

**BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO**

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



LÊ THỊ THANH TÂM

**NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO CÁC HỆ CHẤT LỎNG NANO
TƯƠNG THÍCH SINH HỌC, ỨNG DỤNG LÀM CHẤT
TĂNG CƯỜNG ĐỘ TƯƠNG PHẢN TRONG CHẨN
ĐOÁN HÌNH ẢNH MRI VÀ CT**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hóa vô cơ

Mã số: 9 44 01 13

Hà Nội – 2025

Công trình được hoàn thành tại: Phòng Vật liệu kỹ thuật điện, Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Người hướng dẫn khoa học:

1. Người hướng dẫn 1: PGS. TS. Lê Trọng Lư, Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.
2. Người hướng dẫn 2: GS.TS. Lê Anh Tuấn, Trường Đại học Phenikaa.

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện họp tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi ... giờ ..., ngày ... tháng ... năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ
2. Thư viện Quốc gia Việt Nam

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của luận án

Trong y học hiện đại, việc phát hiện sớm, chẩn đoán chính xác và theo dõi tiến triển của bệnh, đặc biệt là ung thư, có ý nghĩa then chốt trong nâng cao hiệu quả điều trị. Trong các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) Trong các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, cộng hưởng từ (MRI) và cắt lớp vi tính (CT) là hai kỹ thuật nền tảng nhờ khả năng thu nhận hình ảnh có độ phân giải cao, độ tương phản tốt và thâm nhập sâu mà không cần can thiệp xâm lấn. Tuy nhiên, một hạn chế lớn của MRI và CT là độ nhạy phát hiện tổn thương sớm còn thấp, nên cần sử dụng các chất tương phản để tăng khác biệt tín hiệu giữa các mô.

Hiện nay, trong lâm sàng, các chất tương phản MRI chủ yếu là các phức chất của Gd^{3+} (ví dụ gadopentetate dimeglumine, gadoterate meglumine), có khả năng làm rút ngắn thời gian hồi phục dọc T_1 để tạo ảnh sáng hơn (tương phản dương). Tuy nhiên, chúng có từ độ thấp, cần liều tương đối cao, tiềm ẩn nguy cơ giải phóng ion Gd^{3+} độc hại, và tăng chi phí chẩn đoán. Đối với CT, các phức chất chứa iot có khả năng hấp thụ tia X mạnh nhưng thời gian lưu thông ngắn, nhanh chóng bị đào thải qua thận, hiệu quả tích lũy tại vị trí tổn thương kém và có nguy cơ gây phản ứng phụ nghiêm trọng như sốc phản vệ.

Trước những thách thức và hạn chế của các chất tương phản truyền thống, các chất lỏng nano (nanofluids) tương thích sinh học, với thành phần là các hạt nano vô cơ phân tán ổn định trong môi trường nước và an toàn sinh học, được xem là ứng viên tiềm năng để thay thế hoặc cải thiện hiệu năng của các chất tương phản hiện có. Nhờ vào khả năng có thể điều chỉnh kích thước, thành phần và tính chất bề mặt thông qua điều khiển thông số kỹ thuật trong quá trình tổng hợp vật liệu, các hệ chất lỏng nano có thể cải thiện độ tương thích sinh học, nâng cao hiệu quả tương phản và mở rộng khả năng ứng dụng cho các kỹ thuật MRI, CT hoặc tích hợp cả hai trong một hệ chất lỏng nano tổ hợp.

Xuất phát từ ý tưởng đó, đề tài “**Nghiên cứu chế tạo các hệ chất lỏng nano tương thích sinh học, ứng dụng làm chất tăng cường độ tương phản trong chẩn đoán hình ảnh MRI và CT**” đã được tiến hành. Trong khuôn khổ đề tài, nghiên cứu sinh tập trung vào việc thiết kế và chế tạo các hệ chất lỏng nano mới có tiềm năng ứng dụng làm chất tương phản. Các hệ nano được tổng hợp theo quy trình công nghệ đơn giản, cho phép kiểm soát kích thước và thành phần thông qua các điều kiện thực nghiệm. Nhờ đó, có thể điều chỉnh được tính chất tương thích sinh học và đặc tính hình ảnh phù hợp với từng ứng dụng. Đặc biệt, vật liệu còn có khả năng tích hợp chức năng chẩn đoán đa phương thức, mở ra triển vọng phát triển các chất tương phản thế hệ mới có độ an toàn cao và hiệu quả vượt trội trong y học hiện đại.

2. Mục tiêu của luận án

Chế tạo được một số hệ chất lỏng nano tương thích sinh học cao trên cơ sở các vật liệu oxit nano vô cơ Fe_3O_4 , Gd_2O_3 và Bi_2O_3 có khả năng tăng cường độ tương phản ảnh trong các kỹ thuật chẩn đoán MRI và CT.

3. Nội dung nghiên cứu chính của luận án

- Tổng hợp các hệ chất lỏng nano tổ hợp ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3$, $\text{Bi}/\text{Bi}_2\text{O}_3$, $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Gd}_2\text{O}_3$) có khả năng phân tán tốt trong môi trường nước bằng các phương pháp hóa học ướt.
- Đánh giá sơ bộ về khả năng độc tính tế bào của các chất lỏng nano chế tạo được thông qua các thử nghiệm *in vitro*.
- Khảo sát hiệu quả tăng độ tương phản của chất lỏng nano chế tạo được đối với các kỹ thuật chụp MRI (tương phản dương T_1 , tương phản âm T_2 , tương phản kép T_1 - T_2), kỹ thuật CT và chẩn đoán hình ảnh đa phương thức MRI/CT.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Chất tương phản dùng cho chẩn đoán hình ảnh MRI và CT

MRI và CT là hai kỹ thuật hình ảnh y học hiện đại được ứng dụng rộng rãi trong chẩn đoán bệnh, đặc biệt là ung thư. Cả hai phương pháp đều cần đến chất tương phản để tăng độ phân giải mô mềm, cải thiện độ nhạy và độ

đặc hiệu. Chất tương phản truyền thống như Gd-chelate cho MRI và hợp chất iốt cho CT đã chứng minh hiệu quả lâm sàng, nhưng vẫn tồn tại những hạn chế lớn như thời gian lưu hành ngắn trong máu, phân bố không chọn lọc tại khối u, khả năng mang thuốc kém và nguy cơ gây độc.

Vật liệu nano mở ra hướng khắc phục nhờ kích thước nanomet giúp thâm nhập mô, hiệu ứng tăng tính thấm và giữ (EPR), khả năng biến tính bề mặt để gắn tác nhân nhắm đích hoặc thuốc, và tích hợp đa chức năng (đa mô hình ảnh, mang thuốc, dẫn nhiệt...).

1.2. Kỹ thuật chụp ảnh cộng hưởng từ (MRI)

1.2.1. Nguyên lý chụp ảnh MRI

MRI hoạt động dựa trên hiện tượng cộng hưởng từ hạt nhân của proton trong môi trường từ trường mạnh và xung radio tần số cao (RF). Khi ngắt xung RF, proton hồi phục về trạng thái cân bằng theo hai cơ chế: hồi phục dọc (T_1) và hồi phục ngang (T_2). Sự khác biệt về T_1 và T_2 giữa các mô tạo nên độ tương phản ảnh. Chất tương phản MRI tác động bằng cách làm rút ngắn T_1 hoặc T_2 của proton, dẫn đến tín hiệu sáng (chất tương phản dương T_1) hoặc tối (chất tương phản âm T_2) trên ảnh. Hiệu quả được đánh giá bằng các thông số độ hồi phục r_1 và r_2 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$), cùng tỷ lệ r_2/r_1 quyết định loại tác nhân tương phản.

1.2.2. Vật liệu nano vô cơ trong chẩn đoán hình ảnh MRI

Chất tương phản T_1 thường chứa các ion thuận từ có mômen từ lớn, đặc biệt là Gd^{3+} , có khả năng rút ngắn thời gian hồi phục dọc (T_1) của proton, từ đó tạo ảnh sáng rõ nét trên ảnh MRI. Chất tương phản Gd-chelate thương mại được xem là khá an toàn nhờ cấu trúc chelate bền, hạn chế sự tồn tại của ion Gd^{3+} tự do. Tuy vậy, chúng vẫn tiềm ẩn nguy cơ giải phóng Gd^{3+} gây độc và hiệu quả tăng cường độ tương phản còn thấp. Để khắc phục, các hạt nano Gd_2O_3 kích thước siêu nhỏ (<3 nm) được bọc bằng các polymer sinh học như PMAO, PEG hoặc dextran đã được phát triển, cho giá trị r_1 cao hơn, độ bền tốt hơn và độc tính thấp hơn nhờ diện tích bề mặt lớn giúp tăng tương tác với proton và giảm hiện tượng khuếch tán nội phân tử.

Ngược lại, chất tương phản loại T_2 như hạt nano Fe_3O_4 hoặc $MnFe_2O_4$ tạo ra sự biến thiên mạnh của từ trường cục bộ, làm rút ngắn thời gian hồi phục ngang (T_2) và tạo nên các vùng tối đặc trưng trên ảnh MRI. Điều này đặc biệt hữu ích trong phát hiện các tổn thương ở gan, lách... Tuy nhiên, nhược điểm của tác nhân T_2 là dễ gây nhiễu ảnh và khó phân biệt liệu tín hiệu giảm trên ảnh xuất phát từ bệnh lý hay từ chính tác nhân tương phản.

