奈米材料於生醫成像之應用與展望

Nanomaterials for Biomedical Imaging: Applications and Perspective

凌永健、丁祈、干尼、劉人銪、吳孟津、蕭亞漩、李佩玲

Yong-Chien Ling, Archana R. Deokar, Ganesh Gollavelli, Jen-Yu Liu, Meng-Chin Wu, Ya-Hsuan Hsiao, Pei-Ling Lee

奈米科技多元化的發展，加速奈米材料應用於生醫成像，提升奈米醫學於診斷、治療與預防疾病之可行性，本文將奈米材料分成無機類和碳類，依序簡述其於生醫成像之應用現況與未來展望。

The diversified development of nanotechnology accelerates the applications of nanomaterials for biomedical imaging and promotes the research and development of nanomedicine in diagnosing, treating and preventing disease. Herein, we categorize the nanomaterials into inorganic- and carbon-based class first, followed by briefly reviewing current applications and future perspective in biomedical imaging.

一、前言

奈米科技的發展促使化學、物理、材料科學、工程、生物與醫學等學門之研究多元化。以生物醫學為例，奈米材料特有之奈米尺度下呈現獨特物化特性，如磁性、光學、熱性與似生物分子之大小等特性，廣泛地被應用於生醫成像研發，以協助奈米醫學 (nanomedicine) 診斷、治療與預防等用途[1-2]。近年來結合兩種 (或多種) 功能性之奈米複合型材料 (bi-functional or multi-functional nanocomposities) 的研發，精進奈米醫學平台的發展，得以在與人體成長、茁壯及老化相同的生化機制和尺度上進行操控，成為加速多元模式 (multimodal) 成像之推手。表 1 所示為常見之奈米材料及其相關之生醫成像技術。本文將奈米材料分為無機類及碳類，依序簡述其於生醫成像之應用現況與未來展望。

二、無機類奈米材料

1. 量子點

量子點 (quantum dots, QDs) 又被稱為「人造原子」(artificial atom)，其定義為在物理尺寸下小於激子波耳半徑 (excition Bohr radius，一激子為一電子空穴對) 的半導體結構。量子點具有長壽命足以釋放光能、可觀之量子產率、比傳統的螢光更具長期穩定性與避免光漂白 (photobleaching)、以及單波長激發產生多波長光發射等特性，搭配生物分子進行表面改性，具有潛在的應用[3]。光學成像技術為新興且互補於放射性核種成像，主要的限制來自

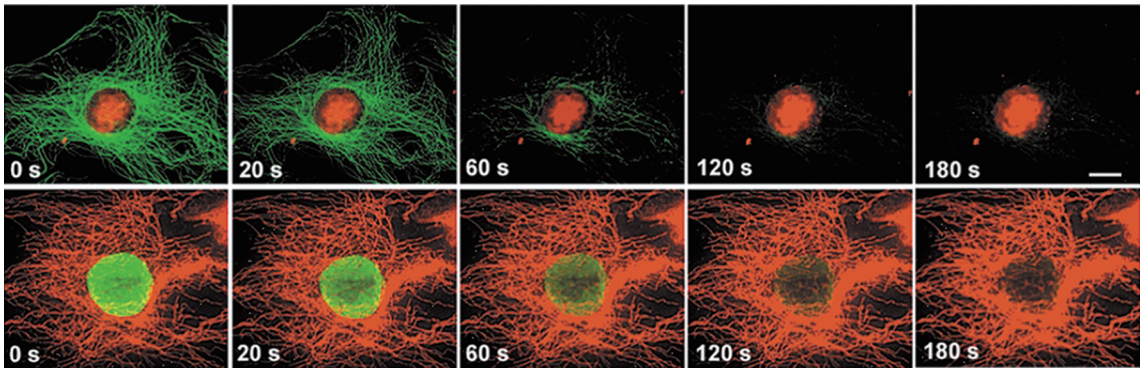


圖 1. 上列：QD630-streptavidin 標定細胞核中的抗原 (紅色螢光) 及有機染料 Alexa 488 標定微管 (綠色螢光) 之與時成像。下列：有機染料 Alexa 488 標定細胞核中的抗原 (綠色螢光) 及 QD630-streptavidin 標定微管 (紅色螢光) 之與時成像[5]。Wu *et al*. (2003) 許可轉載，版權所有者 2003 Nature Publishing Group。

於生物組織中高吸收和散射的產生，導致光能穿透的深度有限。

以量測小動物為例，所需要之光路徑長度較短 (約幾公分)，光學成像因此有相當可行性。延伸至近紅外光 (near-infrared, NIR，約 700－900 nm) 的螢光成像技術，對生物醫學成像產生重大影響，所有生物分子的吸收光譜皆可達到 NIR 區域，NIR 螢光成像因此提供體內 (*in vivo*) 清晰成像的機會[4]。

Wu 等人修飾免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 與卵白素 (streptavidin) 於量子點 (QD 630) 表面，製備乳癌細胞標識探針 (QD630-IgG 與 QD630-streptavidin)。結果如圖 1 所示，使用 QD630-streptavidin 可清楚標定細胞核中的抗原 (呈現紅色的螢光，如圖 1 上列的成像所示)，微管 (microtubules) 被有機染料 (Alexa 488) 標定，呈現綠色的螢光。相較於 Alexa 488，隨著標識時間增加至 180 秒時，QD630-streptavidin 仍呈現較穩定的綠色螢光，Alexa 488 紅色螢光則消退，因光致漂白故。圖 1 下列成像顯示相同的趨勢 (QD630-streptavidin 標定微管，Alexa 488 標定細胞核中的抗原)[5]。

