

“十三五”国家重点出版物出版规划项目

光电子科学与技术前沿丛书

纳米等离子激元材料 及其生物医学应用

汪联辉 宋春元 张磊 朱丹 著



科学出版社

“十三五”国家重点出版物出版规划项目

光电子科学与技术前沿丛书

纳米等离子激元材料及其 生物医学应用

汪联辉 宋春元 张磊 朱丹 著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是关于纳米等离子激元材料及其生物医学应用的专著。全书较为详细地介绍了纳米等离子激元概念及原理、常见的纳米等离子激元材料以及等离子激元材料界面功能化与组装技术等,着重介绍了近年来基于纳米等离子激元材料发展而来的一些新型生物检测与成像技术,特别是等离子激元 SPR 技术、SERS 技术、等离子激元增强/猝灭荧光技术等,阐述了纳米等离子激元材料在疾病诊疗中的最新研究进展及今后的发展趋势。

本书可作为高等院校物理、材料科学与工程、化学、电子科学与技术、生物医学工程等专业的高年级本科生和研究生的选修课教材,也可供从事这一领域研究的科研和工程技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

纳米等离子激元材料及生物医学应用 / 汪联辉等著. —
北京: 科学出版社, 2017. 3
(光电子科学与技术前沿丛书)
“十三五”国家重点出版物出版规划项目
ISBN 978-7-03-050675-7

I. ①纳… II. ①汪… III. ①纳米材料—生物材料
IV. ①TB383②R318.08

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 276882 号

责任编辑: 郭建宇
责任印制: 谭宏宇 / 封面设计: 殷 靓

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版

上海叶大印务发展有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 3 月第 一 版 开本: B5(720×1000)

2017 年 3 月第一次印刷 印张: 15 1/4 插页: 4

字数: 287 000

定价: 96.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

光电子科学与技术前沿丛书

专家委员会

主任委员 褚君浩

副主任委员 黄 维 李树深

委 员(按姓氏汉语拼音排序)

龚旗煌 郝 跃 胡志高 黄志明
李儒新 罗 毅 杨德仁 张 荣
朱自强

咨询委员会

主任委员 姚建年

副主任委员 高瑞平

委 员(按姓氏汉语拼音排序)

何 杰 潘 庆 秦玉文 张守著

Preface | 丛书序

“光电子科学与技术前沿”丛书主要围绕近年来光电子科学与技术发展的前沿领域,阐述国内外学者以及作者本人在该前沿领域的理论和实验方面的研究进展。经过几十年的发展,中国光电子科学与技术水平有了很大程度提高,光电子材料、光电子器件和各种应用已发展到一定高度,逐步在若干方面赶上世界水平,并在一些领域走在前头。当前,光电子科学与技术方面研究工作科学规律的发现和学科体系的建设,已经具备系列著书立说的条件。这套丛书的出版将推动光电子科学与技术研究的深入,促进学科理论体系的建设,激发科学发现、技术发明向现实生产力转化。

光电子科学与技术是研究光与物质相互作用的科学,是光学光子学和电子科学的交叉学科,涉及经典光学、电磁波理论、光量子理论,和材料学科、物理学科、化学学科,以及微纳技术、工程技术等,对于科学技术的整体发展和信息技术与物质科学技术的深度融合发展都具有重要意义。光电子科学与技术本质上是描述物质运动形态转换规律的科学,从光电转换的经典描述到量子理论,从宏观光电转换材料到微纳结构材料,人们对光电激发动力学认识越来越深入。随着人们对光电转换规律的发现和应用日益进入自由王国,发明了多种功能先进的光电转换器件以及智能化光电功能系统,开辟了光电功能技术广泛应用的前景。

本丛书将结合当代光电子科学与技术的前沿领域,诸如太阳电池、红外光电子、LED光电子、硅基光电子、激光晶体光电子、半导体低维结构光电子、氧化物薄

膜光电子、铁电和多铁材料光器件、纳米光电子、太赫兹光效应、超快光学、自旋光电子、有机光电子、光电子新技术和新方法、飞秒激光微纳加工、新型光电子材料、光纤光电子等领域,阐述基本理论、方法、规律和发现及其应用。丛书有清晰的基本理论体系的线条,有深入的前沿研究成果的描述,特别是包括了作者团队以及国内国际同行的科研成果,并且与高新技术结合紧密。本丛书将在光电子科学与技术诸多领域建立光电转换过程的理论体系和研究方法框架,提供光电转换的基本理论和技术应用知识,使读者能够通过认识和理解光电转换过程的规律,从而了解光电转换材料器件和应用,同时通过理论知识和研究方法的掌握,提高探索新规律、发明新器件、开拓应用新领域的能力。

