

纳米科学与技术



纳米生物检测

庞代文 蒋兴宇 黄卫华 主编



科学出版社



国家出版基金项目
NATIONAL PUBLICATION FOUNDATION

纳米科学与技术

纳米生物检测

庞代文 蒋兴宇 黄卫华 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书由活跃在纳米与生命分析化学交叉前沿研究领域的多位科学工作者结合自己的研究实践精心撰写而成。反映了新型纳米材料与探针以及纳米技术在生物检测领域应用的最新研究成果,包括对纳米技术在生物检测中应用的一些独到见解。全书共 19 章,检测方法内容涵盖了新型纳米材料与探针的制备以及纳米检测;检测对象涉及细胞、病原体、肿瘤以及体液样品等。

本书力求前沿性、新颖性和实用性,可供从事纳米科学、材料科学、分析化学、生物化学、化学生物学、细胞生物学、生物物理、神经生物学、临床医学等相关学科,特别是上述学科交叉领域的科研人员及高等院校教师、研究生和高年级本科生参考。

图书在版编目(CIP)数据

纳米生物检测 / 庞代文, 蒋兴宇, 黄卫华主编. — 北京: 科学出版社, 2014. 8

(纳米科学与技术/白春礼主编)

ISBN 978-7-03-041183-1

I. ①纳… Ⅱ. ①庞… ②蒋… ③黄… Ⅲ. ①纳米材料-生物检测
IV. ①TB383

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 207820 号

丛书策划: 杨 震 / 责任编辑: 周巧龙 刘志巧 / 责任校对: 邹慧卿

责任印制: 钱玉芬 / 封面设计: 陈 敬

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>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014 年 8 月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2014 年 8 月第一次印刷 印张: 37 1/4 插页: 4

字数: 750 000

定价: 160.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《纳米科学与技术》丛书编委会

顾 问 韩启德 师昌绪 严东生 张存浩

主 编 白春礼

常务副主编 侯建国

副主编 朱道本 解思深 范守善 林 鹏

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

陈小明 封松林 傅小锋 顾 宁 汲培文 李述汤

李亚栋 梁 伟 梁文平 刘 明 卢秉恒 强伯勤

任咏华 万立骏 王 琛 王中林 薛其坤 薛增泉

姚建年 张先恩 张幼怡 赵宇亮 郑厚植 郑兰荪

周兆英 朱 星

作者简介

庞代文 武汉大学化学与分子科学学院教授, 生物医学分析化学教育部重点实验室主任, 国家杰出青年科学基金获得者(2000年), 首批新世纪百千万人才工程国家级人选, 国家自然科学基金委创新研究群体学术带头人, 国家纳米科学技术指导协调委员会委员, “纳米研究”国家重大科学研究计划专家组成员, 国家自然科学基金委化学部专家评审组成员, *New Journal of Chemistry*、*Journal of Electroanalytical Chemistry*、*Cell & Bioscience* 等学术期刊编委。专长纳米(量子点)生物技术和生物医学分析化学, 致力于发展基于量子点标记的纳米生物检测与动态示踪(成像)新方法, 包括单病毒颗粒实时动态跟踪以及肿瘤研究的活体原位实时动态示踪与成像新方法、细菌及病毒的快速高灵敏检测新方法等。作为首席科学家承担“病毒与细胞相互作用的荧光纳米实时检测新技术及动态过程可视化”和“量子点标记技术研究病毒侵染过程及宿主应答”国家重大科学研究计划项目。“活细胞合成量子点等纳米材料”成果被遴选参加“十一五”国家重大科技成就展。曾获教育部自然科学奖一等奖、全国教育系统先进工作者、全国优秀科技工作者等称号。



蒋兴宇 1999年获得美国芝加哥大学化学学士学位, 2004年于美国哈佛大学化学系取得博士学位, 师从美国两院院士 George Whitesides 教授。2005年至今, 任国家纳米科学中心研究员/博士生导师、中国科学院大学教授。2010年获“国家杰出青年科学基金”、2013年获中组部“万人计划”拔尖青年、曾获中国化学会青年化学奖, 入选中科院“百人计划”并在终期评估中被评为优秀。发表论文 130 多篇。研究方向主要包括: 基于纳米尺度材料的生物化学分析、微流控芯片的研制和生物应用研究等。现任 *Nanoscale* 副主编, 以及多个期刊编委。



