

# Cr<sup>3+</sup> 掺杂长余辉发光纳米粒子在生物医学研究中的应用研究简述

杨倩婷, 热娜古丽·阿不都热合曼\*, 燕音, 姑丽各娜·买买提依明

喀什大学化学与环境科学学院新疆特色药食用植物资源化学实验室, 新疆 喀什 844000

**摘要** 长余辉纳米颗粒(PLNPs)因其独特而卓越的发光现象,可实现无损伤、无背景干扰的成像、检测及诊疗。PLNPs的发光中心决定其发射波长。以Cr<sup>3+</sup>为发光中心的PLNPs由于发出近红外(NIR)光,组织穿透性良好,具有NIR光可激励的超强的持久余辉(PL)等优点,在生物医学研究中得到广泛应用。对Cr-PLNPs在生物检测、成像及多种治疗领域中的应用研究成果进行评述,分析了Cr-PLNPs研究领域存在的问题和挑战,指出了该领域的未来研究方向。

**关键词** 医用光学;长余辉纳米颗粒;Cr<sup>3+</sup>;生物成像;诊疗一体化

中图分类号 O614

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202158.0800003

## Brief Introduction of Cr<sup>3+</sup>-Doped Persistent Luminescence Nanoparticles in Biomedical Applied Research

Yang Qianting, Renagul Abdurahman\*, Yan Yin, Gulgina Mamtimin

Laboratory of Xinjiang Native Medicinal and Edible Plant Resources Chemistry, College of Chemistry and Environmental Science, Kashi University, Kashgar, Xinjiang 844000, China

**Abstract** Persistent luminescence nanoparticles (PLNPs) can realize nondestructive imaging, detection, diagnosis and treatment without background interference due to their unique and outstanding luminescence phenomena. In addition, the emission wavelength of PLNPs is determined by their luminescence center. Thus, Cr<sup>3+</sup>-doped PLNPs (Cr-PLNPs) have attracted much attention in the biomedical field due to their near-infrared (NIR) light emission, good tissue penetrability, and ultra-strong persistent luminescence (PL) excited by NIR light. In this paper, we discussed the application of Cr-PLNPs to biological detection, imaging, and therapy, analyzed their problems, and pointed out their future research directions.

**Key words** medical optics; persistent luminescence nanoparticles; Cr<sup>3+</sup>; bio-imaging; theranostics

**OCIS codes** 160.4670; 160.4236; 160.1435

### 1 引言

激发光源(紫外光、可见光、X光、伽马辐射、太阳光)移除后,物质仍能够持续发光的特殊现象称为长余辉发光(PL)<sup>[1-2]</sup>。长余辉发光纳米粒子

(PLNPs)具有这类现象,与一般的荧光材料相比,其余辉时间长达几小时,甚至几天<sup>[3]</sup>。陷阱和发光中心是PLNPs的核心部位。陷阱本身不发光,但能够储存激发能量,并将储存的能量缓慢地传递给发光中心。PLNPs的发光强度和余辉时间取决于

收稿日期: 2020-11-25; 修回日期: 2020-12-10; 录用日期: 2020-12-17

基金项目: 国家自然科学基金(21867014)、新疆维吾尔自治区“天山青年”计划科技人才培养项目(2017Q086)、喀什大学高层次人才科研启动经费项目(GCC18ZK-003)、喀什大学博士专项项目((16)2579)

\* E-mail: renagul111@aliyun.com

陷阱类型、分布、浓度和深度<sup>[4]</sup>。发光中心将陷阱传递的能量以光的形式发射出去,决定了 PLNPs 的发光颜色<sup>[5]</sup>。发光中心可以是稀土离子、过渡金属或一些重金属离子。通过改变作为发光中心的掺杂离子和基质材料的组成可以对材料的发射波长进行调控<sup>[6-7]</sup>。1886 年法国科学家 Sidot 将重金属离子 Cu 作为发光中心掺入到 ZnS 基质中得到黄绿色发光的 PLNPs (ZnS : Cu), 该材料余辉时间短, 发光强度低<sup>[8]</sup>。后来, 人们通过掺杂痕量放射性元素 Pm 或 Ra, 获得了余辉时间较长、发光强度较好的 PLNPs<sup>[9]</sup>, 但放射性元素的毒性限制了其应用。1996 年 Matsuzawa 等<sup>[10]</sup>报道了稀土离子掺杂的绿色发光的 PLNPs (SrAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> : Eu, Dy), 该材料的余辉时间长, 可达 30 h, 不含放射性元素, 毒性低。自此以来, Eu<sup>2+</sup> 及其他稀土元素共掺杂的铝酸盐体系<sup>[11-16]</sup>、硅酸盐体系<sup>[17-21]</sup> 成为研究的重点。这类 PLNPs 在可见光区中特殊的持久发光性质, 使其在安全标志、应急通道标志、安全指示牌、在黑暗环境下或者夜晚的控制面板指示器等<sup>[22-24]</sup> 领域广泛应用。PLNPs 因其具有持久的发光性能更适合用于生物医学成像和治疗。为了获得高效的成像和治疗效果, 需要发射红光甚至近红外(NIR)光的 PLNPs (NIR-PLNPs)。然而, 大多数以 Eu<sup>2+</sup> 为发光中心的 PLNPs 发射蓝光或绿光。当 Eu<sup>2+</sup> 掺杂于硫化物基质时, 虽然可获得红色 PLNPs<sup>[25-26]</sup>, 但其余辉性能远远不如发射绿色的 SrAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> : Eu, Dy 和发射蓝色的 Sr<sub>2</sub>MgSi<sub>2</sub>O<sub>7</sub> : Eu, Dy, 而且这种硫化物基质材料的化学稳定性差, 无法满足实际的生物应用。同时, Eu<sup>2+</sup> 制备需要特殊的仪器, 制备条件难以控制, 限制了其生物医学应用。近年来, 科研人员研究出了以过渡金属 Mn<sup>2+</sup> 和 Cr<sup>3+</sup> 为发光中心的红色和 NIR 发光的 PLNPs。其中, Mn<sup>2+</sup> 掺杂的 PLNPs 在制备过程中需要使用还原性气氛避免 Mn<sup>2+</sup> 的氧化, 发光强度相对较弱, 限制了其应用和发展<sup>[27]</sup>。以 Cr<sup>3+</sup> 为发光中心的 PLNPs (Cr-PLNPs), 由于其具有以下独特而卓越的优点, 在生物成像、检测和传感以及治疗等研究领域具有潜在的实际应用价值, 受到了研究人员广泛的关注: 1) Cr-PLNPs 具备超强的余辉现象, 生物医学应用时, 不需要原位激发, 无背景干扰, 无光毒性及侵害性; 2) Cr-PLNPs 的发射波长在 NIR“光学窗口”范围内, 组织穿透性良好, 可以进行高效的生物成像、治疗 and 检测; 3) Cr-PLNPs 具有光激励性能, 可以利用 LED 灯和 NIR 灯重复激发, 这使得 PLNPs 不受余辉寿命的限制。

本文对 Cr-PLNPs 的发光特性及其在生物检测、成像及诊疗一体化方面的应用进展进行了介绍, 对存在的问题进行了讨论, 并对其未来的发展和应用的挑战进行了展望。

## 2 Cr<sup>3+</sup> 掺杂的 NIR-PLNPs

Cr<sup>3+</sup> 是 1960 年首次合成固态激光材料的主要成分, 是一种重要的发光中心<sup>[28]</sup>。Cr<sup>3+</sup> 离子为过渡金属元素, 电子组态为 [Ar]3d<sup>3</sup>, 其发光来源于 3d 轨道内部的跃迁。图 1 为 Cr<sup>3+</sup> 能级的晶场劈裂  $E$  与晶体场参数  $D_q$  间的关系,  $D_q$  代表晶体场的大小,  $B$  为 Racah 参数<sup>[29]</sup>。自由的 Cr<sup>3+</sup> 基态为 <sup>4</sup>F, 在八面体场的作用下, 基态 <sup>4</sup>F 劈裂为基态 <sup>4</sup>A<sub>2g</sub>、<sup>4</sup>T<sub>1g</sub> 和 <sup>4</sup>T<sub>2g</sub> 三个晶体场能级, 激发态 <sup>2</sup>G 劈裂为 <sup>2</sup>E<sub>g</sub> 和 <sup>2</sup>T<sub>1g</sub><sup>[28-29]</sup>。图中关键的节点是 <sup>4</sup>T<sub>2g</sub> 能级与 <sup>2</sup>E<sub>g</sub> 能级的交叉点, 在交叉点前后最低激发态会发生改变。当 Cr<sup>3+</sup> 处于交叉点前的弱晶体场时, 最低激发能级是容易伴随晶体场变动而变化的 <sup>4</sup>T<sub>2g</sub> 能级, 此刻的 Cr<sup>3+</sup> 发光主要是自旋允许的 <sup>4</sup>T<sub>2g</sub> → <sup>4</sup>A<sub>2g</sub> 发射, 为宽带谱发射, 发射峰值可以覆盖 700 ~ 1000 nm 的 NIR 区域。当 Cr<sup>3+</sup> 在交叉点后的较强晶场时, 其发光主要为 <sup>2</sup>E<sub>g</sub> → <sup>4</sup>A<sub>2g</sub> 发射, 此时跃迁是自旋禁戒的线状发射, 又由于 <sup>2</sup>E<sub>g</sub> 能级受晶体场的影响很小, 发射峰值一般只在 685 ~ 695 nm 的红光范围波动<sup>[30]</sup>。因此, 通过调节 Cr-PLNPs 的基质晶体场强度就可以得到红色到 NIR 光的发射<sup>[31]</sup>, 这使得 Cr-PLNPs 受到越来越多的关注。

