

貴金屬奈米粒子感測器

Biosensors Based on Noble Metal Nanoparticles

許偉庭、周禮君

Wei-Ting Hsu, Lai-Kwan Chau

貴金屬奈米粒子在吸收光譜中會產生特性吸收帶，此特性稱為定點化表面電漿共振波帶 (localized surface plasmon resonance, LSPR)。其波長的位置與吸收度對外環境的改變相當敏感。若要增加貴金屬奈米粒子的感測靈敏性，可以從粒子形狀作選擇，也可利用光波導多次內反射來增加光學路徑，同時也可透過貴金屬奈米粒子的表面官能化修飾增加感測器的選擇性。由於偵測是靠待分析物結合在奈米粒子的表面導致介電性質的改變，因此不必因為待測分析物沒有特殊的光譜特性 (例如：螢光基團、發光團等) 而需要額外進行標記的動作。

Noble metal nanoparticles exhibit a characteristic absorption band in the absorption spectrum, known as “localized surface plasmon resonance (LSPR)”. The absorbance and peak wavelength of the LSPR band are linearly dependent on the refractive index of the surrounding medium. The sensing sensitivity can be increased by using nanoparticles of different shapes and by using waveguides to increase the optical path. The nanoparticles can also be functionalized to allow the selectivity of the sensor. Since the detection process is based on the change of refractive index of the surrounding medium when the analyte interacts with the molecular recognition group on the nanoparticle surface, the analyte does not require to have a spectroscopic signature (*e.g.* fluorophore, chromophore, *etc.*). Thus, noble metal nanoparticles can be used to construct label-free sensors.

一、前言

近幾年奈米材料十分受到各個研究領域的重視，舉凡半導體工業製程、通訊、生醫、環保、光電等都紛紛投入，其中金屬奈米材料的應用佔有十分重要的地位，其特殊的原因是因為當物質以奈米級的大小存在時，不僅是體積的縮小，其導電性、磁性、電阻性、光學、物理及化學性質也會有很大的改變。在許多性質的改變之中最顯著的莫過於光學性質的變化，藉由古典靜電場理論⁽¹⁾ 或者

Mie/Drude formalism⁽²⁾ 可預測金屬奈米粒子的吸收光譜，進而探討吸收波帶與金屬材質、粒子大小、形狀之間的關係。例如：銀所形成的圓球形奈米粒子在 410 nm 附近會有一個特性吸收⁽²⁾，金奈米圓球的特性吸收波帶則是出現在 520 nm 附近⁽²⁾。通常這個特性吸收波帶又稱為定點化表面電漿共振帶 (localized surface plasmon resonance, LSPR)⁽³⁾。此現象源於導帶的自由電子被特定的頻率激發，導致電子進行集體式的偶極或多極震盪。對貴金屬奈米粒子而言，表面電漿共振的激發發生在可見光的區

域，經由 Mie 理論可計算貴金屬奈米球體的消光係數 (extinction coefficient)⁽⁴⁾。對遠小於入射光波長的粒子而言 ($< \lambda/10$)，偶極震盪主要影響消光截面積，這時電漿共振頻率和波寬與粒子大小無關。然而對較大的粒子而言 (如大於 25 nm 的金奈米粒子)，表面的電子散射效應改變了金屬極化度的邊界條件，導致吸收光譜受到粒子大小的影響，稱為外尺寸效應 (extrinsic size effect)⁽⁵⁾。當粒子小於 2 nm 時，電漿吸收波帶已完全消失⁽⁶⁾。這時量子尺寸效應 (quantum size effect) 出現於貴金屬奈米粒子⁽⁵⁾，隨著粒子變小，能階之間的能隙開始變大。由於金屬的電子密度很高，必須將奈米粒子的大小調整在 100 個原子內 ($N < 100$) 才能看見導帶的能階分離。由於表面的性質扮演很重要的角色，若是表面電荷改變，電漿共振頻率會發生偏移，因此粒子的表面修飾往往導致吸收光譜的改變⁽⁷⁾。部分研究學者藉由金屬奈米材料表面修飾不同的官能基及透過材料型態的控制製作免標定的感測器。定點化表面電漿共振主要的優點有容易組裝、免標定、反應時間快、有小的偵測點以及表面增強拉曼散射等。目前在光學偵測、生化感測以及疾病治療相當熱門。

金屬奈米粒子之製備方法大約可分為三大類^(8,9)。第一類為雷射消融法 (laser ablation method)，利用高能量雷射射擊至塊材，將塊材打成奈米尺度大小；第二類為金屬氣相合成法 (metal vapor synthesis method)，把金屬氣化成氣態原子，再控制冷凝過程使氣態原子聚集成奈米尺度大小；第三類為化學還原法 (chemical reduction method)，將各種溶液系統中之氧化態金屬離子，利用化學方法還原成奈米尺度大小，此類還原法包含電化學法、聲化學製備方法、逆微胞法等。在奈米粒子的製備中，最難以控制的不外乎就是奈米粒子的尺寸與分布，科學家以上述的製備方法或更新的製備方式，通常能有效地控制奈米粒子的尺度介於奈米規範之間，不過這些方法並不同時適用於各種金屬，因此至今仍有很大的挑戰空間。

