

doi: 10.12452/j.fxcxb.23080906

长余辉纳米粒子的合成及其生物成像应用

赵敏, 隗予荣, 杨雁冰*, 袁荃*

(武汉大学 化学与分子科学学院, 湖北 武汉 430072)

摘要: 长余辉发光是一种在激发停止后产生持久余辉发光的特殊光学现象, 这种现象在防伪、信息或数据存储、光催化、传感和生物成像等领域中呈现出巨大的前景。长余辉纳米粒子(PLNPs)无需原位激发, 能够减少组织的自发荧光和光散射干扰, 被广泛用于生物成像领域。此外, 发光性能可调节, 且具有X射线激发、近红外区域长寿命发光或多模式成像特征的长余辉纳米探针能够应用于深层组织生物成像, 为细胞或组织提供更为丰富的成像信息。该综述总结了近年来PLNPs的合成方法及其在生物成像应用中的最新研究进展, 重点介绍了PLNPs在指纹成像、细胞和活体成像等方面的应用, 同时还讨论了PLNPs在生物成像领域面临的挑战和未来的发展趋势。

关键词: 长余辉; 纳米粒子; 指纹成像; 细胞成像; 活体成像

中图分类号: O657.3; Q353.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2024)01-0032-12

Research Progress in Synthesis of Persistent Luminescence Nanoparticles and Their Applications in Bioimaging

ZHAO Min, WEI Yu-rong, YANG Yan-bing*, YUAN Quan*

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

Abstract: Persistent luminescence is a unique optical phenomenon whereby luminescence remains after the stoppage of excitation. Persistent luminescence shows great promise in anticounterfeiting, information and data storage, photocatalysis, sensing, and bioimaging. Due to the absence of in-situ excitation, persistent luminescence nanoparticles (PLNPs) can efficiently eliminate autofluorescence and light scattering interference and have been widely used in bioimaging. In addition, due to the tunable luminescence properties, PLNPs with features of X-ray excitation, long-lived near-infrared emission or multi-mode imaging could facilitate deep tissue imaging, and provide abundant information on cells and tissues. In this review, the recent advances in the synthesis and bioimaging applications of PLNPs were summarized, with focus on the usage of PLNPs in fingerprint imaging, cell imaging and in vivo imaging. We also discuss the challenges and perspectives of PLNPs in bioimaging.

Key words: persistent luminescence; nanoparticles; fingerprint imaging; cell imaging; *in vivo* bioimaging

荧光成像可以非侵入性的方式获取细胞、组织的关键信息, 为医学诊断、疾病治疗和生物学机制研究提供重要的指导作用^[1]。荧光成像具有可视化、测量速度快、操作简单、灵敏度高和破坏性低等优点, 已经成为从生物组织中获取细胞或亚细胞分辨率分子事件的有力可视化工具^[2-6]。生物组织成分复杂, 常规荧光探针的光学信号与生物体背景荧光寿命相同, 生物组织会产生背景荧光和光散射干扰, 影响靶标检测的准确性, 降低成像的信噪比和灵敏度^[7-8]。因此, 减少生物组织的自发荧光和光散射的干扰, 对提高生物成像的信噪比和灵敏度具有重要意义^[9-12]。

延迟发光能够有效避免生物样品的自发荧光干扰, 显著提高生物成像的信噪比和灵敏度^[13]。PLNPs是一种在激发光停止后仍能持续发光的纳米材料, 这种材料通过内部缺陷快速储存能量然后缓慢释放能量^[14]。当发光中心在高能光激发下, 电子从基态跃迁到激发态, 此过程中部分电子会被陷阱捕获而保留, 在热激活等物理作用下被捕获的电子缓慢释放重新跃迁回基态时, 形成长余辉发光^[15]。

收稿日期: 2023-08-09; 修回日期: 2023-09-26

基金项目: 国家重点研发计划项目(2021 YFA1202400); 国家自然科学基金资助项目(21925401)

* 通讯作者: 杨雁冰, 博士, 研究员, 研究方向: 晶体管基生物传感研究, E-mail: yangyanbing@whu.edu.cn

袁荃, 博士, 教授, 研究方向: 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

在停止激发后的几秒到几小时内,甚至数天内仍能检测到长余辉发光^[16]。因此,在纳秒级别的自体荧光和激发光散射消失后再收集余辉发光,可以避免光学成像中的背景荧光和光散射干扰,显著提高成像信噪比和灵敏度。PLNPs虽然在生物成像方面具有显著的优势,但实际应用过程对材料的发光强度、余辉性能和组织穿透能力等方面均提出了较高的要求。PLNPs的合成对其材料性能至关重要。通过选择合适的合成方法和调控合成过程的参数可获得余辉强度高、衰减时间长的PLNPs,这也使得PLNPs成为长时间尺度生物成像的理想选择,能够被应用于细胞示踪或肿瘤监测等领域。此外,通过设计能量转移过程,可获得具有X射线激发的近红外(NIR)区域发射的PLNPs,以增强长余辉信号的组织穿透能力。

本文从合成和生物成像应用两个方面系统介绍了近年来PLNPs的最新研究进展。主要总结了PLNPs的合成方法;概括了PLNPs在生物成像领域的应用,尤其是在指纹成像、细胞和活体成像中的应用进展;进一步探讨了PLNPs在生物成像领域面临的挑战并对其未来进行了展望。本文旨在为PLNPs的合成和生物成像应用提供有价值的信息,为未来PLNPs在生物医学领域的应用提供指导。

1 长余辉纳米粒子的合成方法

PLNPs的合成方法包括“自上而下”和“自下而上”法。“自上而下”法是将大尺寸的物质通过物理研磨或化学蚀刻工艺获得纳米级的材料。这类方法的优势是可获得多种立体或平面结构,并保持原有的疏松多孔结构。缺点是在刻蚀过程中会有损耗,得到的材料微观形貌通常难以调控。“自下而上”法是通过弱相互作用将一些小尺寸的结构单位组装成更大、更复杂的纳米结构。这类方法制备的PLNPs形貌和大小均一,分散性和生物相容性好。

1.1 自上而下法

“自上而下”法是从大尺寸材料出发,逐步分解为纳米材料的方法。这种方法包括高温固相法和溶胶凝胶法。“自上而下”法制备的长余辉材料通常为块状化合物,需要经过物理处理(例如研磨)将块状荧光粉研磨成纳米荧光粉。由于涉及高温处理,得到的PLNPs通常具有较强的持续发光性能。

1.1.1 高温固相法 最早诞生的长余辉材料合成方法是高温固相法,主要原理是基于固体粉末在高温焙烧条件下进行固相反应。通常按比例称量一定纯度的固态原料粉末,与助熔剂混和均匀后,在特定气体氛围和温度中灼烧,再经过研磨或蚀刻等工艺获得纳米级的材料。这种方法操作简便,在反应条件控制、原料和还原剂以及助熔剂的选择方面都很成熟,因此被广泛地用于制备长余辉材料。目前,该方法已被用于合成 $\text{Sr}_2\text{MgSi}_2\text{O}_7 : \text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$ 、 $\text{Sr}_x\text{Al}_2\text{O}_4 : \text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$ 、 $\text{Y}_2\text{O}_2\text{S} : \text{Ti}^{4+}$ 、 Mg^{2+} 、 $\text{CaTiO}_3 : \text{Pr}^{3+}$ 、 $\text{Ca}_x\text{MgSi}_2\text{O}_x^{5+} : \text{Dy}^{3+}$ 等多种长余辉材料^[17-18]。但由于纳米化过程需要进行高温退火处理,材料的晶型容易被破坏,产物形貌和尺寸难以控制,通常制备的材料缺乏尺寸均一性。

