



贵金属-磁性异质结构纳米材料 及其生物医学应用*

周漪旒¹⁾ 徐庆¹⁾ 苏丹²⁾ 苏拓¹⁾ 王炜¹⁾ 余靓^{1)**}

(¹⁾ 浙江工业大学材料科学与工程学院磁电功能材料研究所, 杭州 310014; (²⁾ 浙江省人民医院, 杭州 310014)

摘要 异质结构纳米颗粒不仅可以同时拥有多种单组分纳米颗粒不同的性能, 实现多功能化, 还可能因组分间的相互耦合作用而产生单组分颗粒不具备的新性能, 因而在化学化工、生物医学、能源催化等领域引起广泛关注. 贵金属具有特殊的光学性质和催化活性; 磁性纳米颗粒拥有优异的磁性能, 因而备受研究人员关注. 贵金属-磁性异质结构纳米材料集合了两种材料优异的性能, 能通过不同的异质结构展现出不同的性质. 本文根据异质结构的类型, 将贵金属-磁性异质结构纳米材料分为核壳结构、蛋黄-壳结构和哑铃结构3种, 总结了不同贵金属-磁性异质结构纳米颗粒的特性、制备方法及应用, 并重点论述了其在诊疗一体化探针、多模态成像探针和刺激响应型药物载体生物医学领域上的应用.

关键词 贵金属-磁性异质结构, 核壳结构, 蛋黄壳结构, 哑铃结构, 生物医学应用

中图分类号 TQ11, TB3, Q5, O64

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0275

纳米材料是一类性能可通过其结构调控的超细微粒. 当材料尺寸进入纳米级时, 就会呈现出块状材料所不具备的一些特殊性质, 如小尺寸效应、表面与界面效应、宏观量子隧道效应等. 因此, 它被广泛应用于化学、化工、生物医学等领域^[1].

科技的不断发展对纳米材料的性能提出了更高的要求. 但单一组分纳米颗粒的性质有限, 在应用时常难以满足多重要求. 具有异质结构的纳米颗粒集成了性能各异的不同组分, 且各组分在纳米尺度上会产生耦合^[2]. 这种材料不但可以兼具不同功能, 打破单组分的性质限制, 实现多功能, 同时还能提高材料的本征性能^[3]. 因此, 异质结构纳米颗粒的制备及其性能研究是目前纳米材料一个重要的研究方向^[4].

在各类纳米材料中, 磁性纳米颗粒因其独特的磁学性能, 被广泛应用于靶向给药、磁共振成像(MRI)和磁热疗等生物医学领域. 与之相比, 贵金属纳米颗粒具有特殊的电子结构, 在基于表面等离子体共振(SPR)的催化和光学检测领域显示出不可替代的优势. 将两者结合在一起而设计出的贵金属-磁性异质结构纳米颗粒, 能实现其优势互补

与性能提高, 是各类异质结构材料中较为突出的一类.

异质结构按照其结构类型可分为核壳结构、蛋黄-壳结构和哑铃结构3类. 本文主要总结了这些贵金属-磁性异质结构纳米颗粒的特性、制备方法与应用领域, 并重点讨论了其作为诊疗一体化探针、多模态成像探针和刺激响应型药物载体等在生物医学上的应用.

1 不同结构的贵金属-磁性异质结构纳米材料

1.1 核壳结构

核壳结构是以一种材料为核, 在其表面包覆另一种或几种材料而形成纳米尺度有序组装的多相结

* 浙江省自然科学基金(LY20E020017, LQ19H160016), 国家自然科学基金(51602285), 中国科协青年人才托举工程(2017QNRC001), 清华大学先进材料教育部重点实验室开放基金(53220330118), 浙江省属高校基本科研业务费专项(RF-A2019004)和浙江省卫生计生(2018KY239)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0571-88320450, E-mail: yujing@zjut.edu.cn

收稿日期: 2019-11-15, 接受日期: 2020-03-20

构. 其壳层形成机理通常是包括化学键作用、库仑静电引力、吸附层媒介作用和过饱和度机理这4种机理中的一种或几种. 使用壳层材料包覆可以改变内核颗粒的性能, 例如增加稳定性、改善分散性等^[5]. 按其结构分, 核壳结构可分为图1所示的3种类型; 从组成成分上看, 贵金属-磁性核壳结构可分为磁性核-贵金属壳与贵金属核-磁性壳两类.

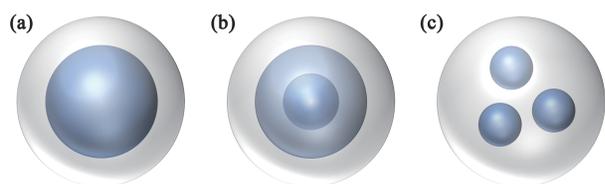


Fig. 1 Schematic diagram of three common core-shell structures

图1 三种常见的核壳结构示意图

1.1.1 磁性核-贵金属壳纳米材料

磁性纳米颗粒由于其较高的磁化强度和适当的矫顽力, 而被应用于靶向给药、肿瘤的早期诊断和对肿瘤细胞的选择性破坏等生物医学领域. 但因其存在易团聚、易被生物降解和在磁场下不稳定等不足, 常常难以直接应用. 而贵金属纳米颗粒具有良好的生物相容性. 当其作为壳层覆盖后, 内部的磁性纳米颗粒其优异的磁性能不但受影响, 而且在磁场作用下难以团聚, 并且不易被生物降解. 此外, 这种磁性核-贵金属壳纳米材料还集合了贵金属纳米颗粒特有的性能.

目前, 磁性核-贵金属壳纳米材料主要包括 $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ 纳米颗粒^[6-10]、 $\text{Fe}_3\text{C}_2@Au$ 纳米颗粒^[11]、 $\text{FePt}@Ag$ 纳米颗粒^[12-13] 等多种. 这种材料将磁性能、催化性能与特殊的光学性质集合于一体, 被广泛应用于生物成像、催化等领域. 在众多磁性纳米颗粒中, Fe_3O_4 纳米颗粒因优异的磁性能而备受关注, 而 Au 纳米颗粒除了具有特殊的光学性质, 可应用于成像和免疫检测, 还具有良好的生物相容性. 因此, $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ 核壳结构纳米颗粒是其中最为典型的一类. Au 壳层不但解决了磁性纳米颗粒因磁相互作用引起的团聚问题, 而且在增加其生物安全性的同时不降低其磁性^[14], 因而可应用于磁性生物分离^[6]. 此外, Au 壳层隔离了 Fe_3O_4 与水的接触, 使其作为磁共振成像 (MRI) 造影剂的纵向弛

豫度 (R_1) 比商业造影剂小 8~13 倍, 从而使其横向与纵向弛豫比 (R_2/R_1) 较商业造影剂提高了 3 倍, 显示出较高的作为 MRI- T_2 造影剂的潜力^[7]. 另外, Au 壳层的生物相容性更为医学应用提供了表面改性和进一步功能化的平台^[8].

磁性核-贵金属壳纳米材料通常都是通过种子生长法制备. 例如, 通过在 Fe_3O_4 纳米颗粒表面还原氯金酸 (HAuCl_4) 形成 Au 壳^[6-9], 但这种方法步骤较为繁琐. 为此, 反胶束法^[10]、水热法^[15]、溶剂热法^[16] 等简单快速的一步制备法应运而生. 各种磁性核-贵金属壳核壳结构纳米材料的性能、制备方法与应用详见表 1.

1.1.2 贵金属核-磁性壳纳米材料

贵金属纳米颗粒具有特殊的电子结构, 在基于表面等离子共振 (SPR) 的光学检测领域显示出不可替代的优势. 但部分贵金属离子直接暴露于生物体会引起细胞膜损伤乃至细胞凋亡或坏死, 从而对组织器官等造成损伤, 故可能对生物体带来副作用. 而部分磁性纳米颗粒在具有优异磁性能的同时还具有良好的生物相容性, 在贵金属纳米颗粒表面进行包覆后可减少贵金属离子的释放, 并产生理想的协同和互补效应^[17], 拓展了贵金属纳米颗粒在生物医学上的应用范围.

已成功制备出的贵金属核-磁性壳纳米材料有 $Ag@Fe_3O_4$ 纳米颗粒^[18-22]、 $Au@FeS$ 纳米颗粒^[23]、 $Ru@Ni$ 纳米颗粒^[24] 等. 这些颗粒在贵金属的表面等离子体共振特性、催化活性的基础上, 还附加了磁性, 可被应用于放射疗法、光热疗法、磁热疗法等癌症治疗和催化领域. 在众多的贵金属纳米颗粒中, Ag 纳米颗粒因具有表面增强拉曼散射效应 (SERS) 和良好的抗菌性而应用广泛, 而 Fe_3O_4 纳米颗粒具有较高的生物相容性^[25]. 在 Ag 表面包覆 Fe_3O_4 形成 $Ag@Fe_3O_4$ 核壳结构纳米颗粒可以减少因 Ag^+ 释放产生的副作用. Ag 与 Fe_3O_4 间的界面效应可增强 Fe_3O_4 壳的饱和磁化强度^[18], 使得材料的分离与回收更加简便有效, 可作为砷等有毒元素的探针, 实现痕量监测^[19].

目前常用的制备贵金属核-磁性壳核壳结构纳米颗粒的方法有: 水热法^[18]、种子生长法^[19-21]、溶剂热法^[22] 和喷雾热解法^[24] 等. 各种不同类型的贵金属核-磁性壳核壳结构纳米材料的性能、制备方法与应用详见表 1.

