

文章编号: 1000-7032(2025)09-1577-19

基于镧系发光纳米材料的神经影像与调控

陈 剑, 陈飞翔, 邢振宇, 刘艳颜*

(复旦大学 智能材料与未来能源创新学院, 聚合物分子工程全国重点实验室, 上海 200082)

摘要: 脑科学研究作为国际脑计划和我国脑科学战略的核心组成部分,旨在揭示大脑奥秘并攻克神经系统疾病,而技术突破是关键。发展非侵入性、高时空分辨率的成像技术与精准可控的神经调控手段,对推动该领域研究至关重要。传统影像技术(如 MRI、CT)在生物安全性、分辨率和组织穿透能力方面存在局限,而力学、热学、声学及磁学等外场调控技术则普遍受限于时空分辨率不足及响应迟缓等问题。近年来,近红外光凭借其优异的组织穿透性和低光毒性,在脑科学研究中展现出巨大潜力。其中,镧系发光纳米材料作为近红外光控技术的核心载体,在近红外激发下可发射波长可调的紫外、可见及近红外光,已广泛应用于生物医学检测、精准诊断及术中导航等领域。本文系统综述了镧系发光纳米材料在神经成像与神经调控方面的最新研究进展,剖析当前技术瓶颈,并从材料科学、化学及生物医学等多学科角度探讨未来发展方向。该综述旨在促进学科交叉融合与技术创新,推动脑科学前沿技术突破,为解决重大生命科学问题提供新思路与新策略。

关 键 词: 镧系发光纳米材料; 生物成像; 神经调控

中图分类号: O482.31

文献标识码: A

DOI: 10.37188/CJL.20250046

CSTR: 32170.14.CJL.20250046

Lanthanide-based Luminescent Nanoparticles for
Neuroimaging and Neural Modulation

CHEN Jian, CHEN Feixiang, XING Zhenyu, LIU Yanyan*

(State Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymers, College of Smart Materials and Future Energy,
Fudan University, Shanghai 200082, China)

* Corresponding Author, E-mail: liuyyan@fudan.edu.cn

Abstract: Neuroscience research, central to both the International Brain Initiative and China's brain science strategy, seeks to unravel the complexities of the brain and address neurological disorders, with technological innovation at its core. Key to advancing this field is the development of non-invasive imaging techniques with high spatiotemporal resolution and precise, controllable neural modulation methods. Traditional imaging modalities, such as MRI and CT, are constrained by limitations in biological safety, resolution, and tissue penetration. In parallel, external field modulation techniques-based on mechanical, thermal, acoustic, and magnetic principles — are hindered by insufficient spatiotemporal resolution and slow response times. Recently, near-infrared light has emerged as a promising tool in brain science due to its superior tissue penetration and minimal phototoxicity. Among these, lanthanide-based luminescent nanoparticles stand out as key agents for near-infrared light-driven technologies, capable of emitting tunable ultraviolet, visible, and near-infrared light upon near-infrared excitation. These nanoparticles have found widespread applications in biomedical detection, precise diagnostics, and intraoperative navigation. This review provides a comprehensive summary of the latest advancements in the use of lanthanide-based luminescent nanoparticles for neuroimaging and neural modulation, identifies existing technological challenges, and explores future directions from the perspectives of materials science, chemistry, and biomedicine. The review aims to foster interdisciplinary

收稿日期: 2025-02-27; 修订日期: 2025-03-16

基金项目: 国家自然科学基金委优秀青年科学基金(52322213); 国家自然科学基金委面上科学基金(52272269)

Supported by National Natural Science Foundation of China Youth Fund (52322213); National Funds for General Projects (52272269)

integration, stimulate technological innovation, and inspire breakthroughs in cutting-edge brain science, offering new approaches and strategies for addressing major challenges in life sciences.

Key words: lanthanide-based luminescent nanoparticles; bioimaging; neural modulation

1 引 言

脑部疾病由于其特殊的病变部位、复杂的发病机制和高死亡率,已成为全球面临的重大挑战之一^[1]。然而,大脑神经的复杂性、有限的组织再生能力,以及常规药物难以穿越血脑屏障的难题,严重制约了脑部疾病的诊断与治疗^[2]。此外,大脑极其脆弱,轻微的病变或创伤可能导致严重的功能障碍。因此,开发非侵入性、快速且高效的诊断与调控技术,对于理解和治疗脑部疾病至关重要。目前的脑部成像技术,如磁共振成像(MRI)、荧光成像和计算机断层扫描(CT),在生物安全性、灵敏度、穿透深度和分辨率等方面仍存在一定局限性^[3-4]。此外,力^[5]、热^[6]、声^[7]、电^[8]、磁^[9]等外场刺激源可以用于神经系统的功能调控,但由于力、热、声等方式的时空分辨率较低,电刺激具有较强侵入性且空间分辨率有限、磁响应速率较慢等问题,这些技术在生物医学领域的应用也受到了一定的限制。因此,设计新型成像与调控方法,以更加温和且有效的方式治疗脑部疾病,显得尤为迫切。

光具有非侵入性、高时空分辨率以及波长和强度可调等显著优势,因此在外源性场调控机体神经功能方面得到了广泛应用,如光敏感离子通道的激活^[10]、药物分子的控释^[11]以及神经疾病的检测^[12]等。然而,现有的光响应功能组分的感光范围主要集中在紫外光至可见光区(200~700 nm)。该波段的光由于能量较高,容易被生物组织吸收或散射,从而显著限制其在组织中的穿透深度,同时还可能引发光毒性反应,因而极大地制约了相关技术在神经科学领域的广泛应用。相比之下,近红外光(NIR,波长范围约为700~1 700 nm)在生物组织中的穿透能力更强,且光毒性较低,被认为是生物组织的“光学透明窗口”,因此被广泛应用于生物医学成像和临床手术导航等领域。将近红外光控技术引入神经科学研究,不仅能够解决现有技术的穿透深度和光毒性问题,还能为神经功能调控提供更为精准和安全的手段,有望推动神经科学研究的深度与广度,并为临床神经治疗

提供新的思路和解决方案。

随着纳米技术的快速发展,研究者开发了一系列基于NIR响应的纳米材料用于生物成像和神经调控的研究^[10,13-15]。其中,镧系发光纳米材料因其独特的光学特性,通过NIR激发源可实现下转换(DC)和上转换(UC)能量转换,在脑部成像和脑部疾病治疗中展现出巨大的优势和广阔的应用前景^[16-17]。NIR光的使用不仅能够避免对正常组织的损伤,还可以有效减少生物系统的背景荧光干扰,从而实现高分辨率的颅骨下脑部成像^[18]。除脑部成像外,镧系发光纳米材料还在图像引导的脑部疾病协同治疗中表现出显著潜力,通过检测荧光信号的变化,能够灵敏监测神经活动及脑内离子浓度的变化,为脑部疾病的可视化诊断提供了新工具^[19]。此外,基于镧系发光纳米材料的无线光遗传学技术已被开发,用于精准调控神经活动及治疗神经系统疾病,有望突破现有脑部疾病成像、治疗及早期诊断的技术瓶颈。本综述将系统总结镧系发光纳米材料在诊断与治疗领域的最新研究进展,重点聚焦其在四个主要领域的应用,包括生物成像、脑部疾病诊断与监测、神经调控以及图像引导的脑部疾病治疗,对镧系发光纳米材料在脑部相关临床应用中的前景进行了展望,并简要分析了其在实际应用中可能面临的挑战和未来发展的方向。

2 镧系发光纳米材料的组分设计与发光特性

镧系元素通常以正三价离子形式稳定存在,其电子组态为[Xe]4fⁿ,具有丰富的4f电子轨道,能够通过f-f轨道的辐射跃迁,从特定能级发射对应波长的光子(图1)^[20]。由于4f轨道电子受到5s25p6轨道的屏蔽效应,镧系离子的发光峰位置相对固定,并且具有窄带发射的特点,使镧系发光材料在光学应用中具有独特优势。

以镧系离子为发光中心的无机纳米材料通常由基质、镧系离子敏化剂和发光中心三部分组成。其中,稀土氟化物结构因其较低的声子能量和稳

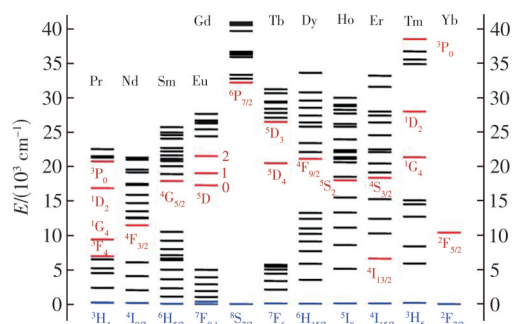


图1 镧系离子激发态能级示意图^[20]

Fig.1 The schematic diagram of excited states of lanthanide ions^[20]

定的化学性质,得到了广泛应用。在稀土氟化物晶格中掺杂敏化剂和发光中心后,通常利用吸收截面较大的 Yb³⁺或 Nd³⁺作为敏化剂,捕获 980 nm 或 808 nm 近红外光,并将能量传递给发光中心(如 Er³⁺、Tm³⁺)。而发光中心的辐射跃迁又可分为两种情况:上转换发光(anti-Stokes)是吸收多个光子能量并在晶格内的声子辅助下,产生一个更高能量的光子;下转换(Stokes)发光是吸收传递自敏化剂的光子能量后,进一步产生更低能量的光子^[20-22]。在早期研究中,研究者主要关注镧系发光纳米颗粒上转换发光所产生的可见区发射,用于生物医学检测^[23-25]。而随着 InGaAs 检测器的逐渐商品化和 NIR-Ⅱ 成像技术的快速发展,利用镧系发光纳米颗粒的下转换发光进行 NIR-Ⅱ 成像的研究方向开始逐渐引起注意。如今,NIR-Ⅱ 区发射的镧系发光纳米颗粒的相关研究已极大地推动了近红外生物医学成像领域的进步,占有极为重要的地位^[26-30]。

3 镧系发光纳米材料的脑血管影像

2013 年,美国罗格斯大学 Moghe 团队首次报道了镧系发光纳米颗粒的下转换发光在小鼠活体成像中的应用^[31]。该研究使用了具有核-壳结构的镧系发光纳米颗粒 NaYF₄:Yb,Ln@NaYF₄,分别以 Er³⁺(⁴I_{13/2}→⁴I_{15/2})、Ho³⁺(⁵I₆→⁵I₈)、Tm³⁺(³H₄→³F₄)和 Pr³⁺(¹G₄→³H₅)作为发光中心。在 980 nm 近红外光激发下,Er³⁺的发射光谱是 1 500~1 600 nm, Ho³⁺的发射光谱是 1 150~1 200 nm, Tm³⁺的发射光谱是 1 450~1 550 nm, Pr³⁺的发射光谱是 1 300~1 400 nm(表 1)。其中 Er³⁺可在 980 nm 近红外光激发下产生以 1 525 nm 为发射峰的下转换光谱,与 NIR-Ⅱ b 窗口(1 500~1 700 nm)完全吻合,因而具有较低的组织散射系数,并且水分子振动吸收的影响较小,从而显著提高了活体成像的信噪比和深度分

表 1 不同镧系离子的发射光谱		
Tab. 1 Emission spectra of different lanthanide ions		
离子	跃迁能级	发射波长范围/nm
Er ³⁺	⁴ I _{13/2} → ⁴ I _{15/2}	1 500~1 600
Ho ³⁺	⁵ I ₆ → ⁵ I ₈	1 150~1 200
Tm ³⁺	³ H ₄ → ³ F ₄	1 450~1 550
Pr ³⁺	¹ G ₄ → ³ H ₅	1 300~1 400

辨率。该研究为利用镧系发光纳米颗粒的 NIR-Ⅱ b 发射特性奠定了基础,也启发了后续关于 NIR-Ⅱ b 发射镧系纳米材料的设计和应用研究。

2017 年,戴宏杰团队进一步报道了一种掺杂 2% Ce³⁺的核壳结构镧系发光纳米颗粒 α-NaYbF₄:Er,Ce@NaYF₄,并利用 Er³⁺在 1 550 nm 位置的 NIR-Ⅱ b 发光实现对小鼠脑血管的成像^[26]。Ce³⁺掺杂的主要作用在于通过阻断 Er³⁺的多光子上转换过程,显著增强了 NIR-Ⅱ b 区的发光强度,达到了无 Ce³⁺时的 9 倍增强效果。2019 年,戴宏杰团队进一步优化了这类颗粒的发光特性,在 α-NaYbF₄:Er,Ce,Zn@NaYF₄的基质中掺杂了 10% Zn²⁺,以降低晶体的对称性,从而增强发光中心 Er³⁺在 NIR-Ⅱ b 区的发光强度^[27],因而展现出更高的发光效率,并最终通过对脑血管中 α-NaYbF₄:Er,Ce,Zn@NaYF₄的 NIR-Ⅱ b 发光强度记录和傅里叶变化分析,实现对小鼠呼吸频率的监测(图 2)。

