

文章编号: 1000-7032(2015)11-1271-07

低分子量聚乙烯亚胺/金纳米棒纳米载体的制备及毒性研究

王 倩, 刘丽炜*, 朱泠西, 邹 鹏, 胡思怡, 卜承飞

(长春理工大学理学院 国际纳米光子学与生物光子学联合研究中心, 吉林 长春 130022)

摘要: 以表面修饰巯基十一烷酸的金纳米棒 (GNRs/MUA) 为骨架, 将低分子量的聚乙烯亚胺 (PEI) 连接到 GNRs/MUA 表面, 构建 GNRs/MUA/PEI 纳米载体。首先采用 MUA 对 GNRs 进行表面修饰, 减少由于 GNRs 表面的十六烷基三甲基氯化铵 (CTAB) 所造成的生物毒性。然后采用低分子量 PEI 进一步修饰, 同时利用 GNRs 巨大的比表面积进一步放大 PEI 的携带基因能力, 这样既能够降低阳离子聚合物的毒性, 又能够提高整个体系的转染效率。利用透射电子显微镜 (TEM)、紫外可见吸收光谱 (UV-Vis)、Zeta 电位等对纳米载体进行了表征。结果显示, MUA 与 PEI 已成功修饰到 GNRs 表面, 并很好地保留了 GNRs 的光学性质, 其表面电位发生正负交替变化。采用噻唑蓝 (MTT) 比色法对纳米载体进行细胞毒性研究, 结果显示 GNRs/MUA/PEI (1.8 kDa) 非病毒纳米载体, 细胞存活率在控制聚合物浓度为 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时仍然稳定在 75% 以上, 明显高于商品化的 PEI (25 kDa)。

关键词: 金纳米棒; 聚乙烯亚胺; 非病毒载体; 细胞毒性

中图分类号: O482.31

文献标识码: A

DOI: 10.3788/fgxb20153611.1271

Synthesis and Toxicity of Low-molecular-weight PEI/Gold Nanorods Nanosystem

WANG Qian, LIU Li-wei*, ZHU Ling-xi, ZOU Peng, HU Si-yi, BU Cheng-fei

(International Joint Research Center for Nanophotonics and Biophotonics, School of Science,
Changchun University of Science and Technology, Changchun 130022, China)

* Corresponding Author, E-mail: liulw@cust.edu.cn

Abstract: Based on the gold nanorods modified by 11-mercaptopropanic acid (MUA) as the skeleton, the low molecular weight polyethylenimine PEI was conjugated to the surface of GNRs/MUA to form GNRs/MUA/PEI nanocomplexes. Firstly, surface modification of gold nanorods was carried out by using MUA to reduce the toxicity of gold nanorods caused by CTAB surfactants, and then further modified by low molecular weight PEI. The large surface area of gold nanorods allows them to carry more genes, which can simultaneously reduce the toxicity of cationic polymer and improve the transfection efficiency of the whole system. GNRs/MUA/PEI were characterized by transmission electron microscopy (TEM), UV-Vis absorption spectra, and Zeta potential. The results show that MUA and PEI are conjugated to GNRs successfully which cause charge reversal on the surface of GNRs, and the optical properties of GNRs are well preserved. *In vitro* cytotoxic effects of GNRs/MUA/PEI (1.8 kDa) are quantified by MTT assay, and the results suggest that the cell viability is above 75% at the concentration of 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$, much higher than the commercialized PEI (25 kDa).

Key words: gold nanorods; polyethylenimine; nonviral vectors; cytotoxicity

收稿日期: 2015-05-25; 修订日期: 2015-09-28

基金项目: 国家自然科学基金(11204020); 吉林省国际纳米光子学与生物光子学重点实验室支撑项目(20140622009JC); 总装备部预研基金(62201070711)资助项目

