

综 述

## 纳米材料在生物医学检测中的应用\*

王 萍 毛红菊\*\*

(中国科学院上海微系统与信息技术研究所 传感技术国家重点联合实验室 上海 200050)

**摘要** 纳米技术的兴起,对生物医学领域的变革产生了深远的影响。纳米材料是纳米技术发展的重要基础,它具有许多传统材料所不具备的独特的理化性质,因此在生物医学、传感器等重要技术领域有着广泛的应用前景。对几类常见的纳米材料包括纳米金、量子点、磁性纳米粒子、碳纳米管和硅纳米线在蛋白质、DNA、金属离子以及生物相关分子检测方面的应用进行综述。

**关键词** 纳米材料 检测 纳米金 量子点 磁性纳米粒子 碳纳米管 硅纳米线

**中图分类号** Q789

应用高灵敏度和选择性的生物分析方法去检测疾病相关分子是纳米生物医学的一个重要研究方向。纳米生物技术将工程、化学和分子生物学等学科融于一体,并为生物分子的检测提供了新的工具。纳米材料是纳米技术发展的重要基础,纳米材料具有独特的尺寸依赖性化学或物理性质,包括催化性、电化学性质、电子转移、磁性、光学性质以及热力学等性质。这些尺寸依赖性性质,使得它们在生物分析和生物传感器等应用方面具有重要作用,如可以检测金属离子、小分子、蛋白质和核酸生物标志物<sup>[1-2]</sup>。另外,由于纳米粒子表面积/体积比大,可以在其表面修饰聚合物或其它功能基团来提高纳米粒子的单分散性或降低对环境和生物污染物(如血清蛋白)的非特异性结合。也可在其表面上修饰一些抗体、适配体、肽等,使得纳米粒子在体内对特定的基因、蛋白质、细胞或器官具有靶向性<sup>[3]</sup>。本文主要对几类常见的纳米材料,包括纳米金、量子点、磁性纳米粒子、碳纳米管及硅纳米线在蛋白质、DNA、金属离子以及生物相关分子检测方面的应用进行综述。

### 1 纳米金

纳米金又称胶体金,最早在古罗马时期作为一种染料用于玻璃的染色。纳米金合成的现代时期开始于150年以前,迈克尔·法拉第可能是第一个观察到胶体金溶液的性质与散装金不同的人。在过去的半个世纪中,高产量合成纳米金的方法得到了发展。合成出的纳米金有球形的和非球形的,直径为2~250nm。一旦制备完成,纳米金在长时期内保持稳定。纳米金有一些独特的性质,如依赖于大小和形状的光学和电学性质、表面积/体积比大、表面可以修饰多种功能基团等<sup>[4-5]</sup>,因此其在生物医学研究和实验中成为非常有用的工具。

下面主要介绍几种根据纳米金独特的性质进行检测的方法,包括基于纳米金的比色检测法、基于纳米金能量转移的检测及基于纳米金的生物条形码检测。

#### 1.1 基于纳米金的比色检测法

小的纳米金粒子(通常直径在10~50nm)在水中或玻璃上显现出深红色,这是由于其吸收绿光(可见光谱520nm处)引起的。当纳米金粒子尺寸增加时,会导致红移现象并加宽表面共振带,这也能解释在小纳米金粒子聚集过程中观察到的颜色变化(红-蓝)现象。纳米金聚集过程中引起的肉眼可见的颜色变化为基于纳米金的比色分析提供了一个很好的平台。

收稿日期:2011-05-06 修回日期:2011-06-13

\* 上海市科委纳米专项资助项目(0952nm05700, 1052nm061000)

\*\* 通讯作者, 电子信箱:hjmao@mail.sim.ac.cn

某个靶标分析物或一个生物过程直接或间接引起纳米金的聚集都可以通过纳米金溶液颜色的改变而被检测到<sup>[6-7]</sup>, 检测原理如图 1 所示。基于这种原理, 可以检测 DNA、蛋白质、金属离子、中性分子、病毒和癌细胞等。

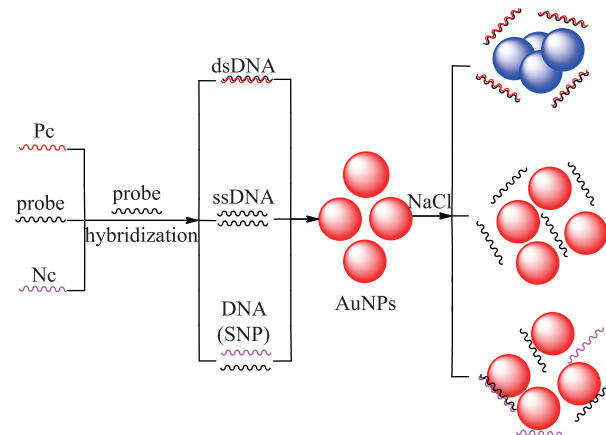


图 1 基于纳米金聚集比色法检测 DNA 原理示意图<sup>[7]</sup>

Fig. 1 Scheme of colorimetric detection of DNA based on the aggregation of gold nanoparticles<sup>[7]</sup>

