

文章编号: 1000-324X(2006)05-1038-09

氧化硅 / 金纳米壳层的制备及其在纳米医学中应用的研究现状

刘 琨¹, 冯其明¹, 李文杰², 陈 云¹

(1. 中南大学资源加工与生物工程学院, 长沙 410083; 2. 中南大学湘雅医学院附属三医院, 长沙 410013)

摘 要: 氧化硅 / 金纳米壳层因具有由其核 / 壳相对尺寸所决定的特殊光学性能和良好的生物相容性, 所以在纳米医学等许多领域得到了广泛的重视. 本文综述了氧化硅 / 金纳米壳层的研究现状, 总结了相关的制备方法, 评述了在纳米医学中的重要应用, 并对其研究前景进行了展望.

关 键 词: 氧化硅 / 金; 纳米壳层; 核 - 壳; 纳米医学

中图分类号: TB383; O641 **文献标识码:** A

1 引言

近些年来, 科研人员对于特殊结构纳米材料的研究兴趣与日俱增, 因为这些材料具有新颖的性能, 在科学技术的众多研究领域有着广泛的应用潜力. 核壳结构 (core-shell) 纳米材料就是其中备受关注的一类, 通过改变内核与外壳的材质种类、结构类型及相关性质, 可以制备出许多性能可控的特殊材料^[1]. 不仅满足了技术领域要求, 而在基本理论及学术上具有研究价值^[2,3].

纳米壳层 (nanoshells) 是核 - 壳型纳米材料的一种, 是指由一个电介质核 (如氧化硅、聚合物等) 及包覆于其上形成均匀壳层的金属 (如金、银等) 所构成的特殊结构纳米材料^[4]. 当前, 研究最多的是由氧化硅与金所构成的纳米壳层, 因为其具有由强烈的光学吸收和光学散射所构成的等离子体共振性能, 而这种等离子体共振的频率可以通过改变核半径与壳厚度的相对尺寸来进行系统地调节^[4]. 通过对核壳比例进行调节, 可以制备出光学共振范围从可见光到中红外的纳米壳层^[5], 涵盖了对于生物组织有最佳穿透性的近红外区域 (700~1300nm). 图 1 为具有相同核半径、不同壳厚度的氧化硅 / 金纳米壳层的理论计算光学共振, 结果表明, 固定氧化硅核半径为 60nm 时, 随着核半径 / 壳厚度的比值从 3 增加到 12, 理论预测的光学共振在近红外区域有规律地逐渐红移, 跨度约 400nm.

除此之外, 因为氧化硅 / 金纳米壳层还具有与核直径和壳厚度相关的其他光学^[6~13]、电学^[13,14]、光电子学^[15,16]等物理性能, 以及良好的生物相容性^[17,18], 所以目前很多学者在生物医学^[19~26]、化学传感^[27]、光电子学^[15]等应用领域对其开展了广泛的研究.

收稿日期: 2005-11-03, 收到修改稿日期: 2006-02-17

基金项目: 国家自然科学基金 (50574102); 中南大学研究生教育创新工程 (1343-75212)

作者简介: 刘 琨 (1979-), 男, 博士研究生. 通讯联系人: 冯其明. E-mail: qmfeng@mail.csu.edu.cn

2002 年 12 月, 美国国家卫生研究院 (US National Institutes of Health, NIH) 宣布了一项应用于医学领域的纳米科学与技术的研究计划. 到现在, 纳米技术在医学中的应用方兴未艾, 已经形成了一个称之为“纳米医学”的新研究领域^[28~31]. 简而言之, 纳米医学就是将纳米技术应用到医学当中; 具体来说, 纳米医学就是利用纳米材料、纳米装置以及相关理论对病人进行诊断、治疗、缓解疼痛、修复创伤, 并提供疾病预防、保护和增强人体健康的过程^[17]. Robert 等人^[17]将纳米医学技术分为十八个门类, 纳米壳层就是其中“Nanostructured Materials”类别中的重要一员. 氧化硅 / 金纳米壳层因为具有上述特殊的光学共振性能和良好的生物相容性, 所以近年来众多研究人员在免疫测定^[19]、组织焊接^[20]、断层成像^[21]、肿瘤成像与治疗^[22~26]等方面开展了很多工作, 实验室与临床研究已取得了很大的进展.

本文从制备方法及其在纳米医学中的应用等两个方面着手, 综述了近几年来有关氧化硅 / 金纳米壳层的研究成果, 对其中的相关理论及方法进行了简明的阐述和分析.

2 制备方法

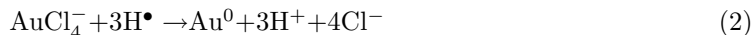
1998 年, 美国 Rice 大学的 Naomi J. Halas 研究小组率先报道了氧化硅 / 金纳米壳层的制备, 并对其光学共振进行了初步研究^[4]. 从那以后, 各国很多科研人员都对这种新颖的纳米材料进行了广泛的研究, 发展并完善了几种制备方法. 目前已报道的制备方法主要有三种: 超声化学法、普通化学镀法和自组装 - 化学镀法.

