

文章编号:1000-582X(2003)04-0058-05

# 金纳米粒子的制备方法及其在DNA检测中的应用\*

谭碧生<sup>1</sup>, 曹晓红<sup>1</sup>, 莫志宏<sup>1,2</sup>

(1. 重庆大学化学化工学院, 重庆 400044; 2. 重庆大学生物工程学院, 重庆 400044)

**摘要:**综述了金纳米粒子的几种常见制备方法以及这些方法的特点,并归纳为物理法及化学法。前者包括真空蒸镀法、软着陆法及激光消融法;后者又划分为溶胶法、晶种生长法、反胶束法、相转移法及模板法等。不同的方法可获得不同粒径和形状的金纳米粒子,应用时可根据需要选择合适的方法。金纳米粒子特殊的物理及化学性质使其在化学、生物、医学等领域有广泛的用途,尤其在DNA检测中有重要的应用价值。根据方法的特点,DNA检测可分为光学检测法、电化学检测法、压电检测法等。在这些方法中使用金纳米粒子后,检测方法的灵敏度及检测范围有了明显的提高。

**关键词:**金纳米粒子; DNA检测; 压电检测

**中图分类号:** TB383; Q523

**文献标识码:** A

由于金纳米粒子良好的稳定性、小尺寸效应、表面效应、光学效应以及特殊的生物亲和效应,使它成为一个研究和应用的热点。在生物分析中,金纳米粒子已用于DNA检测以及免疫检测等。由于DNA检测在基因测序、临床诊断(如各型肝炎、肺癌、性传播疾病,包含HIV的诊断等)、环境监测、生物制药以及蛋白质的研究等方面具有重要的应用价值,而常规的DNA检测如PCR技术需要荧光标记、扩增等复杂过程,使用金纳米粒子有望简化其中的一些问题。

## 1 金纳米粒子的制备

金纳米粒子的制备在纳米科技开始发展的80年代末、90年代初就有不少科技工作者在探索。如Turkevich和Frens等做了早期的工作,经典的frens法到今天还是制备金纳米粒子的主要方法之一。到目前为止,已经发展了许多制备金纳米粒子的方法,总体上可划分为“从上到下”法(主要是物理法)及“从下到上”法(主要是化学法)。

### 1.1 物理法

1) 真空蒸镀法。这是一种常见的制备方法,在真空中高温加热或等离子体等将金原子蒸发,金原子在冷的固体基底(如石英)上冷凝,便可得到纳米尺寸的金粒子。这种方法适于对金粒子的粒径和形状要求不高的制备。

2) 软着陆法<sup>[1]</sup>。这种方法的基本原理还是蒸镀

法。不同点在于本法是在氩气流中产生金纳米粒子,金原子沉积在表面有一层氩气的冷的基底上。这样获得的金纳米粒子在外形上更趋于球形,一致性更好。

3) 激光消融法。Mafune<sup>[2]</sup>等用此方法制备了金纳米粒子。在SDS(十二烷基磺酸钠)水溶液中的金盘用激光烧蚀以获得金纳米粒子。在制备过程中要使用表面活性剂以阻止金纳米粒子重新聚集。实验发现,随着表面活性剂的浓度增加,金纳米粒子的直径变小。当表面活性剂的浓度超过 $10^{-2} \text{ mol/m}^3$ ,就能形成稳定的金纳米粒子。直径大于5 nm的金纳米粒子可用532 nm的激光粉碎成粒径为1~5 nm金粒子。