對於金屬奈米粒子而言，表面電漿共振譜帶的數目至少有一個，最多三個。因為金屬奈米粒子的集體偶極震盪可分成 X、Y、Z 三個位向，球形金

屬奈米粒子因形狀對稱，所以三個軸向吸收的頻率相同，故造成圓球形奈米粒子在可見光區只有一個特性吸收波帶。當 $X = Y \neq Z$ 時，則在可見光區會看見兩個特性吸收波帶，短波長的特性吸收波長是由兩個短軸而且位向相同的表面電漿共振所引起，而長波長的特性吸收波長是另一個長軸的表面電漿共振所造成的結果。經由理論計算以及實驗結果，均證實長軸的表面電漿共振頻率會隨著長短軸比例的變化而有大幅度的改變。當 $X \neq Y \neq Z$ ，也就是三個位向的表面電漿共振頻率都不同，根據古典理論計算的推測會有三個特性吸收波帶。

金屬奈米粒子因不同的形狀會有不同的特殊性質。本文章將介紹數種不同形狀的金屬奈米粒子及其在光學感測上的可行性。

二、圓球形金奈米粒子與銀奈米粒子

圓球形金奈米粒子主要的吸收波峰大約在 520 nm，溶液顏色為桃紅色，而銀奈米粒子主要的吸收波峰大約在 410 nm，溶液顏色為金黃色。因為金奈米粒子的吸收落在可見光的範圍，較易於觀測，且可以很穩定的存在，粒子大小在合成時也容易控制，因此適合用於光學感測元件。本實驗室⁽¹⁰⁾曾將顆粒大小落在 10 nm 左右的圓球形金奈米粒子，透過溶膠凝膠組裝薄層的方式，相互連接玻璃與圓球形金奈米粒子，成為中間的架橋基，成功將圓球形金奈米粒子修飾在透明的玻璃基材上，大約有 30% 的表面覆蓋率，透過紫外可見光光譜儀的測試，確實在 520 nm 附近有一個明顯的吸收波帶。接著配製不同濃度的蔗糖水溶液，使修飾在玻璃基材上的圓球形金奈米粒子的外在環境折射率改變，結果不論是吸收度或是最大吸收波長都會有明顯的偏移 (圖 1)，此偏移關係可以做成一條線性的曲線 (圖 1 插圖)，由此曲線可建構簡易的折射率光學感測器。接著對玻璃基材上的金奈米粒子做官能化修飾，在金奈米粒子表面修飾上抗原 (biotin)，探討與抗體 (anti-biotin) 鍵結後的光譜變化，透過圖 2 可以明顯看到吸收度的改變，因此可對不同濃度的抗體進行偵測，成為簡易的生化感測器。2002 年 Chilkoti 等人⁽¹¹⁾同樣在玻璃片上修飾圓球形金奈

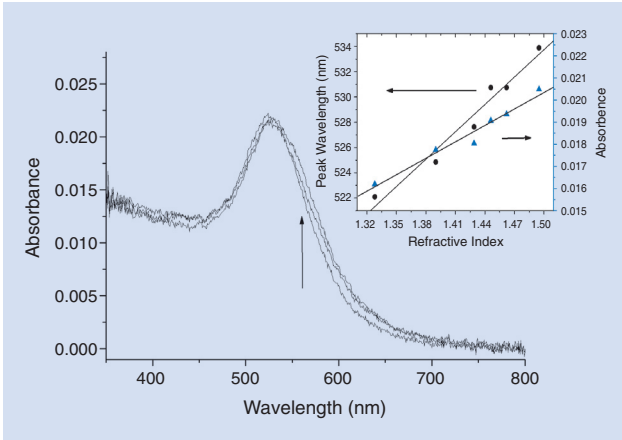


圖 1. 圓球形金奈米粒子修飾在玻璃片上，置於不同折射率溶劑環境下的吸收光譜圖（吸收光譜隨折射率上升而吸收度上升）。插圖：最大吸收波長與吸收度對溶液折射率之關係圖。

米粒子，成功的偵測不同折射率的溶劑，並在金奈米粒子表面透過官能修飾處理，使表面修飾上 MPA (mercaptopropionic acid) 並偵測不同濃度的纖維素原 (fibrinogen)，經由紫外可見光光譜也可看見吸收度有明顯改變。他們也在金奈米粒子表面修飾上維生素 H (biotin)，並對鏈狀卵蛋白 (streptavidin) 做偵測，偵測極限為 16 nM。此外，由於不同濃度的待測物會造成光譜有位移的現象，因此他們也利用比色法成功開發出簡易的陣列式偵測系統。2004 年 Chilkoti⁽¹²⁾ 等人修飾不同大小的奈米粒子，找出最佳化的實驗條件，發現大約 39 nm 的圓球形金奈米粒子其偵測極限比 2002 年文獻 11 的實驗條件提升大約 20 倍，對不同濃度的 streptavidin 溶液作偵測，其偵測極限可以下降至 0.83 nM。

