DOI: 10.3969/J.ISSN.1000-5137.2021.06.011

镧系发光材料用于生物成像的研究进展

李梦梦, 焦静静*, 杨仕平*

(上海师范大学化学与材料科学学院,上海200234)

摘 要:镧系元素因其特殊的4f电子层结构而具有优异的光谱特性,如尖锐的线状谱带和相 对较长的激发态寿命,这大大提高了其光学成像性能,是一类新型的成像元素.但其电子跃迁 几率低,表现出较差的发光强度及较低的吸光效率,这对镧系发光材料作为生物成像探针的发 展有一定的阻碍.近些年,研究者们通过设计镧系材料组成与结构,对其发光性能进行调控,使 其成像性能得到了极大的提升.该文分别综述了镧系配合物、镧系纳米粒子作为成像探针的发 光原理、材料类型及生物应用.

关键词:镧系元素;配合物;纳米材料;生物发光成像

中图分类号: 0 614.33; R 318.51 文献标志码: A 文章编号: 1000-5137(2021)06-0737-08

Recent advance of lanthanide luminescent materials in biological imaging

LI Mengmeng, JIAO Jingjing^{*}, YANG Shiping^{*}

(College of Chemistry and Materials Science, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China)

Abstract: Due to the special structure of 4f electron layer, lanthanides have excellent spectral characteristics, such as sharp linear bands and relatively long excited state lifetime, which greatly improves their optical imaging performance and makes them a new type of imaging elements. However, their low electron transition probability, low light absorption efficiency, and low luminescence intensity have hindered the development of lanthanide luminescent materials as biological imaging probes. In recent years, numerous researchers have tried to resolve this problem through designing luminescence materials based on lanthanides elements. This article summarizes the recent advance in the luminant mechanism, material types, and biological applications of lanthanide coordination complexes and lanthanide nanoparticles as bioluminescence imaging agents.

Key words: lanthanide; coordination complexes; nanomaterials; bioluminescence imaging

基金项目:上海市晨光计划(18CG48);上海市科技扬帆计划(19YF1436100);国家自然科学基金青年基金 (21901164)

作者简介:李梦梦(1996—),女,硕士研究生,主要从事纳米材料的合成及其在生物成像应用方面的研究.E-mail: 3195777418@qq.com.

*通信作者:焦静静(1989—),女,讲师,主要从事具有生物相容性的超分子笼的设计组装和应用方面的研究.E-mail:jiaojj@shnu.edu.cn;杨仕平(1968—),男,教授,主要从事磁共振成像造影剂的开发及其应用方面的研究.E-mail:shipingy@shnu.edu.cn

引用格式:李梦梦, 焦静静, 杨仕平. 镧系发光材料用于生物成像的研究进展 [J]. 上海师范大学学报(自然科学版),2021,50(6):737-744.

Citation format: LI M M, JIAO J J, YANG S P. Recent advance of lanthanide luminescent materials in biological imaging [J]. Journal of Shanghai Normal University(Natural Sciences), 2021, 50(6):737–744.

收稿日期: 2021-05-27

0 引 言

镧系元素具有4f电子轨道,其多样的电子构型、丰富的电子能级赋予了镧系材料优异的光学性 质^[1-3].每种镧系金属离子均具有独特的跃迁能级,特殊的4f-4f能级的跃迁禁阻使其发射光谱表现出狭 窄、尖锐的谱带(半峰宽通常小于10 nm),产生的单个峰很容易区分,且其发光光谱具有特异性.同时, 镧系元素具有相对较长的发光寿命,如小型有机荧光团和荧光蛋白发光仅几纳秒,镧系元素发光可以 持续几毫秒.但跃迁禁阻也使其电子跃迁几率较小,表现出较低的吸光效率以及较差的发光强度,消 光系数远低于常用的荧光团(镧系元素的消光系数小于10 L·mol⁻¹·cm⁻¹,有机荧光团和荧光蛋白的消 光系数为10 000~100 000 L·mol⁻¹·cm⁻¹)^[4].直接、高效地激发镧系金属所需的光强度会对生物样品产生 破坏性^[5].因此,需要对镧系材料进行各种合理的设计,以敏化镧系元素发光.