1.1.2 溶胶凝胶法 溶胶-凝胶法是指反应物在特定环境下水解生成溶胶,热处理使溶剂挥发获得具有网状结构的凝胶,进一步采用适当的工艺处理生成纳米材料。这种方法很容易制备发光强度高、结晶度好和尺寸分布均一的PLNPs。Zheng等^[19]通过溶胶凝胶法合成了具有NIR-I和NIR-II发射的 $\text{Mg-GeO}_3 : \text{Mn}^{2+}, \text{Yb}^{3+}, \text{Li}^+$ 的长余辉纳米粒子, Yb^{3+} 离子的掺杂不仅能作为陷阱中心增强 Mn^{2+} 在680 nm的NIR-I长余辉发射,也可以提供产生~1 000 nm的NIR-II的发光中心, Li^+ 的掺杂还可以大大提高 Yb^{3+} 的NIR-II余辉发射。除了离子掺杂的方式外,调节反应过程中的原料组成和配比、反应温度和pH值等条件也可改善余辉发光。例如Homayoni等^[20]采用溶胶-凝胶法合成了 $\text{Sr}_2\text{MgSi}_2\text{O}_7 : \text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$ PLNPs,通过优化温度、pH值和煅烧时间,发现在室温及pH 4.0条件下合成并在1 050 °C退火下制备的样品具有很强的持续发光,这为优化PLNPs的性质以及促进其实际应用提供了良好的途径。溶胶-凝胶法还用于 $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6 : \text{Eu}^{2+}, \text{Mn}^{2+}, \text{Pr}^{3+}$ 、 $\text{Sr}_{1.6}\text{Mg}_{0.3}\text{Zn}_{1.1}\text{Si}_2\text{O}_7 : \text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$ 、 $\text{Ca}_{1.86}\text{Mg}_{0.14}\text{ZnSi}_2\text{O}_7 : \text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$ 、 $\text{Sr}_2\text{MgSi}_2\text{O}_7 : \text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$ 、 $\text{LiGa}_5\text{O}_8 : \text{Cy}^{3+}$ 和 $\text{Zn}_{2.94}\text{Ga}_{1.96}\text{Ge}_2\text{O}_{10} : \text{Cy}^{3+}, \text{Pr}^{3+}$ 等多种长余辉纳米粒子的合成^[21-24],是一种非常普适性的PLNPs合成方法。

1.2 自下而上法

相较于“自上而下”法,“自下而上”法可以通过调节反应条件来调控纳米材料的形貌和均匀性,通常可以用于制备粒径较小、生物相容性好的PLNPs。“自上而下”法主要包括溶剂热法、高温热分解

法和模板法等。

1.2.1 溶剂热法 溶剂热反应是基于溶剂的特殊性质,将几种前驱体溶解在密闭体系的溶剂中,在超临界条件(如一定温度和压力)下进行特定反应来获得所需产物。通过调控反应条件(pH值、时间、温度等),可有效控制PLNPs的发光性质。这种方法是基于溶剂的热力学性质,各种溶剂的性质相互影响,溶解在溶剂中的反应物的化学反应活性大大提高。这使得反应能够在较低的反应条件下发生,具有反应条件温和、环境友好、成本低、效率高等优点^[25]。采用溶剂热法可以合成 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cy}^{3+}$ 、 $\text{Zn}_2\text{SnO}_4:\text{Cy}^{3+}$ 、 Eu^{2+} 、 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cy}^{3+}$ 、 Eu^{2+} 等多种纳米粒子^[3, 26-28]。本课题组采用水热法直接合成了发红光的 $\text{Zn}_{1+x}\text{Ga}_{2-2x}\text{Ge}_x\text{O}_4:\text{Cy}^{3+}$ PLNPs,通过改变PLNPs的组成配比调节材料的余辉发光强度和衰变时间^[2]。Zhou等^[29]在反应体系中加入油酸作为表面活性剂,优化了 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cy}^{3+}$ (ZGC) PLNPs的合成。Li等^[30]通过溶剂热法合成了L-半胱氨酸介导的聚集金纳米粒子和PLNPs的双信号纳米探针。Wei等^[31]通过调整溶剂中的甲醇含量,调控了近红外ZGC PLNPs的尺寸和发光性质(图1A),最高余辉时间可达20 h。Verelst等^[25]利用种子介导法合成了粒径可控的ZGC PLNPs(图1B)。最近,Zhang等^[32]用溶剂热法开发了一种新型的 $\text{Cs}_2\text{Na}_{0.9}\text{Ag}_{0.1}\text{LuCl}_6:\text{Cy}^{3+}$ PLNPs(图1C),这种PLNPs能够被X射线激发,有望用于体内深层次组织成像。

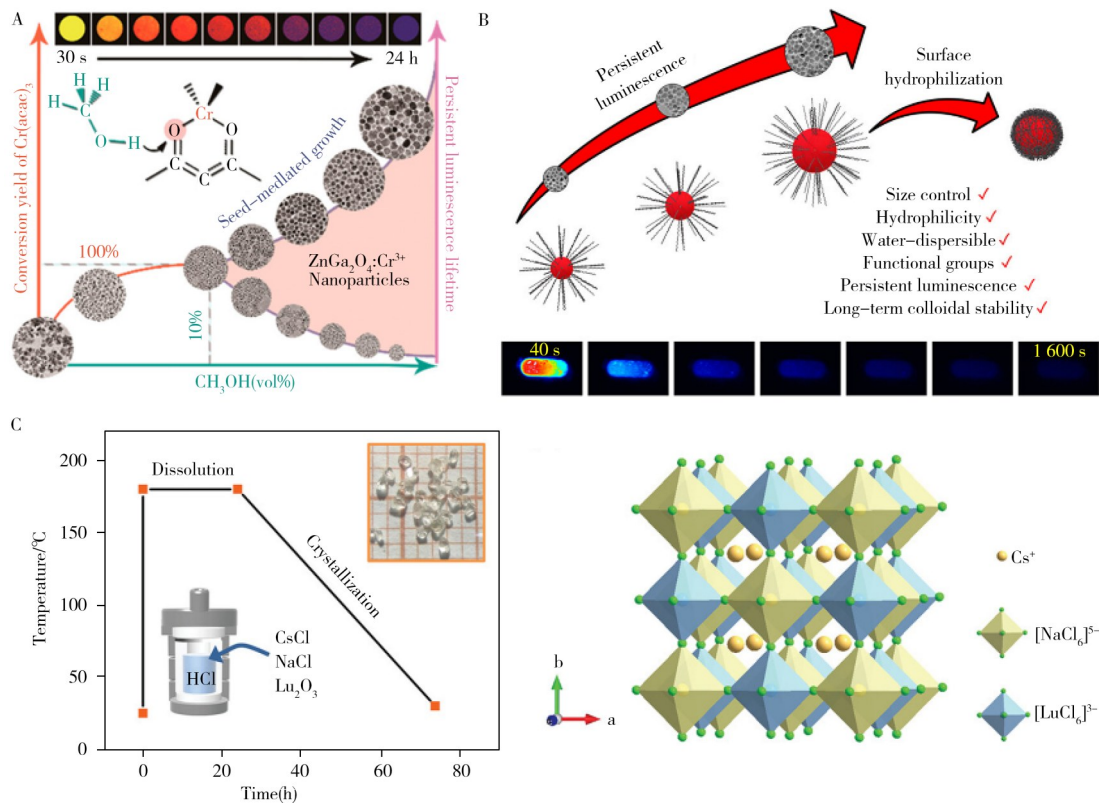


图1 通过调节甲醇含量合成PLNPs的示意图^[31](A);通过种子介导法合成PLNPs的示意图^[25](B);水热法制备 $\text{Cs}_2\text{NaLuCl}_6$ 的晶体生长的温度曲线和晶体结构^[32](C)

Fig. 1 Schematic diagram of PLNPs synthesized by controlling the methanol content^[31](A); Schematic diagram of PLNPs synthesized with seed-mediated method^[25](B); Temperature slope curve and crystal structure of $\text{Cs}_2\text{NaLuCl}_6$ with hydrothermal treatment^[32](C)

1.2.2 高温热分解法 高温热分解反应是指在高温下,溶解在有机表面活性剂中的有机金属盐前驱体快速成核并逐渐形成纳米粒子的反应过程。通过调节溶剂种类、反应温度、掺杂离子和pH值等条件,可以控制PLNPs的余辉性能和尺寸大小。这种方法反应时间短、操作简单、可操控性强,但制备产量较低。本课题组采用高温热分解法合成了硫化镧长余辉纳米材料,通过掺杂不同的稀土粒子 Eu^{3+} 、 Dy^{3+} 和 Tb^{3+} ,分别获得了发射红色、黄色和绿色长余辉发光^[33]。高温热分解法也是合成稳定的小尺寸、单分散纳米颗粒的最佳方法之一。本课题组^[9]还基于金属乙酰丙酮酸前体,采用高温热分解法合成了超小(5 nm)纳米点 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Al}_x$ 、 $\text{Cr}(x=0.025, 0.05, 0.075, 0.1)$,这种材料尺寸均一、分散

性好、余辉发光强;通过控制 Al^{3+} 的掺杂可调节PLNPs的发光强度和余辉衰减时间。该方法还可用于 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Sc}_x$, Cr 、 $\text{ZnS}:\text{Cy}$ 和 CaF_2 等多种长余辉纳米点的控制合成,具有良好的普适性。将长余辉纳米点与脂质体组装能构建具有良好生物相容性的复合生物成像平台,有望推动其在生物成像和药物递送等生物学方面的应用。