随着对以 Er³⁺为发光中心的镧系发光纳米颗粒研究的不断深入,现有的 NIR-Ⅱ 发光材料的发射光谱范围已接近 InGaAs 检测器的上限(1 700 nm)。然而,随着量子技术领域的持续发展,基于超导材料的纳米线单光子探测器正逐步走向市场。与传统的 InGaAs 检测器相比,新一代超导纳米线单光子探测器不仅能够覆盖以往 NIR-Ⅱ 区(1 000~1 700 nm),还可进一步扩展至 1 700~2 000 nm 的检测范围。最新的超导纳米线单光子探测器甚至能够检测波长低于 5 μm 的光子。对于 1 700 nm 以上的短波红外光谱,生物组织的散射效应随着波长的增加逐渐减弱。然而,水分子在 1 445 nm 之后会在 1 900~2 000 nm 出现第二个吸收峰,并在 2 300 nm 之后产生更强烈的吸收,使对应波长的光子几乎完全湮灭。因此,在明确 NIR-Ⅱ a(1 300~1 400 nm)和 NIR-Ⅱ b(1 500~1 700 nm)窗口后,适合生物成像的 1 700~2 000 nm 和 2 100~2 300 nm 光谱范围被进一步划分为 NIR-Ⅱ c 和 NIR-Ⅱ d 窗口(图 3)^[28]。

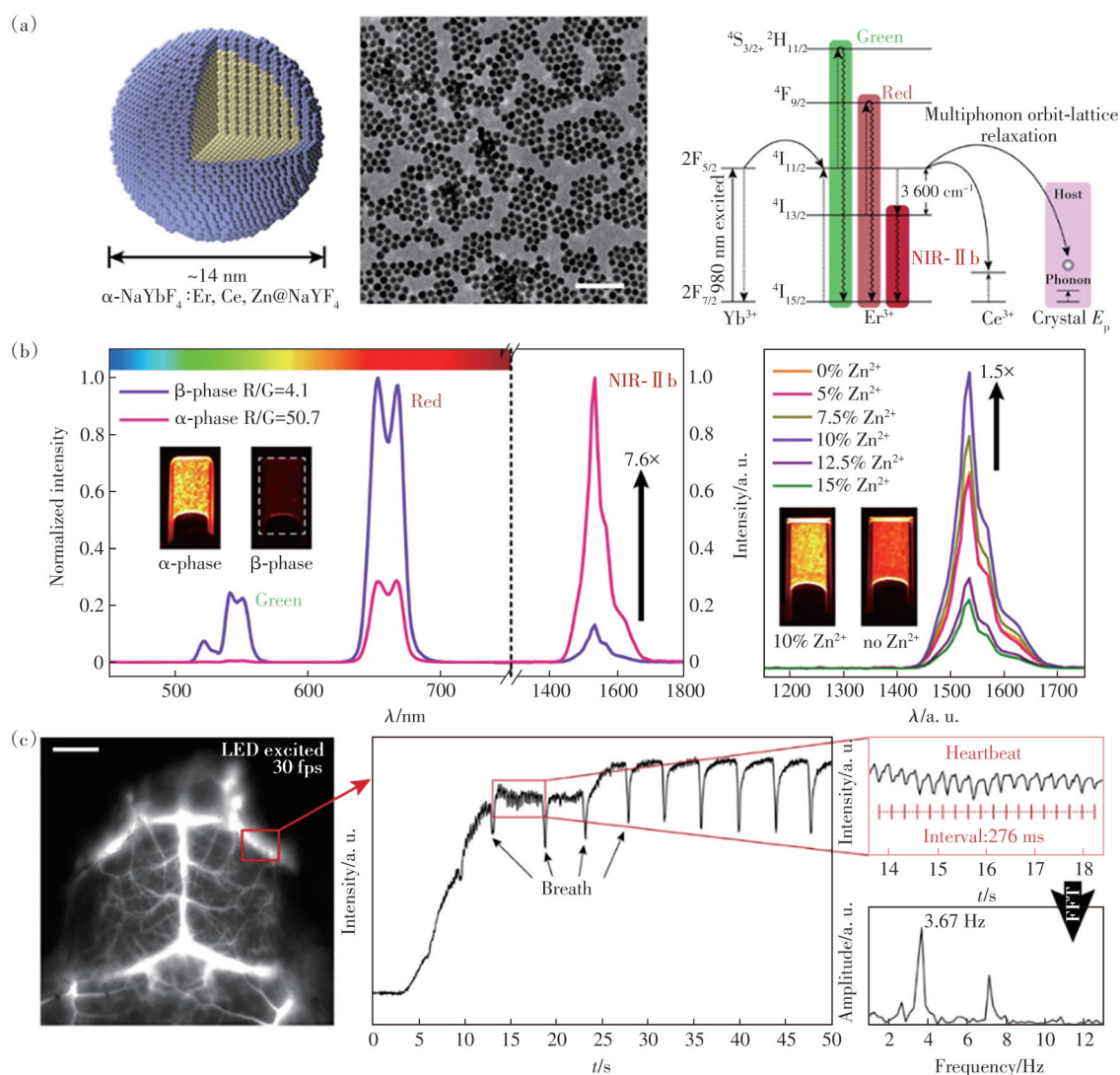


图 2 (a) $\alpha\text{-NaYbF}_4\text{:Er, Ce, Zn@NaYF}_4$ 铜系发光纳米颗粒的透射电子显微镜图像和发光原理图; (b) $\alpha\text{-NaYbF}_4\text{:Er, Ce, Zn@NaYF}_4$ 中立方相晶体结构和 Zn^{2+} 掺杂浓度对 Er^{3+} 下转换发光的影响; (c) $\alpha\text{-NaYbF}_4\text{:Er, Ce, Zn@NaYF}_4$ 对小鼠脑血管的 NIR-II b 窗口成像结果^[27]

Fig.2 (a) Transmission electron microscopy image and schematic diagram of the luminescence principle of $\alpha\text{-NaYbF}_4\text{:Er, Ce, Zn@NaYF}_4$. (b) Influence of the cubic phase crystal structure and Zn^{2+} doping concentration on the down-conversion luminescence of $\alpha\text{-NaYbF}_4\text{:Er, Ce, Zn@NaYF}_4$. (c) NIR-II b window imaging results of mouse brain vasculature using $\alpha\text{-NaYbF}_4\text{:Er, Ce, Zn@NaYF}_4$ ^[27]

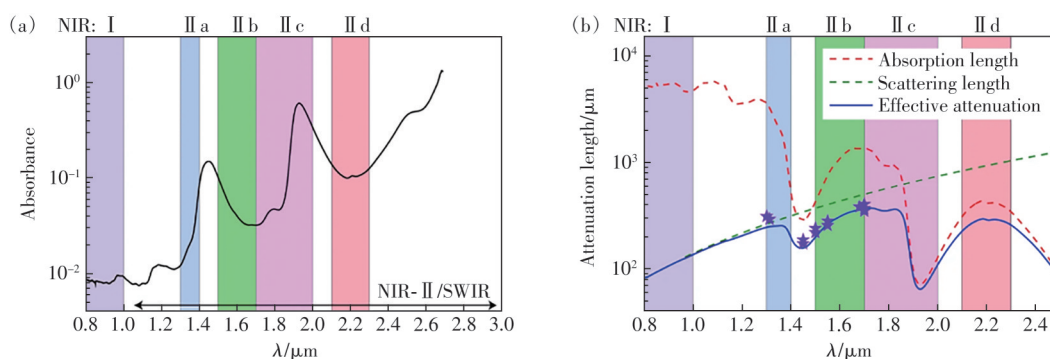


图 3 (a) H_2O 在短波红外窗口的吸收光谱; (b) 脑组织对不同波长光子的衰减长度^[28]

Fig.3 (a) Absorption spectrum of H_2O in the short-wave infrared window. (b) Attenuation length of brain tissue for photons at different wavelengths^[28]

在新的成像窗口下, Er^{3+} 不再具备对应波长的激发态能级, 而 Tm^{3+} 的 $[^3\text{F}_4 \rightarrow ^3\text{H}_6]$ 辐射跃迁则有可能进入 NIR- II c 窗口。中国科学院长春光学精密机械与物理研究所 Chang 研究团队报道了首个发射峰位于 1 800 nm 的 NIR- II b/c 区的镧系发光纳米颗粒 $\text{LiTmF}_4@\text{LiYF}_4$, 并成功用于 NIR- II c 窗口下的小鼠活体成像(图 4)^[32]。在 $\text{LiTmF}_4@\text{LiYF}_4$ 的结构设计中, 高浓度掺杂的 Tm^{3+} 同时作为敏化剂和发光

中心, 吸收 808 nm 或 1 208 nm 的近红外光子能量后, 通过辐射跃迁引起的强交叉弛豫过程, 最终实现了 1 600~1 200 nm 的 NIR- II b/c 发光。此外, 他们还研究发现, 在 LiTmF_4 核心中掺杂适量比例的 Er^{3+} 或 Dy^{3+} , 同样可以介导 Tm^{3+} 敏化的下转换发光过程。可以预见, 今后设计并合成 NIR- II c 甚至 NIR- II d 窗口发射的镧系发光纳米颗粒将会是推动近红外区生物医学成像发展的一个重要方向。

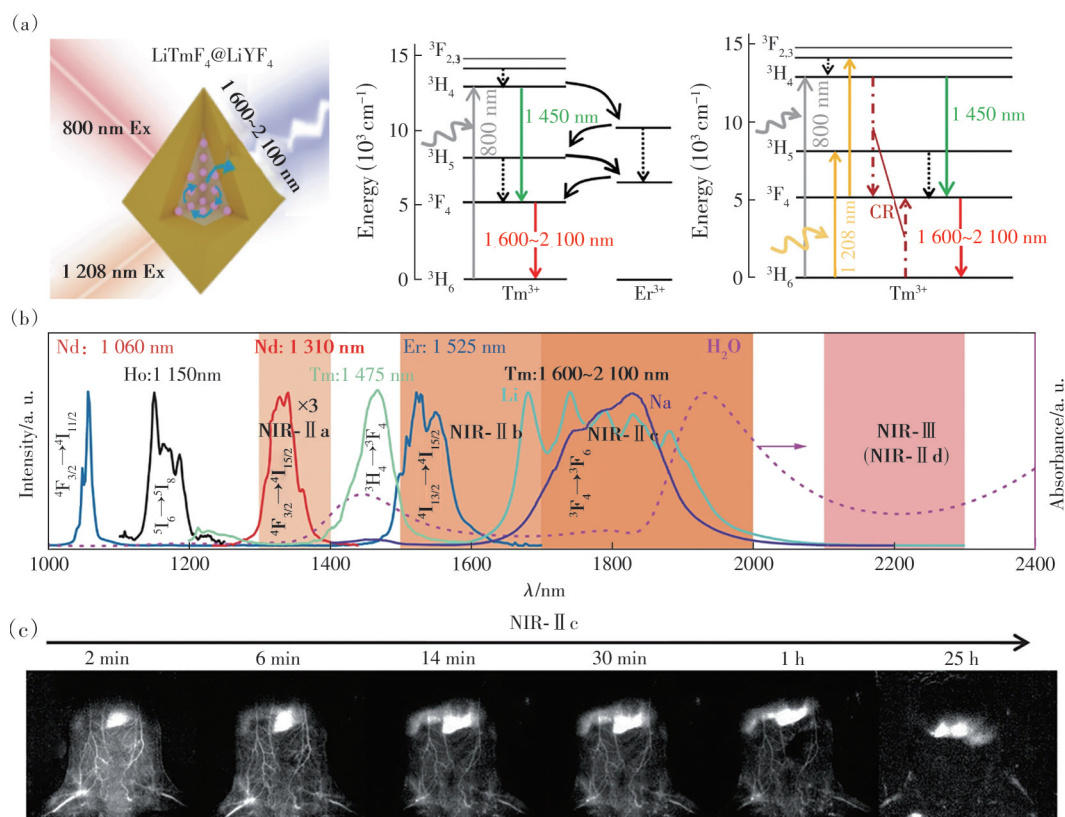


图 4 (a) $\text{LiYF}_4:\text{Tm}@\text{LiYF}_4$ 的结构和发光原理示意图; (b) 典型的镧系离子 (Nd: $\text{NaGdF}_4: 30\%\text{Nd}$; Ho: $\text{NaYF}_4: 10\%\text{Yb}, 1\%\text{Ho}$; Er: $\text{NaErF}_4@\text{NaYF}_4$; Tm: $\text{NaYF}_4@\text{NaYbF}_4: 0.5\%\text{Tm}@\text{NaYF}_4$ 和 $\text{LiYF}_4:\text{Tm}@\text{LiYF}_4$) 的发光光谱和水的吸收光谱; (c) $\text{LiYF}_4:\text{Tm}@\text{LiYF}_4$ 在 NIR- II c 窗口下的成像结果^[32]

Fig.4 (a) Schematic diagram of the structure and luminescence principle of $\text{LiYF}_4:\text{Tm}@\text{LiYF}_4$. (b) Emission spectra of typical lanthanide ions (Nd: $\text{NaGdF}_4: 30\%\text{Nd}$; Ho: $\text{NaYF}_4: 10\%\text{Yb}, 1\%\text{Ho}$; Er: $\text{NaErF}_4@\text{NaYF}_4$; Tm: $\text{NaYF}_4@\text{NaYbF}_4: 0.5\%\text{Tm}@\text{NaYF}_4$ and $\text{LiYF}_4:\text{Tm}@\text{LiYF}_4$) and absorption spectrum of water. (c) Imaging results of $\text{LiYF}_4:\text{Tm}@\text{LiYF}_4$ under the NIR- II c window^[32]

