

A SIMULATION TO IMPROVE THE MICROFLUIDIC CHANNEL APPLYING FOR THE SEPARATION OF CANCER CELLS FROM BLOODSTREAM USING THE DIELECTROPHORESIS METHOD

Nguyen Ngoc Viet

Phenikaa University

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 19/12/2021	Detecting circulating tumor cells (CTCs) has emerged as an attractive solution in the early identification of cancers. Typically, CTCs as well as cancerous cells are significant bigger than normal blood cells in size. This study presents computational investigations of a DEP method-integrated continuous microfluidic channel for the CTCs separation. Appropriate excitation potential and volumetric throughput conditions were applied to effectively isolate CTCs from normal cells in blood samples. The performance of the separation process was evaluated by observing the cell trajectories. Various channel designs were also considered to find the optimal configuration. The results indicated that CTCs would be separated from blood cells (including WBCs, RBCs, PLTs) with very excellent recovery and purity rates at a suitable channel height and a bloodstream flow rate up to 10 $\mu\text{L}/\text{min}$. The study can provide valuable insights into the design of the microfluidic devices to capture cancerous cells in different bio-applications.
Revised: 16/02/2022	
Published: 23/02/2022	
KEYWORDS	
Circulating tumor cell	
Cancer cell separation	
Dielectrophoresis	
Microfluidics	
Numerical simulation	

MÔ PHỎNG CẢI TIẾN KÊNH VI LƯU ỨNG DỤNG PHÂN TÁCH TẾ BÀO UNG THƯ TỪ DÒNG MÁU SỬ DỤNG PHƯƠNG PHÁP BẮT ĐIỆN DI

Nguyễn Ngọc Việt

Trường Đại học Phenikaa

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 19/12/2021	Phát hiện các tế bào ung thư tuần hoàn (CTCs) đã nổi lên như một giải pháp hấp dẫn trong nhận diện sớm ung thư. Thông thường, các tế bào CTCs, cũng như các tế bào ung thư khác có kích thước lớn hơn các tế bào bình thường. Nghiên cứu này trình bày các khảo sát số của một kênh vi lưu liên tục kết hợp phương pháp bắt điện di (DEP) trong việc phân tách CTCs. Các điều kiện thích hợp của điện trường kích thích và lưu lượng dòng chảy trong vi kênh đã được áp dụng để cách ly hiệu quả các tế bào CTCs khỏi các tế bào bình thường trong mẫu máu. Hiệu suất của quá trình phân tách CTCs được đánh giá thông qua quan sát các quỹ đạo dịch chuyển tế bào. Một số thiết kế vi kênh cũng được xem xét để tìm kiếm cấu hình tối ưu. Các kết quả đã chứng tỏ rằng, các tế bào CTCs có thể phân tách khỏi các tế bào máu thường (gồm WBCs, RBCs, PLTs) với các hệ số thu hồi và tính tinh khiết xuất sắc tại một kênh có độ cao phù hợp và một lưu lượng dòng vận chuyển tế bào máu lên tới 10 $\mu\text{L}/\text{min}$. Nghiên cứu có thể cung cấp những hiểu biết giá trị cho thiết kế các thiết bị vi lưu để bắt các tế bào ung thư trong các ứng dụng y sinh khác nhau.
Ngày hoàn thiện: 16/02/2022	
Ngày đăng: 23/02/2022	
TỪ KHÓA	
Tế bào ung thư tuần hoàn	
Phân tách tế bào ung thư	
Bắt điện di	
Vi lưu	
Mô phỏng số	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.5361>

Email: viet.nguyennhoc@phenikaa-uni.edu.vn

<http://jst.tnu.edu.vn>

96

Email: jst@tnu.edu.vn

1. Giới thiệu

Ngày nay, ung thư là một trong các nguyên nhân gây chết người hàng đầu trên thế giới. Thành phần chính trong một mẫu máu của người khỏe mạnh thường bao gồm các tế bào tiểu cầu (platelets-PLTs), hồng cầu (red blood cells-RBCs) và bạch cầu (white blood cells-WBCs). Trong khi ở nhiều trường hợp bệnh nhân ung thư, các tế bào ung thư tuần hoàn (circulating tumor cells-CTCs) có thể xuất hiện trong hệ thống tuần hoàn máu, là những chỉ dấu quan trọng để phát hiện ung thư khởi phát hay di căn [1]. Các tế bào ung thư điển hình có kích thước lớn hơn các tế bào máu bình thường. Sự phân tách, cô lập và phát hiện các tế bào ung thư bao gồm CTCs từ máu có ý nghĩa thiết thực trong phát hiện sớm bệnh. Tuy nhiên, tỉ lệ CTCs trong máu thường rất thấp. Vì vậy, một thiết bị phân tách CTCs hiệu quả không chỉ yêu cầu các tỉ lệ thu hồi và tinh khiết của CTCs phải cao, mà lưu lượng thể tích qua vùng phân tách cũng phải đủ lớn.

