

贵金属纳米材料用于生物成像研究进展

董夏薇,王雪梅

东南大学生物科学与医学工程学院,南京 210094

摘要 贵金属纳米材料在光稳定性、光信号强度、生物兼容性等方面具有其他材料无法比拟的优势,已成功应用于各科学研究领域,尤其是在生命科学与生物医学研究等方面具有广阔的应用前景。本文简介贵金属纳米材料在荧光成像、拉曼成像、暗场成像的成像原理及优缺点,综述贵金属纳米材料在生物成像方面的最新研究进展。随着纳米合成技术的快速发展及检测手段的提高,贵金属纳米材料将会从基础的科学研究领域更全面地走向实际应用。而单分子光谱和光学显微成像技术取得了长足的进步,很有可能带给生物成像表征手段一次全新的革命。

关键词 贵金属纳米材料;荧光成像;拉曼成像;暗场成像

纳米材料由于具有优良的物理化学性质,从20世纪80年代被发现以后,始终受到广泛关注。作为一门新兴的科学领域,它融合了多门学科,渗透到研究技术和生活的方方面面,例如催化、材料工程、能源储备与转换、生物医学、环境保护等多个领域,展示出诱人的应用前景,已成为科学研究领域的前沿和主导^[1-8]。其中生物医学领域的应用主要包括生物传感、载药、光学成像等。其中生物成像由于直观性,良好的分辨率,已经成为新的研究热点。

1 纳米材料的分类及在生物成像中的应用

纳米材料可以根据形貌分为:零维纳米颗粒(量子点)、一维纳米结构(如纳米棒、纳米线和纳米管)、二维纳米片等。其中零维的纳米颗粒和一维纳米棒在生物医学领域中应用最广。若根据纳米材料的组成元素来分,又可划分为:碳基纳米材料^[9,10]、金属纳米材料^[11,12]、上转换纳米材料^[13,14]、半导体纳米材料^[15-17]、磁性纳米材料^[18,19]、纳米复合材料(如石墨烯纳米复合材料,贵金属纳米复合材料等)^[20,21]等。这些纳米材料都在生物成像领域中有不同程度的应用。比如,磁性纳米颗粒主要用于磁共振成像,上转换纳米材料具有很强的光穿透性、在生物学样品中不易引发自荧光、自猝灭;碳材料通过表面被有机或生物分子钝化及优良的生物相容性也使其在生物成像中迅速占据一席之地。但总的来说,量子点和贵金属作为理想的生物探针,研究比较成熟且已被广泛应用于细胞及动物体的成像分析中。量子点由于具有一定的毒性,虽然经过各种修饰和改良,但仍限制其在活体成像中的应用。而贵金属在生物相容性及毒性等方面更具优势,其独特的表面等离子体共振机制,又大大拓展了其应用范围。本

文综述贵金属纳米材料在荧光成像、拉曼成像、暗场成像等方面的研究进展。

2 生物成像表征方法

荧光成像因其高灵敏度、高选择性、多样性、所得信息丰富等特点,是迅速发展普及的成像技术之一。在2008年,He等^[22]将单个金颗粒用于Hela细胞的检测,最大的缺陷是其荧光强度相对较弱。相对于单光子,双光子金在514和633 nm处,有很强的荧光。故可以利用该性质,实现癌细胞的双光子成像。2005年,Wang等^[23]最早提出了金纳米棒(AuNRs)辅助双光子成像技术。

当纳米级的金属尺寸进一步减小到1 nm左右甚至更小时,它的价带结构将会打破成为离散能级,变成不连续能级,因此将这些更小的纳米材料称之为纳米簇。到目前为止,已有大量的文献报道了金纳米簇在成像方面的应用。如Chou课题组制备了发射红色荧光且生物相容性好的金纳米簇,应用于生物体外荧光成像。并且通过与人骨髓间充质干细胞中培养,证明该纳米簇毒性很低^[24]。

除了用于成像之外,金纳米簇往往与载药和治疗等联系在一起。例如通过制备金纳米簇与石墨烯的复合物,有效地结合了金纳米簇的成像特点与石墨烯的载药能力^[25]。石墨烯可以将抗癌药物阿霉素运送至肿瘤细胞并导致肿瘤细胞的核固缩。同时借助该复合物拉曼光谱,可以研究阿霉素负载的GNC-RGO纳米复合物对肝癌细胞的作用并对该复合物与细胞内的蛋白与DNA间的作用提供了机制上的线索。