Chau 等人在 2005 年⁽¹³⁾ 利用聚甲基丙烯酸甲酯 (poly(methyl methacrylate), PMMA) 具有透明度高、易加工、便宜等特性，以 PMMA 代替玻璃基材，將圓球形金奈米粒子修飾在基材表面，同樣的可以利用紫外可見光光譜儀偵測金奈米粒子外在環境的改變，藉助表面場發式光學顯微鏡 (FE-SEM) 可清楚看見 PMMA 表面確實有修飾上圓球形金奈米粒子 (圖 3)，在光譜圖上也可以看見金奈米粒子的特定吸收波帶隨著外在環境的變化有著線性的偏移。雖然 PMMA 對於有機溶劑的忍受力較差，但對部

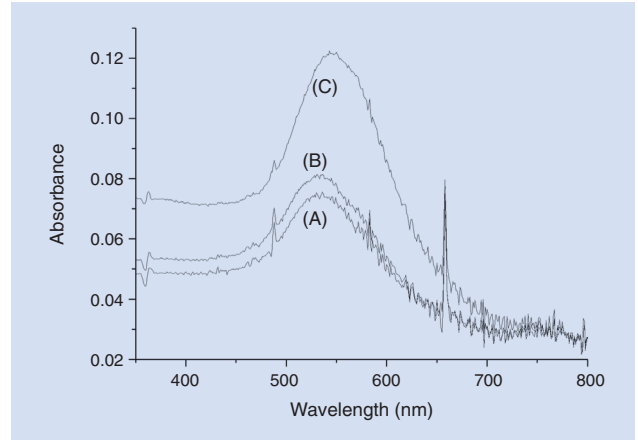


圖 2. 吸收光譜圖：(a) 玻璃片修飾上圓球形金奈米粒子；(b) 將 (a) 步驟的奈米粒子再修飾上 biotin；(c) 將 (b) 步驟的樣本置於 anti-biotin 溶液中 (6.67×10^{-7} M)。

分有機溶液的樣品與一般水溶液的樣品，提供一種可拋棄的材料。一般而言，銀奈米粒子的穩定性相對於金奈米粒子比較不穩定，但是銀奈米粒子的表面薄膜吸收係數比金奈米粒子大⁽¹⁴⁾，對於外在介質環境的變化，有較好的靈敏性，因此在光學偵測系統的應用上，理論上銀奈米粒子比金奈米粒子更加適合。由於圓球形的銀奈米粒子的特定吸收波帶位置落在 410 nm 左右，同樣的可以利用紫外可見光光譜儀進行測試，本實驗室透過化學還原法的方

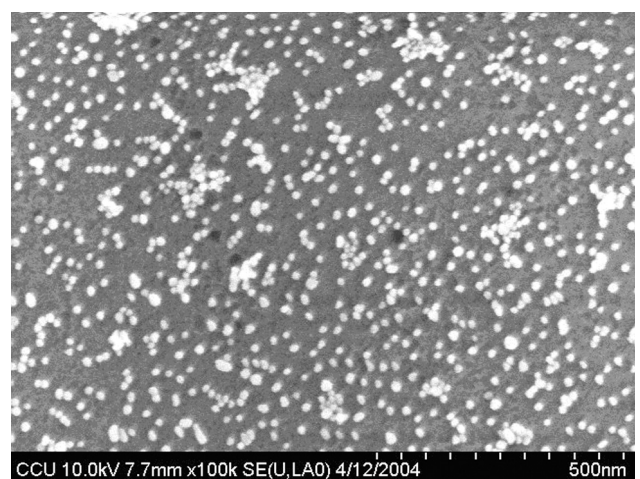


圖 3. 圓球形金奈米粒子修飾在 PMMA 上的 SEM 圖。

式，自行合成水相與有機相的圓球形銀奈米粒子，其中水相圓球形銀奈米粒子的穩定度極佳，可放置大約 50 天左右還不會有聚集的現象 (圖 4)，銀奈米粒子的大小大約在 30 nm 左右，均勻度也不錯 (圖 5)。若將銀奈米粒子修飾於玻璃基材上，最大吸收波長對於外在環境的改變同樣有線性關係的變化 (圖 6)，其波長位置偏移量為 108 nm/RIU (refractive index unit)，比金奈米粒子的 72 nm/RIU 高。為了比較兩種奈米粒子受外在環境折射率影響的敏感性，我們控制兩種奈米粒子膜有一致的起始吸收度，銀奈米粒子膜對吸收度變化的靈敏度為 0.0419 AU/RIU，確實較金奈米粒子膜的 0.0248 AU/RIU 靈敏，與理論預測相符合。若將銀奈米粒子表面修飾上抗原 (biotin) 對抗體 (anti-biotin) 進行偵測，吸收光譜同樣也會有明顯的變化且光譜最大吸收波峰位移量也十分明顯。由此可知，銀奈米粒子的確比金奈米粒子有較高的靈敏性，對於光學感測上的應用應該會有相當高的發展潛力。

