

智能响应，精准点亮：酶响应的聚集诱导发光材料在生物医学中的诊疗新策略

方瑾钰^{1,2#}, 黄瀚玮^{1,2#}, 宋航³, 吴谦¹, 赵征², 唐本忠²

(1. 深圳北理莫斯科大学材料科学系, 深圳 518000;

2. 香港中文大学(深圳)理工学院聚集体科学基础研究卓越中心, 深圳 518172;

3. 中国医学科学院北京协和医学院, 北京协和医院眼科, 北京 100730)

摘要 随着精准医学的发展, 对疾病实现高特异性、高灵敏度的原位成像与靶向治疗提出了迫切需求. 传统荧光探针易受聚集诱导发光猝灭效应限制, 且常存在背景信号高、光稳定性差、特异性不足等问题. 聚集诱导发光材料因其单分子发光“熄灭”, 聚集体发光“点亮”的独特优势, 为构建性质优异的生物荧光探针提供了新思路. 酶作为疾病过程的关键生物标志物, 生物酶促反应具有底物专一、高效等特性, 是聚集诱导发光材料在病灶部位实现可控响应、荧光精准点亮与信号放大的理想触发机制. 本文综合评述了酶响应的聚集诱导发光材料在生物医学中的诊疗新策略这一前沿交叉领域的最新研究进展. 根据酶响应后聚集体形成的物理化学本质与结构特征, 系统梳理了三类分子设计策略, 重点阐述了其设计原理、响应机制及其在各类重大疾病诊疗, 包括肿瘤成像与术中导航、细菌与病毒感染诊疗、神经退行性疾病诊断以及诊疗一体化等方面取得的显著成果. 酶响应的聚集诱导发光材料通过实现信号的可控“关-开”转换与靶向放大, 在提升成像信噪比、治疗精准性和实现诊疗协同方面展现出巨大潜力. 最后, 对该领域当前面临的挑战进行了剖析, 并对未来发展趋势, 特别是与人工智能相结合的设计新范式进行了展望.

关键词 聚集诱导发光; 酶响应荧光探针; 聚集体结构-性质调控; 靶向性的疾病诊断与治疗

中图分类号 O621

文献标志码 A

doi: 10.7503/cjcu20260009

Intelligent Response, Precision Activation: Novel Theranostic Strategies of Enzyme-responsive Aggregation-induced Emission Materials in Biomedicine

FANG Jinyu^{1,2#}, HUANG Hanwei^{1,2#}, SONG Hang^{3*}, WU Qian^{1*},

ZHAO Zheng^{2*}, TANG Ben Zhong²

(1. Faculty of Materials Science, Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen 518000, China;

收稿日期: 2026-01-01. 网络首发日期: 2026-03-04.

联系人简介: 吴谦, 女, 博士, 副教授, 主要从事聚集诱导发光生物探针材料方面的研究. E-mail: wuqian@smbu.edu.cn

宋航, 女, 博士, 主治医师, 主要从事眼科各类常见疾病的诊断和治疗方面的研究. E-mail: songhang@pumch.cn

赵征, 男, 博士, 教授, 主要从事聚集诱导发光功能材料方面的研究. E-mail: zhaozheng@cuhk.edu.cn

基金项目: 广东省高校创新团队计划(批准号: 2025KCXTD054)、广东省重点领域研发计划项目(批准号: 2024B0101040001)、深圳市孔雀计划-孔雀团队、分子聚集体科学的基础理论及应用研究项目(批准号: KQTD20210811090142053, 2025GD0001)、广东省区域联合基金-青年基金项目(批准号: 2023A1515110346)和云南省重点研发计划(批准号: 202303AC100010)资助.

Supported by the Guangdong Province University Innovation Team Program, China(No.2025KCXTD054), the Key-Area Research and Development Program of Guangdong Province, China(No.2024B0101040001), the Guangdong Basic Research Center of Excellence for Aggregate Science, the Science Technology Innovation Commission of Shenzhen Municipality, China(Nos.KQTD20210811090142053, 2025GD0001), the Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation, China(No.2023A1515110346) and the Key Research and Development Project of Yunnan Province, China(No.202303AC100010).

共同第一作者.

2. *Guangdong Basic Research Center of Excellence for Aggregate Science, School of Science and Engineering, The Chinese University of Hong Kong (Shenzhen), Shenzhen 518172, China;*
3. *Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)*

Abstract With the advancement of precision medicine, there is an urgent demand for *in situ* imaging and targeted therapy with high specificity and high sensitivity. Traditional fluorescent probes are often limited by aggregation-caused quenching effects and frequently suffer from issues such as high background signals, poor photostability, and insufficient specificity. Aggregation-induced emission (AIE) materials, with their unique characteristic of being “off” at the molecular level and “on” in the aggregated state, provide a new strategy for constructing high-performance biological fluorescent probes. Enzymes, serving as key biomarkers in disease processes, exhibit substrate specificity and high efficiency in biocatalytic reactions, making them an ideal trigger mechanism for achieving controllable response, precise fluorescence activation, and signal amplification at disease sites using AIE materials. This review comprehensively reviews the latest research progress in the interdisciplinary frontier of enzyme-responsive AIE materials for novel diagnostic and therapeutic strategies in biomedicine. Based on the physicochemical nature and structural characteristics of aggregates formed after enzyme response, we systematically categorize three molecular design strategies, with a focus on elucidating their design principles, response mechanisms, and significant achievements in the diagnosis and treatment of various major diseases, including tumor imaging and intraoperative navigation, diagnosis and treatment of bacterial and viral infections, diagnosis of neurodegenerative diseases, and theranostics. By enabling controllable “off-on” signal switching and targeted amplification, enzyme-responsive AIE materials demonstrate great potential in improving imaging signal-to-noise ratio, enhancing treatment precision, and achieving synergistic diagnosis and therapy. Finally, we analyze the current challenges in this field and provide an outlook on future development trends, particularly new design paradigms integrated with artificial intelligence.

Keywords Aggregation-induced emission; Enzyme-responsive fluorescent probe; Structure-property regulation of aggregate; Targeted diagnosis and therapy of disease

随着现代医学技术的发展,生物医学的诊疗需求在不断提高,如何实现对疾病相关生物过程的精准识别与调控以实现疾病的早期诊断、疗效的实时监测以及精准高效治疗是当前生物医学与材料交叉领域面临的核心挑战之一。虽然传统的医学成像技术如核磁共振成像(MRI)、正电子发射断层扫描(PET)、计算机断层扫描(CT)等能够在器官与组织层面提供信息,帮助疾病的筛查、分期及疗效评估,但这些成像工具通常表现出成本高、放射性副作用和灵敏度不足以及对早期、微小或分子水平病变的响应有限的缺点^[1,2]。与此同时,在疾病的治疗中,全身系统性给药模式也因缺乏对病灶的特异性识别,往往伴随着严重的脱靶毒性和治疗效率低下等问题^[3,4]。近年来,荧光成像技术已经在应对生物医学精准诊疗挑战中展现出不可替代的优势,其极高的灵敏度、快速的响应性、卓越的时空分辨率和实时动态可视化能力,能够直接探测疾病相关的生物标志物与微环境变化,实现活体层面无创、实时连续地疾病诊断与原位监测^[5,6]。此外,荧光探针具有良好的可设计性与功能集成性,通过化学设计可实现针对病灶微环境的高特异性响应与激活(如pH、酶、氧化还原物质等),并能与载药、光动力/光热治疗等功能协同,构建精准靶向的诊疗一体化平台^[7,8]。

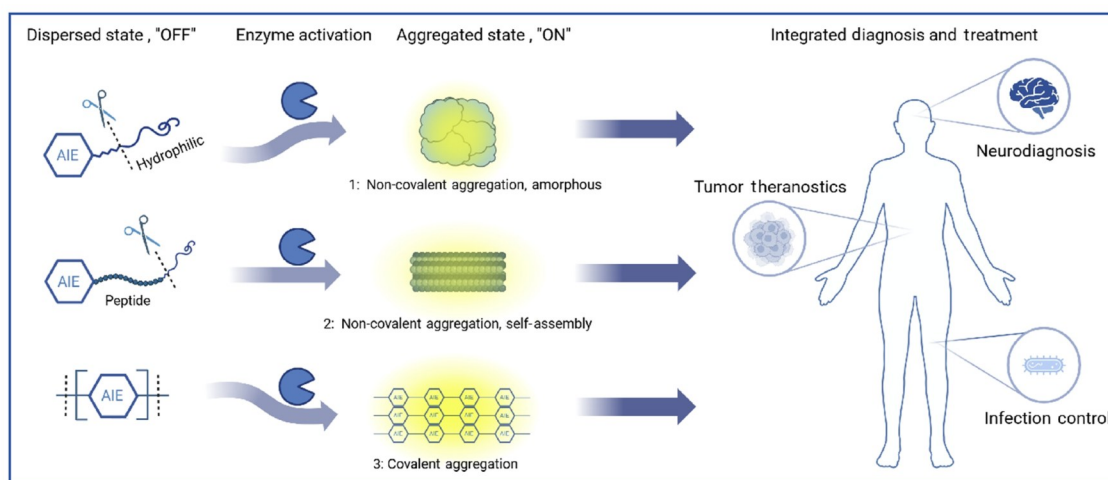
生物体内环境高度复杂、背景信号强且动态变化显著,这对生物荧光探针材料的抗漂白能力及信噪比等方面有着更高的要求。目前,已发展的有机荧光染料通常具有平面刚性结构,易因 π - π 堆积发生聚集导致荧光猝灭效应(Aggregation-caused quenching, ACQ),即在高浓度或聚集状态下荧光减弱甚至完全猝灭,这极大限制了其使用浓度及检测灵敏度^[9]。此外,这类探针常常存在斯托克斯位移小、自吸收强、光稳定性差、易发生光漂白等问题,难以胜任长时间、动态的成像监测。多数探针为“常亮”型或基于效率有限的猝灭-恢复机制,背景信号较高,影响成像信噪比并可能产生假阳性结果。

唐本忠院士团队^[10]于2001年报道了一类荧光分子,展现出与聚集导致荧光猝灭现象相反的发光

性质,即在稀溶液中无荧光或者仅具有较弱的荧光,但在高浓度或聚集状态时,发出较强的荧光,这种现象被称为聚集诱导发光(Aggregation-induced emission, AIE). 聚集诱导发光这一显著区别于传统认知的反常光物理现象的发生被认为主要与分子内运动受限(Restriction of intramolecular motion, RIM)有关^[10]. 聚集诱导发光分子(AIEgen)在聚集时将有效地限制分子运动(振动或转动),从而有效抑制了非辐射能量耗散通道,迫使激发态能量通过辐射跃迁(发光)的形式释放,导致荧光显著增强. 这一特性克服了聚集导致荧光猝灭效应带来的浓度限制,为解决长期以来有机发光材料在固态或聚集态下效率低下的关键瓶颈提供了革命性的思路,并由此开辟了固态发光、聚集态生物成像、化学传感等领域的全新研究方向^[11,12]. 尤其为生物医学领域内疾病诊断与治疗提供了新思路, AIE材料在病灶部位具有低浓度不发光到聚集发光的“关-开”的特异性响应模式,有效降低了生物背景噪音,实现了高信噪比的精准成像,并且AIE材料通常具有优异的抗光漂白能力和较大的斯托克斯位移、高亮度和空间分辨率等优势,通过合理的结构优化能赋予它光激活产生活性氧和热的能力,为疾病诊疗一体化提供了材料基础^[13-16]. 在分子设计与生物应用中, AIE材料因其独特的光物理性质而备受关注,其性能不仅取决于分子结构,还与其在特定环境下的聚集状态密切相关. 聚集态的差异(如形态、有序度及分子间作用力性质)会影响材料的光学性能、生物稳定性、体内滞留能力及其治疗机制^[17]. 因此,能在生物体内对AIE材料的聚集过程进行精准调控,是应用AIE材料构建高性能智能的疾病诊疗探针的关键.

酶作为生物体内一类具有高效催化功能的生物活性分子,是这种精准调控的理想触发机制^[18-20]. 酶在维持生命活动稳态中不可或缺,其活性异常与多种疾病的发生发展密切相关. 如,代谢相关性脂肪肝病早期抗氧化酶(如过氧化氢酶)表达会代偿性升高;缺氧肿瘤中硝基还原酶浓度显著增加;神经退行性疾病则常伴有单胺氧化酶的高水平表达^[21-24]. 酶所具有的高效催化性、底物高度专一性及其在疾病中的特异性变化,能够有效调控AIE材料的结构与性质,从而驱动其在病灶部位进行靶向性的可控聚集,实现荧光精准点亮与信号放大.

