

文章编号: 1000-7032(2023)09-1667-14

# 基于苯并噻二唑结构的近红外二区有机小分子 在生物成像和治疗中的研究进展

景靳彭<sup>1</sup>, 陈世棱<sup>1</sup>, 王宗樟<sup>1</sup>, 陈洪敏<sup>1,2\*</sup>

(1. 厦门大学 分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室, 分子影像暨转化医学研究中心, 福建 厦门 361102;  
2. 南京邮电大学 有机电子与信息显示国家重点实验室, 信息材料与纳米技术研究院, 江苏 南京 210023)

**摘要:** 基于光子反射、散射和自发荧光的减弱, 近红外二区窗口能够实现高分辨率和信噪比的生物荧光成像, 在各种生物医学应用中发挥着重要作用。构建供体-受体-供体结构是设计近红外二区有机小分子的有效方法, 基于苯并噻二唑结构的近红外二区有机小分子不仅能够实现光学成像, 还能利用光激活的激发态能量转换实现光学治疗。本文总结了基于苯并双噻二唑(Benzobisthiadiazole, BBT)和[1,2,5]噻二唑[3,4-g]喹啉啉([1,2,5]thiadiazolo[3,4-g]quinoxaline, TQ)结构的近红外二区有机小分子在生物成像和成像引导的治疗中的研究进展, 并对未来近红外二区有机小分子的设计和应用进行了展望。

**关键词:** 近红外二区; 苯并噻二唑; 生物成像; 光学治疗

中图分类号: O482.31 文献标识码: A DOI: 10.37188/CJL.20230075

## Advances of NIR-II Small Organic Molecules in Bioimaging and Therapy Based on Benzothiadiazole Structure

JING Jinpeng<sup>1</sup>, CHEN Shileng<sup>1</sup>, WANG Zongzhang<sup>1</sup>, CHEN Hongmin<sup>1,2\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics & Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, China;

2. State Key Laboratory of Organic Electronics and Information Displays & Institute of Advanced Materials (IAM), Nanjing University of Posts & Telecommunications, Nanjing 210023, China)

\* Corresponding Author, E-mail: hchen@xmu.edu.cn

**Abstract:** Based on the reduction of photon reflection, scattering and spontaneous fluorescence, NIR-II window enables high resolution and signal-to-noise ratio biofluorescence imaging, which plays an important role in a variety of biomedical applications. The construction of donor-acceptor-donor structure is an effective method for the design of NIR-II small organic molecules. NIR-II small organic molecules based on benzothiadiazole structure can not only realize optical imaging, but also realize phototherapeutics by utilizing the light-activated excited state energy conversion. This review summarizes the research advances of NIR-II small organic molecules based on benzobisthiadiazole (BBT) and [1,2,5]thiadiazolo[3,4-g]quinoxaline (TQ) in bioimaging and image-guided therapy, and prospects of the design and application of NIR-II small organic molecules in the future are presented.

**Key words:** NIR-II; benzothiadiazole; bioimaging; phototherapeutics

## 1 引 言

目前体内成像技术已被广泛应用于生物医学

研究和临床实践,其中荧光成像具有时空分辨率高、实时检测速度快、非侵入安全等特点<sup>[1]</sup>,借助特异性的荧光探针对特定的细胞或分子进行标

收稿日期: 2023-04-13; 修订日期: 2023-05-06

基金项目: 有机电子与信息显示国家重点实验室开放研究基金资助课题

Supported by The Open Research Fund of State Key Laboratory of Organic Electronics and Information Displays

记,进而实现对各种生理和病理过程的监测,以满足诊断和治疗的需求。波长 700 ~ 1 700 nm 是一个相对清晰的体内荧光成像区域,其中 700 ~ 1 000 nm 被称为近红外一区(NIR-I)窗口,1 000 ~ 1 700 nm 被称为近红外二区(NIR-II)窗口,基于光子反射、散射和自发荧光的减弱,近红外二区窗口能够实现高分辨率和信噪比的生物荧光成像,在各种生物医学应用中发挥着重要作用<sup>[2-3]</sup>。特别地,在 NIR-IIb 区(1 500 ~ 1 700 nm),生物组织的自发荧光和光散射、光吸收引起的光衰减更低,因此提供了最佳的穿透深度和时空图像分辨率。目前 NIR-IIb 区被认为是深度成像最佳的光学窗口,并且在脉管系统成像、体内血液循环追踪以及脑血管成像等领域取得了显著进展<sup>[4]</sup>。

近红外二区荧光团主要分为单壁碳纳米管(Single-walled carbon nanotubes, SWCNTs)、量子点(Quantum dots, QDs)、稀土掺杂纳米粒子(Rare-earth-doped nanoparticles, RENPs)和有机荧光团(Organic fluorophores, OFs)几大类<sup>[5-6]</sup>。尽管无机荧光团具有最小的光漂白、较高的量子产率、较大的斯托克斯位移和可调谐的光学性质<sup>[7]</sup>,但是无机金属离子的安全性问题,例如在肝脏和脾脏的滞留和积累,以及给药后潜在的免疫原性反应<sup>[8]</sup>都是不容忽视的问题。对于有机荧光团,其光物理性质可以通过结构设计来特异性调控,并且具有相对低的毒性和优越的生物相容性,使得其更适用于生物应用和临床转化<sup>[9-10]</sup>。

有机分子的光物理过程遵循雅布伦斯基能级图<sup>[11]</sup>,当有机分子吸收特定能量的光子后会从基态  $S_0$  跃迁至激发态,随后通过内转换弛豫至激发态最低能级,处于最低激发态的分子会经历三个过程:分子弛豫、振动弛豫和系间窜跃。

分子弛豫过程发射光子,是产生荧光的主要原因。有机荧光分子的光致发光主要依赖于分子内电荷转移(Intramolecular charge transfer, ICT)过程,当分子在光激发下到达激发态时,分子内电子从供体转移到受体形成电荷分离,进而产生电荷转移状态。当分子内电荷转移作用增强,发射波长红移;当分子内电荷转移作用减弱,发射波长蓝移<sup>[12-14]</sup>。构建供体-受体-供体(Donor-acceptor-donor, D-A-D)结构是设计近红外二区有机分子的有效方法之一,在 D-A-D 结构骨架中,最高占据分子轨道(Highest occupied molecular orbital, HOMO)沿

着整个分子离域,而最低未占据分子轨道(Lowest unoccupied molecular orbital, LUMO)几乎全部集中在受体核心。在分子从基态跃迁到激发态( $S_0 \rightarrow S_1$ )的过程中发生 HOMO 至 LUMO 的 ICT 过程,随后通过辐射过程从  $S_1$  弛豫至  $S_0$  产生荧光发射。电子供体可以提高 HOMO 能级,而电子受体能够降低 LUMO 能级, HOMO 和 LUMO 之间的能带间隙影响分子的光学性质,通过调节不同的电子供体和受体,能够将发射波长拓展至近红外二区窗口<sup>[15]</sup>。

振动弛豫是一种非辐射机制,分子通过振动弛豫将自身能量传递给周围环境,是光热产生的主要原因。系间窜跃(Intersystem crossing, ISC)是指处于激发态单重态的分子跃迁至激发态三重态的过程,随后通过弛豫发射磷光回到基态或者发生三重态-三重态湮灭以及产生各种活性氧。因此, D-A-D 结构的近红外二区有机分子在实现近红外二区荧光成像的同时,还能够被用于光热治疗(Photothermal therapy, PTT)和光动力治疗(Photodynamic therapy, PDT)<sup>[16-17]</sup>。对于 PTT,激发态单重态分子的部分能量通过非辐射跃迁以热的形式耗散,从而产生光热效应诱导肿瘤消融。对于 PDT,激发态三重态的分子通过两种不同的途径引起光化学反应(I型和II型PDT)产生活性氧,导致肿瘤细胞死亡<sup>[18-19]</sup>。诊疗一体化是将疾病诊断和治疗手段结合起来,在诊断的同时实现疾病治疗的新手段,提高了疾病治疗的精准度和有效性。因此, D-A-D 结构的近红外二区有机小分子在成像引导的光学治疗领域引起广泛关注,同时光疗与化疗和免疫治疗相结合的协同治疗也得到了快速发展<sup>[20-21]</sup>。

一般来讲, D-A-D 结构中的受体部分决定了分子的激发态性质,对于荧光分子的性能有着更为显著的影响。如图 1 所示, Zhou 等<sup>[22]</sup>对一系列噻二唑及其衍生物结构的受体进行理论计算,确定了噻二唑的超价结构使得分子成为强烈的电子受体,能够有效降低分子的能带间隙,延长荧光发射波长。

