

金核壳结构复合纳米颗粒在生物医学中的应用

吴睿, 张强, 郝亮, 刘存芳, 吴迎春, 夏冬辉, 任传青, 杜全超, 田光辉
(陕西理工大学 化学与环境科学学院, 陕西省催化基础与应用重点实验室, 陕西 汉中 723000)

摘要: 核壳结构纳米材料是一种新型复合材料。贵金属金纳米核壳材料同时具有核和壳的性质, 以及独特的光学、电学、催化性能和良好的生物相容性, 因此在生物、化学、医学等领域具有巨大的应用价值。基于文献分析, 综述了金及其核壳结构纳米复合颗粒在生物及医学上的应用, 包括蛋白质、DNA、细菌和病毒的检测, 以及肿瘤热疗、生物成像、生物传感、药物传递与释放等。并对完善制备技术以便更好地应用于临床进行了展望。

关键词: 金; 核壳结构; 纳米颗粒; 生物医学; 应用

中图分类号: TB383.1, O614.82⁺6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0676(2018)02-0069-07

Au Nanocomposites of Core-shell Structure in the Application of Biology and Medicine

WU Rui, ZHANG Qiang, HAO Liang, LIU Cunfang, WU Yingchun,
XIA Donghui, REN Chuanqing, DU Quanchao, TIAN Guanghui

(College of Chemical and Environment Science, Shaanxi University of Technology,
Shaanxi Key Laboratory of Catalysis and Application, Hanzhong 723000, Shaanxi, China)

Abstract: Au nanocomposites, as a new core-shell structure, have the advantage of both the core and shell structure, which endows them with excellent optical, electrical and catalytic properties as well as with good compatibility. Au nanocomposites are, therefore, widely used in the fields of biology, medicine and chemistry. Basing on literature analysis, the present article mainly reviewed the application of the core-shell Au in biology and medicine, including the detection of protein, DNA, bacterial and virus, as well as tumor hyperthermia, bioimaging, biosensor, drug delivery and release. And an outlook was also provided in this review to improve the preparation technology for better clinical application.

Key words: gold; core-shell structure; nanoparticles; biomedicine; application

核壳型结构纳米颗粒由具有微米至纳米级的球形颗粒形成, 在核表面形成多层均匀的纳米薄膜的复合多相结构, 核与壳之间通过物理或化学作用相互连接, 可通过改变和增加壳材料的组成, 从而使核壳纳米材料具有不同的性质。核-壳型复合纳米颗粒不仅具有包覆功能, 而且还可以通过特殊的梯度结构, 赋予其核心粒子特定的催化活性、电学、光学、磁学等性质。由于不同组分之间的协同效应, 发挥壳材料和核心材料最大程度的优势。与单组分纳米材料相比, 由不同材料制备的核-壳结构复合材料具有许多属性和优势^[1]: 第一, 壳可以阻止内部

纳米核颗粒的团聚, 保护核, 使得核更稳定; 第二, 将两种不同材料进行组合, 形成的复合纳米材料同时具有两种材料不同的性质; 第三, 核壳结构的电子结构可以杂化, 从而可以优化核壳性能; 第四, 核壳结构是一个均一对称的结构体系, 具有均衡各向同性的化学特性。

在众多不同种类的核壳结构材料中, 金-金属氧化物这类核壳结构纳米复合材料备受关注。纳米金具有许多特殊性质, 在许多领域具有重要的应用价值。小尺寸效应: 纳米金受到入射光照射而产生等离子共振, 粒径不同的纳米金的等离子共振的最大

收稿日期: 2017-09-01

项目基金: 国家自然科学基金(21502109)、陕西省教育厅专项项目(17JK0151, 17JK0150)、陕西省科技厅青年项目((2018JQ2057)、青年人才基金(209020195)。

第一作者: 吴睿, 女, 博士, 讲师, 研究方向: 纳米材料。E-mail: hftffc@163.com

吸收峰的波长是不同的, 粒径大的或者发生团聚的纳米金吸收峰产生红移; 纳米金的表面效应: 核壳结构纳米金表面积、表面能较大, 易于同其它原子相结合而稳定; 光学效应: 粒径不同、形貌不同的纳米金呈现不同的颜色, 粒径从小到大, 依次呈现出酒红色, 紫红色, 紫色, 蓝色, 最后呈现黑色。通常情况下纳米金呈现红色。金核壳结构纳米粒子还具有表面增强拉曼效应, 用于定性和定量分析有机分子, 此外还可以用作高效催化剂的共氧化反应等^[2]。纳米金除了以上特性外, 还具有吸附电化、好的生物兼容性等。尤其是良好的生物兼容性, 对人体毒副作用小, 因此广泛应用于生命分析。纳米金和巯基具有非常强的作用, 易形成 Au-S 键, 利用此性质可以耦合生物体中含巯基的化合物, 并用于生命信号分子巯基的检测。

