

特约专栏

金纳米颗粒在疾病诊断和食品检测领域的研究进展

曹丰晶^{1,2}, 胡玉才¹, 王卓², 张伟², 蒋兴宇²

(1. 鲁东大学, 山东 烟台 264025)

(2. 国家纳米科学中心, 北京 100190)

摘要: 纳米科技的发展使纳米在各个领域得到了广泛的应用。由于金纳米颗粒具有较高的摩尔吸光系数和特殊的光学、电学、磁学性质, 因此它在化学、生物传感、疾病诊断和食品检测等领域的应用取得了突出进展。综述了最近几年金纳米颗粒在疾病诊断和食品检测领域的最新研究进展, 特别介绍了国家纳米科学中心近期的研究结果, 他们重点研发了可控功能化纳米材料的合成和应用, 构建了便携式、高灵敏度的生物化学分析方法系列, 为 HIV 和阿尔茨海默等重大疾病的诊断提供了新方法。讨论了金纳米颗粒具有的优势及存在的问题, 并对其未来的发展进行了展望。

关键词: 金纳米颗粒; 疾病诊断; 免疫标记; 食品检测; 层析法; 试纸条

中图分类号: R318.08 文献标识码: A 文章编号: 1674-3962(2012)06-0031-05

Research Progress of Gold Nanoparticle in Disease Diagnosis and Food Detection

CAO Fengjing^{1,2}, HU Yucai¹, WANG Zhuo², ZHANG Wei², JIANG Xingyu²

(1. Ludong University, Yantai 264025, China)

(2. National Center for Nanoscience and Nanotechnology, Beijing 100190, China)

Abstract: The rapid advancement of nanotechnology in recent years has resulted widespread application of nanoparticles. Gold nanoparticles have high extinction coefficients and unique optical and electromagnetic properties, it has been widely used in improving the sensitivity of the biosensor. It is suitable to be used in different fields including disease diagnosis and assays for ensuring the quality of food. A special presentation on the recent findings of the National Center for Nanoscience, focused on developing synthesis and applications of controllable and functional gold nanomaterials, to build a portable high-sensitivity and visualizable biochemical analysis methods series, offers a new method for the diagnosis of major diseases such as HIV and Alzheimer's disease. The biologic negative effects and the future development of gold nanoparticles are also discussed here.

Key words: gold nanoparticles; disease diagnosis; food detection; immune label; Lateral flow test; test strip

1 前言

纳米科技的发展使纳米粒子在各个领域中得到了广泛的应用。纳米材料由于其独特的尺寸效应、高比表面积和独特的光电性质, 受到广泛的关注^[1]。金纳米颗粒, 由于具有较高的摩尔吸光系数和较好的生物相容性, 在化学、生物等领域备受关注。金纳米颗粒是直径

0.8~250 nm 的缩合胶体, 胶体金颗粒一共分为 3 层, 核心部分是一个金颗粒, 外面有 2 个离子层, 最外层的离子使金溶液由于静电作用处于悬浮稳定的胶体状态, 形成带负电的水溶胶。金纳米颗粒具有纳米表面效应、量子效应和宏观量子隧道效应等。目前, 制备金纳米颗粒多采用 Frens 法和 Brust 法, 可将其归为物理法和化学法: 前者包括真空蒸镀法、软着陆法和激光法等; 后者包括溶胶法、晶种生长法、反胶束法、相转移法和模板法等^[2], 合成工艺的发展推动了金纳米颗粒的应用研究。由于金纳米颗粒具有特殊的物理性质, 如: 很高的电子密度, 颜色会随着颗粒大小、形状的变化而变化以及与生物蛋白具有很强的结合作用等, 所以使胶体金广泛应用于组织学、免疫学、病理学和细胞生物学等

收稿日期: 2012-04-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(90813032, 20890023, 21025520, 21105018); 科技部 973 计划项目(2009CB930001, 2011CB933201)

