

文章编号: 1000-7032(2025)10-1756-24

近红外二区b窗口(NIR-IIb)激发/发射的稀土发光纳米晶 应用于生物成像与肿瘤治疗研究进展

常佳颖¹, 钱彦荣¹, 朱国庆¹, 高铭鸿^{1,2*}, 李春霞^{1*}

(1. 山东大学化学与化工学院 前沿化学研究院, 山东 青岛 266237;

2. 山东大学 深圳研究院, 广东 深圳 518057)

摘要: 近红外二区b窗口(NIR-IIb, 1 500~1 700 nm)荧光具有深层组织穿透能力、低散射特性及高信噪比的优点, 尤其是能够抑制组织自发荧光和光子散射, 将空间分辨率与信噪比提升至新高度, 已成为生物成像的研究焦点。以镧系元素为核心成分的稀土发光纳米晶得益于其特有的4f电子跃迁特性, 可作为一种独特的光学探针, 在近红外光激发下通过上转换/下转移发光机制产生窄带发射, 并具备毫秒级长寿命发光特性, 为NIR-IIb成像提供了理想选择。近年来, 研究者通过能级工程与表面修饰策略, 成功赋予该类纳米晶体光动力治疗及免疫治疗的协同肿瘤治疗功能, 推动诊疗一体化成为治疗肿瘤的新范式。本文系统综述NIR-IIb稀土发光纳米晶在生物成像与肿瘤治疗中的突破性进展, 以期对未来研究提供新思路。

关键词: 近红外二区b窗口; 稀土发光纳米晶; 生物成像; 肿瘤治疗

中图分类号: O482.31; TB383

文献标识码: A

DOI: 10.37188/CJL.20250139

CSTR: 32170.14.CJL.20250139

Research Advances in Near-infrared- II b (NIR-II b) Excited/Emitted Rare-earth Luminescent Nanocrystals for Bioimaging and Tumor Therapy

CHANG Jiaying¹, QIAN Yanrong¹, ZHU Guoqing¹, GAO Minghong^{1,2*}, LI Chunxia^{1*}

(1. Institute of Frontier Chemistry, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Qingdao 266237, China;

2. Shenzhen Research Institute, Shandong University, Shenzhen 518057, China)

* Corresponding Authors, E-mail: gaominghong@sdu.edu.cn; cxli@sdu.edu.cn

Abstract: Near-infrared-II b (NIR-II b) fluorescence exhibits exceptional deep-tissue penetration, low scattering characteristics, and a high signal-to-noise ratio. By effectively suppressing tissue autofluorescence and photon scattering, NIR-II b fluorescence has achieved unprecedented spatial resolution and signal-to-noise ratio, thereby emerging as a research frontier in precision medical imaging. Rare-earth luminescent nanocrystals with lanthanide elements as core components, serving as unique optical probes, leverage the distinctive 4f electronic transitions to generate narrowband emission through upconversion/downconversion luminescence mechanisms under near-infrared excitation. Their millisecond-scale luminescence lifetime further establishes them as an ideal solution for NIR-II b imaging. Recent advances in energy-level engineering and surface modification strategies have successfully integrated multifunctional therapeutic capabilities, including photothermal therapy, photodynamic therapy and immunotherapy, establishing integrated theranostics as an innovative paradigm in tumor treatment. This review systematically summarizes groundbreaking progress in NIR-II b-emitting rare-earth nanocrystals for biomedical imaging and oncotherapy, aiming to inspire innovative research directions for next-generation precision medicine.

Key words: near-infrared-II b; rare-earth luminescent nanocrystals; biological imaging; tumor therapy

收稿日期: 2025-05-03; 修订日期: 2025-05-13

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金项目(面上项目)(2025A1515011409); 国家自然科学基金(52272156)

Supported by Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2025A1515011409); National Natural Science Foundation of China (52272156)

1 引言

荧光成像技术因其非侵入性、实时监测能力、高灵敏度和优异的空间分辨率,已成为生物医学检测与治疗领域的重要工具^[1-2]。该技术通过荧光信号实现生物组织结构和功能的动态可视化,在肿瘤诊疗一体化中具有双重关键作用:一方面利用高灵敏度荧光探针识别肿瘤微环境(TME)特征,实现早期精准检测;另一方面实时追踪纳米药物的体内分布和靶向递送过程,构建“检测-治疗-反馈”的诊疗闭环系统。这种技术突破有效解决了传统治疗模式精准性不足的问题,显著增强了抗肿瘤效应^[3-5]。然而,尽管基于荧光成像的纳米诊疗剂在精准医疗中前景广阔,该技术在实际应用中仍面临诸多挑战,主要包括生物组织对光信号的散射和吸收导致的穿透深度有限、图像分辨率和信噪比不足影响检测准确性,以及多通道同步成像存在的光谱串扰等问题。针对以上问题,需要探究优异的发光材料以优化治疗性能、提升成像质量,使其充分发挥在肿瘤诊疗中的潜力^[6-8]。

在荧光成像和肿瘤治疗中,发光材料的激发与发射光源的选择至关重要。随着相关研究不断地深入,近红外光学窗口经历了从传统可见光(400~700 nm)、近红外一区(NIR-I, 700~900 nm)到近红外二区(NIR-II, 1 000~1 700 nm)的发展过程(图 1(a)、(b))^[9]。这种光谱区间的拓展本质上是克服了生物组织存在的光学屏障,即组织的血红蛋白、脂质等物质在短波区域的强吸收所引发的光子散射和自发荧光干扰(图 1(c))^[10-11]。NIR-

II 窗口,尤其是 1 500~1 700 nm 的近红外二区 b 窗口(NIR-IIb)的出现标志着光学成像技术进入了一个全新阶段^[12-13]。该波段从根本上改变了光子和生物组织的相互作用模式,为突破传统成像技术的深度和分辨率限制提供了物理基础^[14-15]。NIR-IIb 窗口的光子在生物组织中的散射系数仅为 NIR-I (700~900 nm)的 1/5,穿透深度可达 3~6 cm(NIR-I 为 1~2 cm),且自发荧光背景几乎消除(低于 NIR-I 的 1/10)^[16]。这种特性使 NIR-IIb 成像能够清晰捕捉肿瘤浸润前沿等微小结构,呈现精细到微米级别的图像细节;而传统的 NIR-I 成像,由于成像精度受限,看到的细节较为模糊。具体而言, NIR-IIb 成像技术具有以下显著优势: (1)深化组织成像能力。NIR-IIb 窗口光子在生物组织中的散射和吸收系数较低,从而实现了数厘米的成像深度,极大地增强了生物深部器官(例如大脑、肝脏)及复杂血管结构的成像清晰度,为深部肿瘤的定位和病变的精确评估带来了革命性的技术突破^[17]。(2)提升成像分辨率。得益于 NIR-IIb 窗口光子极低的自发荧光背景特性,成像系统信噪比显著提升,从而实现了亚细胞结构(如细胞器)及微米尺度组织特征(如肿瘤浸润前沿)的高分辨成像,为疾病的早期检测及病因研究建立了具有亚细胞级分辨率的创新影像学方法^[18]。(3)实现长时间动态监控。得益于低光毒性和深层穿透能力, NIR-IIb 成像可对同一活体样本进行长达数周的动态观测,且不影响组织活性,为长时间跟踪免疫细胞迁移、神经活动连续观测等动态研究提供了无干扰的实时成像方案^[19-20]。(4)多模态协同

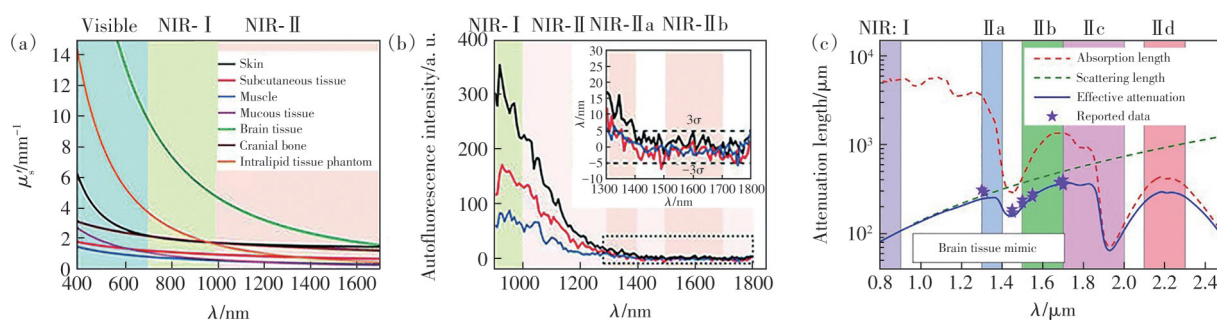


图 1 NIR-IIb 在生物成像上的优势。(a)不同生物组织中的散射系数随波长的变化而降低^[9];(b)在 808 nm 激发光下,离体小鼠肝脏(黑色)、脾脏(红色)和心脏组织(蓝色)的自发荧光光谱,显示 NIR-IIb 窗口中不存在自发荧光;(c)用 5% Intralipid 脂肪乳剂作为小鼠脑组织仿体在 NIR-I 与 NIR-II 窗口的衰减长度对比^[10]

Fig.1 Advantages of NIR-II in bioimaging. (a)The scattering coefficient of different biological tissues decreases with increasing wavelength^[9]. (b)Autofluorescence spectra of *ex vivo* mouse liver (black), spleen (red), and heart tissues (blue) under 808 nm excitation light, showing the absence of autofluorescence in the NIR-IIb window. (c)Comparison of attenuation lengths between the NIR-I and NIR-II windows using 5% Intralipid fat emulsion as a brain tissue phantom in mice^[10]

成像。通过多参数信号的同步采集,能够对生物组织的结构和功能信息进行综合解析,为肿瘤分级、血管异常等疾病的诊断提供了多维度数据融合支持,显著增强了肿瘤诊疗的准确性^[21-22]。

目前,广泛报道的 NIR-IIb 荧光探针主要涵盖有机小分子染料、量子点、碳纳米管以及稀土发光纳米晶^[23-27]。然而,小分子染料的光稳定性难以调控,量子点含有潜在毒性的重金属元素,碳纳米管的生物相容性表现欠佳,这都限制了其实际应用^[28-31]。与其他探针相比,稀土发光纳米晶以镧系元素为核心成分,凭借其特有的 4f 电子跃迁特性,在近红外光激发下通过上转换/下转移机制产生窄带发射,并具备毫秒级长寿命发光特性,成为 NIR-IIb 成像的理想光学探针^[32-34]。由于镧系元素的 4f 轨道受外层 6s²5p⁶ 电子壳层有效屏蔽,其 f-f 电子跃迁受配体场扰动较小,因而产生特征性的窄带发射光谱,且对环境扰动(如溶剂极性、pH 值改变)表现出优异的稳定性。此外,镧系元素具有丰富的能级结构,发生电子跃迁后可使得发射光覆盖紫外、可见和近红外光谱范围^[35-38]。基于以上镧系元素的独特性质,稀土发光纳米晶展现出以下显著的光学优势:(1) Ln^{3+} 在固态基质中的发射峰半高宽仅为 10~20 nm,相较于量子点(25~40 nm)明显减小,并且显著优于过渡金属离子(约 100 nm)和有机染料(30~50 nm)的宽带发射^[39-40]。这一特性有效减少了光谱串扰,对多色标记技术具有显著优势^[41]。(2) 稀土上转换发光纳米颗粒(UCNPs)的激发态与发射态能级位移可达到数百纳米(一般为 500~700 nm),而稀土下转移发光纳米粒子的斯托克斯位移亦十分明显(一般为 200~300 nm)。与有机染料分子(位移在 10~30 nm)相比,这种显著的能级位移有效解决了激发/发射光谱重叠所引起的信号自吸收问题^[42-43]。

在传统医疗模式中,疾病诊断与治疗流程相对独立,成像仅用于前期筛查定位,治疗方案依赖静态影像,导致治疗缺乏实时反馈与精准调控。诊疗一体化技术将高分辨率成像技术与治疗手段深度融合,既能实现疾病部位精准定位与动态监测,为治疗提供实时量化依据,又可在治疗中实时评估疗效、追踪响应,辅助调整治疗参数,减少对正常组织的损伤,避免过度或不足治疗。稀土发光纳米晶为诊疗一体化提供了理想平台,通过选择稀土离子共掺以及核壳结构构建,可以实现光

学性能的精准调控^[44]。而借助表面功能化策略修饰和基质选择,可有效解决纳米材料生物相容性和体内稳定性等关键问题^[45-46]。这种设计理念使得稀土发光纳米晶不仅成为高性能成像探针,还为多功能诊疗复合材料的设计提供了理想载体^[47-48]。近年来,稀土发光纳米晶在诊疗一体化领域取得重要突破,通过激发/发射波长红移设计和发光效率优化,新一代探针在 NIR-IIb 窗口成像性能显著提升。进一步通过多功能集成实现了光动力治疗(PDT)以及免疫治疗的功能,展现出从单一成像向诊疗一体化发展的独特优势,为解决传统肿瘤治疗中诊断与治疗割裂的难题提供了创新路径^[49-50]。

本文对近年来 NIR-IIb 激发/发射的稀土发光纳米晶在生物成像与肿瘤治疗领域所取得的突出进展进行了系统性综述。针对当前稀土发光纳米晶在生物医学应用中存在的关键问题,如量子产率(QY)普遍较低,高亮度与深穿透难以兼顾,多模态成像时不同稀土离子发射峰存在信号重叠,以及纳米晶不可降解性导致稀土元素在肝脾蓄积、长期安全性尚不明确等,进行了深入剖析与探讨,并对其发光效率提升、生物安全性优化及肿瘤治疗效果增强等未来发展方向予以展望,旨在为相关领域的研究提供新颖思路与参考依据。

2 NIR-IIb 激发/发射的稀土发光纳米晶在生物成像中的应用

近年来,稀土发光纳米晶凭借其独特的光学特性,在多通道生物成像、多模态医学诊断及肿瘤精准可视化等领域展现出广阔的应用前景。目前,镧系纳米材料的有效激发波长仍然主要限于 1 000 nm 以下,例如 Nd^{3+} 敏化系统的经典 808 nm 激发或者 Yb^{3+} 敏化系统的 980 nm 激发。而 Huang 等提出了基于选择性激发的正交上转换机制,通过光学特性差异实现多层纳米结构的发光调控,合成了在 NIR-IIb 激发的 UCNPs: 类型 I: $NaErF_4:Tm@NaYF_4@NaYF_4:Yb/Er@NaYF_4$, 类型 II: $NaYF_4:Yb/Tm@NaYF_4@NaErF_4:Tm@NaYF_4$, 类型 III: $NaYF_4:Yb/Tm@NaYF_4@NaErF_4:Ce@NaYF_4$ (图 2(a))^[50]。具体而言,利用 Yb^{3+} 的 $^2F_{5/2} \leftarrow ^3F_{7/2}$ 跃迁的宽带吸收特性(覆盖 900~1 030 nm),采用 915 nm 激光选择性激活 Yb^{3+} 敏化层,避免了传统 980 nm 激发下 Yb^{3+} 与 Er^{3+} 的同步激活及层间光谱串扰。通过引入惰

