

聚集诱导发光探针用于手术导航

曾宪平, 秦毅, 王东
(深圳大学材料学院, 深圳 518071)

摘要 外科手术作为治愈重大疾病的主要手段, 在临床治疗中具有重要价值. 然而, 传统手术方式主要依赖外科医生的视觉观察与经验判断, 在病灶边界识别和切除过程中易出现偏差, 可能导致术后并发症. 因此, 开发具有高灵敏度与高特异性的手术导航工具已成为现代医学领域亟待解决的关键问题. 荧光成像技术因其非侵入性、高灵敏度、操作简便以及可实时在分子层面检测生物分析物等优势, 已成为手术导航强有力的工具. 荧光探针作为荧光成像的分子基础, 受到了广泛关注. 尽管已经有结构多样的荧光探针被开发, 但目前的荧光探针普遍存在聚集状态荧光易猝灭、光稳定性差及波长较短等不足. 聚集诱导发光(AIE)探针凭借其明亮的聚集态发光、优异的光稳定性和广泛可调的发射波长等特性, 正成为该领域新的研究热点. 本文综合评述了近年来 AIE 探针在手术导航方面的研究进展, 着重探讨其分子设计策略及具体实施案例, 并依据发射波长将其分为可见光/近红外一区与近红外二区两类进行阐述. 最后, 对 AIE 探针在手术导航领域的未来发展趋势与应用前景作出了展望.

关键词 聚集诱导发光; 手术导航; 荧光探针

中图分类号 O621 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20260066

Aggregation-induced Emission Probes for Imaging-guided Surgery

ZENG Xianping, QIN Yi*, WANG Dong*

(College of Materials Science and Engineering, Shenzhen University, Shenzhen 518071, China)

Abstract Surgery serves as a primary approach to curing major diseases and holds significant value in clinical treatment. However, traditional surgical methods mainly rely on the visual observation and experiential judgment of surgeons, which can easily lead to inaccuracies in identifying lesion boundaries and during excision, potentially resulting in postoperative complications. Therefore, the development of surgical navigation tools with high sensitivity and specificity has become a critical issue urgently needing resolution in modern medicine. Owing to its advantages such as non-invasiveness, high sensitivity, ease of operation, and the ability to detect biological analytes in real time at the molecular level, fluorescence imaging technology has emerged as a powerful tool for surgical navigation. Fluorescent probes, as the molecular foundation of fluorescence imaging, have garnered considerable attention from researchers. Although a variety of fluorescent probes with diverse structures have been developed, most reported probes still suffer from drawbacks such as fluorescence quenching in the aggregated state, poor photostability, and relatively short emission wavelengths. Aggregation-induced emission(AIE) probes, with their outstanding characteristics including bright emission in the aggregated state, excellent photostability, and widely tunable emission wavelengths,

收稿日期: 2026-02-03. 网络首发日期: 2026-03-31.

联系人简介: 王东, 男, 博士, 教授, 主要从事聚集诱导发光材料在疾病诊疗应用方面的研究. E-mail: wangd@szu.edu.cn

秦毅, 男, 博士, 助理教授, 主要从事近红外二区聚集诱导发光材料方面的研究. E-mail: qinyi@szu.edu.cn

基金项目: 国家重点研发计划项目(批准号: 2024YFA1212100)、国家自然科学基金(批准号: 22575154)、广东省基础研究与应用基础研究面上项目(批准号: 2025A1515012174)和深圳大学青年教师科研启动经费资助.

Supported by the National Key Research and Development Program of China(No.2024YFA1212100), the National Natural Science Foundation of China (No.22575154), the Guangdong Basic and Applied Basic Research Fund, China(No.2025A1515012174) and the Scientific Foundation for Youth Scholars of Shenzhen University, China.

are becoming a new research focus in this field. This article systematically reviews recent advances in AIE probes for surgical navigation, with a focus on their molecular design strategies and specific application cases. Based on their emission wavelengths, AIE probes are categorized into two groups: visible light/NIR-I and NIR-II. Finally, the future development trends and application prospects of AIE probes in the field of surgical navigation are discussed.

Keywords Aggregation-induced emission(AIE); Surgical navigation; Fluorescent probe

目前, 外科手术是治愈恶性肿瘤、重度结肠炎等重大疾病的主要手段, 在临床治疗中具有不可替代的重要性. 提升外科手术的成功率, 对于延长患者生存期具有关键意义. 然而, 传统手术方式主要依赖外科医生的经验判断病灶边界, 在识别微小转移灶、定位深层组织病灶等场景中易出现偏差, 可能导致术后并发症, 严重影响患者预后. 例如, 在恶性肿瘤切除过程中, 外科医生凭借肉眼难以发现直径小于 1 mm 的微转移灶, 也难以对术前影像学提示的可疑淋巴结作出精确判断, 从而导致肿瘤组织切除不彻底, 进而引发肿瘤复发和转移. 因此, 开发具有高灵敏度与高特异性的手术导航工具, 已成为现代医学领域亟待解决的关键问题^[1].

荧光成像技术基于荧光探针受激发后产生的发光信号, 具备非侵入性、灵敏度高、分辨率佳、操作简便快捷等优势, 可实现细胞及活体水平的实时示踪, 因而受到科研人员的广泛关注^[2,3]. 值得指出的是, 荧光信号能够在分子水平上实现对生物分析物的实时检测, 弥补外科医生肉眼判断的不足, 为病灶边界的精准定位提供了有力的技术支撑. 目前, 荧光成像已在手术导航中展现出重要价值. 例如, 吲哚菁绿(ICG)作为美国食品和药品监督管理局(FDA)批准的水溶性荧光染料, 经静脉注射后快速与血清蛋白结合, 并在近红外光谱范围(750~950 nm)内展现明亮荧光特性, 因此被广泛用于血管、肝胆胰、泌尿及结直肠等手术的术中导航^[4]. 迄今, 已有结构多样的荧光探针被开发出来, 并在肿瘤切除、器官移植等领域显示出良好的应用潜力^[5,6].

然而, 目前报道的用于手术导航的荧光探针仍面临以下挑战: (1) 传统荧光探针(如荧光素、花菁类染料)在聚集状态下易发生荧光猝灭, 制约了成像效果的提升; (2) 传统荧光探针的光稳定性普遍较差, 难以支持长时间荧光监测; (3) 多数已开发的荧光探针发射波长位于可见光区, 组织穿透深度有限, 不利于深层组织与器官的成像. 因此, 开发新型荧光探针以克服上述问题显得尤为迫切. 2001年, Tang等^[7,8]创造性地提出了“聚集诱导发光(Aggregation-induced emission, AIE)”的概念, 并设计合成了一系列具有AIE特性的荧光分子. AIE分子在溶液态下不发光或发光很弱, 在聚集态下由于分子内运动受限而产生明亮的荧光[图1(A)和(B)], 有效规避了传统荧光分子在聚集态下荧光猝灭的问

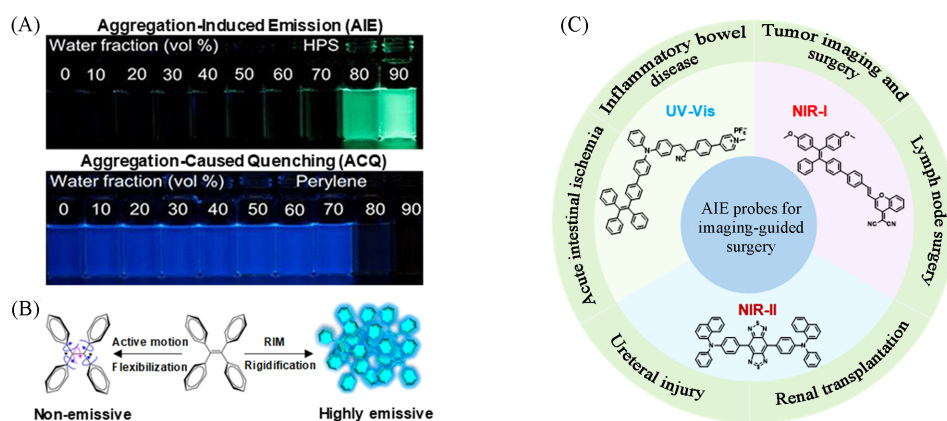


Fig. 1 Phenomenon and mechanism of aggregation-induced emission(AIE) and AIE probes for imaging-guided surgery

(A) The phenomenon of aggregation-induced emission; (B) the mechanism of aggregation-induced emission^[8]; (C) illustration of the classification of AIE probes by emission wavelengths, the representative chemical structures of AIE probes at certain wavelength and practical surgical navigation applications.

Copyright 2015, American Chemical Society.

题. 此外, AIE 分子一般具有多个扭曲的分子转子和有效的供体-受体结构, 因而通常表现出优异的光稳定性, 且其发射波长能够覆盖从可见光到近红外二区的广阔光谱范围. 根据发光波长, AIE 探针可分为可见光探针、近红外一区探针和近红外二区探针: 可见光探针波长范围为 400~700 nm, 近红外一区探针波长范围为 700~900 nm, 近红外二区探针波长范围为 1000~1700 nm. 近红外二区可进一步细分为 NIR-II, NIR-IIa 与 NIR-IIb 3 个子区间, 分别对应 1000~1300, 1300~1500 和 1500~1700 nm. 基于上述特点, AIE 探针在肿瘤切除、炎症性肠病等手术导航场景中展现出巨大的应用潜力, 正成为该领域新的研究热点^[9-11].

本文综合评述了近年来 AIE 探针在手术导航中的研究进展, 重点阐述 AIE 探针的结构设计策略及在手术导航中的具体应用[图 1(C)]. 最后, 对 AIE 探针在手术导航领域的未来发展方向与应用前景进行了展望.

1 可见光及近红外一区 AIE 探针

可见光(400~700 nm)和近红外一区(700~900 nm)成像最大的优势是技术成熟, 光源、探测器(硅基 CCD/CMOS)和荧光探针(CY7 和吡啶菁绿)等研发和应用成本低, 是生物医学中体外检测、细胞成像和浅表组织(<1~2 mm)观察的主要方式, 目前已成为临床前和部分临床应用的主流和基础.

1.1 可见光 AIE 探针

超分子大环如杯芳烃、柱芳烃和葫芦脲等具有典型的空腔和刚性结构, 可以与多数荧光分子发生主客体络合, 且形成的主客体复合物能够极大地减少荧光分子运动(包括振动、转动等)所引起的非辐射耗散, 进而增强荧光发射. 基于此, Chen 等^[12]利用杯[5]芳烃两亲化合物与 AIE 分子 1 共组装形成 S-AIE dots[图 2(A)和(B)], 并在腹腔癌小鼠模型中实现了超灵敏荧光成像引导的手术, 显示出巨大的应用潜力. Qin 等^[13]也利用超分子手段进行了相关研究. 如图 2(C)所示, 由超分子大环形成的 S-AIE dots 的荧光强度是简单的 DSPE-PEG 包载形成的 DSPE-PEG-AIE dots 的 31.5 倍. 此外, S-AIE dots 的单线态氧产生能力几乎被完全猝灭[图 2(D)], 从而具有较低的光毒性. 上述结果表明, 杯[5]芳烃与 AIE 分子的主客体络合作用, 能够显著关闭分子内的系间窜越(ISC)和热失活(TD)这两种能量耗散途径, 只留下荧光发射(FE)这一条路径[图 2(E)]. 该研究进一步将具有高发光强度和较低光毒性的 S-AIE dots 用于腹腔癌小鼠的荧光成像. 如图 2(F)所示, 经尾静脉注射 S-AIE dots 的小鼠肿瘤部位显示出明亮的荧光信号, 且与腹腔肿瘤的生物发光保持良好的一致性, 表明 S-AIE dots 具有良好的肿瘤富集效果, 而注射 DSPE-PEG-AIE dots 的小鼠肿瘤部位几乎无荧光. 此外, 注射 S-AIE dots 的小鼠肿瘤部位的信噪比(SBR)为 48.5, 而注射 DSPE-PEG-AIE dots 的信噪比仅为 8.4, S-AIE dots 的高荧光强度显著提升了成像清晰度和手术引导的准确性. 该研究利用超分子手段构建了具备高发光强度和较低光毒性的 S-AIE dots, 并研究了其在小鼠肿瘤成像和荧光手术导航中的应用, 为高亮荧光探针的设计和制备提供了新思路.

1.2 近红外一区 AIE 探针

荧光探针的发光亮度被定义为荧光量子产率与摩尔吸光系数的乘积, AIE 分子由于本身独特的扭曲骨架通常摩尔吸光系数较小, 因此提高 AIE 探针的摩尔吸光系数对于提高其发光亮度至关重要. 基于此, Qi 等^[14]采用平面共轭骨架+可振动取代基策略开发了一种兼具高量子产率和高吸收系数的蜻蜓状近红外聚集诱导发光分子 PTZ-BT-TPA. 文献[15~17]也报道了相关高摩尔吸光系数 AIE 分子的研究. 如图 3(A)所示, PTZ-BT-TPA 分子采用 D₂-A-D₁-A-D₂ 类型的骨架, 其中 D₁ 为吩噻嗪(PTZ), 两侧 A 是苯并噻二唑(BT), D₂ 为三苯胺(TPA). 模拟计算结果表明, PTZ 与 BT 之间的二面角为 32°, 保证了分子整体的共轭程度, 使其具备良好的光吸收性能(摩尔吸光系数为 6.24×10⁴ L·mol⁻¹·cm⁻¹); PTZ 两侧苯基夹角为 152°, BT-TPA 单元夹角为 120°, 较大的夹角赋予了外围三苯胺基团良好的分子运动特性, 从而有效抑制分子聚集时的紧密 π-π 堆积, 避免了 ACQ 效应的产生, 使其展现出高达 51.2% 的荧光量子产率. 如图 3(B)所示, 当水的体积分数为 0~40% 时, PTZ-BT-TPA 在 THF/H₂O 混合溶液中的荧光强度