Các kỹ thuật vi lưu (microfluidics) đã nổi lên như một giải pháp tiềm năng trong thao tác các tế bào bởi tính đơn giản và tương thích sinh học [2]. Ngoài ra, các phương pháp tiếp cận dựa trên nguyên lý điện rất được ưa chuộng do đơn giản trong thiết kế và hoạt động, chế tạo nhanh, giá thành rẻ [3]. Trong đó, phương pháp bắt điện di (dielectrophoresis-DEP) cũng đã được ứng dụng trên nhiều thiết bị vi lưu để bắt tế bào, hay phát hiện tế bào ung thư [4], [5]. Do đó, các thiết bị vi lưu tích hợp DEP đã được đề xuất trong một số nghiên cứu phân tách tế bào ung thư [6]. Hiệu quả của quá trình phân tách thường tăng khi tăng điện trường kích thích hoặc giảm tốc độ dòng chảy. Hiệu suất phân tách thường đạt trên 90% khi tốc độ dòng chảy trong kênh vi lưu thấp hơn 2,0 $\mu\text{L}/\text{min}$ [7]. Vì vậy, cải tiến thiết kế để tăng lưu lượng dòng chảy qua vi kênh mà vẫn đạt được hiệu suất phân tách mong muốn là cần thiết đối với các thiết bị vi lưu có tích hợp kỹ thuật DEP.

Điều kiện chế tạo các chip y sinh và tiến hành các thí nghiệm kiểm tra ở Việt Nam hiện nay vẫn còn nhiều khó khăn do đòi hỏi chi phí xây dựng phòng thí nghiệm lớn. May mắn thay, những tiến bộ nhanh chóng của các công cụ tính toán đã cho phép phát triển các mô hình mô phỏng đáp ứng tốt với các thiết bị thực tế, trong đó có lĩnh vực vi lưu. Mô phỏng số có thể được sử dụng thuận tiện để giải thích hiện tượng, cho đến đánh giá và tối ưu hiệu suất thiết kế. Một số nghiên cứu dựa trên mô phỏng cũng đã được tìm thấy trong các ứng dụng chip DEP cho phân tách các vi hạt và tế bào [8], [9]. Sự sắp xếp và phân tách các hạt tế bào trong các chip vi lưu kết hợp kỹ thuật DEP đã được chứng tỏ thành công đáng kể thông qua các phân tích tính toán số.

Rất gần đây, một thiết kế phân tách dựa trên kênh vi lưu kết hợp tác động DEP bởi dây điện cực phẳng đã được nghiên cứu để hướng tới các ứng dụng thao tác trên tế bào [10]. Một số thông số hình học và hoạt động của chip tác động lên dịch chuyển của vi hạt đã được xem xét, như các chiều dài và chiều rộng của vi kênh, độ rộng và độ nghiêng của các vi điện cực, điện trường kích thích, tổng lưu lượng thể tích. Trong nghiên cứu này, cấu hình chip vi lưu này và một số tham số tối ưu đã được lựa chọn để nghiên cứu áp dụng cho phân tách các tế bào ung thư CTCs từ dòng máu.

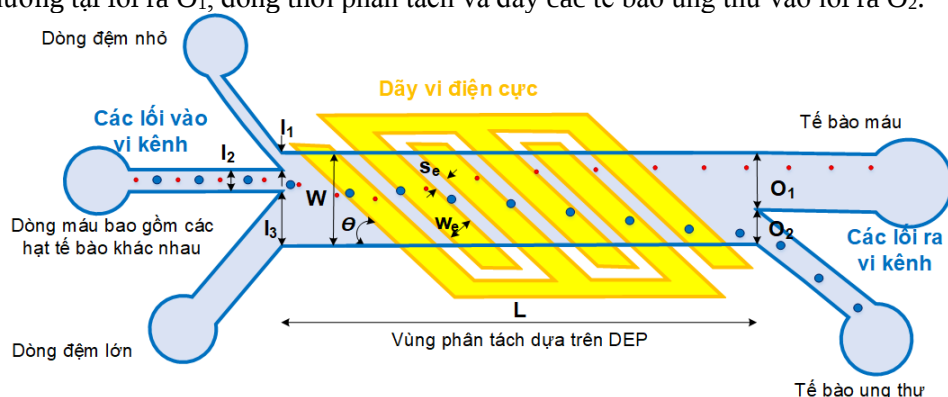
Các phần tiếp theo sẽ mô tả cụ thể hơn về thiết kế và hoạt động của vi chip, phương pháp và tham số mô phỏng. Các kết quả tính toán phân bố trường điện, trường vận tốc và quỹ đạo dịch chuyển của các hạt tế bào được trình bày để chứng tỏ hiệu quả của thiết kế. Các khảo sát khi thay đổi tốc độ dòng mẫu máu và độ cao của vi kênh được đề xuất để cải tiến thiết kế, cũng như nâng cao hiệu suất phân tách tế bào CTCs khỏi các tế bào máu thông thường. Những kết quả có được góp phần đưa ra các đề xuất tin cậy để phát triển chip vi lưu trong quá trình chế tạo thực tiễn.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Mô tả thiết kế và hoạt động của kênh vi lưu