2.1 超声化学法

超声化学法制备纳米复合材料已多有报道. Pol 等人于 2003 年使用了这种方法来制备氧化硅 / 金纳米壳层^[32], 从目前掌握的文献来看, 尚无其他类似研究工作的发表. 超声化学法制备的原理简述如下. 由于超声波能够引起特殊的气穴现象, 包括液体中气泡的形成、生长和破裂等, 所以可以驱动液相中氧化、还原、分散、分解等过程的进行^[33]. 当制备氧化硅 / 金纳米壳层的时候, 在超声波的作用下, 水首先吸收超声波的能量, 形成活性基团, 如式 (1) 所示.



接着, H^\bullet 活性基团作为还原剂引发下一步的还原反应, 见式 (2).



超声化学还原过程产生的局部高温高压将 HAuCl_4 还原成无定形的金, 当有氧化硅存在时, 被还原的 Au 团簇便吸附在氧化硅表面, 并逐渐长大直至连接在一起.

Pol 等人首先用 Stöber 法^[34]制备了氧化硅球, 在加热除去氧化硅表面 $-\text{OH}$ 基团后, 按

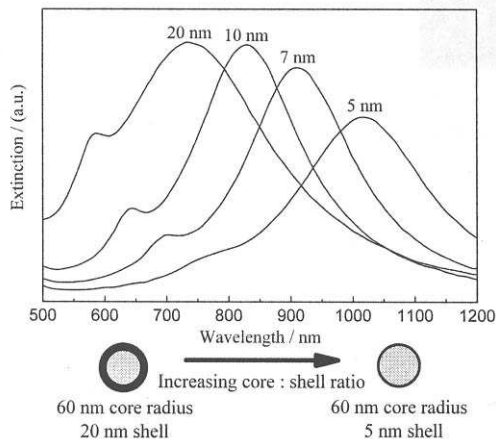


图 1 不同核壳比例氧化硅 / 金纳米壳层的理论计算光学共振^[4]

Fig. 1 Theoretically calculated optical resonances of silica/gold nanoshells over a range of core radius / shell thickness ratios^[4]

一定配比将氧化硅球和 HAuCl_4 溶液进行混合, 在流动氩气的保护下进行超声化学反应. 对产物进行透射电镜观察, 发现金纳米颗粒并没有在氧化硅表面形成连续、完整的壳层, 只是密集地点缀分布在氧化硅的表面. 这种结构不能称为“核壳”结构. 在略早一点的报道中, Pol 等人使用同样的超声化学法, 在氧化硅球表面镀上了一层金属银, 形成了一层完整、均匀的银壳^[35]. 由此可见, 利用该法制备氧化硅 / 金纳米壳层应该是可行的, 但仍需进一步改进.

2.2 普通化学镀法

“化学镀”一词最先是由 Brenner 和 Riddell 在上个世纪 40 年代提出的, 定义为: 在没有外部电流情况下金属的自催化沉积过程. 在溶液中添加还原剂, 由它被氧化后提供的电子来还原金属, 并沉积形成金属镀层. 由于这个过程是在具有催化能力的活性表面上进行, 所以在施镀过程中沉积层仍具有良好的自催化能力, 使该工艺可以连续不断地进行, 沉积形成一定厚度且具有实用价值的金属镀层^[36]. 化学镀技术在电子材料、耐磨耐腐蚀材料、生物医学、电池技术中有很广泛的应用.

在制备氧化硅 / 金纳米壳层时, 必须在氧化硅球的表面引入活性部位, 才能在其上有效地镀上金壳层. 这个引入活性部位的步骤称为“预处理工艺”, 主要包括两个部分: (1) 用 Sn^{2+} 离子对氧化硅球进行表面改性, 即 Sn 敏化; (2) 通过氧化还原反应, 在 Sn^{2+} 离子氧化成 Sn^{4+} 的同时, Ag^+ (或 Au^{3+}) 被还原成金属 Ag (或 Au) 吸附在氧化硅球的表面形成纳米尺寸的 Ag (或 Au) 微粒, 即 Ag (或 Au) 活化.

Kobayashi 等人对氧化硅球进行 Sn 敏化之后, 使用 Ag 进行活化, 在氧化硅球表面形成了 Ag 纳米颗粒, 然后在这些 Ag 颗粒上还原 Au^{3+} 得到 Au^[37]. 透射电镜的观察结果表明, 经 Sn 敏化后的氧化硅球与原来的氧化硅球相比基本没有变化, 但经 Ag 活化后, 氧化硅表面出现了许多直径 1nm 左右的 Ag 颗粒; 通过还原不同浓度的 $\text{Na}_3\text{Au}(\text{SO}_3)_2$, 在氧化硅球表面形成了分布密度不同的 Au 纳米颗粒, 使用的 $\text{Na}_3\text{Au}(\text{SO}_3)_2$ 浓度越大, 形成的 Au 颗粒就越多, 但是依然没有形成金壳层. 这一方面可能是由于 $\text{Na}_3\text{Au}(\text{SO}_3)_2$ 的浓度过小或是难以完全还原所致, 另一方面可能是 Ag 活化本身不利于金壳层的形成.

