

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM**

**BÁO CÁO TÓM TẮT  
ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP BỘ**

**NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO VÀ KHẢO SÁT HIỆU ỨNG CHUYỂN ĐỔI QUANG - NHIỆT CỦA  
PHỨC HỆ THANH NANO VÀNG/MESOPOROUS SILICA ĐỊNH HƯỚNG ỨNG DỤNG  
TRONG Y SINH**

Mã số: B2018-TNA-03-CtrVL

Chủ nhiệm đề tài: TS. Đỗ Thị Huệ

Thái Nguyên, năm 2021

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM**

**BÁO CÁO TÓM TẮT  
ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP BỘ**

**NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO VÀ KHẢO SÁT HIỆU ỨNG CHUYỂN ĐỔI QUANG - NHIỆT  
CỦA PHỨC HỆ THANH NANO VÀNG/MESOPOROUS SILICA ĐỊNH HƯỚNG ỨNG  
DỤNG TRONG Y SINH**

Mã số: B2018-TNA-03-CtrVL

**Xác nhận của tổ chức chủ trì**

**Chủ nhiệm đề tài**

**Đỗ Thị Huế**

**Thái Nguyên, năm 2021**

**DANH SÁCH CÁC THÀNH VIÊN THAM GIA ĐỀ TÀI**

STT	Họ và tên	Đơn vị	Nhiệm vụ
1	TS. Đỗ Thị Huệ	Khoa Vật Lý Trường ĐHSP-ĐHTN	Chủ nhiệm
2	PGS.TS. Chu Việt Hà	Khoa Vật Lý Trường ĐHSP-ĐHTN	Thành viên
3	PGS. TS. Nghiêm Thị Hà Liên	Viện Vật Lý- Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam	Thành viên
4	TS. Nguyễn Thị Thùy	Viện Vật Lý- Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam	Thành viên

**ĐƠN VỊ PHỐI HỢP CHÍNH**

Tên đơn vị trong và ngoài nước	Nội dung phối hợp nghiên cứu	Họ và tên người đại diện đơn vị
Khoa Vật lý - Trường ĐHSP Thái Nguyên	Trao đổi chuyên môn	PGS.TS. Chu Việt Hà
Viện Vật lý -Viện hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam	Trao đổi chuyên môn	PGS.TS. Nghiêm Thị Hà Liên

**Sản phẩm đối chiếu theo thuyết minh**

TT	Sản phẩm theo Thuyết minh đề tài	Sản phẩm đã đạt được
	<b>Sản phẩm khoa học</b> 01 bài trong nước. 02 bài hội nghị quốc tế 01 bài ISI/Q2 01 bài Scopus	04 bài trong nước. 01 bài hội nghị quốc tế 03 bài ISI/Q2 đã online
	Sản phẩm đào tạo - 01 luận văn thạc sỹ đã bảo vệ - Hỗ trợ 01 nghiên cứu sinh	- 01 luận văn thạc sỹ đã bảo vệ bảo vệ năm 2020 - Hỗ trợ 01 nghiên cứu sinh bảo vệ năm 2020
	Sản phẩm ứng dụng	Hệ mẫu các thanh nano vàng đơn phân tán, đồng đều về hình dạng, kích thước Hệ mẫu gồm phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica

## MỤC LỤC

MỞ ĐẦU .....	1
1. Đặt vấn đề.....	1
2. Mục tiêu nghiên cứu .....	2
3. Đối tượng tượng nghiên cứu .....	2
4. Giả thuyết khoa học.....	2
5. Nhiệm vụ nghiên cứu .....	2
6. Phạm vi nghiên cứu .....	2
7. Phương pháp nghiên cứu .....	2
Chương 1: TỔNG QUAN .....	3
CHƯƠNG 2: THỰC NGHIỆM .....	4
2.1. Phân thực nghiệm .....	4
2.1.1. Nguyên liệu hóa chất.....	4
2.1.2. Chế tạo thanh nano vàng .....	4
2.1.3. Chế tạo phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica (GNR@m-SiO <sub>2</sub> ).....	4
2.1.4. Gắn kết phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica với các phân tử thuốc DOX (GNR@m-SiO <sub>2</sub> -DOX) .....	4
2.1.5. Khảo sát hiệu ứng chuyển đổi quang – nhiệt của phức hệ.....	5
2.1.6. Khảo sát hiệu ứng SERS của các thanh nano vàng.....	5
2.2. Các phương pháp đo đạc .....	5
Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN .....	6
3.1. Chế tạo thanh nano vàng .....	6
3.1.1. Các hạt vàng mầm .....	6
3.1.2. Thanh nano vàng.....	6
3.1.3. Sự phụ thuộc của đặc tính quang vào chiết suất môi trường .....	8
3.2. Chế tạo phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica .....	9
3.2.1. Hình thái và kích thước của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica ..	9
3.2.2. Tính chất quang của các phức hệ .....	10
3.2.3. Khảo sát đặc tính quang nhiệt của phức hệ.....	10
KẾT LUẬN .....	13

**DANH MỤC CÁC BẢNG**

Bảng 3.1. Các thông số thực nghiệm khảo sát sự ảnh hưởng của ion $Ag^+$ đến sự hình thành và phát triển của cấu trúc thanh nano vàng .....	8
--	---

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 2.1. Sơ đồ tổng hợp nano vàng dạng thanh bằng phương pháp nuôi mầm.....	4
Hình 3.1. Ảnh HTEM của tinh thể vàng mầm để tạo thanh: thang đo 5 nm với độ phóng đại 500 nghìn lần (hình trái), thang đo 2 nm với độ phóng đại 1 triệu lần (hình phải). .....	6
Hình 3.2. Ảnh TEM của thanh nano vàng với độ phóng đại 200 nghìn .....	6
lần tại thang đo 10 nm (trái), phổ hấp thụ plasmon của chúng (phải) .....	6
Hình 3.3. Phổ XRD của thanh nano vàng .....	7
Hình 3.4 Ảnh TEM của các mẫu thanh nano vàng với $[Ag^+]/[Au^{3+}]$ thay đổi, thang đo bằng 20nm .....	7
Hình 3.5. Phổ hấp thụ plasmon cộng hưởng của các dung dịch thanh nano vàng theo tỉ lệ mol $[Ag^+]/[Au^{3+}]$ (hình trái) và phổ chuẩn hóa (hình phải).....	8
Hình 3.6. Phổ hấp thụ plasmon của thanh nano vàng 10 nm × 40 nm phân tán .....	9
Hình 3.7. Các phổ hấp thụ (trái) và phổ hấp thụ chuẩn hóa (phải) của các dung dịch nano vàng dạng thanh trước và sau khi được bọc bằng các phân tử tương thích sinh học BSA, PEG, GSH. ....	9
Hình 3.8. Ảnh TEM của các thanh nano vàng (a) và của phức hệ GNR@m-SiO <sub>2</sub> .....	10
Hình 3.9. Phổ hấp thụ UV-VIS của các GNRs, GNR@m-SiO <sub>2</sub> , GNR@m-SiO <sub>2</sub> -DOX và phân tử thuốc DOX tự do .....	10
Hình 3.10. Khả năng giải phóng thuốc của phức hệ GNR@m-SiO <sub>2</sub> -DOX tại pH = 5.6 và pH = 7.4 .....	11
Hình 3.11. Sự gia tăng nhiệt độ của các khối u nhóm 1 và nhóm 3 như là hàm của thời gian chiếu xạ NIR.....	11
Hình 3.12. Phổ tán xạ Raman tăng cường bề mặt của Indigo với các nồng độ khác nhau trên để là các thanh nano vàng.....	12

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

<b>Kí hiệu</b>	<b>Tên Tiếng Anh</b>	<b>Tên tiếng Việt</b>
NIR	Near-infrared range	Vùng hồng ngoại gần
PPTT	Plasmonic photo-thermal therapy	Hiệu ứng quang – nhiệt
SPR	Surface plasmon resonance	Cộng hưởng plasmon bề mặt
SP	Surface plasmon	Plasmon bề mặt
SPP	Surface Plasmon Polariton	Plasmon polariton bề mặt
GNR	Gold nanorod	Thanh nano vàng
THPC	Tetra- chloride	-
GPS	Gold Plating Solution	Dung dịch vàng hydroxide - Dung dịch nuôi
TEM	Transmission electron microscope	Hiển vi điện tử truyền qua
DLS	Dynamic Light Scattering	Tán xạ ánh sáng động học
PdI	Polydispertion Index	Chỉ số đa phân tán
GNR@m-SiO <sub>2</sub>		Phức hệ thanh nano vàng/ mesoporous silica
GNR@m-SiO <sub>2</sub> -DOX		Phức hệ thanh nano vàng/ mesoporous silica chứa thuốc DOX
DOX	Doxorubicin hydrochloride	

## THÔNG TIN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Thông tin chung:

Tên đề tài: Nghiên cứu chế tạo và khảo sát hiệu ứng chuyển đổi quang - nhiệt của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica định hướng ứng dụng trong y sinh

Mã số: B2018-TNA-03-CtrVL

Chủ nhiệm đề tài: TS. Đỗ Thị Huệ

Tổ chức chủ trì: Trường Đại học Sư phạm – ĐH Thái Nguyên

Thời gian thực hiện: Từ tháng 10/2018 đến tháng 06/2021

### 2. Mục tiêu:

- Chế tạo được thanh nano vàng với tỉ lệ kích thước các cạnh khác nhau.
- Chế tạo được phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica phân tán trong dung dịch bằng phương pháp hóa học.
- Nghiên cứu hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica nhằm định hướng ứng dụng trong y – sinh.
- Nghiên cứu hiệu ứng tán xạ Raman tăng cường bề mặt (SERS) của các thanh nano vàng ứng dụng để phát hiện các chất màu hữu cơ.

### 3. Tính mới và sáng tạo:

Khác với các phương pháp truyền thống điều trị ung thư như hóa trị hoặc xạ trị với nhiều tác dụng phụ không mong muốn, phương pháp điều trị bằng quang nhiệt (PTT) có thể tiêu diệt các tế bào ung thư bằng cách làm tăng nhiệt độ cục bộ tại khối u lên tới trên  $42^{\circ}\text{C}$  (là ngưỡng nhiệt độ đủ để tiêu diệt mọi tế bào) dưới bức xạ laser. Đây được xem là liệu pháp điều trị ung thư ít xâm lấn nhất và hiệu quả cao. Để việc điều trị có hiệu quả cao nhất đồng thời đảm bảo an toàn cho các tế bào khỏe mạnh, phương pháp điều trị bằng quang nhiệt đòi hỏi phải sử dụng các tác nhân hấp thụ mạnh ánh sáng trong vùng hồng ngoại gần vì chỉ những ánh sáng này mới xuyên sâu nhất vào trong da và mô.