Cai 等人修飾特定的胜肽序列 (arginine-glycine-aspartic, RGD) 於近紅外量子點 (QD 705)，製備 QD 705-RGD。利用靜脈注射方式，將 QD 705-RGD 注入到老鼠體內，進行體內皮下人腦膠質腫瘤 (human glioblastoma tumors, U87MG) 之實驗。結果如圖 2 所示，在注射 6 小時之後，腫瘤的

表 1.
常見之奈米材料及其相關之生醫成像技術。

生醫成像技術	奈米材料
光學成像 (optical imaging)	量子點、矽材料滲雜染料、有機染料、富勒烯、奈米碳管、奈米鑽石、石墨烯、碳奈米點
磁共振攝影 (magnetic resonance imaging, MRI)	1. 順磁材類：Gd_2O_3、MnO 2. 超順磁類：Fe_3O_4、$MnFe_2O_4$、FeCo
光同調斷層掃描 (optical coherence tomography, OCT)	金奈米材料 (奈米粒子、奈米棒、奈米殼層、奈米籠)
正子放射斷層造影術 (positron emission tomography, PET)	放射性同位素(^{18}F、^{124}I、^{64}Cu、^{99m}Tc、^{11}In)
電腦斷層掃描 (computed tomography, CT)	碘、釓、金奈米粒子、奈米板狀硫化鉍

螢光強度達到最大值，且具有良好之對比度，說明該項技術有助於癌症檢測和成像導航手術等研究之精進[4]。

近年來科學家著手於改善體外 (*in vitro*) 和體內細胞攝取量子點的利用率，例如：採用非共價鍵、靜電吸附、共價結合等方式，以官能化量子點的表面[6]。量子點的毒性問題仍倍受關懷，如缺乏保護的核 (core) 或核殼 (core-shell) 的 CdSe 材料，恐會釋放出 Cd^{2+} 或 Se^{2+}，進而干擾細胞之存活率 (viability) 和功能表現。量子點並非全然有害，可能存在有安全的使用範圍[7-8]。

2. 金奈米粒子

基因調控技術革新分子生物學的進展，奈米材料的發展則加速臨床的應用。金奈米粒子 (gold nanoparticles, Au NPs) 因具有無毒的性質，以及局部化的表面電漿共振 (surface plasmon resonance, SPR) 特性，在光照射下，粒子表面附近會產生強電磁場的特性，近年來被研究人員廣泛地應用在細胞螢光標記、基因或藥物傳遞、光動力、光熱治療等生物醫藥領域。在體外環境下，多價寡核苷酸 (polyvalent oligonuleotides) 如：去氧核醣核酸或核糖核酸的轉移，須在未降解的情況下，穿越細胞屏障達到目標位置；在體內環境下，必須利用標靶專一性，以辨認反應位置。一般的去氧核醣核酸 (DNA) 或核糖核酸 (RNA) 在沒有奈米級粒子的指引下，無法到達反應位置，Au NPs 的製備容易和具表面穿透的特性，可作為體內與體外系統中基因操控的工具[9]。

Rosi 等人利用 Au NPs 與寡核苷酸錯合物，製備細胞內基因調控的反應物，以控制細胞製造蛋白質的表現。修飾有寡核苷酸之 Au NPs 的親和係數，高於寡核苷酸，且核酸酶 (nuclease) 活性不易降解。使用的實驗條件對細胞無毒性的表現，呈現大於 99% 的細胞利用率[10]。Song 等人修飾聚乙烯亞胺 (polyethyleneimine, PEI) 於 Au NPs 的表面，進一步利用靜電法修飾 siRNA 於 PEI-Au NPs 表面，進行基因調控的研究。結果顯示，siRNA 經由 PEI-Au NPs 的攜帶傳輸，可大幅誘導降低綠螢光蛋白 (green fluorescent protein) 於乳癌細胞 (MDA-MB-435s) 中的表現[11]。

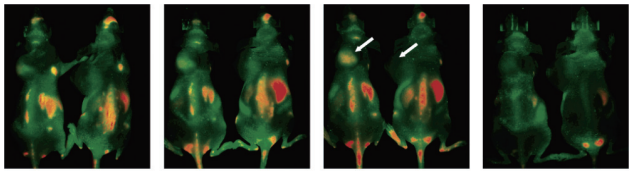


圖 2. QD 705-RGD 標定老鼠體內人腦膠質腫瘤 (human glioblastoma tumors, U87MG) 之與時成像[4]。Cai *et al*. (2006) 許可轉載，版權所有者 2006 American Chemical Society。

傳統的藥物投遞系統對特定器官缺乏標靶專一性，治療效果不佳。為克服這些問題，以奈米粒子為基礎的藥物輸送系統，已被證實能取得較好的治療效率及非常良好的標靶性。運用 Au NPs 做為藥物傳遞系統，近年來特別受到關注。Dhar 等人宣稱多價寡核苷酸金奈米粒子複合材料 (DNA-Au NPs) 具有傳輸藥物的功用，進一步結合 Pt(IV) 錯合物，製成單一製劑的藥物傳遞系統，製備過程如圖 3(a) 所示。體外測試確認 DNA-Au NPs 可做為 Pt(IV) 錯合物的載體後，將 Pt(IV)-DNA-Au NPs 與子宮頸部腫瘤細胞 (HeLa cells) 共同進行培養。6 小時後粒子聚集於囊泡 (vesicles, 圖 3(b))；12 小時後聚集於細胞溶質 (cytosol) (圖 3(c))。圖 3(d) 為 Pt(IV)-DNA-Au NPs 與細胞質微管 (cytoplasmic microtubules) 螢光成像的疊圖[12]。

