cảm biến hiệu ứng từ**

Sau khi đã nghiên cứu lựa chọn phương pháp cảm biến từ tính, luận án tiến hành nghiên cứu sâu về cơ chế, hiệu ứng của các loại cảm biến từ để lựa chọn cấu trúc cảm biến phù hợp cho luận án. Các nguyên lý bao gồm:

- Cảm biến từ trở dị hướng
- Cảm biến cấu trúc van-spin (SV)
- Cảm biến dựa trên hiệu ứng Hall phẳng (PHE)
- Cảm biến từ trở khổng lồ (GMR)
- Cảm biến dựa trên hiệu ứng từ trở xuyên hầm (TMR)

Tất cả các nguyên lý này đã được tìm hiểu, phân tích một cách chi tiết cho việc lựa chọn cảm biến từ có nguyên lý phù hợp cho luận án. Sau khi nghiên cứu, phân tích, cảm biến theo nguyên lý từ trở khổng lồ đã được lựa chọn để phát triển thiết bị vi lỏng cho hệ thống.

## **CHƯƠNG 2. NGUYÊN LÝ, TÍNH TOÁN VÀ THIẾT KẾ HỆ THỐNG**

### **2.1. Nguyên lý tách lọc đối tượng sinh học sử dụng hạt nano siêu thuận từ**

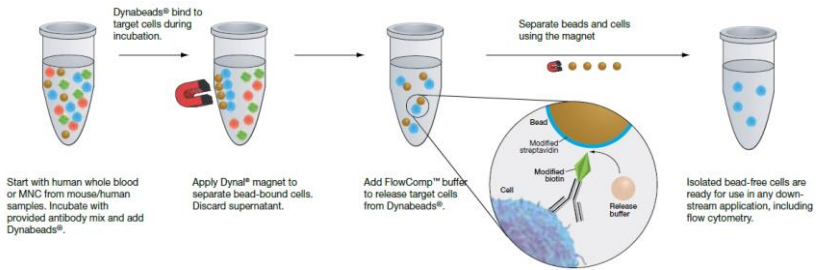
Nguyên lý tách lọc đối tượng sinh học bằng hạt nano từ tính dựa trên sự kết dính sinh học giữa chất bắt cặp (thường là kháng thể - Antibody) bám trên hạt nano từ tính và đối tượng sinh học đặc hiệu của chúng.

Sau đây mô tả hai nguyên lý tách lọc đối tượng sinh học cụ thể là tế bào ra khỏi mẫu được sử dụng phổ biến hiện nay:

### **2.2. Nguyên lý tách lọc dương tính (positive)**

Quy trình tách lọc positive thực hiện việc bắt cặp hạt nano từ tính với đối tượng mục tiêu và giữ lại chúng rồi rửa trôi các đối tượng

không quan tâm. Hình 2.1 trình bày quy trình tách lọc positive bằng kit thương mại (mã 11361D) sử dụng hạt nano từ tính Dynabeads.



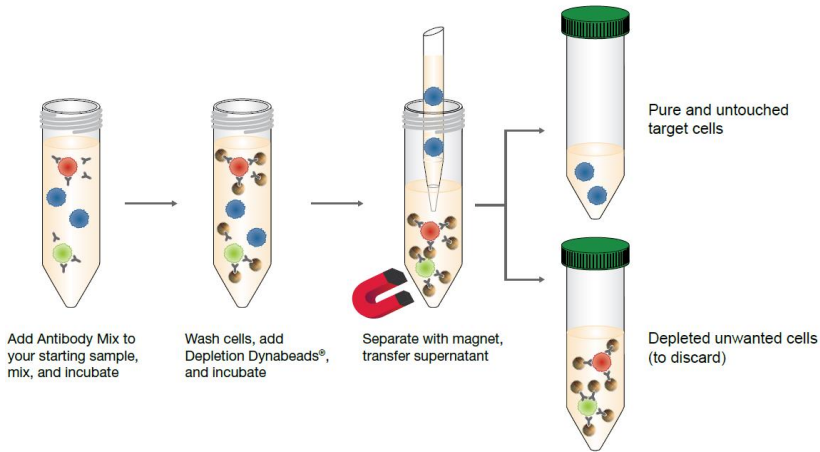
Hình 2.1. Quy trình tách lọc positive

Trước tiên, hạt nano từ của kit thương mại có gắn kháng thể được trộn vào mẫu ban đầu. Hạt nano sẽ bắt cặp lên toàn bộ bề mặt tế bào mục tiêu. Một từ trường tĩnh (nam châm vĩnh cửu) được sử dụng để giữ lại toàn bộ các tế bào đã bắt cặp với hạt nano và các hạt nano tự do đồng thời gạn hết các đối tượng phi từ ra khỏi mẫu. Cuối cùng, dùng một chất phân ly để loại bỏ tế bào – hạt nano và giữ lại các hạt nano từ tính để thu được là toàn bộ tế bào mục tiêu.

