

• 综 述 •

金纳米颗粒的特性及其应用于生物传感体系的研究进展*

严艳琴¹综述,许永杰²,张 华^{1,2△},莫 非^{1,3} 审核

1. 贵州医科大学,贵州贵阳 550004;2. 贵州省人民医院检验科,贵州贵阳 550002;

3. 贵州医科大学附属医院医务处,贵州贵阳 550004

摘 要:金纳米颗粒(AuNPs)具有独特的理化性质、良好的生物相容性和易功能化的特点,成为生物传感领域的研究热点。本文综述了 AuNPs 的合成、主要特性和表面功能化,以及它在各种传感体系中的应用研究进展。

关键词:金纳米颗粒; 局域表面等离子体共振; 生物分子检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.06.021 **中图法分类号:**TP212.3

文章编号:1673-4130(2024)06-0751-06 **文献标志码:**A

**Advances in the characterization of gold nanoparticles and their
application in biosensing systems***

YAN Yanqin¹, XU Yongjie², ZHANG Hua^{1,2△}, MO Fei^{1,3}1. Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Clinical
Laboratory, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China;3. Department of Medical Affairs, the Affiliated Hospital of Guizhou
Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China

Abstract: Gold nanoparticles (AuNPs) present unique physicochemical characteristics, excellent biocompatibility and ease of surface functionalization, which have become the research hotspots in the field of biosensing. This article reviews the synthesis methods, main properties and surface functionalization of AuNPs, as well as the research progress of application in various sensing platforms.

Key words: gold nanoparticles; localized surface plasmon resonance; bio-molecule detection

金纳米颗粒(AuNPs)具有独特的理化性质,在生物检测和诊断方面具有巨大的应用价值^[1]。AuNPs 的特性适于多样化的传感应用,可通过调整其大小、形状和表面修饰配体等,进而调节 AuNPs 与生物靶标的相互作用,检测生物样本中不同类型分析物^[2]。本文主要对 AuNPs 的性质、合成方法、表面功能化,以及 AuNPs 在生物传感领域的研究进展进行综述。

1 AuNPs 的特性、合成及表面功能化

1.1 AuNPs 的特性

1.1.1 局域表面等离子体共振(LSPR)特性 LSPR 是指 AuNPs 表面自由电子的震荡频率与入射光的频率一致时产生共振,从而引起光被吸收的现象,导致了 AuNPs 的不同颜色变化^[3]。几十纳米大小的球形 AuNPs,其典型的 LSPR 吸收峰为 515~560 nm,而且 LSPR 可以在很宽的波长范围内进行调谐,从可见光到近红外区域^[4]。AuNPs 尺寸、形状和表面功能化、粒子间距离的变化很容易将 LSPR 吸收峰转移到光谱的其他区域,引起颜色的明显改变^[5],使人们能够通过比色检测分析物。

1.1.2 表面增强拉曼散射(SERS)特性 SERS 即利用特定波长的光源照射局域表面等离子体共振所产生的局部增强的电磁场,放大拉曼散射信号^[6]。AuNPs 在可见光和近红外区域存在 LSPR 带,被广泛用作 SERS 基底。SERS 强度呈现距离依赖性,离表面较远的电磁场呈指数衰减,使得信号增强限制在离基底表面较远的地方。因此,位于 AuNPs 表面热点的分析物,其拉曼信号将受到明显增强^[7]。

1.1.3 荧光淬灭和荧光增强特性 AuNPs 在特定波长入射光激发下产生 LSPR 现象。其 LSPR 吸收带通常与荧光基团发射光谱重叠,在近距离(<5 nm)时,AuNPs 通过荧光共振能量转移作用淬灭靠近的荧光基团^[8]。随着荧光基团与 AuNPs 之间距离的增加,能量转移呈指数衰减。金属增强荧光是由于金属纳米结构表面等离子体共振被入射光激发导致局部电磁场的增强,进而提高荧光基团的激发速率和发射速率,使荧光增强^[9]。在阈值距离(10~30 nm)内,荧光增强程度达到最大。当距离大于此阈值时,增强电场随距离的增加呈指数衰减,荧光增强程度会下降,直

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82160026);贵州省科技计划项目(黔科合基础 ZK[2021]一般 492)。

△ 通信作者, E-mail: 780837482@qq.com。

到在非常远的距离达到其原始荧光强度^[10]。

1.1.4 导电特性 AuNPs 具有优异的电子转移能力。氧化还原反应消耗或产生离子或电子, AuNPs 被用于增强电极与氧化还原物质之间的电子转移速率, 电子快速转移到电极表面, 使传感器具有较快的响应速度^[11]。AuNPs 具有较大的比表面积和良好的导电性能, 能促进反应物的氧化还原反应, 有效提高响应信号的信噪比和检测灵敏度, 被广泛应用于电化学传感技术^[12]。