3. 磁性奈米材料

相較於其他無機類奈米材料，氧化鐵奈米粒子 (iron oxide NPs) 應用於臨床基礎研究的關鍵處，在於此種奈米粒子可以自然地融入生理組織。透過人體組織的蛋白質如：鐵蛋白 (ferritin)、運鐵蛋白 (transferritin) 與含鐵血黃素 (hemosiderin) 等，鐵及其氧化物於生物體中可以被代謝、儲存和運輸。氧化鐵奈米粒子具有生物相容性外，粒徑小於 20－30 nm 的氧化鐵奈米粒子會呈現單磁區 (single magnetic domain) 表現，因而具有超順磁 (superparamagnetism) 特性，增加其於臨床醫學的多樣性應用。超順磁奈米粒子的磁矩 (magnetic moments) 在外部磁場的長時間施力下，會呈現聚集

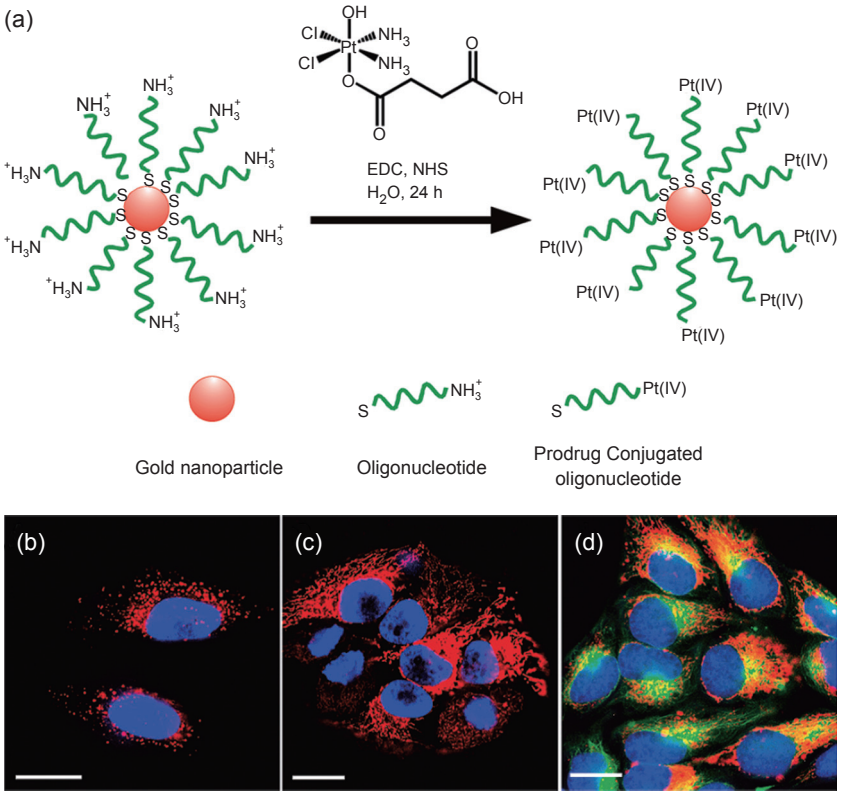


圖 3.
(a) 製備 Pt(IV)-DNA-Au NPs 的示意圖。將 Pt(IV)-DNA-Au NPs 與子宮頸部腫瘤細胞 (HeLa cells) 共同進行培養 (b) 6 小時與 (c) 12 小時的螢光成像。(d) 為 Pt(IV)-DNA-Au NPs 與細胞質微管 (cytoplasmic microtubules) 螢光成像的疊圖[12]。Dhar *et al.* (2009) 許可轉載，版權所有者 2009 American Chemical Society。

現象；鐵磁性奈米粒子 (ferromagnetic NPs) 即使在沒有外部磁場的施力下，亦會有團聚的現象，這是磁性奈米粒子應用於生物醫學領域之主要潛憂[13]。

標記螢光團 (fluorophore) 或結合量子點的氧化鐵磁性奈米粒子，藉由外部磁場的施力，可同時進行成像和體外操控。Xu 等人修飾麩胱甘肽 (glutathione)於氧化鐵奈米粒子表面，製備具有螢光和磁性的 Fe_3O_4-CdSe NPs，以進行細胞 (HEK293T) 內之操控研究。圖 4 所示為在無外部磁場的施力下，Fe_3O_4-CdSe NPs (實驗組) 和 pEGF-N1 載體 (對照組) 分散於細胞中 (圖 4(a)) 的共軛聚焦顯微成像。再經外部磁場施力後，僅有 Fe_3O_4-CdSe NPs 受磁場的影響，聚集於細胞內的特定區域 (圖 4(b))[14]。

磁性奈米材料除應用於上述的螢光顯微成像技術之外，尚有應用於醫療診斷的非侵入性成像技術，最常見的有電腦斷層掃描 (computed tomography, CT) 和磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI)。利用正常與異常組織吸收 X 射線的差異，CT 可提供高解析度三維成像剖析 (3D tomography) 的結構訊息。MRI 可提供研究三維軟

