

三种不同功能化纳米金的制备及其稳定性比较

于菲菲¹, 王新霞², 邹豪¹, 张国庆², 钟延强^{1*}

1. 第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433

2. 第二军医大学东方肝胆外科医院药剂科, 上海 200438

[摘要] **目的** 制备3种不同功能化的纳米金, 并对其粒径、zeta电位、形态及稳定性进行评价。**方法** 采用化学还原法分别合成以聚乙烯吡咯烷酮(PVP)作为保护剂的纳米金(PVP-AuNPs)、脂质体修饰的纳米金(DODAB-AuNPs)、半胱胺修饰的纳米金(CA-AuNPs); 采用动态光散射测定3种功能化纳米金的粒径及zeta电位; 通过透射电镜观察纳米金的形态; 采用紫外吸收法考察3种功能化纳米金在不同离子强度(加入同体积浓度分别为0.01、0.1、0.5、1 mol/L的NaCl, pH 7.2)和不同pH(1.0~14.0)下的稳定性。**结果** PVP-AuNPs、DODAB-AuNPs、CA-AuNPs的粒径分别为(15.0±3.1)、(22.7±6.1)、(18.0±4.6) nm, 均为20 nm左右; zeta电位分别为(-19.7±4.1)、(62.8±4.3)、(33.3±7.7) mV; 紫外吸收法证明PVP-AuNPs及DODAB-AuNPs在高离子强度溶液及较广的pH环境下均有良好的稳定性, 而CA-AuNPs对离子强度和pH环境的改变比较敏感, 当加入的NaCl浓度为0.01 mol/L或pH值在4.5~6.5范围时能够维持理想的分散状态, 反之, 粒子间发生聚集。**结论** 3种功能化纳米金粒子具有纳米级球形结构和相对较高的稳定性, 不同修饰后具有不同表面电位, 可为药物传递载体的设计提供参考。

[关键词] 金; 纳米粒子; 修饰; 药物稳定性; 药物载体

[中图分类号] R 943.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)11-1214-06

Synthesis of three kinds of surface-modified gold nanoparticles and comparison of their stability

YU Fei-fei¹, WANG Xin-xia², ZOU Hao¹, ZHANG Guo-qing², ZHONG Yan-qiang^{1*}

1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Pharmacy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] **Objective** To synthesize three kinds of surface-modified gold nanoparticles and to compare their size distribution, zeta potential, surface morphology, and stability. **Methods** Poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) stabilized gold nanoparticles (PVP-AuNPs), didodecyldimethylammonium bromide (DODAB, a cationic lipid) coated gold nanoparticles (DODAB-AuNPs), and cysteamine modified gold nanoparticles (CA-AuNPs) were successfully synthesized by chemical reduction method. The size distribution, zeta potential, and surface morphology of the three kinds of gold nanoparticles were characterized by dynamic light scattering (DLS) and transmission electron microscopy (TEM); and the stability of them was evaluated in various concentrations of sodium ions (0.01, 0.1, 0.5 and 1 mol/L NaCl; pH=7.2) and at different pH values (1.0-14.0) by UV-Vis absorption spectra. **Results** The mean diameters of PVP-AuNPs, DODAB-AuNPs, and CA-AuNPs were (15.0±3.1) nm, (22.7±6.1) nm, and (18.0±4.6) nm, respectively; and their zeta potentials were (-19.7±4.1), (62.8±4.3), and (33.3±7.7) mV, respectively. It was also found that PVP-AuNPs and DODAB-AuNPs were very stable in NaCl solution and different pH environments. However, CA-AuNPs solution was sensitive to concentration of sodium ions and pH value changes and it could maintain stable only when the concentration of NaCl was 0.01 mol/L or the pH value was within 4.5-6.5; otherwise there would be aggregation. **Conclusion** The three kinds of gold nanoparticles have a nano spherical shape and good stability, with different surface potentials when modified with different ligands; these findings provide reference for design of drug delivery carriers.

