

[综合评述]

doi: 10.7503/ejcu20210509

# 长余辉纳米材料的控制合成及在疾病诊断中的应用

席京, 陈娜, 杨雁冰, 袁荃

(武汉大学化学与分子科学学院, 武汉 430072)

**摘要** 长余辉纳米材料具有独特的发光性质, 能在激发光关闭后持续发光. 通过收集激发光关闭后的长余辉发光信号可以有效消除背景信号的干扰. 此外, 长余辉材料在成像时无需原位激发, 可以减少生物体系的组织自发荧光和光散射干扰, 提高生物成像和检测的灵敏度. 由于这种独特的光学特性, 长余辉纳米材料在生物传感/生物成像以及疾病治疗等领域被广泛应用. 近年来, 为满足疾病相关生物标志物的体外检测及体内生物成像的应用要求, 控制合成发光性能优异、生物相容性好的长余辉纳米材料成为研究热点.

**关键词** 长余辉; 控制合成; 自发荧光; 生物传感; 疾病诊断

**中图分类号** O644

**文献标志码** A

长余辉是指激发光停止激发后, 发光仍然持续的光学现象<sup>[1-4]</sup>. 长余辉材料通过缺陷储存来自外界的能量, 并在停止激发后持续释放<sup>[5,6]</sup>. 长余辉材料具有较长的发光寿命, 被广泛用于生物传感<sup>[7-10]</sup>、疾病治疗<sup>[11-15]</sup>、疾病诊断<sup>[16-18]</sup>、安全标志<sup>[19]</sup>、体温传感<sup>[20]</sup>和光信息存储<sup>[21]</sup>等领域. 由于长余辉材料无需原位激发, 可以有效避免组织自发荧光干扰, 提高了信噪比和灵敏度, 因而在疾病诊断等生物医学领域备受关注. 然而, 生物医学应用对长余辉纳米材料的粒径、单分散性、均匀性及发光性能等具有很高的要求<sup>[22,23]</sup>. 长余辉纳米材料的控制性合成方法对其微观结构特征、余辉性能、荧光量子效率和缺陷分布等具有重要意义, 是实现生物医学应用的关键前提<sup>[24]</sup>. 通过控制合成的方法可获得具有优异生物相容性和余辉发光性能的长余辉纳米材料. 目前, 利用长余辉纳米材料已经实现了疾病生物标志物如细菌<sup>[25]</sup>、抗原<sup>[26]</sup>、蛋白质<sup>[27]</sup>、miRNA<sup>[28]</sup>和生物小分子<sup>[29]</sup>等的高灵敏体外检测, 以及病变组织如肿瘤细胞<sup>[30-32]</sup>的高信噪比体内靶向成像与诊断. 基于长余辉材料的疾病生物标志物与病变组织成像, 为疾病诊断提供了重要依据. 本文总结了一系列长余辉纳米材料的控制合成方法, 讨论了长余辉纳米材料在体内外疾病诊断中的应用, 并进一步探讨了持久发光纳米材料在生物传感方面面临的挑战并对其未来进行了展望.

## 1 长余辉材料的控制合成

目前, 长余辉材料的合成策略主要分为自上而下和自下而上两种<sup>[4]</sup>.

### 1.1 自上而下法

自上而下法通常将大尺寸的块状材料通过物理和化学方法处理, 从而得到纳米级的材料, 主要包括高温固相法<sup>[33]</sup>和溶胶-凝胶法<sup>[34]</sup>.

**1.1.1 高温固相法** 高温固相法是合成长余辉材料最常见的方法之一. 该方法是将原料和助溶剂混合并研磨均匀后, 在高温煅烧下可获得长余辉材料<sup>[21]</sup>, 其操作简单, 被广泛地用于长余辉材料的合成.

收稿日期: 2021-07-16. 网络出版日期: 2021-10-13.

基金项目: 国家重点研发计划项目(批准号: 2017YFA0208000)、国家自然科学基金(批准号: 21925401, 21904100, 21904033)和中央高校基本科研业务费专项资金(批准号: 2042021kf0036)资助.

联系人简介: 袁荃, 女, 博士, 教授, 主要从事功能纳米材料控制合成及其生物医学应用研究. E-mail: yuanquan@whu.edu.cn

高温固相法合成的长余辉材料主要呈块状,经研磨后可转化为长余辉纳米颗粒。然而,高温固相法合成的长余辉纳米材料具有尺寸不均一、分散性差等缺点,限制了其在生物医学领域中的应用<sup>[35]</sup>。

**1.1.2 溶胶-凝胶法** 溶胶凝胶法是另一种制备长余辉材料的常见方法。溶胶凝胶法是将金属盐前体、配体和交联剂混合制备凝胶,再通过高温煅烧合成长余辉材料<sup>[4]</sup>。通过此方法合成的长余辉材料具有纳米级的尺寸和优异的余辉性能。通过调控原料配比、煅烧温度、溶胶pH值及原料组成等条件,可以实现对长余辉材料光学性能、粒径及形貌的调控<sup>[31,36-39]</sup>。

通过调控溶胶凝胶法制备过程中的原料配比可实现长余辉材料光学性能的调控。如, Yan等<sup>[31]</sup>利用溶胶凝胶法合成了 $\text{Zn}_2\text{Ga}_2\text{Ge}_2\text{O}_{10}:\text{Cr}^{3+},\text{Pr}^{3+}$ 近红外长余辉纳米颗粒,通过改变柠檬酸盐溶胶-凝胶的煅烧温度和离子掺杂浓度,实现了长余辉材料余辉发光强度和衰减时间的调控。提高柠檬酸盐溶胶的煅烧温度后,长余辉材料中阳离子空位增多,余辉发光强度增大。随着 $\text{Cr}^{3+}$ 发射中心浓度的上升,激子能量释放加快,材料的荧光寿命减小。此外,通过掺杂 $\text{Pr}^{3+}$ 可以有效提高长余辉材料的余辉发光强度和衰减时间。

Li等<sup>[36]</sup>利用溶胶-凝胶法合成了 $\text{Zn}_{2-x}\text{Ga}_{4-2x}\text{Sn}_x\text{O}_8:0.5\%\text{Cr}^{3+}$ 近红外长余辉纳米颗粒,通过调控Sn的掺杂浓度实现了纳米颗粒余辉发光强度的调控。他们发现,随着Sn浓度提高,纳米颗粒陷阱深度的分布出现极端化,即浅陷阱更浅深陷阱更深。因此,浅陷阱储存的电子更易于被 $\text{Cr}^{3+}$ 激发态能级再捕获,导致余辉发光强度增加;深陷阱储存的电子释放速度更缓慢,导致余辉寿命增长。

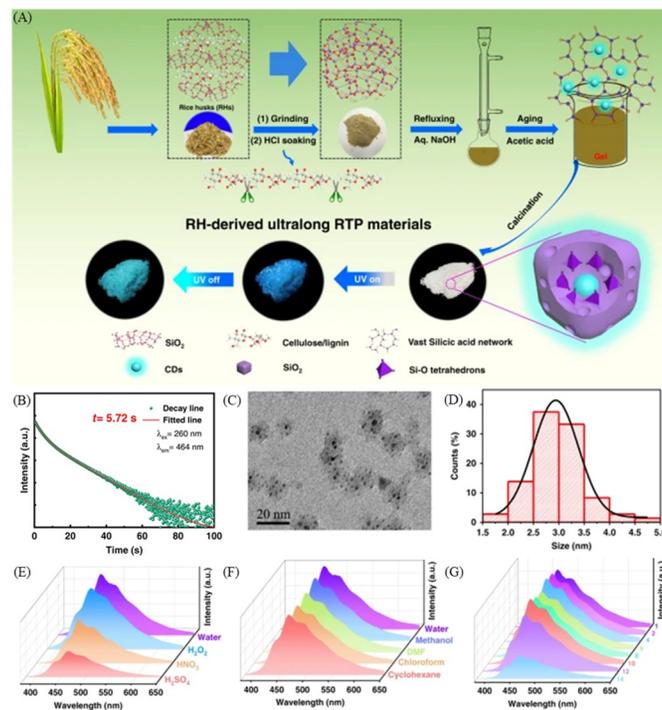
此外,通过调控溶胶-凝胶法过程中的煅烧温度可实现长余辉材料尺寸及光学性能的调控。Zhang等<sup>[37]</sup>利用溶胶-凝胶法合成了 $\text{CaZrO}_3:\text{Tm}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒,通过控制煅烧温度实现了纳米颗粒尺寸从20 nm到50 nm的调控。随着煅烧温度升高,纳米颗粒发生团聚,颗粒尺寸变大。此外,通过控制 $\text{Tm}^{3+}$ 掺杂浓度实现了 $\text{CaZrO}_3:\text{Tm}^{3+}$ 纳米颗粒的余辉发光强度的调控。

溶胶-凝胶法合成长余辉纳米材料的过程中,pH值对溶胶-凝胶的存在形式具有重要影响。因此通过调控溶胶-凝胶法过程中的pH值能够实现长余辉纳米材料形貌的调控。Duan等<sup>[38]</sup>利用溶胶-凝胶法合成了 $\text{SrAl}_2\text{O}_4:\text{Eu}^{2+},\text{Dy}^{3+}$ 长余辉纳米材料,通过控制溶胶pH值实现了对长余辉材料形貌的调控。具体来说,随着pH值增大,柠檬酸存在分步电离,导致柠檬酸软模板的形式发生变化,合成了从棒状形貌到球形形貌的长余辉材料。

上述长余辉纳米材料的合成过程均使用柠檬酸盐构建溶胶-凝胶。通过改变溶胶凝胶法中原料组成也可实现长余辉材料光学性能的调控。如,Zheng等<sup>[39]</sup>以谷壳等生物质废弃物为原料,利用溶胶-凝胶法合成了超长寿命、超高荧光量子产率和极高稳定性的长余辉碳点。如图1(A)所示,研究者采用同时富含碳元素和硅元素的废弃生物质谷壳为原料,通过溶胶-凝胶法将碳点原位封装在硅胶中,进一步通过煅烧形成对碳点具有限域作用的三维空间。由于二氧化硅的刚性结构在空间上限制了碳点的振动,阻止了激发态能量的振动弛豫,致使所得碳点/二氧化硅复合材料同时表现出超长余辉寿命(5.72 s)[图1(B)]和超高荧光量子效率(21.3%)。该方法合成的碳点/二氧化硅复合材料具有约3 nm的超小尺寸[图1(C)和(D)]。此外,如图1(E)和(F)所示,该长余辉碳点具有出色的稳定性,可以有效抵抗强氧化剂、不同极性的有机溶剂、强酸和强碱对磷光的猝灭。基于其超长磷光寿命、高磷光量子效率和出色稳定性,该材料有望广泛用于防伪领域,尤其是各种恶劣化学环境下的光学防伪应用。该研究成果为长寿命高效率碳点室温磷光材料提供了一种通用的合成策略,为谷壳等农业废弃生物质的资源化利用提供了新的思路 and 机会。

## 1.2 自下而上法

高温固相法和溶胶-凝胶法均属于自上而下的方法,该方法合成的纳米颗粒尺寸难以控制,且分散性较差<sup>[9,40]</sup>。然而,颗粒尺寸和分散性对长余辉纳米颗粒的细胞摄取、循环时间和生物毒性具有巨大的影响<sup>[23]</sup>。自下而上是指在适当的合成环境中,通过原子和分子的化学反应制备纳米材料的方法,主要包括水热法<sup>[41]</sup>、高温热分解法<sup>[40]</sup>和模板法<sup>[42]</sup>。自下而上法合成的长余辉纳米材料的颗粒尺寸可控性更高,是合成长余辉纳米材料的主要方法。



**Fig. 1** Schematic of the overall process for fabrication of the carbon dots confined by  $\text{SiO}_2$ (A), persistent luminescence decay and fitting curve (red line) of the emission bands at 464 nm with 260 nm excitation(B), HRTEM image of the as synthesized carbon dots confined by  $\text{SiO}_2$ (C), size distribution histogram of the carbon dots confined by  $\text{SiO}_2$ (D), phosphorescence spectra of the untreated carbon dots confined by  $\text{SiO}_2$  oxidized by  $\text{H}_2\text{O}_2$ (30%, mass fraction), concentrated  $\text{HNO}_3$ (30%, mass fraction), or  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (98%, mass fraction)(E), phosphorescence spectra of the carbon dots confined by  $\text{SiO}_2$  in solvents with different polarities(F), phosphorescence spectra of the carbon dots confined by  $\text{SiO}_2$  under pH values from 1.0 to 14.0(G)<sup>[39]</sup>

Copyright 2020, Springer Nature.

