

文章编号: 1000-7032(2023)07-1131-18

近红外二区发光材料在脑成像中的研究进展

薛东芝^{1,2}, 王樱蕙^{1,2*}, 张洪杰^{1,2,3*}

(1. 中国科学院长春应用化学研究所 稀土资源利用国家重点实验室, 吉林 长春 130022;

2. 中国科学技术大学 应用化学与工程学院, 安徽 合肥 230026;

3. 清华大学 化学系, 北京 100084)

摘要: 目前, 荧光成像技术已成为生物医学应用中的重要工具之一, 但其易受到光的穿透能力有限、组织自体荧光干扰等因素的影响。与可见光和近红外一区(NIR-I)光相比, 近红外二区(NIR-II)荧光成像具有更深的穿透深度、更高的成像分辨率和灵敏度、更低的背景噪音和更高的信噪比, 因此在脑血管成像和重大脑疾病的成像诊断方面展现出潜在的应用前景。本文主要介绍了不同类型 NIR-II 荧光探针及优化其光学性能的策略。同时, 总结了这些探针在脑成像方面的研究进展, 并对未来临床应用所面临的问题进行了探讨。

关键词: 荧光成像; 近红外二区; 荧光探针; 脑疾病

中图分类号: O482.31

文献标识码: A

DOI: 10.37188/CJL.20230122

Design of NIR-II Luminescent Materials and Applications in Brain Imaging

XUE Dongzhi^{1,2}, WANG Yinghui^{1,2*}, ZHANG Hongjie^{1,2,3*}

(1. State Key Laboratory of Rare Earth Resource Utilization, Changchun Institute of Applied Chemistry,

Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China;

2. School of Applied Chemistry and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China;

3. Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

* Corresponding Authors, E-mail: yhwang@ciac.ac.cn; hongjie@ciac.ac.cn

Abstract: At present, fluorescence imaging has become one of the important tools in biomedical applications, but it is very susceptible to the limited penetration of light and auto-fluorescence in tissues. Compared with the fluorescence imaging in visible region and the first near-infrared window(NIR-I), the second near-infrared(NIR-II) fluorescence imaging show the deeper penetration depth, lower background noise, higher imaging resolution, sensitivity, and signal-to-noise ratio, thus demonstrating the promising applications in cerebrovascular imaging and diagnosis of major brain diseases. Based on this, we mainly focus on the construction of different NIR-II fluorescent probes and several strategies to optimize their optical performance. Meanwhile, the recent progress of these probes in brain imaging is summarized and some issues facing the future clinical applications are discussed.

Key words: fluorescence imaging; NIR-II; fluorescence probe; brain diseases

1 引言

在众多影像技术中, 活体荧光成像由于具有操作简单、成像速度快、灵敏度高、无电离辐射等

优点而备受关注, 为更加深入地了解生物体的解剖结构和生理活动提供了新的工具, 从而成为了生物医学领域发展最快、应用最广泛的成像技术之一^[1]。然而, 活体荧光信号在生物体内通常会

收稿日期: 2023-05-08; 修订日期: 2023-05-26

基金项目: 国家自然科学基金(22020102003, 52022094, 52272169); 吉林省科技发展计划(20210101111JC)

Supported by National Natural Science Foundation of China(22020102003, 52022094, 52272169); The Program of Science and Technology Development Plan of Jilin Province(20210101111JC)

受到光子和生物组织之间相互作用的影响,例如吸收、反射、散射和众多生物分子的自发荧光等^[2]。目前,大多数荧光染料的发射波长均处于可见光波段(Vis:400 ~ 760 nm),由于生物组织对该波段范围内的光具有强吸收、散射以及自体荧光,造成成像质量差^[3-5]。因此,近年来研究者们开始将目光转向生物组织的透明窗口近红外一区(NIR-I:760 ~ 1 000 nm)和近红外二区(NIR-II:950 ~ 1 700 nm)^[3,6-9]。尽管 NIR-I 染料吲哚菁绿已经被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床诊断,但 NIR-I 有限的穿透深度(1 ~ 3 mm)依然不能满足更深层次的疾病成像诊断需求^[2,10]。与 Vis 和 NIR-I 相比,NIR-II 荧光探针可在厘米级深度实现高时空分辨率和信噪比的荧光成像^[11-14],因此设计并开发高质量的 NIR-II 荧光探针逐渐成为研究热点。

大脑作为人体的最高指挥官,时刻与身体的其他器官保持着紧密联系,并严格控制着所有的高级神经活动,如认知、情感、运动等^[15-17]。然而我们的大脑非常脆弱,在受到外界伤害后容易造成功能障碍,引发严重的脑疾病。由于大脑具有极其复杂的生理环境,从而严重限制了大多数脑疾病的早期诊断^[18-20]。目前,常用的脑疾病成像诊断方法有颅脑的电子计算机断层扫描成像(CT)、磁共振成像(MRI)、经颅多普勒超声等^[21],但差的空间时间分辨率、低灵敏度以及无法动态实时监测等缺点使得它们在穿透颅骨后无法实现理想的成像效果。因此,进一步提高脑部疾病诊断的“精准性”迫在眉睫。随着 NIR-II 荧光探针的发展,研究人员发现这些探针还可以实现无创性的 NIR-II 脑荧光成像^[22]。与传统的成像模式不同,NIR-II 成像是一种将脑部生理活动可视化的技术,具有无创性、精确性、实时性和分辨率高等优点。这些优点为实现可视化大脑的生物过程提供了新颖的工具和技术,如脑血管可视化、微小脑肿瘤可视化、荧光手术导航等^[23-24]。近年来,已有许多报道聚焦于 NIR-II 荧光探针的开发,以提高成像信噪比,同时还可以精准地描绘出脑部病变区域,动态监测其变化^[25-26]。因此,本文综述了几种不同的 NIR-II 荧光探针的开发及其在大脑中的血管、肿瘤、炎症疾病和神经退行性疾病的成像应用研究,并探讨了其在未来临床转化过程中会面临的问题。

2 NIR-II 荧光探针

由于 NIR-I 光在生物组织内的穿透深度有限,成像的分辨率不理想,因此 NIR-I 荧光探针仍不是生物成像的最佳选择。随着对近红外荧光探针研究的不断深入,目前已发展了许多不同类型的 NIR-II 荧光探针,例如金纳米簇(Au NCs)、量子点(QDs)、稀土发光材料(RENPs)、有机荧光染料和复合型的 NIR-II 荧光探针。

2.1 金纳米簇

不同于金纳米颗粒,Au NCs 通常是由几个到几十个金原子组成,尺寸一般小于 2 nm,介于表面等离子体共振的金纳米颗粒与单个金原子之间^[27]。由于量子尺寸效应,Au NCs 的能级变得不连续,因此展现出了独特的 NIR-II 荧光性质^[28-30]。2017 年,Zhou 等^[31]通过飞秒和纳秒载流子动力学观察到具有 3 个二十面体的 Au₃₇ NCs 的激子局域化。具体来讲,在光激发到 S₁ 电子态时,Au₃₇ NCs 中的电子需要 100 ps 从 3 个二十面体的两个顶点转移到一个顶点,从而形成长寿命的 S₁^{*} 态。而分别由两个和一个二十面体组成的 Au₂₅ NCs(二聚体)和 Au₁₃ NCs(单体)中没有观察到这种现象。随后,Li 等^[32]报道了 Au₂₄、Au₂₅ 和 Au₃₇ NCs。与 Au₂₄ 不同,Au₂₅ 在中心位置多一个 Au 原子,其量子效率从 1% 提高到 8%(图 1(a)~(b))。这主要归因于中心 Au 原子可充当为“内锁”,阻碍两个二十面体的振动和结构弛豫,导致非辐射跃迁衰变,而辐射跃迁的速率几乎保持不变,从而极大地提高了 Au₂₅ NCs 的 NIR-II 量子效率。同时,该课题组还进一步探究了 Au₃₇ NCs(图 1(c))的发射波长和量子效率。从图 1(d)中可以看出,其最大发射波长出现明显红移(1 520 nm),量子效率为 0.1%。这些结果表明,调节 Au NCs 的结构可以改变其发射波长和量子效率,从而实现更深层次及更高信噪比的 NIR-II 荧光成像。然而,这些油溶性的 Au NCs 很难在水中分散,不能在生物医学领域直接应用。因此,福州大学杨黄浩教授采用了具有良好生物相容性的环糊精(CD)作为配体,合成了具有核壳结构的单分散 CD-Au⁰@Au^I NCs(CD-Au NCs,约 1.85 nm),其在 808 nm 激发下发射 1 050 nm 的光^[33]。通过 Au 与 CD 的主客体配位作用,构建了抗 CD326 抗体标记的 Ab@CD-Au NCs(Ab@Au NCs)作为靶向组,在静脉注射后观察其

在荷瘤小鼠体内的分布情况。在注射24 h后,约75% Ab@Au NCs与CD-Au NCs均可通过尿液排出体外,然而与未标记的CD-Au NCs非靶向组相

比,Ab@Au NCs在肿瘤区域的荧光信号强度约为CD-Au NCs的3倍,从而实现了更高信噪比的NIR-II成像诊断。

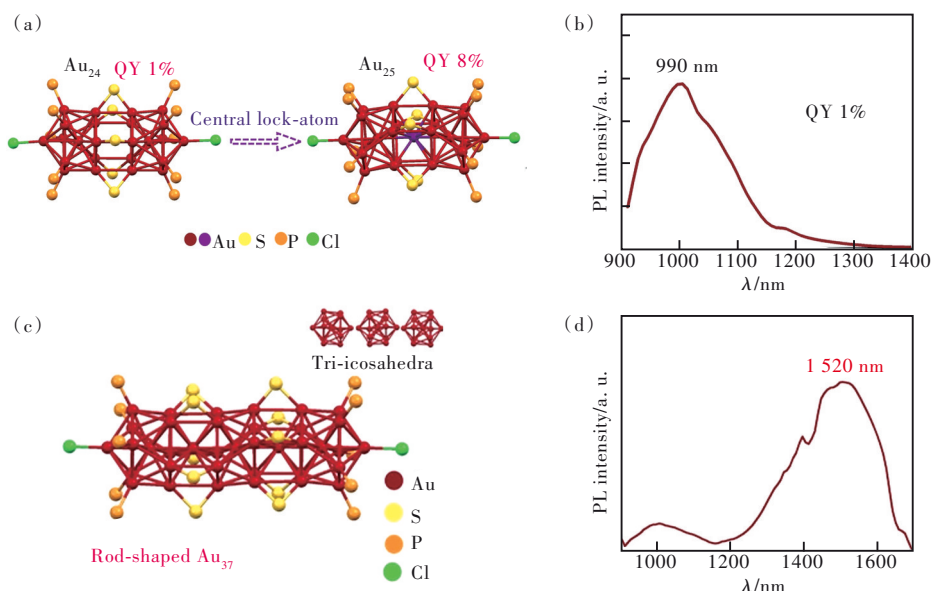


图1 (a)Au₂₄ NCs和Au₂₅ NCs的原子结构示意图;(b)Au₂₄ NCs的发射光谱;(c)Au₃₇ NCs的原子结构示意图;(d)Au₃₇ NCs的发射光谱^[32]。

Fig. 1 Schematic diagram of the structure in Au₂₄ NCs and Au₂₅ NCs(a), Au₃₇ NCs(c). NIR-II fluorescence performance of Au₂₄ NCs(b), Au₃₇ NCs(d)^[32].