Table 1 Summary table of various core-shell structure nanoparticles

表1 各种核壳结构纳米颗粒汇总表

组成与结构	材料	制备方法	性能	应用	文献	
磁性核-贵金属壳核壳结构纳米材料	Fe ₃ O ₄ @Au	种子生长法	超顺磁性	免疫磁分离	[6]	
			高纵横向弛豫比	磁共振成像	[7]	
			光热转化特性、超顺磁性	磁共振成像、计算机断层扫描、热成像、光热疗法	[8]	
	Fe ₃ C ₂ @Au	种子生长法	反胶束法	超顺磁性	DNA传感器	[10]
			种子生长法	光热效应、表面等离子体特性	催化剂	[11]
	FePt@Ag	种子生长法	表面等离子体共振特性, 高饱和磁化强度	光声成像、磁共振成像	[12-13]	
	Fe ₃ O ₄ @Ag	种子生长法	强抗菌性	抗菌剂	[26-27]	
			水热法	高导电率	电磁干扰屏蔽	[15]
	Fe ₂ O ₃ @Ag	溶剂热法	/	/	[16]	
	Fe ₃ O ₄ @Pt	种子生长法	快速电子转移	电催化	[28]	
	Fe ₂ O ₃ @Pt	水热法	氧还原催化活性	电催化	[29]	
	Fe@Ag	种子生长法	表面等离子体共振特性、超顺磁性	/	[30]	
	CoPt@Au	种子生长法	超顺磁性	/	[31]	
	Ni@Ru	种子生长法	高催化活性、超顺磁性	催化剂	[32]	
	MnFe ₂ O ₄ @Au	溶剂热法	超顺磁性	药物递送、磁热疗法	[33]	
	贵金属核-磁性壳核壳结构纳米材料	Ag@Fe ₃ O ₄	水热法	高催化活性、强抗菌性	催化RhB染料、抗菌剂	[18]
				种子生长法	高表面增强拉曼散射活性	检测痕量砷
Au@FeS		种子生长法	溶剂热法	超顺磁性	磁热疗法	[22]
			表面等离子体共振特性、光热转化特性、超顺磁性	光热疗法、放射疗法、光声成像、磁共振成像	[23]	
			喷雾热解法	表面等离子体共振特性	电位传感器	[24]
Ag@CeO ₂		种子生长法	水热法	高CO氧化催化活性	催化剂	[34]
			高CO氧化催化活性		[35]	
Au@CeO ₂		水热法	高CO氧化催化活性	催化剂	[36]	
Au@Co		种子生长法	水热法	氨硼烷水解脱氢催化活性	催化剂	[37]
			高表面增强拉曼散射活性	表面增强拉曼光谱	[38]	
Au@Fe ₂ O ₃	种子生长法	高CO氧化催化活性	催化剂	[39]		
		界面相互作用、超顺磁性	靶向放射增敏剂	[40]		
Pt@Fe ₃ O ₄	种子生长法	/	/	[41]		
Pd@Co	水热法	氨硼烷水解脱氢催化活性	催化剂	[42-43]		
FePt@Fe ₂ O ₃	种子生长法	超顺磁性	药物递送、磁共振成像	[44]		

1.2 蛋黄-壳结构

蛋黄-壳结构是一种特殊的核壳结构, 在核心和壳层中间存在着空隙结构, 结合了空心纳米颗粒和核壳结构纳米颗粒的特点. 核颗粒可以在壳内自由移动, 因而也被称为可移动的核壳型纳米颗粒或拨浪鼓型纳米颗粒. 这种纳米材料兼具空心结构的高表面积、可用的内部空隙空间和核壳结构的可集

合多种性能的优点^[45], 在药物输送、癌症的诊断治疗、催化剂、锂电池等各个领域中得到广泛应用. 按其结构分, 蛋黄-壳结构可分为图2所示“单黄”和“多黄”两种类型; 从组成成分角度出发, 贵金属-磁性蛋黄-壳结构可分为磁性蛋黄核-贵金属壳与贵金属蛋黄核-磁性壳两类.

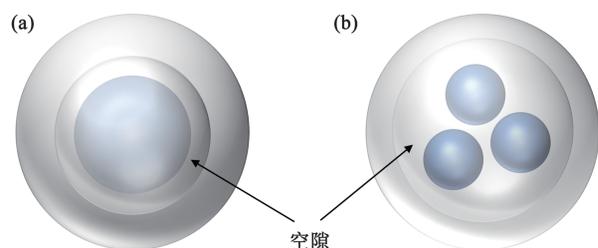


Fig. 2 Schematic diagram of two common yolk-shell structures

图2 2种常见的蛋黄-壳结构示意图

1.2.1 磁性蛋黄核-贵金属壳纳米材料

如前所述,当磁性纳米颗粒处于磁场作用时易于团聚和被生物降解.当材料以蛋黄-壳的形式在磁性核的表面包覆贵金属时,既可通过贵金属壳来防止磁性核团聚,又集合了磁性核和贵金属壳特殊的物理化学性能.此外,核与壳之间的内部空腔还可用于运载抗癌药物、蛋白质和核酸等.相比于核壳结构,该结构提高了载药量,使得纳米体系的功能更加丰富.

因为蛋黄-壳结构的复杂性,目前已制备出的磁性蛋黄核-贵金属壳纳米材料较少,仅有Co@Au纳米颗粒^[46]、Fe₃O₄@Au纳米颗粒^[47-48]、Fe₃O₄@Pt纳米颗粒^[49]等少数几种.它们主要是综合利用磁性材料优异的磁性能与贵金属特殊的光学性质和催化活性,能被应用于基因转载体和电催化剂等领域.其中,Co纳米颗粒作为磁性纳米颗粒不但具有超顺磁性,还能刺激人体骨髓的造血系统,促使血红蛋白的合成及红细胞数目的增加,但大剂量的Co在体内会引起中毒反应.而Au壳的包覆在减少Co释放的同时,因其特殊的光学性能还可充当双光子成像剂^[50],在近红光激发下会产生较高的双光子荧光强度,从而在体内进行有效的细胞成像和深层组织生物成像^[51].其内部的空腔可以用作基因的载体,用于非病毒基因转运^[46].与此同时,相邻的Co@Au蛋黄-壳结构纳米颗粒可能因相互间存在的磁偶极-偶极相互作用,而自组装链状等更复杂的结构^[52],从而可以提高其磁性能,并诱导Au产生更强的表面等离子体效应,增强磁共振成像和荧光成像效果.因此,Co@Au蛋黄-壳结构纳

米颗粒是其中研究得较为充分的一种.

目前,制备磁性蛋黄核-贵金属壳蛋黄-壳结构纳米材料的方法较为单一,一般只能采用牺牲模板法和电置换反应实现.各种不同类型的磁性蛋黄核-贵金属壳纳米材料的性能、制备方法与应用详见表2.

1.2.2 贵金属蛋黄核-磁性壳纳米材料

贵金属除了具有上述特殊的光学性质可用于成像外,还具有良好的催化活性,能用于多种催化反应.且当贵金属颗粒的粒径减小至纳米尺寸时,其催化活性会得到显著提高.然而,小尺寸颗粒在反应过程中易于团聚,会导致其催化活性降低^[53].研究发现,将贵金属催化剂负载于模板上时,虽不能完全避免贵金属的迁移和聚集,但能大幅减少其团聚^[54],从而使其保持良好的催化活性^[55].因此,当在贵金属核表面包覆壳层时,可以防止相邻核的聚集.蛋黄-壳结构特有的空腔还为贵金属核颗粒的催化提供均匀的反应空间与位点.此外,磁性壳还使该催化剂便于通过磁分离回收.由此可见,贵金属蛋黄核-磁性壳纳米材料作为催化剂具有稳定性高、反应空间均匀、易于回收等优点.

目前,已成功制备出的贵金属蛋黄核-磁性壳纳米材料包括Au@Fe₃O₄纳米颗粒^[56-57]、Pt@CoO纳米颗粒^[58]、FePt@CoS₂纳米颗粒^[59]等多种,主要应用于生物医学、功能催化、环境净化等领域.以Pd@CeO₂蛋黄-壳结构纳米颗粒^[60]为例,Pd纳米颗粒具有很高的催化活性,可作为偶联反应、氢化和脱氢等反应的催化剂;纳米颗粒由于其具有高的表面能而易在随后的催化过程中聚集.将Pd纳米颗粒负载在惰性载体SiO₂上时,虽然有效避免了Pd颗粒的团聚,但反应需在较高温度(高于180°C)的条件下才能实现CO的完全氧化.CeO₂具有优异的热稳定性和储氧能力,能增强Pd对CO氧化的催化活性.当在Pd核外以蛋黄-壳结构包覆了可渗透的CeO₂壳后,即使在低Pd含量(0.4wt%)下,也能在110°C下就实现了CO的完全氧化.

除了通过牺牲模板的方法来制备蛋黄-壳结构外,还可在种子生长法等制备中利用柯肯达尔效应^[56-57].各种不同类型的贵金属蛋黄核-磁性壳纳米材料的特点、制备方法与应用详见表2.