近年来,苯并双噻二唑(Benzobisthiadiazole, BBT)和[1,2,5]噻二唑[3,4-g]喹啉啉([1,2,5]thiadiazolo[3,4-g]quinoxaline, TQ)是两种最受欢迎的苯并噻二唑结构的受体单元,以 BBT 和 TQ 为核心构建了诸多近红外二区光学诊疗探针,并且在疾病诊

断和治疗领域蓬勃发展。因此,本文综述了基于 BBT 和 TQ 结构的近红外二区有机小分子在生物

成像和成像引导的治疗中的研究进展,并对未来近红外二区有机小分子的设计和应用进行展望。

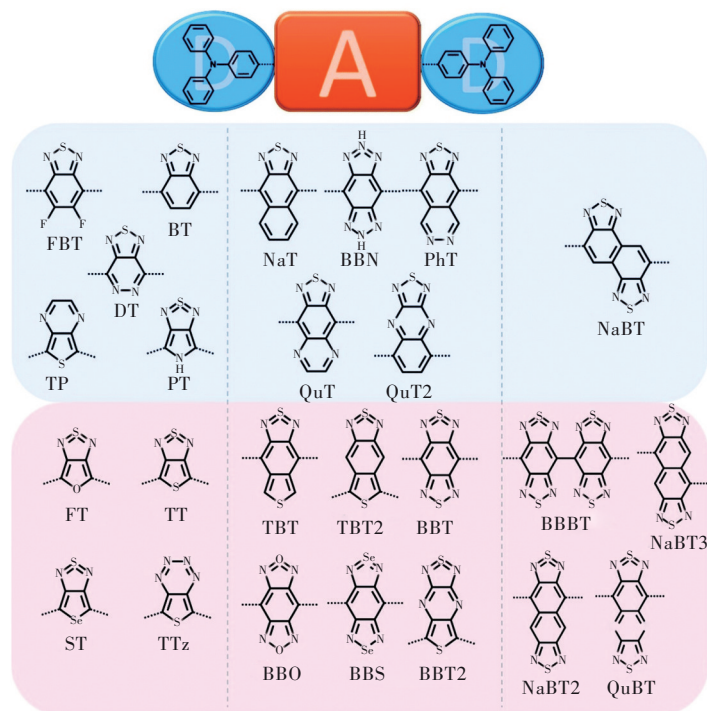


图1 基于供体-受体-供体(D-A-D)模型(供体为三苯胺),由噻二唑、苯并双(噻二唑)及其杂环衍生物组成的25个受体的化学结构<sup>[22]</sup>。

Fig.1 The chemical structures of 25 acceptors consisting of thiadiazole, benzobis(thiadiazole) and their hetero-annulated derivatives based on the donor-acceptor-donor(D-A-D) model (Triphenylamine as donor)<sup>[22]</sup>.

## 2 基于BBT结构的分子用于生物成像

### 2.1 解剖学成像

临床中广泛使用显微计算机断层扫描(micro-CT)和磁共振成像(MRI)用于解剖学成像,然而扫描时间长和电离辐射损伤等因素一定程度上限制了其发展,同时由于时间分辨率低,难以评估血流动力学<sup>[23-24]</sup>。目前NIR-II成像能够清楚地区分包括脉管系统、内脏器官、骨骼、淋巴结和肿瘤在内的解剖结构,有利于研究体内生物学活动。

2016年, Antaris等<sup>[25]</sup>以N,N-二(4-甲酰苯基)苯胺为供体单元合成近红外二区有机小分子染料CH1055(0.97 ku),为了提高水溶性,将CH1055中的4个羧基与聚乙二醇氨基(PEG<sub>2000</sub>-NH<sub>2</sub>)进行共价偶联得到CH1055-PEG(8.9 ku)。CH1055-PEG的最大吸收峰位于750 nm,最大发射峰位于1 055 nm,尾峰延伸到1 300~1 400 nm,荧光量子产率为0.3%(以IR-26的0.5%为参考)。药代动力学结果表明约90%的CH1055-PEG在24 h内能

够通过肾脏排出,其代谢水平与FDA批准的ICG相当。CH1055-PEG对小鼠淋巴管和淋巴结的近红外二区成像效果优于ICG,此外通过非特异性的肿瘤摄取,能够在保持小鼠头皮和颅骨完整的条件下,对4 mm深的原位脑胶质瘤实现高信噪比(大于5倍)的无创成像。CH1055-PEG是第一个水溶性近红外二区发射的分子,其高水平的肾脏清除率足以与ICG相媲美,但是0.3%的荧光量子产率并不令人满意。因此, Antaris等<sup>[26]</sup>通过酰胺缩合的方法将CH1055与牛磺酸连接得到磺化的有机小分子CH-4T(1.4 ku),含有磺酸基的CH-4T能够完全溶于水,与血浆蛋白形成超分子组装体能够显著提高荧光强度(相比于PBS中增加约50倍),具有高达5%的荧光量子产率,在血清中将染料加热至70 °C能够将量子产率提高到11%。CH-4T蛋白复合物能够对约5~8 mm深的淋巴结实现清晰的近红外二区成像,此外每秒50帧的超快动态成像还能明确地分辨血管血流动力学。

Yang等<sup>[27]</sup>以3,4-乙烯基二氧噻吩(EDOT)为供体、二烷基苄为屏蔽单元(Shielding Unit, S),构

建了 S-D-A-D-S 结构的 IR-FE, 通过理论计算对分子基态  $S_0$  和激发态  $S_1$  进行构象优化。IR-FE 与噻吩作供体的 IR-FT 相比,  $S_1$  优化构象中 BBT 与 EDOT 之间的二面角 ( $31^\circ$ ) 大于 BBT 与噻吩之间的二面角 ( $0.7^\circ$ ), EDOT 增大了主链扭曲程度, 同时调节静电势分布。此外, 屏蔽单元二烷基苄的烷基侧链比 IR-FT 更多地处于整个共轭平面外, 因此可以防止主链聚集, 抑制共轭主链之间发生相互作用, 减弱了  $S_1$  态的非辐射衰减途径, 提高  $S_1$  态稳定性, 增加辐射跃迁几率, 从而提高 IR-FE 的荧光量子产率。IR-FE 和衍生物 IR-FEP 在甲苯和水溶液中的量子产率分别为 31% 和 2.0%, IR-FEP 能够通过被动摄取进入肿瘤, 进而区分肿瘤和背景组织。

疏水性的小分子往往需要装载到聚合物中以实现良好的生物相容性, 然而大多数荧光分子在聚集状态下会发生荧光猝灭, 具有聚集诱导发光 (Aggregation-induced emission, AIE) 性质的近红外有机小分子在开发明亮的探针方面具有巨大的前景<sup>[28-30]</sup>。Sheng 等<sup>[31]</sup>以 N,N-二苯基-4-(1,2,2-三苯乙基)苯胺 (DPTPEA) 为供体合成 AIE 分子 TB1, 封装入 DSPE-PEG<sub>2000</sub> 后得到 TB1 点, 在 740 nm 处具有  $10.2 \text{ L} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  的吸收率, 最大发射波长为 975 nm, 荧光量子产率为 6.2%。除了近红外二区成像, TB1 点对近红外光的高吸收率有助于实现近红外光声成像, 进一步将靶向胶质瘤中过表达的  $\alpha_v\beta_3$  整合素受体的肿瘤特异性 c-RGD 肽共价连接到 TB1 点上, TB1-RGD 能够实现近红外二区荧光和近红外一区光声双模态成像, 用于高度特异性和灵敏度的脑肿瘤诊断, 信号背景比达到 4.4。

Fang 等<sup>[32]</sup>以噻吩为供体、硒原子取代的 BBT 为受体, 同时在外侧屏蔽单元苄上引入氨基, 合成了最大发射波长为 1 210 nm 的 FM1210。纳米化的 FM1210 不仅能够满足对小鼠全身每秒 100 帧的近红外二区成像, 还能用于肿瘤和脉管系统的高信噪比成像。

## 2.2 病理生理学成像

精准医学需要准确和全面的病理生理信息, NIR-II 成像具有优越的时空分辨率和深层组织穿透能力, 可以实时提供解剖信息和血流动力学信息。其中脑血管对创伤性脑损伤 (Traumatic brain injury, TBI) 引起的生物力学损伤十分脆弱和敏