Chất tương phản kép kết hợp ưu điểm của T_1 và T_2 , giúp chẩn đoán chính xác hơn nhờ hình ảnh sáng - tối đồng thời và khả năng xác nhận chéo. Các hệ nano lai tích hợp Gd^{3+} và Fe_3O_4 hoặc cấu trúc lõi-vỏ $Fe_3O_4@Gd_2O_3$ đã được nghiên cứu, mang lại hiệu ứng tương phản mạnh ở cả hai chế độ chụp. Tuy nhiên việc thiết kế tối ưu kích thước và cấu trúc nhằm giảm tương tác đối kháng giữa hai cơ chế tạo ảnh vẫn là thách thức.

1.3. Kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính (CT)

1.3.1. Nguyên lý hoạt động của chụp cắt lớp vi tính CT

Chụp cắt lớp vi tính CT dựa trên sự suy giảm tia X khi xuyên qua mô, phụ thuộc vào mật độ, số nguyên tử (Z), độ dày và năng lượng tia X. Hệ số suy giảm μ tăng với Z cao và giảm khi năng lượng tia X tăng.

1.3.2 Vật liệu nano vô cơ trong chẩn đoán hình ảnh CT

Do hạn chế phân biệt mô mềm, CT thường cần chất cản quang, phổ biến nhất là phức chất iốt (IBCA). Các chất này tăng tương phản nhưng tồn tại nhược điểm: tác dụng phụ, thời gian lưu ngắn, không phù hợp cho bệnh nhân suy thận, khó phân hủy sinh học.

Vật liệu nano chứa nguyên tố Z cao (Au, Bi, Ta) nổi lên như tác nhân tương phản tiềm năng, với khả năng tăng tương phản mạnh, tích hợp dẫn thuốc và nhắm đích. Ví dụ: nano vàng (AuNPs) tăng tín hiệu CT $\sim 2,5$ lần so với iốt nhưng giá cao; nano Bi_2O_3 có hiệu suất suy giảm tia X cao, độc tính thấp hơn và chi phí thấp hơn Au; nano Gd_2O_3 vừa tăng tương phản CT vừa dùng cho MRI nhờ Z cao và mômen từ lớn, đặc biệt khi được chức năng hóa polymer để cải thiện phân tán và giảm độc tính.

1.4. Vật liệu nano vô cơ trong chẩn đoán hình ảnh đa phương thức (MRI/CT)

Xu hướng tích hợp ưu điểm của nhiều kỹ thuật hình ảnh:

Cách 1: Tích hợp các thành phần tương phản khác nhau trong một hạt nano (ví dụ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ hoặc $\text{Gd}_2\text{O}_3/\text{Au}$) để đồng thời tăng tương phản MRI và CT.

Cách 2: Sử dụng vật liệu nano vốn đa chức năng: Ví dụ: hạt nano chứa Gd có khả năng tăng cường tương phản kép MRI/CT,...

1.5. Phương pháp chế tạo chất lỏng nano

Phương pháp tổng hợp vật liệu nano: Phương pháp phân hủy nhiệt và phương pháp polyol.

Phương pháp biến tính bề mặt hạt nano: Phương pháp trao đổi phối tử và phương pháp bọc hạt nano bằng silica/polyme lưỡng cực.

CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM

2.1. Tổng hợp hệ hạt nano $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3@\text{PMAO}$

Hạt nano $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3$ được tổng hợp bằng phương pháp phân hủy nhiệt trong dung môi octadecen với các tỷ lệ $\text{Gd}^{3+}/\text{Fe}^{3+}$ khác nhau, sau đó được biến tính bề mặt bằng cách bọc polyme PMAO nhằm tạo lớp phủ bề mặt chứa nhóm $-\text{COOH}$ giúp phân tán ổn định trong môi trường nước.

2.2. Tổng hợp hạt nano $\text{Bi}/\text{Bi}_2\text{O}_3@\text{PAA}$

Hạt nano $\text{Bi}/\text{Bi}_2\text{O}_3$ được tổng hợp bằng phương pháp phân hủy nhiệt trong hỗn hợp dung môi octadecen và dibenxyl ete, sau đó biến tính bề mặt bằng poly(acrylic acid) (PAA) thông qua phản ứng trao đổi phối tử, giúp các hạt có khả năng phân tán ổn định trong môi trường nước.

2.3. Tổng hợp hạt nano $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Gd}_2\text{O}_3@\text{PEI}$

Hạt nano $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Gd}_2\text{O}_3@\text{PEI}$ được tổng hợp bằng phương pháp polyol, với sự có mặt của PEI để vừa kiểm soát quá trình hình thành hạt vừa tạo lớp phủ bề mặt tương thích sinh học, giúp sản phẩm thu được phân tán ổn định trong nước.

2.4. Các phương pháp phân tích vật liệu

Phương pháp hiển vi điện tử TEM và SEM

Phương pháp nhiễu xạ tia X (XRD)

Tán xạ năng lượng tia X (EDX)

Phương pháp phân tích phổ quang điện tử tia X (XPS)

Phương pháp từ kế mẫu rung (VSM)

Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (UV-Vis)

Phương pháp phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR)

Phương pháp phân tích nhiệt khối lượng (TGA)

Phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS)

Phương pháp quang phổ khối plasma cảm ứng (ICP-MS)

2.5. Đánh giá độc tính của hệ chất tương phản trên một số dòng tế bào

Độc tính của hệ chất lỏng nano trên các dòng tế bào Vero và Hep-G2 được đánh giá bằng phương pháp MTT.

2.6. Đánh giá khả năng tăng độ tương phản ảnh MRI và CT

Các phép đo và chụp ảnh MRI *in vitro* và *in vivo* của mẫu chất tương phản được thực hiện trên máy cộng hưởng từ Siemens MAGNETOM Avanto 1.5 Tesla.

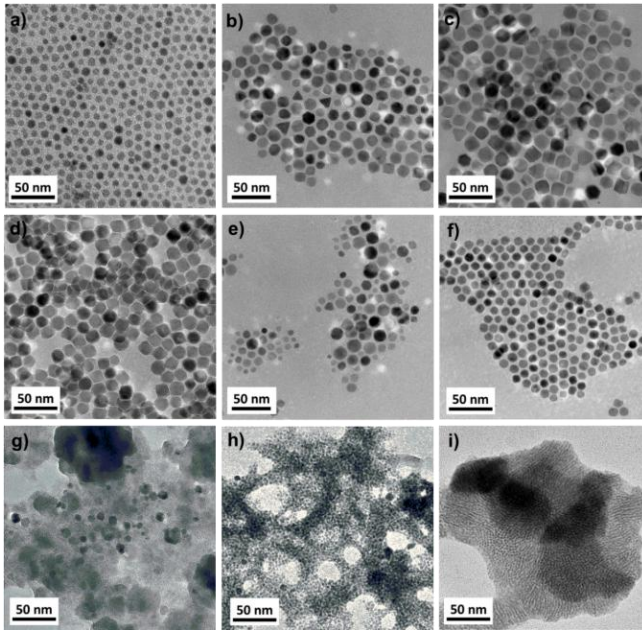
Các phép đo và chụp ảnh CT *in vitro* và *in vivo* trên các mẫu chất tương phản được thực hiện trên thiết bị quét CT 128 dãy Somatom Perspective (Siemens, Đức). Dữ liệu hình ảnh thu nhận được xử lý và phân tích bằng phần mềm syngo CT VC30 – easyIQ version.

CHƯƠNG 3. HẠT NANO $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3$ @PMAO LÀM CHẤT TĂNG ĐỘ TƯƠNG PHẢN KÉP T_1 - T_2 CHO KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN MRI

3.1. Đặc trưng tính chất của hạt nano $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3$ (GFO)

Ảnh TEM cho thấy tỉ lệ mol $\text{Gd}^{3+}/\text{Fe}^{3+}$ có ảnh hưởng đáng kể đến hình thái và kích thước của hạt nano (Hình 3.1). Ở mẫu Fe_3O_4 tinh khiết, các hạt có hình cầu đồng đều với kích thước trung bình $8,5 \pm 0,6$ nm. Khi bổ sung Gd^{3+} ở hàm lượng thấp (10–20% mol), kích thước hạt tăng lên 12–14,5 nm

và hình thái trở nên đa dạng hơn, bao gồm các dạng cầu, lập phương, bát diện và tứ diện; trong đó, mẫu chứa 20% Gd^{3+} chủ yếu xuất hiện hạt dạng lập phương với mức độ đồng đều cao hơn. Tại hàm lượng 30% Gd^{3+} , hình thái hạt có xu hướng quay trở lại dạng cầu, kích thước giảm xuống khoảng 10 nm nhưng độ đồng đều kém. Ở hàm lượng Gd^{3+} cao (70–100% mol), các hạt đều có dạng cầu và kích thước giảm mạnh từ 10 nm xuống chỉ còn 1,5–3 nm. Sự biến đổi này có thể được giải thích bởi hiện tượng thay thế ion Fe^{3+} (bán kính ion 0,67 Å) bằng ion Gd^{3+} (0,94 Å), dẫn đến sự giãn nở mạng tinh thể và thúc đẩy quá trình phát triển tinh thể ở nồng độ thấp, trong khi ở nồng độ cao, năng lượng liên kết Gd-O lớn hơn so với Fe-O đã làm chậm quá trình phát triển tinh thể.



