



长余辉纳米诊疗剂的设计策略与应用研究进展

康茹, 张绍安, 练惠旺, 陈星中, 李杨

引用本文:

康茹, 张绍安, 练惠旺, 等. 长余辉纳米诊疗剂的设计策略与应用研究进展[J]. *发光学报*, 2020, 41(12): 1614–1626.

KANG Ru, ZHANG Shao-an, LIAN Hui-wang, et al. Research Progress on Design Strategy and Application of Persistent Luminescence Nanotheranostics[J]. *Chinese Journal of Luminescence*, 2020, 41(12): 1614–1626.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.37188/CJL.20200275>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

红外波段的长余辉发光

Long Persistent Luminescence in The Infrared

发光学报. 2018, 39(11): 1487–1495 <https://doi.org/10.3788/fgxb20183911.1487>

连续氙灯发光光谱的设计与应用研究

Luminescent Spectra Design and Application Research on Continuous Xenon Lamp

发光学报. 2013, 34(12): 1651–1656 <https://doi.org/10.3788/fgxb20133412.1651>

基于Eu³⁺还原制备Eu³⁺-Eu²⁺共存发光材料的研究进展

Research Progress in Eu³⁺-Eu²⁺ Coexisting Luminescent Materials Based on The Reduction of Eu³⁺

发光学报. 2017, 38(11): 1475–1485 <https://doi.org/10.3788/fgxb20173811.1475>

纳米纤维状Sr₃Al₂O₅Cl₂ : Eu²⁺, Tm³⁺的白色长余辉性能

White Long Persistent Phenomenon from Sr₃Al₂O₅Cl₂ : Eu²⁺, Tm³⁺ Nano-fiber

发光学报. 2017, 38(6): 697–701 <https://doi.org/10.3788/fgxb20173806.0697>

激发波长和带宽对Ce/Tb/Eu共掺发光玻璃发光性质的影响

Effect of Excitation Wavelength and Bandwidth on Luminescent Properties of Ce/Tb/Eu Co-doped Luminescence Glass

发光学报. 2013, 34(12): 1572–1578 <https://doi.org/10.3788/fgxb20133412.1572>

文章编号: 1000-7032(2020)12-1614-13

长余辉纳米诊疗剂的设计策略与应用研究进展

康 茹^{1,2}, 张绍安³, 练惠旺¹, 陈星中², 李 杨^{1,2*}

(1. 广东工业大学 物理与光电工程学院, 广东 广州 510006;

2. 广州医科大学 生物医学工程系, 广东 广州 511436; 3. 广东技术师范大学 光电工程学院, 广东 广州 510665)

摘要: 长余辉纳米材料具有激发/发射分离、成像分辨率高、大面积成像与操作模式便捷等优点, 在高灵敏度生物医学光学诊断领域引起了广泛关注。然而, 随着诊疗一体化需求的增加, 现有长余辉纳米材料功能的单一性阻碍了其在微型化、集成化诊疗上的快速发展。基于此, 本综述针对生物医学诊疗集成一体化的长余辉纳米诊疗剂开发, 展示了相应的设计策略和合成方法, 并指出了长余辉纳米诊疗剂的研究前景、机遇及未来的发展方向。

关键词: 长余辉; 纳米诊疗剂; 生物成像; 药物治疗

中图分类号: O482.31 文献标识码: A DOI: 10.37188/CJL.20200275

Research Progress on Design Strategy and Application of Persistent Luminescence Nanotheranostics

KANG Ru^{1,2}, ZHANG Shao-an³,

LIAN Hui-wang¹, CHEN Xing-zhong², LI Yang^{1,2*}

(1. School of Physics and Optoelectronic Engineering, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China;

2. School of Basic Medical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China;

3. School of Optoelectronic Engineering, Guangdong Normal University of Technology, Guangzhou 510665, China)

* Corresponding Author, E-mail: lyChris@sina.com

Abstract: In virtue of the separation of excitation and emission, background-free autofluorescence, large area imaging and convenient operation, persistent luminescence nanoparticles (PLNPs) have attracted widespread attention in the field of optical diagnosis. However, with the increasing demand for integrated diagnosis and treatment, the single function of the existing PLNPs limits their technological breakthroughs in the miniaturized and integrated diagnosis and treatment units. Herein, in this review, PLNPs which can meet the integration requirements of biomedical diagnosis and treatment are discussed. Then the design strategies of developing these nanotheranostics are elaborated. Finally, the research opportunities for PLNPs nanotheranostics are prospected.

Key words: persistent luminescence; nanotheranostics; bioimaging; treatment

收稿日期: 2020-09-11; 修订日期: 2020-10-29

基金项目: 国家自然科学基金(51602063); 广东省自然科学基金(2019A030310444); 广州市科技计划(2019A1515011688)资助项目

Supported by National Natural Science Foundation of China(51602063); Guangdong Natural Science Foundation(2019A030310444); Science and Technology Program of Guangzhou(2019A1515011688)

1 引 言

长余辉发光是一种独特的光学现象,不同于短寿命的光致发光,长余辉发光能够在停止激发后仍然维持长达数秒、数小时甚至数天的持久发光^[1-4]。长余辉发光的独特性质主要取决于发光离子和有效陷阱^[5-7]。其过程是发光中心在高能光激发下,电子从基态跃迁到激发态,而激发态部分电子跃迁到基质导带成为自由电子时,部分电子被陷阱所捕获;被捕获的电子在热激活或者其他物理作用下逃离陷阱,当其重新跃迁回发光中心基态时,形成了长余辉发光。这种特殊的激发/发射分离现象,避免了光学成像中自体荧光和激发光在生物组织体内光散射的干扰。因此,长余辉纳米材料具备其他荧光标记物所不具有的高分辨率、大成像面积和更便捷的操作模式等优势^[8-14]。近几年,长余辉纳米材料在生物活体成像应用领域逐渐成为了研究热点。

目前,生物医学诊疗一体化需求激增,长余辉纳米诊疗剂具有高分辨的成像诊断、良好的生物相容性与可控的药物负载释放治疗等优势,在临床应用上日益突显出良好的应用前景。然而,现有无机长余辉材料的单一功能限制了其在生物医学诊疗方面的应用前景,同时由于其无机属性使得钝化表面难以改性或负载药物^[15-21]。

近年来,针对生物医学诊疗集成一体化需求,科研工作者提出了多种长余辉纳米材料的设计策略,为发展集成化长余辉纳米诊疗剂开辟了新道

路与方向^[22-23]。为解决上述问题,长余辉纳米材料的开发应遵循以下策略:(1)具有稳定的余辉性能(初始余辉强度较强且余辉持续时间长);(2)颗粒尺寸大小应适用于生物体内(< 200 nm);(3)具备示踪、载药-释放等功能。因此,如何设计长余辉纳米诊疗剂是一项具有挑战性的研究课题。

目前,已发表的长余辉纳米材料综述文章都聚焦于长余辉纳米材料的合成方法和生物应用方面。例如,Wang 等总结了长余辉纳米材料在生物传感、生物成像和癌症治疗方面的最新成果^[3]。Sun 等论述了长余辉纳米材料在生物成像-诊断应用领域的研究成果^[10]。Liang 等总结了近红外长余辉纳米材料的合成和应用,讨论了近红外长余辉材料的发光机理^[24]。然而,缺乏对长余辉纳米诊疗剂设计策略的综述。

本综述论述了多种长余辉纳米诊疗剂的设计策略,对如何解决关键问题进行分析与讨论,归纳了长余辉纳米诊疗剂在生物成像和医学诊疗方面的进展,总结了长余辉纳米诊疗剂的优越性、在未来面临的挑战和应用前景。

2 长余辉纳米诊疗剂的设计策略

根据长余辉纳米诊疗剂的强余辉、小尺寸、多功能的设计标准,综合近几年来不同的设计策略,我们归纳了以下几种结构的长余辉纳米诊疗剂。表 1 给出了不同设计策略对长余辉纳米诊疗剂余辉特性和形态影响的比较。

表 1 在颗粒大小、形貌控制、分散性、热处理温度和余辉时间方面,长余辉纳米诊疗剂的设计策略比较

Tab. 1 Comparison of design strategies of persistent luminescence nanotheranostics in terms of particle size, morphology control, dispersion, heat treatment temperature and afterglow time