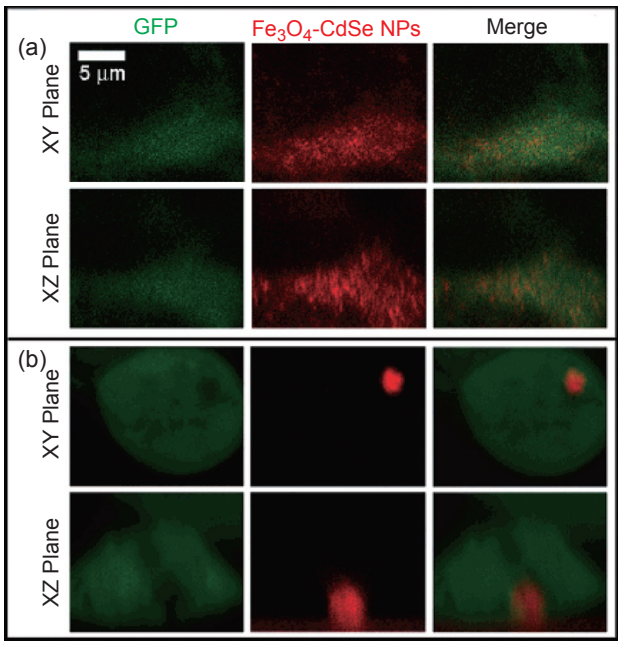


圖 4. 細胞 (HEK293T) 內操控研究的共軛焦顯微螢光成像，Fe_3O_4-CdSe NPs 表示實驗組，GFP 載體表示對照組。(a) 無外部磁場與 (b) 施予外部磁場的成像(註：Merge 表兩組試驗螢光成像之疊圖)[14]。Gao *et al.* (2008) 許可轉載，版權所有者 2008 American Chemical Society。

組織 (3D soft tissue) 的詳細及功能病變的訊息。MRI 屬非游離輻射 (nonionizing radiation)，且對於水分子、生物分子和細微組織 (fine tissue) 結構具有高靈敏度，因此被廣泛地應用於許多疾病的臨床診斷[15]。Chou 等人合成不同直徑 (3-, 6-, 12-nm) 的鐵鉑合金奈米粒子 (FePt NPs)，具有良好超順磁特性，對於 X 射線亦有極高的吸收係數 (在 50 keV 下 Pt 的吸收係數：6.95 cm^2/g)。再依序將半胱胺 (cysteamine) 及抗體 (anti-HER2) 修飾於 FePt 奈米粒子的表面 (FePt-anti-HER2)，以做為 CT 與 MRI 體外與體內試驗的對比試劑 (contrast agent)，如圖 5(a) 所示。Chou 等人進一步利用尾部靜脈 (tail vein) 注入方式，將 12 nm 的 FePt-anti-HER2 注入長有腫瘤 (MBT2 tumor) 的小鼠中，圖 5(b) 與 (c) 所示為注射前 (0 小時) 與注射後 (24 小時) 之 MRI 與 CT 成像，MRI 成像 (圖 5(b)) 顯示注射 24 小時後，腫瘤損害 (圖中鍵頭指示) 訊號強度降低至 51%，CT 成像 (圖 5(c)) 顯示注射 24 小時後，腫瘤成像的對比有非常顯著的提升[15]。

三、碳奈米材料於生醫成像之應用

碳奈米材料之組成主要以碳為主，常見之廣泛應用碳奈米材料包括：富勒烯 (fullerenes, C_{60})、奈米碳管 (carbon nanotubes, CNTs) 與奈米鑽石 (nano diamonds, NDs) 等。近年來研究發現碳奈米點 (carbon nanodots) 和石墨烯 (graphene) 基材為主之奈米材料，其發光性質與其大小和波長相關，可抵抗光致漂白，廣泛地被應用於生醫成像研究。下文將依序以零維、一維與二維之碳奈米材料，簡介其在生醫成像之應用現況。

1. 零維碳奈米材料

(1) 富勒烯

官能化富勒烯具有之水溶性及強螢光等特性，倍受奈米生物醫學領域之關注，相關研究範疇如：藥物輸送、MRI 對比試劑研發與基因治療等[16]。近年來釓-C_{60} 類複合材料 (Gd@C_{60}) 被視為新一代 MRI 對比試劑研發之重點材料，因該材料在代謝過程中具有極高的弛緩率 (relaxivities) 及無 Gd^{3+}

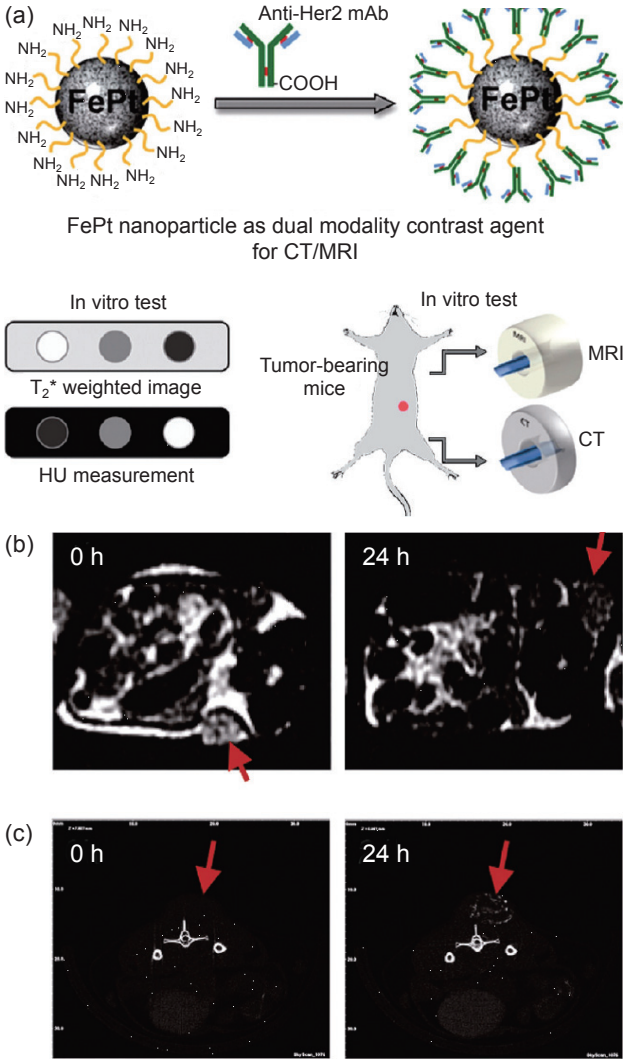


圖 5. (a) 修飾半胱胺 (cysteamine) 及抗體 (anti-HER2) 於 FePtn NPs 表面，製備 FePt-anti-HER2，再以尾部靜脈注入患有腫瘤 (MBT2 tumor) 的小鼠中，進行 MRI 與 CT 成像之示意圖。(b) 與 (c) 分別為注射前 (0 小時) 與注射後 (24 小時) 之 MRI 與 CT 成像[15]。Chou *et al.* (2010) 許可轉載，版權所有者 2010 American Chemical Society。