三、棒狀金奈米粒子

由於圓球形奈米粒子單層膜的最大吸收波長與吸收度的感測靈敏度都不大，所以最大波長位置的偏移量、吸收度的變化不容易辨別，導致偵測極限有所限制。由古典靜電學理論得知，棒狀的奈米粒子相對於圓球形的奈米粒子對外在環境的改變會有

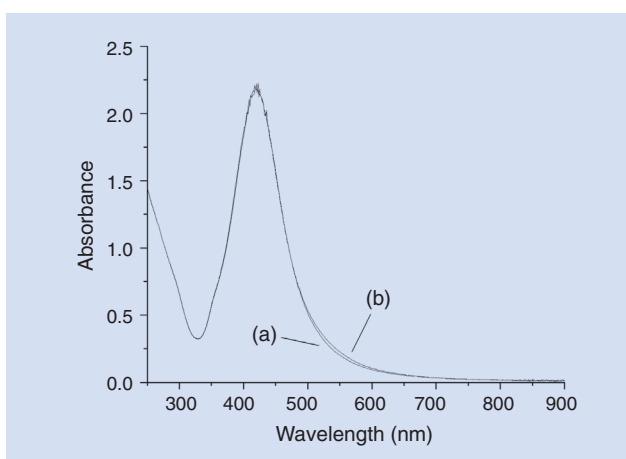


圖 4. 水相銀奈米粒子剛合成後與放置 50 天後的吸收光譜圖比較：(a) 剛合成後；(b) 五十天後。

較靈敏的光譜位移，所以可以利用光譜位移做定量分析；另外由於共振波帶會隨外在環境變化，所以也可以利用棒狀金奈米粒子的顏色變化作半定量偵測。根據理論模擬的結果，當棒狀金奈米粒子的 R 值 (長短軸比例) 越大時 (棒子越長)，其最大吸收波長的位置會有紅移現象，靈敏度也會提高。因此本實驗室利用介面活性劑輔助生長金奈米棒，並探討其感測能力，棒狀金奈米粒子的形狀如圖 7。

由於棒狀金奈米粒子的感測靈敏度會隨著 R 值的增加而增加，因此 Chau 等人⁽¹⁵⁾ 曾選用不同 R 值的棒狀金奈米粒子對外在環境的變化作感測。他們主要選用 $R = 4.6$ 與 $R = 5.17$ 二種不同 R 值的棒狀

