(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2016 年 9 月 29 日 (29.09.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/150125 A1

(51) 国际专利分类号:
G01N 21/65 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/090012

(22) 国际申请日: 2015 年 9 月 18 日 (18.09.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201510135869.1 2015 年 3 月 26 日 (26.03.2015) CN

(71) 申 请 人: **厦 门 大 学** (XIAMEN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国福建省厦门市思明区思明南路 422 号, Fujian 361000 (CN)。

(72) 发明人: **任斌** (REN, Bin); 中国福建省厦门市思明区思明南路 422 号卢嘉锡楼 456 室, Fujian 361005 (CN)。 **沈炜** (SHEN, Wei); 中国福建省厦门市思明区思明南路 422 号卢嘉锡楼 456 室, Fujian 361005 (CN)。 **林旋** (LIN, Xuan); 中国福建省厦门市思明区思明南路 422 号卢嘉锡楼 456 室, Fujian 361005 (CN)。 **刘国坤** (LIU, Guokun); 中国福建省厦门市思明区思明南路 422 号卢嘉锡楼 456 室, Fujian 361005 (CN)。

(74) 代理人: **厦门市首创君合专利事务所有限公司** (SHOUCHUANG JUNHE PATENT AGENT CO., LTD. XIAMEN); 中国福建省厦门市思明区软件园二期望海路 23 号之三 606 室, Fujian 361012 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

[见续页]

(54) **Title**: CORE-SHELL STRUCTURE NANOPARTICLE INTERNALLY CONTAINING INTERNAL STANDARD MOLECULES AND SURFACE-ENHANCED RAMAN QUANTITATIVE DETECTION METHOD

(54) **发明名称**: 一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子及表面增强拉曼定量检测方法

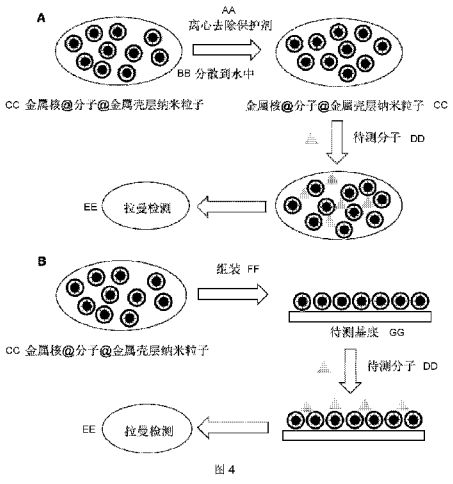


图 4

AA REMOVE A PROTECTIVE AGENT BY CENTRIFUGATION
BB DISPERSE INTO WATER
CC METAL CORE @ MOLECULES @ METAL SHELL NANOPARTICLE
DD MOLECULE TO BE DETECTED
EE RAMAN DETECTION
FF ASSEMBLY
GG SUBSTRATE TO BE DETECTED

(57) **Abstract**: A core-shell structure nanoparticle internally containing internal standard molecules and a surface-enhanced Raman quantitative detection method. The method is characterized by comprising the following steps: 1) preparing a core @ molecules @ shell nano structure with strong Raman signal amplification, and taking Raman signals of molecules in an interlayer as internal standards; 2) uniformly mixing nanoparticles with a solution containing molecules to be detected; and 3) directly detecting the molecules to be detected and the Raman signals of the internal standard molecules. Compared with a traditional internal standard method, the surface-enhanced Raman quantitative detection method eliminates the competition of a substance to be detected and an internal standard substance for the same surface site in an adsorption process, such that the internal standard substance can feed back a physicochemical environment of the substance to be detected, truly and effectively, and the reproducibility is excellent.

(57) **摘要**: 一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子及表面增强拉曼定量检测方法，其特征包括以下步骤：1)制备具有强拉曼信号放大的核@分子@壳层纳米结构，并以夹层中的分子的拉曼信号作为内标；2)将纳米粒子与含待测分子的溶液均匀混合；3)直接检测待测分子与内标分子的拉曼信号；与传统内标法相比，消除了待测物和内标物吸附过程中对同一表面位点的竞争，使得内标物能真实、有效的反馈待测物所处的物理化学环境，有着极好的重现性。

WO 2016/150125 A1

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子及表面增强拉曼定量检测方法

技术领域

本发明涉及一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子，尤其是涉及应用于表面增强拉曼定量体系。

背景技术

表面增强拉曼(SERS)技术作为一种非侵入性的检测技术有着极高的表面灵敏度以及分子指纹识别在化学、生物、环境以及食品安全的定性检测中有着广泛的应用。其中金属纳米结构在纳米尺度上的耦合效应产生增强的局域电磁场是该技术增强的主要来源。该增强的局域电磁场受到微观尺寸（纳米结构尺寸和耦合间距等）的影响极大，而现有的纳米技术很难得到均匀 SERS 增强的耦合的纳米溶胶或者纳米基底，使得分子信号的放大倍数难以达到一致，因此无法用所检测到的分子信号来得到分子浓度，即无法实现定量检测。一般认为溶胶体系的 SERS 检测有着相对基底更好的信号稳定性，并且通过一些团聚的控制方法（盐控制团聚、微流控系统控制团聚等）来提高团聚体的重现性，然而这些改进仍然无法将 SERS 定量检测推向实际应用。其中仪器参数、团聚状态以及分子的表面覆盖度等因素仍然无法重现，因此，人们试图通过借鉴一些经典信号反馈方法来试图校正这些参数的波动。