设计策略	颗粒大小	形貌控制	分散性	热处理温度/℃	余辉时间	长余辉材料组分	合成方法
大空腔结构	< 500 nm 可控可调	空心球形	一般	800	$> 1\ 600$ s	$\text{ZnGa}_2\text{O}_4: \text{Cr}^{3+}$	模板法、高温煅烧
嵌入模板结构	50 nm	介孔球形	良好	950	$> 10\ 000$ s	$\text{Gd}_3\text{Ga}_5\text{O}_{12}: \text{Cr}^{3+}, \text{Nd}^{3+}$ $\text{ZnGa}_2\text{O}_4: \text{Cr}^{3+}$	模板法、热处理
多层结构	< 200 nm 可控可调	多层球形	良好	600 ~ 950	> 24 h	$\text{ZnGa}_2\text{O}_4: \text{Cr}^{3+}$ $\text{ZnGa}_2\text{O}_4: \text{Cr}^{3+}, \text{Bi}^{3+}$	模板法、水热法
纳米团簇结构	100 nm	团簇	良好	200 ~ 330	> 5 min	$\text{Zn}_{1.1}\text{Ga}_{1.8}\text{Ge}_{0.1}\text{O}_4: \text{Cr}^{3+}$	水热法
MOF 杂化结构	< 200 nm	核壳结构	良好	< 600	> 30 min	$\text{Zn}_{1.2}\text{Ga}_{1.6}\text{Ge}_{0.2}\text{O}_4: \text{Cr}^{3+}$	水热法

2.1 大空腔结构设计

负载药物的纳米载体要求具备较大的表面积

与体积比,而长余辉纳米材料在传统的设计策略下不易达到该条件,且本身无机表面的钝化作用

进一步加大了负载药物的难度。下面介绍的长余辉纳米诊疗剂的设计策略利用了长余辉材料构建异型结构从而增大其表面积(图 1)^[25],与普通的规则球体纳米材料相比,该结构具有大空腔和介孔结构,可实现化学药物或光敏剂高效率的负载^[25-27]。

这种设计策略用碳球作为模板,通过水热法将长余辉材料覆盖在碳球的表面形成壳层,在高温下煅烧,碳球受热变成二氧化碳排出,留下了长余辉材料壳层,形成一个表面带有气孔的空腔(图 1(a))。这种设计策略的巧妙之处在于:(1)在碳球受热排出过程中可以形成空腔和气孔,增加了长余辉纳米材料的表面积,从而有利于有机物的吸附或嫁接;(2)由于温度升高,碳球气化排出,壳层产生了一定程度收缩,使得该方法不仅有利于形成有效陷阱,而且避免了纳米晶体团聚现象^[28]; (3)通过调整碳球模板的尺寸大小实现长余辉纳米材料的尺寸可控可调(图 1(b)~(d))。与调整升温速度、煅烧温度、反应时间等传统方法相比,该策略突破了传统方法的束缚,过程简便,易于合成尺寸可控、大比表面积、高性能的长余辉

纳米材料,为实现多功能纳米诊疗剂提供了可能。

除此之外,为实现长余辉纳米材料载药-释放功能,需要对空腔长余辉纳米材料进行水分散性和生物相容性的性能改善,以进一步完善长余辉纳米诊疗剂的构建。BSA(牛血清白蛋白)可以有效地将疏水性的长余辉纳米材料转变为亲水性,从而改善其水相稳定性。Wang 等使用 BSA 对空腔结构的长余辉纳米颗粒进行表面修饰^[25],然后利用 DOX(阿霉素)作为模型药物,研究了 BSA 表面修饰的、空腔结构的长余辉纳米颗粒载药和释放功能。结果表明,无论是体外细胞实验还是活体实验均展示了这种长余辉纳米诊疗剂的药物负载-释放能力以及对癌细胞或肿瘤的治疗效果。

在已报道的纳米诊疗剂研究中,也有类似的设计策略(图 1(e))。Zhang 等设计了具有空腔的 Si/C 纳米球作为 DOX 的载体^[26]。而用同样具备大空腔的长余辉纳米诊疗剂作为药物载体,可以更好地发挥激发-发射分离的独特光学现象的优势,避免了成像中自体荧光和激发光在生物组织体内光散射的干扰。

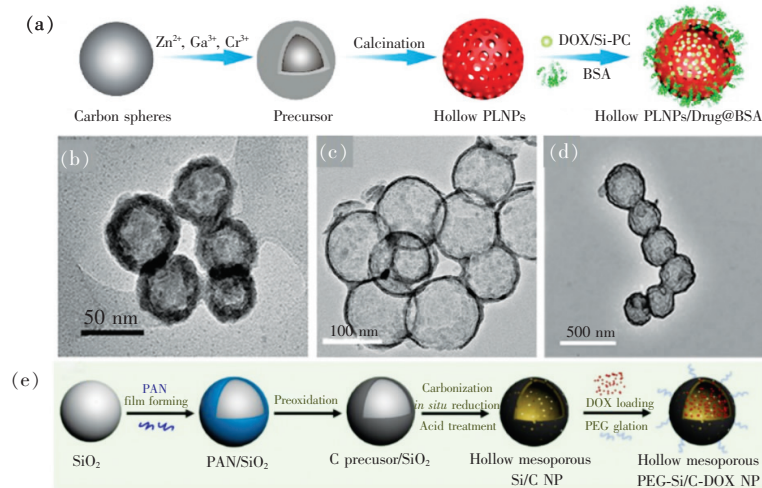


图 1 (a)大空腔结构设计示意图;(b)~(d)碳球的尺寸分别为 150,300,500 nm 情况下合成的大空腔结构的长余辉纳米诊疗剂的 TEM(透射电子显微镜)图^[25];(e)制备空腔 PEG-Si/C-DOX NP 的示意图^[26]。

Fig. 1 (a)Synthesis and functionalization of the hollow near-infrared(NIR) PLNPs. (b) - (d)TEM images of the synthesizing hollow PLNPs on 150, 300, 500 nm-sized carbon spheres, respectively^[25]. (e)Schematic illustration of fabrication of hollow mesoporous PEG-Si/C-DOX NP^[26].

2.2 嵌入模板设计

具有大表面积和孔体积的介孔二氧化硅纳米颗粒($m\text{SiO}_2$)可以作为各种治疗剂的有效载体^[29-30],而且 $m\text{SiO}_2$ 经过官能团、超分子或聚合物修饰后,可实现药物载药与释放功能以及药物

输送过程的高度可控性^[31-33]。借鉴于这种效果,若是可以通过某种设计策略把长余辉纳米材料嵌入到以 $m\text{SiO}_2$ 为模板的介孔中,则可以构建一体化的长余辉纳米诊疗剂。与上述构建自身异型的大空腔结构的长余辉纳米诊疗剂不同的是,嵌入

模板结构的长余辉纳米诊疗剂是通过 $m\text{SiO}_2$ 模板的多介孔结构以增大表面积, 并且介孔可以作为控制长余辉纳米材料尺寸的框架。

这种嵌入模板结构设计策略大致分为两步, 第一步是合成 $m\text{SiO}_2$ 模板, 对于合成 $m\text{SiO}_2$ 的技术已经比较成熟, 许多研究已证明通过简单的化学方法就能合成 $m\text{SiO}_2$, 如 Qian 等在 2009 年通过水解和缩合方法合成了形貌尺寸均匀的 $m\text{SiO}_2$ ^[34]。第二步是将原材料相应的硝酸化合物溶液按比例混合, 再加入 $m\text{SiO}_2$ 模板搅拌均匀, 将混合物烘干后经高温热处理得到嵌入模板结构的长余辉纳米诊疗剂^[35-36]。这样合成的长余辉纳米颗粒嵌在 $m\text{SiO}_2$ 模板的介孔中, 不会因高温而造成颗粒的团聚和过量生长(图 2(a))。这种嵌入模板结构与大空腔结构有异曲同工之处, 既能解决高温下尺寸增大而低温下余辉强度低的问题, 又能增大表面积, 为后续的表面修饰和药物负载提供了良好的表面特

性。在 Shi 等的研究中, 对于构建嵌入模板结构的长余辉纳米诊疗剂, 他们采用简单直接的溶液搅拌混合的方法在 $m\text{SiO}_2$ 表面负载 DOX^[35]。图 2(b) ~ (d) 显示了这种结构的载药和释放能力, 在紫外线吸收光谱中可观察到该长余辉纳米诊疗剂和 DOX 在 490 nm 有同样的吸收峰, 然后在 37 °C 的 PBS(磷酸缓冲盐溶液) 中, 60 h 后有接近 94% 的 DOX 得到释放。根据人类结肠癌细胞 HT29 活性实验显示, 负载了 DOX 的长余辉纳米诊疗剂有着更好的抑制癌细胞活性的效果(图 2(d))。Li 等用同样的设计策略构建了长余辉纳米诊疗剂(图 2(e) ~ (f))^[36]。在 TEM 和高分辨率 TEM(HRTEM) 图像(图 2(g) ~ (h)) 中, 可以观察到微小的黑点(ZnGa_2O_4 长余辉纳米颗粒)均匀地出现在纳米管的纳米通道中, 且长余辉纳米颗粒约为 2.6 nm。证明了这种设计策略有效地限制了长余辉纳米颗粒的尺寸大小, 并且可以实现颗粒形貌的均一性。

