

## 超顺磁金纳米壳复合颗粒的粒径调控及其诊疗应用

翟云刚<sup>1</sup>, 董文杰<sup>1</sup>, 高勇平<sup>1</sup>, 牛德超<sup>1</sup>, 陈健壮<sup>1</sup>, 顾金楼<sup>1</sup>, 李永生<sup>1</sup>, 施剑林<sup>1,2</sup>

(1. 华东理工大学 材料科学与工程学院, 上海 200237; 2. 中国科学院 上海硅酸盐研究所, 上海 200050)

**摘要:** 利用原位还原-种子生长法制备了超顺磁金纳米壳复合颗粒(SGNs), 研究了其粒径调控的方法并对其体外/体内磁共振成像(MRI)和光热治疗(PT)性能进行了测试。结果表明, 通过改变  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  的加入量可方便地调控 SGNs 的粒径, 并成功制备了粒径分别为 100、150 和 200 nm 的 SGNs 复合颗粒。这些不同粒径的纳米复合颗粒均具有规则的球形形貌、较窄的粒径分布和单分散性。经巯基-聚乙二醇(SH-PEG)修饰后, 不同粒径的复合颗粒(SGNs-PEG)均表现出较强的 MRI 成像和光热转换能力。其中, 粒径为 150 nm 的复合颗粒对 808 nm 激光具有最强的吸收能力和光热转换效率, 体外和体内可升高温度分别达 37 °C 和 25 °C, 同时具有较优异的 MRI 成像造影能力。因此, 在 MDA-MB-435 荷瘤小鼠肿瘤部位注射该复合颗粒后, 可先对肿瘤部位进行很好的成像诊断, 再利用激光照射通过光热转换有效地杀灭肿瘤细胞, 这为实现肿瘤诊疗的一体化提供了可能。

**关键词:** 四氧化三铁; 金纳米壳; 复合颗粒; 光热治疗; 磁共振成像

中图分类号: TQ174 文献标识码: A

## Preparation of Superparamagnetic Gold Nanocomposites with Different Diameters and Their Imaging and Therapy Applications

ZHAI Yun-Gang<sup>1</sup>, DONG Wen-Jie<sup>1</sup>, GAO Yong-Ping<sup>1</sup>, NIU De-Chao<sup>1</sup>, CHEN Jian-Zhuang<sup>1</sup>,  
GU Jin-Lou<sup>1</sup>, LI Yong-Sheng<sup>1</sup>, SHI Jian-Lin<sup>1,2</sup>

(1. School of Materials of Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China;  
2. Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China)

**Abstract:** Superparamagnetic gold nanocomposites (SGNs), which have great potential in magnetic resonance imaging (MRI) and photothermal therapy (PT) on cancer, have been successfully synthesized *via* the *in-situ* reduction and the following seed-mediated growth route. It is found that the dimension of SGNs could be facilely tuned by changing the encapsulation amount of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /tetrahydrofuran solution, and SGNs with diameters of 100, 150 and 200 nm were thus obtained. The as-synthesized SGNs present regularly spherical morphology, narrow size distributions and monodispersity in aqueous solutions. It is revealed that SGNs modified with SH-PEG are capable for simultaneous MRI and photothermal therapy. Especially, SGNs with average diameter of 150 nm exhibit the strongest absorption capacity and highest photothermal conversion efficiency with 808 nm laser. The temperatures *in vitro* and *in vivo* were increased by 37 °C and 25 °C, respectively. Therefore, it is hopeful that tumor can be imaged well and killed efficiently under laser irradiation after intratumoral injection of such a kind of nanocomposites.

**Key words:**  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ; gold shell; nanocomposites; photothermal therapy; MRI

近年来,纳米复合体系由于集合了单一组份各自独特的理化性质并能起到协同效果而具有优异的磁学和光学等性能,在生物医药领域如药物的装载与释放、生物感应以及肿瘤的诊断与治疗等方面<sup>[1-4]</sup>展现出良好的应用前景,因此,多功能纳米复合体系的制备与应用已成为近期新的研究热点之一。

自 Aden 和 Kerker<sup>[5]</sup>于 1951 年推测出核壳结构金纳米颗粒的紫外吸收峰会随着核壳比的变化而变化之后,1998 年 Halas 等<sup>[6]</sup>首次利用种子生长法成功地合成出金纳米壳颗粒,并通过调节硅球半径和壳厚来控制核壳比,使其紫外吸收峰移至近红外区域<sup>[7]</sup>。在此区域具有紫外吸收的金纳米壳具有优良的光热转换能力,因此在肿瘤的光热治疗方面展现出较大的应用潜力<sup>[8-10]</sup>。虽然金纳米壳本身具备一定的肿瘤成像和治疗能力,但如将金纳米壳与治疗用药物分子<sup>[11-14]</sup>、肿瘤成像材料或者其他功能分子<sup>[15-17]</sup>相结合,则得到的多功能纳米复合颗粒在肿瘤的高效诊断与治疗方面具有更大的应用价值。其中,超顺磁  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒作为磁共振成像对比剂,具有无创伤、安全和灵敏度高等优点,因此将其和金纳米壳进行有效地结合,可为实现肿瘤的磁共振成像与光热治疗的诊疗一体化提供新材料。