内标法作为一种常见的反馈校正方法，已经广泛的应用于各种谱学技术。其重要原理是内标物和待测物分散于相同的物理化学环境中，因此内标物的信号能够有效的校正检测中带来的误差。然而对于 SERS 而言，首先不均匀的表面增强效应使得每种或者每个分子所感受到的电磁场强度不同（物理环境不同），从而使得内标很难准确反映待测物的增强状态；其次由于内标物和待测物的吸附能力存在差别，可能导致检测时只能测到具有较强吸附能力的分子的信号，因此内标很难反映待测物覆盖度的信息（化学环境不同）；最后由于内标和待测物的化学性质的差异，当检测环境的 pH、离子强度、共吸附物种等发生变化时可能会导致的吸附状态发生变化（化学环境不同），因此内标很难应用于各种实验条件。综上所述，目前很难找到一种普适的内标分子能够可适用于不同种类的分子和不同的检测环境，亟待开发一种新材料或者新方法来实现 SERS 的定量检测，使得

SERS 能成为准确、灵敏、可靠和普适的分析方法。

发明内容

本发明目的是提供一种新型的 CMS（核@分子@壳层，core@molecules@shell, CMS）纳米粒子来实现普适、准确、灵敏、快速、低成本以及可靠的 SERS 定量检测。

本发明的技术方案是：

首先制备具有表面等离激元共振效应的金属纳米粒子作为内核并混合修饰上单分子层作为内标，然后在单分子层外生长具有表面等离激元共振效应的金属壳层获得 CMS 纳米粒子，最后直接将制备的 CMS 纳米粒子与待测物混合，直接检测待测物和内标物的 SERS 信号。

本发明包括以下步骤：

1. 制备具有表面等离激元共振效应的金属纳米粒子作为内核
2. 内核混合修饰上单分子层，所述的单分子层包括骨架和内标；
3. 在作为内标的单分子层外生长具有表面等离激元共振效应的金属壳层获得 CMS 金属溶胶；
4. 将获得的金属溶胶与待测物混合；
5. 直接检测待测物和内标物的 SERS 信号；
6. 步骤 5 得到的信号与标准曲线比较，得到待测物的含量。

所述金属纳米粒子为金纳米粒子、银纳米粒子或铜纳米粒子等具有表面等离激元共振性质的金属纳米粒子。

所述金属纳米粒子为球形或棒状等各种形状的金属纳米粒子，所述金属纳米粒子的粒径为 10~300 nm。

所述的混合修饰单分子层中骨架分子选用含有巯基末端、氨基末端或者羧基末端的吸附分子。这些强吸附分子包括，但不限于巯基乙胺，ω-巯基己胺，乙二硫醇，1,6-己二硫醇，巯基乙酸，ω-巯基己酸等。

所述的混合修饰单分子层中内标分子选用含有巯基末端、氨基末端或者羧基末端的强吸附且有拉曼散射截面的分子。这些分子包括，但不限于巯基苯，1,4-二巯基苯，4-巯基吡啶，4-巯基苯甲酸等。

所述的金属壳层为银、金或者铜等具有表面等离激元共振性质的金属壳层。

所述 CMS 纳米粒子增强拉曼光谱的方法检测的激发光源波长是 400~1500 nm。

本发明提供了一种核@分子@壳层（core@molecules@shell, CMS）纳米结构，其结构的特殊性具有克服现有 SERS 定量瓶颈问题的能力：（1）核壳结构之间的分子层不受检测条件和环境的影响，是一种理想稳定的内标；（2）内标分子被包覆在纳米粒子的内部，使得壳层表面位点可以全部提供给待测物种，表面内标分子与待测物种竞争表面位点的情况，可以用于更多的待测物种；（3）该 CMS 粒子同时起着两种作用，即本身既是 SERS 的内标同时也是 SERS 的增强基底，内标分子能有效的反馈检测过程中团聚体的增强效应的差异和一起因素，实现对待测分子的表面覆盖度更为准确的检测，从而反映溶液中物种的含量，可以构建良好的内标反馈机制；（4）基于 CMS 内标粒子的定量方法是无标记的直接检测方法，实际测试过程中无需复杂的表面修饰和处理，方法简易有效。因此，我们制备了 CMS 纳米粒子，并用该纳米粒子作为 SERS 内标很好的实现了 SERS 准确、灵敏、可靠和普适的定量检测。

