

纳米金的应用

吴睿^{1,2}, 张强^{1*}, 刘存芳²

(1. 陕西理工大学 化学与环境科学学院, 陕西 汉中 723000;
2. 陕西理工大学 陕西省催化基础与应用重点实验室, 陕西 汉中 723000)

摘要: 纳米金除了具有纳米材料的一般性质外, 还具有良好的光学特性、生物相容性及催化活性等独特的物理、化学性质。纳米金这些特殊的性质, 使其在化学、生物、医药、食品等领域具有广泛的应用。综述了纳米金在食品检测领域、生物医药领域的应用, 并对其未来发展进行了展望。

关键词: 纳米金; 应用; 检测

中图分类号: O654.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0676(2017)S1-0139-10

The Application of Gold Nanoparticles

WU Rui^{1,2}, ZHANG Qiang^{1*}, LIU Cunfang²

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

Abstract: Gold nanoparticles have the general properties of nanometer materials and other unique physical and chemical properties, such as optical properties, biocompatibility, catalytic activity. Gold nanoparticles have a wide range of applications in the chemical, biomedicine, food and other fields. Based on these special properties. The application of gold nanoparticles in the field of detection in food and biomedicine are reviewed, as well as the development in the future was prospected.

Key words: gold nanoparticles; application; detection

纳米材料是指三维空间中至少有一维处于纳米尺度范围或由它们作为基本单元构成的材料^[1]。纳米颗粒具有许多不同于宏观材料的独特的物理、化学性能, 在生物医学应用上有很大的潜力, 如癌症的诊断、细胞成像、药物运输、肿瘤热疗等。纳米金是纳米材料的一种, 为金的纳米级颗粒, 直径一般在 1~100 nm 之间。在众多纳米材料中, 金纳米粒子是目前研究最多的纳米材料之一。简单的制备方法、良好的生物相容性、优异的催化活性、独特的物理和光学性质使纳米金成为了研究热点^[2]。

1 纳米金的制备方法及主要特性

目前研究者大多采用化学方法和物理方法来制

备纳米金粒子, 纳米金的化学制备方法主要有氧化还原法、电化学法、紫外光分解法等。其中, 利用柠檬酸钠还原氯金酸是应用最早的一种制备纳米金的方法, 该方法到目前为止依然被研究人员所广泛使用^[3]。其方法是先将氯金酸溶液与水过滤后加热至沸腾, 然后再加入过滤后的柠檬酸钠, 混合均匀, 待溶液颜色由浅黄色变为酒红色即为所得胶体金溶液。相对物理方法而言, 化学方法由于操作要求更低、粒子不易发生团聚、能够根据研究需求改变粒子尺寸大小等优点, 因而更适合在实际研究中使用。

纳米金具有非常特殊的光学性质, 主要表现在对光的吸收和散射两方面。当其吸收光时, 由于表面等离子体共振的存在, 一方面可以使纳米金将光能高效的转换为热能, 另一方面也会根据纳米金粒

收稿日期: 2017-06-29

基金项目: 国家自然科学基金(21502109)、陕西省教育厅专项项目(17JK0151)。

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

*通讯作者: 张强, 男, 博士, 副教授, 研究方向: 石墨烯材料。E-mail: zhangqiang22@126.com

径、形状的不同而产生不同的颜色变化。而当其发生光散射时,不仅会发生等离子体共振散射,还能增强拉曼散射的信号强度。此外,纳米金与其他荧光物质作用时表现出荧光增强和荧光淬灭两种不同的效应,其荧光寿命极短,非常适合对一些特异性物质进行检测。除了光学性质,纳米金还具有比表面积大,表面易修饰,生物相容性好,催化活性高等诸多优秀的物化性质。当前,对纳米材料的应用研究是科学界的一大热点领域,而纳米金更是因为其区别于其他纳米材料的独特性质而受到人们的广泛关注,其在分子检测、光热治疗、肿瘤诊断以及绿色催化等诸多领域都发挥着重要的作用,以下主要综述其在食品安全检测及生物医药领域的应用。

2 纳米金的应用

2.1 纳米金在食品安全检测领域的应用

食品安全是当今世界共同关注的一个重大问题,如何能够研发出快速、灵敏、经济、准确的食品安全检测产品是解决食品安全问题的重中之重。

而目前一般采用的检测技术大都存在前处理繁琐,样品损耗较大,检测成本过高等缺点,因此,有着易制备,表征方法简单,检测灵敏度高等优点的纳米金粒子受到人们越来越多的重视和研究^[4]。纳米金粒子在食品安全检测方面有重要的应用。

2.1.1 农药残留

农药残留是目前食品安全的一大重要问题,自从人工合成农药大量应用于农业生产以来,关于农药残留的问题日益严重与复杂。目前,全世界每年要生产上百万吨的化学农药,有千余种人工合成的化合物被用于农业生产,由此引发的农药污染问题无时无刻不在威胁着人类的健康^[5]。而采用一般的气液相色谱分析法不仅检测过程繁琐、耗时,而且检测结果也不够精确。Kaur 等^[6]制作出一种用来检测残留除草剂莠去津的免疫层析试纸(如图 1 所示),该试纸条以纳米金粒子作为免疫标记物,利用纳米金粒子团聚引起颜色的变化来检测残留莠去津,能够很大程度提高检测灵敏度,其检出限可达到 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

