#### 进展评述

# 金纳米簇的制备及其在生物医学中的应用

# 聂立波 肖湘云 杨鸿成

(湖南工业大学绿色包装与生物纳米技术应用省重点实验室 株洲 412008)

**摘 要**金纳米簇由几个到几十个金原子组成,具有尺寸小、荧光性能好、无毒等优点,被广泛应用于 生物医学领域。本文介绍了包括模板法,刻蚀法,可逆相转移法和动力学控制法等金纳米簇的主要制备方法, 并综述了金纳米簇在生物医学上的主要应用,包括生物检测、荧光成像和药物控释。

关键词 金纳米簇 荧光 生物检测 荧光成像 药物控释

# Preparation and Biomedical Applications of Gold Nanoclusters

### Nie Libo, Xiao Xiangyun, Yang Hongcheng

(Key Laboratory of Green Packaging and Application of Biological Nanotechnology, Hunan University of Technology, Zhuzhou 412008)

**Abstract** Gold nanoclusters (Au NCs) consist of several or dozens of gold atoms. Due to small size, strong fluorescence emission and non-toxic properties, Au NCs are widely used in the field of biomedicine. Herein the preparation methods of Au NCs including template method, etching method, reversible phase-transfer method and dynamics controlling method and their biomedical applications including bioanalysis, fluorescence imaging and controlled drug delivery are reviewed.

Keywords Gold nanoclusters, Fluorescence, Bioanalysis, Fluorescence imaging, Controlled drug delivery

金纳米簇(Au NCs)是指粒径小于2 nm 的金纳米粒子(Au NPs),通常是由几个到几十个金原子组成<sup>[1]</sup>, 其排列方式更像原子,所以也常被认为是"人工原子"(Artificial atom)。由于 Au NCs 中的自由电子被限域 在一个较小的空间内,不能自由运动,表现出明显的量子限域效应,这是其特性的本质。正是因为这种 量子限域效应,使得 Au NCs 与金纳米棒(Au NBs)或 Au NPs 有着截然不同的理化性质。Au NCs 具有显 著的库伦阻塞效应和特殊的磁性质,与半导体类似的电子结构也使它具有特殊的荧光性能。Au NCs 表 面的配位不饱和原子,使 Au NCs 具有高的催化活性。因此,Au NCs 现己广泛应用于生物、医学、光电 原件、检测、催化等领域。在生物医学领域,由于 Au NCs 具有尺寸小、荧光光稳定性好、荧光可调性、 Stokes 位移大、制备条件温和、无毒等突出优点<sup>[2]</sup>,在生物传感、生物成像、细胞标记、药物传递、生 物分子(DNA、蛋白质、酶)检测等方面有着巨大的应用潜力。

与有机荧光染料、量子点(QDs)等常见的荧光物质相比,Au NCs 具有显著的优点。Au NCs 的荧光 性具有更高的量子产率,通常在 10%~70%之间<sup>[3]</sup>,而普通的有机染料的荧光量子产率仅 0.5%~1.0%。 典型的有机荧光染料的荧光寿命仅为几 ns,而 Au NCs 的荧光寿命可达 100 ns 以上。此外,Au NCs 的 发射光谱波长具有尺寸依赖可调性(如图 1),例如紫外(Au<sub>5</sub>)、蓝色(Au<sub>8</sub>)、绿色(Au<sub>13</sub>)、红色(Au<sub>23</sub>)和近红 外(Au<sub>31</sub>)<sup>[4]</sup>,且具有较强的抗漂白能力,而有机荧光染料容易在激发光照射下被漂白而失去其原有性质。 与 Au NCs 一样,QDs 同样具有尺寸依赖性荧光光谱、斯托克斯位移大、光稳定性好、抗光漂白作用强

