

文章编号: 1000-7032(2026)01-0056-19

近红外二区激发的有机荧光染料:分子设计、性质与应用

欧昌金^{1*}, 陈韵如¹, 陶 涛^{1,2*}

(1. 南京信息工程大学 化学与材料学院, 江苏 南京 210044;

2. 新星职业技术学院 能源化工系, 新疆 哈密 839000)

摘要: 生物荧光成像性能不仅与材料的发光亮度相关, 还受到激发波长影响。激发波长愈长, 光与组织相互作用越弱, 既能减弱光子散射作用, 又能有效降低组织吸收和自体荧光, 有助于提高信噪比、时空间分辨率和穿透深度。因此, 近红外二区(NIR-II)激发的荧光成像可实现更深更精准的生物成像与检测, 在疾病的临床诊断和治疗方面更具应用前景。本文首先阐述 NIR-II 荧光成像的原理及其优势, 随后介绍几类重要 NIR-II 激发荧光染料的设计策略、研究进展以及在医学诊疗中的应用, 最后讨论现有 NIR-II 荧光探针的局限以及临床转化面临的挑战, 并对未来的发展方向进行了展望。

关键词: 近红外二区; 荧光成像; 有机染料; 苯并噻二唑

中图分类号: O482.31

文献标识码: A

DOI: 10.37188/CJL.20250225

CSTR: 32170.14.CJL.20250225

NIR-II Excited Organic Fluorophores: Molecular Design, Properties and Applications

OU Changjin^{1*}, CHEN Yunru¹, TAO Tao^{1,2*}

(1. School of Chemistry and Materials Science, Nanjing University of Information Science and Technology, Nanjing 210044, China;

2. School of Energy and Chemical Engineering, Xinxing Vocational and Technical College, Hami 839000, China)

* Corresponding Authors, E-mail: ocj1987@163.com; taotao@nuist.edu.cn

Abstract: The quality of biological fluorescence imaging is determined not only by the emissive brightness of the organic dyes but also by the excitation wavelength. The longer the excited wavelength, the weaker the light-tissue interaction, which can reduce photon scattering and effectively lower tissue absorption and autofluorescence. This helps improve signal-to-background ratio, spatial and temporal resolution, and penetration depth. Therefore, fluorescence imaging excited by the second near-infrared window (NIR-II) enables deeper and more precise biological imaging and detection, offering greater potential for clinical diagnosis and therapy of diseases. This review first explains the principles and advantages of NIR-II fluorescence imaging, then reviews the molecular design strategy and research progress of several important classes of NIR-II-excited fluorescent dyes and their applications in medical diagnostics of NIR-II fluorescent probes and the challenges in clinical translation, with an outlook on future development directions.

Keywords: NIR-II; fluorescence imaging; organic fluorophores; benzothiadiazole

1 引 言

癌症、心脑血管疾病以及慢性阻塞性肺病是

威胁我国人民生命健康的三大疾病, 必须深入构建“面向人民生命健康”科技创新体系来支撑国家战略, 而疾病早期的精准诊断与治疗是该体系的

收稿日期: 2025-10-11; 修订日期: 2025-10-23

基金项目: 国家自然科学基金(62575142); 江苏省自然科学基金(BK20201389); 长三角高水平行业特色大学联盟重点课题(CSJZD202407); 江苏省高校青蓝工程(R2018Q03)

Supported by National Natural Science Foundation of China (62575142); Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20201389); Key Project of the Yangtze River Delta High-Level Industry-Specific Universities Alliance (CSJZD202407); The Qing Lan Project of the Jiangsu Higher Education Institutions of China (R2018Q03)

基石。现行的生物医学影像检测手段种类繁多,主要包括核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)、计算机断层扫描(Computed tomography, CT)、正电子发射断层扫描(Positron emission tomography/CT, PET-CT)、超声成像以及光学成像等,每种都具有其独特优势与不足。如MRI无辐射且软组织对比度高,但设备昂贵且检查时间长;CT成像速度快、空间分辨率高,但辐射剂量较大。

光学成像,尤其是荧光成像,以其时空分辨率高、实时、无损伤、无毒性等优势,在细胞和分子水平的成像中表现出色,尽管其穿透深度有限,在浅表组织和小动物模型中仍极具价值,为疾病精准诊断和机制研究,以及药物开发提供了重要工具^[1-2]。随着荧光探针的发展及成像技术的进步,荧光成像可在生物医学领域发挥更广泛的作用。一些生物相容性优异的荧光染料如亚甲基蓝、荧光素钠和吲哚菁绿(Indocyanine green, ICG)已被批准用于临床诊断和手术引导。

根据波长范围不同,荧光成像可分为可见光、近红外一区(NIR-I, 700~900 nm)和近红外二区(NIR-II, 1 000~1 700 nm)三个窗口^[3-4]。前人已报

道了不少关于NIR-II荧光成像材料与应用的相关综述,但这些综述往往没有单独聚焦于NIR-II激发的有机荧光染料^[3-5]。为清晰认识和深入理解NIR-II激发的有机荧光染料的历史和发展脉络,本综述系统概括与总结了近5年来各类NIR-II激发的有机荧光染料设计原理及其在肿瘤、炎症、血管等疾病诊疗和组织成像方面的最新研究进展,最后讨论现有NIR-II激发荧光染料的局限以及临床转化面临的挑战,并对未来的发展方向进行了展望,希望能促进该领域的繁荣与发展。

2 NIR-II 荧光成像原理及其优势

目前,大多数染料的荧光发射波长主要集中在可见光和NIR-I区,虽在一定程度上满足了生物成像的需求,但存在组织穿透性不足和信噪比低等不足。研究表明,光与生物组织相互作用与波长呈负相关性,波长愈长,光子散射作用越弱,并能有效降低组织吸收和自体荧光,有助于提高成像深度、信噪比和分辨率^[5]。如图1(a)所示,光与组织之间的相互作用主要包括散射、反射、吸收和自发荧光。与可见光和NIR-I相比,组织中生

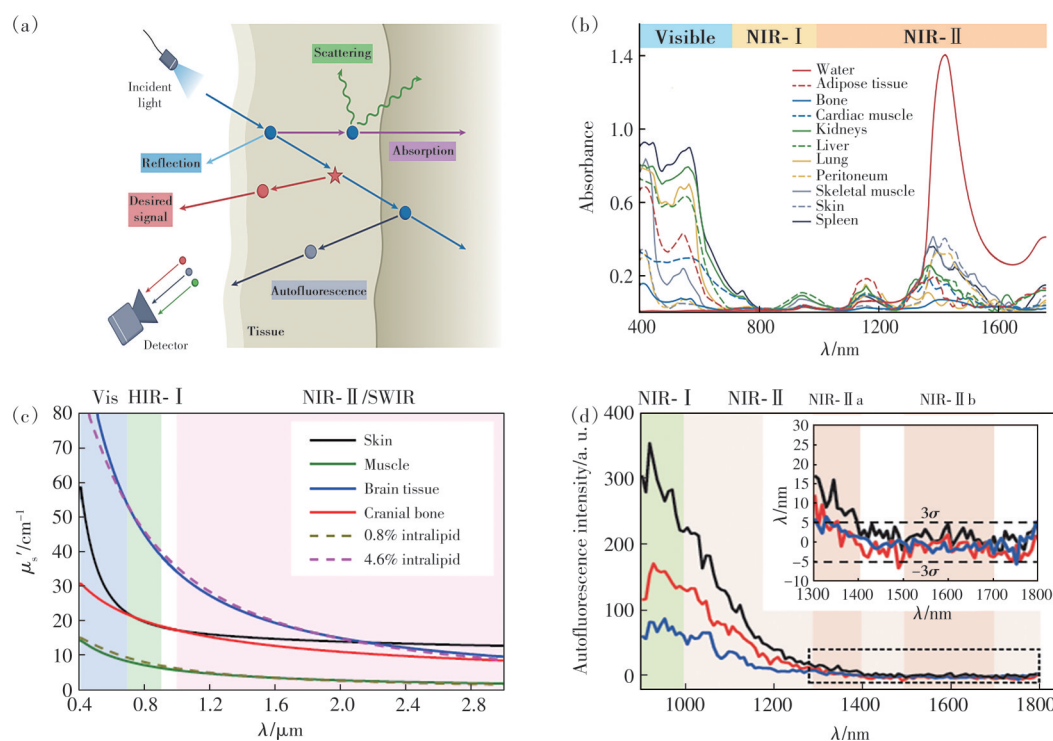


图1 (a)光与组织的相互作用示意图;(b)水和不同组织对光的吸光强度随波长变化^[6];(c)不同组织和脂质乳对光的散射随波长变化;(d)808 nm激光激发下,小鼠体外的心(蓝)、肝(黑)和脾(红)的自体荧光^[7]

Fig.1 (a) The schematic diagram of light-tissue interactions. (b) The absorption of light by water and tissues varies with wavelength^[6]. (c) The light scattering coefficient of tissues and intralipid functions with wavelength. (d) The autofluorescence of heart (blue), liver (black) and spleen (red) of mouse upon 808 nm laser excitation^[7]

物分子对 NIR-II 光吸收非常弱。由于生物组织中有大量的水,水在 1 450 nm 处有较强吸收,NIR-II 荧光成像一般需要避开该区域,故 NIR-II 可进一步分为 NIR-II a(1 000~1 400 nm)和 NIR-II b(1 500~1 700 nm)两个波段(图 1(b))。此外,如图 1(c)、(d)所示,随着波长增加,组织的散射系数和自发荧光强度减弱。综上,NIR-II 荧光成像能显著地提高疾病检测的灵敏度和特异性,在疾病诊断中显示出巨大的潜力^[6-7]。因此,NIR-II 荧光成像成为研究热点与前沿,受到广泛关注,并且已实现 NIR-II 荧光成像引导肝癌手术切除^[8]。

NIR-II 荧光成像性能不仅取决于材料的发光亮度(摩尔消光系数与发光量子效率之积)及其发光波长,还与激发波长密切相关。张凡课题组基于 NIR-II 荧光染料 FD-1080,探究了激发波长对荧光成像中穿透深度、信噪比和分辨率等影响,观察到当激发波长由 655 nm 逐渐增加至 1 064 nm,穿透深度由 2 mm 增加至约 6 mm,且信噪比由 1.9 提升至 4.2,进而显著地提高了成像分辨率^[9]。此外,戴宏杰课题组基于核壳结构的 PdS@CdS 量子点在 1 650 nm 激发下的荧光成像,其穿透深度可超过 10 mm,实现非侵入的活体小鼠脑部三维光学成像和腹股沟淋巴结细胞尺度的荧光成像^[10]。NIR-II 荧光成像中激光的波长越长,其组织穿透性越深(可达 0.5~3.0 cm),波长大于 1 000 nm 的激光可抵达皮下脂肪、血管、脑部等深层组织结构,从而实现这些组织的非侵入无损、高分辨率和高灵敏诊断^[11-12]。因此,NIR-II 激发光具有更长的波长和更低的组织散射与自发荧光,能够实现更高的穿透深度和成像分辨率,在生物医学成像中更具应用潜力^[13]。

生物组织内没有 NIR-II 发光的内源性物质,因此 NIR-II 荧光成像的关键是高亮度的 NIR-II 荧光染料。根据雅布隆斯基(Jablonski)能级图,荧光团受到适当波长的激发光照射而激发,由基态跃迁至激发单线态。处于激发态的荧光团不稳定,可通过辐射荧光或非辐射途径失活而跃迁至基态。受到内转换过程和振动弛豫的影响,相对于吸收光谱,荧光光谱都会发生红移。荧光染料的 Stokes 位移一般小于 300 nm,当染料的最大发射峰位于 NIR-II 区时,其最大吸收峰一般大于 700 nm,则其能隙小于 1.70 eV^[14]。由分子能隙定律可知,荧光染料的非辐射速率随着能隙减小呈指数增加,

