

基于BODIPY荧光团的NIR-II区J-聚集体的构筑策略与生物光学应用进展

赵堃翔[#], 陈亭睿[#], 李聿康[#], 胡杨疑之[#], 赵炳捷, 党东锋

(西安交通大学化学学院, 西安 710049)

摘要 近红外二区(NIR-II, 1000~1700 nm)染料因具有更强的组织穿透能力、更低的光散射以及更弱的组织自发荧光干扰, 已成为活体荧光成像领域的研究热点. 在多种聚集态体系中, J-聚集体通常由染料分子以“头尾相接”或“滑移堆积”的方式有序排列, 导致吸收与发射光谱发生显著红移, 为获得NIR-II发射提供了有效策略. 近年来, 研究者报道了多种氟硼二吡咯亚甲基(BODIPY)衍生物, 可通过分子设计与自组装构筑具有优良光物理性质的NIR-II区J-聚集体, 其核心构筑策略在于通过引入空间位阻、调控电子效应或构建非共价相互作用网络, 有效阻断骨架间的H-面对面堆积, 进而诱导并稳定高度有序的J-型滑移堆积. 本文综合评述了基于BODIPY的NIR-II J-聚集体在分子设计与合成、自组装行为与结构调控方面的研究进展, 并总结了其在生物成像、光热治疗(PTT)、光动力治疗(PDT)及光诊疗一体化等生物医学应用中的最新进展. 此外, 讨论了该类BODIPY染料目前面临的各种挑战及未来发展机遇.

关键词 氟硼二吡咯亚甲基; J-聚集体; 光热治疗; 光动力治疗; 生物成像

中图分类号 O644.1

文献标志码 A

doi: 10.7503/cju20260098

Construction Strategies of BODIPY-based NIR-II J-Aggregates and Their Progress in Bio-optical Applications

ZHAO Kunxiang[#], CHEN Tingrui[#], LI Yukang[#], HU Yangyizhi[#], ZHAO Bingjie^{*}, DANG Dongfeng^{*}

(School of Chemistry, Xian Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract Near-infrared II (NIR-II, 1000—1700 nm) dyes have emerged as a promising tool for *in vivo* fluorescence imaging due to their enhanced tissue penetration, reduced light scattering, and minimized autofluorescence interference. In various aggregated systems, J-aggregates typically form through “head-to-tail” or “slip-stack” arrangements of dye molecules, resulting in a pronounced red shift in both absorption and emission spectra, offering an effective strategy for achieving NIR-II emission. Recent studies have introduced a range of borondipyrromethene (BODIPY) derivatives that, through molecular design and self-assembly, form NIR-II J-aggregates with excellent photophysical properties. The core construction strategy lies in effectively blocking H-face-to-face stacking between the backbone by introducing steric hindrance, regulating electronic effects, or constructing non-covalent interaction networks, thereby inducing and stabilizing highly ordered J-type slip stacking. This review provides a comprehensive overview

收稿日期: 2026-03-10. 网络首发日期: 2026-04-22.

联系人简介: 党东锋, 男, 博士, 教授, 主要从事有机/高分子光功能材料的设计合成及应用方面的研究.

E-mail: dongfengdang@xjtu.edu.cn

赵炳捷, 男, 博士, 助理教授, 主要从事有机单分子染料的设计合成及应用方面的研究. E-mail: bingjiezha@xjtu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: U24A20523, 22505193)、中国博士后科学基金(批准号: 2025M771108)和中央高校基本科研业务费专项资金(批准号: xzd012024048)资助.

Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. U24A20523, 22505193), the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2025M771108), and the Central University Basic Research Business Fee Project, China (No. xzd012024048).

[#] 共同第一作者.

of the progress in the molecular design, synthesis, self-assembly behavior, and structural regulation of BODIPY-based NIR-II J-aggregates. Furthermore, it highlights their recent advancements in biomedical applications, including biological imaging, photothermal therapy (PTT), photodynamic therapy (PDT), and integrated theranostics. The challenges and future perspectives for BODIPY-based NIR-II dyes are also discussed.

Keywords Borondipyrromethene; J-aggregates; Photothermal therapy; Photodynamic therapy; Bioimaging

与传统近红外一区(NIR-I, 700~900 nm)窗口相比,近红外二区(NIR-II, 1000~1700 nm)窗口具有更强的组织穿透能力、更低的光散射以及更弱的组织自发荧光干扰,被誉为活体光学成像的“透明窗口”^[1]. 因此,开发兼具高摩尔消光系数与高荧光量子产率(Fluorescence quantum yield, Φ_f , %)的NIR-II荧光探针已成为荧光成像与光学诊疗领域的研究热点.

为了克服传统有机染料由于 π - π 堆积引起的聚集诱导猝灭(Aggregation-caused quenching, ACQ)效应,通过精细调控分子的聚集状态,如构筑聚集诱导发光(Aggregation-induced emission, AIE)体系或有序聚集体已被证明是获得高亮度 NIR-II 及短波红外(Short-wave infrared, SWIR)发光与光声成像的有效途径^[2-5]. 根据激子耦合理论,分子的堆积模式对其光物理性质具有决定性影响. 当单体分子以“面对面(face-to-face)”形式紧密排列时(即H-聚集体). 通常会导致吸收光谱蓝移及严重的荧光猝灭效应. 而单体分子以“头尾相接”或“滑移堆积”的方式有序排列形成J-聚集体时,会显著增强分子间激子耦合^[6],使激发态能级降低并引起吸收与发射光谱显著红移(图1)^[7],同时常伴随谱带变窄等特征. 此外,激子离域在一定条件下可提高辐射跃迁速率,从而提升体系的荧光量子产率^[6]. 因此,构筑J-聚集体已成为实现 NIR-II 荧光发射的有效策略之一. 早在20世纪30年代, Jelley^[8]与 Scheibe^[9]即在假异花菁染料中发现了J-聚集现象. 经过长期发展,花菁(Cyanines)、罗丹明(Rhodamines)及方酸菁(Squaraines)等传统染料已在生物医学领域获得广泛应用^[10,11]. 然而,部分花菁染料具有光稳定性不足及易光漂白等缺陷^[12],罗丹明与方酸菁染料存在结构可调性与修饰位点相对受限等缺陷^[13,14],在一定程度上制约了高性能 NIR-II 探针的进一步发展. 2014年, Kim 等^[15]报道了 *meso*-三氟甲基可诱导氟硼二吡咯亚甲基(BODIPY)形成J-聚集体. BODIPY 作为经典荧光染料,具有较高的光稳定性、清晰的结构-性质关系以及易于官能化修饰的结构优势,为构筑 NIR-II 发射的J-聚集体提供了新的分子平台^[16]. 此后,研究者通过将分子工程与组装调控相结合,发展了多种可调控组装路径与聚集态结构的策略,推动了BODIPY类 NIR-II J-聚集体在生物成像与光学诊疗方面的应用探索.

