

文章编号: 1000-7032(2018)10-1371-07

# 近红外到近红外 $\text{Mn}^{2+}$ 掺杂 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ 纳米粒子的制备及其生物成像

罗 阳, 廖正芳, 张 伟, 左 芳\*

(西南民族大学 化学与环境保护工程学院, 四川 成都 610041)

**摘要:** 在反应温度为 200 °C、反应时间为 8 h 的温和条件下, 采用水热法合成了近红外到近红外的  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  上转换荧光纳米粒子, 再以两亲性聚合物  $\text{C}_{18}\text{PMH-mPEG}$  作为亲水性配体修饰到上转换荧光纳米粒子表面, 得到具有水溶性的上转换荧光纳米粒子。然后在 980 nm 近红外光源激发下, 测量了上转换荧光纳米粒子的荧光发射光谱, 在  $(800 \pm 10)$  nm 附近, 观察到了较强的单近红外光发射 ( ${}^3\text{H}_4 \rightarrow {}^3\text{H}_6$ )。对样品进行细胞毒性实验, 结果表明制得的水溶性  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子具有良好的生物相容性。并进一步在小鼠体内进行了近红外成像, 表明其在生物成像领域将会具有一定的应用前景。

**关键词:** 水热法;  $\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ ; 上转换; 纳米粒子; 生物成像

中图分类号: O482.31 文献标识码: A DOI: 10.3788/fgxb20183910.1371

## Synthesis of NIR-to-NIR $\text{Mn}^{2+}$ Doped- $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ Nanoparticles and Their Applications in Bioimaging

LUO Yang, LIAO Zheng-fang, ZHANG Wei, ZUO Fang\*

(School of Chemistry and Environmental Protection Engineering, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041, China)

\* Corresponding Author, E-mail: polymerzf@swun.cn

**Abstract:**  $\text{Mn}^{2+}$  doped-  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  upconversion fluorescence nanoparticles (NPs) were synthesized by one-step hydrothermal method under 200 °C for 8 h, and then the hydrophobic nanoparticles were transferred into water through coating amphiphilic polymer  $\text{C}_{18}\text{PMH-mPEG}$ . Upconversion fluorescence emission spectrum of  $\text{Mn}^{2+}$  doped-  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  NPs was measured under excitation by a near-infrared (NIR) light at 980 nm. The results of cytotoxicity test show that the water-soluble  $\text{Mn}^{2+}$  doped-  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  NPs have good biocompatibility. Moreover, the prepared  $\text{Mn}^{2+}$  doped-  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  NPs are used for in mice NIR imaging, which shows that it will have a certain application prospect in bioimaging.

**Key words:** hydrothermal;  $\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ ; upconversion; nanoparticles; bioimaging

## 1 引 言

近些年,随着生物医学的不断发展,可视化的

生物成像技术在生命医学领域受到了越来越多的关注。对比其他生物成像技术,荧光成像具有价格低廉、快速成像等优点<sup>[1]</sup>。但是传统的荧光探

收稿日期: 2018-01-04; 修订日期: 2018-03-21

基金项目: 国家自然科学基金(51273220); 中央高校基础科研项目(2017NZYQN17)资助

Supported by National Natural Science Foundation of China(51273220); Fundamental Research Funds for The Central Universities(2019NZYQN17)

针材料(如荧光染料、量子点)由于其吸收和发射较宽,Stokes 位移小,光稳定性差,化学性质不稳定等,限制了其在生物领域的应用<sup>[2-3]</sup>。

另一方面,稀土离子上转换荧光纳米材料由于其独特的性质在生物成像领域受到了研究者的关注。该材料可以吸收两个或两个以上的低能量光子而辐射一个高能量光子。此外由于近红外光(700~1100 nm)处在“生物窗口”范围内,可以避免对生物组织的损伤,减少生物组织的自发荧光,并提高其组织穿透力<sup>[4]</sup>。而  $\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  掺杂的  $\text{NaYF}_4$  纳米材料可将近红外光(980 nm)转变为近红外光( $800 \pm 10$  nm),具有强的组织穿透力,因而受到了广泛的关注<sup>[5-6]</sup>。另有相关报道指出,通过掺杂过渡金属  $\text{Mn}^{2+}$  来调节  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  纳米粒子从六方晶相,转变为纯立方晶相,实现相的转变<sup>[7]</sup>。

