

金鎳同軸奈米柱之製備與在組織工程應用

The Fabrication of Au-Ni Coaxial Nanorod Arrays with Applications in Tissue Engineering

許哲瑋、王國禎

Che-Wei Hsu, Gou-Jen Wang

本研究提出一種新的高深寬比金鎳同軸奈米柱製程，其製程為先製作陽極氧化鋁膜 (AAO) 做為模板，接著於 AAO 其中一側濺鍍金薄膜做為電鑄製程之電極，再利用奈米電鑄技術，將金屬鎳沉積於奈米孔洞中，接著以氫氧化鈉蝕刻氧化鋁，形成鎳奈米柱陣列，最後再以浸金 (IG) 之方法使金沉積於每根鎳奈米柱表面，而製作出高深寬比金鎳同軸奈米柱陣列；鎳奈米柱之平均直徑約為 100–150 nm，而經過浸金處理後之金殼厚度可控制在 50–100 nm，又同軸奈米柱之高度可達 30 μm ，所以其深寬比可達 100–140 之範圍內；因金鎳同軸奈米柱是屬於磁性材料，所以可藉由兩方向的電磁致動系統使金鎳同軸奈米柱作動。本研究進一步將內皮細胞培養於金鎳同軸奈米柱上，證實金鎳同軸奈米柱陣列確實有生物相容性之特點，並發現金鎳同軸奈米柱之高低差異導致之柔軟度差異，可引導細胞之不同型態生長與分生，實驗結果發現內皮細胞對於較高之奈米柱陣列有較佳的貼附形態且有較佳之增生分化效果，因此可藉由控制金鎳同軸奈米柱之高低調控細胞之型態及增生分化，未來可將幹細胞培養於不同柔軟度之金鎳同軸奈米柱上，並進一步研究及探討以本研究之金鎳同軸奈米柱陣列誘導幹細胞分化成特定之組織細胞。

In this research, a novel method of fabrication for the growth of Au-Ni coaxial nanorod arrays using AAO templates was investigated. A thin Au film was deposited on one side of the AAO template by sputtering, which was used as the electrode for further electroforming of the Ni nanorods. Nickel nanorods were then electroformed into the nanochannels of the AAO template. Sodium hydroxide solution was then used for etching off the alumina of the AAO template to form a Ni nanorod array. The immersion gold (IG) method was used for forming an Au shell that wrapped each individual Ni nanorod. The average diameter of the synthesized Ni nanorods was estimated to be 100–150 nm. After the IG process, the average thickness of the additive Au shell was about 50–100 nm. Since the height of the synthesized coaxial nanorod was around 30 μm , the aspect ratio was calculated to be 100–140. Compared to the already reported Au nanorod arrays having an aspect ratio of only around 20, our Au-Ni nanorod array could provide an enhanced effective sensing area. Biocompatibility of the proposed Au-Ni coaxial nanorod array was confirmed through the culture of endothelial cells (ECs) on the array surface. Preliminary investigation of the influences of the array stiffness in terms of its height on cell morphology and cell division were conducted. The cell culture results indicate that the cell expanded more on the higher nanorod array. The Au-Ni coaxial nanorod array will be further investigated for effective induction of stem cell differentiation.

一、前言

近年來，奈米材料之製備如奈米粒子 (nanoparticles)、奈米線 (nanowires)、奈米柱陣列 (nanorod arrays)^(1, 2) 廣泛應用於光學、電子、光電以及生物醫學等檢測設備中^(3, 4)，相較於一般平面材料和薄膜材料，將這些零維或一維的奈米材料成長或固定於檢測基材上，將可大幅提升基材之表面積，因此，有效製作整齊排列且大小均勻的奈米結構陣列將具有良好的應用價值⁽⁵⁻⁷⁾。其中一維的奈米結構如奈米管 (nanotube)、奈米線 (nanowires) 以及奈米柱 (nanorods)，由於結構特殊因此在製程上比起零維的 quantum dots 與二維的薄膜來得複雜，但亦因其特殊的結構使得一維的奈米結構在應用上更為廣大。一維奈米元件之製作可分為 top-down 和 bottom-up 兩種方式^(8, 9)，top-down 是對大塊均質材料，利用微影 (lithography)、曝光 (writing)、壓印 (stamping) 等技術雕刻、組合表面之分子，製作出奈米尺寸元件，軟微影 (soft lithography) 以及奈米筆技術 (dip-pen lithography) 即是 top-down 較具發展性的技術；而 bottom-up 則是利用單位分子或原子間自發的聚集與結合現象，使原本分散之奈米元件組合成可運用之機制，有些則使用多孔性的柱狀結構作為模版，在孔洞內填入所需材料形成奈米柱或奈米絲。多孔性陽極氧化鋁膜 (anodic aluminum oxide, AAO) 因其孔徑、細孔間隔、膜厚等參數可以經由簡單的方法加以控制，容易控制的幾何結構，機械與化學性優良、製程簡單、可大面積生產等性質，已被廣泛用於製作各種一維奈米材

料，如奈米碳管⁽¹⁰⁻¹³⁾、碳六十⁽¹⁴⁾、金⁽¹⁵⁻¹⁷⁾、鎳⁽¹⁸⁾或量子點⁽¹⁹⁻²¹⁾等。

金屬鎳 (Ni) 是一種致敏因子，最常見是鎳的接觸性皮膚炎⁽²²⁾，體外研究亦發現鎳會減弱 DNA、RNA 多聚酶的活性，降低 DNA 的複製⁽²³⁾；此外 Ni^{2+} 會削弱生物體之防禦系統，增加細胞對癌症的易感性⁽²⁴⁾。而貴金屬金 (Au) 具有極佳之生物的相容性，甚至於有助於生物之生長，其奈米柱已被應用於不同之生物感測器⁽²⁵⁻²⁸⁾，然而因金之機械屬性較軟，製作過程易形成奈米柱之聚集，且不易製作高深寬比之奈米柱，本實驗室之先期研究中亦以 AAO 為模板製作出直徑 100 奈米、長度為 $2.7 \mu\text{m}$ 金奈米柱，但奈米柱容易於氧化鋁濕蝕刻過程拉扯斷裂 (如圖 1(a))，日前 Hsu 等人已成功結合 AAO 與微電鑄技術製備氧化鋁鎳同軸奈米柱陣列⁽²⁹⁾，其外層之氧化鋁為絕緣層，中心鎳柱為電極，其中同軸奈米柱之柱徑為 130 nm，中心鎳柱之柱徑約為 100 nm，長度可達 $50 \mu\text{m}$ (如圖 1(b))。