这些成像机理都可以归为一类,即通过加入修饰过的纳米探针于样品中成像。这就要求检测物质自身不产生荧

收稿日期:2015-04-14;修回日期:2015-05-24

基金项目:国家自然科学基金项目(81325011,21175020)

作者简介:董夏薇,博士研究生,研究方向为贵金属纳米材料生物成像,电子信箱:dongxwseu@foxmail.com;王雪梅(通信作者),教授,研究方向为纳米医学,生物医学传感,电子信箱:xuewang@seu.edu.cn

引用格式:董夏薇,王雪梅. 贵金属纳米材料用于生物成像研究进展[J]. 科技导报, 2016, 34(2): 81-85; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.2.012

光。而且该方法可能会由于引入了探针导致局部的微扰。为了克服这个潜在的影响,Wang等^[26]通过荧光金纳米簇的原位生物合成方法成功建立了一种活体中肿瘤自体生物成像新方法。这里,当癌细胞(如肝癌细胞,白血病细胞等)与微摩尔的氯金酸溶液孵育时,可自发地生物合成荧光金纳米簇(图1)。这是由于生物相容性优良的Au(III)在癌细胞内可以被细胞内自身的还原物质所还原,并最终富集在细胞核周围,从而提供精确的癌细胞成像。更重要的是,该过程在非癌细胞中不能发生。通过小鼠尾静脉或皮下注射,相关氯金酸溶液可以靶向肝癌细胞或慢性粒细胞性白血病裸鼠的移植瘤,在病灶部位原位生物合成荧光纳米簇而精确标记肿瘤,同时不会扩散至周围的正常细胞/组织,实现肿瘤的特异性活体荧光成像。

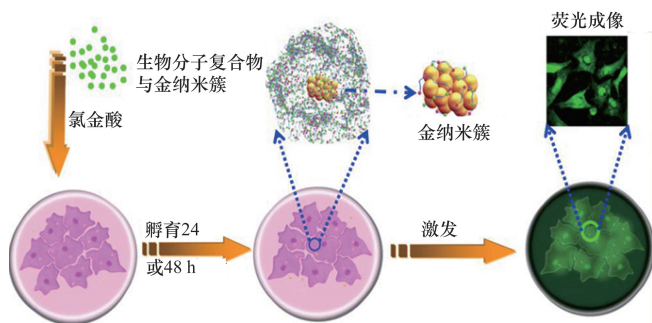


图1 原位生物合成金纳米簇的机理

Fig. 1 Schematic illustration of *in situ* biosynthesis of gold nanoclusters

除了金纳米簇之外,银纳米簇也表现出广阔的应用前景。如Choi等^[27]用制备的银纳米簇,对细胞核进行染色。然而在银纳米簇的制备过程中会使用强还原剂NaBH₄,可能会破坏生物分子的活性,为了克服这个缺陷,尝试用生物分子如功能性的多肽、适配体分子来制备生物相容性好的银纳米簇。Yu等^[28]就巧妙合成了短的多肽序列功能化银纳米簇,并成功用于细胞染色中。

Gao等^[29]在银纳米簇的原位生长方面突破性地发现,利用癌细胞的自身性能,无毒的银盐可以在细胞内被还原成具有显著近红外发射的银纳米簇(图2)。无论是在体外还是在体内,这种方法都能对癌细胞进行精确的选择性成像。更重要的是,肿瘤组织自发合成的银纳米簇可以对肿瘤的生长起到抑制作用,大大减小肿瘤的尺寸甚至使肿瘤组织完全消失,这也有望给肿瘤的治疗提供一种新的策略。

金纳米簇除了可以自身产生荧光之外,还可以利用其有效猝灭荧光团的荧光来实现成像。例如Lee等^[30]合成了HA修饰的金纳米探针,检测细胞内活性氧的含量。当金纳米簇通过摄取作用进入细胞后,ROS引诱金纳米簇表面的HA链断裂,增强了荧光信号。标记的寡核苷酸与金纳米簇结合