导致目前 NIR-II 激发的荧光染料发光量子产率低,普遍低于可见光区荧光染料的发光效率^[15-17]。

从发光材料角度来讲,NIR-II 激发发光材料大致可以分为无机纳米材料和 π -共轭有机材料两大类材料体系。无机纳米材料体系主要包括:量子点、碳点/纳米管、金团簇和稀土掺杂纳米粒子等,可通过元素种类、纳米尺寸、结构形貌等手段调控其光学性质,且具有较高的发光效率^[18-23]。然而,无机纳米材料通常存在生物体内存在滞留时间长、代谢性差和降解困难等问题,其与生物的相互作用仍需进一步研究。相较之下, π -共轭有机材料具有光学性质可调、生物相容性好、可降解等优势,且容易实现功能导向的分子结构设计,有助于构筑多功能、智能化和个性化的纳米诊疗平台。同时,利用分子工程手段调控电子结构和分子能级,可以有效调节共轭分子/聚合物的光学带隙,实现 NIR-II 荧光发射,乃至 NIR-II 激发(可用 > 1 000 nm 波长激发)的荧光发射,系列基于 π -共轭有机材料的 NIR-II 荧光探针得到了开发和应用^[24-25]。如图 2 所示,近 10 年来,NIR-II 有机荧光染料相关的研究论文发文量呈逐年递增趋势,是一个活跃且前沿的研究领域,备受科研人员广泛关注。然而,受制于分子能隙定律,NIR-II 激发的有机染料的发光量子效率低,高亮度染料仍难以获得,限制了其在生物诊疗中的应用。因此,如何发展长波吸收、高亮度、生物相容性好的荧光染料仍是 NIR-II 荧光成像的关键科学问题。

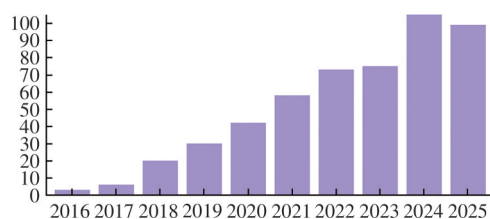


图 2 以 NIR-II fluorescence imaging 和 organic dye 为关键词在 Web of Science 上搜索,统计近十年来近红外二区有机荧光染料的文章发表情况

Fig.2 Conduct Web of Science search using the keywords of NIR-II fluorescence imaging and organic dye to analyze the publication status of NIR-II organic dyes over the past decade

3 NIR-II 激发的有机染料及其应用

2009 年,戴宏杰课题组利用两亲聚合物包裹的单壁碳纳米管作为成像造影剂,首次报道了小鼠活体 NIR-II 荧光成像^[26]。经过十几年发展,各

类 NIR-II 荧光染料如雨后春笋般涌现,极大地丰富了荧光成像造影剂,特别是 π -共轭有机发光材料。然而,受制于能隙定律和聚集诱导发光猝灭效应,具备 NIR-II 激发的荧光染料相对较少,主要是分子工程手段构建各类苯并噻二唑类、花菁类、氧杂蒽类、有机半导体聚合物荧光染料等。此外,研究人员通过超分子组装策略构建 NIR-II 激发的 J-聚集型荧光染料,在促进吸收光谱红移的同时也能部分克服能隙定律,改善荧光成像性能。因此,我们将从这几个方面进行系统总结 NIR-II 激发荧光染料的研究进展。

3.1 苯并噻二唑类染料

苯并噻二唑及其衍生物是一类典型的电子受体单元,广泛用于合成电子给体-受体(D-A)型共轭有机荧光染料^[27]。如图 3(a)所示,相较于 D 和 A 单

元,在 D-A 型共轭有机分子中,由于前线分子轨道杂化作用,使得其最低未被占分子轨道(LUMO)能级低于 A 单元的 LUMO 能级,而最高被占据分子轨道(HOMO)能级高于 D 单元的 HOMO 能级,从而有效地减小分子能隙,使得吸收和发射光谱都发生红移。通过合理地选择 D 和 A 单元,可以获得 NIR 吸收,甚至 NIR-II 吸收的 D-A 型有机荧光染料。图 3(b)表明苯并噻二唑单元具有较高的 LUMO 能级(-2.55 eV)和较低的 HOMO 能级,难以用来合成窄带隙的 D-A 型荧光染料。通过扩大共轭体系和增强吸电子效应,可进一步降低 LUMO 能级,即在苯并噻二唑的苯环结构中耦合缺电子单元,可获得噻二唑啉啉(TQ)和苯并双噻二唑(BBT),其中 BBT 单元具有非常低的 LUMO 能级(-3.73 eV),广泛用于构筑窄带隙的 D-A 型有机荧光染料^[28]。

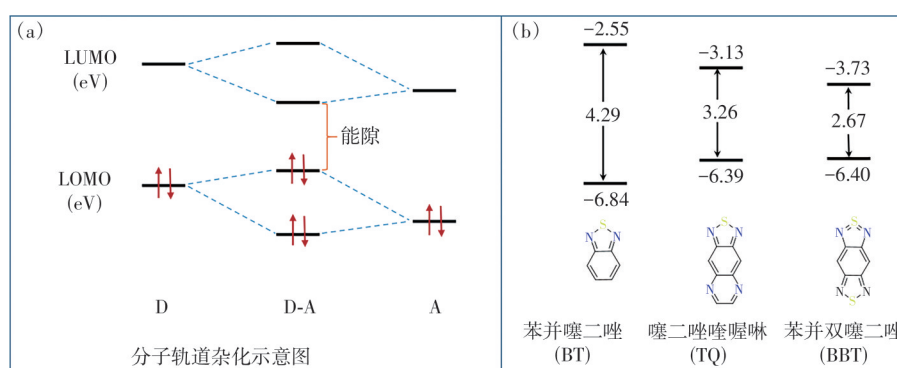


图3 (a)D-A型共轭分子的轨道杂化示意图;(b)苯并噻二唑衍生物的分子结构及其HOMO-LUMO能级^[28]

Fig.3 (a) The schematic diagram of molecular frontier orbitals of conjugated molecules with D-A configuration. (b) The HOMO-LUMO energy levels of benzothiadiazole derivatives^[28]

鉴于 BBT 单元本身缺乏可修饰性,研究人员的主要关注点在于电子给体 D 单元的结构设计,通过调节 D 单元的位阻、取代基、共轭程度和给电子能力来改善 NIR-II 荧光染料的吸收、发射、发光效率等光物理性质。以苯环、2-取代或 2,3-取代噻吩作为连接单元,由于较大的空间位阻作用,迫使 D 与 A 单元之间结构发生扭曲,可以有效抑制分子间聚集诱导猝灭(Aggregate-caused quenching, ACQ)效应,获得高发光效率的 NIR-II 荧光染料^[29-31]。然而,共轭结构扭曲不仅降低有效共轭程度,还减弱吸光能力,该类染料最大吸收波长较短,普遍低于 850 nm,限制了成像深度和分辨率。因此,为构筑能具备 NIR-II 激发的荧光染料,主要策略是合成具有平面构型的荧光染料。如图 4(a)所示,范曲立课题组研究了如何通过调控分子平面性,开发具有光热诊疗作用的 NIR-II 吸

收共轭小分子(CSM)^[32]。研究表明,增加噻吩单元的数量可以使 CSM 的吸收红移至 NIR-II 区域,但过多的噻吩单元会导致 NIR-II a 区域的亮度和光热效应下降。此外,如图 4(b)、(c),在分子结构末端引入非共轭烷基链可以增强 NIR-II 吸收系数、NIR-II a 亮度以及光热效应。这一发现为设计高效的 NIR-II CSM 提供了指导,通过合理调控分子平面性,可以在 1 064 nm 波长下实现高效的光热诊疗。为进一步延长分子共轭长度,董晓臣课题组合成了刚性平面结构的电子给体单元,制备了大 π -共轭的荧光染料 BT-BBT。该染料在聚集态时具有严重的 ACQ 效应,将染料掺杂到分子基质中,可以抑制长程能量转移导致的发光猝灭,获得较高的发光效率(2%),可用于小鼠血管系统和肿瘤荧光成像^[33-34]。

然而,具有平面结构荧光染料容易产生 ACQ

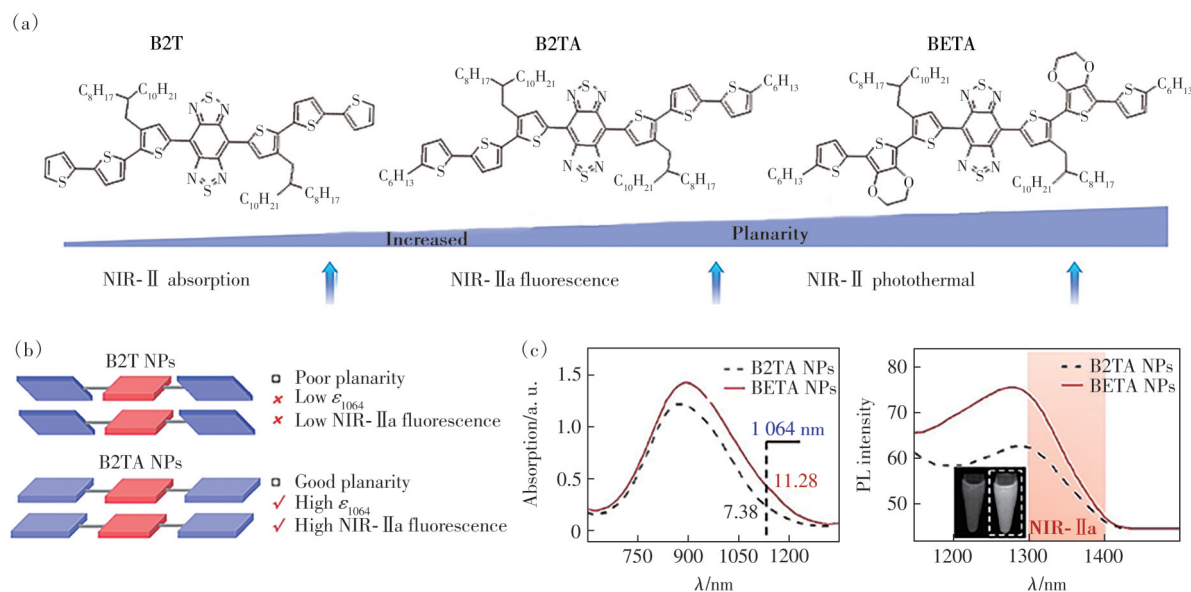


图4 (a) NIR-II 吸收的 CSM 设计原理; (b) 分子结构与消光系数和发光效率的关系示意图; (c) CSM 纳米粒子的吸收和发射光谱^[32]

Fig.4 (a) The molecular design principle of NIR-II absorbed CSM. (b) The schematic diagram of molecular structure, coefficient and fluorescence efficiency. (c) The absorption and emission spectra of CSM nanoparticles (NPs)^[32]

现象。为克服该问题,2022年,范曲立课题组提出了共平面化的D-A-D型结构设计来调控带隙,同时采用脂质融合技术来抑制ACQ(图5(a))^[35]。如图5(b)所示,所设计的两性离子荧光染料BT-FQ可以很好地嵌入到脂质体膜结构之中,通过脂质体中烷基链的物理隔离作用以及疏水环境,减少染料的ACQ效应,发光量子产率达0.63%,且在1064 nm处消光吸收可达 $1.03 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ 。在相同条件下对比了808 nm和1064 nm激光激发的NIR-II荧光成像,观察到小鼠腿部血管的信噪比由2.71提升至14.28,分辨率提高了近5倍,突出了NIR-II激发在荧光成像中的优势(图5(c))。由于该染料嵌合脂质体的光热转换效率(PCE)达30.8%,可以实现小鼠体内1064 nm激发的高分辨率荧光成像引导NIR-II光热治疗,为NIR-II诊疗探针的开发提供了新的研究范式。