作者简介: 曹丰晶, 女, 1987 年生, 硕士

通讯作者: 蒋兴宇, 男, 1977 年生, 研究员, 博士生导师

领域。

金纳米颗粒的应用虽然已经很广泛,但是科学家对其微观结构并不是很了解。金的活动性弱且对空气和光线都不敏感,实验室中常用金纳米颗粒作示踪剂。为防止不同金纳米颗粒的原子之间形成化学键,科学家经常在金纳米颗粒表面覆盖一层保护分子层,最常用的是含硫分子团,以便使其具有特殊的绑定位点或者荧光标记。美国斯坦福大学 Roger^[3] 领导的小组成功制备出了有单层硫醇保护的金纳米颗粒,并利用 X 射线结晶学技术,对它们的精确结构进行了成像研究。

目前,关于金纳米颗粒的研究越来越多^[4-6],使金纳米颗粒以其独有的特性备受生物与医学领域学者们的广泛专注,并应用于疾病诊断与食品检测领域的相关分析方法研究。

2 金纳米颗粒在疾病诊断和食品检测领域的研究进展

2.1 金纳米颗粒在疾病诊断领域的应用研究

疾病诊断是疾病预防、病情监测及疾病治疗的关键,发展快速、便捷的检测分析方法将为重大疾病的早期诊断提供可能。国家纳米科学中心蒋兴宇^[7-8] 研究组在近期的研究中,重点研发了可控功能化纳米材料的合成和应用,构建了便携式、高灵敏度的生物化学分析方法。所构建的基于金纳米颗粒的可视化检测方法系列,为 HIV 和阿尔茨海默病等重大疾病的诊断提供了新方法。

基于纳米氧化铜材料的标记和表面功能化金纳米颗粒间的“Click”反应,发展了与荧光标记分析方法灵敏度相近的,肉眼可观测信号的新型免疫分析方法。其原理是: Cu(I) 作为催化剂使金纳米颗粒表面的炔基和叠氮基发生 Click 反应,在溶液中通过金纳米颗粒聚集使溶液的颜色由红色变为紫色。该研究工作将氧化铜纳米颗粒标记到二抗上,进行抗原抗体反应,再通过稀酸释放铜离子,催化 Click 反应,导致金纳米颗粒聚集,通过金纳米颗粒聚集后所发生的溶液颜色变化,实现对目标蛋白的检测(如图 1)。并将该方法应用于含有 HIV 的阳性血清样品分析中,成功实现了肉眼可观察的对阴性和阳性样品的有效分析^[7]。

蒋兴宇课题组还将金纳米颗粒的肉眼检测与其高效荧光淬灭特性相结合,发展了高灵敏度检测转基因模式小鼠脑脊液中的乙酰胆碱酯酶(AChE)水平的方法,用于阿尔茨海默病的辅助诊断、病情监测和药效评价(如图 2)。该方法的检测灵敏度较高,最低的检测浓度能达到 0.1 mU/mL,该值是目前已知的通过金纳米颗粒所

能检测到的最低浓度。并且比较了患有阿尔茨海默病的转基因小鼠与其对照组的脑脊液中 AChE 的水平。通过药物治疗,患病转基因小鼠脑脊液中 AChE 水平得以恢复,结果与文献报道符合,表明该方法具备检测人脑脊液中 AChE 水平的能力。和目前常用的检测技术相比,该方法具有简单、快速,不需要使用任何大型仪器,成本低等特点,有助于阿尔茨海默病的早期辅助诊断和疾病监测^[8]。