1.2.1 水热法 水热法是以水作为溶剂,将反应物放在密闭的高温高压环境中进行反应的化学合成方法<sup>[43]</sup>.水热法具有合成温度低、颗粒尺寸可控以及分散性好的优点.然而,该方法合成的长余辉纳米颗粒的余辉发光性能通常不如高温固相法和溶胶-凝胶法.研究人员通过控制水热条件(如pH值、反应时间及溶液组成等),对长余辉纳米材料的尺寸、形貌和余辉发光强度等性质进行了调控<sup>[9,23,27,41,44-50]</sup>.

Yuan等<sup>[9]</sup>利用水热法合成了 $\text{Zn}_{1+x}\text{Ga}_{2-2x}\text{Ge}_x\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ ( $0 \leq x \leq 0.5$ )长余辉纳米颗粒,通过调控化学式中的 $x$ 值可以实现对该纳米颗粒尺寸和光学性质的调控.如图2(A)~(C)所示,随着 $x$ 值从0增加到0.5,该纳米颗粒的尺寸从7 nm增加到约80 nm.如图2(D)和(E)所示,随着 $x$ 值增大,该纳米颗粒的持续发光强度和衰减时间均先增大后减小.此外,通过控制水热反应的pH值, $\text{Zn}_{1.5}\text{GaGe}_{0.5}\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 材料的尺寸和余辉发光性能也能得到调控<sup>[44]</sup>.Yuan等<sup>[45]</sup>还通过对长余辉材料的表面进行缺陷钝化改善了其持续发光性能.通过热处理方式以及在 $\text{Zn}_{1.2}\text{Ga}_{1.6}\text{Ge}_{0.2}\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 表面生长钝化层( $\text{ZnGaO}_4$ 或 $\text{SiO}_2$ 壳层)有效地减少了 $\text{Zn}_{1.2}\text{Ga}_{1.6}\text{Ge}_{0.2}\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒的表面缺陷,改善了其光学性质.

Yuan等<sup>[27]</sup>还通过水热法合成了 $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Mn}^{2+}$ 长余辉纳米棒,通过简单地控制水热过程中的pH值,实现了 $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Mn}^{2+}$ 长余辉纳米棒尺寸、余辉发光强度及衰减时间的调控.随着pH值从6增加到7.5, $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Mn}^{2+}$ 纳米棒的长度从约900 nm降低到约60 nm.基于此,Tam等<sup>[46]</sup>进一步通过水热法合成了 $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Cr}^{3+}$ 近红外长余辉纳米棒,通过控制 $\text{Cr}^{3+}$ 掺杂浓度实现了 $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Cr}^{3+}$ 长余辉纳米棒的尺寸、形貌和余辉发光强度的调控.

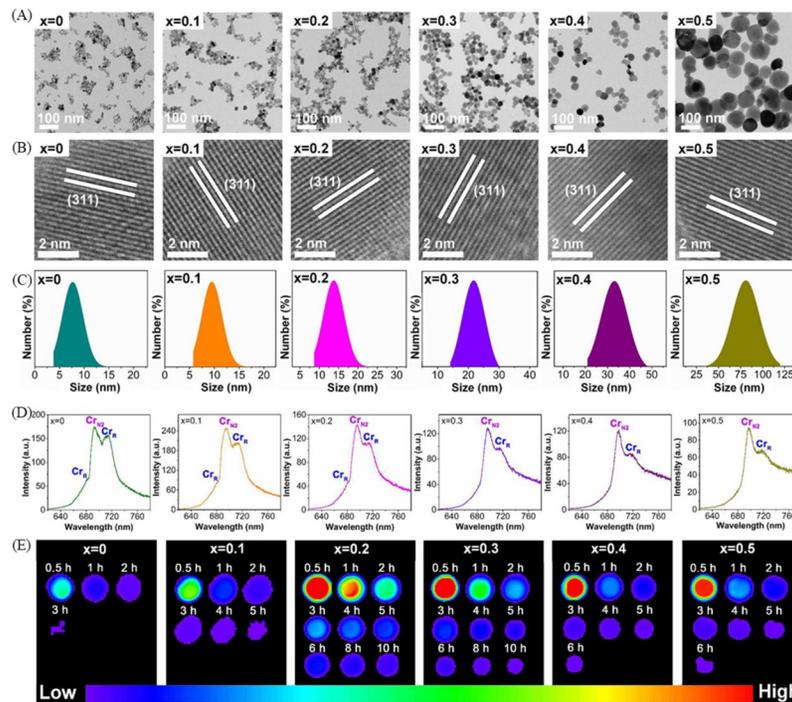


Fig. 2 TEM images(A), HRTEM images(B), size distributions(C), photoluminescence spectrum(D), and persistent luminescence decay images(E) of the  $\text{Zn}_{1+x}\text{Ga}_{2-2x}\text{Ge}_x\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$  nanoparticles when  $x$  increases from 0 to 0.5<sup>[9]</sup>

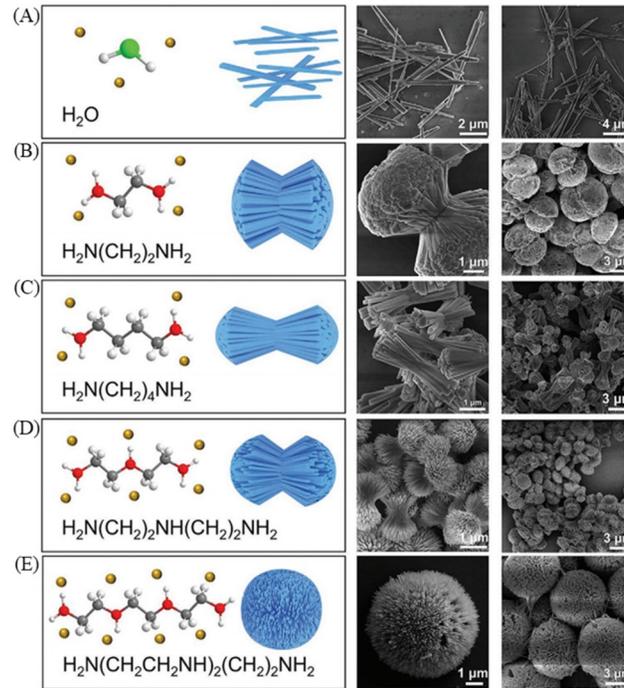
Copyright 2017, American Chemical Society.

在以上研究基础上, Yuan等<sup>[41]</sup>提出了基于配位化学原理的材料控制合成方法, 通过在反应体系中引入具有不同配位能力的氨基配体, 得到了具有不同形貌的拓扑结构 $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Mn}^{2+}$ 长余辉纳米材料. 如图3(A)~(E)所示, 随着反应体系中氨基配体的配位能力由弱到强, 长余辉纳米材料的形貌从棒状变成哑铃状, 最后形成了球形. 这主要是由于具有不同配位能力的氨基配体抑制了所配位晶面的生长, 进而影响长余辉材料的形貌. 这种基于配位化学原理的材料控制合成方法为长余辉材料以及其它纳米材料的控制合成提供了新思路, 对拓展长余辉纳米材料在生物医学领域中的应用具有重大意义.

由于水热法合成的长余辉纳米材料的发光性能通常不如高温固相法和溶胶-凝胶法<sup>[4]</sup>, 研究人员开发了高温煅烧后处理的策略以改善其发光性能. Su等<sup>[47]</sup>利用水热法辅助 $\text{SiO}_2$ 保护的高温煅烧处理, 合成了小尺寸、发光性能优异的 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}, \text{Sn}^{4+}$ 近红外长余辉纳米颗粒. 通过在约15 nm的小粒径 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}, \text{Sn}^{4+}$ 表面形成一种保护性的 $\text{SiO}_2$ 外壳, 使得纳米颗粒在高温煅烧时被 $\text{SiO}_2$ 外壳隔开, 保持小的颗粒尺寸. 通过高温煅烧, 可以有效提高 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}, \text{Sn}^{4+}$ 的结晶度, 余辉发光性能也因此得到改善. 随后, 利用碱刻蚀脱去保护性 $\text{SiO}_2$ 外壳, 获得具有颗粒尺寸小、高分散性及发光性能优异的 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}, \text{Sn}^{4+}$ 纳米颗粒. 类似地, Chaneac等<sup>[48]</sup>利用微波辅助的水热法合成了约12 nm的小尺寸 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}, \text{Bi}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒, 在 $\text{SiO}_2$ 外壳保护下进行高温煅烧有效提高了长余辉材料的发光性能.

除高温煅烧外, 敏化剂的引入也可以提高长余辉纳米材料的发光性能. Gali等<sup>[49]</sup>通过水热法合成了具有核壳结构的 $\text{SiC}@\text{ZnGaO}_4:\text{Cr}^{3+}$ 近红外长余辉纳米颗粒, 利用SiC核的敏化作用提高了余辉发光强度. 作者认为SiC核和 $\text{ZnGaO}_4:\text{Cr}^{3+}$ 壳层之间形成了I型异质结, 促进了激子到 $\text{Cr}^{3+}$ 的传递, 提高了 $\text{SiC}@\text{ZnGaO}_4:\text{Cr}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒的余辉发光强度.

此外, 化学刻蚀的方法也可用于调控长余辉纳米颗粒的尺寸、水分散性及发光性能. Wang等<sup>[50]</sup>利用水热法合成了 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 近红外长余辉纳米颗粒, 通过化学刻蚀法同时调控了颗粒尺寸、水分散性和发光性能. 乙二醇四乙酸刻蚀作用将高温煅烧后的团聚体分解为约10 nm的小尺寸纳米颗粒, 并通



**Fig. 3** The structure of the used ligand, the schematic illustration, and SEM images of  $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Mn}^{2+}$  persistent luminescence materials synthesized with pure water(A), ethylenediamine/water(B), butanediamine/water (C), diethylenetriamine/water(D), and triethylenetetramine/water(E)<sup>[41]</sup>

Copyright 2021, John Wiley and Sons.

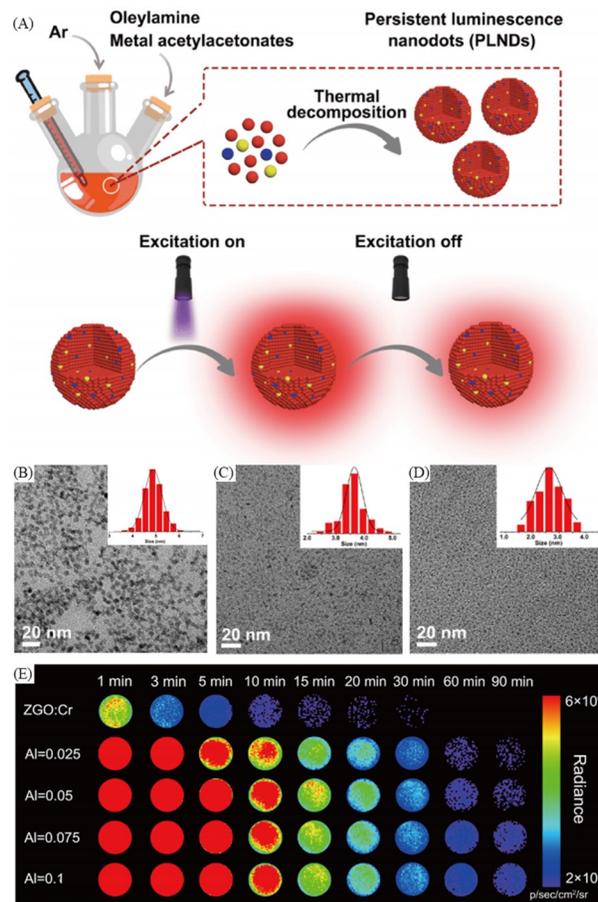
过配位作用吸附在纳米颗粒表面,改善了纳米颗粒的水分散性.同时,乙二胺四乙酸刻蚀过程中引入了氧空位,增加了纳米颗粒中的陷阱密度,提高了纳米颗粒的余辉发光性能.

**1.2.2 高温热分解法** 高温热分解法是通过有机金属盐前体在高沸点有机溶剂中的受热分解,合成纳米颗粒的一种方法.该方法具有操作简单、反应时间短及合成可控等优点<sup>[51]</sup>.通过控制溶剂组成、材料结构、掺杂离子和溶剂组成等条件,可以实现长余辉纳米材料粒径和发光性能的调控<sup>[30,40,52-54]</sup>.