尽管酶响应型AIE材料在疾病成像与治疗中展现出巨大潜力,并已有相关综述对其发展进行了总结与评述,但从“聚集态结构调控”这一物理化学本质出发,系统阐述其设计逻辑、响应机制与应用进展的综述目前还较少. 基于此,本文旨在对酶响应的AIE材料在生物医学中的诊疗新策略进行系统梳理与深入探讨. 依据酶响应触发聚集过程的物理化学本质、主要驱动力及最终聚集体的结构特征,将目前已报道的工作归纳为三类核心策略进行论述(Scheme 1): (1) 酶响应后通过非共价相互作用形成无定形聚集体; (2) 酶响应后通过非共价作用驱动自组装形成有序聚集体; (3) 酶响应后通过共价键连接形成聚集体. 通过系统评述各类策略的设计原理、响应机制及其在疾病诊断、治疗与诊疗一体化中的前沿应用,本文期望揭示酶响应型AIE材料“聚集态结构-性质”之间的内在关联,为该领域未来设计



Scheme 1 Schematic illustration of enzyme-triggered “light-up” mechanisms of AIE materials and their strategies for integrated disease theranostics

更精准、高效和安全的智能诊疗材料与面向临床转化的最终应用提供清晰的理论框架与方向指引。

1 酶响应后通过非共价相互作用形成无定形聚集体

利用酶促反应调控分子的亲疏水性平衡以诱导探针在靶点聚集从而点激活“点亮”这一策略设计简单、响应快速,是构建酶响应型AIE材料探针最为基础且广泛的应用策略^[25]。此类探针通常由疏水性的AIE核心基团与特定的亲水性酶响应底物共价偶联构成。在生理环境中,探针因具有良好的水溶性而呈现分散的状态;当存在目标酶时,酶响应底物被特异性的催化剪切或化学转化,导致分子溶解度急剧下降,在病灶部位通过疏水作用聚集。值得注意的是,由于AIE核心基团典型的扭曲非平面构型以及体系中缺乏特定的分子间相互作用进行有序组装导向,所以该类探针大多数在酶响应后倾向于发生随机的物理堆积,从而形成无定形或结构相对松散的聚集体。这一过程有效限制了分子内运动,实现荧光信号的开启。

目前,该策略已成功应用于响应多种酶类。其中,水解酶(如蛋白酶、磷酸酶、糖苷酶)因其能通过断键直接、高效地移除亲水基团,成为研究最为广泛和深入的靶点。此外,氧化还原酶通过催化反应改变分子的电荷或氧化状态,进而调控其亲/疏水性,也是该策略的重要组成部分。基于酶的种类与响应逻辑的递进,将此类酶响应后通过非共价作用形成无定形聚集体的AIE材料进一步分为单锁响应与双锁响应两类进行评述,并将此类中单锁响应的AIE材料根据响应的酶种类再进一步的分类为水解酶和氧化还原酶,并分别探讨这些AIE材料在生物医学诊疗中的应用价值。

1.1 酶响应的“单锁型”聚集诱导发光材料在疾病诊疗中的应用

1.1.1 水解酶响应的聚集诱导发光材料在疾病成像中的应用 水解酶是生物体内最大、功能最多样的酶类之一,如蛋白酶、脂肪酶,许多疾病如肿瘤侵袭、炎症和神经退行性疾病,均与特定水解酶(如基质金属蛋白酶、组织蛋白酶)的异常表达与活性密切相关。发生的催化水解反应通常伴随底物化学键的断裂,这为酶响应型AIE材料脱掉亲水结构提供了触发条件。Lyu等^[26]构建了自噬相关的关键蛋白酶Atg4B响应探针QM-GFTN实现了宫颈癌组织切片的快速成像。自噬与肿瘤的发生发展密切相关:肿瘤细胞在缺氧、营养匮乏及治疗应激下往往通过增强自噬维持代谢稳态与存活,从而影响肿瘤进展与耐药。他们将可被Atg4B识别切割的短肽底物GFTN引入喹啉-丙二腈(QM)型AIE基元,使其在酶切前因亲水肽段而保持良好分散状态、整体荧光关闭;当自噬发生时高表达的Atg4B剪切GFTN,释放的AIEgen疏水性增强,因而在强疏水作用下于局部发生聚集,并产生荧光“点亮”发生自噬的肿瘤细胞[图1(A)]。在宫颈癌组织切片成像中,由于肿瘤组织自噬活性更高、Atg4B活性相应增强,QM-GFTN能够以荧光强度43.5倍的信号差,清晰地区分肿瘤组织与癌旁组织,远优于商业自噬染料MDC(仅4.6倍信号差)[图1(B)和(C)],展现了AIE材料通过降低初始背景而提升组织鉴别能力的独特优势。

利用AIE材料的特性也可以为术中肿瘤切片的快速诊断提供新的策略。Zhu等^[27]针对胰腺癌中过表达的组织蛋白酶E(Cathepsin E, CTSE),设计了可被CTSE激活的AIE探针QM-HSP-CPP[图1(D)],该探针由QM-COOH发光核心、含CTSE切割位点的疏水响应肽HSP以及强亲水/带正电的穿膜肽CPP组成。CPP一方面通过非共价作用调控显著增强探针的水相分散性,使探针在未激活时处于分散态;另一方面改善细胞和组织渗透,为原位成像提供基础。CTSE酶切后体系释放出疏水的AIEgen并实现原位的聚集,荧光点亮肿瘤细胞。组织冰冻切片验证中,操作步骤复杂免疫荧光染色(IF)并不能很好的区分癌组织和癌旁组织,而QM-HSP-CPP能以9.3倍的信号差,快速地进行胰腺癌组织鉴别,证明了AIE材料在临床中实现快速疾病判读的潜力[图1(E)~(G)]。

相较于离体样本的快速检测,利用荧光信号进行肿瘤术中的快速成像诊断,并协助指导与监测肿瘤切除更具有挑战性。癌组织的早期诊断和彻底切除对降低癌症死亡率尤为重要,相较于传统影像手段,具有高信噪比的可激活荧光探针可以帮助外科医生观察微小的转移性肿瘤,以采取预防和治疗措施。针对这一需求,近年来,研究者致力于开发可在肿瘤微环境中特异性激活的荧光探针,以期在手术过程中提供实时的分子影像导航。其中,基于酶响应的可激活AIE探针因其高信噪比、光稳定性好

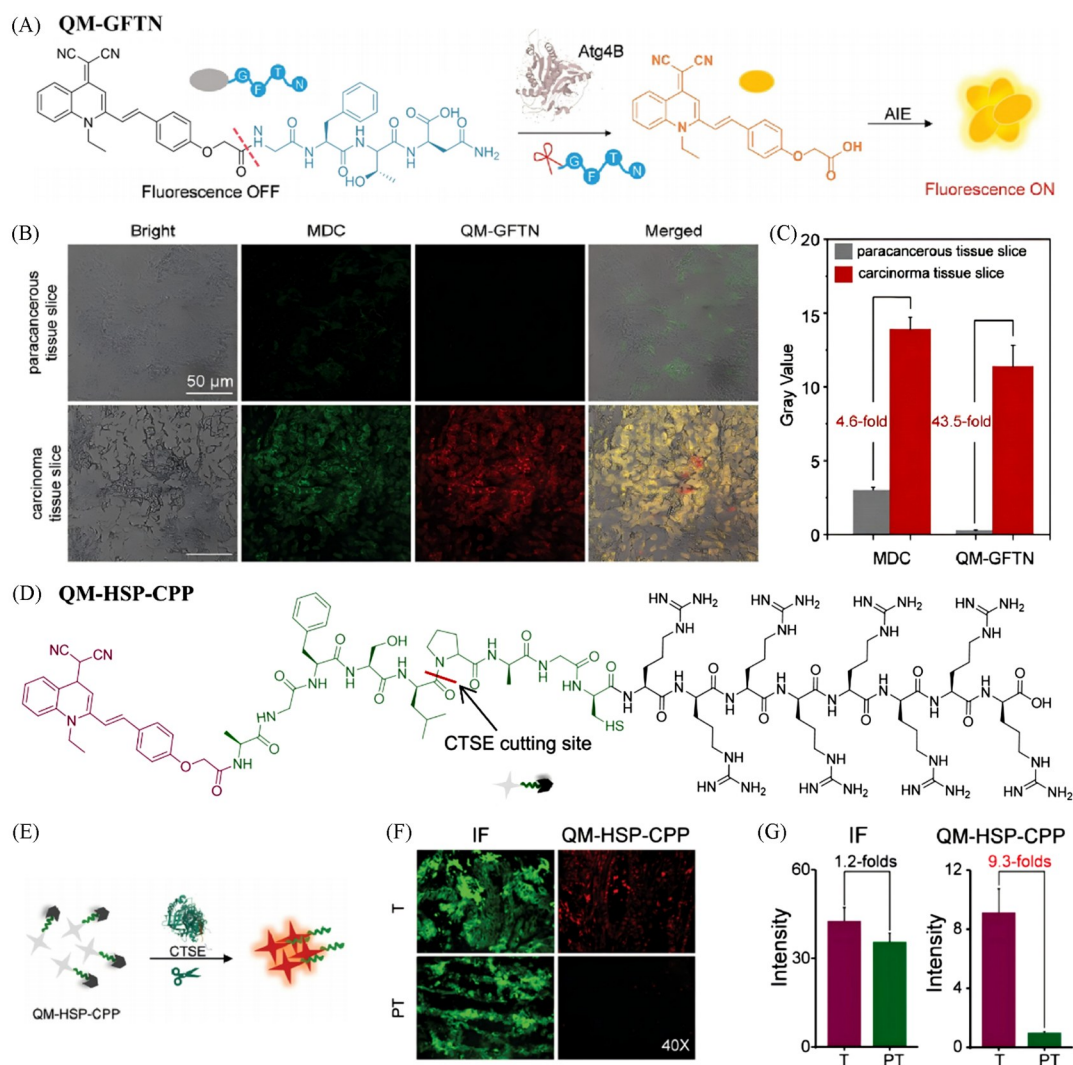


Fig. 1 Hydrolase-activated AIE materials enable high-contrast tissue discrimination by enzyme-triggered aggregation

(A—C) Monitoring autophagy and diagnosing human pathological tissues of pancreatic cancer with Atg4B protease-activated AIE probe QM-GFTN^[26], (D—G) an enzyme-activatable AIE probe QM-HSP-CPP for intraoperative pathological fluorescent diagnosis of pancreatic cancer *via* specific cathepsin E^[27].

(A—C) Copyright 2021, John Wiley & Sons; (D—G) Copyright 2022, John Wiley & Sons.

以及原位聚集增强的荧光特性,在这一领域展现出独特优势.如,基于碱性磷酸酶(ALP)在肿瘤组织中高表达的特性,Li等^[28]将亲水性磷酸基团修饰到疏水性的QM衍生物上,设计了用于肿瘤诊断的AIE纳米探针DQM-ALP.这种两亲性的结构使得该探针能在水溶液中形成疏松堆积的纳米探针,此时由于分子内运动未被有效限制,荧光处于猝灭状态;当肿瘤细胞中过表达的ALP催化水解磷酸基团后,生成疏水性增强的DQM-OH,探针于原位形成更紧密的聚集体,有效限制分子内旋转并激活AIE荧光,实现从“OFF”到“ON”的高信噪比成像[图2(A)].在3D肿瘤球模型中,DQM-ALP展现出优异的深层穿透能力,可清晰观察到ALP活性在肿瘤球内部的空间异质性分布,为评估探针在实体瘤中的渗透与激活能力提供了可靠模型[图2(B)].值得注意的是,在荷瘤小鼠模型中通过原位喷洒DQM-ALP探针,肿瘤组织因ALP过表达而呈现强烈荧光,与周围正常组织形成清晰边界,成功实现了荧光图像引导下的肿瘤切除[图2(C)].此外,Xu等^[29]构建了可吸入给药的硫酸酯酶响应型AIE纳米探针.当肿瘤中过表达的硫酸酯酶催化水解硫酸酯键后,探针的疏水性增强于原位形成更紧密的聚集体并发射荧光,同时还能进一步与酶的疏水位点结合产生额外放大效应,使荧光信号进一步放大,并在动物肺癌转移模型

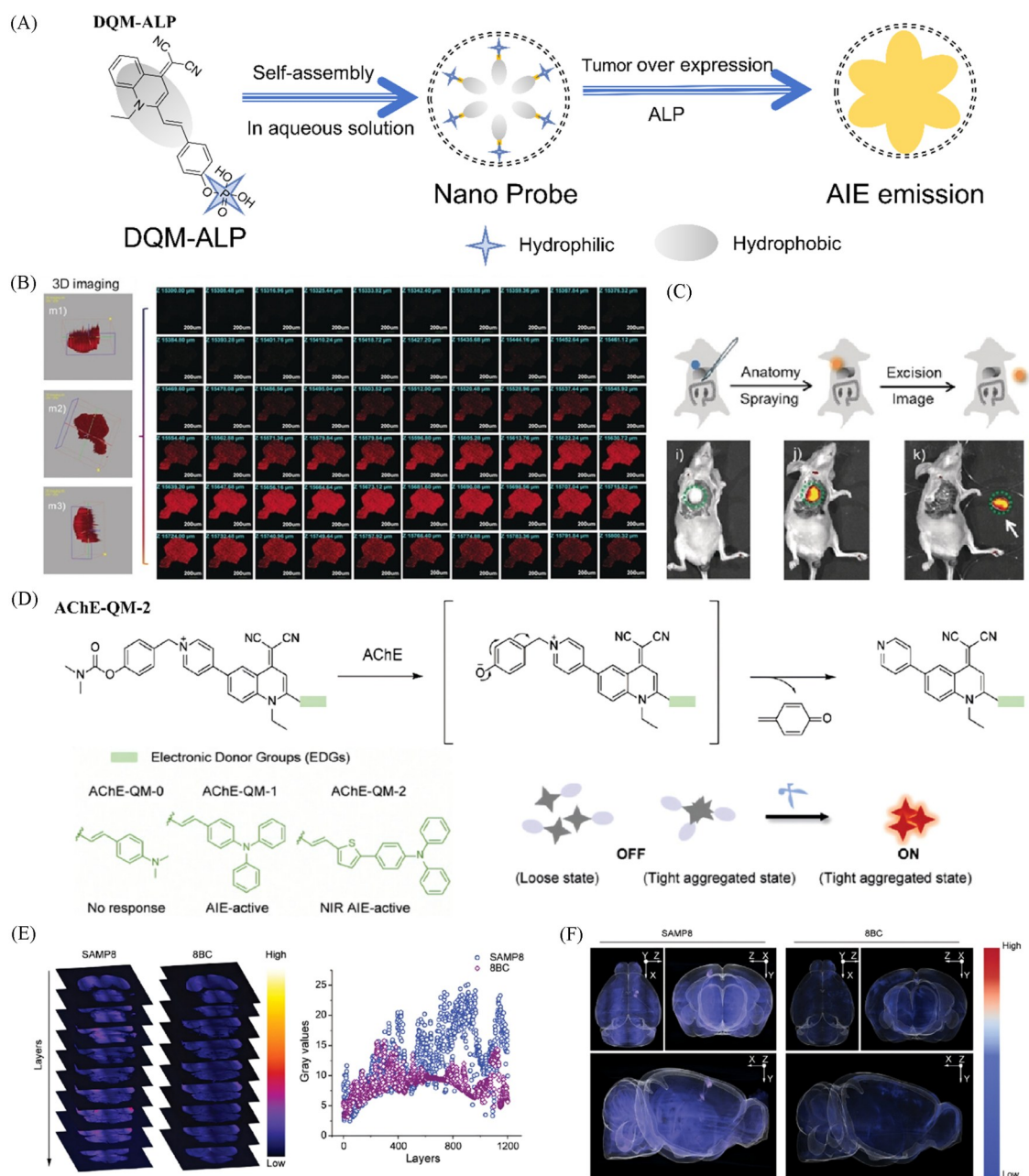


Fig. 2 Hydrolase-responsive AIE platforms for disease imaging via enzyme-triggered aggregation and signal amplification