1.2.3 模板法 模板法是通过物理、化学或生物手段,将PLNPs的前驱体沉积到模板的孔中或其表面,实现对纳米材料的尺寸、形态和结构的精准调控。常用的模板有介孔二氧化硅、碳纳米球等。介孔二氧化硅纳米粒子因其易于控制的合成、超高的比表面积、巨大的孔体积和良好的生物相容性而被广泛用于生物学、药物递送和医学研究,以及用于包裹各种药物、功能分子和造影剂。将PLNPs负载到介孔二氧化硅的孔道内,可以避免粒子团聚及过度生长,增加材料的比表面积,为材料的进一步表面修饰和药物装载奠定基础。Lin等^[34]以介孔二氧化硅为模板合成了 $m\text{SiO}_2@\text{Zn}_{0.6}\text{Ca}_{0.4}\text{Ga}_2\text{O}_4:\text{Cy}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$ ($m\text{SiO}_2@\text{ZCGO}$)PLNPs,材料尺寸约为69 nm,这种材料在两个近红外窗口(Cr^{3+} 的~696 nm和 Yb^{3+} 的~1 000 nm)均表现出持续的发光。在紫外激发下 Cr^{3+} 和 Yb^{3+} 的余辉发射分别持续超过120 min和10 min。这种 $m\text{SiO}_2@\text{ZCGO}$ 能够受X射线激发产生余辉发射,有望用于深层组织生物成像。以介孔二氧化硅为模板还可合成 $\text{SiO}_2@\text{Zn}_2\text{SiO}_4:\text{Mn}^{2+}$ 、 $\text{SiO}_2@\text{SrMgSi}_2\text{O}_6:\text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$ 、 $\text{SiO}_2@\text{CaMgSi}_2\text{O}_6:\text{Eu}^{2+}, \text{Pr}^{3+}, \text{Mn}^{2+}$ 、 $\text{Gd}_2\text{O}_3@m\text{SiO}_2@\text{CaTiO}_3:\text{Pr}^{3+}$ 、 $\text{Zn}_{1.1}\text{Ga}_{1.8}\text{Ge}_{0.1}\text{O}_4:\text{Cy}^{3+}, \text{Eu}^{3+}@m\text{SiO}_2$ 、 $\text{SiO}_2@\text{CaTiO}_3:\text{Pr}^{3+}$ 和 $m\text{SiO}_2@\text{Gd}_3\text{Ga}_5\text{O}_{12}:\text{Cy}^{3+}, \text{Nd}^{3+}$ 等多种长余辉探针^[35]。碳球也是理想的模板,Wang等^[36]以碳球作为模板,用水热法在碳球上包覆一层长余辉物质,通过高温使碳气化排出,制备出尺寸均匀、比表面积大、负载能力强、发光效率高的中空PLNPs(图2A~H)。这种方法可以改善中空PLNPs的水溶性和生物相容性,有望实现载药-缓释功能于一体的癌症靶向治疗^[37]。

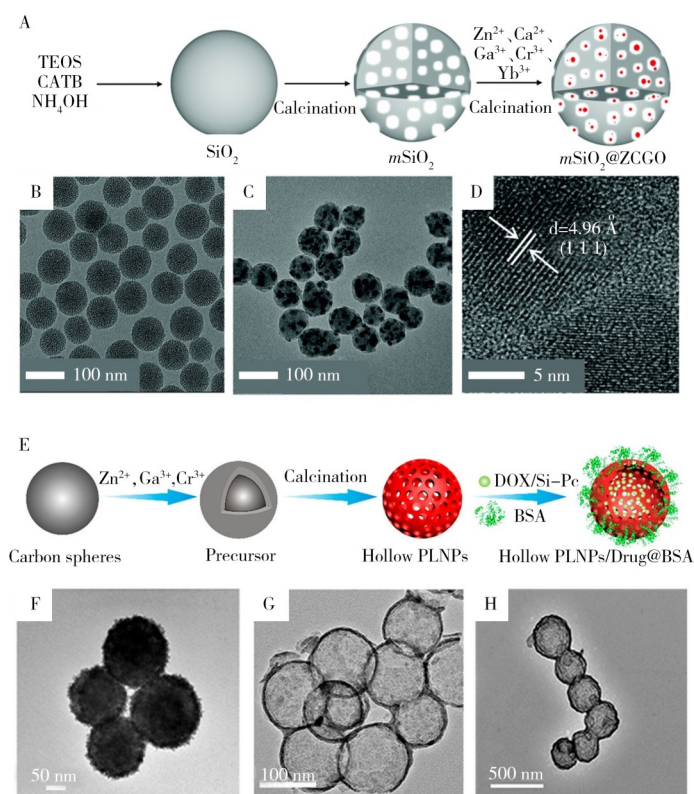


图2 以介孔二氧化硅为模板合成 $m\text{SiO}_2@\text{ZCGO}$ 的示意图(A);介孔二氧化硅(B)和 $m\text{SiO}_2@\text{ZCGO}$ (C)的TEM图; $m\text{SiO}_2@\text{ZCGO}$ 的高分辨透射电子显微镜(HRTEM)图^[34](D);以碳球为模板合成空心近红外PLNPs的示意图(E);不同直径的碳球为前驱体合成的空心PLNPs的TEM图^[36](F-H)

Fig. 2 Schematic diagram showing the preparation of $m\text{SiO}_2@\text{ZCGO}$ (A); Transmission electron microscope(TEM) images of $m\text{SiO}_2$ (B) and $m\text{SiO}_2@\text{ZCGO}$ (C); HRTEM image of $m\text{SiO}_2@\text{ZCGO}$ ^[34](D); Schematic illustration for the preparation of hollow near-infrared PLNPs with carbon spheres(E); TEM images of hollow PLNPs synthesized with carbon spheres of different diameters^[36](F-H)

2 长余辉纳米粒子在生物成像中的应用

近年来,合成方法的不断发展和优化促进了长余辉纳米粒子的尺寸、形态以及发光性能的改善,极大提高了PLNPs的光学性能,有效促进了PLNPs在生物成像领域的应用。PLNPs在激发光停止后仍能持续发光的特性使其能够有效消除背景荧光干扰,具备高灵敏度和高信噪比等优势,在生物成像和疾病诊疗等领域具有极大的应用前景。目前,PLNPs已被广泛用于指纹成像、细胞成像和活体成像等领域,可用于协助刑侦探案、动态监测肿瘤发生和发展过程中的关键分子水平事件,促进生物学机制研究和疾病的诊疗。表1汇总了几种常见的长余辉纳米粒子及其在生物医学成像方面的应用。

表1 典型的长余辉纳米粒子及其生物成像应用

Table 1 Typical persistent luminescence nanoparticles and their applications in bioimaging

Host	Dopant	λ_{em}	Decay time	Synthesis method	Bioimaging applications	Reference
$Sr_2Al_2O_4$	Eu^{2+}, Dy^{3+}	520 nm	30 min	Solvothermal method	<i>In vivo</i> imaging	[37]
Zn_2GeO_4	Mn^{2+}	534 nm	30 min	Hydrothermal method	Fingerprint imaging	[4]
Zn_2GeO_4	Ga^{3+}, Mn^{2+}	540 nm	20 min	Hydrothermal method	Fingerprint imaging	[3]
$ZnGaGeO_4$	Cr^{3+}	670 nm	1 h	Hydrothermal method	Cell imaging, <i>in vivo</i> imaging	[8]
$Zn_{2.94}Ga_{1.96}Ge_2O_{10}$	Cr^{3+}, Pr^{3+}	695 nm	15 d	Sol-gel method	<i>In vivo</i> imaging	[21]
$CaZnMgSiO_6$	$Cr^{3+}, Yb^{3+}, Er^{3+}$	696 nm	60 min	Hydrothermal method	<i>In vivo</i> bioimaging	[38]
$Sr_2MgSi_2O_7$	Eu^{2+}, Dy^{3+}	470 nm	200 min	Sol-gel approach	Cell imaging, <i>in vivo</i> imaging	[23]
$LiGa_3O_8$	Cr^{3+}	718 nm	1 000 h	Solid state reaction	Cell imaging, <i>in vivo</i> imaging	[39]
$SrMgZnSi_2O_7$	Eu^{2+}, Dy^{3+}	468 nm	10 h	Sol-gel approach	Cell imaging	[40]
$MgGeO_3$	Mn^{2+}, Yb^{3+}, Li^+	680 nm, 1 000 nm	7 h, 18 min	Sol-gel synthesis	Cell imaging, <i>in vivo</i> imaging	[19]
$La_3Ga_5GeO_{14}$	Cr^{3+}, Zn^{2+}	696 nm	5 h	Hydrothermal method	<i>In vivo</i> imaging	[41]
$CaMgSi_2O_6$	$Eu^{2+}, Mn^{2+}, Pr^{3+}$	685 nm	15 min	Solid-state reaction	<i>In vivo</i> imaging	[42]
Zn_2SnO_4	Cr^{3+}, Eu^{2+}	800 nm	30 min	Hydrothermal method	Cell imaging, <i>in vivo</i> imaging	[31]
$ZnGa_2O_4$	Cr^{3+}	696 nm	40 min	Template method	Cell imaging, <i>in vivo</i> imaging	[36]
$mSiO_2@Gd_3Ga_5O_{12}$	Cr^{3+}, Nd^{3+}	1 067 nm	60 min	Template method	<i>In vivo</i> imaging	[43]
$SiO_2/SrMgSi_2O_6$	Eu^{2+}, Dy^{3+}	467 nm	60 min	Template method	<i>In vivo</i> imaging	[44]
$Ca_2Si_3N_8$	Eu^{2+}, Tm^{3+}	610 nm	3 h	Pulsed laser ablation	<i>In vivo</i> imaging	[45]
CaS	Eu^{2+}, Sm^{3+}	650 nm	3 h	Co-precipitation	Cell imaging	[46]

