

近红外长余辉无机纳米探针的设计策略与肿瘤成像应用研究进展

廖雨琴¹, 金文凯¹, 张磊^{2*}, 袁荃^{2*}

(1. 湖南大学 化学化工学院, 湖南 长沙 410082; 2. 武汉大学人民医院 化学与分子科学学院, 化学电源材料与
技术湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430072)

摘要: 近红外长余辉无机纳米材料能够在停止激发后持续发射近红外光, 具有低背景干扰、深组织穿透和长时间信号输出等优势, 在肿瘤分析成像领域展现出广阔的应用前景。近年来, 发光中心设计、陷阱工程和能量传递调控等策略不断发展, 显著提升了材料的发光效率、余辉寿命及近红外发射性能, 推动其发射波长由近红外一区向近红外二区拓展。同时, 基于肿瘤微环境特征构建的响应型长余辉纳米探针实现了成像信号的特异性激活, 进一步提高了肿瘤检测的灵敏度和成像对比度。该文系统综述了近红外长余辉无机纳米材料的发光机制、发光中心设计及近红外发射调控策略, 重点总结了其在肿瘤微环境响应成像中的研究进展, 分析了不同响应体系的信号调控机制及成像特点, 并围绕深层组织成像、发光性能优化、生物安全性评价及诊疗一体化发展面临的关键挑战进行了讨论, 以期为高性能近红外长余辉纳米探针的理性设计及其生物医学应用提供参考。

关键词: 近红外长余辉; 无机纳米材料; 发光中心; 肿瘤成像

中图分类号: O657.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(XXXX)XX-0001-15

Recent Advances in Design Strategies and Tumor Imaging Applications of Near-infrared Persistent Luminescent Inorganic Nanoprobes

LIAO Yu-qin¹, JIN Wen-kai¹, ZHANG Lei^{2*}, YUAN Quan²

(1. Hunan University, College of Chemistry and Chemical Engineering, Changsha 410082, China; 2. Renmin Hospital of Wuhan University, College of Chemistry and Molecular Sciences, Hubei Key Laboratory of Electrochemical Power Sources, Wuhan 430072, China)

Abstract: Near-infrared (NIR) persistent-luminescent inorganic nanomaterials can continuously emit NIR light after the cessation of external excitation. This property provides low background interference, deep tissue penetration, and prolonged signal output, which are advantageous for a wide range of analytical tumor imaging applications. In recent years, continuous advances in luminescent center engineering, trap engineering, and energy-transfer regulation have markedly improved the luminescence efficiency, persistent luminescence lifetime, and NIR emission performance of these nanomaterials, promoting the extension of their emission wavelengths from the first near-infrared window (NIR-I) to the second near-infrared window (NIR-II). Persistent-luminescent nanoprobes designed to be activated by the characteristics of the tumor microenvironment enable the specific activation of imaging signals, thereby further improving the sensitivity and imaging contrast of tumor detection. This review systematically summarizes the luminescence mechanisms, luminescent center engineering strategies, and NIR emission modulation strategies for persistent-luminescent inorganic nanomaterials. Particular emphasis has been placed on recent advances in tumor microenvironment-responsive imaging, with a detailed discussion of the signal regulation mechanisms and imaging characteristics of different responsive systems. In addition, the key challenges associated with

收稿日期: 2026-07-11; 修回日期: 2026-08-17

基金项目: 国家重点研发计划 (2023YFF1205900); 湖南省自然科学基金 (2025JJ20017)

* 通讯作者: 张磊, 助理研究员, 研究方向: 基于核酸的纳米复合材料在生物医学领域的应用, E-mail: leizhang@whu.edu.cn;
袁荃, 博士, 教授, 研究方向: 复杂生物样品分析, E-mail: yuanquan@whu.edu.cn

deep-tissue imaging, luminescence performance optimization, biosafety evaluation, and the development of integrated theranostic platforms are discussed. It is anticipated that this review will provide valuable insights into the rational design of high-performance persistent-luminescent NIR nano-probes and facilitate their biomedical applications.

Key words: near-infrared persistent luminescence; inorganic nanomaterials; luminescent centers; tumor imaging

荧光成像技术具有高灵敏度、高时空分辨率和实时动态监测等优势,已广泛应用于生物标志物检测、疾病诊断及活体成像等领域^[1-2]。然而,在深层肿瘤检测过程中,传统荧光成像仍面临组织自发荧光干扰、光漂白以及组织散射和吸收等因素的限制,导致成像信噪比降低、检测深度受限^[3-6]。此外,多数荧光探针依赖持续外源光激发,容易产生光毒性和光热效应,并增加定量分析的复杂性^[7-8]。因此,开发兼具深组织穿透能力和低背景干扰特性的光学成像技术已成为肿瘤成像领域的重要研究方向。

近红外长余辉材料能够在停止激发后持续发射近红外光,其发光过程与信号采集在时间维度上相互分离,可有效消除组织自发荧光干扰,显著提高成像信噪比^[9-10]。同时,载流子在陷阱能级中的存储与缓释赋予材料持续发光能力和良好的抗光漂白性能^[11-12]。尤其是在近红外二区(NIR-II)窗口,生物组织对光的吸收和散射进一步降低,使成像深度和空间分辨率显著提升,进一步拓展了该类材料在深部病灶检测、术中导航及精准诊疗等领域的应用潜力^[13]。