除了通过结构共平面化策略外,增强分子内电荷转移也可以促进光谱红移。如图5(d)所示,王东课题组以BBT为受体单元,通过将三芳胺与苯并[c]噻吩单元连接作为大位阻的电子给体/ π 桥,构建了一种可在NIR-II光激发下的有机光诊疗剂(TPABT-TD)^[36]。随着取代基团由弱给电子能力的苯环替换成强给电子能力的二苯胺基,染料的吸收和荧光光谱都发生红移,其中TPABT-TD NPs最大吸收/发射峰为1030 nm/1280 nm,在

1064 nm激光照射下具有高的NIR-IIa发光和高效的光热转换效率(68.98%)。这些优势使得TPABT-TD NPs在荧光/光声/光热三模态成像引导的NIR-II光热治疗中表现出色,能够有效杀伤原位4T1乳腺肿瘤,且副作用极小。

此外,在BBT单元基础上进行“分子手术”,用硒(Se)原子替换硫(S)原子,获得硒取代的BBT衍生物。由于Se原子d轨道作用,可以进一步降低分子能隙,Se原子数目愈多,光谱红移效应越明显;并且相对于BBT类染料,硒取代BBT类染料并没有明显增加细胞毒性,表现出良好的生物相容性^[37-39]。2020年,Fang等通过Se-S替换,合成了一种新的小分子NIR-II荧光染料FM1210。与基于BBT的CF1065相比,FM1210的吸收和发射峰都发生大幅度的红移,分别红移了125 nm和145 nm,最大吸收峰红移至980 nm,为NIR-II激发荧光染料设计提供了新的方法^[38]。Wang课题组基于硒取代的BBT,报道了一种NIR-II激光激发的AIE分子BETT-2^[37]。BETT-2 NPs的最大发射峰为920 nm,但在1064 nm处的消光系数仍高达 $1.813.56 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$,NIR-II发光效率为0.13%。在1064 nm激光照射下,BETT-2 NPs还具有良好的超氧阴离子产生能力和优异的PCE(56.6%),实现NIR-II光驱动的荧光-光声-光热三模态成像引导的光动力-光热协同肿瘤治疗。

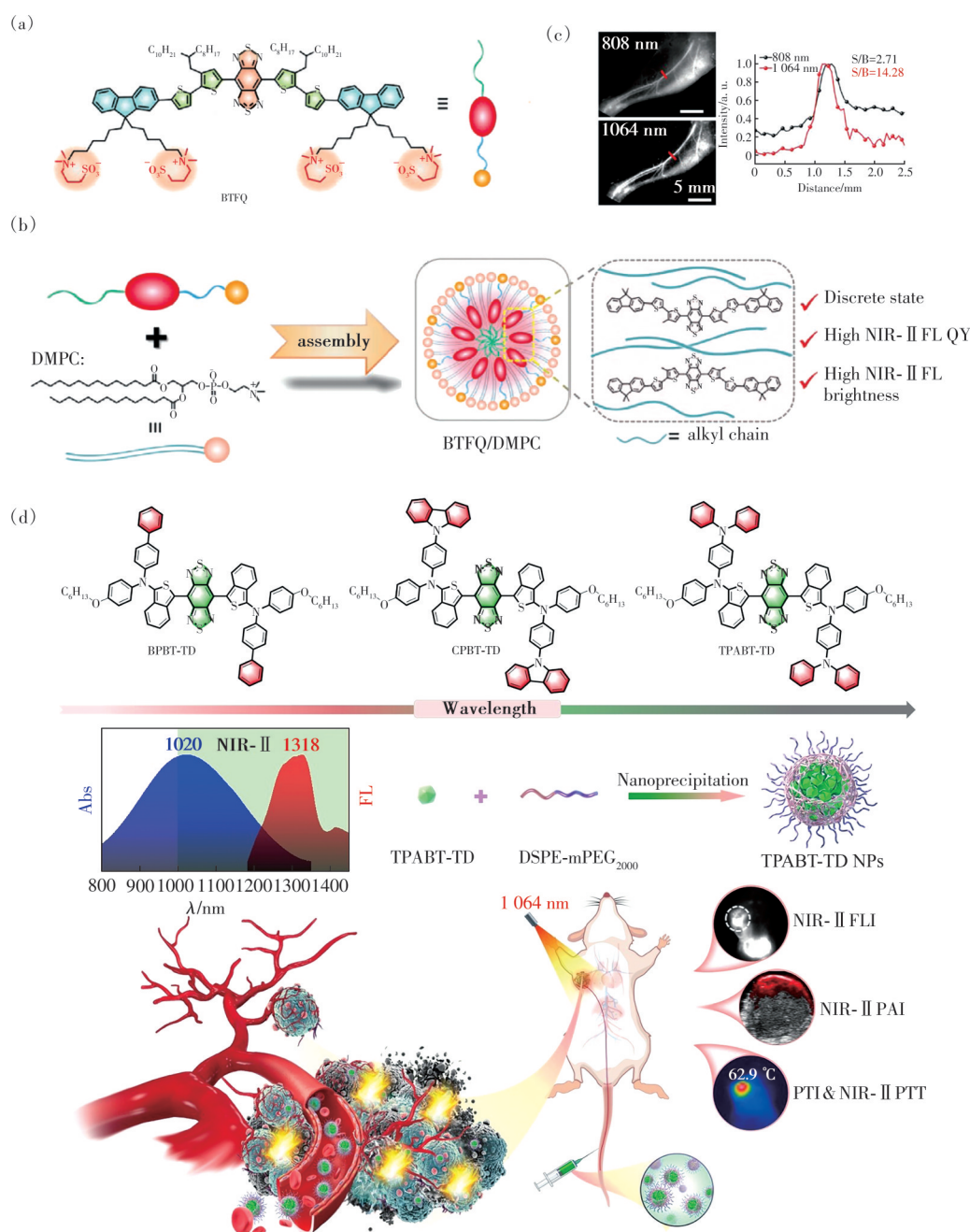


图 5 (a)BTFQ 的分子结构;(b)BTFQ 与磷脂共组装及其结构示意图;(c)808 nm 和 1 064 nm 激发的 NIR-II 荧光成像^[35];
(d) NIR-II 吸收聚集诱导发光分子及其诊疗示意图^[36]

Fig.5 (a)The molecular structure of BTFQ. (b)The schematic diagram of the co-assembly of BTFQ and DMPC. (c)NIR-II fluorescence imaging upon 808 nm or 1 064 nm laser excitation^[35]. (d)The schematic diagram of aggregation-induced emission (AIE) molecular structure and phototheranostics^[36]

如图 3 所示, TQ 单元虽然具有较高的 LUMO 能级, 单个 TQ 单元的 D-A 型荧光染料难以拓展吸收光谱至 NIR-II 区, 但仍可通过扩大分子的有效共轭程度和调节电子给体单元, 合成含多个 TQ 单元的近红外二区激发荧光染料^[40-41]。Wang 等通过利用分子寡聚化和给体工程策略, 制备了三种低聚物 (O-T、O-TD 和 O-Q)^[41], 观察到 O-T NPs 在 1 064 nm

处的摩尔消光系数为 $1.55 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, 比 O-DT NPs 和 O-Q NPs 高出 4 倍多。此外, 由于 O-T NPs 的 NIR-II 最高荧光亮度和光热效率 (PCE=73%), NPs 在 1 064 nm 激光照射下可作为 NIR-II 成像剂引导体内光热疗法。

3.2 氧杂蒽类

氧杂蒽骨架核心是由两个苯环通过一个氧原

子和一个中心碳原子稠合而成,形成三环共轭体系,是一类重要的有机荧光染料,常见的衍生物包括荧光素、罗丹明和若丹明 B 等^[42]。刚性的氧杂蒽类染料具有强荧光发射、可调吸收和发射波长以及较高的光稳定性,广泛应用于生物成像、荧光标记、光动力治疗和化学传感等领域。通过引入功能化基团、扩展共轭体系和靶向修饰,可以进一步提高其水溶性、生物相容性和靶向性。近年来,近红外氧杂蒽染料的发展使其在深层组织成像和多功能诊疗平台中展现出巨大潜力。

2019 年, Delcamp 课题组通过 1-甲基-2-苯基吡啶与 3,6-二溴咕吨的 C—H 键功能化反应,合成出一种 NIR-Ⅱ 发射染料 RhIndz^[43]。所合成的螺内酯产物共轭程度短,吸收和发射光谱都位于可见光区,但当内酯开环形成乙酯衍生物后,该荧光团最大吸收峰位于 920 nm 处,并在 1 092 nm 处有最大发射峰。然而, RhIndz 的吸收位于 NIR-Ⅰ 区,为进一步拓展氧杂蒽类染料吸收波长,该课题组进一步在 RhIndz 分子结构上引入强给电子基团二甲氨基苯基,合成了新的 NIR-Ⅱ 吸收的荧光染料 7-DMA-RI,其最大吸收和发射峰分别红移至 1 097 nm/1 256 nm,但发光效率仅为 0.005%^[44-46]。

如图 6(a), 2021 年, Shi 等通过扩展 π 共轭体系和增强分子内电荷转移效应,合成了一系列氧杂蒽基 NIR-Ⅱ 染料,命名为 VIXs^[47]。其中, VIX-4 的最大吸收峰和荧光发射峰为 1 028 nm 和 1 210 nm。此外, VIX-4 具有极高的消光系数 ($2.3 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) 和适中的发光量子产率 (0.026%), 故其拥有较高发光亮度 ($61 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 可应用于小鼠血流的动态成像。凭借动态成像的高时空分辨率,可以直接通过血流方向区分动脉和静脉,并可测量血流量。该研究不仅为高时空分辨率生物成像提供了有效工具,还为 NIR-Ⅱ 染料提供了一种新型且有前景的共轭骨架。

有意思的是,通过分子骨架“手术”策略,用其他杂原子(如硫、磷、砷、硅、锗等)替换氧杂蒽骨架中的氧原子,可以促进染料的光谱红移,其中用硅原子替换氧原子得到硅杂蒽,由于硅原子 d 轨道参与共轭,可以显著地促使染料光谱红移超过 200 nm^[42,48]。如图 6(c) 所示, Delcamp 课题组采用硅杂化策略,合成硅杂蒽类染料 SiRos1300 和 SiRos1550,相对于氧杂蒽衍生物, SiRos1300 和 SiRos1550 的最大吸收波长红移至 1 140 nm 和

1 348 nm, 发光效率分别为 0.0056% 和 0.0025%, 实现完整的循环分布和高分辨率小鼠股动脉、腹腔和颈静脉脉管系统的成像,为短波近红外激发的小分子荧光染料的设计提供了依据^[49]。然而,受制于能隙定律, SiRos1300 和 SiRos1550 的发光效率极低,分子发光亮度(摩尔消光系数与发光效率之积)均小于 $10 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, 这导致荧光成像需要高激光功率、长曝光时间和高剂量,可能导致光损伤并难以实现实时成像。可通过分子结构刚性设计及氘代等策略来降低分子结构振动,降低非辐射跃迁速率,以提升硅杂蒽类染料的发光效率。

3.3 花菁类染料

花菁是由两个含氮杂环通过多个共轭的亚乙烯基单元进行连接而得到的一类荧光染料的统称。花菁类染料的吸收和发射光谱可通过改变共轭链长度以及杂环取代基来进行调节。该类染料生物相容性良好、细胞毒性较低,在 NIR 区域有较强的发射,摩尔吸收率高,吸收带窄,合成难度相对较小,在生物成像、蛋白标记、生物检测等方面得到广泛应用,还可用作光激活的抗癌剂。典型花菁类染料是 ICG,已被 FDA(美国食品药品监督管理局, U. S. Food and Drug Administration)批准用于肝功能造影。ICG 的最大吸收和发射峰为 780 nm/820 nm,其发射峰尾部拓展至 1 000 nm 以上,虽然可用于活体 NIR-Ⅱ 荧光成像,但存在发光 NIR-Ⅱ 区域发光效率低、易光漂白且其血液清除快、循环时间短等不足^[50]。