Hybridization of probe with perfect complementary (Pc) and non-complementary (Nc) respectively

### 1.1.1 基于纳米金粒子间的交联聚集进行检测

1996 年, Mirkin 等<sup>[8]</sup>用两个不同的纳米金探针(每个探针都与靶标部分互补)检测单链 DNA (single strand DNA, ssDNA) 靶标。根据最简单的静电作用, 柠檬酸盐稳定的纳米金可以 5min 内在小于 100fM 水平上区分 ssDNA 和双链 DNA (double strand DNA, dsDNA)<sup>[9]</sup>。Lee 等<sup>[10]</sup>基于 T-Hg<sup>2+</sup>-T 形成稳定的配位化合物而导致纳米金聚集, 并通过给定的温度检测溶液颜色的变化或测定 DNA-纳米金聚集体的溶解温度而发展了一种检测 Hg<sup>2+</sup> 浓度的高灵敏度和选择性的分析方法。另外, 利用纳米金表面修饰上冠醚基团, 也可以检测 K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、Li<sup>+</sup> 等碱金属离子<sup>[2]</sup>。

### 1.1.2 基于纳米金粒子间的非交联聚集进行检测

近年来, 一种“非交联聚集”或称为“不稳定导致的聚集”机制也被应用于基于纳米金的比色分析中。在这种体系中, 纳米金的聚集主要是由于静电力或电空间稳定机制的丢失而不能形成粒子间的作用键引起的。可以通过改变纳米金的表面电荷或电空间稳定性来使纳米金聚集。应用这种机制, 实现了对 K<sup>+</sup>、凝血酶和 ATP 等的检测<sup>[6]</sup>。

基于纳米金的比色传感器可以克服传统方法的一些限制, 这些分析不需要有机助溶剂、光敏染料分子以及精密的仪器<sup>[11]</sup>。因此, 有较好的应用前景。

## 1.2 基于纳米金能量转移的检测

荧光共振能量转移 (fluorescence resonance energy transfer, FRET) 是供体分子的激发能通过非辐射转移形式传递给邻近受体分子的过程, 它的推动力是供体和受体荧光分子之间的偶极-偶极相互作用<sup>[12]</sup>。表面能量转移 (surface energy transfer, SET) 是指能量由荧光染料转移到金属表面的过程, 与 FRET 不同的是, 它不是偶极-偶极作用, 而是偶极与金属表面的作用。目前, 很多研究者认为基于纳米金的能量转移属于 SET 机制<sup>[13]</sup>。在 SET 机制中, 纳米金作为能量转移的受体有以下几点优势: (1) 高的荧光猝灭效率; (2) 可调的猝灭性质; (3) 稳定的光学性质<sup>[13]</sup>。理论研究表明, 纳米金的猝灭能力取决于它们的大小、形状、与荧光染料之间的距离、光谱重叠和偶极方向。但是有关猝灭的具体机制还不清楚<sup>[14]</sup>。在 SET 中, 能量转移距离几乎是 FRET 中距离的两倍。另外, 同一纳米金可以猝灭不同激发荧光的染料, 从可见区到近红外区<sup>[15]</sup>。

Ray 等<sup>[16]</sup>利用基于纳米金的 SET 来检测核酸酶酶切 dsDNA, 通过荧光的猝灭与恢复来检测酶切能力。Griffin 等<sup>[17]</sup>利用纳米金的 SET 性质特异性的识别 HCV 的 RNA 序列。研究发现, 随着纳米金大小从 5 ~ 70nm 变化, 猝灭效率增强 1 000 倍, 当纳米金的大小为 110nm 时, 检测限为 300fM。荧光染料标记的 G 含量丰富的适配体可以结合在纳米金表面, 纳米金将其荧光猝灭。但当适配体与其配体结合后, 将形成 G-四聚体结构, 使其不能再与纳米金表面结合, 荧光信号增强, Jin 等<sup>[18]</sup>利用这种原理来筛选抗肿瘤药物。Liu 等<sup>[19]</sup>基于纳米金的 SET 原理第一个建立了用量子点标记的适配体和纳米金标记的核苷酸同时检测两种分析物的方法。

纳米金在能量转移体系中不仅可以作为猝灭剂, 还可以作为荧光供体, 它具有光学稳定性、生物相容性、毒性小等特点。因此, 在生物化学分析中有明显优势<sup>[13]</sup>。