1 引 言

基因疗法在介入治疗领域应用广泛,可以治疗多种疾病,包括传染病、遗传病、癌症等。它克服了蛋白治疗的缺点,成为一种新的治疗方法,引起了越来越多科学家的极大兴趣和广泛关注。然而,限制基因治疗的一个关键因素是安全高效基因载体的制备。基因载体一般分为病毒类和非病毒类。相对于病毒载体,非病毒基因载体具有低细胞毒性和低免疫原性、生物相容性好、可以生物降解等优点,因此应用最为广泛,主要包括有脂质体、阳离子聚合物和纳米颗粒等^[1-5]。金纳米棒(Gold nanorods, GNRs)是一种棒状的金纳米颗粒,它比球形金纳米粒子具有更大的比表面积和更为奇特的光电性质^[6],具有合成方法简单、化学性质稳定、产率高、低毒性、易于官能化等优点,可作为小分子药物及大生物分子如 DNA、SiRNA 的输送载体,展现出了良好的应用前景。到目前为止,研究者们已经能够制备出多种形貌的金纳米颗粒。其中棒状金纳米颗粒具有更为特殊的表面等离子体共振(SPR)特性,通过控制不同长短轴比可以人为调控纵向 SPR 峰位置(从可见光区到近红外光区)。另外,GNRs 能够有效地吸收红外光能量进行局部加热,导致蛋白质变性并致细胞死亡,在疾病的光热治疗中具有特殊的优越性^[7-9]。

阳离子聚合物聚乙烯亚胺(PEI),富含氨基,可以通过静电作用与 DNA 或 SiRNA 等生物分子缔合成复合物。由于其独特的“质子海绵效应”,能够保护 DNA 免受核酸酶降解,促进与细胞的结合和摄取,成为阳离子聚合物基因载体的典型代表,在大多数的体外基因转染和动物体内基因治疗研究中均取得了良好的效果^[10-14]。但同时它也会对细胞产生较大的毒性作用,同时不可降解,限制了其在生物医学领域的应用^[12,15]。研究发现,降低相对分子质量可以减少聚乙烯亚胺的毒性,但同时转染效率下降^[16-18]。因此,越来越多的研究者们投入到进一步提高聚乙烯亚胺的转染效率并降低其毒性的研究中。本文将低分子量的 PEI 与 GNRs 相结合,采用低分子量 PEI 降低阳离子聚合物的细胞毒性,同时利用 GNRs 巨大的比表面积进一步放大 PEI 的携带基因能力,构建 GNRs/MUA/PEI 基因载体。这样既能够降低

阳离子聚合物的毒性,又能够提高整个体系的转染效率。利用 MTT 法检测 GNRs/MUA/PEI (1.8 kDa)对 MCF-7 细胞的细胞毒性,结果证实 GNRs/MUA/PEI(1.8 kDa)对细胞毒性较小,体现了其作为新型非病毒纳米载体的可行性及优越性,为开发高效基因及药物运输载体提供了一个新的思路。

2 实 验

2.1 仪器与试剂

仪器:样品的吸收光谱通过紫外可见近红外分光光度计(Carry5000,美国,安捷伦)检测,高倍透视电镜(FEI Tecnai G2 S-Twin)观察制备的 GNRs 的形貌和尺寸。胶体粒度 Zeta 电位测定仪(Nano ZS90,德国,马尔文)用于测定样品的水合粒径及表面电位。利用多功能酶标仪(Infinite M200 Pro,瑞士,TECAN)进行 MTT 测试。

试剂:氯金酸($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 99%)、十六烷基三甲基溴化胺(CTAB, 99%)、抗坏血酸(Ascorbic acid, AA, 99%)、硝酸银(AgNO_3 , 99.9%)、硼氢化钠(NaBH_4 , 98%)、聚乙烯亚胺(PEI, 25 kDa, 99%)、11-巯基十一酸(11-mercaptoundecanoic acid, MUDA, 95%)均购自 Sigma 公司。聚乙烯亚胺(PEI, 1.8 kDa, 99%)购自 Alfa 公司。pH 7.2 的 PBS 缓冲溶液、DMEM(GIBCO)、胎牛血清(Fetal bovine serum, FBS)、胰酶细胞消化液(Typsin-EDTA solution)、抗生素(Penicillin-streptomycin)、甲基噻唑基四唑(Methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)均购自碧云天生物技术有限公司。

2.2 金纳米棒的合成

目前,对于 GNRs 的合成已经研究出许多有效的方法,如模板法、电化学法、光化学法以及晶种生长法等。晶种法对设备的要求比较低且制备过程较简单,是目前制备 GNRs 最成功的方法^[19-22],因此本文采用晶种生长法制备 GNRs。