感, 细微的血管变化就可能影响到正常细胞的功能, 从而导致神经失调。脑微血管活体成像能够有效监测 TBI 后的脑血管反应, 血管病理学可以作为 TBI 的生物标志物。Zhang 等<sup>[33]</sup>以噻吩基单元为供体、以 EDOT 为桥联基团, 并将亲水的 PEG 链连接到分子中合成了 IR-E1 (4.5 ku), 其中 EDOT 的大位阻能够保护共轭主链免受分子间和分子内相互作用的影响, 提高荧光量子产率。IR-E1 在水中的最大吸收峰位于 830 nm, 最大发射峰位于 1 071 nm, 荧光量子产率约为 0.7% (约为单壁碳纳米管的 2 倍)。IR-E1 的水合粒径为 3.6 nm, 注射后 24 h 内约 83% 通过肾代谢。利用 IR-E1 对小鼠大脑进行近红外二区高时空分辨率的无创成像, 以研究 TBI 引起的血流动力学异常和脑血管损伤, 脑血管损伤导致的短暂灌注不足是 TBI 后血管的主要特征, 基于这些生物标志物能够帮助我们更深入地研究脑病理学。

如图 2(a) 所示, Shou 等<sup>[34]</sup>以噻吩取代的三苯胺为供体合成 D-A-D 结构的近红外二区小分子, 并封装进磷脂囊泡中制备了探针 CQS1000, 其最大吸收波长为 830 nm, 最大发射波长为 1 000 nm。CQS1000 的血液循环半衰期为  $(88.76 \pm 2.90) \text{ min}$ , 因此能够无创、动态地可视化和监测循环系统, 包括淋巴引流、肿瘤血管生成、缺血以及动脉血栓等, 进一步通过区分肿瘤的血液供应以及淋巴引流进行精确和完整的肿瘤切除。

如图 2(b) 所示, Liu 等<sup>[35]</sup>以噻吩为供体和桥联基团、三苯胺为分子转子, 通过骨架扭曲和转子扭曲的组合进行结构异构, 得到具有优异 AIE 性能的 2TT-oC6B。分子重组能反映光激发时固有几何结构的变化, 重组能与相应简正模式波数的关系表明多种分子内运动引起的激发态失活, 低频区域的简正模式对应扭转运动, 高频区域对应键伸展。在溶液中 2TT-oC6B 的低频扭转运动促进了非辐射衰减过程, 导致溶液中的荧光量子产率较低; 在聚集状态下 2TT-oC6B 中扭曲主链和扭曲三苯胺的存在减弱了分子间的相互作用, 促进了辐射衰减过程, 使得荧光量子产率提高。2TT-oC6B 的荧光量子产率为 11%, 最大发射峰位于 1 030 nm 处, 对小鼠后肢和头部血管近红外二区成像质量远远优于 ICG。利用中性粒细胞 (Neutrophils, NEs) 能够穿透血脑屏障 (Blood-brain-barrier, BBB) 并在炎症区域聚集的特性, 将 2TT-oC6B

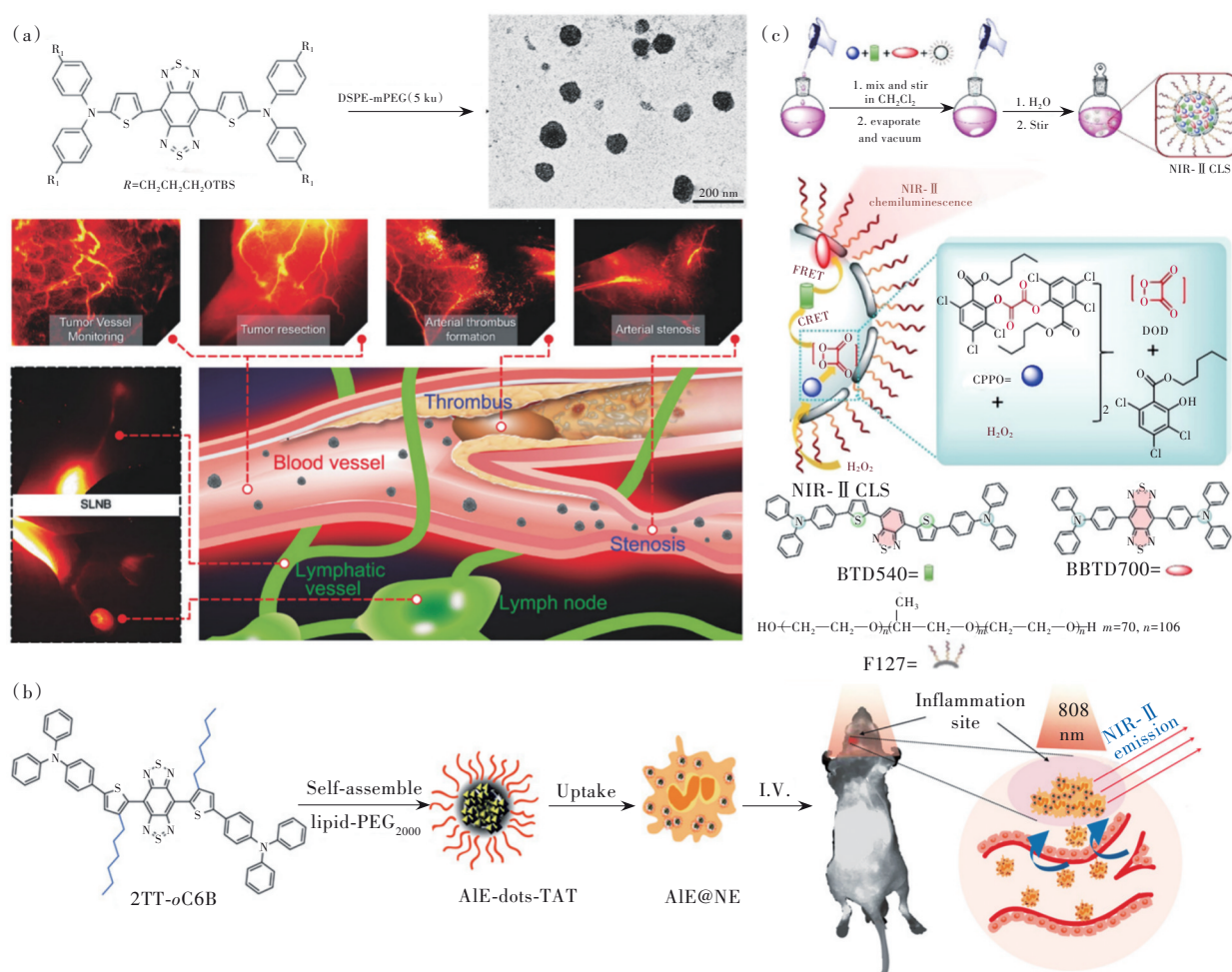


图2 (a)CQS1000生物应用示意图<sup>[34]</sup>; (b)NE介导的NIR-II AIE点用于大脑炎症成像示意图<sup>[35]</sup>; (c)在 $\text{H}_2\text{O}_2$ 的存在下, NIR-II CLS产生NIR-II化学发光原理图<sup>[36]</sup>。

Fig.2 (a)Schematic illustration of the biological application using CQS1000<sup>[34]</sup>. (b)The illustration of the NE-mediated NIR-II AIE dots for brain inflammation imaging<sup>[35]</sup>. (c)The illustration of principle for generating NIR-II CL emission in the presence of  $\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>[36]</sup>.

纳米粒子装载至中性粒细胞中得到AIE@NE, 能够实现对小鼠大脑约3 mm深处炎症区域的无创诊断, 近红外二区成像信噪比为30.6, 表明其可用于高度敏感的脑部炎症诊断。

如图2(c)所示, Yang等<sup>[36]</sup>基于经典的过氧草酸酯化学发光(Peroxyoxalate-based CL, POCL)原理, 使用两种D-A-D结构的荧光染料BTD540和BBTD700, 构建近红外二区化学发光传感器NIR-II CLS, 通过级联化学发光共振能量转移和荧光共振能量转移, 将化学发光供体的能量转化为近红外二区光子, 克服了化学发光发射波长短、穿透深度低的缺点。在生理条件下, NIR-II CLS能够被过氧化氢选择性地激活, 进而检测小鼠淋巴结和关节部位过氧化氢诱导的局部炎症。与单独的近红外二区成像相比, 近红外二区化学发光成像

信噪比提高了4.5倍, 表明这种级联产生的近红外化学发光具有重要的体内生物传感意义。Shen等<sup>[37]</sup>通过调整供体部分的取代基团, 设计并合成了近红外二区有机小分子TPE-BBT, 由于优化的D-A相互作用和分子聚集状态下较高的刚性, TPE-BBT晶体的绝对量子产率达到10.4%。F127制备的TPE-BBT纳米粒子在水中的相对量子产率为31.5%(以IR-26的0.5%为参考), 超高的量子产率使得TPE-BBT成为理想的近红外二区荧光成像探针。此外, 通过连续的化学发光共振能量转移和荧光共振能量转移过程, TPE-BT构建的近红外二区化学发光纳米粒子能够实现小鼠局部关节炎炎症区域的响应性成像, 炎症区域最高信号背景比达到130, 表明TPE-BBT在化学发光成像和生物传感方面具有巨大的应用潜力, 同时为开