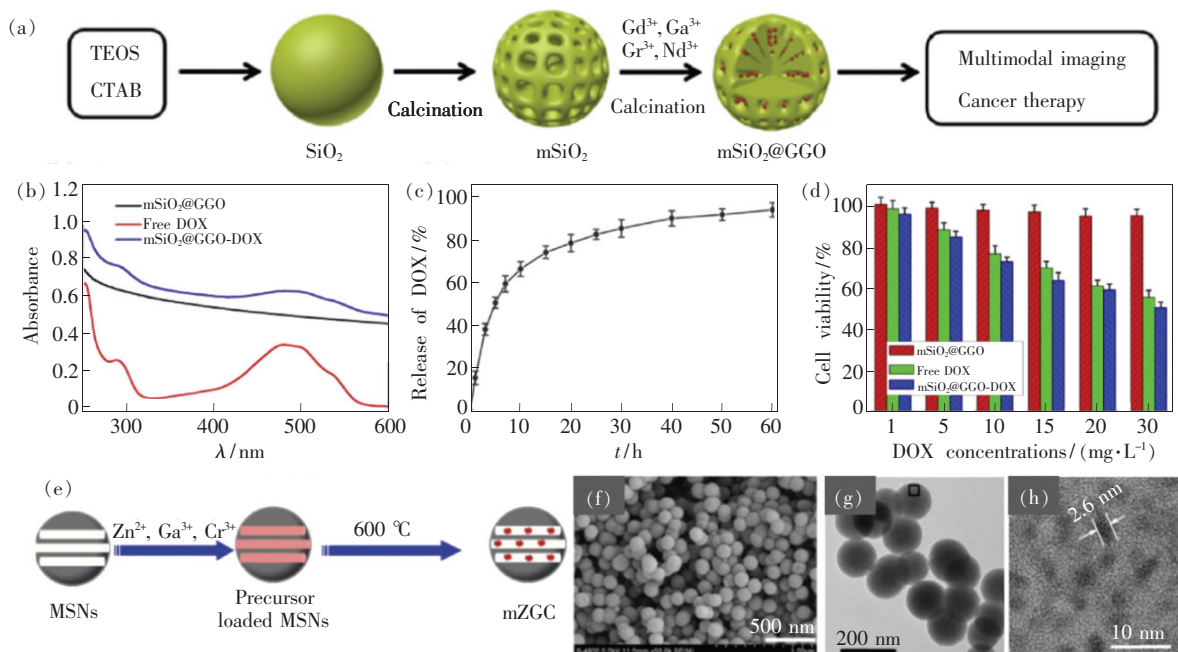


图 2 (a) 嵌入模板结构设计示意图; (b) $m\text{SiO}_2@GGO$ 纳米材料、游离 DOX 和 $m\text{SiO}_2@GGO-DOX$ 的紫外-可见吸收光谱; (c) 在 37 °C 的 PBS 中, 载有 DOX 的 $m\text{SiO}_2@GGO$ 纳米材料中 DOX 的释放曲线; (d) $m\text{SiO}_2@GGO$ 纳米材料、培养 24 h 后游离 DOX 和 $m\text{SiO}_2@GGO-DOX$ 在不同浓度下对 HT29 细胞的细胞活性检测^[35]; (e) 嵌入模板结构设计示意图(MSNs 为介孔二氧化硅纳米颗粒); (f) mZGC 的场发射扫描电子显微镜(FESEM)图像; (g) mZGC 的 TEM 图像; (h) mZGC 的 HRTEM 图像^[36]。

Fig. 2 (a) Schematic illustration of the preparation of the $m\text{SiO}_2@GGO$ for multimodal imaging and cancer therapy. (b) UV-Vis absorbance spectra of $m\text{SiO}_2@GGO$ nanoparticles, free DOX and $m\text{SiO}_2@GGO-DOX$. (c) Release profile of DOX from DOX-loaded $m\text{SiO}_2@GGO$ nanoparticles in PBS at 37 °C. (d) Cell viabilities of the $m\text{SiO}_2@GGO$ nanoparticles, free DOX and $m\text{SiO}_2@GGO-DOX$ against HT29 cells at different concentrations for 24 h^[35]. (e) Illustration of the synthesis of PL-functionalized MSNs. (f) FESEM images of mZGC. (g) TEM images of mZGC. (h) HRTEM images of mZGC^[36].

2.3 多层结构设计

双层结构的长余辉材料,例如在表面涂覆硅的长余辉纳米材料已被多次报道,并且在材料表面涂覆硅也已成为表面修饰的常规手段(图 3(a))^[37-39]。进一步研究和开发这种具有良好生物相容性的二氧化硅涂层体系的长余辉纳米材料,对生物成像和药物治疗等应用都具有益处。近年来出现的多层结构长余辉纳米诊疗剂,不仅表现出高强度的余辉和较长的余辉时间,还能够抵御高温影响,在形貌和尺寸方面保持规则和均匀,并且由于二氧化硅涂层的修饰作用,提高了水环境分散性。Dai 等通过使用二氧化硅涂层制备形态可控的模板,设计合成了余辉性能增强的 $Gd_2O_3@mSiO_2/ZGO$ ($Zn_{0.97}Ga_{2.03}O_4:0.01Cr^{3+}, 0.02Bi^{3+}$) 多层壳/核结构(图 3(b))^[40]。Lin 等通过多层结构的设计策略,搭建了单分散均匀形态以及具有良好生物相容性的长余辉纳米诊疗剂^[41]。

与大空腔结构和嵌入模板结构的高载药性相

比,在保证高强度余辉前提下,长余辉纳米颗粒的单分散性是这种多层结构设计策略的一大亮点,这对深层组织和体内长时间的生物成像提供了巨大帮助。这种设计策略是通过水热法使长余辉纳米材料附着在纳米球模板表面,最后在长余辉纳米材料的外层再涂覆一层二氧化硅涂层(图 3(c))。由于硅球易于合成且形貌尺寸易于调控,用硅球作为模板可以方便地对长余辉纳米材料的尺寸大小进行调控。此外,最外层的二氧化硅涂层可以很好地把每个长余辉纳米材料分隔开,在高温处理下有效地防止颗粒团聚,有利于设计单分散的纳米材料。传统水热法合成的长余辉纳米材料 $ZnGa_2O_4:Cr^{3+}$ 分别经过 600, 800, 950 °C 的温度处理后,导致了不同程度的团聚现象,并且随热处理温度越高,团聚现象越严重(图 3(d) ~ (g))。而经过多层结构设计的 $ZnGa_2O_4:Cr^{3+}$, 同样在 600, 800, 950 °C 的温度处理后,可以明显观察到纳米材料依旧保持良好的分散性(图 3(h) ~ (k))。

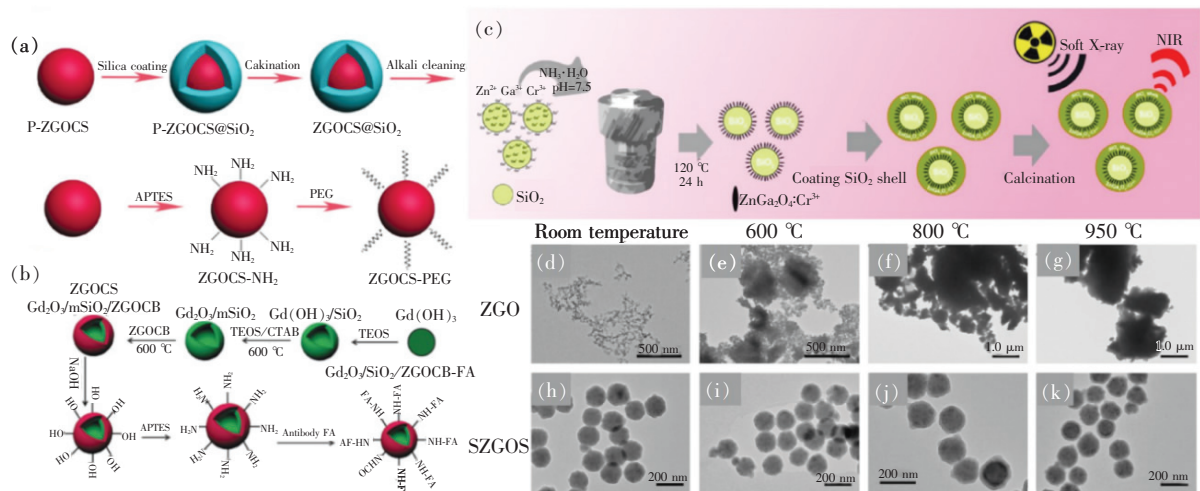


图 3 (a) ZGOCS ($ZnGa_{1.997}O_4:Cr_{0.001}Sn_{0.002}$) 的制备和表面功能化示意图^[38]; (b) 多层核/壳结构纳米探针 $Gd_2O_3@mSiO_2/ZGO$ 的合成示意图^[40]; (c) 多层结构设计示意图; (d) ~ (g) 未煅烧的 $ZnGa_2O_4:Cr^{3+}$ 纳米材料和分别在 600, 800, 950 °C 的空气中煅烧 4 h 后的 $ZnGa_2O_4:Cr^{3+}$ 纳米材料的 TEM 图像; (h) ~ (k) 未煅烧的 SZGOS 纳米材料和在空气中分别在 600, 800, 950 °C 下煅烧 4 h 后的 SZGOS 纳米材料^[41]。