目前,已有将  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  与金纳米壳相结合的报道<sup>[18-19]</sup>,但此类工作存在的突出问题是:制备方法复杂,过程不易控制,表面修饰过程中颗粒易团聚;尺寸不均一,粒径分布宽; $\text{Fe}_3\text{O}_4$  和金纳米壳比例难以控制等。因此,本研究拟在成功实现  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  与金纳米壳有机结合的基础上<sup>[20-21]</sup>,通过调节  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  的加入量,实现复合颗粒 SGNs 的粒径调控。选取 MDA-MB-435 细胞研究复合颗粒的体外光热治疗和 MRI 成像能力,并通过瘤内注射方式对不同粒径的复合颗粒在 MDA-MB-435 荷瘤小鼠肿瘤部位的光热治疗和 MRI 成像的效果进行研究,在此基础上,探究 808 nm 激光照射下具有最佳光热治疗效果的颗粒粒径。

## 1 实验方法

### 1.1 不同粒径超顺磁金纳米壳复合颗粒的制备及其巯基-聚乙二醇修饰

#### 1.1.1 不同粒径超顺磁磁性胶束的制备

根据文献报道<sup>[22]</sup>,首先制备粒径为 6 nm 的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒。然后,将 10 mg 聚苯乙烯-*b*-聚丙烯酸( $\text{PS}_{100}$ -*b*- $\text{PAA}_{16}$ )粉末和一定量的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  溶液(10 mg/mL)分别加入到四氢呋喃(THF)中,得到 10 mL 混合溶

液。超声并搅拌 10 min,再加入一定量的纯水,继续搅拌 5 min 后,透析得到超顺磁磁性胶束溶液,记为 SMs。为了调节 SMs 的粒径, $\text{Fe}_3\text{O}_4$  溶液的加入量依次为 1.0、1.5 和 2.0 mL,所得样品依次命名为:SMs-1、SMs-2 和 SMs-3。以下不同粒径样品命名分别与此相对应。

#### 1.1.2 SMs 的巯基功能化及金种子的嫁接

首先用氨水调节 SMs 磁性胶束溶液的 pH 值至 11.4,滴加 200  $\mu\text{L}$  3-巯丙基三甲氧基硅烷(MPTMS),搅拌 18 h,通过 MPTMS 的水解-缩合对 SMs 磁性胶束的 PAA 链端进行交联固定。然后,经过透析得到巯基功能化的超顺磁复合颗粒,记为 SH-SSCNs。不同粒径的样品分别命名为 SH-SSCNs-1、SH-SSCNs-2 和 SH-SSCNs-3。用氢氧化钠溶液调节 100 mL 氯金酸( $\text{HAuCl}_4$ )水溶液(4 mmol/L)的 pH 值至 9.0。稳定后,向上述溶液加入 15 mL SH-SSCNs 溶液,搅拌 15 min 后再滴加 10 mmol/L 的硼氢化钠溶液进行还原。继续搅拌 5 h 后,离心得到沉淀物并分散到 3 mL 纯水中,得到成功嫁接金纳米种子的复合颗粒水溶液,记为 Au-SSCNs。不同粒径的样品分别命名为 Au-SSCNs-1、Au-SSCNs-2 和 Au-SSCNs-3。

#### 1.1.3 金纳米壳复合颗粒的制备及其 SH-PEG 修饰

在 40 mg 纯水中分别加入 10 mg 碳酸钾( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )和 1.5 mL 的  $\text{HAuCl}_4$  水溶液(10 mmol/L),搅拌 15 min 后再加入 200  $\mu\text{L}$  Au-SSCNs 溶液,最后加入 79 mmol/L 的抗坏血酸进行还原。反应结束后,离心得到沉淀物并分散到 5 mL 纯水中,得到超顺磁金纳米壳复合颗粒,记为 SGNs。不同粒径的样品分别命名为 SGNs-1、SGNs-2 和 SGNs-3。加入 5 mg 的 SH-PEG,搅拌 2 h 后,离心得到 PEG 修饰的复合颗粒,记为 SGNs-PEG。不同粒径的样品分别命名为 SGNs-PEG-1、SGNs-PEG-2 和 SGNs-PEG-3。

### 1.2 金纳米壳复合颗粒的光热治疗(PT)能力和磁共振成像(MRI)能力测试

#### 1.2.1 光热转换能力测试

在比色皿中装入 1 mL 金浓度为 75  $\mu\text{g/mL}$  不同粒径的 SGNs-PEG 溶液,置于波长为 808 nm、强度为 2  $\text{W/cm}^2$  的近红外激光下进行照射,并在 10 min 内用数字测温仪实时记录溶液温度变化。