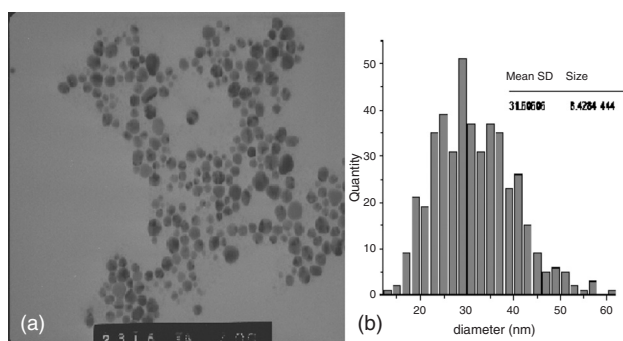


圖 5. 水相銀奈米粒子的 (a) TEM 圖及其 (b) 粒徑分布圖。

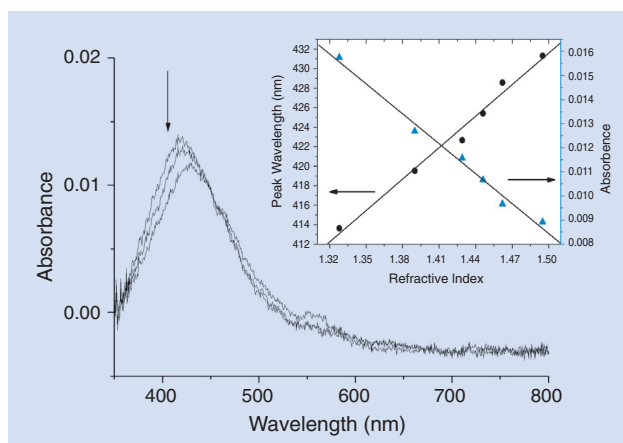


圖 6. 銀奈米粒子修飾在玻璃片上，置於不同折射率溶劑環境下的吸收光譜圖 (吸收光譜隨折射率上升而吸收度下降)。插圖：最大吸收波長與吸收度對溶液折射率之關係圖。

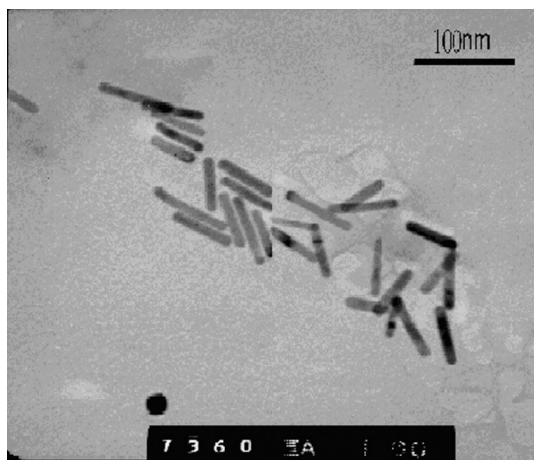


圖 7. 棒狀金奈米粒子的 TEM 圖。

金奈米粒子，將其分別修飾於玻璃基材，並利用紫外可見光光譜儀對不同濃度的蔗糖水溶液環境進行偵測，二者皆會隨著蔗糖水溶液濃度的增加，而光譜的最大吸收波帶有很明顯的紅位移，所得到的感測靈敏度為 263.3 nm/RIU ($R = 4.6$) 及 366.0 nm/RIU ($R = 5.17$)，二者皆比圓球形金奈米 (72 nm/RIU) 好大約 3 至 5 倍，且都有線性的變化。因此可以歸納出：(1) 棒狀金奈米粒子的最大吸收波長會隨 R 值增加而往長波長偏移。(2) 棒狀金奈米粒子隨外在環境折射率的不同，其最大吸收波長會有明顯的偏移。(3) 棒狀金奈米粒子之最大吸收波長的偏移對外在環境折射率的改變比圓球形金奈米粒子還靈敏。(4) 在相同條件下，棒狀金奈米粒子的長度越長，其最大吸收波長的改變也更加明顯。

從上述結果可知，棒狀金奈米粒子自組裝在玻璃片上，其對外在環境的變化有不錯的感測效果。為了增加選擇性，於是進一步在棒狀金奈米粒子表面修飾 biotin 並對 streptavidin 做生化感測。圖 8 是棒狀金奈米粒子修飾上 biotin 的玻璃片分別浸泡於 10、50 $\mu\text{g/mL}$ 的 streptavidin 溶液，其最大吸收波長對時間的動力學圖形。若將最大吸收波長的偏移量對 streptavidin 的濃度做校正曲線圖，其線性動力學範圍為 0.025–5 $\mu\text{g/mL}$ ，而偵測極限大約為 25 ng/mL。將實驗結果做模擬計算得到的結合常數 (K_a) 為 1.2×10^7 (M^{-1})，這與文獻 16、17 結果十分相近。

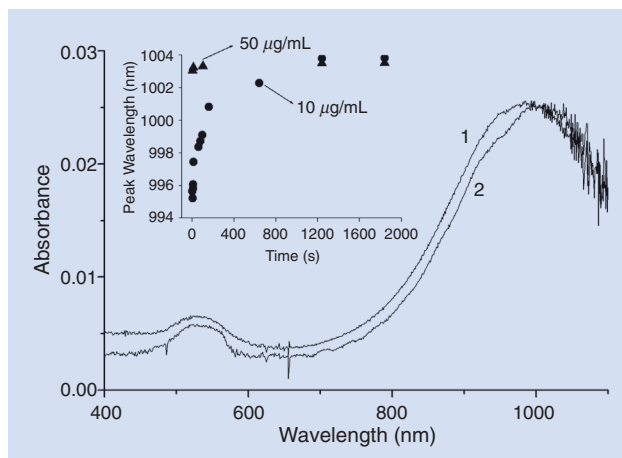


圖 8. 玻璃基材修飾棒狀金奈米粒子並將其 biotin 官能化後的吸收光譜圖：(1) 置於 0.5 M NaCl 溶液中；(2) 置於 50 $\mu\text{g/mL}$ streptavidin 溶液中。插圖：感測元件在不同濃度的 streptavidin 溶液中的最大吸收波長與時間的關係圖。

四、殼體金奈米粒子

Xia 等人⁽¹⁸⁾ 利用氧化還原的方式製備殼體金奈米粒子，主要是因為 AuCl^+/Au 的標準還原電位 (0.99 V) 比 Ag^+/Ag (0.80 V) 還大，所以會進行氧化還原反應。因此在合成殼體金奈米粒子溶液前必須先製備水相的圓球形銀奈米粒子。在水相的圓球形銀奈米粒子溶液加熱過程中加入 $\text{HAuCl}_4(aq)$ ，使銀奈米粒子表面進行氧化還原反應，產生高度結晶

