LÊ THỊ THANH TÂM

HÓA VÔ CƠ

2025

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Hà Nội – 2025

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hóa vô cơ

Mã số: 9 44 01 13

Xác nhận của Học viện Khoa học và Công nghệ	Người hướng dẫn 1 *(Ký, ghi rõ họ tên)*	Người hướng dẫn 2 *(Ký, ghi rõ họ tên)*
KT. GIÁM ĐỐC PHÓ GIÁM ĐỐC HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ Nguyễn Thị Trung	PGS. TS. Lê Trọng Lư	GS. TS. Lê Anh Tuấn

Hà Nội - 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan luận án: "**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**" là công trình nghiên cứu của chính mình dưới sự hướng dẫn khoa học của tập thể hướng dẫn. Luận án sử dụng thông tin trích dẫn từ nhiều nguồn tham khảo khác nhau và các thông tin trích dẫn được ghi rõ nguồn gốc. Các kết quả nghiên cứu của tôi được công bố chung với các tác giả khác đã được sự nhất trí của đồng tác giả khi đưa vào luận án. Các số liệu, kết quả được trình bày trong luận án là hoàn toàn trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ một công trình nào khác ngoài các công trình công bố của tác giả. Luận án được hoàn thành trong thời gian tôi làm nghiên cứu sinh tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Hà Nội, ngày 21 tháng 11 năm 2025

Tác giả luận án

Lê Thị Thanh Tâm

LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Lê Trọng Lư và GS.TS. Lê Anh Tuấn – những người Thầy đã luôn tận tình hướng dẫn, hỗ trợ và khích lệ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án. Sự chỉ bảo và chia sẻ quý báu từ các Thầy đã giúp tôi có được định hướng khoa học đúng đắn và vững vàng hơn trong nghiên cứu.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn PGS. TS. Lê Thế Tâm, cùng các cán bộ Phòng Vật liệu Kỹ thuật điện, Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã luôn nhiệt tình hỗ trợ, đóng góp ý kiến chuyên môn và đồng hành cùng tôi trong quá trình nghiên cứu. Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn trân trọng nhất tới BS. Nguyễn Văn Đông và các cán bộ Khoa Chẩn đoán Hình ảnh – Bệnh viện Quốc tế Vinh đã giúp đỡ thực hiện các phép đo, cũng như chia sẻ những thảo luận khoa học hữu ích.

Tôi xin trân thành cảm ơn sự giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi của cơ sở đào tạo là Học viện Khoa học và Công nghệ và Viện Khoa học vật liệu, Viện HLKH&CNVN cơ quan mà tôi công tác, trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu tại Viện.

Tôi xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ kinh phí thực nghiệm từ đề tài nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ cấp quốc gia thuộc Chương trình Phát triển lĩnh vực Vật lý giai đoạn 2021-2025 của Bộ Khoa học và Công nghệ Việt Nam (Mã số ĐTĐLCN.16/23), sự hỗ trợ từ Chương trình học bổng tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (mã số: VINIF.2022.TS108 và VINIF.2023.TS.104) và sự đồng hành của Quỹ học bổng Odon Vallet trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Sau cùng, tôi muốn gửi tình cảm yêu thương nhất và sự biết ơn tới bố, mẹ, chồng, con và tất cả những người thân trong gia đình. Chính sự tin yêu mong đợi của gia đình đã tạo động lực cho tôi thực hiện thành công luận án này.

Hà Nội, ngày 21 tháng 11 năm 2025

Tác giả luận án

Lê Thị Thanh Tâm

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT i
DANH MỤC BẢNG iv
DANH MỤC HÌNH VẼ VÀ ĐỒ THỊ v
MỞ ĐẦU 1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN 5
1.1. Chất tương phản dùng cho chẩn đoán hình ảnh MRI và CT 5
1.2. Kỹ thuật chụp ảnh cộng hưởng từ (MRI) 6
1.2.1. Nguyên lý chụp ảnh MRI 6
1.2.2. Vật liệu nano vô cơ trong chẩn đoán hình ảnh MRI 9
1.2.2.1. Chất tương phản T_1 12
1.2.2.2. Chất tương phản T_2 15
1.2.2.3. Chất tương phản kép T_1-T_2 17
1.3. Kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính (CT) 19
1.3.1. Nguyên lý hoạt động của chụp cắt lớp vi tính CT 19
1.3.2. Vật liệu nano vô cơ trong chẩn đoán hình ảnh CT 21
1.4. Vật liệu nano vô cơ trong chẩn đoán hình ảnh đa phương thức (MRI/CT) 25
1.5. Phương pháp chế tạo chất lỏng nano 30
1.5.1. Phương pháp tổng hợp vật liệu nano 30
1.5.2. Các phương pháp biến tính bề mặt hạt nano 33
Kết luận chương 1 39
CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM 40
2.1. Hóa chất và dụng cụ, thiết bị 40
2.2. Tổng hợp vật liệu 41
2.2.1. Tổng hợp hệ hạt nano Fe_3O_4/Gd_2O_3@PMAO 41
2.2.2. Tổng hợp hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA 42
2.2.3. Tổng hợp hạt nano Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI 44
2.3. Các phương pháp phân tích vật liệu 45
2.3.1. Phương pháp hiển vi điện tử 45
2.3.2. Phương pháp nhiễu xạ tia X (XRD) 46

2.3.3. Phương pháp phổ tán xạ năng lượng tia X (EDS) 47
2.3.4. Phương pháp phân tích phổ quang điện tử tia X (XPS) 48
2.3.5. Phương pháp từ kế mẫu rung (VSM) 49
2.3.7. Phương pháp phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR)..... 50
2.3.8. Phương pháp phân tích nhiệt khối lượng (TGA)..... 50
2.3.9. Phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS)..... 51
2.3.10. Phương pháp quang phổ khối plasma cảm ứng (ICP-MS)..... 51
2.4. Đánh giá độc tính của hệ chất tương phản trên một số dòng tế bào..... 52
2.4.1. Nuôi cấy tế bào 52
2.4.2. Thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro* bằng phương pháp MTT..... 52
2.5. Đánh giá khả năng tăng độ tương phản ảnh MRI và CT..... 53
2.5.1. Chuẩn bị mẫu..... 53
2.5.2. Chụp ảnh MRI *in vitro*..... 54
2.5.3. Chụp ảnh CT *in vitro* 55
2.5.4. Chụp ảnh MRI và CT *in vivo* trên đối tượng động vật thỏ/chuột... 55
Kết luận chương 2..... 58
CHƯƠNG 3. HẠT NANO Fe_3O_4/Gd_2O_3@PMAO LÀM CHẤT TĂNG ĐỘ TƯƠNG PHẢN KÉP T_1-T_2 CHO KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN MRI..... 59
3.1. Đặt vấn đề 59
3.2. Đặc trưng tính chất của hạt nano GFO 59
3.3. Đặc trưng tính chất của hạt nano GFO@PMAO..... 70
3.4. Đánh giá độc tính *in vitro* 74
3.5. Đánh giá khả năng tăng độ tương phản ảnh trong chụp MRI..... 75
3.5.1. Xác định độ hồi phục r_1, r_2..... 75
3.5.2. Đánh giá khả năng tăng độ tương phản ảnh MRI *in vivo*..... 79
Kết luận chương 3..... 82
CHƯƠNG 4. HẠT NANO Bi/Bi_2O_3 KÍCH THƯỚC SIÊU NHỎ CHO KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH CT 83
4.1 Đặt vấn đề 83
4.2. Đặc trưng tính chất của hạt nano Bi/Bi_2O_3..... 84
4.3. Đặc trưng tính chất của hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA 91

4.4. Đánh giá độc tính *in vitro* của hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA 95
4.5. Đánh giá khả năng tăng cường độ tương phản ảnh trong chụp CT..... 97
4.5.1. Kết quả chụp CT trên mô hình *in vitro*..... 97
4.5.2. Kết quả chụp CT trên mô hình *in vivo*..... 99
Kết luận chương 4..... 103
CHƯƠNG 5. HẠT NANO Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI CHO KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH ĐA PHƯƠNG THỨC MRI/CT..... 104
5.1. Đặt vấn đề 104
5.2. Đặc trưng tính chất của hệ vật liệu nano BGO@PEI 104
5.3. Đánh giá độc tính *in vitro* của chất lỏng nano BGO@PEI..... 114
5.4. Đánh giá khả năng tăng độ tương phản MRI/CT 116
5.4.1. Đánh giá khả năng tăng độ tương phản MRI/CT *in vitro*..... 116
5.4.2. Đánh giá khả năng tăng độ tương phản MRI/CT *in vivo* 119
Kết luận chương 5..... 125
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ..... 126
DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN . 128
TÀI LIỆU THAM KHẢO..... 130

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

I. Danh mục ký hiệu

a	Hằng số mạng tinh thể
A	Chỉ số tăng sinh
C	Nồng độ
d_{hkl}	Khoảng cách mặt phẳng mạng tinh thể
D_{TEM}	Kích thước hạt xác định từ ảnh TEM
D_{XRD}	Kích thước hạt xác định từ giản đồ XRD
H	Cường độ từ trường ngoài
Hc	Lực kháng từ
IC_{50}	Nồng độ ức chế (Inhibited Concentration)
M_s	Từ độ bão hòa
M_r	Từ dư
R_1	Tốc độ hồi phục dọc
R_2	Tốc độ hồi phục ngang
r_1	Độ hồi phục dọc
r_2	Độ hồi phục ngang
T	Nhiệt độ
T_1,	Thời gian hồi phục spin-mạng (Thời gian hồi phục dọc)
T_1W	Chụp MRI theo chế độ trọng T_1
T_2,	Thời gian hồi phục spin-spin (Thời gian hồi phục ngang)
T_2W	Chụp MRI theo chế độ trọng T_2
μ_{eff}	Mômen từ hiệu dụng
@	Được bọc bởi

II. Danh mục chữ viết tắt

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
CT	Computed tomography	Chụp cắt lớp vi tính
DBE	Dibenzyl ether	Dibenzyl ether
DLS	Dynamic light scattering	Tán xạ ánh sáng động
DMF	N,N-dimethylformamide	N,N-dimethylformamide

EDS/EDX	Energy Dispersive X-ray Spectroscopy	Phổ tán xạ năng lượng tia X
EPR	Enhanced Permeability and Retention	Hiệu ứng tăng cường tính thấm và lưu giữ
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy	Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier
Hep-G2	Hepatocellular carcinoma	Tế bào ung thư gan
HRTEM	High resolution Transmission Electron Microscope	Kính hiển vi điện tử truyền qua phân giải cao
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry	Phổ khối plasma cảm ứng
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide	3-(4,5-dimetylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
MRI	Magnetic resonance imaging	Ảnh cộng hưởng từ hạt nhân
NPs	Nanoparticles	Hạt nano
OA	Oleic acid	Axit oleic
OM	Oleylamine	Oleylamine
ODE	1-octadecene	1-octadecene
PAA	Poly(acrylic acid)	Axit poly(acrylic)
PEI	Polyethyleneimine	Polyethyleneimine
PBS	Phosphate buffered saline	Dung dịch đệm phosphate
PEG	Polyethylene glycol	Polyetylene glycol
PMAO	Poly (maleic anhydride-alt-1-octadecene)	Poly (maleic anhydride-alt-1-octadecene)
RF	Radio frequency	Tần số vô tuyến
ROI	Region of Interest	Vùng quan tâm
SEM	Scanning Electron Microscope	Kính hiển vi điện tử quét
SNR	Signal-to-Noise Ratio	Tỷ số tín hiệu trên nhiễu
TEM	Transmission electron microscope	Kính hiển vi điện tử truyền qua
TE	Echo Time	Thời gian vọng xung
TR	Repetition Time	Thời gian lặp xung
TGA	Thermogrametric Analysis	Phân tích nhiệt trọng lượng

UV-Vis	Ultraviolet-Visible Spectroscopy	Phổ hấp thụ tử ngoại-khả kiến
VSM	Vibrating sample magnetometer	Từ kế mẫu rung
XRD	X-ray Diffraction	Nhiễu xạ tia X
XPS	X-ray photoelectron spectroscopy	Phổ quang điện tử tia X

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1	Các thông số cấu trúc của các mẫu hạt nano GFO	64
Bảng 3.2	Tính chất từ của hạt nano GFO ở các tỉ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+} khác nhau	66
Bảng 3.3	Khoảng cách mặt phẳng tinh thể (d, nm) từ ảnh SAED của hạt nano GFO-7/3 đối chiếu với chỉ số mặt phẳng d_{hkl} từ thẻ chuẩn JCPDS của Fe_3O_4 (màu vàng) và Gd_2O_3 (màu đỏ)	68
Bảng 3.4	Độ hồi phục của các hạt nano GFO ở các tỷ lệ Gd/Fe khác nhau	79
Bảng 4.1	Tóm tắt giá trị đơn vị Hounsfield (HU) của các chất tương phản dựa trên iốt và bismuth	98

DANH MỤC HÌNH VẼ VÀ ĐỒ THỊ

Hình 1.1 Hình ảnh cấu tạo thiết bị chụp MRI 7

Hình 1.2 Nguyên lý chụp cộng hưởng từ (MRI): (a) Tiến động Larmor, (b) sự thay đổi từ hóa của các spin sau khi kích thích bằng xung RF, (c) quá trình hồi phục T_1 và (d) quá trình hồi phục T_2 8

Hình 1.3 Sơ đồ minh họa cấu trúc và các vùng tương tác của chất tương phản MRI gồm tâm thuận từ/siêu thuận từ (*trung tâm*), lớp cầu trong, lớp cầu thứ hai và lớp cầu ngoài 10

Hình 1.4 Cấu trúc phân tử của một số phức chất Gd-chelat trong MRI 13

Hình 1.5 Hiệu ứng tương phản MRI *in vitro* của hệ nano lai Fe_3O_4@Gd_2O_3 so với các hệ Gd_2O_3 và Fe_3O_4 đơn lẻ: (a) Ảnh MRI T_1 và T_2 ở các nồng độ Gd và Fe tương ứng, (b) Đồ thị $1/T_1$ theo nồng độ [Gd], (c) Đồ thị $1/T_2$ theo nồng độ [Fe] 18

Hình 1.6 Cấu trúc phân tử một số chất cản quang lâm sàng dựa trên iốt 21

Hình 1.7 a) Chuột mang khối u herpes trước và sau khi tiêm tĩnh mạch bằng HA-Bi_2O_3 NPs. (b) Giá trị CT (độ xám) tương ứng thay đổi trong sự phân bố khối u và mô của Bi_2O_3 NPs *in vivo* 24

Hình 1.8 Kết quả so sánh tín hiệu tương phản ảnh MRI và CT *in vivo* giữa mẫu nano Gd_2O_3 bọc iot (IC-GNPs) và các chất tương phản thương mại. a) Ảnh MRI và (b) Hình ảnh CT 26

Hình 1.9 Khả năng tương phản MRI và CT của hệ F-AuNC@Fe_3O_4: (a) Ảnh MRI T_1/T_2 theo nồng độ [Fe], (b) Ảnh CT theo nồng độ [Au], (c) Đồ thị suy giảm tia X theo nồng độ [Au], (d, e) Đồ thị $1/T_1$ và $1/T_2$ theo nồng độ [Fe] 27

Hình 1.10 A) Ảnh CT *in vivo* và B) Ảnh MRI trọng T_1 và T_2 của chuột mang khối u sau khi tiêm F-AuNC@Fe_3O_4 vào tĩnh mạch ở các khoảng thời gian khác nhau (a); Ảnh MRI trọng T_1 và T_2 của các cơ quan khác nhau của chuột sau 6 giờ tiêm vật liệu F-AuNC@Fe_3O_4 (b) 28

Hình 1.11 Hình ảnh MRI/CT *in vivo*, phân bố sinh học (ICP-MS), dược động học trong máu và bản đồ phân bố liều bức xạ (10 Gy) giữa khối u và các mô lành của hạt nano SiBiGdNP 29

Hình 1.12 Sơ đồ mô tả sự hình thành NPs theo phương pháp heating-up 31

Hình 1.13	Các phương pháp biến tính bề mặt hạt nano	34
Hình 1.14	Minh họa quá trình biến tính bề mặt của hạt nano Gd_2O_3 bằng phương pháp trao đổi phối tử	35
Hình 1.15	Cấu trúc đa lớp của hệ ferit từ-Au trước và sau khi bọc PEG (a), ảnh SEM của hệ $MnFe_2O_4$@SiO_2@Au trước (b) và sau khi bọc PEG (c).	36
Hình 1.16	Quá trình chuyển pha hạt nano lai Fe_3O_4-Au rỗng bằng PMAO	37
Hình 2.1	Hệ thiết bị sử dụng trong tổng hợp hạt nano	40
Hình 2.2	Sơ đồ quy trình tổng hợp hạt nano GFO (a) và quy trình biến tính bề mặt hạt nano GFO với PMAO (b)	42
Hình 2.3	Sơ đồ quy trình tổng hợp hạt nano Bi/Bi_2O_3 (a) và quy trình biến tính bề mặt hạt nano Bi/Bi_2O_3 với PAA (b)	44
Hình 2.4	Sơ đồ quy trình tổng hợp hạt nano BGO@PEI	45
Hình 2.5	Nguyên lý của phổ EDS	48
Hình 2.6	Sơ đồ cấu tạo của từ kế mẫu rung	49
Hình 2.7	Một số hình ảnh gây mê thỏ	56
Hình 2.8	Chuột mang khối u được tiêm chất tương phản cho thử nghiệm *in vivo*	56
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)	61
Hình 3.2	Giản đồ nhiễu xạ tia X (XRD) của hạt nano GFO ở các tỉ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+} khác nhau: a) Hàm lượng Gd thấp, b) Hàm lượng Gd cao	62
Hình 3.3	Đường cong từ trễ của các mẫu hạt nano GFO tổng hợp ở tỉ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+} khác nhau	65
Hình 3.4	Ảnh TEM (a), giản đồ phân bố kích thước (b), phân tích HRTEM (c) và ảnh SAED (d) của hạt nano GFO-7/3	67
Hình 3.5	a) Ảnh SEM, b) Phổ EDS và c-e) Bản đồ nguyên tố (EDS mapping) của hạt nano GFO-7/3	68
Hình 3.6	Phân tích XPS của hạt nano GFO-7/3: a) Phổ quét khảo sát toàn bộ mẫu và phổ XPS phân giải cao của: b) O1s, c) Fe2p, d) Gd4d	69

Hình 3.7	a) Minh họa quá trình biến tính bề mặt hạt nano GFO bằng PMAO, b) Ảnh chụp dung dịch hạt nano GFO trước (ảnh trái) và sau khi bọc PMAO (ảnh phải)	71
Hình 3.8	Phổ FTIR (a), phân tích nhiệt TGA (b), kích thước thủy động DLS (c) và thế zeta của hạt nano GFO-7/3@PMAO	72
Hình 3.9	Kích thước thủy động (a) và thế zeta (b) của hạt nano GFO-7/3@PMAO sau 2 tháng; Ảnh chụp dung dịch hạt nano ở các điều kiện pH (c) và nồng độ muối (c) khác nhau	73
Hình 3.10	(a) Biểu đồ khả năng sống của tế bào phụ thuộc vào nồng độ và (b) ảnh hiển vi quang học của tế bào Vero sau 48 giờ tiếp xúc với chất lỏng nano GFO@PMAO được đánh giá bằng phương pháp MTT	74
Hình 3.11	Hình ảnh MRI có trọng số T_1 (a) và T_2 (b) của hạt nano GFO@PMAO ở các TE và TR khác nhau; Tốc độ hồi phục dọc (c) và ngang (d) theo nồng độ (Gd+Fe) của hạt nano GFO@PMAO.	75
Hình 3.12	Hình ảnh MR có trọng số T_1 (a) và T_2 (b) của hạt nano GFO ở các tỉ lệ tiền chất Gd/Fe khác nhau (T_1W: TR=800 ms, TE=15ms; T_2W: TR=3000 ms, TE=61ms); Tốc độ hồi phục dọc (c) và ngang (d) theo nồng độ (Gd+Fe).	78
Hình 3.13	(a) Hình ảnh MRI T_1W và T_2W của thỏ trước và sau khi tiêm tĩnh mạch hệ hạt nano GFO@PMAO, được ghi nhận trên thiết bị MRI 1,5 Tesla tại các thời điểm khác nhau; Sự thay đổi tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu (ΔSNR) tại vùng gan trên ảnh MRI T_1W (b) và T_2W (c) sau khi tiêm chất tương phản (n = 2)	81
Hình 4.1	Ảnh TEM và biểu đồ phân bố kích thước của các mẫu hạt nano được tổng hợp ở các tỉ lệ OA/OM khác nhau	85
Hình 4.2	Giản đồ nhiễu xạ tia X (XRD) của các mẫu hạt nano được tổng hợp ở các tỉ lệ OA/OM khác nhau	86
Hình 4.3	a) Ảnh TEM, b) Ảnh HRTEM, c) Ảnh FFT và d) Giản đồ nhiễu xạ tia X và tinh chỉnh Rietveld của hạt nano Bi/Bi_2O_3.	88
Hình 4.4	Phổ hấp thụ UV-Vis (a) và năng lượng vùng cấm (E_g) của hạt nano Bi/Bi_2O_3	89

Hình 4.5 a) Ảnh SEM, b) Phổ EDS và c-f) Bản đồ nguyên tố của hạt nano Bi/Bi_2O_3 90

Hình 4.6 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) 91

Hình 4.7 Minh họa quá trình chuyển pha hạt nano Bi/Bi_2O_3 bằng phương pháp trao đổi phối tử 92

Hình 4.8 a) Phổ FT-IR và b) Đường cong phân tích nhiệt TGA của hạt nano Bi/Bi_2O_3 trước và sau khi sửa đổi bề mặt với PAA 94

Hình 4.9 a) Kích thước thủy động, b) Thế Zeta, c) Phổ DLS của hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA ở các điều kiện pH khác nhau và d) Sự ổn định keo của hạt nano theo thời gian 95

Hình 4.10 (a) Biểu đồ khả năng sống của tế bào phụ thuộc vào nồng độ và (b) ảnh hiển vi quang học của tế bào Vero sau 72 giờ tiếp xúc với chất lỏng nano Bi/Bi_2O_3@PAA được đánh giá bằng phương pháp MTT. 96

Hình 4.11 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 97

Hình 4.12 Ảnh chụp CT trên chuột trước và sau tiêm chất tương phản Bi/Bi_2O_3@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 100

Hình 4.13 Cường độ tín hiệu CT các cơ quan chính của chuột trước và sau khi tiêm phúc mạc chất tương phản Bi/Bi_2O_3@PAA tại các thời điểm khác nhau 102

Hình 5.1 Ảnh TEM của hạt nano Gd_2O_3-Bi_2O_3 được tổng hợp ở các tỷ lệ Bi^{3+}/Gd^{3+} khác nhau: a) 3/7, b) 5/5, c) 6/4, d) 7/3, e) 8/2 và f) 10/0 (100% Bi^{3+}) 106

Hình 5.2 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 107

Hình 5.3 a) Phổ hấp thụ UV-Vis và b) Năng lượng vùng cấm của hạt nano BGO@PEI 108

Hình 5.4 Phân tích XPS của hạt nano BGO@PEI: a) Phổ quét khảo sát toàn phần và phổ XPS phân giải cao của: b) C1s, c) N1s, d) Bi4f, e) Gd4d, và f) O1s 110

Hình 5.5 Phổ EDS và EDS mapping của mẫu BGO@PEI 111

Hình 5.6 Phổ FTIR (a), phân tích nhiệt TGA (b), Phổ tán xạ ánh sáng động DLS (c) và thế zeta của hạt nano BGO@PEI 113

Hình 5.7 Biểu đồ khả năng sống của tế bào phụ thuộc vào nồng độ (a) và ảnh hiển vi quang học của tế bào Vero và Hep-G2 sau 48 giờ tiếp xúc với chất lỏng nano BGO@PEI được đánh giá bằng phương pháp MTT 115

Hình 5.8 Ảnh chụp MRI *in vitro* ở chế độ T_1W (a) và độ hồi phục dọc của mẫu chất lỏng nano BGO@PEI (b) 116

Hình 5.9 a) Ảnh chụp CT *in vitro* và b) Độ suy giảm tia X theo nồng độ kim loại ở 80-130 kV của mẫu chất lỏng nano BGO@PEI 117

Hình 5.10 Ảnh chụp CT của chuột mang khối u Sacromar 180 được cấy ghép trước và sau khi tiêm chất tương phản BGO@PEI trong 5, 10, 20, 40 và 60 phút: a) Lát cắt dọc toàn thân chuột (Sagittal), b) Ảnh 3D. Vòng tròn màu đỏ biểu thị vùng khối u, màu xanh biểu thị vị trí của bàng quang 120

Hình 5.11 Tín hiệu CT tại vị trí khối u của chuột trước và sau khi tiêm chất tương phản BGO@PEI ở các khoảng thời gian khác nhau 121

Hình 5.12 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). Vòng tròn màu đỏ biểu thị vùng khối u 123

Hình 5.13 Sự biến thiên tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu (ΔSNR) tại vùng khối u trên ảnh MRI có trọng số T_1 ở hai mặt cắt Sagittal và Axial sau tiêm chất tương phản BGO@PEI, được theo dõi tại các thời điểm 10, 30 và 60 phút 124

MỞ ĐẦU

Lý do chọn đề tài

Trong bối cảnh y học hiện đại, nhu cầu phát hiện sớm, chẩn đoán chính xác và theo dõi hiệu quả tiến triển của các bệnh lý, đặc biệt là ung thư, ngày càng trở nên cấp thiết nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và tiên lượng cho người bệnh. Trong số các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh hiện đại, chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) và chụp cắt lớp vi tính (CT) được xem là hai công cụ nền tảng không thể thay thế. Các phương pháp này cho phép thu nhận hình ảnh có độ phân giải không gian cao, chất lượng tốt và khả năng thâm nhập sâu vào các cấu trúc bên trong cơ thể mà không cần can thiệp xâm lấn [1]. Tuy nhiên, một hạn chế lớn của MRI và CT là độ nhạy không cao, đặc biệt trong giai đoạn đầu của bệnh lý. Chính vì vậy, việc sử dụng chất tương phản nhằm tăng sự khác biệt về tín hiệu giữa các mô trở nên cần thiết để nâng cao độ chính xác và hiệu quả chẩn đoán [2,3].

Theo thống kê gần đây, mỗi năm có tới 150-200 triệu ca chụp MRI được thực hiện trên toàn cầu, trong đó khoảng 40–50% số ca lâm sàng sử dụng chất tương phản để tăng cường tín hiệu hình ảnh [4,5]. Đối với kỹ thuật CT, số lượng ca chụp còn cao hơn đáng kể, ước tính vào khoảng 350-450 triệu ca mỗi năm trên toàn thế giới [5]. Riêng tại Hoa Kỳ, số lượt chụp CT đã vượt mốc 90 triệu ca trong năm 2023 với hơn 50% số ca có sử dụng chất tương phản (cản quang) [6]. Những con số này cho thấy nhu cầu về các tác nhân tương phản trong chẩn đoán hình ảnh là rất lớn và ngày càng tăng, thúc đẩy sự quan tâm nghiên cứu các loại chất tương phản mới có hiệu quả cao và độ an toàn sinh học tốt hơn.

Liên quan đến chụp ảnh MRI, các chất tương phản trong lâm sàng hiện đang sử dụng chủ yếu dựa trên các phức chất của Gd^{3+}. Chúng đều là những chất thuận từ, kích thước phân tử nhỏ nên có khả năng làm rút ngắn thời gian hồi phục dọc T_1, từ đó tạo ra hình ảnh sáng hơn (tương phản dương) [7,8]. Hạn chế lớn nhất của các phức chất của Gd^{3+} là giá trị từ độ thấp. Để đạt được chất lượng hình ảnh mong muốn, lượng chất tương phản sử dụng trong quá trình chiếu chụp phải đủ lớn. Điều này ngoài việc làm tăng nguy cơ gây nên các tác dụng phụ không mong muốn do chúng có thể giải phóng ra các ion Gd^{3+} tự do có độc tính cao còn làm tăng chi phí chẩn đoán.

Với phương pháp chụp cắt lớp vi tính CT, để tăng chất lượng ảnh người

ta thường sử dụng các chất cản quang (là các chất gây nên sự suy giảm của bức xạ tia X). Trên thế giới, hiện nay thường sử dụng một số chất cản quang là phức chất của iot, tuy nhiên các phức chất này cũng gây nhiều tác dụng phụ không mong muốn, một số trường hợp có thể gây tử vong do sốc phản vệ. Ngoài ra, do thời gian lưu thông trong máu rất ngắn, các phức chất của Iot nhanh chóng bị đào thải ra khỏi hệ thống tuần hoàn máu và tích trữ chủ yếu trong thận [9,10].

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.

Mục tiêu chung 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. Một số mục tiêu nghiên cứu cụ thể gồm:

- Tổng hợp được các hệ chất lỏng nano tổ hợp (Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3) có khả năng phân tán tốt trong môi trường nước bằng các phương pháp hóa học ướt.

- Đánh giá sơ bộ được về khả năng độc tính tế bào của các chất lỏng nano chế tạo được thông qua các thử nghiệm *in vitro.*
- Khảo sát được 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.

Ý nghĩa khoa học và thực tiễn:

- Ở góc độ khoa học: Luận án góp phần thúc đẩy một hướng nghiên cứu liên ngành: công nghệ nano ứng dụng trong chẩn đoán y học. Qua việc thiết kế, tổng hợp các hệ vật liệu nano tổ hợp đa chức năng cho phép điều khiển các tính chất từ, quang và tính chất bề mặt có kiểm soát, luận án đóng góp vào việc làm chủ công nghệ chế tạo các hệ vật liệu nano, nano từ với những đặc tính phù hợp cho ứng dụng MRI và CT.

- Về mặt ứng dụng thực tiễn: Chẩn đoán sớm và điều trị bệnh ung thư là vấn đề rất lớn đối với xã hội không chỉ ở Việt Nam mà còn ở phạm vi toàn cầu. Mỗi tiến bộ khoa học và công nghệ trong lĩnh vực này vừa có ý nghĩa kinh tế và ý nghĩa xã hội. Việc nghiên cứu hướng đến tạo ra một chế phẩm chất tương phản nano an toàn sinh học phục vụ cho chẩn đoán hình ảnh để có thể hỗ trợ phát hiện sớm và điều trị căn bệnh ung thư là rất cần thiết, đáp ứng mong đợi của xã hội, đóng góp thiết thực cho phát triển KT-XH trong lĩnh vực y tế.

Những đóng góp mới của luận án:

- Luận án đã chế tạo thành công ba hệ chất lỏng nano tổ hợp tiên tiến, đa chức năng (Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3) với khả năng kiểm soát tốt kích thước, hình thái và tính chất bề mặt. Vật liệu tổng hợp được có các đặc tính ưu việt vượt trội so chất tương phản thương mại hiện có.

- Luận án đã 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 hệ Fe_3O_4/Gd_2O_3 cho tác nhân tương phản kép MRI T_1-T_2 và Bi_2O_3/Gd_2O_3 cho chẩn đoán hình ảnh kết hợp MRI/CT.

Nội dung của luận án được trình bày bao gồm:

Chương 1: Trình bày tổng quan về hai kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) và cắt lớp vi tính (CT), bao gồm nguyên lý hoạt động, vai trò và đặc điểm của các tác nhân tương phản (T_1, T_2, T_1-T_2 cho MRI và chất tương

phản iốt cho CT). Bên cạnh việc phân tích những hạn chế của các chất tương phản lâm sàng hiện nay, chương này cũng nhấn mạnh vai trò và tiềm năng ứng dụng của các vật liệu nano vô cơ như những tác nhân tăng cường tương phản thế hệ mới trong chẩn đoán hình ảnh MRI/CT.

Chương 2: Mô tả chi tiết các quy trình thực nghiệm và kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu, bao gồm quy trình tổng hợp vật liệu nano, các phương pháp đặc trưng cấu trúc, hình thái, tính chất từ và quang, nguyên lý của các phép đo, cũng như các phương pháp đánh giá độc tính và hiệu quả tương phản MRI/CT *in vitro* và *in vivo*. Các nội dung này là cơ sở cho việc phân tích và biện luận các kết quả nghiên cứu được trình bày trong các chương tiếp theo.

Chương 3, chương 4 và chương 5: Trình bày các kết quả thu được của luận án và các thảo luận liên quan. Chương 3 trình bày các kết quả nghiên cứu tổng hợp vật liệu nano tổ hợp Fe_3O_4/Gd_2O_3 cho ứng dụng làm chất tương phản kép T_1-T_2 MRI. Chương 4 trình bày các kết quả nghiên cứu tổng hợp vật liệu nano Bi/Bi_2O_3 kích thước siêu nhỏ cho ứng dụng chẩn đoán hình ảnh CT cùng các đặc trưng cấu trúc, hình thái, và tính chất từ được trình bày, phân tích và biện luận chi tiết. Chương 5 trình bày các kết quả nghiên cứu liên quan đến tổng hợp và các đặc trưng tính chất của hệ hạt nano Bi_2O_3/Gd_2O_3 định hướng ứng dụng làm tác nhân tương phản trong chẩn đoán 2 phương thức MRI/CT.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

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

Phát hiện sớm khối u có ý nghĩa then chốt trong việc cải thiện tiên lượng và hiệu quả điều trị ung thư. Do đó, nâng cao độ nhạy và độ đặc hiệu của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh là một yêu cầu cấp thiết. Các kỹ thuật như MRI và CT, với ưu điểm nổi bật về độ phân giải không gian cao và không xâm lấn, khi được kết hợp với các chất tương phản phù hợp, đã trở thành nền tảng quan trọng trong việc tăng cường khả năng phát hiện, phân loại và theo dõi tiến trình điều trị ung thư.

Trong lâm sàng, các chất tương phản phân tử nhỏ truyền thống vẫn giữ vai trò thiết yếu trong cải thiện chất lượng tín hiệu hình ảnh. Đối với MRI, các chất tương phản dựa trên ion gadolinium (Gd^{3+}), như gadopentetate dimeglumine (Magnevist®) và gadoterate meglumine (Dotarem®) đã được chứng minh có khả năng rút ngắn thời gian hồi phục dọc T_1, từ đó cải thiện độ phân giải mô mềm. Trong khi đó, các chất tương phản chứa iốt như iohexol (Omnipaque®) và iopamidol (Isovue®) thường được sử dụng trong CT do có khả năng hấp thụ tia X cao, làm tăng độ tương phản giữa các mô có mật độ khác nhau. Mặc dù đóng vai trò không thể thiếu, các chất này vẫn tồn tại những hạn chế đáng kể như thời gian lưu thông trong cơ thể ngắn, khả năng tích lũy tại khối u kém, hiệu suất hướng đích thấp, và không có khả năng tích hợp chức năng điều trị.

Trước những hạn chế đó, vật liệu nano đã và đang được phát triển như một thế hệ tác nhân tương phản mới nhờ vào các đặc tính vật lý - hóa học vượt trội. Các hạt nano có kích thước trong khoảng 1-100 nm cho phép xâm nhập sâu vào mô, vượt qua hàng rào sinh học và tích lũy tại vị trí tổn thương thông qua hiệu ứng tăng cường tính thấm và lưu giữ (EPR). Ngoài ra, bề mặt hạt có thể được biến tính với các phối tử nhắm đích, từ đó nâng cao hiệu quả định vị mô bệnh. Các hạt nano cũng có khả năng mang đồng thời tác nhân tương phản, thuốc điều trị và chất chỉ thị cùng lúc, phục vụ đồng thời mục tiêu chẩn đoán và điều trị [11,12].

Một hướng nghiên cứu nổi bật hiện nay là phát triển các hạt nano siêu nhỏ, với kích thước lõi thường dưới 3 nm. Với tỉ lệ nguyên tử bề mặt lớn, các hạt này thể hiện nhiều tính chất lượng tử và hiệu ứng bề mặt nổi bật so với các

hạt nano thông thường, đồng thời cho phép đào thải qua thận, hạn chế tích lũy dài hạn trong cơ thể và giảm thiểu độc tính hệ thống [13]. Những ưu điểm này đặc biệt có ý nghĩa trong phát triển chất tương phản cho MRI và CT, vốn yêu cầu mức độ an toàn sinh học cao, khả năng tạo ảnh rõ ràng và thời gian bán thải kiểm soát được.

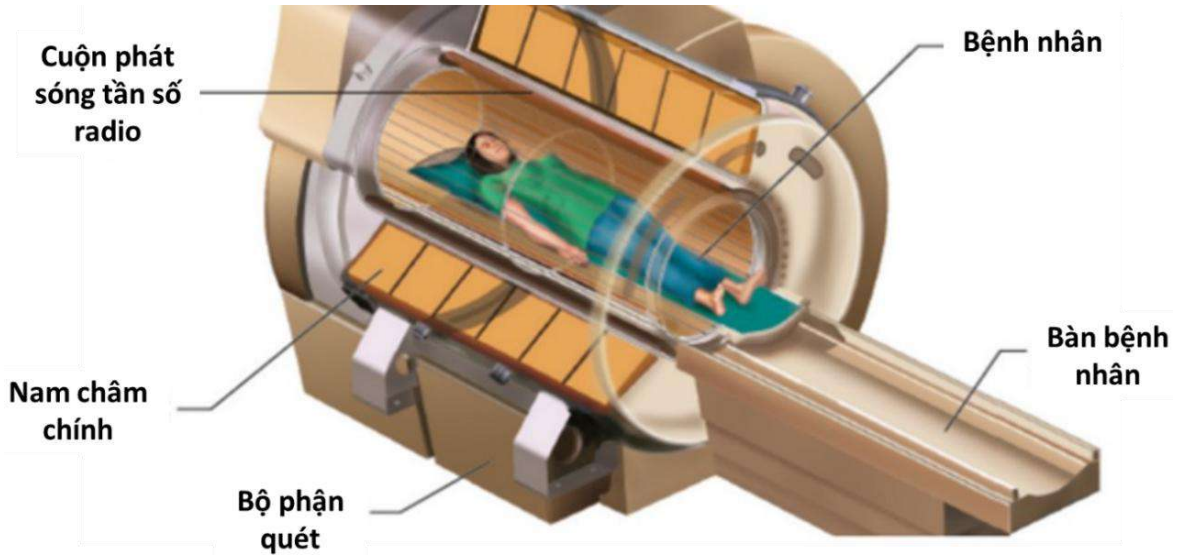
Bên cạnh đó, việc kết hợp các nguyên tố có số nguyên tử cao như gadolinium (Z = 64), bismuth (Z = 83), hoặc vàng (Z = 79) trong cấu trúc hạt nano còn giúp tăng khả năng hấp thụ tia X, từ đó cải thiện chất lượng ảnh CT. Đồng thời, sự hiện diện của các ion có mômen từ cao như Gd^{3+} hay Fe^{3+} giúp nâng cao độ tương phản tín hiệu trong ảnh MRI. Do đó, việc phát triển các hệ nano lai với sự kết hợp nhiều loại vật liệu chức năng trên một nền tảng đang là hướng đi đầy hứa hẹn để tối ưu hóa chất lượng ảnh, đồng thời giảm liều sử dụng và nguy cơ độc tính hệ thống.

Qua các phân tích ở trên cho thấy việc phát triển các chất tương phản nano, đặc biệt là các hạt nano siêu nhỏ và hệ nano lai/tổ hợp, đang mở ra triển vọng cách mạng cho lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh y học và điều trị ung thư. Không chỉ dừng lại ở việc tăng cường tín hiệu và độ nhạy phát hiện, các nền tảng nano còn hướng đến vai trò đa chức năng như mang thuốc, theo dõi *in vivo*, và điều trị trúng đích, góp phần thúc đẩy phát triển các chiến lược điều trị ung thư cá thể hóa, hiệu quả và an toàn hơn trong tương lai.

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

1.2.1. Nguyên lý chụp ảnh MRI

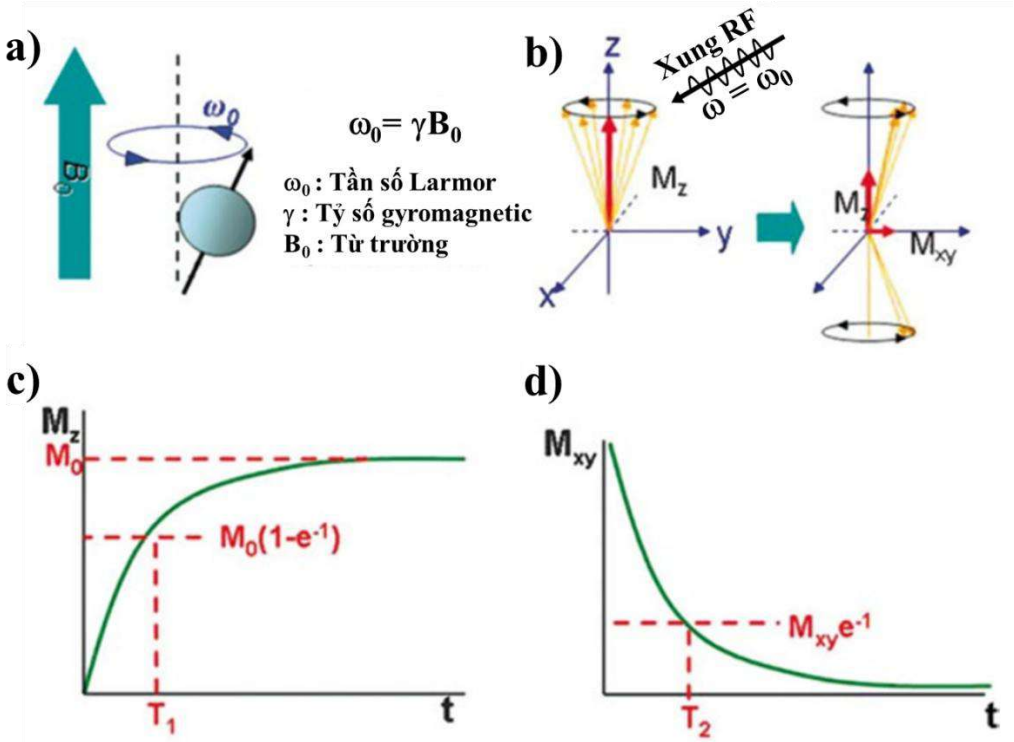
Chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) là một trong những kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh tiên tiến và quan trọng nhất hiện nay trong y học hiện đại. Ưu điểm nổi bật của MRI nằm ở khả năng cung cấp hình ảnh ba chiều với độ phân giải không gian cao, độ tương phản mô mềm vượt trội, và đặc biệt là không sử dụng bức xạ ion hóa, giúp giảm thiểu rủi ro cho người bệnh trong quá trình khảo sát lặp lại nhiều lần [14]. Với khả năng thâm nhập sâu và khảo sát chi tiết các cấu trúc mô mềm như não, tim, gan, cột sống hay khớp, MRI đã trở thành công cụ không thể thiếu trong chẩn đoán và theo dõi nhiều bệnh lý phức tạp.



Hình 1.1. Hình ảnh cấu tạo thiết bị chụp MRI [14].

Kỹ thật chụp ảnh cộng hưởng từ MRI dựa trên nguyên lý cộng hưởng từ hạt nhân - đó là việc các hạt nhân nguyên tử có mômen từ (chẳng hạn như proton của nguyên tử hydro) hấp thụ năng lượng từ sóng vô tuyến (RF) khi được đặt trong một từ trường tĩnh có cường độ mạnh (B_0). Khi các hạt nhân được kích thích bởi sóng RF vuông góc với B_0 và có tần số đúng bằng tần số cộng hưởng riêng của chúng (tần số Larmor, $\omega_0 = \gamma B_0$, trong đó ω_0 là tần số góc, γ là tỷ số từ quay), chúng chuyển sang trạng thái năng lượng cao. Khi sóng RF ngừng tác động, các hạt nhân sẽ dần trở về trạng thái cân bằng ban đầu, quá trình này đi kèm với việc phát ra tín hiệu điện từ có thể thu nhận và chuyển đổi thành hình ảnh.

Hạt nhân được sử dụng phổ biến nhất trong MRI là proton (^1H), do chúng có mặt dồi dào trong nước và chất béo – hai thành phần chủ yếu trong các mô sinh học. Mặc dù mômen từ của một proton đơn lẻ rất nhỏ (xấp xỉ $1,5 \times 10^{-3}$ lần mômen từ của electron), nhưng với mật độ rất cao trong cơ thể (khoảng 6×10^{19} proton/mm^3 nước), tín hiệu tổng hợp thu được là đủ lớn để tạo nên hình ảnh có độ phân giải cao. Trong trạng thái không có từ trường ngoài, các mômen từ của các proton định hướng ngẫu nhiên và triệt tiêu lẫn nhau. Khi được đưa vào từ trường tĩnh B_0, chúng phân cực dọc theo hai hướng cùng chiều và ngược chiều với B_0, trong đó số proton ở trạng thái năng lượng thấp chiếm ưu thế. Chính sự chênh lệch nhỏ này tạo ra mômen từ thuần, là cơ sở để tạo tín hiệu cộng hưởng từ.



Hình 1.2. Nguyên lý chụp cộng hưởng từ (MRI): (a) Tiến động Larmor, (b) sự thay đổi từ hóa của các spin sau khi kích thích bằng xung RF, (c) quá trình hồi phục T_1 và (d) quá trình hồi phục T_2 [15].

Quá trình kích thích và hồi phục của các proton được mô tả thông qua hai thông số thời gian chính là thời gian hồi phục dọc (T_1) và thời gian hồi phục ngang (T_2) như được minh họa trong Hình 1.2 [15]. T_1 được xác định là thời gian để mô men từ hóa dọc M_z phục hồi khoảng 63 % giá trị ban đầu (trước khi có xung RF) và được quyết định bởi tương tác spin của proton với môi trường xung quanh (tương tác spin-lattice). Trong khi đó, T_2 mô tả sự suy giảm của thành phần ngang M_{xy} do sự tương tác lẫn nhau giữa các spin của các proton với nhau (tương tác spin-spin). T_2 được xác định là khoảng thời gian để mô men từ hóa ngang M_{xy} suy giảm còn 37 % giá trị ban đầu sau khi ngắt xung RF.

Chính sự khác biệt về T_1 và T_2 giữa các loại mô khác nhau trong cơ thể giúp tạo nên độ tương phản đặc trưng trong hình ảnh MRI. Ví dụ, mô mỡ và mô não trắng thường có T_1 ngắn hơn mô não xám hoặc mô tổn thương, từ đó cho hình ảnh sáng hơn trong chuỗi xung trọng T_1 (T_1W).

Một yếu tố sinh học quan trọng khác ảnh hưởng đến tín hiệu MRI là trạng thái của nước trong mô, cụ thể là nước tự do và nước liên kết [14]. Nước tự do di chuyển nhanh, ít tương tác với các đại phân tử sinh học, do đó có thời gian T_1 và T_2 dài. Ngược lại, nước liên kết bị giới hạn bởi cấu trúc mô xung quanh

và tương tác mạnh với protein hoặc lipid, dẫn đến thời gian hồi phục ngắn hơn. Do đó, tỷ lệ nước liên kết và nước tự do trong một mô là yếu tố quyết định độ sáng tối của mô đó trên ảnh MRI. Những khác biệt tinh tế này chính là cơ sở để MRI không chỉ cung cấp hình ảnh giải phẫu mà còn đánh giá được đặc tính sinh hóa và mô học của mô.

Tín hiệu MRI được tạo ra nhờ sự hấp thụ năng lượng từ xung RF và sự giải phóng năng lượng trong quá trình hồi phục. Để tạo ra hình ảnh không gian, MRI sử dụng thêm các gradient từ trường theo ba trục không gian, cho phép xác định chính xác vị trí của tín hiệu phát ra từ từng voxel (khối thể tích ảnh nhỏ nhất). Khi kết hợp với các thuật toán tái tạo ảnh tiên tiến, hệ thống MRI có thể tạo ra các lát cắt chi tiết với độ phân giải lên đến hàng trăm micron, phù hợp cho nhiều ứng dụng chẩn đoán lâm sàng và nghiên cứu tiền lâm sàng.

Tuy nhiên, độ nhạy của MRI vẫn là một thách thức lớn, đặc biệt trong việc phát hiện các tổn thương nhỏ, giai đoạn sớm hoặc có tín hiệu yếu. Để khắc phục điều này, các chất tương phản MRI đã được phát triển nhằm tăng độ tương phản giữa các mô khác nhau. Chẳng hạn như các chất tương phản chứa gadolinium (Gd^{3+}) hoạt động bằng cách tương tác với nước liên kết, làm rút ngắn thời gian T_1 và/hoặc T_2 của mô đích, từ đó làm nổi bật vùng tổn thương hoặc cấu trúc bất thường trên ảnh MRI.

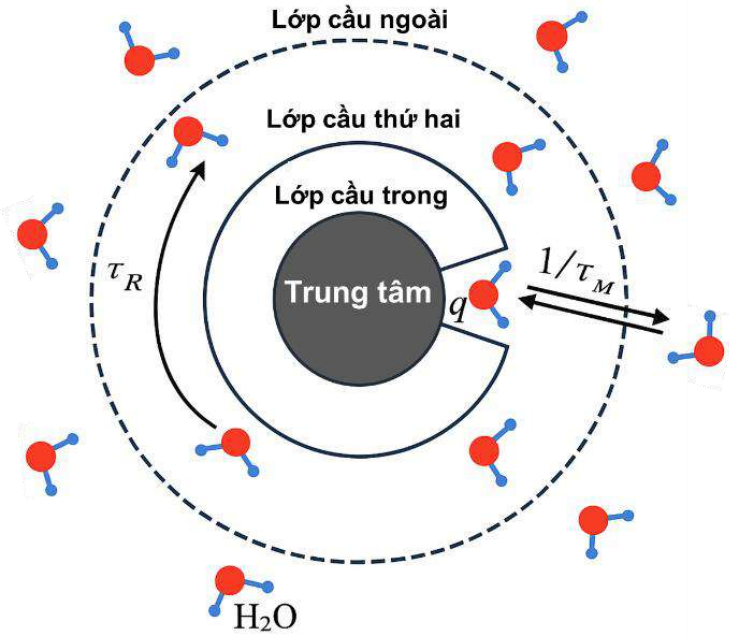
Với sự phát triển không ngừng của công nghệ phần cứng, kỹ thuật xung RF, cùng với ứng dụng của vật liệu nano làm chất tương phản, MRI đang ngày càng trở thành một công cụ chẩn đoán – trị liệu toàn diện, khẳng định vai trò trung tâm của MRI trong y học chính xác và cá thể hóa hiện đại.

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

Để nâng cao độ nhạy và khả năng phân giải mô trong chẩn đoán hình ảnh bằng cộng hưởng từ, việc sử dụng các chất tương phản đã trở thành một công cụ không thể thiếu. Những chất này đóng vai trò quyết định trong việc khuếch đại sự khác biệt tín hiệu giữa các vùng mô sinh học, từ đó giúp làm nổi bật các cấu trúc bệnh lý hoặc các đặc điểm sinh lý đặc thù mà hình ảnh MRI thông thường không thể hiện rõ. Cơ chế hoạt động của các chất tương phản liên quan đến việc rút ngắn thời gian hồi phục của các proton trong nước, từ đó thay đổi cường độ tín hiệu ghi nhận được trong ảnh MRI. Khi được đưa vào cơ thể, các chất tương phản làm thay đổi từ trường cục bộ, dẫn tới thay đổi (rút ngắn)

thời gian hồi phục dọc (T_1) và/hoặc hồi phục ngang (T_2) của proton, dẫn đến sự biến đổi cường độ tín hiệu ghi nhận được trong ảnh MRI.

Hiệu ứng tăng tương phản chủ yếu phát sinh từ sự tương tác giữa các chất tương phản có tính chất thuận từ hoặc siêu thuận từ với các proton của phân tử nước xung quanh. Các tương tác này diễn ra trong ba vùng không gian chính như được minh họa trong Hình 1.3 [16]. Thứ nhất là vùng lớp cầu trong, nơi các phân tử nước liên kết trực tiếp với ion kim loại (tâm thuận từ/siêu thuận từ) có mômen từ cao, đóng vai trò quan trọng trong việc truyền năng lượng từ chất tương phản sang các proton nước. Thứ hai là vùng lớp cầu thứ hai, bao gồm các phân tử nước tương tác yếu hơn thông qua liên kết hydro với nhóm chức của chất tương phản. Thứ ba là lớp cầu ngoài, nơi các phân tử nước không liên kết nhưng vẫn chịu ảnh hưởng bởi từ trường cục bộ do chất tương phản tạo ra trong môi trường xung quanh. Cường độ và phạm vi của hiệu ứng từ trong ba vùng này quyết định hiệu quả tăng cường tín hiệu, đồng thời cũng ảnh hưởng đến mức độ an toàn và đặc tính dược động học của chất tương phản.



Hình 1.3. Sơ đồ minh họa cấu trúc và các vùng tương tác của chất tương phản MRI gồm tâm thuận từ/siêu thuận từ (*trung tâm*), lớp cầu trong, lớp cầu thứ hai và lớp cầu ngoài [16].

Hiện nay, các chất tương phản MRI được phân loại thành hai nhóm chính dựa trên cơ chế thay đổi tín hiệu là tác nhân tương phản T_1 và tác nhân tương phản T_2. Các chất tương phản T_1, hay còn gọi là chất tương phản dương, có khả năng làm giảm thời gian hồi phục dọc T_1 của proton nước, từ đó tăng cường độ

tín hiệu và làm sáng các vùng mô chứa chất trên ảnh MRI [17]. Các chất tương phản này thường có mômen từ thấp hơn, ít gây nhiễu trường từ cục bộ nhưng có khả năng tạo tương tác thuận từ hiệu quả ở cấp phân tử. Ngược lại, chất tương phản T_2, còn gọi là chất tương phản âm, hoạt động chủ yếu bằng cách làm giảm thời gian hồi phục ngang T_2, gây mất đồng bộ pha giữa các proton và tạo ra vùng tối trong ảnh [18,19]. Những chất này thường mang đặc tính siêu thuận từ, gây ra sự biến thiên mạnh của từ trường cục bộ, làm tăng tốc độ mất pha và giảm cường độ tín hiệu.

Hiệu quả của chất tương phản được định lượng thông qua độ hồi phục dọc và ngang, ký hiệu là r_1 và r_2, được xác định thông qua độ dốc của đường thẳng biểu diễn mối quan hệ giữa nghịch đảo thời gian hồi phục ($1/T_i$) và nồng độ chất tương phản. Mối quan hệ này tuân theo phương trình:

$$\frac{1}{T_i} = \frac{1}{T_{i0}} + r_i C \qquad (1.1)$$

trong đó T_i và T_{i0} là thời gian hồi phục khi có và không có chất tương phản, C là nồng độ chất (mM). Tỷ lệ r_2/r_1 là một thông số quan trọng để phân loại tác nhân tăng tương phản: nếu r_2/r_1 nhỏ hơn 2, chất đó được xem là tác nhân T_1; ngược lại, nếu tỷ lệ này lớn hơn 10, chất sẽ có hiệu ứng tương phản T_2 rõ rệt.

Hiệu suất và cơ chế tăng cường tín hiệu của các chất tương phản chịu ảnh hưởng mạnh bởi đặc điểm hóa học và cấu trúc của vật liệu, cũng như các yếu tố vật lý liên quan đến động học phân tử. Đối với các chất tương phản T_1, ba thông số then chốt cần tối ưu hóa gồm: số lượng phân tử nước liên kết trực tiếp với ion kim loại (q), thời gian lưu trú của nước tại vùng tương tác (τ_m), và thời gian quay phân tử (τ_r) [20,21]. Việc tăng τ_r nghĩa là làm chậm chuyển động quay của hệ phân tử giúp gia tăng hiệu ứng tương tác từ, từ đó nâng cao độ hồi phục dọc của proton. Đồng thời, q càng lớn cho phép nhiều proton được tác động trực tiếp hơn, trong khi việc điều chỉnh thời gian τ_m để proton lưu lại trong vùng từ trường cục bộ cũng đóng vai trò quan trọng. Mối quan hệ định lượng giữa các thông số này có thể được mô tả bằng công thức sau:

$$r_1 = \frac{C.q}{T_{1m} + \tau_m} \qquad (1.2)$$

trong đó C là nồng độ mol của ion kim loại; T_{1m} là thời gian hồi phục dọc của proton trong phân tử nước liên kết trực tiếp, và phụ thuộc vào τ_r theo biểu thức:

$$\frac{1}{T_{1m}} \propto \frac{\tau_r}{1 + (\omega_I \tau_r)^2} \qquad (1.3)$$

với ω_i là tần số Larmor của proton.

Như vậy, việc điều chỉnh hợp lý ba thông số q, τ_m và τ_r đóng vai trò quan trọng trong việc thiết kế các hệ chất tương phản T_1 hiệu quả, đặc biệt là trong các hệ vật liệu nano có khả năng kiểm soát linh hoạt cấu trúc và động học phân tử.

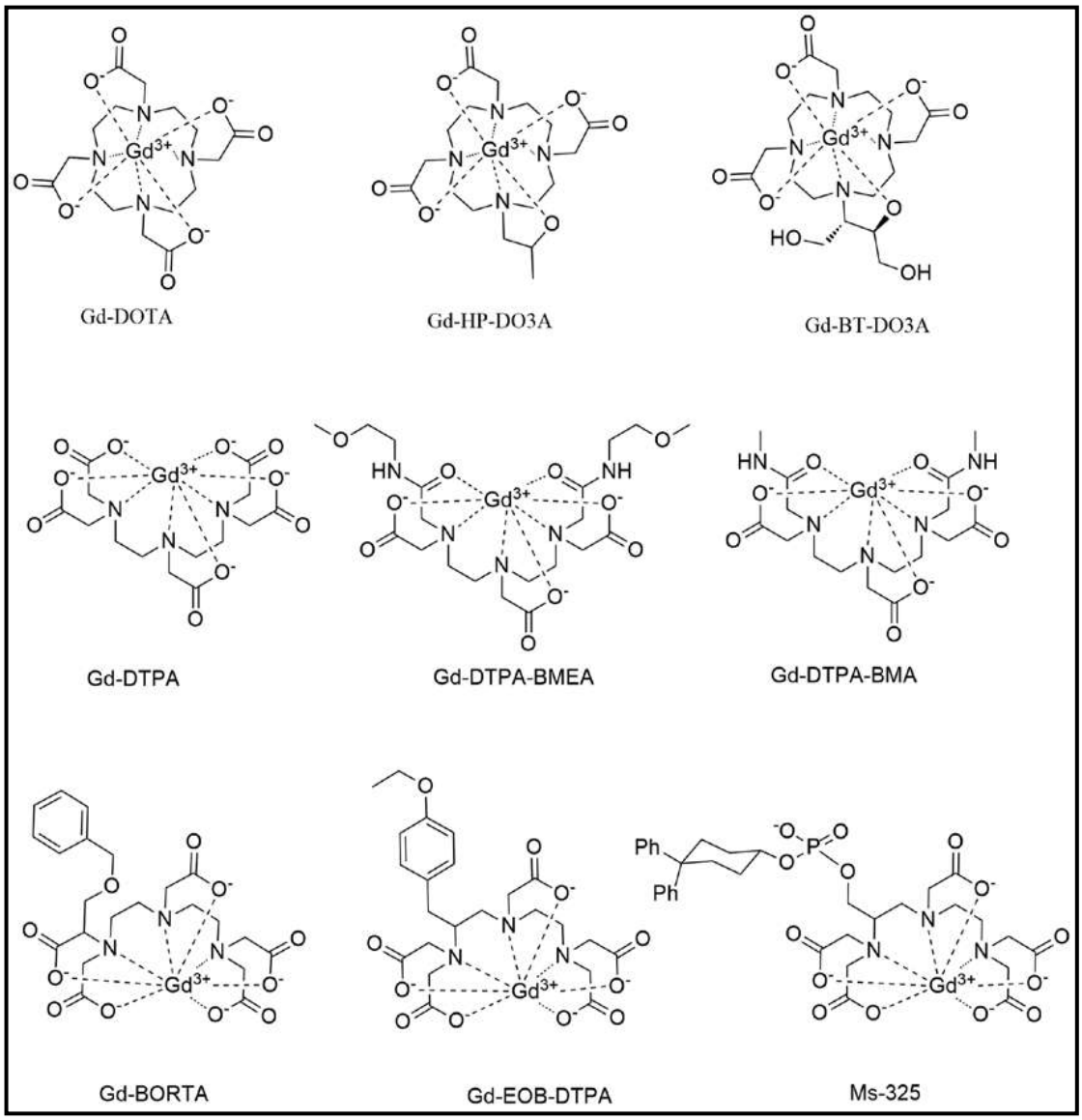
Ngược lại, đối với tác nhân T_2, hiệu quả tương phản chủ yếu được quyết định bởi khả năng tạo ra nhiễu từ trường ở cấp độ nano [22]. Sự thay đổi của từ trường cục bộ do các hạt nano từ tính tạo nên lệch pha giữa các mômen từ spin của các proton trong quá trình hồi phục, làm tăng nhanh sự mất đồng bộ tín hiệu và rút ngắn thời gian hồi phục ngang T_2. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian hồi phục T_2 bao gồm tính chất từ của chất tương phản (độ từ hóa), kích thước lõi từ, bán kính hiệu dụng, cũng như độ dày và tính chất lớp phủ bề mặt. Những yếu tố này quyết định mức độ khuếch tán và thẩm thấu của phân tử nước vào gần vùng sinh từ, qua đó điều tiết mức độ nhiễu từ trường mà hệ tạo ra.

1.2.2.1. Chất tương phản T_1

Thông thường, các ion kim loại có mômen từ được tạo nên bởi cả chuyển động quỹ đạo và chuyển động spin của electron. Tuy nhiên, chỉ có mômen từ spin, phát sinh từ các electron chưa ghép đôi, mới có ảnh hưởng trực tiếp đến tốc độ hồi phục dọc (r_1) của proton nước. Do đó, các ion kim loại có giá trị mômen từ spin lớn thường có khả năng tạo ra độ hồi phục cao hơn. Ví dụ như, ion gadolinium Gd^{3+}, với 7 electron 4f chưa ghép đôi có mômen từ spin S = 7/2, và mômen từ hiệu dụng của Gd^{3+} có giá trị đạt tới 7,94 Bohr magneton (μ_B), khiến nó trở thành một trong những trung tâm thuận từ mạnh nhất được biết đến trong hóa học vô cơ ứng dụng y học.

Hiện nay, các chất tương phản dương T_1 được thương mại hóa và sử dụng trong chẩn đoán lâm sàng chủ yếu dưới dạng các phức chất hữu cơ của Gd^{3+} (Gd-chelate). Các hợp chất này sử dụng các phối tử đa càng tạo thành cấu trúc chelat bền vững, cho phép cô lập ion Gd^{3+} trong một mạng lưới hữu cơ ổn định, từ đó hạn chế sự giải phóng ion tự do và giảm độc tính trong cơ thể. Một số ví dụ tiêu biểu bao gồm DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid) sử dụng trong gadopentetate dimeglumine (Magnevist) và DOTA (1,4,7,10-

tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetate sử dụng trong gadoteridol (Prohance) và gadobutrol (Gadovist). Hình 1.4 minh họa cấu trúc phân tử một số chất tương phản dạng phức chất Gd^{3+} sử dụng cho MRI.



Hình 1.4. Cấu trúc phân tử của một số phức chất Gd-chelate trong MRI [23].

Tuy nhiên, một số nghiên cứu gần đây cho thấy liên kết chelat có thể bị phá vỡ trong môi trường sinh học, dẫn đến giải phóng ion Gd^{3+} tự do - một tác nhân gây độc tính cao, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận. Hệ quả nghiêm trọng nhất được biết đến là hội chứng xơ hóa hệ thống thận (nephrogenic systemic fibrosis – NSF). Ngoài ra, các tác dụng phụ trên thận và tụy cũng đã được ghi nhận trong một số nghiên cứu lâm sàng [24]. Vì vậy, việc sử dụng các chất tương phản Gd-chelate đã bị hạn chế hoặc chống chỉ định cho bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về thận, và khuyến nghị sử dụng liều thấp nhất thể trong trường hợp phải sử dụng để giảm thiểu nguy cơ tích lũy ion Gd^{3+} [25]. Ngoài ra, một

trong những hạn chế lớn nhất của các chất tương phản Gd^{3+} truyền thống là tốc độ hồi phục thấp do chỉ chứa một tâm thuận từ trên mỗi phân tử, dẫn đến nhu cầu sử dụng liều cao hơn để đạt được tín hiệu mong muốn, từ đó làm tăng nguy cơ độc tính và chi phí chẩn đoán [26].

Trước những bất cập này, việc phát triển các chất tương phản T_1 thế hệ mới có cấu trúc nano đã trở thành hướng đi đầy triển vọng. Các hạt nano từ tính chứa các nguyên tố chuyển tiếp như Fe, Co, tiêu biểu là Fe_3O_4 (magnetite) hoặc hợp kim CoPt, được khai thác do khả năng điều chỉnh tính chất từ thông qua việc kiểm soát kích thước và cấu trúc hạt. Các hạt này thường được phủ lớp polyme sinh học như chitosan, dextran hoặc PMAO để tăng tính tương thích sinh học, hạn chế tích lũy và tăng khả năng đào thải khỏi cơ thể sau khi thực hiện chức năng chẩn đoán [27].

Bên cạnh các hệ hạt nano từ tính, các vật liệu nano chứa Gd^{3+} cũng được nghiên cứu ứng dụng rộng rãi làm chất tương phản. Các dạng vật liệu như oxit Gd_2O_3 [28,29], muối florua GdF_3, $NaGdF_4$ [30,31] hay các hệ pha tạp Gd^{3+} [32], đã được chứng minh có hiệu quả tương phản T_1 tốt. Trong nhóm này, nano Gd_2O_3 được đánh giá là một trong những ứng cử viên tiềm năng thay thế các phức chất Gd-chelat truyền thống trong chụp ảnh MRI. Các hạt nano Gd_2O_3 có cấu trúc mạng tinh thể ổn định, chứa mật độ cao các ion Gd^{3+} trên bề mặt, tạo điều kiện thuận lợi cho sự hydrat hóa của phân tử nước – yếu tố quan trọng trong việc rút ngắn thời gian T_1. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng giá trị độ hồi phục r_1 của các hạt nano Gd_2O_3 cao hơn rất nhiều so với các phức chất chelat Gd^{3+} thông thường [33,34]. Điều này đồng nghĩa với việc có thể sử dụng liều lượng thấp hơn nhưng vẫn đạt hiệu quả hình ảnh mong muốn, qua đó giảm nguy cơ gây độc toàn thân và chi phí điều trị. Ngoài ra, cấu trúc tinh thể bền vững của hạt nano Gd_2O_3 cũng giúp kiểm soát tốt hơn quá trình giải phóng ion Gd^{3+} vào mô, qua đó giảm đáng kể nguy cơ độc tính đối với cơ thể [35].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy các hạt nano Gd_2O_3 có kích thước 1-3 nm đang đang thu hút sự quan tâm nghiên cứu trong ứng dụng lâm sàng. Nhờ kích thước siêu nhỏ, các hạt nano Gd_2O_3 có khả năng phân bố đồng đều tại các cơ quan trong cơ thể và dễ dàng đào thải qua thận, giúp giảm độc tính đối với cơ thể. Về mặt cơ chế, kích thước nhỏ đóng vai trò then chốt trong việc cải thiện tốc độ hồi phục dọc r_1, qua đó ảnh hưởng trực tiếp đến độ tương phản ảnh

T_1. Gang Ho Lee và cộng sự đã nghiên cứu tổng hợp thành công hạt nano gadolinium oxit (Gd_2O_3) có độ đơn phân tán cao, kích thước hạt trung bình từ 1-3 nm, phân tán tốt trong nước bằng phương pháp polyol. Quy trình tổng hợp một bước cho phép tạo ra các hạt nano Gd_2O_3 thuận từ, được bọc bởi các phối tử ưa nước và tương thích sinh học. Các hạt nano Gd_2O_3 thu được cho thấy hiệu ứng tương phản lý tưởng trong chụp ảnh MRI trọng T_1 [36]. Ngoài ra, nhóm tác giả cũng phát triển các hạt nano Gd_2O_3 siêu nhỏ (~1 nm) được phủ bề mặt bằng axit D-glucuronic, và chứng minh rằng chúng không gây độc *in vitro*, có khả năng đào thải qua thận và hạn chế tích lũy dài hạn trong các cơ quan nội tạng. Đặc biệt, khi áp dụng trên mô hình chuột mang khối u não, các hạt này cho thấy khả năng tăng cường tín hiệu ảnh T_1 *in vivo* rõ nét tại vùng khối u, mở ra triển vọng ứng dụng trong chẩn đoán hình ảnh ung thư hệ thần kinh trung ương.

1.2.2.2. Chất tương phản T_2

Khác với chất tương phản T_1, các chất tương phản T_2 hoạt động bằng cách rút ngắn thời gian hồi phục ngang T_2, qua đó làm giảm cường độ tín hiệu MRI. Do đó, trên ảnh chụp T_2, các vùng có mặt chất tương phản sẽ xuất hiện tối hơn so với các mô xung quanh. Hiệu quả của chất tương phản T_2 được định lượng thông qua thông số độ hồi phục ngang (r_2), tỷ lệ thuận với bình phương mômen từ hiệu dụng (μ_{eff}) của ion kim loại tạo nên chất tương phản. Trong số các ion đất hiếm, dysprosim (Dy^{3+}) hiện là ion có mômen từ cao nhất (μ_{eff} =10,65 μ_B), tiếp theo là holmium (Ho^{3+}) với μ_{eff} = 10,61 μ_B. Nhờ đặc tính từ mạnh, Dy^{3+} và Ho^{3+} được xem là ứng viên tiềm năng cho việc phát triển các chất tương phản T_2 hiệu suất cao.

Chính nhờ các đặc tính này, trong thập kỷ qua, các vật liệu nano dựa trên Dy^{3+} và Ho^{3+} đã thu hút sự quan tâm đáng kể trong cộng đồng khoa học, đặc biệt là trong các ứng dụng đòi hỏi độ phân giải không gian cao dưới từ trường cực mạnh [37]. Trong số các hạt nano Ln_2O_3 (Ln = Eu, Gd, Dy, Ho hoặc Er), các hạt Dy_2O_3 bọc bởi axit glucuronic cho thấy giá trị r_2 vượt trội nhất, nhờ hiệu ứng tăng cường tương tác từ và khả năng gắn kết sinh học tốt. Ngược lại, Gd_2O_3 trong cùng nhóm vật liệu lại nổi bật với giá trị r_1 cao, phù hợp hơn cho vai trò chất tương phản dương T_1.

Bên cạnh các nguyên tố đất hiếm, sắt (Fe) là nguyên tố được đặc biệt ưa

chuộng trong y sinh do có mặt tự nhiên trong cơ thể dưới các dạng như hemoglobin, ferritin và transferrin. Sắt đóng vai trò thiết yếu trong nhiều quá trình sinh lý như hô hấp tế bào, vận chuyển oxy và xử lý oxy hóa khử. Các hạt nano oxit sắt như Fe_3O_4 (magnetite), γ-Fe_2O_3 (maghemite), hoặc $Fe@Fe_3O_4$, $MnFe_2O_4$ đã được nghiên cứu và ứng rộng rãi trong chụp ảnh MRI T_2 [38]. Các hạt nano này có khả năng gây ra từ trường không đồng nhất ở mức độ cục bộ, làm lệch pha giữa các spin của các proton do tương tác spin-spin, từ đó rút ngắn thời gian T_2 và tăng độ tương phản âm trên ảnh chụp.

Một điểm đáng chú ý là ion Fe^{3+} (S = 5/2, L = 0, J = 5/2) với 5 electron chưa ghép đôi không chỉ có khả năng tạo hiệu ứng T_2 mà còn có thể đóng vai trò là chất tương phản T_1, tùy thuộc vào cấu trúc vật liệu và kích thước hạt [39,40]. Cụ thể, hạt nano oxit sắt với kích thước <10 nm thường có nhiều ion Fe^{3+} phân bố trên bề mặt, tạo nên mômen từ nhỏ nhưng lại hỗ trợ hiệu quả việc rút ngắn đáng kể thời gian T_2, đồng thời tăng cường tín hiệu T_1, nhờ vào khả năng hydrat hóa proton tốt hơn [41]. Ngược lại, hạt có kích thước >10 nm thường có từ tính mạnh hơn, nhưng hiệu ứng hồi phục lại chủ yếu phụ thuộc vào mức độ khuếch tán nước xung quanh thay vì mật độ ion bề mặt [42].

Cho đến nay, có năm loại chất tương phản trên cơ sở hạt nano oxit sắt được chấp thuận sử dụng cho MRI trong lâm sàng [43]. Các sản phẩm này là Feridex (hạt nano Fe_2O_3 bọc dextran), Resovist (hạt nano Fe_3O_4 bọc cacbodextran), Combidex (hạt nano Fe_3O_4 bọc dextran), Gastromark (hạt nano Fe_3O_4 bọc siloxane) và Faraheme (hạt nano Fe_3O_4 bọc carboxyhydrate). Các hệ vật liệu này sở hữu từ độ bão hòa cao và hiệu ứng siêu thuận từ mạnh, góp phần rút ngắn thời gian hồi phục ngang T_2 và tạo tín hiệu tối rõ rệt, đặc biệt hiệu quả trong phát hiện tổn thương gan, hạch bạch huyết và mô viêm.

Tuy nhiên, chất tương phản T_2 vẫn tồn tại một số hạn chế. Tín hiệu tối tạo ra có thể dễ bị nhầm lẫn với các hiện tượng sinh lý hoặc bệnh lý khác như vôi hóa, tụ khí, xuất huyết, hoặc huyết khối, gây sai lệch trong phân tích hình ảnh [44]. Ngoài ra, từ tính cao của các hạt nano oxit sắt có thể gây nhiễu loạn từ trường cục bộ, làm mờ ranh giới tổn thương và phóng đại kích thước vùng đánh dấu, ảnh hưởng đến độ chính xác của phép đo [45]. Do đó, trong nhiều trường hợp lâm sàng, chất tương phản dương T_1 thường được ưu tiên sử dụng hơn T_2, đặc biệt khi yêu cầu độ chính xác cao trong đánh giá mô mềm.

1.2.2.3. Chất tương phản kép T_1-T_2

Các chất tương phản MRI truyền thống phần lớn được thiết kế để hoạt động hiệu quả trong một chế độ chụp ảnh duy nhất, hoặc T_1 (tín hiệu dương) hoặc T_2 (tín hiệu âm). Dù mỗi loại đều có những ưu điểm và ứng dụng riêng biệt, chúng cũng tồn tại những hạn chế nhất định, đặc biệt trong bối cảnh chẩn đoán các tổn thương nhỏ, sâu hoặc ở các vùng có nhiều tạo tác ảnh [46]. Trong các trường hợp như vậy, việc chỉ dựa vào một cơ chế tương phản đơn lẻ có thể dẫn đến kết quả chẩn đoán không rõ ràng hoặc sai lệch.

Xuất phát từ nhu cầu nâng cao độ chính xác và tin cậy trong chẩn đoán hình ảnh, các nhà nghiên cứu đã phát triển các chất tương phản kép T_1-T_2 đã được phát triển nhằm tạo ra hiệu ứng tương phản đồng thời ở cả hai chế độ T_1 và T_2. Sự kết hợp này không chỉ tận dụng được ưu điểm riêng của từng cơ chế tương phản, mà còn khắc phục được các hạn chế khi sử dụng riêng lẻ. Ngoài ra, tín hiệu đồng thời từ hai chế độ T_1-T_2 giúp tự xác nhận kết quả hình ảnh, làm tăng độ tin cậy khi phân tích dữ liệu MRI, điều này đặc biệt hữu ích trong chẩn đoán các tổn thương phức tạp hoặc khuất lấp [47].

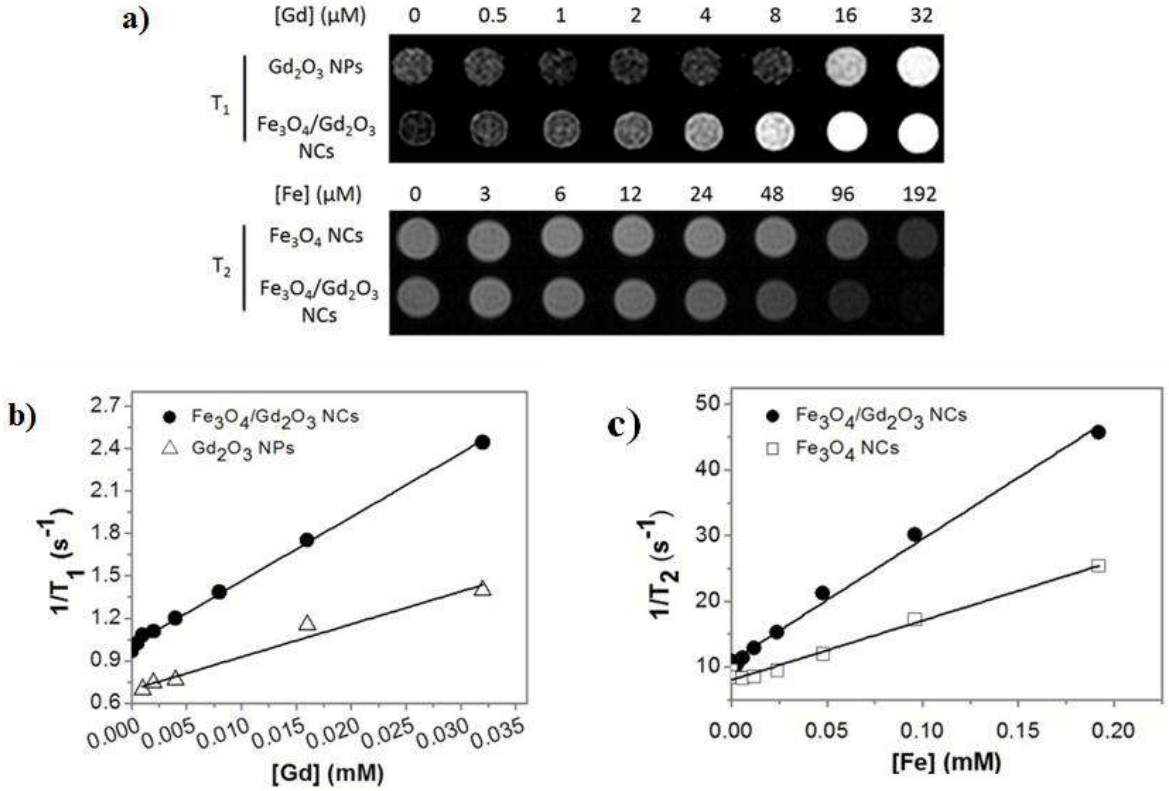
Tuy nhiên, việc thiết kế và tổng hợp các hệ vật liệu tương phản kép T_1-T_2 lại đặt ra nhiều thách thức. Một hệ vật liệu lý tưởng phải duy trì được tính chất tương phản cao cho cả hai cơ chế T_1 và T_2 nhưng không xảy ra hiện tượng triệt tiêu lẫn nhau, đồng thời phải có kích thước, đặc tính bề mặt và đặc tính sinh học tối ưu để lưu thông hiệu quả trong hệ tuần hoàn và tương thích sinh học cao.