我和丛书专家委员会的所有委员们共同期待这套丛书能在涉及光电子科学与技术知识的深度和广度上达到一个新的高度。让我们共同努力,为广大读者提供一套高质量、高水平的光电子科学与技术前沿系列著作,作为对中国光电子科学与技术事业发展的贡献。



2015年8月

Preface | 序 言

20 世纪 90 年代初兴起的纳米技术在最近二十多年里得到了迅猛发展,对传统的物理学、化学、材料、电子科学、生物医学等产生了深远影响,也促进了各学科广泛而深层次的交叉融合。纳米等离子激元是传统的表面等离子激元与纳米材料的结合,在纳米尺度研究表面等离子激元及其特性为该学科赋予了新的生命,极大地拓宽了应用前景,如在生物医学应用领域取得一系列重大研究成果。

纳米材料与技术已引起世界各国科技界及产业界的广泛关注,我国政府和科技教育界也高度重视纳米技术研究。2005 年国务院发布《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020)》,纳米技术被列为四项重大科学研究计划之一。2012 年 5 月科技部印发《纳米研究国家重大科学研究计划“十二五”专项规划》,将纳米生物与纳米医学设立为主要任务之一,重在发展基于纳米技术的疾病诊断技术、组织器官修复、纳米载药与低毒高效治疗技术等。2016 年 2 月科技部关于发布国家重点研发计划纳米科技等重点专项申报指南,再次将“纳米科技”设立为重点专项。由此可见,纳米技术及其生物医学应用已经作为国家重大战略需求进行了布局。

表面等离子激元共振是金属纳米结构非常独特的光学特性,当前等离子激元纳米结构体系的研究已成为国际上迅猛发展的热点研究领域之一。将表面等离子激元纳米材料应用于生物医学,利用纳米材料独特的光子学特性,在生物学领域开展分子水平的机理研究,监测分子结构与功能,在医学领域研究生物组织结构与功能,实现对生物体非入侵式的宏观与微观尺度分子水平的疾病探测、诊断和治疗,

是纳米技术在生物医学领域中典型且非常重要的应用,对于发展超灵敏、可靠的分析检测技术,以及开发面向重大疾病的高效、低(无)毒副作用的诊疗技术,揭示生物分子功能与机理,实现疾病的早期诊断与精准治疗,促进人类的生命健康具有重大的现实意义和应用价值。

在此形势下,汪联辉教授组织相关领域的青年研究骨干,就“纳米等离子激元材料及其生物医学应用”这一主题进行了全面系统的调研和归纳,并融入了他们在纳米生物领域多年的研究积累,特别是近年来参加“十二五”国家重大科学研究计划“纳米研究”专项项目的学术成果以及对未来发展的思考,撰写了《纳米等离子激元材料及其生物医学应用》一书。该书的出版对关注于本领域科研和应用发展的科技人员有很大的帮助,是相关领域工作人员重要的参考书,也可作为高等院校研究生以及高年级本科生的教材。

无疑,该书的出版将会为我国纳米材料尤其是纳米等离子激元材料及其在生物医学应用发展做出重要贡献,对推动这一领域的可持续发展和人才培养起到积极作用。



2016 年 12 月

Foreword | 前言

表面等离子激元(Surface Plasmon, SP)是金属表面区域存在的一种外界光场与金属中自由电子相互作用的电磁模。这种相互作用引起自由电子的集体振荡,构成了具有独特性质的表面等离子激元。随着纳米技术的发展和成熟,纳米金属晶体所表现出的独特而迷人的等离子激元特性,即局域的表面等离子激元(LSP),受到了人们极大的关注并迅速成为研究的热点,已成为一个涉及物理、化学、生物等多学科的前沿交叉研究领域。近年来,纳米等离子激元材料在生物医学方面的应用研究是纳米等离子激元相关研究中的一个重要研究领域,也是发展最为迅猛的领域之一,已开展的广泛应用研究取得了一系列重大突破。

尽管表面等离子激元这一概念早在1960年就由E. A. Sten和R. A. Farrel首次提出,并在随后掀起了研究热潮,但是系统地研究纳米金属晶体的表面等离子激元特性及其在生物医学领域的应用研究所经历的时间较短,迄今,国内外还鲜有对纳米等离子激元材料在生物医学中的应用进行较为全面论述的专著。鉴于当前纳米等离子激元材料制备、性能及其在生物医学应用研究领域突飞猛进的发展,以及国内有越来越多的课题组加入了该研究领域,为了能使国内相关专业的科研工作者、研究生以及感兴趣的读者更加深入地了解该领域,进一步拓宽研究思路,作者结合自己多年来的研究基础,撰写了这本关于等离子激元材料及其在生物医学领域应用的书籍,力图全面系统,希望可以为入门者提供系统的介绍,又可以为专