2.1 指纹成像

指纹可以提供许多人体信息,在法医鉴定、医疗诊断等领域受到了广泛关注^[3]。指纹识别是一种操作简单、安全性高的生物鉴别技术。利用人体指纹形态的专有性、不可更改性与基因相关性,指纹识别可以用于身份验证、遗传信息识别和筛查等领域^[47]。此外,利用指纹中残留外源性物质的物理、化学和生物性质能够提供指纹中所携带的社会信息^[48]。潜指纹(Latent fingerprints, LFP)是指手指在接触汗液、灰尘或者油脂后,残留在干净表面上的指纹。LFP具有肉眼不可见性,需要外部技术使其可视化。采用显色剂可以成像LFP,分辨出指纹中一些歧点、孤立点、环点和短纹等独特细节,这些信息可作为个人识别的基础。尽管LFP成像已经取得了很大的进展,但是实际样本比较复杂、容易受到背景信号的干扰,获得的LFP图像严重模糊、信噪比和灵敏度低。PLNPs具有激发/发射分离的特征,在背景信号消失之后收集余辉信号能够有效消除复杂背景的干扰,有望获得清晰的指纹图像。本课题组制备了羧基功能化的 $Zn_2GeO_4: Ga, Mn$ (ZGO: Ga, Mn) PLNPs用于潜指纹的时间门控成像^[3]。PLNPs表面的羧基形成的活性酯与LFP中氨基酸中氨基反应可以标记LFP。这种方法能够消除背景荧光的干扰,获得高清晰度的LFP图像(图3A-D),由于氨基酸的高稳定性,该方法还能检测留存多日的陈旧指纹。该策略具有一定的通用性,在PLNPs上修饰刀豆蛋白A后,可实现LFP中糖蛋白的检测和成像。为使得LFP的检测更加便捷和方便,我们课题组^[41]进一步发展了以羧基功能化的 $Zn_2GeO_4: Mn$ (ZGO: Mn-COOH) PLNPs为显色剂的一种无背景、易于操作的pH介导的LFP成像方法。在一定的酸性环境下,ZGO: Mn-COOH PLNPs带负电荷,酸性环境下LFP中的蛋白质和氨基酸在质子化后带正电,带负电的ZGO: Mn-COOH很容易通过静电作用与质子化的指纹脊结合。将含有ZGO: Mn-COOH PLNPs的特定酸性溶液储存在便携式喷雾器中,在检测LFP时只需向基底上喷洒这种酸性溶液,就能有效地去除背景荧光干扰,获得清晰的LFP图像。

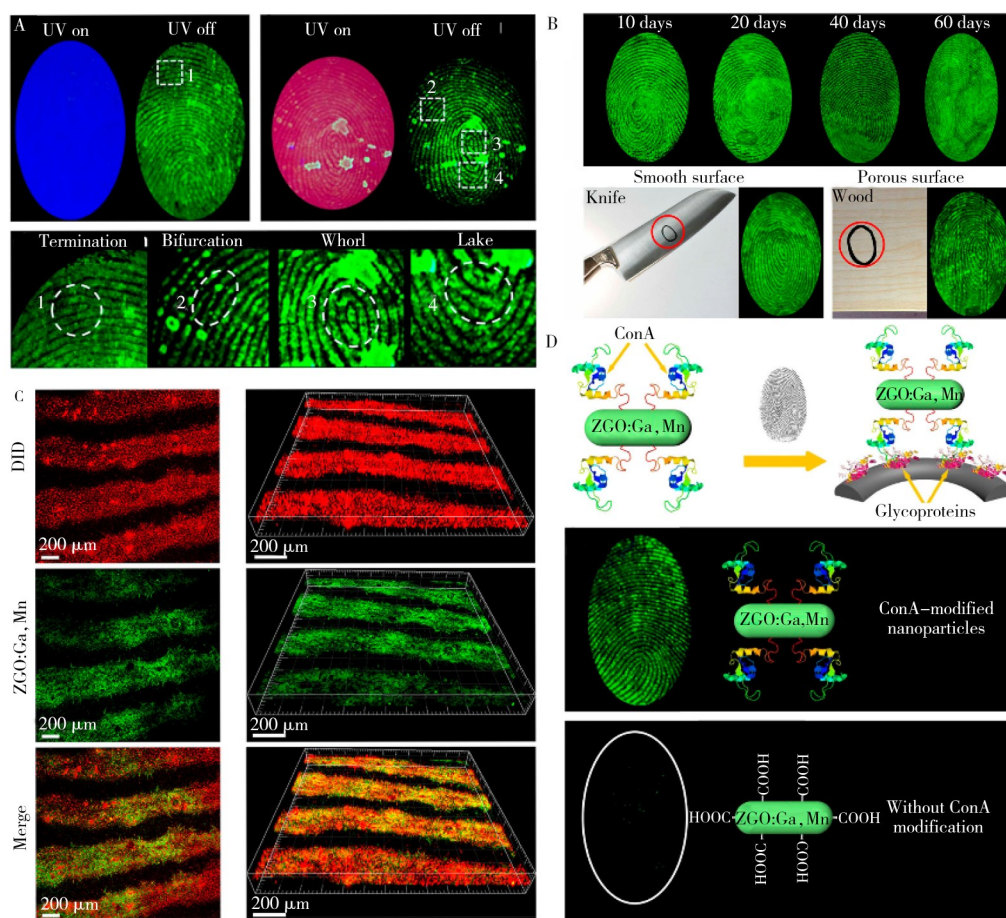


图3 紫外光激发前后扑克牌和饮料罐上的指纹图像(A); PLNPs在指纹成像中的稳定性以及光滑和粗糙基底上的指纹图像(B); 商业染料和长余辉探针标记指纹的共定位三维共聚焦成像(C); LFP中糖蛋白的检测^[3](D)

Fig. 3 Photos of fingerprints on playing cards and soft drink cans with and without UV stimulation(A); Luminescent images of fingerprints aged at different time periods; fingerprint images on smooth and rough surfaces(B); 3D confocal images of fingerprints marked with commercial dyes and persistent luminescence probes(C); Detection of glycoprotein in LFP^[3](D)