Thanh nano vàng có hai đỉnh cộng hưởng plasmon trong đó đỉnh cộng hưởng plasmon theo chiều dọc của thanh có thể điều khiển được trong vùng hồng ngoại gần bằng cách thay đổi tỉ lệ các cạnh của thanh và chiết suất môi trường bao quanh chúng. Với đặc tính đó, các thanh nano vàng được xem là ứng cử viên xuất sắc cho việc điều trị ung thư bằng hiệu ứng quang nhiệt có hiệu suất chuyển đổi cao. Tuy nhiên, việc sử dụng các thanh nano vàng có một số nhược điểm, chủ yếu là: (i) các thanh nano vàng thường được bao phủ bởi một lớp kép gồm các phân tử CTAB (vì đây là tác nhân cần thiết cho sự định hướng cấu trúc của thanh). Do lớp kép bề mặt CTAB không ổn định nên có thể dễ dàng tạo ra các thanh nano được phủ bởi CTAB. Điều này làm cho thanh nano vàng mất đi tính chất quang học độc đáo của chúng và khó có thể đưa lên được tế bào. Hơn nữa CTAB đã được chứng minh là gây độc tính đáng kể cho các tế bào, do đó, các thanh nano vàng phủ CTAB không được sử dụng trực tiếp cho các ứng dụng y – sinh; (ii) Năng lượng ánh sáng hồng ngoại giảm dần khi đi sâu vào trong mô do bị tán xạ và hấp thụ, vì vậy một số tế bào ở khối u sẽ nhận được ánh sáng



lazer trực tiếp và không thể bị tiêu diệt; (iii) Các thanh nano vàng cấu trúc nonporous thể hiện khả năng tải thấp và hạn chế độ đàn hồi nên hiệu quả phân phối thuốc không cao. Việc lựa chọn mesoporous silica làm lớp bọc cho các thanh nano vàng là rất phù hợp giúp chúng vừa có khả năng tải thuốc và điều trị tế bào ung thư bằng quang nhiệt.

Sự kết hợp giữa phương pháp điều trị bằng quang nhiệt và phương pháp hóa trị nhằm tăng hiệu quả điều trị ung thư đang đặc biệt được các nhà khoa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu. Vì vậy việc tải thuốc trên phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica sẽ hình thành nên phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica (GNRs@mSiO<sub>2</sub>) chứa thuốc vừa có khả năng điều trị bệnh nhờ hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt của thanh nano vàng, vừa có khả năng điều trị bệnh bằng phương pháp hóa trị nhờ sự có mặt của các phân tử thuốc. Nói cách khác, phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica (GNRs@mSiO<sub>2</sub>) chứa thuốc có tiềm năng lớn cả trong điều trị bệnh. Đề tài “nghiên cứu chế tạo và khảo sát hiệu ứng chuyển đổi quang – nhiệt của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica định hướng ứng dụng trong y sinh” sẽ có các kết quả nghiên cứu cơ bản về chế tạo và ứng dụng của các phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica trong chẩn đoán và điều trị bệnh. Các kết quả nghiên cứu này sẽ đóng góp vào sự phát triển của “hướng nghiên cứu ưu tiên ngành vật lý đến năm 2020, tầm nhìn 2030” của bộ Khoa học và Công nghệ. nghiên cứu chế tạo phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica và khảo sát hiệu ứng chuyển đổi quang - nhiệt của chúng là một việc làm có ý nghĩa thực tiễn và khoa học nhằm hướng tới các ứng dụng trong y sinh.

#### **4. Kết quả nghiên cứu:**

**Nghiên cứu tổng quan về các cấu trúc nano vàng/silica và các phương pháp chế tạo các phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica.**

- Nghiên cứu tổng quan về các thanh nano vàng, phức hệ thanh nano vàng/silica và yêu cầu của các phức hệ này cho các ứng dụng y - sinh,

- Nghiên cứu các phương pháp chế tạo các thanh nano vàng và phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica để tìm ra phương pháp chế tạo thích hợp phù hợp với điều kiện thực nghiệm ở Việt Nam

#### **Chế tạo các thanh nano vàng và phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica**

Đã chế tạo được các thanh nano vàng theo phương pháp nuôi mầm với tỉ lệ các cạnh khác nhau.

Đã chức năng hóa được bề mặt của các thanh nano vàng bằng các phân tử sinh học và tương thích sinh học.

Tạo một lớp vỏ silica bọc lấy thanh nano vàng để hình thành cấu trúc thanh nano vàng/mesoporous silica.

**Nghiên cứu hình thái và tính chất quang của các thanh nano vàng và các phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica**

- Nghiên cứu hình thái, tính chất quang của thanh nano vàng theo các điều kiện chế tạo

- Nghiên cứu hình thái (hình dạng, kích thước, độ đơn phân tán) của các phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica theo các điều kiện chế tạo

- Nghiên cứu các đặc tính quang của các phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica theo các điều kiện chế tạo thông qua phổ hấp thụ UV-Vis

**Đưa các phân tử thuốc lên cấu trúc thanh nano vàng/mesoporous tạo phức hệ có chức năng chẩn đoán bằng hình ảnh và có chức năng điều trị bằng quang nhiệt.**

Nghiên cứu quy trình để đưa các phân tử thuốc lên các cấu trúc thanh nano vàng/mesoporous tạo phức hệ thanh nano vàng/mesoporous chứa thuốc

**Nghiên cứu tính chất quang của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica chứa thuốc**

Nghiên cứu và khảo sát các tính chất quang của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica chứa thuốc thông qua các phép đo phổ huỳnh quang và hấp thụ

**Nghiên cứu các định hướng ứng dụng trong y-sinh: Ứng dụng hiệu ứng SERS để phát hiện các chất màu và ứng dụng hiệu ứng chuyển đổi quang – nhiệt của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica chứa thuốc cho các ứng dụng điều trị trong y –sinh**

- Khảo sát hiệu ứng SERS của các thanh nano vàng

- Khảo sát hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica chứa thuốc dưới sự kích thích của laser hồng ngoại gần

**Viết bài báo quốc tế đăng các kết quả mới của đề tài**

**Viết báo cáo tổng kết đề tài**

## **5. Sản phẩm:**

### *5.1. Sản phẩm khoa học*

1. **Do Thi Hue**, Nguyen Thi Phuong Thao, Tran Khac Khoi, and Chu Viet Ha, Multi-shaped silver meso-particles with tunable morphology for surface-enhanced raman scattering. *Optics Communications* 497 (2021) 127200.(ISI, SCI, IF = 2.51)

2. **Do Thi Hue**, Tran Thi Thu Huong, Pham Thi Thu Ha, Tran Thu Trang, Nghiem Thi Ha Lien, Vu Xuan Hoa, The dependence of medium refractive index on optical properties of gold nanorods and their SERS application, *AIP Advances* 11, 055319 (5/2021) (ISI, SCI, IF = 1,6)

3. **Do Thi Hue**, Nghiem Thi Ha Lien, and Chu Viet Ha, Seeded growth synthesis of uniform gold nanoparticles with controlled diameters up to 220 nm, *Journal of Electronic Materials* (accepted in 6/2021) (ISI, SCIE, Q2, IF = 1,77)

4. **Đỗ Thị Huệ, (2021)** “Tổng Hợp Và Amin Hóa Bề Mặt Hạt Nano Silica Bằng Phương Pháp Stöber”, Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học - Tập 26, Số 1/2021, 68-73

5. **Do Thi Hu**, Tran Thi Thu Huong, Nguyen Thi Phuong Thao, Tran Khac Khoi, Tran Thi Thuc, Tran Thu Trang, Vu Xuan Hoa, (2021), “Synthesis Of Silver Meso Structures With Tunable Morphology For Surface-Enhanced Raman Scattering”, *Advances in Optics, Photonics,*

Spectroscopy & Applications XI, pp. 448-453.

6. **Đỗ Thị Huế**, Chu Việt Hà, Tổng quan về thanh nano vàng: Tổng hợp, đặc tính quang và ứng dụng, Tạp chí Khoa học và Công nghệ, ĐHTN 208(15): 137 – 145, 2019

7. **Đỗ Thị Huế**, Nghiên cứu hiệu ứng chuyển đổi quang –nhiệt của các hạt nano vàng trên mô thịt, Tạp chí Khoa học và Công nghệ, ĐHTN 208(15): 147 – 152, 2019

8. Đỗ Thị Huế, Trần Thị Thu Hương, **Trần Khắc Khôi**, (2021) “Surface plasmon resonance of gold/silver core/shell nanorod with different thickness of silver shell”, *Tạp chí Khoa học Đại học Tân Trào*, 7 (21), p.30-36, ISSN: 2354 - 1431

### 5.2. Sản phẩm đào tạo

1. Đỗ Chí Nghĩa, Mô hình lý thuyết và mô phỏng tính chất plasmonic của một số cấu trúc nano ứng dụng trong quang nhiệt và cảm biến sinh học, luận án tiến sĩ năm 2020.

2. Lục Thị Tuyền, Ảnh hưởng của hiệu ứng plasmon bề mặt của các hạt nano vàng kích thước 20 nm lên sự phát xạ của dung dịch chất màu Rhodamine, luận văn Thạc sĩ, năm 2020.