#### 1.2.2 体外 PT 和 MRI 成像能力测试

在 37  $^{\circ}\text{C}$  含 5%  $\text{CO}_2$  的气氛中,以  $10^4$  个细胞/孔在 96 孔板中接种 MDA-MB-435 细胞,用含不同粒径的 SGNs-PEG 复合颗粒(金浓度为 0~400  $\mu\text{g/mL}$ )的培养基共培养 1 d 后,移除培养基并激光照射 5 min,再继续培养 20 h,通过 MTT 方法测试细胞

的存活率。

配制不同铁浓度的溶液,采用 3.0 T 的临床用磁共振成像仪对样品进行测试,并进行线性拟合计算不同颗粒的  $r_2$  值。对于  $T_2$  加权快速恢复自旋回波(FR-FSE)序列,实验参数:重复时间(TR)为 4000 ms,回波时间(TE)为 98 ms,视野为 6 ms,图像采集矩阵为  $512 \times 512$ ,回波长度为 15,信号采集次数为 2 次。

### 1.2.3 体内 PT 和 MRI 成像能力测试

以瘤内注射 2.5 mg/kg 小鼠体重的 SGNs-PEG 复合颗粒的 MDA-MB-435 荷瘤小鼠作为实验组,并以注射生理盐水溶液的小鼠作为对照组。注射 4 h 后,激光照射 5 min,并用红外热成像仪实时记录肿瘤部位的温度变化。另外,采用磁共振成像仪对实验组小鼠进行 MRI 成像实验。实验参数同体外测试。

## 2 结果与讨论

### 2.1 不同粒径 SGNs 复合颗粒的粒径、形貌和光热性能

图 1 是 SGNs 复合颗粒在不同制备阶段(a)及不同粒径(b)的动态光散射粒径分布图。从图 1(a)中可

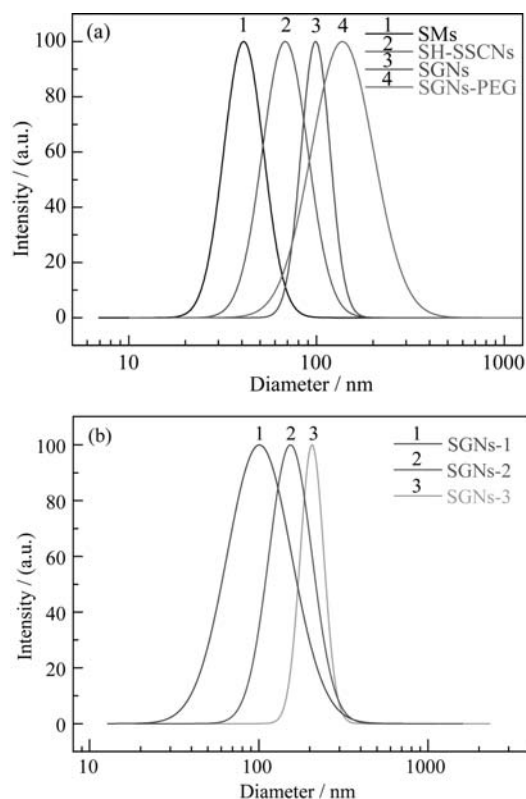


图 1 SGNs 不同制备阶段(a)以及不同粒径 SGNs(b)的动态光散射粒径分布图

Fig. 1 Dynamic size distributions of the SGNs at different stages (a) and different diameters (b)

以看出,随着制备过程的不断进行,所制备的 SMs、SH-SSCNs、SGNs 和 SGNs-PEG 的粒径依次增大。另外,从图 1(b)中可以看出,通过调节  $Fe_3O_4$  溶液的加入量,所制备的 SGNs 复合颗粒的平均粒径分别为 100 nm、150 nm 和 200 nm,而且这些复合颗粒都具有较窄的粒径分布。这说明通过改变  $Fe_3O_4$  的加入量可以实现一定范围内对 SGNs 粒径的调控。

图 2 和图 3 分别是用不同粒径的 SH-SSCNs 经原位还原得到的 Au-SSCNs 和 Au-SSCNs 经种子生长得到的 SGNs 的 SEM 和 TEM 照片。可以看出,这些复合颗粒均具有规则的球形形貌、均一性和单分散性。而且,也说明通过调节  $Fe_3O_4$  溶液的加入量可成功对 Au-SSCNs 和 SGNs 复合颗粒的粒径进行调控,这与粒径分布结果一致。这些结果表明制备 SGNs 复合颗粒,克服了文献报道<sup>[18-19]</sup>的粒径不均一、核壳比难以调控等缺点。另外,从高倍-TEM 照片中看到, Au-SSCNs 复合颗粒中  $Fe_3O_4$  包封量依次增多且表面覆盖有尺寸均一的金纳米种子,这是形成完整金纳米壳的关键因素<sup>[21]</sup>。而且, Au-SSCNs 和 SGNs 复合颗粒均具有明显的核壳结构。