在 10 mL 浓度为 0.1 mol/L 的 CTAB 溶液中加入 0.2 mL 浓度为 0.01 mol/L 的 HAuCl_4 溶液,缓慢搅拌,溶液立即由浅黄色转为棕黄色。然后,迅速加入 500 μL 浓度为 0.01 mol/L 的冰的 NaBH_4 ,溶液呈金棕色,继续缓慢搅拌 2 min,即得到金种溶液待用。

分别配制适量浓度为 25 mmol/L 的 HAuCl_4 、浓度为 0.2 mol/L 的抗坏血酸(AA),浓度为 0.1

mol/L 的 CTAB 溶液。取一个试剂瓶, 取适量上述溶液依次加入试剂瓶中, 反应一定时间配制成 50 mL 生长液。

将 0.5 mL 金种加入到 50 mL 生长液中, 静置在 30 °C 水浴中过夜, 即得到 GNRs/CTAB 溶液。

2.3 GNRs/MUA/PEI 的制备

GNRs/MUA/PEI 纳米载体的制备原理如图 1 所示。首先, 取 22 mg MUA 固体于一支 10 mL 玻璃试剂瓶中, 加入 4 mL HPLC 水, 超声分散至溶液呈白色悬浊液。加入 800 μL 20% 的 NaOH, 缓慢搅拌 5 min 后得到透明溶液, 补加水到 5 mL, 得到浓度为 23 mmol/L 的 MUA 溶液。向装有 5 mL 浓度为 3 mg/mL 的 GNRs 溶液的试剂瓶中缓慢加入 1 mL 浓度为 23 mmol/L 的 MUA 溶液, 常温反应 24 h。以 6 000 r/min 的转速离心 20 min, 移去上清液, 向其中加入 5 mL 水, 超声分散, 得到 GNRs/MUA 溶液。

然后, 取浓度为 1 mg/mL 的 PEI 溶液加入到 1 mL 的 GNRs/MUA 溶液中, 室温下反应 30 min。以 4 500 r/min 的转速离心 15 min, 去除未结合的反应物。之后, 向其中加入 1 mL 水溶解, 待用。

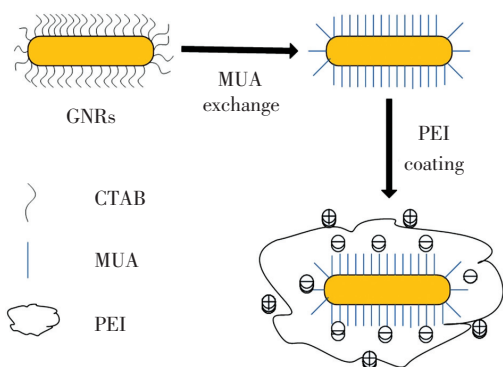


图 1 GNRs/MUA/PEI 纳米载体的制备原理示意图

Fig. 1 Synthetic scheme of GNRs/MUA/PEI

2.4 毒性测试

将对数生长期的 MCF-7 细胞分散在含 10% 胎牛血清的培养基中。细胞计数之后, 将其置于 96 孔板中, 每孔约 10 000 个细胞, 在 CO₂ 孵育箱中孵育 12 h (37 °C、体积分数为 5% 的饱和湿度), 使其贴壁。分别将 20 μL 的细胞培养液和不同浓度的 GNRs/CTAB、GNRs/MUA、PEI (1.8 kDa)、PEI (25 kDa)、GNRs/MUA/PEI (25 kDa)、GNRs/MUA/PEI (1.8 kDa) 加入 96 孔板。不同聚合物在体系中的最终浓度分别为 25, 50, 100,

200, 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。第一组孵育时间为 24 h, 第二组孵育时间为 48 h。

3 结果与讨论

3.1 不同长径比 GNRs 的表征

图 2 为采用晶种生长法制备的 GNRs 的透射电镜 (TEM) 图像, GNRs 的长径比分别为 2:1、3.5:1、4.5:1, 0.3 mol/L 盐酸的加入量分别为 200, 400, 600 μL 。由图 2 可以看出, 所制备的 GNRs 大小尺度均一, 表面光滑, 分散性较好。通过改变实验条件, 可以调控 GNRs 的红外共振吸收峰位置。图 3 分别为加入 200, 400, 600, 800 μL 盐酸所制备的不同长径比的 GNRs 的吸收光谱。由图中可知, 随着盐酸加入量的增加, GNRs 的纵向等离子共振吸收峰发生了不同程度的红移, 从 640 nm 红移至 850 nm, 表明 GNRs 的长径比不断增大。