鉴于此,张凡课题组通过改变杂环的稠合模式和七甲川结构,成功合成了一种水溶性小分子荧光染料 FD-1080(图 7(a)), FD-1080 具有优异的光稳定性,吸收和发射波长分别为 1 080 nm 和 1 095 nm(图 7(b))^[9]。此外, FD-1080 的在水中表现出较高的量子产率 (0.31%), 通过与胎牛血清(FBS)结合,可抑制分子间聚集,量子产率提升至 5.94%。在 1 064 nm 激光激发下,无需开颅手术,就可实现小鼠脑部血管进行高分辨率荧光成像,相比之下,使用 808 nm 激发只能观察到模糊的血管影像(图 7(c))。FD-1080 不仅能够实现无创、高分辨率的深层组织成像,还能通过动态成像量化小鼠在清醒和麻醉状态下的呼吸频率。这一研究展示了 FD-1080 在深层组织成像和生理监测中的巨大潜力,且 FD-1080 结构与 ICG 相似,有望获准临床使用。

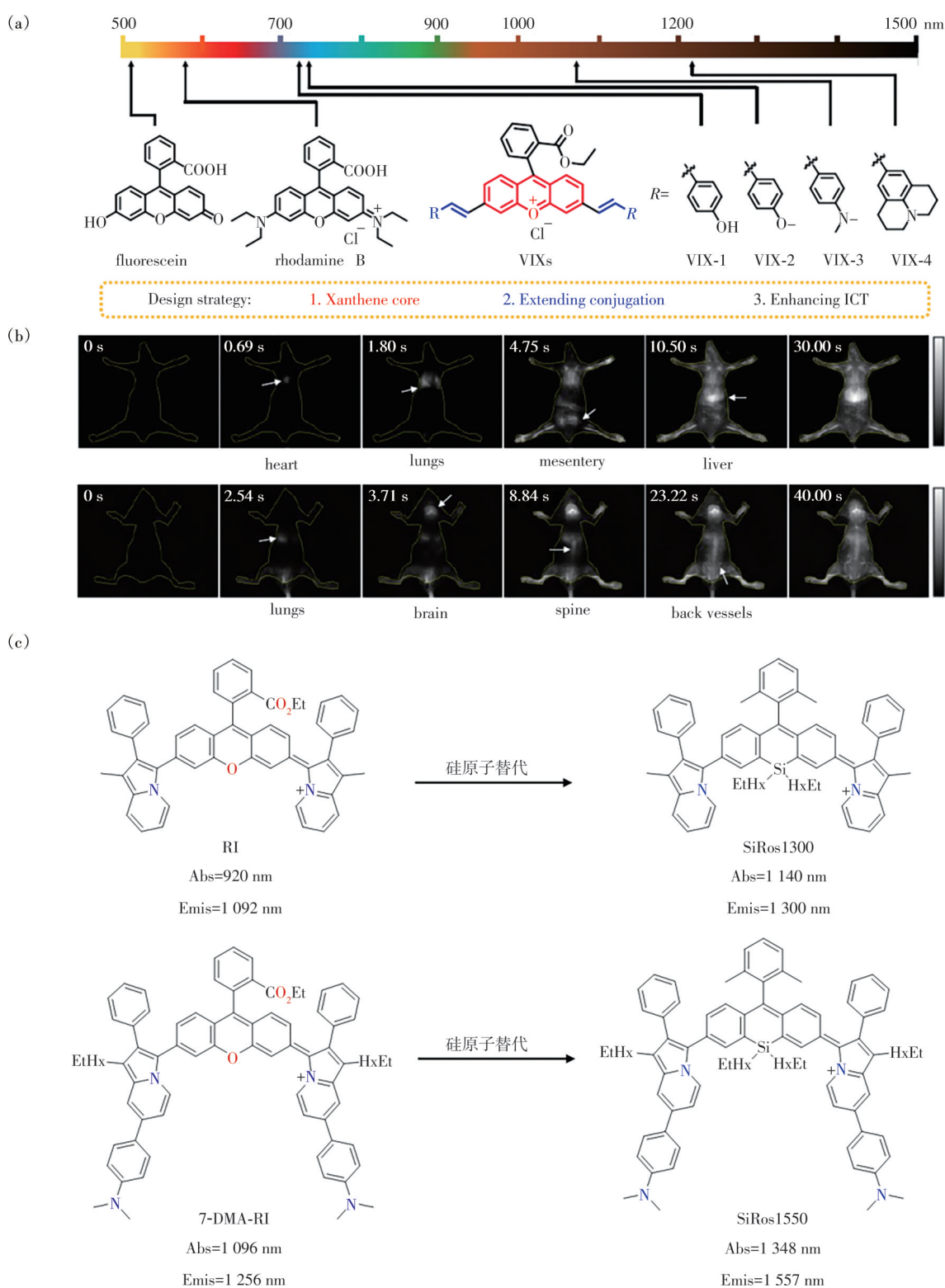


图 6 (a)氧杂蒽类染料 VIXs 分子结构及其发光波长;(b)基于 VIX-4 的小鼠血液动态荧光成像^[47];(c)硅原子替代策略及其分子结构

Fig.6 (a)Molecular structure and emissive wavelength of xanthene-based fluorophore VIXs. (b)Dynamic fluorescence imaging of mouse vascular system based on VIX-4^[47]. (c)Silicon atom substitution strategy in NIR-II fluorophores

研究表明,水与 NIR-II 染料的近距离相互作用以及染料的 ACQ 是造成发光效率下降的重要原因。因此,引入疏水性官能团可以减弱染料激

发态与水之间的能量转移以及减轻 ACQ,提高发光效率^[52-53]。如图 8(a)所示,张凡课题组在甲川链两端用 4 个 2-苯基吡啶连接,合成了大空间位

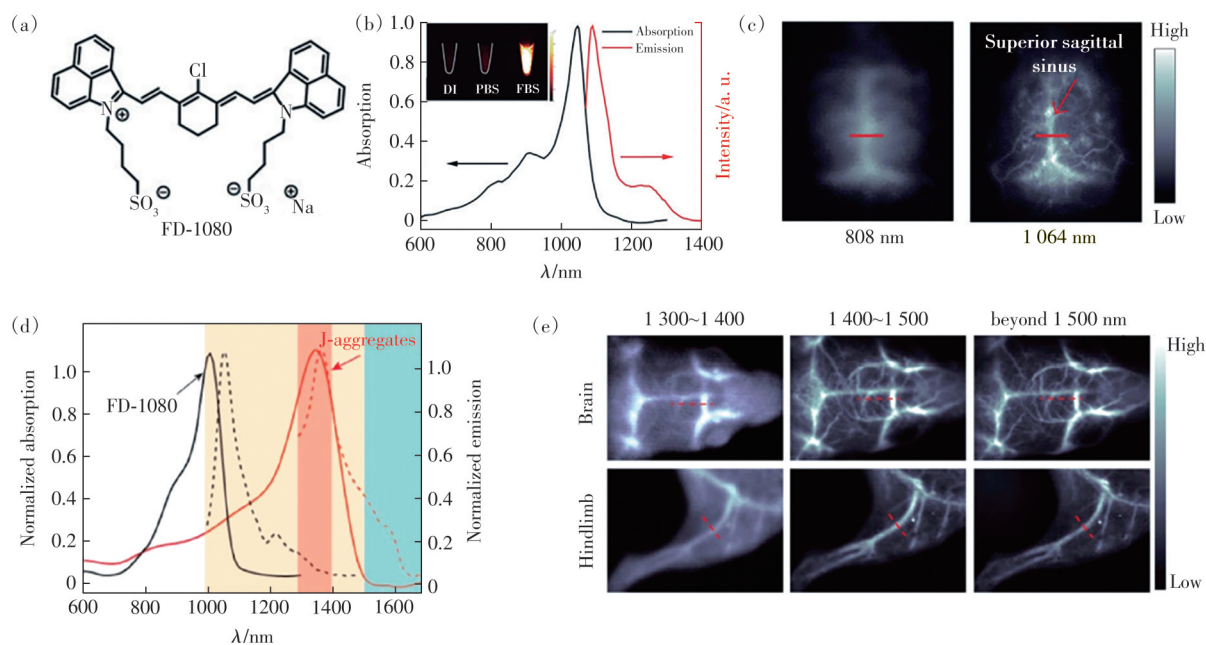


图 7 (a)FD-1080 染料的分子结构;(b)FD-1080 染料的吸收和发射光谱;(c)以 FD-1080 为造影剂,不同激发波长下的脑部血管荧光成像^[9];(d)不同聚集态下 FD-1080 的吸收和发射光谱;(e)J-聚集体在不同波段获得的大脑和后肢血管的荧光成像^[51]

Fig.7 (a)Molecular structure. (b)Absorption and emission spectra of FD-1080. (c)Fluorescence imaging of cerebral blood vessels under 808 nm and 1 064 nm laser excitation^[9]. (d)Absorption and emission spectra of FD-1080 under different aggregate states. (e)Fluorescence imaging of cerebral and hindlimb blood vessels at different wavelength ranges^[51]

阻的水溶性 NIR-Ⅱ染料 LZ-1105,其最大吸收峰为 1 041 nm^[53]。由于甲川链受到 4 个疏水苯环的保护作用,可防止水分子与甲川链的近距离作用,限制了激发态能量通过振动模式向水分子转移,使得 LZ1105 的发光效率达 1.69%,发光亮度更是比 ICG 高 4.1 倍。同时,LZ-1105 具有长的血液循环时间(半衰期为 3.2 h)和优异的光稳定性,可连续实时监测动态血管过程,包括后肢缺血再灌注、溶栓颈动脉与脑屏障的开放与恢复,用于评估血管功能障碍。此外,张凡课题组观察到,在花菁类染料中引入大位阻的疏水抗衡离子能够抑制 ACQ 效应和能量转移,其中以四(五氟苯)硼负离子作为抗衡离子,染料的发光性能最佳,发光亮度提升了一个数量级,这为高性能花菁类染料提供了简单而又有效的策略^[54]。

将花菁染料中含氮杂环用氧或硫杂环替换,可以显著地促使吸收和发射光谱红移,并且在杂环单元上修饰给电子官能团,可方便地构筑系列 NIR-Ⅱ 激发的荧光染料^[55-60]。洪学传课题组为研究氧或硫杂环的多甲川染料的光物理性质,合成了荧光染料 5L5、5H5、6L6 和 6H6(图 8(b)),观察到相同分子结构,硫杂环多甲川染料的吸收和发射光

谱比氧杂环染料红移超过 100 nm,且发光效率更高。其中,5H5 的发光效率达 2.6%,可以显著提高 NIR-Ⅱ 荧光成像的信背比和肿瘤分辨率^[61]。基于氧杂环多甲川染料体系,Sletten 课题组研究多甲川共轭链中碳原子数对光物理性质的影响。随着碳原子数增加,吸收波长和发光亮度都增加;当碳原子数达到 5 时,发光亮度下降,但最大吸收波长为 862 nm;只有当原子数达到 7 时(Flav7),吸收波长红移至 1 026 nm,发光效率为 0.53%^[48]。基于 Flav7,该课题组进一步探究了取代基效应(图 8(c)),观察到二烷基胺基取代的 JuloFlav7 具有最长的吸收峰(1 061 nm),在 1 064 nm 激发下展现出最高的荧光亮度。与临床批准的 ICG 相结合,实现了实时活体三色成像,展现出高分辨率时间和空间分辨率^[62]。总之,花菁类染料很容易通过分子工程手段调控染料的光物理性质和生化特性,获得良好生物相容性的 NIR-Ⅱ 激发荧光染料,是一类非常具有应用前景的染料。但是,花菁类染料存在多甲川链不稳定的问题,在光激发下容易发生光降解,不宜进行长时间成像,仍需要发展分子功能化修饰手段来保护多甲川链,以改善染料稳定性。