韩国的研究人员 Yong Taik Lim 等人所采用的方法与上述方法有所不同, 他们在 Sn 敏化之后, 直接使用 Au 来活化氧化硅球, 继而采用甲醛还原 HAuCl_4 , 在氧化硅表面形成了一层均匀的金壳层^[38]. 透射电镜分析结果表明, 当 HAuCl_4 的量较少时, 只会在氧化硅球表面形成直径约 15nm 金颗粒的点缀分布; Au^{3+} 浓度越小, 氧化硅球表面金纳米颗粒的分布就越稀疏, 这与 Kobayashi 等人^[37] 的研究结果类似. 这是因为尽管在还原过程中形成的金胶体能够在氧化硅球表面吸附和生长, 但是由于缺乏足够的金离子来还原, 所以不能得到完整的金壳层. 对于高浓度的 HAuCl_4 溶液而言, 金离子能够持续不断地被还原在氧化硅球的表面, 生长并相互连接, 直至形成完整、连续的金壳层.

因此, 普通化学镀法能够用来制备氧化硅 / 金纳米壳层, 但是不同的反应条件如活化剂、金源的类型及金离子浓度等, 对实验结果有不同的影响. 通过对氧化硅球进行 Sn 敏化和 Au 活化, 继而使用甲醛还原适量的 HAuCl_4 , 可以在氧化硅球上形成连续、完整的金壳层, 制备出氧化硅 / 金纳米壳层.

2.3 自组装 - 化学镀法

使用普通化学镀法制备氧化硅 / 金属纳米壳层, 一般存在几个问题^[39,40]: (1) 氧化硅表

面难以完全包覆; (2) 形成包覆的金属层厚度不一致, 表面起伏明显; (3) 一般形成的金属包覆层都比较薄. 究其原因, 应该是作为基体的纳米氧化硅球粒度太小、表面曲率太大、表面活化点太少、表面性质不适合化学镀所致, 从而影响了金属镀层的连续性和致密性. 这些问题的存在, 在很大程度上影响了这种新兴的氧化硅 / 金属纳米壳层性能与应用的研究.

自组装单层 (Self-assembled monolayers, SAMs) 为调节物质的表面化学性质提供了一种可行的方法, 因此近些年来, 它引起了很多科研人员的注意, 并被引入到氧化硅 / 金纳米壳层的制备之中. 自组装 - 化学镀与普通化学镀的根本区别在于前者摒弃了对氧化硅的敏化和活化步骤, 而是使用功能硅烷对纳米氧化硅进行表面改性, 金属胶体可以通过静电作用吸附在功能硅烷末端的胺基或巯基之上, 直接形成了化学镀中金属的成核与还原部位. 其优点在于功能硅烷可以在纳米氧化硅表面自组装形成单分子层, 改变纳米氧化硅的表面性质, 获得均匀、致密的活化点, 为金属胶体的吸附提供大量适当功能团, 然后通过化学镀可以在纳米氧化硅表面形成完整均匀的金属包覆层^[41,42]. 与前述的普通化学镀法相比, 运用这种新颖的方法在纳米氧化硅表面所形成的金属壳层具有连续性好、致密度高、厚度容易调节等特点. 这为氧化硅 / 金属纳米壳层进一步的性能与应用研究提供了必要条件. Naomi J. Halas 研究小组首先于 1998 年报道了使用自组装 - 化学镀制备氧化硅 / 金纳米壳层的方法^[4], 随后这一方法便受到了普遍的重视.

到目前为止, 自组装 - 化学镀法制备氧化硅 / 金纳米壳层所使用的金源均为 HAuCl_4 ; 使用的功能硅烷绝大部分为 3- 氨基丙基三乙氧基硅烷 (3-Aminopropyltriethoxysilane, APTES), 少数为 3- 氨基丙基三甲氧基硅烷 (3-Aminopropyltrimethoxysilane, APTMS)^[43~46], 所使用的还原剂主要为甲醛, 另外还有氢硼化钠^[4,23,44]、盐酸羟胺^[15,43]和四羟甲基氯化磷 (THPC)^[15,46]等. 图 2 为使用自组装 - 化学镀法制备氧化硅 / 金纳米壳层的示意图^[46], 所使用的功能硅烷为 APTMS, 还原剂为 THPC. 由图中可以看出, 自组装 - 化学镀法制备氧化硅 / 金纳米壳层主要有三个步骤: (1) 纳米氧化硅的表面改性. 将具有胺基末端的功能硅烷接枝到纳米氧化硅表面上, 形成致密的自组装单层; (2) 金胶体的吸附. 新鲜制备的金胶体结合在硅烷末端的胺基上, 形成密集的金成核部位; (3) 金的还原. 使用还原剂在一定条件下将溶液中的金离子还原, 被还原的金将键合在成核部位之上, 并不断地生长、连接, 最终形成一层完整、连续、均匀的金纳米层.