### 1.2 化学法

1) 溶胶法。经典的Frens法就属于这种方法。将150 mL 0.01% (m/V)的 $\text{HAuCl}_4$ 水溶液加热至沸,在剧烈搅拌下迅速加入5.25 mL 1% (m/V)的柠檬酸钠水溶液,保持沸腾状态反应15 min后关闭热源,继续搅拌至室温,透射电镜(TEM)结果显示,粒子的平均粒径为 $15.7 \pm 2.0 \text{ nm}$ 。按完全反应估算,粒子浓度为 $1.2 \times 10^{18} \text{ m}^{-3}$ ,粒子强度约为 $7.5 \text{ molm}^{-3}$ , pH6.1<sup>[3]</sup>。Dykman<sup>[4]</sup>等报道了用大分子量的还原剂,如聚环乙亚胺、聚乙二醇及聚乙烯吡咯烷酮(PVP: polyvinyl-pyrrolidone)等还原 $\text{HAuCl}_4$ 制备金溶胶。Gardea<sup>[5]</sup>等用紫花苜蓿生物质制备金纳米粒子。紫花苜蓿生物质与 $\text{Au(III)}$ 弱键合,能把 $\text{Au(III)}$ 还原出来,从而形成金纳米粒子。高倍显微镜显示,当 $\text{Au(III)}$ 被还原后与紫

\* 收稿日期:2002-12-08

基金项目:国家自然科学基金资助项目(29907005)

作者简介:谭碧生(1968-),男,湖北恩施人,重庆大学硕士研究生,主要从事生物传感器的研究。

花苜蓿生物质形成5种不同类型的金纳米粒子,包括正四面体型、六角小盘型、二十面体复合孪生型、十面体复合孪生型及不规则形状的金纳米粒子。

2) 晶种生长法。这种方法是以前小的纳米粒为晶种,合成大纳米粒的方法。Natan首先探讨了这种方法。先用柠檬酸钠还原  $\text{HAuCl}_4$  制得粒径为  $50 \pm 5 \text{ nm}$ , 长短轴之比为 1.1 的水相金溶胶。以此金溶胶为晶种,加入适量的  $\text{HAuCl}_4$  及羟胺,利用金纳米粒子表面的自催化反应使晶种逐渐长大。通过控制适当的条件,可以制造粒径在  $50 \sim 110 \text{ nm}$  之间的各种金纳米粒子。由于大粒径的金溶胶易聚沉,反应完后需加入适量的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)作为胶体稳定剂。朱梓华等<sup>[6]</sup>在 Natan 反应的基础上,进一步扩大了粒径范围,制得了粒径为  $60 \sim 160 \text{ nm}$  的一系列单分散金纳米粒子水溶胶。

3) 反胶束法。本法亦称微乳液法。反胶束是指表面活性剂溶解在有机溶剂中,当浓度超过临界胶束浓度(CMC)后形成亲水极性头向内、疏水有机链向外的液体颗粒结构,其内核可增溶水分子或亲水物质。微乳液一般由4种组分组成,即表面活性剂、助表面活性剂(一般为脂肪醇)、有机溶剂(一般为烷烃或环烷烃)和水。它是一种热力学稳定体系,可以合成大小均匀、粒径在  $10 \sim 20 \text{ nm}$  左右的液滴。微乳液的组成确定以后,液滴的粒径保持定值。Chiang<sup>[7]</sup>报道了在异新烷中表面活性剂气溶胶和非离子表面活性剂脱水山梨(糖)醇-油酸酯形成的微乳液中用脍还原  $\text{HAuCl}_4$  形成的稳定的、各向异性的金纳米粒子。Esumi<sup>[8]</sup>报道了在2-乙基吡啶调聚物的存在下,在水中用  $\text{NaBH}_4$  还原  $\text{HAuCl}_4$  制得金纳米粒子。Lin<sup>[9]</sup>等报道了在CTAB(Cetyltrimethyl Ammonium Bromide)/辛烷+1-丁醇/ $\text{H}_2\text{O}$  反向胶束中用  $\text{NaBH}_4$  还原  $\text{HAuCl}_4$  制得金纳米粒子。Selvan等也报道了用微乳液法制备金-聚吡咯复合材料,金粒在聚合物中分散性良好,粒径在  $7 \sim 9 \text{ nm}$  之间。