图 4(a)是 SGNs 复合颗粒的紫外-可见光吸收图谱及其光学照片。可以看出,不同粒径的复合颗粒紫外吸收峰的位置也不同,具有不同的光学性质<sup>[23]</sup>,

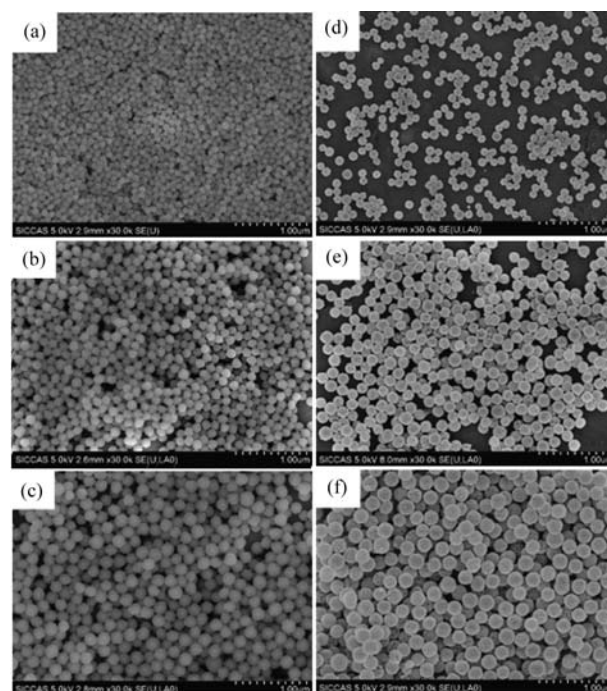


图 2 不同粒径的 Au-SSCNs 和 SGNs 的 SEM 照片

Fig. 2 SEM images of Au-SSCNs and SGNs with different diameters

(a) Au-SSCNs-1; (b) Au-SSCNs-2; (c) Au-SSCNs-3; (d) SGNs-1; (e) SGNs-2; (f) SGNs-3

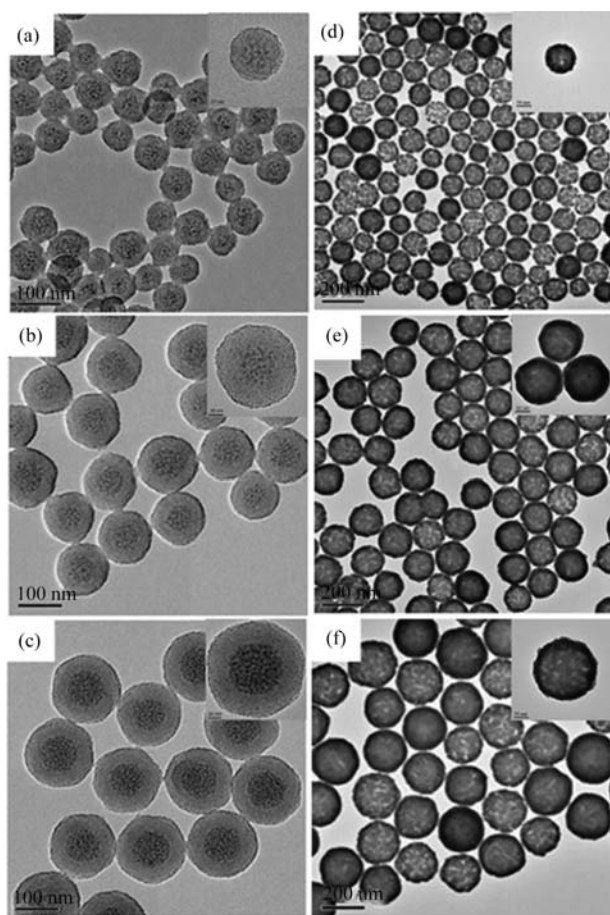


图3 不同粒径的 Au-SSCNs 和 SGNs 的 TEM 照片

Fig. 3 TEM images of Au-SSCNs and SGNs with different diameters

(a) Au-SSCNs-1; (b) Au-SSCNs-2; (c) Au-SSCNs-3; (d) SGNs-1; (e) SGNs-2; (f) SGNs-3