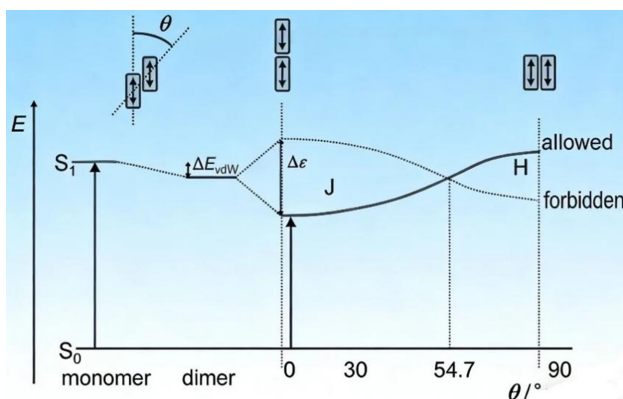


Fig. 1 Schematic diagram of the energy level splitting of aggregated dimers as a function of the slip angle(θ)^[7]

When $\theta < 54.7^\circ$ (J-aggregation), transitions to lower energy levels are permitted, resulting in a bathochromic shift in the spectrum; when $\theta > 54.7^\circ$ (H-aggregation), transitions to higher energy levels are permitted, resulting in a blue shift in the spectrum.

Copyright 2011, Wiley-VCH.

本文综合评述了BODIPY类 NIR-II J-聚集体的合成策略、动态组装及在 NIR-II 生物成像、光热治疗、光动力治疗及诊疗一体化平台中的前沿进展与临床转化潜力,并讨论了其发展过程中面临的挑战

与未来发展方向.

1 BODIPY类J聚集体的分子设计策略

BODIPY类J聚集体的构筑关键在于抑制BODIPY平面 π 共轭骨架在水相或高浓度条件下的面-面堆积(face-to-face stacking)^[17],从而形成热力学更稳定的H-聚集体.目前常用的设计策略主要包括电子效应调控、空间位阻调控与非共价相互作用调控3类(图2).电子效应调控通常通过在特定位点引入强吸电子基团来增强分子间静电斥力,从而抑制H-聚集并促进更稳定的J-型滑移堆积,生成更稳定的J-聚集体^[18].Xiong等^[18]通过在经典BODIPY骨架的3,5-芳基与中间(meso)位引入强吸电子基团硝基,显著提升聚集态的NIR-II发光.其目标分子NOBDP-NO₂在1065 nm处表现出强荧光发射,固态绝对 Φ_f 达3.21%.空间位阻效应调控通常是通过在分子的关键位点引入大体积取代基来增加分子间的立体排斥,阻碍分子过度紧密接近或形成特定的面对面堆积方式,从而规避紧密的面对面堆积并形成J-聚集体,进而实现光谱红移和荧光增强^[19].Yan等^[20]通过在氮杂硼二吡咯(aza-BODIPY)骨架中引入空间位阻基团三苯胺(TPA)和 π -桥(噻吩),调控分子间 π - π 堆积与位阻作用的平衡,使染料分子在水相中快速自组装形成规则层状的J-聚集体,其吸收峰/发射峰分别红移至939 nm/1039 nm.在与两亲性多肽共组装后得到的J-聚集纳米粒子(J-NPs)具有良好水溶性与稳定性,表现出35.6%的光热转换效率(PCE, %).空间位阻设计不仅能通过物理隔离引导特定的J-堆积模式,还能作为调节组装动力学的旋钮,诱导聚集体产生独特的形貌演变效应.本课题组近期报道了一种具有单侧大位阻的不对称D-A型光敏分子^[21].该不对称设计打破了体系的热力学平衡驱动纳米聚集体在生理环境中发生由球状向长程有序棒状的动态演变,使其在肿瘤部位的滞留时间延长至344 h以上,实现了物理穿透与化学杀伤的协同增效.非共价相互作用调控是指通过引入具有方向性和饱和性的非共价作用力(氢键及卤键等)来引导并锁定分子自组装的堆积取向,促进形成有序堆积的J-聚集体,实现吸收发射红移等特征^[22].Li等^[23]利用卤代BODIPY分子间的多重卤键与 π - π 堆积协同驱动形成J-聚集体,并通过与两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-b-聚己内酯(PEG-b-PCL)的疏水相互作用获得水相稳定的片状纳米J-聚集体;基于J-聚集带来的强近红外吸收,该体系表现出优异的光热性能,PCE高达72.0%,并在体内实现了高效的肿瘤光热治疗.

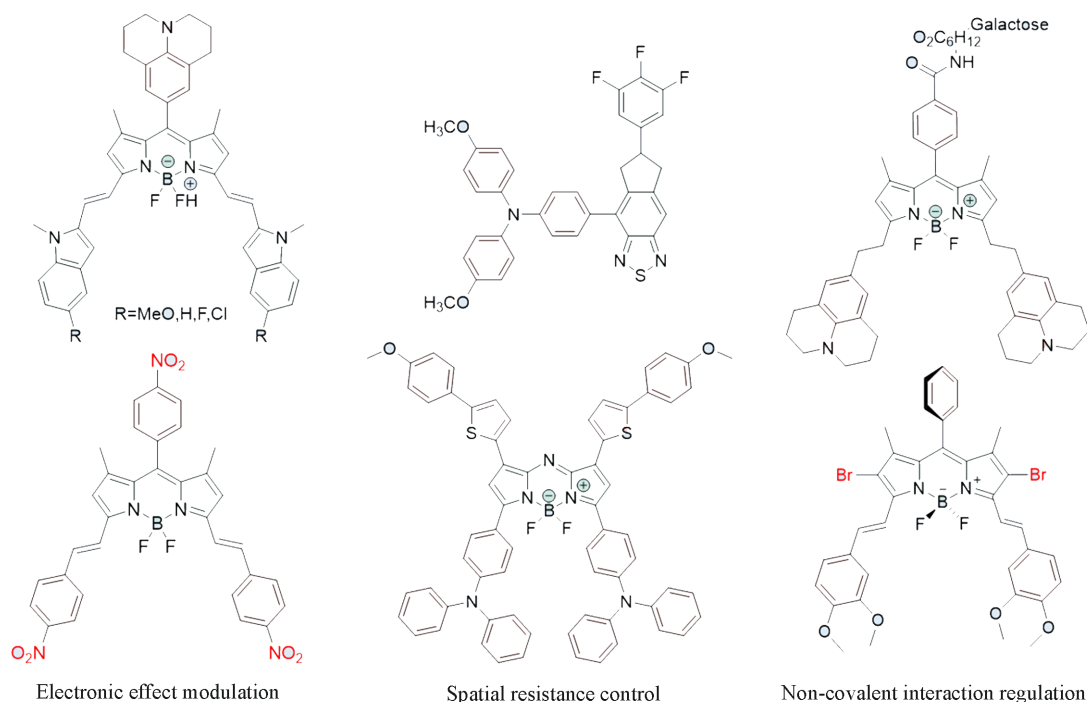


Fig. 2 Design strategy for J-aggregates of BODIPY derivatives

综上所述, BODIPY类J-聚集体的构筑关键在于抑制面对面堆积的H聚集, 上述3类分子设计策略各有侧重: 电子效应调控通过引入吸电子基团增强分子间斥力, 操作简便但调控范围有限; 空间位阻调控利用大体积基团阻碍面-面堆积, 可有效引导J-堆积构型, 但对取代基尺寸要求较高; 非共价作用调控则借助氢键、主客体相互作用等弱作用力实现可控组装, 灵活性强但稳定性有待提升. 综合运用多种策略有望进一步优化J-聚集体的组装行为与光物理性能.

2 BODIPY类J聚集体的动态组装调控

分子结构奠定了J-聚集形成的热力学基础, 但实际体系的聚集形貌与光物理性质往往由动力学组装路径主导. 早期调控策略大多依赖静态结构修饰或被动环境适配, 通常适用于理想化体外条件, 难以应对复杂生理环境中的非特异性干扰, 易引发形貌失控与重组效率低等问题, 从而限制其生物应用潜力. 为突破这一瓶颈, 近年来研究逐步转向更主动、更精准的动力学组装调控. 目前, BODIPY J-聚集体动态组装调控方法主要包括路径动力学调控与刺激响应性调控.

