

上转换荧光探针辅助的光学成像技术在 肿瘤显影中的应用研究进展

海热古·吐逊¹, 郭乐², 丁嘉仪², 周嘉琪¹,
张学良¹, 努尔尼沙·阿力甫¹

(新疆医科大学 1. 医学工程技术学院; 2. 公共卫生学院, 乌鲁木齐 830011)

摘要: 肿瘤的早期诊断是癌症高效诊疗的关键基础。可视化荧光成像技术凭借其高时间-空间分辨率、高灵敏度、无电离辐射、无创和实时成像等优点, 在生物医学领域尤其是肿瘤的早期诊断中展现出巨大应用潜力。与可见光相比, 近红外(Near-infrared, NIR)光穿透生物组织时, 其受到的吸收和散射显著减少, 这一特性使得基于 NIR 光的荧光成像技术在生物医学领域展现出高信噪比及高空间分辨率的独特优势, 而高质量 NIR 荧光成像依赖于性能卓越的荧光探针。在众多荧光探针中, NIR 光激发的上转换纳米颗粒(Upconversion Nanoparticles, UCNPs)因其低毒性、窄带发射、可调发射、长荧光寿命、良好的光化学稳定性以及高量子产率等优异特性, 在荧光成像领域脱颖而出。本文总结了上转换荧光探针的基本原理、合成方法、改性与修饰技术, 重点阐述了稀土掺杂上转换荧光探针在几种典型成像模式及肿瘤多模态成像中的最新研究进展, 并对进一步实现诊疗一体化的应用研究进行了展望。

关键词: 近红外荧光成像; 上转换纳米颗粒; 上转换荧光探针; 多模态成像; 综述

中图分类号: R318 文献标志码: A 文章编号: 1000-324X(2025)02-0145-14

Research Progress of Optical Bioimaging Technology Assisted by Upconversion Fluorescence Probes in Tumor Imaging

HAIREGU Tuxun¹, GUO Le², DING Jiayi², ZHOU Jiaqi¹,
ZHANG Xueliang¹, NUERNISHA Alifu¹

(1. School of Medical Engineering and Technology, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

Abstract: Early diagnosis of tumor is a key factor for efficient diagnosis and treatment of cancer. Fluorescence imaging technology, particularly utilizing near-infrared (NIR) light, has shown promising potential in the biomedical field, specifically in the early detection of cancer. NIR light has minimal absorption and scattering in biological tissues, allowing for high-quality imaging with high resolution and signal-to-noise ratio. Realization of high-quality NIR fluorescence imaging relies on excellent fluorescent probes. Upconversion nanoparticles (UCNPs), excited by NIR

收稿日期: 2024-01-31; 收到修改稿日期: 2024-09-23; 网络出版日期: 2024-09-27

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金青年科学基金(2022D01C727); 天池英才青年基金, 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室面上项目(SKI-HIDCA-2023-15)
Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C727); Tianchi Talent Youth Fund, Provincial and Ministerial Ministries Jointly Established the State Key Laboratory of Causes and Prevention of High Incidence in Central Asia (SKI-HIDCA-2023-15)

作者简介: 海热古·吐逊(1989-), 女, 副教授. E-mail: hrg@xjmu.edu.cn

HAIREGU Tuxun (1989-), female, associate professor. E-mail: hrg@xjmu.edu.cn

通信作者: 努尔尼沙·阿力甫, 教授. E-mail: nens_xjmu@126.com

NUERNISHA Alifu, professor. E-mail: nens_xjmu@126.com

light, have soared in fluorescence imaging due to their favorable characteristics such as low toxicity, narrow-band emission, tunable emission, long fluorescence lifetime, good stability, and high quantum yield. This article summarizes the basic principles, synthesis methods, and modification/decoration techniques of upconversion fluorescent probes, mainly expounds on several typical imaging modes of rare earth doped upconversion fluorescent probes and their latest research progress in tumor visualization, and prospects the further application research on the integration of diagnosis and treatment.

Key words: near-infrared fluorescence imaging; upconversion nanoparticle; upconversion fluorescence probe; multimodal imaging; review

近年来, 癌症发病率逐年上升并且发病逐渐年轻化, 而治愈率却仍然很低^[1-2]。癌症的早期诊断与及时治疗是有效降低患者死亡率的关键基础^[3-5]。迄今为止, 已有多种无创成像技术应用于癌症的早期诊断及治疗, 包括磁共振成像(MRI)、光声成像(PAI)、计算机断层扫描(CT)、荧光成像、正电子发射断层扫描(PET)和单光子发射断层扫描(SPECT)^[6-7]。其中, 荧光成像技术作为一种非侵入性的实时成像手段, 凭借其时间-空间分辨率和灵敏度高优势为精准医学的发展奠定了基础, 因而在肿瘤早期诊断领域备受关注^[8-9]。

NIR 荧光成像技术主要基于 900~1700 nm 的光学波段。与紫外或可见光相比, NIR 光因其较长的波长, 在生物体内受到的散射和吸收较低, 从而能穿透更深的组织。这使得 NIR 荧光成像具有低自发荧光和高空间分辨率等优异特性, 在生物医学成像领域具有广泛的应用潜力。然而, 实现高质量的 NIR 荧光成像需要性能良好的荧光探针^[10-12]。目前常用的荧光探针包括有机染料、半导体量子点、金属配合物、荧光蛋白和 UCNPs 等^[13]。基于 UCNPs 的 NIR 成像技术展现出诸多优势, 不仅能穿透更深的组织, 还能保证较低的光漂白效应, 发光信号易与生物组织的自发荧光有效区分, 因而显著提高了其成像分辨率。此外, UCNPs 还有生物毒性低、荧光稳定性好、可多通道检测等优势^[14-19]。上述这些优点是其他荧光探针不能同时具备的。

进一步研究发现, 通过在合适的基质材料中掺杂 Er^{3+} 、 Tm^{3+} 或 Ho^{3+} 等激活剂, 可实现 NIR 波段的上转换荧光(Upconversion Luminescence, UCL)成像^[20]。含镧系元素(La、Gd、Yb、Lu)的 UCNPs 具有良好的 X 射线吸收特性, 被用作 X 射线 CT 造影剂。此外, 将具有顺磁性的镧系元素 Dy^{3+} 、 Gd^{3+} 掺杂到 UCNPs 主晶格中, 能显著增强 MRI 信号。当选用包含原子序数较大的稀土离子基质材料时, UCNPs 不仅展现出优异的 X 射线吸收能力, 还具备 UCL 显影能力, 因此可作为高效的双功能荧光探针。引入顺磁

性离子(Dy^{3+} 、 Gd^{3+})和放射性元素, 进一步使其成为成像造影剂和多模态成像探针的良好选择^[21-22]。这种将荧光成像和多模态成像相结合的新型 NIR 成像技术, 为实现从细胞到活体的多尺度、多功能成像提供了坚实的基础^[23-24]。

本文重点介绍了基于 UCNPs 的多种成像模式(图 1), 包括 UCL、MRI、CT 和多模态成像在肿瘤显影方面的最新研究进展; 讨论了 UCL 过程的基本原理; 概述了 UCNPs 的合成、改性和修饰方法。此外对 UCNPs 荧光探针的进一步应用进行了展望, 以为生物医学相关领域的研究与应用提供参考。

1 上转换纳米颗粒(UCNPs)

UCNPs 通常由基质材料和掺杂离子构成, 而掺杂离子又包括激活剂和敏化剂离子(图 2(a))。因此, 选择适当的基质材料与掺杂离子对调控 UCNPs 的发光效率和发射波长尤为重要。UCNPs 的基质材料决定了掺杂离子间距、配位数、格位对称性及相对空间位置等关键因素。理想的基质材料应当具备较低的声子能量、良好的物理化学性质及热稳定性^[25-28]。

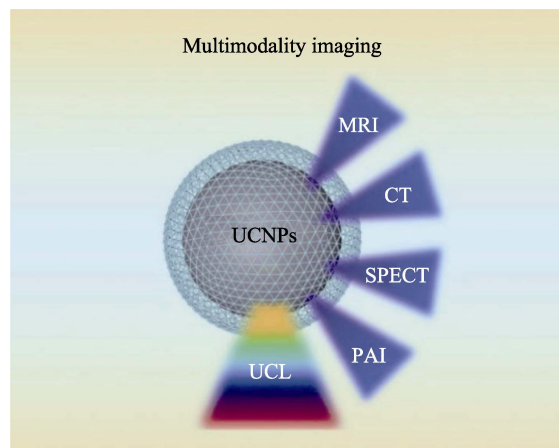


图 1 UCNPs 用于多模态成像

Fig. 1 Upconversion nanoparticles (UCNPs) assisted multimodal imaging

其中, 较低声子能量的基质材料有助于降低无辐射弛豫, 进而显著提升荧光强度。UCL 指材料吸收多个低能($10^1 \sim 10^4 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$) NIR 光子, 并在紫外、可见或 NIR 范围内发射多个高能光子(图 2(b))。这一过程属于非线性光学范畴, 表现为反斯托克斯发光过程^[29-31]。通过调控掺杂的镧系离子类型, 可以实现 UCL 发射波长的精细调节, 使其覆盖从紫外、可见到红外的全波段光谱(图 2(c))^[32]。UCNPs 的光稳定性好, 能够在单一波长以及相对温和的激发功率辐照下, 发射窄带发射波长的光, 这有利于 UCNPs 应用于活细胞成像^[33-35]。

1.1 UCNPs 的合成方法

应用于生物医学领域的探针对材料的性能要求苛刻, 因而人们对 UCNPs 的设计合成主要追求理想的尺寸、形状、表面性质和在基质中的良好分散性。所用的合成方法主要有水热法、溶剂热法、热分解法、共沉淀法、微乳液法、溶胶-凝胶法和微波法等^[36-38](图 3)。

(1) 热分解法: 通常通过热分解稀土金属三氟乙酸盐前驱体获得相应的金属和氟离子, 从而制备 UCNPs; 同时以 1-十八烯(沸点为 315°C)作为非配位溶剂提供高温环境, 以氮气提供保护环境, 以油酸作为配位溶剂, 防止所合成的 UCNPs 聚集。

(2) 共沉淀法: 共沉淀法是合成镧系元素掺杂 UCNPs 最简单的方法。该方法利用均相溶液中阴、阳离子之间的沉淀反应, 可得到尺寸均匀的 UCNPs。

(3) 水热法: 水热反应可由水热氧化、水热还原、水热沉淀、水热合成、水热水解、水热结晶等途径实现。该方法利用高温高压使常压条件下不溶或难溶的物质溶解, 或反应生成溶解产物, 通过控制高压釜内溶液的温差使其产生对流, 从而形成过饱和状态, 促使晶体析出。

(4) 溶剂热法: 将水热法中的水换成有机溶剂或非水溶媒, 采用类似于水热法的原理, 制备在水溶液中无法长成、易氧化、易水解或对水敏感的材料。可将反应物按一定比例加入溶剂, 随后放到高压釜中, 在相对较低的温度下反应而制备 UCNPs。