2.2 量子点

QDs是一种半径为2~10 nm的半导体纳米晶,具有光谱范围宽、光稳定性强、量子产率高等优点,在重大疾病的体内/外成像诊断方面展示出了巨大的潜力^[34-36]。与含有汞、铅、镉等剧毒成分的大多数量子点相比,新型量子点采用更低毒性的元素或者表面修饰的方法,可以降低生物毒性,提高生物安全性^[37-40]。

目前,许多研究工作报道了半导体Ag₂E(E=S, Se, Te) QDs有望作为一种理想的低毒性的NIR-II荧光探针。1998年,Bruchez和Chan等首次利用特异性标记的QDs在可见光区域实现了优异的体外成像,为QDs全面进入生物医学领域研究奠定了基础^[41-42]。随后,研究者们通过对QDs的成分以及合成方法进行调控,减小带隙,获得尺寸均一的NIR-II QDs。2010年,Wang等^[43]通过在油酸、十八胺和1-十八烯中热解Ag(DDTC),合成10.2 nm的单分散的Ag₂S QDs,同时首次报道了其优异的NIR-II发光性能。为了改善其在水溶液中的分散性,Dai团队报道了六臂-聚乙二醇-氨基(6-PEG)修饰的Ag₂S QDs(6-PEG-Ag₂S QDs),其发射中心约为1 200 nm,NIR-II荧光量子产率为

15.5%^[44]。将0.75 nmol 6-PEG-Ag₂S QDs通过尾静脉注射入小鼠乳腺癌(4T1)荷瘤小鼠体内后,立即将小鼠暴露在808 nm激光下实时跟踪6-PEG-Ag₂S的血液循环情况。从NIR-II荧光成像图中可以看出6-PEG-Ag₂S QDs在尾静脉注射后首先通过心血管循环系统在3 s内到达心脏和肺,随后循环至全身各个器官,同时肿瘤区域信号强度在15 s~2 min内增强。通过持续观察,在4~24 h内,各个器官内信号强度逐渐降低而肿瘤区域信号稳步增强,这极大地增加了肿瘤成像的信噪比,获得了高质量的NIR-II荧光成像图片。与Ag₂S量子点相比,Ag₂Se QDs具有更窄的带隙(约0.15 eV)。2013年,该团队通过溶剂热法合成3.4 nm的Ag₂Se QDs^[45],在C18-PMH-PEG修饰后,C18-PMH-PEG-Ag₂Se QDs在水溶液中展示出了良好的分散性(图2(a)~(b))。此外,其发射中心为1 300 nm,明显优于Ag₂S QDs(1 200 nm),因此在小鼠肝脏、腹壁下动脉和股骨血管处均实现了高空间分辨率的NIR-II荧光成像,这为未来具有超小尺寸、优异的NIR-II发光性能以及良好生物相容性的QDs在生物医学领域应用开辟了新思路。

然而,在Ag₂E QDs中Ag离子的高迁移率导

致其晶体结构中出现大量空位和缺陷,造成光致发光强度急剧下降^[46]。因此,研究者们通过构建核壳结构的 QDs 以提高其量子产率^[47]。Jaques 等^[48]利用飞秒脉冲激光照射在氯仿中分散的 Ag_2S QDs,巧妙地在 Ag_2S QDs 表面构建出 AgCl 壳层结构。这一过程极大地减少了表面缺陷,将非辐射能量传递最小化,从而提高了 NIR-II 发光强度,约为 Ag_2S QDs 的 80 倍。相较于 Ag_2S 和 Ag_2Se , Ag_2Te 具有更窄的带隙(约 0.06 eV)。在考虑到

核壳结构的晶体结构、晶格参数、带隙以及生物相容性等因素后,Wang 等^[49]通过简单的两步合成法构建了 Ag_2Te 为核、 Ag_2S 为壳的核壳结构 $\text{Ag}_2\text{Te}@\text{Ag}_2\text{S}$ QDs(图 2(c))。其中惰性壳层 Ag_2S 的生长不仅极大地增强了 Ag_2Te QDs 的稳定性,还使其发光强度提高了约 2.3 倍。值得注意的是, $\text{Ag}_2\text{S}@\text{Ag}_2\text{Te}$ QDs 的光致发光峰从 1 524 nm 略微红移到 1 560 nm(图 2(d)),在小鼠体内实现了高分辨率 NIR-II 荧光成像。

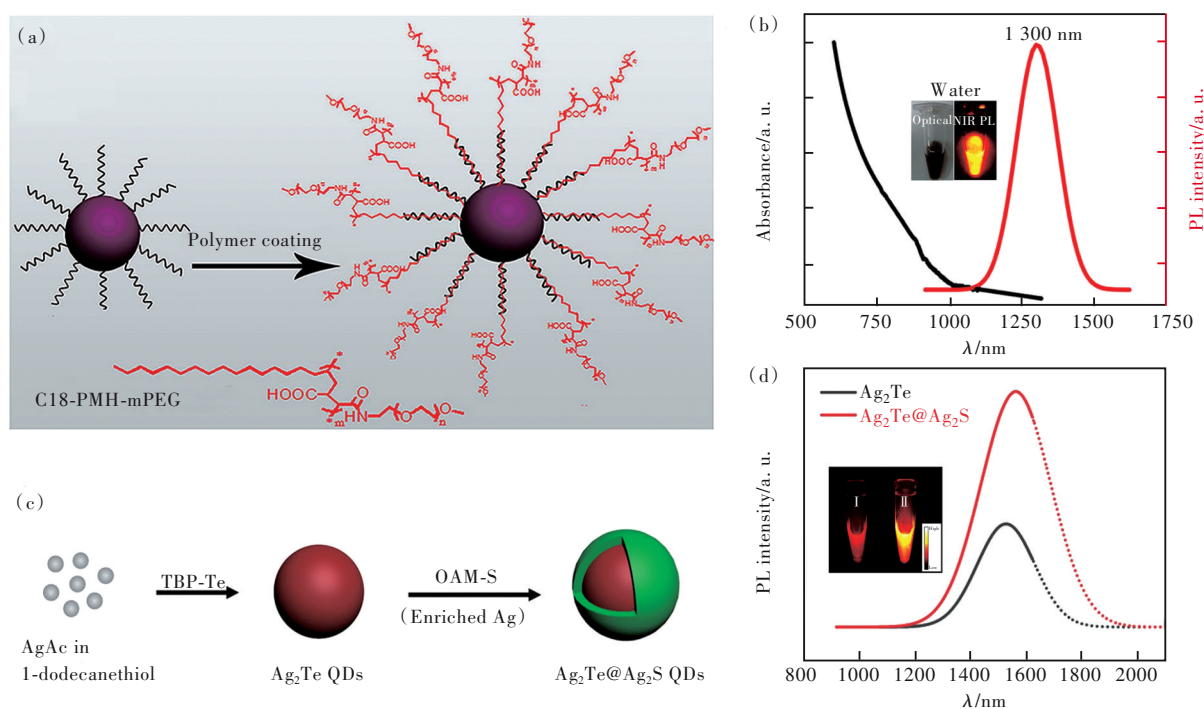


图2 (a)在 Ag_2Se QDs 表面修饰 C18-PMH-PEG 聚合物示意图;(b)C18-PMH-PEG- Ag_2Se QDs 的吸收光谱和荧光发射光谱(插图为 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ C18-PMH-PEG- Ag_2S QDs 在水中分散的白光和 NIR-II 荧光图)^[45];(c) $\text{Ag}_2\text{Te}@\text{Ag}_2\text{S}$ QDs 的合成示意图;(d)在 Ag_2S 惰性壳层修饰前后的 NIR-II 荧光发射光谱^[49]。

Fig.2 (a) Schematic diagram of modifying C18-PMH-PEG polymer on the surface of Ag_2Se QDs. (b) Absorbance and fluorescence spectra of C18-PMH-PEG- Ag_2Se QDs (insert: the digital photos of $0.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ C18-PMH-PEG- Ag_2S QDs dispersed in water under white light and 808 nm irradiation)^[45]. (c) Schematic diagram of $\text{Ag}_2\text{Te}@\text{Ag}_2\text{S}$ QDs synthesis. (d) Optical properties of Ag_2Te QDs and $\text{Ag}_2\text{Te}@\text{Ag}_2\text{S}$ QDs in NIR-II window^[49].

2.3 稀土发光材料

RENPs 具有 Stokes 位移大、量子产率高、稳定性好等优点,与传统的荧光材料相比,在生物成像诊断方面展示出了更突出的优势^[50-53]。其通常由基质、敏化剂以及激活剂三个部分组成。在 17 种稀土元素中, Nd^{3+} 、 Yb^{3+} 、 Er^{3+} 和 Tm^{3+} 在近红外区域中具有较大的吸收截面^[54],可作为敏化剂;而 Pr^{3+} 、 Nd^{3+} 、 Ho^{3+} 、 Er^{3+} 以及 Tm^{3+} 具有阶梯状的能级,通常作为激活剂^[55]。近些年来,研究者们不断地致力于提高 RENPs 的发光强度,在更低的激发功率下实现高信噪比、高空间分辨率的 NIR-II 荧光成像。

其中,惰性壳层的构建是提高其发光强度的有效策略之一,它主要通过将发光离子与表面缺陷、有机分子等猝灭中心进行空间隔离,从而可以有效抑制对发光的猝灭作用,将发光强度增加一个到两个数量级^[56-59]。2013 年, Moghe 研究团队^[60]报道了一系列的核壳结构 RENPs,以 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Ln}^{3+}$ ($\text{Ln}^{3+} = \text{Er}, \text{Ho}, \text{Tm}, \text{Pr}$) 为核,未掺杂的 NaYF_4 作为壳,实现了不同波长的 NIR-II 荧光发射(1 185, 1 310, 1 475, 1 525 nm)。随后, Almutairi 团队^[61]报道了 $\text{NaY}(\text{Er})\text{-F}_4@\text{NaLuF}_4$ 纳米晶(图 3(a)),当 Er^{3+} 的掺杂浓度从 0% 增加到 100% 时 ($\text{NaErF}_4@\text{NaLuF}_4$), 10 nm 的