(A—C) An ALP-activatable AIE nanoprobe for tumor diagnosis and intraoperative fluorescence-guided imaging^[28], (D—F) enzyme-mediated *in situ* self-assembly AIE probe for mapping the distribution of acetylcholinesterase in aging mice brain^[31].

(A—C) Copyright 2020, John Wiley & Sons; (D—F) Copyright 2025, John Wiley & Sons.

中成功地用于术中导航指导切除肿瘤组织和全程监测。

除了肿瘤,近年来神经退行性疾病相关酶响应成像的研究也逐步受到关注,阿尔茨海默症(AD)作为神经退行性疾病中的一种,全球影响超过5000万65岁及以上的个体,给医疗系统带来沉重负担^[30]。胆碱酯酶(AChE)的异常表达与阿尔茨海默症密切相关,但目前基于该酶响应的探针多为ACQ染料,在高浓度与复杂脑环境下易猝灭并产生检测偏差。Zhu等^[31]提出“双重调控”策略并开发了胆碱酯酶可激活的近红外AIE探针AChE-QM-2用于阿尔茨海默症的检测。该探针通过提高分散性并协同调控激发态,使探针在疏松态与未被酶激活的紧密聚集态中均保持初始荧光关闭,从源头减少“假聚集”导致的假阳性。当胆碱酯酶切断二甲氨基甲酸酯识别基团并经自毁链接臂触发去离子化后,分子发生原位聚

集并产生放大的近红外区信号[图2(D)],同时,他们还通过引入不同电子给体基团,实现了近红外区的AIEgens的性能递进.利用该探针对离体脑进行光片荧光显微成像,可以看到衰老模型SAMP8小鼠因脑内胆碱酯酶含量增加,在多数脑层的信号整体高于对照8BC正常小鼠[图2(E)],并通过3D重建直观呈现胆碱酯酶在全脑多区域的分布[图2(F)],为脑疾病相关的早期诊断与评估提供了可视化依据.

除上述蛋白酶外,糖苷水解酶作为水解酶的重要成员,其与AIE特性的结合也已被成功应用于探针构建.Gu等^[32]设计通过 β -半乳糖苷酶(β -Gal)切割后释放并聚集AIE探针,实现对 β -Gal的原位检测与长时程追踪.Gao等^[33]进一步发展了可用于物种特异性识别 β -Gal的AIE探针以减少复杂体系中的交叉干扰.Dong等^[34]则以AIE-糖簇为通用平台,提出可用于细胞内多种糖苷水解酶成像的策略.针对在体肿瘤的成像,Xu等^[35]报道了 β -Gal激活的AIE探针用于卵巢癌在体成像,利用近红外荧光提升组织穿透与对比度.针对疾病治疗的监测与评估,Cen等^[36]将 β -Gal与细胞衰老标志相关的SA- β -Gal引入可激活AIE探针,实现了细胞衰老成像并用于监测清除衰老细胞治疗过程,进一步拓展了水解酶响应的聚集点亮策略在复杂生物环境中的应用.

1.1.2 水解酶响应的聚集诱导发光材料在诊疗一体化中的应用 AIE材料在生物医学领域除了聚集诱导发光的特性,还同时具有聚集促进了系间窜跃过程,实现聚集诱导活性氧生成,能显著提升AIE材料作为光敏剂进行光动力治疗等光疗的效率.这种AIE材料同时大幅提升诊断成像效果和治疗效率,从而实现“1+1>2”协同增强的性质,称为聚集增强的诊疗一体化(Aggregation-enhanced theranostics),已经广泛应用于各类重大疾病的诊疗一体化应用中^[37].Lam等^[38]报道了碱性磷酸酯酶响应的AIE光敏剂,利用多种肿瘤细胞膜表面高表达的ALP,水解磷酸酯键离去亲水基团并在疏水作用下诱导聚集,从而在肿瘤中同步开启荧光与光动力治疗.Xiong等^[39]构建了ALP响应的多功能AIE探针TPE-APP实现了肿瘤的成像与有效治疗.TPE-APP的磷酸基团在肿瘤细胞高表达的ALP作用下被选择性水解,疏水的TPE-DMA在原位聚集,同步开启荧光并高效地产生活性氧物质与高反应性的甲基苯醌(QM)中间体,通过消耗还原性物质来放大氧化应激作用,协同的光动力治疗与化学动力治疗损伤细胞膜,达到快速杀伤肿瘤细胞的效果[图3(A)和(B)].TPE-APP在光照下细胞损伤效率远高于非光照的单一化学动力治疗,这也说明了光照下绝佳的治疗效应来源于光动力治疗与酶激活后协同放大的氧化损伤[图3(B)].Wang等^[40]也利用酶响应精准调控AIE光敏剂在病灶部位的原位聚集与光动力治疗.设计策略是在AIE光敏剂TBmA上引入水溶性谷氨酸构建了“休眠态”TBmA-Glu,使其在水相中以分散体存在因此荧光与光诱导活性氧产生能力均较弱.肿瘤中过表达 γ -谷氨酰转移酶(GGT)可切除谷氨酸并诱导疏水性增加的TBmA发生原位聚集,从而发射荧光信号实现肿瘤的选择性成像,并激活光动力治疗通过铁死亡消亡肿瘤[图3(C)].他们通过体外实验证明了TBmA聚集态的生成与光诱导活性氧产生能力的增强呈现正相关性,进一步佐证了聚集有利于增强光动力治疗[图3(D)].TBmA-Glu经小鼠静脉注射后可在小鼠肿瘤区域选择性激活并实现荧光监测,经光动力治疗的肿瘤生长抑制率达99.1%,体现出酶响应的AIE材料在肿瘤诊疗一体化中的应用潜力[图3(E)].

1.1.3 氧化还原酶响应的聚集诱导发光材料在诊疗一体化中的应用 氧化还原酶能够催化底物发生氧化还原转化并伴随电子转移过程,因此非常适合作为肿瘤微环境中的“分子开关”.一方面,它们能够在肿瘤/缺氧微环境中提供特征性的“氧化或还原转化”;另一方面,氧化/还原引起的电荷、共轭与亲疏水性改变,可直接打破原来由水化、静电等维持的松散态,使AIEgens形成更紧密的聚集态结构并同步增强光疗效果.单胺氧化酶(MAOs)作为一种黄酮类的氧化酶,主要包含两种70%同源性的同工酶(MAO-A和MAO-B),其中,MAO-A在抑郁症和癌症等疾病中会过表达,是一种很有潜力的肿瘤生物标志物.MAO-A能催化单胺底物氧化脱氨,并在该过程中产生过氧化氢等强氧化性物质.Hu等^[41]设计了可以被MAO-A特异性氧化激活的AIE光敏剂,用于肿瘤诊疗一体化的研究.TPE-TThPy进入细胞后,分子中的四氢吡啶结构经MAO-A氧化为带正电的吡啶盐,生成了具有光诱导强活性氧产生能力的AIE光敏剂TPE-TPys,实现了MAO-A高表达肿瘤的成像与治疗[图4(A)].在光动力治疗中,实体瘤的

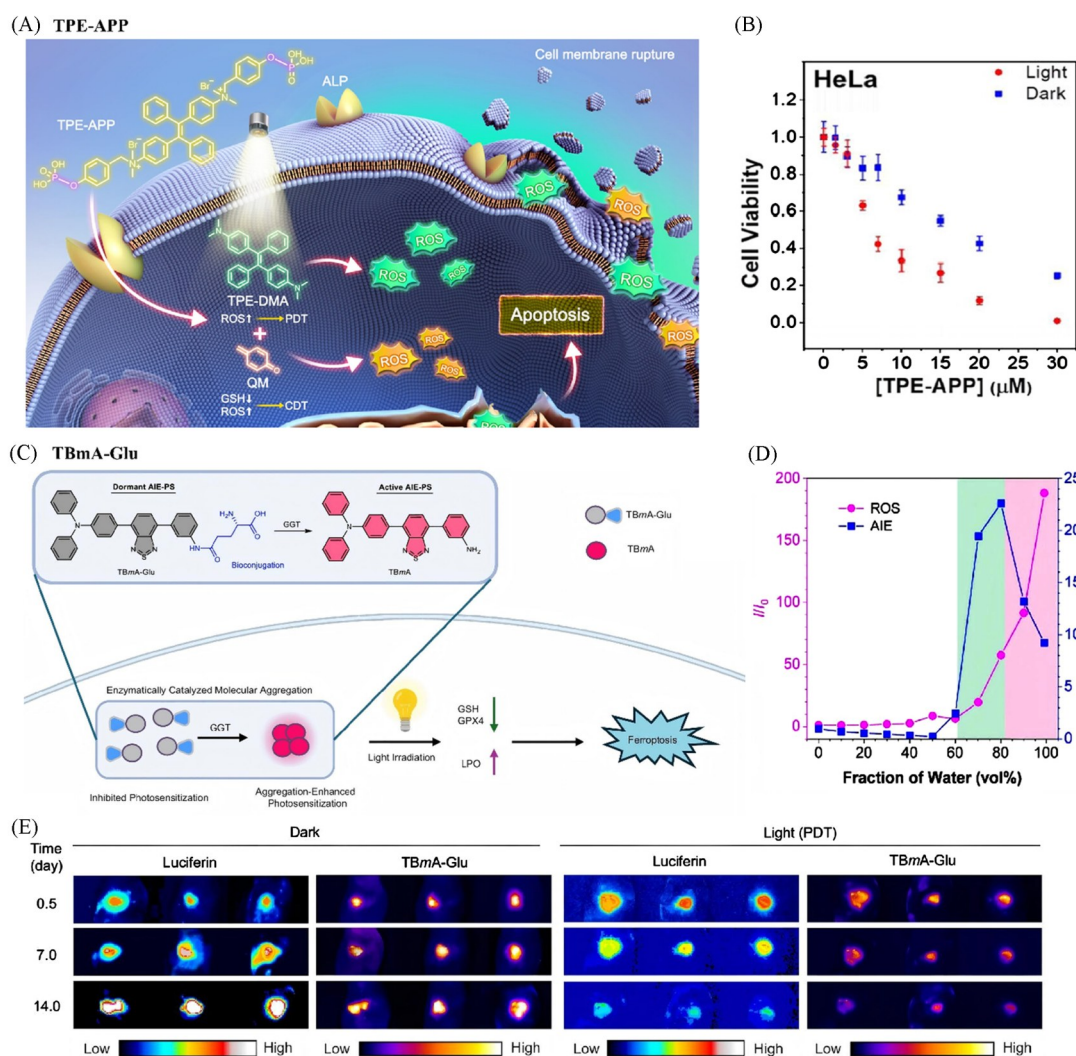


Fig. 3 Hydrolase-responsive AIE theranostic platforms for integrated cancer diagnosis and therapy

(A, B) ALP-responsive AIE probe TPE-APP for synergistic photodynamic and chemodynamic therapy^[39], (C—E) GGT-activatable AIE photosensitizer TBmA-Glu for selective tumor imaging and ferroptosis^[40].

(A, B) Copyright 2024, American Chemical Society; (C—E) Open access.