(5) 微乳液法: 微乳液法作为一种简便的合成方法, 其原理是基于两种互不相溶的溶剂在表面活性剂的作用下形成稳定的微乳液体系, 进而在这个体系中合成 UCNPs。

(6) 溶胶-凝胶法: 溶胶-凝胶法通过一系列的化学反应和物理变化过程, 实现从原料到目标材料的制备, 涉及前驱体溶解、水解反应、缩聚反应、溶胶形成、凝胶形成和后处理等步骤。该方法具有

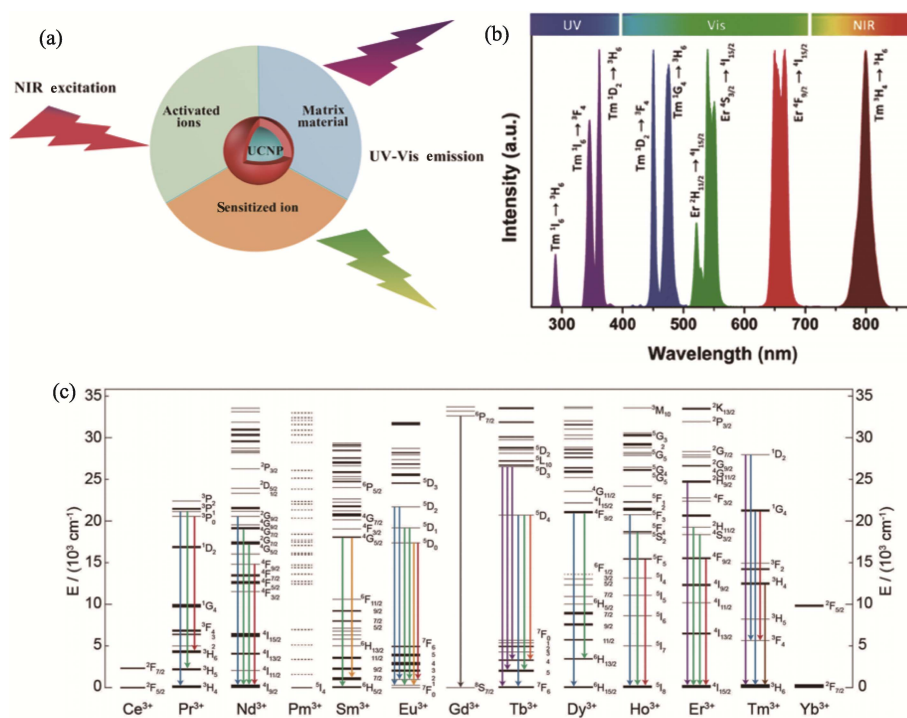


图2 UCNPs 的组成、UCL 和荧光发射能级图^[31-32]

Fig. 2 Composition, upconversion luminescence (UCL) emissions and fluorescent energy-level diagrams of the UCNPs^[31-32]
(a) Schematic diagram of UCNPs; (b) Typical UCL emissions of $\text{Yb}^{3+}\text{-Er}^{3+}$ and $\text{Yb}^{3+}\text{-Tm}^{3+}$ co-doped UCNPs under 980 nm excitation^[31]; (c) Partial energy-level diagrams of lanthanide ions^[32]

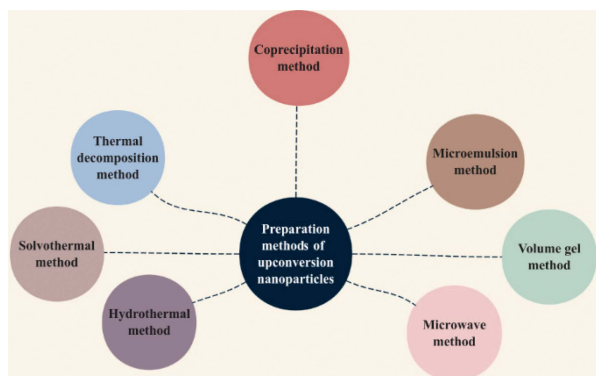


图 3 UCNPs 的制备方法

Fig. 3 Preparation methods of UCNPs

均匀性高、易掺杂、合成温度低和材料制备多样性等特点,是制备 UCNPs 的重要方法之一。

(7) 微波法:微波法的原理是利用微波激发介质材料内的极性分子产生剧烈运动,从而达到化学反应所需的高温或实现其他物理过程。微波法具有加热速度快、反应时间短、产物性质优良等优点。

1.2 UCNPs 的改性和修饰方法

纳米材料良好的分散性和亲水性是其生物医学应用的先决条件。然而,1.1 节中所述方法制备的 UCNPs 受限于其配体(如油酸等)的疏水性,这极大地限制了 UCNPs 在生物医学中的应用。为了克服这一难题,研究者们采用多种方法,包括配体氧化、配体去除、配体吸附、配体交换以及逐层组装和表面硅烷化等^[10, 25, 39]来修饰和改性 UCNPs 表面(图 4)。表面修饰不仅有效提高了 UCNPs 的分散性和亲水性,而且通过引入特定化学官能团,为后续生物分子与 UCNPs 结合提供了丰富的反应位点。

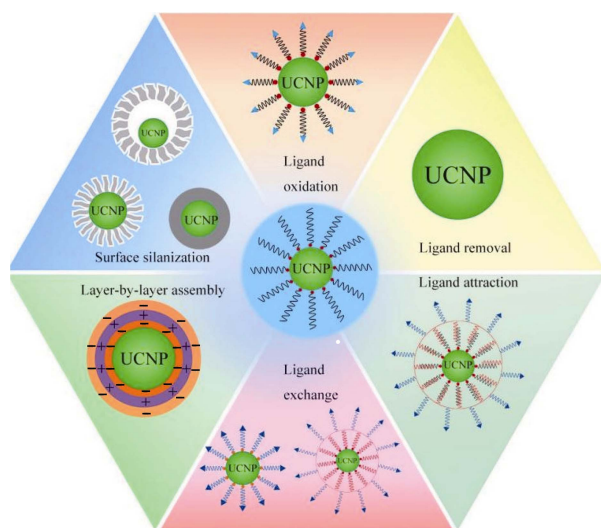


图 4 UCNPs 的表面修饰和改性方法

Fig. 4 Modification methods of UCNPs

2 UCNPs 在生物光学成像中的应用

UCNPs 作为一种无机纳米荧光材料,除具有较理想的物理、化学特性外,还具有较长的血液循环时间以及易于排出体外等优势^[40-41]。值得注意的是,当 UCNPs 的基质材料中包含原子序数较大的稀土离子时,它们能够作为同时具备 X 射线吸收及 UCL 双重特性的双功能探针。在此基础上,通过进一步引入顺磁性离子(Gd^{3+} 、 Dy^{3+})和放射性元素等策略,可有效赋予 UCNPs 更多的功能特性,从而构建基于 UCNPs 的多模态成像探针。

2.1 UCNPs 在单模式成像中的应用

UCNPs 的 UCL 成像作为荧光成像领域的一个重要分支,其应用范围现已从细胞成像拓展至活体动物成像^[32, 42-43]。2008 年 Chatterjee 等^[44]首次以量子点作为对照,证实了 UCNPs 能够在小动物体内实现更深层的组织成像。研究发现,被聚乙烯亚胺(Polyethyleneimine, PEI)包覆的 $NaYF_4: Yb, Er$ 纳米颗粒的平均直径约为 50 nm,其可在生理缓冲盐水中保持较好的稳定性和较高的耐光漂白性,同时对骨髓干细胞的毒性较低。在细胞荧光成像和活体皮下注射实验中,UCNPs 在 NIR 光激发下展现出清晰的 UCL 成像效果。此外,基于抗原-抗体和配体-受体等特异性相互作用,修饰后的 UCNPs 可用于细胞特异性标记,实现了人卵巢癌细胞和人结肠腺癌细胞的主动靶向 UCL 成像(图 5)。自此,研究人员便开始致力于探索和优化各种策略,以进一步提高 UCL 成像的穿透深度和满足临床的不同需求。随后,Chen 等^[45]开发了一种 UCNPs 介导的 NIR 光遗传刺激技术,实现了脑部深层区域神经元的特异性标记。Tian 等^[46]也制备了可发射单色红光的锰掺杂 UCNPs,实现了成像深度达 15 mm 的体内 UCL 成像。

为了获得高量子产率,通常将 Yb^{3+} 作为敏化剂掺杂 UCNPs,并以 980 nm 光激发。这种策略的挑战是:首先,生物组织中的水分子、黑色素等有机物对波长 980 nm 的光有强吸收作用,致使激发光强度在穿透生物组织时显著衰减,降低了激发效率;其次,连续使用波长 980 nm 的光照射生物组织时会引发过热效应,对正常细胞和组织造成损伤。为解决上述问题,Zhan 等^[47]设计制备了一种可用 915 nm 光激发的 UCNPs,不过其较弱的荧光发射无法进一步满足生物医学应用的要求。此后,人们制备了一种新的 UCNPs,可用 808 nm 光对其激发,避开了激发光

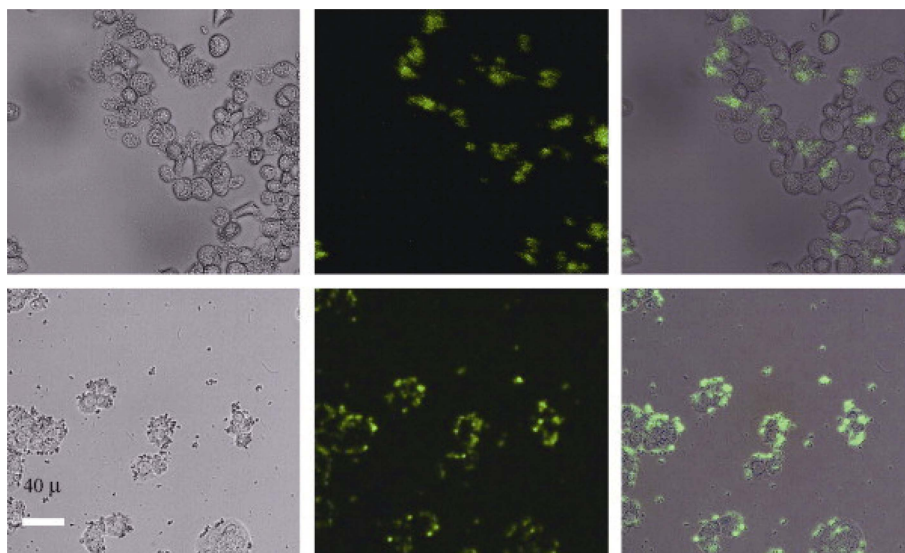


图5 PEI/NaYF₄ 纳米颗粒用于人卵巢癌细胞和人结肠腺癌细胞的成像照片^[44]

Fig. 5 Images of PEI/NaYF₄ nanoparticles for human ovarian carcinoma cells and human colon adenocarcinoma cells^[44]
Bright field (left), confocal (middle), and superimposed (right) images of live human ovarian carcinoma cells (OVCAR3, top row) and human colon adenocarcinoma cells (HT29, bottom row). Nanoparticles were surface modified with folic acid.