Ưu điểm của tách lọc positive là chỉ cần một loại kháng thể đầu vào mục tiêu duy nhất và kết quả tách lọc có độ tinh khiết cao. Nhược điểm là khả năng sống sót của các tế bào mục tiêu thấp hơn tách lọc negative vì bị tương tác nhiều với từ trường và chất điện giải.

### 2.3. Nguyên lý tách lọc âm tính (negative)

Quy trình tách lọc negative thực hiện việc bắt cặp hạt nano từ tính với đối tượng phi mục tiêu và giữ lại chúng rồi thu hồi các đối tượng mục tiêu. Hình 2.2 trình bày quy trình tách lọc negative bằng kit thương mại (mã 11344D) sử dụng hạt nano từ tính Dynabeads.



Hình 2.2. Quy trình tách lọc negative

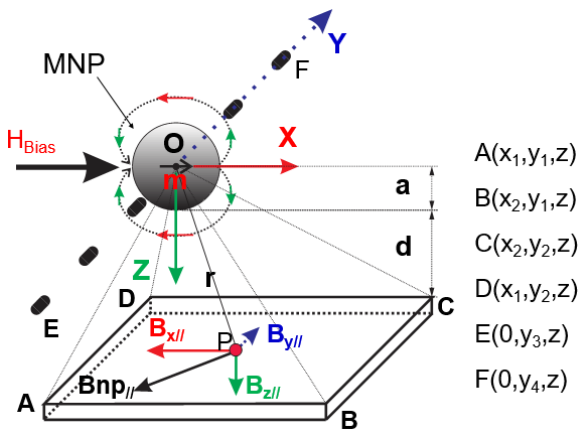
Hạt nano từ của kit thương mại có nhiều loại kháng thể của đối tượng phi mục tiêu được trộn vào mẫu ban đầu. Hạt nano sẽ bắt cặp lên toàn bộ bề mặt tế bào phi mục tiêu tương ứng. Một từ trường tĩnh (nam châm vĩnh cửu) được sử dụng để giữ lại toàn bộ các tế bào đã bắt cặp với hạt nano và các hạt nano tự do đồng thời thu hồi toàn bộ tế bào mục tiêu.

Ưu điểm của tách lọc negative là quy trình phân lập diễn ra nhanh chóng và các tế bào được tách lọc vẫn không bị ảnh hưởng vì vậy, khả năng sống sót của các tế bào mục tiêu cao hơn. Nhược điểm là tách lọc negative thường yêu cầu nhiều loại kháng thể làm nguyên liệu ban đầu và độ tinh khiết không cao bằng cách ly positive.

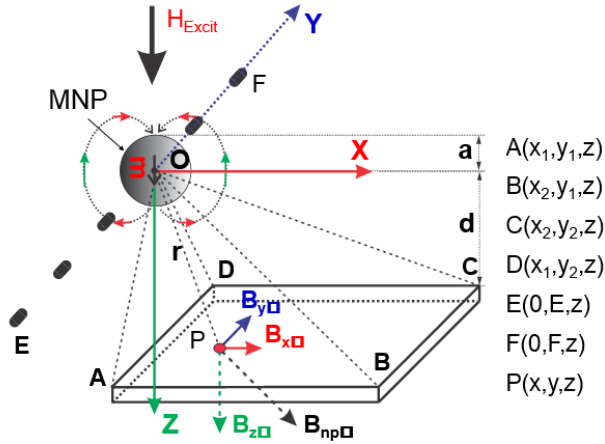
#### 2.4. Nguyên lý phát hiện hạt nano siêu thuận từ trên bề mặt cảm biến

Các hạt siêu thuận từ hoặc sắt từ không có từ dư khi chưa được từ hóa nó chưa có tính chất từ. Khi được kích thích bởi từ trường ngoài, các hạt này sẽ bị từ hóa và trở thành quả cầu từ lưỡng cực như một vi nam châm. Cảm biến chịu tác động trực tiếp của từ trường ngoài khi

chưa có mặt của hạt từ trên bề mặt cảm biến. Khi xuất hiện hạt từ trên bề mặt cảm biến, từ trường tổng cộng (bao gồm từ trường ngoài và từ trường cảm ứng do hạt từ sinh ra) sẽ bị thay đổi. Cảm biến sẽ cảm nhận được sự thay đổi này để phát hiện được các hạt nano siêu thuận từ (SPMNP). Đối với các thí nghiệm phát hiện hạt, có hai nguyên lý tạo ra sự thay đổi này bởi hạt từ. Chúng phụ thuộc vào hướng của nguồn từ trường ngoài áp dụng cũng chính là hướng của mômen cảm ứng của hạt từ. Hầu hết các cảm biến từ trở có trục nhạy từ song song với mặt phẳng cảm biến. Vì vậy, chỉ có nguồn phát từ có phương song song với trục nhạy từ mới làm thay đổi tín hiệu ngõ ra của cảm biến. Nguyên lý thứ nhất là dùng hạt từ để làm suy giảm nguồn từ trường song song với trục nhạy cảm biến (Hình 2.3). Nguyên lý thứ hai dùng hạt từ để bẻ đường sức từ theo phương vuông góc thành song song. Chính thành phần song song này sẽ làm thay đổi tín hiệu ngõ ra của cảm biến (Hình 2.4).