路径动力学调控通常通过精确调节溶剂极性、温度梯度或注入速率等关键组装参数改变成核与生长过程的相对能垒, 从而干预体系由“亚稳态中间体”向“热力学稳定态”的演化路径, 实现对聚集体形成过程的可控调节. 2021年, Würthner等^[24]在方酸染料体系中证实, 仅需精确调控冷却速率等动力学条件即可触发组装路径的分化. 在此基础上, Chen等^[25]发现了一种离子型BODIPY两亲性分子, 其在水溶液中存在动力学与热力学竞争的聚集路径, 分别形成亚稳态聚集体 Agg. I和热力学更稳定的 Agg. II. Agg. I为球形纳米颗粒, 而 Agg. II具有多层囊泡结构, 两种聚集体均表现出J-聚集体特征[图3(A)]. 随后, 他们^[26]进一步报道了含双手性疏水侧链的两亲性 aza-BODIPY分子, 并指出其在甲醇(MeOH)/H₂O中冷却自组装时先形成动力学有利的亚稳态 Agg. I, 随后缓慢转化为热力学更稳定的 Agg. II, 该转变伴随形貌由无手性颗粒向高度有序的螺旋纳米带演化[图3(B)], 同时在近红外区域出现更窄、更强的J-聚集吸收与发射带, 并表现出显著的手性光学响应.

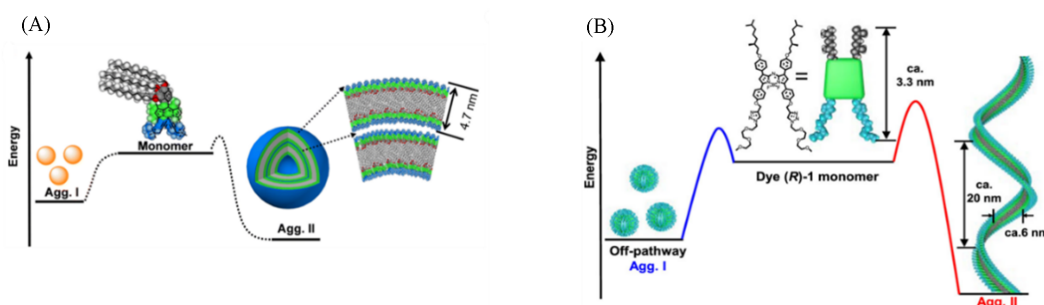


Fig. 3 Aggregation pathways of ionic BODIPY(A)^[25] and aza-BODIPY(B)^[26] leading to the off-pathway metastable Agg. I and the thermodynamically stable Agg. II

(A) Copyright 2024, the Royal Society of Chemistry; (B) Copyright 2024, American Chemical Society.

刺激响应性调控通常通过引入对pH值、酶、光或氧化还原等特异性信号敏感的官能团, 动态可逆地切换分子间相互作用模式, 在复杂生理环境中实现J-聚集体“按需激活”, 从而实现功能的可控调节. 2022年, Hu等^[27]在aza-BODIPY染料上引入光响应N-亚硝胺基团, 使其具备NO释放能力并抑制H-聚集体的形成. 将一氧化氮-氮杂氟硼二吡咯(BDP-NO)染料封装于PEG-b-PCL胶束纳米粒子中后, 所得BDP-NO@PEG-b-PCL纳米颗粒可在肿瘤微环境或光照触发下释放NO, 从而调控并稳定J-聚集体(图4).

2022年, Yan等^[28]以酸响应多肽纳米颗粒(P-*ipr*@Gal)作为半乳糖共轭BODIPY(Gal-BDP)的载体在肿瘤弱酸微环境中促进纳米胶束解离并释放Gal-BDP, 使聚集状态由H-聚集转变为J-聚集. 2024年, Yang等^[29]提出“光熄火”策略, 两亲性NIR-I BODIPY在水中先形成初级纳米颗粒, 在无需引入光反应基团的情况下, 经808 nm激光照射约3.5 min即可原位重组为具有NIR-II发光的J-聚集体(图5). BODIPY类J-聚集体可通过精细调控成核-生长能垒或引入特异性触发信号, 并引导体系跨越亚稳态陷

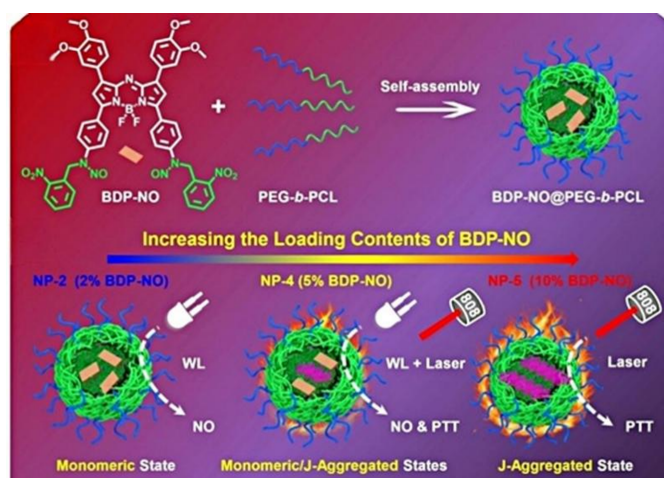


Fig. 4 Schematic diagram of BDP-NO@PEG-b-PCL micelle nanoparticles and their different responses to light irradiation^[27]

Copyright 2022, Wiley-VCH.

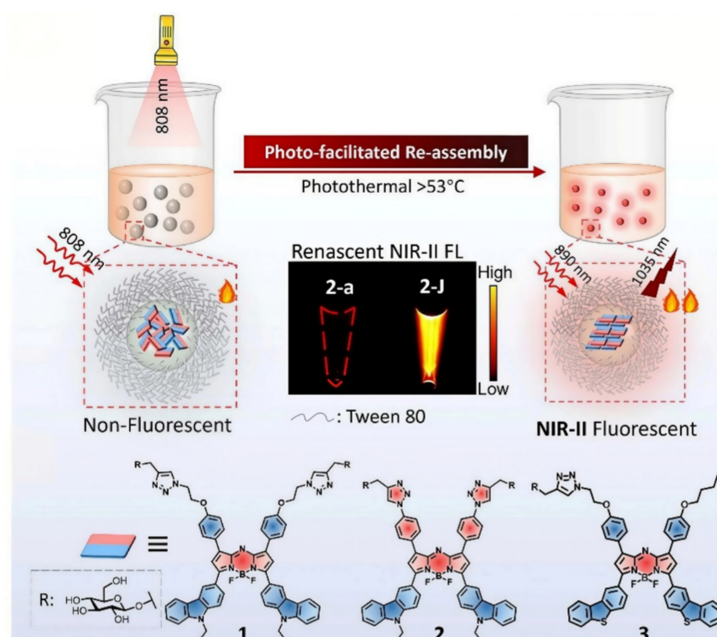


Fig. 5 Schematic illustration of NIR-II fluorescence, induced by 808 nm laser irradiation, and molecular structures of aza-BODIPYs 1—3^[29]

Copyright 2024, American Chemical Society.