目前应用广泛的镧系发光材料主要为镧系配合物、镧系纳米粒子.由于镧系配合物材料兼具无机物 良好的稳定性和有机物量子产率高等优点,由此被认为是具有广泛应用和发展前景的新型稀土有机发 光材料.配体与镧系金属离子的类型均多种多样,这赋予了镧系配合物独特的电、光、磁、热等性能,其中 以发光性能最为突出^[6-7].由于该系列纳米材料被认为是一种新兴的纳米发光材料,上转换发光纳米粒 子利用其独特的上转换发光性质,吸收了低能量的近红外光,产生高能量的可见光或紫外光(反斯托克 斯发光).与普通下转换材料相比,其在生物成像方面优势显著,如可用红外光激发、穿透性更好、毒性更 低、半峰宽更窄等^[8-10].相较于传统的荧光材料,上转换发光材料可避免光漂白,背景荧光干扰性低,检测 也几乎可实现无损伤^[11-12].镧系掺杂的纳米粒子材料经过一定的表面修饰还可实现特定的生物学应用, 如改善生物相容性、稳定性、靶向性、传感性等^[13-16].

本文作者将从发光原理、发光材料的组成及优化、生物成像的研究应用等方面对镧系配合物、镧系 纳米粒子发光材料分别进行综述.

1 镧系配合物发光

1.1 镧系配合物发光原理

有机分子配体由于具有较高的吸收系数,所需激发能量低,荧光发射效率高,因此可通过设计成镧系元素配合物实现优化镧系元素的发光性能.这样的有机配体通过更高效率的吸收光并将能量传递给镧系金属离子,实现镧系材料发光性能的增强^[17],因此被称为天线分子.天线分子通常用于将能量转移到镧系金属离子来实现其光学性能转换效率及成像性能的提升.利用天线分子敏化镧系金属离子发光,形成的镧系金属配合物既表现出良好的发光性能,同时其狭窄的发射谱带不会受到激发光源强度、发光中心浓度以及光学检测器灵敏度的影响^[18].大多数天线分子吸收波长为300~400 nm的光,并具有大于10 000 L·mol⁻¹·cm⁻¹的消光系数,少数还可响应可见光^[19],所得到的光致发光也与斯托克斯位移有关,有明显的激发和发射信号的分离(几百纳米).但并非所有的有机配体都适合作为天线分子,优异的天线分子需要具有较强的吸光能力、较宽的吸收谱带、较长的三重态激发态发光寿命,同时其能级需要与镧系金属离子的4f激发态能级相匹配才能实现能量的有效传递,如图1(a)所示^[20].其发光原理为:首先,天线分子在紫外区吸收光能后进行电子跃迁,即 $\pi \rightarrow \pi^*$,基态的电子则可以跃迁至最低激发单重态(S₀-S₁);然后,三重态T1中能量开始逐渐转移至其中心离子——镧系离子,基态的电子即被激发跃迁至最高激发态;最后,离子高能态的电子重新返回基态时,电子所吸收的多余能量以可见光方式进行辐射,即产生人类肉眼可识别的特征性荧光,如图1(b)所示.



图 1 镧系配合物发光原理图.(a) 橙色代表螯合剂(上面部分),蓝色代表天线分子 (以一种铕配合物Eu³⁺-DTPA-cs124-CF,的化学结构为例,下面部分)^[20];(b)由配体向中心离子的能量传递示意图

