

学校编码: 10384

分类号____密级

学号: 20720130153637

UDC

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

基于四氧化三铁的金、银复合纳米颗粒的合成与生物医学应用

Synthesis and bio-application of Au, Ag nanocomposite
based on Fe_3O_4

韩钰

指导教师姓名: 任磊 教授/博导

周樾 副教授

专业名称: 材料物理与化学

论文提交日期: 2017年 11 月

论文答辩时间: 2017年 11 月

学位授予日期: 2017年 11 月

答辩委员会主席:

评 阅 人:

2017年 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

本人声明该学位论文不存在剽窃、抄袭等学术不端行为,并愿意承担因学术不端行为所带来的一切后果和法律责任。

声明人 (签名):

指导教师(签名):

年 月

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文(包括纸质版和电子版)，允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

()1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

()2.不保密，适用上述授权。

(请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。)

声明人(签名)：

年 月 日

目录

摘要.....	1
Abstract.....	3
第一章 绪论.....	5
1.1 引言.....	5
1.2 复合纳米颗粒.....	6
1.3 氧化铁纳米材料的特性与应用.....	9
1.3.1 氧化铁纳米材料.....	9
1.3.2 氧化铁纳米材料用于磁共振成像.....	12
1.3.3 氧化铁纳米材料用于磁热疗.....	16
1.4 金、银纳米材料的特性与应用.....	18
1.4.1 金、银纳米材料.....	18
1.4.2 金、银纳米材料用于 SERS.....	19
1.4.3 金、银纳米材料用于光声成像.....	20
1.5 本文研究思路和内容.....	22
参考文献.....	24
第二章 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ 簇/壳复合纳米颗粒的合成、调控与性能研究.....	29
2.1 引言.....	29
2.2 实验部分.....	30
2.2.1 试剂及仪器.....	30
2.2.2 合成 Fe_3O_4 纳米颗粒.....	31
2.2.3 制备 3 nm 金种溶胶.....	32
2.2.4 制备 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ 簇/壳复合纳米颗粒.....	32
2.2.5 制备单核 Fe_3O_4 纳米颗粒.....	32
2.2.6 产物表征.....	33
2.3 结果与讨论.....	34

2.3.1 Fe ₃ O ₄ /Au 簇/壳复合纳米颗粒的形貌表征	34
2.3.2 Fe ₃ O ₄ /Au 簇/壳复合纳米颗粒的物相分析	35
2.3.3 Fe ₃ O ₄ /Au 簇/壳复合纳米颗粒的光学性能	36
2.3.4 Fe ₃ O ₄ /Au 簇/壳复合纳米颗粒的磁学性能	37
2.3.5 Fe ₃ O ₄ /Au 簇/壳复合纳米颗粒的尺寸调控	38
2.3.6 Fe ₃ O ₄ 纳米簇结构对磁学性能的影响.....	40
2.4 本章小结	44
参考文献	45
第三章 Fe₃O₄/Au 多核/壳纳米颗粒用于前列腺癌的多功能应用探究	47
3.1 引言	47
3.2 实验部分	48
3.2.1 试剂及仪器.....	48
3.2.2 SERS 法检测 PSA	49
3.2.3 细胞活性检测.....	50
3.2.3 细胞摄取.....	50
3.2.4 磁共振成像.....	51
3.2.4 磁热效应检测.....	51
3.2.5 流式细胞仪检测磁热疗效果.....	51
3.3 结果与讨论	51
3.3.1 Fe ₃ O ₄ /Au 簇/壳复合纳米颗粒在早期检测中的应用	51
3.3.2 Fe ₃ O ₄ /Au 簇/壳复合纳米颗粒的 T ₂ 造影性能.....	55
3.3.3 Fe ₃ O ₄ /Au 簇/壳复合纳米颗粒的细胞活性和细胞摄取能力	57
3.3.4 Fe ₃ O ₄ /Au 簇/壳复合纳米颗粒的磁热性能	59
3.3.5 Fe ₃ O ₄ /Au 簇/壳复合纳米颗粒的对前列腺癌细胞的磁热疗效果	60
3.3.6 LNCaP 细胞对 Fe ₃ O ₄ /Au 簇/壳复合纳米颗粒的摄取机制	63
3.4 本章小结	64
参考文献	65
第四章 具有磁靶向性的 Fe₃O₄/Au 复合纳米颗粒在裸鼠肿瘤模型中	