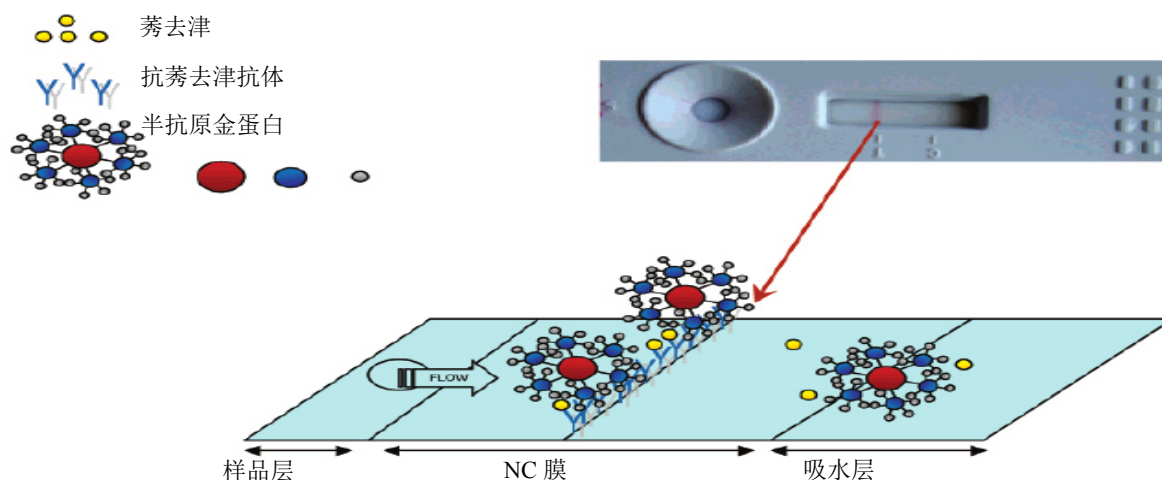


图 1 免疫层析试纸交叉反应示意图^[6]

Fig.1 Schematic diagram of cross-reaction with an immunochromatographic

Li 等^[7]通过使用纳米金比色探针对以甲胺磷为代表的有机磷农药进行了可视化检测,其原理是硫代乙酰胆碱被乙酰胆碱酯酶催化生成的硫代乙酰胆碱能够与纳米金结合,引起纳米金粒子团聚,使溶液颜色由酒红色变为蓝色,而有机磷农药可以通过抑制乙酰胆碱酯酶的活性从而起到控制纳米金溶液颜色变化的作用,通过颜色的变化就可以知道有机磷农药的含量。通过实验,发现该方法的检测灵敏

度达到 1.40 ng/mL 。Rastegarzadeh 等^[8]建立了一种利用纳米金来检测福美双的方法,其原理是福美双能够抑制氯金酸被抗坏血酸还原生成纳米金,体系中的福美双含量越多,最后生成的纳米金粒子就越少,颜色也会越浅。通过实验,发现线性范围在 $2.0 \times 10^{-7} \sim 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 时,灵敏度达到 $1.7 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ 。说明该方法适用范围广,灵敏度高,能够用于实际检测中。随着科学技术的进步,利用纳米金

检测农药残留的方法和技术也在不断改善和发展,相信在不久以后,农药残留的检测一定会变得快速,方便并且准确。

2.1.2 兽药残留

兽药残留不仅仅是我们所理解的原药残留物,它其实也包括了药物在机体中反应所产生的代谢产物。兽药残留危害极大,一般不会立刻致病,但长期食用含有残留兽药的肉制品会使残留物在体内积累,最终导致过敏等一系列毒性反应。另外,部分残留药物还具有致癌、致畸、致突变作用^[9]。因此,找到一种快速、灵敏、简单的兽药残留检测方法是人们所迫切需要的。

Chen 等^[10]采用纳米金免疫技术首次同时对猪肉组织中的卡那霉素和妥布霉素进行了检测,该方法对猪肉组织中卡那霉素和妥布霉素总量的检测限达到了 50 $\mu\text{g/kg}$,检测过程在 5~10 min,结果肉眼可辨。该方法检出限低,灵敏度高,检测时间短,因而在对样品的现场快速筛选工作中能够发挥重要作用。用相同的办法对牛肉和猪肉样品中的 19-去甲睾酮残留进行了检测,实验结果显示,线性范围在 0.03~38 ng/mL 之间时,在磷酸盐缓冲液中检测限可达 0.52 ng/mL 。同样适用于现场快速检测。2011 年,He 等^[11]报道了一例利用纳米金比色法成功检测到猪体液中 β -兴奋剂的实验,氯金酸会被 β -兴奋剂还原为金原子从而形成红色的纳米金溶液,该现象肉眼可辨,检测准确度高,利用该方法,人们便可以通过对尿液、血清等液体样品的检测来检测 β -兴奋剂或其它类似物,在体育竞技等方面有着非常好的应用前景。

2.1.3 致病微生物的检测

由致病性微生物所引发的食源性疾病可以算是全世界头号食品安全问题。上世纪 80 年代上海便因为生吃毛蚶而导致 30 万人患上甲肝,这一数字直到现在依然是世界记录。而每年都会有数以百人因为沙门氏菌中毒住院。食品生产是一个非常复杂的过程。在整个过程中任意一环都存在被致病性微生物

污染的可能性^[12]。包括原料本身就可能携带有致病性微生物、在运输或销售过程中被致病微生物感染等。致病微生物的种类有许多,其中与人们接触最多,对人们威胁最大的主要有:禽流感病毒、沙门氏菌、口蹄疫病毒、金黄色葡萄球菌等。

目前,以纳米金为免疫标记物的快速检测技术在致病微生物方面的应用比较多,检测的种类也比较广泛。自从 Hasan 成功利用免疫胶体金技术检测了 O1 群霍乱弧菌以来,以纳米金为基础的致病微生物检测技术越来越多,检测方式也越来越丰富^[13]。Yang 等^[14]通过纳米金将沙门氏菌的单克隆抗体固定于经乙二胺修饰的玻璃电极上,从而制得一种电容型免疫传感器,利用该传感器可以直接检测沙门氏菌。实验表明,当沙门氏菌处于 $1.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^5 \text{ CFU/mL}$ 的浓度范围内时,检测限能够达到 $1.0 \times 10^2 \text{ CFU/mL}$ 。Su 等^[15]在 2012 年研究出一种通过将巯基乙胺与纳米金结合来检测大肠杆菌 O157:H7 的方法,当以巯基乙胺修饰的纳米金与含有大肠杆菌 O157:H7 的样本接触时,由于巯基乙胺能够以静电吸附作用与大肠杆菌 O157:H7 结合,从而引起巯基乙胺与纳米金复合物的聚合,导致溶液颜色由红变蓝,5 min 即可用肉眼观测到,适用于现场即时检测。