1.2 镧系配合物发光材料及其生物成像

最早的光致发光镧系配合物之一是吡啶-2,6-二羧酸铽Tb(DPA)₃^{3-[20]},分子结构如图2(a)所示.后续又开发了新的基于镧系元素的配合物光学探针来实现摩尔吸光系数最大化及提高天线分子到镧系金属的转移效率、量子产率、光稳定性和体内稳定性^[21].MOORE等^[22]研发了针对三价铽离子(Tb³⁺)和三价铕离子(Eu³⁺)的最小发色配体2-羟基苯甲酰胺(IAM)和1-羟基吡啶-2-酮(1,2-HOPO),均为吡啶二羧酸(DPA)的二齿配体衍生物,如图2(b)所示.后续又开发了包含4个IAM分子的Tb³⁺穴状化合物,其中最亮、最长寿命的Tb³⁺复合物之一是Tb³⁺-Lumi4^[23],如图2(c)所示,其具有优异的消光系数(23 700 L·mol⁻¹·cm⁻¹)、量子产量(50%)和荧光寿命(2.45 ms).

聚酰胺羧酸连接一个天线分子是最常用的镧系配合物,HEFFERN等^[24]合成了几种这类探针,如与 喹诺酮天线连接的二乙基三胺五乙酸(DTPA)、三乙烯四胺六乙酸(TTHA)、1,4,7,10-四氮杂环十二 烷-1,4,7,10-四羧酸(DOTA)和一氧化二氮(N₂O),如图2(d)所示.7-氨基-4-甲基喹诺酮(cs124)发色 团与Tb^{*+}和Eu^{*+}的配合物也已经被研制出来^[25],其中,7-氨基-4-三氟甲基-2-(1氢)-喹啉酮(cs124-CF₃)优先将能量转移到Eu³⁺,360 nm处消光系数可达15 000 L·mol⁻¹·cm⁻¹.镧系聚酰胺羧酸酯配合物种 类繁多,在体内具有不同的生物稳定性,使某些种类更适应于生物应用.例如,DOTA和N₂O配体可以在 低浓度(nmol·L⁻¹)核苷三磷酸的存在下,结合三价镧系元素实现生物体内的灵敏稳定性检测.TAKALO 等^[26]开创了镧系元素配位的三联吡啶和类三联吡啶,在以三联吡啶为骨架的镧系络合物中,2,2',2", 2"'-{[4'-(氨基联苯)-2,2':6',2"-三吡啶-6,6"-二基]双(亚甲基腈)}四(乙酸)}铕(Ⅲ)(Eu³⁺-ATBTA) 稳定性较高且亮度强,如图2(e)所示.这种镧系配合物在360 nm处具有 20 000 L·mol⁻¹·cm⁻¹的高消光系 数,量子产率可达到9.1%.即使在磷酸盐缓冲溶液时,例如,磷酸铕(EuPO₄)的溶度积(K_{ap})达到约25,仍 能实现优异的光致发光^[27].Eu³⁺-ATBTA的生化稳定性进一步通过其在斑马鱼胚胎中的天数和耐热能力 达到 95 ℃而得到验证^[28-29].此外,含Tb³⁺和Eu³⁺的配合物已被用作定量检测聚合酶链反应的TaqMan 探 针,采用时间门控光度法监测,提供了跨越6个数量级的线性检测^[30].

2 镧系纳米粒子发光

2.1 镧系纳米粒子发光原理

纳米颗粒中的镧系元素通过几种不同机制促进光子上转换,其中2个最常见的是激发态吸收和能量转移上转换.激发态吸收材料通常由基质和激活离子组成的单一掺杂材料构成(二元镧系氟化物),具有梯状能级结构的镧系元素连续吸收激发光子,镧系元素掺杂剂的中间激发态具有长寿命,利于其连续吸收光子,并于中间激发态连续发射.进行能量转移上转换的通常是多种镧系元素掺杂的材料,此类镧



图 2 与镧系元素结合的配合物结构式.(a) Tb(DPA)₃³⁻的化学结构^[22];(b) 酮类天线分子^[9];(c) Tb³⁺-Lumi4 的化学结构^[14]; (d) 具有多氨基羧酸主链和 cs124 天线的镧系配体^[15];(e) 有三联吡啶或类三联吡啶主链的配体^[23]