在过去几十年中, 脑部荧光成像研究主要集中在可见光区域 (400~700 nm) 和近红外- I 窗口 (700~900 nm)。然而, 当光线穿透组织或骨骼时, 通常会发生光子散射或吸收, 导致不可避免的热损伤、有限的穿透深度以及较低的信噪比。传统荧光成像方法往往需要进行开颅、骨窗切开或颅骨打磨等手术, 这进一步增加了脑组织和血管的损伤风险。近红外- II (1 000~1 700 nm) 荧光成像技术被证明具备更高的空间分辨率、更低的

热损伤、更深的穿透深度和较低的组织自发荧光, 能够在毫米级深度下以亚 10 μm 的分辨率实时可视化大脑而无需开颅, 作为下一代体内荧光成像的潜力纳米材料, 镧系发光纳米材料展现了出色的光稳定性、长荧光寿命、窄发射带宽和良好的生物相容性^[18]。特别地, 镧系发光纳米材料丰富的能级跃迁特性, 使得通过调节掺杂离子种类可以精确控制其 NIR- II 发射特性。表 2 总结了镧系发光纳米材料在 NIR- II 荧光成像中的应用。

表 2 镧系发光纳米材料在 NIR-Ⅱ 荧光成像中的应用
Tab. 2 Lanthanide nanoparticles for NIR-Ⅱ fluorescence imaging

镧系发光 纳米材料	激发波长/ nm	发射波长/ nm	量子产率/ %	穿透深度/ mm	测量 条件	发表 时间
NaYbF ₄ :Er/Ce@NaYF ₄	980	1 550	2. 73	>1. 3	200 mW/cm ² ;曝光时间:20 ms	2017 ^[26]
NaErF ₄ :Yb@NaYF ₄ :Yb	808	980/1 550		6	300 mW/cm ² ;曝光时间:20 ms;InGa	2024 ^[33]
NaErF ₄ :Yb@NaLuF ₄	808	1 525	11		300 mW/cm ² ;曝光时间:10 ms;	2018 ^[34]
NaLnF ₄ :Gd/Yb/Er/Ce/nanorod	980	1 550	3. 6		150 mW/cm ² ;曝光时间:50 ms	2019 ^[35]
Hexagonal-phase NaErF ₄ @NaY ₄	808	1 525	10. 2		250 mW/cm ² ;曝光时间:5 ms	2020 ^[36]
NaYF ₄ :Yb:Nd@CaF ₂	800	1 000	11		180 mW/cm ² ;曝光时间:30 ms	2018 ^[37]
NaErF ₄ :Tm@NaLuF ₄	800	1 525	13. 92		350 mW/cm ² ;曝光时间:5 ms	2021 ^[38]
KSc ₂ F ₇ :Yb ³⁺ /Er ³⁺	980	1 525	2. 7		120 mW/cm ² ;曝光时间:40 ms	2018 ^[39]
NaNdF ₄ @NaLuF ₄ /IR-808	808	1 060/1 340			200 mW/cm ² ;曝光时间:15 ms	2019 ^[40]
Er(Ⅲ)-bacteriochlorin complex	760	1 530		2	激光功率:100 mW/cm ² ;曝光时间:50 ms	2021 ^[41]
NaYF ₄ :5%Nd@NaYF ₄ @POM	808	1 060		6	150 mW/cm ² ;曝光时间:30 ms	2022 ^[42]
NaYbF ₄ :Er,Ce@NaYF ₄	980	1 319		2	200 mW/cm ² ;曝光时间:20 ms;InGa	2023 ^[43]
LiTmF ₄ @LiYF ₄	800,1 208	1 600/2 100	14. 16%	5	400 mW/cm ² (800 nm)/500 mW/cm ² (1 208 nm)	2023 ^[44]
ErNPs	808,980	1 550		>10	400 mW/cm ² ;曝光时间:10 ms	2023 ^[45]

Er³⁺掺杂的镧系纳米材料可以在 1 500 nm 发射荧光,成为最广泛报道的 NIR-Ⅱ 荧光成像探针。针对生物组织散射效应导致传统纳米温度计成像分辨率低的问题,Zhu 团队设计了核壳结构的 NaErF₄:Yb@NaYF₄:Yb 纳米颗粒。通过 Er³⁺和 Yb³⁺离子与水分子间的环境猝灭辅助下转换机制,在 808 nm 激发下产生 1 550 nm(温度升高增强)和 980 nm(温度升高减弱)的双向温度敏感发射。优化 Yb³⁺掺杂的薄活性壳层后,热灵敏度提升至 1. 51%·K⁻¹,同时增强近红外发光强度,克服了生物组织的光散射问题。实验显示,该纳米温度计在 283~363 K 范围内呈现线性响应,重复性达 99. 3%,并通过静脉注射成功应用于小鼠模型,实现了脑血管系统近 200 μm 空间分辨率的无创温度监测,清晰识别下矢状窦等微血管结构(图 5(a))^[33]。此外,Chen 等也报道了一种新型 Er³⁺自激发核心-壳结构 NaErF₄:Yb³⁺@NaLuF₄,在 800 nm 激发下表现出显著的 NIR-Ⅱ 发射^[34](图 5(b))。NaLuF₄外壳的惰性特性抑制了荧光浓度猝灭和表面猝灭,保障了 Er³⁺离子能够稳定地整合到核心中;Yb³⁺离子被掺杂为能量捕捉中心,增强了 NIR-Ⅱ 发射,实现了约 11% 的高量子产率,10 ms 曝光时间便可清晰成像出小鼠脑血管。

Chen 小组还研究了晶体相、核-壳结构、壳体基质和壳体厚度对 Er³⁺自激发纳米颗粒 NIR-Ⅱ 发射的影响^[36]。通过使用超小尺寸(13 nm)的六方(β)相 NaErF₄@NaYF₄ 纳米颗粒,获得了高亮的发射。重要的是,由于超小尺寸,这些纳米颗粒

在 14 天内可完全通过粪便排出体外。与此同时,Liu 等开发了一种高效的 Er³⁺自激发系统 NaErF₄:Tm³⁺@NaLuF₄^[38]。Tm³⁺离子被引入作为能量捕捉中心,促进了 Tm³⁺离子与 Er³⁺离子之间的能量转移,因而具有了 13. 92% 的高量子产率。经过亲水性 PEG 修饰后,纳米颗粒能够实现经完整颅骨的小鼠脑血管的精确 NIR-Ⅱ 成像(图 5(c))。除了 Ln 基,Liu 等还开发了一种新的正交晶系 Sc 基纳米探针,通过 Yb³⁺/Er³⁺共掺杂^[39],表现出在 1 525 nm 处的出色 NIR-Ⅱ 荧光,量子产率为 2. 7%,能够支持非侵入性脑血管可视化。

尽管镧系纳米材料已广泛应用于脑成像,但由于 Ln³⁺离子的吸收截面极小,这限制了它们在生物成像中的效果^[46]。相比之下,有机染料的吸收截面大约高出 10³~10⁴倍,可以作为天线,显著提升 Ln³⁺基纳米晶体的光吸收能力^[40, 47-48]。Li 等通过静电方式将 IR-808 分子锚定在 NaNdF₄@NaLuF₄ 纳米颗粒上,距离为 2. 4 nm,从而实现了 Förster 共振能量转移(FRET),即 IR-808 到 Nd³⁺离子的能量转移。通过协同吸收 808 nm 光并有效转移激发态能量,NIR-Ⅱ 发射(1 060 nm 和 1 340 nm)显著增强。进一步通过涂覆 DSPE-PEG5000,提高了纳米颗粒的生物相容性。最终,通过聚焦超声(FUS)辅助技术,成功实现胶质母细胞瘤的 NIR-Ⅱ 荧光成像。此外,Liu 小组设计了一种全新的 NIR 染料,通过能量转移级联(染料→Nd³⁺→Yb³⁺→Er³⁺)来激发 NaYF₄:Yb/Er@NaYF₄:Nd 纳米颗粒,并优化了 NIR 染料的结构。通过引入长的疏水性

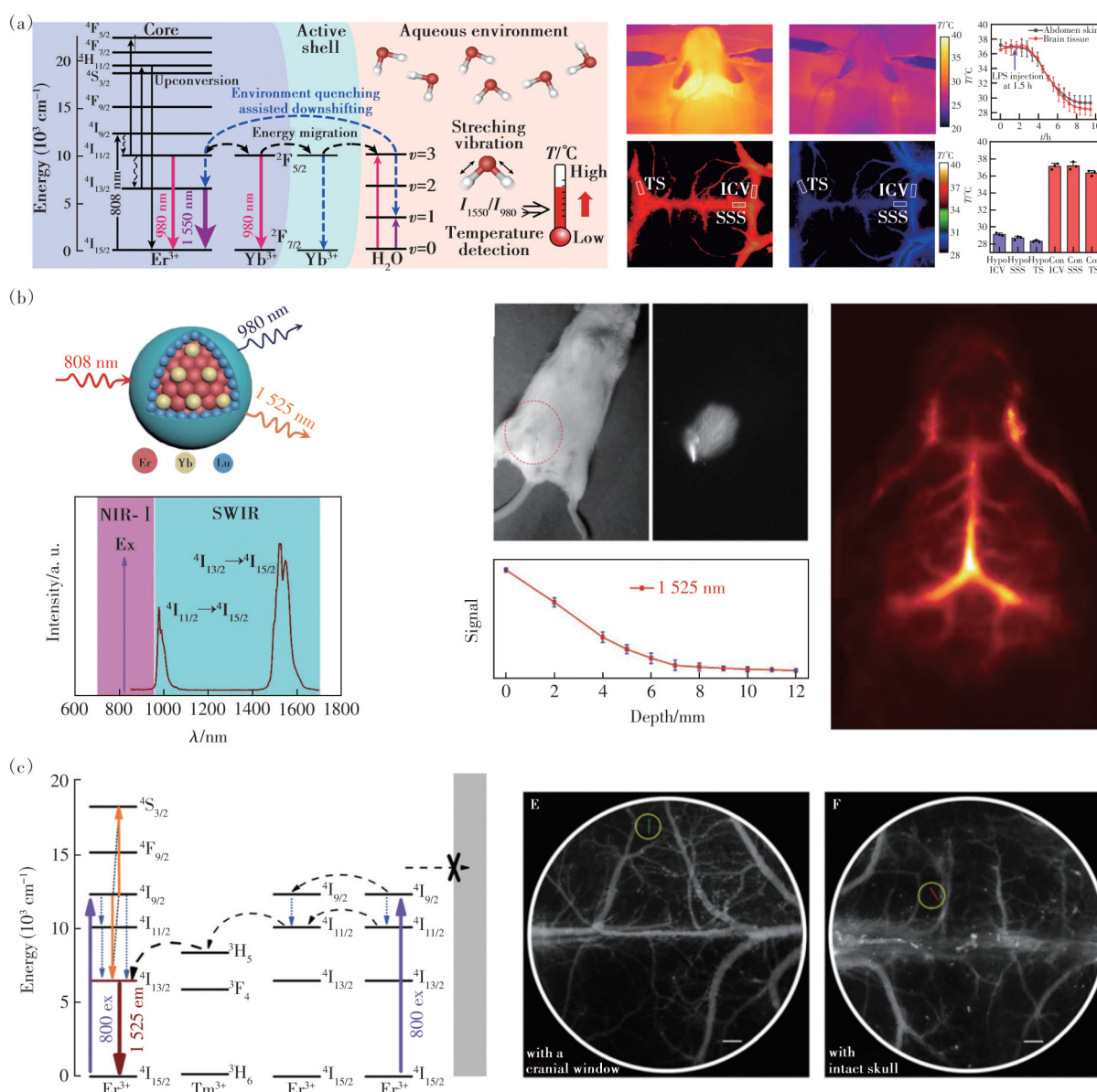


图5 (a)纳米复合材料温度感应机制示意图(左),以及在低体温小鼠与对照小鼠中使用材料对脑血管温度进行成像(右)^[33]; (b) $\text{NaErF}_4: 20\% \text{Yb}^{3+} @ \text{NaLuF}_4$ 示意图,在 NIR- I 窗口下以 808 nm 激发,并在 SWIR 范围内以 1 525 nm 发射(左),右图展示了注射 $\text{NaErF}_4: \text{Yb}^{3+} @ \text{NaLuF}_4$ 后进行脑血管的活体荧光成像^[34]; (c) $\text{NaErF}_4: \text{Tm}^{3+} @ \text{NaLuF}_4$ 核心-壳纳米颗粒的能量转移机制(左),右图展示了在 NIR 激发下,具有颅窗和完整颅骨的小鼠脑血管图像^[38]