2013 年袁京磊等^[16]完成了一次对金黄色葡萄球菌的可视化检测实验。他们将与要检测的目标序列互补的 DNA 修饰到纳米金上,利用 DNA 分子杂交原理,只要样品中存在金黄色葡萄球菌目标序列,与目标序列互补的 DNA 序列就会与之杂交,而作为载体的纳米金也会互相靠近,使得纳米金之间发生团聚,从而引起纳米金颜色的变化。而目标序列浓度的不同也会使纳米金的颜色呈现出不同的变化(如图 2 所示)。结果显示,线性范围在 30~9800 CFU/mL 之间,检出限可达到 25 CFU/mL 。该方法检测灵敏度高,通过对比实验,其准确度与平板计数法基本一致,因此可用于实际的检测工作中。

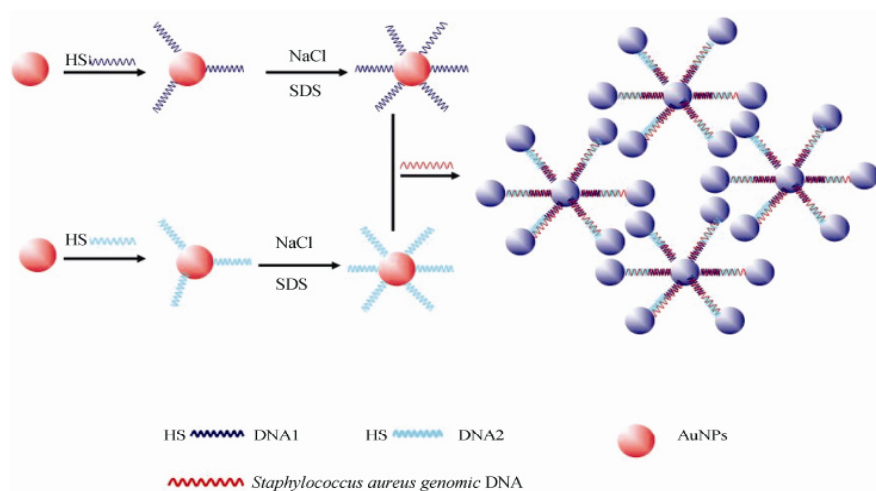


图 2 基于纳米金的金黄色葡萄球菌可视化检测的原理^[16]

Fig.2 Schematic representation of the visual detection of *Staphylococcus aureus* using nanoparticles

2.1.4 生物毒素的检测

生物毒素本质为具有毒性的化学物质，其主要由生物机体产生，具有不可复制性。生物毒素种类繁多，分布广泛，目前人类对生物毒素的认识依然不够充分，对于生物毒素中毒的预防及救治也是一道世界性的难题。找到一种简单、快速、准确的生物毒素检测方法是所有研究者努力的方向。在生物毒素检测方面，对于纳米金的应用已较为广泛。李井泉等^[17]以纳米金作为免疫标记探针对体系中黄曲霉毒素 B1 的含量进行了检测(如图 3 所示)。其方法是先在体系中加入待测抗原、金标抗原和黄曲霉毒素 B1 抗体，使三者发生竞争免疫反应，然后以银为增强溶液，用纳米金使银沉积，体系中的黄

曲霉毒素 B1 含量利用检测光密度便可确定，其灵敏度达到 0.01 ng/mL。随后，他们对这种方法进行了改进，在上述方法的基础上溶出银，然后以发光法检测沉积的银量来确定体系中的黄曲霉毒素 B1 含量，相比于前一种方法，其灵敏度可达 0.002 ng/mL，检测效果更佳。

2013 年，伍鑫茹^[18]利用胶体金组装的免疫层析试纸条能够同时检测桔青霉素和黄曲霉毒素，并且通过实验确定了这种试纸条对桔青霉素的检出限为 50 ng/mL，对黄曲霉毒素的检出限为 5 ng/mL。该试纸条具有较强的精确性，尚未发现与其它类似化合物发生反应。该试纸条经过简单处理后可以在低温下保存 3 个月以上，具有实用性。

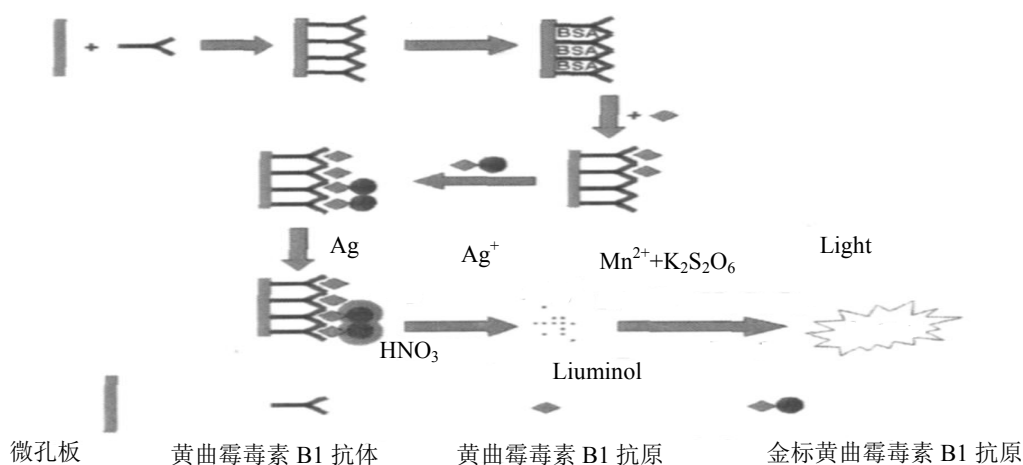


图 3 黄曲霉毒素 B1 化学发光免疫检测示意图^[17]

Fig.3 Schematic representation of the CL immunoassay of AFB1

唐点平等^[19]利用化学吸附法将纳米金修饰到固载了巯基乙胺的玻碳电极表面, 然后将白喉抗体也固定到玻碳电极上, 由此制得了专门检测白喉类毒素的免疫传感器, 实验结果显示, 其检出限能够达到 5.2 ng/ml。通过对照实验, 该方法与酶联免疫吸附测定法的符合率达到了 91.3%, 因此完全可以用于实际中对白喉类毒素的检测工作。