在考量機械特性以及生物相容性之條件下，結合鎳與金特性之金鎳合金是可嘗試之方向。Dolati 等人提出利用調整沉積電位來改變金鎳合金的比例，由於金的還原電位較低，因此在電壓較低的情況下可以使金的比例上升⁽³⁰⁾；Chiu 等人提出藉由改變溶液中氯化鎳與四氫金酸的莫爾數比可以製作出不同比例的金鎳合金奈米粒子⁽³¹⁾；Yang 等人發現隨著鎳成分的增加，材料的強度與耐磨性亦可以增加⁽³²⁾；而本實驗室也在先期研究中利用胺基磺酸鎳、鍍金液與 AAO 模板完成金鎳合金奈米

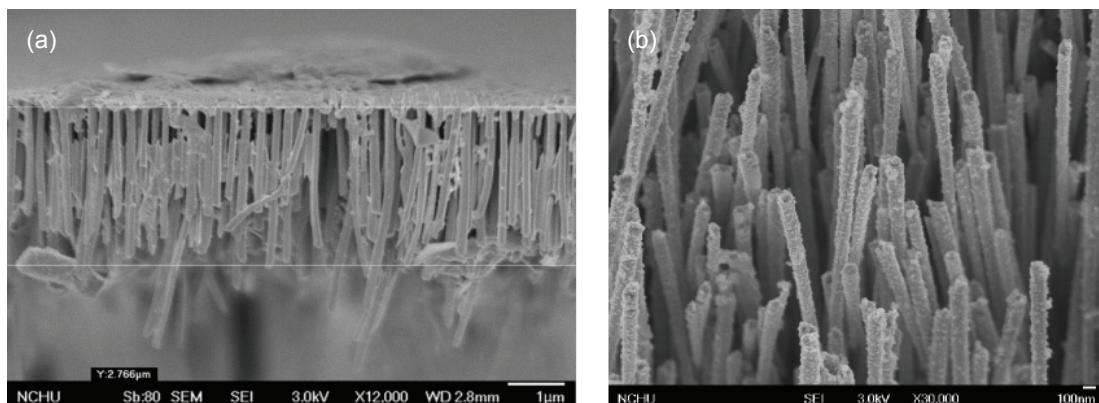


圖 1. (a)金奈米柱陣列 (b) 氧化鋁鎳同軸奈米柱陣列。

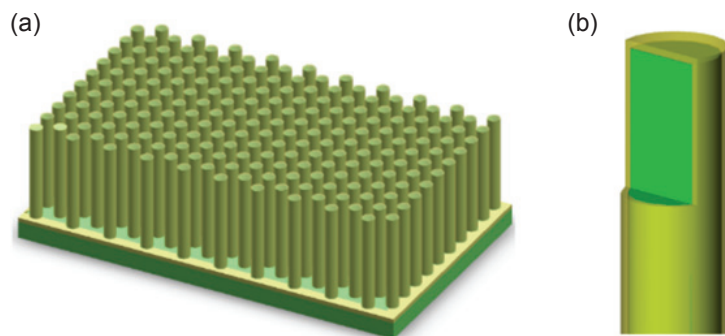


圖 2. (a)金鎳同軸奈米柱陣列之示意圖及(b)單根奈米柱之剖面圖。

柱製作 (如圖 1(b))。然而 Chiu 等人⁽³¹⁾ 以不同的金鎳比例的奈米顆粒來培養細胞，研究不同金鎳比例對於生物細胞存活率之影響，實驗結果發現即使提高金鎳合金中金的含量，其細胞凋亡率仍然遠高於純金材料。

本研究開發出一種新方法，藉由 AAO 模板所製作出之金鎳同軸奈米柱陣列，其主要方法乃是以 AAO 為模版並於一側濺鍍一層金薄膜作為後續電鑄所需之工作電極，接著利用奈米電鑄技術將鎳沉積於 AAO 之奈米管道中，再利用氫氧化鈉將 AAO 完全蝕刻掉便完成高深寬比鎳奈米柱陣列，接著利用浸金技術於鎳奈米柱表面成長一層金薄膜 (金殼)，其金薄膜可將每根鎳奈米柱完全包覆，其

示意圖與剖面圖如圖 2 所示，而本研究將此金鎳同軸奈米柱陣列結構應用於組織工程證明其生物相容性，並藉由控制細胞培養基材之柔軟度進而影響細胞之生長形態與分生。

二、材料與方法

1. 金鎳同軸奈米柱陣列之製備

本研究所提出之金鎳同軸奈米柱陣列之製作流程圖如圖 3 所示，其製程包含了：陽極氧化鋁膜 (AAO) 的製備、沉積工作金電極、奈米電鑄鎳、蝕刻氧化鋁 (AAO)、浸金反應與退火處理。以下將會詳細介紹其步驟內容：

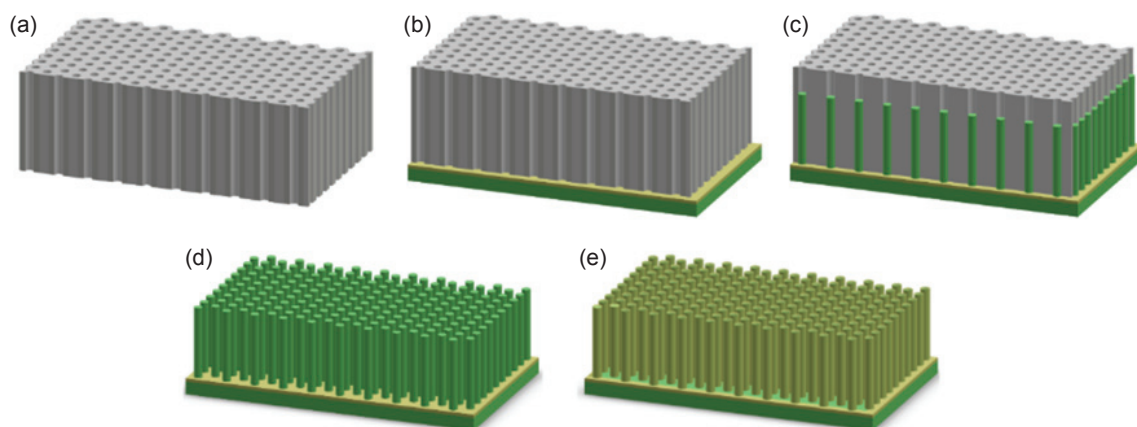


圖 3. 金鎳同軸奈米柱之製作流程圖，(a) 陽極氧化鋁膜 (AAO) 的備製，(b) 沉積工作金電極，(c) 奈米電鑄鎳於 AAO 之奈米孔洞中，(d) 蝕刻氧化鋁 (AAO)，(e) 浸金反應，使每根奈米鎳柱外皆包覆著一層金，最後進行退火處理。