Hình 2.3. Vùng ảnh hưởng của từ trường cảm ứng tạo ra bởi hạt từ khi được từ hóa trong từ trường song song với bề mặt cảm biến

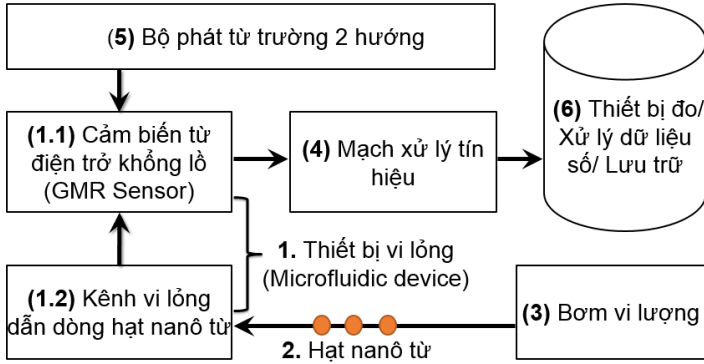


Hình 2.4. Nguyên lý phát hiện hạt nano siêu thuận từ theo phương Mômen vuông góc và giải thích vùng ảnh hưởng của từ trường tạo ra bởi một hạt từ (SPMNP) tại gốc tọa độ khi được từ hóa trong từ trường  $H_{Excit}$

Trong nghiên cứu này, nguyên lý thứ hai được áp dụng để phát hiện SPMNP. Vì vậy, việc tính toán đề xuất mô hình lý thuyết của hệ thống được triển khai theo nguyên lý này.

## 2.5. Mô hình lý thuyết của hệ thống phát hiện nồng độ hạt nano siêu thuận từ trong dòng chảy liên tục

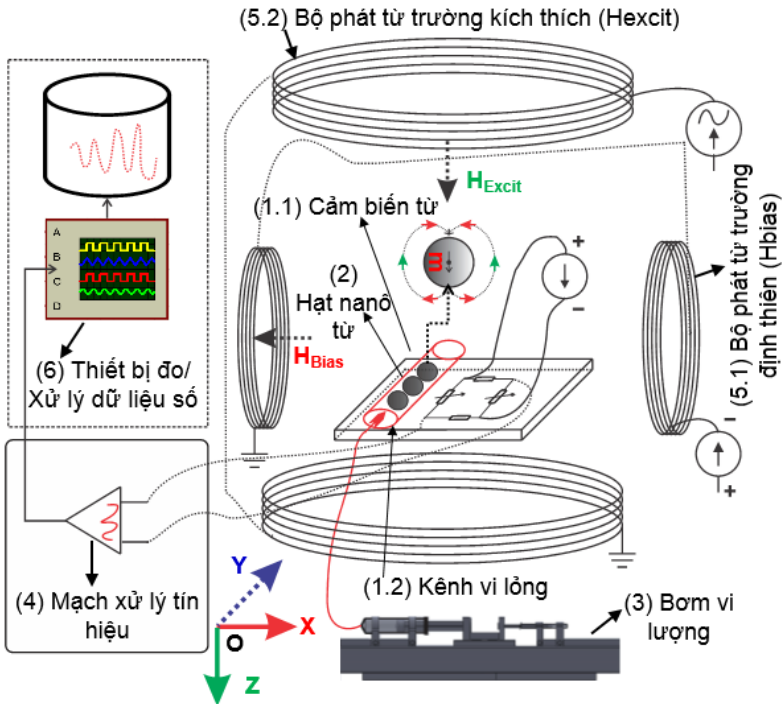
Sơ đồ khối của hệ đo nồng độ hạt nano siêu thuận từ trong dòng chảy liên tục (sau đây gọi tắt là hệ đo) được thể hiện trên Hình 2.5.