Yuan等<sup>[40]</sup>利用高温热分解法合成了 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Al}^{3+}, \text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Sc}^{3+}, \text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{ZnS}:\text{Cr}^{3+}$ 和 $\text{CaF}_2$ 等多种超小尺寸( $<5\text{ nm}$ )长余辉纳米颗粒[图4(A)~(D)].反应过程中,有机溶剂油胺充当稳定剂避免了纳米颗粒的聚集,从而获得尺寸均一的超小( $<5\text{ nm}$ )长余辉纳米颗粒.研究发现通过改变离子掺杂浓度,可以进一步调控纳米颗粒的余辉发光性能.如图4(E)所示,通过控制 $\text{Al}^{3+}$ 共掺杂浓度,实现了 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Al}^{3+}, \text{Cr}^{3+}$ 持续发光强度和衰减时间的控制.

构建钝化壳层通常能够抑制激子在表面缺陷的非辐射跃迁,是一种改善长余辉纳米材料性能的常用方法<sup>[52]</sup>.Klimov等<sup>[53]</sup>利用高温热分解法合成了具有核壳结构的长余辉纳米晶体 $\text{CuInS}_2@\text{YS}$ ( $\text{Y}=\text{Zn}, \text{Cd}$ ).YS壳层钝化了 $\text{CuInS}_2$ 纳米晶体的表面缺陷,抑制了表面缺陷导致的激子非辐射复合,从而提高了长余辉纳米晶体的量子产率.

镧系元素具有相同的电子构型、相近的原子(或离子)尺寸以及阶梯状的密集能级排列,通过改变基质材料中镧系元素的掺杂种类,可以调节长余辉纳米材料的发光性能.Zhang等<sup>[30]</sup>以高能带隙、低声子能的镧系元素氟化物作为基质材料,利用高温热分解法合成了一系列X射线激发的尺寸、结构和波长可调的 $\text{NaLnF}_4:x\%\text{M}^{3+}@\text{NaLnF}_4$ ( $\text{Ln}=\text{Y}, \text{Gd}$ ;  $\text{M}^{3+}=\text{Nd}^{3+}, \text{Ho}^{3+}, \text{Tm}^{3+}, \text{Er}^{3+}$ )近红外第二窗口稀土基长余辉纳米材料[图5(A)和(B)].通过优化离子掺杂浓度、壳层厚度和核尺寸,改善了纳米材料的近红外第二窗口余辉发光强度[图5(C)~(E)].他们进一步构建了六棱柱形三通道发射的多层长余辉纳米颗粒, $\text{NaGdF}_4$ 中间层阻止了发射中心的交叉驰豫,各发光层的余辉发光强度都大幅度提高[图5(F)~(H)].由于不同波长通道长余辉发光信号的比值保持相对稳定,该多层长余辉纳米颗粒被用于多路编码和



**Fig. 4** Schematic of the process for fabrication of the persistent luminescence nanoparticles *via* a thermal decomposition method(A), TEM images and size distribution of ZnGa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:Al<sup>3+</sup>, Cr<sup>3+</sup> (B), ZnS:Cr<sup>3+</sup> (C), CaF<sub>2</sub>(D), persistent luminescence decay images of ZnGa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:Cr<sup>3+</sup>(ZGO:Cr) and ZnGa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:Al<sup>3+</sup>, Cr<sup>3+</sup>(E)<sup>[40]</sup>

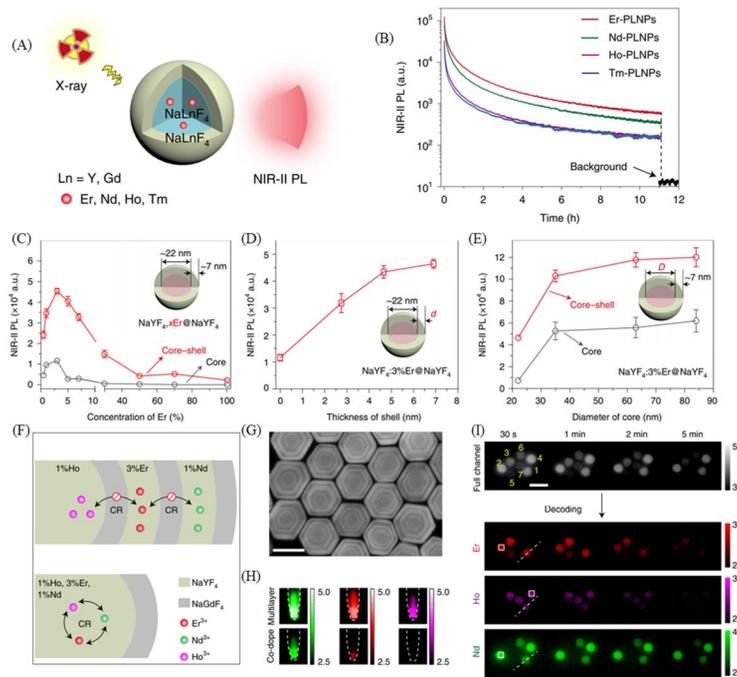
Copyright 2020, Springer Nature.

加密[图5(I)].

改变溶剂组成能够影响高温热分解反应体系的极性,进一步调控合成的长余辉纳米材料的性能. Gao等<sup>[54]</sup>通过向油酸/十八烯溶剂中引入不同体积分数的甲醇,实现了ZnGa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:Cr<sup>3+</sup>近红外长余辉纳米颗粒尺寸在4~19 nm范围内的调控.他们认为,甲醇的引入提高了反应溶剂的极性,降低了热分解反应的活化能,通过影响材料合成的成核率实现了长余辉材料尺寸的调控.同时,甲醇还能催化前体,尤其是乙酰丙酮铬的热分解,从而提高Cr<sup>3+</sup>在ZnGa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:Cr<sup>3+</sup>纳米颗粒中的掺杂浓度,并进一步影响纳米颗粒的余辉发光性能.

**1.2.3 模板法** 模板法是一种较为成熟的长余辉纳米材料的合成方法.介孔二氧化硅纳米球具有稳定的介孔结构、高比表面积和良好的生物相容性,常作为合成长余辉材料的模板.利用模板法合成的长余辉纳米颗粒可以保留模板的尺寸和形貌,因此通过控制模板的尺寸可以实现长余辉纳米颗粒的尺寸调控<sup>[14,42,55-62]</sup>.

通过控制介孔二氧化硅纳米球模板的尺寸可以实现对长余辉多孔纳米球尺寸的调控.如,Zhang等<sup>[55-58]</sup>以不同尺寸的介孔二氧化硅纳米球(MSN)为模板合成了一系列不同尺寸的MSN@Zn<sub>1.1</sub>Ga<sub>1.8</sub>Ge<sub>0.1</sub>O<sub>4</sub>:Cr<sup>3+</sup>,Eu<sup>3+</sup>,MSN@CaMgSi<sub>2</sub>O<sub>6</sub>,MSN@ZnGa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:Cr<sup>3+</sup>和MSN@CaTiO<sub>3</sub>:Pr<sup>3+</sup>长余辉多孔纳米球.合成的长余辉多孔纳米球具有尺寸分布范围窄及比表面积大的特点.此外,多孔SiO<sub>2</sub>壳层表面有利于表面修饰和药物搭载,被成功用于肿瘤靶向监测和治疗.Zhang等<sup>[59]</sup>还从模板设计的角度发展了新型长余辉纳米材料.以空心介孔二氧化硅纳米球(HMS)为模板合成了HMS@ZnGa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:Cr<sup>3+</sup>近红外长余辉多孔纳米球壳.该纳米材料具有空心结构,可提供更多的药物搭载空间,实现大体量药物递



**Fig. 5** Schematic of X-ray-activated persistent luminescence generated in lanthanide-doped persistent luminescence nanoparticles (PLNPs) (A), persistent luminescence decay curves of typical lanthanide-doped PLNPs (B), influence of activator concentration (C), shell thickness (D), core diameter (E) on the NIR-II persistent luminescence intensity of Er-doped PLNPs, schematic of Ln-doped PLNPs with multilayered (top) and co-doped (bottom) configurations (CR refers to cross-relaxation) (F), high-angle annular dark-field-scanning transmission electron microscopy (G) and NIR-II persistent luminescence images after X-ray irradiation ceases (H) of the multilayered Er/Nd/Ho-doped PLNPs, persistent luminescence coding by different multilayered PLNPs, NIR-II persistent luminescence images were acquired in all three ( $\text{Nd}^{3+}$ ,  $\text{Ho}^{3+}$  and  $\text{Er}^{3+}$ ) channels covered with mimic tissue (1% Intralipid) over time (I)<sup>[30]</sup>

Copyright 2021, Springer Nature.

送和肿瘤成像。

介孔二氧化硅纳米球模板允许多种功能材料的引入，可实现多种性质的集成。Wang等<sup>[60]</sup>向介孔二氧化硅纳米球MSN模板中引入 $\text{Gd}_2\text{O}_3$ 磁性材料、 $\text{Ga}_2\text{O}_3:\text{Cr}^{3+}$ 、 $\text{Nd}^{3+}$ 近红外长余辉材料和放射性元素 $^{68}\text{Ga}$ ，实现了磁共振、长余辉和正电子发射断层三模态成像。此外，通过在介孔二氧化硅纳米球模板中搭载阿霉素，可实现成像引导的药物释放。类似地，研究者利用 $\text{Gd}_2\text{O}_3@\text{MSN}$ 磁性介孔纳米球为模板合成了 $\text{Gd}_2\text{O}_3@\text{MSN}@\text{CaTiO}_3:\text{Pr}^{3+}$ 和 $\text{Gd}_2\text{O}_3@\text{MSN}@\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 、 $\text{Bi}^{3+}$ 长余辉磁性多孔纳米球，实现了多模式成像和药物递送<sup>[61,62]</sup>。

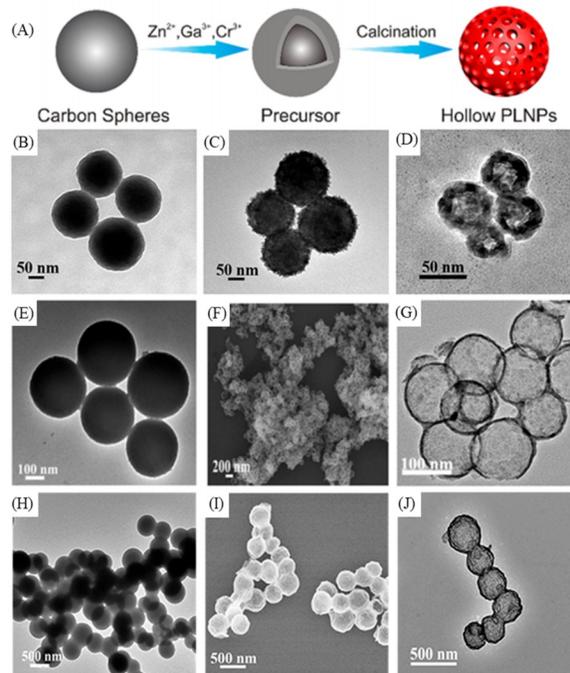
通过改变主体材料的离子掺杂种类，可以实现长余辉纳米材料发光性能的调控。Han等<sup>[63]</sup>利用介孔二氧化硅纳米球MSN模板法合成了一系列具有均匀粒径和高强度发光性能的多色长余辉纳米颗粒。通过在 $\text{MSN}@\text{CdSiO}_3$ 基质材料中掺杂 $\text{In}^{3+}$ 实现了高强度蓝色长余辉发光。进一步通过 $\text{Mn}^{2+}/\text{Tb}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$ 共掺杂调控了长余辉纳米颗粒的发射波长。

介孔二氧化硅纳米球模板仅在合成过程中充当模板，可以通过后续处理刻蚀，实现对长余辉纳米材料形貌的调控。Lv等<sup>[64]</sup>利用介孔二氧化硅纳米球MSN模板法合成了 $\text{MSN}@\text{Zn}_{1.07}\text{Ga}_{2.34}\text{Si}_{0.98}\text{O}_{6.56}:\text{Cr}^{3+}$ 长余辉纳米球，而后利用碱刻蚀二氧化硅，获得了树莓形貌的 $\text{Zn}_{1.07}\text{Ga}_{2.34}\text{Si}_{0.98}\text{O}_{6.56}:\text{Cr}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒。由于二氧化硅被碱刻蚀时引入了氧空位， $\text{Zn}_{1.07}\text{Ga}_{2.34}\text{Si}_{0.98}\text{O}_{6.56}:\text{Cr}^{3+}$ 纳米树莓中深阱含量增加导致其余辉发光性能加强。他们还通过控制介孔二氧化硅纳米球MSN模板的尺寸和孔径，调控了 $\text{Zn}_{1.07}\text{Ga}_{2.34}\text{Si}_{0.98}\text{O}_{6.56}:\text{Cr}^{3+}$ 纳米树莓的尺寸和孔径。

除介孔二氧化硅纳米球模板外，科研人员还发展了非介孔二氧化硅纳米球模板和碳纳米球模板。

Yang等<sup>[42]</sup>以二氧化硅纳米球为模板合成了 $\text{SiO}_2@\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 长余辉多孔纳米球,并在其表面生长二氧化硅壳层,得到奇异果形貌的 $\text{SiO}_2@\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}@\text{SiO}_2$ 近红外长余辉纳米颗粒.该结构使得纳米颗粒能耐高温,允许其通过高温煅烧增加晶格固有缺陷,提高了 $\text{SiO}_2@\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}@\text{SiO}_2$ 纳米颗粒的余辉发光性能.通过控制模板尺寸和二氧化硅壳层厚度,还可以调控纳米颗粒的尺寸.

