

# 基于近红外一区荧光纳米探针的活体光学成像技术在生物医学的研究进展

肖峰, 绳星星\*, 郝曦, 李宇昕

新疆第二医学院生物医学工程学院, 新疆 克拉玛依

收稿日期: 2023年4月16日; 录用日期: 2023年5月24日; 发布日期: 2023年5月31日

## 摘要

近红外光一区(700 nm~950 nm)生物成像因其能够提供高分辨率、实时成像、深层组织穿透和对生物样本的光损伤最小而受到广泛关注。本综述的主要重点是近红外光一区生物成像中使用的经典材料, 包括有机染料、稀土掺杂材料、碳纳米材料等。该综述就提到的材料进行在临床中的应用和各个材料的优劣势以及其进展进行介绍。

## 关键词

近红外一区, 医学成像, 有机染料, 稀土掺杂材料, 碳纳米材料

## The Research Progress of *in Vivo* Optical Imaging Technology Based on Near-Infrared Region I Fluorescent Nanoprobes in Biomedicine

Feng Xiao, Xingxing Sheng\*, Xi Hao, Yuxin Li

School of Biomedical Engineering, Xinjiang Second Medical College, Karamay Xinjiang

Received: Apr. 16<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 24<sup>th</sup>, 2023; published: May 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Near-infrared region I (700 nm~950 nm) bioimaging has attracted widespread attention due to its ability to provide high-resolution, real-time imaging, deep tissue penetration, and minimal photoda-

\*通讯作者。

文章引用: 肖峰, 绳星星, 郝曦, 李宇昕. 基于近红外一区荧光纳米探针的活体光学成像技术在生物医学的研究进展[J]. 凝聚态物理学进展, 2023, 12(2): 36-41. DOI: 10.12677/cmp.2023.122005

mage to biological samples. The main focus of this review is the classic materials used in near-infrared region I bioimaging, including organic dyes, rare-earth doped materials, carbon nanomaterials, and more. This review introduces the clinical applications and advantages of the mentioned materials.

## Keywords

Near-Infrared Region I, Medical Imaging, Organic Dyes, Rare-Earth Doped Materials, Carbon Nanomaterials

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

光学成像技术具有高灵敏度、无创性和实时成像等优势，在环境监测、食品工业、遥感传控、化学分析、生物医学等领域有着广泛的应用。特别是随着生物研究和临床医学对成像精度与质量要求的持续提高，在传统可见光成像基础上，近红外(Near-Infrared, NIR)成像技术正逐渐受到基础科研工作者和临床医生的重视。

NIR 成像有着众多的优点：与传统的临床常用的 X 射线、超声波、核磁共振(Magnetic Resonance Imaging, MRI)等方法相比较，NIR 成像技术在生物组织的散射较低，能够提供较高的成像分辨率和清晰度，在血液和水中的吸收率较低，从而可以更好地穿透组织，并且近红外光对生物组织的吸收率较低，对于生物组织的损伤相对较小，有着更好的生物兼容性。

近红外光的波段介于可见光与中红外间，波长范围为 650 nm 至 2500 nm。又根据波长被细分成了一区和二区两个不同的光学窗口：近红外光一区(NIR-I, 波长范围 700 nm~950 nm)和近红外光二区(NIR-II, 1000 nm~1700 nm)。其中，NIR-I 与 NIR-II 相比，近红外光一区的研究较早、较为经典。范围广泛的 NIR-I 荧光团，如有机染料、量子点和碳纳米材料，很容易获得并经过充分研究，为成像应用提供了更多选择。而 NIR-II 试剂的可用性和种类有限，稀土掺杂纳米粒子和共轭聚合物等 NIR-II 显像剂的开发仍处于起步阶段。此外，NIR-I 成像系统的成本通常低于 NIR-II 系统，因为它们的技术更成熟且商业化范围更广。NIR-I 系统通常使用硅基检测器，与 NIR-II 系统中使用的基于 InGaAs 的检测器相比，硅基检测器更实惠且应用更广泛。NIR-I 成像系统的低成本和更易访问性使其成为预算或资源有限的研究人员和临床医生的有吸引力的选择。在本文中，我们将讨论用于 NIR-I 生物成像的经典材料，重点介绍它们的特性、优势和在临床中的应用实例。