Hình 2.5. Sơ đồ khối của hệ đo nồng độ hạt nano siêu thuật ngữ

Sơ đồ nguyên lý hoạt động của hệ đo được thể hiện trên Hình

2.6



Hình 2.6. Sơ đồ nguyên lý của hệ đo nồng độ hạt nano siêu thuật từ

Ở trạng thái ban đầu, cảm biến chịu tác động trực tiếp của nguồn từ trường ngoài được phát ra bởi cặp Helmholtz 2D. Cặp Helmholtz 2D phát xạ từ trường theo hai hướng. Hướng thứ nhất phát xạ từ trường theo phương song song với phương nhạy của cảm biến để tạo ra từ trường DC định thiên sao cho ngõ ra của cảm biến về vùng làm việc tuyến tính. Hướng thứ hai phát xạ từ trường vuông góc với trục nhạy của cảm biến (từ trường kích thích). Từ trường kích thích là từ trường AC và có biên độ mạnh hơn gấp nhiều lần so với từ trường định thiên. Mặc dù biên độ của từ trường kích thích là rất lớn nhưng nó không tác động đến tín hiệu ngõ ra của cảm biến vì phương phát từ của nó không song song với phương nhạy của cảm biến (đây là tính chất của cảm biến GMR). Khi SPMNPs có mặt trên bề mặt cảm biến dưới tác động của từ trường kích thích, các hạt nano siêu thuận từ sẽ bị từ hóa và trở thành nguồn từ lưỡng cực (hình cầu) và hoạt động như một vi nam châm. Lúc này từ trường kích thích không còn hoàn toàn vuông góc với trục nhạy của cảm biến mà đã bị SPMNPs lệch hướng một phần thành song song (phương nhạy). Vectơ từ trường bị SPMNPs thay đổi thành phương song song sẽ làm thay đổi tín hiệu ra của cảm biến. Số lượng của SPMNPs trên bề mặt cảm biến quyết định đến độ lớn của vectơ tổng cộng bị lệch hướng thành song song với phương nhạy tương ứng với độ lớn của tín hiệu ngõ ra của cảm biến. Xác định được ảnh xạ giữa sự thay đổi tín hiệu ngõ ra của cảm biến và số lượng SPMNPs trên bề mặt cảm biến cho phép xác định số lượng của một mẫu chứa số lượng SPMNPs bất kỳ.



## **CHƯƠNG 3. THIẾT KẾ, MÔ PHỎNG VÀ CHẾ TẠO CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG**

### **3.1. Tính toán, thiết kế, mô phỏng, chế tạo và đặc tính hóa bộ phát từ trường đa hướng**

- Lựa chọn nam châm vĩnh cửu làm bộ phát từ trường
- Tính toán, thiết kế và chế tạo bộ phát từ trường đa hướng điều khiển bằng dòng điện
- Đo đạc, đánh giá và chuẩn hóa bộ phát từ trường đa hướng
- Tính toán, mô phỏng, thiết kế và chế tạo nguồn dòng cho bộ phát từ trường đa hướng

### **3.2. Thiết kế và chế tạo thiết bị vi lỏng phát hiện dòng chảy hạt nano siêu thuận từ**

- Nghiên cứu, phân tích, lựa chọn và tối ưu hóa cảm biến từ trở khổng lồ
- Thực nghiệm đánh giá đường đặc tính của cảm biến với từ trường kích thích AC và DC
- Tính toán, thiết kế và chế tạo kênh vi lỏng
- Tích hợp cảm biến và kênh vi lỏng

### **3.3. Tính toán, thiết kế, mô phỏng và chế tạo mạch xử lý tín hiệu Phân tích yêu cầu**

- Tính toán, thiết kế mạch xử lý tín hiệu của hệ đo
- Đo đạc, đánh giá đặc tính của mạch xử lý tín hiệu

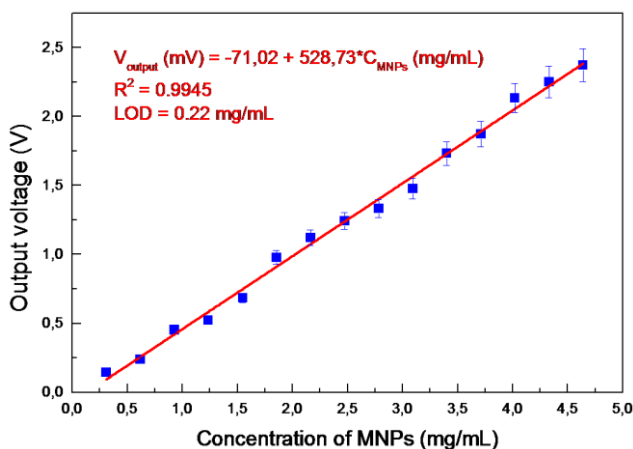
## **CHƯƠNG 4. KẾT QUẢ THỰC NGHIỆM HỆ ĐO NỒNG ĐỘ HẠT NANO SIÊU THUẬN TỪ TRONG DÒNG CHẢY LIÊN TỤC**