近年来,发光中心设计、缺陷工程及能量传递调控等策略不断发展,持续提升了近红外长余辉材料的发光性能,并推动其发射波长由近红外一区(NIR-I)向近红外二区(NIR-II)拓展。同时,结合肿瘤微环境特征构建响应型长余辉纳米探针,已成为实现肿瘤高灵敏、高特异性成像的重要研究方向。基于此,本文围绕近红外长余辉无机纳米材料的设计策略及其肿瘤成像应用展开综述(图1)。首先介绍近红外长余辉材料的发光机制及设计原则;随后总结不同发光中心的近红外发射特性及NIR-I/NIR-II窗口调控策略;接着综述基于酸性pH、酶和活性氧响应的肿瘤成像研究进展;最后分析当前材料体系在发光性能优化、生物安全性评价、深层组织成像及临床转化等方面面临的挑战,并对未来发展方向进行展望。

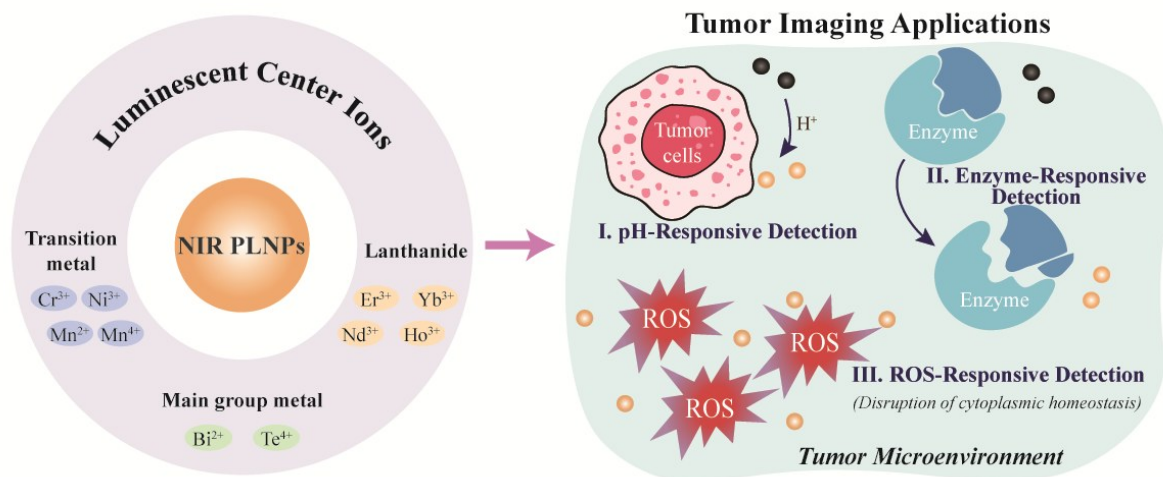


图1 近红外长余辉无机纳米探针的典型发光中心离子及其肿瘤微环境响应性成像策略示意图

Fig. 1 Schematic of typical luminescent center ions and tumor microenvironment-responsive imaging strategies for near-infrared persistent-luminescence inorganic nanoprobes

1 近红外长余辉材料的发光机制与设计原则

1.1 陷阱机制与能量存储

长余辉现象本质上来源于陷阱能级调控下的载流子存储与释放过程^[14]。材料受激发后产生的电子或空穴被晶格缺陷捕获并储存能量,在热扰动或光刺激作用下逐渐释放,与发光中心复合后发生辐射跃迁,从而产生持续发光^[15]。目前,长余辉发光机制主要包括导带模型和氧空位模型等^[16-17]。导带模

型认为, 激发光首先将电子由基态激发至导带, 部分电子随后被陷阱能级捕获; 在热激活作用下, 电子重新进入导带并与发光中心复合, 产生长余辉发射 (图2)^[18]。氧空位模型则强调氧空位作为电子捕获中心在载流子存储与释放过程中的关键作用^[19]。尽管两种模型对载流子迁移路径的描述有所不同, 但均表明材料内部陷阱中心与发光中心之间的协同作用是决定长余辉性能的关键, 其能级匹配程度及能量传递效率共同影响材料的发光强度和余辉寿命^[20-21]。