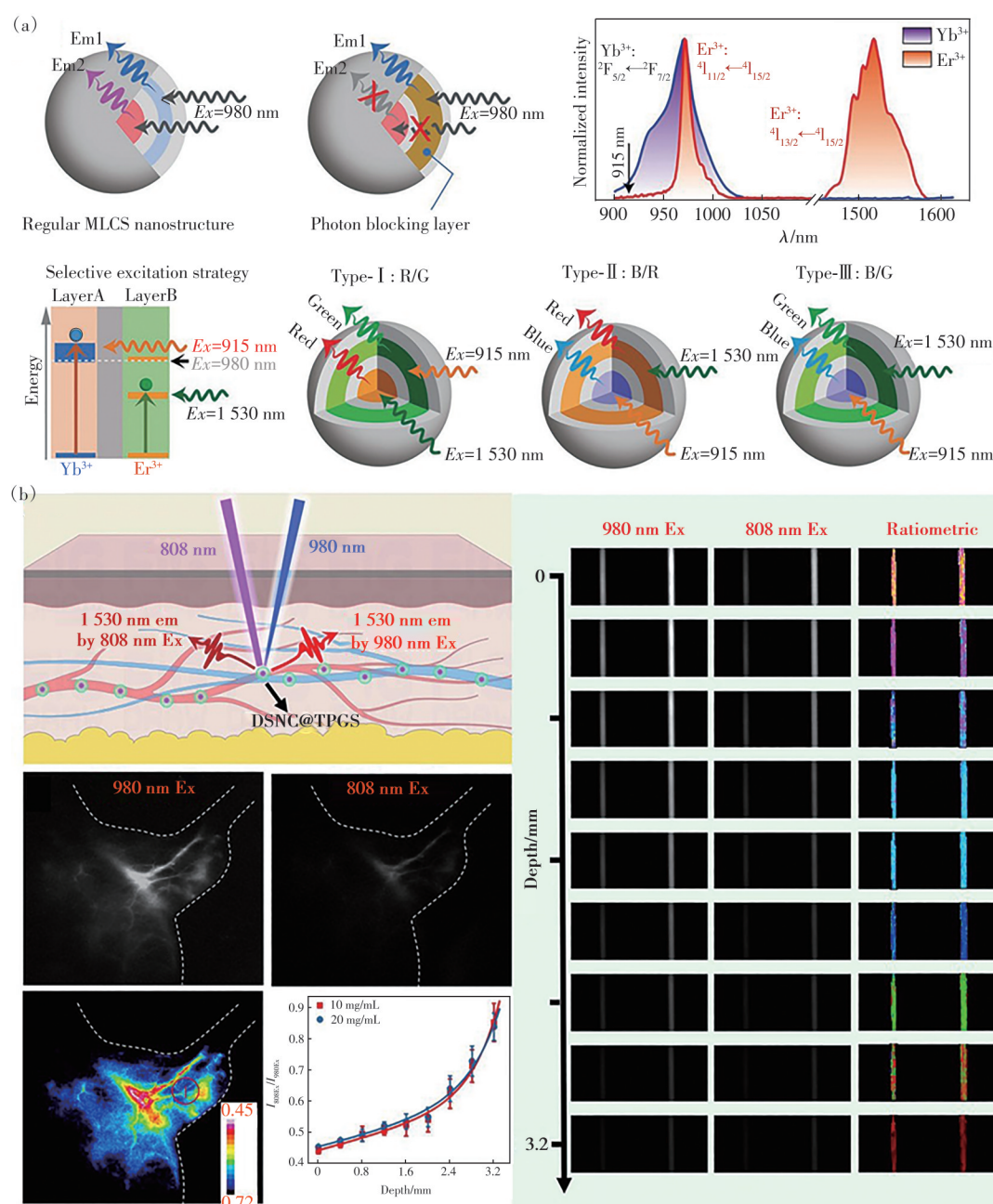


图2 NIR-IIb激发/发射的稀土发光纳米晶的设计策略及其成像验证。(a)可实现红/绿、蓝/红、蓝/绿的双色切换的正交UCNPs的设计策略^[50];(b)基于Yb³⁺反向能量转移的核壳纳米晶在NIR-IIb血管荧光成像^[51]

Fig.2 Design strategies and imaging verification for NIR-IIb-excited/emitting rare-earth nanocrystals. (a) Design strategy for orthogonal upconversion nanoparticles enabling dual-color switching between red/green, blue/red, and blue/green^[50]. (b) Core-shell nanocrystals based on Yb³⁺ reverse energy transfer for NIR-IIb vascular fluorescence imaging^[51]

性NaYF₄中间层隔离发光区域,结合1530 nm激光穿透激活内层(如NaErF₄:Tm层),实现了红/绿、蓝/红、蓝/绿的双色切换。该策略无需设计光子阻挡层,可以通过波长切换和空间分隔实现正交发光,为多色编码、信息安全和生物成像提供了灵活的材料设计范式。此外,研究人员还致力于改变结构设计和调控离子浓度来增强稀土发光纳米晶在NIR-IIb发射。Wang课题组设计了NaErF₄:

20%Yb@NaYbF₄:20%Er@Na-YbF₄纳米核壳结构,借助Yb³⁺介导的反向能量转移(BET)过程,显著增强了Er³⁺在1530 nm的发光强度,较无Yb³⁺体系提升2006倍,QY达16.46%^[51]。该结构通过808 nm与980 nm双波长激发,建立荧光强度比(I_{808}/I_{980})与组织深度的指数模型,提高了在NIR IIb的发射强度,实现了0~2.8 mm组织深度成像,分辨率达66 μm ,突破了传统单波长成像的深度模糊局限。

在材料性能优化方面,通过维生素E聚乙二醇琥珀酸酯(Vitamin E-TPGS)的表面修饰,显著提升了纳米探针在水中的分散稳定性及生物相容性。基于上述策略优势,该探针成功用于小鼠皮下血管的2D分布可视化与深度三维重构(如图2(b)所示),通过BET机制避免能量猝灭,为血管病变的精准诊断及光响应治疗引导提供了多维度工具,在临床前NIR-IIb成像领域展现出重要应用潜力。基于上述稀土发光纳米晶的光学特性与材料优化策略,其在NIR-IIb的肿瘤荧光成像领域获得了一系列创新成果。Wang课题组通过精确的核壳工程构建 Ho^{3+} 敏化的稀土发光纳米晶 $\text{NaYF}_4:\text{Ho},\text{Yb}$ ($\beta\text{-NaYF}_4: 10\%\text{Ho}, 40\%\text{Yb@NaYF}_4$)、 $\text{NaYF}_4:\text{Ho},\text{Tm}$ ($\beta\text{-NaYF}_4: 70\%\text{Ho}, 20\%\text{Tm@NaYF}_4$)、 $\text{NaYF}_4:\text{Ho},\text{Er}$ ($\beta\text{-NaYF}_4: 15\%\text{Ho}, 40\%\text{Er@NaYF}_4$)^[52]。以1 143 nm为激发波长,实现1 000~2 200 nm可调谐发射。通过调节掺杂离子浓度优化 Ho^{3+} 敏化体系的NIR-II发光强度,计算得到 $\text{NaYF}_4:\text{Ho}, \text{Ln}$ ($\text{Ln}=\text{Yb}^{3+}, \text{Tm}^{3+}$ 或 Er^{3+}) 在环己烷相中980 nm、1 250 nm和1 524 nm处的绝对QY分别约为10.66%、11.04%和12.75%。通过不同部位的分别注射,可以实现NIR IIb发射的稀土发光纳米探针的独立成像。体外和体内三通道成像结果显示,各通道能清晰勾勒出组织轮廓(图3(a)、(b))。其中, $\text{NaYF}_4:\text{Ho}, \text{Er}$ 在1 500~1 550 nm处的发射对应的Er-Ch通道在成像中发挥重要作用,可协助识别各个组织,且与其他荧光通道无串扰。体外和体内六通道成像结果表明,在915 nm激光激发下,探针可以实现NIR-IIb的发射,并且与多个通道协同,能成功区分多种器官和肿瘤,这为多种生物事件的实时视觉监测提供了一种有前途的方法(图3(c)、(d))。值得注意的是,Luo等采用共沉淀法合成 $\text{NaGdF}_4:\text{Yb/Er/Ce}$ 核纳米颗粒,再外延生长 Nd^{3+} 掺杂的 NaYF_4 ,最后引入 NaGdF_4 壳层,制备出平均尺寸约38 nm的 $\text{NaGdF}_4:\text{Yb/Er/Ce@NaYF}_4:\text{Nd@NaGdF}_4$ (LnNP),随后进行表面修饰两亲性物质二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DSPE-PEG),增强其在生理环境中的分散性和稳定性(图3(e))^[53]。在808 nm激发光照射下,分散在水溶液中的纳米颗粒检测到强烈的NIR-IIb发光(图3(f))。接着,在纳米探针表面修饰有二苯并环辛炔(DBCO)基团的聚乙二醇基聚合物,DBCO能与含有叠氮基团的分子发生无铜点击反应,实现生物正交标记。进一步通过

代谢糖工程的方法将C6胶质瘤细胞在代谢过程中将具有叠氮基团的糖类 Ac_4ManNAz 整合到细胞膜上,使得 $\text{LnNP-Ce6@DSPE-PEG-DBCO}$ 通过点击反应靶向肿瘤细胞。在808 nm激光和磁场作用下,分别用于体内肿瘤的NIR-IIb发光成像和磁共振成像(MRI)(图3(g)、(h))。注射DBCO功能化纳米探针1 h后,荷瘤小鼠的肿瘤部位开始出现明显荧光,且随着时间推移,荧光信号增强。而且,其荧光强度显著高于非DBCO功能化纳米探针(LnNP@DP)处理组,前者在肿瘤部位的荧光强度约为后者的20倍。即使将DBCO功能化纳米探针剂量降低5倍,在注射24 h后,仍能在肿瘤部位检测到NIR-IIb发射。另外, Gd^{3+} 的MRI特性表明该DBCO功能化纳米探针作为肿瘤特异性MRI造影剂,在肿瘤成像方面性能优于传统对照纳米探针和临床常用造影剂马根维显。这些结果表明,生物正交纳米探针能够实现高效的肿瘤靶向,显著增强肿瘤部位的NIR-IIb荧光信号,有利于体内肿瘤的检测。

Huang课题组为实时检测肿瘤免疫疗法中的早期细胞凋亡标志物半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(caspase-8)设计了一种比率计量NIR-IIb纳米传感器(C8R-DSNP)^[54]。 C8R-DSNP 由三个基本部分组成: $\alpha\text{-NaYbF}_4:\text{Er}, \text{Ce@NaYF}_4:\text{Yb@NaYF}_4:\text{Nd}, \text{Yb@NaYF}_4$ (DSNP, 镧系元素下转化纳米颗粒), caspase-8可特异性裂解底物肽段(IETDC)和肾清除的吲哚菁绿(ICG)分子。其中,肽段中的天冬氨酸位点是caspase-8的特异性切割位点。当自然杀伤细胞(NK细胞)与肿瘤细胞通过Fas受体及其配体介导的细胞凋亡信号通路(Fas/FasL通路)相互作用时,caspase-8被激活并识别该肽段,通过水解反应切断天冬氨酸位点,使连接的ICG分子从纳米颗粒表面脱落。在传感机制方面,ICG分子通过酰胺键与DSNP表面结合后,在808 nm激光激发下会强烈吸收能量,导致DSNP的1 532 nm荧光信号($\text{FL}_{\text{Ex } 808 \text{ nm}}$)被显著猝灭。然而,980 nm激光激发时,ICG不吸收该波长能量,DSNP的荧光信号($\text{FL}_{\text{Ex } 980 \text{ nm}}$)保持稳定。当caspase-8切割肽段使ICG脱落时, $\text{FL}_{\text{Ex } 808 \text{ nm}}$ 信号迅速恢复,而 $\text{FL}_{\text{Ex } 980 \text{ nm}}$ 不受影响,从而通过荧光比率($\text{FL}_{\text{Ex } 808 \text{ nm}}/\text{FL}_{\text{Ex } 980 \text{ nm}}$)变化实现对caspase-8活性的实时监测。可以看到,尾静脉注射 C8R-DSNP 后,0.5 h肿瘤血管清晰显影,2 h肿瘤边缘开始富集探针,8 h达

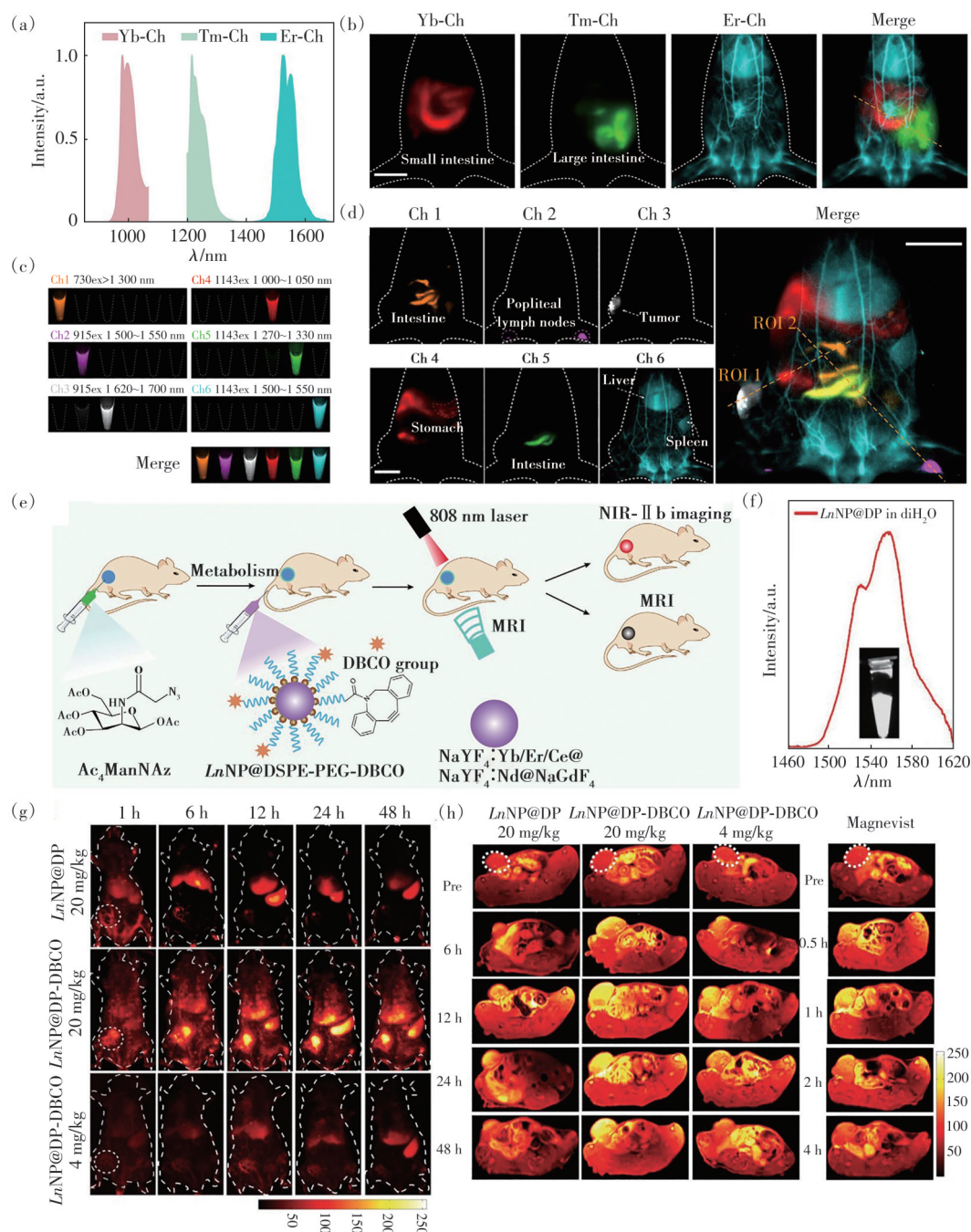


图3 NIR-IIb发射的稀土发光纳米晶在肿瘤成像中的应用。NaYF₄:Ho,Yb、NaYF₄:Ho,Tm以及NaYF₄:Ho,Er在(a)体外和(b)体内的三通道成像,其中体内三通道成像可清晰区分血管(Yb-Ch)、小肠(Tm-Ch)和大肠(Er-Ch);在(c)体外和(d)体内的六通道成像^[52],其中体内六通道成像清晰区分血管(Ch1)、肝脏(Ch2)、脾脏(Ch3)、胃(Ch4)、小肠(Ch5)及皮下肿瘤与淋巴结(Ch6),比例尺:10 mm;(e)叠氮标记的生物功能化镧系纳米粒子(LnNP)用于皮下肿瘤成像的研究策略^[53];(f)LDNP在808 nm(150 mW·cm⁻²)照射下的光致发光光谱以及相应照片;(g)使用LnNP以不同间隔对C6肿瘤进行荧光成像;(h)荷瘤小鼠静脉注射不同纳米探针后的伪彩色图像

图3 Application of NIR-IIb-emitting rare-earth nanocrystals in tumor imaging. (a) *In vitro* and (b) *in vivo* three-channel imaging of NaYF₄:Ho,Yb, NaYF₄:Ho,Tm, and NaYF₄:Ho,Er. *In vivo* three-channel imaging enables clear differentiation of blood vessels (Yb-Ch), small intestine (Tm-Ch), and large intestine (Er-Ch). (c) *In vitro* and (d) *in vivo* six-channel imaging^[52]. *In vivo* six-channel imaging clearly distinguishing blood vessels (Ch1), liver (Ch2), spleen (Ch3), stomach (Ch4), small intestine (Ch5), and subcutaneous tumors with lymph nodes (Ch6). Scale bar: 10 mm. (e) Research strategy of azide-labeled biofunctionalized LDNPs for subcutaneous tumor imaging^[53]. (f) Photoluminescence spectrum and corresponding photograph of LnNP under 808 nm (150 mW·cm⁻²) irradiation. (g) Fluorescence imaging of C6 tumors at different time intervals using LnNP. (h) Pseudocolor images of tumor-bearing mice after intravenous injection of nanoprobe

到最大蓄积量(图4(a))。标记 C8R-DSNP 的自然杀伤细胞 92(NK-92 细胞)注射后,0.5 h 在脾脏和淋巴结富集,2 h 开始向肿瘤迁移,4 h 在肿瘤内达到最大信号强度。因此,注射 C8R-DSNP 8 h 后再注射 NK-92 细胞。从图4(b)可以看出,4.5 h 后,肿瘤部位荧光比率($FL_{Ex\ 808\ nm}/FL_{Ex\ 980\ nm}$)显著升高,提示了 NK 细胞与肿瘤细胞相互作用引发凋亡。由图4(c)可以看出,在 0.5 h 内,NK-92 细胞主要聚集