Một trong những hướng tiếp cận phổ biến là tích hợp các ion kim loại có khả năng tăng tương phản T_1 (như Gd^{3+}) với các vật liệu tương phản T_2 điển hình như Fe_3O_4. Trong số này, các hệ vật liệu Fe_3O_4 kết hợp với phức chất Gd^{3+} được xem là phương án triển vọng, giúp tạo ra hiệu ứng tương phản kép trong cùng một hạt nano [48]. Tuy nhiên, các hệ vật liệu này thường có kích thước thủy động học (DLS) lớn (73–100 nm), làm giảm khả năng phân bố đều trong mô và ảnh hưởng tiêu cực đến khả năng lưu thông trong máu, cũng như độ bền của hệ trong môi trường sinh học. Một vấn đề khác là nguy cơ giải phóng ion Gd^{3+} tự do, vốn đã được ghi nhận có liên quan đến các tác dụng phụ nghiêm trọng, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.

Để vượt qua các trở ngại trên, các nhà khoa học đã nghiên cứu các cấu

trúc nano lai dạng lõi-vỏ, trong đó Fe_3O_4 đóng vai trò là lõi mang tương phản âm T_2, và lớp phủ ngoài Gd_2O_3 nhằm tăng tương phản dương T_1. Một ví dụ điển hình được thực hiện bởi Gaolin Liang và cộng sự [49], trong đó tác giả đã tổng hợp thành công hệ vật liệu $Fe_3O_4@Gd_2O_3$ với lõi Fe_3O_4 đảm nhiệm vai trò tạo tương phản T_2, trong khi lớp phủ mỏng Gd_2O_3 bao quanh giúp nâng cao hiệu quả tương phản T_1.

Để đánh giá hiệu quả của hệ vật liệu này, nhóm tác giả đã thực hiện chụp ảnh MRI *in vitro* trên thiết bị MRI cường độ1,5 Tesla. Kết quả cho thấy, các hạt nano $Fe_3O_4@Gd_2O_3$ tạo ra hiệu ứng tương phản rõ nét ở cả chế độ T_1 và T_2, vượt trội hơn so với mẫu đối chứng là hạt nano đơn lẻ Gd_2O_3 siêu nhỏ (2,7 ± 0,6 nm) và Fe_3O_4 đơn lẻ (Hình 1.5a). Cụ thể, hệ nano lai này có giá trị r_1 = 45,24 ± 0,8 $mM^{-1}s^{-1}$ và r_2 = 186,51 ± 5,8 $mM^{-1}s^{-1}$, cao hơn gấp đôi so với giá trị tương ứng của Gd_2O_3 (r_1 = 23,16 ± 2,2 $mM^{-1}s^{-1}$) và Fe_3O_4 (r_2 = 93,27 ± 2,6 $mM^{-1}s^{-1}$) (Hình 1.5b). Những kết quả này cho thấy tiềm năng to lớn của vật liệu $Fe_3O_4@Gd_2O_3$ trong ứng dụng chẩn đoán ảnh đa chế độ MRI.



Hình 1.5. Hiệu ứng tương phản MRI *in vitro* của hệ nano lai $Fe_3O_4@Gd_2O_3$ so với các hệ Gd_2O_3 và Fe_3O_4 đơn lẻ: (a) Ảnh MRI T_1 và T_2 ở các nồng độ Gd và Fe tương ứng, (b) Đồ thị $1/T_1$ theo nồng độ [Gd], (c) Đồ thị $1/T_2$ theo nồng độ [Fe] [49].

Tuy nhiên, các hệ vật liệu lõi–vỏ hiện nay vẫn tồn tại một số thách thức, điển hình như độ từ hóa chưa đủ mạnh, hoặc khả năng điều chỉnh linh hoạt giữa các thông số ảnh T_1 và T_2 còn hạn chế. Đặc biệt, việc gắn các hợp chất chứa Gd ở lớp ngoài của hạt từ có thể bị ảnh hưởng bởi nhiễu từ trường cục bộ, làm suy giảm hiệu quả tương phản T_1 [50].

Để khắc phục vấn đề này, một hướng tiếp cận được đề xuất là pha tạp trực tiếp ion Gd^{3+} vào mạng tinh thể của hạt oxit sắt siêu thuận từ. Cấu trúc này giúp giảm thiểu tương tác từ không mong muốn, tăng cường hiệu ứng từ cục bộ, từ đó nâng cao độ nhạy ảnh T_1 trong khi vẫn duy trì hoặc cải thiện hiệu quả tương phản T_2, tạo nên một chất tương phản MRI kép thực sự hiệu quả [51].

Mặc dù đã đạt được nhiều tiến bộ trong việc thiết kế và tối ưu hóa chất tương phản kép T_1–T_2 dựa trên hợp chất của gadolinium và sắt, các thách thức về tính siêu thuận từ và hiệu quả hồi phục moment từ vẫn tồn tại [52]. Do đó, việc tiếp tục nghiên cứu phát triển các hệ vật liệu tương phản kép MRI có độ nhạy cao, đảm bảo sự cân bằng tối ưu giữa hiệu ứng ảnh T_1 và T_2 và khả năng đáp ứng tức thời là rất quan trọng và vô cùng cần thiết.

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

Chụp cắt lớp vi tính (Computer Tomography – CT) là một kỹ thuật chụp ảnh y học hiện đại, không xâm lấn, sử dụng tia X kết hợp với công nghệ xử lý số nhằm tái tạo hình ảnh chi tiết theo từng lát cắt ngang hoặc toàn bộ cấu trúc ba chiều (3D) của các cơ quan nội tạng trong cơ thể. Nhờ khả năng phân giải cao và độ chính xác vượt trội, CT cho phép phân biệt rõ ràng các mô có mật độ điện tử khác nhau, từ mô mềm như phổi, gan, thận cho đến những mô có mật độ cao như xương hoặc khối u vôi hóa [53]. Nhờ những ưu điểm này, CT đã trở thành một công cụ không thể thiếu trong chẩn đoán, đánh giá bệnh lý cũng như theo dõi điều trị trong lâm sàng hiện đại.

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

Nguyên lý hoạt động của hệ thống CT dựa trên sự suy giảm năng lượng của tia X khi đi xuyên qua các loại mô có mật độ và thành phân nguyên tố khác nhau trong cơ thể. Chùm tia X phát ra từ nguồn sẽ bị hấp thụ hoặc suy yếu ở các mức độ khác nhau tùy theo mật độ, thành phần nguyên tử và độ dày của mô. Các mô có mật độ và số nguyên tử càng cao, như trong trường hợp của xương, hấp thụ tia X mạnh hơn, tạo tín hiệu sáng trên ảnh. Trong khi đó, các

mô mềm như cơ hoặc mạch máu hấp thụ tia X ít hơn, tạo ra vùng xám trên ảnh, còn các khoang chứa khí như phổi gần như không hấp thụ tia X, cho tín hiệu rất tối.

Độ suy giảm tia X được định lượng thông qua hệ số suy giảm tuyến tính (μ), thể hiện khả năng cản tia X của một vật liệu. Hệ số này phụ thuộc vào nhiều yếu tố như mật độ vật chất (ρ), số nguyên tử (Z), năng lượng tia X (E) và khối lượng nguyên tử (A). Mối quan hệ giữa các đại lượng này được biểu diễn bằng công thức:

$$\mu = \frac{\rho Z^4}{AE^3} \qquad (1.4)$$

Hệ số μ tăng mạnh khi số nguyên tử Z tăng, điều này lý giải vì sao các nguyên tố có Z cao như iốt, bari hoặc vàng được sử dụng làm chất tương phản trong CT [54]. Ngược lại, khi năng lượng tia X tăng, khả năng hấp thụ giảm, do hệ số μ tỉ lệ nghịch với E^3. Vì vậy, việc lựa chọn chất tương phản phải được cân nhắc sao cho phù hợp với năng lượng tia X được sử dụng trong máy CT.

Một khái niệm quan trọng liên quan đến hiệu quả hấp thụ tia X là cạnh hấp thụ K (K-edge), được hiểu là mức năng lượng tại đó hệ số hấp thụ tia X của nguyên tử tăng đột ngột, tương ứng với năng lượng ion hóa của electron lớp K. Khi năng lượng tia X tiệm cận hoặc vượt qua K-edge, khả năng hấp thụ tăng mạnh, làm nổi bật các vùng chứa nguyên tố tương ứng. Ví dụ, vàng có K-edge khoảng 80,7 keV; do đó, khi chụp CT trong dải năng lượng này, độ tương phản giữa mô chứa vàng và mô nền được cải thiện đáng kể [55].

Trong quá trình chụp CT, tín hiệu cường độ tia X sau khi xuyên qua cơ thể được ghi nhận từ nhiều góc khác nhau. Dữ liệu này sau đó được xử lý bởi các thuật toán tái tạo hình ảnh, như chiếu ngược có lọc (FBP) hoặc các kỹ thuật lặp hiện đại, để dựng lại hình ảnh cắt lớp 2D hoặc tái tạo 3D chi tiết cấu trúc giải phẫu. Nguyên lý tái tạo ản này tuân theo định luật Beer-Lambert, với công thức:

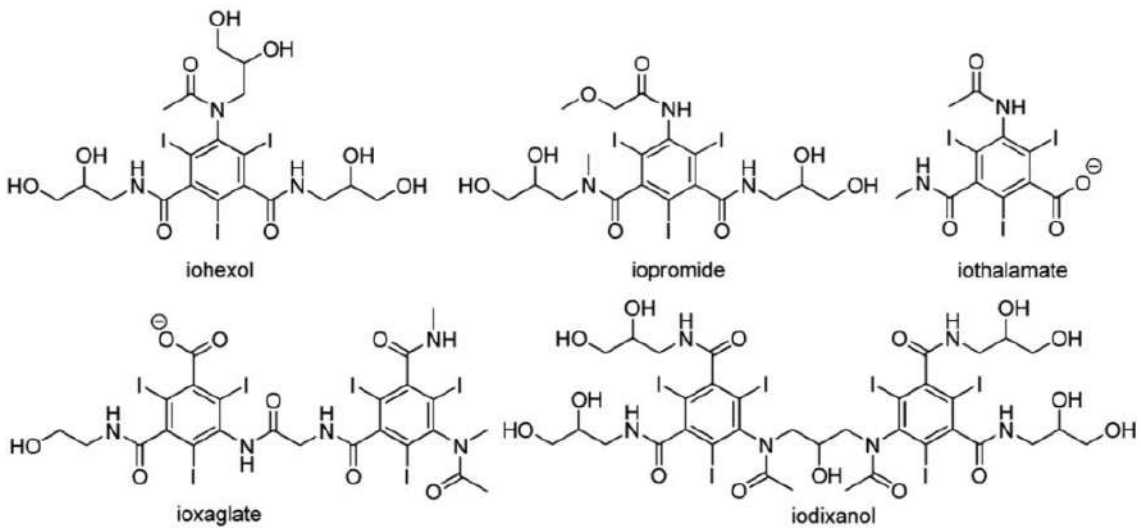
$$I = I_0 . e^{-\mu x} \qquad (1.5)$$

trong đó, I_0 là cường độ tia X ban đầu, I là cường độ sau khi xuyên qua vật liệu, *x* là độ dày của vật liệu, và μ là hệ số suy giảm tia X. Dựa vào sự khác biệt về mức độ suy giảm tia X, máy tính sẽ tái tạo thành hình ảnh cắt lớp chi tiết, phản ánh cấu trúc bên trong cơ thể.

Như vậy, hiệu quả của chụp CT không chỉ phụ thuộc vào cơ chế vật lý cơ bản của tia X mà còn liên quan mật thiết đến đặc tính của chất tương phản, cấu trúc mô và kỹ thuật xử lý ảnh. Trong chẩn đoán lâm sàng hiện đại, CT được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán đột quỵ, tổn thương sọ não, ung thư, bệnh lý tim mạch, tổn thương xương khớp, cũng như theo dõi đáp ứng điều trị. Bên cạnh đó, các hướng nghiên cứu mới như CT năng lượng kép, CT phổ và tích hợp trí tuệ nhân tạo đang mở ra triển vọng phát triển các thế hệ máy chụp hiện đại hơn, với khả năng nâng cao chất lượng ảnh đồng thời giảm liều phóng xạ sử dụng.

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

Trong chẩn đoán hình ảnh bằng CT, việc phân biệt rõ ràng ranh giới giữa các mô liền kề, đặc biệt là các mô mềm, vẫn còn nhiều hạn chế do sự tương đồng về mật độ hấp thụ tia X giữa các mô này. Mặc dù các mô trong cơ thể có sự khác biệt tự nhiên về khả năng hấp thụ/suy giảm tia X, sự khác biệt này thường không đủ lớn để cung cấp hình ảnh chi tiết cho các cấu trúc sâu hoặc tổn thương nhỏ. Do đó, việc sử dụng các chất tương phản là một bước tiến quan trọng nhằm tăng cường độ nhạy, cải thiện tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu (SNR) và hỗ trợ đánh giá chính xác đặc tính hình thái, chức năng của cơ quan và mô bệnh.



Hình 1.6. Cấu trúc phân tử một số chất cản quang lâm sàng dựa trên iốt [55].

Hiện nay, trên thị trường có nhiều loại tương phản (chất cản quang) lâm sàng khác nhau với những ưu, nhược điểm đã được nghiên cứu chi tiết và báo cáo [56,57]. Trong chụp ảnh CT, những chất tương phản được sử dụng phổ biến nhất chủ yếu dựa trên phức chất của iốt (IBCA), một nguyên tố có số nguyên tử cao (Z = 53) với khả năng làm suy giảm tia X khá tốt. Cấu trúc phân tử của một số tác nhân tương phản lâm sàng chứa iot được trình bày trong Hình

1.6. Nhìn chung, hầu hết các chất tương phản này được thiết kế để tăng cường độ tương phản hình ảnh tại các mô hoặc cơ quan đích. Ví dụ, iodixanol thường được sử dụng trong chụp động mạch, trong khi iohexol và iopromide chủ yếu hướng đến chụp ảnh thần kinh trung ương, còn ioxaglate thích hợp cho các ứng dụng chụp toàn thân. Tuy nhiên, các chất tương phản này cũng đi kèm với một số tác dụng phụ không mong muốn như buồn nôn, sốt cao, tụt huyết áp [57], và trong một số trường hợp nghiêm trọng, có thể dẫn đến phản ứng phản vệ gây tử vong. Bên cạnh đó, các phức chất iốt có thời gian lưu thông trong máu rất ngắn, nhanh chóng bị đào thải qua thận. Điều này khiến chúng không phù hợp với các bệnh nhân có vấn đề về chức năng thận [58]. Ngoài ra, hầu hết các chất cản quang iốt hiện nay không có khả năng phân hủy sinh học, và những ảnh hưởng tiềm ẩn của chúng đến môi trường vẫn đang được tranh luận [59].

Trong bối cảnh đó, các hệ chất tương phản dựa trên vật liệu nano đã nổi lên như một lựa chọn đầy tiềm năng. Nhờ kích thước nhỏ, khả năng biến đổi bề mặt linh hoạt và giá trị nguyên tử (Z) cao của các nguyên tố như vàng hoặc bari, các hạt nano không chỉ cung cấp hiệu ứng tương phản vượt trội mà còn mở ra khả năng tích hợp nhiều chức năng như dẫn thuốc, nhắm đích phân tử và theo dõi sinh học trong thời gian thực.

Để phát huy tối đa hiệu quả của tác nhân tương phản nano dùng cho CT, cần đảm bảo các tiêu chí sau: (i) tăng cường rõ rệt độ phân biệt suy giảm CT giữa mô đích và mô xung quanh; (ii) tích hợp nguyên tố có số Z cao để tăng hiệu suất hấp thụ tia X mà không cần tăng liều dùng; (iii) thời gian lưu giữ tại mô đích lý tưởng kéo dài từ 2 đến 4 giờ để tối ưu hóa hình ảnh; (iv) có khả năng định vị chọn lọc vị trí tổn thương thông qua liên kết với các phân tử hướng đích sinh học; (v) có độ tan tốt, độ nhớt thấp và ổn định trong môi trường sinh lý; (vi) tương thích sinh học cao, không gây độc tế bào; và (vii) có khả năng bị đào thải hiệu quả khỏi cơ thể trong vòng 48 giờ nhằm giảm thiểu nguy cơ tích lũy độc hại.

Cùng với sự phát triển mạnh mẽ của công nghệ nano, nhiều nghiên cứu hiện nay tập trung vào việc phát triển các hệ hạt nano chứa Au, Bi_2S_3 hoặc Ta_2O_5 làm chất tương phản CT thay thế cho các phức chất iốt truyền thống. Với số Z rất cao (Ta, Au, Bi có Z lần lượt là 73, 79 và 83), các vật liệu này không chỉ tạo ra hiệu ứng tương phản cao hơn và qua đó giúp giảm liều phơi nhiễm

bức xạ cho bệnh nhân. Trong chẩn đoán lâm sàng, phổ năng lượng tia của thiết bị CT thường nằm trong khoảng 25-120 keV để đạt được độ tương phản tốt nhất giữa các mô, đặc biệt là giữa mô mềm và xương. Tuy nhiên, một phần lớn năng lượng này bị hấp thụ bởi cơ thể, làm tăng tổng liều bức xạ.

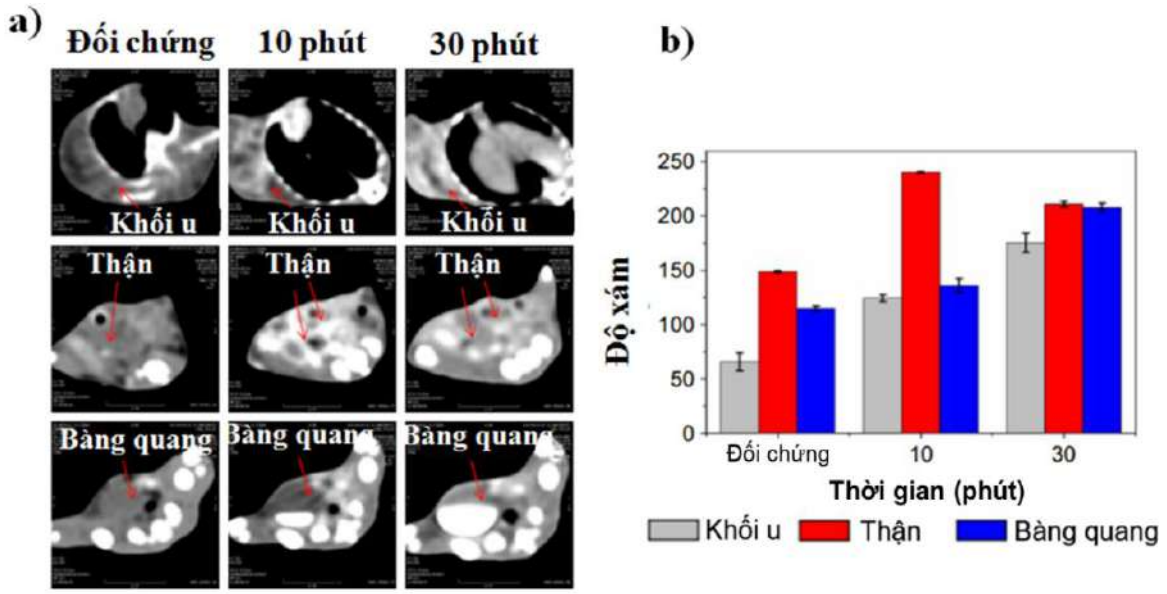
Trong số các chất tương phản nano đang được nghiên cứu hiện nay, nano vàng (AuNPs) thu hút sự quan tâm đặc biệt nhờ tính tương thích sinh học cao, khả năng dễ dàng chức năng hóa bề mặt, và hiệu quả suy giảm tia X vượt trội do sở hữu số nguyên tử Z rất lớn (Z = 79) [60]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, nano vàng có khả năng tăng cường tín hiệu tương phản trong ảnh CT tốt hơn tới 2,5 lần so với các chất tương phản iốt thương mại ở cùng nồng độ [61]. Đặc biệt, cấu trúc và bề mặt của các hạt nano vàng có thể dễ dàng được biến tính để mang thêm chức năng như dẫn thuốc, hướng đích hoặc tăng thời gian lưu thông trong hệ tuần hoàn [62].

Ngoài ra, hạt nano vàng còn mở rộng tiềm năng ứng dụng khác như kết hợp CT–quang nhiệt hoặc CT–MRI. Chẳng hạn như, Wang và cộng sự đã nghiên cứu chế tạo các hạt nano vàng rỗng (HGNPs) được biến tính bề mặt bằng PEG, tạo nên hệ PEG@HGNPs với đường kính 63,4 nm, hệ này thể hiện mức suy giảm tia X vượt trội so với các sản phẩm thương mại [63]. Tuy nhiên, giá thành rất đắt của nano vàng là nguyên nhân chủ đạo hạn chế việc sử dụng rộng rãi của chúng cho ứng dụng lâm sàng (hàm lượng chất tương phản sử dụng trong một lần chụp CT thông thường là 30-40 g, gấp khoảng 10 lần so với hàm lượng chất tương phản sử dụng cho MRI).

Ngoài nano vàng, các hệ hạt chứa nguyên tố nặng như Bi_2S_3 và Ta_2O_5 cũng đang nhận được sự quan tâm nhờ khả năng suy giảm tia X [64,65]. Tuy nhiên, các vấn đề liên quan đến độc tính và độ ổn định hóa học vẫn là mối lo ngại, hạn chế tiềm năng ứng dụng trong thực tế. Gần đây, xu hướng nghiên cứu tập trung vào nano Bi_2O_3 – một oxit của bismuth có tính ổn định hóa học cao và độc tính thấp hơn. Với chi phí thấp và hiệu suất suy giảm tia X cao hơn cả nano Au, Bi_2O_3 được xem là một ứng viên thay thế tiềm năng cho các chất cản quang thương mại [66].

Chaoyang Wu và cộng sự đã thành công trong việc chế tạo hạt nano Bi_2O_3 bọc bởi axit hyaluronic (HA), một polysaccharide tự nhiên có khả năng gắn kết sinh học cao. Hệ vật liệu HA-Bi_2O_3 cho thấy độc tính tế bào thấp và

tương thích tốt. Ảnh CT *in vivo* ghi nhận sự tăng tín hiệu tương phản tại khối u sau 10 phút tiêm, đồng thời tín hiệu ở thận và bàng quang tăng mạnh sau 30 phút, cho thấy khả năng đào thải hiệu quả qua con đường chuyển hóa qua thận (Hình 1.7) [67].



Hình 1.7. a) Chuột mang khối u herpes trước và sau khi tiêm tĩnh mạch bằng HA-Bi_2O_3 NPs. (b) Giá trị CT (độ xám) tương ứng thay đổi trong sự phân bố khối u và mô của Bi_2O_3 NPs *in vivo* [67].

Tương tự, Gang Ho Lee và cộng sự đã tổng hợp thành công hạt nano Bi_2O_3 được bọc bởi axit D-glucuronic thông qua quy trình polyol một bước. Vật liệu thu được có khả năng phân tán tốt trong môi trường nước và tương thích sinh học cao. Kết quả CT *in vitro* cho thấy khả năng suy giảm tia X đạt 282,0 HU, cao hơn khoảng 2,3 lần so với chất cản quang iot thương mại Ultravist (117,7 HU) ở cùng nồng độ nguyên tử [Bi] = [I] = 22,34 mM [68]. Những kết quả này củng cố thêm tiềm năng ứng dụng của nano Bi_2O_3 cho chụp ảnh CT. Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu trước đây mới chỉ tổng hợp được hạt có kích thước lớn hơn 30 nm, ảnh hưởng đến độ ổn định keo và thời gian lưu thông trong cơ thể [67,69]. Do đó, việc phát triển các hạt nano Bi_2O_3 có kích thước nhỏ dưới 10 nm, phù hợp với ứng dụng y sinh, là điều cần thiết.

Ngoài các vật liệu nêu trên, hạt nano Gd_2O_3 cũng nổi lên như một ứng viên tiềm năng, không chỉ được sử dụng làm chất tương phản dương (T_1) cho MRI mà còn cho thấy hiệu quả tương phản trong CT nhờ số nguyên tử Z của Gd (Z = 64) cao hơn iốt (Z = 53) [70]. So với các phức chất Gd^{3+} đang sử dụng trong lâm sàng, Gd_2O_3 ở dạng hạt nano thể hiện độ ổn định hóa học tốt hơn và

chứa hàm lượng nguyên tố Gd cao hơn đáng kể (khoảng 60 % so với chỉ 10–16 % trong phức chất), từ đó tăng cường khả năng tạo tương phản. Đặc biệt, các nghiên cứu gần đây còn chỉ ra rằng việc chức năng hóa bề mặt hạt nano Gd_2O_3 bằng các polyme tương thích sinh học có thể cải thiện tính phân tán, kéo dài thời gian tuần hoàn trong máu và hạn chế giải phóng ion Gd^{3+} độc hại. Trong một nghiên cứu tiêu biểu, Ghazanfari và cộng sự đã kiểm tra các đặc tính làm suy giảm tia X của các hạt nano Gd_2O_3 siêu nhỏ được bọc bởi PAA với đường kính hạt trung bình là 1,9 nm [71]. Việc sử dụng PAA, một polyme ưa nước và tương thích sinh học giúp cải thiện độ ổn đinh keo (độ bền phân tán trong dung dịch) và hạn chế độc tính. Các hạt nano Gd_2O_3@PAA thể hiện khả năng suy giảm tia X vượt trội (5,9 HU/mM) so với chất tương phản thương mại Ultrvist (4,40 HU/mM) ở 70 kVp, mở ra khả năng tương phản kép trong cả MRI và CT.

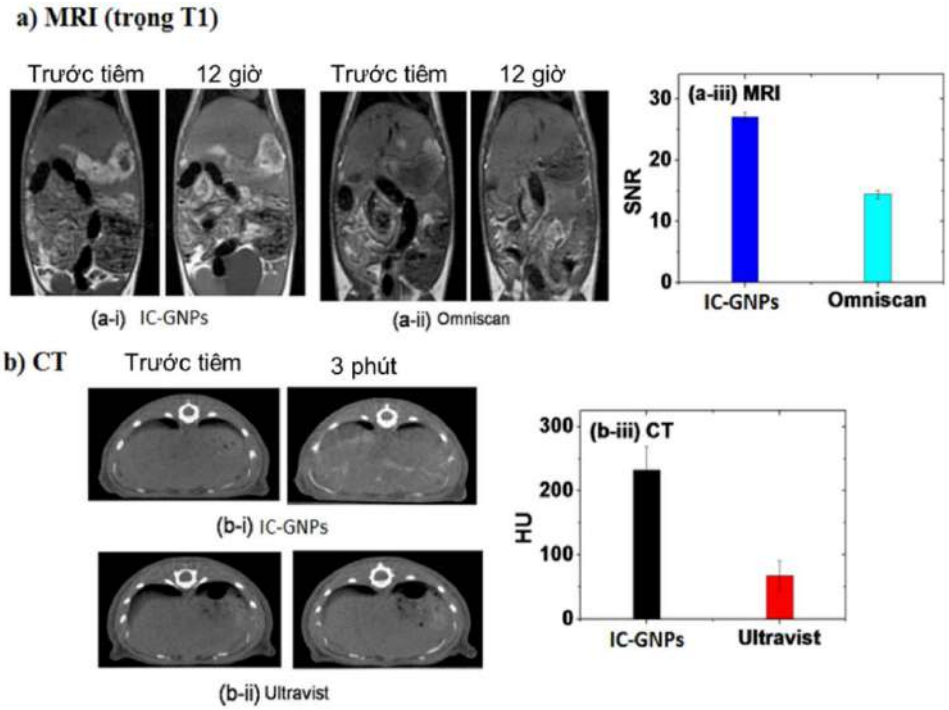
1.4. Vật liệu nano vô cơ trong chẩn đoán hình ảnh đa phương thức (MRI/CT)

Chẩn đoán hình ảnh đa phương thức đang trở thành một hướng đi quan trọng trong lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh y học hiện đại, nhằm kết hợp thế mạnh riêng biệt của từng kỹ thuật để khắc phục những hạn chế của từng phương thức đơn lẻ. Để phục vụ mục tiêu này, các chất tương phản có thể sử dụng đồng thời cho các kỹ thuật chẩn đoán khác nhau đã được phát triển nhằm đồng thời cải thiện độ nhạy, độ phân giải không gian và khả năng phân biệt mô bệnh lý.

Cho đến nay, có hai hướng nghiên cứu chính để phát triển các chất tương phản này: i) Tích hợp các thành phần tạo ảnh khác nhau vào cùng một hạt nano, từ đó tạo ra hệ thống hạt nano đa chức năng, có thể phát huy hiệu quả trong nhiều kỹ thuật chẩn đoán cùng lúc. Ví dụ, một hạt nano có lõi từ tính như oxit sắt có thể hoạt động như một tác nhân tương phản cho chụp cộng hưởng từ (MRI), trong khi bề mặt của nó có thể được bao phủ bằng vật liệu có nguyên tử số cao như Gd_3O_3 hoặc Au giúp tăng cường hấp thụ tia X, qua đó nâng cao độ tương phản trong chụp ảnh CT. Với cấu trúc tích hợp này, hệ vật liệu cho phép thực hiện đồng thời hai kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh MRI/CT, hỗ trợ đánh giá tổn thương chính xác hơn nhờ sự kết hợp giữa độ phân giải mô mềm cao của MRI và khả năng định vị không gian hiệu quả của CT; ii) Phát triển các vật liệu nano vốn đã có khả năng tăng cường tín hiệu đồng thời trong nhiều kỹ thuật

chẩn đoán hình ảnh khác nhau. Chẳng hạn, hạt nano vàng với đặc tính hấp thụ quang mạnh và số nguyên tử Z cao (Z = 79) có thể đồng thời được sử dụng trong các kỹ thuật như chụp cắt lớp quang âm, CT và ảnh quang học, mở ra tiềm năng chẩn đoán kết hợp và theo dõi điều trị.

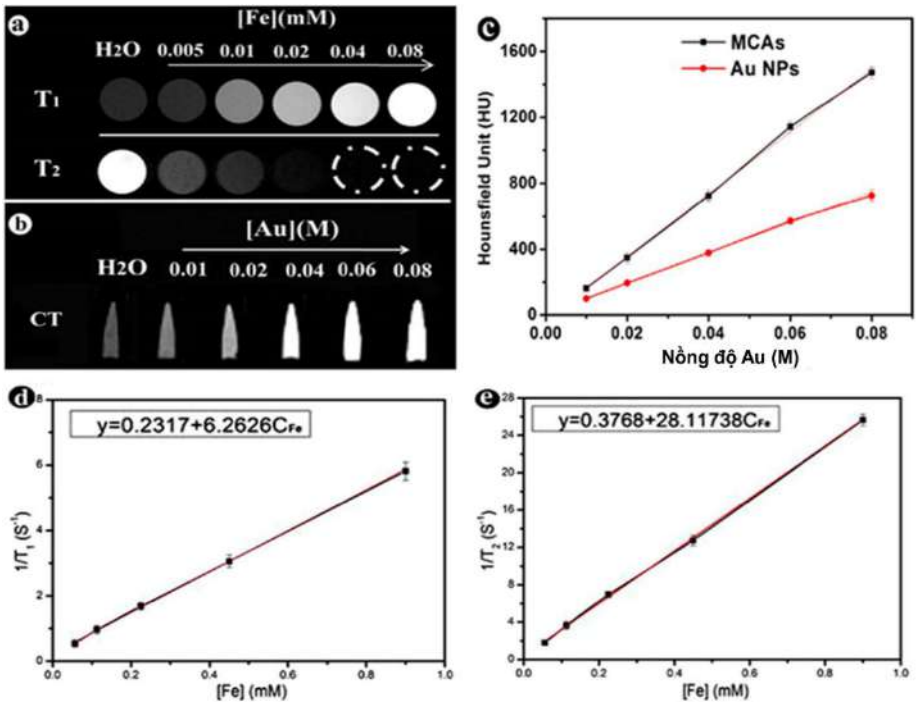
Một ví dụ tiêu biểu là hệ nano Gd_2O_3, nhờ có chứa nguyên tố Gd với mômen từ lớn và số Z cao, hệ vật liệu này thích hợp cho cả chụp ảnh MRI T_1 và CT. Trong một nghiên cứu gần đây, Ahmad và cộng sự đã tổng hợp các hạt nano Gd_2O_3 (GNPs) và chức năng hóa bề mặt bằng các hợp chất chứa iốt, tạo thành hệ IC-GNPs [70]. Kết quả MRI và CT *in vitro* và *in vivo* cho thấy IC-GNPs có khả năng hấp thụ tia X mạnh và tốc độ hồi phục T_1 cao (r_1 = 26-38 $mM^{-1}s^{-1}$ và r_2/r_1 = 1,4-1,9), vượt trội so với các thuốc tương phản thương mại Omniscan (MRI) và Ultravist (CT) ở cùng liều tiêm (0,64 mmol Gd/kg cho MRI, 0,53 mmol Gd/kg cho CT). Hình ảnh MRI *in vivo* sau 12 giờ tiêm cho thấy IC-GNPs tạo tương phản gan rõ hơn so với Omniscan (Hình 1.8a), điều này được xác nhận qua chỉ số SNR. Tương tự, ảnh CT tại thời điểm 3 phút sau tiêm cho thấy IC-GNPs cải thiện tín hiệu gan tốt hơn Ultravist (Hình 1.8b), với giá trị HU cao hơn. Kết quả cho thấy IC-GNPs là tác nhân tương phản kép MRI/CT đầy tiềm năng.



Hình 1.8. Kết quả so sánh tín hiệu tương phản ảnh MRI và CT *in vivo* giữa mẫu nano Gd_2O_3 bọc iot (IC-GNPs) và các chất tương phản thương mại. a) Ảnh MRI và (b) Hình ảnh CT [70].

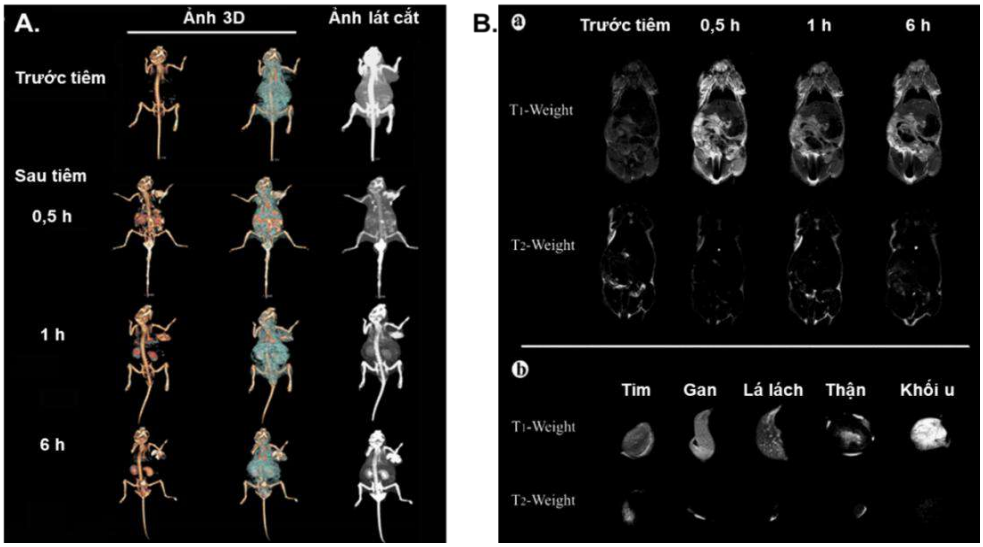
Bên cạnh đó, các hạt nano lai chứa Fe_3O_4 và Au cũng thu hút được sự quan tâm nhờ các đặc tính nổi bật như tính siêu thuận từ, bền hóa học, tương thích sinh học tốt và đặc biệt là khả năng suy giảm mạnh bức xạ tia X [72,73]. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy, hệ vật liệu lai Fe_3O_4-Au có thể cải thiện tốc độ hồi phục theo cả hai chế độ chụp MRI trọng T_1 và trọng T_2. Đồng thời, sự tích hợp của nguyên tố Au trong cấu trúc nano lai còn nâng cao độ tương phản ảnh CT tốt hơn so với các phức chất của iốt.

Guannan Wang và cộng sự đã phát triển hệ lai là hạt nano vàng rỗng tích hợp các hạt Fe_3O_4 siêu nhỏ (~2,2 nm) được chức năng hóa bằng axit folic (F-AuNC@Fe_3O_4), với kích thước trung bình khoảng 70 nm [74]. Vật liệu này cho hiệu suất tương phản MRI tốt ở cả hai chế độ với các giá trị r_1 = 6,263 $mM^{-1}s^{-1}$ và r_2 = 28,117 $mM^{-1}s^{-1}$ (Hình 1.9a, d, e). Giá trị độ hồi phục dọc r_1 cao có thể liên quan đến số lượng lớn electron chưa ghép đôi của ion Fe^{3+} trên bề mặt Fe_3O_4 siêu nhỏ. Ngoài ra, tín hiệu CT của F-AuNC@Fe_3O_4 tăng theo nồng độ Au và cao hơn so với hạt nano Au đơn lẻ (50 nm) ở cùng nồng độ (Hình 1.9b, c). Kết quả này được lý giải là do cấu trúc rỗng của F-AuNC@Fe_3O_4 giúp tăng tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích, từ đó cải thiện hiệu quả suy giảm tia X và nâng cao khả năng tăng cường độ tương phản trên ảnh CT.



Hình 1.9. Khả năng tương phản MRI và CT của hệ F-AuNC@Fe_3O_4: (a) Ảnh MRI T_1/T_2 theo nồng độ [Fe], (b) Ảnh CT theo nồng độ [Au], (c) Đồ thị suy giảm tia X theo nồng độ [Au], (d, e) Đồ thị $1/T_1$ và $1/T_2$ theo nồng độ [Fe] [74].

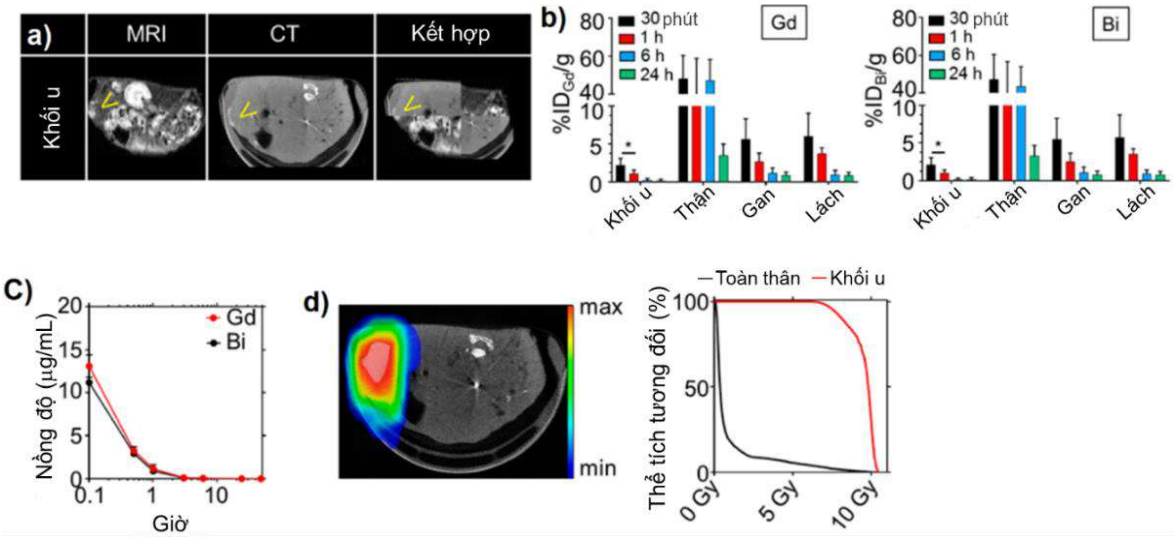
Các thử nghiệm *in vivo* cho thấy vật liệu lai F-AuNC@Fe_3O_4 có tính tương thích sinh học tốt và có xu hướng tích lũy chọn lọc tại vị trí khối u. Ảnh CT cho thấy cường độ tín hiệu tại vùng khối u và cơ thể chuột tăng rõ rệt sau 0,5 giờ tiêm (Hình 1.10A). Cùng với đó, hình ảnh MRI theo cả chế độ T_1 và T_2 cũng cho thấy độ tương phản tăng rõ tại nhiều thời điểm sau tiêm (Hình 1.10B). Đặc biệt, tín hiệu tương phản MRI được duy trì trên 6 giờ, vượt trội so với các phức chất Gd^{3+} thường bị đào thải nhanh (trong vài phút ở chuột) [74]. Những kết quả này cho thấy F-AuNC@Fe_3O_4 là hệ chất tương phản đa chức năng tiềm năng cho chẩn đoán hình ảnh kết hợp MRI (T_1/T_2) và CT.



Hình 1.10. A) Ảnh CT *in vivo* và B) Ảnh MRI trọng T_1 và T_2 của chuột mang khối u sau khi tiêm F-AuNC@Fe_3O_4 vào tĩnh mạch ở các khoảng thời gian khác nhau (a); Ảnh MRI trọng T_1 và T_2 của các cơ quan khác nhau của chuột sau 6 giờ tiêm vật liệu F-AuNC@Fe_3O_4 (b) [74].

Hiện nay, các nghiên cứu ứng dụng vật liệu lai Fe_3O_4-Au trong chẩn đoán hình ảnh MRI đã thu được một số kết quả khả quan [75]. Tuy nhiên, phần lớn các hạt nano này có dạng cấu trúc lõi-vỏ, trong đó lớp Au đặc bao bọc xung quanh lõi Fe_3O_4 làm hạn chế sự tương tác của các proton từ môi trường nước xung quanh với phần lõi từ, dẫn đến giảm tín hiệu tương phản T_2 của MRI [76]. Các cấu trúc Fe_3O_4-Au rỗng được báo cáo hiện nay thường có kích thước khá lớn (> 50 nm), gây khó khăn trong phân tán và ứng dụng thực tế [74,76-78]. Do đó, việc phát triển các hạt lai Fe_3O_4-Au rỗng có kích thước hạt nhỏ (< 20 nm), được ổn định bằng các polyme hoặc các tác nhân tương thích sinh học, nhằm tối ưu hóa hiệu quả tương phản đồng thời cho MRI (cả T_1 và T_2) và CT vẫn là một thách thức đáng kể.

Trong bối cảnh đó, hệ vật liệu nano lai Bi_2O_3/Gd_2O_3 đang thu hút sự quan tâm nhờ khả năng kết hợp các đặc tính ưu việt của từng thành phần trong một cấu trúc duy nhất, hướng đến việc tối ưu hóa hiệu quả chẩn đoán hình ảnh kết hợp MRI/CT. Sự tích hợp này không chỉ mang lại tính đa chức năng mà còn góp phần khắc phục các hạn chế riêng lẻ. Mặc dù, nghiên cứu về vật liệu nano lai Bi_2O_3/Gd_2O_3 trong chẩn đoán hình ảnh y sinh cho đến nay còn khá hạn chế, một số nghiên cứu đã chỉ ra tiềm năng của các hệ vật liệu chứa đồng thời Gd và Bi trong việc cải thiện chất lượng hình ảnh MRI và CT. Detappe và cộng sự đã phát triển hệ nano silica chứa đồng thời các nguyên tử Gd và Bi (SiBiGdNP) được bao phủ bởi các phối tử DOTA, cho hiệu quả tương phản MRI T_1 và CT đồng thời (Hình 1.11) [79]. Gharehaghaji và cộng sự đã tổng hợp thành công hạt nano tổ hợp Gd_2O_3-Bi_2O_3 được bọc bởi hydroxyapatit (Gd_2O_3@Bi_2O_3-HA), tạo ra vật liệu có khả năng ứng dụng trong chụp MRI và chụp CT [80]. Trong một nghiên cứu khác, Rajaee và cộng sự đã phát triển hạt nano $BiGdO_3$ được biến tính bề mặt với PEG ($BiGdO_3$-PEG), thể hiện khả năng tăng cường độ tương phản kép trong hình ảnh MR và CT với hiệu ứng tăng cường liều bức xạ của các hạt nano đã được chứng minh ở nồng độ cao 500 $\mu g.mL^{-1}$ [81]. Những kết quả này cho thấy hạt nano lai Bi_2O_3/Gd_2O_3 có tiềm năng cải thiện độ nhạy và độ phân giải cao trong cả MRI T_1 và CT, vượt trội so với các vật liệu riêng rẽ, mở ra triển vọng lớn cho ứng dụng trong chẩn đoán hình ảnh y sinh đa phương thức.



Hình 1.11. Hình ảnh MRI/CT *in vivo*, phân bố sinh học (ICP-MS), dược động học trong máu và bản đồ phân bố liều bức xạ (10 Gy) giữa khối u và các mô lành của hạt nano SiBiGdNP [79].

Ứng dụng của vật liệu nano lai Bi_2O_3/Gd_2O_3 làm chất tương phản trong chẩn đoán hình ảnh là rất hứa hẹn. Tuy nhiên, vẫn còn một số thách thức cần được giải quyết trong việc ứng dụng vật liệu này. Việc đảm bảo kích thước đồng nhất, cải thiện sự phân tán trong môi trường sinh học và giảm thiểu các tác động phụ, đặc biệt là nguy cơ tích tụ lâu dài của Bi_2O_3 trong cơ thể, là những vấn đề cần nghiên cứu thêm. Bên cạnh đó, chi phí cao của gadolinium cũng là một rào cản trong việc thương mại hóa vật liệu nano lai Gd_2O_3/Bi_2O_3. Mặc dù vậy, với những tiến bộ trong công nghệ tổng hợp và chức năng hóa bề mặt, hệ vật liệu này vẫn được kỳ vọng trở thành một công cụ đắc lực trong y học hiện đại, đặc biệt trong chẩn đoán hình ảnh và điều trị cá nhân hóa.

Trên cơ sở định hướng phát triển tác nhân tương phản đa phương thức, luận án đã tập trung vào nghiên cứu chế tạo và phân tích đặc trưng tính chất của ba hệ vật liệu nano Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3 và Bi_2O_3/Gd_2O_3 nhằm đánh giá một cách hệ thống mối quan hệ giữa thành phần, cấu trúc và hiệu quả tăng tương phản ảnh. Trong đó, hệ Fe_3O_4/Gd_2O_3 với sự kết hợp giữa lõi Fe_3O_4 siêu thuận từ và lớp Gd_2O_3 giàu ion Gd^{3+}, cho phép điều chỉnh đồng thời hai cơ chế tương phản MRI T_1 và T_2. Hệ Bi/Bi_2O_3 với sự hiện diện của nguyên tố Bi có số nguyên tử Z cao, khả năng hấp thụ tia X mạnh và hình thành các pha Bi/Bi_2O_3 ổn định, được sử dụng để khảo sát hiệu quả tăng tương phản CT. Cuối cùng, hệ Bi_2O_3/Gd_2O_3 tích hợp đồng thời hai thành phần Bi (tăng tương phản CT) và Gd (tăng tương phản MRI) trong cùng một cấu trúc nano, được nghiên cứu như tác nhân tương phản hai phương thức MRI/CT.

Nghiên cứu ba hệ vật liệu theo trình tự trên giúp làm rõ cơ sở lựa chọn từng hệ cũng như mối liên hệ giữa chúng. Qua đó, luận án xây dựng được cái nhìn tổng thể về cách thay đổi thành phần và cấu trúc nano ảnh hưởng đến cơ chế tạo ảnh trong MRI và CT, góp phần định hướng thiết kế các vật liệu tương phản đa phương thức hiệu quả hơn.

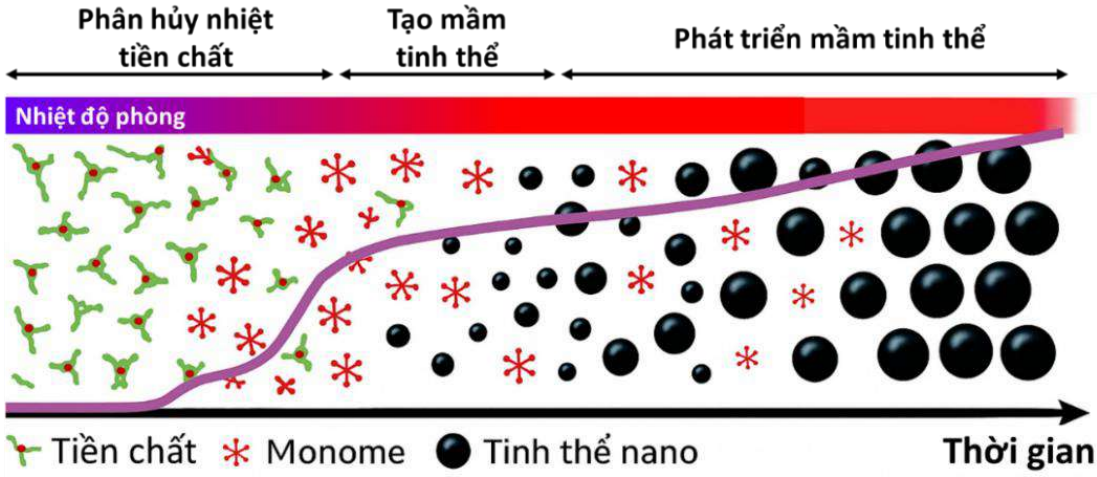
1.5. Phương pháp chế tạo chất lỏng nano

1.5.1. Phương pháp tổng hợp vật liệu nano

a) Phương pháp phân hủy nhiệt

Trong số các phương pháp tổng hợp vật liệu nano hiện nay, phân hủy nhiệt trong dung môi hữu cơ được xem là một trong những kỹ thuật hiệu quả và phổ biến nhất, nhờ khả năng kiểm soát chính xác hình thái và kích thước hạt

nano. Phương pháp này bao gồm hai cách tiếp cận chính: (i) kỹ thuật "hot-injection", trong đó các tiền chất kim loại hữu cơ được tiêm nhanh vào dung môi hữu cơ đang sôi cùng với chất hoạt động bề mặt; và (ii) kỹ thuật "heating-up", trong đó toàn bộ hỗn hợp phản ứng (gồm tiền chất, dung môi và tác nhân ổn định) được gia nhiệt từ từ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ phản ứng. Trong hai phương pháp này, kỹ thuật heating-up thường được áp dụng rộng rãi hơn do khả năng tạo ra hạt nano có độ đồng đều cao và phân bố kích thước hẹp. Cơ chế hình thành hạt nano theo phương pháp heating-up được minh họa trong Hình 1.12 [82].



Hình 1.12. Sơ đồ mô tả sự hình thành NPs theo phương pháp heating – up [82].

Trong phương pháp phân hủy nhiệt, lựa chọn tiền chất kim loại và chất hoạt động bề mặt là yếu tố then chốt ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình hình thành và phát triển hạt nano. Các tiền chất được sử dụng phổ biến bao gồm các hợp chất hữu cơ kim loại như phức carbonyl, acetylacetonat và oleat kim loại, đây là những hợp chất dễ dàng phân hủy ở nhiệt độ cao và có khả năng phối hợp tốt với các chất hoạt động bề mặt. Bên cạnh đó, một số muối vô cơ như clorua hoặc sulfat của kim loại chuyển tiếp cũng được ứng dụng như nguồn cung cấp ion kim loại trong tổng hợp.

Các chất hoạt động bề mặt đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát sự kết tụ, ổn định kích thước và hình thái hạt nano. Một số chất thường được sử dụng bao gồm các axit béo mạch dài như axit oleic (OA), axit lauric (LA); các amin mạch dài như oleylamine (OM), hexadecylamine (HDA); hoặc các hợp chất phosphine như trioctylphosphine oxide (TOPO). Những chất này có khả năng bám lên bề mặt hạt, vừa đóng vai trò bảo vệ, vừa kiểm soát hướng phát triển tinh thể.

Sự hình thành và phát triển của hạt nano trong quá trình phân hủy nhiệt chịu ảnh hưởng bởi nhiều thông số phản ứng. Trong đó, tỷ lệ nồng độ giữa tiền chất và chất hoạt động bề mặt, loại dung môi sử dụng, cũng như nồng độ tổng thể của hệ phản ứng được sử dụng để kiểm soát mức độ kết tinh, kích thước và sự phân bố hạt. Ngoài ra, các thông số động học như tốc độ gia nhiệt, nhiệt độ cực đại và thời gian phản ứng cũng ảnh hưởng đáng kể đến đặc điểm hình thái, cấu trúc và tính chất vật lý của sản phẩm nano cuối cùng [83].

Một ưu điểm nổi bật của phương pháp phân hủy nhiệt trong dung môi hữu cơ là khả năng kiểm soát chính xác quá trình tạo mầm và phát triển mầm, đây là yếu tố then chốt quyết định sự đồng đều và phân bố kích thước của hạt nano. Nhiệt độ phản ứng cao không chỉ thúc đẩy quá trình kết tinh, tạo ra sản phẩm có độ tinh thể cao, mà còn cho phép điều chỉnh linh hoạt tốc độ phản ứng thông qua kiểm soát điều kiện gia nhiệt. Đặc biệt, quá trình phát triển hạt có thể được ngưng lại ngay lập tức bằng cách làm nguội nhanh hệ phản ứng, giúp duy trì kích thước, hình dạng và thậm chí là cấu trúc pha tinh thể của hạt theo mong muốn. Nhờ khả năng điều khiển linh hoạt này, phương pháp được xem là lựa chọn lý tưởng cho việc tổng hợp các hạt nano có yêu cầu khắt khe về độ đồng nhất và tính tinh thể.

Tuy nhiên, phương pháp này cũng tồn tại một số hạn chế. Sản phẩm thu được thường có bề mặt kỵ nước do được phủ bởi các hợp chất hữu cơ mạch dài, khiến chúng không thể phân tán trực tiếp trong dung môi nước. Do đó, các hạt nano cần được xử lý bổ sung qua quá trình chuyển pha để đạt được độ tương thích sinh học, quá trình này có thể phức tạp và làm ảnh hưởng đến tính chất ban đầu của hạt. Thêm vào đó, việc sử dụng dung môi hữu cơ dễ bay hơi và dễ cháy như octadecen, benzyl ete hoặc hexan đòi hỏi phải có quy trình xử lý chất thải nghiêm ngặt nhằm tránh ảnh hưởng đến môi trường.

b) Phương pháp polyol

Phương pháp polyol là một quy trình tổng hợp pha lỏng được giới thiệu từ cuối những năm 1980 bởi Fiévet, Lagier và Figlarz, nhằm điều chế các hạt kim loại mịn từ oxit, hydroxit hoặc muối kim loại trong môi trường polyol [84]. Trong quá trình này, các polyalcohol (polyol) như ethylene glycol, diethylene glycol hoặc các hợp chất tương tự không chỉ đóng vai trò là dung môi hòa tan tiền chất mà còn là tác nhân khử và kiểm soát quá trình kết tinh. Môi trường

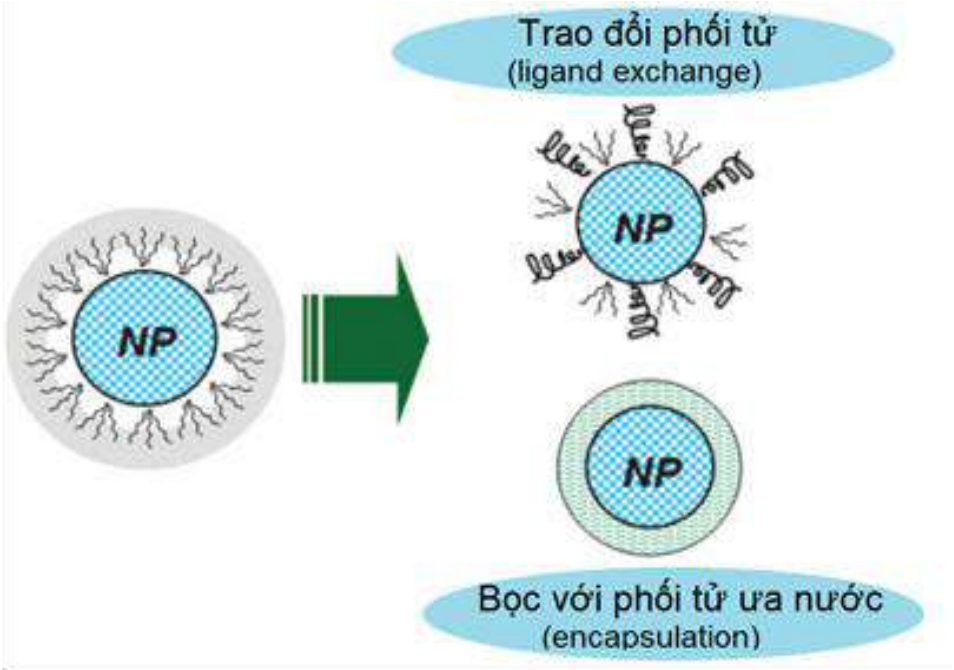
polyol còn có nhiều ưu điểm: (i) nhiệt độ sôi cao cho phép phản ứng diễn ra ở nhiệt độ lớn, giúp tạo vật liệu kết tinh tốt; (ii) môi trường khử bảo vệ hạt kim loại mới sinh khỏi bị oxy hóa; (iii) polyol có khả năng phối trí với tiền chất và bề mặt hạt, hạn chế kết tụ; và (iv) độ nhớt cao giúp kiểm soát quá trình phát triển hạt theo cơ chế khuếch tán, tạo ra cấu trúc và hình thái hạt đồng đều. Nhờ các đặc điểm này, phương pháp polyol trở thành một hướng tổng hợp hiệu quả, linh hoạt và phù hợp để tạo ra các hạt nano kim loại chất lượng cao.

Bên cạnh ứng dụng trong tổng hợp hạt kim loại, phương pháp polyol còn được khai thác hiệu quả để chế tạo các hạt nano oxit kim loại như Gd_2O_3, Bi_2O_3, Fe_3O_4,… với khả năng điều chỉnh tốt hình thái học, kích thước và độ đồng đều của hạt [71]. Để tăng cường tính ổn định phân tán và kiểm soát sự phát triển của hình dạng hạt, các chất ổn định bề mặt như polyvinylpyrrolidone (PVP), polyacrylic acid (PAA), polyethyleneimine (PEI) hoặc polyethylene glycol (PEG) thường được bổ sung vào hệ phản ứng. Sự kết hợp giữa môi trường polyol và các polyme ổn định giúp hạn chế hiện tượng kết tụ, đồng thời tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình hình thành các hạt nano đồng nhất với phân bố kích thước hẹp. Trong một nghiên cứu gần đây, Parisa và cộng sự đã tổng hợp thành công các hạt nano Gd_2O_3 siêu nhỏ được bọc bởi PVP bằng phương pháp polyol [85]. Hạt nano Gd_2O_3@PVP tổng hợp được có độ đồng đều cao, phân bố kích thước hẹp với kích thước trung bình 2,5 nm. Mẫu này thể hiện giá trị r_1 = 10,28 $mM^{-1}s^{-1}$và tỷ lệ r_2/r_1 = 1,4, cho thấy tiềm năng lớn trong chụp ảnh MRI T_1.

1.5.2. Các phương pháp biến tính bề mặt hạt nano

Để ứng dụng trong lĩnh vực y sinh, đặc biệt đối với vai trò làm chất tăng cường độ tương phản ảnh CT hoặc MRI, một trong những yêu cầu cơ bản đối với vật liệu nano là khả năng phân tán ổn định trong cả môi trường nước và sinh lý. Do đó, sau khi tổng hợp, các hạt nano thường được biến tính bề mặt nhằm cải thiện độ ổn định keo, khả năng tương thích sinh học và tạo điều kiện cho việc gắn kết các phân tử chức năng.

Hiện nay, nhiều phương pháp biến tính khác nhau đã được phát triển, trong đó trao đổi phối tử và phương pháp bao bọc bằng lớp vỏ tương thích sinh học là 2 kỹ thuật thường được sử dụng (Hình 1.13). Việc lựa chọn phương pháp cũng như phối tử phù hợp phụ thuộc vào bản chất của hạt nano, môi trường tổng hợp và mục tiêu ứng dụng cụ thể.

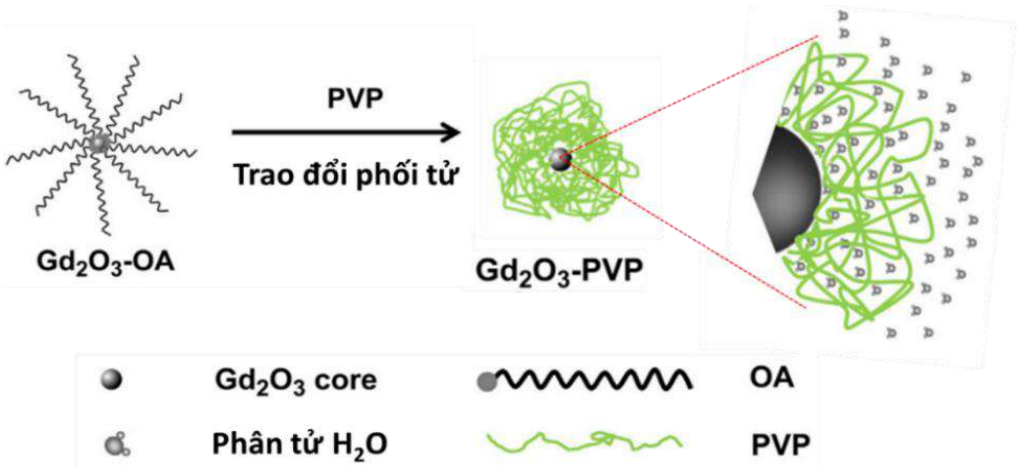


Hình 1.13. Các phương pháp biến tính bề mặt hạt nano [86].

a) Phương pháp trao đổi phối tử

Phương pháp trao đổi phối tử là kỹ thuật thay thế các chất hoạt động bề mặt ban đầu bằng các phân tử hoặc polyme ưa nước, nhằm nâng cao khả năng phân tán cũng như tăng tính tương thích sinh học của hệ vật liệu. Sau quá trình trao đổi, hạt nano có thể mang các nhóm chức có hoạt tính hóa học cao như –COOH, $–NH_2$, hoặc –SH, giúp tăng khả năng liên hợp sinh học và ổn định trong dung dịch nước.

Việc lựa chọn phối tử thay thế phụ thuộc vào tính chất bề mặt của hạt nano. Các nhóm chức như carboxyl, phosphat và amin có khả năng tương tác mạnh với bề mặt của các hạt nano oxit [87], trong khi nhóm thiol có ái lực cao với các bề mặt kim loại quý như vàng, bạc hay platin [88]. Ví dụ, Jun Ding và cộng sự [89] đã biến tính bề mặt hạt nano Gd_2O_3 bọc bởi axit oleic (Gd_2O_3@OA) bằng phương pháp trao đổi phối tử với polyvinylpyrrolidon (PVP) (Hình 1.14). Quá trình được tiến hành trong môi trường DMF/DCM ở 80 °C trong 12 giờ. Sản phẩm thu được thể hiện khả năng phân tán ổn định trong nước trong thời gian dài.



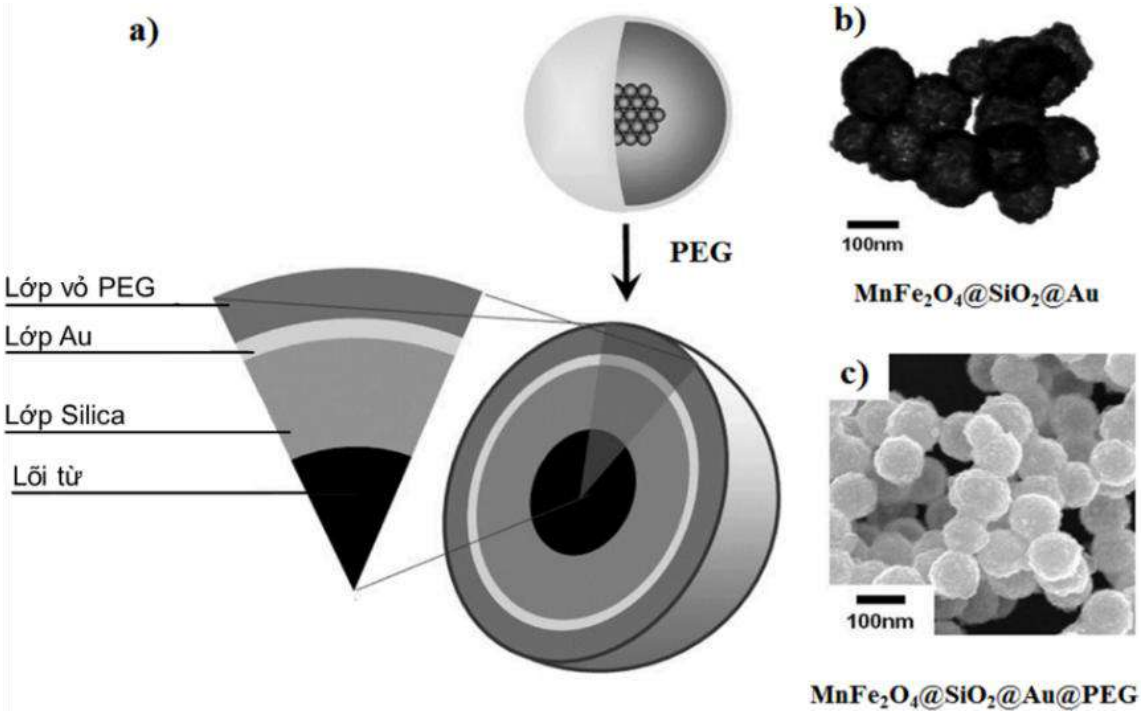
Hình 1.14. Minh họa quá trình biến tính bề mặt của hạt nano Gd_2O_3 bằng phương pháp trao đổi phối tử [89].

Mặc dù đơn giản, phương pháp này có nhược điểm là yêu cầu phối tử chuyên biệt cho từng loại hạt, đồng thời hiệu quả trao đổi phụ thuộc chặt chẽ vào năng lượng liên kết giữa phối tử mới và bề mặt vật liệu [90].

b) Phương pháp bọc hạt nano bằng silica/polyme lưỡng cực

Khác với trao đổi phối tử, phương pháp bọc hạt không loại bỏ lớp hoạt động bề mặt ban đầu mà bổ sung thêm một lớp vỏ tương thích sinh học. Kỹ thuật này có thể áp dụng rộng rãi cho nhiều loại hạt nano tổng hợp trong dung môi hữu cơ.

Đối với lớp vỏ silica, quá trình bao phủ diễn ra thông qua phản ứng thủy phân – ngưng tụ các tiền chất chứa silic (như tetraethyl orthosilicate, TEOS), tạo thành mạng lưới liên kết ngang Si–O–Si bao quanh lõi nano. Các liên kết này giúp lớp silica bám chặt lên bề mặt hạt và hình thành cấu trúc bền vững về mặt cơ học và hóa học. Silica còn có ưu điểm về tính trơ sinh học, khả năng điều chỉnh độ dày vỏ, cũng như tạo điều kiện thuận lợi cho các phản ứng biến tính bề mặt. Các hạt nano được bọc bằng silica thường tương thích sinh học tốt và dễ phân tán trong nước [91]. Mặc dù độ dày lớp silica có thể khá lớn (10–30 nm), song quy trình bọc lại khá đơn giản và có thể áp dụng cho nhiều loại hạt nano. Nhược điểm của lớp vỏ silica là độ nhạy pH và xu hướng tạo gel trong môi trường nước, do đó thường được phủ thêm lớp PEG nhằm tăng độ bền keo và cung cấp các vị trí gắn kết sinh học. Lee và cộng sự đã phát triển hệ hạt nano $MnFe_2O_4$@SiO_2@Au@PEG (Hình 1.15), trong đó lớp PEG không chỉ tăng độ ổn định mà còn cho phép liên hợp kháng thể Erbitux, giúp tăng khả năng hướng đích và hiệu quả điều trị [92].

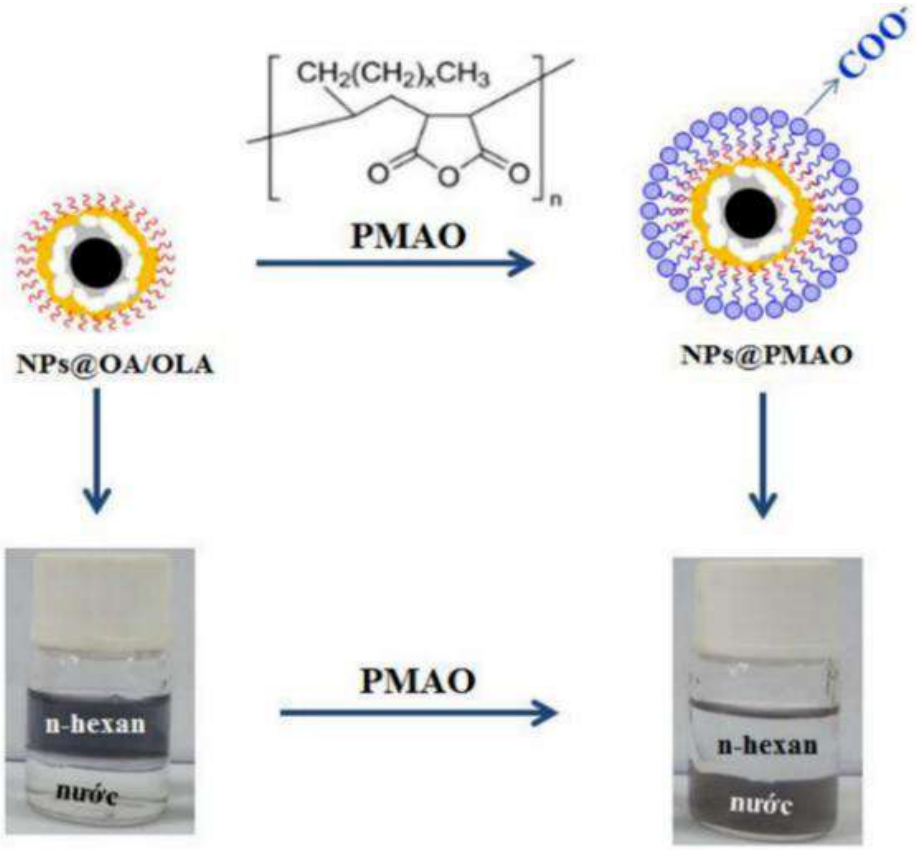


Hình 1.15. Cấu trúc đa lớp của hệ ferit từ-Au trước và sau khi bọc PEG (a), ảnh SEM của hệ $MnFe_2O_4@SiO_2@Au$ trước (b) và sau khi bọc PEG (c) [92].

Bên cạnh silica, các polyme tương thích sinh học (tự nhiên hoặc tổng hợp) ngày càng được ưa chuộng để bao phủ hạt nano, nhờ khả năng ổn định keo, cải thiện tương thích sinh học và tính đa chức năng, cho phép tích hợp đồng thời khả năng dẫn thuốc và tăng cường độ tương phản hình ảnh, mở ra hướng phát triển các hệ nano thông minh cho chẩn đoán và điều trị. Một số polyme như poly(maleic anhydride-alt-1-octadecene) (PMAO), polyacrylic acid (PAA), polyvinylpyrrolidone (PVP) hoặc polyethyleneimine (PEI) thường được sử dụng để bao bọc bề mặt hạt nano [93]. Các polyme này, phần kỵ nước của chuỗi polyme tương tác với lớp phủ hữu cơ trên bề mặt hạt thông qua tương tác kỵ nước – kỵ nước, trong khi phần ưa nước hướng ra ngoài giúp hệ phân tán tốt trong dung môi nước.

Linh và cộng sự [94] đã chứng minh hiệu quả của phương pháp này khi chuyển hạt nano Fe_3O_4-Au từ dung môi hữu cơ sang nước bằng PMAO. Quá trình chuyển pha được thực hiện thông qua tương tác giữa nhóm hydrocarbon của PMAO với lớp axit oleic trên bề mặt hạt (Hình 1.16). Sau đó, các nhóm anhydride của PMAO được thủy phân thành -COOH trong môi trường kiềm, tạo lực đẩy tĩnh điện giúp hệ phân tán tốt và bền vững trong dung dịch nước. Hệ Fe_3O_4-Au@PMAO thể hiện độ ổn định keo cao, khả năng sinh nhiệt hiệu quả và khả năng tăng cường độ tương phản ảnh MRI ở cả hai chế độ T_1 và T_2.

Tương tự, Tâm và cộng sự đã phát triển hệ hạt nano Fe_3O_4 được bọc bằng chitosan (Fe_3O_4@CS) và PMAO (Fe_3O_4@PMAO) dùng trong chẩn đoán hình ảnh MRI [95]. Kết quả cho thấy cả hai hệ đều có độ bền keo tốt và khả năng tăng tương phản ảnh MRI T_2W vượt trội so với chất tương phản thương mại Resovist, với giá trị r_2 đạt lần lượt 127,15 và 151,99 $mM^{-1}s^{-1}$ tại 1,5 Tesla.



Hình 1.16. Quá trình chuyển pha hạt nano lai Fe_3O_4-Au rỗng bằng PMAO [94].

Trong phần này, các phương pháp biến tính bề mặt hạt nano được trình bày nhằm làm rõ mục đích và cơ sở của quá trình biến tính trong việc nâng cao khả năng phân tán, độ ổn định và tương thích sinh học của các hạt nano trong môi trường chất lỏng. Việc lựa chọn chất biến tính phù hợp có ý nghĩa quyết định đối với độ bền keo, khả năng phân tán, cũng như tính tương thích sinh học của hệ vật liệu nano. Mỗi loại chất hoạt động bề mặt hoặc polyme bao phủ đều có đặc tính hóa lý riêng, ảnh hưởng trực tiếp đến cấu trúc lớp vỏ, điện tích bề mặt và tương tác giữa hạt nano với môi trường xung quanh. Ngoài ra, các yếu tố như tính phổ biến của vật liệu, độ an toàn sinh học, khả năng ứng dụng thực tế và chi phí tổng hợp cũng được cân nhắc trong quá trình lựa chọn.

Từ những cơ sở trên, trong khuôn khổ luận án này, ba loại polyme khác nhau gồm PMAO, PAA và PEI đã được sử dụng để biến tính bề mặt hạt nano

chế tạo được. Việc sử dụng ba loại polyme này thể hiện sự đa dạng về đặc tính hóa học và cơ chế tương tác với bề mặt hạt, đồng thời bảo đảm sự phù hợp của từng polyme với các điều kiện và quy trình tổng hợp khác nhau. Sự lựa chọn này nhằm hướng tới việc tối ưu hóa độ ổn định keo, khả năng phân tán và tính tương thích sinh học của các hệ hạt nano trong môi trường sinh học.

Là một polyme lưỡng tính có khả năng phân hủy sinh học, PMAO được xem là lựa chọn hiệu quả và kinh tế để chuyển các hạt nano kỵ nước sang môi trường nước [96]. Với cấu trúc gồm các đoạn hydrocarbon kỵ nước xen kẽ với các nhóm anhydride phân cực, PMAO có thể gắn kết với lớp phủ hữu cơ trên bề mặt hạt, đồng thời hình thành lớp vỏ ưa nước hướng ra ngoài giúp hạt nano phân tán tốt trong dung môi phân cực. Khi thủy phân, các nhóm anhydride chuyển thành nhóm carboxylat ($–COO^-$), tạo lực đẩy tĩnh điện giúp ổn định hệ keo, đồng thời cung cấp các vị trí hoạt hóa để gắn kết phối tử hoặc phân tử sinh học [97,98].

Tương tự PMAO, PAA cũng chứa dồi dào nhóm carboxyl (-COOH), mang lại khả năng gắn kết mạnh với bề mặt oxit kim loại thông qua tương tác tĩnh điện, giúp tạo lớp vỏ polyme ổn định bao quanh hạt [99]. Lớp phủ này không chỉ ngăn ngừa sự kết tụ mà còn tạo ra hàng rào tĩnh điện giúp duy trì độ phân tán và tính ổn định lâu dài trong dung dịch. Bên cạnh đó, bản chất ưa nước và không độc của PAA góp phần nâng cao tính tương thích sinh học, đáp ứng yêu cầu quan trọng trong ứng dụng làm chất tương phản MRI hoặc CT.

PEI là một polyme cation chứa nhiều nhóm amin, có khả năng tan tốt trong các dung môi phân cực như ethylene glycol và nước, do đó được lựa chọn phù hợp cho các phản ứng tổng hợp theo phương pháp polyol [100,101]. Nhờ mật độ cao của các nhóm amin, PEI có thể tạo liên kết với bề mặt hạt thông qua tương tác tĩnh điện, giúp cải thiện đáng kể khả năng phân tán và độ ổn định keo của hệ hạt nano trong môi trường nước. Đồng thời, các nhóm chức amin còn đóng vai trò như các vị trí hoạt hóa, cho phép gắn các phân tử sinh học, phối tử mục tiêu hoặc chất đánh dấu huỳnh quang lên bề mặt hạt. Hơn nữa, các tương tác tĩnh điện nội tại giữa PEI và màng tế bào mang điện âm có thể góp phần thúc đẩy quá trình xâm nhập tế bào, từ đó hỗ trợ hiệu quả điều trị và mang lại lợi thế bổ sung trong ứng dụng chống ung thư [102].