4) 相转移法。先将沉淀制成无机胶体,再用表面活性剂处理,然后用有机溶剂抽提,制得有机溶胶。经脱水、脱有机溶剂,即制得纳米材料。用这种方法制得的纳米材料优点是颗粒均匀、分散性好、原料回收率高。缺点是工艺多、有机溶剂消耗较多,需要注意回收。实验证明,成胶的 pH 值、表面活性剂的类型与浓度、有机溶剂的类型与配比、金属盐的类型等对合成有影响。 $\text{HAuCl}_4$  水溶液与4-辛基溴化铵甲苯溶液在剧烈搅拌下混合,分离后的有机相依次加入壬烷基硫醇甲苯溶液( $n(\text{S}): n(\text{Au}) = 1: 4$ )和  $\text{NaBH}_4$  水溶液持续搅拌 24 h。分离,蒸发,在得到的底物中加入适量的乙醇,  $-20^\circ\text{C}$  下静置,经过滤得棕黑色产物,用乙醇反复洗涤。将干燥后的金粒溶于甲苯即得金溶胶。

本法制得的金纳米粒子有良好的稳定性和可分离特性,粒径在  $5.0 \text{ nm}$  左右。Esumi<sup>[10]</sup>报道了用水相中的  $\text{HAuCl}_4$  转移到甲苯或氯仿中(加疏水的聚(酰胺基氨)树状物)。然后,用二甲氨基硼烷还原  $\text{Au}^{3+}$  离子。这样,在甲苯或氯仿中便生成了  $2 \sim 4 \text{ nm}$  范围的金纳米粒子。

5) 模板法。此法是在模板的微孔中制备金纳米粒子。Shi等<sup>[11]</sup>报道了在氢气的气氛中,在浸有  $\text{HAuCl}_4$  的  $\text{SiO}_2$  的微孔中还原产生金粒,反应温度  $973 \text{ K}$ , 反应时间  $1 \text{ h}$ 。这种新材料用 X-射线衍射、TEM(透射电镜)等方法进行表征。金纳米粒子相互隔离并均匀地分散在  $\text{SiO}_2$  的细孔中,粒径小于  $4 \text{ nm}$ 。Gomes<sup>[12]</sup>等报道了用  $\text{AuCl}$  与长链胺( $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{NH}_2; n = 8, 12, 16$ )形成复合物  $\text{AuCl}(\text{NH}_2\text{R})$ , ( $\text{R} = \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{C}_{12}\text{H}_{25}, \text{C}_{16}\text{H}_{33}$ )。他们用经典的方法在固体基底上自组装纤维状物质。在超分子的框架中,复合物发生分解产生单层有序的金纳米粒子。

制备金纳米粒子的方法除了上面介绍的几种之外,还有如电解法、多相反应法、水热法、喷雾热解法、溶剂热法等<sup>[13]</sup>。这里就不再一一介绍。

## 2 金纳米粒子的应用

由于金纳米粒子特殊的稳定性、小尺寸效应、量子效应、表面效应等使得它在许多领域表现出潜在的理论和应用价值。在临床医学中,免疫金标记技术具有独特的优点,已称为第四大免疫标记新技术。在纳米化学、凝聚态物理及纳米材料科学中,金纳米粒子是首选的衬底材料之一。在DNA检测中,金纳米粒子的作用尤其突出。

### 2.1 光学检测法。

1995年,Natan 研究组首次利用金属粒子(Au, Ag)组装到膜表面,并研究了其作为SERS(表面增强拉曼散射)基底等方面的应用。该研究组还报道了纳米粒放大SPR(表面等离子体共振)超灵敏检测DNA杂交新方法<sup>[14]</sup>。使用金纳米粒子标记导致角移超过10倍,相应的检测靶核苷酸灵敏度与未经放大相比提高了1000倍以上。SPR反射率的强移是表面质量、金粒的介电常数、金粒与金膜之间的电磁耦合等因素显著增加的一个综合结果。DNA的相变与消化实验进一步支持了DNA杂交研究方法的可行性。在金粒增强的SPR中观察到极大的角移使SPR在DNA阵列的影像实验变得可能。肉眼可见的  $4 \times 4$  的阵列,用24-mer寡核苷酸可达到  $10 \text{ nmol/m}^3$  ( $10^{-8} \text{ mol/m}^3$ ) 的定量检测限。即使没有更深入的优化,这种方法的灵敏度也开始接近传统的荧光检测DNA杂交的方法。这些结果显示了纳米粒增强的SPR在阵列DNA分析和寡核苷酸超灵敏检测中的应用前景。