黄卫华 武汉大学化学与分子科学学院教授、博士生导师。从事生命分析化学研究,主要研究方向为基于微纳米传感器以及微流控芯片的细胞分析。1996 年和 2002 年分别获得武汉大学学士和博士学位,2005~2006 年在法国巴黎高师做博士后研究,2006 年和 2007 年分别被评为博导和教授。先后主持 5 项国家自然科学基金项目。2004 年获湖北省自然科学奖一等奖(第二完成人),2008 年获首届武汉青年科技奖,2009 年入选教育部“新世纪优秀人才支持计划”。在 *Angewandte Chemie International Edition*, *Journal of the American Chemical Society*, *Analytical Chemistry*, *Lab Chip* 等学术刊物发表 SCI 论文 50 余篇。

《纳米科学与技术》丛书序

在新兴前沿领域的快速发展过程中,及时整理、归纳、出版前沿科学的系统性专著,一直是发达国家在国家层面上推动科学与技术发展的重要手段,是一个国家保持科学技术的领先权和引领作用的重要策略之一。

科学技术的发展和应用,离不开知识的传播:我们从事科学研究,得到了“数据”(论文),这只是“信息”。将相关的大量信息进行整理、分析,使之形成体系并付诸实践,才变成“知识”。信息和知识如果不能交流,就没有用处,所以需要“传播”(出版),这样才能被更多的人“应用”,被更有效地应用,被更准确地应用,知识才能产生更大的社会效益,国家才能在越来越高的水平上发展。所以,数据→信息→知识→传播→应用→效益→发展,这是科学技术推动社会发展的基本流程。其中,知识的传播,无疑具有桥梁的作用。

整个 20 世纪,我国在及时地编辑、归纳、出版各个领域的科学技术前沿的系列专著方面,已经大大地落后于科技发达国家,其中的原因有许多,我认为更主要的是缘于科学文化的习惯不同:中国科学家不习惯去花时间整理和梳理自己所从事的研究领域的知识,将其变成具有系统性的知识结构。所以,很多学科领域的第一本原创性“教科书”,大都来自欧美国家。当然,真正优秀的著作不仅需要花费时间和精力,更重要的是要有自己的学术思想以及对这个学科领域充分把握和高度概括的学术能力。

纳米科技已经成为 21 世纪前沿科学技术的代表领域之一,其对经济和社会发展所产生的潜在影响,已经成为全球关注的焦点。国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)会刊在 2006 年 12 月评论:“现在的发达国家如果不发展纳米科技,今后必将沦为第三世界发展中国家。”因此,世界各国,尤其是科技强国,都将发展纳米科技作为国家战略。

兴起于 20 世纪后期的纳米科技,给我国提供了与科技发达国家同步发展的良好机遇。目前,各国政府都在加大力度出版纳米科技领域的教材、专著以及科普读物。在我国,纳米科技领域尚没有一套能够系统、科学地展现纳米科学技术各个方面前沿进展的系统性专著。因此,国家纳米科学中心与科学出版社共同发起并组织出版《纳米科学与技术》,力求体现本领域出版读物的科学性、准确性和系统性,全面科学地阐述纳米科学技术前沿、基础和应用。本套丛书的出版以高质量、科学性、准确性、系统性、实用性为目标,将涵盖纳米科学技术的所有领域,全面介绍国内外纳米科学技术发展的前沿知识;并长期组织专家撰写、编辑出版下去,为我国

纳米科技各个相关基础学科和技术领域的科技工作者和研究生、本科生等,提供一套重要的参考资料。

这是我们努力实践“科学发展观”思想的一次创新,也是一件利国利民、对国家科学技术发展具有重要意义的大事。感谢科学出版社给我们提供的这个平台,这不仅有助于我国在科研一线工作的高水平科学家逐渐增强归纳、整理和传播知识的主动性(这也是科学研究回馈和服务社会的重要内涵之一),而且有助于培养我国各个领域的人士对前沿科学技术发展的敏感性和兴趣爱好,从而为提高全民科学素养作出贡献。

我谨代表《纳米科学与技术》编委会,感谢为此付出辛勤劳动的作者、编委会委员和出版社的同仁们。

同时希望您,尊贵的读者,如获此书,开卷有益!