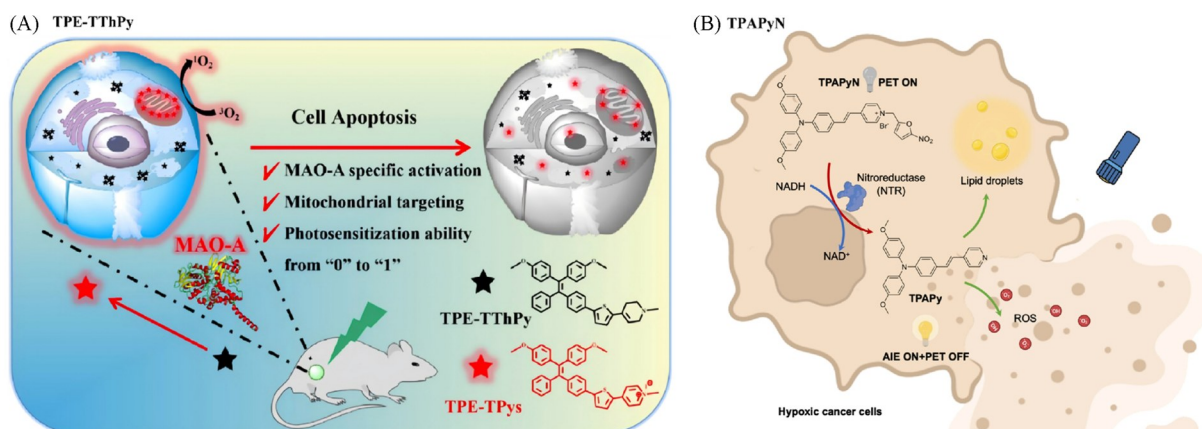


Fig. 4 Oxidoreductase-responsive AIE theranostic platforms for integrated cancer diagnosis and therapy

(A) MAO-A activatable AIE photosensitizer TPE-TThPy for mitochondria-targeted theranostics^[41]; (B) NTR-responsive AIE photosensitizer TPAPyN for hypoxia-activated imaging and therapy^[42].

(A) Open access; (B) Copyright 2025, John Wiley & Sons.

乏氧环境通常大大减弱需氧的II型光敏剂的治疗效果,因此,Lam等^[42]基于乏氧实体瘤中上调的硝基还原酶(Nitroreductase, NTR),构建了NTR响应的I型AIE光敏剂TPAPyN. TPAPyN的硝基咪唑基团因发生光诱导电子转移(PET)而猝灭了荧光,在乏氧细胞内在NTR作用下硝基被还原为氨基,再经由重排反应脱去吡啶盐取代基团,生成TPAPy在脂滴等疏水细胞器形成聚集体并在光照下可产生I型活性氧物质,实现对乏氧肿瘤的有效杀伤[图4(B)]. 除体内诊疗外,氧化还原酶也常常被用于疾病的体外检测. Chen等^[43]将酶联免疫吸附检测(ELISA)与AIE材料结合,利用免疫分析中常用的氧化还原酶标记催化产生可聚集发光的疏水AIEgens,实现蛋白检测的显著信号放大,可作为疾病诊断的通用策略和手段.

1.2 酶响应的“双锁型”聚集诱导发光材料在疾病诊疗中的应用

在生物体内,许多疾病相关信号(酶,活性氧,核酸等)往往呈现“空间异质性强、单一标志物特异性差”的特点,如氧化应激(如 H_2O_2 升高)或某种蛋白酶上调可能出现在肿瘤、退行性疾病和损伤组织等多类疾病中,导致单一信号响应型探针容易产生非靶向点亮与背景升高,导致假阳性信号与脱靶毒性. 双锁响应的策略的提出可以有效地克服上述局限性,提高了活体检测的精准度、信噪比与可靠性,是近年来疾病精准诊疗领域的重大突破^[37,44-47]. 酶响应的“双锁型”AIE材料的设计核心理念是,需要同时满足双重响应条件才允许AIEgens由分散态形成聚集体并产生“点亮”的荧光信号.

Ye等^[48]构建了酯酶响应的双锁ESIPT-AIE探针Br-3N-2Et. 分子设计了两个酯酶可“解锁”的位点,未解锁时不发光,酶解锁后生成Br-3N-OH并显著增强激发态分子内质子转移(ESIPT),与聚集诱导的发光协同作用,实现荧光信号的大幅增强. 作者也通过分子设计,与“单锁”分子进行了对比,证明了双锁策略在组织异质性背景下具有显著的抗干扰优势[图5(A)]. 将酶与其它疾病信号联合用于双锁型荧光探针的设计也是一种常用的策略. Li等^[49]构建了 H_2O_2 和组织蛋白酶B(Cathepsin B, CTB)协同激活的双锁型AIE探针Cbz-Lys-Lys-TPEB用于动脉粥样硬化斑块的成像. 该探针由TPE型AIE基元、CTB特异识别的亲水肽段(Cbz-Lys-Lys)以及 H_2O_2 响应的苯硼酸基团组成[图5(B)]. 未解锁时候探针在水相中保持良好的分散态并处于荧光“关闭”状态,而在斑块微环境中活性氧物质增多并伴随炎症相关的蛋白水解酶CTB富集,当 H_2O_2 与CTB同时作用时,亲水肽段被CTB切割且苯硼酸基团被 H_2O_2 氧化水解,从而释放出疏水AIEgens并快速聚集,荧光信号显著增强[图5(C)]. 在动物主动脉斑块切片中,该探针荧光与最常用的油红O脂质染色法结果高度一致,且在共聚焦明场叠加中可清晰勾勒出斑块的边界,为动脉粥样硬化的临床诊断和风险分级提供了新的工具[图5(D)].

此外,使用两种不同的酶通过酶的级联响应来设计“双锁型”AIE探针,可以实现对疾病治疗全程的高灵敏度强特异性的信号监测,同时也对分子设计与酶的选择提出了更大的挑战. Yuan等^[50]构建了双酶响应的AIE探针TPETH-DVEDIETD-TPS,该探针同时包含半胱天冬酶-8(caspase-8)识别序列IETD与半胱天冬酶-3(caspase-3)识别序列DVED,并连接了两个具有不同荧光发射波长的AIEgens[图5(E)]. Caspase-8的作用是启动外源性凋亡通路并进一步激活caspase-3, caspase-3作为执行者直接介导底物裂解与细胞凋亡,因此,该体系利用顺序的级联酶响应实现双锁型AIE探针的分步点亮:先出现caspase-8响应的绿色通道再出现caspase-3响应的红色通道,将凋亡过程转化为实时的可视化信号[图5(F)和(G)],为抗肿瘤药物或应激诱导的细胞凋亡治疗提供了“过程型诊疗一体化”评估手段.

2 通过非共价作用驱动自组装形成有序聚集体

在前述“通过非共价相互作用形成无定形聚集体”的酶响应AIE体系中,分子间的相互作用力较弱、聚集结构相对松散,利于酶切前后发光信号的快速切换,但在复杂生理环境中易受到蛋白吸附、组织液稀释及剪切力等因素干扰,导致聚集体结构不稳定、滞留时间有限. 相比之下,通过氢键、静电作用、疏水效应、主客体识别等多重非共价相互作用驱动的自组装聚集体,通常具有更明确的纳米/超分子结构和更高的结构稳定性,同时具备更优异的抗生物清除能力,可以延长其在靶点的滞留时间以及改善细胞摄取效率,这类超分子结构的可控组装还能够参与调节靶细胞的功能与行为^[51,52]. 通过

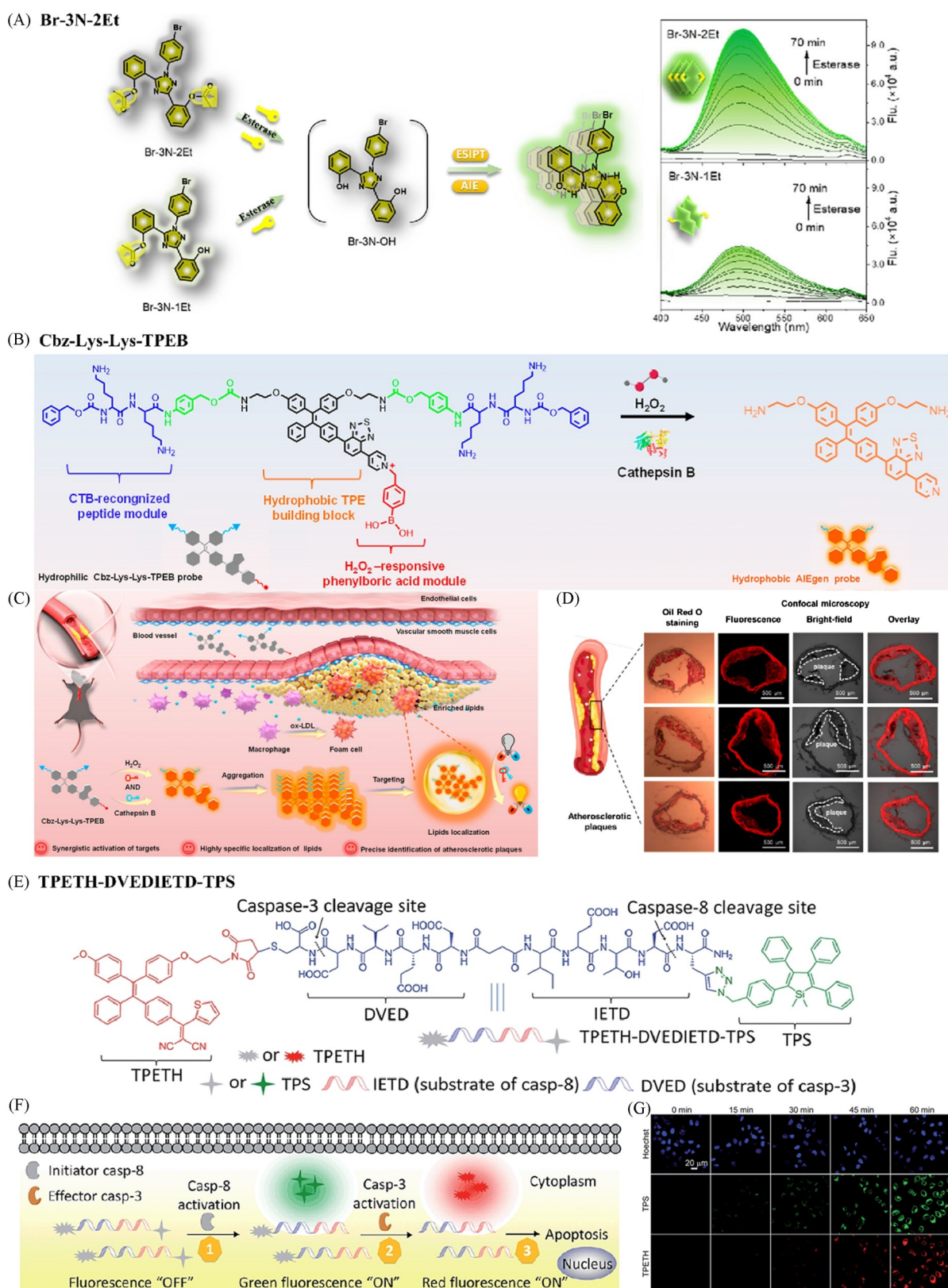


Fig. 5 Double-locked enzyme-responsive AIE platforms for integrated disease theranostics

(A) Esterase-responsive dual-lock ES IPT-AIE probe Br-3N-2Et for high-contrast imaging^[48], (B–D) H₂O₂ and cathepsin B dual-responsive probe Cbz-Lys-Lys-TPEB for atherosclerosis imaging^[49]; (E–G) dual-enzyme cascade-responsive probe TPETH-DVEDIETD-TPS for visualizing apoptosis^[50].

(A) Copyright 2025, American Chemical Society; (B–D) Copyright 2024, American Chemical Society; (E–G) Open access.

利用靶点过表达的酶、响应性肽与自组装前体,可实现组装体的精准构建,从而选择性作用于特定细胞或细胞器,且不影响正常细胞.该策略已用于炎症、感染及肿瘤等疾病的诊断与治疗.将此类酶响应后通过非共价作用驱动自组装AIE材料进一步分为单锁响应与双锁响应两类进行评述.

2.1 单锁响应的聚集诱导发光材料

单锁响应是指分子中仅包含一个酶响应位点,在特定酶的作用下,分子在生物体内发生自组装,形成有序的聚集体.这种有序的聚集体能够有效限制分子内运动,从而实现荧光信号的特异性开启.

自组装肽是一类能够通过分子间非共价作用力(如氢键、疏水作用、静电作用等)自发形成有序纳米结构的分子材料,因其高度的生物相容性、可编程性和功能多样性在生物医学领域受到广泛关注.在酶响应的AIE探针设计中,采用AIEgens与特定的酶响应底物以及自组装肽偶联.探针初始状态下由于亲水性基团的存在,在水中成分散状态,荧光微弱或无荧光;当目标酶特异性切除亲水或阻断基团后,分子的疏水性显著增加,由于自组装肽的存在,探针分子能在热力学驱动下原位形成有序的纳米结构(如纳米纤维、纳米球、纳米粒子等).这些特定的结构赋予了探针更加优异的生物滞留能力与治疗效果.

但是在酶响应的AIEgen-多肽组装体系中,由于AIEgens特有的高度扭曲构象或螺旋状结构往往会阻碍自组装过程.因此,阐明AIEgens与多肽组装模块之间的构-效关系对于设计高性能探针至关重要.为了解决上述问题,Zhang等^[53]系统探究了AIE基元与组装模块间的构-效关系,设计了通式为TPE-G_(n)f_(m)pY_(k)EEE的系列分子[图6(A)],该探针以四苯基乙烯(TPE)为发光核,通过连接臂[G_(n)]与包含苯丙氨酸组装模块[f_(m)]、磷酸化酪氨酸酶切位点的多肽序列[pY_(k)]偶联,系统地揭示了亲疏水平衡、组装驱动力及空间连接臂对探针性能的协同调控机制.研究表明,增加磷酸化酪氨酸(pY)数量(如2pY)可显著增强前体亲水性,从而有效抑制背景荧光,使酶切后信噪比大幅提高;增加疏水苯丙氨酸(f)数目能强化酶响应后的分子间疏水作用,驱动形成有序纳米聚集体并增强荧光;而连接臂长度(甘氨酸数量)存在明确上限与奇偶效应,过长或构象不当会削弱组装对AIE分子内运动的限制,导致发光效率下降[图6(B)~(E)].该工作证实了通过合理增加酶切位点数量、优化自组装模块疏水性、并控制AIEgen与肽段间的连接臂长度与构象,可有效增强探针的组装能力与检测性能.它为后续开发高特异性、高信噪比的酶响应自组装AIE探针提供了清晰的指导思路和可靠的理论支撑.