美国西北大学的 Mirkin<sup>[15]</sup>等在研究中创造了一种精巧的方法(见图1),用于检测溶液中是否存在某种特别的遗传顺序。他们的方法使用了13 nm大小的金粒子。这里采用2组金纳米粒子。第1组金纳米粒子所带的DNA同靶顺序的一半结合;第2组所带的DNA同靶顺序的另一半结合。有着完整靶顺序的DNA迅速地粘附在两种类型的金粒子上,把它们连接在一起。由于每个金粒子都有许多DNA触手,带有这种靶顺序的多片遗传物质就将许多金粒子粘接在一起。当这些金粒子结合在一起时,其光学性质便发生了显著的变化,使溶液由红色变成蓝色。由于实验结果无需任何检测仪器就很容易看出来,这种方法对于家庭检测DNA或许特别有用。1997年Mirkin研究小组报道了用比色检测灵敏度达到 $10\text{ fmol}(10^{-14}\text{ mol})$ 寡核苷酸的水平<sup>[16]</sup>。这在新药的发现和基因诊断等方面有很好的前景。最近,Mirkin等利用核-壳Ag/Au进行DNA检测<sup>[17]</sup>。先用文献方法制备Ag纳米粒,用 $0.3\text{ mmol BSPP}$  [ Bis-(sulfonatophenyl)-phenylphosphine] 钝化,Ag粒直径约12 nm。然后加入 $\text{HAuCl}_4$ 和 $\text{NaBH}_4$ 等,便在Ag核表面形成单层金膜,膜厚近似一个金原子的厚度。这样就形成了Ag核Au壳的结构。这样做的好处是,Ag粒的光学性质优于Au粒,金膜不会掩盖Ag核的光学性质。但Ag粒易聚集,稳定性差,难以用巯基修饰的DNA链钝化。包上金膜后,由于金的稳定性及与巯基的强亲和性,这为比色检测DNA增添了一种新方法。

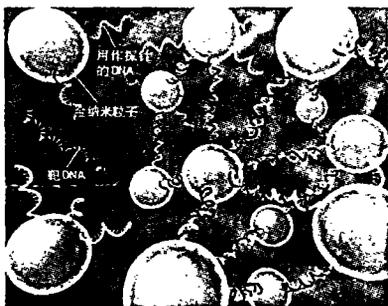


图1 比色法金标DNA杂交

纳米金的应用研究在国内外都很活跃。除了Natan和Mirkin等研究组之外,Beomseok<sup>[18]</sup>等研究了大金纳米粒子(粒径16~170 nm)自组装二维阵列及良好的光学及光电性质,尤其是做SERS基底等。北京大学的刘忠范研究小组对纳米金有深入的研究。如“金纳米粒子通过Au-S键的组装”<sup>[19]</sup>、“金纳米粒子组装体系粒子密度与SERS强度的关系”<sup>[20]</sup>、“金纳米粒子在平整硅基表面上的组装”<sup>[21]</sup>、“金纳米粒子组装结构中的表面重组现象”<sup>[22]</sup>、“基于AFM纳米氧化技术的金纳米粒子定点组装”<sup>[23]</sup>、“金纳米粒子的二维组装与表面增强拉曼散射的研究”<sup>[24]</sup>、“金纳米粒