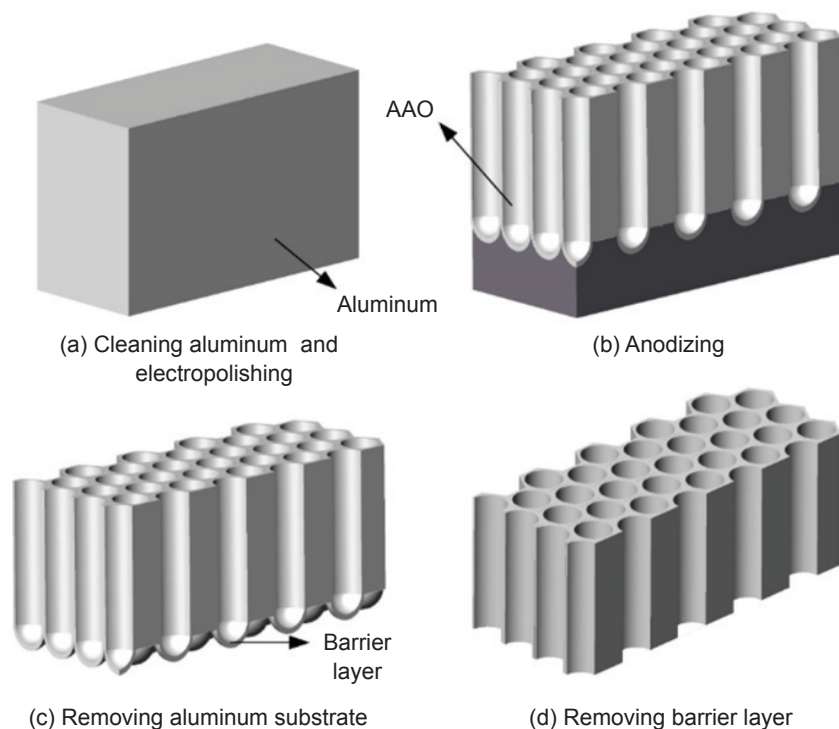


圖 4. AAO 之製作流程圖，(a) 純鋁試片的清潔與拋光，(b) 陽極處理，(c) 移除鋁基材，(d) 移除阻障層。

(1) 陽極氧化鋁膜 (AAO) 的製備

本研究的 AAO 製備分成四個步驟：純鋁試片的清潔與拋光、陽極處理、移除鋁基材與移除阻障層 (如圖 4 所示)。

(i) 純鋁試片的清潔與拋光

以丙酮、酒精、去離子水等溶液對純鋁試片進行清洗，再將試片置於過氧酸及無水酒精之混合液中，施加 20 V 之定電壓電解拋光 2 min，再以去離子水清洗乾淨。

(ii) 陽極處理

將試片置於 0 °C 的 0.3 M 草酸並連接電源供應器之正極，陰極連接碳棒並置於溶液中，電源供應器的電壓設定為 90 V，時間兩小時，便可得到表面孔洞直徑約為 80 nm 且厚度約為 60 μm 之 AAO。

(iii) 移除鋁基材

利用 $\text{CuCl}_2 \cdot \text{HCl}$ 溶液將 AAO 背面之鋁基材蝕刻掉再以 DI 水沖洗乾淨，便可看到乳白色且呈現半透明之薄膜，此即為多孔性氧化鋁膜。

(iv) 移除阻障層 (barrier)

將已去除鋁基材之試片浸泡於 30 wt% 之磷酸溶液中蝕刻 85 分鐘後即可將阻障層完全蝕刻，便可得上下完全貫穿之 AAO。

(2) 沉積工作金電極

濺鍍一層厚度約為 100 nm 的金薄膜於 AAO 的其中一面，其將做為奈米電鑄鎳之工作電極，圖 5 所示為金的濺鍍機與金薄膜濺鍍於 AAO 表面之 SEM 圖。

(3) 奈米電鑄鎳於 AAO 之奈米孔洞中

電鑄是利用電化學反應使金屬還原及附著於欲電鑄之基板上，電鑄屬於有電電鍍，將金屬鎳塊材放置在陽極，基板放置於陰極，利用電源供應器在陽極施加電場，將金屬鎳沉積於欲電鑄之基板，電流密度設定為 5 mA/cm²，溫度 55 °C。

(4) 蝕刻氧化鋁 (AAO)

將試片浸泡於室溫 1M 的 NaOH 溶液中進行蝕刻，便可將氧化鋁完全蝕刻。

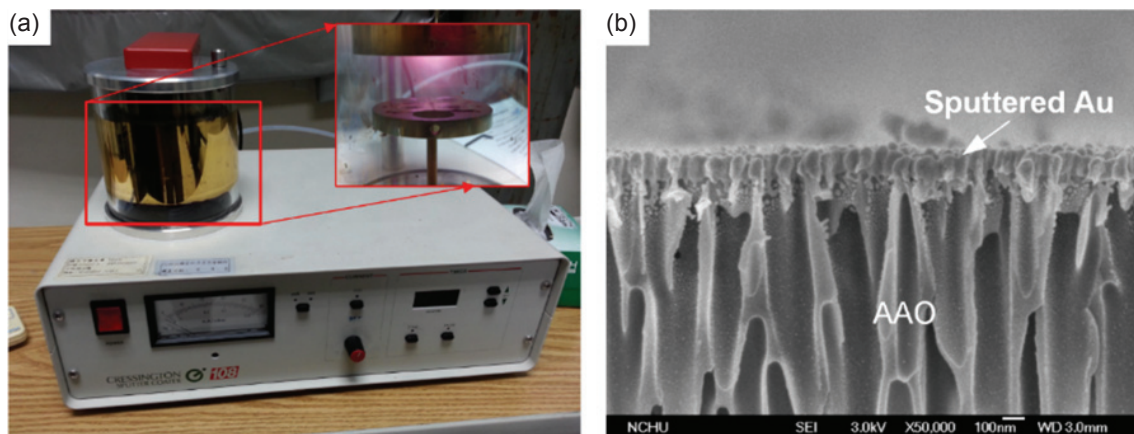
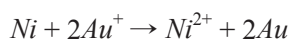


圖5. (a) 濺鍍機與 (b) 金薄膜濺鍍於 AAO 表面之 SEM 圖。

(5) 浸金反應與退火處理

浸金 (Immersion gold, IG) 反應主要是應用於半導體元件之表面覆金，本研究將其應用於鎳奈米柱陣列之表面覆金 (如圖 6 所示)，其浸金沉積原理是一種無需還原劑的典型『置換』(replacement) 反應，即鎳浸入浸金液中時，在鎳層被溶解拋出兩個電子的同時，其浸金液的金離子也隨即自鎳表面取得電子而還原並沉積在鎳表面上。一旦金屬鎳表面逐漸被金所覆蓋後，浸金的沉積反應將會隨著厚度增加到一定程度而逐漸停止，其化學反應式如下：



最後，將試片置於高溫爐中並以 6 °C/min 的升溫速率至 120 °C，並恆溫兩小時後再爐冷至室溫及可完成退火處理，由於金的常規熔點為 1064 °C，當顆粒尺寸減小奈米尺寸時其熔點僅為 327 °C 左右，又因沉積於鎳奈米柱外之金殼是由奈米金顆粒所組成，而常規的退火溫度為熔點的 1/2 至 1/3，故本研究之退火溫度設定為 120 °C。