Sau khi chế tạo, đo đạc kiểm thử các thành phần của hệ thống, các kịch bản thiết lập thực nghiệm đo nồng độ các hạt nano siêu thuận từ trong dòng chảy liên tục được thiết kế và tiến hành với 5 cấu hình đo

khác nhau. Mỗi kịch bản thực nghiệm là một cấu hình đo, cấu hình đo sau có những cải tiến so với cấu hình đo trước để khắc phục những nhược điểm và cho ra giới hạn phát hiện tốt hơn. Nhược điểm của mỗi kịch bản thực nghiệm được phân tích và phát hiện sau một quá trình nghiên cứu và khảo sát bằng thực nghiệm. Hầu hết các kết quả của một kịch bản thực nghiệm đều được tác giả luận án công bố và thảo luận trên các hội nghị khoa học và tạp chí chuyên ngành.

#### 4.1. Kết quả đo nồng độ SPMNPs với từ trường DC và cảm biến từ thương mại chưa sửa đổi

Kết quả đo 15 nồng độ SPMNPs ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) được thể hiện trên đường tuyến tính Hình 4.1

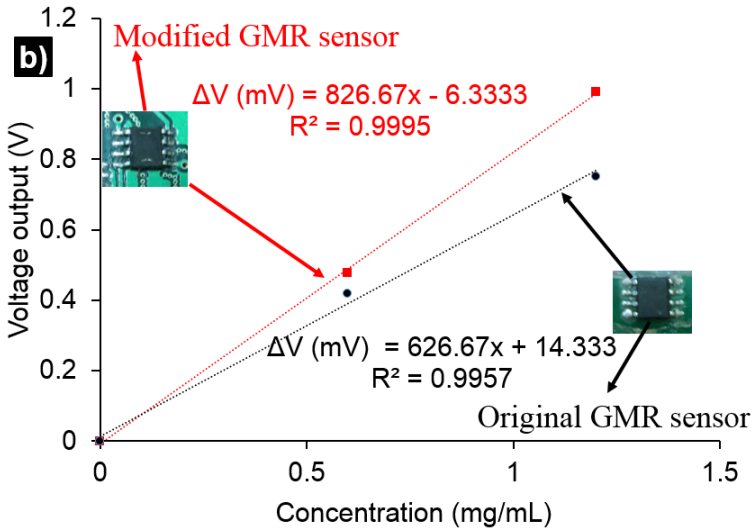


Hình 4.1. Kết quả đo 15 nồng độ SPMNPs trong dòng chảy liên tục với từ trường DC

Kết quả đo trên Hình 4.1 cho thấy kết quả đo có độ lặp lại không cao, giới hạn phát hiện lớn. Nguyên nhân của độ lặp lại không cao là do sự dao động vị trí tương đối giữa nam châm và cảm biến (bất kỳ tòa nhà nào cũng có dao động) dẫn đến tín hiệu bị dao động trong khi đo.

#### 4.2. Kết quả đo nồng độ SPMNPs được từ hóa bằng từ trường dạng xung vuông, tần số 2 Hz với cảm biến thương mại và cảm biến thương mại sửa đổi.

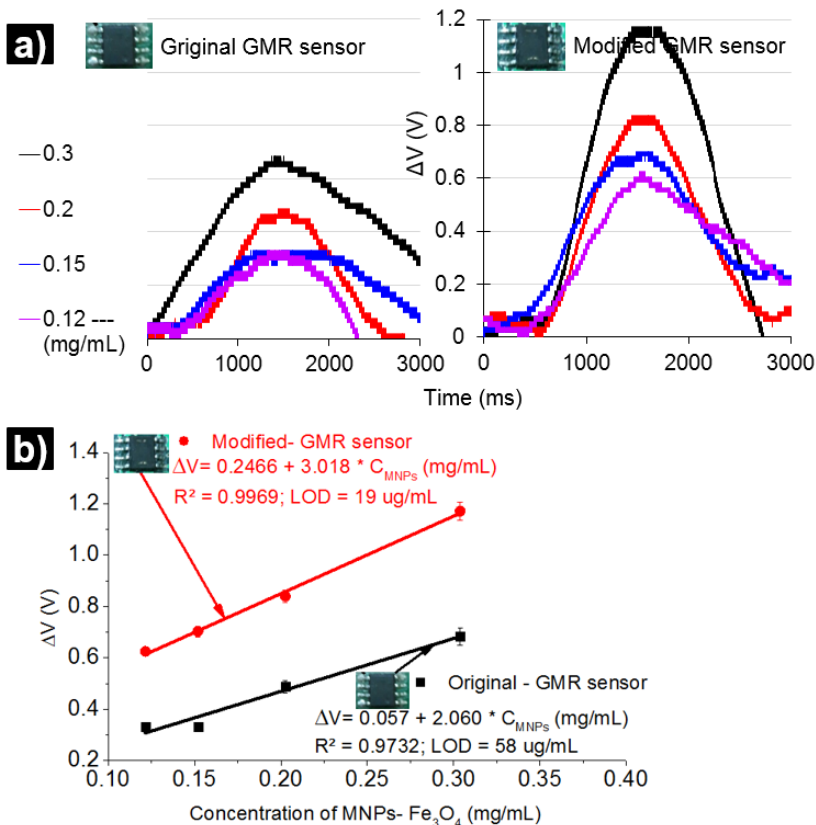
Kết quả đo 2 nồng độ SPMNPs ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) với thiết bị vi lỏng gắn cảm biến thương mại và cảm biến thương mại sửa đổi được thể hiện trên Hình 4.2.