2.2 细胞成像

细胞是生物体的基本组成单元,细胞功能的实现需要依靠大量蛋白和分子,观察细胞内各种蛋白或分子的图像以及动态变化对于分子诊断、疾病机制研究和疾病诊断等具有重要作用。细胞本身成分复杂,主要由大量的有机物组成,易产生干扰荧光信号,影响成像的灵敏度和准确性。PLNPs能够避免荧光信号的干扰,实现对不同生物活性分子的可视化监测,直观地获得目标分子的空间分布和动态变化信息。在PLNPs表面修饰靶向识别基团(抗体、适配体和受体)^[49],能够增强PLNPs的靶向识别能力。目前,采用PLNPs已经实现了谷胱甘肽^[50]、多巴胺^[51-52]等多种小分子以及蛋白质^[3, 53-57]、核酸^[58-59]等生物分子的成像。Lyu等^[60]通过采用适配体标记近红外PLNPs实现了外泌体蛋白的检测,通过改变适配体序列可以检测不同的外泌体蛋白,有望用于癌症诊断。PLNPs不仅能实现单一标志物的检测,还能实现多种标志物的生物传感。Feng等^[61]为了实现多种癌症相关生物标志物成纤维细胞活化蛋白 α (FAP α)的生物传感和生物成像,在Au涂覆的 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}_{0.004}$ 表面上修饰C₇5.5-KGPNQC-SH,使其猝灭荧光,从而建立了余辉共振能量转移体系(图4A),实现了复杂样本中FAP α 的高灵敏检测(图4B)。此外,PLNPs还能用于可视化细胞迁移等生物进程,为长时间观测肿瘤病灶转移提供有力的支撑。Liu等^[62]使用PEG修饰的PLNPs跟踪了25天的肿瘤细胞转移到淋巴结的过程,发现肿瘤细胞在3天之内出现转移。Zhao等^[63]开发了近红外 $\text{ZnGaGe}:\text{Eu}^{2+}, \text{Cr}^{3+}$ PLNPs探针,在材料表面修饰4-羧基苯基硼酸使其具有受体介导的内吞作用,用于监测乳腺癌细胞的转移过程。除了追踪癌细胞的迁移外,PLNPs还被应用于树突细胞和干细胞等正常细胞的迁移。Harizaj等^[64]使用脂质包被的近红外 $\text{LiGa}_5\text{O}_8:\text{Cr}^{3+}$ PLNPs实现了体内树突状细胞迁移的可视化检测。Xia等^[65]使用聚L-赖氨酸修饰的 $\text{Cr}^{3+}/\text{Eu}^{3+}$ 共掺杂 $\text{Zn}_{1.1}\text{Ga}_{1.8}\text{Ce}_{0.104}$ PLNPs跟踪骨髓间充质干细胞在小鼠体内的迁移过程,成像时间长达30天。

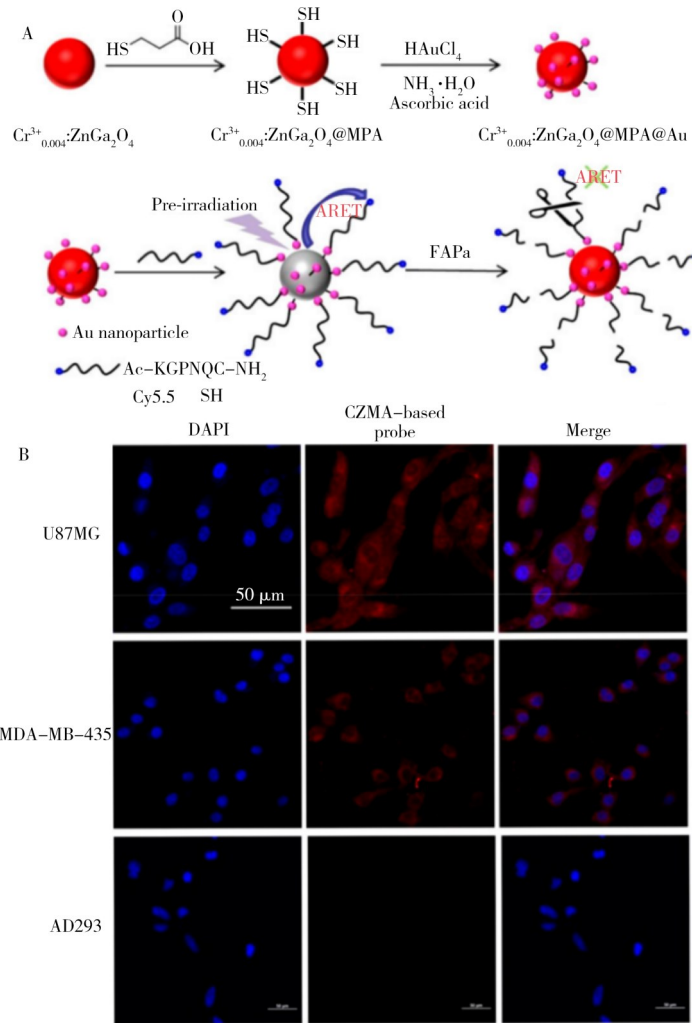


图4 $\text{Cr}^{3+}:\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Dy}^{3+}@\text{MPA}@Au$ 的制备过程示意图(A); U87MG、MDA-MB-435和AD293细胞与PLNPs探针共孵育后的体外细胞成像(B)^[61]

Fig. 4 Schematic diagram of the preparation process of $\text{Cr}^{3+}:\text{ZnGa}_2\text{O}_4@\text{MPA}@Au$ (A); Fluorescence images of U87MG, MDA-MB-435 and AD293 cells incubated with PLNPs probe(B)^[61]

2.3 活体成像

活体成像能直观地追踪研究对象的生物过程,在肿瘤诊断和手术导航中必不可少。活体环境中目标分子的实时、动态和高时空分辨成像对于理解生物体内的细胞分子功能、信号传递以及基因表达等生理过程非常重要,对致病机制研究、疾病诊断和治疗等具有重要意义。但活体成像受到组织吸收、散射和自发荧光的严重干扰。PLNPs是一种非常理想的活体成像材料,它能够有效消除生物体内自发荧光干扰,具有较高的成像灵敏度^[66]。在实际应用中,体内环境较复杂,对PLNPs的分散性、稳定性、靶向性和生物相容性均提出了较高的要求。对PLNPs进行表面修饰和功能化,有望获得粒径均一、生物相容性好和具有靶向识别能力强的长余辉纳米探针,对组织成像^[67-70]、病灶转移^[71-75]、成像引导的治疗^[76-80]等方面具有重大意义。

与可见光相比,近红外光在穿透皮肤、脂肪和粘液等生物组织时的散射较少,不易被生物样品吸收,在生物组织中的穿透能力强。NIR区域主要分为两个部分,即NIR-I(650~900 nm)和NIR-II(1 000~1 450 nm)。NIR-I发射的PLNPs无需原位激发,具有高信噪比、低散射和深层组织穿透能力等优点,在活体诊疗领域受到广泛关注^[81-82]。Abdukayum等^[83]通过 $\text{Pr}^{3+}/\text{Cr}^{3+}$ 共掺杂合成了具有NIR-I发光的 $\text{Zn}_{2.94}\text{Ga}_{1.96}\text{Ge}_2\text{O}_{10}:\text{Cr}^{3+}, \text{Pr}^{3+}$ PLNPs,修饰聚乙二醇可提高PLNPs的生物相容性和水溶性,与多肽生物偶联后有望用于长期体内靶向肿瘤成像。与NIR-I发射的PLNPs相比,具有NIR-II发射特征的PLNPs能进一步降低散射现象,生物体自发荧光背景噪声几乎消失,在提升成像信噪比、图像清晰度和穿透深度等方面更有优势^[84]。Lin等^[85]用溶剂热液固溶液和盐微乳液法合成 $\text{MgGe}_{0.8}\text{Ga}_{0.2}\text{O}_3:\text{Yb}^{3+}$ PLNPs,该材

料可用X射线反复激发产生NIR-II长余辉发光,余辉光能够穿透厚度约为3.9 mm的生物组织。除了单一近红外发射外,多生物窗口发射的长余辉纳米探针也被报道。Chen等^[86]报道了一种 $\text{CaTiO}_3:\text{Pr}^{3+}$ 多波段长余辉探针,可被极弱可见光激发,首次同时实现了三个生物成像窗口(可见光,NIR-I和NIR-II)的成像(图5)。