发高量子产率的近红外二区疾病诊断探针提供了新的策略。

### 2.3 分子成像

分子成像可以在细胞和分子水平非侵入检测和监测体内生理或病理过程,为疾病的发生、发展和结果提供有价值的信息。Wan等<sup>[38]</sup>通过调整S-D-A-D-S结构中屏蔽单元侧链的碳原子数目,筛选出的IR-BGP6表现出快速的肾脏代谢和相对高的荧光量子产率(约1.5%),与PD-L1 mAb缀合得到的抗PD-L1-BGP6能够成功靶向MC38肿瘤表达的PD-L1,从而实现近红外二区PD-L1分子成像,肿瘤与正常组织信噪比约为9.5。此外,该探针还能够有效区分MC38和4T1肿瘤中PD-L1的表达差异,为免疫学机制的研究提供了有力的显像探针。

## 3 基于BBT结构的分子用于治疗

### 3.1 成像引导的光热治疗

光热治疗能够精确可控地杀死肿瘤细胞,近

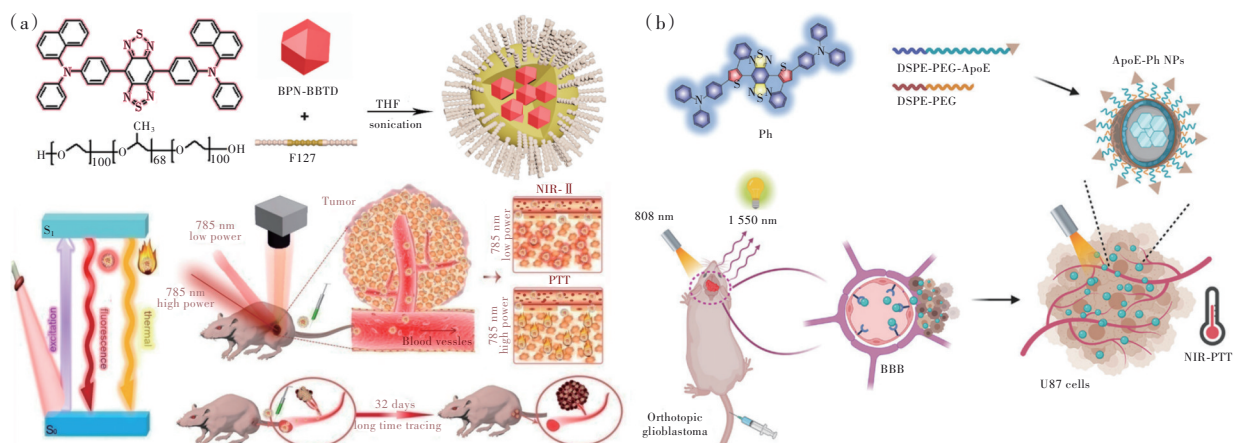


图3 (a)用于体内荧光成像、光热治疗和肿瘤长期追踪的单分子和NIR-II发射有机AIE NPs示意图<sup>[39]</sup>; (b)脑靶向ApoE-Ph纳米粒子的制备,在1550 nm的NIR-II b区成像以及小鼠原位胶质母细胞瘤的光热治疗示意图<sup>[40]</sup>。

Fig.3 (a) Schematic illustration of single-molecular and NIR-II emitted organic AIE NPs for *in vivo* fluorescence imaging, photothermal therapy and long-term tracing of tumors<sup>[39]</sup>. (b) Schematic illustration of the fabrication of brain-targeting ApoE-Ph NPs, NIR-II b imaging at 1550 nm and photothermal therapy of mice bearing orthotopic glioblastoma<sup>[40]</sup>.

如图3(b)所示,Wang等<sup>[40]</sup>采用骨架扭曲+分子转子的设计策略合成新型AIE分子Ph,制备的Ph纳米粒子具有优越的NIR-II b区内成像和近红外光热治疗的能力。用脑靶向载脂蛋白E肽(ApoE)修饰得到ApoE-Ph纳米粒子,其表现出更强的血脑屏障穿越能力。在注射后6 h能够在脑胶质母细胞瘤部位稳定富集,并且能够通过光热治疗高效地消融肿瘤。

Zeng等<sup>[41]</sup>以二甲胺取代的四苯乙烯为电子供体和分子马达、长烷基链修饰的噻吩为 $\pi$ 桥和屏

蔽单元是实现成像引导的光热治疗的绝佳平台。如图3(a)所示,Alifu等<sup>[39]</sup>以N,N-二苯基-1-萘胺(BPN)为供体单元合成BPN-BBTD纳米粒子,其发射波长由800 nm延伸至1300 nm,在近红外二区范围内具有较高的荧光量子产率(约1.8%),同时具有较高的光热转换效率(39.8%)。兼具近红外二区荧光和光热效应的单分子AIE纳米粒子能够用于荧光成像引导的皮下和原位膀胱肿瘤的光热治疗,静脉注射的BPN-BBTD纳米粒子能够通过高通透长滞留效应(Enhanced permeability and retention, EPR)被动靶向皮下和原位肿瘤。785 nm激光照射下的光热治疗能够完全根除皮下肿瘤不再复发,并且一定程度地抑制原位肿瘤的生长,此外还能实现对皮下和原位肿瘤长达32 d的追踪能力。BPN-BBTD纳米粒子能够实现膀胱肿瘤的高效诊断、光热治疗和长期追踪,为构建高效的临床应用治疗平台提供了一种有前景的方法。

蔽单元合成了2DMTT-BBTD,噻吩上的长烷基链不仅可以增强TICT态的形成,还可以阻止紧密的分子间堆积作用并保持聚集状态下分子内的运动。使用DSPE-PEG<sub>2000</sub>-Mal包封2DMTT-BBTD制备的纳米粒子在808 nm激光照射下光热转换效率达到74.8%,优于大多数光热治疗剂(ICG, IR780@TBMPA等)。为了避免对周围正常组织的热损伤,进一步使用热休克蛋白90(HSP90)抑制剂藤黄酸(GA)与2DMTT-BBTD共载以促进低温热疗,随后将RGD多肽修饰在纳米粒子表面来

提高肿瘤靶向能力,得到的BBTD+GA/PEG-RGD纳米粒子在肌层浸润性膀胱癌(Muscle-invasive bladder cancer, MIBC)中表现出较好的富集,并且光热治疗(小于45 °C)后对肿瘤生长具有良好的抑制作用。2DMTT-BBTD分子优异的光热性能和GA的掺入也有助于减少药物和激光照射剂量以及全身毒性。通过调节分子的几何形状、TICT和分子内运动,为设计高效的近红外吸收光热治疗剂提供新的见解,也为MIBC的非侵入治疗提供了新的策略。

### 3.2 协同治疗

单一的成像方式不能获得全面的成像信息<sup>[42-43]</sup>,单独的光动力治疗或光热治疗也难以获得满意的治疗效果<sup>[44]</sup>。通过将不同成像技术与治疗方法相结合,构建多模态光学诊疗平台,可以提供精确的诊断和有效的治疗。如图4(a)所示,Wang等<sup>[45]</sup>以噻吩和三苯胺为基本单元构建AIEgens,在水溶液中AIEgens能够自组装为形状规则、细菌靶向的AIE纳米粒子,并且在808 nm激光照射下,AIE纳米粒子可以将低功率的近红外激光(0.1 W/cm<sup>2</sup>和0.2 W/cm<sup>2</sup>)的光能转化为热能或者活性氧,进而同时实现光热治疗和光动力治疗。基于AIE纳米粒子的PTT/PDT双模态协同治疗能

够有效清除革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌),并且加速全层皮肤创伤模型中金黄色葡萄球菌感染处伤口的愈合。所构建的AIE NPs为近红外抗菌光诊疗剂提供了新的可选策略,同时也是无需抗生素处理细菌感染的新手段。

如图4(b)所示,Wang等<sup>[46]</sup>以苯并[c]噻吩为供体单元核心,合成多功能近红外二区激发的光热剂TPE-BT-BBTD,在980 nm处具有较高的摩尔吸光系数,同时具有出色的近红外二区荧光发射性能。制备的TPE-BT-BBTD纳米粒子能够用于近红外二区荧光成像引导的胰腺癌光热治疗。进一步在表面修饰免疫检查点抑制剂 $\alpha$ PD-L1,得到的 $\alpha$ PD-L1@TPE-BT-BBTD纳米粒子能够特异性附着在肿瘤上,在980 nm激光照射下诱导免疫原性细胞死亡(Immunogenic cell death,ICD),导致肿瘤相关抗原和损伤相关分子模式(Damage-associated molecular patterns,DAMP)的释放,从而增强全身抗肿瘤免疫反应并向肿瘤招募T淋巴细胞。 $\alpha$ PD-L1能够减少FoxP3<sup>+</sup>Treg细胞和M2样巨噬细胞的浸润,同时防止PD-L1依赖的细胞毒性T细胞免疫逃逸,从而逆转肿瘤微环境的免疫抑制,有效地靶向消除肿瘤和抑制转移。