中国科学院院长

国家纳米科技指导协调委员会首席科学家

2011年3月于北京

前 言

所谓“纳米生物检测”，是基于具有特殊性能的纳米材料和纳米结构所建立的生物检测方法和技术，主要涉及特定功能的纳米标记材料、基于标记材料所构建的纳米生物检测探针及其相应发展起来的纳米检测方法等。例如，基于半导体荧光量子点标记的免疫检测和荧光原位杂交(FISH)检测、基于金纳米颗粒的显色检测、壳层隔离纳米粒子增强拉曼光谱(SHINERS)检测，以及基于磁性纳米粒子标记的磁共振成像(MRI)、基于荧光量子点标记的快速动态示踪/成像和基于金纳米颗粒标记的暗场散射成像和高速示踪等。

纳米科技方兴未艾，纳米生物检测更是人们期待能充分发挥纳米材料所具有的特殊光、电、磁等性能，为人类造福的应用梦想。由于纳米生物检测对人类健康、国家安全等具有重大意义，因而引起世界各国的高度重视，取得了较大研究进展，一部分成果也正在逐步推向应用。但是，其应用进展并不是非常顺利，原因在于，纳米体系非常复杂，当其与更复杂的生物体系耦合时，研究难度很大，往往是一些现象引人入胜，但其规律扑朔迷离，难以驾驭。

处于纳米尺度(约1 nm至100 nm的尺寸范围)的纳米材料或纳米结构因纳米效应而具有与块体材料显著不同的独特性质，是生物检测非常理想的候选标记材料。然而，对于纳米生物检测来说，纳米标记材料的本征性质固然重要，但限制纳米材料在生物和生物医学检测中应用的瓶颈并不仅仅在于单一材料本身的组成、结构和本征性质，而更取决于其复合体的综合性质。因为在实际应用的所有情况下，我们所使用的均是与应用环境密切相关的复合纳米材料，其结构至少会包括主体材料及表面的修饰层。在生物标记检测的特殊应用场合，通常是由单颗或少数颗纳米材料将生物分子识别信息转换和放大为可测量的信号。因此，不难想象，材料的缺点常常也会被“放大”，因而在此情况下单颗纳米材料结构和性质的差异所带来测量结果的不确定性将显得十分突出。

纳米材料结构和性质的精确控制一直是难题，宏量制备时的控制尤其困难。随着纳米合成技术的迅速发展，许多单一纳米材料的尺寸、形状甚至表现性质等均能被近乎完美地加以控制。但是，要保证每个纳米颗粒的结构和性质完全一样则是一个巨大的挑战，目前还无法做到。因此，对于用于生物标记的复合纳米材料来说，应该更多地关注其主体结构的组成和表面分子组成、主体结构 and 表面稳定层/修饰层结构、本征性质(标记所用)及其表面性质(如正/负电性、亲/疏水性、生物相容性等)以及尺寸、形状等，问题非常复杂，涉及物理、化学、生物机制等。同时，还

必须注意,复合材料结构的些许变化可能还会引起生物转运机制等的改变。

利用具有独特性质的纳米材料对生物靶向分子的标记制备高灵敏靶向的纳米生物探针,是纳米生物检测的关键环节,其所涉及的纳米材料的表面修饰和生物功能化是纳米材料在生物检测中应用的另一难题。尽管发展了一些纳米材料的表面修饰方法,但依然很难满足各种不同应用的需求。对于表面修饰后的纳米标记材料的生物功能化,更是缺乏高效、温和,特别是非损伤性的顺应自然的生物功能化方法。同时,有关纳米生物探针产生非特异性吸附的基础理论研究也亟待加强。

综上所述,纳米生物检测存在的问题很多,也很复杂。尽管如此,我们还是想通过部分同行比较成功的尝试,展示纳米生物技术诱人的前景,希望对同行们的研究有所裨益。如果我们能重视发展以生物检测应用为导向的纳米材料合成方法和技术,解决纳米标记材料宏量制备的结构和性质的精确控制、纳米生物探针的稳定性和非特异性吸附等问题,纳米生物检测必将取得应用突破。