Hình 4.2. Kết quả đo nồng độ SPMNPs trong dòng chảy liên tục với hai loại cảm biến nguyên bản và sửa đổi khi từ hóa SPMNPs với từ trường dạng xung vuông, tần số 2 Hz

Kết quả đo trên Hình 4.2. cho thấy, độ dốc của hệ đo với thiết bị vi lỏng sử dụng cảm biến sửa đổi là 826,67 trong khi thiết bị vi lỏng sử dụng cảm biến nguyên bản có độ dốc là 626,67.

Cũng trong điều kiện thực nghiệm này, từ trường từ hóa hạt từ được thay đổi từ dạng xung sang dạng sine cũng với tần số 2 Hz. Kỹ thuật Lock-in được sử dụng để giải điều chế tín hiệu ngõ ra thành tín hiệu DC. Hình 4.3 thể hiện kết quả đo nồng độ SPMNPs trong dải từ 0,12 – 0,3 mg/mL.

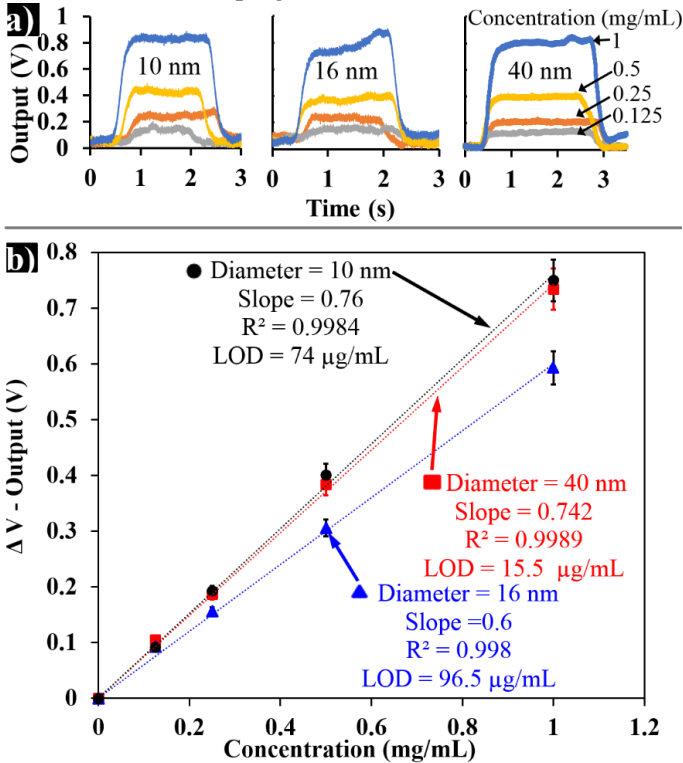


Hình 4.3. Kết quả đo nồng độ SPMNPs khi kích thích trường dưới dạng sóng sine và giải điều chế tín hiệu bằng mạch lock-in: (a) tín hiệu ngõ ra của mạch đo với nồng độ khi bơm dòng hạt nano siêu thuận từ với cảm biến nguyên bản (bên trái) và cảm biến sửa đổi; (b) hai đường tuyến tính thể hiện kết quả đo trong dải nồng độ từ 0,12 mg/mL đến 0,3 mg/mL

Kết quả trên Hình 4.3a cho thấy biên dạng tín hiệu rõ ràng hơn so với biên dạng xung nhờ vào kỹ thuật lock-in. Lấy đỉnh của tín hiệu parabol trừ đi nền sẽ ra tín hiệu do hạt từ sinh ra. Biên dạng tín hiệu bị đổ dạng parabol là do tần số điều chế quá thấp. Nhược điểm này sẽ được khắc phục ở thực nghiệm tiếp theo

### 4.3. Kết quả đo nồng độ SPMNPs được từ hóa bằng từ trường AC cường độ cao, tần số 25 Hz với cảm biến sửa đổi

Hình 4.4 là kết quả thể hiện ba đường tuyến tính quan hệ giữa nồng độ và độ lệch điện áp ngõ ra của ba loại SPMNPs.