陷阱特性主要由陷阱深度、陷阱密度和陷阱分布三个关键参数决定。其中, 陷阱深度直接影响载流子的释放速率。陷阱过浅时, 载流子迅速释放, 虽然能够获得较高的初始余辉强度, 但持续时间较短; 陷阱过深则有利于长期储能, 却会降低载流子的释放效率, 导致余辉亮度下降^[22-23]。因此, 合适的陷阱深度分布是兼顾余辉亮度与持续时间的关键, 可通过优化材料组成及合成条件实现调控^[24-25]。Romero 等通过全局拟合建立了陷阱深度分布与余辉动力学的关联, 指出较低电子捕获概率及光学脱陷效率不足是限制 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 长余辉性能的主要因素^[26]。陷阱密度决定材料的储能容量。较高的陷阱密度能够提供更多电子存储位点, 从而延长余辉持续时间。Qiu 等利用 AlMgGaO_4 高浓度反位缺陷构建高密度陷阱中心, 为实现超长余辉提供了有效策略^[27]。陷阱分布则反映材料内部陷阱能级的能量分布特征。由于局域晶体结构和缺陷构型存在差异, 实际材料中的陷阱深度通常表现为连续或离散的能级分布, 而非单一能级^[28]。这意味着载流子的脱陷过程由不同局域环境中的多个独立事件共同构成, 不同发光中心因晶体场环境不同, 可能对应不同的缺陷构型及脱陷路径, 从而影响长余辉发光行为^[29]。

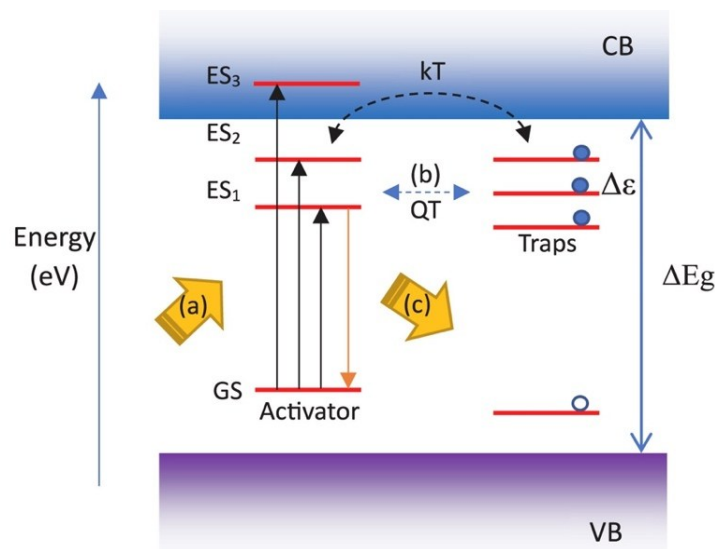


图2 长余辉材料持续发光的示意图^[18]

Fig. 2 Schematic of persistent luminescence of long afterglow materials^[18]

合理调控陷阱特性是提升近红外长余辉性能的重要途径, 目前主要包括共掺杂、化学单元共取代、能带工程和缺陷工程等策略^[30]。这些策略均以优化陷阱深度、密度及分布为核心, 从而提高发光强度并延长余辉寿命。共掺杂策略通过引入不同价态及离子半径的稀土或过渡金属离子, 在基质中构建不同类型的缺陷能级, 并通过调控掺杂浓度实现陷阱参数的精细调节, 进而提升近红外长余辉材料的可重复激发性能。Meng 等^[31]发现, 随着 Eu^{3+} 、 Sm^{3+} 和 Yb^{3+} 掺杂浓度增加, $\text{AlMgGaO}_4:\text{Cr}^{3+}$ 的热释光强度逐渐增强且峰位向高温方向移动, 表明材料中陷阱能级数量不断增加, 陷阱储能能力得到提升。化学单元共取代则通过协同调控基质晶格中阳离子或阴离子的组成, 实现陷阱分布的精细调控。与单一离子掺杂相比, 该策略能够在保持整体电荷平衡的同时连续调节能带结构及缺陷形成能, 避免杂相生成。如 Ge^{4+} 取代 ZnGa_2O_4 基质中的部分阳离子后, 可通过电荷补偿机制显著改变氧空位等本征缺陷的分布, 从而优化长余辉性能^[32]。能带工程主要通过调控基质的价带和导带位置, 改变载流子的释放行为及复合过程。例如, 通过调节阳离子组成或采用 S、Se 等阴离子部分取代 O, 可有效调控材料的能带结构。适当增大带隙有助于抑制非辐射跃迁, 提高余辉效率; 而合理调节带隙宽度则有利于匹配不同激发光源, 实现发光性能优化^[33]。缺陷工程则直接围绕缺陷类型及浓度开展调控。以 Chen 团队报道的 Cs_2

NaGdF₆体系为例, 稀土离子同时作为发光中心和空穴捕获中心, 使材料无需引入额外组分即可同步构建发光能级和陷阱能级, 实现对陷阱分布的有效调控。最终, 该材料在停止 X 射线激发后仍可持续发光超过一周, 发射波长覆盖紫外至 NIR-II, 充分体现缺陷工程在长余辉性能调控中的优势^[34]。此外, 长余辉材料的表面形貌和界面结构同样能够赋予其新的功能。例如, 通过分子配位策略调控 Zn₂GeO₄: Mn 材料由纳米棒向放射状树枝结构转变, 可增强材料与细菌之间的多价相互作用, 同时结合长余辉光催化过程持续产生活性氧 (ROS), 实现暗环境下的持续抗菌效果^[35]。