如图4(c)所示,Jiang等<sup>[47]</sup>以二苯胺取代的四

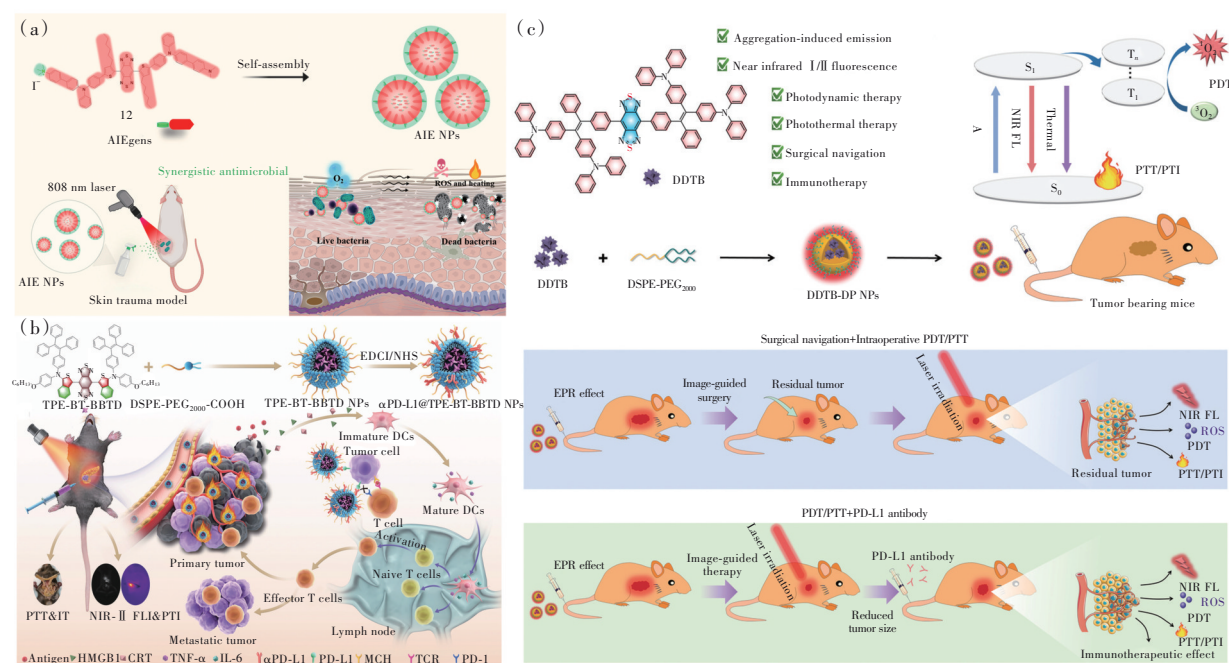


图4 (a)用于抗菌的聚集诱导发光纳米粒子AIE NPs示意图<sup>[45]</sup>; (b) $\alpha$ PD-L1@TPE-BT-BBTD纳米粒子介导的光-免疫协同治疗示意图<sup>[46]</sup>; (c)DDTB的分子结构、纳米制备及协同治疗示意图<sup>[47]</sup>。

Fig.4 (a) Schematic illustration of aggregation-induced emission nanoparticles AIE NPs for antibiogenesis<sup>[45]</sup>. (b) Schematic illustration of  $\alpha$ PD-L1@TPE-BT-BBTD NPs-mediated photo-immunotherapy synergistic treatment<sup>[46]</sup>. (c) Schematic illustration of molecular structure and nanofabrication of DDTB and synergistic therapy<sup>[47]</sup>.

苯乙烯为供体单元,合成了具有近红外发射的 AIE 分子 DDTB,制得的 DDTB-DP 纳米粒子在 973 nm 处发射强烈的近红外荧光,同时具有良好的活性氧产生能力和高的光热转换效率。利用 DDTB-DP 纳米粒子能够实现近红外二区荧光成像引导的小鼠宫颈癌手术、光动力和光热协同治疗,最大程度地杀死肿瘤细胞和组织,以达到最大化的治疗结果和存活率。另外,结合 DDTB-DP 纳米粒子介导的 PTT/PDT 和 PD-L1 抗体的肿瘤免疫疗法对小鼠原发性肿瘤表现出显著的抑制效果,因此基于 DDTB-DP 纳米粒子的整合一体的治疗方法在实际和临床应用中具有巨大潜力。

## 4 基于 TQ 结构的分子用于生物成像

### 4.1 血管成像

双光子荧光(Two-photon fluorescence, TPF)指的是分子同时吸收两个长波长(低能量)光子产生激发态,然后释放一个短波长(高能量)光子的非线性光学过程。双光子荧光显微技术是实现深层组织成像和高分辨生物成像的重要方法,广泛应用于主要器官的三维重建、生物学过程和疾病的监测<sup>[48-49]</sup>。Qi 等<sup>[50]</sup>合成了具有平面核和数个扭曲苯环/萘环结构的 TQ-BPN,利用表面活性剂制备的 AIE 点的最大发射峰位于 810 nm 处。由于 TQ-

BPN AIE 点在 650 nm 处具有较高的双光子吸收截面( $1.22 \times 10^3 \text{ GM}$ ),因此在 1300 nm 的近红外光激发下,能够实现对小鼠大脑白质以外(大于 840  $\mu\text{m}$ )甚至到海马区(大于 960  $\mu\text{m}$ )的超高空间分辨率双光子荧光显微成像,并能够清晰地可视化大脑 1065  $\mu\text{m}$  深处约 5  $\mu\text{m}$  左右的小血管,表明近红外二区激发的双光子荧光成像在深部组织的高分辨成像方面具有巨大的应用前景。Wang 等<sup>[51]</sup>以扭曲的四苯乙烯为供体合成近红外一区发射的 AIE 分子 BTPETQ,制备的 BTPETQ 点最大发射波长约为 700 nm,荧光量子产率为  $(19 \pm 1)\%$ ,同时在 1200 nm 处具有较大的双光子吸收截面( $7.63 \times 10^4 \text{ GM}$ )。BTPETQ 点在肿瘤血管中显示出增强的双光子荧光,有助于区分肿瘤血管和正常血管,进一步实现了深度 670  $\mu\text{m}$ 、信噪比 120 的深层肿瘤血管网络的体内成像,表明双光子荧光成像在肿瘤血管结构监测方面具有巨大优势。

如图 5 所示, Ji 等<sup>[52]</sup>以 TQ 为母体衍生出新型电子受体 TQT,并以 9,9'-二烷基芴为屏蔽单元、噻吩为第二供体合成 FT-TQT,可在体内实现快速、高分辨率和实时的血管成像,优化后的蛋白复合物 FT-TQT@FBS 能够用于动态血管过程(脑血管、肿瘤血管和 CA4P 治疗后的肿瘤血管破坏)的静态或持续成像。FT-TQT 为监测血管相关疾病和评估血管相关治疗效果提供了强有力的工具。