### 5.3. Sản phẩm ứng dụng

- Các dung dịch chứa các thanh nano vàng
- Các dung dịch chứa các phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica
- Các dung dịch chứa các phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica gắn thuốc

**6. Phương thức chuyển giao, địa chỉ ứng dụng, tác động và lợi ích mang lại của kết quả nghiên cứu.**

Kết quả của đề tài được sử dụng trong đào tạo cử nhân và sau đại học tại khoa Vật Lý trường Đại học Sư phạm - Đại học Thái Nguyên và định hướng cho các nghiên cứu ứng dụng trong y sinh như điều trị bệnh bằng hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt

*Ngày 02 tháng 08 năm 2021*

**Chủ nhiệm đề tài**

**Tổ chức chủ trì**

**Đỗ Thị Huế**

## INFORMATION ON RESEARCH RESULTS

### 1. General information:

Project title: Research on fabrication and investigation of photo-thermal conversion effect of gold nanorod/mesoporous silica complexes oriented for biomedical applications

Code number: B2018-TNA-03-CtrVL

Coordinator: Dr. Do Thi Hue

Implementing institution: College of Education - Thai Nguyen University

Duration: from 10/2018 to 6/2021

### 2. Objective(s):

- Fabrication and study of optical properties of gold nanorods
- Fabrication of gold/mesoporous silica nanorod complexes dispersed in solution by chemical method
- Studying the photothermal conversion effect of gold nanorod/mesoporous silica complex to orient its application in biomedicine.

### 3. Creativeness and innovativeness:

Unlike traditional cancer treatments such as chemotherapy or radiation with many unwanted side effects, photothermal therapy (PTT) can kill cancer cells by increasing heat. The local temperature at the tumor reaches over 42°C (which is the temperature threshold enough to kill all cells) under laser radiation. This is considered the least invasive and highly effective cancer therapy. For the most effective treatment while ensuring the safety of healthy cells, photothermolysis requires the use of agents that strongly absorb light in the near infrared because only this light penetrates most deeply into the skin and tissues.

The gold nanorod has two plasmon resonance peaks where the longitudinal plasmon resonance peak of the rod can be controlled in the near infrared region by varying the ratio of the rod edges and the refractive index of the medium surrounding them. With that property, gold nanorods are considered excellent candidates for cancer treatment by photothermal effect with high conversion efficiency. However, the use of gold nanorods has several disadvantages, mainly: (i) gold nanorods are usually covered by a double layer of CTAB molecules (as this is the necessary agent for structural orientation of the bar).

Because the CTAB surface bilayer is not stable, it is easy to create CTAB-coated nanorods. This causes the gold nanorods to lose their unique optical properties and make it difficult to get onto the cell. Furthermore, CTAB has been shown to cause significant cytotoxicity, so CTAB-coated gold nanorods should not be used directly for biomedical applications; (ii) Infrared light energy gradually decreases as it penetrates deep into the tissue due to scattering and absorption, so some cells in the tumor will receive laser light directly and cannot be killed; (iii) Nonporous structure gold nanorods exhibit low loading capacity and limited elasticity, so drug delivery efficiency is not high. The

choice of mesoporous silica as a coating for gold nanorods is very suitable for both drug delivery and photothermal treatment of cancer cells.

The combination of photothermal treatment and chemotherapy to increase the effectiveness of cancer treatment is particularly interested in research by scientists around the world. Therefore, drug loading on the gold/mesoporous silica nanorod complex will form a gold/mesoporous silica (GNRs@mSiO<sub>2</sub>) nanorod complex that contains the drug and has the ability to treat diseases thanks to the photothermal conversion effect of the nanorods. gold, has the ability to treat diseases by chemical methods thanks to the presence of drug molecules. In other words, the gold nanorod/mesoporous silica (GNRs@mSiO<sub>2</sub>) complex contains drugs that have great potential both in disease treatment. The topic "Research on fabrication and investigation of photo-thermal conversion effects of gold nanorod/mesoporous silica complexes oriented for biomedical applications" will have basic research results on the fabrication and application of gold nanorod/mesoporous silica. Gold nanorod/mesoporous silica complexes in disease diagnosis and treatment. These research results will contribute to the development of the "preferred research direction of physics until 2020, with a vision to 2030" of the Ministry of Science and Technology. Research and fabrication of gold/mesoporous nanorod complexes silica and investigating their photo-thermal conversion effect is a work of practical and scientific significance towards biomedical applications.

#### **4. Research results**

##### **• Overview of gold/silica nanostructures and fabrication methods of gold/mesoporous silica nanorod complexes.**

- An overview study of gold/silica nanostructures and requirements of these complexes for biomedical applications,

- Researching methods to fabricate gold/mesoporous silica nanorod complexes to find out suitable fabrication methods suitable for experimental conditions in Vietnam

##### **• Fabrication of gold nanorod/mesoporous silica. complexes**

- Gold nanorods have been fabricated by nucleation method with different aspect ratios.

- The surface of the gold nanorods has been functionalized with biomolecules and biocompatibility.

- Create a silica shell around the gold nanorod to form a gold nanorod/mesoporous silica structure.

##### **• Study of morphology and optical properties of gold nanorod/mesoporous silica complexes under fabrication conditions**

- Study on morphology and optical properties of gold nanorods under fabrication conditions

- Study on morphology (shape, size, monodispersity) of gold nanorod/mesoporous silica complexes under fabrication conditions

- Studying the optical properties of gold nanorod/mesoporous silica complexes under fabrication conditions through UV-Vis absorption spectroscopy

• **Putting drug molecules on gold/mesoporous nanorods to create complexes with imaging diagnostic functions and photothermal therapeutic functions.**

Studying the process to introduce drug molecules onto gold/mesoporous nanorod structures to create drug-containing gold/mesoporous nanorod complexes

• **Study of optical properties of drug-containing gold nanorod/mesoporous silica complexes**

Study and investigate the optical properties of the drug-containing gold nanorod/mesoporous silica complex through fluorescence and absorption spectroscopy measurements.

• **Research on application of photo-thermal conversion effect of drug-containing gold nanorod/mesoporous silica complex under near-infrared laser excitation for therapeutic applications in biomedicine**

- Investigate the photothermal conversion effect of the drug-containing gold/mesoporous silica nanorod complex under the excitation of a near-infrared laser according to the illuminance power density of the source.

- Investigate the photothermal conversion effect of the drug-containing gold/mesoporous silica nanorod complex under the excitation of near-infrared laser according to the particle concentration.

• **Write international articles to publish new results of the project**

• **Write a report summarizing the topic**

## **5. Products:**

### *5.1. Scientific products:*

1. **Do Thi Hue**, Nguyen Thi Phuong Thao, Tran Khac Khoi, and Chu Viet Ha, Multi-shaped silver meso-particles with tunable morphology for surface-enhanced raman scattering. *Optics Communications* 497 (2021) 127200. (ISI, SCI, IF = 2.51)

2. **Do Thi Hue**, Tran Thi Thu Huong, Pham Thi Thu Ha, Tran Thu Trang, Nghiem Thi Ha Lien, Vu Xuan Hoa, The dependence of medium refractive index on optical properties of gold nanorods and their SERS application, *AIP Advances* 11, 055319 (5/2021) (ISI, SCI, IF = 1,6)

3. **Do Thi Hue**, Nghiem Thi Ha Lien, and Chu Viet Ha, Seeded growth synthesis of uniform gold nanoparticles with controlled diameters up to 220 nm, *Journal of Electronic Materials* (accepted in 6/2021) (ISI, SCIE, Q2, IF = 1,77)

4. **Do Thi Hue**, (2021) "Synthesis and Surface Amination of Silica Nanoparticles by Stöber Method", *Journal of analytical sciences*, Vol 26, No 1/2021, 68-73

5. **Do Thi Hue**<sup>1\*</sup>, Tran Thi Thu Huong<sup>1</sup>, Nguyen Thi Phuong Thao<sup>1</sup>, Tran Khac Khoi<sup>1</sup>, Tran Thi Thu<sup>1</sup>, Tran Thu Trang<sup>2</sup>, Vu Xuan Hoa<sup>2</sup>, (2021), "Synthesis Of Silver Meso Structures With Tunable Morphology For Surface-Enhanced Raman Scattering", *Advances in Optics, Photonics, Spectroscopy & Applications XI*, pp. 448-453.

6. **Do Thi Hue**, Chu Viet Ha, Overview of gold nanorods: Synthesis, optical properties and applications, Journal of Science and Technology, TUTN 208(15): 137 – 145, 2019

7. **Do Thi Hue**, Research on photo-thermal conversion effect of gold nanoparticles on meat tissue, Journal of Science and Technology, TNUE, 208(15): 147 – 152, 2019

8. **Do Thi Hue**, Tran Thi Thu Huong, Tran Khac Khoi, Surface plasmon resonance of gold/silver core/shell nanorod with different thickness of silver shell, Scientific Journal of Tan Trao University No.21\_June 2021 p.30-36 ISSN: 2354 - 1431

### 5.2. *Training products*

1. Do Chi Nghia, Theoretical model and simulation of plasmonic properties of some nanostructures applied in photothermal and biosensors, PhD thesis 2020.

2. Luc Thi Tuyen, Effect of surface plasmon effect of 20 nm gold nanoparticles on the emission of Rhodamine pigment solution, Master thesis, 2020.

### 5.3. *Applied products*

- Solutions containing gold nanorods
- Solutions containing gold nanorod/mesoporous silica complexes
- Solutions containing drug-bound gold nanorod/mesoporous silica complexes

### **6. Transfer alternatives, application institutions, impacts and benefits of research results.**

The results of the research used in training bachelors at the Department of Physics, College of Education, Thai Nguyen university and can study advantage in bioapplications.

*2<sup>nd</sup> August in 2021*

**Implementing institution**

**Coordinator**

**Do Thi Hue**

## MỞ ĐẦU

### 1. Đặt vấn đề

Các ứng dụng của công nghệ nano vào khoa học sự sống ngày càng được phát triển rộng rãi, trong đó việc sử dụng các vật liệu nano trong các ứng dụng y-sinh như tăng độ nhạy của chẩn đoán và điều trị hướng đích đang là một hướng nghiên cứu được nhiều phòng thí nghiệm trên thế giới và trong nước quan tâm phát triển.

Ung thư đang là một trong những căn bệnh phổ biến nhất trên toàn cầu. Mặc dù đã có nhiều phương pháp điều trị cải thiện đáng kể sự xâm lấn của các tế bào ung thư đối với cơ thể bệnh nhân. Song các phương pháp trị liệu truyền thống như hóa trị và xạ trị vẫn có những hạn chế nhất định. Liệu pháp quang nhiệt (PTT) được coi là một công nghệ đầy hứa hẹn trong việc tiêu diệt cục bộ các tế bào ung thư mà ít xâm lấn nhất, nhằm khắc phục hạn chế của các phương pháp điều trị truyền thống đồng thời nâng cao khả năng chữa bệnh. Để đạt được điều đó, PTT thường sử dụng các tác nhân hấp thụ mạnh ánh sáng trong cửa sổ quang học của da và mô (ánh sáng hồng ngoại gần) dưới bức xạ laser. Hơn nữa, để tối ưu hiệu quả điều trị, các tác nhân sử dụng trong PTT có thể được gắn kết với các tác nhân huỳnh quang cho phép hiện ảnh hồng ngoại gần.