## 1.3 基于纳米金的生物条形码检测

在生物条形码分析 (bio-barcode amplification, BCA) 中, 使用两种组分分别实现靶标的识别与捕获, 即磁性微粒 (magnetic microparticles, MMPs) 和纳米金。MMPs 上修饰有能识别靶标的分子 (核酸或抗体), 条

形码核苷酸捕获序列与条形码杂交后结合到纳米金上,同时纳米金上还修饰有识别靶标的分子(核酸或抗体)。当靶标存在时,能形成纳米金-靶标-MMPs“三明治”复合物,经过磁分离,洗去溶液中未反应的成分,在体系中加入水并加热,使条形码核苷酸释放出来,并与芯片上修饰的条形码序列的捕获探针以及纳米金探针(与条形码序列另一部分互补)形成捕获探针-条形码核苷酸-纳米金“三明治”复合物,在纳米金上催化还原银离子就可产生银斑点,可用肉眼观察或光散射方法检测<sup>[20]</sup>。Mirkin 和他的同事将基于 BCA 检测的方法进一步改进,与以前纳米金上修饰三种链相比,这种检测方法只需要一种巯基化的条形码 DNA,它由识别靶标序列的特异性序列和通用序列组成,可以用二硫苏糖醇(DTT)将条形码 DNA 从纳米金上释放下来进行检测<sup>[21]</sup>(图 2)。

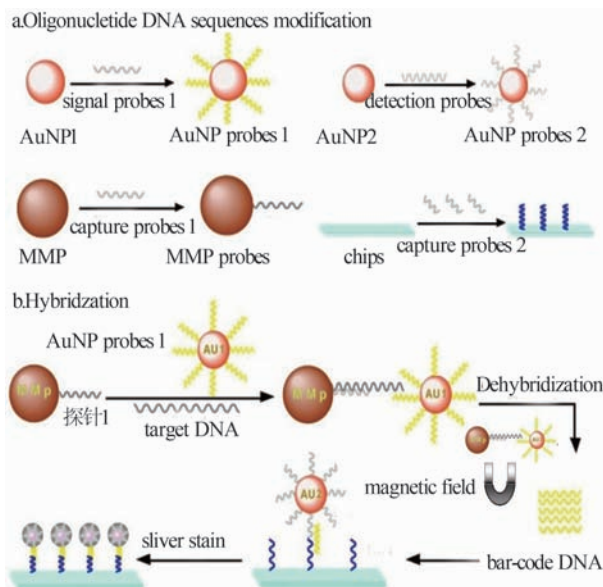


图 2 基于 BCA 技术的纳米探针标记及杂交检测过程示意图

Fig. 2 Schematic of preparation of nano-probes and hybridization procedure based on BCA

基于条形码 DNA 检测方法(BCA)主要通过放大检测信号而不是放大靶标,加上纳米金的银染放大作用,大大提高了检测的灵敏度<sup>[15,22]</sup>。

我们实验室基于 Mirkin<sup>[21]</sup>开发的 BCA 技术,将纳米金颗粒标记的探针结合基因芯片方法用于乙肝病毒 DNA(HBV DNA)的检测,进一步优化了纳米金探针标记步骤和杂交条件,可在较短时间内完成对 HBV DNA

的检测,灵敏度已能接近聚合酶链(polymerase chain reaction, PCR)反应的检测灵敏度<sup>[23]</sup>。另外,使用多重条形码序列进行分析,可以从一个混合物中同时检测多种肿瘤标志物,检测限可达 fM 水平<sup>[24]</sup>,有望发展成为早期诊断癌症及一些重大疾病的方法。

## 2 量子点

量子点(quantum dots, QDs)是大小在 2~10nm 的胶体半导体纳米晶体,其电子都限定在三维空间。它们由一个大谱带隙的半导体壳包围一个半导体核组成。核通常由元素周期表中的 II 和 VI 或 III 和 V 族元素组成,而壳是由像 ZnS 这样的高带隙材料组成。ZnS 壳的功能是可以降低核的氧化和核内金属离子的浸出。通过钝化核,壳也可以增加量子产率。QDs 与传统有机染料相比,有以下几点优势:宽的吸收光谱、窄的发射光谱、高量子产率、抗光漂白作用以及高度的光化学稳定性。它们具有依赖于颗粒大小的荧光发射光谱。不同大小的 QDs 可以在同一波长被激发,发射出不同波长的光谱,因此可以同时多种生物分子进行分析<sup>[25-26]</sup>。

最近几年, QDs 常被用于荧光共振能量转移(FRET)、生物发光共振能量转移(bioluminescence resonance energy transfer, BRET)和电荷转移(charge transfer, CT)中。在这些应用中, QDs 不仅作为生物亲和性探针或酶的支架,同时也能通过 QDs 的光致发光实现转导作用<sup>[27]</sup>。下面主要介绍基于 QDs 的 FRET、BRET、CT 过程在生物医学检测中的应用。