Fig.5 (a) Schematic illustration of the temperature sensing mechanism of the nanocomposite (left), and cerebral vessel temperature mapping using LIBRA in hypothermic and control mice (right)^[33]. (b) Schematic illustration of core-shell nanocrystals of $\text{NaErF}_4: 20\% \text{Yb}^{3+} @ \text{NaLuF}_4$ with excitation at 808 nm in NIR- I window and emission at 1 525 nm in the SWIR range (left). Intravital fluorescence imaging of cerebral vessels after injection of $\text{NaErF}_4: \text{Yb}^{3+} @ \text{NaLuF}_4$ core/shell nanocrystals (right)^[34]. (c) Energy-transfer mechanisms of the $\text{NaErF}_4: \text{Tm}^{3+} @ \text{NaLuF}_4$ core-shell nanoparticles (left). The cerebrovascular images of the mice with a cranial window and with an intact skull under NIR excitation (right)^[38]

烷基链和电子供体基团(图 6(a))^[49],该方法获得的 Alk-pi 修饰的镧系纳米材料可在 NIR- II 荧光方面增强 40 倍,为无创小鼠脑部高分辨率成像提供了可能。为了提高染料稳定性, Ren 等设计了一种新型染料-刷状聚合物(Dye-BP),并通过配体交换将其应用于 Er 基下转换纳米颗粒(DC-

NPs)的表面,通过共同吸收 808 nm 的光子并将其转移到 Er^{3+} 离子的 $^4\text{I}_{9/2}$ 能级, Er-DCNPs-Dye-BP 的 NIR- II 发射增强了 675 倍。具有较大吸收截面的其他材料也可以作为天线增强镧系纳米材料的荧光强度。例如, Ag_2Se 量子点(QDs)的消光系数为 $2.8 \text{ L} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, 是 Yb-镧系纳米材料($5.2 \times$

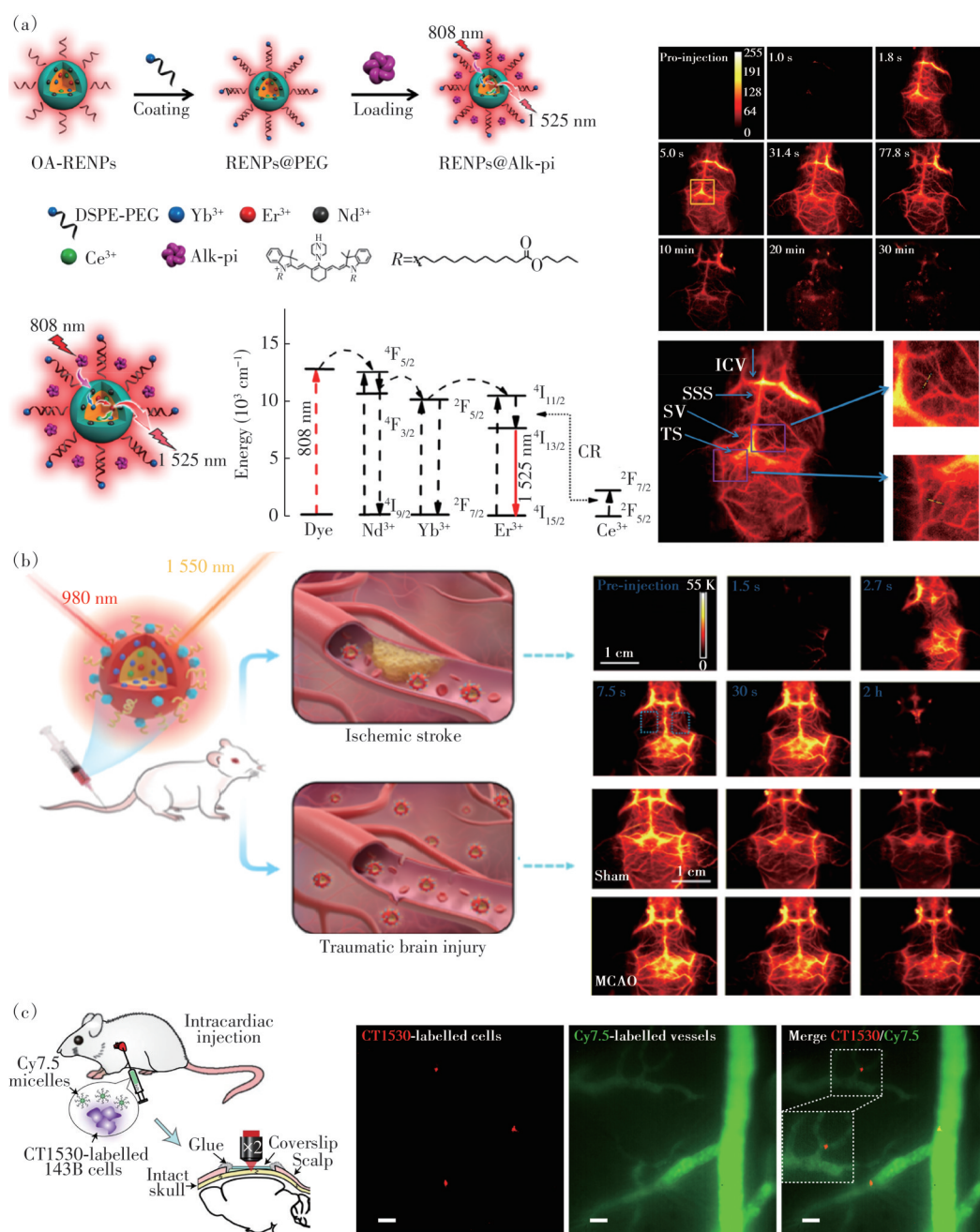


图 6 (a)构建染料敏化稀土纳米颗粒示意图,左图展示了染料敏化稀土纳米颗粒的构建过程,右图为注射材料后,在 808 nm 激发下的脑血管荧光成像^[49]; (b)量子点敏化镧系纳米颗粒用于创伤性脑损伤中动态脑血管变化的高对比度成像^[50]; (c)细菌叶绿素敏化镧系纳米颗粒实现了癌细胞在小鼠脑部转移的动态实时可视化观察^[41]

Fig.6 (a) Schematic diagram of constructing dye-sensitized lanthanide nanoparticle (left). Fluorescence imaging of brain vasculature after injection of rare earth-doped nanoparticles (RENPs@Alk-pi) under 808 nm excitation (right)^[49]. (b) QDs-sensitized lanthanide nanoparticle for high-contrast of dynamic cerebrovascular changes in traumatic brain injury^[50]. (c) Bacteriochlorin-sensitized rare earth-doped nanoparticles (RENPs) for intravital microscopic imaging of cancer cell metastases in mouse brain^[41]

$10^{-3} \text{ L} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) 的 530 倍, 这些 Ag_2Se QDs 激发的镧系纳米材料 NIR-II 荧光强度增强了 100 倍, 从而使得能够清晰观察创伤性脑损伤中的脑血管动态变化(图 6(b))^[50]。受到光合作用的启发, Zhang 等提出了一种新型的细菌叶绿素敏化 NIR 探针

(EB766), 细菌叶绿素作为天线配体, 能够以约 99.9% 的效率将光子聚集到 Er^{3+} 的 $^4\text{I}_{13/2}$ 能级, 并以 $2 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ 的速率常数转移光子。进一步添加 BSA 和细胞穿透肽 HIV-TAT, 用于标记癌细胞, 以便通过体内近红外-II 成像(图 6(c))非侵入性地监测

它们在小鼠脑血管壁中的运动、迁移和停留^[41]。

4 镧系发光纳米材料与神经影像

4.1 脑神经离子浓度变化监测

脑内离子浓度变化与神经元代谢、凋亡及突触信号传导等生理病理过程密切相关,开发高灵敏离子传感器对脑疾病的早期诊断与机制解析具有重要意义。近年来,基于镧系发光纳米材料的光学探针技术因具有深层组织穿透、抗光漂白和多重响应等优势,在活体离子动态监测领域取得系列突破性进展^[51-52]。Chang团队开发的NaYF₄:Yb/Tm@NaYF₄核壳纳米探针,通过表面负载Zn²⁺响应型色素构建FRET体系。该探针在980 nm激发下产生紫外发射,经FRET过程被色素猝灭,当Zn²⁺结合色素后可使上转换发光恢复,实现阿尔茨海默病相关Zn²⁺的定量检测(检测限达nmol·L⁻¹级),并在脑组织成像中展现出良好的应用潜力^[53]。Wang等采用硫辛酸修饰策略,利用Zn²⁺诱导的纳米颗粒聚集效应,使Tm³⁺的475 nm发射强度呈指数衰减,成功定位AD模型鼠海马区Zn²⁺异常沉积位点,与A β 斑块的空间共定位率达92%^[54]。Shi课题组设计的三层核壳结构探针(UCNPs@指示剂@滤膜),通过外层K⁺选择性滤膜排除Na⁺/Ca²⁺干扰,结合中层指示剂与内核UCNPs的紫外激发特性,实现中枢神经系统K⁺的快速检测(响应时间<1 s,检测限2.8 μ mol·L⁻¹)。该技术已成功应用于癫痫斑马鱼的K⁺动态示踪^[55]。Zhang团队创新设计的双功能探针NaYF₄:Tm@NaYF₄,通过共修饰K⁺选择性冠醚和Na⁺响应型苯并咪唑衍生物,利用配体-离子结合引发的晶格场微扰效应,建立1550 nm/980 nm双通道发射强度比值(I_{1550}/I_{980})检测法。该技术在脑缺血模型中同步解析K⁺外流速率(~5 mmol·L⁻¹·s⁻¹)与Na⁺内流滞后期(~200 ms)的时空异质性,空间分辨率达20 μ m^[56]。Li团队构建的NaYF₄:Yb/Er@NaYF₄@SiO₂@Au多壳层探针,整合Er³⁺的pH敏感发光特性与Au纳米颗粒的Cl⁻依赖性LSPR效应,实现脑肿瘤微环境的同步多参数成像。在胶质瘤模型中明确区分肿瘤核心区(pH=6.2, [Cl⁻]=120 mmol·L⁻¹)与侵袭前沿(pH=6.8, [Cl⁻]=80 mmol·L⁻¹)的微环境梯度,为肿瘤侵袭机制研究提供了新视角^[57]。

4.2 脑神经膜电位监测

镧系发光纳米材料由于其卓越的发光特性,已成为监测脑神经活动和诊断脑部疾病的有希望

的候选材料。对神经活动和神经系统疾病的监测有助于深入了解其发病机制,并实现早期诊断。Liu等利用硅涂层的NaLuF₄:Yb³⁺/Er³⁺上转换纳米颗粒(UCNPs),实现了对神经元中动力蛋白(dy-nein)运动的实时连续跟踪^[58]。UCNPs通过内吞作用进入细胞并停留在内体中,当内体膜上的受体与细胞质中的动力蛋白通过蛋白-蛋白相互作用结合时,动力蛋白会将含有UCNPs的内体单向运输至数十微米外,速度为1~2 μ m·s⁻¹。由于UCNPs具有优异的光稳定性,使得在5 min追踪过程中信号没有衰减(图7(a))。因此,UCNPs介导的动力蛋白驱动的逆行轴突运输可视化,为深入理解动力蛋白运动机制、神经系统疾病的病理过程以及大脑中各类神经回路的作用提供了材料和技术支持。除此之外,Du等采用UCNPs和六氮化苯基胺(DPA)之间的能量转移策略,设计了一种NIR激发的光学电压传感器,用于实时监测神经元活动^[59]。如图7(b)所示,UCNPs固定在细胞膜外,而DPA则固定在细胞膜内。DPA的吸收波长与UCNPs的发射谱高度重叠,因此DPA可以有效地猝灭UCNPs的荧光。然而,UCNPs向DPA的能量转移需要两者之间的距离非常近,通常小于10 nm。DPA的负电荷位置会受到膜电位波动的影响,从而改变DPA与UCNPs之间的距离,进而导致UCNPs荧光的变化。由于UCNPs的优异光稳定性,这种纳米传感器能够高保真地记录膜电位变化,可支持长期监测,并成功应用于斑马鱼和小鼠模型中神经元活动监测。

4.3 脑神经病变物质监测

基于镧系基纳米材料,也已开发出专门针对特定疾病的探针,能够在体内实现实时检测,并有效可视化神经系统疾病的发生与进程。Liu等设计了HOCl激活的上转换纳米探针,用于在体内可视化神经炎症^[60]。神经炎症通常由小胶质细胞和星形胶质细胞的激活引起,伴随大量HOCl的产生。研究人员通过疏水相互作用将Cy-HOCl染料与UCNPs结合,使其既能作为UCNPs的能量受体,又能识别HOCl。通过监测UCNPs的发光强度,CyH-UCNPs纳米探针能够有效检测LPS引起的神经炎症模型^[61]。在LPS处理的小鼠大脑中,发光强度比对照组增强了1.8倍,表明过量的HOCl能够恢复UCNPs的发光。注射10 min后,缺血性中风小鼠的大脑荧光信号比对照组高约