本发明的原理是：

在高 SERS 活性的金属（金、银、铜）纳米粒子表面混合修饰上单分子层（含有巯基末端、氨基末端或者羧基末端的强吸附分子），并通过该层分子与金属的强相互作用，使得金属（银、金、铜）壳层能够在该分子层上生长，使得该单分子层完全被包埋在纳米结构内部。内部的单分子层不会因外界分子的吸附而发生变化，是非常稳定的 SERS 内标物，并且能产生很强的 SERS 信号。在直接检测待测物时，内部的内标信号能有效的反馈溶胶的团聚状态，粒子浓度，待测物分子的表面覆盖度，仪器状态等参数，使得采用内标校正后的信号与待测物浓度之间符合 Langmuir 吸附等温式，从而达到定量检测的目的。

与现有的技术相比，本发明具有以下突出的优点和技术效果：

1. 本发明的 CMS 纳米粒子的制备方法和原材料简单易得，其中内核和外壳的大小以及分子层的厚度都是可精确调控的。
2. 本发明与传统内标法相比，消除了待测物和内标物吸附过程中对同一表面位点的竞争，使得内标物能真实、有效的反馈待测物所处的物理化学环境，有着极好的重现性。

3. 本发明的内标物有较多的选择，能够理性的选择内标种类。
4. 本发明适用于溶胶和固体基底的 SERS 定量检测。
5. 本发明能适用于各种分子检测，有着极好的普适性。
6. 本发明使得 SERS 的应用领域扩宽，为真正使 SERS 这种高灵敏定量的检测技术普遍应用于科研生产中奠定基础。

附图说明

图 1 是制备 CMS 纳米粒子的实验流程示意图。

图 2A 是 CMS 纳米粒子的透射电镜图（TEM）。图 2B 是扫描透射电镜图（STEM）。图中标尺为 20 nm。

图 3A 是单分散溶胶 CMS 纳米粒子的紫外-可见消光光谱。图 3B 是单分散溶胶粒子的 SERS 光谱。

图 4A 是 CMS 纳米粒子在溶胶中进行 SERS 定量检测的示意图。图 4B 是 CMS 纳米粒子在基底上进行 SERS 定量检测的示意图。

图 5 是用本发明溶胶定量方法对 1,4-二异腈苯分子 SERS 定量检测的工作曲线。图 5A 在小浓度区间用待测物信号的绝对强度与待测物浓度所得到的工作曲线，图 5B 在小浓度区间用待测物与内标物的相对强度来与待测物浓度所得到的工作曲线。

图 6 是用本发明溶胶定量的方法对尿酸分子小浓度区间的定量检测。

具体实施方式

以下实施例将结合附图对本发明作进一步说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅用以解释本发明，不用于限定本发明。

实施例 1

CMS 纳米粒子的制备：

图 1 给出 CMS 纳米粒子制备的实验流程示意图。

以 Au@CA+Mpy@Ag 为例，其具体制备方法是：

调节合成好的 50 nm 金纳米粒子（以 15 nm 的金纳米粒子为种子，经两步生长，分别得到 30 nm 和 50 nm 的金纳米粒子）。首先用 NaOH 调控溶胶的 pH

约为 9，并控制金纳米粒子浓度为 30-80 pM，本实施例中为 40 pM；然后加入 4-巯基吡啶分子（体系内较佳的最终浓度 0.05-0.25 μM，本实施例中为 0.2 μM）和巯基乙胺分子（体系内较佳最终浓度 1-2 μM，本实施例 1.5 μM）；再加入银氨溶液（体系内较佳最终浓度 0.05-0.5 mM，本实施例 0.15 mM），最后缓慢注入抗坏血酸溶液（体系内较佳最终浓度 0.1-1 mM，本实施例 0.2 mM）。最终合成好的 Au@CA+Mpy@Ag 溶胶为橙黄色。

图 2A 是 CMS 纳米粒子的透射电镜图（TEM），图 2B 是扫描透射电镜图（STEM）。TEM 图中可以看到所制备的粒子粒径分布较好，核壳结构明显；从 STEM 的元素成像图来看，所制备的 CMS 纳米粒子的微观核壳结构完整，没有缺陷，与设想中的结构一致。

图 3A 是单分散溶胶 CMS 纳米粒子的紫外-可见消光光谱，图 3B 是单分散溶胶粒子的 SERS 光谱。紫外-可见消光光谱可以看到粒子的单分散性好，没有明显的团聚；能够获得单分散粒子的溶胶的 SERS 光谱反映出内部包埋的单分子层处于较强的 SERS 增强区域，能够提供足够强的内标信号。