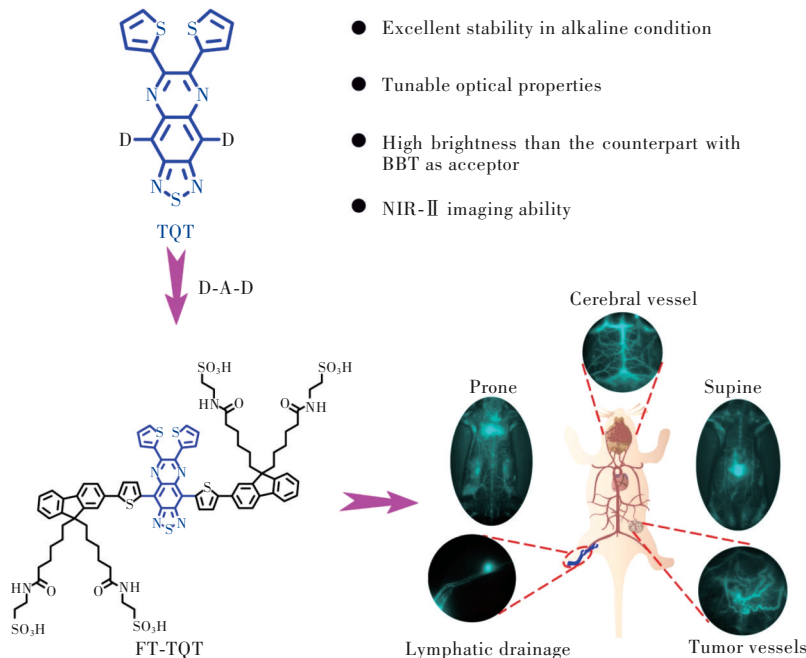


图 5 基于 TQT 受体的 D-A-D NIR-II 荧光团结构<sup>[52]</sup>

Fig.5 D-A-D NIR-II fluorophore structures based on TQT acceptor<sup>[52]</sup>



## 4.2 炎症成像

Chen等<sup>[53]</sup>将TQ与两个四苯乙烯转子连接,然后在左右两端引入硝基苯基氧代乙酰胺单元作为识别基团和荧光猝灭基团,合成响应性分子探针BTPE-NO<sub>2</sub>,使用两亲性聚合物普朗尼克F127包封得到纳米探针BTPE-NO<sub>2</sub>@F127。疾病部位病理水平的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>能够切割硝基苯基氧代乙酰胺基团并激活探针,从而在950~1200 nm产生荧光发射和光声信号用于炎症疾病的多模式成像,利用BTPE-NO<sub>2</sub>@F127成功实现对曲唑酮诱导的肝损伤、缺血再灌注肝损伤和间质性膀胱炎的监测和成像,BTPE-NO<sub>2</sub>@F127为病理区域特异性激活响应的近红外二区荧光探针的设计和和应用提供了新的见解。

## 5 基于TQ结构的分子用于治疗

### 5.1 手术导航

手术切除通常是恶性肿瘤最常见和最有效的治疗方法之一,然而触诊和目视检查并不能精准区分恶性和正常的组织类型,因此可能导致不完全的切除或健康组织的不必要切除。NIR-II成像技术由于其即时性、高分辨率、高特异性等检测优势,在精准手术导航领域有着极高的应用价值<sup>[54]</sup>。Jia等<sup>[55]</sup>以辛烷基取代的酚噻嗪为供体单元合成了PTZ-TQ,使用DSPE-PEG<sub>3400</sub>-NH<sub>2</sub>为包封基质制备PTZ-TQ-AIE点。与ICG相比,PTZ-TQ-AIE点在1250 nm处表现出明亮而锐利的近红外二区发射并且延伸至1600 nm,PTZ-TQ-AIE点能够有效地产生ROS用于光动力治疗,通过荧光成像引导的手术切除和光动力治疗能够完全抑制原位肝肿瘤。因此,PTZ-TQ-AIE点既可以用于荧光成像引导的早期肿瘤手术,也可用于“降期”以减小肿瘤大小。

Gao等<sup>[56]</sup>以三苯胺(TPA)为供体,以含有不同取代基的TQ为受体,合成了TPA-TQ1、TPA-TQ2和TPA-TQ3,含有转子的分子的扭曲构象有利于提高AIE性能和荧光亮度,分子内的运动则有利于促进热声转换从而提高光声信号。TPA-TQ3纳米粒子能够在术前通过近红外荧光和光声成像确定原位乳腺癌的位置、几何形状和深度,进而为手术提供明确的指导,在术中通过近红外荧光成像快速、灵敏地勾勒出残留的微小肿瘤轮廓,显著提高手术效果。

### 5.2 多模态成像引导的治疗

Chen等<sup>[57]</sup>基于连续的噻吩单元设计并合成了有机小分子TTQ-TC,TTQ-TC在1300~1400 nm内具有较强的近红外二区荧光发射,同时也是良好的光热治疗剂。利用小分子染料合成了遥爪糖聚合物TTQ-TC-PFru,其中的果糖聚合物与抗癌药物硼替佐米(BTZ)能够形成稳定的硼酸-儿茶酚缀合物,而BTZ是一种含有二肽基硼酸的蛋白酶抑制剂,具有独特的肿瘤微环境响应特性;随后引入共聚物POEGMA-co-PBOB,通过和PFru含糖共聚物形成动态共价键,保护BTZ不与葡萄糖相互作用,进一步提高体系的稳定性。构建的刺激响应性PFru-BTZ-PBOB纳米粒子具有高载药量(31%)、良好的生理稳定性以及可控的药物释放。在酸性肿瘤微环境中,PFru-BTZ-PBOB能够有效释放高浓度的抗癌药物BTZ,同时与近红外二区荧光成像引导的光热治疗协同促进了肿瘤的消退。该纳米载药平台对于实现精确NIR-II a区荧光成像引导的化学-光热联合治疗具有良好的应用前景。

如图6(a)所示,Yan等<sup>[58]</sup>设计并合成了D- $\pi$ -A- $\pi$ -D结构的DPBTA-DPTQ,引入大位阻的富电子D/ $\pi$ 桥单元苯并[c]噻吩,使得DPBTA-DPTQ具有扭曲构象,抑制其聚集态时的 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用。因此能够将DPBTA-DPTQ最大发射波长延长至超过1000 nm并进一步提高荧光量子产率,此外可移动转子和振子的引入也使得DPBTA-DPTQ具有较高的光热转换能力。DSPE-PEG<sub>2000</sub>-FA包裹制备的DPBTA-DPTQ纳米粒子表现出优异的稳定性和良好的光热转换能力和可接受的水溶液量子产率。在HepG2和B16-F10异种移植肿瘤小鼠中,成功实现荧光/光声/光热三模态成像引导的光热治疗用于消融肿瘤,显示出优越的成像和肿瘤杀伤能力,为设计和构建高性能诊疗一体化探针提供了新的思路。

如图6(b)所示,Yan等<sup>[59]</sup>进一步基于苯并[c]噻吩单元,通过调控不同的分子结构,筛选出平衡成像和治疗性能分子TPA-BT-DPTQ。DSPE-PEG<sub>2000</sub>-MAL包封TPA-BT-DPTQ后制备的纳米粒子具有良好的生物相容性、较高的近红外二区荧光量子产率、光稳定性和光热转换效率,近红外二区荧光/光声/光热三模态成像证明了纳米粒子抑制肿瘤的效果。最后,将PD-L1抗体的免疫治疗

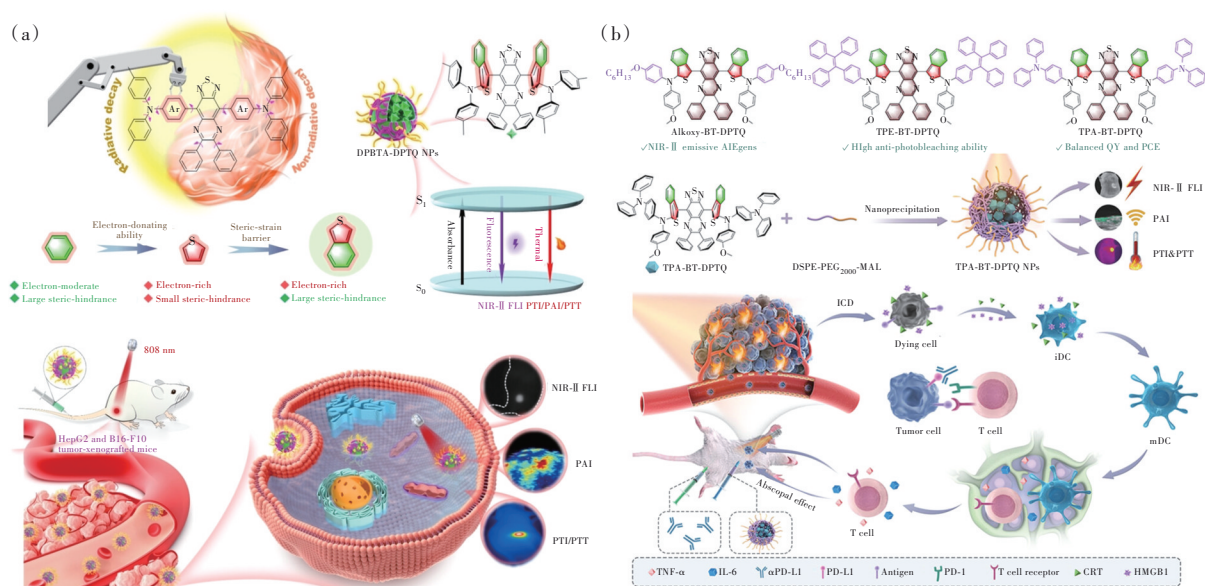


图6 (a)DPBTA-DPTQ 纳米粒子的设计原理及在荧光/光声/光热成像引导的癌症治疗中的应用示意图<sup>[58]</sup>; (b)TPA-BT-DPTQ 纳米粒子介导的光热协同免疫治疗示意图<sup>[59]</sup>。

Fig.6 (a) Schematic illustration of the design principle of DPBTA-DPTQ NPs and its application in trimodal FLI/PAI/PTI imaging-guided cancer treatment<sup>[58]</sup>. (b) Schematic illustration of TPA-BT-DPTQ NPs in synergistic immunotherapy NP-mediated PTT tumor treatment<sup>[59]</sup>.