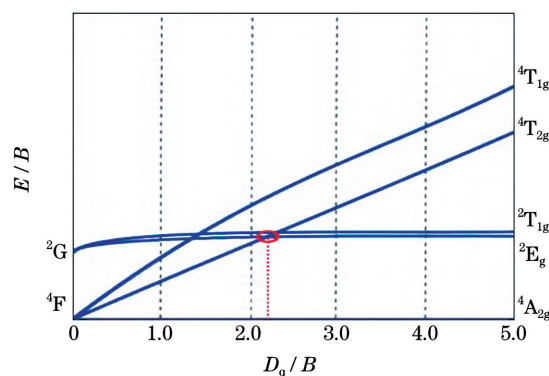


图 1 Cr<sup>3+</sup> 在八面体晶场中的 Tanabe-Sugano 能级图<sup>[29]</sup>

Fig. 1 Tanabe-Sugano energy level of Cr<sup>3+</sup> in octahedral crystal field<sup>[29]</sup>

Cr-PLNPs 荧光寿命超长, 发射波长在生物组织“光学透明窗口”(650 ~ 900 nm) 范围内, 可避免自体荧光且能够渗透较深层的组织, 因而在生物医学成像、诊断和治疗中具有广泛的应用前景<sup>[32]</sup>。

2011 年, Bessière 等<sup>[33]</sup>首次报道了一种发光峰位于 695 nm 的  $\text{Cr}^{3+}$  掺杂  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4$ , 并用于生物体内成像。2012 年, Pan 等<sup>[34]</sup>成功制备了具有超长余辉时间 (360 h) 的  $\text{Cr}^{3+}$  掺杂  $\text{Zn}_3\text{Ga}_2\text{Ge}_2\text{O}_{10}$  材料。2013 年, Allix 等<sup>[35]</sup>报道了  $\text{Cr}^{3+}$  掺杂  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4$  的机理以及在生物分析方面应用的可行性。2016 年, 邓超课题组<sup>[36]</sup>发现当  $\text{Ca}_3\text{Ga}_2\text{Ge}_3\text{O}_{12}$  基质掺杂适量的  $\text{Cr}^{3+}$  时, 其在红外及可见光区有强烈的发射光, 当在  $\text{Ca}_3\text{Ga}_2\text{Ge}_3\text{O}_{12}$  基质中共掺杂  $\text{Cr}^{3+}$  和  $\text{Nd}^{3+}$  时, 其在 NIR 光区的余辉时间长达 11 h, 可应用于生物活体成像。同时, 邓超课题组也发展了具有光热效应的  $\text{CaNb}_2\text{O}_6 : \text{Cr}^{3+}$ , 用于细胞内肿瘤细胞的清除。这些突破性的研究成果说明 Cr-PLNPs 在生物医学领域具备强大的应用潜力。

下面将对 Cr-PLNPs 在生物检测、成像以及诊疗一体化领域的应用研究进展进行评述。

### 3 $\text{Cr}^{3+}$ 掺杂的 NIR-PLNPs 用于生物医学分析

#### 3.1 $\text{Cr}^{3+}$ 掺杂的 NIR-PLNPs 用于生物检测

恶性肿瘤是威胁人类生命健康的疾病之一。实现肿瘤标志物的准确、快速检测, 对于肿瘤疾病的筛查、早期诊断、治疗以及术后复发的判断具有重要意义<sup>[37]</sup>。而 Cr-PLNPs 的持续发光可用能穿透深层组织的红光进行重复激发, 这使得基于 Cr-PLNPs 的生物检测不再受持续余辉衰减寿命的限制, 从而更好地进一步实现追踪检测<sup>[38]</sup>。Feng 等<sup>[39]</sup>以 Au 修饰的 Cr-PLNPs 作为供体, Cy5.5-KGPNQC-SH 作为受体, 构建了基于长余辉共振能量转移 (ARET) 体系的传感元件 (Cr-PLNPs@MPA@Au)。供体和受体之间的 ARET 可以抑制供体的余辉, 当 FAP $\alpha$  出现时, 恢复其余辉强度, 从而可实现活细胞中 FAP $\alpha$  的定量测定和长余辉发光成像。该检测策略灵敏度高、检出限低 ( $11 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 可在无外照射下进行检测, 以减小或消除被裂解的受体、抑制剂和两者共存干扰对长时间激发引起的吸收和毒性。多糖是一种肿瘤标志物, 其畸变与癌症等许多致命疾病密切相关<sup>[40]</sup>。利用 Cr-PLNPs 检测细胞表面多糖, 在癌症的诊断、抗癌药物的发现和靶向治疗中具有重要意义。最近, He 等<sup>[41]</sup>制备了一种基于 Cr-PLNPs 的光学探针, 用于分析细胞表面的聚糖。首先将 Cr-PLNPs 用  $\gamma$ -氨丙基三乙氧基硅烷 (3-aminopropyltriethoxysilane, APTES) 硅烷化, 再

将其表面链接 NHS-PEG-生物素, 引入 PEG-生物素, 提高了纳米颗粒的分散性和稳定性。最终通过特异性生物素-亲和素作用将中性亲和素偶联在其表面, 得到 Cr-PLNPs-PEG-亲和素纳米探针。不同的表面多糖能够被相应生物素化凝集素识别, 然后由 Cr-PLNPs-PEG-亲和素发出的长余辉光对其进行追踪识别 [见图 2(a)]。利用该探针分析了前列腺癌细胞 DU145 和正常前列腺细胞 RWPE-1 中 3 个不同的聚糖部分。加入的生物素化凝集素 (ConA、WGA、PNA) 分别与细胞表面末端  $\alpha$ -甘露糖 ( $\alpha$ -Man)、乙酰氨基葡萄糖胺 (GlcNAc)、N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 的聚糖部分相作用, 再与 Cr-PLNPs-PEG-亲和素孵育, 洗涤后可用于检测细胞表面的发光强度。检测结果显示 DU145 细胞表面的聚糖含量明显低于 RWPE-1 [见图 2(b)]。探针衣霉素 (tunicamycin) 处理前后, 利用该探针检测 DU145 细胞表面的聚糖, 也可以得到如期的结果 [图 2(c)]。该方法利用 Cr-PLNPs 的长余辉特性, 有效消除了细胞和衬底的背景噪声, 获得了最高信噪比和较高的检测灵敏度。

NIR-PLNPs 光学探针不仅可用于检测肿瘤标志物, 还能检测人体中其他重要生物物质。Li 等<sup>[42]</sup>报告了一种基于金纳米粒子 (AuNPs) 的比值吸收 (Ratio-Abs)、Cr-PLNPs 和 AuNPs 之间的时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 纳米平台, 用于人血清中 L-半胱氨酸 (L-Cys) 和胰岛素 (Insulin, Ins) 的高通量连续检测。首先, 分别用胰岛素结合适配体 IBA、胰岛素结合适配体的互补序列 CS 对 PLNPs 和 AuNPs 进行表面修饰, 得到 PLNPs-IBA 和 AuNP-CS 组成 TR-FRET 体系用于检测 Ins。L-Cys 的存在会介导 AuNP-CS 聚集, 导致 AuNP-CS 的吸收峰出现明显红移, 为 L-Cys 的检测提供了一个 Ratio-Abs 信号。PLNPs 的发射光谱与 AuNPs 的吸收光谱重叠, IBA 与 CS 的单链脱氧核糖核酸 (DNA) 有互补作用, 两者保证了 PLNP-IBA 与聚合的 AuNP-CS 之间的 TR-FRET 有效发生, 从而导致 PLNPs 的 PL 猝灭。然而, 由于 Ins 和 IBA 之间也存在强烈的相互作用, Ins 的存在能瓦解 TR-FRET 体系, 恢复 PLNPs 的 PL。由此可以利用这一双信号纳米平台实现 L-Cys 和 Ins 的检测。该纳米平台有效消除了生物基质的干扰, 为开发高灵敏度、高选择性、高通量、低消耗的早期疾病筛查、后续护理开辟了新的视角<sup>[42]</sup>。

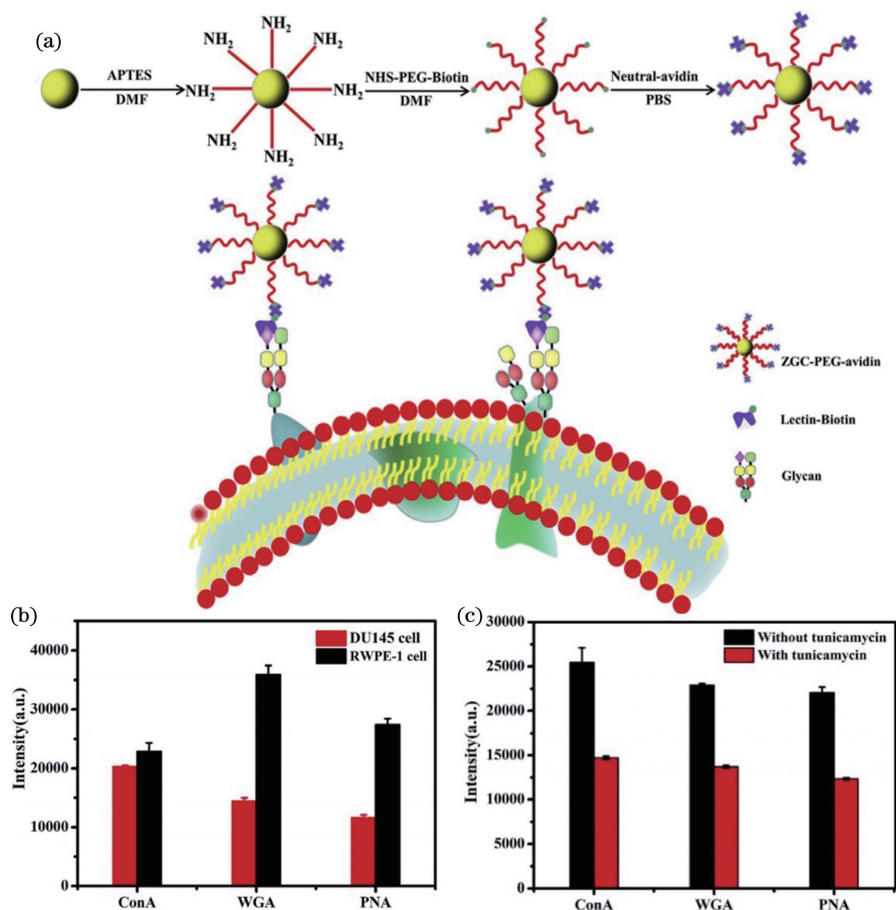


图 2 Cr-PLNPs-PEG-亲和素探针用于细胞表面聚糖检测<sup>[41]</sup>。(a) Cr-PLNPs-PEG-亲和素制备和检测原理；(b) 探针对于 DU145H 细胞和 RWPE-1 细胞表面的 ConA、WGA、PNA 三种聚糖识别结果图；(c) 探针衣霉素处理前后 DU145 细胞表面 ConA、WGA、PNA 三种聚糖的检测结果