后,更容易被细胞摄取,且可以有效对抗核酸降解,很适合细胞成像。Mirkin设计出“纳米-耀斑”系统,用寡核苷酸修饰金纳米簇,检测细胞内的mRNA^[31]。

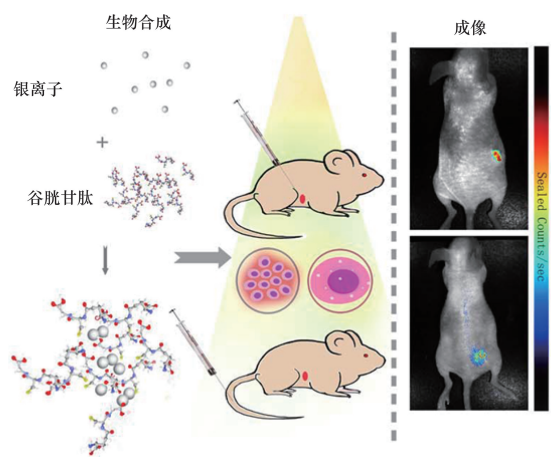


图2 原位生物合成银纳米簇的机理及荧光成像

Fig. 2 Schematic illustration and fluorescent imaging photographs of *in situ* biosynthesis of silver nanoclusters

除了荧光技术之外,近年来,拉曼成像技术(Raman)也取得了很大的进展。与荧光光谱相比,拉曼光谱可以提供窄的光谱带宽,背景低,生物干扰小,无光漂白等优点,尤其适合长时间观察生物过程。在以细胞为载体的研究中,拉曼技术具有较高的灵敏性、特异性、非侵入性,可以实时地探测细胞水平上微小的信息变化,这对很多癌症的早期诊断和治疗有重大意义。但其最大的弊端是需要依赖样品内在的信号,而对生物分子而言,其信号强度较弱,制约了其发展。随着基于表面增强拉曼光谱(SERS)的拉曼成像技术的出现和发展,正好弥补了拉曼光谱的缺点,大大提高了信号强度,缩短了成像时间,使其在生物影像分析中的应用成为可能。

基于SERS的拉曼成像技术根据是否使用探针,可以分为两大类:无标记成像和标记成像。Park等^[32]通过金纳米棒耦合抗体制备了SERS探针,实现了对乳腺癌细胞的癌症特异性标志物细胞MCF7的检测,具有高灵敏靶向、无标记拉曼分子成像的特点。但是由于生物分子拉曼散射截面较小,与SERS基底作用力较弱,得到的信号往往很弱,影响使用,故一般采用标记成像法。而SERS标记的设计理念是将拉曼活性的贵金属与拉曼报告分子(常与有机染料)结合在一起,来实现对样品的标记成像(图3)^[33]。

而Wang等^[34]基于介孔SiO₂覆盖金棒,构建了对目标癌细胞荧光及SERS双模式光学成像探针。该新型探针有望为光学成像模式提供新的思路。

von Maltzahn等^[35]还同时制备了由不同染料分子构建的拉曼探针,检测金纳米棒的近红外等离子共振信号,可能提

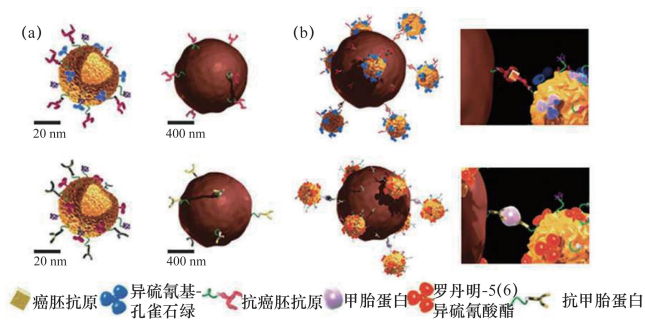


图3 SESR 双免疫检测机理

Fig. 3 Schematic illustration of the SERS-based duplex immunoassay

供一种将检测和多通道成像结合在一起的全新平台。当然SERS还有一些有待提高的空间,如信号的稳定性、重现性,纳米材料的定位与特异性结合,如何降低金属纳米粒子不均匀性等。

不论是荧光检测,还是拉曼光谱法,都与金属的表面等离子共振(localized surface plasmon resonance, LSPR)密切相关。当磁场(或电场)的频率与金属纳米粒子表面自由电子的固有运动频率相等时,就会产生局部表面等离子共振^[36-38]。而LSRP光谱与金属粒子的尺寸、形状、结构或粗糙程度等因素密切相关^[39]。暗场成像,通过检测纳米材料的散射光,有效消除了样本的背景干扰。随着20世纪末物理器件,高分辨率显微镜的迅速发展,使单分子单颗粒检测领域如雨后春笋般蓬勃发展,与应用于生物领域相结合也取得了很多进展。