## 2. 有机染料

有机染料在光学成像中往往具有成本效应低、良好的生物相容性、优良的光学热稳定性、易通过简单的化学反应和生物分子或者其他分子相结合来实现标记等优点。花菁、酞菁、硼二吡咯甲烷类似物、卟啉衍生物等材料在开发方面都有着不错的进展。如吲哚菁绿(ICG)是一种放射最大值和吸收最大值为 835 nm 和 805 nm，位于组织的“最佳窗口”内的一种荧光三碳菁染料，在这个窗口中存在于组织内的染色物质有着较小的吸收干扰，是较早应用于近红外发光的有机染料，在医学手术中已经有着广泛的应用。如首都医科大的彭士荣等人[1]在 2008 年时在临床的脑血管病手术中将吲哚菁绿造影和 CARI ZEISS 显微

镜结合产生了良好的造影效果, 显示出了吲哚菁绿在查看血管和检测动脉瘤中有着迅速、简便通畅、高准确性的优势。雷泽华等人[2]在 2019 年将吲哚菁绿应用于荧光显像技术在腹腔镜胆囊切除手术中初步运用, 得出了结合了 ICG 的 LC (Laparoscopic Cholecystectomy) 术比传统的 IOC (Intraoperative Cholangiogram) 技术操作更加简单, 且可以避免患者在手术过程中长期暴露在 X 射线下。

然而, 吲哚菁染料有着对于化学分解敏感, 荧光团中的延伸共轭使得其难以被 18F 标记等缺点。但是 18F 标记试剂的半衰期较短是一种 PET (Positron Emission Tomography) 成像中十分受欢迎的临床同位素。随着技术的发展, 高立国[3]在 2012 年改进 1856 年时 Williams 通过喹啉及碘戊烷反应制成甲川花菁的方法, 将吲哚类化合物应用于甲川花菁(Cy5)染料, 再使用苯甲醛和苯乙酮为原料环合反应、交叉羟醛缩合等方法制成了新型的五甲川菁染料。相较于以往的有机染料, 其有着更大的红外吸收波长。An 等人[4]在 2017 年时将 18F 标记 Cy5 的结合物荧光探针用于肿瘤成像, 发现结合物的发射光谱与吸收光谱都和 Cy5 染料的光谱相似且拥有良好的吸收系数和量子产量等, 根据其实验数据和实验现象证实其在肿瘤成像中的价值和实用性。随后, 在 2021 年时, 李永晖[5]进一步地发现了基于卟啉的七甲川花菁染料。相较于五甲川花菁染料, 其因结合了卟啉而具有更加稳定的物理性质、更加优良的发光效应。他们在工作中使用四苯丙乙烯对卟啉核进行修饰, 从而解决了此类材料水中溶解性差的缺陷。将此类化合物应用在癌症肿瘤的 PDT (Photo Dynamic Therapy) 治疗时, 惊人地发现了其具有对肿瘤细胞的靶向性和可以消除单一治疗的缺陷等优点。

### 3. 稀土掺杂材料

稀土离子( $\text{Nd}^{3+}$ 、 $\text{Yb}^{3+}$ 、 $\text{Er}^{3+}$ 和  $\text{Tm}^{3+}$ 等)在光学成像中拥有锐利的发射光谱、长寿命和较高的量子产率、能够覆盖从紫外到近红外的广泛发射波长范围等优点, 稀土掺杂材料中上转换和下转换发光特性是其他材料所不具备的优势。这些现象在光学成像中可以实现深度穿透、高分辨率和低背景信号。