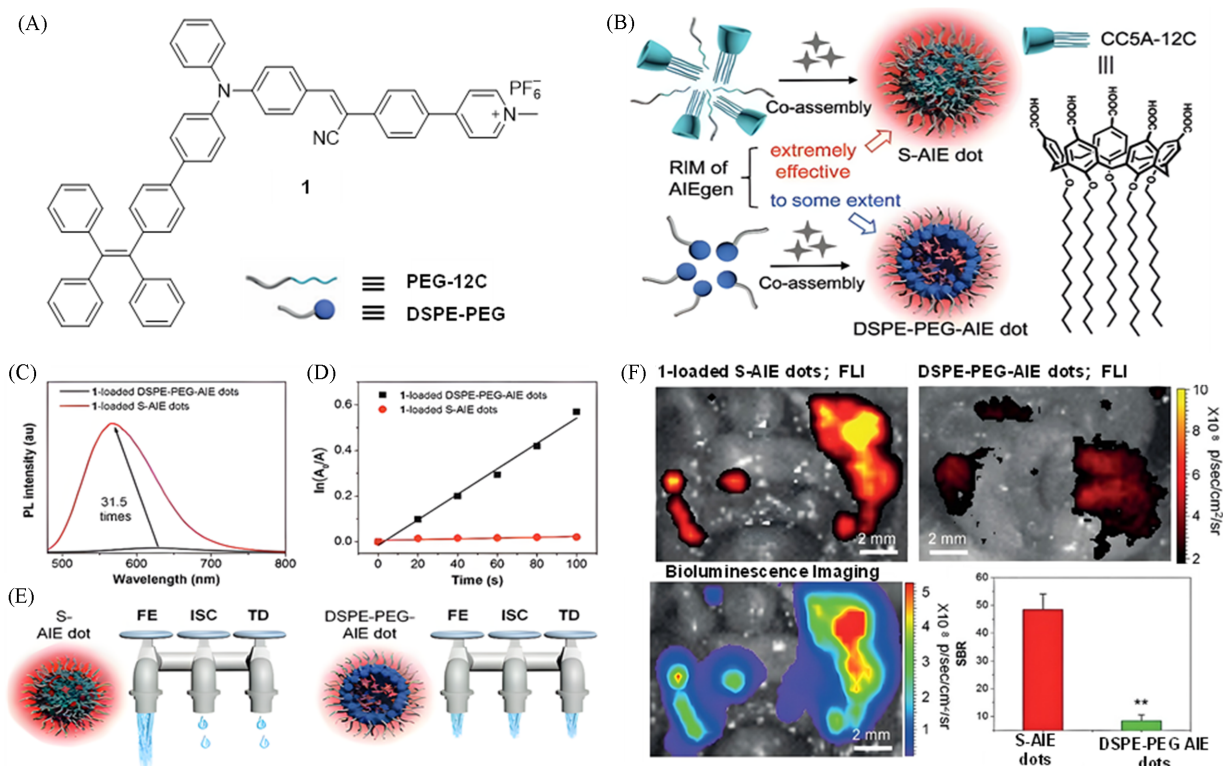


Fig. 2 Construction of a highly bright visible-light fluorescent probe *via* host-guest complexation of calix[5]arene and AIEgen for peritoneal cancer surgical navigation^[12]

(A) Chemical structure of AIE molecule **1**; (B) illustration of the formation of S-AIE dots and DSPE-PEG-AIE dots, and chemical structure of CC5A-12C; (C) comparison of the fluorescence intensity of 1-loaded S-AIE dots and DSPE-PEG-AIE dots in water ($\lambda_{\text{ex}}=445 \text{ nm}$); (D) comparison of the singlet oxygen generation ability of S-AIE dots and DSPE-PEG-AIE dots; (E) illustration of the different dissipation pathways of the absorbed excitation energy for S-AIE dots and DSPE-PEG-AIE dots, which are represented as three water taps; FE: fluorescence emission; TD: thermal deactivation; ISC: intersystem crossing; (F) fluorescence imaging, SBR comparison, and *in vivo* tumor visualization of S-AIE dots and DSPE-PEG-AIE dots.
Copyright 2020, Wiley-VCH GmbH.

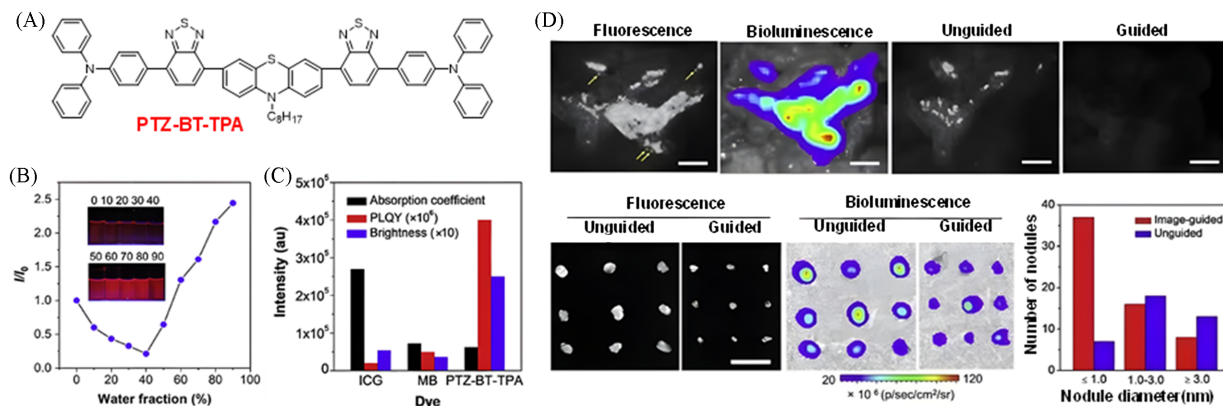


Fig. 3 Construction of a highly bright NIR-I fluorescent probe *via* planar conjugated skeleton + vibrational substituents for peritoneal cancer surgical navigation^[14]

(A) Chemical structure of PTZ-BT-TPA; (B) variation of photoluminescence intensity of PTZ-BT-TPA in THF/water mixed solvents with different water fractions (f_w); the inset shows photographs of PTZ-BT-TPA in THF/water mixed solutions with different water volume fractions (%) under 365 nm UV light irradiation in the dark; (C) comparative analysis of absorption coefficient, PLQY and brightness of ICG, MB and PTZ-BT-TPA in water; (D) comparison of fluorescence/bioluminescence imaging results and postoperative outcomes between non-guided and fluorescence-guided surgical approaches.
Copyright 2020, Elsevier B. V.

随着水体积分数的增大而逐渐减弱,而当水体积分数大于50%时,荧光强度随着水体积分数的增大逐渐增强,表明PTZ-BT-TPA具有典型的AIE特性.计算结果表明,PTZ-BT-TPA的荧光亮度远超常用的近红外荧光染料(包括ICG和亚甲基蓝MB,PTZ-BT-TPA NPs在水中的亮度是ICG的4.6倍,MB的6.9倍)[图3(C)].此外,PTZ-BT-TPA NPs在肿瘤和正常组织处的荧光强度比值为6.1:1,并能够清晰地勾勒腹腔内0.5 mm级的深层微小肿瘤结节,使得其在手术导航方面具有巨大的潜力.得益于PTZ-BT-TPA极高的荧光亮度,经PTZ-BT-TPA纳米颗粒处理的腹膜癌转移小鼠的肿瘤在荧光成像指导下能够被完全切除,而缺乏荧光导航的小鼠仍然有大量肿瘤组织残留.值得一提的是,荧光手术导航在显示小尺寸肿瘤组织方面具有显著优势,通过该方法切除小于1 mm的肿瘤结节个数达37个(未进行手术导航的仅有7个),从而显著提高了肿瘤外科手术的准确率和效率.该研究首创“蜻蜓型”近红外AIE发光分子,同时实现超高吸收系数与荧光量子产率,为开发兼具高亮度与优异聚集态性能的有机近红外探针提供了全新分子设计策略.该工作显著提升了术中荧光导航的精准度与灵敏度,为下一代高亮度诊疗一体化材料的开发奠定了重要基础.

与短寿命的荧光成像相比,余辉成像凭借激发停止后可持续发光的特性,能大幅降低组织自荧光造成的背景干扰,显著提升成像的信噪比与检测的准确度. Ding等^[18]开发了一款具备近红外余辉特性的AIE探针AGL AIE dot,其超高的肿瘤-肝脏信号比结合低余辉背景噪声的优势,在精准影像引导癌症手术中展现出优异的应用性能. AGL AIE dot主要由AIE分子TPE-Ph-DCM、Schaap二氧杂环丁烷前体化合物3与生物相容性载体脂质-PEG₂₀₀₀通过纳米沉淀法共组装制备而成,其近红外余辉发光机理如图4(A)和(B)所示,主要包含4个核心步骤:单线态氧产生、二氧杂环丁烷形成、二氧杂环丁烷降解释放化学能及向近红外AIE荧光团的分子间能量转移. 具体而言,AIE分子TPE-Ph-DCM在白光预照射下产生单线态氧,将Schaap二氧杂环丁烷前体化合物3氧化为不稳定的二氧杂环丁烷化合物10;该化合物会缓慢发生分解,释放储存的化学能并转化为激发态的化合物4,随后化合物4通过高效的能量转移将能量传递至邻近的TPE-Ph-DCM,最终使AGL AIE dot在单一激发后产生持续时间超过10 d的近红外

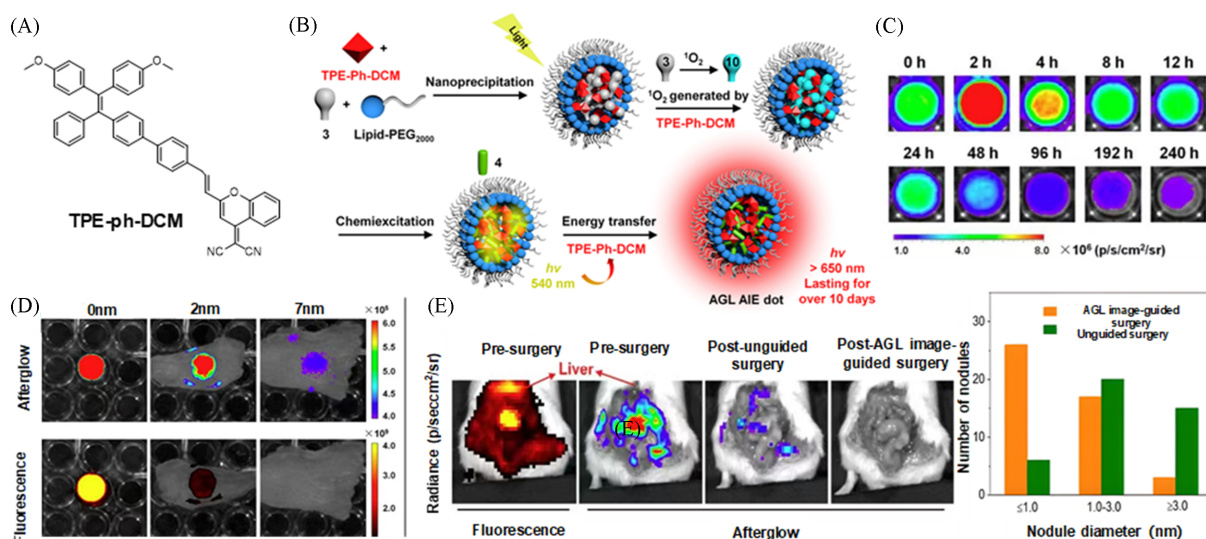


Fig. 4 Construction of a highly bright NIR-I fluorescent probe via near-infrared afterglow luminescence for peritoneal cancer surgical navigation^[18]

(A) Chemical structures of the TPE-Ph-DCM; (B) schematic of the mechanism underlying amplified NIR afterglow luminescence of AGL AIE dots; (C) NIR afterglow decay images of AGL AIE dots in PBS at 37 °C, captured at different time intervals after 2 min of pre-irradiation using white light at an intensity of 0.2 W/cm²; (D) NIR afterglow imaging and NIR fluorescence imaging ($\lambda_{ex}=465$ nm) of AGL AIE dots covered by chicken tissues of varying thicknesses; [10-dot sample]=100 μ mol/L (based on compound 3); [AGL AIE dots]=100 μ mol/L (based on compound 3, with [compound 3]/[TPE-Ph-DCM]=2:1); (E) comparison of afterglow imaging before and after surgeries and in the number of tumors resected.

Copyright 2019, American Chemical Society.

余辉[图4(C)], 其中化合物4的特征发射峰位于540 nm. 组织穿透性实验证实, AGL AIE dot的近红外余辉成像信号可穿透7 mm厚度的鸡肉组织, 而其荧光成像信号则在2 mm组织厚度时即显著衰减, 7 mm时完全消失, 可见余辉成像的组织穿透性显著优于常规荧光成像[图4(D)]. 体内成像性能显示, AGL AIE dot的余辉成像中肿瘤/肝脏信号比达34.2、肿瘤/脾脏信号比达29.1, 相比之下荧光成像的肿瘤/肝脏、肿瘤/脾脏信号比仅为0.35和0.61, 余辉成像的肿瘤靶向特异性大幅提升. 小鼠腹膜癌模型的手术导航实验进一步验证了其应用价值: 在近红外余辉成像引导下, 可清晰识别腹腔内包括<1 mm在内的微小肿瘤结节, 进而切除几乎所有肿瘤组织; 而无成像引导的手术中, 医生仅能凭借经验切除>1 mm的肿瘤, 大量微小肿瘤结节残留于体内. 同时, 余辉成像引导手术切除的直径<1 mm的肿瘤结节数量远多于无导航对照组[图4(E)], 充分证明了近红外余辉成像在肿瘤精准手术导航中的巨大应用潜力.