Hình 1 mô tả các thành phần chính của một kênh vi lưu với một dây vi điện cực phẳng để ứng dụng phương pháp bắt điện di (DEP) trong sắp xếp và phân tách các loại tế bào khác nhau. Thiết kế được đề xuất và phát triển từ một số nghiên cứu gần đây [7], [10]. Cấu trúc chính của chip vi lưu được chế tạo nằm trên đế kính bao gồm một kênh vi lưu thẳng chảy qua một dây vi điện cực. Kênh có thể được tạo thành từ vật liệu PDMS tương thích sinh học, trong khi các điện cực có thể

sử dụng vật liệu vàng (Au) hay oxit indi thiếc (ITO). Quy trình vi cơ điện tử trong phòng thí nghiệm dùng để chế tạo chip đã được trình bày trong nhiều báo cáo trước đây của chúng tôi [11]. Các lối vào vi kênh bao gồm một lối vào dòng đệm nhỏ (I_1), một lối vào dòng đệm lớn (I_3) và một lối vào dòng mẫu máu (I_2) bao gồm các hạt tế bào khác nhau. Hai lối ra dùng để thu thập tế bào đối với các tế bào thông thường (O_1) và tế bào ung thư (O_2). Khi kích thích một điện áp xoay chiều trên dây điện cực, một trường điện không đều xuất hiện trong vùng phân tách. Kết quả là các lực DEP tác động lên các tế bào dịch chuyển qua vùng này. Do sự điều chỉnh cân bằng của lực DEP và lực dòng chảy làm cho mỗi loại tế bào dịch chuyển đến một lối ra kênh thích hợp. Dưới các điều kiện kích thích phù hợp, các loại tế bào khác nhau được sắp xếp và phân tách liên tục dọc theo chiều dài kênh vi lưu. Các tế bào ung thư, như tế bào ung thư tuần hoàn (CTCs) thường có kích thước lớn hơn các tế bào máu thông thường (gồm PLTs, RBCs và WBCs). Vì vậy, nghiên cứu này mong muốn cải tiến thiết kế kênh vi lưu để thu thập được các tế bào máu thông thường tại lối ra O_1 , đồng thời phân tách và đẩy các tế bào ung thư vào lối ra O_2 .



Hình 1. Minh họa thiết kế kênh vi lưu cho phân tách tế bào ung thư từ mẫu máu bằng phương pháp bắt điện di (DEP)

2.2. Cài đặt mô phỏng và các phương trình chủ đạo

Thiết kế kênh đề xuất có thể phân tách các vi hạt với một độ hồi phục cao và một tốc độ thể tích truyền qua kênh lên tới 10 $\mu\text{L}/\text{min}$. Các kết quả ứng dụng này đã được chứng tỏ thông qua một số khảo sát thực nghiệm trước đây và được trình bày trong bài báo nghiên cứu [10]. Một số thông số hình học chính của vi kênh đã được chọn lựa cho mô hình mô phỏng và được ghi lại trong Bảng 1. Phần mềm COMSOL Multiphysics (phiên bản 5.2) đã được sử dụng. Quy trình mô phỏng các phân bố trường vận tốc, trường điện và quỹ đạo dịch chuyển của các hạt tế bào đã được mô tả chi tiết trong công bố báo cáo nghiên cứu [7].

Bảng 1. Các tham số của mô hình mô phỏng

Tham số	Ký hiệu	Giá trị
Độ cao vi kênh (μm)	H	40
Độ dài vùng phân tách (μm)	L	1200
Độ rộng vùng phân tách (μm)	W	1000
Độ rộng lối vào dòng đệm nhỏ (μm)	I_1	100
Độ rộng lối vào dòng mẫu máu (μm)	I_2	400
Độ rộng lối vào dòng đệm lớn (μm)	I_3	500
Độ rộng lối ra thu thập tế bào máu (μm)	O_1	750
Độ rộng lối ra thu thập tế bào ung thư (μm)	O_2	250
Độ rộng của các ngón điện cực (μm)	w_e	60
Khoảng cách giữa hai ngón điện cực liền kề (μm)	s_e	20
Góc nghiêng của các điện cực so với chiều dài vi kênh ($^\circ$)	Θ	10

Thiết kế hướng tới phân tách các tế bào ung thư khỏi các tế bào máu thông thường trong dòng chảy qua vi kênh. Do đó, một số đặc trưng về kích thước và tính chất điện cho mô phỏng các hạt tế bào ung thư (CTCs) [4] và các hạt tế bào máu thông thường (PLTs, RBCs, WBCs) [12] đã được trích dẫn và ghi lại trong Bảng 2. Dung dịch đường sucrose pha trộn trong phosphate buffer saline (PBS) có thể được sử dụng để làm dung dịch đệm, rửa và chuẩn bị mẫu máu, với một số tính chất quan trọng như khối lượng riêng $\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$, độ nhớt $\mu = 0,001 \text{ N.s/m}^2$, hằng số điện môi tương đối $\varepsilon = 78$ và độ điện dẫn $\sigma = 0,055 \text{ S/m}$. Tại tần số điện trường kích thích là 1 kHz, tất cả các tế bào đều chịu cảm ứng bởi lực DEP âm (nDEP) và bị đẩy ra khỏi vùng điện trường mạnh xung quanh các điện cực [7]. Tuy nhiên, độ lớn lực DEP trên tế bào ung thư có thể lớn hơn từ vài lần đến hàng chục lần so với lực DEP trên các tế bào máu bình thường do sự khác biệt chủ yếu về đường kính tế bào. Kết quả là quỹ đạo dịch chuyển của các tế bào ung thư có thể phân tách khỏi các tế bào máu thông thường.