荧光免疫分析技术广泛地应用于临床免疫学, 但是传统荧光技术还在可见光的范围内, 不仅干扰强, 而且还具有毒副作用强的弊端。如果采用掺杂稀土材料的近红外光技术不仅可以降低检测成本, 又避免了光谱重叠。刘政等人[6]介绍了经典的  $\beta$ -二酮及其衍生物与稀土离子( $\text{Nd}^{3+}$ 、 $\text{Yb}^{3+}$ 、 $\text{Er}^{3+}$ 和  $\text{Tm}^{3+}$ )等配位形成的稀土配合物,  $\beta$ -二酮其存在由一个碳原子分隔的两个羰基( $\text{C}=\text{O}$ )基团。 $\beta$ -二酮的一般结构为  $\text{RC}(\text{O})\text{CHRC}(\text{O})\text{R}'$ , 其中 R 和 R' 代表烷基或芳基。它们能够与各种金属离子形成稳定的螯合物。羰基中的氧原子可以作为电子对供体, 与金属离子配位形成稳定的五元或六元环。其中,  $\text{Tm}^{3+}$ 配合物的波长位于 NIR-I 的范围内(800 nm 左右), 该波段的光干扰最小, 拥有很高的利用价值。Baek 等人[7]在他们的工作中使用取代基萘为电子受体, 将取代基吡啉用作电子供体来改进  $\beta$ -二酮的配体, 让掺杂材料可以有更长的发光寿命。此外, 同样作为传统稀土掺杂材料的卟啉类的新型大环配体也因为其无毒、微观尺度应用于荧光探针中。其可见光区的吸收带(420 nm)和发射带(650 nm~710 nm)为  $\text{Ln}^{3+}$ 近红外发光带来了优秀的条件。Pizzoferrato 等人[8]研究了卟啉基钬和  $\text{Ln}^{3+}$ 配合物在不同卤素取代水平下的光致发光特性, 这种稀土掺杂的材料通过不同的卤化程度形成多环结构, 对其配位的性能进行了改进。在这种技术下, 稀土离子更难以被取代且可以使外界溶剂更难对其造成干扰。所以这种配合物在荧光发射中表现出了更强的性能, 但 Pizzoferrato 等人发现目前其结构和性能的关系只能从化学角度进行理解。

上转换发光材料相比较于上文提到的传统稀土掺杂材料拥有稳定的化学性质和更加优越的发光性能。目前, 上转换稀土掺杂材料所面临的问题在于探究新型材料的制备方法以及其毒性的作用机制。Leng 等人[9]在其工作中报道了一种新的制备工艺, 通过旋转填充床反应器制造一个高重力的环境来加强颗粒沉淀过程中的混合, 在水热后再进行煅烧。其在工作中使用此项技术制备的  $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{:Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  纳米颗粒都有着均匀的粒径。现在研究的上转换发光材料的毒性的工作较少, 彭微等人[10]通过在其工作中从修饰配体

的类型、纳米材料的大小和修饰电荷的数目等多方面进行介绍和报道。发现上转换材料可能通过参与细胞的吞噬作用导致肢体产生炎症、参与人体肿瘤的生长等不良反应。如何消除上转换发光材料的毒性和不断更新制备工艺是其在能否在医学中应用的关键。

#### 4. 碳纳米材料

碳纳米材料, 常见的有石墨烯量子点(GQDs)和单壁碳纳米管(SWCNTs), SWCNT 和 GQD 具有使其非常适合 NIR-I 生物成像应用的特性, 具有高光学稳定性、可调整的发射波长以及优良的生物相容性[11], 已成为近红外一区生物成像中有前途的候选材料。

SWCNT 可以被化学气相沉积(CVD)、电弧放电和激光烧蚀等方法进行合成[12]。在这些方法中, CVD 是使用最广泛的技术, 因为它具有可扩展性、可控的合成条件和高产率。CoMoCAT 和 HiPco 是两种流行的单壁碳纳米管合成 CVD 方法, 可以控制手性和直径, 从而调整其光学特性[13]。