2.1.5 重金属离子的检测

化学分类中, 一般将密度大于 4.5 g/cm^3 的金属称为重金属。如铜、铅、汞、镍、镉等都属于重金属, 而其中对人体危害最大的重金属主要是铅、汞、铬等。这些重金属一旦进入人体, 便会使人体的蛋白质变性, 若长期摄入微量重金属, 人体便会因为重金属累积而造成慢性中毒, 从而引发一系列的病变反应, 严重者甚至会导致死亡^[20]。进入 21 世纪以来, 中国工业化发展的速度越来越快, 但对环境管理的检测力度却还远远不够, 许多企业都被曝出存在非法排放工业垃圾的行为。近年来食品行业的重金属超标事件也屡见曝光, 对人们的健康安全造成了重大威胁, 因此, 研发出一种简单, 快捷, 精确的重金属检测方法就显得至关重要了。

利用纳米金比色法来检测重金属是目前比较常用, 发展也比较成熟的一种方法。相比于荧光、电化学等检测方法, 比色法因其所具有的无需复杂仪器测量、结果肉眼可见、适合于实时测定和现场测定的优点, 一直是分析化学领域中的热点研究方向^[21]。而纳米金相对于其他的标记纳米材料, 它具有极高的消光系数和强烈的粒子间距效应, 通过测量吸收光谱的变化或者直接肉眼观测就可以对纳米金变色程度进行判断, 从而对重金属进行检测, 通过该性质建立的纳米金比色法, 其灵敏度与荧光法的灵敏度非常接近。

Chen 等^[22]利用纳米金比色法研究出一种非常灵敏的检测方法, 他们利用 14 nm 的纳米金和硫代硫酸钠反应生成的 $\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2^{3-}$, 将铅离子和 2-巯基乙醇加入反应体系, 反应生成的铅-金复合物会加速纳米金的溶解, 并对金-巯基乙醇复合物的形成起到促进作用, 达到降低纳米金表面的等离子体共振的目的, 由此便可以通过检测颜色的变化来检测铅离子。该检测方法灵敏度非常高, 能够达到 0.5 nmol/L, 是其它离子的 1000 多倍, 线性范围可达到 4 个数量级(2.5 nmol/L ~ 10 $\mu\text{mol/L}$)。

Chai 等^[23]利用谷胱甘肽能够与铅特异性结合的性质, 用谷胱甘肽修饰纳米金, 当在体系中加入

铅离子时, 由于铅离子会同时与两个纳米金粒子上的两个谷胱甘肽分子相结合, 引起纳米金的团聚, 使纳米金溶液的颜色发生改变, 利用溶液颜色的变化就可以对铅离子浓度进行检测, 其灵敏度能够达到 100 nmol/L。Li 等^[24]利用相同的原理, 通过用 Podand triazole 修饰纳米金找到了另一种铅离子的检测方法。目前铬污染的问题也日益突出, Zhao 等^[25]将合成的一种可以与铬螯合的特异分子 BP-DTC 修饰在纳米金上, 由于体系中有三价铬, 所以铬可以与不同纳米金上的修饰分子 BP-DTC 相结合, 导致纳米金发生团聚现象, 使溶液的颜色由红变蓝, 从而达到检测铬的目的, 灵敏度可达 31 ng/mL, 该法还可用于四价铬的检测。

2014 年, Sener 等^[26]根据赖氨酸可以诱导吸附含有汞离子的纳米金团聚, 建立的一种汞离子检测方法其灵敏度可以达到 2.9 nmol/L。Kalluri 等^[27]分别利用半胱氨酸、谷胱甘肽、和二硫苏糖醇这 3 种能够与砷特异性结合的分子来修饰纳米金, 当加入砷时, 不同纳米金上的修饰分子便会同时与砷结合, 引起纳米金交联, 并且交联程度会随砷浓度增加而加深, 使得溶液颜色由红变蓝, 利用该方法可检测最低 0.1 ng/mL 的三价或四价砷。

2.2 纳米金在生物医学领域的应用

生物医学领域是综合了医学、生物学及其它相关学科的方法和理论所形成的一个全新的研究领域, 其研究内容包括生物医药、临床应用化学、细胞学及免疫学等, 随着近年来科学技术的迅猛发展, 很多热门领域的前沿研究发明都在生物医学领域中发挥着重要作用, 如数字全息技术, 虚拟现实技术及纳米技术等, 可以说生物医学是关乎人类自身的重要领域^[28]。研究表明, 经过表面修饰后的纳米金粒子在细胞成像、药物载体等许多方面能起到非常重要的作用, 其性能与纳米金的结构组成、形貌特征、粒径尺寸等息息相关, 其中, 比较受关注的纳米金外形主要有棒状、球状、管状以及笼状等^[29]。因为纳米金所具有的诸多特性, 尤其是独特的生物性质, 使其在生物医学领域发挥着至关重要的作用。

2.2.1 在生物分子检测和识别中的应用

1971 年纳米金免疫标记技术的出现, 使人们看到了纳米金作为免疫标记物的巨大应用潜力, 经过几十年来的不断发展, 以纳米金作为标记物的免疫标记技术已基本趋于成熟, 至今已成为 4 大免疫标记技术之一。而随着科学技术的进步, 人们对纳米金的物化性质有了更深层次的认识, 由此进一步扩

展了以纳米金为标记物的生物检测技术^[30]。目前,在生物检测方面主要应用纳米金来检测核酸及蛋白质。基于其独特的表面等离子共振效应、催化性质及高密度特性等物化性质,纳米金在生物检测领域有着其他标记物无可比拟的优点,在对肿瘤的早期诊断上更是有着巨大的应用潜力。

曹淑瑞等^[31]通过电聚合将 2-氨基吡啶膜(带正电)附在铂丝电极上,通过层层自组装技术使纳米金、硫堇和辣根过氧化氢酶也固定到该铂丝电极上,由此制得的酶生物传感器在 H_2O_2 浓度为 $6.0 \times 10^{-7} \sim 1.3 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ 范围内的检出限可达到 $2.1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ 。这种酶生物传感器的稳定性以及选择性非常好,能够对柠檬酸、葡萄糖等进行有效的干扰排除。2010 年,梁爱惠等^[32]利用纳米金作为免疫标记物制成了免疫球蛋白 G 的纳米金探针。在一定条件下免疫球蛋白 G 和该纳米金探针会发生免疫反应,将反应后的溶液过滤,通过分光光度法检测滤液吸收峰来确定免疫球蛋白 G 的含量。实验结果表明,该方法在最佳实验条件下检出限可达到 $0.0082 \mu\text{g/mL}$ 。