完成以上步驟後，本研究之金鎳同軸奈米柱陣列便製作完成，本研究將此結構應用於組織工程領域，以下將介紹其應用之準備工作及步驟。

2. 具生物相容性之金鎳同軸奈米柱陣列

本研究提出之具生物相容性之金鎳同軸奈米柱

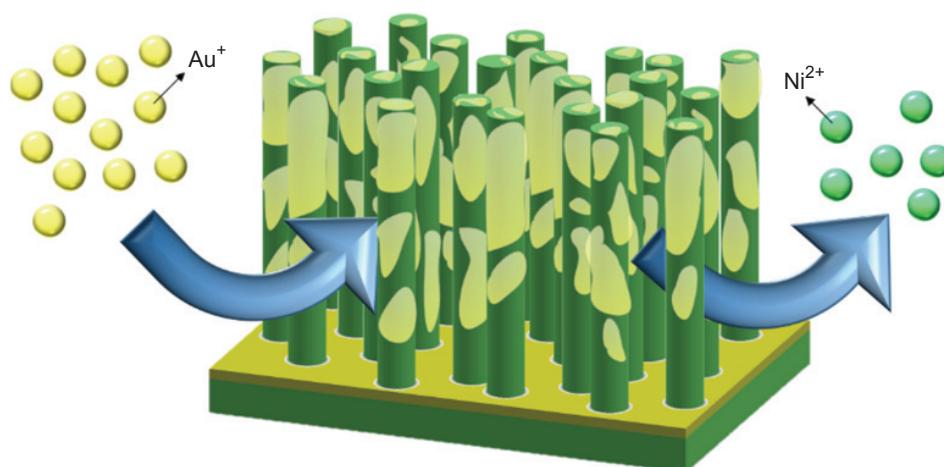


圖6. 浸金示意圖，溶液中之金離子被還原於奈米鎳柱表面。

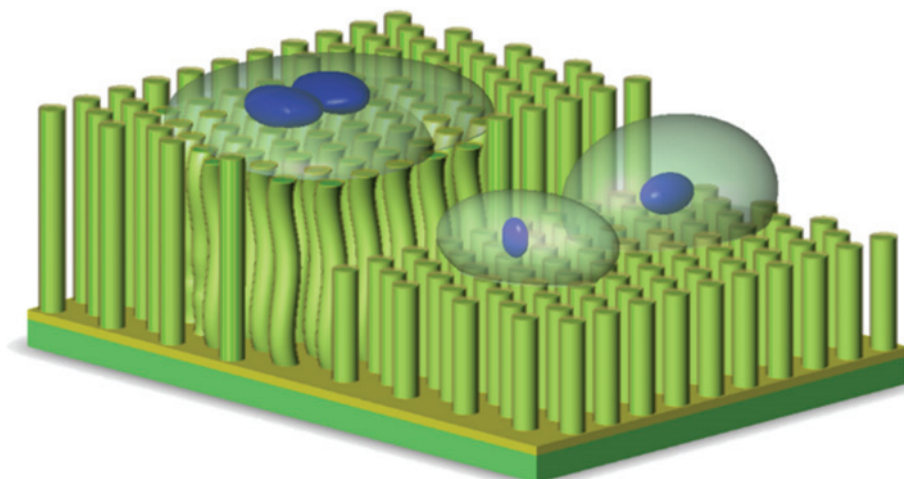


圖7. 內皮細胞培養於具生物相容性之金鍍同軸奈米柱陣列上之示意圖。

陣列之示意圖如圖 7 所示，藉由控制奈米電鍍鎳的沉積時間，進而可以得到不同高低之金鍍同軸奈米柱陣列，且因不同高低之結構有著不同的機械性質，進而刺激細胞之分生。

為了進一步研究本研究的金鍍同軸奈米柱陣列之生物相容性，因此將人類臍靜脈內皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 培養於其上來證實其生物相容性，因此將細胞種於金鍍同軸奈米柱陣列上並置於培養箱中進行培養，兩天後便對細胞進行固定，最後再以 SEM 及螢光顯微鏡觀察其細胞形態。

三、結果與討論

本研究不僅製作出了金鍍同軸奈米柱陣列之結構，並加以應用於組織工程領域，因此本章節將分成二個部份：金鍍同軸奈米柱陣列之形態及特性與具生物相容性之金鍍同軸奈米柱陣列。

1. 金鍍同軸奈米柱陣列之形態與特性

圖 8 為鎳奈米柱陣列與金鍍同軸奈米柱陣列之 SEM 圖，於圖 8(a) 所示的鎳奈米柱具有光滑的外觀且其直徑約為 100 nm，而經過浸金處理 3 分鐘後之 SEM 圖如圖 8(b) 所示，可以很明顯發現每根奈米柱的外觀有明顯改變，其表面變得較為粗糙，並且奈米柱之整體直徑已達到 210 nm，亦即金殼

的厚度約為 55 nm，又金被吸附於鎳表面之沉積速率與浸金時間成一定比率，因此可以藉由控制浸金處理的時間而改變整支奈米柱之直徑，而本研究之奈米柱陣列高度約為 30 μm ，因此本研究之金鍍同軸奈米柱的深寬比可控制在 100 至 140 之間。圖 8(c) 與 (d) 為浸金處理 3 分鐘後之 SEM 圖，由圖可明顯發現退火處理後金殼的表面結構由非常粗糙變為細緻平滑，由 SEM 圖之外觀可判定退火處理可使組成金殼之金顆粒變得更為細緻，接下來便利用 EDS 與 XRD 進行元素判別並分析其數據。

圖 9 分別為浸金處理 3 分鐘之金鍍同軸奈米柱陣列之上視與剖面之 SEM 圖及其對應之 EDS 分析結果，由 EDS 元素分析結果可以很明顯得知經過浸金處理後於鎳奈米柱外的材料為金，接著便再以 XRD 進行更進一步的分析。

圖 10 為本研究之四種不同製程參數之試片 XRD 結果圖，這四條曲線與對應製程參數如圖所示，由 XRD 圖可以很明顯發現，除了鎳奈米柱以外之曲線皆有明顯得金的峰值訊號，並且隨著浸金處理的時間增長其峰值強度也隨之增加，此外藉由 Scherrer equation 來計算沉積於鎳奈米柱外之金殼的晶粒大小 (Particle size)，經計算後其浸金處理 3 分鐘後之金的粒徑大小為 15.2 nm，而退火過後之金殼粒徑大小縮減至 12.5 nm，因此證實退火處理能使沉積於鎳奈米柱外之金顆粒更為細緻緻密並消除應力。