阱或实现原位重构,从而稳定J-堆积构型,获得具有显著红移与优异光物理性能的动力学材料。

分子设计策略与动态组装调控分别从热力学和动力学层面为BODIPY J-聚集体的可控构筑提供了系统的方法学支撑。然而,如何将体外筛选优化得到的优良光物理性能,有效转化为体内实际应用效果,仍是评判上述策略实际价值的最终标准。

3 BODIPY类J聚集体的生物应用

3.1 生物成像

基于分子设计与自组装策略构建的BODIPY J-聚集体已实现高效NIR-II荧光发射。凭借二区近红外光特有的低组织散射、低自发荧光背景及深组织穿透等优势,该类材料为高分辨率深层生物成像提供了新的机遇。然而,从体外优异的光学性能到体内高质量成像的转化仍面临严峻挑战:在复杂的生

理微环境中, 体液成分的干扰及载体降解将导致J-聚集体解组装, 引发荧光信号急剧衰减甚至猝灭, 不仅降低了成像信噪比, 其解离产物还可能引发生物毒性. 因此, 如何在保持NIR-II高成像质量的前提下显著提升BODIPY J-聚集体在体内的结构稳定性与生物相容性已成为当前生物成像领域亟待突破的核心问题.

2021年, Liu等^[30]报道了PCP-BDP2 J-聚集体, 其在Pluronic F-127中发射峰位于1010 nm [图6(A)], Φ_f 为6.4%, 半峰宽(FWHM) \approx 80 nm, 体外组织最大穿透深度达8 mm, 可应用于高分辨率与长期的淋巴结/淋巴管成像和NIR-II荧光导航手术(Fluorescence-guided surgery, FGS). 同年, 该课题组^[19]进一步开发了BODIPY衍生物乙烯桥氟硼二吡咯(BisBDP2), 该衍生物在乙醇中自组装形成J-聚集体后, 首次将BODIPY基材料的有效光学响应拓展至NIR-II b(1500~1700 nm)窗口. BisBDP2的最大吸收波长红移至约1375 nm [图6(B)], FWHM \approx 60 nm, 尽管 Φ_f 极低, 但其强吸收特性特别适用于微血管成像等高分辨率应用场景, 体内实验结果表明, 该J-聚集体在深部肿瘤的光声成像和光热消融方面具有巨大潜力.

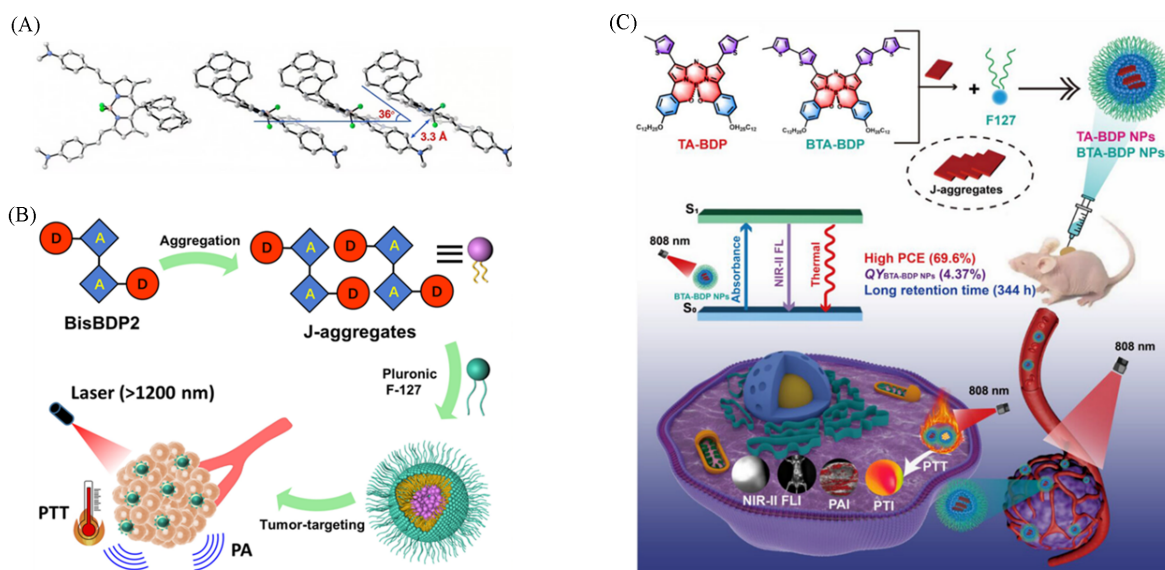


Fig. 6 Molecular packing diagram of PCP-BDP2(A)^[30], construction strategy for the J-aggregation of BisBDP2(B)^[19] and BTA-BDP molecules and its applications in photoacoustic imaging and photodynamic therapy(C)^[31]

(A) Copyright 2021, Springer Nature; (B) Copyright 2022, American Association for the Advancement of Science; (C) Copyright 2025, Wiley-VCH.

2025年, Yin等^[31]通过引入B—O螯合键对aza-BODIPY核心进行构象锁定, 合成了一种刚性平面型衍生物苯并噻二唑-氟硼二吡咯(BTA-BDP) [图6(C)]. 该分子在水相中自组装形成J-聚集体纳米粒子, 该聚集体在1014 nm处呈现强NIR-II荧光发射, 在PBS中的 Φ_f 达4.37%, PCE达69.6%, 优于大多数有机光热剂(PCE<50%). 该课题组将其用于小鼠肿瘤模型实验, 凭借其高亮度与低背景干扰的优势, 实现高对比度NIR-II荧光成像, 与光声成像模态融合提供互补信息; 通过分子动力学模拟和药代动力学研究监测, 强 π - π 堆积作用与长烷基链协同延长了药物在肿瘤中的滞留时间, 单次静脉注射后, 该纳米探针在肿瘤部位的荧光信号可持续超过344 h, 远高于单次给药对分子的体内稳定性要求.

当前, BODIPY J-聚集体在生物成像领域已实现从NIR-II a到NIR-II b窗口的跨越, 成像深度与分辨率均有显著提升. 然而, 各体系仍面临体内稳定性不足、荧光量子产率偏低等共性挑战, 其在临床转化中的长期生物相容性也有待进一步验证.

3.2 光热治疗

光热治疗(Photothermal therapy, PTT)作为一种微创且靶向性强的肿瘤干预策略, 其核心在于利用

光热剂将近红外光能高效转化为热能, 实现对肿瘤组织的精准热消融, 同时尽量减少对周围正常组织的损伤. 基于BODIPY的J-聚集体凭借其近红外二区(NIR-II)窗口的强吸收特性, 在兼具深层组织穿透性和低背景干扰优势的同时, 展现出卓越的光热转换潜力, 是实现深层肿瘤高效PTT的理想候选者. 然而, PTT疗效的持久性与安全性高度依赖于聚集体结构的完整性. 在复杂的体内生理环境中极易诱导J-聚集体解组装, 导致光吸收截面缩小及PCE急剧衰减, 使其难以维持消融肿瘤所需的高温阈值; 此外, 解离产物的长期滞留还可能引发生物毒性, 严重阻碍其临床转化. 因此, 如何在复杂的生理微环境中锁定BODIPY类J-聚集体的超分子结构, 并保持高PCE和低生物毒性, 已成为推动其进一步应用的核心挑战.