Fig. 2 Schematic diagrams of cell surface polysaccharide detection based on Cr-PLNPs-PEG avidin<sup>[41]</sup>. (a) Preparation and detection principle of Cr-PLNPs-PEG avidin; (b) ConA, WGA and PNA expression on DU145H cells and RWPE-1 cells; (c) ConA, WGA and PNA expression on DU145 cells before and after treating tunicamycin

### 3.2 Cr<sup>3+</sup> 掺杂的 NIR-PLNPs 用于生物成像

光学成像具有快速、操作简单、灵敏度高及无侵害性等优点<sup>[43]</sup>。近些年来光学活体成像在生物分子的传感检测、医学的诊断治疗和药物的开发输送等研究应用领域得到了广泛关注<sup>[44]</sup>。自 2007 年 Chermont 等<sup>[45]</sup>开创性地将 NIR-PLNPs 应用于小动物活体成像后,PLNPs 在生物成像的应用越来越受到人们的关注。尤其是 Cr<sup>3+</sup> 掺杂镓酸锌(ZGO)和镓锗酸锌(ZGGO)体系的 NIR-PLNPs,其持续发光可用 NIR 灯重新激活并更新,使 NIR-PLNPs 在体内生物成像得到进一步发展<sup>[46-47]</sup>。Maldiney 等<sup>[48]</sup>通过高温固相法制备了超长余辉发光寿命的 Cr-PLNPs,其“免原位”激发下进行成像的优势克服了外部 NIR 光成像系统的自体荧光效应,提高了成像信噪比。利用低能量光(白色 LED 光源)再激励其余辉发光,实现了活体动物较深层组织的长时间

成像[图 3(a)和图 3(b)],此研究作为无毒、低背景干扰光学纳米探针奠定了基础。

在 PLNPs 的生物医学应用中,癌细胞的靶向成像探针对癌细胞的可视化、精准化诊断具有重要意义<sup>[49]</sup>。Abdukayum 等<sup>[50]</sup>利用柠檬酸溶胶凝胶法合成了 Pr 共掺杂的 Cr-PLNPs,进一步与靶向性分子多肽(RGDyK)进行偶联,实现了荷瘤小鼠的靶向成像,使 PLNPs 在低毒、无背景干扰、高灵敏、精准靶向成像中具有广阔的前景。Shi 等<sup>[47]</sup>利用一步法发展了一种表面带氨基的 Cr-PLNPs-NH<sub>2</sub>,制备的 Cr-PLNPs-NH<sub>2</sub> 的尺寸超小,可用 650 nm 和 808 nm 光再激励,其表面的氨基易与生物功能分子偶联。将 Cr-PLNPs-NH<sub>2</sub> 表面修饰叶酸(FA)(ZGO-FA)和细胞穿膜肽(TAT)(ZGO-TAT),成功用于活体的靶向成像,并利用 650 nm 和 808 nm 灯实现了深层组织的重复成像[图 4(a)图 4(b)],

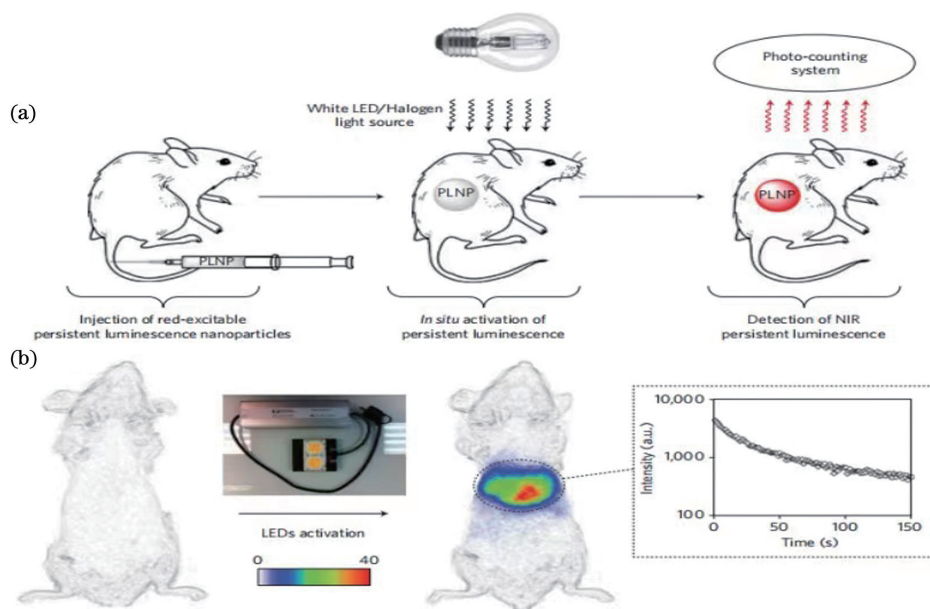


图 3 Cr-PLNPs 在体内成像上的应用<sup>[48]</sup>。(a)应用示意图;(b)LED 灯再激励后 Cr-PLNPs 的余辉成像图像和余辉衰减曲线  
Fig. 3 Application of Cr-PLNPs *in vivo* imaging<sup>[48]</sup>. (a) Application diagram; (b) persistent image and decay curve of Cr-PLNPs after photo-stimulated by LED

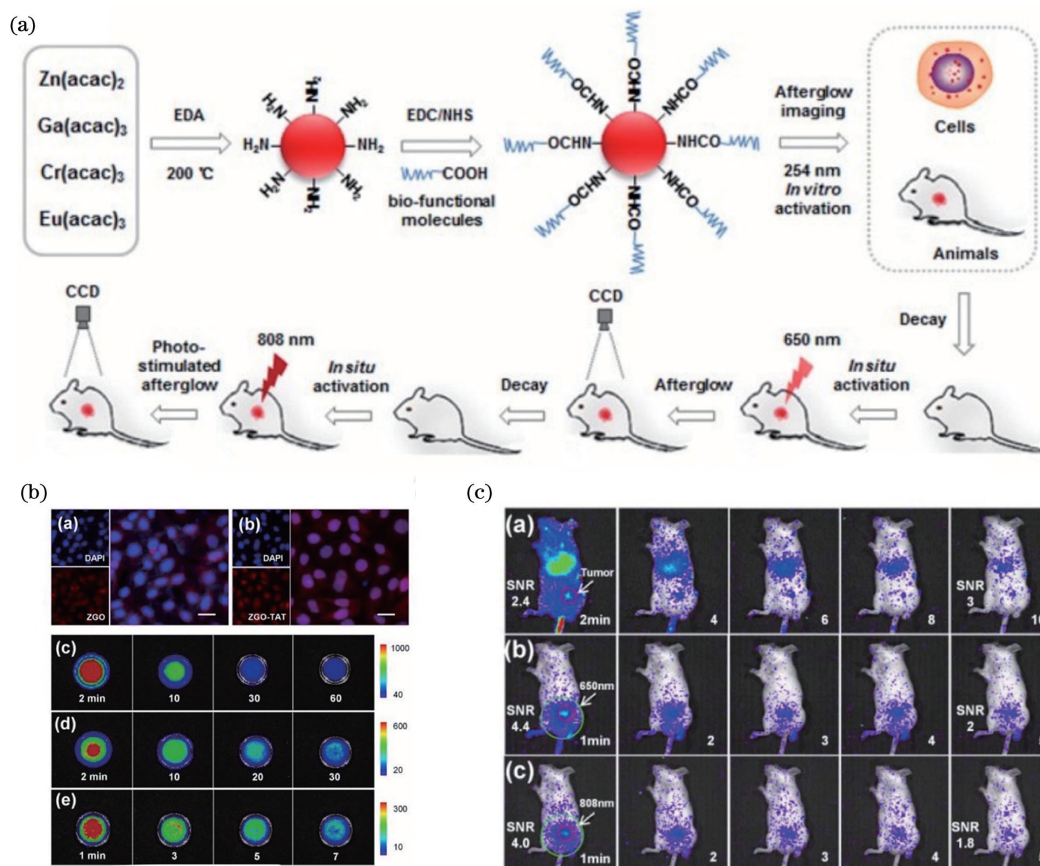


图 4 Cr-PLNPs-NH<sub>2</sub> 用于活体靶向成像<sup>[47]</sup>。(a)Cr-PLNPs-NH<sub>2</sub> 的合成、功能化及活体靶向成像示意图;(b)ZGO-TAT 用于体外细胞靶向成像;(c)ZGO-FA 用于活体靶向成像