2011 年张志伦等^[33]研究出一种利用纳米金来检测葡萄糖的新方法。其方法是先将纳米金粒子用酶包被,然后用包被着纳米金粒子的酶吸附葡萄糖氧化酶与辣根过氧化物酶。利用酶的特异性催化作用使葡萄糖氧化生成 H_2O_2 ,然后用辣根过氧化物酶催化 H_2O_2 ,利用生成物与 2,4,6-三溴-3-羧基苯甲酸产生的颜色变化来检测葡萄糖。实验结果显示,由纳米金粒子吸附的酶分子不仅可以检测血糖含量,而且能够显著提高试剂的稳定性。

2.2.2 在细胞成像和光热治疗中的应用

大粒径的纳米金微粒具有强散射这一特性是最早被研究人员应用到纳米金细胞成像领域中的,到目前为止依然是最常用的纳米金细胞成像手段。纳米金微粒的粒径只要大于 20 nm,在暗场散射显微镜中就能够被很容易地观察到。纳米金微粒与普通的荧光基团相比,其散射光能够长时间保持稳定而

不会被漂白。同时由于纳米金微粒所具有的表面等离子体共振效应,分子电磁场信号若在纳米金表面或距离纳米金表面不超过 10 nm 的范围内会得到加强,通过对这些被加强电磁场信号的提取,也可以被应用到生物成像技术中^[34]。由于纳米金的双光子发光成像技术所具有的远高于暗场显微术的信噪比的优势,使其在细胞内成像方面具有极高的应用潜力。

除此之外,纳米金粒子能够通过吸收近红外光从而产生过高热行为,这一特性使其在医学上的光热治疗中发挥很大的作用^[36]。纳米金粒子作为一种能够同时在细胞成像和光热治疗领域发挥作用的新型活性材料,其在生物医学领域所具有的巨大应用潜力正在被越来越多的人所关注。

近几年来,随着对表面增强拉曼散射成像技术的研究,利用纳米金表面增强拉曼散射成像对细胞内物质及功能的研究也越来越多。David 等人^[36]将纳米金微粒用 4 种不同的配体修饰,然后分别将其结合至大鼠心肌细胞膜表面的不同蛋白上,最后通过多路表面增强拉曼散射成像技术对膜表面的 4 种不同膜蛋白同时进行成像,从而分析 4 种蛋白之间的相互作用。汪亚伦等^[37]在 2015 年利用纳米金棒实现了对细胞的非线性成像。他们先用纳米金对细胞进行标记,然后使用波长为 1260 nm 和 1580 nm 的飞秒光对标记过的细胞进行照射,由于纳米金棒在近红外飞秒光的照射下会产生二次谐波、三次谐波等信号,通过检测这些信号便可以对标记细胞进行很好的成像。

Hutter 等人^[38]通过双光子发光显微镜观察了各种形状的纳米金微粒在马小胶质细胞和神经元细胞中的分布,发现小胶质细胞很容易就能将金纳米球吞噬,而神经元细胞更喜欢吞噬金纳米棒。实验表明细胞对纳米金微粒的吞噬吸收可能与细胞的种类以及纳米金微粒的形状有关(如图 4 所示)。

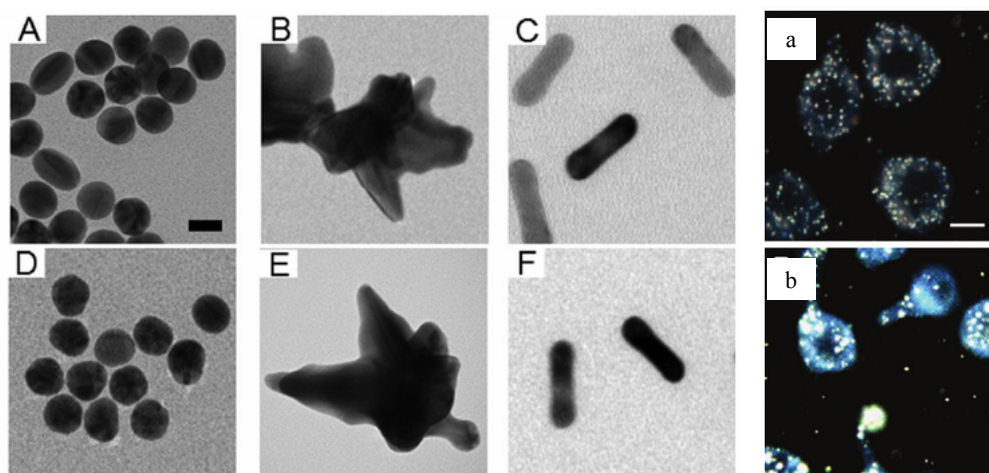


图 4 神经元细胞的透射电子显微镜图像(A~F)和小胶质细胞细胞内化纳米金粒子的高对比度暗场成像(a、b)^[38]

Fig.4 Transmission electron microscope images of neuronal cells (A~F) and high contrast dark-field imaging of internalized gold nanoparticles in microglial cells (a, b)

相对于量子点和其他荧光染料, 纳米金的优势绝不仅限于具有较高的信噪比, 其自身的双光子发光效应使其不会像其他荧光染料一样出现光漂白或者光闪烁的现象, 因此更适合定量研究或者长时间的成像。纳米金粒子在一定功率的近红外光照射下会因为等离子共振效应而产生大量热, 利用这一特性, 将纳米金粒子与目标细胞或组织结合, 然后使用近红外光照射, 目标细胞或组织便会因为纳米金粒子共振发热而失活死亡, 从而实现对疾病的光热治疗。

2.2.3 在药物传输和控制释放中的应用

纳米金比表面积比较大, 其表面易修饰, 药物经过化学键和非化学键作用后能够很容易的结合到纳米金表面, 从而形成纳米金载药体系。由纳米金形成的载药体系具有增加药物溶解性、增加细胞毒性、使药物稳定性增加等特点^[39]。目前, 纳米金已作为各类药物的载体而被广泛应用于生物医药的各个领域。