结果显示, 通过控制溶液中盐酸的加入量可以有效地控制金纳米粒子的长径比。这是由于随着酸的加入, 溶液的 pH 值随之减小, CTAB 的吸附特性也随之改变。CTAB 强吸附在 {110} 面上形成双层从而抑制金纳米颗粒在 {110} 面上的生

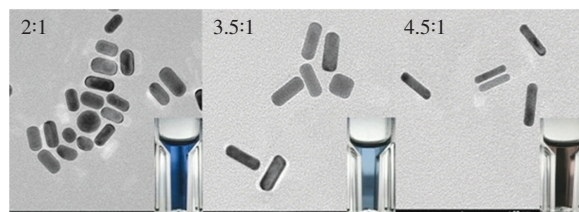


图 2 长径比分别为 2:1、3.5:1、4.5:1 的 GNRs 的实物图及对应的 TEM 图。

Fig. 2 TEM images of GNRs with aspect ratios of 2:1, 3.5:1, and 4.5:1, respectively.

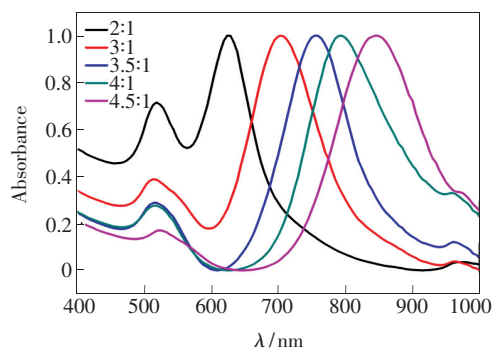


图 3 不同长径比的 GNRs 的吸收光谱

Fig. 3 Surface plasmon absorption spectra of GNRs with different aspect ratios

长,所以金纳米棒的宽度(侧面)生长减慢,GNRs的长径比不断增大。

3.2 不同长径比的金纳米棒的胶体稳定性测试

为了选择稳定性较好的 GNRs 进行进一步的研究应用,我们对所制备的不同长径比的 GNRs 进行了胶体稳定性测试。首先通过调节实验中加入盐酸的量,制备不同长径比的 GNRs。然后利用动态光散射粒度分析设备测定了不同长径比的 GNRs 在水溶液中的胶体稳定性,以便于后续修饰以及生物应用。从图 4 中的结果可以发现,长径比为 2:1 的 GNRs 的水合粒径稳定在 50 nm 左右,无大幅度变化,其分散性及稳定性较好,所以在后面的实验中我们选用的 GNRs 长径比约为 2:1。

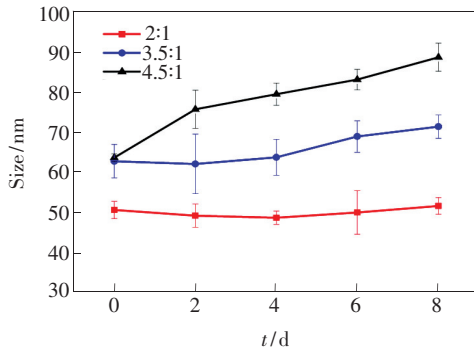


图 4 长径比分别为 2:1、3.5:1、4.5:1 的 GNRs 在水溶液中的胶体稳定性。

Fig. 4 Colloid stability of GNRs at the aspect ratios of 2:1, 3.5:1, and 4.5:1, respectively.

3.3 GNRs/MUA/PEI 纳米粒子的物理表征

由于 MUA 与阳离子聚合物 PEI 修饰到 GNRs 表面会导致其 Zeta 电位发生明显的正负交替变化,因此由图 5 的结果可知,MUA 与 PEI 已成功修饰到 GNRs 表面。由于表面修饰前 GNRs 的表

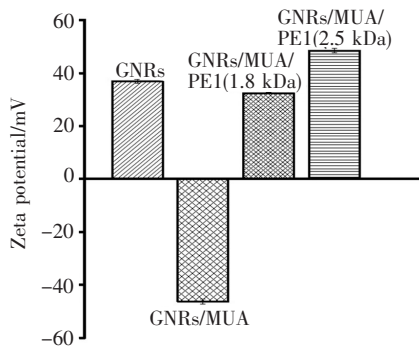


图 5 GNRs、GNRs/MUA、GNRs/MUA/PEI 的 Zeta 电位图。

Fig. 5 Zeta potential of GNRs, GNRs/MUA, and GNRs/MUA/PEI, respectively.