的 PA/MRI 双模式成像.....	67
4.1 引言	67
4.2 实验部分	68
4.2.1 试剂及仪器.....	68
4.2.2 合成 30 nm Fe ₃ O ₄ 纳米颗粒.....	69
4.2.3 原位生长法合成 Fe ₃ O ₄ /Au 复合核/壳 纳米颗粒.....	70
4.2.4 裸鼠肿瘤模型的构建.....	70
4.2.5 Fe ₃ O ₄ /Au 复合核/壳 纳米颗粒在裸鼠肿瘤中的磁靶向 MRI 和 PA 成 像.....	70
4.3 结果与讨论	71
4.3.1 Fe ₃ O ₄ 纳米颗粒和 Fe ₃ O ₄ /Au 核/壳纳米颗粒的形貌表征.....	71
4.3.2 Fe ₃ O ₄ 纳米颗粒和 Fe ₃ O ₄ /Au 核/壳纳米颗粒的物相表征.....	72
4.3.3 Fe ₃ O ₄ 纳米颗粒和 Fe ₃ O ₄ /Au 核/壳纳米颗粒的光学特性.....	72
4.3.4 Fe ₃ O ₄ 纳米颗粒和 Fe ₃ O ₄ /Au 核/壳复合纳米颗粒的磁学性质.....	73
4.3.5 Fe ₃ O ₄ 纳米颗粒和 Fe ₃ O ₄ /Au 核/壳复合纳米颗粒的 MRI 造影性能.....	75
4.3.6 Fe ₃ O ₄ 纳米颗粒和 Fe ₃ O ₄ /Au 核/壳 复合纳米颗粒的细胞毒性.....	76
4.3.7 Fe ₃ O ₄ /Au 核/壳 复合纳米颗粒体内 MRI 成像能力.....	77
4.3.8 Fe ₃ O ₄ /Au 核/壳 复合纳米颗粒体内光声成像能力.....	80
4.4 本章小结	82
参考文献	83
第五章 刻蚀法合成 Ag-Fe₃O₄ 复合纳米颗粒及其性能研究	85
5.1 引言	85
5.2 实验部分	87
5.2.1 试剂与仪器.....	87
5.2.2 合成 70 nm Ag 纳米球.....	88
5.2.3 刻蚀法合成 Ag-Fe ₃ O ₄ 复合纳米颗粒.....	88
5.2.4 洗脱 Fe ₃ O ₄ 纳米颗粒.....	89
5.3 结果与讨论	89
5.3.1 Ag 纳米球和 Ag-Fe ₃ O ₄ 复合纳米颗粒的形貌表征.....	89

5.3.2 Ag 纳米球和 Ag-Fe ₃ O ₄ 复合纳米颗粒的性能表征.....	92
5.2.3 Ag-Fe ₃ O ₄ 复合纳米颗粒的形成机理.....	95
5.3.4 Ag-Fe ₃ O ₄ 复合纳米颗粒的性能调控.....	96
5.3.5 Ag-Fe ₃ O ₄ 复合纳米颗粒磁共振成像性能.....	99
5.3.6 Ag-Fe ₃ O ₄ 复合纳米颗粒 SERS 信号性能	101
5.3.7 Ag-Fe ₃ O ₄ 复合纳米颗粒在细胞水平上用于磁共振成像的应用研究	101
5.4 本章小结	104
参考文献	105
总结与展望.....	107
研究总结	107
研究展望	108
附录：博士期间研究成果	108
致谢	110

Table of Contents

Abstract in Chinese	1
Abstract in English	3
Chapter 1 Introduction	5
1.1 Preface	5
1.2 Composite nanoparticles	6
1.3 Characteristics and applications of iron oxide nanomaterials	9
1.3.1 Iron oxide nanomaterials	9
1.3.2 Iron oxide nanomaterials used in MRI	12
1.3.3 Iron oxide nanomaterials used in magnetic hyperthermia	16
1.4 Characteristics and applications of Au and Ag nanomaterials	18
1.4.1 Au and Ag nanomaterials	18
1.4.2 Au and Ag nanomaterials used in SERS	19
1.4.3 Au and Ag nanomaterials used in PA imaging	20
1.5 The objective and contents of this dissertation	22
References	24
Chapter 2 Synthesis, regulation and property of Fe₃O₄/Au cluster/shell nanocomposites	29
2.1 Introduction	29
2.2 Experimental section	30
2.2.1 Reagents and equipments	30
2.2.2 Synthesis of Fe ₃ O ₄ nanoparticles	31
2.2.3 Synthesis of 3 nm Au seeds.....	32
2.2.4 Synthesis of Fe ₃ O ₄ /Au cluster/shell nanocomposites	32
2.2.5 Synthesis of single-core Fe ₃ O ₄ nanoparticles.....	32
2.2.6 Characterization.....	33
2.3 Results and discussion	34
2.3.1 Morphology of Fe ₃ O ₄ /Au cluster/shell nanocomposites	34
2.3.2 Phase analysis of Fe ₃ O ₄ /Au cluster/shell nanocomposites	35
2.3.3 Optical property Fe ₃ O ₄ /Au cluster/shell nanocomposites	36
2.3.4 Magnetic property Fe ₃ O ₄ /Au cluster/shell nanocomposites	37