Hình 3.1. Ảnh TEM hạt nano GFO ở các tỉ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+} lần lượt là 0/10 (a), 1/9 (b), 1.5/8.5 (c), 2/8 (d), 3/7 (e), 7/3 (f), 8/2 (g), 9/1 (h) và 10/0 (i).

Kết quả XRD cho thấy ở hàm lượng $Gd^{3+} \leq 30\%$ mol, các mẫu đều có cấu trúc spinel lập phương đơn pha ($Fd-3m$), hằng số mạng tăng từ 8,341 lên 8,365 Å, kích thước tinh thể tăng từ 8,9 lên 13,1 nm, phù hợp với kết quả

TEM. Khi hàm lượng $Gd^{3+} > 30\%$, mức độ kết tinh giảm, các đỉnh nhiễu xạ mở rộng và đặc trưng cấu trúc tiêm cận Gd_2O_3 ($a = 10,8 \text{ \AA}$), phản ánh biến dạng mạng và chuyển pha do bão hòa vị trí bát diện, mất cân bằng cation và sự tích tụ Gd^{3+} ngoài mạng tinh thể.

Tính chất từ của các mẫu hạt nano GFO được xác định bằng VSM cho thấy tất cả các mẫu đều có tính siêu thuận từ hoặc từ mềm ở nhiệt độ phòng. Khi Gd^{3+} tăng từ 0 đến 20% mol, giá trị M_s tăng từ 59,65 lên 68,3 emu/g nhờ kích thước tinh thể lớn hơn và tương tác siêu trao đổi A–B vẫn duy trì mạnh. Ngược lại, khi $Gd^{3+} > 30\%$, M_s giảm mạnh xuống chỉ còn 2–3 emu/g ở các mẫu giàu Gd^{3+} , đường cong từ hóa gần tuyến tính, thể hiện đặc trưng gần thuận từ của Gd_2O_3 . Sự suy giảm này bắt nguồn từ mất cân bằng cation trong mạng spinel, giảm mật độ các cặp trao đổi A–B và rối loạn spin.

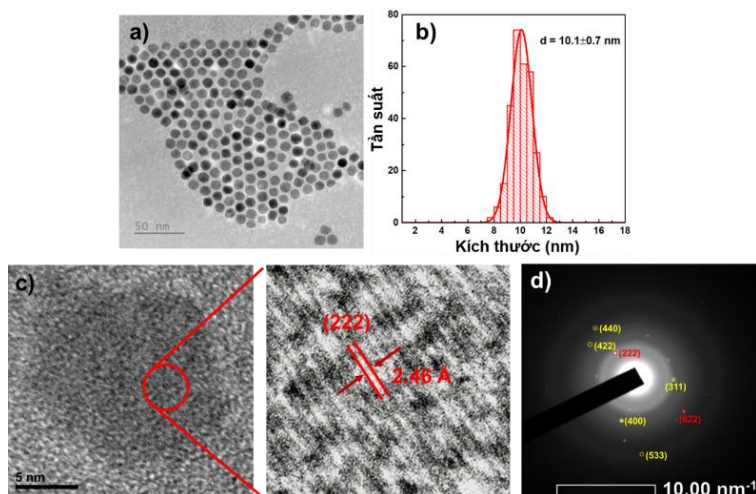
Bảng 3.1. Các thông số cấu trúc và tính chất từ của các mẫu hạt nano GFO

Mẫu	D_{TEM} (nm)	a ($\text{\AA}$)	D_{XRD} (nm)	M_s (emu/g)	M_r (emu/g)	H_C (Oe)
Fe_3O_4	$8,5 \pm 0,5$	$8,341 \pm 0,001$	$8,9 \pm 0,1$	59,65	0,37	7,45
GFO-1/9	$12 \pm 1,4$	$8,342 \pm 0,0015$	$10 \pm 0,2$	63,72	1,62	18,99
GFO-1.5/8.5	$14,5 \pm 1,5$	$8,353 \pm 0,002$	$13,1 \pm 0,5$	65,90	0,97	10,61
GFO-2/8	$14,5 \pm 1,1$	$8,365 \pm 0,001$	$12,3 \pm 0,2$	68,30	1,16	13,33
GFO-3/7	$9,9 \pm 2,9$	$8,347 \pm 0,0015$	$11,2 \pm 0,3$	55,93	1,65	19,13
GFO-7/3	$10,1 \pm 0,7$	$10,499 \pm 0,038$	$1,27 \pm 0,07$	10,37	0,14	12,78
GFO-8/2	~ 8	$10,643 \pm 0,017$	$1,08 \pm 0,03$	3,09	0,11	20,27
GFO-9/1	$3,1 \pm 0,45$	$10,627 \pm 0,016$	$1,39 \pm 0,03$	2,71	0,15	27,18
Gd_2O_3	$1,5 \pm 0,21$	$10,821 \pm 0,019$	$1,28 \pm 0,02$	1,76	0,0095	4,43

Phân tích ICP-MS cho thấy tỉ lệ mol Gd/Fe thực tế trong hạt thấp hơn tỉ lệ trong tiền chất, cho thấy hiệu suất phản ứng của Gd^{3+} kém hơn Fe^{3+} . Trong số các mẫu, GFO-7/3 được lựa chọn để nghiên cứu chuyên sâu tiếp theo.

Hạt nano GFO-7/3 quan sát trên ảnh TEM (Hình 3.2) có hình thái đồng đều với kích thước trung bình $10,1 \pm 0,7 \text{ nm}$. Ảnh HRTEM xác định khoảng

cách mặt phẳng 2,46 Å, tương ứng mặt (222) của Fe_3O_4 nhưng lớn hơn giá trị chuẩn, cho thấy sự giãn mạng do thay thế Fe^{3+} bằng Gd^{3+} . Phân tích SAED cho thấy vật liệu có cấu trúc đa tinh thể, đồng thời tồn tại cả pha Fe_3O_4 và Gd_2O_3 . Pha Fe_3O_4 thể hiện các mặt (311), (400), (422), (440), (533) với d-spacing lớn hơn chuẩn, còn pha Gd_2O_3 có các mặt (222), (622), chúng tỏ một phần Gd^{3+} không tích hợp vào mạng spinel mà hình thành pha oxit riêng biệt. Điều này phản ánh sự đồng thời của hai cơ chế: (i) pha tạp Gd^{3+} vào mạng Fe_3O_4 gây biến dạng tinh thể và (ii) tạo pha Gd_2O_3 khi vượt quá giới hạn dung nạp cấu trúc.



Hình 3.2. Ảnh TEM (a), giản đồ phân bố kích thước (b), phân tích HRTEM (c) và ảnh SAED (d) của hạt nano GFO-7/3.

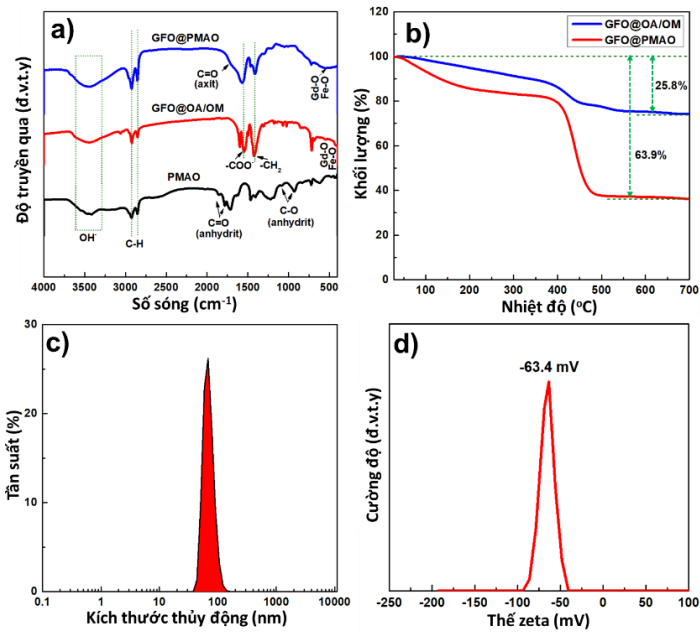
Kết quả XPS xác nhận sự hiện diện của các nguyên tố C, N, O, Fe và Gd. Phổ Fe2p cho thấy đồng thời các trạng thái Fe^{2+} và Fe^{3+} , đặc trưng bởi các đỉnh chính và đỉnh vệ tinh của Fe^{3+} . Phổ Gd4d thể hiện hai đỉnh đặc trưng cho trạng thái hóa trị +3 của Gd^{3+} . Phổ O1s gồm ba đỉnh: 530,4 eV (oxy mạng trong cấu trúc spinel), 528,5 eV (oxy mạng tại vùng giao diện hạt hoặc ranh giới tinh thể) và 532,0 eV (nhóm hydroxyl và nước hấp phụ).

3.2. Đặc trưng tính chất của hạt nano GFO@PMAO

Phổ FT - IR xác nhận việc bọc thành công các hạt nano GFO bằng PMAO.