Kết luận chương 1

Trong chương này, chúng tôi đã trình bày tổng quan về hai kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh chủ đạo trong y học hiện đại gồm cộng hưởng từ (MRI) và cắt lớp vi tính (CT), cùng với vai trò quan trọng của các tác nhân tương phản trong việc nâng cao chất lượng hình ảnh, hỗ trợ phát hiện sớm và chẩn đoán chính xác các tổn thương bệnh lý. Tuy nhiên, các chất tương phản lâm sàng hiện nay, chủ yếu dựa trên các phức chất chứa iot dùng cho CT và gadolinium dùng cho MRI, vẫn bộc lộ nhiều hạn chế như độc tính tiềm ẩn, thời gian lưu thông ngắn, khả năng phân hủy sinh học kém và nguy cơ tích lũy lâu dài trong cơ thể.

Song song đó, một số nghiên cứu gần đây về các tác nhân tương phản nano ứng dụng cho MRI và CT cũng đã được trình bày trong chương này với những tiềm năng và thách thức còn tồn tại cũng đã được phân tích chi tiết.

Trên cơ sở này, luận án định hướng phát triển một số hệ chất tương phản đa chức năng mới dựa trên hạt nano oxit Fe_3O_4, Gd_2O_3 và Bi_2O_3 có kích thước nhỏ, độ bền keo cao và khả năng tương thích sinh học tốt, nhằm nâng cao hiệu quả trong chẩn đoán hình ảnh MRI và CT.

CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất và dụng cụ, thiết bị

a) Hóa chất

Iron(III) acetylacetonate ($Fe(acac)_3$, 97%), gadolinium(III) acetate hydrate ($Gd(Ac)_3.xH_2O$, 99,9%), gadolinium(III) chloride hydrate ($GdCl_3.xH_2O$, 99,99%), bismuth(III) nitrate pentahydrate ($Bi(NO_3)_3.5H_2O$, 99,99%), oleic acid (OA, 90 %), oleylamine (OM, 70 %), dibenzyl ether (DBE, 98%), 1-octadecene (ODE, 90%), etylenglycol (EG), N,N-dimethylformamide (DMF, 99,8%), nitrosonium tetrafluoroborate ($NOBF_4$, 95 %), polyacrylic acid (PAA, M_w =1800), poly (maleic-anhydride-1-alt-octadecen) (PMAO, M_w =50000), polyethyleneimine (PEI, M_W = 25000), Sodium hydroxide (NaOH, 98%), n-hexane, ethanol, chloroform. Tất cả hóa chất được mua thương mại từ hãng Sigma-Aldrich.

b) Dụng cụ, thiết bị

Trong quá trình tổng hợp các hệ hạt nano trình bày trong luận án, chúng tôi đã sử dụng hệ thống thí nghiệm được chụp trong Hình 2.1. Hệ thí nghiệm bao gồm: bình thủy tinh ba cổ đáy tròn có khả năng chịu nhiệt (dung tích 100 ml), hệ sinh hàn, máy khuấy từ tích hợp gia nhiệt, bộ gia nhiệt phụ trợ đi kèm bộ điều khiển nhiệt độ, và hệ thống cấp khí nitơ (N_2) nhằm duy trì môi trường phản ứng trơ. Bên cạnh đó, một số thiết bị hỗ trợ khác cũng được sử dụng trong quá trình tổng hợp và chuẩn bị mẫu, bao gồm: máy ly tâm, bể siêu âm, micropipet, cân phân tích,…

Hình 2.1. Hệ thiết bị sử dụng trong tổng hợp hạt nano.

2.2. Tổng hợp vật liệu

2.2.1. Tổng hợp hệ hạt nano Fe_3O_4/Gd_2O_3@PMAO

**** Tổng hợp hạt nano Fe_3O_4/Gd_2O_3 (GFO)***

Trong luận án này, hạt nano GFO được tổng hợp thông qua phương pháp phân hủy nhiệt, dựa trên quy trình đã công bố trước đây của nhóm chúng tôi với một số cải tiến nhằm tối ưu hóa điều kiện phản ứng [103,104]. Lấy 10 mmol hỗn hợp tiền chất gồm gadolinium (III) acetate và sắt (III) acetylacetonate được thêm vào bình 3 cổ đáy tròn dung tích 100 ml đã chứa sẵn hỗn hợp của OA/OM (tỷ lệ mol là 1:1) và 40 ml dung môi octadecene. Trong đó tỉ lệ mol Gd^{3+}/Fe^{3+} trong tiền chất được thay đổi lần lượt là 0/10, 1/9, 1,5/8,5, 2/8, 3/7, 7/3, 8/2, 9/1 và 10/0. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100^{o}C trong 1 giờ cho đến khi các tiền chất tan hoàn toàn. Sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lên 200 ^{o}C, nhiệt độ này được duy trì ổn định trong 3 giờ. Cuối cùng tăng nhiệt độ lên 320 ^{o}C và giữ ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Toàn bộ quá trình được thực hiện trong điều kiện cấp khí N_2 liên tục. Kết thúc phản ứng, dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, các hạt nano GFO được thu thập bằng cách ly tâm với một lượng dư ethanol tuyệt đối và sau đó được phân tán lại bằng hexane. Quá trình làm sạch này được lặp lại 3-4 lần để loại bỏ tạp chất hữu cơ và sản phẩm phụ. Cuối cùng, các hạt nano được phân tán lại trong dung môi chloroform với nồng độ 10 mg/ml để phục vụ cho các bước biến tính bề mặt tiếp theo.

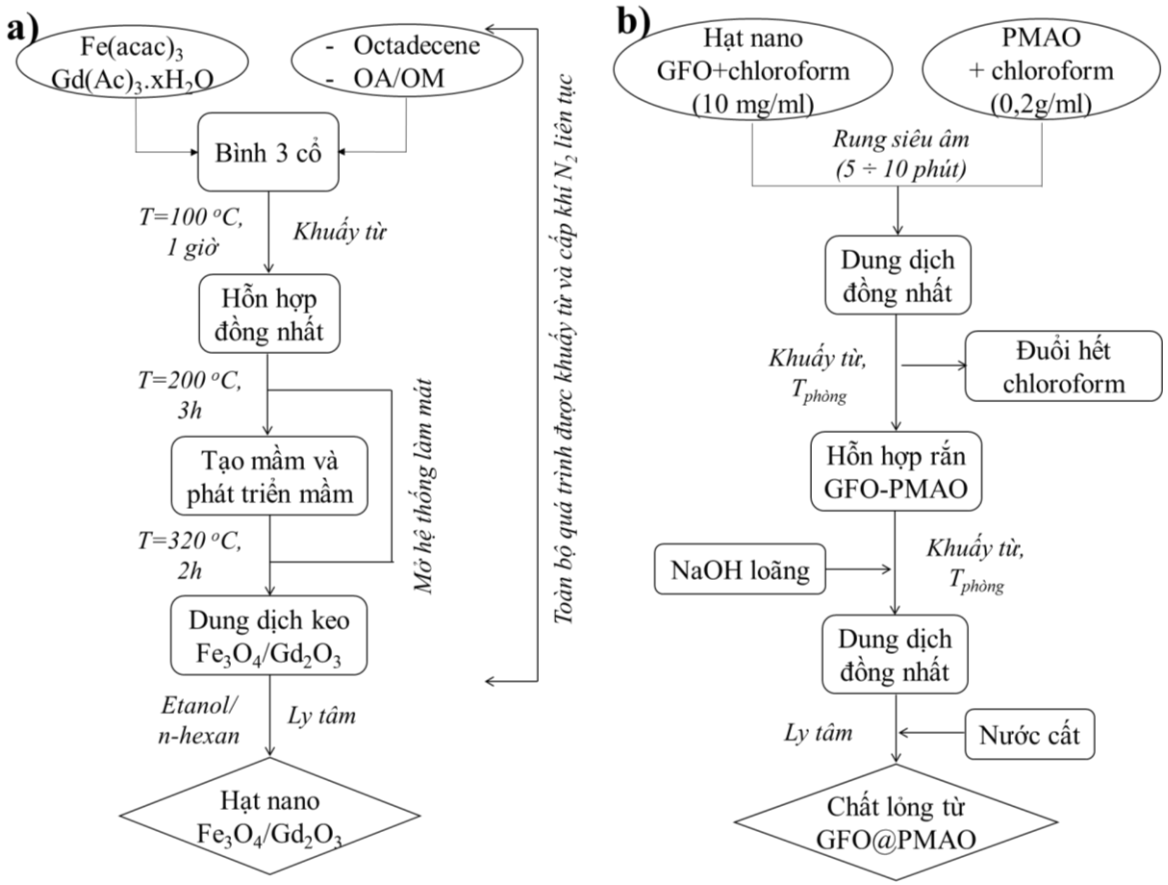
****Biến tính bề mặt hạt nano GFO với PMAO (GFO@PMAO)***

Để đạt được sự phân tán ổn định của các hạt nano GFO trong môi trường nước, chúng tôi đã tiến hành bao bọc bề mặt các hạt này bằng polyme poly(maleic anhydride-alt-1-octadecene) (PMAO). Phương pháp này dựa trên quy trình đã được công bố trước đây bởi nhóm nghiên cứu của chúng tôi [103,104]. Việc sử dụng PMAO nhằm mục đích cải thiện khả năng phân tán và ổn định keo của các hạt nano trong dung môi nước.

Cụ thể, 10 mL dung dịch hạt nano GFO phân tán trong chloroform (nồng độ 10 mg/mL) được trộn đều với 10 mL dung dịch PMAO trong chloroform (nồng độ 0,2 g/mL). Hỗn hợp này được khuấy liên tục ở nhiệt độ phòng cho đến khi dung môi chloroform bay hơi hoàn toàn, hình thành lớp polyme bao phủ đều trên bề mặt các hạt nano. Sau đó, một lượng dung dịch NaOH loãng được bổ sung vào hỗn hợp này nhằm thủy phân các nhóm anhydride thành

nhóm axit cacboxylic, đồng thời hỗ trợ quá trình phân tán hạt trong môi trường nước. Hỗn hợp tiếp tục được xử lý siêu âm trong 30 phút nhằm thúc đẩy quá trình phản ứng giữa PMAO và các nhóm chức trên bề mặt hạt nano. Cuối cùng, dung dịch GFO@PMAO thu được được ly tâm để loại bỏ phần PMAO và NaOH dư, sau đó phân tán lại trong 10 ml nước cất, tạo thành hệ phân tán ổn định trong pha nước.

Toàn bộ quy trình tổng hợp và biến tính bề mặt hạt nano GFO với PMAO được minh họa trong Hình 2.2.



Hình 2.2. Sơ đồ quy trình tổng hợp hạt nano GFO (a) và quy trình biến tính bề mặt hạt nano GFO với PMAO (b).

2.2.2. Tổng hợp hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA

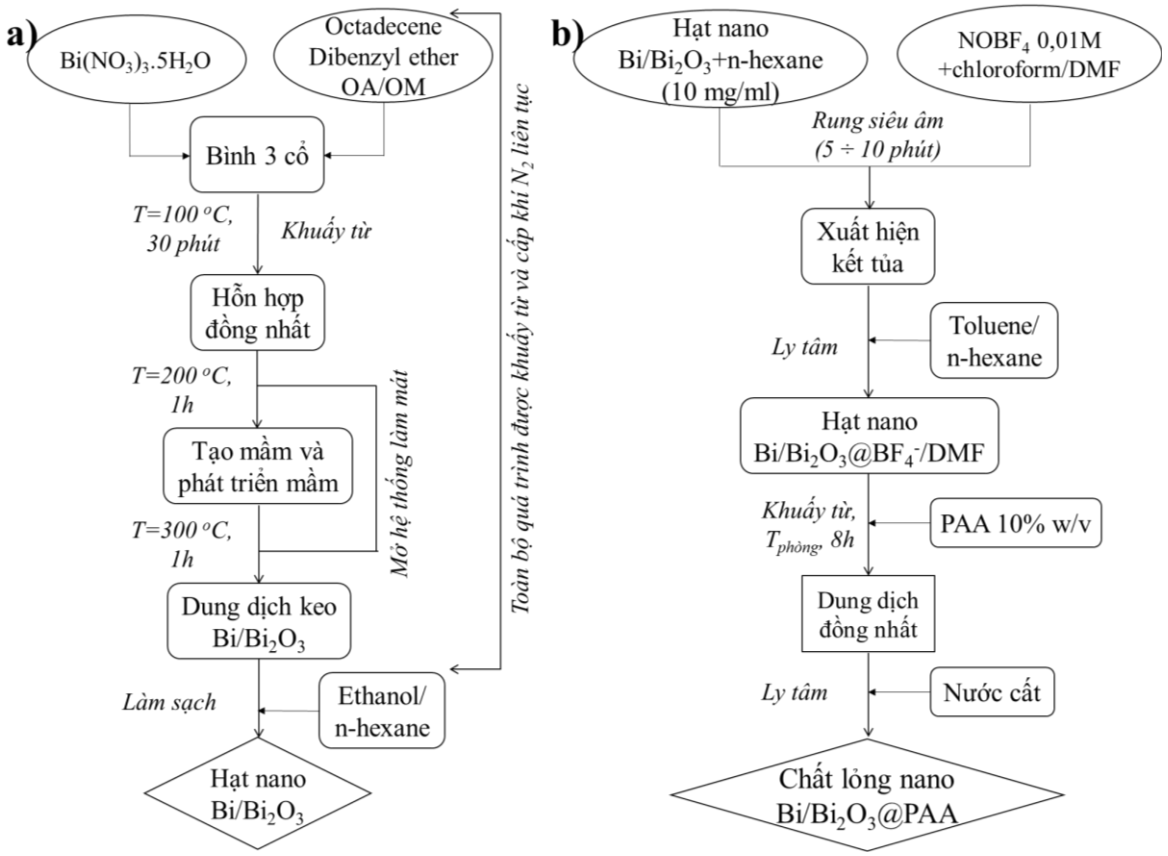
Tổng hợp hạt nano Bi/Bi_2O_3 kích thước siêu nhỏ

Hạt nano Bi/Bi_2O_3 kích thước siêu nhỏ được tổng hợp bằng phương pháp phân hủy nhiệt theo quy trình sau: Lấy 10 mmol tiền chất $Bi(NO_3)_3.5H_2O$ được thêm vào bình 3 cổ đáy tròn dung tích 100 ml đã chứa sẵn hỗn hợp của OA/OM (tỷ lệ mol là 2:1) và 40 ml hỗn hợp dung môi octadecene và dibenzyl ether (tỉ lệ thể tích là 1:1). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 30 phút với

tốc độ khuấy ổn định 600 vòng/phút cho đến khi các tiền chất tan hoàn toàn. Sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lên 200 ^oC, nhiệt độ này được duy trì ổn định trong 1 giờ. Cuối cùng hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ lên 300 ^oC và giữ ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Toàn bộ quá trình được thực hiện trong điều kiện cấp khí N_2 liên tục để loại bỏ không khí và ngăn chặn quá trình oxy hóa không mong muốn của hạt nano. Kết thúc phản ứng, dung dịch được làm nguội tự nhiên xuống nhiệt độ phòng. Các hạt nano Bi/Bi_2O_3 được làm sạch bằng cách ly tâm và rửa nhiều lần bằng hỗn hợp gồm ethanol và n-hexane để loại bỏ dung môi và các chất dư thừa, sau đó được để khô tự nhiên ở điều kiện phòng.

Biến tính bề mặt hạt nano Bi/Bi_2O_3 với PAA (Bi/Bi_2O_3@PAA)

Quá trình biến tính bề mặt của các hạt nano Bi/Bi_2O_3 bằng poly(acrylic acid) (PAA) được thực hiện thông qua phản ứng trao đổi phối tử theo quy trình như sau: Đầu tiên, 100 mg hạt nano Bi/Bi_2O_3 được phân tán trong 10 ml n-hexane bằng cách rung siêu âm trong 3-5 phút nhằm đảm bảo sự phân tán đồng đều. Sau đó, 10 mL dung dịch $NOBF_4$ 0,01 M trong hỗn hợp dung môi chloroform/DMF được thêm vào dung dịch hạt nano ở nhiệt độ phòng. Quá trình siêu âm được tiếp tục thực hiện cho đến khi quan sát thấy sự hình thành kết tủa, thường xảy ra trong vòng 5 phút. Các hạt nano kết tủa được làm sạch nhằm loại bỏ phần dư của phối tử tự do và tạp chất không mong muốn bằng cách rửa nhiều lần với hỗn hợp toluene/hexane (tỉ lệ thể tích 1:1), sau đó ly tâm ở tốc độ 12.000 vòng/phút trong 8-10 phút. Sau đó, các hạt nano được phân tán lại trong 10 mL dung dịch PAA 10% (w/v). Hỗn hợp này được khuấy liên tục ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ, cho phép PAA gắn bền vững lên bề mặt các hạt nano thông qua tương tác giữa các nhóm carboxyl và ion kim loại. Sau phản ứng, sản phẩm được rửa kỹ bằng nước cất cho đến khi đạt độ pH trung tính (pH = 7). Kết quả thu được là các hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA có khả năng phân tán tốt trong nước. Toàn bộ quy trình tổng hợp và biến tính bề mặt hạt nano Bi/Bi_2O_3 với PAA được minh họa trong Hình 2.3.



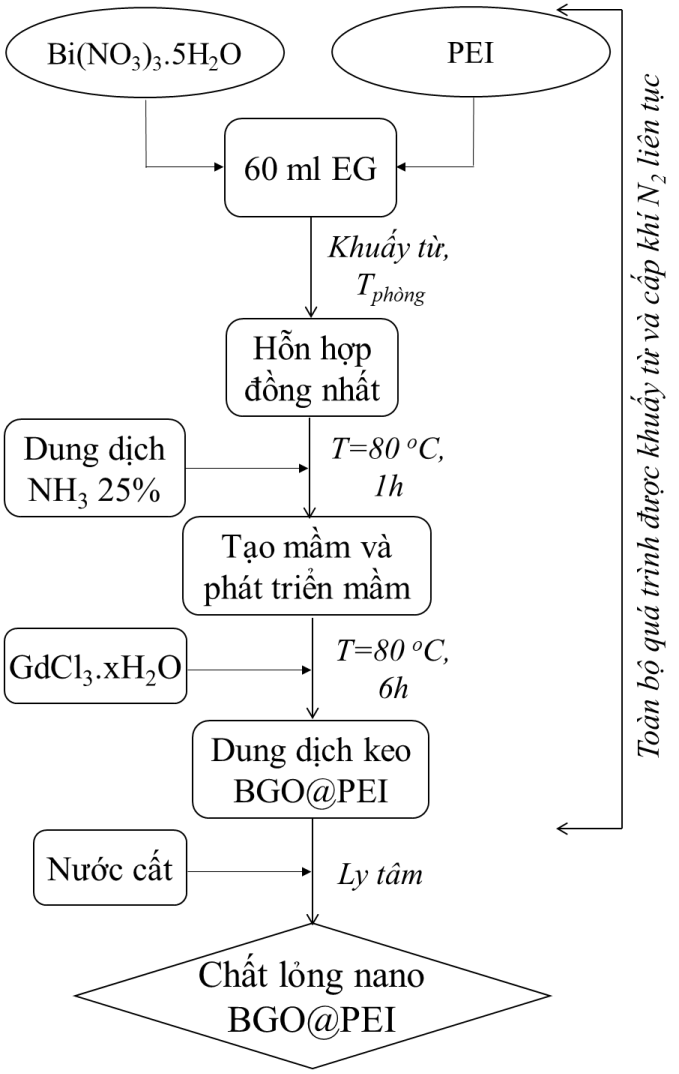
Hình 2.3. Sơ đồ quy trình tổng hợp hạt nano Bi/Bi_2O_3 (a) và quy trình biến tính bề mặt hạt nano Bi/Bi_2O_3 với PAA (b).

2.2.3. Tổng hợp hạt nano Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI

Hạt nano Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI (BGO@PEI) được tổng hợp bằng phương pháp polyol trong một hệ phản ứng duy nhất, nhằm đảm bảo tính đơn giản, đồng nhất và hiệu quả trong điều kiện tổng hợp. Toàn bộ quá trình được thiết kế dưới dạng phản ứng một nồi, giúp rút ngắn thời gian xử lý và nâng cao khả năng kiểm soát các thông số tổng hợp. Quy trình được thực hiện như sau:

Đầu tiên, 5 mmol tiền chất $Bi(NO_3)_3.5H_2O$ được phân tán trong 60 ml ethylene glycol (EG) trong bình ba cổ 100 ml chứa sẵn 4 g polyethyleneimine (PEI). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi các tiền chất hòa tan hoàn toàn, tạo thành dung dịch đồng nhất. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80 °C và dung dịch NH_3 được thêm từ từ để điều chỉnh pH đến giá trị khoảng 10, duy trì điều kiện này trong 1 giờ. Sau đó, 5 mmol $GdCl_3$ được thêm trực tiếp vào bình phản ứng và phản ứng được tiếp tục trong 6 giờ nữa. Toàn bộ quá trình được tiến hành trong môi trường nitơ liên tục, nhằm ngăn chặn sự oxy hóa không mong muốn và kiểm soát tốt môi trường phản ứng. Sau khi phản ứng hoàn tất, hệ được làm nguội tự nhiên về nhiệt độ

phòng. Các hạt nano BGO@PEI được thu hồi bằng cách ly tâm, sau đó được rửa kỹ bằng nước cất và ethanol tuyệt đối để loại bỏ hoàn toàn các tạp chất, dung môi dư và phần PEI tự do chưa liên kết. Cuối cùng, sản phẩm được phân tán trở lại trong nước cất với nồng độ 10 mg/mL. Quy trình tổng hợp hạt nano BGO@PEI được minh họa trong Hình 2.4.



Hình 2.4. Sơ đồ quy trình tổng hợp hạt nano BGO@PEI.

2.3. Các phương pháp phân tích vật liệu

2.3.1. Phương pháp hiển vi điện tử

a) Kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM)

Kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) hoạt động dựa trên việc sử dụng chùm điện tử có năng lượng cao chiếu xuyên qua mẫu vật mỏng. Hình ảnh được tạo ra do sự tương tác giữa chùm điện tử và mẫu, được phóng đại bởi hệ thấu kính điện từ và ghi nhận bằng màn huỳnh quang hoặc camera kỹ thuật số. TEM cho phép quan sát cấu trúc bên trong của hạt nano với độ phân giải rất cao (đến

cấp độ vài angstrom). Độ tương phản ảnh phụ thuộc vào chiều dày mẫu, mật độ khối và số nguyên tử Z của vật liệu. Nhờ đó, các hạt chứa kim loại nặng (như Au, Bi, Gd) thường cho ảnh TEM rõ nét hơn. Trong nghiên cứu này, ảnh TEM được thu nhận bằng thiết bị JEOL JEM-1010 tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương với điện áp vận hành từ 40 đến 100 kV, độ phân giải điểm ảnh đạt 0,2 nm.

Đối với các mẫu cần phân tích vi cấu trúc tinh thể chi tiết, hiển vi điện tử truyền qua phân giải cao (HRTEM) được sử dụng để quan sát mạng tinh thể đến cấp độ lớp nguyên tử. Ảnh HRTEM được ghi nhận nhờ tương phản pha do giao thoa giữa chùm điện tử truyền qua và tán xạ, giúp xác định hình thái, kích thước hạt, hướng phát triển tinh thể và vị trí nguyên tử. Các ảnh HRTEM trong luận án được chụp trên thiết bị JEM-2100 (JEOL, Nhật Bản) tại Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Phương pháp nhiễu xạ điện tử vùng được chọn (SAED) là kỹ thuật bổ sung trong TEM, cho phép xác định cấu trúc tinh thể của một vùng nhỏ (cỡ vài micromet) trên mẫu vật. Chùm điện tử truyền qua vùng tinh thể mỏng của mẫu sẽ nhiễu xạ tạo thành các vòng hoặc chấm nhiễu xạ đặc trưng. Từ ảnh SAED, có thể xác định pha tinh thể, khoảng cách mặt phẳng mạng (d-spacing), hằng số mạng và hướng tinh thể. Phép đo SAED cũng được thực hiện trên thiết bị JEM-2100 tại cùng cơ sở.

b) Kính hiển vi điện tử quét (SEM)

Kính hiển vi điện tử quét (SEM) là kỹ thuật sử dụng chùm điện tử quét bề mặt mẫu và thu nhận tín hiệu phát ra để tạo thành ảnh có độ phân giải và độ sâu trường cao. SEM cung cấp thông tin chi tiết về hình thái bề mặt, kích thước hạt và cấu trúc vi mô của mẫu vật. Hình ảnh được ghi nhận chủ yếu từ điện tử thứ cấp và phản xạ ngược, với độ phóng đại có thể đạt hàng trăm nghìn lần. Trong luận án, các ảnh SEM được chụp trên thiết bị HITACHI S-4800 tại Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.3.2. Phương pháp nhiễu xạ tia X (XRD)

Nhiễu xạ tia X (XRD) là hiện tượng xảy ra khi chùm tia X đơn sắc tương tác với mạng tinh thể tuần hoàn, tạo ra các cực đại nhiễu xạ do giao thoa sóng. Kỹ thuật này được ứng dụng rộng rãi trong phân tích cấu trúc pha, đặc biệt hiệu quả với vật liệu có cấu trúc tinh thể nano.

Nguyên lý hoạt động của XRD dựa trên định luật Bragg, mô tả sự giao thoa của các sóng tia X tán xạ từ các mặt phẳng nguyên tử trong tinh thể. Khi điều kiện giao thoa đồng pha được thỏa mãn, sẽ xuất hiện các cực đại nhiễu xạ tại các góc nhất định, phụ thuộc vào khoảng cách giữa các mặt phẳng mạng (d_{hkl}) và góc tới θ. Phương trình Bragg được biểu diễn như sau [105]:

$$2d_{hkl}\sin\theta = n\lambda \qquad (2.1)$$

trong đó: d_{hkl} là khoảng cách giữa hai mặt phẳng tinh thể kế tiếp có chỉ số Miller (hkl), λ là bước sóng của tia X tới, θ là góc tới, n là bậc phản xạ nhận các giá trị nguyên dương như 1, 2, 3,…

Do đó, việc ghi nhận các cực đại nhiễu xạ tại các giá trị góc θ khác nhau cho phép tính toán khoảng cách giữa các mặt phẳng mạng tinh thể liên tiếp (d_{hkl}). Từ các giá trị này, hằng số mạng a của tinh thể có thể được xác định thông qua công thức sau:

$$a = d_{hkl}\sqrt{h^2 + k^2 + l^2} \qquad (2.2)$$

Kích thước tinh thể được ước tính bằng công thức Debye–Scherrer, áp dụng khi các hạt đủ nhỏ để gây hiện tượng mở rộng vạch nhiễu xạ:

$$D = \frac{K\lambda}{\beta\cos\theta} \qquad (2.3)$$

trong đó: D là kích thước trung bình của tinh thể (nm), λ là bước sóng tia X (nm), β là độ rộng tại nửa chiều cao (FWHM) của vạch nhiễu xạ ở vị trí cực đại, tính theo đơn vị radian, θ là góc nhiễu xạ tương ứng với cực đại đó (radian).

XRD là công cụ mạnh trong việc xác định pha tinh thể, phân tích định tính, định lượng các pha, đánh giá hằng số mạng, biến dạng mạng và hàm lượng pha tạp. Những thông tin này giúp tối ưu hóa quy trình tổng hợp và giải thích các đặc tính vật lý của vật liệu.

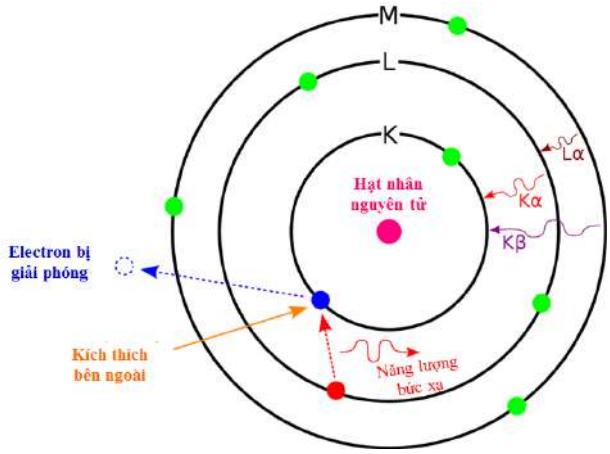
Các phổ XRD trong luận án này được ghi bằng máy nhiễu xạ Bruker D8 Advance tại Viện Hóa học, sử dụng ống phát CuKα (λ = 1,5406 Å), quét trong khoảng góc 2θ từ 20 tới 70^o. Phân tích pha được thực hiện bằng phần mềm FULLPROF.

2.3.3. Phương pháp phổ tán xạ năng lượng tia X (EDS)

Phổ tán sắc năng lượng tia X (Energy Dispersive X-ray Spectroscopy – EDS hoặc EDX) là một kỹ thuật được sử dụng để xác định thành phần nguyên

tố trong mẫu vật rắn. Phương pháp này dựa trên việc ghi nhận các tín hiệu tia X đặc trưng phát ra từ mẫu khi bị kích thích bởi chùm điện tử năng lượng cao.

Khi một chùm điện tử có năng lượng lớn tương tác với nguyên tử trong mẫu, nó có thể đánh bật các điện tử từ lớp vỏ bên trong của nguyên tử (Hình 2.5). Quá trình tái sắp xếp điện tử để bù vào chỗ trống tạo ra sẽ dẫn đến sự phát xạ tia X có năng lượng đặc trưng cho từng nguyên tố. Các tín hiệu tia X này được đầu dò bán dẫn thu nhận, sau đó được xử lý và phân tích bằng hệ thống đa kênh nhằm xây dựng phổ năng lượng của các nguyên tố hiện diện tại vị trí phân tích. Thông qua việc xác định vị trí và cường độ của các đỉnh phổ tia X đặc trưng, kỹ thuật EDS cho phép xác định định tính và ước lượng định lượng các nguyên tố trong mẫu.



Hình 2.5. Nguyên lý của phổ EDS [106].

Thành phần nguyên tố của các vật liệu trong luận án được phân tích bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM) HITACHI S-4800 tích hợp đầu dò tán xạ năng lượng tia X (EDS), thực hiện tại Viện Khoa học Vật liệu – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

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

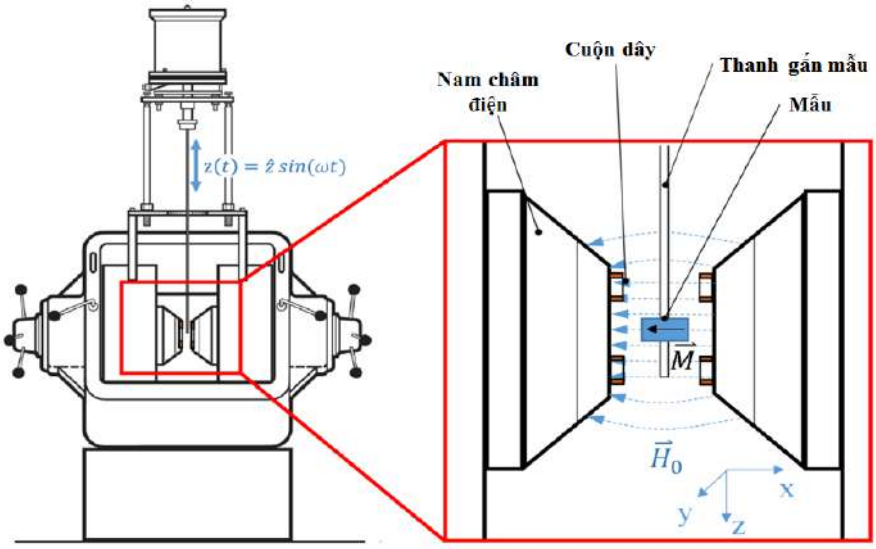
Quang phổ quang điện tử tia X (XPS) là một kỹ thuật phân tích hóa học bề mặt của vật liệu. XPS có thể đo thành phần nguyên tố, công thức thực nghiệm, trạng thái hóa học và trạng thái điện tử của các nguyên tố trong vật liệu. Phổ XPS thu được bằng cách chiếu xạ một bề mặt rắn bằng chùm tia X đồng thời đo động năng và các electron được phát ra từ phía trên 1-10 nm của vật liệu được phân tích. Phổ quang điện tử được ghi lại bằng cách đếm các electron bật ra trên một phạm vi động năng của electron. Các đỉnh xuất hiện trong quang phổ do các nguyên tử phát ra các electron có năng lượng đặc trưng

cụ thể. Năng lượng và cường độ của các đỉnh quang điện tử cho phép xác định và định lượng tất cả các nguyên tố bề mặt (trừ hydro).

Kết quả đo XPS trong luận án được thực hiện trên thiết bị phân tích quang phổ điện tử tia X tại Tập đoàn LG, sử dụng bức xạ Al Kα đơn sắc (hν = 1486,6 eV).

2.3.5. Phương pháp từ kế mẫu rung (VSM)

Từ kế mẫu rung (Vibrating Sample Magnetometer – VSM) là một thiết bị được sử dụng phổ biến để đo các tính chất từ của vật liệu, dựa trên nguyên lý cảm ứng điện từ.



Hình 2.6. Sơ đồ cấu tạo của từ kế mẫu rung [107].

Hình 2.6 chỉ ra sơ đồ cấu tạo của một từ kế mẫu rung. Trong hệ thống VSM, mẫu vật liệu từ được gắn trên một thanh phi từ và đặt trong từ trường một chiều đồng nhất. Khi mẫu được làm rung theo phương vuông góc với chiều từ trường với tần số xác định, sự thay đổi từ thông do mẫu từ hóa gây ra sẽ cảm ứng suất điện động trong cuộn dây thu. Suất điện động này tỉ lệ với moment từ của mẫu và được dùng để suy ra các đặc tính từ.

VSM cho phép đo đường cong từ trễ, từ đó xác định các thông số quan trọng như lực kháng từ, từ dư và độ từ hóa bão hòa. Trong phép đo này, từ trường được tăng dần từ 0 đến giá trị cực đại dương, sau đó đảo chiều về cực đại âm để khảo sát toàn bộ vòng lặp từ trễ của vật liệu.

Đối với các mẫu trong luận án, phép đo từ được thực hiện trên hệ thiết bị VSM đặt tại Viện Khoa học vật liệu với từ trường đo trong khoảng -11 kOe đến 11 kOe.

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

Phổ UV-Vis là công cụ hiệu quả để nghiên cứu sự tương tác giữa vật liệu và ánh sáng, giúp xác định các bước sóng hấp thụ đặc trưng liên quan đến các chuyển dời quang học, từ đó xác định bước sóng kích thích phù hợp [108].

Về nguyên lý, khi chiếu ánh sáng tử ngoại hoặc khả kiến vào dung dịch chứa mẫu, các electron π hoặc electron không liên kết trong phân tử có thể hấp thụ năng lượng để chuyển lên trạng thái kích thích có năng lượng cao hơn. Khoảng cách năng lượng giữa hai mức này càng nhỏ thì bước sóng hấp thụ càng dài. Mỗi chất có phổ hấp thụ riêng, giúp nhận biết định tính và phân tích đặc điểm quang của vật liệu.

Trong luận án này, phổ UV-Vis được thu bằng thiết bị Jasco V-670 (Nhật Bản) tại Viện Khoa học Vật liệu - Viện Hàn lâm KHCNVN.

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

Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR) là kỹ thuật phân tích hiệu quả giúp xác định các nhóm chức và đặc trưng cấu trúc phân tử thông qua các dao động đặc trưng của liên kết hóa học. Phương pháp này có độ nhạy cao, cho phép phân tích định tính và định lượng ngay cả khi mẫu có lượng rất nhỏ hoặc lớp mỏng chỉ vài chục nanomet [109].

Phép đo FT-IR được thực hiện trong vùng hồng ngoại của phổ bức xạ điện từ, nơi có bước sóng dài và tần số thấp hơn ánh sáng nhìn thấy. Trong thiết bị phổ kế, chùm tia hồng ngoại được chia làm hai: một chùm đi qua mẫu và một chùm qua môi trường tham chiếu. Sau đó, các chùm tia được phân tách theo tần số và truyền đến detector để ghi nhận sự hấp thụ. Tín hiệu thu được phản ánh mức hấp thụ năng lượng tại từng tần số, tạo thành phổ hấp thụ hồng ngoại với các đỉnh đặc trưng cho từng loại liên kết, từ đó giúp xác định thành phần hóa học và mức độ biến đổi bề mặt của vật liệu.

Các phép đo phổ hồng ngoại trong luận án được thực hiện trên máy FTIR NEXUS 670 của hãng Nicolet tại Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm KHCNVN.

2.3.8. Phương pháp phân tích nhiệt khối lượng (TGA)

Phân tích nhiệt TGA là kỹ thuật hóa lý dùng để khảo sát tính chất nhiệt và sự biến đổi cấu trúc của vật liệu khi gia nhiệt. Phương pháp này giúp theo dõi các quá trình xảy ra trong mẫu như phân hủy, mất nước, oxy hóa hay biến

đổi pha thông qua hiệu ứng nhiệt.

Giản đồ nhiệt cung cấp thông tin quan trọng giúp giải thích cơ chế phản ứng, đồng thời hỗ trợ xác định thành phần pha theo cả định tính và định lượng. Từ đó, có thể tính toán các thông số nhiệt động và động học liên quan đến quá trình xảy ra trong mẫu.

Tính chất nhiệt của các vật liệu trong luận án được phân tích bằng phương pháp TGA, sử dụng thiết bị SETARAM Labsys Evo 1600 tại Viện Khoa học Vật liệu – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.3.9. Phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS)

Phương pháp DLS được sử dụng để xác định kích thước hạt trong hệ keo thông qua đo dao động cường độ ánh sáng tán xạ từ các hạt chuyển động Brown trong dung dịch. Tốc độ chuyển động này tỷ lệ nghịch với kích thước hạt: hạt càng nhỏ chuyển động càng nhanh. Khi chiếu laser vào mẫu, sự thay đổi liên tục trong cường độ tán xạ ánh sáng do chuyển động Brown cung cấp thông tin để tính ra kích thước thủy động của hạt.

Song song đó, thế Zeta phản ánh điện tích bề mặt hạt và được dùng để đánh giá độ ổn định keo. Thế Zeta càng lớn (dương hoặc âm) cho thấy lực đẩy tĩnh điện giữa các hạt càng mạnh, giúp ngăn chặn hiện tượng kết tụ và duy trì sự phân tán ổn định của hệ. Ngược lại, khi giá trị Zeta tiệm cận về 0, lực đẩy giữa các hạt giảm, làm tăng nguy cơ va chạm và kết tụ, dẫn đến mất ổn định keo. Cụ thể, hệ có thế Zeta từ ±30 mV trở lên thường đạt độ ổn định tốt, trong khi các giá trị dưới ±10 mV cho thấy nguy cơ kết tụ cao [110]. Vì vậy, kiểm soát giá trị Zeta đóng vai trò then chốt trong việc thiết kế và ổn định các hệ hạt nano phân tán trong dung dịch.

Phân bố kích thước hạt và thế zeta của các mẫu trong luận án được xác định bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động trên thiết bị Zetasizer - Nano ZS của hãng Horiba – Nhật Bản được đặt tại Viện khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm KHCN Việt Nam.

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

Phương pháp quang phổ khối plasma cảm ứng (ICP-MS - Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) là một kỹ thuật phân tích nguyên tố có độ nhạy cao, cho phép xác định nồng độ của các nguyên tố trong mẫu với giới hạn phát hiện cực thấp (tới mức ppb hoặc ppt). ICP-MS kết hợp giữa nguồn ion hóa

plasma cảm ứng cao tần (ICP) và máy đo khối phổ (MS), giúp phân tích định tính và định lượng nguyên tố với độ chính xác và tốc độ cao.

Nguyên lý hoạt động của ICP-MS gồm ba giai đoạn chính. Đầu tiên, mẫu thường được pha loãng hoặc hòa tan thành dung dịch và được phun vào plasma argon ở nhiệt độ rất cao (~6000-10.000 K), nơi các nguyên tử bị ion hóa. Sau đó, các ion này được đưa vào buồng giao thoa và tiếp tục được lọc theo tỷ số khối-lượng (m/z) bằng bộ phân tích khối (thường là tứ cực - quadrupole hoặc TOF - time-of-flight). Cuối cùng, các ion được phát hiện bởi bộ dò và tín hiệu thu được sẽ được xử lý để xác định nồng độ nguyên tố trong mẫu.

Các phép phân tích ICP-MS đối với các mẫu sử dụng trong luận án được thực hiện trên thiết bị phân tích ICP-MS (Agilent Technologies, Nhật Bản) tại phòng Phân tích thí nghiệm tổng hợp địa lý - Viện Địa lý, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

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

2.4.1. Nuôi cấy tế bào

Các dòng tế bào Hep-G2 (tế bào ung thư gan) và Vero (tế bào mô thận khỉ) được cung cấp bởi ATCC (Mỹ) và CLS – Cell Lines Service GmbH (Đức), được bảo quản tại Phòng Sinh học Thực nghiệm, Viện Hóa học – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Tế bào được nuôi cấy ở 37 ^{o}C trong môi trường CO_2 5%, sử dụng các loại môi trường phù hợp như DMEM, EMEM (Sigma-Aldrich, Mỹ) hoặc RPMI 1640 (ThermoFisher, Đức), có bổ sung L-glutamine 2mM, kháng sinh (penicillin + streptomycin) và huyết thanh bê 5-10%.

2.4.2. Thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro* bằng phương pháp MTT

MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] được Viện nghiên cứu ung thư quốc gia Mỹ (NCI) đánh giá là phương pháp quy chuẩn và hiệu quả cho sàng lọc nhanh các chất có hoạt tính gây độc hay ức chế sự tăng sinh tế bào. Nguyên lý của phương pháp dựa trên việc đánh giá gián tiếp hoạt tính tế bào thông qua khả năng ức chế enzyme oxidoreductase phụ thuộc NAD(P)H – enzyme có vai trò xúc tác phản ứng khử thuốc nhuộm tetrazolium MTT thành tinh thể formazan màu tím không tan. Lượng formazan tạo thành phản ánh số lượng tế bào sống và được định lượng bằng phép đo hấp thụ tại bước sóng λ = 540/720 nm.

Phương pháp này có độ nhạy và độ chính xác cao, quy trình đơn giản, thời gian thực hiện ngắn, nên thường được ứng dụng trong sàng lọc độc tính tế bào của các hợp chất thử nghiệm ở nhiều nồng độ khác nhau. Giá trị IC_{50} thu được từ phép đo cho phép đánh giá mức độ độc tế bào của chất cần nghiên cứu.

Quy trình thí nghiệm được thực hiện như sau: Đầu tiên tế bào được nạp vào đĩa 96 giếng với mật độ $1,5\times10^5$ tế bào/giếng và nuôi trong môi trường DMEM bổ sung 10% FBS và 1% penicillin/streptomycin tại 37 ^oC, 5 % CO_2 ổn định trong 24h trước khi tiến hành bổ sung 20 µl thuốc thử tương ứng để đạt nồng độ thuốc cần thiết. Gõ nhẹ vào thành đĩa cho thuốc phân bố đều rồi ủ trong tủ ấm 37 ^oC, 5 % CO_2. Tiếp tục nuôi cấy ở điều kiện này và quan sát, đánh giá hình thái tế bào sau 48 và 72 giờ. Tiếp theo, thêm 20 µL dung dịch MTT vào mỗi giếng và ủ 4 giờ ở 37 °C. Các tinh thể formazan được tạo thành trong tế bào sống được hòa tan bằng DMSO, sau đó đo mật độ quang học tại bước sóng 540 nm bằng thiết bị Tecan Spark. Kết quả thu được phản ánh tỷ lệ sống của tế bào và mức độ độc tính của vật liệu nano ở từng nồng độ.

Dựa trên giá trị mật độ quang học thu được, có thể tính tỷ lệ tăng sinh tế bào (A %) nhằm đánh giá mức độ độc tế bào của chế phẩm. Tỷ lệ này được xác định theo công thức sau:

$$A\ (\%) = \frac{T}{V_H} \times 100 \qquad (2.5)$$

trong đó, V_H là giá trị trung bình mật độ quang học tại các giếng đối chứng chứa dung môi pha thuốc, T là giá trị trung bình mật độ quang học tại các giếng có chứa thuốc thử.

Nếu A = 50 % có nghĩa là thuốc có tác dụng gây độc và làm chết 50% tế bào. Nồng độ thuốc mà tại đó giá trị A đạt 50 % gọi là liều gây chết 50 % tế bào, ký hiệu là IC_{50}. Đây là giá trị để đánh giá độc tính của thuốc đối với tế bào.

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

2.5.1. Chuẩn bị mẫu

Để đánh giá khả năng tăng tương phản của các hệ hạt nano trong điều kiện *in vitro,* các mẫu được chuẩn bị bằng cách hòa trộn dung dịch chứa hạt nano ở nồng độ kim loại (Fe, Gd, Bi) đã được xác định bằng ICP-MS với dung dịch agarose 2% (w/v). Quá trình này tạo ra hệ gel agarose chứa hạt nano có nồng độ được kiểm soát chính xác theo thiết kế thí nghiệm. Agarose đóng vai

trò như một nền bán rắn, giúp cố định hạt nano, hạn chế sự lắng tụ và giảm thiểu nhiễu do chuyển động trong quá trình chụp ảnh. Các phép đo được tiến hành ở nhiệt độ phòng, trong môi trường có pH = 7, nhằm mô phỏng điều kiện trung tính và giảm thiểu ảnh hưởng của các yếu tố ngoại lai.

Các mẫu sau khi chuẩn bị được đưa vào giếng chứa và cố định trên giá đỡ chuyên dụng. Giá đỡ này cho phép đặt đồng thời nhiều mẫu và bảo đảm vị trí các mẫu được căn chỉnh chính xác trong vùng khảo sát của thiết bị MRI/CT, từ đó nâng cao độ lặp lại và độ tin cậy của các phép đo tín hiệu.

2.5.2. Chụp ảnh MRI *in vitro*

Các phép đo và chụp ảnh MRI của mẫu chất tương phản ở các nồng độ khác nhau được thực hiện trên máy cộng hưởng từ Siemens MAGNETOM Avanto 1.5 Tesla (tần số từ trường xoay chiều 64 MHz), tại Bệnh viện Quốc tế Hoàn Mỹ Vinh, thành phố Vinh, tỉnh Nghệ An.

Đối với ảnh T_1W, trình tự thu nhận tín hiệu được thực hiện bằng phương pháp turbo spin-echo với các thông số kỹ thuật sau: thời gian lặp lại (TR) thay đổi từ 100 ms đến 1000 ms, trong khi thời gian echo (TE) được giữ không đổi ở 12 ms. Kích thước trường nhìn (FOV) được thiết lập là 190 × 190 mm^2, và ma trận ảnh có kích thước 256 × 192.

Đối với ảnh T_2W, một trình tự multi-spin echo được sử dụng với TR cố định ở mức 3000 ms và TE thay đổi từ 24 ms đến 106 ms. Kích thước FOV được đặt là 230 × 230 mm^2, ma trận ảnh có kích thước 320 × 240 và độ dày lớp cắt được duy trì ở mức 1,6 mm.

Bằng thử nghiệm này, khả năng tăng độ tương phản của hệ chất lỏng từ được khảo sát. Từ đó tính được độ hồi phục dọc r_1 và độ hồi phục ngang r_2 của hệ chất tương phản. Các giá trị r_1 được xác định từ chuỗi đo spin-echo (SE) với TR thay đổi, trong khi r_2 được thu từ chuỗi Multi-Slice Multi-Echo (MSME) với TR cố định. Cường độ tín hiệu trong vùng quan tâm (ROI, đơn vị cm^2) được phân tích bằng phần mềm syngo®fastView (Siemens Healthcare GmbH) và EFilm Workstation (Merge Healthcare).

Thời gian hồi phục T_1 và T_2 lần lượt được tính bằng cách khớp dữ liệu với các hàm mũ đơn theo phương trình:

$$y = A + C\left(1 - e^{\frac{-TR}{T_1}}\right) \qquad (2.6)$$

$$y = A + Ce^{\frac{-TE}{T_2}} \qquad (2.7)$$

Từ các giá trị thời gian hồi phục T_1 và T_2 thu được, có thể tính được tốc độ hồi phục tương ứng theo công thức: $R_1 = 1/T_1$ và $R_2 = 1/T_2$. Độ hồi phục dọc (r_1) và ngang (r_2) được được xác định thông qua độ dốc của đường tuyến tính biểu diễn R_1, R_2 theo nồng độ kim loại (mM).

2.5.3. Chụp ảnh CT *in vitro*

Các phép đo và chụp ảnh CT trên các mẫu chất lỏng nano ở các nồng độ khác nhau được thực hiện trên thiết bị quét CT 128 dãy Somatom Perspective (Siemens, Đức) với các thông số kỹ thuật như sau: điện áp ống tia X thay đổi trong khoảng 80–130 kV, cường độ dòng mA là 80 mAs, độ dày lát cắt 0,75 mm, kích thước trường quan sát (DFOV) là 290 × 320 mm^2, và ma trận ảnh là 532 × 532.

Cường độ suy giảm tia X được phân tích thông qua hình ảnh CT kỹ thuật số bằng phần mềm hiển thị tiêu chuẩn. Để đảm bảo tính nhất quán và hạn chế sai số do ảnh hưởng biên hoặc vị trí đặt mẫu, một vùng quan tâm (ROI) hình tròn đồng đều có diện tích xấp xỉ 0,3 cm^2 được chọn tại tâm mỗi giếng chứa mẫu.

Độ tăng cường tương phản của từng mẫu ở các nồng độ kim loại khác nhau được định lượng theo đơn vị Hounsfield (HU). Các giá trị đo ROI được thu thập và phân tích bằng phần mềm eFilm Workstation (Merge Healthcare, Chicago, Hoa Kỳ) và sử dụng cho quá trình tái tạo ảnh. Trước khi thực hiện quét mẫu, quy trình kiểm tra chất lượng đã được tiến hành trên hệ thống CT nhằm đảm bảo độ chính xác và tính lặp lại của các phép đo.

2.5.4. Chụp ảnh MRI và CT *in vivo* trên đối tượng động vật thỏ/chuột

Sau khi tiến hành các nghiên cứu *in vitro*, chúng tôi đã tiến hành các nghiên cứu *in vivo* trên thỏ bình thường và chuột cấy khối u.

a) Chuẩn bị thỏ/chuột

Thỏ trắng trưởng thành, có khối lượng trung bình khoảng 1,5 kg, được lựa chọn cho thí nghiệm dựa trên tiêu chí khỏe mạnh, không mắc bệnh nền và phản ứng nhanh. Thỏ được cung cấp bởi cơ sở chăn nuôi đạt tiêu chuẩn, đảm bảo điều kiện vệ sinh và kiểm soát dịch bệnh. Trước khi tiến hành các thủ thuật, thỏ được nuôi thích nghi trong điều kiện phòng thí nghiệm ít nhất 3–5 ngày,

với nhiệt độ môi trường duy trì ở mức 25–27 ºC, chiếu sáng tự nhiên luân phiên ngày đêm, được cung cấp đầy đủ thức ăn và nước uống.

Hình 2.7. Một số hình ảnh gây mê thỏ.

Chuột nhắt trắng Swiss 8 tuần tuổi (trọng lượng khoảng 50 g) được sử dụng để tạo mô hình khối u thực nghiệm, do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Mô hình khối u rắn dưới da được xây dựng thông qua việc cấy ghép dòng tế bào ung thư mô liên kết Sarcoma 180 có nguồn gốc từ chuột chủng S. Webster. Dòng tế bào này do nhóm nghiên cứu Ung thư học thực nghiệm, Bộ môn Tế bào, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội cung cấp. Sự phát triển của khối u được theo dõi hằng ngày bằng phương pháp quan sát kết hợp đo kích thước (chiều dài và chiều rộng) bằng thước kẹp hoặc thước dây, từ đó tính toán thể tích khối u.

Hình 2.8. Chuột mang khối u được tiêm chất tương phản cho thử nghiệm *in vivo*.

b) Gây mê và tiêm chất tương phản

Thỏ/chuột thí nghiệm được gây mê bằng cách tiêm zoletil 50 (thành phần tiletamine và zolazepam) với liều lượng 10-25 mg/kg thể trọng. Sau khi được

gây mê hoàn toàn, dung dịch PBS chứa chất tương phản được tiêm qua tĩnh mạch tai đối với thỏ, và tiêm vào khoang phúc mạc (Intraperitoneal injection, IP) đối với chuột. Thỏ/chuột được tiến hành chụp MRI/CT trước và sau khi tiêm chất tương phản để đánh giá sự thay đổi tín hiệu và khả năng tăng cường độ tương phản hình ảnh.

c) Chụp MRI/CT in vivo

- Chụp MRI *in vivo*: Các nghiên cứu MRI *in vivo* trên thỏ/chuột được thực hiện trên thiết bị chụp cộng hưởng từ có cường độ từ trường 1,5 Tesla. Ảnh MRI T_1W được thu nhận với các thông số được thiết lập như sau: TR/TE = 400/11 ms, ma trận ảnh 256 × 256, trường nhìn (FOV) 400×400 mm^2, độ dày lát cắt 3 mm và số lần quét trung bình là 2. Đối với ảnh chụp MRI T_2W, các thông số thiết lập gồm: TR/TE = 3000/89 ms, ma trận ảnh 298×320, trường nhìn (FOV) 300×300 mm^2, độ dày lát cắt 3 mm và số lần quét trung bình là 2.

Tín hiệu MRI được thu thập lần lượt tại các thời điểm 0 phút (trước tiêm), 20 phút, 40 phút, 60 phút và 90 phút sau khi tiêm chất tương phản. Hiệu ứng tăng tương phản được đánh giá thông qua sự thay đổi tương đối của tỷ số tín hiệu trên nhiễu (SNR), được tính theo công thức:

$$\Delta SNR = \frac{|SNR_{sau\ tiêm} - SNR_{trước\ tiêm}|}{SNR_{trước\ tiêm}} \qquad (2.8)$$

Trong đó $SNR_{trước\ tiêm}$ và $SNR_{sau\ tiêm}$ lần lượt là các giá trị SNR thu được tại thời điểm trước và sau khi tiêm chất tương phản.

Giá trị SNR tại mỗi thời điểm được tính theo công thức:

$$SNR = \frac{I_{ROI}}{\sigma_{nền}} \qquad (2.9)$$

với I_{ROI} là cường độ tín hiệu trung bình trong vùng quan tâm (ROI), và $\sigma_{nền}$ là độ lệch chuẩn của tín hiệu nền.

- Chụp CT *in vivo:* Các phép đo và chụp ảnh CT *in vivo* được thực hiện trên cùng thiết bị quét CT với các thông số kỹ thuật được thiết lập như sau: điện áp ống tia X là 80 kV, hằng số phát tia X là 31 mAs, độ dày lát cắt 1 mm, số lần quét trung bình là 2. Thỏ/chuột được chụp tại các thời điểm trước tiêm và sau tiêm 10, 20, 40 và 60 phút để theo dõi sự thay đổi độ hấp thụ tia X của mô. Dữ liệu hình ảnh thu nhận được xử lý và phân tích bằng phần mềm syngo CT VC30 – easyIQ version.

Kết luận chương 2

Trong chương này, luận án đã trình bày chi tiết các nội dung thực nghiệm phục vụ cho quá trình nghiên cứu và phát triển hệ vật liệu nano làm tác nhân tương phản cho chẩn đoán hình ảnh MRI và CT. Trước tiên, các quy trình tổng hợp hạt nano được mô tả rõ ràng, bao gồm phương pháp phân hủy nhiệt trong dung môi hữu cơ, phương pháp polyol và quy trình sửa đổi bề mặt bằng các tác nhân tương thích sinh học như polyme PMAO, PAA, PEI. Các điều kiện tổng hợp được kiểm soát nhằm tạo ra các hạt nano có kích thước nhỏ, phân bố hẹp và độ ổn định cao trong môi trường phân tán. Cùng với đó, các kỹ thuật phân tích hiện đại được sử dụng để đặc trưng cấu trúc, hình thái, kích thước, thành phần hóa học và tính chất vật lý của vật liệu cũng đã được trình bày chi tiết. Trong luận án này, các thiết bị phân tích sử dụng đều là thiết bị hiện đại, có độ chính xác cao và đảm bảo độ tin cậy trong quá trình đo đạc. Phần lớn các phép đo và phân tích được thực hiện tại Viện Khoa học Vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Một số phép đo khác được tiến hành tại các đơn vị như Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, Viện Hóa học – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam và Bệnh viện Quốc tế Vinh (Nghệ An). Các kết quả thu được sẽ được phân tích và thảo luận chi tiết trong các Chương 3, 4 và 5.

CHƯƠNG 3. HẠT NANO Fe_3O_4/Gd_2O_3@PMAO LÀM CHẤT TĂNG ĐỘ TƯƠNG PHẢN KÉP T_1-T_2 CHO KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN MRI

3.1. Đặt vấn đề

Trong chẩn đoán hình ảnh cộng hưởng từ (MRI), các hợp chất chứa gadolinium (Gd) vẫn là nhóm chất tương phản T_1 phổ biến nhờ khả năng làm sáng vùng mô quan tâm, nhưng chúng còn hạn chế bởi độ hồi phục dọc thấp (thường có giá trị $r_1 \leq 10$ $mM^{-1}s^{-1}$), thời gian tuần hoàn ngắn và nguy cơ độc tính khi phải sử dụng liều cao [4,5,26]. Trong khi đó, các hạt nano oxit sắt (IONs) đã được nghiên cứu rộng rãi như chất tương phản T_2 nhờ mômen từ cao và khả năng phân hủy sinh học, song tín hiệu tối của chúng dễ bị nhiễu do sự hiện diện của canxi hóa, xuất huyết hoặc các lắng đọng kim loại nội sinh, làm giảm chất lượng ảnh MRI [45,111]. Những bất cập này thúc đẩy xu hướng phát triển chất tương phản kép T_1-T_2, nhằm kết hợp ưu điểm của cả hai phương thức và nâng cao hiệu quả chẩn đoán. Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy việc tích hợp đồng thời Gd và Fe trong một cấu trúc nano có thể mang lại tín hiệu tương phản mạnh mẽ, tuy nhiên vẫn còn thách thức về khả năng duy trì tính siêu thuận từ và tối ưu hóa hiệu quả hồi phục T_1-T_2 [49-51,112-116].

Trên cơ sở đó, trong chương này, NCS đã tập trung phát triển hệ hạt nano Fe_3O_4/Gd_2O_3 (GFO) đơn phân tán thông qua quá trình phân hủy nhiệt một bước. Cấu trúc hạt nano GFO được thiết kế với tỉ lệ tiền chất Gd/Fe cao, nhằm tích hợp đồng thời các ion Gd^{3+} vào mạng oxit sắt, đồng thời hình thành các hạt Gd_2O_3 siêu nhỏ lắng đọng trên bề mặt. Cấu trúc đặc biệt này vừa khắc phục hạn chế về nhiễu từ trong các hệ nano trước đây, vừa nâng cao độ tương phản đồng thời ở hai chế độ T_1 và T_2, mở ra tiềm năng lớn cho ứng dụng làm chất tương phản kép MRI T_1–T_2. Các kết quả đạt được không chỉ chứng minh tiềm năng của GFO như một chất tương phản kép MRI thế hệ mới, mà còn mở ra hướng đi triển vọng cho ứng dụng lâm sàng trong chẩn đoán hình ảnh chính xác hơn.

3.2. Đặc trưng tính chất của hạt nano GFO

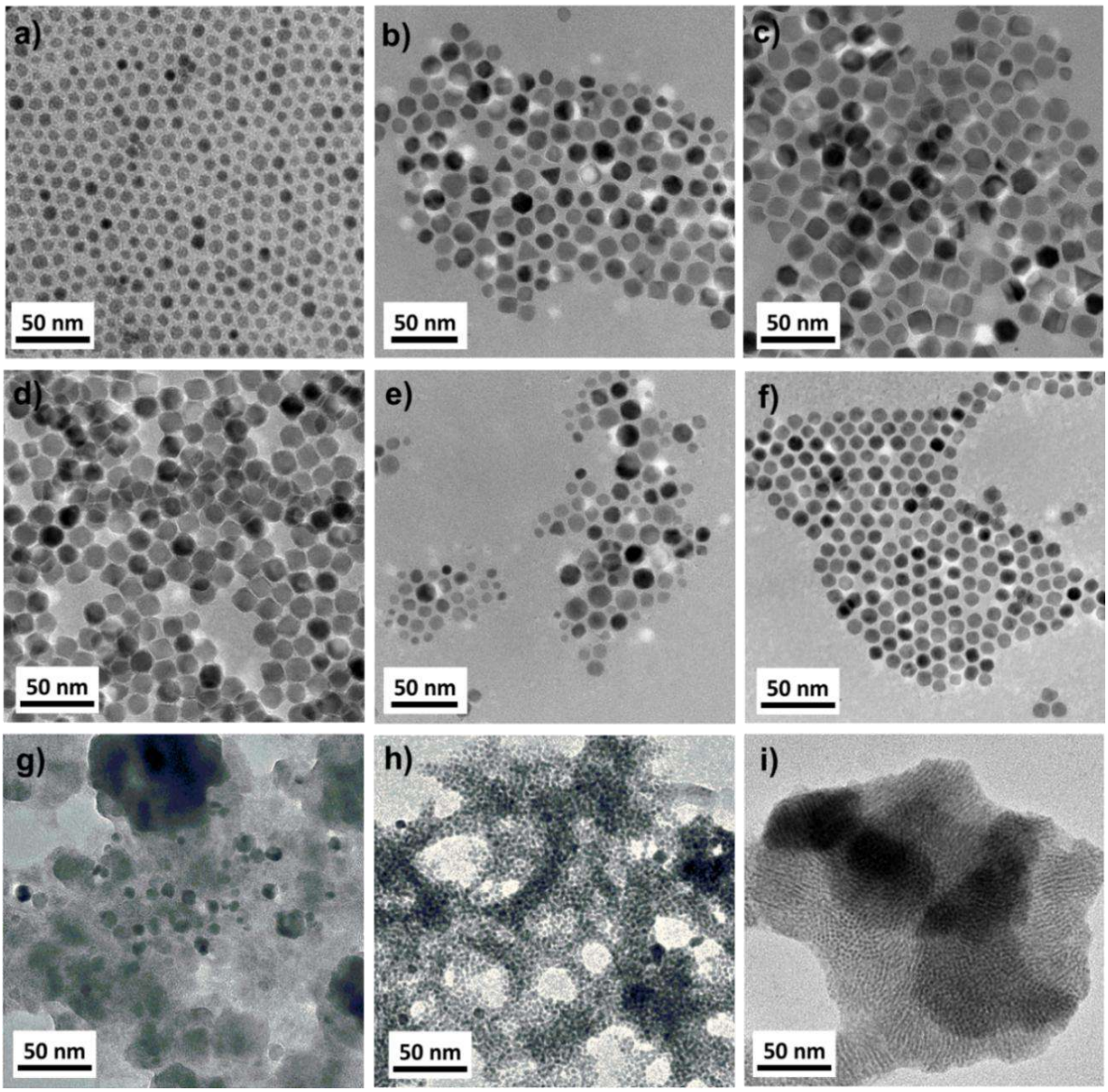
Trong nghiên cứu này, các hạt nano GFO được tổng hợp thông qua phương pháp phân hủy nhiệt một bước. Phương pháp này được lựa chọn nhờ khả năng kiểm soát tốt về kích thước hạt, tính đơn phân tán và sự đồng đều về mặt hình thái. Quá trình tổng hợp được thực hiện trong dung môi nhiệt độ cao là octadecene (ODE), với sự hiện diện của axit oleic (OA) và oleylamine (OM)

đóng vai trò là các chất hoạt động bề mặt, nhằm ổn định cấu trúc hạt trong quá trình hình thành và ngăn ngừa sự kết tụ. Hỗn hợp tiền chất gồm $Fe(acac)_3$ và $Gd(Ac)_3$ được hòa tan trong dung môi và gia nhiệt ở nhiệt độ 320 ^oC trong 2 giờ để tạo thành các hạt nano GFO.

Trong quy trình này, NCS đã tiến hành khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ mol Gd^{3+}/Fe^{3+} trong tiền chất đối với sự hình thành của các hạt nano GFO bằng cách thay đổi tỉ lệ mol Gd^{3+}/Fe^{3+} theo các mức lần lượt là 0/10, 1/9, 1,5/8,5, 2/8, 3/7, 7/3, 8/2, 9/1 và 10/0, trong khi vẫn giữ nguyên thời gian, nhiệt độ phản ứng và lượng chất hoạt động bề mặt. Các mẫu tương ứng được ký hiệu là Fe_3O_4 (0% Gd^{3+}), GFO-1/9, GFO-1.5/8.5, GFO-2/8, GFO-3/7, GFO-7/3, GFO-8/2, GFO-9/1 và Gd_2O_3 (100% Gd^{3+}).

Hình 3.1 trình bày ảnh TEM của các mẫu hạt nano thu được. Kết quả phân tích hình thái học cho thấy tỉ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+} trong tiền chất ảnh hưởng rõ rệt đến hình dạng và kích thước trung bình của hạt nano. Cụ thể, với mẫu Fe_3O_4 (không chứa Gd^{3+}) cho thấy các hạt nano có dạng hình cầu khá đồng đều với kích thước trung bình khoảng 8,5 ± 0,6 nm. Khi bổ sung Gd^{3+} ở hàm lượng thấp (10–30% mol), hình thái hạt trở nên đa dạng và kích thước có xu hướng tăng lên theo nồng độ Gd^{3+}. Ở nồng độ Gd^{3+} 10% (mẫu GFO-1/9), các hạt thu được có hình dạng không đồng nhất, xuất hiện các cấu trúc hình cầu, bát diện và tứ diện, với kích thước trung bình đạt 12 nm và sai số khoảng 12%. Khi tăng hàm lượng Gd^{3+} lên 15% (mẫu GFO-1.5/8.5), kích thước hạt tăng nhẹ đạt 14,5 nm, hình dạng hạt trở nên đa dạng hơn gồm lập phương, cầu, bát diện và tứ diện, trong đó hình cầu và lập phương chiếm ưu thế, với sai số kích thước khoảng 13%. Ở nồng độ Gd^{3+} 20% (mẫu GFO-2/8), các hạt chủ yếu có dạng lập phương tương đối đồng đều, kích thước trung bình đạt 14,5 nm và sai số giảm còn 6%. Tuy nhiên, khi tăng hàm lượng Gd^{3+} lên 30% (mẫu GFO-3/7), các hạt có xu hướng trở về hình cầu nhưng độ đồng đều giảm mạnh, với kích thước trung bình giảm xuống 10 nm và sai số kích thước tăng lên tới khoảng 30%. Sự thay đổi về hình thái và kích thước ở hàm lượng Gd^{3+} thấp có thể được giải thích bởi sự thay thế ion Fe^{3+} có bán kính nhỏ hơn (0,67Å) bằng ion Gd^{3+} có bán kính lớn hơn (0,94Å), gây biến đổi cấu trúc mạng tinh thể và thúc đẩy sự phát triển kích thước hạt. Sự thay thế này đồng thời làm xuất hiện đa dạng hình thái hạt do sự phá vỡ đối xứng cấu trúc ban đầu.

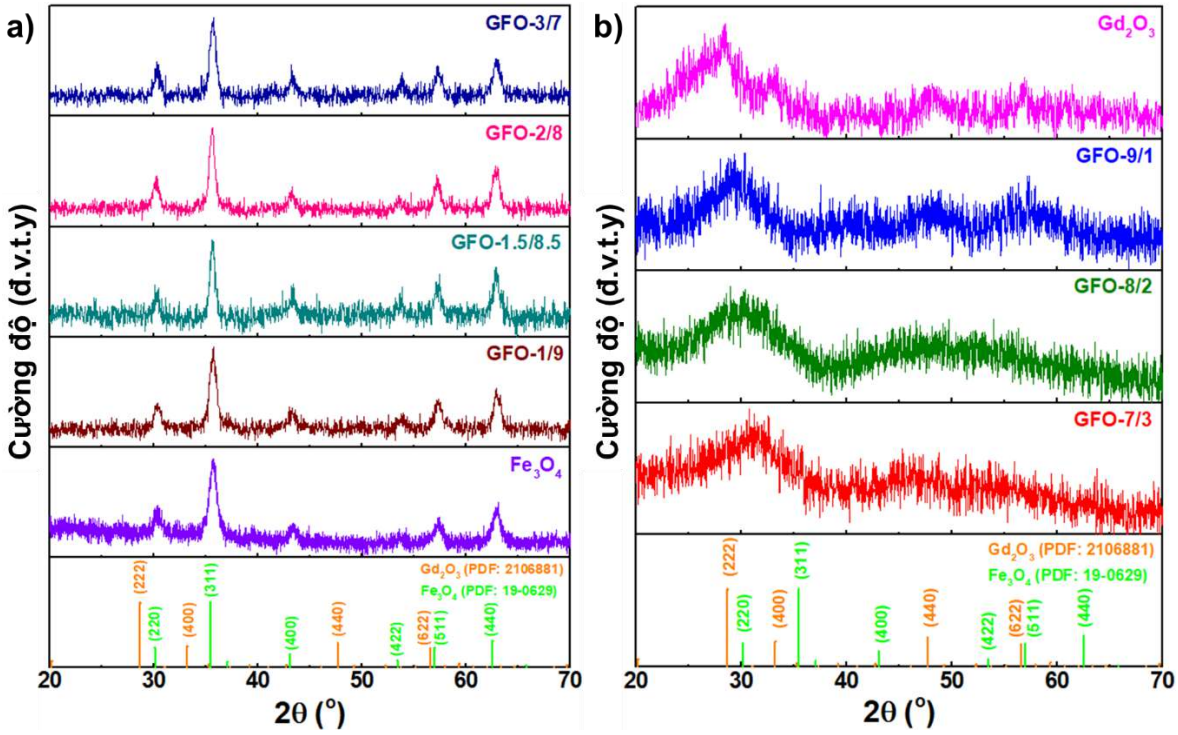
Ngược lại, ở hàm lượng Gd^{3+} cao (từ 70-100% mol), có thể quan sát thấy các hạt thu được đều có dạng hình cầu với kích thước trung bình của các hạt nano giảm mạnh khi tỉ lệ mol Gd^{3+}/Fe^{3+} trong tiền chất tăng lên. Mẫu GFO-7/3 (70% Gd^{3+}), thu được các hạt có dạng hình cầu tương đối đồng đều với kích thước hạt trung bình đạt 10 nm, trong khi các mẫu GFO-8/2, GFO-9/1 và Gd_2O_3 cho thấy sự xuất hiện của các hạt siêu nhỏ với kích thước trung bình chỉ còn từ 1,5 đến 3 nm. Sự giảm kích thước hạt tại hàm lượng Gd^{3+} cao có thể được lý giải bởi năng lượng liên kết cần thiết để hình thành liên kết Gd–O cao hơn so với liên kết Fe–O, do đó việc kết hợp các ion Gd^{3+} làm chậm quá trình phát triển tinh thể của hạt nano GFO [49].



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 nhiễu xạ tia X (XRD) được thể hiện trong Hình 3.2 đã cung cấp thêm thông tin quan trọng về cấu trúc tinh thể của các mẫu hạt nano GFO được tổng hợp với các tỉ lệ mol Gd^{3+}/Fe^{3+} khác nhau.

Đối với mẫu Fe_3O_4 và các mẫu GFO có hàm lượng Gd^{3+} từ 10–30%, phổ XRD đều cho thấy đặc trưng của cấu trúc spinel lập phương đơn pha, thuộc nhóm không gian Fd-3m (Hình 3.2a). Các đỉnh nhiễu xạ tương ứng với các mặt phẳng tinh thể (220), (311), (400), (422), (511), (440) trùng khớp tốt với dữ liệu chuẩn của Fe_3O_4 (PDF: 19-0629). Đáng chú ý, trong các mẫu này không xuất hiện thêm bất kỳ pha phụ hoặc tạp chất nào, chứng tỏ các mẫu tổng hợp là đơn pha và các ion Gd^{3+} đã được tích hợp hoàn toàn vào mạng tinh thể của Fe_3O_4.



Hình 3.2. Giản đồ nhiễu xạ tia X (XRD) của hạt nano GFO ở các tỉ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+} khác nhau: a) Hàm lượng Gd thấp, b) Hàm lượng Gd cao.

Các thông số cấu trúc, bao gồm hằng số mạng tinh thể và kích thước tinh thể của các mẫu hạt nano GFO, đã được xác định dựa trên công thức Bragg và phương trình Scherrer (công thức 2.1 – 2.3), với đỉnh nhiễu xạ đặc trưng (311) được sử dụng cho tính toán, kết quả được tổng hợp trong Bảng 3.1. Kết quả thu được cho thấy hằng số mạng tăng dần từ 8,341 (mẫu Fe_3O_4 tinh khiết) lên 8,365 Å, đồng thời kích thước tinh thể tăng từ 8,9 đến 13,1 nm khi tăng hàm lượng Gd^{3+} từ 0 đến 20%. Kết quả này hoàn toàn tương quan với kết quả TEM, trong

đó hình thái và kích thước hạt nano cũng cho thấy sự tăng kích thước từ 8,5 nm (Fe_3O_4 tinh khiết) lên 14,5 nm (GFO-2/8). Sự tăng kích thước cả về mặt hình học (TEM) và tinh thể (XRD) là minh chứng rõ ràng cho sự tích hợp của ion Gd^{3+} có bán kính lớn hơn vào mạng tinh thể Fe_3O_4, dẫn đến hiện tượng giãn nở mạng và thúc đẩy sự phát triển của hạt trong giai đoạn kết tinh. Ngoài ra, TEM cũng cho thấy hình thái hạt trở nên đa dạng và mất đối xứng khi có mặt Gd^{3+}, điều này cho thấy sự xáo trộn cấu trúc mạng tinh thể do Gd^{3+} gây ra, phù hợp với sự thay đổi hằng số mạng được ghi nhận từ XRD.

Tuy nhiên, khi hàm lượng Gd^{3+} vượt 30%, các đặc trưng nhiễu xạ của cấu trúc spinel dần suy giảm. Phổ XRD xuất hiện sự mở rộng đỉnh trong vùng 2θ từ 25^o đến 40^o, đặc biệt rõ rệt ở các mẫu có tỉ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+} từ 7/3 trở lên. Điều này phản ánh sự suy giảm mức độ kết tinh và sự biến dạng mạng tinh thể ngày càng rõ rệt khi lượng Gd^{3+} tăng cao. Đồng thời, giá trị hằng số mạng tinh thể có xu hướng tiệm cận giá trị đặc trưng của cấu trúc Gd_2O_3 lập phương (a=10,8 Å), cho thấy sự chuyển pha dần từ cấu trúc spinel Fe_3O_4 sang cấu trúc đặc trưng của Gd_2O_3 khi hàm lượng Gd^{3+} tăng cao.

Điều này được lý giải bởi sự không tương thích kích thước giữa ion Gd^{3+} và Fe^{3+}, gây phát sinh ứng suất bên trong mạng tinh thể khi ion Gd^{3+} thay thế Fe^{3+}. Ở nồng độ thấp (≤ 30%), Gd^{3+} có thể tích hợp vào mạng tinh thể Fe_3O_4 bằng cách chiếm các vị trí bát diện thay cho Fe^{3+}, làm tăng hằng số mạng và kích thước tinh thể. Tuy nhiên, ở nồng độ cao hơn, việc chiếm chỗ ồ ạt tại các vị trí bát diện, vốn chỉ có giới hạn về mặt cấu trúc, làm mất cân bằng phân bố cation và dẫn đến biến dạng mạnh mạng tinh thể. Đồng thời, sự bão hòa các vị trí bát diện khiến các ion Gd^{3+} dư thừa không còn khả năng tích hợp vào mạng, mà thay vào đó tích tụ tại các vị trí bề mặt hoặc các khu vực có năng lượng không thuận lợi về mặt tinh thể học. Sự tích tụ này tạo ra các vùng không đồng nhất, phá vỡ cấu trúc trật tự và làm cản trở sự kết tinh hoàn chỉnh. Kết quả là để giảm thiểu ứng suất thể tích tích lũy, hệ vật liệu có xu hướng hình thành các miền kết tinh nhỏ hơn với mức độ kết tinh thấp hơn. Những đặc điểm quan sát từ phổ XRD hoàn toàn phù hợp với kết quả từ ảnh TEM thu được với xu hướng giảm mạnh kích thước hạt khi hàm lượng Gd^{3+} tăng cao.

Bảng 3.1. Các thông số cấu trúc của các mẫu hạt nano GFO.