Naomi J. Halas 研究小组的 Oldenburg 等人详细报道了这种方法制备氧化硅 / 金纳米壳层的过程^[4]. 研究者首先使用 Stöber 法制备了单分散的纳米氧化硅球^[34], 然后将 APTES 接枝到氧化硅球表面. 这些功能硅烷分子结合在氧化硅球表面上, 其向外伸出的胺基基团成为了氧化硅球表面新的功能基团. 将这些功能化氧化硅球分离出来后, 加入非常细小的金胶体 (1~2nm) 溶液^[47]. 金胶体与胺基基团结合在一起, 在氧化硅球表面的覆盖率约 30%^[4]. 随后, 将载有金胶体的氧化硅球与经过老化处理、含有 HAuCl_4 和 K_2CO_3 的溶液均匀混合,

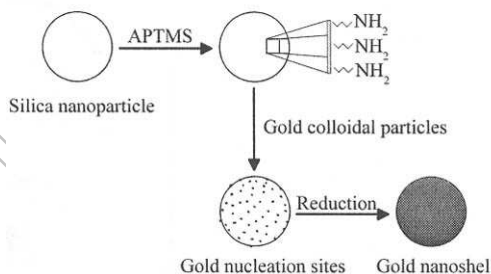


图 2 自组装 - 化学镀法制备氧化硅 / 金纳米壳层的示意图^[46]

Fig. 2 Strategy used to prepare silica/gold nanoshells by SAM-electroless plating^[46]

并使用氢硼化钠溶液进行还原. 氧化硅球上的金胶体粒子将成为成核部位, 随着还原反应的进行, 金粒子将不断生长、相连, 最终在氧化硅球表面形成了金的包覆层.

目前, 自组装 - 化学镀法是制备氧化硅 / 金纳米壳层最有效的方法. 不仅制备程序较为简洁、产率很大, 而且能够很容易地实现对金纳米壳层厚度的有效调节. 当前, 所报道的氧化硅 / 金纳米壳层主要都是通过这种方法进行制备的, 本文的参考文献中所列举的关于氧化硅 / 金纳米壳层的文献, 制备方法也主要为自组装 - 化学镀法. 与此同时, 自组装 - 化学镀法也被广泛应用于制备其他金属纳米壳层之中, 如氧化硅 / 镍^[41]、氧化硅 / 银^[42,48,49]、氧化硅 / 铜^[50]、氧化硅 / 钯^[51] 等. 相信这种制备方法必会引起越来越多的重视, 在复合纳米材料的制备中发挥更大的作用.

3 氧化硅 / 金纳米壳层在纳米医学中的应用

在纳米医学中具有应用潜力的纳米材料很多, 包括一些材料的量子点和纳米晶、富勒烯和碳纳米管、磁性纳米颗粒、纳米壳层等. 许多学者陆续开展了这些纳米材料在实验室及临床中的研究工作, 取得了一系列的成果. 其中, 由电介质氧化硅与导体金所构成的纳米壳层由于具有特殊的、可控的光学性能与良好的生物相容性, 而受到了广泛地重视. 当前, 氧化硅 / 金纳米壳层在纳米医学中的应用领域比较多, 特别是在免疫测定和肿瘤治疗中的应用研究最为成熟. 本文将简要介绍氧化硅 / 金纳米壳层在这两个领域中的应用研究现状.

3.1 纳米壳层在免疫测定中的应用

免疫测定的传统方法如酶联免疫吸附分析技术 (ELISAs) 等, 在分析之前需要对样品进行分离、纯化、培养和清洗等过程, 耗时甚多. 对于需要对血液标本实现快速、高效筛选的应用领域, 这些传统方法明显存在缺陷. Halas 小组的科研人员使用氧化硅 / 金纳米壳层发明了一种快速免疫测定的新方法, 不需要任何样品制备过程, 这种方法就能在复杂生物环境中实现对分析物快速、准确的检测^[19].