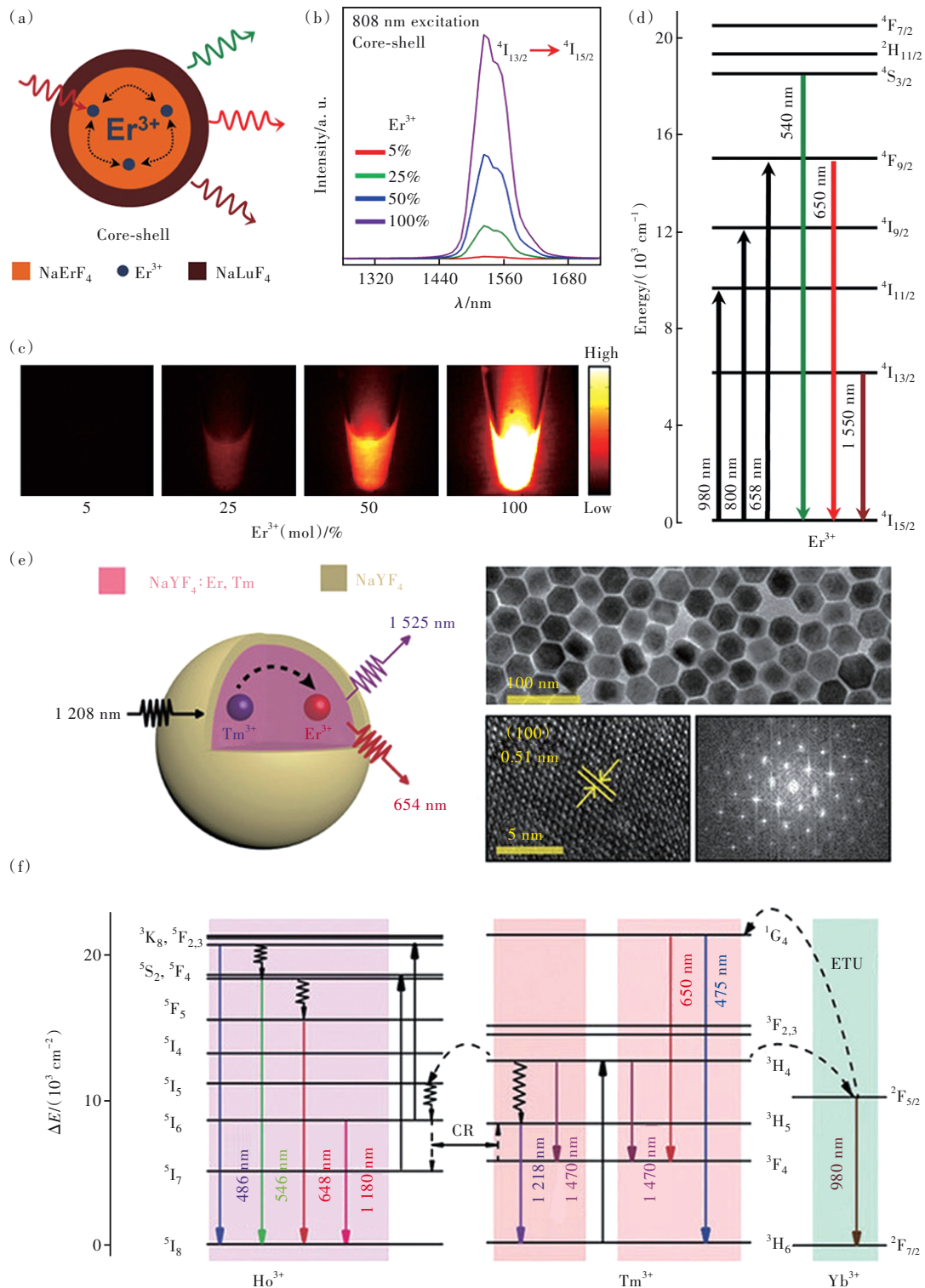


图 3 (a) $\text{NaY(Er)F}_4@ \text{NaLuF}_4$ 纳米晶的核壳结构示意图; 不同 Er^{3+} 掺杂浓度的 $\text{NaYF}_4@ \text{NaLuF}_4$ 纳米晶的 NIR-II 发光性能测试; (b) 光谱; (c) 荧光成像图; (d) Er^{3+} 的上转换和下转换发射^[61]; (e) $\text{NaYF}_4: 5\% \text{Tm}^{3+}, 50\% \text{Er}^{3+}@ \text{NaYF}_4$ 纳米晶的构建及其透射电子显微镜图; (f) Tm^{3+} 敏化 Ho^{3+} 和 Yb^{3+} 发光的能量转移路径示意图^[62]。

Fig. 3 (a) Core-shell structure of $\text{NaY(Er)F}_4@ \text{NaLuF}_4$ nanocrystals. The NIR-II luminescence performance of $\text{NaYF}_4@ \text{NaLuF}_4$ nanocrystals; (b) fluorescence spectrogram, (c) fluorescence imaging images. (d) Upconversion and downconversion emission based on Er^{3+} ^[61]. (e) Design of $\text{NaYF}_4: 5\% \text{Tm}^{3+}, 50\% \text{Er}^{3+}@ \text{NaYF}_4$ nanocrystals and their transmission electron microscope (TEM) images. (f) Schematic diagram of energy transfer pathways for Tm^{3+} sensitized Ho^{3+} and Yb^{3+} luminescence^[62].

NaLuF₄壳层不仅增强了Er³⁺的绿色(²H_{11/2} → ⁴I_{15/2}和⁴S_{3/2} → ⁴I_{15/2})和红色(⁴F_{9/2} → ⁴I_{15/2})上转换发射,还增强了Stokes位移引起的下转换降频发射(⁴I_{13/2} → ⁴I_{15/2}),从而极大地提高了NaErF₄纳米晶的NIR-II(1 530 nm)荧光强度(图3(b)~(d))。2019年,复旦大学张凡教授课题组以Tm³⁺为敏化剂,采用未掺杂的NaYF₄为壳合成了尺寸均一的NaYF₄:5%Tm³⁺,50%Er³⁺@NaYF₄纳米晶(32.7 nm)(图3(e)),可在1 208 nm激发下实现1 525 nm波长发射^[62]。它可通过调节Tm³⁺的含量,实现由Tm³⁺敏化的Er³⁺、Ho³⁺和Yb³⁺的下转换发射。当该纳米晶暴露在1 208 nm激光照射下时,Tm³⁺将捕获的激发光能量通过双光子上转换过程传递给⁴I_{13/2}(Er³⁺)、⁵I₅(Ho³⁺)和²F_{5/2}(Yb³⁺)能级,最后通过非辐射弛豫和辐射跃迁分别产生1 525,1 180,980 nm的NIR-II发射(图3(f))。除了简单的核壳结构外,还可以采用核-多层壳结构径向分离敏化剂和激活剂。例如,苏州大学Li等^[63]设计构建出NaErF₄@NaYbF₄@NaYF₄的核壳壳结构纳米晶,将激活剂Er³⁺与敏化剂Yb³⁺进行空间分离,从而实现高效的NIR-II发光。

近年来,研究人员发现通过其他元素的掺杂同样可以实现高效的NIR-II发光。2017年,戴宏杰教授团队^[64]以NaYF₄为惰性壳,将稀土Er³⁺、Ce³⁺掺杂入NaYbF₄基质中构建出NaYbF₄:Er,Ce@NaYF₄核壳结构的纳米晶以提高Er³⁺的NIR-II发光强度。其原理为,高度接近的⁴I_{11/2} → ⁴I_{13/2}(Er³⁺)能隙与²F_{5/2} → ²F_{7/2}(Ce³⁺)能隙大大地提高了Er³⁺的⁴I_{13/2}能级填充,因此可以有效地抑制Er³⁺的双光子上转换过程,增强其下转换发光强度。该纳米晶在980 nm激光照射下,当Ce³⁺的掺杂浓度从0%提高至2%时,其上转换过程被明显抑制,下转换过程显著增强,在1 530 nm处的发光强度约提高了9倍。随后,该课题组发现,与上转换相反,Er³⁺在α-RENPs中1 530 nm处的下转换发射约为β-RENPs的7.6倍。因此,他们构建了α-NaYbF₄:2%Er,2%Ce,10%Zn@NaYF₄核壳结构纳米晶,主要利用Zn²⁺的掺杂降低NaYbF₄的晶体场对称,将下转换发光强度提高了11倍^[7]。

2.4 有机荧光染料

NIR-II有机荧光染料由于其确定的结构、小分子量、易代谢及低毒性等优点,在荧光成像领域具有优异的应用前景^[65]。到目前为止,其主要可

分为两种类型的结构,一种是以苯并双噻二唑(BBTD)为核的电子供体-受体-供体(D-A-D)的荧光团,而另一种则是以聚次甲基为骨架的具有D-π-A结构的花菁类染料。具体来说,BBTD基荧光团的发射波长通常位于1 000 nm,因此为了扩展其发射波长,研究者们发现通过增强供体的电子密度并削弱受体的电子密度可以缩短最高占据分子轨道(HOMO)和最低未占据分子轨道(LUMO)之间的能量差,从而使发射波长红移。2020年,Fang等^[66]通过将硒原子和氨基同时引入BBTD构建出FM1210荧光团,其在980 nm近红外光激发下的发射波长为1 210 nm,发光强度是单一修饰的BBTD衍生物的3倍。同时,作者将FM1210封装于脂质体中,赋予了该荧光团优异的靶向能力以及良好的水溶性,在静脉注射入荷瘤小鼠体内后,可以清楚地观察到肿瘤内丰富又精细的血管。随着血液循环时间的推移,肿瘤区域的荧光信号逐渐增强,并在4 h达到肿瘤与正常组织的最高荧光比值(2.3),从而实现了高信噪比、高灵敏度的NIR-II荧光成像。而对于花菁类染料,提高杂环的供体强度或延长聚次甲基烷链是扩展其发射波长的经典方法。2019年,复旦大学张凡教授课题组^[67]设计并合成了一系列稳定的、波长可调的小分子有机荧光染料(CX),具有花菁染料的波长可调性以及刚性的聚次甲基烷链,在水环境或酸碱环境中均表现出良好的化学稳定性和光稳定性。根据含有不同的碳原子数量的聚次甲基烷链,将其命名为CX-1、CX-2以及CX-3荧光团,它们的最大吸收和发射波长分别为883 nm/920 nm、981 nm/1 032 nm和1 089 nm/1 140 nm,量子产率为(0.66 ± 0.03)%、(0.45 ± 0.02)%和(0.091 ± 0.014)%。此外,作者发现在ONOO⁻存在的情况下,CX-1比CX-3稳定得多,相较于CX-1,CX-3与ONOO⁻的初始反应速率更高,这是由于CX-3的HOMO能级远高于CX-1。因此,作者将CX-1和CX-3封装到胶束中构建出PN1100荧光探针,在808 nm激发下的发射峰位于920 nm和1 130 nm,分别对应于CX-1和CX-3。当加入ONOO⁻后,CX-3逐渐被氧化,同时切断了CX-1和CX-3之间的能量共振转移,从而使F₉₂₀/F₁₁₃₀的比例呈指数级增长,且其不受谷胱甘肽、半胱氨酸、H₂O₂和ClO⁻等影响。

然而,大多数有机染料在高浓度时容易发生

聚集和堆积,导致分子间间距减小,从而受到彼此之间的相互作用力,引起荧光猝灭,即聚集诱导荧光猝灭效应^[68-69]。为了解决这一问题,2001年,中国香港科技大学唐本忠院士研究团队首次发现了聚集诱导发光(AIE)现象,并提出了“分子内运动受限”的工作机理,为AIE探针的深入研究奠定了理论基础。随后,该课题组设计并构建了三种以BBTD为电子受体、三苯胺(TPA)为供体的D-A型AIE探针(2TT-oC26B)(图4(a)),利用将扭转分子内电荷转移(TICT)和AIE相结合的策略使AIE探针的发射波长有效红移^[70]。2TT-oC26B的最大发射波长为1 030 nm,尾部可延伸至1 600 nm(图4(b)),在1 000~1 600 nm范围内的NIR-II量子效率为11.5%,1 500~1 600 nm为0.12%。其主要是通过主链畸变与扭曲的分子转子相结合来调节聚集体中的分子运动,从而阻碍非必要的分子间相互作用。随后,作者将DSPE-PEG2000与2TT-oC26B进行自组装,从而制备了具有良好生物相容性和优异稳定性的AIE纳米颗粒,实现了优异的血管系统和肠道的NIR-II荧光成像。为了提高AIE探针的代谢能力,Feng等^[71]采用美国食品药品监督管理局(FDA)批准的F-127两亲性嵌段共聚物将由辛氧基取代的三苯胺(OTPA)为供体、BBTD为受体的D-A型AIE探针封装到有机纳

米颗粒中(OTPA-BBT)(图4(c)),从而制备出了可代谢、具有低带隙的NIR-II AIE探针,其发射波长峰值为1 020 nm,量子产率为13.6%。依据密度泛函理论计算,BBT和相邻苯环之间的二面角约为31°,较小的夹角有力地证明了该分子的结构相对平坦,可以良好共轭。而外围苯基衍生物的高度扭曲有助于实现高效的AIE。从图4(d)可以看出,HOMO轨道的电子密度分布在供体和受体部分,而LUMO轨道主要位于吸电子的BBT单元中,从而证明了该分子具有强的分子内电荷转移的D-A特性。为了验证该探针的代谢能力,作者通过长期的活体NIR-II荧光成像观察其代谢途径。在静脉注射OTPA-BBT($2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)4 h后,肝脏和肠道中的荧光信号明显增加,而在44 d后,荧光强度显著下降。同时从小鼠排泄的尿液和粪便的NIR-II荧光图中可以看出该探针主要通过肝胆途径排除,且第1天和第28天血常规及血生化分析结果证明了OTPA-BBT对生物体组织无明显毒性。随后,作者在与人类生理、遗传和代谢方面都相似的狨猴中进行了研究。令人兴奋的是,OTPA-BBT在狨猴中同样实现了极低剂量的无创颅内血管和胃肠的NIR-II成像,且其代谢途径与小鼠一致。该项工作首次在非人灵长类动物中实现了穿透颅骨的血管和胃肠的NIR-II荧光

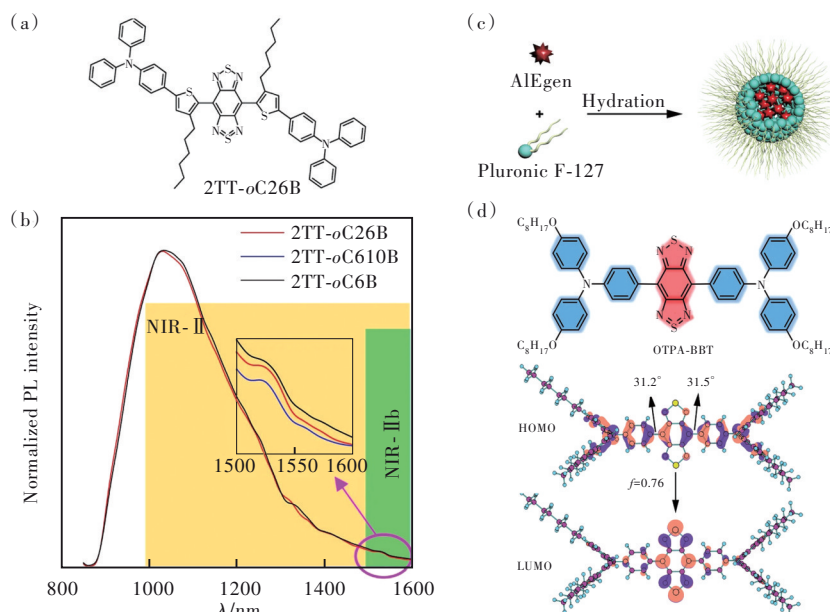


图4 2TT-oC26B的分子结构(a)及其NIR-II荧光发射光谱(b)^[70]; (c)F-127与AIE自组装过程示意图; (d)AIE分子结构(红色:受体,蓝色:供体)^[71]。

Fig.4 (a) Chemical structures of 2TT-oC26B. (b) NIR-II fluorescence spectra^[70]. (c) Schematic diagram of F-127 and AIE self-assembly process. (d) The molecular structure (red: receptor, blue: donor) and the calculated HOMO and LUMO wave functions^[71].

