

碘化亚铜簇基闪烁体的制备及 X射线激发活性氧产生性能

肖 康, 薛程文, 沈嘉成, 刘湘梅
(南京邮电大学材料科学与工程学院, 南京 210023)

摘要 碘化亚铜簇基配合物因其结构多样性、强X射线吸收能力和可调激发态特性, 在闪烁体材料领域具有重要的应用前景. 然而, 现有高性能碘化亚铜配合物通常需获得其单晶才能实现高效发光, 且研磨会引发力致变色效应, 这严重限制了其在生物医学领域的应用. 本研究通过简便的溶液法获得基于 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 的配合物闪烁体, 系统研究了晶体结构、共晶溶剂分子及高分子基质对其发光性能的影响规律. 进一步采用聚苯乙烯(PS)作为包覆基质, 调控闪烁体的发光波长使其与光敏剂亚甲基蓝(MB)的光谱高度匹配以提高能量传递效率, 同时增强了材料的生物相容性和环境稳定性, 最终获得高稳定性的X射线激发光敏剂纳米粒子($\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS-MB). *N,N*-二甲基-4-亚硝基苯胺(RNO)脱色实验结果表明, 该纳米复合体系在紫外光和X射线激发下均展现出高效的产生单线态氧($^1\text{O}_2$)的能力, 证实了其构建高效稳定的X射线光动力治疗(X-PDT)纳米平台的潜力, 为深层肿瘤光动力治疗提供了新的解决方案.

关键词 碘化亚铜簇基配合物; X射线闪烁体; 深层肿瘤治疗; 光动力学治疗

中图分类号 O614; O69 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20250163

Fabrication of Copper(I) Iodide Cluster-based Scintillator for Highly Efficient X-ray-excited Reactive Oxygen Species Generation

XIAO Kang, XUE Chengwen, SHEN Jiacheng, LIU Xiangmei*

(School of Materials Science & Engineering, Nanjing University of Posts and Telecommunications,
Nanjing 210023, China)

Abstract Cuprous iodide cluster-based complexes exhibit significant potential in scintillator materials due to their structural diversity, strong X-ray absorption capacity and tunable excited-state properties. However, crystalline state is typically required to achieve efficient luminescence, and mechanical grinding often induces mechanochromic effects, which severely limit their biomedical applications. In this study, a series of $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ complex-based scintillators was prepared *via* a facile solution processing method. The effects of crystal structure, co-crystallized solvent molecule, and polymer matrix on their luminescent performance were systematically investigated. In addition, polystyrene (PS) was employed as an encapsulation matrix to modulate the emission wavelength of the scintillators, enabling spectral overlap with the photosensitizer (methylene blue, MB) for enhanced energy transfer efficiency. The encapsulation simultaneously improved biocompatibility and bioenvironmental stability of the scintillation complex, yielding a type of photosensitizer nanoparticles ($\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS-MB) with high X-ray irradiation resistance.

收稿日期: 2025-06-11. 网络首发日期: 2025-08-14.

联系人简介: 刘湘梅, 女, 博士, 教授, 主要从事高性能X射线激发闪烁体方面的研究. E-mail: iamxmliu@njupt.edu.cn

基金项目: 南京邮电大学校级自然科学基金(批准号: NY223120)和江苏省大型科研仪器开放共享自主研究课题(批准号: TC2024A020)资助.

Supported by the Natural Science Foundation of Nanjing University of Posts and Telecommunications, China(No. NY223120) and the Jiangsu Independent Research Project on Opening and Sharing of Large-Scale Scientific Research Instruments, China(No. TC2024A020).

The results of *N,N*-dimethyl-4-nitrosoaniline (RNO) bleaching (RNO-imidazole) experiments confirmed that this nanocomposite system exhibits exceptionally high singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) yields under both UV light and X-ray irradiation, demonstrating its potential for constructing efficient and stable X-ray photodynamic therapy (X-PDT) nanoplatform. This work provides a novel solution for deep-tumor photodynamic therapy by overcoming the limitations of traditional scintillator materials.

Keywords Cuprous iodide cluster complex; X-ray scintillator; Deep tumor therapy; Photodynamic therapy

光动力学治疗(PDT)是近年新发展起来的一种非侵入性肿瘤治疗手段^[1-6],该方法通过光激发光敏剂引起光敏化反应产生具有细胞毒性的活性氧来杀灭病变细胞^[7,8],具有侵入性小、副作用低及特异性强等优点^[9,10].然而,光敏剂的激发光通常位于紫外-可见光波段^[11],组织穿透深度较浅,只能对浅层组织肿瘤细胞发挥作用,对深层肿瘤治疗效果较差.X射线作为一种高能射线,在生物体组织中没有穿透深度限制^[12],将X射线作为激发源与PDT结合(X-PDT),能有效解决肿瘤治疗中的穿透深度问题^[13-15].同时,X-PDT相对于单纯X射线放射治疗,能显著降低X射线的辐射剂量,是治疗肿瘤的一种有益手段.然而,X射线的能量与光敏剂激发波长不匹配,难以直接激发光敏剂,需要通过X射线闪烁体将入射的X射线转换为可见光,产生的可见光再进一步激发光敏剂,产生单线态氧^[16].因此,闪烁体对X射线的转换效率及与光敏剂之间的能量传递效率在构建X-PDT体系中起着至关重要的作用.

传统无机闪烁体主要由重元素氧化物或卤化物在较苛刻的条件下(如高温、高压)合成并进行单晶生长,多为块状晶体^[17,18],表面基团少、可修饰性差,在生物医学领域的应用受到了很大限制^[19-21].有机闪烁体可修饰性好,然而其主要由轻元素组成,X射线激发发光效率不够高^[19,22].因此,探索生物兼容性好、光量子产率高、制备简便、性质稳定且加工性能优良的X射线闪烁体一直是研究者们努力的方向.卤化亚铜簇基配合物闪烁体具有高原子序数的无机核簇,X射线吸收效率高,其有机配体易修饰,生物兼容性好,激发态丰富,发射波长易于调控,但该类闪烁体通常只在晶体状态下发光效率高,晶体颗粒大,而且其发光性能易受环境影响,因此限制了其在生物医学领域的应用^[19].

本文以激发发光性能优异的X射线闪烁体 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 配合物为基础材料^[23],选用聚苯乙烯(PS)作为包覆基质,调控发光波长使其与光敏剂亚甲基蓝(MB)的光谱高度匹配以提高荧光共振能量转移(FRET)效率,同时有效阻隔环境分子干扰,增强了材料的生物相容性和环境稳定性,构建了在X射线激发下能高效稳定产生单线态氧的光敏剂复合材料,为深层肿瘤治疗提供了新的解决方案.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

碘化亚铜(纯度98%),上海毕得医药科技有限公司;碘化钾(纯度98%)和*N,N*-二甲基-4-亚硝基苯胺(RNO,纯度98%),上海麦克林生化科技有限公司;吡啶(Py,纯度99%)、亚甲基蓝(纯度99%)、咪唑(Im,纯度98%)和聚苯乙烯(PS, $M_w=192000$),上海安耐吉化学有限公司;其它溶剂均为分析纯,国药集团化学试剂有限公司.所有试剂直接使用,未做进一步纯化处理.