在具体的生物医学应用层面,酶促自组装AIE探针在细菌感染诊疗领域也取得了突破.在细菌感染诊疗中,实现活细菌表面特异性酶的原位检测是一大挑战.碱性磷酸酶在多种致病菌(如大肠杆菌)表面高表达,是潜在的检测与治疗靶点.然而,传统检测方法常需细菌裂解,且可逆性结合的小分子探针易从细菌表面扩散,导致信号弱、滞留时间短.为此,Zhang等^[54]开发了首个基于“酶响应原位自组装”策略的AIE探针TPEPy-pY,用于细菌碱性磷酸酶活性的高保真成像与协同治疗.如图6(F)所示,为了构建一个提供高效的细菌碱性磷酸酶成像并适用于光动力治疗的系统,该探针将具有电子供体-受体结构的吡啶盐衍生物(TPEPy)与含有磷酸化酪氨酸的自组装多肽序列偶联,其中,带正电荷的TPEPy赋予探针靶向细菌带负电的细胞壁的能力,D型氨基酸的引入则显著增强了其在细菌蛋白酶环境中的稳定性,而磷酸化酪氨酸可以被细菌碱性磷酸酶去磷酸化.去磷酸化的分子亲水性降低,探针在细菌表面组装并形成纳米纤维结构.他们利用该策略通过荧光强弱特异性地区分了高表达碱性磷酸酶的大肠杆菌与低表达的金黄色葡萄球菌,并原位自组装形成纳米纤维点亮了大肠杆菌[图6(G)和(H)].同时,组装体在细菌表面形成并产生活性氧,相较于不自组装的对照组(TPEPy-alkynyl)显著增强了探针的抗菌效能[图6(I)].这项工作首次将AIE材料的信号放大特性与酶促原位自组装的空间定位优势相结合,成功应用于活细菌表面的靶向成像与强化治疗,为后续开发其它细菌特异性诊疗一体化系统提供了重要参考.

除了抗菌,AIEgen-自组装肽这一策略还被运用于病毒的识别和杀伤.在严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)及其变异株仍在全球持续传播时期,实现对病毒感染细胞的实时追踪与精准治疗,对于遏制并最终阻断病毒传播具有迫切需求.主蛋白酶(Mpro)仅在冠状病毒感染的细胞中表达,

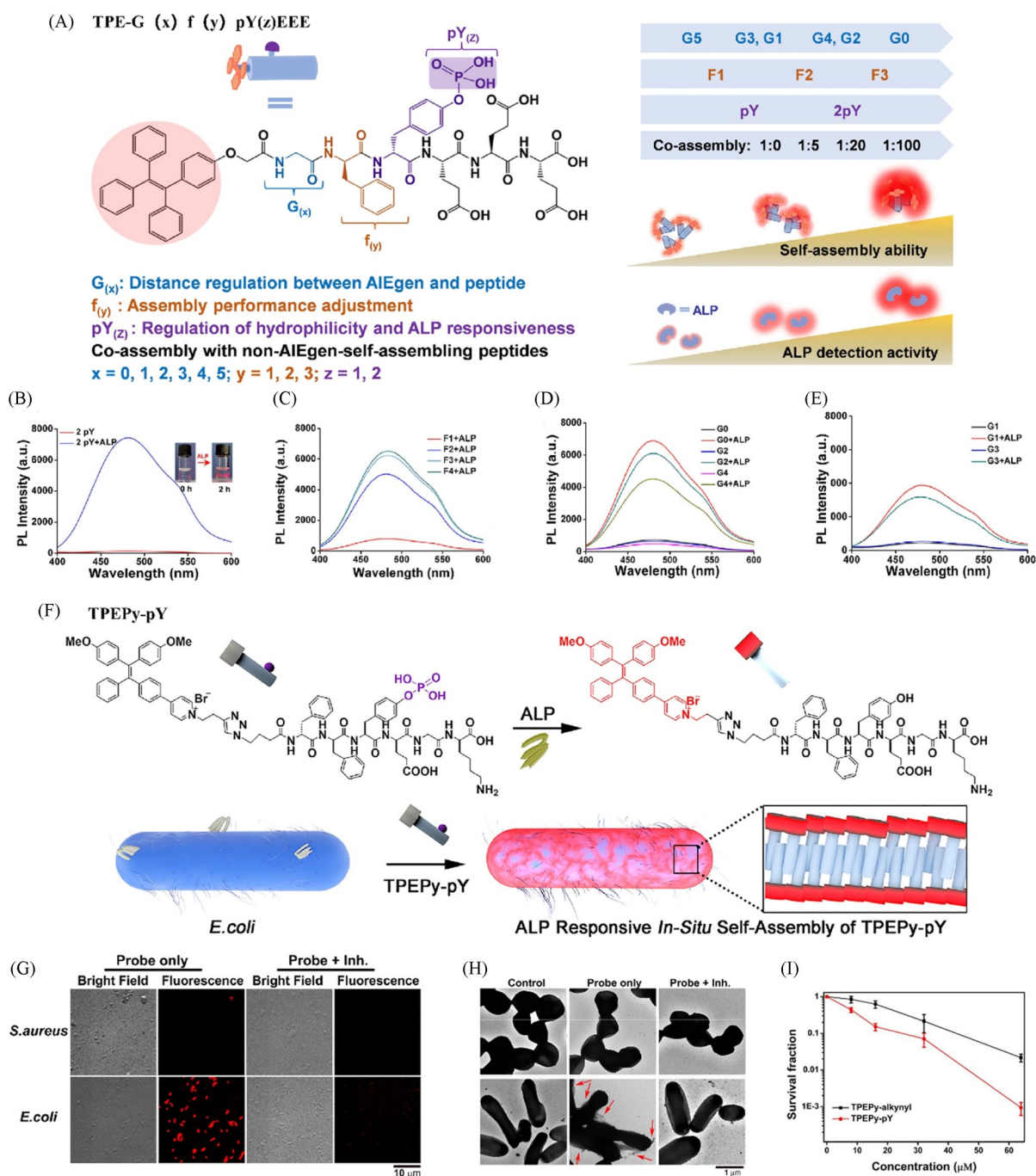


Fig. 6 Molecular design and bacterial theranostics based on enzyme-triggered self-assembling AIE probes

(A—E) Structure-property relationships of peptide-conjugated enzyme-responsive AIE probe^[53]; (F—I) bacterial ALP-responsive AIE probe TPEPy-pY for imaging and killing *E. coli* via *in situ* self-assembly^[54].

(A—E) Copyright 2022, American Chemical Society; (F—I) Copyright 2020, American Chemical Society.

对病毒复制至关重要，能高效切割病毒前体多聚蛋白的特定位置从而形成功能蛋白，是冠状病毒检测与抑制的重要靶标。Cheng 等^[55]设计了一种 SARS-CoV-2 主蛋白酶特异性响应的 AIEgen-自组装肽探针 PSGMR，首次实现了对 SARS-CoV-2 感染细胞的选择性成像与抑制，显示了该策略在病毒诊疗领域的巨大潜力。PSGMR 由线粒体靶向的 AIE 基团 (PyTPE, P)、能自发组装成淀粉样纤维的自组装肽 (KLVFF, S)、柔性连接臂、可被主蛋白酶特异性切割的响应肽 (SAVLQ/SGFRKMA, M) 及能够提高亲水性和细胞穿透能力的六聚精氨酸 (RRRRRR, R) 5 个部分共价偶联而成。其工作机制是“酶切-原位自组装-功能激活”的级联过程，在感染细胞内，M_{pro} 特异性切割探针，移除亲水部分，导致剩余疏水片

段(PSG)的亲疏水平衡被打破;随后,该片段在线粒体内依赖自组装肽的驱动发生原位聚集,一方面通过AIE效应产生强烈的荧光信号实现“点亮”,另一方面通过形成的纳米组装体可以破坏线粒体结构与功能,从而选择性诱导感染细胞死亡[图7(A)和(B)].实验数据证实PSGMR能够以极高的信噪比特异性地识别SARS-CoV-2感染细胞,并实现同步杀伤,在感染细胞中可观察到强烈的黄色AIE荧光与细胞死亡标志物碘化丙啶(PI)的红色荧光,且信号与病毒核衣壳蛋白共定位,而未感染细胞背景信号极低[图7(C)].这项工作所建立的蛋白酶响应、细胞器靶向、模块化肽-AIEgen偶联探针的设计策略,有望为开发针对SARS-CoV-2及其它新发疾病的诊疗一体化制剂提供新途径.

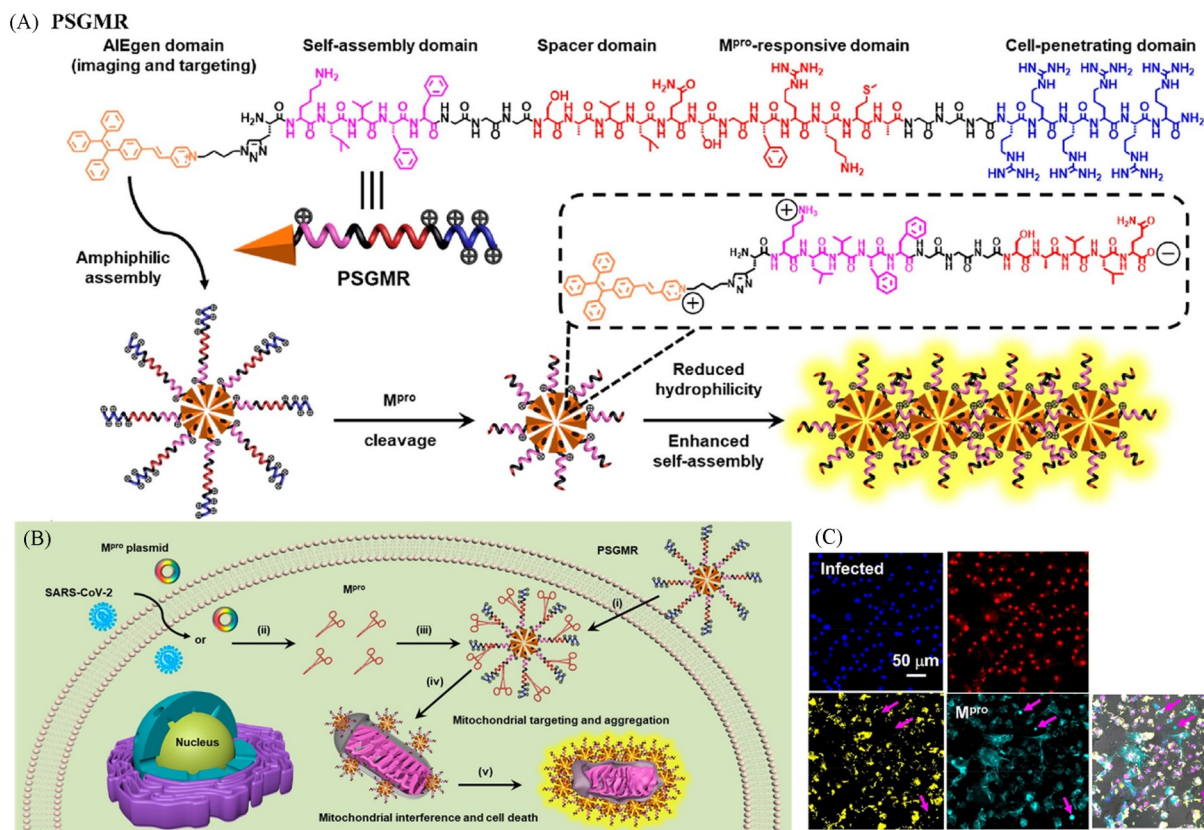


Fig. 7 Virus-targeted and phase-transition enzyme-responsive AIE probes

(A—C) SARS-CoV-2 M^{pro}-responsive AIE probe PSGMR for imaging and inhibiting infected cells^[55].

Copyright 2022, American Chemical Society.

除了典型的肽类组装,非肽类AIE小分子探针也能通过独特的相变机制实现酶促聚集. Sain等^[56]设计了一种新型非肽类小分子探针,该探针的设计旨在利用肿瘤细胞内高水平的硝基还原酶触发动态的相变过程.在硝基还原酶的还原作用下,探针经历从动态的液-液相分离(LLPS)到稳定的液-固相转变(LST),最终形成发光的纳米聚集体,实现对肿瘤缺氧状态的高信噪比荧光成像,同时在线粒体内原位形成的固态聚集体,诱导线粒体分裂并产生氧化应激,最终选择性诱导癌细胞凋亡.该工作将生物体内病理蛋白聚集的相变原理,成功应用于设计非肽类AIE诊疗探针,这极大地拓展了酶响应AIE材料的设计范畴,证明了无需复杂肽段,通过合理设计的小分子也可以实现高效的酶促自组装与诊疗一体化,为开发结构更简单、机制更新颖的AIE智能诊疗体系提供了全新的思路.