基于文献分析, 本文对金核壳结构符合纳米粒子在生物医学中的应用进行综述。

1 纳米核壳结构的分类和制备

1.1 核壳结构复合纳米颗粒的制备

近年来, 金属纳米粒子得到了广泛的研究^[3-4], 尤其是核壳型复合纳米粒子。核壳粒子的制备由两个步骤组成, 即核粒子的形成和壳层的包覆。因此, 根据核制备的形成情况, 核壳结构的合成大致可以分为类: 第一是提前制备核粒子, 在洗涤和分离后进行壳包覆; 二是核形成后, 在原位进行壳包覆。第一种方法的优点是核颗粒是纯的, 在核壳颗粒的核壳界面之间的杂质少; 第二种方法原位合成的主要缺点是存在界面杂质和缺陷^[5]。

核壳结构纳米粒子的具体制备方法包括: 种子生长法、水热法、聚合法、模板法、电沉积法、共沉淀法、微乳液法、化学沉积法、化学镀法、反向胶束法、层涂法、超声波法和化学吸附法等。

1.2 纳米核壳结构的分类

通常以“A@B”的形式表示纳米核壳结构, 其中 A 为核, B 为壳。根据核壳结构中核和壳的材料组成不同可分为 4 类, 即: 无机@无机、无机@有机、有机@无机和有机@有机。

金核壳结构纳米复合材料的分类属于“无机@无机”核壳结构纳米复合材料。金核壳结构分为两种, 一种是以金作为核层材料, 另一种是以金作为壳层, 通常以后者居多。其通过适当的方法将金属或其他无机材料包覆核心材料表面, 改变表面电荷

密度, 增强生物相容性, 提高稳定性。由于金属外壳共振效应的存在, 在生物检测领域、生物传感器和近红外热疗方面具有广阔的应用前景^[6-8]。以金为外壳的纳米颗粒, 由于金具有较高的化学惰性, 不仅可以防止核心颗粒的腐蚀和提高化学稳定性, 而且可以增强颗粒和分子生物耦合的生物相容性(金和有机分子通过巯基很容易实现偶联), 同时给予材料良好的光学特性^[9]。

2 金及其核壳型复合纳米粒子在生物和医学方面的应用

2.1 在蛋白质检测中的应用

蛋白质的超灵敏检测在生物化学分析、医学诊断等领域具有重要的作用。金核壳结构纳米颗粒特殊的光、电、磁等性质和超微小的特征为蛋白质的超灵敏检测提供了新的方法和手段。

陈少鹏^[10]通过静电吸附的方法组装 SiO₂/Au 蛋白探针, 利用异硫氰酸荧光素(FITC)的拉曼信号作为特征识别信号对蛋白质进行检测, 通过实验分析出接抗原的 SiO₂/Au 对不同抗体的识别作用。

罗永丰^[11]用柠檬酸钠还原硝酸银, 先生成银纳米粒子, 然后吸附在金纳米颗粒的表面。由于金和巯基具有强烈的相互作用, 通过 Au-S 键、Ag-S 键、酰胺键等共价键, 将不同的物质进行自组装, 最终将其修饰到金电极的表面, 对自组装传感膜的性能采用循环伏安法和交流阻抗法进行研究。夹在膜中间的 Au@Ag CS 纳米颗粒对于电子的传递有很重要的作用, 使得整个传感膜对于结合 c-Myc 比较敏感, 实现了 c-Myc 蛋白的检测信号的放大, 具有良好的电化学传感性能。该传感膜制备得到的传感器具有选择性和重现性好、稳定性高以及使用寿命长的优点, 对 c-Myc 蛋白生物大分子等检测在实际应用中具有潜在意义。

此外, 也有研究^[12]将大肠杆菌合成的金纳米颗粒应用于电化学分析, 发现利用修饰金纳米颗粒大肠杆菌的玻璃电极具有很好的电信号放大作用, 可对血红蛋白直接检测, 这为蛋白质检测提供了很好的材料。