2024年, Lu等^[32]针对深层组织穿透需求, 基于aza-BODIPY核心构建了供体-受体-供体(D-A-D)架构的3,5-二噻吩基取代染料(BDP-2)[图7(A)]. 该分子经二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000(DSPE-PEG2000)封装自组装形成BDP-2纳米粒子(NPs)后, 强烈的激子耦合效应使其吸收峰红移至886 nm, 且吸收尾部延伸至1100 nm以上. 这种有序堆积诱导荧光猝灭, 促使激发态能量主要通过非辐射跃迁途径耗散, 从而赋予材料优异的光热性能. 实验表明, 在808 nm激光(0.96 W/cm², 10 min)照射下, 30 μmol/L BDP2-NPs溶液温度升高超过25 °C, PCE高达66%; 结合光声成像的精准引导, 该体系在体内实现了显著的肿瘤抑制效果, 有效解决了传统光热剂穿透深度不足的问题.

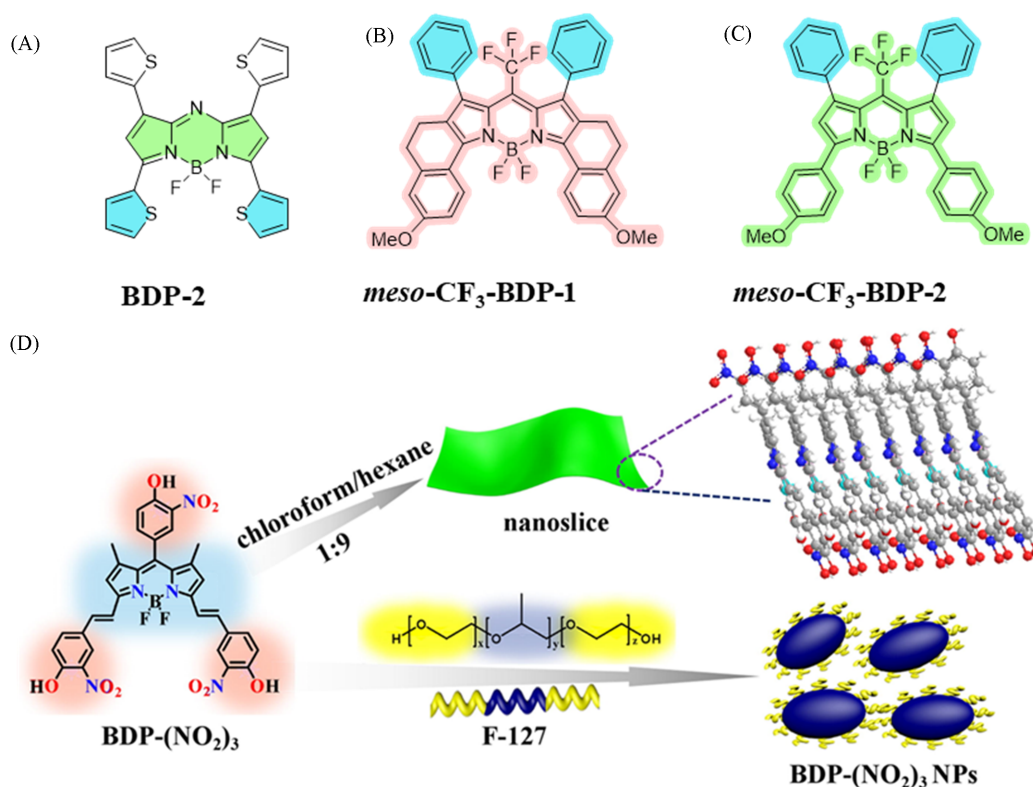


Fig. 7 Chemical structures of BDP-2(A)^[32], *meso*-CF₃-BDP-1(B)^[33] and *meso*-CF₃-BDP-2(C)^[33] and schematic diagram of the assembly of the BDP-(NO₂)₃(D)^[34]

(A) Copyright 2024, the Royal Society of Chemistry; (B, C) Copyright 2023, Elsevier; (D) Copyright 2021, Elsevier.

为解决能量竞争机制(荧光/ROS vs. 热效应)导致的效率损耗, Wang等^[33]提出了一种基于分子内运动调控的能量耗散策略. 他们报道了1,7-二苯基取代的次甲基位-三氟甲基氟硼二吡咯(*meso*-CF₃-BDP-1和*meso*-CF₃-BDP-2)单体, 其晶体结构呈现利于J-聚集形成的滑移堆积模式[图7(B)和(C)]. 他们将*meso*-CF₃-BDP-1与DSPE-PEG2000共组装制备了*meso*-CF₃-BDP-1 NPs, 其最大吸收位于746 nm, 由于*meso*位三氟甲基(-CF₃)基团引发的分子内旋转, 其荧光量子产率和单线态氧生成率均被抑制, 迫使激发态能量几乎完全以非辐射热能形式释放. 在较低功率密度(690 nm, 0.6 W/cm², 5 min)下, 80 μmol/L

meso-CF₃-BDP-1 NPs 溶液升温高达 28 °C, PCE 提升至 82%. 此外, 该体系在极低功率(0.2 W/cm²)下即可阻滞人胃腺癌细胞(SGC-7901)周期并诱导凋亡, 且体内评估未观察到明显毒性, 展现了高效低毒的治疗潜力.

在提升材料环境适应性与光稳定性方面, Zheng 等^[34]合成了三硝基取代氟硼二吡咯衍生物[三硝基-氟硼二吡咯, BDP-(NO₂)₃]. 该衍生物展现出独特的溶剂普适性, 无论在非极性溶剂还是水相中均能自发形成 J-聚集体, 吸收峰从单体的 635 nm 显著红移至 765 nm, 完美匹配近红外激光窗口[图 7(D)]. 通过与聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(Pluronic F-127)共组装, 所得 BDP-(NO₂)₃ NPs 不仅保留了 J-聚集特征, 更兼具优异的亲水性与生物兼容性. 体外及体内实验证实, 在 730 nm 激光(0.6 W/cm²)照射下, 该纯光热试剂的 20 μg/mL 溶液温度升高达 31 °C(PCE 为 28%), 且具备出色的光稳定性. 值得注意的是, 该材料对 HeLa 细胞无暗毒性, 但在光照后, 细胞存活率骤降至 17.7%; 在体内治疗 U14 肿瘤时, 小鼠脏器功能及血清指标均保持正常, 充分验证了其高效性与生物安全性.

综上, BODIPY J-聚集体的 PTT 策略已展现出优异的光热转换性能与较低的生物毒性. 不同研究组通过分子结构优化与纳米组装调控, 实现了 PCE 从 28% 至 82% 的大幅提升, 且部分体系可在低功率密度下完成高效治疗. 然而, 长期体内稳定性与重复照射下的光热性能保持仍是需要解决的关键问题.

3.3 光动力治疗

光动力治疗(Photodynamic Therapy, PDT)是一种依赖活性氧(ROS)介导的微创肿瘤干预策略, 其核心在于利用光敏剂在特定波长光照下激发产生细胞毒性 ROS, 实现对肿瘤组织的特异性氧化损伤. 基于 BODIPY 的 J-聚集体通过精细调控超分子滑移堆积, 有效促进了系间窜越(ISC)过程, 已成为构建高 ROS 产率的重要策略. 然而, PDT 疗效高度依赖于微环境中的氧气浓度与药物的精准分布. 在复杂的体内生理环境中, 肿瘤固有的缺氧微环境(Hypoxia)往往导致依赖氧气的 Type II ROS 生成机制受阻, 致使 J-聚集体的光动力效率因乏氧而急剧衰减; 同时, 缺乏主动靶向能力的聚集体可能在非肿瘤组织堆积, 引发非特异性光毒性损伤. 近年来, 为了克服有机光敏剂的上述局限性, 研究者在分子工程与聚集态调控方面进行了广泛探索. 例如, 通过优化光敏分子的电子结构与分子内/间相互作用, 可有效促进 ISC 并显著提升 ROS 产率. 此外, 基于动态自组装策略构筑的纳米聚集体已被证明能够大幅改善光敏药物在肿瘤部位的靶向富集与长效滞留^[21,35,36]. 借鉴上述前沿的分子设计与超分子组装理念, 进一步提升 BODIPY J-聚集体的肿瘤靶向富集能力, 并突破缺氧微环境对 ROS 生成的限制(如引入自供氧或低氧激活机制), 对于实现高效且安全的 PDT 应用具有重要意义.