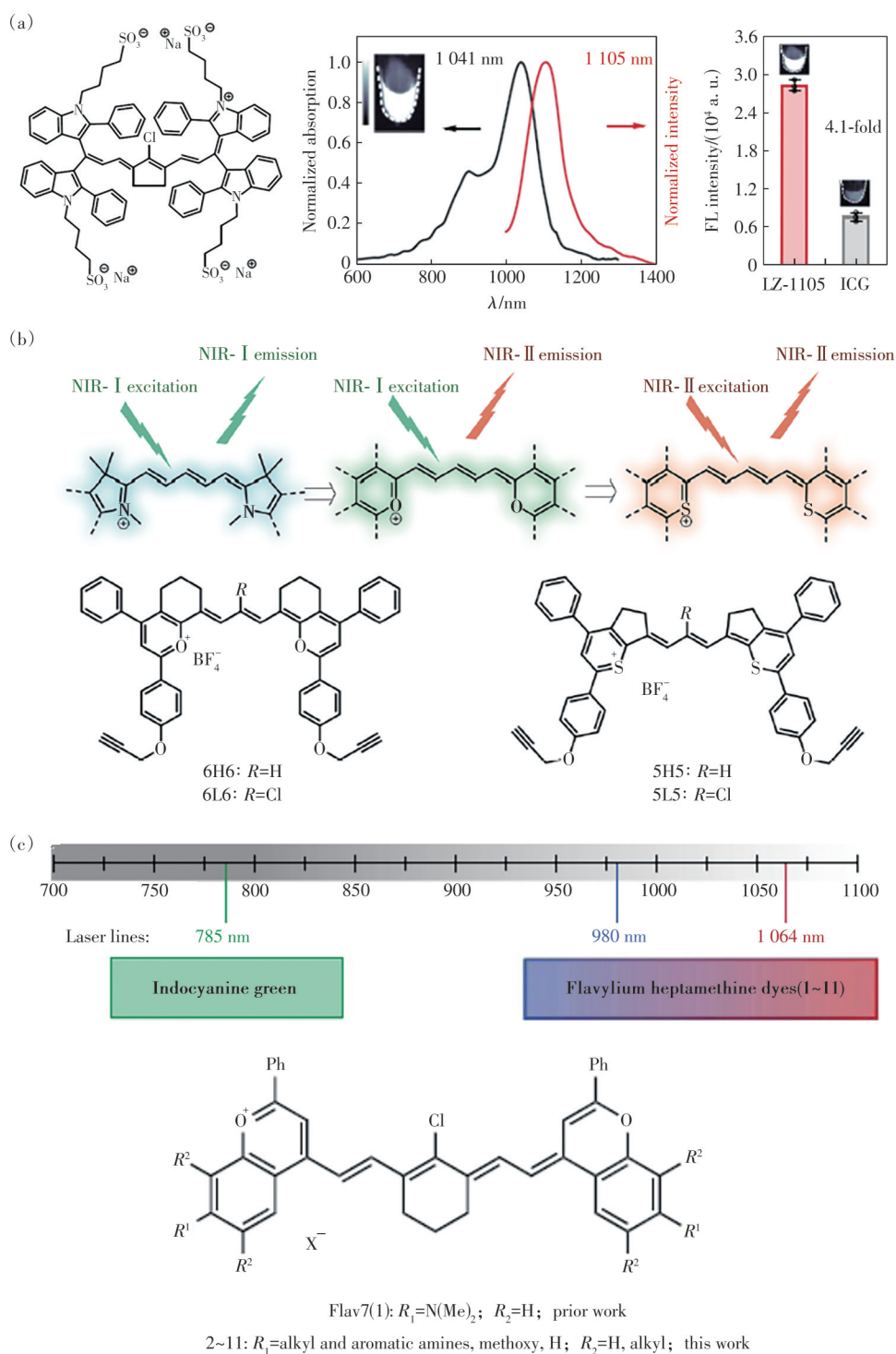


图 8 (a) LZ-1105 染料的分子结构及其光物理性质^[53]; (b) 氧和硫杂环取代对多甲川染料光物理性质的影响^[60]; (c) 取代基效应对多甲川染料的吸收光谱的影响^[57]

Fig. 8 (a) Molecular structure and photophysical properties of LZ-1105^[53]. (b) The influence of oxygen and sulfur-containing heterocyclic substitution on the photophysical properties of cyanine dyes^[60]. (c) The influence of substituted effect on absorption spectra of cyanine dyes^[57]

3.4 有机半导体聚合物类染料

通过过渡金属催化的芳基-芳基偶联反应, 将 D 和 A 单元进行交替共聚合成 D-A 型 π -共轭聚合物。该类聚合物通过长的有效共轭长度和电荷转

移作用, 可以有效拓展吸收和发射波长, 而不必需要很强吸电子作用的 A 单元。除了 BBT、TQ 单元之外, 还可以使用吡咯并吡咯二酮 (DPP)、卟啉等其他 A 单元, 进而可方便地构筑出种类丰富的

NIR-Ⅱ 激发荧光染料。此外,针对特定需求,研究者们还开展了聚合物染料改性与功能化探索,旨在提升染料的光稳定性、水溶性、靶向性、诊疗性能等。

BBT 单元由于具有极强的吸电子能力,与含噻吩单元的电子给体键连形成大吸收波长($>1\ 000\text{ nm}$)且具有宽吸收的窄带隙 D-A 型共轭聚合物,激发态容易通过振动耦合作用而失活,导致该类聚合物的发光效率极低^[63]。因此,研究人员通过设计弱给电子能力的 D 单元或共轭打断型 D 单元来减少聚合物的有效共轭长度,获得 NIR-Ⅱ 激发的聚合物染料^[64-65]。范曲立课题组合成了联噻吩或烷基链间隔噻吩单元与 BBT 共聚得到 BBTD-2T、BBTD-C6 和 BBTD-C10 三种聚合物(图 9(a)),观察到 BBTD-2T 虽然在 $1\ 064\text{ nm}$ 处具有最强的吸收能力,但其发光效率非常低,而已烷链间隔的

BBTD-C6 具有均衡的 NIR-Ⅱ 吸收能力和发光效率^[66]。之后,该课题组进一步研究了己烷链间隔噻吩与二噻吩乙烯基给体单元的比例对发光性质的影响,当两者比例为 1:2 时,所制备的聚合物 BTC12 具有最强的 NIR-Ⅱ 荧光亮度^[67]。

相比之下,TQ 单元吸电子能力适中,易于与噻吩、苯并噻吩、环戊二噻吩和茚并二噻吩等电子给体单元构筑系列 NIR-Ⅱ 激发的荧光染料^[68-72]。范曲立课题组以 TQ 为受体单元,不同烷基链取代的苯并二噻吩单元为电子给体,合成了三种共轭聚合物 P1、P2 和 P3,观察到带支链的烷基链 P2 和 P3 能增强 NIR-Ⅱ 荧光强度,且直链位阻愈大,发光越强。这可归因于烷基链的位阻可以限制共轭主链自由旋转,从而提升辐射跃迁速率常数和发光效率(图 9(a))^[69]。此外,P3 纳米粒子的最大吸收峰为 $1\ 100\text{ nm}$,发光效率为 0.13%,PCE 高达

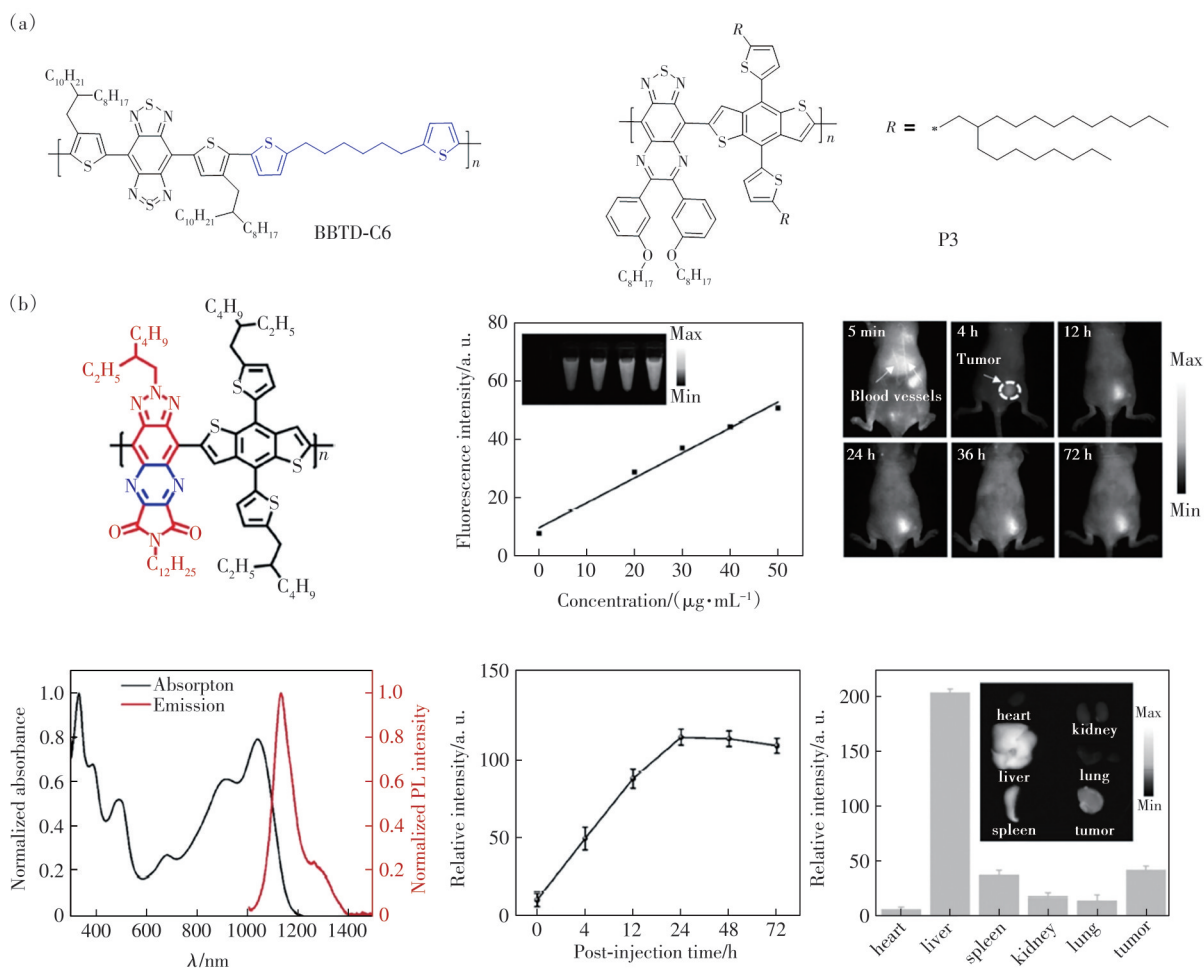


图 9 (a) NIR-Ⅱ 吸收聚合物 BBTD-C6 和 P3 的分子结构; (b) PQIA-BDTT 的分子结构及其纳米粒子的吸收和发射光谱,以及 PQIA-BDTT 纳米粒子 NIR-Ⅱ 荧光成像性能^[75]

Fig.9 (a) Molecular structures of NIR-Ⅱ absorbed polymer BBTD-C6 and P3. (b) Molecular structure, photophysical properties and fluorescence imaging of PQIA-BDTT^[75]

33.42%,展现出优异的NIR-II荧光成像引导的肿瘤光热治疗效果。刘杰课题组以刚性共平面的茚并二噻吩为电子给体,合成基于TQ的聚合物PTQ。PTQ纳米粒子的最大吸收可达937 nm, NIR-II发光效率达1.25%,并且在NIR-II区域有较强吸光能力,可用于实时可视化全身和脑血管,并以高清晰度检测脑缺血性中风和肿瘤^[73]。孙鹏飞等通过调节两种受体(TQ和DPP)的量比,设计并开发了三种双受体共轭聚合物,并制备了相应的纳米颗粒^[74]。观察到TQ:DPP为1:2时,所制备的共轭聚合物P1的纳米颗粒具有高NIR-II荧光强度和优异的NIR-II光热效率。小鼠体内实验表明,该纳米粒子在肿瘤部位表现出高积累和高信背比的血管成像效果,展现出优异的NIR-II光热治疗效率,为肿瘤治疗提供了新的可能性。