2.2 在 DNA 检测中的应用

DNA 是遗传信息的载体, 当我们诊断和鉴别某些疾病时, 构成这些细菌、病毒和病原体的 DNA 核酸序列就变成实际被研究的对象^[13]。

习东等^[14]以金-硫(Au-S)共价键, 将烷烃硫醇修

饰的寡核苷酸结合 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$ 纳米粒子, 与纳米粒子标记的寡核苷酸构成双探针, 检测在尼龙膜中形成的杂交聚集体。添加银离子(Ag^+)-对苯二酚溶液染色后, 形成棕色点, 检出合成靶 DNA 的最小量为 10^{10} copies/mL, 可实现乙型肝炎患者血清中乙型肝炎病毒聚合酶链反应产物的目视化检测: 当 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$ 总量达到一定程度, 可以看到肉眼可见的红色。银染色后的杂交点是棕色的, 可以放大检测信号的 100 倍。该方法具有特异性好、直观、简单、价格低廉等优点, 不需要昂贵的测试仪器, 有望在多基因检测芯片中的应用。

赵媛^[15]利用聚合酶链式反应(PCR)的组装原理, 将目标物的指数级扩增与核壳结构手性放大相结合, 建立了 DNA 的超灵敏检测新方法。在 PCR 组装的金二聚体表面上生长一层银壳或金壳, 或是生长两层金属壳, 并通过分析不同核壳结构的手性强度变化, 获得手性较强的结构体。Dimers@Au(金二聚体)核壳结构以其强的手性信号成功应用在 DNA 的检测中, 构建了基于 PCR 核壳结构组装体的手性信号的 DNA 单分子检测平台。

2.3 在细菌和病毒检测中的应用

免疫胶体金技术是一种新的免疫标记物, 它在特定的抗原抗体反应中, 用胶体金作为示踪剂, 具有良好的生物活性, 并且具有人眼可识别的颜色特征, 利用它的特点, 在临床上取得了很好的效果^[16]。胶体金法采用特异性的抗体抗原反应及免疫层析技术, 由于其具有操作简便, 观察直观, 时间短, 经济可靠, 不需特殊设备等优点, 因此可用于丙型肝炎病毒抗体的检测。利用斑点金免疫渗滤法可以进行细菌和病毒的检测。斑点金免疫渗滤法以硝酸纤维素膜为载体, 采用微孔膜可以过滤抗原抗体反应和流体渗流薄膜快速完成特殊过滤装置清洗。以双抗体夹心法为例, 当试样的液膜片中央加入纯化的抗体, 为膜所吸附。当滴加在膜上的标本液体渗滤过膜时, 标本中所含的抗原被膜上抗体捕获, 其余的无关蛋白等没有过滤出膜片。随后的胶体金标记也与已结合在膜上的抗原结合。由于胶体本身是红色的, 阳性反应是在膜中心显示红色斑点。

1989 年, Spielberg 发展了以纳米金为标记物, 检测病毒抗体的筛选试验, 建立了斑点金渗滤试验的基本工艺。该方法操作简便、快速、特异性强、检测下限低、颜色鲜艳、肉眼可测定实验结果等优点^[17]。颜浩等^[18]等在一定浓度的 HIV-1 亚型的重组 gp41 抗原作为包被在硝酸纤维素膜上的探针, IgG

胶体金标准为显色剂, 建立新感染的快速检测方法。此方法具有快速、简单、经济和 HIV-1 感染的视觉特征, 它可以节省时间和检测成本, 提高检测效率, 具有良好的适用性。

2.4 在肿瘤热治疗中的应用

将金核壳结构纳米材料用于治疗肿瘤得到科学家的青睐。这种方法的原理是利用核壳结构纳米材料将光电能量转换成热能, 温度升高, 然后加热病灶部位, 高的温度将杀死肿瘤细胞或组织, 如图 1 所示。

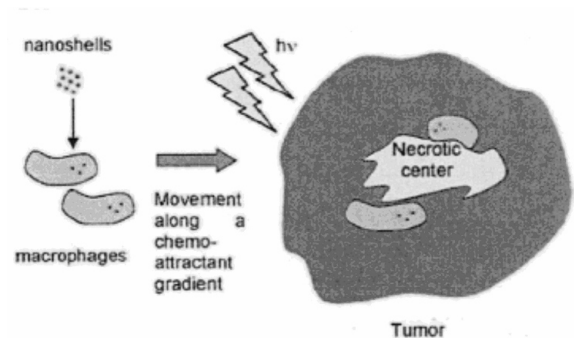


图 1 光热肿瘤治疗的示意图^[19]