实施例 2

CMS 纳米粒子在溶胶中进行 SERS 定量检测：

图 4A 是 CMS 纳米粒子在溶胶中进行 SERS 定量检测的示意图。

以 1,4-二异腈苯的定量检测为例，其具体实施方案是：

取所制备的 Au@CA+Mpy@Ag 粒子室温离心两次去除残留的保护剂后分散到原体积一半的水中。均分溶胶得数个个平行样品，每个样品 1 ml。每个样品与等体积不同浓度的 1,4-二异腈苯溶液混合，混合后的最终分子浓度区间为 2-10 nM。混合后再进行 SERS 检测。每个浓度连续测试 16 次，并以这 16 个数据来做统计，得到平均值和相对偏差。最终以每个浓度下的平均值和相对偏差与浓度来做工作曲线。

图 5 是用本发明方法合成的 3 个批次 CMS 纳米粒子溶胶对 1,4-二异腈苯分子 SERS 定量检测的工作曲线。图 5A 用待测物信号的绝对强度与待测物浓度所得到的工作曲线，图 5B 用待测物与内标物的相对强度来与待测物浓度所得到的工作曲线。对比未用内标校正和内标校正的工作曲线，可以看出校正后的工作曲线重现性极好，误差很小，并且该工作曲线能用于未知浓度样品的定量检测。

实施例 3

CMS 纳米粒子溶胶用于生物分子的 SERS 定量检测：

以尿酸的定量检测为例，其具体实施方案是：

取所制备的 Au@CA+Mpy@Ag 粒子室温离心两次去除残留的保护剂后分散到原体积的水中。均分溶胶得到数个平行样品，每个样品 0.5 ml。每个样品与不同浓度的尿酸溶液混合并加入 NaCl 诱导团聚。混合后的最终分子浓度区间为 69 -350 μM。混合后稳定 10 min 再进行 SERS 检测。每个浓度连续测试 16 次，并以这 16 个数据来做统计，得到平均值和相对偏差。最终以每个浓度下的平均值和相对偏差与浓度来做工作曲线。

图 6 是用本发明溶胶定量的方法对尿酸分子的定量检测。对比未用内标校正和内标校正的工作曲线，可以看出校正后的工作曲线重现性极好，误差很小，并且该工作曲线能用于未知浓度样品的定量检测。

上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点，其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施，并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质说作的等效变化或修饰，都应涵盖在本发明的保护范围之内。

工业实用性

本发明的 CMS 纳米粒子，并用该纳米粒子作为 SERS 内标很好的实现了 SERS 准确、灵敏、可靠和普适的定量检测。

权 利 要 求 书

1. 一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子用于表面增强拉曼光谱定量方法，包括以下步骤：

1）制备具有表面等离激元共振效应的金属纳米粒子作为内核；

2）内核混合修饰上单分子层，所述的单分子层包括骨架和内标；

3）在作为内标的单分子层外生长具有表面等离激元共振效应的金属壳层，获得 CMS 金属纳米粒子溶胶；

4）将获得的金属溶胶与待测物混合；

5）直接检测待测物和内标物的 SERS 信号；

6）步骤 5）得到的信号与标准曲线比较，得到待测物的含量。

2. 如权利要求 1 所述的一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子用于表面增强拉曼光谱定量方法，其特征在于步骤 4）待测物与溶胶混合，或者位于固态基底上。

3. 如权利要求 1 所述的一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子用于表面增强拉曼光谱定量方法，其特征在于步骤 1）所述的金属纳米粒子包括金纳米粒子、银纳米粒子或铜纳米粒子。

4. 如权利要求 1 所述的一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子用于表面增强拉曼光谱定量方法，其特征在于步骤 1）所述的内核为球形或棒状。

5. 如权利要求 1 所述的一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子用于表面增强拉曼光谱定量方法，其特征在于步骤 3）所述 CMS 金属纳米粒子的粒径为 10-300 nm。

6. 如权利要求 1 所述的一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子用于表面增强拉曼光谱定量方法，其特征在于步骤 2）所述的单分子层中，骨架分子选用含有巯基末端、氨基末端或者羧基末端的吸附分子。

7. 如权利要求 1 所述的一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子用于表面增强拉曼光谱定量方法，其特征在于步骤 2）所述单分子层中，内标分子选用含有巯基末端、氨基末端或者羧基末端的强吸附且有拉曼散射截面的分子。

8. 如权利要求 1 所述的一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子用于表面增

强拉曼光谱定量方法，其特征在于步骤 5）检测步骤中，用于表面增强拉曼光谱的激发光源波长是 400-1500 nm。

9. 内含内标分子的核壳结构纳米粒子，其特征在于，包括：

内核：为具有表面等离激元共振效应的金属纳米粒子；

在内核上修饰的单分子层：包括骨架和内标；

壳层：在单分子层上修饰的具有表面等离激元共振效应的金属壳层。

10. 如权利要求 9 所述的一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子，其特征在于所述的单分子层中的骨架分子选用含有巯基末端、氨基末端或者羧基末端的吸附分子。