业人士提供思考和讨论。

本书主要介绍了以金属纳米材料为代表的表面等离子激元纳米材料及其生物医学应用,共分为7个章节,第1章介绍了表面等离子激元相关的理论知识;第2章介绍了纳米等离子激元材料及其表面等离子激元特性;第3章介绍了纳米等离子激元界面功能化与组装技术;第4章介绍了等离子激元 SPR 技术在生物诊疗中的应用;第5章介绍了纳米等离子激元 SERS 技术与生物应用;第6章介绍了纳米等离子激元相关的荧光猝灭/增强效应及其应用;第7章介绍了纳米等离子激元材料在纳米药物制备及应用方面的研究进展。本书由工作在本领域科研一线的青年学者宋春元(第5、7章)、张磊(第1、2、4章)和朱丹(第3、6章)等撰写完成;全书由汪联辉负责统筹和统一定稿。

鉴于作者自身知识和专业水平有限,书中难免存在疏漏和谬误之处,衷心期待读者们给予批评指正。

汪联辉

2016年初夏

于南京仙林大学城

Contents | 目 录

丛书序

序言

前言

第 1 章 概述	001
1.1 表面等离子体共振的产生	001
1.1.1 SPR 简史	001
1.1.2 金属内部的等离子体振动	003
1.1.3 金属表面的等离子体振动	004
1.1.4 产生表面等离子体共振的方法	004
1.2 表面等离子体共振原理	007
1.2.1 Mie 散射	007
1.2.2 椭球体散射	009
1.2.3 等离子激元结构	013
1.2.4 等离子激元界面功能化	024
参考文献	027
第 2 章 纳米等离子激元材料	033
2.1 零维材料	034

2.1.1	金纳米颗粒	034
2.1.2	银纳米颗粒	040
2.2	1 维材料	044
2.3	2 维材料	046
2.3.1	光诱导化学还原法	046
2.3.2	快速还原沉淀法	047
2.4	3 维材料	048
2.4.1	金纳米笼	048
2.4.2	金纳米星	050
2.5	复合材料	050
	参考文献	051
第 3 章	纳米等离子激元材料界面功能化与组装技术	061
3.1	纳米等离子激元材料界面功能化的作用及意义	061
3.2	纳米等离子激元材料界面功能化的常用功能性分子	063
3.2.1	脱氧核糖核酸(DNA)	063
3.2.2	肽核酸(PNA)	067
3.2.3	蛋白、抗体、酶	068
3.2.4	聚合物分子	068
3.3	常用纳米等离子激元材料界面的功能化方法	069
3.3.1	常用纳米等离子激元材料的性质	069
3.3.2	非共价方式	071
3.3.3	共价方式	072
	参考文献	073
第 4 章	等离子激元 SPR 技术用于生物诊疗	079
4.1	SPR 生物检测	080
4.1.1	SPR 散射光谱仪原理	080
4.1.2	SPR 生物传感	081
4.2	单颗粒 LSPR 生物传感技术	083
4.2.1	微区 LSPR 光谱仪原理	083
4.2.2	化学传感	084
4.2.3	生物传感	086

4.3 SPR 材料辅助生物成像与治疗	089
4.3.1 SPR 生物成像技术	089
4.3.2 SPR 光热治疗	093
4.3.3 SPR 纳米载药体系	096
参考文献	100
 第5章 纳米等离子激元 SERS 技术与生物检测	 110
5.1 表面增强拉曼光谱概述	110
5.2 SERS 增强原理	112
5.3 SERS 技术在蛋白检测中的应用	114
5.3.1 非标记 SERS 检测	114
5.3.2 基于 SERS 探针技术的标记检测	116
5.3.3 基于适配体的 SERS 蛋白检测	124
5.4 SERS 技术在核酸检测中的应用	125
5.4.1 非标记检测(label-free detection)	126
5.4.2 标记检测(labeled detection)	130
5.4.3 多元核酸分子检测	141
5.4.4 基于 SERS 的其他检测方法	144
5.5 SERS 技术在细胞研究中的应用	149
5.5.1 基于 SERS 探针的肿瘤细胞靶向识别	150
5.5.2 活细胞 SERS 成像	152
5.5.3 基于 SERS 探针技术的细胞内 pH 传感	156
参考文献	157
 第6章 纳米等离子激元荧光猝灭/增强效应与应用	 167
6.1 等离子激元表面荧光增强及猝灭的机理	167
6.1.1 分子荧光光谱理论	168
6.1.2 等离子激元荧光猝灭作用机理	169
6.1.3 等离子激元荧光增强的作用机理	170
6.2 等离子激元表面荧光增强的影响因素	171
6.2.1 等离子激元材料属性及形貌的影响	171
6.2.2 荧光分子性质的影响	172
6.2.3 荧光分子与金属表面距离的影响	173