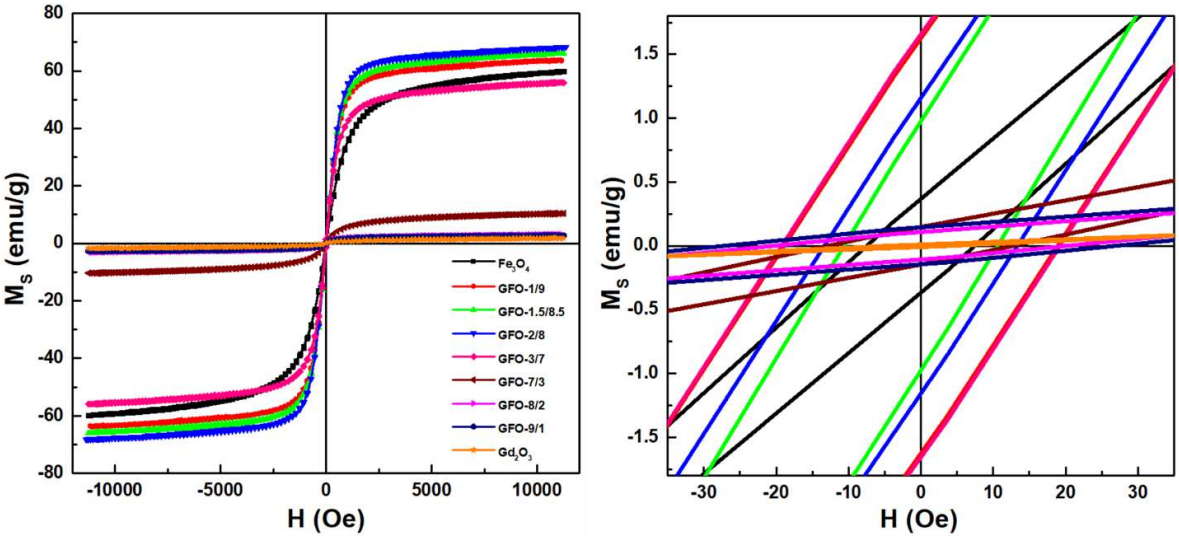
Mẫu	D_{TEM} (nm)	2θ (°)	d_{hkl} (Å)	a (Å)	D_{XRD} (nm)
Fe_3O_4	8,5±0,5	35,670	2,5150	8,341±0,001	8,9±0,1
GFO-1/9	12±1,4	35,666	2,5153	8,342±0,0015	10±0,2
GFO-1.5/8.5	14,5±1,5	35,619	2,5185	8,353±0,002	13,1±0,5
GFO-2/8	14,5±1,1	35,568	2,5220	8,365±0,001	12,3±0,2
GFO-3/7	9,9±2,9	35,644	2,5168	8,347±0,0015	11,2±0,3
GFO-7/3	10,1±0,7	29,45	3,03	10,50±0,04	-
GFO-8/2	~8	29,04	3,07	10,64±0,02	-
GFO-9/1	3,1±0,45	29,08	3,07	10,63±0,02	-
Gd_2O_3	1,5±0,21	28,55	3,12	10,82±0,02	-

Tính chất từ của các mẫu hạt nano GFO được nghiên cứu bằng phương pháp từ kế mẫu rung (VSM), với từ trường áp dụng trong phạm vi ±11 kOe, như được thể hiện trong Hình 3.3. Tính chất từ của vật liệu có mối liên hệ chặt chẽ với nhiều yếu tố cấu trúc, bao gồm kích thước hạt, kích thước tinh thể, sự phân bố cation trong mạng tinh thể và tương tác siêu trao đổi giữa các ion từ. Đường cong từ trễ của các mẫu cho thấy toàn bộ hệ vật liệu đều có tính chất siêu thuận từ hoặc từ mềm ở nhiệt độ phòng, đặc trưng bởi lực kháng từ rất nhỏ và sự đảo chiều dễ dàng của mômen từ dưới tác dụng của từ trường ngoài.

Giá trị độ từ hóa bão hòa (M_s), lực kháng từ (H_c) và từ dư (M_r) được tóm tắt trong Bảng 3.2, phản ánh rõ xu hướng biến đổi tính chất từ theo tỉ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+}. Đáng chú ý, khi hàm lượng Gd^{3+} tăng từ 0 đến 20% mol, giá trị M_s tăng từ 59,65 lên 68,3 emu/g. Hiện tượng này được giải thích bởi sự tăng kích thước tinh thể khi Gd^{3+} được tích hợp vào mạng spinel của Fe_3O_4 ở hàm lượng thấp. Như đã đề cập ở trên, do bán kính ion Gd^{3+} lớn hơn Fe^{3+}, việc thay thế một phần nhỏ Fe^{3+} bởi Gd^{3+} ở vị trí bát diện giúp làm giãn mạng tinh thể, giảm ứng suất nội mạng và thúc đẩy quá trình phát triển tinh thể. Kích thước tinh thể lớn hơn dẫn đến giảm tỷ lệ lớp chết từ tính trên bề mặt (liên quan đến sự rối

loạn spin), nhờ đó M_s tăng lên. Đồng thời, ở hàm lượng Gd^{3+} thấp, các tương tác siêu trao đổi A–B (tương tác giữa ion Fe^{3+} ở vị trí tứ diện và bát diện) vẫn duy trì mạnh mẽ vì mạng tinh thể chưa bị biến dạng đáng kể. Nhờ đó, hệ số siêu trao đổi mạnh giữa các ion Fe^{3+} vẫn đảm bảo tính chất từ mạnh của vật liệu, góp phần làm tăng giá trị M_s.

Tuy nhiên, khi hàm lượng Gd^{3+} vượt quá 30%, M_s có xu hướng giảm mạnh, thậm chí gần tiệm cận về giá trị rất thấp chỉ còn khoảng 2-3 emu/g đối với các mẫu giàu Gd^{3+} (mẫu có tỉ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+} từ 7/3 trở lên). Có thể quan sát thấy các đường cong từ hóa ở các mẫu có hàm lượng Gd^{3+} cao trở nên gần tuyến tính với M_s rất nhỏ, thể hiện tính chất gần thuận từ đặc trưng của Gd_2O_3 ở nhiệt độ phòng. Hệ quả là độ từ dư và lực kháng từ giảm nhẹ ở hàm lượng Gd^{3+} thấp rồi gần như biến mất khi Gd^{3+} cao. Nguyên nhân chủ yếu đến từ sự suy yếu mạnh mẽ của tương tác siêu trao đổi do mất cân bằng cation trong mạng. Việc thay thế quá mức Fe^{3+} bằng Gd^{3+} đã làm giảm mạnh mật độ các cặp trao đổi A–B (tương tác từ chính trong cấu trúc spinel). Đồng thời, do giới hạn dung nạp cấu trúc của mạng spinel, Gd^{3+} không thể tiếp tục tích hợp vào mạng mà có xu hướng tích tụ tại bề mặt hoặc các vị trí phi trật tự, làm phát sinh ứng suất tinh thể và gây biến dạng cấu trúc [117]. Những biến dạng này gây ra rối loạn trong sắp xếp spin, làm giảm khả năng định hướng đồng đều của mômen từ và do đó làm suy giảm giá trị M_s.



Hình 3.3. Đường cong từ trễ của các mẫu hạt nano GFO tổng hợp ở tỉ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+} khác nhau.

Bảng 3.2. Tính chất từ của hạt nano GFO ở các tỉ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+} khác nhau.

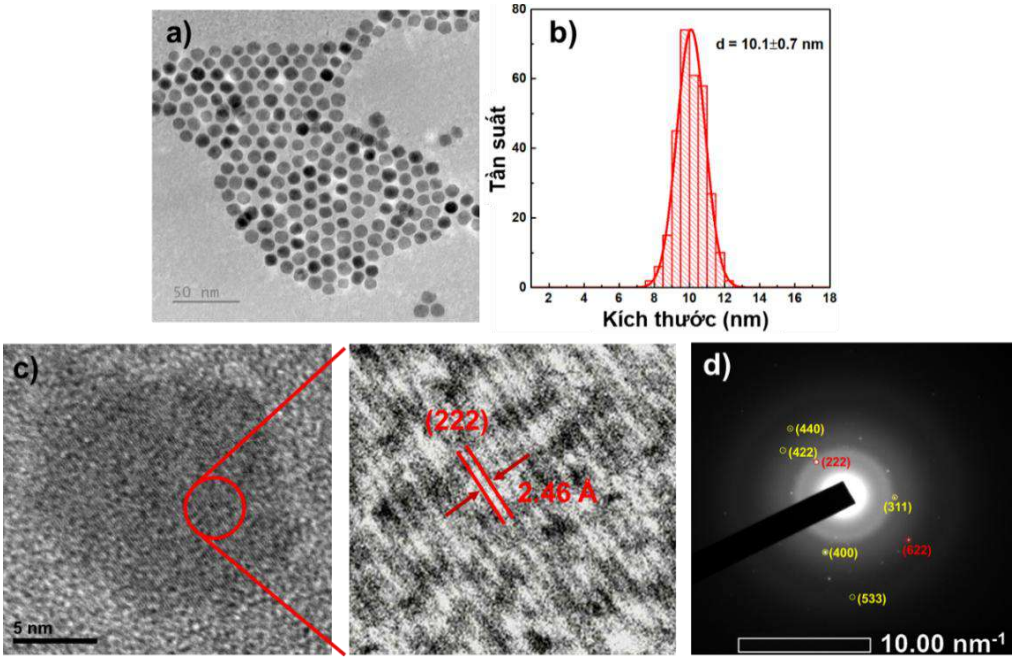
Mẫu	Tỷ lệ mol Gd/Fe		M_s (emu/g)	M_r (emu/g)	H_c (Oe)
	Ban đầu	Sản phẩm			
Fe_3O_4	0	0	59,7	0,4	7,5
GFO-1/9	0,111	0,097	63,7	1,6	19,0
GFO-1.5/8.5	0,177	0,158	65,9	1,0	10,6
GFO-2/8	0,251	0,207	68,3	1,2	13,3
GFO-3/7	0,429	0,319	55,9	1,7	19,1
GFO-7/3	2,330	1,237	10,4	0,1	12,8
GFO-8/2	3,997	2,093	3,1	0,1	20,3
GFO-9/1	8,996	3,751	2,7	0,2	27,2
Gd_2O_3	-	-	1,8	~0	4,4

Thành phần Gd và Fe trong các hạt nano GFO được xác định bằng phương pháp quang phổ khối plasma cảm ứng (ICP-MS) (Bảng 3.2). Kết quả cho thấy tỉ lệ mol Gd/Fe trong hạt nano thấp hơn so với tỉ lệ trong tiền chất, và tỉ lệ này giảm dần khi tăng nồng độ Gd^{3+} trong tiền chất, chứng tỏ hiệu suất phản ứng của Gd^{3+} kém hơn so với Fe^{3+} dưới cùng điều kiện. Trong số các mẫu tổng hợp, mẫu hạt nano GFO-7/3 đã được lựa chọn cho các nghiên cứu chuyên sâu hơn nhờ có kích thước nhỏ (~10 nm), phân bố tương đối đồng đều (độ lệch ~7%), đồng thời có sự cân bằng giữa hàm lượng Gd và Fe trong cấu trúc hạt cùng từ hóa bão hòa vừa phải (10,4 emu/g), đảm bảo tín hiệu MRI ổn định và khả năng phân tán tốt trong môi trường sinh học.

Hình 3.4 trình bày ảnh TEM và giản đồ phân bố kích thước của hạt nano GFO-7/3. Có thể quan sát thấy hạt thu được có dạng hình tương đối đồng đều với kích thước trung bình là 10,1 ± 0,7 nm. Ngoài ra, hình ảnh TEM phân giải cao (HRTEM) cho thấy khoảng cách giữa các mặt phẳng mạng trong hạt nano được xác định là 2,46 Å, tương ứng với mặt phẳng tinh thể (222) trong cấu trúc lập phương của Fe_3O_4 [118]. Tuy nhiên, giá trị này lớn hơn một chút so với giá trị mong đợi đối với Fe_3O_4 tinh khiết, cho thấy có sự giãn nở mạng tinh thể. Nguyên nhân xuất phát từ sự thay thế một phần ion Fe^{3+} (bán kính ion 0,67 Å) bằng ion Gd^{3+} có bán kính lớn hơn (0,94 Å), làm tăng khoảng cách giữa các mặt phẳng tinh thể và gây ra biến dạng tinh thể cục bộ.

Phân tích nhiễu xạ điện tử vùng được chọn (SAED, Hình 3.4d) cho thấy mẫu GFO-7/3 có các vòng nhiễu xạ đồng tâm với sự xuất hiện của các đốm sáng, đặc trưng cho cấu trúc đa tinh thể. Dựa trên các chỉ số nhiễu xạ và kết quả tính toán khoảng cách giữa các mặt phẳng tinh thể (Bảng 3.3), có thể xác định sự hiện diện của cả hai pha Fe_3O_4 (JCPDS số 19-0629) và Gd_2O_3 (PDF số 2106881) trong mẫu. Cụ thể, các vòng nhiễu xạ tương ứng với các mặt phẳng (311), (400), (422), (440), (533) của Fe_3O_4 (đánh dấu màu vàng) và (222), (622) của Gd_2O_3 (đánh dấu màu đỏ). Đáng chú ý, giá trị d-spacing tương ứng với các mặt phẳng mạng tinh thể của Fe_3O_4 đều lớn hơn so với dữ liệu chuẩn, cho thấy có biến dạng mạng tinh thể do sự kết hợp một phần của ion Gd^{3+} vào mạng Fe_3O_4 [113,119,120]. Đồng thời, sự xuất hiện rõ rệt của các mặt tinh thể thuộc pha Gd_2O_3 cho thấy rằng, tại tỉ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+} = 7/3, một phần Gd^{3+} đã không thể tích hợp hoàn toàn vào mạng spinel mà thay vào đó hình thành pha Gd_2O_3 riêng biệt.

Kết quả này là minh chứng rõ ràng cho sự tồn tại đồng thời của hai cơ chế: (i) sự pha tạp của Gd^{3+} vào mạng tinh thể của Fe_3O_4, gây biến dạng tinh thể và tăng kích thước mạng tinh thể, và (ii) sự hình thành pha Gd_2O_3 riêng biệt do quá trình thay thế vượt quá mức dung nạp của mạng spinel. Điều này góp phần lý giải cơ chế phân bố Gd^{3+} trong hệ vật liệu GFO, đồng thời cung cấp cơ sở để giải thích sự thay đổi tính chất cấu trúc và từ tính được đề cập trước đó.

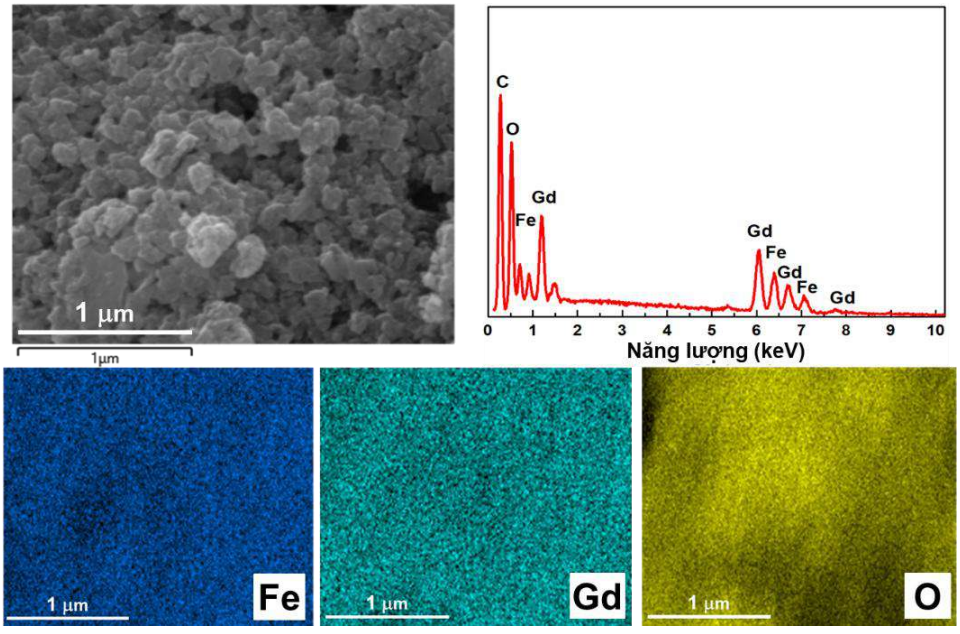


Hình 3.4. Ảnh TEM (a), giản đồ phân bố kích thước (b), phân tích HRTEM (c) và ảnh SAED (d) của hạt nano GFO-7/3.

Bảng 3.3. Khoảng cách mặt phẳng tinh thể (d, nm) từ ảnh SAED của hạt nano GFO-7/3 đối chiếu với chỉ số mặt phẳng d_{hkl} từ thẻ chuẩn JCPDS của Fe_3O_4 (màu vàng) và Gd_2O_3 (màu đỏ).

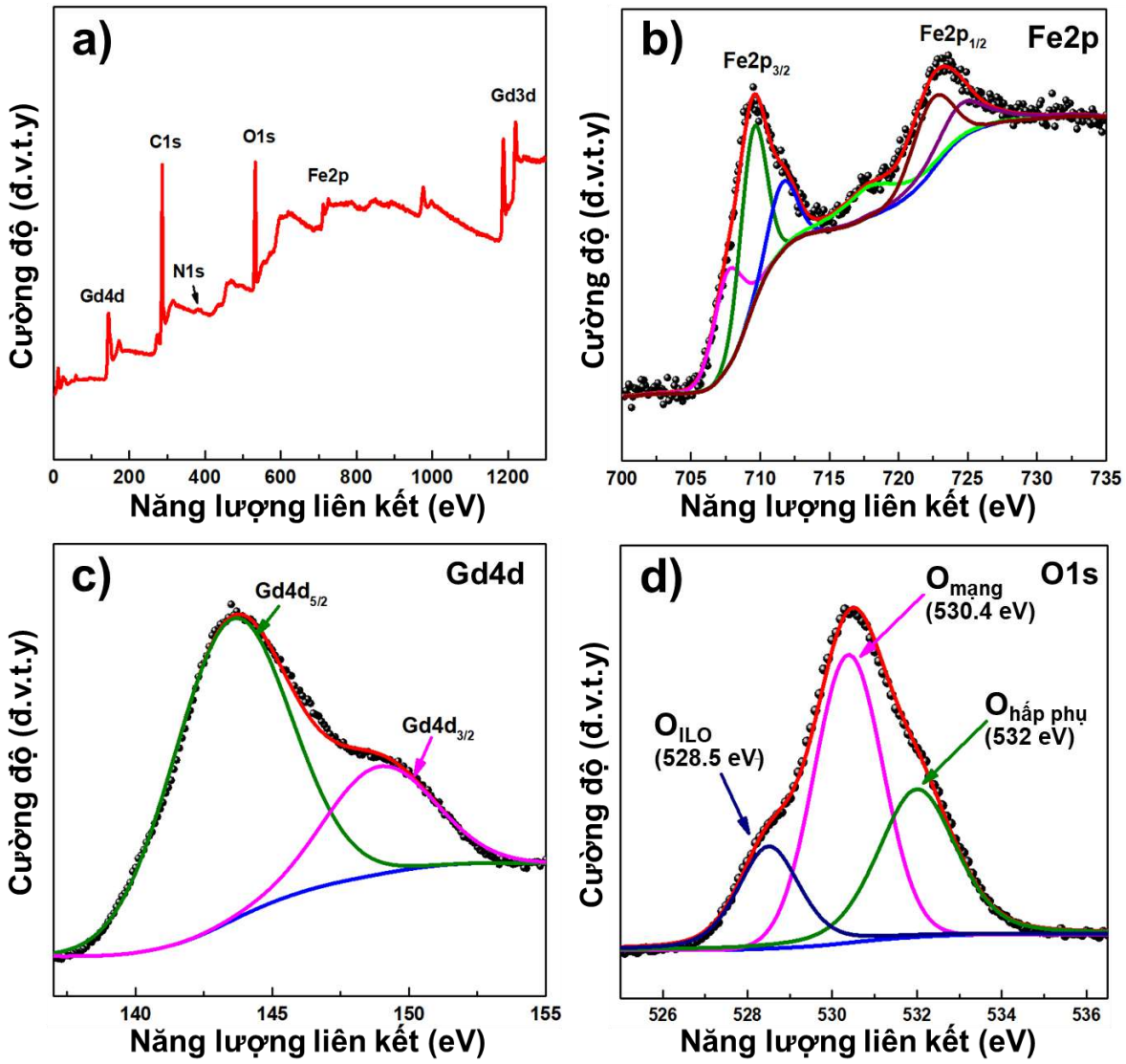
d_{SAED} (Å)	d_{hkl} của Fe_3O_4 (Å)	d_{hkl} của Gd_2O_3 (Å)	hkl
3,138		3,12	**222**
2,545	2,532		**311**
2,118	2,099		**400**
1,733	1,714		**422**
1,639		1,627	**622**
1,497	1,484		**440**
1,256	1,28		**533**

Phân bố nguyên tố trong mẫu GFO-7/3 được khảo sát thông qua phổ tán xạ năng lượng tia X (EDS), như được trình bày trong Hình 3.5. Kết quả EDS xác nhận sự hiện diện chủ yếu của các nguyên tố Fe, Gd và O trong cấu trúc vật liệu. Ngoài ra, sự xuất hiện của nguyên tố C được cho là bắt nguồn từ các chất hoạt động bề mặt OA và OM. Bản đồ phân bố nguyên tố cho thấy Fe và Gd được phân bố tương đối đồng đều trong toàn bộ vùng khảo sát. Đặc biệt, tỉ lệ mol Gd/Fe thu được từ phân tích EDS là khoảng 1,275, tương đồng với kết quả định lượng bằng ICP-MS đã được trình bày trong Bảng 3.2.



Hình 3.5. a) Ảnh SEM, b) Phổ EDS và c-e) Bản đồ nguyên tố (EDS mapping) của hạt nano GFO-7/3.

Thành phần hóa học và trạng thái oxy hóa của các nguyên tố trong mẫu GFO-7/3 được phân tích bằng phổ quang điện tử tia X (XPS), với các kết quả được thể hiện trong Hình 3.6.



Hình 3.6. Phân tích XPS của hạt nano GFO-7/3: a) Phổ quét khảo sát toàn bộ mẫu và phổ XPS phân giải cao của: b) O1s, c) Fe2p, d) Gd4d.

Phổ XPS toàn phần (Hình 3.6a) xác nhận sự hiện diện của các nguyên tố C, N, O, Fe và Gd trên bề mặt vật liệu. Sự xuất hiện của C và N chủ yếu bắt nguồn từ dư lượng các chất hoạt động bề mặt gồm OA và OM sau quá trình tổng hợp.

Phổ phân giải cao của Fe2p (Hình 3.6b) cho thấy có hai đỉnh đặc trưng tại 710 eV và 723,5 eV, tương ứng với $Fe2p_{3/2}$ và $Fe2p_{1/2}$, phản ánh sự tồn tại đồng thời của hai trạng thái oxy hóa Fe(II) và Fe(III) trong cấu trúc mạng tinh thể. Giải phổ này cho thấy sự hiện diện của 5 đỉnh chính tại 708, 710, 712,

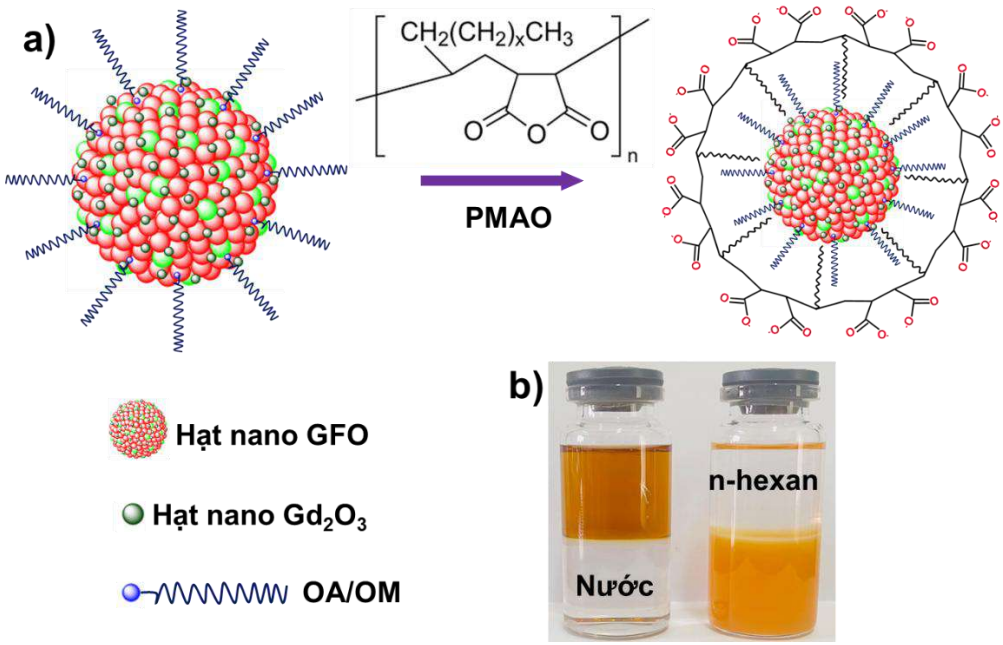
722,9, 725,1 eV và đỉnh vệ tinh rõ rệt tại 718,3 eV củng cố thêm bằng chứng cho sự đồng tồn tại của các trạng thái Fe^{2+}/Fe^{3+}, trong đó đỉnh tại 712 eV và đỉnh vệ tinh đặc trưng cho sự tồn tại của Fe^{3+}.

Phổ Gd4d (Hình 3.6c) ghi nhận hai đỉnh tại 143,6 eV và 149,1 eV, điển hình cho trạng thái hóa trị +3 của ion Gd^{3+}, cho thấy rằng gadolinium tồn tại chủ yếu dưới dạng oxit ổn định trong cấu trúc vật liệu.

Hình 3.6d trình bày phổ XPS độ phân giải cao của O1s, cho thấy ba đỉnh rõ rệt ở năng lượng liên kết là 528,5, 530,4 và 532,0 eV. Đỉnh chính tại 530,4 eV chiếm ưu thế trong phổ, được quy cho oxy mạng (lattice oxygen) tham gia vào liên kết kim loại-oxy trong cấu trúc spinel. Tuy nhiên, việc xác định chính xác đỉnh này có thể gặp một số phức tạp do tín hiệu chồng lấn từ các khuyết tật cấu trúc bề mặt và các vùng không đồng nhất có thể đóng góp vào cường độ phổ. Đỉnh tại 528,5 eV được cho là phản ánh sự hiện diện của oxy mạng ở các vùng giao diện hạt hoặc ranh giới tinh thể (O_{ILO}), trong khi đỉnh ở 532,0 eV được quy cho sự tồn tại của các nhóm hydroxyl (OH^-) và phân tử nước hấp phụ trên bề mặt.

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

Trong nghiên cứu này, các hạt nano GFO-7/3 (GFO) được tổng hợp trong dung môi hữu cơ với sự hiện diện của các chất hoạt động bề mặt oleic axit (OA) và oleylamine (OM), dẫn đến sự hình thành các hạt nano kỵ nước. Tuy nhiên, để đáp ứng các yêu cầu trong ứng dụng y sinh, điều quan trọng là các hạt nano phải phân tán được và ổn định trong môi trường nước. Để đạt được điều này, các hạt nano tổng hợp đã được biến đổi bề mặt bằng cách phủ chúng bằng polyme lưỡng tính poly (maleic anhydride-alt-1-octadecene) (PMAO), cho phép tạo ra lớp vỏ ưa nước bao quanh lõi từ tính. Quá trình biến đổi bề mặt và cấu trúc hạt nano GFO@PMAO được minh họa trong Hình 3.7. Có thể thấy các mẫu trước khi bọc PMAO phân tán rất tốt trong hexan (lớp trên), sau khi bọc PMAO bề mặt của các hạt nano GFO trở nên ưa nước và phân tán tốt trong nước (lớp dưới), các hạt lúc này hoàn toàn không phân tán trong hexane (Hình 3.7b).



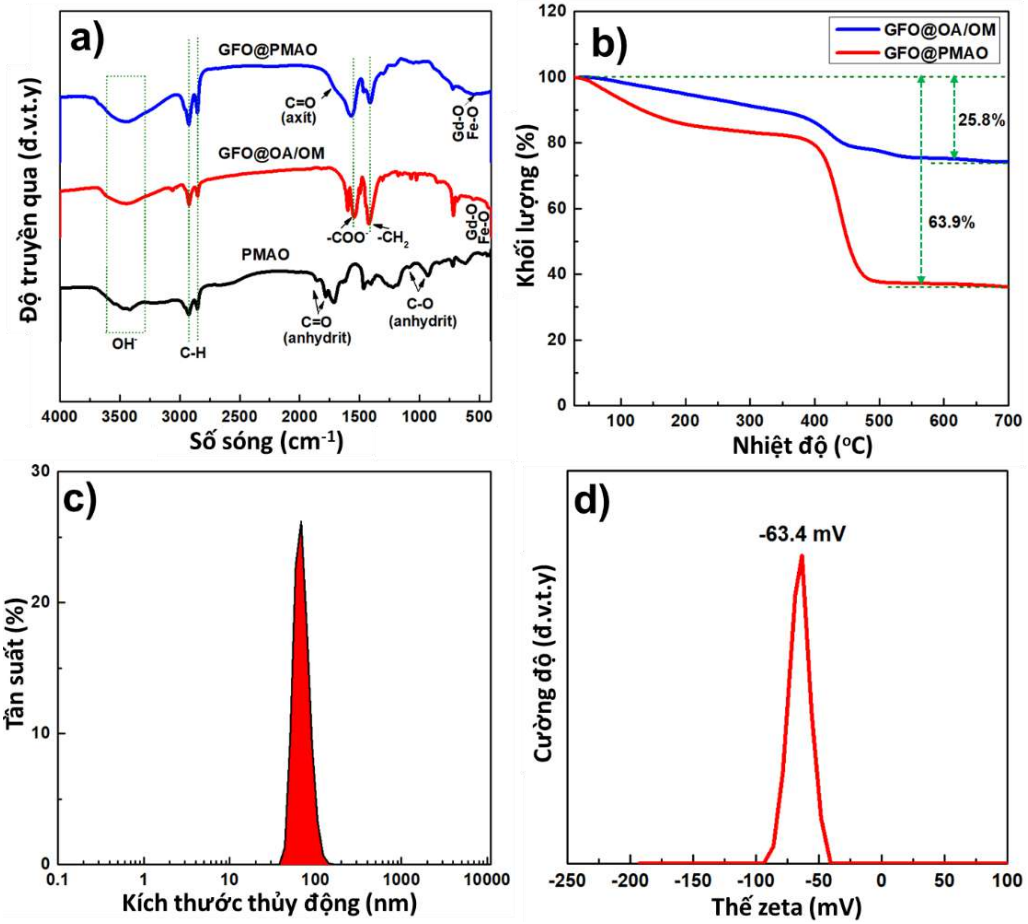
Hình 3.7. a) Minh họa quá trình biến tính bề mặt hạt nano GFO bằng PMAO, b) Ảnh chụp dung dịch hạt nano GFO trước (ảnh trái) và sau khi bọc PMAO (ảnh phải).

Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR) được sử dụng để phân tích đặc trưng tính chất bề mặt của hạt nano GFO trước và sau khi bọc với PMAO, như được thể hiện trong Hình 3.8a. Có thể quan sát thấy tất cả các mẫu đều thể hiện các đỉnh hấp thụ ở 2854 và 2923 cm^{-1}, tương ứng với các dao động hóa trị của liên kết C-H trong chuỗi hydrocarbon. Một dải rộng trong phạm vi từ 3300 cm^{-1} đến 3600 cm^{-1} được cho là do dao động hóa trị của nhóm -OH. Đối với mẫu GFO@OA/OM, sự biến mất của các đỉnh hấp thụ đặc trưng cho nhóm -COOH và -NH_2 từ OA và OM, đồng thời xuất hiện các đỉnh ở 1546 cm^{-1} và 1423 cm^{-1} lần lượt tương ứng với các dao động hóa trị không đối xứng của nhóm COO^- và dao động biến dạng của liên kết C-H, cho thấy sự hình thành phức axit-bazơ giữa OA và OM trên bề mặt của hạt nano GFO. Ngoài ra, hai dải hấp thụ mạnh nằm ở vùng 547 và 434 cm^{-1} được gán cho dao động hóa trị của liên kết Gd–O trong Gd_2O_3 và Fe–O trong Fe_3O_4, khẳng định sự tồn tại của cả hai pha oxit trong cấu trúc hạt.

Đối với mẫu GFO@PMAO, phổ FT-IR cho thấy sự biến mất của các dao động đặc trưng C=O (1781 cm^{-1} và 1862 cm^{-1}) và C-O (1083 cm^{-1} và 925 cm^{-1}) trong các nhóm anhydride. Thay vào đó, một đỉnh rộng xuất hiện tại 1712 cm^{-1} được gán cho dao động hóa trị của liên kết C=O trong nhóm carboxylic, cho thấy sự hình thành các nhóm carboxylate do quá trình thủy phân vòng

anhydride của PMAO. Điều này không chỉ góp phần tạo ra lớp phủ ổn định trên bề mặt hạt mà còn cung cấp các nhóm chức tích điện âm, giúp nâng cao độ bền keo trong môi trường sinh lý.

Phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) được sử dụng để định lượng hàm lượng polyme PMAO liên kết với bề mặt của hạt nano GFO. Như thể hiện trong Hình 3.8b, đối với mẫu GFO@OA/OM, sự suy giảm khối lượng khoảng 25,8% trong phạm vi nhiệt độ từ 100 đến 700 ^{o}C được cho là do sự bay hơi của các chất hấp phụ vật lý (như nước hoặc dung môi) và sự phân hủy của OA và OM. Sau khi sửa đổi bề mặt bằng PMAO, có thể quan sát thấy sự suy giảm khối lượng tăng lên đáng kể đạt 63,9%, nguyên nhân là do nước hấp phụ trên bề mặt hạt bốc hơi trong quá trình lưu trữ mẫu và phân hủy OA/OM và PMAO. Những kết quả trong nghiên cứu này tương tự như các nghiên cứu trước đây của chúng tôi sử dụng PMAO làm tác nhân phủ bề mặt cho hạt nano [103,104,121].

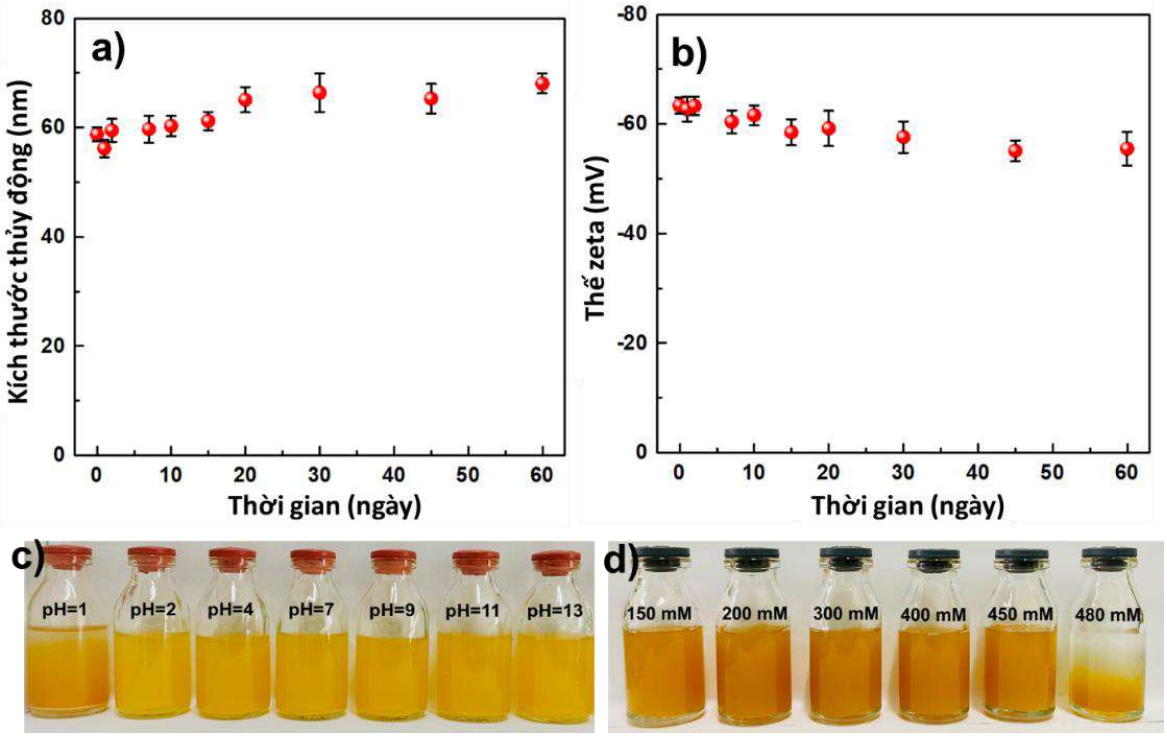


Hình 3.8. Phổ FTIR (a), phân tích nhiệt TGA (b), kích thước thủy động DLS (c) và thế zeta của hạt nano GFO@PMAO.

Độ ổn định dạng keo là yếu tố then chốt quyết định khả năng ứng dụng sinh học của các hạt nano. Để đánh giá độ khả năng phân tán và độ ổn định tĩnh

điện trong môi trường nước của các hạt nano GFO@PMAO, kỹ thuật tán xạ ánh sáng động (DLS) đã được tiến hành để xác định kích thước thủy động và thế zeta của chúng (Hình 3.8c-d). Kết quả cho thấy hạt có đường kính thủy động trung bình khoảng 58,7 nm và giá trị thế zeta là -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.

Để đánh giá thêm độ ổn định dạng keo của hệ hạt nano GFO@PMAO, đường kính thủy động và thế zeta đã được theo dõi theo thời gian cũng như trong điều kiện môi trường khác nhau, bao gồm môi trường axit, kiềm và dung dịch muối có nồng độ tương đương hoặc cao hơn mức sinh lý. Kết quả thu được, được trình bày trong Hình 3.9, cho thấy cả đường kính thủy động và thế zeta của các hạt nano đều duy trì ổn định trong hai tháng. Ngoài ra, hạt nano GFO@PMAO thể hiện tính ổn định tốt trong phạm vi pH rộng từ 2 đến 13 và trong dung dịch muối lên đến 0,45 M. Những kết quả này khẳng định rằng hệ hạt nano GFO@PMAO thể hiện độ bền keo vượt trội, đáp ứng yêu cầu về tính ổn định trong các điều kiện sinh lý đa dạng, từ đó củng cố tiềm năng ứng dụng của hệ hạt này trong các lĩnh vực chẩn đoán và điều trị y sinh.

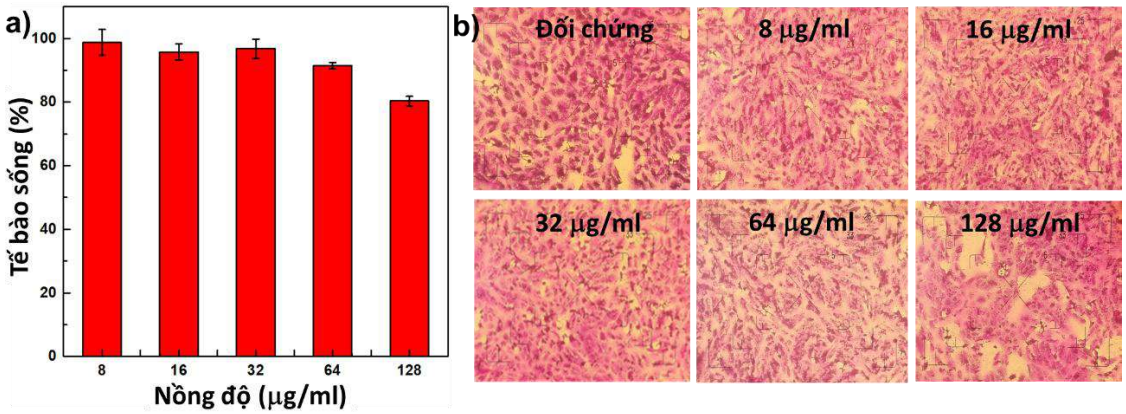


Hình 3.9. Kích thước thủy động (a) và thế zeta (b) của hạt nano GFO@PMAO sau 2 tháng; Ảnh chụp dung dịch hạt nano ở các điều kiện pH (c) và nồng độ muối (d) khác nhau.

3.4. Đánh giá độc tính *in vitro*

Việc đánh giá độc tính của các tác nhân mới trên dòng tế bào nuôi cấy là bước thiết yếu trong quá trình sàng lọc tiền lâm sàng, nhằm thu thập dữ liệu ban đầu về độc tính, tác dụng phụ cũng như đặc điểm dược động học của vật liệu. Trong nghiên cứu này, để đánh giá mức độ an toàn sinh học của hệ hạt nano GFO@PMAO, chúng tôi đã tiến hành thử nghiệm độc tính tế bào bằng phương pháp MTT trên dòng tế bào Vero. Tế bào được nuôi cấy ổn định trên đĩa 96 giếng với mật độ $1{,}5\times10^5$ tế bào/giếng, sau đó được xử lý với các dung dịch chứa hạt nano GFO@PMAO ở các nồng độ khác nhau là 8, 16, 32, 64 và 128 µg/mL trong 48 giờ.

Kết quả thu được, như trình bày trong Hình 3.10, cho thấy trong dải nồng độ từ 8 đến 128 µg/mL, hình thái tế bào không có thay đổi đáng kể nào, cho thấy các hạt nano GFO@PMAO không gây ảnh hưởng bất lợi đến cấu trúc của tế bào, ngay cả khi sử dụng ở nồng độ cao. Đồng thời, tỷ lệ sống sót của tế bào vẫn duy trì trên 80% sau 48 giờ tiếp xúc với nồng độ hạt nano lên đến 128 µg/ml, cho thấy hệ hạt nano này độc tính tế bào thấp và khả năng tương thích sinh học cao. Một trong những yếu tố góp phần vào độ an toàn này có thể là do sự hiện diện của lớp phủ PMAO, một polyme lưỡng tính có khả năng bao bọc hiệu quả bề mặt các hạt nano, từ đó làm giảm sự tiếp xúc trực tiếp giữa lõi vô cơ và màng tế bào, vốn là nguyên nhân chính gây nên phản ứng độc tính.



Hình 3.10. (a) Biểu đồ khả năng sống của tế bào phụ thuộc vào nồng độ và (b) ảnh hiển vi quang học của tế bào Vero sau 48 giờ tiếp xúc với chất lỏng nano GFO@PMAO được đánh giá bằng phương pháp MTT.

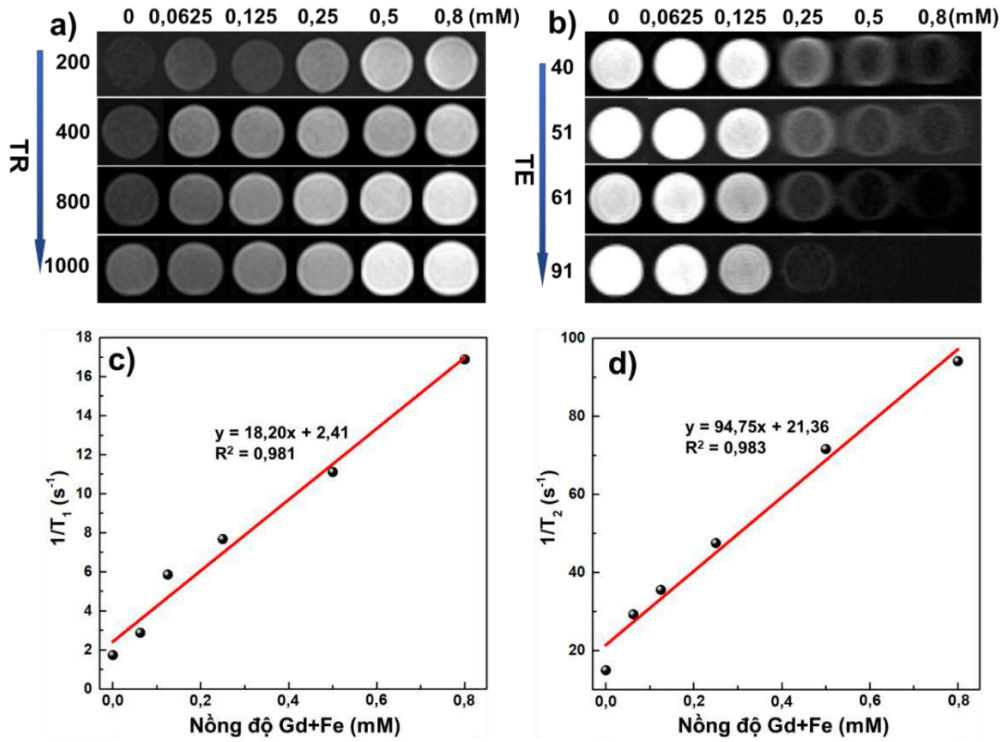
Kết quả quan sát được cũng cho thấy tính an toàn sinh học của hạt nano GFO@PMAO tương đương với hệ các tấm nano Gd_2O_3@PMAO ở nồng độ thấp hơn (100 µg/mL), như đã báo cáo trong nghiên cứu trước đây của nhóm

chúng tôi [104]. Những phát hiện này cho thấy việc kết hợp Fe vào thành phần hạt nano đã cải thiện khả năng tương thích sinh học của hệ hạt nano GFO so với vật liệu Gd_2O_3 tinh khiết, do đó tăng cường tiềm năng của chúng cho các ứng dụng y sinh.

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

3.5.1. Xác định độ hồi phục r_1, r_2

Để khảo sát khả năng tăng cường độ tương phản của hệ hạt nano GFO@PMAO trong chụp cộng hưởng từ (MRI), chúng tôi đã tiến hành đánh giá *in vitro* trên thiết bị MRI lâm sàng 1,5 T ở cả hai chế độ chụp trọng T_1 và trọng T_2. Dung dịch GFO@PMAO có nồng độ (Gd+Fe) thay đổi từ 0,0625 đến 0,8 mM được sử dụng cho thử nghiệm MRI. Các giá trị độ hồi phục dọc (r_1) và ngang (r_2) của các hạt nano được xác định thông qua độ dốc của đồ thị biểu diễn sự phụ thuộc của nghịch đảo thời gian hồi phục dọc ($1/T_1$) và ngang ($1/T_2$) theo nồng độ kim loại (tính bằng mM).



Hình 3.11. Hình ảnh MRI có trọng số T_1 (a) và T_2 (b) của hạt nano GFO@PMAO ở các TE và TR khác nhau; Tốc độ hồi phục dọc (c) và ngang (d) theo nồng độ (Gd+Fe) của hạt nano GFO@PMAO.

Kết quả được trình bày trong Hình 3.11 cho thấy, khi nồng độ của các hạt nano tăng lên, ảnh MRI có trọng số T_1 (T_1W) dần sáng hơn, trong khi ảnh có trọng số T_2 (T_2W) tối dần. Giá trị r_1 và r_2 lần lượt là 18,20 $mM^{-1}s^{-1}$ và 94,75

$mM^{-1}s^{-1}$, với tỷ lệ r_2/r_1 đạt 5,21 nằm trong khoảng lý tưởng (5–10) đối với các chất tương phản kép MRI, chỉ ra hệ hạt nano GFO@PMAO có tiềm năng trở thành chất tương phản hiệu quả cho cả hai chế độ chụp T_1W và T_2W.

Đáng chú ý, cả hai giá trị r_1 và r_2 của hệ hạt nano GFO@PMAO đều vượt trội so với nhiều tác nhân tương phản chứa sắt và gadolinium đã được báo cáo trước đây [122]. Cụ thể, giá trị r_1 của GFO@PMAO cao hơn khoảng bốn lần so với các tác nhân tương phản T_1 thương mại như Dotarem, Magnevist, Gadovist ($r_1 \approx 4–5$ $mM^{-1}s^{-1}$ ở 1.5 T), trong khi giá trị r_2 tương đương với tác nhân tương phản T_2 như Ferumoxytol ($r_2 \approx 92$ $mM^{-1}s^{-1}$ at 1.5 T) [40,123].

Giá trị độ hồi phục cao này có thể được lý giải bởi hiệu ứng cộng hưởng của cả nguyên tố sắt và gadolinium trong cấu trúc hạt nano GFO, tạo ra cơ chế hồi phục tổng hợp đặc biệt. Cụ thể, các ion Gd^{3+} tồn tại dưới hai dạng: (i) phân bố trong mạng tinh thể của Fe_3O_4 thông qua quá trình pha tạp, và (ii) hiện diện dưới dạng các hạt nano Gd_2O_3 siêu nhỏ bao phủ bề mặt hạt. Hai cơ chế này tạo ra các hiệu ứng tăng tương phản khác nhau nhưng bổ trợ lẫn nhau trong cùng một hệ thống.

Về mặt vật lý, độ hồi phục dọc r_1 phản ánh khả năng tăng tốc độ hồi phục dọc của các spin proton trong nước, chủ yếu thông qua tương tác trực tiếp giữa ion từ và phân tử nước. Các hạt nano Gd_2O_3 siêu nhỏ, nhờ tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích cao, cung cấp vùng tương tác rộng lớn với nước, tạo điều kiện thuận lợi cho trao đổi spin, giúp rút ngắn thời gian T_1. Thêm vào đó, Gd^{3+} với mômen từ cao (7,94 μB) và cấu hình electron có 7 electron chưa ghép đôi, đóng vai trò như trung tâm thuận từ mạnh, dễ dàng tương tác từ với spin của proton, góp phần đáng kể vào cơ chế hồi phục T_1.

Trong khi đó, độ hồi phục ngang r_2 chịu ảnh hưởng lớn bởi từ trường cục bộ và sự mất pha của các spin nước xung quanh hạt, vốn nhạy với hiệu ứng phân bố từ tính không đồng đều và sự lan tỏa của từ trường. Khi Gd^{3+} được thay thế cho Fe^{3+} trong mạng spinel của Fe_3O_4, với bán kính ion lớn hơn (0,94 Å so với 0,67 Å), mạng tinh thể bị biến dạng cục bộ và mômen từ được điều chỉnh, tạo ra sự chênh lệch phân bố từ tính. Sự đồng hướng spin giữa Gd^{3+} và Fe_3O_4 dưới tác dụng của từ trường ngoài càng làm tăng cường từ trường cục bộ, giúp tăng cường hiệu ứng tương phản T_2.

Bên cạnh đó, thành phần lõi Fe_3O_4 trong cấu trúc hạt nano đóng vai trò

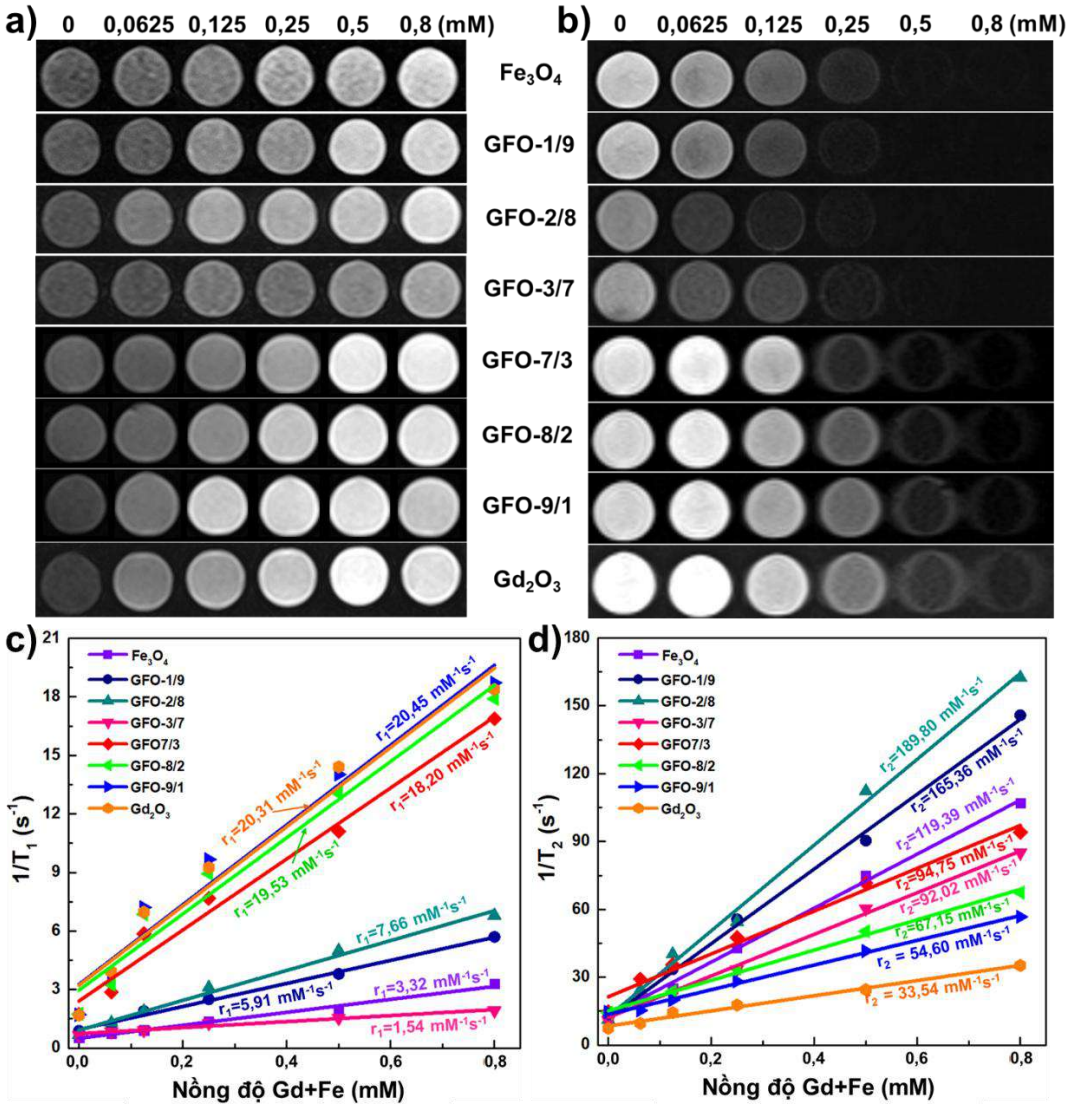
như một trung tâm siêu thuận từ, có khả năng gây nhiễu động từ trường mạnh mẽ ở vùng lân cận, từ đó rút ngắn thời gian T_2 hiệu quả. Sự phối hợp giữa hai cơ chế - T_1 từ Gd_2O_3 và T_2 từ Fe_3O_4 - cùng với sự phân bố hợp lý của các ion Gd^{3+} giữa pha lõi và bề mặt giúp tối ưu hóa khả năng tăng cường tín hiệu ảnh ở cả hai chế độ. Ngoài ra, lớp phủ PMAO cũng đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì khả năng trao đổi nước ở bề mặt hạt và ổn định keo, nhờ đó đảm bảo điều kiện tối ưu để phát huy hiệu quả hồi phục MRI.

Để đánh giá toàn diện hiệu suất chẩn đoán MRI của các hệ hạt nano GFO@PMAO được tổng hợp ở các tỷ lệ Gd^{3+}/Fe^{3+} khác nhau, chúng tôi đã tiến hành khảo sát các giá trị độ hồi phục dọc và ngang cho các mẫu vật liệu này. Kết quả được trình bày trong Hình 3.12 và Bảng 3.4.

Từ kết quả thu được, có thể nhận thấy rằng giá trị r_1 có xu hướng biến thiên phi tuyến tính theo hàm lượng Gd^{3+} trong hệ hạt GFO. Cụ thể, ở mẫu hạt nano Fe_3O_4, r_1 đạt 3,32 $mM^{-1}s^{-1}$. Khi bắt đầu pha tạp Gd^{3+} với tỷ lệ thấp (GFO-1/9 và GFO-2/8), giá trị r_1 tăng lần lượt lên 5,91 và 7,66 $mM^{-1}s^{-1}$, phản ánh sự cải thiện đáng kể hiệu ứng hồi phục dọc nhờ sự hiện diện của các ion Gd^{3+} có moment từ cao. Tuy nhiên, tại tỷ lệ Gd/Fe = 3/7, giá trị r_1 giảm mạnh xuống còn 1,54 $mM^{-1}s^{-1}$, cho thấy sự mất cân bằng trong phân bố thành phần hoặc sự hình thành các cụm Fe_3O_4 chiếm ưu thế làm giảm hiệu quả tương tác giữa ion Gd^{3+} và proton của nước. Khi hàm lượng Gd^{3+} tiếp tục tăng cao hơn, vượt qua 30% (GFO-7/3, GFO-8/2 và GFO-9/1), r_1 tăng trở lại mạnh mẽ, đạt cực đại 20,45 $mM^{-1}s^{-1}$ ở mẫu GFO-9/1, cho thấy sự tăng cường rõ rệt hiệu ứng hồi phục dọc. Điều này có thể được giải thích bởi sự hiện diện dày đặc của các hạt nano Gd_2O_3 kích thước siêu nhỏ trên bề mặt hạt, tạo điều kiện lý tưởng cho tương tác giữa các ion Gd^{3+} và các phân tử nước. Bên cạnh đó, việc giảm kích thước hạt do sự xuất hiện của Gd cũng làm tăng tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích, dẫn đến mật độ điểm tương tác với nước tăng lên và góp phần cải thiện độ hồi phục của các ion Gd, thúc đẩy hiệu quả tương phản dương T_1.

Trái ngược với xu hướng của r_1, giá trị r_2 thể hiện sự biến thiên theo hướng giảm dần khi hàm lượng Gd^{3+} trong tiền chất tăng lên. Khi hàm lượng Gd^{3+} tăng từ 0 đến 20%, r_2 tăng mạnh từ 119,39 lên 189,80 $mM^{-1}s^{-1}$. Điều này cho thấy hiệu ứng siêu thuận từ của hệ hạt được tăng cường do sự mất đồng pha gây ra bởi tương tác cộng hưởng giữa lõi Fe_3O_4 và các ion Gd^{3+}. Tuy nhiên,

khi hàm lượng Gd^{3+} tiếp tục tăng vượt 30%, r_2 giảm nhanh chóng, về mức 92,02 (GFO-3/7), 94,75 (GFO-7/3), rồi lần lượt xuống 67,15 (GFO-8/2), 54,60 (GFO-9/1) và chỉ còn 33,54 $mM^{-1}s^{-1}$ đối với mẫu Gd_2O_3. Sự suy giảm này có thể được lý giải bởi hai nguyên nhân chính. Thứ nhất, việc thay thế quá mức các ion Fe^{3+} có vai trò là trung tâm tạo ra tính siêu thuận từ trong mạng spinel bằng các ion Gd^{3+} có từ tính yếu hơn làm giảm độ từ hóa tổng thể của hệ vật liệu. Điều này dẫn đến sự suy yếu hiệu ứng từ trường cục bộ xung quanh hạt, gây giảm khả năng làm mất pha spin proton và do đó làm giảm hiệu quả tương phản T_2. Thứ hai, quá trình pha tạp Gd với hàm lượng cao cũng kéo theo hiện tượng giảm kích thước hạt, dẫn đến giảm mômen từ tổng thể. Sự giảm từ tính dẫn đến giảm giá trị r_2.



Hình 3.12. Hình ảnh MRI có trọng số T_1 (a) và T_2 (b) của hạt nano GFO ở các tỉ lệ tiền chất Gd/Fe khác nhau (T_1W: TR=800 ms, TE=15ms; T_2W: TR=3000 ms, TE=61ms); Tốc độ hồi phục dọc (c) và ngang (d) theo nồng độ (Gd+Fe).

Bảng 3.4. Độ hồi phục của các hạt nano GFO ở các tỷ lệ Gd/Fe khác nhau.

Mẫu	Độ hồi phục dọc r_1 ($mM^{-1}s^{-1}$)	Độ hồi phục ngang r_2 ($mM^{-1}s^{-1}$)	r_2/r_1
Fe_3O_4	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
Gd_2O_3	20,31±1,97	33,54±1,84	1,65

Tỷ số r_2/r_1 được xem như chỉ số quan trọng phản ánh mức độ ưu thế tương đối giữa hai cơ chế tăng cường độ tương phản T_1 và T_2 trong ảnh MRI. Thông thường, các chất có tỉ số r_2/r_1 lớn hơn 10 được xem là tác nhân tương phản T_2, trong khi các chất có tỉ số r_2/r_1 nhỏ hơn khoảng 2 được xem là tác nhân tương phản T_1. Các giá trị trung gian (2–10) thường thể hiện tính chất lai T_1-T_2 tùy thuộc vào cấu trúc hạt và điều kiện đo cụ thể.

Từ Bảng 3.4, có thể thấy tỉ số r_2/r_1 giảm dần khi hàm lượng Gd^{3+} tăng lên, phản ánh xu hướng chuyển đổi dần từ chất tương phản T_2 sang T_1. Tổng hợp các giá trị r_1, r_2 và tỉ số r_2/r_1 thu được từ các hệ hạt nano GFO ở các tỷ lệ Gd/Fe khác nhau cho thấy mẫu GFO có tỷ lệ Gd/Fe = 7/3 có hiệu suất MRI tốt nhất. Ở tỷ lệ này, hệ hạt nano không chỉ duy trì giá trị r_2 cao cho hiệu ứng tương phản T_2 mạnh mẽ mà còn đạt giá trị r_1 lớn, phù hợp cho tăng cường tín hiệu ảnh T_1. Điều này cho thấy việc tối ưu hóa thành phần vật liệu và cấu trúc nano phù hợp có thể mang lại hiệu suất tăng cường tín hiệu ảnh cộng hưởng từ toàn diện, hỗ trợ phát hiện và phân biệt mô bệnh lý hiệu quả hơn trong lâm sàng.

3.5.2. Đánh giá khả năng tăng độ tương phản ảnh MRI *in vivo*

Các hạt nano với kích thước phù hợp đã được chứng minh có khả năng tích tụ trong gan, do sự hiện diện dày đặc của các tế bào Kupffer – một loại đại

thực bào đặc hiệu của gan, đóng vai trò quan trọng trong việc bắt giữ và xử lý các tiểu phân ngoại sinh trong tuần hoàn máu [124]. Dựa trên cơ sở đó, chúng tôi tiến hành khảo sát hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) vùng gan của thỏ trắng khỏe mạnh nhằm đánh giá hiệu ứng tương phản kép T_1 và T_2 của hệ chất tương phản nano GFO@PMAO, sử dụng thiết bị chụp cộng hưởng từ lâm sàng 1,5 Tesla.

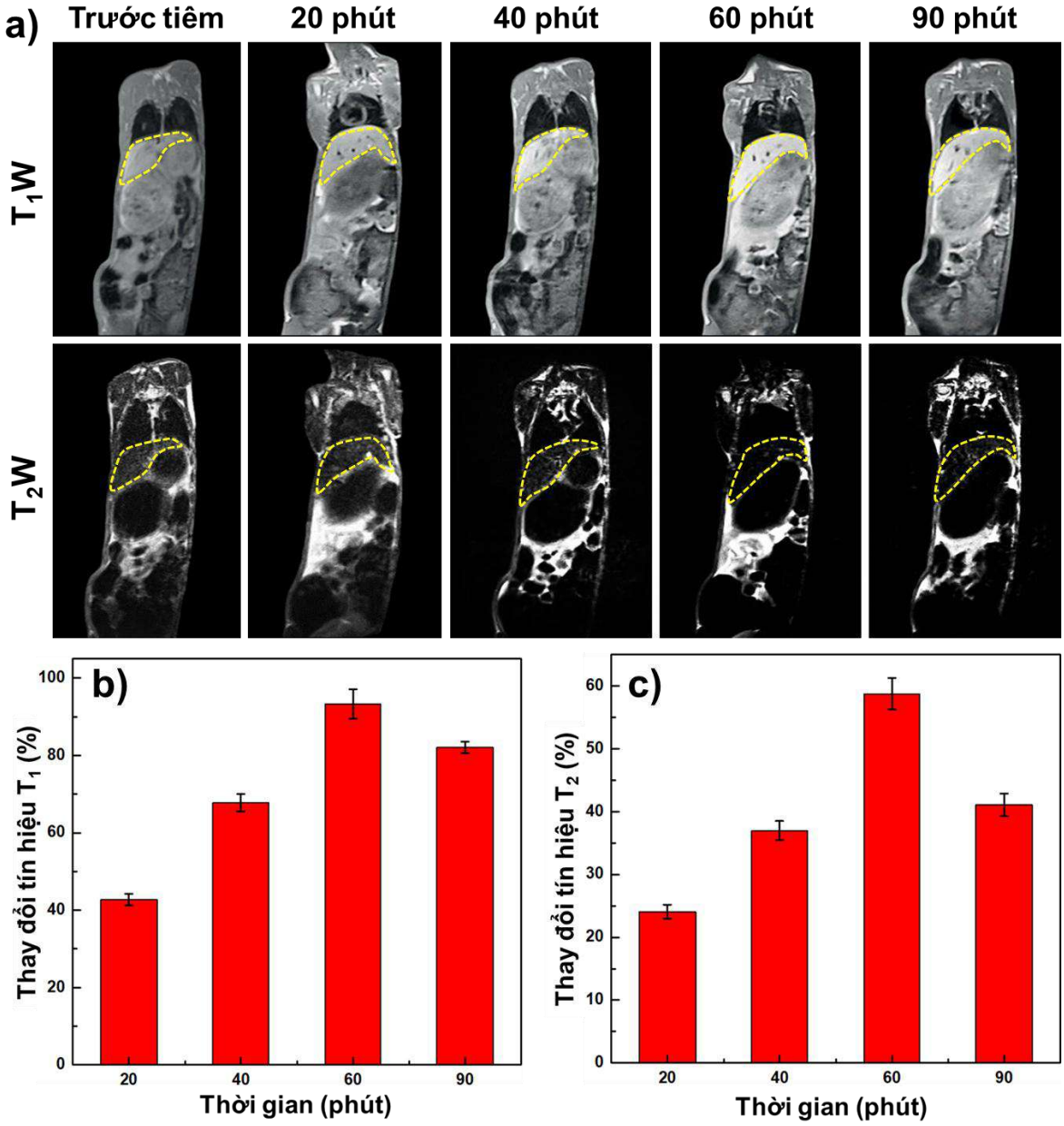
Trong các thí nghiệm chụp MRI *in vivo*, 3 mL dung dịch PBS chứa hạt nano GFO@PMAO ([Gd+Fe] = 0,045 M) được tiêm vào tĩnh mạch tai thỏ. Sau khi tiêm, quá trình quét MRI đã được thực hiện với các chuỗi ảnh có trọng số T_1 (T_1W) và T_2 (T_2W) được thu nhận tại các thời điểm: trước tiêm, 20, 40, 60 và 90 phút sau tiêm. Do khó khăn trong việc cố định chính xác tư thế của thỏ trong mỗi lần chụp, một số sai khác nhỏ về định hướng giải phẫu trên mặt cắt dọc (sagittal) có thể xuất hiện giữa các thời điểm đo, tuy nhiên vẫn đảm bảo tính nhất quán trong đánh giá định lượng.

Như thể hiện trong Hình 3.13a, khi so với ảnh chụp trước khi tiêm, ảnh chụp MRI sau khi tiêm cho thấy sự thay đổi tín hiệu rõ rệt tại vùng gan với sự tăng cường độ sáng trên hình ảnh MRI T_1W và sự tăng cường độ tối trên hình ảnh MRI T_2W ở thời điểm 20 phút sau tiêm. Sự thay đổi tín hiệu này đạt cực đại vào khoảng 60 phút sau tiêm và bắt đầu giảm nhẹ sau 90 phút, gợi ý sự đào thải một phần của hạt nano khỏi gan thông qua cơ chế chuyển hóa tự nhiên.

Để phân tích định lượng sự tăng cường độ tương phản của MRI chế độ T_1 và T_2, vùng gan được chọn làm vùng quan tâm (ROI) và sự thay đổi tỷ số tín hiệu trên nhiễu (ΔSNR) tại các thời điểm khác nhau đã được tính toán theo công thức (2.8) và được thể hiện trong Hình 3.13b, c. Kết quả cho thấy, ở chuỗi T_1W, giá trị ΔSNR tăng dần từ 20 đến 60 phút sau tiêm, đạt cực đại khoảng 93,3%, và giảm xuống còn 82,1 % tại thời điểm 90 phút. Trong khi đó, ở chuỗi T_2W, tín hiệu giảm theo chiều hướng tương tự, với giá trị ΔSNR thay đổi tối đa cũng đạt tại 60 phút sau tiêm (58,7%) và giảm còn 49,8% ở thời điểm 90 phút. Có thể thấy rằng hệ hạt nano GFO@PMAO không chỉ có khả năng rút ngắn thời gian hồi phục dọc T_1, góp phần tăng độ sáng của ảnh MRI T_1W, mà còn rút ngắn thời gian hồi phục ngang T_2, từ đó tăng độ tối của hình ảnh T_2.

Những kết quả này chỉ ra rằng hạt nano GFO@PMAO là một chất tương phản MRI tiềm năng hoạt động theo cả 2 cơ chế T_1 và T_2. Khả năng tăng tương

phản hiệu quả tại gan cùng với dữ liệu an toàn sinh học khi không ghi nhận tác dụng phụ nào trên thỏ trong vòng 1 tháng sau tiêm, cho thấy tính tương thích *sinh học* và tiềm năng ứng dụng *in vivo* của hệ vật liệu này trong chẩn đoán hình ảnh.



Hình 3.13. (a) Hình ảnh MRI T_1W và T_2W của thỏ trước và sau khi tiêm tĩnh mạch hệ hạt nano GFO@PMAO, được ghi nhận trên thiết bị MRI 1,5 Tesla tại các thời điểm khác nhau; (b) Sự thay đổi tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu (ΔSNR) tại vùng gan trên ảnh MRI T_1W (b) và T_2W (c) sau khi tiêm chất tương phản (n = 2).

Kết luận chương 3

Trong chương này, hệ hạt nano Fe_3O_4/Gd_2O_3 (GFO) đã được tổng hợp thành công thông qua phương pháp phân hủy nhiệt một bước đơn giản, sử dụng tiền chất Fe(III) acetylacetonate và Gd(III) acetate trong dung môi octadecene, với sự có mặt của hỗn hợp chất hoạt động bề mặt gồm axit oleic (OA) và oleylamine (OM). Nghiên cứu đã tiến hành khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ mol Gd/Fe đến quá trình hình thành cấu trúc, kích thước hạt và hiệu quả tăng cường độ tương phản MRI trên ảnh T_1, T_2 của vật liệu. Kết quả thu được cho thấy tỷ lệ Gd/Fe = 7/3 là tối ưu để thu được các hạt nano có kích thước trung bình khoảng 10 nm, phân bố đồng đều, đơn phân tán và thể hiện tính siêu thuận từ ở nhiệt độ phòng.

Sau khi biến tính bề mặt bằng polyme PMAO, các hạt nano GFO@PMAO thể hiện khả năng phân tán và ổn định tốt trong môi trường nước. Kết quả đánh giá độc tính *in vitro* chứng minh rằng vật liệu có độ tương thích sinh học tốt với tế bào ở nồng độ lên đến 128 μg/mL.

Khảo sát khả năng tăng độ tương phản MRI trên mô hình *in vitro* cho thấy các hạt nano GFO@PMAO có giá trị r_1 và r_2 cao lần lượt là 18,20 và 94,75 $mM^{-1}.s^{-1}$, với tỷ số r_2/r_1 đạt 5,21 - vượt trội so với các sản phẩm thương mại như Dotarem, Magnevist, Gadovist và Ferumoxytol.

Đặc biệt, kết quả chụp MRI *in vivo* trên thỏ cho thấy hệ nano GFO@PMAO có khả năng tăng cường tín hiệu rõ rệt tại gan trên cả ảnh T_1W và T_2W sau 20 phút tiêm tĩnh mạch. Mức tăng tín hiệu đạt cực đại sau 60 phút và bắt đầu giảm nhẹ sau 90 phút, phản ánh quá trình phân bố và đào thải tự nhiên của vật liệu. Kết hợp với dữ liệu về độ an toàn sinh học, kết quả này khẳng định tiềm năng ứng dụng của GFO@PMAO như một hệ chất tương phản MRI kép hiệu quả cho chẩn đoán hình ảnh *in vivo*.

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

4.1 Đặt vấn đề

Trong chẩn đoán CT, các chất tương phản chứa iốt như iohexol và iopamidol vẫn được sử dụng phổ biến nhưng đang bộc lộ nhiều hạn chế như thời gian tuần hoàn ngắn, yêu cầu liều cao và nguy cơ gây độc tính trên thận [10,71,80]. Những bất cập này đã thúc đẩy việc tìm kiếm các tác nhân tương phản thay thế có độ an toàn sinh học cao hơn và hiệu quả chẩn đoán vượt trội hơn. Trong số các nguyên tố có số nguyên tử lớn, bismuth (Bi) nổi bật nhờ khả năng suy giảm tia X vượt trội (Z = 83), giá trị K-edge cao (90,5 keV) và hệ số suy giảm tia X lớn (5,74 cm^2/g ở 100 keV), giúp tạo độ tương phản hình ảnh cao hơn so với iốt [125]. Nhiều hướng tiếp cận đã được đề xuất để khai thác tiềm năng của Bi, từ các phức chất phân tử nhỏ như Bi-DTPA [126-128], Bi-DOTA [129] cho đến các hệ hạt nano như Bi kim loại [130], Bi_2O_3 [131] và Bi_2S_3 [132,133], song mỗi loại đều tồn tại những hạn chế riêng, chẳng hạn như dễ oxy hóa, giảm mật độ nguyên tử hoặc rủi ro an toàn sinh học [134].

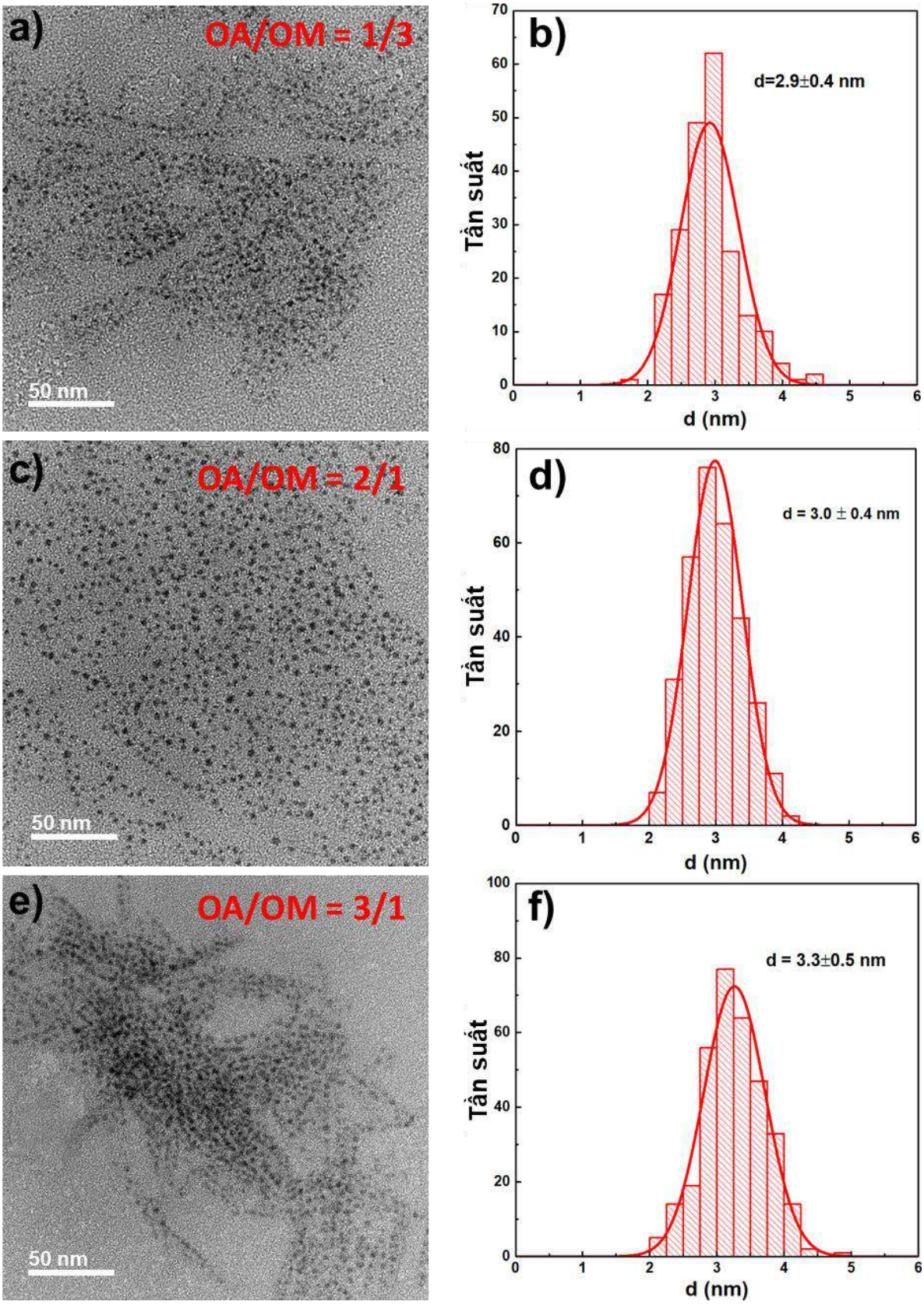
Trước những giới hạn đó, chương này tập trung phát triển hệ hạt nano Bi/Bi_2O_3 kích thước siêu nhỏ thông qua phương pháp phân hủy nhiệt một nồi, đồng thời biến tính bề mặt bằng polyacrylic acid (PAA) để tăng cường ổn định và tương thích sinh học. Thiết kế này vừa tận dụng được mật độ nguyên tử cao của Bi kim loại, vừa khai thác độ bền hóa học của Bi_2O_3, tạo nên một hệ vật liệu mới hứa hẹn mang lại hiệu quả suy giảm tia X vượt trội, an toàn hơn và có tiềm năng ứng dụng như chất tương phản CT thế hệ mới.

So với các phương pháp đã được báo cáo trước đây, chiến lược tổng hợp này mang đến nhiều ưu điểm nổi bật cho việc sản xuất quy mô lớn các chất tương phản CT hiệu suất cao: (i) quy trình tổng hợp đơn giản, chi phí thấp với các hóa chất thương mại sẵn có, không cần tiền chất đặc biệt hoặc quy trình nhiều bước; (ii) khả năng tổng hợp các hạt nano siêu nhỏ, phân bố kích thước hẹp, điều chỉnh cấu trúc và thành phần bằng cách thay đổi tỷ lệ axit oleic/oleylamin; và (iii) biến tính bề mặt dễ dàng với các phối tử như PAA, giúp tăng cường độ ổn định và khả năng tương thích sinh học trong môi trường nước. Những ưu điểm này cho thấy tiềm năng ứng dụng cao của hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA như một tác nhân tương phản CT thế hệ mới đầy triển vọng.