为克服传统 PDT 对氧气的强依赖性, Xiong 等^[37]设计了一种 5-氟取代的 D-A-D 型 BODIPY 衍生物氟硼二吡咯-氟(BDP-F). 该分子在水相中经氢键驱动自组装形成 J-聚集体纳米粒子 BDP-F NPs [图 8(A)], 其独特优势在于主要通过 I 型机制产生超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$), 几乎不依赖单线态氧($^1\text{O}_2$)途径. 这种机制赋予了材料卓越的缺氧适应性: 常氧与缺氧条件下的半数抑制浓度(IC₅₀, μmol/L)分别为 26.91 和 28.91 μmol/L, 显示出极低的氧气依赖性. 此外, 该体系兼具优异 NIR-II 荧光成像[发射峰位于 1000 nm, Φ_F=0.18%]与光热转换能力(PCE=50.9%). 在 808 nm 激光(1.0 W/cm², 6 min)照射下, BDP-F NPs 不仅能通过 PDT/PTT 协同效应将 HeLa 细胞的 IC₅₀ 降至 11.33 μmol/L; 体内实验表明, BDP-F NPs 在注射后约 12 h 达到最佳肿瘤富集, 并实现约 54.2 °C 的局部温度, 最终在 16 d 内完全消融肿瘤且无明显系统毒性, 成功解决了乏氧实体瘤的治疗难题. 另一方面, Wang 等^[38]致力于开发兼具高效 ROS 生成与深层成像能力的聚集可调型光敏剂. 他们设计了硫吡喃鎓-咕吨衍生物 ATX-6, 并通过 DSPE-PEG2000 介导其自组装形成 J-聚集体纳米粒子 ATX-6 NPs [图 8(B)]. 该体系主要通过 II 型机制产生单线态氧($^1\text{O}_2$), 量子产率高达 38.2%, 表现出较强的 ROS 生成效率及对肿瘤微环境的适应性. ATX-6 NPs 的 NIR-II 发射尾部延伸至 1200 nm 以上, 光热转换效率达 42%. 体内实验表明, ATX-6 NPs 在注射后 6 h 即可达到肿瘤富集峰值, 激光照射诱导局部温度升高至 52 °C, 联合高效的 PDT 效应显著抑制了肿瘤生长. 重要的是, 主要脏器病理切片未见异常, 证实了该策略在实现强效抗肿瘤治疗的同

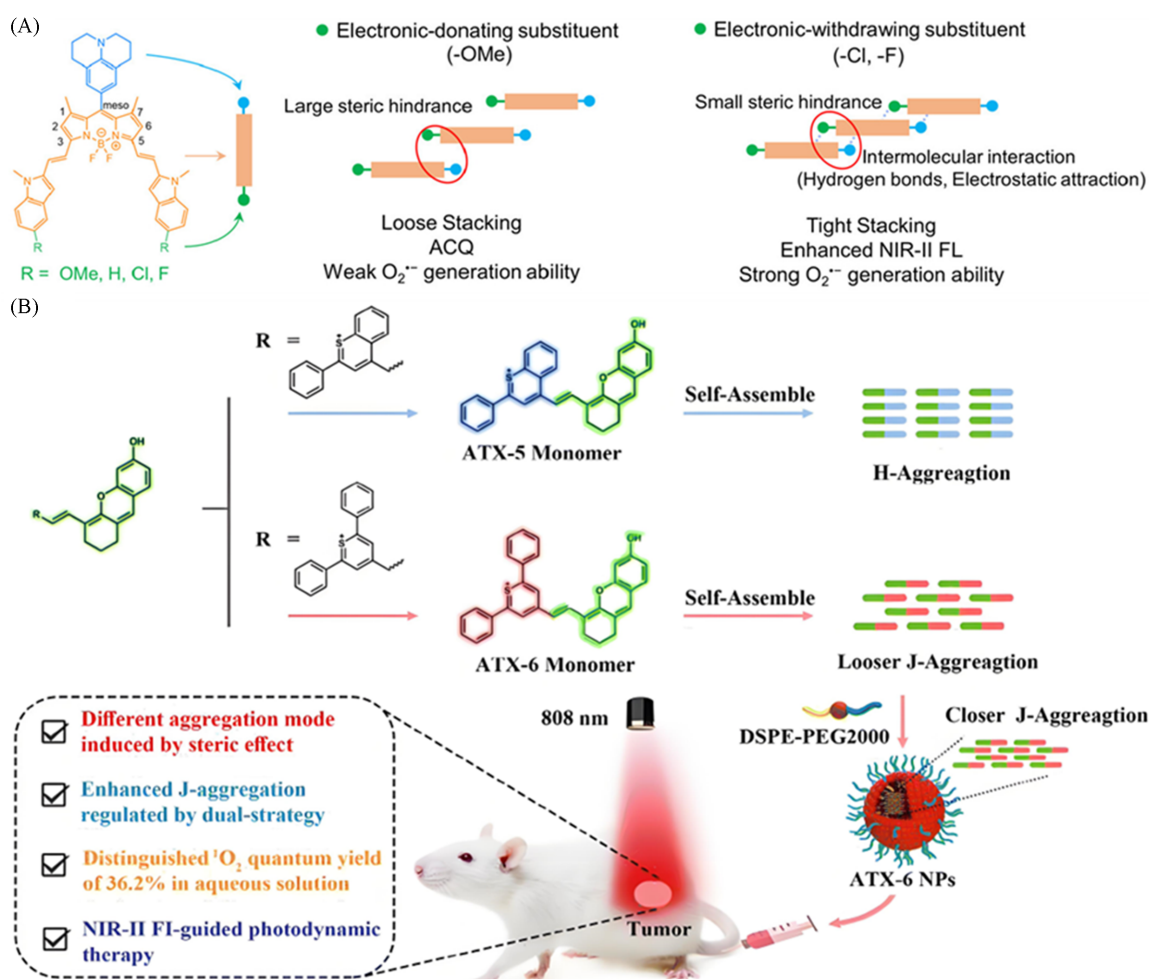


Fig. 8 Strategy for regulating Type I $O_2^{\cdot-}$ generation in BODIPY derivatives(A)^[37] and assembly preparation process and antitumor mechanism of AXT derivatives(B)^[38]

(A) Copyright 2024, American Chemical Society; (B) Copyright 2024, Royal Society of Chemistry.