分别为 650、800 和 950 nm。而且, 随着 SGNs 复合颗粒的粒径变大, 紫外吸收峰发生明显的红移, 更偏近近红外区域。同时, 由插图可见, 溶液颜色从左往右依次从蓝色变为蓝绿色和绿色, 从侧面反映了材料光学特性的不同。图 4(b)是经 SH-PEG 修饰后的不同粒径的 SGNs-PEG 复合颗粒在 808 nm 激光照射下温度随时间变化的规律。可以看出, 在激光照射下, SGNs-PEG 复合颗粒较纯水都有明显的温度升高, 且粒径为 150 nm 的 SGNs-PEG-2 具有最好的光致发热效果, 温度上升了 37 °C, 分别比 SGNs-PEG-1 和 SGNs-PEG-3 高了 5 °C 和 9 °C。这可能是由于激光光源照射所采用的 808 nm 波长与 SGNs-PEG-2 的紫外出峰位置相对应所导致, 此时, 消光系数最大, 吸收光能转换的热能也最高。

## 2.2 不同粒径 SGNs-PEG 复合颗粒的体外 PT 和 MRI 性能

图 5 是不同粒径的 SGNs-PEG 复合颗粒与 MDA-MB-435 细胞共培养后经 808 nm 激光照射的

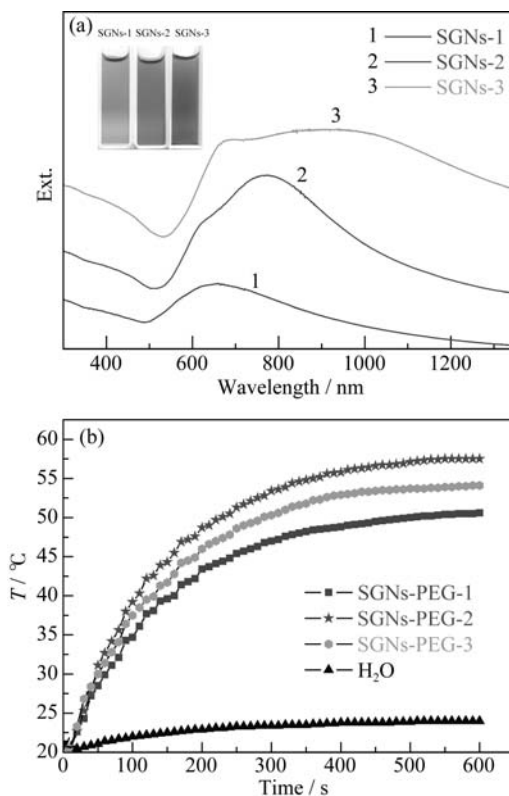


图4 不同粒径的SGNs 的紫外-可见光吸收图谱及其溶液光学照片(a)和经 SH-PEG 修饰后不同粒径的 SGNs-PEG 复合颗粒在 808 nm 激光照射下温度随时间变化规律图(b)

Fig. 4 UV-Vis spectra and digital photographs of SGNs with different diameters (a) and temperature change of SGNs-PEG with different diameters under irradiation time of 808 nm laser (b)

细胞成活率与金浓度的关系以及横向弛豫率( $1/T_2$ )随铁浓度变化的线性关系。从图 5(a)中可以看出, 在激光照射下, 随着金浓度的增加, SGNs-PEG 复合颗粒的细胞活性都呈逐渐下降趋势。当浓度达到 200  $\mu\text{g/mL}$  时, 细胞大部分被杀死。这一结果表明较低的 SGNs-PEG 浓度就达到了文献报道相似的癌细胞杀伤能力<sup>[24]</sup>。而且粒径为 150 nm 的 SGNs-PEG-2 的细胞存活率在不同金浓度时都最低, 这是因为在 808 nm 激光照射下, 不同粒径复合颗粒的光热转换效率不同所导致。另外, 从图 5(b)可以看出, 不同粒径的 SGNs 复合颗粒的  $r_2$  值分别为 136.5、216.5 和 253.5  $\text{Fe}/(\text{mmol}/(\text{L}\cdot\text{s}))$ 。随着  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  溶液加入量的增加,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  的封装量相应增加, 而且相邻的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子之间具有协同增强效应<sup>[25]</sup>, 因此产生了更高的弛豫率。这些结果表明: SGNs-PEG 复合颗粒在激光照射下, 能有效地杀灭肿瘤细胞, 具有较强的体外光热治疗能力; SGNs 复合颗粒具有较高的弛豫率, 从而具有很好的 MRI 成像造影能力。