Fig. 4 Cr-PLNPs-NH<sub>2</sub> used for *in vivo* targeted imaging<sup>[47]</sup>. (a) Synthesis, functionalization and *in vivo* imaging of Cr-PLNPs-NH<sub>2</sub>; (b) application of ZGO-TAT in cell targeted imaging *in vitro*; (c) application of ZGO-FA *in vivo* targeted imaging

极大地拓展了 PLNPs 在肿瘤精准成像中的应用。小尺寸 PLNPs 有利于肿瘤的血液循环,而强余辉强度则能保证低剂量、高灵敏度成像。发展单分散、余辉性质好的 PLNPs 具有挑战性。Li 等<sup>[51]</sup>开发了一种表面活性剂辅助水热法,利用在短时间煅烧及水热后处理,制备了单分散、超亮的三掺杂 Cr-PLNPs(ZGGO:Cr,Yb,Er),其表面接近靶向分子 FA,证明口服的 FA 功能化的三掺杂 Cr-PLNPs 的靶向能力优于静脉注射。

然而,单一靶向或被动靶向策略用于实现肿瘤成像时缺乏高效特异性,且具有较低的亲和力。Zhao 等<sup>[52]</sup>通过水热煅烧法制备了 B<sup>3+</sup> 共掺杂 Cr-PLNPs,将靶向配体透明质酸(HA)和叶酸修饰在其表面用于双靶向生物成像,增强了对肿瘤细胞的特异性和亲和力,为精准肿瘤靶向成像提供了双靶向成像策略。

光学成像具有较高的灵敏度,但空间分辨率差是其固有的局限性<sup>[53]</sup>。相比之下,核磁共振(MRI)成像具有较高的空间分辨率和良好的组织穿透性,

但灵敏度低、成本高<sup>[54]</sup>。多模态成像技术兼具多种成像技术的优势,可提供更准确、更可靠及更全面的信息,使得诊断同时具有高灵敏度和高分辨率<sup>[55-56]</sup>。Wang 等<sup>[57]</sup>发展了单分散、小尺寸的 Cr-PLNPs,将 MRI 造影剂 Gd<sub>2</sub>O 和靶向配体透明质酸修饰在其表面,构建了长余辉发光光学/MRI 双模态纳米探针(HA-Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PLNPs)。该探针不仅具有“免原位激发”及良好的 T1 加权 MRI 成像能力,还具有特异靶向性,在肿瘤的特异性成像及多模式成像中具有重要意义。Lu 等<sup>[58]</sup>将 Pr 共掺杂的 Cr-PLNPs 作为长余辉发光成像单元、TaO<sub>x</sub> 作为电子计算机断层扫描(CT)成像造影剂,利用 SiO<sub>2</sub> 提高生物相容性和分散性,将靶向配体 cyclic-Asn-Gly-Arg (NGR)键合在其表面,构建了含有核壳结构的多模态成像探针(NGR-ZGGO:Cr,Pr@TaO<sub>x</sub>@SiO<sub>2</sub>) [图 5(a)],该探针不仅具有强烈的长余辉发光 [图 5(b)]和 CT 造影效果 [图 5(c)],还实现了荷瘤小鼠的靶向成像。

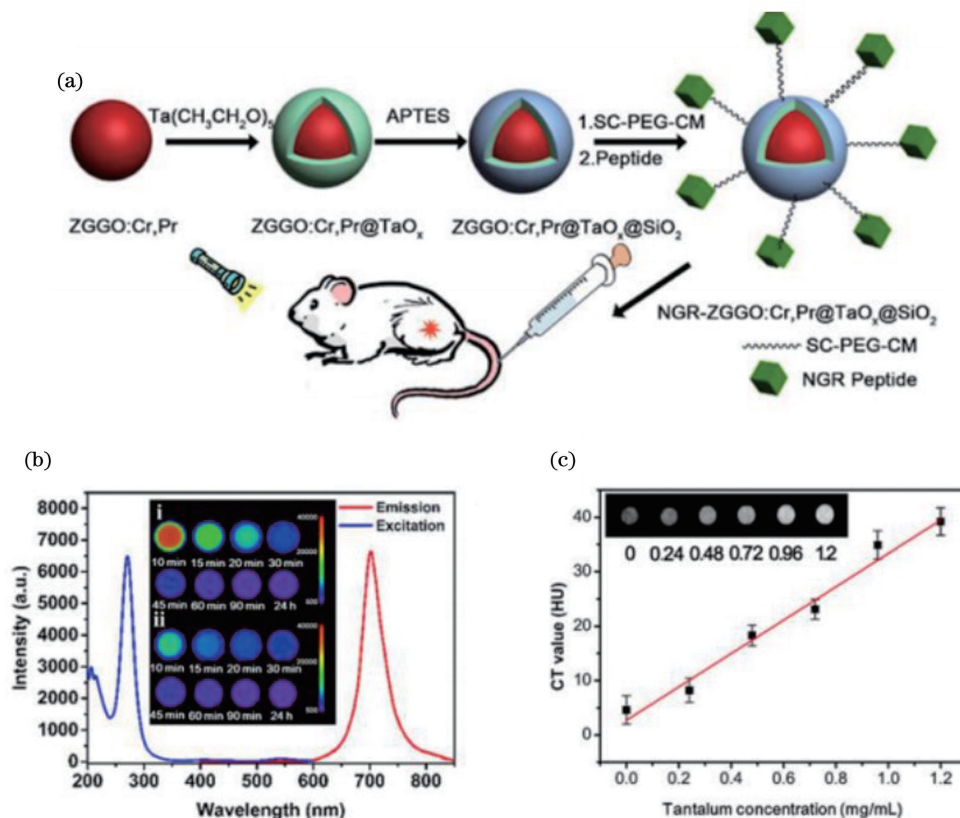


图 5 Cr-PLNPs 用于多模态成像<sup>[58]</sup>。(a) 核壳结构 NGR-ZGGO:Cr, Pr@TaO<sub>x</sub>@SiO<sub>2</sub> 的设计;(b) NGR-ZGGO:Cr, Pr@TaO<sub>x</sub>@SiO<sub>2</sub> 探针的激发、发射光谱以及余辉衰减图像;(c) 不同质量浓度的 ZGGO:Cr, Pr@TaO<sub>x</sub>@SiO<sub>2</sub> 的 CT 图像(插图)和 CT 值

Fig. 5 Cr-PLNPs applied to multimodal imaging<sup>[58]</sup>. (a) NGR-ZGGO:Cr, Pr@TaO<sub>x</sub>@SiO<sub>2</sub> with core-shell structure; (b) excitation and emission spectra, persistent attenuation images of NGR-ZGGO:Cr, Pr@TaO<sub>x</sub>@SiO<sub>2</sub>; (c) CT images (inset) and CT values of NGR-ZGGO:Cr, Pr@TaO<sub>x</sub>@SiO<sub>2</sub> with different mass concentrations

### 3.3 Cr<sup>3+</sup> 掺杂的 NIR-PLNPs 用于肿瘤治疗及成像引导治疗

Cr-PLNPs 持续发光可用来确定治疗所需的准确位置和时间,在治疗和“成像引导的治疗”研究中被广泛应用<sup>[59-62]</sup>。在各种治疗技术中,光动力疗法(PDT)<sup>[59-60]</sup>、化疗<sup>[63]</sup>和光热疗(PTT)法<sup>[61-62]</sup>因其治疗效果显著而备受关注。PDT 是指光照下的单线态氧(<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)或活性氧暴露于肿瘤,从而杀伤肿瘤的治疗技术,已在临床上得到批准并用于各种肿瘤的治疗<sup>[64-65]</sup>。然而,外部光源具有低的组织穿透性,且其持续照射会导致组织损伤,限制了 PDT 的广泛应用<sup>[66-67]</sup>。Cr-PLNPs 具有长余辉发光和光再激励能力,无需恒定的光源连续照射,为 PDT 提供了内部光源。最近,本课题组<sup>[59]</sup>将 Cr-PLNPs 与光敏剂硅

酞菁(SiPc)偶联制备了 Cr-PLNPs-SiPc 纳米探针[图 6(a)]。Cr-PLNPs-SiPc 探针具有 808 nm 再激励性。Si-Pc 的吸收光谱与 Cr-PLNPs 的发射光谱相重叠[图 6(b)],持续的长余辉光激发下能够产生持续的<sup>1</sup>O<sub>2</sub>。预激发的 PLNPs-Si-Pc 经用 808 nm 激光激励 10 min 后,可显著抑制肿瘤生长,而小鼠各脏器未发现明显的组织生理损伤[图 6(c)],克服了以往 PDT 平台存在的穿透深度有限、长时间原位激发引起的组织损伤的缺点,为下一代无需连续照射的临床癌症治疗提供了一条新的途径。Fan 等<sup>[60]</sup>将 Cr-PLNPs 溶于聚乳酸-羟基乙酸/N-甲基吡咯烷酮油酸,制备出可注射的植入物,将 Cr-PLNPs 作为肿瘤 PDT 的内置激发光源,能够有效地抑制肿瘤生长。