时,保持了优异的生物安全性。

综上,基于BODIPY J-聚集体的PDT研究已发展出I型和II型两种ROS生成机制:I型机制不依赖氧气,有效克服了肿瘤缺氧微环境的限制,但ROS产率相对有限;II型机制单线态氧量子产率高,ROS生成效率优异,但在乏氧条件下活性大幅降低.兼顾两种机制优势的协同策略有望成为未来PDT研究的重要方向。

3.4 诊疗一体化

诊疗一体化(Theranostics)策略的核心在于构建“诊断引导治疗、治疗反馈诊断”的闭环系统,从而提升肿瘤干预的精准性与整体疗效. BODIPY J-聚集体凭借其可精细调控的超分子光物理特性,成为实现这一策略的理想载体:其窄带隙NIR-II荧光发射为深层肿瘤提供了高信噪比的实时成像导航,而同一聚集体结构在光照下又能高效触发光热与光动力效应,实现成像与治疗的功能整合.进一步的研究通过生物杂化或化学催化策略,将化学动力治疗(CDT)等机制引入体系之中,构建集高分辨成像与多模态协同治疗于一体的智能诊疗平台,不仅有助于缓解单一疗法在复杂肿瘤微环境中的局限^[39],还可通过多模态信号的交叉验证提高治疗可靠性,为高效肿瘤清除提供新的思路。

在分子设计层面,Hao等^[40]于2024年报道了一种外围甲氧基取代的芳香环稠合aza-BODIPY化合物(BDP-a).该分子在水相中与Pluronic F-127自组装形成J-聚集体纳米粒子(JBDP-a NPs),其吸收峰红移至968 nm,摩尔消光系数高达 $2.71 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$,且PCE达到72.9%.更为重要的是,J-聚集诱导的激子耦合效应不仅强化了光热性能,还显著促进了I型活性氧(如 $\cdot\text{OH}$)的生成,从而实现了PTT

与PDT的协同增强[图9(A)]. 在极低功率密度(915 nm, 0.27 W/cm²)激光照射下, 该体系对4T1乳腺癌细胞的IC₅₀仅为8.0 μmol/L; 在荷瘤小鼠模型中实现了肿瘤的完全消融, 证明了在低能量输入下的高效治疗潜力.

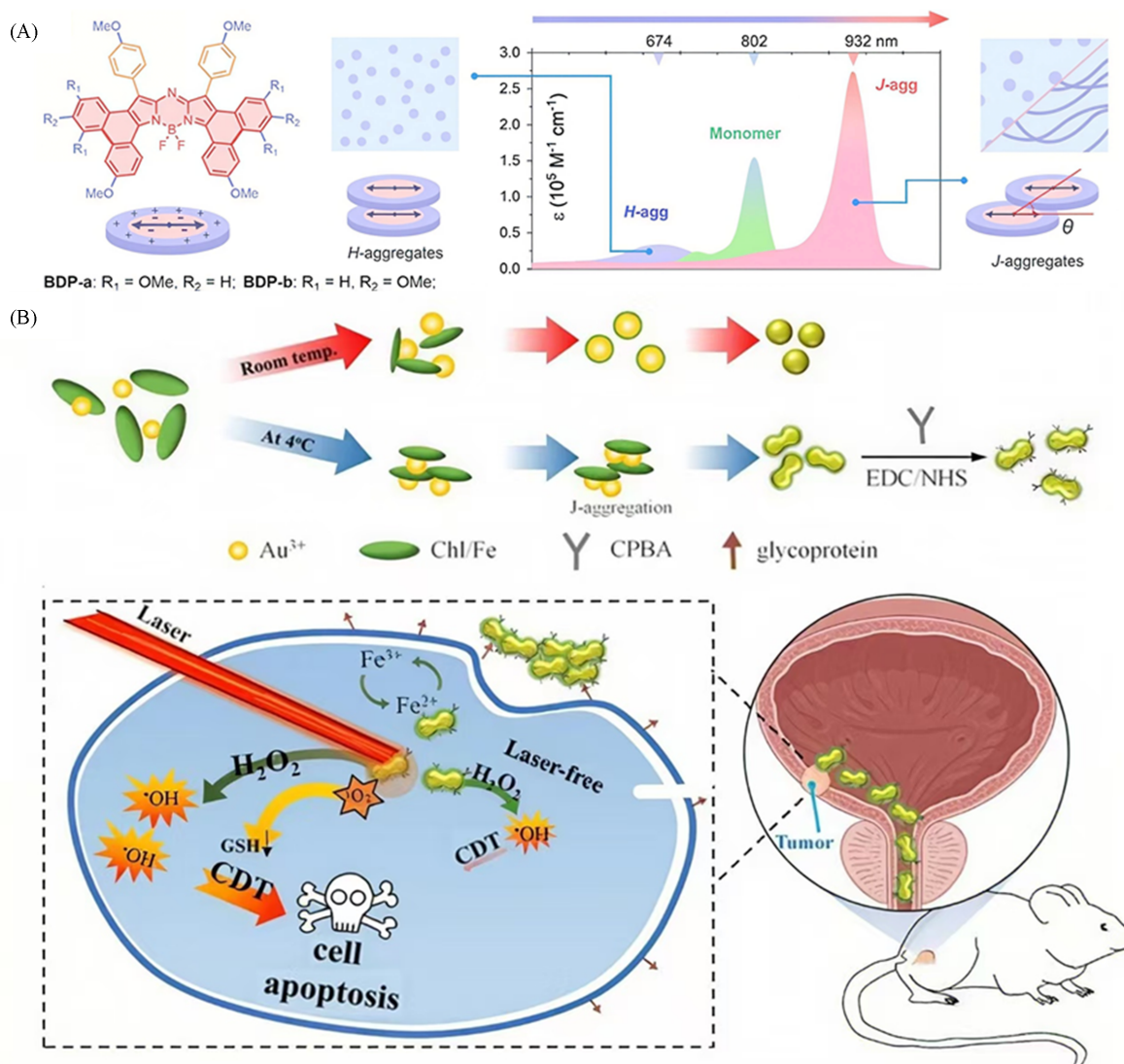


Fig. 9 Schematic diagram of aromatic fused cyclic aza-BODIPYs J-aggregates(A)^[40] and schematic of the synthesis of Chl-G-guided Au@Chl/Fe nanorods and their synergistic effect on PDT and CDT in breast cancer treatment(B)^[41]

(A) Copyright 2024, Wiley-VCH; (B) Copyright 2022, American Chemical Society.

在生物杂化与多模态协同方面, Liao等^[41]提出了一种无表面活性剂的绿色合成策略. 他们以天然铁叶绿素(Chl/Fe)作为J-聚集模板, 原位生长金纳米棒, 构建了具有多重功能的Au@Chl/Fe杂化纳米棒[图9(B)]. 该体系实现了多种机制协同: 叶绿素组分提供红光/近红外荧光成像及PDT效应, 金纳米棒增强光热转换以实现PTT, 而铁物种则通过类芬顿反应催化产生羟基自由基实现CDT. 机制研究表明, 初步的PDT过程可有效消耗细胞内谷胱甘肽(GSH), 削弱其对ROS的清除作用, 从而显著放大后续CDT的治疗效果. 经羧基苯硼酸(CPBA)靶向修饰后, Au@Chl/Fe-CPBA纳米棒展现出极高的灵敏度, 在极低金浓度(660 nm处0.16 μg/mL; 785 nm处1.6 μg/mL)下即可诱导T24膀胱癌细胞死亡率超过85%. 在原位膀胱癌小鼠模型中, 通过膀胱灌注给药联合近红外光照, 该体系实现了PDT与CDT的强力协同, 超声成像证实肿瘤几乎完全消退且无复发, 展示了优异的精准确治疗与抗复发能力.

上述工作表明,无论是通过分子设计优化光物理过程,还是利用生物杂化引入化学催化机制,基于BODIPY J-聚集体的诊疗平台均能有效整合多模态成像与协同治疗功能.这些策略在显著降低系统毒性与治疗阈值的同时,为实现高效、精准的肿瘤根除提供了强有力的技术支撑.