2002年以来,Xu课题组即系统地开展了单粒子成像研究,揭示了在药物转送过程中,细胞表面膜转运蛋白的动力学过程,银纳米颗粒的分布与细胞毒性等工作^[40-44]。2006年,Huang等^[45]用修饰后的纳米金棒特异性地去标记上皮肿瘤细胞,并得到了良好的暗场诊断图像。2008年,Nan等^[46]通过研究细胞内动力蛋白的分子运载过程,揭示了动力蛋白分子的运动规律。2009年Jun等^[47]利用LSPR光谱的偏移,实时观测了活细胞内caspase-3酶的激活,并对其动力学过程进行了研究。同年Lee等^[48]利用暗场切层成像技术实时研究了活细胞被药物分子处理前后的形貌变化。2010年Wang等^[49]进一步拓展了暗场成像的应用范围,利用三维暗场成像系统,研究了尺寸依赖的纳米颗粒的内吞行为,证明细胞对纳米颗粒的内吞与尺寸有着密切的关系。

虽然暗场成像技术有很多无法比拟的优势,但是也有很多需要解决和提高的地方。比如目前暗场成像只能对固定状态的颗粒进行分析研究,还无法对运动颗粒的LSPR进行实时分析。并且不能实现高通量检测,而且仪器的造价昂贵,也限制了其大范围的普及。因此,如何进行改进,形成新的成像方法和技术仍具有重要意义。

3 展望

随着纳米合成技术的快速发展及检测手段的提高,具有独特的光学性质和良好生物相容性的各种金属纳米材料将会从基础的科学研究领域更全面的走向实际应用。由于实际应用环境更具复杂多样性,将会对金属纳米材料提出更高的要求,如何在复杂条件下依然保证良好的选择性与灵敏度,降低潜在的生物威胁等仍然是当前科研工作者需要解决的问题。这就需要不断改善对功能化纳米材料的纯化、探索发展新方法,提高仪器的分辨率和生物成像的特异性。近年来由于单分子光谱和光学显微成像技术取得了长足的进步,可以实现对单个分子探针进行单独的检测,有望获得精确动态的微观信息。尤其是暗场显微成像方法,独特的成像原理,灵敏度远远高于其他光学显微成像技术,很有可能带给生物成像表征手段一次全新的革命。而具有较大散射截面积的贵金属纳米材料,不仅能够多种生物成像条件下很好地显像,而且还兼备治疗作用,更具备智能化的特点,有望更深入、更广泛地应用于各个领域。

参考文献(References)

- [1] Liu J W, Lu Y. A colorimetric lead biosensor using DNzyme-directed assembly of gold nanoparticles[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2003, 125(22): 6642-6643.
- [2] Lee J S, Han M S, Mirkin C A. Colorimetric detection of mercuric ion (Hg^{2+}) in aqueous media using DNA-functionalized gold nanoparticles [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, 46(22): 4093-4096.
- [3] Ai K, Liu Y, Lu L. Hydrogen-bonding recognition-induced color change of gold nanoparticles for visual detection of melamine in raw milk and infant formula[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131(27): 9496-9497.
- [4] Li W, Liang C, Zhou W, et al. Preparation and Characterization of Multiwalled Carbon Nanotube-Supported Platinum for Cathode Catalysts of Direct Methanol Fuel Cells[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2003, 107(26): 6292-6299.
- [5] Bashyam R, Zelenay P. A class of non-precious metal composite catalysts for fuel cells[J]. *Nature*, 2006, 443(7107): 63-66.
- [6] Jain J, Arora S, Rajwade J M, et al. Silver nanoparticles in therapeutics: Development of an antimicrobial gel formulation for topical use[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2009, 6(5): 1388-1401.
- [7] Kumar K, Duan H, Hegde R S, et al. Printing colour at the optical diffraction limit[J]. *Nature Nano*, 2012, 7(9): 557-561.
- [8] Ko S H, Park I, Pan H, et al. Direct Nanoimprinting of metal nanoparticles for nanoscale electronics fabrication[J]. *Nano Letters*, 2007, 7(7): 1869-1877.
- [9] Hadjipanayis C G, Machaidze R, Kaluzova M, et al. EGFRvIII antibody-conjugated iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging-guided convection-enhanced delivery and targeted therapy of glioblastoma[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(15): 6303-6312.
- [10] Zhu A, Qu Q, Shao X, et al. Carbon-dot-based dual-emission nanohybrid produces a ratiometric fluorescent sensor for in vivo imaging of cellular copper ions[J]. *Angewandte Chemie*, 2012, 124(29): 7297-7301.