Khác với các phương pháp truyền thống điều trị ung thư như hóa trị hoặc xạ trị, phương pháp điều trị bằng quang nhiệt (PTT) có thể tiêu diệt các tế bào ung thư bằng cách làm tăng nhiệt độ cục bộ tại khối u lên tới trên  $42^{\circ}\text{C}$  (là ngưỡng nhiệt độ đủ để tiêu diệt mọi tế bào) dưới bức xạ laser. Đây được xem là liệu pháp điều trị ung thư ít xâm lấn nhất và hiệu quả cao. Để việc điều trị có hiệu quả cao nhất đồng thời đảm bảo an toàn cho các tế bào khỏe mạnh, phương pháp điều trị bằng quang nhiệt đòi hỏi phải sử dụng các tác nhân hấp thụ mạnh ánh sáng trong vùng hồng ngoại gần vì chỉ những ánh sáng này mới xuyên sâu nhất vào trong da và mô.

Thanh nano vàng có hai đỉnh cộng hưởng plasmon trong đó đỉnh cộng hưởng plasmon theo chiều dọc của thanh có thể điều khiển được trong vùng hồng ngoại gần bằng cách thay đổi tỉ lệ các cạnh của thanh và chiết suất môi trường bao quanh chúng. Với đặc tính đó, các thanh nano vàng được xem là ứng cử viên xuất sắc cho việc điều trị ung thư bằng hiệu ứng quang nhiệt có hiệu suất chuyển đổi cao. Tuy nhiên, việc sử dụng các thanh nano vàng có một số nhược điểm, chủ yếu là: (i) các thanh nano vàng thường được bao phủ bởi một lớp kép gồm các phân tử CTAB (vì đây là tác nhân cần thiết cho sự định hướng cấu trúc của thanh). Do lớp kép bề mặt CTAB không ổn định nên có thể dễ dàng tạo ra các thanh nano được phủ bởi CTAB. Điều này làm cho thanh nano vàng mất đi tính chất quang học độc đáo của chúng và khó có thể đưa lên được tế bào. Hơn nữa CTAB đã được chứng minh là gây độc tính đáng kể cho các tế bào, do đó, các thanh nano vàng phủ CTAB không được sử dụng trực tiếp cho các ứng dụng y – sinh; (ii) Năng lượng ánh sáng hồng ngoại giảm dần khi đi sâu vào trong mô do bị tán xạ và hấp thụ, vì vậy một số tế bào ở khối u sẽ nhận được ánh sáng laser trực tiếp và không thể bị tiêu diệt; (iii) Các thanh nano vàng cấu trúc nonporous thể hiện khả năng tải thấp và hạn chế độ đàn hồi nên hiệu quả phân phối thuốc không cao. Việc lựa chọn mesoporous silica làm lớp bọc cho các thanh nano vàng là rất phù hợp giúp chúng vừa có khả năng tải thuốc và điều trị tế bào ung thư bằng quang nhiệt.

Sự kết hợp giữa phương pháp điều trị bằng quang nhiệt và phương pháp hóa trị nhằm tăng hiệu quả điều trị ung thư đang đặc biệt được các nhà khoa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu. Vì vậy việc tải thuốc trên phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica sẽ hình thành nên phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica ( $\text{GNRs@mSiO}_2$ ) chứa thuốc vừa có khả năng điều trị bệnh nhờ hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt của thanh nano vàng, vừa có khả năng điều trị bệnh bằng phương pháp hóa trị nhờ sự có mặt của các phân tử thuốc. Nói cách khác, phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica ( $\text{GNRs@mSiO}_2$ ) chứa thuốc có tiềm năng lớn cả trong điều trị bệnh. Đề tài “nghiên cứu chế tạo và khảo sát hiệu ứng chuyển đổi quang – nhiệt của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica định hướng ứng dụng trong y sinh” sẽ có các kết quả nghiên cứu cơ bản về



chế tạo và ứng dụng của các phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica trong chẩn đoán và điều trị bệnh. Các kết quả nghiên cứu này sẽ đóng góp vào sự phát triển của “hướng nghiên cứu ưu tiên ngành vật lý đến năm 2020, tầm nhìn 2030” của bộ Khoa học và Công nghệ. nghiên cứu chế tạo phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica và khảo sát hiệu ứng chuyển đổi quang - nhiệt của chúng là một việc làm có ý nghĩa thực tiễn và khoa học nhằm hướng tới các ứng dụng trong y sinh.

## **2. Mục tiêu nghiên cứu**

- Chế tạo và nghiên cứu tính chất quang của các thanh nano vàng
- Chế tạo được phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica phân tán trong dung dịch bằng phương pháp hóa học
- Nghiên cứu hiệu ứng tán xạ Raman tăng cường bề mặt SERS của các thanh nano vàng ứng dụng phát hiện các chất màu hữu cơ
- Nghiên cứu hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica nhằm định hướng ứng dụng trong y – sinh

## **3. Đối tượng tượng nghiên cứu**

Các thanh nano vàng, phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica, phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica chứa thuốc

## **4. Giả thuyết khoa học**

Tổng hợp các hạt thanh nano vàng bằng phương pháp nuôi mầm để sử dụng chúng làm vật liệu lõi cho quá trình hình thành phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica. Trên cơ sở đó, sử dụng chúng để hướng tới các ứng dụng trong y sinh đặc biệt là trong điều trị bệnh bằng quang nhiệt.

## **5. Nhiệm vụ nghiên cứu**

- Nghiên cứu chế tạo và khảo sát tính chất quang các hạt thanh nano vàng bằng phương pháp nuôi mầm
- Nghiên cứu chế tạo và khảo sát tính chất quang của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica
- Nghiên cứu chế tạo và khảo sát hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica chứa thuốc
- Nghiên cứu hiệu ứng tán xạ Raman tăng cường bề mặt SERS của các thanh nano vàng ứng dụng phát hiện các chất màu hữu cơ

## **6. Phạm vi nghiên cứu**

- Nghiên cứu chế tạo các phức hệ thanh nano vàng/mesoporous, các phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica chứa thuốc
- Khảo sát hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica chứa thuốc dưới sự kích thích của laser hồng ngoại gần cho các ứng dụng điều trị trong y –sinh

## **7. Phương pháp nghiên cứu**

- Phương pháp thực nghiệm chế tạo vật liệu
- Sử dụng các thiết bị SEM, TEM, DLS, UV-Vis, .. để khảo sát hình thái và đặc tính quang của vật liệu chế tạo được.
- Khảo sát hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt của phức hệ bằng hệ dụng tại phòng thí nghiệm của nhóm Bionanophotonics

## Chương 1: TỔNG QUAN

Đề tài đã tham khảo 69 tài liệu tham khảo để báo cáo các nội dung có liên quan, bao gồm: (i) Tính chất quang của các cấu trúc nano vàng, (ii) Các phương pháp chế tạo phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica, (iii) Ứng dụng của các hạt nano vàng trong y sinh.

Trong những năm qua, các nghiên cứu về chế tạo vật liệu nano ở nước ta đã thu được nhiều kết quả có giá trị cùng với đó đã hình thành nên nhiều nhóm nghiên cứu lớn về các loại vật liệu này. Bên cạnh đó, các nghiên cứu ứng dụng vật liệu nano trong Y-Sinh ở nước ta đã có những bước tiến đáng khích lệ. Trong đó phải kể đến thành tựu của một số nhóm sau: Nhóm nghiên cứu của GS.TS Nguyễn Hoàng Lương đã chế tạo được thanh nano vàng và sử dụng chúng để hiện ảnh tế bào ung thư vú. Nhóm cũng đã chế tạo và sử dụng các hạt nano từ  $Fe_3O_4$  để làm sạch DNA và phát hiện virus viêm gan B, tách chiết DNA của siêu vi khuẩn Herpes và làm giàu vi khuẩn *Salmonella* (nhiệm vụ HTQT về KH&CN theo Nghị định thư, HĐ số 38/355/2008/HĐ-NĐT). Nhóm nghiên cứu của PGS.TS Nguyễn Quang Liêm đã chế tạo được các chấm lượng tử và ứng dụng trong phát hiện dư lượng thuốc trừ sâu và bệnh viêm gan B (đề tài Độc lập cấp nhà nước số: 4/2/742/2009/HĐ-ĐTĐL). Nhóm Nanobiophotonics của Viện Vật lý đã có nhiều kết quả về chế tạo và gắn kết hạt nano vàng dạng cầu với kháng thể để nhận biết đặc hiệu tế bào ung thư vú. Nhóm đã bọc được các hạt nano vàng và Ormosil bằng các phân tử Polyethylene glycole (PEG) và Bovine Serum Albumine (BSA) giúp các hạt nano vàng đơn phân tán và ổn định trong các môi trường pH khác nhau, sẵn sàng cho các ứng dụng trong y - sinh (Đề tài Độc lập cấp nhà nước do GS.TS Nguyễn Xuân Phúc làm chủ nhiệm). Bên cạnh đó, nhóm cũng đã và đang nghiên cứu chế tạo các thanh nano vàng với các kích thước khác nhau bằng phương pháp nuôi mầm và các hạt nano vàng cấu trúc lõi/vỏ silica/vàng với kích thước lõi và độ dày lớp vỏ điều khiển được.

Các thanh nano vàng với đặc tính quang là hấp thụ mạnh ánh sáng trong vùng hồng ngoại gần, đây là cửa sổ quang học của da và mô, có hiệu ứng tốt cho các ứng dụng chuyển đổi quang nhiệt nhằm tiêu diệt các tế bào ung thư. Tuy nhiên, để khai thác được các ứng dụng đó cần có các nghiên cứu cơ bản sâu hơn phù hợp với thực tế ứng dụng trong cơ thể sống.