Fig.1 Schematic diagram of the photothermal cancer therapy

梁重实^[20]通过对 $\text{SiO}_2@\text{Au}$ 纳米核壳材料的亲水性高分子表面改性和分子生物学功能, 避免了细胞的吞噬作用, 延长了体内的循环时间, 并通过分子生物学靶向肿瘤细胞, 使 $\text{SiO}_2@\text{Au}$ 纳米材料更多的聚集在肿瘤组织中, 从而提高热疗的效果。

许娟等^[21]等采用 TiO_2 表面修饰纳米金的方法来提高纳米 TiO_2 光催化杀伤癌细胞的效率, 利用有效的电子与空穴有效分离氧化杀伤癌细胞结构。

2011 年, Wu 等^[22]利用反相胶束法制备尺寸约 10 nm 的 $\text{Fe}@\text{Au}$ 核壳纳米粒子。 $\text{Fe}@\text{Au}$ 复合纳米颗粒可以抑制特定的口腔癌细胞和大肠癌细胞在体外的繁殖, 对其他健康对照细胞无影响。对于扁平上皮癌细胞和大肠癌细胞的生长, 无论是在体外和体内都能取得良好的选择性抑制作用。

Lal 等^[23]利用在小老鼠体内的实验考察了 $\text{SiO}_2@\text{Au}$ 核壳纳米粒子的光热肿瘤治疗效果, 将制备得到的光学吸收峰位于近红外区域的 $\text{SiO}_2@\text{Au}$ 核壳纳米粒子在肿瘤区域选择性积累, 并外加红外激光照射, 使粒子吸收光能而转换成热能对肿瘤细胞产生破坏效果, 实现了在杀死肿瘤细胞的同时保证周围的健康组织所受影响不大。这种方法的最大优点是, $\text{SiO}_2@\text{Au}$ 纳米粒子具有生物相容性且无毒

性并且引起的副作用是最小的,与放射治疗相比,此方法无记忆组织,可重复性好。

2.5 在生物成像中的应用

金纳米颗粒的近红外发光特性可以有效的避免生物组织自发荧光干扰和增强荧光发射的组织穿透力,可以在一定程度上能增强其发光性能,因此在生物成像方面有良好的应用。

Zhou 等^[24]合成了多功能($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$)复合纳米颗粒,利用四氧化三铁的磁性作为显影剂进行核磁共振成像,利用金壳进行热声成像、光声成像。重要的是,当癌细胞上的靶分子结合时,可产生荧光,并可进行荧光成像。该核壳结构纳米颗粒实现多功能的成像以及具有靶向性,用于肿瘤检测。 $\text{SiO}_2@\text{Au}$ 也可用于活体成像, Gobin 等^[25]将此用于光学相干断层扫描(OCT)成像造影剂。使用商用 OCT 成像仪器,在 OCT 成像的 20 h 前,在皮下注射 PEG 修饰的 $\text{SiO}_2@\text{Au}$,由于纳米颗粒的高通透性和滞留效应(Enhanced permeability and retention, EPR), $\text{SiO}_2@\text{Au}$ 的共振光散射截面效应增强,较正常组织强 56%,而对照组(未注射 $\text{SiO}_2@\text{Au}$)小鼠肿瘤部位只有 16%的增强。这一结果表明, $\text{SiO}_2@\text{Au}$ 具有良好的 OCT 造影效果,在成像技术的应用中具有很大的潜力。

利用金属纳米颗粒的特殊发光性质也可实现细胞成像。Lin 等人^[26]用牛血清白蛋白(BSA)合成发出红色荧光的金纳米粒子,其荧光量子产率可以达到 6%,并用于光学成像。Lin 等人^[27]把 BSA 的稳定化的金纳米粒子制成靶向生物荧光探针,进行了靶向乳腺癌和宫颈癌细胞肿瘤异种移植模型的体内和体外成像研究。这些优点使纳米金团簇在肿瘤靶向和生物医学成像方面得到了广泛的应用。

2.6 在生物传感方面的应用

金属纳米粒子和金包覆核壳结构材料在生物传感领域的应用正在逐渐发展成熟,某些金属纳米粒子和金包覆的核壳结构材料具有等离子体共振吸收的性质,通过共振吸收峰位移进行检测并作为传感器^[28]。

Lakshmanan 等^[29]利用金纳米粒子的表面等离子体共振特性,将金纳米粒子掺杂在 CuS 的体系中,结果表明掺杂了金纳米粒子的体系比单独 CuS 的体系的吸收增强了 2.2 倍。并成功的将 Au/CuS 体系的生物传感器应用于癌症治疗方面。