1.2 常见发光中心设计

除陷阱调控外, 发光中心设计是提升近红外长余辉材料发光性能的另一关键环节。发光中心掺入基质后, 不仅决定载流子的辐射复合过程, 还直接影响材料的发射波长及发光效率。近年来, 研究主要通过调控发光中心的电子跃迁行为及其与陷阱能级之间的耦合作用, 实现近红外发射从 NIR-I 向 NIR-II 的拓展^[36]。能够实现近红外发射的发光中心离子主要包括过渡金属离子、镧系稀土离子及主族金属离子^[37-38]。

1.2.1 过渡金属离子的 d-d 跃迁 Cr³⁺是目前应用最广泛的近红外长余辉发光中心之一。其具有 3d³ 电子构型, 可产生 650~100 nm 范围内的宽带近红外发射^[39]。目前, 高性能 Cr³⁺掺杂长余辉材料主要以镓酸盐为基质。这主要是由于 Cr³⁺与 Ga³⁺离子半径相近, 能够优先占据 Ga³⁺晶格位点, 并形成畸变八面体配位环境, 从而获得较高的发光效率^[40]。在此基础上, 异价离子取代被认为是进一步提升 Cr³⁺体系余辉性能的重要策略。Pan 等^[41]在 Cr³⁺表面掺杂的铈基材料中引入 Zn²⁺和 Ge⁴⁺部分取代 Ga³⁺, 利用异价取代引发的电荷补偿效应构建高密度陷阱中心, 最终获得余辉持续时间超过 360 h 的近红外长余辉材料。类似地, Zhang 等^[42]在 ZnAl₂O₄: Cr³⁺体系中采用 Ge⁴⁺部分取代 Al³⁺, 通过调控 Cr³⁺周围的晶体场环境, 有效提升了发光中心的余辉性能, 实现了持续时间超过 120 h 的近红外发射。上述研究表明, 异价离子取代不仅能够优化 Cr³⁺周围的局域晶体场环境, 还可通过调控缺陷结构构建适宜的陷阱中心, 从而协同提高余辉强度并延长发光持续时间。除提高余辉性能外, 拓展发射波段也是 Cr³⁺体系的重要研究方向。Lin 等在 Cr³⁺掺杂 SrAl₁₂O₁₉中发现了一种不同于传统浅陷阱机制的深陷阱主导型多波段长余辉发光行为^[43]。与 SrAl₂O₄: Cr³⁺的单波段发射相比, 该体系不仅覆盖第一生物窗口, 其长波发射组分还具有更强的组织穿透能力, 可进一步提高生物成像的信噪比。

尽管 Cr³⁺体系具有优异的余辉性能, 但其发射波段主要集中于 NIR-I 区域。为进一步提高组织穿透深度并实现 NIR-II 发射, 具有更长波长发射特性的 Ni²⁺逐渐成为新的研究热点^[44]。Ni²⁺具有 3d⁸电子构型, 在六配位八面体晶体场中可通过³T_{2g}(F) → ³A_{2g}(F) 电子跃迁产生超宽带近红外发射, 发射峰通常位于 900~1400 nm 范围^[44-46]。研究者已在多种体系中报道了 Ni²⁺掺杂的长余辉材料。Li 等^[46]通过将 Ni²⁺掺杂到铈基镓酸盐、铈基镓酸盐和铈基镓酸盐等多种镓酸盐基质中, 构建了一系列短波红外 (SWIR, 900~1700 nm) 长余辉材料。其中, Zn₃Ga₂Ge₂O₁₀: Ni²⁺在 1000~1600 nm 范围内展现出持续数小时的单波段长余辉发射, 将长余辉材料的发射波段进一步拓展至 SWIR 区域。研究表明, Ni²⁺优先占据 Ga³⁺晶格位点, 同时诱导氧空位的形成, 为长余辉发光提供了必要的陷阱中心。除晶态材料外, Liu 等^[47]还通过在铈基硅酸盐玻璃基质中原位析出 ZnGa₂O₄: Ni²⁺纳米晶, 实现了峰值位于 1240 nm 的 NIR-II 长余辉发射, 并获得了稳定的宽带近红外持续发光。此外, 通过引入助熔剂和电荷补偿剂共掺杂策略, Ni²⁺掺杂石榴石固溶体的近红外发射强度提高 20 倍以上, 热猝灭抗性提升近 2 倍^[48]。近期, 研究者通过 Ni²⁺离子掺杂构建了 Zn_{1.2}Ga_{1.6}Ge_{0.2}O₄ (ZGGO) 纳米长余辉材料, 实现了约 1330 nm 波段的 NIR-II 持续发光^[49]。研究表明, Ni²⁺掺杂能够引入新的能级结构, 并通过缺陷俘获电荷转移过程产生 NIR-II 区域发射, 同时获得较高的量子产率。进一步研究发现, ZGGO 表面官能团可与含羟基或羧基环境分子发生相互作用, 并通过荧光共振能量转移 (FRET) 过程调控长余辉信号强度, 使其表现出一定的环境响应特性。总体来看, 基质设计、纳米晶化以及共掺杂策略的协同调控, 为提高 Ni²⁺体系近红外长余辉发光效率提供了有效途径。