此外,可用于生物成像的上转换荧光纳米材料要满足以下几个条件:具有水溶性,并具有一定的生物兼容性。在本工作中,我们首先采用水热法合成了油酸修饰的  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子,并将两亲性配体( $\text{C}_{18}$  PMH-mPEG)修饰到纳米粒子表面从而得到具有水溶性的纳米粒子<sup>[8-9]</sup>。最后,通过细胞毒性实验评价了水性修饰后  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子的生物相容性,并在小鼠体内进行了近红外生物成像。

## 2 实 验

### 2.1 试剂与仪器

实验中使用的试剂主要有:油酸(OA,质量分数98%),分析纯(AR),天津市致远化学试剂厂;氢氧化钠(NaOH),分析纯(AR),天津市北方天

医化学试剂厂;无水乙醇( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ,质量分数99.7%),分析纯(AR),成都海兴化工试剂厂;硝酸镱( $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ),硝酸钪( $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ),硝酸铥( $\text{Tm}(\text{NO}_3)_3$ ),均为分析纯(AR),成都贝斯特试剂有限公司;氟化钠(NaF),分析纯(AR),成都市科龙化工试剂厂;氯仿(质量分数99%),分析纯(AR),成都市科龙化工试剂厂;二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,质量分数99.5%),分析纯(AR),天津市富宇精细化工有限公司;三乙胺(TEA),分析纯(AR),成都市科龙化工试剂厂;聚(马来酸酐-alt-1-十八碳烯)( $\text{C}_{18}$  PMH),Sigma-Aldrich Co. LLC. (USA);甲氧基聚乙醇胺(mPEG-NH<sub>2</sub>),上海阿拉丁生化科技有限公司;1-乙基-(3-(二甲基氨基)丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl),成都贝斯特试剂有限公司;透析袋 MD36(MW:8000~14000),Biosharp 公司;实验用水为二次蒸馏水。

实验中使用的仪器主要有:TECNAI F20 透射电子显微镜(TEM);ZETASIZER NANO ZS90 动态光散射(DLS)仪,英国 MALVERN 公司;XD-6 型 X 射线衍射仪(XRD),北京普析通用仪器有限公司;FLUOROLOG-3 型荧光分光光度计;PERKIN-ELMER1700 傅里叶变换红外光谱仪(FTIR)。

### 2.2 实验方法

#### 2.2.1 油酸修饰的 $\text{Mn}^{2+}$ 掺杂 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ 纳米粒子的合成

采用水热法合成油酸修饰的  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子<sup>[7,10]</sup>。称取 0.99 g NaOH 溶于 33.3 mL 无水乙醇中,将溶液倒入架好装置的三口烧瓶中,再加入 16.65 mL OA 和 5 mL  $\text{H}_2\text{O}$  进行搅拌。搅拌均匀后,分别量取 3.32 mL  $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  溶液(0.5 mol/L),3 mL  $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3 \cdot$

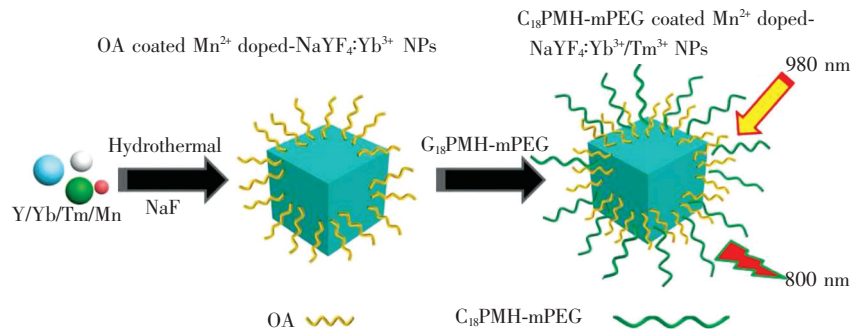


图 1  $\text{C}_{18}$ PMH-mPEG 修饰的  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子的制备流程图