自下而上和自上而下是合成石 GQD 的两种方式[14]。自上而下的方法, 例如氧化切割、水热和电化学剥离, 涉及将大块石墨或石墨烯片分解成小碎片。自下而上的方法, 如 CVD 和有机合成, 涉及从小分子前体构建 GQD。这两种方法都可以控制 GQD 尺寸和表面特性, 从而影响它们的光致发光行为。

石墨烯的量子点的制备关键在于需要简化步骤和提高产量。刘玲[15]使用柠檬酸和组氨酸在高温下分解制备量子点 His-GQD, 这种方法合成的石墨烯量子点具有非常优秀的光学稳定性, 但其因为组氨酸和柠檬酸的反应会消耗掉活性因子, 导致破坏材料的完整性, 必须控制好两者的比例在 1.0。江燕红[16]在此基础上探究了加入谷氨酸和丝氨酸进行合成多功能石墨烯量子点的方法合成了 ser-GQD-His, 通过其测试合成的新型量子点具有丰富的官能团、生物损伤小等优势, 在肿瘤治疗等方面有良好的潜在应用前景。

现阶段在生物医学中, 无论是石墨烯量子点, 还是单壁碳纳米管, 都有着各式应用。GQDs 用聚乙烯亚胺(PEI)功能化, 并靶向细胞表面过度表达的表皮生长因子受体(EGFR)。结果证明了 NIR-I 窗口中癌细胞的高细胞摄取、特异性靶向和高分辨率成像。Sung 等人[17]利用纳米石墨烯与苈衍生物偶联法设计出了 GQD-PEG-BFG。其原理是运用苈衍生物与纳米材料的双  $\pi$  键稳定作用, 来结合 GQD 材料和核黄素。将该石墨烯量子点的用于靶向性追踪和体外的荧光追踪。在 Welsher 等人的一项研究中[18], 单壁碳纳米管用于在 NIR-I 窗口内对小鼠进行体内成像。单壁碳纳米管是用 PEG 功能化以提高生物相容性并注射到小鼠体内, 允许在 NIR-I 窗口内对血管和淋巴系统进行实时、无创成像。结果展示了单壁碳纳米管用于深层组织成像的潜力及其规避传统荧光探针局限性的能力。

#### 5. $\pi$ -共轭聚合物

$\pi$ -共轭聚合物是一类分子结构中具有交替单键和双键的有机材料。这些聚合物由于其广泛的共轭而表现出独特的电子、光学和机械性能, 使其适用于各种应用, 包括生物成像、药物输送和传感。在某些情况下, 这些聚合物可以自组装成聚集体, 进一步调节它们的特性, 特别是优化光学特性, 以用于特定应用。NIR-I 生物成像由于其独特的光学特性, 包括高亮度、光稳定性和可调发射波长,  $\pi$ -共轭聚合物的聚集体在 NIR-I 生物成像中显示出巨大的潜力。这些材料可实现深层组织穿透和最小化自发荧光, 从而促进具有高对比度和特异性的生物结构和过程的可视化。应用包括癌症检测、血管成像、炎症和感染成像以及监测细胞过程等。

$\pi$ -共轭聚合物的聚集体被用于体内肿瘤成像, 能够以高对比度和特异性可视化癌组织。它们在 NIR-I 区域的可调光学特性有助于深层组织穿透和最小化自发荧光, 从而提供对癌组织的清晰检测[19] [20]。2013 年, MacNeill 等人[21]首次提出了共轭聚合物在近红外光的照射下用于生物的体外光热治疗, 让共轭聚合物不再单独运用于肿瘤的成像中。随后, Geng 等人[22]通过制备 PEG 化的 D-A 共轭聚合物, 解

决了共轭聚合物的不稳定性, 将其运用在生物体内的治疗进行了推进。而后, Zhang 等人[23]又使用卟啉类化合物作为侧链来进行光的捕获, 从而对该共轭聚合物进行了优化, 更好地作用于肿瘤的治疗中。马苏翔[24]则是通过用吡啶环或噻吩代替 BIBDF 的外侧苯环进行新型的 D-A 共轭聚合物合成。合成的新型共轭聚合物则具有高消光系数、更好的光稳定性和优异的生物相容性等特点, 对于 D-A 共轭聚合物进行了进一步的改良。