源带来的热损伤效应,在一定程度上提高了UCL效率。Wang等^[48]设计制备了Nd³⁺敏化的NaGdF₄:Er³⁺/Yb³⁺@NaGdF₄:Yb³⁺/Nd³⁺纳米颗粒,在808 nm光激发下,实现了高效UCL成像。其核壳中的Yb³⁺作为能量转移的桥梁离子,构建了有效的能量转移路径(Nd³⁺→Yb³⁺→Er³⁺)。除此之外,Liu等^[49]构建了一种Nd³⁺敏化的具有核壳结构的NaYF₄:Yb,Er@NaYF₄:Yb@NaNdF₄:Yb@NaYF₄:Yb@PAA纳米颗粒,并将其应用于UCL成像探针和抗癌药物释放。在此基础上,Guo等^[50]将UCNPs荧光探针免疫标记到HeLa细胞的肌动蛋白纤维,实现了亚细胞结构的多色超分辨生物成像(图6)。荧光素偶联NaYF₄:Nd免疫标记的HeLa细胞肌动蛋白在740 nm波长高斯光束激发下,显示出“甜甜圈”样的超分辨图像。

2.2 UCNPs在多模态成像中的应用

单一成像模式难以提供疾病相关的多维信息,不能满足临床诊断和治疗的要求。近年来,将多种成像方式巧妙地融合到单一纳米探针体系中,可实现肿瘤多模态精准早期诊断。多模态成像技术是通过不同的传输路径,将两种或两种以上成像方式整合到一种成像窗口,以捕获互补的高通量诊断信息,有助于医生更全面、深入地了解病灶区域。这种集成化的多模态成像技术不仅简化了诊断流程,还极大地减轻了患者在多次诊断步骤中的身心负担与经济压力。目前广泛应用于临床检测的MRI、PAI、CT、PET和SPECT等成像模式,或能捕捉微弱的信号变化,或能提供高空间分辨图像信息,或有高灵敏度检测能力,或能实现更深的成像深度和更宽的

成像视野(表1),其中MRI和CT还具有较强的组织穿透深度、非侵入性活体成像和三维成像等优点,但其检测灵敏度较低,很难进行细胞和组织层次的精细成像。因此,将不同的成像模式集成到UCNPs中,构建集成化的成像系统,对于实现精准的活体光学生物成像具有重大意义。

CT作为临床诊断和治疗中应用最广泛的成像技术之一,其核心原理在于利用X射线进行人体扫描,并通过探测器接收穿过人体的X射线,进而重构人体内部的断层图像。X射线吸收程度主要取决于被扫描物质的原子数和电子密度。因此,造影剂的原子数和电子密度越高,物质对X射线的吸收能力就越强。含镧系元素(La、Gd、Yb、Lu)的UCNPs因其优异的X射线吸收特性,可增强CT图像的对比度和清晰度。这有助于医生更准确地诊断疾病,也可为患者的治疗提供更加精确的信息支持。因此,含镧系元素的UCNPs作为CT成像造影剂的潜力较大。

目前,基于Lu³⁺和Gd³⁺的UCNPs,如NaLuF₄:Ba₂GdF₇:Yb³⁺,Er³⁺@PEG等已成功应用于CT/UCL双模态成像^[51-52]。镧系元素中Lu³⁺的原子序数最高,使得NaLuF₄ UCNPs有望作为CT造影剂的最优选择^[53-54]。高原子序数意味着更高的电子密度和对X射线更强的吸收能力,因此NaLuF₄ UCNPs在CT成像中能够提供更加清晰、对比度更高的图像信息。进一步地,Xing等^[55]制备了尺寸约为50 nm的NaY/GdF₄:Yb,Er,Tm@SiO₂-Au复合纳米体系,其用作新型CT造影剂时,CT值高达50 HU,有望进一步推动CT成像技术的发展。Liu等^[56]首次开发了基

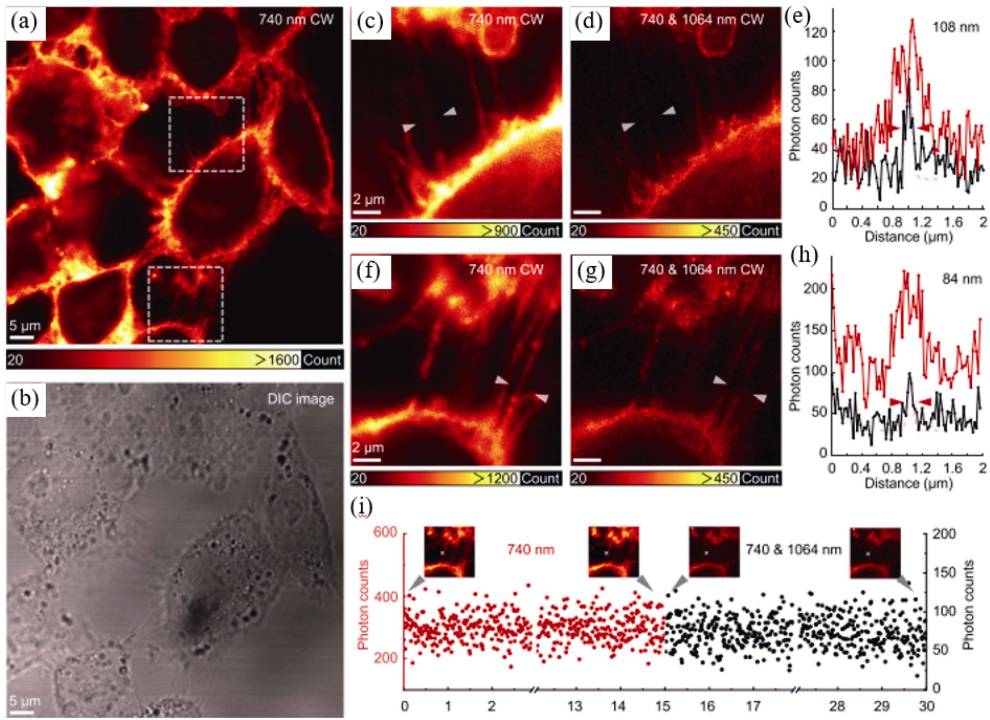


图 6 免疫荧光标记细胞的超分辨成像^[50]

Fig. 6 STExD (stimulated-emission induced excitation depletion) imaging of immunolabelled subcellular filaments^[50]

(a) Fluorescence image under 740 nm Gaussian beam excitation and (b) differential interference contrast image of actin protein in HeLa cells immunolabeled with phalloidin conjugated NaYF₄: Nd nanoparticles; (c, f) Magnified areas and (d, g) super-resolution images under co-irradiation with 740 nm Gaussian beam and 1064 nm donut-shaped beam from white-dotted squares in (a); (e, h) Analyses of line profiles, indicated with white arrows in (c, d), as well as in (f, g), respectively; (i) Photon counts recorded with and without co-irradiation of 1064 nm donut-shaped beam with insets showing the corresponding images with the measured positions marked with white crosses

表 1 纳米治疗领域的临床成像模式比较^[6]

Table 1 Comparison of clinical imaging modalities used in nanotheranostics^[6]

Modality	Advantage	Limitation	Detection
MRI	High spatial resolution, high tissue penetration depth	Relatively low sensitivity, high cost, long imaging time, quantification	Magnetic field
CT	High spatial resolution	High cost	X ray
PET	Unlimited tissue penetration, high sensitivity, quantification	High cost	γ ray
SPECT	Unlimited tissue penetration, high sensitivity, quantification	Low spatial resolution	γ ray
PAI	High spatial resolution, unlimited tissue penetration	Low sensitivity, low tissue penetration	Ultrasonic signal
Fluorescence imaging	High sensitivity, multicolor imaging	Low tissue penetration, low spatial resolution	Fluorescence

于 Yb 的 UCNPs CT 造影剂, 他们发现所制备的 UCNPs 具有较低的细胞毒性和较长的体内循环时间。更为重要的是, 与目前临床使用的碘化剂造影剂相比, 其不同温度下均能保持较强的 X 射线吸收, 从而排除温度波动的干扰, 表现出稳定的成像分辨率(图 7(a))。此外, Dai 等^[57]另辟蹊径制备了对 NIR-II 响应的 UCNPs, 并将其应用于 CT 成像, 也取得了较理想的多模态成像效果(图 7(b))。以上几例研究成果证实 UCNPs 在生物医学 CT 多模态成像

领域具有广阔的应用前景。

MRI 是一种较高分辨率的非侵入性成像技术, 与 UCL 成像结合, 既可发挥荧光成像的高灵敏度、连续检测的优势, 又可实现高空间分辨率的显影效果^[58]。在开发 UCL/MRI 双模态纳米成像探针的探索中, 通常在 UCNPs 中引入稀土 Gd³⁺作为基质离子辅助 UCL, 其 4f 电子轨道上未成对的 7 个电子使其具有较高的电子自旋磁矩及弛豫率。通过不断探索, 基于 Gd³⁺的 UCNPs 造影剂在 MRI 领域的应用日益扩

展。目前已有研究报道过含 Gd^{3+} 的 UCNPs 包括 NaGdF_4 ^[59-60]、 KGdF_4 ^[61]、 BaGdF_5 ^[52, 62] 和 GdVO_4 ^[63] 等。

研究发现, 游离状态的 Gd^{3+} 在体内毒性较高, 但 Gd^{3+} 掺杂的 UCNPs 可显著抑制 Gd^{3+} 降解释放, 进而大幅度降低其毒性, 有望应用于 MRI 的血管造影和动脉粥样硬化斑块成像^[61]。在 MRI 血管造影中, Gd^{3+} 掺杂的 UCNPs 的血管信号强度显著高于相同剂量的临床 MRI 造影剂(如 MR Cas), 并且得到的图像更清晰、血管系统的精细结构更准确, 包括毛细血管和动脉粥样硬化斑块等关键病理特征。同时, 血液溶血和凝血、血生物化学、血液学、组织学和动物体重等分析显示, Gd^{3+} 掺杂的 UCNPs 在体内展现出良好的血液相容性和生物相容性。

Gd^{3+} 掺杂的 UCNPs 中的高原子序数元素还能引发显著的康普顿散射效应, 即入射的 X 射线光子与原子电子发生碰撞, 导致光子方向改变以及能量损失。这一过程不仅进一步放大了目标区域的辐射剂量, 还有助于实现更均匀的剂量分布, 提高治疗精度。Biju 等^[64]制备的 $\text{NaGdF}_4: \text{Yb}/\text{Tm}$ UCNPs 不仅可作为低于 1.5 T 磁场下的纵向弛豫时间(T1)加权造影剂, 还能在 3 T 磁场环境下, 实现横向弛豫时间(T2)双重加权造影功能, 甚至在超高磁场下表现出高效的 T2 加权造影效果。因此, 可通过调整磁场强度灵活转变造影剂的类型, 以满足不同临床需求。