1.2 实验过程

1.2.1 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ (1)粉末样品的制备 称取400 mg(2.1 mmol) CuI加入装有5 mL饱和KI的试管中,待完全溶解后加入166.1 mg(2.1 mmol)吡啶搅拌30 min.过滤,固体先后用去离子水洗涤2次、乙醇洗涤3次,得 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 白色粉末.

1.2.2 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ (1)的单晶培养 称取20 mg $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 粉末充分溶于1 mL氯仿中(20.0 mg/mL),然后置于乙醚蒸汽环境中缓慢结晶5 d,得无色块状晶体,即 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ (1)单晶.

1.2.3 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4 \cdot 0.5\text{CHCl}_3$ (2)的单晶培养 称取20 mg $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 粉末加热溶于1~2 mL氯仿中,于室温下缓慢挥发溶剂,数小时后析出橙色针状晶体,即 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4 \cdot 0.5\text{CHCl}_3$ (2)单晶.

1.2.4 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS纳米颗粒的合成 将60 mg $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 粉末室温超声溶于1 mL氯仿中,向其中加入2 mL聚苯乙烯氯仿溶液(50 mg/mL),室温搅拌2 h得混合液.取2 mL该混合溶液,在搅拌下向其中加

入 40 mg 十二烷基苯磺酸钠(SDBS), 室温搅拌 2 h 使其充分溶解后缓慢滴入 20 mL 水中, 在室温下搅拌 48 h 使氯仿挥发. 将反应液离心分离(12000 r/min, 10 min), 固体用去离子水洗涤 3 次, 所得纳米颗粒分散于去离子水中.

1.2.5 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{P}_4\text{-PS-MB}$ 复合纳米颗粒的合成 制备过程与 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4\text{-PS}$ 纳米颗粒基本相同, 只是先将 2 mg 光敏剂亚甲基蓝(MB)溶于 20 mL 去离子水中, 然后再向其中滴加 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4\text{-PS-SDBS}$ 氯仿溶液, 于室温搅拌 48 h 后离心分离, 固体用去离子水洗涤 4 次至上清液为无色, 所得纳米颗粒分散于去离子水中.

1.3 分析表征

X 射线单晶衍射分析在 Bruker D8 Quest 型单晶 X 射线衍射仪上进行(封闭式 X 射线管, Mo $K\alpha$ 射线, $\lambda=0.071073$ nm, 工作电压 50 kV, 工作电流 30 mA), 利用 Photon 100 CMOS 探测器收集衍射点. 在显微镜下挑选单晶样品用于测试, 采用 $\varphi+\omega$ 方式扫描. 采用 Bruker APEX3 软件进行数据积分、吸收校正和空间群确认. 使用 ShelXT 软件解析配合物结构^[24], 未指认的非氢原子通过交替差值傅里叶合成确定, 配合物结构通过 ShelXL 软件采用全矩阵最小二乘法精修^[25], 精修操作在 ShelXle 图形用户界面中进行^[26]. 氢原子通过理论计算确定, 采用骑士模型精修. 单晶样品的 XRD 谱图根据其 cif 文件通过 Mercury 软件模拟得到.

透射电子显微镜(TEM)照片通过 FEI Talos F200X 型场发射高分辨透射电子显微镜拍摄, 加速电压 200 kV; 能量色散 X 射线光谱分析(EDS)和扫描透射元素分布面扫分析(STEM-Mapping)在相同仪器上进行.

动态光散射激光粒度分析(DLS)和 Zeta 电位分析在 Brookhaven ZetaPALS 型激光粒度仪上进行, 用 4.5 mL 四面透光型石英比色皿盛装样品.

紫外激发荧光光谱通过爱丁堡稳态瞬态荧光光谱仪(FLS980 型)测试, 激发光波长 313 nm. 将微型 X 射线管(Amptek X-ray tube, 50 kV, 70 μA)与瞬态光谱仪相结合, 测试材料在 X 射线激发下的荧光光谱. 测试时将微型 X 射线管置于瞬态光谱仪中, 关闭光谱仪的激发源, 使用 X 射线作为激发源, 通过瞬态光谱仪收集材料的发光信号, 得到 X 射线照射下的荧光光谱.

1.4 单线态氧测试

通过 RNO 脱色反应检测单线态氧的产生. 将待测样品(0.025 mmol/L)加入 RNO(50 $\mu\text{mol/L}$)和咪唑(10 mmol/L)的混合试剂中, 通过荧光光谱仪检测激光照射(635 nm, 2.5 mW/cm²)或 X 射线照射(50 kV, 70 μA , 1 cm)后 RNO 的吸收光谱, 通过 440 nm 处 RNO 的吸收强度下降表征单线态氧的产生.

2 结果与讨论

2.1 晶体结构分析

碘化亚铜簇基配合物通过在 KI 饱和溶液中使 CuI 与吡啶反应 0.5 h 制得, 所得白色粉末在紫外灯照射下发射明亮的黄光. 将该白色粉末溶于氯仿中, 通过乙醚蒸汽扩散法培养得到其单晶样品 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ (**1**), 配合物 **1** 同样在紫外灯照射下发射明亮的黄光. 单晶衍射结果显示, 配合物 **1** 是由 4 个碘化亚铜构成立方烷型簇核、每个亚铜离子上配位一个吡啶形成的四核簇基配合物[图 1(A)和(B)], 与文献[23]报道的立方烷型碘化亚铜四核簇配合物结构相同, 属于正交晶系, $P2_12_12_1$ 空间群(表 1)^[27]. 在此过程中发现, 将样品溶于氯仿中缓慢挥发氯仿, 可得到 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 与氯仿共晶的新晶体 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4 \cdot 0.5\text{CHCl}_3$ (**2**)[图 1(C)]. 配合物 **2** 为橙色针状晶体, 与配合物 **1** 的无色多面体块状外观明显不同, 其在紫外灯照射下发射明亮的橙红光. 配合物 **1** 和配合物 **2** 的部分晶体数据和结构精修参数见表 1.