新型电子受体单元的开发是多功能NIR-II激发染料重要的研究方向。基于TQ单元,应磊课题组将马来酰亚胺稠合至TQ单元,得到了新的电子受体单元噻唑并喹啉酰亚胺QIA,并将QIA与茚并二噻吩单元共聚得到共轭聚合物PQIA-BDTP^[75]。PQIA-BDTP纳米粒子的最大吸收和发射峰分别为1040 nm和1135 nm,且发光效率和PCE分别达到1.24%和72.6%(图9(b))。相较于TQ单元,基于QIA的聚合物发光效率和PCE都提升了3倍以上,是非常具有潜力的用于构筑NIR-II荧光染料的电子受体单体,为设计生物医学应用的诊疗剂提供了新平台。王东课题组合成了基于萘二酰亚胺的新型电子受体单元2NDA,并与DPP共聚,制备了多功能聚合物SP3^[76]。SP3纳米粒子不仅具有较强的NIR-II吸收能力,还具有NIR-II发光、ROS产生能力和光热效应,可用于NIR-II激发的荧光/光声双模成像引导的肿瘤光热-光动力联合治疗。

3.5 J-聚集型荧光染料

从溶液中的单分子态到固体中的聚集态,荧光染料受到分子之间超分子作用的影响,展现出多样的聚集方式,如J-聚集、H-聚集与无规聚集等,其中,J-聚集型荧光染料备受关注^[77-78]。一方面,采用头-尾滑移堆积方式的J-聚集可以促使染料吸收光谱显著红移,可实现NIR-II激发;另一方面,J-聚集具有超辐射效应,能克服NIR-II荧光染料发光效率低的问题^[79]。通过分子结构设计,调节分子间超分子弱作用,基于氟硼二吡

咯(BODIPY)、aza-BODIPY、花菁、方酸和吡咯并吡咯二酮等荧光染料可自组装形成J-聚集体,并表现出优异的NIR-II荧光诊疗性能^[80-82]。张凡课题组通过将两亲性花菁染料FD-1080与1,2-二肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱自组装,成功制备了具有1360 nm吸收和1370 nm发射的J-聚集体。这些J-聚集体在1500 nm以上仍具有较高的发光强度(图7(d)),在非侵入性脑部和后肢血管成像中表现出卓越的空间分辨率和信噪比^[51]。研究还利用J-聚集体进行高分辨率动态血管成像,成功评估了临床使用的降压药的疗效(图7(e))。这一研究为开发1500 nm以上的有机NIR-II荧光探针提供了新思路,并展示了其在活体成像和药物评估中的潜力。

然而,如何调控具有J-聚集的NIR-II荧光染料仍极具挑战。由于J-聚集是滑移堆积,研究表明,具有(准)平面分子结构的D-A型荧光染料容易自组装成J-聚集,此外还需要在分子中间用位置基团来修饰,防止产生面-面堆积模式(H-聚集),这些研究工作为可控设计J-聚集型NIR-II荧光染料提供了依据和指导。例如,董晓臣课题组基于典型的BBT单元,采用螺环位阻功能化策略,合成平面构象的D-A-D荧光染料BSFX-BBT(图10(a))。相较于无规聚集纳米粒子,J-聚集纳米粒子的吸收红移至1062 nm,发光量子效率达0.81%,提升了一个数量级,可用于肿瘤精准成像和NIR-II成像引导的光治疗^[83]。刘志鹏课题组合成了一系列苯乙烯基桥联的BODIPY二聚体,观察到H-聚集或混合堆积的染料都不利于发光,而只有单一的J-聚集能显著地改善染料发光性能。其中,具有J-聚集的BVD-BDP1和BVD-BDP5的最大吸收峰分别为1010 nm和1108 nm,发光量子效率分别为2.5%和2.3%。由于BVD-BDP1和BVD-BDP5吸收光谱交叠程度小,可用于980 nm和1064 nm激发的活体NIR-II多色荧光成像^[84]。如图10(b)所示,范曲立课题组设计并合成了具有A-D-A型平面构型的3-(二氰基亚甲基)酞酮类染料DTT,其最大吸收/发射峰由溶液态的844 nm/944 nm红移至J-聚集纳米粒子的1029 nm/1128 nm,并且具有极高的摩尔消光系数($>10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)。在1064 nm激光激发下,J-聚集纳米粒子可用于小鼠的全身血管、脑血管和肿瘤的高分辨率NIR-II荧光成像^[85]。

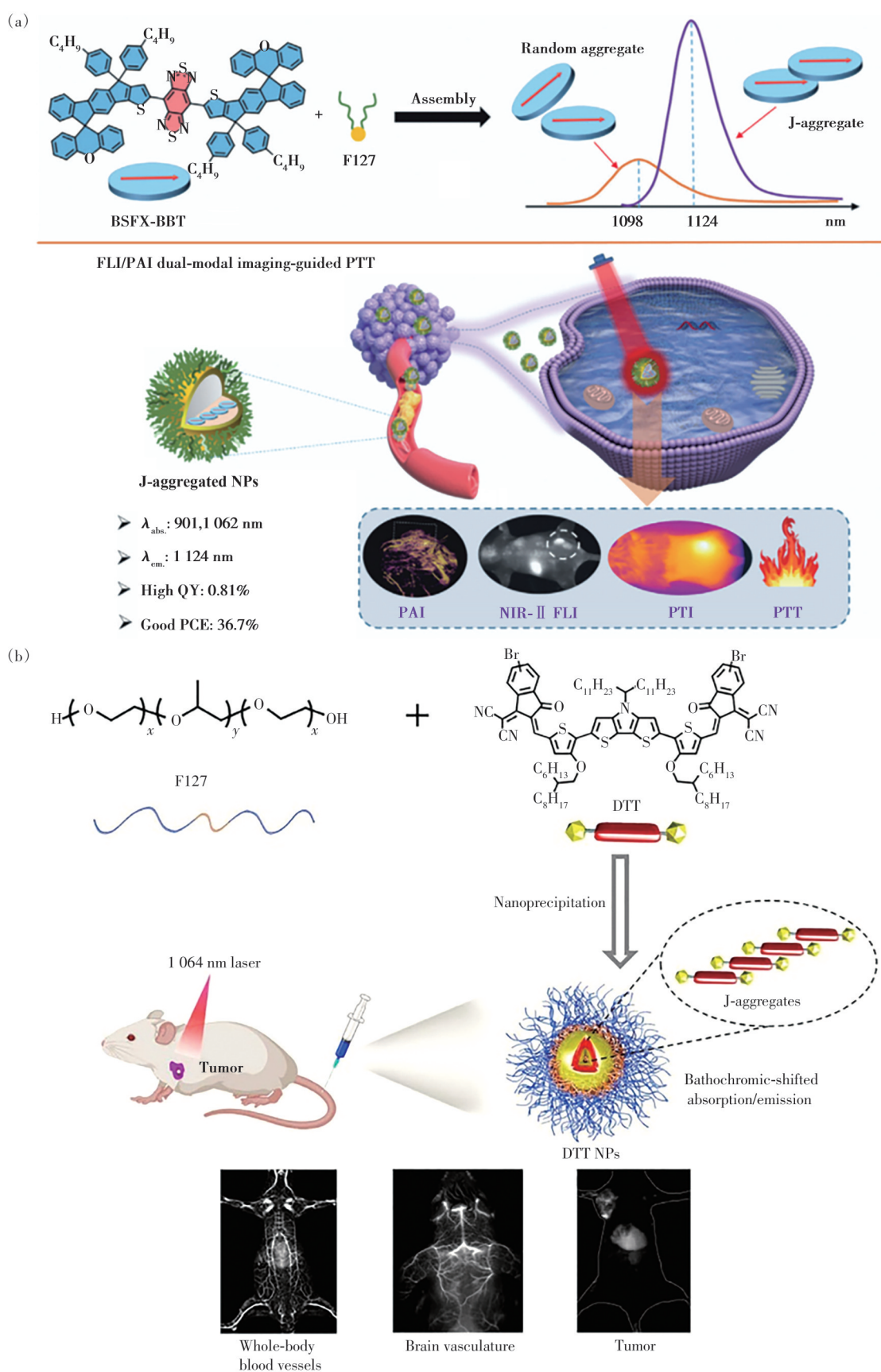


图 10 (a)BSFX-BBT 分子结构及其 NIR-II 光诊疗示意图^[83]; (b)DTT 分子结构及其 NIR-II 荧光成像^[85]

Fig.10 (a) Molecular structure and phototheranostics of J-aggregated BSFX-BBT^[83]. (b) Molecular structure and NIR-II fluorescence imaging of DTT^[85]

综上,表 1 汇总了苯并噻二唑类、氧杂蒽类、花菁类、有机半导体聚合物类、J-聚集型等典型的 NIR-Ⅱ 激发荧光染料的光物理性质,表 2 具体分析了各类 NIR-Ⅱ 激发的有机染料的设计策略及其优缺点,以期能够为未来 NIR-Ⅱ 激发荧光染料的分子设计作参考。

表 1 典型的 NIR-Ⅱ 激发荧光染料的光物理性质

Tab. 1 Photophysical properties of typical NIR-Ⅱ excited fluorescent dyes

Name	$\lambda_{\text{abs}}/\lambda_{\text{em}}/\text{nm}^{\text{a}}$	$\varepsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})^{\text{b}}$	$\Phi/\%^{\text{c}}$	$\varepsilon\times\Phi/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})^{\text{d}}$	Ref.
BETA NPs	892/1 280	1. 13(1 064 nm)	0. 019	2. 1	[32]
BT-BBT NPs	970/1 110	1. 84(1 064 nm)	2. 0	368	[33]
BTFQ	950/1 100	1. 03(1 064 nm)	0. 63	65	[35]
BETT-2 NPs	915/1 240	0. 18(1 064 nm)	0. 13	2. 36	[37]
VIX-4	1 028/1 210	23. 0(1 028 nm)	0. 026	61	[47]
SiRos1550	1 348/1 557	12. 2(1 348 nm)	0. 002 5	3. 1	[49]
LZ-1105	1 041/1 105	10. 1(1 041 nm)	1. 69	1 706	[53]
JuloFlav7	1 061/1 088	23. 8(1 061 nm)	0. 46	1 090	[57]
P3	1 100/1 140	14. 4($\text{L}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) ^e	0. 13	/	[69]
PQIA-BDTT	1 040/1 135	20. 0($\text{L}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) ^e	1. 24	/	[75]
BVD-BDP5	1 095/1 193	8. 5(1 095 nm)	2. 3	1 955	[84]
DTT	1 029/1 128	12. 5(1 029 nm)	/	/	[85]

^a $\lambda_{\text{abs}}/\lambda_{\text{em}}$ 分别指最大吸收/发射峰波长;^b摩尔消光系数;^c发光量子效率;^d分子发光亮度;^e聚合物在其最大吸收波长处的质量消光系数。

表 2 各类 NIR-Ⅱ 激发的有机染料的设计策略及其优缺点

Tab. 2 Design strategies, advantages and disadvantages of various NIR-Ⅱ excited organic dyes

染料类别	分子设计策略	优势	缺点
苯并噻二唑类	1. 分子结构平面化与抑制聚集相结合	1. 易修饰	1. 化学稳定性不足
	2. 增强分子内电荷转移	2. 结构种类多样	2. 发光效率低
	3. 硒原子替代策略	3. 高消光系数	
氧杂蒽类	1. 延长 π 共轭体系	1. 稳定性好	发光效率低
	2. 增强分子内电荷转移	2. 高消光系数	
	3. 硅原子替代策略	3. 长发光波长	
花菁类	1. 位阻保护策略	1. 易实现 NIR-Ⅱ 激发	1. 易光漂白
	2. 氧或硫杂环替换	2. 波长调控容易	2. ACQ
	3. 甲川链延长策略	3. 多色成像	3. Stokes 位移小
聚合物类	4. 发光效率高		
	1. π 共轭打断策略	1. 易实现 NIR-Ⅱ 激发	1. 染料批次性能差异
	2. 减弱分子内电荷转移	2. 高消光系数	2. 难以降解
J-聚集型	3. 新型电子受体单体	3. 发光效率高	
	平面分子构型设计及超分子作用调控相结合	1. 高消光系数	尚无严格明确的设计指导原则
		2. 发光效率高	