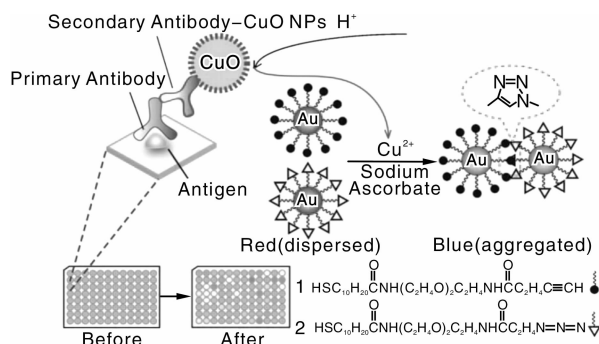


图 1 基于铜标二抗和 Click 反应的抗体检测

Fig. 1 Immunoassay based on CuO-labeled antibody and Click chemistry

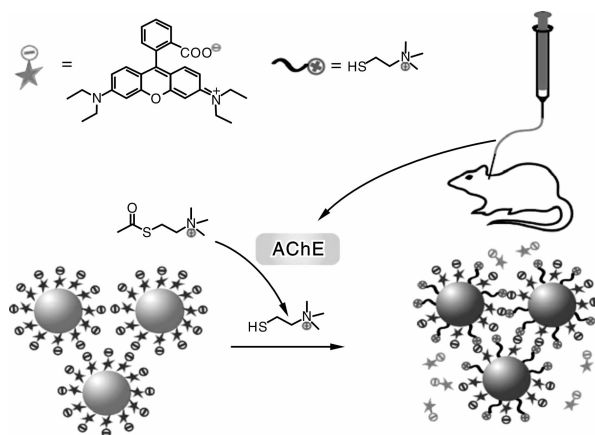


图 2 基于罗丹明修饰的金纳米颗粒(肉眼观测和荧光检测)对 AChE 的检测。当转基因模式小鼠脑脊液中的乙酰胆碱酯酶催化乙酰胆碱酯水解时,单分散的罗丹明修饰的金颗粒(左边红色)在硫代胆碱的表面,由于静电作用发生聚集(右边紫色),同时伴随着 RB 荧光恢复(星形物质颜色由灰色变为绿色)

Fig. 2 The detection (colorimetric and fluorometric) of AChE based on RB-AuNPs. The well-dispersed RB-AuNPs (red) are induced to aggregate (purple) via electrostatic interaction in the presence of thiocholine derived from the hydrolysis of ATC catalyzed by AChE in the CSF of transgenic mice, accompanied with the fluorescence recovery of RB (the color of the stars changed from gray to green)

肝细胞癌是肝脏最常见的癌症,每年全球有超过

50 万人被诊断为肝细胞癌。肝癌治疗的一大障碍是早期诊断不足。由于金纳米颗粒的强光学散射和吸收特性使其能够作为光学探针,用于生物细胞成像的研究。病变细胞由于脱氧核糖核酸、呼吸道途径及细胞表面受体分布等的改变,可以被诊断并区别于正常细胞。目前,已有文献^[9]报道过金纳米颗粒成像技术用于肝癌细胞的监测。但是,目前的技术,包括超声、CT 和核磁共振扫描,只有当肿瘤已发展到直径约 5 cm 时才能发现,到那个时候,癌症,尤其是侵袭性的癌症已产生化疗抵抗而且手术难以清除。布朗大学的 Christoph^[10] 研究小组发展了一种成像技术可对肝癌细胞进行早期诊断。利用金纳米颗粒具有很好的生物相容性、无毒性以及能够扩增拉曼光谱信号等,在实验室中,利用金纳米颗粒带电聚合物涂层和 X 射线散射成像技术相结合,通过 X-射线散射信号将标记有金纳米颗粒的组织细胞能够与正常组织细胞区分开,能够发现小到 5 mm 的瘤样肿块。这种方法标志着金纳米颗粒首次用作提高 X 射线散射信号的因子使肿瘤样物质成像,该技术为早期肝癌细胞提供了一种具有潜在应用价值的诊断、治疗方法。

葡萄糖含量是糖尿病等疾病检测,诊断的重要指标,对葡萄糖进行灵敏,精确测量在临床医学上具有重要的意义。蒋兴宇^[11] 研究组发展了一种金纳米颗粒辅助的银镜反应用于高灵敏度检测葡萄糖的方法。将传统的银镜反应和金纳米颗粒相结合,使传统的银镜反应 (Silver Mirror Reaction, SMR) 能够应用于葡萄糖高灵敏检测。在 AuNPs 体系中,当加入银氨溶液, Ag^+ 吸附在 AuNPs 表面上,在葡萄糖存在的情况下, Ag^+ 被还原成银单质,包覆在 AuNPs 表面,导致溶液的颜色由 AuNPs 的红色变为反应产物 Ag 壳纳米颗粒的黄色。从而实现肉眼能够观测到的葡萄糖的定量检测 (见图 3),其检出限最低可达到 10 nm。并针对实际样品 (血清中葡萄糖),使用 AuSMR 成功地进行了血清中葡萄糖的检测。