Fig. 1 Schematic representation of the formation of  $\text{C}_{18}$ PMH-mPEG coated  $\text{Mn}^{2+}$  doped-  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  nanoparticles

$5\text{H}_2\text{O}$  溶液 ( $0.2\text{ mol/L}$ )、 $0.33\text{ mL Tm}(\text{NO}_3)_3$  溶液 ( $0.2\text{ mol/L}$ )、 $2\text{ mL MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  溶液 ( $0.5\text{ mol/L}$ )，混合后加入上述三口烧瓶中。再将  $2.41\text{ mol/L NaF}$  溶液缓慢加到三口烧瓶中，之后搅拌  $30\text{ min}$ 。最后将反应液移入聚四氟乙烯反应釜中，将反应釜放入烘箱中  $200\text{ }^\circ\text{C}$  下反应  $8\text{ h}$ 。反应结束后冷却至室温，离心分离，将底部固体产物用无水乙醇和水 ( $V(\text{乙醇}):V(\text{水})=1:1$ ) 洗涤几遍，干燥后即得油酸修饰的  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子样品 (OA-UCNPs)。

### 2.2.2 $\text{Mn}^{2+}$ 掺杂 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ 纳米粒子的表面改性

本文参照此前的工作合成两亲性聚合物  $\text{C}_{18}\text{PMH-mPEG}$ <sup>[8]</sup>。称取  $50\text{ mg C}_{18}\text{PMH-mPEG}$  和  $50\text{ mg OA-UCNPs}$  溶于  $25\text{ mL}$  氯仿中室温下搅拌  $2\text{ h}$ 。之后旋转蒸发掉氯仿，将所得到的白色固体产物分散于  $15\text{ mL}$  去离子水中， $0.22\text{ }\mu\text{m}$  膜过滤器过滤，然后将获得水溶性  $\text{C}_{18}\text{PMH-mPEG}$  修饰的  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子 (mPEG-UCNPs)，并室温储存。

### 2.2.3 MTT 实验

细胞存活率用典型的 MTT 法增值实验检

测<sup>[11-12]</sup>。收集对数期生长的 HeLa 细胞，离心洗涤。稀释 HeLa 细胞至  $10^6/\text{mL}$  接种 96 孔细胞培养板，每孔含细胞约  $5 \times 10^4$  个，继续培养  $10\text{ h}$ 。加入含有不同浓度的 mPEG-UCNPs 培养基溶液，与 HeLa 细胞共同孵育培养  $24\text{ h}$  后，酶标仪器测定  $490\text{ nm}$  波长的吸光度，MTT 法确定各个孔的细胞存活率。

### 2.2.4 生物成像实验

首先， $100\text{ }\mu\text{L mPEG-UCNPs}$  ( $0.5\text{ mg/mL}$ ) 水溶液皮内注射到裸鼠皮下组织。用两个外部可调的连续  $980\text{ nm}$  激光器 ( $0 \sim 5\text{ W}$ ) (Shanghai Connet Fiber Optics Co., China) 作为激发光源，然后用一个 Andor DU897 EMCCD 相机作为信号采集器。最后利用柯达分子成像软件对荧光信号的图像进行分析。

## 3 结果与讨论

### 3.1 $\text{Mn}^{2+}$ 掺杂 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ 纳米粒子的透射电镜及粒径分布表征

$\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子在水性修饰前后的透射电镜照片 (TEM) 如图 2 所示。图 2(a) 为油酸修饰的  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/$