在手术导航领域, 多模态纳米探针可整合不同成像与治疗模态的独特优势, 突破单一模态的应用局限, 实现各模态功能的协同互补与效能叠加, 达成1+1>2的应用效果, 从而为肿瘤诊疗提供更精准的诊断依据、更安全的手术导航及更有效的治疗方案. 基于此, He等^[19]研发了一款具备磁共振(MRI)与荧光成像能力的双模态纳米探针TCM-N&Cy&Fe@P. 该探针以叶酸修饰的DSPE-mPEG₂₀₀₀-FA为肿瘤靶向载体, 实现了对肺部肿瘤的特异性识别, 首次有效破解了肺癌手术术前、术中和术后各诊疗阶段的信息断层难题. 该探针由AIE发光体TCM-N(能量供体)、菁染料Cy(能量受体)、氧化铁纳米颗粒IONPs(MRI造影剂)与靶向载体DSPE-mPEG₂₀₀₀-FA通过非共价相互作用自组装形成. 其荧光共振能量转移(FRET)调控机制如[图5(A)]所示: 组装态下, TCM-N供体的近红外荧光发射光谱与Cy受体的吸收光谱存在显著重叠[图5(C)], 进而引发高效FRET相互作用, 导致TCM-N的近红外荧光被猝灭; 当探针被靶向递送至肺癌肿瘤部位后会发生解组装, TCM-N与Cy的空间距离被拉开, FRET作用被有效阻断, AIE分子TCM-N的近红外荧光得以激活, 荧光亮度显著增强[图5(D)], 从而实现肿瘤的高对比

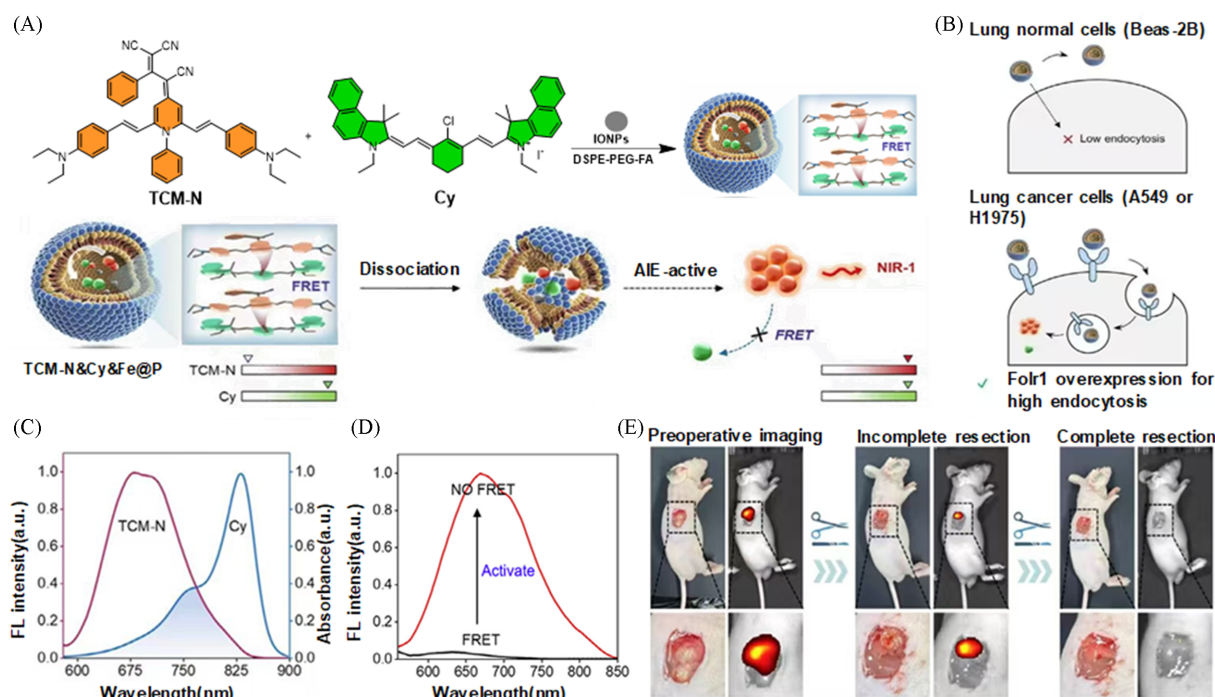


Fig. 5 Highly bright NIR-I fluorescent probe for lung cancer surgical navigation^[19]

(A) Representative molecules and mechanisms of AIE-active compounds; (B) dual-channel confocal images of Beas-2B cells and A549 cells; (C) overlap between the fluorescence spectrum of TCM-N and the absorption spectrum of Cy; (D) fluorescence activation of TCM-N from the assembled state (TCM-N&Cy&Fe@P) to the disassembled state; (E) near-infrared imaging-guided surgery in tumor-bearing mice.

Copyright 2025, Wiley-VCH GmbH.

度成像. 文献[20]也报道了 FRET 介导的 AIE 分子相关研究. 探针载体中的叶酸基因可与肺癌细胞高表达的叶酸受体(Folr1)特异性结合, 使纳米探针仅被 A549, H1975 等高 Folr1 表达的肺癌细胞摄取并激活荧光, 其中 A549 肺癌细胞的荧光强度是正常肺上皮 Beas-2B 细胞的 4.5 倍, 展现出优异的肿瘤靶向性[图 5(B)]. 此外, 探针中 IONPs 介导的术前 MRI 成像具有高空间分辨率, 可实现肿瘤的精确定位与临床分期评估, 为术中荧光导航奠定坚实基础; 而术中近红外荧光成像的实时性与高对比度, 又能弥补 MRI 无法实现术中实时导航、荧光成像缺乏术前全局评估信息的短板, 两种成像模态的协同融合大幅提升了肺癌诊疗的整体成像效果. 小鼠肺癌模型的手术导航实验结果[图 5(E)]进一步验证了该探针的应用价值: 经 TCM-N&Cy&Fe@P 介导的多模态成像引导后, 小鼠肿瘤部位的荧光信号完全消失, 表明肺部肿瘤组织被精准、彻底切除. 该研究开发的 FRET 介导型 AIE 活性双模态纳米探针 TCM-N&Cy&Fe@P 实现了 MRI 成像与近红外荧光成像的有机整合, 首次完成肺癌手术“术前评估-术中实时导航-术后病理精准分析”的全流程时空测绘, 为肺癌的精准外科手术治疗提供了全新的技术策略与研究思路.

2 近红外二区 AIE 探针

与传统可见光及近红外一区成像相比, 近红外二区(NIR-II, 1000~1700 nm)荧光成像具有更高的组织穿透深度、更高的成像分辨率以及更低的自荧光背景. 生物组织在 NIR-II 中对光的散射和吸收均显著降低, 能穿透更深的深度(厘米级), 对活体深部组织的成像效果更好, 散射的减少使得成像的空间分辨率更高(可达微米级), 并且该波段下的组织自发荧光低、背景噪声小, 所以具有非常高的信噪比和图像对比度, 这些物理特征使其在生物医学中可实时、高清地观察到活体深层过程, 如肿瘤血管生成、脑部血流灌注和药物分布等. 结合靶向探针, NIR-II 成像已经成为肿瘤精准手术导航、心血管及神经科学的前沿技术, 是未来生物光学成像的发展方向之一.

2.1 NIR-II AIE 探针

卵巢癌转移灶体积微小(常小于 2 mm)、形态无特异性、早期检测和完整切除难度大, 是导致患者死亡的主要原因. 为了解决此问题, Zhou 等^[21]采用 AIE 分子和聚合物自组装制备了高亮度、高靶向性能的 NIR-II Pdots, 用于卵巢癌转移灶早期检测及术中荧光导航, 为临床肿瘤精准手术提供了成像支持. 该靶向探针的合成分为两步, NIR-II AIEgens 和 PS-PEG 通过纳米沉淀法得到 NIR-II Pdots, 再通过 EDC/NHS 活化含羧基 Pdots 的羧基, 与 GnRH 肽的氨基($-NH_2$)形成酰胺键, 实现靶向肽的共价修饰[图 6(A)]. 该探针在水溶液中展现出优异的光学性能, Pdots 在水溶液中吸收波长约为 710 nm, 发射波长约为 1020 nm[图 6(B)]. 其单颗粒亮度是 PbS QDs 的 18 倍, NaYF₄-7%Yb-60%Nd 的 3.3 倍, NaYF₄-5%Nd 的 4.5 倍[图 6(C)], 体外实验证实 NIR-II Pdots 在 730 nm 激光激发下, 荧光信号可穿透厚度达 7.5 mm 的猪肉组织. 此外, 光稳定性实验结果表明, 在 730 nm 激光照射下, ICG 经过 16 min 照射后其吸收大幅衰减, 而 NIR-II Pdots 的吸收光谱几乎无变化, 表明 NIR-II Pdots 具有良好的光稳定性. 鉴于 NIR-II Pdots 的高亮特性, 研究人员将其应用于卵巢癌手术导航, 经 GnRH 靶向肽修饰的 Pdots-GnRH 在皮下卵巢癌模型中快速富集肿瘤区域, 实现高信噪比实时荧光成像, 肿瘤/正常组织信号比(T/N)达到 6.7, 明显优于非靶向组. 更重要的是, 在转移瘤模型中, Pdots-GnRH 实现了腹膜和淋巴结转移灶的清晰可视化, 全身全部淋巴结(包括腹膜后淋巴结)被点亮, 转移淋巴结荧光更强, 为术中淋巴结清扫及转移灶定位提供了导航信号. 该研究创新性开发了 GnRH 靶向修饰的 NIR-II AIE Pdots, 兼具超高亮度与靶向性, 能够实现卵巢癌腹膜及淋巴转移灶的精准检出与切除, 为转移性肿瘤术中导航提供了新策略. 文献[22,23]也报道了卵巢癌相关的工作.

炎症性肠病病灶微小且呈节段性分布, 术中边界模糊, 容易残留炎症组织, 从而引发吻合口漏等并发症. 为了解决此难题, Fan 等^[24]首次将近红外二区 AIE 探针应用于炎症性肠病(IBD)的诊断与治疗, 实现了对 IBD 小鼠模型炎症病灶的精准定位、炎症严重程度监测及药物干预响应评估. BPN-BBTD 采用 D-A 结构调控分子能级, 吸收峰波长 710 nm、发射峰波长 930 nm, 量子产率为 1.8%, 具有良好的

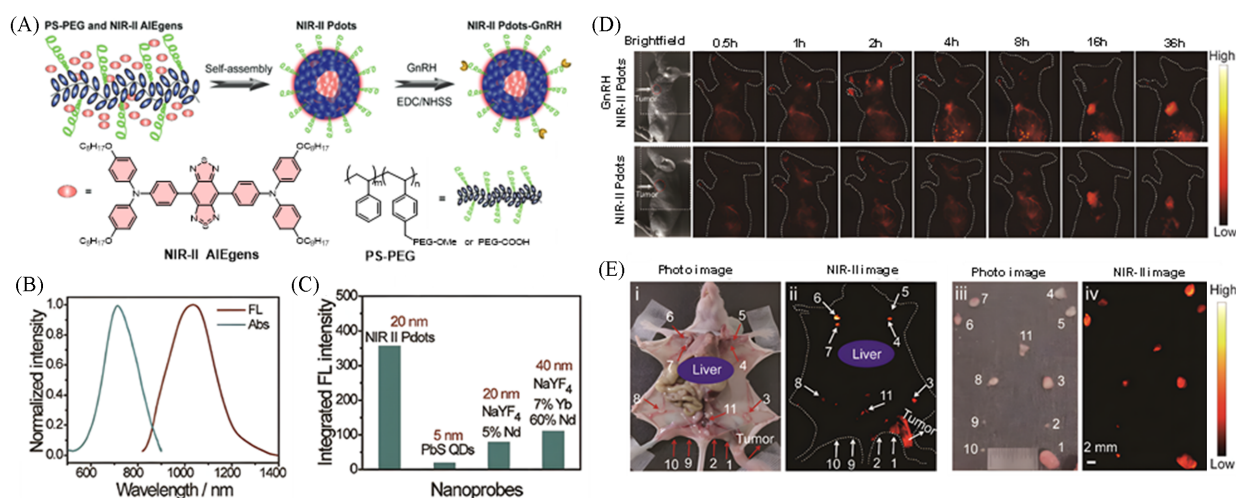


Fig. 6 Ultra-bright NIR-II fluorescent probe for ovarian cancer surgical navigation^[21]

(A) Preparation method of NIR-II Pdots-GnRH; (B) UV-Vis absorption and fluorescence spectra of NIR-II polymer dots (Pdots) in water; (C) comparison of NIR-II fluorescence intensities of equimolar nanoparticles; (D) *in vivo* fluorescence observation of NIR-II Pdots and targeted probes in tumor-bearing mice; (E) *in vivo* and *ex vivo* tracing of ovarian cancer lymphatic metastasis using NIR-II Pdots-GnRH.

Copyright 2021, Wiley-VCH GmbH.

荧光亮度. 进一步选用生物安全性良好的两亲性聚合物 F127 对目标分子进行包裹, 制得 BPN-BBTD@F127 纳米颗粒[图 7(A)]. 光稳定性测试结果表明, BPN-BBTD@F127 在 793 nm 激光(1 W/cm²) 下照射 60 min, 其荧光强度无明显变化, 而 ICG 的荧光几乎完全消失, 证明了 BPN-BBTD@F127 优异的光稳定性. NIR-II 荧光宽场显微镜观察发现, BPN-BBTD@F127 主要富集在肠道黏膜层和黏膜下层,

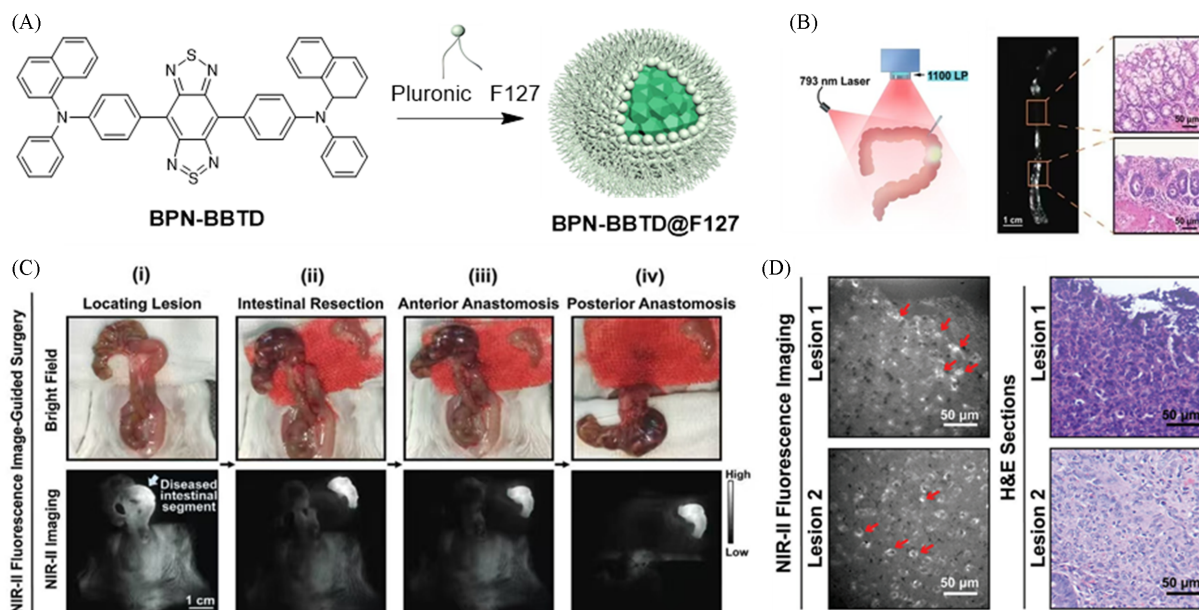


Fig. 7 Highly bright NIR-II fluorescent probe for the treatment of inflammatory bowel disease^[24]

(A) Chemical molecular formula of BPN-BBTD and preparation method of BPN-BBTD@F127; (B) precise guidance of intestinal surgery *via* near-infrared fluorescence imaging (scale bar: 50 μm); (C) (i) NIR-II intense fluorescence intestinal segment accurately localized under excitation with a 793 nm laser; (ii) intestinal resection; (iii) anterior anastomosis procedure; (iv) posterior anastomosis procedure (scale bar: 1 cm; light blue arrows: lesioned intestinal segments); laser power density of 793 nm during surgery: 25 mW/cm²; exposure time: 20 ms; (D) two selected lesions observed by high spatial-resolution NIR-II fluorescence wide-field microscopy and corresponding H&E staining results (scale bar: 50 μm).

Copyright 2021, Wiley-VCH GmbH.