釋放的疑慮[17]。Bolskar 等人首次製備 Gd@C_{60} 類之衍生物(Gd@$C_{60}[C(COOH)_2]_{10}$)，其表面的羧酸化可大幅提升 C_{60} 的水溶性與生物可適用性。Bolska 等人更進一步將 Gd@$C_{60}[C(COOH)_2]_{10}$ 注入老鼠體內，以評估用於 MRI 對比試劑之可行性。結果顯示在餵食5 分鐘後，在腎臟有較高的利用率，且

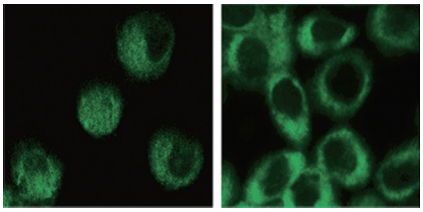


圖 6. 碳奈米點標定人類乳癌細胞 (MCF-7) 之雙光子發光 (two-photon luminescence) 成像[18]。Cao *et al*. (2007) 許可轉載，版權所有者 2007 American Chemical Society。

呈現明顯的MRI 強度，肝臟則呈現較低的利用率[17]。

(2) 碳奈米點

近年來硒化鎘 (CdSe) 及相關的核殼 (core-shell) 奈米粒子等量子點，已被廣泛地應用於各種體外和體內 (*in vivo*) 之光學成像研究[2]。量子點之組成主要為重金屬元素，延伸出的健康及環境問題倍受重視[8]。碳奈米點 (carbon nanodots) 具有可調的發光特性及低毒性之特徵，因此成為新興潛力之生醫成像用奈米材料[18-19]。Gao 等人利用 poly-(propionylethylenimine-co-ethylenimine) 鈍化碳奈米點，應用於人類乳癌細胞 (MCF-7) 之雙光子發光 (two-photon luminescence) 成像。結果如圖 6 所示，人類乳癌細胞與碳奈米點在 37 °C 下培育 2 小時後，使用 800 nm 的雷射脈衝激發光及螢光顯微鏡成像，碳奈米點在細胞膜和細胞質內，皆呈現明顯的發光特性。值得注意的是，細胞對碳奈米點的攝取，呈現溫度依賴 (temperature dependent) 的特性，如低於 48 °C 碳奈米點不會被攝取[18]。該團隊 (Yang 等人) 進一步地運用碳奈米點進行體內光學成像[19]。靜脈注射碳奈米點至小鼠中，結果如圖 7 所示，膀胱部位呈現顯著的螢光發光；注射 3 小時後，尿中呈現螢光；注射 4 小時後，腎臟與肝臟皆呈現弱螢光[19]。

2. 一維碳奈米材料

(1) 單壁奈米碳管

近紅外光 (NIR，波長約 0.8－2 μm) 照射產生螢光的分子，在生化應用中十分具有潛力，因為生物細胞和組織，在 NIR 波長中呈現自體螢光的效應較小[20]。Welsher 等人修飾聚乙二醇 (polyethyleneglycol, PEG) 至具有 NIR 誘導螢光特質的一維碳奈米材料 (one-dimensional carbon nanomaterials)-單壁奈米碳管 (single-walled carbon nanotubes, SWCNTs)，再結合特定抗體 (herceptin)，製備具選擇性的 NIR 誘導螢光探針 (SWCNTs-PEG-Herceptin)，以標定乳癌細胞 (BT-474與 MCF-7)。BT474 屬於 HER2/neu 陽性，可被 SWCNTs-PEG-Herceptin 型螢光探針標定，因此清楚成像 (圖 8(a))，螢光表現較強 (圖 8(c))。MCF-7 屬於 HER2/neu 陰性，無法被該類型探針標定，因此呈現較弱的螢光表現(圖 8(b) 與 (c))[20]。該研究說明透過適當的表面修飾，SWCNTs 可成功地運用於細胞的標定與成像。

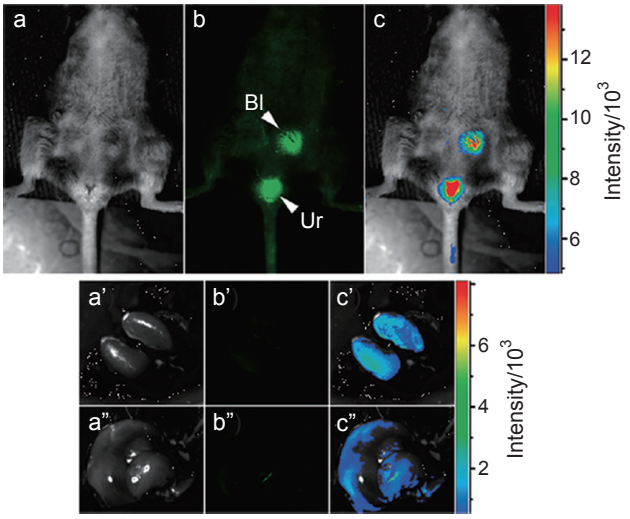


圖 7. 以靜脈注射碳奈米點於小鼠體內之螢光成像。(a) 明視野成像，(b) 螢光成像 (Bl：膀胱；Ur：尿)，(c) 色碼 (color-coded) 強度成像。(a'-c') 與 (a"-c") 分別為腎臟與肝臟成像[19]。Yang *et al*. (2009) 許可轉載，版權所有者 2009 American Chemical Society。