[Key words] gold; nanoparticles; modification; drug stability; drug carriers

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(11):1214-1219]

[收稿日期] 2013-04-16

[接受日期] 2013-07-12

[作者简介] 于菲菲, 硕士生. E-mail: aifeisolo@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871285, E-mail: yqzhong@smmu.edu.cn

纳米材料因其体积效应、量子效应等特性日益受到人们的关注,在生物、化学、免疫学等领域均有广泛的应用前景。纳米载体(nanocarriers)的出现为药物的靶向特异性传递提供了一种新颖的平台^[1]。纳米粒作为药物载体成为当前生物化学的研究热点^[2]。纳米金(gold nanoparticles, GNPs)作为一种“绿色”的载体,可以运用于药物以及基因递送^[3-6]。纳米金粒子具有独特的属性:(1)可以在其表面构建复合单层膜,能被肿瘤细胞特异识别,具有高细胞穿透能力;(2)表面修饰的单层膜使其能够在生理学环境下稳定存在;(3)细胞毒性低;(4)为纳米级载体,粒径可控,构造出的单层膜表面生物相容性好,比表面积(surface-to-volume ratio)高。可以利用其所带电荷以及疏水等表面性能作为载体系统稳定的核心。

纳米金可通过弱的非共价键作用与生物大分子结合^[7],也可以通过化学键与生物大分子偶联^[8],并且在发生相互作用的同时,不会影响生物大分子的活性。由于易于合成、方便进行表面功能基团修饰和良好的生物相容性等优势,纳米金成为一种非常有前景的小分子化学药物或生物大分子(蛋白、DNA、siRNA)药物的输送载体^[9]。然而纳米金在药物或者基因载体的应用中,存在着稳定性受环境影响严重的问题,例如在电解质溶液及不同 pH 条件下易发生不可逆聚集,从而影响后续使用。本研究合成了 3 种具有代表意义的不同功能修饰纳米级别尺寸纳米金^[10],通过一定修饰使其具有不同表面电性及稳定性,通过紫外吸收法、动态光散射、透射电镜等表征其紫外吸收特征、粒径、表面电位以及形态结构,并且比较了 3 种纳米金在不同离子强度以及不同 pH 条件下的稳定性。

1 材料和方法

1.1 材料及仪器 四水合氯金酸($\text{HAuCl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、柠檬酸三钠($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $M_r = 294.10$)、氯化钠(NaCl)和硼氢化钠(NaBH_4)购于上海国药化学试剂有限公司;HEPES 缓冲溶液购于北京 Solarbio 科技有限公司;二甲基十八烷基溴化铵($\text{C}_{38}\text{H}_{80}\text{N} \cdot \text{Br}$, DODAB)购于美国 Sigma 公司;2-氨基乙硫醇盐酸盐购于上海沃凯生物技术有限公司。Zeta sizer Nano ZS 激光粒度分析仪(英国 Malvern 公司);HITACHI-7000 型透射电镜(日本 HiTaChi 公司);NANO pure

DIamond TM 超纯水机(美国 Barnstead 公司);FA 1004 万分之一天平(上海天平仪器厂);85-2 恒温磁力搅拌器(中国国华电器有限公司);0.22 μm 针式过滤器(美国 Millipore 公司);Multimode nanoscope IV 原子力显微镜(美国 Bruker-veeco 公司);PH510 pH 计(美国 Euttech 公司);SK3300LH 超声仪。

1.2 以 PVP 作为保护剂的纳米金(PVP-AuNPs)的制备 取 400 μL 的 HAuCl_4 (用去离子水配制成质量分数为 1% 的 HAuCl_4 溶液)加入 30 mL 超纯水备用为溶液 A。精密称取 5.0 mg 的 PVP 溶解于 5 mL 水中为溶液 B。称取 9.0 mg 的 $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶解于 1.5 mL 水中为溶液 C。将溶液 C 置于 50 mL 清洁的烧杯中,再向其中加入 B 溶液,二者通过磁力搅拌器搅拌混合 5 min 后,再向其中逐滴加入溶液 C,剧烈搅拌 10 min 后调整搅拌速度后继续反应 24 h 即得 PVP-AuNPs 溶液,整个实验操作均在室温下进行。

1.3 脂质体修饰纳米金(DODAB-AuNPs)的制备^[11] 精密称取 20.0 mg 的 DODAB,溶解于 200 mL 的去离子水中,50°C 水浴超声直至溶液澄清,制得浓度为 1.58 mmol/L 的 DODAB 溶液。将制备好的 DODAB 溶液与 HAuCl_4 水溶液(625 μL , 0.097 mol/L)混合后剧烈搅拌 10 min;再将新鲜配制的 NaBH_4 水溶液(670 μL , 0.4 mol/L)逐渐滴加于上述混合溶液中,继续搅拌 2 min 后即得 DODAB-AuNPs。