成像,极大地促进了 AIE 分子在大型动物中的应用。

2.5 复合型 NIR-II 荧光探针

此外,研究者们还发现通过复合不同类型的 NIR-II 荧光探针可显著提升其发光性能。纽约州立大学 Prasad 教授团队^[72]报道了吡啶菁绿(ICG)敏化的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+},\text{X}^{3+}@\text{NaYbF}_4@\text{NaYF}_4:\text{Nd}^{3+}$ ($X = \text{null}, \text{Er}, \text{Ho}, \text{Tm}, \text{Pr}$)核壳结构的纳米晶。ICG 不仅具有高的近红外光荧光效率,且其发射光谱与 Nd^{3+} 的吸收光谱重叠。因此,在 808 nm 激发下,ICG 将捕获的能量通过共振能量转移过程传递给最外层的 Nd^{3+} ,最后通过第二层壳中 Yb^{3+} 传递至最内层核的 $\text{Yb}^{3+}/\text{X}^{3+}$ 离子对,从而极大地提高了该纳米晶的 NIR-II 发光强度。在不断地优化 ICG 的浓度后 ($40\sim 45\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),ICG 的天线效应将 $\text{NaYF}_4:30\%\text{Yb}^{3+},2\%\text{X}^{3+}@\text{NaYbF}_4@\text{NaYF}_4:30\%\text{Nd}^{3+}$ 在 1 530 nm ($X = \text{Er}^{3+}$)、1 165 nm ($X = \text{Ho}^{3+}$)和 1 460 nm ($X = \text{Tm}^{3+}$)处的发光强度分别提高了 3.9 倍、3.7 倍及 4.2 倍。这些采用 ICG 敏化的纳米晶不仅拓宽了其激发带,而且在穿透厚度为 9 mm 的鸡胸肉组织后,在 23 mm 处还可实现信号检测,从而获得更高分辨率、高信噪比的图像。同时,作者们将磷脂修饰的 ICG 敏化的 Er-纳米晶与宫颈癌细胞(Hela)共孵育 48 h(剂量: $0\sim 1\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$),细胞活性测试表明该纳米晶具有可忽略不计的细胞毒性。在将 $0.2\ \text{mL}$ 、 $2\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 纳米晶的水悬浮液皮下注射到深度约 3 mm 的小鼠体内后,注射点位置可以检测到清晰的 NIR-II 荧光信号,有力地证明了该纳米晶可以作为潜在的 NIR-II 荧光成像探针。有机染料的敏化虽然可以拓宽 RENPs 在近红外区域的吸收带,使其发光强度提高 4 倍,但敏化剂的稳定性极大地限制了染料敏化的 RENPs 在生物体内的应用。相较于有机染料,QDs 高量子产率、宽吸收和抗光漂白性等优点在生物成像方面显示出了巨大的优势。因此,福州大学杨黄浩教授研究团队提出了以具有 NIR-II 发射性能的、低毒性的 Ag_2S QDs 为敏化剂,拓宽 RENPs 的吸收带并提高其发光效率^[73]。他们采用 Ag_2S QDs 表面的一 COOH 基团与稀土离子之间的配位作用将多个 QDs 嫁接于 RENPs 表面,从而成功构建了 $\text{Ag}_2\text{S}-\text{NaYF}_4:18\%\text{Yb}^{3+},2\%\text{Er}^{3+}$ 纳米晶。同样地,在 808 nm 近红外光激发下 Ag_2S QDs 的发射光谱($920\sim 1\ 250\ \text{nm}$)与 Yb^{3+} 的吸收光谱重叠,

从而实现了 $\text{Ag}_2\text{S} \rightarrow \text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ 离子对的有效能量传递。这不仅提高了其在 808 nm 处的吸收,还增强了掺杂离子 Yb^{3+} ($^2\text{F}_{5/2} \rightarrow ^2\text{F}_{7/2}$)和 Er^{3+} ($^4\text{I}_{13/2} \rightarrow ^4\text{I}_{15/2}$)的能级跃迁。相较于裸核 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+},\text{Er}^{3+}$, Ag_2S QDs- $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+},\text{Er}^{3+}$ 在 952~1 026 nm 范围内的发射明显增强了约 12 倍,而 1 450~1 650 nm 发射增强了约 17 倍,证明了 Ag_2S QDs 敏化的方法是一种提高 RENPs 发光效率的有效途径。为了进一步提高 NIR-II 荧光探针的成像信噪比,苏州大学高明远教授研究团队将一种荧光素酶锚定于 Ag_2S QDs 表面构建了 BLQDs 纳米探针^[74],其无需外源光激发即可实现优异的近红外-II 生物成像。这种生物成像的主要原理为:在荧光素底物存在的情况下,BLQDs 中的荧光素酶可以与荧光底物发生氧化还原反应,其中产生的能量可通过能量共振转移机制传递至 Ag_2S QDs,从而诱导 NIR-II 发射。为了确保供体(荧光素酶)和受体(Ag_2S QDs)之间的高度光谱重叠,作者采用了 NanoLuc 为荧光素酶(NLuc)和 8-苄基-2-[(呋喃-2-基)甲基]-6-苯基咪唑并[1,2-A]吡嗪-3(7H)-酮为底物,相较于其他荧光素酶,NLuc 具有更优异的 pH 和温度稳定性。通过一步简单的能量共振转移,可以成功地将 NLuc 的可见光发射扩展至 NIR-II,从而可以实现更深层的 NIR-II 荧光成像。随后,作者通过对比单一 Ag_2S QDs 与 BLQDs 的活体内荧光成像信号发现 BLQDs 的生物成像信噪比提高了 2 倍,从而有力地证明 BLQDs 在活体内生物成像的潜力。

综上所述,Au NCs、QDs、RENPs、有机荧光染料和复合型荧光探针均展示出了优异的近红外-II 发光,并可以通过表面修饰等方法降低自身毒性或提高生物相容性。然而,对这些探针长期生物安全性的研究工作仍然极其欠缺,未来应从免疫反应、代谢途径、中位致死剂量和体内长期生物安全等方面进行综合评估。

3 NIR-II 发光材料在大脑中的应用

大脑是人体中最为复杂的器官,是控制人体中运动和知觉的高级神经中枢。因此,大脑的无损成像对于研究其复杂的功能及相关疾病具有重要作用。随着科学技术的不断发展,NIR-II 荧光成像为大脑的血管、肿瘤、炎症和神经退行性疾病提供了全新的成像手段,其具有时间和空间分辨率高、实时监测、无创等优势,对开发大脑的潜

能、疾病的诊断和治疗等方面有着重要的应用价值。

3.1 脑血管成像

众所周知,大脑中包含着许多极为精细的血管,而脑血管在 NIR-Ⅱ 荧光窗口的可视化极大地推进了 NIR-Ⅱ 荧光成像在脑疾病诊断方面的研究^[70,75-77]。随着 NIR-Ⅱ 荧光成像系统的进一步升级,Deng 等^[78]开发并构建了一种新型的聚丙烯酸(PAA)修饰的 Sc 基 $\text{KSc}_2\text{F}_7:\text{Yb}^{3+},\text{Er}^{3+}$ 纳米棒用于无创性地 NIR-Ⅱ 脑血管荧光成像。 $\text{KSc}_2\text{F}_7:\text{Yb}^{3+},\text{Er}^{3+}$ 纳米棒不仅具有良好的 NIR-Ⅱ 量子效率(2.7%),这远高于已开发的单壁碳纳米管(0.1%~0.4%)和有机小分子染料(0.3%),而且还具有稳定性好、尺寸可控、窄带发射等优点,使实现无创性穿透颅骨的 NIR-Ⅱ 脑血管荧光成像成为了可能。此外,在静脉注射 PAA- KSc_2F_7 后,大脑血管的荧光强度信号逐渐增加,并在 20 s 后逐渐减弱。通过高斯函数拟合峰值可知,大脑的血管宽度分别为 58.15,147.67,177.19,69.38 μm 。Li 等^[79]通过改善以二噻吩并[2,3-a:3'2'-c]苯并[i]吩嗪(TBP)为电子受体单元、以三苯胺(TPA)为供体单元

NIR-Ⅱ 脑血管荧光成像。从单晶结构分析中,TBP-*b*-DFA 具有大的二面角(约 70°)和特殊的分子间堆积模式(分子间距离:0.34~0.45 nm),因此,其绝对量子产率为 0.4%,且发射波长可延伸至 1400 nm。基于此,作者采用了 NIR-Ⅱ 荧光宽场显微镜准确地可视化不同深度的(50~600 μm)小鼠脑血管系统。在静脉注射 TBP-*b*-DFA 后,即使在 450 μm 深度处也可清晰地监测直径为 8.47 μm 的血管(图 5)。此外,TBP-*b*-DFA 出色的时间空间分辨率还可以帮助其实现活体内脑血流量监测。通过分析随时间变化的 NIR-Ⅱ 荧光成像图,可计算得出小鼠大脑动脉分支与主干的平均血流速度为 149 $\mu\text{m}/\text{s}$ 和 500 $\mu\text{m}/\text{s}$,从而为血管性脑疾病诊断提供了可靠的参考。Liu 等^[80]构建了一种具有独特笼状结构的 Au_{25} 纳米簇,通过配体和金核之间的电荷转移,在 1100~1350 nm 波长范围内发射出明亮的 NIR-Ⅱ 荧光。为了提高金纳米簇的量子效率,作者探究了不同的表面配体和金属掺杂对其发光的影响。在众多配体中,半胱氨酸脱颖而出,这主要归因于它可以很好地保护金纳米簇,以实现更高效的 NIR-Ⅱ 荧光成像。此外,随着 Cu 或 Zn 的掺杂, Au_{25} 纳米团簇的