## 6. 总结

NIR 近年来在医学中的应用范围不断扩大且发展迅速, 目前对于近红外光的进展已经步入第三区[25]。而有机染料、稀土掺杂材料、碳纳米材料和  $\pi$ -共轭聚合物材料种类的增加和结合技术的进步扩大了 NIR-I 生物成像在医学诊断和治疗中的潜在应用。尽管存在与生物相容性、稳定性和光漂白相关的挑战, 但该领域的持续研究和开发无疑会发现具有改进性能和更广泛应用的新材料。

## 基金项目

大学生创新创业训练计划项目(项目编号: 202213560001), 新疆第二医学院青年科学基金项目(项目编号: QK202204)。

## 参考文献

- [1] 彭士荣, 张立萍. 吲哚菁绿血管造影技术在脑血管病手术中的应用[J]. 护士进修杂志, 2008, 23(23): 2156-2157. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-6975.2008.23.021>
- [2] 雷泽华, 高峰畏, 赵欣, 等. 吲哚菁绿荧光显像技术在腹腔镜胆囊切除术中的应用初探[J]. 肝胆胰外科杂志, 2019, 31(9): 522-525. <https://doi.org/10.11952/j.issn.1007-1954.2019.09.003>
- [3] 高立国. 五甲川吡喃菁染料的合成及性能研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津大学, 2012.
- [4] An, F.F., Harikrishna, K., Chen, N., *et al.* (2017) A Conjugate of Pentamethine Cyanine and  $^{18}\text{F}$  as a Positron Emission Tomography/Near-Infrared Fluorescence Probe for Multimodality Tumor Imaging. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1214. <https://doi.org/10.3390/ijms18061214>
- [5] 李永晖. 基于卟啉及七甲川花菁染料的纳米粒子用于肿瘤的 PDT 和 PTT 联合治疗[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津大学, 2021. <https://doi.org/10.27356/d.cnki.gtjdu.2021.002312>
- [6] 刘政, 孙丽宁, 施利毅, 等. 近红外稀土荧光在功能材料领域的研究进展[J]. 化学进展, 2011, 23(1): 153-164.
- [7] Baek, N.S., Kim, Y.H., Eom, Y.K., *et al.* (2010) Sensitized Near-IR Luminescence of Lanthanide Complexes Based on Push-Pull Diketone Derivatives. *Dalton Transactions*, **39**, 1532-1538. <https://doi.org/10.1039/B915893F>
- [8] Pizzoferrato, R., Francini, R., Pietrantonio, S., *et al.* (2010) Effects of Progressive Halogen Substitution on the Photoluminescence Properties of an Erbium-Porphyrin Complex. *Journal of Physical Chemistry A*, **114**, 4163-4168. <https://doi.org/10.1021/jp9119183>
- [9] Leng, J., Chen, J., Wang, D., *et al.* (2017) Scalable Preparation of  $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  Upconversion Nanophosphors in a High-Gravity Rotating Packed Bed Reactor for Transparent Upconversion Luminescent Films. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **56**, 7977-7983. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.7b02262>
- [10] 彭微, 程娇娇, 张凌燕, 等. 稀土掺杂的上转换纳米材料的生物毒性与其作用机制研究进展[J]. 生态毒理学报, 2022, 17(4): 315-322. <https://doi.org/10.7524/AJE.1673-5897.20211012001>
- [11] Lim, S.Y., Shen, W. and Gao, Z. (2015) Carbon Quantum Dots and Their Applications. *Chemical Society Reviews*, **44**, 362-381. <https://doi.org/10.1039/C4CS00269E>
- [12] Dresselhaus, M.S. and Avouris, P. (2001) Introduction to Carbon Materials Research. In: Dresselhaus, M.S., Dresselhaus, G. and Avouris, P., Eds., *Carbon Nanotubes: Synthesis, Structure, Properties, and Applications*, Springer, Berlin, 1-9. [https://doi.org/10.1007/3-540-39947-X\\_1](https://doi.org/10.1007/3-540-39947-X_1)
- [13] Bachilo, S.M., Strano, M.S., Kittrell, C., *et al.* (2002) Structure-Assigned Optical Spectra of Single-Walled Carbon Nanotubes. *Science*, **298**, 2361-2366. <https://doi.org/10.1126/science.1078727>
- [14] Shen, J., Zhu, Y., Yang, X., *et al.* (2012) ChemInform Abstract: Graphene Quantum Dots: Emergent Nanolights for Bioimaging, Sensors, Catalysis and Photovoltaic Devices. *ChemInform*, **5**, 437-454.