Fig. 3 (a) Schematic of the preparation and surface functionalization of ZGOCS^[38]. (b) Schematic illustration of the synthesis of the core/shell structure nanoprobe $Gd_2O_3@mSiO_2/ZGO$ ^[40]. (c) Schematic illustration of the synthesis of $SiO_2@ZnGa_2O_4:Cr^{3+}@SiO_2$. TEM images of $ZnGa_2O_4:Cr^{3+}$ nanoparticles without calcination (d) and $ZnGa_2O_4:Cr^{3+}$ nanoparticles after calcination for 4 h in air at 600, 800, 950 °C ((e) - (g)), respectively. (h) SZGOS nanoparticles without calcination. (i) - (k) ZGOS nanoparticles after calcination for 4 h in air at 600, 800, 950 °C, respectively^[41]

2.4 纳米团簇设计

纳米团簇结构指的是一种或两种以上的纳米材料以确定的几何排列通过自组装的方式团聚成

纳米尺寸大小的团簇,通过不同的纳米材料杂化从而结合不同纳米材料的特性,如光学特性、电化学特性、表面特性等^[42-43]。通常,设计杂化纳米

簇结构的过程是用疏水基团修饰长余辉纳米材料的表面,然后经修饰的纳米材料在两亲性溶剂中进行多组分自组装。多组分自组装是一种利用相邻纳米材料相互作用而组装的并具有把各种先进材料的新功能和性能进行集成的新颖且有效的方法^[44-45]。如 2014 年 Chen 等报告了一种将磁性纳米粒子与荧光量子点共同组装而形成的磁性荧光超纳米粒子,可用作体内多光子和磁共振双峰成像探头(图 4(a))^[44]。2008 年, Kim 等搭建了多功能聚合物纳米团簇医学平台,负载在聚合物纳米颗粒中的 Fe_3O_4 纳米团簇赋予了聚合物颗粒的磁性引导,提高了靶向效率(图 4(b))^[45]。

2017 年, Qiu 等报道了一种由上转换纳米材料和长余辉纳米材料组成的杂化纳米团簇,通过结合二者的光学特性,用 980 nm 激光进行激发,并在 700 nm 处显示余辉,以实现生物窗口的近红

外波段激发-发射,提供了一种极佳的消除自发荧光的方法^[42]。他们选用了油酸作为修饰长余辉纳米材料和上转换纳米材料的疏水溶剂,并置于 DTAB(十二烷基三甲基溴化铵)中采用蒸发诱导方法进行自组装,随后长余辉纳米材料和上转换纳米材料同时被包裹在 DTAB 胶束内。最后对该纳米团簇结构用 PEG(聚乙二醇)对纳米团簇进行表面修饰(图 4(c)~(d))。PEG 具有良好的水溶性、分散性,并与许多有机物组分有良好的相容性^[46-47],已成为近年来常用作修饰长余辉纳米材料或其他纳米材料的表面修饰剂^[16,48]。这种具有纳米团簇结构的长余辉纳米诊疗剂可以达到在生物体内被近红外光反复激发的目的,极大地提高了生物成像的信噪比,并显示了其作为更有效的癌症早期诊断工具的潜力。

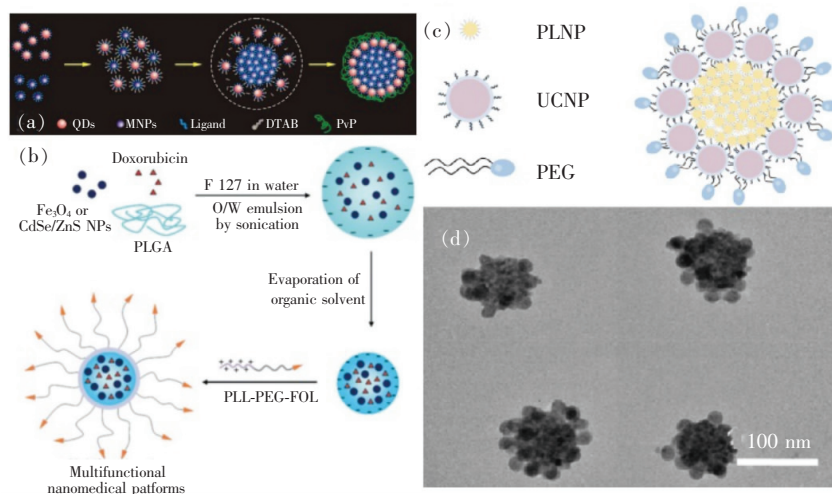


图 4 (a) CS-SPs(core-shell supernanoparticles) 纳米团簇的形成示意图^[44]; (b) 多功能聚合物纳米团簇的合成过程^[45]; (c) 纳米团簇设计及修饰示意图; (d) 纳米团簇场发射透射电镜图^[42]。

Fig. 4 (a) Schematic of the formation of the CS-SPs^[44]. (b) Synthetic procedure for the multifunctional polymer nanoparticles^[45]. (c) Schematic diagram of hybrid nanocluster(NCPL-NC) composed of upconversion nanoparticles and PLNPs. (d) TEM image of UCPL-NCs^[42].

2.5 MOF 杂化设计

2012 年, Lu 等在 *Nature Chemistry* 上发表了一篇有关将纳米材料可控地包封到 MOF(金属有机框架)中的论文,提出了一种封装策略可同时控制 MOF 基质中掺入的纳米材料的尺寸、组成、分散性以及空间分布,为有机-无机材料杂化及其生物应用提供了一种新的思路和方法(图 5(a))^[49]。MOF 是永久的微孔材料,通过在适当的溶剂中将金属离子与有机配体组装在一起而合

成^[50-52]。MOF 还具有晶体结构,通常具有较大的表面积、均匀且可调谐的腔。这些特性使它们在各个领域中得到了应用,包括气体存储^[53]、化学分离^[54]、催化^[55]、传感^[56]和药物输送^[57-58]等。

Lv 等利用 MOF 优异的表面特性,开创了 MOF 杂化的长余辉纳米诊疗剂的设计策略,以 MOF 作为长余辉纳米材料的框架能够更好地扩展生物方面的应用(图 5(f))^[59]。由于 MOF 是具备周期性微孔表面特性的金属有机化合物,比