Bảng 2. Các thông số kích thước và tính chất điện của các tế bào: PLTs, RBCs, WBCs và CTCs

Loại tế bào	Đường kính tế bào (μm)	Độ điện dẫn của tế bào (S/m)	Hệ số điện môi tương đối của tế bào (ε_0)
PLT	2	0,25	50
RBC	7	0,31	59
WBC	12	0,65	60
CTC	17	0,78	52

Trong mô phỏng, các định luật Ohm, định luật Gauss và phương trình liên tục được sử dụng cho mô hình trường điện, trong khi các phương trình Navier-Stokes được chọn lựa cho tính toán trường dòng chảy. Quỹ đạo chuyển động của mỗi tế bào chịu ảnh hưởng chính bởi các lực DEP và lực dòng chảy theo định luật Newton thứ hai:

$$\mathbf{F}_{DEP} + \mathbf{F}_{HD} = m_p \times (d\mathbf{u}_p/dt) \quad (1)$$

Trong đó, $\mathbf{u}_p$ và m_p lần lượt là vận tốc và khối lượng của hạt tế bào.

Lực $\mathbf{F}_{DEP}$ cảm ứng trên một vi hạt có đường kính d_p , trong môi trường điện môi với độ điện môi ε_m được mô tả:

$$\mathbf{F}_{DEP} = 0,25 \times \pi \times (d_p)^3 \times \text{Re}(f_{CM}) \times \nabla |\mathbf{E}_{rms}|^2 \quad (2)$$

Với $\mathbf{E}_{rms}$ là cường độ điện trường hiệu dụng. $\text{Re}(f_{CM})$ là phần thực của hệ số Clausius-Mossotti. Hệ số $\text{Re}(f_{CM})$ phụ thuộc chủ yếu vào các tính chất điện của tế bào, môi trường và tần số dòng điện kích thích. Hệ số này nhỏ hơn 0 các hạt chịu tác dụng của lực DEP âm (nDEP) và dịch chuyển về vùng điện trường nhỏ hơn. Ngược lại, hệ số này lớn hơn 0 thì hạt chịu tác dụng của lực DEP dương (pDEP) và dịch chuyển về vùng điện trường cường độ cao hơn. Rõ ràng là, độ lớn lực DEP phụ thuộc vào đường kính tế bào, các tính chất điện của tế bào và dung môi, cường độ và tần số điện trường.

Lực $\mathbf{F}_{HD}$ được xác định thông qua phương trình Stoke:

$$\mathbf{F}_{HD} = 3 \times \pi \times \eta \times d_p \times (\mathbf{u}_m - \mathbf{u}_p) \quad (3)$$

Với $\mathbf{u}_m$ là vận tốc dòng chảy.