Table 2 Summary table of various yolk-shell structure nanoparticles

表2 各种蛋黄-壳结构纳米颗粒汇总表

组成与结构	材料	制备方法	性能	应用	文献
磁性蛋黄核-贵金属壳蛋黄-壳结构纳米材料	Co@Au	电置换法	双光子荧光特性、超顺磁性	非病毒基因转载体	[46]
	Fe ₃ O ₄ @Au	牺牲模板法	表面等离子体共振特性、光热转化特性、超顺磁性	磁共振成像、光热疗法	[47]
					磁共振成像、光声成像、正电子发射断层成像、光热疗法
贵金属蛋黄核-磁性壳蛋黄-壳结构纳米材料	Fe ₃ O ₄ @Pt	种子生长法	电化学活性	电催化剂	[49]
	Au@Fe ₃ O ₄	种子生长法	还原硝基芳烃催化活性	催化反应器	[56]
		溶剂热法	光学性能、磁性	/	[57]
	Pt@CoO	种子生长法	温度依赖性	分子传输	[58]
	FePt@CoS ₂	种子生长法	HeLa细胞致死性	药物运输、抗癌剂	[59]
	Pd@CeO ₂	牺牲模板法	CO氧化催化活性	催化剂	[60]
	Ag@Fe ₂ O ₃	种子生长法	捕菌性, 抗菌活性	抗菌剂	[61]
	Au@CeO ₂	牺牲模板法	CO氧化催化活性	催化剂	[62]
		牺牲模板法	光降解亚甲基蓝催化活性	光催化剂	[63]
	Pt@CeO ₂	水热法	醇选择性氧化光催化活性	光催化剂	[64]
Au@NiO	牺牲模板法	H ₂ S气敏特性	气体传感器	[65]	
FePt@Fe ₂ O ₃	种子生长法	高细胞毒性、超顺磁性	磁共振成像, 抗癌剂	[66]	

1.3 哑铃结构

哑铃状结构是指两种不同材料的纳米颗粒通过界面相互作用彼此接触的一种异质结构^[67]。相较于单组分纳米颗粒, 哑铃结构纳米颗粒在界面处可能存在电子转移, 可诱导出更多新的性质^[68]。并且与前所述的核壳结构和蛋黄结构不同, 哑铃结构纳米颗粒有两个甚至多个暴露的表面, 不但增加了不同功能化分子连接的空间, 在特异性成像探针和靶向药物递送系统的设计上具有更高的灵活性和多样性, 而且提高了颗粒间接触界面的电子转移, 在性能协同增效上有所体现。因此, 在贵金属-磁性哑铃结构纳米材料上不但可增强磁性颗粒的磁各向异性和矫顽力等磁性能^[69], 还可以增强贵金属颗粒的光催化活性和稳定性^[70]。按其组成结构分, 哑铃结构可分为两颗粒哑铃结构和多颗粒哑铃结构(图3)。

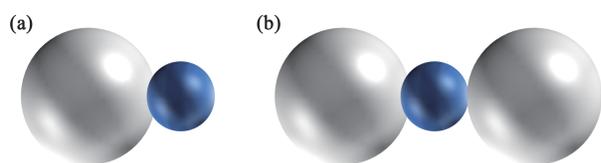


Fig. 3 Schematic diagram of two common dumbbell structure

图3 两种常见的哑铃结构示意图

1.3.1 两颗粒纳米材料

区别于核壳结构的均匀生长, 哑铃结构纳米颗粒的外延组分是集中地在种子颗粒的某个特定晶面上成核和生长。因此, 合成难度更大, 目前仅在数种贵金属和磁性材料上实现了哑铃结构的制备^[71]。其中, 两颗粒贵金属-磁性哑铃结构纳米材料主要包括 Au-Fe₃C 纳米颗粒^[72]、Ag-CoFe₂O₄ 纳米颗粒^[73]、FePt-Fe₃O₄ 纳米颗粒^[74] 等几种, 以 Au-Fe₃O₄ 纳米颗粒最为典型。当 Au 与 Fe₃O₄ 的界面以哑铃结构连接时, 相互间的电子转移使得 Au 表面等离子体共振发生红移, 而 Fe₃O₄ 纳米颗粒的饱和磁化强度得到提高。此外, 利用 Au 与巯基特殊的相互作用可将含有巯基的生物分子附着在纳米颗粒表面, 在构建光学成像和磁共振成像的双模态成像探针时不但提高信号^[75], 而且可以实现靶向定位^[76]。

两颗粒贵金属-磁性哑铃结构纳米材料的制备方法仍以种子生长法^[75-78] 为主。近期, 也出现了利用组分间的还原电位差异采用水热法^[79] 等简单的方法制备成功的例子。各种不同类型的两颗粒贵金属-磁性纳米材料的性能、制备方法与应用详见表3。

1.3.2 多颗粒纳米材料

除了两个颗粒相连的哑铃结构纳米颗粒外, 还

有在同一颗粒上连接两个或者多个同组分（或不同组分的）颗粒的哑铃结构纳米颗粒。而这种结构不但在成分上有更大的多样性，而且拥有更多的界面，能最大程度地利用材料的各方面性能。

多颗粒贵金属-磁性哑铃结构纳米材料主要包括 Au-(Fe₃O₄)_n 花状结构纳米颗粒^[80-82]、FePt-(Fe₃O₄)_n 花状结构纳米颗粒^[83]、Ni-(Pt)_n 花状结构纳米颗粒^[84] 等几类。利用 Au 纳米颗粒能够使 20 nm 范围内的荧光基团猝灭的特性，Xie 等^[80] 以 Au-(Fe₃O₄)₃ 花状结构纳米颗粒构建了可以被肿瘤中表达的基质金属蛋白酶（MMP）特异性激活的光学探针。相比于吸附荧光基团的过程，Au 纳米颗粒更易于与巯基相互作用。因此，血液中含有较高的巯基会阻碍 Au 纳米颗粒作为荧光猝灭剂在体内应用。粒径 <20 nm 的 Fe₃O₄ 纳米颗粒的连接，不但

可阻断巯基在 Au 上的吸附位点，而且使荧光基团仍吸附在 Au 颗粒的荧光猝灭范围内。然而，两颗粒的 Au-Fe₃O₄ 只能阻断 Au 与 Fe₃O₄ 界面处的巯基吸附，对 Au 荧光猝灭功能保护的能力有限。多个 Fe₃O₄ 颗粒的连接能阻断巯基在 Au 上的多个吸附位点，使 Au 颗粒保持更高的猝灭活性，从而更大程度上利用了 Au 作为猝灭单元的功能^[81]。结合 Fe₃O₄ 颗粒作为 MRI 造影剂的作用，这种 Au-(Fe₃O₄)_n 还可以通过实时磁共振成像精确诊断肿瘤病变和边界^[82]。

受限于制备工艺，目前获得的多颗粒贵金属-磁性哑铃结构纳米材料仍较少，其性能、制备方法与应用详见表 3。

不同异质结构的纳米颗粒的主要功能、结构优势和主要应用领域总结于表 4。

Table 3 Summary table of various dumbbell structure nanoparticles

表3 各种哑铃结构纳米颗粒汇总表

结构	材料	制备方法	性能	应用	文献	
两颗粒纳米材料	Ag-Fe ₃ O ₄	种子生长法	光降解四环素催化活性	催化剂	[71]	
			/	/	[85]	
			双光子荧光特性、超顺磁性	双光子荧光成像、磁共振成像	[86]	
	Au-Fe ₂ C	种子生长法	溶剂热法	表面等离子体共振特性	拉曼散射基质	[87]
			表面等离子体共振特性、光热转化特性、超顺磁性	光热疗法、磁共振成像、光声成像、计算机层析成像	[72]	
	Ag-CoFe ₂ O ₄	种子生长法	磁光效应	高密度存储介质	[73]	
	FePt-Fe ₃ O ₄	溶剂热法	氧化催化活性	多巴胺检测	[74]	
	Au-Fe ₃ O ₄	种子生长法	超顺磁性、光学活性	磁共振成像、光学检测	[75,78]	
			药物靶向性、pH依赖性	靶向药物输送	[76]	
			内部滤光效果	氰化物荧光检测	[77]	
	Pt-Fe ₃ O ₄	种子生长法	溶剂热法	表面等离子体共振特性、光热转化特性	光声成像、光热疗法	[79]
			氧还原反应催化活性	催化剂	[88]	
	PtPd-Fe ₃ O ₄	种子生长法	溶剂热法	H ₂ O ₂ 还原催化活性	免疫传感器	[89]
			H ₂ O ₂ 还原催化活性	H ₂ O ₂ 检测	[90-91]	
	PtFe-Fe ₂ C	高温碳化法	氧还原反应催化活性	催化剂	[92]	
Au-CeO ₂	水热法	光降解甲基橙催化活性	催化剂	[93]		
Au-MnO	种子生长法	超顺磁性、双光子活性	磁共振成像、计算机层析成像	[94]		
FePt-Au	种子生长法	超顺磁性、表面等离子体共振特性	生物芯片传感器、磁共振成像	[95]		
多颗粒纳米材料	Au-(Fe ₃ O ₄) _n	种子生长法	猝灭性能	纳米传感器	[80-81]	
			交变磁场依赖性	磁共振成像	[82]	
	FePt-(Fe ₃ O ₄) _n	溶剂热法	超顺磁性	/	[83]	
	Ni-(Pt) _n	共还原法	胍脱氢催化活性	催化剂	[84]	

Table 4 Nanoparticles with different heterostructures

表4 不同异质结构的纳米颗粒

结构	组成	贵金属颗粒作用	磁性颗粒作用	结构优势	主要应用领域
核壳结构	磁性核-贵金属壳	生物相容性	磁性能	防止磁性颗粒在磁场作用下团聚, 被生物降解	生物医学、能源催化
	贵金属核-磁性壳	光学性质	磁性能	减少贵金属离子释放所带来的副作用	
蛋黄-壳结构	磁性核-贵金属壳	光学性能	磁性能	防止磁核团聚, 空腔提供载药空间	生物医学 能源催化
	贵金属核-磁性壳	催化性能	磁性能	防止贵金属核团聚降低催化活性, 并为催化提供一个均匀环境	
哑铃结构	贵金属-磁性	光学性质、催化性质	磁性能	提供了两个或以上不同的表面, 连接不同功能化分子	生物医学、能源催化

2 生物医学应用

异质结构的纳米颗粒具有特殊的结构特色, 核壳结构、蛋黄-壳结构、哑铃结构, 都很好地结合了两种或以上纳米颗粒的性质. 异质结构中存在不同的纳米界面, 不仅能实现组分间的协同增效作用, 还增加了可功能化位点. 在生物医学领域, 这些作用使异质结构纳米颗粒被广泛用于构建诊疗一

体化探针、多模态成像探针和刺激响应可控释药体系等方面.