而黏膜层和黏膜下层的厚度变化和血管通透性改变与炎症严重程度直接相关,因此能够为IBD的精准诊疗提供新工具.在793 nm激光(功率密度25 mW/cm²)激发、1100 nm长通滤光片的成像条件下,可清晰观察到肠组织上的强荧光信号区域,结合荧光对应肠段的组织H&E染色结果可验证,BPN-BBTD@F127纳米颗粒对炎症肠段具有显著的靶向特异性[图7(B)].因其优异的光稳定性和生物相容性,研究者将其运用于IBD手术导航.如图7(C)所示,在荧光系统成像下,能够清晰识别出结肠上荧光信号极强的病变肠段,切除病变肠段后荧光信号变得极其微弱,表明了切除的精准性和完整性.将切除的病变肠段进行H&E染色病理切片和成像,结果表明炎症细胞主要在黏膜和黏膜下层聚集[图7(D)],而BPN-BBTD@F127恰好靶向富集于这一炎症核心区域,二者的空间分布高度契合,这是该探针能够精准捕捉炎症病灶、量化反映炎症程度的关键原因.该研究首次将NIR-II AIE纳米探针用于炎症性肠病,实现了炎症病灶定位、监测及评估一体化,不仅为炎症性肠病的成像探针研发奠定了基础,也为消化道疾病诊疗提供了新工具.

骨肉瘤临床手术中,肿瘤边界与微小浸润灶难以精准识别,易导致病灶残留或功能损伤等问题.而信噪比(SNR)是衡量信号与背景干扰强度比值的核心指标,能够有效区分有效信号和无效干扰,高信噪比能够精准识别骨肉瘤边界,保障手术安全性,降低术后复发性,因此提高信噪比能够有效应对上述问题.基于此,Li等^[25]设计了基于NIR-II AIE分子BBTD-14的双探针协同成像系统,实现化学发光(CL)成像中SNR最高达137.6,为降低术后复发率、改善患者预后提供了创新技术方案.Wang等^[26]也进行了相关研究.BBTD-14采用以三苯胺和双噻吩为给体、苯并双噻二唑为受体的D-A-D结构,通过增强共轭和降低能级,在胶束中实现了1083 nm的近红外二区发射[图8(B)和(C)].该双探针协同成像系统具体流程如下:首先通过静脉注射荧光探针FLNP,利用其高穿透性(在鸡胸肉实验中信号可穿透9 mm),实现在荧光引导下的主肿瘤切除;再局部涂抹化学发光探针CLNP,使其尽可能与肿瘤细胞结合,随后喷洒H₂O₂.CLNP中的CPPO与H₂O₂反应生成高能中间体,通过化学发光共振能量转移(CRET)将能量传递至BBTD-14[图8(A)],致使CLNP表现出1083 nm处的典型化学发光,这也是目前

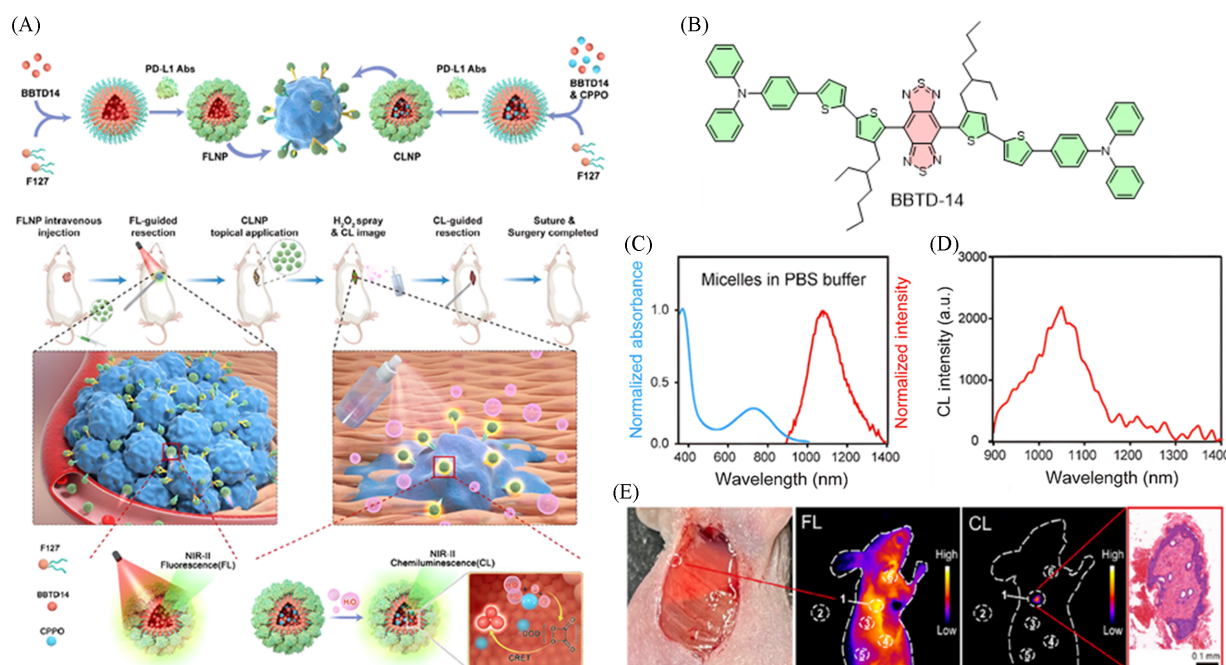


Fig. 8 Achieving osteosarcoma surgical navigation via fluorescence-chemiluminescence synergistic imaging^[25]

(A) Schematic illustration of the synthesis process of BBTD-14 nanoparticles and the nanosystem for synergistic imaging-guided osteosarcoma resection; (B) chemical structure of BBTD-14; (C) FLNP normalized absorption and emission spectra in PBS; (D) chemiluminescence spectrum of CLNP in the presence of H₂O₂; (E) synergistic fluorescence-chemiluminescence imaging for verifying complete tumor resection.

Copyright 2024, Wiley-VCH GmbH.

报道的发射波长最长的化学发光体系[图8(D)]. 得益于化学发光独特的高信噪比, CLNP能够精准检测出常规荧光成像手段难以识别的小于0.4 mm的微小残留病灶[图8(E)], 进而实现“主肿瘤精准切除+微小残留灶彻底清除”的“零残留”手术目标. 为进一步验证该体系的临床价值, 作者设计了3组对照实验, 分别为接受传统手术组、单纯FL引导手术组及FL+CL协同引导手术组. 实验结果表明, 协同引导手术组术后30 d无肿瘤复发, 单纯FL引导手术组无法清晰识别 ≤ 0.4 mm微小残留病灶, 术后发病率高, 而接受传统手术组则术后严重复发. 该结果充分证实, FL+CL协同引导手术能有效解决骨肉瘤手术中微小残留灶漏检的临床难题. 总之, 该研究创新性地构建了基于NIR-II AIE的荧光-化学发光双模态纳米系统(FLNP/CLNP), 通过协同成像实现了骨肉瘤的术前精准定位和术中残留灶的灵敏检出, 有效突破了传统手术的局限性, 显著降低了复发风险. 该策略为精准肿瘤手术提供了新思路, 也为下一代多模态诊疗探针的研发奠定了基础.

手术导航虽可用于输尿管手术中辅助操作, 但仍存在诸多短板, 如成本高昂、术中易发生定位偏差, 且对狭窄、粘连等特殊病例的适配性较差. 为了解决这一难题, Du等^[27]首次利用具有NIR-II AIE特性的2TT-oC6B dots[图9(A)], 在活体动物中实现了术中输尿管的实时识别与成像. 该探针可由临床现有的腹腔镜光源直接激发, 为预防医源性输尿管损伤, 实现术中精准定位与实时评估提供了一个具有重要临床转化潜力的新型成像平台. 2TT-oC6B dots的发射波长为1030 nm[图9(B)], 水中相对荧光量子产率为11%, 且具备高的光稳定性(激光照射25 min后2TT-oC6B dots荧光强度无显著衰减, 而激光照射25 min后ICG荧光强度衰减 $>95\%$)和高的组织穿透深度(2TT-oC6B dots覆盖4.5 mm厚牛肉片仍能检测到荧光信号, 而ICG覆盖1.5 mm厚牛肉片后荧光信号无法分辨), 能够较好地满足输尿管手术导航需求. 进一步的活体成像结果表明, 注射2TT-oC6B dots一侧的输尿管成像的信噪比是经ICG处理的1.4倍, 表明2TT-oC6B dots具有更加优异的活体成像性能[图9(C)]. 在此基础上, 将2TT-oC6B dots注射入输尿管管腔后, 可根据损伤区域的荧光扩散特征精准分级输尿管损伤程度(如完全结扎、部

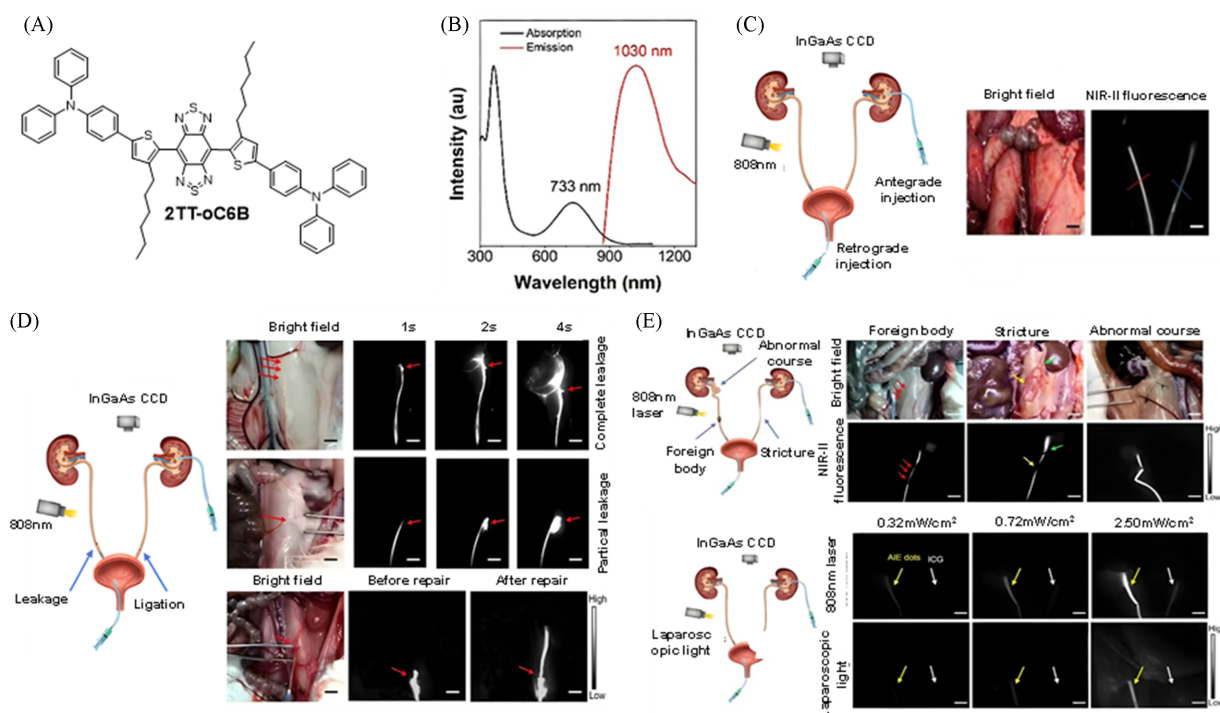


Fig. 9 Highly bright nanoparticle probe for surgical navigation in the treatment of ureteral injury^[27]

(A) Chemical structure of 2TT-oC6B; (B) absorption and emission curves of 2TT-oC6B dots in deionized water; (C) NIR imaging effect of rabbit ureter (left: 2TT-oC6B dots; right: ICG); (D) fluorescence imaging localization and efficacy evaluation of rabbit ureteral injury model; (E) application of NIR-II fluorescence imaging in the detection of common ureteral diseases and excitation under laparoscopic xenon light.

Copyright 2020, American Chemical Society.

分结扎、完全渗漏和部分渗漏),并能实时动态监测损伤修复的全过程与最终效果[图9(D)].此外,利用2TT-oC6B dots的NIR-II荧光成像能力,可精准定位腹腔镜手术中常见的输尿管疾病(异物/结石、狭窄及异常走行等).值得一提的是,2TT-oC6B dots可以被标准手术腹腔镜的宽谱氙灯光源激发,突破了NIR-II成像专用激光器的限制,能够与现有手术室 workflow 无缝融合,从而具备较高的临床应用性和推广可行性[图9(E)].文献[28,29]也报道了相关研究.

刚性载体如聚苯乙烯(PS)微球、碳纳米管等,可以通过强限制AIE分子的运动有效抑制非辐射弛豫,从而显著提升其发光亮度.基于此,Xu等^[30]以TPA-TBT为发光单元,采用刚性聚苯乙烯作为包覆载体,构建了具备极高发光效率的近红外二区纳米探针NIR-II@PS,为荧光手术导航特别是微小转移灶的切除提供了可靠的工具^[31].在聚集状态下,TPA-TBT的螺旋桨状结构能够限制分子内运动,减少激发态能量,经烷基侧链修饰后(噻吩邻位己基替换为支链烷基),其在水中聚集态量子产率达12.6%.进一步通过自组装合成了NIR-II@PS和NIR-II@DSPE[图10(A)],2种纳米颗粒的发射波长均位于1000~1200 nm.值得一提的是,刚性载体包覆的NIR-II@PS的荧光强度比自身聚集态(TPA-TBT分散在水中)提升了5.4倍[图10(B)],荧光量子产率(QY)增至21.1%,绝对QY达8.82%,体外成像信号强度是自身聚集态的9.7倍.在2%脂肪乳模拟生物组织体系中,ICG在NIR-II模式下的最大穿透深度为6 mm,与NIR-II@PS一致;但在NIR-I模式下,ICG的穿透深度仅1 mm,远低于NIR-II@PS的6 mm.在近红外二区穿透深度为1 mm时,NIR-II@PS的成像信噪比约为11.5,而ICG的成像信噪比约为6.5,这主要是与NIR-II@PS超高的亮度有关.体内实验结果表明,NIR-II@PS可在肿瘤部位特异性聚集,使其更适合荧光引导手术,而ICG因强结合血浆蛋白,通过肝脏快速清除,导致其在体内循环时间短,无法主动富集到肿瘤部位.将NIR-II@PS进一步用于4T1腹膜转移瘤小鼠模型中,实验数据表明,经NIR-II@PS处理的近红外二区荧光引导手术比无引导手术更能精准定位并完整切除 ≤ 1 mm肉眼