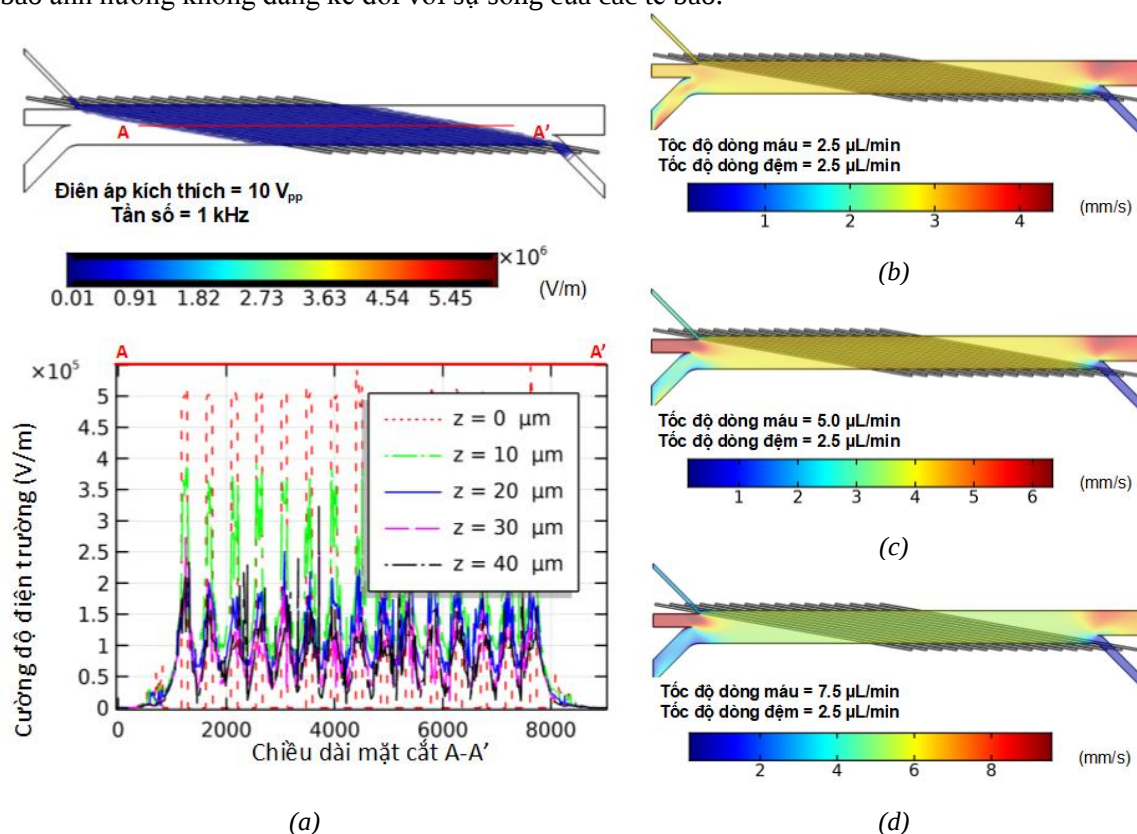
Trong mô phỏng, sau khi xây dựng mô hình 3D của thiết kế chip và tạo lưới mịn với các phần tử tứ diện, các điều kiện biên được thiết lập, gồm có kích thích điện áp trên dây điện cực, lưu lượng các dòng chảy lối vào và áp suất các lối ra. Trường vận tốc, trường điện và trường quỹ đạo chuyển động của các vi hạt được tính toán. Các mô phỏng được thực hiện bởi sự hỗ trợ của một máy tính hiệu năng cao, có cấu hình chip vi xử lý Intel Core i9-10980XE CPU @ 4.60 GHz và 32 GB RAM.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Kết quả mô phỏng ban đầu

Phân bố trường điện và trường vận tốc trong vi kênh đã được kiểm tra để chứng minh độ tin cậy của mô hình mô phỏng. Thiết kế ban đầu, cấu hình kênh có độ cao là 40 μm được khảo sát.

Ảnh hưởng của trường điện kích thích đã được xem xét trong nghiên cứu trước [7]. Có thể thấy rằng, điện áp đặt trên các điện cực càng cao thì lực DEP cảm ứng trên mỗi tế bào càng tăng. Tuy nhiên, một điện áp thích hợp được đề nghị lựa chọn để tránh gây chết các tế bào sống. Một kích thích xoay chiều hình sin biên độ $10 V_{pp}$ và tần số 1 kHz đã được sử dụng. Giả sử rằng, kênh vi lưu được điền đầy bởi môi trường dung môi đệm. Kết quả mô phỏng phân bố điện trường xung quanh các vi điện cực và dọc theo các đường cắt dọc chiều dài kênh được thể hiện trong Hình 2(a). Các đỉnh của cường độ điện trường vào khoảng 5×10^6 V/m gần các rìa mép vi điện cực và cường độ giảm dần khi tăng độ cao từ mặt đáy lên mặt đỉnh của kênh. Ở độ cao từ 20 đến 40 μm , điện trường ổn định hơn, với giá trị trung bình $0,5 \times 10^5$ V/m. Như vậy, lực DEP tác động trên tế bào ảnh hưởng không đáng kể đối với sự sống của các tế bào.