### 2.1 FRET

有效地 FRET 相互作用需要满足以下两个条件:(1)供体和受体的接近性,这是由偶极-偶极作用的性质决定的;(2)供体的发射光谱和受体的吸收光谱要有一定程度的重叠。另外,这个过程也取决于供体和受体偶极的相对方向<sup>[12]</sup>。QD-FRET 检测的基本原理是: QDs 作为能量的供体,生物分子上标记上一个染料受体。发生在 QDs 表面的生物识别过程用于结合或解离受体,或者改变受体与 QDs 之间的距离,然后根据这一过程产生的信号进行分析<sup>[28]</sup>。

DNA 甲基化通过使重要的肿瘤抑制基因沉默而促进癌症的形成,因此检测 DNA 的甲基化可以作为肿瘤早期诊断的重要工具。利用甲基化-特异性 QDs 荧光共振能量转移(methylation-specific quantum dot fluorescence resonance energy transfer, MS-qFRET)可以在病人唾液样本中一步检测肿瘤抑制基因 PYCARD、

CDKN2B 和 CDKN2A 的甲基化,因此可用来定量 DNA 甲基化的程度<sup>[29]</sup>。激酶 3 是凋亡信号通路的一部分,它在乳腺癌和其他肿瘤中下调<sup>[25]</sup>,利用 QD-FRET 结合激酶 3 的底物可以检测激酶 3 的水解活性<sup>[30]</sup>。另外, MUC1 是在很多髓质细胞表面表达的糖蛋白,可以作为早期癌症诊断的生物标志物。利用适配体, QD-FRET 以及三组分 DNA 杂交体系可以检测到 nmol/L 水平的

MUC1<sup>[31]</sup>。因此 QD-FRET 可作为一种检测方法有望在肿瘤的早期诊断中发挥作用。我们实验室也基于 QD-FRET 传感器中的 DNA 杂交导致荧光信号改变的原理,建立了检测 HBV DNA 及单碱基突变的方法,可以与多种仪器兼容,具有特异、快速、高分辨率、高灵敏度和高通量的特点<sup>[32]</sup>(图 3),可望应用于临床医学中靶 DNA 及单碱基突变的检测。

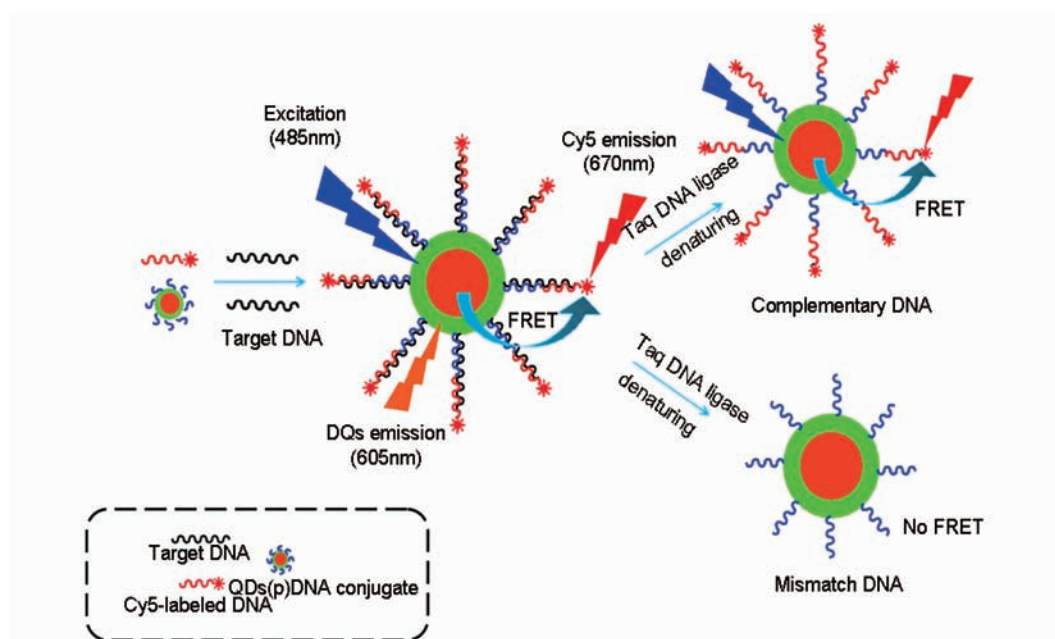


图 3 基于 FRET 检测 DNA SNP 原理示意图<sup>[32]</sup>

Fig. 3 Schematic of the FRET based DNA SNP detection method using QDs-DNA nanoassembly<sup>[32]</sup>

When QDs were excited at 485 nm, PL emission from Cy5 was induced through FRET between QDs donor and Cy5 acceptors in the nanoassembly. No FRET was observed in the absence of the perfect matched target DNA<sup>[32]</sup>