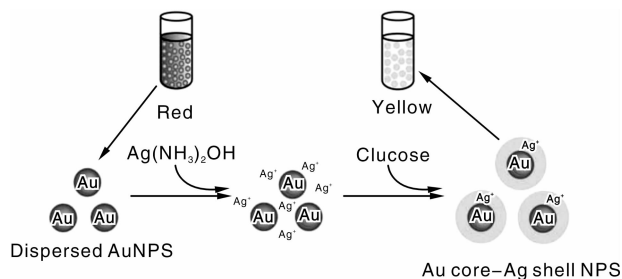


图3 AuSMR 高灵敏度检测葡萄糖原理图

Fig. 3 Schematic representation of Au NPs assisted silver mirror reaction (AuSMR)

随着金纳米颗粒在生物医学中应用的不断深入,金

纳米颗粒得到了广泛的研究和应用。但是,功能化修饰的稳定性好的金纳米颗粒的制备仍是现阶段面临的一个重要问题。

2.2 金纳米颗粒在食品检测中的应用研究

目前,食品安全问题已经成为全球关注的焦点问题之一。最近,关于金纳米颗粒用于食品检测的研究也越来越多^[12-14]。一些不法商贩在食品行业竞争中采用不正当手段,食品中致菌超标,农药兽药等残留、添加违禁物质等问题层出不穷,给食品安全带来了严重的隐患^[15]。

在过去的半个世纪,大多数的免疫检测需要昂贵的分析仪器和设备,并且需要专业人员操作。尽管这些昂贵的检测方法具有很高的灵敏度和特异性,但是却因为昂贵、不方便携带等原因无法满足人们对健康保障的日常需求^[16]。金纳米颗粒具有高密度的免疫标记能力,可以和很多有适合基团(硫醇等)的分子键合。金免疫层析法是一种将胶体金标技术、免疫检测技术和层析分析技术等多种方法有机结合在一起的固相标记免疫检测技术^[17]。

免疫技术在医学上的应用较多,在食品检测领域的应用在近几年发展较快。胶体金快速诊断试剂已经成为近年来生物产业化最成功的产品之一。免疫金标技术主要利用了金纳米颗粒具有高电子密度的特性,在金标蛋白结合处,在显微镜下可看见黑褐色颗粒,当这些标记物与相应的特异性结合物聚集时,能够形成肉眼可见的红色或者粉红色的斑点,因此,可用于定性或半定量地快速免疫检测。胶体金免疫层析技术操作简单,检测时间短,便于现场操作,准确和无污染等优点,可应用于现场快速检测。免疫层析法中应用比较广泛的是竞争法和夹心法。竞争法多用于检测小分子或者具有单个决定簇的抗原,而夹心法主要检测 2 个或者 2 个以上决定簇的大分子抗原。

近几年来,瘦肉精残留致食物中毒的报道屡见不鲜,严重损害了人们的健康。盐酸克伦特罗,莱克多巴胺和沙丁胺醇都属于 β -兴奋剂类的兽药,常被非法作为饲料添加剂用于畜产品的生产,其残留对人类健康存在潜在危害。传统的检测卡一般只局限于检测某一种目标物,并不能用于同时检测多种有害物质。近日,Zhang^[18] 研究小组基于免疫竞争法研制并建立了可以同时检测盐酸克伦特罗 (CLE) 和莱克多巴胺 (RAC) 胶体的金免疫层析联卡快速检测试纸条,可用于猪尿中盐酸克伦特罗和莱克多巴胺残留的检测。在不使用任何仪器和样品处理的情况下,通过这种检测,肉眼对 CLE 和 RAC 的检测可以达到 1 ng/mL (如图 4)。

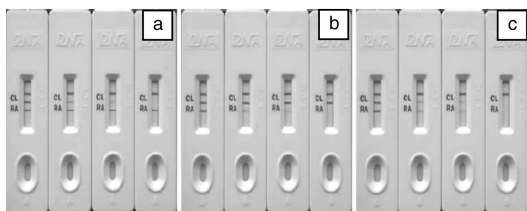


图 4 基于免疫层析法检测猪尿(25 °C)(a): CLE/RAC 浓度(从左到右)0/0; 0.1/0; 0.5/0; 1.0/0 ng mL⁻¹. (b): CLE/RAC 浓度(从左到右)0/0; 0/0.1; 0/0.5; 0/1.0 ng mL⁻¹. (c): CLE/RAC 浓度(从左到右)0/0; 0.1/0.1; 0.5/0.5; 1.0/1.0 ng mL⁻¹. 上线为指控线, 中间和下面的线为 CLE 和 RAC 的测试线