于肿瘤组织边缘的血管区域(i 区)。2~4 h 时,这些免疫细胞通过新形成的血管结构从边缘区域逐步向肿瘤实质部位迁移(iii 区)。8 h 后,NK-92 细胞已深入肿瘤内部的新生血管网络(iv 区),并与肿瘤实质细胞发生显著的相互作用,且可以观察到由于与肿瘤细胞的相互作用和细胞外矩阵粘附,NK-92 细胞在肿瘤血管中表现出缓慢的迁移行为(图4(d))。

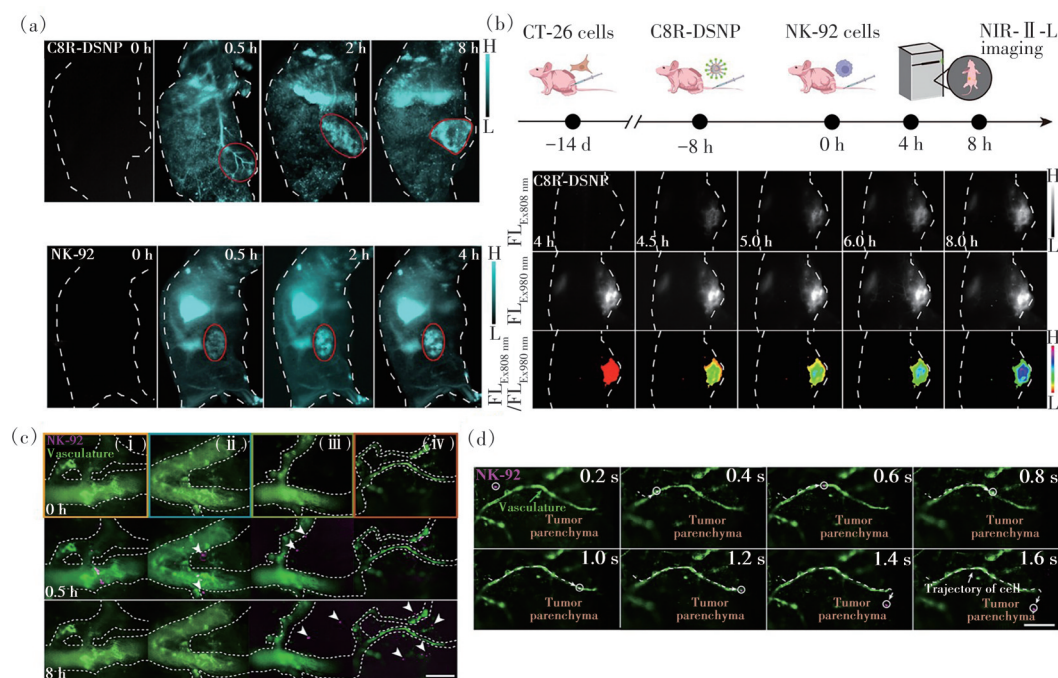


图4 检测肿瘤免疫疗法的 NIR-IIb 纳米传感器 C8R-DSNP^[54]。(a)注射 C8R-DSNPs 和 NK-92 细胞后,小鼠在代表性时间点的体内成像;(b)无创监测 NK-92 细胞疗法的时间轴成像以及小鼠在 4~8 h 在 980 nm 和 808 nm 激发下的相应 NIR-II 图像,H:高荧光强度,L:低荧光强度;(c)不同区域和时间点中 NK-92 细胞(红色)在肿瘤血管(绿色)中的相应多重 NIR-II 图像,白色箭头指向外渗的 NK-92 细胞;(d)单个 NK-92 细胞(红色)从肿瘤血管(绿色)到实质细胞的轨迹追踪(白色虚线),比例尺:50 μm

Fig.4 NIR-IIb nanosensor C8R-DSNP for monitoring tumor immunotherapy^[54]. (a) *In vivo* imaging of mice at representative time points after injection of C8R-DSNPs and NK-92 cells. (b) Noninvasive longitudinal imaging of NK-92 cell therapy, showing corresponding NIR-II images under 980 nm and 808 nm excitation at 4~8 h post-injection. H: high fluorescence intensity, L: low fluorescence intensity. (c) Multiplexed NIR-II images showing NK-92 cells (red) within tumor vasculature (green) at different regions and time points. White arrows indicate extravasated NK-92 cells. (e) Migration tracking (white dashed line) of individual NK-92 cells (red) from tumor vasculature (green) to parenchyma. Scale bar: 50 μm

除了诊断肿瘤,NIR-IIb 稀土发光纳米晶还可以实现其他疾病的诊断。目前,肝损伤的临床诊断主要依赖血液检测、肝组织活检和影像学检查,但这些方法存在时效滞后、单次评估、灵敏度不足和分辨率有限等问题^[55-56]。研究表明,活性氧(ROS)是肝缺血再灌注损伤(HIRI)发生的关键标志物。基于此,Song 课题组通过调控稀土发光纳米晶 $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Er}@\text{NaYF}_4:\text{Nd}$ (RENPs) 与钼多金属氧簇(Mo-POMs)间的吸收竞争效应,设计合成

了 NIR-IIb 窗口发射的可逆氧化还原纳米探针 REPOMs(图5(a))^[57]。ROS 氧化 Mo-POMs 改变其吸收,从而影响 RENPs 捕获的光子数量,使得荧光强度发生变化。同时, Nd^{3+} 和 Yb^{3+} 共掺杂产生比率信号,以此检测 ROS 的产生,实现了肝缺血-再灌注全程 ROS 动态变化的实时可视化监测。在体外实验中,负载 REPOMs 的细胞与 PMA(ROS 刺激物)共孵育,随着 ROS 的增加,NIR-IIb 荧光亮度和平均强度逐渐提高(A~D 组),证明了这一设计的可行

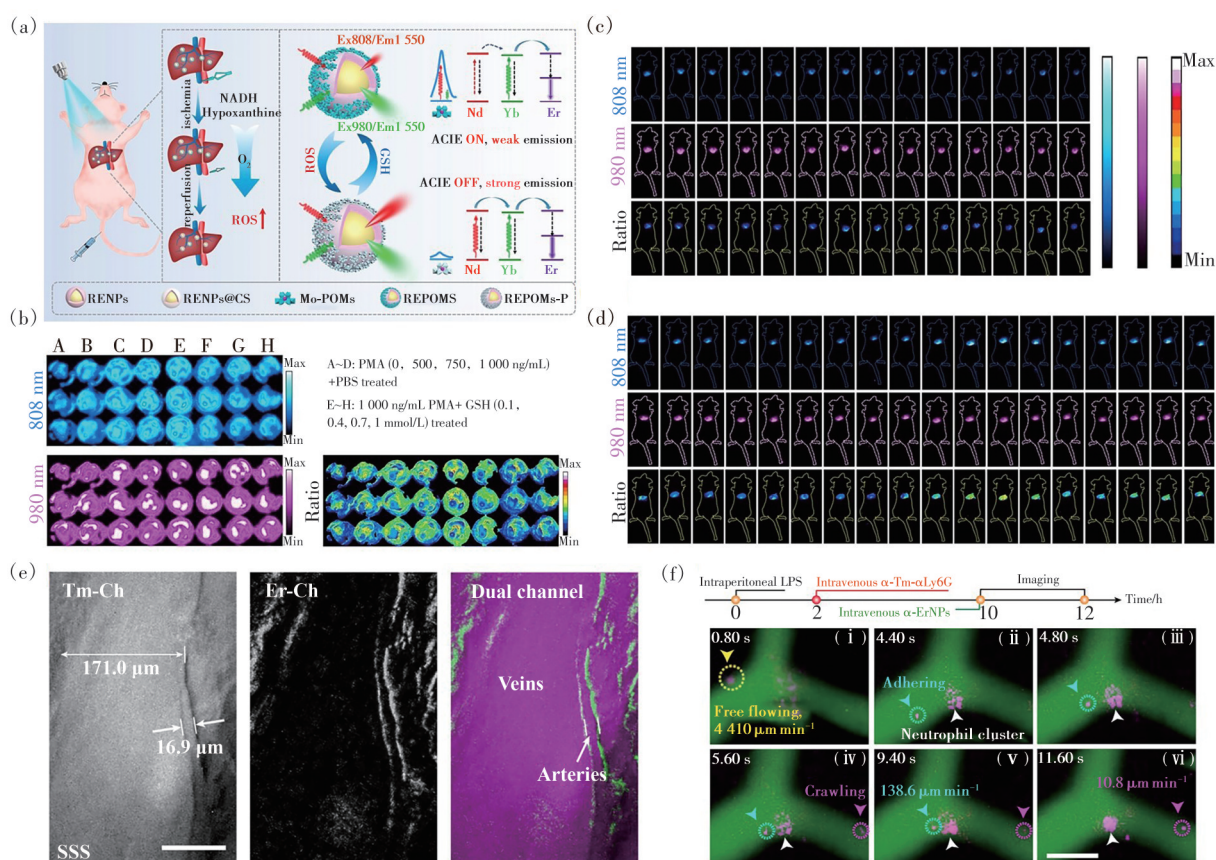


图5 NIR-IIb发射的稀土发光纳米晶实现跟踪肝脏缺血再灌注损伤、脑血管血流动力学的实时多路成像以及炎症期间中性粒细胞反应^[57]。(a)HIRI期间活性氧可逆成像的NIR-IIb荧光探针REPOMS响应机制示意图;(b)用不同浓度的PMA处理的细胞的NIR-IIb荧光图像和相应的比例图像;(c)假手术组和(d)HIRI组小鼠随时间变化的NIR-IIb荧光图像;(e) α -Tm NPs标记的大脑血管的静脉内图像和 α -Er@AF633标记的小动脉,比例尺:100 nm;(f)实时成像显示血管内中性粒细胞的不同行为,包括自由流动(橙色箭头)、粘附(青色箭头)和迁移(红色箭头),比例尺:50 μ m

Fig.5 NIR-IIb-emitting rare-earth nanocrystals enable real-time multiplexed imaging of hepatic ischemia-reperfusion injury, cerebrovascular hemodynamics, and neutrophil responses during inflammation^[57]. (a) Schematic illustration of the responsive mechanism of REPOMS, a NIR-IIb fluorescent probe for reversible imaging of reactive oxygen species (ROS) during HIRI. (b) NIR-IIb fluorescence images and corresponding ratio images of cells treated with varying concentrations of PMA. Time-lapse NIR-IIb fluorescence images of mice in the (c) sham-operated group and (d) HIRI group. (e) Intravital imaging of cerebral vasculature labeled with α -Tm NPs (veins) and α -Er@AF633 (arterioles). Scale bar: 100 nm. (f) Real-time visualization of distinct neutrophil behaviors within vasculature: free-flowing (orange arrows), adherent (cyan arrows), and migration (red arrows). Scale bar: 50 μ m

性(图5(b))。从图5(c)中可以看出,作为对照组的假手术组,荧光信号在各个时间点相对稳定,没有明显的强度变化。而HIRI组小鼠在缺血期,荧光信号与假手术组相似,保持相对稳定;但在血液再灌注后,荧光信号明显增强(图5(d))。这表明再灌注过程导致了肝脏内ROS大量产生,打破了肝脏内的氧化还原平衡,为HIRI的发生提供了直接的证据,这为实时监测ROS水平可对HIRI早期诊断和治疗干预提供了新思路。此外,Yang课题组建立了脑部缺血-再灌注损伤模型以及皮下炎症模型,通过设计NIR-IIb单激发双通道的 α -TmNPs

(NaYF₄: 80%Yb/8%Tm-@NaYbF₄@NaYF₄),以及将 α -ErNPs(α -NaYbF₄: Er10%@NaYbF₄@NaYF₄)与 Alexa Fluor 633 染料偶联得到的 α -Er@AF633,实现了缺血性脑卒中小鼠炎症皮下组织和脑血管中中性粒细胞粘附、爬行和外渗等细胞动力学的NIR-IIb多路成像(图5(e),(f))。

此外,NIR-IIb稀土发光纳米晶也常用于可视化血管成像。在图2(b)建立的光学机制与定量方法基础上,研究人员进一步拓展稀土发光纳米晶在血管系统中的应用边界,从动态血管造影延伸至深层组织功能成像,形成多层次的技术突破。

Li 等以 Nd^{3+} 替代 Yb^{3+} 作为敏化剂, 结合 Ce^{3+} 掺杂抑制上转换发光, 合成了 $\text{NaYF}_4: \text{Gd}/\text{Yb}/\text{Er}/\text{Nd}/\text{Ce}@\text{NaYF}_4: \text{Nd}^{[58]}$ 。在肺癌和结直肠癌模型中, 通过 808 nm 激发的 1 525 nm 发光清晰显示直径 42 μm 的微小血管, 实时引导肿瘤切除手术, 利用肿瘤血管与正常组织的对比度差异精准界定切除边界 (图 6(a))。Lin 等也构建了 $\text{NaYF}_4: \text{Yb}/\text{Er}/\text{Ce}/\text{Nd}@\text{NaYF}_4: \text{Nd}$ 洋葱状稀土发光纳米晶^[59], 通过在外壳引入 Nd^{3+} 作为 808 nm 激发的敏化剂, 结合 IR783 染料敏化提升 NIR-IIb 发光效率。研究制备了 2% Ce^{3+} 掺杂的 PAA 修饰核壳纳米颗粒, 以 IR-26 染料 (QY=0.5%) 为参考, 测得该纳米颗粒在水中的下转换发射 QY 为 2.9%, 为评估其在肿瘤成像和血管可视化中的发光效率提供了关键数据。在正常小鼠和肿瘤模型中实现了动态血管成像和肿瘤靶向成像, 穿透深度达 6 mm, 还可以实现 3D 重建血管结构, 可用于手术导航 (图 6(b))。Xu 课题组首次利用 Tm^{3+} 在 NIR-IIb 窗口 (1 680 nm) 的下转移发光, 结合 LiYbF_4 四方体相基质的高声子能量 (460 cm^{-1}) 和低晶格对称性, 开发了 $\text{LiYbF}_4: 3\%\text{Tm}@\text{LiYbF}_4@\text{LiYF}_4$ 四方相的纳米颗粒, 使得

纳米探针在活体的穿透深度提升至 6 mm, 且在 1 680 nm 处的 QY 在环己烷相中为 18.2%, 约为传统 $\beta\text{-Tm-NPs}$ 在 1 475 nm 处 QY (0.6%) 的 28.67 倍 (图 7(a))^[60]。注射 $\text{NaYF}_4: 20\%\text{Yb}, 1\%\text{Tm}@\text{NaYF}_4@\text{liposomes}$ ($\text{Tm-NPs}@\text{脂质体}$) 5 min 后即可清晰观察到小鼠腹部血管。在自制的显微镜下, 可清晰显示小鼠颅骨下 2 mm 的大脑上矢状窦, 当使用 10 倍显微镜放大目标时, 可以清晰观察到从上矢状窦分支的皮质血管以及从大血管分支的许多小毛细血管。对于后肢缺血模型小鼠注射探针 1 min 后, 正常右下肢血管显影, 而左下肢血栓部位无信号。1 h 后, 正常血管信号衰减, 血栓末端因探针滞留仍显影, 清晰界定血栓边界, 实现了血栓部位的精准定位。根据 NIR-IIb 信号强度显示, 术后 7 天时侧支血管的荧光强度较术后 1 天提升约 2 倍, 实现了血管新生/动脉生成的动态追踪。Wang 课题组通过钠掺杂稀土氧氟化物纳米晶 (REOF NCs) 的创新设计, 也实现了 NIR-IIb 窗口的高效血管可视化 (图 7(b))^[61]。具体而言, 通过引入 Na^+ 调控晶格结构, 显著减少氧空位缺陷并提升结晶度, 使 Er^{3+} 掺杂体系的下转移发光强度提升 17.7 倍, 结