除 Cr³⁺和 Ni²⁺外, Mn²⁺掺杂同样可以构建长余辉无机纳米材料。基于 Zn₂GeO₄基质的 Mn²⁺掺杂长余辉材料 (ZGO) 具有稳定的陷阱结构和较好的余辉性能, 为构建功能化长余辉探针提供了材料基础。如 Zheng 等^[50]利用 ZGO 纳米棒作为发光单位, 通过表面引入具有不同电荷和亲疏水性质的有机配体

(CTAB、PAA、PEG 和 PEI)，调节纳米探针与微生物间的相互作用，实现了不同口腔来源细菌的快速区分。该研究表明，掺杂离子调控不仅能够影响长余辉发光性质，还可结合表面化学修饰赋予材料特异性识别能力。此外，研究者构建了 Zn_2GeO_4 : Mn^{2+} 长余辉纳米棒，通过 Mn^{2+} 掺杂引入发光中心，并结合表面 L-半胱氨酸修饰实现了余辉信号调控^[51]。该体系利用目标分子诱导的表面作用改变电子传递过程，实现了血清溶菌酶的无背景检测，展示了 Mn^{2+} 掺杂长余辉材料在生物传感领域的应用潜力。

$\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^{4+}$ 共掺杂体系也展现出独特的发光调控优势。 Mg^{2+} 共掺杂可通过电荷补偿效应及局域晶格调控改变 Mn 离子的晶格占位倾向，提高 Mn 高价态比例，从而拓宽 Mn^{4+} 发射谱带，并使光致发光强度提高至原来的 3.8 倍^[52]。该结果表明，共掺杂策略不仅能够优化陷阱结构，还可调控 Mn 离子的价态平衡，实现陷阱调控与发光中心优化的协同作用。 Cu^{2+} 作为另一类过渡金属发光中心也受到关注。Romanov 等^[53] 在 Cu^{2+} 掺杂 LiAl_5O_8 体系中观测到强烈的宽带近红外光致发光，为 Cu 基近红外长余辉材料的开发提供了新的研究思路。

总体而言， Cr^{3+} 体系以超长余辉和高效发光主导 NIR-I 区域， Ni^{2+} 则成功将波段拓展至 NIR-II/SWIR 以提升组织穿透深度，但余辉时长短与效率不足仍是其重要瓶颈；相比之下， $\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^{4+}$ 及 Cu^{2+} 体系在功能化修饰与价态调控方面独具特色，然而其波长覆盖范围与余辉性能极限尚不及前两者优异，未来各体系需在波段拓展与陷阱密度调控之间实现协同优化。

1.1.2 镧系稀土离子的 f-f 跃迁 与过渡金属离子主要依赖 d-d 跃迁不同，镧系离子的 4f 轨道受到外层 $5s^25p^6$ 电子的有效屏蔽，其 f-f 跃迁受晶体场环境影响较小，因此通常表现出窄带状发射、较高的光谱纯度以及微秒至毫秒级荧光寿命^[54]。这些特性使镧系离子在多通道成像和光谱分辨检测等领域具有独特优势^[55]。然而，f-f 跃迁属于宇称禁阻跃迁，导致镧系离子的摩尔吸光系数较低，直接光激发效率有限^[56]。因此，镧系长余辉材料通常依赖“天线效应”或基质敏化策略实现高效能量吸收与传递^[57-58]。近年来，围绕能量传递过程优化和镧系离子掺杂体系设计的研究不断深入，为构建高效率、长寿命及波长可控的 NIR-II 长余辉材料提供了新的思路。

Er^{3+} 是目前应用最广泛的 NIR-II 长余辉发光中心之一，其主发射峰位于约 1525 nm，处于生物组织透射率较高的 NIR-II 窗口。为实现高效的近红外余辉发射，Xu 等^[59] 构建了 $\text{Y}_3\text{Al}_2\text{Ga}_3\text{O}_{12}$: Er^{3+} , Ce^{3+} , Cr^{3+} (YAGG: Er - Ce - Cr) 石榴石型长余辉材料。由于 Er^{3+} 在石榴石中的特征跃迁，该材料在 1450~1670 nm 内实现了持续超过 10 h 的 NIR-II 长余辉发射；停止激发 10 min 后，其发射率仍达 8.33×10^{17} cps·sr⁻¹·m⁻²，为商用 ZnGa_2O_4 : Cr^{3+} 材料的 2 倍以上。研究表明， Ce^{3+} 与 Cr^{3+} 协同掺杂能够优化晶格陷阱分布及能级结构，提高载流子捕获与辐射复合效率，从而显著增强 Er^{3+} 的长余辉性能。该团队进一步在 $\text{Y}_3\text{Al}_2\text{Ga}_3\text{O}_{12}$: Er^{3+} , Cr^{3+} 中实现了 NIR-I/II 双窗口可重复充电长余辉发射^[60]。总之，共掺杂及结构优化策略有效提升了 Er^{3+} 体系的 NIR-II 发光效率和余辉寿命，为深组织光学成像提供了重要材料基础。