(2) 氧化鐵奈米粒子／單壁奈米碳管複合材料

奈米材料運用於生醫成像、診斷、治療和預防疾病的需求，日益俱增，多功能奈米材料的研發

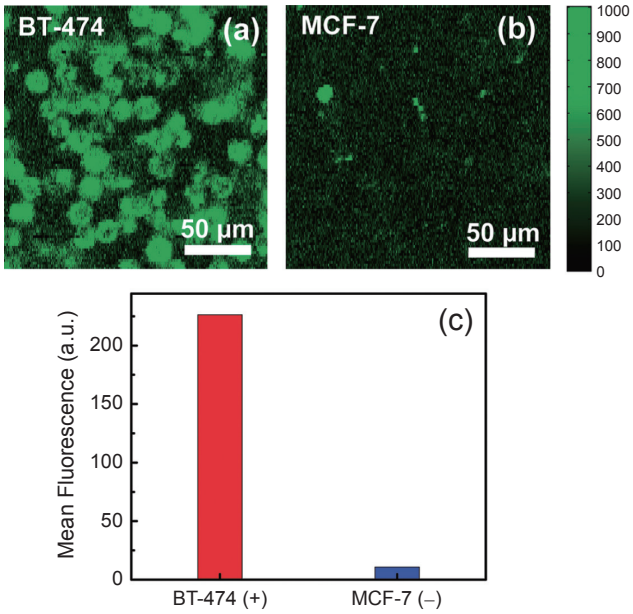


圖 8. SWCNTs-PEG-Herceptin 螢光探針應標定乳癌細胞 (BT-474 與 MCF-7) 之成像。(a) HER2/neu 陽性的 BT-474 清楚成像。(b) HER2/neu 陰性 MCF-7 呈弱螢光。(c) a 與 b 成像的螢光強度比較圖[20]。Welsher *et al*. (2008) 許可轉載，版權所有者 2008 American Chemical Society。

及其應用於生醫成像之研究更顯重要[1]。Choi 等人使用一氧化碳與五羰基鐵 [$Fe(CO)_5$] 為前驅物與催化劑，利用化學氣相沉積法，製備氧化鐵奈米粒子 (Fe_3O_4 NPs)-單壁奈米碳管 (SWCNTs) 複合材料[21]，同時具有磁學特性和 NIR 誘導螢光顯色之特性。將 Fe_3O_4 NPs-SWCNTs 複合材料與小鼠巨噬細胞 (macrophage cells) 共同進行體外培養，以近紅外光照射細胞，得到之螢光成像如圖 9 所示，細胞內因有 Fe_3O_4 NPs-SWCNTs 複合材料，呈現顯著的紅色；細胞外沒有此複合材料，則呈現深藍色[21]。

3. 二維碳奈米材料

(1) 石墨烯類材料

新穎的石墨奈米結構 (graphitic nanostructures) 屬於二維碳奈米材料 (two-dimensional carbon

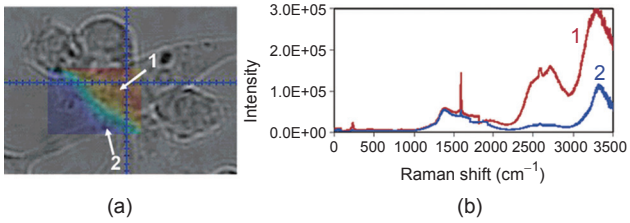


圖 9. Fe_3O_4 NPs－SWCNTs 複合材料與小鼠巨噬細胞共同進行體外培養，以近紅外光照射得到之螢光成像[21]。Choi *et al*. (2007) 許可轉載，版權所有者 2007 American Chemical Society。

nanomaterials)，可經由多種官能基的結合，擁有生物相容性與發光等性質。英國兩位科學家 (Andre Geim 與 Konstantin Novoselov) 研究石墨烯結構，成果斐然，因而榮獲 2010 年諾貝爾物理學獎[22]，更凸顯出石墨烯材料的應用前景。

奈米石墨烯氧化物 (nano-graphene oxide, NGO) 具有體積小、比表面積大、低成本及發光性質，可運用於細胞成像與藥物輸送的研究。為使 NGO 表面具親水性及提高於生物環境中之相容性，Sun 等人修飾 PEG 至 NGO 表面，再結合抗體 (Rituxan, 為 CD20 抗原之抗體)，製備可標定 B-細胞淋巴瘤細胞 (Raji B-cell lymphoma cells) 之選擇性螢光探針 (NGO-PEG-Rituxan)。結果顯示 B-細胞淋巴瘤細胞屬 CD20 陽性，可被 NGO-PEG-Rituxan 探針標定，呈現螢光；T-細胞淋巴瘤細胞 (CEM T-cell) 屬 CD20 陰性，無法被此類探針標定，而無螢光。證實 NGO-PEG-Rituxan 會選擇性的鍵結在 B-細胞而非 T-細胞[23]。該研究亦顯示，以 NIR 光照射 NGO，活細胞成像的背景訊號較低，因 NGO 在 NIR 區中的細胞自體螢光效應最小，NGO 因此在 NIR 區域可有效地運用其螢光特性，達到選擇性偵測及成像。Sun 等人觀察到石墨奈米材料之量子產率仍有改進與提升空間，可利用改善物質均勻性或是分離效率等方法[23]。

Wang 等人設計核適體 (aptamer)-羰基螢光染料 (carboxyfluorescein, FAM) 結合石墨烯氧化物奈米薄層 (graphene oxide nanosheet, GO-nS)，作為細胞運送及活細胞內之即時生物探針 (aptamer-FAM/