Trong hơn hai mươi năm qua, vật liệu nano đã đạt được nhiều thành công lớn trong các nghiên cứu y sinh. Đặc biệt trong nhiều năm gần đây, ngày càng nhiều nghiên cứu tập trung vào các thanh nano vàng (GNRs) cho điều trị ung thư vì chúng có khả năng hấp thụ mạnh ánh sáng hồng ngoại gần để chuyển đổi năng lượng thành nhiệt năng, tiêu diệt các tế bào ung thư. Đã có nhiều nghiên cứu chế tạo các thanh nano vàng với các phương pháp khác nhau như phương pháp khử quang hóa (chiếu xạ UV), phương pháp điện hóa, phương pháp khử sinh học và phương pháp khử hóa học – phương pháp nuôi mầm. Trong đó, phương pháp nuôi mầm sử dụng CTAB làm tác nhân định hình cấu trúc khắc phục tốt các hạn chế còn tồn tại của các phương pháp khác. Đây được xem là phương pháp tổng hợp thanh nano vàng đơn giản và mang lại hiệu quả cao.

Trên thế giới nhiều nghiên cứu đang tập trung vào việc khai thác các ứng dụng của thanh nano vàng trong y – sinh, đặc biệt là khả năng tải thuốc và điều trị bệnh nhờ hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt. Tuy nhiên, nó vẫn là một thách thức đối với các thanh nano vàng để có thể hướng đích. Hơn nữa, cửa sổ hồng ngoại gần mong muốn của các thanh nano vàng có thể bị dịch chuyển sang vùng ánh sáng nhìn thấy do xảy ra sự kết đám của các thanh nano vàng trong các tế bào khác nhau. Điều này làm giảm hiệu suất chuyển đổi quang nhiệt của chúng. Để khắc phục hạn chế đó và đa dạng hóa các ứng dụng của thanh nano vàng, một số vỏ bọc kích thước nanomet như polymer phản ứng nhiệt, polyethylene glycol (PEG), albumin huyết thanh người, poly (amido amin [PAMAM]) dendrimer, chitosan, mesoporous silica, và DNA tuyến ức, đã được nghiên cứu để liên kết với các thanh nano vàng.

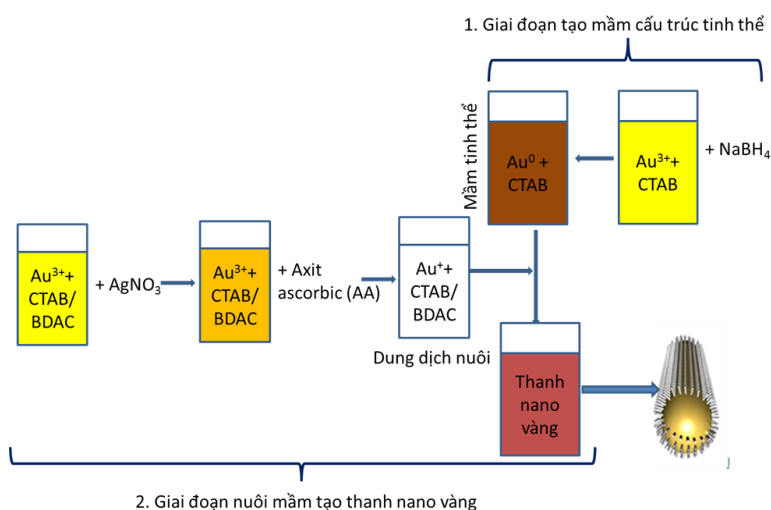
## CHƯƠNG 2: THỰC NGHIỆM

### 2.1. Phân thực nghiệm

#### 2.1.1. Nguyên liệu hóa chất

#### 2.1.2. Chế tạo thanh nano vàng

Các thanh nano vàng được chế tạo bằng phương pháp phát triển bất đẳng hướng tinh thể mầm vàng trong dung dịch CTAB/BDAC. Phương pháp nuôi mầm tạo thanh nano vàng gồm hai giai đoạn chính: giai đoạn tạo mầm vàng tinh thể và giai đoạn phát triển bất đẳng hướng của mầm trong dung dịch nuôi để tạo các thanh nano vàng. Sơ đồ của hai giai đoạn này được minh họa trên hình 2.1.



**Hình 2.1.** Sơ đồ tổng hợp nano vàng dạng thanh bằng phương pháp nuôi mầm

Trong hình 2.1 mầm là các tinh thể nano vàng bọc trong chất hoạt động bề mặt CTAB được tạo ra bằng cách khử muối vàng  $\text{HAuCl}_4$  bằng  $\text{NaBH}_4$ . Các mầm tinh thể này được đưa vào trong dung dịch nuôi là phức hệ của các ion  $\text{Au}^+$  với hỗn hợp các chất hoạt động bề mặt CTAB/BDAC với sự có mặt của các ion  $\text{Ag}^+$  để phát triển bất đẳng hướng thành các thanh nano vàng.

#### 2.1.3. Chế tạo phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica ( $\text{GNR@m-SiO}_2$ )

Để tạo phức hệ  $\text{GNR@m-SiO}_2$  chúng tôi tiến hành các bước sau:

Bước 1: Rửa sạch CTAB của GNR sau đó phân tán lại trong dung dịch CTAC 0.08 M cùng thể tích

Bước 2: Tạo  $\text{GNR@m-SiO}_2$

8ml dung dịch GNR sau rửa được cho thêm vào khoảng 10 $\mu\text{l}$   $\text{NH}_4\text{OH}$  để có pH =10. Sau đó, 1,05ml TEOS 20mM/ethanol được thêm vào dung dịch GNRs với tốc độ 3,5ml/h khi đang khuấy từ mạnh ở 40 $^\circ\text{C}$ . Duy trì khuấy trong 24h.

Bước 3: Li tâm vài lần trong nước và ethanol. Sau đó phân tán trong 15ml ethanol + 30 $\mu\text{l}$  HCl, khuấy từ 3h ở 30 $^\circ\text{C}$  để loại bỏ CTAB và CTAC

Cuối cùng, li tâm vài lần với nước để loại bỏ CTAB, CTAC, HCl,  $\text{NH}_4\text{OH}$

#### 2.1.4. Gắn kết phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica với các phân tử thuốc DOX ( $\text{GNR@m-SiO}_2\text{-DOX}$ )

200 $\mu\text{l}$  DOX.HCl 2 mg/ml được thêm vào dung dịch chứa GNRs@m-SiO<sub>2</sub> sau khi đã làm đặc đến OD =12. Hỗn hợp được khuấy từ trong 75h tại nhiệt độ phòng và trong tối. Nhờ có tương tác

điện giữa các phân tử DOX và các phân tử trên bề mặt hạt nano silica dẫn tới sự gắn kết của các phân tử thuốc với phức hệ.

#### **2.1.5. Khảo sát hiệu ứng chuyển đổi quang – nhiệt của phức hệ**

Thí nghiệm được tiến hành trên 28 con chuột được chia thành 4 nhóm 1, 2, 3, 4. Chuột được gây mê qua màng bụng bằng thiopental (48 mg/kg). Nhóm 1 gồm 7 con chuột được tiêm 200  $\mu$ l GNRs@m-SiO<sub>2</sub>-DOX (tương đương với liều lượng 1.7 mg DOX/1 kg thể trọng). Sau 24 h các khối u được chiếu ánh sáng bằng tia laser 60 phút. Nhóm 2 gồm 7 con chuột được tiêm 40  $\mu$ l DOX tự do (tương đương với liều lượng 4 mg DOX/1 kg thể trọng). Đây là liều lượng thông thường được sử dụng cho con người. Nhóm 3 (đối chứng dương) gồm 7 con chuột được tiêm 200  $\mu$ l PBS pH 7.4 và chiếu xạ trong cùng điều kiện với nhóm 1. Nhóm 4 là nhóm đối chứng âm không được tiêm phức hệ và không được chiếu xạ.

#### **2.1.6. Khảo sát hiệu ứng SERS của các thanh nano vàng**

Các thanh nano vàng với kích thước các cạnh trung bình là 10 nm  $\times$  35 nm sau khi được làm sạch CTAB bằng cách li tâm 03 lần tại 14000v/phút, mỗi lần 30 phút được làm khô trên bếp từ gia nhiệt thành những vết có đường kính khoảng 5 mm trên lam kính. Sau đó nhỏ các dung dịch chất màu Indigo với các nồng độ thay đổi 10<sup>-4</sup> M, 10<sup>-5</sup> M, 10<sup>-6</sup> M, 10<sup>-7</sup> M, 10<sup>-8</sup> M lên các vết chứa các thanh nano vàng.

### **2.2. Các phương pháp đo đạc**

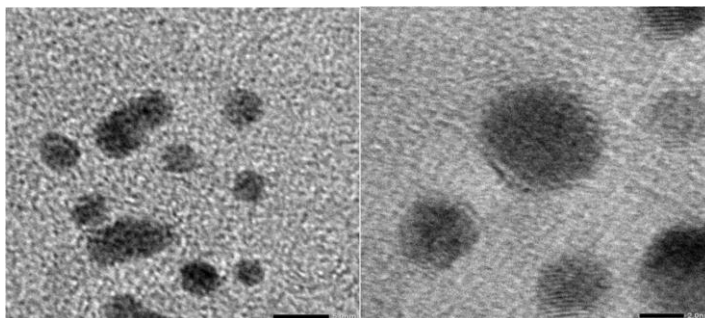
Để khảo sát hình dạng kích thước của các loại hạt nano sau khi được tạo ra chúng tôi đã sử dụng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM). Đối hạt vàng và nanoshell lõi silica vỏ vàng chúng tôi dùng phép đo phổ hấp thụ UV-VIS/phổ hấp thụ plasmon và phép đo huỳnh quang để theo dõi sự biến đổi của kích thước theo các điều kiện tạo mẫu cũng như biến đổi theo thời gian bảo quản.

### Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1. Chế tạo thanh nano vàng

##### 3.1.1. Các hạt vàng mầm

Các thanh nano vàng được tổng hợp theo phương pháp nuôi mầm như đã trình bày trong phần thực nghiệm. Các hạt mầm vàng có cấu trúc tinh thể với kích thước vài nm đã được tổng hợp bằng tác nhân khử  $\text{NaBH}_4$

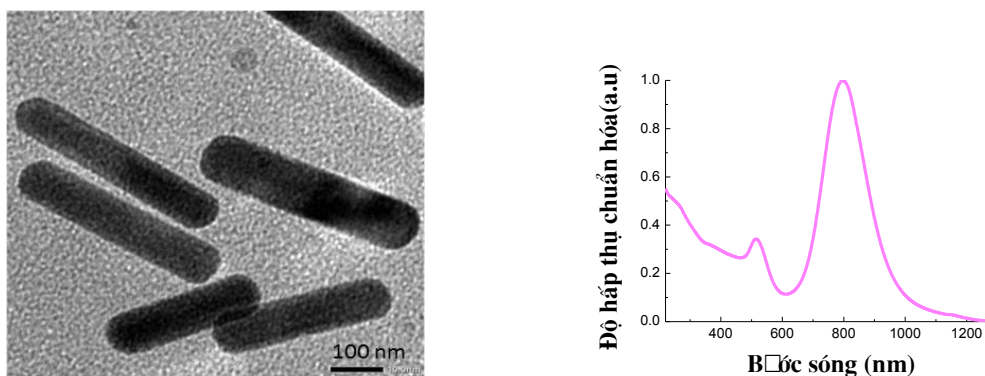


**Hình 3.1.** Ảnh HTEM của tinh thể vàng mầm để tạo thanh: thang đo 5 nm với độ phóng đại 500 nghìn lần (hình trái), thang đo 2 nm với độ phóng đại 1 triệu lần (hình phải).

Hình 3.1 là ảnh HTEM của vàng mầm, với độ phóng đại 1 triệu lần có thể nhận thấy các hạt mầm vàng có cấu trúc tinh thể. Theo tài liệu tham khảo, chúng tôi nhận định rằng các mầm tinh thể vàng có cấu trúc đơn tinh thể kiểu bát giác với các mặt  $\{110\}$  và  $\{100\}$ .

##### 3.1.2. Thanh nano vàng

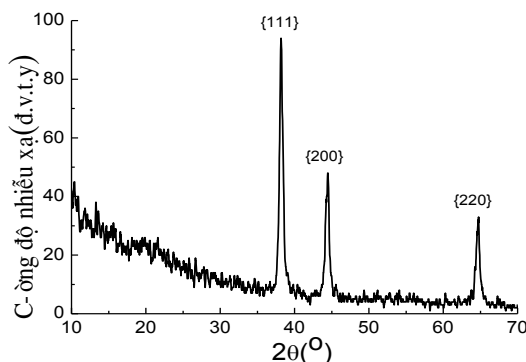
Hình 3.2 là ảnh TEM của thanh nano vàng được chế tạo với điều kiện để có tỷ lệ các cạnh AR khoảng 4 (hình trái) và phổ hấp thụ của dung dịch thanh nano vàng này (hình phải). Ảnh TEM cho thấy sản phẩm thu được có dạng thanh, có chiều ngang khoảng  $10 \pm 1$  nm, và có chiều dài khoảng  $40 \pm 5$  nm. Phổ hấp thụ plasmon của dung dịch này có 2 đỉnh, đỉnh cộng hưởng plasmon theo chiều ngang của thanh (TSPR) ở 515 nm và đỉnh cộng hưởng plasmon theo chiều dọc của thanh (LSPR) ở 800 nm. Kết quả đo này hoàn toàn phù hợp với các lý thuyết về thanh nano vàng như trình bày trong chương 1.



**Hình 3.2.** Ảnh TEM của thanh nano vàng với độ phóng đại 200 nghìn lần tại thang đo 10 nm (trái), phổ hấp thụ plasmon của chúng (phải)

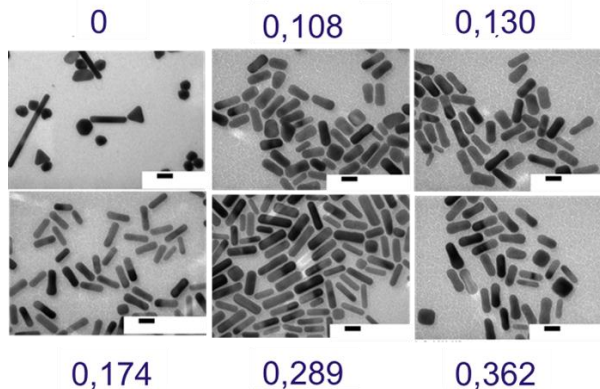
Các thanh nano vàng sau khi chế tạo được loại hết CTAB và làm khô để đo XRD trên máy nhiễu xạ tia X SIEMENS D5005. Mẫu đo XRD ở dạng bột, được quét ở góc  $2\theta$  trong khoảng  $10^0$ - $70^0$ , phổ XRD của thanh nano vàng được trình bày trên hình 3.3 Bộ ba đỉnh nhiễu xạ mạnh tại các góc  $2\theta$  là  $38,2^0$ ;  $44,4^0$  và  $64,6^0$  trùng khớp với vàng kim loại, chỉ thị của cấu trúc lập phương tâm mặt (fcc) nhiễu xạ từ các mặt phẳng  $\{111\}$ ,  $\{200\}$  và mặt  $\{220\}$ , kết quả này cũng trùng với công

bổ về phép đo XRD của thanh nano vàng. Phép đo này cho phép chúng ta có thể khẳng định rằng sản phẩm nhận được có chất liệu là vàng có cấu trúc tinh thể kiểu lập phương tâm mặt.



**Hình 3.3.** Phổ XRD của thanh nano vàng

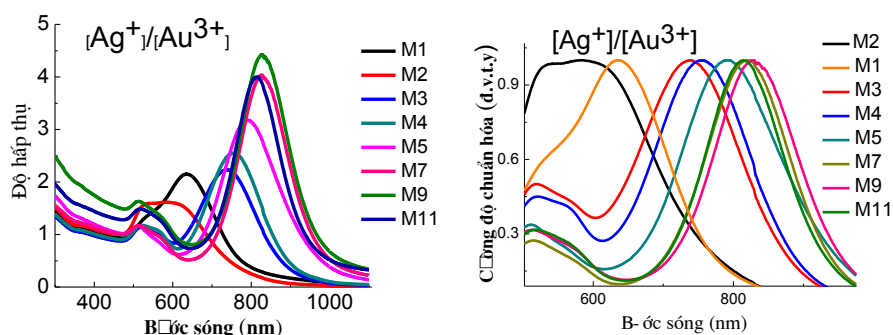
Để tổng hợp được các thanh nano vàng với kích thước các cạnh khác kha, chúng tôi thay đổi tỉ lệ mol  $\text{Ag}^+/\text{Au}^{3+}$ . Hình 3.4 trình bày một số ảnh TEM minh họa các cấu trúc nano vàng dạng thanh thu được khi tỉ lệ mol của  $\text{Ag}^+$  và  $\text{Au}^{3+}$  thay đổi: 0; 0,108; 0,130; 0,174; 0,289; 0,362. Có thể thấy trên các ảnh TEM: khi không có  $\text{Ag}^+$  trong giai đoạn phát triển hạt mầm, dung dịch thu được đa số là các hạt vàng dạng cầu, một số ít dạng tam giác và dạng thanh. Ở đó, các thanh vàng có tỉ lệ các cạnh AR rất lớn. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với công bố trong tài liệu tham khảo.



**Hình 3.4** Ảnh TEM của các mẫu thanh nano vàng với  $[\text{Ag}^+]/[\text{Au}^{3+}]$  thay đổi, thang đo bằng 20nm

Khi nồng độ  $\text{Ag}^+$  tăng thì hiệu suất tạo thanh tăng lên từ 74,5% đến 88,9 và tỉ lệ các cạnh của thanh tăng từ 2,2 đến 4,5. Nhưng khi tỉ lệ mol của  $\text{Ag}^+$  và  $\text{Au}^{3+}$  trong dung dịch lớn hơn 0,289 thì hiệu suất tạo thanh giảm từ 88,9% đến 75,6% và tỉ lệ các cạnh của thanh giảm từ 4,5 xuống 3,2. Hình 3.5 trình bày phổ hấp thụ plasmon cộng hưởng và phổ chuẩn hóa của các dung dịch mẫu. Các đỉnh hấp thụ và độ hấp thụ tương ứng nhận được của các mẫu này được trình bày trong bảng 3.2. Kết quả cho thấy, đối với trường hợp không có ion  $\text{Ag}^+$  hay tỉ lệ mol  $\text{Ag}^+/\text{Au}^{3+}$  trong dung dịch nhỏ hơn hoặc bằng 0,065 (M1 và M2) thì dung dịch thu được không xuất hiện dạng phổ đặc trưng của cấu trúc nano vàng dạng thanh. Sự khác biệt về dạng phổ của đường M1 và M2 cho thấy: khi không có  $\text{Ag}^+$  trong dung dịch nuôi thì các hạt trong dung dịch đa phần là các hạt dạng cầu có một cực đại hấp thụ tại bước sóng 637nm; còn khi có  $\text{Ag}^+$  trong dung dịch nhưng tỉ lệ này còn nhỏ ( $[\text{Ag}^+]/[\text{Au}^{3+}] = 0,065$ ) thì trên phổ hấp thụ (mẫu M2) không chỉ còn có một đỉnh hấp thụ mà có xu hướng xuất hiện hai đỉnh hấp thụ, tuy nhiên hai đỉnh này không có sự tách biệt rõ ràng. Điều này có

thể giải thích rằng các hạt trong dung dịch phát triển bất đẳng hướng nhưng sự khác nhau giữa các hướng không nhiều do nồng độ  $\text{Ag}^+$  chưa đủ lớn.



**Hình 3.5.** Phổ hấp thụ plasmon cộng hưởng của các dung dịch thanh nano vàng theo tỉ lệ mol  $[\text{Ag}^+]/[\text{Au}^{3+}]$  (hình trái) và phổ chuẩn hóa (hình phải).

Trên hình 3.5, phổ hấp thụ chuẩn hóa của dung dịch còn cho chúng ta thấy rằng khi nồng độ  $\text{AgNO}_3$  tăng, đỉnh hấp thụ thứ hai dịch mạnh về phía sóng dài còn đỉnh thứ nhất lại có sự giảm về mặt cường độ so với đỉnh thứ hai. Hiện tượng này liên quan đến sự tăng tỉ lệ các cạnh của các thanh nano vàng và tăng tỉ lệ tạo thanh. Điều này hoàn toàn phù hợp với kết quả quan sát được trên ảnh TEM.