Kết quả phân tích TGA cho thấy lớp vỏ PMAO chiếm 63,9% và khối lượng thực của hạt nano GFO chiếm 36,1% khối lượng mẫu (Hình 3.3a,b).

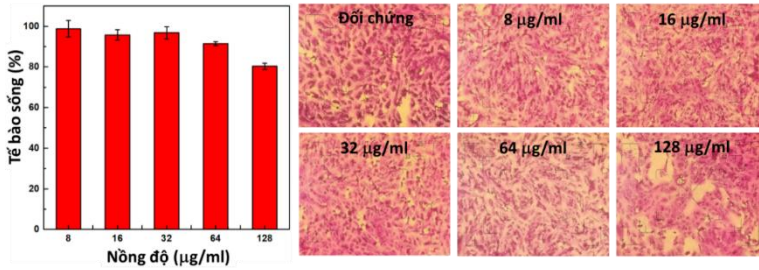
Kích thước thủy động (DLS) và thế zeta của hạt nano GFO@PMAO lần lượt là 58,7 nm và -63,4 mV, phản ánh tính ổn định keo rất cao, chủ yếu nhờ vào sự đẩy tĩnh điện giữa các hạt mang điện âm (Hình 3.3c,d). Ngoài ra, hệ hạt nano GFO@PMAO duy trì kích thước và thế zeta ổn định trong thời gian dài (> 2 tháng), bền trong dải pH 2–13 và dung dịch muối có nồng độ lên đến 0,45 M, chứng tỏ độ bền keo vượt trội và khả năng thích nghi tốt với nhiều điều kiện sinh lý khác nhau.



Hình 3.3. Phổ FTIR (a), phân tích nhiệt TGA (b), kích thước thủy động DLS (c) và thế zeta của hạt nano GFO@PMAO.

3.3. Đánh giá độc tính *in vitro*

Thử nghiệm MTT trên dòng tế bào Vero cho thấy hạt nano GFO@PMAO không gây biến đổi hình thái tế bào ở nồng độ 8-128 $\mu\text{g/mL}$ sau 48 giờ. Tỷ lệ sống sót của tế bào duy trì trên 80% ngay cả ở nồng độ cao nhất, chứng tỏ hệ hạt có độc tính thấp và an toàn, tiềm năng cho ứng dụng y sinh.



Hình 3.4. Đánh giá khả năng sống của tế bào Vero sau 48 giờ tiếp xúc với các nồng độ khác nhau của hạt nano GFO@PMAO bằng phương pháp MTT.

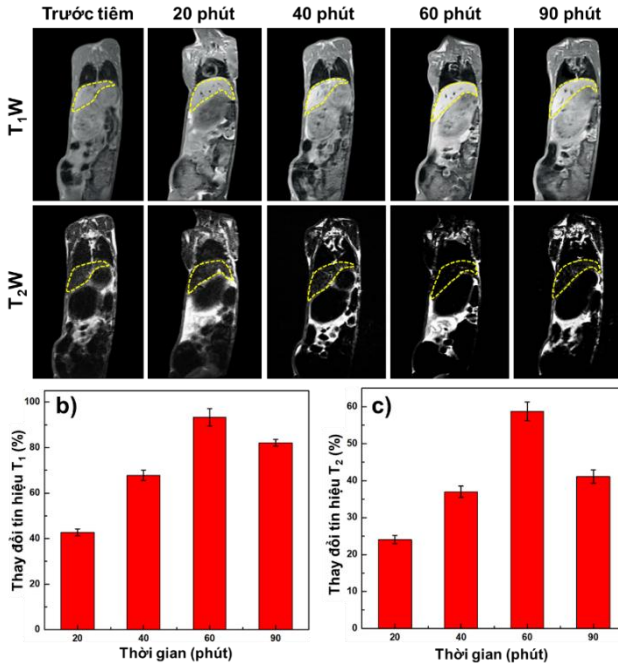
3.4. Đánh giá khả năng tăng độ tương phản ảnh trong chụp MRI

Thử nghiệm *in vitro* trên máy MRI lâm sàng 1,5 T với dải nồng độ (Gd+Fe) 0,0625–0,8 mM cho thấy hệ GFO@PMAO có hiệu ứng tương phản kép: ảnh T₁W sáng hơn và ảnh T₂W tối hơn khi nồng độ tăng. Giá trị độ hồi phục của mẫu GFO-7/3@PMAO là $r_1=18,20 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ và $r_2=94,75 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ (tỷ số $r_2/r_1= 5,21$), nằm trong khoảng lý tưởng ~5–10 cho chất tương phản kép. Giá trị r_1 của GFO@PMAO cao hơn khoảng bốn lần so với các tác nhân tương phản T₁ thương mại như Dotarem, Magnevist, Gadovist, trong khi giá trị r_2 tương đương với tác nhân tương phản T₂ như Ferumoxytol.

Bảng 3.2. Độ hồi phục của các hạt nano GFO ở các tỷ lệ Gd/Fe khác nhau.

Mẫu	Độ hồi phục dọc $r_1 (\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1})$	Độ hồi phục ngang $r_2 (\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1})$	r_2/r_1
Fe₃O₄	3,32±0,21	119,39±3,45	35,96
GFO-1/9	5,91±0,21	165,36±4,11	27,98
GFO-2/8	7,66±0,37	189,80±6,31	24,78
GFO-3/7	1,54±0,13	92,02±3,27	59,75
GFO-7/3	18,20±1,25	94,75±6,29	5,21
GFO-8/2	19,53±1,82	67,15±2,32	3,44
GFO-9/1	20,45±2,03	54,60±1,78	2,67
Gd₂O₃	20,31±1,97	33,54±1,84	1,65

Khi khảo sát các mẫu GFO được tổng hợp ở tỉ lệ Gd/Fe khác nhau, có thể thấy giá trị r_1 thay đổi phi tuyến theo hàm lượng Gd^{3+} , trong đó r_1 tăng nhẹ khi hàm lượng $Gd^{3+} < 20\%$, sau đó giảm nhanh tại hàm lượng $Gd^{3+} = 30\%$, rồi tăng mạnh trở lại khi hàm lượng Gd^{3+} vượt 30% , đạt cực đại $20,45 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ở mẫu GFO-9/1. Ngược lại, r_2 tăng khi $Gd \leq 20\%$ (tối đa $\sim 189,8 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) rồi giảm mạnh khi Gd vượt 30% (còn $33,54 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ở Gd_2O_3) (Bảng 3.2). Tổng hợp dữ liệu cho thấy mẫu GFO có tỉ lệ Gd/Fe = 7/3 cân bằng tốt giữa r_1 và r_2 , mang lại hiệu suất MRI toàn diện tốt nhất. Cơ chế tăng tương phản được giải thích bởi sự kết hợp của các hạt Gd_2O_3 siêu nhỏ và Gd pha tạp tăng r_1 (inner-sphere), lõi Fe_3O_4 siêu thuận từ tăng r_2 (outer-sphere), và lớp phủ PMAO giúp duy trì trao đổi nước bề mặt.

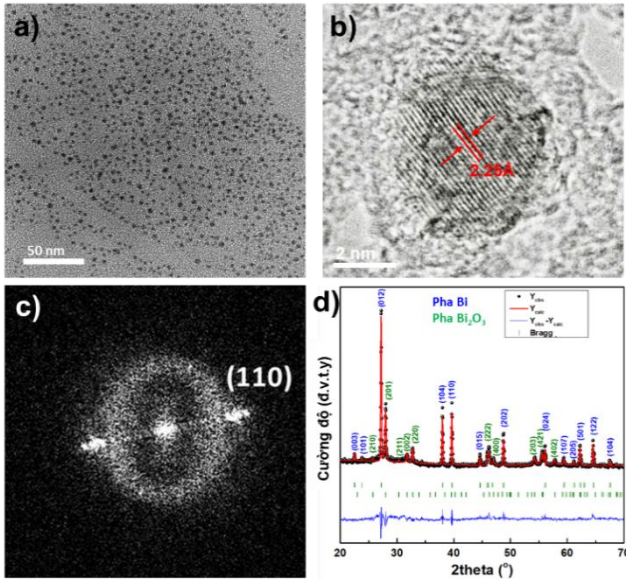


Hình 3.5. (a) Hình ảnh MRI T_1W và T_2W của thỏ trước và sau khi tiêm tĩnh mạch hệ hạt nano GFO@PMAO tại các thời điểm khác nhau; (b) Sự thay đổi tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu (ΔSNR) tại vùng gan trên ảnh có trọng số T_1 và (c) ảnh có trọng số T_2 sau khi tiêm chất tương phản ($n = 2$).

Chụp MRI *in vivo* trên thỏ sau tiêm tĩnh mạch GFO@PMAO ($[Gd+Fe] = 0,045\text{ M}$) cho thấy tín hiệu T_1W ở gan tăng rõ rệt ($\Delta SNR \sim 93,3\%$ ở 60 phút, còn $82,1\%$ ở 90 phút) và tín hiệu T_2W giảm tương ứng ($\Delta SNR \sim 58,7\%$ ở 60 phút, còn $49,8\%$ ở 90 phút) (Hình 3.5). Hiệu ứng đạt đỉnh sau ~ 60 phút rồi giảm nhẹ sau 90 phút, gợi ý quá trình đào thải/chuyển hóa một phần khối gan. Không ghi nhận tác dụng phụ trên thỏ trong 1 tháng theo dõi, chứng tỏ GFO@PMAO vừa cho hiệu ứng tương phản kép *in vivo*, vừa có tính tương thích sinh học tốt.