通往成功的道路是相当曲折的,只要全体同仁精诚合作,希望就在前方。

本书共 19 章,由一批活跃在纳米生物检测领域的学者(其中包括 8 位“纳米研究”国家重大科学研究计划项目首席科学家和 13 位国家杰出青年科学基金获得者),结合自己的特色研究工作精心撰写而成。检测方法内容涵盖了纳米材料与纳米生物探针的制备以及在纳米探针基础上发展起来的纳米检测方法。检测对象涉及细胞、病原体、肿瘤以及体液样品等。各章撰稿人分别为:第 1 章,吴海臣(中国科学院高能物理研究所)、赵宇亮(中国科学院高能物理研究所,国家纳米科学中心);第 2 章,艾可龙(中国科学院长春应用化学研究所)、刘艳岚(中国科学院长春应用化学研究所)、逯乐慧(中国科学院长春应用化学研究所);第 3 章,刘颖旻(国家纳米科学中心)、鲜于运雷(国家纳米科学中心)、王卓(国家纳米科学中心)、蒋兴宇(国家纳米科学中心);第 4 章,袁云霞(武汉大学)、刘志洪(武汉大学);第 5 章,吉邢虎(武汉大学)、向霞(武汉大学)、何治柯(武汉大学);第 6 章,裴昊(中国科学院上海应用物理研究所)、樊春海(中国科学院上海应用物理研究所);第 7 章,韩鹤友(华中农业大学)、梁建功(华中农业大学);第 8 章,王宏达(中国科学院长春应用化学研究所)、蔡明军(中国科学院长春应用化学研究所);第 9 章,赵子龙(湖南大学)、叶茂(湖南大学)、刘巧玲(湖南大学)、谭蔚泓(湖南大学);第 10 章,孙剑飞(东南大学)、顾宁(东南大学);第 11 章,朱俊杰(南京大学)、周世伟(南京大学)、陈影(南京大学);第 12 章,陈礼强(西南大学)、刘跃(西南大学)、凌剑(西南大学)、肖赛金(西南大学)、黄承志(西南大学);第 13 章,宗铨(厦门大学)、郑晓姗(厦门大学)、许丽佳(厦门大学)、胡佩(厦门大学)、任斌(厦门大学);第 14 章,李玉桃(武汉大学)、黄卫华(武汉大学);第 15 章,黄碧海(武汉大学)、李雁(武汉大学)、庞代文(武汉大学);第 16 章,乔瑞瑞(中国科学院化学研究所)、侯毅(中国科学院化学研究所)、荆莉红(中国科学院化学研究所)、高明远(中国科学院化学研究所);第 17 章,

崔大祥(上海交通大学);第18章,冯玮(复旦大学)、李富友(复旦大学);第19章,何耀(苏州大学)。

最后衷心感谢各位作者对本书的贡献!感谢科学出版社周巧龙编辑的大力支持!也要特别感谢武汉大学黄卫华教授和国家纳米科学中心蒋兴宇研究员为完成本书所付出的辛勤劳动!

庞代文

2014年8月25日 于武昌珞珈山

目 录

《纳米科学与技术》丛书序

前言

第 1 章 基于纳米孔的高灵敏度生物传感分析技术	1
1.1 纳米孔技术简介	1
1.2 蛋白纳米孔和固态纳米孔	2
1.3 α -溶血毒素用于 DNA 测序	4
1.4 纳米孔用于小分子的检测	6
1.5 纳米孔用于生物大分子的检测	8
1.6 纳米孔用于 DNA 中单核苷酸多态性的检测	11
1.7 纳米孔用于实际样品中小分子 RNA 的检测	12
参考文献	15
第 2 章 稀土荧光纳米探针在生物检测中的应用	19
2.1 稀土离子的性质和发光特性	20
2.1.1 线状的荧光光谱	21
2.1.2 能级丰富, 荧光可调	21
2.1.3 大的 Stokes 位移	23
2.1.4 长的荧光寿命	23
2.1.5 上转换荧光	24
2.2 稀土荧光纳米探针的设计与修饰	26
2.2.1 镧系离子-有机配体复合物纳米探针	26
2.2.2 稀土掺杂的无机晶体荧光纳米探针	26
2.2.3 稀土荧光纳米探针的表面修饰	27
2.3 稀土纳米探针在生命分析中的应用	30
2.3.1 DNA 检测	30
2.3.2 蛋白质检测	31
2.3.3 细胞计数	34
2.3.4 过氧化氢检测	35
2.3.5 谷胱甘肽检测	35
2.3.6 pH 检测	36
2.3.7 葡萄糖检测	37