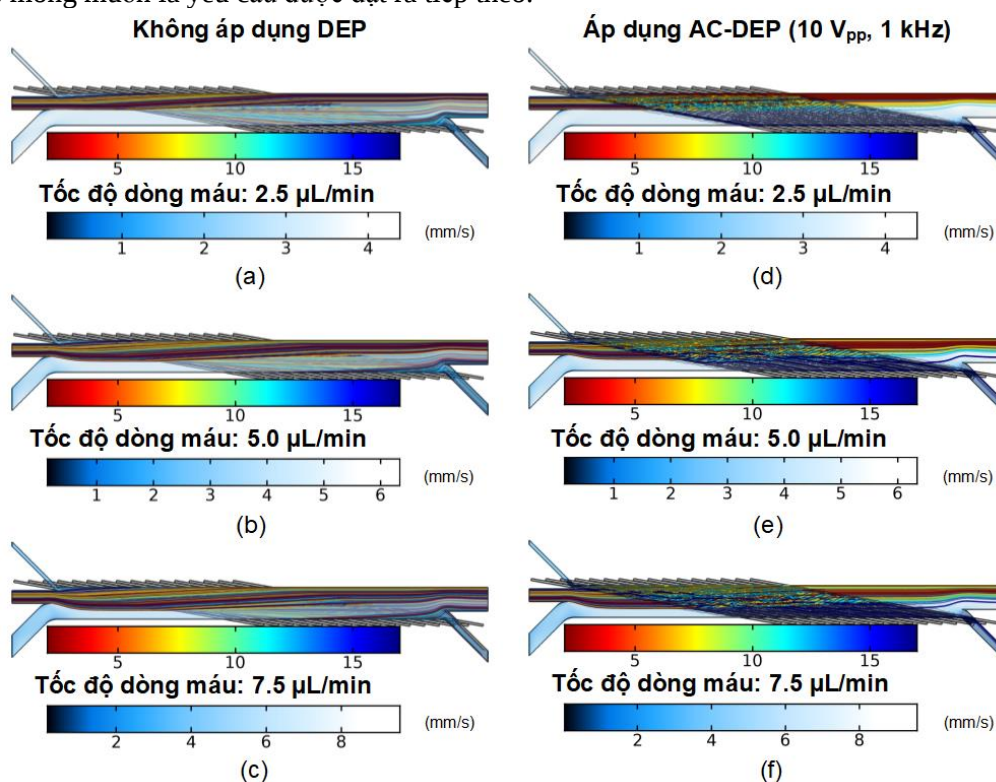


Hình 2. Kết quả mô phỏng về (a) phân bố cường độ điện trường xung quanh các vi điện cực trong kênh vi lưu; dọc theo một số đường cắt ngang A-A' từ mặt đáy lên mặt đỉnh của kênh và phân bố trường vận tốc tại mặt phẳng giữa kênh vi lưu với một số tốc độ dòng chảy mẫu máu lối vào khác nhau: (b) $2,5 \mu L/min$; (c) $5,0 \mu L/min$ và $7,5 \mu L/min$.

Trong nghiên cứu hiện tại, dung dịch đệm được bơm qua các lối vào I_1 và I_3 của vi kênh với một tốc độ dòng tổng cố định là $2,5 \mu L/min$. Trong khi, tốc độ dòng mẫu máu qua lối vào I_2 được thay đổi trong dải từ $2,5$ đến $7,5 \mu L/min$. Phân bố vận tốc tại mặt cắt giữa kênh dọc theo chiều dài tại ba tốc độ dòng tế bào máu khác nhau được thể hiện trong các Hình 2(b,c,d). Có thể thấy rằng, vận tốc trung bình trong kênh nằm trong dải từ 2 đến 5 mm/s. Tốc độ này cho phép hình thành các lực dòng chảy cân bằng với lực DEP tác động trên tế bào. Với tỉ lệ phân bố độ rộng các lối ra ($O_1/O_2 = 750/250$), 75% lượng dòng chảy trong kênh chảy qua lối ra O_1 và 25% còn lại chảy qua lối ra O_2 . Thiết kế này nhằm mục đích định hướng các tế bào mục tiêu (CTCs) vào lối ra O_2 , trong khi các tế bào máu bình thường được thu thập ở lối ra O_1 .

Hình 3 biểu diễn các quỹ đạo dịch chuyển của các loại tế bào trong vi kênh, tại các tốc độ dòng chảy tế bào khác nhau, trong hai trường hợp gồm 3(a, b, c) không có áp dụng DEP và 3(d,

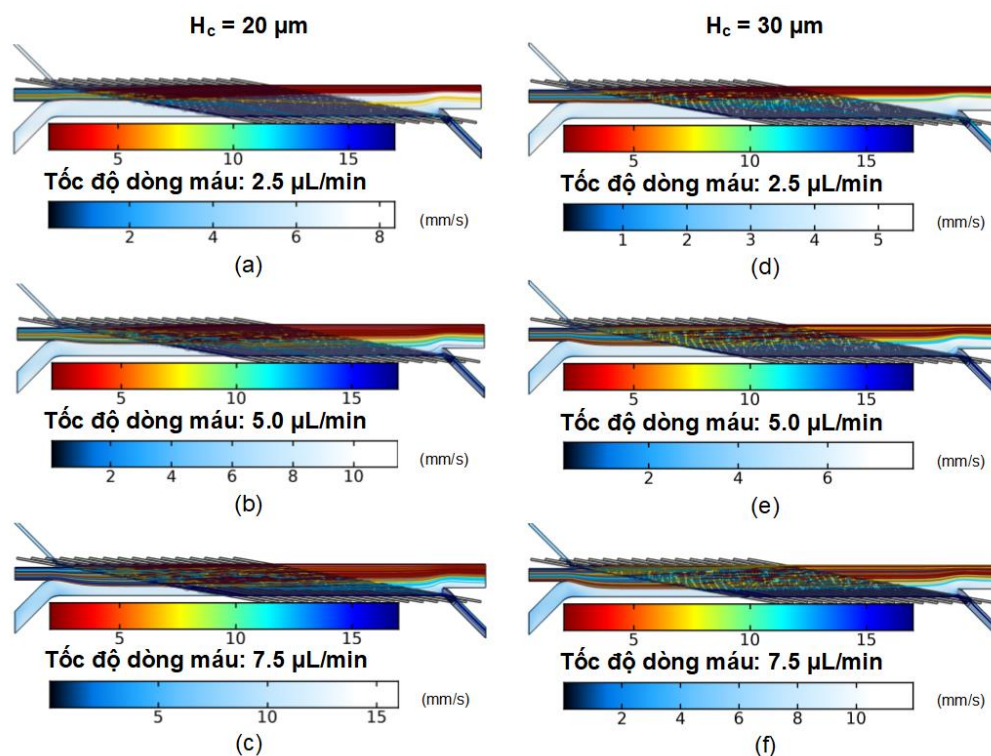
e, f) khi có áp dụng DEP. Trong mỗi khảo sát, 50 tế bào mỗi loại được giải phóng ngẫu nhiên ở lối vào I_2 trong giây đầu tiên. Các tế bào dịch chuyển qua miền các vi điện cực từ trái qua phải của kênh chính. Mô-đun vẽ lại dấu vết dịch chuyển của vi hạt được chạy trong 10 giây, với mỗi bước thời gian là 0,01 giây. Các thanh thang độ theo màu sắc cầu vồng được sử dụng để diễn tả đường kính hạt tế bào. Rõ ràng là, các tế bào dịch chuyển một cách ngẫu nhiên tới hai lối ra của vi kênh khi không có tác dụng của trường DEP (các Hình 3(a, b, c)). Khi có tác dụng DEP, dịch chuyển của mỗi loại tế bào có sự định hướng rõ rệt. Ở tốc độ thấp (Hình 3(d)), tất cả các tế bào CTCs dịch chuyển xuống phía dưới vi kênh để tập trung ở lối ra O_2 , trong khi các tế bào máu WBCs, RBCs và PLTs di chuyển lên phía trên vi kênh tới lối ra O_1 . Khi tăng dần tốc độ dòng chảy, một số tế bào CTCs cũng bắt đầu dịch chuyển lên phía trên và thoát ra lối O_1 (các Hình 3(e, f)). Như vậy, hiệu quả phân tách CTCs sẽ giảm khi tốc độ dòng chảy trong vi kênh tăng lên. Làm sao để tăng tốc lưu lượng dòng máu chảy qua vi kênh trong khi giữ được hiệu suất phân tách CTCs mong muốn là yêu cầu được đặt ra tiếp theo.