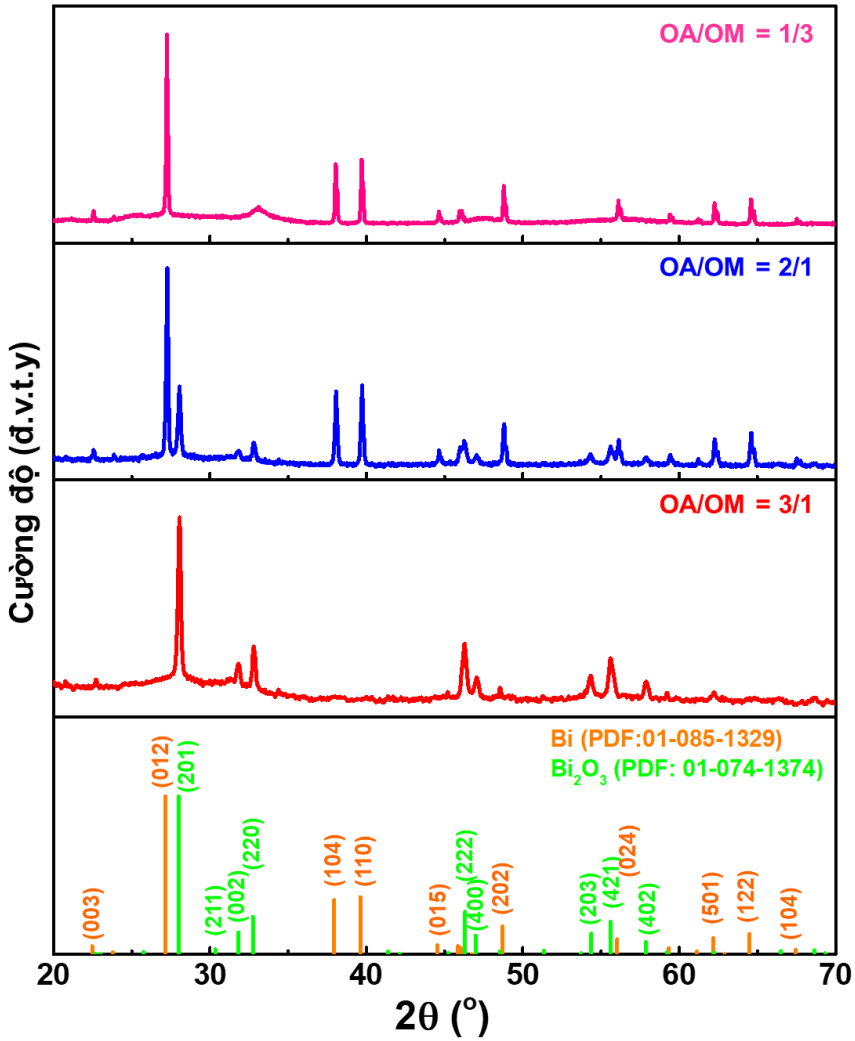
4.2. Đặc trưng tính chất của hạt nano Bi/Bi_2O_3

Để khắc phục những hạn chế về kích thước lớn và độ ổn định thấp thường gặp ở các hạt nano Bi thông thường, nghiên cứu này phát triển quy trình tổng hợp phân hủy nhiệt một bước, sử dụng $Bi(NO_3)_3$ làm tiền chất và hệ dung môi phối hợp gồm octadencene (ODE) và dibenzyl ether (BDE) trong sự có mặt của hỗn hợp chất hoạt động bề mặt gồm axit oleic (OA) và oleylamine (OM). Trong đó, OM không chỉ đóng vai trò là chất hoạt động bề mặt mà còn là tác nhân khử, xúc tiến quá trình khử ion Bi^{3+} thành Bi^0, góp phần hình thành nhân tinh thể kim loại bismuth. Trong khi đó, OA đóng vai trò là chất hoạt động bề mặt có khả năng tạo phức mạnh với các ion kim loại nặng như Bi^{3+} thông qua nhóm -COOH. Đặc biệt, OA có xu hướng bám bề mặt mạnh hơn OM do ái lực cao hơn giữa nhóm carboxylat với bismuth, gây ảnh hưởng sâu sắc đến cơ chế tạo mầm và phát triển tinh thể của hạt nano.

Sự điều chỉnh linh hoạt tỷ lệ giữa OA và OM trong hệ phản ứng cho phép kiểm soát mức độ oxy hóa của hạt nano, từ đó tạo ra các cấu trúc lai Bi/Bi_2O_3 ổn định về mặt hóa học và đồng đều về kích thước. Kết quả phân tích hình thái học (TEM) và cấu trúc tinh thể (XRD), trình bày trong Hình 4.1 và Hình 4.2, cho thấy mức độ oxy hóa của các hạt nano Bi thay đổi đáng kể theo tỷ lệ OA/OM. Cụ thể, trong điều kiện giàu OA (tỷ lệ OA/OM = 3/1), khả năng tạo phức mạnh giữa OA và ion Bi^{3+} cùng với vai trò hạn chế của OM trong quá trình khử đã thúc đẩy quá trình oxy hóa mạnh của bismuth, dẫn đến sự hình thành chủ yếu của các hạt nano Bi_2O_3 với kích thước trung bình khoảng 3,3 ± 0,5 nm. Ngược lại, trong môi trường giàu OM (OA/OM = 1/3), vai trò khử của OM trở nên chiếm ưu thế, ức chế hiệu quả quá trình oxy hóa và thúc đẩy sự hình thành của các hạt Bi kim loại có kích thước 2,9 ± 0,4 nm. Ở tỷ lệ trung gian OA/OM là 2/1, quá trình oxy hóa được kiểm soát một cách tối ưu, hình thành các hạt nano lai Bi/Bi_2O_3 có kích thước nhỏ, đồng đều với kích thước trung bình đạt 3,0 ± 0,4 nm. Những kết quả này cho thấy vai trò then chốt của tỷ lệ OA/OM trong kiểm soát mức độ oxy hóa của các hạt nano trong quá trình tổng hợp.



Hình 4.1. Ảnh TEM và biểu đồ phân bố kích thước của các mẫu hạt nano được tổng hợp ở các tỉ lệ OA/OM khác nhau.



Hình 4.2. Giản đồ nhiễu xạ tia X (XRD) của các mẫu hạt nano được tổng hợp ở các tỉ lệ OA/OM khác nhau.

Trên cơ sở các kết quả thu được, mẫu được tổng hợp tại tỷ lệ OA/OM = 2:1 đã được lựa chọn cho các nghiên cứu chuyên sâu tiếp theo về cấu trúc, tính chất vật lý và khả năng ứng dụng trong chẩn đoán hình ảnh. Việc lựa chọn này không chỉ dựa trên đặc điểm hình thái học tối ưu của mẫu mà còn phản ánh sự cân bằng về mặt hóa học giữa khả năng khử và oxy hóa trong điều kiện tổng hợp.

Để khảo sát chi tiết cấu trúc tinh thể ở cấp độ nguyên tử của hạt nano Bi/Bi_2O_3, ảnh TEM phân giải cao (HRTEM) đã được tiến hành và phân tích kết hợp với biến đổi Fourier nhanh (FFT) trên một hạt nano đơn lẻ, như được thể hiện trong Hình 4.3b,c. Kết quả cho thấy rõ các vân nhiễu xạ với khoảng cách tinh thể đo được là 2,25 Å, phù hợp với mặt phẳng nhiễu xạ (110) đặc trưng của cấu trúc tinh thể ba phương của bismuth kim loại. Điều này xác nhận rằng phần lõi của các hạt nano là Bi với trật tự tinh thể tốt.

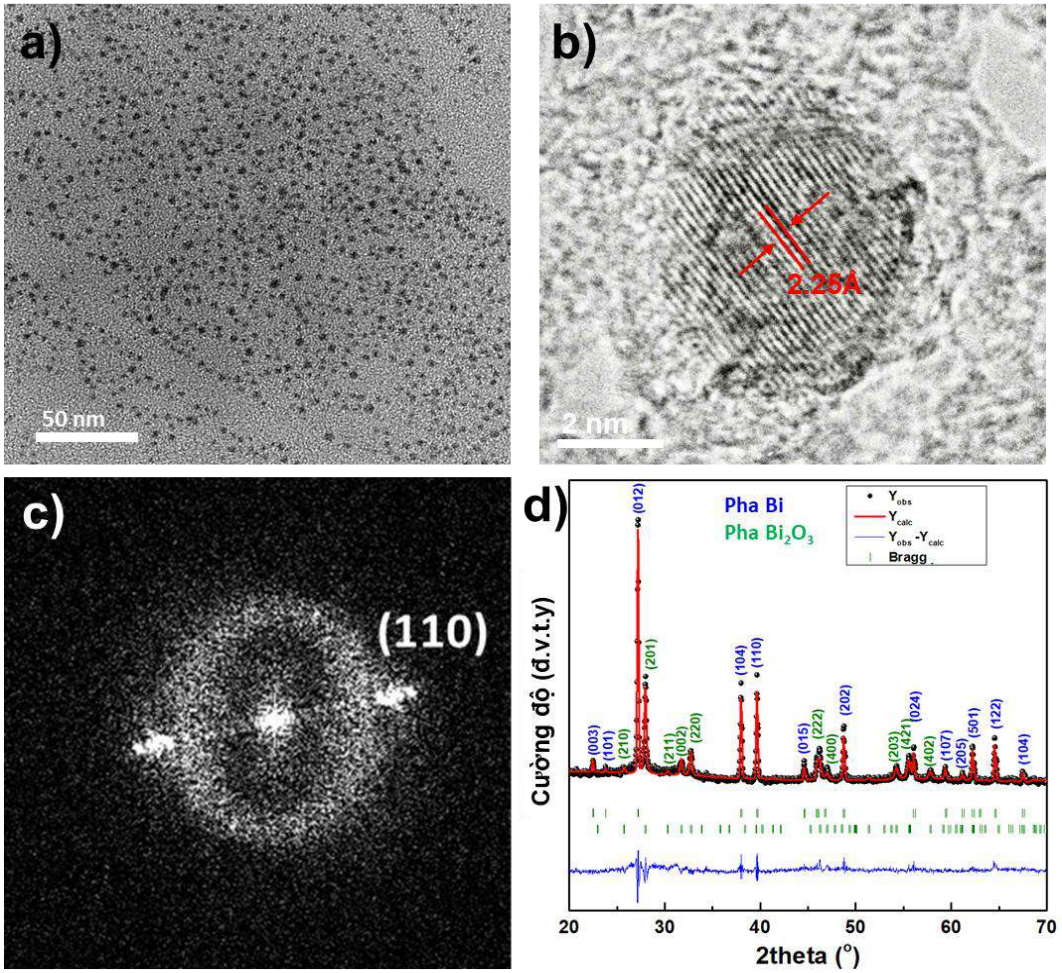
Thành phần và cấu trúc pha của vật liệu được xác định bằng phương pháp phổ nhiễu xạ tia X (XRD), kết quả được thể hiện trong Hình 4.3d. Các đỉnh nhiễu xạ rõ nét xuất hiện trong phổ có vị trí và cường độ trùng khớp với các mẫu chuẩn của Bi kim loại tinh thể dạng ba phương (PDF 01-085-1329) và pha β- Bi_2O_3 dạng bốn phương (PDF 01-074-1374), xác nhận sự hiện diện đồng thời của cả hai pha này trong hệ vật liệu. Điều này cho thấy các hạt nano thu được có cấu trúc lai giữa Bi và Bi_2O_3, trong đó lớp oxit Bi_2O_3 được hình thành do quá trình oxy hóa bề mặt của Bi kim loại trong môi trường phản ứng giàu oxy. Sự hiện diện của lớp oxit mỏng này không chỉ góp phần ổn định cấu trúc hạt nano trong môi trường nước mà còn cải thiện độ bền hóa học và tương thích sinh học của vật liệu.

Ngoài ra, sự vắng mặt của các đỉnh tạp chất trong phổ XRD là bằng chứng cho thấy độ tinh khiết cao của sản phẩm tổng hợp. Đặc biệt, các đỉnh nhiễu xạ với cường độ mạnh và bề rộng đáy hẹp là dấu hiệu cho thấy mức độ kết tinh tốt của cả hai pha cấu thành, phù hợp với các báo cáo trước đây về các hệ hạt Bi/Bi_2O_3 có cấu trúc tinh thể rõ ràng và kích thước siêu nhỏ [129,135].

Để xác định định lượng thành phần pha trong mẫu vật liệu, phương pháp tinh chỉnh Rietveld đã được áp dụng trên dữ liệu nhiễu xạ tia X sử dụng phần mềm FULLPROF, với hàm phù hợp được chọn là pseudo-Voigt nhằm mô phỏng chính xác hình dạng của các đỉnh nhiễu xạ. Kết quả tinh chỉnh cho thấy hạt nano thu được chứa 75,1% pha Bi kim loại và 24,9% pha oxit Bi_2O_3. Tỷ lệ này cho thấy sự hình thành một cấu trúc lai hai pha với phân bố thành phần tương đối ổn định và được kiểm soát tốt.

Việc duy trì một tỷ lệ thích hợp giữa Bi và Bi_2O_3 là yếu tố then chốt trong quá trình thiết kế vật liệu nano, bởi vì trạng thái oxy hóa của Bi không chỉ ảnh hưởng đến cấu trúc và tính chất bề mặt của hạt mà còn quyết định đến khả năng tương tác với môi trường sinh học và hiệu quả suy giảm tia X. Cụ thể, sự hiện diện của Bi kim loại với mật độ electron cao đóng vai trò chủ yếu trong việc tăng cường độ tương phản hình ảnh CT, trong khi lớp oxit Bi_2O_3 giúp ổn định hóa học bề mặt, cải thiện khả năng phân tán và tăng tính tương thích sinh học của hạt. Do đó, khả năng điều chỉnh chính xác thành phần pha thông qua kiểm soát tỷ lệ OA/OM trong quá trình tổng hợp không chỉ góp phần làm chủ được tính chất hóa-lý của hạt nano mà còn mở ra triển vọng ứng dụng mạnh mẽ trong

lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh y sinh, đặc biệt là trong chụp cắt lớp vi tính (CT). Như vậy, các kết quả TEM và XRD đã xác nhận rõ ràng đặc điểm cấu trúc, kích thước và thành phần pha của các hạt nano Bi/Bi_2O_3 được tổng hợp thành công bằng phương pháp phân hủy nhiệt một bước.



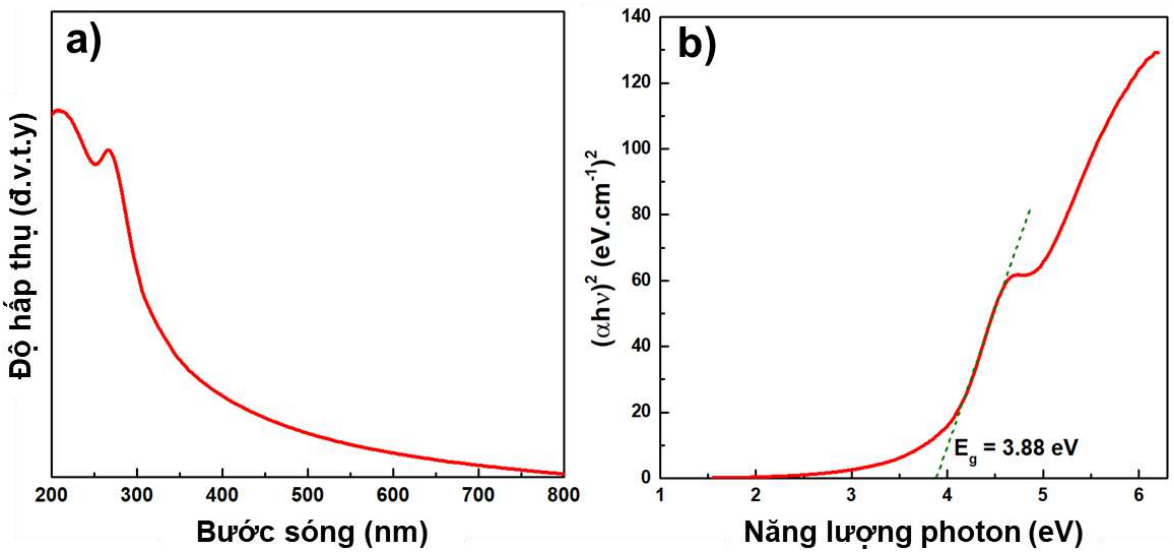
Hình 4.3. a) Ảnh TEM, b) Ảnh HRTEM, c) Ảnh FFT và d) Giản đồ nhiễu xạ tia X và tinh chỉnh Rietveld của hạt nano Bi/Bi_2O_3. Đường màu đen tương ứng với dữ liệu thực nghiệm và đường màu đỏ dành cho sự phù hợp tinh chỉnh Rietveld. Đường màu xanh dương phía dưới là sự khác biệt giữa dữ liệu quan sát và tính toán được ở mỗi bước.

Để đặc trưng sâu hơn cấu trúc và thành phần hóa học của các hạt nano Bi/Bi_2O_3 thu được, phổ hấp thụ UV-Vis được tiến hành trên dung dịch phân tán của mẫu trong khoảng bước sóng từ 200 đến 800 nm. Kết quả cho thấy một đỉnh hấp thụ rõ rệt tại 273 nm (Hình 4.4a), đặc trưng cho pha Bi_2O_3, điều này phù hợp với các kết quả đã được báo cáo trước đó [136]. Đỉnh hấp thụ đặc hiệu này khẳng định sự hiện diện của Bi_2O_3 trong cấu trúc lai, củng cố bằng chứng về quá trình oxy hóa một phần của Bi trong điều kiện tổng hợp có kiểm soát.

Năng lượng vùng cấm quang (E_g) của các hạt nano Bi/Bi_2O_3 được tính toán bằng phương trình Tauc, sử dụng biểu thức [137]:

$$(\alpha h\nu) = A(h\nu - E_g)^n$$

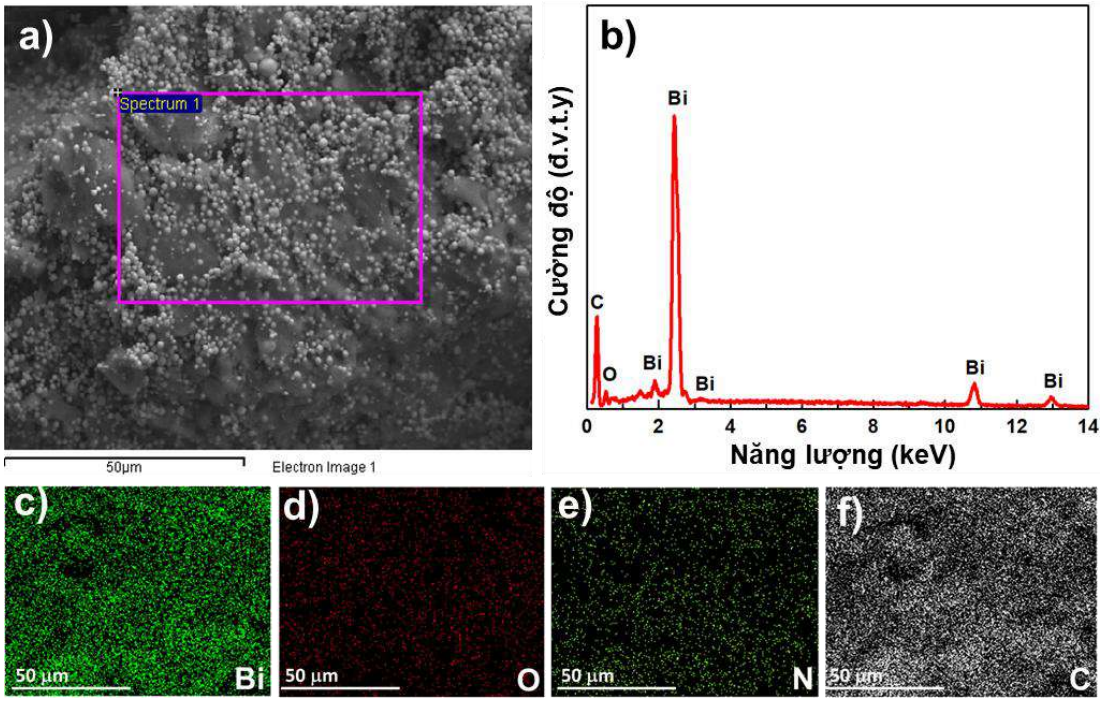
trong đó: α là hệ số hấp thụ, h là hằng số Planck, ν là tần số ánh sáng, E_g là năng lượng vùng cấm và A là hằng số. Đối với hạt nano Bi/Bi_2O_3, giá trị n=2 được sử dụng biểu thị cho cơ chế chuyển tiếp trực tiếp. Bằng cách ngoại suy đoạn tuyến tính của đồ thị Tauc đến trục hoành, giá trị năng lượng vùng cấm E_g được xác định là 3,88 eV (Hình 4.4b). Mức năng lượng này nằm trong khoảng năng lượng vùng cấm đã được báo cáo cho Bi_2O_3 (từ 2,0 – 3,96 eV) [138-140]. Sự tăng năng lượng vùng cấm so với vật liệu khối có thể liên quan đến hiệu ứng giam cầm lượng tử, vốn trở nên rõ rệt khi kích thước hạt giảm xuống kích thước nanomet [138].



Hình 4.4. Phổ hấp thụ UV-Vis (a) và năng lượng vùng cấm (E_g) của hạt nano Bi/Bi_2O_3.

Để xác nhận thành phần nguyên tố và phân bố nguyên tử trên toàn bộ mẫu, phân tích phổ tán xạ năng lượng tia X (EDX) đã được thực hiện (Hình 4.5). Phổ EDX cho thấy sự hiện diện rõ ràng của ba nguyên tố chính là Bi, O, N và C. Nguyên tố C và N bắt nguồn từ các phân tử chất hoạt động bề mặt (OA và OM) còn bám lại trên bề mặt hạt, trong khi Bi và O là thành phần chính cấu thành nên pha Bi kim loại và Bi_2O_3. Bản đồ phân bố nguyên tố cho thấy tín hiệu Bi chiếm ưu thế, kèm theo tín hiệu O yếu hơn, củng cố sự hình thành hạt nano Bi/Bi_2O_3 với cấu trúc lõi-vỏ. Đồng thời, phân bố nguyên tố còn chứng minh tính đồng nhất của Bi và O trên toàn bộ mẫu. Kết quả này hoàn toàn nhất

quán với dữ liệu XRD trước đó, đồng thời củng cố thêm cho giả thuyết rằng lớp oxit được hình thành chủ yếu trên bề mặt hạt nano Bi.

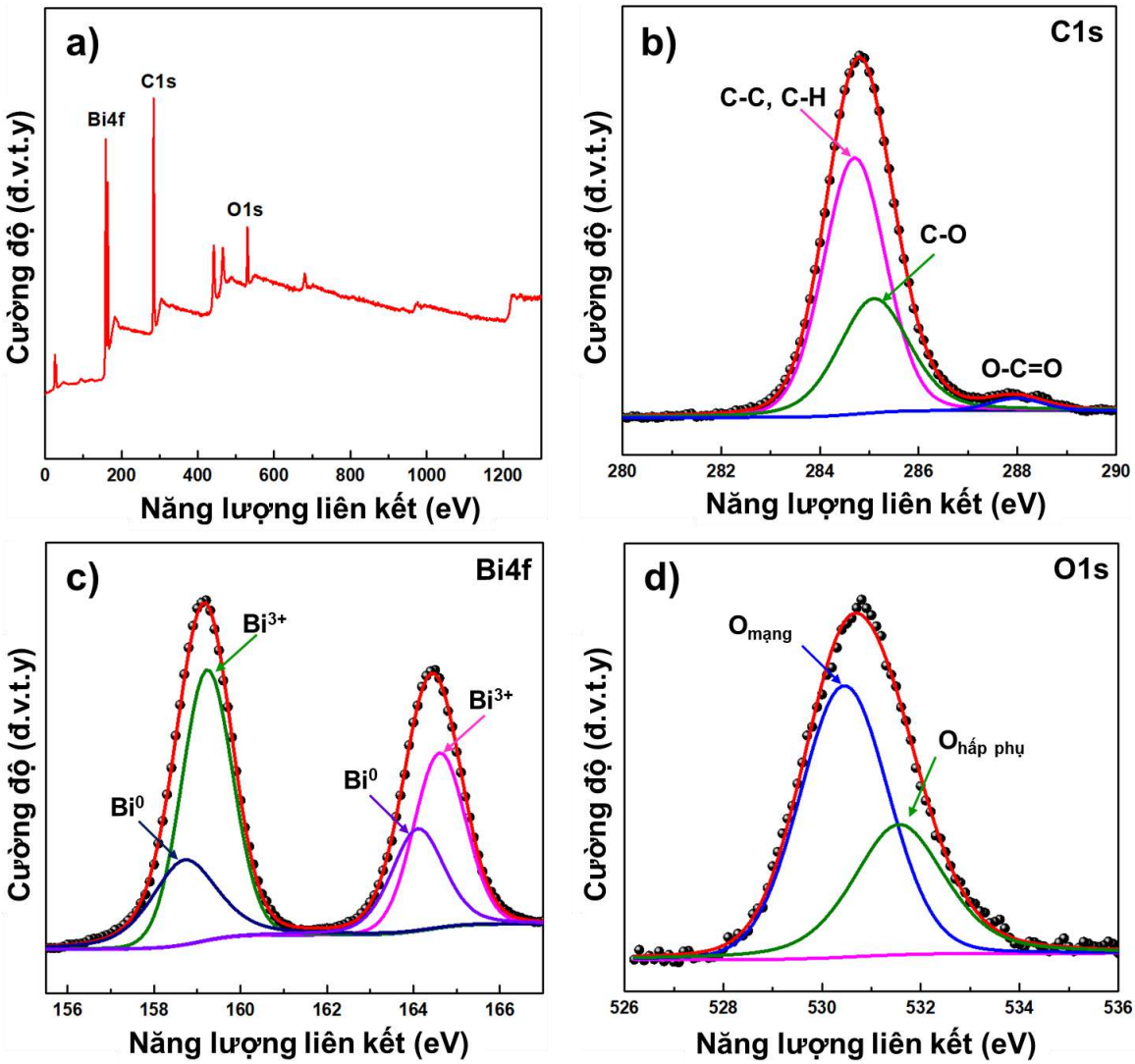


Hình 4.5. a) Ảnh SEM, b) Phổ EDS và c-f) Bản đồ nguyên tố của hạt nano Bi/Bi_2O_3.

Để làm rõ hơn về trạng thái hóa học của các nguyên tố trên bề mặt, phân tích phổ quang điện tử tia X (XPS) đã được tiến hành. Phổ khảo sát toàn phần (Hình 4.6a) xác nhận sự hiện diện của các nguyên tố Bi, O và C trên bề mặt hạt. Phổ phân giải cao C1s (Hình 4.6b) cho thấy ba đỉnh tại các năng lượng liên kết 284,7 eV, 285,1 eV và 288,0 eV, lần lượt tương ứng với các liên kết hóa học C–C/C=C, C–O và O–C=O. Đây là các liên kết đặc trưng của chuỗi alkyl và nhóm carboxylat từ các phân tử phối tử hữu cơ (OA và OM), cho thấy sự hiện diện và đóng góp của các chất ổn định bề mặt vào trạng thái hóa học của hệ nano.

Phổ Bi 4f (Hình 4.6c) cho thấy hai cặp đỉnh tách biệt rõ ràng. Cặp đỉnh tại 158,6 eV và 163,9 eV được gán cho trạng thái oxy hóa Bi^0 (Bi kim loại), trong khi cặp đỉnh tại 159,1 eV và 164,4 eV tương ứng với trạng thái Bi^{3+} trong Bi_2O_3. Việc đồng thời xuất hiện hai trạng thái oxy hóa Bi^0 và Bi^{3+} là bằng chứng xác thực cho hiện tượng oxy hóa bề mặt một phần, đồng thời khẳng định tính chất lai của vật liệu. Hiện tượng này phù hợp với các nghiên cứu trước đây về cấu trúc lai Bi/Bi_2O_3 [141,142], đồng thời cho thấy lớp Bi_2O_3 được hình thành ổn định trên bề mặt Bi, tạo thành cấu trúc lõi-vỏ bền hóa học.

Cuối cùng, phổ phân giải cao O1s (Hình 4.6d) được phân tách thành hai đỉnh riêng biệt tại 530,7 eV và 531,8 eV, tương ứng với oxy mạng tinh thể trong Bi_2O_3 và oxy hấp phụ trên bề mặt [143].



Hình 4.6. 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).

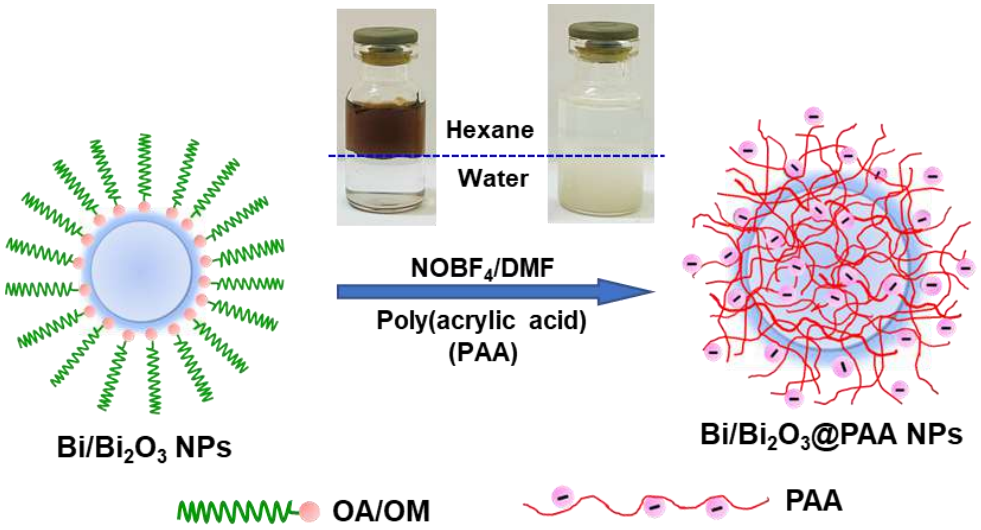
4.3. Đặc trưng tính chất của hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA

Tương tự như các hạt nano GFO được tổng hợp bằng phương pháp phân hủy nhiệt đã được trình bày trong Chương 3, các hạt nano Bi/Bi_2O_3 trong nghiên cứu này cũng hình thành trong môi trường hữu cơ với sự hiện diện của OA và OM, nên thể hiện rõ đặc tính kỵ nước. Vì vậy, việc chuyển pha từ môi trường hữu cơ sang môi trường nước là yêu cầu cần thiết để ứng dụng trong y sinh. Tuy nhiên, kết quả khảo sát cho thấy việc sử dụng lớp vỏ PMAO tương tự như ở hệ GFO không phù hợp với hệ Bi/Bi_2O_3. Dung dịch Bi/Bi_2O_3@PMAO khó cô đặc và cho độ cản tia X thấp, nguyên nhân chủ yếu là do lớp vỏ hữu cơ (gồm

OA, OM và PMAO) có độ dày lớn và chiếm tỷ lệ cao, làm giảm hàm lượng Bi trong toàn hệ lõi/vỏ.

Do đó, trong nghiên cứu này, phương pháp trao đổi phối tử được lựa chọn để biến tính bề mặt hạt nano Bi/Bi_2O_3, nhằm tạo ra lớp phủ mỏng, ổn định và tăng hàm lượng lõi kim loại. Trong quy trình này, các phối tử OA/OM được thay thế bằng poly(acrylic acid) (PAA) – một polyme ưa nước chứa nhiều nhóm chức carboxyl (-COOH), có khả năng liên kết bền với bề mặt Bi/Bi_2O_3 và tương thích tốt với môi trường sinh học. Việc loại bỏ lớp OA/OM và hình thành lớp PAA mỏng giúp cải thiện đáng kể khả năng phân tán trong nước, đồng thời làm tăng mật độ nguyên tố Bi, qua đó nâng cao hiệu quả cản tia X của hệ vật liệu.

Quy trình trao đổi phối tử được minh họa trực quan trong Hình 4.7, cho thấy rõ sự thay đổi tính chất hóa-lý của hệ nano trước và sau biến tính. Trước biến tính, dung dịch chứa các hạt Bi/Bi_2O_3 phân tán trong n-hexane biểu hiện màu nâu đậm, trong trường hợp này các hạt tồn tại ổn định trong pha hữu cơ không phân cực nhờ lớp phủ OA/OM. Sau khi trao đổi phối tử bằng PAA, dung dịch thu được có màu trắng sữa và nằm ở pha nước phía dưới, phản ánh tính chất ưa nước và sự phân tán tốt của các hạt trong môi trường phân cực. Sự chuyển pha này là bằng chứng định tính quan trọng cho sự thành công của quá trình trao đổi phối tử, đồng thời chứng minh hiệu quả của PAA trong việc tăng cường ổn định keo và cải thiện độ tương thích hóa học của vật liệu, mở ra tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực y sinh.



Hình 4.7. Minh họa quá trình chuyển pha hạt nano Bi/Bi_2O_3 bằng phương pháp trao đổi phối tử.

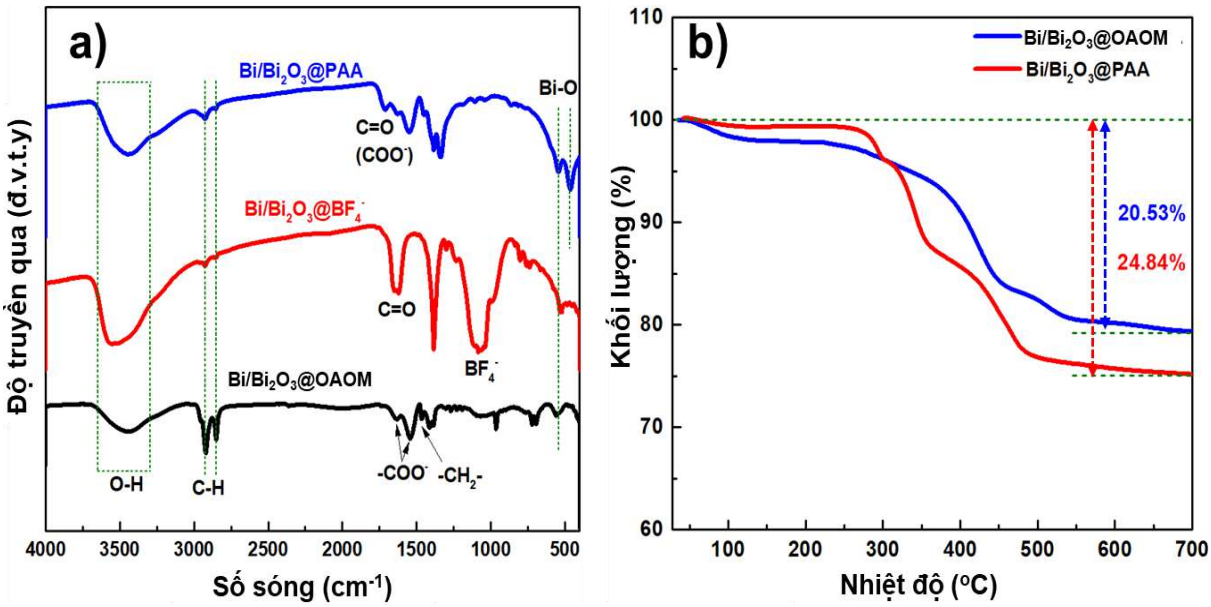
Để khẳng định quá trình trao đổi phối tử, phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR) được sử dụng để khảo sát đặc điểm hóa học bề mặt của hệ hạt nano Bi/Bi_2O_3 trước và sau biến tính (Hình 4.8a). Với các hạt nano Bi/Bi_2O_3 được phủ bởi OA/OM, phổ FT-IR cho thấy các dải hấp thụ đặc trưng tại 2850 cm^{-1} và 2920 cm^{-1}, tương ứng với dao động hóa trị đối xứng và bất đối xứng của liên kết C-H trong chuỗi alkyl của OA và OM. Ngoài ra, dải hấp thụ rộng tại vị trí khoảng 3435 cm^{-1} được gán cho dao động của liên kết O-H, và các đỉnh tại 1463 cm^{-1}, 1542 cm^{-1} và 1635 cm^{-1} lần lượt thuộc về dao động biến dạng của $–CH_2–$ và dao động đối xứng/bất đối xứng của nhóm carboxylat (COO^-). Những tín hiệu này phản ánh sự phối trí của các phân tử OA và OM trên bề mặt hạt, có thể tồn tại dưới dạng phức dạng axit-bazơ OA-OM [104,144].

Sau khi xử lý bằng $NOBF_4$, phổ FTIR của các hạt nano $Bi/Bi_2O_3@BF_4^-$ cho thấy sự biến mất của các dải đặc trưng của phối tử hữu cơ, đồng thời xuất hiện các đỉnh mới tại 1084 cm^{-1} và 1643 cm^{-1}, lần lượt thuộc về ion BF_4^- và dao động hóa trị của liên kết C=O trong phân tử dung môi DMF. Những thay đổi trong phổ FT-IR này xác nhận sự thay thế thành công các phối tử ban OA/OM ban đầu bằng anion BF_4^-.

Sau khi trao đổi phối tử với PAA, phổ FT-IR cho thấy đỉnh đặc trưng tại 1712 cm^{-1} được gán cho dao động hóa trị của liên kết C=O từ nhóm axit cacboxylic tự do (COOH) và một dải hấp thụ mạnh tại 1553 cm^{-1}, thuộc về dao động hóa trị của liên kết C-O của nhóm carboxylat ($COO^–$), phản ánh quá trình khử proton một phần của PAA ở pH trung tính [145]. Sự hiện diện đồng thời của hai nhóm này cho thấy PAA tồn tại trên bề mặt hạt ở cả dạng phân tử tự do và dạng ion hóa, tạo điều kiện cho sự đẩy tĩnh điện giữa các hạt. Ngoài ra, các đỉnh yếu tại 550 cm^{-1} và 462 cm^{-1} tương ứng với dao động của liên kết Bi-O, xác nhận rằng Bi_2O_3 vẫn được giữ nguyên trong cấu trúc lõi sau biến tính [146,147].

Để củng cố thêm bằng chứng về sự hiện diện của lớp phủ PAA, phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) đã được thực hiện (Hình 4.8b). Với các hạt Bi/Bi_2O_3@OAOM, quan sát thấy sự suy giảm khối lượng đáng kể trong khoảng 200-550 ^oC, do phân hủy của OA và OM. Sau khi phủ PAA, sự phân hủy bắt đầu ở nhiệt độ cao hơn (260 ^oC), chỉ ra rằng PAA liên kết với bề mặt hạt vững chắc hơn so với OA/OM. Điều này cũng cho thấy lớp PAA không chỉ đóng vai

trò là chất bao phủ mà còn có thể tạo liên kết bền vững với bề mặt vật liệu thông qua các nhóm chức –COOH.

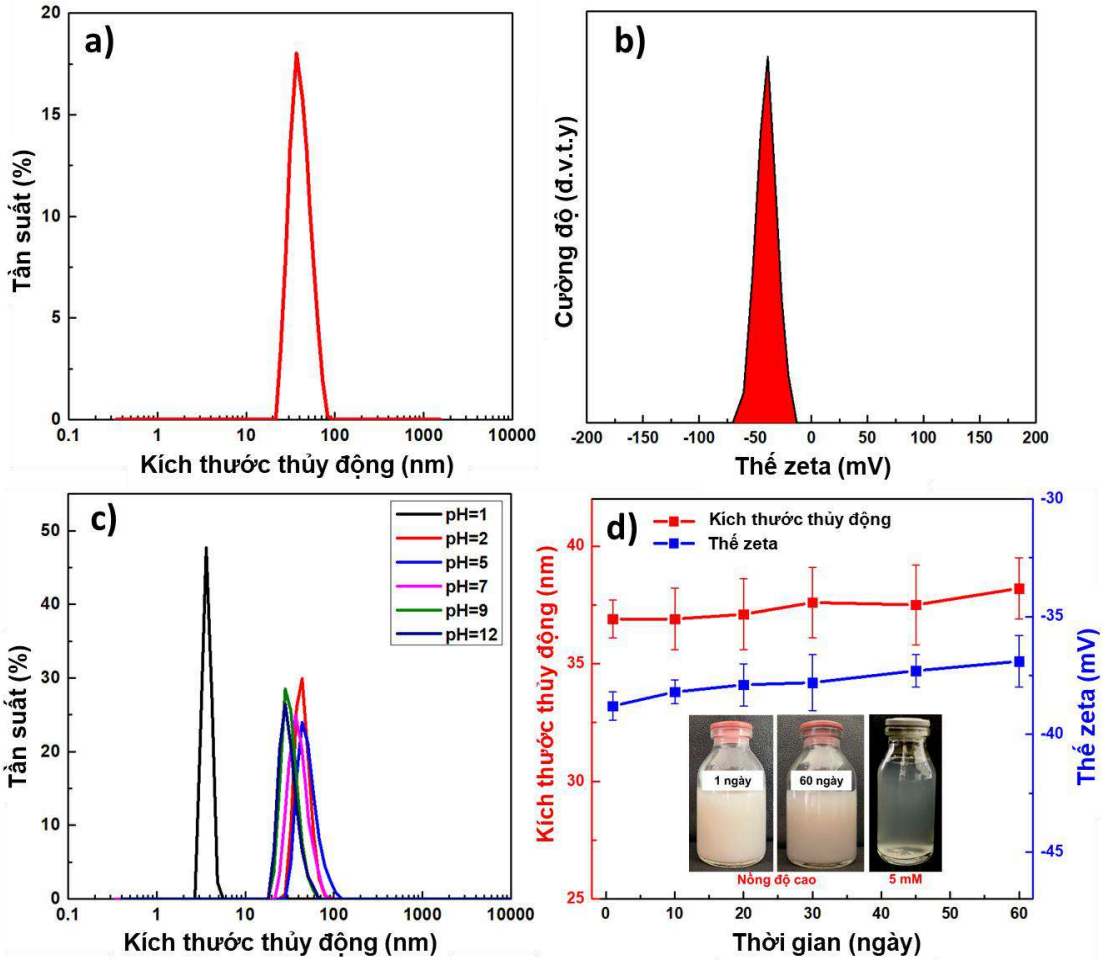


Hình 4.8. a) Phổ FT-IR và b) Đường cong phân tích nhiệt TGA của hạt nano Bi/Bi_2O_3 trước và sau khi sửa đổi bề mặt với PAA.

Độ ổn định keo của hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA được đánh giá bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS). Kết quả được thể hiện trong Hình 4.9. Kết quả thu được cho thấy các hạt Bi/Bi_2O_3@PAA có phân bố kích thước hẹp, với đường kính trung bình khoảng 36,8 nm, phản ánh sự phân tán tốt và kiểm soát kích thước hiệu quả trong môi trường nước. Giá trị thế zeta (Hình 4.9b) là -38,8 mV, cho thấy bề mặt hạt mang điện tích âm mạnh do sự hiện diện của các nhóm carboxylate từ PAA, tạo nên lực đẩy tĩnh điện lớn giữa các hạt và do đó đảm bảo tính ổn định keo cao.

Khảo sát kích thước hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA dưới các điều kiện pH khác nhau cho thấy kích thước hạt gần như không thay đổi trong khoảng pH từ 2 đến 12, chỉ bị ảnh hưởng đáng kể ở pH=1 (Hình 4.9c). Điều này chứng tỏ lớp phủ PAA hoạt động hiệu quả trong việc bảo vệ hạt nano trước những biến động môi trường, phù hợp với yêu cầu ứng dụng trong y sinh. Hơn nữa, sau hai tháng bảo quản, kích thước và thế zeta vẫn duy trì ổn định và gần như không đổi (Hình 4.9d). Quan sát trực quan cho thấy dung dịch chứa hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA ở nồng độ cao có màu trắng sữa, không có hiện tượng kết tủa hoặc lắng đọng trong suốt thời gian bảo quản. Khi pha loãng xuống nồng độ 5 mM, dung dịch trở nên trong suốt, phù hợp với đặc tính của các hạt nano siêu

nhỏ đã được báo cáo. Điều này cho thấy hiệu quả của lớp phủ PAA trong việc cải thiện tính ổn định keo, hỗ trợ tiềm năng cho ứng dụng chẩn đoán hình ảnh.



Hình 4.9. a) Kích thước thủy động, b) Thế Zeta, c) Phổ DLS của hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA ở các điều kiện pH khác nhau và d) Sự ổn định keo của hạt nano theo thời gian.

4.4. Đánh giá độc tính *in vitro* của hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA

Để đánh giá tính tương thích sinh học của hệ hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA, thí nghiệm MTT đã được tiến hành trên dòng tế bào Vero trong thời gian 72 giờ với các nồng độ hạt nano trải rộng từ 0 đến 200 µg/mL. Kết quả thu được thể hiện trong Hình 4.10 cho thấy tỷ lệ sống của tế bào có xu hướng giảm dần theo sự gia tăng nồng độ hạt, nhưng vẫn duy trì ở mức cao, với giá trị trên 72% tại nồng độ cực đại khảo sát (200 µg/mL). Điều này cho thấy hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA không gây độc tính cấp tính đáng kể trong điều kiện *in vitro*.

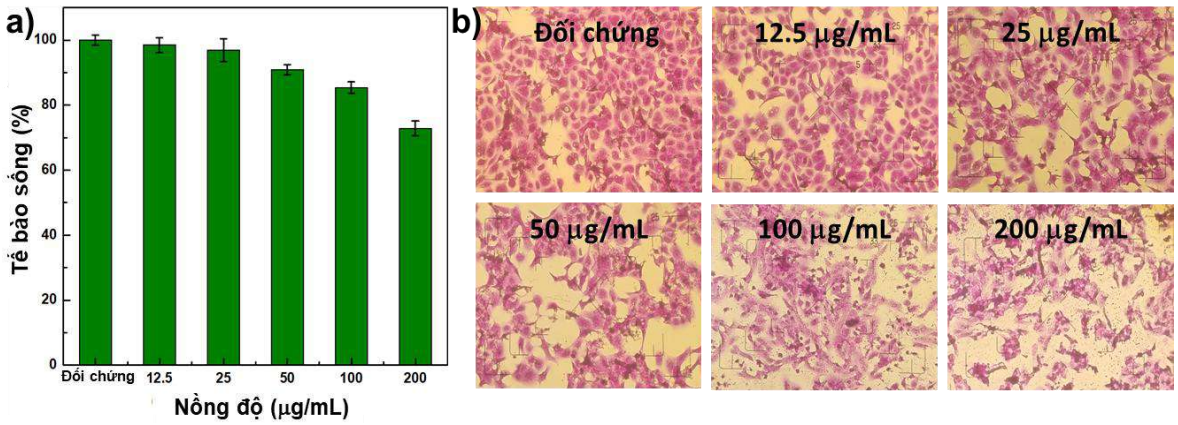
Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng, sự suy giảm tỷ lệ sống của tế bào khi nồng độ hạt tăng, đặc biệt ở nồng độ hạt trên 100 µg/mL, có thể xuất phát từ nhiều yếu tố như đặc tính vật lý - hóa học của hạt, cơ chế tương tác với

tế bào và điều kiện của môi trường sinh học [148-150]. Những yếu tố này thường không tác động đơn lẻ mà có thể cộng hưởng, dẫn đến biến đổi đáng kể trong phản ứng của tế bào.

Một trong những nguyên nhân thường được ghi nhận là khả năng hấp thu nội bào phụ thuộc kích thước. Các hạt Bi/Bi_2O_3 trong nghiên cứu này có kích thước lõi trung bình khoảng 3 nm – đủ nhỏ để dễ dàng xâm nhập vào tế bào thông qua quá trình nội hóa. Mặc dù điều này có thể giúp cải thiện hiệu quả vận chuyển hạt, song ở nồng độ cao, sự tích lũy nội bào quá mức có thể gây cản trở hoạt động sinh lý của tế bào hoặc dẫn đến stress oxy hóa.

Bên cạnh đó, mặc dù lớp phủ PAA giúp cải thiện độ ổn định keo và hạn chế sự giải phóng ion, vẫn không thể loại trừ khả năng tồn tại một lượng rất nhỏ ion Bi^{3+} tự do trong dung dịch. Dù nồng độ ion Bi^{3+} được ước lượng thấp hơn nhiều so với ngưỡng độc tế bào đã được công bố (khoảng 10 µg/mL), nhưng ảnh hưởng cộng gộp của thời gian tiếp xúc kéo dài, đặc biệt trong môi trường nội bào, vẫn có thể góp phần vào độc tính tiềm tàng.

Cuối cùng, một yếu tố cũng cần xem xét là khả năng kết tụ của hạt trong môi trường sinh học. Mặc dù hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA thể hiện độ ổn định tốt trong nước, nhưng trong môi trường nuôi cấy chứa các thành phần ion và protein, các hạt có thể kết tụ nhẹ hoặc hình thành lớp protein bao quanh, làm thay đổi kích thước thủy động học và đặc tính bề mặt của hạt. Điều này có thể ảnh hưởng đến khả năng tương tác với tế bào và làm thay đổi động học hấp thu của hạt, từ đó gián tiếp ảnh hưởng đến khả năng sống của tế bào.



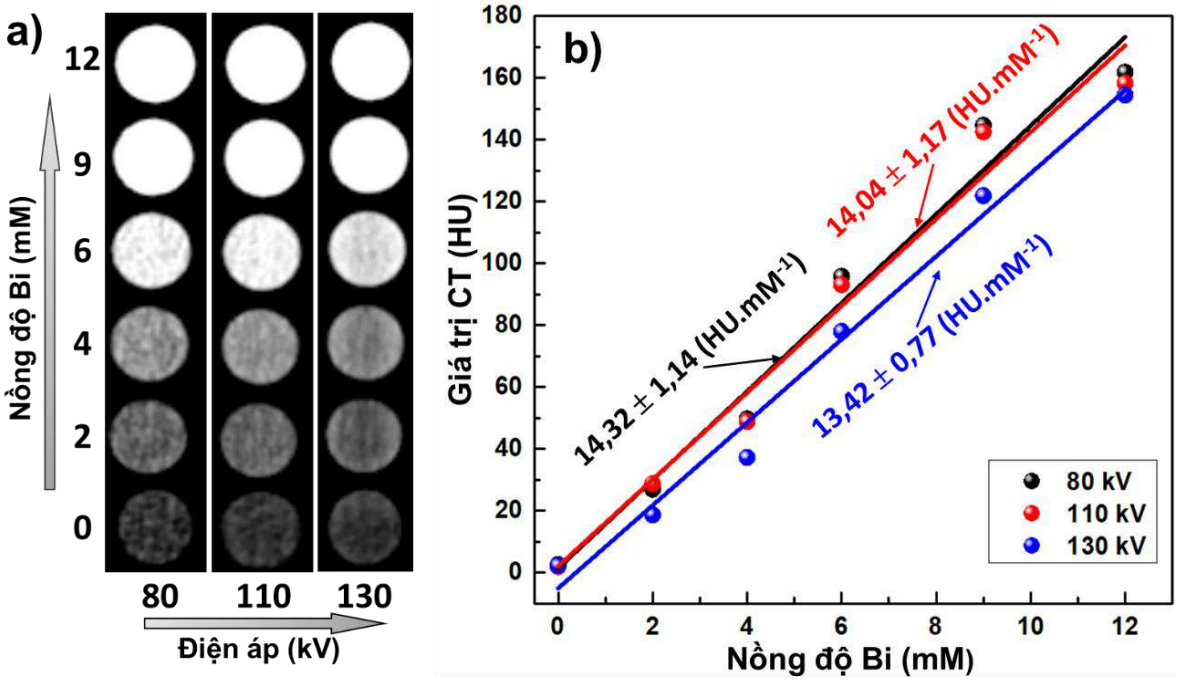
Hình 4.10. (a) Biểu đồ khả năng sống của tế bào phụ thuộc vào nồng độ và (b) ảnh hiển vi quang học của tế bào Vero sau 72 giờ tiếp xúc với chất lỏng nano Bi/Bi_2O_3@PAA được đánh giá bằng phương pháp MTT.

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

4.5.1. Kết quả chụp CT trên mô hình *in vitro*

Khả năng tăng tương phản ảnh CT của hệ hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA được đánh giá *in vitro* bằng cách chụp mô hình phantom chứa các dung dịch có nồng độ Bi khác nhau (2, 4, 6, 9 và 12 mM), dưới các mức điện áp ống tia X thay đổi trong phạm vi từ 80 đến 130 kV. Kết quả được trình bày trong Hình 4.11 cho thấy cường độ tín hiệu CT tăng dần theo sự gia tăng nồng độ Bi, phản ánh hiện tượng suy giảm tia X phụ thuộc nồng độ. Sự tăng độ sáng trên ảnh CT được quy cho mật độ ngày càng lớn của các nguyên tử Bi^{3+} có số nguyên tử cao trong một thể tích khảo sát nhất định, bởi vì cường độ tín hiệu CT tỷ lệ thuận với mật độ electron, vốn chủ yếu được quyết định bởi các nguyên tử nặng như bismuth.

Phân tích định lượng cho thấy có mối tương quan tuyến tính rõ rệt giữa nồng độ Bi và giá trị CT (đơn vị Hounsfield, HU), với hệ số góc của đường hồi quy tuyến tính được xác định là 14,32 ± 1,14 $HU.mM^{-1}$ ở 80 kV. Giá trị này cao hơn nhiều so với các chất tương phản thương mại dựa trên iot và một số hệ hạt nano chứa Bi được công bố trước đây (Bảng 4.1), cho thấy hiệu suất tương phản vượt trội của Bi/Bi_2O_3@PAA trong điều kiện khảo sát.



Hình 4.11. 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.

Bảng 4.1. Tóm tắt giá trị đơn vị Hounsfield (HU) của các chất tương phản dựa trên iốt và bismuth.

Tác nhân tương phản	Hình thái, d (nm)	Giá trị CT ($HU.mM^{-1}$)	Điện áp ống (kV_p)	Tài liệu
Bi/Bi_2O_3@PAA NPs	**Hình cầu, 3,0**	**14,32 14,04 13,42**	**80 110 130**	**Luận án**
Bi_2O_3@PAA	Hình cầu, 2,3	11,7	70	[71]
Bi_2O_3@dextran	Hình cầu, 3,4	6,945 5,837	80 120	[146]
Bi_2S_3@Polyvinyl pyrrolidone (PVP)	Dạng tấm, (10-50)×(3-4)	9,7	50	[151]
Bi@Poly(DL-lactic-co-glycolic acid)	Hình cầu, 38	6,6 5,3	80 120	[152]
Bi@1,2-propanediol and glucose	Faceted, 74	5,9	80	[153]
Bi@Oligosaccharide	Hình cầu, 22	8,5 6,4	80 120	[154]
Bi@PVP	Hình cầu, 2,7	7,064	120	[155]
Bi-SR-PEG	Hình cầu, 40	6,1	120	[156]
Bi-DTPA chelate	-	7,3	120	[127]
Ultravist	-	4,4	70	[71]
Iobitridol	-	3,850	120	[155]
Iohexol	-	4,88	120	[156]

Mặc dù không được khảo sát một cách có hệ thống trong nghiên cứu này, vai trò của kích thước hạt nano trong việc ảnh hưởng đến độ suy giảm CT vẫn được xem xét như một yếu tố tiềm năng. Một số nghiên cứu trước đây đã ghi nhận mối liên hệ giữa kích thước hạt và hiệu suất tạo tương phản ảnh CT, nhưng các kết quả vẫn còn nhiều mâu thuẫn. Ví dụ, Xu và cộng sự [157] cùng Khademi và cộng sự [158] nhận thấy rằng các hạt nano Au có kích thước nhỏ hơn (<60

nm) biểu hiện sự suy giảm tia X cao hơn so với các hạt có kích thước lớn hơn, có thể là do sự phân tán được cải thiện và tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích cao hơn. Ngược lại, Dou và cộng sự quan sát thấy rằng các hạt nano Au lớn hơn tạo ra tín hiệu CT cao hơn, được giải thích là do sự khác biệt trong phân bố không gian của các nguyên tử Au ảnh hưởng đến tần suất tương tác nguyên tử thứ cấp [159]. Trong khi đó, Ross và cộng sự báo cáo sự suy giảm tia X không phụ thuộc vào kích thước đối với các hạt nano Au có kích thước lên đến 76 nm [160]. Tương tự như vậy, Dong và cộng sự kết luận rằng không có sự khác biệt đáng kể về độ tương phản CT được quan sát thấy giữa các hạt nano Au có kích thước khác nhau từ 4-152 nm trong hình ảnh phantom sử dụng các hệ thống CT khác nhau, vì nồng độ khối lượng của vật liệu là không đổi bất kể kích thước hạt [161].

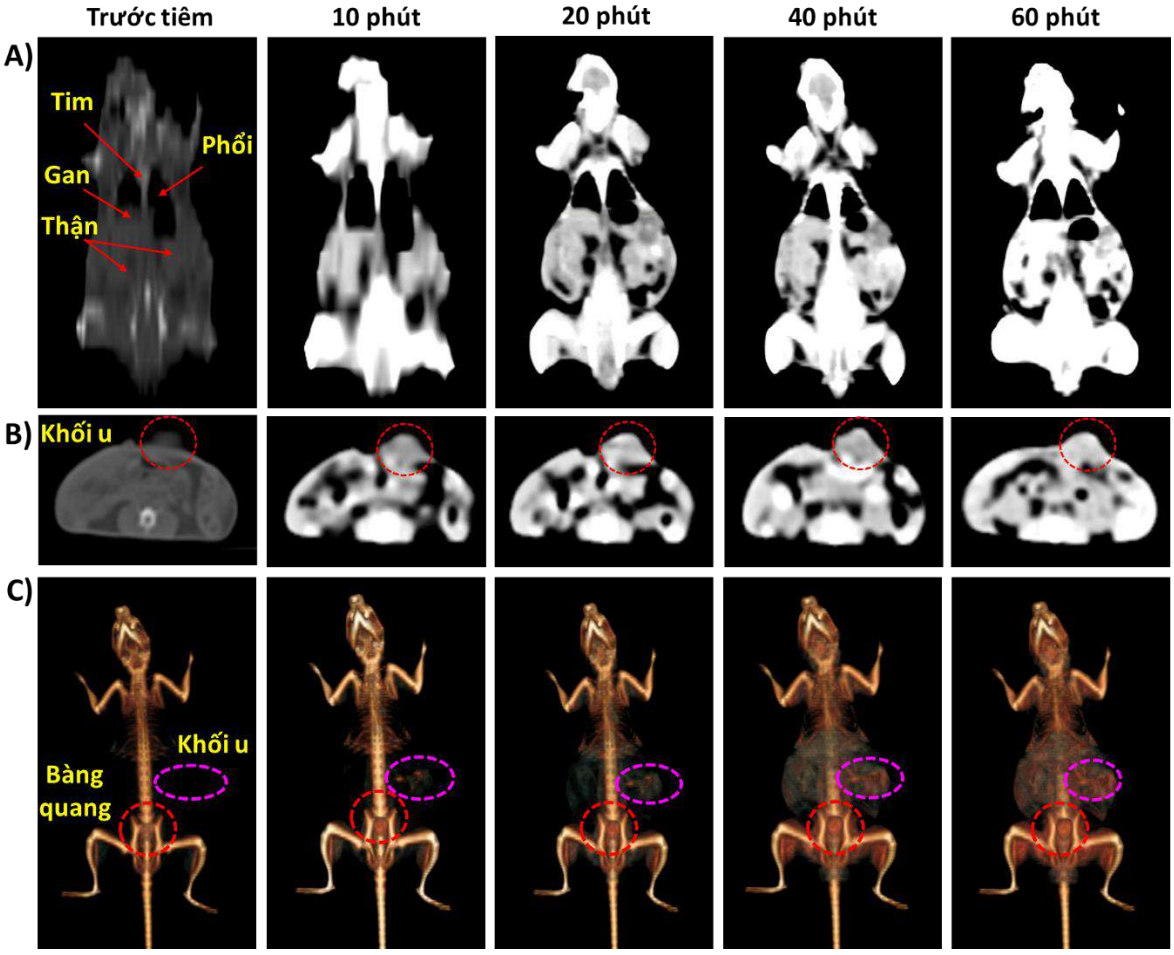
Những kết quả trái ngược này cho thấy độ tương phản CT không chỉ phụ thuộc vào kích thước hạt, mà là kết quả của sự tương tác phức tạp giữa nhiều yếu tố lý - hóa, bao gồm lớp phủ bề mặt, trạng thái hydrat hóa, độ phân tán và ổn định keo. Ví dụ, các hạt nhỏ hơn có thể hình thành phân tán mịn với lớp hydrat hóa dày, làm giảm hiệu quả hấp thụ tia X. Do đó, để làm rõ hơn vai trò của kích thước hạt, các nghiên cứu tiếp theo cần được thiết kế với việc kiểm soát riêng lẻ yếu tố kích thước trong khi giữ ổn định các thông số khác.

Bên cạnh ảnh hưởng của nồng độ, nghiên cứu cũng đánh giá tác động của điện áp ống tia X đến hiệu suất tạo tương phản ảnh CT. Kết quả cho thấy giá trị HU có xu hướng giảm nhẹ khi điện áp tăng từ 80 lên 130 kV – điều phù hợp với cơ chế vật lý của quá trình suy giảm tia X, khi hiệu ứng quang điện trở nên kém chiếm ưu thế ở mức năng lượng photon cao hơn. uy nhiên, độ suy giảm của Bi/Bi_2O_3@PAA vẫn duy trì tương đối ổn định trong suốt dải điện áp khảo sát, cho thấy hệ hạt có hiệu suất cản quang ít phụ thuộc vào điện áp ống. Điều này được lý giải bởi năng lượng cạnh K cao của nguyên tử Bi (90,5 keV), cho phép hấp thụ hiệu quả các photon tia X ngay cả ở mức điện áp cao.

4.5.2. Kết quả chụp CT trên mô hình *in vivo*

Để đánh giá khả năng tăng cường độ tương phản của hệ hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA trong điều kiện *in vivo*, chúng tôi đã tiến hành chụp CT trên mô hình chuột mang khối u Sarcoma 180 tại các thời điểm trước và sau khi tiêm chất tương phản. Chuột được tiêm 0,8 mL dung dịch chứa hạt nano

Bi/Bi_2O_3@PAA qua đường phúc mạc ([Bi] = 24 mM). Phương pháp tiêm phúc mạc được lựa chọn do kỹ thuật thực hiện đơn giản, ít xâm lấn và cho phép vật liệu phân bố nhanh chóng trong xoang bụng, từ đó được hấp thu vào hệ thống tuần hoàn thông qua các mao mạch phúc mạc. Hình 4.12 trình bày kết quả chụp CT *in vivo* toàn thân chuột mang khối u sau khi tiêm chất tương phản Bi/Bi_2O_3@PAA tại các thời điểm khác nhau (trước tiêm, 10 phút, 20 phút, 40 phút và 60 phút).



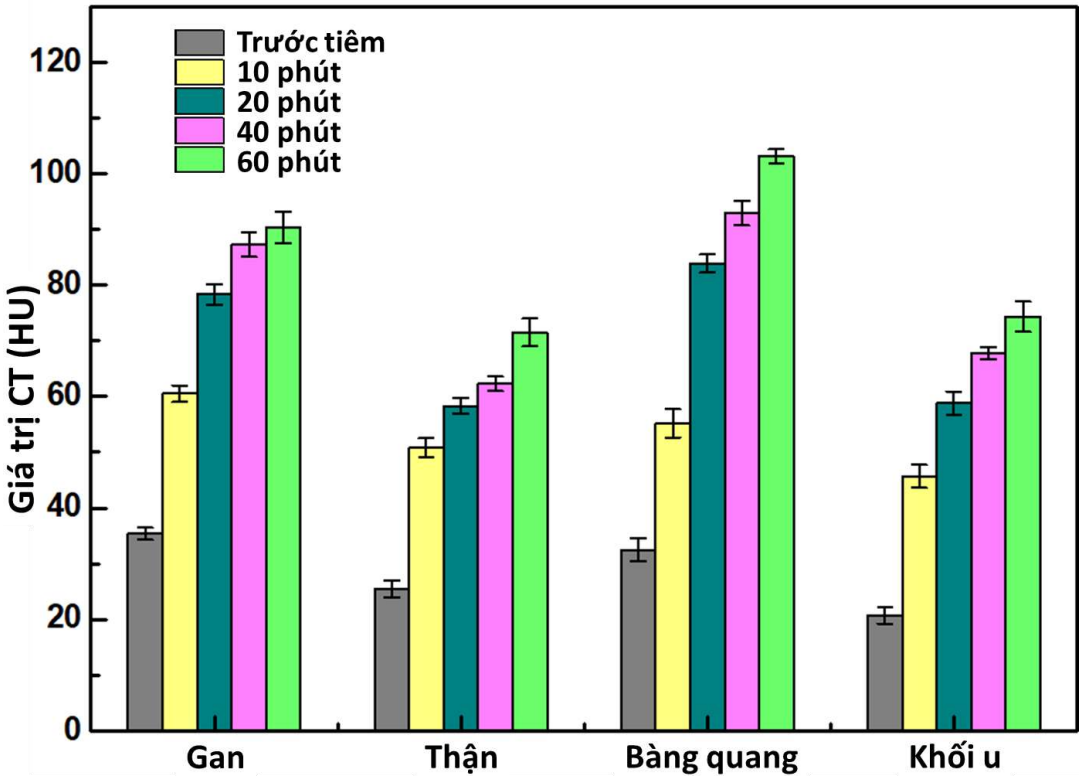
Hình 4.12. Ảnh chụp CT trên chuột trước và sau tiêm chất tương phản Bi/Bi_2O_3@PAA ở các khoảng thời gian khác nhau: A) Lát cắt dọc (coronal) toàn thân chuột, B) Lát cắt ngang (axial) qua vùng bụng chứa khối u, C) Hình dựng 3D toàn thân chuột (n=2).

Quan sát Hình 4.12A có thể thấy chỉ sau 10 phút tiêm, tín hiệu CT đã tăng rõ rệt, thể hiện qua hình ảnh toàn thân chuột sáng lên, đặc biệt tập trung ở khoang phúc mạc, cho thấy sự hiện diện ban đầu của hệ hạt nano trong không gian ngoại mạch. Ở các thời điểm tiếp theo, tín hiệu tương phản tăng dần và lan rộng đến các mô mềm quanh tạng, đặc biệt tập trung ở gan, thận, bàng quang

và vùng khối u ở bụng, cho thấy hệ hạt nano đã được hấp thu vào tuần hoàn và phân bố sinh học đến các cơ quan trong cơ thể. Cường độ tín hiệu đạt mức cao nhất sau khoảng 60 phút, phản ánh quá trình khuếch tán thụ động trong khoang phúc mạc và tích tụ chọn lọc tại một số cơ quan thông qua cơ chế bắt giữ tế bào hoặc hiệu ứng tăng cường tính thấm và lưu giữ (EPR). Ví dụ, tại vùng gan, tín hiệu CT tăng rõ rệt theo thời gian từ 10 đến 60 phút, cho thấy hệ nano Bi/Bi_2O_3@PAA đã thâm nhập hiệu quả vào mô gan và bị bắt giữ bởi các đại thực bào Kupffer. Quá trình tích tụ này không những chứng minh khả năng phân bố sinh học hiệu quả của vật liệu, mà còn gợi mở tiềm năng ứng dụng trong chẩn đoán hình ảnh và điều trị bệnh lý gan.

Hình 4.12B trình bày ảnh lát cắt CT ngang qua vùng bụng chứa khối u trước và sau khi tiêm chất tương phản. Trước tiêm, khối u biểu hiện hình ảnh tương đối đồng nhất với giá trị HU thấp (~20,7), đặc trưng cho mô mềm ít hấp thụ tia X. Sau tiêm, có sự tăng cường tín hiệu CT tại vùng rìa khối u, trong khi vùng trung tâm có sự thay đổi không đáng kể. Hiện tượng này phản ánh cấu trúc không đồng nhất điển hình của khối u rắn, trong đó vùng ngoại vi thường có mật độ mạch máu cao hơn, cho phép hệ hạt nano xâm nhập dễ dàng thông qua cơ chế tăng cường tính thấm và lưu giữ (EPR). Ngược lại, vùng trung tâm thường kém tưới máu hoặc bị hoại tử, làm hạn chế sự phân bố của chất tương phản.

Hình ảnh tái dựng 3D từ dữ liệu CT (Hình 4.12C) sau 60 phút tiêm cho thấy toàn bộ cơ thể chuột, đặc biệt là vùng khối u và bàng quang, đều có sự gia tăng rõ rệt về cường độ tín hiệu CT. Điều này cho thấy hệ nano Bi/Bi_2O_3@PAA không chỉ có khả năng xâm nhập vào các mô mà còn được đào thải một phần qua đường tiết niệu. Sự tăng dần cường độ tín hiệu tại bàng quang theo thời gian củng cố giả thiết về quá trình bài tiết qua thận, phản ánh khả năng thanh thải sinh học của vật liệu. Đồng thời, việc hệ hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA được lưu giữ trong hệ thống tuần hoàn một thời gian tương đối dài có thể là do kích thước hạt và chức năng hóa bề mặt tối ưu của chúng.



Hình 4.13. Cường độ tín hiệu CT các cơ quan chính của chuột trước và sau khi tiêm phúc mạc chất tương phản Bi/Bi_2O_3@PAA tại các thời điểm khác nhau.

Để đánh giá định lượng hiệu quả tăng cường độ tương phản trên ảnh CT, tín hiệu CT tại các cơ quan chính bao gồm gan, thận, bàng quang và khối u đã được ghi nhận tại các thời điểm khác nhau sau tiêm (Hình 4.13). Kết quả cho thấy cường độ tín hiệu CT tại tất cả các cơ quan đều tăng dần theo thời gian từ 10 đến 60 phút sau tiêm, cho thấy sự tích lũy dần của chất tương phản vào hệ tuần hoàn và các mô đích. Đặc biệt, tín hiệu tại bàng quang tăng nhanh và đạt giá trị cao nhất (103,1 HU) tại thời điểm 60 phút, phản ánh quá trình đào thải chất tương phản qua thận và tích tụ trong nước tiểu. Tín hiệu tại gan cũng gia tăng đáng kể (đạt 90,4 HU), cho thấy sự hấp thu hiệu quả qua hệ mao mạch và hệ thống thực bào của gan. Đáng chú ý, tín hiệu tại vùng khối u cũng được tăng cường rõ rệt, từ 20,7 HU trước tiêm lên đến 74,3 HU sau 60 phút. Sự gia tăng đáng kể này phản ánh khả năng thấm và lưu giữ của vật liệu nano tại vị trí khối u, chủ yếu nhờ vào hiệu ứng tăng cường tính thấm và lưu giữ (EPR). Việc quan sát tín hiệu CT tăng rõ rệt tại vùng khối u sau tiêm chất tương phản cho thấy hệ vật liệu nano khảo sát có khả năng tiếp cận và lưu giữ tại mô đích, là yếu tố quan trọng cho các ứng dụng chẩn đoán hình ảnh và điều trị hướng đích trong ung thư.

Kết quả nghiên cứu cho thấy hệ nano Bi/Bi_2O_3@PAA sở hữu đặc tính phân bố sinh học rộng khắp và khả năng duy trì thời gian tuần hoàn kéo dài trong máu, qua đó khẳng định tiềm năng ứng dụng như một chất tương phản hiệu quả trong chẩn đoán hình ảnh CT.

Kết luận chương 4

Trong chương này, hệ hạt nano Bi/Bi_2O_3 kích thước siêu nhỏ (~3 nm) đã được tổng hợp thành công bằng phương pháp phân hủy nhiệt một bước, với tỷ lệ chất hoạt động bề mặt tối ưu OA/OM = 2:1, tạo ra cấu trúc lõi-vỏ ổn định với kích thước hạt đồng đều, phù hợp cho các ứng dụng y sinh.

Việc biến tính bằng poly(acrylic acid) (PAA) giúp hạt nano Bi/Bi_2O_3 phân tán tốt và ổn định trong nước trong thời gian dài (trên 2 tháng). Kết quả thử nghiệm độc tính *in vitro* cho thấy hệ nano Bi/Bi_2O_3@PAA an toàn với tế bào ở dải nồng độ cao lên tới 200 μg/mL với tỷ lệ sống của tế bào được duy trì trên 72%. Kết quả chụp CT *in vitro* cho thấy hiệu suất suy giảm tia X cao, đạt 14,32 $HU.mM^{-1}$, vượt trội so với các chất tương phản gốc iốt thương mại.

Kết quả chụp CT *in vivo* cho thấy tín hiệu tăng rõ tại gan, thận, bàng quang và đặc biệt là vùng khối u, trong đó tín hiệu tại bàng quang có giá trị HU cao nhất, phản ánh quá trình đào thải chất tương phản qua thận, đồng thời tín hiệu rõ nét tại vùng khối u chứng minh khả năng tích lũy thụ động của vật liệu nano tại mô bệnh lý thông qua hiệu ứng tăng cường tính thấm và lưu giữ (EPR).

Với kích thước hạt siêu nhỏ, hàm lượng Bi cao, khả năng ổn định keo tốt, độc tính tế bào thấp trong điều kiện in vitro và hiệu quả tăng tương phản rõ rệt *in vivo*, hệ nano Bi/Bi_2O_3@PAA được đánh giá là một ứng viên tiềm năng thay thế các chất tương phản CT truyền thống gốc iốt.

CHƯƠNG 5. HẠT NANO Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI CHO KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH ĐA PHƯƠNG THỨC MRI/CT

5.1. Đặt vấn đề

Trong những năm gần đây, sự kết hợp giữa cộng hưởng từ (MRI) và cắt lớp vi tính (CT) đã thu hút nhiều quan tâm nhờ khả năng bổ trợ hiệu quả giữa độ phân giải mô mềm vượt trội của MRI và năng lực định vị cấu trúc giàu nguyên tử của CT. Tuy nhiên, việc thiết kế chất tương phản sử dụng đồng thời cho cả hai phương thức vẫn là thách thức lớn do yêu cầu khắt khe về hiệu suất tạo ảnh và tính an toàn sinh học.

Trong bối cảnh đó, chương này giới thiệu kết quả nghiên cứu chế tạo hệ hạt nano Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI (BGO@PEI) bằng phương pháp polyol một bước, trong đó polyme PEI đóng vai trò vừa đóng vai trò chất hoạt động bề mặt, vừa là lớp vỏ tương thích sinh học. Hệ nano được thiết kế nhằm kết hợp hiệu ứng tương phản T_1 từ ion Gd^{3+} trong Gd_2O_3 với khả năng suy giảm tia X mạnh của Bi^{3+} trong Bi_2O_3, tạo nên vật liệu đa chức năng cho chẩn đoán hình ảnh MRI/CT tích hợp.

Khác với các hệ hạt nano GFO@PMAO, Bi/Bi_2O_3@PAA đã được trình bày ở Chương 3 và Chương 4, việc sử dụng phương pháp polyol và PEI trong nghiên cứu này không chỉ giúp kiểm soát tốt kích thước hạt, độ ổn định keo và nâng cao tính tương thích sinh học mà còn mang ưu thế thân thiện, an toàn và dễ mở rộng quy mô. Nội dung chương này trình bày quá trình tổng hợp, đặc trưng tính chất vật liệu, khảo sát khả năng tăng cường tương phản ảnh MRI/CT *in vitro*, *in vivo* và đánh giá độc tính tế bào *in vitro*, nhằm làm rõ tiềm năng ứng dụng của hệ BGO@PEI trong chẩn đoán hình ảnh đa phương thức, góp phần hoàn thiện chuỗi nghiên cứu của luận án hướng tới phát triển hệ vật liệu nano tổ hợp/lai đa chức năng phục vụ y học chính xác.

5.2. Đặc trưng tính chất của hệ vật liệu nano BGO@PEI

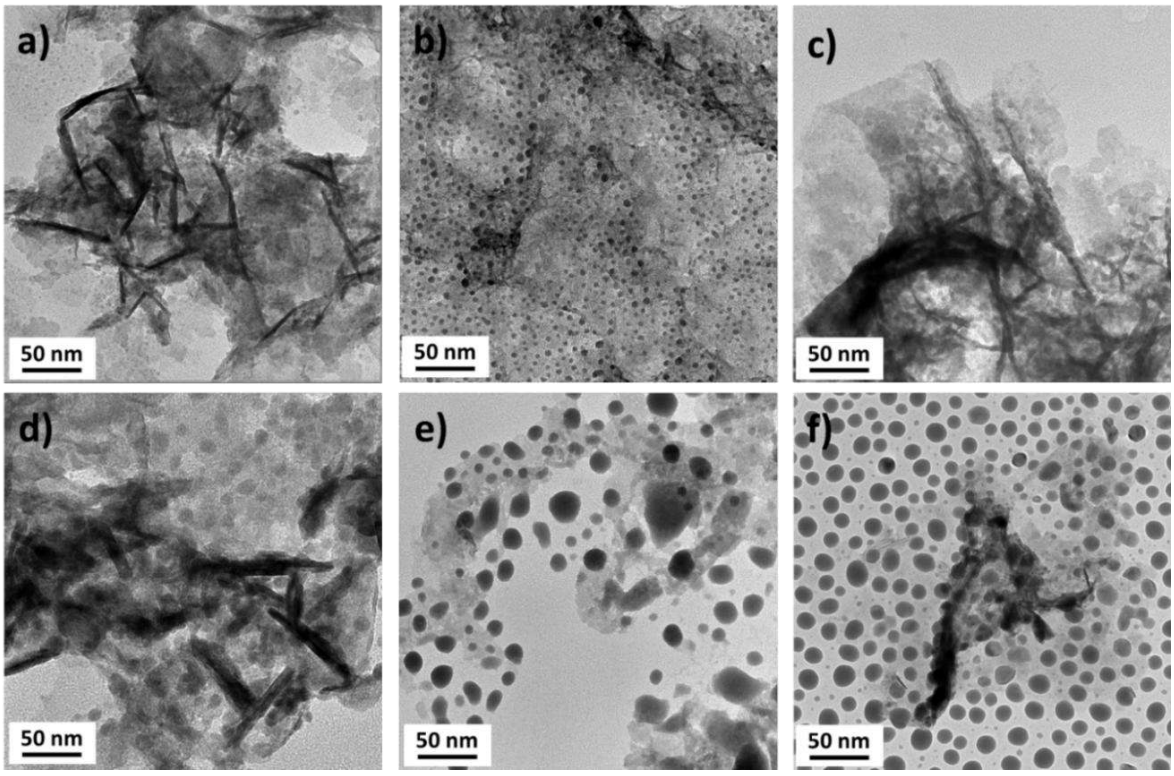
Trong nghiên cứu này, hệ hạt nano Bi_2O_3/Gd_2O_3 được tổng hợp thành công thông qua phương pháp polyol một bước trong dung môi ethylene glycol, với sự hỗ trợ của polyme polyethyleneimine (PEI) đóng vai trò vừa là chất hoạt động bề mặt kiểm soát sự phát triển tinh thể, vừa là lớp phủ giúp tăng cường khả năng phân tán trong nước và ổn định sinh học. Phương pháp tổng hợp polyol một bước mang lại nhiều ưu điểm nổi bật như điều kiện phản ứng đơn

giản, dễ kiểm soát tỷ lệ thành phần và hình thái hạt, đồng thời cho phép tích hợp trực tiếp lớp vỏ hữu cơ ngay trong quá trình hình thành mầm tinh thể. Đồng thời, Việc sử dụng PEI trong hệ tổng hợp này mang lại một số lợi ích quan trọng. Cụ thể, các nhóm amin dày đặc trong cấu trúc phân tử của PEI có khả năng phối trí mạnh với các ion kim loại, giúp ổn định giai đoạn tạo mầm và hạn chế sự kết tụ của các hạt nano. Đồng thời, lớp phủ PEI giàu nhóm chức amin tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình phân tán trong dung dịch nước và mở ra khả năng liên kết với các phân tử sinh học đặc hiệu (như ligand, kháng thể hoặc thuốc) phục vụ cho các ứng dụng trong y sinh.