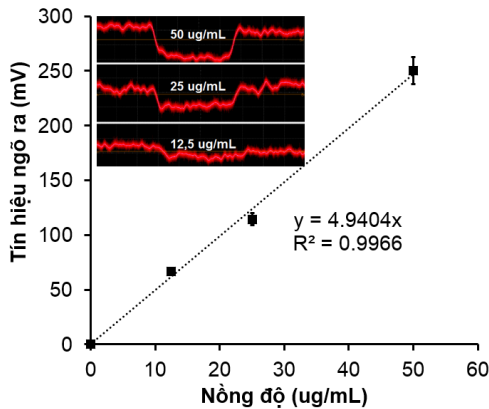
Hình 4.4. Kết quả đo nồng độ của 3 loại SPMNPs trên dòng chảy liên tục: (a) biên dạng dữ liệu thô; (b) đường chuẩn quan hệ giữa nồng độ và điện áp ngõ ra của hệ đo.

Kết quả cho thấy MNPs10 cho độ nhạy tốt nhất và tín hiệu mức cao đồng đều nhất. Còn MNPs16 cho độ nhạy kém nhất và giới hạn phát hiện cao nhất. MNPs40 thể hiện giới hạn phát hiện thấp nhất độ

nhạy cũng gần bằng MNPs10. Khi quy đổi sang từ trường, LOD của MNPs10 là 22 nT, MNPs16 là 25,6 nT còn MNPs40 là 4,85 nT.

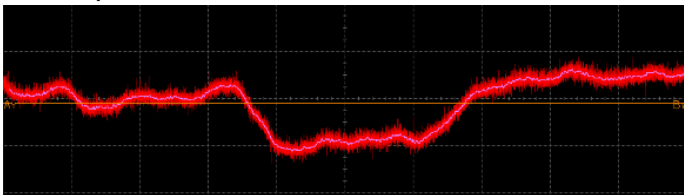
#### 4.4. Kết quả đo nồng độ SPMNPs thương mại có dấu ấn sinh học được từ hóa bằng từ trường AC ổn định, tần số 25Hz với cảm biến thương mại sửa đổi

Ở thực nghiệm cuối cùng, nguồn dòng AC được sử dụng để cấp cho Helmholtz kích thích. Nồng độ của mẫu MNPs40 được pha chế ở 3 mức. Kết quả trên Hình 4.5 cho thấy giá trị nồng độ thấp nhất đo được còn thấp hơn LOD tính toán của thực nghiệm trước.



Hình 4.5. Mối quan hệ giữa nồng độ của mẫu SPMNPs40 và điện áp ngõ ra của mạch xử lý tín hiệu

Cuối cùng, hạt nano từ thương mại có dấu ấn sinh học (Anti-Human CD4 Particles, BD Biosciences) được đo với nồng độ được pha theo tài liệu khuyến cáo của nhà sản xuất để tách lọc tế bào. Kết quả đo thể hiện trên Hình 4.6.



Hình 4.6. Tín hiệu đo SPMNPs thương mại có dấu ấn sinh học

Tín hiệu đo trên Hình 4.6 cho ra biên độ tín hiệu gấp đôi giới hạn phát hiện của hệ đo của luận án tương ứng với kết quả trên Hình 4.5. Kết quả này tương ứng với nồng độ 25 ug/mL của mẫu hạt SPMNPs40. Vì lý do thương mại, nhà sản xuất không công bố thông số kỹ thuật hạt nano từ sử dụng trong Kit thương mại nên luận án không thể đánh giá được giới hạn phát hiện chính xác của mẫu hạt nano thương mại mà chỉ đối chứng với các kết quả đo của hạt nano đã chuẩn hóa các thông số.

## **KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ**

Luận án này đã tiến hành nghiên cứu phát triển và chế tạo thành công hệ thống đo từ trường có độ nhạy cao để phát hiện các hạt nano siêu thuận từ có dấu ấn sinh học trong dòng chảy liên tục có khả năng ứng dụng trong phân tích y sinh. Các kết quả chính của luận án bao gồm:

- Đã nghiên cứu, tính toán và đề xuất được mô hình lý thuyết hệ thống xác định nồng độ hạt nano siêu thuận từ trong dòng chảy liên tục với nồng độ nhỏ.
- Đã đề xuất và chế tạo thành công thiết bị vi lỏng với các thông số tối ưu được tìm ra để nâng cao độ nhạy hệ thống bằng các kỹ thuật giảm khoảng cách giữa dòng chảy hạt nano và vị trí cảm nhận của cảm biến.
- Đã chế tạo thành công và đặc tính hóa hệ phát từ trường đa hướng (Helmholtz coils 2D) điều khiển được tần số và cường độ từ trường bằng dòng điện.
- Đã chế tạo thành công một mạch xử lý tín hiệu kết hợp giữa các kỹ thuật lọc, điều chế, giải điều chế, lock-in tương thích với đặc

tính của cảm biến từ điện trở khổng lồ đã được sửa đổi để nâng cao khả năng đo từ trường rất nhỏ trong môi trường nhiễu lớn.