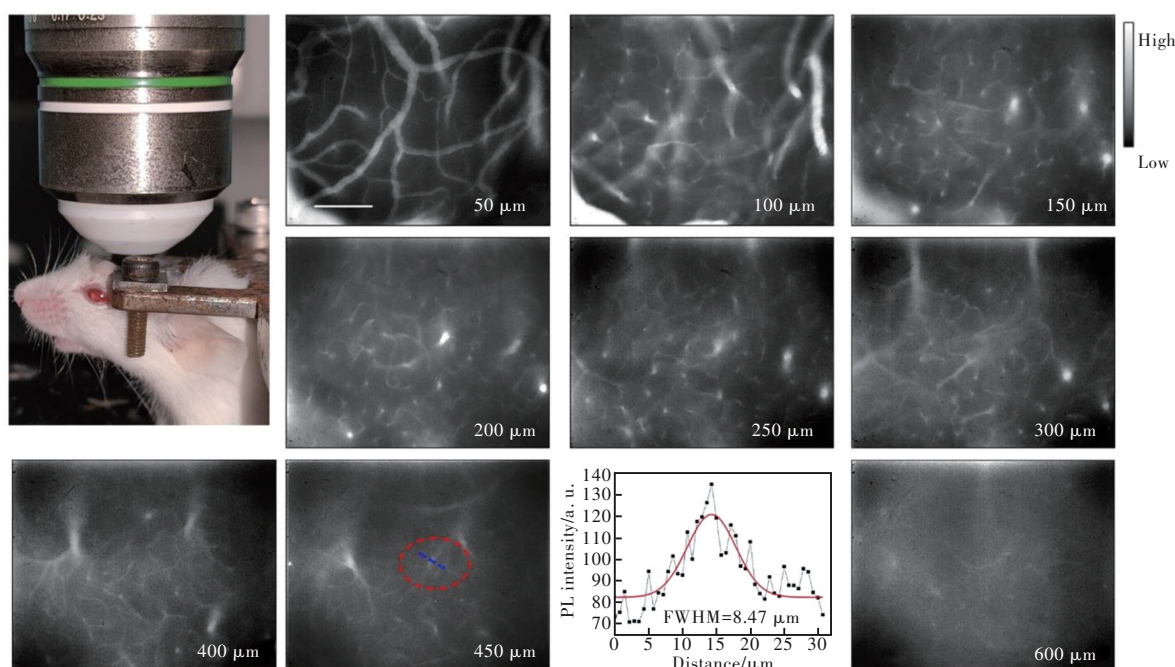


图5 在静脉注射 TBP-*b*-DFA 后,不同深度的小鼠脑血管 NIR-Ⅱ 荧光显微镜成像。其中蓝线为 450 μm 深度处的微小毛细血管(直径:8.47 μm)(比例尺:100 μm)^[79]。

Fig.5 NIR-Ⅱ fluorescence microscopy imaging of cerebral blood vessels at different depths after the intravenous injection of TBP-*b*-DFA. Among them, the blue line is NIR-Ⅱ imaging of the tiny blood capillary (diameter is 8.47 μm) at 450 μm depth (Scale bar is 100 μm)^[79].

带隙从 1.18 eV 分别降到 1.11 eV 和 1.08 eV,从而提高了该纳米团簇的量子效率。随后,作者进行了无创的颅内血管荧光成像并实时观察。在注射后 1.6 s 即可观察到高分辨率的动脉和静脉血管 NIR-II 荧光成像图,其信号在 14.4 s 后迅速衰减。而当循环时间增加到 84.8 s 时,大部分区域的动脉和静脉血管的荧光信号几乎消失,证明了该纳米团簇与小分子类似,具有优异的药代动力学,可以快速地从脑血管中清除,从而有望用于医学诊断和体内成像。

3.2 脑胶质瘤成像

脑胶质瘤通常呈弥散性生长,具有极高的浸润能力,难治愈,易复发,是最常见的原发性颅内恶性肿瘤^[81-82]。在 NIR-II 光区,生物组织具有较低的散射和吸收,因此 NIR-II 荧光成像可穿透颅骨实现无创的具有高空间分辨率和高信噪比的颅内微小肿瘤成像。Wang 等^[83]通过在二氟化硼甲腈染料的苯胺部分引入不同的小取代基团,开发出了一系列二氟化硼甲氨酸盐荧光团(BF1-BF8)用于无创 NIR-II 脑胶质瘤荧光成像。在体外血脑屏障模型试验中,BF2-BF5、BF7、BF8 在下腔室中的浓度增加缓慢,而 BF1 和 BF6 荧光团在 2 h 内即

可穿过血脑屏障,展示出了较高的血脑屏障穿透率,这主要归因于两端取代基团吗啉和 N,N-二甲氨基。基于此,作者对脑胶质瘤小鼠进行了活体 NIR-II 荧光成像。令人兴奋的是,BF1 和 BF6 荧光团在静脉注射 60 min 后,即展示出了不均匀的脑荧光成像。通过对比不同区域的脑荧光强度可以看出,相较于脑胶质瘤区域,大脑的正常组织具有更强的荧光信号,从而成功地将正常组织和肿瘤区域区分开来,实现了无创的 NIR-II 脑胶质瘤荧光成像。此外,Ren 等^[22]构建了 ANG-2 靶向肽修饰的功能化 IR-806 染料(BP 聚合物刷)敏化的 NaErF₄: 2.5%Ce@NaYbF₄@NaLuF₄ 纳米颗粒(Er-DCNPs-Dye-BP-ANG)用于聚焦超声辅助的颅内微小肿瘤诊断并导航手术切除。BP 聚合物刷的敏化和 Ce³⁺ 的掺杂极大地促进了该纳米颗粒中 ⁴I_{13/2} → ⁴I_{15/2}(Er³⁺) 的跃迁(图 6(a)~(b)),使其在水溶液中 1 525 nm 处的荧光相较于 NaErF₄ 纳米颗粒增强了约 675 倍。此外,作者还采用了聚焦超声短暂地打开血脑屏障,在 ANG-2 靶向肽的协同下将 Er-DCNPs-Dye-BP-ANG 有效地递送到小于 3 mm 的脑胶质瘤病变区域(深度大于 3 mm)。在通过完整的头皮和颅骨的 NIR-II 荧光成像中,

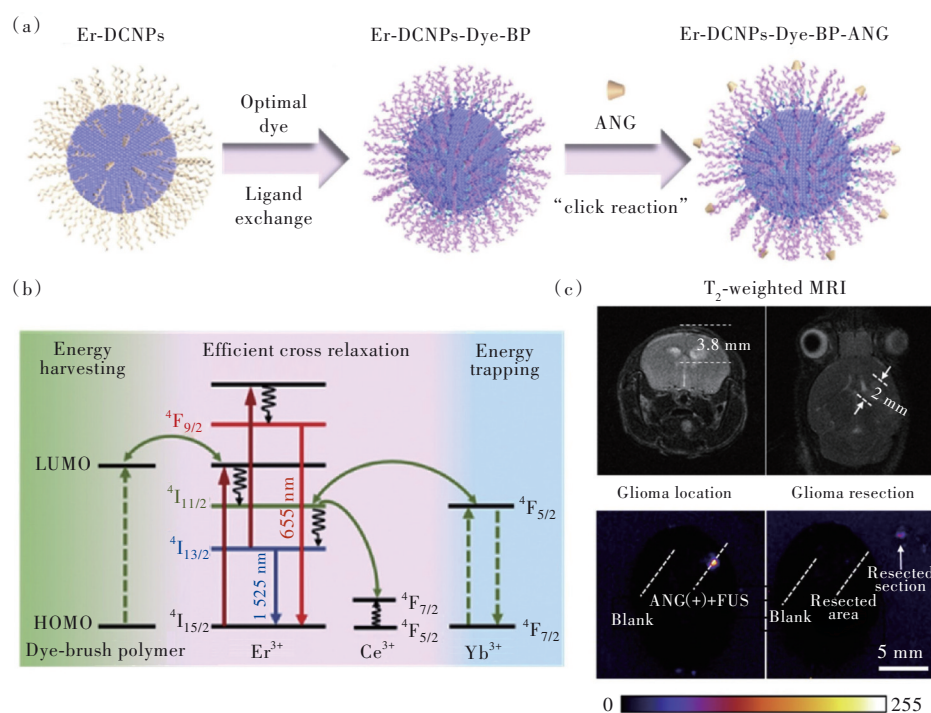


图 6 (a)Er-DCNPs-Dye-BP-ANG 的合成示意图;(b)BP 聚合物刷敏化的 NaErF₄:2.5%Ce@NaYbF₄@NaLuF₄ 发光能量传递示意图;(c)T₂加权的核磁共振成像和手术前后的 NIR-II 荧光成像^[22]。

Fig.6 (a) Synthesis process of Er-DCNPs-Dye-BP-ANG. (b) Schematic diagram of energy transfer pathways of dye-sensitized RENPs. (c) Images of T₂-magnetic resonance imaging and NIR-II fluorescence imaging before and after surgery^[22].

Er-DCNPs-Dye-BP-ANG 可以精确地描绘出肿瘤边缘并测量其大小,这一结果与 T_2 加权的核磁共振成像图结果非常接近。同时通过对比正常组织与肿瘤区域的荧光强度信号,可计算得出其信噪比约为 12.5,这为精准的 NIR-II 荧光成像手术导航奠定了良好基础(图 6(c))。除了原位微小脑胶质瘤成像,Zhu 等^[84]还利用了 M2pep 多肽修饰的 $\text{NaErF}_4:2.5\%\text{Ce}@\text{NaYbF}_4@\text{NaLuF}_4$ 纳米颗粒(M2-Er NPs)定位脑胶质瘤中 M2 型肿瘤相关巨噬细胞以评估药物治疗效果。在细胞和动物水平上优异的靶向能力和 NIR-II 荧光成像能力证明了 M2-Er NPs 在区分治疗阳性和耐药性病例方面的巨大潜力。

除此之外,研究者们还致力于将荧光成像诊断和治疗一体化^[85-87]。例如,Qiao 等^[86]利用 Nd^{3+} 与黑磷(BP)中 P 原子的配位作用构建了具有超小尺寸的 BPnd QDs,并将化疗药物阿霉素(DOX)和环状 RGD 多肽同时锚定在 BPnd 表面合成了 BPnd-DTK-cRGD 用于 NIR-II 荧光成像引导的 X 射线-光动力治疗。为了深入研究其发光性能,作者通过控制反应条件合成了不同尺寸的 BPnd QDs(3~20 nm)。随着尺寸的增加,其荧光信号强度增加,发射峰逐渐红移,这主要归因于 BP 具有优异的近红外光吸收能力,并可以将吸收的能量传递给 Nd^{3+} ,以增强近红外发射强度。同时,尺寸的逐渐增加造成量子限制效应减弱,带隙能量降低,从而使发射红移。因此,BPndDTK-cRGD 可作为 NIR-II 荧光成像探针,实现了无创性原位脑胶质瘤荧光成像诊断。在治疗方面,作者采用 Nd^{3+} 间接激发 BP 以诱导光动力治疗,克服了由于能量不匹配而造成的 X 射线不能直接激发传统的有机/无机光敏剂的缺点。BPndDTK-cRGD 在 cRGD 的帮助下穿过血脑屏障到达肿瘤病变区域并释放化疗药物 DOX,以减少正常组织药物富集量,降低毒副作用。通过放射疗法与化疗药物 DOX 共同作用,从而显著抑制了颅内肿瘤生长,极大地延长了小鼠的存活时间。除此之外,Yin 等^[87]将 $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+}$ 纳米点、二氧化锰(MnO_2)和化疗药物替莫唑胺(TMZ)封装到聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)中,并采用狂犬病病毒糖蛋白(RVG29)进行表面修饰,从而构建出 P@GMT-R 纳米胶囊,用于原位脑胶质瘤 NIR-II 荧光成像和 MRI 引导的治疗。其中, $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+}$ 纳米点的顺磁性和强 NIR-II 发