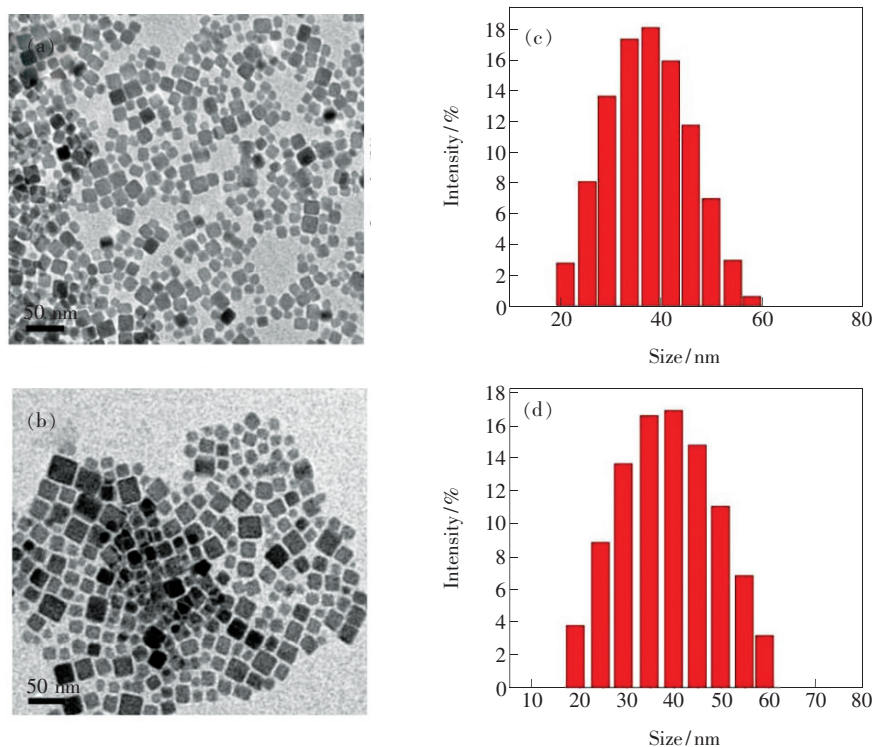


图 2 油酸修饰(a)及  $\text{C}_{18}\text{PMH-mPEG}$  修饰(b)的  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子 TEM 图和 DLS 图

Fig. 2 TEM images and diameter distribution charts of OA coated (a) and  $\text{C}_{18}\text{PMH-mPEG}$  coated (b)  $\text{Mn}^{2+}$  doped  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  NPs

$\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子分散于氯仿中的 TEM 图,从图中可以看出 OA-UCNPs 具有较好的分散性,形貌为立方形。从粒径分布图 2(c)中可以看出 OA-UCNPs 粒径分布较窄,水合力学粒径约为 39.35 nm。图 2(b)为水溶性 mPEG-UCNPs 的 TEM 图,图中可以看出纳米粒子经过修饰后仍然保持了原有的形貌及较好的分散性,说明  $\text{C}_{18}$ PMH-mPEG 包裹的纳米粒子具有较高的稳定性。从粒径分布图 2(d)中可以看出它们的水合力学粒径约为 41.54 nm。

### 3.2 $\text{Mn}^{2+}$ 掺杂 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ 纳米粒子的 XRD 衍射图谱分析

图 3 为  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子水性修饰前后的 X 射线衍射 (XRD) 图谱,从图谱中可以看出,水性化前后  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子的 XRD 图谱与标准图谱数据 (JCPDS No. 77-2042) 基本相吻合,分别对应晶体的 (111)、(220)、(311)、(400)、(331) 和 (422) 晶面,结果表明所合成的样品几乎为纯立方相 ( $\alpha\text{-NaYF}_4$ ) 结构,且衍射特征峰的位置和宽度没有改变。而图中出现了一些杂峰,原因是存在着一些未反应完全的 NaF 所导致。通过谢乐公式  $D = \frac{K\lambda}{\beta \cos\theta}$ , 计算可得样品的平均粒径在 23.86 nm 左右。

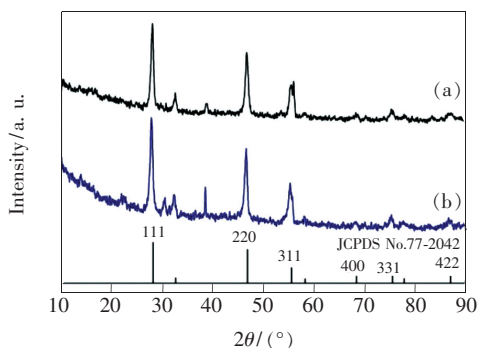


图 3 油酸修饰(a)及  $\text{C}_{18}$ PMH-mPEG 修饰(b)的  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子的 XRD 图