- Đã tích hợp các thành phần chế tạo được thành một hệ thống đo từ trường siêu nhạy để phát hiện và định lượng nồng độ các hạt nano siêu thuận từ được liên kết với các thành phần sinh học. Với khả năng phát hiện từ trường nhỏ cỡ 3,8 nT, hệ đo có khả năng định lượng được tế bào vì một số loại hạt nano thương mại dùng để tách lọc tế bào cũng có từ tính trong vùng phát hiện của hệ đo. Hệ đo từ trường với độ nhạy cao và phù hợp để phát hiện các đối tượng sinh học phân tử được đánh dấu bằng các hạt nano siêu thuận từ với nồng độ rất thấp. Kết quả này xác minh tính hiệu quả của mô hình hệ thống và tạo nền tảng tốt cho các ứng dụng phân tích y sinh.
- Đã đo thử nghiệm thành công với một số mẫu hạt nano siêu thuận từ được chế tạo trong phòng thí nghiệm và mẫu hạt nano thương mại có dấu ấn sinh học sử dụng trong tách lọc tế bào TCD4.

Kết quả nghiên cứu của luận án cần được tiếp tục nghiên cứu phát triển và thử nghiệm trực tiếp tại các phòng thí nghiệm y sinh cho việc định lượng đối tượng sinh học cụ thể để ứng dụng phát triển thiết bị phân tích định lượng các đối tượng sinh học phân tử trong chẩn đoán điều trị bệnh.

Trong quá trình thực hiện, luận án đã đóng góp vào việc tạo ra các sản phẩm trung gian như hệ phát từ trường đa hướng có độ ổn định cao, có khả năng điều chỉnh được tần số làm công cụ thực nghiệm cho các thí nghiệm về cảm biến từ trường. Ngoài ra, kỹ thuật xử lý tín hiệu siêu nhỏ trong quá trình thực hiện luận án có thể ứng dụng cho các hệ đo với cảm biến tương tự.



## CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Xuan, Manh Vu; Ngoc, Thao Pham; Bui, Tu Dinh; Quoc, Tuan Vu; Minh, Hieu Nguyen; Quang, Loc Do; Hai, Binh Nguyen; Duc, Trinh Chu; Thanh, Tung Bui (2021), “Real-time, continuous-flow determination of the magnetic nanoparticles concentration by modified-GMR sensor” *The 2nd Poland-Vietnam Symposium on Natural Science, High Technologies and Humanities for Young Scientists PolVietSym2021 (Cracow, Poland, November 20-21, 2021)*, 2, 83-84
2. Xuan, Manh Vu; Ngoc, Thao Pham; Quoc, Tuan Vu; Minh, Hieu Nguyen; Hoang, Nam Nguyen; Quang, Loc Do; Duc, Trinh Chu; Thanh, Tung Bui (2021), “Concentration Detection of Continuous-Flow Magnetic Nanoparticles Using Giant Magnetoresistance Sensor”, *2021 3rd International Symposium on Material and Electrical Engineering Conference (ISMEE)*, Vol. 3 (IEEE, (2021)), pp. 78–82.
3. Xuan, Manh Vu; Dang, Phu Nguyen; Quang, Loc Do; Minh, Hieu Nguyen; Duc, Trinh Chu; Thanh, Tung Bui (2022) “Highly sensitive modified giant magnetometer resistance measurement system for the determination of superparamagnetic nanoparticles in continuous flow with application for the separation of biomarkers”; *Instrumentation Science & Technology*; Volume 51, 2023 - Issue 4, 382-399
4. Xuan, Manh Vu; Ngoc, Thao Pham; Quoc, Tuan Vu; Minh, Hieu Nguyen; Hoang, Nam Nguyen; Quang, Loc Do; Duc, Trinh Chu; Thanh, Tung Bui (2021), “In-flow detection of magnetic nanoparticles by Wheatstone bridge-giant magnetoresistance sensor,” *The 10th International Workshop on Advanced Materials Science and Nanotechnology – IWAMSN 2021 November 4-6*, pp. 122.
5. Vũ Xuân Mạnh, Vũ Quốc Tuấn, Nguyễn Đăng Phú, Đỗ Quang Lộc, Chử Đức Trinh<sup>2</sup>, Bùi Thanh Tùng (2023), “Hệ đo siêu nhạy từ dựa trên kỹ thuật khuếch đại Lock-in và cảm biến từ trở khổng lồ (GMR)”, *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*.