2.1 诊疗一体化探针

诊疗一体化探针是指可同时达到显影和治疗功能的一类材料, 可用于动态观察药物在体内的递送效果、术中导航与疗效评估. 它的出现对于个性化治疗的发展具有重要作用. 不同类型贵金属-磁性异质结构纳米材料在诊疗一体化中的应用总结于表5.

Table 5 Noble metal-magnetic nanomaterials in diagnosis and treatment integrated probe application

表5 诊疗一体化探针应用中贵金属-磁性纳米材料

结构	材料	诊断	治疗	文献
核壳结构	Fe ₃ O ₄ @Au	磁共振成像	光热疗法	[9]
	Ag@Fe ₃ O ₄	磁共振成像	磁热疗法	[22]
	Au@FeS	磁共振成像、光声成像	放射疗法、光热疗法	[23]
	FePt@Fe ₂ O ₃	磁共振成像	药物输送	[44]
蛋黄-壳结构	Fe ₃ O ₄ @Au	磁共振成像	光热疗法	[47]
	FePt@Fe ₂ O ₃	磁共振成像	FePt的高细胞毒性	[66]
哑铃结构	Au-Fe ₂ C	磁共振成像、光声成像、计算机层析成像	光热疗法	[72]
	Au-Fe ₃ O ₄	磁共振成像、光声成像	药物输送、光热疗法	[76]

2.1.1 核壳结构纳米材料

用于构建诊疗一体化探针的贵金属-磁性核壳结构纳米材料主要包括 Fe₃O₄@Au 纳米颗粒^[9]、Ag@Fe₃O₄ 纳米颗粒^[22]、FePt@Fe₂O₃ 纳米颗粒^[44]等. 例如, Chen 等^[23]将 Au@FeS 核壳结构纳米材料用于 MRI、光声成像 (PAI) 共同引导的放疗与光热疗, 并实现了治疗效果的协同增强. Au 核可当作放射增敏剂, 将辐射集中到肿瘤中以增强放射效果, 从而诱导细胞凋亡. 而 FeS 壳可以充当磁共振成像和光声成像的多功能对比剂, 使这些纳米颗粒具有高的近红外吸收率, 可用于光热疗法. 由近红外触发的轻度光热疗法可以增加肿瘤的血流量并改善肿瘤的氧合作用, 从而降低与缺氧相关的放射抵

抗力, 并进一步增强放射疗法的疗效. 当 Au@FeS 核壳结构纳米颗粒以高剂量 (20 mg/kg) 注射时, 对被治疗的小鼠具有明显的毒性, 该结构成功地与 MRI、PAI 与光热疗、放疗集合于一体.

2.1.2 蛋黄-壳结构纳米材料

相比于核壳结构, 蛋黄-壳结构额外的内部空腔可用于运载其他物质, 如多模态成像的其他成像造影剂或用于化学疗法的抗癌药物, 进一步增加了探针的多样性. 常见的贵金属-磁性蛋黄-壳结构纳米材料用于诊疗一体探针构建方面的不多. 以 Fe₃O₄@Au 蛋黄-壳结构纳米颗粒为例^[47], 它综合了 Fe₃O₄ 纳米颗粒的磁性和 Au 外壳的光学活性 (图4). Fe₃O₄ 核的高饱和磁化强度使其可当做 MRI

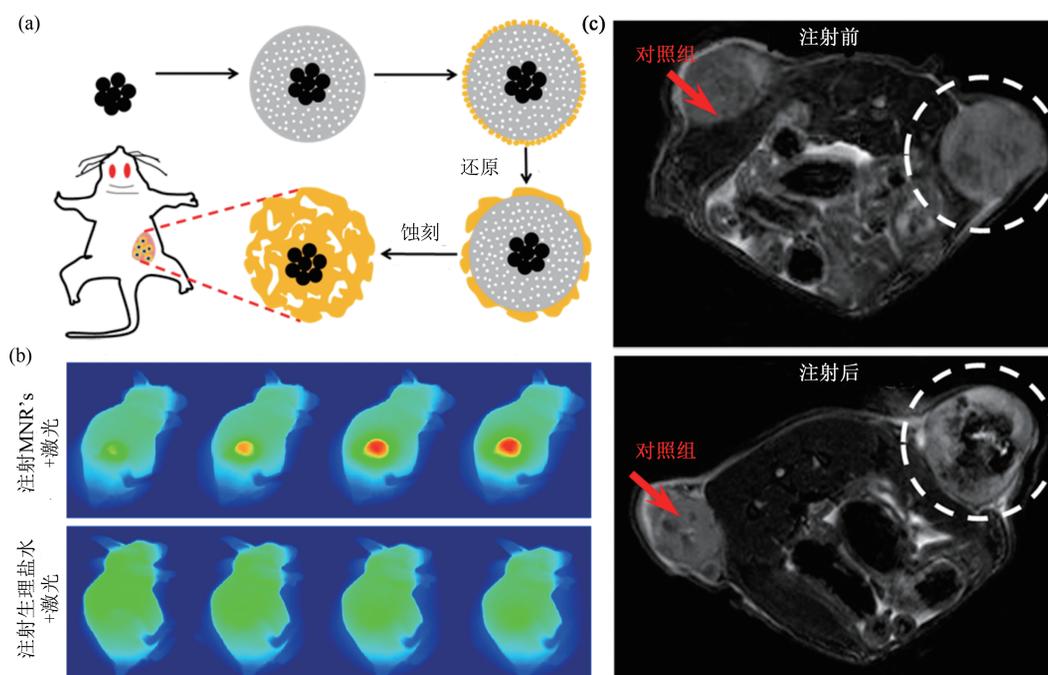


Fig. 4 $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ NPs as a theranostics probe^[47]

图4 $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ 纳米颗粒作为诊疗一体化探针^[47]

(a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ NPs制备流程; (b) 在808 nm激光照射下,在不同时间点注入生理盐水作为对照的小鼠和注入 $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ NPs的荷瘤小鼠的红外热像图; (c) 在体内注射 $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ NPs前后的肿瘤部位的 T_2 加权MR图像。

造影剂; Au外壳不但使纳米颗粒具有光热效应,而且增强了探针的生物相容性,并使其表面修饰变得更加容易.基于 $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ 蛋黄-壳结构纳米颗粒在近红外区域的光吸收和光转化的能力,将其与近红外808 nm激光辐射有效结合,可在体外杀死癌细胞和体内抑制实体瘤生长.其实现了磁共振成像介导的光热疗,达到了诊疗一体化的效果.

此外, Gao等^[66]以 $\text{FePt}@Fe_2O_3$ 蛋黄-壳结构纳米颗粒实现了诊疗一体化, FePt 核的高细胞毒性使其可用作有效的肿瘤治疗剂.但同时因缺乏保护作用,对于正常组织与细胞也有较强杀伤效果.以具有较高生物相容性的 Fe_2O_3 作为壳层不但降低纳米颗粒的生物毒性,其较强的MRI弛豫增强作用也为测量癌症治疗期间的预后提供直接的手段.

2.1.3 哑铃结构纳米材料

哑铃结构的贵金属-磁性纳米材料在诊疗一体化探针中应用的主要有 $Au-Fe_3O_4$ 纳米颗粒^[76]、 $Au-Fe_2C$ 纳米颗粒^[72]等,其中以 $Au-Fe_3O_4$ 哑铃结构纳米颗粒最为典型.与单组分 Fe_3O_4 或 Au 纳米颗粒相比,哑铃结构使探针同时具有磁学性能和光学活性,能用于MRI、PAI等多模态成像或光热疗等

应用.

需要指出的是,相比较于核壳结构或蛋黄-壳结构,哑铃结构具有2个可修饰界面,赋予其更多修饰上的灵活性. Xu等^[76]通过多巴胺将HER-2的单克隆抗体(赫赛汀)作为靶向剂连接在 Fe_3O_4 的一侧,使得纳米颗粒通过抗体-抗原相互作用将优先靶向HER-2阳性乳腺癌细胞(Sk-Br3).通过硫醇基表面活性剂将抗肿瘤药物顺铂连接在 Au 的一侧,使得材料展现出对Sk-Br3细胞强大的抑制效果.这种哑铃结构的半致死剂量(IC_{50})为1.76 mg Pt/L,低于临床使用顺铂的3.5 mg/L.且 $Au-Fe_3O_4$ 哑铃结构纳米颗粒的磁共振成像和光声成像,可用于追踪细胞和生物系统中的铂复合物,实现了诊疗一体化.

2.2 多模态成像探针

活体成像技术是临床医学上广泛应用的分析手段,可用于诊断疾病、观察药物释放的含量以及监测治疗效果等,在临床诊断和医学科研方面发挥着重要的作用.然而,单一的显像方法往往存在局限性,难以同时满足对灵敏度、特异性、靶向性等多重要求.多模态成像探针能同时进行多种方式的显

像, 克服了单一显像方式的不足, 实现了优势互补.

不同类型贵金属-磁性异质结构纳米材料在构建多模态成像探针中的应用见表6.