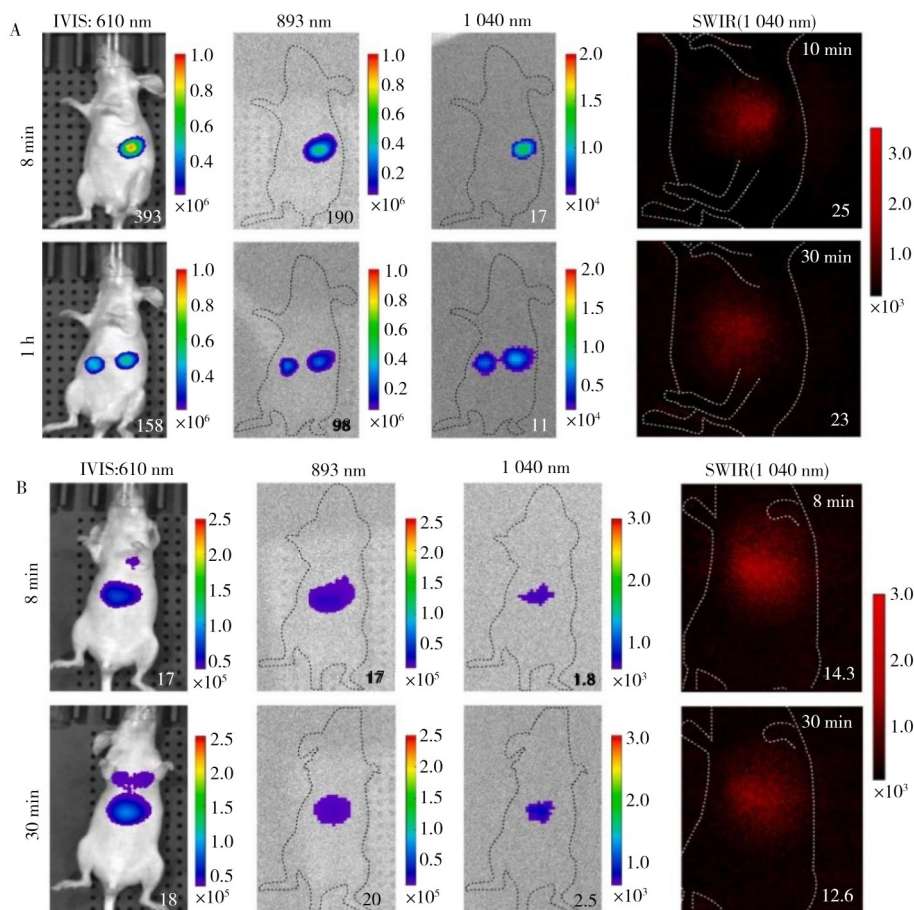


图5 $\text{CaTiO}_3:\text{Pr}^{3+}$ PLNPs在裸鼠的胃肠道(A),肝脏和肺(B)的长余辉成像图^[86]
Fig. 5 Luminescence images of gastrointestinal tracts(A), and the livers and lungs(B) in nude mice treated with $\text{CaTiO}_3:\text{Pr}^{3+}$ PLNPs^[86]

PLNPs可有效避免光散射和组织自发荧光干扰,增强成像的灵敏度和信噪比。目前PLNPs的激发光主要是紫外光或可见光,这些激发光的组织穿透深度有限^[87]。相比之下,X射线波长短、能量高,具有深层组织穿透能力,可激活具有大带隙的PLNPs产生高强度的长余辉发光。X射线激发近红外发射的PLNPs的出现促进了活体深层次成像迈向新台阶^[88-89]。Zheng等^[19]制备了X射线激发的 $\text{MgGeO}_3:\text{Mn}^{2+},\text{Yb}^{3+},\text{Li}^+(\text{MGO})$ PLNPs,材料形貌均匀,尺寸为50~100 nm。使用软X射线可以有效地激发MGO PLNPs产生长时间持续的NIR-I/II发光,这种PLNPs修饰叶酸后能够有效靶向炎症RAW264.7细胞,在炎症模型小鼠体内实现了对炎症细胞的长期观测。通过在长余辉材料中掺杂 Cr^{3+} ,有望实现在X射线激发下发射近红外光余辉。Yang等^[90]通过在ZGO PLNPs中引入一定量的 Cr^{3+} 和 Er^{3+} 离子,获得在低剂量X射线激发下可以发射近红外光的PLNPs。随后,Lu等^[91]开发了由X射线激发的 $\text{LaAlO}_3(\text{LAO})$ PLNPs,通过掺杂 Cr^{3+} 改变缺陷态的电子能量转移过程,使得LAO PLNPs从深红色调制到NIR-II/III窗口。这些工作为深层组织近红外成像造影剂的开发提供了重要指导。

无论是可见光还是近红外光,余辉成像都属于荧光成像的范畴,这种成像模式通常只能实现平面和细胞水平的单一模式成像,难以实现到大范围、跨尺度、多模态的成像,获得的解剖和生理信息的能力有限。将近红外余辉成像与其他医学成像技术如计算机断层扫描(CT)、正电子发射断层扫描(PET)和磁共振成像(MRI)等相结合,构建多模式生物成像技术有望实现对生命体整体结构的全方位可视化过程的观测,对重大复杂疾病的研究具有重要意义。Zou等^[92]通过大孔-介孔二氧化硅材料构建了

多功能杂化介孔 PLNPs, 用于长期体内近红外长余辉、MRI 和 PET 成像, 以及化疗和近红外长余辉敏化光动力治疗。Pei 等^[93]报道了一系列 X 射线激发的 NIR-II 稀土掺杂 $\text{NaYF}_4: 3\% \text{Er}@\text{NaGdF}_4$ -(^{18}F) PLNPs, 除了 $\text{NaYF}_4: 3\% \text{Er}$ 发光中心提供的长余辉信号外, 引入标记的 NaGdF_4 外壳在增强余辉强度的同时还能提供 T_1 增强的磁共振成像功能。此外, 在材料合成时掺杂具有特殊功能的离子有助于合成一体化多功能的多模式成像探针。例如, 将 ^{18}F 掺杂到 NaGdF_4 壳层中能促进材料的 PET 成像功能。 Bi^{3+} 离子作为 CT 成像的造影剂, Li 等^[94]通过设计合成新型 $\text{Bi}_2\text{Ga}_4\text{O}_9: \text{Cr}$ PLNPs, 实现了长余辉荧光和 CT 的双模式成像。

目前, PLNPs 用于活体成像依然面临着生物相容性、药代动力学和生物安全性等问题, 充分了解并解决这些问题可以极大地促进 PLNPs 在生物医学应用领域的临床转化。目前已经有许多细胞系用于评估 PLNP 的体外细胞毒性, 结果表明大多数 PLNPs 无明显的细胞毒性^[35]。Zhang 等^[95]选择了 3 种类型的细胞评估聚乙二醇化 PLNP 的体外风险。结果表明, 聚乙二醇化 PLNPs 对 3 种不同细胞系的细胞活力、细胞膜损伤、氧化应激和凋亡无显著影响。PLNPs 在体内的分布和代谢对其毒性有重要影响。通常情况下, 纳米颗粒会被单核吞噬细胞系统(即肝脏和脾脏)快速吸收, 但通过调控材料表面的性质有望获得改善, 例如在材料表面修饰聚乙二醇可防止蛋白质吸附在纳米颗粒表面, 显著减少体外巨噬细胞的摄取。Zhang 等^[95]发现静脉注射 10 mg/kg 聚乙二醇化 PLNPs 后, PLNPs 大部分积聚在网状内皮系统中, 并且可以通过消化系统逐渐排出体外。Richard 等^[96-97]报道了纳米粒子的粒径、表面分布和理化性质对 PLNPs 体内运输的影响。结果表明, 掩蔽电荷、增加氨基硅烷密度、减小粒径可以减少肝脏对 PLNPs 的捕获, 有效增加 PLNPs 在体内的循环时间。这些研究均表明通过改善 PLNPs 的表面性质、电荷和粒径大小有望促进 PLNPs 在体内生物医学成像研究的临床转化。

3 结论与展望

PLNPs 具有在激发光停止后持续发光的特殊性质, 能够有效消除背景荧光干扰和散射光, 被广泛用于高信噪比、高灵敏生物成像, 有望获得更精细的生物结构信息。本文总结了目前常见的几种 PLNPs 的合成方法并分析了各方法的优缺点, 对 PLNPs 在生物成像领域的应用进行了总结和概括。现有的合成方法主要基于“自上而下”的高温固相法和溶胶凝胶法, 以及“自下而上”的溶剂热法、高温热分解法和模板法。其中, 在生物成像领域应用较为普遍的方法主要有溶胶凝胶法和溶剂热法; 高温热分解法通常用于合成粒径较小的 PLNPs; 模板法更适用于成像和载药等多功能一体的复合材料构建。这些方法的总结为探索适合生物成像的 PLNPs 的制备提供了指导意见。尽管采用当前技术所合成的 PLNPs 能满足大多数生物成像的需求, 但是依然需要探索合成余辉发光强度高、衰减时间长的 PLNPs 合成方法。未来有望通过探索微调晶体中的缺陷来增强 PLNPs 的持续发光性能, 进一步改善成像的信噪比和灵敏度, 获得更大时间尺度的生物成像。为了顺应将来多模式成像的需求, 合成多模式于一体的 PLNPs 依然是未来发展的一个重要方向。但目前多模式 PLNPs 主要依靠模版或不同功能的材料复合实现功能的集成, 这种集成方式的化学键作用力弱、整体结构不均匀。因此, 在今后需要探索合成一体化的多功能 PLNPs, 利用掺杂元素以及本身的特殊结构实现多功能化。尽管目前有许多报道表明 PLNPs 对于大部分细胞系的毒性较低, 但依然需要更为详细的毒性病理学研究, 进一步研究 PLNPs 对基因、蛋白质的影响或评估其生物转化。此外, 本文还探索了 PLNPs 在生物成像领域的研究进展, 主要概括了 PLNPs 在指纹成像、细胞成像以及活体成像领域的最新研究进展。为了实现深层次的组织成像, 高能量 X 射线激发近红外发射的长余辉成像将会成为未来生物成像领域探索的热点。然而, 这方面的探索还处于起步阶段, 应用范围也主要局限于肿瘤细胞成像领域, 在未来需要探索更为丰富的组织成像对象, 使 PLNPs 应用于更为广阔的生物成像领域。

参考文献:

- [1] Wang J, Ma Q Q, Wang Y Y, Shen H J, Yuan Q. *Nanoscale*, **2017**, 9(19): 6204-6218.
- [2] Wang J, Ma Q Q, Zheng W, Liu H Y, Yin C Q, Wang F B, Chen X Y, Yuan Q, Tan W H. *ACS Nano*, **2017**, 11(8): 8185-8191.