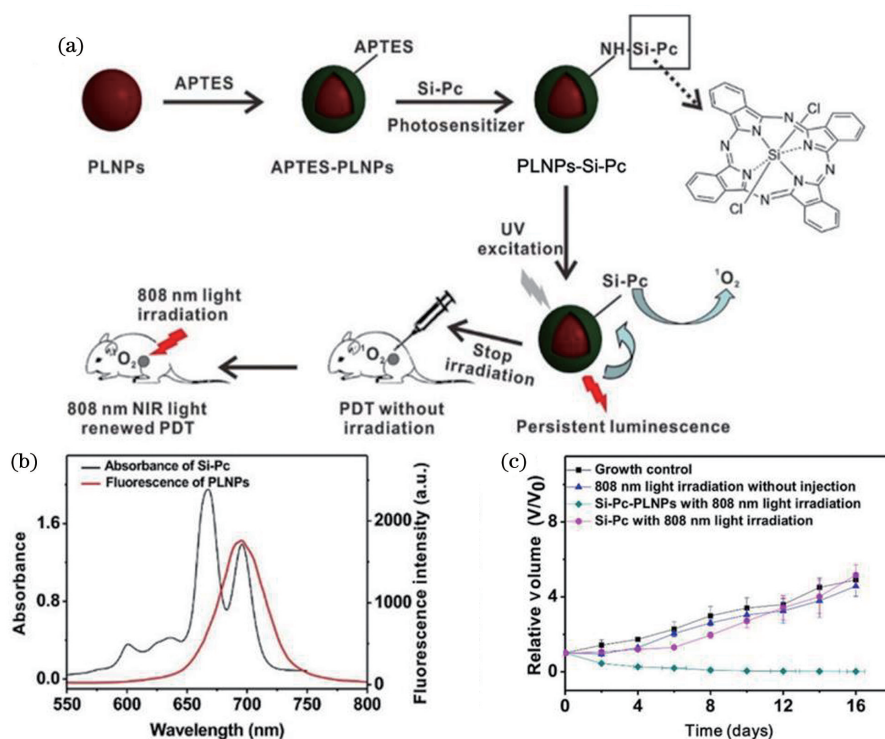


图 6 Cr-PLNPs 应用于 PDT<sup>[59]</sup>。(a)Cr-PLNPs-SiPc 纳米探针的构建;(b)Si-Pc 的吸收光谱与 Cr-PLNPs 的发射光谱;(c)PDT 治疗后肿瘤的成长曲线

Fig. 6 Cr-PLNPs applied to PDT<sup>[59]</sup>. (a) Synthesis of Cr-PLNPs-SiPc; (b) absorption spectra of Si-Pc and emission spectra of Cr-PLNPs; (c) tumor growth curve after PDT

化疗是临床上广泛应用的肿瘤治疗方法,但其定位能力差、副作用较严重,许多疏水性药物给药繁琐<sup>[68]</sup>。基于纳米技术的成像引导药物输送使亲水性和疏水性药物的肿瘤靶向输送成为可能,为克服上述局限性展现了潜在的应用前景<sup>[69]</sup>。PLNPs 具有易于合成、生物相容性好、载药效果高等优点。Chen 等<sup>[63]</sup>将脂质体包覆的 Cr-PLNPs (Lipo-ZGGO:Cr) 作为载体,并负载药物紫杉醇(PTX),构建 Lipo-Cr-

PLNP-PTX 复合探针[图 7(a)],研究材料的细胞毒性、乳腺癌细胞 MCF-7 的长余辉发光成像[图 7(b)]及负载 PTX 之后的复合材料 Lipo-Cr-PLNPs-PTX 对癌细胞的诱导凋亡效果[图 7(c)]。以复合材料作为可追踪的药物载体对 MCF-7 荷瘤小鼠进行了成像和治疗。脂质体与 Cr-PLNPs 的结合为制备高载药量、高疗效的光致发光成像导向药物载体提供了一条新的途径。

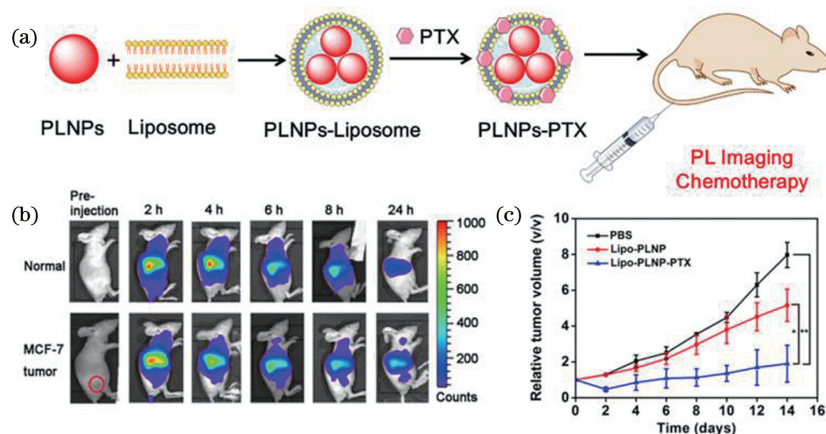


图 7 利用 Lipo-Cr-PLNP-PTX 进行成像引导治疗<sup>[63]</sup>。(a)Lipo-Cr-PLNP-PTX 的合成示意图;(b)Lipo-Cr-PLNP-PTX 长余辉发光成像;(c)成像引导化疗后肿瘤的成长曲线

Fig. 7 Lipo-Cr-PLNP-PTX used for imaging guided therapy<sup>[63]</sup>. (a) Synthesis of Lipo-Cr-PLNP-PTX; (b) persistent luminescence imaging of Lipo-Cr-PLNP-PTX; (c) growth curve of tumor after chemotherapy

PTT 中,金纳米粒子、CuS 纳米粒子、石墨烯氧化物、有机染料等试剂经 NIR 光的照射转换成热量,进而利用高温杀死癌细胞<sup>[70]</sup>。吡啶青绿(ICG)是 FDA (Food and Drug Administration) 批准的 PTT 光敏剂,Zheng 等<sup>[61]</sup>将 Cr-PLNPs 和 ICG 共载介孔二氧化硅粒子用于长余辉发光成像指导的 PTT,构建的 PTT 探针具有明显的肿瘤杀伤能力。

Chen 等<sup>[62]</sup>将聚乙二醇-巯基(SC-PEG-SH)和靶向配体 c(RGDyK)多肽通过酰胺缩合反应连接在 Cr-PLNPs 表面,利用金属-巯基键将 PTT 光敏剂 CuS 纳米粒子连接到 c(RGDyK)末端。Cr-PLNPs 与 CuS 纳米粒子之间发生 Förster 共振能量转移,设计了一种激活式长余辉发光成像诱导的 PTT 多功能纳米探针 (Cr-PLNPs-CuS-RGD) [图 8(a)]。

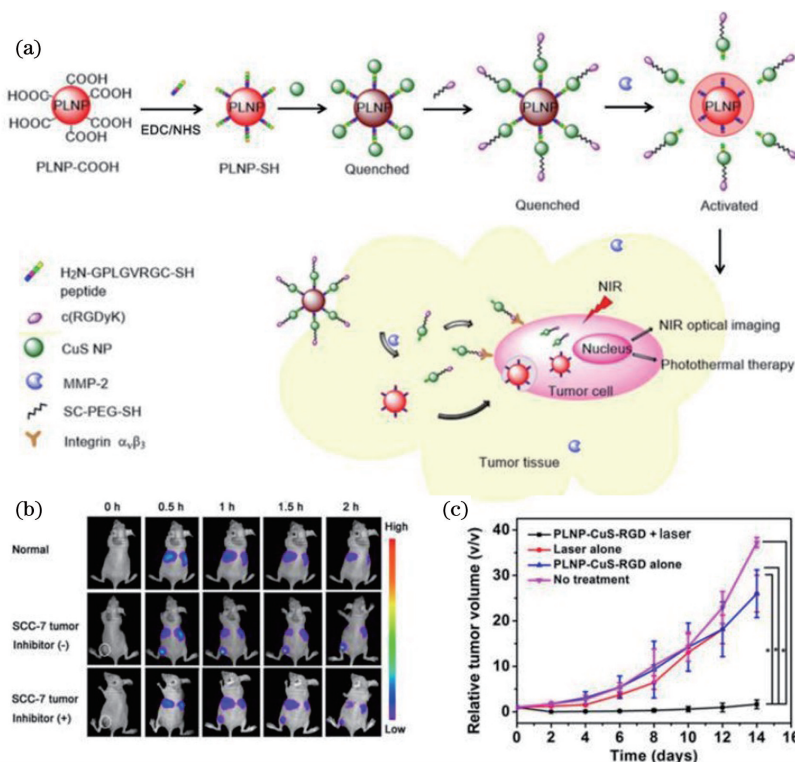


图 8 利用 Cr-PLNPs-CuS-RGD 进行成像引导 PTT<sup>[62]</sup>。(a)Cr-PLNPs-CuS-RGD 的合成示意图;(b)Cr-PLNPs-CuS-RGD 活体成像;(c)成像引导 PTT 后肿瘤的成长曲线

Fig. 8 Cr-PLNPs-CuS-RGD used for imaging guide PTT<sup>[62]</sup>. (a) Synthesis of Cr-PLNPs-CuS-RGD; (b) *in vivo* imaging of Cr-PLNPs-CuS-RGD; (c) tumor growth curve after PTT



Cr-PLNPs-CuS-RGD 在基质金属蛋白酶高表达的肿瘤微环境下,能够用特异性切断 Cr-PLNPs-CuS 复合探针之间的多肽而激活长余辉发光,进而利用 CuS 纳米粒子的 NIR 吸收进行肿瘤的 PTT。复合探针在高灵敏度的肿瘤光学成像[图 8(b)]指导下有较好的 PTT 效果[图 8(c)],在肿瘤诊疗一体化领域具有应用前景。

干细胞的状态和迁移在再生医学中起着非常重要的作用<sup>[71]</sup>。干细胞在关节炎、膝关节软骨损伤修复、急性心梗、肿瘤等疾病的治疗和研究中广泛应用<sup>[72-73]</sup>。传统的 MRI、CT 成像,灵敏度低,无法追踪少数量的细胞<sup>[74]</sup>。PLNPs 无须长时间激发,即可实现组织自发荧光干扰。Wu 等<sup>[38]</sup>制备出细胞穿膜肽(TAT)修饰的 ZGG:Cr, Eu(TAT@ Eu/Cr-PLNPs),进一步与脂肪源性干细胞(ASC)结合[图 9(a)],实现了皮肤再生和肿瘤归巢模型中 ASC