近几十年来, 人们广泛关注并致力于开发兼具解剖学和功能成像特性的造影剂, 这类造影剂能够提供丰富且互补的生物成像信息。其中, 将解剖磁共振成像与功能性荧光成像相结合的双模态纳米探针主要用于分离成像, 即在同一生物体内分别获取解剖结构和功能信息, 以实现更加全面、深入的疾病诊断。尽管双模态成像技术具有诸多优势, 但缺乏能够同步进行双模态成像的设备, 极大地限制了其进一步的临床应用和推广。为了克服这一瓶颈, 研究人员开始探索在同一台 MRI 设备上合理设计并制备兼具解剖学和功能 MRI 能力的 MRI 造影剂。

Li 等^[65]合成了具有 MRI 功能的 $\beta\text{-NaYF}_4: \text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}@\beta\text{-NaGdF}_4: \text{Yb}^{3+}@\text{SiO}_2\text{-PEG}$ UCNPs。随后, Ni 等^[66]通过合理设计造影剂, 实现了基于 UCNPs 的 UCL/MRI 同步双模态成像。将这种双模态成像与临床上广泛使用的 Gd^{3+} 螯合剂进行动物实验对比发现, NaGdF_4 有更大的浓度依赖性纵向弛豫率 ($6.42 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$), 充分证明了其作为 T1 型 MRI 造影剂的卓越性能(图 8)。与其他复杂的双模态纳米探针相比, 该研究构建的 $\text{NaGdF}_4@$ 阳离子聚-L-赖氨酸(PLL)纳米颗粒可以在同一台 MRI 设备上实现解剖学成像和功能成像, 为实现双模态 MRI 提供了简单、高效的新方法。

金属有机框架(MOFs)的孔隙率高, 能有效装载

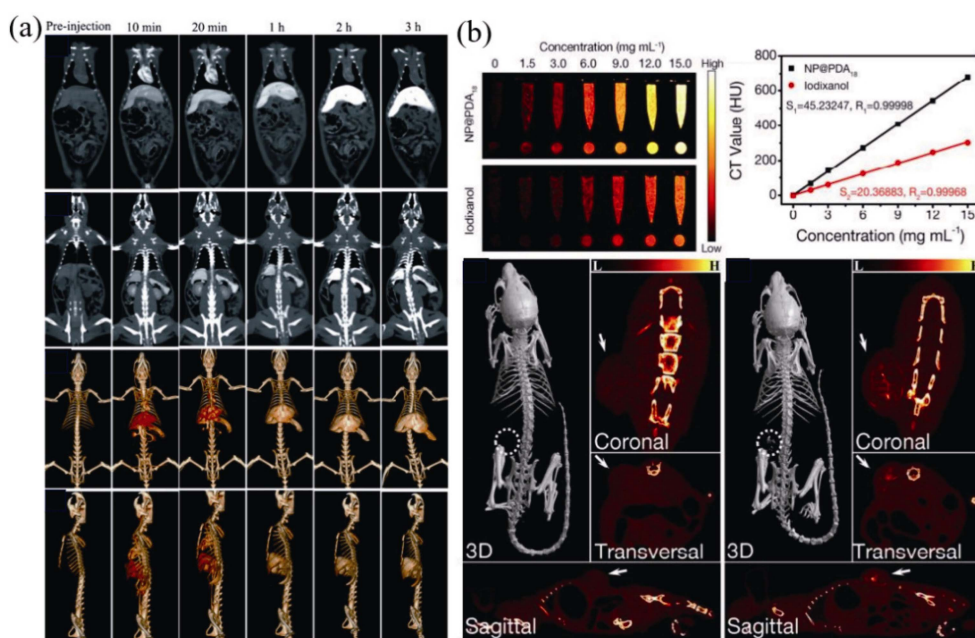


图7 含镧系元素 Yb (a) 和 Lu (b) 的 UCNPs 用作 CT 成像造影剂^[56-57]

Fig. 7 UCNPs containing lanthanide elements Yb (a) and Lu (b) used as CT imaging contrast agents^[56-57]

(a) *In vivo* CT imaging after intravenous injection of 1 mL UCNPs (Yb: $70 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), with photos showing heart and liver, spleen and kidney, and three-dimensional CT images, respectively^[56]; (b) Application of $\text{NaYF}_4: \text{Nd}^{3+}@\text{NaLuF}_4@\text{PDA}$ used for CT imaging, with photos showing X-ray images and HU values of NP@PDA18 nanocomposites and iodixazole aqueous solution with different concentrations, and X-ray CT images of HeLa tumor bearing nude mice before and after intratumoral injection of $100 \mu\text{L}$ of NP@PDA18 solution ($3 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)^[57]

成像剂, 显著增强对病变细胞的成像。Ling 等^[67]将 MOFs 和 UCNP 制成异质二聚体(UCMOFs)复合纳米体系, 实现了在 UCL/MRI 双模态成像引导下释放阿霉素(DOX)(图 9)。随后, Zhou 等^[68]将二茂铁硒化合物(FcSe)与基于 Gd^{3+} 的顺磁性 UCNP 结合, 同样实现了 MRI/UCL 双模态成像。当 $\text{NaGdF}_4:\text{Yb/Tm}$ UCNP 表面连接 FcSe 时, 亲水硒与周围水分子之间形成的氢键加速了质子交换, 从而显著提高了 r_1 弛豫性。同时, 来自 FcSe 的氢核对水分子周围磁场产生了均匀的干扰效应, 显著增强了 r_2 弛豫性(图 10)。

大量体外实验和动物体内实验证实, UCNP 在医学显影领域的应用前景较好, 但要实现临床应用仍面临两大挑战: 一是激发 UCNP 时所用的波长

980 nm 光会引发过热效应, 二是光敏剂的 UCL 利用率低。为了解决这两个问题, Li 等^[69]采用静电自组装策略构建了一种以单个 MOF 为核心的 MOF@UCNP 复合纳米体系。体外和体内实验证明, 该复合纳米体系能同时具备 MRI 和 UCL 成像功能, 可使用 808 nm 光激发, 这不仅避免了激发时辐照诱导的过热效应, 而且展现了优异的抗肿瘤效果(图 11)。另外, Yang 等^[70]采用 MIL-100(Fe)封装 $\text{NaGdF}_4:\text{Yb/Tm@NaGdF}_4:\text{Yb/Nd}$, 构建了核-壳结构的 UCNP@MIL-100(Fe)。该 UCNP 也可使用 808 nm 光激发, 避免辐照诱导的过热效应, 而且其中的 Gd 和 Fe 元素还能在 CT 成像中提高对比度, 增强 T1 型 MRI 效果。

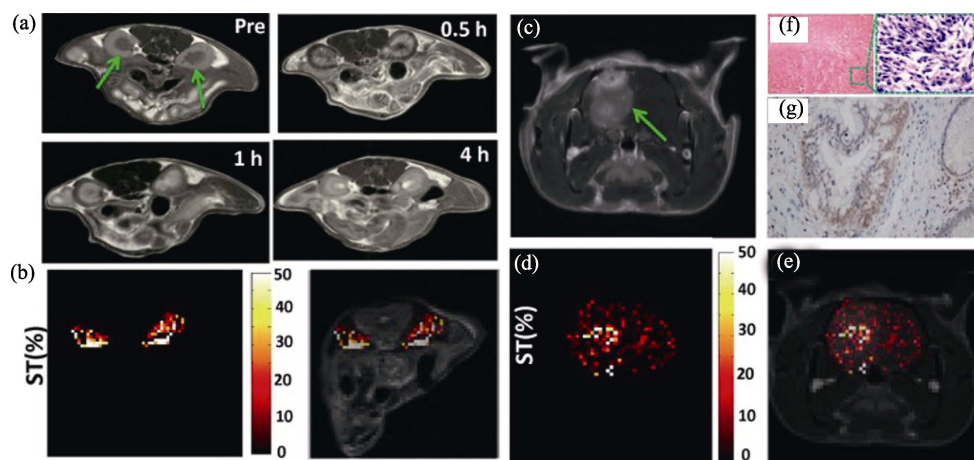


图 8 UCNP 用于 UCL/MRI 双模态成像^[66]

Fig. 8 Application of UCNP in UCL/MRI dual-modality imaging^[66]

(a) *In vivo* T1-weighted MRI of kidneys of mice (as arrowed) before and after the intravenous administration of NaGdF_4 @poly-L-lysine (PLL) nanoparticles; (b) Chemical exchange saturation transfer (CEST) contrast difference map between pre/post injection following radio frequency (RF) irradiation at 3.0 μT , showing the kidney signal in color on the grayscale image to highlight the effect; (c) *In vivo* T1-weighted MRI of brain tumor (as arrowed) after the intravenous administration of NaGdF_4 @PLL nanoparticles; (d) CEST ST difference map between pre/post injection at 3.0 μT , showing the brain ventricle signal in color on the grayscale image to highlight the effect; (e) Merged image of (c, d); (f) H&E staining of the brain tumor tissue; (g) Immunohistochemical staining of the brain tumor tissue, showing the positive expression of glial fibrillary acidic protein

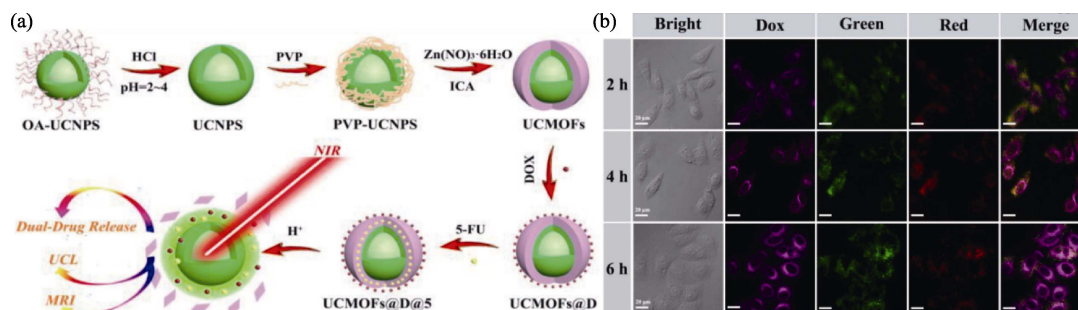


图 9 $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er@NaGdF}_4$ @金属有机框架(MOFs)@阿霉素(DOX)的制备及其 UCL/MRI 应用^[67]

Fig. 9 Preparation and UCL/MRI application of $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er@NaGdF}_4$ @ metal-organic frameworks (MOFs) @ doxorubicin (DOX)^[67]