Table 6 Noble metal-magnetic nanomaterials in multimodal imaging probe applications

表6 多模态成像探针应用中贵金属-磁性纳米材料

结构	材料	成像模式	文献
核壳结构	Fe ₃ O ₄ @Au	磁共振成像、计算机断层扫描、热成像	[8]
	FePt@Ag	光声成像、磁共振成像	[12-13]
	Au@FeS	光声成像、磁共振成像	[23]
	γ-Fe ₂ O ₃ @Au	光声成像、磁共振成像、拉曼成像	[96]
蛋黄-壳结构	Fe ₃ O ₄ @Au	磁共振成像、光声成像、正电子发射断层成像	[48]
	Au@Fe ₂ O ₃	磁共振成像、光声成像	[97]
哑铃结构	Au-Fe ₂ C	磁共振成像、光声成像、计算机层析成像	[72]
	Au-Fe ₃ O ₄	磁共振成像、光学检测	[75, 78]
	Ag-Fe ₃ O ₄	双光子荧光成像、磁共振成像	[86]
	Au-MnO	磁共振成像、计算机层析成像	[94]
复合型	FePt-Au	生物芯片传感器、磁共振成像	[95]
	Ag-Fe@Fe ₃ O ₄	磁共振成像、双光子荧光成像	[98]

2.2.1 核壳结构纳米材料

核壳结构的贵金属-磁性纳米材料在多模态成像中的应用主要包括 Fe₃O₄@Au 纳米颗粒^[8]、FePt@Ag 纳米颗粒^[12-13] 和 Au@FeS 纳米颗粒^[23] 等. 例如, 通过在具有磁性的 γ-Fe₂O₃ 聚集体包覆上一层具有高粗糙度的 Au 壳, 可构成 γ-Fe₂O₃@Au 花状核壳结构纳米颗粒^[96], 实现 MRI、PAI 和拉曼成像三模态成像. γ-Fe₂O₃ 聚集体的磁性能增强了颗粒的 MRI 弛豫性, 使其能用作 MRI 造影剂; 而粗糙的 Au 壳触发了更多的“热点”. 一方面可导致强烈耦合的电磁效应, 从而有效增强拉曼成像信号; 另一方面能通过转化为声波信号实现 PAI. 通过 MRI 可以获得整个肿瘤位置和轮廓; 通过 PAI 可以对肿瘤进行深层次的定位并获得解剖学的信息; 而高灵敏度拉曼成像则可对肿瘤边界进行精确识别. 这三种成像手段协调作用, 能提高成像的精度、分辨率和灵敏度, 从而实现更好的肿瘤诊断与手术指导. 此外, 高粗糙的纳米化能提高探针的比表面积, 能进一步提高拉曼与 PAI 的信号, 为实现影像指导下的肿瘤的手术切除和光热治疗提供了一种有前景的新策略.

2.2.2 蛋黄-壳结构纳米材料

相较于核壳结构, 应用于多模态成像的蛋黄-壳结构贵金属-磁性纳米材料为数不多, 其中 Au@Fe₂O₃ 纳米颗粒最为经典. Fe₂O₃ 具有在生物体

内无毒的优势, 并可逐步降解和代谢, 当其与拥有特殊光学性质的 Au 颗粒, 构建成 Au@Fe₂O₃ 蛋黄-壳结构纳米颗粒^[97]. 通过 Au 颗粒的可调局部表面等离子体共振, 实现 PAI 成像, 而通过利用 Fe₂O₃ 的超顺磁性, 实现 T₂ 加权 MRI 成像, 且 Fe₂O₃ 的存在还增加了颗粒在紫外可见光区的吸收. 将空间分辨率高的 MRI 成像与具有出色组织穿透性、高灵敏度的 PAI 成像优势互补, 可达到最大化的协同效应. 通过蛋黄壳结构将这些不同成像模式进行组合, 可以同时执行高灵敏度和高分辨率的成像, 并提供关于目标疾病更详细的解剖学或生物学信息.

2.2.3 哑铃结构纳米材料

部分成像模式造影剂, 如 T₁-MRI、PAI 等是基于材料的表面效应实现的. 因此, 需要将探针更多地暴露于表面. 相较于核壳结构纳米材料, 哑铃结构纳米材料的两组分均在探针的表面, 更适合用于构建多模态成像探针.

目前, 能用于多模态成像的哑铃结构贵金属-磁性纳米材料主要有 Au-Fe₃O₄ 纳米颗粒^[75, 78]、Ag-Fe₃O₄ 纳米颗粒^[86]、Au-MnO 纳米颗粒^[94] 等. 其中, Au-Fe₂C 哑铃结构纳米颗粒^[72] 具有 Fe₂C 纳米颗粒的磁性和 Au 纳米颗粒的光学活性及高 X 射线吸收能力, 可用于 MRI、PAI 和计算机层析成像 (CT). 在 Au-Fe₂C 哑铃结构纳米颗粒表面修饰亲合体 Z_{HER2: 342} 后, 探针能定位至 HER2 高表达的乳

腺癌细胞, 从而通过MRI/PAI/CT三模态成像, 实现对乳腺癌的定位、诊断与边界确定(图5)。此外, 哑铃结构纳米颗粒间的相互耦合作用对于提高探针的性能具有重要意义。例如, Fe_2C 纳米颗粒和Au纳米颗粒都具有光热效应, 在808 nm激光照射

下的光热效率分别为12.6%和13%。构建Au- Fe_2C 哑铃结构, 其光热转化效率可提高至30.2%, 实现了明显的协同增效作用。充分利用了贵金属和磁性颗粒的特殊性能, 实现了多模态成像的同时还具有治疗效果。

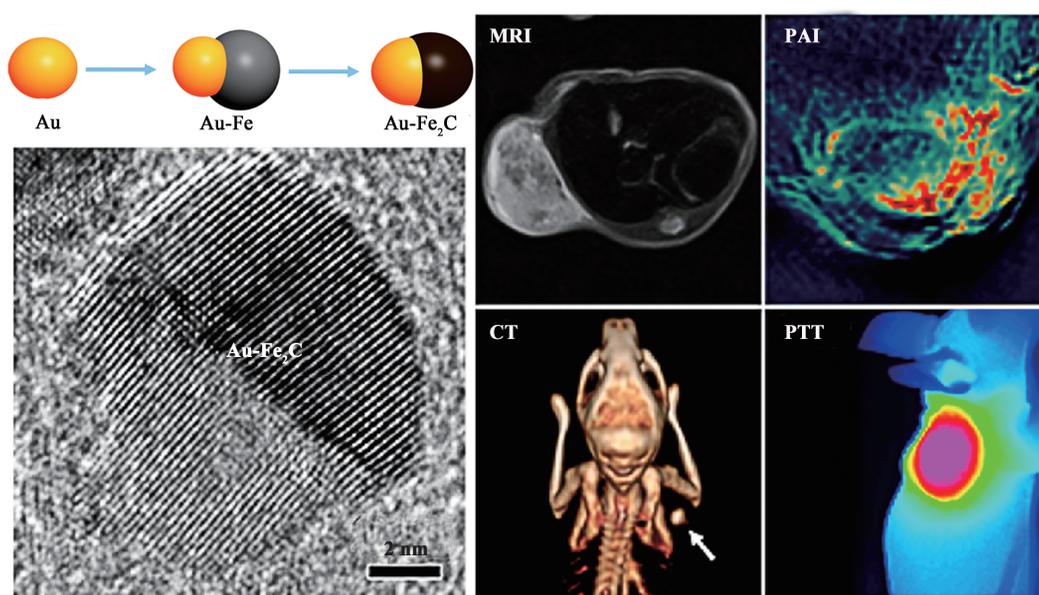


Fig. 5 Schematic illustration for the design of Au- Fe_2C dumbbell-like NPs as a tri-modality imaging probe^[72]

图5 设计Au- Fe_2C 哑铃结构纳米颗粒为三模态成像探针的示意图^[72]

2.2.4 异质结构复合型纳米材料

随着纳米技术的发展, 异质结构的发展不再局限于某一类型, 出现了将各类异质结构结合起来的复合型异质结构纳米材料。

例如, 将 $\text{Fe}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ 核壳结构纳米颗粒和Ag纳米颗粒组合到一起, 可构建Ag- $\text{Fe}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ 异质结构复合纳米电偶^[98]用于MRI和荧光双模态成像探针。Ag纳米颗粒因具有表面等离子体共振增强效应而展现了显著的双光子荧光(TPF)性能。但其具有较强的细胞毒性, 在生物医学领域很少直接应用。Fe是一种化学活性较为活泼且生物相容性较好的金属元素。将其与Ag复合形成哑铃状结构时, 可通过牺牲阳极的电化学保护方法降低 Ag^+ 的释放, 从而提高Ag作为荧光成像造影剂的生物相容性。然而, Fe单质暴露于环境中易被氧化, 从而失去保护Ag的功能。为此, Zhang等^[98]通过在Fe表面包覆 Fe_3O_4 的方法, 不但能减少Fe的氧化, 还能提高探针作为MRI造影剂的成像效果。结合Ag较强的TPF成像性能, 这种新型Ag- $\text{Fe}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ 异质结构复合纳米材料在高生物安全的多模态成像中展现了较