GO-nS)[24]。GO 與寡核苷酸 (oligonucleotide) 間之非共價鍵結合特性，使得 GO-nS 擁有極佳的水溶性及生物相容性，可被作為高效能的載物平台，在細胞內運送基因、胜肽或是蛋白質，且在運送過程中可提供良好的保護。以小鼠的上皮細胞 (JB6 cells) 為例，利用 aptamer-FAM/GO-nS 攜帶及運送三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 進入細胞內，結果如圖 10 所示。使用 ATP aptamer-FAM/GO-nS 之實驗，呈現顯著的螢光表現 (圖 10(f))，其他對照組實驗 (如：DNA-FAM/GO-nS, ATP aptamer-FAM 或 GO) 則呈現較弱或無螢光的表現 (圖 10(b)、(d)、(h)、(j))[24]。

四、結論與展望

新穎的多功能奈米材料，藉由表面的修飾與感興趣的生物及藥物分子進行結合，儼然成為成像探針 (imaging probe) 同時兼具診斷及治療之新興平台。下一世代的奈米分子探針，融合多種螢光染料、藥物及多功能奈米材料至單一奈米探針，可以提供優越的信號對比度、可控傳輸與靶向給藥的能力。然而此種多功能影像探針實際應用於診斷和治療前，仍有許多挑戰，如：長期安全性、風險效益、生物相容性與生物分布性等仍尚待評估[25]。新興之奈米毒理－以研究奈米材料與生物系統相互作用衍生的潛在負面影響，勢必變得愈發重要。生物醫學問題的規模和複雜性，一直是研究者面臨的巨大挑戰，更需要由各種不同學科包括：化學、物理、材料、生醫工程、毒理學、蛋白質體學、細胞生物學、肌肉骨骼生物學、神經生物學、腫瘤學、遺傳學、公共衛生與臨床醫學等，進行跨領域的合作研究，方有可能在短時間內達到重大突破和進展。

誌謝

感謝國科會 (計畫編號 NSC 98-2113-M-007-016-MY3) 的經費支持。

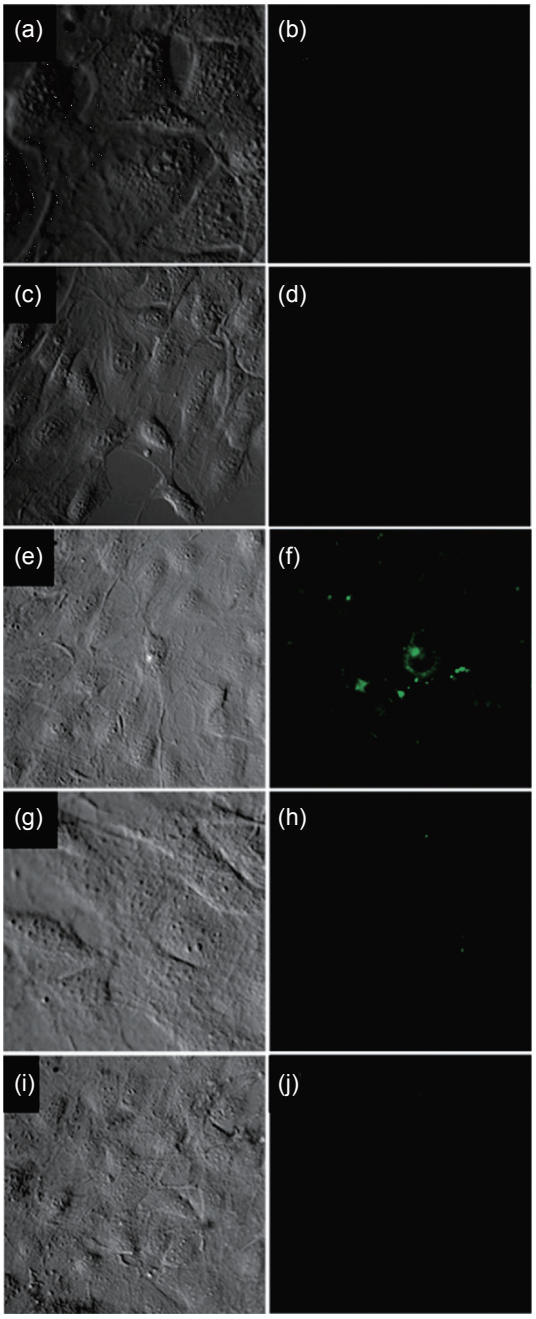


圖 10. 左欄為微分干涉相差成像，右欄為螢光成像。使用各種載體運送三磷酸腺苷進入小鼠的上皮細胞內之成像。(a) 與 (b) 未使用 ATP-aptamer-FAM；(c) 與 (d) 使用 ATP-aptamer-FAM；(e) 與 (f) 使用 ATP aptamer-FAM/GO-nS；(g) 與 (h) 任意的 DNA-FAM/GO-nS；(i) 與 (j) GO-nS[24]。Wang *et al.* (2010) 許可轉載，版權所有者 2010 American Chemical Society。