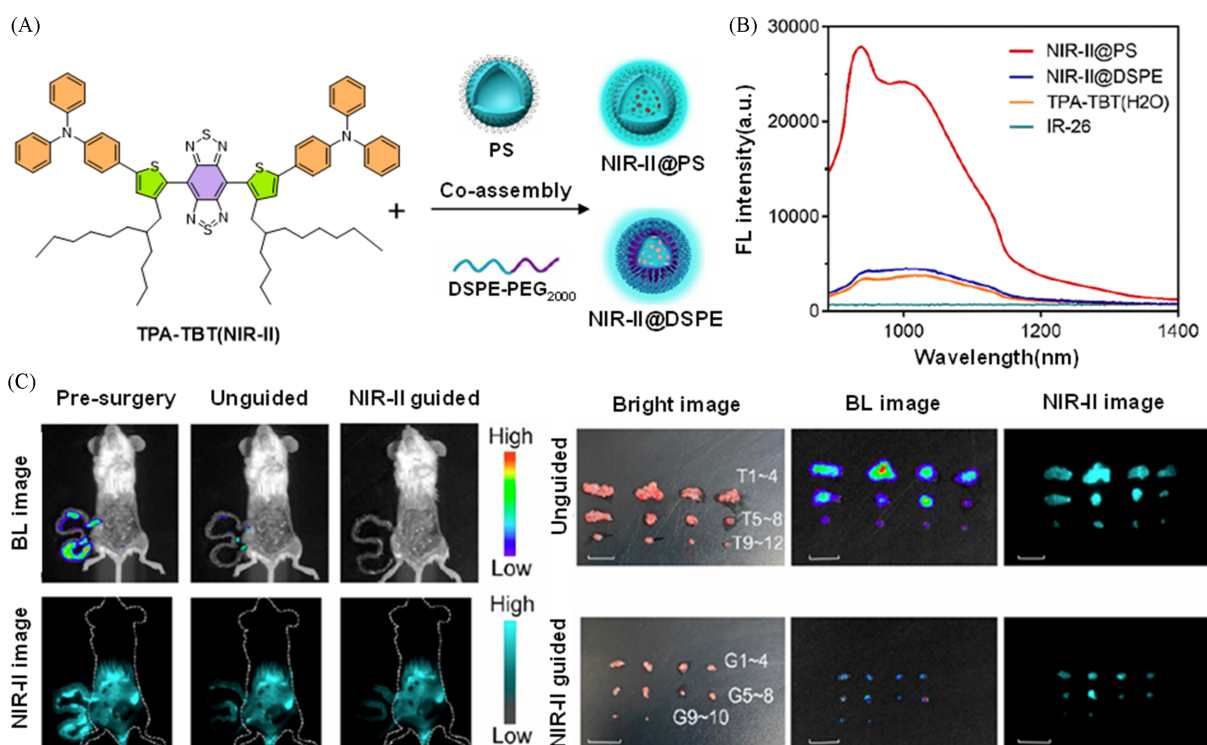


Fig. 10 Construction of an ultra-bright NIR-II nanoprobe via rigid polymercarrier optimization for precise resection of micrometastases^[30]

(A) Preparation methods of NIR-II@PS and NIR-II@DSPE; (B) NIR-II emission spectra of NIR-II@PS and NIR-II@DSPE in water under excitation at 808 nm; (C) precise surgery for micro-nodules guided by NIR-II@PS imaging.

Copyright 2024, American Chemical Society.

难辨的微小转移结节,且切除边界清晰,有效避免了肿瘤残留与正常组织损伤.该研究提出刚性聚苯乙烯载体包载AIEgens构建NIR-II纳米探针的新策略,大幅提升了荧光亮度与组织穿透性,实现 ≤ 1 mm微小转移灶精准切除,为开发高性能纳米探针奠定了基础.

针对高亮度近红外二区荧光团的需求,以往研究主要集中在降低荧光团的非辐射跃迁,这主要是由于近红外二区分子固有的C—H键振动所致.因此,如何在一个体系中同步提升辐射跃迁速率(k_r)并降低非辐射跃迁速率(k_{nr})仍然是一个挑战.为此, Ma等^[32]提出了“ π -扩展和氘代混合策略”,实现了辐射跃迁速率的提升以及非辐射跃迁速率的降低,为开发高性能NIR-II聚集诱导发光材料提供了新思路.该策略具体如下:一方面通过 π -扩展延长共轭体系,提升振子强度(f),加速辐射衰减(k_r),同时增强分子刚性,减少形变;另一方面,通过氘代降低C—H键的高频振动,抑制非辐射衰减(k_{nr}),同时还能增加空间位阻,限制分子内运动.基于此,作者设计了NDA-TPE, NDA-PTPE和NDA-PDTPE 3个分子[图11(A)],系统研究了 π -扩展与氘代策略对发光量子产率的增强效能.结果表明,苯环的加入使NDA-TPE的 α_{AIE} 值从2.3提升至NDA-PTPE的6.7,进一步氘代修饰后NDA-PDTPE的 α_{AIE} 值升至8.2.图11(B)~(D)表明,3个纳米颗粒的吸收和发射波长非常相似,吸收/发射最大值均位于约673 nm/1018 nm处,然而NDA-PDTPE NPs的量子产率相对于NDA-TPE NPs和NDA-PTPE NPs有明显提高.将NDA-PDTPE NPs进一步应用于荧光-光声活体双模态成像引导的肿瘤与前哨淋巴结手术.实验结果表明,在双模态成像引导下,肿瘤组织被完全切除,且NIR-II荧光成像的结果能够与肿瘤组织内在的生物发光信号保持一致[图11(E)].该研究创新性地提出 π -扩展与氘代融合策略,同步提升NIR-II AIEgens的辐射衰减速率并抑制非辐射衰减,构建高发光效率纳米探针,实现了双模态引导肿瘤及前哨淋巴结手术,为高性能荧光材料研发提供了新范式.

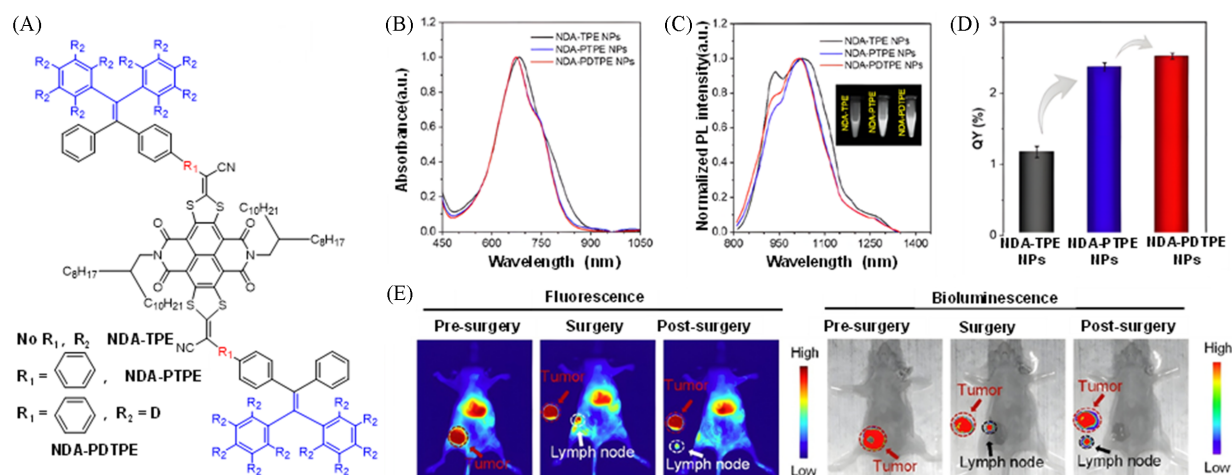


Fig. 11 Construction of a high luminescent efficiency fluorescent probe via " π -conjugation extension + deuteration" for fluorescence-photoacoustic dual-modal guided sentinel lymph node surgery^[32]

(A) Chemical structures of NDA-TPE, NDA-PTPE and NDA-PDTPE; (B) absorption spectra of NDA-TPE/PTPE/PDTPE nanoparticles; (C) emission spectra of NDA-TPE/PTPE/PDTPE nanoparticles; (D) photoluminescence quantum yields of NDA-TPE, NDA-PTPE and NDA-PDTPE nanoparticles; (E) precise surgical procedures and lesion localization guided by NIR-II and bioluminescence dual-modal imaging.

Copyright 2024, American Chemical Society.

相对于双模态成像,将荧光成像与光声、拉曼、磁共振以及CT等成像手段集成在一个体系中构建的多模态成像,能够更好地弥补单一模态或者两个模态成像性能的不足,为癌症精准手术导航奠定了基础.2019年, Qi等^[33]通过分子结构设计,构建了具有NIR-II荧光-光声-拉曼三模态成像能力的AIE分子OTPA-TQ3[图12(A)].如图12(B)和(C)所示,OTPA-TQ3 NPs展现出相似的吸收和发射波长,吸收位于约700 nm处,发射位于约900 nm处.其中,OTPA-TQ3 NPs由于分子共轭体系的延长,同时大体积转子增加空间位阻,减少分子间 π - π 堆积,从而达到2.7%的量子产率,显著高于OTPA-TQ1

NTs(2.5%)和OTPA-TQ2 NPs(1.8%)。此外, TPA-TQ3 NPs比TPA-TQ1-2 NPs展现出更高的光声信号强度(约1.4倍), 而且是半导体聚合物纳米颗粒(SPNs)的1.7倍和MB的2.4倍[图12(D)], 这可能与更大的摩尔系数和更强的分子内运动能力有关。值得一提的是, OTPA-TQ3 NPs也具有优异的抗活性氧和活性氮物种(RONS)性能, 在RONS存在下荧光无明显变化, 而ICG则易被 ClO^- 和 $\cdot\text{OH}$ 降解, 抗氧化能力较差。另一方面, OTPA-TQ3在分子和纳米颗粒状态均表现出位于 2215 cm^{-1} 的特异性拉曼信号[图12(E)], 受生物背景干扰较小, 结合其优异的荧光和光声性能, 使其成为荧光-光声-拉曼三模态手术导航的理想探针, 即在术前借助荧光成像的高灵敏度与光声成像的深穿透性, 精准明确肿瘤的定位、大小及边界范围; 术中针对直径约 $450\text{ }\mu\text{m}$ 的微小残留病灶, 利用荧光成像快速筛查可疑区域, 拉曼成像则凭借零背景优势实现残余肿瘤及其边缘的精准识别, 为肿瘤精准手术导航提供全方位技术支持[图12(F)]。肿瘤部位切片数据表明, 通过三模态手术导航辅助的二次手术能够实现小鼠肿瘤细胞的完全切除, 进而显著延长小鼠的生存期。该研究为开发一体化多模态成像分子探针提供了全新策略^[34-36], 通过精确调控分子结构, 首次在单一有机分子中同步增强荧光、光声与拉曼性能, 为癌症的精准手术导航开辟了新途径, 对新型多模态成像材料的开发具有指导意义。

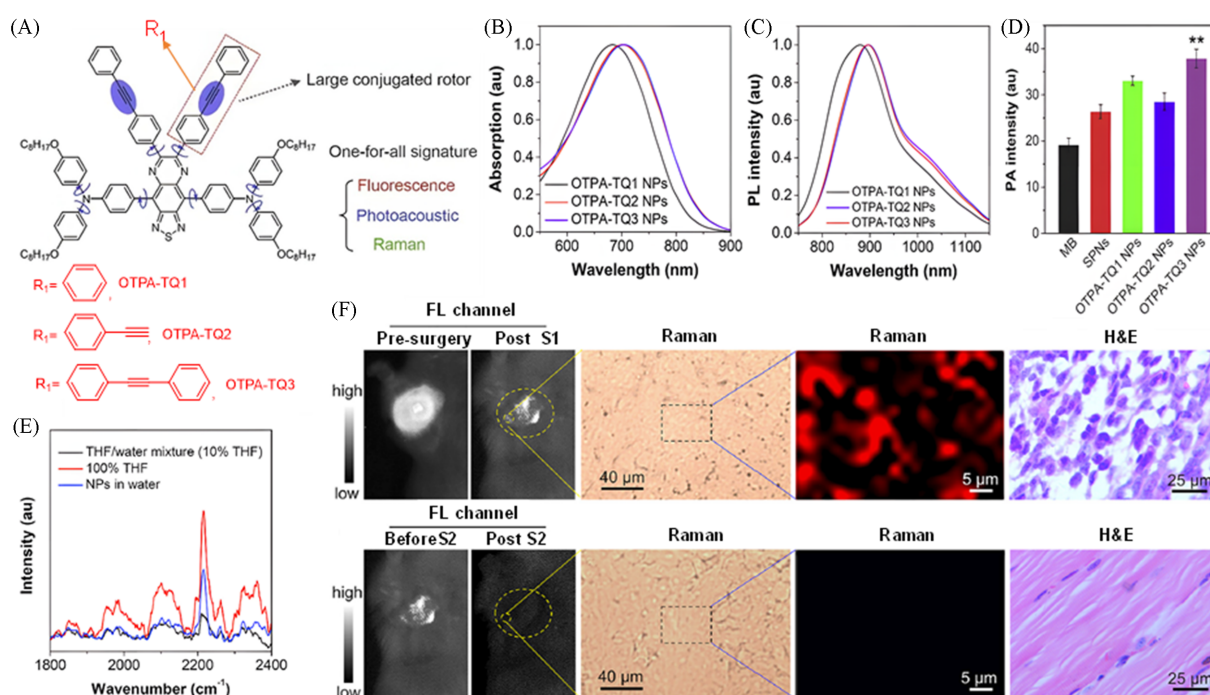


Fig. 12 Fluorescence-photoacoustic-Raman trimodal synergistic imaging probe for surgical navigation of breast cancer^[33]

(A) Chemical structures of OTPA-TQ1, OTPA-TQ2 and OTPA-TQ3; (B) OTPA-TQ1/2/3 nanoparticle solution absorption spectra; (C) emission spectra of OTPA-TQ1, OTPA-TQ2 and OTPA-TQ3 nanoparticle solutions; (D) comparison of PA intensities of OTPA-TQ1-3, SPNs and MB at 680 nm under equal concentration conditions; (E) Raman spectroscopy was performed on OTPA-TQ1-3 nanoparticles; (F) procedure and efficacy evaluation of precise tumor resection guided by intraoperative fluorescence-Raman dual-modal imaging.

Copyright 2020, Wiley-VCH GmbH.