11. 如权利要求 9 或 10 所述的一种内含内标分子的核壳结构纳米粒子，其特征在于所述单分子层中内标分子选用含有巯基末端、氨基末端或者羧基末端的强吸附且有拉曼散射截面的分子。

12. 如权利要求 9 所述的内含内标分子的核壳结构纳米粒子的用途，其用于基于表面等离激元增强光谱的定量检测，所述定量测量包括表面增强红外和表面增强荧光光谱技术。

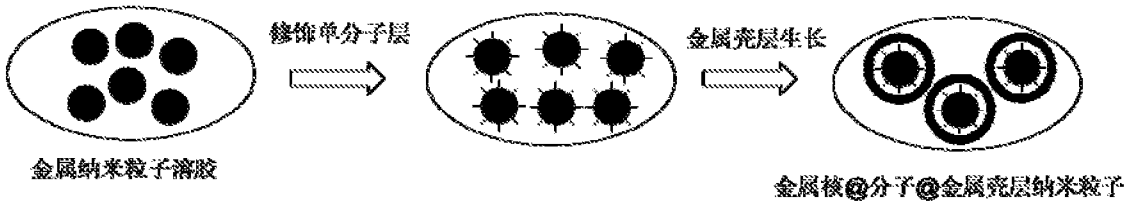
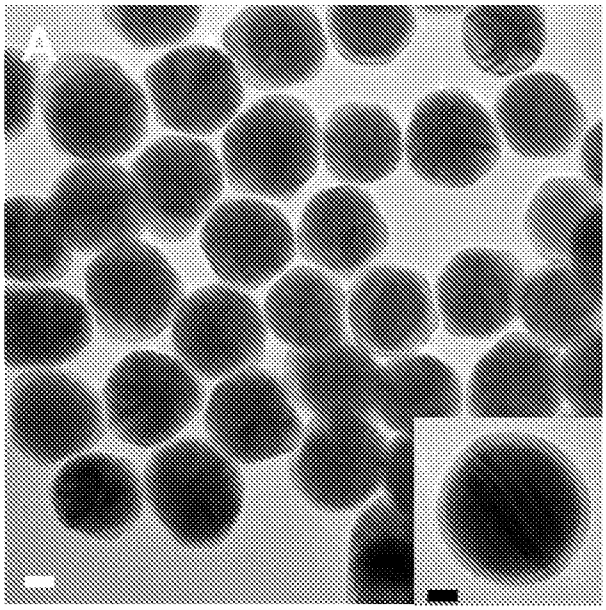