**聂立波** 女,教授。从事生物传感器与生物纳米材料研究。E-mail: libonie@aliyun.com 2015-04-15 收稿 015-05-19 接受

等特性<sup>[2]</sup>。但是 QDs 是一种由 II-VI 族或 III-V 族元素的均一或核/壳结构(如 CdSe、CdTe、ZnSe、InP、InAs、CdS/ZnS)所构成,具有生物毒性,且其制备过程复杂。Au NCs 的制备条件温和,本身没有生物毒性,并且还可以通过选择不同的配体来调节其生物相容性,而且 Au NCs 较 QDs 有更好的水溶性。所以,Au NCs 在生物医学应用中,有着有机荧光染料和 QDs 不可比拟的优势。



## 1 AuNCs 的制备

Au NCs 具有巨大的比表面积和超小的粒径。如要合成具有单分散性的 Au NCs,不仅要克服其因不稳定而聚集成大粒径,还需控制其粒径的大小。目前合成具有水溶性的 Au NCs 的方法主要有两种,一种是控制其粒径变大的模板法,另一种则是将大粒径 Au NPs 刻蚀成为小粒径 Au NCs 的刻蚀法。除了模板法和刻蚀法,此外还有可逆相转移法和动力控制法。

#### 1.1 模板法

模板法,是一种自下而上的合成方法,其作用原理就是使用适当的封端配体(即模板)将金盐前体络合,再利用化学、超声或微波的方法将高价的金盐前体还原成具有固定尺寸和形状的 Au NCs。Au NCs的荧光性能由配体和金核的氧化态与原子数及形状共同决定(如图 2)<sup>[5]</sup>。此方法中采用的还原剂除常用的硼氢化钠、柠檬酸钠等以外,某些配体既作模板剂又可以作为还原剂。



常用来合成 Au NCs 的模板主要有含磷化合物、含硫醇分子、树状高分子以及生物大分子(DNA,蛋白质,多肽)等。早期研究中主要采用含磷化合物和含硫醇分子作为模板。早在 1969 年就有采用三苯基

膦合成 Au<sub>11</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>7</sub>(SCN)<sub>3</sub>的报道<sup>[6]</sup>,该 Au<sub>11</sub>呈现出不规则的二十面体结构。后来,Chen 等<sup>[7]</sup>利用三脚 架型的四磷化合物为配基,合成了[Au<sub>20</sub>(PP<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]C<sub>14</sub>,其中 Au<sub>20</sub> 由 1 个二十面体的 Au<sub>13</sub>的核心和 7 个不对 称分布在 Au<sub>13</sub>表面的金原子构成。采用硫醇为模板剂,得到的 Au NCs 主要有 Au<sub>25</sub>(SR)<sub>18</sub>、Au<sub>38</sub>(SR)<sub>24</sub>、 Au<sub>102</sub>(SR)<sub>44</sub>和 Au<sub>144</sub>(SR)<sub>60</sub><sup>[8]</sup>。最近,Hesari 等<sup>[9]</sup>利用叔丁基硫醇为模板剂,在常温下一步合成了一种新 的 Au NCs Au<sub>23</sub>(SC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>16</sub>。