2.2 NIR-IIa/IIb AIE 探针

近红外二区 AIE 纳米探针不仅能够用于肿瘤等疾病的手术切除, 还可作为造影剂用于器官移植等重大疾病的术中导航, 从而大幅提升手术的精准性和安全性。基于此优势, Zhang 等^[37]制备了一种具备明亮、光稳定、长循环能力的 NIR-II AIE 纳米造影剂 DIPT-ICF NPs, 并将其用于肾移植的全过程监测与评估。如图 13(A)所示, DIPT-ICF 和 DIPT-IC 分子采用 A-D-A 构型, 同时具备刚性平面的大 π 共轭结构, 因而展现出较强的光吸收能力, 其中, F 原子对 DIPT-ICF 分子的性能具有重要影响[图 13(B)和

(C)]. 一方面, F原子的强吸电子能力促进分子内电荷转移, 使DIPT-ICF在溶液和纳米颗粒中的吸收和发射波长均表现出显著红移(DIPT-ICF和DIPT-IC吸收最大值为820和737 nm, 发射最大值为1014和988 nm). 此外, F原子的强吸电子能力能够提升分子的HOMO和LUMO电子云重叠程度, 使DIPT-ICF的摩尔吸光系数($1.79 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)表现为DIPT-IC($0.58 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)的3倍; 另外, F原子的空间位阻效应与电子效应协同作用, 使DIPT-ICF比DIPT-IC展现出更高的绝对PLQY(DIPT-ICF为0.09%, DIPT-IC为0.06%). 值得一提的是, DIPT-ICF NPs相对于ICG在多个方面均表现出更加优异的性能: 在光稳定性方面, 经808 nm激光(功率密度 100 mW/cm^2)持续照射下, ICG的荧光信号在10 min后即快速衰减, 而DIPT-ICF NPs的荧光信号几乎无损失; 在血液循环滞留能力方面, DIPT-ICF NPs经48 h体内循环后, 仍能检测到明显的近红外二区信号, 而ICG注射后仅4 min荧光信号便开始显著下降; 在造影最佳窗口时间方面, 将DIPT-ICF NPs注射至兔耳郭血管后, 长达48 h仍能捕捉到强烈的特异性信号, 满足肾移植数小时持续成像需求, ICG则在9 min后几乎检测不到有效信号; 在成像信噪比(SBR)方面, 经DIPT-ICF NPs处理的兔耳郭血管SBR值稳定维持在5~10, 而ICG的SBR值仅为1~2.5, 能更清晰地分辨血管与周围组织. 凭借上述优势, 将DIPT-ICF NPs注射到兔静脉后, 仅95 s肾脏整体成像已经十分清晰. 在移植过程中, 可以实时观察到血管重建后40~54 s, 动脉和静脉重建以及吻合口清晰显影, 表明肾脏移植手术的成功实施[图13(D)]. 此外, DIPT-ICF NPs凭借其优异的光学性能, 能够对输尿管吻合进行成像与评估, 精准识别并发症[图13(E)]. 该研究为肾移植全过程实时监测提供了高亮度、长循环的NIR-II纳米荧光对比剂, 为精准评估肾血流及尿路通畅性提供了新方法, 对提升移植成功率具有重要意义, 也为开发下一代术中成像材料奠定了基础.

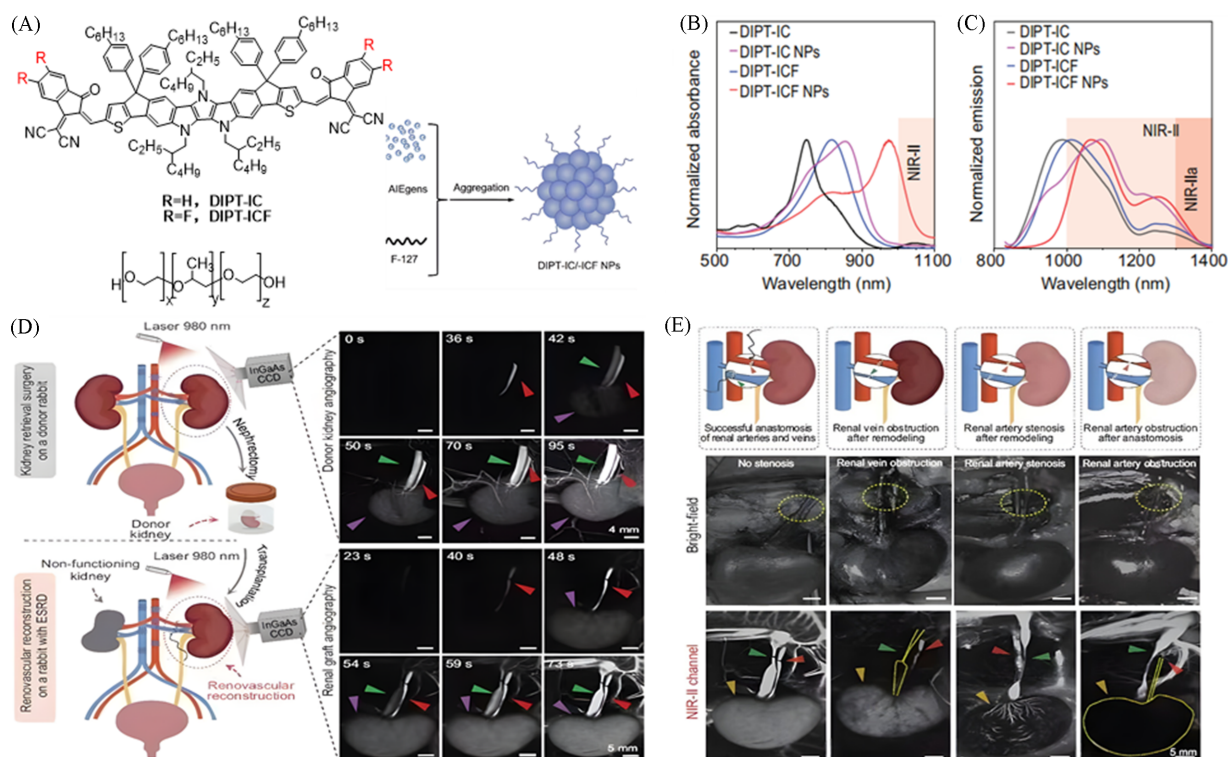


Fig. 13 Achieving full-process monitoring, evaluation and surgical navigation of renal transplantation via a highly bright NIR-II AIE nanocontrast agent^[37]

(A) Chemical structures of DIPT-IC and DIPT-ICF, and preparation methods of their nanoparticles (NPs); (B) absorption spectra of DIPT-IC/ICF and their NPs in THF solution; (C) emission spectra of DIPT-IC/ICF in THF and their NPs in deionized H₂O; (D) real-time monitoring of the entire rabbit kidney transplantation process from renal vessel assessment to post-transplantation blood flow reperfusion via NIR-II fluorescence imaging based on DIPT-ICF NPs; (E) real-time monitoring of vascular anastomosis complications in a rabbit orthotopic kidney transplantation model using NIR-II angiography.

Copyright 2023, Springer Nature.

高亮度近红外二区荧光团的构建仍然是该领域亟需解决的重要问题。2020年, Liu等^[38]采用“平面-扭曲结构”集成设计的方法, 通过控制聚合物SPs中噻吩烷基链的位置(间位为平面结构、邻位为扭曲结构), 结合ACQ分子高吸收系数和AIE分子高聚集态量子产率, 制备了高亮度NIR-II AIE聚合物pNIR-4[图14(A)]. pNIR-4在分子结构中结合了平面单元和扭曲单元, 平面单元保障了强光吸收能力, 其摩尔吸收系数达到 $5.73 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, 扭曲结构抑制了聚集态下的荧光猝灭, 使其聚集态量子产率达到2.24%, 二者协同实现了亮度的显著增强。如图14(B)所示, pNIR-4的最大吸收峰为709 nm, 最大发射峰为1012~1080 nm, 光谱尾部能够拖尾至NIR-IIa窗口(1300~1400 nm), 因而能够用于NIR-IIa成像。图14(C)结果表明, pNIR-4具有显著的聚集诱导发光特性。此外, 高的荧光亮度赋予了pNIR-4 NPs达9 mm的体外穿透深度。进一步利用pH响应性聚合物PCL-*b*-PAE封装pNIR-4, 制得肿瘤微环境响应型纳米颗粒pNIR4-PAE NPs。基于其良好的光学性能, 将pNIR4-PAE NPs经静脉注射至腹膜癌转移小鼠模型后, NIR-IIa荧光导航可精准切除亚毫米级微小肿瘤[图14(D)], 几乎无残留; 而传统手术则难以识别微小病灶, 易导致复发, 从而证实该技术可显著提升肿瘤根治效果。该研究创新提出“平面-扭曲”融合的分子设计策略, 突破ACQ与AIE分子性能局限, 构建了高亮度NIR-IIa半导体聚合物纳米颗粒, 实现精准血管/肿瘤/淋巴成像与手术导航, 为高性能NIR-II荧光探针的开发提供了一种

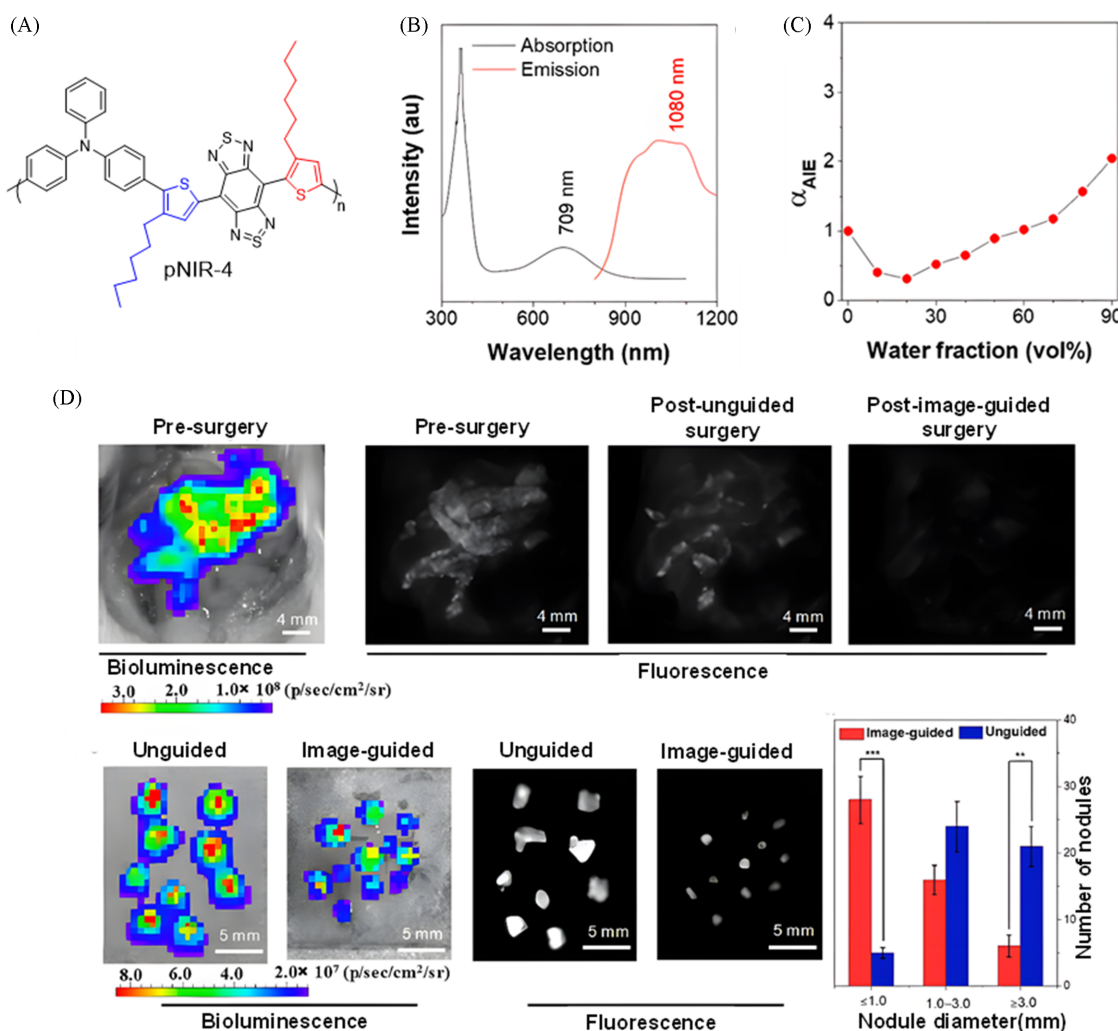


Fig. 14 Construction of a highly bright NIR-II fluorescent probe *via* plane-twisted structure fusion design for surgical navigation of peritoneal metastatic carcinoma^[38]

(A) Chemical structure of pNIR-4; (B) absorption and emission spectra of pNIR-4; (C) variation of photoluminescence intensity of pNIR-4 with water volume fraction in THF/H₂O mixtures; (D) tumor resection guided by pNIR4-PAE NPs imaging.

Copyright 2025, American Chemical Society.

可行方法.

分子工程策略是一种在分子水平上精确设计和调控材料性能的方法,其核心优势在于通过理性设计实现AIEgen的光物理特性的可控优化. Song等^[39]通过该策略构建的AIE探针NIR-920不仅能够实现NIR-II/IIb窗口荧光成像,还具有高对比度、长时效和强光稳定性等优势,为肿瘤外科手术中定位和淋巴结清扫提供了成像工具. NIR-920采用D- π -A- π -D分子构型[图15(A)],通过Se原子取代S原子从而实现更长的吸收和发射波长. 光谱测试结果表明, NIR-920的最大吸收峰位于920 nm, 远超NIR-820分子的820 nm, 其最大发射峰位于1188 nm, 超过NIR-820的1108 nm, 且其发射尾部延伸至近1600 nm, 覆盖NIR-IIb窗口, 为深层组织成像奠定了基础[图15(B)]. 进一步将NIR-920经DSPE-mPEG₂₀₀₀封装形成纳米颗粒, NIR-920 NPs在淋巴结成像中展现出远超临床常用探针ICG的综合性能[图15(C)和(D)]. 其一, 光稳定性显著更优, 经808 nm激光连续照射32 min后, ICG的荧光强度下降80%, 而NIR-920 NPs在照射80 min后仍保持50%以上的荧光强度; 其二, 有效成像窗口延长至120 min, 远优于ICG(15 min时荧光亮度降至不足初始值的一半, 60 min时几乎完全消失); 其三, 信噪比(SBR)表现突出, 在980 nm激光激发结合1300 nm滤光片条件下, 淋巴结SBR值高达26.72 \pm 5.97, 即使采用1500 nm长通滤光片仍可维持8.33 \pm 2.36的高SBR值, 成像对比度远超ICG. 上述优势使其在手术导航中能够准确勾勒出淋巴结边界[图15(E)], 为精准手术提供了极其优异的环境. 为验证其在手术导航中的准确度, 作者采用Cy3掺杂的纳米颗粒对淋巴结组织进行了共聚焦成像验证, 结果表明切除组织确为淋巴结[图15(F)]. 该研究通过分子工程构建超长吸收波长的NIR-II AIEgen(NIR-920), 突破AIE分子长波发射与柔性结构平衡难题, 实现了高对比度淋巴结成像与手术导航, 性能优于临床ICG, 为下一代NIR-II/IIb生物探针开发提供了新思路.