该项技术利用的是氧化硅 / 金纳米壳层特殊的表面等离子体共振性能, 即其共振频率可以通过改变核半径与壳厚度的相对比值进行系统地调节^[4]. 研究人员首先用自组装 - 化学镀法制备了氧化硅直径为 96nm、金壳厚度为 22nm 的纳米壳层, 其用 Mie 散射理论计算的共振峰位于 720nm (如图 3 所示, 实线部分为单个纳米壳层的共振峰, 圆点与三角形部分分别为两个纳米壳层聚集所形成的二元系统的共振峰, 其间距分别为 10 和 40nm. 与单个纳米壳层相比, 二元系统的共振峰略微红移). 然后制备正吡啶基二硫化物 - 聚乙二醇 - 抗体, 其末端的巯基能与金发生稳定的化学吸附, 所以能将该种线形化合物牢固地接枝到纳米壳层的大部分表面上, 抗体则沿径向向外延伸 (示意图见图 4 左上角). 继而使用巯基聚乙二醇封闭纳米壳层上残余的非特异性吸附位点. 这样就在纳米壳层上成功地引入了抗体, 制备出了免疫测定用的基本材料. 形成的纳米壳层 / 抗体一旦与分析物发生反应 (示意图见图 4 右下角), 纳米壳层的共振峰就会发生明显的变化, 如图 4 所示. 图 4 中实线部分为分散状态纳米壳层 / 抗体 (氧化硅直径为 96nm、金壳厚度为 22nm) 的共振曲线; 虚线部分为与分析物发生了反应的纳米壳层 / 抗体共振曲线. 显而易见, 加入分析物之后, 纳米壳层在 720nm 的共振峰强度明显减少, 原因之一是因为与分析物的反应导致纳米壳层间的聚集状态发生了变化, 使得共振峰出现红移, 720nm 的共振峰强度开始减小、并逐渐宽化. 通过检测 720nm 处共振峰强度的衰减量, 就能够在生理盐水、血清和全血中对 IgG 实行定量分析.

作者以兔免疫球蛋白 G(Rabbit IgG) 的检测为例, 说明了纳米壳层在免疫测定中的应用. 按照上述步骤, 首先制备正吡啶基二硫化物 - 聚乙二醇 - 抗兔 IgG; 然后将其与纳米壳层的悬浮液在一定条件下进行混合, 使该化合物接枝到纳米壳层上; 接着用巯基聚乙二醇封闭接枝后纳米壳层上残留的非特异性吸附位点. 分别在生理盐水、血清和全血中对兔 IgG 进行检测. 加入兔 IgG 前, 纳米壳层 / 抗体在生理盐水、血清和全血中的共振峰均为 720nm; 加入兔 IgG 后进行混合, 然后分别检测各样品在 1~30min 内 720nm 处的共振峰.

实验结果表明, 在 10~30min 内, 纳米壳层 / 抗体能定量地检测浓度为 0.8~88ng/mL 的分析物, 检测结果稳定、重复性好. 同时发现在没有分析物的情况下, 纳米壳层 / 抗体不仅在溶液中保持稳定, 而且在血清和全血中仍然具有很好的反应活性. 与传统的 ELISAs 法相比, 这个简单的化验方法所要求的技术熟练性较低, 降低了实验误差, 提高了检测速度. 相信这种简单、快速、原位的全血免疫测定方法将会在未来的临床免疫测定中占有重要的地位.

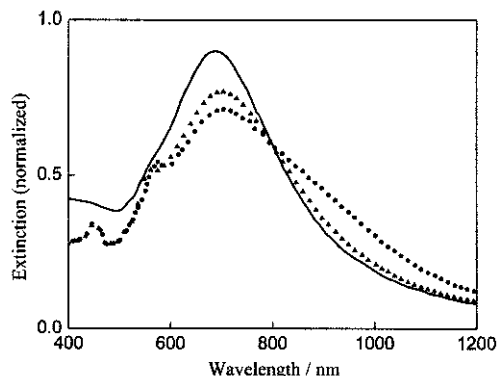


图 3 单分散与团聚纳米壳层的计算消光光谱^[19]
Fig. 3 Calculated extinction spectra of a single nanoshell and a dimer system composed of two such nanoshells^[19]

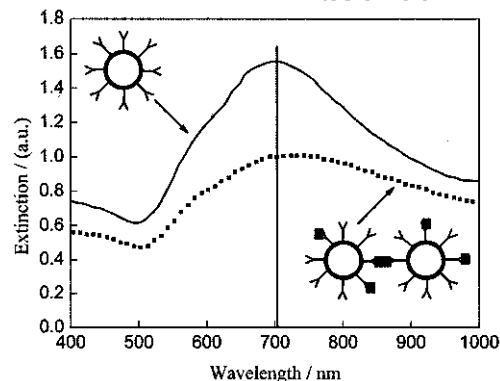


图 4 单分散纳米壳层 / 抗体与团聚纳米壳层 / 抗体 / IgG 的共振光谱^[19]
Fig. 4 Extinction spectra of disperse nanoshells and nanoshells/antibody conjugates following addition of analyte^[19]

3.2 纳米壳层在肿瘤治疗中的应用

近些年来, 研究人员对更为完善的微创性和非介入性肿瘤治疗方法进行了不断研究, 纳米壳层辅助光热治疗方法 (nanoshell-assisted photo-thermal therapy, NAPT) 是其中一类即将进入临床研究阶段的新方法. 研究所使用的纳米壳层由氧化硅核与金壳所构成, 其光学共振强烈地依赖于核尺寸与壳厚度的相对比值. 通过改变核壳尺寸, 氧化硅 / 金纳米壳层的光学性能可被设计成对近红外光的优先吸收或优先散射. 图 5 是两种不同核壳尺寸的纳米壳层在近红外波段的光学共振. 图 5(a) 中的氧化硅核半径为 40nm、金壳厚度为 20nm, 其在近红外的光学共振主要是由散射效果引起的; 图 5(b) 中的氧化硅核半径为 50nm, 金壳厚度为 10nm, 其在近红外的光学共振主要是由吸收效果导致的.