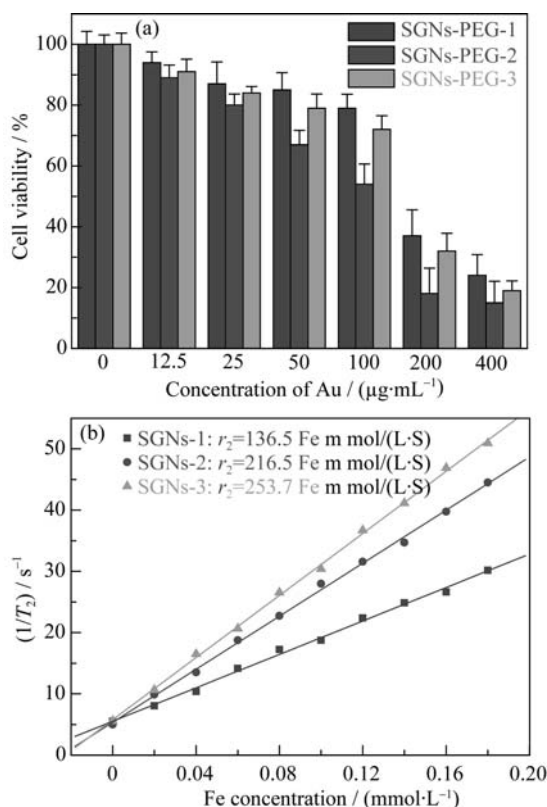


图 5 不同粒径 SGNs-PEG 与 MDA-MB-435 细胞共培养后, 经 808 nm 激光照射的细胞成活率与金浓度的关系图(a)以及横向弛豫率( $1/T_2$ )随铁浓度变化的线性关系图(b)

Fig. 5 MDA-MB-435 cell viability cultured with SGNs-PEG at different Au concentrations under 808 nm laser irradiation (a) and plots of inverse transverse relaxation time ( $1/T_2$ ) vs Fe concentration (b)

### 2.3 不同粒径 SGNs-PEG 体内 PT 与 MRI 性能

图 6 是瘤内注射生理盐水和不同粒径 SGNs-PEG 复合颗粒的 MDA-MB-435 荷瘤小鼠在激光照射前后的热成像照片, 可以看出, 激光照射前小鼠没有明显的成像效果, 但经激光照射后, SGNs-

PEG 复合颗粒都产生了很高的热效应, 而且粒径为 150 nm 的 SGNs-PEG-2 具有最高的热效应, 升温高达  $25^\circ\text{C}$ , 分别比 SGNs-PEG-1 和 SGNs-PEG-3 高  $15^\circ\text{C}$  和  $8^\circ\text{C}$ 。据文献报道<sup>[26]</sup>, 癌细胞在  $42^\circ\text{C}$  的环境下 1 h 就能被杀死, 并且随着温度提高到  $70\sim 80^\circ\text{C}$  后, 时间可缩短到 3~4 min, 因此, SGNs-PEG 都能有效地杀死肿瘤细胞, 且 SGNs-PEG-2 光热治疗效果最佳。图 7 是瘤内注射不同粒径的 SGNs-PEG 复合颗粒的荷瘤小鼠的磁共振成像图片。可以看出, 注射不同粒径 SGNs-PEG 复合颗粒后, 小鼠肿瘤部位明显变黑,  $T_2$  信号强度明显下降, 分别下降了 26%、38% 和 45%。其中, 因为 SGNs-PEG-3 中  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  的封装量最多, 所以其变黑现象更明显,  $T_2$  信号下降最多。这表明 SGNs-PEG 复合颗粒都具有很好的体内光热治疗和 MRI 成像效果; 而粒径为 150 nm 的 SGNs-PEG-2 具有最好的体内肿瘤 PT 效果和较优异的体内 MRI 成像造影效果, 这与体外实验效果相一致。

### 3 结论

通过调节  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  溶液的加入量成功地制备了不同粒径的 SGNs 复合颗粒, 且这些复合颗粒均具有规则球形形貌、较窄的粒径分布、单分散性以及近红外区域的紫外吸收特性。研究发现, SGNs-PEG 复合颗粒具有良好的光热治疗和 MRI 成像能力, 其中粒径为 150 nm 的 SGNs-PEG-2 具有最佳的光热治疗能力和优异的 MRI 成像能力。将其注射到 MDA-MB-435 荷瘤小鼠肿瘤部位后, 磁共振成像  $T_2$  信号下降了 38%, 能对肿瘤部位进行成像, 同时经