强的应用前景。

2.3 刺激响应型药物载体

相较于传统的药物传递系统, 纳米材料作为药物载体的粒径更小, 因而更容易穿透组织和细胞, 到达病灶部位, 从而可以提高疗效。此外, 某些纳米材料本身就具有增加药物的黏膜通透性的作用, 作为药物载体能进一步提高药物在病灶部位的富集。刺激响应型纳米材料是指能对pH、光照、超声、辐射和温度等外界环境的刺激作出响应或病灶部位自身的特殊微环境(如肿瘤的酸性、缺氧、高 H_2O_2 与谷胱甘肽含量等)响应的一类特殊材料。将它作为药物载体, 可实现病灶部位不同于正常组织的选择性给药, 从而有效降低抗药物对正常组织的毒副作用, 并提高在病灶部位的药效。因而, 在药物输送领域展现了重要的前景。但刺激响应型药物载体多数以聚合物或半导体为壳, 故贵金属-磁性纳米材料在构建刺激响应型药物载体中的应用相对较少, 只有 $\text{MnFe}_2\text{O}_4@\text{Au}$ 核壳结构纳米颗粒和 $\text{Au}@\text{Fe}_2\text{O}_3$ 蛋黄-壳结构纳米颗粒等少数几类。

2.3.1 核壳结构纳米材料

MnFe₂O₄ 纳米颗粒具有超顺磁性和高磁化强度等特性, 在交变作用下能够产生大量的热能, 用于磁热疗, 但其磁学性能使其在生物体内易团聚而失去磁热疗的功能. Ravichandran 等^[33] 充分利用 Au 的惰性和可发生共轭效应的特点, 将其作为壳层包覆在 MnFe₂O₄ 外层形成 MnFe₂O₄@Au 核壳结构纳米颗粒, 不但提高了探针在生物环境中的稳定性, 而且通过共轭效应连接上靶向基因叶酸. 叶酸的引入不但使探针能够选择性进入叶酸高表达的肿瘤细胞, 而且能通过三乙胺将肿瘤药物阿霉素连接到探针上. 而阿霉素具有 pH 依赖性, 在较低 pH 的环境下释放量最大. MnFe₂O₄@Au 核壳结构纳米颗粒磁热疗与抗癌药物相结合, 是一种有效 pH 响应靶向癌细胞的药物输送系统.

2.3.2 蛋黄-壳结构纳米材料

Au 的表面等离子体效应使其具有明显的光热效应, 而研究发现, 热可以促进一些药物的释放. 因此, Li 等^[99] 以 Fe₃O₄@Au 蛋黄-壳结构纳米颗粒的空隙作为抗肿瘤药物阿霉素的载体, 构建了 pH/光双重刺激响应型药物载体. 由于阿霉素的释放具有 pH 依赖性, 因此在肿瘤弱酸性环境下会加速释放; 而 Au 壳可通过光热效应引起温度的快速升高, 从而进一步促进阿霉素的释放. 上述提及的 Au@Fe₃O₄ 蛋黄-壳结构纳米颗粒^[97], 在 pH 约 5.5 环境下, 阿霉素与 Fe₂O₃ 间的金属-配体配位键破坏, 促进了空腔中的药物释放. 而近红外光的辐射下, 通过光热效应引起局部加热, 进一步增强了负载小分子的自由扩散. 这种 pH/NIR 激光双重响应释放特性不仅可以最大程度地减少血管输送过程中药物的不良泄漏, 而且有利于特定的肿瘤组织(酸性环境)以及按需进行精确操作的化学疗法.

3 结束语

综上所述, 贵金属-磁性异质结构纳米材料不但可实现贵金属与磁性材料优势互补, 而且能通过耦合效应提高各种性能, 在生物医药、能源催化和环境保护等领域均有广泛的应用. 特别是在生物医学领域, 不同类型的贵金属-磁性异质结构纳米颗粒, 包括核壳结构、蛋黄-壳结构、哑铃结构, 对构建诊疗一体化探针、多模态成像探针、刺激响应型药物载体, 进而提高重大疾病诊断灵敏性、准确性以及诊疗选择性与疗效等方面均有重要作用.

目前贵金属-磁性异质结构纳米材料仍需要朝

着以下几个方面开展进一步研究: a. 因磁性和贵金属纳米颗粒间存在的晶体匹配度问题, 部分种类的异质结构难以耦合得到, 需要拓展新的制备工艺与方法; b. 不同类型的异质结构各有利弊, 需要发展将各类异质结构结合在一起的复合型异质结构; c. 异质结构的组分复杂, 在生物医学中应用时其生物相容性是需要进一步考虑的问题.

参 考 文 献

- [1] Shi W, Zeng H, Sahoo Y, *et al.* A general approach to binary and ternary hybrid nanocrystals. *Nano Letters*, 2006, **6**(4): 875-881
- [2] Zeng H, Sun S. Syntheses, properties, and potential applications of multicomponent magnetic nanoparticles. *Advanced Functional Materials*, 2008, **18**(3): 391-400
- [3] Sheikholeslami S, Jun Y, Jain P K, *et al.* Coupling of optical resonances in a compositionally asymmetric plasmonic nanoparticle dimer. *Nano Letters*, 2010, **10**(7): 2655-2660
- [4] Sun, Y. Interfaced heterogeneous nanodimers. *National Science Review*, 2015, **2**(3): 329-348
- [5] Chaudhuri R G, Paria S. Core/shell nanoparticles: classes, properties, synthesis mechanisms, characterization, and applications. *Chemical Reviews*, 2012, **112**(4): 2373-2433
- [6] Tamer U, Gündoğdu Y, Boyacı İ H, *et al.* Synthesis of magnetic core-shell Fe₃O₄-Au nanoparticle for biomolecule immobilization and detection. *Journal of Nanoparticle Research*, 2010, **12**(4): 1187-1196
- [7] Ahmad T, Bae H, Rhee I, *et al.* Gold-coated iron oxide nanoparticles as a T₂ contrast agent in magnetic resonance imaging. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2012, **12**(7): 5132-5137
- [8] Li J, Hu Y, Yang J, *et al.* Hyaluronic acid-modified Fe₃O₄@Au core/shell nanostars for multimodal imaging and photothermal therapy of tumors. *Biomaterials*, 2015, **38**: 10-21
- [9] Melancon M P, Elliott A, Ji X, *et al.* Theranostics with multifunctional magnetic gold nanoshells: photothermal therapy and T₂* magnetic resonance imaging. *Investigative Radiology*, 2011, **46**(2): 132-140
- [10] Kouassi G K, Irudayaraj J. Magnetic and gold-coated magnetic nanoparticles as a DNA sensor. *Analytical Chemistry*, 2006, **78**(10): 3234-3241
- [11] Miao P, Huang W, Gao M, *et al.* Photothermally enhanced plasmon-driven catalysis on Fe₃C₂@Au core-shell nanostructures. *ChemCatChem*, 2018, **10**(5): 1084-1088
- [12] Trang N T T, Thuy T T, Higashimine K, *et al.* Magnetic-plasmonic FePt@Ag core-shell nanoparticles and their magnetic and SERS properties. *Plasmonics*, 2013, **8**(2): 1177-1184
- [13] Trang N T T, Thuy T T, Mott D M, *et al.* Attenuation of surface-enhanced raman scattering of magnetic-plasmonic FePt@Ag core-shell nanoparticles due to an external magnetic field. *Chemical Physics Letters*, 2013, **574**: 94-99