纳米壳层辅助光热治疗方法利用的就是特定核壳尺寸的氧化硅 / 金纳米壳层能够强烈吸收近红外光的这一特点. 近红外光具有低组织吸收特性, 能最佳地深层穿透组织^[53]; 而纳米壳层能有效地将吸收的近红外光转变为热, 并将热传递给肿瘤, 将其高温杀死. 纳米

壳层的效率和稳定性远远超出传统的近红外染料如靛氰绿等, 是一类高效的近红外吸收材料 [22].

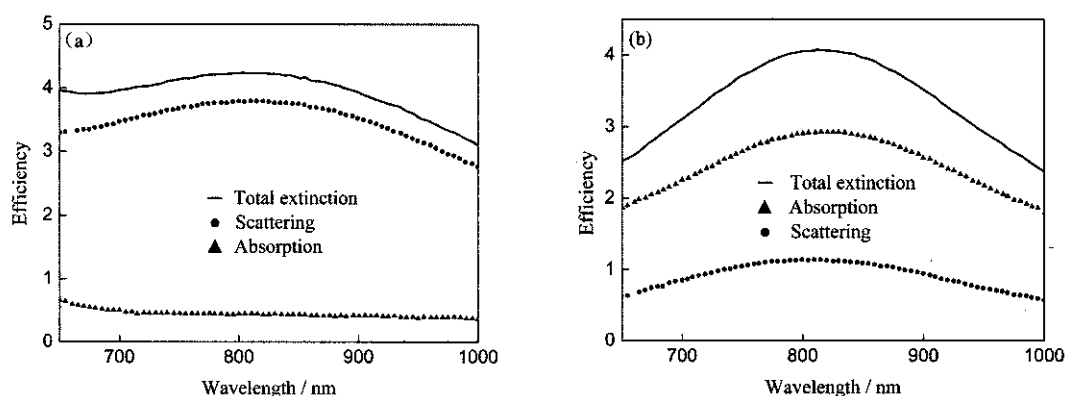


图 5 不同核壳尺寸的纳米壳层在近红外的计算光学共振 [26]

Fig. 5 Calculated optical resonances spectra of nanoshells with different core radius/shell thickness ratio

(a) A scattering configuration; (b) An absorbing configuration [26]

研究中所用的氧化硅/金纳米壳层都是通过前述的自组装-化学镀法进行制备, 通过适当控制反应条件, 制备出的纳米壳层在近红外区域有强烈的吸收性能. 为了进一步提高纳米壳层的生物相容性, 将巯基聚乙二醇通过简单的分子自组装技术接枝到纳米壳层的表面, 达到抑制免疫反应、延长循环时间的目的. 巯基聚乙二醇处理后的纳米壳层经稀释后, 通过静脉注射进入到生长了肿瘤的生物体内. 循环系统中的微小纳米壳层能从肿瘤组织新生的高通透性血管中渗透出来, 选择性滞留并聚集在肿瘤组织内 [54]. 进而采用小功率的近红外激光对肿瘤部位进行短时间照射, 聚集了纳米壳层的肿瘤组织区域温度将迅速上升, 灭活肿瘤细胞. 而没有纳米壳层的区域温度只升高少许, 不会损害健康组织.

Halas 小组的研究人员对纳米壳层辅助光热治疗方法分别进行了体外试验 [22,26] 和动物体内试验 [22,24]. 体外研究表明, 只接触纳米壳层和仅用近红外激光进行照射的肿瘤细胞仍然保持着良好的活性及细胞膜的完整性; 而先接触纳米壳层再用近红外激光进行照射的肿瘤细胞则基本灭活. 这个结果不但直接表明了纳米壳层辅助光热治疗能有效地灭活肿瘤细胞, 同时也证明近红外激光对没有接触到纳米壳层的健康组织不会构成危害. 雌性小白鼠的体内试验研究表明, 采用纳米壳层辅助光热治疗的 10 天后, 小白鼠体内肿瘤已完全坏死消失, 90 天以后均保持健康, 没有再发现肿瘤; 而没有采用纳米壳层辅助光热治疗的对照小白鼠则肿瘤生长很快, 存活时间仅为十几天. 实验发现, 通过选择性滞留效应聚集的纳米壳层对肿瘤部位有很好的治疗效果, 同时对周围的健康组织影响很小.