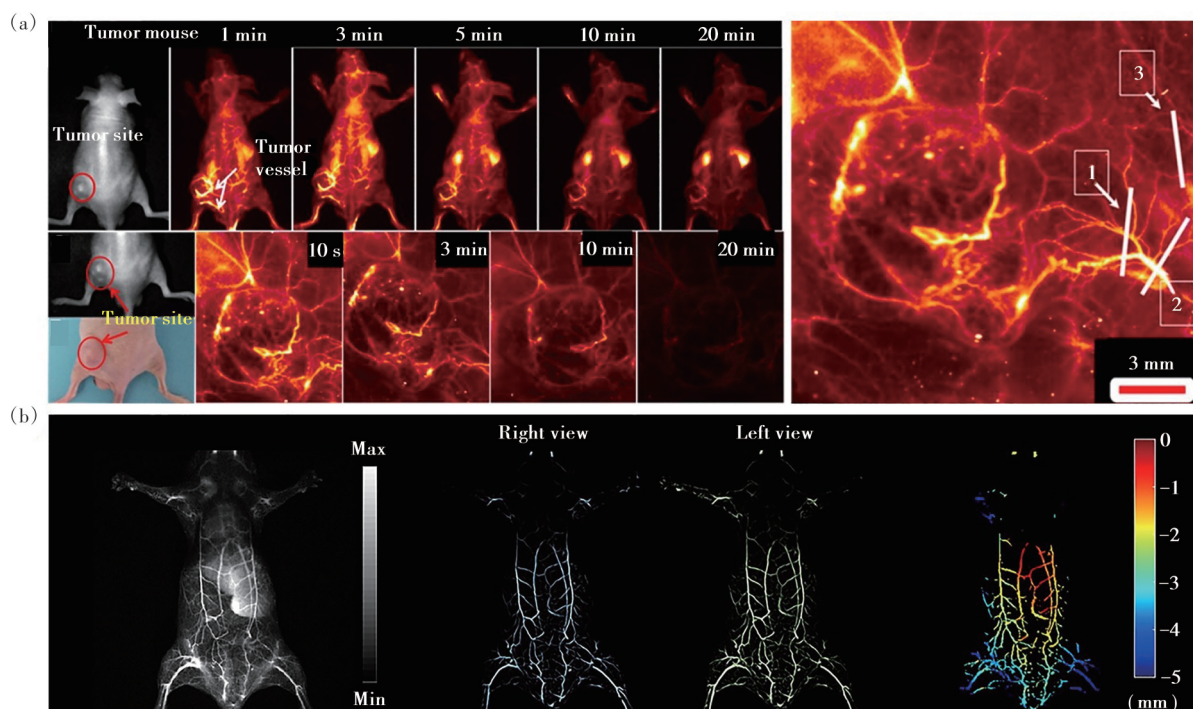


图 6 NIR-IIb 发射的稀土发光纳米晶用于可视化血管成像。(a) $\text{NaYF}_4: \text{Gd}/\text{Yb}/\text{Er}/\text{Nd}/\text{Ce}@\text{NaYF}_4: \text{Nd}$ 进行的体内 NIR-IIb 光学引导血管成像^[59]; (b) $\text{NaYF}_4: \text{Yb}/\text{Er}/\text{Ce}/\text{Nd}@\text{NaYF}_4: \text{Nd}$ 洋葱状稀土发光纳米晶在体内血管成像以及对血管系统 3D 重建^[60]

Fig.6 Application of NIR-IIb-emitting rare-earth nanocrystals for vascular imaging visualization. (a) *In vivo* NIR-IIb optically-guided vascular imaging using $\text{NaYF}_4: \text{Gd}/\text{Yb}/\text{Er}/\text{Nd}/\text{Ce}@\text{NaYF}_4: \text{Nd}$ nanocrystals^[59]. (b) Vascular imaging and 3D reconstruction of the vascular system using onion-like $\text{NaYF}_4: \text{Yb}/\text{Er}/\text{Ce}/\text{Nd}@\text{NaYF}_4: \text{Nd}$ rare-earth nanocrystals *in vivo*^[60]

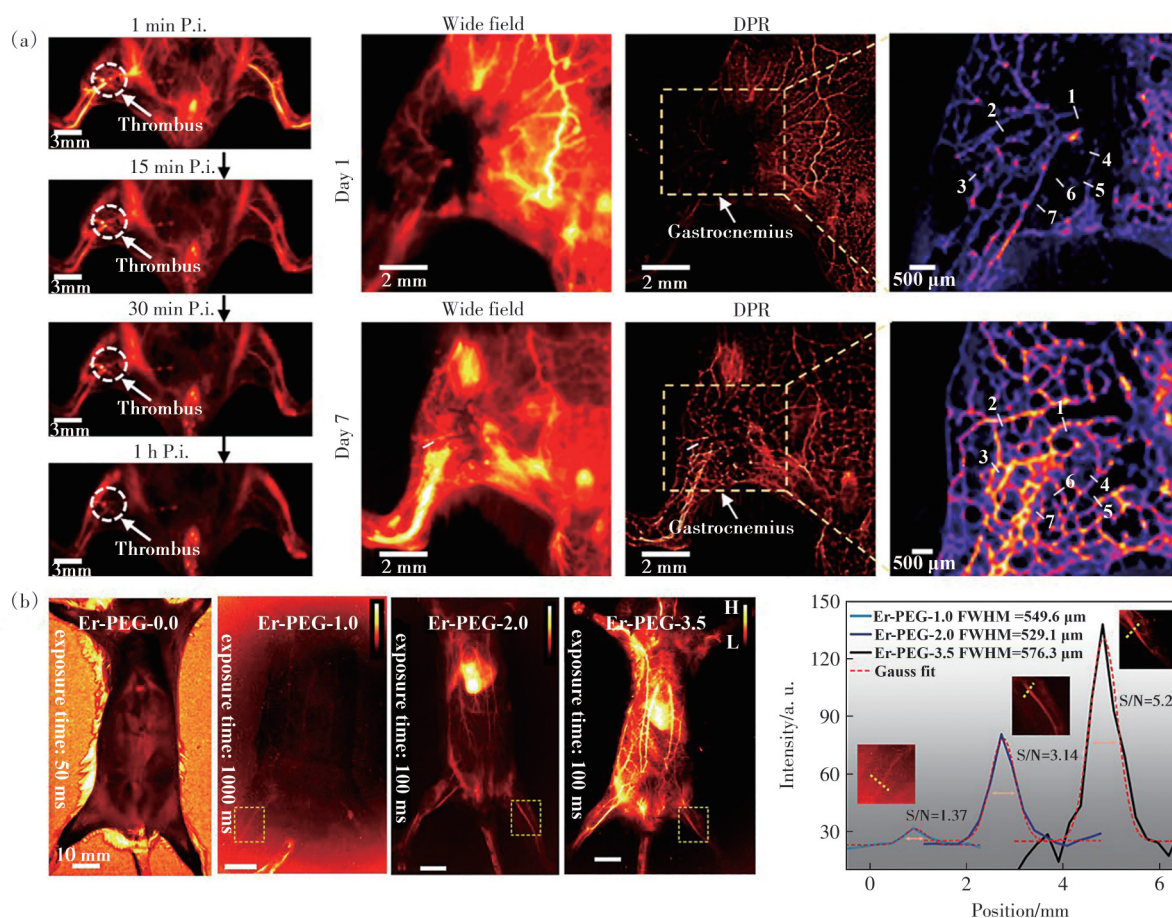


图 7 稀土发光纳米晶在 NIR-IIb 的可视化血管成像。(a) 静脉注射 Tm-NPs@脂质体探针后的体内成像^[61];(b) REOF NCs 在 NIR-IIb 窗口的血管可视化成像^[62]

Fig.7 Visualization of vascular imaging using rare-earth nanocrystals in the NIR-IIb window. (a) *In vivo* imaging after intravenous injection of Tm-NPs@liposome probes^[61]. (b) Vascular visualization imaging of REOF NCs in the NIR-IIb window^[62]

合 DSPE-PEG₂₀₀₀ 表面修饰, 获得了高稳定性和生物相容性的纳米探针。未掺杂 Na⁺ 的样品 (Er-PEG-0.0) 几乎检测不到 NIR-II 信号, 仅能获得明场图像。而 Na⁺ 掺杂量为 3.5 mmol 的样品 (Er-PEG-3.5) 在尾静脉注射后, 实现了高对比度的血管可视化, 信号噪声比高达 5.28, 且血管横截面的半峰宽明显变窄, 表明成像分辨率显著提高, 验证了其在监测血管中的应用潜力。

随着研究者对荧光探针的不断优化, 生物成像可能向更长波长红移。当前在 1 500~1 900 nm 活体成像领域已取得显著进展, 而 Chen 等通过理论模拟, 将传统 NIR-II b 窗口拓展至 1 852~2 842 nm 的近红外长波长 (NIR-II-L) 窗口, 设计了一系列含有 Tm³⁺、Ho³⁺ 和 Er³⁺ 的稀土发光纳米晶 β -ErNPs、 α -TmNPs、 β -ErNPs, 产生了 1 852~2 842 nm 的 NIR-II-L 发光, 实现了高分辨率的体内动态和静态多通道成像^[62]。这为未来进一步开发多适配该窗口的镧系纳米晶, 优化其发光强度和稳定性

以增加成像通道数量, 提升成像的精准度和分辨率提供了可能。同时, 结合正交激发技术, 充分利用不同激发波长下纳米晶体的发光特性, 开发更多通道的成像组合, 实现更复杂生物系统的多目标同步成像也是未来的研究方向。在实际应用方面, 有望深入研究其在 TME、神经系统等复杂生理和病理过程中的成像应用, 为疾病的早期诊断、治疗监测和药物研发提供更有力的技术支持。

当前, NIR-II b 稀土发光纳米晶成像技术虽然实现了血管网络三维可视化、肿瘤多参数同步检测等重要突破, 但在实际应用中仍面临多重限制。其中最为突出的是材料光学性能与组织穿透深度之间的优化矛盾, 这一问题直接影响了深层病灶的成像质量。同时, 多通道检测时的光谱干扰现象显著降低了图像解析度, 而靶向递送系统对肿瘤异质微环境的适应性不足也制约了成像特异性。此外, 关于纳米材料长期生物安全性的系统性研究仍显匮乏。

3 NIR-IIb 激发/发射的稀土发光纳米晶在诊疗一体化中的应用

稀土发光纳米晶在成像领域得到广泛研究的同时,也在肿瘤治疗领域展现出巨大潜力。在生物成像中,借助 NIR-IIb 窗口发光实现清晰的体内成像,为肿瘤的精准定位和病情监测提供关键依据。而当转向肿瘤治疗,它能实现多种治疗机制,成为消灭肿瘤的有力工具。一方面,在 PDT 中,可以借助激发光敏剂(PS)产生 ROS,从内部破坏肿瘤细胞的结构与功能;另一方面,还能够通过调控免疫细胞功能发挥作用,激活免疫应答或者作为佐剂增强抗原递呈,在肿瘤免疫治疗与免疫调节领域展现出巨大潜力,有望成为连接纳米材料和免疫医学的关键桥梁。总之,在协同疗法中,稀土发光纳米晶作为肿瘤诊疗剂中不可或缺的一部分,有效增强了抗肿瘤治疗效果。

3.1 光动力治疗与 NIR-IIb 荧光成像一体化

PDT 作为一种非侵入性的局部治疗方法,因其独特的治疗机制和微创特性,近年来已成为肿瘤精准治疗领域的研究热点,它通过 PS、光源和氧分子三要素的协同作用,在恶性肿瘤治疗中展现出显著优势^[63-64]。PDT 具备选择性杀伤肿瘤细胞的特点,在避免损伤正常组织功能的同时,可实现高效的治疗效果,因而受到临床医学和生物材料学界的广泛关注。随着纳米技术和光学成像技术的发展,PDT 在治疗深度、靶向性和治疗效果等方面不断取得突破,为肿瘤治疗提供了新的思路和方法^[65]。PDT 的作用机制主要涉及两种不同的光化学反应路径,其本质区别在于激发态 PS 的能量转移方式。当 PS 吸收特定波长的光能后,其基态电子被激发至单重态(¹PS)。短寿命的 ¹PS 有两种失去能量的方式,一种是发射荧光,用于典型的成像或光探测,另一种则是通过系间窜越过程形成寿命较长的三重态(³PS)。随后,处于激发态的 ³PS 分子可通过两种不同的反应来产生 ROS。I 型反应是电子转移机制,在低氧条件下,³PS 直接与生物分子发生电子传递,产生超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、过氧化氢(H_2O_2)和羟基自由基($\cdot OH$)等 ROS^[66-67]。II 型反应是能量转移机制,³PS 将能量传递给周围的三线态氧分子,反应生成的 ROS 具有极高的化学反应活性,能够与肿瘤细胞内的各种生物大分子(如蛋白质、核酸、脂质等)发生氧化反应,破坏

细胞的正常结构和功能。这一极具破坏性的物质通过氧化作用破坏细胞膜上的不饱和脂肪酸,造成细胞膜流动性降低和完整性丧失。同时,其与细胞内蛋白质发生相互作用导致蛋白质的构象与功能异常,干扰细胞的代谢活动和信号传递过程。此外,该物质还可直接损伤细胞核内的 DNA,进而激活与细胞凋亡或坏死相关的信号通路^[68]。PDT 就是通过产生大量的 ROS 从而有效地诱导肿瘤细胞死亡,实现 PDT 治疗肿瘤的目的。

传统 PS(如卟啉、酞菁或玫瑰红等)的激发波长一般处于紫外或可见光区域。然而,该区域的光在生物组织中传播时,会受到组织的强烈散射和吸收作用,导致其穿透深度有限,难以到达深层肿瘤组织,这在很大程度上限制了 PDT 治疗的效果。而 UCNP 能够将具有较强深组织穿透能力的近红外光转换为适合 PS 激发的短波长光(如 540 nm 或 660 nm),从而解决穿透深度的难题^[69]。如图 8(a),Bi 课题组通过引入 Er^{3+} 作为敏化剂、 Mn^{2+} 作为能量调控剂,设计出在 1 532 nm 光激发的 $NaLuF_4:40\%Mn,20\%Er@NaLuF_4@SiO_2$ ^[70]。通过调节 Mn^{2+} 在 $NaLnF_4:Er/Mn$ 中的含量,实现了对 UCNP 晶体相、尺寸和发光颜色的调控,使红/绿(R/G)比约从 20 显著提高到 300,实现了 NIR-IIb 响应的单带红色上转换发光。同时,通过包覆惰性壳层,进一步增强了单带红色发光强度。随后,在包覆 SiO_2 后,负载 PS 酞菁($ZnPc$)。在 1 532 nm 激光照射下,UCNP 将能量高效传递给 $ZnPc$,使其从基态激发到激发单重态,再经系间窜越回到激发三重态,产生大量 ROS(图 8(b))。由图 8(c)可以看出,1 532 nm 激光照射 UCS 组的小鼠抑瘤效果明显,实现了对肿瘤细胞的 PDT。且通过苏木精-伊红(H&E)染色分析证明了 UCS- $ZnPc$ 没有明显的炎症性病变和器官损害。将 UCS 溶液($30\mu L, 2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)皮下注入 BALB/C 小鼠的头部、背部、腿部、腹部和肿瘤区域。如图 8(d),当没有 UCS 注射或 1 532 nm 激光照射时,未观察到红色上转换发光信号。相反,当暴露于 1 532 nm 激光照射时,在皮下注射区域观察到可见的红色荧光信号。更重要的是,在 1 532 nm 激光照射下口服该成像探针时,腹部仍然观察到纯红色发射,表明设计的 NIR-II 光响应单带红色发射探针的深层组织生物成像能力。尽管 UCNP 在 PDT 领域展现出显著优势,但肿瘤诊疗往往需要兼顾治疗与实时监测

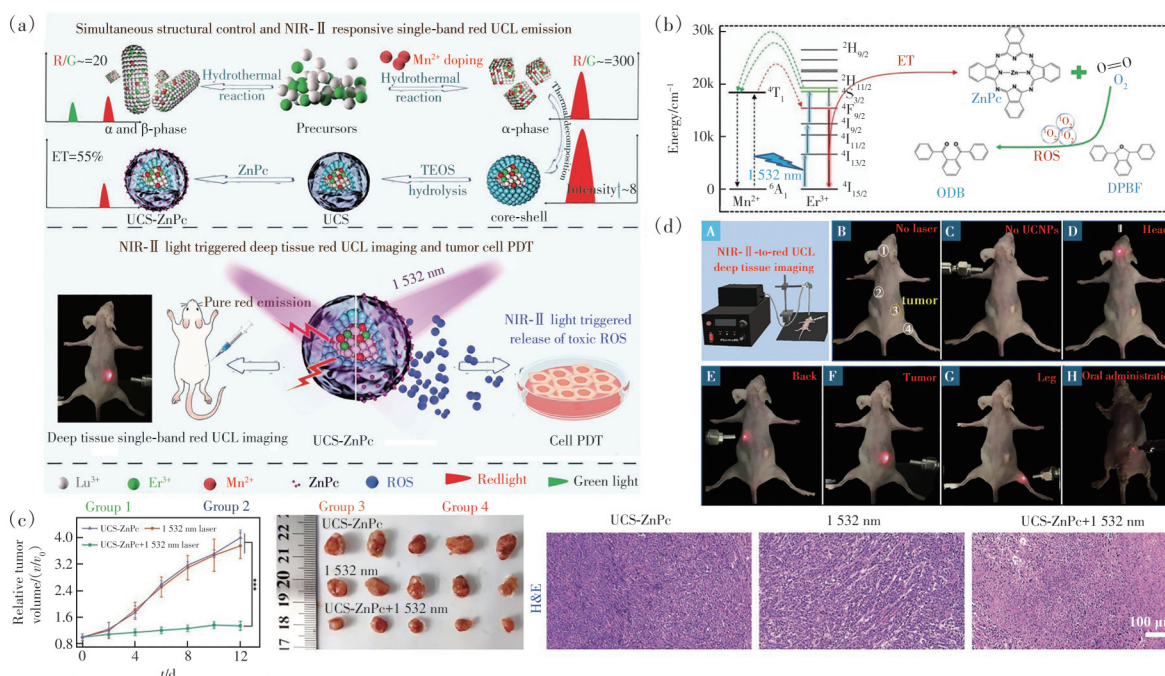


图8 在 1 532 nm 处实现光响应的 NaLuF₄:40%Mn20%Er@NaLuF₄@SiO₂ (UCS)用于 PDT 和成像一体化^[70]。(a)UCS 的设计合成策略以及用于 PDT 和成像示意图;(b)PS 产生 ROS 机理以及体外验证数据;(c)UCS 用于体内 PDT 治疗效果;(d)NIR-II 至红色上转换发光深层组织成像示意图及图片