## 2.2 BRET

除了 FRET, QDs 也可以用于 BRET 过程。BRET 首先是在海产动物如水母和海肾中发现的<sup>[33]</sup>。与 FRET 的机制相似, BRET 也是一种非辐射性的能量转移过程,但是能量的来源不是外源光源。BRET 的供体具有内在荧光特性,通常用作供体的有海肾荧光素酶和萤火虫荧光素酶,它们能氧化各自的底物,发射出不同波长的光<sup>[34]</sup>,而 QDs 通常作为受体。这种方法相比于 FRET 有优越性,因为其消除了外源光源直接激发受体分子的可能性,因此,背景信号很低<sup>[25]</sup>。

QD-BRET 体系的一个重要应用就是检测蛋白酶的水解活性。将生物发光蛋白荧光素酶 8 的 C 端通过蛋白酶肽底物偶联到 QDs 上。蛋白酶存在时,断裂底物,将生物发光蛋白与 QDs 分开, BRET 作用消失。这种

QD-BRET 体系成功检测出老鼠血清和肿瘤细胞裂解物中的基质金属蛋白酶 2 (MMP-2), 检测限为 ng/ml。通过改变底物肽,可以检测出其他蛋白酶,如 MMP-7 和尿激酶型纤溶酶激活物 (uPA)。另外,使用两种不同的 QDs,可以在同一样本中同时检测 MMP-2 和 uPA<sup>[34]</sup>。

BRET 也可以像 FRET 一样用于活体细胞成像。除不需要外源光源外, BRET 与 FRET 相比,还有以下几点优势:不会对细胞造成光损伤、无荧光漂白现象、无自发荧光背景、不会直接激发受体<sup>[34]</sup>。

## 2.3 CT

Medintz 等<sup>[35]</sup>利用 CT 猝灭 QDs 的荧光来检测蛋白酶的活性。具有氧化还原活性的邻二氮杂菲标记含有多聚组氨酸的肽,然后将这个复合物偶联到 QDs 上,使钌与 QDs 接近,电子从钌转移到 QDs 上而出现

CT, QDs 的荧光猝灭。当有蛋白酶存在时,能酶解肽链,使 QDs 与钌邻二氮杂菲分开, QDs 的荧光恢复,从而提供一个可以检测凝血酶和糜蛋白酶的信号。

### 3 磁性纳米粒子

磁性纳米粒子(magnetic nanoparticles, MNPs)是可以在外磁场作用力下操纵的一种纳米粒子。通常由磁性元素(如铁、镍、钴)和它们的氧化物组成。MNPs 可以用于磁共振成像(MRI)、基因传送、组织工程和生物分离等。当在 MNPs 表面修饰药物或生物活性剂,如多肽和核酸, MNPs 形成可以穿透组织和细胞的微粒体系,可以用作器官特异性治疗和诊断<sup>[36]</sup>。

前面已经提到利用纳米金和 MNPs 进行生物条形码分析进行各种分子的检测。除此之外, MNPs 也可以用于其他方面的检测。布鲁氏菌是能在动物和人体中引起严重布鲁氏菌病的致病菌。MNPs 表面修饰上布鲁氏菌脂多糖,可以检测布鲁氏菌抗体的存在,检测限为  $0.05 \mu\text{g/ml}$ <sup>[37]</sup>。Yantasee 等<sup>[38]</sup>利用二巯丁二酸修饰的超顺磁氧化铁纳米粒子电化学传感器检测含有体积分数为 25% 的大鼠尿液中的 Pb,检测限为 0.5 ppb,线性响应范围为 0 ~ 50 ppb。利用磁-PCR-酶相连的基因技术可以检测慢性骨髓性白血病(CML)中的 BCR/ABL 融合基因。将 PCR 引物结合在 MNPs 上可以方便地分离出 PCR 产物,这种方法可以检测到  $0.5 \text{pg/ml}$  的 DNA 模板<sup>[39]</sup>。

### 4 碳纳米管

碳纳米管(carbon nanotubes, CNT)是由石墨片组成的圆柱形、中空结构的纳米材料,它呈现很高的化学稳定性、机械强度,以及独特的电学、热学和光学性质<sup>[26]</sup>。CNT 可以分为两类:单壁碳纳米管(single-walled carbon nanotubes, SWCNT)和多壁碳纳米管(multi-walled carbon nanotubes, MWCNT)。SWCNT 是由单层石墨烯组成的,直径为  $0.4 \sim 3.0 \text{nm}$ ,长度达  $1 \mu\text{m}$ 。MWCNT 是由多层管子叠加形成的,总直径为  $1.4 \sim 100 \text{nm}$ ,可以达到几微米长<sup>[40]</sup>。由于 CNT 的圆柱状结构和独特的机械、光学等特性,可以提高 DNA 分子的识别能力<sup>[41]</sup>。