Zhang等<sup>[14]</sup>利用模板法在碳纳米球模板表面生长了 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 近红外长余辉材料,并通过高温煅烧去除碳纳米球,合成了 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 近红外长余辉空心球[图6(A)].如图6(B)~(J)所示,通过简单地改变碳纳米球的尺寸,能够实现 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 长余辉空心球尺寸在50~250 nm的调控.

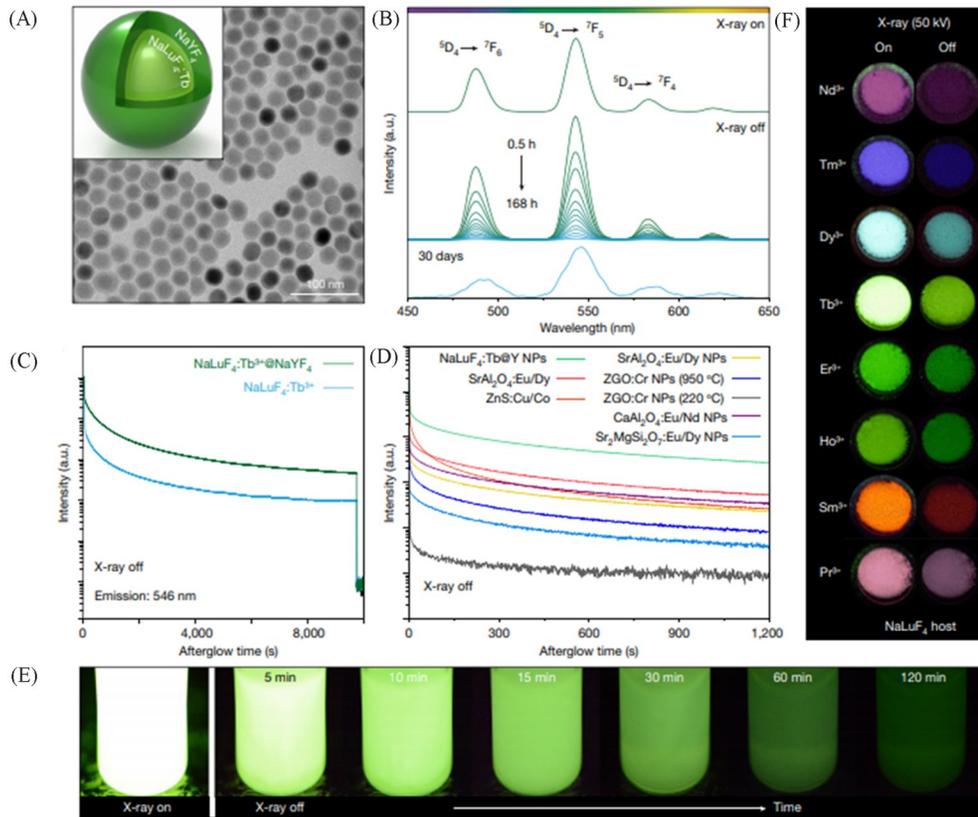


**Fig. 6** Schematic of the process for fabrication of hollow  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$  persistent luminescence nanoparticles (PLNPs)(A), TEM images of the original carbon spheres(B), carbon spheres labeled by precursor ions(C), the hollow PLNPs(D) corresponding to the PLNPs with a size of *ca.* 50 nm, TEM images of the original carbon spheres(E), carbon spheres labeled by precursor ions(F), the hollow PLNPs(G) corresponding to the PLNPs with a size of *ca.* 100 nm, TEM images of the original carbon spheres(H), carbon spheres labeled by precursor ions(I), the hollow PLNPs(J) corresponding to the PLNPs with a size of *ca.* 250 nm<sup>[14]</sup>

Copyright 2018, American Chemical Society.

**1.2.4 其它方法** 燃烧法是一种常见的长余辉材料合成方法.利用氧化剂前体和还原剂混合物在高温无氧条件下的自燃反应,合成长余辉纳米颗粒.通过改变还原剂种类、浓度和反应温度可实现纳米颗粒的尺寸、结晶度和发光性能的调控.如,Rashad等<sup>[65]</sup>利用尿素燃烧法合成了 $\text{SrMgSi}_2\text{O}_7:\text{Eu}^{2+},\text{R}^{3+}$  ( $\text{R}^{3+}=\text{Er}^{3+},\text{Tm}^{3+},\text{Tb}^{3+}$ )长余辉纳米颗粒,通过改变掺杂元素种类实现了纳米颗粒发光性能的调控.Lei等<sup>[66]</sup>利用三乙醇胺燃烧法合成了 $\text{SrAl}_2\text{O}_4:\text{Eu}^{2+},\text{Dy}^{3+}$ 长余辉纳米材料,通过控制煅烧温度,实现了纳米材料晶型和形貌的调控.

共沉淀法也常被用于长余辉材料的合成.该方法通过加入适当的沉淀剂,将金属可溶盐前体混合沉淀,再通过高温煅烧合成长余辉纳米颗粒.Liu等<sup>[52]</sup>通过共沉淀法合成了一系列稀土掺杂的 $\text{NaLuF}_4$ 纳米颗粒,制备了可以被X射线激发的具有核壳结构的 $\text{NaLuF}_4:\text{Tb}^{3+}@\text{NaYF}_4$ 长余辉纳米晶体.如图7(A)所示,所合成的 $\text{NaLuF}_4:\text{Tb}^{3+}@\text{NaYF}_4$ 长余辉纳米颗粒呈六角形,平均尺寸为27 nm.由于 $\text{NaYF}_4$ 惰性壳层可有效缓解纳米晶体表面X射线能量的淬灭,导致 $\text{NaLuF}_4:\text{Tb}^{3+}@\text{NaYF}_4$ 长余辉纳米晶体的余辉寿命增长.如图7(B)~(E)所示, $\text{NaLuF}_4:\text{Tb}^{3+}@\text{NaYF}_4$ 长余辉纳米晶体具有超过30 d的超长衰减时间.作者进一步通过改变离子掺杂种类,实现了对材料发光波长的调控[图7(E)和(F)].



**Fig. 7** Schematic and TEM image of  $\text{NaLuF}_4:\text{Tb}^{3+}@\text{NaYF}_4$  nanocrystals(A), phosphorescence spectra of the  $\text{NaLuF}_4:\text{Tb}^{3+}@\text{NaYF}_4$  nanocrystals, recorded after cessation of X-rays(50 kV) for 0.5—168 h or 30 days (B), phosphorescence decay curve of  $\text{NaLuF}_4:\text{Tb}^{3+}$  and  $\text{NaLuF}_4:\text{Tb}^{3+}@\text{NaYF}_4$  nanocrystals, monitored at 546 nm after X-rays(50 kV) cessation(C), comparison of phosphorescence decay profiles of various phosphors after cessation of X-ray(50 kV) excitation(NPs refer to nanoparticles)(D), persistent luminescence photographs of  $\text{NaLuF}_4:\text{Tb}^{3+}@\text{NaYF}_4$  nanocrystals dispersed in 1 mL cyclohexane, and X-ray was set at a voltage of 70 kV with a tube current of 1 mA(E), phosphorescence decay of  $\text{NaLuF}_4$  nanocrystals doped with various activators( $\text{Nd}^{3+}$ ,  $\text{Tm}^{3+}$ ,  $\text{Dy}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Ho}^{3+}$ ,  $\text{Sm}^{3+}$  and  $\text{Pr}^{3+}$ )(a. u. refers to arbitrary units)(F)<sup>[52]</sup>

Copyright 2021, Springer Nature.

Hreniak 等<sup>[67]</sup>利用共沉淀法合成了  $\text{Y}_3\text{Al}_2\text{Ga}_3\text{O}_{12}:\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Y}_3\text{Al}_2\text{Ga}_3\text{O}_{12}:\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Y}_3\text{Al}_2\text{Ga}_3\text{O}_{12}:\text{Pr}^{3+}$  和  $\text{Y}_3\text{Al}_2\text{Ga}_3\text{O}_{12}:\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Pr}^{3+}$  等多种长余辉纳米颗粒,通过控制煅烧温度和离子掺杂浓度调控了长余辉纳米颗粒的余辉强度和衰减时间. Capobianco 等<sup>[68]</sup>利用共沉淀法合成了  $\text{NaPr}_{0.2}\text{Lu}_{0.8}\text{F}_4$  长余辉纳米颗粒,通过控制陈化温度和升温速率,实现了对长余辉纳米颗粒尺寸的调控.

生物矿化法是一种新型的长余辉材料合成方法,具有规模化生产的应用价值.该方法利用微生物还原可溶盐前体,并将其沉淀为所需的难溶矿物相纳米颗粒. Phelps 等<sup>[69]</sup>利用嗜热厌氧杆菌介导的矿化过程合成了公斤级的  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:x\%\text{M}^{n+}$  ( $\text{M}^{n+}=\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ )长余辉纳米颗粒,并通过改变掺杂浓度实现了纳米颗粒余辉发光性能的调控.

微波加热方法具有合成速度快、加热均匀及反应时间短等优点,被广泛用于多种材料的合成. Amini 等<sup>[70]</sup>利用微波加热法在 5 min 内合成了  $\text{SrAl}_2\text{O}_4:\text{Eu}^{2+}$ ,  $\text{Dy}^{3+}$  长余辉材料,并通过控制后续煅烧时间实现了长余辉材料余辉发光性能的调控.

Mao 等<sup>[71]</sup>通过水-甲苯双相水热法合成了可在有机溶剂中完全分散的粒径小于 10 nm 的  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$  纳米颗粒,通过调控反应过程中油酸配体的比例可实现  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$  纳米颗粒粒径的调控.由于表面油酸配体的存在,纳米颗粒能够分散在有机溶剂中.

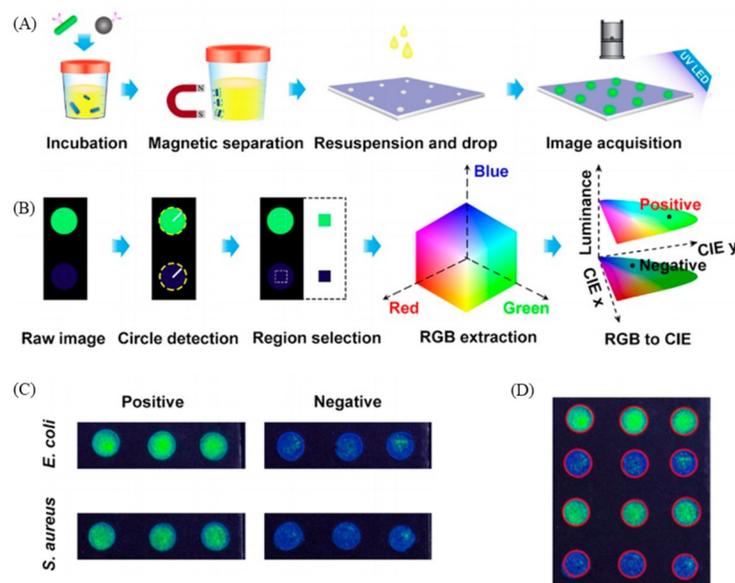
## 2 长余辉材料在疾病诊断中的应用

疾病诊断有利于疾病早发现早治疗,对疾病的针对性治疗具有重要指导意义.疾病诊断的方式可分为体外诊断和体内诊断.体外诊断指的是通过检测疾病相关生物标志物在血清或其它生物体液中的含量,从而判断疾病是否发生的方法.体内诊断主要是指通过生物体内成像进行诊断的方法.长余辉材料能够消除生物组织自发荧光干扰,提高生物标志物检测和生物成像的信噪比和灵敏度,确保疾病诊断的准确度.通过对长余辉材料表面进行靶向修饰,可实现对疾病相关的生物标志物,如细菌、抗原、蛋白质、miRNA 和生物小分子等物质以及对各种肿瘤细胞的体内外检测及成像,从而实现准确快捷的疾病诊断.