体外与体内试验的结果均说明纳米壳层辅助光热治疗能高效地灭活肿瘤细胞, 阻止肿瘤的生长甚至是完全消除肿瘤, 同时对周围的健康组织影响很小. 通过进一步优化治疗参数, 明确治疗机制, 纳米壳层将为肿瘤的治疗提供一个高效、实用的新方法.

4 结束语

氧化硅/金纳米壳层作为一种新颖的纳米结构材料已经引起了越来越多的重视. 目前, 氧化硅/金纳米壳层主要是通过超声化学法、普通化学镀法和自组装-化学镀法等几种方

法进行制备, 其中自组装 - 化学镀法是目前最为成熟和有效的方法. 自组装 - 化学镀法不但可以在氧化硅纳米颗粒表面有效地包覆上一层连续、完整的金壳, 而且还能对金壳厚度进行系统地调节, 这使得制备出的纳米壳层具有不同的光学性能. 由于氧化硅 / 金纳米壳层具有特殊的光学性能和良好的生物相容性, 所以在纳米医学的很多领域如免疫测定、肿瘤成像与治疗、组织焊接、断层成像等具有极大的应用潜力, 各国已经陆续开展了相关的研究工作, 并已取得了一些成绩, 特别是在免疫测定与肿瘤治疗方面, 理论、技术已日趋成熟, 很有发展空间.

对于纳米结构材料而言, 结构和形貌决定性能, 而性能又决定应用. 目前, 制备出的氧化硅 / 金纳米壳层结构、形貌较为单一, 均为单层结构和球形或近球形的形貌. 如何进一步发展和完善自组装 - 化学镀法来制备其他结构、形貌的纳米壳层 (如多层结构纳米壳层、一维的氧化硅 / 金属纳米壳层等), 研究它们的结构性能特征并探索其相关应用, 是今后氧化硅 / 金属核 - 壳型纳米材料的研究方向之一.

参考文献

- [1] Caruso F. *Adv. Mater.*, 2001, **13** (1): 11–22.
- [2] Antelmi D A, Spalla O. *Langmuir*, 1999, **15** (22): 7478–7489.
- [3] Bartsch E, Frenz B, Baschnagel J. *et al. J. Chem. Phys.*, 1997, **106** (9): 3743–3756.
- [4] Oldenburg S J, Averitt R D, Westcott S L. *et al. Chem. Phys. Lett.*, 1998, **288** (2–4): 243–247.
- [5] Oldenburg S J, Jackson J B, Westcott S L. *et al. Appl. Phys. Lett.*, 1999, **75** (19): 2897–2899.
- [6] Lal S, Westcott S L, Taylor R N. *et al. J. Phys. Chem. B*, 2002, **106** (22): 5609–5612.
- [7] Tam F, Moran C, Halas N J. *J. Phys. Chem. B*, 2004, **108** (45): 17290–17294.
- [8] Wang H, Goodrich G P, Tam F. *et al. J. Phys. Chem. B*, 2005, **109** (22): 11083–11087.
- [9] Nehl C L, Grady N K, Goodrich G P. *et al. Nano Lett.*, 2004, **4** (12): 2355–2359.
- [10] Radloff C, Halas N J. *Nano Lett.*, 2004, **4** (7): 1323–1327.
- [11] Moroz A. *Chem. Phys.*, 2005, **317** (1): 1–15.
- [12] Halas N J. *The Optical Properties of Nanoshells*, *Opt. Photonics News*, 2002, **8** (1): 26–30.
- [13] Prodan E, Nordlander P, Halas N J. *Nano Lett.*, 2003, **3** (10): 1411–1415.
- [14] Schelm S, Smith G B. *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109** (5): 1689–1694.
- [15] Graf C, Blaaderen A. *Langmuir*, 2002, **18** (2): 524–534.
- [16] Mazurenko D A, Moroz A, Graf C M. *et al. Proceedings of SPIE*, 2004, **5450**: 569–577.
- [17] Freitas R A Jr. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2005, **1** (1): 2–9.
- [18] West J L, Halas N J. *Curr. Opin. Biotech.*, 2000, **11** (2): 215–217.
- [19] Hirsch L R, Jackson J B, Lee A. *et al. Anal. Chem.*, 2003, **75** (10): 2377–2381.
- [20] Gobin A M, Patrick O' Neal D, Watkins D M. *et al. Laser. Surg. Med.*, 2005, **9999** (1): 1–7.
- [21] Wang Y W, Xie X Y, Wang X D. *et al. Nano Lett.*, 2004, **4** (9): 1689–1692.
- [22] Hirsch L R, Stafford R J, Bankson J A. *et al. PNAS*, 2003, **100** (23): 13549–13554.
- [23] Hirsch L R, Sershen S R, Halas N J. *et al. Nanoshell-Mediated Near Infrared Photothermal Tumor Therapy*. In: Summer Bioengineering Conference, Sonesta Beach Resort in Key Biscayne, Florida, USA: 2003. 751–752.
- [24] Patrick O' Neal D, Hirsch L R, Halas N J. *et al. Cancer Lett.*, 2004, **209** (2): 171–176.
- [25] Loo C, Lowery A, Halas N J. *et al. Nano Lett.*, 2005, **5** (4): 709–711.
- [26] Loo C, Lin A, Hirsch L. *et al. Technol. Cancer Res. Treat.*, 2004, **3** (1): 33–40.
- [27] Osterloh F, Hiramatsu H, Porter R. *et al., Langmuir*, 2004, **20** (13): 5553–5558.
- [28] Freitas R A Jr. *J. Am. Dent. Assoc.*, 2000, **131** (11): 1559–1566.
- [29] Weber D O. *Health Forum J.*, 1999, **42** (1): 32, 36–37.
- [30] Haberkant C A. *Nanotechnology*, 2002, **13** (1): 9–13.