Fig. 4 Lateral-flow immunoassay of swine urine samples (at 25 °C). (a): CLE/RAC concentrations (from left to right): 0/0; 0.1/0; 0.5/0; 1.0/0 ng mL⁻¹. (b): CLE/RAC concentrations (from left to right): 0/0; 0/0.1; 0/0.5; 0/1.0 ng mL⁻¹. (c): CLE/RAC concentrations (from left to right): 0/0; 0.1/0.1; 0.5/0.5; 1.0/1.0 ng mL⁻¹. Upper line is the control line; middle and bottom line are the CLE and RAC test line, Respectively

磺胺噻唑作为抗生素曾被应用于养蜂业, 但是因其对肝、肾副作用大, 美国等国要求食品中该药物残留量的最高限为 10 μg/kg。Gabaldón^[19] 研究组基于胶体金免疫竞争法发展了一种能够快速、准确、灵敏地检测蜂蜜中磺胺噻唑的含量的方法。10 min 之内, 且在不需要任何精密仪器和对样品进行前处理的情况下, 该法对磺胺噻唑检测的灵敏度可以达到 15 ng/g, 且具有很高的特异性, 不需要任何昂贵仪器就可以实现对磺胺噻唑残留物定性的检测。

金黄色葡萄球菌是引起人类感染和细菌性食物中毒的一种重要致病菌, 在自然界中分布广泛。金黄色葡萄球菌肠毒素 (Staphylococcal Enterotoxin 简称 SE) 是引起葡萄球菌食物中毒的主要致病因子之一, 金黄色葡萄球菌 B 型肠毒素 (SEB) 是已知金黄色葡萄球菌肠毒素众多血清型之一。Shyu^[20] 研究组采用双抗体夹心法对金黄色葡萄球菌 B 肠毒素进行检测, 检出限可以达到 1 ng/mL, 并且重复性好。当采用银增强技术时, 可使信号放大, 其检出限可以达到 10 pg/mL, 而且实验结果显示与其它的 SEA, SEC, SED 和 SEE 没有交叉反应 (如图 5)。因此, 该方法可用于食品中金黄色葡萄球菌 B 肠毒素的快速检测。

Tang^[21] 研究小组提出了一种利用电化学免疫检测方法能够准确地检测食物中链霉素 (STR) 的残留量。在有机硅修饰的三维的具有氧化还原活性的传感界面上, 将金纳米颗粒组装的介孔氧化硅纳米结构作为生物纳米

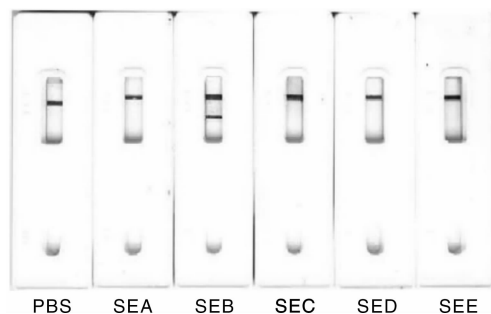


图 5 SEB 试纸条的交叉反应性检测。用含有 SE 毒素的样品 (SEA-SEE, 100 ng/ml) 去检测 SEB 试纸条, 只有 SEB 有 T 线出现, 其它几种毒素 T 线没有出现

Fig. 5 Cross-reaction assay of SEB test strip. Samples containing SE toxins (SEA-SEE, 100 ng/ml each) were applied to SEB test strip, while only SEB produced a red band in the test region. Non-specific binding was not visualised in the absence of SEB

标记物, 金纳米颗粒能以很好的相容性为 STR-BSA 和 HRP 的结合提供一种很好的微环境 (如图 6), 对链霉素的最低检出限可以达到 5 pg/mL。实验结果表明, 这种方法合成的纳米标记物由于其具有很高的孔体积与比面积之比, 因而能够有效地放大电化学免疫检测的分析信号。该项研究不仅能为纳米笼状的介孔材料开辟一种新的领域, 更为重要的是能够借助于金纳米颗粒, 有效控制抗体目标物的结合, 因此电化学免疫检测法在食品检测中具有广泛的应用。这种免疫检测法在未来的实地检测中将具有更广阔的前景。