用纳米金作为药物载体既可以保护药物、提高药物活性, 还能减少药物的使用量, 降低医疗成本。6-巯基嘌呤及其衍生物在治疗白血病方面能够发挥巨大的作用, 但在实际应用时该类化合物往往会因为在体内代谢失活而使治疗效果大打折扣。Paul 等^[40]将 6-巯基嘌呤的衍生化合物 6-巯基嘌呤-9- β -噻糖核苷负载在纳米金上, 然后将其置于体外。实验结果表明, 该复合物的药理活性可在体外保持 72 h, 从而大大提高了其应用价值。Dhar 等^[41]在由 DNA 修饰的纳米金表面上组装了顺铂衍生物, 形成的复

合物能够保护药物顺利从体循环中到达肿瘤细胞, 该复合物与顺铂衍生物相比更容易与细胞结合, 同时还能提高药物的活性。

Chen 等^[42]利用 Fe_3O_4 修饰纳米金粒子, 然后用经过修饰的纳米金粒子负载道诺霉素, 实验表明, 该复合物与单一的道诺霉素相比, 其在白血病治疗中的疗效更好, 药物的使用量也更少。Ryou 等^[43]在 2011 年使用 Cy3 花青染料对核酸适配体 P50 进行标记, 然后将其与修饰后的纳米金粒子耦合, 所形成的复合物与人肺腺癌细胞结合。利用荧光显微镜检测, 发现使用花青染料 Cy3 标记的复合物大量存在于细胞内。实验结果显现该复合物对细胞的杀伤率比 MTT 比色法增加了 38%。

孙博薇等^[44]在 2013 年合成了一种能够智能释药的纳米金粒子, 他们先将聚酰胺与聚 N-异丙基丙烯酸酰胺结合, 用该复合物作为稳定剂, 然后在纯水中以原位合成法制得所需纳米金粒子。通过对模型药物的试验, 发现所制得的纳米金粒子具有很好的生物相容性, 而且能够通过温度的变化来控制药物的释放, 具有较高的应用价值。

金新天等^[45]利用纳米金棒和介孔二氧化硅的优点, 将二者有机结合, 设计出一种能够靶向性识别癌细胞的药物载体, 如图 5 所示。该药物载体外表用透明质酸包覆, 由于透明质酸能够特异性识别肿瘤细胞周围的 CD44, 因此能够轻易找到肿瘤细胞, 然后利用肿瘤细胞基质中的透明质酸酶将载体表面的透明质酸分解, 最终达到释放药物的目的。

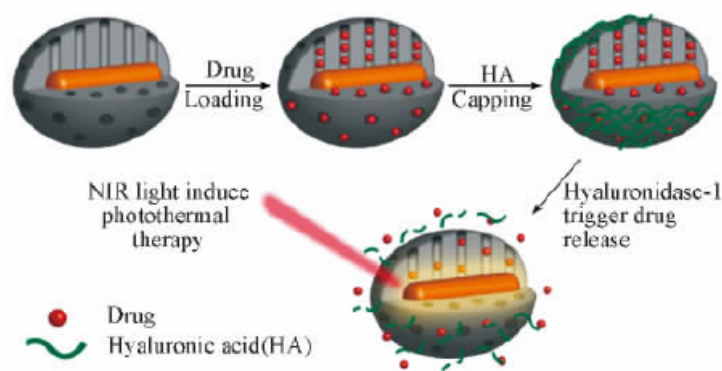
图 5 多功能药物载体合成路线^[45]

Fig.5 Synthetic routes of the multifunctional drug delivery system

Lam 等^[46]在 2014 年将治疗肺癌的药物吉非替尼与纳米金粒子结合, 构建了一种以纳米金为载体的药物传输体系(如图 6 所示)。实验主要对人的 3

种肺癌细胞进行了测试, 结果显示该复合物对经过特异性结合后的肺癌细胞的杀伤效力非常高。该方法为肿瘤治疗提供了一个非常好的研究方向。

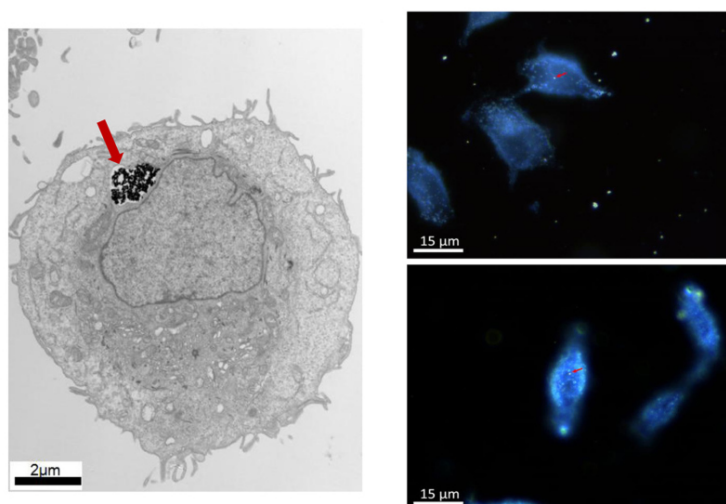
图 6 透射电子显微镜下复合物经细胞内吞作用后的 DFM 图像^[46]

Fig.6 Images of GF-assembled AuNPs in A549 cells after the endocytosis

2.3 纳米金在其他领域的应用

2.3.1 纳米金在催化方面的应用

纳米金作为催化剂得益于其具有较强的催化活性, 因而可以被负载至一些特殊物质上从而对反应起到催化作用。纳米金粒子作为催化剂有许多优良的特性, 其表观活化能极小, 更适合于低温催化的化学反应, 催化性能受制备方法、粒子本身的尺寸、载体种类等多方面条件的影响^[47]。近年来, 步骤经济和原子经济等绿色化学理念被越来越多的人所提倡, 而纳米金催化剂所具有的选择性控制反应、催化过程高效简约、对目标产物的获取率高等特点恰