系纳米粒子由基质材料、敏化离子和发光中心组成(三元镧系氟化物).敏化离子(供体)得到的激发能量 被传递到发光中心(受体),从同一敏化离子或多个敏化剂到单个发光中心可发生多次转移.三价镱离子 (Yb³⁺)被认为是目前最优的敏化剂,因其只有一个激发态能级,并且在960~990 nm 具有强烈吸收,可以 被几种常见的红外激光器高效地瞄准.Yb³⁺通常与三价钬离子(Ho³⁺)、三价铒离子(Er³⁺)或三价铥离子 (Tm³⁺)活化剂偶联,这些受体离子由红外激发,随上转换程度产生紫色到红色波长的光子,如图3所示. 近年来,许多生物材料研究者在研究合成高发光性能的上转换发光材料,逐步使其被广泛地应用在生物 标志、生物成像、DNA检测、病变等方面.此外,还可通过修饰镧系掺杂的纳米粒子的表面以实现特定的 生物学应用,例如代谢物传感和靶向递送等^[31].上转化纳米发光材料在生物上已经具有很强的应用潜 力,某些镧系纳米颗粒可进行光子上转换,特别适用于小动物活体全身成像^[32].

2.2 镧系纳米粒子发光材料及其生物成像

为实现优异的发光性能,其基质材料应满足光学透明和晶格声子能量低的要求,目前的研究发现以 氟化物为基质的光学性能最为优异.二元镧系氟化物主要包括氟化钕(NdF₃)、氟化钆(GdF₃)、氟化镧 (LaF₃).MOON等^[34]合成了核壳型的二氧化硅包覆的氟化钕(NdF₃@SiO₂),纳米颗粒发出明亮的绿色荧 光,实现了优异的成像效果,将100 μL质量浓度为1.0 μg·mL⁻¹的纳米材料静脉注射于小鼠的大腿及腹 部,用730 nm的近红外光照射激发,即能检测到皮下1 cm处的成像.SAYED等^[35]将镧系离子与GdF₃掺 杂而形成具有优异发光特征的材料,细胞成像结果显示其具有高灵敏度.SIVAKUMAR等^[36]将镧系元素 Eu与LaF₃掺杂,Eu作为敏化剂,然后通过交联作用将生物素修饰在LaF₃上来用于生物分析.WANG等^[16] 通过一步法合成了直径约20 nm的LaF₃纳米粒子,此外还通过修饰壳聚糖以改善材料的水溶性,提高其 与生物的相容性,利用壳聚糖中含有的氨基功能团使材料容易和生物体内小分子相互作用,其被用作一

2021年



种分子检测探针,有利于生物学研究.

目前,三元镧系氟化物主要有四氟化钇钠(NaYF₄)和四氟化钆钠(NaGdF₄).LIU等^[37]合成了六方相的NaYF₄,并将Yb或Er掺杂NaYF₄制备的NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺与金(Au)进行组装,这种把贵金属与上转换纳米晶NaYF₄进行结合的方式使上转换纳米材料的发光效率得到了明显提升,因此引起了科研者的研究兴趣.WEI等^[38]合成了一种具有核壳结构的介孔SiO₂包覆掺杂Yb的NaYF₄(NaYF₄:Yb³⁺@mSiO₂)纳米粒子,并广泛应用于活体医学中的药物释放及实时影像.首先合成约80 nm的核壳结构的纳米微粒,用聚乙二醇对其进行修饰以提高其生物相容性;然后再利用叶酸对其进行修饰以提高靶向性;最后将抗癌药物阿霉素修饰在纳米微粒子表面.由于阿霉素本身具有pH值特异响应性能,在肿瘤的酸性环境下,纳米微粒中阿霉素被大量释放,从而实现抑制和杀死肿瘤细胞的效果.同时,纳米微粒被人体细胞捕获和摄取,在980 nm红外光的照射下发出了绿光,实现了细胞成像.LIU等^[39]用分子影像探针NaCdF₄对动物活体进行了成像.这个NaGdF₄中的镧系离子使材料具有光学信号,同时利用Gd的磁性来进行核磁共振成像,由于放射性的核素¹⁺F与Gd之间存在着相互作用,能将¹⁵F修饰在纳米颗粒表面,使其也能产生一种放射性信号.最后再利用叶酸来修饰纳米材料的表面,使纳米探针具有良好的靶向性,修饰后的纳米探针也能同时实现光学成像、核磁共振成像和正电子发射计算机断层成像的性能,从而实现了对肿瘤的有效检测.