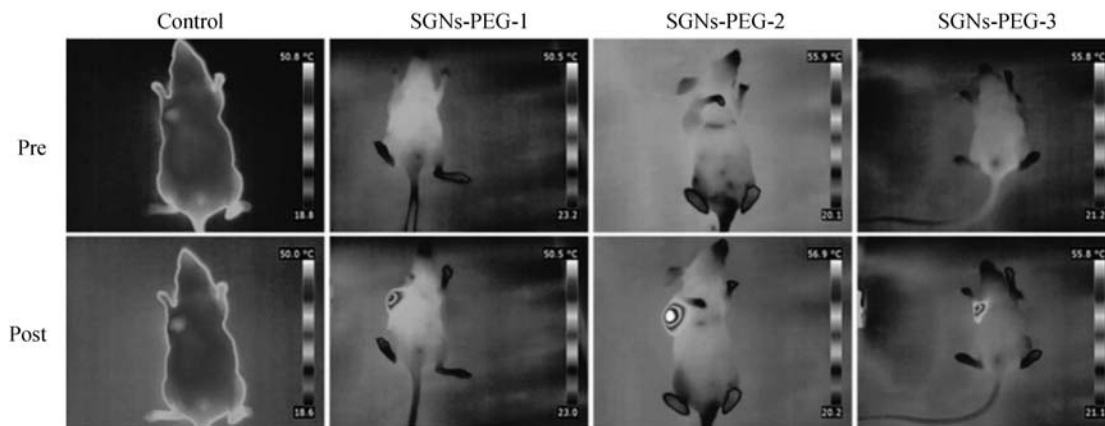


图 6 瘤内注射生理盐水和不同粒径 SGNs-PEG 的 MDA-MB-435 荷瘤小鼠在激光照射前后的热成像照片

Fig. 6 Infrared thermal images of saline and SGNs-PEG intratumoral injected tumor-bearing mice without (pre) and with (post) laser irradiation

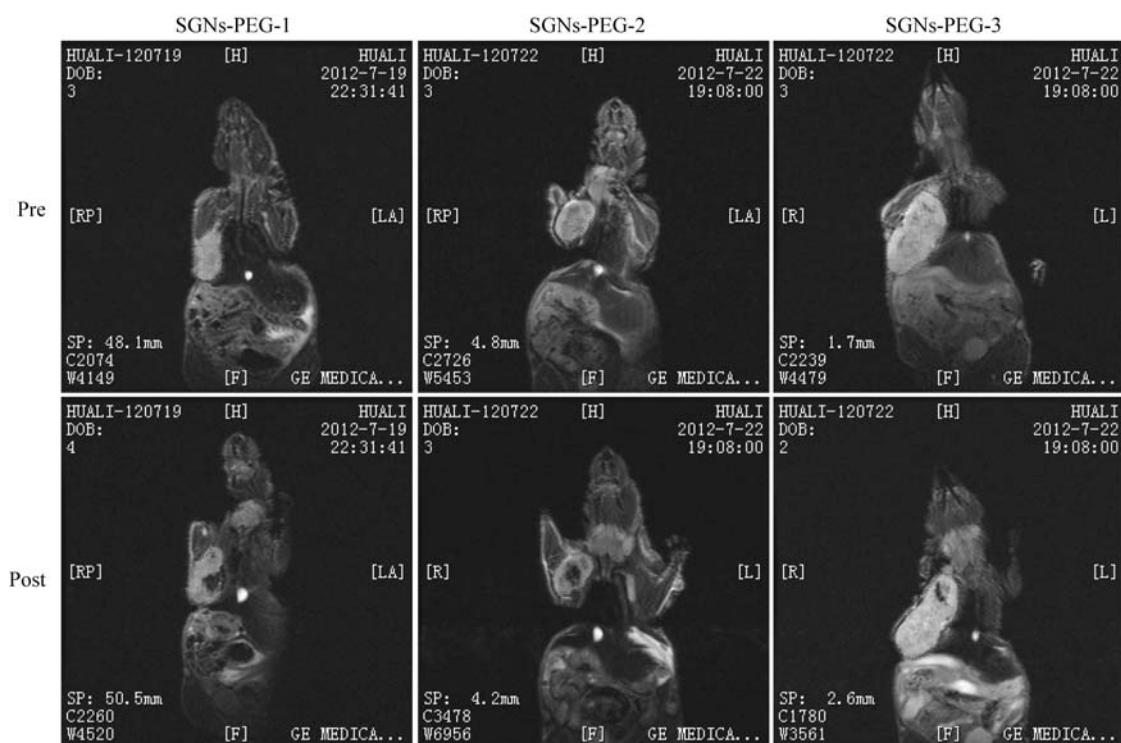


图 7 瘤内注射不同粒径 SGNs-PEG 前(pre)、后(post)荷瘤小鼠的磁共振成像图片

Fig. 7 *In vivo* T<sub>2</sub>-weighted MRIs of tumor-bearing mice before (pre) and after (post) intratumoral administration of SGNs-PEG of different diameters