1.1.5 生物相容性 金属在生物体中的毒性主要是由于金属阳离子的形成而损伤细胞膜。金具有高还原电位而相对稳定, 与其他金属相比, 它电离的可能性较小^[13]。生物相容性是促进其在体内成像、示踪及治疗应用的前提。AuNPs 的表面功能化为改善生物相容性和与细胞的反应性提供了良好策略。

1.2 AuNPs 的合成 AuNPs 合成最常用的方法是柠檬酸还原法。柠檬酸盐还原法是 TURKEVICH 等^[14]在 1951 年提出的, 即通过柠檬酸三钠还原氯金酸 HAuCl_4 合成 AuNPs, 其中柠檬酸盐的作用是将 Au^{3+} 还原为 Au, 同时通过静电排斥稳定纳米颗粒并防止团聚。FRENS^[15]在此基础上进一步优化, 通过改变柠檬酸盐的浓度来控制纳米颗粒的大小。为了合成更稳定分散的 AuNPs, 其他合成方法逐渐发展起来。不同的方法具有各自的优势和局限性。比如 Brust-Schiffrin 法^[16]利用硼氢化钠还原金离子, 可在两相溶液中产生稳定的 AuNPs。电化学法^[17]操作简单、易合成形状大小可控的 AuNPs。激光烧蚀^[18]可以产生粒径低于 10 nm 的 AuNPs, 而且 AuNPs 的尺寸可以通过激光强度来控制。离子溅射法^[19]可以在不使用液相的情况下合成 AuNPs, 这减少了来自溶剂的有毒残留物。通过化学方法合成 AuNPs 会产生危害生物和环境的有毒副产物。物理方法涉及使用高外力, 条件要求比较高。绿色生物合成方法^[20], 即细菌、真菌、酵母菌等微生物通过生物还原金离子合成 AuNPs, 改变培养条件可以控制纳米颗粒的大小和形状, 具有简单、无毒、环境友好、经济的优点。

1.3 表面功能化 在生物检测平台中, AuNPs 需要将其表面功能化, 从而为特定的生物靶标提供识别元件。常见的表面功能化策略有共价和非共价方法。共价方法中, 金硫键(Au-S)介导生物偶联最常见。含巯基(-SH)配体, 如谷胱甘肽、二硫化物, 可与 AuNPs 共价形成金硫键(Au-S)^[21]。含氨基或羧基生物分子, 如赖氨酸和精氨酸, 也能与 AuNPs 共价结合^[22]。非共价方法, 包括静电相互作用和物理吸附。带正电荷聚合物聚乙烯亚胺功能化 AuNPs, 通过带电分子提供额外的静电排斥, 阻止纳米颗粒聚集^[23]。含有多个连续腺嘌呤的聚腺嘌呤(polyA)序列以高亲和力吸附 AuNPs, 能有效地阻断非特异性 DNA-Au 的结合, 可以制备具有良好杂交能力的纳米偶联物^[24]。其他分

子也可用于提高稳定性, 如聚乙二醇、硫辛酸、牛血清清蛋白^[25]。表面易功能化使得 AuNPs 成为与多种分子官能化的良好支架, 这在实现生物医学应用方面起着重要的作用。