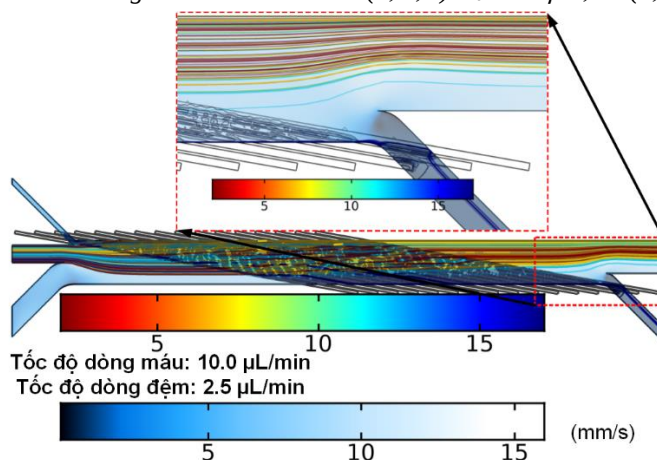
Hình 3. Các quỹ đạo dịch chuyển của các tế bào trong kênh vi lưu tại các tốc độ dòng chảy lối vào khác nhau khi: (a, b, c) không áp dụng DEP; và (d, e, f) với tác dụng DEP tại điện áp kích thích 10 V_{pp} và tần số AC là 1 kHz

3.2. Cải tiến thiết kế vi kênh

Từ Hình 2(a) có thể thấy rằng, trường lực DEP tăng lên khi các tế bào dịch chuyển gần bề mặt các điện cực hơn. Trong các khảo sát tiếp theo, ảnh hưởng của độ cao vi kênh được đề cập. Hai cấu hình chip giảm độ cao kênh xuống lần lượt 20 và 30 μm được xem xét. Các độ cao này vẫn đảm bảo đủ lớn hơn kích thước tế bào lớn nhất (CTCs) để cho các tế bào chạy qua.



Hình 4. Các quỹ đạo dịch chuyển của các tế bào trong kênh vi lưu với tác dụng DEP tại các tốc độ dòng chảy lối vào khác nhau khi giảm chiều cao kênh: (a, b, c) $H_c = 20 \mu\text{m}$; và (d, e, f) $H_c = 30 \mu\text{m}$



Hình 5. Thiết kế tối ưu cho hiệu quả vượt trội trong phân tách tế bào ung thư từ dòng máu