采用生物大分子作为模板合成 Au NCs 具有反应条件温和、可在水溶液中合成且无毒无害的特点。 Xie 等<sup>[10]</sup>首先利用牛血清蛋白(BSA)作为模板兼还原剂一步合成了 Au25。该法反应条件温和,绿色无毒, 且荧光产率达到了 6%。受此启发,其他不同的蛋白质也被作为模板用于 Au NCs 的合成,例如溶菌酵 素、铁传递蛋白、胰蛋白酶等等。Kong等<sup>[11]</sup>利用牛胰腺核糖核酸酶 A 为模板,一步制备了量子产率高 达 12%的 Au NCs,其荧光发射峰为 682 nm,处于近红外区域。Garcia 等<sup>[12]</sup>在偏碱性水溶液和生理学温 度中以人血清蛋白为模板制备了发射黄色荧光的 Au NCs。该反应温和简单易行,与采用牛胰岛素为模 板相比,该方法无需模拟生理环境,而且比用牛胰岛素合成的 Au NCs 的荧光产率更高。除蛋白质以外, 各种生物大分子和生物小分子如多肽、DNA、氨基酸也相继被作为模板用于 Au NCs 的合成,例如, Yang 等<sup>[13]</sup>用 L-酪氨酸(Tyr)作为模板剂和稳定剂合成了 Au NCs@Tyr,其荧光发射峰和量子产率分别是 470 nm 和 2.5%。Roy 等<sup>[14]</sup>利用谷胱甘肽在模拟生物环境下合成了 Au<sub>7</sub>, Au<sub>16</sub>, Au<sub>19</sub>, Au<sub>21</sub>和 Au<sub>22</sub>等一系列的 Au NCs,其荧光发射分别为蓝色、绿色、橙色、红色和近红外光,并且将 Au22 用于人肺泡基底上皮细胞系 细胞的成像。采用 DNA 为模板制备 Au NCs 具有几大优势,首先 DNA 作为模板具有分子识别的功能, 通过设计 DNA 的序列,可以直接分析 Au NCs 的荧光信号。其次, DNA 比蛋白质小得多,可以和金属 簇更紧密地结合,因此,更容易与其他荧光素或者猝灭剂进行能量传递。再是,DNA 的多样性决定所 合成的 Au NCs 的多功能性和更广阔的应用范围。不过,目前以 DNA 为模板成功制备 Au NCs 的报道还 不多,这可能是因为负电性的 DNA 和通常的金前体 AuCl4之间的结合力比较弱所致。据报道, Liu 等<sup>[15]</sup> 利用单链 DNA 为模板,在 PBS 缓冲溶液中利用二甲基胺硼烷(DMAB)为还原剂还原 HAuCl4,制备出了 具有红色荧光的 Au NCs。Thomas 等<sup>[16]</sup>以柠檬酸盐为还原剂,分别在酸性缓冲液中以聚胞嘧啶 DNA 为 模板和中性液中以聚腺嘌呤 DNA 为模板制备了发蓝色荧光的 Au NCs。

相对于用如硫醇分子与生物大分子等软模板剂,树状大分子则属于一种刚性的模板剂。软模板制备的 Au NCs 的量子产率相对较低,而刚性的模板剂如聚酰胺树状高分子,其制备的 Au NCs 量子产率一般为 10%~70%<sup>[17]</sup>。不过,以树状大分子为模板也存在一些缺点,例如,制备时间长(通常需要 2~3d)、产物不均一、生物相容性差等。因此,用树状高分子制备的 Au NCs 常常会应用于催化、光电原件等领域。

#### 1.2 刻蚀法

刻蚀法是将 Au NPs 或者是大核的 Au NCs 刻蚀成为只有几个或十几个核数的 Au NCs。其分为两个 步骤,第一步是制备多分散的 Au NPs,第二步则是将这些 Au NPs 置于大量刻蚀剂溶液中,最后刻蚀出 单一尺寸的 Au NCs<sup>[18]</sup>,如图 3 所示。在刻蚀环境中,只有最强的 Au NPs 能够继续存在,其他的粒子 会被分解掉或形成最稳定的结构。目前常用的刻蚀剂有聚乙烯亚胺(PET)、二氢硫辛酸(DHLA)、硫醇、 环糊精等,其中研究最多的是硫醇分子。目前,刻蚀法还被延伸用于 Ag 以及其他贵金属纳米簇的制备。

Chen 等<sup>[19]</sup>利用溶酶菌素稳定的 Au<sub>8</sub>纳米簇作为探针探讨了硫醇分子在刻蚀反应中的作用机理。他 们发现巯基乙酸(TGA)刻蚀 Au<sub>8</sub>时在 pH 为 9 时比 pH 为 3 时效果更好,并且其类似物在此 pH 下的刻蚀 强度是 TGA>2-巯基乙醇>1-辛硫醇。这是因为在刻蚀中配体的羧基含量是关键因素;且他们还得出当硫 醇配体量增加,硫醇链长减少时刻蚀强度增强。Xia 等<sup>[20]</sup>利用刻蚀法制备了葡萄糖氧化酶(GOD)功能化