2 AuNPs 在生物传感体系中的应用

AuNPs 在生物传感领域有着广泛的应用。其特性可用于构建多种类型的传感器, 检测不同的靶标, 如蛋白质、核酸、小分子、金属离子、细菌、外泌体等。

2.1 基于 AuNPs 的比色传感体系 AuNPs 比色传感是指基于调控 AuNPs 聚集引起胶体溶液的可见颜色变化。分散的球形 AuNPs(直径 1~50 nm)在溶液中呈酒红色, 而聚集的 AuNPs 呈紫色。MOITRA 等^[26]利用反义寡核苷酸链修饰的 AuNPs 与靶标直接进行杂交引发 AuNPs 聚集, 引起颜色改变, 通过视觉检出新型冠状病毒(SARS-CoV-2)RNA 阳性病例, 而不需要复杂的仪器。ZHU 等^[27]通过靶识别后的级联反应调控 AuNPs 聚散, 靶标 ATP 识别适体后引起脱氧核酶(DNAzyme)序列同步组装, 裂解底物 DNA, 使互补单链 DNA(ssDNA)修饰的 AuNPs 无法交联而分散。基于吸附/解吸过程诱导 AuNPs 聚集是另一类常见的策略。GAN 等^[28]提出了一种基于适配体链捕获 Cd^{2+} 诱导裸 AuNPs 聚集的比色分析方法, 通过颜色快速识别 Cd^{2+} 。SUN 等^[29]利用靶蛋白竞争性结合 DNA, 导致 AuNPs 表面 DNA 的解吸, 裸 AuNPs 不耐盐聚集, 使溶液呈现红到蓝的变化。通过不同的分子识别机制调控 AuNPs 组装, 可形成简单的视觉检出策略。AuNPs 在比色传感的应用也存在一些局限性, 如非特异性吸附和灵敏度低的问题。为避免非特异性吸附, 可考虑用配体封闭 AuNPs 的表面。针对低灵敏度, 可在体系中偶联等温扩增或级联放大技术^[30]。

2.2 基于 AuNPs 的侧向流动检测(LFA) LFA 是最常用的基于 AuNPs 的传感类型, 由于试纸条 LFA 对分析物的简单和快速检测, 在床旁检测(POCT)领域得到广泛的应用。传统的 LFA 通常利用抗体作捕获分子, 抗体与靶抗原形成三明治结构, 在检测线上形成红线。FREW 等^[31]用抗核衣壳蛋白抗体偶联 150 nm AuNPs 建立试纸条测试, 检测 SARS-CoV-2 抗原, 能在 15 min 内检出阳性样本。近年来, 核酸探针代替抗体被用于设计 LFA, 用于靶核酸的定性和定量分析。XU 等^[32]将稳定的 DNA 四面体捕获探针放置在检测线上, 其与靶催化组装的 H1-H2 双链、链酶亲和素修饰的 AuNPs 结合形成夹心复合物, 检测外泌体微小 RNA(miRNA)。此外, 核酸适配体技术的快速发展扩展了 LFA 的检测范围, 基于适体的 LFA 在小分子检测方面也显示了良好的应用前景。MAO 等^[33]设计了一个与适体序列互补的 cDNA 偶联的 AuNPs 探针, 与目标噬虫肽竞争结合检测线上适体, 最小检出浓度为 0.33 ng/mL。GUO 等^[34]巧妙运用

了 T-Hg²⁺-T 碱基对共轭,提出了基于胸腺嘧啶错配捕获 AuNPs 的 LFA 方法,用于检测 Hg²⁺。AuNPs LFA 通过简单的比色信号或裸眼视觉检出,具备快速简便的优势,灵敏度低是其主要缺陷。通过引入信号放大技术,改变 AuNPs 的大小或形状,开发荧光-LFA、SERS-LFA 等新型方法,有助于提高灵敏度^[35]。

2.3 基于 AuNPs 的荧光传感体系 AuNPs 可引起距离依赖性荧光淬灭或增强(近距离荧光淬灭,阈值距离外荧光增强),可通过靶识别精确组装 AuNPs 与荧光基团。CHOI 等^[36]将金半壳/聚苯乙烯纳米球表面修饰捕获 ssDNA,其与靶 DNA、荧光基团偶联的 ssDNA 形成夹心式杂交,通过等离子体激元增强荧光。随后较小的 AuNPs 被引入,淬灭吸附在其表面的未杂交 ssDNA 的背景荧光,使灵敏度提高约 10³ 倍。然而,精确控制 AuNPs 与荧光基团从淬灭到增强仍然是一个挑战。常见的策略是荧光基团置于 AuNPs 表面时被淬灭,远离 AuNPs 表面荧光即恢复。该策略结合 DNA walker 高效的信号放大功能,可显著提高检测灵敏度。TAN 等^[37]利用 DNAzyme 序列组成的 walker,循环切割 AuNPs 表面探针产生荧光信号,检测尿嘧啶-DNA 糖基化酶。ZHOU 等^[38]用 walker 链与 AuNPs 表面荧光探针杂交,触发 Nb. BbvC I 蛋白酶切割释放荧光信号并驱动 walker 位移,检测外泌体。

相较于常见的荧光基团,碳量子点(CQD)等新兴的纳米材料,在光稳定性、低细胞毒性和生物相容性方面具有明显优势^[39]。基于 CQD 和 AuNPs 的荧光共振能量转移系统适合用于复杂样品分析。SHI 等^[40]通过脱落酸 ABA-适体识别结合触发 AuNPs 的聚集,阻碍了 AuNP 与 CQDs 之间的能量转移过程,导致荧光淬灭。