CHƯƠNG 4. HẠT NANO Bi/Bi_2O_3 KÍCH THUỐC SIÊU NHỎ CHO KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH CT

4.1. Đặc trưng tính chất của hạt nano Bi/Bi_2O_3

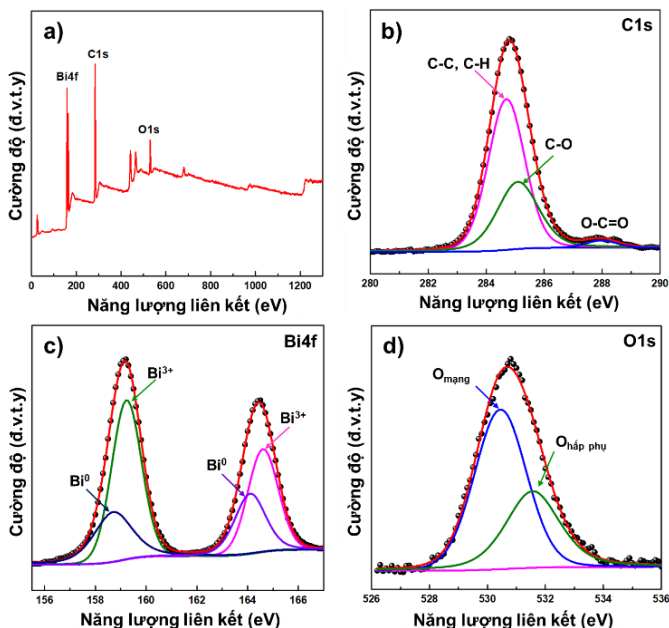


Hình 4.1. a) Ảnh TEM, b) Ảnh HRTEM, c) Ảnh FFT và d) Giải đồ nhiễu xạ tia X và tinh chỉnh Rietveld của hạt nano Bi/Bi_2O_3 .

Hệ hạt nano Bi/Bi_2O_3 được chế tạo bằng phương pháp phân hủy nhiệt một bước, sử dụng $Bi(NO_3)_3$ làm tiền chất trong dung môi ODE/BDE với hỗ trợ của hai chất hoạt động bề mặt là axit oleic (OA) và oleylamin (OM). Trong

đó, OA đóng vai trò tạo phức bền với ion Bi^{3+} , còn OM vừa là chất hoạt động bề mặt vừa là tác nhân khử. Tỷ lệ OA/OM ảnh hưởng trực tiếp đến thành phần sản phẩm: giàu OA thu được Bi_2O_3 , giàu OM tạo Bi kim loại, còn tỷ lệ trung gian (2:1) hình thành các hạt lai Bi/ Bi_2O_3 kích thước ~ 3 nm, phân bố đồng đều và có độ ổn định cao. Phân tích TEM, HRTEM, XRD và Rietveld cho thấy cấu trúc lõi-vỏ rõ rệt với lõi Bi và vỏ Bi_2O_3 , tinh thể có độ tinh khiết cao, chứa 75,1% Bi và 24,9% Bi_2O_3 (Hình 4.1).

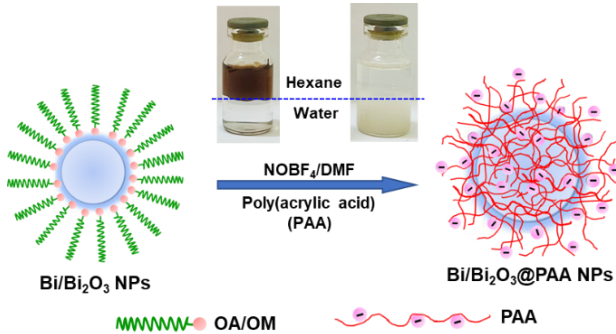
Phổ UV-Vis xác nhận sự hiện diện của Bi_2O_3 với giá trị $E_g = 3,88$ eV, phản ánh hiệu ứng giam giữ lượng tử, trong khi kết quả EDX và XPS chứng minh rõ cấu trúc lai cùng lớp oxit bao phủ bề mặt hạt (Hình 4.2).



Hình 4.2. a) Phổ XPS của hạt nano Bi/ Bi_2O_3 : a) Phổ XPS toàn phần và phổ XPS phân giải cao của C1s (b), Bi4f (c) và O1s (d).

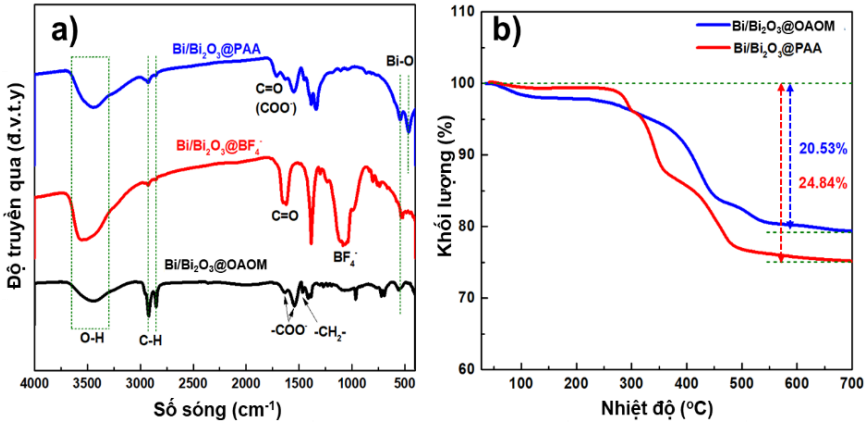
4.2. Đặc trưng tính chất của hạt nano Bi/ Bi_2O_3 @PAA

Hạt kỵ nước Bi/ Bi_2O_3 được biến tính bằng poly(acrylic acid) (PAA) thông qua trao đổi phối tử OA/OM, giúp chúng trở nên ưa nước và phân tán tốt trong môi trường nước (Hình 4.3).



Hình 4.3. Minh họa quá trình chuyển pha hạt nano $\text{Bi/Bi}_2\text{O}_3$ bằng phương pháp trao đổi phối tử.

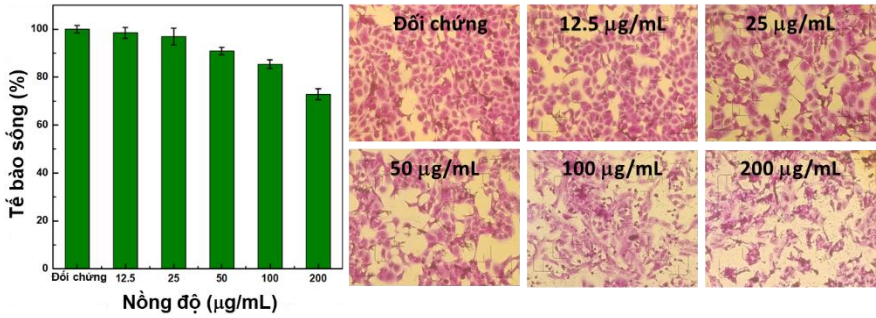
Phổ FT-IR và phân tích TGA xác nhận lớp phủ PAA liên kết bền vững trên bề mặt hạt (Hình 4.4). Các hạt $\text{Bi/Bi}_2\text{O}_3\text{@PAA}$ có kích thước thủy động trung bình 36,8 nm, thế zeta -38,8 mV, ổn định trong dải pH 2–12 và không kết tủa sau hai tháng bảo quản.



Hình 4.4. a) Phổ FT-IR và b) Đường cong phân tích nhiệt TGA của hạt nano $\text{Bi/Bi}_2\text{O}_3$ trước và sau khi sửa đổi bề mặt với PAA.

4.3. Đánh giá độc tính *in vitro* của hạt nano $\text{Bi/Bi}_2\text{O}_3\text{@PAA}$

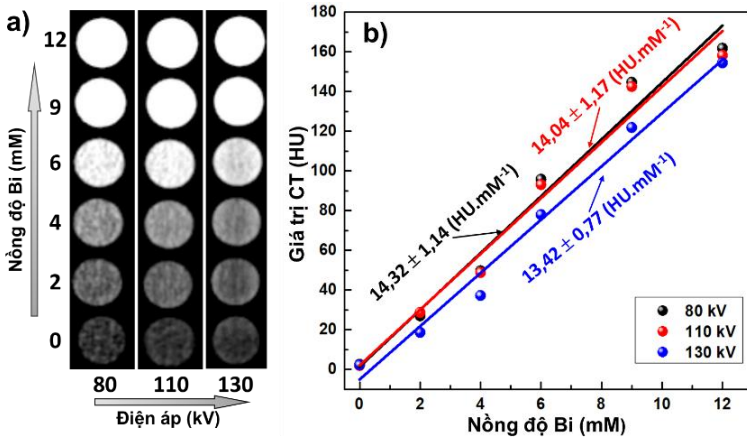
Độc tính tế bào của $\text{Bi/Bi}_2\text{O}_3\text{@PAA}$ được đánh giá bằng thử nghiệm MTT trên dòng tế bào Vero (Hình 4.5). Kết quả cho thấy tỷ lệ sống của tế bào vẫn trên 72% ở nồng độ 200 $\mu\text{g/mL}$, cho thấy hệ nano $\text{Bi/Bi}_2\text{O}_3\text{@PAA}$ an toàn với tế bào trong phạm vi nồng độ khảo sát.