利用 SWCNT 与 ssDNA 研究出的荧光生物传感器可以识别生物分子间的相互作用。SWCNT 与染料标记的 ssDNA 近距离非共价结合,在无靶标存在时可以猝灭荧光;当靶 DNA 存在时,可以使荧光恢复。通过

荧光显微镜检测荧光来确定靶 DNA 的存在与否<sup>[42]</sup>。CNT 结合拉曼标记的抗体可以用于检测自身免疫疾病韦格纳肉芽肿的生物标志物,检测限达到  $1 \text{fM}$ <sup>[43]</sup>。利用 CNT 还可以用来检测  $\text{Hg}^{2+}$ <sup>[44]</sup>、海洛因代谢物<sup>[45]</sup>和单核苷酸多态性<sup>[46]</sup>等。

### 5 硅纳米线

自从纳米线性材料被发现以来,由于其特殊的物理性质(如光发射、场发射、量子限制效应等)和广阔的应用前景,越来越受到研究人员的重视。硅纳米线更是因为其与现有半导体技术最好的兼容性而成为材料科学与微纳传感器研究的热点。Gao 等<sup>[47]</sup>制作了硅纳米线的阵列,通过肽核酸(PNA)-DNA 杂交的方式检测目标 DNA,灵敏度达到  $10 \text{fM}$  级,并且能明显区分单碱基错配。Zhang 等<sup>[48]</sup>利用基于硅纳米线的传感器可在 30min 内检测到低于  $10 \text{fM}$  的登革热病毒 2 型逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)产物。Zheng 等<sup>[49]</sup>利用硅纳米线场效应传感器(SiNW FET)在结合目标蛋白前后的频域特性变化来检测目标蛋白,研究结果表明频域信号更不容易受到分子热运动或载流子漂移等噪声的干扰。硅纳米线本身表面积/体积值大,导致其对环境变化的极度敏感,而且硅纳米线稳定、可重复的电学特性保证了精确可靠的直接电读出。加之其电导率可调制,表面容易修饰生物识别基的特点,使硅纳米线成为新一代生化传感器的重要代表。

### 6 展望

纳米技术使人类认识自然和改造自然的能力扩展到原子和分子领域。在生物医学检测方面,纳米技术与传统的检测方法相比有以下几点优势:微型化分析、实时多重分析、低样品量和试剂的消耗、高灵敏度以及分析速度快等。这意味着基于纳米粒子的分析甚至有可能超越现在占主导地位的技术,如 PCR 和酶联免疫吸附反应(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)<sup>[25,50]</sup>。结合纳米技术在分析中出现的问题,纳米技术真正应用于生物检测还需要改善纳米粒子的合成方法以达到提高纳米粒子的单分散性及分析时良好的重现性目的;另外,通过对纳米粒子的表面修饰进一步研究,改善纳米粒子在水溶液和高离子强度环境中的稳定性、获得表面的多功能性以及有利于生物分子结合到其表面<sup>[1,51]</sup>。寻求新型纳米材料和具有多功能性的纳米粒子,发展可以在复杂的生物体液,如血液、尿液、血清等中检测分析物的有效传