恰符合绿色化学理念, 因此关于纳米金催化剂的研究已经成为当今催化领域的热门课题^[48]。

上海市分子催化和功能材料重点实验室的研究人员使用 CO 和液态水作为反应的还原剂, 以负载了纳米金的二氧化钛为催化剂, 首次实现了在 25℃、0.1 mol/L ~ 0.5 MPa CO 条件下的金催化硝基还原^[49]。该反应可将硝基化合物完全转化为胺, 其选择性能够达到 99%以上。随后, 该实验室研究人员又以 H₂ 为清洁氢源, 在无碱条件下利用金催化硝基直接还原偶联成功制得偶氮化合物, 并且可以通过调节金属与载体的酸/碱活性位的协同作用, 实现

亚硝基与羟胺中间体之间的高选择性可控合成。

2.3.2 纳米金在光电子器件中的应用

纳米金粒子优秀的非线性响应及三级非线性敏感度使其在激光防护、光信息处理等非线性光学器件的制备方面能够发挥巨大的作用。在玻璃载体中植入纳米金粒子, 所得材料的三级非线性光学敏感度会显著增强, 完全可以满足制备非线性光学器件的要求^[50]。研究人员对掺杂有纳米金粒子的玻璃进行了非线性光学响应实验, 结果显示, 随着纳米金粒子尺寸的不断下降, 其松弛时间会明显延长。另外, 在诸如硅孔、聚合物载体及硫醇配合体中注入纳米金粒子, 都可以产生不同的非线性光学性质, 同样可满足非线性光学器件的制备。

3 结语

目前, 对于纳米材料的研究是当今世界的热点课题, 而纳米金作为其中研究和应用最多的材料之一, 其应用范围已相当之广。食品安全、生物医药、绿色催化等一系列领域^[51]都可以看到纳米金的身影。可以说, 随着科学技术的不断发展, 纳米金正在从实验室一步步走向人们的生活, 其对人们生活水平的提高必然会起到巨大的促进作用。但是, 纳米金在各个领域的应用依然存在一些不足之处, 例如在生物医药领域, 纳米金的安全性及其在生态污染方面是否具有潜在威胁尚不明确。同时, 对于纳米金的研究也遇到了一些很难突破的瓶颈, 例如怎样降低纳米金粒子的表面修饰成本并找到更加丰富的表面修饰物、如何使纳米金探针信号在微观尺度上放大, 使其利用传统仪器就能进行检测等, 而这些也正是未来纳米金的研究方向。

参考文献:

- [1] 卫英慧, 纳米材料概论[M]. 北京, 化学工业出版社, 2009.
- [2] DYKMANA L. KHLEBTSOV N. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives [J]. Chem soc rev, 2012, 41: 2256-2282.
- [3] 吴爽. 纳米金的合成及其在生物中的应用[M]. 武汉: 武汉理工大学, 2012: 2-5.
- [4] 詹深山, 吴远根, 邱树毅, 等. 基于纳米金和核酸适配体的重金属离子传感器研究进展[J]. 上海交通大学学报, 2012, 2(9): 1-7.
- [5] 卜元卿, 孔源, 智勇, 等. 化学农药对环境的污染及其防控对策建议[J]. 中国农业科技导报, 2014, 16(2): 19-25.
- [6] KAUR J, SINGH K V, BORO R, et al. Immunochromatographic dipstick assay format using gold nanoparticles labeled protein-hapten conjugate for the detection of atrazine[J]. Environmental science & technology, 2007, 41(14): 5028-5036.
- [7] LI H, GUO J, PING H, et al. Visual detection of organophosphorus pesticides represented by mathamiodophos using Au nanoparticles as colorimetric probe[J]. Talanta, 2011, 87: 93-99.
- [8] RASTEGARZADEH S, ABDALI S. Colorimetric determination of thiram based on formation of gold nanoparticles using ascorbic acid[J]. Talanta, 2013, 104: 22-26.
- [9] 李冰, 李剑勇, 周绪正, 等. 动物性食品中兽药残留分析检测技术研究进展[J]. 畜牧与兽医, 2012, 44(5): 82-85.
- [10] CHEN Y Q, WANG Z Q, WANG Z H, et al. Rapid enzyme-linked immunosorbent assay and colloidal gold immunoassay for kanamycin and tobramycin in Swine tissues[J]. Journal of agricultural and food chemistry, 2008, 56(9): 2944-2952.
- [11] HEP L, SHEN L, LIU R Y, et al. Direct detection of β -agonists by use of gold nanoparticle-based colorimetric assays[J]. Analytica chemistry, 2011, 83(18): 6988-6995.
- [12] 白文芸, 刘金钊, 陈爱亮. 纳米金比色法在食品安全检测中的应用研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2014, 5(7): 1944-1950.
- [13] 杨阳, 辛嘉英, 林凯, 等. 纳米金检测有毒有害物质的研究进展[J]. 化学工程师, 2015, 232(1): 40-43.
- [14] YANG G J, HUANG J L, MENG W J, et al. A reusable capacitive immunosensor for detection of salmonella spp. based on grafted ethylene diamine and self-assembled gold nanoparticle monolayers[J]. Analytica chimica acta, 2009, 647(2): 159-166.
- [15] SU H C, MA Q, SHANG K, et al. Gold nanoparticles as colorimetric sensor A case study on *E. coli* O157H7 as a model for Gram-negative bacteria[J]. Sensors and actuators B, 2012, 161(1): 298-303.
- [16] 袁京磊, 俞晔, 李灿, 等. 基于纳米金标记的金黄色葡萄球菌可视化检测方法研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2013, 4(4): 1101-1108.
- [17] 李井泉, 毛秀君, 王周平, 等. 纳米金标记黄曲霉毒素 B1 新型检测方法[J]. 食品与生物技术学报, 2009(5): 675-681.
- [18] 伍鑫茹. 同时检测黄曲霉毒素 B1 和桔青霉素的金标试纸制备技术研究[D]. 广东江门: 五邑大学, 2013.
- [19] 唐点平, 袁若, 柴雅琴, 等. 纳米金修饰玻碳电极固载抗体电位型白喉类毒素免疫传感器的研究[J]. 化学学报, 2004, 62(20): 2062-2066.
- [20] 楚华琴, 卢云峰. 功能化纳米材料的制备及在食品安