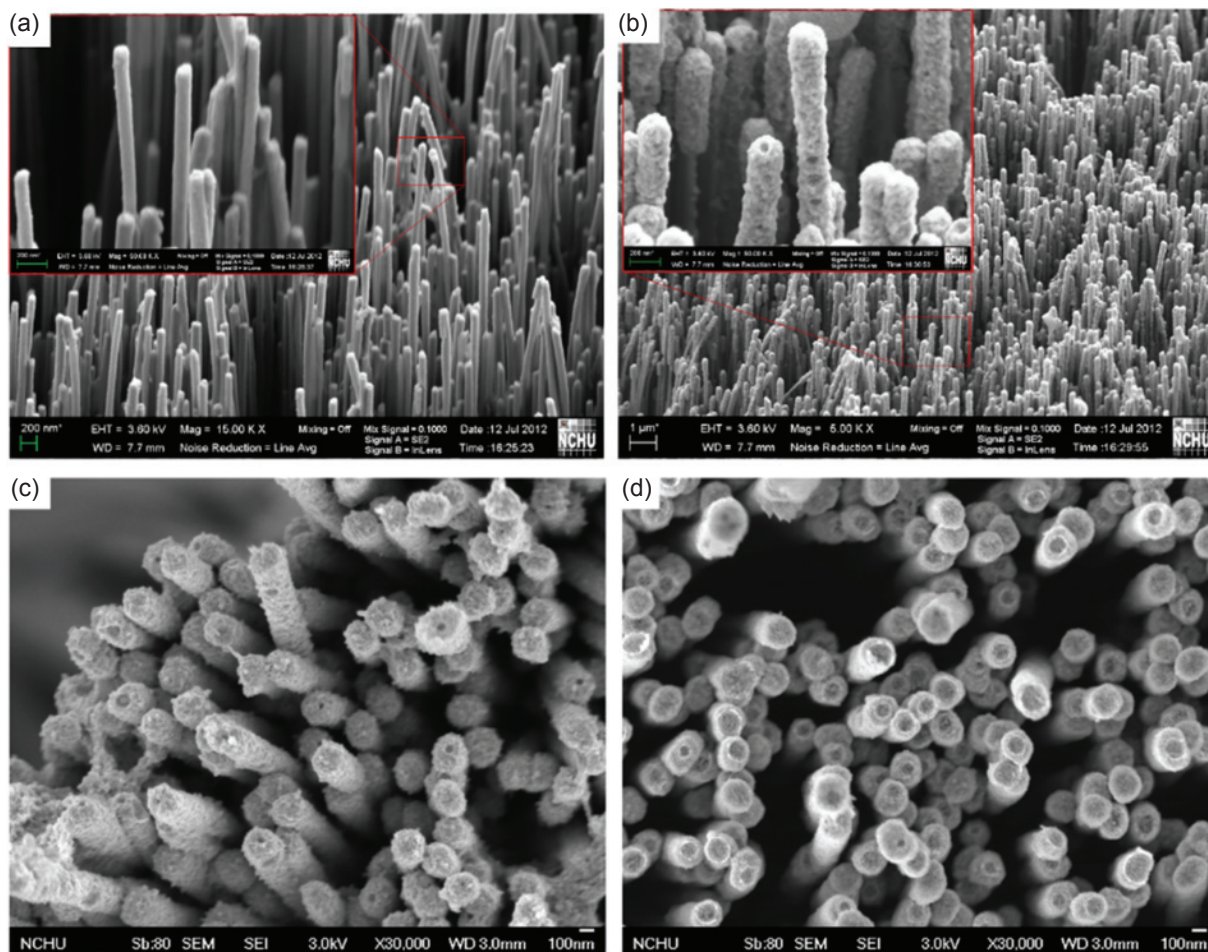


圖 8. (a) 鎳奈米柱陣列與 (b) 經過浸金處理 3 分鐘之金鎳同軸奈米柱陣列 SEM 圖；浸金處理 3 分鐘後退火前 (c) 與退火後 (d) 之 SEM 上視圖。

2. 具生物相容性之金鎳同軸奈米柱陣列

(1) 金鎳同軸奈米柱陣列之製備結果

圖 11 為本段所使用金鎳同軸奈米柱之 SEM 圖，其奈米柱之高度分別為 25 與 30 μm ，其經過浸金處理 3 分鐘後之金殼厚度約為 50 nm，其同軸奈米柱直徑平均約為 250 nm (0.25 μm)，因此該結構之深寬比分別為 100 與 120。

(2) 細胞培養之結果

Chiu 等人所提出之文獻⁽³¹⁾ 指出，將金鎳合金奈米顆粒用於細胞培養上，縱使生物相容性極高的金之含量大為增加也無法降低死亡率，因此鎳對於生物細胞會產生嚴重的毒性而增加細胞死亡率；一般來說將細胞種於基材上後 8 小時內，細胞將會貼覆於基材上，但如果細胞對於基材或培養條件不

適便會在 1 天內凋亡，而細胞凋亡時細胞將會脫離培養基材而漂浮於培養液表面；本實驗將內皮細胞培養於本研究之具生物相容性之金鎳同軸奈米柱陣列上兩天，而圖 12 為細胞分別培養於奈米柱陣列高度為 25 與 30 μm 之 SEM 結果圖，其結果表明內皮細胞已良好的貼覆於奈米柱陣列上，由此可知每根鎳奈米柱外皆完好的包覆著一層金，使細胞完好的生長於其上，因此本結構具有良好的生物相容性。

圖 13 為內皮細胞形態的免疫螢光結果圖，圖中之藍色螢光 (DAPI) 代表細胞核的位置，綠色螢光代表細胞的粘著斑的區域，由圖 13(b) 可以看到培養於奈米柱陣列高度為 30 μm 基材上之細胞在兩天後已呈現細胞分裂的狀態，即代表內皮細胞比較傾向生長於 30 μm 高之奈米柱陣列之環境，因