2.4 基于 AuNPs 的电化学传感体系 在电化学传感器中,AuNPs 可以通过促进电子转移、固定生物分子、标记生物分子等方式发挥作用。常见的策略可分为两类,一类是将 AuNPs 沉积在基底表面,另一类是通过靶分子结合事件将 AuNPs 固定在传感器表面^[41]。AuNPs 沉积在电极表面,为核酸、抗体等识别元件固定提供了位点,通过促进电子转移放大电化学信号。ALAFEEF 等^[42]将 AuNPs 沉积在石墨烯表面,修饰 ssDNA 的 AuNPs 与 SARS-CoV-2 RNA 特异性结合,可在 5 min 内输出电化学信号。ROBERTS 等^[43]将 AuNPs 滴注到氧化锡电极上用作信号放大器,并固定特异性抗体以检测 SARS-CoV-2 S1 抗原。AuNPs 通过靶标结合事件固定到传感器表面是另一种方式。AuNPs 表面通常标记电活性物质和酶,标记的酶可催化底物水解成可溶性电活性产物,实现电化学反应信号检测^[44]。HU 等^[45]将黏蛋白适体和辣根过氧化物酶 HRP 固定在 AuNPs 上,靶分子

与适体结合后,导致 AuNPs 被捕获到传感器表面。HRP 酶催化底物转化,检测电活性产物的信号。AuNPs 标记电活性物质,是通过该物质直接转化为可测量的电化学信号。ZHANG 等^[46]针对外泌体设计 3 种特异性适体,外泌体结合电极表面适体,同时结合适体修饰的 AuNPs,以 AuNPs 表面亚甲蓝和二茂铁为信号单元,检测乳腺癌外泌体。研究 AuNPs 在电极表面发生反应的机制以及如何增强其电催化性能,将有助于设计更有效的电化学传感器。

2.5 基于 AuNPs 的 SERS 传感体系 AuNPs 作为高灵敏度和更可控的 SERS 基底,被广泛应用于 SERS 传感领域。SERS 可分为非标记分析和标记分析。非标记分析即 SERS 基底上不需要标记分析物,检测 AuNPs 表面天然分析物的 SERS 信息^[47]。FRAIRE 等^[48]在外泌体囊泡表面官能化 AuNPs,通过 SERS 信号鉴定单个外泌体类别,并在原位生长银层形成 Au@AgNPs,消除 AuNPs 表面配体产生的干扰信号,从而得到清晰的生物结构的 SERS 光谱指纹。标记分析是指 AuNPs 表面可标记或吸附拉曼信号分子。CAMACHO 等^[49]设计了一种增强拉曼散射的壳核纳米结构,该结构由 AuNPs 和涂覆有尼罗蓝(拉曼报告子)的二氧化硅壳组成,壳层有效减少了背景信号的干扰,通过在其表面修饰抗体,可检测低至 10 ng/mL 的寨卡病毒 NS1 抗原。由于生物样品的复杂性,强背景干扰成为 SERS 技术应用于核酸检测的主要限制。PAN 等^[50]依据 Au@Ag 核壳纳米粒子与 Fe(CN)₆⁴⁻ 的独特拉曼峰检测靶 DNA,最终显示为未受背景干扰的 SERS 信号。

SERS 基底上的热点分布极不均匀,局部增强的电磁场主要集中在纳米间隙和尖端等区域。可通过合理设计纳米间隙,在纳米组件之间产生增强的热点,如利用 DNAzyme 裂解底物使 AuNPs 接近金薄膜产生热点检测 Pb²⁺^[51]。如何构建高密度、分布均匀的热点,实现热点中拉曼分子的有效富集,是 SERS 面临的重要挑战^[52]。

2.6 基于 AuNPs 的电化学发光传感体系 电化学发光(ECL)是由电化学反应引发化学发光的现象。ECL 效应取决于 AuNPs 与 ECL 发光载体之间的距离。近距离时,发光载体的 ECL 与 AuNPs 发生共振能量转移导致 ECL 淬灭效应;在远点的距离(<10 nm),AuNPs 独特的 LSPR 诱导的增强电磁场可以增强 ECL 载体的发射,从而增强信号^[53]。BROWN 等^[54]在电极表面沉积 AuNPs,AuNPs 可明显增加电活性面积,促进目标吉西他滨的电催化氧化,使 ECL 信号强度增加了 60 倍。VILLA 等^[55]利用铂涂层的金核纳米颗粒与[Ru(bpy)₃]²⁺发生 ECL 共振能量转移,检测 SARS-CoV-2 病毒 N 蛋白,显示出低检测限和宽线性响应范围。为更好地实现 ECL 增强效应,需考虑如何精确控制 AuNPs 与发光载体的距离、改