感器<sup>[2]</sup>,将其更好的应用于生物医学检测方面也是未来的一个发展方向。

### 参考文献

- [1] Wittenberg N J, Haynes C L. Using nanoparticles to push the limits of detection. *Wiley Interdisciplinary Reviews-Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2009, 1(2):237-254.
- [2] Agasti S S, Rana S, Park M-H, et al. Nanoparticles for detection and diagnosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2010, 62(3):316-328.
- [3] Hauck T S, Giri S, Gao Y, et al. Nanotechnology diagnostics for infectious diseases prevalent in developing countries. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2010, 62(4-5):438-448.
- [4] Giljohann D A, Seferos D S, Daniel W L, et al. Gold Nanoparticles for Biology and Medicine. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, 49(19):3280-3294.
- [5] Wilson R. The use of gold nanoparticles in diagnostics and detection. *Chemical Society Reviews*, 2008, 37(9):2028-2045.
- [6] Zhao W, Brook MA, Li Y. Design of Gold Nanoparticle-Based Colorimetric Biosensing Assays. *ChemBioChem*, 2008, 9(15):2363-2371.
- [7] 郭青川,王祥,娄新徽,等. 基于纳米金比色检测 NOS1AP 基因单碱基突变. *高等学校化学学报*, 2010, 31(10):1965-1969.  
Guo Q C, Wang X, Lou X H, et al. *Chemical Journal of Chinese Universities*, 2010, 31(10):1965-1969.
- [8] Mirkin C A, Letsinger R L, Mucic R C, et al. A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials. *Nature*, 1996, 382(6592):607-609.
- [9] Li H, Rothberg L. Colorimetric detection of DNA sequences based on electrostatic interactions with unmodified gold nanoparticles. *P Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(39):14036-14039.
- [10] Lee J S, Han M S, Mirkin C A. Colorimetric detection of mercuric Ion ( $Hg^{2+}$ ) in aqueous media using DNA-functionalized gold nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, 46(22):4093-4096.
- [11] Ma L N, Liu D J, Wang Z X. Synthesis and applications of gold nanoparticle probes. *Chinese J Anal Chem*, 2010, 38(1):1-7.
- [12] Medintz I L, Mattoussi H. Quantum dot-based resonance energy transfer and its growing application in biology. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2009, 11(1):17-45.
- [13] Ling J A, Huang C Z. Energy transfer with gold nanoparticles for analytical applications in the fields of biochemical and pharmaceutical sciences. *Analytical Methods*, 2010, 2(10):1439-1447.
- [14] Algar W R, Massey M, Krull U J. The application of quantum dots, gold nanoparticles and molecular switches to optical nucleic-acid diagnostics. *Trac Trends in Analytical Chemistry*, 2009, 28(3):292-306.
- [15] Radwan S H, Azzazy H M. Gold nanoparticles for molecular diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2009, 9(5):511-524.
- [16] Ray P C, Fortner A, Darbha G K. Gold nanoparticle based FRET assay for the detection of DNA cleavage. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2006, 110(42):20745-20748.
- [17] Griffin J, Singh A K, Senapati D, et al. Size-and distance-dependent nanoparticle surface-energy transfer (NSET) method for selective sensing of hepatitis C Virus RNA. *Chemistry-A European Journal*, 2009, 15(2):342-351.
- [18] Jin Y, Li H, Bai J. Homogeneous selecting of a quadruplex-binding ligand-based gold nanoparticle fluorescence resonance energy transfer assay. *Analytical Chemistry*, 2009, 81(14):5709-5715.
- [19] Liu J, Lee J H, Lu Y. Quantum dot encoding of aptamer-linked nanostructures for one-pot simultaneous detection of multiple analytes. *Analytical Chemistry*, 2007, 79(11):4120-4125.
- [20] Nam J M, Stoeva S I, Mirkin C A. Bio-bar-code-based DNA detection with PCR-like sensitivity. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(19):5932-5933.
- [21] Thaxton C S, Hill H D, Georganopoulou D G, et al. A bio-bar-code assay based upon dithiothreitol-induced oligonucleotide release. *Analytical Chemistry*, 2005, 77(24):8174-8178.
- [22] White K A, Rosi N L. Gold nanoparticle-based assays for the detection of biologically relevant molecules. *Nanomedicine*, 2008, 3(4):543-553.
- [23] Wang Y, Mao H J, Zang G Q, et al. Detection of hepatitis B virus deoxyribonucleic acid based on gold nanoparticle probe chip. *Chinese J Anal Chem*, 2010, 38(8):1133-1138.
- [24] Stoeva S I, Lee J S, Smith J E, et al. Multiplexed detection of protein cancer markers with biobarcode nanoparticle probes. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(26):8378-8379.
- [25] Wagner M K, Li F, Li J, et al. Use of quantum dots in the development of assays for cancer biomarkers. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2010, 397(8):3213-3224.
- [26] Ray S, Chandra H, Srivastava S. Nanotechniques in proteomics: Current status, promises and challenges. *Biosensors and Bioelectronics*, 2010, 25(11):2389-2401.
- [27] Algar W R, Krull U J. New opportunities in multiplexed optical bioanalyses using quantum dots and donor-acceptor interactions. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2010, 398(6):2439-2449.