6.3 基于等离子激元荧光猝灭/增强效应的生物医学应用	174
6.3.1 生物传感及医学应用	174
6.3.2 单分子及细胞成像	178
参考文献	179
第 7 章 纳米等离子激元材料在肿瘤治疗中的应用	185
7.1 等离子激元化疗功能纳米药物	185
7.2 等离子激元光热疗功能纳米药物	188
7.3 等离子激元光动力治疗功能纳米药物	195
7.4 等离子激元多功能纳米药物	202
7.4.1 多模式协同治疗	202
7.4.2 集合影像的肿瘤治疗	205
参考文献	219
索引	226

第 1 章

概 述

1.1 表面等离子体共振的产生

通常情况下,当入射光以一定的入射角照射金属材料时,入射光与金属表面的大量自由电子相互作用,使金属自由电子吸收光能量从而引起电子共振,诱导产生了一种物理光学现象,即表面等离子体共振(surface plasmon resonance, SPR)现象,又称表面等离子激元共振。当入射光子的频率与金属颗粒传导电子的振动频率相匹配时,将满足其共振条件,如图 1.1 所示。表面电子云中自由电子将与入射光发生共振效应,使纳米颗粒表面发生极化,并且其频率与入射光相同,称之为局域表面等离子体共振(localized surface plasmon resonance, LSPR)。

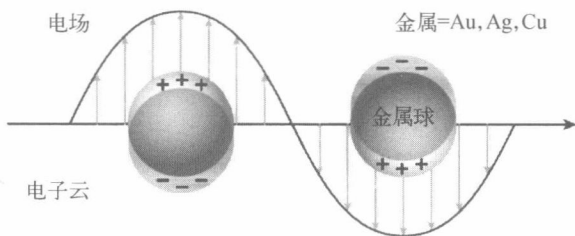


图 1.1 局域表面等离子体共振示意图^[1]

1.1.1 SPR 简史

1902 年, R. W. Wood 采用连续的偏振入射光照射金属光栅, 从反射光谱上观测到一种异常的衍射现象, 即“伍德异常衍射现象”(Wood Anomalies); 1941 年, U. J. Fano 在 Sommerfeld 理论的基础上运用金属-空气界面的表面电磁波激发模型解释了这一异常衍射现象; 1957 年, R. H. Ritchie 在实验中观测到高能电子穿过金属薄片时, 能量损失不仅出现在等离子激元频率处, 在更低频率处也出现了

能量损失峰,为了解释这一现象,他提出了用于描述金属内部电子密度纵向波动的“金属等离子体”概念^[2];而后,C. J. Powell 和 J. B. Swan 在 1959 年通过实验证实了 Ritchie 提出的这种理论;1960 年,Stern 和 Ferrell 研究了产生这种模式的共振条件,并首次提出了表面等离子激元的概念,推出了金属表面电磁波的色散关系^[3];1968 年,德国物理学家 Otto 采用衰减全反射(attenuated total reflection, ATR)的方法在实验中实现了光频波段的表面等离子体的激发^[4];同年,Kretschmann 和 Raether 改进了 Otto 装置结构,提出现在仍在广泛使用的 Kretschmann 装置模型^[5];1971 年,Kretschmann 结构为 SPR 传感器奠定了基础;1982 年,Lundström 第一次将 SPR 用于气体传感;1983 年,Liedberg 将 SPR 用于检测 IgG 与其抗原的反应;1984 年,瑞士苏黎世 IBM 实验室成功研制了第一台近场扫描光学显微镜,使金属表面的表面等离子研究成为可能^[6,7];1987 年,Koll 等人开始对 SPR 成像进行了研究;1990 年,Biacore AB 公司开发出首台商品化的 SPR 仪器;1997 年,Bozhevolnyi 和 Pudonin 在前人的基础上提出了二维等离子体光子学,并成功进行了原理性的实验研究^[8]。