的有效追踪,并对其长余辉成像与利用 QDs、染色剂标记的 ASCs 获得的体内成像进行对比[图 9(b)],结果显示长余辉成像具有良好的信噪比,在诊断和治疗方面有着潜在的应用前景。以间充质干细胞(MSC)为基础的基因治疗是一种对抗胶质瘤(BGM)的高效治疗方法<sup>[75]</sup>,可靠、无创、灵敏的成像技术对追踪治疗干细胞在脑组织中的归宿、迁移和分布至关重要。通过外源导入基因得到具有治疗作用的间充质干细胞在脑胶质瘤治疗领域具有广泛的应用和研究潜力。Wu 等<sup>[76]</sup>设计出一种基于 Eu/Cr-PLNPs 的双功能持续发光纳米复合(PLNPs-PPT/TRAIL)探针,用于追踪干细胞并将治疗基因转入干细胞内。所开发的纳米复合可为脑胶质瘤相关的诊断和治疗提供帮助,也可为其他治疗系统的建立提供重要的参考依据。

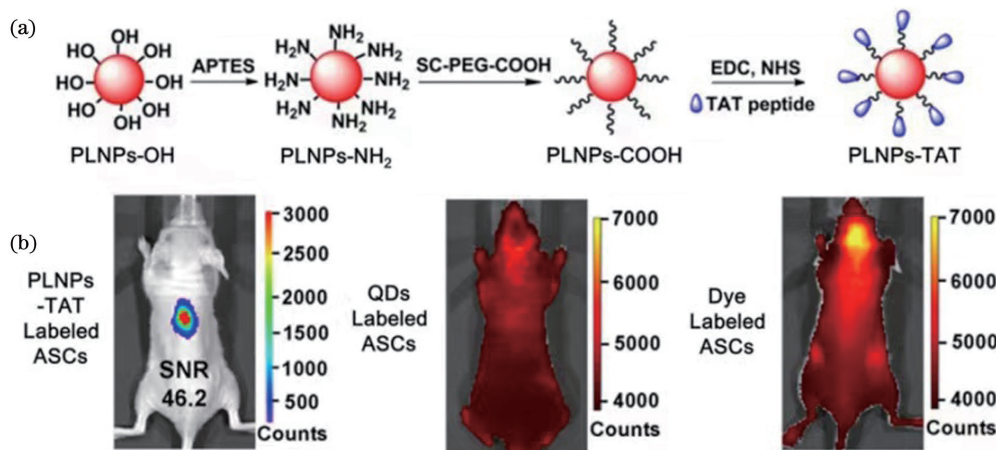


图 9 TAT@ Eu/Cr-PLNPs 用于追踪 ASC<sup>[38]</sup>。(a)TAT@ Eu/Cr-PLNPs 的制备路线;(b)长余辉成像与 QDs 和染色剂标记的 ASCs 获得的体内成像对比示意图

Fig. 9 TAT@ Eu/Cr-PLNPs used to track ASC<sup>[38]</sup>. (a) Preparation of TAT@ Eu/Cr-PLNPs; (b) comparison with QDs and dye *in vivo* imaging of TAT@ Eu/Cr-PLNPs

肿瘤转移是导致治疗失败或癌症患者死亡的主要原因<sup>[77]</sup>,转移瘤的早期诊断和靶向治疗是肿瘤患者生存的关键。转移瘤因其体积小、分布分散、解剖结构不通畅而难以追踪。Li 等<sup>[78]</sup>以光敏剂硅酞菁(Si-Pc)修饰的 Cr-PLNPs 作为内核,包覆空腔二氧化硅壳层(hSiO<sub>2</sub>)后载入抗肿瘤药物阿霉素(DOX),然后在最外层包裹上由肿瘤细胞的细胞膜制得的囊腔(CCM)构建诊疗一体化纳米平台 DSPLNPs@hSiO<sub>2</sub>@CCM[图 10(a)],用于非侵入长期高灵敏诊断转移瘤和 808 nm 激光控制的 PDT 辅助化疗[图 10(b)]。这项工作为开发用于早期转移瘤的持续发光成像导向纳米治疗平台以及多功能探针提供了一个很有前景的策略。

## 4 结束语

对 Cr-PLNPs 的发光特性及其在生物医学研究中的应用进行了简单的分析介绍。由于其优势显著,Cr-PLNPs 在生物医学研究领域有着广泛的应用。通过表面改性,可以提高 Cr-PLNPs 的生物应用范围。目前来看,Cr-PLNPs 在胰岛素、细胞表面聚糖的测定、活体成像、靶向成像、多模态成像以及 PDT、PTT、化疗、干细胞追踪等领域取得了一定的进展,具有潜在的应用价值。但其灵敏度尚不能满足临床诊断要求。通过离子掺杂、更好的表面改性等来提升 Cr-PLNPs 的光强度是其实进一步应用的关键。同时,进一步挖掘 Cr-PLNPs 的形貌、尺

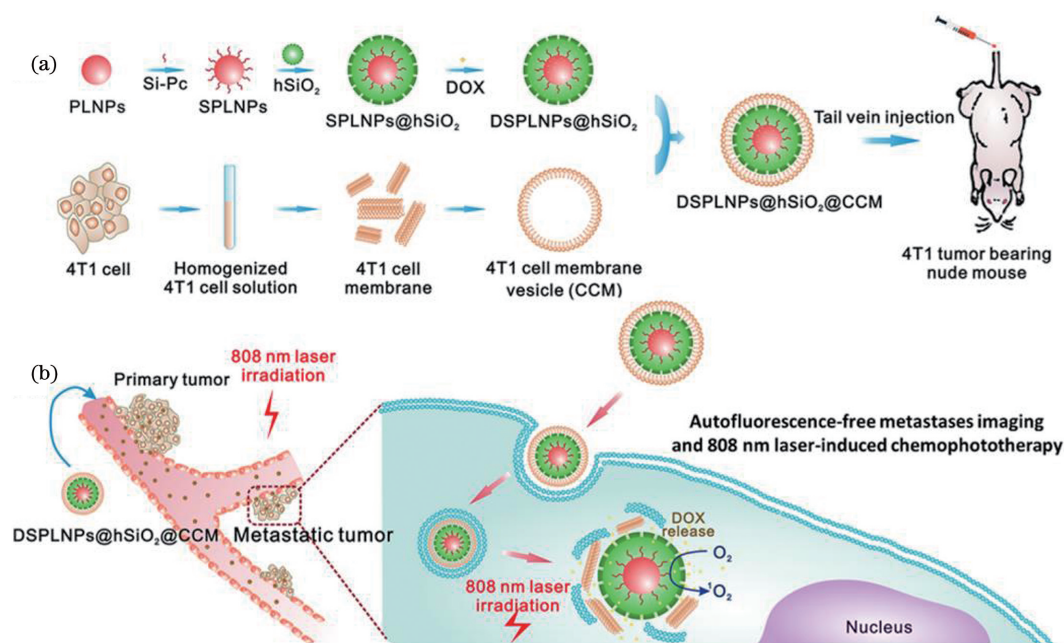


图 10 Cr-PLNPs 用于转移瘤的成像和 PDT 辅助化疗<sup>[78]</sup>。(a) DSPLNPs@hSiO<sub>2</sub>@CCM 探针的合成路线;

(b) DSPLNPs@hSiO<sub>2</sub>@CCM 探针用于体内 808 nm 激光控制的成像、PDT 辅助化疗示意图

Fig. 10 Cr-PLNPs used for imaging of metastatic tumors and PDT adjuvant chemotherapy<sup>[78]</sup>. (a) Synthesis route of DSPLNPs@hSiO<sub>2</sub>@CCM; (b) imaging and PDT adjuvant chemophototherapy *in vivo* controlled by 808 nm laser with DSPLNPs@hSiO<sub>2</sub>@CCM

寸、硬度及表面态对材料在生物体内流通、传递和降解的影响,制备出高生物相容性、低细胞毒性的 Cr-PLNPs,将其对生物体的副作用降到最低,也是促进 Cr-PLNPs 发展的重要举措。基于 Cr-PLNPs 的多模态成像、诊疗一体化、干细胞追踪纳米探针还需在临床诊疗效果、临床安全等方面付出更多的努力。此外,探索基于 Cr-PLNPs 的生物探针用于检测体内细菌及新型冠状病毒等毒素是其未来的发展方向。

### 参 考 文 献

- [1] Smet P F, Poelman D, Hehlen M P. Focus issue introduction: persistent phosphors [J]. *Optical Materials Express*, 2012, 2(4): 452-454.
- [2] Wu S Q, Li Y, Ding W H, et al. Recent advances of persistent luminescence nanoparticles in bioapplications[J]. *Nano-Micro Letters*, 2020, 12(1): 1-26.
- [3] Yang Y M, Li Z Y, Zhang J Y, et al. X-ray-activated long persistent phosphors featuring strong UVC afterglow emissions [J]. *Light, Science & Applications*, 2018, 7: 88.
- [4] Qu B Y, Zhang B, Wang L, et al. Mechanistic study of the persistent luminescence of CaAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:Eu, Nd[J]. *Chemistry of Materials*, 2015, 27(6): 2195-2202.
- [5] Lin Q S, Li Z H, Yuan Q. Recent advances in autofluorescence-free biosensing and bioimaging based on persistent luminescence nanoparticles[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2019, 30(9): 1547-1556.
- [6] Wei X J, Huang X D, Zeng Y, et al. Longer and stronger: improving persistent luminescence in size-tuned zinc gallate nanoparticles by alcohol-mediated chromium doping [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(9): 12113-12124.
- [7] Ding S S, Guo H J, Feng P, et al. A new near-infrared long persistent luminescence material with its outstanding persistent luminescence performance and promising multifunctional application prospects[J]. *Advanced Optical Materials*, 2020, 8(18): 2000097.
- [8] Bol A A, Ferwerda J, Bergwerff J A, et al. Luminescence of nanocrystalline ZnS:Cu<sup>2+</sup> [J]. *Journal of Luminescence*, 2002, 99(4): 325-334.
- [9] Han S C, Wang Y H, Zeng W, et al. An outlook of rare-earth activated persistent luminescence mechanisms[J]. *Journal of Rare Earths*, 2016, 34(3): 245-250.
- [10] Matsuzawa T, Aoki Y, Takeuchi N, et al. A new long phosphorescent phosphor with high brightness, SrAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:Eu<sup>2+</sup>, Dy<sup>3+</sup> [J]. *Journal of the Electrochemical Society*, 1996, 143(8): 2670-2673.
- [11] Wang L, Shang Z J, Shi M M, et al. Preparing and