善识别元件在电极表面的分布等问题。

2.7 基于 AuNPs 的其他传感体系

2.7.1 光纤 LSPR 传感 光纤 LSPR 传感器是将 AuNPs 放置在光纤截面上,利用光纤产生的倏逝场激发 AuNPs 形成 LSPR,AuNPs 表面结合事件会导致周围介质折射率的增加,引起 LSPR 吸收峰强度变化^[56]。KIM 等^[57]将抗体偶联的球形 AuNPs 附着在光纤表面,靶抗原与抗体反应引起光纤上 AuNPs 与游离 AuNPs 之间的耦合,导致 LSPR 信号改变。NING 等^[58]基于靶 DNA 催化的杂交链式反应组装大量 AuNPs,与“Ω”形光纤表面的 AuNPs 探针杂交,LSPR 信号明显增强。光纤 LSPR 传感仅依赖于紫外吸收光谱仪读数,具备无标记、小型化、快速的优点。

2.7.2 光热传感 光热传感检测是基于 AuNPs 产生的光热效应。LSPR 现象使 AuNPs 产生较高的光吸收,聚集态 AuNPs 表现出较强的光热转换效应^[59],使生物标记物的信息转换为光热信号,结合温度计即可进行定量检测。靶标引入诱导 AuNPs 聚集是常见的策略,结合 AuNPs 表面不同的偶联物,可以检测不同靶标,如结核分枝杆菌 DNA^[60]、胰蛋白酶^[61]。光热传感平台,选择温度作为信号读数,具有成本低、操作方便、背景低等优点,有应用于 POCT 的潜力。

2.7.3 光电化学(PEC)传感 PEC 传感的原理是光敏材料在吸收光后被激发产生电子空穴对,导致电荷分离和电荷转移形成光电流^[62]。在 PEC 过程中,AuNPs 因 LSPR 效应会明显增加光吸收,增强电荷分离,从而提高 PEC 性能^[63]。例如在金属蛋白酶的检测中,AuNPs 被沉积到光敏电极表面,为识别元件提供固定位点的同时提高光电转换效率^[64]。因光激发源与电化学响应信号分离,PEC 传感具有良好的信噪比和灵敏度。

3 展 望

快速、灵敏、准确、低成本的检测方法一直是人们关注的问题。新型传感模式和纳米材料(特别是 AuNPs)为解决这些问题提供了策略。基于 AuNPs 在光、电及生物相容性方面的优势,其应用不仅限于生物传感,可以为疾病的诊断和治疗开辟更多新的途径,包括药物靶向输送及肿瘤的成像与治疗等。AuNPs 可与其他材料结合制成杂化材料,如金属氧化物、聚合物、脂质、无机材料、金属有机骨架等^[65],该杂化物具有物理或化学的协同效应或具有新的功能,因而应用范围更广泛,已用于药物递送、体外诊断、生物成像等各种领域。尽管基于 AuNPs 的体外诊断应用的研究已取得了很大的进展,但仍有一些关键问题有待解决,例如如何保证 AuNPs 分析平台的可重复性、可靠性、AuNPs 的均一性等。总之,AuNPs 技术具有广阔的应用前景,通过不断优化应用条件,可使其在生物医学领域发挥更大的应用价值。