面吸附了大量的 CTAB 分子,Zeta 电位为 +36.8 mV,其表面带正电;修饰 MUA 后,其 Zeta 电位变为 -46.4 mV,说明 MUA 通过 S—Au 键成功地共价连接起来,其表面的 CTAB 被 MUA 分子替换,使金纳米棒表面带负电^[23]。经过不同分子量的 PEI 修饰后,GNRs 的 Zeta 电位分别为 +32.4 mV 和 +48.5 mV,证明阳离子聚合物已成功地通过静电吸附作用吸附到 GNRs/MUA 表面。

图 6 是经过不同表面修饰的 GNRs 溶液的可见-近红外吸收光谱。从图中可以看到,GNRs 的

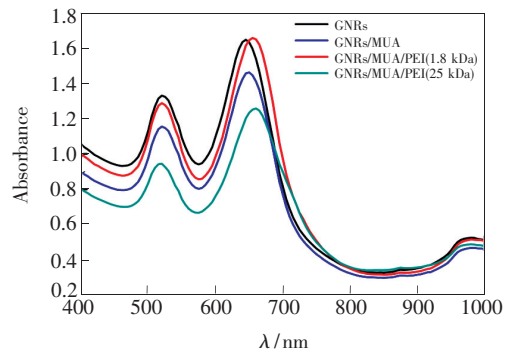


图 6 表面修饰后的 GNRs 的吸收光谱

Fig. 6 Surface plasmon absorption spectra of the surface functionalized GNRs

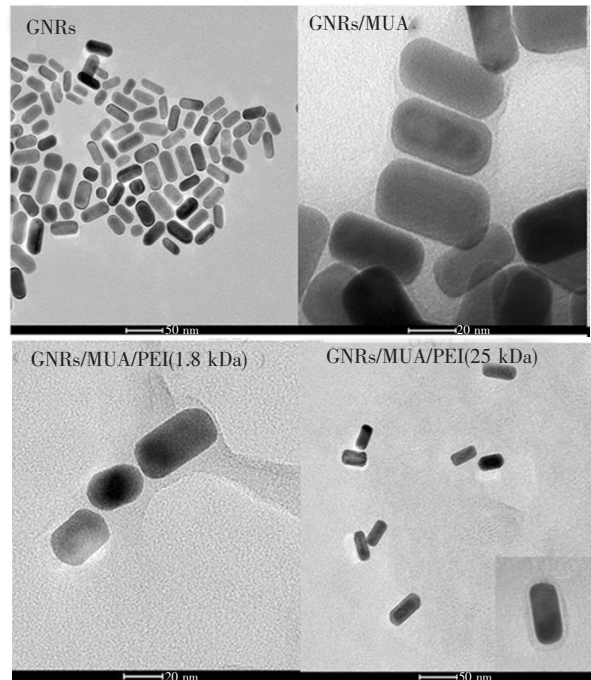


图 7 GNRs、GNRs/MUA、GNRs/MUA/PEI (1.8 kDa)、GNRs/MUA/PEI (25 kDa) 纳米颗粒的 TEM 图像。

Fig. 7 TEM images of GNRs, GNRs/MUA, GNRs/MUA/PEI (1.8 kDa), and GNRs/MUA/PEI (25 kDa), respectively.

吸收峰在 650 nm 处, GNRs/MUA、GNRs/MUA/PEI 的纵向吸收峰相比于 GNRs 均发生了不同程度的红移。这是由于金纳米棒所处的环境介质折射率发生了变化, 这与理论上 PEI 的折射率大于 MUA 及 CTAB 分子层的折射率相符^[24]。修饰后的 GNRs 峰形对称、未发生展宽, 说明聚合物未造成纳米颗粒的团聚, GNRs/MUA、GNRs/MUA/PEI 可以很好地保留 GNRs 的光学性质。图 7 分别为修饰 MUA 和 PEI 的 GNRs 的 TEM 图。从图中可以看到, 修饰后 GNRs 的长约为 50 nm, 宽约为 20 nm, 且修饰后的纳米材料具有很好的分散性。