Maxwell 等^[30]在金纳米颗粒表面修饰的末端标记 1 单链寡核苷酸探针,在金纳米颗粒表面,单链

寡核苷酸是一个拱形结构。这种结构由于荧光供体和受体彼此非常接近,使得金纳米粒子的荧光猝灭;当与目标结合后,寡核苷酸弓状结构打开,金纳米粒子与荧光基团分开,荧光信号增强。

李春梅^[31]以 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ 复合纳米颗粒为代表,拓宽了其在生物传感的应用,分析了生物分子如何有效调控金属纳米颗粒等离子共振性质,以进一步用于癌细胞成像与治疗,并考察了纳米材料修饰的细胞膜是否具有防御病毒功能得到了高灵敏度的水杨酸传感器

张伟^[32]利用壳聚糖作为还原剂的一步水热法合成了壳聚糖/金/氧化铈纳米复合材料。制备的复合材料用作 HRP(辣根过氧化物酶)的固定基质制备非电子介体 H_2O_2 生物传感器。该传感器对过氧化氢检测表现出良好的生物相容性,可重复性和高的稳定性。

2.7 在药物传递与释放方面的应用

随着纳米技术的发展,药物可控释放和靶向输送系统得到迅速发展,但在药物传递系统的发展过程中,其载递系统仍存在着溶解性、稳定性、药物代谢等问题。因此,研究者们正试图将这些药物装载于合适的核壳纳米颗粒中,来解决这些问题,提高靶向治疗的效率。载药核壳粒子的传递和释放主要涉及 2 个步骤^[33]:首先,载药组织疾病识别和目标对核壳粒子作用的壳体表面的多孔结构;当粒子达到相应的病变组织,核壳颗粒表面的超分子结构逐渐舒展,以释放内部装载的药物,从而实现药物的可控性靶向递送。

Sershen 等^[34]研制了一种新型的复合材料,将其与光活性的 $\text{SiO}_2@\text{Au}$ 和热敏感水凝胶相结合,并对光热控释药系统进行了控制。考虑到使用热敏水凝胶需要有一个较低临界溶解温度,选择了氮异丙基丙烯酸铵和丙烯酰胺共聚物,只比临界溶液的温度稍高。当温度高于临界溶液温度时,水凝胶被崩解,溶出的易溶性药物被释放。

Jin 等^[35]将药物包裹在脂质体中,通过聚合物组氨酸在该脂质体的表面上形成一层金壳。在近红外光照射下,脂质体被光热效应破坏,药物被释放。

Xing 等^[36]在碱性条件下将喜树碱组装纳米金上,纳米金粒子在喜树碱的碱性条件下稳定,可在室温下保存 2 个月,并具有 pH 敏感性,可以通过控制溶液的 pH 实现喜树碱的可控释放。

Dhar 等^[37]将顺铂衍生物组装到 DNA 修饰金纳米粒子的表面,在体内的循环可以保护药物到达肿

瘤细胞,并与顺铂衍生物相比,纳米粒子更容易进入细胞,药物活性也得到了改善。

2011年,Liu等^[38]结合以前的研究工作利用SiO₂@Au,将光热治疗和药物载体功能集于一体。这种复合纳米粒子利用金纳米为壳层,包覆SiO₂作为核的微球和药物,实现了光热特性和药物药性的结合,肿瘤治疗会有更明显的效果,具有很大的应用潜力。

Kayal等^[39]利用反相微乳液法制备具有超顺磁性的核壳型金包裹单质铁的纳米粒子。通过对抗癌药物阿霉素载释药的研究,表明这种材料能够高效率装载抗癌药物阿霉素:80h释药率仅为25%,并且在外加磁场下可实现良好的靶向输送。

Chao等^[40]将巯基化聚乙二醇(SH-PEG)修饰的金磁微粒(PGMNs)作为磁靶向药物载体,并结合外加磁场用于局部给药。药物缓释动力学研究表明,药物阿霉素(DOX)的负载量达到107.78 mg/g,并且前4h显示出良好的药物可控释放性,后续缓慢释放可达到4d。DOX-PGMNs的体内分布结果表明,该药主要集中在局部地区,而其他部位都很小,且目标明显。

3 结语与展望

纳米金核壳材料在生物、医学、化学、物理、放射科学等方面具有很好的应用前景。本文综述了金核壳纳米材料在生物和医学中的研究,其在蛋白质、DNA、细菌和病毒的检测,以及肿瘤热疗、生物成像、生物传感、药物传递与释放等方面的具有良好的应用潜力。

纳米金相对毒性很小,生物相容性好。但要使纳米金核壳材料进一步应用于临床,还需进行大量的研究工作。如果能够更好地解决纳米金核壳材料的团聚、厚度、结构强度及规模化生产制备的问题,同时对金纳米材料在复杂的生物体内环境的行为进行更加深入的探索和研究,这一材料在生物医学领域将具有更好的应用前景。

参考文献:

[1] ZHANG N, LIU S, XU Y J. Recent progress on metal core@semiconductor shell nanocomposites as a promising type of photocatalyst[J]. *Nanoscale*, 2012, 4(317): 2227-2238.