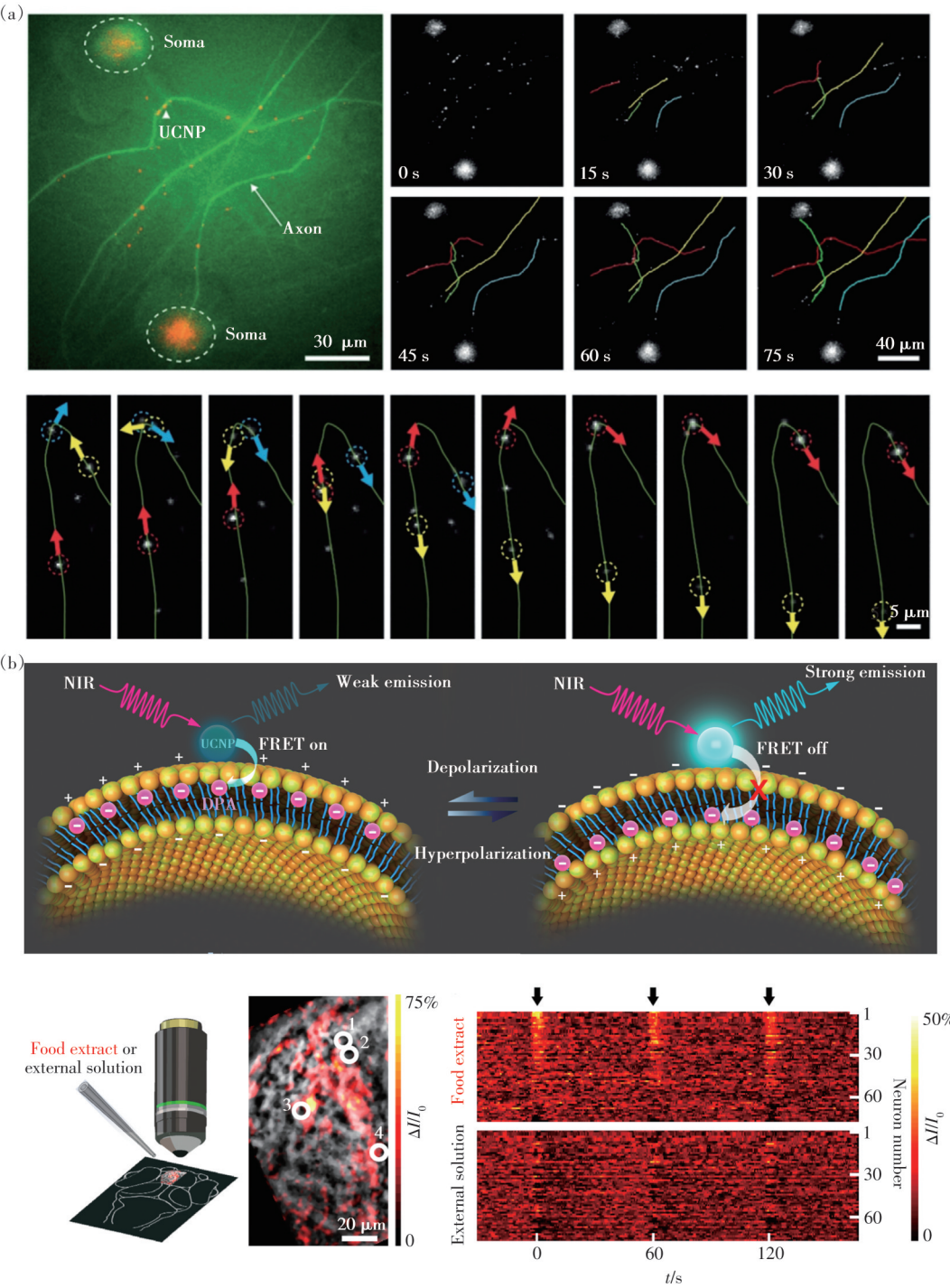


图 7 镧系纳米材料在神经活动监测中的应用。(a)UCNPs 介导的逆行轴突运输可视化^[58]; (b) NIR 激发的光学电压传感器示意图, 用于实时监测小鼠皮层神经元的亚阈值活动^[59]

Fig.7 Lanthanide nanoparticle materials for monitoring the neural activity. (a)UCNPs-mediated visualization of retrograde axonal transport^[58]. (b)The schematic diagram of the NIR-excited optical voltage sensor to real-time monitor the subthreshold activities in mouse cortical neurons^[59]

1.4 倍, 实现了神经炎症的实时可视化。在阿尔茨海默病 (AD) 的检测方面, Wong 等设计了首个 A β 寡聚体选择性多模态 (MRI/NIR) 对比剂 NaGdF₄:Yb³⁺/Tm³⁺@NaGdF₄@SiO₂@F-SLOH, 用于检测转基因阿尔茨海默病小鼠中的 A β 含量。A β

寡聚体的形成和沉积是阿尔茨海默病早期诊断的重要生物标志物^[62]。新型氟取代氰氮 (F-SLOH) 在纳米传感器中表现出对 A β 寡聚体的选择性结合亲和力, 并对不同类型的 A β 物种有不同的响应^[63]。纳米传感器与 A β 寡聚体、单体及纤维结合

时,荧光强度也表现出显著差异。6 h注射后,转基因AD小鼠的脑血管荧光强度呈现明显的年龄依赖性,年龄较大的转基因AD小鼠显示出更强的荧光信号。此外,转基因AD小鼠的MRI信号通常强于野生型小鼠。

5 镧系掺杂纳米颗粒在超分辨成像中的运用

超分辨成像技术与镧系发光材料的结合,本质上是光学物理与材料科学在纳米尺度上的深度协同。相较于存在光漂白、穿透深度不足和激发功率过高等局限性的传统荧光探针,镧系材料凭借其独特的电子结构与光学特性,为突破这些技术瓶颈开辟了新路径。这种结合不仅是对现有超分辨技术体系的补充,更在物理机制层面催生出全新的成像范式。

从微观物理机制分析,镧系离子的4f电子层受外层5s和5p轨道屏蔽作用形成稳定的亚稳态能级结构,赋予其两大核心优势:其一是极低的非辐射跃迁概率,可实现微秒至毫秒级的超长荧光寿命,为受激发射损耗(STED)技术中的激光调制提供了关键时间窗口;其二是多光子跃迁的可控性,例如 Tm^{3+} 离子在980 nm激发下可通过四光子过程发射455 nm蓝光,或通过双光子过程直接输出800 nm近红外光,这种独特的光谱可调性为多模态超分辨成像奠定了物理基础。

以典型激活离子 Tm^{3+} 为例,其常与敏化离子 Yb^{3+} 共掺,在980 nm连续激光激发下可产生蓝紫光(如475,455,360,340,290 nm)。然而, Tm^{3+} 离子间的交叉弛豫效应显著强于 Er^{3+} 和 Ho^{3+} 等其他激活离子,导致其最优掺杂浓度被限制在摩尔分数0.2%~1%区间,且在激发功率密度低于 $100 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$ 时上转换发光强度较弱。突破性进展出现在2013年,Jin团队发现当 Tm^{3+} 掺杂浓度提升至8%、激发功率密度超过 $10^6 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$ 时,800 nm处上转换发光强度较传统低浓度样品提升70倍。机理研究揭示,强激发条件下 $^3\text{H}_4$ 态电子饱和并显著促进了 Yb^{3+} 的 $^2\text{F}_{5/2}$ 态向 Tm^{3+} 的 $^1\text{D}_2$ 和 $^1\text{G}_4$ 态的能量转移^[64]。基于这一发现,研究团队利用 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/8\%\text{Tm}^{3+}$ 纳米晶,结合980 nm高斯激光激发与808 nm耗尽激光,成功实现了单颗粒水平的STED超分辨成像。在高功率密度激发下, Tm^{3+} 的 $^3\text{H}_4$ 与 $^3\text{H}_6$ 能级间形成显著粒子数反转,通过808 nm激光诱导 $^3\text{H}_4 \rightarrow$

$^3\text{H}_6$ 受激发射,有效耗尽高能态电子群,最终达成 $0.19 \text{ MW} \cdot \text{cm}^{-2}$ 的低饱和强度和28 nm空间分辨率(相当于激发波长的1/36),并展现出优于有机染料的光稳定性^[65]。同期,Zhan团队在双激发(975/810 nm)条件下观察到10% Tm^{3+} 掺杂纳米晶的受激发射现象,进一步拓展了生物应用研究。在双色成像方面,通过构建蓝光发射的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ 和绿光发射的 $\text{NaGdF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}@\text{NaGdF}_4:\text{Tb}^{3+}$ 纳米晶体系,实现基于 $^1\text{I}_6$ 态能量迁移的双色上转换发光;在生物验证方面,首次成功应用于免疫染色HeLa细胞的STED超分辨成像,证实了镧系纳米晶在真实生物样本中的实用价值^[66]。

镧系离子4f-4f跃迁的电偶极禁阻特性及其显著的外层电子轨道屏蔽效应,导致发光寿命普遍长达数十微秒至毫秒级。虽然长寿命特性有利于光稳定性提升,但在STED扫描系统中会降低扫描速度、延长图像采集时间,制约其在快速动态生命过程或3D成像中的应用。为此,Zhan团队设计的高 Yb^{3+} 掺杂核壳结构($\text{NaYF}_4@\text{NaYbF}_4:10\%\text{Tm}^{3+}$),通过增强局部能量供给将455 nm发射寿命从34.32 μs 缩短至7.45 μs ,显著提升了快速扫描成像能力^[67]。2021年,Chen团队发展的傅里叶域异色融合技术,通过同步利用 Tm^{3+} 在800 nm和740 nm的饱和差异,结合甜甜圈与高斯型发光模式优化,将分辨率提升至40 nm^[68]。值得关注的是, Lee团队于同年研发的光子雪崩纳米粒子($\text{NaY}_{0.92}\text{Tm}_{0.08}\text{F}_4@\text{NaY}_{0.8}\text{Gd}_{0.2}\text{F}_4$),在 $<10 \text{ kW} \cdot \text{cm}^{-2}$ 的超低功率密度下实现亚70 nm分辨率,其基于弱基态吸收与强激发态吸收的 $S>20$ 非线性响应机制,较传统STED系统降低两个数量级功率需求^[69]。

在镧系离子体系中, Er^{3+} 凭借其绿色和红色特征发射也备受关注。早期研究通过构建795/1440 nm双激光共激系统,尝试利用激发态吸收和能量转移机制耗减 Er^{3+} 的绿色发光,但最大耗减效率仅达30%。为突破该限制,研究人员开发了基于 $\text{NaYF}_4:\text{Nd}^{3+}/\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}@\text{NaYF}_4:\text{Nd}^{3+}$ 红光发射纳米晶的多光子超分辨成像系统,在808 nm激发下实现约80 nm分辨率^[70]。Huang团队进一步设计的核/多壳结构纳米晶($\text{NaYF}_4:2\%\text{Er}^{3+}@\text{NaYF}_4@\text{NaYF}_4:20\%\text{Yb}^{3+}/2\%\text{Tm}^{3+}$),通过808/940 nm正交激发实现同步采集与图像相减处理,最终获得54 nm空间分辨率^[71]。

6 镧系发光纳米材料与神经调控

光因其非侵入性、高时空分辨率以及波长和

强度易于调节的特性,已成为调控机体功能的重要外源手段。光遗传学结合了基因工程和光学技术,通过将外源性光敏蛋白基因导入目标细胞,使原本对光不敏感的细胞转变为对光敏感,从而实现对细胞活动的时间和空间精确控制。通过在编码光感受器的 DNA 中应用控制元件,如启动子、增强子和特定靶向序列,能够在宿主细胞中实现表达的选择性和亚细胞靶向^[72-73]。该方法使得细胞功能的精确特征化与

操控成为可能,并在过去 20 年中彻底改变了神经科学领域。然而,可见光在组织中会强烈散射,无法深入大脑,因而需要光纤植入大脑进行光遗传学刺激。UCNPs 能够将长波长的 NIR 光转换为多种可见光,例如蓝光、绿光等。得益于 UCNPs 独特的上转换荧光特性,2011 年提出了 UCNP 介导的光遗传学,为非侵入性的光控神经技术开发提供了新的可能,从而避免了光纤对脑组织的损伤(表 3)。

表 3 镧系纳米材料用于神经调控
Tab. 3 Lanthanide based materials-mediated optogenetics

生物模型	光敏蛋白	吸收波长/nm	模式	镧系发光纳米材料	发表时间
细胞	C1V1;PsCHR	549,390~475	Activation	NaYF ₄ /Yb/Er;NaYF ₄ :Sc/Yb/Tm@NaYF ₄	2015 ^[74]
	ReaChR	470/630	Activation	IR-806-β-NaYF ₄ :Yb ³⁺ /Er ³⁺ @β-NaYF ₄ :Yb/poly(methyl)methacrylate)matrix	2016 ^[80]
	ChR2	470	Activation	NaYF ₄ :Yb ³⁺ /Tm ³⁺ @NaYF ₄	2015 ^[81]
线虫	ChR2	475	Activation	NaYF ₄ :Yb ³⁺ /Tm ³⁺	2016 ^[82]
斑马鱼	ChR2	480	Activation	NaYF ₄ :Yb/Tm/Nd@NaYF ₄ :Nd	2017 ^[83]
小鼠	ChR2;C1V1	470;540	Activation	NaYF ₄ :Yb/Tm@NaYF ₄ /glass	2017 ^[84]
	eNpHR	550	Inhibition	NaYF ₄ @NaYF ₄ :Yb/Er@NaYF ₄ /glass micro-optrode	2018 ^[85]
	ChR2/C1V1/ChrimsonR	980/808/1 532	Activation	NaErF ₄ @NaYF ₄ @NaGdF ₄ :20%Yb,2%Er@NaGdF ₄ :20%Yb@NaGdF ₄ :50%Nd,	2021 ^[86]
			Inhibition	10%Yb@NaYF ₄ @NaGdF ₄ :80%Yb,1%Tm@NaYF ₄	