3.4 不同分子量 PEI 修饰的 GNRs 的细胞毒性

晶种生长法合成得到的 GNRs 表面被大量的 CTAB 所覆盖。而 GNRs 表面的 CTAB 所具有的生物毒性对于 GNRs 在生物体系中的应用有很大的限制性^[25-26]。因此, 我们对 GNRs 初步离心去除一部分 CTAB 之后, 再在其表面修饰 MUA, 分别与 MCF-7 细胞作用 24 h 和 48 h 后, 测得的毒

性结果如图 8 所示, 只加入培养基的细胞作为空白对照 (Control)。GNRs 在修饰 MUA 后的毒性明显减小, 生物相容性增大, 可以更好地应用于生物体系中。然后, 我们再将低分子量的 PEI 修饰到 GNRs 的表面, 测得的毒性结果如图 8 所示。GNRs/MUA/PEI (1.8 kDa) 的细胞毒性较小, 改变聚合物的浓度从 25 ~ 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 细胞存活率仍在 75% 以上, 远高于商品化的 PEI (25 kDa)。在另一对照组中, 我们采用高分子量的 PEI (25 kDa) 修饰 GNRs/MUA, 结果显示, 随着聚合物浓度的增大, GNRs/MUA/PEI (25 kDa) 对 MCF-7 细胞的毒性明显增强。相比之下, GNRs/MUA/PEI (1.8 kDa) 体现出明显的优越性。

我们采用另一对照组, 分别对比 GNRs/MUA/PEI (1.8 kDa) 与 PEI (1.8 kDa) 及 GNRs/MUA/PEI (25 kDa)、PEI (25 kDa) 对 MCF-7 细胞

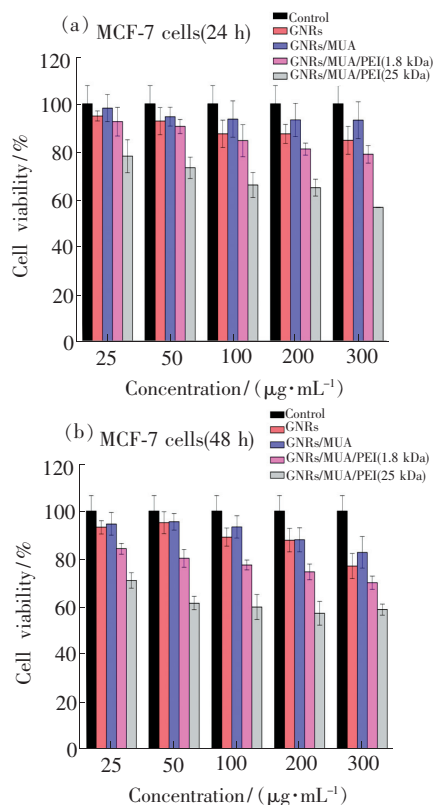


图 8 MTT 法检测 GNRs、GNRs/MUA、GNRs/MUA/PEI 在不同浓度下与 MCF-7 细胞分别作用 24 h (a)、48 h (b) 的细胞毒性。

Fig. 8 Viability of MCF-7 cells incubated with GNRs, GNRs/MUA, GNRs/MUA/PEI for 24 h (a) and 48 h (b) at different concentrations.

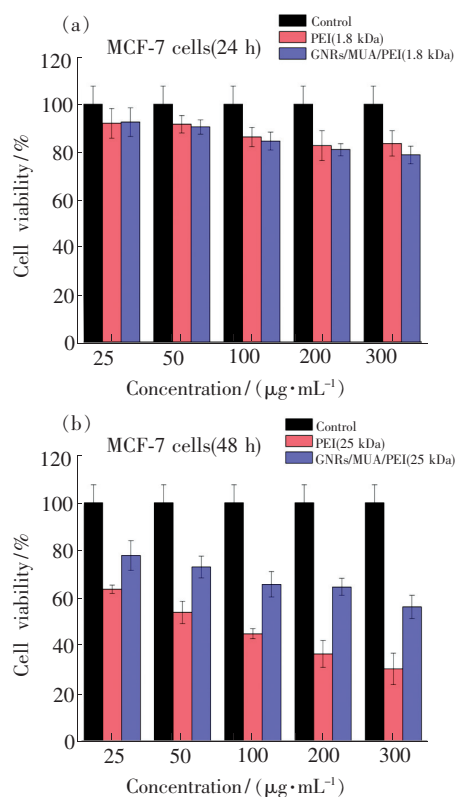


图 9 MTT 法检测 PEI (1.8 kDa)、GNRs/MUA/PEI (1.8 kDa) (a) 和 PEI (25 kDa)、GNRs/MUA/PEI (25 kDa) (b) 在不同浓度下与 MCF-7 细胞作用 24 h 的细胞毒性。