3

的 Au NCs 用于检测葡萄糖。他们首先用四(羟甲基)膦制备了 Au NPs (THP-AuNP),而后以硫辛酸功能 化的葡萄糖氧化酶(TA-GOD)作为刻蚀剂,室温强烈搅拌 2 d 后形成 GOD-AuNCs。该法制备的 Au NCs 在 650 nm 处有荧光发射峰,量子产率为 7%,且很好保持了葡萄糖氧化酶的活性。除了常用的刻蚀剂外,越来越多新的刻蚀剂被尝试,Laura 等<sup>[21]</sup>利用邻巯基苯甲酸作为刻蚀剂,将大的 Au NPs 刻蚀成了粒径 在 1.5~2.5 nm 之间的 Au NCs。



#### Fig.3 Monodispersed Au NCs prepared by etching method

#### 1.3 可逆相转移法

可逆相转移法是在两相(液/液)体系或单相体系中,以四辛基溴化铵(TOABr)为相转移剂,或者通过 静电诱导,将三价金的化合物转移到有机相中,以烷基硫醇为稳定剂,NaBH<sub>4</sub>为还原剂,制备出粒径小 于 2 nm 的 Au NCs。Yuan 等<sup>[22]</sup>利用静电诱导可逆相转移制备了 Ag,Au,Pt 和 Cu 纳米簇。首先将金属簇 在硫醇盐水溶液中还原成无荧光的多分散 Au NPs,而后被静电诱导转移到有机相中,并且在有机相中 被刻蚀成金属簇,最后再将合成的单分散 Au NCs 经过相转移剂转移到水相中。最近,Lavenn 等<sup>[23]</sup>用对 氨基苯硫酚(HSPh-*p*NH<sub>2</sub>)为配体,采用可逆相转移法在室温下一锅制备了 Au<sub>10</sub>(SPh-*p*NH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>。他们以 HAuCl<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O 为金源,四辛基溴化铵(TOABr)为相转移剂,将油相中的 AuCl<sub>4</sub>·转移到水相中,在水相中 以 NaBH<sub>4</sub> 为还原剂还原,生成具有深棕色的 Au<sub>10</sub>(SPh-*p*NH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>。

### 1.4 动力学控制法

动力学控制法制备 Au NCs 是在其他方法的基础上,通过选择强弱不同的还原剂、控制氧化还原反应的速率来制备固定尺寸的 Au NCs。Wu 等<sup>[24]</sup>用动力学控制法制备了 Au<sub>19</sub>(SR)<sub>13</sub>,他们使用比硼氢化钠 (NaBH<sub>4</sub>)的还原性弱得多的叔丁基胺-硼烷((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>-BH<sub>3</sub>)作为还原剂,还原 Au(I)-SR 前体,而如果使用 NaBH<sub>4</sub> 为还原剂,则生成的产物为 Au<sub>25</sub>(SR)<sub>18</sub>。在将 Au(I)还原成 Au(0)的过程中还需严格控制还原速率,如果还原速率下降则生成 Au<sub>20</sub>(SR)<sub>16</sub>。这是一个动态的控制过程。Yuan 等<sup>[25]</sup>则通过微妙地控制金粒子的生长和之后的刻蚀过程而制备了硫醇盐稳定的 Au<sub>25</sub>。其关键步骤就是通过 NaOH 来降低 NaBH<sub>4</sub> 的还原性并同时增强了硫醇盐的刻蚀能力。这也是一个需要精确控制的动力学过程。这种方法的反应时间 仅为 3 h,比一般的刻蚀法要快很多。

总之,Au NCs 的形状和尺寸由静态和动态两方面因素共同决定,静态因素有金盐前体、模板剂、 刻蚀剂和还原剂的浓度,以及溶剂的类型;动态因素则有反应温度、搅拌速度、还原剂的添加速度和还 原时间,以及金盐和配体之间的相互作用等。