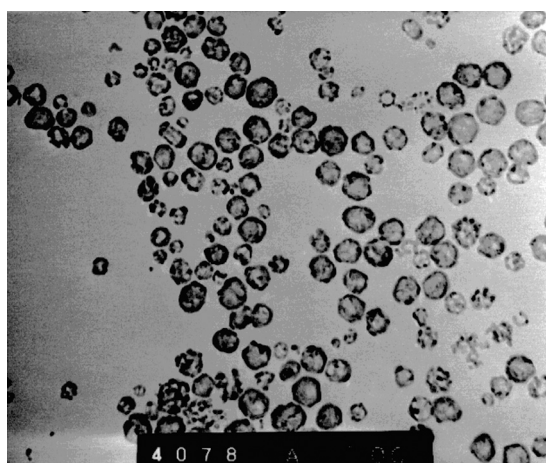


圖 9. 殼體金奈米粒子的 TEM 圖。

性的殼體金奈米粒子。當溶液降低至室溫時，溶解度降低的 AgCl 也慢慢析出。最後將 AgCl(s) 移除，則可得到我們所要的殼體金奈米粒子溶液，殼體金奈米粒子的形狀如圖 9。

由於殼體金奈米粒子對於外在介電性質的變化也會與棒狀金奈米有類似的情形，隨著溶液的折射率上升，其特性吸收波帶會往長波長偏移 (圖 10)。Chau 等人⁽¹³⁾ 也嘗試利用殼體金奈米粒子建構感測器，將殼體金奈米修飾於 PMMA 對外在環境進行偵測，則感測靈敏度為 222.8 nm/RIU，此位移的偏移量大約為圓球型金奈米粒子系統的三倍，同時也具有高度的再現性。所以殼體金奈米粒子可以利用外在環境改變導致的位置偏移來進行定量偵測，或者能適用於肉眼觀察的半定量偵測。

Chau 等人⁽¹³⁾ 也將殼體金奈米粒子用於免疫分析，在殼體金奈米粒子的表面修飾上架橋基，接著修飾上 anti-transferrin，然後偵測 transferrin，其波長位移量為 38.8 nm，相較於圓球形金奈米粒子系統 10.3 nm 的偏移量明顯大很多。若是對不同濃度的 transferrin 進行偵測，其偵測極限為 5.9×10^{-9} M。

五、三角錐形銀奈米粒子

由於三角錐形的銀奈米粒子對外在環境的改變也會產生明顯的光譜位移，2002 年 Van Duyne 等

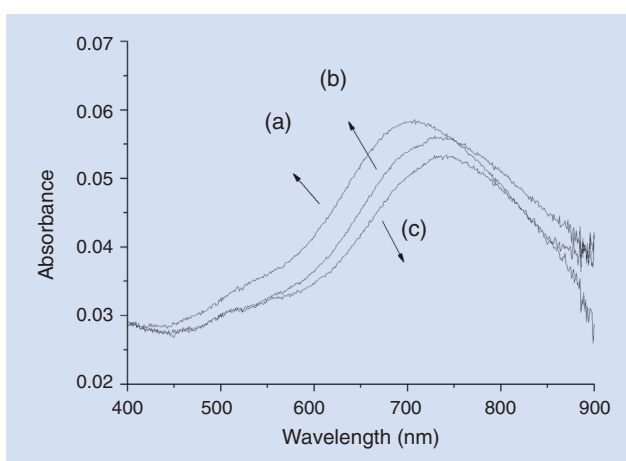


圖 10. 殼體金奈米粒子在不同折射率溶劑下的吸收光譜圖：(a) 折射率 1.39、(b) 折射率 1.429、(c) 折射率 1.462。

人⁽¹⁹⁾ 用蝕刻的方式來製造三個邊長 100 nm、高為 50 nm 的三角錐形銀奈米粒子，利用原子力顯微鏡 (AFM) 對三角錐形銀奈米粒子的形狀測量如圖 11。此三角錐形銀奈米粒子的光譜特性非常敏感，即使是錐形高度的些微改變，同樣會造成吸收光譜波帶明顯的位移⁽¹⁹⁾ (圖 12)。由於三角錐形銀奈米粒子對外在環境亦有高靈敏性，因此可做為感測器的材料⁽²⁰⁾。Van Duyne 等人主要是利用玻璃片基材修飾上三角錐形銀奈米粒子，接著修飾架橋基，即可連接銀奈米粒子與生化分子，由於三角錐形的銀奈米粒子外在介電性質改變會造成光譜的位移，因此接上架橋基與生化分子理論上都會造成光譜位移，他們曾研究架橋基的長短對光譜的影響，當架橋基隨