Hình 4.5. Khả năng sống của tế bào Vero sau 72 giờ tiếp xúc với chất lỏng nano Bi/Bi₂O₃@PAA được đánh giá bằng phương pháp MTT.

4.4. Đánh giá khả năng tăng cường độ tương phản ảnh trong chụp CT

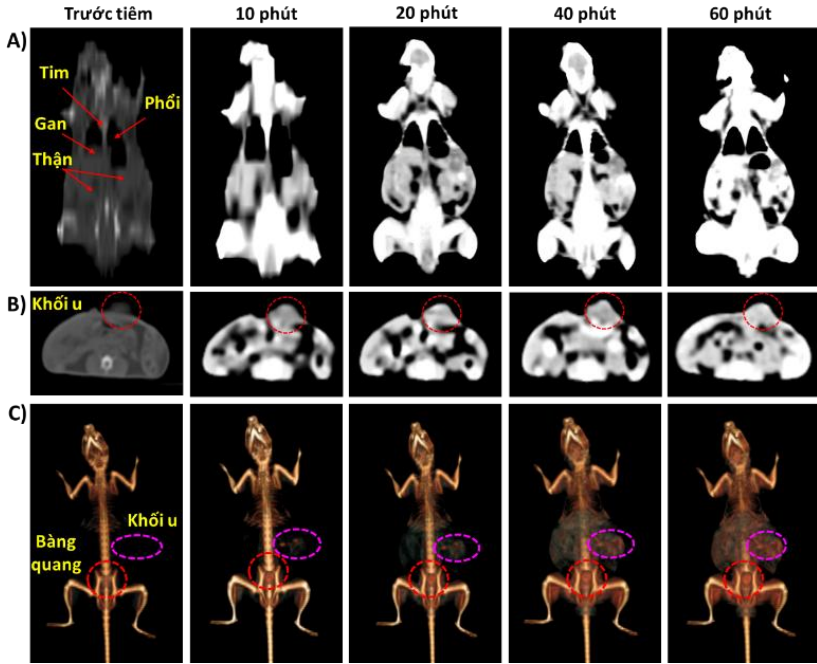
Các thí nghiệm *in vitro* cho thấy giá trị CT tăng tuyến tính theo nồng độ Bi (0–12 mM), với hệ số góc cao (14,32 HU.mM⁻¹ ở 80 kV), vượt trội so với nhiều tác nhân thương mại và ít phụ thuộc điện áp ống (80–130 kV) nhờ năng lượng hấp thụ K-edge cao của Bi (Figure 4.6).



Hình 4.6. a) Hình ảnh CT *in vitro* và b) Đồ thị biểu diễn sự phụ thuộc cường độ tín hiệu CT vào nồng độ của Bi dưới các điện áp ống khác nhau từ 80 đến 130 kV.

Kết quả chụp CT *in vivo* trên chuột mang khối u Sarcoma 180 cho thấy sau khi tiêm phức mac, tín hiệu CT tăng nhanh trong 10–60 phút, tập trung tại gan, thận, bàng quang và khối u (Figure 4.7). Hiện tượng tích tụ ở khối u

được giải thích do hiệu ứng tăng tính thấm và lưu giữ (EPR), khẳng định tiềm năng ứng dụng chẩn đoán hình ảnh của hệ vật liệu này.



Hình 4.7. Ảnh chụp CT trên chuột trước và sau tiêm chất tương phản $\text{Bi}/\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{PAA}$ ở các khoảng thời gian khác nhau: A) Lát cắt dọc (coronal) toàn thân chuột, B) Lát cắt ngang (axial) qua vùng bụng chứa khối u, C) Hình dựng 3D toàn thân chuột.

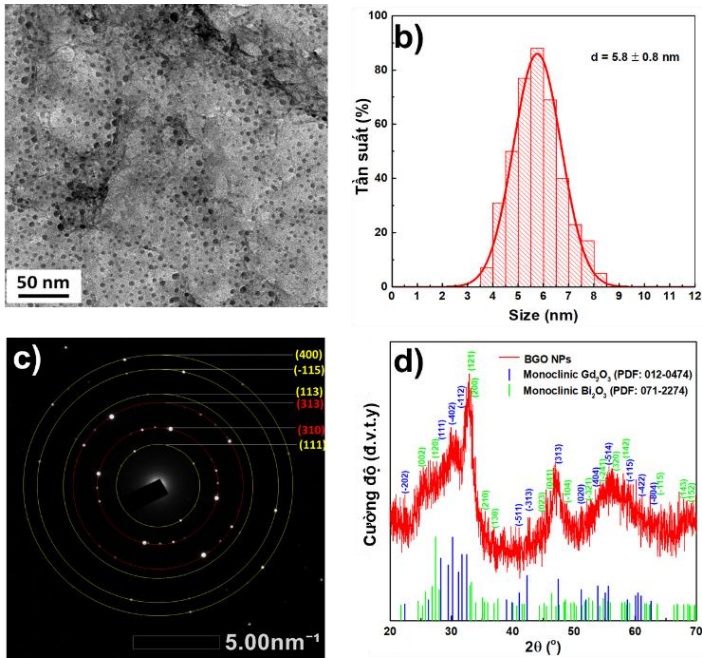
CHƯƠNG 5. HẠT NANO $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Gd}_2\text{O}_3/\text{PEI}$ CHO KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH ĐA PHƯƠNG THỨC MRI/CT

5.1. Đặc trưng tính chất của hệ vật liệu nano $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Gd}_2\text{O}_3/\text{PEI}$

Hệ hạt nano $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Gd}_2\text{O}_3/\text{PEI}$ (BGO@PEI) được tổng hợp bằng phương pháp polyol trong ethylene glycol, với PEI đóng vai trò kiểm soát kích thước hạt và tạo lớp vỏ tương thích sinh học. Quá trình tổng hợp được tiến hành với các tỷ lệ mol $\text{Bi}^{3+}/\text{Gd}^{3+}$ tiền chất lần lượt là 3/7, 5/5, 6/4, 7/3, 8/2 và 10/0 nhằm khảo sát ảnh hưởng của thành phần nguyên tố đến hình

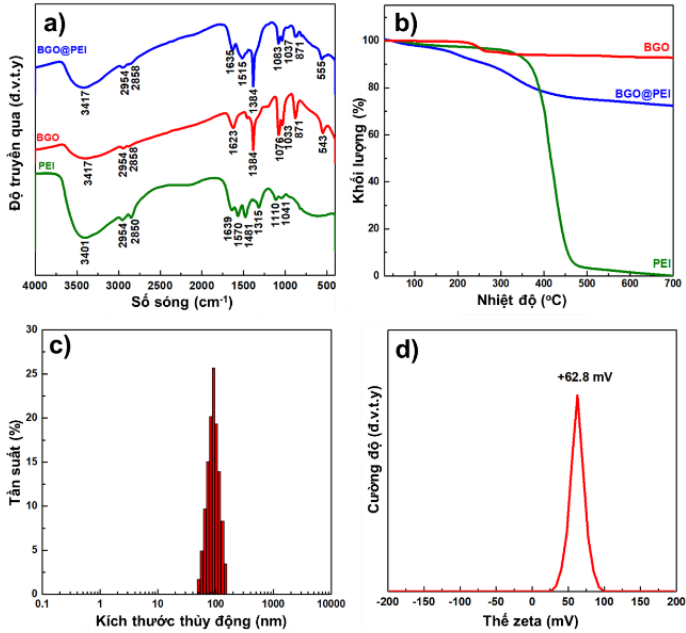
thái và cấu trúc hạt nano. Trong đó mẫu BGO-5/5 (~5,8 nm) có kích thước đồng đều nhất và được chọn cho nghiên cứu tiếp theo.

Kết quả phân tích ảnh TEM, SAED và giản đồ XRD xác nhận hạt có dạng hình cầu, đồng tồn tại cả hai pha Bi_2O_3 và Gd_2O_3 (Hình 5.1). Kết quả XPS chứng thực trạng thái hóa trị Bi^{3+} , Gd^{3+} , sự hiện diện của nhóm amin PEI, oxy mạng tinh thể và oxy khuyết tật. EDS và ICP-MS khẳng định sự phân bố đồng đều của Bi, Gd và O, với tỷ lệ mol Bi/Gd thực tế là 1,73, cao hơn giá trị ban đầu do hiệu suất phản ứng của Gd^{3+} thấp hơn.



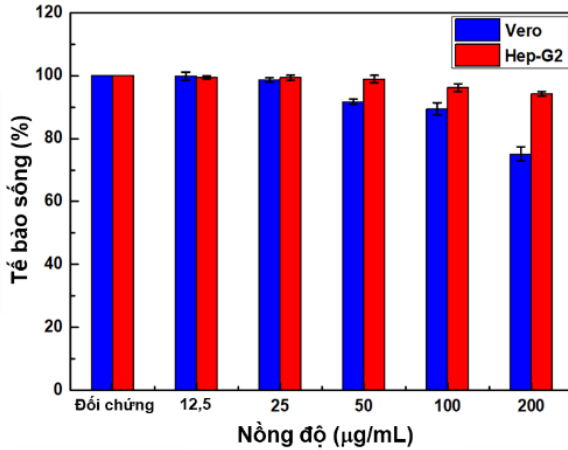
Hình 5.1. a) Ảnh TEM, b) Giản đồ phân bố kích thước, c) Ảnh SAED và d) Phổ nhiễu xạ tia X (XRD) của hạt nano BGO@PEI tổng hợp bằng phương pháp polyol.