### 2 金纳米簇在生物医学上的应用

Au NCs 由于其卓越的生物相容性和荧光性能,在生物检测、生物成像、药物控释等生物医学领域 有着广泛的应用。

4

#### 2.1 生物检测

Au NCs 由于其良好的水溶性、大的斯托克位移、低毒和高排放速率而作为超灵敏荧光探针应用于 生物检测领域。超灵敏荧光传感器通常分为两种,一种是荧光猝灭型,另一种是荧光增强型。Chang 等 <sup>[26]</sup>利用十一烷基硫醇为模板,一步合成了量子产率为13%的 MUA-Au NCs,并用其作为荧光增强传感 器检测 Hg<sup>2+</sup>和荧光减弱传感器检测生物硫醇,其对 Hg<sup>2+</sup>的检出限达到了 450 pmol/L,对生物硫醇中的半 胱氨酸、同型半胱氨酸、谷胱甘肽的检出限分别达到了 5.4,4.2 和 2.1 nmol/L。该法合成简单,量子产率 高,对环境友好,且对 Hg<sup>2+</sup>和生物硫醇的检测具有快速响应和高灵敏性。Mu 等<sup>[27]</sup>用 L-脯氨酸为模板一 锅法制备了发蓝色荧光的 Au NCs,并利用 Fe<sup>3+</sup>的荧光猝灭作用用于血清 Fe<sup>3+</sup>的检测。Han 等<sup>[28]</sup>制备了 含 Au NCs 的多孔导电薄膜作为非酶型葡萄糖电化学传感器。该传感器抗干扰性强,可以抵抗人体血液 中抗坏血酸和尿酸的干扰,且响应时间短(5s)、灵敏度高(10.76 μA/mmol·cm<sup>2</sup>)、检出限低(1 μmol/L),有 望用于临床中人体葡萄糖的检测。

2006 年,Leblanc 等<sup>[29]</sup>运用 Au NCs 检测人体免疫球蛋白 G。他们将人体免疫蛋白 G 抗体与包裹在 Au NCs 上的树枝状聚酰胺静电连接,当该抗体与抗原结合时会发生 Au NCs 的荧光猝灭,且与抗体和抗 原结合所发生的静电改变呈线性相关。最近,Selvaprakash 等<sup>[30]</sup>利用便宜的鸡蛋白做为模板制备了 Au NCs,并利用 Cu<sup>2+</sup>对蛋白质包裹的 Au NCs 的荧光猝灭作用和该猝灭可被带磷酸盐基团的分子修复的作 用,组成了 Au NCs@ew-Cu<sup>2+</sup>系统用于检测含有磷酸盐基团的三磷酸腺苷(ATP)和焦磷酸盐(PPi),其检出 限分别为 19 和 5 μmol/L。利用同样的原理,Aswathy 等<sup>[31]</sup>制备了 Cu<sup>2+</sup>–BSA–Au NCs 体系,检测儿茶酚 胺类神经递质多巴胺。多巴胺可以夺取附着在 BSA 上的 Cu<sup>2+</sup>而使荧光恢复。其荧光发射量与多巴胺的 浓度呈线性相关。检出限为 0.01 μmol/L。他们取少量人的血液及尿液做检测,结果依然稳定精确。其作 用示意图如图 4 所示。另外,Shu 等<sup>[32]</sup>利用半胱胺(CSH)对牛血清蛋白保护的 Au<sub>25</sub>的刻蚀反应制备了检测 CSH 的荧光猝灭型检测传感器,其检出限为 150 nmol/L。



#### 2.2 生物成像

Au NCs 具有比传统有机染料如荧光素和荧光蛋白更好的耐光性,具有比 QDs 更好的生物相容性, 且 Au NCs 粒径小,更适应活体成像。到目前为止,已有许多将 Au NCs 用于生物成像的报道。Wu 等<sup>[33]</sup> 把超小型牛血清蛋白(BSA)稳定的 Au NCs 用于动物体内活体荧光成像,在老鼠皮下组织、肌肉组织和腹 腔内均显示出明显的荧光。同时,他们还观察了腹腔内荧光的强度和时间的关系,其荧光可以留存 24 h。