Fig.8 NaLuF₄:40%Mn20%Er@NaLuF₄@SiO₂ (UCS) with 1 532 nm optical response for integrated photodynamic therapy and imaging^[70]. (a)Schematic illustration of UCS design strategy and its application in PDT/imaging. (b)Mechanism of photo-sensitizer-mediated ROS generation and corresponding *in vitro* validation data. (c)*In vivo* PDT therapeutic efficacy using UCS. (d)Schematic and images of NIR-II to red upconversion luminescence deep-tissue imaging

的双重需求。近年来,研究人员基于稀土发光纳米晶的结构特性,设计了一系列稀土上转换发光纳米诊疗剂产生 ROS 用于 PDT 治疗、而下转移发光因其穿透性强等特性适用于成像的策略(除了利用上转换发光用于 PDT 治疗,下转移发光因其穿透性强等特性适用于成像,因此二者的协同作用为肿瘤的精准诊疗提供了新路径)。Zhao 等设计了由上转换核 NaGdF₄:Yb, Tm、下转移发光的 NaGdF₄:Yb, Er, Ce@NaYbF₄:Nd 以及惰性层 NaGdF₄ 组成的基于镧系元素的转换开关纳米粒子(CS-NPs, NaGdF₄:Yb, Tm@NaGdF₄@NaGdF₄:Yb, Er, Ce@NaYbF₄:Nd@NaGdF₄)。在 808 nm 激发下可以实现 1 550 nm NIR-II b 的下转移发射,而在 980 nm 激发下可以实现 345/450 nm 上转换发射(图 9(a))^[71]。此外,CSNP 用氰基花菁-谷胱甘肽(Cy-GSH)和 PS 竹红菌甲素进行修饰。Cy-GSH 是一种对谷胱甘肽响应的非发光染料,在血液循环过程中,由于其与 CSNP 的相互作用,会抑制 CSNP 在 1 550 nm 处的荧光发射。而在肿瘤细胞中,由于谷胱甘肽的表达水平较高,会导致 Cy-GSH 发生结构变化,从而不再抑制 CSNP 的 NIR-IIb 发射,因此可以减少

纳米粒子在非肿瘤部位的发光信号干扰,提高成像的特异性和准确性。因此,808 nm 照射下的可活化 NIR-IIb 成像产生高 T/N 比,可以清楚地指示切换为 980 nm 照射的时机和肿瘤的位置以进行 PDT(图 9(b))。图 9(c)表明,体内实验均显示出显著的细胞增殖和肿瘤生长抑制作用。这表明,通过切换双近红外光激发来正交调节下转移/上转换发射的 CSNP 在 NIR-IIb 成像中将具有广阔的潜力。此外,Lv 课题组结合光敏分子二氢卟吩 e6 (Ce6)和靶向分子 NH₂-PEG₁₀₀₀-cRGDFK, Chlorine6-NH₂搭建了基于镧系纳米颗粒的纳米复合材料(NaErF₄@NaYF₄:Yb@NaYF₄:Nd-PEG1000-cRGDFK, 简称为 LCR),可通过双通道激发实现 NIR-II 的 PDT 和荧光成像(图 9(d))^[72]。在 1 530 nm 激发下,LCR 内部 Er³⁺自敏化产生上转换发光(662 nm),利用 NIR-II 光的深穿透性激活 Ce6 实现体内 PDT。而在 808 nm 激发下,外层 Nd³⁺吸收能量转移并发出 NIR-II 光(1 064 nm 和 1 525 nm),同时借助低背景噪声和靶向效应,复合材料可识别微小肿瘤(≈3 mm)并监测药物分布(图 9(e))。

由于复发和转移的固有风险,单纯的 PDT 往

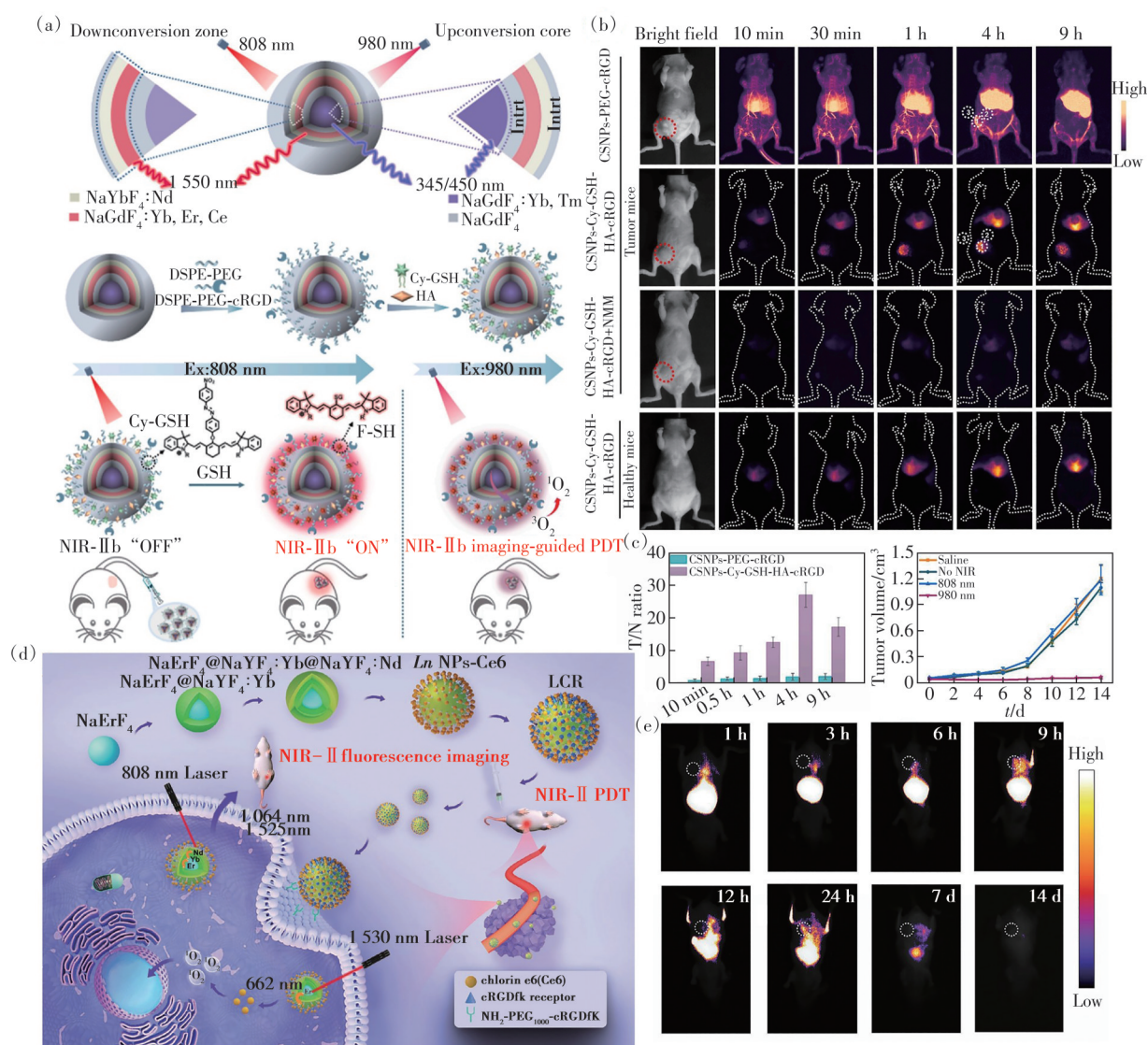


图9 双通道激发的NIR-IIb稀土发光纳米晶用于PDT和成像协同治疗。(a)CSNP的设计以及上/下转移的正交激发策略^[71];CSNP(b)可激活的NIR-IIb成像以及(c)在体内引导PDT治疗;(d)LCR制备示意图,用于实现NIR-II荧光成像和PDT协同应用^[72];(e)LCR的抑瘤效果及荧光成像结果

Fig.9 Dual-channel excited NIR-IIb rare-earth nanocrystals for synergistic PDT/imaging therapy. (a) Design of CSNPs and orthogonal excitation strategy for upconversion/downconversion^[71]. (b) Activatable NIR-IIb imaging and (c) *in vivo* guided-PDT using CSNPs. (d) Schematic of LCR preparation for NIR-II fluorescence imaging/PDT integration^[72]. (e) Tumor suppression efficacy and fluorescence imaging results of LCR

往无法达到令人满意的治疗效果。因此,PDT常与化疗药物(如阿霉素DOX)结合来直接杀伤癌细胞、诱导免疫原性细胞死亡,弥补这些缺陷。Chen课题组设计了一个多功能治疗纳米复合材料(Ln-NP-Ce6@CaP/Mn-DOX),用于TME增强MRI和实时NIR-IIb双模成像引导协同治疗(PDT/化学/免疫治疗)^[73]。该研究采用了逐步成像策略。首先,利用顺磁Gd³⁺和Mn²⁺进行T1-MRI初步定位肿瘤,一旦Mn²⁺从TME/细胞中的磷酸钙(CaP)层释放出来,将增加质子与Mn²⁺之间的相互作用,从而影响水质子

弛豫,增强T1-MRI的性能(图10(a))。随后,将肿瘤暴露于800 nm激光下,在NIR-IIb区域进行实时成像,以便进行深部组织的生物成像(图10(c)、(d))。然后,在NIR-IIb成像的引导下,以980 nm的辐射激发进行光开关PDT。当CaP层在弱酸性TME/酸性细胞器中分解,诱导DOX释放,与PDT协同作用,提高治疗效果,实现肿瘤靶向化疗(图10(e))。除此之外,在最近的一项研究中,Tu研究团队采用NaErF₄:0.5%Tm@NaYF₄作为核心结构,通过两亲性聚合物DSPE-PEG-FA实现了Ce6和化

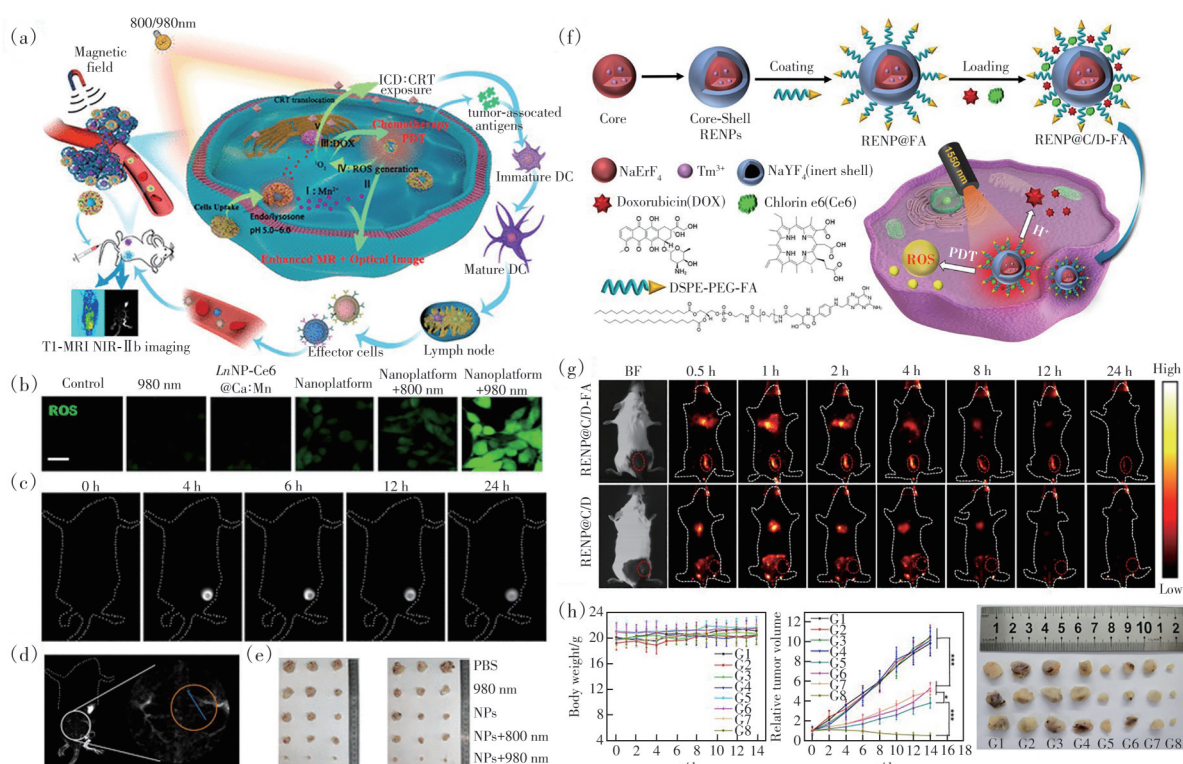


图 10 NIR-IIb 稀土发光纳米晶的 PDT 与化疗结合实现肿瘤治疗和生物成像。 $\text{LnNP-Ce6@CaP/Mn-DOX}$ 的 (a) 功能机制示意图; (b) 体外验证产生 ROS 效果; (c) 在肿瘤部位的发光照片, 使用 1500 nm 长通滤光片; (d) 静脉注射该纳米复合材料后 800 nm 照射的血管、肝和肿瘤的近红外 IIb 成像; (e) 经过纳米复合材料治疗的原发性肿瘤和远端肿瘤的照片^[73]。(f) NIR-IIb 触发的 PDT 以及化学疗法复合材料 RENP@C/D-FA 的合成和机制示意图^[74]。(g) 尾静脉分别注射 $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 RENP@C/D-FA 以及 RENP@C/D , 在不同时间点的 4T1 肿瘤小鼠的体内 NIR-IIb 实时荧光成像 (808 nm 激光激发, 1300 nm 长通滤波器)。(h) 在抑瘤实验中, 小鼠的体重、瘤径的曲线以及照片, 分组: 未治疗组 (G1), 仅注射 RENP@FA (G2), 注射 RENP@FA 后用 NIR-IIb 照射 (G3), 仅注射 RENP@C-FA (G4), 注射 RENP@C-FA 后 NIR-IIb 照射 (G5), 仅注射 RENP@D-FA (G6), 注射 RENP@C/D-FA (G7), 注射 RENP@C/D-FA 后 NIR-IIb 照射 (G8)。其中, 静脉注射纳米材料 ($75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 注射后 4 h 用 1550 nm 激光照射

Fig.10 Combined PDT and chemotherapy using NIR-IIb rare-earth nanocrystals for tumor therapy and bioimaging. (a) Functional mechanism schematic of $\text{LnNP-Ce6@CaP/Mn-DOX}$ ^[73]. (b) In vitro validation of ROS generation efficacy. (c) Luminescence photographs of tumor sites using a 1500 nm long-pass filter. (d) NIR-IIb imaging of vasculature, liver, and tumors under 800 nm excitation after intravenous injection of the nanoplatfrom. (e) Photographs of primary and distal tumors following nanoplatfrom treatment. (f) Synthesis and mechanism schematic of the NIR-IIb-triggered PDT/chemotherapy platform RENP@C/D-FA ^[74]. (g) Real-time NIR-IIb fluorescence imaging (808 nm excitation, 1300 nm long-pass filter) of 4T1 tumor-bearing mice at different time points after tail vein injection of RENP@C/D-FA or RENP@C/D ($75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). (h) Tumor inhibition study: body weight, tumor volume curves, and photographs of mice in different treatment groups: G1: untreated, G2: RENP@FA injection only, G3: RENP@FA + NIR-IIb irradiation, G4: RENP@C-FA injection only, G5: RENP@C-FA + NIR-IIb irradiation, G6: RENP@D-FA injection only, G7: RENP@C/D-FA injection only, G8: RENP@C/D-FA + NIR-IIb irradiation. All nanomaterials were injected intravenously at $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, followed by 1550 nm laser irradiation at 4 h post-injection

疗药物 DOX 的双重负载, 构建了一种新型稀土掺杂纳米复合材料 (RENP@C/D-FA)^[74] (图 10(f))。实验结果表明, 该材料在 808 nm 激光照射下可产生 NIR-IIb 窗口荧光信号, 具备良好的光学成像性能 (图 10(g))。同时, 以 NaErF_4 为基质的稀土纳米颗粒在 1500~1700 nm 的 NIR II 激发下可产生可见

光发射, 有效激活 Ce6 产生 $^1\text{O}_2$ 实现 PDT。值得注意的是, 在肿瘤组织特有的酸性环境中, 该系统能特异性释放 DOX, 形成 PDT-化学协同治疗模式 (图 10(h))。另外, 借助叶酸受体的靶向识别功能, 该复合材料具有显著的肿瘤细胞杀伤效果, 通过双重治疗机制有效抑制了肿瘤组织的增殖。