2.3.5 Size control of Fe ₃ O ₄ /Au cluster/shell nanocomposites	38
2.3.6 Impact of cluster structure of Fe ₃ O ₄ nanoparticles for magnetic property	40
2.4 Summary	44
References.....	45
Chepter 3 The multifunctional application research of Fe₃O₄/Au cluster/shell nanocomposites for prostate cancer.....	47
3.1 Introduction.....	47
3.2 Experimental section	48
3.2.1 Reagents and equipments	48
3.2.2 SERS method for PSA detection.....	49
3.2.3 Cell viability assay	50
3.2.3 Cellular uptake	50
3.2.4 MRI in cells	51
3.2.4 Magnetic hyperthermia of nanocomposites	51
3.2.5 Magnetic hyperthermia effect detected by flow cytometry	51
3.3 Results and discussion	51
3.3.1 Application of Fe ₃ O ₄ /Au cluster/shell nanocomposites for early detection	51
3.3.2 Application of Fe ₃ O ₄ /Au cluster/shell nanocomposites for T ₂ weighted MR imaging.....	55
3.3.3 Cell viability assay and cellular uptake Fe ₃ O ₄ /Au cluster/shell nanocomposites.....	57
3.3.4 Magnetic hyperthermia property of Fe ₃ O ₄ /Au cluster/shell nanocomposites.....	59
3.3.5 Effect of magnetic hyperthermia for prostate cancer cells.....	60
3.3.6 Cellular uptake mechanism of LNCaP cells for Fe ₃ O ₄ /Au cluster/shell nanocomposites.....	63
3.4 Summary	64
References.....	65
Chepter 4 The magnetic targeting Fe₃O₄/Au nanocomposites used for PA/MR imaging in vivo	67
4.1 Introduction.....	67

4.2 Experimental section	68
4.2.1 Reagents and equipments	68
4.2.2 Synthesis of 30 nm Fe ₃ O ₄ nanoparticles	69
4.2.3 Synthesis of Fe ₃ O ₄ /Au nanoparticles by in situ method	70
4.2.4 Fabrication of tumor-bearing model	70
4.2.5 PA/MR imaging in vivo	70
4.3 Results and discussion	71
4.3.1 Morphology of Fe ₃ O ₄ nanoparticles and Fe ₃ O ₄ /Au nanocomposites	71
4.3.2 Phase analysis of Fe ₃ O ₄ nanoparticles and Fe ₃ O ₄ /Au nanocomposites	72
4.3.3 Optical property Fe ₃ O ₄ nanoparticles and Fe ₃ O ₄ /Au nanocomposites	72
4.3.4 Magnetic property Fe ₃ O ₄ nanoparticles and Fe ₃ O ₄ /Au nanocomposites	73
4.3.5 MRI property of Fe ₃ O ₄ nanoparticles and Fe ₃ O ₄ /Au nanocomposites	75
4.3.6 Cell viability assay of Fe ₃ O ₄ nanoparticles and Fe ₃ O ₄ /Au nanocomposites	76
4.3.7 The study of Fe ₃ O ₄ /Au nanocomposites as T ₂ MRI agents in vivo	77
4.3.8 The study of Fe ₃ O ₄ /Au nanocomposites as PA imaging agents in vivo	80
4.4 Summary	82
References	83
Chapter 5 Synthesis of Ag-Fe₃O₄ nanocomposite by etching method and the property research	85
5.1 Introduction	85
5.2 Experimental section	87
5.2.1 Reagents and equipments	87
5.2.2 Synthesis of 70 nm Ag nanoparticles	88
5.2.3 Synthesis of Ag-Fe ₃ O ₄ nanocomposites by etching method	88
5.2.4 Elution of Ag-Fe ₃ O ₄ nanocomposites	89
5.3 Results and discussion	89
5.3.1 Morphology of Ag nanocomposites and Ag-Fe ₃ O ₄ nanocomposites	89
5.3.2 Characterization of Ag nanocomposites and Ag-Fe ₃ O ₄ nanocomposites	92
5.3.3 Formation mechanism of Ag-Fe ₃ O ₄ nanocomposites	95
5.3.4 Size regulation of Ag-Fe ₃ O ₄ nanocomposites	96