配合物 **2** 为配合物 **1** 与氯仿溶剂的共晶, 其不对称单元中含有 1 个分子配合物和半分子氯仿[图 1(C)], 氯仿分子位于配合物之间的空隙中[图 1(D)]. 配合物 **2** 属于四方晶系, $P4_2bc$ 空间群, 与 Kirakci 等^[23]报道的四氢咪喃共晶类似. 由于室温下(298 K)配合物 **2** 中溶剂分子氯仿较大的热振动和无序性, 其结构精修精度低于配合物 **1**, 因此我们进一步在 120 K 低温下测试, 确认了其晶体结

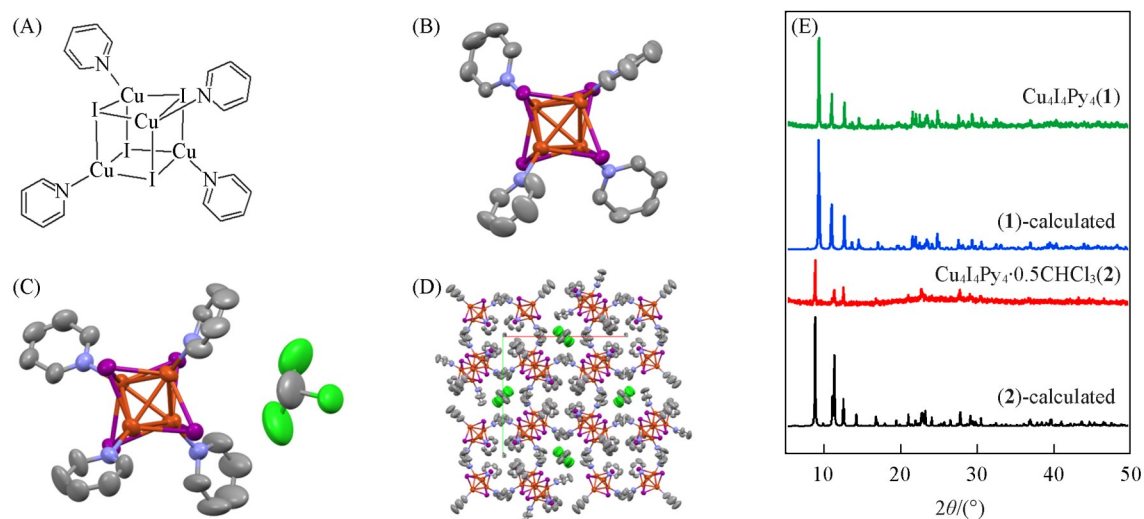


Fig. 1 Structural scheme of cubane-type $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ cluster complex(A), final refined structure of single crystals **1**(B) and **2**(C), projection of the crystal structure of **2** along the c direction(D) and XRD patterns of **1** and **2** and the corresponding calculated patterns from SCXRD results(E)

Color coding: brown for Cu, purple for I, light blue for N, dark gray for C, and green for Cl; ellipticity 50%; single crystal diffraction data was collected at room temperature; hydrogen atoms were omitted for clarity.

Table 1 Crystallographic data and structure refinement parameters for single crystals **1** and **2**

Complex	1	1	2	2
CCDC No.	2280372	2280373	2280374	2280375
Emission color	Yellow	Yellow	Orange	Orange
Crystal color	Colorless	Colorless	Orange	Orange
Temperature/K	298	120	298	120
Wavelength/nm	0.071073	0.071073	0.071073	0.071073
Refined formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{Cu}_4\text{I}_4$	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{Cu}_4\text{I}_4$	$\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{Cu}_8\text{Cl}_3\text{I}_8$	$\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{Cu}_8\text{Cl}_3\text{I}_8$
Formular weight	1078.16	1078.16	2275.69	2275.69
Crystal system	Orthorhombic	Orthorhombic	Tetragonal	Tetragonal
Space group	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$	$P4_2bc$	$P4_2bc$
a/nm	1.17284(7)	1.1848(8)	1.9903(2)	1.95943(11)
b/nm	1.54854(10)	1.5359(10)	1.9903(2)	1.95943(11)
c/nm	1.60046(10)	1.5947(12)	1.5886(2)	1.59168(9)
V/nm^3	2.9067(3)	2.902(3)	6.2927(16)	6.1110(8)
Z	4	4	4	4
$D_c/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	2.464	2.468	2.402	2.473
$\mu(\text{Mo } K\alpha)/\text{mm}^{-1}$	7.150	7.162	6.736	6.936
$F(000)$	1984	1984	4200	4200
2θ range/ $^\circ$	2.523—28.279	2.519—34.969	2.288—25.671	2.324—34.334
Index ranges	$-15 \leq h \leq 14$ $-20 \leq k \leq 15$ $-21 \leq l \leq 21$	$-17 \leq h \leq 18$ $-24 \leq k \leq 21$ $-23 \leq l \leq 25$	$-24 \leq h \leq 24$ $-19 \leq k \leq 24$ $-19 \leq l \leq 19$	$-31 \leq h \leq 30$ $-18 \leq k \leq 31$ $-25 \leq l \leq 25$
Reflections collected/unique	25529/7221	39858/12347	41667/5964	74968/12654
Parameters/restraints	290/0	290/0	327/387	325/31
GOF on F^2	1.046	0.999	1.048	1.045
$R_1/wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.0286/0.0494	0.0313/0.0402	0.0388/0.0868	0.0275/0.0476
R_1/wR_2 (all data)	0.0400/0.0524	0.0526/0.0436	0.0605/0.0989	0.0407/0.0507
Largest diff. peak and hole/ $(\text{e}\cdot\text{nm}^{-3})$	548/−569	857/−774	698/−658	705/−879
Absolute structure parameter	0.013(13)	0.014(11)	0.017(18)	0.035(17)
Average Cu—Cu distance/nm	0.2690	0.2689	0.2667	0.2643

构(表1). 配合物1和2的粉末XRD图谱显示,其特征峰位置与单晶数据模拟结果完全对应[图1(E)],说明所获得的配合物均具有很高的物相纯度.值得一提的是,Kirakci等室温下测得的四氢吡喃共晶的晶胞参数($a=b=1.96199$ nm, $c=1.59273$ nm, 293 K 测试)和平均Cu—Cu键长(0.2644 nm, 293 K 测试)^[23]与我们在120 K所测配合物2的晶胞参数($a=b=1.95943$ nm, $c=1.59168$ nm)和平均Cu—Cu键长(0.2643 nm)相当,却与我们室温下的测试结果($a=b=1.9903$ nm, $c=1.5886$ nm, 平均Cu—Cu键长0.2667 nm, 298 K)相差较大(表1),这可能由共晶分子四氢吡喃和氯仿不同的体积及性质所致.晶体中溶剂分子沿 c 轴呈直线排列,而氯仿分子体积略小于四氢吡喃,因此配合物2的晶胞参数 c 略小于四氢吡喃共晶的晶体.另一方面,氯仿分子中负电荷更多集中在氯原子上,与簇核中碘离子的静电排斥作用大于四氢吡喃,导致配合物2沿 a 轴和 b 轴方向的堆积不及四氢吡喃共晶晶体致密,因此配合物2的晶胞参数 a 和 b 大于四氢吡喃共晶晶体.单晶衍射结果显示配合物2的平均Cu—Cu键长大于四氢吡喃共晶晶体,可能源于共晶分子的静电排斥效应大于体积效应.