4 总结与展望

本文综述了基于BODIPY骨架的NIR-II区J聚集体的结构特征、动态组装和在生物医学领域的应用的最新进展.通过对BODIPY衍生物进行了合成策略和动态组装的研究,揭示了其在生物成像、PTT、PDT和诊疗一体化平台的优异表现,因其具有良好的光稳定性和易于修饰的骨架,在生物医学领域显示出巨大潜力.

然而,尽管该领域已取得显著进展,要实现BODIPY J-聚集体的广泛临床转化仍面临一些关键挑战:(1)目前大多数NIR-II BODIPY J-聚集体的 Φ_f 仍局限在0.5%~5%之间,远低于稀土纳米粒子或量子点.(2)J-聚集体本质上是基于弱相互作用的超分子组装体.在复杂的血液循环及肿瘤微环境中,聚集体容易受蛋白吸附或稀释效应影响而解体,导致光谱蓝移和信号丢失.引入“超分子聚合(Supramolecular polymerization)”概念,通过多重氢键或主客体作用构建具有更强结合常数的动态共价聚合物,将是提升其体内稳定性的有效途径.(3)目前研究主要集中在肿瘤学方面,关于心血管、神经或代谢性疾病的报道较少,很少有单药或联合治疗的案例.因此,开发高效、稳定、便捷的新型J-聚集体和拓宽医疗领域的应用方向是未来的重要研究方向.这一研究有望发展成为集超高分辨率成像、分子水平诊断与精准治疗于一体的智能诊疗平台,为癌症及心血管疾病的精准医疗提供强有力的工具.

参 考 文 献

- [1] Hong G., Antaris A., Dai H., *Nat. Biomed Eng.*, **2017**, *1*, 0010
- [2] Xu Y., Li C., Xu R., Zhang N., Wang Z., Jing X., Yang Z., Dang D., Zhang P., Meng L., *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 8157—8166
- [3] Xu Y., Zhang J., Wang Z., Zhang P., Zhang Z., Yang Z., Lam J., Kwok R., Meng L., Dang D., Tang B., *Biomaterials*, **2025**, *314*, 122847
- [4] Xiong J., Wu M., Yao L., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2024**, *40*(5), 887—893
- [5] Sun Z., Yin P., He S., Zhang K., Pan R., Wang Y., Hao P., Zhou Z., Yang X., Ma L., Tan C., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2025**, *41*(3), 519—524
- [6] Hecht M., Würthner F., *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*, 642—653
- [7] Würthner F., Kaiser T., Saha-Möller C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3376—3410
- [8] Jelley E., *Nature*, **1936**, *138*, 1009—1010
- [9] Scheibe G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1937**, *50*, 212—219
- [10] Feng E., Liu Y., Lv S., Liu D., Huang S., Li Z., Song F., *Adv. Funct. Mater.*, **2022**, *32*, 2209258
- [11] Chen W., Cheng C., Cosco E., Ramakrishnan S., Lingg J., Bruns O., Sletten E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 12475—12480
- [12] Zhu S., Tian R., Antaris A., Chen X., Dai H., *Adv. Mater.*, **2019**, *31*, 1900321
- [13] Lavis L., Raines R., *ACS Chem. Biol.*, **2008**, *3*, 142—155
- [14] Beverina L., Salice P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, *7*, 1207—1225
- [15] Choi S., Bouffard J., Kim Y., *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 751—755
- [16] Loudet A., Burgess K., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 4891
- [17] Chen Z., Lohr A., Saha-Möller C., Würthner F., *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 564
- [18] Zhu Y., Wu P., Liu S., Yang J., Wu F., Cao W., Yang Y., Zheng B., Xiong H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, *135*(62), e202313166
- [19] Wang X., Jiang Z., Liang Z., Wang T., Chen Y., Liu Z., *Sci. Adv.*, **2022**, *8*, eadd5660
- [20] Tian Y., Yin D., Cheng Q., Dang H., Teng C., Yan L., *J. Mater. Chem. B.*, **2022**, *10*, 1650
- [21] Xu R., Shen Q., Zhang P., Wang Z., Xu Y., Meng L., Dang D., *Adv. Mater.*, **2024**, *36*, 2402434
- [22] Dang H., Tian Y., Cheng Q., Teng C., Xie K., Yan L., *J. Colloid Interface Sci.*, **2022**, *612*, 287
- [23] Su M., Han Q., Yan X., Liu Y., Luo P., Zhai W., Zhang Q., Li L., Li C., *ACS Nano.*, **2021**, *15*, 5032
- [24] Shen C., Bialas D., Hecht M., Stepanenko V., Sugiyasu K., Würthner F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 11949
- [25] Wang H., Liu J., Pan H., Chen Z., *New J. Chem.*, **2024**, *48*, 14757
- [26] Pan H., Huang H., Liu Y., Su J., Ren X., Chen Z., *Chem. Mater.*, **2024**, *36*, 3745
- [27] Bao X., Zheng S., Zhang L., Shen A., Zhang G., Liu S., Hu J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, *61*, e202207250

- [28] Dang H., Yin D., Tian Y., Cheng Q., Teng C., Xu Y., Yan L., *J. Mater. Chem. B*, **2022**, *10*, 5279
- [29] Dong L., Shi X., Li H., Liu Z., Teng K., Niu L., Hu Z., Yang Q., *ACS Materials Lett.*, **2024**, *6*, 3523
- [30] Li K., Duan X., Jiang Z., Ding D., Chen Y., Zhang G., Liu Z., *Nat Commun.*, **2021**, *12*, 2376
- [31] Yu Y., Wang Y., Wu B., Yu Q., Ye J., Chen Y., Qian J., Li Y., Yin S., *Small*, **2025**, *21*, 2504607
- [32] Wu S., Zhang W., Li C., Ni Z., Chen W., Gai L., Tian J., Guo Z., Lu H., *Chem. Sci.*, **2024**, *15*, 5973
- [33] Ye C., Zhang S., Zhang D., Shen Y., Wang Z., Wang H., Ren J., Jiang X., Du J., Shang R., Wang G., *Chin. Chem. Lett.*, **2023**, *34*, 108223
- [34] Xia J., Li Z., Xie Z., Zheng M., *J. Colloid Interface Sci.*, **2021**, *599*, 476
- [35] Li Q., Zhang P., Wang P., Yan C., Wang K., Yang W., Dang D., Cao L., *Aggregate*, **2025**, *6*, e676
- [36] Wang Z., Liu C., Zou X., Chi W., Zhang Y., Luo X., Xu Y., Liu J., Zhao N., Zhang W., Zu M., Yin W., Meng L., Dang D., *Small*, **2025**, *21*, 2411643
- [37] Zhu Y., Wu F., Zheng B., Yang Y., Yang J., Xiong H., *Nano Lett.*, **2024**, *24*, 8287
- [38] Wang H., Liu H., Li W., Li S., Zhang J., Zang J., Liu L., Wang P., *Chem. Sci.*, **2024**, *15*, 11347
- [39] Chen P., Zhang G., Li J., Ma L., Zhou J., Zhu M., Li S., Wang Z., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2024**, *40*(2), 293—304
- [40] Guo X., Sheng W., Pan H., Guo L., Zuo H., Wu Z., Ling S., Jiang X., Chen Z., Jiao L., Hao E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, *63*, e202319875
- [41] Liao M., Huang T., Chin Y., Cheng T., Lin G., *ACS Appl. Bio. Mater.*, **2022**, *5*, 2819

(Ed.: W, K, M)