Fig. 3 XRD spectra of OA coated (a) and  $\text{C}_{18}$  PMH-mPEG coated (b)  $\text{Mn}^{2+}$  doped-  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  NPs

### 3.3 $\text{Mn}^{2+}$ 掺杂 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ 纳米粒子的 FTIR 光谱分析

图 4 给出了  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子在水性修饰前后的红外光谱图。从图 4(a)

可以看出 OA-UCNPs 在  $2938\text{ cm}^{-1}$  和  $2868\text{ cm}^{-1}$  存在两个吸收峰,对应  $-\text{CH}_2-$  的非对称和对称伸缩振动, $1738\text{ cm}^{-1}$  吸收峰对应  $\text{C}=\text{C}$  伸缩振动吸收,这些特征峰与油酸的红外特征峰完全吻合<sup>[13]</sup>,说明水性修饰前纳米粒子表面确实存在着油酸基团。图 4(b) 是 mPEG-UCNPs 的红外光谱图,谱图中在  $2897\text{ cm}^{-1}$  处只出现一个强的特征吸收峰,这是由于 PEG 中氧原子的存在而导致  $\text{C}-\text{H}$  的对称伸缩振动远强于不对称伸缩振动<sup>[14]</sup>,此外在  $1663\text{ cm}^{-1}$ 、 $1106\text{ cm}^{-1}$  出现新的吸收峰,分别对应  $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  的伸缩振动。结果证明  $\text{C}_{18}$ PMH-mPEG 成功修饰到了  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子的表面。

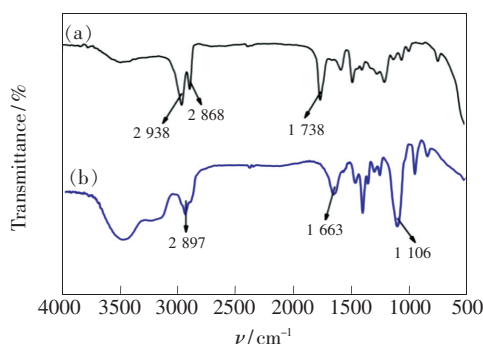


图 4 油酸修饰(a)及  $\text{C}_{18}$ PMH-mPEG 修饰(b)的  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子的红外光谱图

Fig. 4 Infrared spectra of OA coated (a) and  $\text{C}_{18}$  PMH-mPEG coated (b)  $\text{Mn}^{2+}$  doped-  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  NPs

### 3.4 $\text{Mn}^{2+}$ 掺杂 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ 纳米粒子的荧光光谱分析

$\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子由于其发光性质稳定,在生物医学领域可以用于生物荧光分析和生物成像,因此必须要保证其水性化后发光性质不受 mPEG 影响。图 5 为  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子在 980 nm 近红外光激发下所得的荧光光谱图。从图 5(a)中可以看出,油酸修饰的  $\text{Mn}^{2+}$  掺杂  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子在  $(800 \pm 10)\text{ nm}$  处发出很强的近红外光波长 ( ${}^3\text{H}_4 \rightarrow {}^3\text{H}_6$ ),与没有掺杂  $\text{Mn}^{2+}$  的  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子(图 5(c))相比较,其荧光强度明显增加,表明掺杂  $\text{Mn}^{2+}$  可以明显增强  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米粒子的荧光强度,这与相关文献所报道的结果一致<sup>[15]</sup>。而经过两亲性聚合物修

饰后,从图 5 (b) 可以看到 mPEG-UCNPs 仍保持着原有的发光位置,发射峰没有移动,但是整体荧光强度比水性修饰前要低,荧光强度降低了 1/2 左右,可能的原因是由于水分子存在所导致的猝灭效应<sup>[16]</sup>。

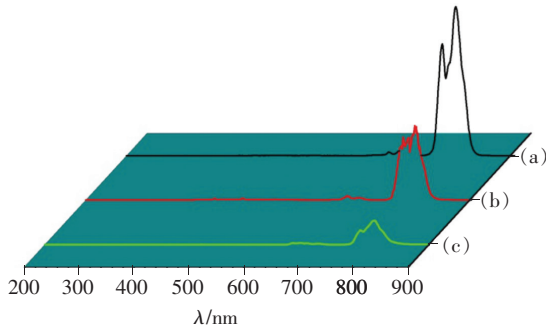


图 5 油酸修饰(a)、 $C_{18}$ PMH-mPEG 修饰(b)的  $Mn^{2+}$  掺杂  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  纳米粒子及油酸修饰  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  纳米粒子(c)的荧光光谱图。

Fig. 5 Emission spectra of OA coated (a),  $C_{18}$  PMH-mPEG coated (b)  $Mn^{2+}$  doped-  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  NPs and OA coated  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  NPs (c).