[2] LIU X Y, LIU M H, LUO Y C, et al. Strong metal-support interactions between gold nanoparticles and ZnO

nanorods in CO oxidation[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 10251-10258.

- [3] 张莹,燕宁宁,朱忠其,等. Ag-TiO₂光催化剂的制备、性能及机理研究[J]. *功能材料*, 2013, 44(2): 172-176.
- ZHANG Y, YAN N N, ZHU Z Q, et al. Study on preparation, properties and mechanism of Ag-TiO₂ photocatalyst[J]. *Functional materials*, 2013, 44(2): 172-176.
- [4] 辛铁军,张和鹏,马明亮,等. Fe₃O₄@TiO₂核壳磁性纳米材料的制备及表征[J]. *功能材料*, 2014, 45(1): 72-77.
- XIN T J, ZHANG H P, MA M L, et al. Preparation and characterization of core shell magnetic nanomaterials Fe₃O₄@TiO₂[J]. *Functional materials*, 2014, 45(1): 72-77.
- [5] 刘贵高. 核壳结构纳米颗粒的制备与表征及其性能研究[D]. 天津: 天津大学, 2012: 13-25.
- LIU G G. Preparation, characterization and properties of core shell structured nanoparticles[J]. Tianjin: Tianjin University, 2012: 13-25.
- [6] 郭小华,马建琪,葛红光. 核壳结构纳米 ZnO@Au 的制备、表征和光催化性能研究[J]. *人工晶体学报*, 2014, 43(4): 967-971.
- GUO X H, MA J Q, GE H G. Preparation, characterization and the research of photocatalytic properties of ZnO@Au nanoparticles with core-shell structure[J]. *J synth cryst*, 2014, 43(4): 967-971.
- [7] VAN RIE J, THIELEMANS W. Cellulose-gold nanoparticle hybrid materials.[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(25): 8525.
- [8] ELLIS E, ZHANG K, LIN Q Y, et al. Biocompatible pH-responsive nanoparticles with a core-anchored multilayer shell of triblock copolymers for enhanced cancer therapy [J]. *Journal of materials chemistry B*, 2017, 5: 4421-4425.
- [9] ZANELLA R, SANDOVAL A, SANTIAGO P, et al. New preparation method of gold nanoparticles on SiO₂[J]. *J phys chem. B*, 2006, 110(4917): 8559-8565.
- [10] 陈少鹏. SiO₂/Au 纳米复合材料的制备及其光学性质研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2012: 16-18.
- CHEN S P. Preparation and the research of optical properties of SiO₂/Au Nanocomposites[D]. Changchun: Northeast Normal University, 2012: 16-18.
- [11] 罗永丰. 基于金银核壳纳米自组装膜的制备与生化分析中的应用[D]. 长沙: 长沙理工大学, 2013: 26-34.
- LUO Y F. Preparation and application in biochemical analysis of gold silver core shell nano on self-assembled monolayers[D]. Changsha: Changsha University of