(a) Schematic illustration of $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er@NaGdF}_4$ @MOFs (UCMOFs) for dual pH-response drug release, UCL imaging and MRI; (b) Confocal fluorescence images of HeLa cells after incubation with $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er@NaGdF}_4$ @MOFs@DOX (UCMOFs@D) for 2, 4 and 6 h at 37 $^{\circ}\text{C}$, with purple indicating released anticancer drug DOX, green and red indicating UCL (scale bar: 20 μm)

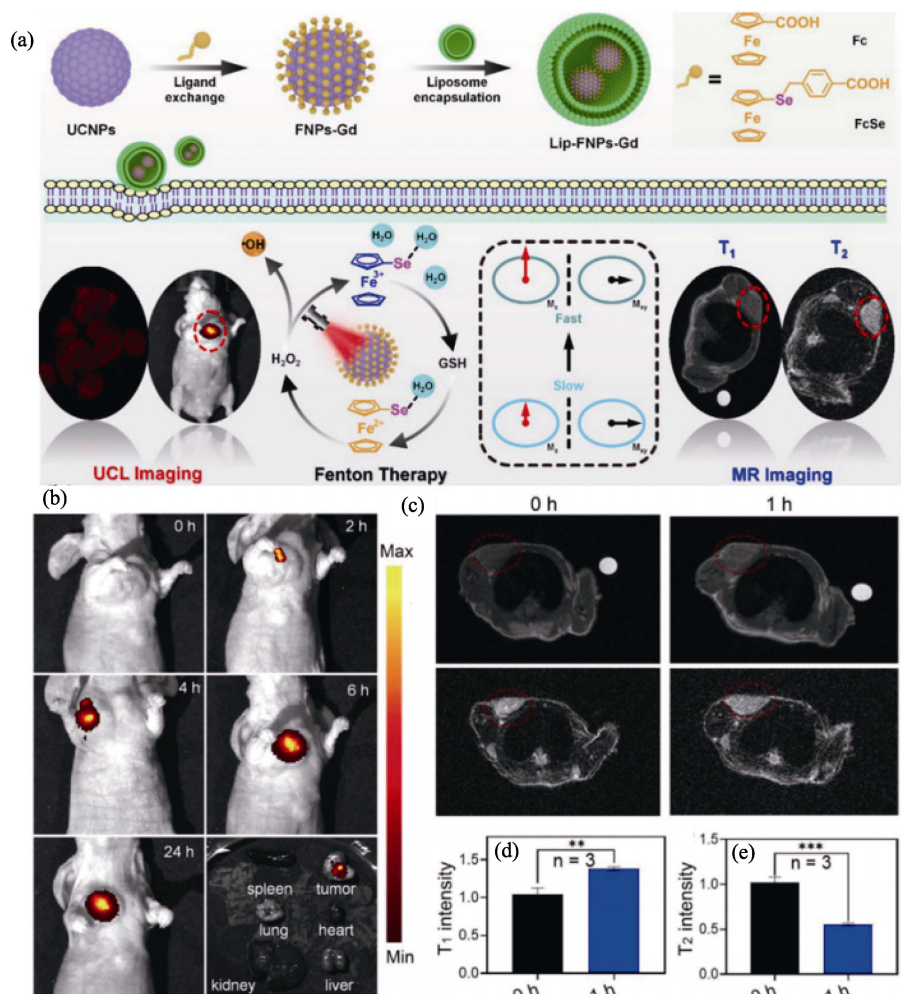


图 10 Lip-FNPs-Gd 纳米复合材料的制备及其在 T1-T2 型 MRI/UCL 双模态成像中的应用^[68]

Fig. 10 Preparation of Lip-FNPs-Gd nanocomposite and its application in T1-T2 MRI/UCL dual-modality imaging^[68]

(a) Schematic illustration of preparation of Lip-FNPs-Gd nanocomposites and ferrocene/selenium-mediated applications in T1-T2 MRI/UCL dual-modality imaging and NIR-promoted Fenton therapy of tumors; (b) UCL, (c) T1- and T2-weighted MRI of AGS tumor-bearing mouse for different periods of time; Corresponding T1 (d) and T2 (e) intensity analysis of tumor MRI in (c)

为了解决 UCNPs 辐照过热效应和光敏剂的 UCL 利用率低的问题, 含 Mn^{2+} 的 UCNPs 作为一种 T1 加权 MRI 造影剂用于癌症诊断已得到广泛研究。在 MRI 中, Mn^{2+} 通过影响水分子回归磁场平衡状态的速度, 进而提高信号强度^[71]。为充分利用 Mn^{2+} 的这一性能, Zhang 等^[72]以聚丙烯酸为化学交联剂, 将聚赖氨酸修饰的黑磷纳米片(BPNs)与磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{MnO}_2$ 及 $\text{NaYF}_4: \text{Yb}/\text{Er}/\text{Nd}$ 上转换纳米颗粒(MUCNPs)相结合, 构建了 MUCNPs@BPNs 纳米颗粒。随后, 将生物相容性良好的光敏剂二氢卟吩 e6(Ce6)附着在颗粒表面, 制备了 MUCNPs@BPNs-Ce6 纳米复合材料。 Fe_3O_4 和 MnO_2 纳米颗粒赋予了该复合材料 T1 和 T2 MRI 功能, 与 Ce6 的 UCL 相结合, 形成了一个多模态成像系统。在波长 808 nm 的单光辐照下, 能够同时激活光热疗法(Photothermal Therapy, PTT)与光动力疗法(Photodynamic Therapy, PDT)。此外, MnO_2 还能够在肿瘤微环境中分解过

氧化氢(H_2O_2)生成氧气(O_2), 进一步增强 PDT 的效果。基于磁性 BPNs 的纳米复合材料提供了多模态成像功能(包括 MRI、UCL 成像以及光声、超声成像), 并通过可视化协同 PDT, 显著促进肿瘤细胞死亡(图 12)。

在双模态成像的基础上能否实现三模等多模态成像并应用于临床, 非常值得探讨。Yan 等^[73]构建了尺寸约为 60 nm 的 $\text{NaYF}_4: \text{Yb}, \text{Er}@ \text{mSiO}_2@ \text{Ce6} & \alpha$ -酮戊二酸 & $\text{GOx}@ \text{mMnO}_2@ \text{HA}(\text{UCAGMH})$ 复合智能药物递送纳米平台, 实现了荧光/CT/MRI 多模态影像引导下的乳腺癌治疗和肝转移预防(图 13)。 MnO_2 被酸性物质迅速降解, 产生大量的 Mn^{2+} 和 O_2 。 Mn^{2+} 可作为 MRI 的造影剂和理想的芬顿类药剂, 而 O_2 通过缓解缺氧和促进葡萄糖氧化酶(GOx)对瘤内葡萄糖(Glu)的氧化, 从而促进 PDT。

此外, 探索 UCNPs 与微胶囊或核壳结构结合的多模态成像剂, 也可以为肿瘤多模态成像诊断和治

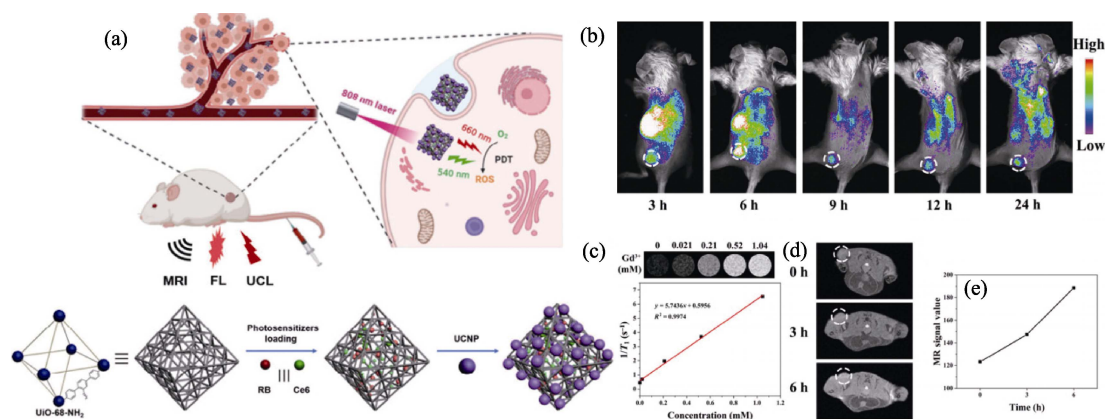


图 11 双光敏剂二氢卟吩 e6(Ce6)和孟加拉玫瑰红(RB)结合形成的 MOF@UCNP 用于 MRI/UCL 双模态成像^[69]

Fig. 11 MOF@UCNP formed by combination of dual photosensitizers chlorin e6 (Ce6) and rose Bengal (RB) used for MRI/UCL dual-mode imaging^[69]

(a) Schematic illustration of fabrication process and operation for imaging-guided photodynamic therapy (dual photosensitizers of Ce6 and RB loaded into MOF nanoparticles and further combined with NaGdF₄:Yb,Er@NaGdF₄:Nd/Yb via electrostatic interaction to form MOF@UCNP (denoted as CR@MUP)); (b) Fluorescence images of 4T1 tumor-bearing mice at different time after intravenous injection of CR@MUP with white circles showing the tumors; (c) T1-weighted MR images and T1 relaxation curves of CR@MUP; (d) T1-weighted MR images with white circles showing the tumors; (e) Quantification analysis of MR signals of 4T1 tumor-bearing mice treated with CR@MUP

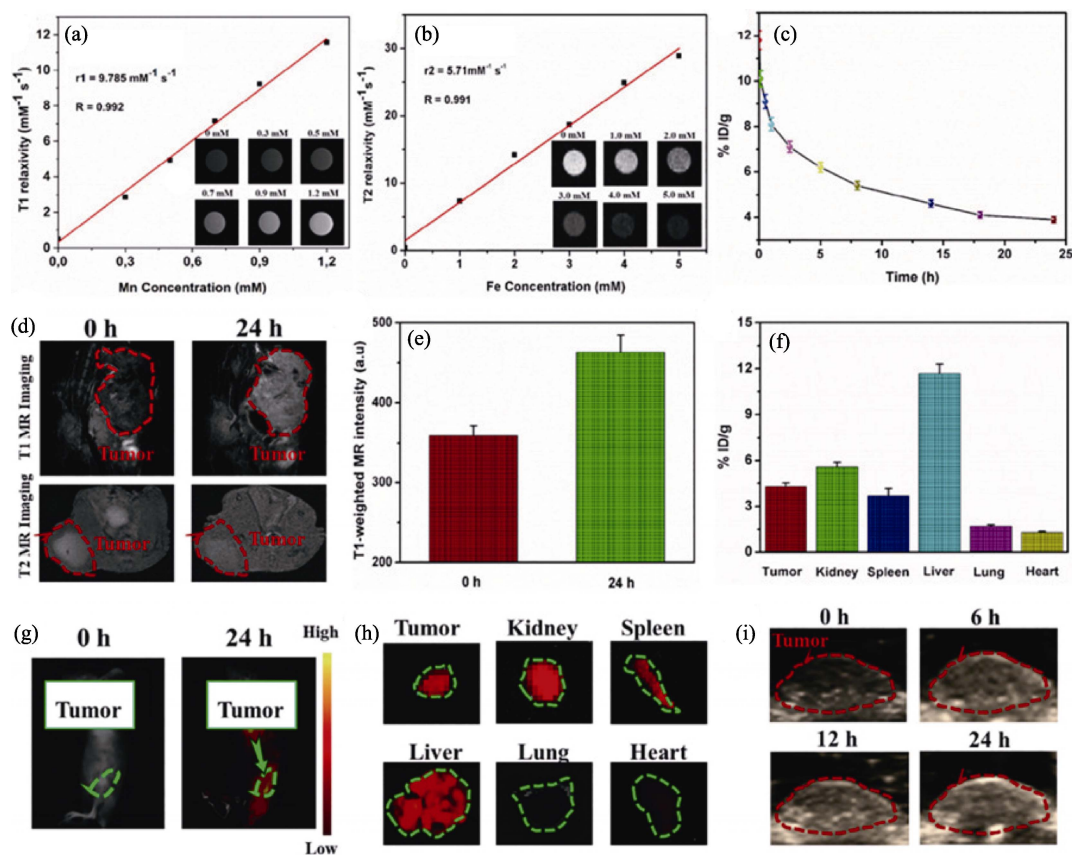


图 12 MUCNPs@BPNs-Ce6 复合纳米颗粒在 T1、T2 加权 MRI 中的应用^[72]