虽然双模态诊疗平台已实现单波段精准激发等创新,但发光效率与治疗效能的协同提升仍是重大挑战。QY 等关键性能指标的标准化评价体系尚未建立,不同研究团队的数据可比性较差。更为棘手的是,复杂生理环境下的材料稳定性问题,特别是酸性微环境导致的靶向分子降解现象,严重影响了治疗的可靠性。

3.2 免疫治疗与 NIR-IIb 荧光成像一体化

肿瘤免疫治疗通过激活机体自身免疫系统对抗肿瘤,已成为继手术、放疗、化疗后的重要治疗策略^[75]。其中,肿瘤疫苗作为一种精准调控免疫应答的手段,通过递送肿瘤抗原并诱导特异性免疫反应,在肿瘤治疗与预防中展现出独特价值。传统肿瘤治疗手段(如手术、化疗)虽能直接清除肿瘤,但常伴随组织损伤、耐药及复发风险。近十年来,研究人员针对肿瘤疫苗的研发开展了大量探索性研究,其核心机制在于通过激活特异性 T 细胞免疫反应来靶向清除恶性肿瘤细胞^[76-77]。这类免疫治疗手段作为最早获得美国食品药品监督管理局临床认证的抗癌方法之一,在肿瘤免疫治疗领域具有重要地位^[78-79]。肿瘤疫苗是通过向机体输入肿瘤抗原(如卵清蛋白 OVA)和佐剂(如寡核苷酸 CpG B),利用抗原呈递细胞在淋巴结内激活 CD8⁺细胞毒性 T 淋巴细胞,实现对表达相应抗原的肿瘤细胞的特异性杀伤,疫苗的免疫激活效应依赖于抗原呈递效率与佐剂协同作用^[80-81]。目前,一些纳米颗粒已被用于联合递送 CpG B 和 OVA 以治疗肿瘤。但是,目前仍缺乏一种实时的成像监测系统来监测疫苗以及细胞毒性 T 细胞(CTLs)从而实时追踪免疫反应^[82-83]。为此,Ren 研究团队结合稀土发光纳米晶的发光特性,设计了一种由聚合物包裹的 NaErF₄/NaYF₄ 核壳下转移纳米粒子(pErNP)组成的肿瘤疫苗,该纳米粒子在 NIR-IIb 处发光,并带有表面结合的抗原 OVA 和静电络合的佐剂 CpG B(pErNP-OVA-CpG B)(图 11(a))^[84]。将 pErNP-OVA-CpG B 纳米疫苗经皮下注射到携带 OVA 表达的 E. G7 肿瘤的 C57BL/6 小鼠尾部,由活体宽场成像照片显示腹股沟淋巴结处的 pErNP 信号逐渐增强,在 6 h 达到了最高水平(图 11(b))。肿瘤体积在第一次给药大约第 5 天后开始明显缩小,当增加剂量后,肿瘤继续缩小并最终近乎消失(图 11(c))。此外,作者还探索了空间定位/成像和时间跟踪抗原特异性的

CTLs 以评估体内免疫应答。如图 11(d),作者设计了靶向 CD8⁺ T 细胞表面的 CD8 分子的 ErNP-aCD8 探针以及靶向 OVA 抗原特异性 CD8⁺ T 细胞的 QD-OVA-tetramer 探针。红色通道(CD8⁺ T 细胞)和绿色通道(OVA 特异性 T 细胞)均显示强荧光信号,且信号在肿瘤区域高度重叠(黄色),表明大量 OVA 抗原特异性 CD8⁺ T 细胞浸润至肿瘤。基于以上结论,验证了 pErNP-OVA-CpG B 疫苗诱导的免疫响应是否具有抗原特异性。由 NIR-IIb 结构光照明光片显微镜(LSM-SIM)对 TME 进行单细胞分辨率的三维成像显示,红色与绿色信号高度重合,pErNP-OVA-CpG B 疫苗诱导的 CD8⁺ T 细胞与 OVA 抗原特异性四聚体信号高度共定位,证实疫苗可高效激发抗原特异性 CD8⁺ T 细胞浸润肿瘤并精准识别靶抗原。

作为机体先天免疫防御体系的核心效应细胞,NK 细胞通过其独特的免疫监视功能,在清除病原体感染细胞、肿瘤细胞及应激异常细胞等靶细胞过程中发挥不可替代的作用^[85]。相较于 T 淋巴细胞等适应性免疫细胞,NK 细胞因其特异性识别机制、广谱杀伤活性以及较低的免疫原性等特征,已成为肿瘤免疫治疗领域的研究热点^[86]。虽然过继性 NK 细胞疗法在血液系统恶性肿瘤(包括白血病、淋巴瘤及多发性骨髓瘤)以及部分实体瘤的临床治疗中取得了一定进展,但当前仍缺乏有效的细胞活力监测手段来评估其体内植入效率、治疗效果及治疗安全性等关键指标。为此,Liao 团队报道了一种比率型近红外荧光成像纳米检测器 DCNP@786s,用于实时定量跟踪和可视化体内过继性 NK 细胞的活性^[87]。该纳米监测器由含有 Er、Yb、Y、Nb 的下转移发光纳米粒子(DCNP)组成,并在表面涂有对 ROS 敏感的近红外荧光染料 IR786s,能够实现对于 NK 细胞的标记。在 NK 细胞存活时,IR786s 会抑制 DCNP 的 1 550 nm 发射;当 NK 细胞死亡导致 ROS 升高时,IR786s 被降解,解除对 DCNP 的猝灭作用,从而使得 1 550 nm 荧光信号 F1550_{Em},808_{Ex} 增强。而在 980 nm 激发下,DCNP 的 1 550 nm 处荧光信号一直稳定不变。通过两种荧光的比率(F1550_{Em},980_{Ex}/F1550_{Em},808_{Ex})即可实时对过继 NK 细胞在体内的生存能力进行定量示踪和可视化(图 12(a))。首先研究人员进行了体外验证实验,在用不同浓度的 DOX 杀伤后,F1550_{Em},808_{Ex} 随着 DOX 浓度的增加而增加,

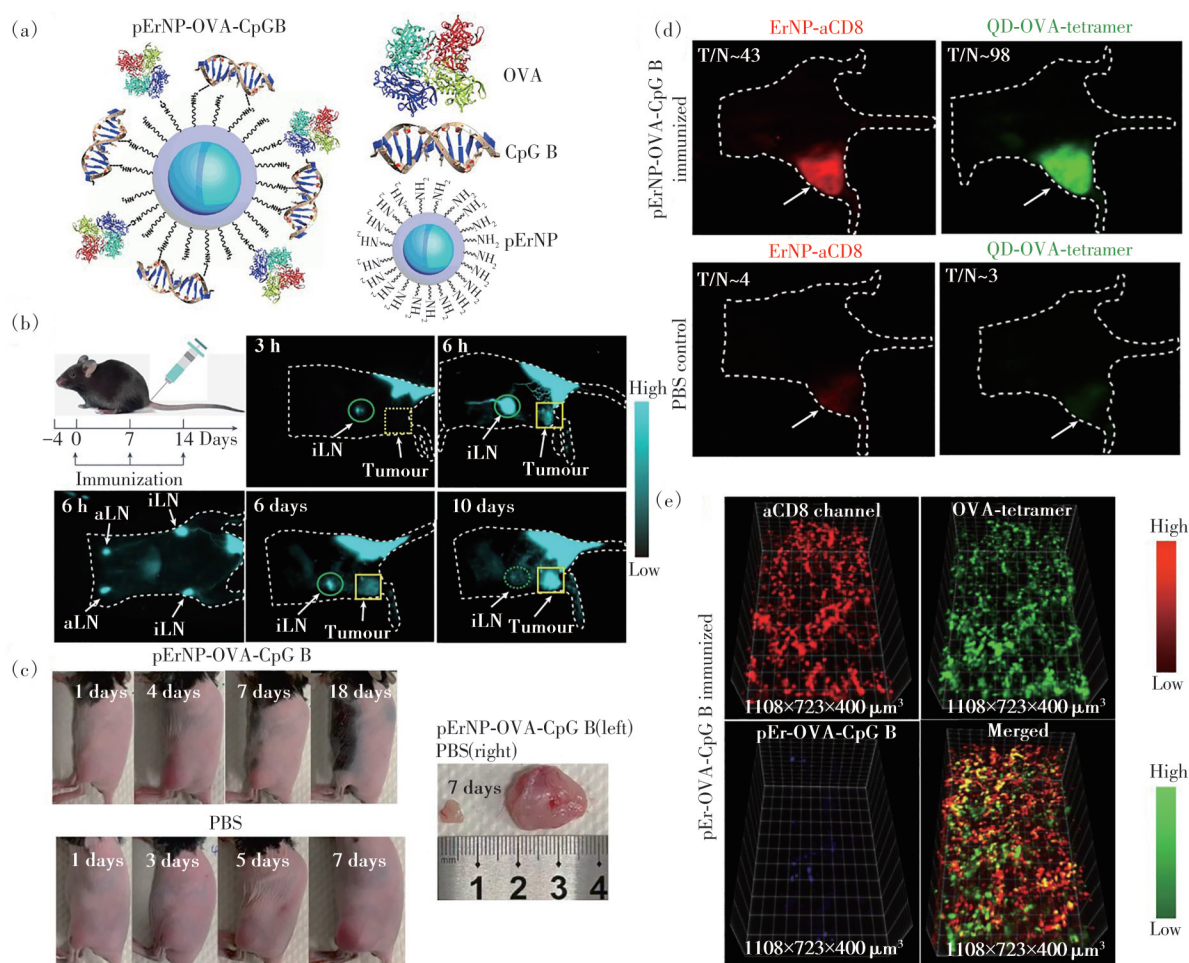


图 11 pErNP-OVA-CpG B 疫苗用于肿瘤免疫治疗与 NIR-IIb 成像^[84]。(a)疫苗组成策略;(b)在第 0 天、7 天和 14 天,在 C57BL/6 小鼠尾部皮下注射 pErNP-OVA-CpG B 纳米疫苗的 NIR-IIb 发光图像(975 nm, 50 mW·cm⁻²激发);(c)按照前文策略注射疫苗后的小鼠肿瘤治疗效果图;(d)疫苗注射后的荷瘤小鼠中代表性宽场 NIR-IIb 分子图像;(e)疫苗接种后第 5 天的进行的肿瘤单细胞三重三维容积 LSM-SIM 成像

Fig.11 pErNP-OVA-CpG B vaccine for tumor immunotherapy and NIR-IIb imaging^[84]. (a)Schematic illustration of vaccine composition strategy. (b)NIR-IIb luminescence images (975 nm excitation, 50 mW·cm⁻²) of C57BL/6 mice subcutaneously injected with pErNP-OVA-CpG B nanovaccine at the tail base on days 0, 7 and 14. (c)Tumor therapeutic efficacy curves following the aforementioned vaccination protocol. (d) Representative wide-field NIR-IIb molecular images of tumor-bearing mice post-vaccination. (e)Triple 3D volumetric LSM-SIM imaging of single tumor cells on day 5 after vaccination

而比值信号相应减小(图 12(b))。根据研究人员之前的研究,建立了原位 HCC 模型,以确定 DC-NP@786s 在过继性 NK 细胞免疫治疗中用于细胞跟踪的潜在应用。在植入后 21 天, F1550_{Em}, 808_{Ex} 增加,比值相应降低。移植后 3~5 天,无论是 F1550_{Em}, 808_{Ex}, 还是 F1550_{Em}, 980_{Ex}, NIR-II 荧光都没有变化。然而,在 NK 细胞移植 11 天后,比值信号略有增加。与最初输血(细胞移植 1 h 后)相比, F1550_{Em}, 980_{Ex} 显著降低,表明 HCC 模型在 11 天 NK 细胞植入率较低。基于这些细胞因子对体外扩张有益的特性,推测与 IL-2(白细胞介素-2)、IL-15(白细胞介素-5)和 IL-21(白细胞介素-21)共同治疗可

会增强 NK 细胞活力。由图 12(d)可知,与对照组相比, NK 细胞移植后 5 天,与 IL-2、IL-21、IL-2+IL-21 或三种细胞因子联合治疗可增加 NIR-II 荧光比(F1550_{Em}, 980_{Ex}/F1550_{Em}, 808_{Ex}),特别是与 IL-2 或 IL-2+L-15+IL-21 联合治疗可以维持这些比值信号。而在基于 NK 细胞的治疗 4 周后,由图 12(e)的化学发光可以看到,用 IL-2+IL-15+IL-21 治疗的组中 HCC 肿瘤几乎消失,这表明这些组合可以增强基于 NK 细胞的免疫治疗效果。这种设计方法为探究用于过继性 NK 细胞免疫疗法的增强和体内细胞活性的检测提供了一种新的方法。

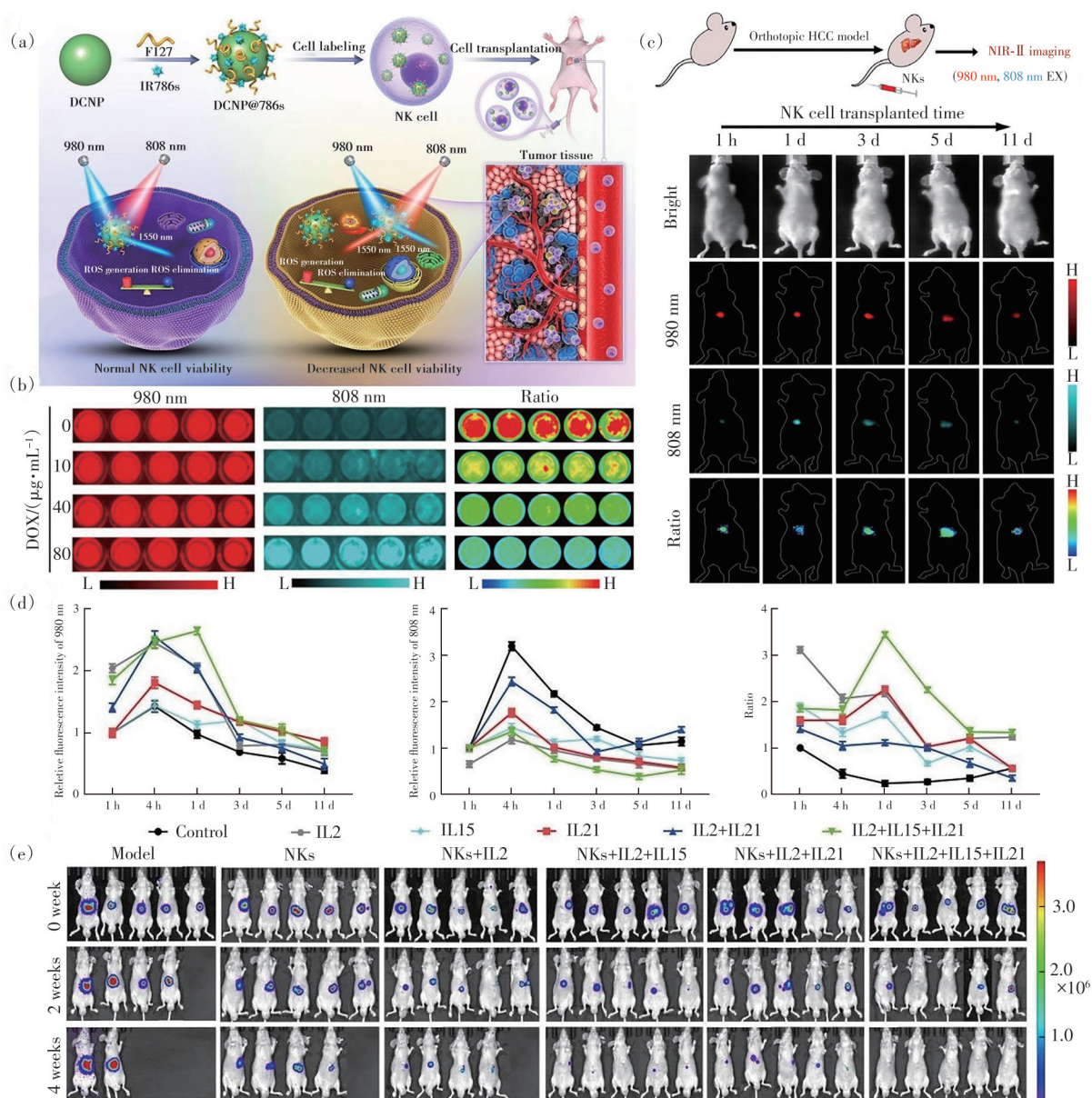


图 12 NIR-IIb 稀土发光纳米晶在过继性 NK 细胞疗法中的应用^[87]。(a)具有比例 NIR-II 荧光信号的 DCNP@786 示意图,用于跟踪体内 NK 细胞活力;(b)用不同浓度的 DOX 处理 24 h 后,DCNP@786s 标记的 NK 细胞的近红外荧光成像, F1550_{Em}, 808_{Ex} 随着 DOX 浓度的增加而增加,而比值信号相应减少;(c)原位 HCC 模型中 NK 细胞活性的近红外荧光成像示意图以及 NK 细胞移植后 1 h、1 天、3 天、5 天和 11 天的比率近红外荧光成像;(d)NK 细胞与 IL-2、IL-15 和 IL-21 共同治疗 1 h、1 天、3 天、5 天和 11 天比率近红外荧光成像;(e)移植后 0 周、2 周、4 周小鼠化学发光成像