Fig. 9 Viability of MCF-7 cells incubated with PEI (1.8 kDa), GNRs/MUA/PEI (1.8 kDa) (a), and PEI (25 kDa), GNRs/MUA/PEI (25 kDa) (b) for 24 h at different concentrations.

的毒性。结果从图 9 中可以看到, PEI(1.8 kDa) 毒性较低;而当浓度不断增大时, PEI(25 kDa) 的细胞存活率明显降低。这进一步证实了我们采用低分子量 PEI 制备纳米载体的合理性。在相同浓度的情况下, GNRs/MUA/PEI(1.8 kDa) 与 PEI(1.8 kDa) 相比无明显变化。

4 结 论

采用晶种生长法制备 GNRs, 通过改变生长液中酸的加入量对 GNRs 的长径比进行调控, 从而选取稳定性较高的样品进行了表面修饰。然后分别将 MUA 与 PEI 修饰到 GNRs 表面, 成功得到

GNRs/MUA/PEI(1.8 kDa) 纳米载体。所制备的纳米载体很好地保留了 GNRs 的光学性质。采用 MTT 比色法测试纳米载体的细胞毒性, 结果显示 GNRs/MUA/PEI(1.8 kDa) 纳米载体细胞毒性较小。改变聚合物的浓度从 25 ~ 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 细胞存活率仍在 75% 以上, 而相同条件下的 PEI(25 kDa) 细胞存活率仅在 30% 以上, 可见其细胞存活率远高于商品化的 PEI(25 kDa)。GNRs/MUA/PEI(1.8 kDa) 纳米载体的制备方法简单, 并且结合了 PEI(1.8 kDa) 低毒性和 GNRs 巨大表面积的优势, 有望作为高效的纳米载体运送基因及药物应用于生物医学领域。

参 考 文 献:

- [1] Zuckerman J E, Choi C H J, Han H, *et al.* Polycation-siRNA nanoparticles can disassemble at the kidney glomerular basement membrane [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2012, 109(8):3137-3142.
- [2] Videira M, Arranja A, Rafael D, *et al.* Preclinical development of siRNA therapeutics: Towards the match between fundamental science and engineered systems [J]. *Nanomedicine*, 2014, 10(4):689-702.
- [3] Novo L, Van Gaal E V B, Mastrobattista E, *et al.* Decationized crosslinked polyplexes for redoxtriggered gene delivery [J]. *J. Controll. Release*, 2013, 169(3):246-256.
- [4] Kwok A, Hart S L. Comparative structural and functional studies of nanoparticle formulations for DNA and siRNA delivery [J]. *Nanomedicine*, 2011, 7(2):210-219.
- [5] Novo L, Mastrobattista E, Van Nostrum C F, *et al.* Targeted decationized polyplexes for cell specific gene delivery [J]. *Bioconjug. Chem.*, 2014, 25(4):802-812.
- [6] Yin F, Yang C B, Wang Q Q, *et al.* A light-driven therapy of pancreatic adenocarcinoma using gold nanorods-based nanocarriers for co-delivery of doxorubicin and siRNA [J]. *Theranostics*, 2015, 5(8):818-833.
- [7] Sun G M, Yang P H, Sun J H, *et al.* Fluorescence imaging of hepatocellular carcinoma cells labeled with gold nanorods and detection by AFM [J]. *Chin. J. Lumin.* (发光学报), 2011, 32(6):636-641 (in Chinese).
- [8] Han L, Zhao J, Zhang X, *et al.* Enhanced siRNA delivery and silencing goldchitosan nanosystem with surface charge-reversal polymer assembly and good biocompatibility [J]. *ACS Nano*, 2012, 6(8):7340-7351.
- [9] Lee S K, Han M S, Asokan S, *et al.* Effective gene silencing by multilayered siRNA-coated gold nanoparticles [J]. *Small*, 2011, 7(3):364-370.
- [10] Troiber C, Kasper J C, Milani S, *et al.* Comparison of four different particle sizing methods for siRNA polyplex characterization [J]. *Pharm. Biopharm.*, 2013, 84(2):255-264.
- [11] Xue H Y, Wong H L. Solid lipid-PEI hybrid nanocarrier: An integrated approach to provide extended, targeted, and safer siRNA therapy of prostate cancer in an all-in-one manner [J]. *ACS Nano*, 2011, 5(4):7034-7047.
- [12] Park J S, Yang H N, Woo D G, *et al.* Chondrogenesis of human mesenchymal stem cells mediated by the combination of SOX trio SOX5, 6, and 9 genes complexed with PEI-modified PLGA nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(14):3679-3688.
- [13] Trosdeillarduya C, Sun Y, Düzgünes N. Gene delivery by lipoplexes and polyplexes [J]. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2010, 40(3):159-170.
- [14] Lee Y, Miyata K, Oba M, *et al.* Charge-conversion ternary polyplex with endosome disruption moiety: A technique for efficient and safe gene delivery [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47(28):5163-5166.
- [15] Tsai L R, Chen M H, Chien C T, *et al.* A single-monomer derived linear-like PEI-co-PEG for siRNA delivery and silencing [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(4):3647-3653.