Quá trình tổng hợp được tiến hành với các tỷ lệ mol Bi^{3+}/Gd^{3+} tiền chất lần lượt là 3/7, 5/5, 6/4, 7/3, 8/2 và 10/0 tương ứng với các mẫu được ký hiệu BGO-3/7, BGO-5/5, BGO-6/4, BGO-7/3, BGO-8/2 và Bi_2O_3, nhằm khảo sát ảnh hưởng của thành phần nguyên tố đến hình thái và cấu trúc hạt nano.

Hình thái của các mẫu hạt nano Bi_2O_3/Gd_2O_3 tổng hợp ở các tỷ lệ mol Bi^{3+}/Gd^{3+} tiền chất khác nhau được quan sát bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) (Hình 5.1) cho thấy sự hình thành rõ ràng của các hạt nano có hình dạng hình cầu, với kích thước hạt thay đổi đáng kể tùy theo tỷ lệ mol Bi^{3+}/Gd^{3+} trong quá trình tổng hợp. Nhìn chung, kích thước hạt có xu hướng tăng dần theo sự gia tăng hàm lượng Bi^{3+}. Cụ thể, ở tỷ lệ Bi^{3+}/Gd^{3+} = 3/7, kích thước trung bình của hạt nano đạt khoảng 2-3 nm. Khi tăng tỷ lệ lên 5/5, đường kính trung bình đạt khoảng $5{,}8 \pm 0{,}8$ nm. Tiếp tục tăng tỷ lệ Bi^{3+}/Gd^{3+}, kích thước trung bình của các hạt tương ứng tăng lên $7{,}2 \pm 1{,}5$ nm (BGO-6/4), $10{,}4 \pm 2{,}7$ nm (BGO-7/3), $14{,}5 \pm 3{,}8$ nm (BGO-8/2), và đạt $15{,}3 \pm 2{,}4$ nm ở mẫu Bi_2O_3 tinh khiết (không chứa Gd^{3+}). Sự gia tăng kích thước hạt theo tỷ lệ Bi^{3+} được cho là có liên quan đến khả năng phát triển tinh thể của Bi_2O_3, vốn có bán kính ion lớn hơn và tốc độ kết tinh nhanh hơn so với Gd_2O_3 trong cùng điều kiện tổng hợp, từ đó thúc đẩy quá trình tăng trưởng hạt trong môi trường phản ứng.

Trong các ảnh TEM, sự hiện diện của lớp phủ polyme PEI có thể được nhận biết thông qua vùng tương phản mờ bao quanh các hạt, cho thấy lớp vỏ hữu cơ đã được tích hợp thành công trong suốt quá trình tổng hợp. Điều này phù hợp với vai trò của PEI như một chất hoạt động bề mặt đồng thời đóng vai trò là lớp phủ ổn định sinh học.



Hình 5.1. Ảnh TEM của hạt nano Gd_2O_3-Bi_2O_3 được tổng hợp ở các tỷ lệ Bi^{3+}/Gd^{3+} khác nhau: a) 3/7, b) 5/5, c) 6/4, d) 7/3, e) 8/2 và f) 10/0 (100% Bi^{3+}).

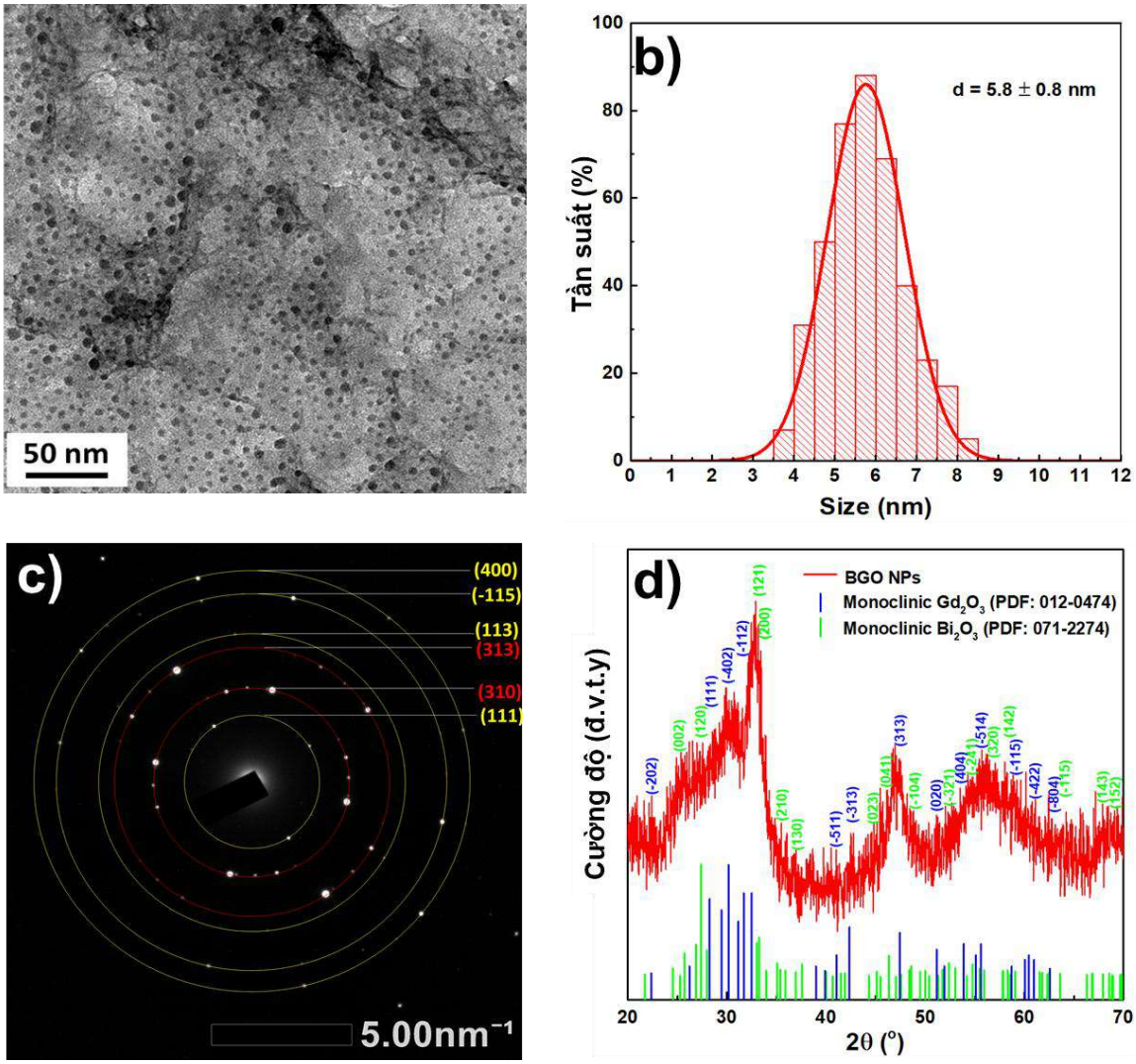
Từ kết quả phân tích TEM, Do đó, mẫu BGO-5/5 (BGO@PEI) với hình thái hạt đồng đều và kích thước trung bình nhỏ, được lựa chọn để thực hiện các phân tích chuyên sâu về đặc trưng vật lý – hóa học, độ tương phản MRI/CT và đánh giá độc tính sinh học, hướng đến phát triển chất lỏng nano phục vụ chẩn đoán hình ảnh đa phương thức.

Hình 5.2 trình bày ảnh TEM và giản đồ phân bố kích thước của hạt nano BGO@PEI. Ảnh TEM cho thấy các hạt có dạng hình cầu với đường kính trung bình khoảng 5,8 ± 0,8 nm. Hình dạng đồng đều này cho thấy sự kiểm soát tốt về quá trình kết tinh trong điều kiện tổng hợp polyol một bước.

Phân tích nhiễu xạ điện tử vùng chọn (SAED) cung cấp thêm thông tin về cấu trúc tinh thể. Kết quả được thể hiện trong Hình 5.2c. Hình ảnh SAED hiển thị các vòng nhiễu xạ đồng tâm với sự hiện diện của các đốm sáng rõ nét, chứng tỏ bản chất đa tinh thể của mẫu. Khoảng cách mạng tinh thể được tính toán từ các vòng nhiễu xạ này phù hợp với các mặt phẳng đặc trưng của Gd_2O_3 đơn tà (PDF#012-0474) và Bi_2O_3 đơn tà (PDF#071-2274). Các mặt phẳng đặc trưng được xác định bao gồm (111), (113), (-115) và (440) cho Bi_2O_3 và (310), (313) cho Gd_2O_3. Điều này xác nhận rằng cấu trúc oxit kép được hình thành

thành công và đồng thời cho thấy sự đồng tồn tại của hai pha cấu trúc trong hệ nano.

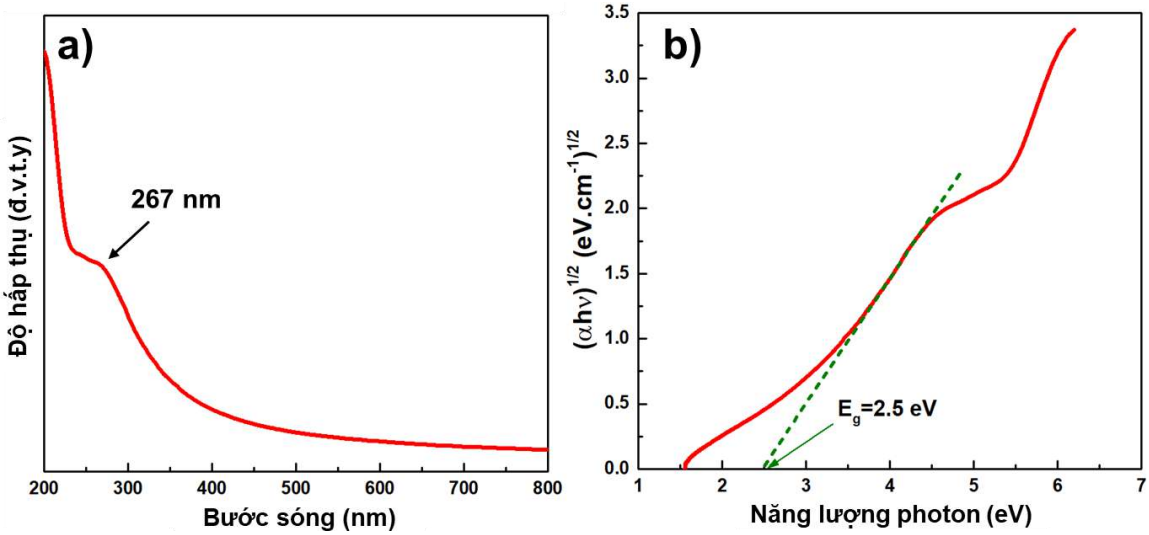
Cấu trúc tinh thể và độ tinh khiết pha của vật liệu còn được xác định thông qua phổ nhiễu xạ tia X (XRD), như được thể hiện trong Hình 5.2d. Các đỉnh nhiễu xạ trong phổ XRD đều phù hợp tốt với các mẫu chuẩn cho Gd_2O_3 và Bi_2O_3 đơn tà, cho thấy cấu trúc hỗn hợp đã được hình thành. Ngoài ra, các đỉnh trong phổ XRD có xu hướng mở rộng hơn đáng kể so với các đỉnh đặc trưng của vật liệu nguyên bản, cho thấy kích thước hạt giảm và khả năng chồng lấp giữa các pha [162]. Điều này phù hợp với kích thước hạt nhỏ được quan sát từ ảnh TEM.



Hình 5.2. 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.

Tính chất quang học của hạt nano BGO@PEI được đánh giá thông qua phổ hấp thụ UV–Vis. Kết quả được thể hiện trong Hình 5.3a cho thấy phổ hấp thụ của hạt nano BGO@PEI thể hiện dải hấp thụ mạnh trong vùng tử ngoại (UV), với một vai hấp thụ rõ rệt tại khoảng 267 nm. Vai hấp thụ này được gán cho các quá trình chuyển dời điện tích giữa kim loại và oxy (M–O), cụ thể là các liên kết Bi–O và Gd–O trong mạng tinh thể của hai oxit kim loại cấu thành. Sự hiện diện của dải hấp thụ này cũng phản ánh đặc tính bán dẫn của vật liệu.

Năng lượng vùng cấm quang học (E_g) của hạt nano BGO@PEI được xác định bằng phương pháp Tauc thông qua biểu đồ thể hiện sự phụ thuộc của $(\alpha h\nu)^{1/2}$ theo năng lượng photon ($h\nu$) đối với quá trình chuyển vùng gián tiếp (Hình 5.3b) [163]. Việc ngoại suy vùng tuyến tính của biểu đồ về trục năng lượng cho phép xác định giá trị E_g của vật liệu vào khoảng 2,5 eV. Giá trị này nhỏ hơn so với năng lượng vùng cấm điển hình của Bi_2O_3 hoặc Gd_2O_3 tinh khiết (khoảng 2,7–3,0 eV) [164], cho thấy sự thay đổi đặc tính điện tử do hiệu ứng tương tác giữa hai pha oxit cũng như ảnh hưởng từ lớp phủ PEI. Sự phối hợp giữa các ion trong mạng tinh thể và sự bất trật tự cục bộ do PEI gây ra có khả năng làm thay đổi cấu trúc điện tử cục bộ và tạo ra một mức độ mất trật tự nhất định, ảnh hưởng đến quá trình chuyển đổi điện tử.



Hình 5.3. a) Phổ hấp thụ UV-Vis và b) Năng lượng vùng cấm của hạt nano BGO@PEI.

Trạng thái oxy hóa và thành phần hóa học bề mặt của hạt nano BGO@PEI được phân tích bằng phép đo quang phổ điện tử quang điện tia X (XPS). Năng lượng liên kết được hiệu chuẩn bằng cách lấy đỉnh cacbon C1s (284,6 eV) làm tham chiếu. Hình 5.4a thể hiện phổ khảo sát tổng quát của mẫu

BGO@PEI, cho thấy sự hiện diện của năm nguyên tố chủ yếu: Bi, Gd, O, N và C. Điều này hoàn toàn phù hợp với thành phần của các tiền chất được sử dụng trong quá trình tổng hợp, đồng thời xác nhận sự tồn tại của các thành phần mong muốn trong cấu trúc hạt nano.

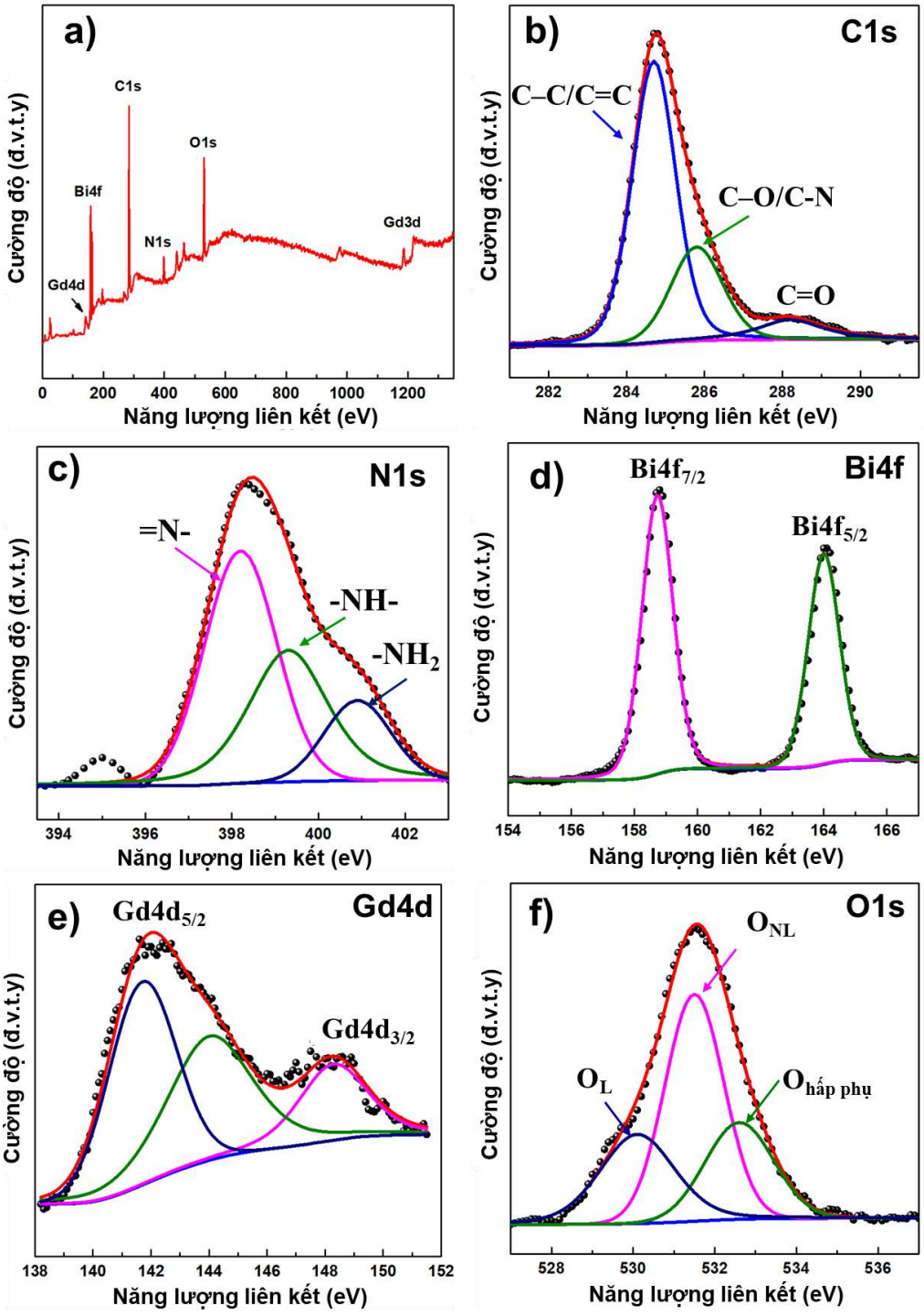
Để phân tích chi tiết hơn sự hiện diện và trạng thái hóa học của từng nguyên tố, các phổ XPS phân giải cao đã được khảo sát riêng biệt. Phổ C1s (Hình 5.4b) được phân tách thành ba đỉnh đặc trưng tại các mức năng lượng liên kết lần lượt là 284,7 eV, 285,8 eV và 288,2 eV, tương ứng với các liên kết C–C/C=C, C–O/C–N và C=O. Phổ N1s (Hình 5.4c) thể hiện ba đỉnh riêng biệt tại các năng lượng liên kết 398,2 eV, 399,3 eV và 400,8 eV, tương ứng với các dạng liên kết nitơ là -N-, -NH- và $-NH_2$, xác nhận quá trình phủ PEI lên bề mặt hạt nano đã được thực hiện thành công.

Phổ XPS phân giải cao của Bi4f (Hình 5.4d) biểu hiện hai đỉnh mạnh tại 158,7 eV và 164,0 eV, tương ứng với các mức năng lượng liên kết của $Bi4f_{7/2}$ và $Bi4f_{5/2}$. Khoảng cách giữa hai đỉnh này là 5,3 eV, đặc trưng cho trạng thái oxi hóa +3 của ion Bi (Bi^{3+}) [165]. Kết quả này xác nhận rằng bismuth tồn tại trong vật liệu dưới dạng oxit, không phát hiện tín hiệu nào liên quan đến pha kim loại Bi tự do (Bi^0), cho thấy Bi đã được tích hợp hoàn toàn vào cấu trúc oxit của vật liệu BGO@PEI dưới dạng bền vững về mặt hóa học.

Phổ XPS của Gd4d (Hình 5.4e) cho thấy sự xuất hiện của ba đỉnh rõ rệt sau khi tiến hành phân tách đường cong tín hiệu thực nghiệm. Hai đỉnh chính tại các năng lượng liên kết là 142,1 và 148,3 eV, tương ứng với trạng thái spin-orbit của $Gd4d_{5/2}$ và $Gd4d_{3/2}$, xác nhận sự hiện diện của trạng thái hóa trị Gd^{3+} trong cấu trúc hạt nano BGO@PEI [166]. Ngoài hai đỉnh chính, phổ còn cho thấy một đỉnh vệ tinh tại 144,1 eV. Đỉnh này là kết quả của hiện tượng tách đa bội, bắt nguồn từ tương tác tĩnh điện giữa mức năng lượng lõi (4d) và lớp electron 4f chưa lấp đầy hoàn toàn [167-169]. Sự tương tác này tạo ra nhiều trạng thái năng lượng vi phân, từ đó sinh ra các đỉnh phụ trong phổ XPS. Đây là bằng chứng bổ sung cho thấy cấu trúc electron đặc trưng của của ion Gd^{3+} vẫn được bảo toàn trong cấu trúc vật liệu nano thu được.

Hình 5.4f trình bày phổ XPS của O1s với sự phân tách thành ba đỉnh có thể được quan sát, phản ánh sự hiện diện của các loại liên kết oxy khác nhau trong vật liệu. Trong đó, đỉnh tại 530,1 eV được quy cho oxy mạng tinh thể

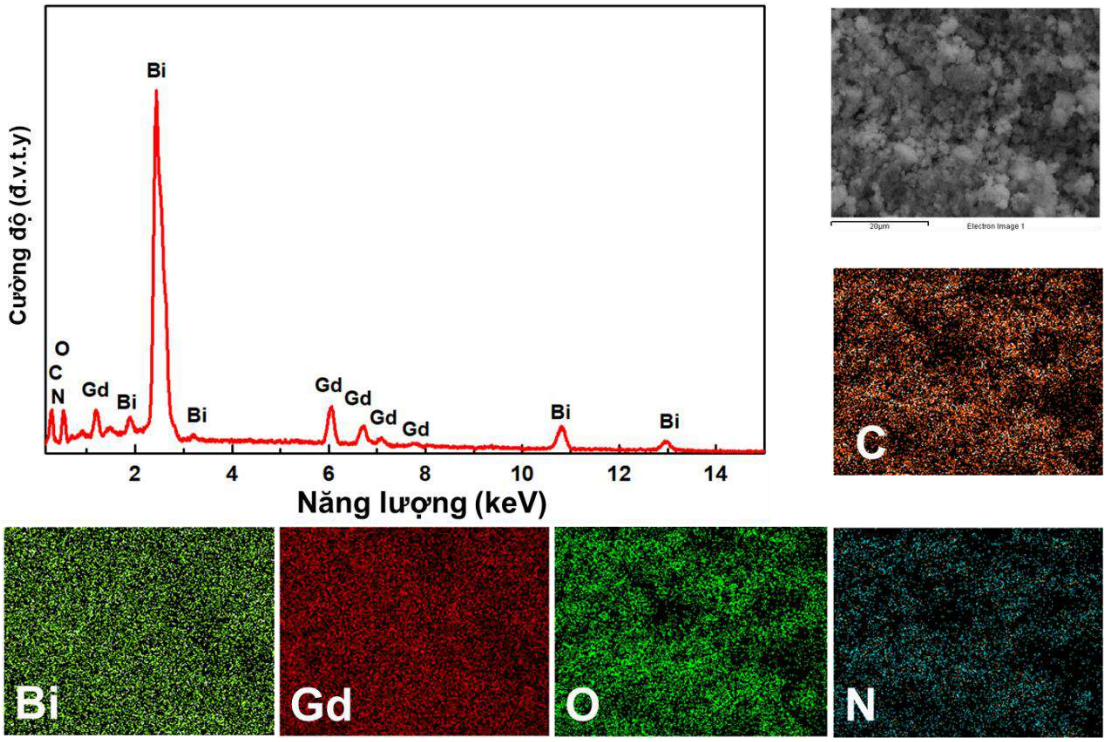
(O_L), đại diện cho các ion O^{2-} liên kết bền vững với Bi^{3+} và Gd^{3+} trong cấu trúc oxit ổn định. Đỉnh có cường độ lớn nhất tại 531,5 eV được gán cho oxy tại các vị trí khuyết tật hoặc phối trí không hoàn chỉnh trong mạng tinh thể (O_{NL}), thường có năng lượng liên kết cao hơn do hiệu ứng sàng lọc điện tử yếu. Trong khi đó, đỉnh tại 532,6 eV phản ánh sự hiện diện của oxy hấp phụ, bao gồm các nhóm hydroxyl, nước hoặc oxy phân tử liên kết yếu trên bề mặt.



Hình 5.4. Phân tích XPS của hạt nano BGO@PEI: a) Phổ quét khảo sát toàn phần và phổ XPS phân giải cao của: b) C1s, c) N1s, d) Bi4f, e) Gd4d, và f) O1s.

Phổ tán xạ năng lượng tia X (EDS) được sử dụng để khảo sát định tính và bán định lượng các thành phần nguyên tố trong hệ hạt nano BGO@PEI. Kết quả EDS (Hình 5.5) xác nhận sự hiện diện của Bi, Gd và O là ba nguyên tố chính trong thành phần hạt nano BGO@PEI. Ngoài ra, các tín hiệu của C và N cũng được phát hiện, chứng tỏ có lớp phủ PEI tồn tại trên bề mặt. Phân tích bản đồ nguyên tố (EDS mapping) cho thấy phân bố đồng đều của các nguyên tố Bi, Gd và O trong toàn bộ bề mặt hệ nano, chứng minh sự đồng nhất của hệ vật liệu thu được.

Bổ sung cho phân tích EDS, kỹ thuật phổ khối plasma cảm ứng (ICP-MS) được sử dụng nhằm định lượng chính xác thành phần nguyên tố của sản phẩm. Kết quả ICP-MS xác nhận sự hiện diện của các nguyên tố Gd và Bi trong thành phần hạt nano với tỷ lệ mol Bi/Gd là 1,73. So sánh với tỷ lệ lý thuyết Bi/Gd = 1 trong tiền chất ban đầu, sự gia tăng này cho thấy hiệu suất kết hợp của Gd thấp hơn so với Bi trong cùng điều kiện tổng hợp.



Hình 5.5. Phổ EDS và EDS mapping của mẫu BGO@PEI.

Để xác nhận sự có mặt của polyethylenimine (PEI) trên bề mặt của các hạt nano BGO, phân tích phổ FTIR đã được tiến hành. Hình 5.6a cho thấy phổ FTIR của PEI tinh khiết, hạt nano BGO và BGO@PEI.

Đối với PEI tinh khiết, có thể quan sát thấy dải hấp thụ rộng ở 3200–3450 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết N-H trong nhóm amin,

đồng thời có sự chồng lấn với dao động hóa trị của liên kết O-H trong nước hấp phụ. Các đỉnh tại 2954 và 2850 cm^{-1} tương ứng với dao động hóa trị của liên kết C-H trong mạch hydrocarbon. Đặc biệt, các tín hiệu ở 1643, 1570 và 1481 cm^{-1} liên quan đến các dao động biến dạng của liên kết N–H trong các nhóm amin bậc một và hai. Các đỉnh ở 1315, 1110 và 1041 cm^{-1} xác nhận sự hiện diện của dao động hóa trị của liên kết C–N [170].

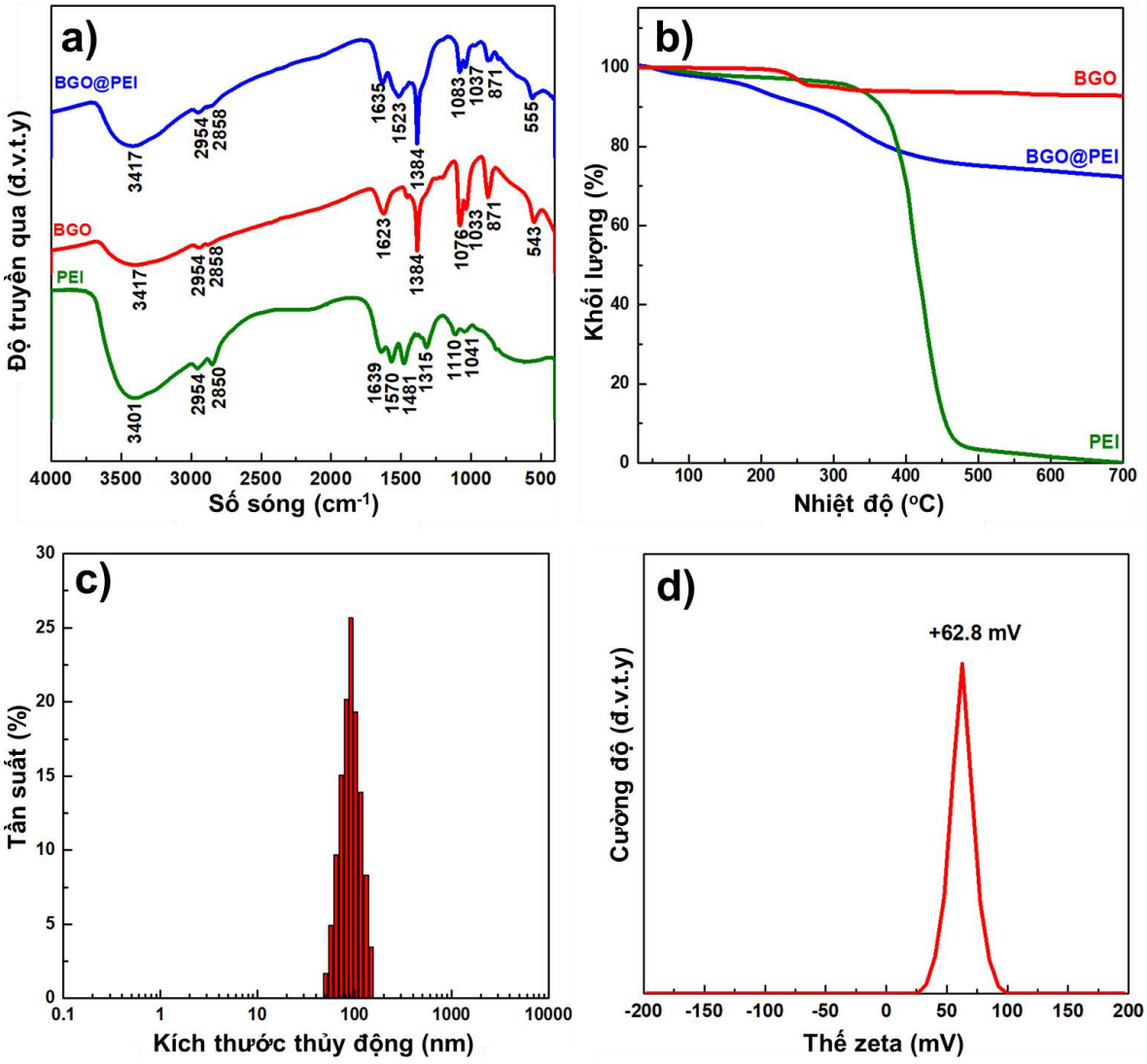
Khi quan sát phổ FTIR của mẫu BGO@PEI, có thể nhận thấy sự xuất hiện đồng thời của các dải hấp thụ đặc trưng cho cả PEI và BGO, cho thấy sự tồn tại của cả hai thành phần trong cùng một hệ. Các đỉnh hấp thụ tại 3417, 2954, 2858 cm^{-1} vẫn được duy trì, tương ứng với các dao động của liên kết N-H và C-H trong PEI. Các đỉnh hấp thụ ở 1635 và 1523 cm^{-1} đặc trưng cho dao động biến dạng của liên kết N-H trong PEI, xác nhận rằng lớp polyme hữu cơ đã được gắn thành công lên bề mặt hạt nano BGO. Bên cạnh đó, các dải hấp thụ đặc trưng tại 871 và 555 cm^{-1} thể hiện dao động mạng của liên kết Bi–O–Bi và Gd–O [162], chứng minh rằng cấu trúc oxit của BGO không bị ảnh hưởng bởi sự bao phủ của PEI trên bề mặt.

Kết quả phân tích TGA của các mẫu PEI, BGO và BGO@PEI được trình bày trong Hình 5.6b nhằm đánh giá độ bền nhiệt và xác nhận sự hiện diện của lớp phủ PEI trên bề mặt hạt nano BGO. Có thể quan sát thấy đường cong TGA của mẫu PEI tinh khiết cho thấy sự suy giảm khối lượng xảy ra mạnh mẽ ở khoảng 300-450 ^oC và gần như phân hủy hoàn toàn ở trên 550 ^oC, điều này phù hợp với bản chất hữu cơ dễ phân hủy nhiệt của PEI. Trong khi đó, mẫu BGO gần như không thay đổi khối lượng trong toàn bộ khoảng nhiệt từ 250 đến 700 ^oC, phản ánh đặc tính ổn định nhiệt cao của vật liệu vô cơ. Đối với mẫu BGO@PEI, đường cong TGA thể hiện sự suy giảm khối lượng trong 3 giai đoạn: giai đoạn giảm trọng lượng thứ nhất ở nhiệt độ dưới 150 ^oC (giảm 2,6%) là quá trình mất nước và các dung môi sử dụng trong qua trình rửa do hấp thụ vật lý và hóa học, phần giảm trọng lượng ở giai đoạn thứ hai ở nhiệt độ 150-250 ^oC (giảm 7,1%) được cho là do sự phân hủy của etylenglycol, phần giảm trọng lượng tiếp theo từ 250-550 ^oC (giảm 18,3%) là quá trình phân hủy hoàn của PEI trong mẫu. Suy ra khối lượng thực của hạt (lõi) là 72%.

Phân bố kích thước hạt của mẫu BGO@PEI được xác định bằng kỹ thuật tán xạ ánh sáng động (DLS), với kết quả thể hiện trong Hình 5.6c. Phổ DLS thể

hiện phân bố kích thước hẹp và không có đỉnh phụ, chứng tỏ hệ hạt có sự phân tán đồng đều trong dung dịch kích thước thủy động trung bình khoảng 91,6 nm. Cần lưu ý rằng kích thước thủy động đo bằng DLS thường lớn hơn kích thước quan sát từ ảnh TEM. Điều này là do DLS đo các hạt ở trạng thái ngậm nước với kích thước hạt bao gồm toàn bộ lớp vỏ hydrat hóa và lớp polyme PEI bao quanh hạt trong dung dịch, trong khi TEM chỉ đo lõi BGO vô cơ đơn lẻ.

Độ ổn định keo của hệ hạt nano BGO@PEI trong môi trường nước tiếp tục được đánh giá thông qua phương pháp phân tích thế zeta, với kết quả thể hiện ở Hình 5.6d. Có thể thấy giá trị thế zeta tương đối cao đạt +62.8 mV, cho thấy lực đẩy tĩnh điện mạnh giữa các hạt, từ đó ngăn cản sự kết tụ và duy trì trạng thái phân tán bền vững trong dung dịch.



Hình 5.6. 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

Trước khi triển khai các ứng dụng *in vivo,* việc đánh giá độc tính tế bào của vật liệu nano là bước quan trọng nhằm xác định mức độ an toàn sinh học của chúng. Trong nghiên cứu này, độc tính *in vitro* của hạt nano BGO@PEI được khảo sát trên hai dòng tế bào đại diện gồm: tế bào biểu mô thận khỉ Vero và tế bào ung thư gan người Hep-G2 (đại diện cho mô khối u), sử dụng phương pháp MTT. Kết quả được thể hiện trong Hình 5.7

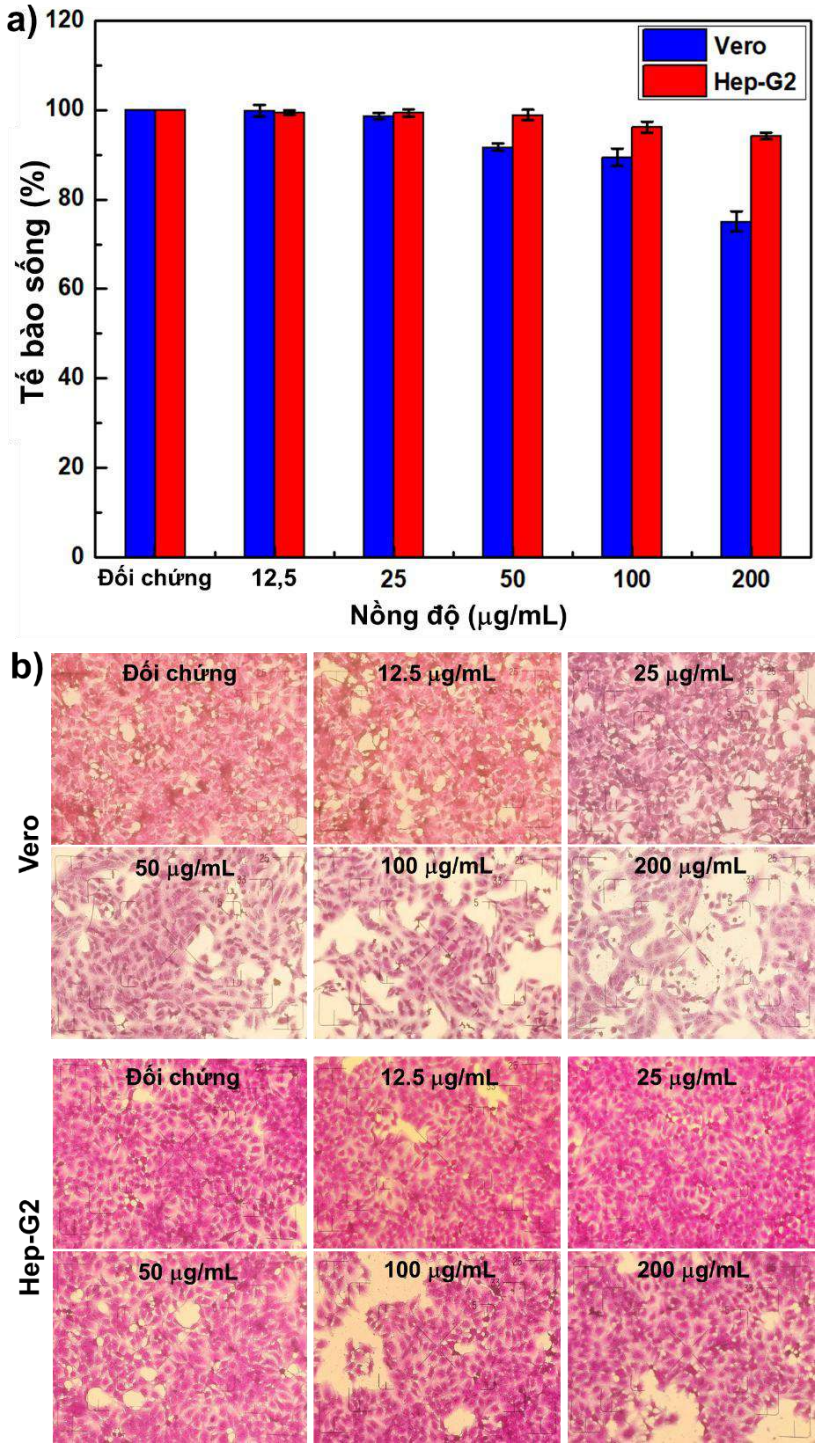
Các dòng tế bào được nuôi cấy và xử lý với các nồng độ khác nhau của dung dịch hạt nano BGO@PEI (0; 12,5; 25; 50; 100 và 200 µg/mL) trong thời gian tiếp xúc kéo dài 48 giờ. Sau thời gian xử lý, mật độ tế bào sống được đánh giá bằng cách đo độ hấp thụ quang tại bước sóng đặc trưng của sản phẩm phản ứng formazan. Kết quả cho thấy rằng, ở nồng độ tiếp xúc cao nhất (200 µg/mL) tế bào Hep-G2 vẫn duy trì tỷ lệ sống cao, đạt khoảng 94%. Trong khi đó, tế bào Vero có tỷ lệ sống thấp hơn, khoảng 75%, cho thấy một mức độ ảnh hưởng nhất định của hạt nano đối với tế bào lành, đặc biệt khi tiếp xúc kéo dài.

Sự khác biệt này có thể xuất phát từ đặc tính sinh học và cơ chế đáp ứng nội bào khác nhau giữa hai dòng tế bào. Ở tế bào ung thư Hep-G2, sự thiếu kiểm soát chu kỳ tế bào và suy giảm chức năng apoptosis giúp chúng duy trì khả năng tăng sinh và sống sót cao hơn so với tế bào bình thường [171]. Bên cạnh đó, sự thay đổi trong cấu trúc glycoprotein biểu hiện trên màng, sự hình thành lớp protein corona, và các con đường nội hóa đặc thù đều ảnh hưởng đến hiệu suất hấp thu hạt nano và phản ứng sinh học kế tiếp [172]. Sự tương tác tổng hợp của các yếu tố này giúp tế bào ung thư thích nghi hiệu quả hơn và thể hiện khả năng kháng stress nội bào cao hơn, trong khi tế bào bình thường có xu hướng nhạy cảm hơn trước các tác động của vật liệu nano.

Ngoài ra, lớp phủ PEI trong hệ BGO@PEI mang điện tích dương có thể làm tăng tương tác tĩnh điện với màng tế bào mang điện âm, qua đó thúc đẩy quá trình nội hóa hạt nano nhưng cũng có thể gây tổn thương màng hoặc tạo stress oxy hóa nếu tiếp xúc ở nồng độ cao [173]. Mức độ nhạy cảm với ảnh hưởng của PEI phụ thuộc vào loại tế bào, trong đó các tế bào lành thường bị ảnh hưởng mạnh hơn so với tế bào ung thư.

Nhìn chung, hệ hạt nano BGO@PEI cho thấy mức độ độc tính tế bào thấp trong điều kiện *in vitro*. Tuy nhiên, phản ứng sinh học có thể khác nhau

tùy thuộc vào chủng loại và nguồn gốc tế bào được sử dụng, cũng như bị chi phối bởi thời gian tiếp xúc và các đặc điểm lý – hóa bề mặt của vật liệu. Những kết quả thu được đóng vai trò là cơ sở ban đầu quan trọng cho các nghiên cứu đánh giá độc tính tiếp theo trên mô hình *in vivo*, làm tiền đề cho các ứng dụng tiềm năng trong chẩn đoán và điều trị y học.

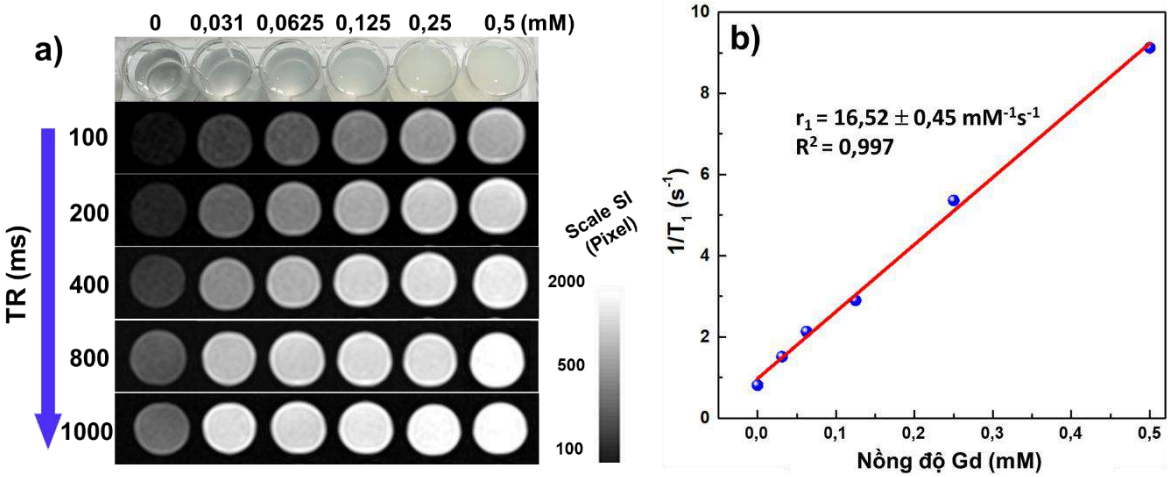


Hình 5.7. (a) Biểu đồ khả năng sống của tế bào phụ thuộc vào nồng độ và (b) ảnh hiển vi quang học của tế bào Vero và Hep-G2 sau 48 giờ tiếp xúc với chất lỏng nano BGO@PEI được đánh giá bằng phương pháp MTT.

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*

Khả năng tăng tương phản ảnh MRI T_1 của hạt nano BGO@PEI được khảo sát trên thiết bị MRI lâm sàng 1,5T với các mẫu dung dịch chứa nồng độ Gd lần lượt là 0,031, 0,0625, 0,125, 0,25 và 0,5 mM. Hình 5.8a trình bày chuỗi ảnh MRI T_1W tương ứng, trong đó có thể dễ dàng nhận thấy rằng độ sáng của ảnh tăng dần theo nồng độ Gd, phản ánh sự tăng cường cường độ tín hiệu MRI theo hướng phụ thuộc vào nồng độ.



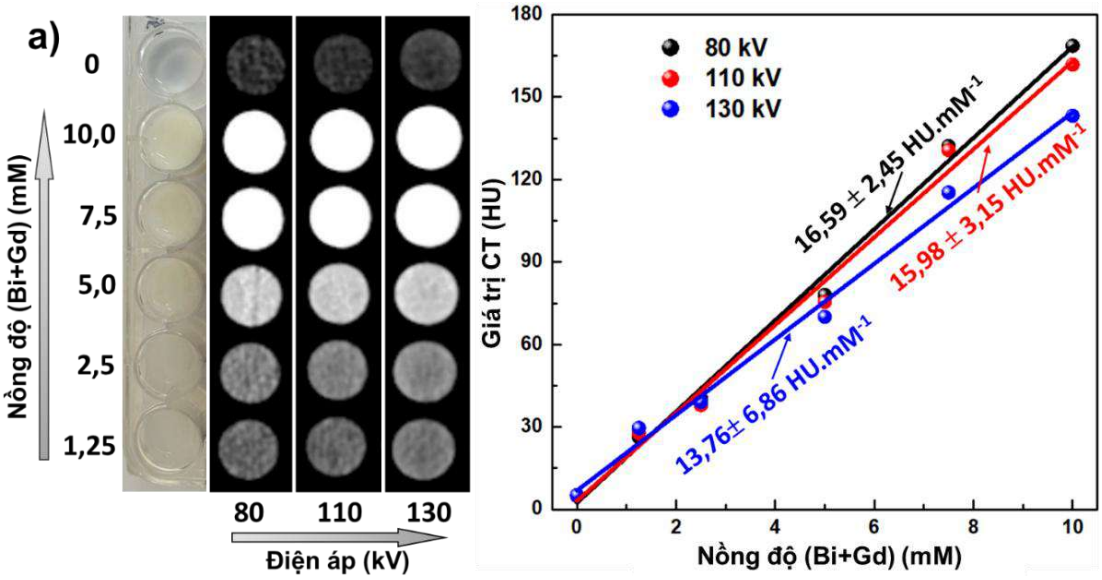
Hình 5.8. Ảnh chụp MRI *in vitro* ở chế độ T_1W (a) và độ hồi phục dọc của mẫu chất lỏng nano BGO@PEI (b).

Phân tích định lượng từ biểu đồ trong Hình 5.8b cho thấy độ hồi phục dọc r_1 của BGO@PEI đạt giá trị 16,52 mM^{-1}s^{-1}, vượt trội so với các tác nhân tương phản Gd-chelat truyền thống như Gd-DTPA (thường có $r_1 \approx$ 4-5 mM^{-1}s^{-1} ở 1.5 T). Với giá trị r_1 cao gấp 4 lần, BGO@PEI thể hiện tiềm năng ứng dụng nổi bật trong tăng cường tương phản ảnh MRI T_1, nhờ khả năng làm sáng ảnh hiệu quả ngay cả ở nồng độ thấp.

Cơ chế tăng tương phản T_1 chủ yếu bắt nguồn từ khả năng tương tác của các ion Gd^{3+} trong cấu trúc Gd_2O_3 các proton nước xung quanh [80]. Hệ hạt nano BGO@PEI trong nghiên cứu này sở hữu kích thước khá nhỏ chỉ khoảng 5,8 nm, làm gia tăng đáng kể tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích, cung cấp lượng lớn các ion Gd^{3+} nằm trên bề mặt, từ đó nâng cao xác suất tương tác với nước thông qua cơ chế tương tác nội cầu. Khi các proton nước tiếp cận gần ion Gd^{3+}, chuyển động quay của chúng bị ảnh hưởng theo tần số Larmor, dẫn đến sự truyền năng lượng từ proton sang mạng tinh thể, làm giảm thời gian thời gian

hồi phục dọc T_1 [174,175]. Quá trình này góp phần làm tăng cường độ tín hiệu trong ảnh T_1W. Ngoài ra, lớp phủ PEI còn mang lại độ ổn định keo và ngăn ngừa sự kết tụ, đảm bảo sự phân tán hiệu quả của các hạt nano trong môi trường nước và tối đa hóa tương tác Gd-nước. Những đặc điểm này góp phần làm giảm thời gian T_1 hiệu quả và làm sáng hình ảnh rõ rệt trong MRI T_1W.

Nhờ chứa đồng thời các nguyên tố có số nguyên tử cao như Bi (Z = 83) và Gd (Z = 64), hệ hạt nano BGO@PEI được kỳ vọng có khả năng hấp thụ tia X mạnh mẽ, phù hợp để ứng dụng làm chất tương phản trong chụp cắt lớp vi tính (CT). Trong nghiên cứu này, các thí nghiệm chụp ảnh CT *in vitro* đã được tiến hành trên thiết bị chụp CT 128 dãy sử dụng dung dịch chứa nồng độ kim loại (Bi+Gd) lần lượt là 1,25, 2,5, 5,0, 7,5 và 10 mM. Kết quả được thể hiện trong Hình 5.9



Hình 5.9. a) Ảnh chụp CT *in vitro* và b) Độ suy giảm tia X theo nồng độ kim loại ở 80-130 kV của mẫu chất lỏng nano BGO@PEI.

Hình 5.9a thể hiện ảnh chụp CT *in vitro* của mẫu chứa các nồng độ tăng dần của hạt nano BGO@PEI. Có thể thấy rõ rằng độ sáng của ảnh CT tăng tuyến tính theo nồng độ tổng của Bi và Gd, phản ánh khả năng hấp thụ tia X phụ thuộc nồng độ của hệ vật liệu. Phân tích định lượng từ Hình 5.9b cho thấy giá trị CT của chất lỏng nano BGO@PEI tăng tuyến tính với nồng độ hạt, với hệ số góc của đường hồi quy đạt 16,59±2,45 $HU.mM^{-1}$ ở 80 kV. Giá trị này cao gấp khoảng 3-4 lần so với tác nhân tương phản thương mại Ultravist/iobitridol (≈ 3–5 $HU.mM^{-1}$) [71,99,155,156]. Những kết quả này cho thấy hiệu suất tăng tương phản CT vượt trội của hệ vật liệu.

Hiệu ứng này phần lớn được quy cho sự hiện diện của Bi với số nguyên tử và hệ số suy giảm tia X lớn hơn đáng kể so với iốt (Z = 53), vốn là nguyên tố phổ biến trong các tác nhân tương phản CT hiện nay. Bên cạnh đó, Gd (Z = 64) không chỉ có vai trò trong tăng cường độ tương phản ảnh MRI mà còn góp phần vào quá trình hấp thụ tia X ở vùng năng lượng thấp hơn, qua đó tăng cường tín hiệu CT. Nhờ sự phối hợp đồng thời giữa Gd_2O_3 và Bi_2O_3 trong cùng một cấu trúc nano, vật liệu BGO@PEI có thể đạt hiệu suất suy giảm tia X vượt trội hơn so với nhiều hệ nano tương phản đa chức năng khác đã được công bố, chẳng hạn như các hệ hạt Gd_2O_3 kết hợp với các hợp chất iốt hoặc hạt nano Au kết hợp với Gd chelat [176,177].

Bên cạnh đó, hiệu suất hấp thụ tia X của hệ BGO@PEI cũng được khảo sát trong dải điện áp ống tia X thay đổi trong phạm vi từ 80-130 kV. Từ Hình 5.9b có thể thấy độ dốc của các đường hồi quy tuyến tính, phản ánh mức độ gia tăng tín hiệu CT trên mỗi đơn vị nồng độ hạt nano, lần lượt đạt 16,59, 15,98 và 13,76 $HU.mM^{-1}$ tại điện áp tương ứng 80, 110 và 130 kV. Sự giảm dần của các giá trị này cho thấy hiệu suất hấp thụ tia X và khả năng tạo tương phản CT của hệ vật liệu có xu hướng suy giảm khi điện áp ống tăng lên. Xu hướng này có thể được lý giải bởi đặc điểm tương tác giữa tia X và các nguyên tử có số Z cao. Tại mức điện áp 80 kV, là mức điện áp gần với ngưỡng năng lượng hấp thụ cạnh K của Bi (90,5 keV), sự hấp thụ tia X diễn ra mạnh mẽ hơn nhờ hiệu ứng quang điện chiếm ưu thế, giúp tăng khả năng tương tác giữa tia X và vật liệu, dẫn đến cường độ tín hiệu ảnh CT cao hơn. Ngược lại, khi điện áp ống tăng lên 110 và 130 kV, hiệu ứng quang điện suy giảm và bị thay thế dần bởi tán xạ Compton, khiến cường độ tín hiệu thu được trên ảnh chụp CT có xu hướng giảm nhẹ. Ngoài ra, sự có mặt của nguyên tố Gd (Z = 64) trong cấu trúc BGO với ngưỡng hấp thụ K-edge ở khoảng 50,2 keV cũng góp phần lý giải xu hướng giảm tín hiệu CT ở điện áp cao. Khi điện áp ống tăng lên đến 130 kV, phổ tia X phát ra dịch chuyển về vùng năng lượng cao hơn và vượt xa ngưỡng K-edge của Gd, làm giảm hiệu quả hấp thụ quang điện của nguyên tố này. Do đó, đóng góp của Gd vào tổng tín hiệu CT trở nên không đáng kể trong điều kiện điện áp cao, dẫn đến sự suy giảm nhẹ hiệu suất tăng tương phản của toàn hệ vật liệu.

Mặc dù vậy, hệ BGO@PEI vẫn thể hiện khả năng hấp thụ tia X tương đối ổn định trong toàn bộ dải điện áp khảo sát, với mức giảm nhỏ ở các năng

lượng cao hơn. Điều này cho thấy vật liệu có thể hoạt động hiệu quả trong các chế độ chụp CT khác nhau, bao gồm cả điện áp thấp (thường dùng trong khảo sát mô mềm, mạch máu) và điện áp cao (áp dụng trong chụp cấu trúc xương hoặc CT liều thấp). Khả năng duy trì độ tương phản tốt trong nhiều điều kiện năng lượng khác nhau giúp hệ BGO@PEI trở thành ứng cử viên đầy hứa hẹn cho các ứng dụng chụp CT lâm sàng.

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

Dựa trên đặc điểm cấu trúc và tính chất vật lý, hóa học đã được đánh giá trong các phần trước, cùng với kết quả tích cực từ các thí nghiệm *in vitro*, tiềm năng của hệ hạt nano BGO@PEI như tác nhân tương phản CT/MRI *in vivo* được tiếp tục khảo sát trên mô hình chuột nhắt trắng Swiss mang khối u rắn Sarcoma 180. Phép đo chẩn đoán hình ảnh được thực hiện kết hợp giữa hai kỹ thuật CT và MRI nhằm đánh giá toàn diện hiệu quả tăng cường tương phản ảnh của hệ vật liệu.

Đầu tiên, để đánh giá hiệu quả tăng tương phản ảnh trong chụp CT *in vivo*, 0,8 mL dung dịch hạt nano BGO@PEI phân tán trong đệm PBS đã được tiêm vào khoang phúc mạc của chuột ([Bi+Gd] = 26,4 mM). Hình ảnh CT trên chuột được thu nhận bằng thiết bị chụp cắt lớp 128 dãy ở các thời điểm: trước tiêm, 5 phút, 10 phút, 20 phút, 40 phút và 60 phút sau tiêm.

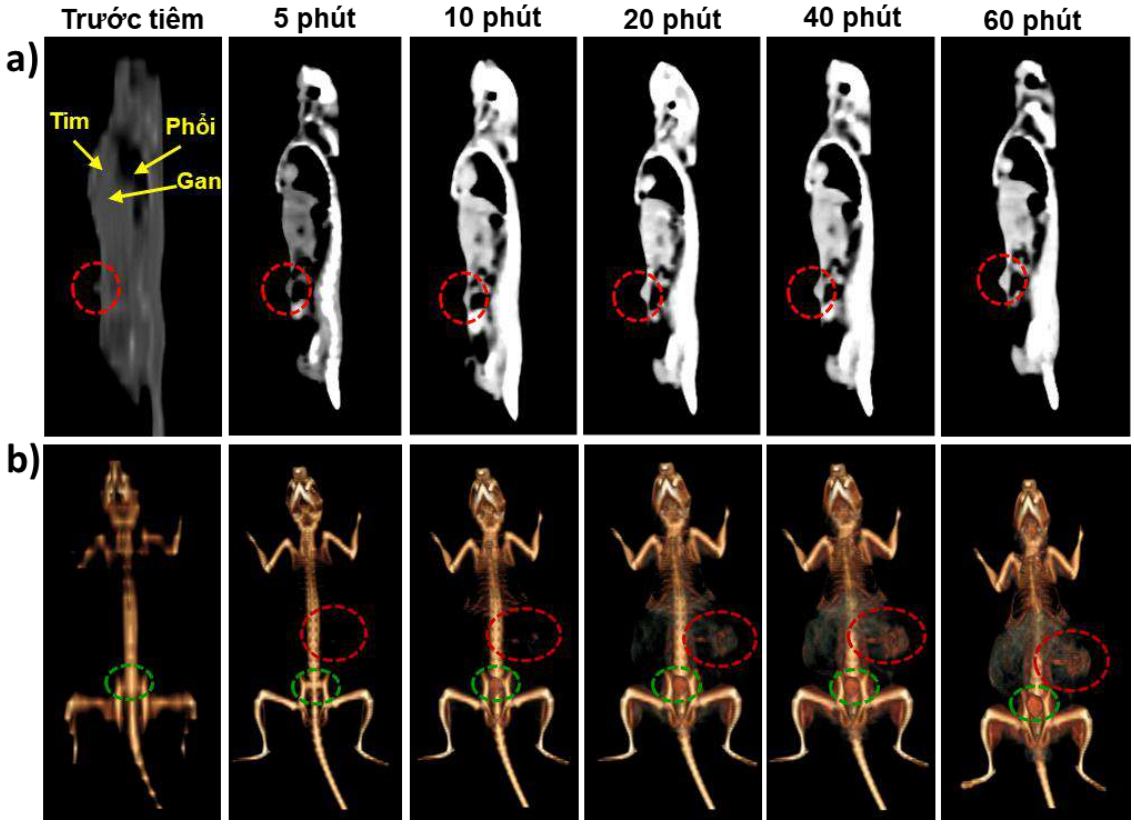
Kết quả quan sát từ Hình 5.10a cho thấy, sau khi tiêm hạt nano, các cơ quan chính như tim, phổi, gan, bàng quang và vùng khối u trở nên phân biệt rõ ràng hơn. Độ tương phản tại vị trí khối u tăng lên rõ rệt chỉ sau 10 phút, và đạt giá trị tối đa ở 60 phút sau tiêm. Hình ảnh dựng 3D cũng xác nhận khả năng quan sát rõ nét khối u trong cơ thể chuột (Hình 5.10b).

Phân tích định lượng từ ảnh CT *in vivo* (Hình 5.10) cho thấy cường độ tín hiệu CT tại vị trí khối u tăng đáng kể, từ 21,5 HU (trước tiêm) lên 80,4 HU sau 60 phút tiêm, tương ứng với mức tăng gần 4 lần. Sự gia tăng tín hiệu rõ rệt này chỉ ra khả năng tích tụ hiệu quả của hạt nano tại vị trí khối u. Giá trị ΔHU nổi bật có thể được lý giải bởi sự phối hợp cộng hưởng giữa cấu trúc nano tổ hợp Bi_2O_3/Gd_2O_3 và lớp phủ PEI, giúp cải thiện khả năng thâm nhập vào khối u và duy trì lâu dài trong mô.

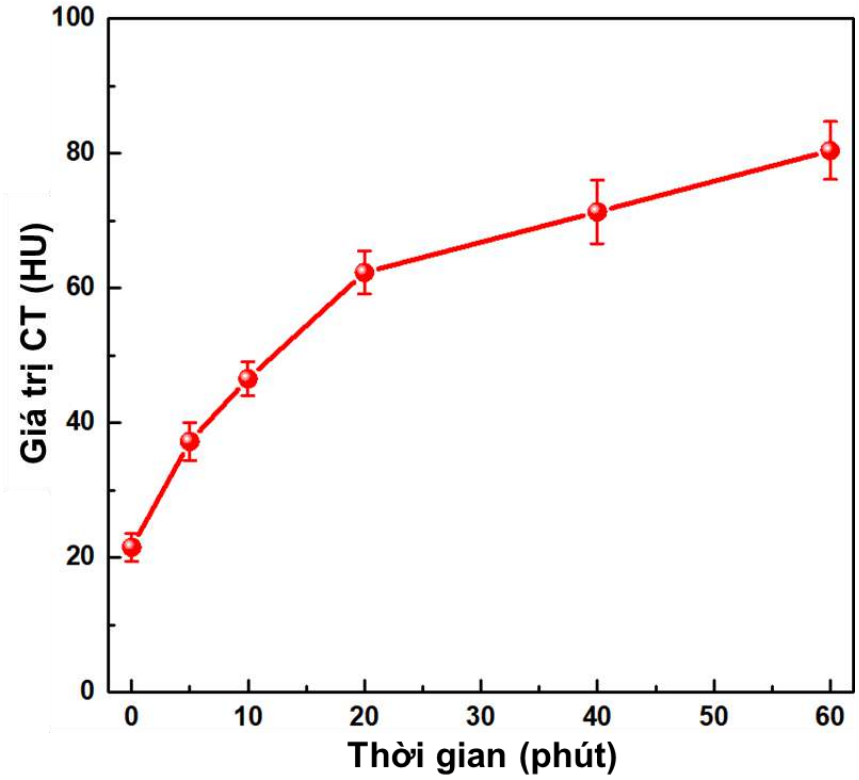
Mặc dù không sử dụng phối tử hướng đích, hệ BGO@PEI chủ yếu tích tụ tại vùng khối u thông qua cơ chế thụ động dựa trên hiệu ứng tăng cường tính

thấm và lưu giữ (EPR), cho phép các hạt nano tích tụ thụ động trong mô khối u nhờ vào cấu trúc mạch máu bất thường và khả năng dẫn lưu bạch huyết kém tại vùng này. Mặc dù tín hiệu tại các cơ quan khác cũng xuất hiện, cho thấy quá trình phân bố không chọn lọc của hệ nano trong cơ thể sau khi tiêm, tuy nhiên nồng độ hạt nano BGO@PEI tại vị trí khối u vẫn đủ để tạo tín hiệu tương phản ảnh rõ rệt. Kết quả thu được cho thấy tiềm năng ứng dụng của hệ hạt nano BGO@PEI như một chất tương phản CT *in vivo* hiệu quả với khả năng tích lũy tại khối u trong khoảng thời gian đủ dài để phục vụ cho mục tiêu chẩn đoán hình ảnh.

Bên cạnh đó, hình ảnh CT cũng ghi nhận sự tăng cường tín hiệu rõ rệt ở vùng bàng quang (Hình 5.10b), cho thấy một phần hạt nano được bài tiết qua thận. Tín hiệu sáng ở bàng quang phù hợp với quá trình thải trừ các hạt nano BGO@PEI có kích thước siêu nhỏ, ưa nước, thông qua quá trình lọc cầu thận. Những kết quả này tiếp tục củng cố tiềm năng của hệ BGO@PEI như tác nhân tương phản CT hiệu quả và an toàn cho ứng dụng *in vivo*.



Hình 5.10. Ảnh chụp CT của chuột mang khối u Sacromar 180 được cấy ghép trước và sau khi tiêm chất tương phản BGO@PEI trong 5, 10, 20, 40 và 60 phút: a) Lát cắt dọc toàn thân chuột (Sagittal), b) Ảnh 3D. Vòng tròn màu đỏ biểu thị vùng khối u, màu xanh biểu thị vị trí của bàng quang.



Hình 5.11. Tín hiệu CT tại vị trí khối u của chuột trước và sau khi tiêm chất tương phản BGO@PEI ở các khoảng thời gian khác nhau.

So với hệ hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA thu được ở Chương 4, hệ hạt nano BGO@PEI cho thấy khả năng tăng cường độ tương phản ảnh trong chụp CT *in vivo* vượt trội hơn. Cụ thể, giá trị ΔHU tại vị trí khối u sau 60 phút tiêm chất tương phản của hai hệ lần lượt là 53,6 HU đối với Bi/Bi_2O_3@PAA và 58,9 HU đối với BGO@PEI. Sự khác biệt này có thể bắt nguồn từ nhiều yếu tố, bao gồm cấu trúc vật liệu, thành phần nguyên tố, kích thước hạt và đặc tính phân bố sinh học sau khi tiêm vào cơ thể.

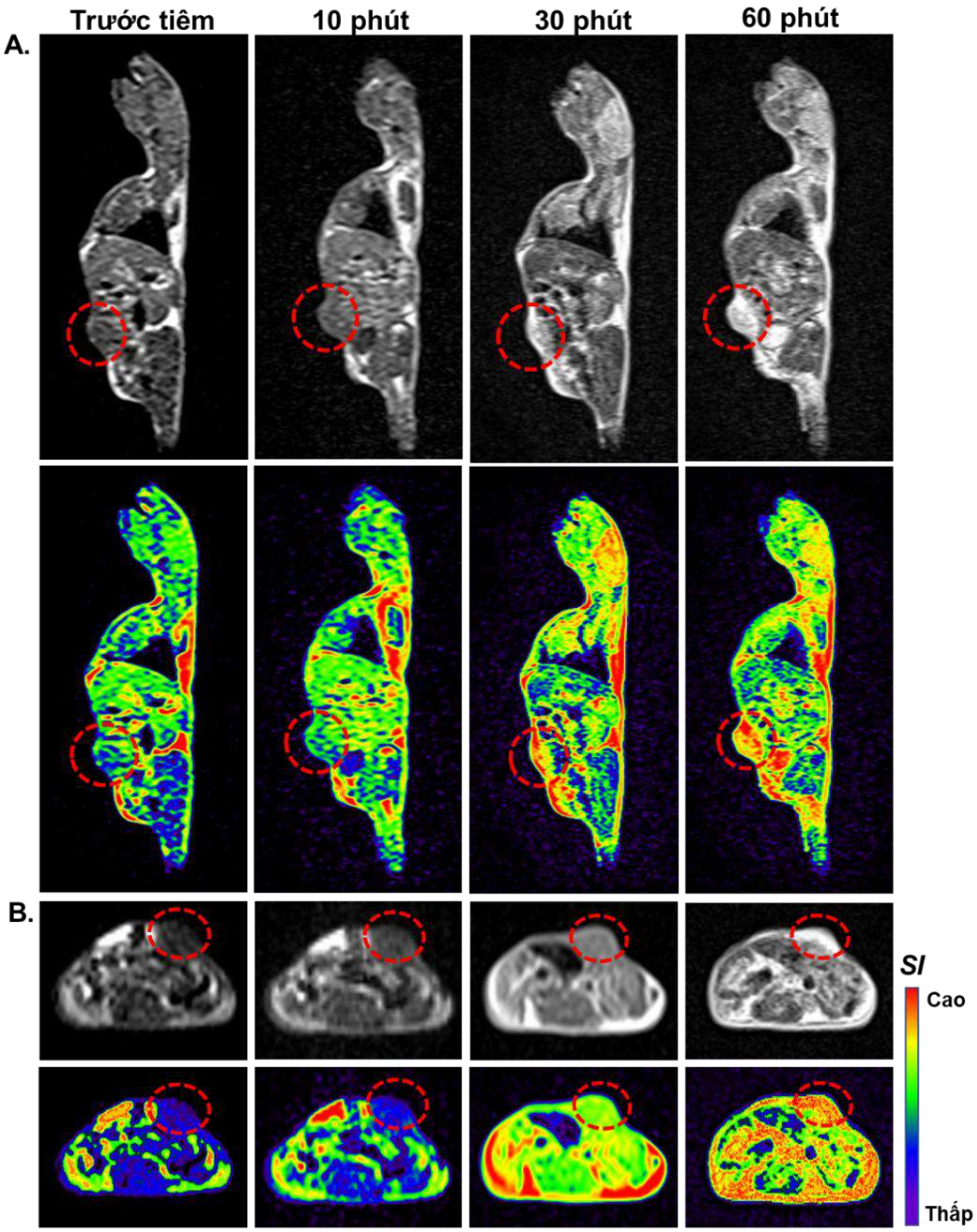
Trước hết, khả năng tăng cường độ tương phản trong ảnh chụp CT cao hơn của hệ hạt nano BGO@PEI có thể bắt nguồn từ đặc điểm cấu trúc lai giữa hai oxit kim loại nặng là Bi_2O_3 (Z = 83) và Gd_2O_3 (Z = 64), đều là các nguyên tố có số nguyên tử lớn, khả năng suy giảm tia X mạnh nhờ hiệu ứng quang điện chiếm ưu thế trong dải năng lượng từ 50-100 keV. Sự kết hợp này làm tăng mật độ electron trung bình của hệ vật liệu, từ đó nâng cao hệ số suy giảm tuyến tính (μ) trong mô hình hấp thụ tia X. Trong khi Bi là nguyên tố chủ lực cho hiệu quả hấp thụ tia X ở vùng năng lượng cao nhờ ngưỡng hấp thụ K-edge tại 90,5 keV, thì Gd, với K-edge tại 50,2 keV, cũng góp phần quan trọng vào sự hấp thụ tia X ở vùng năng lượng trung bình. Do đó, hệ BGO@PEI có thể tận dụng hiệu

ứng cộng hưởng hấp thụ giữa hai nguyên tố Bi và Gd để tạo nên hình ảnh rõ nét và độ tương phản cao hơn.

Bên cạnh yếu tố thành phần vật liệu, lớp phủ PEI đóng vai trò quan trọng trong việc cải thiện tính ổn định keo và phân bố sinh học của hạt nano trong cơ thể. Với đặc tính mang điện dương ở pH sinh lý, PEI có thể tương tác tĩnh điện với màng tế bào âm và hỗ trợ quá trình hấp phụ không đặc hiệu lên bề mặt tế bào, từ đó giúp tăng cường hiệu ứng thấm và lưu giữ (EPR). Hiệu ứng EPR, đặc trưng bởi hiện tượng rò rỉ mạch máu và thoát bạch huyết kém tại mô u, là cơ sở giúp các hạt nano không mang phối tử hướng đích vẫn có thể tích tụ tại vị trí khối u sau tiêm.

Song song với việc khảo sát khả năng tăng cường tín hiệu trong ảnh CT, hiệu quả tăng tương phản ảnh MRI *in vivo* của hệ hạt nano BGO@PEI cũng được đánh giá trong chế độ ảnh có trọng số T_1. Các thí nghiệm được thực hiện trên máy chụp cộng hưởng từ lâm sàng 1,5 Tesla. Chuột được tiêm phúc mạc 300 µL dung dịch hạt nano BGO@PEI với nồng độ [Gd] = 9,7 mM. Ảnh T_1W được thu nhận trước khi tiêm và tại các thời điểm 10 phút, 30 phút và 60 phút sau tiêm.

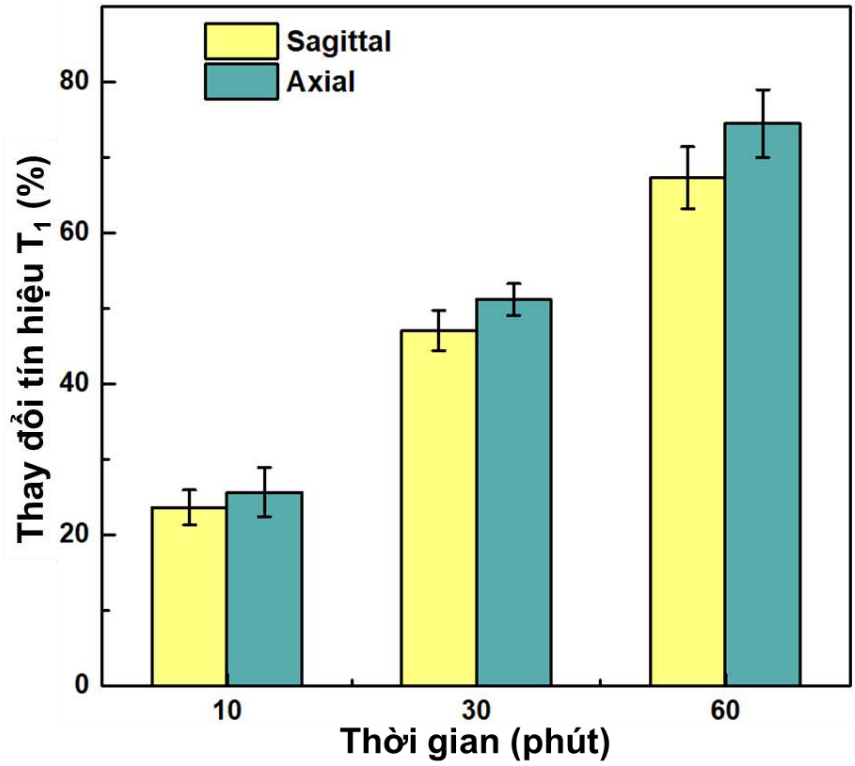
Kết quả trình bày trong Hình 5.12 cho thấy tín hiệu T_1 tại vùng khối u tăng rõ rệt theo thời gian, với độ sáng tăng dần và đạt mức cao nhất tại thời điểm 60 phút sau tiêm. Điều này phản ánh quá trình tích tụ dần dần của hạt nano BGO@PEI tại vị trí khối u sau một khoảng thời gian nhất định.



Hình 5.12. 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). Vòng tròn màu đỏ biểu thị vùng khối u.

Để định lượng mức độ tăng cường tín hiệu T_1, các vùng quan tâm (ROI) được xác định tại vị trí khối u, từ đó xác định cường độ tín hiệu trung bình để tính toán chỉ số tỷ số tín hiệu trên nhiễu (SNR) tại từng thời điểm. Sự thay đổi của SNR trước và sau tiêm phản ánh trực tiếp khả năng tăng cường độ tương phản hình ảnh của hệ nano. Kết quả định lượng được thể hiện trong Hình 5.13 cho thấy giá trị ΔSNR tăng 67% tại mặt phẳng sagittal và tăng 75% ở mặt phẳng axial so với trước tiêm, cho thấy hiệu quả tăng cường tín hiệu T_1 rõ rệt, phù hợp

với vai trò chất tương phản dương của hệ vật liệu. Độ sáng tăng đáng kể của tín hiệu T_1 không chỉ minh chứng cho sự tích tụ hiệu quả của các hạt nano tại vị trí khối u, mà còn thể hiện khả năng rút ngắn thời gian hồi phục T_1 mạnh mẽ do sự hiện diện của các ion Gd^{3+} trong cấu trúc vật liệu.



Hình 5.13. Sự biến thiên tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu (ΔSNR) tại vùng khối u trên ảnh MRI có trọng số T_1 ở hai mặt cắt dọc (Sagittal) và ngang (Axial) sau tiêm chất tương phản BGO@PEI, được theo dõi tại các thời điểm 10, 30 và 60 phút.

Từ các kết quả thu được cho thấy hệ hạt nano BGO@PEI có thể hoạt động hiệu quả như một chất tương phản hai phương thức MRI/CT. Sự khác biệt nhỏ giữa mức độ tăng tín hiệu trên ảnh MRI và CT có thể xuất phát từ bản chất của từng kỹ thuật. Trong khi tín hiệu CT (giá trị HU) phản ánh trực tiếp lượng hạt nano tích tụ tại vùng khối u, thì tín hiệu MRI lại phụ thuộc vào khả năng làm rút ngắn thời gian hồi phục dọc T_1 của các proton nước xung quanh các ion kim loại trong hệ nano. Do đó, độ tương phản trong MRI không chỉ phụ thuộc vào nồng độ tích lũy của vật liệu mà còn bị chi phối bởi các yếu tố như từ tính nội tại và động học trao đổi nước của hệ vật liệu. Những kết quả thu được cho thấy hệ nano BGO@PEI là ứng viên tiềm năng cho vai trò chất tương phản hai phương thức, mở ra triển vọng ứng dụng trong chẩn đoán ung thư bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn.

Kết luận chương 5

Trong chương này, hệ vật liệu nano lai Bi_2O_3/Gd_2O_3 (BGO) đã được phát triển thành công như một tác nhân tương phản đa phương thức tiềm năng cho chẩn đoán hình ảnh MRI/CT. Hệ hạt nano được tổng hợp bằng phương pháp polyol một bước với polyme PEI đóng vai trò vừa kiểm soát quá trình hình thành tinh thể, vừa tạo lớp vỏ giúp tăng độ phân tán và ổn định sinh học.

Hệ BGO@PEI thu được có dạng hình cầu đồng đều, kích thước siêu nhỏ (~5,8 nm) và có khả năng phân tán tốt trong nước (d_{DLS} = 96 nm, thế zeta 62,8 mV), đáp ứng yêu cầu ứng dụng trong y sinh. Kết quả đánh giá độc tính *in vitro* trên dòng tế bào Vero và Hep-G2 cho thấy hệ vật liệu có độ tương thích sinh học cao với tỷ lệ sống sót tế bào duy trì trên 75–90% sau 48 giờ tiếp xúc.