射使 P@GMT-R 具有良好的 MRI 和 NIR-II 成像的能力,可以精准地定位原位脑胶质瘤。在治疗方面,PLGA 通过延长血液循环时间实现在肿瘤部位的可控药物释放,提高了 TMZ 在大脑中的生物利用度,减少了全身毒副作用,从而提高了化疗的治疗效果。同时, MnO_2 不仅可以诱导肿瘤微环境内 H_2O_2 分解产生 O_2 ,以缓解肿瘤缺氧,进一步增强化疗和放疗效果,而且其释放的 Mn^{2+} 还可以实现自增强 MRI。在 P@GMT-R 纳米胶囊中, MnO_2 和 PLGA 具有良好的生物降解能力, $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+}$ 纳米点可通过肾脏代谢,这些均赋予了 P@GMT-R 良好的生物相容性,为其在临床上的进一步应用奠定了基础。Zhang 等^[88]通过将 Au(I) 引入由 BBTD、TPA 和噻吩环组成的 ApoE 多肽修饰的 TBTP AIE 骨架中(ApoE-TBTP-Au),以实现原位脑胶质瘤的可视化和 Au(I)诱导的铁死亡治疗。经理论计算可知,TBTP-Au 的带隙为 2.79 eV,当溶液中正己烷的含量逐渐增加,TBTP-Au 在 1 030 nm 处的最大 NIR-II 发射峰也逐渐增强,从而为体内穿透颅骨的生物成像提供了视觉平台。随后,ApoE-TBTP-Au 可以选择性地结合硫氧化还原蛋白还原酶(TrxR),并特异性激活 HMOX1 调节的铁死亡途径,大大地延长了脑胶质瘤的小鼠的生存时间。

3.3 炎症性脑疾病成像

过量的活性氧和活性氮(ROS/RNS)是脑卒中、脑炎、脑损伤等多种炎症性疾病的重要特征。因此,科研工作者们设计并开发了可响应炎症微环境激活的 NIR-II 荧光探针。这类探针往往本身没有荧光或荧光被猝灭,但其可响应病灶微环境内 ROS/RNS,将荧光信号从“off”模式切换为“on”模式,从而实现优异的 NIR-II 荧光成像^[89]。Li 等^[90]报道了一种 V&A@ Ag_2S 纳米探针,由 Ag_2S QDs、A1094 染料和 VCAM1 结合肽组成,可特异性响应 ONOO⁻ 实现高灵敏度成像,为创伤性脑损伤(TBI)的早期体内实时评估奠定了基础。具体来说, Ag_2S QDs 的发射光谱与 A1094 染料的吸收光谱高度重叠,造成二者之间的有效的能量共振转移,从而使 V&A@ Ag_2S 保持在“off”状态。相反,在 ONOO⁻ 存在的情况下,A1094 被氧化,二者之间的能量转移被切断, Ag_2S QDs 荧光恢复,即“on”模式。因此,V&A@ Ag_2S 在 VCAM1 结合肽的帮助下靶向至炎症区域,利用 A1094 和 ONOO⁻ 之间的快速反应实现短半衰期物质的体内检测。这种由

“off”到“on”的策略大大地降低了非病变区域的背景荧光信号,提高了正常组织与病变区域的信噪比,实现了高灵敏度的快速诊断。类似地,Chen等^[26]将PbS QDs封装于 Fe^{2+} 配位的含有病毒蛋白修饰的囊泡(VVesicle)中,构建出一种由ROS/RNS激活的可逆型NIR-II荧光探针($\text{QDs}\&\text{Fe}^{2+}\&\text{VVesicle}$)以实时监测病毒感染期间的ROS/RNS浓度。该探针在穿过血脑屏障后,可通过响应ROS/RNS改变Fe的氧化态和囊泡的可逆融合-裂变过程以调控量子点的猝灭水平。 $\text{QDs}\&\text{Fe}^{2+}\&\text{VVesicle}$ 荧光通常为“off”状态,然而当过量的ROS/RNS存在时, Fe^{2+} 被氧化为 Fe^{3+} ,这不仅减弱了荧光猝灭效应,还促进了囊泡之间的融合,从而可进一步增强该纳米探针的荧光强度。当加入还原剂时, Fe^{3+} 变为 Fe^{2+} ,囊泡裂解,荧光被猝灭。这种可逆的切换策略不仅可以降低背景噪声,还极大地提高了检测灵敏度,有望成为一种用于病毒性脑炎的动态可视化造影

剂。Huang等^[91]通过将具有抗氧化活性的Mn掺杂到 Ag_2Te QDs构建出一种Mn单原子催化剂($\text{Mn}/\text{QD SAC}$)用于NIR-II荧光成像引导的TBI治疗(图7(a))。基于纳米粒子的“自净化”特性,作者采用了“高温成核、高温生长”的掺杂策略将Mn以单原子形态分散于 Ag_2Te QDs表面。其中, Mn^{2+} 可以作为电子供体,填充 Ag_2Te QDs的表面缺陷,从而抑制了非辐射跃迁,使 $\text{Mn}/\text{QD SAC}$ 的NIR-II荧光强度(1 690 nm)提高了约80%,绝对光致发光量子效率为4.02%。因此, $\text{Mn}/\text{QD SAC}$ 有望成为可实时动态监测血脑屏障状态的NIR-II荧光探针,为更加精准的TBI治疗提供了及时的疗效反馈。此外,由于Mn以单原子形态分散于 Ag_2Te QDs表面,从而使 $\text{Mn}/\text{QD SAC}$ 具有优异的ROS清除能力;同时还可以下调MMP-9的表达,减少炎症因子的释放,以缓解神经炎症的发生。在清除ROS后,从实时的NIR-II荧光成像可以看出被破坏的血

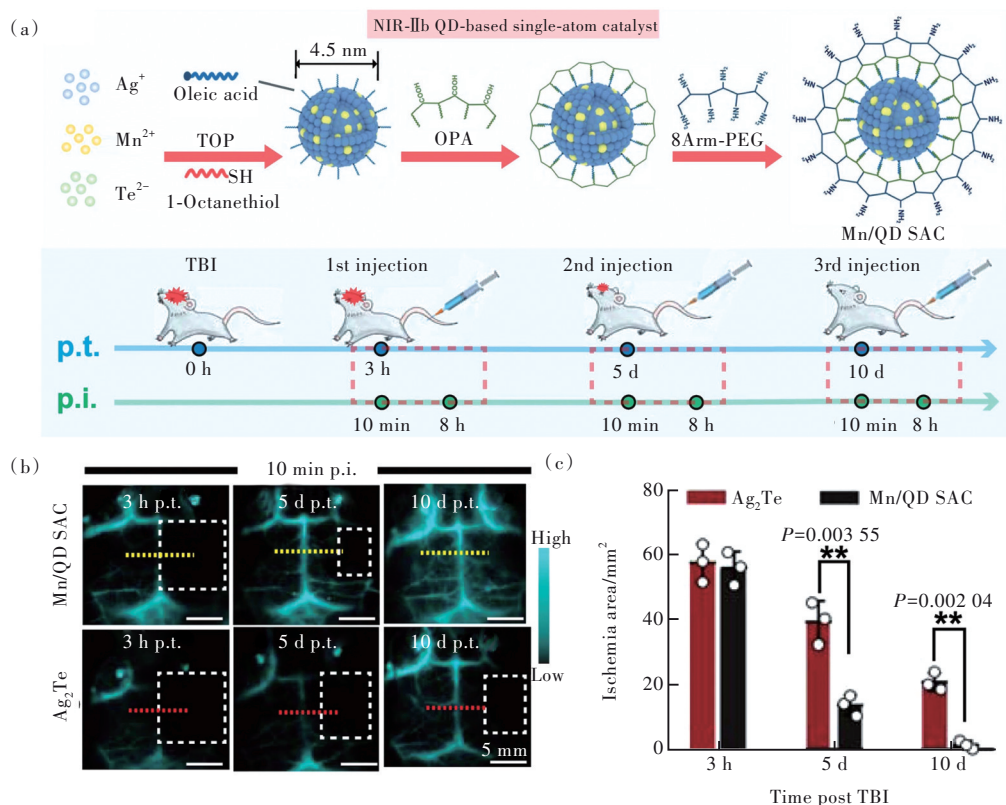


图7 (a) Mn/QD SAC的合成方法与TBI模型小鼠(BALB/c)的治疗方案示意图;(b)在注射Mn/QD SAC 3 h、第5天和第10天的小鼠大脑NIR-II荧光成像图,其中白色虚线框为大脑缺血区域;(c)TBI小鼠大脑缺血区域的荧光信号强度随时间变化的量化数据^[91]。

Fig.7 (a) The synthesis process of Mn/QD SAC and the therapy of TBI model mice (BALB/c). (b) The brain NIR-II fluorescence imaging images after the injection of Mn/QD SAC (the insert white dashed boxes indicates cerebral ischemic areas). (c) Quantitative data of NIR-II fluorescence imaging in the ischemic areas of TBI mice^[91].

脑屏障得以明显缓解,且在TBI治疗10 d后,血脑屏障完成了快速重建(图7(b)~(c)),为治疗ROS和血脑屏障破坏的相关脑部疾病提供了可能。

3.4 神经退行性疾病成像

目前,临床上的神经退行性疾病包括阿尔茨海默症(AD)、帕金森(PD)、额颞叶痴呆症和癫痫等,这些疾病大多是由神经退行性过程引起,容易造成功能障碍,使智力减退或认知力丧失等。世界卫生组织预测,在未来20年内,神经退行性疾病将成为仅次于心血管疾病的第二大常见死亡原因^[92]。因此,亟需尽可能早地对这类疾病进行诊断与干预。随着NIR-II荧光技术的升级与NIR-II荧光探针的开发,Li等^[93]构建了一种具有D-A-D结构的Eth-BF荧光探针用于体内的早期AD诊断。这种独特的结构不仅使Eth-BF的发射光谱红移至NIR-II区,其发射峰位于1 015 nm,量子产率为0.39%,而且还对环境粘度非常敏感。因此可特异性识别A β 斑块,通过分子内电荷转移(ICT),首次实现了对AD小鼠的高灵敏度和高分辨率NIR-II荧光成像诊断。随后,Miao等^[94]以咪唑或二甲氨基苯作为供体和A β 结合配体,噻吩桥或双键作为 π 桥以增强亲脂性,苯并咪唑鎓作为受体构建出D- π -A结构的DMP2荧光探针用于对AD模型小鼠中的A β 斑块进行特异性检测。类似地,DMP2对A β 原纤维展现出了优异的亲和力,并能在与A β 原纤维结合后,通过TICT效应特异性地激活NIR-II荧光发射,其荧光信号即使在厚度为1.5 cm的肌肉组织下仍可被检测到。此外,从体外血脑屏障模型实验中可以看出,DMP2的通透性比目前市售A β 斑块成像的荧光探针硫黄素T(ThT)高9.9倍,证明了DMP2具有良好的亲脂性,可以快速穿透血脑屏障,实现了AD模型小鼠脑内A β 斑块的特异性检测,为无创性AD诊断提供了一种潜在的NIR-II荧光探针。

4 总结与展望

基于NIR-II荧光成像的独特优势,研究者们致力于开发高质量的NIR-II荧光探针,并探索了其在可视化大脑生物过程中的应用。本文主要聚

焦于近些年来不同类型的NIR-II荧光探针及其在脑成像应用中的研究进展,重点介绍了金纳米簇、量子点、稀土发光纳米材料、有机小分子和复合型的NIR-II荧光探针,并总结了提升其发光强度的策略。同时,探讨了这些NIR-II荧光探针在脑血管、脑胶质瘤、炎症性脑疾病和神经退行性疾病中成像诊断的应用性。然而,在面向进一步的临床转化应用前,仍有许多问题亟需解决。

首先,亟需进一步提高NIR-II发光材料在水溶液中的发光量子效率。高的量子效率可以利用更低的探针剂量和激发光功率,实现同等优异的NIR-II荧光成像,从而减轻对生物组织的毒副作用。然而,目前所报道的方法对量子产率的提升有限,因此还需开发具有更高量子产率的NIR-II荧光探针。

其次,开发NIR-II光激发和发射的荧光探针迫在眉睫。目前大多数NIR-II探针的激发光位于NIR-I区,然而由于NIR-I光对组织的穿透力仍无法达到深层脑部区域。而激发和发射波长均位于NIR-II区的探针可以进一步实现更深层次、更高空间分辨率和更高信噪比的荧光成像,因此仍需探索具有NIR-II激发和发射波长的新型荧光探针。

第三,缺乏高质量和低成本的电荷耦合器件(CCD)探测器也是NIR-II深层脑荧光成像的主要障碍。因此亟需开发较目前InAsGa相机灵敏度更高的、光谱覆盖范围更宽的新一代相机,从而可进一步提高NIR-II荧光成像诊断的灵敏度和信噪比。

最后,NIR-II荧光探针的生物安全性是其能否进入临床应用的关键因素之一。因此,设计具有特异性靶向的探针可以有效地穿过血脑屏障并在病变区域富集,从而可减少注射剂量以降低对正常组织的潜在毒性。同时,可选择与人类相似的猕猴等生物系统,从免疫反应、代谢途径、中位致死剂量和体内长期生物安全等方面对探针的生物安全性进行全面系统的综合评估。

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.20230122>.