- [28] Algar W R, Tavares A J, Krull U J. Beyond labels: A review of the application of quantum dots as integrated components of assays, bioprobes, and biosensors utilizing optical transduction. *Analytica Chimica Acta*, 2010, 673(1): 1-25.
- [29] Bailey V J, Easwaran H, Zhang Y, et al. MS-qFRET: a quantum dot-based method for analysis of DNA methylation. *Genome Res*, 2009, 19(8): 1455-1461.
- [30] Boeneman K, Mei B C, Dennis A M, et al. Sensing Caspase 3 Activity with Quantum Dot? Fluorescent Protein Assemblies. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131(11): 3828-3829.
- [31] Cheng A K H, Su H, Wang Y A, et al. Aptamer-Based Detection of Epithelial Tumor Marker Mucin 1 with Quantum Dot-Based Fluorescence Readout. *Analytical Chemistry*, 2009, 81(15): 6130-6139.
- [32] Wang X, Lou X, Wang Y, et al. QDs-DNA nanosensor for the detection of hepatitis B virus DNA and the single-base mutants. *Biosensors and Bioelectronics*, 2010, 25(8): 1934-1940.
- [33] Snee P T, Somers R C, Nair G, et al. A Ratiometric CdSe/ZnS Nanocrystal pH Sensor. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(41): 13320-13321.
- [34] Xia Z, Rao J. Biosensing and imaging based on bioluminescence resonance energy transfer. *Current Opinion in Biotechnology*, 2009, 20(1): 37-44.
- [35] Medintz I L, Farrell D, Susumu K, et al. Multiplex charge-transfer interactions between quantum dots and peptide-bridged ruthenium complexes. *Analytical Chemistry*, 2009, 81(12): 4831-4839.
- [36] Shubayev V I, Pisanic I T R, Jin S. Magnetic nanoparticles for theragnostics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2009, 61(6): 467-477.
- [37] Fornara A, Johansson P, Petersson K, et al. Tailored magnetic nanoparticles for direct and sensitive detection of biomolecules in biological samples. *Nano Lett*, 2008, 8(10): 3423-3428.
- [38] Yantasee W, Hongsirakarn K, Warner C L, et al. Direct detection of Pb in urine and Cd, Pb, Cu, and Ag in natural waters using electrochemical sensors immobilized with DMSA functionalized magnetic nanoparticles. *Analyst*, 2008, 133(3): 348-355.
- [39] Jangpatarapongsa K, Polpanich D, Yamkamon V, et al. DNA detection of chronic myelogenous leukemia by magnetic nanoparticles. *Analyst*, 2011, 136(2): 354-358.
- [40] Aillon K L, Xie Y, El-Gendy N, et al. Effects of nanomaterial physicochemical properties on *in vivo* toxicity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2009, 61(6): 457-466.
- [41] Wang H, Yang R, Yang L, et al. Nucleic acid conjugated nanomaterials for enhanced molecular recognition. *ACS Nano*, 2009, 3(9): 2451-2460.
- [42] Yang R, Tang Z, Yan J, et al. Noncovalent assembly of carbon nanotubes and single-stranded DNA: an effective sensing platform for probing biomolecular interactions. *Analytical Chemistry*, 2008, 80(19): 7408-7413.
- [43] Chen Z, Tabakman S M, Goodwin A P, et al. Protein microarrays with carbon nanotubes as multicolor Raman labels. *Nat Biotech*, 2008, 26(11): 1285-1292.
- [44] Zhang L, Li T, Li B, et al. Carbon nanotube-DNA hybrid fluorescent sensor for sensitive and selective detection of mercury (II) ion. *Chem Commun (Camb)*, 2010, 46(9): 1476-1478.
- [45] Tey J N, Gandhi S, Wijaya I P, et al. Direct detection of heroin metabolites using a competitive immunoassay based on a carbon-nanotube liquid-gated field-effect transistor. *Small*, 2010, 6(9): 993-998.
- [46] Song Y, Wang X, Zhao C, et al. Label-free colorimetric detection of single nucleotide polymorphism by using single-walled carbon nanotube intrinsic peroxidase-like activity. *Chemistry*, 2010, 16(12): 3617-3621.
- [47] Gao Z, Agarwal A, Trigg A D, et al. Silicon Nanowire Arrays for Label-Free Detection of DNA. *Analytical Chemistry*, 2007, 79(9): 3291-3297.
- [48] Zhang G J, Zhang L, Huang M J, et al. Silicon nanowire biosensor for highly sensitive and rapid detection of Dengue virus. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2010, 146(1): 138-144.
- [49] Zheng G F, Gao X P A, Lieber C M. Frequency domain detection of biomolecules using silicon nanowire biosensors. *Nano Letters*, 2010, 10(8): 3179-3183.
- [50] Azzazy H M E, Mansour M M H. *In vitro* diagnostic prospects of nanoparticles. *Clinica Chimica Acta*, 2009, 403(1-2): 1-8.
- [51] de Dios A S, Díaz-García M E. Multifunctional nanoparticles: analytical prospects. *Analytica Chimica Acta*, 2010, 666(1-2): 1-22.

## The Application of Nanomaterials in Biomedical Detection

WANG Ping MAO Hong-ju

(State Key Laboratory of Transducer Technology, Shanghai Institute of Microsystem and Information Technology,  
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China)

**Abstract** Nanotechnology is an emerging technology with enormous potential in biology and biotechnology, medicine and medical technology. Its application in biomedical sciences presents many revolutionary opportunities in the fight against all kinds of cancer, infection and other diseases. The wide variety of core materials coupled with tunable surface properties such as optical, electronic and magnetic properties, making nanoparticles an excellent platform for a broad range of biological and biomedical applications. Several common nanomaterials including gold nanoparticles, quantum dots, magnetic nanoparticles, carbon nanotubes and silicon nanowires in the application of proteins, DNA, metal ions and biologically relevant molecules detection are reviewed.

**Key words** Nanomaterials Detection Gold nanoparticles Quantum dots Magnetic nanoparticles  
Carbon nanotubes Silicon nanowires