Fig.12 Application of NIR- II b rare-earth nanocrystals in adoptive NK cell therapy^[87]. (a)Schematic of DCNP@786 with ratiometric NIR- II fluorescence signals for tracking NK cell viability *in vivo*. (b)NIR fluorescence imaging of DCNP@786s-labeled NK cells after 24 h DOX treatment at varying concentrations. F1550_{Em} (808_{Ex}) intensity increased with DOX concentration, while ratiometric signals decreased correspondingly. (c)Imaging strategy for monitoring NK cell activity in orthotopic HCC models, showing ratiometric NIR fluorescence images at 1 h, 1 d, 3 d, 5 d, and 11 d post-NK cell transplantation. (d) Ratiometric NIR fluorescence imaging of NK cells co-treated with IL-2, IL-15, and IL-21 at identical time points (1 h–11 d). (e)The chemoluminescence imaging of mice at 0 week, 2 weeks, and 4 weeks after transplantation

PD-L1 作为免疫检查点调控网络中的核心分子,在肿瘤免疫逃逸机制中占据关键地位^[88]。其通过与 T 细胞表面 PD-1 受体的特异性结合,系统性抑制 T 细胞的活化、增殖及效应功能,进而塑造

免疫抑制性 TME,成为诱导肿瘤“冷微环境”及免疫治疗抵抗的核心机制之一^[89]。开发靶向 PD-L1 的免疫干预策略以解除肿瘤对免疫系统的抑制,已成为近年肿瘤治疗领域的前沿研究方向。传统

免疫检查点阻断疗法通过单克隆抗体拮抗 PD-L1/PD-1 通路, 虽在部分“热肿瘤”中展现临床疗效, 但在“冷肿瘤”(如胶质母细胞瘤、胰腺癌)中响应率显著受限^[90]。如何突破 TME 的免疫抑制屏障, 提升 PD-L1 靶向治疗的精准性与协同效应, 成

为亟待解决的科学问题。NIR 驱动的 PDT 与免疫检查点阻断的联合策略为解决上述难题提供了新思路。Wang 课题组构建了掺 Er^{3+} 的 $\text{NaLnF}_4\text{@MOF}$ 异质结构, 联合 PDT/免疫疗法并将 NIR-IIb 成像集成到肿瘤治疗中^[91]。如图 13(a) 所示, Er^{3+} 掺杂

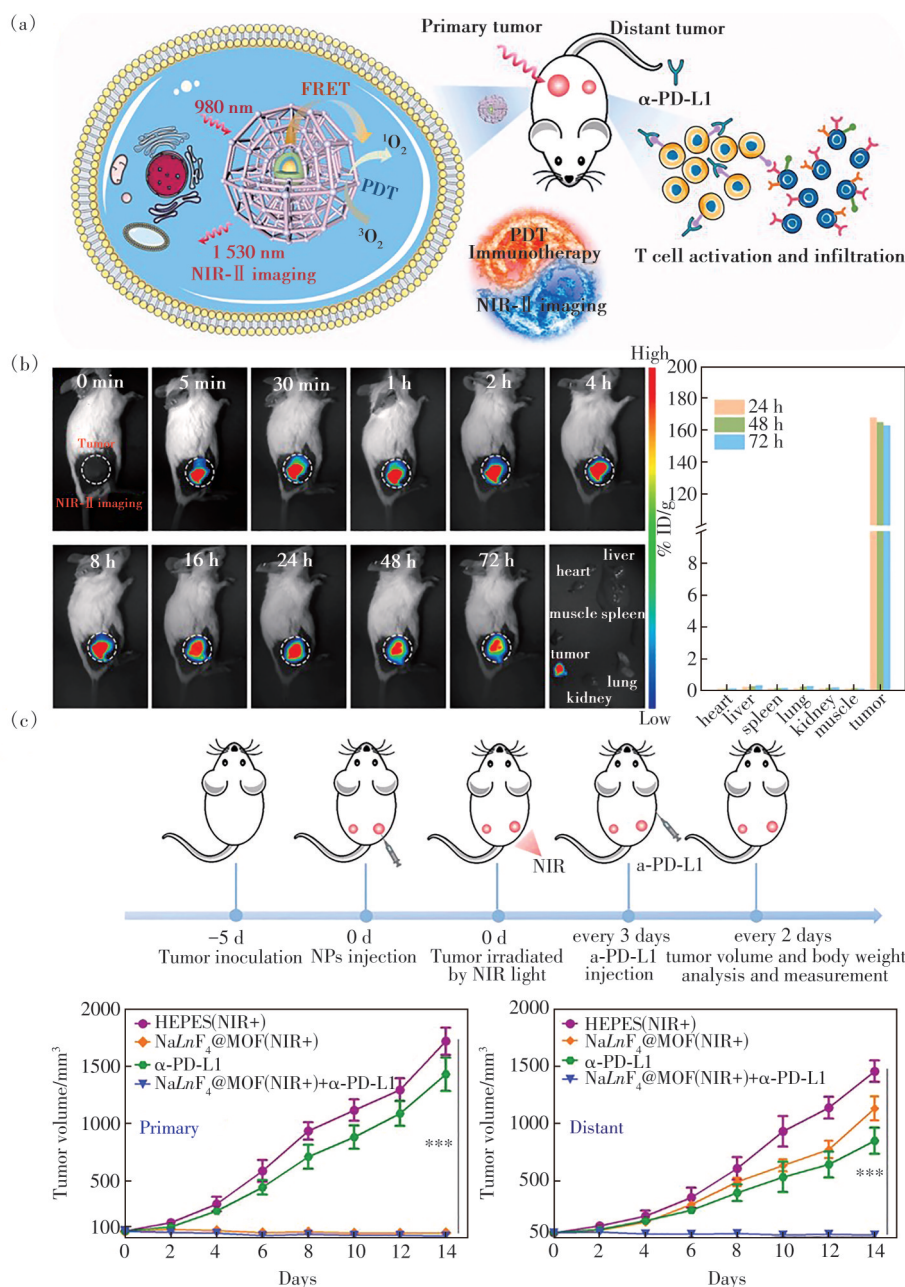


图 13 NIR-IIb 稀土发光纳米晶在 PDT/免疫检查点抑制剂联合治疗肿瘤的应用^[91]。(a) $\text{NaLnF}_4\text{@MOF}$ 异质结构的纳米颗粒示意图, 用于 NIR 驱动的 PDT 免疫疗法和对肿瘤的 NIR-II 成像; (b) 用 $\text{NaLnF}_4\text{@MOF}$ 纳米颗粒处理的 BALB/C 肿瘤小鼠的 NIR-II 图像以及注射后 24 h, 48 h 和 72 h, 主要器官和肿瘤中镧系离子 (Ln^{3+}) 的定量生物分布; (c) 双侧荷瘤小鼠治疗模型给药策略以及瘤径

Fig.13 Application of NIR-IIb rare-earth nanocrystals in combined PDT/immune checkpoint inhibitor tumor therapy^[91]. (a) Schematic of $\text{NaLnF}_4\text{@MOF}$ heterostructure nanoparticles for NIR-driven photodynamic immunotherapy and tumor NIR-II imaging. (b) NIR-II images of BALB/c tumor-bearing mice treated with $\text{NaLnF}_4\text{@MOF}$ nanoparticles, along with quantitative biodistribution of lanthanide ions (Ln^{3+}) in major organs and tumor at 24 h, 48 h, and 72 h post-injection. (c) Treatment protocol and tumor growth curves in bilateral tumor-bearing mouse models

NaLnF₄纳米粒子其典型上转换外壳与优化下转移核心结构缩短了与 MOF 的距离,在 980 nm 激光下通过共振能量转移过程激发 MOF 产生 ¹O₂ 杀伤肿瘤细胞,同时利用 1 530 nm 下转移发射实现低功率 (0.12 W·cm⁻²) NIR-II 成像引导 PDT。NaLnF₄@MOF 纳米颗粒治疗的 BALB/C 荷瘤小鼠的 NIR-II 图像显示,瘤内注射 NaLnF₄@MOF 后,NaLnF₄@MOF 在整个肿瘤中迅速而均匀地扩散(图 13(b))。联合 α-PD-L1 的 PDT-免疫协同疗法可根除原发肿瘤并抑制远端转移,肿瘤有效抑制率高达 95%(图 13(c))。

尽管基于 NIR-II b 荧光成像的免疫细胞示踪技术在活体监测、多通道成像等方面展现出独特优势,其实际应用仍面临若干关键挑战。首先,现有探针的灵敏度尚不足以精准捕捉免疫微环境中低丰度的细胞亚群或微弱的功能变化,特别是在复杂组织背景下,信号检测限仍需进一步优化。其次,由于免疫微环境中普遍存在氧化应激(如活性氧簇 ROS 的波动),探针的特异性易受干扰,进而影响数据的可靠性。此外,纳米探针在脾脏、淋巴结等免疫器官中的代谢动力学、生物分布及长期安全性尚未得到系统评估,其潜在的免疫原性及清除途径仍需更深入的临床前研究。这些技术瓶颈共同制约了该技术在临床转化中的应用前景,未来研究需在探针设计、信号抗干扰策略及生物相容性优化等方面取得突破,以推动其向实际医疗应用的过渡。

4 结论与展望

近年来,研究人员依据功能化设计理念与复合材料先进制备技术,对稀土发光纳米晶开展了系统性优化工作。通过这一技术路径,该领域取得突破性进展。一方面,在 NIR-II b 荧光成像方面展现卓越性能,可实现肿瘤病灶高分辨率可视化,为恶性肿瘤早期诊断提供可靠依据;另一方面,成功实现 PDT 治疗与免疫调节的多模态治疗协同整合,构建了具有诊疗一体化特征的新型纳米复合材料。这些研究突破为肿瘤精准治疗提供了创新性解决方案,有望显著提高临床治疗效果与靶向性,为攻克恶性肿瘤这一医学难题开辟极具前景的技术路线。本综述聚焦于 NIR-II b 稀土发光纳米晶,通过稀土离子能级调控与核壳结构工程,实现 NIR-II b 窗口高亮度发光(穿透深度 3~6 cm、分辨率 66 μm),突破传统 NIR-I 成像深度与分辨率限制。借助表面功能化修饰与多模态集成(光

动力/免疫治疗协同),构建成像与治疗一体化平台,解决了传统诊疗中诊断与治疗割裂的问题。同时,通过界面工程优化提升材料生物相容性与稳定性,并探索长波长成像拓展至 1 852~2 842 nm NIR-II-L 窗口,为深层组织诊疗提供新范式。但与此同时,如何提高 NIR-II b 激发/发射的稀土发光纳米晶的发光效率,降低其在生物体内的背景信号,仍是亟待解决的问题。此外,虽然 NIR-II b 稀土发光纳米晶能够实现深度组织穿透,平衡好其发光亮度与组织穿透深度仍是一个需要讨论的问题。当前,NIR-II b 探针的 QY 普遍低于 NIR-II a (1 000~1 400 nm),如何通过表面配体工程或缺陷钝化提升信噪比已成为当前 NIR-II b 探针研究领域亟待突破的关键问题。生物安全性方面,尽管已有研究表明 NIR-II b 稀土发光纳米晶具有良好的生物相容性,但长期潜在的毒性问题尚未完全明确,其在体内的代谢途径和降解机制也需要进一步深入研究,以确保临床应用的安全性。而在实际应用中,稀土发光纳米晶与生物体内复杂环境的相互作用机制尚不十分清楚,这可能影响其靶向性和治疗效果。

面向未来,稀土纳米晶的优化可从以下方向展开。开发新型掺杂组合与应力调控核壳结构(如 Yb³⁺/Nd³⁺共掺、晶格畸变工程等),通过能带工程将 NIR-II b 的 QY 从当前 10%~16% 提升至 30% 以上,突破发光效率瓶颈;设计 pH 响应型可降解壳层(如含酯键的二氧化硅-聚合物杂化层),降低纳米晶在肝脾等器官的蓄积率,同时引入钇/铈基无镧系体系以提升生物安全性;构建光/免疫双响应诊疗体系,利用核酸适配体靶向肿瘤相关巨噬细胞,结合单细胞测序动态追踪纳米晶与免疫细胞的相互作用,实现光动力治疗与免疫激活的时空协同;建立 NIR-II b 探针跨尺度评价模型,在 3D 肿瘤类器官中模拟纳米晶渗透效率,结合机器学习优化探针设计参数,缩短临床前转化周期。通过材料发光性能、生物相容性与智能化功能的系统性提升,稀土纳米晶有望在深层肿瘤精准诊疗中实现实质性突破。通过解决这些问题,有望进一步提升 NIR-II b 激发/发射的稀土发光纳米晶体在生物成像和肿瘤治疗中的应用价值,为人类健康事业做出更大贡献。

本文专家审稿意见及作者回复内容的下载地址:
<http://cjl.lightpublishing.cn/thesisDetails#10.37188/CJL.20250139>

参 考 文 献:

- [1] GRIMM J B, MUTHUSAMY A K, LIANG Y J, *et al.* A general method to fine-tune fluorophores for live-cell and *in vivo* imaging [J]. *Nat. Methods*, 2017, 14(10): 987-994.
- [2] HEINZMANN K, CARTER L M, LEWIS J S, *et al.* Multiplexed imaging for diagnosis and therapy [J]. *Nat. Biomed. Eng.*, 2017, 1(9): 697-713.
- [3] HONG G S, ANTARIS A L, DAI H J. Near-infrared fluorophores for biomedical imaging [J]. *Nat. Biomed. Eng.*, 2017, 1(1): 0010.
- [4] HUANG J G, LI J C, LYU Y, *et al.* Molecular optical imaging probes for early diagnosis of drug-induced acute kidney injury [J]. *Nat. Mater.*, 2019, 18(10): 1133-1143.
- [5] KUNJACHAN S, EHLING J, STORM G, *et al.* Noninvasive imaging of nanomedicines and nanotheranostics: principles, progress, and prospects [J]. *Chem. Rev.*, 2015, 115(19): 10907-10937.
- [6] RAKHYMZHAN A, LEBEN R, ZIMMERMANN H, *et al.* Synergistic strategy for multicolor two-photon microscopy: application to the analysis of germinal center reactions *in vivo* [J]. *Sci. Rep.*, 2017, 7(1): 7101.
- [7] WANG K, DOU L T. Colloidal nanocrystals for large-area LEDs [J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2022, 17(6): 562-563.
- [8] WANG S W, LIU J, FENG G X, *et al.* NIR-II excitable conjugated polymer dots with bright NIR-I emission for deep *in vivo* two-photon brain imaging through intact skull [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2019, 29(15): 1808365.
- [9] ZHAO H X, XIAO H, LIU Y, *et al.* Lanthanide-doped rare earth nanoparticles for near-infrared-II imaging and cancer therapy [J]. *BMEMat*, 2023, 1(3): e12032.
- [10] WANG F F, ZHONG Y T, BRUNS O, *et al.* *In vivo* NIR-II fluorescence imaging for biology and medicine [J]. *Nat. Photon.*, 2024, 18(6): 535-547.
- [11] BANDI V G, LUCIANO M P, SACCOMANO M, *et al.* Targeted multicolor *in vivo* imaging over 1 000 nm enabled by nonamethine cyanines [J]. *Nat. Methods*, 2022, 19(3): 353-358.
- [12] ZHAO M Y, SIK A, ZHANG H X, *et al.* Tailored NIR-II lanthanide luminescent nanocrystals for improved biomedical application [J]. *Adv. Opt. Mater.*, 2023, 11(11): 2202039.
- [13] ZHU X Y, WANG X H, ZHANG H X, *et al.* Luminescence lifetime imaging based on lanthanide nanoparticles [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, 61(42): e202209378.
- [14] CHEN Y, WANG S F, ZHANG F. Near-infrared luminescence high-contrast *in vivo* biomedical imaging [J]. *Nat. Rev. Bioeng.*, 2023, 1(1): 60-78.
- [15] ZHU X Y, ZHANG H X, ZHANG F. Expanding NIR-II lanthanide toolboxes for improved biomedical imaging and detection [J]. *Acc. Mater. Res.*, 2023, 4(6): 536-547.
- [16] ZHONG Y T, MA Z R, ZHU S J, *et al.* Boosting the down-shifting luminescence of rare-earth nanocrystals for biological imaging beyond 1 500 nm [J]. *Nat. Commun.*, 2017, 8(1): 737.
- [17] HE S Q, SONG J, QU J L, *et al.* Crucial breakthrough of second near-infrared biological window fluorophores: design and synthesis toward multimodal imaging and theranostics [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2018, 47(12): 4258-4278.
- [18] REN F, LIU H H, ZHANG H, *et al.* Engineering NIR-IIb fluorescence of Er-based lanthanide nanoparticles for through-skull targeted imaging and imaging-guided surgery of orthotopic glioma [J]. *Nano Today*, 2020, 34: 100905.
- [19] DIAO S, BLACKBURN J L, HONG G S, *et al.* Fluorescence imaging *in vivo* at wavelengths beyond 1 500 nm [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54(49): 14758-14762.
- [20] LEI Z H, ZHANG F. Molecular engineering of NIR-II fluorophores for improved biomedical detection [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60(30): 16294-16308.
- [21] LIN H X, LIN Z X, ZHENG K H, *et al.* Near-Infrared-II nanomaterials for fluorescence imaging and photodynamic therapy [J]. *Adv. Opt. Mater.*, 2021, 9(9): 2002177.
- [22] KENRY, DUAN Y K, LIU B. Recent advances of optical imaging in the second near-infrared window [J]. *Adv. Mater.*, 2018, 30(47): 1802394.
- [23] MARTINIĆ I, ELISEEVA S V, PETOUD S. Near-infrared emitting probes for biological imaging: Organic fluorophores, quantum dots, fluorescent proteins, lanthanide(III) complexes and nanomaterials [J]. *J. Lumin.*, 2017, 189: 19-43.