UCNPs 因可将低能量的近红外光转化为高能量的可见光,从而用以激活不同波长的视紫质突变体。在概念验证实验中,Yawo 小组将 C1V1 和 *Platymonas subcordiformis* (PsChR) 表达的神经元培养在胶原-UCNPs 薄膜上。全细胞膜片钳实验验证了 NIR 介导的神经元活动的可行性。在 980 nm 照射下,上转换基材的绿色发光可以导致 C1V1 表达神经元的内向光电流。同时,使用基于蓝光发射的 UCNP 膜时,也在 PsChR 表达细胞中观察到了光电流。随后, Lee 等通过将 NaYF₄:Yb³⁺/Tm³⁺@NaYF₄ UCNPs 封装在 PLGA 中,制备了无机-有机混合纳米材料支架。该纳米材料在 980 nm 激发下能够发射 470 nm 的蓝光,可用于激活通道视紫红质-2 (ChR2)^[74]。如图 8(a) 所示, ChR2 表达的细胞被培养在 PLGA-UCNP 混合支架上,并在脉冲 NIR 光照射下显示出高达 10 Hz 的重复动作电位。此外,Han 小组合成了染料敏化的核/壳结构 UCNPs,可在 800 nm 照射下产生接近 550 nm 的绿色发光,成功激活红移通道视紫质 ReaChR,以调控培养海马神经元的放电活动。

由于 UCNPs 独特光转化能力,多个研究小组展示了通过脑内注射 UCNPs,可以实现深脑光遗传学^[75-79]。Shi 小组将 UCNPs 封装在玻璃微电极中,作为

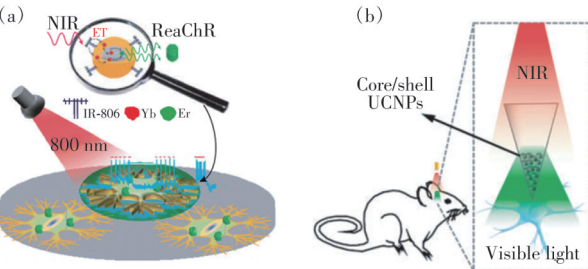


图 8 通过上转换纳米颗粒(UCNPs)的光遗传学。(a) NaYF₄:Yb, Er@NaYF₄:Yb 核壳纳米颗粒将 800 nm 近红外光转换为 550 nm 的绿色光,用于激活培养的海马神经元^[80];(b)UCNPs 组成的可植入设备,嵌入玻璃微光电极中,将近红外光转换为可见光,用于体内光遗传学^[76]

Fig.8 Optogenetics facilitated by UCNPs. (a) NaYF₄:Yb, Er@NaYF₄:Yb core-shell nanoparticles convert 800 nm NIR light to 550-nm green emission for activating ReaChR in cultured hippocampal neurons^[80]. (b) An implantable device composed of UCNPs in a glass micro-optrode, converting incident NIR light to visible light emission for *in vivo* optogenetics^[76]

可植入设备,将 980 nm 光转换为蓝光或绿光,实现了自动追踪的无线光遗传激活神经元(图 8(b))。研究人员还展示了通过在 UCNPs 中掺杂不同的离子,可以实现多路复用的光遗传刺激。例如,Tm³⁺产生

470 nm 的蓝光,用于激活 ChR2 光敏蛋白,而 Er^{3+} 产生 540 nm 的绿光,用于激活红移的通道视紫质 C1V1^[77]。

针对在体光遗传学实验,受到约 2 mm 穿透深度的限制,通常是由于上转换效率较低以及 NIR 光在穿透脑组织时的持续衰减所致。为了解决这些挑战,Liu 实验室优化了 UCNPs 的蓝光发射强度,采用 NaYF_4 :Tm 核心以及外延生长的 NaYF_4 壳

层构成的核心/壳结构,将 NIR 到可见光的转换效率提升至约 2.5%。该设计使得在 980 nm 激光功率为 2 W 时,局部 470 nm 的发射强度达到了 $0.063 \text{ mW} \cdot \text{mm}^{-2}$ 。研究人员将这些纳米转换器注射至腹侧被盖区(VTA)(图 9),随后通过固定于颅骨的光纤传递 980 nm 光,成功激活了表达 ChR2 的多巴胺能神经元,并成功应用于多个神经系统的调

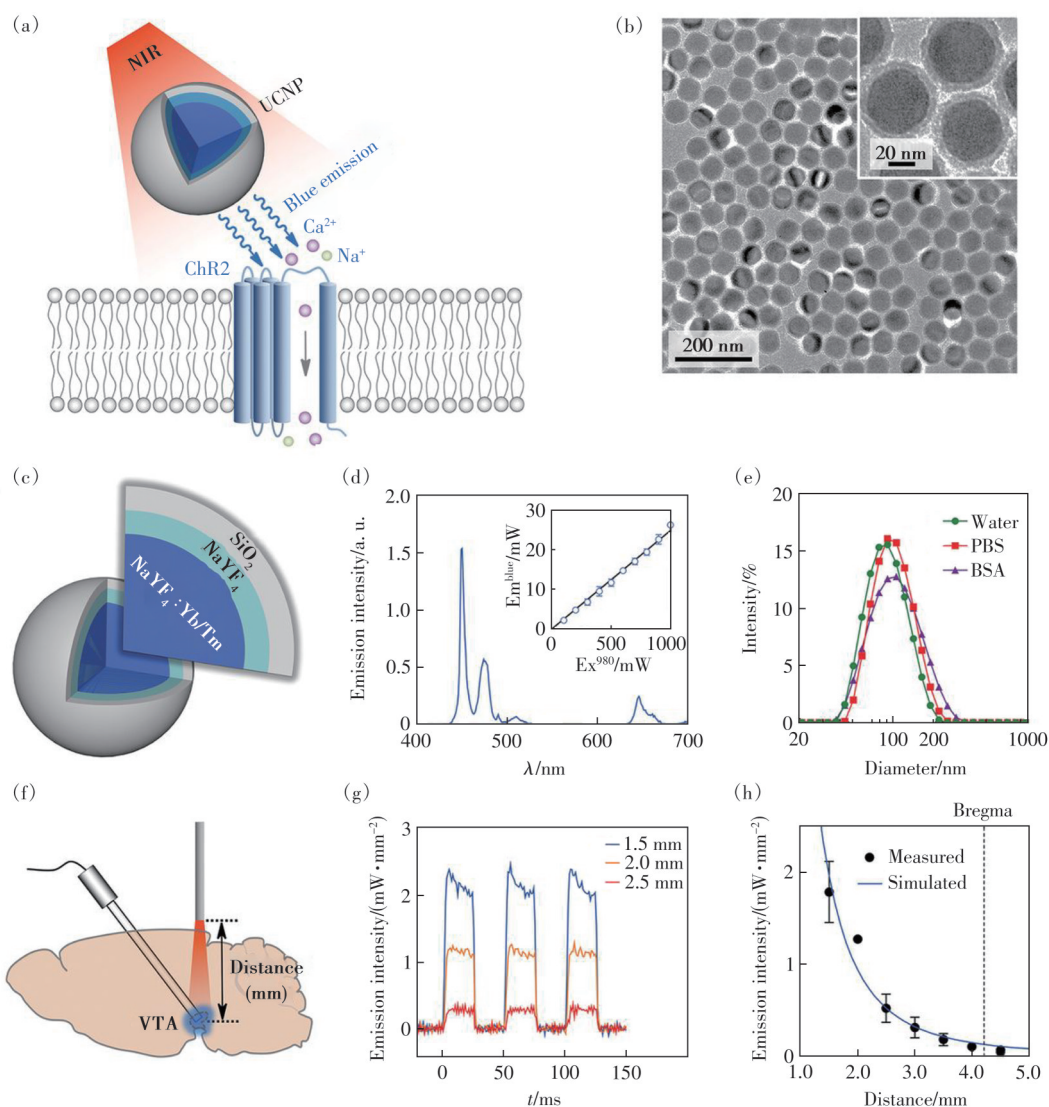


图9 基于UCNP的光遗传学用于深脑刺激。(a)基于UCNP的光遗传学示意图;(b)二氧化硅包覆的UCNPs TEM图像;(c) NaYF_4 :Tm@ SiO_2 颗粒示意图;(d) NaYF_4 :Tm@ SiO_2 颗粒在980 nm激发下的发射光谱;(e)UCNPs的粒径分布;(f)测量深脑的UCNP介导的NIR上转换示意图;(g)在980 nm NIR照射下,在不同距离下测量的VTA的上转换发射;(h)测量的VTA处上转换发射强度,作为与NIR照射源距离的函数^[75]

Fig.9 UCNP-mediated NIR upconversion optogenetics for deep brain stimulation. (a) Schematic principle of UCNP-mediated NIR upconversion optogenetics. (b) TEM images of the silica coated UCNPs. (c) Schematic design of a blue-emitting NaYF_4 :Yb/Tm@ SiO_2 particle. (d) Emission spectrum of the NaYF_4 :Yb/Tm@ SiO_2 particles under excitation at 980 nm. (e) Size distribution of the UCNPs. (f) Scheme of *in vivo* fiber photometry for measuring UCNP-mediated NIR upconversion in deep brain tissue. (g) Upconversion emission at the VTA upon 980 nm NIR irradiation from varying distances. (h) Measured and simulated intensity of upconversion emission at the VTA as a function of the distance from the NIR irradiation source^[75]

控研究,例如在恐惧条件反射实验中,成功诱导了自由活动小鼠齿状回中的恐惧记忆。

光-光转换在调节视觉神经系统中的应用非常直观。例如, Ma 等将光受体结合的 UCNP (pbUCNP) 注射到视网膜下区域,使其能吸收 NIR 并发出可见光,从而实现无副作用的 NIR 视觉感知(图 10(a))^[87]。电生理视网膜图(ERG)结果表明,注射 pbUCNPs 的小鼠在可见光和 NIR 照射下均表现出相似的响应曲线,而未注射的对照组则没有反应,证明了 pbUCNPs 能够通过 NIR 激活视锥细胞(图 10(b))。当波长为 535 nm 的光被施加到小鼠视觉皮层的 6 个位点时,激活行为表明其感知到了图像,并且在对照组以及注射了 pbUCNPs (上转换纳米颗粒)的位点均观察到视觉诱发电位 (VEPs)。然而,当使用近红外光(980 nm)照射时,仅在后者

的 pbUCNPs 注射位点检测到该类电位,这表明 pbUCNPs 的注射使小鼠获得了近红外光的视觉感知能力(图 10(c))。进一步,研究人员利用先前训练过的小鼠(仅当它们能看见三角形标识时才会选择)评估其近红外图案视觉能力。实验中随机组合了不同形状(圆形或三角形)、方向(左或右)和光源类型(可见光或近红外光)的灯对。结果显示,只有注射了 pbUCNPs 的小鼠能够排除其他特征干扰,成功选择三角形灯。这表明该纳米天线使小鼠能同时感知可见光与近红外光谱,并利用这两种光谱调控行为(图 10(d))。因此,这种典型的上转换辅助光-光响应神经调控技术为将哺乳动物的可见光谱扩展到 NIR 区域提供了一种可行的方案,也为后续研究提供了宝贵的指导,推动了该技术在民用或军事应用中的发展。此外,该研究还表明,非基因