1.4 半胱胺修饰纳米金(CA-AuNPs)的制备^[12] 精密量取 2.3 mL 的 1% HAuCl_4 溶液,加去离子水稀释至终体积为 40.0 mL,精密称取 2-氨基乙硫醇盐酸盐 9.6 mg 溶解于 400 μL 去离子水中,加入上述 HAuCl_4 溶液中。温和搅拌 20 min 后,再将 1 mL 新鲜配制的 NaBH_4 (1 mmol/L)逐滴加入,剧烈搅拌 10 min 后调整磁力搅拌器转速,继续温和搅拌 12 h,实验全程需注意避光。最后将 CA-AuNPs 溶液转移至已活化好的透析袋(cut-off = 10 000)中,再于去离子水中透析 24 h,即得 CA-AuNPs。

1.5 纳米金的表征 采用动态光散射粒径分析仪测定 3 种纳米金的水化粒径及 zeta 电位。通过测定纳米金的粒子粒径分布,可有效衡量纳米金的质量。Zeta 电位的数值能够指示出纳米金溶液的稳定性,一般纳米粒具有较高绝对值的正或负 zeta 电位,则彼此之间的排斥力可以使其稳定地存在于溶液中。

利用透射电镜观察纳米金的形态,将适量3种功能化纳米金溶液滴到已载有碳膜的铜网上,室温下干燥30 min后即得透射电镜样品。采用紫外可见分光光度法扫描(波长范围300~800 nm)测定样品的最大吸收峰。

1.6 纳米金在不同离子强度下的稳定性 向纳米金溶胶中快速加入等体积不同浓度的NaCl缓冲溶液(称取一定量的NaCl用0.5 mol/L的HEPES缓冲溶液溶解,使NaCl的摩尔浓度分别为0.01、0.1、0.5、1 mol/L, pH=7.2),考察引入大量电解质对纳米金溶胶稳定性的影响。利用紫外可见分光光度法对其进行扫描(波长范围300~800 nm)。

1.7 纳米金在不同pH环境下的稳定性 通过HCl和NaOH溶液调节AuNPs溶液pH值(1.0~14.0)后,用紫外吸收光谱仪测定溶液的最大吸收波长(λ_{\max}),以最大吸收波长的变化来评价纳米金溶液的稳定性。

2 结果

2.1 3种功能化纳米金的性状表征及比较

2.1.1 PVP-AuNPs的粒径、表面电位及形态 PVP-AuNPs溶液为酒红色(图1A),粒径为(15.0±3.1) nm(图1B),粒子表面zeta电位为(-19.7±4.1) mV(图1C)。透射电镜观察到纳米粒为球形,粒径均一(图1D)。采用紫外可见分光光度法对纳米金溶液进行300~800 nm波长扫描,PVP-AuNPs溶液在523 nm处出现最大吸收峰(图1E),其主要是由于纳米金表面等离子体共振吸收引起,预示纳米金粒径为20 nm左右。光吸收性是表征胶体金的重要方法,在可见光范围内有单一吸收峰,随金纳米粒粒径大小的变化,光吸收峰的波长(λ_{\max})在510~550 nm范围内出现相应的移动。

2.1.2 DODAB-AuNPs的粒径、表面电位及形态 反应过程中,溶液颜色会从淡黄色转为酒红色(图2A)。动态光散射所测得的水化粒径结果显示,粒子粒径较大,为(67.2±12.1) nm(图2B),并且粒子具有很强的正电性,zeta电位为(62.8±4.3) mV(图2C)。透射电镜(图2D)下观察发现,DODAB-AuNPs的平均粒径为(22.7±6.1) nm。实验中发现除了脂质双分子层包被的纳米金,还有一部分金纳米粒被吸附到脂质纳米粒的表面,粒子间的粘连