参考文献

- [1] SARFRAZ N, KHAN I. Plasmonic gold nanoparticles (AuNPs): properties, synthesis and their advanced energy, environmental and biomedical applications[J]. Chem Asian J, 2021, 16(7): 720-742.
- [2] IELO I, RANDO G, GIACOBELLO F, et al. Synthesis, chemical-physical characterization, and biomedical applications of functional gold nanoparticles; a review[J]. Molecules, 2021, 26(19): 5823.
- [3] ABIN P A, RUBAN K. The performance enhancement of surface plasmon resonance optical sensors using nanomaterials; a review [J]. Coordin Chem Rev, 2022, 458: 214424.
- [4] FERRARI E. Gold nanoparticle-based plasmonic biosensors[J]. Biosensors (Basel), 2023, 13(3): 411.
- [5] SHARIFI M, HOSSEINALI S H, HOSSEIN ALIZADEH R, et al. Plasmonic and chiroplasmonic nanobiosensors based on gold nanoparticles[J]. Talanta, 2020, 212: 120782.
- [6] NEBU J, ANSLIN T M. New trends in gold nanostructure-based SERS substrate: From fundamental to biomedical applications[J]. Vib Spectrosc, 2023, 124: 103477.
- [7] WANG W, ZHANG B, ZHANG Y, et al. Colorimetry and SERS dual-mode sensing of serotonin based on functionalized gold nanoparticles[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2021, 261: 120057.
- [8] PEHLIVAN Z S, TORABFAM M, KURT H, et al. Aptamer and nanomaterial based FRET biosensors; a review on recent advances (2014-2019)[J]. Mikrochim Acta, 2019, 186(8): 563.
- [9] JEONG Y, KOOK Y M, LEE K, et al. Metal enhanced fluorescence (MEF) for biosensors: general approaches and a review of recent developments[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 111: 102-116.
- [10] SEMENIAK D, CRUZ D F, CHILKOTI A, et al. Plasmonic fluorescence enhancement in diagnostics for clinical tests at point-of-care; a review of recent technologies[J]. Adv Mater, 2022, e2107986.
- [11] MORI S, KITTA Y, SAKAMOTO H, et al. Electrochemical characteristics of a gold nanoparticle-modified controlled enzyme-electrode contact junction electrode [J]. Biotechnol Lett, 2021, 43(5): 1037-1042.
- [12] XIAO T, HUANG J, WANG D, et al. Au and Au-based nanomaterials; synthesis and recent progress in electrochemical sensor applications [J]. Talanta, 2020, 206: 120210.
- [13] KUS-LISKIEWICZ M, FICKERS P, BEN TAHAR I. Biocompatibility and cytotoxicity of gold nanoparticles; recent advances in methodologies and regulations[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 10952.
- [14] TURKEVICH J, STEVENSON P. C, HILLIER J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold[J]. Discuss Faraday Soc, 1951,