配合物2在氯仿溶液或氯仿蒸汽中稳定,但在乙醚蒸汽存在下会在数天内转变为配合物1,而在乙醚溶液中则会快速转变为配合物1,说明不良溶剂乙醚会把晶格中的氯仿萃取出来,这在四氢吡喃共晶晶体中也观察到了相同的现象^[23].事实上,在培养晶体的过程中发现,若增加氯仿中配合物浓度至25 mg/mL,然后置于乙醚蒸汽中,会首先生成橙色针状晶体,其在紫外灯照射下发射明亮的橙红色光,单晶衍射结果显示该针状晶体为配合物2晶体.随后橙色晶体逐渐减少,同时生成多面体型无色块状晶体,其在紫外灯照射下发射明亮的黄光,单晶衍射结果显示该无色块状晶体为配合物1.随时间延长,橙色针状晶体(即配合物2)消失,完全转变为无色块状晶体,即配合物1.

2.2 荧光发射光谱分析

图2(A)示出了 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ (1)晶体、 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4 \cdot 0.5\text{CHCl}_3$ (2)晶体及 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 氯仿溶液在300 K下的激发和发射光谱.两种四核碘化亚铜簇基配合物1和2都表现出具有电荷转移特性的宽激发和发射带.激发带跨度为160 nm,均呈3个激发峰,其中配合物1的激发峰分别位于252, 298和346 nm附近,配合物2的前两个激发峰波长与配合物1一致,但另一个激发峰红移至379 nm附近,可能是由于共晶溶剂分子的影响. $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 氯仿溶液的激发峰进一步红移至390 nm附近,证实了溶剂分子对激发峰红移的影响.

配合物1、2和 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 氯仿溶液的最大发射峰分别位于565, 600和676 nm,半峰宽分别为113, 111和114 nm,均表现出较大的斯托克斯位移和较小的自吸收.室温下配合物1和2的平均Cu—Cu距离

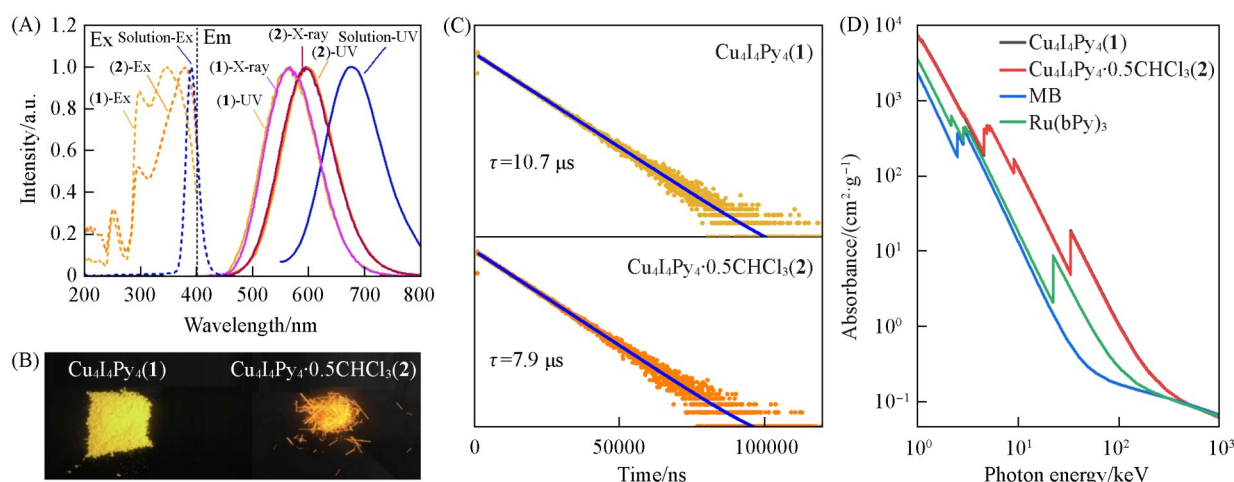


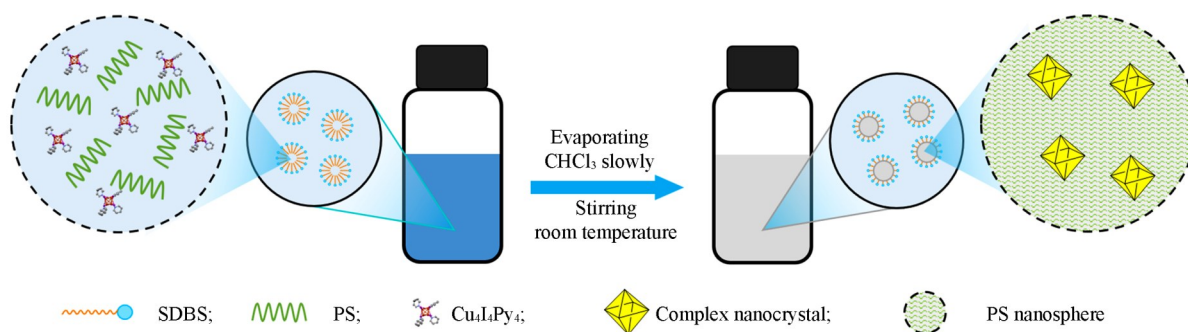
Fig. 2 Normalized excitation spectra under UV light and luminescence spectra of each sample under UV light and X-ray irradiation(A), photos of single crystals 1 and 2 under UV light(B), luminescence lifetime of single crystals 1 and 2(C) and X-ray absorption profiles of crystals 1 and 2(D)

(A) Solution was for UV irradiation, $\lambda=313$ nm; Ex for excitation, and Em for emission. $\text{Ru}(\text{bPy})_3$: tris(2,2'-bipyridine) ruthenium hexafluorophosphate.