由于 Er^{3+} 直接激发效率较低， Yb^{3+} 常作为敏化离子和能量传递中心引入体系，是近红外长余辉材料中另一类重要的镧系发光中心。 Yb^{3+} 的发射峰位于约 1000 nm，处于 NIR-I 与 NIR-II 交界区域，具有较好的组织穿透能力。此外， Yb^{3+} 仅具有一个激发态 ($^2F_{5/2}$)^[61]，避免了多激发态体系中的激发态吸收及复杂能量耗散过程，因此具有较高的能量传递效率和较低的非辐射损失。2016 年， MgGeO_3 : Yb^{3+} 首次实现了 Yb^{3+} 作为 SWIR 余辉直接发射中心的功能^[62]。该材料经高能紫外光短时间激发后，可产生波长约 1000 nm、持续时间超过 100 h 的近红外余辉发射。随后，Zhang 团队围绕 Yb^{3+} 近红外长余辉体系开展了系统研究^[63]。该团队通过介孔二氧化硅模板法合成了 $\text{Zn}_{1.3}\text{Ga}_{1.4}\text{Sn}_{0.3}\text{O}_4$: Cr^{3+} , Yb^{3+} , Er^{3+} (mZGS) 稀土近红外长余辉纳米颗粒，并在其外层包覆 MnO_2 壳层和肿瘤靶向配体，制备了用于肿瘤术中导航的响应型纳米探针 mZGS@Mn。其中， Yb^{3+} 协同 Cr^{3+} 作为余辉发射中心，结合 $\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ 上转换体系构建双模态能量传递网络，实现近红外余辉信号在纳米颗粒内部与 MnO_2 壳层之间的动态调控与门控响应。在此基础上，研究者进一步拓展了另一类近红外长余辉纳米颗粒 $\text{Gd}_2\text{GaTaO}_7$: Cr^{3+} , Yb^{3+} (GGTO)^[64]。该材料在 X 射线激发后可同时产生 NIR-I/NIR-II 双波长长余辉发射，24 h 后其发光强度仍明显高于背景水平 (图 3A)，且仍可稳定检测到近红外长余辉信号 (图 3B)，表现出优异的长余辉保持能力。机理研究表明， Cr^{3+} 主要贡献约 710 nm 的 NIR-I 长余辉发射，而 Yb^{3+} 不仅能够增强能量捕获及陷阱填充，还可通过近红外特征跃迁补充 NIR-II 发射，实现双波长长余辉成像，为深层组织多模态成

像提供了新的设计思路。

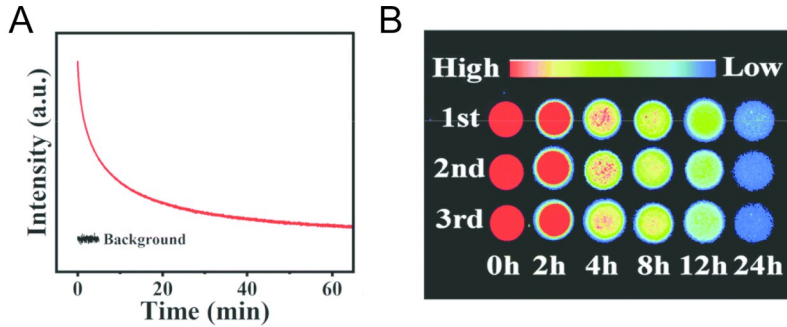


图3 典型镧系离子的发射光谱 (A); 镧系近红外余辉材料的余辉衰减曲线 (B) [64]

Fig. 3 Emission spectra of typical lanthanide ions (A) and afterglow decay curves of lanthanide-based near-infrared persistent-luminescent materials (B) [64]

陷阱释放的电子或空穴在X射线激发停止后,可通过非辐射能量迁移逐步将能量传递至 Nd^{3+} 或 Ho^{3+} 发光中心,因此 Nd^{3+} 和 Ho^{3+} 掺杂的 $\beta\text{-NaYF}_4$ 在X射线激发后同样能够产生近红外长余辉发射。然而,该类体系仍受到浓度猝灭效应的显著制约。当 $\alpha\text{-NaYF}_4$ 中 Nd^{3+} 掺杂浓度由2%提高至25%时,其量子效率由接近100%骤降至约4% [65],表明高浓度激活离子之间的非辐射能量传递显著增加,从而严重限制了高掺杂体系长余辉性能的进一步提升。针对上述问题,Pei等 [66] 设计了 $\text{NaYF}_4:\text{Nd}^{3+}@\text{NaYF}_4$ 和 $\text{NaYF}_4:\text{Ho}^{3+}@\text{NaYF}_4$ 核壳纳米粒子,惰性 NaYF_4 壳层能够有效钝化表面缺陷,抑制表面非辐射弛豫,同时将发光离子限制于核层,减少表面猝灭效应,从而提高载流子陷阱利用效率和长余辉发光强度。在NIR-II余辉成像中,该核壳体系成功实现了对1.5~3.5 mm微小肿瘤的高灵敏检测,其信噪比高达437.6,为传统荧光成像的65倍以上。这一成果不仅验证了核壳结构在抑制猝灭中的有效性,也进一步凸显了镧系掺杂纳米材料在超灵敏生物成像中的优势。