- Science and Technology, 2013: 26-34.
- [12] DU L W, JIANG H, LIU X H, et al. Biosynthesis of gold nanoparticles assisted by Escherichia Coli DH5a and its application on direct electro chemistry of hemoglobin[J]. Electrochem commun, 2007, 9(5): 1165-1170.
- [13] 李光照. 金纳米粒子传感器用于检测和金属离子及核壳纳米材料制备[D]. 南京: 南京大学, 2011: 25-34.
LI G Z. Gold nanoparticles sensor is used for detection and preparation of metal ions and core-shell nanomaterials[D]. Nanjing: Nanjing University, 2011: 25-34.
- [14] 刁东, 宁琴, 卢强华, 等. Fe₃O₄ (核)/Au(壳)纳米颗粒探针的制备及其在检测乙型肝炎病毒 DNA 中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(4): 391-395.
XI D, NING Q, LU Q H, et al. Preparation of Fe₃O₄(core)/Au(shell) nanoparticle probe and its application in detection of hepatitis B virus DNA[J]. Chin J lab medi, 2006, 29(4): 391-395.
- [15] 赵媛. 基于纳米材料光学性质的 DNA 超灵敏检测方法的建立[D]. 无锡: 江南大学, 2013: 35-38.
ZHAO Y. Establishment of ultrasensitive detection method for DNA based on optical properties of nanomaterials[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2013: 35-38.
- [16] 杨文胜, 高明远, 白玉白, 等. 纳米材料与生物技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 154-166.
YANG W S, GAO M Y, BAI Y B, et al. Nanomaterials and Biotechnology[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005: 154-166.
- [17] 李岩, 李宏基, 韩立强, 等. 斑点免疫金渗滤法检测抗乳铁蛋白多克隆抗体特异性研究[J]. 化学与生物工程, 2008, 25(2): 32-34.
LI Y, LI H J, HAN L Q, et al. Specificity of dot immunogold filtration assay for detection of polyclonal antibodies against lactoferrin [J]. Chem Bio Eng, 2008, 25(2): 32-34.
- [18] 颜浩, 高志云, 张桂云, 等. HIV-1 新发感染快速检测方法的建立与初步评价[J]. 中国艾滋病性病, 2014, 20(6): 394-397.
YAN H, GAO Z Y, ZHANG G Y, et al. Establishment and preliminary evaluation of a rapid detection method for HIV-1 new infection [J]. Chinese journal of Aids & STD, 2014, 20(6): 394-397.
- [19] LAL S, CLARE S E, HALAS N J. Nanoshell-enabled photothermal cancer therapy: Impending clinical impact [J]. Accounts Chem Res, 2008, 41(12): 1842-1851.
- [20] 梁重实. Au@SiO₂ 纳米复合材料的制备及其在肝癌光热治疗中的应用研究[D]. 上海: 华东师范大学, 2011: 17-19.
LIANG C S. Preparation of Au@SiO₂ nanocomposite and its application in photothermal therapy of hepatocellular carcinoma [D]. Shanghai: East China Normal University, 2011: 17-19.
- [21] 许娟, 陈智栋, 孙毅, 等. Au 改性 TiO₂ 纳米复合物对人结肠癌细胞的光催化杀伤作用[J]. 化学学报, 2008, 66(10): 1163-1167.
XU J, CHEN Z D, SUN Y, et al. Photocatalytic killing effect of Au modified TiO₂ nanocomposite on human colon cancer cells[J]. Acta chem sin, 2008, 66(10): 1163-1167.
- [22] WU Y N, CHEN D H, SHI X Y, et al. Cancer-cell-specificity to toxicity of non-oxidized iron elements niron core-gold shell NPs[J]. Nanomedicine nanotechnology biology & medicine, 2011, 7(4): 420-427.
- [23] LAL S, CLARE S E, HALAS N J. Nanoshell-enabled photothermal cancer therapy: Impending clinical impact[J]. Accounts Chem Res, 2008, 41(12): 1842-1851.
- [24] ZHOU T, WU B Y, XING D. Bio-modified Fe₃O₄ core/Au shell nanoparticles for targeting and multimodal imaging of cancer cells[J]. J Mater Chem, 2012, 22(2), 470-477.
- [25] GOBIN A M, LEE M H, HALAS N J, et al. Near-infrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy[J]. Nano Lett, 2007, 7(7): 1929-1934.
- [26] LIN C J, LEE C H, HSIEH J T, et al. Synthesis of fluorescent metallic nanoclusters toward biomedical application: recent progress and present challenges[J]. Journal of medical & biological engineering, 2009, 29(6): 276-283.
- [27] LIN S Y, CHEN N T, SUM S P, et al. Ligand exchanged photoluminescent gold quantum dots functionalized with leading peptides for nuclear targeting and intracellular imaging[J]. Chem Commun, 2008, 39: 4762-4764.
- [28] 封宾. 金包覆核壳结构纳米复合材料的制备及性能研究[D]. 北京: 北京交通大学, 2010: 13-17.
FENG B. Preparation and properties of gold coated core shell nanocomposites [D]. Beijing: Beijing Jiaotong University, 2010:13-17.
- [29] LAKSHMANAN S B, ZOU X, HOSSU M, et al. Local field enhanced Au/CuS nanocomposites as efficient photothermal transducer agents for cancer treatment[J].