通过时间门控可实现镧系元素纳米粒子成像的增强,因为它们的发光寿命(数十至数百微秒)是样品自体荧光的数量级倍数,且这种检测模式与上转换和下转换探针兼容.TAN等^[40]合成了镧系元素离子掺杂的NaGdF₄和NaYF₄纳米粒子,具有优异的上转换性能,可以用长波长 808 nm激光激发,从而避免对生物样本的热损伤,给小鼠口服NaGdF₄纳米粒子,然后立即通过时间分辨成像确认其在胃中的存在,如图4(a)所示.此外,将NaYF₄纳米粒子注入小鼠脑中,还可以通过时间门控高对比度检测其发光,如图4(b)所示.FAN等^[41]通过控制能量中继结构,产生具有不同发光寿命(微秒至毫秒)的Er³⁺基的纳米颗粒.通过将这些时间寿命编码的探针共聚到靶向肿瘤表面特定的抗体上,能够实现同时成像小鼠毫米大小的肿瘤上的多个抗原,如图4(c)所示.



(c)时间可分辨的量子点可用于多路复用的深层组织成像^[41]

3 结论与展望

本文作者通过向镧系配合物引入天线分子、在镧系无机纳米材料进行上转换设计等,实现了镧系材料的优异发光,并将其应用到生物层次成像.然而,镧系发光的应用仍存在一些缺陷,如荧光浓度猝灭、量子产率低、需要辅助敏化剂、与某些聚合物材料相容性不佳等,这些问题还需解决.相信随着科研者的不断探究,镧系元素的性能会得到更大的提升,应用领域也会越来越广泛.

参考文献:

- [1] BARRY D E, CAFFREY D F, GUNNLAUGSON T. Lanthanide-directed synthesis of luminescent self-assembly supramolecular structures and mechanically bonded systems from acyclic coordinating organic ligands [J]. Chemical Society Reviews, 2016, 45(11): 3244-3274.
- [2] ZHANG B B, DONG X L, ZHOU Q, et al. Carboxymethyl chitosan-promoted luminescence of lanthanide metallogel and its application in assay of multiple metal ions [J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 263(72): 117986–117994.
- [3] HALUBEK-GLUCHOWSKA K, SZYMAŃSKI D, TRAN T N L, et al. Upconversion luminescence of silica-calcia nanoparticles co-doped with Tm³⁺ and Yb³⁺ ions [J]. Materials, 2021, 14(4):937–956.
- [4] TANG J H, SUN Y, GONG Z L, et al. Temperature-responsive fluorescent organoplatinum (II) metallacycles [J]. Journal of the American Chemical Society, 2018, 140(24): 7723-7729.
- [5] PAN Y, SU H Q, ZHOU E L, et al. A stable mixed lanthanide metal-organic framework for highly sensitive thermometry
 [J]. Dalton Transactions, 2019, 48(11): 3723-3729.
- [6] YANAGISAWA K, NAKANISHI T, KITAGAWA Y, et al. Seven-coordinate luminophores: brilliant luminescence of

lanthanide complexes with C_{3v} geometrical structures [J]. European Journal of Inorganic Chemistry, 2015, 2015(28): 4769–4774.