Fig. 12 Application of MUCNPs@BPNs-Ce6 in T1- and T2-weighted MRI^[72]

(a) Linear correlation between longitudinal relativities (r_1) and equivalent Mn concentrations of MUCNPs@BPNs-Ce6 at pH 6, with insets showing T1-weighted MR images of MUCNPs@BPNs-Ce6 solution at various Mn concentrations; (b) Linear correlation between longitudinal relativities (r_2) and equivalent Fe concentrations of MUCNPs@BPNs-Ce6, with insets showing T2-weighted MR images of MUCNPs@BPNs-Ce6 solution at various Fe concentrations; (c) Blood time activity curve for MUCNPs@BPNs-Ce6 by measuring Fe concentration; (d) *In vivo* MR images of the tumor of mice before and after injection with MUCNPs@BPNs-Ce6 for 24 h; (e) T1-weighted MR signals in the tumor before and after injection with MUCNPs@BPNs-Ce6 for 24 h; (f) Biodistribution results of HeLa tumor-bearing mice before and after injection with MUCNPs@BPNs-Ce6 in MRI for 24 h; (g) *In vivo* fluorescence images of HeLa tumor-bearing mice before and after injection with MUCNPs@BPNs-Ce6 for 24 h; (h) *Ex vivo* fluorescence images of organs and tumor after injection with MUCNPs@BPNs-Ce6 for 24 h; (i) *In vivo* ultrasonic imaging of HeLa tumor-bearing mice after injection with MUCNPs@BPNs-Ce6 for different time

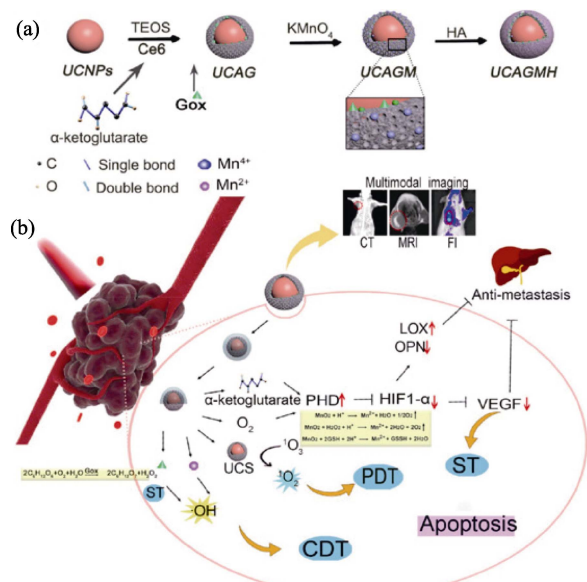


图 13 $\text{NaYF}_4: \text{Yb, Er}@m\text{SiO}_2@Ce6&\alpha\text{-酮戊二酸}&GOx@mMnO_2@HA(UCAGMH)$ 纳米平台在乳腺肿瘤治疗中的应用^[73]
Fig. 13 Schematic illustration of therapy strategy of $\text{NaYF}_4: \text{Yb, Er}@m\text{SiO}_2@Ce6&\alpha\text{-ketoglutaric acid}&GOx@mMnO_2@HA(UCAGMH)$ nanoplateforms for breast tumors^[73]
(a) Therapeutic mechanism of UCAGMH in the mouse breast tumor model; (b) Key role that UCAGMH plays in MRI, CT and FI for therapy guidance in which HA can target CD44 receptors and induce nanoparticles to enter cells through phagocytosis

疗带来更大的应用潜力^[74]。如微胶囊多模态成像剂 $GdOF: \text{Ln}@SiO_2\text{-ZnPc-CDs}$ 能够通过 UCL/CT/MRI

等多种成像技术的联合应用实现对宫颈癌的精准诊断^[75]。采用 SiO_2 包覆的核壳结构 UCNPs, 如 $\text{NaLuF}_4: \text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}@SiO_2\text{-GdDTPA}(UCNP@SiO_2\text{-GdDTPA})$, 其中的 Tm^{3+} 在 800 nm 处可提供 UCL 成像, 而 Lu 和 Gd 可增强 MRI 的信号强度, 从而丰富成像模式, 为疾病综合诊疗提供了全面且准确的信息^[76]。另外, 由稀土离子掺杂的羟基磷灰石(FYH)纳米颗粒、多巴胺(PDA)和 DOX 组成的 FYH-PDA-DOX 复合物^[77], 在细胞中表现出细胞渗透和荧光信号, 从而在 PTT 中进一步增强了 UCL/CT/MRI 效果(图 14)。

SPECT、PET 等成像技术组织穿透能力强、灵敏度高, 可有效弥补 UCL 等多种成像方式的局限性^[78]。Li 等^[79]在 UCNPs 中引入放射性同位素, 如 ^{18}F 和 $^{153}\text{Sm}^{3+}$ 离子, 合成了一种基于 UCNPs 的新型探针 $\text{NaLuF}_4: \text{Yb, Tm}@NaGdF_4(^{153}\text{Sm}^{3+})$ 。该探针既可以提高成像灵敏度又可以丰富成像模式, 实现了对肿瘤血管的 UCL、CT、MRI 和 SPECT 四模态成像。用红细胞(Red Blood Cell, RBC)膜包覆后, RBC-UCNPs($\text{NaGdF}_4: \text{Yb/Tm}$)探针不仅显著增强了纳米颗粒的生物相容性和靶向能力, 还延长了体内循环时间, 从而实现了对于 4T1 乳腺癌的靶向多模态成像(图 15)。

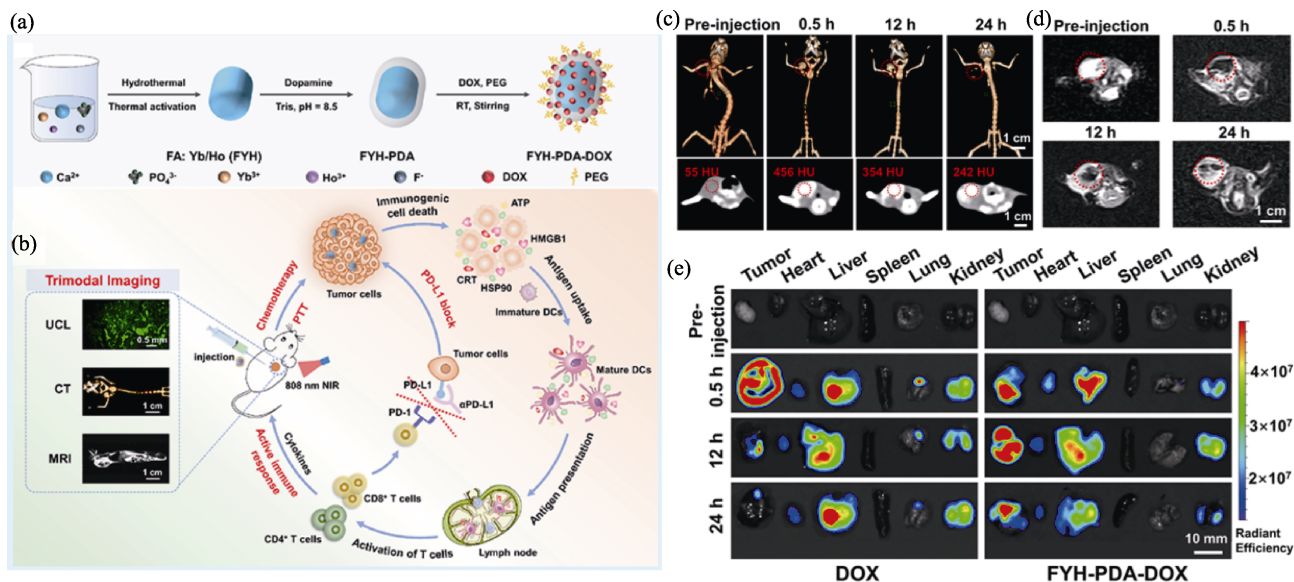


图 14 FYH-PDA-DOX 纳米颗粒用于 UCL/CT/MRI 多模态成像引导的光热治疗(PTT)-化学免疫治疗^[77]

Fig. 14 FYH-PDA-DOX nanoparticles used for photothermal therapy (PTT)-chemo-immunotherapy with multimodality UCL/CT/MRI guidance^[77]

(a) Preparation process of FYH-PDA-DOX complex; (b) Schematic illustration using FYH-PDA-DOX for PTT-chemo-immunotherapy by combining immunogenic cell death (ICD)/ immune checkpoint blockade (ICB) with UCL/CT/MRI guidance; (c) 3D rendering of CT imaging and their corresponding coronal images of mice after injection of FYH-PDA-DOX solutions at timed intervals; (d) T2-MRI of mice before and after injection of FYH-PDA-DOX solutions; (e) Fluorescence images of excised tumors and major organs