综上, Er^{3+} 在波长方面具有优势但激发效率不足, Yb^{3+} 余辉性能最优但波长偏短, Nd^{3+} 和 Ho^{3+} 虽波长适宜却受浓度猝灭严重制约。它们均面临波长、亮度与余辉时长难以协同提升的共同问题。另外,这些镧系离子的跃迁本质决定了其吸收截面和发射效率先天受限,单纯增加掺杂浓度往往以加剧交叉弛豫和表面猝灭为代价,难以在NIR-II窗口同时实现高亮度和长寿命发射。

1.2.3 主族金属离子 除过渡金属离子和镧系稀土离子外,主族金属离子近年来在近红外长余辉领域也展现出独特的发展潜力。其中, Bi^{2+} 因具有 ns^2np^1 电子构型,其近红外发射源于 $6p \rightarrow 6s$ 跃迁,发射波段通常位于700~1100 nm范围,已成为最具代表性的主族近红外长余辉发光中心之一。Li团队通过高温固相法合成了 $\text{CaSnO}_3:\text{Bi}^{2+}$ 近红外长余辉材料 [67]。该材料在740 nm近红外LED激发下,表现出比经典 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 材料强10倍以上的余辉强度,且在2 cm组织覆盖下仍能保持约30%的发射强度,显示出优异的组织穿透能力。更为重要的是,该工作揭示了一种陷阱能级上转换样机制——即低能量NIR光子可将载流子从深陷阱反向转移到浅陷阱,从而实现NIR光可重复激发的近红外长余辉发射。在此基础上,Shao等 [68] 进一步将 Bi^{2+} 与稀土离子(Yb^{3+} 、 Nd^{3+} 、 Er^{3+})共掺杂,使 Bi^{2+} 充当NIR光子吸收天线,通过上转换样陷阱机制将捕获的能量传递给邻近的稀土离子,产生980 nm (Yb^{3+})、1064 nm (Nd^{3+})和1532 nm (Er^{3+})等多个波段的NIR II特征长余辉发射。该策略不仅保留了NIR激发的组织穿透优势,还突破了单一 Bi^{2+} 发光中心在发射波长覆盖范围上的局限性,实现了从NIR-I至NIR-II区的多波段协同发射,为深层组织多通道成像提供了新思路。

以 Te^{4+} 为代表的 ns^2 型主族离子同样可作为高效敏化剂,通过与稀土离子共掺杂实现近红外发射。例如,Sun等 [69] 在空位有序双钙钛矿 Cs_2ZrCl_6 中采用 $\text{Te}^{4+}/\text{Ln}^{3+}$ ($\text{Ln} = \text{Er}$ 、 Nd 、 Yb)共掺杂策略,通过 Te^{4+} 自旋轨道允许的 $^1\text{S}_0 \rightarrow ^3\text{P}_1$ 跃迁吸收近紫外光,并将能量高效传递给稀土离子,实现了 Er^{3+} (~1539 nm)、 Nd^{3+} (~1073 nm)及 Yb^{3+} (~1002 nm)的多波长高效近红外发射。其中, Er^{3+} 发射的量子产率达6.1%。与 Bi^{2+} 作为NIR光子吸收天线的功能相呼应, Te^{4+} 同样扮演着能量传递站的角色,其本身并非近红外光的直接发射中心,而是通过将吸收的紫外/近紫外能量高效传递给稀土离子,由后者产生特征近

红外发射。

总体而言，以 Bi^{2+} 和 Te^{4+} 为代表的主族金属离子在近红外长余辉领域展现出独特潜力。 Bi^{2+} 作为直接发光中心，其发射波长覆盖 NIR-I 至 NIR-II 区，且通过与稀土离子共掺杂可实现多波段发射调控；典型体系 CaSnO_3 ： Bi^{2+} 的余辉强度达 Cr^{3+} 体系的 10 倍以上，持续时间超 24 h，并可利用组织穿透性良好的 NIR-I 光激发，显著降低生物成像中的光损伤风险。 Te^{4+} 则作为高效敏化剂，通过能量传递至稀土离子（如 Er^{3+} 、 Nd^{3+} 、 Yb^{3+} ），在 Cs_2ZrCl_6 中实现多波长 NIR 发射，其中 Er^{3+} 的量子产率达 6.1%，为无铅金属卤化物体系提供了通用平台。

1.3 NIR-I/NIR-II 发射窗口调控

通过电子结构工程、上转换离子共掺杂以及复合结构构建等策略，可将近红外光能有效转化为长余辉发射，实现材料的体内可激发，为深层组织无背景成像提供了重要材料基础^[70]。其中，发光中心决定了近红外长余辉材料的基本发射特征，而实现发射波长由 NIR-I 向 NIR-II 的拓展，还需结合晶体场调控、能级匹配与能量传递优化以及陷阱工程等策略进行协同设计^[71]。相较于 NIR-I 窗口，NIR-II 窗口具有更低的生物组织散射和吸收，可实现更大的组织穿透深度和更高的成像信噪比，因此已成为近红外长余辉材料的重要发展方向。目前，实现 NIR-I 至 NIR-II 发射调控主要包括以下三种策略。