分别为0.2690和0.2667 nm(表1),均小于0.28 nm,说明存在明显的Cu-Cu金属相互作用,因此配合物**1**和**2**的发射态来源于团簇中心电荷转移跃迁(3CC)^[23].配合物**1**和**2**的单晶在紫外光照射下发光照片如图2(B)所示,配合物**1**晶体发射明亮的黄光,而配合物**2**晶体发射橙红光,这与二者最大发射峰波长一致.配合物**2**发射波长较配合物**1**出现明显红移,可能源于二者不同的Cu—Cu键长以及共晶溶剂分子的影响.室温下配合物**1**的平均Cu—Cu键长为0.2690 nm,而配合物**2**的平均Cu—Cu键长为0.2667 nm(表1),较小的Cu—Cu键长增加了碘化亚铜簇基配合物体系中的亲金属相互作用,从而影响配合物的发光行为,导致配合物**2**的发射峰红移^[28].另外,共晶溶剂对配合物结构的影响,如引起配合物键长和键角的微小变化,也会导致荧光发射波长的改变.配合物**2**发光波长红移表明团簇中心电荷转移跃迁激发态性质受簇核周围环境影响非常大,这与文献[29]报道一致.当用X射线激发时,两种配合物晶体均显示与紫外光激发相同的发光颜色和发射光谱,如图2(A)所示,证明两种晶体在X射线与紫外光激发下的发射光谱来源于相同的激发态.图2(C)为两种碘亚铜配合物的室温荧光寿命衰减曲线,配合物**1**和**2**均表现出单指数衰变行为,平均荧光寿命分别为10.7 μ s和7.9 μ s.配合物**1**和**2**的量子效率分别为82.90%和58.22%,显著高于文献报道的四氢吡喃共晶晶型的量子效率(28%)以及溶液态的量子效率(4.23%),也进一步证明共晶溶剂分子影响核簇结构的激发态行为,进而影响辐射跃迁能级和效率,最终影响配合物的发光波长和发光效率^[23].基于光子截面数据库(Photon Cross Sections Database)计算的X射线吸收系数显示,配合物**1**和**2**的吸收系数基本一致,均对X射线展现较强的吸收[图2(D)],显著强于传统的光敏剂如亚甲基蓝以及三联吡啶钌配合物,显示出良好的X射线吸收能力^[30].

2.3 $Cu_4I_4Py_4$ -PS-MB复合纳米颗粒的构建及活性氧产生性能

碘化亚铜簇基配合物 $Cu_4I_4Py_4$ 具有环境友好、X射线吸收能力强、发光效率高及激发态可调等特性,在X射线闪烁体和X-PDT中具有广泛应用潜力.为实现其在生物环境中的应用,配合物的颗粒尺寸及发光稳定性是亟待解决的关键问题.因此,采用透氧聚合物聚苯乙烯(PS)作为包覆基质,通过微乳液包覆法制备聚苯乙烯包裹的闪烁体纳米粒子($Cu_4I_4Py_4$ -PS)(Scheme 1).将 $Cu_4I_4Py_4$ 和 PS 溶于氯仿中,向氯仿溶液中加入水后,在表面活性剂 SDBS 存在下剧烈搅拌形成水包油型微乳液, $Cu_4I_4Py_4$ 和 PS 即被限制在纳米尺度的氯仿油滴中.搅拌下保持乳化状态,使氯仿在室温下缓慢挥发.随着氯仿的减少,PS 逐渐析出,形成纳米球;同时, $Cu_4I_4Py_4$ 浓度逐渐增加,从而在 PS 纳米球中析出结晶,获得 PS 包裹的闪烁体纳米粒子 $Cu_4I_4Py_4$ -PS.



Scheme 1 Illustration of preparation process of $Cu_4I_4Py_4$ -PS scintillation nanoparticles

PS包裹能有效隔绝生物环境中溶液分子和生理环境对 $Cu_4I_4Py_4$ 发光性能的影响.由图3(A)可以看出,所得 $Cu_4I_4Py_4$ -PS 纳米颗粒在紫外线和X射线照射下发射峰位置均在610 nm附近.相比于 $Cu_4I_4Py_4$ ($\lambda_{em}=565$ nm)和 $Cu_4I_4Py_4 \cdot 0.5CHCl_3$ ($\lambda_{em}=600$ nm)晶体,其发射峰发生红移,而相比于 $Cu_4I_4Py_4$ 氯仿溶液 ($\lambda_{em}=676$ nm),其发射峰发生蓝移,这主要归因于基质或者分子堆积对分子振动起限制作用的硬致变色效应^[31].在溶液状态,单分子状态 $Cu_4I_4Py_4$ 的配体振动不受限,分子间距离大,簇核的激发态能量低;随着聚苯乙烯分子和共晶氯仿分子的掺入及单晶形成,分子振动逐步受限,激发态能级逐渐增高,非辐射振动逐渐减弱,从而导致发射光谱逐渐蓝移并且发光效率提高.为验证 $Cu_4I_4Py_4$ -PS 纳米颗粒在

生理环境中的稳定性,以丙氨酸-赖氨酸混合溶液(2 mg/mL)模拟生理组织中的氨基酸环境,将其分别加入等体积的 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 悬浊液和 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS 乳液(2 mg/mL)中,并观察二者在紫外灯照射下的发光变化.由图 3(B)可以看出,初始 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 悬浊液在紫外灯照射下发射明亮的黄光,加入氨基酸溶液的瞬间,发光颜色没有改变,然而在数小时后发光被猝灭,紫外灯照射下不再发射明亮的黄光,同时悬浊液基本澄清,显示配合物结构被破坏,晶体被氨基酸络合溶解.而 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS 乳液则在数小时后依然保持明亮的橙光发射,说明 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS 纳米颗粒具有良好的生理环境稳定性,可在生物环境中使用.