激光照射后温度上升高达 25 °C, 可有效杀死肿瘤细胞, 这为真正意义上肿瘤诊疗一体化的实现提供了可能。

## 参考文献:

- [1] HUANG X H, EL-SAYED I H, QIAN W, *et al.* Cancer cells assemble and align gold nanorods conjugated to antibodies to produce highly enhanced, sharp, and polarized surface raman spectra: a potential cancer diagnostic marker. *Nano Letters*, 2007, **7**(6): 1591–1597.
- [2] ROSI N L, GILJOHANN D A, MIRKIN C A, *et al.* Oligonucleotide-modified gold nanoparticles for intracellular gene regulation. *Science*, 2006, **312**(5776): 1027–1030.
- [3] FUJIMOTO J G, BREZINSKI M E, SWANSON E A, *et al.* Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nature Medicine*, 1995, **1**: 970–972.
- [4] JAIN P K, HUANG X H, EL-SAYED M A, *et al.* Noble metals on the nanoscale: optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine. *Accounts of Chemical Research*, 2008, **41**(12): 1578–1586.
- [5] ARTHUR L, ADEN M K. Scattering of electromagnetic waves from two concentric spheres. *Journal of Applied Physics*, 1951, **22**(10): 1242–1246.
- [6] OLDENBURG S J, AVERITT R D, HALAS N J, *et al.* Nanoengineering of optical resonances. *Chemical Physics Letters*, 1998, **288**(1): 243–247.
- [7] WEST J L, HALAS N J. Engineered nanomaterials for biophotonics applications: improving sensing, imaging, and therapeutics. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2003, **5**(1): 285–292.
- [8] LOO C, LOWERY A, HALAS N J, *et al.* Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy. *Nano Letters*, 2005, **5**(4): 709–711.
- [9] O'NEAL D P, HIRSCH L R, HALAS N J, *et al.* Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles. *Cancer letters*, 2004, **209**(2): 171–176.
- [10] HIRSCH L R, STAFFORD R J, WEST J L, *et al.* Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, **100**(23): 13549–13554.
- [11] BARHOUMI A, HUSCHKA R, HALAS N J, *et al.* Light-induced release of DNA from plasmon-resonant nanoparticles: towards light-controlled gene therapy. *Chemical Physics Letters*, 2009, **482**(4): 171–179.
- [12] CHENG L, YANG K, LIU Z, *et al.* Facile preparation of multifunctional upconversion nanoprobe for multimodal imaging and dual-targeted photothermal therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, **50**(32): 7385–7390.
- [13] LIU H Y, LIU T L, TANG F Q, *et al.* Targeting gold nanoshells on

- silica nanorattles: a drug cocktail to fight breast tumors via a single irradiation with near-infrared laser light. *Advanced Materials*, 2012, **24**(6): 755–761.
- [14] LIU H Y, CHEN D, TANG F Q, *et al.* Multifunctional gold nanoshells on silica nanorattles: a platform for the combination of photothermal therapy and chemotherapy with low systemic toxicity. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, **50**(4): 891–895.
- [15] BARDHAN R, CHEN W, HALAS N J, *et al.* Nanoshells with targeted simultaneous enhancement of magnetic and optical imaging and photothermal therapeutic response. *Advanced Functional Materials*, 2009, **19**(24): 3901–3909.
- [16] CHEN W, BARDHAN R, JOSHI A, *et al.* A molecularly targeted theranostic probe for ovarian cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2010, **9**(4): 1028–1038.
- [17] PRIYAM A, IDRIS N M, ZHANG Y. Gold nanoshell coated NaYF<sub>4</sub> nanoparticles for simultaneously enhanced upconversion fluorescence and dark-field imaging. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, **22**(3): 960–965.
- [18] KIM J, PARK S, HYEON T, *et al.* Designed fabrication of multifunctional magnetic gold nanoshells and their application to magnetic resonance imaging and photothermal therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, **45**(46): 7754–7758.
- [19] JI X, SHAO R, LI C, *et al.* Bifunctional gold nanoshells with a superparamagnetic iron oxide-silica core suitable for both MR imaging and photothermal therapy. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2007, **111**(17): 6245–6251.
- [20] NIU D C, LI Y S, SHI J L, *et al.* A facile approach to fabricate functionalized superparamagnetic copolymer-silica nanocomposite spheres. *Chemical Communications*, 2008, **37**: 4463–4465.
- [21] DONG W J, LIY S, SHI J L, *et al.* Facile synthesis of monodisperse superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> core@hybrid@Au shell nanocomposite for biomodal imaging and photothermal therapy. *Advanced Materials*, 2011, **23**(45): 5392–5397.
- [22] SUN S H, ZENG H, ROBINSON D B, *et al.* Monodisperse MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = Fe, Co, Mn) nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, **126**(1): 273–279.
- [23] DURAISWAMY S, KHAN S A. Plasmonic nanoshell synthesis in microfluidic composite foams. *Nano Letters*, 2010, **10**(9): 3757–3763.
- [24] KE H T, WANG J R, LIU J B, *et al.* Gold-nanoshelled microcapsules: a theranostic agent for ultrasound contrast imaging and photothermal therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, **50**(13): 3017–3021.
- [25] PAQUET C, LEEK D M, SIMARD B, *et al.* Clusters of superparamagnetic iron oxide nanoparticles encapsulated in a hydrogel: a particle architecture generating a synergistic enhancement of the T<sub>2</sub> relaxation. *ACS Nano*, 2011, **5**(4): 3104–3112.
- [26] SPERLING R A, RIVERA G P, PARAK W J, *et al.* Biological applications of gold nanoparticles. *Chemical Society Reviews*, 2008, **37**(9): 1896–1908.