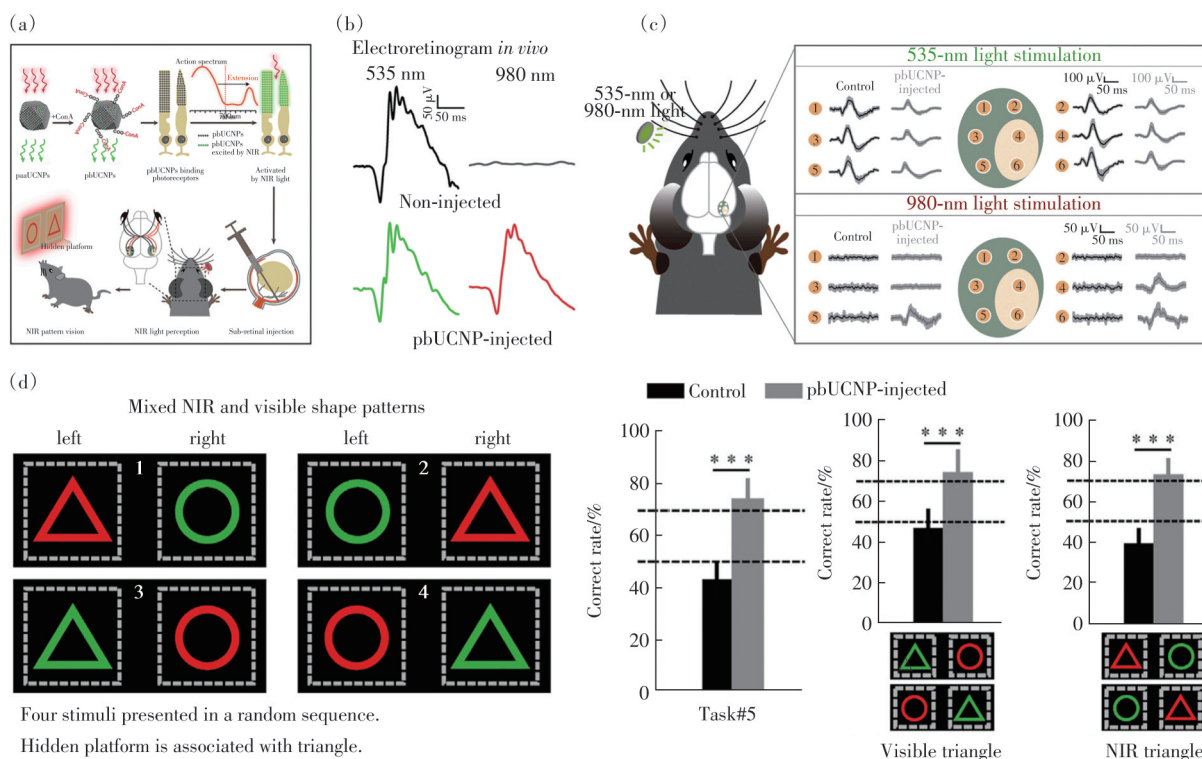


图 10 (a)展示了通过将自供能纳米天线注射到小鼠眼底区域,开发近红外视觉的过程;(b)小鼠的电生理反应图(ERG)显示了小鼠在视觉光谱和近红外光谱照射下的电生理反应(ERG);(c)视觉诱发电位(VEP)示意图及实验结果显示了未处理小鼠和注射 pbUCNPs 的实验小鼠在视觉皮层不同位置上,对视觉光谱和近红外光谱的反应,位置 4 和 6 位于双眼区,其他 4 个位置位于单眼区;(d)小鼠对形状辨别正确率显示了小鼠在同时辨别两种光谱类型的形状时的正确率^[87]

Fig.10 (a)Flow diagram showing the development of NIR vision in mouse models by injecting self-powered nanoantennae into sub-retinal areas. (b)Electroretinograms (ERGs) of mice irradiated to visual and NIR spectra. (c)Schematic illustration and results of the visual-evoked potential (VEP) captured from several locations in untreated and pbUCNPs-injected mice' visual cortices irradiated to visual and NIR spectra. Location 4 and 6 situated in the binocular area while the other four belong to the monocular area. (d) The percentage of mice to simultaneously make proper discrimination among shapes emitting two types of spectra^[87]

型神经调控技术不仅在治疗上具有潜力,还为超越物理限制的感知能力提升提供了新的可能性。

7 总结和展望

镧系发光纳米材料凭借其卓越的光物理特性,已成为多模态成像领域(包括MRI、荧光成像及CT成像)的理想对比剂。基于该类材料构建的纳米探针在脑部疾病早期诊断中展现出显著优势,而以UCNPs为载体的无线光遗传学技术更在复杂神经回路调控方面取得突破性进展。这些进展昭示着镧系纳米材料在诊疗一体化领域具有广阔的应用前景。随着合成化学与表征技术的协同发展,其在临床脑疾病诊疗中的应用边界正在不断拓展。然而,该领域的深入发展仍面临以下关键挑战。

(1)光学性能优化瓶颈:现有镧系纳米材料在水相环境中的荧光量子产率(<5%)及发光强度仍难以满足活体检测需求。亟需发展新型合成工艺(如核壳结构工程化设计)和高效结构调控策略(如配体场优化),以突破发光效率的物理极限。

(2)激发光谱匹配局限:当前90%以上的镧系纳米探针依赖NIR-I区(700~950 nm)激发,存在组织穿透深度不足和信噪比受限等问题。应重点开发NIR-II区(1 000~1 700 nm)激发的 Ho^{3+} / Pr^{3+} 共掺体系,同时拓展镧系家族其他离子(如 Tm^{3+} 、 Er^{3+})的光学应用场景。

(3)NIR-II成像技术瓶颈:NIR-II荧光成像面临双重制约:材料端量子产率普遍低于1%,仪器端缺乏高灵敏低成本探测器(如InGaAs CCD的量子效率需提升至>80%)。建议采用机器学习辅助的多模态图像融合技术,并开发1 300~1 500 nm波段的新颖探针体系。

(4)血脑屏障穿透难题:现有聚焦超声辅助递送存在组织损伤风险(空化效应导致<5%的出血概率)。应探索仿生递送策略:(I)构建转铁蛋白受体靶向的纳米载体;(II)开发巨噬细胞搭载的“特洛伊木马”系统;(III)设计响应血脑屏障微环境的智能型纳米机器人。

(5)生物安全性挑战:临床应用中存在稀土离子泄漏风险(如 Gd^{3+} 的脑沉积率>0.1%),且纳米材料体内清除半衰期普遍超过72 h。建议采用原子级精准掺杂技术,并构建可生物降解的有机-无机杂化结构(如介孔 SiO_2 包覆体系)。

(6)精准递送技术缺陷:传统立体定位注射的创

伤率高达30%,需发展非侵入性递送系统:(I)设计磁场导航的超顺磁性纳米载体;(II)开发鼻腔-嗅球通路靶向的雾化制剂;(III)构建响应近红外光的血脑屏障瞬时开放系统。

(7)生产工艺:镧系发光纳米材料虽在实验室研究中展现出卓越的神经成像与调控潜力,但其从基础研究到临床应用的跨越仍面临多重系统性挑战。首要障碍来自于规模化生产工艺的局限性。目前主流的合成方法(如高温热分解法、水热法)在实验室规模下虽能精确控制纳米颗粒的尺寸、形貌与发光性能,但在放大生产时,稀土离子掺杂浓度波动、核壳结构厚度不均等问题显著加剧,导致批次间性能差异难以满足医疗器械级别的质量控制要求。此外,高纯度稀土原料(如 Yb^{3+} 、 Er^{3+})的成本高昂与合成过程的高能耗,进一步抬升了规模化生产成本。

(8)生物降解性与长期安全性:这是另一大临床转化壁垒。传统镧系材料以无机氟化物(如 NaYF_4)为基质,其在生理环境中的降解速率极慢,导致稀土离子(如 Gd^{3+} 、 Yb^{3+})在脑组织中蓄积,动物实验显示,长期暴露可引发氧化应激与神经炎症。针对这一问题,可通过降解基质设计与表面工程进行改良。另一策略是构建超小尺寸纳米晶(<5 nm),利用肾小球滤过机制加速体内清除。

(9)监管与标准化体系:临床转化的另一重要挑战源于监管与标准化体系的缺失。当前国际上尚无针对镧系纳米材料的专用评价标准,传统毒理检测方法难以捕捉纳米尺度下的特异性生物学效应。例如,血脑屏障穿透能力强的纳米颗粒可能在亚细胞水平干扰线粒体功能(如膜电位下降20%),而常规全身毒性测试无法有效评估此类风险。此外,不同研究间关键参数(如激光功率50~500 $\text{mW}\cdot\text{cm}^{-2}$ 、纳米颗粒浓度0.1~10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的显著差异,导致数据可比性低下,阻碍治疗方案的优化。为此,建立跨学科协作平台至关重要。

该领域的突破需要材料科学、生物医学工程和临床医学的深度交叉融合。通过建立材料性能数据库、开发智能制备平台、构建多尺度评价体系,有望实现镧系纳米材料在脑科学领域的革命性应用。

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.20250046>

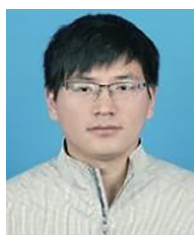
参 考 文 献:

- [1] FAN J, DAWSON T M, DAWSON V L. Cell death mechanisms of neurodegeneration [J]. *Adv. Neurobiol.*, 2017, 15: 403-425.
- [2] REN Y B, ZHANG Y, LIU Y W, *et al.* Highly reliable and efficient encoding systems for hexadecimal polypeptide-based data storage [J]. *Fundam. Res.*, 2023, 3(2): 298-304.
- [3] SCHRAVEN S, BRÜCK R, ROSENHAIN S, *et al.* CT- and MRI-aided fluorescence tomography reconstructions for bio-distribution analysis [J]. *Invest. Radiol.*, 2024, 59(7): 504-512.
- [4] REFAAT A, YAP M L, PIETERSZ G, *et al.* *In vivo* fluorescence imaging: success in preclinical imaging paves the way for clinical applications [J]. *J. Nanobiotechnol.*, 2022, 20(1): 450.
- [5] GREGUREC D, SENKO A W, CHUVILIN A, *et al.* Magnetic vortex nanodiscs enable remote magnetomechanical neural stimulation [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(7): 8036-8045.
- [6] DERAMI H G, GUPTA P, WENG K C, *et al.* Reversible photothermal modulation of electrical activity of excitable cells using polydopamine nanoparticles [J]. *Adv. Mater.*, 2021, 33(32): e2008809.
- [7] ZHANG T, LIANG H G, WANG Z, *et al.* Piezoelectric ultrasound energy-harvesting device for deep brain stimulation and analgesia applications [J]. *Sci. Adv.*, 2022, 8(15): eabk0159.
- [8] GROSSMAN N, BONO D, DEDIC N, *et al.* Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1029-1041. e16.
- [9] CHEN R, ROMERO G, CHRISTIANSEN M G, *et al.* Wireless magnetothermal deep brain stimulation [J]. *Science*, 2015, 347(6229): 1477-1480.
- [10] BOYDEN E S, ZHANG F, BAMBERG E, *et al.* Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity [J]. *Nat. Neurosci.*, 2005, 8(9): 1263-1268.
- [11] TEH D B L, BANSAL A, CHAI C, *et al.* A flexi-PEGDA upconversion implant for wireless brain photodynamic therapy [J]. *Adv. Mater.*, 2020, 32(29): 2001459.
- [12] LI Y, JIA D L, REN W, *et al.* A versatile photoinduced electron transfer-based upconversion fluorescent biosensing platform for the detection of disease biomarkers and nerve agent [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2019, 29(32): 1903191.
- [13] LI J C, DUAN H W, PU K Y. Nanotransducers for near-infrared photoregulation in biomedicine [J]. *Adv. Mater.*, 2019, 31(33) e1901607. .
- [14] LYU Y, XIE C, CHECHETKA S A, *et al.* Semiconducting polymer nanobioconjugates for targeted photothermal activation of neurons [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138(29): 9049-9052.
- [15] YIN H Q, JIANG W Q, LIU Y Y, *et al.* Advanced near-infrared light approaches for neuroimaging and neuromodulation [J]. *BMEMat*, 2023, 1(2): e12023.
- [16] LIU Y W, ZHAO K L, REN Y B, *et al.* Highly plasticized lanthanide luminescence for information storage and encryption applications [J]. *Adv. Sci.*, 2022, 9(7): e2105108.
- [17] SHAO B Q, WAN S K, YANG C J, *et al.* Engineered anisotropic fluids of rare-earth nanomaterials [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2020, 59(41): 18213-18217.
- [18] ZHONG Y T, DAI H J. A mini-review on rare-earth down-conversion nanoparticles for NIR- II imaging of biological systems [J]. *Nano Res.*, 2020, 13(5): 1281-1294.
- [19] CAI X L, BANDLA A, WANG C, *et al.* Photothermal-activatable liposome carrying tissue plasminogen activator for photoacoustic image-guided ischemic stroke treatment [J]. *Small Struct.*, 2022, 3(2): 2100118.
- [20] BÜNZLI J C G, PIGUET C. Taking advantage of luminescent lanthanide ions [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2005, 34(12): 1048-1077.
- [21] ZHU X, SU Q, FENG W, *et al.* Anti-Stokes shift luminescent materials for bio-applications [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2017, 46(4): 1025-1039.
- [22] CHEN Z H, WANG X H, YANG M Z, *et al.* An extended NIR- II superior imaging window from 1 500 to 1 900 nm for high-resolution *in vivo* multiplexed imaging based on lanthanide nanocrystals [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, 62(49): e202311883.
- [23] ZHU X J, FENG W, CHANG J, *et al.* Temperature-feedback upconversion nanocomposite for accurate photothermal therapy at facile temperature [J]. *Nat. Commun.*, 2016, 7: 10437.
- [24] ELISEEVA S V, BÜNZLI J C G. Lanthanide luminescence for functional materials and bio-sciences [J]. *Chem. Soc.*