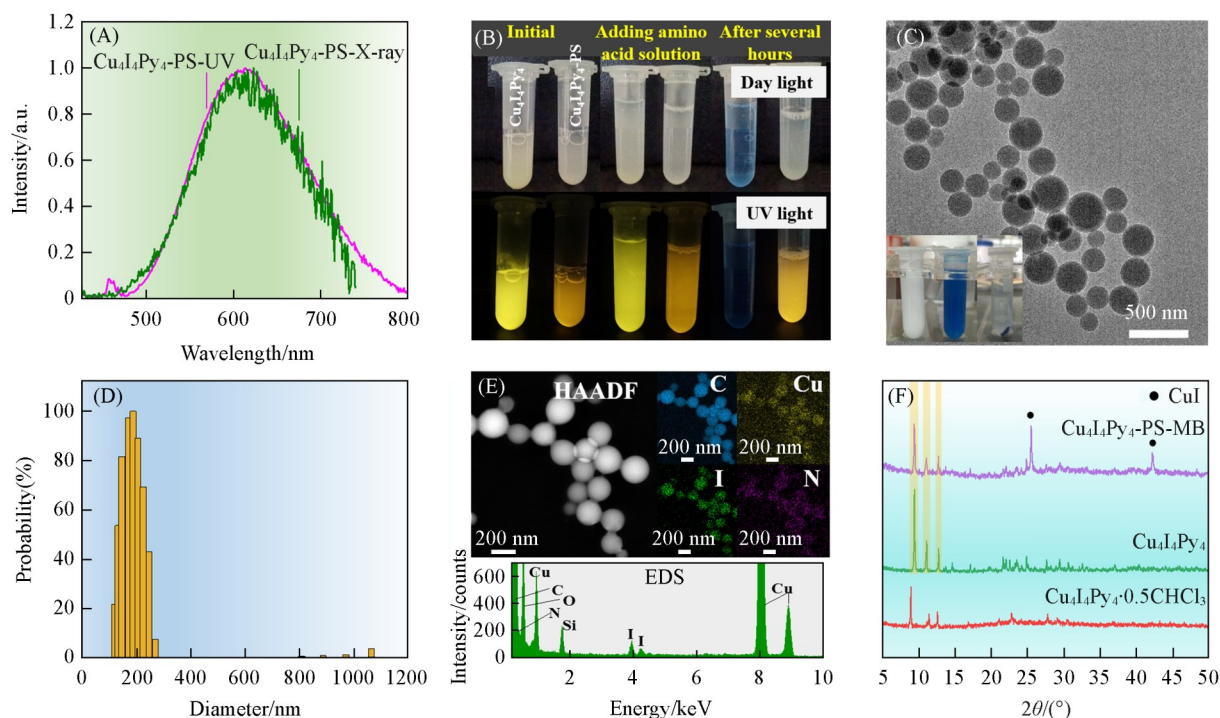


Fig. 3 Luminescence spectra of $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS nanoparticles(A), photos of $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ and $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS dispersions under daylight and UV light(B), TEM image(C) and DLS based size distribution(D) of $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS nanoparticles, STEM-mapping images and EDS spectrum of $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS-MB nanoparticles(E) and XRD patterns of $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS-MB nanoparticles(F)

(A) UV for UV irradiation, $\lambda=313$ nm, X-ray for X-ray irradiation; (B) from left to right are initial dispersions, just adding amino acid solution and several hours after adding amino acid solution; (C) inset shows the photos of $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS, $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS-MB dispersions and $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS-MB dispersion after centrifugation from left to right; (E) the Si signal in EDS came from carbon film on copper grid.

$\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS 纳米颗粒良好的光物理性能显示 PS 在包裹 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 形成纳米颗粒的同时,保留了 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ 的荧光发射能力,同时 X 射线照射下的荧光发射波长范围与光敏剂亚甲基蓝(MB)的吸收波长(609, 664 nm)范围相匹配,展现其可用于构建 X-PDT 光敏剂的潜力.基于此,将光敏剂 MB 负载到 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS 纳米颗粒中得到 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS-MB 复合纳米颗粒.由图 3(C)可以看出,加入光敏剂 MB 后,纳米颗粒由原来的乳白色变为光敏剂 MB 的蓝色,且离心上层清液无色,说明光敏剂被成功负载,获得 $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS-MB 复合纳米颗粒. TEM 结果显示复合纳米颗粒呈球形,粒径集中在 100~250 nm 之间[图 3(C)],与 DLS 粒度分布测试结果基本一致[图 3(D)],表明颗粒单分散性好,颗粒间基本无团聚.碘化亚铜簇基配合物的中性配体和团簇核之间的形成能低、有机配体之间相互作用强,因此难以制得粒径很小的纳米颗粒闪烁体,通常得到的都是尺寸较大的微米晶^[30,32].本工作以 PS 为包覆剂,SDBS 为乳化剂,通过微乳液法成功制得纳米颗粒闪烁体,闪烁体尺寸接近文献报道的最低值^[33,34].所得纳米闪烁体在生理环境中稳定,粒径范围可用于生物诊疗体系^[35].同时复合纳米颗粒在去离子水中的 Zeta 电位为 -57.91 mV,显示其较高的水溶液稳定性^[36]. STEM-mapping 和 EDS 结果显示, $\text{Cu}_4\text{I}_4\text{Py}_4$ -PS-MB 纳

米颗粒中含有明显的Cu和I元素[图3(E)]. XRD谱图显示Cu₄I₄Py₄-PS-MB纳米颗粒在9.35°, 10.06°和12.69°处出现Cu₄I₄Py₄晶相的特征衍射峰[图3(F)],未观察到Cu₄I₄Py₄·0.5CHCl₃晶相的特征衍射峰(8.90°, 11.39°和12.57°),表明PS包裹的配合物为Cu₄I₄Py₄.纳米颗粒XRD谱图中出现的CuI(PDF# 06-0246)特征峰可能源于制备过程中配合物的部分水解.SETM-mapping和XRD结果表明,Cu₄I₄Py₄-PS-MB复合纳米颗粒中的Cu₄I₄Py₄被PS包裹良好,同时该纳米粒子在水溶液和乙醇溶液中均具有良好的稳定性.

可见光吸收光谱结果显示,Cu₄I₄Py₄-PS-MB复合纳米颗粒在609 nm和664 nm处出现光敏剂MB的典型吸收峰[图4(A), Abs],分别归属于MB二聚体和单体的吸收^[37].Cu₄I₄Py₄-PS-MB在609 nm处的吸收峰强度高于664 nm处的峰强,说明其中MB更多以二聚体形式存在.对比复合纳米颗粒的吸收光谱与Cu₄I₄Py₄-PS在X射线照射下的荧光发射光谱[图4(A), Em]发现,二者波长能很好重叠,表明理论上Cu₄I₄Py₄-PS-MB复合纳米颗粒将具有较高的荧光共振能量转移(Förster Resonance Energy Transfer, FRET)效率^[38].其中Cu₄I₄Py₄-PS将X射线能量转换为荧光发射,颗粒内的MB吸收发射的荧光形成激发态并产生单线态氧^[39].为验证复合纳米颗粒的FRET效率,分别测试了Cu₄I₄Py₄-PS纳米颗粒和Cu₄I₄Py₄-PS-MB复合纳米颗粒在X射线照射下的荧光发射光谱.对比发现,负载MB之后,复合纳米颗粒在610 nm附近的荧光强度显著下降[图4(B)],与Cu₄I₄Py₄-PS相比强度下降超过95%,显示出Cu₄I₄Py₄-PS-MB复合纳米颗粒在X射线照射下极高的FRET效率.