- 全检测中的应用研究进展[J]. 分析化学, 2010, 38(3): 442-448.
- [21] 云雯, 邓美林, 陈世奇, 等. 纳米材料在食品安全检测领域的应用研究进展[J]. 中国调味品, 2014, 39(3): 115-119.
- [22] CHEN Y Y, CHANG H T, SHIANG Y C, et al. Colorimetric assay for lead ions based on the leaching of gold nanoparticles[J]. Anal chem, 2009, 81(22): 9433-9439.
- [23] CHAI F, WANG C, WANG T, et al. Colorimetric detection of Pb^{2+} using glutathione functionalized gold nanoparticles[J]. ACS appl mater interfaces, 2010, 2(5): 1466-1470.
- [24] LI H, ZHENG Q, HAN C. Click synthesis of podand triazole-linked gold nanoparticles as highly selective and sensitive colorimetric probes for lead(II) ions[J]. Analyst, 2010, 135(6): 1360-1364.
- [25] ZHAO L, JIN Y, YAN Z, et al. Novel highly selective detection of Cr(III) in aqueous solution based on a gold nanoparticles colorimetric assay and its application for determining Cr(VI)[J]. Anal chim acta, 2012, 731: 75-81.
- [26] SENER G, UZUN L, DENIZLI A. Lysine-promoted colorimetric response of gold nanoparticles: a simple assay for ultrasensitive mercury(II) detection[J]. Anal chem, 2014, 86(1): 514-520.
- [27] KALLURI J R, ARBINESHI T, KHAN S A, et al. Use of gold nanoparticles in a simple colorimetric and ultrasensitive dynamic light scattering assay: selective detection of arsenic in groundwater[J]. Angew chem int ed Eng, 2009, 48(51): 9668-9671.
- [28] 李军男. 生物医用材料前沿领域研究现状及发展[J]. 新材料产业, 2016(2): 6-11.
- [29] 刘媚, 杨培慧, 蔡继业. 金纳米棒的光学性质及其在生物医学领域的应用[J]. 2009, 36(11): 1402-1407.
- [30] 于黎娟, 嵇林海, 唐波. 纳米金光学探针的生物分析应用新进展[J]. 分析科学学报, 2010, 26(6): 719-723.
- [31] 曹淑瑞, 袁若, 柴雅琴, 等. 基于聚氨基吡啶膜固定纳米金/硫堇/纳米金的过氧化氢生物传感器[J]. 西南师范大学学报, 2006, 31(5): 66-72.
- [32] 梁爱惠, 黄文昭, 潘杰斌, 等. 纳米金标记-膜过滤分光光度法检测免疫球蛋白 G[J]. 分析实验室, 2010, 29(1): 33-35.
- [33] 张志伦, 吴杰红, 刘萍, 等. 基于纳米金检测葡萄糖实验方法的探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 39(17): 1923-1924.
- [34] 王斯佳, 王晶, 梅建生, 等. 纳米金等离子共振特性在生物成像中的应用[J]. 科学通报, 2013, 58(7): 510-516.
- [35] 姚翠萍, 周湘连, 王晶, 等. 纳米金标记细胞的荧光寿命成像及其三维重建[J]. 西安交通大学学报, 2016(504): 1-6.
- [36] DAVID K, KELLY H, JOHN P, et al. Development of nanoparticle probes for multiplex SERS imaging of cell surface proteins[J]. Nanoscale, 2010(2): 1413-1416.
- [37] 汪亚伦. 几种纳米颗粒的光学性质研究及其在生物成像中的应用[D]. 杭州: 浙江大学, 2015, 43-44.
- [38] HUTTER E, BORIDY S, LABRECQUE S, et al. Microglial response to gold nanoparticles[J]. ACS Nano, 2010, 25: 2595-2606.
- [39] 陆晨熠, 庄贞静, 邱飞. 纳米金的药用研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(7): 481-485.
- [40] PAUL P, VLADIMIR A S, JOONG H B, et al. Gold nanoparticles enhance the anti-leukemia action of a 6-mercaptopurine chemo-therapeutic agent[J]. Langmuir, 2008, 24(2): 568-574.
- [41] 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.
- [42] CHEN B A, DAI Y Y, WANG X. M, et al. Synergistic effect of the combination of nanoparticulate Fe_3O_4 and Au with daunomycin on K562/A02 cells[J]. Int j nanomedicine, 2008, 3(3): 343-350.
- [43] RYOU S M, KIM J M. Gold nanoparticle-assisted delivery of small, highly structured RNA into the nuclei of human cells[J]. Biochem biophys res commun, 2011, 416(1/2): 178-183.
- [44] 孙博薇, 王伟, 曹延武, 等. 热响应纳米金球作为非共价药物载体合成及性质研究[J]. 高分子学报, 2014(5): 649-656.
- [45] 金新天, 刘刚, 李君哲, 等. 透明质酸修饰的介孔二氧化硅包覆金纳米棒的制备及在肿瘤化疗-热疗联合治疗中的应用[J]. 高等学校化学学报, 2016, 37(2): 224-231.
- [46] LAM A T, YOON J, GANBOLD E O, et al. Colloidal gold nanoparticle conjugates of gefitinib[J]. Colloids & surfaces B biointerfaces, 2014, 123: 61-67.
- [47] 曾涵, 杨阳, 赵淑贤. 两种功能化纳米金粒子固酶电极的催化性能[J]. 无机化学学报, 2015, 31(12): 2305-2314.
- [48] 李舒爽, 陶磊, 张奇, 等. 纳米金催化的绿色合成与清洁反应研究新进展[J]. 物理化学学报, 2016, 32(1): 61-74.
- [49] 黄均. 纳米金催化 CO 低温氧化及绿色欢迎新体系研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [50] 袁帅, 刘峥, 马肃. 纳米金粒子的理化性质、制备及修饰技术和应用研究现状及进展[J]. 材料导报, 2012, 26(5): 52-58.
- [51] SPERLING R A, GIL P R, ZHANG F, et al. Biological applications of gold nanoparticles [J]. Chem soc rev, 2008, 37: 1896-1908.