Khảo sát khả năng tăng cường tương phản ảnh trong chụp MRI/CT cho thấy hệ hạt nano BGO@PEI có độ hồi phục dọc r_1 đạt 16,52 $mM^{-1}s^{-1}$, vượt trội so với các chất tương phản Gd-chelat thương mại, đồng thời thể hiện hiệu suất suy giảm tia X tuyệt vời (16,59 $HU.mM^{-1}$) nhờ sự kết hợp hiệu quả giữa hai nguyên tố có số nguyên tử cao là Gd và Bi. Kết quả chụp MRI/CT *in vivo* trên chuột cho thấy tín hiệu CT và MRI T_1W tại khối u tăng rõ rệt theo thời gian sau tiêm, với giá trị CT tại khối u tăng từ 21,5 lên 80,4 HU và giá trị ΔSNR của ảnh MRI T_1 tăng 75% sau 60 phút, phản ánh sự tích lũy hiệu quả và khả năng hoạt động như một tác nhân tương phản kép đầy triển vọng.

Các kết quả thu được đã chứng minh rằng BGO@PEI là một tác nhân tương phản đa chức năng triển vọng cho chẩn đoán hình ảnh MRI/CT. Nghiên cứu này không chỉ cung cấp một nền tảng vật liệu mới mà còn mở ra định hướng phát triển các hệ nano lai tích hợp có khả năng ứng dụng trong y học cá thể hóa.

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 μg/mL. Khả năng tăng cường tín hiệu MRI được khẳng định qua các giá trị độ hồi phục r_1 = 18,20 $mM^{-1}s^{-1}$, r_2 = 94,75 $mM^{-1}s^{-1}$ 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 μg/mL. Với hàm lượng Bi cao và kích thước siêu nhỏ, hệ hạt này thể hiện hiệu suất suy giảm 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 ΔHU = 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 $mM^{-1}s^{-1}$ và hiệu suất suy giảm tia X 16,59 $HU.mM^{-1}$, 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 μg/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 tạo 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.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ 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 Advances, **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**. (Chấp nhận đăng, Scopus)
6. Lê Trọng Lư, **Lê Thị 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, quyết định số 43576/QĐ-SHTT ngày 08/04/2025.
7. Lê Trọng Lư, **Lê Thị Thanh Tâm**, Ngô Thanh Dung, Nguyễn Thị Yến, "*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 Việt Nam. Đã chấp nhận đơn hợp lệ, quyết định số 157289/QĐ-SHTT ngày 30/07/2025.

8. **Le T. T. Tam**, Le V. Thanh, Le G. Nam, Doan T. Tung, Hoang T. Dung, Le T. Tam, Ho D. Quang, Ngo T. Dung and Le T. Lu, *"Facile synthesis of Polyethylenimine coated Bi_2O_3/Gd_2O_3 composite nanoparticles as multimodal MRI/CT contrast agents"*, RSC Advances, **2025**, 15, 48393. (Q1, IF 4,6).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Frenzel T., Wels T., Pietsch H., Schöckel L., 2024, Seidensticker P., Endrikat J., Recent developments and future perspectives in magnetic resonance imaging and computed tomography contrast media, *Investigative Radiology*. DOI: 10.1097/RLI.0000000000001180.
2. Lee N., Yoo D., Ling D., Cho M.H., Hyeon T., Cheon J., 2015, Iron oxide based nanoparticles for multimodal imaging and magnetoresponsive therapy, *Chemical reviews*, 115, 10637–10689.
3. Cai J., Miao Y.Q., Li L., Fan H.M., 2018, Facile preparation of gold-decorated Fe_3O_4 nanoparticles for CT and MR dual-modal imaging, *International journal of molecular sciences*, 19, 4049 (1–10).
4. Liu Y., Leong A.T.L., Zhao Y., Xiao L., Mak H.K.F., Tsang A.C.O., Lau G.K.K., Leung G.K.K., Wu E.X., 2021, A low-cost and shielding-free ultra-low-field brain MRI scanner, *Nature Communications*, 12, 7238.
5. ReadMyMRI, 2024, *How Many MRI Scans Are Done Per Year?*
6. Koeppel D.R., Boehm I.B., 2023, Shortage of iodinated contrast media: Status and possible chances – A systematic review, *European Journal of Radiology*, 164, 110853.
7. Clough T.J., Jiang L., Wong K.L., Long N.J., 2019, Ligand design strategies to increase stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents, *Nature communications*, 10, 1420.
8. Gallo E., Diaferia C., Gregorio E.D., Morelli G., Gianolio E., Accardo A., 2020, Peptide-based soft hydrogels modified with gadolinium complexes as MRI contrast agents, *Pharmaceuticals*, 13, 19.
9. van der Molen A.J., Dekkers I.A., Geenen R.W.F., Bellin M.F., Bertolotto M., Brismar T.B., Correas J.M., et al., 2024, Waiting times between examinations with intravascularly administered contrast media: a review of contrast media pharmacokinetics and updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines, *European Radiology*, 34, 2512–2523.
10. Yektamanesh M., Ayyami Y., Ghorbani M., Dastgir M., Malekzadeh R., Mortezazadeh T., 2024, Characterization of multifunctional β-cyclodextrin-coated Bi_2O_3 nanoparticles conjugated with curcumin for CT imaging-guided synergetic chemo-radiotherapy in breast cancer, *International Journal of Pharmaceutics*, 659, 124264.
11. Palombo M., Deshmukh M., Myers D., Gao J., Szekely Z., Sinko P.J., 2014, Pharmaceutical and Toxicological Properties of Engineered

Nanomaterials for Drug Delivery, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 54 (1), 581-598.

12. Khaydukov E.V., Semchishen V.A., Seminogov V.N., et al., 2014, Enhanced spatial resolution in optical imaging of biotissues labelled with upconversion nanoparticles using a fibre-optic probe scanning technique, *Laser Physics Letters*, 11, 095602.
13. Mellor R.D., Uchegbu I.F., 2022, Ultrasmall-in-Nano: Why Size Matters, *Nanomaterials*, 12, 2476.
14. Angelovski, G., 2016, What We Can Really Do with Bioresponsive MRI Contrast Agents, *Angewandte Chemie International Edition*, 55 (25), 7038-7046.
15. Na H. B., Song I. C., Hyeon T., 2009, Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents, *Advanced materials*, 21(21), 2133–2148
16. Kristinaityte K., Zalewski T., Kempka M., Sakirzanovas S., et al., 2019, Spin-Lattice Relaxation and Diffusion Processes in Aqueous Solutions of Gadolinium-Based Upconverting Nanoparticles at Different Magnetic Fields, *Applied Magnetic Resonance*, 50, 553–561.
17. Lee S.H., Kim B.H., Na H.B., Hyeon T., 2014, Paramagnetic inorganic nanoparticles as T1 MRI contrast agents, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 6 (2), 196-209.
18. Zeng J., Jing L., Hou Y., Jiao M., Qiao R., Jia Q., Liu C., Fang F., Lei H., Gao M., 2014, Anchoring Group Effects of Surface Ligands on Magnetic Properties of Fe_3O_4 Nanoparticles: Towards High Performance MRI Contrast Agents, *Advanced materials*, 26 (17), 2694-2698.
19. Vymazal J., Rulseh A.M., 2024, MRI contrast agents and retention in the brain: review of contemporary knowledge and recommendations to the future, *Insights Imaging*, 15, 179.
20. Aime S., Botta M., Fasano M., Terreno E., 1998, Lanthanide(III) chelates for NMR biomedical applications, *Chemical Society Reviews*, 27, 19-29.
21. Caravan P., Ellison J.J., McMurry T.J., Lauffer R.B., 1999, Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications, *Chemical reviews*, 99 (9), 2293-2352.
22. Arosio P., Orsini F., Brero F., Mariani M., Innocenti C., et al., 2023, The effect of size, shape, coating and functionalization on nuclear relaxation properties in iron oxide core–shell nanoparticles: a brief review of the situation, *Dalton Transactions*, 52, 3551-3562.

23. Xiao Y.D., Paudel R., Liu J., Ma C., Zhang Z.S., Zhou S.K., 2016, MRI contrast agents: Classification and application, *International journal of molecular medicine*, 38 (5), 1319–1326.
24. Hu H., 2020, Recent advances of bioresponsive nano-sized contrast agents for ultra-high-field magnetic resonance imaging, *Frontiers in chemistry*, 8, 1–20.
25. Alizadeh M.J., Kariminezhad H., Monfared A.S., Mostafazadeh A., Amani H., Niksirat F., Pourbagher R., 2019, An experimental study about the application of gadolinium oxide nanoparticles in magnetic theranostics, *Materials Research Express*, 6, 065025-065038.
26. Port M., Idee J.M, Medina C., Robic C., Sabatou M., Corot C., 2008, Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review, *Biometals*, 21, 469–490.
27. Zhao Z., Sun C., Bao J., Yang L., Wei R., Cheng J., Lin H., Gao J., 2018, Surface manganese substitution in magnetite nanocrystals enhances T1 contrast ability by increasing electron spin relaxation, *Journal of Materials Chemistry B*, 6 (3), 401–413.
28. Kimura Y., Kamisugi R., Narazaki M., Matsuda T., Tabata Y., Toshimitsu A., Kondo T., 2012, Size-Controlled and Biocompatible Gd_2O_3 Nanoparticles for Dual Photoacoustic and MR Imaging, *Advanced Healthcare Materials*, 1 (5), 657-660.
29. Yang J., Shan P., Zhao Q., Zhang S., Li L., Yang X., Yu X., Lu Z., Wang Z., Zhang X., 2021, A design strategy of ultrasmall Gd_2O_3 nanoparticles for T1 MRI with high performance, *New Journal of Chemistry*, 45, 7270-7277.
30. Zheng X.Y., Zhao K., Tang J., Wang X.Y., Li L.D., Chen N.X., et al., 2017, Gd-Dots with Strong Ligand–Water Interaction for Ultrasensitive Magnetic Resonance Renography, *ACS Nano*, 11 (4), 3642-3650.
31. Dong L., Zhang P., Lei P., Song S., Xu X., Du K., Feng J., Zhang H., 2017, PEGylated GdF_3:Fe Nanoparticles as Multimodal T_1/T_2-Weighted MRI and X-ray CT Imaging Contrast Agents, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9, 20426–20434.
32. Yu C., Xuan T., Chen Y., Zhao Z., Liu X., Lian G., Li H., 2016, Gadolinium-doped carbon dots with high quantum yield as an effective fluorescence and magnetic resonance bimodal imaging probe, *Journal of Alloys and Compounds*, 688, 611-619.

33. Daldrup-Link H.E., 2017, Ten things you might not know about iron oxide nanoparticles, *Radiology*, 284, 616–629.
34. Dai Y., Wu C., Wang S., Li Q., Zhang M., Li J., Xu K., 2018, Comparative Study on in vivo behavior of PEGylated gadolinium oxide nanoparticles and magnevist as MRI contrast agent, *Nanomedicine*, 14, 547−555.
35. Peng E., Wang F., Xue J.M., 2015, Nanostructured magnetic nanocomposites as MRI contrast agents, *Journal of Materials Chemistry B*, 3, 2241–2276.
36. Miao X., Yue H., Ho S.L., Cha H., Marasini S., Ghazanfari A., et al., 2021, Synthesis, Biocompatibility, and Relaxometric Properties of Heavily Loaded Apoferritin with D-Glucuronic Acid-Coated Ultrasmall Gd_2O_3 Nanoparticles, *BioNanoScience*, 11, 380–389.
37. Zhang X., Blasiak B., Marenco A.J., Trudel S., et al., 2016, Design and Regulation of $NaHoF_4$ and $NaDyF_4$ Nanoparticles for High-Field Magnetic Resonance Imaging, *Chemistry of Materials*, 28 (9), 3060-3072.
38. Mohapatra J., Mitra A., Tyagi H., Bahadur D., Aslam M., 2015, Iron oxide nanorods as highperformance magnetic resonance imaging contrast agents, *Nanoscale*, 7 (20), 9174-9184.
39. Zhang H., Li L., Liu X.L., Jiao J., Ng C.T., Yi J.B., et al., 2017, Ultrasmall ferrite nanoparticles synthesized via dynamic simultaneous thermal decomposition for high-performance and multifunctional T_1 magnetic resonance imaging contrast agent, *ACS Nano*, 11 (4), 3614–3631.
40. Wei H., Bruns O.T., Kaul M.G., Hansen E.C., Barch M., Wiśniowska A., Chen O., Chen Y., Li N., Okada S., et al., 2017, Exceedingly small iron oxide nanoparticles as positive MRI contrast agents, *Proceedings of the national academy of sciences*, 114 (9), 2325–2330.
41. Lu Y., Xu Y.J., Zhang G.B., Ling D., Wang M.Q., Zhou Y., Wu Y.D., Wu T., et al., 2017, Iron oxide nanoclusters for T_1 magnetic resonance imaging of non-human primates, *Nature Biomedical Engineering*, 1 (8), 637–643.
42. Shen Z., Wu A., Chen X., 2017, Iron Oxide Nanoparticle Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging, *Molecular pharmaceutics*, 14 (5), 1352-1364.
43. World Health Organization, 2010, *Pharmaceuticals: Restrictions in Use and Availability, Geneva: Switzerland*, 14. (WHO/EMP/QSM/2010.3).
44. Na H.B., Lee J.H., An K., Park Y.I., Park M., Lee I. S., Nam D.H., et al., 2007, Development of a T_1 contrast agent for magnetic resonance imaging using MnO nanoparticles, *Angewandte Chemie*, 46 (28), 5397–5401.

45. Shen S., Koonjoo N., Boele T., Lu J., Waddington D.E.J., Zhang M., Rosen M.S., 2024, Enhancing organ and vascular contrast in preclinical ultra-low field MRI using superparamagnetic iron oxide nanoparticles, *Communications Biology*, 7, 1197.
46. Shin T.H., Choi Y., Kim S., Cheon J., 2015, Recent advances in magnetic nanoparticle-based multi-modal imaging, *Chemical Society Reviews*, 44 (14), 4501–4516.
47. Yang L., Zhou Z., Liu H., Wu C., Zhang H., Huang G., Ai H., Gao J., 2015, Europium-engineered iron oxide nanocubes with high T_1 and T_2 contrast abilities for MRI in living subjects, *Nanoscale*, 7, 6843–6850.
48. Szpak A., Fiejdasz S., Prendota W., Strączek T., Kapusta C., et al., 2014, T_1–T_2 Dual-modal MRI contrast agents based on superparamagnetic iron oxide nanoparticles with surface attached gadolinium complexes, *Journal of Nanoparticle Research*, 16 (11), 1–11.
49. Li F., Zhi D., Luo Y., Zhang J., Nan X., Zhang Y., Zhou W., Qiu B., Wen L., Liang G., 2016, Core/shell Fe_3O_4/Gd_2O_3 nanocubes as: T_1-T_2 dual modal MRI contrast agents, *Nanoscale*, 8 (25), 12826–12833.
50. Sun X., Du R., Zhang L., Zhang G., Zheng X., Qian J., Tian X., Zhou J., He J., Wang Y., Wu Y., Zhong K., Cai D., Zou D., Wu Z., 2017, A pH-responsive yolk-like nanoplatform for tumor targeted dual-mode magnetic resonance imaging and chemotherapy, *ACS Nano*, 11, 7049–7059.
51. Si Y., Zhang G., Wang D., Zhang C., Yang C., Bai G., Qian J., Chen Q., et al., 2019, Nanostructure-enhanced water interaction to increase the dual-mode MR contrast performance of gadolinium-doped iron oxide nanoclusters, *Chemical Engineering Journal*, 360, 289–298.
52. Qin J., Liang G., Feng Y., Feng B., Wang G., Wu N., Zhao Y., Wei J., 2020, Synthesis of gadolinium/iron-bimetal-phenolic coordination polymer nanoparticles for theranostic applications, *Nanoscale*, 12, 6096.
53. Demehri S., Baffour F.I., Klein J.G., Ghotbi E., Ibad H.A., Moradi K., Taguchi K., Fritz J., et al., 2023, Musculoskeletal CT imaging: State-of-the-art advancements and future directions, *Radiology*, 308, e230344.
54. Hallouard F., Anton N., Choquet P., Constantinesco A., Vandamme T., 2010, Iodinated blood pool contrast media for preclinical X-ray imaging applications – A review, *Biomaterials*, 31 (24), 6249-6268.
55. Lusic H., Grinstaff M.W., 2013, X-ray-Computed Tomography Contrast Agents, *Chemical reviews*, 113 (3), 1641-1666.

56. Owens T.C., Anton N., Attia M.F., 2023, CT and X-ray contrast agents: Current clinical challenges and the future of contrast, *Acta Biomaterialia*, 171, 19-36.
57. Najjar R., 2024, Clinical applications, safety profiles, and future developments of contrast agents in modern radiology: A comprehensive review, *iRadiology*, 2, 430–468.
58. Sengar A., Vijayanandan A., 2021, Comprehensive review on iodinated X-ray contrast media: Complete fate, occurrence, and formation of disinfection byproducts, *Science of The Total Environment*, 769, 144846.
59. Schulz M., Loffler D., Wagner M., Ternes T.A., 2008, Transformation of the X-ray contrast medium iopromide in soil and biological wastewater treatment, *Environmental Science & Technology*, 42 (19), 7207-7217.
60. Oumano M., Russell L., Salehjahromi M., Shanshan L., Sinha N., Ngwa W., Yu H., 2021, CT imaging of gold nanoparticles in a human-sized phantom, *Journal of applied clinical medical physics*, 22 (1), 337–342.
61. Cole L.E., Ross R.D., Tilley J.M., Vargo-Gogola T., Roeder R.K., 2015, Gold nanoparticles as contrast agents in X-ray imaging and computed tomography, *Nanomedicine*, 10 (2), 321–341.
62. Tan K.F., In L.L.A., Kumar P.V., 2023, Surface Functionalization of Gold Nanoparticles for Targeting the Tumor Microenvironment to Improve Antitumor Efficiency, *ACS Applied Bio Materials*, 6, 2944-2981.
63. Wang R., Deng J., He D., Yang E., Yang W., Shi D., Jiang Y., Qiu Z., Webster T.J., Shen Y., 2019, PEGylated Hollow Gold Nanoparticles for Combined X-Ray Radiation and Photothermal Therapy in Vitro and Enhanced CT Imaging in Vivo, *Nanomedicine*, 16, 195−205.
64. Fang Y., Peng C., Guo R., Zheng L., Qin J., Zhou B., Shen M., Lu X., Zhang G., Shi X., 2013, Dendrimer-stabilized bismuth sulfide nanoparticles: Synthesis, characterization, and potential computed tomography imaging applications, *Analyst*, 138 (11), 3172-3180.
65. Chakravarty S., Hix J.M.L., Wieweora K.A., Volk M.C., Kenyon E., Shuboni D., Blanco-Fernandez B., Kiupel M., Thomas J., Sempere L., Shapiro E.M., 2020, Tantalum Oxide Nanoparticles as Versatile Contrast Agents for Xray Computed Tomography, *Nanoscale*, 12(14), 7720-7734.
66. Shahbazi M.A., Faghfouri L., Ferreira M.P.A., Figueiredo P., Maleki H., et al., 2020, The versatile biomedical applications of bismuth-based nanoparticles and composites: Therapeutic, diagnostic, biosensing, and regenerative properties, *Chemical Society Reviews*, 49 (4), 1253–1321.

67. Du F., Lou J., Jiang R., Fang Z., Zhao X., Niu Y., Zou S., Zhang M., Gong A., Wu C., 2017, Hyaluronic acid-functionalized bismuth oxide nanoparticles for computed tomography imaging-guided radiotherapy of tumor, *International Journal of Nanomedicine*, 12, 5973–5992.
68. Ghazanfari A., Marasini S., Yue H., Ho S.L., Miao X., Ahmad M.Y., Park J., Jung K.H., Liu S., Jang Y.J., Chae K.S., Chang Y., Lee G.H., 2020, D-Glucuronic acid-coated ultrasmall Bi_2O_3 nanoparticles for CT imaging, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 20 (8), 4638–4642.
69. Bogusz K., Tehei M., Stewart C., McDonald M., Cardillo D., et al., 2014, Synthesis of potential theranostic system consisting of methotrexate-immobilized (3-aminopropyl) trimethoxysilane coated α-Bi_2O_3 nanoparticles for cancer treatment, *RSC Advances*, 4 (16), 24412–24419.
70. Ahmad M.W., Xu W., Kim S.J., Baeck J.S., Chang Y., Bae J.E., Chae K.S., Park J.A., Kim T.J., Lee G.H., 2015, Potential dual imaging nanoparticle: Gd_2O_3 nanoparticle, *Scientific reports*, 5, 1–11.
71. Ghazanfari A., Marasini S., Miao X., Park J.A., Jung K.H., et al., 2019, Synthesis, characterization, and X-ray attenuation properties of polyacrylic acid-coated ultrasmall heavy metal oxide (Bi_2O_3, Yb_2O_3, $NaTaO_3$, Dy_2O_3, and Gd_2O_3) nanoparticles as potential CT contrast agents, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, 576, 73–81.
72. Keshtkar M., Shahbazi-Gahrouei D., Mahmoudabadi A., 2020, Synthesis and Application of Fe_3O_4@Au Composite Nanoparticles as Magnetic Resonance/Computed Tomography Dual-Modality Contrast Agent, *Journal of Medical Signals & Sensors*, 10(3), 201–207.
73. Nguyen H.D., Le T.T., Nguyen T.N.L., Phan T.H.T., Ho D.Q., Pham H.N., Nguyen T.V., Le T.L., Tran L.D., 2021, Molecular imaging contrast properties of Fe_3O_4-Au hybrid nanoparticles for dual-mode MR/CT imaging applications, *ChemistrySelect*, 2021, 6, 9389 –9398.
74. Wang G., Gao W., Zhang X., Mei X., 2016, Au Nanocage Functionalized with Ultra-small Fe_3O_4 Nanoparticles for Targeting T_1-T_2 Dual MRI and CT Imaging of Tumor, *Scientific reports*, 6, 28258 (1–10).
75. Nguyen T.T., Mammeri F., Ammar S., 2018, Iron oxide and gold based magneto-plasmonic nanostructures for medical applications: A review, *Nanomaterials*, 8 (28), 149–177.
76. Brennan G., Bergamino S., Pescio M., Tofail S.A.M., Silien C., 2020, The Effects of a Varied Gold Shell Thickness on Iron Oxide Nanoparticle

Cores in Magnetic Manipulation, T_1 and T_2 MRI Contrasting, and Magnetic Hyperthermia, *Nanomaterials*, 10(12), 2424.

77. Lin L.S., Yang X., Zhou Z., Yang Z., Jacobson O., Liu Y., Yang A., Niu G., Song J., et al., 2017, Yolk–Shell Nanostructure: An Ideal Architecture to Achieve Harmonious Integration of Magnetic–Plasmonic Hybrid Theranostic Platform, *Advanced Materials*, 29 (21), 1606681.
78. Zeng J., Gong M., Wang D., Li M., Xu W., Li Z., Li S., Zhang D., Yan Z., Yin Y., 2019, Direct Synthesis of Water-Dispersible Magnetic/Plasmonic Hetero-nanostructures for Multimodality Biomedical Imaging, *Nano Letters*, 19 (5), 3011–3018.
79. Detappe A., Thomas E., Tibbitt M.W., Kunjachan S., Zavidij O., Parnandi N., et al., 2017, Ultrasmall silica-based bismuth gadolinium nanoparticles for dual magnetic resonance–computed tomography image guided radiation therapy, *Nano Letters*, 17, 1733–1740.
80. Gharehaghaji N., Divband B., Bakhtiari-Asl F., 2020, Utilization of Innovative Hydroxyapatite-Coated Gd_2O_3@Bi_2O_3 Nanocomposite as a Bifunctional Material for Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography, *BioNanoScience*, 10, 909–916.
81. Rajaee A., Wang S., Zhao L., Wang D., Liu Y., Wang J., Ying K., 2019, Multifunction bismuth gadolinium oxide nanoparticles as radiosensitizer in radiation therapy and imaging, *Phys. Med. Biol.*, 64, 195007.
82. Sinatra L., Pan J., Bakr O.M., 2017, Methods of Synthesizing Monodisperse Colloidal Quantum Dots, *Material Matters*, 12, 3-7.
83. Lu L.T., Dung N.T., Tung L.D., Thanh C.T., Quy O.K., Chuc N.V., Maenosono S., Thanh N.T.K., 2015, Synthesis of magnetic cobalt ferrite nanoparticles with controlled morphology, monodispersity and composition: The influence of solvent, surfactant, reductant and synthetic conditions, *Nanoscale*, 7, 19596–19610.
84. Fiévet F., Ammar-Merah S., Brayner R., Chau F., Giraud M., Mammeri F., Peron J., Piquemal J.Y., Sicarda L., Viau G., 2018, The polyol process: a unique method for easy access to metal nanoparticles with tailored sizes, shapes and compositions, *Chemical Society Reviews*, 47, 5187-5233.
85. Parisa V., Hosseini H.R.M., Khodaei A., 2015, Rapid microwave-assisted synthesis of PVP-coated ultrasmall gadolinium oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging, *Chemical Physic*, 453-454, 35-41.
86. Na H.B., Song I.C., Hyeon T., 2009, Inorganic Nanoparticles for MRI Contrast Agents, *Advanced materials*, 21, 2133–2148.

87. Deblock L., Goossens E., Pokratath R., Buysser K.D., Roo J.D., 2022, Mapping out the Aqueous Surface Chemistry of Metal Oxide Nanocrystals: Carboxylate, Phosphonate, and Catecholate Ligands, *JACS Au*, 2, 711–722.
88. Rashid U., Bro-Jørgensen W., Harilal K.B., Sreelakshmi P.A., et al., 2024, Chemistry of the Au–Thiol Interface through the Lens of Single-Molecule Flicker Noise Measurements, *Journal of the American Chemical Socie*ty, 146, 13, 9063–9073.
89. Fang J., Chandrasekharan P., Liu X.L., Yang Y., Lv Y.B., Yang C.T., Ding J., 2014, Manipulating the surface coating of ultra-small Gd_2O_3 nanoparticles for improved T_1-weighted MR imaging, *Biomaterials*, 35, 1636e1642.
90. Zhou S., Huo D., Goines S., Yang T.H., Lyu Z., Zhao M., Gilroy K.D., Wu Y., Hood Z.D., Xie M., Xia Y., 2018, Enabling Complete Ligand Exchange on the Surface of Gold Nanocrystals through the Deposition and Then Etching of Silver, *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 11898–11901.
91. Janjua T.I., Cao Y., Kleitz F., Linden M., Yu C., Popat A., 2023, Silica nanoparticles: A review of their safety and current strategies to overcome biological barriers, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 203, 115115.
92. Lee J., Yang J., Ko H., Oh S., Kang J., Son J., Lee K., Lee S.W., Yoon H.G., Suh J.S., Huh Y.M., Haam S., 2007, Multifunctional magnetic gold nanocomposites: Human epithelial cancer detection via magnetic resonance imaging and localized synchronous therapy, *Advanced Functional Materials*, 18 (2), 258–264.
93. Ning Y., Zhang H., Han J., Yang C., Liu Y., Zhou D., Yang B., 2011, Versatile fabrication of water-dispersible nanoparticle–amphiphilic copolymer composite microspheres with specific functionalities, *Journal of Materials Chemistry*, 21, 6837-6843.
94. Nguyễn Thị Ngọc Linh, 2020, *Nghiên cứu chế tạo và tính chất của cấu trúc lai ferit từ - kim loại (Ag, Au) kích thước nano định hướng ứng dụng trong y sinh*, Luận án tiến sĩ Hóa học, Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.
95. Lê Thế Tâm, 2019, *Nghiên cứu chế tạo chất lỏng từ trên nền oxit sắt siêu thuận từ định hướng ứng dụng chụp ảnh cộng hưởng từ MRI*, Luận án tiến sĩ Hóa học, Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

96. Lavorato G.C., Azcárate J.C., Aiello M.B.R., Henao J.M.O., Zélis P.M., et al., 2021, Hydrophilization of magnetic nanoparticles with an amphiphilic polymer revisited: Roles of nanoparticle capping density and polymer structure, *Applied Surface Science*, 570, 151171.
97. Peng E., Choo E.S.G., Tan C.S.H., Tang X., Sheng Y., Xue J., 2013, Multifunctional PEGylated nanoclusters for biomedical applications, *Nanoscale*, 5, 5994–6005.
98. Molaei H., Zaaeri F., Sharifi S., Ramazani A., Safaei S., et al., 2021, Polyethylenimine-graft-poly (maleic anhydride-alt-1-octadecene) coated Fe_3O_4 magnetic nanoparticles: promising targeted pH-sensitive system for curcumin delivery and MR imaging, *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, 70, 1344-1353.
99. Zhao D., Baek A., Tegafaw T., Liu Y., Liu S., Yue H., Mulugeta E., Yang J., et al., 2025, Poly(acrylic acid)-Grafted $BixGd_{2-x}O_3$ Nanoparticles as Multimodal T_1/T_2 MRI and X-ray CT Contrast Agents, *ACS Applied Nano Materials*, 8, 13663-13675.
100. Cai H., An X., Cui J., Li J., Wen S., Li K., Shen M., Zheng L., Zhang G., Shi X., 2013, Facile Hydrothermal synthesis and surface functionalization of Polyethyleneimine-coated iron oxide nanoparticles for biomedical applications, *ACS applied materials & interfaces*, 5, 1722−1731.
101. Olifirenko V., Abduraimova A., Kang M.S., Raja I.S., Duisenbayeva B., et al., 2021, Potential applicability of polyethyleneimine PEI-coated Eu_2O_3 and Dy_2O_3 nanoparticles for contrast enhancement in computed tomography, *Nano Express*, 2, 010022.
102. Zhao C., Zhou B., 2022, Polyethyleneimine-Based Drug Delivery Systems for Cancer Theranostics, *Journal of Functional Biomaterials*, 14(1), 12.
103. Dung N.T., Long N.V., Tam L.T.T., Nam P.H., Tung L.D., Phuc N.X., Lu L.T., Thanh N.T.K., 2017, High magnetisation, monodisperse and water-dispersible CoFe@Pt core/shell nanoparticles, *Nanoscale*, 9, 8952-8961.
104. Khue N.T.T., Tam L.T.T., Dung N.T., Tam L.T., Chung N.X., Linh N.T.N., Vinh N.D., Quy B.M., Lu L.T., 2022, Water-dispersible Gadolinium Oxide Nanoplates as an Effective Positive Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent, *ChemistrySelect*, 7, e202202062.
105. Lee J., Park W.B., Lee J.H., Singh K.S.S., Pal S., 2020, A deep-learning technique for phase identification in multiphase inorganic compounds using synthetic XRD powder patterns, *Nature communications*, 86, 1–11.

106. Hrishikesh Das, 2010, Characterization of defects and evaluation of material quality of low temperature epitaxial growth, Theses and dissertation, 1009, Mississippi State University.
107. Pshdar Ahmed Ibrahim, 2022, Magnetic and thermal properties of CoFeNi-based high entropy alloys, Master's Thesis, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Firat University, Turkey.
108. Vogt C., Wondergem C.S., Weckhuysen B.M., 2023, *Ultraviolet-Visible (UV-Vis) Spectroscopy*. In: Wachs, I.E., Bañares, M.A. (eds) Springer Handbook of Advanced Catalyst Characterization, Springer Handbooks, Springer, Cham.
109. Ganzoury M.A., Allam N.K., Nicolet T., All C., 2015, Introduction to Fourier Transform Infrared Spectrometry, 50.
110. Zhang Z., Feng S.S., 2006, Nanoparticles of poly(lactide)/vitamin E TPGS copolymer for cancer chemotherapy: Synthesis, formulation, characterization and in vitro drug release, *Biomaterials*, 27, 262–270.
111. Charidimou A., Boulouis G., Greenberg S.M., Viswanathan A., 2019, Cortical superficial siderosis and bleeding risk in cerebral amyloid angiopathy, *Neurology*, 93, e2192–2202.
112. Singh G., McDonagh B.H., Hak S., Peddis D., Bandyopadhyay S., Sandvig I., Sandvig A., Glomm W.R., 2017, Synthesis of gadolinium oxide nanodisks and gadolinium doped iron oxide nanoparticles for MR contrast agents, *Journal of Materials Chemistry B*, 5, 418-422.
113. Xiang H., Dong P., Pi L., Wang Z., Zhang T., Zhang S., Lu C., Pan Y., Yuan H., Liang H., 2020, One-pot synthesis of water-soluble and biocompatible superparamagnetic gadolinium-doped iron oxide nanoclusters, *Journal of Materials Chemistry B*, 8, 1432-1444.
114. Zhou Z., Wu C., Liu H., Zhu X., Zhao Z., Wang L., Xu Y., Ai H., Gao J., 2015, Surface and interfacial engineering of iron oxide nanoplates for highly efficient magnetic resonance angiography, *ACS Nano*, 9, 3012.
115. Miao Y., Chen P., Yan M., Xiao J., Hong B., Zhou K., Zhang G., Qian J., Wu Z., 2021, Highly sensitive T_1–T_2 dual-mode MRI probe based on ultra-small gadolinium oxide-decorated iron oxide nanocrystals, *Biomedical Materials*, 16, 044104.
116. Li Q., Xiao J., Zhang C., Wang P., Li W., Wang Y., Ran L., et al., 2022, PDGF-B conjugating mesoporous IO/GdO nanocomposites for accurate diagnosis of orthotopic prostatic cancer through T_1-T_2 dual-modal MRI contrast enhancement, *Materials Today Advances*, 16, 100278.

117. Jaison D., Meher Abhinav E., Gangwar A., Kishore P.N., Chandrasekaran G., Mothilal M., 2020, Effect of Gd^{3+} substitution on proton relaxation and magnetic hyperthermia efficiency of cobalt ferrite nanoparticles, *Materials Research Express*, 7, 064009.
118. Dar M.I., Shivashankar S.A., 2014, Single crystalline magnetite, maghemite, and hematite nanoparticles with rich coercivity, *RSC Advances*, 4, 4105–4113.
119. Hazarika K.P., Borgohain C., Borah J.P., 2024, Influence of controlled dipolar interaction for polymer-coated Gd-doped magnetite nanoparticles toward magnetic hyperthermia application, *ACS Omega*, 9, 6696-6708.
120. Guida C., Chappaz A., Poulain A., Grenèche J.M., Gloter A., Menguy N., Findling N, Charlet L., 2024, Exploring the Substitution of Fe (III) by Gd (III) in Nanomagnetite, *ACS Nanoscience Au*, 4 (5), 322–326.
121. Linh N.T.N., Dung N.T., Tam L.T.T., Tam L.T., Hung N.P., Vinh N.D., et al., 2023, Synthesis and properties of hollow Fe_3O_4@Au hybrid nano-structures for T_1–T_2 MR imaging and a combination of magnetic and photo-induced heating, *New Journal of Chemistry*, 47, 4052-4067.
122. K. Wang, L. An, Q. Tian, J. Lin, S. Yang, 2018, Gadolinium-labelled iron/iron oxide core/shell nanoparticles as T_1–T_2 contrast agent for magnetic resonance imaging, *RSC Advances*, 8, 26764-26770.
123. M. Rohrer, H. Bauer, J. Mintorovitch, M Requardt, HJ Weinmann, 2005, Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths, *Investigative radiology*, 40, 715–724.
124. He Y., Wang Y., Wang L., Jiang W., Wilhelm S., 2024, Understanding nanoparticle–liver interactions in nanomedicine, *Expert opinion on drug delivery*, 21, 829-843.
125. Yeh B.M., FitzGerald P.F., Edic P.M., Lambert J.W., Colborn R.E., Marino M.E., Evans P.M., et al., 2017, Opportunities for new CT contrast agents to maximize the diagnostic potential of emerging spectral CT technologies, *Advanced drug delivery reviews*, 113, 201–222.
126. Liao W., Lei P., Pan J., Zhang C., Suna X., Zhang X., Yu C., Sun S.K., 2019, Bi-DTPA as a high-performance CT contrast agent for in vivo imaging, *Biomaterials*, 203, 1.
127. Fu J., Guo J., Qin A., Yu X., Zhang Q., Lei X., Huang Y., Chen M., Li J., Zhang Y., Liu J., Dang Y., 2020, Bismuth chelate as a contrast agent for X-ray computed tomography, *Journal of nanobiotechnology*, 18, 110.
128. Shu G., Zhao L., Li F., Jiang Y., Zhang X., Yu C., Pan J., Sun S.K., 2024,

Metallic artifacts-free spectral computed tomography angiography based on renal clearable bismuth chelate, *Biomaterials*, 305, 122422.

129. Dai G.D., Zhang Y., Wang X.M., Wang X.Y., Jia J., Jia F., Yang L., Yang C.M., 2022, Small-molecule bi-DOTA complex for high-performance CT and spectral CT bioimaging, *Frontiers in Oncology*, 12, 813955.
130. Yu X., Li A., Zhao C., Yang K., Chen X., Li W., 2017, Ultrasmall semimetal nanoparticles of bismuth for dual-modal computed tomography/photoacoustic imaging and synergistic thermoradiotherapy, *ACS Nano*, 11, 4, 3990–4001.
131. Shu G., Zhang C., Wen Y., Pan J., Zhang X., Sun S.K., 2024, Bismuth drug-inspired ultra-small dextran coated bismuth oxide nanoparticles for targeted computed tomography imaging of inflammatory bowel disease, *Biomaterials*, 311, 122658.
132. Wang Y., Wu Y.Y., Liu Y.J., Shen J., Lv L., Li L.B., Yang L.C., Zeng J.F., et al., 2016, BSA-mediated synthesis of bismuth sulfide nanotheranostic agents for tumor multimodal imaging and thermoradiotherapy, *Advanced Functional Materials*, 26, 5335–5344.
133. Lu Y., Li L., Lin Z., Li M., Hu X., Zhang Y., Peng M., Xia H., Han G., 2018, Enhancing osteosarcoma killing and CT imaging using ultrahigh drug loading and NIR-responsive bismuth sulfide@mesoporous silica nanoparticles, *Advanced healthcare materials*, 7, 1800602.
134. Yang C., Guo C., Guo W., Zhao X., Liu S., Han X., 2018, Multifunctional bismuth nanoparticles as theranostic agent for PA/CT imaging and NIR laser-driven photothermal therapy, *ACS Applied Nano Materials*, 1, 820–830.
135. Jiao L., Li Q.X., Deng J.J., Okosi N., Xia J.F., Su M., 2018, Nanocellulose templated growth of ultra-small bismuth nanoparticles for enhanced radiation therapy, *Nanoscale*, 10, 6751–6757.
136. Mohammadi M., Tavajjohi A., Ziashahabi A., et al., 2019, Toxicity, morphological and structural properties of chitosan-coated Bi_2O_3-$Bi(OH)_3$ nanoparticles prepared via DC arc discharge in liquid: a potential nanoparticle-based CT contrast agent, *Micro & Nano Letters*, 14, 239-244.
137. Makuła P., Pacia M., Macyk W., 2018, How to correctly determine the band gap energy of modified semiconductor photocatalysts based on UV-Vis spectra, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 9, 23, 6814–6817.
138. Liu X., Cao H., Yin J., 2011, Generation and photocatalytic activities of Bi@Bi_2O_3 microspheres, *Nano Research*, 4(5), 470– 482.

139. Dadashi S., Poursalehi R., Delavari H., 2018, Formation, gradual oxidation mechanism and tunable optical properties of Bi/Bi_2O_3 nanoparticles prepared by Nd:YAG laser ablation in liquid: Dissolved oxygen as genesis of tractable oxidation, *Materials Research Bulletin*, 97, 421-427.
140. Shaker S.S., Ismail R.A., Ahmed D.S., 2022, High-responsivity heterojunction photodetector based on Bi_2O_3-decorated mwcnts nanostructure grown on silicon via laser ablation in liquid, *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 32, 1381–1388.
141. Feng Z., Fu Y., Yang Z., He Y., Feng C., Gao B., Zhang P., An X., Abudula A., Guan G., 2025, Modulation of charge structure in Bi/Bi_2O_3-In_2O_3@C for efficient CO_2 electroreduction to formate, *Journal of Colloid and Interface Science*, 678, 913–923.
142. Yang Z., An X., Feng Z., Ramli Y., et al., 2025, Fabrication of indium doped Bi/Bi_2O_3 catalyst for efficiently selective electroreduction of carbon dioxide to formate, *Separation and Purification Technology*, 354, 129205.
143. Singh S., Sahoo R.K., Shinde N.M., Yun J.M., Mane R.S., Chung W., Kim K.H., 2019, Asymmetric faradaic assembly of Bi_2O_3 and MnO_2 for a high-performance hybrid electrochemical energy storage device, *RSC Advances*, 9, 32154-32164.
144. Nguyen M.T., Wongrujipairoj K., Tsukamoto H., Kheawhom S., et al., 2020, Synergistic effect of the oleic acid and oleylamine mixed-liquid matrix on particle size and stability of sputtered metal nanoparticles, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 8, 18167-18176.
145. Placido T., Tognaccini L., Howes B.D., Montrone A., Laquintana V., Comparelli R., et al., 2018, Surface engineering of gold nanorods for cytochrome *c* bioconjugation: an effective strategy to preserve the protein structure, *ACS Omega*, 3, 4959−4967.
146. Sarani M., Roostaee M., Adeli-Sardou M., Kalantar-Neyestanaki D., Mousavi S.A.A., et al., 2024, Green synthesis of Ag and Cu-doped Bismuth oxide nanoparticles: revealing synergistic antimicrobial and selective cytotoxic potentials for biomedical advancements, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 81, 127325.
147. Prakash M., Kavitha H.P., Arulmurugan S., Vennila J.P., Abinaya S., Lohita D., Suresh R., 2024, Ag-doped Bi_2O_3 nanoparticles: synthesis, characterization, antibacterial, larvicidal, and photocatalytic properties, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 110, 807–818.

148. Sukhanova A., Bozrova S., Sokolov P., Berestovoy M., Karaulov A., Nabiev I., 2018, Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties, *Nanoscale Research Letters*, 2018,13, 44.
149. Odaudu O.R., Akinsiku A.A., 2022, Toxicity and Cytotoxicity Effects of Selected Nanoparticles: A Review, *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 1054, 012007.
150. Mahamuni-Badiger P., Dhanavade M.J., 2023, Challenges and toxicity assessment of inorganic nanomaterials in biomedical applications: Current status and future roadmaps, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 87, 104806.
151. Rabin O., Perez J.M., Grimm J., Wojtkiewicz G., Weissleder R., 2006, An X-ray computed tomography imaging agent based on long-circulating bismuth sulphide nanoparticles, *Nature materials*, 5, 118–122.
152. Swy E.R., Schwartz-Duval A.S., Shuboni D.D., Latourette M.T., Mallet C.L., et al., 2014, Dual-modality, fluorescent, PLGA encapsulated bismuth nanoparticles for molecular and cellular fluorescence imaging and computed tomography, *Nanoscale*, 6, 13104–13112.
153. Brown A.L., Naha P.C., Benavides-montes V., Litt H.I., Goforth A.M., Cormode D.P., 2014, Synthesis, X-ray opacity, and biological compatibility of ultra-high payload elemental bismuth nanoparticle X-ray contrast agents, *Chemistry of Materials*, 26, 2266–2274.
154. Wei B., Zhang X., Zhang C., Jiang Y., Fu Y.Y., Yu C., Sun S.K., Yan X.P., 2016, Facile synthesis of uniform-sized bismuth nanoparticles for CT visualization of gastrointestinal tract in vivo, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8, 12720–12726.
155. Lei P., An R., Zhang P., Yao S., Song S., Dong L., Xu X., Du K., Feng J., Zhang H., 2017, Ultrafast synthesis of ultrasmall Poly(Vinylpyrrolidone)-protected bismuth nanodots as a multifunctional theranostic agent for in vivo dual-modal CT/Photothermal-Imaging-guided photothermal therapy, *Advanced Functional Materials*, 27, 1702018.
156. Yu N., Wang Z., Zhang J., Liu Z., Zhu B., Yu J., Zhu M., Peng C., Chen Z., 2018, Thiol-capped Bi nanoparticles as stable and all-in-one type theranostic nanoagents for tumor imaging and thermoradiotherapy, *Biomaterials*, 161, 279-291.
157. Xu C., Tung G.A., Sun S., 2008, Size and concentration effect of gold nanoparticles on X-ray attenuation as measured on computed tomography, *Chemistry of Materials*, 20, 4167–4169.

158. Khademi S., Sarkar S., Kharrazi S., Amini S.M., Shakeri-Zadeh A., Ay M.R., Ghadiri H., 2018, Evaluation of size, morphology, concentration, and surface effect of gold nanoparticles on X-ray attenuation in computed tomography, *Physica Medica*, 45, 127–133.
159. Dou Y., Guo Y., Li X., Li X., Wang S., Wang L., Lv G., Zhang X., Wang H., Gong X., Chang J., 2016, Size-tuning ionization to optimize gold nanoparticles for simultaneous enhanced CT imaging and radiotherapy, *ACS Nano*, 10, 2536–2548.
160. Ross R.D., Cole L.E., Tilley J.M.R., Roeder R.K., 2014, Effects of functionalized gold nanoparticle size on X-ray attenuation and substrate binding affinity, *Chemistry of Materials*, 26, 1187–1194.
161. Dong Y.C., Hajfathalian M., Maidment P.S.N., Hsu J.C., Naha P.C., Si-Mohamed S., Breuilly M., Kim J., et al., 2019, Effect of Gold Nanoparticle Size on Their Properties as Contrast Agents for Computed Tomography, *Scientific Reports*, 9, 14912.
162. Parbin A., Rafiuddin, 2022, The fabrication of a highly conductive ceria-embedded gadolinium-stabilized bismuth oxide nanocomposite solid electrolyte for low-temperature solid oxide fuel cells, *Materials Advances*, 3, 3316-3325.
163. P.L. Meena, A.K. Surela, J.K. Saini and L.K. Chhachhia, 2022, Millettia pinnata plant pod extract-mediated synthesis of Bi_2O_3 for degradation of water pollutants, *Environmental Science and Pollution Research*, 29, 79253–79271.
164. Bera K.K., Majumdar R., Chakraborty M., Bhattacharya S.K., 2018, Phase control synthesis of α, β and α/β Bi_2O_3 hetero-junction with enhanced and synergistic photocatalytic activity on degradation of toxic dye, Rhodamine-B under, *Journal of Hazardous Materials*, 352, 182–191.
165. Prakash M., Kavitha H.P., Arulmurugan S., Vennila J.P., Abinaya S., Lohita D., Suresh R., Rajendran A., 2024, Green synthesis of gadolinium-doped bismuth oxide nanoparticles: Exploring their biological and photocatalytic activities, *Chemical Physics Impact*, 9, 100678.
166. Zhang N., Chen D., Niu F., Wang S., Qin L., Huang Y., 2016, Enhanced visible light photocatalytic activity of Gd-doped $BiFeO_3$ nanoparticles and mechanism insight, *Scientific Reports*, 6, 26467.
167. Lademan W.J., See A.K., Klebanoff L.E., Laan G.V.D., 1996, Multiplet structure in high-resolution and spin-resolved X-ray photoemission from gadolinium, *Physical Review B*, 54, 17191–8.

168. Külah E., Marot L., Steiner R., Romanyuk A., Jung T. A., Wäckerlin A., Meyer E., 2017, Surface chemistry of rare-earth oxide surfaces at ambient conditions: reactions with water and hydrocarbons, *Scientific Report*, 7, 43369.
169. Ibrahim Y.O., Maalej N., Raja A.Y., Qurashi A., Rahmani M., et al., 2025, Multifunctional poly(acrylic acid)-coated $EuBiGd_2O_3$ nanocomposite as an effective contrast agent in spectral photon counting CT, MRI, and fluorescence imaging, *International Journal of Nanomedicine*, 20, 4759.
170. Zaaeri F., Khoobi M., Rouini M., Javar H.A., 2018, pH-responsive polymer in a core–shell magnetic structure as an efficient carrier for delivery of doxorubicin to tumor cells, *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, 67(16), 967–977.
171. Feitelson M.A., Arzumanyan A., Kulathinal R.J., Blain S.W., Holcombe R.F., Mahajna J., Marino M., Sanchez-Garcia I., et al., 2015, Sustained Proliferation in Cancer: Mechanisms and Novel Therapeutic Targets, *Seminars in Cancer Biology*, 35, S25–S54.
172. Awashra M., Młynarz P., 2023, The toxicity of nanoparticles and their interaction with cells: an in vitro metabolomic perspective, *Nanoscale Advances*, 5, 2674-2723
173. Casper J., Schenk S.H., Parhizkar E., Detampel P., Dehshahri A., Huwyler J., 2023, Polyethylenimine (PEI) in gene therapy: Current status and clinical applications, *Journal of Controlled Release*, 362, 667-691.
174. Culver K.S.B., Shin Y.J., Rotz M.W., Meade T.J., Hersam M.C., Odom T.W., 2016, Shape-Dependent Relaxivity of Nanoparticle-Based T1 Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents, *The Journal of Physical Chemistry C*, 120, 22103–22109.
175. Kadria-Vili Y., Neumann O., Zhao Y., Nordlander P., Martinez G.V., Bankson J.A., Halas N.J., 2022, Gd_2O_3-mesoporous silica/gold nanoshells: A potential dual T_1/T_2 contrast agent for MRI-guided localized near-IR photothermal therapy, *PNAS*, 119, e2123527119.
176. Zhao W., Chen L., Wang Z., Huang Y., Jia N., 2018, An albumin-based gold nanocomposites as potential dual mode CT/MRI contrast agent, *Journal of Nanoparticle Research*, 20, 40.
177. Ahmadyani R., Ahmadyani H., Moradi M., Moradi S., Shahlaei M., Zahabi S.S., Aghaz F., et al., 2024, One-pot hydrothermal synthesize and characterization of Au/Gd bimetallic nanostructure as potential contrast agents in CT and MR imaging, *Bioimpacts*, 15, 30459.

VIỆN HÀN LÂM
KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VN
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 1065 /QĐ-HVKHCN

Hà Nội, ngày 13 tháng 10 năm 2025

QUYẾT ĐỊNH
Về việc thành lập Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện

GIÁM ĐỐC
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

Căn cứ Quyết định số 364/QĐ-VHL ngày 01/03/2025 của Chủ tịch Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động của Học viện Khoa học và Công nghệ;

Căn cứ Thông tư số 18/2021/TT-BGDĐT ngày 28/6/2021 của Bộ Giáo dục và Đào tạo về việc ban hành Quy chế tuyển sinh và đào tạo trình độ tiến sĩ;

Căn cứ Quyết định số 1968/QĐ-HVKHCN ngày 28/12/2021 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc ban hành Quy chế tuyển sinh và đào tạo trình độ tiến sĩ;

Căn cứ Quyết định số 2010/QĐ-HVKHCN ngày 30/11/2022 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc công nhận nghiên cứu sinh chương trình chất lượng quốc tế đợt 2 năm 2022;

Xét đề nghị của Trưởng phòng Đào tạo.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Thành lập Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện cho nghiên cứu sinh Lê Thị Thanh Tâm với 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"

Ngành: Hóa vô cơ Mã số: 9 44 01 13

Danh sách thành viên Hội đồng đánh giá luận án kèm theo Quyết định này.

Điều 2. Hội đồng có trách nhiệm đánh giá luận án tiến sĩ theo đúng quy chế hiện hành của Bộ Giáo dục và Đào tạo, Học viện Khoa học và Công nghệ.

Quyết định có hiệu lực tối đa 90 ngày kể từ ngày ký và phải đảm bảo thời hạn đào tạo theo quy định của Học viện Khoa học và Công nghệ. Hội đồng tự giải thể sau khi hoàn thành nhiệm vụ.

Điều 3. Trưởng phòng Tổ chức - Hành chính, Trưởng phòng Đào tạo, Trưởng phòng Kế toán, các thành viên có tên trong danh sách Hội đồng và nghiên cứu sinh có tên tại Điều 1 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

***Nơi nhận*:**
- Như Điều 3;
- Lưu hồ sơ NCS;
- Lưu: VT, ĐT. TN14.

KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC

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

Nguyễn Thị Trung

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

DANH SÁCH HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

(Kèm theo Quyết định số 1065/QĐ-HVKHCN ngày 13/10/2025 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ)

Cho luận án của nghiên cứu sinh: Lê Thị Thanh Tâm

Về 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"**

Ngành: Hóa vô cơ Mã số: 9 44 01 13

Người hướng dẫn chính: PGS.TS. Lê Trọng Lư - Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm KHCNVN

Người hướng dẫn phụ: GS.TS. Lê Anh Tuấn - Trường Đại học Phenikaa, Bộ Giáo dục và Đào tạo

TT	Họ và tên, học hàm, học vị	Chuyên ngành	Cơ quan công tác	Trách nhiệm trong Hội đồng
1	GS.TS. Vũ Đình Lãm	Khoa học vật liệu	Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm KHCNVN	Chủ tịch
2	PGS.TS. Nguyễn Hoàng Nam	Vật lý	Trường Đại học KHTN, Đại học Quốc gia Hà Nội	Phản biện 1
3	PGS.TS. Trần Đăng Thành	Khoa học vật liệu	Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm KHCNVN	Phản biện 2
4	TS. Phạm Thị Năm	Hóa lý thuyết và hóa lý	Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm KHCNVN	Ủy viên - Thư ký
5	PGS.TS. Lê Thị Hồng Hải	Hóa vô cơ	Trường Đại học Sư phạm Hà Nội, Bộ Giáo dục và Đào tạo	Ủy viên
6	PGS.TS. Hà Phương Thư	Hóa học nano	Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm KHCNVN	Ủy viên
7	PGS.TS. Nguyễn Xuân Ca	Vật lý chất rắn	Trường Đại học Khoa học, Đại học Thái Nguyên	Ủy viên

Hội đồng gồm 07 thành viên./.

BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Họ và tên người nhận xét luận án: **Vũ Đình Lãm**

Học hàm, học vị: Giáo sư, Tiến sĩ

Cơ quan công tác: Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Họ và tên nghiên cứu sinh: Lê Thị Thanh Tâm

Thầy hướng dẫn: PGS. TS. Lê Trọng Lư

GS. TS. Lê Anh Tuấn

Tên đề tài luận án: 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.

Ngành: Hóa vô cơ Mã số: 9 44 01 13

Nội dung nhận xét:

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài:

Đề tài luận án có tính thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn rõ rệt. Hiện nay, phát triển các chất tương phản thế hệ mới cho chẩn đoán hình ảnh y học là hướng nghiên cứu được quan tâm nhằm khắc phục hạn chế của các chất tương phản thương mại như độc tính, thời gian lưu thông ngắn và độ nhạy tín hiệu chưa cao. Đặc biệt, các hệ chất tương phản đa phương thức MRI/CT với sự kết hợp ưu thế của MRI và CT đang trở thành xu hướng quan trọng trong lĩnh vực khoa học vật liệu y sinh.

Luận án đã tiếp cận và giải quyết một vấn đề mang tính ứng dụng cao là chế tạo và đánh giá các hệ vật liệu nano tích hợp vừa có khả năng tăng tương phản cho MRI (dựa trên ion Gd^{3+}) vừa cho CT (dựa trên nguyên tố Bi có số Z cao), đồng thời đảm bảo tính ổn định và tương thích sinh học. Hướng nghiên cứu này phù hợp với xu thế phát triển các vật liệu y sinh tiên tiến, góp phần mở ra tiềm năng ứng dụng thực tiễn cho các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh đa phương thức.

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.

Luận án không trùng lặp với các luận án hay công trình khoa học khác đã công bố trong và ngoài nước.

NCS đã trích dẫn 177 tài liệu tham khảo một cách trung thực, rõ ràng và có chọn lọc. Nhiều tài liệu được cập nhật từ các công trình trong và ngoài nước công bố trong 5 năm gần đây, phản ánh đầy đủ và kịp thời các kết quả nghiên cứu liên quan đến lĩnh vực của đề tài.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

Tên đề tài phản ánh chính xác và toàn diện nội dung nghiên cứu của luận án. Nội dung các chương được triển khai logic, bao quát đầy đủ các khía cạnh từ cơ sở lý thuyết, phương pháp thực nghiệm đến kết quả ứng dụng, hoàn toàn phù hợp với chuyên ngành Hóa vô cơ (mã số 9 44 01 13).

Các hệ vật liệu được nghiên cứu trong luận án gồm Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3 và Bi_2O_3/Gd_2O_3 đều là vật liệu vô cơ, có cấu trúc tinh thể đặc trưng và được tổng hợp, phân tích bằng các phương pháp phân tích hiện đại. Luận án tập trung vào việc chế tạo, khảo sát đặc trưng hình thái, cấu trúc, tính chất vật lý và hóa học, cũng như đánh giá khả năng ứng dụng của các hệ nano này làm tác nhân tương phản MRI/CT, thể hiện rõ định hướng nghiên cứu trong lĩnh vực hóa học vật liệu vô cơ ứng dụng y sinh.

Cấu trúc luận án gồm 5 chương được bố cục hợp lý:

- Chương 1 trình bày tổng quan về cơ sở lý thuyết của MRI và CT, nguyên lý hoạt động, đặc điểm của các chất tương phản và tiềm năng ứng dụng của vật liệu nano vô cơ.
- Chương 2 mô tả chi tiết quy trình tổng hợp, các phương pháp phân tích đặc trưng cấu trúc, tính chất, đánh giá độc tính, hiệu quả tương phản của vật liệu.
- Chương 3, 4 và 5 trình bày các kết quả nghiên cứu cụ thể đối với từng hệ vật liệu nano, làm rõ mối liên hệ giữa thành phần, cấu trúc và tính năng tăng tương phản, đồng thời khẳng định tính định hướng ứng dụng của đề tài.

Nhìn chung, tên đề tài, nội dung nghiên cứu và chuyên ngành Hóa vô cơ (9440113) hoàn toàn thống nhất và phù hợp với nhau, thể hiện rõ đặc trưng của lĩnh vực nghiên cứu vật liệu vô cơ chức năng định hướng ứng dụng y sinh.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.

Luận án sử dụng hệ thống phương pháp nghiên cứu hiện đại, phù hợp với mục tiêu và nội dung nghiên cứu. Các phương pháp tổng hợp vật liệu nano như phân hủy nhiệt và polyol được lựa chọn hợp lý, cho phép kiểm soát tốt kích thước, hình thái và độ phân tán của hạt nano, đảm bảo tính tái lập của quá trình chế tạo.

Các kỹ thuật đặc trưng cấu trúc, hình thái và tính chất vật lý của vật liệu như TEM, XRD, VSM, XPS, FTIR, DLS… được sử dụng đầy đủ và phù hợp, cung cấp thông tin toàn diện về đặc điểm cấu trúc, thành phần và tính chất của các hệ vật liệu chế tạo. Số liệu thực nghiệm được trình bày rõ ràng, xử lý cẩn thận và có độ tin cậy cao.

Đặc biệt, việc đánh giá khả năng tăng tương phản được thực hiện một cách hệ thống từ *in vitro* đến *in vivo* trên mô hình động vật, phản ánh tính ứng dụng và độ chính xác của các kết quả thu được. Nhìn chung, các phương pháp nghiên cứu trong luận án vừa hiện đại, phù hợp, vừa đảm bảo độ tin cậy khoa học cao, góp phần khẳng định giá trị và tính thuyết phục của các kết luận nghiên cứu.

5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả; những đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành; đóng góp mới phục vụ cho sản xuất, kinh tế, quốc phòng, xã hội và đời sống; ý nghĩa khoa học, giá trị và độ tin cậy của những kết quả đó.

Luận án đã có những đóng góp mới, có giá trị khoa học và thực tiễn rõ rệt trong lĩnh vực Hóa vô cơ và vật liệu y sinh. Lần đầu tiên tại Việt Nam, nghiên cứu đã chế tạo và khảo sát một cách hệ thống ba hệ chất lỏng nano tổ hợp đa chức năng gồm Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3 và Bi_2O_3/Gd_2O_3, với khả năng kiểm soát tốt kích thước, hình thái và tính chất bề mặt, hướng đến ứng dụng làm tác nhân tương phản cho MRI, CT và chẩn đoán hình ảnh đa phương thức MRI/CT.

Luận án đã xây dựng quy trình tổng hợp tối ưu cho các hệ nano với kích thước siêu nhỏ, độ ổn định cao và hiệu quả tăng cường tương phản vượt trội so với một số chất thương mại hiện có. Các kết quả *in vivo* trên mô hình động vật chứng minh rõ ràng tính hiệu quả

và tiềm năng ứng dụng của các hệ vật liệu, đặc biệt là hệ Fe_3O_4/Gd_2O_3 cho tương phản kép T_1–T_2 MRI và hệ Bi_2O_3/Gd_2O_3 cho chẩn đoán kết hợp MRI/CT.

Những kết quả này góp phần bổ sung cơ sở khoa học cho phát triển vật liệu nano vô cơ định hướng y sinh, mở ra triển vọng ứng dụng trong chẩn đoán hình ảnh an toàn, hiệu quả và đa mô thức, qua đó có ý nghĩa thiết thực đối với nghiên cứu khoa học, y học chẩn đoán và công nghệ vật liệu tiên tiến.

6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án.

Ưu điểm: Luận án có nội dung khoa học phong phú, kết quả nghiên cứu được thực hiện cẩn trọng và có độ tin cậy cao, là cơ sở khoa học cho các hướng nghiên cứu tiếp theo về hệ chất lỏng nano ứng dụng làm chất tương phản MRI T_1, T_2 và CT, đặc biệt là các hệ vật liệu đa chức năng có khả năng tăng tương phản đồng thời trên hai phương thức MRI/CT trong cùng một cấu trúc nano. Bố cục luận án được xây dựng hợp lý, các phần nội dung có tính liên kết logic và phù hợp với mục tiêu nghiên cứu. Hình thức trình bày rõ ràng, mạch lạc và có chất lượng tốt.

Tuy nhiên, luận án còn một số lỗi chính tả, in ấn, văn phong, rà soát lại một số thuật ngữ khoa học cho chính xác và trình bày nhất quán: ví dụ, Oleylamine được ký hiệu là OLA hay OM (trang 91), cần trình bày thống nhất trong toàn bộ luận án.

7. Nội dung của luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu Hội nghị Khoa học nào và giá trị của các công trình đã công bố.

NCS đã có 03 công bố quốc tế thuộc danh mục SCIE, trong đó 02 bài là tác giả chính, đăng trên các tạp chí uy tín gồm *Materials Advances* (Q1, IF = 5.2), *Nanoscale Advances* (Q1, IF = 4.6) và *Chemistry Open* (Q2, IF = 2.3). Ngoài ra, NCS còn có 02 bài báo đăng trên tạp chí thuộc danh mục Scopus (*Vietnam Journal of Science and Technology*) và 02 đơn đăng ký sáng chế đã được chấp nhận đơn.

Các công trình công bố và sáng chế trên phản ánh đầy đủ nội dung trọng tâm cũng như những kết quả mới, có giá trị khoa học của luận án, đáp ứng yêu cầu về chất lượng và số lượng của một luận án tiến sĩ chuyên ngành Hóa vô cơ. Nội dung các công bố hoàn toàn phù hợp với hướng nghiên cứu của đề tài, thể hiện năng lực nghiên cứu tốt và mức độ đóng góp đáng ghi nhận của NCS trong lĩnh vực vật liệu vô cơ ứng dụng y sinh.

8. Kết luận

Luận án và bản tóm tắt luận án đáp ứng đầy đủ các yêu cầu về nội dung và hình thức theo quy định đối với luận án Tiến sĩ chuyên ngành Hóa vô cơ (mã số 9440113), phù hợp với Quy chế đào tạo trình độ tiến sĩ của Bộ Giáo dục và Đào tạo cũng như quy định hiện hành của Học viện Khoa học và Công nghệ. Trên cơ sở đó, đề nghị Cơ sở đào tạo xem xét cho phép NCS được bảo vệ luận án trước Hội đồng cấp Học viện.

Hà Nội, ngày 30 tháng 10 năm 2025

Người nhận xét

GS. TS. Vũ Đình Lãm

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

BẢN NHẬN XÉT PHẢN BIỆN LUẬN ÁN TIẾN SĨ

Họ và tên cán bộ phản biện: Nguyễn Hoàng Nam

Học hàm, học vị: PGS.TS.

Cơ quan công tác: Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN

Họ và tên nghiên cứu sinh: Lê Thị Thanh Tâm

Thầy hướng dẫn: PGS.TS. Lê Trọng Lư, GS.TS. Lê Anh Tuấn

Tên đề tài luận án: 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

Ý KIẾN NHẬN XÉT

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài?

Công nghệ nano có nhiều tiềm năng ứng dụng trong y sinh học, đặc biệt là trong các công nghệ chẩn đoán. Đề tài định hướng phát triển các hệ chất lỏng nano để ứng dụng làm tăng độ tương phản ảnh để tăng khả năng chẩn đoán của các phương pháp hiện đang được ứng dụng rộng rãi là MRI và CT, có ý nghĩa thực tiễn cao và mang tính thời sự.

2. Sự không trung lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trwung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo?

Tài liệu trong luận án được trích dẫn trung thực. Theo hiểu biết của người phản biện, nội dung luận án và các kết quả nghiên cứu không trùng lặp với các luận án đã bảo vệ trong và ngoài nước.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành?

Tên đề tài phù hợp với nội dung và nội dung phù hợp với chuyên ngành Hóa vô cơ, mã số 9440113.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu?

Các phương pháp nghiên cứu sử dụng trong luận án đã được sử dụng rộng rãi, có độ tin cậy cao.

5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả; những đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành; đóng góp mới phục vụ cho sản xuất, kinh tế, quốc phòng, xã hội và đời sống; ý nghĩa khoa học, giá trị và độ tin cậy của những kết quả đó.

Luận án tập trung nghiên cứu chế tạo các hệ chất lỏng nano có tính tương thích sinh học trên cơ sở các vật liệu Fe_3O_4, Gd_2O_3, Bi_2O_3, có khả năng sử dụng để làm tăng độ tương phản của ảnh MRI và CT. Luận án đã nghiên cứu chế tạo thành công 3 hệ chất lỏng nano đa chức năng phân tán tốt, có khả năng điều khiển tính chất hoạt động bề mặt định hướng ứng dụng làm các chất tăng cường độ tương phản trong chẩn đoán hình ảnh MRI và CT. Các hệ này có khả năng làm tăng độ tương phản trong MRI và CT riêng biệt vá có hệ có khả năng ứng dụng kết hợp trong cả hai phương pháp. Tiềm năng ứng dụng của các hệ này cũng được minh chứng thông qua các khảo sát *in vivo* trên động vật.

Các kết quả của luận án góp phần tiến tới làm chủ công nghệ chế tạo các hệ chất lỏng nano có khả năng ứng dụng cao, đặc biệt trong các ứng dụng chẩn đoán hình ảnh đang được sử dụng nhiều hiện nay. Các sản phẩm này được kỳ vọng sẽ giúp các chẩn đoán trở nên đáng tin cậy hơn và có thể sử dụng cho đồng thời nhiều chẩn đoán

6. *Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án.*

Phần tổng quan cần nêu rõ hơn về việc chọn lựa các chất nền của các hệ chất lỏng nano được nghiên cứu chế tạo cũng như cần nêu rõ hơn tại sao lại lựa chọn các chất hoạt động bề mặt khác nhau cho các hệ chất lỏng khác nhau chế tạo trong luận án.
Trong phần kết quả cần bổ sung thêm thảo luận để kết nối ba chương với các hệ vật liệu khác nhau với các chất hoạt động bề mặt khác nhau.
Luận án còn một số lỗi chế bản cần rà soát và chỉnh sửa.

7. *Nội dung của luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu Hội nghị Khoa học nào và giá trị của các công trình đã công bố (cấp công bố WoS (SSCI, SCI/E, ESCI ...), Scopus, quốc tế có phản biện, tạp chí trong nước được tính điểm theo Hội đồng Giáo sư nhà nước ... và xếp hạng SCIMAGO).*

Tác giả luận án đã công bố 7 công trình bao gồm 3 bài báo trong danh mục WoS, 2 bài báo trong danh mục Scopus (1 chấp nhận đăng) và 2 sở hữu trí tuệ (2 chấp nhận đơn hợp lệ). Nội dung của các công trình là các phần của nội dung luận án, các bài báo có chất lượng tốt.

8. *Kết luận chung*:

- Luận án đáp ứng các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành.
- Bản tóm tắt luận án phản ảnh trung thành nội dung cơ bản của luận án.

Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

....., ngày ..... tháng ..... năm 20...

Người nhận xét

Nguyễn Hoàng Nam

BẢN NHẬN XÉT/ PHẢN BIỆN LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Họ và tên người nhận xét/phản biện luận án: Trần Đăng Thành

Học hàm, học vị: PGS. TS.

Cơ quan công tác: Viện Khoa học vật liệu

Họ và tên nghiên cứu sinh: Lê Thị Thanh Tâm

Thầy hướng dẫn: PGS. TS. Lê Trọng Lư

GS. TS. Lê Anh Tuấn

Tên đề tài luận án: 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

Ngành: Hóa vô cơ Mã số: 9 44 01 13

Nội dung nhận xét:

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài:

Nhu cầu phát hiện sớm, chẩn đoán chính xác và hỗ trợ theo dõi các bệnh lý, đặc biệt là ung thư, ngày càng trở nên cấp thiết nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và tiên lượng cho người bệnh. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh hiện đại như chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) và chụp cắt lớp vi tính (CT) được xem là hai trong số các công cụ hữu ích, hiện đại và không thể thay thế. Trong đó, việc sử dụng chất tương phản nhằm nâng cao độ chính xác và hiệu quả chẩn đoán của các kỹ thuật này. 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. Do vậy, việc triển khai nghiên cứu 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*" là rất cần thiết và có tính thời sự cao. Đề tài không chỉ mang ý nghĩa khoa học mà còn có tính thực tiễn lớn. Các kết quả của đề tài sẽ góp phần hoàn thiện các quy trình công nghệ chế tạo vật liệu. Cho phép chủ động điều chỉnh tính chất tương thích sinh học và đặc tính hình ảnh phù hợp với từng ứng dụng đồng thời 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. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.

- Đề tài nghiên cứu của luận án là mới, không trùng lặp với các công trình, luận văn, luận án đã công bố trước đây.

- Các nội dung tham khảo từ các nguồn tài liệu khác đã được tác giả luận án trích dẫn trung thực, rõ ràng và đầy đủ.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

Nội dung nghiên cứu đã trình bày trong luận án phù hợp với tên đề tài và phù hợp với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.

Luận án sử dụng các phương pháp nghiên cứu hiện đại. Các kỹ thuật thực nghiệm và đo đặc trưng của vật liệu được thực hiện trên các trang thiết bị và có độ tin cậy cao.

5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả; những đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành; đóng góp mới phục vụ cho sản xuất, kinh tế, quốc phòng, xã hội và đời sống; ý nghĩa khoa học, giá trị và độ tin cậy của những kết quả đó.

- Xây dựng được quy trình tổng hợp ổn định và kiểm soát tốt các thông số cơ bản gồm kích thước, hình thái, tính chất bề mặt cho phép chế tạo thành công ba hệ chất lỏng nano tổ hợp tiên tiến, đa chức năng (Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3) với các đặc tính ưu việt vượt trội so với một số chất tương phản thương mại hiện có.

- 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 Fe_3O_4/Gd_2O_3 cho tác nhân tương phản kép MRI T_1-T_2 và Bi_2O_3/Gd_2O_3 cho chẩn đoán hình ảnh kết hợp MRI/CT.

6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án.

- Luận án được trình bày đẹp, rõ ràng và ít lỗi.

- Kết cấu luận án hợp lý, logic với các kết quả nghiên cứu phong phú và xác thực.

- Các kết quả thu được từ thực nghiệm đã được phân tích đa chiều và so sánh với các tài liệu đã công bố trước đó.

- Luận án còn tồn tại một số lỗi nhỏ về trình bày nên được chỉnh sửa để luận án được hoàn thiện hơn:

+ Các chương trình bày kết quả nghiên cứu của luận án nên có phần kết luận thay vì để là tóm tắt chương như hiện tại.

+ Các ký hiệu toán học cần được viết nghiêng để thống nhất với cách viết trong các biểu thức; có sự trùng lặp khi sử dụng một vài ký hiệu.

+ Không nên sử dụng chú thích cụm từ viết tắt trong các đề mục.

+ Chú thích của Hình 1.2 chưa thật sự rõ ràng, nên có chú thích đối với từng hình nhỏ bên trong.

+ Các giản đồ nhiễu xạ tia X sẽ có tính thuyết phục hơn khi chúng được nhận diện bằng các bộ chỉ số Miller tương ứng với từng pha vật liệu.

+ Không nên lấy giá trị đến hai chữ số trong phần thập phân đối với kích thước tinh thể ở đơn vị nm. Đồng thời nên xem xét đến giới hạn phát hiện của phương pháp nhiễu xạ tia X trong việc sử dụng số liệu nhiễu xạ tia X để tính kích thước tinh thể.

7. Nội dung của luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu Hội nghị Khoa học nào và giá trị của các công trình đã công bố (*cấp công bố WoS (SSCI, SCI/E, ESCI ...), Scopus, quốc tế có phản biện, tạp chí trong nước được tính điểm theo Hội đồng Giáo sư nhà nước ... và xếp hạng SCIMAGO*).

- Tác giả chính của 02 bài báo SCIE đăng trên các tạp chí Materials Advances, 2025, 6, 1319. (Q1, IF 5.2); Nanoscale Advances, 2025. 7, 4183. (Q1, IF 4.7); 02 bài báo Scopus (01 bài đã đăng và 01 bài chấp nhận đăng) đăng trên tạp chí Vietnam journal of Science and Technology.

- Đồng tác giả của 01 bài báo SCIE đăng trên tạp chí ChemistryOpen, 2025, e202500166. (Q2, IF 2.3) và 02 sáng chế được chấp nhận đơn hợp lệ.

8. Kết luận chung:

- Bản luận án đáp ứng được các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành.
- Bản tóm tắt luận án phản ảnh trung thành nội dung cơ bản của luận án.
- Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

Hà Nội, Ngày 31 tháng 10 năm 2025

Người nhận xét

PGS.TS. Trần Đăng Thành

BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SỸ

Người nhận xét luận án: Phạm Thị Năm.

Học hàm, học vị: Tiến sĩ

Cơ quan công tác của người nhận xét: Viện Khoa học vật liệu, VAST.

Họ và tên nghiên cứu sinh: Lê Thị Thanh Tâm

Thầy hướng dẫn: PGS.TS. Lê Trọng Lư; GS.TS. Lê Anh Tuấn

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 chuẩn đoán hình ảnh MRI và CT.

Ngành: Hoá Vô cơ Mã số: 9.44.01.13

Nội dung nhận xét

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của Đề tài Luận án.

Đề tài luận án của NCS. Lê Thị Thanh Tâm đã phát triển thành công hệ chất lỏng nano trên cơ sở Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3 được bọc các polyme tương thích sinh học như PMAO, PAA và PEI để làm tăng độ tương phản tín hiệu giữa các mô cho kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh MRI và CT. Luận án nhằm khắc phục các nhược điểm của chất tương phản hiện nay (thời gian lưu thông ngắn, độ nhạy chưa cao) là cấp thiết trong lĩnh vực y học chuẩn đoán hình ảnh, có ý nghĩa về phương diện học thuật cũng như ứng dụng thực tiễn. Cách đặt vấn đề và giải quyết vấn đề của luận án đáp ứng yêu cầu của một đề tài luận án tiến sĩ.

2. Sự không trùng lặp của đê tài nghiên cứu so với các công trình, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo

Các kết quả tra cứu thông tin khoa học ở thời điểm hiện tại cho thấy các kết quả trong Luận án không có sự trùng lặp so với các đồ án, luận văn hay luận án khác ở trong và ngoài nước. Các thông tin tham khảo được trích dẫn trung thực, đầy đủ, rõ ràng.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành

Nội dung của Luận án hoàn toàn phù hợp với tiêu đề, chuyên ngành Hóa vô cơ và mã số của chuyên ngành 9440113.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu

Luận án sử dụng các phương pháp tổng hợp vật liệu nano hiệu quả (phân hủy nhiệt, polyol) và kỹ thuật nghiên cứu hiện đại như phổ UV-Vis, XRD, TGA, FTIR, SEM, HRTEM, DLS, XPS... Đặc biệt phương pháp đánh giá độc tính tế bào, đánh giá khả năng tăng độ tương phản MRI, CT. Đây là các phương pháp hiện đại, đảm bảo độ chính xác và tin cậy của kết quả luận án.

5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả

Luận án đã tổng hợp thành công ba loại hệ hạt nano:

- Hệ Fe_3O_4/Gd_2O_3@PMAO: hạt nano từ phủ PMAO, kích thước khoảng 10 nm, có khả năng phân tán tốt, độc tính thấp, tăng tương phản kép T1-T2 cho kỹ thuật MRI.

- Hệ Bi/Bi_2O_3@PAA: hạt nano kích thước nhỏ khoảng 3 nm, có độ ổn định cao trong môi trường sinh lý, có khả năng suy giảm tia X vượt trội, là tác nhân tương phản cho kỹ thuật CT.

- Hệ Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI: hạt nano kích thước khoảng 5,8 nm, đa chức năng, ứng dụng làm chất tương phản đa phương thức cho cả MRI và CT. Hệ này cho giá trị r1 và hiệu suất cản quang tia X cao, độc tính tế bào thấp.

Cả 03 hệ vật liệu có tính thương thích sinh học, độ ổn định và đã được đánh giá độc tính *in vitro* cho thấy độ an toàn cao ở nồng độ nghiên cứu.

6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của Luận án

Luận án được trình bày cẩn thận, đẹp, có nội dung khoa học. Các kết quả nghiên cứu được phân tích, đánh giá hiện đại, có độ tin cậy và những kết luận phù hợp với cách đặt vấn đề. Tuy vậy, để hoàn chỉnh Luận án, tác giả cần chỉnh sửa theo một số góp ý trao đổi dưới đây:

+ Chỉnh sửa một số lỗi chính tả, đánh máy, một số lỗi dùng từ chưa chuẩn xác (hệ sinh hàn, không phải thiết bị sinh hàn).

+ Thống nhất viết tên hoá chất (ví dụ, liên quan hợp chất Na: natri hydroxit, nitrosonium tetrafluoroborat), hiện nay thống nhất viết tên hoá chất theo IUPAC.