Phân tích FTIR cho thấy đặc trưng dao động của PEI, trong khi TGA xác định hàm lượng lõi oxit chiếm khoảng 72%. Phân tích DLS cho thấy hệ BGO@PEI có kích thước thủy động ~96 nm và thế zeta +62,8 mV, chứng tỏ hệ phân tán bền trong môi trường nước (Hình 5.2).



Hình 5.2. Phổ FTIR (a), phân tích nhiệt TGA (b), Phổ tán xạ ánh sáng động DLS (c) và thế zeta của hạt nano BGO@PEI.

5.3. Đánh giá độc tính *in vitro* của chất lỏng nano BGO@PEI



Hình 5.3. Biểu đồ khả năng sống của tế bào Vero và Hep-G2 sau 48 giờ tiếp xúc với chất lỏng nano BGO@PEI ở các nồng độ khác nhau, được đánh giá bằng phương pháp MTT.

Đánh giá độc tính *in vitro* trên dòng tế bào ung thư gan Hep-G2 và dòng tế bào thường Vero ở dải nồng độ 0-200 $\mu\text{g/mL}$ trong 48 giờ cho thấy vật liệu có độc tính thấp. Cụ thể, ở nồng độ cao nhất (200 $\mu\text{g/mL}$), tỷ lệ sống của Hep-G2 đạt 94% và của Vero đạt 75%, chỉ ghi nhận ảnh hưởng nhẹ trên tế bào lành khi thời gian tiếp xúc dài.

5.4. Đánh giá khả năng tăng độ tương phản MRI/CT

5.4.1. Đánh giá khả năng tăng độ tương phản MRI/CT *in vitro*

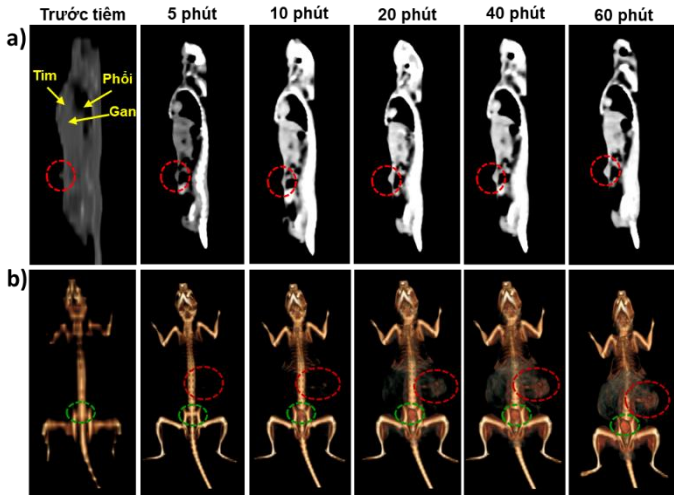
Hệ hạt nano BGO@PEI thể hiện khả năng tăng cường tương phản MRI T_1 vượt trội với giá trị độ hồi phục dọc r_1 đạt $16,52 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ tại 1,5 T, cao gấp khoảng 4 lần so với Gd-DTPA, cho phép tạo ảnh T_1W sáng rõ ngay cả ở nồng độ thấp. Hiệu quả này đến từ sự kết hợp của mật độ ion Gd^{3+} cao trên bề mặt, kích thước hạt nhỏ ($\sim 5,8 \text{ nm}$) và lớp phủ polyethylenimine (PEI) giúp phân tán tốt trong môi trường nước, tăng diện tích tiếp xúc với proton nước và tối ưu cơ chế tương tác inner-sphere.

Đối với CT, BGO@PEI chứa cả Bi ($Z=83$) và Gd ($Z=64$) cho khả năng hấp thụ tia X rất mạnh. Giá trị suy giảm CT tăng tuyến tính theo nồng độ, với hệ số suy giảm đạt $16,59 \text{ HU.mM}^{-1}$ tại 80 kV, cao hơn khoảng 3–4 lần so với thuốc đối quang i-ốt (Ultravist). Hiệu suất cao nhất ghi nhận ở điện áp 80 kV do gần với ngưỡng K-edge của Bi, giảm nhẹ ở điện áp cao hơn nhưng vẫn duy trì khả năng suy giảm tia X vượt trội, phù hợp nhiều chế độ chụp.

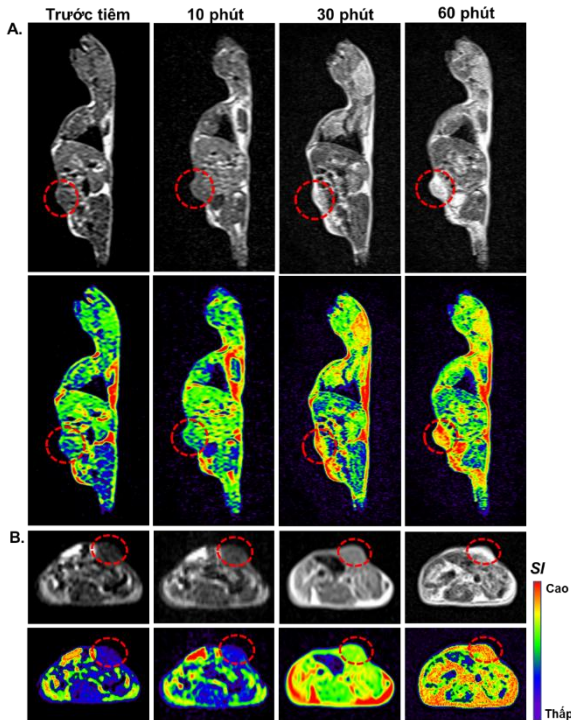
5.4.2. Đánh giá khả năng tăng độ tương phản MRI/CT *in vivo*

Kết quả chụp CT trên mô hình chuột mang khối u Sarcoma 180 sau tiêm phúc mạc BGO@PEI ($[\text{Bi}+\text{Gd}] = 26,4 \text{ mM}$) cho thấy giá trị CT tại khối u tăng từ 21,5 HU trước tiêm lên 80,4 HU sau 60 phút (tăng gần 4 lần). Kết quả này chứng tỏ vật liệu tích tụ hiệu quả tại khối u thông qua hiệu ứng tăng cường tính thấm và lưu giữ (EPR). So với hệ $\text{Bi/Bi}_2\text{O}_3@\text{PAA}$ đã nghiên cứu trước đó, BGO@PEI cho ΔHU cao hơn, nhờ cấu trúc tổ hợp $\text{Bi}_2\text{O}_3\text{-Gd}_2\text{O}_3$ kết hợp với lớp phủ PEI giúp cải thiện phân bố và lưu giữ trong mô khối u.

Ngoài ra, hình ảnh CT cũng ghi nhận sự tăng cường tín hiệu rõ rệt ở vùng bàng quang (Hình 5.4), cho thấy một phần hạt nano được bài tiết qua thận.



Hình 5.4. Ảnh chụp CT của chuột mang khối u Sacromar 180 được cấy ghép trước và sau khi tiêm tĩnh mạch BGO@PEI trong 5, 10, 20, 40 và 60 phút: A) Lát cắt dọc toàn thân chuột (Sagittal), B) Ảnh 3D.



Hình 5.5. Hình ảnh MRI T_1W của chuột mang khối u Sarcoma 180 trước và sau khi tiêm chất tương phản BGO@PEI ở các thời điểm 10, 30 và 60 phút: A) Lát cắt dọc toàn thân chuột (Sagittal), B) Lát cắt ngang qua vùng chứa khối u (Axial).

Kết quả chụp MRI T_1 *in vivo* cho thấy tín hiệu tại khối u tăng rõ rệt theo thời gian sau tiêm. Sau 60 phút, tín hiệu (ΔSNR) tăng 67% ở lát cắt sagittal và 75% ở lát cắt axial. Hiệu quả tăng sáng ảnh phản ánh không chỉ lượng tích tụ vật liệu tại khối u mà còn khả năng rút ngắn T_1 mạnh mẽ của ion Gd^{3+} trong cấu trúc.