- [11] Yu J H, Kwon S H, Petrusek Z, et al. High-resolution three-photon biomedical imaging using doped ZnS nanocrystals[J]. *Nature Materials*, 2013, 12(4): 359-366.
- [12] Ma N, Yang J, Stewart K M, et al. DNA-Passivated CdS Nanocrystals: Luminescence, bioimaging, and toxicity profiles[J]. *Langmuir*, 2007, 23(26): 12783-12787.
- [13] Lim S F, Riehn R, Ryu W S, et al. *In vivo* and scanning electron microscopy imaging of upconverting nanophosphors in caenorhabditis elegans[J]. *Nano Letters*, 2006, 6(2): 169-174.
- [14] Chatterjee D K, Rufaihah A J, Zhang Y. Upconversion fluorescence imaging of cells and small animals using lanthanide doped nanocrystals[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(7): 937-943.
- [15] Bruchez M, Moronne M, Gin P, et al. Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels[J]. *Science*, 1998, 281(5385): 2013-2016.
- [16] Chan W C W, Nie S. Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection[J]. *Science*, 1998, 281(5385): 2016-2018.
- [17] Yezhelyev M V, Al-Hajj A, Morris C, et al. In situ molecular profiling of breast cancer biomarkers with multicolor quantum dots[J]. *Advanced Materials*, 2007, 19(20): 3146-3151.
- [18] Metz S, Bonaterra G, Rudelius M, et al. Capacity of human monocytes to phagocytose approved iron oxide MR contrast agents in vitro[J]. *Eur Radiol*, 2004, 14(10): 1851-1858.
- [19] Shapiro E M, Skrtic S, Koretsky A P. Sizing it up: Cellular MRI using micron-sized iron oxide particles[J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2005, 53(2): 329-338.
- [20] Mei Q, Jiang C, Guan G, et al. Fluorescent graphene oxide logic gates for discrimination of iron (3+) and iron (2+) in living cells by imaging [J]. *Chemical Communications*, 2012, 48(60): 7468-7470.
- [21] Sun X, Liu Z, Welsher K, et al. Nano-graphene oxide for cellular imaging and drug delivery[J]. *Nano Research*, 2008, 1(3): 203-212.
- [22] He H, Xie C, Ren J. Nonbleaching fluorescence of gold nanoparticles and its applications in cancer cell imaging[J]. *Analytical Chemistry*, 2008, 80(15): 5951-5957.
- [23] Wang H, Huff T B, Zweifel D A, et al. In vitro and *in vivo* two-photon luminescence imaging of single gold nanorods[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(44): 15752-15756.
- [24] Liu C L, Ho M L, Chen Y C, et al. Thiol-functionalized gold nanodots: Two-photon absorption property and imaging in vitro[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2009, 113(50): 21082-21089.
- [25] Wang C, Li J, Amatore C, et al. Gold nanoclusters and graphene nanocomposites for drug delivery and imaging of cancer cells[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50(49): 11644-11648.
- [26] Wang J, Zhang G, Li Q, et al. *In vivo* self-bio-imaging of tumors through in situ biosynthesized fluorescent gold nanoclusters[J]. *Scientific Reports*, 2013, 1157(3): 1-7.
- [27] Choi S, Yu J, Patel S A, et al. Tailoring silver nanodots for intracellular staining[J]. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2011, 10(1): 109-115.
- [28] Yu J, Patel S A, Dickson R M. *In vitro* and intracellular production of peptide-encapsulated fluorescent silver nanoclusters[J]. *Angewandte Chemie*, 2007, 119(12): 2074-2076.
- [29] Gao S, Chen D, Li Q, et al. Near-infrared fluorescence imaging of cancer cells and tumors through specific biosynthesis of silver nanoclusters[J]. *Scientific Reports*, 2014, 1038(4): 1-6.
- [30] Lee H, Lee K, Kim I K, et al. Fluorescent gold nanoprobe sensitive to intracellular reactive oxygen species[J]. *Advanced Functional Materials*, 2009, 19(12): 1884-1890.
- [31] Seferos D S, Giljohann D A, Hill H D, et al. Nano-flares: Probes for transfection and mRNA detection in living cells[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129(50): 15477-15479.
- [32] Park H, Lee S, Chen L, et al. SERS imaging of HER2-overexpressed MCF7 cells using antibody-conjugated gold nanorods[J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2009, 11(34): 7444-7449.
- [33] Chon H, Lee S, Yoon S Y, et al. Simultaneous immunoassay for the detection of two lung cancer markers using functionalized SERS nanoprobe[J]. *Chemical Communications*, 2011, 47(46): 12515-12517.
- [34] Wang Z, Zong S, Yang J, et al. Dual-mode probe based on mesoporous silica coated gold nanorods for targeting cancer cells[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2011, 26(6): 2883-2889.
- [35] von Maltzahn G, Centrone A, Park J H, et al. SERS-coded gold nanorods as a multifunctional platform for densely multiplexed near-infrared imaging and photothermal heating[J]. *Advanced Materials*, 2009, 21(31): 3175-3180.
- [36] Willets K A, Van Duyne R P. Localized surface plasmon resonance spectroscopy and sensing[J]. *Annual Review of Physical Chemistry*, 2007, 58(1): 267-297.
- [37] Homola J. Surface plasmon resonance sensors for detection of chemical and biological species[J]. *Chemical Reviews*, 2008, 108(2): 462-493.
- [38] Mayer K M, Hafner J H. Localized surface plasmon resonance sensors [J]. *Chemical Reviews*, 2011, 111(6): 3828-3857.
- [39] Burda C, Chen X, Narayanan R, et al. Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes[J]. *Chemical Reviews*, 2005, 105(4): 1025-1102.
- [40] Lee K J, Browning L M, Nallathamby P D, et al. *In vivo* quantitative study of sized-dependent transport and toxicity of single silver nanoparticles using zebrafish embryos[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2012, 25(5): 1029-1046.
- [41] Lee K J, Nallathamby P D, Browning L M, et al. *In vivo* imaging of transport and biocompatibility of single silver nanoparticles in early development of zebrafish embryos[J]. *ACS Nano*, 2007, 1(2): 133-143.
- [42] Nallathamby P D, Lee K J, Xu X H. Design of stable and uniform single nanoparticle photonics for *in vivo* dynamics imaging of nanoenvironments of zebrafish embryonic fluids[J]. *ACS Nano*, 2008, 2(7): 1371-1380.
- [43] Xu X H, Brownlow W J, Kyriacou S V, et al. Real-time probing of membrane transport in living microbial cells using single nanoparticle optics and living cell imaging[J]. *Biochemistry*, 2004, 43(32): 10400-10413.
- [44] Xu X H, Chen J, Jeffers R B, et al. Direct Measurement of sizes and dynamics of single living membrane transporters using nanooptics[J]. *Nano Letters*, 2002, 2(3): 175-182.
- [45] Huang X, El-Sayed I H, Qian W, et al. Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(6): 2115-2120.
- [46] Nan X, Sims P A, Xie X S. Organelle tracking in a living cell with microsecond time resolution and nanometer spatial precision[J]. *ChemPhysChem*, 2008, 9(5): 707-712.
- [47] Jun Y W, Sheikholeslami S, Hostetter D R, et al. Continuous imaging of plasmon rulers in live cells reveals early-stage caspase-3