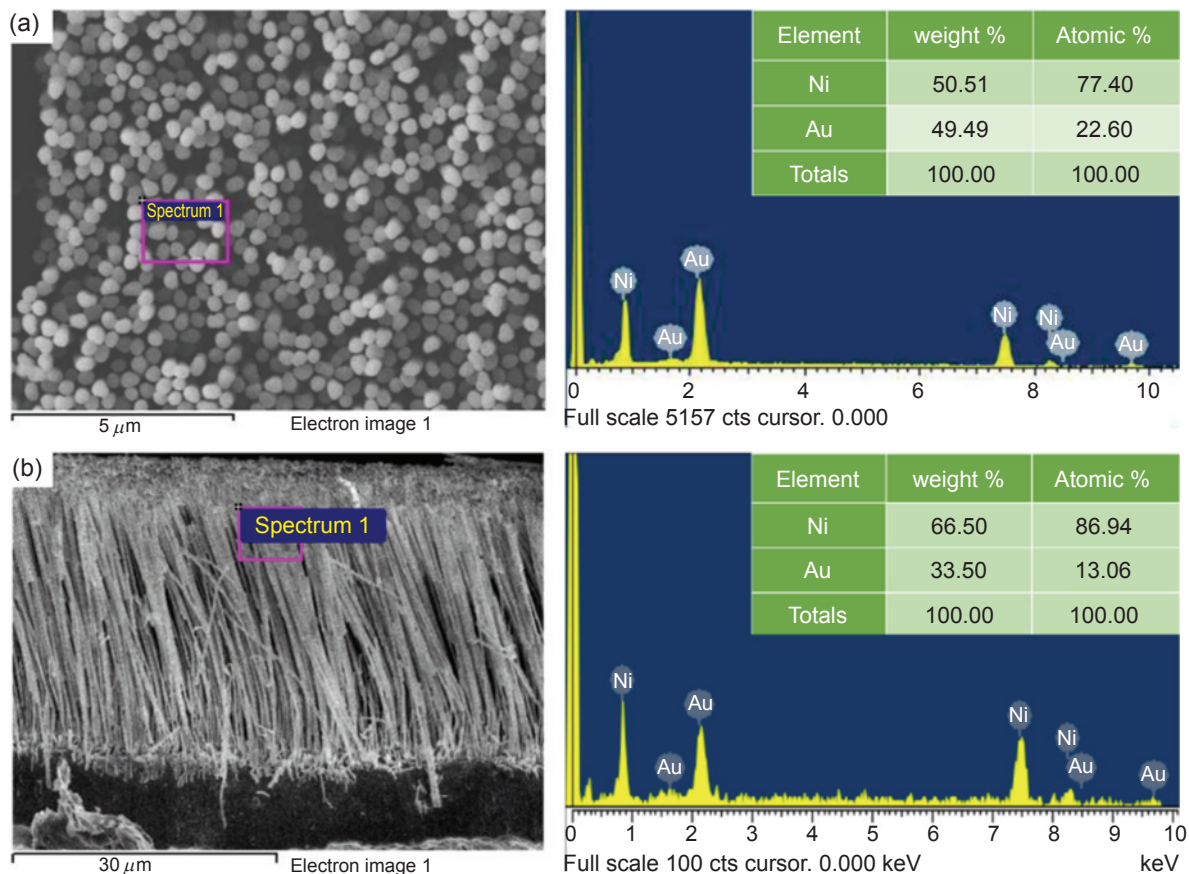


圖 9. 浸金處理 3 分鐘之金鎳同軸奈米柱陣列之 (a) 上視與 (b) 剖面之 SEM 圖及其對應之 EDS 分析結果。

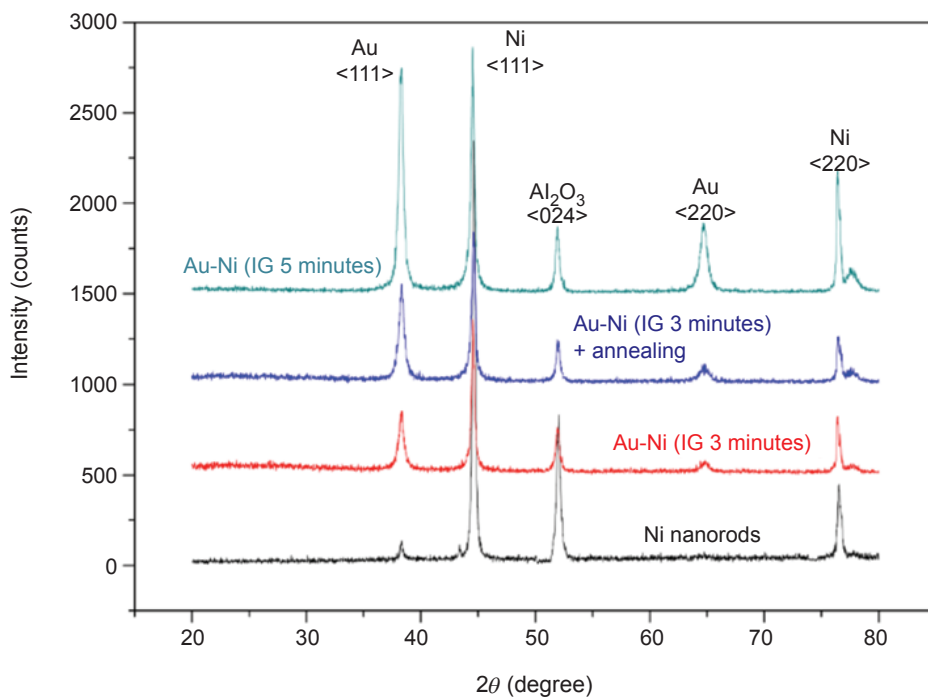


圖 10. 金鎳同軸奈米柱陣列之 XRD 結果圖。

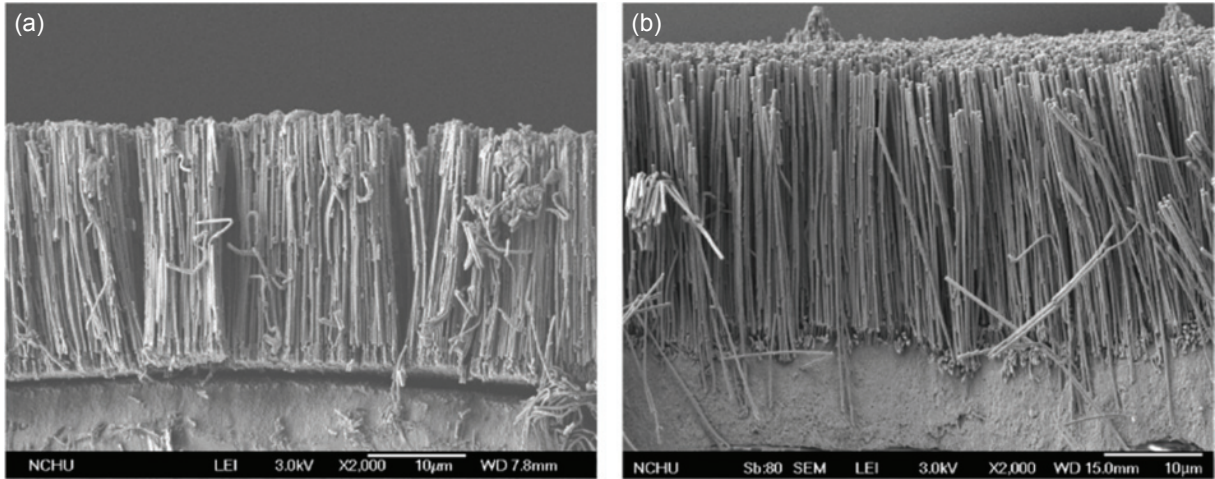


圖 11. 金鍍同軸奈米柱陣列之顯面 SEM 圖，其高度分別為 (a) 25 μm 與 (b) 30 μm 。

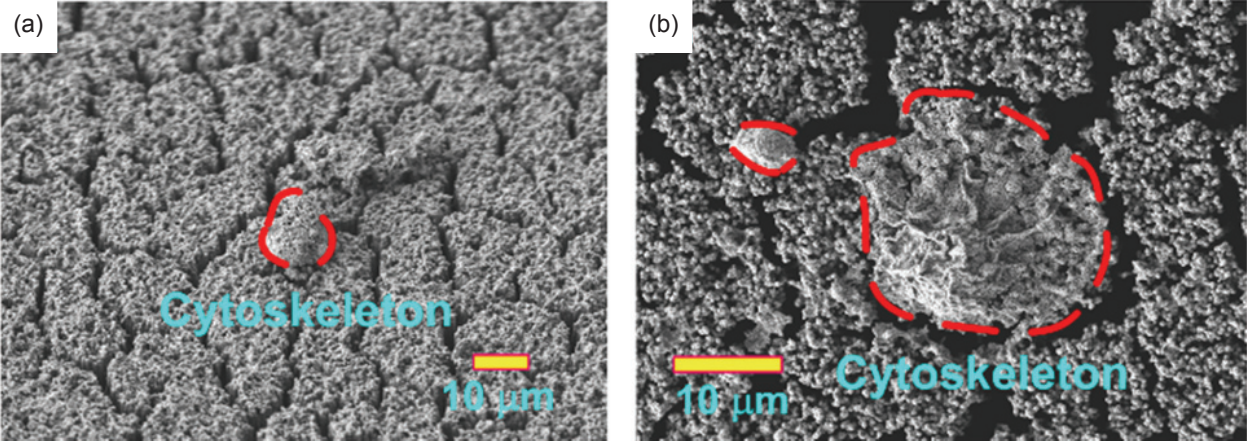


圖 12. 內皮細胞分別培養於 (a) 25 μm 與 (b) 30 μm 高之金鍍同軸奈米柱陣列上之 SEM 圖。

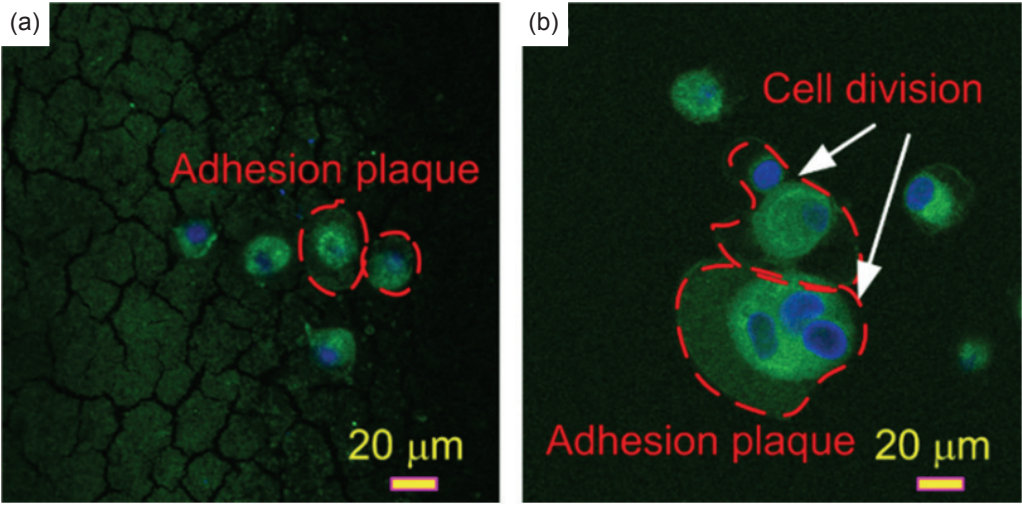


圖 13. 內皮細胞分別培養於 (a) 25 μm 與 (b) 30 μm 高之金鍍同軸奈米柱陣列上之免疫螢光圖。

此藉由 SEM 與螢光顯微鏡所觀察到之不同奈米柱高度對於細胞生長形態有相同結果，又因為較高的奈米柱陣列基材會比較矮之基材較為柔軟，因此判定內皮細胞比較傾向生長於較軟之基材上，並根據文獻⁽³²⁾ 指出內皮細胞確實會在較軟的材料上生長得較為良好，因此根據以上之結果可得本研究的金鎳同軸奈米柱陣列除了具有生物相容性，亦能藉由奈米柱陣列之高低而製作出不同柔軟度之細胞培養基材進而控制細胞的分生。

在細胞貼附於基材表面時，細胞外之細胞膜會對基材產生一個向細胞中心收縮之水平力，因此奈米柱陣列之頂端會受到一個與奈米柱垂直的力(如圖 14 所示)，而這個力與奈米柱之尺寸可以由以下公式找出相對關係：