与 TPA-BT-DPTQ 纳米粒子介导的光热治疗结合, 在 4T1 原位乳腺癌模型中根治肿瘤并阻止肿瘤转移。

## 6 结论与展望

近红外二区荧光成像不仅具有前所未有的时空分辨率和成像深度, 而且能够可视化活体内的分子或生物靶标, 有利于研究详细的病理生理信息和机制, 从而建立生物学水平和分子水平之间的病理联系, 用于临床前的病理研究以及临床诊断和治疗。成像技术的发展很大程度上依赖于近红外荧光团的开发, 与无机荧光团相比, 有机分子结构设计的多样性和相对较低的毒性为近红外二区荧光成像开辟了道路。此外, 基于有机分子的光物理和光化学过程, 有机分子在实现成像的同时往往还具有治疗的效果, 进而实现高度的诊疗一体化。

基于受体工程原理, 通过调节不同的供体和受体结构能够得到不同性能的近红外二区有机小分子, 目前苯并双噻二唑(BBT)和[1,2,5]噻二唑[3,4-g]喹啉( TQ)是构建 D-A-D 结构最常用的两种受体单元。在成像方面, 基于 BBT 结构的分子常用于解剖学成像、病理生理学成像和分子成像, 而基于 TQ 结构的分子常用于双光子荧光成像、炎症

成像等; 在治疗方面, 基于 BBT 结构的分子常用于荧光成像引导的光热治疗和协同治疗, 而基于 TQ 结构的分子常用于手术导航和多模态成像引导的治疗。尽管基于受体和供体的排列组合能够开发出各种各样的近红外二区有机小分子, 但是目前受体种类依旧很缺乏, 亟待开发更稳定、更优质的受体核心。同时, 基于受体工程的近红外二区有机小分子在成像和治疗中仍然面临着以下几个难题:

(1) 如何提高荧光强度: 在荧光分子中引入平面结构可以提高分子的吸光系数, 但是分子在聚集态时的  $\pi$ - $\pi$  相互作用会导致聚集引起的荧光猝灭, 具有扭曲结构的 AIE 发光团能够显著抑制分子间的相互作用、促进辐射衰减过程, 提高荧光强度, 然而扭曲带来的分子畸变不可避免地破坏了共轭体系, 从而导致吸光系数的降低。因此, 平衡分子结构的弯曲程度对于分子的吸光系数和荧光强度至关重要。

(2) 如何延长发射波长: 延长共轭长度、引入给电子基团、硫族原子取代等方法能够获得更大的发射波长, 然而目前最大发射波长大于 1 300 nm 的近红外二区有机小分子还很少, 并且  $\pi$ -共轭结构的分子中通常含有脆弱的化学键或结构单元, 制备这些分子往往需要复杂的合成路线和严

峻苛刻的条件。因此迫切需要探索新的近红外二区小分子框架,研究一种有效的分子内电子转移模式,开发出一系列最大发射波长位于NIR-IIa/IIb区的高效荧光分子。

(3)如何合理设计多功能的单一近红外二区染料:单一近红外二区染料能够实现高分辨率和灵敏度的体内荧光/光声双模态成像,同时作为PTT和PDT的诊疗剂。在双模态成像的过程中,荧光和光声信号能够很好地匹配而不会相互干扰,图像引导的治疗可以实现更高的效率以及保证安全性,然而如何确保每个成像模式和治疗单元的最佳效果依然面临着严峻的挑战。

在未来的基础研究中,通过结合多种内源性和外源性的近红外二区有机荧光探针,开发多种

光谱成像方法,能够全面分析肿瘤的发生、发展和转移以及各种生理学活动。在临床实践中,近红外二区荧光成像最有前景的应用是图像引导的肿瘤手术,通过超快的实时反馈和超高的信号噪声比,能够大大提高肿瘤手术的精度和预后;而成像引导的光学治疗以及协同治疗也可能进一步用于临床试验,以实现更准确、安全、有效的肿瘤治疗。总之,未来基于受体工程的近红外二区有机小分子将会得到快速发展,并在基础研究和临床实践中得到更加广泛的应用。

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.20230075>.

## 参 考 文 献:

- [ 1 ] WEISSLEDER R, PITTET M J. Imaging in the era of molecular oncology [J]. *Nature*, 2008, 452(7187): 580-589.
- [ 2 ] HONG G S, ANTARIS A L, DAI H J. Near-infrared fluorophores for biomedical imaging [J]. *Nat. Biomed. Eng.*, 2017, 1(1): 0010.
- [ 3 ] 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.
- [ 4 ] WANDERER K, CUI Z Q. Organic fluorescent nanoprobe with NIR-II characteristics for deep learning [J]. *Exploration*, 2022, 2(2): 20210097.
- [ 5 ] LI C Y, CHEN G C, ZHANG Y J, *et al.* Advanced fluorescence imaging technology in the near-infrared-II window for biomedical applications [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, 142(35): 14789-14804.
- [ 6 ] 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.
- [ 7 ] YANG Y J, TU D T, ZHANG Y Q, *et al.* Recent advances in design of lanthanide-containing NIR-II luminescent nanoprobe [J]. *iScience*, 2021, 24(2): 102062.
- [ 8 ] HAUCK T S, ANDERSON R E, FISCHER H C, *et al.* *In vivo* quantum-dot toxicity assessment [J]. *Small*, 2010, 6(1): 138-144.
- [ 9 ] CHEN H, DONG B L, TANG Y H, *et al.* A unique "integration" strategy for the rational design of optically tunable near-infrared fluorophores [J]. *Acc. Chem. Res.*, 2017, 50(6): 1410-1422.
- [ 10 ] ZHONG D N, CHEN W Y, XIA Z M, *et al.* Aggregation-induced emission luminogens for image-guided surgery in non-human primates [J]. *Nat. Commun.*, 2021, 12(1): 6485.
- [ 11 ] NG K K, ZHENG G. Molecular interactions in organic nanoparticles for phototheranostic applications [J]. *Chem. Rev.*, 2015, 115(19): 11012-11042.
- [ 12 ] HU R R, LAGER E, AGUILAR-AGUILAR A, *et al.* Twisted intramolecular charge transfer and aggregation-induced emission of BODIPY derivatives [J]. *J. Phys. Chem. C*, 2009, 113(36): 15845-15853.
- [ 13 ] GRABOWSKI Z R, ROTKIEWICZ K, RETTIG W. Structural changes accompanying intramolecular electron transfer: focus on twisted intramolecular charge-transfer states and structures [J]. *Chem. Rev.*, 2003, 103(10): 3899-4031.
- [ 14 ] SASAKI S, DRUMMEN G P C, KONISHI G I. Recent advances in twisted intramolecular charge transfer (TICT) fluorescence and related phenomena in materials chemistry [J]. *J. Mater. Chem. C*, 2016, 4(14): 2731-2743.
- [ 15 ] LEI Z H, ZHANG F. Molecular engineering of NIR-II fluorophores for improved biomedical detection [J]. *Angew.*