4 结论与展望

近 20 年来,成像造影剂、光子检测器和成像系统都得到了全面发展,NIR-Ⅱ 荧光成像已广泛应用于基础科学研究和临床前实践。但目前报道的大多数有机 NIR-Ⅱ 荧光染料仍不够完善,在临床应用上存在一定的局限性。为了扩大 NIR-Ⅱ 荧光染料的生物应用,实现真正意义上的临床化,必须克服以下挑战。

一是如何克服或减弱分子能隙定律对发光效

率的影响,成为当前需要解决的关键科学问题。受到分子能隙定律限制,非辐射跃迁速率常数随着分子能隙降低而呈指数型增加,导致荧光染料的发光量子产率急剧下降,NIR-Ⅱ 激发荧光染料的发光效率普遍低于 0. 1%。由能隙定律可知,随着带隙减小,非辐射跃迁速率呈指数级增加,其背后的物理图景是:第一激发单线态(S1)的低振动能级与基态(S0)的高振动能级发生较强耦合,激子以热振动非辐射弛豫跃迁耗散能量,快速失活而返回 S0。因此,S1 与 S0 振动能级耦合是造成荧光效率低的

一个关键因素,减弱该过程对提高 NIR- II 发光效率起到重要作用。周必泰课题组观察到激子长程离域能促进 S1 与 S0 振动能级的解耦合,降低了发光材料重组能,可以显著增强光致发光效率,染料薄膜态的 NIR 发光(>860 nm)效率高于 5%。因此,通过分子结构设计并结合超分子策略,共同调控 NIR- II 发光染料的堆积行为,有望克服能隙定律,获得高发光效率的 NIR- II 激发的荧光染料。

二是亟需开发具有肿瘤微环境响应的发光材料,以实现对肿瘤的特异性多模式诊疗。当前,大多数 NIR- II 激发荧光染料都是采用“常亮”模式来进行荧光成像,染料在组织内的扩散行为会降低成像分辨率和灵敏度。因此,需要根据组织的生物学特征,如酶异常表达、高谷胱甘肽含量、高活性氧物种等,来设计微环境响应性 NIR- II 激发

荧光染料,实现染料由“暗”向“亮”模式转变,从而进一步改善荧光成像性能。

三是亟需开发可经肝脏或肾脏代谢的探针,以解决探针的长期安全性问题。若要实现有机 NIR- II 荧光染料的临床化,染料的长期生物安全性是需要解决的首要问题。虽然科研工作者已经开发出了诸多有机 NIR- II 荧光染料,目前仍没有一例被批准应用于临床研究。研究表明,尺寸在 5 nm 以下的纳米探针可以通过肾脏代谢,设计可经肾脏或者肝脏代谢的染料是降低其生物毒性的一个重要策略。

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.20250225>

参 考 文 献:

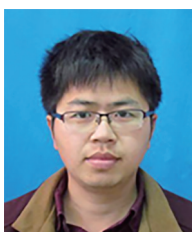
- [1] LEI Z H, ZHANG F. Molecular engineering of NIR- II fluorophores for improved biomedical detection [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60(30): 16294-16308.
- [2] MIAO Q Q, PU K Y. Organic semiconducting agents for deep-tissue molecular imaging: second near-infrared fluorescence, self-luminescence, and photoacoustics [J]. *Adv. Mater.*, 2018, 30(49): 1801778.
- [3] 桂一雄, 陈可瑶, 罗文帅, 等. 近红外二区聚集诱导发光探针在生物医学中的应用 [J]. *发光学报*, 2023, 44(2): 356-373.
GUI Y X, CHEN K Y, LUO W S, *et al.* Near-infrared- II AIE probes for biomedical applications [J]. *Chin. J. Lumin.*, 2023, 44(2): 356-373. (in Chinese)
- [4] 杜平, 杨小涵, 肖和, 等. 近红外二区发光探针及生物成像 [J]. *发光学报*, 2025, 46(9): 1596-1611.
DU P, YANG X H, XIAO H, *et al.* NIR- II luminescent probes for bioimaging [J]. *Chin. J. Lumin.*, 2025, 46(9): 1596-1611. (in Chinese)
- [5] DAI H M, SHEN Q, SHAO J J, *et al.* Small molecular NIR- II fluorophores for cancer phototheranostics [J]. *Innovation*, 2021, 2(1): 100082.
- [6] WANG F F, ZHONG Y T, BRUNS O, *et al.* *In vivo* NIR- II fluorescence imaging for biology and medicine [J]. *Nat. Photonics*, 2024, 18(6): 535-547.
- [7] HONG G S, ANTARIS A L, DAI H J. Near-infrared fluorophores for biomedical imaging [J]. *Nat. Biomed. Eng.*, 2017, 1(1): 0010.
- [8] HU Z H, FANG C, LI B, *et al.* First-in-human liver-tumour surgery guided by multispectral fluorescence imaging in the visible and near-infrared-I / II windows [J]. *Nat. Biomed. Eng.*, 2020, 4(3): 259-271.
- [9] LI B H, LU L F, ZHAO M Y, *et al.* An efficient 1 064 nm NIR- II excitation fluorescent molecular dye for deep-tissue high-resolution dynamic bioimaging [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, 57(25): 7483-7487.
- [10] WANG F F, REN F Q, MA Z R, *et al.* *In vivo* non-invasive confocal fluorescence imaging beyond 1 700 nm using superconducting nanowire single-photon detectors [J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2022, 17(6): 653-660.
- [11] WANDERER K, CUI Z Q. Organic fluorescent nanoprobe with NIR- II b characteristics for deep learning [J]. *Exploration*, 2022, 2(2): 20210097.
- [12] XIN Q, MA H Z, WANG H, *et al.* Tracking tumor heterogeneity and progression with near-infrared II fluorophores [J]. *Exploration*, 2023, 3(2): 20220011.
- [13] WANG W Q, HE X W, DU M Z, *et al.* Organic fluorophores for 1 064 nm excited NIR- II fluorescence imaging [J].

- Front. Chem.*, 2021, 9: 769655.
- [14] YANG Q L, MA H L, LIANG Y Y, *et al.* Rational design of high brightness NIR- II organic dyes with S-D-A-D-S structure [J]. *Acc. Mater. Res.*, 2021, 2(3): 170-183.
- [15] FRIEDMAN H C, COSCO E D, ATALLAH T L, *et al.* Establishing design principles for emissive organic SWIR chromophores from energy gap laws [J]. *Chem*, 2021, 7(12): 3359-3376.
- [16] GHOSH P, ALVERTIS A M, CHOWDHURY R, *et al.* Decoupling excitons from high-frequency vibrations in organic molecules [J]. *Nature*, 2024, 629(8011): 355-362.
- [17] 倪沪桅, 钱骏. 近红外二区荧光成像技术的临床研究进展 [J]. 红外与毫米波学报, 2023, 42(6): 896-906.
NI H W, QIAN J. Clinical research progress on the fluorescence imaging in the second near-infrared window [J]. *J. Infrared Millim. Waves*, 2023, 42(6): 896-906. (in Chinese)
- [18] BAGHDASARYAN A, WANG F F, REN F Q, *et al.* Phosphorylcholine-conjugated gold-molecular clusters improve signal for lymph node NIR- II fluorescence imaging in preclinical cancer models [J]. *Nat. Commun.*, 2022, 13(1): 5613.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] LI C Y, LI F, ZHANG Y J, *et al.* Real-time monitoring surface chemistry-dependent *in vivo* behaviors of protein nanocages *via* encapsulating an NIR- II Ag₂S quantum dot [J]. *ACS Nano*, 2015, 9(12): 12255-12263.
- [22] YANG H C, LI R F, ZHANG Y J, *et al.* Colloidal alloyed quantum dots with enhanced photoluminescence quantum yield in the NIR- II window [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, 143(6): 2601-2607.
- [23] YI S X, HU Q, CHI Y J, *et al.* Bright and renal-clearable Au nanoclusters with NIR- II excitation and emission for high-resolution fluorescence imaging of kidney dysfunction [J]. *ACS Mater. Lett.*, 2023, 5(8): 2164-2173.
- [24] LIU Y S, LI Y, KOO S, *et al.* Versatile types of inorganic/organic NIR- II a/ II b fluorophores: from strategic design toward molecular imaging and theranostics [J]. *Chem. Rev.*, 2022, 122(1): 209-268.
- [25] ZHANG T, QU X Y, SHAO J J, *et al.* Organic photosensitizers: from molecular design to phototheranostics [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2025, 54(18): 8406-8433.
- [26] WELSHER K, LIU Z, SHERLOCK S P, *et al.* A route to brightly fluorescent carbon nanotubes for near-infrared imaging in mice [J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2009, 4(11): 773-780.
- [27] HU Z, FENG L L, YANG P P. 2,1,3-Benzothiadiazole derivative small molecule fluorophores for NIR- II bioimaging [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2024, 34(16): 2310818.
- [28] EEDUGURALA N, STEELMAN M E, MAHALINGAVELAR P, *et al.* Strong acceptor annulation enables control of electronic structure and spin configuration in donor-acceptor conjugated polymers [J]. *Chem. Mater.*, 2023, 35(8): 3115-3123.
- [29] LI Y Y, CAI Z C, LIU S J, *et al.* Design of AIEgens for near-infrared II b imaging through structural modulation at molecular and morphological levels [J]. *Nat. Commun.*, 2020, 11(1): 1255.
- [30] YANG Q L, MA Z R, WANG H S, *et al.* Rational design of molecular fluorophores for biological imaging in the NIR- II window [J]. *Adv. Mater.*, 2017, 29(12): 1605497.
- [31] WANG X Y, YANG X Q, JIANG G Y, *et al.* Unlocking the NIR- II AIEgen for high brightness through intramolecular electrostatic locking [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2024, 63(29): e202404142.
- [32] CHEN S Y, PAN Y H, CHEN K, *et al.* Increasing molecular planarity through donor/side-chain engineering for improved NIR- II a fluorescence imaging and NIR- II photothermal therapy under 1 064 nm [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, 62(6): e202215372.
- [33] AN L, ZHENG L Y, ZHAO Z Q, *et al.* Revisiting molecularly conformation-planarized organic dyes for NIR- II fluorescence imaging [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2023, 11(35): 8456-8463.
- [34] OU C J, AN L, ZHAO Z Q, *et al.* Promoting near-infrared II fluorescence efficiency by blocking long-range energy migration [J]. *Aggregate*, 2023, 4(3): e290.
- [35] CHEN P F, QU F, CHEN S Y, *et al.* Bandgap modulation and lipid intercalation generates ultrabright D-A-D-based