子在氨基表面上的组装——pH值的影响”<sup>[25]</sup>,等等。Vellanoweth<sup>[26]</sup>等报道了金纳米粒子增强的AFM成像及提高多核苷酸检测灵敏度的方法。在金表面上形成探针/靶/DNA-金纳米粒子夹心式结构,用原子力显微镜检测多核苷酸。17-mer探针固定在金表面上,与多核苷酸靶进行杂交。由于探针-靶在表面上杂交的单调的方向性及与未杂交探针的空间位阻,使得AFM成像不清晰。由于表面特征没法改变,杂交效率很低,约1.1%。使用30-mer寡核苷酸戴帽的纳米金,不仅提高了选择性范围,还使原先形成的探针-靶杂交链重新取向。这种重新取向改善了杂交分子的AFM图像,并且使杂交效率显著提高。

## 2.2 电化学检测法

Joseph等<sup>[27]</sup>报道了一种基于纳米粒电化学检测DNA杂交的方法(见图2)。他们用抗生蛋白链霉素包被的磁珠,固定上生物素修饰的DNA探针,与生物素修饰的靶基因互补配对,生物素再捕获包有抗生蛋白链霉素的纳米金粒子,经洗涤,最后溶解这些被捕获的金粒,用计时电位分析法测出金的量,从而算出杂交量。Authier<sup>[28]</sup>等也报道了用电化学方法定量检测406-碱基对人类细胞巨型病毒DNA序列(HCMV DNA-human cytomegalovirus DNA)。这种检测方法基于:1)单链的靶HCMV-DNA与寡核苷酸修饰的金纳米粒子探针的杂交;2)固定在杂交物上的金粒的溶解;3)在夹心式的丝网印刷微条纹电极(SPMBE: Screen-printed microband electrode)上用阳极溶出伏安法检测可溶性 $\text{Au}^{\text{III}}$ 离子,从而间接得出DNA检测结果。由于在电沉积过程中非线性扩散的 $\text{Au}^{\text{III}}$ 质量转移的增加,SPMBE电极能灵敏地检测静态溶液中小体积中的 $\text{Au}^{\text{III}}$ ,每个探针释放出的纳米金数量较大,在SPMBE电极上灵敏的 $\text{Au}^{\text{III}}$ 的检测结合起来,可使HCMV-DNA片段的检测限达到 $5\text{ nmol/m}^3(5 \times 10^{-9}\text{ mol/m}^3)$ 的水平。Willner等研究了单层和多层金纳米粒子组装结构在电催化方面的应用。张波<sup>[29]</sup>等用Frens法制备了不同粒径的金纳米粒子,并用透射电镜、紫外可见分光光度法进行了表征,用自组装技术得到金膜电极表面的金纳米粒子二维阵列电极。用扫描电镜、电化学等方法对该微阵列电极进行了表征。结果表明,当金电极表面被自组装膜完全覆盖后,电化学反应不再发生。而将金纳米粒子组装到膜上以后,又得到电化学信号。这对理解电荷跨膜转移机制、电荷隧穿有一定指导意义。

压电检测法也是一种特殊的电化学检测法,此法是利用石英晶体微天平,响应机理为:金电极表面质量变化 $\Delta m$ 与石英晶体振荡频率变化 $\Delta F$ 的关系可用Sauerbry公式计算, $\Delta F = -2F_0^2 \Delta m / A(\mu_q \xi_q)^{1/2}$ , $\mu_q$ 是石英晶片的剪切模量, $\xi_q$ 是石英的密度; $F_0$ 是振子的