5.3.5 MRI potential of Ag-Fe ₃ O ₄ nanocomposites	99
5.3.6 Ag-Fe ₃ O ₄ nanocomposites used for SERS.....	101
5.3.7 MR imaging property of Ag-Fe ₃ O ₄ nanocomposites in vitro	101
5.4 Summary	104
References.....	105
Conclusion and outlook.....	107
Research Summary	107
Research prospects.....	108
Appendix: Research achievements during Ph.D. study.....	108
Acknowledgements.....	110

厦门大学博士学位论文摘要

摘要

复合纳米材料由于其兼具多种纳米材料的性质和功能，能够克服单一纳米材料生物相容性差、易团聚、可修饰性弱等缺点，具有复合协同潜力，而成为纳米生物医学材料研究领域中最为核心的方向之一。在这其中，金、银和氧化铁的复合纳米颗粒由于兼具超顺磁性氧化铁纳米颗粒和贵金属纳米颗粒在磁学、光学、生物相容性、化学稳定性、表面可修饰性等多方面上的优异性能，因而在多功能成像、生物检测、传感、药物载体、疾病的早期诊断和治疗等生物医学方向上具有广阔的应用前景。目前，设计与合成具有多种不同功能的金、银和氧化铁的复合纳米颗粒和对其在生物体内的综合应用是纳米生物医学研究方向的热点之一。在本论文中，我们设计合成了多种具有不同结构的金、银与氧化铁复合纳米颗粒，提出了刻蚀法合成 Ag-Fe₃O₄ 复合纳米颗粒的新方法，探讨了它们的形成机理，研究了结构与性能的关系，并对其在生物医学方面的多功能应用潜力进行了探索，主要内容如下：

(1) 采用金种生长法合成了基于多核 Fe₃O₄ 纳米簇的 Fe₃O₄/Au 簇/壳复合纳米颗粒，通过多种表征手段证明了其在磁学、光学等方面具有良好的性能。通过改变实验参数，调控了产物的形貌和尺寸。通过与单核 Fe₃O₄ 纳米颗粒的对比，证实了多核 Fe₃O₄ 纳米簇在磁学性能和磁共振造影方面的优势，并阐述了其在增强磁共振造影能力中的机制。

(2) 针对所合成的具有多核 Fe₃O₄ 纳米簇为核的 Fe₃O₄/Au 簇/壳复合纳米颗粒，进行了对 PSA 的 SERS(surface-enhanced Raman spectroscopy)检测、磁共振成像和磁热疗的多功能生物应用探索。结果表明，多核 Fe₃O₄ 纳米簇的 Fe₃O₄/Au 簇/壳复合纳米颗粒对 PSA 的最低检测限可达 0.75 ng mL⁻¹；对肿瘤细胞具有良好的成像效果；利用该颗粒进行磁热疗，对肿瘤细胞具有良好的杀伤效果。

(3) 采用原位生长法合成了具有 MRI/PA 双模式成像能力的 Fe₃O₄/Au 复合纳米颗粒，并将其应用于磁靶向肿瘤成像。结果表明，所合成的 Fe₃O₄/Au 复合纳米颗粒具有良好的磁学和光学性能，在材料的 MRI/PA 双模式成像过程中表

现良好。动物肿瘤模型实验证实了这种材料具有良好的磁靶向能力，可以显著提高肿瘤部位的成像效果。

(4) 提出了一种刻蚀法合成 Ag-Fe₃O₄ 复合纳米颗粒的新方法，该方法方便快捷，步骤简单，在常温下反应即可进行。所得的产物具有卫星状结构，表现出较好的尺寸均一性和稳定性。通过对产物进行表征，发现该颗粒具有超顺磁性和良好的光学性能，具有磁共振造影和 SERS 检测的潜力。

关键词：复合纳米颗粒，氧化铁，贵金属，多功能应用，多模态成像，磁靶向，刻蚀法。

Abstract

Since nanocomposites has multifunction and many properties that come from various kinds of nanomaterials, they can overcome many defects of mono-nanomaterial, such as poor biocompatibility, easily aggregation and weakly surface paintability. The composite nanoparticles of Au, Ag and iron oxide have shown a lot of excellent performance in magnetism, optics, biocompatibility, chemical stability, paintable surface, thus, nanocomposites have been considered to possess potentially broad application in the field of multifunctional imaging, bio-detection, bio-sensing, drug delivery, early diagnosis and therapy. At present, designing and synthesis composite nanoparticles of iron oxide and noble metal are great hotspots in the field of nano-biology and nano-medicine. In this thesis, we have designed and synthesized several kinds of composite nanoparticles of Au, Ag and iron oxide with different structures, presented a new method for preparing Ag-Fe₃O₄ nanocomposites by etching, and explored their formation mechanism, the relationship between structure and properties, as well as the potential multifunctional application in biology and medicine. The main contents are as follows:

(1) We chose Au seed-induced growth methods to prepare Fe₃O₄/Au cluster/shell nanocomposites based on the multi-cores Fe₃O₄ clusters, and confirmed the good performance in magnetism and optics by various characterization means. In experiment, we regulated and controlled the surface profile and size of Fe₃O₄/Au cluster/shell nanocomposites by changing the parameters. In comparison to mono-core Fe₃O₄ nanoparticles, we have demonstrated several advantages of multi-cores Fe₃O₄ clusters in magnetism and MRI, as well as illustrated the mechanism of strengthening the magnetic resonance imaging.

(2) Based on the as-prepared Fe₃O₄/Au cluster/shell nanocomposites, we have explored the multifunctional application in SERS (surface-enhanced Raman spectroscopy) detection for PSA, MRI and magnetic hyperthermia. The results revealed that the LOD of Fe₃O₄/Au cluster/shell nanocomposites was 0.75 ng mL⁻¹, the MR imaging effect for tumor cells was desired, and the magnetic hyperthermia with nanocomposites had outstanding performance for killing tumor cells.

(3) With the in situ growth method, we have prepared another kind of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ nanocomposites for magnetism induced targeted MRI/PA dual-mode imaging. The results revealed that the as-prepared $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ nanocomposites have excellent magnetism and optics properties, and the performance of MRI/PA dual-mode imaging was great. The experiment of tumor model in living mice has confirmed that these nanocomposites had good targeted property, which observably improved the imaging effect in tumor site.

(4) We have come up with a new method for preparing Ag- Fe_3O_4 nanocomposites with etching. This new method had many advantages, such as convenience, high efficiency, reacting at room temperature. The product had satellite-like structure, and showed uniformed size distribution, good stability, superparamagnetic property and well optics, which was of great potential for MRI and SERS detection.

Key words: nanocomposites, iron oxide, noble metal, multifunctional application, multi-mode imaging, magnetic target, etching method.

第一章 绪论

1.1 引言

伴随着纳米技术及其基础学科的高速蓬勃发展，纳米材料的合成制备和应用也在不断取得进步。相比于传统材料，纳米材料具有小尺寸效应、表面效应、量子尺寸效应、宏观量子隧道效应等一系列优秀特性，因而这一研究领域及其相关行业正越来越受到广泛关注^[1]。在此背景下，大量基于纳米材料的开创性科学研究方向被不断提出，同时，大量的科研成果也已经成功地投入到实际应用中，每年基于纳米材料的市场产值已达到数万亿美元。在生物医学领域，纳米材料与生物医学相结合的优势也同样令人瞩目，近年来，随着纳米生物医学的不断发展，纳米材料已被证实了在生物医学中的诊断，传感，药物载体，成像，治疗等方向拥有巨大优势^[2-4]。目前，基于纳米生物医学的研究成果，例如纳米机器人，蛋白质和基因芯片，纳米生物仿生膜，纳米靶向药物等已经相继投入实际应用或临床试验，并取得了良好的疗效^[5;6]。

在纳米生物医学研究过程中，合理地设计和合成纳米生物材料对最终能否获得理想的研究成果具有极为重要的影响，如果没有合适的载体，那么产品则无从谈起^[7]。在众多不同种类的纳米材料中，贵金属纳米材料和氧化铁纳米材料一直是纳米生物医学研究中的热点。贵金属纳米材料具有良好的光学性能，生物相容性，化学稳定性，易于进行表面修饰等优点^[8]；氧化铁纳米材料具有超顺磁性，因而在磁共振成像和磁热疗等方面具有巨大应用潜力^[9]。将这两种材料结合起来，形成新型复合纳米材料，使新材料同时兼具两种不同材料的优势，成为了纳米生物材料研究领域的新方向^[10]。多功能性的复合纳米材料具有同时实现对生物体病灶部位集诊断、检测、靶向、治疗于一身的“诊疗一体化”潜能，是未来生物医学中的理想药物载体^[11]。因此，如何设计和构建多功能新型复合纳米材料成为了今后研究中的重点。

在本章中，我们将对金、银与氧化铁多功能复合纳米材料的性质，合成制备方法和它们在生物医学领域的研究和应用的进展进行综述，并介绍本论文的主要研究内容和创新之处。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库