- 11:55-75.
- [15] FRENS G. Controlled nucleation for the regulation of the particle size in monodisperse gold suspensions[J]. *Nature Phys Sci*, 1973, 241(105):20-22.
- [16] BOOTH S G, UEHARA A, CHANG S Y, et al. The significance of bromide in the Brust-Schiffrin synthesis of thiol protected gold nanoparticles[J]. *Chem Sci*, 2017, 8(12):7954-7962.
- [17] FAN J, CHENG Y, SUN M. Functionalized gold nanoparticles; Synthesis, properties and biomedical applications [J]. *Chem Rec*, 2020, 20(12):1474-1504.
- [18] OROOJI Y, JALEH B, HOMAYOUNI F, et al. Laser ablation-assisted synthesis of poly (vinylidene fluoride)/ Au nanocomposites: crystalline phase and micromechanical finite element analysis[J]. *Polymers (Basel)*, 2020, 12(11):2630.
- [19] SLEPICKA P, SLEPICKOVA KASALKOVA N, SIEGEL J, et al. Methods of gold and silver nanoparticles preparation[J]. *Materials (Basel)*, 2019, 13(1):1.
- [20] RONA VARI A, IGAZ N, ADAMECZ D I, et al. Green silver and gold nanoparticles: biological synthesis approaches and potentials for biomedical applications[J]. *Molecules*, 2021, 26(4):844.
- [21] MAHATO K, NAGPAL S, SHAH M A, et al. Gold nanoparticle surface engineering strategies and their applications in biomedicine and diagnostics[J]. *3 Biotech*, 2019, 9(2):57.
- [22] CHEN Y, XIANYU Y, JIANG X. Surface modification of gold nanoparticles with small molecules for biochemical analysis[J]. *Acc Chem Res*, 2017, 50(2):310-319.
- [23] HEUER-JUNGEMANN A, FELIU N, BAKAIMI I, et al. The role of ligands in the chemical synthesis and applications of inorganic nanoparticles [J]. *Chem Rev*, 2019, 119(8):4819-4880.
- [24] PEI H, LI F, WAN Y, et al. Designed diblock oligonucleotide for the synthesis of spatially isolated and highly hybridizable functionalization of DNA-gold nanoparticle nanoconjugates[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(29):11876-11879.
- [25] MAO W, SON Y J, YOO H S. Gold nanospheres and nanorods for anti-cancer therapy: comparative studies of fabrication, surface-decoration, and anti-cancer treatments [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(28):14996-15020.
- [26] MOITRA P, ALAFEEF M, DIGHE K, et al. Selective naked-eye detection of SARS-COV-2 mediated by N gene targeted antisense oligonucleotide capped plasmonic nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(6):7617-7627.
- [27] ZHU S, WANG X, JING C, et al. A colorimetric ATP assay based on the use of a magnesium (II)-dependent DNzyme[J]. *Mikrochim Acta*, 2019, 186(3):176.
- [28] GAN Y, LIANG T, HU Q, et al. In-situ detection of cadmium with aptamer functionalized gold nanoparticles based on smartphone-based colorimetric system[J]. *Talanta*, 2020, 208:120231.
- [29] SUN W, LU Y, MAO J, et al. Multidimensional sensor for pattern recognition of proteins based on DNA-gold nanoparticles conjugates[J]. *Anal Chem*, 2015, 87(6):3354-3359.
- [30] WANG J, DRELICH A J, HOPKINS C M, et al. Gold nanoparticles in virus detection: recent advances and potential considerations for SARS-CoV-2 testing development[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2022, 14(1):e1754.
- [31] FREW E, ROBERTS D, BARRY S, et al. A SARS-CoV-2 antigen rapid diagnostic test for resource limited settings [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):23009.
- [32] XU Y, DA J, LAN Q, et al. Engineering DNA tetrahedron as a sensing surface of lateral flow test strips and ratiometric visual detection of exosomal microRNA-150-5p [J]. *Sens Actuators B Chem*, 2023, 393:134266.
- [33] MAO M, XIE Z, MA P, et al. Design and optimizing gold nanoparticle-cDNA nanoprobe for aptamer-based lateral flow assay: application to rapid detection of acetamiprid [J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 207:114114.
- [34] GUO Z, KANG Y, LIANG S, et al. Detection of Hg(II) in adsorption experiment by a lateral flow biosensor based on streptavidin-biotinylated DNA probes modified gold nanoparticles and smartphone reader[J]. *Environ Pollut*, 2020, 266(3):115389.
- [35] BORSE V B, KONWAR A N, JAYANT R D, et al. Perspectives of characterization and bioconjugation of gold nanoparticles and their application in lateral flow immunosensing[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(4):878-902.
- [36] CHOI S, NAM Y S. Plasmon-modulated fluorescence nanoprobe for enzyme-free DNA detection via target signal enhancement and off-target quenching[J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 210:114288.
- [37] TAN L, LU J, WANG X, et al. A DNzyme-driven random biped DNA walking nanomachine for sensitive detection of uracil-DNA glycosylase activity [J]. *Analyst*, 2021, 146(18):5643-5649.
- [38] ZHOU M, LI C, WANG B, et al. Rapid and sensitive leukemia-derived exosome quantification via nicking endonuclease-assisted target recycling[J]. *Anal Methods*, 2021, 13(35):4001-4007.
- [39] KHAN M E, MOHAMMAD A, YOON T. State-of-the-art developments in carbon quantum dots (CQDs): photocatalysis, bio-imaging, and bio-sensing applications [J]. *Chemosphere*, 2022, 302:134815.
- [40] SHI Y, LIN L, WEI Y, et al. Gold nanoparticles-mediated ratiometric fluorescence aptasensor for ultra-sensitive detection of abscisic acid[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 190:113311.
- [41] GUO S, WANG E. Synthesis and electrochemical applications of gold nanoparticles[J]. *Anal Chim Acta*, 2007, 598(2):181-192.
- [42] ALAFEEF M, DIGHE K, MOITRA P, et al. Rapid, ultra-sensitive, and quantitative detection of SARS-COV-2 using antisense oligonucleotides directed electrochemical