參考文獻

1. J. Kim, Y. Piao, and T. Hyeon, *Chem Soc Rev*, **38**, 372 (2009).
2. R. Koole, W. J. M. Mulder, M. M. van Schooneveld, G. J. Strijkers, A. Meijerink, and K. Nicolay, *Wires Nanomed Nanobi*, **1**, 475 (2009).
3. P. Alivisatos, *Nat Biotechnol*, **22**, 47 (2004).
4. W. B. Cai, D. W. Shin, K. Chen, O. Gheysens, Q. Z. Cao, S. X. Wang, S. S. Gambhir, and X. Y. Chen, *Nano Lett*, **6**, 669 (2006).
5. X. Y. Wu, H. J. Liu, J. Q. Liu, K. N. Haley, J. A. Treadway, J. P. Larson, N. F. Ge, F. Peale, and M. P. Bruchez, *Nat Biotechnol*, **21**, 41 (2003).
6. W. T. Al-Jamal, K. T. Al-Jamal, P. H. Bomans, P. M. Frederik, and K. Kostarelos, *Small*, **4**, 1406 (2008).
7. J. H. Gao and B. Xu, *Nano Today*, **4**, 37 (2009).
8. R. Hardman, *Environ Health Persp*, **114**, 165 (2006).
9. D. B. Sattelle and A. Industrial Biotechnology, *Biotechnology in Perspective*, ed., Washington, D.C.: Industrial Biotechnology Association (1990).
10. N. L. Rosi, D. A. Giljohann, C. S. Thaxton, A. K. R. Lytton-Jean, M. S. Han, and C. A. Mirkin, *Science*, **312**, 1027 (2006).
11. W. J. Song, J. Z. Du, T. M. Sun, P. Z. Zhang, and J. Wang, *Small*, **6**, 239 (2010).
12. S. Dhar, W. L. Daniel, D. A. Giljohann, C. A. Mirkin, and S. J. Lippard, *J Am Chem Soc*, **131**, 14652 (2009).
13. S. R. Dave and X. H. Gao, *Wires Nanomed Nanobi*, **1**, 583 (2009).
14. J. H. Gao, W. Zhang, P. B. Huang, B. Zhang, X. X. Zhang, and B. Xu, *J Am Chem Soc*, **130**, 3710 (2008).
15. S. W. Chou, Y. H. Shau, P. C. Wu, Y. S. Yang, D. B. Shieh, and C. C. Chen, *J Am Chem Soc*, **132**, 13270 (2010).
16. R. Partha and J. L. Conyers, *Int J Nanomed*, **4**, 261 (2009).
17. R. D. Bolskar, A. F. Benedetto, L. O. Husebo, R. E. Price, E. F. Jackson, S. Wallace, L. J. Wilson, and J. M. Alford, *J Am Chem Soc*, **125**, 5471 (2003).
18. L. Cao, X. Wang, M. J. Meziani, F. S. Lu, H. F. Wang, P. J. G. Luo, Y. Lin, B. A. Harruff, L. M. Veca, D. Murray, S. Y. Xie, and Y. P. Sun, *J Am Chem Soc*, **129**, 11318 (2007).
19. S. T. Yang, L. Cao, P. G. J. Luo, F. S. Lu, X. Wang, H. F. Wang, M. J. Meziani, Y. F. Liu, G. Qi, and Y. P. Sun, *J Am Chem Soc*, **131**, 11308 (2009).
20. K. Welsher, Z. Liu, D. Daranciang, and H. Dai, *Nano Lett*, **8**, 586 (2008).
21. J. H. Choi, F. T. Nguyen, P. W. Barone, D. A. Heller, A. E. Moll, D. Patel, S. A. Boppart, and M. S. Strano, *Nano Lett*, **7**, 861 (2007).
22. The Nobel Prize in Physics 2010, http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/2010/.
23. X. M. Sun, Z. Liu, K. Welsher, J. T. Robinson, A. Goodwin, S. Zaric, and H. J. Dai, *Nano Res*, **1**, 203 (2008).
24. Y. Wang, Z. H. Li, D. H. Hu, C. T. Lin, J. H. Li, and Y. H. Lin, *J Am Chem Soc*, **132**, 9274 (2010).
25. R. Hao, R. J. Xing, Z. C. Xu, Y. L. Hou, S. Gao, and S. H. Sun, *Adv Mater*, **22**, 2729 (2010).

凌永健先生為美國佛羅里達州立大學化學博士，現任國立清華大學化學系教授。

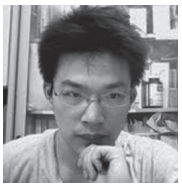
Yong-Chien Ling received his Ph.D. in chemistry from the Florida State University, USA. He is currently a professor in the Department of Chemistry at the National Tsing Hua University.

丁祈小姐為印度普納大學化學碩士，現就讀於國立清華大學化學系博士班。

Archana R. Deokar received her M.S. in chemistry from University of Pune, India. She is currently a Ph.D. candidate in the Department of Chemistry at the National Tsing Hua University.

干尼先生為印度安得拉大學生物無機化學碩士，現就讀於國立清華大學化學系博士班。

Ganesh Gollavelli received his M.S. in bioinorganic chemistry from Andhra University, India. He is currently a Ph.D. candidate in the Department of Chemistry at the National Tsing Hua University.



劉人銷先生為國立清華大學化學碩士，現就讀於國立清華大學化學系博士班。

Jen-Yu Liu received his M.S. in chemistry from National Tsing Hua University. He is currently a Ph.D. candidate in the Department of Chemistry at the National Tsing Hua University.

吳孟津小姐為國立清華大學化學學士，現就讀於國立清華大學化學系碩士班。

Meng-Chin Wu received her B.S. in chemistry from National Tsing Hua University. She is currently a M.S. student in the Department of Chemistry at the National Tsing Hua University.

蕭亞漩小姐為國立清華大學化學學士，現就讀於國立清華大學化學系碩士班。

Ya-Hsuan Hsiao received her B.S. in chemistry from National Tsing Hua University. She is currently a M.S. student in the Department of Chemistry at the National Tsing Hua University.

李佩玲小姐為國立清華大學生醫工程與環境科學博士，現任國立清華大學化學系博士後研究員。

Pei-Ling Lee received her Ph. D. in biomedical engineering and environmental sciences from National Tsing Hua University. She is currently a postdoctoral research associate in the Department of Chemistry at the National Tsing Hua University.