图 1



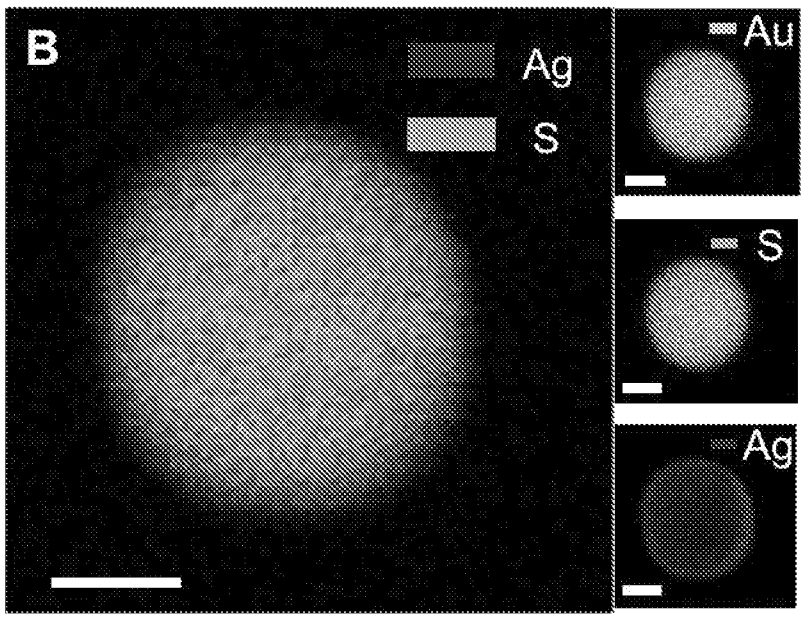


图 2

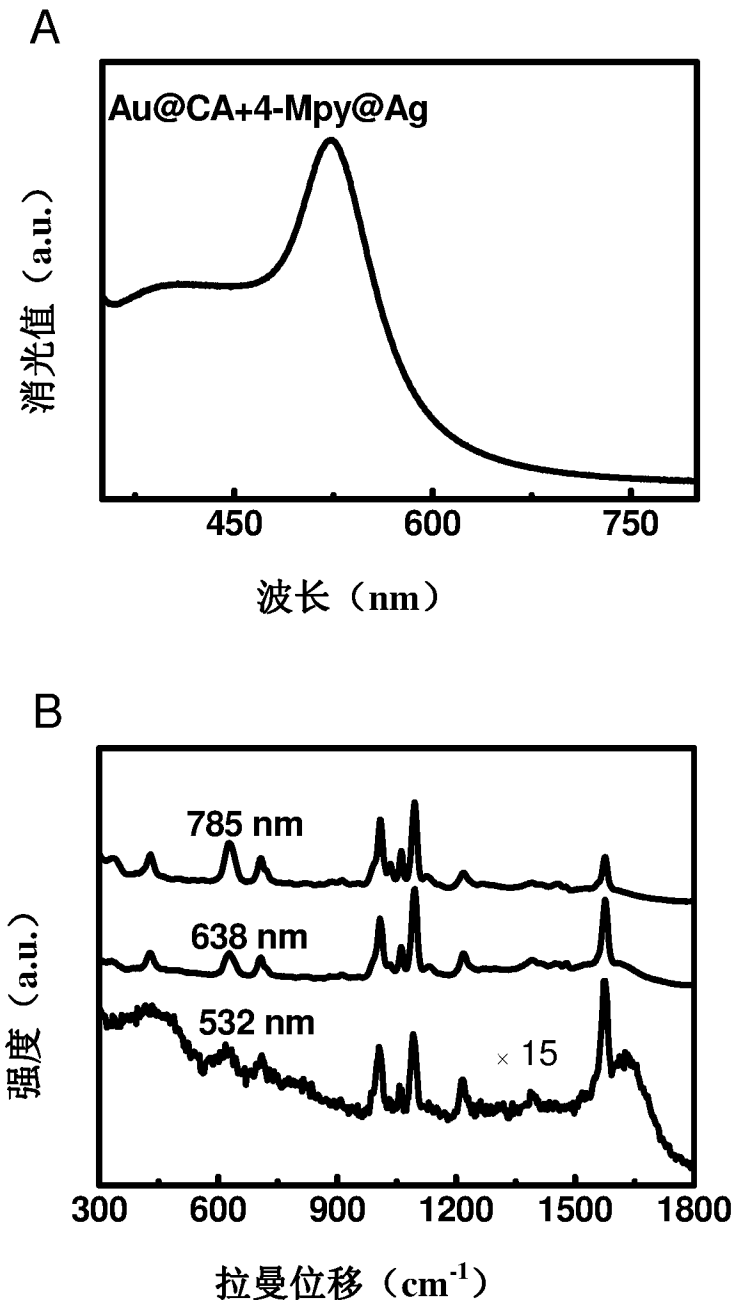

A
Au@CA+4-Mpy@Ag
消光值（a.u.）
450
600
750
波长（nm）
B
785 nm
638 nm
532 nm
× 15
强度（a.u.）
300
600
900
1200
1500
1800
拉曼位移（cm-1）