图 6 为  $Mn^{2+}$  掺杂  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  纳米粒子在 980 nm 激发下的能量传递过程。 $Yb^{3+}$  离子吸收 980 nm 激发能并通过能量传递使邻近的  $Tm^{3+}$  离子跃迁到激发态 $^3H_5$ 、 $^3F_2$ 、 $^1G_4$ 和 $^1D_2$ 能级上,而  $Tm^{3+}$  的激发态 $^1G_4$ 和 $^1D_2$ 和处于激发态( $^4T_1$ )的  $Mn^{2+}$  之间发生无辐射能量转移,随后  $Mn^{2+}$  又将能量传递给  $Tm^{3+}$  的激发态 $^3F_2$ ,激发态 $^3F_2$  先返回到低能级的激发态 $^1H_4$ ,随后无辐射弛豫返回基态 $^3H_6$ 从而使得纳米粒子的荧光强度增大。

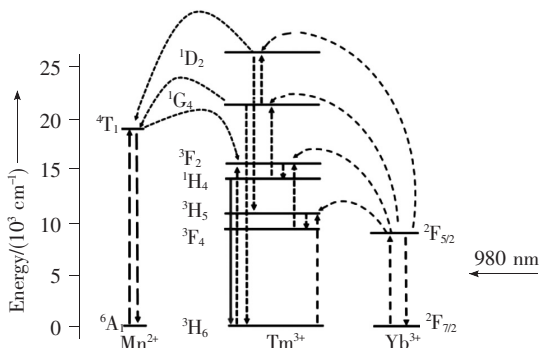


图 6  $Mn^{2+}$  掺杂  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  纳米粒子的 980 nm 激发上转换发光过程能级图

Fig. 6 Schematic energy level diagram of the main ET mechanisms in  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  NPs under 980 nm excitation

### 3.5 $C_{18}$ PMH-mPEG 修饰的 $Mn^{2+}$ 掺杂 $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$ 纳米粒子的细胞毒性

两亲性聚合物  $C_{18}$ PMH-mPEG 除了用来改善  $Mn^{2+}$  掺杂  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  纳米粒子的水溶性外,还进一步赋予了纳米粒子在生物领域方面的应用潜力。本文中我们调查了 mPEG-UCNPs 的生物相容性。从图 7 中可以看到,我们将不同浓度的 mPEG-UCNPs (0.062 5 ~ 0.5 mg/mL) 与 HeLa 细胞共同培养 24 h 后,mPEG-UCNPs 展现了良好的生物相容性,即使在最高浓度为 0.5 mg/mL 时,细胞的存活率也达到了 89% 左右。这使得 mPEG-UCNPs 在应用于生物领域方面具备了一定的前提条件。

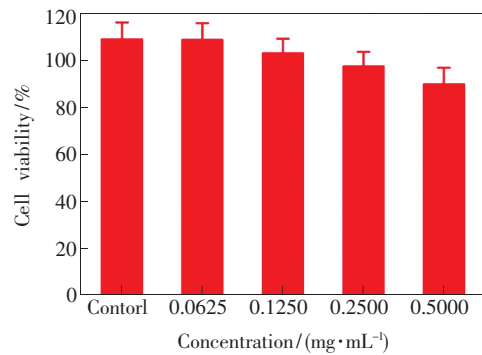


图 7  $C_{18}$ PMH-mPEG 修饰的  $Mn^{2+}$  掺杂  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  纳米粒子的细胞毒性

Fig. 7 Cytotoxic of  $C_{18}$  PMH-mPEG coated  $Mn^{2+}$  doped-  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  NPs