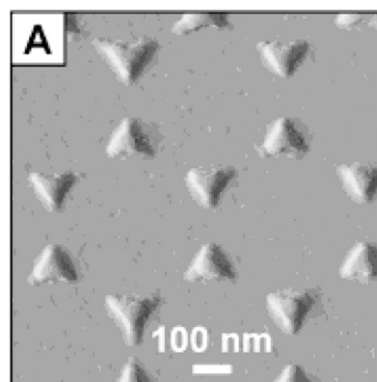


圖 11. 三角錐型銀奈米粒子的 AFM 圖⁽²⁰⁾ (經由 American Chemical Society 許可轉載)。

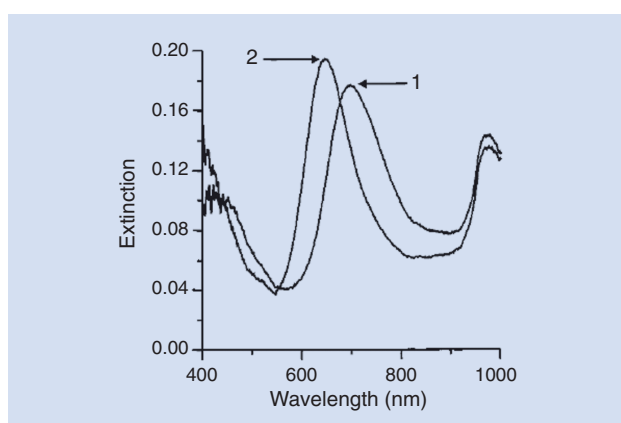


圖 12. 三角錐型銀奈米粒子形狀對吸收光譜的影響⁽¹⁹⁾：(1) 47.3 ± 1 nm、(2) 51.3 ± 2 nm (經由 American Chemical Society 許可轉載)。

著碳鏈的增多，光譜位移量的確也會加大⁽¹⁹⁾。

Van Duyne 也利用三角錐型銀奈米粒子的感測靈敏性發展生化感測元件⁽²⁰⁾，例如維生素 H 與鏈狀卵蛋白結合的探討。此生化分子對有很大的鍵結常數，當玻璃基材上三角錐形銀奈米粒子上的維生素 H 與 100 nM 的鏈狀卵蛋白鍵結，可產生 27 nm 的光譜位移，此外又透過 Langmuir adsorption isotherm 理論計算得知飽和結合會產生 26.5 nm 的位移，理論與實驗數據相當一致。此外透過控制實驗可以知道此生化分子系統的確是經由有效的表面結合而產生光譜位移，也可知道此系統具有高度的專一性，其偵測極限可以小於 1 pM。

六、貴金屬奈米粒子結合光纖的感測系統

由於貴金屬奈米粒子與特定波長的光發生偶極共振並產生特定的吸收波帶，為了使貴金屬奈米粒子的光學效應更加明顯，2003 年 Chau⁽¹⁶⁾ 等人將金奈米粒子修飾在移除塗覆層後的光纖表面，由於光纖具有多次全反射的特性，可使入射光的漸逝波在多次全反射的過程中產生更長的光學路徑，而增加感測靈敏度。同時系統也加入訊號截斷器與鎖相放大器，藉以提升訊號對雜訊的比值，以提升系統的

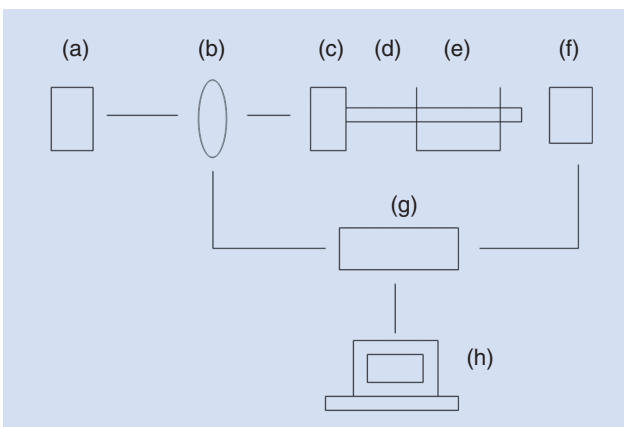


圖 13. 光纖感測系統示意圖：(a) 雷射光源、(b) 訊號截斷器、(c) 光纖耦合器、(d) 感測光纖、(e) 溶液槽、(f) 光偵測器、(g) 鎖向放大器、(h) 電腦。

靈敏性 (偵測系統如圖 13)。此方法不僅可以對圓球形金奈米粒子外在環境的折射率改變進行偵測，透過修飾特定官能基於金奈米粒子表面並收集光纖末端的光強度變化，可用來偵測特定金屬離子和生化分子。在金屬離子感測上對 Ni^{2+} 與 Pb^{2+} 的偵測極限分別為 $2.2 \times 10^{-4} \text{ M}$ 與 $1.1 \times 10^{-4} \text{ M}$ ，若在金奈米粒子表面修飾上 biotin (維生素 H) 對 streptavidin (鏈狀卵蛋白) 進行偵測，其偵測極限下降至 $9.8 \times 10^{-11} \text{ M}$ ，相較於文獻 11 中使用玻璃基材的方式，其偵測極限下降約 3 個數量級。