- [31] Bogunia-Kubik K, Sugisaka M. *Biosystems*, 2002, **65** (2-3): 123–138.
- [32] Pol V G, Gedanken A, Calderon-Moreno J. *Chem. Mater.*, 2003, **15** (5): 1111–1118.
- [33] Pol V G, Palchik O, Gedanken A, *et al.* *J. Phys. Chem. B*, 2002, **106** (38): 9737–9743.
- [34] Stöber W, Fink A, Bohn E. *J. Colloid Interf. Sci.*, 1968, **26** (1): 62–69.
- [35] Pol V G, Srivastava D N, Palchik O, *et al.* *Langmuir*, 2002, **18** (8): 3352–3357.
- [36] Chepuri R K, Rao D C. *Coordin. Chem. Rev.*, 2005, **249** (5-6): 613–631.
- [37] Kobayashi Y, Tadaki Y, Nagao D, *et al.* *J. Colloid Interf. Sci.*, 2005, **283** (2): 601–604.
- [38] Lim Y T, Park O O, Jung H T. *J. Colloid Interf. Sci.*, 2003, **263** (2): 449–453.
- [39] Prokes S M, Carlos W E, Seals L, *et al.* *Mater. Lett.*, 2002, **54** (1): 85–88.
- [40] Kobayashi Y, Salgueirino-Maceira V, Liz-Marzan L M. *Chem. Mater.*, 2001, **13** (5): 1630–1633.
- [41] Gao J N, Tang F Q, Ren J. *Surf. Coat. Tech.*, 2005, **200** (7): 2249–2252.
- [42] Park J H, Kim Y G, Oh C, *et al.* *Mater. Res. Bull.*, 2005, **40** (2): 271–280.
- [43] Penninkhof J J, Graf C, Dillen T, *et al.* *Adv. Mater.*, 2005, **17** (12): 1484–1488.
- [44] Limmer S J, Chou T P, Cao G Z. *J. Phys. Chem. B*, 2003, **107** (48): 13313–13318.
- [45] Westcott S L, Oldenburg S J, Lee T R, *et al.* *Langmuir*, 1998, **14** (19): 5396–5401.
- [46] Pham T, Jackson J B, Halas N J, *et al.* *Langmuir*, 2002, **18** (12): 4915–4920.
- [47] Duff D G, Baiker A, Edwards P P. *Langmuir*, 1993, **9** (9): 2301–2309.
- [48] Park J H, Oh S G, Jo B W. *Mater. Chem. Phys.*, 2004, **87** (2-3): 301–310.
- [49] Zhu M W, Qian G D, Hong Z L, *et al.* *J. Phys. Chem. Solids*, 2005, **66** (5): 748–752.
- [50] Cong H L, Zhang M F, Cao W X. *Macromol. Rapid Commun.*, 2005, **26** (9): 734–737.
- [51] Kim S W, Kim M, Lee W Y, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124** (26): 7642–7643.
- [52] Freitas R A Jr. *J. Comput. Theor. Nanosci.*, 2005, **2** (1): 1–25.
- [53] Weissleder R. *Nat. Biotechnol.*, 2001, **19** (4): 316–317.
- [54] Kong G, Braun R D, Dewhirst M W. *Cancer Res.*, 2000, **60** (15): 4440–4445.

Preparations and Applications in Nanomedicine of Nanoshells Consisting of a Silica Core Covered by a Gold Shell

LIU Kun¹, FENG Qi-Ming¹, LI Wen-Jie², CHEN Yun¹

(1. School of Resources Processing & Bioengineering, Central South University, Changsha 410083, China;
2. The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract: Since nanoshells consisting of a silica core covered by a gold shell possess high biocompatibility and specially tunable plasmon-resonant response based on the relative dimensions of the core radius and shell thickness, they are extremely concerned in many research fields including nanomedicine. The current status of study on the silica/gold nanoshells is reviewed in this paper, meanwhile, the preparing methods and the important applications in nanomedicine of the silica/gold nanoshells are elucidated in detail.

Key words silica/gold; nanoshells; core-shell; nanomedicine