Nhìn chung, hạt nano BGO@PEI là một tác nhân tương phản kép MRI/CT hiệu quả, có khả năng tạo ảnh rõ nét ở nồng độ thấp, cho hiệu quả hấp thụ tia X cao và duy trì tín hiệu tốt tại khối u trong thời gian đủ dài để phục vụ chẩn đoán không xâm lấn. Sự kết hợp đồng thời hai nguyên tố có Z cao (Bi và Gd) cùng lớp phủ PEI mang lại ưu thế về cả hiệu suất tương phản lẫn độ ổn định phân tán, mở ra tiềm năng ứng dụng trong chẩn đoán hình ảnh đa phương thức và theo dõi tiến triển khối u.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

I. Kết luận

Luận án đã nghiên cứu tổng hợp thành công một số hệ chất lỏng nano tương thích sinh học cao trên cơ sở các vật liệu oxit vô cơ Fe_3O_4 , Gd_2O_3 và Bi_2O_3 , đồng thời đánh giá khả năng ứng dụng của chúng như những tác nhân tương phản mới cho chẩn đoán hình ảnh MRI và CT. Thông qua việc tổng hợp, biến tính bề mặt và khảo sát toàn diện các đặc trưng cấu trúc, tính chất hóa-lý, sinh học và khả năng tăng cường tín hiệu hình ảnh, luận án đã thu được những kết quả nổi bật như sau:

1. Đối với hệ Fe_3O_4/Gd_2O_3 (GFO), các hạt nano được tổng hợp có dạng hình cầu, kích thước trung bình khoảng 10 nm và đơn phân tán. Sau khi biến tính bề mặt bằng PMAO, hệ GFO@PMAO thể hiện khả năng phân tán tốt trong nước và độ an toàn sinh học cao, với tỷ lệ tế bào sống duy trì trên 80% ở nồng độ 128 $\mu g/mL$. Khả năng tăng cường tín hiệu MRI được khẳng định qua các giá trị độ hồi phục $r_1 = 18,20 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$, $r_2 = 94,75 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ và tỉ lệ $r_2/r_1 = 5,21$, cho thấy tiềm năng ứng dụng trong cả tương phản T_1 và T_2 . Kết quả chụp MRI *in vivo* trên thỏ cho thấy tín hiệu tăng rõ rệt

tại gan ở cả ảnh T_1W và T_2W , khẳng định hiệu quả của vật liệu như một tác nhân tương phản kép MRI T_1 - T_2 .

2. Đối với hệ Bi/Bi_2O_3 , các hạt nano kích thước 3 nm được tổng hợp thành công với sự kiểm soát lớp oxit Bi_2O_3 nhờ điều chỉnh tỷ lệ OA/OM. Sau khi biến tính bằng PAA, hệ $Bi/Bi_2O_3@PAA$ phân tán tốt trong nước và ổn định trong thời gian dài. Thử nghiệm độc tính *in vitro* cho thấy vật liệu có độ an toàn cao với tỷ lệ tế bào sống duy trì trên 72% ở nồng độ 200 $\mu g/mL$. Với hàm lượng Bi cao và kích thước siêu nhỏ, hệ hạt này thể hiện hiệu suất hấp thụ tia X vượt trội, với giá trị 14,32 HU/mM cao hơn các tác nhân chứa iốt thương mại. Chụp CT *in vivo* trên chuột cho thấy tín hiệu tăng mạnh tại gan, thận và bàng quang, đồng thời sự tích lũy tại khối u đạt $\Delta HU = 53,6$ HU sau 60 phút, minh chứng khả năng ứng dụng trong phát hiện và định vị khối u bằng CT.
3. Đối với hệ $Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI$ (BGO@PEI), hạt nano có kích thước trung bình 5,8 nm, kết hợp được ưu điểm của cả hai thành phần: khả năng hồi phục T_1 mạnh từ Gd và hiệu suất hấp thụ tia X cao từ Bi. Vật liệu đạt giá trị $r_1 = 16,52 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ và hiệu suất suy giảm tia X $16,59 \text{ HU.mM}^{-1}$, thể hiện tiềm năng ứng dụng cho cả MRI và CT. Kết quả chụp MRI/CT *in vivo* trên chuột cho thấy sự tích lũy rõ rệt của vật liệu tại vị trí khối u với giá trị CT tăng từ 21,5 lên 80,4 HU sau 60 phút, trong khi tín hiệu MRI T_1 tại cùng vị trí tăng mạnh với ΔSNR đạt 75%, xác nhận sự hiện diện rõ rệt của khối u sau khi tăng tương phản. Đồng thời, các thử nghiệm độc tính *in vitro* trên dòng tế bào Vero và Hep-G2 chứng minh độ an toàn sinh học tốt ở nồng độ tới 200 $\mu g/mL$.

II. Kiến nghị

Trên cơ sở kết quả thu được, một số kiến nghị được đề xuất như sau:

1. Tiếp tục nghiên cứu *in vivo* trên mô hình động vật để đánh giá hiệu quả tăng tương phản ảnh và độ an toàn sinh học của các hệ hạt nano trên mô hình động vật.

2. Tối ưu hóa cấu trúc nano đa chức năng: Thiết kế và tổng hợp các hệ nano tích hợp thêm chức năng nhắm đích, mang thuốc hoặc theo dõi điều trị, nhằm mở rộng ứng dụng trong chẩn đoán và điều trị kết hợp.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Lần đầu tiên tại Việt Nam, luận án đã tiến hành nghiên cứu một cách hệ thống và chế tạo thành công ba hệ chất lỏng nano tổ hợp tiên tiến, đa chức năng ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3$, $\text{Bi}/\text{Bi}_2\text{O}_3$, $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Gd}_2\text{O}_3$) với khả năng kiểm soát tốt kích thước, hình thái và tính chất bề mặt, định hướng ứng dụng làm chất tăng cường độ tương phản trong chẩn đoán hình ảnh bằng MRI, CT và kết hợp MRI/CT.
- Luận án đã xây dựng và đề xuất quy trình tổng hợp các hệ hạt nano với các đặc tính ưu việt như kích thước siêu nhỏ, độ ổn định cao và hiệu quả tăng cường tương phản vượt trội so với một số chất tương phản thương mại hiện có.
- Đã đề xuất và chứng minh được tính hiệu quả cũng như tiềm năng ứng dụng của các hệ nano đa chức năng chế tạo được thông qua các khảo sát *in vivo* trên động vật, tiêu biểu là $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3$ cho tác nhân tương phản kép MRI T_1 - T_2 và $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Gd}_2\text{O}_3$ cho chẩn đoán hình ảnh kết hợp MRI/CT, góp phần mở ra hướng phát triển các tác nhân chẩn đoán hình ảnh thế hệ mới với độ an toàn cao và hiệu quả vượt trội.

**DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ XUẤT BẢN
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Le T. T. Tam**, Nguyen T. N. Linh, Le T. Tam, Duong V. Thiet, Pham H. Nam, Nguyen T. H. Hoa, Le A. Tuan, Ngo T. Dung and Le T. Lu, “*Biocompatible PMAO-coated Gd_2O_3/Fe_3O_4 composite nanoparticles as an effective T_1 – T_2 dual-mode contrast agent for magnetic resonance imaging*”, Materials Advances, **2025**, 6, 1319. (Q1, IF 5.2)
2. **Le T. T. Tam**, Duong T. Ngoc, Nguyen T. N. Linh, Le T. Tam, Nguyen V. Dong, Nguyen T. Yen, Nguyen T. Suong, Ngo T. Dung and Le T. Lu, “*Ultrasmall Bi/Bi_2O_3 nanoparticles as biocompatible and efficient CT imaging contrast agents*”, Nanoscale Adv., **2025**, 7, 4183. (Q1, IF 4.7)
3. Nguyen Thi Ngoc Linh, Nguyen Hoa Du, Ngo Thanh Dung, **Le Thi Thanh Tam**, Pham Hong Nam, Phan Thi Hong Tuyet, Le Trong Lu, and Le The Tam, “*Synthesis of $Fe_3O_4@Au$ Core–Shell Nanoparticles with Varying Thicknesses for Application in Computed Tomography Imaging*”, ChemistryOpen, **2025**, e202500166. (Q2, IF 2.3)
4. Nguyen T. T. Khue, **Le T. T. Tam***, Ngo T. Dung, Nguyen T. N. Linh, Nguyen T. Dung, Le T. Tam, Le T. Lu, “*Synthesis and characterization of PVP coated gadolinium oxide nanoparticles for imaging applications*”, Vietnam journal of Science and Technology, **2024**, 62(1), 68-77.
5. Nguyen Thi Ngoc Linh, Le The Tam, **Le Thi Thanh Tam***, Ngo Thanh Dung, Phan Thi Hong Tuyet, Dinh Thi Truong Giang, Le Trong Lu, “*Synthesis of PAA- coated ultra-small Gd_2O_3 nanoparticles for MRI contrast agents*”, Vietnam Journal of Science and Technology, **2025**. (Accepted).
6. Lê Trọng Lư, **Lê Thi Thanh Tâm**, Ngô Thanh Dung, Nguyễn Thị Ngọc Linh, Lê Thế Tâm, Nguyễn Thị Hồng Hoa, Lê Anh Tuấn, “*Quy trình tổng hợp hạt nano gadolini sắt oxit ứng dụng làm chất tăng cường tương phản kép trong chẩn đoán MRI*”, Sáng chế, **2025**, Cục sở hữu trí tuệ Việt Nam. Đã chấp nhận đơn hợp lệ theo quyết định số 43576/QĐ-SHTT ngày 08/04/2025.
7. Lê Trọng Lư, **Lê Thi Thanh Tâm**, Ngô Thanh Dung, Nguyễn Thị Yên, “*Quy trình điều chế hạt nano lõi-vỏ $Bi@Bi_2O_3$ và ứng dụng làm chất tương phản cho chẩn đoán hình ảnh CT*”, Sáng chế, **2025**, Cục sở hữu trí tuệ. Đã chấp nhận đơn hợp lệ theo Quyết định số 157289/QĐ-SHTT.