以及制备过程中过量DODAB的加入,导致动态光散射粒径分析仪测定的粒径较大。纳米金溶液紫外最大吸收在520 nm处(图2E)。

2.1.3 CA-AuNPs的粒径、电位及形态 CA-AuNPs是在2-氨基乙硫醇盐酸盐的存在下,通过NaBH₄化学还原母体金阴离子而制备。在反应过程中,溶液经历由淡褐色到酒红色的变化过程(图3A)。用化学法制得的溶胶通常含有较多的电解质,虽然适量电解质可以作为溶胶的稳定剂,但过多的电解质会降低溶胶的稳定性。因此常常采用透析法制得稳定的溶胶。经过透析操作后,通过动态光散射分析可以得到所形成的CA-AuNPs粒子粒径为(18.0±4.6) nm(图3B),zeta电位为(33.3±7.7) mV(图3C)。通过透射电镜观察到,CA-AuNPs粒子呈球形,表面光滑圆整,粒径均一,无粘连现象(图3D)。CA-AuNPs溶液在515 nm处有最大吸收(图3E),同时也证明纳米金粒径大小为20 nm左右^[13]。

2.2 电解质对3种功能化纳米金稳定性的影响 当加入一系列浓度的NaCl缓冲液后,从紫外可见光扫描结果中可以看到,以水溶性大分子PVP作为保护剂合成的PVP-AuNPs溶液与DODAB-AuNPs溶液溶胶体系仍然非常稳定,未出现最大吸收峰红移(图4A、4B);向CA-AuNPs溶液中加入与原CA-AuNPs溶液相同体积的0.01 mol/L的NaCl缓冲溶液后,其紫外扫描光谱基本不发生改变,证明该体系中存在极少量的电解质时不会对体系稳定性造成影响,而当加入≥0.1 mol/L的NaCl溶液时,吸收带发生红移,证明聚集沉降现象出现,体系变得不再稳定(图4C)。

2.3 pH对3种功能化纳米金稳定性的影响 由图5可见,通过测定PVP-AuNPs溶液在pH为1.0~11.0时的最大紫外吸收波长可以看到,金溶胶体系的稳定性没有明显改变,当pH≥11.0时,PVP-AuNPs溶液可能会发生轻微聚集现象。同时,DODAB-AuNPs对pH的改变也不敏感,证明以PVP为保护剂和DODAB修饰的AuNPs胶体溶液均非常稳定。对于半胱胺修饰的CA-AuNPs纳米金溶液,当其pH值在4.5~6.5之间时,紫外最大吸收在520 nm处,CA-AuNPs溶液能够维持稳定,但是当体系pH超出4.5~6.5的范围时,CA-AuNPs溶液的紫外最大吸收峰发生明显红移,纳米粒子发生聚集,打破了体系原先的稳定状态。

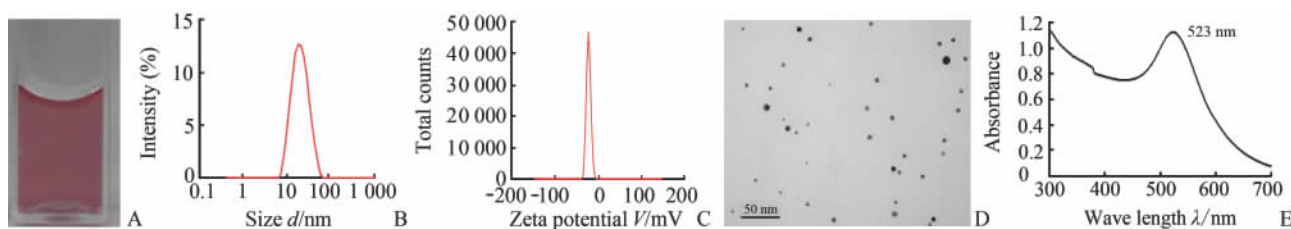


图 1 PVP-AuNPs 的性状表征

Fig 1 Characterization of PVP-AuNPs

PVP-AuNPs; Poly (vinyl pyrrolidone) stabilized gold nanoparticles. A: The color of PVP-AuNPs solution; B,C: Size and zeta potential distributions of PVP-AuNPs were determined by dynamic light-scattering scanning; D: Morphology of PVP-AuNPs was observed by transmission electron microscopy; E: UV-vis absorbance spectrum of PVP-AuNPs