分子与聚集体层面的双重限制策略能够抑制非辐射跃迁, 进而提高探针的量子产率以及活体成像

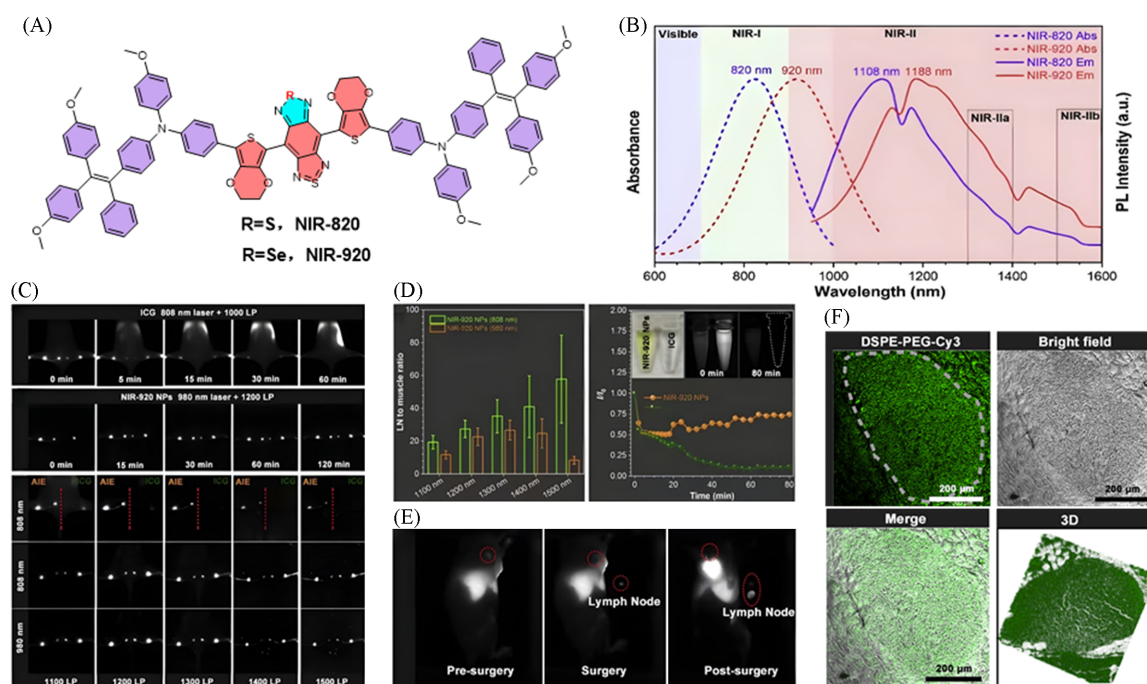


Fig. 15 Construction of a highly bright NIR-II fluorescent probe *via* atomic substitution regulation for lymph node surgical navigation^[39]

(A) Chemical structures of NIR-820 and NIR-920; (B) normalized absorption and PL spectra of NIR-820 and NIR-920 dissolved in CHCl₃; (C) lymph node imaging after injection of NIR-920 NPs and ICG; (D) comparison of lymph node imaging effects and signal-to-noise ratios (SNR) of NIR-920 and ICG under different lasers and filters; (E) before and after lymph node resection surgery; (F) paraffin sections of lymph nodes using Cy3-doped NIR-920 nanoparticles for confocal imaging.

Copyright 2022, Elsevier B. V.

信噪比. 2025年, Ma等^[40]采用分子和聚集态双受限策略, 制备出高亮NIR-II纳米晶B-ToMeT NCs, 并实现了其在急性肠缺血模型中的早期诊断、术中实时导航和手术评估. 通过在给体三苯胺的邻位引入甲基[图16(A)], 限制芳香环的旋转, 从而减少分子内的激发态非辐射衰变; 另一方面, 甲基取代的三苯胺能够调控分子的堆积行为, 致使B-ToMeT在晶体中呈现出典型的“榫卯”互锁结构[图16(B)]. 上述分子内和分子间的双重限制策略显著提升了材料的荧光量子产率, B-ToMeT晶体展现出高达9.7%的绝对量子产率, 为目前报道的有机NIR-II材料的最高值之一^[41]. 进一步采用微流控方法制备了B-ToMeT NCs纳米晶, 其相对量子产率达28.2%, 远高于B-DpMeT NPs的10.2%[图16(C)]. 此外, B-ToMeT NCs展现出优异的组织穿透性能, 可穿透1.5 cm厚的脂肪乳, 其穿透深度约为ICG的1.75倍[图16(D)]; 在脂肪乳深度不超过4 mm的情况下, B-ToMeT NCs的SBR值是ICG的2倍以上. 另外, B-ToMeT NCs也具有优异的光稳定性和较长的血循环半衰期(18.45 h, 而ICG在血液中的半衰期约为2~4 min), 与急性肠缺血的诊断/监测需求高度契合, 为该疾病的精准检测提供了理想材料支撑. 活体成像结果表明, 经B-ToMeT NCs处理的小鼠肠道血管能够清晰呈现, 其动脉和静脉的直径分别为99和128 μm . 相比之下, ICG在体内成像仅产生模糊图像, 无法分辨动脉和静脉血管. 研究者进一步在急性肠缺血模型小鼠中通过尾静脉注射B-ToMeT纳米晶体, 实验结果表明, B-ToMeT NCs可通过荧光成像(荧光信号强烈代表正常组织)快速高效地定位缺血区域, 为后续治疗争取了宝贵时间[图16(E)和(F)].

提升近红外二区分子荧光亮度的核心路径是量子产率(QY)优化与摩尔吸光系数(ϵ)的提升. 鉴于

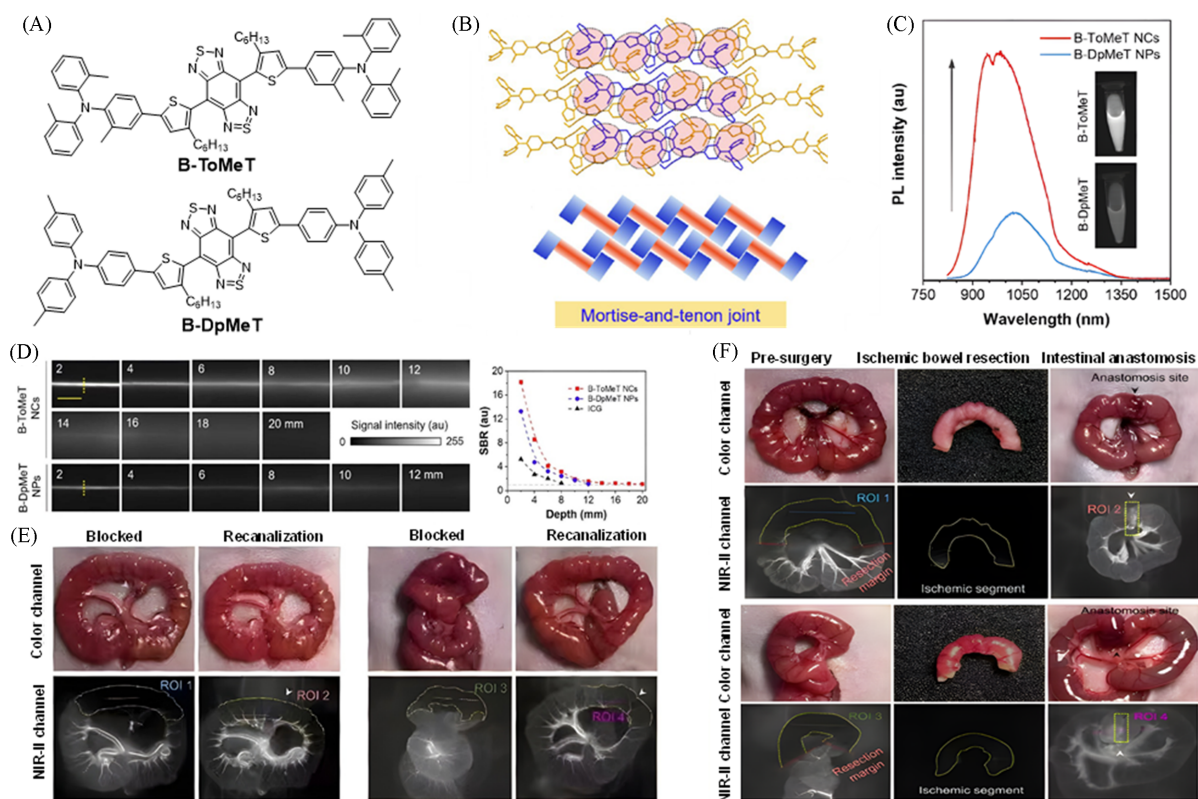


Fig. 16 Construction of a highly bright NIR-II nanocrystal probe via a mortise-tenon interlocking structure for surgical navigation of acute intestinal ischemia^[40]

(A) Chemical structures of B-ToMeT and B-DpMeT; (B) packing arrangement and schematic illustration of B-ToMeT; (C) photoluminescence (PL) spectra of B-DpMeT NPs and B-ToMeT NPs; (D) comparison of fluorescence imaging performance and signal-to-background ratios (SBR) of B-ToMeT NCs and B-DpMeT NPs in simulated tissue penetration depth experiments; (E) real-time tracking of intestinal ischemia and reperfusion recovery processes using B-ToMeT NCs; (F) NIR-II fluorescence-guided resection and anastomosis of acute intestinal ischemic necrosis segments.

Copyright 2025, American Chemical Society.

AIE 分子扭曲骨架特性易导致 ϵ 偏低, 故 QY 提升常被列为首要优先级. 2024 年, Wang 等^[42] 利用分子内非共价锁策略构建了具有高荧光量子产率的 NIR-II AIE 分子 TSEH, 并实现了其在乳腺癌及其肺转移瘤的手术导航. 如图 17(A) 所示, TE, TEH 和 TSEH 均为 D-A-D 型分子, 采用三苯胺为给体, 苯并双噻二唑为受体. 其中, TE 采用环氧噻吩为 π 桥, TEH 采用烷基取代的噻吩为 π 桥, 而 TSEH 只是将 TEH 烷基链上的第一个碳原子替换成硫原子. 值得一提的是, TSEH 中烷基侧链上的硫原子与受体中的氮原子间发生正负电荷吸引, 即分子内静电锁, 非共价相互作用有效地限制了分子骨架的旋转, 进而降低了非辐射跃迁速率, 提高了分子在溶液和聚集态的 QY. 光学性能表征结果[图 17(B)~(D)]表明, 在

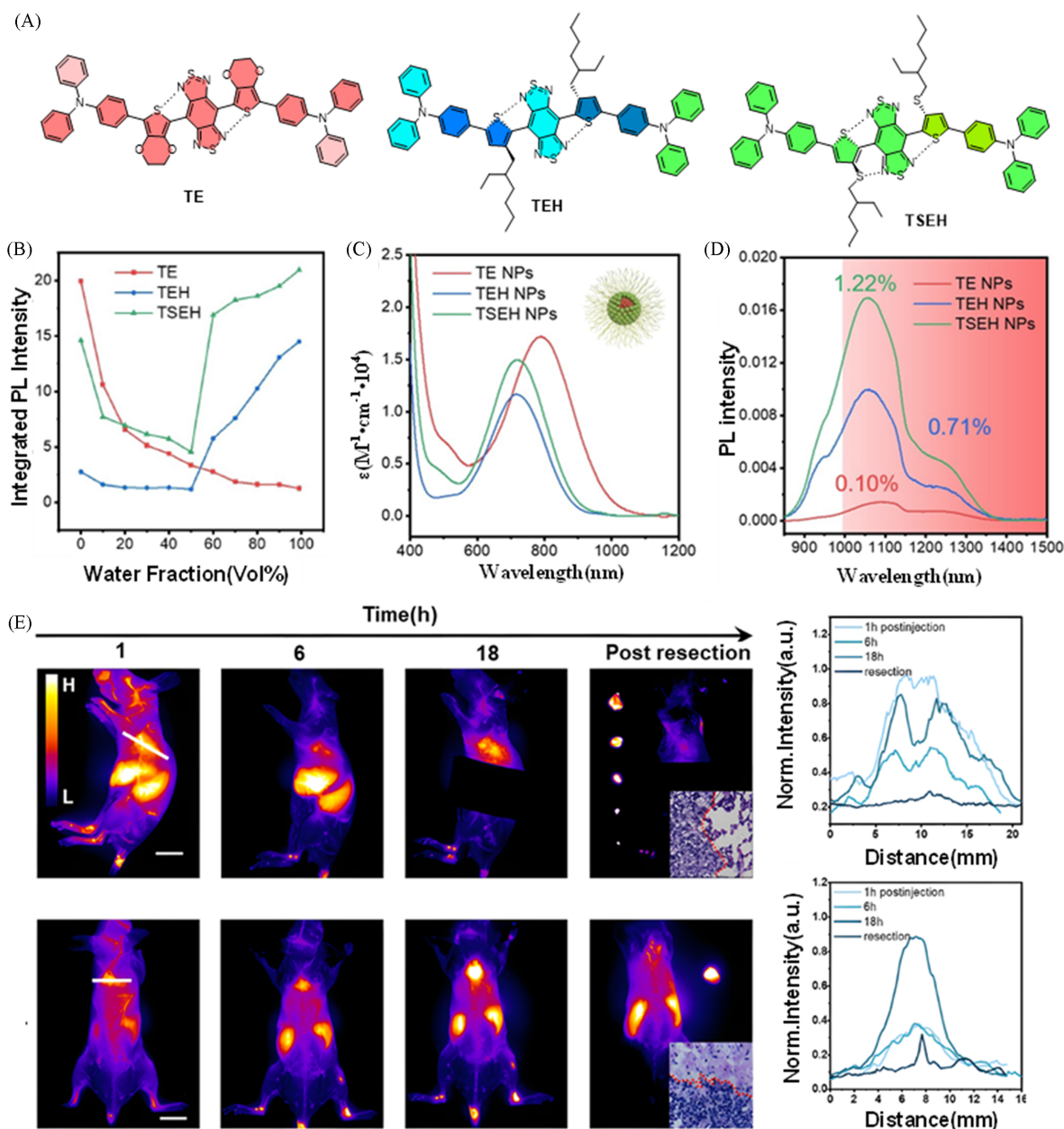


Fig. 17 Construction of a bright NIR-II fluorescent probe via a noncovalent interlocking strategy for surgical navigation of breast cancer and its pulmonary metastases^[42]

(A) Chemical structures of TE, TEH and TSEH; (B) variation of fluorescence intensity of TE, TEH and TSEH with solvent water content; (C) absorption spectra in water of TE, TEH and TSEH nanoparticle solutions; (D) emission spectra of TE, TEH and TSEH nanoparticle solutions; (E) temporal dynamics of lung metastases in NIR-II imaging and tumor resection outcomes after injection of TSEH@RGD.

Copyright 2024, Wiley-VCH GmbH.