**Bảng 3.1.** Các thông số thực nghiệm khảo sát sự ảnh hưởng của ion  $\text{Ag}^+$  đến sự hình thành và phát triển của cấu trúc thanh nano vàng

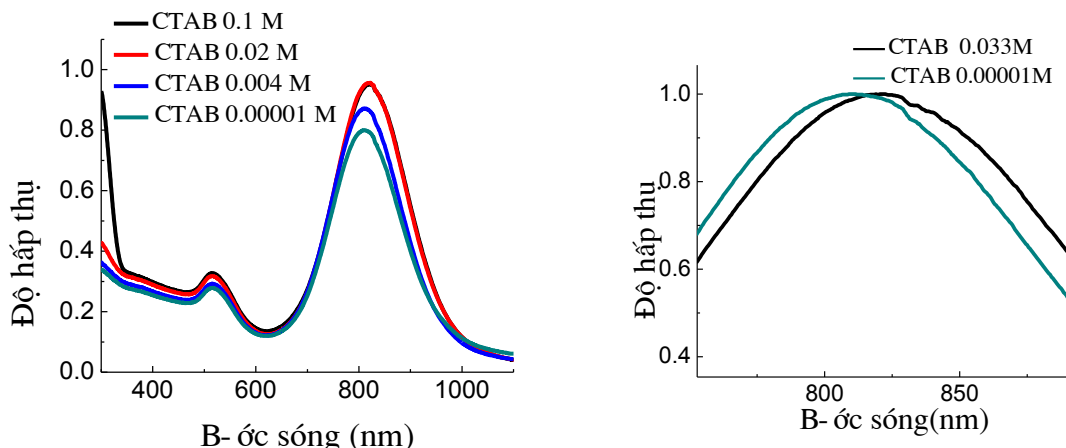
Ký hiệu	Ký $[\text{Ag}^+]/[\text{Au}^{3+}]$	TSPR		LSPR	
		OD1	$\lambda_{\text{TSPR}}$ (nm)	OD2	$\lambda_{\text{LSPR}}$ (nm)
M1	0,000	2,17	639	-	-
M2	0,065	1,63	533	1,59	603
M3	0,108	1,46	520	2,26	737
M4	0,130	1,16	526	2,58	756
M5	0,174	1,16	512	3,17	791
M6	0,195	1,17	512	3,58	817
M7	0,217	1,16	512	3,98	827
M8	0,253	1,17	511	4,15	829
M9	0,289	1,61	510	4,44	830
M10	0,326	1,57	510	4,20	820
M11	0,362	1,45	512	3,96	815

Kết quả này cho ta thấy nồng độ ion  $\text{Ag}^+$  không những ảnh hưởng lên việc dịch đỉnh plasmon cộng hưởng theo chiều dọc của thanh mà còn ảnh hưởng lên hiệu quả tạo thành thanh nano. Hình 3.5 cho thấy khi tỉ lệ mol  $[\text{Ag}^+]/[\text{Au}^{3+}]$  trong khoảng 0,217 – 0,289 (M7-M9), các dung dịch vàng có bước sóng đỉnh cộng hưởng plasmon theo chiều dọc và độ hấp thụ quang cao nhất.

### 3.1.3. Sự phụ thuộc của đặc tính quang vào chiết suất môi trường

*Ảnh hưởng của nồng độ CTAB lên tính chất quang của các thanh nano vàng*

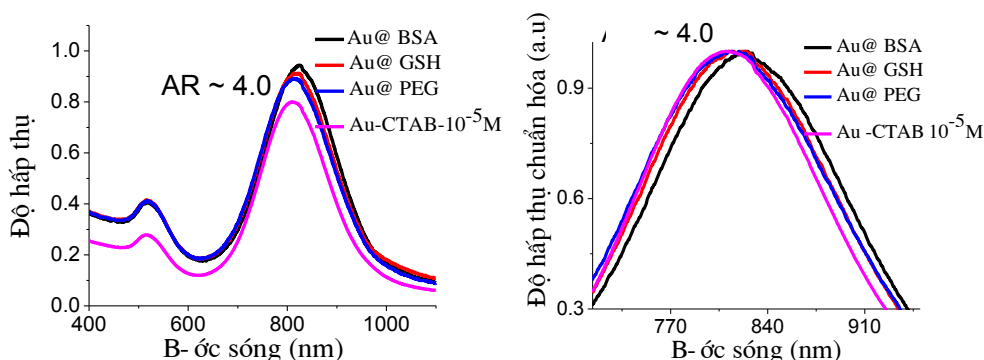
Thanh nano vàng (10 nm x 40 nm) được phân tán vào môi trường với các nồng độ CTAB khác nhau từ 0,033 M tới 10<sup>-5</sup> M. Phổ hấp thụ plasmon của các dung dịch này được trình bày trong hình 3.6



**Hình 3.6.** Phổ hấp thụ plasmon của thanh nano vàng 10 nm x 40 nm phân tán trong môi trường với các nồng độ CTAB khác nhau (trái) và phổ chuẩn hóa của chúng (phải).

### Ảnh hưởng của các phân tử bề mặt lên tính chất quang của các thanh nano vàng

Hình 3.7 trình bày phổ hấp thụ plasmon của các dung dịch trước và sau khi được bọc bằng các phân tử tương thích sinh học.



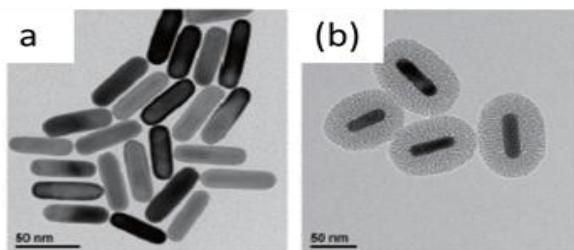
**Hình 3.7.** Các phổ hấp thụ (trái) và phổ hấp thụ chuẩn hóa (phải) của các dung dịch nano vàng dạng thanh trước và sau khi được bọc bằng các phân tử tương thích sinh học BSA, PEG, GSH.

## 3.2. Chế tạo phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica

### 3.2.1. Hình thái và kích thước của phức hệ thanh nano vàng/mesoporous silica

GNR@m-SiO<sub>2</sub> được chế tạo như đề cập đến trong phần thực nghiệm chương 2. Trong quá trình phủ silica, cetyltrimethylammonium chloride (CTAC) hình thành một lớp kép xung quanh GNRs và đóng vai trò như một khuôn mẫu hữu cơ để hình thành lớp silica trung gian. Các GNRs có chiều dài 45 nm và chiều rộng 12 nm (3.9a) tương đối đồng đều và đơn phân tán. Từ hình ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) của GNR@m-SiO<sub>2</sub> tổng hợp được trên hình 3.8 có thể thấy vỏ silica vô định hình được ước tính có độ dày đồng nhất ~30 nm và được cấu tạo bởi các trung bào có đường kính 5 nm tạo cơ hội cho GNR@m-SiO<sub>2</sub> được sử dụng như một chất mang thuốc nói chung. Do có lớp vỏ trung gian silica nên các GNRs sau khi bọc có khoảng cách trung bình lớn hơn khoảng cách trung bình của các GNRs trước khi có lớp vỏ silica. Điều này làm tăng khả năng mang thuốc và hấp thụ ánh sáng của phức hệ khi được sử dụng hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt.

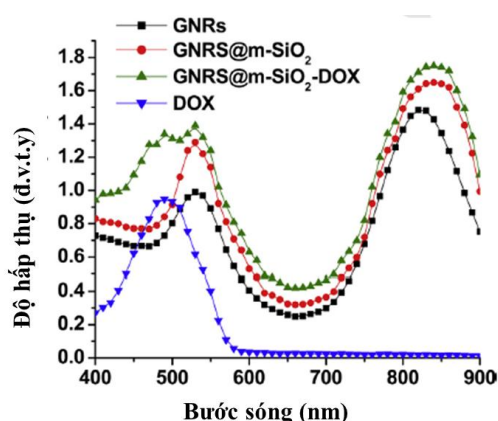




**Hình 3.8.** Ảnh TEM của các thanh nano vàng (a) và của phức hệ GNR@m-SiO<sub>2</sub>

### 3.2.2. Tính chất quang của các phức hệ

Các GNR có đỉnh cộng hưởng plasmon theo chiều dọc ở 760 nm và theo chiều ngang tại 530 nm (Hình 3.9). Sau khi phủ lớp vỏ silica, đỉnh cộng hưởng plasmon theo chiều dọc của thanh thể hiện sự dịch chuyển màu đỏ nhỏ (~20 nm), trong khi đỉnh cộng hưởng plasmon của thanh gần như không thay đổi. Điều này là do đỉnh cộng hưởng plasmon của các GNRs rất nhạy với sự thay đổi chiết suất của môi trường như đã nói trong phần tổng quan và đã được báo cáo trong công việc trước đây của chúng tôi. Kết quả đó cũng hoàn toàn phù hợp với mô phỏng lý thuyết mô phỏng FDTD. Có thể giải thích điều này một cách ngắn gọn như sau: Chỉ số khúc xạ của vỏ silica (1,45) gần với chỉ số của môi trường nước (1.33) hơn so với lớp CTAC 2-3 nm (1.49). Nó có nghĩa là lớp silica làm tăng khả năng tương tác của trường điện từ so với lớp CTAC. Do đó, nhiều điện tử của lõi GNR được kích thích để tạo thành cộng hưởng có hiệu quả. Nói cách khác, các cấu trúc trung gian của lớp vỏ cho phép lõi GNR tiếp xúc với môi trường xung quanh một cách tương thích hơn, do đó cho phép các đỉnh cộng hưởng plasmon theo chiều dọc của GNR thay đổi nhạy hơn đối với những thay đổi chiết suất do các phân tử bị hấp phụ gây ra chuyển dịch đỏ. Hơn nữa, do khoảng cách lớn giữa các GNR trong GNR@m-SiO<sub>2</sub>, việc phân cụm và tập hợp sẽ không ảnh hưởng đến vị trí của dải cộng hưởng plasmon theo chiều dọc trong cửa sổ hồng ngoại gần NIR, do đó cho phép các photon thâm nhập vào các mô sinh học với độ truyền tương đối cao, cho thấy tiềm năng cao để GNR@m-SiO<sub>2</sub> được ứng dụng rộng rãi trong các biểu mô. Ngoài ra, trên phổ hấp thụ còn cho thấy sự giảm nhẹ của cường độ của cả hai đỉnh cộng hưởng plasmon bề theo chiều ngang và theo chiều dọc của các dung dịch chứa phức hệ GNR@m-SiO<sub>2</sub> và GNR@m-SiO<sub>2</sub>-DOX.