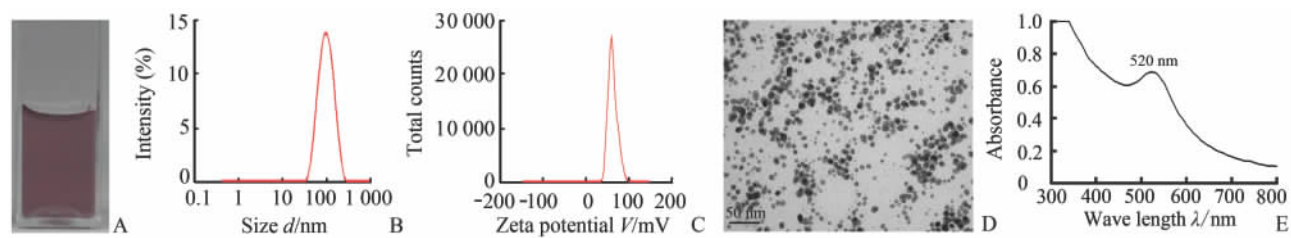


图 2 DODAB-AuNPs 的性状表征

Fig 2 Characterization of DODAB-AuNPs

DODAB-AuNPs; Didodecyldimethylammonium bromide coated gold nanoparticles. A: The color of DODAB-AuNPs solution; B,C: Size and zeta potential distributions of DODAB-AuNPs were determined by dynamic light-scattering scanning; D: Transmission electron microscope image of DODAB-AuNPs; E: UV-vis absorbance spectrum of DODAB-AuNPs

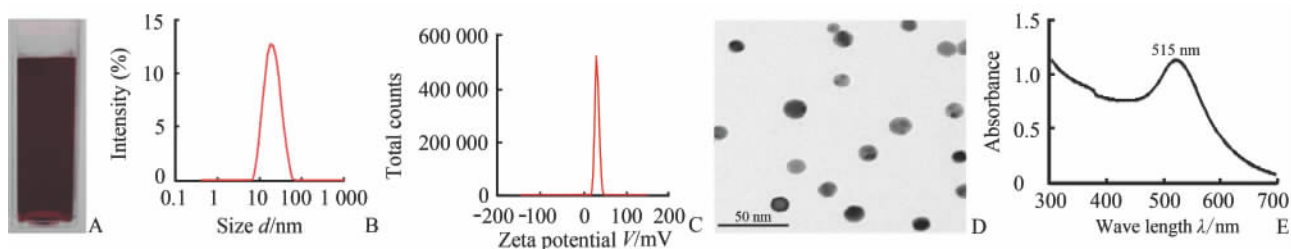


图 3 CA-AuNPs 的性状表征

Fig 3 Characterization of CA-AuNPs

CA-AuNPs; Cysteamine modified gold nanoparticles. A: The color of CA-AuNPs solution; B,C: Size and zeta potential distributions of CA-AuNPs were determined by light-scattering scanning; D: Transmission electron microscope image of CA-AuNPs; E: UV-vis absorbance spectrum of CA-AuNPs solution

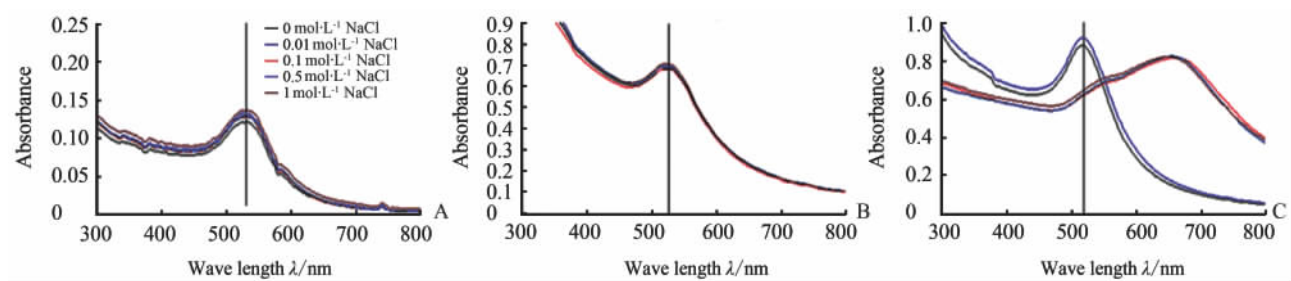


图 4 加入同体积不同浓度 NaCl 缓冲液后 PVP-AuNPs(A)、DODAB-AuNPs(B)、CA-AuNPs(C) 的紫外可见吸收光谱图 (300~800 nm)