activation at the single-molecule level[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009, 106(42): 17735-17740.

[48] Lee C W, Chen M J, Cheng J Y, et al. Morphological studies of living cells using gold nanoparticles and dark-field optical section

microscopy[J]. Journal of Biomedical Optics, 2009, 14(3): 034016-1-6.

[49] Wang S H, Lee C W, Chiou A, et al. Size-dependent endocytosis of gold nanoparticles studied by three-dimensional mapping of plasmonic scattering images[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2010, 8:33.

Recent progress of biological imaging based on noble nanomaterials

DONG Xiawei, WANG Xuemei

School of Biological Sciences & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210094, China

Abstract Noble metal nanomaterials, with the unique characteristics including light stability, strong optical signal, good bio-compatibility and so on, have incomparable advantages over other materials. They have been successfully utilized in various scientific and living areas, with broad application prospects in the area of life science and biological medicine, attracting more and more attention all over the world. This article simply summarizes the advantages and disadvantages of fluorescence imaging, Raman imaging, and the imaging principle of dark field imaging. The dark field imaging detecting scattered light of nanomaterials can eliminate effectively the background interference of sample, which has a lot of incomparable advantages. We review the latest research progress and prospect in biological imaging of noble metal nanomaterials. With the rapid development of nanometer composite technology and the improvement of detection means, noble metal nanomaterials will be brought from fundamental scientific research into practical application. And single molecular spectroscopy and optical microscopic imaging technology has made great progress, which is likely to bring new revolution in biological imaging characterization.

Keywords noble metal nanomaterials; fluorescence imaging; Raman imaging; dark field imaging

(责任编辑 吴晓丽)