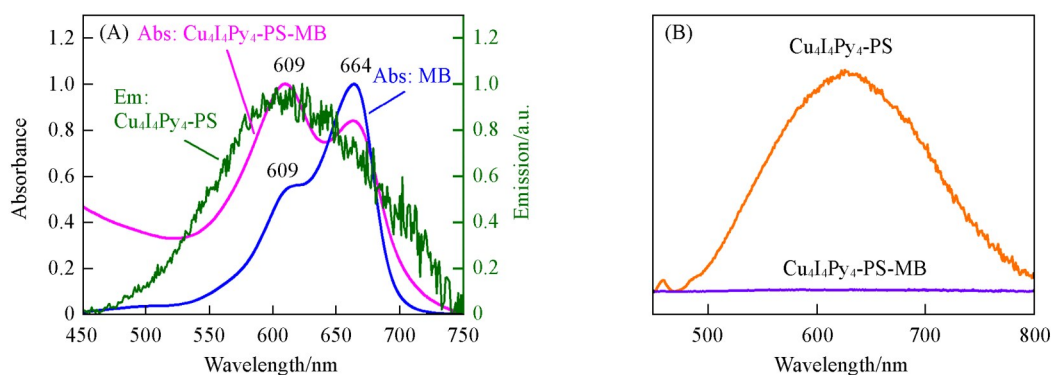


Fig. 4 UV-Vis spectra(A) of Cu₄I₄Py₄-PS-MB and MB(Abs), along with luminescence spectrum of Cu₄I₄Py₄-PS under X-ray irradiation(Em) and luminescence spectra of Cu₄I₄Py₄-PS and Cu₄I₄Py₄-PS-MB under X-ray irradiation(B)

为进一步验证Cu₄I₄Py₄-PS-MB复合纳米颗粒产生单线态氧的能力,使用单线态氧指示剂*N,N*-二甲基-4-亚硝基苯胺(RNO)和咪唑(Im)的组合检测单线态氧的产生情况^[40].当体系中有单线态氧产生时,RNO在440 nm附近的吸收峰会显著下降.首先测试了MB在可见光激发下产生单线态氧的能力.如图5(A)所示,光敏剂MB与RNO混合溶液被635 nm波长的激光照射后,RNO在440 nm处的吸收峰明显下降,峰强度基本随时间延长线性下降[图5(A)插图],说明产生了单线态氧.该结果表明,在吸收波长范围内的光照射下,MB能顺利产生单线态氧,因此Cu₄I₄Py₄-PS发射的荧光亦可使MB产生单线态氧.基于此,考察了Cu₄I₄Py₄-PS-MB复合纳米颗粒在X射线照射下产生单线态氧的能力.复合纳米颗粒和RNO混合溶液的吸收光谱见图5(B).在X射线照射下,440 nm处RNO的吸收峰强度随时间延长逐渐降低,在50 min照射时间内,吸附峰强度基本随时间延长呈线性下降[图5(C)],说明在X射线照射下复合纳米颗粒能顺利产生单线态氧.作为对照,同时考察了相同X射线照射条件下,单独MB、PS及Cu₄I₄Py₄-PS纳米颗粒分别与RNO的混合溶液的吸收光谱,结果显示在这3种纳米颗粒存在下RNO吸收峰强度变化均不大[图5(C)],表明在该X射线剂量照射下,单线态氧的确基于复合纳米颗粒的FRET效应产生.以上结果表明,以Cu₄I₄Py₄簇基配合物为闪烁体材料、PS为包覆剂、MB为光敏剂制备的复合纳米颗粒材料Cu₄I₄Py₄-PS-MB可用于构建X-PDT平台,有望解决闪烁体材料尺寸大及发光易受环境影响导致难以生物应用的问题,为生物成像和肿瘤治疗提供了新思路.

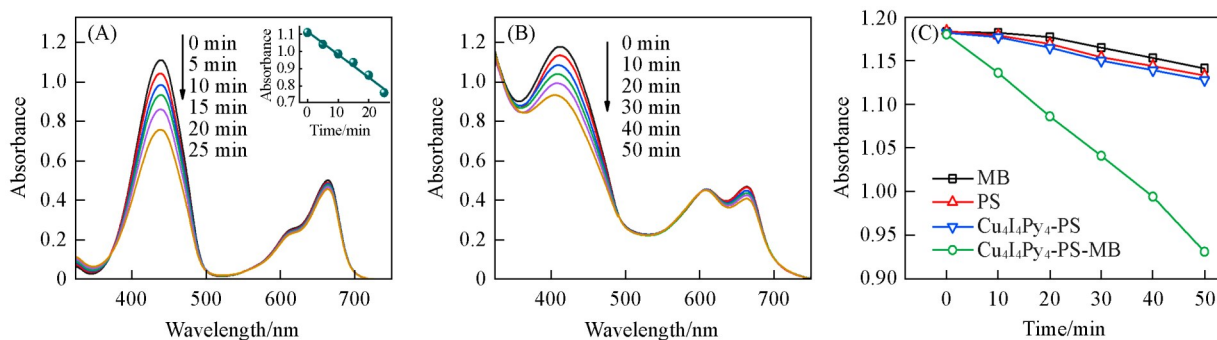


Fig. 5 Absorbance spectra of mixed solution of MB and RNO with time under laser irradiation(635 nm, 2.5 mW/cm²)(A), absorption spectra of mixed solution of Cu₄I₄Py₄-PS-MB and RNO with time under X-ray irradiation(B) and absorption peak of RNO at different conditions with time under X-ray irradiation(C)

(A) Inset shows the trend of peak intensity at 440 nm with time; (B, C) conditions of X-ray irradiation: 50 kV, 70 μ A, 1 cm distance.

3 结 论

通过简便的溶液法制备了多种基于 Cu₄I₄Py₄的配合物闪烁体,系统研究了晶体结构、共晶溶剂分子及高分子基质对其发光性能的影响规律.研究发现,所有 Cu₄I₄Py₄基闪烁体的发射光均来源于团簇中心电荷转移激发态(³CC),且该激发态的发光波长和发光效率高度依赖于周围微环境.基于此,通过“共溶剂调控结晶-高分子基质隔离”协同策略,结合“微乳液限域包裹”方法,成功构建了基于碘化亚铜簇闪烁体与MB的高效X射线激发光敏剂体系 Cu₄I₄Py₄-PS-MB.研究证实,共溶剂分子的引入和PS基质的限域作用使 Cu₄I₄Py₄的发射波长从565 nm红移至610 nm(Cu₄I₄Py₄-PS纳米颗粒),与亚甲基蓝激发带(600~700 nm)实现最佳光谱匹配. RNO降解实验证实,该纳米复合体系显著提升了X射线激发下的能量转移效率和活性氧产率. PS外壳不仅优化了光谱匹配性,还通过物理隔离有效屏蔽了环境干扰,大幅提高了纳米体系的稳定性和生物相容性.制备的 Cu₄I₄Py₄-PS-MB纳米粒子解决了传统紫外-可见光激发的光动力治疗试剂在深层肿瘤治疗中的组织穿透难题以及纳米体系的稳定性和生物相容性问题,为X射线光动力治疗提供了兼具高效能量转换和优异稳定性的新型纳米平台,为深层肿瘤治疗提供了新的解决方案.