Fig 4 UV-vis absorption spectra (300~800 nm) of PVP-AuNPs(A), DODAB-AuNPs(B), and CA-AuNPs(C) in various concentrations of NaCl solution

PVP-AuNPs; Poly (vinyl pyrrolidone) stabilized gold nanoparticles; DODAB-AuNPs; Didodecyldimethylammonium bromide coated gold nanoparticles; CA-AuNPs; Cysteamine modified gold nanoparticles

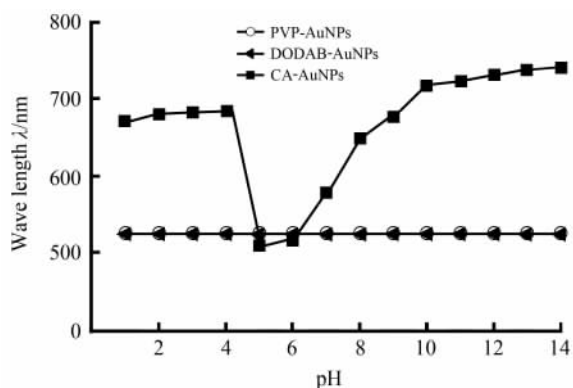


图 5 PVP-AuNPs、DODAB-AuNPs、CA-AuNPs 在不同 pH(1.0~14.0) 下的最大紫外吸收波长

Fig 5 The maximum absorption wave length(λ_{max}) of PVP-AuNPs, DODAB-AuNPs and CA-AuNPs at different pH (1.0-14.0) environments

PVP-AuNPs: Poly (vinyl pyrrolidone) stabilized gold nanoparticles; DODAB-AuNPs: Didodecyltrimethylammonium bromide coated gold nanoparticles; CA-AuNPs: Cysteamine modified gold nanoparticles

3 讨论

纳米金具有易于合成、纳米尺度、高比表面积、易于进行表面功能化修饰以及生物相容性好等优点。纳米金作为一种有效的药物输送系统^[14],需要对其粒子与细胞间的相互作用能力进行研究。电性电位^[15]、尺寸、不同表面功能化^[16]等均会对纳米金进入细胞后的摄取方式和处理路径产生影响。例如,脂质体纳米粒作为给药载体能将脂质体与纳米粒的优点结合起来,具有高药物负载量,可调节的持续释放行为和良好的血清稳定性的特点,可靶向于多种细胞和组织。

本研究所制备出的 3 种不同的纳米金在同一浓度下呈现出不同的颜色(图 1A、2A、3A),这是由于纳米量级的金颗粒表现出独特的光学和电学性质。由于纳米粒尺寸小,电子能级发生分裂。能级之间的间距与粒径大小有关。当能级的间距不同时,具有不同的等离子共振吸收带,当电子从低能级向高能级跃迁时需要吸收特定波长的光,导致溶液呈现不同的颜色。纳米金颗粒的粒径越大,吸收谱线越靠近红端。我们制备的 3 种不同表面修饰的纳米金颗粒粒径均为 20 nm 左右,通过动态光散射法测得

以 PVP 为保护剂、柠檬酸钠为还原剂所制备出的 PVP-AuNPs 纳米金颗粒表面 zeta 电位为负值,以脂质材料修饰的 DODAB-AuNPs 和半胱胺修饰的 CA-AuNPs 粒子表面为正电性。透射电镜下观察到 PVP-AuNPs 和 CA-AuNPs 两种纳米金形态均为球形,粒径分布均一,且分散性好。而 DODAB-AuNPs 纳米金呈现出两种不同的存在形式,一种是单个的纳米金外层包被上 DODAB 脂质层,均匀地分散存在;另一种是多个纳米金被吸附在单个的脂质体上。