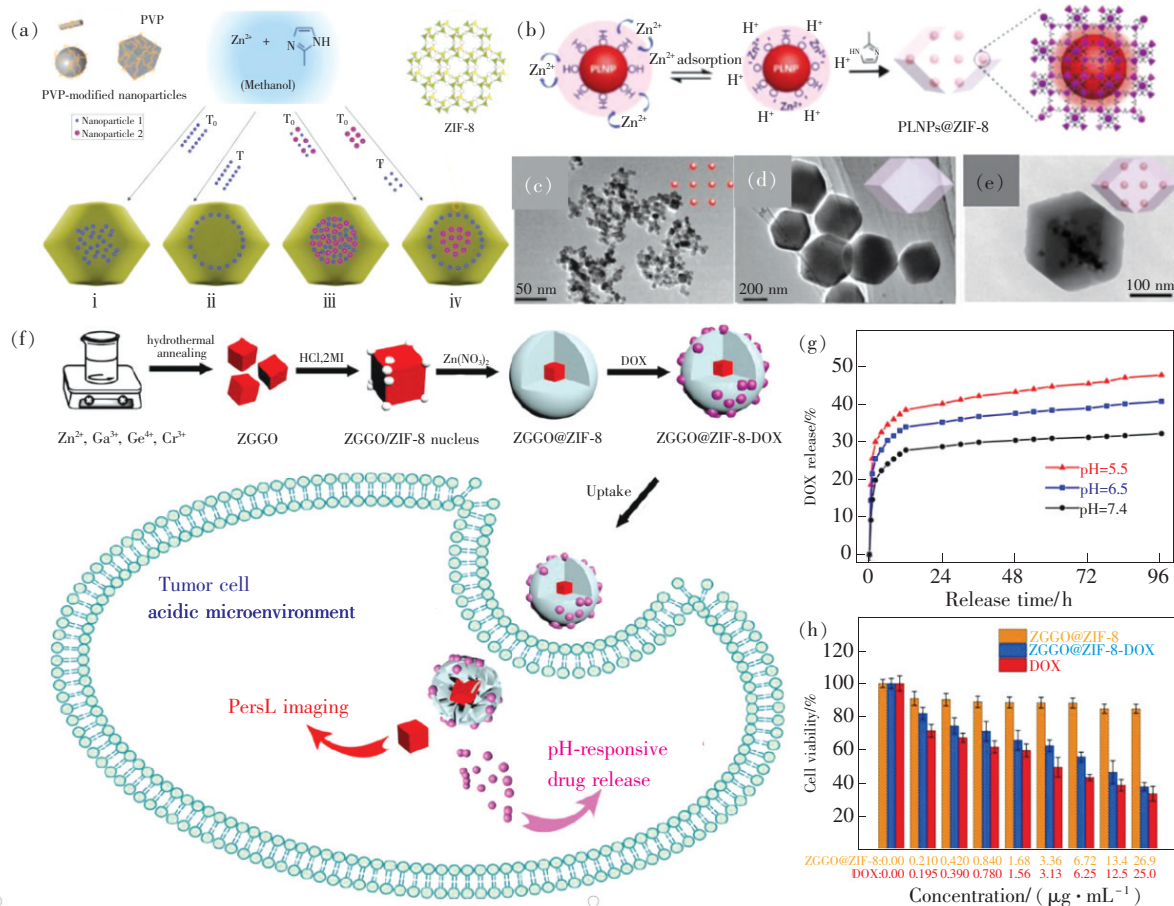


图 5 (a) ZIF-8 中纳米颗粒的受控包封方案^[49]; (b) MOF 杂化的长余辉纳米诊疗剂 (PLNPs@ZIF-8) 的合成; (c) 长余辉纳米颗粒的 TEM 图像; (d) ZIF-8 的 TEM 图像; (e) PLNPs@ZIF-8 的 TEM 图像^[57]; (f) MOF 杂化的长余辉纳米诊疗剂用于成像和癌症治疗的设计示意图; (g) 在 37 °C 下, pH 值为 7.4、6.5 和 5.5 的 PBS 中 ZGGO@ZIF-8-DOX 纳米粒子的 DOX 释放曲线; (h) 针对不同浓度的 ZGGO@ZIF-8、ZGGO@ZIF-8-DOX 和 DOX 的 4T1 细胞活性检测^[59]。

Fig. 5 (a) Scheme of the controlled encapsulation of nanoparticles in ZIF-8 crystals^[49]. (b) Synthesis of long-lasting NIR persistent luminescent MOF (PLNPs@ZIF-8). TEM images of PLNPs (c), ZIF-8 (d) and as-prepared PLNPs@ZIF-8 (e)^[57]. (f) Schematic illustration of the preparation of the ZGGO@ZIF-8 for multimodal imaging and cancer therapy. (g) Cumulative DOX release profiles of ZGGO@ZIF-8-DOX nanoparticles in PBS with pH values of 7.4, 6.5 and 5.5 at 37 °C. (h) Cell viability of 4T1 cells against different concentrations of ZGGO@ZIF-8, ZGGO@ZIF-8-DOX and DOX. The cells were incubated at 37 °C for 24 h in the dark. Error bars were based on means \pm standard deviation ($n=6$)^[59].

上述所介绍的大空腔结构以及嵌入模板结构都更易于负载药物,比如,MOF 对 DOX 的负载量可高达 93.2%。

另外,人体正常的大部分体液 pH = 7.2 ~ 7.4, 而肿瘤周围的环境为微酸性^[60-61],在微酸性环境下,负载 DOX 的 MOF 材料能够快速释放且释放得更充分,这对于实现肿瘤定点药物释放是十分有利的(图 5(g))。图 5(h) 的结果表明,MOF 杂化的长余辉纳米诊疗剂中负载的 DOX 可以在 4T1 细胞(小鼠乳腺癌细胞)中有效释放。由此可

见,这种 MOF 杂化的长余辉纳米诊疗剂可实现无激发延迟成像以及 pH 响应药物递送的双重功能。2019 年,Zhao 等同样通过 MOF 框架构建了长余辉纳米长余辉诊疗剂^[57]。在这篇报道中,MOF 杂化的长余辉纳米诊疗剂是通过表面吸附诱导的自组装方法在长余辉纳米颗粒上原位生长 MOF 制备而成的(图 5(b))。图 5(c) ~ (e) 表明,一个 MOF 框架可包封多个长余辉纳米颗粒,在仅包封一个长余辉纳米颗粒(图 5(f))的基础上,增加了 MOF 与长余辉纳米颗粒杂化封装设计的可控可调性。

3 长余辉纳米诊疗剂应用

长余辉纳米诊疗剂的开发和设计已经引起了广泛关注。这是由于长余辉纳米诊疗剂在生物医学领域(例如诊断性活体成像/示踪和药物负载-释放治疗)显示出了巨大的应用潜力,为癌症诊断和治疗提供了更多的可能性。

3.1 生物成像/示踪

肿瘤转移的早期发现对肿瘤的诊断和治疗是非常重要的,也是具有挑战性的。在过去的十年中,已经报道了许多长余辉材料以提供独特的光信号作为光学生物标记或生物探针^[12,62-63]。这些长余辉纳米诊疗剂展示了在癌症早期诊断、致癌

机理分析以及癌症治疗方面的应用潜力。Chuang 等报道了长余辉纳米诊疗剂对 RAW 264.7 细胞的非侵入性长期体内追踪^[64]。Liu 等报道了长余辉纳米诊疗剂对乳腺癌细胞的实时追踪以及对切除手术的指导^[65]。Zhao 等制备了含有水凝胶的长余辉纳米诊疗剂用于靶向和无自发荧光的肿瘤转移成像^[21]。除此之外,在活体成像中,基于长余辉纳米诊疗剂的长余辉成像具有更高的 SNR (信噪比)、易于操作和高穿透性的特点,Qiu 等报道了一种由上转换纳米材料和长余辉纳米材料组成的杂化纳米团簇。如图 6(a)~(b)所示,这种纳米团簇诊疗剂能够在体内激活长余辉进行活体成像,并且由于能在生物窗口反复激发,余辉持续

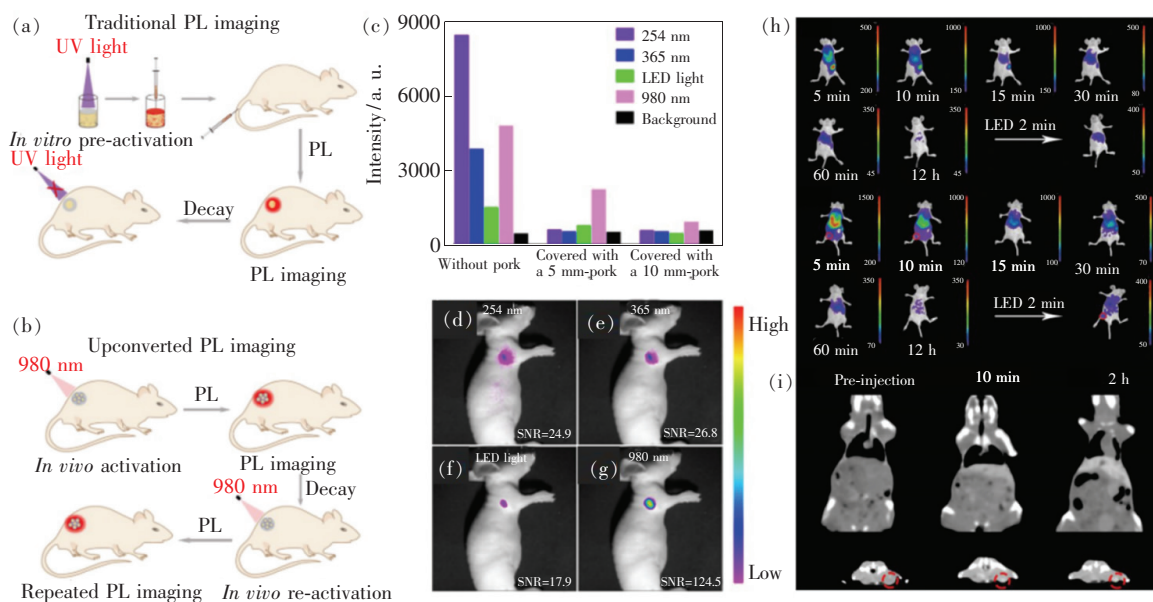


图 6 (a)传统的紫外光激发长余辉生物成像示意图;(b)近红外光激发长余辉生物成像示意图;(c)96孔板中 200 μL 、3 mg/mL 的纳米团簇水溶液在不覆盖猪肉、覆盖 5 mm 猪肉、10 mm 猪肉的情况下,在体外不同波长激发光源(254 nm、365 nm、白色发光二极管 LED 以及 980 nm)的余辉成像的平均强度,其中 254、365、980 nm 光的功率强度为 100 mW/cm^2 ,而白色 LED 光的功率则为 10 W;(d)~(g)注射分别被 254 nm、365 nm、LED 和 980 nm 的光激活的纳米团簇(50 μL 、3 mg/mL)后,在裸鼠的淋巴结处检测到体内淋巴结图像^[42];(h)尾静脉注射长余辉纳米诊疗剂后 HepG2 荷瘤裸鼠的体内长余辉发光成像;(i)尾静脉注射长余辉纳米诊疗剂后 HepG2 荷瘤小鼠的体内 CT 成像^[66]。

Fig. 6 (a) Schematic diagram of traditional UV-light-charged PL bioimaging. (b) Schematic diagram of NIR-light-charged UCPL bioimaging. (c) Mean intensity of PL imaging activated at different wavelengths of light *in vitro*, 200 μL of the 3 mg/mL UCPL-NC aqueous solution in a 96-well plate activated at 254 nm light, 365 nm light, white light-emitting diode(LED) light, or 980 nm laser covered without pork, with 5 mm of pork, or 10 mm of pork. The power intensity of 254 nm light, 365 nm light, and 980 nm laser was 100 mW/cm^2 , and the power of the white LED light was 10 W. (d)~(g) *In vivo* lymphatic images were detected at the lymph nodes of the nude mice after the injection of UCPL-NCs(50 μL , 3 mg/mL) activated at 254 nm light, 365 nm light, LED light, or 980 nm laser^[42]. (h) *In vivo* persistent luminescence imaging of HepG2 tumor-bearing nude mice after tail vein injection. (i) *In vivo* CT imaging of HepG2 tumor-bearing mice through tail vein injection^[66].