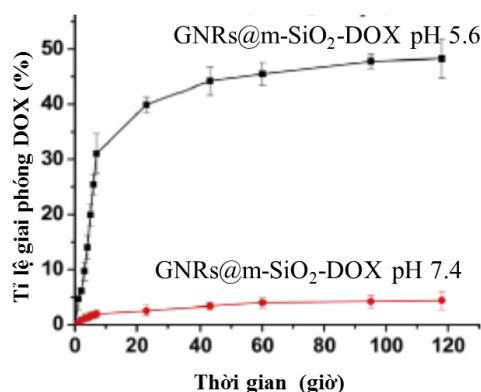
**Hình 3.9.** Phổ hấp thụ UV-VIS của các GNRs, GNR@m-SiO<sub>2</sub>, GNR@m-SiO<sub>2</sub>-DOX và phân tử thuốc DOX tự do

### 3.2.3. Khảo sát đặc tính quang nhiệt của phức hệ

Để khảo sát khả năng giải phóng thuốc của phức hệ GNR@m-SiO<sub>2</sub>-DOX, chúng tôi thực hiện tại các môi trường có pH khác nhau tại 5.6 và 7.4 ở 3<sup>0</sup>C trong 120 giờ. Hình 3.10 cho thấy rằng tỉ lệ giải phóng thuốc của phức hệ ở môi trường pH axit (pH =5.6) cao hơn hẳn so với trong

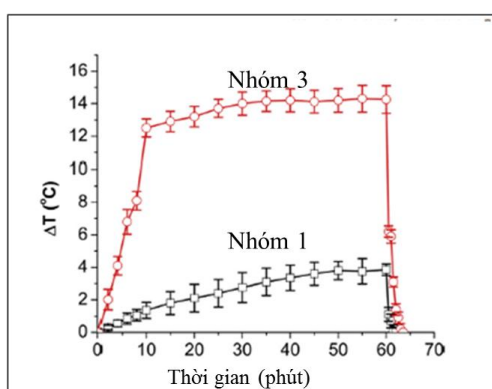
môi trường có pH trung tính (pH = 7.4). Điều này chỉ ra rằng khi tiêm phức hệ GNR@m-SiO<sub>2</sub>-DOX (pH = 5.6) trực tiếp vào chuột thì khả năng giải phóng DOX là cao hơn hẳn khi phức hệ được pha trong dung dịch đệm PBS có pH = 7.4 sau đó mới được tiêm vào cơ thể chuột. Điều này sẽ được kiểm chứng khi so sánh sự gia nhiệt cục bộ của mô chuột khi tiêm phức hệ với hai môi trường pH khác nhau và chiếu xạ (nhóm 1 và nhóm 3).

Ngay sau khi chiếu xạ, các con chuột thuộc nhóm 1 và 3 chết ngay, tỉ lệ phần trăm hoại tử của các khối u được xác định. Trong khi đó các con chuột thuộc nhóm 2 (chỉ tiêm DOX với liều khuyến cáo và chiếu xạ) và nhóm 4 (không tiêm thuốc và không chiếu xạ) thì vẫn sống.



**Hình 3.10.** Khả năng giải phóng thuốc của phức hệ GNR@m-SiO<sub>2</sub>-DOX tại pH = 5.6 và pH = 7.4

Nhiệt độ của mô khối u Ehrlich được đo bằng hàm của thời gian chiếu sáng NIR để đánh giá sự gia nhiệt cục bộ của khối u khi có hiệu ứng chuyển đổi quang – nhiệt phức hệ GNRs @ m-SiO<sub>2</sub>-DOX đã chuẩn bị. Nhiệt độ mô tăng lên và đạt trạng thái cân bằng sau 10 phút chiếu và đạt khoảng 14 °C và 4°C trong suốt thời gian chiếu sáng bằng ánh sáng hồng ngoại gần đối với nhóm 1 và nhóm 3 tương ứng. Ngay sau khi tắt laser, nhiệt độ của các mẫu giảm xuống giá trị nhiệt độ phòng. Những kết quả này tương tự với các kết quả mà chúng tôi đã báo cáo trước đây bằng cách sử dụng cấu trúc lõi/vỏ SiO<sub>2</sub>@Au. Lợi thế của việc sử dụng phức hệ GNRs @ m-SiO<sub>2</sub>-DOX trong hóa trị - quang nhiệt kết hợp này là nó giữ được đặc tính quang trong quá trình chuyển đổi quang nhiệt khi tiếp xúc nhiều lần với bức xạ NIR.



**Hình 3.11.** Sự gia tăng nhiệt độ của các khối u nhóm 1 và nhóm 3 như là hàm của thời gian chiếu xạ NIR

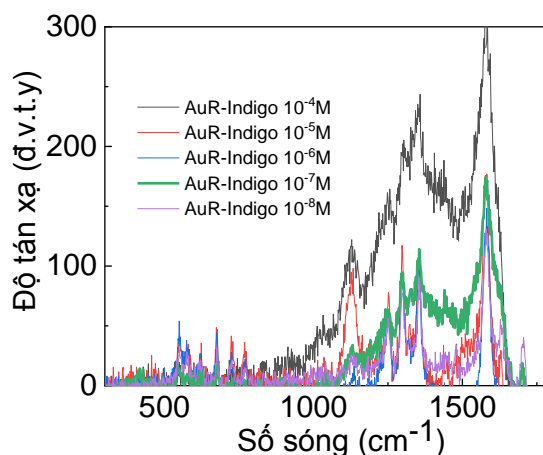
Phổ hấp thụ của các mẫu nhiều lần tiếp xúc với xạ hồng ngoại gần không bị thay đổi. Theo dữ liệu thu được, có thể thấy dạng của các phổ hấp thụ vẫn là dạng phổ đặc trưng của GNRs, chứng tỏ phức hệ GNRs @ mSiO<sub>2</sub>-DOX giữ nguyên cấu trúc thanh cũng như vật lý của nó sau khi tiếp

xúc với nhiệt độ cục bộ quá mức được tạo ra khi chiếu xạ NIR. Sự thay đổi nhiệt độ của GNRs cùng với nhiệt độ riêng của nó sẽ là rất đáng ngạc nhiên tùy thuộc vào GNRs/tỷ lệ khối lượng mô và điều kiện môi trường xung quanh.

Đồng thời cũng có thể thấy sự thay đổi nhỏ trong tính chất quang của các  $GNR@m-SiO_2$  sau khi được chiếu xạ hồng ngoại gần với bước sóng 808 nm sau 1h, 2h, 3h và 4h qua phổ hấp thụ UV-VIS của chúng. Có thể dễ dàng nhận thấy trên hình 3.13 rằng khi được chiếu xạ, đỉnh cộng hưởng plasmon theo cả chiều dọc và chiều ngang của thanh đều có cường độ hấp thụ giảm khi tăng thời gian chiếu xạ. Đồng thời đỉnh cộng hưởng plasmon theo chiều dọc của thanh dịch về phía sóng ngắn khi chiếu xạ càng lâu trong khi đỉnh cộng hưởng plasmon theo chiều ngang thì gần như không thay đổi về bước sóng.

### 3.2.4. Khảo sát hiệu ứng tán xạ Raman tăng cường bề mặt của thanh nano vàng

Hình 3.12 cho thấy khả năng tăng cường tán xạ Raman bề mặt của các thanh nano vàng với đầu dò là các phân tử chất màu Indigo. Các phổ tán xạ Raman là tương đối đồng dạng với nhau và giống với dạng phổ tán xạ Raman của Indigo, tuy nhiên cường độ tán xạ tại các đỉnh cao hơn nhiều.



**Hình 3.12.** Phổ tán xạ Raman tăng cường bề mặt của Indigo với các nồng độ khác nhau trên để là các thanh nano vàng

## KẾT LUẬN

Công trình đề tài đã chế tạo được các GNRs với các kích thước khác nhau bằng cách thay đổi tỉ lệ nồng độ mol  $Ag^+$  và  $Au^{3+}$ . Kết quả cho thấy GNRs tổng hợp được đồng nhất về hình dạng và kích thước. GNRs kích thước nhỏ, đường kính thay đổi từ 10 nm – 15 nm, chiều dài thay đổi từ 20 nm – 45 nm, tỉ lệ các cạnh từ 2 – 4,5, có đỉnh cộng hưởng plasmon nằm trong vùng 700 - 900 nm.

Đã tổng hợp và khảo sát tính chất quang của phức hệ GNRs@m-SiO<sub>2</sub> và GNRs@m-SiO<sub>2</sub>-DOX. Các phức hệ GNRs@m-SiO<sub>2</sub> tổng hợp được có lớp vỏ silica vô định hình được ước tính có độ dày đồng nhất ~30 nm và được cấu tạo bởi các trung bào có đường kính 5 nm tạo cơ hội cho GNR@m-SiO<sub>2</sub> được sử dụng như một chất mang thuốc nói chung. GNR@m-SiO<sub>2</sub> có đỉnh cộng hưởng plasmon theo chiều dọc dịch chuyển nhỏ (~20 nm), trong khi đỉnh cộng hưởng plasmon của thanh gần như không thay đổi. Điều này là do các mode dao động theo chiều dọc của thanh nhạy với sự thay đổi chiết suất của môi trường, đồng thời do ảnh hưởng của lớp vỏ trung gian silica làm tăng khả năng tương tác của trường điện từ so với lớp CTAC. Đặc tính quang này làm cho phức hệ vừa có tiềm năng trong việc mang thuốc vừa có hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt để điều trị bệnh theo phương pháp kép.

Đã bước đầu khảo sát được hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt của phức hệ GNRs@m-SiO<sub>2</sub> và GNRs@m-SiO<sub>2</sub>-DOX. Kết quả cho thấy khi khối u được tiêm phức hệ GNRs@m-SiO<sub>2</sub>-DOX trong môi trường axit (pH =5.6) và chiếu xạ NIR thì nhiệt độ mô tăng lên và sự gia nhiệt ở trạng thái cân bằng đạt cao nhất khoảng 14<sup>0</sup>C, tỉ lệ phần trăm tế bào bị hoại tử ở các khối u là cực đại. Điều này là do sự giải phóng thuốc và sự gia nhiệt cục bộ tại các khối u.