Hình 4 thể hiện các quỹ đạo dịch chuyển tế bào tại các lưu lượng dòng máu khác nhau, trong hai trường hợp (a, b, c) $H_c = 20 \mu\text{m}$, và (d, e, f) $H_c = 30 \mu\text{m}$. Các tác động DEP đã tăng mạnh mẽ trên tất cả các tế bào. Dẫn đến không chỉ CTCs mà một số tế bào máu khác (thường là WBCs) cũng được phân tách tới lối ra O_2 (các Hình 4(a, b, d, e)). Ngoại trừ trường hợp lưu lượng dòng máu tăng lên $7,5 \mu\text{L/min}$, hiệu quả phân tách CTCs tăng trở lại (các Hình 4(c, f)). Chúng ta thấy rằng, tốc độ dòng chảy trong kênh tăng lên khi giảm độ cao kênh. Kết quả là lực dòng chảy tăng trở lại để cân bằng với lực DEP. Cấu hình vi kênh với độ cao $H_c = 30 \mu\text{m}$ được đề xuất sử dụng để duy trì hiệu suất cao độ thu hồi và độ tinh khiết của CTCs được thu thập tại lối ra O_2 . Với cấu

hình này, hiệu quả phân tách CTCs vẫn vượt trội khi lưu lượng dòng máu tăng tới 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, như được thể hiện trong Hình 5. Điều này cải thiện vượt trội khả năng phát hiện các tế bào ung thư trong mẫu máu.

4. Kết luận

Một thiết bị vi lưu sử dụng phương pháp DEP đã được chứng tỏ thành công bởi các mô phỏng số trong việc phân tách tế bào ung thư CTCs khỏi dòng máu. Thiết kế nhằm mục đích thu thập các hạt CTCs tại một lối ra vi kênh, trong khi các hạt tế bào bình thường khác như PLTs, RBCs, và WBCs được thu hồi trong lối ra còn lại của vi kênh. Trong nghiên cứu này, một số khảo sát khác nhau về lưu lượng dòng chảy và độ cao vi kênh đã được thực hiện. Các kết quả chỉ ra rằng, cấu hình vi kênh có độ cao $H_c = 30 \mu\text{m}$ vừa cho hiệu suất phân tách CTCs xuất sắc, vừa cải thiện tốc độ dòng vận chuyển tế bào máu lên tới 10 $\mu\text{L}/\text{min}$. Những phát hiện này góp phần bổ sung các thông số tin cậy để tối ưu thiết bị vi lưu ứng dụng trong phát hiện sớm và chẩn đoán ung thư.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được hỗ trợ bởi Trường Đại học Phenikaa thông qua hệ thống máy tính hiệu năng cao và các công cụ mô hình hóa mô phỏng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] T. Lozar, K. Gersak, M. Cemazar, C. G. Kuhar, and T. Jesenko, "The biology and clinical potential of circulating tumor cells," *Radiol. Oncol.*, vol. 53, no. 2, pp. 131-147, 2019.
- [2] J. Yin, J. Deng, C. Du, W. Zhang, and X. Jiang, "Microfluidics-based approaches for separation and analysis of circulating tumor cells," *TrAC - Trends Anal. Chem.*, vol. 117, pp. 84-100, 2019.
- [3] X. Ou, P. Chen, X. Huang, S. Li, and B. F. Liu, "Microfluidic chip electrophoresis for biochemical analysis," *J. Sep. Sci.*, vol. 43, no. 1, pp. 258-270, 2020.
- [4] I. Turcan and M. A. Olariu, "Dielectrophoretic Manipulation of Cancer Cells and Their Electrical Characterization," *ACS Comb. Sci.*, vol. 22, no. 11, pp. 554-578, 2020.
- [5] L. Hajba and A. Guttman, "Circulating tumor-cell detection and capture using microfluidic devices," *TrAC - Trends Anal. Chem.*, vol. 59, pp. 9-16, 2014.
- [6] S. Hao, Y. Wan, Y. Xia, X. Zou, and S. Zheng, "Size-based separation methods of circulating tumor cells," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 125, pp. 3-20, 2018.
- [7] N. V. Nguyen, M. T. Le, T. S. Nguyen, V. T. Le, and V. H. Nguyen, "Applied electric field analysis and numerical investigations of the continuous cell separation in a dielectrophoresis-based microfluidic channel," *J. Sci. Adv. Mater. Devices*, vol. 6, no. 1, pp. 11-18, 2021.
- [8] B. Kazemi and J. Darabi, "Numerical simulation of dielectrophoretic particle separation using slanted electrodes," *Phys. Fluids*, vol. 30, no. 10, p. 102003, 2018.
- [9] M. Aghaamoo, A. Aghilinejad, and X. Chen, "Numerical study of insulator-based dielectrophoresis method for circulating tumor cell separation," in *Microfluidics, BioMEMS, and Medical Microsystems XV*, vol. 10061, pp. 100611A-11, 2017.
- [10] A. Dalili, H. Montazerian, K. Sakthivel, N. Tasnim, and M. Hoorfar, "Dielectrophoretic manipulation of particles on a microfluidics platform with planar tilted electrodes," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 329, p. 129204, 2021.
- [11] N. V. Nguyen and C. P. Jen, "Impedance detection integrated with dielectrophoresis enrichment platform for lung circulating tumor cells in a micro fluidic channel," *Biosens. Bioelectron.*, vol. 121, pp. 10-18, 2018.
- [12] H. Ali and C. W. Park, "Numerical study on the complete blood cell sorting using particle tracing and dielectrophoresis in a microfluidic device," *Korea Aust. Rheol. J.*, vol. 28, no. 4, pp. 327-339, 2016.