$$x = \frac{64FL^3}{3\pi Ed^4}$$

其中， E , L 及 d 分別代表楊氏係數、奈米柱長度、奈米柱之直徑，而 F 與 x 分別代表奈米柱頂端之水平力及位移量，由此關係式可知位於奈米柱頂端之水平力 F 會與奈米柱之高度 L 的三次方成反比，因此兩組奈米柱陣列之高度差距不需明顯差異即可造成奈米柱陣列之柔軟度產生極大差異。

當奈米柱陣列作為培養細胞之基材時，當細胞在貼附成長的過程中會對基材產生一個向細胞中心的一個水平收縮力，雖然細胞產生之水平收縮力相當微小，但由於本研究之金鎳同軸奈米柱之深寬比達到 120 且具有奈米等級之直徑，因此細胞之水平力仍然可以使奈米柱頂端產生位移，而該產生水平位移所需之水平力的大小可以簡單地藉由控制奈米柱陣列之高低 (L) 來精確控制，而相比於其他文獻^(33, 34) 之 PDMS 微米柱陣列之深寬比僅只有 6，而本研究之金鎳同軸奈米柱陣列可以藉由控制高度而得到更大範圍的深寬比結構，因而更能精確地製作出不同柔軟度的培養細胞基材。

四、結論

金具有良好的生物相容性，且金的各種奈米結構已被廣泛地應用於生物醫學領域，而高深

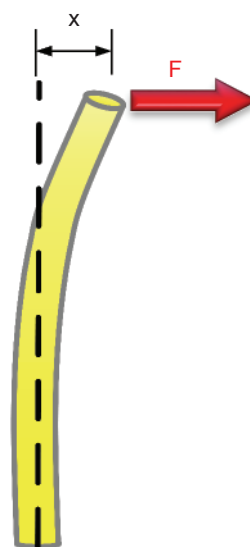


圖 14. 金鎳同軸奈米柱頂端受細胞收縮力之示意圖。

寬比的金奈米柱具有很大的表面體積比 (surface-to-volume ratio) 更是適合應用於生物醫學，本研究提出一個新的方法來製作金鎳同軸奈米柱陣列，且該結構藉由奈米電鑄與浸金處理之方法而結合了金與鎳的優點：生物相容性與機械性質，並將其應用於控制細胞生長型態。