振荡基频。1 Hz 的频率变化约合 0.8 ng。

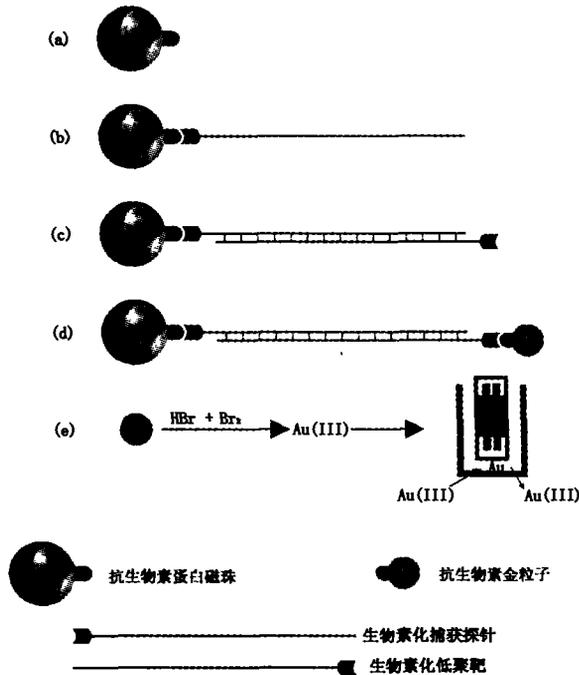


图 2 计时电位金标 DNA 杂交

赵红秋等<sup>[30]</sup>利用双硫醇分子作连接剂,将金纳米粒子固定在金片上。先在金片上加 2 滴体积分数为 0.5% 的  $\text{HS}(\text{CH}_2)_6\text{SH}$  乙醇溶液,30 min 后用乙醇和水冲洗,自然晾干。这样,在金片上便形成了 1,2-己二硫醇自组装成的单分子膜。在修饰过双硫醇的金电极上加 2 滴制备好的金溶胶,1 h 后用水冲洗并晾干。用石英晶体微天平(QCM - quartz crystal microbalance)技术研究 DNA 探针在金片上的固定。并对 DNA 识别能力进行了初步探讨。在实验条件下,经过纳米颗粒修饰的金片对 HS - DNA 探针的吸附量比未经修饰的金片可提高 3 ~ 5 倍,并将传感器的灵敏度提高 3 倍至 0.35  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

笔者所在的实验室利用具有自主知识产权<sup>[31]</sup>的压电生物传感器,在金电极表面上固定 DNA 探针,可进行一些疑难疾病的临床检测<sup>[32]</sup>。电极上用纳米金修饰以后,通过控制反应条件,可以提高探针对样品的吸附量,从而提高检测的灵敏度。经过动态在线监测还可以获得有关的动力学信息,对提高生物传感器的可靠性及实用性具有重要意义。

### 3 存在的问题及展望

用金纳米粒子进行 DNA 检测,不但是现有荧光方法的补充,在某些方面甚至优于后者。目前已经可以将纳米粒子附于蛋白质上,这样就可观察该蛋白质处于细胞的哪一特定结构中,甚至将来还可以观察其在细胞中的情况。因为大小不同的无机纳米粒子可以发出不同颜色的荧光,所以在标记细胞的不同部分时,正

逐渐用它们代替有机染料。纳米粒子在生物标记中的发展为大量多色实验和诊断学带来了新的机会,其所具有的光学可调谐特点使它们可直接用做探针或作为传统探针的敏化剂。而利用蛋白质对 DNA 片段的识别,将能实时观测 DNA 和蛋白质的结合以及酶催化动力学,如 DNA 的复制和转录。将来,直接免疫标记和定位杂化的进一步发展会有更重要的应用,如在血细胞计数和免疫细胞生物学方面的应用。当然将纳米粒子作为生物荧光标记物还存在一些问题,如稳定的、发光效率高的纳米粒子的制备条件较为苛刻,其生物相容性、大分子可接近性还有待进一步提高。总之,金纳米粒子在生物化学中的应用是一个大有前途和值得引起重视的领域。