2.3.8 氰根离子检测	37
2.3.9 汞离子检测	38
2.3.10 铜离子检测	39
2.4 展望	39
参考文献	40
第3章 用于生物检测的静电纺丝技术	45
3.1 静电纺丝的制备概述	45
3.2 静电纺丝的功能调控	47
3.2.1 直径	48
3.2.2 形貌	49
3.2.3 孔径	51
3.2.4 材料	52
3.3 静电纺丝在生化分析中的应用	53
3.3.1 气体的分析检测	54
3.3.2 金属离子的分析检测	56
3.3.3 生物功能分子的检测	57
3.4 结论与展望	61
参考文献	62
第4章 基于上转换荧光共振能量转移的均相生物传感	68
4.1 引言	68
4.2 荧光共振能量转移	69
4.2.1 FRET 的基本原理	69
4.2.2 能量转移效率 E 的测定	70
4.2.3 现有 FRET 方法存在的主要问题	70
4.3 上转换发光纳米粒子	71
4.3.1 UCNP _s 的概况	71
4.3.2 UCNP _s 的发光机理	71
4.3.3 UCNP _s 材料结构	73
4.3.4 UCNP _s 的发光调控	75
4.3.5 UCNP _s 的制备方法	77
4.3.6 UCNP _s 的表面功能化	78
4.4 UC-FRET 生物传感	80
4.4.1 有机染料作能量受体	81
4.4.2 纳米金作能量受体	89
4.4.3 碳纳米材料作能量受体	92

4.4.4 其他纳米材料作能量受体	97
4.5 结论与展望	99
参考文献	100
第5章 基于量子点的多色荧光检测技术及其应用	108
5.1 多色荧光检测技术的提出	108
5.2 多色荧光检测技术在 DNA 分析中的应用	109
5.3 多色荧光检测技术在蛋白质分析中的应用	113
5.4 双色荧光检测技术在病毒检测中的应用	114
5.5 多色荧光检测技术在细胞成像中的应用	116
5.6 微流控芯片多色量子点编码及应用	120
5.7 微流控芯片多色荧光可视化检测技术及应用	123
5.8 多色荧光检测技术发展前景	128
参考文献	128
第6章 DNA 结构介导的纳米生物传感器	131
6.1 线性单链 DNA 探针(一维 DNA 探针)	131
6.1.1 DNA 分子在表面上的构象	132
6.1.2 界面上相邻 DNA 探针分子之间的距离效应	134
6.2 二维 DNA 探针(具有二级结构 DNA 的探针)	137
6.3 三维 DNA 探针	141
6.4 DNA 折纸芯片	143
6.5 DNA 生物传感器的应用	147
6.5.1 DNA 生物传感器用于单核苷酸多态性的检测	147
6.5.2 DNA 传感器用于 microRNA 生物标记物的检测	150
6.5.3 病原体的检测	155
6.6 结论与展望	156
参考文献	157
第7章 用于动物重大疫病检测的量子点生物探针	164
7.1 量子点生物探针用于动物重大疫病病毒检测	165
7.1.1 引言	165
7.1.2 量子点探针的制备	166
7.1.3 应用量子点探针检测动物重大疫病病毒	166
7.2 量子点生物探针用于动物重大疫病病原菌检测	170
7.2.1 引言	170
7.2.2 应用量子点探针检测动物重大疫病病原菌	171
7.3 量子点生物探针用于动物重大疫病致病机理研究	175

7.3.1 引言	175
7.3.2 量子点标记病毒的方法	176
7.3.3 荧光显微镜	177
7.3.4 应用量子点生物探针研究动物重大疾病致病机理	177
参考文献	179
第8章 利用原子力显微镜和识别成像技术研究细胞膜结构	183
8.1 概述	183
8.1.1 原子力显微镜的结构和成像原理	183
8.1.2 原子力显微镜的成像模式	183
8.1.3 原子力显微镜探针的结构	185
8.1.4 原子力显微镜探针的功能化	186
8.1.5 分子识别成像显微镜的原理	187
8.2 AFM 在液相条件下的高分辨成像	188
8.2.1 AFM 成像基底的制备	188
8.2.2 AFM 现场流动样品池技术	189
8.2.3 AFM 对核酸、染色质结构的研究	190
8.2.4 AFM 对蛋白质成像的研究	191
8.2.5 分子识别成像对蛋白质糖基化的研究	193
8.3 AFM 对细胞膜结构的研究	195
8.3.1 细胞膜样品的制备	197
8.3.2 AFM 研究红细胞膜结构	197
8.3.3 红细胞膜脂筏结构的研究	204
8.3.4 AFM 对脂筏功能性的研究	208
8.3.5 AFM 对线粒体膜结构的研究	210
8.4 小结	213
参考文献	213
第9章 基于核酸适配体的肿瘤细胞和活体检测	216
9.1 引言	216
9.2 核酸适配体在细胞生命活动监测中的应用	219
9.3 核酸适配体用于肿瘤细胞分子分型	221
9.4 核酸适配体功能化的分子探针在活体分析检测中的应用	223
9.5 核酸适配体功能化的纳米材料用于肿瘤细胞和活体的分析检测	226
9.5.1 核酸适配体功能化金纳米探针在肿瘤细胞检测中的应用	226
9.5.2 核酸适配体功能化磁性纳米探针在肿瘤细胞和活体分析检测中的 应用	228