THF 溶液中, TSEH 的发射波长大于 1050 nm, 且荧光强度远远高于 TE 和 TEH, 这主要与 TSEH 中存在分子内静电锁相关. 此外, TSEH NPs 的相对荧光量子产率为 1.22%, 摩尔吸光系数为 $1.67 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, 其荧光亮度分别为 TEH NPs、TE NPs 的 2.6 倍和 6.5 倍. 光稳定性实验结果表明, 相同条件下, ICG 经过 60 min 照射后荧光亮度衰减至初始值的 6%, 而 TSEH NPs 的荧光亮度衰减几乎可以忽略不计. 活体血管成像结果显示, TSEH NPs 可清晰分辨直径仅为 0.5 mm 的毛细血管, 信背比达 4.2. 研究者进一步通过在纳米颗粒表面修饰 RGD 肽, 制备了靶向性探针 TSEH@RGD. 该探针能够与 4T1 肿瘤细胞实现特异性结合. 将 TSEH@RGD 经尾静脉注射至小鼠体内后, 小鼠肿瘤区域显示出明亮的荧光信号, 且荧光信号在注射 18 h 后达到最强. 手术导航实验结果表明, 术中荧光可清晰勾勒肿瘤边界, 经荧光导航切除后的肿瘤区域残留信号显著降低, 表明肿瘤能够被完整切除, 证明了 TSEH@RGD 良好的影像引导肿瘤手术潜力[图 17(E)]. 该研究提出了通过分子内非共价锁定策略构建高亮度 NIR-II AIE 分子的新方法, 为开发新型高亮近红外二区探针提供了思路.

3 总结与展望

近年来, 已经有结构多样的聚集诱导发光(AIE)探针, 包括可见光 AIE 探针、NIR-I AIE 探针和 NIR-II AIE 探针被成功制备, 并且在多种手术导航场景中展现出优异性能. 首先, 在 AIE 探针的结构设计方面, 研究人员主要采用 3 种不同的策略, 包括高亮度、长波长和多模态以满足探针的成像性能: (1) 通过分子层次(包括氘代、分子内非共价构象锁及平面共轭骨架+分子转子等)和聚集体层次(包括超分子主客体络合、刚性聚合物载体及“榫卯”结构等)的结构优化构建了一系列具有高亮度的 AIE 探针, 尤其是所构筑近红外二区 AIE 探针的绝对量子产率可达 1% 以上; (2) 通过重原子工程(如将苯并双噻二唑中的一个 S 原子替换成 Se 原子)、氟取代等构建了发光波长可拖尾至 NIR-IIa 甚至 NIR-IIb 的长波长 AIE 探针; (3) 通过将荧光与化学发光、光声、拉曼以及磁共振等成像模态进行结合, 构建了具有多模态成像性能的 AIE 探针, 不仅解决了荧光成像的不足, 而且能实现多种成像模态的强强联合, 为病灶部位的精准成像提供支撑. 需要说明的是, 相对于传统荧光探针如吲哚菁绿(ICG)和亚甲基蓝(MB)等, AIE 探针通常在发光量子产率、光稳定性、成像穿透深度以及成像信噪比等方面展现出独特优势, 然而由于 AIE 基元独特的扭曲结构, AIE 探针在摩尔吸光系数等方面略显不足. 其次, 在生物应用方面, 研究人员实现了 AIE 探针在肿瘤手术切除、淋巴结手术、重症肠道疾病、肾移植以及输尿管手术等应用场景中成像引导的手术导航, 通过手术导航(包括荧光成像和多模态成像手术导航)所达成的病灶部位切除率远优于肉眼判断, 尤其是对于肿瘤的微小转移灶以及深层组织病灶, 表明 AIE 探针在手术导航领域的巨大潜力.

尽管 AIE 探针在手术导航领域的研究取得了突破性进展, 相关领域仍然存在很多不足. 一方面, 现有 AIE 探针的性能还难以满足实际需求. 受限于能隙定律的约束, 长波长 AIE 探针, 尤其是近红外二区 AIE 探针的量子产率普遍低于 5%; 特别是发射波长位于 1200 nm 以上的 AIE 探针, 其量子产率常常低于 1%, 难以满足临床使用需求; 此外, 受限于 AIE 分子的扭曲结构和多个分子转子, AIE 探针的摩尔吸光系数通常较低(多数小于 $5 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 而摩尔吸光系数直接影响探针的荧光亮度; 另外, 目前已报道近红外二区 AIE 探针的最大发射波长大多数位于约 950~1200 nm, 发射波长能够达到 1300 nm 的 AIE 探针极少, 而更长的发射波长有助于降低组织自发荧光、提升穿透深度, 对活体成像具有重要意义. 另一方面, AIE 探针在手术导航中的应用范围仍有待拓展. 目前的研究主要集中在肿瘤外科手术领域, 未来需进一步探索其在感染性疾病、心脑血管疾病等手术中的应用价值. 此外, 现有实验多集中于小型哺乳动物模型, 而基于大型动物(如非人灵长类)的手术导航研究, 将为该技术向临床转化提供关键支持. 值得注意的是, 目前 AIE 探针迈向临床转化面临多重瓶颈: (1) 临床适配性不足. 仅有少数探针能够与临床常规手术设备兼容, 多数探针仍需配合专用激发光源使用, 增加了手术的复杂程度和使用成本; (2) 性能与临床需求匹配度欠佳. 大多数近红外二区探针仍存在量子产率低、摩尔吸光系数小、靶向性能差等问题, 难以满足临床精准切除的要求; (3) 规模化制备较为匮乏.

目前AIE探针制备工艺缺乏统一标准,质量控制体系尚未建立,导致成本较高;(4)AIE探针的生物安全性、药代动力学性质等缺乏系统评估。尽管如此,通过对聚集诱导发光探针的结构设计优化和应用场景创新,AIE探针必将在手术导航领域拥有更加广阔的天地。

参 考 文 献

- [1] Shi Z. J., Chen S. F., Zhu H. W., Guo J. F., Xiao D. Y., Wang Z. X., *Natl. Med. J. China*, **2024**, *104*(31), 2957—2961(师忠杰, 陈四方, 朱宏伟, 郭剑峰, 肖德勇, 王占祥. 中华医学杂志, **2024**, *104*(31), 2957—2961)
- [2] Betzig E., Patterson G. H., Sougrat R., Lindwasser O. W., Olenych S., Bonifacio J. S., Davidson M. W., Lippincott-Schwartz J., Hess H. F., *Science*, **2006**, *313*(5793), 1642—1645
- [3] Blau R., Shelef O., Shabat D., Satchi-Fainaro R., *Nat. Rev. Bioeng.*, **2023**, *1*(9), 648—664
- [4] Wang F. F., Zhong Y. T., Bruns O., Liang Y. Y., Dai H. J., *Nat. Photonics*, **2024**, *18*(7), 535—547
- [5] Vahrmeijer A. L., Hutteman M., van der Vorst J. R., van de Velde C. J. H., Frangioni J. V., *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **2013**, *10*(9), 507—518
- [6] Hong G., Antaris A. L., Dai H. J., *Nat. Biomed. Eng.*, **2017**, *1*(1), 0010
- [7] Luo J. D., Xie Z. L., Lam J. W. Y., Cheng L., Chen H. Y., Qiu C. F., Kwok H. S., Zhan X. W., Liu Y. Q., Zhu D. B., Tang B. Z., *Chem. Commun.*, **2001**, *18*, 1740—1741
- [8] Mei J., Leung N. L. C., Kwok R. T. K., Lam J. W. Y., Tang B. Z., *Chem. Rev.*, **2015**, *115*(21), 11718—11940
- [9] Yan D. Y., Wang D., Tang B. Z., *Nat. Rev. Bioeng.*, **2025**, *3*(11), 976—991
- [10] Dai J., Xue H. Y., Chen D. G., Lou X. D., Xia F., Wang S. X., *Coord. Chem. Rev.*, **2022**, *464*, 214552
- [11] He W., Zhang Z. C., Luo Y. M., Kwok R. T. K., Zhao Z., Tang B. Z., *Biomaterials*, **2022**, *288*, 121709
- [12] Chen C., Ni X., Tian H. W., Liu Q., Guo D. S., Ding D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*(25), 10008—10012
- [13] Qin Y., Niu N., Li X., Yan X. K., Lu S., Li Z. K., Gui Y. X., Zhu J. L., Xu L., Li X. P., Wang D. Tang B. Z., *Aggregate*, **2025**, *6*(3), e708
- [14] Qi J., Duan X. C., Liu W. Y., Li Y., Cai Y. J., Lam J. W. Y., Kwok R. T. K., Ding D., Tang B. Z., *Biomaterials*, **2020**, *248*, 120036
- [15] Liu S., Li Y., Zhang J., Zhang H., Wang Y., Chuah C., Tang Y., Lam J. W. Y., Kwok R. T. K., Ou H., Ding D., Tang B. Z., *Mater. Today Bio.*, **2021**, *10*, 100087
- [16] Li Y. Y., Zhang J. Q., Liu S. J., Zhang C., Chuah C., Tang Y. H., Kwok R. T. K., Lam J. W. Y., Ou H. L., Ding D., Tang B. Z., *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, *31*(29), 2102213
- [17] Chen H. T., Bao P. P., Lv Y. H., Luo R., Deng J. Y., Yan Y. B., Ding D., Gao H. Q., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2023**, *15*(49), 56895—56908
- [18] Ni X., Zhang X. Y., Duan X. C., Zheng H. L., Xue X. S., Ding D., *Nano Lett.*, **2019**, *19*(1), 318—330
- [19] He Y. F., Yao Y. K., Yan C. X., Yu Z. W., Dai R. L., Li D., Zhu W. H., Xiao H. B., Guo Z. Q., *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, *35*(44), 2502087
- [20] Ji S. L., Li S. G., Gao H. Q., Wang J. Y., Wang K. Y., Nan W. B., Chen H. L., Hao Y. W., *Biomater. Sci.*, **2023**, *11*(6), 2221—2229
- [21] Zhou X. B., Liu Q. Y., Yuan W., Li Z. H., Xu Y. L., Feng W., Xu C. J., Li F. Y., *Adv. Sci.*, **2021**, *8*(4), 2000441
- [22] Dai J., Ouyang H. Z., Wei S. M., Chen B., Dong X. Y., Hu J. J., Wu M., Wang S. X., Xia F., Lou X. D., *Anal. Chem.*, **2023**, *95*(40), 15068—15077
- [23] Lu S. Y., Xue L. R., Yang M., Wang J. J., Li Y., Jiang Y. X., Hong X. C. A., Wu M. F., Xiao Y. L., *Nano Res.*, **2022**, *15*(10), 9183—9191
- [24] Fan X. X., Xia Q. M., Zhang Y. Y., Li Y. R., Feng Z., Zhou J., Qi J., Tang B. Z., Qian J., Lin H., *Adv. Healthc. Mater.*, **2021**, *10*(24), 2101043
- [25] Li R. T., Liu K. Y., Hu Q., Shen J. K., Zuo D. Q., Wang H. S., Zhu X. J., Sun W., *Aggregate*, **2025**, *6*(1), e658
- [26] Wang Q., Chen B., Duan C., Wang T. T., Lou X. D., Dai J., Xia F., *Anal. Chem.*, **2024**, *96*(8), 3609—3617
- [27] Du J., Liu S., Zhang P. F., Liu H. X., Li Y. Y., He W., Li C. B., Chau J. H. C., Kwok R. T. K., Lam J. W. Y., Cai L. T., Huang Y. H., Zhang W. J., Hou J. Q., Tang B. Z., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, *12*(7), 8040—8049
- [28] Chen D. D., Xiao T., Wang L. J., Chen S. J., Kam C., Zeng G. P., Peng L., Zhang J. X., Li M., Dong Y. P., *Aggregate*, **2024**, *5*(4), e550
- [29] Zhong D. N., Chen W. Y., Xia Z. M., Hu R., Qi Y. C., Zhou B., Li W. L., He J., Wang Z. M., Zhao Z. J., Ding D., Tian M., Tang B. Z., Zhou M., *Nat. Commun.*, **2021**, *12*(1), 6485
- [30] Xu H. H., Yuan L. S., Shi Q. K., Tian Y., Hu F., *Nano Lett.*, **2024**, *24*(4), 1367—1375
- [31] Shi Q. K., Xu J. Y., Xu H. H., Wang Q., Huang S. H., Wang X. R., Wang P., Hu F., *Small*, **2024**, *20*(22), 2309589
- [32] Ma F. L., Jia Q., Deng Z. W., Wang B. Z., Zhang S. W., Jiang J. H., Xing G. C., Wang Z. L., Qiu Z. J., Zhao Z., Tang B. Z., *ACS Nano*, **2024**, *18*(13), 9431—9442
- [33] Qi J., Li J., Liu R. H., Li Q., Zhang H. K., Lam J. W. Y., Kwok R. T. K., Liu D. B., Ding D., Tang B. Z., *Chem*, **2019**, *5*(10),



2657—2677

- [34] Xu Y. Q., Cui M. Y., Zhang W. C., Liu T. G., Ren X. Y., Gu Y. Q., Ran C. Z., Yang J., Wang P., *Chem. Eng. J.*, **2022**, *428*, 132514
- [35] Chen L. X., Xia B., Yan B., Liu J. H., Miao Z. H., Ma Y., Wang J. C., Peng H., He T., Zha Z. B., *J. Mater. Chem. B*, **2021**, *9*(15), 3317—3325
- [36] Fan X. X., Xia Q. M., Liu S. J., Zheng Z., Zhang Y. Y., Wu T. X., Li Y. X., Tang G. P., Tang B. Z., Qian J., Lin H., *Mater. Today Bio.*, **2022**, *16*, 100399
- [37] Zhang R. Y., Shen P., Xiong Y., Wu T. J., Wang G., Wang Y. C., Zhang L. P., Yang H., He W., Du J., Wei X. D., Zhang S. W., Qiu Z. J., Zhang W. J., Zhao Z., Tang B. Z., *Natl. Sci. Rev.*, **2023**, *11*(2), nwad286
- [38] Liu S. J., Ou H. L., Li Y. Y., Zhang H. K., Liu J. K., Lu X. F., Kwok R. T. K., Lam J. W. Y., Ding D., Tang B. Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*(35), 15146—15156
- [39] Song S. L., Wang Y. J., Zhao Y., Huang W. B., Zhang F., Zhu S. J., Wu Q., Fu S., Tang B. Z., Wang D., *Matter*, **2022**, *5*(9), 2847—2863
- [40] Ma F. L., Zhang R. Y., Wang B. Z., Liang Z. W., Zhang S. W., Jiang J. H., Tan H. Z., Xing G. C., Kwok R. T. K., Lam J. W. Y., Zhao Z., Tang B. Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, *147*(33), 29815—29828
- [41] Xu P. F., Kang F., Yang W. D., Zhang M. R., Dang R. L., Jiang P., Wang J., *Nanoscale*, **2020**, *12*(8), 5084—5090
- [42] Wang X. Y., Yang X. Q., Jiang G. Y., Hu Z. B., Liao T., Wang G. X., Zhang X., He X. Y., Zhang J. Y., Zhang J. Q., Cao W. K., Zhang K. Z., Lam J. W. Y., Sun J. W., Sun H. T., Liang Y. Y., Tang B. Z., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, *63*(29), e202404142

(Ed.: L, F, K)