时间不再是长余辉生物成像的限制^[42]。从猪肉覆盖实验(图 6(c))和体内成像实验(图 6(d) ~ (g))中可以看出,在 980 nm 的激发下,这种纳米团簇的信噪比高达 124.5,具有很强的穿透能力和高信噪比。Lu 等报道了用于 PL/CT(长余辉发光/电子计算机断层扫描)双峰成像的长余辉纳米诊疗剂(图 6(h) ~ (i)),这种具有多模成像功能的纳米诊疗剂可以作为具有高信噪比和良好空间分辨率的肿瘤成像的潜在工具^[66]。生物成像可以直观地表征个体水平,甚至细胞和分子水平上生物体的病理变化。因此,细胞成像和活体成像可用于动态监测肿瘤发生和发展过程中的关键分子水平事件和癌症转移。

3.2 药物负载-释放

癌症的治疗方法包括手术切除、放射治疗以及化学治疗等。其中化学治疗是最常用的癌症治疗方法之一,但其耐药性和对健康组织的副作用或毒性等缺点限制了其临床疗效。而传统的肿瘤切除手术一般采用 CT、核磁共振(MRI)、超声显像、造影等方式对肿瘤的位置和形状进行导航及定位,存在定位不准确、定位时间长以及对人体有毒副作用等缺点^[67]。

近年来,研究人员进一步探索了长余辉纳米诊疗剂在癌症治疗中的应用。因为长余辉发光可用于确定治疗所需的准确位置和时间,被称为

“影像引导疗法”^[68-69]。这些具有高药物存储容量和出色的长余辉发光能力的长余辉纳米诊疗剂显示出作为药物载体和释放治疗的潜力。

Chen 等构建了脂质体包裹的长余辉纳米颗粒作为新型诊疗剂。由于脂质体具有生物相容性和生物降解性的突出优点,该新型诊疗剂已被广泛用作生物医学应用的药物载体^[70]。Feng 等开发了类似树莓状的 $Zn_{1.07}Ga_{2.34}Si_{0.98}O_{6.56}:Cr$ (SiZGO)长余辉纳米诊疗剂,用于增强长余辉成像和化疗效果^[71]。Lv 等评估了 ZGGO@ZIF-8-DOX (MOF 杂化的长余辉纳米诊疗剂)对 4T1 肿瘤小鼠的化疗效果^[57]。4 组肿瘤小鼠内注射 30 μ L 的 PBS、ZGGO@ZIF-8 (0.54 mg/mL)、游离 DOX (0.50 mg/mL) 和 ZGGO@ZIF-8DOX (1.04 mg/mL) 作对比(图 7(a)),ZGGO@ZIF-8-DOX 组比游离 DOX 组具有更高的肿瘤抑制率,这可能归因于 DOX 从 ZIF-8 框架的延迟释放作用(图 7(b) ~ (c))。实验证明了 MOF 杂化的长余辉纳米诊疗剂具有突破性的治疗作用,在 ZGGO@ZIF-8-DOX 实验组中明显地观察到肿瘤细胞的坏死和凋亡,这表明 ZGGO@ZIF-8 纳米诊疗剂是一种有潜力的药物载体,可以在体内肿瘤治疗中实现响应性药物释放。然而,除了这些设计策略外,对于长余辉纳米诊疗剂的靶向性和治疗效率还需要做更多的努力。

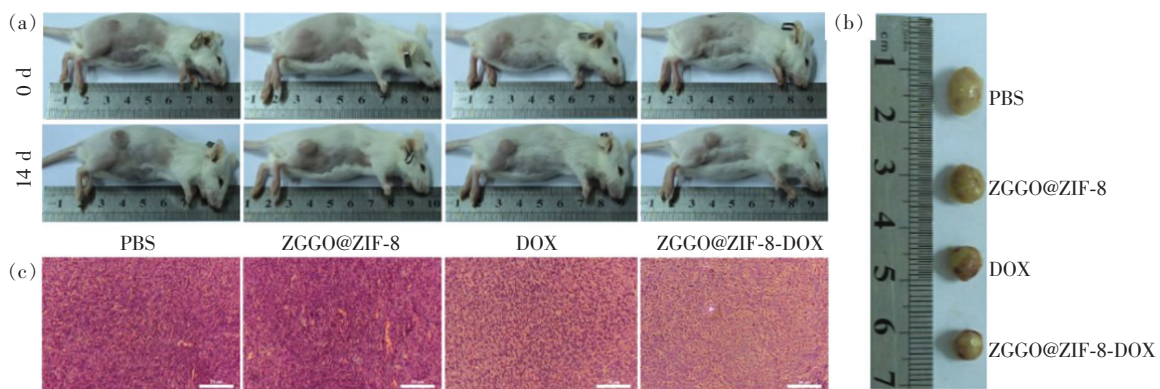


图 7 (a) 治疗前(0 d)和治疗后(14 d)各组荷瘤小鼠的代表性照片;(b)14 d 后切除的肿瘤的照片;(c)在 14 d 之内,苏木精和曙红对肿瘤组织的染色(比例尺代表 50 μ m)^[57]。

Fig. 7 (a) Representative photographs of tumor-bearing mice for each group before(0 d) and after(14 d) therapy. (b) Typical photographs of excised tumors in 14 d. (c) Hematoxylin and eosin staining of tumor tissues in 14 d. Scale bars represent 50 μ m^[57].

4 总结与展望

本文介绍了几种用于生物成像和治疗的长余

辉纳米诊疗剂的设计策略,这些设计的结构主要包括大空腔结构、嵌入模板结构、多层结构、纳米团簇结构和 MOF 杂化结构。

聚焦于生物医学诊疗面向一体化进程和长余辉纳米材料功能单一的问题,主要的技术难点在于两方面的矛盾:(1)长余辉发光强度和形貌尺寸的博弈矛盾;(2)无机表面钝化和多功能化要求的矛盾。通过长余辉纳米诊疗剂的多种设计策略已经从以下这几个方面提高了其功能性:(1)光学性能。由于设计策略的独特优势,如大空腔设计、介孔二氧化硅模板、二氧化硅涂层的高温保护机制,长余辉纳米诊疗剂仍可通过高温煅烧产生强烈的余辉。(2)纳米尺寸。由于模板的限制作用,如碳球的蒸发、介孔二氧化硅的微孔以及 MOF 周期性的微孔,即使在高温下也可以防止长余辉纳米诊疗剂的生长和附聚。(3)生物相容性。由于纳米材料的钝化表面,难以在生物体中实现良好的流动性和相容性。但是,通过有机大分子或聚合物的修饰或封装,使长余辉纳米诊疗剂具有更好的分散性和稳定性。(4)功能化。通

过介孔结构能够嫁接生物大分子或药物,以及 MOF 结构对于微酸性环境的响应性药物释放,都能够进一步拓展长余辉纳米诊疗剂在治疗方面的功能。

然而,长余辉纳米诊疗剂在临床应用中仍然存在很大的挑战。对于临床应用,除了诊疗剂的构建外,还需要付出更多的努力,例如功效、价格、临床安全性和降解等。未来可进一步以核酸或细胞膜辅助构建长余辉纳米诊疗剂,发展无毒且“仿生”的长余辉纳米诊疗剂^[72-73]。尽管长余辉纳米诊疗剂仍处于发展阶段,但近阶段的研究成果显示了其优异特性以及巨大潜力,使得它们会继续对生物应用领域产生重大影响。我们相信长余辉纳米诊疗剂是未来癌症诊断和治疗的有力候选者,希望这篇综述可以为开发新型长余辉纳米诊疗剂和多种应用发现新的潜力和提供新的方向。

参 考 文 献:

- [1] PAN Z, LU Y, LIU F J N M. Sunlight-activated long-persistent luminescence in the near-infrared from Cr^{3+} -doped zinc gallogermanates [J]. *Nat. Mater.*, 2012, 11(1):58-63.
- [2] LI Y, GECEVICIUS M, QIU J. Long persistent phosphors—from fundamentals to applications [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2016, 45(8):2090-2136.
- [3] WANG J, MA Q, WANG Y, *et al.*. Recent progress in biomedical applications of persistent luminescence nanoparticles [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(19):6204-6218.
- [4] 马青兰, 黄远明. 绿色长余辉铝酸盐在信息显示领域的应用探索 [J]. *液晶与显示*, 2010, 25(03):325-328.
MA Q L, HUANG Y M. Application of green aluminates phosphors in information display field [J]. *Chin. J. Liq. Cryst. Disp.*, 2010, 25(3):325-328. (in Chinese)
- [5] CHI F F, WEI X T, JIANG B, *et al.*. Luminescence properties and the thermal quenching mechanism of Mn^{2+} doped Zn_2GeO_4 long persistent phosphors [J]. *Dalton Trans.*, 2018, 47(4):1303-1311.
- [6] DE CLERCQ O Q, POELMAN D. Local, temperature-dependent trapping and detrapping in the LiGa_5O_8 : Cr infrared emitting persistent phosphor [J]. *ECS J. Solid State Sci. Technol.*, 2018, 7(1):R3171-R3175.
- [7] LYU T S, DORENBOS P. Charge carrier trapping processes in lanthanide doped LaPO_4 , GdPO_4 , YPO_4 , and LuPO_4 [J]. *J. Mater. Chem. C*, 2018, 6(2):369-379.
- [8] ABDUKAYUM A, CHEN J T, ZHAO Q, *et al.*. Functional near infrared-emitting $\text{Cr}^{3+}/\text{Pr}^{3+}$ co-doped zinc gallogermanate persistent luminescent nanoparticles with superlong afterglow for *in vivo* targeted bioimaging [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135(38):14125-14133.
- [9] NIE J M, LI Y, HAN G, *et al.*. *In vivo* clearable inorganic nanophotonic materials: designs, materials and applications [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(27):12742-12754.
- [10] SUN S K, WANG H F, YAN X P. Engineering persistent luminescence nanoparticles for biological applications: from biosensing/bioimaging to theranostics [J]. *Acc. Chem. Res.*, 2018, 51(5):1131-1143.
- [11] CHEN L J, SUN S K, WANG Y, *et al.*. Activatable multifunctional persistent luminescence nanoparticle/copper sulfide nanoprobe for *in vivo* luminescence imaging-guided photothermal therapy [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2016, 8(48):32667-32674.

- [12] MALDINEY T, BESSIÈRE A, SEGUIN J, *et al.*. The *in vivo* activation of persistent nanophosphors for optical imaging of vascularization, tumours and grafted cells [J]. *Nat. Mater.*, 2014, 13(4):418-426.
- [13] SHI J P, SUN X, ZHU J F, *et al.*. One-step synthesis of amino-functionalized ultrasmall near infrared-emitting persistent luminescent nanoparticles for *in vitro* and *in vivo* bioimaging [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(18):9798-9804.
- [14] LI Y J, YAN X P. Synthesis of functionalized triple-doped zinc gallogermanate nanoparticles with superlong near-infrared persistent luminescence for long-term orally administrated bioimaging [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(32):14965-14970.
- [15] KANG R, DOU X J, LIAN H W, *et al.*. SrAl₁₂O₁₉: Fe³⁺@3-aminopropyl triethoxysilane; ambient aqueous stable near-infrared persistent luminescent nanocomposites [J]. *J. Am. Ceram. Soc.*, 2020, 103(1):258-265.
- [16] LI Y, CHEN R, LI Y, *et al.*. Folic acid-conjugated chromium(III) doped nanoparticles consisting of mixed oxides of zinc, gallium and tin, and possessing near-infrared and long persistent phosphorescence for targeted imaging of cancer cells [J]. *Microchim. Acta*, 2015, 182(9):1827-1834.
- [17] OZDEMIR T, LU Y C, KOLEMEN S, *et al.*. Generation of singlet oxygen by persistent luminescent nanoparticle-photosensitizer conjugates; a proof of principle for photodynamic therapy without light [J]. *ChemPhotoChem*, 2017, 1(5):183-187.
- [18] WANG J, MA Q Q, HU X X, *et al.*. Autofluorescence-free targeted tumor imaging based on luminous nanoparticles with composition-dependent size and persistent luminescence [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(8):8010-8017.
- [19] WU S Q, YANG C X, YAN X P. A dual-functional persistently luminescent nanocomposite enables engineering of mesenchymal stem cells for homing and gene therapy of glioblastoma [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2017, 27(11):1604992-1-7.
- [20] XUE Z L, LI X L, LI Y B, *et al.*. X-ray-activated near-infrared persistent luminescent probe for deep-tissue and renewable *in vivo* bioimaging [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, 9(27):22132-22142.
- [21] ZHAO H X, LIU C X, GU Z, *et al.*. Persistent luminescent nanoparticles containing hydrogels for targeted, sustained, and autofluorescence-free tumor metastasis imaging [J]. *Nano Lett.*, 2019, 20(1):252-260.
- [22] WONG X Y, SENA-TORRALBA A, ÁLVAREZ-DIDUK R, *et al.*. Nanomaterials for nanotheranostics; tuning their properties according to disease needs [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(3):2585-2627.
- [23] KANG R, NIE J M, DOU X J, *et al.*. Tunable NIR long persistent luminescence and discovery of trap-distribution-dependent excitation enhancement in transition metal doped weak-crystal-field CaZnGe₂O₆ [J]. *J. Alloys Compd.*, 2018, 735:692-699.
- [24] LIANG L, CHEN N, JIA Y Y, *et al.*. Recent progress in engineering near-infrared persistent luminescence nanoprobos for time-resolved biosensing/bioimaging [J]. *Nano Res.*, 2019, 12(6):1279-1292.
- [25] WANG J, LI J L, YU J N, *et al.*. Large hollow cavity luminous nanoparticles with near-infrared persistent luminescence and tunable sizes for tumor afterglow imaging and chemo-/photodynamic therapies [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(5):4246-4258.
- [26] ZHANG J F, ZHANG J, LI W Y, *et al.*. Degradable hollow mesoporous silicon/carbon nanoparticles for photoacoustic imaging-guided highly effective chemo-thermal tumor therapy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Theranostics*, 2017, 7(12):3007-3020.
- [27] SHI J P, SUN M, SUN X, *et al.*. Near-infrared persistent luminescence hollow mesoporous nanospheres for drug delivery and *in vivo* renewable imaging [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2016, 4(48):7845-7851.
- [28] SHEN T T, ZHANG Y, KIRILLOV A M, *et al.*. Two-photon sensitized hollow Gd₂O₃: Eu³⁺ nanocomposites for real-time dual-mode imaging and monitoring of anticancer drug release [J]. *Chem. Commun.*, 2016, 52(7):1447-1450.
- [29] SLOWING I I, TREWYN B G, GIRI S, *et al.*. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery and biosensing applications [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2007, 17(8):1225-1236.
- [30] HUANG S S, CHENG Z Y, MA P A, *et al.*. Luminescent GdVO₄: Eu³⁺ functionalized mesoporous silicananoparticles for magnetic resonance imaging and drug delivery [J]. *Dalton Trans.*, 2013, 42(18):6523-6530.
- [31] CHENG S H, LIAO W N, CHEN L M, *et al.*. pH-controllable release using functionalized mesoporous silicananoparticles as an oral drug delivery system [J]. *J. Mater. Chem.*, 2011, 21(20):7130-7137.
- [32] YUAN L, TANG Q Q, YANG D, *et al.*. Preparation of pH-responsive mesoporous silica nanoparticles and their application in controlled drug delivery [J]. *J. Phys. Chem. C*, 2011, 115(20):9926-9932.
- [33] MANZANO M, VALLET-REGÍ M. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2020, 30(2):1902634.