参 考 文 献:

- [1] CHEN Y, WANG S F, ZHANG F, *et al.* Near-infrared luminescence high-contrast *in vivo* biomedical imaging [J]. *Nat.*

- Rev. Bioeng.*, 2023, 1(1): 60-78.
- [2] 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.
- [3] KENRY, DUAN Y K, LIU B. Recent advances of optical imaging in the second near-infrared window [J]. *Adv. Mater.*, 2018, 30(47): 1802394-1-19.
- [4] 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): 2002177-1-21.
- [5] LI C Y, WANG Q B. Challenges and opportunities for intravital near-infrared fluorescence imaging technology in the second transparency window [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(10): 9654-9659.
- [6] LEVY E S, TAJON C A, BISCHOF T S, *et al.* Energy-looping nanoparticles: harnessing excited-state absorption for deep-tissue imaging [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(9): 8423-8433.
- [7] ZHONG Y T, MA Z R, WANG F F, *et al.* *In vivo* molecular imaging for immunotherapy using ultra-bright near-infrared-II b rare-earth nanoparticles [J]. *Nat. Biotechnol.*, 2019, 37(11): 1322-1331.
- [8] 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.
- [9] LEI Z H, ZHANG F. Molecular engineering of NIR-II fluorophores for improved biomedical detection [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60: 16294-16308.
- [10] ZHANG K, CHEN F R, WANG L D, *et al.* Second near-infrared (NIR-II) window for imaging-navigated modulation of brain structure and function [J]. *Small*, 2023, 19(14): 2206044.
- [11] SMITH A M, MANCINI M C, NIE S M. Second window for *in vivo* imaging [J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2009, 4(11): 710-711.
- [12] WANG R, ZHOU L, WANG W X, *et al.* *In vivo* gastrointestinal drug-release monitoring through second near-infrared window fluorescent bioimaging with orally delivered microcarriers [J]. *Nat. Commun.*, 2017, 8: 14702-1-12.
- [13] XU Z R, JIANG Y H, FAN M Z, *et al.* Aggregation-induced emission nanoprobe working in the NIR-II region: from material design to fluorescence imaging and phototherapy [J]. *Adv. Opt. Mater.*, 2021, 9(20): 2100859-1-27.
- [14] ZHAO J Y, ZHONG D, ZHOU S B. NIR-I-to-NIR-II fluorescent nanomaterials for biomedical imaging and cancer therapy [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2018, 6(3): 349-365.
- [15] CONKLIN B, CONLEY B M, HOU Y N, *et al.* Advanced theragnostics for the central nervous system (CNS) and neurological disorders using functional inorganic nanomaterials [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2023, 192: 114636.
- [16] ZHANG X, ZHOU J, GU Z W, *et al.* Advances in nanomedicines for diagnosis of central nervous system disorders [J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120492-1-29.
- [17] JO S, SUN I C, AHN C H, *et al.* Recent trend of ultrasound-mediated nanoparticle delivery for brain imaging and treatment [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2023, 15(1): 120-137.
- [18] FURTADO D, BJÖRNMALM M, AYTUN S, *et al.* Overcoming the blood-brain barrier: the role of nanomaterials in treating neurological diseases [J]. *Adv. Mater.*, 2018, 30(46): 1801362-1-66.
- [19] KOO Y E L, REDDY G R, BHOJANI M, *et al.* Brain cancer diagnosis and therapy with nanoplateforms [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2006, 58(14): 1556-1577.
- [20] ZHANG L, LIU Y, HUANG H Y, *et al.* Multifunctional nanotheranostics for near infrared optical imaging-guided treatment of brain tumors [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2022, 190: 114536.
- [21] WEI Z, LIU Y W, LI B, *et al.* Rare-earth based materials: an effective toolbox for brain imaging, therapy, monitoring and neuromodulation [J]. *Light: Sci. Appl.*, 2022, 11(1): 175-1-19.
- [22] REN F, LIU H H, ZHANG H, *et al.* Engineering NIR- II b fluorescence of Er-based lanthanide nanoparticles for through-skull targeted imaging and imaging-guided surgery of orthotopic glioma [J]. *Nano Today*, 2020, 34: 100905-1-11.
- [23] HE W, ZHANG Z C, LUO Y M, *et al.* Recent advances of aggregation-induced emission materials for fluorescence image-guided surgery [J]. *Biomaterials*, 2022, 288: 121709.
- [24] XUE D Z, WANG Y H, ZHANG H J. Advances of NIR light responsive materials for diagnosis and treatment of brain diseases [J]. *Adv. Opt. Mater.*, 2023, 11(11): 2202888.
- [25] YANG X H, WANG Z, HUANG H Y, *et al.* A targeted activatable NIR- II b nanoprobe for highly sensitive detection of

- ischemic stroke in a photothrombotic stroke model [J]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2021, 10(5): 2001544.
- [26] CHEN H J, QIN Y, WANG Z G, *et al.* An activatable and reversible virus-mimicking NIR-II nanoprobe for monitoring the progression of viral encephalitis [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, 61(39): e202210285.
- [27] KHAN I M, NIAZI S, AKHTAR W, *et al.* Surface functionalized AuNCs optical biosensor as an emerging food safety indicator: fundamental mechanism to future prospects [J]. *Coord. Chem. Rev.*, 2023, 474: 214842.
- [28] PENG L, LIU Y, ZHANG J, *et al.* Surface plasmon-enhanced NIR-II fluorescence in a multilayer nanoprobe for through-skull mouse brain imaging [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2022, 14(34): 38575-38583.
- [29] TAN Y, CHEN M N, CHEN H R, *et al.* Enhanced ultrasound contrast of renal-clearable luminescent gold nanoparticles [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60(21): 11713-11717.
- [30] TAN Y, HE K, TANG B, *et al.* Precisely regulated luminescent gold nanoparticles for identification of cancer metastases [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(10): 13975-13985.
- [31] ZHOU M, JIN R X, SFEIR M Y, *et al.* Electron localization in rod-shaped triicosahedral gold nanocluster [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017, 114(24): E4697-E4705.
- [32] LI Q, ZEMAN IV C J, MA Z R, *et al.* Bright NIR-II photoluminescence in rod-shaped icosahedral gold nanoclusters [J]. *Small*, 2021, 17(11): 2007992-1-7.
- [33] SONG X R, ZHU W, GE X G, *et al.* A new class of NIR-II gold nanocluster-based protein biolabels for *in vivo* tumor-targeted imaging [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60(3): 1306-1312.
- [34] XU Q, GAO J J, WANG S Y, *et al.* Quantum dots in cell imaging and their safety issues [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2021, 9(29): 5765-5779.
- [35] SHIBU E S, HAMADA M, NAKANISHI S, *et al.* Photoluminescence of CdSe and CdSe/ZnS quantum dots: modifications for making the invisible visible at ensemble and single-molecule levels [J]. *Coord. Chem. Rev.*, 2014, 263-264: 2-12.
- [36] SHANG Y Q, NING Z J. Colloidal quantum-dots surface and device structure engineering for high-performance light-emitting diodes [J]. *Natl. Sci. Rev.*, 2017, 4(2): 170-183.
- [37] LIANG L J, PENG X M, SUN F F, *et al.* A review on the cytotoxicity of graphene quantum dots: from experiment to simulation [J]. *Nanoscale Adv.*, 2021, 3(4): 904-917.
- [38] GIDWANI B, SAHU V, SHUKLA S S, *et al.* Quantum dots: prospectives, toxicity, advances and applications [J]. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2021, 61: 102308-1-16.
- [39] LIAN W, TU D T, HU P, *et al.* Broadband excitable NIR-II luminescent nano-bioprobes based on CuInSe₂ quantum dots for the detection of circulating tumor cells [J]. *Nano Today*, 2020, 35: 100943-1-7.
- [40] AWASTHI P, AN X Y, XIANG J J, *et al.* Facile synthesis of noncytotoxic PEGylated dendrimer encapsulated silver sulfide quantum dots for NIR-II biological imaging [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(9): 5678-5684.
- [41] BRUCHEZ JR M, MORONNE M, GIN P, WEISS S, *et al.* Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels [J]. *Science*, 1998, 281(5385): 2013-2016.
- [42] CHAN W C W, NIE S M. Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection [J]. *Science*, 1998, 281(5385): 2016-2018.
- [43] DU Y P, XU B, FU T, *et al.* Near-infrared photoluminescent Ag₂S quantum dots from a single source precursor [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(5): 1470-1471.
- [44] HONG G S, ROBINSON J T, ZHANG Y J, *et al.* *In vivo* fluorescence imaging with Ag₂S quantum dots in the second near-infrared region [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51(39): 9818-9821.
- [45] DONG B H, LI C Y, CHEN G C, *et al.* Facile synthesis of highly photoluminescent Ag₂Se quantum dots as a new fluorescent probe in the second near-infrared window for *in vivo* imaging [J]. *Chem. Mater.*, 2013, 25(2503): 2503-2509.
- [46] HAMILTON M A, BARNES A C, HOWELLS W S, *et al.* Ag⁺ dynamics in the superionic and liquid phases of Ag₂Se and Ag₂Te by coherent quasi-elastic neutron scattering [J]. *J. Phys.: Condens. Matter*, 2001, 13(11): 2425-2436.
- [47] SWABECK J K, FISCHER S, BRONSTEIN N D, *et al.* Broadband sensitization of lanthanide emission with indium phosphide quantum dots for visible to near-infrared downshifting [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, 140(29): 9120-9126.
- [48] SANTOS H D A, GUTIÉRREZ I Z, SHEN Y L, *et al.* Ultrafast photochemistry produces superbright short-wave infrared dots for low-dose *in vivo* imaging [J]. *Nat. Commun.*, 2020, 11(1): 2933-1-12.