- Journal of biomedical nanotechnology, 2012, 8(6): 883-890.
- [30] MAXWELL D J, TAYLOR J R, NIE S M. Self-assembled nanoparticle probes for recognition and detection of biomolecules[J]. J Am Chem Soc, 2002, 124(32): 9606-9612.
- [31] 李春梅. 金纳米与磁纳米颗粒及其复合物的生物传感和细胞成像研究[D]. 重庆: 西南大学, 2013: 1-109.
- LI C M. Biosensing and cell imaging of gold nanoparticles and magnetic nanoparticles and their composites [D]. Chongqing: Southwestern University, 2013: 1-109.
- [32] 张伟. 基于 Au/CeO₂-CS 复合纳米材料修饰的过氧化氢生物传感器研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012: 34-37.
- ZHANG W. Hydrogen peroxide biosensor based on Au/CeO₂-CS composite nanomaterial modified[D]. Chongqing: Medical University of Chongqing, 2012: 34-37.
- [33] GHOSH R, HURI C, PARIJA S. Core/shell nanoparticles: Classes, properties, synthesis mechanisms, characterization and applications[J]. Chem rev, 2011, 112(324): 2373-2433.
- [34] SERSHEN S, WEST J. Implantable, polymeric systems for modulated drug delivery[J]. Advanced drug delivery
- review, 2002, 54(9): 1225-1235.
- [35] JIN Y, GAO X. Spectrally tunable leakage-free gold nanocontainers[J]. J Am Chem Soc, 2009, 131(49): 17774-17776.
- [36] XING Z M, LIU Z G, ZU Y G, et al. Synthesis of camptothecin-loaded gold nanomaterial[J]. Appl surf sci, 2010, 256 (12): 3917-3920.
- [37] DHAR S, DANIEL W L, GILJOHANN D A, et al. Lippard poly-valent oligonucleotide gold nanoparticle conjugates as delivery vehicles for platinum(IV) warheads[J]. J Am Chem Soc, 2010, 131(41): 14652-14653.
- [38] LIU H Y, DONG C, LI L L, et al. Multifunctional gold Nanoshells on silica nanorattles: A platform for the combination of photothermal therapy and chemotherapy with low systemic toxicity[J]. Angewandte chemie, 2011, 50(4): 891-895.
- [39] KAYAL S, RAMANUJAN R V. Anti-cancer drug loaded iron-gold core-shell nanoparticles (Fe@Au) for magnetic drug targeting[J]. Journal of nanoscience & nanotechnology, 2010, 10(9): 5527-5539.
- [40] CHAO X, GUO L, ZHAO Y, et al. PEG-modified gold mag nanoparticles (PGMNs) combined with the magnetic field for local drug delivery[J]. Journal of drug targeting, 2011, 19(3): 161-170.

【上接第 68 页】

- LIU Y, CHEN G Q. Physical properties of materials[M]. Beijing: Beihang University Press, 2015.
- [2] 宁青菊, 谈国强, 史永胜. 无机材料物理性能[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.
- NING Q J, TAN G Q, SHI Y S. Physical properties of inorganic materials[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2006.
- [3] 邱成国. 材料物理性能[M]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学出版社, 2009.
- QIU C G. Physical properties of materials[M]. Harbin: Harbin Institute of Technology Press, 2009.
- [4] OKAMOTO H, CHAKRABARTI D J, LAUGHLIN D E, et al. The Au-Cu (gold-copper) system[J]. Journal of phase equilibria, 1987, 8(5): 454.
- [5] FEDOROV P P, VOLKOV S N. Au-Cu phase diagram[J]. Russian journal of inorganic chemistry, 2016, 61(6): 772-775.
- [6] PLATERINK G R. The change of the shear modulus of Au₃Cu and Cu₃Au during ordering[J]. Philosophical magazine, 1968, 17(146): 327-331.
- [7] VILLARS P, PRINCE A, OKAMOTO H. Handbook of ternary alloy phase diagrams[M]. Ohio: ASM International, 1995: 213-214.
- [8] XIE Y Q, LI Y F, LIU X B, et al. Characteristic atom occupation patterns of Au₃Cu, AuCu₃, AuCuI and AuCuII based on experimental data of disordered alloys[J]. Transactions of Nonferrous Metals Society of China, 2011, 21(5): 1092-1104.
- [9] SMITH R, BOWLES J S. The crystallography of the cubic to orthorhombic transformation in the alloy AuCu[J]. Acta metallurgica, 1960, 8(7): 405-415.
- [10] MIRANDA G, SILVA F S, SOARES D. Solid state transformations and equilibrium crystal structures of an Au-Cu alloy with shape memory effect[J]. Materials science forum, 2013, 730/732: 859-864.