### 参考文献:

- [1] RAO C N R, KULKARNI G U, THOMAS P J, et al. Metal nanoparticle and their assemblies [J]. *Chem Soc Rev*, 2000, 29:27 - 35.
- [2] MAFUNE F, KOHNO J, TAKEDA Y, et al. Formation of gold nanoparticles by laser ablation in aqueous solution of surfactant [J]. *J Phys Chem B*, 2001, 105(22):5 114 - 5 120.
- [3] 胡瑞省, 刘善堂, 朱涛, 等. 金纳米粒子通过形成 Au - S 键的组装[J]. *物理化学学报*, 1999, 15(11):961 - 964.
- [4] DYKMAN L A, LYAKHOV A A, BOGATYTEV V A, et al. Synthesis of colloidal gold using high-molecular-weight reducing agents[J]. *Colloid J*, 1998, 60(6):700 - 704.
- [5] GARDEA-TORRESDEY L L, TIEMANN K J, GOMEZ G, et al. Gold nanoparticle obtained by bio-precipitation from gold (III) solutions[J]. *J Nanopart Res*, 1999, 1(3):397 - 404.
- [6] 朱梓华, 朱涛, 刘忠范. 大粒径单分散金纳米粒子的水相合成[J]. *物理化学学报*, 1999, 15(11):966 - 970.
- [7] CHIANG C L. Controlled growth of gold nanoparticles in Aerosol-OT/sorbitan monooleate/isooctane mixal reverse micelles[J]. *Colloid Interface Sci*, 2000, 230(1):60 - 66.
- [8] ESUMI K, KAMEO A, SUZUKI A, et al. Preparation of gold nanoparticles using 2 - vinylpyridine telomers possessing multi-hydrocarbon chains as stabilizer[J]. *Colloid Surf A*, 2001, 176(2 - 3):233 - 237.
- [9] LIN J, ZHOU W L, O'CONNOR C J, et al. Synthesis and self-organization of gold nanoparticles into superlattices from CTAB reverse micelles [M]. Singapore: World Scientific Publishing Co Pte Ltd, 1999. 405 - 410.
- [10] ESUMI K, HOSOYA T, SUZUKI A, et al. Preparation of Hydrophobically Modified Poly(amidoamine) Dendrimer-Encapsulated Gold Nanoparticles in Organic Solvents[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2000, 229(1):303 - 306.
- [11] SHI H, ZHANG L, CAI W. Preparation and optical absorption of gold nanoparticles within pores of mesoporous silica[J]. *Mater Res Bull*, 2000, 35(10):1 689 - 1 695.
- [12] GOMEZ S, PHILIPPOTK, COLLIERE V, et al. Gold nanoparticles from self-assembled gold (I) amine precursors [J].