Chattoraj 等<sup>[34]</sup>研究了 BSA 稳定的 Au NCs 在人体乳腺活细胞的成像。进入人体细胞后的 Au<sub>25</sub> 的 BSA 配体被谷胱甘肽取代,而这种 Au NCs 更易被癌细胞摄取,并大量存在癌细胞的细胞和细胞质膜上。 Venkatesh 等<sup>[35]</sup>利用嘌呤稳定的发绿色荧光的 Au NCs 于活体细胞成像。研究表明,该 Au NCs 通过大胞 饮作用被细胞摄取,可以对海拉、A498、旺氏和 L929 细胞的细胞核进行染色。最近,Lin 等<sup>[36]</sup>用 BSA 制备了 Au NCs 和 Au NPs 的纳米复合物,该复合物在(588 nm)处有荧光发射峰,并且具有表面等离子体 共振。该复合物连接上叶酸分子,对 MGC803 癌细胞具有高度的靶向选择性和暗视野成像和荧光成像双重功能。

#### 2.3 药物控释

Au NCs 除良好的荧光性能外,还具有高效的光热转换性能,可用于药物的控制释放的光热开关。 在早期研究中,有用脂质体包裹的 Au NCs 吸收紫外光或者近红外光用于药物释放的报道。包裹 Au NCs 的脂质体可以是光敏的也可以是热敏的。Gui 等<sup>[37]</sup>利用光敏的脂质体将 Au NCs 和阿霉素(DOX)包裹在 其内部,当用 575 nm 的光照射脂质体时,可在短时间内释放药物。这种脂质体就像是一个灵敏的光触 开关。另一方面,由于 Au NCs 的光热效应,这种光照强度会与环境温度呈线性相关。换句话说,该多 功能脂质体就相当于一个灵敏的光热传感器。因此,它有作为细胞内温度计的潜在应用。

#### 3 总结与展望

Au NCs 因其良好的荧光性能、生物相容性好以及粒径小而被广泛应用于生物医学领域。Au NCs 的 合成,主要有自下而上的模板法和自上而下的刻蚀法。此外还有可逆相转移法、动力控制法。这些方法 可成功制备稳定的单分散性 Au NCs,但也各有优缺点,比如用生物蛋白制备的 Au NCs 往往量子产率低, 用树枝状高分子制备的量子产率会高很多,但是生物相容性差,且制备时间长。这些方法都是制备成具 有配体壳和金核心的核壳型结构 Au NCs<sup>[38]</sup>,也可利用前驱物法合成了无配体包覆的链状金纳米簇<sup>[39]</sup>。 未来人们将寻找更有效的,更简便易行的方法。Pettibone 等<sup>[40]</sup>预言,在未来可以使用金属作为配体制备 Au NCs,并研究了其可行性。

Au NCs 在超灵敏荧光检测和生物成像、光热转换等方面有着极大的应用潜力。它可以作为超灵敏 荧光标记物用于生物传感器中,用来检测各种粒子及生物小分子。此外,由于 Au NCs 的荧光稳定性及 生物相容性,它可以替代 QDs 和有机染料用于活体荧光成像。而对于比较深层的组织,则可以采用双 光子成像或者近红外光成像。同时,Au NCs 可以与其他材料复合而用于多功能药物控释系统。未来, Au NCs 制备方法将得到进一步完善,以获得性能更好的 Au NCs, 拓展其在生物医学领域的应用。