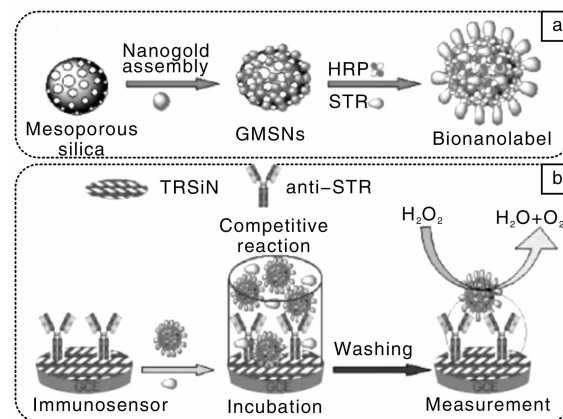


图 6 (a) 纳米生物标记物的制备过程, (b) 对食物中 STR 样品的基于竞争法的电化学免疫检测

Fig. 6 (a) Illustration of fabrication process of the bionanoparticles and (b) measurement protocol of the competitive-type electrochemical immunoassay for STR sample in food

随着胶体金免疫层析法的优点逐渐被人们了解, 潜在的优势逐渐被挖掘, 金纳米颗粒还会继续在食品检测

领域得到更加广泛的应用。由于胶体金免疫层析不能定量检测,因此它的应用存在局限。定量层析方法的实现,将是胶体金免疫层析得到广泛应用的关键,也是将来研究的重点。

3 结 语

金纳米颗粒,在疾病诊断和食品检测中发挥了重要的作用,并为疾病的诊断和食品的检测带来了光明的前景,成为疾病和食品领域中走向快速诊断和检测的重要的里程碑。科学工作者在纳米材料的制备、表征和应用领域开展了大量工作并取得了突出进展。但是,许多问题尚需要作进一步的探索,例如,如何使金纳米颗粒的信号放大以用于生物分析,以及食品检测中的定量性分析等等。随着对金纳米颗粒性质研究的进一步深入,以及与高新技术相结合,金纳米颗粒在疾病诊断和食品等领域的作用将会日益受到人们的认识和广泛关注^[22]。