- [3] Wang J, Ma Q Q, Liu H Y, Wang Y Q, Shen H J, Hu X X, Ma C, Yuan Q, Tan W H. *Anal. Chem.*, **2017**, 89 (23): 12764–12770.
- [4] Li Z H, Wang Q, Wang Y Q, Ma Q Q, Wang J, Li Z H, Li Y X, Lü X B, Wei W, Chen L, Yuan Q. *Nano Res.*, **2018**, 11(12): 6167–6176.
- [5] Hu S S, Li Z H, Luo Q, Ma Q Q, Chen N, Fu L N, Wang J, Yang R H, Yuan Q. *Cryst. Growth Des.*, **2019**, 19 (4): 2322–2328.
- [6] Lin Q, Li Z, Ji C, Yuan Q. *Nanoscale Adv.*, **2020**, 2(4): 1380–1394.
- [7] Zhang L W, Shen R C, Tan J, Yuan Q. *Chin. J. Struct. Chem.*, **2022**, 41(2): 2202148–2202158.
- [8] Wang J, Ma Q Q, Hu X X, Liu H Y, Zheng W, Chen X Y, Yuan Q, Tan W H. *ACS Nano*, **2017**, 11(8): 8010–8017.
- [9] Lü X, Chen N, Wang J, Yuan Q. *Sci. China Mater.*, **2020**, 63(9): 1808–1817.
- [10] Ji C, Tan J, Yuan Q. *Chin. J. Chem.*, **2021**, 39(12): 3188–3198.
- [11] Ma Q, Wang J, Zheng W, Wang Q, Li Z, Cong H, Liu H, Chen X, Yuan Q. *Sci. China Chem.*, **2018**, 61(12): 1624–1629.
- [12] Wang J, Chen N, Wang W, Li Z, Huang B, Yang Y, Yuan Q. *CCS Chem.*, **2023**, 5(1): 164–175.
- [13] Luo Q, Wang W, Tan J, Yuan Q. *Chin. J. Chem.*, **2021**, 39(4): 1009–1021.
- [14] Liang L, Chen N, Jia Y, Ma Q, Wang J, Yuan Q, Tan W. *Nano Res.*, **2019**, 12(6): 1279–1292.
- [15] Wei Y, Gong C, Zhao M, Zhang L, Yang S, Li P, Ding Z, Yuan Q, Yang Y. *J. Rare Earths*, **2022**, 40(9): 1333–1342.
- [16] Lin Q, Li Z, Yuan Q. *Chin. Chem. Lett.*, **2019**, 30(9): 1547–1556.
- [17] Guo B, Yin P, Xu J, Yi F C, Dai Y, Gao Y, Guo F Q. *Pigm. Resin Technol.*, **2011**, 40(2): 100–104.
- [18] Lécuyer T, Teston E, Ramirez-Garcia G, Maldiney T, Viana B, Seguin J, Mignet N, Scherman D, Richard C. *Theranostics*, **2016**, 6(13): 2488–2524.
- [19] Zheng S, Shi J, Fu X, Wang C, Sun X, Chen C, Zhuang Y, Zou X, Li Y, Zhang H. *Nanoscale*, **2020**, 12 (26): 14037–14046.
- [20] Homanyoni H, Sahi S, Ma L, Zhang J, Mohapatra J, Liu P, Sotelo A.P, Macaluso R.T, Davis T, Chen W. *J. Lumi.*, **2018**, 198: 132–137.
- [21] Li Y, Gecevicus M, Qiu J. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45 (8): 2090–136.
- [22] Chuang Y, Zhen Z, Zhang F, Liu F, Mishra J, Tang W, Chen H, Huang X, Wang L, Chen X, Xie J, Pa Z. *Theranostics*, **2014**, 4 (11): 1112–1122.
- [23] Li N, Li Y, Han Y, Pan W, Zhang T, Tang B. *Anal. Chem.*, **2014**, 86: 3924–3930.
- [24] Xue Z, Li X, Li Y, Jiang M, Ren G, Liu H, Zeng S, Hao J. *Nanoscale*. **2017**, 9: 7276–7283.
- [25] Serge-Correales Y, Neumeier D, Ullah S, Mauricot R, Zou Q, Ribeiro S, Verelst M. *Langmuir*, **2023**, 39 (4): 1495–1506.
- [26] Shi J, Sun X, Zhu J, Li J, Zhang H. *Nanoscale*, **2016**, 8: 9798–804.
- [27] Li J, Shi J, Wang C, Li P, Yu Z, Zhang H. *Nanoscale*, **2017**, 9: 8631–8638.
- [28] Li Z, Zhang Y, Wu X, Huang L, Li D, Fan W, Han G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137: 5304–5307.
- [29] Zhou Z, Zheng W, Kong J, Liu Y, Huang P, Zhou S, Chen Z, Shi J, Chen X. *Nanoscale*, **2017**, 9 (20): 6846–6853.
- [30] Li H, Yang Q, Hou J, Li Y, Li M, Song Y. *Adv. Funct. Mater.*, **2018**, 28 (21): 1870144.
- [31] Wei X, Huang X, Zeng Y, Jing L, Tang W, Li X, Ning H, Sun X, Yi Y, Gao M. *ACS Nano*, **2020**, 14 (9): 12113–12124.
- [32] Zhang N, Zhang R, Xu X, Wang F, Sun Z, Wang S, Wu S. *Adv. Opt. Mater.*, **2023**, 11 (16): 2300187.
- [33] Wang J, Jiang Z, Wei Y, Wang W, Wang F, Yang Y, Song H, Yuan Q. *ACS Nano*, **2022**, 16 (2): 3300–3310.
- [34] Lin Y, Hu J, Wu L, Zou Q, Chen D, Huang D, Lu H, Wang S, Zhu H. *J. Mater. Chem. B*, **2021**, 9(4): 1131–1137.
- [35] Liu N, Chen X, Sun X, Sun X L, Shi. J P. *J. Nanobiotechnol.*, **2021**, 19: 113.
- [36] Wang J, Li J, Yu J, Zhang H, Zhang B. *ACS Nano*, **2018**, 12(5): 4246–4258.
- [37] Sun M, Li Z J, Liu C L, Fu H X, Shen J J, Zhang H W. *J. Lumin.*, **2014**, 145: 838–842.
- [38] Paterson A S, Raja B, Garvey G, Kolhatkar A, Hagstrom A E V, Kourentzi K, Lee T R, Willson R C. *Anal. Chem.*, **2014**, 86(19): 9481–9488.
- [39] Wang Y Q, Li Z H, Lin Q S, Wei Y R, Wang J, Li Y X, Yang R H, Yuan Q. *ACS Sens.*, **2019**, 4(8): 2124–2130.