- [14] Daniel M C, Astruc D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. *Chemical Reviews*, 2004, **104**(1): 293-346
- [15] Sun Y, Tian Y, He M, *et al.* Controlled synthesis of Fe₃O₄/Ag core-shell composite nanoparticles with high electrical conductivity. *Journal of Electronic Materials*, 2012, **41**(3): 519-523
- [16] Guo W, Wu H, Zheng Z Z, *et al.* Synthesis of Fe₂O₃/Ag core-shell composite nanoparticles by one step *in-situ* method. *Journal of Materials Engineering*, 2012, **2**(9): 35-38
- [17] Figueroa S J A, Stewart S J, Rueda T, *et al.* Thermal evolution of Pt-rich FePt/Fe₃O₄ heterodimers studied using X-ray absorption near-edge spectroscopy. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2011, **115**(13): 5500-5508
- [18] Amarjargal A, Tijing L D, Im I T, *et al.* Simultaneous preparation of Ag/Fe₃O₄ core-shell nanocomposites with enhanced magnetic moment and strong antibacterial and catalytic properties. *Chemical Engineering Journal*, 2013, **226**: 243-254
- [19] Sun H, Zeng S, Shang Y, *et al.* Ag@Fe₃O₄ core-shell surface-enhanced raman scattering probe for trace arsenate detection. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2018, **18**(2): 1097-1102
- [20] Rockenberger J, Scher E C, Alivisatos A P. A new nonhydrolytic single-precursor approach to surfactant-capped nanocrystals of transition metal oxides. *Journal of the American Chemical Society*, 1999, **121**(49): 11595-11596
- [21] Lopes G, Vargas J M, Sharma S K, *et al.* Ag-Fe₃O₄ dimer colloidal nanoparticles: synthesis and enhancement of magnetic properties. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2010, **114**(22): 10148-10152
- [22] Brollo M E F, Orozco-Henao J M, López-Ruiz R, *et al.* Magnetic hyperthermia in brick-like Ag@Fe₃O₄ core-shell nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2016, **397**: 20-27
- [23] Chen J, Li M, Yi X, *et al.* Synergistic effect of thermo-radiotherapy using Au@FeS core-shell nanoparticles as multifunctional therapeutic nanoagents. *Particle & Particle Systems Characterization*, 2017, **34**(3): 1600330
- [24] Deng S, Pingali K C, Rockstraw D A. Synthesis of Ru-Ni core-shell nanoparticles for potential sensor applications. *IEEE Sensors Journal*, 2008, **8**(6): 730-734
- [25] Seil J T, Webster T J. Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature. *International Journal of Nanomedicine*, 2012, **7**: 2767-2781
- [26] Chudasama B, Vala A K, Andhariya N, *et al.* Enhanced antibacterial activity of bifunctional Fe₃O₄-Ag core-shell nanostructures. *Nano Research*, 2009, **2**(12): 955-965
- [27] Gong P, Li H, He X, *et al.* Preparation and antibacterial activity of Fe₃O₄@Ag nanoparticles. *Nanotechnology*, 2007, **18**(28): 285604
- [28] Fan H, Pan Z Q, Gu H Y. The self-assembly, characterization and application of hemoglobin immobilized on Fe₃O₄@Pt core-shell nanoparticles. *Microchimica Acta*, 2010, **168**(3-4): 239-244
- [29] Dhavale V M, Kurungot S. Tuning the performance of low-Pt polymer electrolyte membrane fuel cell electrodes derived from Fe₂O₃@Pt/C core-shell catalyst prepared by an in situ anchoring strategy. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2012, **116**(13): 7318-7326
- [30] Lu L, Zhang W, Wang D, *et al.* Fe@Ag core-shell nanoparticles with both sensitive plasmonic properties and tunable magnetism. *Materials Letters*, 2010, **64**(15): 1732-1734
- [31] Meen T H, Liu H M, Huang C J, *et al.* Structural and magnetic properties of CoPt@Au core-shell nanoparticles prepared under ambient pressure. *Ferroelectrics*, 2011, **421**(1): 37-42
- [32] Chen G, Desinan S, Nechache R, *et al.* Bifunctional catalytic/magnetic Ni@Ru core-shell nanoparticles. *Chemical Communications*, 2011, **47**(22): 6308-6310
- [33] Ravichandran M, Velumani S, Jose Tapia Ramirez, *et al.* Biofunctionalized MnFe₂O₄@Au core-shell nanoparticles for pH-responsive drug delivery and hyperthermal agent xia for cancer therapy. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2018, **46**(sup3): S993-S1003
- [34] Zhang J, Li L, Huang X, *et al.* Fabrication of Ag-CeO₂ core-shell nanospheres with enhanced catalytic performance due to strengthening of the interfacial interactions. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, **22**(21): 10480-10487
- [35] Zhong H X, Wei Y, Yue Y Z, *et al.* Preparation of core-shell Ag@CeO₂ nanocomposite by LSPR photothermal induced interface reaction. *Nanotechnology*, 2016, **27**(13): 135701
- [36] Qi J, Chen J, Li G, *et al.* Facile synthesis of core-shell Au@CeO₂ nanocomposites with remarkably enhanced catalytic activity for CO oxidation. *Energy & Environmental Science*, 2012, **5**(10): 8937-8941
- [37] Yan J M, Zhang X B, Akita T, *et al.* One-step seeding growth of magnetically recyclable Au@Co core-shell nanoparticles: highly efficient catalyst for hydrolytic dehydrogenation of ammonia borane. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, **132**(15): 5326-5327
- [38] Bao F, Li J F, Ren B, *et al.* Synthesis and characterization of Au@Co and Au@Ni core-shell nanoparticles and their applications in surface-enhanced Raman spectroscopy. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2008, **112**(2): 345-350
- [39] Yin H, Ma Z, Chi M, *et al.* Heterostructured catalysts prepared by dispersing Au@Fe₂O₃ core-shell structures on supports and their performance in CO oxidation. *Catalysis Today*, 2011, **160**(1): 87-95
- [40] Mirrahimi M, Hosseini V, Shakeri-Zadeh A, *et al.* Modulation of cancer cells' radiation response in the presence of folate conjugated Au@Fe₂O₃ nanocomplex as a targeted radiosensitizer. *Clinical and Translational Oncology*, 2019, **21**(4): 479-488
- [41] Jiang M, Liu W, Yang X, *et al.* Pt/Fe₃O₄ core/shell triangular nanoprisms by heteroepitaxy: facet selectivity at the Pt-Fe₃O₄ interface and the Fe₃O₄ outer surface. *Acs Nano*, 2015, **9**(11): 10950-10960
- [42] Chen Y Z, Xu Q, Yu S H, *et al.* Tiny Pd@Co core-shell nanoparticles confined inside a metal-organic framework for highly efficient catalysis. *Small*, 2015, **11**(1): 71-76

- [43] Wang J, Qin Y L, Liu X, *et al.* In situ synthesis of magnetically recyclable graphene-supported Pd@Co core-shell nanoparticles as efficient catalysts for hydrolytic dehydrogenation of ammonia borane. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, **22**(25): 12468-12470
- [44] Liu Y, Yang K, Cheng L, *et al.* PEGylated FePt@Fe₂O₃ core-shell magnetic nanoparticles: potential theranostic applications and *in vivo* toxicity studies. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2013, **9**(7): 1077-1088
- [45] Lee J, Park J C, Song H. A nanoreactor framework of a Au@SiO₂ yolk/shell structure for catalytic reduction of p - nitrophenol. *Advanced Materials*, 2008, **20**(8): 1523-1528
- [46] Lu Y, Zhao Y, Yu L, *et al.* Hydrophilic Co@Au yolk/shell nanospheres: synthesis, assembly, and application to gene delivery. *Advanced Materials*, 2010, **22**(12): 1407-1411
- [47] Huang Y, Wei T, Yu J, *et al.* Multifunctional metal rattle-type nanocarriers for MRI-guided photothermal cancer therapy. *Molecular Pharmaceutics*, 2014, **11**(10): 3386-3394
- [48] Lin L S, Yang X, Zhou Z, *et al.* Yolk-shell nanostructure: an ideal architecture to achieve harmonious integration of magnetic-plasmonic hybrid theranostic platform. *Advanced Materials*, 2017, **29**(21): 1606681
- [49] Huang Y, Liu Y, Yang Z, *et al.* Synthesis of yolk/shell Fe₃O₄-polydopamine-graphene-Pt nanocomposite with high electrocatalytic activity for fuel cells. *Journal of Power Sources*, 2014, **246**: 868-875
- [50] Wang H, Huff T B, Zweifel D A, *et al.* *In vitro* and *in vivo* two-photon luminescence imaging of single gold nanorods. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(44): 15752-15756
- [51] Hamblin M R, Demidova T N. Mechanisms of low level light therapy//Mechanisms for low-light therapy. *Proc SPIE*, 2006, **6140**: 614001
- [52] Salgueiriño-Maceira V, Correa-Duarte M A, Hucht A, *et al.* One-dimensional assemblies of silica-coated cobalt nanoparticles: magnetic pearl necklaces. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2006, **303**(1): 163-166
- [53] Joo S H, Park J Y, Tsung C K, *et al.* Thermally stable Pt/mesoporous silica core-shell nanocatalysts for high-temperature reactions. *Nature Materials*, 2009, **8**(2): 126-131
- [54] Corma A, Garcia H. Supported gold nanoparticles as catalysts for organic reactions. *Chemical Society Reviews*, 2008, **37**(9): 2096-2126
- [55] Haruta M, Kobayashi T, Sano H, *et al.* Novel gold catalysts for the oxidation of carbon monoxide at a temperature far below 0°C. *Chemistry Letters*, 1987, **16**(2): 405-408
- [56] Lin F, Doong R. Catalytic nanoreactors of Au@Fe₃O₄ yolk-shell nanostructures with various Au sizes for efficient nitroarene reduction. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2017, **121**(14): 7844-7853
- [57] Jiang G, Huang Y, Zhang S, *et al.* Controlled synthesis of Au-Fe heterodimer nanoparticles and their conversion into Au-Fe₃O₄ heterostructured nanoparticles. *Nanoscale*, 2016, **8**(41): 17947-17952
- [58] Kim S, Yin Y, Alivisatos A P, *et al.* IR spectroscopic observation of molecular transport through Pt@CoO yolk-shell nanostructures. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, **129**(30): 9510-9513
- [59] Gao J, Liang G, Zhang B, *et al.* FePt@CoS₂ yolk-shell nanocrystals as a potent agent to kill HeLa cells. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, **129**(5): 1428-1433
- [60] Chen C, Fang X, Wu B, *et al.* A multi-yolk-shell structured nanocatalyst containing sub-10 nm Pd nanoparticles in porous CeO₂. *ChemCatChem*, 2012, **4**(10): 1578-1586
- [61] Wei Z, Zhou Z, Yang M, *et al.* Multifunctional Ag@Fe₂O₃ yolk-shell nanoparticles for simultaneous capture, kill, and removal of pathogen. *Journal of Materials Chemistry*, 2011, **21**(41): 16344-16348
- [62] Wang Z, Li L, Han D, *et al.* CO oxidation on Au@CeO₂ yolk-shell nanoparticles with high catalytic stability. *Materials Letters*, 2014, **137**: 188-191
- [63] Zhou J, Xu L, Sun J, *et al.* Yolk-shell Au@CeO₂ microspheres: synthesis and application in the photocatalytic degradation of methylene blue dye. *Surface and Coatings Technology*, 2015, **271**: 119-126
- [64] Zhang N, Fu X, Xu Y J. A facile and green approach to synthesize Pt@CeO₂ nanocomposite with tunable core-shell and yolk-shell structure and its application as a visible light photocatalyst. *Journal of Materials Chemistry*, 2011, **21**(22): 8152-8158
- [65] Rai P, Yoon J W, Jeong H M, *et al.* Design of highly sensitive and selective Au@NiO yolk-shell nanoreactors for gas sensor applications. *Nanoscale*, 2014, **6**(14): 8292-8299
- [66] Gao J, Liang G, Cheung J S, *et al.* Multifunctional yolk-shell nanoparticles: a potential MRI contrast and anticancer agent. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, **130**(35): 11828-11833
- [67] Shi W, Zeng H, Sahoo Y, *et al.* A general approach to binary and ternary hybrid nanocrystals. *Nano Letters*, 2006, **6**(4): 875-881
- [68] Yang J, Liu H. Nanocomposites of metal oxides and noble metals. *Metal-Based Composite Nanomaterials*, 2015: 165-197
- [69] Lopes G, Vargas J M, Sharma S K, *et al.* Ag-Fe₃O₄ dimer colloidal nanoparticles: synthesis and enhancement of magnetic properties. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2010, **114**(22): 10148-10152
- [70] Zhu Z, Lu Z, Wang D, *et al.* Construction of high-dispersed Ag/Fe₃O₄/g-C₃N₄ photocatalyst by selective photo-deposition and improved photocatalytic activity. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2016, **182**: 115-122
- [71] Huang Q, Li W, Lin Q, *et al.* A review of significant factors in the synthesis of hetero-structured dumbbell-like nanoparticles. *Chinese Journal of Catalysis*, 2016, **37**(5): 681-691
- [72] Ju Y, Zhang H, Yu J, *et al.* Monodisperse Au-Fe₂C janus nanoparticles: an attractive multifunctional material for triple-modal imaging-guided tumor photothermal therapy. *ACS Nano*, 2017, **11**(9): 9239-9248
- [73] Li Y, Zhang Q, Nurmikko A V, *et al.* Enhanced magneto-optical