### 3.6 $C_{18}$ PMH-mPEG 修饰的 $Mn^{2+}$ 掺杂 $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$ 纳米粒子的生物成像

接下来,我们考察 mPEG-UCNPs 在近红外光下的生物荧光成像能力,首先将 100  $\mu$ L 0.5 mg/mL mPEG-UCNPs 皮下注射到一个被麻醉的 5 周龄老鼠(雄)腹部进行生物成像。如图 8 所示,生物荧光成像照片用 EMCCD 相机在注射部位采集(800  $\pm$  10) nm 近红外发射信号得到,此外,近红外成像信号的信噪比达到了 ~38,在同等强度的荧光条件下,相比于(660  $\pm$  10) nm 波长的红光,(800  $\pm$  10) nm 波长的近红外光对于生物组织具有更强的穿透力,其抗干扰能力更强<sup>[17-18]</sup>,所以在生物体内进行荧光成像更具有优势。

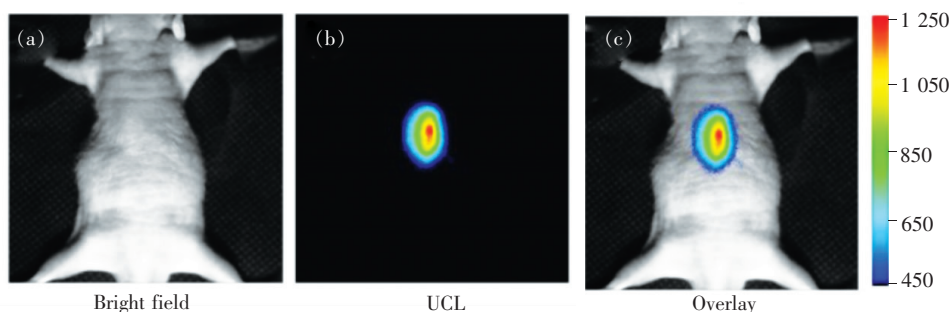


图 8  $C_{18}$ PMH-mPEG 修饰的  $Mn^{2+}$  掺杂  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  纳米粒子的生物成像

Fig. 8 Bioimaging of  $C_{18}$ PMH-mPEG coated  $Mn^{2+}$  doped-  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  NPs

## 4 结 论

本文采用水热法合成近红外到近红外的  $Mn^{2+}$  掺杂  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  上转换荧光纳米粒子, XRD 结果表明样品为立方相 ( $\alpha$ - $NaYF_4$ ) 结构。TEM 照片显示水性化前后的纳米粒子都具有较好的分散性。然后在 980 nm 近红外光源激

发下, 在  $(800 \pm 10)$  nm 附近得到了强的近红外光发射 ( ${}^3H_4 \rightarrow {}^3H_6$ )。并对水性修饰后的  $Mn^{2+}$  掺杂  $NaYF_4: Yb^{3+}/Tm^{3+}$  纳米粒子进行了实验, 结果表明所制得的纳米粒子具有良好的生物相容性。然后进一步在小鼠体内进行了近红外荧光成像, 较高的信噪比表明其在生物成像领域将具有一定的应用前景。