此外,酶促AIE材料自组装策略在多个生物医学领域已经得到了发展.如,在活细胞与体内成像方面,Ran等^[57]利用核酸的自组装特性,发展了端粒酶响应驱动金纳米簇AIE发光探针.该体系通过端粒酶延伸产物触发DNA链置换与杂交,引导金纳米簇聚集并激活荧光,实现了在活细胞及肿瘤组织中原位、高灵敏度的端粒酶活性可视化,为活体水平酶活性监测提供了新工具.进一步地,为应对感染性疾病中医用探针的精准诊疗需求,Qi等^[58]设计了AIEgen-肽共轭探针PyTPE-CRP,可被细菌感染

巨噬细胞内激活的半胱天冬酶-1 特异性切割, 释放的疏水片段在吞噬体上原位组装成聚集体, 不仅实现感染部位的特异性荧光点亮, 还能作为高效光敏剂在光照下产生活性氧, 选择性杀伤胞内细菌. 该工作体现了酶响应自组装策略在实现感染诊断与治疗协同方面的潜力. 以上工作共同体现了酶促自组装在成像、治疗 and 诊断中的灵活性和一体化优势, 为应对复杂生物医学挑战如深层组织穿透、实时监测和靶向优化提供了重要借鉴.

除了依靠肽段间的分子间作用力, 基于主客体识别的超分子策略也为酶响应自组装体系提供了模块化、可逆调控的新途径. Hao 等^[59]利用 γ -环糊精与四苯乙烯-甘草次酸钠共轭物(TPE-SGA)间的主客体作用, 构建了 α -淀粉酶响应的荧光“关-开”超分子两亲体, 实现了对酶活性的灵敏检测. Kaur 等^[60]则结合静电作用与竞争性主客体识别, 发展出由阳离子 AIEgen(TPE-IM)、阴离子磺化- β -环糊精(S- β CD) 及多阳离子底物硫酸鱼精蛋白(PrS)组成的超分子传感器, 通过胰蛋白酶切割 PrS 触发荧光恢复, 实现了高选择性、高灵敏度的酶检测与抑制剂筛选. 这些工作展现了主客体化学在构建智能、可逆酶响应组装体系中的优势, 为构建新的酶响应聚集诱导发光材料提供了新的思路.

2.2 双锁响应的聚集诱导发光材料

为在实现可控自组装的同时进一步提升识别精准度, 双锁激活策略被引入. 该策略的核心是为非共价组装过程设定严格的逻辑门控, 即 AIE 材料必须依次或协同响应两种特定的内源性信号, 才能彻底解除亲水限制或空间位阻, 进而在目标区域原位构建有序的超分子聚集体. 这种机制确保了组装体仅在特定的生理或病理场景中(如特定的细胞器、代谢通路或微环境)中形成, 还有效避免了非特异性信号的干扰, 为复杂生物体系中的高保真成像与精准治疗提供了强有力的分子工具.

针对目前癌细胞中蛋白酶体的糜蛋白酶样(ChT-L)的探针缺乏足够的癌细胞选择性、细胞穿透能力差、无法在活细胞中进行无创、实时监测等问题, Jiao 等^[61]设计了由碱性磷酸酶和糜蛋白酶级联激活的双锁型 AIEgen-肽探针 TPE-1p, 用于非侵入监测癌细胞中蛋白酶体的糜蛋白酶样活性, 实现了对癌细胞的高信噪比成像与药物筛选. 蛋白酶体的糜蛋白酶样活性在多种晚期实体瘤(如直肠癌、胃癌、乳腺癌)患者中过度表达, 是癌症诊断、预后评估及治疗的重要生物标志物和靶点. TPE-1p 由具有 AIE 特性的四苯基乙烯(TPE)基团、作为碱性磷酸酶响应位点的磷酸化酪氨酸残基(Tyr(H_2PO_3)-Tyr(or YpY)) 以及增加水溶性的亲水性末端 Asp-Asp(DD)组成[图 8(A)和(B)]. 在生理环境下, TPE-1p 呈分散状态, 荧光微弱; 当探针接触到细胞膜上的高表达的碱性磷酸酶时, 探针发生去磷酸化反应转化为中间体 TPE-1, 疏水性的增加驱动其发生初步组装, 部分自组装形成纳米颗粒; 随后, TPE-1 进入胞内并在细胞质中被蛋白酶体的糜蛋白酶样活性识别并降解, 生成产生强效水凝胶因子 TPE-Y, 进一步自组装形成纳米纤维并呈现出强烈的蓝色荧光[图 8(C)]. TPE-1p 能够在碱性磷酸酶和糜蛋白酶样活性均高表达的 HeLa 癌细胞中产生明亮的蓝色荧光, 而在表达水平较低的 HepG2 细胞中信号中等, 在正常 NIH3T3 细胞中则几乎无荧光, 实现了对癌细胞的高信噪比区分[图 8(D)]. 更重要的是, 该探针可应用于抗癌药物的功能评估. 当使用糜蛋白酶样活性特异性临床抑制剂硼替佐米处理细胞时, TPE-1p 的荧光强度与细胞活力呈显著的线性负相关, 证明了其作为无创工具实时评估蛋白酶体抑制剂药效的潜力[图 8(E)].

此类探针主要侧重于静态的诊断层面, 难以动态反映药物在体内的实际治疗效果. 为了突破单一诊断功能的局限, 实现对治疗过程的实时监控, Pei 等^[62]提出了自报告机制, 通过将治疗诱导的生物信号(如细胞凋亡)整合进组装逻辑中, 构建了能够实时反馈化疗效果的智能探针. 化疗作为临床肿瘤治疗的主要手段之一, 其疗效的实时、精准评估对于实现个性化治疗与优化给药方案至关重要. 然而, 传统化疗药物缺乏对治疗过程的实时反馈能力, 难以在体内动态监控药物激活与肿瘤细胞凋亡等关键治疗事件. 细胞凋亡的关键蛋白酶半胱天冬酶-3 的活性在化疗药物成功诱导肿瘤细胞凋亡时会显著上调, 他们设计并合成了集“可激活化疗”与“非入侵型自报告疗效监测”于一体的比率型 AIE 纳米探针 TPE-1(Hyd-DOX)-DEVD. 探针由 AIEgen(TPE)、酪氨酸-酪氨酸二肽自组装单元、酸敏感性酰胺键连接的阿霉素前药、半胱天冬酶-3 响应序列 DEVD 以及靶向肽 RGD 组成[图 8(F)]. 这种设计使得纳米探针能

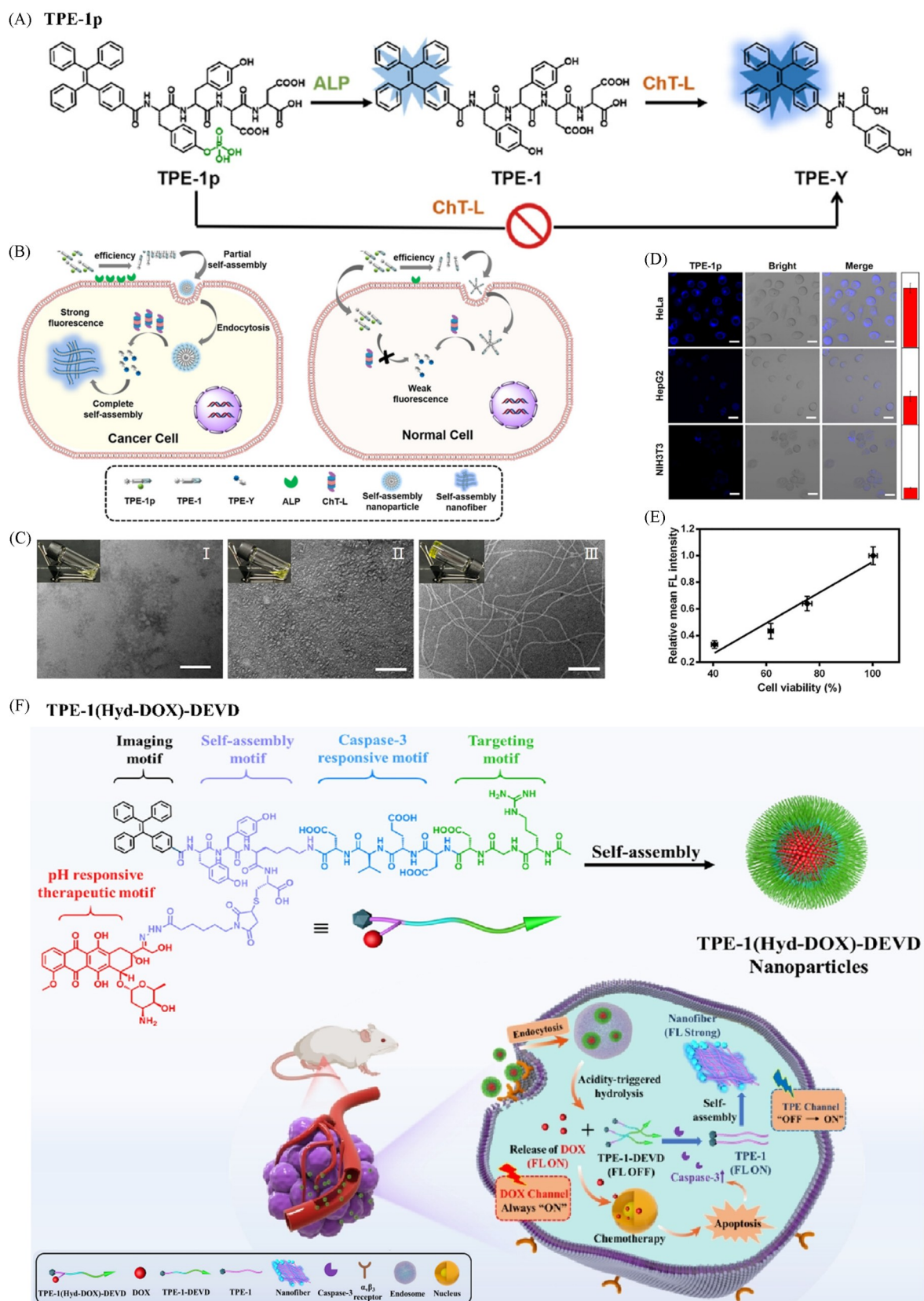


Fig. 8 Cascade-activated and self-reporting enzyme-responsive AIE probes

(A—E) ALP and proteasome cascade-responsive AIE probe TPE-1p for cancer cell imaging^[61]; (F) self-reporting enzyme-responsive AIE probe TPE-1(Hyd-DOX)-DEVD for monitoring chemotherapy^[62].

(A—E) Copyright 2023, American Chemical Society; (F) Copyright 2025, American Chemical Society.

够自发组装形成球形结构,具有良好的稳定性和肿瘤靶向性.当纳米颗粒通过增强渗透性和滞留效应以及RGD介导的靶向作用富集于肿瘤组织后,首先利用肿瘤微环境的酸性特征触发胺键断裂,释放出具有化疗活性的阿霉素,诱导肿瘤细胞发生凋亡,此时表达上调的半胱天冬酶-3特异性切割DEVD序列,促使纳米探针结构发生重构,释放出的TPE-1片段通过自组装形成纳米纤维结构,产生强烈的荧光信号[图8(F)].体内实验证实,该探针具有卓越的肿瘤靶向性和显著的抗肿瘤疗效,成功实现了化疗药物的高效递送与治疗结局的实时、非侵入性可视化监控.这为后续发展能够动态评估疗效、指导个性化治疗的智能诊疗一体化系统提供了关键的设计思路与理论支撑.

3 通过共价键连接形成聚集体

酶响应后通过非共价相互作用形成无定形的聚集体或自组装形成有序的聚集体的策略已广泛应用于生物成像与治疗,形成的聚集体结构处于动态平衡中,有利于在动态环境中进行结构与性质的调节.近年来,科学家们开发了基于酶响应的共价连接策略.与非共价相互作用不同,该策略利用特定的酶作为“催化剂”或“引发剂”,触发分子间发生缩合、交联或聚合反应,从而在原位构建由坚固共价键维系的聚集体.相比于物理组装,这种化学偶联方式具有显著优势:不仅极大提升了材料的结构刚性与环境稳定性,有效防止了探针的解组装与渗漏,实现了在肿瘤等靶组织中的长期滞留与高信噪比成像;还能通过原位生成高分子量聚合物,更有效地限制AIEgen的分子内运动,从而激发出更强的荧光信号与光动力治疗效果^[63].

2010年,Liang等^[64]提出了基于2-氰基苯并噻唑(CBT)与半胱氨酸(Cys)的生物正交缩合反应(CBT-Cys click reaction).该策略利用酶促反应解除底物保护,暴露出活性基团,进而在生理条件下原位生成环状二聚体并驱动纳米结构的组装.这一突破性工作为在活细胞这一复杂环境中,通过化学键合可控地构建超分子聚集体奠定了坚实的基础.基于此,Liu和Liang^[65]进一步设计了一种弗林蛋白酶响应的AIE探针,通过酶切触发CBT-Cys成环反应,实现“酶切-成环-组装”的双重聚集,显著增强荧光信号,可用于弗林蛋白酶活性的高灵敏度检测,展现了CBT-Cys缩合反应在酶检测中的普适性与信号放大潜力.