### 2.1 体外诊断

体外诊断能够实现疾病筛查、个体化医疗、预后评估以及治疗的持续监测等,是保证人类健康的医疗体系中不可或缺的一环.长余辉纳米颗粒能够消除组织自发荧光干扰,有望实现高灵敏度和低检测限的疾病生物标志物的检测,进而实现体外疾病诊断.

**2.1.1 细菌检测** 尿路感染是病原性细菌入侵尿道引起的炎症,是最常见的感染疾病之一.尿路感染可能导致肾盂肾炎、脓毒症、早产甚至死亡.由于尿路感染的复发率非常高,患者需要定期检查是否复发.因此,发展一种便携式的检测设备实现尿液中细菌的即时检测对降低尿路感染患者去医院检查尿液细菌的经济和时间成本具有重要意义. Yuan 等<sup>[25]</sup>基于  $\text{ZnGe}_2\text{O}_4:\text{Mn}^{2+}$  长余辉免疫发光纳米探针,利用机器视觉算法进行定量计算,开发了一种现场检测尿液中细菌的尿检平台,实现了对人类尿液中细菌病原体的即时定量检测[图 8(A)和(B)].如图 8(C)和(D)所示,当滴加含有大肠杆菌或金葡萄球菌的样本时,光子晶体点发出明亮的绿光,而不含有细菌的光子晶体点则没有明显的发光.这种发光差异肉眼即可观察到,且这种发光的差异足够作为判断检测结果的标准.与现有各种尿检方法相比,该工作无需昂贵的设备和专业操作就能实现尿液中细菌含量的定量检测.整套系统体积非常小、携带轻便,在 1 h 内即可报告最低  $10^3$  CFU/mL 的细菌检出浓度.此外,该尿检平台还能与智能手机、智能手表等联用,为患者提供数字化的诊断信息.



**Fig. 8** Schematic illustration of process of immunoluminescence assay supported by photonic crystal-based biochips(A), workflow of immunoluminescence image analysis by Python algorithm(B), raw images of PC dots, where positive samples and negative samples were dropped on the biochip when detecting *E. coli* and *S. aureus*(C), recognition results of photonic crystal dots by image algorithm(D)<sup>[25]</sup>

2.1.2 抗原检测 抗原检测多用于疾病早期筛查,具有操作简便、快速出结果及成本低等特点。

前列腺特异性抗原(PSA)是前列腺上皮细胞分泌的肿瘤标志物,其在血清中的含量能有效反映前列腺癌的发生。Yan等<sup>[16]</sup>基于荧光共振能量转移原理,利用 $\text{Ca}_{1.86}\text{Mg}_{0.14}\text{ZnSi}_2\text{O}_7:\text{Eu}^{2+},\text{Dy}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒,实现了前列腺癌生物标志物前列腺特异性抗原PSA的检测。他们在长余辉纳米颗粒和罗丹明B上分别修饰了PS6和8A6两种PSA抗体,罗丹明B可以通过PSA介导的荧光共振能量转移过程猝灭长余辉纳米颗粒的余辉发光,从而实现了对PSA的检测。该检测方法对前列腺特异性抗原的检出限为0.09 ng/mL,在前列腺癌的临床诊断中具有应用价值。

类似地,Zhao等<sup>[72]</sup>基于荧光共振能量转移原理,利用 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Mo}^{2+}$ 长余辉纳米棒实现了前列腺特异性抗原的检测。他们在长余辉纳米棒及 $\text{Au@Ag@SiO}_2$ 纳米颗粒上分别修饰前列腺特异性抗原的核酸适配体及其互补链。 $\text{Au@Ag@SiO}_2$ 纳米颗粒表面的银纳米颗粒可以通过FRET机制猝灭 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Mo}^{2+}$ 长余辉纳米棒的余辉。在前列腺特异性抗原存在的条件下, $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Mo}^{2+}$ 长余辉纳米棒与 $\text{Au@Ag@SiO}_2$ 猝灭剂脱离,实现余辉的恢复。该检测方法可以实现对10 pg/mL~10 ng/mL浓度范围内前列腺特异性抗原的定量检测,降低了检测限。

癌胚抗原(CEA)是结直肠癌早期诊断的肿瘤标志物,其它癌症如乳腺癌和肺癌也会导致血清中CEA含量的升高,因此CEA水平的精确检测在恶性肿瘤诊断中具有重要研究价值。Yu等<sup>[73]</sup>利用 $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Sr}^{2+}$ 长余辉纳米棒构建了余辉发光纳米探针,通过癌胚抗原响应的余辉发光,实现了对结直肠癌生物标志物癌胚抗原的检测。该纳米探针由表面修饰癌胚抗原核酸适配体的 $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Sr}^{2+}$ 长余辉纳米颗粒与表面修饰聚多巴胺的 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}(\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}@\text{PDA})$ 构成,二者通过 $\pi-\pi$ 作用结合。基于荧光共振能量转移以及光诱导电子转移机制, $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Sr}^{2+}$ 余辉发光被猝灭。在癌胚抗原存在的条件下, $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Sr}^{2+}$ 与 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}@\text{PDA}$ 脱离导致余辉恢复。该纳米探针对癌胚抗原的检出限为0.46 pg/mL,实现了对癌胚抗原肿瘤标志物的精确检测,在结肠癌和直肠癌的诊断领域具有重要应用价值。

2.1.3 蛋白质检测 蛋白质是生命活动的主要承担者,也是多种疾病的生物标志物。

溶菌酶是一种单链蛋白,广泛存在于人体组织和分泌物中。由于白血病和脑膜炎患者的尿液和血清样本中溶菌酶浓度存在异常的增长,所以检测溶菌酶有助于对白血病和脑膜炎的诊断。Yuan等<sup>[27]</sup>制备了核酸适配体介导的 $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Mn}^{2+}$ 长余辉纳米棒探针,用于癌症病人血清溶菌酶的检测。该探针具有余辉时间长、余辉强度高等特点,能够有效避免血清自发荧光的干扰,具有极高的准确性。实验检测结果与临床ELASA的检测结果一致。这一研究工作不仅能为基础科学研究者提供研究光学性质与量子限域效应的平台,还为疾病诊断和生物体内分子成像提供了新的手段。

甲胎蛋白是肝癌的生物标志物之一,对甲胎蛋白的高灵敏度检测对肝癌疾病的诊断具有重要意义。Yan等<sup>[17]</sup>基于荧光共振能量转移原理,利用聚乙烯亚胺修饰的 $\text{Ca}_{1.86}\text{Mg}_{0.14}\text{ZnSi}_2\text{O}_7:\text{Eu}^{2+},\text{Dy}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒实现了对肝癌生物标志物甲胎蛋白的检测。他们在金纳米颗粒猝灭剂的表面修饰甲胎蛋白抗体,由于甲胎蛋白抗体与聚乙烯亚胺的相互作用,金纳米颗粒在长余辉纳米颗粒表面聚集并通过荧光共振能量转移机制猝灭长余辉纳米颗粒的余辉。在甲胎蛋白存在的条件下,金纳米颗粒从长余辉纳米颗粒表面脱离导致余辉恢复。

成纤维细胞活化蛋白 $\alpha$ 是一种细胞表面糖蛋白,超过90%的人类上皮性癌症(包括乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、结直肠癌和肺癌等)会导致成纤维细胞活化蛋白 $\alpha$ 在间质成纤维细胞的表达。Wang等<sup>[74]</sup>基于成纤维细胞活化蛋白 $\alpha$ 的酶促反应,利用 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒余辉发光的猝灭和恢复,实现了对癌相关成纤维细胞的生物标志物成纤维细胞活化蛋白 $\alpha$ 的检测。他们在长余辉纳米颗粒表面修饰了Cy5.5-KGPNQC-SH多肽序列,通过荧光共振能量转移机制使长余辉纳米颗粒的余辉猝灭。由于成纤维细胞活化蛋白 $\alpha$ 能够切断Cy5.5-KGPNQC-SH,长余辉纳米颗粒余辉在成纤维细胞活化蛋白 $\alpha$ 存在的条件下得到恢复。

血清中胰岛素水平的降低标志着糖尿病的发生,通过对血清中胰岛素水平的检测可以实现糖尿病的早期诊断。Yan等<sup>[75]</sup>开发了基于金纳米颗粒和 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒的检测平台,利用荧光共

振能量转移(FRET)机制实现了对糖尿病生物标志物胰岛素的检测. 他们在长余辉纳米颗粒和金纳米颗粒表面分别修饰胰岛素的核酸适配体及其互补链. 由于FRET机制, 金纳米颗粒可以有效猝灭长余辉纳米颗粒的发光. 在糖尿病生物标志物胰岛素存在的条件下, 长余辉纳米颗粒与金纳米颗粒猝灭剂脱离, 余辉恢复. 该检测平台对胰岛素的检出限为2.06 pmol/L.

许多疾病的生物标志物都是蛋白质, 因此开发一种通用的蛋白质检测系统对疾病诊断具有重要意义. Liao等<sup>[76]</sup>利用 $\text{Zn}_2\text{SiO}_4:\text{Eu}^{3+}$ 和 $\text{Mg}_2\text{TiO}_4:\text{Mn}^{2+}$ 长余辉纳米材料, 开发了侧流免疫层析检测系统, 实现了人免疫球蛋白G的裸眼检测. 通过更换抗体的种类, 该方法还有望用于新冠病毒COVID-19患病者的快速诊断. 在检测系统中, 待测样中的人免疫球蛋白G依次与人免疫球蛋白G的羊抗体修饰的长余辉纳米材料发光标记物以及固定在检测线处人免疫球蛋白G的兔抗体结合, 实现人免疫球蛋白G的发光标记与捕获. 剩余的发光标记物则被固定在对照线的人免疫球蛋白G捕获. 通过裸眼对比检测线与对照线的发光强度, 即可实现人免疫球蛋白G的检测. 该检测系统的可移植性好, 通过改变抗体种类可以实现其它疾病相关的蛋白质检测, 因此可用于多种疾病的诊断.

**2.1.4 miRNA 检测** miRNA是基因表达和蛋白翻译过程中的调节分子, 在肿瘤发生发展过程中起到调控的枢纽作用, 因此, 检测miRNA对癌症早期诊断具有重要意义. 基于荧光共振能量转移原理, Yuan等<sup>[8]</sup>利用光子晶体辅助的 $\text{Zn}_2\text{GeO}_4:\text{Mn}^{2+}$ 长余辉纳米颗粒, 建立了具有强发光信号和超低背景荧光干扰的光学生物芯片, 实现了尿液中与膀胱癌相关的miRNA-21的检测(图9). 该检测方法利用光子晶体增强了余辉发光信号, 有效避免了尿液中生物组织自发荧光的背景干扰. 该方法对miRNA-21的检出限低至26.3 fmol/L, 为非侵入性诊断提供了新策略.