- [40] Xu H, Cheng X, Sun X, Chen P, Zhan W, Liu X, Wang X, Hu B, Liang G. *Nano Lett.*, **2023**, 23(13): 6178–6183.
- [41] Zhang D, Liu J, Song N, Liu Y, Dang M, Fang G, Wang S. *Mater. Chem. B*, **2018**, 6: 1479–1488.
- [42] Maldiney T, Lecointre A, Viana B, Bessiere A, Bessodes M, Gourier D, Richard C, Scherman D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133: 11810–11815.
- [43] Shi J, Sun X, Zheng S, Li J, Fu X, Zhang H. *Biomaterials*, **2018**, 152: 15–23.
- [44] Li Z J, Zhang H W, Sun M, Shen J S, Fu H X. *J. Mater. Chem.*, **2012**, 22: 24713–24720.
- [45] Maldiney T, Sraiki G, Viana B, Gourier D, Richard C, Scherman D, Bessodes M, den Eeckhout K V, Poelman D, Et Sme P. *Opt. Mater.*, **2012**, 2: 261–268.
- [46] Gao Y, Li R, Zheng W, Shang X, Wei J, Zhang M, Xu J, You W, Chen Z, Chen X. *Chem. Sci.*, **2019**, 10(21): 5452–5460.
- [47] Liu H, Li Z, Shen R, Li Z, Yang Y, Yuan Q. *Nano Lett.*, **2021**, 21(7): 2854–2860.
- [48] Zhang L, Chu M, Ji C, Wei J, Yang Y, Huang Z, Tan W, Tan J, Yuan Q. *Anal. Chem.*, **2022**, 94(50): 17413–17421.
- [49] Tang Y R, Song H J, Su Y Y, Lü Y. *Anal. Chem.*, **2013**, 85(24): 11876–11884.
- [50] Yu Z Z, Liu B, Pan W, Zhang T T, Tong L L, Li N, Tang B. *Chem. Commun.*, **2018**, 54(28): 3504–3507.
- [51] Shi L X, Shao J J, Jing X H, Zheng W W, Liu H, Zhao Y. *ACS Sustain. Chem. Eng. J.*, **2020**, 8(1): 686–694.
- [52] Tang J, Su Y Y, Deng D Y, Zhang L C, Yang N, Lv Y. *Analyst*, **2016**, 141(18): 5366–5373.
- [53] Feng F, Chen X, Li G J, Liang S, Hong Z Y, Wang H F. *ACS Sens.*, **2018**, 3(9): 1846–1854.
- [54] Li Z H, Wang J, Shen R C, Chen N, Qin X Y, Wang W J, Yuan Q. *Small*, **2021**, 17(24): 9.
- [55] Xu H D, Cheng X T, Sun X B, Chen P Y, Zhan W J, Liu X Y, Wang X L, Hu B, Liang G L. *Nano Lett.*, **2023**, 23(13): 6178–6183.
- [56] Xu Y, Jiang Q C, Sun X B, Liang G L. *Anal. Sens.*, **2023**, e202300039.
- [57] Yuan Y, Wang F, Tang W, Ding Z, Wang L, Liang L, Zheng Z, Zhang H, Liang G. *ACS Nano*, **2016**, 10(7): 7147–7153.
- [58] Pan L M, Zhao X, Wei X, Chen L J, Wang C, Yan X P. *Anal. Chem.*, **2022**, 94(16): 6387–6393.
- [59] Zhang L, Lei J P, Liu J T, Ma F J, Ju H X. *Biomaterials*, **2015**, 67: 323–334.
- [60] Lyu Y, Cui D, Huang J, Fan W, Miao Y, Pu K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58(15): 4983–4987.
- [61] Feng F, Chen X, Li G, Liang S, Hong Z, Wang H F. *ACS Sens.*, **2018**, 3(9): 1846–1854.
- [62] Liu H, Ren F, Zhou X, Ma C, Wang T, Zhang H, Sun Q, Li Z. *Anal. Chem.*, **2019**, 91(23): 15064–15072.
- [63] Zhao H X, Liu C X, Gu Z, Dong L X, Li F, Yao C, Yang D Y. *Nano Lett.*, **2020**, 20(1): 252–260.
- [64] Harizaj A, De Clercq O Q, Descamps B, Vanhove C, De Smedt S C, Poelman D, Lentacker I, Braeckmans K. *Part. Part. Syst. Char.*, **2019**, 36(11): 1900371.
- [65] Xia Y Y, Bao H Y, Huang J, Li X D, Yu C G, Zhang Z J, Wang H S. *Biomater. Sci.*, **2020**, 8(11): 3095–3105.
- [66] Pan L M, Zhao X, Wei X, Chen L J, Wang C, Yan X P. *Anal. Chem.*, **2022**, 94(16): 6387–6393.
- [67] Fu L N, Wang J, Chen N, Ma Q Q, Lu D Q, Yuan Q. *Chem. Commun.*, **2020**, 56(49): 6660–6663.
- [68] Liu B M, Zou R, Lou S Q, Gao Y F, Ma L, Wong K L, Wang J. *Chem. Eng. J.*, **2021**, 404: 10.
- [69] Yang J, Jiang R Y, Meng Y Q, Zhao Y Y, Wang M W, Zhu H C, Yan D T, Liu C U, Xu C S, Liu Y X. *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 104(9): 4637–4648.
- [70] Xue Z, Li, Li Y, Jiang M, Liu H, Zeng S, Hao J. *ACS Appl Mater Interfaces*. **2017**; 9: 22132–22142.
- [71] Chen W, Zhang Y, Li Q, Jiang Y, Zhou H, Liu Y H, Miao Q Q, Gao M Y. *JACS*, **2022**, 144(15): 6719–6726.
- [72] Sun S K, Wang H F, Yan X P. *Accounts Chem. Res.*, **2018**, 51(5): 1131–1143.
- [73] Xie C, Zhen X, Miao Q Q, Lyu Y, Pu K Y. *Adv. Mater.*, **2018**, 30(21): 9.
- [74] Fan W, Lu N, Xu C, Liu Y, Lin J, Wang S, Shen Z, Yang Z, Qu J, Wang T, Chen S, Huang P, Chen X. *ACS Nano*, **2017**, 11(6): 5864–5872.
- [75] He S, Xie C, Jiang Y, Pu K. *Adv. Mater.*, **2019**, 31(32): 1902672.
- [76] Yang J, Zhao Y Y, Meng Y Q, Zhu H C, Yan D T, Liu C G, Xu C S, Zhang H, Xu L, Li Y X, Liu Y X. *Chem. Eng. J.*, **2020**, 387: 15.
- [77] Zhen X, Xie C, Pu K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57(15): 3938–3942.
- [78] Zheng X, Wu W, Zheng Y, Ding Y, Xiang Y, Liu B, Tong A. *Chem.–Eur. J.*, **2021**, 27(23): 6911–6916.
- [79] Cui D, Xie C, Li J, Lyu Y, Pu K. *Adv. Healthc. Mater.*, **2018**, 7(18): 1800329.
- [80] Liu H, Ren F, Zhou X, Ma C, Wang T, Zhang H, Sun Q, Li Z. *Anal. Chem.*, **2019**, 91(23): 15064–15072.
- [81] Zheng Y H, Wei H P, Liang P, Xu X K, Zhang X C, Li H H, Zhang C L, Hu C F, Zhang X J, Lei B F, Wong W Y, Liu Y L, Zhuang J L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60(41): 22253–22259.

- [82] Zhuang Y X, Ueda J, Tanabe S. *J. Mater. Chem. C*, **2013**, 1(47): 7849–7855.
- [83] Abdukayum A, Chen J T, Zhao Q, Yan X P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135(38): 14125–14133.
- [84] Zhuang Y X, Ueda J and Tanabe S. *J. Mater. Chem. C*, **2013**, 1(47): 7849–7855.
- [85] Lin Y, Hu J, Guo Y, Zou Q, Chen D, Xu K, Liang S, Yi X, Lu H, Wang S-B and Zhu H. *J. Lumin.*, **2023**, 257: 119741.
- [86] Chen Y, Spinelli S, Gu Z, Pan Z. *Chem. Eng. J.*, **2022**, 446: 137473.
- [87] 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(7846): 410–415.
- [88] Chen X Z, Li Y, Huang K, Huang L, Tian X M, Dong H F, Kang R, Hu Y H, Nie J M, Qiu J R, Han G. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(15): 7.
- [89] Lin X, Song L, Chen S, Chen X, Wei J, Li J, Huang G, Yang H. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, 9: 4118–41187.
- [90] Yang J, Jiang R Y, Meng Y Q, Zhao Y Y, Wang M W, Zhu H C, Yan D T, Liu C U, Xu C S, Liu Y X. *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 104(9): 4637–4648.
- [91] Lu L, Sun M Z, Wu T, Lu Q Y, Huang B L. *Chem. Commun.*, **2021**, 57(74): 9366–9369.
- [92] Zou R, Gao Y, Zhang Y, Jiao J, Wong K L, Wa Lu L, Sun M Z, Wu T, Lu Q Y, Huang B L. *Chem. Commun.*, **2021**, 57(74): 9366–9369.
- [93] 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(9): 1011–1018.
- [94] Li J L, Guo J Q, Li H, Qu J L, Song J. *Chem. Eng. J.*, **2021**, 406: 11.
- [95] Sun X, Shi J P, Fu X Y, Yang Y, Zhang H W. *Sci. Rep.*, **2018**, 8: 1–11.
- [96] Maldiney T, Richard C, Seguin J, Wattier N, Bessodes M, Scherman D. *ACS Nano*, **2011**, 5: 854–862.
- [97] Maldiney T, Remond M, Bessodes M, Scherman D, Richard C. *J. Mater. Chem. B*, **2015**, 3: 4009–4016.

(责任编辑:龙秀芬)