- testing the reliability of long-afterglow  $\text{SrAl}_2\text{O}_4 : \text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$  phosphor flexible films for temperature sensing[J]. RSC Advances, 2020, 10(19): 11418-11425.
- [12] Shen X Y, Tang S S, Hu Q, et al. Doping  $\text{SrAl}_2\text{O}_4 : \text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$  and thermochromic materials for the generation of anticounterfeiting membrane [J]. ECS Journal of Solid State Science and Technology, 2020, 9(7): 076001.
- [13] Lyu L, Chen Y X, Yu L T, et al. The improvement of moisture resistance and organic compatibility of  $\text{SrAl}_2\text{O}_4 : \text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$  persistent phosphors coated with silica-polymer hybrid shell[J]. Materials, 2020, 13(2): 426.
- [14] Adhinarta J K, Jobilong E, Shiddiq M, et al. Light storage and thermal-assisted switching of  $\text{SrAl}_2\text{O}_4 : \text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$  [J]. Journal of Nonlinear Optical Physics & Materials, 2019, 28(4): 1950042.
- [15] Ruiz-Torres R, Chernov V, Salas-Castillo P, et al. Effect of thermal treatment on luminescence properties of long persistent  $\text{CaAl}_2\text{O}_4 : \text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$  synthesized by combustion method [J]. Optical Materials, 2020, 101: 109763.
- [16] Khattab R M, Sadek H E H, Badr H A, et al. Preparation of strontium aluminate:  $\text{Eu}^{2+}$  and  $\text{Dy}^{3+}$  persistent luminescent materials based on recycling alum sludge [J]. Ceramics International, 2020, 46(9): 12955-12964.
- [17] Castaing V, Monteiro C, Fernández-Carrión A J, et al. Persistent luminescence features in hexagonal  $\text{Sr}_{0.75}\text{Al}_{1.5}\text{Si}_{0.5}\text{O}_4 : \text{Eu}^{2+}$  phosphor [J]. Proceedings of SPIE, 2020, 11276: 112761O.
- [18] Majewska N, Leśniewski T, Mahlik S, et al. Study of persistent luminescence and thermoluminescence in  $\text{SrSi}_2\text{N}_2\text{O}_2 : \text{Eu}^{2+}, \text{M}^{3+}$  ( $\text{M} = \text{Ce}, \text{Dy}, \text{and Nd}$ ) [J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2020, 22(30): 17152-17159.
- [19] Kuang J Y, Liu Y L, Zhang J X, et al. Blue-emitting long-lasting phosphor,  $\text{Sr}_3\text{Al}_{10}\text{SiO}_{20} : \text{Eu}^{2+}, \text{Ho}^{3+}$  [J]. Solid State Communications, 2005, 136(1): 6-10.
- [20] Danthanarayana A N, Finley E, Vu B, et al. A multicolor multiplex lateral flow assay for high-sensitivity analyte detection using persistent luminescent nanophosphors[J]. Analytical Methods, 2020, 12(3): 272-280.
- [21] Wang Z Z, Song Z, Ning L X, et al. Sunlight-activated yellow long persistent luminescence from Nb-doped  $\text{Sr}_3\text{SiO}_5 : \text{Eu}^{2+}$  for warm-color mark applications[J]. Journal of Materials Chemistry C, 2020, 8(3): 1143-1150.
- [22] Yadav P J, Joshi C P, Moharil S V. Persistent luminescence In  $\text{Ca}_8\text{Zn}(\text{SiO}_4)_4\text{Cl}_2 : \text{Eu}^{2+}$  [J]. Journal of Luminescence, 2012, 132(10): 2799-2801.
- [23] Rodrigues L C V, Brito H F, Hölsä J, et al. Discovery of the persistent luminescence mechanism of  $\text{CdSiO}_3 : \text{Tb}^{3+}$  [J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2012, 116(20): 11232-11240.
- [24] Dutczak D, Milbrat A, Katelnikovas A, et al. Yellow persistent luminescence of  $\text{Sr}_2\text{SiO}_4 : \text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$  [J]. Journal of Luminescence, 2012, 132(9): 2398-2403.
- [25] Jia D D, Jia W Y, Evans D R, et al. Trapping processes In  $\text{CaS} : \text{Eu}^{2+}, \text{Tm}^{3+}$  [J]. Journal of Applied Physics, 2000, 88(6): 3402-3407.
- [26] Jia D D, Zhu J, Wu B Q. Trapping centers In  $\text{CaS} : \text{Bi}^{3+}$  and  $\text{CaS} : \text{Eu}^{2+}, \text{Tm}^{3+}$  [J]. Journal of the Electrochemical Society, 2000, 147(1): 386-389.
- [27] Wang Z W, Ji H P, Xu J, et al. Advances in valence state analysis of manganese in  $\text{Mn}^{4+}$ -activated red phosphors for white LEDs [J]. Chinese Journal of Luminescence, 2020, 41(10): 1195-1213.  
王兆武, 姬海鹏, 徐坚, 等. 白光 LED 用  $\text{Mn}^{4+}$  激活红光荧光粉中锰离子价态表征研究进展 [J]. 发光学报, 2020, 41(10): 1195-1213.
- [28] Ji Y. Synthesis and optical properties of  $\text{Cr}^{3+}$  ions in gallate [D]. Changchun: Northeast Normal University, 2014.  
汲莹.  $\text{Cr}^{3+}$  掺杂的镓酸盐余辉材料的制备及光学性质研究 [D]. 长春: 东北师范大学, 2014.
- [29] Zhang L L, Zhang J H, Hao Z D, et al. Recent progress on  $\text{Cr}^{3+}$  doped broad band NIR phosphors [J]. Chinese Journal of Luminescence, 2019, 40(12): 1449-1459.  
张亮亮, 张家骅, 郝振东, 等.  $\text{Cr}^{3+}$  掺杂的宽带近红外荧光粉及其研究进展 [J]. 发光学报, 2019, 40(12): 1449-1459.
- [30] Yang X, Chen W B, Wang D S, et al. Near-infrared photoluminescence and phosphorescence properties of  $\text{Cr}^{3+}$ -Doped garnet-type  $\text{Y}_3\text{Sc}_2\text{Ga}_3\text{O}_{12}$  [J]. Journal of Luminescence, 2020, 225: 117392.
- [31] Yuan J P, Zhang Y, Xu J Y, et al. Novel  $\text{Cr}^{3+}$ -doped double-perovskite  $\text{Ca}_2\text{MnBO}_6$  ( $\text{M} = \text{Ga}, \text{Al}$ ) phosphor: Synthesis, crystal structure, photoluminescence and thermoluminescence properties [J]. Journal of Alloys and Compounds, 2020, 815: 152656.
- [32] Liu B M, Zou R, Lou S Q, et al. Low-dose X-ray-stimulated  $\text{LaGaO}_3 : \text{Sb}, \text{Cr}$  near-infrared persistent luminescence nanoparticles for deep-tissue and renewable *in vivo* bioimaging [J]. Chemical