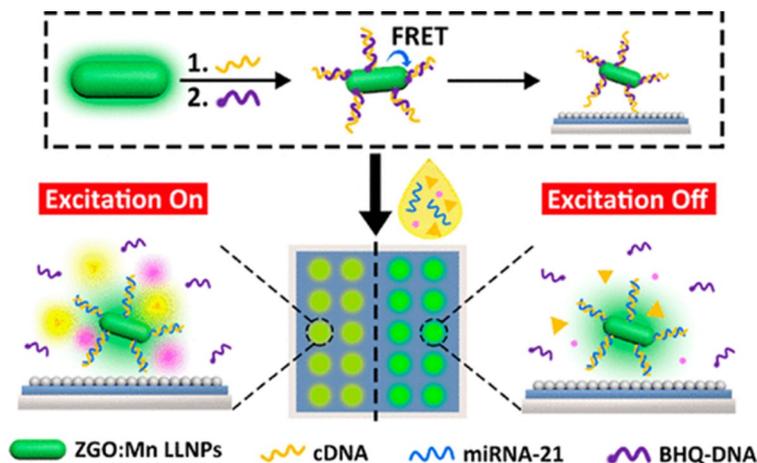


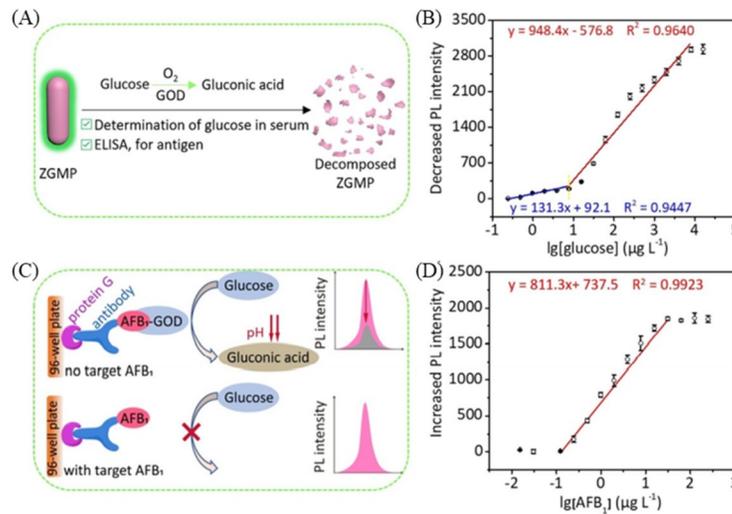
Fig. 9 Schematic illustration of biodetection of bladder cancer related miRNA by the developed biochip<sup>[8]</sup>

Copyright 2021, American Chemical Society.

类似地, Ju等<sup>[28]</sup>基于荧光共振能量转移原理, 利用核酸适配体介导的 $\text{Sr}_{1.6}\text{Mg}_{0.3}\text{Zn}_{1.1}\text{Si}_2\text{O}_7:\text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒实现了对癌症相关miRNA和癌症发生和生长相关的重要蛋白质血小板源性生长因子的检测.

**2.1.5 生物小分子检测** 生物小分子在生物体内广泛存在, 许多生物小分子在人体生理活动中起着重要作用, 其水平的异常改变标志着疾病的发生. Yan等<sup>[29]</sup>利用pH响应的 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Mn}^{2+}, \text{Pr}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒, 实现了血清中葡萄糖含量的测定. 如图10(A)所示, 在葡萄糖氧化酶(GOD)存在的条件下, 血清中的葡萄糖被氧化为葡萄糖酸. 随着葡萄糖酸含量的增加, 溶液pH值变小, 具有pH响应的 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Mn}^{2+}, \text{Pr}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒的余辉发生猝灭, 进而实现葡萄糖的定量检测. 利用该方法可实现葡萄糖的高灵敏度监测, 检测限为0.2  $\mu\text{g/L}$ [图10(B)]. 作者进一步通过酶联免疫吸附测定法将小分子抗体的识别过程与 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Mn}^{2+}, \text{Pr}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒的猝灭过程偶联, 实现了各种小分子抗体的检测, 对小分子抗体相关的疾病诊断具有重要价值. 如图10(C)所示, 通过酶联免疫吸附测定法, 实现了对黄曲霉素 $\text{B}_1$ ( $\text{AFB}_1$ )的测定. 在不存在 $\text{AFB}_1$ 的条件下,  $\text{AFB}_1$ 与葡萄糖氧化酶偶联物( $\text{GOD-AFB}_1$ )被预先固定

在96孔板上的抗体捕获, 导致葡萄糖催化氧化为葡萄糖酸, 使得溶液pH值降低, 实现了长余辉纳米颗粒余辉的猝灭. 利用该方法可实现AFB<sub>1</sub>的高灵敏度监测, 检出限为0.037 μg/L[图10(D)].



**Fig. 10** Schematic of the luminescent biodetector for the determination of glucose based on pH-responsive persistent luminescence of ZnGa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:Mn<sup>2+</sup>,Pr<sup>3+</sup> (A), plot of the decreased PL intensity of ZGMP at 535 nm against lg[glucose](B), schematic illustration of the competitive enzyme-linked immunosorbent assay for AFB<sub>1</sub> determination based on GOD-catalyzed glucose oxidation and pH-responsive persistent luminescence of ZGMP(C), plot of the decreased PL intensity of ZGMP at 535 nm against lg[AFB<sub>1</sub>](D)<sup>[29]</sup>

Copyright 2020, John Wiley and Sons.

生物硫醇水平的变化与白血球丢失、牛皮癣、肝损伤、癌症和艾滋病等疾病直接相关. Lv 等<sup>[18]</sup>基于光诱导电子转移原理, 利用石墨相氮化碳(g-C<sub>3</sub>N<sub>4</sub>)长余辉纳米材料, 实现了对生物硫醇的检测. Ag<sup>+</sup>由于配位作用吸附在石墨相氮化碳中, 并通过光诱导电子转移机制有效猝灭石墨相氮化碳长余辉纳米材料的余辉发光. 在生物硫醇存在的条件下, Ag<sup>+</sup>通过与生物硫醇的强配位作用脱离石墨相氮化碳, 导致余辉发光的恢复. 该方法对生物硫醇半胱氨酸、同型半胱氨酸和谷胱甘肽的检出限分别为6.4, 8.1和9.6 nmol/L.

Tang 等<sup>[77]</sup>和 Yuan 等<sup>[44]</sup>基于 MnO<sub>2</sub> 和生物硫醇谷胱甘肽的特异性反应, 分别开发了 MnO<sub>2</sub> 修饰的 Sr<sub>2</sub>MgSi<sub>2</sub>O<sub>7</sub>:Eu<sup>2+</sup>, Dy<sup>3+</sup>和 Zn<sub>3</sub>Ga<sub>2</sub>GeO<sub>8</sub>:Cr<sup>3+</sup>长余辉纳米颗粒, 实现了谷胱甘肽的定量检测. 他们在长余辉纳米颗粒表面修饰了 MnO<sub>2</sub>, 基于荧光共振能量转移原理 MnO<sub>2</sub>猝灭了长余辉纳米颗粒的余辉. 由于 MnO<sub>2</sub> 会被体内环境中的谷胱甘肽还原, 在谷胱甘肽存在的条件下, 由于 MnO<sub>2</sub> 被还原致使长余辉纳米颗粒的余辉恢复, 由此实现谷胱甘肽水平的检测.

## 2.2 体内诊断

体内诊断可以辅助疾病治疗和疗效评估, 在现代生物医学中具有重要地位. 长余辉纳米颗粒能够避免组织自发荧光干扰, 为疾病诊断提供了一种非侵入性的高信噪比成像方法. Yuan 等<sup>[9]</sup>利用核酸适配体靶向修饰的 Zn<sub>1.2</sub>Ga<sub>1.6</sub>Ge<sub>0.2</sub>O<sub>4</sub>:Cr<sup>3+</sup>长余辉纳米颗粒构建长余辉生物探针, 实现了活体乳腺癌细胞的高信噪比体内外成像[图11(A)]. 如图11(B)所示, 核酸适配体修饰的 Zn<sub>1.2</sub>Ga<sub>1.6</sub>Ge<sub>0.2</sub>O<sub>4</sub>:Cr<sup>3+</sup>长余辉纳米颗粒对4T1小鼠乳腺癌细胞具有很好的靶向识别作用. 在乳腺癌小鼠模型的体内实验中, 该长余辉生物探针在肿瘤部位特异性积累, 实现了乳腺肿瘤体内无组织自发荧光干扰的靶向成像[图11(C)].

近红外光是波长在780~2500 nm范围内的光, 具有更弱的组织吸收、散射、发射和自发荧光, 因此有利于提高组织的穿透能力. 发展近红外长余辉纳米探针有助于实现高信噪比和高灵敏度的深组织生物成像. Yan 等<sup>[78]</sup>利用修饰2,3-二甲基顺丁烯二酸酐的双发射 ZnGa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:Cr<sup>3+</sup>近红外长余辉纳米颗粒, 实现了体内人脑星形胶质母细胞瘤的靶向成像. 2,3-二甲基顺丁烯二酸酐在肿瘤细胞的酸性微环境中分

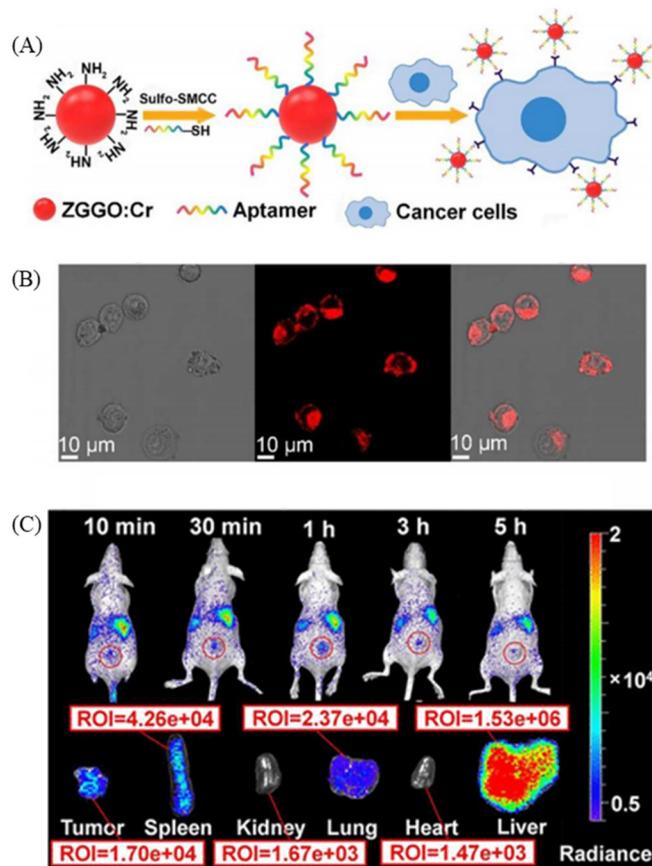


Fig. 11 Schematic illustration of construction of aptamer labeled  $\text{Zn}_{1.2}\text{Ga}_{1.6}\text{Ge}_{0.2}\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$  probe for target recognition of cancer cells(A), confocal microscopy images of 4T1 cells incubated with aptamer labeled  $\text{Zn}_{1.2}\text{Ga}_{1.6}\text{Ge}_{0.2}\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$  nanoparticles(B), *in vivo* and *in vitro* luminescent images of 4T1 tumor-bearing mice after intravenous injection of aptamer labeled  $\text{Zn}_{1.2}\text{Ga}_{1.6}\text{Ge}_{0.2}\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$  nanoparticles(C)<sup>[9]</sup>

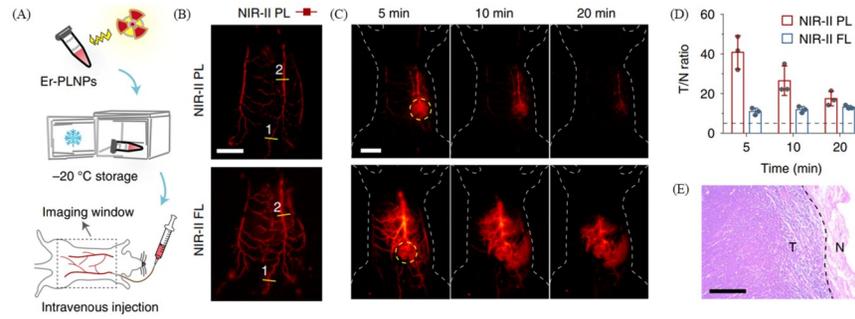
Copyright 2017, American Chemical Society.

解, 分解后长余辉纳米颗粒的 $\zeta$ 电势由 $(-11.60 \pm 5.88)$  mV变为 $(9.02 \pm 4.35)$  mV. 这种肿瘤环境酸性响应探针设计可实现人脑星形胶质母细胞瘤的靶向聚集. 此外, 该 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒能在体内被LED灯反复激发, 且在508和714 nm处的发光强度比始终恒定, 实现多次比率发光成像, 确保了人脑星形胶质母细胞瘤成像的长期准确性. Yan等<sup>[31]</sup>还利用人脑星形胶质母细胞瘤靶向基团细胞黏附序列修饰的 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}, \text{Pr}^{3+}$ 近红外长余辉纳米颗粒, 实现了高信噪比体内人脑星形胶质母细胞瘤成像.  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}, \text{Pr}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒具有高强度的近红外余辉发光和超长的余辉寿命, 在小鼠体内U87MG人脑星形胶质母细胞瘤成像实验中表现出无组织自发荧光干扰的高信噪比靶向成像能力.