- biosensor chip [J]. *ACS Nano*, 2020, 14 (12): 17028-17045.
- [43] ROBERTS A, MAHARI S, SHAHDEO D, et al. Label-free detection of SARS-CoV-2 Spike S1 antigen triggered by electroactive gold nanoparticles on antibody coated fluorine-doped tin oxide (FTO) electrode[J]. *Anal Chim Acta*, 2021, 1188: 339207.
- [44] LIM R R X, BONANNI A. The potential of electrochemistry for the detection of coronavirus-induced infections [J]. *Trends Analyt Chem*, 2020, 133: 116081.
- [45] HU R, WEN W, WANG Q, et al. Novel electrochemical aptamer biosensor based on an enzyme-gold nanoparticle dual label for the ultrasensitive detection of epithelial tumour marker MUC1[J]. *Biosens Bioelectron*, 2014, 53: 384-389.
- [46] ZHANG M, XIA L, MEI W, et al. One-step multiplex analysis of breast cancer exosomes using an electrochemical strategy assisted by gold nanoparticles[J]. *Anal Chim Acta*, 2023, 1254: 341130.
- [47] ZHENG X S, JAHN I J, WEBER K, et al. Label-free SERS in biological and biomedical applications; recent progress, current challenges and opportunities[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2018, 197: 56-77.
- [48] FRAIRE J C, STREMERSCHE S, BOUCKAERT D, et al. Improved label-free identification of individual exosome-like vesicles with Au@Ag nanoparticles as SERS substrate[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11 (43): 39424-39435.
- [49] CAMACHO S A, SOBRAL-FILHO R G, AOKI P H B, et al. Zika immunoassay based on surface-enhanced Raman scattering nanoprobe[J]. *ACS Sens*, 2018, 3 (3): 587-594.
- [50] PAN R, LIU J, WANG P, et al. Ultrasensitive CRISPR/Cas12a-driven SERS biosensor for on-site nucleic acid detection and its application to milk authenticity testing[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(14): 4484-4491.
- [51] WANG F, ZHANG Y, LU M, et al. Near-infrared band gold nanoparticles-Au film "hot spot" model based label-free ultratrace lead (II) ions detection via fiber SPR DNAzyme biosensor[J]. *Sens Actuators B Chem*, 2021, 337: 129816.
- [52] LOPEZ-LORENTE A I. Recent developments on gold nanostructures for surface enhanced Raman spectroscopy: particle shape, substrates and analytical applications-a review[J]. *Anal Chim Acta*, 2021, 1168: 338474.
- [53] BEZUNEH T T, FERREJA T H, KITTE S A, et al. Gold nanoparticle-based signal amplified electrochemiluminescence for biosensing applications[J]. *Talanta*, 2022, 248: 123611.
- [54] BROWN K, OLUWASANMI A, HOSKINS C, et al. Electrocatalytic enhancement of $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ electrochemiluminescence for gemcitabine detection toward precision measurement via gold nanoparticle addition[J]. *Bioelectrochemistry*, 2022, 146: 108164.
- [55] VILLA-MANSO A M, GUERRERO-ESTEBAN T, PARIENTE F, et al. Bifunctional Au@Pt/Au nanoparticles as electrochemiluminescence signaling probes for SARS-CoV-2 detection[J]. *Talanta*, 2023, 260: 124614.
- [56] ZHANG H, ZHOU X, LI X, et al. Recent advancements of LSPR fiber-optic biosensing; combination methods, structure, and prospects[J]. *Biosensors (Basel)*, 2023, 13 (3): 405.
- [57] KIM H M, KIM H J, PARK J H, et al. High-performance biosensor using a sandwich assay via antibody-conjugated gold nanoparticles and fiber-optic localized surface plasmon resonance[J]. *Anal Chim Acta*, 2022, 1213: 339960.
- [58] NING W, ZHANG C, TIAN Z, et al. Ω -shaped fiber optic LSPR biosensor based on mismatched hybridization chain reaction and gold nanoparticles for detection of circulating cell-free DNA[J]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 228: 115175.
- [59] TAO Y, WANG W, FU C, et al. Sensitive biosensor for p53 DNA sequence based on the photothermal effect of gold nanoparticles and the signal amplification of locked nucleic acid functionalized DNA walkers using a thermometer as readout[J]. *Talanta*, 2020, 220: 121398.
- [60] ZHOU W, HU K, KWEE S, et al. Gold nanoparticle aggregation-induced quantitative photothermal biosensing using a thermometer: a simple and universal biosensing platform[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(3): 2739-2747.
- [61] GUO Q, ZHOU J, HU K, et al. Enzymatic reaction modulated gold nanoparticle aggregation-induced photothermal and smartphone readable colorimetry dual-mode biosensing platform for trypsin detection in clinical samples [J]. *Sens Actuators B Chem*, 2023, 374: 132841.
- [62] SAHA S, VICTORIOUS A, PANDEY R, et al. Differential photoelectrochemical biosensing using DNA nanospacers to modulate electron transfer between metal and semiconductor nanoparticles[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(33): 36895-36905.
- [63] DA P, LI W, LIN X, et al. Surface plasmon resonance enhanced real-time photoelectrochemical protein sensing by gold nanoparticle-decorated TiO_2 nanowires [J]. *Anal Chem*, 2014, 86(13): 6633-6639.
- [64] ZHANG Q, CHEN Z, SHI Z, et al. Smartphone-based photoelectrochemical biosensing system with graphitic carbon nitride/gold nanoparticles modified electrodes for matrix metalloproteinase-2 detection[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 193: 113572.
- [65] SANCHIS-GUAL R, CORONADO-PUCHAU M, MALLAH T, et al. Hybrid nanostructures based on gold nanoparticles and functional coordination polymers: chemistry, physics and applications in biomedicine, catalysis and magnetism[J]. *Coord Chem Rev*, 2023, 480: 215025.