- [7] ROSA P P F D, NAKANISHI T, KITAGAWA Y, et al. Thermosensitive seven-coordinate Tb^{III} complexes with LLCT transitions [J]. European Journal of Inorganic Chemistry, 2018(19):2031–2037.
- [8] AKIZUKI N, AOTA S, MOURI S, et al. Efficient near-infrared up-conversion photoluminescence in carbon nanotubes
 [J]. Nature Communications, 2015, 6(1): 8920–8926.
- [9] YU H, SUN W L, TIEMUER A, et al. Mitochondria targeted near-infrared chemodosimeter for upconversion luminescence bioimaging of hypoxia [J]. Chemical Communications, 2021, 57(42): 5207-5210.
- [10] ZHOU Y H, CHENG Y, XU Y, et al. Thermo-enhanced upconversion luminescence in inert-core/active-shell UCNPs: the inert core matters [J]. Nanoscale, 2021, 13(13):6569-6576.
- [11] JU Q, CHEN X, AI F J, et al. An upconversion nanoprobe operating in the first biological window [J]. Journal of Materials Chemistry B,2015,3(17):3548-3555.
- [12] RAFIQUE R, KAILASA S K, PARK T J. Recent advances of upconversion nanoparticles in theranostics and bioimaging applications [J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2019, 120:115646-115714.
- [13] LI R B, JI Z X, DONG J Y, et al. Enhancing the imaging and biosafety of upconversion nanoparticles through phosphonate coating [J]. ACS Nano, 2015,9(3):3293-3306.
- [14] XIONG L Q, YANG T S, YANG Y, et al. Long-term in vivo biodistribution imaging and toxicity of polyacrylic acidcoated upconversion nanophosphors [J]. Biomaterials, 2010, 31(27):7078-7085.
- [15] WANG Y Z, CHEN B, WANG F. Overcoming thermal quenching in upconversion nanoparticles [J]. Nanoscale, 2021, 13(6):3454-3462.
- [16] WANG F, ZHANG Y, FAN X P, et al. One-pot synthesis of chitosan/LaF₃: Eu³⁺ nanocrystals for bio-applications [J]. Nanotechnology, 2006, 17(5):1527–1532.
- [17] LIU W, CHEN C Y, WU Z L, et al. Construction of multifunctional luminescent lanthanide MOFs by hydrogen bond functionalization for picric acid detection and fluorescent dyes encapsulation [J]. ACS Sustainable Chemistry and Engineering, 2020, 8(35): 13497-13506.
- [18] WEISSMAN S I. Intramolecular energy transfer the fluorescence of complexes of europium [J]. The Journal of Chemical Physics, 1942, 10(4):214-217.
- [19] MA H, WANG X, SONG B, et al. Extending the excitation wavelength from UV to visible light for a europium complexbased mitochondria targetable luminescent probe for singlet oxygen [J]. Dalton Transactions, 2018, 47 (37) : 12852– 12857.
- [20] BARELA T D, SHERRY A D. A simple, one-step fluorometric method for determination of nanomolar concentrations of terbium [J]. Analytical Biochemistry, 1976, 71(2):351-352.
- [21] LAPAEV D V, NIKIFOROV V G, LOBKOV V S, et al. A photostable vitrified film based on a terbium (III) βdiketonate complex as a sensing element for reusable luminescent thermometers [J]. Journal of Materials Chemistry C, 2018,6(35):9475-9481.
- [22] MOORE E G, AMUEL A P S, RAYMOND K N. From antenna to assay: lessons learned in lanthanide luminescence[J]. Accounts of Chemical Research, 2009, 42(4):542-552.
- [23] XU J, CORNEILLIE T M, MOORE E G, et al. Octadentate cages of Tb(III) 2-hydroxyisophthalamides: a new standard for luminescent lanthanide labels [J]. Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(49): 19900–19910.
- [24] HEFFERN M C, MATOSZIUK L M, MEADE T J. Lanthanide probes for bioresponsive imaging [J]. Chemical Reviews, 2014, 114(8):4496-4539.