图 3

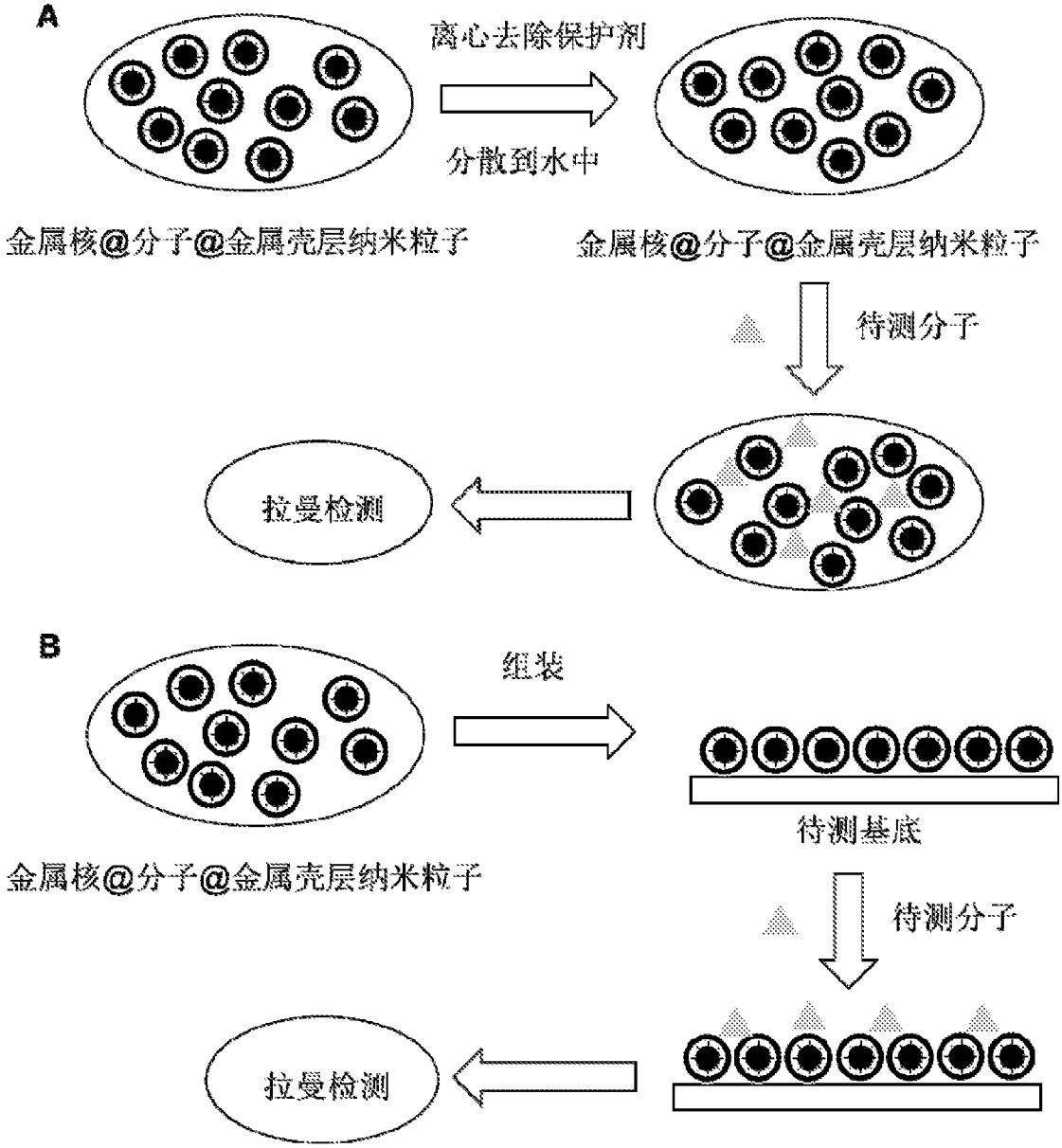

A
离心去除保护剂
分散到水中
金属核@分子@金属壳层纳米粒子
金属核@分子@金属壳层纳米粒子
待测分子
拉曼检测
B
组装
待测基底
金属核@分子@金属壳层纳米粒子
待测分子
拉曼检测

图 4

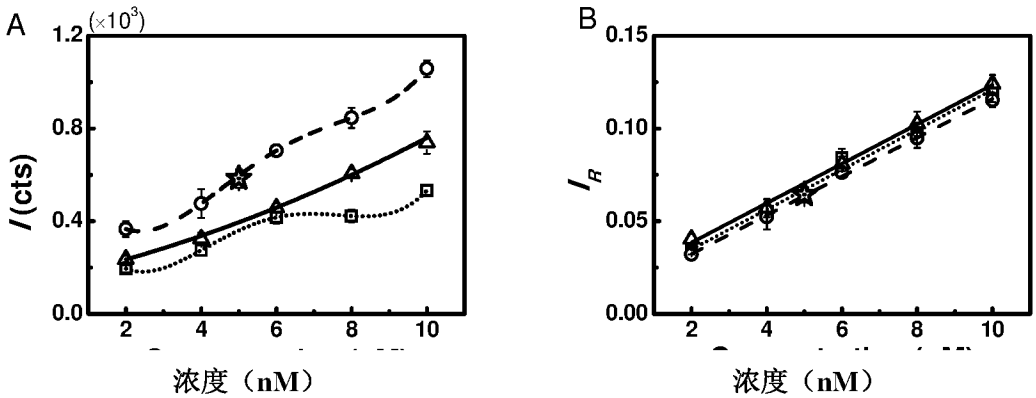

A
(×10³)
1.2
0.8
0.4
0.0
I (cts)
2
4
6
8
10
浓度（nM）
B
0.15
0.10
0.05
0.00
I_R
2
4
6
8
10
浓度（nM）

图 5

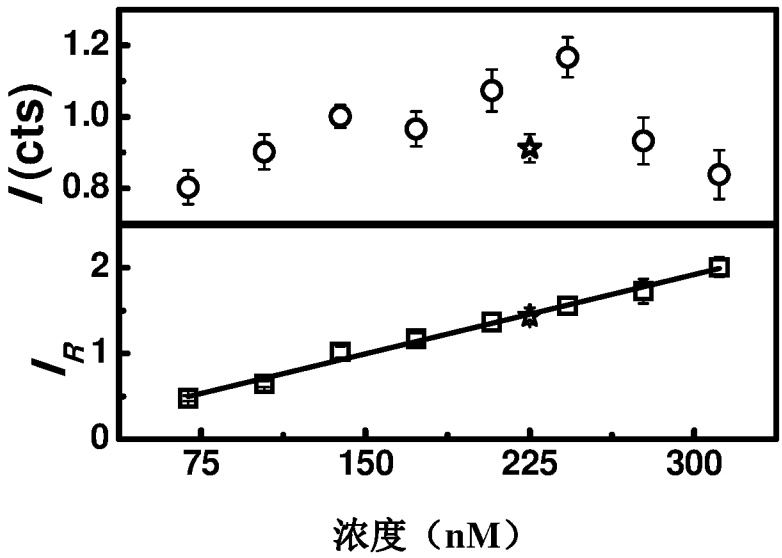


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/090012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 21/65 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 21/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC: surface plasmon polariton, internal label, skeleton, raman spectrum, SPR, CMS, nucleocapsid, core 2d shell, core molecules shell, surface plasmon resonance