- [24] CHEN L L, ZHAO L, WANG Z G, *et al.* Near-infrared-II quantum dots for *in vivo* imaging and cancer therapy [J]. *Small*, 2022, 18(8): 2104567.
- [25] LIU Y S, LI Y, KOO S, *et al.* Versatile types of inorganic/organic NIR-IIa/IIb fluorophores: from strategic design toward molecular imaging and theranostics [J]. *Chem. Rev.*, 2022, 122(1): 209-268.
- [26] NAGAI Y, NAKAMURA K, OHNO J, *et al.* Antibody-conjugated gel-coated single-walled carbon nanotubes as photo-thermal agents [J]. *ACS Appl. Bio Mater.*, 2021, 4(6): 5049-5056.
- [27] AIN N U, REHMAN Z, IBRAHIM T K, *et al.* Organic dyes-based photothermal ablation of cancer cells: A review [J]. *Dyes Pigments*, 2025, 237: 112687.
- [28] FAN F, ZENG K Y, ZHU Y Y, *et al.* Second near-infrared window fluorescence materials for *in vivo* dynamic multiplexed imaging [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2025, 35(31): 2422693.
- [29] LI X L, LU Z W, GAO Y J, *et al.* Acceptor engineering of MRI-sensitive conjugated polymers for tumor microenvironment-responsive bio-imaging and combined therapy [J]. *Chem. Eng. J.*, 2025, 504: 158788.
- [30] WU X, ZHANG Y W, TAKLE K, *et al.* Dye-sensitized core/active shell upconversion nanoparticles for optogenetics and bioimaging applications [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(1): 1060-1066.
- [31] GARFIELD D J, BORYS N J, HAMED S M, *et al.* Enrichment of molecular antenna triplets amplifies upconverting nanoparticle emission [J]. *Nat. Photonics*, 2018, 12(7): 402-407.
- [32] WANG T, WANG S F, LIU Z Y, *et al.* A hybrid erbium(III)-bacteriochlorin near-infrared probe for multiplexed biomedical imaging [J]. *Nat. Mater.*, 2021, 20(11): 1571-1578.
- [33] FANG Z G, WANG C L, YANG J R, *et al.* Oxyhaemoglobin saturation NIR-IIb imaging for assessing cancer metabolism and predicting the response to immunotherapy [J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2024, 19(1): 124-130.
- [34] MI C, ZHANG X, YANG C Y, *et al.* Bone disease imaging through the near-infrared-II window [J]. *Nat. Commun.*, 2023, 14(1): 6287.
- [35] REN F, HUANG H Y, YANG H C, *et al.* Tailoring near-infrared-IIb fluorescence of thulium(III) by nanocrystal structure engineering [J]. *Nano Lett.*, 2023, 23(21): 10058-10065.
- [36] SUN L N, WEI R Y, FENG J, *et al.* Tailored lanthanide-doped upconversion nanoparticles and their promising bioapplication prospects [J]. *Coordin. Chem. Rev.*, 2018, 364: 10-32.
- [37] FAN Y, ZHANG F. A new generation of NIR-II probes: lanthanide-based nanocrystals for bioimaging and biosensing [J]. *Adv. Opt. Mater.*, 2019, 7(7): 1801417.
- [38] LOO J F C, CHIEN Y H, YIN F, *et al.* Upconversion and downconversion nanoparticles for biophotonics and nanomedicine [J]. *Coordin. Chem. Rev.*, 2019, 400: 213042.
- [39] PEI P, CHEN Y, SUN C X, *et al.* X-ray-activated persistent luminescence nanomaterials for NIR-II imaging [J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2021, 16(9): 1011-1018.
- [40] ZHU X Y, LIU X, ZHANG H X, *et al.* High-fidelity NIR-II multiplexed lifetime bioimaging with bright double interfaced lanthanide nanoparticles [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60(44): 23545-23551.
- [41] DUBEY N, CHANDRA S. Upconversion nanoparticles: recent strategies and mechanism based applications [J]. *J. Rare Earth.*, 2022, 40(9): 1343-1359.
- [42] 高璇, 冯婧, 苗莉, 等. 稀土纳米晶近红外二区发光增强研究进展 [J]. *中国科学: 材料科学*, 2025, 68(4): 947-961.
GAO X, FENG J, MIAO L, *et al.* Rare earth nanocrystals with enhanced NIR-II luminescence [J]. *Sci. China Mater.*, 2025, 68(4): 947-961. (in English)
- [43] ZHONG Y T, MA Z R, WANG F F, *et al.* *In vivo* molecular imaging for immunotherapy using ultra-bright near-infrared-IIb rare-earth nanoparticles [J]. *Nat. Biotechnol.*, 2019, 37(11): 1322-1331.
- [44] CHEN G Y, QIU H L, PRASAD P N, *et al.* Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics [J]. *Chem. Rev.*, 2014, 114(10): 5161-5214.
- [45] CHEN X, PENG D F, JU Q, *et al.* Photon upconversion in core-shell nanoparticles [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, 44(6): 1318-1330.
- [46] SUN B, MA R, WANG X, *et al.* A high-performance cell-labeling NIR-II dye for *in vivo* cell tracking [J]. *View*, 2024, 5(2): 20230097.

- [47] ZHANG M X, YUE J Y, CUI R, *et al.* Bright quantum dots emitting at $\sim 1\ 600\ \text{nm}$ in the NIR-II b window for deep tissue fluorescence imaging [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2018, 115(26): 6590-6595.
- [48] YANG Y, JIANG Q Y, ZHANG F. Nanocrystals for deep-tissue *in vivo* luminescence imaging in the near-infrared region [J]. *Chem. Rev.*, 2024, 124(2): 554-628.
- [49] JIANG Z, HE L R, YANG Z W, *et al.* Ultra-wideband-responsive photon conversion through co-sensitization in lanthanide nanocrystals [J]. *Nat. Commun.*, 2023, 14(1): 827.
- [50] HUANG J S, AN Z C, YAN L, *et al.* Engineering orthogonal upconversion through selective excitation in a single nanoparticle [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2023, 33(18): 2212037.
- [51] WANG W, YANG J Q, MA B L, *et al.* Ytterbium as the energy regulator to enhance the NIR- II b luminescence of Er^{3+} -rich sub-20 nm nanocrystals for ratiometric fluorescence imaging [J]. *Laser Photonics Rev.*, 2024, 18(12): 2400786.
- [52] WANG X S, WU W X, YUN B F, *et al.* An emerging toolkit of Ho^{3+} sensitized lanthanide nanocrystals with NIR-II excitation and emission for *in vivo* bioimaging [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2025, 147(2): 2182-2192.
- [53] LUO Z C, HU D H, GAO D Y, *et al.* High-specificity *in vivo* tumor imaging using bioorthogonal NIR-II b nanoparticles [J]. *Adv. Mater.*, 2021, 33(49): 2102950.
- [54] HUANG L W, MING J, WANG Z H, *et al.* Noninvasively real-time monitoring *in-vivo* immune cell and tumor cell interaction by NIR-II nanosensor [J]. *Adv. Mater.*, 2025, 37(20): 2420329.
- [55] GUAN Y, YAO W F, YI K, *et al.* Nanotheranostics for the management of hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Small*, 2021, 17(23): 2007727.
- [56] MU J, LI C X, SHI Y, *et al.* Protective effect of platinum nano-antioxidant and nitric oxide against hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Nat. Commun.*, 2022, 13(1): 2513.
- [57] SONG D, LI C C, ZHU M T, *et al.* Tracking hepatic ischemia-reperfusion injury in real time with a reversible NIR-II b fluorescent redox probe [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, 61(44): e202212721.
- [58] LI Y B, JIANG M Y, XUE Z L, *et al.* 808 nm light triggered lanthanide nanoprobe with enhanced down-shifting emission beyond 1 500 nm for imaging-guided resection surgery of tumor and vascular visualization [J]. *Theranostics*, 2020, 10(15): 6875-6885.
- [59] LIN S L, SU S P, YANG Y Z, *et al.* Enhanced brightness and photostability of dye-sensitized Nd-doped rare earth nanocomposite for *in vivo* NIR-II b vascular and orthotopic tumor imaging [J]. *J. Nanobiotechnol.*, 2025, 23(1): 91.
- [60] XU R, CAO H Q, YANG Y C, *et al.* Tm^{3+} -based downshifting nanoprobe with enhanced luminescence at 1 680 nm for *in vivo* vascular growth monitoring [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(51): 35039-35051.
- [61] WANG Q L, HU J, YING Y F, *et al.* Sodium assists controlled synthesis of cubic rare-earth oxyfluorides nanocrystals for information encryption and near-infrared-IIb bioimaging [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(43): 29978-29990.
- [62] CHEN Z H, WANG X H, YANG M Z, *et al.* An extended NIR-II superior imaging window from 1 500 to 1 900 nm for high-resolution *in vivo* multiplexed imaging based on lanthanide nanocrystals [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, 62(49): e202311883.
- [63] FAN W P, HUANG P, CHEN X. Y. Overcoming the Achilles' heel of photodynamic therapy [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2016, 45(23): 6488-6519.
- [64] LI X S, KWON N, GUO T, *et al.* Innovative strategies for hypoxic-tumor photodynamic therapy [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, 57(36): 11522-11531.
- [65] CHEN J M, FAN T J, XIE Z J, *et al.* Advances in nanomaterials for photodynamic therapy applications: Status and challenges [J]. *Biomaterials*, 2020, 237: 119827.
- [66] LO P C, RODRÍGUEZ MORGAGE M S, PANDEY R K, *et al.* The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2020, 49(4): 1041-1056.
- [67] MAI S, GONZÁLEZ L. Molecular photochemistry: recent developments in theory [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 59(39): 16832-16846.
- [68] ZHAO X Z, LIU J P, FAN J L, *et al.* Recent progress in photosensitizers for overcoming the challenges of photodynamic therapy: from molecular design to application [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2021, 50(6): 4185-4219.
- [69] XIA L, KONG X G, LIU X M, *et al.* An upconversion nanoparticle-zinc phthalocyanine based nanophotosensitizer for

- photodynamic therapy [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(13): 4146-4156.
- [70] BI S H, DENG Z M, HUANG J Q, *et al.* NIR-II responsive upconversion nanoprobe with simultaneously enhanced single-band red luminescence and phase/size control for bioimaging and photodynamic therapy [J]. *Adv. Mater.*, 2023, 35(7): 2207038.
- [71] ZHAO H X, LI Y T, ZHANG X B, *et al.* Orthogonal excitations of lanthanide nanoparticle up/down conversion emissions *via* switching NIR lights for *in-vivo* theranostics [J]. *Biomaterials*, 2022, 291: 121873
- [72] LV K H, WANG H L, FU X Y, *et al.* An integrated nanoplatform *via* dual channel excitation for both precise fluorescence imaging and photodynamic therapy of orthotopic breast tumor in NIR-II region [J]. *Small*, 2024, 20(47): 2404007.
- [73] CHEN H R, WU F X, XIE X Y, *et al.* Hybrid nanoplatform: enabling a precise antitumor strategy *via* dual-modal imaging-guided photodynamic/chemo-/immun synergistic therapy [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(12): 20643-20655.
- [74] TU Z, WAN Y, GE J, *et al.* NIR-II b-triggered photodynamic therapy combined with chemotherapy platform based on rare-earth-doped nanoparticles [J]. *Rare Met.*, 2024, 43(7): 3220-3231.
- [75] ZHU G Q, XIE Y L, WANG J R, *et al.* Multifunctional copper-phenolic nanopills achieve comprehensive polyamines depletion to provoke enhanced pyroptosis and cuproptosis for cancer immunotherapy [J]. *Adv. Mater.*, 2024, 36(45): 2409066.
- [76] XIE Y L, WANG J R, LI L, *et al.* A metal chelation therapy to effectively eliminate breast cancer and intratumor bacteria while suppressing tumor metastasis by copper depletion and zinc ions surge [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2025, 64(5): e202417592.
- [77] JEANBART L, BALLESTER M, DE TITTA A, *et al.* Enhancing efficacy of anticancer vaccines by targeted delivery to tumor-draining lymph nodes [J]. *Cancer Immunol. Res.*, 2014, 2(5): 436-447.
- [78] SFAKIANOS J P, SALOME B, DAZA J, *et al.* Bacillus Calmette-Guerin (BCG): Its fight against pathogens and cancer [J]. *Urol. Oncol. Semin. Ori. Invest.*, 2021, 39(2): 121-129.
- [79] AKIRA S, UEMATSU S, TAKEUCHI O. Pathogen recognition and innate immunity [J]. *Cell*, 2006, 124(4): 783-801.
- [80] PENG X Z, WANG J J, ZHOU F F, *et al.* Nanoparticle-based approaches to target the lymphatic system for antitumor treatment [J]. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2021, 78(12): 5139-5161.
- [81] SHIMIZU T, LILA A SABU, KAWAGUCHI Y, *et al.* A novel platform for cancer vaccines: antigen-selective delivery to splenic marginal zone B cells *via* repeated injections of pegylated liposomes [J]. *J. Immunol.*, 2018, 201(10): 2969-2976.
- [82] HOU Y Y, WANG Y, TANG Y, *et al.* Co-delivery of antigen and dual adjuvants by aluminum hydroxide nanoparticles for enhanced immune responses [J]. *J. Control. Release*, 2020, 326: 120-130.
- [83] MENG J L, ZHANG P S, CHEN Q Z, *et al.* Two-pronged intracellular Co-delivery of antigen and adjuvant for synergistic cancer immunotherapy [J]. *Adv. Mater.*, 2022, 34(21): 2202168.
- [84] REN F Q, WANG F F, BAGHDASARYAN A, *et al.* Shortwave-infrared-light-emitting probes for the *in vivo* tracking of cancer vaccines and the elicited immune responses [J]. *Nat. Biomed. Eng.*, 2023, 8(6): 726-739.
- [85] SHENG W Q, LAFLEUR M W, NGUYEN T H, *et al.* LSD1 ablation stimulates anti-tumor immunity and enables checkpoint blockade [J]. *Cell*, 2018, 174(3): 549-563. E19.
- [86] POWLES T, EDER J P, FINE G D, *et al.* MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 558-562.
- [87] LIAO N S, SU L C, ZHENG Y S, *et al.* *In vivo* tracking of cell viability for adoptive natural killer cell-based immunotherapy by ratiometric NIR-II fluorescence imaging [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60(38): 20888-20896.
- [88] COOLEY S, HE F, BACHANOVA V, *et al.* First-in-human trial of rhIL-15 and haploidentical natural killer cell therapy for advanced acute myeloid leukemia [J]. *Blood Adv.*, 2019, 3(13): 1970-1980.
- [89] TAMURA H, ISHIBASHI M, SUNAKAWA-KII M, *et al.* PD-L1-PD-1 pathway in the pathophysiology of multiple myeloma [J]. *Cancers*, 2020, 12(4): 924.
- [90] DOLSTRA H, ROEVEN M W H, SPANHOLTZ J, *et al.* Successful transfer of umbilical cord blood CD34⁺ hematopoietic stem and progenitor-derived nk cells in older acute myeloid leukemia patients [J]. *Clin. Cancer Res*, 2017, 23(15): 4107-4118.

- [91] WANG Q X, YANG Y F, YANG X F, *et al.* Upconverted/downshifted NaLnF_4 and metal-organic framework heterostructures boosting NIR-II imaging-guided photodynamic immunotherapy toward tumors [J]. *Nano Today*, 2022, 43: 101439.



常佳颖(2001-),女,山东烟台人,博士研究生,2023年于曲阜师范大学获得学士学位,主要从事稀土功能纳米材料在肿瘤诊疗中的研究。

E-mail: 202316957@mail.sdu.edu.cn



李春霞(1977-),女,山东德州人,博士,教授,硕士/博士生导师,2008年于中国科学院长春应用化学研究所获得博士学位,主要从事功能纳米材料在荧光检测和肿瘤诊疗中的研究。

E-mail: cxli@sdu.edu.cn



高铭鸿(1986-),男,吉林省吉林市人,博士,副研究员,2016年于中国海洋大学获得博士学位,主要从事生物医用材料与肿瘤精准治疗的研究。

E-mail: gaominghong@sdu.edu.cn