第6期

- [25] YUE C Y, LIU F L, DENG W T, et al. Iodide-centered cuprous octatomic ring: a luminescent molecular thermometer exhibiting dual-emission character [J]. Crystal Growth and Design, 2018, 18(1):22-26.
- [26] TAKALO H, MUKKALA V M, MERIÖ L, et al. Development of luminescent terbium (Ⅲ) chelates for protein labelling: effect of triplet-state energy level [J]. Helvetica Chimica Acta, 1997, 80(2):372–387.
- [27] FIRSCHING F H, BRUNE S N. Solubility products of the trivalent rare-earth phosphates [J]. Journal of Chemical and Engineering Data, 1991, 36(1):93-95.
- [28] CHO U, RIORDAN D P, CIEPLA P, et al. Ultrasensitive optical imaging with lanthanide lumiphores [J]. Nature Chemical Biology, 2018, 14(1):15-21.
- [29] NISHIOKA T, YUAN J, YAMAMOTO Y, et al. New luminescent europium (Ⅲ) chelates for DNA labeling [J]. Inorganic Chemistry, 2006, 45(10): 4088-4096.
- [30] GUEIMONDE M, TÖLKKÖ S, KORPIMÄKI T, et al. New real-time quantitative PCR procedure for quantification of bifidobacteria in human fecal samples [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2004, 70(7):4165–4169.
- [31] BAGHERI A, ARANDIYAN H, BOYER C, et al. Lanthanide-doped upconversion nanoparticles: emerging intelligent light-activated drug delivery systems [J]. Advanced Science, 2016, 3(7): 1500437-1500462.
- [32] WU X Y, ZHAO Q, ZHANG D X, et al. A self-calibrated luminescent thermometer based on nanodiamond-Eu/Tb hybrid materials [J]. Dalton Transactions, 2019, 48(22):7910-7917.
- [33] WANG F, LIU X. Recent advances in the chemistry of lanthanide-doped upconversion nanocrystals [J]. Chemical Society Reviews, 2009, 38(4):976-989.
- [34] MOON J H, MACLEAN P, MCDANIEL W, et al. Conjugated polymer nanoparticles for biochemical protein kinase assay [J]. Chemical Communications, 2007(46):4910-4912.
- [35] SAYED F N, GROVER V, UDARSAN V, et al. Multicolored and white-light phosphors based on doped GdF₃ nanoparticles and their potential bio-applications [J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2012, 367(1):161–170.
- [36] SIVAKUMAR S, DIAMENTE P R, FRANK C J M. Silica-coated Ln³⁺-doped LaF₃ nanoparticles as robust down-and upconverting biolabels [J]. Chemistry: A European Journal, 2006, 12(22):5878-5884.
- [37] LIU N, QIN W P, QIN G S, et al. Highly plasmon-enhanced upconversion emissions from Au@β-NaYF4: Yb, Tm hybrid nanostructures [J]. Chemical Communications, 2011,47(27):7671-7673.
- [38] FENG W, SUN D L, YAN C H. Ag nanowires enhanced upconversion emission of NaYF₄: Yb, Er nanocrystalsvia a direct assembly method [J]. Chemical Communications, 2009(29):4393-4395.
- [39] LIU Q, SUN Y, LI C G, et al. ¹⁸F-Labeled magnetic-upconversion nanophosphors via rare-earth cation-assisted ligand assembly [J]. ACS Nano, 2011, 5(4): 3146-3157.
- [40] TAN M L, ROSAL B D, ZHANG Y Q, et al. Rare-earth-doped fluoride nanoparticles with engineered long luminescence lifetime for time-gated *in vivo* optical imaging in the second biological window [J]. Nanoscale, 2018, 10(37): 17771– 17780.
- [41] FAN Y, WANG P Y, LU Y Q, et al. Lifetime-engineered NIR- II nanoparticles unlock multiplexed in vivo imaging [J]. Nature Nanotechnology, 2018, 13(10):941-946.

(责任编辑:郁慧,顾浩然)