参考文献

- [1] 王慧平.华中农业科技大学硕士学位论文, 2013.
- [2] 李进. 湖南科技大学硕士学位论文, 2014.
- [3] T H Lee, J I Gonzalez, J Zheng et al. Acc. Chem. Res., 2005, 38(7): 534~541.
- [4] J Zheng, C Zhang, R M Dickson. Phys. Rev. Lett., 2004, 93(7): 077402.
- [5] CAJLin, CHLee, JT Hsieh et al. J. Med. Biol. Eng., 2009, 29(6): 276~283.
- [6] M McPartlin, R Mason, L Malatesta. Chem. Commun., 1969, (7): 334.
- [7] J Chen, Q F Zhang, P G Williard et al. Inorg. Chem., 2014, 53(8): 3932~3934.
- [8] R Jin. Nanoscale, 2010, 2(3): 343~362.
- [9] M Hesari, M S Workentin. J. Mater. Chem. C, 2014, 2(18): 3631~3638.
- [10] J Xie, Y Zheng, J Y Ying. J. Am. Chem. Soc., 2009, 131(3): 888~889.
- [11] Y Kong, J Chen, F Gao et al. Nanoscale, 2013, 5(3): 1009~1017.
- [12] A R Garcia, I Rahn, S Johnson et al. Colloids Surf., B, 2013, 105: 167~172.
- [13] X Yang, Y Luo, Y Zhuo et al Anal. Chim. Acta, 2014, 840: 87~92.
- [14] S Roy, A Baral, R Bhattacharjee et al. Nanoscale, 2015, 7(5): 1912~1920.
- [15] G Liu, Y Shao, K Ma et al. Gold Bull., 2012, 45(2): 69~74.
- [16] A C Thomas. Chem. Commun., 2012, 48(54): 6845~6847.
- [17] J Zheng, P R Nicovich, R M Dickson. Ann. Rev. Phys. Chem., 2007, 58: 409.
- [18] R Jin, H Qian, Z Wu et al. J. Phys. Chem. Lett., 2010, 1(19): 2903~2910.
- [19] C Y Ke, T H Chen, L C Lu et al. RSC Adv., 2014, 4(50): 26050~26056.
- [20] X Xia, Y Long, J Wang. Anal. Chim. Acta, 2013, 772: 81~86.
- [21] L M Tvedte, C J Ackerson. J. Phys. Chem. A, 2014, 118(37): 8124~8128.
- [22] X Yuan, Z Luo, Q Zhang et al. ACS Nano, 2011, 5(11): 8800~8808.
- [23] C Lavenn, F Albrieux, A Tuel et al.J. Colloid Interf. Sci., 2014, 418: 234~239.

- [24] Z Wu, M A MacDonald, J Chen et al. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133(25): 9670~9673.
- [25] X Yuan, B Zhang, Z Luo et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2014, 53(18): 4623~4627.
- [26] H C Chang, Y F Chang, N C Fan et al. ACS Appl. Mater. Int., 2014, 6(21): 18824~18831.
- [27] X Mu, L Qi, P Dong et al. Biosens. Bioelectron., 2013, 49: 249~255.
- [28] L Han, S Zhang, L Han et al. Electrochim. Acta, 2014, 138: 109~114.
- [29] R C Triulzi, M Micic, S Giordani et al. Chem. Commun., 2006, (48): 5068~5070.
- [30] K Selvaprakash, Y C Chen. Biosens. Bioelectron., 2014, 61: 88~94.
- [31] BAswathy, G Sony. Microchem. J., 2014, 116: 151~156.
- [32] T Shu, L Su, J Wang et al. Biosens. Bioelectron., 2015, 66: 155~161.
- [33] X Wu, X He, K Wang et al. Nanoscale, 2010, 2(10): 2244~2249.
- [34] S Chattoraj, K Bhattacharyya. J.Phys.Chem. C, 2014, 118(38): 22339~22346.
- [35] X Yuan, B Zhang, Z Luo et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2014, 53(18): 4623~4627.
- [36] J Lin, Z Zhou, Z Li et al. Nanoscale Res. Lett., 2013, 8(1): 1~7.
- [37] R Gui, A Wan, X Liu et al. Chem. Commun., 2014, 50(13): 1546~1548.
- [38] J Sun, Y Jin. J. Mater. Chem. C, 2014, 2(38): 8000~8011.
- [39] J X Chen, W H Zhang, X Y Tang et al. Inorg. Chem., 2006, 45(19): 7671~7680.
- [40] J M Pettibone, J W Hudgens. Small, 2012, 8(5): 715~725.