Yang等<sup>[79]</sup>将4-羧基苯硼酸靶向修饰的 $\text{Zn}_{1.1}\text{Ga}_{1.8}\text{Ge}_{0.1}\text{O}_4:\text{Eu}_{0.009}, \text{Cr}_{0.09}$ 近红外长余辉纳米颗粒封装在海藻酸水凝胶中, 实现了对乳腺癌小鼠模型转移性乳腺癌细胞的监测. 4-羧基苯硼酸修饰有助于纳米颗粒靶向识别转移性乳腺癌细胞, 并通过受体调节的胞吞作用特异性标记转移性乳腺癌细胞. 水凝胶的形成不仅通过抑制非辐射跃迁增强了长余辉纳米颗粒的发光强度, 还可以通过长余辉纳米颗粒的持续性释放实现长时间肿瘤标记与肿瘤转移的追踪.

Zhang等<sup>[30]</sup>利用X射线激发的 $\text{NaYF}_4:3\%\text{Er}^{3+}@\text{NaYF}_4$ 近红外二区长余辉纳米颗粒, 实现了高信噪比体内血管成像和肿瘤成像. 如图12(A)和(B)所示, 向小鼠腹静脉注射了X射线预先激发的长余辉纳米颗粒, 实现了腹部静脉毛细血管的荧光成像和高信噪比近红外二区长余辉成像. 如图12(C)~(E)所示, 在小鼠体内4T1肿瘤成像实验中, 肿瘤组织与正常组织的长余辉成像信号比高达40.9, 远高于荧光成像. 因此, 该长余辉纳米探针可用于协助指导肿瘤组织的精准切除.

长余辉纳米颗粒不仅可以通过成像指导肿瘤的切除, 还能通过将生物成像和疾病治疗相结合, 实

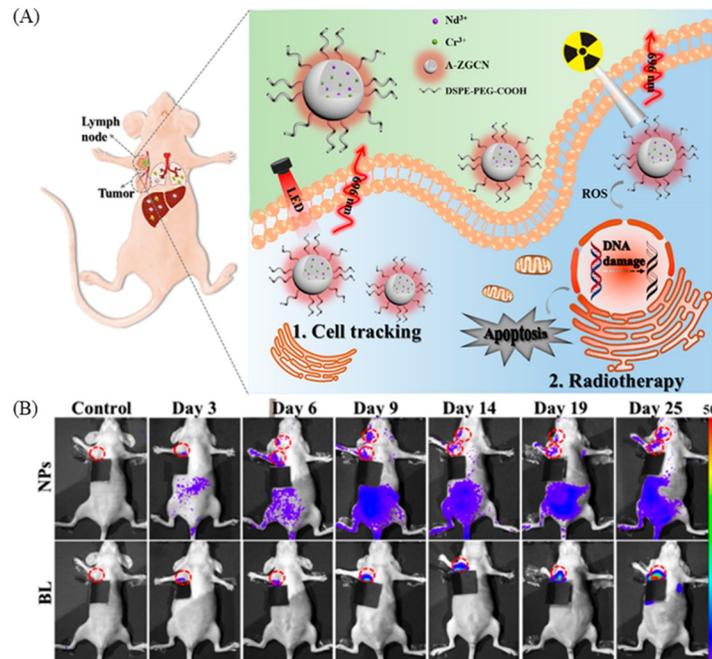


**Fig. 12** Schematic illustration of process of NIR-II persistent luminescence imaging of blood vessels(A), NIR-II persistent luminescence(top) and NIR-II fluorescence(bottom) images of blood vessels in a living mouse after intravenous injection of  $\text{NaYF}_4:3\%\text{Er}^{3+}@\text{NaYF}_4$  at 10 s postinjection(B), NIR-II persistent luminescence(top) and NIR-II fluorescence(bottom) images of tumors on living mice after multiple injections of  $\text{NaYF}_4:3\%\text{Er}^{3+}@\text{NaYF}_4$  (scale bar: 1 cm)(C), tumor-to-normal tissue ratios of the tumors shown in (C), and the black dashed line demarcates the Rose criterion(D), the haematoxylin and eosin staining results of the removed tumor(scale bar:  $400\ \mu\text{m}$ )(E)<sup>[30]</sup>

Copyright 2021, Springer Nature.

现诊疗一体化. Li等<sup>[80]</sup>合成了具有超长寿命的  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+},\text{Nd}^{3+}$  近红外长余辉纳米颗粒, 实现了体内小鼠乳腺癌转移的诊疗一体化[图 13(A)]. 如图 13(B)所示, 在小鼠右侧乳腺脂肪垫植入  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+},\text{Nd}^{3+}$  长余辉纳米颗粒和荧光霉素标记的小鼠乳腺癌细胞, 通过收集  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+},\text{Nd}^{3+}$  长余辉纳米颗粒的余辉发光信号有效降低了背景荧光干扰, 实现了实时监测 4T1 小鼠乳腺癌细胞沿淋巴管转移的全过程. 通过该成像方法, 结合 X 射线放射性疗法成功抑制了肿瘤转移, 实现了体内小鼠乳腺癌转移的诊疗一体化.

Yan等<sup>[81]</sup>基于可在体内反复激发的  $\text{Zn}_{1.25}\text{Ga}_{1.5}\text{Ge}_{0.25}\text{O}_4:0.5\%\text{Cr}^{3+},2.5\%\text{Yb}^{3+},0.25\%\text{Er}^{3+}$  长余辉纳米



**Fig. 13** Schematic illustration of *in vivo* tracking of breast cancer cells and radiotherapy to inhibit tumor metastasis by  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+},\text{Nd}^{3+}$  nanoparticles(A), *in vivo* persistent luminescence and bioluminescence images of nude mice at different time points after the transplantation of  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+},\text{Nd}^{3+}$  nanoparticles and luciferase labeled breast cancer cells and the lymph nodes being highlighted by red circles(B)<sup>[80]</sup>

Copyright 2019, American Chemical Society.

颗粒, 构建了诊疗一体多功能纳米平台. 该多功能纳米平台由硅酞菁修饰的长余辉纳米颗粒核、搭载阿霉素的多孔二氧化硅中间层以及4T1小鼠乳腺癌细胞膜囊泡包裹层组成. 在808 nm近红外光激发下, 长余辉纳米颗粒持续性发射近红外光信号, 实现了无组织自发荧光干扰的肿瘤成像. 此外, 余辉发光进一步激发硅酞菁产生了单线态氧. 单线态氧能够破坏小鼠乳腺癌细胞膜囊泡包裹层, 从而实现抗癌药物阿霉素的释放和肿瘤的光动力治疗. 该纳米平台具有4T1小鼠乳腺癌细胞靶向追踪能力, 可实现肿瘤转移的监测和化学光动力治疗.

Zhang等<sup>[55]</sup>在 $\text{SiO}_2@Zn_{1.1}\text{Ga}_{1.8}\text{Ge}_{0.1}\text{O}_4:0.5\% \text{Cr}^{3+}, 0.5\% \text{Eu}^{3+}$ 介孔近红外长余辉纳米颗粒表面修饰肿瘤靶向基团叶酸, 并在其孔道内搭载阿霉素, 构建了诊疗一体的纳米探针. HepG2人肝癌细胞表面存在大量叶酸受体, 因此该纳米探针能够靶向识别HepG2人肝癌细胞, 实现无组织自发荧光干扰的靶向成像. 同时, 纳米探针在50 h内释放了占总搭载量约94%的阿霉素, 表现出良好的抗癌药物阿霉素释放能力. 该纳米探针具有强靶向能力, 可实现人肝癌细胞靶向体内成像和药物释放.

Yang等<sup>[32]</sup>基于 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 近红外长余辉纳米颗粒合成了长余辉金属有机框架, 通过抗癌药物阿霉素的搭载, 实现了抗癌药物释放和肿瘤位点激活成像的一体化. 该长余辉金属有机框架在肿瘤酸性微环境中分解, 并产生裸露的 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 近红外长余辉纳米颗粒, 导致在肿瘤位点的发光强度提高和药物释放. 在4T1小鼠乳腺癌细胞的体内外实验中, 该长余辉金属有机框架表现出基于药物释放的抗癌能力和肿瘤位点激活成像能力.

Wang等<sup>[82]</sup>利用可在体内反复激发的 $\text{Zn}_{1.25}\text{Ga}_{1.5}\text{Ge}_{0.25}\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}, \text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$ 长余辉纳米颗粒构建纳米诊疗一体化平台, 实现了长循环时间的体内成像和抗肿瘤药物释放. 通过在长余辉纳米颗粒表面生长多孔二氧化硅中间层, 可实现抗癌药物阿霉素的搭载. 通过在纳米材料外层包裹红细胞膜, 可有效避免巨噬细胞摄取和肝脏、脾脏的清除, 延长探针循环时间. 小鼠体内4T1乳腺癌细胞肿瘤体内成像实验结果表明, 该纳米平台可实现48 h的长时间靶向成像和基于成像引导的阿霉素释放.

### 3 总结与展望

尽管关于长余辉纳米材料的控制合成和生物医学应用研究领域已经取得了诸多进展, 但仍有许多工作有待完成. 首先, 目前合成的长余辉纳米材料的生物相容性还不理想, 在用于体内靶向成像时容易被肝脏或者脾脏清除, 降低了其利用率和成像的灵敏度. 因此, 开发新型合成方法和性能调控方法, 实现对长余辉纳米材料尺寸、分散性和余辉发光强度的同时调控具有重要意义. 其次, 长余辉材料在疾病诊断中的应用在很大程度上仍然局限于肿瘤诊断, 将长余辉纳米材料拓展到更多疾病如骨科疾病的应用仍有待发展. 长余辉成像只能提供平面信息, 缺乏获取生物组织空间分布信息、解剖信息和生理信息的能力. 控制合成具有其它特殊性能如磁性、光热响应性的长余辉纳米材料, 能够实现多模态成像, 为疾病的准确诊断和后续治疗提供帮助.

### 参 考 文 献

- [1] Matsuzawa T., Aoki Y., Takeuchi N., Murayama Y., *J. Electrochem. Soc.*, **1996**, *143*, 2670—2673
- [2] Li Y., Gecevicius M., Qiu J. R., *J. Cheminformatics*, **2016**, *45*, 2090—2136
- [3] Pan Z., Lu Y. Y., Liu F., *Nat. Mater.*, **2011**, *11*, 58—63
- [4] Wang J., Ma Q., Wang Y., Shen H., Yuan Q., *Nanoscale*, **2017**, *9*, 6204—6218
- [5] de Chermont Q., Chaneac C., Seguin J., Pelle F., Maitrejean S., Jolivet J. P., Gourier D., Bessodes M., Scherman D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, *104*, 9266—9271
- [6] Li N., Li Y., Han Y., Pan W., Zhang T., Tang B., *Anal. Chem.*, **2014**, *86*, 3924—3930
- [7] Zhang K. Y., Yu Q., Wei H., Liu S., Zhao Q., Huang W., *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 1770—1839
- [8] Wang Y., Li Z., Lin Q., Wei Y., Yuan Q., *ACS Sensors*, **2019**, *4*, 2124—2130
- [9] Wang J., Ma Q., Hu X. X., Liu H., Zheng W., Chen X., Yuan Q., Tan W., *ACS Nano*, **2017**, *11*, 8010—8017
- [10] Liang L., Chen N., Jia Y., Ma Q., Wang J., Yuan Q., Tan W., *Nano Res.*, **2019**, *12*, 1279—1292
- [11] Lin Q., Li Z., Yuan Q., *Chinese Chem. Lett.*, **2019**, *30*, 1547—1556
- [12] Sun S. K., Wu J. C., Wang H., Zhou L., Zhang C., Cheng R., Kan D., Zhang X., Yu C., *Biomaterials*, **2019**, *218*, 119328
- [13] Sun S. K., Wang H. F., Yan X. P., *Acc. Chem. Res.*, **2018**, *51*, 1131—1143