## 参 考 文 献:

- [ 1 ] STEPHENS D J, ALLAN V J. Light microscopy techniques for live cell imaging [J]. *Science*, 2003, 300(5616):82-86.
- [ 2 ] BRUCHEZ M, MORONNE M, GIN P, *et al.* Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels [J]. *Science*, 1998, 281(5385):2013-2016.
- [ 3 ] CHAN W C W, NIE S M. Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection [J]. *Science*, 1998, 281:2016-2018.
- [ 4 ] CAT W, SHIN D W, CHEN K, *et al.* Peptide labeled near infrared quantum dots for imaging tumor vasculature in living subjects [J]. *Nano Lett.*, 2006, 6(4):669-676.
- [ 5 ] YANG W, FENG Q L, XIN R Z, *et al.* Synthesis and characterization of efficient near-infrared upconversion Yb and Tm codoped  $NaYF_4$  nanocrystal reporter [J]. *J. Alloys Compd.*, 2007, 427:333-340.
- [ 6 ] SUYVER J F, GRIMM J, VAN V M K, *et al.* Upconversion spectroscopy and properties of  $NaYF_4$  doped with  $Er^{3+}$ ,  $Tm^{3+}$  and/or  $Yb^{3+}$  [J]. *J. Lumin.*, 2006, 117(1):1-12.
- [ 7 ] TIAN G, GU Z J, ZHOU L G, *et al.*  $Mn^{2+}$  dopant-controlled synthesis of  $NaYF_4: Yb/Er$  upconversion nanoparticles for *in vivo* imaging and drug delivery [J]. *Adv Mater.*, 2012, 24(9):1226-1231.
- [ 8 ] DING X G, LIOW C H, ZHANG M X, *et al.* Surface plasmon resonance enhanced light absorption and photothermal therapy in the second near-infrared window [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136:15684-15693.
- [ 9 ] LUO Y, ZHANG W, LIAO Z F, *et al.* Synthesis of water dispersible  $Mn^{2+}$  doped  $NaYF_4: Yb^{3+}/Er^{3+}$  nanoparticles by coating amphiphilic polymer [J]. *J. Southwest MinZu Univ. (Nat. Sci. Ed.)*, 2017, 43(6):580-585.
- [ 10 ] QIN Z L, DU S N, LUO Y, *et al.* Hydrothermal synthesis of superparamagnetic and red luminescent bifunctional  $Fe_3O_4@Mn^{2+}$ -doped  $NaYF_4: Yb/Er$  core@ shell monodisperse nanoparticles and their subsequent ligand exchange in water [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2016, 378:174-180.
- [ 11 ] JU Q, TU D T, LIU Y S, *et al.* Amine-functionalized lanthanide-doped  $KGdF_4$  nanocrystals as potential optical/ magnetic multimodal bioprobes [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134:1323-1330.
- [ 12 ] YIN D D, WANG C C, OUYANG J, *et al.* Enhancing upconversion luminescence of  $NaYF_4: Yb/Er$  nanocrystals by  $Mo^{3+}$  doping and their application in bioimaging [J]. *Dalton Trans.*, 2014, 43:12037-12043.

- [13] LIN B L, SHEN X D, CUI S. Preparation and characterization of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticle coated with oleic acid [J]. *Ordnan. Mater. Sci. Eng.*, 2006, 29:71-72.
- [14] ZHANG X M, AI F J, SUN T Y, *et al.*. Multimodal upconversion nanoplatform with a mitochondria-targeted property for improved photodynamic therapy of cancer cells [J]. *Inorg. Chem.*, 2016, 55:3872-3880.
- [15] WANG S Z, ZHANG J G, CHEN H Q, *et al.*. An optical FRET inhibition sensor for serum ferritin based on  $\text{Mn}^{2+}$ -doped  $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Tm}$  NIR luminescence up-conversion nanoparticles [J]. *J. Lumin.*, 2015, 168:82-87.
- [16] BOYER J C, VETTRONE F, CUCCIA L A, *et al.*. Synthesis of colloidal upconverting  $\text{NaYF}_4$  nanocrystals doped with  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$  and  $\text{Tm}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$  *via* thermal decomposition of lanthanide trifluoroacetate precursors [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128:7444-7445.
- [17] LUITEL H N, CHAND R, HAMAJIMA H. Highly efficient NIR to NIR upconversion of  $\text{ZnMoO}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$  phosphors and their application in biological imaging of deep tumors [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2016, 4:6192-6199.
- [18] SHEN B, CHENG S M, GU Y Y, *et al.*. Revisiting the optimized doping ratio in core/shell nanostructured upconversion particles [J]. *Nanoscale*, 2017, 9:1964-1971.



罗阳(1991 -),男,湖北松滋人,硕士研究生,2015年于西南民族大学获得学士学位,主要从事上转换荧光纳米粒子的研究。

E-mail: polymerluoyang@163.com



左芳(1980 -),女,辽宁大连人,博士,研究员,2008年于中国科学院成都有机化学研究所获得博士学位,主要从事功能高分子的研究。

E-mail: polymerzf@swun.cn