在开发高效肿瘤诊疗剂的过程中,小分子探针面临的核心挑战之一是在靶部位富集不足与滞留时间短,这严重制约了其成像信噪比与治疗效果.为了突破这一瓶颈,Qi等^[66]将Liang等^[64]的研究进一步拓展为“酶介导的胞内原位聚合”系统,他们选择了多种肿瘤细胞溶酶体中过表达的组织蛋白酶B作为特异性触发器,设计了一个AIEgen-多肽偶联物D2P1与多官能团交联单体3CBT的双组分前药系统,实现了酶响应后肿瘤特异性的点亮与诊疗一体化[图9(A)].D2P1的结构包含可被组织蛋白酶B特异性切割的肽段(含双硫键保护的半胱氨酸)以及AIE光敏剂.当D2P1进入高表达组织蛋白酶B的肿瘤细胞后,肽段被酶切并暴露出活性的半胱氨酸残基,该残基迅速与共同递送的3CBT单体发生高效的生物正交缩合反应.利用3CBT的多官能团设计,该反应并非生成简单的二聚体,而是引发原位共价缩聚反应,在细胞内形成长链聚合物并自组装成稳定的纳米聚集体.这种“酶触发-原位聚合”策略实现了诊疗功能的协同放大与强化.聚合诱导的聚集状态立即“点亮”了AIEgens的荧光,实现肿瘤的高对比度成像.原位形成的聚合物网络能损伤肿瘤细胞的肌动蛋白细胞骨架,导致其结构紊乱与功能丧失,从而抑制癌细胞的迁移与增殖[图9(B)].同时,组织切片中可观察到原位形成的纳米聚集体[图9(C)],说明该策略能增强探针在肿瘤部位的长期滞留,协同提升光动力治疗的效果,并最终实现显著的肿瘤生长抑制.

Deng等^[67]创新性地提出了“串联靶向与双重聚集”策略,设计了AIE材料(Ala-Biotin-QMT),通过依次靶向细胞膜上的生物素受体和胞内亮氨酸氨基肽酶,实现CBT-Cys点击反应介导的双重聚集,显著提升肿瘤近红外荧光成像的特异性和灵敏度.此外,Li等^[68]开发了可响应颗粒酶B和半胱天冬酶-3的双模态探针QM(GP)-MZP(CP),通过酶切触发AIEgens荧光信号与磁性纳米颗粒聚集,实现肿瘤免疫治疗响应的实时监测.这些工作体现了酶响应共价组装策略在肿瘤诊断与治疗评估中的多样化

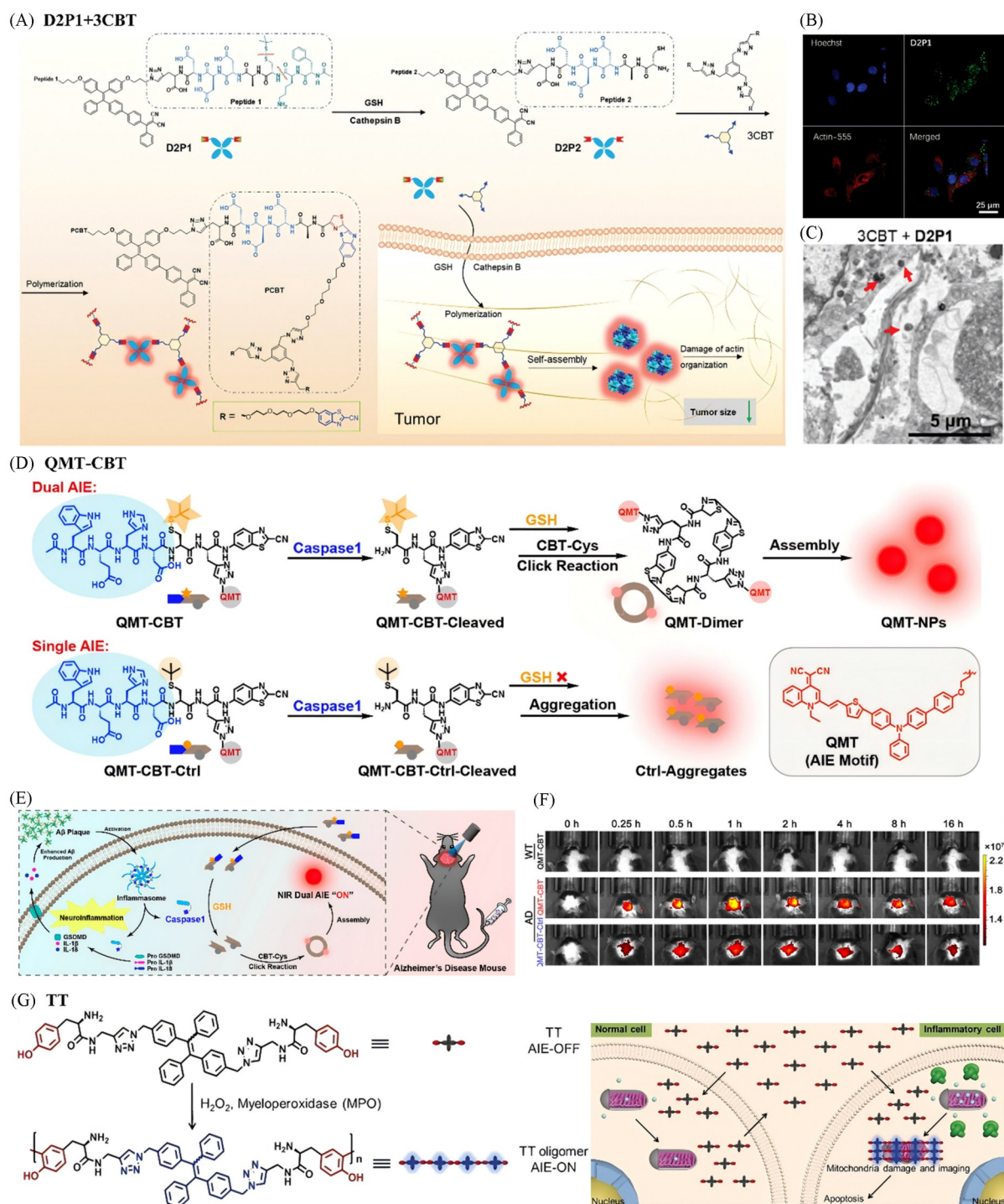


Fig. 9 Covalent assembly strategies using enzyme-responsive AIE probes

(A—C) Cathepsin B-responsive AIE probe D2P1/3CBT for in situ polymerization and theranostics^[66]; (D—F) caspase-1 responsive AIE probe QMT-CBT for Alzheimer's diagnosis *via* dual aggregation^[69]; (G) MPO-responsive AIE probe TT for inflammation imaging *via* oxidative coupling^[70].

(A—C) Copyright 2021, John Wiley and Sons; (D—F) Copyright 2023, American Chemical Society; (G) Copyright 2018, John Wiley and Sons.

应用.

在神经退行性疾病中,阿尔茨海默症早期的关键病理特征之一是神经炎症,半胱天冬酶-1作为炎症小体通路中的关键蛋白酶,其活性上调与疾病进程密切相关,因此成为极具价值的早期诊断生物标志物.为实现对该酶活性的高特异性、高对比度活体成像,Liang等^[69]设计了一种近红外双重聚集型

AIE 探针 QMT-CBT 用于增强阿尔茨海默症的体内成像效果。探针 QMT-CBT 由近红外 AIE 基团 (QMT)、半胱天冬酶-1 响应肽段及 CBT-Cys 反应模块组成 [图 9(D)]。在生理状态下, 由于亲水性肽存在, QMT-CBT 无荧光。在阿尔茨海默症病灶中, 高表达的炎症标志物半胱天冬酶-1 特异性剪切探针, 暴露出的氨基硫醇与 CBT 基团发生缩合反应, 生成刚性的环状二聚体 QMT-Dimer, 这是“第一重聚集”, 该过程显著增加了分子的疏水性与刚性; 随后, 生成的二聚体进一步自组装形成稳定的纳米颗粒, 即“第二重聚集”, 这种双重聚集机制协同限制了 AIEgens 的分子内运动, 从而激发出强的近红外荧光信号 [图 9(E)]。在活体成像中, 阿尔茨海默症转基因小鼠的脑组织显示出明亮的近红外荧光, 而野生型 (WT) 小鼠及经抑制剂处理的对照组荧光极弱 [图 9(F)]。这种独特的“双重聚集”机制实现了信号的多级放大, 为神经退行性疾病的早期、无创、精准的诊断提供了新思路。

Cheng 等^[70]探索了另一种基于酶促氧化偶联的共价组装机制, 开发了针对炎症细胞内过表达的髓过氧化物酶 (MPO) 和过氧化氢的双响应 AIE 探针 TT。TT 由 AIE 核心 (四苯基乙烯) 和两侧的酪氨酸 (Tyr) 基团组成 [图 9(G)]。在炎症细胞内, 高水平的髓过氧化物酶与过氧化氢共同作用, 催化酚羟基氧化形成自由基, 进而驱动分子间发生共价偶联, 生成稳定的二酪氨酸交联结构。这种由酶促反应引发的化学交联导致分子量急剧增加, 促使 TT 分子从分散态转变为疏水性低聚物并进一步聚集, 最终发出蓝色荧光, 实现了对炎症细胞的高特异性识别。该研究为炎症细胞选择性成像和抑制提供了一种荧光工具, 也为酶响应的共价连接形成聚集体提供了新设计策略。

4 总结与展望

酶响应的 AIE 材料作为一类新兴的“智能”疾病诊疗材料, 在生物医学领域中展现出独特的应用价值与发展潜力。本文系统梳理了近年来酶响应的 AIE 材料的设计策略、响应机制及其在疾病诊断与治疗中的前沿进展。根据酶响应后聚集体形成的物理化学本质与结构特征, 将其归纳为三类体系进行阐述: 第一类是通过非共价作用形成无定形的聚集体, 该策略利用酶触发 AIEgens 聚集, 实现“关-开”式荧光响应, 在提升成像信噪比与治疗特异性方面具有明显优势; 第二类是通过非共价作用驱动自组装形成有序聚集体, 该类体系借助酶切诱导的分子间作用力构建结构稳定、形貌可控的纳米组装体, 显著增强了探针在生物环境中的滞留能力与治疗效能; 第三类是通过共价键连接形成聚集体, 利用酶催化触发共价缩合或聚合反应, 构建结构刚性更强、稳定性更高的共价聚集体, 适用于长期、高保真的生物成像与协同治疗。通过综述典型研究案例, 本文揭示了各类策略的设计逻辑、响应机制与应用场景, 体现了酶响应 AIE 材料在实现高特异性诊断、精准化治疗以及诊疗一体化方面的显著潜力, 为该领域的后续研究提供了系统的理论指导与实践指引。

尽管酶响应 AIE 材料在生物医学应用中已取得重要进展, 但仍面临若干关键挑战, 未来研究需在以下方向深入探索。首先, 在分子性质方面, 当前多数 AIE 探针的发射波长位于可见光区, 组织穿透能力有限, 制约了其在深层组织成像中的应用, 发展近红外二区 (NIR-II) 发射的 AIE 材料将有助于降低生物组织的光散射与自荧光干扰, 实现深层组织的精细成像, 是突破成像深度瓶颈的重要途径。其次, 酶响应特异性与选择性仍有提升空间, 生物体内复杂的生理/病理环境常导致交叉反应与假阳性信号, 如何设计具有高选择性的多锁或级联响应体系, 是实现精准诊断的关键。此外, AIE 材料在体内的长期滞留可能引起免疫反应或代谢负担, 其生物相容性、可降解性与长期毒性亟待系统评估, 这也是推动其临床转化不可忽视的一环。在治疗方面, 如何实现响应过程的空间与时间精准控制, 尤其是在多酶协同、微环境调控的复杂体系中, 仍需进一步发展智能响应逻辑与动态调控策略。

近年来, 具有 AIE 特性的新兴纳米酶在不断地发展^[71]。作为一个新兴的交叉方向, 具有酶活性的 AIE 材料——AIE 纳米酶 (AIEzymes), 或 AIE 材料-纳米酶复合体系, 为解决传统酶响应材料的局限性提供了新途径。传统的酶响应 AIE 材料主要是依赖生物体内源性的酶响应, 易受到体内复杂环境的干扰, 如酶表达水平的个体差异、局部 pH 与温度变化、以及内源性抑制剂的存在, 导致其响应灵敏度、稳定性和可靠性不足。相比之下, AIE 纳米酶将高效的类酶催化功能与优异的光学特性融为一体, 展

现出独特的优势:它们不依赖于不稳定的生物内源酶,自身即可作为催化剂在靶标处驱动催化反应并产生荧光信号响应.通过合理设计,能同时实现高灵敏度成像、可控的催化治疗(如产生活性氧杀伤细胞)以及对肿瘤缺氧等微环境的调节,真正做到了“诊疗一体化”^[72].因此,AIE纳米酶代表了一种更稳定、更智能、功能更集成的下一代生物材料,在精准医学、环境监测和即时诊断等领域具有广阔的应用前景.

值得关注的是,人工智能(AI)技术与材料科学的交叉融合,为酶响应的AIE材料的发展提供了新机遇.通过机器学习与计算模拟,可高效预测AIEgens的光学特性、酶响应活性、聚集体结构与性质,从而加速高性能探针的理性设计与优化.此外,AI还可用于分析复杂的生物信号数据,实现多模态成像信息的智能解码与疾病状态的动态预测,推动个性化诊疗系统的构建.未来,随着AI驱动的材料设计、智能响应系统构建以及临床转化研究的深入推进,酶响应的AIE材料有望在精准医学、分子影像与靶向治疗等领域发挥更加重要的作用,最终实现从实验室基础研究到临床实际应用的跨越.