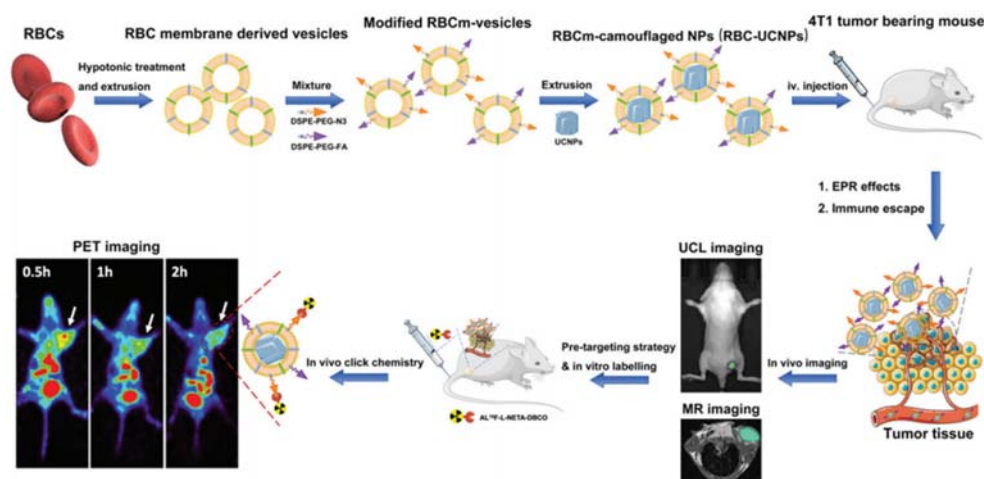


图 15 RBC-UCNPs 纳米颗粒的制备(上)及其在小鼠三基因乳腺癌中的 MRI、UCL 和 PET 成像(下)^[79]

Fig. 15 Preparation (up row) and application of MRI, UCL and PET imaging (low row) in mice carrying three gene breast cancer of RBC-UCNPs nanoparticles^[79]

3 总结与展望

早期诊疗对于提升癌症患者的生存率及降低治疗成本具有至关重要的意义, 稀土掺杂的 UCNPs 作为一种新兴的非侵入性癌症早期诊断纳米材料, 因其独特的 UCL 发射、出色的物理化学稳定性、低毒性、高分辨率, 以及配套使用的 NIR 光在深层生物组织中的优异穿透性能, 已在生物医学成像领域取得了诸多突破性研究进展。然而, UCNPs 的研究仍处于实验阶段, 要实现从实验到临床的转化, 还需在以下几个方面进行系统深入的研究。

首先, UCNPs 在生物体内的长期毒性及其消除途径尚不确定。尽管已有大量研究证实了 UCNPs 在体外或体内的短期安全性, 但有关其长期慢性毒性研究仍相对不足。因此, 亟需开展更多长期、系统的毒性研究, 以全面评估 UCNPs 的生物安全性, 为其临床应用提供更为坚实的理论基础。

其次, UCNPs 与免疫系统之间的相互作用机制尚不清楚, 增强或者降低人体自身免疫能力的机制有待探索。根据这些作用机制, 可进一步优化、修饰现有的 UCNPs。

再次, UCNPs 是否对生殖系统产生干扰并影响下一代, 也是当前和今后一段时期的关键课题。这对于全面评估 UCNPs 的临床安全性至关重要。

最后, 从合成角度看, UCNPs 结构复杂, 合成步骤繁琐, 在实现批量生产、降低成本、控制质量方面面临诸多挑战, 因此需要进一步优化合成工艺、提高生产效率、降低成本, 以确保 UCNPs 在实际应用中的稳定性、可行性和经济性。这包括探索

新的合成方法、优化合成条件、开发新型设备等。

综上所述, 尽管 UCNPs 在癌症早期诊断领域展现出巨大的应用潜力, 但要实现其在临床上的广泛应用, 仍需克服诸多困难。随着研究的不断深入和技术的不断进步, 相信在不久的将来, 这些问题都将获得解决, 为癌症患者带来更为精准、高效的诊疗手段, 从而进一步提升癌症患者的生存率和生活质量。同时, 这也将为无机材料学和生物医学领域的发展注入新的活力和动力。

参考文献:

- [1] JONES K E, PATEL N G, LEVY M A, *et al.* Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 2008, **451**(7181): 990.
- [2] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2024, **74**(3): 229.
- [3] WEN M, YU N, YI Z G, *et al.* On-demand phototoxicity inhibition of sensitizers and H₂S-triggered *in situ* activation for precise therapy of colon cancer. *Nano Today*, 2023, **50**: 101863.
- [4] ZHAO Y, CHEN C R, QIU Y Y, *et al.* Injectable fiber electronics for tumor treatment. *Advanced Fiber Materials*, 2022, **4**(2): 246.
- [5] YANG J, XU L, DING Y N, *et al.* NIR-II-triggered composite nanofibers to simultaneously achieve intracranial hemostasis, killing superbug and residual cancer cells in brain tumor resection surgery. *Advanced Fiber Materials*, 2023, **5**(1): 209.
- [6] WANG Y H, SONG S Y, ZHANG S T, *et al.* Stimuli-responsive nanotheranostics based on lanthanide-doped upconversion nanoparticles for cancer imaging and therapy: current advances and future challenges. *Nano Today*, 2019, **25**: 38.
- [7] CHEN L, SUN X Q, CHENG K, *et al.* Temperature-regulating phase change fiber scaffold toward mild photothermal-chemotherapy. *Advanced Fiber Materials*, 2022, **4**(6): 1669.
- [8] METTENBRINK E M, YANG W, WILHELM S. Bioimaging with upconversion nanoparticles. *Advanced Photonics Research*, 2022, **3**(12): 2200098.
- [9] ANSARI A A, PARCHUR A K, THORAT N D, *et al.* New advances in pre-clinical diagnostic imaging perspectives of

- functionalized upconversion nanoparticle-based nanomedicine. *Coordination Chemistry Reviews*, 2021, **440**: 213971.
- [10] ZHU X J, SU Q Q, FENG W, *et al.* Anti-Stokes shift luminescent materials for bio-applications. *Chemical Society Reviews*, 2017, **46**(4): 1025.
- [11] SCHROTER A, HIRSCH T. Control of luminescence and interfacial properties as perspective for upconversion nanoparticles. *Small*, 2024, **20**(14): 2306042.
- [12] WANG H, WANG Z H, TU Y B, *et al.* Homotypic targeting upconversion nano-reactor for cascade cancer starvation and deep-tissue phototherapy. *Biomaterials*, 2020, **235**: 119765.
- [13] HE S Q, SONG J, QU J L, *et al.* Crucial breakthrough of second near-infrared biological window fluorophores: design and synthesis toward multimodal imaging and theranostics. *Chemical Society Reviews*, 2018, **47**(12): 4258.
- [14] KUANG G Z, LU H T, HE S S, *et al.* Near-infrared light-triggered polyprodrug/siRNA loaded upconversion nanoparticles for multi-modality imaging and synergistic cancer therapy. *Advanced Healthcare Materials*, 2021, **10**(20): e2100938.
- [15] AKHTAR N, CHEN C L, CHATTOPADHYAY S. PDT-active upconversion nanoheaters for targeted imaging guided combinatorial cancer phototherapies with low-power single NIR excitation. *Biomaterials Advances*, 2022, **141**: 213117.
- [16] WANG Z, LIU B, SUN Q Q, *et al.* Upconverted metal-organic framework Janus architecture for near-infrared and ultrasound co-enhanced high performance tumor therapy. *ACS Nano*, 2021, **15**(7): 12342.
- [17] 彭皓, 杨方, 杜慧, 等. 基于 Er^{3+} 掺杂上转换纳米粒子的生物成像研究进展. *分析化学*, 2021, **49**(7): 1106.
- [18] GAO W, ZHANG C X, HAN Q Y, *et al.* Enhancing red upconversion emission of Ho^{3+} in a single NaYbF_4 : Ho^{3+} microdisk through building different core-shell structures. *Journal of Luminescence*, 2022, **241**: 118501.
- [19] LIU S B, AN Z C, ZHOU B. Optical multiplexing of upconversion in nanoparticles towards emerging applications. *Chemical Engineering Journal*, 2023, **452**: 139649.
- [20] CHEN H, DING B B, MA P A, *et al.* Recent progress in upconversion nanomaterials for emerging optical biological applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022, **188**: 114414.
- [21] RAFIQUE R, KAILASA S K, PARK T J. Recent advances of upconversion nanoparticles in theranostics and bioimaging applications. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2019, **120**: 115646.
- [22] HONG E L, LIU L M, BAI L M, *et al.* Control synthesis, subtle surface modification of rare-earth-doped upconversion nanoparticles and their applications in cancer diagnosis and treatment. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2019, **105**: 110097.
- [23] BAO W E, LIU M, MENG J Q, *et al.* MOFs-based nanoagent enables dual mitochondrial damage in synergistic antitumor therapy via oxidative stress and calcium overload. *Nature Communications*, 2021, **12**(1): 6399.
- [24] LI Y M, LI Y M, BAI Y D, *et al.* Activating ultralow upconversion nanothermometry in neodymium sublattice for heart tissue imaging rapid-responsive. *Talanta*, 2023, **264**: 124764.
- [25] ZHANG Z, CHEN Y M, ZHANG Y. Self-assembly of upconversion nanoparticles based materials and their emerging applications. *Small*, 2022, **18**(9): 2103241.
- [26] GAO W, CHENG X T, XING Y, *et al.* Enhancement of red upconversion emission intensity of Ho^{3+} ions in NaLuF_4 : $\text{Yb}^{3+}/\text{Ho}^{3+}/\text{Ce}^{3+}$ @ NaLuF_4 core-shell nanoparticles. *Journal of Rare Earths*, 2022, **40**(4): 517.
- [27] LIU S B, YAN L, LI Q Q, *et al.* Tri-channel photon emission of lanthanides in lithium-sublattice core-shell nanostructures for multiple anti-counterfeiting. *Chemical Engineering Journal*, 2020, **397**: 125451.
- [28] CHEN B, WANG F. Combating concentration quenching in upconversion nanoparticles. *Accounts of Chemical Research*, 2020, **53**(2): 358.
- [29] HLAVÁČEK A, FARKA Z, MICKERT M J, *et al.* Bioconjugates of photon-upconversion nanoparticles for cancer biomarker detection and imaging. *Nature Protocols*, 2022, **17**(4): 1028.
- [30] AUZEL F. Upconversion and anti-stokes processes with f and d ions in solids. *ChemInform*, 2004, **104**(1): 139.
- [31] DONG H, SUN L D, YAN C H. Energy transfer in lanthanide upconversion studies for extended optical applications. *Chemical Society Reviews*, 2015, **44**(6): 1608.
- [32] WANG Y, ZHENG K Z, SONG S Y, *et al.* Remote manipulation of upconversion luminescence. *Chemical Society Reviews*, 2018, **47**(17): 6473.
- [33] HLAVÁČEK A, KŘIVÁNKOVÁ J, PIZÚROVÁ N, *et al.* Photon-upconversion barcode for monitoring an enzymatic reaction with a fluorescence reporter in droplet microfluidics. *The Analyst*, 2020, **145**(23): 7718.
- [34] WU S W, HAN G, MILLIRON D J, *et al.* Non-blinking and photostable upconverted luminescence from single lanthanide-doped nanocrystals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, **106**(27): 10917.
- [35] GNACH A, LIPINSKI T, BEDNARKIEWICZ A, *et al.* Upconverting nanoparticles: assessing the toxicity. *Chemical Society Reviews*, 2015, **44**(6): 1561.
- [36] SABU A, LIN J Y, DOONG R A, *et al.* Prospects of an engineered tumor-targeted nanotheranostic platform based on NIR-responsive upconversion nanoparticles. *Materials Advances*, 2021, **2**(22): 7101.
- [37] SUN C N, GRADZIELSKI M. Advances in fluorescence sensing enabled by lanthanide-doped upconversion nanophosphors. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2022, **300**: 102579.
- [38] 李静芝, 高志贤, 李双, 等. 上转换纳米颗粒的发光机理、制备及生物应用进展. *材料导报*, 2022, **36**(14): 98.
- [39] ZHANG L, JIN D Y, STENZEL M H. Polymer-functionalized upconversion nanoparticles for light/imaging-guided drug delivery. *Biomacromolecules*, 2021, **22**(8): 3168.
- [40] TESCH A, RÖDER R, ZAPF M, *et al.* Paramagnetic, NIR-luminescent Nd^{3+} - and Gd^{3+} -doped fluorapatite as contrast agent for multimodal biomedical imaging. *Journal of the American Ceramic Society*, 2018, **101**(10): 4441.
- [41] GENERALOVA A N, CHICHKOV B N, KHAYDUKOV E V. Multicomponent nanocrystals with anti-Stokes luminescence as contrast agents for modern imaging techniques. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2017, **245**: 1.
- [42] YE S H, ZHANG W J, SHEN Y, *et al.* Simultaneous imaging and photodynamic-enhanced photothermal inhibition of cancer cells using a multifunctional system combining indocyanine green and polydopamine-preloaded upconversion luminescent nanoparticles. *Macromolecular Rapid Communications*, 2023, **44**(20): 2300298.
- [43] ZHAO J, DI Z H, LI L L. Spatiotemporally selective molecular imaging via upconversion luminescence-controlled, DNA-based biosensor technology. *Angewandte Chemie International Edition*, 2022, **61**(32): e202204277.
- [44] CHATTERJEE D K, RUFAIHAH A J, ZHANG Y. Upconversion fluorescence imaging of cells and small animals using lanthanide doped nanocrystals. *Biomaterials*, 2008, **29**(7): 937.
- [45] CHEN S, WEITEMIER A Z, ZENG X, *et al.* Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics. *Science*, 2018, **359**(6376): 679.
- [46] TIAN G, GU Z J, ZHOU L J, *et al.* Mn^{2+} dopant-controlled synthesis of NaYF_4 : Yb/Er upconversion nanoparticles for *in vivo* imaging and drug delivery. *Advanced Materials*, 2012, **24**(9): 1226.
- [47] ZHAN Q Q, QIAN J, LIANG H J, *et al.* Using 915 nm laser excited $\text{Tm}^{3+}/\text{Er}^{3+}/\text{Ho}^{3+}$ -doped NaYbF_4 upconversion nanoparticles for *in vitro* and deeper *in vivo* bioimaging without overheating