- [14] Wang J., Li J., Yu J., Zhang H., Zhang B., *ACS Nano*, **2018**, *12*, 4246—4258
- [15] Song L., Li P. P., Yang W., Lin X. H., Liang H., Chen X. F., Liu G., Li J., Yang H. H., *Adv. Funct. Mater.*, **2018**, *28*, 1707496
- [16] Wu B. Y., Yan X. P., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 3903—3906
- [17] Wu B. Y., Wang H., Chen J., Yan X. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 686—688
- [18] Tang Y., Song H., Su Y., Lv Y., *Anal. Chem.*, **2013**, *85*, 11876—11884
- [19] Xu J., Tanabe S., *J. Lumin.*, **2018**, *205*, 581—620
- [20] Liu J., Lécuyer T., Séguin J., Mignet N., Scherman D., Viana B., Richard C., *Adv. Drug. Deliver. Rev.*, **2019**, *138*, 193—210
- [21] Zhou Z., Li Y., Peng M., *Chem. Eng. J.*, **2020**, *399*, 125688
- [22] Thomas L., Elliott T., Gonzalo R. G., Thomas M., Bruno V., Johanne S., Nathalie M., Daniel S., Cyrille R., *Theranostics*, **2016**, *6*, 2488—2524
- [23] Abdukayum A., Yang C. X., Zhao Q., Chen J. T., Yan X. P., *Anal. Chem.*, **2014**, *86*, 4096—4101
- [24] Bessière A., Sharma S. K., Basavaraju N., Priolkar K. R., Binet L., Viana B., Bos A., Maldiney T., Richard C., Scherman D., *Chem. Mater.*, **2014**, *26*, 1365—1373
- [25] Liu H., Li Z., Shen R., Li Z., Yang Y., Yuan Q., *Nano Lett.*, **2021**, *21*, 2854—2860
- [26] Shi L., Zheng W., Miao H., Liu H., Zhao Y., *Microchim. Acta*, **2020**, *187*, 615
- [27] Wang J., Ma Q., Zheng W., Liu H., Yin C., Wang F., Chen X., Yuan Q., Tan W., *ACS Nano*, **2017**, *11*, 8185—8191
- [28] Zhang L., Lei J., Liu J., Ma F., Ju H., *Biomaterials*, **2015**, *67*, 323—334
- [29] Li J., Huang X., Zhao X., Chen L. J., Yan X. P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 2398—2405
- [30] Pei P., Chen Y., Sun C., Fan Y., Yang Y., Liu X., Lu L., Zhao M., Zhang H., Zhao D., Liu X., Zhang F., *Nat. Nanotechnol.*, **2021**, *16*, 1011—1018
- [31] Abdukayum A., Chen J. T., Zhao Q., Yan X. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 14125—14133
- [32] Zhao H., Shu G., Zhu J., Fu Y., Gu Z., Yang D., *Biomaterials* **2019**, *217*, 119332
- [33] Zhang Y., Huang R., Lin Z., Song J., Wang X., Guo Y., Song C., Yu Y., *J. Alloy. Compd.*, **2016**, *686*, 407—412
- [34] Teston E., Richard S., Maldiney T., Lièvre N., Wang G. Y., Motte L., Richard C., Lalatonne Y., *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 7350—7354
- [35] Liu J., Lecuyer T., Seguin J., Mignet N., Scherman D., Viana B., Richard C., *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **2019**, *138*, 193—210
- [36] Zhao B., Zhu Q., Sun X., Li J. G., *Ceram. Int.*, **2021**, *47*, 17000
- [37] Zhang H., Fu X., Niu S., Qin X., *J. Lumin.*, **2008**, *128*, 1348—1352
- [38] Duan X., Yi L., Huang S., *Integr. Ferroelectr.*, **2020**, *210*, 74—82
- [39] Sun Y., Liu S., Sun L., Wu S., Hu G., Pang X., Smith A. T., Hu C., Zeng S., Wang W., Liu Y., Zheng M., *Nat. Commun.*, **2020**, *11*, 5591
- [40] Lv X., Chen N., Wang J., Yuan Q., *Sci. China Mater.*, **2020**, *63*, 1808—1817
- [41] Li Z., Wang J., Shen R., Chen N., Qin X., Wang W., Yuan Q., *Small*, **2021**, *17*, 2100562
- [42] Lin X. H., Song L., Chen S., Chen X. F., Wei J. J., Li J., Huang G., Yang H. H., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, *9*, 41181—41187
- [43] Li Z., Zhang Y., Wu X., Huang L., Li D., Fan W., Han G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 5304—5307
- [44] Hu S., Li Z., Luo Q., Ma Q., Chen N., Fu L., Wang J., Yang R., Yuan Q., *Cryst. Growth Des.*, **2019**, *19*, 2322—2328
- [45] Fu L., Wang J., Chen N., Ma Q., Lu D., Yuan Q., *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 6660—6663
- [46] Lan N. M. C. H., Thang C. X., Pham V. H., Kien P. T., Minh V. T. N., Tam T. T. H., *Optik*, **2019**, *199*, 163310
- [47] Zou R., Huang J., Shi J. P., Lin H., Zhang X., Wong K. L., Zhang H., Jin D., Wang J., Su Q., *Nano Res.*, **2017**, *10*, 2070—2082
- [48] Glais E., Pellerin M., Castaing V., Alloyeau D., Touati N., Viana B., Chaneac C., *RSC Adv.*, **2018**, *8*, 41767—41774
- [49] Beke D., Nardi M. V., Bortel G., Timpel M., Czigany Z., Pasquali L., Chiappini A., Bais G., Rudolf M., Zalka D., Bigi F., Rossi F., Bencs L., Pekker A., Markus B. G., Salviati G., Saddow S. E., Kamaras K., Simon F., Gali A., *Chem. Mater.*, **2021**, *33*, 2457—2465
- [50] Wang H. F., Chen X., Feng F., Ji X., Zhang Y., *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 8923—8929
- [51] Lee S. S., Zhu H., Contreras E. Q., Prakash A., Puppala H. L., Colvin V. L., *Chem. Mater.*, **2012**, *24*, 424—432
- [52] Ou X., Qin X., Huang B., Zan J., Wu Q., Hong Z., Xie L., Bian H., Yi Z., Chen X., Wu Y., Song X., Li J., Chen Q., Yang H., Liu X., *Nature*, **2021**, *590*, 410—415
- [53] Li L., Pandey A., Werder D. J., Khanal B. P., Pietryga J. M., Klimov V. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 1176—1179
- [54] Wei X., Huang X., Zeng Y., Jing L., Gao M., *ACS Nano*, **2020**, *14*, 12113—12124
- [55] Shi J., Sun X., Li J., Man H., Shen J., Yu Y., Zhang H., *Biomaterials*, **2015**, *37*, 260—270
- [56] Li Z. J., Shi J. P., Zhang H. W., Sun M., *Opt. Express*, **2014**, *22*, 10509—10518
- [57] Li Z., Zhang Y., Xiang W., Wu X., Wu X., Maudgal R., Zhang H., Han G., *Adv. Sci.*, **2015**, *2*, 1500001
- [58] Li Z. J., Zhang Y. J., Zhang H. W., Fu H. X., *Micropor. Mesopor. Mat.*, **2013**, *176*, 48—54
- [59] Shi J. P., Sun M., Sun X., Zhang H. W., *J. Mater. Chem. B*, **2016**, *4*, 7845—7851
- [60] Zou R., Gao Y., Zhang Y., Jiao J., Wang J., *ACS Appl. Mater. Inter.*, **2021**, *13*, 9667—9680
- [61] Shi J. P., Fu H. X., Sun X., Shen J., Zhang H. W., *J. Mater. Chem. B*, **2015**, *3*, 635—641
- [62] Dai W. B., Lei Y. F., Ye S., Song E. H., Chen Z., Zhang Q. Y., *J. Mater. Chem. B*, **2016**, *4*, 1842—1852
- [63] Li Z., Yu N., Zhou J., Li Y., Zhang Y., Huang L., Huang K., Zhao Y., Kelmar S., Yang J., Han G., *Adv. Mater.*, **2020**, *32*, 2003881

- [64] Feng Y., Liu R., Zhang L., Li Z., Su Y., Lv Y., *ACS Appl. Mater. Inter.*, **2019**, *11*, 44978—44988
- [65] Sanad M., Rayan D. A., Rashad M. M., *Opt. Quant. Electron.*, **2019**, *51*, 192
- [66] Cheng B., Zhang Z., Han Z., Xiao Y., Lei S., *Crystengcomm*, **2011**, *13*, 3545—3550
- [67] Boiko V., Dai Z., Markowska M., Leonelli C., Hreniak D., *Sci. Rep.*, **2021**, *11*, 141
- [68] Mandl G. A., van der Heggen D., Cooper D. R., Joos J. J., Seuntjens J., Smet P. F., Capobianco J. A., *Nanoscale*, **2020**, *12*, 20759—20766
- [69] Moon J. W., Kim J. S., Park J. H., Ivanov I. N., Phelps T. J., *Acta Biomater.*, **2019**, *97*, 557—564
- [70] Elsagh M., Rajabi M., Amini E., *J. Mater. Sci-Mater. El.*, **2014**, *25*, 1612—1619
- [71] Srivastava B. B., Kuang A., Mao Y. B., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 7372—7375
- [72] Zhao Y., Zheng F., Shi L., Liu H., Ke W., *ACS Appl. Mater. Inter.*, **2019**, *11*, 40669—40676
- [73] Zhang Y., Huang R., Lin Z., Song J., Wang X., Guo Y., Song C., Yu Y., *J. Alloy. Compd.*, **2016**, *686*, 407—412
- [74] Feng F., Chen X., Li G., Song L., Hong Z., Wang H. F., *ACS Sensors*, **2018**, *3*, 1846—1854
- [75] Li J., Yang C., Wang W. L., Yan X. P., *Nanoscale*, **2018**, *10*, 14931—14937
- [76] Yang S. H., Zhang H. Y., Huang C. C., Tsai Y. Y., Liao S. M., *Appl. Phys. A: Mater.*, **2021**, *127*, 588
- [77] Li N., Diao W., Han Y., Pan W., Zhang T., Tang B., *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 16488—16491
- [78] Liu J. L., Zhao X., Chen L. J., Pan L. M., Yan X. P., *Anal. Chem.*, **2021**, *93*, 7348—7354
- [79] Zhao H., Liu C., Gu Z., Dong L., Li F., Yao C., Yang D., *Nano Lett.*, **2020**, *20*, 252—260
- [80] Liu H., Ren F., Zhou X., Ma C., Wang T., Zhang H., Sun Q., Li Z., *Anal. Chem.*, **2019**, *91*, 15064—15072
- [81] Li Y. J., Yang C. X., Yan X. P., *Anal. Chem.*, **2018**, *90*, 4188—4195
- [82] Liu J. M., Zhang D. D., Fang G. Z., Wang S., *Biomaterials*, **2018**, *165*, 39—47

## Recent Progress in Controlled Synthesis of Persistent Luminescence Nanomaterials for Diagnosis Applications<sup>†</sup>

XI Jing, CHEN Na, YANG Yanbing, YUAN Quan\*

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

**Abstract** Persistent luminescence nanomaterials with special optical characteristics can remain luminescent after cessation of excitation. By collecting the persistent luminescence signal after autofluorescence decays, autofluorescence interference can be efficiently eliminated. Additionally, the interference of light scattering can also be avoided since *in situ* light excitation is not involved, leading to improved sensitivity in biodetection and bioimaging. Owing to the distinct optical properties, persistent luminescence nanoparticles opened a new door to the biological applications from biosensing/bioimaging to theranostics. Recently, controlled synthesis of persistent luminescence nanomaterials with improved luminescent properties and biocompatibility has attracted great attention with the increasing need for *in vitro* biodetection and *in vivo* bioimaging. In this review, we firstly summarize the controlled synthesis method for persistent luminescence nanomaterials, such as sol-gel method, hydrothermal method, thermal decomposition method, template method, etc. Secondly, the application of the persistent luminescence nanomaterials for diagnosis both *in vitro* and *in vivo* are further discussed. Given the potential of persistent luminescence nanomaterials in biosensing, the current challenges and future perspective are also discussed.

**Keywords** Persistent luminescence; Controlled synthesis; Autofluorescence; Biosensing; Disease diagnosis

(Ed.: N, K)

<sup>†</sup> Supported by the National Key Research and Development Program of China (No.2017YFA0208000), the National Natural Science Foundation of China (Nos.21925401, 21904100, 21904033) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities, China (No.2042021kf0036).