- Chem Commun, 2000, 19: 1 945 - 1 946.
- [13] 裘式纶, 翟庆洲, 肖丰收, 等. 纳米材料研究进展 II [J]. 化学研究与应用, 1998, 10(4): 331 - 341.
- [14] HE L, MUSICK M D, NICEWARNER S R, et al. Colloidal Au-enhanced surface plasma resonance for ultrasensitive detection of DNA hybridization [J]. J Am Chem Soc, 2000, 122(38): 9 071 - 9 077.
- [15] JAMES J STORHOFF, ANNE A LAZARIDES, CHAD A MIRKIN, et al. What Controls the Optical Properties of DNA-Linked Gold Nanoparticle Assemblies? [J]. J Am Chem Soc, 2000, 122: 4 640 - 4 650.
- [16] COLLIER C P, VOSSMEYER T, HEATH J R. Nanocrystal superlattices [J]. Annu Rev Phys Chem, 1998, 49: 385.
- [17] CAO Y W, JIN R C, MIRKIN C A. DNA-Modified Core-Shell Ag/Au nanoparticles [J]. J Am Chem Soc, 2001, 123: 7 961 - 7 962.
- [18] BEOMSEOK K, STEVEN L T, ALEXANDER W, et al. Self-Organization of Large Gold Nanoparticle Arrays [J]. J Am Chem Soc, 2001, 123: 7 955 - 7 956.
- [19] 胡瑞省, 刘善堂, 朱涛, 等. 金纳米粒子通过 Au-S 键的组装 [J]. 物理化学学报, 1999, 15(11): 961 - 964.
- [20] 朱梓华, 朱涛, 王健, 等. 金纳米粒子组装体系粒子密度与表面增强拉曼散射 (SERS) 强度的关系 [J]. 物理化学学报, 2000, 16(2): 138 - 144.
- [21] 胡瑞省, 刘善堂, 朱梓华, 等. 金纳米粒子在平整硅基表面上的组装 [J]. 物理化学学报, 2000, 16(3): 202 - 206.
- [22] 刘善堂, 胡瑞省, 朱梓华, 等. 金纳米粒子组装结构中的表面重组现象 [J]. 物理化学学报, 2000, 16: 294 - 298.
- [23] 李启广, 郑激文, 刘忠范. 基于 AFM 纳米氧化技术的金纳米粒子定点组装 [J]. 高等学校化学学报, 2001, 22(7): 1 216 - 1 218.
- [24] 朱涛, 刘忠范. 金纳米粒子的二维组装与表面增强拉曼散射的研究 [J]. 光散射学报, 1997, 9(2-3): 311 - 313.
- [25] 符小艺, 刘忠范. 金纳米粒子在氨基表面上的组装——pH 值的关系 [J]. 物理化学学报, 1998, 14: 968 - 974.
- [26] HAN S V, LIN J Q, ZHOU F M, et al. Oligonucleotide-Capped Gold Nanoparticles for Improved Atomic Force Microscopic Imaging and Enhanced Selective in Polynucleotide Detection [J]. Biochem. Biophys Res Commun, 2000, 279: 265 - 269.
- [27] JOSEPH W, DANKE X, ABDEL-NASSER K, et al. Metal nanoparticle-based electrochemical stripping potentiometric detection of DNA hybridization [J]. Anal Chem, 2001, 73 (22): 5 576 - 5 581.
- [28] AUTHIER L, GROSSIORD C, BROSSIER D, et al. Gold nanoparticle-based quantitative electrochemical detection of amplified human cytomegalovirus DNA using disposable microband electrodes [J]. Anal Chem, 2001, 73(18): 4 450 - 4 456.
- [29] 张波, 张占军, 王斌, 等. 硅基底金纳米粒子微阵列电极的制备及其电化学性质的研究 [J]. 化学学报, 2001, 59(11): 1 932 - 1 936.
- [30] 赵红秋, 林琳, 唐季安, 等. 利用纳米金颗粒增强 DNA 探针在传感器上的固定程度和识别能力 [J]. 科学通报, 2001, 46(4): 292 - 295.
- [31] 莫志宏, 吴中福, 靳平, 等. 压电谐振阵列芯片及其制备方法 [P]. 中国专利: 01107143. 5. 2001 - 09 - 26.
- [32] 吴永强. 压电传感生物芯片检测研究 [D]. 重庆: 重庆大学化学化工学院, 2000.

## Gold Nanoparticles Preparation and Application in DNA Detection

TAN Bi-sheng<sup>1</sup>, CAO Xiao-hong<sup>1</sup>, MO Zhi-hong<sup>1,2</sup>

(1. College of Chemistry & Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China;

2. College of Biological Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

**Abstract:** Several conventional methods for preparing gold nanoparticles and their features are reviewed, which are separated into physical methods. The physical methods include vacuum evaporation, soft landing and laser ablation, and chemical methods the chemical ones have colloidal methods, crystal species generating methods, reverse micellar methods, phase transmission and model methods, etc. Gold nanoparticles with different size and shape can be produced by different methods. Peculiar physical and chemical properties of gold nanoparticles make them have wide applications in fields of chemistry, biology and medicine, especially in DNA detection. There are optical, electrochemical and piezoelectric methods for detection of DNA. The sensitivity and detection range of these methods can be significantly improved with the using of gold nanoparticles.

**Key words:** gold nanoparticles; DNA detection; piezoelectric detection

(责任编辑 张 萃)