- Rev.*, 2010, 39(1): 189-227.
- [25] ZHAO H X, XIAO H, LIU Y, *et al.* Lanthanide-doped rare earth nanoparticles for near-infrared- II imaging and cancer therapy [J]. *BMEMat*, 2023, 1(3): e12032.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] WANG F F, REN F Q, MA Z R, *et al.* *In vivo* non-invasive confocal fluorescence imaging beyond 1 700 nm using superconducting nanowire single-photon detectors [J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2022, 17(6): 653-660.
- [29] 刘金亮, 缪煜清, 李钰皓. 上转换发光材料在生物成像和肿瘤诊疗中的应用综述 [J]. 光学仪器, 2022, 44(5): 84-94.
- LIU J L, MIAO Y Q, LI Y H. Application of upconversion luminescence materials in biological imaging and tumor theranostics[J]. *Opt. Instrum.*, 2022, 44(5): 84-94. (in Chinese)
- [30] 刘源, 黄友强, 赵英杰, 等. 掺杂型二维材料发光性能研究进展 [J]. 激光与光电子学进展, 2021, 58(15): 1516014.
- LIU Y, HUANG Y Q, ZHAO Y J, *et al.* Luminescence properties of doped two-dimensional materials [J]. *Laser Optoelectron. Prog.*, 2021, 58(15): 1516014. (in Chinese).
- [31] NACZYNSKI D J, TAN M C, ZEVO N, *et al.* Rare-earth-doped biological composites as *in vivo* shortwave infrared reporters [J]. *Nat. Commun.*, 2013, 4: 2199.
- [32] WU L L, HUANG C S, EMERY B P, *et al.* Förster resonance energy transfer (FRET)-based small-molecule sensors and imaging agents [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2020, 49(15): 5110-5139.
- [33] WU Y K, LI F, WU Y N, *et al.* Lanthanide luminescence nanothermometer with working wavelength beyond 1 500 nm for cerebrovascular temperature imaging *in vivo* [J]. *Nat. Commun.*, 2024, 15(1): 2341.
- [34] WANG X, YAKOVLIEV A, OHULCHANSKY T Y, *et al.* Efficient erbium-sensitized core/shell nanocrystals for short wave infrared bioimaging [J]. *Adv. Opt. Mater.*, 2018, 6(20): 1800690.
- [35] LI Y B, ZENG S J, HAO J H. Non-invasive optical guided tumor metastasis/vessel imaging by using lanthanide nanoprobe with enhanced down-shifting emission beyond 1 500 nm [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(1): 248-259.
- [36] LI H, WANG X, LI X L, *et al.* Clearable shortwave-infrared-emitting NaErF₄ nanoparticles for noninvasive dynamic vascular imaging [J]. *Chem. Mater.*, 2020, 32(8): 3365-3375.
- [37] TAN M L, DEL ROSAL B, ZHANG Y Q, *et al.* Rare-earth-doped fluoride nanoparticles with engineered long luminescence lifetime for time-gated *in vivo* optical imaging in the second biological window [J]. *Nanoscale*, 2018, 10(37): 17771-17780.
- [38] WANG W, FENG Z, LI B, *et al.* Er³⁺ self-sensitized nanoprobe with enhanced 1 525 nm downshifting emission for NIR-II b *in vivo* bio-imaging [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2021, 9(12): 2899-908.
- [39] 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.
- [40] ZHANG X B, CHEN W W, XIE X Y, *et al.* Boosting luminance energy transfer efficiency in upconversion nanoparticles with an energy-concentrating zone [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2019, 58(35): 12117-12122.
- [41] 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.
- [42] ZHAN Y J, YU P, WANG X H, *et al.* Activatable NIR-II lanthanides-polymetallic oxomolybdate hybrid nanosensors for monitoring chemotherapy induced enteritis [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2023, 33(36): 2301683.
- [43] MI C, ZHANG X, YANG C Y, *et al.* Bone disease imaging through the near-infrared-II window [J]. *Nat. Commun.*, 2023, 14(1): 6287.
- [44] CHANG Y L, CHEN H R, XIE X Y, *et al.* Bright Tm³⁺-based downshifting luminescence nanoprobe operating around 1 800 nm for NIR-II b and c bioimaging [J]. *Nat. Commun.*, 2023, 14(1): 1079.
- [45] CHEN Y, PEI P, YANG Y W, *et al.* Noninvasive early diagnosis of allograft rejection by a granzyme B protease responsive NIR-II bioimaging nanosensor [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2023, 62(23): e202301696.
- [46] ZHANG H X, CHEN Z H, LIU X, *et al.* A mini-review on recent progress of new sensitizers for luminescence of lanthanide doped nanomaterials [J]. *Nano Res.*, 2020, 13(7): 1795-1809.

- [47] ZOU W Q, VISSER C, MADURO J A, *et al.* Broadband dye-sensitized upconversion of near-infrared light [J]. *Nat. Photon.*, 2012, 6(8): 560-564.
- [48] XUE B, WANG D, TU L P, *et al.* Ultrastrong absorption meets ultraweak absorption: unraveling the energy-dissipative routes for dye-sensitized upconversion luminescence [J]. *J. Phys. Chem. Lett.*, 2018, 9(16): 4625-4631.
- [49] WANG Q R, LIANG T, WU J J, *et al.* Dye-sensitized rare earth-doped nanoparticles with boosted NIR-II b emission for dynamic imaging of vascular network-related disorders [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2021, 13(25): 29303-29312.
- [50] SONG D, ZHU M T, CHI S Y, *et al.* Sensitizing the luminescence of lanthanide-doped nanoparticles over 1 500 nm for high-contrast and deep imaging of brain injury [J]. *Anal. Chem.*, 2021, 93(22): 7949-7957.
- [51] HE Y H, YU X. Review on the application of upconversion nanomaterials in heavy metal detection [J]. *Food Health*, 2024, 6(3): 1-17
- [52] DING C P, GU Y T, CHEN W W, *et al.* Ratiometric near-infrared upconversion fluorescence sensor for selectively detecting and imaging of Al^{3+} [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2023, 1263: 341297.
- [53] KIMURA E, AOKI S, KIKUTA E, *et al.* A macrocyclic zinc(II) fluorophore as a detector of apoptosis [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100(7): 3731-3736.
- [54] PENG J J, XU W, TEOH C L, *et al.* High-efficiency *in vitro* and *in vivo* detection of Zn^{2+} by dye-assembled upconversion nanoparticles [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137(6): 2336-2342.
- [55] LIU J N, LI F Y, WANG Y, *et al.* A sensitive and specific nanosensor for monitoring extracellular potassium levels in the brain [J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2020, 15(4): 321-330.
- [56] LIU Y, ZHOU Z W, ZHANG S J, *et al.* Mechanisms of upconversion luminescence of Er^{3+} -doped NaYF_4 via 980 and 1 530 nm excitation [J]. *Nanomaterials*, 2021, 11(10): 2767.
- [57] WANG Z, LIU Y Y, XIAO Y, *et al.* Intelligent nanoparticles with pH-sensitive Co-delivery of temozolomide and siEGFR to ameliorate glioma therapy [J]. *Front. Genet.*, 2022, 13: 921051.
- [58] ZENG X, CHEN S, WEITEMIER A, *et al.* Visualization of intra-neuronal motor protein transport through upconversion microscopy [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2019, 58(27): 9262-9268.
- [59] LIU J N, ZHANG R W, SHANG C F, *et al.* Near-infrared voltage nanosensors enable real-time imaging of neuronal activities in mice and zebrafish [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, 142(17): 7858-7867.
- [60] ZHANG M, ZUO M M, WANG C X, *et al.* Monitoring neuroinflammation with an HOCl-activatable and blood-brain barrier permeable upconversion nanoprobe [J]. *Anal. Chem.*, 2020, 92(7): 5569-5576.
- [61] RAY R S, KATYAL A. Myeloperoxidase: bridging the gap in neurodegeneration [J]. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2016, 68: 611-620.
- [62] LI J J, SUN Y, LIANG Y X, *et al.* Extracellular elastin molecule modulates Alzheimer's $\text{A}\beta$ dynamics *in vitro* and *in vivo* by affecting microglial activities [J]. *CCS Chem*, 2021, 3(7): 1830-1837.
- [63] LI Y H, XU D, SUN A Y, *et al.* Fluoro-substituted cyanine for reliable *in vivo* labelling of amyloid- β oligomers and neuroprotection against amyloid- β induced toxicity [J]. *Chem. Sci.*, 2017, 8(12): 8279-8284.
- [64] ZHAO J B, JIN D Y, SCHATNER E P, *et al.* Single-nanocrystal sensitivity achieved by enhanced upconversion luminescence [J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2013, 8(10): 729-734.
- [65] LIU Y J, LU Y Q, YANG X S, *et al.* Amplified stimulated emission in upconversion nanoparticles for super-resolution nanoscopy [J]. *Nature*, 2017, 543(7644): 229-233.
- [66] ZHAN Q Q, LIU H C, WANG B J, *et al.* Achieving high-efficiency emission depletion nanoscopy by employing cross relaxation in upconversion nanoparticles [J]. *Nat. Commun.*, 2017, 8(1): 1058.
- [67] PENG X Y, HUANG B R, PU R, *et al.* Fast upconversion super-resolution microscopy with 10 μs per pixel dwell times [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(4): 1563-1569.
- [68] ZHANG H X, JIA T Q, CHEN L, *et al.* Depleted upconversion luminescence in $\text{NaYF}_4\text{:Yb}^{3+}, \text{Tm}^{3+}$ nanoparticles via simultaneous two-wavelength excitation [J]. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, 19(27): 17756-17764.
- [69] LEE C, XU E Z, LIU Y W, *et al.* Giant nonlinear optical responses from photon-avalanching nanoparticles [J]. *Nature*, 2021, 589(7841): 230-235.
- [70] WU Q S, HUANG B R, PENG X Y, *et al.* Non-bleaching fluorescence emission difference microscopy using single 808 nm laser excited red upconversion emission [J]. *Opt. Express*, 2017, 25(25): 30885-30894.

- [71] MASCH J M, STEFFENS H, FISCHER J, *et al.* Robust nanoscopy of a synaptic protein in living mice by organic-fluorophore labeling [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2018, 115(34): E8047-E8056.
- [72] FENNO L, YIZHAR O, DEISSEROTH K. The development and application of optogenetics [J]. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2011, 34: 389-412.
- [73] EMILIANI V, ENTCHEVA E, HEDRICH R, *et al.* Optogenetics for light control of biological systems [J]. *Nat. Rev. Methods Primers*, 2022, 2: 55.
- [74] HOSOSHIMA S, YUASA H, ISHIZUKA T, *et al.* Near-infrared (NIR) up-conversion optogenetics [J]. *Sci. Rep.*, 2015, 5(1): 16533.
- [75] CHEN S, WEITEMIER A Z, ZENG X, *et al.* Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics [J]. *Science*, 2018, 359(6376): 679-684.
- [76] WU X, JIANG Y Y, ROMMELFANGER N J, *et al.* Tether-free photothermal deep-brain stimulation in freely behaving mice *via* wide-field illumination in the near-infrared-II window [J]. *Nat. Biomed. Eng.*, 2022, 6(6): 754-770.
- [77] LIN X D, WANG Y, CHEN X, *et al.* Multiplexed optogenetic stimulation of neurons with spectrum-selective upconversion nanoparticles [J]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2017, 6(17): 1700446.
- [78] HAN X, CHOW B Y, ZHOU H H, *et al.* A high-light sensitivity optical neural silencer: development and application to optogenetic control of non-human primate cortex [J]. *Front. Syst. Neurosci.*, 2011, 5: 18.
- [79] MIYAZAKI T, CHOWDHURY S, YAMASHITA T, *et al.* Retracted: large timescale interrogation of neuronal function by fiberless optogenetics using lanthanide micro-particles [J]. *Cell Rep.*, 2019, 26(4): 1033-1043. e5.
- [80] WU X, ZHANG Y W, TAKLE K, *et al.* Dye-sensitized core/active shell upconversion nanoparticles for optogenetics and bioimaging applications [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(1): 1060-1066.
- [81] SHAH S, LIU J J, PASQUALE N, *et al.* Hybrid upconversion nanomaterials for optogenetic neuronal control [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(40): 16571-16577.
- [82] BANSAL A, LIU H, JAYAKUMAR M K, *et al.* Quasi-continuous wave near-infrared excitation of upconversion nanoparticles for optogenetic manipulation of *C. elegans* [J]. *Small*, 2016, 12(13): 1732-1743.
- [83] AI X, LYU L, ZHANG Y, *et al.* Remote regulation of membrane channel activity by site-specific localization of lanthanide-doped upconversion nanocrystals [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2017, 56(11): 3031-3035.
- [84] WANG Y, LIN X, CHEN X, *et al.* Tetherless near-infrared control of brain activity in behaving animals using fully implantable upconversion microdevices [J]. *Biomaterials*, 2017, 142: 136-148.
- [85] LIN X D, CHEN X, ZHANG W C, *et al.* Core-shell-shell upconversion nanoparticles with enhanced emission for wireless optogenetic inhibition [J]. *Nano Lett.*, 2018, 18(2): 948-956.
- [86] LIU X, CHEN H, WANG Y, *et al.* Near-infrared manipulation of multiple neuronal populations *via* trichromatic upconversion [J]. *Nat. Commun.*, 2021, 12(1): 5662.
- [87] MA Y Q, BAO J, ZHANG Y W, *et al.* Mammalian near-infrared image vision through injectable and self-powered retinal nanoantennae [J]. *Cell*, 2019, 177(2): 243-255. e15.



陈剑(1993-),男,安徽合肥人,博士,博士后,2024年于复旦大学获得博士学位,主要从事神经调控方向的研究。
E-mail: 20110300002@fudan.edu.cn



刘艳颜(1988-),女,山东德州人,博士,青年研究员,2016年于中国科学院上海硅酸盐研究所获得博士学位,主要从事生物医用材料方向的研究。
E-mail: liuyyan@fudan.edu.cn