- [49] ZHANG Y J, YANG H C, AN X Y, *et al.* Controlled synthesis of $\text{Ag}_2\text{Te}@\text{Ag}_2\text{S}$ core-shell quantum dots with enhanced and tunable fluorescence in the second near-infrared window [J]. *Small*, 2020, 16(14): 2001003-1-8.
- [50] 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.
- [51] LI H, WANG X, OHULCHANSKY T Y, *et al.* Lanthanide-doped near-infrared nanoparticles for biophotonics [J]. *Adv. Mater.*, 2021, 33(6): 2000678-1-17.
- [52] 张松涛, 王樱蕙, 张洪杰. 稀土发光材料在近红外二区成像中的应用 [J]. *发光学报*, 2020, 41(12): 1460-1478.
ZHANG S T, WANG Y H, ZHANG H J. Lanthanide-doped fluorescence probes for NIR-II fluorescence imaging [J]. *Chin. J. Lumin.*, 2020, 41(12): 1460-1478. (in Chinese)
- [53] 陆峰, 赵婷, 孙晓军, 等. 近红外二区发光稀土纳米材料的设计及生物成像应用 [J]. *化学进展*, 2022, 34(6): 1348-1358.
LU F, ZHAO T, SUN X J, *et al.* Design of NIR-II emissive rare-earth nanoparticles and their applications for bio-imaging [J]. *Prog. Chem.*, 2022, 34(6): 1348-1358. (in Chinese)
- [54] 张松涛, 王樱蕙, 张洪杰. Nd^{3+} 离子敏化的荧光纳米探针用于近红外二区血管成像 [J]. *应用化学*, 2022, 39(4): 685-693.
ZHANG S T, WANG Y H, ZHANG H J. Nd^{3+} sensitized fluorescent nanoprobe for vascular imaging in the second near infrared window [J]. *Chin. J. Appl. Chem.*, 2020, 41(12): 1460-1478. (in Chinese)
- [55] ZHOU B, YAN L, HUANG J S, *et al.* NIR-II-responsive photon upconversion through energy migration in an ytterbium sublattice [J]. *Nat. Photonics*, 2020, 14(12): 760-766.
- [56] HUDRY D, HOWARD I A, POPESCU R, *et al.* Structure-property relationships in lanthanide-doped upconverting nanocrystals: recent advances in understanding core-shell structures [J]. *Adv. Mater.*, 2019, 31(26): 1900623-1-25.
- [57] CHEN B, WANG F. Combating concentration quenching in upconversion nanoparticles [J]. *Acc. Chem. Res.*, 2020, 53(2): 358-367.
- [58] LIN L S, SONG J B, YANG H H, *et al.* Yolk-shell nanostructures: design, synthesis, and biomedical applications [J]. *Adv. Mater.*, 2018, 30(6): 1704639-1-30.
- [59] CHEN G Y, OHULCHANSKY T Y, KUMAR R, *et al.* Ultrasmall monodisperse $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ nanocrystals with enhanced near-infrared to near-infrared upconversion photoluminescence [J]. *ACS Nano*, 2010, 4(6): 3163-3168.
- [60] NACZYNSKI D J, TAN M C, ZEVON M, *et al.* Rare-earth-doped biological composites as *in vivo* shortwave infrared reporters [J]. *Nat. Commun.*, 2013, 4: 2199-1-10.
- [61] JOHNSON N J J, HE S, DIAO S, *et al.* Direct evidence for coupled surface and concentration quenching dynamics in lanthanide-doped nanocrystals [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139(8): 3275-3282.
- [62] ZHANG H X, FAN Y, PEI P, *et al.* Tm^{3+} -sensitized NIR-II fluorescent nanocrystals for *in vivo* information storage and decoding [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, 58(30): 10153-10157.
- [63] LI Y Y, ZHANG P S, NING H R, *et al.* Emitting/sensitizing ions spatially separated lanthanide nanocrystals for visualizing tumors simultaneously through up- and down-conversion near-infrared II luminescence *in vivo* [J]. *Small*, 2019, 15(51): 1905344-1-12.
- [64] 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): 737-1-7.
- [65] 桑若愚, 许兴鹏, 王其, 等. 近红外二区有机小分子荧光探针 [J]. *化学学报*, 2020, 78(9): 901-915.
SANG R Y, XU X P, WANG Q, *et al.* Near-infrared-II fluorescence probes based on organic small molecules [J]. *Acta Chim. Sinica*, 2020, 78(9): 901-915. (in Chinese)
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] WU W, YANG Y Q, YANG Y, *et al.* Molecular engineering of an organic NIR-II fluorophore with aggregation-induced emission characteristics for *in vivo* imaging [J]. *Small*, 2019, 15(20): 1805549-1-10.
- [69] 刘小春, 李海蓉, 唐会, 等. 近红外二区聚集诱导发光材料在手术导航上的应用 [J]. *发光学报*, 2023, 44(4):

- 717-728.
- LIU X C, LI H R, TANG H, *et al.* Application of NIR-II aggregation induced emission materials in surgical navigation [J]. *Chin. J. Lumin.*, 2023, 44(4): 717-728. (in Chinese)
- [70] LI Y Y, CAI Z C, LIU S J, *et al.* Design of AIEgens for near-infrared IIb imaging through structural modulation at molecular and morphological levels [J]. *Nat. Commun.*, 2020, 11(1): 1255-1-10.
- [71] FENG Z, BAI S Y, QI J, *et al.* Biologically excretable aggregation-induced emission dots for visualizing through the mar-mosets intravitaly: horizons in future clinical nanomedicine [J]. *Adv. Mater.*, 2021, 33(17): 2008123-1-12.
- [72] SHAO W, CHEN G Y, KUZMIN A, *et al.* Tunable narrow band emissions from dye-sensitized core/shell/shell nanocrystals in the second near-infrared biological window [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138(50): 16192-16195.
- [73] ZHANG W M, CHEN T, SU L C, *et al.* Quantum dot-based sensitization system for boosted photon absorption and enhanced second near-infrared luminescence of lanthanide-doped nanoparticle [J]. *Anal. Chem.*, 2020, 92(8): 6094-6102.
- [74] AFSHARI M J, LI C, ZENG J F, *et al.* Self-illuminating NIR-II bioluminescence imaging probe based on silver sulfide quantum dots [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(10): 16824-16832.
- [75] JIANG M Y, LIU H R, ZENG S J, *et al.* A general *in situ* growth strategy of designing theranostic $\text{NaLnF}_4/\text{Cu}_{2-x}\text{S}$ nano-platform for *in vivo* NIR-II optical imaging beyond 1 500 nm and photothermal therapy [J]. *Adv. Therap.*, 2019, 2(6): 1800153.
- [76] LI Y B, ZENG S J, HAO J H. Non-invasive optical guided tumor metastasis/vessel imaging by using lanthanide nano-probe with enhanced down-shifting emission beyond 1 500 nm [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(1): 248-259.
- [77] 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.
- [78] DENG Z M, LI X L, XUE Z L, *et al.* A high performance Sc-based nanoprobe for through-skull fluorescence imaging of brain vessels beyond 1 500 nm [J]. *Nanoscale*, 2018, 10(19): 9393-9400.
- [79] LI Y Y, FAN X X, LI Y R, *et al.* Molecular crystal engineering of organic chromophores for NIR-II fluorescence quantification of cerebrovascular function [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(2): 3323-3331.
- [80] LIU H L, HONG G S, LUO Z T, *et al.* Atomic-precision gold clusters for NIR-II imaging [J]. *Adv. Mater.*, 2019, 31(46): 1901015-1-9.
- [81] LI S L, DENG Q Y, LI X, *et al.* Bis-diketopyrrolopyrrole conjugated polymer nanoparticles as photothermic nanoagonist for specific and synergistic glioblastoma therapy [J]. *Biomaterials*, 2019, 216: 119252-1-8.
- [82] 盛宗海, 李三清, 胡德红, 等. 功能化纳米探针用于脑胶质瘤精准诊疗研究进展 [J]. *集成技术*, 2020, 9(1): 1-11.
- SHENG Z H, LI S Q, HU D H, *et al.* Recent advances of functional nanoprobe for precision diagnosis and therapy of glioma [J]. *J. Integr. Technol.*, 2020, 9(1): 1-11.
- [83] WANG S C, SHI H, WANG L S, *et al.* Photostable small-molecule NIR-II fluorescent scaffolds that cross the blood-brain barrier for noninvasive brain imaging [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, 144(51): 23668-23676.
- [84] ZHU H Q, REN F, WANG T T, *et al.* Targeted immunoimaging of tumor-associated macrophages in orthotopic glioblastoma by the NIR-II b nanoprobe [J]. *Small*, 2022, 18(30): 2202201-1-13.
- [85] XUE D Z, CAO Y, WANG Y H, *et al.* An efficient reactive oxygen species/reactive nitrogen species generator for dual imaging-guided orthotopic glioblastoma therapy through intrathecal delivery [J]. *Nano Today*, 2023, 50: 101886.
- [86] LI Z, ZHAO C Y, FU Q R, *et al.* Neodymium (3+)-coordinated black phosphorus quantum dots with retrievable NIR/X-ray optoelectronic switching effect for anti-glioblastoma [J]. *Small*, 2022, 18(5): 2105160-1-10.
- [87] YIN N, WANG Y H, CAO Y, *et al.* A biodegradable nanocapsule for through-skull NIR-II fluorescence imaging/magnetic resonance imaging and selectively enhanced radio-chemotherapy for orthotopic glioma [J]. *Nano Today*, 2022, 46: 101619-1-12.
- [88] ZHANG J, HAN L L, WU H G, *et al.* A brain-targeting NIR-II ferroptosis system: effective visualization and oncotherapy for orthotopic glioblastoma [J]. *Adv. Sci.*, 2023, 10(13): 2206333-1-11.
- [89] ZHAN Y, LING S S, HUANG H Y, *et al.* Rapid unperturbed-tissue analysis for intraoperative cancer diagnosis using an enzyme-activated NIR-II nanoprobe [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60(5): 2637-2642.

- [90] LI C Y, LI W F, LIU H H, *et al.* An activatable NIR-II nanoprobe for *in vivo* early real-time diagnosis of traumatic brain injury [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 59(1): 247-252.
- [91] HUANG B, TANG T, CHEN S H, *et al.* Near-infrared-II b emitting single-atom catalyst for imaging-guided therapy of blood-brain barrier breakdown after traumatic brain injury [J]. *Nat. Commun.*, 2023, 14(1): 197.
- [92] ZHOU J, JANGILI P, SON S, *et al.* Fluorescent diagnostic probes in neurodegenerative diseases [J]. *Adv. Mater.*, 2020, 32(51): 2001945-1-43.
- [93] LI H D, WANG J Y, LI Y F, *et al.* Detection of A β oligomers in early Alzheimer's disease diagnose by *in vivo* NIR-II fluorescence imaging [J]. *Sens. Actuators B: Chem.*, 2022, 358: 131481.
- [94] MIAO J, MIAO M Q, JIANG Y, *et al.* An activatable NIR-II fluorescent reporter for *in vivo* imaging of amyloid- β plaques [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, 62(7): e202216351-1-9.



薛东芝(1997-),女,陕西西安人,博士研究生,2019年于西北大学获得学士学位,主要从事稀土功能纳米材料的合成及其生物应用的研究。

E-mail: xuedongzhi@ciac.ac.cn



张洪杰(1953-),男,吉林榆树人,博士,教授,博士生导师,中国科学院院士,1993年于法国波尔多第一大学获得博士学位,主要从事稀土材料的基础与应用研究。

E-mail: hongjie@ciac.ac.cn



王樱蕙(1983-),女,吉林长春人,博士,研究员,博士生导师,2011年于中国科学院长春光学精密机械与物理研究所获得博士学位,主要从事稀土发光纳米材料及其生物医学应用的研究。

E-mail: yhwang@ciac.ac.cn

副主编简介:

张洪杰,1953年出生于吉林省榆树市。无机化学家,中国科学院长春应用化学研究所研究员,清华大学化学系教授,博士生导师,中国科学院院士。1978年毕业于北京大学化学系,1985年在中国科学院长春应用化学研究所获硕士学位,1993年在法国波尔多第一大学获博士学位。长期从事稀土材料的基础与应用研究,以材料的结构与功能关系为研究重点,致力于解决影响学科发展的关键科学问题,发展了系列材料制备的新方法和技术,并将基础、高技术及应用研究有机结合,合成了若干种稀土固体及杂化复合材料,研制出的稀土新材料已成功应用于汽车、照明、航天航空和国防军工等领域,满足了国家的重大战略需求。作为课题负责人先后承担了国家自然科学基金委重大、杰青、创新群体、国际合作等项目、国家973计划和中科院先导计划等。近年来发表论文500多篇,被他人正面引用30 000多次,已授权发明专利79项。专业方向为稀土功能材料。现担任中国稀土行业协会理事长,英国皇家化学会会士,《应用化学》主编、《发光学报》副主编、《无机化学学报》副主编、《中国稀土学报》(英文版)副主编、《高等学校化学学报》编委、《中国科学:化学》顾问编委、《Advanced Science》执行编委、《Nanoscale Horizons》顾问编委等。1997年获国家杰出青年基金,1998年获香港求是基金会杰出青年学者奖,2001年入选中科院BR计划,2010年入选国家基金委创新群体学术带头人,2013担任国家973项目首席科学家,2013年当选中国科学院院士,2015年当选发展中国家科学院院士。以第一完成人获国家自然科学二等奖(2010年)、中科院杰出科技成就集体奖(2015年)、吉林省科学技术特殊贡献奖(2015年)、吉林省技术发明一等奖(2013年)、澳大利亚金袋鼠世界创新奖(2013年)、吉林省政府创新创业人才奖(2012年)、吉林省科技进步一等奖(2007年)等。