- response in dumbbell-like Ag-CoFe₂O₄ nanoparticle pairs. Nano Letters, 2005, **5**(9): 1689-1692
- [74] Yang W, Yu Y, Tang Y, *et al.* Enhancing electrochemical detection of dopamine via dumbbell-like FePt-Fe₃O₄ nanoparticles. Nanoscale, 2017, **9**(3): 1022-1027
- [75] Xu C, Xie J, Ho D, *et al.* Au-Fe₃O₄ dumbbell nanoparticles as dual-functional probes. Angewandte Chemie International Edition, 2008, **47**(1): 173-176
- [76] Xu C, Wang B, Sun S. Dumbbell-like Au-Fe₃O₄ nanoparticles for target-specific platinum delivery. Journal of the American Chemical Society, 2009, **131**(12): 4216-4217
- [77] Zhai Y, Jin L, Wang P, *et al.* Dual-functional Au-Fe₃O₄ dumbbell nanoparticles for sensitive and selective turn-on fluorescent detection of cyanide based on the inner filter effect. Chemical Communications, 2011, **47**(29): 8268-8270
- [78] Yu H, Chen M, Rice P M, *et al.* Dumbbell-like bifunctional Au-Fe₃O₄ nanoparticles. Nano Letters, 2005, **5**(2): 379-382
- [79] Kostevsek N, Locatelli E, Garrovo C, *et al.* The one-step synthesis and surface functionalization of dumbbell-like gold-iron oxide nanoparticles: a chitosan-based nanotheranostic system. Chemical Communications, 2016, **52**(2): 378-381
- [80] Xie J, Leapman R, Chen X. Flower-like Au-Fe₃O₄ optical nanosensor for imaging protease expressions *in vivo*// IEEE/NIH Life Science Systems and Applications Workshop (LiSSA). IEEE, 2011: 126
- [81] Xie J, Zhang F, Aronova M, *et al.* Manipulating the power of an additional phase: a flower-like Au-Fe₃O₄ optical nanosensor for imaging protease expressions *in vivo*. ACS Nano, 2011, **5**(4): 3043-3051
- [82] Yin T, Wu H, Zhang Q, *et al.* *In vivo* targeted therapy of gastric tumors via the mechanical rotation of a flower-like Fe₃O₄@Au nanoprobe under an alternating magnetic field. NPG Asia Materials, 2017, **9**(7): e408
- [83] Bian B R, Xia W X, Du J, *et al.* Effect of H₂ on the formation mechanism and magnetic properties of FePt nanocrystals. IEEE Transactions on Magnetics, 2013, **49**(7): 3307-3309
- [84] Cao N, Yang L, Du C, *et al.* Highly efficient dehydrogenation of hydrazine over graphene supported flower-like Ni-Pt nanoclusters at room temperature. Journal of Materials Chemistry A, 2014, **2**(35): 14344-14347
- [85] Zhang L, Dou Y, Gu H, *et al.* Synthesis of Ag-Fe₃O₄ heterodimeric nanoparticles. Journal of Colloid and Interface Science, 2006, **297**(2): 660-664
- [86] Jiang J, Gu H, Shao H, *et al.* Bifunctional Fe₃O₄-Ag heterodimer nanoparticles for two-photon fluorescence imaging and magnetic manipulation. Advanced Materials, 2008, **20**(23): 4403-4407
- [87] Huang J, Sun Y, Huang S, *et al.* Crystal engineering and SERS properties of Ag-Fe₃O₄ nanohybrids: from heterodimer to core-shell nanostructures. Journal of Materials Chemistry, 2011, **21**(44): 17930-17937
- [88] Wang C, Daimon H, Sun S. Dumbbell-like Pt-Fe₃O₄ nanoparticles and their enhanced catalysis for oxygen reduction reaction. Nano Letters, 2009, **9**(4): 1493-1496
- [89] Wu D, Fan H, Li Y, *et al.* Ultrasensitive electrochemical immunoassay for squamous cell carcinoma antigen using dumbbell-like Pt-Fe₃O₄ nanoparticles as signal amplification. Biosensors and Bioelectronics, 2013, **46**: 91-96
- [90] Sun X, Guo S, Liu Y, *et al.* Dumbbell-like PtPd-Fe₃O₄ nanoparticles for enhanced electrochemical detection of H₂O₂. Nano Letters, 2012, **12**(9): 4859-4863
- [91] Sun X, Guo S, Chung C S, *et al.* A sensitive H₂O₂ assay based on dumbbell-like PtPd-Fe₃O₄ nanoparticles. Advanced Materials, 2013, **25**(1): 132-136
- [92] Lai J, Huang B, Tang Y, *et al.* Barrier-free interface electron transfer on PtFe-Fe₂C janus-like nanoparticles boosts oxygen catalysis. Chem, 2018, **4**(5): 1153-1166
- [93] Yu H, Jiao Y, Li N, *et al.* Au-CeO₂ Janus-like nanoparticles fabricated by block copolymer templates and their catalytic activity in the degradation of methyl orange. Applied Surface Science, 2018, **427**: 771-778
- [94] Schick I, Lorenz S, Gehrig D, *et al.* Multifunctional two-photon active silica-coated Au@MnO Janus particles for selective dual functionalization and imaging. Journal of the American Chemical Society, 2014, **136**(6): 2473-2483
- [95] Choi J, Jun Y, Yeon S I, *et al.* Biocompatible heterostructured nanoparticles for multimodal biological detection. Journal of the American Chemical Society, 2006, **128**(50): 15982-15983
- [96] Huang J, Guo M, Ke H, *et al.* Rational design and synthesis of γ-Fe₂O₃@Au magnetic gold nanoflowers for efficient cancer theranostics. Advanced Materials, 2015, **27**(34): 5049-5056
- [97] Huang L, Ao L, Hu D, *et al.* Magneto-plasmonic nanocapsules for multimodal-imaging and magnetically guided combination cancer therapy. Chemistry of Materials, 2016, **28**(16): 5896-5904
- [98] Zhang H, Yang Z, Ju Y, *et al.* Galvanic displacement synthesis of monodisperse janus- and satellite-like plasmonic-magnetic Ag-Fe@Fe₃O₄ heterostructures with reduced cytotoxicity. Advanced Science, 2018, **5**(8): 1800271
- [99] Li C, Chen T, Ocoy I, *et al.* Gold-coated Fe₃O₄ nanoroses with five unique functions for cancer cell targeting, imaging, and therapy. Advanced Functional Materials, 2014, **24**(12): 1772-1780

Biomedical Applications of Noble Metal–Magnetic Heterogeneous Nanoparticles*

ZHOU Yi-Ni¹⁾, XU Qing¹⁾, SU Dan²⁾, SU Tuo¹⁾, WANG Wei¹⁾, YU Jing^{1)**}

¹⁾Research Center of Magnetic and Electronic Materials, College of Materials Science and Engineering,

Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China;

²⁾Department of Oncology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China)

Abstract Heterostructure nanoparticles (NPs) which are composed of different ingredients, appear multiple performances that induced by each component. It is also possible to produce new properties that are not available for single-component particles, due to the mutual coupling between different components. As a result, heterostructure NPs have attracted extensive attention in the field of chemical engineering, biomedicine, and energy catalysis. Due to the special optical properties and catalytic activity of noble metals, and the excellent magnetic properties of magnetic nanoparticles, noble metal-magnetic heterogeneous nanoparticles have attracted much attention from researchers. These nanomaterials combine the excellent properties of the two materials and exhibit different properties through different heterostructures. In this review, noble metal-magnetic heterogeneous nanomaterials were classified into core-shell structure, yolk-shell structure, and dumbbell structure by their structures, and their characteristics, preparation methods and applications were summarized. Their applications in biomedicine, including theranostics, multimode imaging and stimuli-responsive drug carriers, were particularly emphasized.

Key words noble metal-magnetic heterogeneous nanoparticles, core-shell, yolk-shell, dumbbell-like, biomedical application

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0275

* This work was supported by grants from Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY20E020017, LQ19H160016), The National Natural Science Foundation of China (NSFC) (51602285), Young Elite Scientist Sponsorship Program by CAST (2017QNRC001), Fund of Key Laboratory of Advanced Materials of Ministry of Education (53220330118), Fundamental Research Funds for the Provincial Universities of Zhejiang (RF-A2019004) and Foundation of Health Department of Zhejiang Province (2018KY239)

** Corresponding author.

Tel: 86-571-88320450, E-mail: yujing@zjut.edu.cn

Received: November 15, 2019 Accepted: March 20, 2020