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012014878 A1 (YEDITEPE UNIVERSITESI et al.), 19 January 2012 (19.01.2012), description, paragraphs 20-37, and figure 1A	9-12
Y	US 2012014878 A1 (YEDITEPE UNIVERSITESI et al.), 19 January 2012 (19.01.2012), description, paragraphs 20-37, and figure 1A	1-8
Y	CN 101936907 A (BEIJING YINGFENG CAIZHI INVEST CONSULTATION CO., LTD.), 05 January 2011 (05.01.2011), description, paragraph 48	1-8
PX	CN 104677881 A (XIAMEN UNIVERSITY et al.), 03 June 2015 (01.06.20153), claims 1-10, description, paragraphs 38-55, and figures 1-6	1-12
A	CN 102590176 A (SUZHOU INSTITUTE OF NANO-TECH AND NANO-BIONICS (SINANO), CAS), 18 July 2012 (18.07.2012), the whole document	1-12
A	US 2014170070 A1 (QIAN, W. et al.), 19 June 2014 (19.06.2014), the whole document	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 November 2015 (17.11.2015)	**02 December 2015 (02.12.2015)**
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer **LI, Yan** Telephone No.: (86-10) **010-82245254**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/090012

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 2012014878 A1	19 January 2012	EP 2411402 A1	01 February 2012
		WO 2010109268 A1	30 September 2010
		EP 2411402 B1	12 February 2014
CN 101936907 A	05 January 2011	CN 101936907 B	08 August 2012
CN 104677881 A	03 June 2015	None	
CN 102590176 A	18 July 2012	CN 102590176 B	01 January 2014
US 2014170070 A1	19 June 2014	DE 112012001046 T5	12 December 2013
		US 2012225021 A1	06 September 2012
		JP 2014515009 A	26 June 2014
		US 8697129 B2	15 April 2014
		CN 103917546 A	09 July 2014
		GB 2502912 A	11 December 2013
		WO 2012118930 A2	07 September 2012

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2015/090012

A. 主题的分类

G01N 21/65(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

G01N21/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNPAT,CNKI,WPI,EPODOC:表面等离子激元，核壳，内标，骨架，拉曼光谱，SPR，CMS，nucleocapsid， core 2d shell，core molecules shell，surface plasmon resonance

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	US 2012014878 A1 (YEDITEPE UNIVERSITESI 等) 2012年 1月 19日 (2012-01-19) 说明书第20-37段，图1A	9-12
Y	US 2012014878 A1 (YEDITEPE UNIVERSITESI 等) 2012年 1月 19日 (2012-01-19) 说明书第20-37段，图1A	1-8
Y	CN 101936907 A (北京盈沣财智投资咨询有限公司) 2011年 1月 5日 (2011-01-05) 说明书第48段	1-8
PX	CN 104677881 A (厦门大学 等) 2015年 6月 3日 (2015-06-03) 权利要求1-10，说明书第38-55段，图1-6	1-12
A	CN 102590176 A (中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所) 2012年 7月 18日 (2012-07-18) 全文	1-12
A	US 2014170070 A1 (QIAN, WEI 等) 2014年 6月 19日 (2014-06-19) 全文	1-12

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2015年 11月 17日	2015年 12月 2日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451	李妍 电话号码 (86-10)010-82245254

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2015/090012

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2012014878	A1	2012年 1月 19日	EP	2411402	A1	2012年 2月 1日
				WO	2010109268	A1	2010年 9月 30日
				EP	2411402	B1	2014年 2月 12日
CN	101936907	A	2011年 1月 5日	CN	101936907	B	2012年 8月 8日
CN	104677881	A	2015年 6月 3日		无		
CN	102590176	A	2012年 7月 18日	CN	102590176	B	2014年 1月 1日
US	2014170070	A1	2014年 6月 19日	DE	112012001046	T5	2013年 12月 12日
				US	2012225021	A1	2012年 9月 6日
				JP	2014515009	A	2014年 6月 26日
				US	8697129	B2	2014年 4月 15日
				CN	103917546	A	2014年 7月 9日
				GB	2502912	A	2013年 12月 11日
				WO	2012118930	A2	2012年 9月 7日