- Engineering Journal, 2021, 404: 127133.
- [33] Bessière A, Jacquart S, Priolkar K, et al.  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4 : \text{Cr}^{3+}$ : a new red long-lasting phosphor with high brightness[J]. Optics Express, 2011, 19(11): 10131.
- [34] Pan Z, Lu Y Y, Liu F. Sunlight-activated long-persistent luminescence in the near-infrared from  $\text{Cr}^{3+}$ -doped zinc gallogermanates [J]. Nature Materials, 2012, 11(1): 58-63.
- [35] Allix M, Chenu S, Véron E, et al. Considerable improvement of long-persistent luminescence in germanium and tin substituted  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4$  [J]. Chemistry of Materials, 2013, 25(9): 1600-1606.
- [36] Deng C. Novel  $\text{Cr}^{3+}$  doped phosphors and its application in bioanalysis [D]. Guangzhou: Jinan University, 2016.  
邓超. 新型  $\text{Cr}^{3+}$  掺杂发光材料的合成及在生物分析中的应用[D]. 广州: 暨南大学, 2016.
- [37] Sun Y L. Luminescent nanomaterials developed sensing and detection of tumor markers [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2019.  
孙雅丽. 基于发光纳米材料的肿瘤标志物传感分析 [D]. 无锡: 江南大学, 2019.
- [38] Wu S Q, Chi C W, Yang C X, et al. Penetrating peptide-bioconjugated persistent nanophosphors for long-term tracking of adipose-derived stem cells with superior signal-to-noise ratio [J]. Analytical Chemistry, 2016, 88(7): 4114-4121.
- [39] Feng F, Chen X, Li G J, et al. Afterglow resonance energy transfer inhibition for fibroblast activation protein- $\alpha$  assay[J]. ACS Sensors, 2018, 3(9): 1846-1854.
- [40] Pinho S S, Reis C A. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications [J]. Nature Reviews. Cancer, 2015, 15(9): 540-555.
- [41] He N, Jiang Y, Lei L L, et al. Background-free cell surface glycan analysis using persistent luminescence nanoparticle as an optical probe [J]. Analytical Biochemistry, 2020, 601: 113780.
- [42] Li J, Yang C, Wang W L, et al. Functionalized gold and persistent luminescence nanoparticle-based ratiometric absorption and TR-FRET nanoplatform for high-throughput sequential detection of l-cysteine and insulin [J]. Nanoscale, 2018, 10(31): 14931-14937.
- [43] Li W B, Shen Y, Li B H. Advances in optical imaging for monitoring photodynamic therapy dosimetry[J]. Chinese Journal of Lasers, 2020, 47(2): 0207006.  
李文博, 沈毅, 李步洪. 光学成像技术在光动力剂量监测中的应用进展 [J]. 中国激光, 2020, 47(2): 0207006.
- [44] Moreno M J, Ling B B, Stanimirovic D B. *in vivo* near-infrared fluorescent optical imaging for CNS drug discovery [J]. Expert Opinion on Drug Discovery, 2020, 15(8): 903-915.
- [45] Chermont Q L M D, Chanéac C, Seguin J, et al. Nanoprobes with near-infrared persistent luminescence for *in vivo* imaging [J]. PNAS, 2007, 104(22): 9266-9271.
- [46] Kim Y, Park J R, Hong H K, et al. *In vivo* imaging of the hyaloid vascular regression and retinal and choroidal vascular development in rat eyes using optical coherence tomography angiography [J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 12901.
- [47] Shi J P, Sun X, Zhu J F, et al. One-step synthesis of amino-functionalized ultrasmall near infrared-emitting persistent luminescent nanoparticles for *in vitro* and *in vivo* bioimaging [J]. Nanoscale, 2016, 8(18): 9798-9804.
- [48] Maldiney T, Bessière A, Seguin J, et al. The *in vivo* activation of persistent nanophosphors for optical imaging of vascularization, tumours and grafted cells [J]. Nature Materials, 2014, 13(4): 418-426.
- [49] Wang X X. Research on synthesis of strong fluorescent carbon nanomaterials and targeted imaging of cell, subcellular organelle [D]. Jinan: Shandong Normal University, 2020.  
王秀秀. 强荧光碳纳米材料的制备及其细胞、亚细胞器靶向成像研究 [D]. 济南: 山东师范大学, 2020.
- [50] Abdokayum A, Chen J T, Zhao Q, et al. Functional near infrared-emitting  $\text{Cr}^{3+}/\text{Pr}^{3+}$  Co-doped zinc gallogermanate persistent luminescent nanoparticles with superlong afterglow for *in vivo* targeted bioimaging [J]. Journal of the American Chemical Society, 2013, 135(38): 14125-14133.
- [51] Li Y J, Yan X P. Synthesis of functionalized triple-doped zinc gallogermanate nanoparticles with superlong near-infrared persistent luminescence for long-term orally administrated bioimaging [J]. Nanoscale, 2016, 8(32): 14965-14970.
- [52] Zhao H X, Yang C X, Yan X P. Fabrication and bioconjugation of  $\text{B}^{\text{III}}$  and  $\text{Cr}^{\text{III}}$  co-doped  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4$  persistent luminescent nanoparticles for dual-targeted cancer r bioimaging [J]. Nanoscale, 2016, 8(45): 18987-18994.
- [53] Li R F, Shi K B. High spatiotemporal imaging based on optical field engineering [J]. Acta Optica Sinica, 2019, 39(1): 0126010.  
李润丰, 施可彬. 基于光场调控的高时空分辨率光学成像 [J]. 光学学报, 2019, 39(1): 0126010.
- [54] Kim J, Choi W, Park E Y, et al. Real-time

- photoacoustic thermometry combined with clinical ultrasound imaging and high-intensity focused ultrasound [J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2019, 66(12): 3330-3338.
- [55] Shin T H, Choi Y, Kim S, et al. Recent advances in magnetic nanoparticle-based multi-modal imaging[J]. Chemical Society Reviews, 2015, 44 (14): 4501-4516.
- [56] Wang Y T, Chen C, Luo Y, et al. Experimental study of tumor therapy mediated by multimodal imaging based on a biological targeting synergistic agent [J]. International Journal of Nanomedicine, 2020, 15: 1871-1888.
- [57] Wang Y, Yang C X, Yan X P. Hydrothermal and biomimetic synthesis of a dual-modal nanoprobe for targeted near-infrared persistent luminescence and magnetic resonance imaging[J]. Nanoscale, 2017, 9 (26): 9049-9055.
- [58] Lu Y C, Yang C X, Yan X P. Radiopaque tantalum oxide coated persistent luminescent nanoparticles as multimodal probes for *in vivo* near-infrared luminescence and computed tomography bioimaging [J]. Nanoscale, 2015, 7(42): 17929-17937.
- [59] Abdurahman R, Yang C X, Yan X P. Conjugation of a photosensitizer to near infrared light renewable persistent luminescence nanoparticles for photodynamic therapy[J]. Chemical Communications (Cambridge, England), 2016, 52 (90): 13303-13306.
- [60] Fan W P, Lu N, Xu C, et al. Enhanced afterglow performance of persistent luminescence implants for efficient repeatable photodynamic therapy [J]. ACS Nano, 2017, 11(6): 5864-5872.
- [61] Zheng B, Chen H B, Zhao P Q, et al. Persistent luminescent nanocarrier as an accurate tracker *in vivo* for near infrared-remote selectively triggered photothermal therapy[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016, 8(33): 21603-21611.
- [62] Chen L J, Sun S K, Wang Y, et al. Activatable multifunctional persistent luminescence nanoparticle/copper sulfide nanoprobe for *in vivo* luminescence imaging-guided photothermal therapy [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016, 8 (48): 32667-32674.
- [63] Chen L J, Yang C X, Yan X P. Liposome-coated persistent luminescence nanoparticles as luminescence trackable drug carrier for chemotherapy [J]. Analytical Chemistry, 2017, 89(13): 6936-6939.
- [64] Cheng L, Wang C, Feng L Z, et al. Functional nanomaterials for phototherapies of cancer [J]. Chemical Reviews, 2014, 114(21): 10869-10939.
- [65] Karges J, Chao H, Gasser G. Critical discussion of the applications of metal complexes for 2-photon photodynamic therapy[J]. JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry, 2020, 25(8): 1035-1050.
- [66] Tsay J M, Trzoss M, Shi L X, et al. Singlet oxygen production by peptide-coated quantum dot-photosensitizer conjugates [J]. Journal of the American Chemical Society, 2007, 129(21): 6865-6871.
- [67] Nguyen K, Khachemoune A. An update on topical photodynamic therapy for clinical dermatologists[J]. Journal of Dermatological Treatment, 2019, 30(8): 732-744.
- [68] Liu W, Song N, Li Y Y, et al. Cyclometallic iridium-based nanorods for chemotherapy/photodynamic therapy[J]. Materials Letters, 2020, 266: 127346.
- [69] Guo D X, Ji X Y, Peng F, et al. Photostable and biocompatible fluorescent silicon nanoparticles for imaging-guided Co-delivery of SiRNA and doxorubicin to drug-resistant cancer cells[J]. Nano-Micro Letters, 2019, 11(1): 1-13.
- [70] Ma Y M, Ma L Y, Qin Z Z, et al. Photothermal therapy method based on precise regulation of photoacoustic temperature [J]. Chinese Journal of Lasers, 2020, 47(10): 1007001.  
马一鸣, 马立勇, 秦泽政, 等. 基于光声温度精准调控的光热治疗方法 [J]. 中国激光, 2020, 47(10): 1007001.
- [71] Tutter M, Schug C, Schmohl K A, et al. Regional hyperthermia enhances mesenchymal stem cell recruitment to tumor stroma: implications for mesenchymal stem cell-based tumor therapy [J]. Molecular Therapy, 2021, 29(2): 788-803.
- [72] Ringe J, Burmester G R, Sittinger M. Regenerative medicine in rheumatic disease-progress in tissue engineering [J]. Nature Reviews. Rheumatology, 2012, 8(8): 493-498.
- [73] Qi T, Gao H X, Dang Y Z, et al. Cervus and cucumis peptides combined umbilical cord mesenchymal stem cells therapy for rheumatoid arthritis[J]. Medicine, 2020, 99(28): e21222.
- [74] Yu T T, . Review of tissue optical clearing methods for imaging whole organs [J]. Chinese Journal of Lasers, 2020, 47(2): 0207007.  
俞婷婷, 朱苒苒. 整体器官的光透明成像方法综述 [J]. 中国激光, 2020, 47(2): 0207007.
- [75] Cihova M, Altanerova V, Altaner C. Stem cell based cancer gene therapy [J]. Molecular Pharmaceutics, 2011, 8(5): 1480-1487.
- [76] Wu S Q, Yang C X, Yan X P. A dual-functional

persistently luminescent nanocomposite enables engineering of mesenchymal stem cells for homing and gene therapy of glioblastoma [J]. *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(11): 1604992.

- [77] Bastos D C D A, Fuentes D T, Traylor J, et al. The use of laser interstitial thermal therapy in the treatment of brain metastases: a literature review[J].

*International Journal of Hyperthermia*, 2020, 37(2): 53-60.

- [78] Li Y J, Yang C X, Yan X P. Biomimetic persistent luminescent nanoplatform for autofluorescence-free metastasis tracking and chemophotodynamic therapy [J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90 ( 6 ): 4188-4195.