- Chem. Int. Ed. Engl.*, 2021, 60(30): 16294-16308.
- [ 16 ] ZHOU W, DU M Z, WANG J H, *et al.* Organic nanomaterials for near-infrared light-triggered photothermal/thermodynamic combination therapy [J]. *Dyes Pigm.*, 2022, 205: 110499.
- [ 17 ] XIE C, ZHOU W, ZENG Z L, *et al.* Grafted semiconducting polymer amphiphiles for multimodal optical imaging and combination phototherapy [J]. *Chem. Sci.*, 2020, 11(39): 10553-10570.
- [ 18 ] LUCKY S S, SOO K C, ZHANG Y. Nanoparticles in photodynamic therapy [J]. *Chem. Rev.*, 2015, 115(4): 1990-2042.
- [ 19 ] TAN Y H, LIU P Y, LI D X, *et al.* NIR-II aggregation-induced emission luminogens for tumor phototheranostics [J]. *Biosensors*, 2022, 12(1): 46.
- [ 20 ] XU X X, LU H X, LEE R. Near infrared light triggered photo/immuno-therapy toward cancers [J]. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2020, 8: 488.
- [ 21 ] WANG Z T, MENG Q Q, LI S S. The role of NIR fluorescence in MDR cancer treatment: from targeted imaging to phototherapy [J]. *Curr. Med. Chem.*, 2020, 27(33): 5510-5529.
- [ 22 ] ZHOU B, HU Z B, JIANG Y R, *et al.* Theoretical exploitation of acceptors based on benzobis(thiadiazole) and derivatives for organic NIR-II fluorophores [J]. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2018, 20(30): 19759-19767.
- [ 23 ] KIRCHER M F, WILLMANN J K. Molecular body imaging: MR imaging, CT, and US. Part I. principles [J]. *Radiology*, 2012, 263(3): 633-643.
- [ 24 ] SABA L, SANFILIPPO R, MONTISCI R, *et al.* Carotid artery wall thickness: comparison between sonography and multi-detector row CT angiography [J]. *Neuroradiology*, 2010, 52(2): 75-82.
- [ 25 ] ANTARIS A L, CHEN H, CHENG K, *et al.* A small-molecule dye for NIR-II imaging [J]. *Nat. Mater.*, 2016, 15(2): 235-242.
- [ 26 ] ANTARIS A L, CHEN H, DIAO S, *et al.* A high quantum yield molecule-protein complex fluorophore for near-infrared II imaging [J]. *Nat. Commun.*, 2017, 8: 15269.
- [ 27 ] 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.
- [ 28 ] LA D D, BHOSALE S V, JONES L A, *et al.* Tetraphenylethylene-based AIE-active probes for sensing applications [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, 10(15): 12189-12216.
- [ 29 ] LI K, LIU B. Polymer-encapsulated organic nanoparticles for fluorescence and photoacoustic imaging [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2014, 43(18): 6570-6597.
- [ 30 ] LIANG J, TANG B Z, LIU B. Specific light-up bioprobes based on AIEgen conjugates [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, 44(10): 2798-2811.
- [ 31 ] SHENG Z H, GUO B, HU D H, *et al.* Bright aggregation-induced-emission dots for targeted synergetic NIR-II fluorescence and NIR-I photoacoustic imaging of orthotopic brain tumors [J]. *Adv. Mater.*, 2018, 30(29): 1800766.
- [ 32 ] 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.
- [ 33 ] ZHANG X D, WANG H S, ANTARIS A L, *et al.* Traumatic brain injury imaging in the second near-infrared window with a molecular fluorophore [J]. *Adv. Mater.*, 2016, 28(32): 6872-6879.
- [ 34 ] SHOU K Q, QU C R, SUN Y, *et al.* Multifunctional biomedical imaging in physiological and pathological conditions using a NIR-II probe [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2017, 27(23): 1700995.
- [ 35 ] LIU S J, CHEN C, LI Y Y, *et al.* Constitutional isomerization enables bright NIR-II AIEgen for brain-inflammation imaging [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2020, 30(7): 1908125.
- [ 36 ] YANG Y L, WANG S F, LU L F, *et al.* NIR-II chemiluminescence molecular sensor for *in vivo* high-contrast inflammation imaging [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2020, 59(42): 18380-18385.
- [ 37 ] SHEN H C, SUN F Y, ZHU X Y, *et al.* Rational design of NIR-II AIEgens with ultrahigh quantum yields for photo- and chemiluminescence imaging [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, 144(33): 15391-15402.

- [38] WAN H, MA H L, ZHU S J, *et al.* Developing a bright NIR-II fluorophore with fast renal excretion and its application in molecular imaging of immune checkpoint PD-L1 [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2018, 28(50): 1804956.
- [39] ALIFU N, ZEBIBULA A, QI J, *et al.* Single-molecular near-infrared-II theranostic systems: ultrastable aggregation-induced emission nanoparticles for long-term tracing and efficient photothermal therapy [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(11): 11282-11293.
- [40] WANG J F, LIU Y S, MORSCH M, *et al.* Brain-targeted aggregation-induced-emission nanoparticles with near-infrared imaging at 1 550 nm boosts orthotopic glioblastoma theranostics [J]. *Adv. Mater.*, 2022, 34(5): 2106082.
- [41] ZENG S, GAO H Q, LI C, *et al.* Boosting photothermal theranostics via TICT and molecular motions for photohyperthermia therapy of muscle-invasive bladder cancer [J]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2021, 10(24): 2101063.
- [42] KOBAYASHI H, OGAWA M, ALFORD R, *et al.* New strategies for fluorescent probe design in medical diagnostic imaging [J]. *Chem. Rev.*, 2010, 110(5): 2620-2640.
- [43] SMITH B R, GAMBHIR S S. Nanomaterials for *in vivo* imaging [J]. *Chem. Rev.*, 2017, 117(3): 901-986.
- [44] ZHAO X Z, LONG S R, LI M L, *et al.* Oxygen-dependent regulation of excited-state deactivation process of rational photosensitizer for smart phototherapy [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, 142(3): 1510-1517.
- [45] WANG W T, WU F, ZHANG Q C, *et al.* Aggregation-induced emission nanoparticles for single near-infrared light-triggered photodynamic and photothermal antibacterial therapy [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(5): 7961-7970.
- [46] WANG M, YAN D Y, WANG M, *et al.* A versatile 980 nm absorbing aggregation-induced emission luminogen for NIR-II imaging-guided synergistic photo-immunotherapy against advanced pancreatic cancer [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2022, 32(36): 2205371.
- [47] JIANG R M, DAI J, DONG X Q, *et al.* Improving image-guided surgical and immunological tumor treatment efficacy by photothermal and photodynamic therapies based on a multifunctional NIR AIEgen [J]. *Adv. Mater.*, 2021, 33(22): 2101158.
- [48] RAY P C. Size and shape dependent second order nonlinear optical properties of nanomaterials and their application in biological and chemical sensing [J]. *Chem. Rev.*, 2010, 110(9): 5332-5365.
- [49] PARK Y I, LEE K T, SUH Y D, *et al.* Upconverting nanoparticles: a versatile platform for wide-field two-photon microscopy and multi-modal *in vivo* imaging [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, 44(6): 1302-1317.
- [50] QI J, SUN C W, LI D Y, *et al.* Aggregation-induced emission luminogen with near-infrared-ii excitation and near-infrared-i emission for ultradeep intravital two-photon microscopy [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8): 7936-7945.
- [51] WANG S W, LIU J, GOH C C, *et al.* NIR-II-excited intravital two-photon microscopy distinguishes deep cerebral and tumor vasculatures with an ultrabright NIR-I AIE luminogen [J]. *Adv. Mater.*, 2019, 31(44): 1904447.
- [52] JI A Y, LOU H Y, QU C R, *et al.* Acceptor engineering for NIR-II dyes with high photochemical and biomedical performance [J]. *Nat. Commun.*, 2022, 13(1): 3815.
- [53] CHEN J J, CHEN L Q, WU Y L, *et al.* A H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-activatable nanoprobe for diagnosing interstitial cystitis and liver ischemia-reperfusion injury via multispectral optoacoustic tomography and NIR-II fluorescent imaging [J]. *Nat. Commun.*, 2021, 12(1): 6870.
- [54] WANG P Y, FAN Y, LU L F, *et al.* NIR-II nanoprobes *in-vivo* assembly to improve image-guided surgery for metastatic ovarian cancer [J]. *Nat. Commun.*, 2018, 9(1): 2898.
- [55] JIA R Z, XU H, WANG C L, *et al.* NIR-II emissive AIEgen photosensitizers enable ultrasensitive imaging-guided surgery and phototherapy to fully inhibit orthotopic hepatic tumors [J]. *J. Nanobiotechnol.*, 2021, 19(1): 419.
- [56] GAO H Q, DUAN X C, JIAO D, *et al.* Boosting photoacoustic effect via intramolecular motions amplifying thermal-to-acoustic conversion efficiency for adaptive image-guided cancer surgery [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2021, 60(38): 21047-21055.
- [57] CHEN S Y, SUN B, MIAO H, *et al.* NIR-II dye-based multifunctional telechelic glycopolymers for NIR-II a fluorescence imaging-guided stimuli-responsive chemo-photothermal combination therapy [J]. *ACS Mater. Lett.*, 2020, 2(2): 174-183.

- [ 58 ] YAN D Y, XIE W, ZHANG J Y, *et al.* Donor/ $\pi$ -bridge manipulation for constructing a stable NIR-II aggregation-induced emission luminogen with balanced phototheranostic performance [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2021, 60(51): 26769-26776.
- [ 59 ] YAN D Y, WANG M, WU Q, *et al.* Multimodal imaging-guided photothermal immunotherapy based on a versatile NIR-II aggregation-induced emission luminogen [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2022, 61(27): e202202614.



景靳彭(1997-),男,天津人,硕士研究生,2019年于南开大学获得学士学位,主要从事近红外二区荧光探针的合成及生物应用的研究。

E-mail: passion\_coffee@163.com



陈洪敏(1982-),山东日照人,博士,教授,博士生导师,2009年于中国科学院理化技术研究所获得博士学位,主要从事分子影像和纳米医学领域的研究。

E-mail: hchen@xmu.edu.cn