+ Bổ sung điều kiện tỉ lệ mol Gd^{3+}/Fe^{3+}= 1,5/8,5 vào điều kiện tổng hợp trang 40 của Chương 2, vì kết quả mục 3.2 chương 3 có.

+ Xem lại bình luận về kết quả tỉ lệ Gd/Fe của bảng 3.2 trang 65 (tỷ lệ mol Gd/Fe giảm dần khi nồng độ Gd^{3+} tăng?). Chưa có biện luận vì sao lựa chọn mẫu hạt nano GFO-7/3 cho các nghiên cứu sâu hơn.

Câu hỏi:

1. Cấu trúc vật liệu có ảnh hưởng như thế nào đến khả năng tăng tương phản trong kỹ thuật chuẩn đoán hình ảnh?

2. Độ từ hóa Ms có ảnh hưởng như thế nào đến tính chất của vật liệu ứng dụng trong chẩn đoán hình ảnh?

7. Nội dung Luận án đã được công bố trên tạp chí, Kỷ yếu Hội nghị khoa học nào và giá trị khoa học của các công trình đã công bố

Nghiên cứu sinh đã công bố/chấp nhận đăng được 5 công trình khoa học liên quan đến nội dung luận án trên các tạp chí chuyên ngành có chất lượng cao với 3 công trình trên tạp chí SCIE và 02 công trình đăng trên tạp chí Scopus. Ngoài ra có 02 đơn sáng chế được chấp nhận hợp lệ. Các công trình khoa học rất có giá trị trong lĩnh vực nghiên cứu có liên quan tới nội dung luận án của nghiên cứu sinh

8. Kết luận chung

Luận án của NCS. Lê Thị Thanh Tâmđáp ứng tốt các yêu cầu của Luận án tiến sĩ chuyên ngành Hóa Vô cơ.

Bản Tóm tắt Luận án phản ánh trung thực những nội dung cơ bản của Luận án.

Luận án của NCS. Lê Thị Thanh Tâmcó thể đưa ra bảo vệ ở cấp Học viện để nhận học vị Tiến sĩ.

Hà Nội, ngày 30 tháng 10 năm 2025

Người nhận xét

TS. Phạm Thị Năm

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

----------*o0o*----------

BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Họ và tên người nhận xét luận án: Lê Thị Hồng Hải

Học hàm, học vị: PGS.TS

Cơ quan công tác: Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

Họ và tên nghiên cứu sinh: Lê Thị Thanh Tâm

Thầy hướng dẫn: PGS.TS Lê Trọng Lư-Viện Khoa học Vật liệu

GS.TS Lê Anh Tuấn- Trường ĐH Phenikaa

Tên đề tài luận án: 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

Ngành: Hóa vô cơ Mã số: 9440113

Nội dung nhận xét:

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài:

Hiện nay, nhu cầu chuẩn đoán phát hiện sớm các bệnh lý đang ngày càng cấp thiết. Trong số đó, chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) và chụp cắt lớp vi tính (CT) là một trong những kĩ thuật chuẩn đoán hình ảnh hiện đại, cho phép thu được hình ảnh bên trong cơ thể với độ phân giải cao mà không cần can thiệp xâm lấn. Nhu cầu bệnh nhân cần chụp cộng hưởng từ hạt nhân và chụp cắt lớp vi tính ở các bệnh viện ngày càng gia tăng. Một trong vấn đề còn tồn tại của hai phương pháp này là cần tăng sự tương phản để thấy rõ hơn sự khác biệt về tín hiệu giữa các mô trong hình ảnh thu được giúp hình ảnh rõ nét, tăng hiệu quả chuẩn đoán và điều trị. Với phương pháp chụp ảnh MRI, chất tương phản đang được sử dụng là phức chất của Gd(III), có từ độ thấp nên dể có được hình ảnh rõ nét cần sử dụng lượng lớn phức chất này lằm tăng chi phí, đồng thời có thể tạo ra các tác dụng phụ không mong muốn. Còn trong phương pháp chụp cắt lớp vi tính để tăng chất lượng hình ảnh cũng cần sử dụng các chất cản quangg là phức chất của iot gây ra tác dụng phụ…Vì vậy việc nghiên cứu tìm được hợp chất mới thay thế, khắc phục dược các hạn chế của các hợp chất tương phản đang sử dụng là cần thiết. Đề tài nghiên cứu, thiết kế, chế tạo các hệ chất lỏng nano mới có tiềm năng ứng dụng làm chất tương phản. Thông qua việc điều chỉnh kích thước và thành phần có thể điều chỉnh được khả năng tương thích sinh học và đặc tính hình ảnh phù hợp với từng ứng dụng. Đề tài không những có ý nghĩa khoa học mà còn thiết thực, có ý nghĩa thực tiễn cao.

2. Đề tài luận án không trùng lặp với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước;

Tài liệu tham khảo: luận án tham khảo và trích dẫn một số lượng khá lớn 177 tài liệu, trong đó đa số là tài liệu tiếng Anh, cập nhật đến năm 2024. Các tài liệu được trích dẫn trung thực, rõ ràng và đầy đủ.

3. Tên đề tài luận án phù hợp với nội dung luận án, nội dung luận án phù hợp với chuyên ngành và mã số chuyên ngành

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.

Luận án đã tổng hợp các hệ chất lỏng nano tương thích sinh học trên cơ sở các vật liệu oxit nano Fe_3O_4, Gd_2O_3 và Bi_2O_3. Các hệ vật liệu được tổng hợp bằng phương pháp phân hủy nhiệt trong dung môi octadencen/dibenxyl ete, sau đó biến tính bề mặt bằng polyme PMAO/PAA giúp hạt nano phân tán ổn định trong môi trường nước. Với hệ Bi2O3/Gd2O3 được tổng hợp bảng phương pháp polyol với sự có mặt của PEI. Các vật liệu sau khi tổng hợp được nghiên cứu đặc trưng bằng các phương pháp nhiễu xạ tia X, tán xạ năng lượng tia X, chụp hiển vi điện tử TEM, SEM, phân tích phổ quang điện tử tia X (XPS), đo từ kế mẫu rung, phổ hấp thụ UV-Vis, phổ hấp thụ hồng ngoại, phân tích nhiệt, tán xạ ánh sáng động, quang phổ khối plasma cảm ứng (ICP-MS). Đây đều là các phương pháp hiện đại được sử dụng trong các nghiên cứu về vật liệu nano. Hệ chất lỏng nano được đanh giá độc tính trên các dòng tế bào Vero và Hep-G2 bằng phương pháp MTT; đánh giá khả năng tăng độ tương phản hình ảnh MRI và CT. Các phép đo, chụp ảnh MRI và CT in vitro và in vivo của mẫu chất tương phản được thực hiện trên các máy do hiện đại, kết quả thu được là đáng tin cậy.

5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả; những đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành; đóng góp mới phục vụ cho sản xuất, kinh tế, quốc phòng, xã hội và đời sống; ý nghĩa khoa học, giá trị và độ tin cậy của những kết quả đó.

- Luận án đã tổng hợp thành công 3 hệ chất lỏng nano đa chức năng, tổ hợp giữa các oxit Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3. Các vật liệu tổng hợp đều có kích thước siêu nhỏ 3-10nm, đều được biến tính bề mặt bằng các polyme thích hợp giúp vật liệu phân tán tốt trong nước, ổn định, độ an toàn sinh học cao. Kết quả thử in vivo trên động vật đã cho thấy tiềm năng ứng dụng của các hệ nano đa chức năng. Đối với hệ vật liệu Fe_3O_4/Gd_2O_3, kết quả thử chụp ảnh MRI in vivo trên thỏ đã cho thấy tín hiệu tăng rõ rệt tại gan ở cả ảnh T1W và T2W. Đối với hệ Bi/Bi_2O_3 kết quả chụp CT in vivo trên chuột cũng cho thấy khả năng phát hiện và định vụ khối u của hệ hạt này còn cao hơn các tác nhân chứa iot thương mại. Đối với hệ Bi_2O_3/Gd_2O_3 có cả hai ưu điểm: có khả năng hồi phục T1 mạnh từ Gd, và hiệu suất hấp thụ tia X cao từ Bi có tiềm năng ứng dụng trong cả MRI và CT. Các kết quả nghiên cứu cho thấy các hệ nano tổng hợp được có tiềm năng ứng dụng làm các chất tăng

cường tương phản, vượt trội hơn so với một số sản phẩm thương mại hiện có, giúp chuẩn đoán hình ảnh an toàn, rõ nét hơn.

6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án.

Luận án có khối lượng nghiên cứu lớn. Bố cục hợp lý.

Kết quả nghiên cứu không những có ý nghĩa khoa học mà còn có tính thực tiễn cao.

Các bàn luận, phân tích trong luận án logic, hợp lý.

Tuy nhiên phần mở đầu nên bổ sung thêm về một số chất lỏng nano (nanofluids) đang được nghiên cứu cho MRI, CT hiện nay, những vấn đề còn cần giải quyết để làm cơ sở cho việc lựa chọn hệ vật liệu của luận án.

Kết quả nghiên cứu các tính chất của hệ vật liệu tổng hợp được cũng đã được tác giả so sánh với nhiều công trình đã công bố, phần này có thể trình bày thành bảng so sánh để thấy được tính chất vượt trội của hệ vật liệu tổng hợp được so với các nghiên cứu trước.

7. Nội dung của luận án được công bố trên 5 bài báo khoa học uy tín trong nước và quốc tế, trong đó có 2 bài Q1 trên tạp chí Materials Advances và Nanoscale Advances, 1 bài có liên quan đến vật liệu Fe_3O_4@Au đăng trên ChemistryOpen (Q2), 2 bài còn lại trên Vietnam journal of Science and Technology (Q4). Nội dung của luận án còn được đăng ký 2 sáng chế và đã được chấp nhận đơn hợp lệ. Nội dung các bài báo có liên quan đến nội dung luận án.

8. Kết luận chung:

-Nội dung và hình thức của luận án đáp ứng đầy đủ các yêu cầu của một luận án tiến sĩ chuyên ngành Hóa vô cơ.

- Bản tóm tắt luận án phản ảnh trung thành nội dung cơ bản của luận án.
- Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

Hà Nội, ngày 30 tháng 10 năm 2025

Người nhận xét

PGS.TS Lê Thị Hồng Hải

(Mẫu 8-HV-Mẫu nhận xét luận án)

BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Họ và tên người viết nhận xét luận án: Hà Phương Thư
Học hàm, học vị: PGS.TS.
Cơ quan công tác: Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Họ và tên nghiên cứu sinh: Lê Thị Thanh Tâm
Thầy hướng dẫn: PGS.TS. Lê Trọng Lư, GS.TS. Lê Anh Tuấn
Tên đề tài luận án: Nghiên cứu chế tạo một số hệ chất lỏng nano tương thích sinh học ứng dụng làm chất tăng độ tương phản cho các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh MRI và CT.
Ngành: Hóa vô cơ Mã số: 9440103
Nội dung nhận xét:

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài:

Đề tài luận án có tính thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn cao. Trong bối cảnh y học hiện đại, việc phát triển các tác nhân tương phản thế hệ mới cho chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt là các hệ đa phương thức (multimodal) như MRI/CT, là một hướng nghiên cứu cấp thiết. Luận án tập trung giải quyết những nhược điểm của các chất tương phản thương mại hiện hành như độc tính, độ nhạy chưa cao và thời gian lưu thông ngắn. Việc chế tạo thành công các hệ vật liệu nano tương thích sinh học, tích hợp đồng thời khả năng tăng tương phản cho cả MRI (dựa trên Gadolinium) và CT (dựa trên Bismuth), là một hướng đi mang tính đột phá, phù hợp với xu thế phát triển của khoa học vật liệu y sinh trên thế giới..

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.

Đề tài nghiên cứu của luận án không trùng lặp với các luận án, công trình đã công bố trong và ngoài nước. Tính mới và không trùng lặp được thể hiện rõ qua các công trình công bố trên những tạp chí quốc tế uy tín của nghiên cứu sinh. Luận án đã trích dẫn 175 tài liệu tham khảo được cập nhật, cho thấy sự tìm hiểu kỹ lưỡng và nghiêm túc của NCS. Việc trích dẫn được thực hiện một cách trung thực, rõ ràng, tuân thủ các quy định khoa học.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

Tên đề tài, nội dung nghiên cứu và các kết quả đạt được hoàn toàn phù hợp với chuyên ngành Hóa vô cơ, mã số 9440103. Luận án đã bám sát và giải quyết

được các mục tiêu và nội dung đã đề ra, từ việc tổng hợp, đặc trưng vật liệu nano đến các khảo sát ứng dụng trong chẩn đoán hình ảnh.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.

Luận án đã sử dụng một hệ thống các phương pháp nghiên cứu tiên tiến, hiện đại và có độ tin cậy cao. Các phương pháp tổng hợp vật liệu nano như phân hủy nhiệt, polyol được triển khai hiệu quả. Các phương pháp đặc trưng cấu trúc, hình thái và tính chất vật lý (TEM, XRD, XPS, DLS, VSM...) rất đầy đủ, cho phép phân tích toàn diện các vật liệu chế tạo được. Đặc biệt, việc đánh giá khả năng tăng tương phản được tiến hành bài bản từ khảo sát *in vitro* đến các thử nghiệm *in vivo* trên mô hình động vật, khẳng định tính xác thực và độ tin cậy của các kết quả thu được.

5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả; những đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành; đóng góp mới phục vụ cho sản xuất, kinh tế, quốc phòng, xã hội và đời sống. ý nghĩa khoa học, giá trị và độ tin cậy của những kết quả đó.

Luận án đã đạt được nhiều kết quả mới có giá trị khoa học cao và đóng góp quan trọng cho chuyên ngành.

- Đóng góp mới về mặt khoa học:

+) Lần đầu tiên tại Việt Nam, luận án đã nghiên cứu một cách hệ thống và chế tạo thành công ba hệ chất lỏng nano phức hợp, đa chức năng (Fe_3O_4/Gd_2O_3; Bi/Bi_2O_3; Bi_2O_3/Gd_2O_3) với khả năng kiểm soát tốt kích thước, hình thái và tính chất bề mặt, định hướng ứng dụng làm chất tương phản kép cho MRI/CT.

+) Tổng hợp thành công hệ hạt nano Fe_3O_4/Gd_2O_3@PMAO (~10 nm) có khả năng tăng tương phản kép T1-T2 cho MRI.

+) Chế tạo thành công hệ hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA kích thước siêu nhỏ (~3 nm) có hiệu suất cản quang tia X vượt trội cho kỹ thuật CT.

+) Phát triển thành công hệ hạt nano đa chức năng Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI (~5.8 nm) với giá trị độ hồi phục r_1 cao và hiệu suất cản quang tốt, ứng dụng làm tác nhân tương phản đa phương thức cho cả MRI và CT, đồng thời có độc tính tế bào thấp.

- Ý nghĩa thực tiễn: Các kết quả nghiên cứu mở ra tiềm năng phát triển các tác nhân chẩn đoán hình ảnh thế hệ mới, hiệu quả và an toàn hơn so với các sản phẩm thương mại, có khả năng ứng dụng trong lĩnh vực y tế tại Việt Nam..

6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án.

- Ưu điểm:

+) Luận án được trình bày khoa học, logic với bố cục hợp lý, văn phong rõ ràng, dễ hiểu. Hình thức luận án đẹp, với nhiều hình ảnh, phổ đồ chất lượng cao.

+) Khối lượng nghiên cứu rất lớn, thể hiện sự đầu tư nghiêm túc và năng lực nghiên cứu tốt của nghiên cứu sinh.

+) Các kết quả được phân tích và biện luận sâu sắc, có cơ sở khoa học vững chắc, cho thấy sự am hiểu của tác giả về lĩnh vực nghiên cứu..

- Nhược điểm:

+) Sơ đồ quy trình ở hình 2.2 (trang 41), hình 2.3 (trang 43), hình 2.4 (trang 44) nên chỉnh sửa sơ đồ khối của quy trình theo quy định của Bộ KHCN.

+) Hình 4.10 (trang 95) nên chú thích a, b và đặt lại tên hình cho chính xác.

+) Hình 5.7 (trang 114) thiếu chú thích hình b).

+) Hình 5.13 và chú thích tương ứng (trang 123) cần được việt hóa, thống nhất trong toàn luận án.

+) Luận án còn một số lỗi in ấn, trình bày, nên thống nhất về danh pháp.

7. Nội dung của luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu Hội nghị Khoa học nào và giá trị của các công trình đã công bố.

Kết quả của luận án đã được công bố trong 03 bài báo trên các tạp chí quốc tế uy tín thuộc danh mục SCIE, trong đó nghiên cứu sinh là tác giả đầu 02 bài, bao gồm: Materials Advances (Q1, IF = 5.2), Nanoscale Advances (Q1, IF = 4.7), và ChemistryOpen (Q2, IF = 2.3). Ngoài ra, tác giả còn có 01 bài báo Scopus, 01 bài báo trong nước và 02 đơn đăng ký sáng chế đã được chấp nhận hợp lệ. Số lượng và chất lượng các công bố khoa học này hoàn toàn đáp ứng và vượt yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ, khẳng định giá trị và tính mới của các kết quả nghiên cứu.

8. Kết luận chung:

- Luận án của nghiên cứu sinh Lê Thị Thanh Tâm có chất lượng tốt, đáp ứng đầy đủ các yêu cầu về nội dung và hình thức của một luận án tiến sĩ chuyên ngành Hóa vô cơ.
- Bản tóm tắt luận án phản ánh trung thực, đầy đủ các nội dung và kết quả chính của luận án.
- Luận án của nghiên cứu sinh Lê Thị Thanh Tâm có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

Hà Nội, ngày 27 tháng 10 năm 2025

Người viết nhận xét

(Ký và ghi rõ họ và tên)

PGS.TS. Hà Phương Thư

BẢN NHẬN XÉT/ PHẢN BIỆN LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Họ và tên người nhận xét/phản biện luận án: Nguyễn Xuân Ca
Học hàm, học vị: PGS TS
Cơ quan công tác: Trường Đại học Khoa học Thái Nguyên
Họ và tên nghiên cứu sinh: Lê Thị Thanh Tâm
Thầy hướng dẫn: PGS.TS. Lê Trọng Lư, GS.TS. Lê Anh Tuấn
Tên đề tài luận án: *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*
Ngành: Hoá vô cơ Mã số: 9440113

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài

Đề tài có tính thời sự và cần thiết cao, xuất phát từ nhu cầu cấp bách trong y học hiện đại về việc phát triển chất tương phản an toàn, hiệu năng cao cho kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh MRI và CT. Các chất tương phản truyền thống dựa trên phức Gd^{3+} hoặc I^- đã bộc lộ nhiều hạn chế như độc tính, thời gian lưu ngắn và khả năng hướng đích kém. Luận án tập trung vào hệ chất lỏng nano vô cơ tương thích sinh học, có khả năng điều chỉnh kích thước, bề mặt và tính từ – quang, qua đó nâng cao độ nhạy chẩn đoán và giảm độc tính. Đề tài có ý nghĩa khoa học liên ngành, kết nối giữa vật lý – hóa học vật liệu – y sinh học, đồng thời mang giá trị thực tiễn cao trong hướng ứng dụng nano y học tại Việt Nam.

2. Sự không trùng lặp; tính trung thực và trích dẫn tài liệu

Đề tài thể hiện hướng nghiên cứu mới mẻ tại Việt Nam, chưa có công trình công bố trong nước nào trước đó nghiên cứu các hệ chất lỏng nano Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3 và Bi_2O_3/Gd_2O_3 ứng dụng đồng thời cho MRI và CT. Phần tổng quan trích dẫn phong phú (trên 170 tài liệu), bao quát cả công trình trong nước và quốc tế; các nguồn được ghi rõ ràng, chuẩn xác, đúng quy cách khoa học. Không phát hiện dấu hiệu trùng lặp hay sao chép. Tác giả thể hiện tính trung thực và độc lập khoa học cao, dữ liệu được đo đạc, minh họa bằng hình ảnh, phổ và đồ thị chi tiết.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài – nội dung – chuyên ngành

Tên đề tài phản ánh đúng trọng tâm và toàn diện nội dung nghiên cứu: tập trung vào chế tạo, đặc trưng và ứng dụng của các hệ chất lỏng nano làm chất tương phản MRI/CT. Nội dung luận án thuộc lĩnh vực Hóa vô cơ, có định hướng rõ về vật liệu nano oxit kim

loại và cấu trúc lai từ – quang, hoàn toàn phù hợp với mã số chuyên ngành 9440113. Luận án đảm bảo tính thống nhất giữa tên gọi, phạm vi, mục tiêu và kết quả đạt được.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp

Các phương pháp tổng hợp vật liệu và khảo sát tính chất được lựa chọn hiện đại, phù hợp và có độ tin cậy cao: Tổng hợp: phương pháp polyol, heating-up, trao đổi phối tử, biến tính PMAO/PAA/PEI. Đặc trưng: TEM, HRTEM, XRD, XPS, FTIR, TGA, DLS, ICP–MS, VSM. Đánh giá sinh học: thử nghiệm độc tính in vitro (MTT) và chụp MRI/CT in vivo trên thỏ, chuột. Luận án thể hiện sự làm chủ tốt hệ thiết bị hiện đại, sử dụng đồng thời nhiều kỹ thuật phân tích tiên tiến, cho kết quả định lượng và định tính có độ tin cậy cao.

5. Kết quả và đóng góp mới

- Lần đầu tiên tại Việt Nam, luận án chế tạo thành công ba hệ chất lỏng nano tổ hợp Fe_3O_4/Gd_2O_3@PMAO, Bi/Bi_2O_3@PAA, Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI có độ ổn định cao, kích thước siêu nhỏ và tương thích sinh học tốt.
- Xây dựng quy trình tổng hợp có khả năng kiểm soát chính xác kích thước và bề mặt, mở đường cho chế tạo vật liệu MRI/CT trong nước.
- Chứng minh được hiệu quả tăng tương phản vượt trội (r_1, r_2 cao hơn chất thương mại; HU tăng đáng kể trên CT) và độ an toàn in vivo tốt.
- Đóng góp khoa học: mở rộng hiểu biết về cơ chế tương phản T_1–T_2 và MRI/CT kép trên hệ vật liệu lai oxit kim loại.
- Đóng góp thực tiễn: tạo tiền đề phát triển chế phẩm nano tương phản nội địa, giảm chi phí nhập khẩu, phục vụ nghiên cứu y sinh học và ứng dụng lâm sàng.

6. Ưu điểm và nhược điểm

Ưu điểm:

-Đề tài giải quyết một vấn đề thời sự trong y học hiện đại – phát triển chất tương phản MRI/CT thế hệ mới có độ an toàn và hiệu quả cao, phù hợp định hướng quốc gia về vật liệu nano và y sinh học.

-Lần đầu tiên tại Việt Nam chế tạo thành công ba hệ chất lỏng nano lai vô cơ – hữu cơ (Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3) ứng dụng cho MRI và CT. Các quy trình tổng hợp được thiết kế hợp lý, dễ mở rộng, cho vật liệu có tính ổn định và tương thích sinh học tốt.

-Tác giả sử dụng đồng thời nhiều kỹ thuật nghiên cứu tiên tiến, cho phép đặc trưng sâu về cấu trúc, hóa học và hoạt tính sinh học của vật liệu.

-Luận án chứng minh được mối quan hệ cấu trúc – tính chất – ứng dụng của vật liệu; xác lập được các thông số tương phản r_1, r_2, HU đáng tin cậy. Kết quả có thể chuyển giao cho các nhóm nghiên cứu y sinh trong nước.

-Bố cục logic, ngôn ngữ học thuật rõ ràng, hình vẽ và bảng biểu được chú thích đầy đủ, đảm bảo tính khoa học và thẩm mỹ.

Nhược điểm nhỏ:

-Phần đánh giá khả năng tăng độ tương phản MRI/CT mới dừng ở mức định tính; nên có sơ đồ minh họa cơ chế hoạt động hoặc mô hình mô phỏng để tăng sức thuyết phục.

-Phần tổng quan tài liệu còn thiếu một vài trích dẫn mới (2025) về xu hướng phát triển vật liệu tương phản kép MRI/CT.

-Một vài biểu đồ và ảnh TEM/HRTEM có thể được chú thích rõ hơn (phóng đại, thang đo, điều kiện đo) như 3.4c; 4.3b.

- Cỡ chữ trên các trục trong các hình nên thống nhất.

-Luận án có thể bổ sung định hướng ứng dụng lâm sàng và khả năng chuyển giao, nhằm làm rõ tầm tác động thực tiễn của nghiên cứu.

Những điểm yếu trên không làm giảm giá trị khoa học của luận án, chỉ là những khuyến nghị để hoàn thiện hơn. Luận án thể hiện năng lực nghiên cứu độc lập, sáng tạo, nghiêm túc và chuyên sâu của nghiên cứu sinh.

7. Công bố khoa học

Tác giả đã công bố nhiều công trình liên quan đến nội dung luận án, bao gồm: 03 bài trên tạp chí quốc tế thuộc danh mục SCIE (Q1/Q2), 02 bài trong tạp chí trong nước, 02 sáng chế (được chấp nhận đơn). Các công trình công bố thể hiện mức độ hội nhập quốc tế và giá trị học thuật cao, đủ điều kiện minh chứng cho kết quả mới của luận án.

8. Kết luận chung

Luận án đáp ứng đầy đủ yêu cầu của một luận án tiến sĩ chuyên ngành Hóa vô cơ. Bản tóm tắt phản ánh trung thực và đầy đủ các nội dung cơ bản của luận án. Các kết quả nghiên cứu có độ tin cậy, ý nghĩa khoa học và giá trị ứng dụng cao. Tác giả thể hiện năng lực nghiên cứu độc lập, sáng tạo và làm chủ công nghệ hiện đại. Đề nghị: Cho phép nghiên cứu sinh Lê Thị Thanh Tâm được bảo vệ luận án cấp Học viện để nhận học vị Tiến sĩ Khoa học Vật chất – chuyên ngành Hóa vô cơ.

Thái Nguyên, ngày 29 tháng 10 năm 2025

Người nhận xét

PGS.TS. Nguyễn Xuân Ca

(Mẫu 22-HV-Quyết nghị)

VIỆN HÀN LÂM
KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VN
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 21 tháng 11 năm 2025

QUYẾT NGHỊ CỦA HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Họ và tên NCS: Lê Thị Thanh Tâm

Tên đề tài luận án: "***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***"

Ngành: Hóa Vô cơ

Mã số: 9 44 01 13

Người hướng dẫn 1: PGS.TS. Lê Trọng Lư – Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Người hướng dẫn 2: GS.TS. Lê Anh Tuấn – Đại học Phenikaa.

Quyết nghị của Hội đồng phải nêu được các vấn đề theo trình tự sau:

- Kết quả bỏ phiếu đánh giá luận án của Hội đồng
  + Số phiếu phát ra: 07 phiếu
  + Số phiếu còn lại: 0 phiếu
  + Số phiếu tán thành: 07 phiếu
  + Số phiếu không tán thành: 0 phiếu

  Trong đó số phiếu xếp loại xuất sắc là: 07 phiếu
- Những kết luận khoa học cơ bản, những điểm mới, đóng góp mới của luận án
  + Luận án đã chế tạo thành công ba hệ chất lỏng nano tổ hợp tiên tiến, đa chức năng (Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3) với khả năng kiểm soát tốt kích thước, hình thái và tính chất bề mặt. Vật liệu tổng hợp được có các đặc tính ưu việt vượt trội so chất tương phản thương mại hiện có.
  + Luận án đã 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 Fe_3O_4/Gd_2O_3 cho tác nhân tương phản kép MRI T_1-T_2 và Bi_2O_3/Gd_2O_3 cho chẩn đoán hình ảnh kết hợp MRI/CT.
- Cơ sở khoa học, độ tin cậy của những luận điểm và những kết luận nêu trong luận án

  Luận án có cơ sở khoa học và độ tin cậy trong những luận điểm và những kết luận.
- Ý nghĩa về lý luận, thực tiễn và những đề nghị sử dụng các kết quả nghiên cứu của luận án

Luận án có nghĩa về lý luận, thực tiễn cao và đề nghị sử dụng các kết quả nghiên cứu của luận án làm tài liệu tham khảo cho các nghiên cứu tiếp theo.

- Những thiếu sót về nội dung và hình thức của luận án

  + Luận án còn một số lỗi chính tả, in ấn, một số hình vẽ, bảng biểu chưa thống nhất.

  + Luận án nghiên cứu chế tạo 3 loại vật liệu nano Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3. Tuy nhiên chưa có luận giải để thấy được mối liên hệ của các vật liệu này.

- Mức độ đáp ứng các yêu cầu của luận án

  Luận án đáp ứng yêu cầu cả về nội dung và hình thức đối với một luận án tiến sĩ.

- Những điểm cần bổ sung, sửa chữa (nếu có) trước khi nộp luận án cho Thư viện Quốc gia Việt Nam

  + Luận án cần chỉnh sửa lỗi chính tả, in ấn, thống nhất hình vẽ, bảng biểu.

  + Luận án cần bổ sung luận giải về việc sử dụng 3 loại hệ vật liệu nano khác nhau (Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3). Từ đó làm rõ mối tương quan, liên hệ của 3 loại vật liệu này.

- Kiến nghị của Hội đồng về việc công nhận trình độ và cấp bằng tiến sĩ cho nghiên cứu sinh

  Hội đồng đề nghị Học viện Khoa học và công nghệ công nhận trình độ và cấp bằng Tiến sĩ cho NCS Lê Thị Thanh Tâm sau khi NCS chỉnh sửa, hoàn thiện luận án theo các ý kiến của các thành viên hội đồng.

- Nghị quyết phải ghi rõ số thành viên Hội đồng nhất trí thông qua bằng biểu quyết công khai

  07/07 thành viên Hội đồng nhất trí thông qua Nghị quyết.

THƯ KÝ	CHỦ TỊCH
TS. Phạm Thị Năm	GS.TS. Vũ Đình Lãm

XÁC NHẬN CỦA
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC

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

Nguyễn Thị Trung

(Mẫu 21-HV-BB của HĐ cấp Học viện)

VIỆN HÀN LÂM
KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VN
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 21 tháng 11 năm 2025

BIÊN BẢN CỦA
HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Họ và tên NCS: Lê Thị Thanh Tâm
Tên đề tài luận án: "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"
Ngành: Hóa vô cơ
Mã số: 9 44 01 13
Người hướng dẫn 1: PGS.TS. Lê Trọng Lư – Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.
Người hướng dẫn 2: GS.TS. Lê Anh Tuấn – Đại học Phenikaa.
Đại biểu tham dự: GS.TS. Vũ Đình Lãm – Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Phần I:

1. Đại diện cơ sở đào tạo tuyên bố lý do, đọc quyết định của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc thành lập Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện và đề nghị Chủ tịch Hội đồng điều khiển phiên họp.
2. Chủ tịch Hội đồng công bố danh sách thành viên có mặt, thông qua chương trình buổi bảo vệ, đề nghị Thư ký thông báo các điều kiện chuẩn bị cho buổi bảo vệ và đọc lý lịch khoa học của NCS.
3. Thư ký thông báo các điều kiện cho buổi bảo vệ
   - Đã tập hợp đầy đủ 07 nhận xét luận án của 07 thành viên trong Hội đồng;
   - Đã có giấy xác nhận của các đồng tác giả cho phép NCS được sử dụng bài báo;
   - Luận án, thông tin tóm tắt về những đóng góp mới của luận án tiến sĩ được đăng trên trang web của Bộ GD & ĐT ngày 24/10/2025 và website Học viện KH&CN ngày 20/10/2025;
   - Tin về ngày bảo vệ đã được đăng trên trang web của Học viện KHCN ngày 03/11/2025;
   - Thư ký Hội đồng đọc tóm tắt LLKH và bảng điểm của NCS.

   NCS có đủ các điều kiện để bảo vệ luận án tiến sĩ cấp Học viện
4. Các thành viên hội đồng và những người tham dự nêu câu hỏi hoặc ý kiến thắc mắc (nếu có) về lý lịch khoa học và quá trình đào tạo của nghiên cứu sinh.
5. Nghiên cứu sinh trình bày nội dung luận án trong thời gian không quá 30 phút. Không được đọc bản tóm tắt luận án hoặc văn bản chuẩn bị trước.

6. Các phản biện đọc nhận xét và đặt câu hỏi

*** Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Hoàng Nam,** đọc bản nhận xét *(có văn bản kèm theo)*

- Công nghệ nano có nhiều tiềm năng ứng dụng trong y sinh học, đặc biệt trong công nghệ chuẩn đoán. Đề tài định hướng phát triển các hệ chất lỏng nano để ứng dụng làm tăng độ tương phản ảnh để tăng khả năng chuẩn đoán của các phương pháp hiện đang ứng dụng rộng rãi là MRI và CT, có ý nghĩa thực tiễn cao và mang tính thời sự.

Tài liệu trong luận án được trích dẫn trung thực. Nội dung và các kết quả nghiên cứu của luận án không trùng lặp với các luận án đã bảo vệ trong và ngoài nước.

Luận án có tên và nội dung phù hợp với chuyên ngành và mã số 9440113.

Các phương pháp nghiên cứu sử dụng trong luận án được sử dụng rộng rãi, có độ tin cậy cao.

Đóng góp mới luận án:

- Luận án tập trung nghiên cứu chế tạo các hệ chất lòng nano có tính tương thích sinh học trên cơ sở các vật liệu Fe_3O_4, Gd_2O_3, Bi_2O_3, có khả năng sử dụng để làm tăng độ tương phản của ảnh. Luận án đã nghiên cứu chế tạo thành công ba hệ chất lỏng nano đa chức năng phân tán tốt, có khả năng điều khiển tính chất hoạt động bề mặt, định hướng, ứng dụng làm các chất tăng cường độ tương phản trong chẩn đoán hình ảnh MRI và CT. Các hệ này có khả năng làm tăng độ tương phản trong MRI và CT riêng biệt và có hệ có khả năng ứng dụng kết hợp trong cả hai phương pháp. Tiềm năng ứng dụng của các hệ này cũng được minh chứng thông qua khảo sát *in vivo* trên động vật.

- Các kết quả của luận án góp phần tiến tới làm chủ công nghệ chế tạo các hệ chất lỏng nano có chứa khả năng ứng dụng cao, đặc biệt trong các ứng dụng chuẩn đoán hình ảnh đang được sử dụng nhiều hiện nay. Các sản phẩm này được kỳ vọng sẽ giúp các chẩn đoán trở nên đáng tin cậy hơn và có thể sử dụng cho đồng thời nhiều chẩn đoán

Góp ý và trao đổi:

- Phần tổng quan cần nêu rõ hơn về việc lựa chọn các chất nền của các hệ chất lỏng nano được nghiên cứu chế tạo, cũng như cần nêu rõ hơn tại sao lựa chọn các chất hoạt động bề mặt khác nhau cho các hệ chất lỏng khác nhau chế tạo trong luận án.

- Trong phần kết quả, cần bổ sung thêm thảo luận để kết nối ba chương với các hệ vật liệu khác nhau, với các chất hoạt động bề mặt khác nhau.

- Luận án còn một số lỗi chế bản cần rà soát và chỉnh sửa.

Đánh giá chung: Luận án đáp ứng yêu cầu đối với một luận án Tiến sĩ. Luận án có thể đưa ra bảo vệ tại Hội đồng cấp Học viện để NCS được nhận học vị Tiến sĩ sau khi chỉnh sửa theo góp ý của hội đồng.

*** Phản biện 2: PGS.TS. Trần Đăng Thành,** đọc bản nhận xét *(có văn bản kèm theo):*

Nhu cầu phát hiện sớm, chẩn đoán chính xác và hỗ trợ theo dõi các bệnh lý, đặc biệt là ung thư ngày càng trở nên cần thiết nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và tiên lượng cho người bệnh. Do đó, việc triển khai đề tài luận án của nghiên cứu sinh Lê Thị Thanh Tâm là rất cần thiết và có tính thời sự cao.

Đề tài nghiên cứu của luận án là mới, không trùng lặp với các công trình, luận án đã công bố trước đây. TLTK được trích dẫn trung thực, rõ ràng và đầy đủ.

Nội dung nghiên cứu đã trình bày trong luận án phù hợp với tên đề tài, chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

Luận án sử dụng các phương pháp nghiên cứu hiện đại, các kỹ thuật thực nghiệm và đo đặc trưng của vật liệu được thực hiện trên các thiết bị hiện đại và có độ tin nó cậy cao

Kết quả và đóng góp mới của luận án:

- Xây dựng được quy trình tổng hợp ổn định và kiểm soát tốt các thông số cơ bản gồm kích thước, hình thái, tính chất bề mặt cho phép chế tạo thành công ba hệ chất lỏng nano tổ hợp tiên tiến, đa chức năng (Fe_3O_4/Gd_2O_3; Bi/Bi_2O_3; Bi_2O_3/Gd_2O_3) với các đặc tính ưu việt vượt trội so với một số chất tương phản thương mại hiện có.

- 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 Fe_3O_4/Gd_2O_3 cho tác nhân tương phản kép MRI T1-T2 và Bi_2O_3/Gd_2O_3 cho chẩn đoán hình ảnh kết hợp MRI/CT.

Luận án trình bày đẹp, rõ ràng, kết cấu hợp lý, logic với kết quả nghiên cứu phong phú và xác thực. Kết quả thu đươc đã được phân tích đa chiều và so sánh với các tài liệu công bố trước đó.

Luận án có 5 công trình được đăng trên tạp chí chuyên ngành uy tín với 03 bài SCIE, 02 bài tạp chí trong nước có chỉ số scopus và 02 đơn sáng chế được chấp nhận đơn hợp lệ. Các bài báo có chất lượng, phản ánh nội dung chủ yếu của luận án.

Đồng ý cho NCS đưa luận án ra bảo vệ cấp Học viện để nhận học vị tiến sĩ.

Luận án còn tồn tại một số lỗi nhỏ về trình này nên được chỉnh sửa để luấn án được hoàn thiện hơn:

- Các chương trình bày kết quả nghiên cứu của luận án nên có phần kết luận thay vì để là tóm tắt chương như hiện tại.

- Các ký hiệu toán học cần được viết nghiêng để thống nhất với cách viết trong các biểu thức. Có sự trùng lặp khi sử dụng một vài ký hiệu.

- Không nên sử dụng chú thích cụm từ viết tắt trong các đề mục.

- Chú thích của hình 1.2 chưa thật rõ sự rõ ràng, nên có chú thích đối với từng hình nhỏ bên trong.

- Các giản đồ nhiễu xạ tia X sẽ có tính thuyết phục hơn khi chúng được nhận diện bằng các bộ chỉ số Miller tương ứng với từng pha vật liệu.

- Không nên lấy giá trị đến hai chữ số trong phần thập phân đối với các kích thước tinh thể ở đơn vị nm. Đồng thời, nên xem xét đến giới hạn phát hiện của phương pháp nhiễu xạ tia X trong việc sử dụng số liệu nhiễu xạ tia X để tính kích thước tinh thể.

7. NCS. Lê Thị Thanh Tâm - Tác giả luận án trả lời các câu hỏi của phản biện

NCS cảm ơn những nhận xét, góp ý của các phản biện và xin tiếp thu, chỉnh sửa, hoàn thiện luận án theo các nhận xét, góp ý của các thầy/cô.

NCS xin trả lời các câu hỏi của thầy/cô phản biện như sau:

- Định hướng ban đầu của luận án là tập trung vào nghiên cứu chế tạo các hệ hạt nano có kích thước dưới 10 nm trên cơ sở Fe_3O_4, Gd_2O_3 và Bi_2O_3, vì đây là những vật liệu đã được chứng minh có nhiều ưu thế trong MRI (Fe_3O_4, Gd_2O_3) và CT (Bi_2O_3 và Gd_2O_3). Trên cơ sở đó, ba hệ hạt nano gồm Fe_3O_4/Gd_2O_3 (kết hợp giữa lõi Fe_3O_4 siêu thuận từ và lớp Gd_2O_3 giàu ion Gd^{3+}, cho phép điều chỉnh đồng thời hai cơ chế tương phản MRI T_1 và T_2), Bi/Bi_2O_3 (khai thác nguyên tố Bi có số Z cao, hấp thụ tia X mạnh để tăng tương phản CT) và Bi_2O_3/Gd_2O_3 (tích hợp đồng thời Bi và Gd trong cùng cấu trúc nano, hướng tới tác nhân tương phản MRI/CT) đã được thiết kế và tổng hợp ban đầu bằng phương pháp phân hủy nhiệt. Tuy nhiên, đối với hệ Bi_2O_3/Gd_2O_3, phương pháp này cho kích thước hạt tương đối lớn, chưa đáp ứng yêu cầu. Do đó, phương pháp polyol được lựa chọn thay thế và cho kết quả phù hợp hơn, dẫn đến việc sử dụng hệ Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI trong luận án. Tuy thay đổi về phương pháp tổng hợp nhưng vẫn bám sát định hướng nền vật liệu Fe_3O_4, Gd_2O_3 và Bi_2O_3 như mục tiêu ban đầu của đề tài.

- NCS đã khảo sát song song ba loại chất bọc PMAO, PAA và PEI. Như trình bày trong luận án, cả ba polymer đều có tính tương thích sinh học tốt. Tuy nhiên, PMAO phù hợp nhất với phương pháp phân hủy nhiệt, trong khi PAA và PEI phù hợp cho phương pháp polyol. Khi áp dụng cho hệ Bi_2O_3/Gd_2O_3, chất bọc PEI cho kết quả tốt hơn và ổn định hơn so với PAA, do đó được lựa chọn cho hệ vật liệu này.

8. Các thành viên khác trong Hội đồng đưa ra ý kiến nhận xét và đặt câu hỏi

*** PGS.TS. Lê Thị Hồng Hải,** đọc bản nhận xét *(có văn bản kèm theo):*

Đề tài luận án có ý nghĩa khoa học và thực tiễn cao.

Luận án tham khảo và trích dẫn 177 tài liệu cập nhật đến 2024. Các tài liệu được trích dẫn trung thực, rõ ràng và đầy đủ.

Tên đề tài luận án phù hợp với nội dung luận án, nội dung luận án phù hợp với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

Luận án đã sử dụng các phương pháp tổng hợp và nghiên cứu, đánh giá tính chất vật liệu bằng các thiết bị và phương pháp hiện đại như SEM, TEM, ICP-MS, XPS, UV-Vis, TGS, FTIR... Do vậy, kết quả thu được là đáng tin cậy.

Luận án đã tổng hợp thành công ba hệ chất lỏng nano đa chức năng, tổ hợp giữa các oxit Fe_3O_4/Gd_2O_3; Bi/Bi_2O_3; Bi_2O_3/Gd_2O_3. Các vật liệu tổng hợp đều có kích thước siêu nhỏ từ 3-10 nm, đều được biến tính về mặt bằng các polymer thích hợp, giúp vật liệu phân tán tốt trong nước, ổn định, độ an toàn sinh học cao. Các kết quả thử nghiệm *in vivo* trên động vật đã cho thấy tiềm năng ứng dụng của các hệ nano đa chức năng, có tiềm năng ứng dụng làm chất tăng cường tương phản vượt trội so với một số sản phẩm thương mại hiện có, giúp chẩn đoán hình ảnh an toàn, rõ nét hơn.

Luận án có khối lượng nghiên cứu lớn, bố cục hợp lý. Kết quả nghiên cứu không những có ý nghĩa khoa học mà còn có tính thực tiễn cao. Các bàn luận phân tích trong luận án là logic, hợp lý.

Nội dung luận án được công bố trên 5 bài báo khoa học uy tín trong nước và quốc tế, trong đó có 2 bài Q, 1 bài Q2, hai bài trên tạp chí trong nước có chỉ số Scopus. Nội dung luận án còn đăng ký 2 sáng chế đã được chấp nhận đơn hợp lệ. Nội dung các bài báo có liên quan đến nội dung luận án.

Nội dung và hình thức của luận án đáp ứng đầy đủ yêu cầu một luận án tiến sĩ chuyên ngành Hóa vô cơ bản. Bản tóm tắt luận án phản ánh trung thành nội dung cơ bản của luận án. Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

Góp ý:

Phần mở đầu nên bổ sung thêm về một số chất lỏng nano (nanofluid) đang được nghiên cứu cho MRI, CT hiện nay, những vấn đề còn cần giải quyết để làm cơ sở cho việc lựa chọn hệ vật liệu của luận án.

Kết quả nghiên cứu các tính chất của hệ vật liệu tổng hợp được cũng đã được tác giả so sánh với nhiều công trình đã công bố. Phần này có thể trình bày thành bảng so sánh để thấy được tính chất vượt trội của hệ vật liệu tổng hợp được so với các kết quả nghiên cứu trước.

Câu hỏi:

- Phần tổng hợp vật liệu, mục tiêu tạo ra chất lỏng nano. NCS đã khống chế điều kiện tổng hợp như nào để có kích thước hạt mong muốn, độ đồng đều sản phẩm và khối lượng /1 mẻ là báo nhiêu gram mẫu?

- Khả năng đào thải của cơ thể sau khi dùng chất lỏng nano?

*** PGS.TS. Hà Phương Thư,** đọc bản nhận xét *(có văn bản kèm theo):*

Đề tài luận án có tính thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn cao. Trong bối cảnh y học hiện đại, việc phát triển các tác nhân tương phản thế hệ mới cho chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt là các hệ đa phương thức (multimodal) như MRI/CT, là một hướng nghiên cứu cấp thiết.

Luận án không trùng lặp so với hướng nghiên cứu trước đó. Luận án đã trích dẫn 175 tài liệu tham khảo được cập nhật. Việc trích dẫn được thực hiện một cách trung thực, rõ ràng, tuân thủ các quy định khoa học.

Nội dung nghiên cứu của luận án phù hợp với chuyên ngành Hóa vô cơ, mã số 9440113. Luận án đã bám sát và giải quyết được các mục tiêu và nội dung đã đề ra, từ việc tổng hợp, đặc trưng vật liệu nano đến các khảo sát ứng dụng trong chẩn đoán hình ảnh.

Luận án đã sử dụng các phương pháp tổng hợp vật liệu nano như phân hủy nhiệt, polyol được triển khai hiệu quả. Các phương pháp đặc trưng cấu trúc, hình thái và tính chất vật lý (TEM, XRD, XPS, DLS, VSM...) rất đầy đủ, cho phép phân tích toàn diện các vật liệu chế tạo được. Đặc biệt, việc đánh giá khả năng tăng tương phản được tiến hành bài bản từ khảo sát *in vitro* đến các thử nghiệm *in vivo* trên mô hình động vật, khẳng định tính xác thực và độ tin cậy của các kết quả thu được.

Luận án đóng góp mới về mặt khoa học:

+) Lần đầu tiên tại Việt Nam, luận án đã nghiên cứu một cách hệ thống và chế tạo thành công ba hệ chất lỏng nano phức hợp, đa chức năng (Fe_3O_4/Gd_2O_3; Bi/Bi_2O_3;

Bi_2O_3/Gd_2O_3) với khả năng kiểm soát tốt kích thước, hình thái và tính chất bề mặt, định hướng ứng dụng làm chất tương phản kép cho MRI/CT.

+) Tổng hợp thành công hệ hạt nano Fe_3O_4/Gd_2O_3@PMAO (~10 nm) có khả năng tăng tương phản kép T_1-T_2 cho MRI.

+) Chế tạo thành công hệ hạt nano Bi/Bi_2O_3@PAA kích thước siêu nhỏ (~3 nm) có hiệu suất cản quang tia X vượt trội cho kỹ thuật CT.

+) Phát triển thành công hệ hạt nano đa chức năng Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI (~5.8 nm) với giá trị độ hồi phục r_1 cao và hiệu suất cản quang tốt, ứng dụng làm tác nhân tương phản đa phương thức cho cả MRI và CT, đồng thời có độc tính tế bào thấp.

Các kết quả nghiên cứu mở ra tiềm năng phát triển các tác nhân chẩn đoán hình ảnh thế hệ mới, hiệu quả và an toàn hơn so với các sản phẩm thương mại, có khả năng ứng dụng trong lĩnh vực y tế tại Việt Nam.

- Ưu điểm:

+) Luận án được trình bày khoa học, logic với bố cục hợp lý, văn phong rõ ràng, dễ hiểu. Hình thức luận án đẹp, với nhiều hình ảnh, phổ đồ chất lượng cao.

+) Khối lượng nghiên cứu rất lớn, thể hiện sự đầu tư nghiêm túc và năng lực nghiên cứu tốt của nghiên cứu sinh.

+) Các kết quả được phân tích và biện luận sâu sắc, có cơ sở khoa học vững chắc, cho thấy sự am hiểu của tác giả về lĩnh vực nghiên cứu.

- Nhược điểm:

+) Sơ đồ quy trình ở hình 2.2 (trang 41), hình 2.3 (trang 43), hình 2.4 (trang 44) nên chỉnh sửa sơ đồ khối của quy trình theo quy định của Bộ KHCN.

+) Hình 4.10 (trang 95) nên chú thích a, b và đặt lại tên hình cho chính xác.

+) Hình 5.7 (trang 114) thiếu chú thích hình b).

+) Hình 5.13 và chú thích tương ứng (trang 123) cần được việt hóa, thống nhất trong toàn luận án.

+) Luận án còn một số lỗi in ấn, trình bày, nên thống nhất về danh pháp.

Kết quả của luận án đã được công bố trong 03 bài báo trên các tạp chí quốc tế uy tín thuộc danh mục SCIE, trong đó nghiên cứu sinh là tác giả đầu 02 bài, bao gồm: Materials Advances (Q1, IF = 5.2), Nanoscale Advances (Q1, IF = 4.7), và ChemistryOpen (Q2, IF = 2.3). Ngoài ra, tác giả còn có 01 bài báo Scopus, 01 bài báo trong nước và 02 đơn đăng ký sáng chế đã được chấp nhận hợp lệ. Các công trình có nội dung tốt phù hợp với hướng nghiên cứu của luận án.

Đồng ý để luận án đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận học vị Tiến sĩ.

*** PGS.TS. Nguyễn Xuân Ca, đọc bản nhận xét** *(có văn bản kèm theo):*

Đề tài có tính thời sự và cần thiết cao, xuất phát từ nhu cầu cấp bách trong y học hiện đại và sự phát triển chất tương phản an toàn, hiệu năng cho kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh MRI và CT. Các chất tương phản truyền thống dựa trên Gd^{3+} và I^- đã bộc lộ nhiều hạn chế như độc tính, thời gian lưu ngắn, khả năng hướng đích kém. Luận án tập trung vào hệ thống chất lỏng nano vô cơ tương thích sinh học, có khả năng điều chỉnh kích thước, bề mặt và

tính từ- quang, qua đó nâng cao độ nhạy chẩn đoán và giảm độc tính. Đề tài có ý khoa học liên ngành, kết nối giữa vật lý- hóa học vật liệu - y sinh học, đồng thời mang giá trị thực tiễn cao trong hướng ứng dụng nano y học tại Việt Nam.

Đề tài thể hiện hướng nghiên cứu mới mẻ tại Việt Nam, chưa có công trình công bố trong nước nào trước đó nghiên cứu các hệ chất lỏng nano Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3 và Bi_2O_3/Gd_2O_3 ứng dụng đồng thời cho MRI và CT

Tên đề tài phản ánh đúng trọng tâm và toàn diện nội dung nghiên cứu, hoàn toàn phù hợp với mã chuyên ngành 9440113. Luận án đảm bảo tính thống nhất giữa tên gọi, phạm vi, mục tiêu và kết quả đạt được.

Các phương pháp tổng hợp vật liệu và khảo sát tính chất được lựa chọn hiện đại, phù hợp và có độ tin cậy cao. Luận án thể hiện sự làm chủ tốt thiết bị hiện đại sử dụng, đồng thời nhiều kỹ thuật phân tích tiên tiến cho kết quả định lượng và định tính có độ tin cậy cao.

Luận án có các đóng góp mới:

- Lần đầu tiên tại Việt Nam, luận án chế tạo thành công ba hệ chất lỏng nano tổ hợp Fe_3O_4/Gd_2O_3@PMAO, Bi/Bi_2O_3@PAA và Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI có độ ổn định cao, kích thước siêu nhỏ và tương thích sinh học tốt

- Xây dựng quy trình tổng hợp có khả năng kiểm soát chính xác kích thước và bề mặt, mở đường cho chế tạo vật liệu MRI/CT trong nước.

- Chứng minh được hiệu quả tăng tương phản vượt trội (r1, r2 cao hơn chất thương mại; HU tăng đáng kể trên CT) và độ an toàn in vivo tốt.

- Đóng góp khoa học: mở rộng hiểu biết về cơ chế tương phản T1-T2 kép trên hệ vật liệu lai oxít kim loại.

- Đóng góp thực tiễn: tạo tiền đề phát triển chế phẩm nano tương phản nội địa, giảm chi phí nhập khẩu phục vụ nghiên cứu y sinh học và ứng dụng lâm sàng.

Luận án nó giải quyết một vấn đề thời sự trong y học hiện đại, phát triển chất tương phản MRI/CT thế hệ mới có độ an toàn và hiệu quả cao, phù hợp định hướng quốc gia về vật liệu nano và y sinh học.

Luận án đã công bố 03 bài báo trên tạp chí quốc tế thuộc danh mục SCIE, 02 bài trong tạp chí trong nước, hai sáng chế được chấp nhận đơn. Các công trình công bố thể hiện mức độ hội nhập quốc tế và giá trị học thuật cao, đủ điều kiện minh chứng cho kết quả mới của luận án.

Một số góp ý để luận án được hoàn thiện hơn:

- Phần đánh giá khả năng tăng độ tương phản MRI/CT mới chỉ mới dừng lại ở mức độ định tính, nên có sơ đồ minh họa cơ chế hoạt động hoặc mô hình mô phỏng để tăng sức thuyết phục.

- Phần tổng quan tài liệu còn thiếu, một vài trích dẫn mới (2025) về xu hướng phát triển vật liệu tương phản kép MRI/CT.

- Một vài biểu đồ và ảnh TEM/HRTEM có thể được chú tích rõ hơn (độ phóng đại, thang đo, điều kiện đo) như hình 3.4c; 4.3b.

- Cỡ chữ trên các trục trong các hình nên thống nhất.

- Luận án có thể bổ sung định hướng ứng dụng lâm sàng và khả năng chuyển giao, nhằm làm rõ tầm tác động thực tiễn của nghiên cứu.

Kết luận: Đồng ý để NCS được bảo vệ luận án trước Hội đồng chấm luận án cấp Học viện để nhận học vị Tiến sĩ.

*** GS.TS. Vũ Đình Lãm, đọc bản nhận xét** *(có văn bản kèm theo):*

Đề tài luận án có ý nghĩa khoa học và thực tiễn tốt.

Luận án không trùng lặp với các công trình, luận án đã công bố trong và ngoài nước. Các tài liệu tham khảo được trích dẫn đầy đủ, rõ ràng và trung thực.

Tên đề tài luận án phù hợp với nội dung luận án. Nội dung nghiên cứu của luận án phù hợp với chuyên ngành, mã số 9440113.

Luận án đã kết hợp sử dụng nhiều phương pháp nghiên cứu hiện đại và có độ tin cậy cao.

Luận án đáp ứng các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành. Bản tóm tắt luận án phản ảnh trung thực nội dung cơ bản của luận án, luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để cho phép NCS nhận học vị tiến sĩ.

*** TS. Phạm Thị Năm, đọc bản nhận xét** *(có văn bản kèm theo):*

Đề tài luận án của NCS. Lê Thị Thanh Tâm đã phát triển thành công hệ chất lỏng nano trên cơ sở Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3 được bọc các polyme tương thích sinh học như PMAO, PAA và PEI để làm tăng độ tương phản tín hiệu giữa các mô cho kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh MRI và CT. Luận án nhằm khắc phục các nhược điểm của chất tương phản hiện nay (thời gian lưu thông ngắn, độ nhạy chưa cao) là cấp thiết trong lĩnh vực y học chuẩn đoán hình ảnh, có ý nghĩa về phương diện học thuật cũng như ứng dụng thực tiễn. Cách đặt vấn đề và giải quyết vấn đề của luận án đáp ứng yêu cầu của một đề tài luận án tiến sĩ.

Các kết quả tra cứu thông tin khoa học ở thời điểm hiện tại cho thấy các kết quả trong Luận án không có sự trùng lặp so với các đồ án, luận văn hay luận án khác ở trong và ngoài nước. Các thông tin tham khảo được trích dẫn trung thực, đầy đủ, rõ ràng.

Nội dung của Luận án hoàn toàn phù hợp với tiêu đề, chuyên ngành Hóa vô cơ và mã số của chuyên ngành 9440113.

Luận án sử dụng các phương pháp tổng hợp vật liệu nano hiệu quả (phân hủy nhiệt, polyol) và kỹ thuật nghiên cứu hiện đại như phổ UV-Vis, XRD, TGA, FTIR, SEM, HRTEM, DLS, XPS... Đặc biệt phương pháp đánh giá độc tính tế bào, đánh giá khả năng tăng độ tương phản MRI, CT. Đây là các phương pháp hiện đại, đảm bảo độ chính xác và tin cậy của kết quả luận án

Luận án đã tổng hợp thành công ba loại hệ hạt nano:

- Hệ Fe_3O_4/Gd_2O_3@PMAO: hạt nano từ phủ PMAO, kích thước khoảng 10 nm, có khả năng phân tán tốt, độc tính thấp, tăng tương phản kép T_1-T_2 cho kỹ thuật MRI.

- Hệ Bi/Bi_2O_3@PAA: hạt nano kích thước nhỏ (~3 nm), có độ ổn định cao trong môi trường sinh lý, khả năng suy giảm tia X vượt trội, là tác nhân tương phản cho kỹ thuật CT.

- Hệ Bi_2O_3/Gd_2O_3@PEI: hạt nano kích thước khoảng 5,8 nm, đa chức năng, ứng dụng làm chất tương phản đa phương thức cho cả MRI và CT. Hệ này cho giá trị r_1 và hiệu suất cản quang tia X cao, độc tính tế bào thấp.

Cả 03 hệ vật liệu có tính thương thích sinh học, độ ổn định và đã được đánh giá độc tính *in vitro* cho thấy độ an toàn cao ở nồng độ nghiên cứu.

Đồng ý để NCS bảo vệ luận án tiến sĩ cấp Học viện để nhận Học vị Tiến sĩ.

Để hoàn chỉnh Luận án, tác giả cần chỉnh sửa theo một số góp ý trao đổi dưới đây:

+ Chỉnh sửa một số lỗi chính tả, đánh máy, một số lỗi dùng từ chưa chuẩn xác (hệ sinh hàn, không phải thiết bị sinh hàn).

+ Thống nhất viết tên hoá chất (ví dụ, liên quan hợp chất Na: natri hydroxit, nitrosonium tetrafluoroborat), hiện nay thống nhất viết tên hoá chất theo IUPAC.

+ Bổ sung điều kiện tỉ lệ mol Gd^{3+}/Fe^{3+}= 1,5/8,5 vào điều kiện tổng hợp trang 40 của Chương 2, vì kết quả mục 3.2 chương 3 có.

+ Xem lại bình luận về kết quả tỉ lệ Gd/Fe của bảng 3.2 trang 65 (tỷ lệ mol Gd/Fe giảm dần khi nồng độ Gd^{3+} tăng?). Chưa có biện luận vì sao lựa chọn mẫu hạt nano GFO-7/3 cho các nghiên cứu sâu hơn.

Câu hỏi:

1. Cấu trúc vật liệu có ảnh hưởng như thế nào đến khả năng tăng tương phản trong kỹ thuật chuẩn đoán hình ảnh?

2. Độ từ hóa Ms có ảnh hưởng như thế nào đến tính chất của vật liệu ứng dụng trong chẩn đoán hình ảnh?

9. NCS trả lời câu hỏi của các thành viên khác trong Hội đồng

NCS cảm ơn những nhận xét, góp ý của các thầy cô và xin tiếp thu, chỉnh sửa, hoàn thiện luận án theo các nhận xét, góp ý của các thầy/cô.

NCS xin trả lời các câu hỏi của thầy/cô thành viên như sau:

- Về việc khống chế kích thước hạt và độ đồng đều của chất lỏng nano, trong quá trình tổng hợp, NCS đã điều chỉnh có hệ thống các tham số thực nghiệm đặc thù cho từng phương pháp:

+ Đối với phương pháp phân hủy nhiệt, kích thước và độ đồng đều của hạt nano được kiểm soát thông qua việc lựa chọn và tối ưu các yếu tố: nhiệt độ và thời gian phản ứng, nồng độ tiền chất, cũng như nồng độ và tỷ lệ của các chất hoạt động bề mặt (oleic acid/oleylamine) nhằm ổn định nhân mầm và hạn chế sự kết tụ trong quá trình tăng trưởng tinh thể. Phương pháp này cho hiệu suất tổng hợp trên 90%.

+ Đối với phương pháp polyol, NCS kiểm soát kích thước hạt bằng cách điều chỉnh nhiệt độ và thời gian phản ứng, nồng độ tiền chất, đồng thời tối ưu pH của môi trường để định hướng quá trình hình thành mầm và phát triển kích thước hạt diễn ra ổn định, tạo ra hạt có kích thước mong muốn và phân bố hẹp. Hiệu suất tổng hợp của phương pháp này đạt trên 70%, đồng thời có khả năng mở rộng quy mô. NCS đã thử nghiệm tổng hợp ở quy mô 2L và thu được kết quả tương tự so với khi tổng hợp trong bình phản ứng dung tích 100 mL, chứng tỏ quy trình có tính tái lập và ổn định.

- Về khả năng đào thải của chất lỏng nano, trong khuôn khổ luận án, nội dung này chưa được triển khai đánh giá đầy đủ. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu đã thực hiện khảo sát sơ bộ sự phân bố sinh học sau 24 giờ tiêm trên chuột. Kết quả cho thấy phần lớn vật liệu vẫn tích tụ tại gan và lách, đồng thời còn phát hiện một lượng nhỏ trong thận, máu và khối u, cho thấy hệ nano chưa được đào thải hoàn toàn trong khoảng thời gian 24 giờ. Các nghiên cứu toàn diện hơn về quá trình chuyển hóa và đào thải sẽ được thực hiện trong các giai đoạn nghiên cứu tiếp theo.

- Mẫu hạt nano GFO-7/3 đã được lựa chọn cho các nghiên cứu chuyên sâu hơn nhờ có kích thước nhỏ (~10 nm), phân bố tương đối đồng đều (sai số kích thước chỉ khoảng 7%), đồng thời có sự cân bằng giữa hàm lượng Gd và Fe trong cấu trúc hạt cùng từ hóa bão hòa vừa phải (10,4 emu/g), đảm bảo tín hiệu MRI ổn định và khả năng phân tán tốt trong môi trường sinh học.

- Liên quan đến ảnh hưởng của cấu trúc vật liệu đến khả năng tăng tương phản trong kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh:

+ Trong MRI, các yếu tố cấu trúc như kích thước hạt, mức độ kết tinh và sự phân bố các ion từ tính (Gd^{3+} hoặc Fe^{2+}/Fe^{3+}) trên bề mặt chi phối mạnh cơ chế hồi phục proton. Hạt có kích thước nhỏ, độ kết tinh cao và bề mặt hoạt hóa tốt thường tạo ra giá trị r_1 hoặc r_2 lớn hơn, từ đó tăng hiệu quả tương phản T_1 hoặc T_2. Ví dụ, đối với hệ Fe_3O_4/Gd_2O_3@PMAO, kích thước hạt nhỏ chỉ khoảng 10 nm giúp tăng diện tích bề mặt tiếp xúc với nước, tạo nhiều vị trí tương tác hơn giữa proton và chất lỏng nano, nhờ đó cải thiện đồng thời hiệu quả hồi phục T_1 và T_2. Bên cạnh đó, độ kết tinh cao của lõi Fe_3O_4 giúp mômen từ của hạt ổn định và mạnh hơn, tạo nhiễu từ trường cục bộ lớn, qua đó làm tăng độ hồi phục r_2 và nâng cao độ tương phản T_2. Trong khi đó, sự phân bố đồng đều của Gd^{3+} trên lớp vỏ Gd_2O_3 giúp các ion Gd^{3+} nằm gần bề mặt hạt và dễ dàng tương tác trực tiếp với phân tử nước, từ đó làm tăng r_1 và nâng cao hiệu quả tương phản T_1.

+ Trong CT, cấu trúc giàu nguyên tố có số nguyên tử cao (Bi, Gd), mức độ kết tinh tốt và phân bố nguyên tố đồng nhất giúp tăng hệ số suy giảm tia X, tạo ảnh sáng, rõ và có độ tương phản cao. Vì vậy, việc điều khiển cấu trúc từ mức độ kết tinh, kích thước đến phân bố nguyên tố là yếu tố then chốt để tối ưu hóa hiệu suất tăng tương phản.

- Độ từ hóa bão hòa (M_s) là thông số quan trọng chi phối hiệu quả tương phản của vật liệu từ trong MRI. Vật liệu có M_s cao tạo ra nhiễu từ trường cục bộ mạnh hơn, góp phần rút ngắn thời gian hồi phục T_2/T_2^*, từ đó tăng độ tương phản tối trên ảnh T_2. Đối với các hệ có kích thước rất nhỏ, giá trị M_s phù hợp còn hỗ trợ dao động mômen từ, góp phần cải thiện hồi phục T_1. Vì vậy, M_s được xem là tham số quan trọng trong thiết kế và tối ưu hóa tác nhân tương phản MRI.

10. **GS.TS. Lê Anh Tuấn - Hướng dẫn 2**: Đại diện tập thể hướng dẫn phát biểu ý kiến

Tập thể hướng dẫn đánh giá cao tinh thần học tập, cố gắng của NCS. NCS là thành viên nghiên cứu chính của nhóm nghiên cứu nên có khả năng nghiên cứu độc lập tốt. Các thí nghiệm, NCS chủ động tìm tòi và thực hiện tốt.

Phần II: Hội đồng họp riêng để bầu ban kiểm phiếu, bỏ phiếu kín và thảo luận thông qua quyết nghị của Hội đồng

1. Hội đồng bầu Ban kiểm phiếu gồm
   - Trưởng ban: PGS.TS. Nguyễn Xuân Ca
   - Ủy viên: PGS.TS. Hà Phương Thư
   - Ủy viên: PGS.TS. Lê Thị Hồng Hải
2. Sau khi đánh giá tán thành luận án, người bỏ phiếu có thể xem xét đánh giá luận án đạt loại xuất sắc hay không. Luận án được đánh giá xuất sắc do:
   Luận án có giá trị cao về khoa học, có đóng góp đáng kể trong việc bổ sung, phát triển và làm phong phú thêm kiến thức lý thuyết của khoa học chuyên ngành, được thể hiện qua các bài báo đã công bố trên các tạp chí khoa học có uy tín về chất lượng khoa học ở trong và ngoài nước.
3. Quyết nghị của Hội đồng phải nêu được các vấn đề theo trình tự sau:

- Kết quả bỏ phiếu đánh giá luận án của Hội đồng
  + Số phiếu phát ra: 07 phiếu
  + Số phiếu còn lại: 0 phiếu
  + Số phiếu tán thành: 07 phiếu
  + Số phiếu không tán thành: 0 phiếu
  Trong đó số phiếu xếp loại xuất sắc là 07 phiếu
- Những kết luận khoa học cơ bản, những điểm mới, đóng góp mới của luận án
  + Luận án đã chế tạo thành công ba hệ chất lỏng nano tổ hợp tiên tiến, đa chức năng (Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3) với khả năng kiểm soát tốt kích thước, hình thái và tính chất bề mặt. Vật liệu tổng hợp được có các đặc tính ưu việt vượt trội so chất tương phản thương mại hiện có.
  + Luận án đã 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 Fe_3O_4/Gd_2O_3 cho tác nhân tương phản kép MRI T_1-T_2 và Bi_2O_3/Gd_2O_3 cho chẩn đoán hình ảnh kết hợp MRI/CT.
- Cơ sở khoa học, độ tin cậy của những luận điểm và những kết luận nêu trong luận án
  Luận án có cơ sở khoa học và độ tin cậy trong những luận điểm và những kết luận.
- Ý nghĩa về lý luận, thực tiễn và những đề nghị sử dụng các kết quả nghiên cứu của luận án
  Luận án có nghĩa về lý luận, thực tiễn cao và đề nghị sử dụng các kết quả nghiên cứu của luận án làm tài liệu tham khảo cho các nghiên cứu tiếp theo.
- Những thiếu sót về nội dung và hình thức của luận án
  + Luận án còn một số lỗi chính tả, in ấn, một số hình vẽ, bảng biểu chưa thống nhất.
  + Luận án nghiên cứu chế tạo 3 loại vật liệu nano Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3. Tuy nhiên chưa có luận giải để thấy được mối liên hệ của các vật liệu này.
- Mức độ đáp ứng các yêu cầu của luận án
  Luận án đáp ứng yêu cầu cả về nội dung và hình thức đối với một luận án tiến sĩ.

- Những điểm cần bổ sung, sửa chữa (nếu có) trước khi nộp luận án cho Thư viện Quốc gia Việt Nam.

  + Luận án cần chỉnh sửa lỗi chính tả, in ấn, thống nhất hình vẽ, bảng biểu.

  + Luận án cần bổ sung luận giải về việc sử dụng 3 loại hệ vật liệu nano khác nhau (Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3). Từ đó làm rõ mối tương quan, liên hệ của 3 loại vật liệu này.
- Kiến nghị của Hội đồng về việc công nhận trình độ và cấp bằng tiến sĩ cho nghiên cứu sinh

  Hội đồng đề nghị Học viện Khoa học và công nghệ công nhận trình độ và cấp bằng Tiến sĩ cho NCS Lê Thị Thanh Tâm sau khi NCS chỉnh sửa, hoàn thiện luận án theo các ý kiến của các thành viên hội đồng.

4. Nghị quyết của Hội đồng phải được các thành viên Hội đồng nhất trí thông qua bằng biểu quyết công khai

   07/07 thành viên Hội đồng nhất trí thông qua Nghị quyết.

Phần III:

1. Trưởng ban kiểm phiếu công bố kết quả đánh giá luận án
   - Số phiếu phát ra: 07 phiếu
   - Số phiếu còn lại: 0 phiếu
   - Số phiếu tán thành: 07 phiếu
   - Số phiếu không tán thành: 0 phiếu

   Trong đó số phiếu xếp loại xuất sắc là: 07 phiếu.
2. GS.TS. Vũ Đình Lãm - Chủ tịch Hội đồng đọc quyết nghị của Hội đồng.
3. GS.TS. Vũ Đình Lãm tuyên bố Hội đồng đã hoàn thành nhiệm vụ và trao lại quyền điều khiển cho Cơ sở đào tạo.

THƯ KÝ	CHỦ TỊCH
TS. Phạm Thị Năm	GS.TS. Vũ Đình Lãm

XÁC NHẬN CỦA

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

KT. GIÁM ĐỐC

PHÓ GIÁM ĐỐC

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

Nguyễn Thị Trung

(Mẫu 6-HV-Bản giải trình chỉnh sửa, bổ sung cấp HV)

VIỆN HÀN LÂM
KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VN
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

BẢN GIẢI TRÌNH CHỈNH SỬA, BỔ SUNG LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Ngày 21 tháng 11 năm 2025, Học viện Khoa học và Công nghệ đã tổ chức đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện cho nghiên cứu sinh Lê Thị Thanh Tâm theo Quyết định số 1065/QĐ-HVKHCN ngày 13 tháng 10 năm 2025 của Giám đốc Học viện.

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.***

Ngành: Hóa vô cơ, Mã số: 9 44 01 13

Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS.TS. Lê Trọng Lư.

2. GS.TS. Lê Anh Tuấn.

Theo Biên bản của Hội đồng, NCS phải bổ sung và chỉnh sửa luận án các điểm sau đây:

STT	Nội dung đề nghị chỉnh sửa, bổ sung	Nội dung đã được chỉnh sửa, bổ sung *(Ghi rõ số trang/chương/mục... đã được chỉnh sửa)*
1	Luận án cần chỉnh sửa lỗi chính tả, in ấn, thống nhất hình vẽ, bảng biểu.	Luận án đã được rà soát và chỉnh sửa toàn bộ các lỗi chính tả, lỗi in ấn, đồng thời thống nhất lại định dạng hình vẽ và bảng biểu (đánh số, chú thích, cỡ chữ và bố cục). Các thay đổi đã được cập nhật trong bản luận án chỉnh sửa.
2	Luận án cần bổ sung luận giải về việc sử dụng 3 loại hệ vật liệu nano khác nhau (Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3). Từ đó làm rõ mối tương quan, liên hệ của 3 loại vật liệu này.	Luận án đã được bổ sung phần luận giải làm rõ lý do lựa chọn ba hệ vật liệu nano khác nhau (Fe_3O_4/Gd_2O_3, Bi/Bi_2O_3, Bi_2O_3/Gd_2O_3) dựa trên ưu điểm đặc trưng của từng hệ đối với MRI, CT hoặc kết hợp MRI/CT. Các nội dung này đã được bổ sung tại trang 30, Chương 1, mục 1.4.
3	Các chương trình bày kết quả nghiên cứu của luận án nên có phần kết luận thay vì để là tóm tắt chương như hiện tại.	Các mục "Tóm tắt chương" trong những chương trình bày kết quả nghiên cứu đã được chỉnh sửa thành "Kết luận chương" trong bản luận án chỉnh sửa.

4	Các ký hiệu toán học cần được viết nghiêng để thống nhất với cách viết trong các biểu thức. Có sự trùng lặp khi sử dụng một vài ký hiệu.	Các ký hiệu toán học trong luận án đã được rà soát và chỉnh sửa thống nhất theo quy ước viết nghiêng trong toàn bộ các biểu thức và đoạn văn liên quan.
5	Chú thích của hình 1.2 chưa thật rõ sự rõ ràng, nên có chú thích đối với từng hình nhỏ bên trong.	Hình 1.2 đã được bổ sung chú thích riêng cho từng hình nhỏ bên trong nhằm minh họa rõ ràng hơn (xem trang 8, Chương 1, mục 1.2.1)
6	Các giản đồ nhiễu xạ tia X sẽ có tính thuyết phục hơn khi chúng được nhận diện bằng các bộ chỉ số Miller tương ứng với từng pha vật liệu.	Các giản đồ nhiễu xạ tia X (Hình 3.2, trang 62, Chương 3, mục 4.2 và Hình 4.2, trang 86, Chương 4, mục 4.2) đã được bổ sung đầy đủ các chỉ số Miller tương ứng cho từng pha vật liệu.
7	Không nên lấy giá trị đến hai chữ số trong phần thập phân đối với các kích thước tinh thể ở đơn vị nm.	Các giá trị kích thước tinh thể tính từ dữ liệu nhiễu xạ tia X đã được làm tròn còn 1 chữ số trong phần thập phân. Nội dung chỉnh sửa này được cập nhật trong Bảng 3.1, trang 64, Chương 3, mục 3.2
8	Sơ đồ quy trình ở hình 2.2 (trang 41), hình 2.3 (trang 43), hình 2.4 (trang 44) nên chỉnh sửa sơ đồ khối của quy trình theo quy định của Bộ KHCN. Hình 4.10 (trang 95) nên chú thích a, b và đặt lại tên hình cho chính xác. Hình 5.7 (trang 114) thiếu chú thích hình b). Hình 5.13 và chú thích tương ứng (trang 123) cần được Việt hóa, thống nhất trong toàn luận án.	Các sơ đồ quy trình ở Hình 2.2 (trang 42, Chương 2, mục 2.2.1), Hình 2.3 (trang 44, Chương 2, mục 2.2.2) và Hình 2.4 (trang 45, Chương 2, mục 2.2.3) đã được chỉnh sửa lại theo sơ đồ khối chuẩn quy định của Bộ Khoa học và Công nghệ. Hình 4.10 (trang 96, Chương 4, mục 4.4) đã bổ sung chú thích a, b rõ ràng và tên hình đã được điều chỉnh phù hợp hơn. Hình 5.7 (trang 115, Chương 5, mục 5.3) đã bổ sung chú thích cho hình b. Hình 5.13 (trang 124, Chương 5, mục 5.4.2) đã được Việt hóa chú thích và thống nhất cách trình bày trong toàn luận án.
9	Thống nhất viết tên hoá chất (ví dụ, liên quan hợp chất Na: natri hydroxit, nitrosonium tetrafluoroborat), hiện nay thống nhất viết tên hoá chất theo IUPAC.	Toàn bộ tên hóa chất trong luận án đã được rà soát và thống nhất theo quy tắc IUPAC, đảm bảo đồng nhất và chuẩn xác trong toàn bộ nội dung luận án.

10	Bổ sung điều kiện tỉ lệ mol Gd^{3+}/Fe^{3+}= 1,5/8,5 vào điều kiện tổng hợp trang 40 của Chương 2, vì kết quả mục 3.2 chương 3 có.	Đã bổ sung thông tin về tỉ lệ mol Gd^{3+}/Fe^{3+} = 1,5/8,5, nhằm thống nhất với kết quả trình bày ở Chương 3. mục 3.2. Thông tin chi tiết xem tại trang 41, Chương 2, mục 2.2.1.
11	Xem lại bình luận về kết quả tỉ lệ Gd/Fe của bảng 3.2 trang 65 (tỷ lệ mol Gd/Fe giảm dần khi nồng độ Gd^{3+} tăng?). Chưa có biện luận vì sao lựa chọn mẫu hạt nano GFO-7/3 cho các nghiên cứu sâu hơn.	Phần biện luận về tỷ lệ Gd/Fe trong Bảng 3.2 đã được viết lại, đồng thời lý do lựa chọn mẫu hạt nano GFO-7/3 cho các nghiên cứu sâu hơn đã được bổ sung tại trang 66, Chương 3, mục 3.2.

Nghiên cứu sinh chân thành cảm ơn Quí thầy, cô trong Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện đã góp ý và tạo cơ hội cho NCS hoàn thiện luận án của mình.

Xin trân trọng cảm ơn./.

Hà Nội, ngày 01 tháng 12 năm 2025

TẬP THỂ HƯỚNG DẪN

PGS. TS. Lê Trọng Lư

GS. TS. Lê Anh Tuấn

NGHIÊN CỨU SINH

Lê Thị Thanh Tâm

XÁC NHẬN CỦA HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

Nguyễn Thị Trung

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

GS. TS. Vũ Đình Lăm