- zwitterionic small-molecule nanoagent for precise NIR- II excitation phototheranostic applications [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2022, 32(52): 2208463.
- [36] YAN D Y, ZHANG Z J, ZHANG J Y, *et al.* An all-rounder for NIR- II phototheranostics: well-tailored 1 064 nm-excitable molecule for photothermal combating of orthotopic breast cancer [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2024, 63(26): e202401877.
- [37] SONG S L, ZHAO Y, KANG M M, *et al.* An NIR- II excitable AIE small molecule with multimodal phototheranostic features for orthotopic breast cancer treatment [J]. *Adv. Mater.*, 2024, 36(16): 2309748.
- [38] FANG Y, SHANG J Z, LIU D K, *et al.* Design, synthesis, and application of a small molecular NIR- II fluorophore with maximal emission beyond 1 200 nm [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, 142(36): 15271-15275.
- [39] SONG S L, WANG Y J, ZHAO Y, *et al.* Molecular engineering of AIE luminogens for NIR- II / II b bioimaging and surgical navigation of lymph nodes [J]. *Matter*, 2022, 5(9): 2847-2863.
- [40] XIANG C B, DING Q H, JIANG T, *et al.* Reprogrammed glycolysis-induced augmentation of NIR- II excited photodynamic/photothermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2025, 320: 123235.
- [41] LIU J W, XIONG Y W, GAO Y C, *et al.* Molecular oligomerization and donor engineering strategies for achieving superior NIR- II fluorescence imaging and thermotherapy under 1 064 nm laser irradiation [J]. *Small*, 2023, 19(1): 2205640.
- [42] DAI M C, YANG Y J, SARKAR S, *et al.* Strategies to convert organic fluorophores into red/near-infrared emitting analogues and their utilization in bioimaging probes [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2023, 52(18): 6344-6358.
- [43] RATHNAMALALA C S L, GAYTON J N, DORRIS A L, *et al.* Donor-acceptor-donor NIR- II emissive rhodindolizine dye synthesized by C—H bond functionalization [J]. *J. Org. Chem.*, 2019, 84(20): 13186-13193.
- [44] CHATTERJEE S, MEADOR W E, SMITH C, *et al.* SWIR emissive RosIndolizine dyes with nanoencapsulation in water soluble dendrimers [J]. *RSC Adv.*, 2021, 11(45): 27832-27836.
- [45] CHATTERJEE S, SHAIK A K, WIJESINGHE K H, *et al.* Design and synthesis of rhodindolizine dyes with improved stability and shortwave infrared emission up to 1 250 nm [J]. *J. Org. Chem.*, 2022, 87(17): 11319-11328.
- [46] NDALEH D, SMITH C, LOKU YADDEHIGE M, *et al.* Shortwave infrared absorptive and emissive pentamethine-bridged indolizine cyanine dyes [J]. *J. Org. Chem.*, 2021, 86(21): 15376-15386.
- [47] LIU D K, HE Z X, ZHAO Y Y, *et al.* Xanthene-based NIR- II dyes for *in vivo* dynamic imaging of blood circulation [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, 143(41): 17136-17143.
- [48] GRIMM J B, TKACHUK A N, XIE L Q, *et al.* A general method to optimize and functionalize red-shifted rhodamine dyes [J]. *Nat. Methods*, 2020, 17(8): 815-821.
- [49] MEADOR W E, LIN E Y, LIM I, *et al.* Silicon-RosIndolizine fluorophores with shortwave infrared absorption and emission profiles enable *in vivo* fluorescence imaging [J]. *Nat. Chem.*, 2024, 16(6): 970-978.
- [50] BHAVANE R, STAROSOLSKI Z, STUPIN I, *et al.* NIR- II fluorescence imaging using indocyanine green nanoparticles [J]. *Sci. Rep.*, 2018, 8(1): 14455.
- [51] SUN C X, LI B H, ZHAO M Y, *et al.* J-aggregates of cyanine dye for NIR- II *in vivo* dynamic vascular imaging beyond 1 500 nm [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, 141(49): 19221-19225.
- [52] LU L F, LI B H, DING S W, *et al.* NIR- II bioluminescence for *in vivo* high contrast imaging and *in situ* ATP-mediated metastases tracing [J]. *Nat. Commun.*, 2020, 11(1): 4192.
- [53] LI B H, ZHAO M Y, FENG L S, *et al.* Organic NIR- II molecule with long blood half-life for *in vivo* dynamic vascular imaging [J]. *Nat. Commun.*, 2020, 11(1): 3102.
- [54] YANG Y, SUN C X, WANG S F, *et al.* Counterion-paired bright heptamethine fluorophores with NIR- II excitation and emission enable multiplexed biomedical imaging [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, 61(24): e202117436.
- [55] BIAN H, MA D D, ZHANG X F, *et al.* Tailored engineering of novel xanthonium polymethine dyes for synergetic PDT and PTT triggered by 1 064 nm laser toward deep-seated tumors [J]. *Small*, 2021, 17(21): 2100398.
- [56] COSCO E D, ARÚS B A, SPEARMAN A L, *et al.* Bright chromenylium polymethine dyes enable fast, four-color *in vivo* imaging with shortwave infrared detection [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, 143(18): 6836-6846.
- [57] COSCO E D, CARAM J R, BRUNS O T, *et al.* Flavilylium polymethine fluorophores for near- and shortwave infrared imaging [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, 56(42): 13126-13129.
- [58] LEI Z H, SUN C X, PEI P, *et al.* Stable, wavelength-tunable fluorescent dyes in the NIR- II region for *in vivo* high-contrast

- bioimaging and multiplexed biosensing [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, 58(24): 8166-8171.
- [59] TAO Z M, HONG G S, SHINJI C, *et al.* Biological imaging using nanoparticles of small organic molecules with fluorescence emission at wavelengths longer than 1 000 nm [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52(49): 13002-13006.
- [60] WANG S F, FAN Y, LI D D, *et al.* Anti-quenching NIR- II molecular fluorophores for *in vivo* high-contrast imaging and pH sensing [J]. *Nat. Commun.*, 2019, 10(1): 1058.
- [61] DING B B, XIAO Y L, ZHOU H, *et al.* Polymethine thiopyrylium fluorophores with absorption beyond 1 000 nm for biological imaging in the second near-infrared subwindow [J]. *J. Med. Chem.*, 2019, 62(4): 2049-2059.
- [62] COSCO E D, SPEARMAN A L, RAMAKRISHNAN S, *et al.* Shortwave infrared polymethine fluorophores matched to excitation lasers enable non-invasive, multicolour *in vivo* imaging in real time [J]. *Nat. Chem.*, 2020, 12(12): 1123-1130.
- [63] YIN C, LI X Z, WANG Y, *et al.* Organic semiconducting macromolecular dyes for NIR- II photoacoustic imaging and photothermal therapy [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2021, 31(37): 2104650.
- [64] LI D F, ZHANG C, TAI X Y, *et al.* 1 064 nm activatable semiconducting polymer-based nanoplatfrom for NIR- II fluorescence/NIR- II photoacoustic imaging guided photothermal therapy of orthotopic osteosarcoma [J]. *Chem. Eng. J.*, 2022, 445: 136836.
- [65] LI J, XIE L S, SANG W, *et al.* NIR- II -absorbing conjugated polymer-based theranostic agent for NIR- II fluorescence imaging-guided photothermal therapy acting synergistically with tumor microenvironment-responsive nitric oxide therapy [J]. *ChemPhysMater*, 2022, 1(1): 51-55.
- [66] SUN P F, YANG Z L, QU F, *et al.* Conjugated/nonconjugated alternating copolymers for enhanced NIR- II fluorescence imaging and NIR- II photothermal-ferrotherapy [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2022, 10(47): 9830-9837.
- [67] HU D N, DU X L, QU F, *et al.* Conjugated polymer coupled with nonconjugated segments for NIR- II fluorescence/NIR- II photoacoustic imaging-guided NIR- II photothermal therapy [J]. *ACS Appl. Polym. Mater.*, 2023, 5(10): 8712-8719.
- [68] DAI Y N, LENG D L, GUO Z A, *et al.* NIR- II excitation self-assembly nanomedicine for targeted NIR- II a fluorescence imaging-guided cuproptosis-promoted synergistic therapy against triple-negative breast cancer [J]. *Chem. Eng. J.*, 2024, 479: 147704.
- [69] YIN C, TAI X Y, LI X Z, *et al.* Side chain engineering of semiconducting polymers for improved NIR- II fluorescence imaging and photothermal therapy [J]. *Chem. Eng. J.*, 2022, 428: 132098.
- [70] SONG X W, LU X M, SUN B, *et al.* Conjugated polymer nanoparticles with absorption beyond 1 000 nm for NIR- II fluorescence imaging system guided NIR- II photothermal therapy [J]. *ACS Appl. Polym. Mater.*, 2020, 2(10): 4171-4179.
- [71] ZHOU H L, LU Z Y, ZHANG Y H, *et al.* Simultaneous enhancement of the long-wavelength NIR- II brightness and photothermal performance of semiconducting polymer nanoparticles [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2022, 14(7): 8705-8717.
- [72] YIN C, ZHANG H, SUN B, *et al.* Remarkable suppression of vibrational relaxation in organic semiconducting polymers by introducing a weak electron donor for improved NIR- II phototheranostics [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2021, 31(47): 2106575.
- [73] YANG Y Q, FAN X X, LI L, *et al.* Semiconducting polymer nanoparticles as theranostic system for near-infrared- II fluorescence imaging and photothermal therapy under safe laser fluence [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(2): 2509-2521.
- [74] CHEN Y, SUN B, JIANG X Y, *et al.* Double-acceptor conjugated polymers for NIR- II fluorescence imaging and NIR- II photothermal therapy applications [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2021, 9(4): 1002-1008.
- [75] ZHU C G, GAO Q, WANG C X, *et al.* Quinoxalineimide-based semiconducting polymer nanoparticles as an effective phototheranostic for the second near-infrared fluorescence imaging and photothermal therapy [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2023, 15(24): 29396-29405.
- [76] LI J G, ZHANG Z J, JIANG S S, *et al.* NIR- II excitable semiconducting polymers with AIE characteristics for fluorescence-photoacoustic imaging-guided synergistic phototherapy [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2024, 34(32): 2401627.
- [77] CAI K, XIE J J, ZHANG D, *et al.* Concurrent cooperative J-aggregates and anticooperative H-aggregates [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, 140(17): 5764-5773.
- [78] WÜRTHNER F, KAISER T E, SAHA-MÖLLER, C R. J-aggregates: from serendipitous discovery to supramolecular engineering of functional dye materials [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50(15): 3376-3410.
- [79] LI Z, LIANG P Z, XU L, *et al.* *In situ* orderly self-assembly strategy affording NIR- II -J-aggregates for *in vivo* imaging

- and surgical navigation [J]. *Nat. Commun.*, 2023, 14(1): 1843.
- [80] HU X M, ZHU C J, SUN F W, *et al.* J-aggregation strategy toward potentiated NIR- II fluorescence bioimaging of molecular fluorophores [J]. *Adv. Mater.*, 2024, 36(1): 2304848.
- [81] FENG L N, LI C B, LIU L X, *et al.* A facile structural isomerization-induced 3D spatial D-A interlocked network for achieving NIR- II phototheranostic agents [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, 61(50): e202212673.
- [82] ZHU Y, WU F P, ZHENG B B, *et al.* Electron-withdrawing substituents enhance the type I PDT and NIR- II fluorescence of BODIPY J aggregates for bioimaging and cancer therapy [J]. *Nano Lett.*, 2024, 24(27): 8287-8295.
- [83] OU C J, ZHAO Z Q, AN L, *et al.* J-aggregate promoting NIR- II emission for fluorescence/photoacoustic imaging-guided phototherapy [J]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2024, 13(23): 2400846.
- [84] JIANG Z Y, MA X J, SONG K X, *et al.* Shortwave infrared absorbing and fluorescent BODIPY J-aggregates for high-contrast *in vivo* imaging [J]. *Chem. Sci.*, 2025, 16(38): 17779-17792.
- [85] WANG Q, LIU J W, YANG L Q, *et al.* High-efficiency organic semiconducting small molecule for deep-tissue phototheranostics: single 1 064 nm laser triggered NIR- II b fluorescence imaging guided type- I photodynamic/photothermal combination therapy [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2025, 35(31): 2423165.



欧昌金(1987-),男,湖南凤凰人,博士,讲师,2017年于南京工业大学获得博士学位,主要从事近红外有机荧光染料合成及其光诊疗性能的研究。

E-mail: ocj1987@163.com



陶涛(1988-),男,安徽马鞍山人,博士,教授,2014年于南京大学获得博士学位,主要从事光功能材料的研究。

E-mail: taotao@nuist.edu.cn