- [34] QIAO Z A, ZHANG L, GUO M Y, *et al.*. Synthesis of mesoporous silica nanoparticles *via* controlled hydrolysis and condensation of silicon alkoxide [J]. *Chem. Mater.*, 2009, 21(16):3823-3829.
- [35] SHI J P, SUN X, ZHENG S H, *et al.*. A new near-infrared persistent luminescence nanoparticle as a multifunctional nano-platform for multimodal imaging and cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2018, 152:15-23.
- [36] LI Z J, ZHANG Y W, WU X, *et al.*. *In vivo* repeatedly charging near-infrared-emitting mesoporous SiO₂/ZnGa₂O₄: Cr³⁺ persistent luminescence nanocomposites [J]. *Adv. Sci.*, 2015, 2(3):1500001.
- [37] GUERRERO-MARTÍNEZ A, PÉREZ-JUSTE J, LIZ-MARZÁN L M. Recent progress on silica coating of nanoparticles and related nanomaterials [J]. *Adv. Mater.*, 2010, 22(11):1182-1195.
- [38] ZOU R, HUANG J J, SHI J P, *et al.*. Silica shell-assisted synthetic route for mono-disperse persistent nanophosphors with enhanced *in vivo* recharged near-infrared persistent luminescence [J]. *Nano Res.*, 2017, 10(6):2070-2082.
- [39] LI F F, WANG F Y, HU X, *et al.*. A long-persistent phosphorescent chemosensor for the detection of TNP based on CaTiO₃: Pr³⁺@SiO₂ photoluminescence materials [J]. *RSC Adv.*, 2018, 8(30):16603-16610.
- [40] DAI W B, LEI Y F, YE S, *et al.*. Mesoporous nanoparticles Gd₂O₃@mSiO₂/ZnGa₂O₄: Cr³⁺, Bi³⁺ as multifunctional probes for bioimaging [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2016, 4(10):1842-1852.
- [41] LIN X H, SONG L, CHEN S, *et al.*. Kiwifruit-like persistent luminescent nanoparticles with high-performance and *in situ* activable near-infrared persistent luminescence for long-term *in vivo* bioimaging [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, 9(47):41181-41187.
- [42] QIU X C, ZHU X J, XU M, *et al.*. Hybrid nanoclusters for near-infrared to near-infrared upconverted persistent luminescence bioimaging [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, 9(38):32583-32590.
- [43] LU Z D, YIN Y D. Colloidal nanoparticle clusters: functional materials by design [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, 41(21):6874-6887.
- [44] CHEN O, RIEDEMANN L, ETOC F, *et al.*. Magneto-fluorescent core-shell supernanoparticles [J]. *Nat. Commun.*, 2014, 5:5093-1-16.
- [45] KIM J, LEE J E, LEE S H, *et al.*. Designed fabrication of a multifunctional polymer nanomedical platform for simultaneous cancer-targeted imaging and magnetically guided drug delivery [J]. *Adv. Mater.*, 2008, 20(3):478-483.
- [46] MENG H, LEONG W, LEONG K W, *et al.*. Walking the line: the fate of nanomaterials at biological barriers [J]. *Biomaterials*, 2018, 174:41-53.
- [47] NABIL G, BHISE K, SAU S, *et al.*. Nano-engineered delivery systems for cancer imaging and therapy: recent advances, future direction and patent evaluation [J]. *Drug Discov. Today*, 2019, 24(2):462-491.
- [48] SONG G S, HAO J L, LIANG C, *et al.*. Degradable molybdenum oxide nanosheets with rapid clearance and efficient tumor homing capabilities as a therapeutic nanoplatform [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55(6):2122-2126.
- [49] LU G, LI S Z, GUO Z, *et al.*. Imparting functionality to a metal-organic framework material by controlled nanoparticle encapsulation [J]. *Nat. Chem.*, 2012, 4(4):310-316.
- [50] FÉREY G. Hybrid porous solids: past, present, future [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2008, 37(1):191-214.
- [51] HORIKE S, SHIMOMURA S, KITAGAWA S. Soft porous crystals [J]. *Nat. Chem.*, 2009, 1(9):695-704.
- [52] CHEN L, YE J W, WANG H P, *et al.*. Ultrafast water sensing and thermal imaging by a metal-organic framework with switchable luminescence [J]. *Nat. Commun.*, 2017, 8:15985-1-10.
- [53] MURRAY L J, DINCĂ M, LONG J R. Hydrogen storage in metal-organic frameworks [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38(5):1294-1314.
- [54] LI J R, KUPPLER R J, ZHOU H C. Selective gas adsorption and separation in metal-organic frameworks [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38(5):1477-1504.
- [55] LEE J, FARHA O K, ROBERTS J, *et al.*. Metal-organic framework materials as catalysts [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38(5):1450-1459.
- [56] ALLENDORF M D, BAUER C A, BHAKTA R K, *et al.*. Luminescent metal-organic frameworks [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38(5):1330-1352.
- [57] ZHAO H X, SHU G, ZHU J Y, *et al.*. Persistent luminescent metal-organic frameworks with long-lasting near infrared emission for tumor site activated imaging and drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2019, 217:119332.

- [58] ZHENG H Q, ZHANG Y N, LIU L F, *et al.*. One-pot synthesis of metal-organic frameworks with encapsulated target molecules and their applications for controlled drug delivery [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138(3):962-968.
- [59] LV Y, DING D D, ZHUANG Y X, *et al.*. Chromium-doped zinc gallogermanate@zeolitic imidazolate framework-8: a multifunctional nanoplatform for rechargeable *in vivo* persistent luminescence imaging and pH-responsive drug release [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2019, 11(2):1907-1916.
- [60] YANG Z, SONG J B, TANG W, *et al.*. Stimuli-responsive nanotheranostics for real-time monitoring drug release by photoacoustic imaging [J]. *Theranostics*, 2019, 9(2):526-536.
- [61] ZHANG D, ZHENG A X, LI J, *et al.*. Smart Cu(II)-aptamer complexes based gold nanoplatform for tumor micro-environment triggered programmable intracellular prodrug release, photodynamic treatment and aggregation induced photothermal therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *Theranostics*, 2017, 7(1):164-179.
- [62] MALDINEY T, DOAN B T, ALLOYEAU D, *et al.*. Gadolinium-doped persistent nanophosphors as versatile tool for multimodal *in vivo* imaging [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2015, 25(2):331-338.
- [63] WU S Q, LI Y, DING W H, *et al.*. Recent advances of persistent luminescence nanoparticles in bioapplications [J]. *Nano-Micro Lett.*, 2020, 12(1):70-1-26.
- [64] CHUANG Y J, ZHEN Z P, ZHANG F, *et al.*. Photostimulable near-infrared persistent luminescent nanoprobe for ultrasensitive and longitudinal deep-tissue bio-imaging [J]. *Theranostics*, 2014, 4(11):1112-1122.
- [65] LIU H H, REN F, ZHOU X G, *et al.*. Ultra-sensitive detection and inhibition of the metastasis of breast cancer cells to adjacent lymph nodes and distant organs by using long-persistent luminescence nanoparticles [J]. *Anal. Chem.*, 2019, 91(23):15064-15072.
- [66] LU Y C, YANG C X, YAN X P. Radiopaque tantalum oxide coated persistent luminescent nanoparticles as multimodal probes for *in vivo* near-infrared luminescence and computed tomography bioimaging [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(42):17929-17937.
- [67] 崔继承, 唐玉国, 撒芃芃, 等. 用于肿瘤手术在线诊断的成像光谱仪的研制 [J]. *光学精密工程*, 2013, 21(12):3043-3049.
- CUI J C, TANG Y G, HAN P P, *et al.*. Development of diagnostic imaging spectrometer for tumor on-line operation [J]. *Opt. Precis. Eng.*, 2013, 21(12):3043-3049. (in Chinese)
- [68] MALDINEY T, BALLETT B, BESSODES M, *et al.*. Mesoporous persistent nanophosphors for *in vivo* optical bioimaging and drug-delivery [J]. *Nanoscale*, 2014, 6(22):13970-13976.
- [69] LIU J H, LÉCUYER T, SEGUIN J, *et al.*. Imaging and therapeutic applications of persistent luminescence nanomaterials [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2019, 138:193-210.
- [70] CHEN L J, YANG C X, YAN X P. Liposome-coated persistent luminescence nanoparticles as luminescence trackable drug carrier for chemotherapy [J]. *Anal. Chem.*, 2017, 89(13):6936-6939.
- [71] FENG Y, LIU R, ZHANG L C, *et al.*. Raspberry-like mesoporous $Zn_{1.07}Ga_{2.34}Si_{0.98}O_{6.56} \cdot Cr_{0.01}$ nanocarriers for enhanced near-infrared afterglow imaging and combined cancer chemotherapy [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2019, 11(48):44978-44988.
- [72] 替明辉, 饶浪, 谢伟, 等. 细胞膜伪装的纳米载体用于光热治疗的研究进展 [J]. *中国光学*, 2018, 11(3):392-400.
- ZAN M H, RAO L, XIE W, *et al.*. Advances in cell membrane-camouflaged nano-carrier for photothermal therapy [J]. *Chin. Opt.*, 2018, 11(3):392-400. (in Chinese)
- [73] 郑爱仙, 张晓龙, 刘小龙. 核酸功能化纳米探针在细胞荧光成像中的应用 [J]. *中国光学*, 2018, 11(3):363-376.
- ZHENG A X, ZHANG X L, LIU X L. Application in nucleic acid functionalized nanoprobe in cellular fluorescence imaging [J]. *Chin. Opt.*, 2018, 11(3):363-376. (in Chinese)



康茹(1996-),女,广东云浮人,硕士研究生,2018年于广东工业大学获得学士学位,主要从事长余辉发光材料相关方向的研究。

E-mail: 3214008594@mail2.gdut.

edu.cn



李杨(1984-),男,山东淄博人,博士,教授,2014年于华南理工大学获得博士学位,主要从事无机发光材料设计、合成及应用方面的研究。

E-mail: lyChris@sina.com