- <https://doi.org/10.1002/chin.201229273>
- [15] 刘玲. 石墨烯量子点-稀土氟化物复合材料的制备及光学性能研究[D]: [硕士学位论文]. 无锡: 江南大学, 2019.
- [16] 江燕红. 多功能石墨烯量子点发光材料的合成及应用研究[D]: [硕士学位论文]. 无锡: 江南大学, 2021.  
<https://doi.org/10.27169/d.cnki.gwqgu.2021.001007>
- [17] Sung, S.Y., Su, Y.L., Cheng, W., *et al.* (2019) Graphene Quantum Dots-Mediated Theranostic Penetrative Delivery of Drug and Photolytics in Deep Tumors by Targeted Biomimetic Nanosponges. *Nano Letters*, **19**, 69-81.  
<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b03249>
- [18] Welsher, K., Liu, Z., Sherlock, S.P., *et al.* (2009) A Route to Brightly Fluorescent Carbon Nanotubes for Near-Infrared Imaging in Mice. *Nature Nanotechnology*, **4**, 773-780. <https://doi.org/10.1038/nnano.2009.294>
- [19] Liu, J., Feng, G., Ding, D., *et al.* (2013) Bright Far-Red/Near-Infrared Fluorescent Conjugated Polymer Nanoparticles for Targeted Imaging of HER2-Positive Cancer Cells. *Polymer Chemistry*, **4**, 4326-4334.  
<https://doi.org/10.1039/c3py00605k>
- [20] Wu, C. and Chiu, D.T. (2012) Highly Fluorescent Semiconducting Polymer Dots for Biology and Medicine. *Angewandte Chemie International Edition*, **5**, 873-912.
- [21] MacNeill, C.M., Coffin, R.C., Carroll, D.L., *et al.* (2013) Low Band Gap Donor-Acceptor Conjugated Polymer Nanoparticles and Their NIR-Mediated Thermal Ablation of Cancer Cells. *Macromolecular Bioscience*, **13**, 28-34.  
<https://doi.org/10.1002/mabi.201200241>
- [22] Geng, J., Sun, C., Liu, J., *et al.* (2015) Biocompatible Conjugated Polymer Nanoparticles for Efficient Photothermal Tumor Therapy. *Small*, **11**, 1603-1610. <https://doi.org/10.1002/smll.201402092>
- [23] Zhang, J., Yang, C., Zhang, R., *et al.* (2017) Biocompatible D-A Semiconducting Polymer Nanoparticle with Light-Harvesting Unit for Highly Effective Photoacoustic Imaging Guided Photothermal Therapy. *Advanced Functional Materials*, **27**, Article ID: 1605094. <https://doi.org/10.1002/adfm.201605094>
- [24] 马苏翔. 近红外吸收共轭聚合物的合成及其光热转换性能研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 合肥工业大学, 2019.
- [25] Shen, W., Hu, T., Liu, X., *et al.* (2022) Defect Engineering of Layered Double Hydroxide Nanosheets as Inorganic Photosensitizers for NIR-III Photodynamic Cancer Therapy. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3384.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31106-9>