9.5.3 核酸适配体功能化纳米荧光探针在肿瘤细胞和活体分析检测中的应用	230
9.5.4 基于核酸适配体功能化纳米探针的其他检测方法	234
9.6 微流控芯片技术	234
9.7 总结	236
参考文献	236
第 10 章 纳米颗粒的组装及在生物检测中的应用	242
10.1 纳米材料的自组装	242
10.1.1 自组装的概念	242
10.1.2 分子自组装合成新颖的纳米结构	245
10.1.3 以纳米颗粒为基本单元的自组装	246
10.1.4 电磁场诱导的纳米颗粒自组装	249
10.2 纳米材料组装体的集体性质	253
10.2.1 纳米材料组装体中存在的相互作用	253
10.2.2 纳米材料组装体集体光学性质	254
10.2.3 组装对于纳米材料的集体磁学性质的影响	259
10.3 基于纳米颗粒组装后集体性质变化的生物检测方法	261
10.3.1 利用贵重金属纳米颗粒组装的生物检测	261
10.3.2 利用磁性纳米颗粒组装的生物检测	265
10.4 组装在构建生物检测器件中的作用	266
10.5 总结与展望	268
参考文献	269
第 11 章 纳米探针的细胞电化学传感	273
11.1 电化学传感器	273
11.2 纳米探针	274
11.2.1 纳米材料简介	275
11.2.2 零维纳米探针	275
11.2.3 一维纳米探针	281
11.2.4 二维纳米探针	285
11.3 细胞固定及仿生界面的构建	288
11.4 肿瘤细胞检测	289
11.4.1 纳米电化学阻抗传感	289
11.4.2 靶向细胞检测	290
11.4.3 基于适配体的纳米细胞电化学传感	291
11.4.4 基于细胞表面糖基的纳米细胞电化学传感	293

11.5 基于纳米探针的细胞凋亡电化学传感器	294
11.5.1 细胞凋亡简介	294
11.5.2 细胞凋亡的检测技术	295
11.5.3 细胞凋亡的电化学检测	297
参考文献	302
第12章 细胞光散射成像分析	311
12.1 引言	311
12.2 细胞光散射成像的特点	311
12.2.1 光散射成像及显微光谱技术	311
12.2.2 光散射纳米探针	313
12.2.3 细胞光散射成像的影响因素	314
12.3 细胞实时光散射成像及传感分析	314
12.3.1 活细胞标记、成像和示踪	315
12.3.2 活细胞内生物分子传感及实时监测	321
12.4 纳米标记对细胞光散射成像分析的影响	325
12.4.1 光散射纳米探针的细胞生物相容性	325
12.4.2 光散射纳米探针对细胞、组织和胚胎的影响	326
12.4.3 光散射纳米探针应用于细胞成像分析面临的主要挑战	327
12.5 存在的问题及未来发展方向	327
12.5.1 存在的问题及其可能的解决方案	327
12.5.2 未来潜在的发展方向	328
参考文献	328
第13章 拉曼光谱与增强拉曼光谱在细胞检测中的应用	333
13.1 拉曼光谱和增强拉曼光谱的基本原理	334
13.1.1 光的散射	334
13.1.2 拉曼光谱	335
13.1.3 共振拉曼光谱	336
13.1.4 表面增强拉曼光谱	336
13.2 SERS在细胞体系应用中的基本方法学	340
13.2.1 直接检测	340
13.2.2 间接检测	343
13.2.3 数据分析	346
13.3 拉曼光谱和增强拉曼光谱的仪器技术发展	347
13.3.1 拉曼光谱及其联用技术	347
13.3.2 成像技术	350