- [16] Tang G P, Guo H Y, Alexis F, *et al.* Low molecular weight polyethylenimines linked by β -cyclodextrin for gene transfer into the nervous system [J]. *J. Gene Med.*, 2006, 8(6):736-744.
- [17] Goula D, Remy J S, Erbacher P, *et al.* Size, diffusibility and transfection performance of linear PEI/DNA complexes in the mouse central nervous system [J]. *Gene Ther.*, 1998, 5(5):712-717.
- [18] Vicennati P, Giuliano A, Ortaggi G, *et al.* Polyethylenimine in medicinal chemistry [J]. *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15(27):2826-2839.
- [19] Wu H Y, Chu H C, Kuo T J, *et al.* Seed-mediated synthesis of high aspect ratio gold nanorods with nitric acid [J]. *Chem. Mater.*, 2005, 17(25):6447-6451.
- [20] Ye X C, Jin L H, Caglayan H, *et al.* Improved size-tunable synthesis of monodisperse gold nanorods through the use of aromatic additives [J]. *ACS Nano*, 2012, 6(3):2804-2817.
- [21] Perez-Juste J, Liz-Marzan L M, Carnie S D, *et al.* Electric-field-directed growth for gold nanorods [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2004, 14(3):571-579.
- [22] Kim F, Song J H, Yang P D. Photochemical synthesis of gold nano-rods [J]. *Am. Chem. Soc.*, 2002, 124(48):14316-14317.
- [23] Zhou H Y, Zhou R, X B, *et al.* Preparation and cytotoxicity of high-aspect-ratio gold nanorods at single cell level [J]. *Chin. J. Anal. Chem.* (分析化学), 2012, 40(12):1807-1815 (in Chinese).
- [24] Justin C, Meenakshi V, Wang Y Y, *et al.* Replacement of cetyltrimethylammoniumbromide bilayer on gold nanorod by alkanethiol crosslinker for enhanced plasmon resonance sensitivity [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2013, 49:525-530.
- [25] Nikoobakht B, El-Sayed M A. Preparation and growth mechanism of gold nanorods (NRs) using seed-mediated growth method [J]. *Chem. Mater.*, 2003, 15(10):1957-1962.
- [26] Pe'rez-Juste J, Pastoriza-Santos I, Liz-Marza'n L M, *et al.* Gold nanorods: Synthesis, characterization and applications [J]. *Coord. Chem. Rev.*, 2005, 249(23):1870-1901.



王倩(1990 -),女,吉林长春人,硕士研究生,2013年于长春理工大学获得学士学位,主要从事纳米光子学与生物光子学的研究。
E-mail: wangqian1990mail@163.com



刘丽焯(1979 -),女,吉林长春人,教授,博士生导师,2013年于长春理工大学获得博士学位,主要从事纳米光子学与生物光子学的研究。
E-mail: liulw@cust.edu.cn