此研究團隊在 2006 年的文獻⁽²¹⁾ 再次利用金奈米粒子修飾光纖作感測元件，其中不同的是將原本穿透式的感測方式變成反射式的探針。其優點是利用反射式的偵測系統可以讓光在光纖中的行進路徑因反射而增加一倍，也可以對狹小的偵測環境採取插入式的方式進行偵測，增加使用上的靈活性與方便性。此系統對鎳離子可以有 $1.7 \times 10^{-5} \text{ M}$ 的偵測極限，也可對 SEB 及 anti-SEB 的抗原抗體對進行感測，偵測極限可以到達 $1.4 \times 10^{-12} \text{ M}$ 。

七、結論

本文主要介紹利用貴金屬奈米粒子特殊的光學特性所發展成的免標定感測器，此系統不僅可以對奈米粒子外在的環境進行偵測，透過貴金屬奈米粒子的表面官能化修飾，使待測分析物可以結合在粒子表面而導致折射率的改變，配合紫外可見光光譜儀或是光強度接受器就能做定量偵測且有不錯的感測能力。若要增加系統的靈敏度或是配合系統的激發光源波長，可選擇不同的奈米粒子形狀。由於此感測器不需要對待測分析物進行額外的標定，可以免除待測物標定的繁瑣過程。且樣品擴散至奈米粒子表面會比樣品擴散至薄層更快，可加快分子之間的反應速率。而且每個奈米粒子都是獨立的感測元件，若將奈米粒子做成微陣列的感測元件，則可有效提升感測效率。此外奈米粒子也可以結合光纖或光波導的多次全反射來增強感測靈敏性。此系統容易組裝且易微小化，並具有簡單、方便、低成本、感測能力佳等優點，對於感測器的開發與生化感測上的應用都有極大的發展空間。

參考文獻

1. J. A. Creighton and D. G. J. Eadon, *Chem. Soc. Faraday Trans.*, **87**, 3881 (1991).
2. 張仕欣, 王崇人, 化學, **56**, 209 (1998).
3. C. R. Yonzon, E. Jeung, S. Zou, G. C. Schatz, M. Mrksich, and R. P. Van Duyne, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 12669 (2004).
4. S. Link and M. A. El-Sayed, *J. Phys. Chem. B*, **103**, 8410 (1999).
5. S. Link, and M. A. El-Sayed, *Int. Rev. Phys. Chem.*, **19**, 409 (2000).
6. M. M. Alvarez, J. T. Khoury, T. G. Schaaff, M. N. Shafiqullin, I. Vezmar, and R. L. Whetten, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 3076 (1997).
7. A. C. Templeton, J. J. Pietron, R. W. Murray, and P. Mulvaney, *J. Phys. Chem. B*, **104**, 564 (2000).
8. K. S. Chou, and C. Y. Ren, *Mater. Chem. Phys.*, **64**, 241 (2000).
9. 郭清葵, 黃俊傑, 牟中原, 物理雙月刊, **23**, 614 (2001).
10. J.-Y. Tseng, M.-H. Lin, and L.-K. Chau, *Colloids Surf. A*, **182**, 239 (2001).
11. N. Nath and A. Chilkoti, *Anal. Chem.*, **74**, 504 (2002).
12. N. Nath and A. Chilkoti, *Anal. Chem.*, **76**, 5370 (2004).
13. S.-F. Cheng, L.-K. Chau, and K.-C. Pao, *J. Biomed. Nanotech.*, **1**, 1 (2005).
14. 楊正義, 陳吉峰, 葉怡均, 陳正龍, 陳家俊, 物理雙月刊, **23**, 667 (2001)
15. C.-D. Chen, S.-F. Cheng, L.-K. Chau, and C. R. C. Wang, *Biosens. Bioelectron.* (2006) in press.
16. S.-F. Cheng and L.-K. Chau, *Anal. Chem.*, **75**, 16 (2003).
17. S. Zhao, and W. M. Reichert, *Langmuir*, **9**, 3116 (1993).
18. Y. Sun and Y. Xia, *Anal. Chem.*, **74**, 5297 (2002).
19. M. D. Malinsky, K. L. Kelly, G. C. Schatz, and R. P. V. Duyne, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1471 (2001).
20. A. J. Haes and R. P. V. Duyne, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 10596 (2002).
21. L.-K. Chau, Y.-F. Lin, S.-F. Cheng, and T.-J. Lin, *Sens. Actuators B*, **113**, 100 (2006).

-
- 許偉庭先生為國立中正大學化學暨生物化學系碩士，現就讀於國立中正大學化學暨生物化學系博士班。
 - 周禮君先生為美國愛荷華州立大學化學博士，現任國立中正大學化學暨生物化學系教授。
 - Wei-Ting Hsu received his M.S. in chemistry and biochemistry from National Chung Cheng University. He is currently a PhD student in the Department of Chemistry and Biochemistry at National Chung Cheng University.
 - Lai-Kwan Chau received his Ph.D. in chemistry from Iowa State University, USA. He is currently a professor in the Department of Chemistry and Biochemistry at National Chung Cheng University.