参考文献 References

- [1] Wang Zhuo(王卓), Liu Dingbing(刘定斌), Guo Yongming(郭永明), et al. *Application of Gold Nanoparticles in the Detection of Heavy Metal Particles*(功能纳米金在重金属粒子检测中的应用)[R]. Shanghai: Sixth National Environmental Chemistry Conference, 2011.
- [2] Tan Bisheng(谭碧生), Cao XiaoHong(曹晓红), Mo Zhihong(莫志宏). 金纳米粒子的制备方法及在DNA检测中的应用[J]. *Journal of Chongqing University*(重庆大学学报), 2003(4): 58-62.
- [3] Pablo D. Jadzinsky, Guillermo Calero, Christopher J Ackerson, et al. Structure of a Thiol Monolayer-Protected Gold Nanoparticle at 1.1 Å Resolution[J]. *Science*, 2007(318): 430-433.
- [4] Wang Jianting, Joseph Moore, Sebastien Laulhe, et al. Fluorophore-Gold Nanoparticle Complex for Sensitive Optical Biosensing and Imaging[J]. *Nanotechnology*, 2012(23): 095 501-095 513.
- [5] Dong Nyoung Heo, Dae Hyeok Yang, Ho-Jin Moon, et al. Gold Nanoparticles Surface-Functionalized with Paclitaxel Drug and Biotin Receptor as Theranostic Agents for Cancer Therapy[J]. *Biomaterials*, 2012(33): 856-866.
- [6] Peng Chen, Zheng Linfeng, Chen Qian, et al. PEGylated Dendrimer-entrapped Gold Nanoparticles for In Vivo Blood Pool and Tumor Imaging by Computed Tomography[J]. *Biomaterials*, 2012(33): 1 107-1 119.
- [7] Qu Weisi, Liu Yingyi, Liu Dingbin, et al. Copper-Mediated Amplification Allows Readout of Immunoassays by the Naked Eye[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011(50): 3 442-3 445.
- [8] Liu Dingbin, Chen Wenwen, Tian Yue, et al. A Highly Sensitive Gold-Nanoparticle-Based Assay for Acetylcholinesterase in Cerebrospinal Fluid of Transgenic Mice with Alzheimer's Disease[J]. *Journal of Advanced Healthcare Materials*, 2012(1): 90-95.
- [9] Han En, Ding Lin, Qian Ruocan, et al. Sensitive Chemiluminescent Imaging for Chemoselective Analysis of Glycan Expression on Living Cells Using a Multifunctional Nanoprobe. [J]. *Analytical Chemistry*, 2012(84): 1 452-1 458.
- [10] Danielle Rand, Vivian Ortiz, Liu Yanan, et al. Nanomaterials for X-Ray Imaging: Gold Nanoparticle Enhancement of X-ray Scatter Imaging of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Nano Lett*, 2011(11): 2 678-2 683.
- [11] Li Tangsong, Zhu Kui, He Sha, et al. Sensitive Detection of Glucose Based on Gold Nanoparticles Assisted Silver Reaction[J]. *Analyst*, 2011(136): 2 893-2 896.
- [12] Cai Sheng, Lao Kameng, Chaiwan Lau, et al. "Turn-On" Chemiluminescence Sensor for the Highly Selective and Ultrasensitive Detection of Hg^{2+} Ions Based on Interstrand Cooperative Coordination and Catalytic Formation of Gold Nanoparticles[J]. *Analytical Chemistry*, 2011(83): 9 702-9 708.
- [13] Evelyn Kämmmer, Thomas Dörfer, Andrea Csáki, et al. Evaluation of Colloids and Activation Agents for Determination of Melamine Using Uv-SERS[J]. *The Journal of Physical Chemistry*, 2012(116): 6 083-6 091.
- [14] Ioannis A Trantakis, Stelios Spaniolas, Panagiotis Kalaitzis, et al. Dipstick Test for DNA-Based Food Authentication. Application to Coffee Authenticity Assessment[J]. *Agricultural and Food Chemistry*, 2011(60): 713-717.
- [15] Wu Gang(吴刚), Jiang Zhanmei(姜瞻梅), Huo Guicheng(霍贵成), et al. 胶体金免疫层析技术在食品检测中的应用[J]. *Science and Technology of Food Industry*(食品工业科技), 2007(12): 216-218.
- [16] Zhao Haifeng(赵海峰), Gan Yiru(甘一如). 胶体金免疫层析法检测小分子物质[J]. *Agrochemical*(农药). 2007(46): 439-446.
- [17] Yan Hua(严华), 胶体金免疫层析技术的应用与展望[J]. *Progress in Microbiol Immunol*(微生物学免疫进展), 2005(33): 86-89.
- [18] Zhang Mingzhou, Wang Minzi, Chen Zonglun, et al. Development of a Colloidal Gold-Based Lateral-Flow Immunoassay for the Rapid Simultaneous Detection of Clenbuterol and Ractopamine in Swine Urine[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2009(395): 2 591-2 599.
- [19] Guillén, J A, Gabaldón E, Núñez-Delicado, et al. Detection of Sulphathiazole in Honey Samples Using a Lateral Flow Immunoassay[J]. *Food Chemistry*, 2011, (129): 624-629.
- [20] Shyu Ronghwa, Tang Shiaohek, Chiao Derjiang, et al. Gold Nanoparticle-Based Lateral Flow Assay for Detection of Staphylococcal[J]. *Food Chemistry*, 2010(118): 462-466.
- [21] Liu Bingqian, Zhang Bing, Cui Yuling, et al. Multifunctional Gold-Silica Nanostructures for Ultrasensitive Electrochemical Immunoassay of Streptomycin Residues[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2011(3): 4 668-4 676.
- [22] Qiao Feiyan(乔飞燕), Zhang Haoli(张浩力), Li Furong(李富荣). 金纳米粒子在生物医学工程中的应用[J]. *International Journal of Biomedical Engineering*(国际生物医学工程杂志), 2006(29): 333-368.