- irradiation. *ACS Nano*, 2011, **5**(5): 3744.
- [48] WANG Y F, LIU G Y, SUN L D, *et al.* Nd³⁺-sensitized upconversion nanophosphors: efficient *in vivo* bioimaging probes with minimized heating effect. *ACS Nano*, 2013, **7**(8): 7200.
- [49] LIU B, CHEN Y Y, LI C X, *et al.* Poly(acrylic acid) modification of Nd³⁺-sensitized upconversion nanophosphors for highly efficient UCL imaging and pH-responsive drug delivery. *Advanced Functional Materials*, 2015, **25**(29): 4717.
- [50] GUO X, PU R, ZHU Z M, *et al.* Achieving low-power single-wavelength-pair nanoscopy with NIR-II continuous-wave laser for multi-chromatic probes. *Nature Communications*, 2022, **13**(1): 2843.
- [51] SHEN J W, YANG C X, DONG L X, *et al.* Incorporation of computed tomography and magnetic resonance imaging function into NaYF₄: Yb/Tm upconversion nanoparticles for *in vivo* trimodal bioimaging. *Analytical Chemistry*, 2013, **85**(24): 12166.
- [52] FENG Y, CHEN H D, MA L N, *et al.* Surfactant-free aqueous synthesis of novel Ba₂GdF₇: Yb³⁺, Er³⁺@PEG upconversion nanoparticles for *in vivo* trimodality imaging. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, **9**(17): 15096.
- [53] YANG X, SONG R T, GONG X C, *et al.* Multi-shell structured nanomaterials with strong red upconversion emission for trimodal biomedical imaging. *Ceramics International*, 2024, **50**(1): 1601.
- [54] LIU J, ZHANG J, HUANG F, *et al.* X-ray and NIR light dual-triggered mesoporous upconversion nanophosphor/Bi heterojunction radiosensitizer for highly efficient tumor ablation. *Acta Biomaterialia*, 2020, **113**: 570.
- [55] XING H Y, BU W B, ZHANG S J, *et al.* Multifunctional nanoprobe for upconversion fluorescence, MR and CT trimodal imaging. *Biomaterials*, 2012, **33**(4): 1079.
- [56] LIU Y L, AI K L, LIU J H, *et al.* A high-performance ytterbium-based nanoparticulate contrast agent for *in vivo* X-ray computed tomography imaging. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, **51**(6): 1437.
- [57] DAI Y, YANG D P, YU D P, *et al.* Mussel-inspired polydopamine-coated lanthanide nanoparticles for NIR-II/CT dual imaging and photothermal therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, **9**(32): 26674.
- [58] WANG J, GUO H Y, WANG H, *et al.* NaGdF₄-based magnetic resonance nanoprobe for qualitative inflammation imaging in glioma: hot or cold? *Chemical Engineering Journal*, 2024, **479**: 147916.
- [59] LING B, WANG Y G, MI R, *et al.* Multimodal imaging and synergetic chemodynamic/photodynamic therapy achieved using an NaGdF₄: Yb, Er@NaGdF₄: Yb, Tm@NaYF₄@Fe-MOFs nanocomposite. *Chemistry – An Asian Journal*, 2022, **17**(14): e202200161.
- [60] JIANG Z L, XIA B, REN F, *et al.* Boosting vascular imaging-performance and systemic biosafety of ultra-small NaGdF₄ nanoparticles via surface engineering with rationally designed novel hydrophilic block co-polymer. *Small Methods*, 2022, **6**(3): 2101145.
- [61] JU Q, TU D T, LIU Y S, *et al.* Amine-functionalized lanthanide-doped KGdF₄ nanocrystals as potential optical/magnetic multimodal bioprobes. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, **134**(2): 1323.
- [62] YANG D M, DAI Y L, LIU J H, *et al.* Ultra-small BaGdF₅-based upconversion nanoparticles as drug carriers and multimodal imaging probes. *Biomaterials*, 2014, **35**(6): 2011.
- [63] ZHU G N, CHEN L P, ZENG F X, *et al.* GdVO₄: Eu³⁺, Bi³⁺ nanoparticles as a contrast agent for MRI and luminescence bioimaging. *ACS Omega*, 2019, **4**(14): 15806.
- [64] BIJU S, GALLO J, BAÑOBRE-LÓPEZ M, *et al.* A magnetic chameleon: biocompatible lanthanide fluoride nanoparticles with magnetic field dependent tunable contrast properties as a versatile contrast agent for low to ultrahigh field MRI and optical imaging in biological window. *Chemistry – A European Journal*, 2018, **24**(29): 7277.
- [65] LI C X, YANG D M, MA P A, *et al.* Multifunctional upconversion mesoporous silica nanostructures for dual modal imaging and *in vivo* drug delivery. *Small*, 2013, **9**(24): 4150.
- [66] NI D L, SHEN Z W, ZHANG J W, *et al.* Integrating anatomic and functional dual-mode magnetic resonance imaging: design and applicability of a bifunctional contrast agent. *ACS Nano*, 2016, **10**(3): 3783.
- [67] LING D P, LI H H, XI W S, *et al.* Heterodimers made of metal-organic frameworks and upconversion nanoparticles for bioimaging and pH-responsive dual-drug delivery. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, **8**(6): 1316.
- [68] ZHOU T, ZHANG S Y, ZHANG L, *et al.* Redox ferrocenylseleno compounds modulate longitudinal and transverse relaxation times of FNP-Gd MRI contrast agents for multimodal imaging and photo-Fenton therapy. *Acta Biomaterialia*, 2023, **164**: 496.
- [69] LI Z K, QIAO X, HE G H, *et al.* Core-satellite metal-organic framework@upconversion nanoparticle superstructures via electrostatic self-assembly for efficient photodynamic theranostics. *Nano Research*, 2020, **13**(12): 3377.
- [70] YANG D, XU J T, YANG G X, *et al.* Metal-organic frameworks join hands to create an anti-cancer nanoplatfrom based on 808 nm light driving up-conversion nanoparticles. *Chemical Engineering Journal*, 2018, **344**: 363.
- [71] KORETSKY A P, SILVA A C. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *NMR in Biomedicine*, 2004, **17**(8): 527.
- [72] ZHANG Q C, WANG W T, ZHANG M, *et al.* A theranostic nanocomposite with integrated black phosphorus nanosheet, Fe₃O₄@MnO₂-doped upconversion nanoparticles and chlorin for simultaneous multimodal imaging, highly efficient photodynamic and photothermal therapy. *Chemical Engineering Journal*, 2020, **391**: 123525.
- [73] YAN J H, SHAO K, WU L J, *et al.* Upconversion-nanoparticle-based smart drug-delivery platforms for multimodal imaging-guided cancer therapies. *ACS Applied Nano Materials*, 2022, **5**(10): 15473.
- [74] XIAO Q F, ZHENG X P, BU W B, *et al.* A core/satellite multifunctional nanotheranostic for *in vivo* imaging and tumor eradication by radiation/photothermal synergistic therapy. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, **135**(35): 13041.
- [75] LV R C, YANG P P, HE F, *et al.* A yolk-like multifunctional platform for multimodal imaging and synergistic therapy triggered by a single near-infrared light. *ACS Nano*, 2015, **9**(2): 1630.
- [76] XIA A, CHEN M, GAO Y, *et al.* Gd³⁺ complex-modified NaLuF₄-based upconversion nanophosphors for trimodality imaging of NIR-to-NIR upconversion luminescence, X-ray computed tomography and magnetic resonance. *Biomaterials*, 2012, **33**(21): 5394.
- [77] GU M Q, ZHANG L L, HAO L Y, *et al.* Upconversion nanoplatfrom enables multimodal imaging and combinatorial immunotherapy for synergistic tumor treatment and monitoring. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, **15**(18): 21766.
- [78] SUN Y, ZHU X J, PENG J J, *et al.* Core-shell lanthanide upconversion nanophosphors as four-modal probes for tumor angiogenesis imaging. *ACS Nano*, 2013, **7**(12): 11290.
- [79] LI M T, FANG H Y, LIU Q Y, *et al.* Red blood cell membrane-coated upconversion nanoparticles for pretargeted multimodality imaging of triple-negative breast cancer. *Biomaterials Science*, 2020, **8**(7): 1802.