参 考 文 献

- [1] Abhisheka B., Biswas S. K., Purkayastha B., Das D., Escargueil A., *Multimed. Tools Appl.*, **2024**, 83(14), 43035—43070
- [2] Rostami S., Stutterheim H. W., Maxouri O., Willemsse J. R. J., Rodríguez Sánchez D. L., Schats W., van Golen L. W., Vollebergh M. A., Cheung Z., Vogel W.V., Marchetti S., Snaebjornsson P., Lahaye M. J., Lambregts D. M. J., Bodalal Z., Beets-Tan R. G. H., *Br. J. Radiol.*, **2025**, 98(1172), 1209—1226
- [3] Verkhovalskii R. A., Ivanov A. N., Lengert E. V., Tulyakova K. A., Shilyagina N. Y., Ermakov A. V., *Pharmaceutics*, **2023**, 15, 1566
- [4] Guo Y., He X., Williams G. R., Zhou Y., Liao X., Xiao Z., Yu C., Liu Y., *J. Pharm. Anal.*, **2024**, 14(12), 101003
- [5] Liu J., Cheng P., Xu C., Pu K., *Nat. Biomed. Eng.*, **2025**, 9(5), 618—637
- [6] Qin Y., Niu N., Li X., Yan X., Lu S., Li Z., Gui Y., Zhu J. L., Xu L., Li X., Wang D., Tang B. Z., *Aggregate*, **2025**, 6(3), e708
- [7] Li H., Kim H., Han J., Nguyen V. N., Peng X., Yoon J., *Aggregate*, **2021**, 2(4), e51
- [8] Ji X., Chen X., Li K., Zhang Z., Tang L., Li T., Han F., Hong H., Zhang T., *Chem. Biomed. Imaging*, **2024**, 2(3), 168—184
- [9] Cen P., Huang J., Jin C., Wang J., Wei Y., Zhang H., Tian M., *Aggregate*, **2023**, 4(5), e352
- [10] Luo J., Xie Z., Lam J. W. Y., Cheng L., Chen H., Qiu C., Kwok H. S., Zhan X., Liu Y., Zhu D., Tang B. Z., *Chem. Commun.*, **2001**, (18), 1740—1741
- [11] Tavakoli J., Hu Q., Tipper J. L., Tang Y., *Aggregate*, **2024**, 5(6), e645
- [12] Zhang Z., Deng Z., Zhu L., Zeng J., Cai X. M., Qiu Z., Zhao Z., Tang B. Z., *Regener. Biomater.*, **2023**, 10, rbad044
- [13] Chen L., Chen S. L., Yuan Y., Leng X., Xu X., Chen J., Shi J., Qian K., Xie Y., Ding Q., Cheng Z., Gu M., *Aggregate*, **2024**, 5(6), e657
- [14] Zhang Y., Liang L., Li H., Cao Y., Meng D., Li X., Wang M., Wang J., Yao Y., Zhang S., Chen C., Hou P., Yang Q., *Aggregate*, **2024**, 5(4), e545
- [15] Wang F., Ho P. Y., Kam C., Yang Q., Liu J., Wang W., Zhao E., Chen S., *Aggregate*, **2023**, 4(4), e312
- [16] Peng C., Sun W., Zhou C., Qiang S., Jiang M., Lam J. W. Y., Zhao Z., Kwok R. T. K., Cai W., Tang B. Z., *Biomaterials*, **2021**, 279, 121227
- [17] Wang W. J., Xin Z. Y., Liu D., Liu Q., Liu Y., Qiu Z., Zhang J., Alam P., Cai X. M., Zhao Z., Tang B. Z., *Biosens. Bioelectron.*, **2025**, 267, 116800
- [18] Li Y. X., Xie D. T., Yang Y. X., Chen Z., Guo W. Y., Yang W. C., *Molecules*, **2022**, 27, 4501
- [19] Zhou J., Geng Y., Wang Z., *Methods*, **2023**, 210, 20—35
- [20] Iqbal H., Ilyas K., Akash M. S. H., Rehman K., Hussain A., Iqbal J., *RSC Adv.*, **2024**, 14(13), 8837—8870
- [21] Svobodová G., Horní M., Velecká E., Boušová I., *Arch. Toxicol.*, **2025**, 99(1), 1—22
- [22] Yu F., Shang X., Zhu Y., Lou H., Liu Y., Meng T., Hong Y., Yuan H., Hu F., *Biomaterials*, **2021**, 275, 120927
- [23] Yang Z., Zhong T., Cao B., Liao D., Hu X., Zhao S., Qin J., *Mater. Today Chem.*, **2024**, 35, 101890
- [24] Behl T., Kaur D., Sehgal A., Singh S., Sharma N., Zengin G., Andronie-Cioara F. L., Toma M. M., Bungau S., Bumbu A. G., *Molecules*, **2021**, 26, 3724
- [25] Shi J., Li Y., Li Q., Li Z., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2018**, 10(15), 12278—12294
- [26] Lyu Y., Chen X., Wang Q., Li Q., Wang Q., Li X., Zhu Z., Yan C., Zhao X., Zhu W. H., *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 32(6), 2108571
- [27] Zhu Z., Wang Q., Chen X., Wang Q., Yan C., Zhao X., Zhao W., Zhu W. H., *Adv. Mater.*, **2022**, 34(3), e2107444
- [28] Li H., Yao Q., Xu F., Li Y., Kim D., Chung J., Baek G., Wu X., Hillman P. F., Lee E. Y., Ge H., Fan J., Wang J., Nam S. J., Peng X., Yoon J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59(25), 10186—10195
- [29] Xu Y., Cui M., Zhang W., Liu T., Ren X., Gu Y., Ran C., Yang J., Wang P., *Chem. Eng. J.*, **2022**, 428, 132514
- [30] Zhang Y., Qian C., Chen Y., He W., Guo Z., *Aggregate*, **2025**, 6(5), e70020

- [31] Zhu Z., Hu S., Zhang Y., Liu S., Cai C., Wang Y., Yu Q., Liang J., Shi Y., Yang H., Zhao X., Cao L., Wang Q., Zhu W. H., *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, *35*, 2425074
- [32] Gu K., Qiu W., Guo Z., Yan C., Zhu S., Yao D., Shi P., Tian H., Zhu W. H., *Chem. Sci.*, **2019**, *10*(2), 398—405
- [33] Gao T., Li H., Wu Y., Deng C., Xie Y., Wang J., Yang Y., Lv Q., Jin Q., Chen Y., Yi L., Zhong Y., Li X., Zhao Q., Zhang L., Xie M., *Talanta*, **2021**, *235*, 122659
- [34] Dong L., Zhang M. Y., Han H. H., Zang Y., Chen G. R., Li J., He X. P., Vidal S., *Chem. Sci.*, **2021**, *13*(1), 247—256
- [35] Xu L., Gao H., Deng Y., Liu X., Zhan W., Sun X., Xu J. J., Liang G., *Biosens. Bioelectron.*, **2024**, *255*, 116207
- [36] Cen P., Cui C., Huang J., Chen H., Wu F., Niu J., Zhong Y., Jin C., Zhu W. H., Zhang H., Tian M., *Acta Biomater.*, **2024**, *179*, 340—353
- [37] Kang M., Zhang Z., Song N., Li M., Sun P., Chen X., Wang D., Tang B. Z., *Aggregate*, **2020**, *1*(1), 80—106
- [38] Lam K. W. K., Chau J. H. C., Yu E. Y., Sun F., Lam J. W. Y., Ding D., Kwok R. T. K., Sun J., He X., Tang B. Z., *ACS Nano*, **2023**, *17*(8), 7145—7156
- [39] Xiong L. H., Yang L., Geng J., Tang B. Z., He X., *ACS Nano*, **2024**, *18*(27), 17837—17851
- [40] Wang W. J., Zhang R., Zhang L., Hao L., Cai X. M., Wu Q., Qiu Z., Han R., Feng J., Wang S., Alam P., Zhang G., Zhao Z., Tang B. Z., *Nat. Commun.*, **2024**, *15*(1), 9999
- [41] Hu Y., Yin S. Y., Liu W., Li Z., Chen Y., Li J., *Aggregate*, **2023**, *4*(2), e256
- [42] Lam K. W. K., Zhang Y., Du W., Sun J., Sun F., Chen Y., Ma C. C. H., Lam J. W. Y., Kwok R. T. K., Sun J., He X., Tang B. Z., *ACS Nano*, **2025**, *19*(27), 24701—24712
- [43] Chen C., Chen L., Yang Y., He R., Deng Y., Hu J., *Sens. Actuators B: Chem.*, **2024**, *401*, 134961
- [44] Liu Y., Yao Y., Sha J., Liang G., Sun X., *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2025**, *11*(2), 730—741
- [45] Gao T., Xiang C., Ding X., Xie M., *Heliyon*, **2024**, *10*(18), e38174
- [46] Liu J., Wu L., Zhu Z., Yan C., Zhang Y., Yang T., Xu S., Yang H., Liu S., Tang W., Ma X., Lewis S. E., Wang Q., James T. D., Zhu W. H., *Adv. Funct. Mater.*, **2026**, *36*(5), e15602
- [47] Cheng P., Pu K., *Chem. Soc. Rev.*, **2024**, *53*(20), 10171—10188
- [48] Ye Z., Yang Y., Wang Y., Wang G., Liu X., Wang Y., Wang K., Zhang H., *Anal. Chem.*, **2025**, *97*(9), 5156—5163
- [49] Li J., Miao Y., Wang K., Pan W., Li N., Tang B., *Anal. Chem.*, **2024**, *96*(44), 17868—17878
- [50] Yuan Y., Zhang C. J., Kwok R. T. K., Mao D., Tang B. Z., Liu B., *Chem. Sci.*, **2017**, *8*(4), 2723—2728
- [51] Wang M., Yi H., Zhan Z., Feng Z., Yang G. G., Zheng Y., Zhang D. Y., *Aggregate*, **2024**, *5*(6), e622
- [52] Jia M., Liu Y., Wei P., Yi T., *Aggregate*, **2024**, *5*(4), e533
- [53] Zhang L., Li Y., Mu G., Yang L., Ren C., Wang Z., Guo Q., Liu J., Yang C., *Anal. Chem.*, **2022**, *94*(4), 2236—2243
- [54] Zhang X., Ren C., Hu F., Gao Y., Wang Z., Li H., Liu J., Liu B., Yang C., *Anal. Chem.*, **2020**, *92*(7), 5185—5190
- [55] Cheng Y., Clark A. E., Zhou J., He T., Li Y., Borum R. M., Creyer M. N., Xu M., Jin Z., Zhou J., Yim W., Wu Z., Fajtová P., O'Donoghue A. J., Carlin A. F., Jokerst J. V., *ACS Nano*, **2022**, *16*(8), 12305—12317
- [56] Sain S., Ramesh M., Bhagavath K. K., Govindaraju T., *Mater. Horiz.*, **2025**, *12*(9), 3017—3023
- [57] Ran X., Wang Z., Pu F., Ju E., Ren J., Qu X., *Mater. Horiz.*, **2021**, *8*(6), 1769—1775
- [58] Qi G., Hu F., Kenry, Shi L., Wu M., Liu B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*(45), 16229—16235
- [59] Hao Q., Kang Y., Xu J. F., Zhang X., *Langmuir*, **2021**, *37*(19), 6062—6068
- [60] Kaur J., Mirgane H. A., Patil V. S., Ahlawat G. M., Bhosale S. V., Singh P. K., *J. Mater. Chem. B*, **2024**, *12*(15), 3786—3796
- [61] Jiao Q., Zheng Y., Pei S., Luo X., Wu X., Xu K., Zhong W., *Anal. Chem.*, **2023**, *95*(23), 9097—9106
- [62] Pei S., Liu Z., Jiao Q., Jin Q., Luo X., Liu Y., Zhou S., Pang S., Wu X., Xu K., Zhong W., *J. Med. Chem.*, **2025**, *68*(7), 7767—7779
- [63] Wu C., Wei Z., Li C., Yang S., Liu G., Yang R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, *147*(39), 35604—35615
- [64] Liang G., Ren H., Rao J., *Nat. Chem.*, **2010**, *2*(1), 54—60
- [65] Liu X., Liang G., *Chem. Commun.*, **2017**, *53*(6), 1037—1040
- [66] Qi G., Liu X., Shi L., Wu M., Liu J., Liu B., *Adv. Mater.*, **2022**, *34*(5), 2106885
- [67] Deng Y., Xu L., Liu X., Jiang Q., Sun X., Zhan W., Liang G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, *146*(37), 25462—25466
- [68] Li M., Tang J., Lin C., Shen A., Ma X., Wu J., Gao X., Wang P., *Adv. Healthcare Mater.*, **2023**, *12*(24), 2300602
- [69] Xu L., Gao H., Zhan W., Deng Y., Liu X., Jiang Q., Sun X., Xu J. J., Liang G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, *145*(50), 27748—27756
- [70] Cheng Y., Dai J., Sun C., Liu R., Zhai T., Lou X., Xia F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*(12), 3123—3127
- [71] Li X., Wang Z., He J., Al-Mashriqi H., Chen J., Qiu H., *Chem. Sci.*, **2025**, *16*(1), 29—42
- [72] Han L., Zhang Y., Huang B., Bian X., Tang B. Z., *Aggregate*, **2023**, *4*(5), e360

(Ed.: Y, K, V)