正常情况下,纳米金颗粒表面带有负电荷,粒子之间的静电斥力超过粒子间的范德华力,因此,粒子之间保持一定的间距,溶液保持稳定状态。如果在纳米金溶液中快速加入大量的带异种电荷离子中和金粒子表面的电性,或改变环境的 pH 值,易导致纳米金粒子间的紧密堆积,进而造成不可逆沉积,使其表面等离子共振吸收带发生红移。我们在体系中加入大量的电解质以及改变环境 pH 值后,PVP-AuNPs 和 DODAB-AuNPs 纳米金溶液的稳定性基本不受影响。说明 PVP 及 DODAB 修饰后能够促进纳米金颗粒的分散,有效阻止纳米金颗粒的聚集。而高离子浓度和 pH 的改变会对 CA-AuNPs 溶胶体系的稳定造成影响,前者与大量异种电荷的加入中和金粒子表面电荷、使相邻带电粒子间距缩小有关;后者可能是由于半胱氨酸成功包被于金纳米粒的表面,当 pH 在 4.5~6.5 的范围内时纳米金溶液表现出相对稳定,此时接近半胱氨酸的等电点($pI=5.07$),超过这个范围时不同纳米粒子表面半胱氨酸的电荷发生不同程度的反转,从而发生聚集,紫外吸收光谱发生红移,之后又处于一个相对稳定的状态,不再随溶液 pH 值的改变而改变,溶液颜色为紫色。本研究合成制备的 3 种粒径 20 nm 左右不同修饰的功能纳米金溶胶及其粒径、粒子形态及在不同离子强度和 pH 环境下的稳定性进行考察的数据,对今后纳米金在药物输送系统中的应用具有参考意义及借鉴价值。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5: 161-171.
- [2] Nam J, Won N, Bang J. Surface engineering of inorganic nanoparticles for imaging and therapy[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 5: 622-648.
- [3] Connor E E, Mwamuka J, Gole A, Murphy C J, Wyatt M D. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity[J]. Small, 2005, 1: 325-327.
- [4] Ghosh P, Han G, De M, Kim C K, Rotello V M. Gold nanoparticles in delivery applications[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60: 1307-1315.
- [5] Pissuwan D, Niidome T, Cortie M B. The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems[J]. J Contr Rel, 2011, 149: 65-71.
- [6] Zhao E Y, Zhao Z X, Wang J C. Surface engineering of gold nanoparticles for *in vitro* siRNA delivery [J]. Nanoscale, 2012, 4: 5102-5109.
- [7] Park C, Lee K, Kim C. Photoresponsive cyclodextrin-covered nanocontainers and their sol-gel transition-induced by molecular recognition[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2009, 48: 1275-1278.
- [8] Han G, You C C, Kim B J, Turingan R S, Forbes N S, Martin C T, et al. Light-regulated release of DNA and its delivery to nuclei by means of photolabile gold nanoparticles[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2006, 45: 3165-3169.
- [9] Duncan B, Kim C, Rotello V M. Gold nanoparticle platforms as drug and biomacromolecule delivery systems [J]. J Contr Rel, 2010, 148: 122-127.
- [10] Pooja M T, Komal V, Vida A D. Functionalized gold nanoparticles and their biomedical applications [J]. Nanomaterials, 2011, 1: 31-63.
- [11] Li P, Li D, Zhang L, Li G, Wang E. Cationic lipid bilayer coated gold nanoparticles-mediated transfection of mammalian cells[J]. Biomaterials, 2008, 29: 3617-3624.
- [12] Lee S H, Bae K H, Kim S H, Lee K R, Park T G. Amine-functionalized gold nanoparticles as non-cytotoxic and efficient intracellular siRNA delivery carriers [J]. Int J Pharmaceut, 2008, 364: 94-101.
- [13] Jiang X C, Brioude A, Pileni M P. Gold nanorods: limitations on their synthesis and optical properties [J]. Colloid Surface A, 2006, 277: 201-206.
- [14] Allen T M, Cullis P R. Drug delivery systems: entering the mainstream[J]. Science, 2004, 303: 1818-1822.
- [15] Cho E C, Xie J, Wurm P A, Xia Y. Understanding the role of surface charges in cellular adsorption versus internalization by selectively removing gold nanoparticles on the cell surface with a I₂/KI etchant[J]. Nano Lett, 2009, 9: 1080-1084.
- [16] Ferrari M. Nanogeometry: beyond drug delivery [J]. Nat Nanotechnol, 2008, 3: 131-132.

[本文编辑] 尹 茶