本研究以 AAO 為模板所製作出之鎳奈米柱之直徑約為 100–150 nm，而經過浸金處理後金殼的厚度可以控制約為 50–100 nm，由於該奈米柱陣列之高度約為 30 μm，因此其深寬比範圍可控制在 100–140 之間，相比於目前其他文獻之金奈米柱之深寬比最多只能達到 20，並且本研究之金鎳同軸奈米柱陣列能夠提供更大的深寬比；而生物相容性測試亦藉由成功得將內皮細胞培養於金鎳同軸奈米柱陣列上，並且初步發現培養基材之柔軟度可以藉由控制奈米柱陣列之高低進而影響細胞形態及細胞分生，未來將可以進一步將金鎳同軸奈米柱陣列影響幹細胞分化之結果。

參考文獻

1. C. R. Martin, *Nanomaterials--a membrane-based synthetic approach*, DTIC Document (1994).
2. Y. Yamauchi, N. Suzuki, L. Radhakrishnan, and L. Wang, *The Chemical Record*, **9** (6), 321 (2009).
3. B. Y. S. Kim, J. T. Rutka, and W. C. W. Chan, *New England Journal of Medicine*, **363** (25), 2434 (2010).

4. R. Subbiah, M. Veerapandian, and K. S Yun, *Current medicinal chemistry*, **17** (36), 4559 (2010).
5. G. Cao and D. Liu, *Advances in colloid and interface science*, **136** (1), 45 (2008).
6. G. J. Wang and H.-T. Chen, *Current Nanoscience*, **5** (3), 297 (2009).
7. Y. Li, N. Koshizaki, and W. Cai, *Coordination Chemistry Reviews*, **255** (3), 357 (2011).
8. B. D. Gates, Q. Xu, M. Stewart, D. Ryan, C. G. Willson, and G. M. Whitesides, *Chemical reviews*, **105** (4), 1171 (2005).
9. B. K. Teo and X. Sun, *Journal of cluster science*, **17** (4), 529 (2006).
10. Y. Yun, A. Bange, W. R. Heineman, H. B. Halsall, V. N. Shanov, Z. Dong, *et al.*, *Sensors and Actuators B: Chemical*, **123** (1), 177 (2007).
11. S. Sigurdson, V. Sundaramurthy, A. Dalai, and J. Adjaye, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **306** (1), 23 (2009).
12. H. J. Ahn, J. I. Sohn, Y. S. Kim, H. S. Shim, W. B. Kim, and T. Y. Seong, *Electrochemistry communications*, **8** (4), 513 (2006).
13. S. Rajaputra, R. Mangu, P. Clore, D. Qian, R. Andrews, and V. P. Singh, *Nanotechnology*, **19** (34), 345502 (2008).
14. C. J. Li, X. S. Gao, and X. N. Li, *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, **43** (11), 1679 (2006).
15. L. Liu, W. Lee, Z. Huang, R. Scholz, and U. Gösele, *Nanotechnology*, **19** (33), 335604 (2008).
16. T. Y. Shin, S. H. Yoo, and S. Park, *Chemistry of Materials*, **20** (17), 5682 (2008).
17. F. Li and J. B. Wiley, *Journal of Materials Chemistry*, **18** (33), 3977 (2008).
18. R. Inguanta, S. Piazza, and C. Sunseri, *Electrochimica Acta*, **53** (19), 5766 (2008).
19. C. C. Chen, Y. C. Liu, C. H. Wu, C. C. Yeh, M. T. Su, and Y. C. Wu, *Advanced Materials*, **17** (4), 404 (2005).
20. C. L. Feng, X. H. Zhong, M. Steinhart, A. M. Caminade, J. P. Majoral, and W. Knoll, *small*, **4** (5), 566 (2008).
21. D. Cui, B. Pan, H. Zhang, F. Gao, R. Wu, J. Wang, *et al.*, *Analytical chemistry*, **80** (21), 7996 (2008).
22. B. Evans, A. Shields, R. L. Carroll, S. Washburn, M. Falvo, and R. Superfine, *Nano letters*, **7** (5), 1428 (2007).
23. L. Mattila, M. Kilpelainen, E. O. Terho, M. Koskenvuo, H. Helenius, and K. Kalimo, *Contact Dermatitis*, **44** (4), 218 (2001).
24. K. Wang, *Elements in Life*, Chinese Metrology publishing Company, (1992).
25. Y. Ren, K. Yang, and Y. Liang, *Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi= Journal of biomedical engineering= Shengwu yixue gongchengxue zazhi*, **22** (5), 1067 (2005).
26. X. Huang, I. H. El-Sayed, W. Qian, and M. A. El-Sayed, *Journal of the American Chemical Society*, **128** (6), 2115 (2006).
27. C. Yu and J. Irudayaraj, *Analytical chemistry*, **79** (2), 572 (2007).
28. N. J. Durr, T. Larson, D. K. Smith, B. A. Korgel, K. Sokolov, and A. Ben-Yakar, *Nano letters*, **7** (4), 941 (2007).
29. C. W. Hsu, Z. D. Chou, and G. J. Wang, *Microelectromechanical Systems, Journal of*, **19** (4), 849 (2010).
30. A. Dolati, M. Ghorbani, and M. Ahmadi, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **577** (1), 1 (2005).
31. H.-K. Chiu, I.-C. Chiang, and D.-H. Chen, *Journal of Nanoparticle Research*, **11** (5), 1137 (2009).
32. M. Cecelja and P. Chowienzyk, *JRSM Cardiovascular Disease*, **1** (4), (2012).
33. J. L. Tan, J. Tien, D. M. Pirone, D. S. Gray, K. Bhadriraju, and C. S. Chen, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100** (4), 1484 (2003).
34. J. Fu, Y.-K. Wang, M. T. Yang, R. A. Desai, X. Yu, Z. Liu, *et al.*, *Nature methods*, **7** (9), 733 (2010).



許哲瑋先生為國立中興大學機械工程博士，目前於國立中興大學機械系擔任博士後研究員。

Che-Wei Hsu received his Ph. D. in mechanical Engineering from the National Chung Hsing University. He currently is a postdoctoral fellow in the Department of Mechanical Engineering at National Chung Hsing University.



王國禎先生為美國加州大學洛杉磯分校機械工程博士，目前為中興大學機械系特聘教授，生醫工程研究所合聘教授。

Gou-Jen Wang received his Ph.D. in Mechanical Engineering from the University of California at Los Angeles. He currently is a distinguished professor in the Department of Mechanical Engineering and an adjunct professor in the Graduate Institute of Biomedical Engineering at National Chung-Hsing University.