参 考 文 献

- [1] Chong L. M., Tng D. J. H., Tan L. L. Y., Chua M. L. K., Zhang Y., *Appl. Phys. Rev.*, **2021**, 8(4), 041322
- [2] Inoue T., Ishihara R., *Clin. Endos.*, **2021**, 54(4), 494—498
- [3] Li X. Y., Tan L. C., Dong L. W., Zhang W. Q., Shen X. X., Lu X., Zheng H., Lu Y. G., *Front. Oncol.*, **2020**, 10, 597
- [4] Liu Z., Xie Z., Li W., Wu X., Jiang X., Li G., Cao L., Zhang D., Wang Q., Xue P., Zhang H., *J. Nanobiotechnology*, **2021**, 19(1), 160
- [5] Xiong K., Wei F., Chen Y., Ji L., Chao H., *Small Methods*, **2022**, 7, 2201403
- [6] Shao W., LEE J. Y., Li F. Y., Ling D. S., *Chem. J. Chinese Universities*, **2020**, 41(11), 2356—2382(邵伟, LEE Jiyong, 李方园, 凌代舜. 高等学校化学学报, **2020**, 41(11), 2356—2382)
- [7] Chiaviello A., Postiglione I., Palumbo G., *Cancers*, **2011**, 3(1), 1014—1041
- [8] Wang X. L., Wang Z. X., *Chem. J. Chinese Universities*, **2018**, 39(10), 2185—2191(王雪丽, 王振新. 高等学校化学学报, **2018**, 39(10), 2185—2191)
- [9] Robertson C. A., Evans D. H., Abrahamse H., *J. Photoch. Photobio. B.*, **2009**, 96(1), 1—8
- [10] Celli J. P., Spring B. Q., Rizvi I., Evans C. L., Samkoe K. S., Verma S., Pogue B. W., Hasan T., *Chem. Rev.*, **2010**, 110(5), 2795—2838
- [11] Liu M., Liu R. B., Liu B. D., Qian Y., *Chem. J. Chinese Universities*, **2022**, 43(10), 20220326(刘苗, 刘瑞波, 刘巴蒂, 钱鹰. 高等学校化学学报, **2022**, 43(10), 20220326)
- [12] Fan W. P., Huang P., Chen X. Y., *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45(23), 6488—6519

- [13] Xiao K., Xie W., Liu X., *Chinese J. Inorg. Chem.*, **2023**, 39(11), 2033—2041
- [14] Chen H., Wang G. D., Chuang Y. J., Zhen Z., Chen X., Biddinger P., Hao Z., Liu F., Shen B., Pan Z., *Nano letters*, **2015**, 15(4), 2249—2256
- [15] Lan G., Ni K., Xu R., Lu K., Lin Z., Chan C., Lin W., *Angew. Chem.*, **2017**, 129(40), 12270—12274
- [16] Fan W., Tang W., Lau J., Shen Z., Xie J., Shi J., Chen X., *Adv. Mater.*, **2019**, 31(12), 1806381
- [17] Hong Z., Chen Z., Chen Q., Yang H., *Acc. Chem. Res.*, **2023**, 56(1), 37—51
- [18] Zhou Y., Chen J., Bakr O. M., Mohammed O. F., *ACS Energy Lett.*, **2021**, 6(2), 739—768
- [19] Chen X., Song J., Chen X., Yang H., *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, 48(11), 3073—3101
- [20] Karnkaew A., Chen F., Zhan Y., Majewski R. L., Cai W., *ACS Nano*, **2016**, 10(4), 3918—3935
- [21] Luo Z., Moch J. G., Johnson S. S., Chen C. C., *Curr. Nanosci.*, **2017**, 13(4), 364—372
- [22] Tang L., Zan J., Peng H., Yan X., Tao Y., Tian D., Yang Q., Li H., Chen Q., Huang W., Chen R., *Chem. Commun.*, **2020**, 56(88), 13559—13562
- [23] Kirakci K., Fejfarová K., Martinčík J., Nikl M., Lang K., *Inorg. Chem.*, **2017**, 56(8), 4609—4614
- [24] Sheldrick G. M., *Acta Crystallogr. A*, **2015**, 71, 3—8
- [25] Sheldrick G. M., *Acta Crystallogr. C*, **2015**, 71, 3—8
- [26] Huebschle C. B., Sheldrick G. M., Dittrich B., *J. Appl. Crystallogr.*, **2011**, 44, 1281—1284
- [27] Raston C. L., White A. H., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1976**, (21), 2153—2156
- [28] Benito Q., Le Goff X. F., Maron S., Fargues A., Garcia A., Martineau C., Taulelle F., Kahlal S., Gacoin T., Boilot J. P., Perruchas S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136(32), 11311—11320
- [29] Chen K., Shearer J., Catalano V. J., *Inorg. Chem.*, **2015**, 54(13), 6245—6256
- [30] Wang Y., Zhao W., Guo Y., Hu W., Peng C., Li L., Wei Y., W Z., Xu W., Li X., Suh Y. D., Liu X., Huang W., *Light Sci. Appl.*, **2023**, 12(1), 155
- [31] Tran D., Bourassa J. L., Ford P. C., *Inorg. Chem.*, **1997**, 36(3), 439—442
- [32] Zhou Y., He T., Yuan P., Yin J., Chen S., Gutiérrez-Arzaluz L., Wang L., Bakr O. M., Mohammed O. F., *ACS Mater. Lett.*, **2023**, 5(8), 2002—2008
- [33] Wang J. J., Chen C., Chen W. G., Yao J. S., Yang J. N., Wang K. H., Yin Y. C., Yao M. M., Feng L. Z., Ma C., Fan F. J., Yao H. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142(8), 3686—3690
- [34] Gu R., Han K., Jin J., Zhang H., Xia Z., *Chem. Mater.*, **2024**, 36(6), 2963—2970
- [35] Xu M., Qi Y., Liu G., Song Y., Jiang X., Du B., *ACS Nano*, **2023**, 17(21), 20825—20849
- [36] Honary S., Zahir F., *Trop. J. Pharm. Res.*, **2013**, 12(2), 265—273
- [37] Patil K., Pawar R., Talap P., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2000**, 2(19), 4313—4317
- [38] Szabo A., Szollosi J., Nagy P., *Curr. Protoc.*, **2022**, 2(12), e625
- [39] Jiang X. P., Dai Z. F., *Chin. Sci. Bull.*, **2018**, 63(18), 1783—1802(蒋昕鹏, 戴志飞. 科学通报, **2018**, 63(18), 1783—1802)
- [40] Kraljić I., Mohsni S. E., *Photochem. Photobiol.*, **1978**, 28(4/5), 577—581

(Ed.: H, K, M)