此外,快速电子穿过金属箔时会产生一定的能量损失,科学家们进行了大量的实验和理论工作。Pine 和 Bohm 认为其中能量损失的部分是由于电子束激发了金属箔中电子的等离子体振荡(plasma oscillation),又称为等离子体子(plasmon)。Ritchie 从理论上探讨了在无限大纯净金属箔中由于等离子体振动而导致的电子能量损失^[2],同时也研究了有限的金属箔的情况,指出不仅等离子体内部存在角频率为 ω_p 的等离子体振动,而且在等离子体和真空的界面也存在表面等离子体振荡(surface plasma oscillation),其角频率为 $\omega_p/\sqrt{2}$ 。Powell 和 Swan 用高能电子发射法测定了金属铝的特征电子能量损失,其实验结果可用 Ritchie 的理论来解释。Stern 和 Ferrell 将金属介质表面等离子体振动的量子称为表面等离子体(Surface plasmon),又称表面等离子激元(surface plasmon polaritons, SPPs),研究了金属表面有覆盖物时的表面等离子体振动,发现金属表面很薄的氧化物层也会引起这种振动的明显改变。他们还预言,由于表面等离子体振动对表面涂层相对敏感,那么通过选择合适的涂层,表面特征能量损失的值会在一定范围内发生变化^[3]。当入射角或波长为某一适当值时,表面等离子体与消逝波的频率和波数相等,二者在金属薄层和溶液界面处发生共振,入射光被吸收,使反射光能量急剧下降,在反射光谱上出现反射强度最小值。当紧靠在金属薄膜表面的介质折射率发生变化时,共振峰位置将不同。SPR 传感器就是利用上述原理对结合在金属表面的被分析物进行检测的,这一理论结果极大地促进了近 30 年来各种 SPR 检测技术的发展,已经开发出多种基于 SPR 的光学/成像检测设备。

纳米科学和技术的快速发展,使纳米光子学不再局限在非辐射机理模式的研究,而是更多地应用在实际应用领域中。表面等离子体因其独特的光学性质在亚波长光学、光激发、生物光子学、光存储和光转换等的研究中发挥越来越重要的作用。

1.1.2 金属内部的等离子体振动

金属内部的等离子体振动,即积等离子振动(volume plasma oscillation),由于被激发产生等离子体的金属是贵金属,金属中大量的价电子可以自由移动,入射光可能激起电子的纵向振动,导致自由电荷密度在空间的分布发生跃迁极化效应,这些效应产生的电磁场与光波耦合形成新的电磁场,并表现出吸收、折射、散射等特性。金属中的自由电子沿着外加电场相反的方向移动,但是运动过程中不是所有的电子都会沿着相同的方向做同速运动,其中部分电子在运动过程中与杂质、原子核、晶格缺陷产生碰撞效应。因此金属中的自由电子的运动状态需要有合适的色散模型来描述其金属介电常数,常用的一种简单且有效的理论模型为1900年P. K. 提出的Drude模型^[9]。

如果由于入射电子的作用,金属中的电子向右移动了一段距离 η ,因此在右边就有了电子堆积。设 n_e 为电子密度,右边出现的面电荷密度为 $-n_e e \eta$,左边的面电荷密度为 $+n_e e \eta$,则金属的极化强度 p 为

$$p = n_e e \eta \quad (1.1)$$

由极化产生的电场 E_p 为

$$E_p = -4\pi p = -4\pi n_e e \eta \quad (1.2)$$

在这个电场的作用下,电子有向左移的倾向,于是产生了振动。如果不考虑振动能量的衰减,单位体积内的电子的振动方程式为

$$n_e m \frac{d^2 \eta}{dt^2} = n_e e E_p = -4\pi n_e^2 e^2 \eta \text{ 或 } \frac{d^2 \eta}{dt^2} + \omega_p^2 \eta = 0 \quad (1.3)$$

式中, m 为电子的质量, e 为电子的电荷量, ω_p 为无衰减时的等离子体振动的角频率,则

$$\omega_p = \left(\frac{4\pi n_e e^2}{m} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (1.4)$$

等离子体子的量子能量为

$$\hbar \omega_p = \hbar \left(\frac{4\pi n_e e^2}{m} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (1.5)$$

对金属来说,将 n_e 带入式(1.5),可得金属中等离子体子的量子能量约为

$$\hbar \omega_p \approx 10 \text{ eV} \quad (1.6)$$

如果考虑了金属内电子的衰减,弛豫时间为 τ ,则在外电场