其一，晶体场调控。对于 Cr^{3+} 、 Ni^{2+} 等过渡金属离子，其 d-d 跃迁能量强烈依赖于基质晶体场强度。通过调控基质组成或配位环境，可有效改变发光中心周围的晶体场强度，从而实现发射波长调控。例如，在 $\text{Zn}_{1-x}\text{Sn}_x\text{Ga}_{2-x-2}\text{O}_4$ ： Ni^{2+} 体系中，通过 Sn^{4+} 和 Zn^{2+} 对 Ga^{3+} 位点的逐步取代，可精确调控 Ni^{2+} 周围的局域晶体场，使发射峰从 1270 nm 逐渐红移至 1430 nm，实现对 NIR-II 发射波段的连续调控^[72]。研究表明，晶体场参数 Dq/B 的降低直接导致发射辐射跃迁能量下降，从而直接引起发射光谱红移，说明晶体场调控是实现近红外发射波长调节的重要途径。

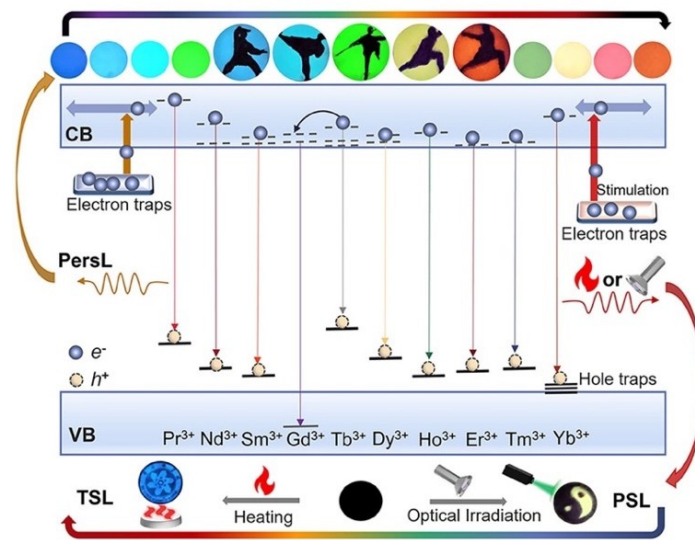
其二，能级匹配与共掺杂。在优化发光中心本征发射的基础上，引入与其能级匹配的敏化离子，可实现高效能量传递及发射光谱调控。例如，在 $\text{Sr}_2\text{ScNbO}_6$ 双钙钛矿体系中，通过构建 $\text{Cr}^{3+} \rightarrow \text{Yb}^{3+}$ 能量传递通道，不仅实现了 Cr^{3+} 的 840 nm（NIR-I）发射和 Yb^{3+} 的 1007 nm 近红外发射，而且使发射半峰宽由 186 nm 扩展至 323 nm。此外，材料的内量子效率由 19.1% 提高至 30.4%，外量子效率由 7.8% 提高至 14.6%^[73]。这表明合理的能级匹配能够提高能量传递效率，优化多发光中心之间的能量分配，从而拓宽发射光谱并提高发光效率。

其三，陷阱工程与余辉能量传递。陷阱工程主要通过构建适宜的陷阱能级实现载流子的有效存储，并在热激发或光激励作用下逐步释放能量，将其传递至发光中心，实现余辉发射的动态调控。基于稀土离子丰富的能级结构，Chen 团队通过精细调控材料内部陷阱分布，构建了 X 射线激发下可实现全光谱、多色可调长余辉及光激励发光的体系（图 4）^[34]。该策略充分体现了陷阱调控与能量传递协同设计在多波长长余辉发射中的优势，为刺激响应型多模态长余辉探针的设计提供了新的思路。

综上，晶体场调控主要作用于发光中心的局域配位环境，能级匹配与共掺杂侧重优化能量传递过程，而陷阱工程则通过调控载流子的存储与释放行为实现长余辉发射。三类策略分别从发光中心、能量传递和陷阱结构三个层面协同优化近红外长余辉性能，为 NIR-II 长余辉材料的波长调控、发光性能提升及多模态生物成像应用提供了重要的理论依据和设计策略。

2 近红外长余辉无机纳米材料在肿瘤检测中的应用

肿瘤微环境（TME）与正常组织存在显著差异，主要表现为酸性 pH 值、多种酶异常高表达以及活性氧（ROS）水平升高等典型生化特征^[74-75]。这些特征不仅是肿瘤发生发展的重要标志，也为构建肿瘤特异性响应成像探针提供了理想靶点。近年来，研究者将近红外长余辉材料的时间分离检测优势与 TME 响应机制相结合，构建了一系列高信噪比肿瘤成像平台。近红外长余辉发光能够在停止激发后持续输出信号，有效避免生物组织自发荧光干扰；同时，近红外窗口具有较低的组织散射和吸收，可进一步提高深部组织成像能力^[76-78]。在此基础上，通过引入 TME 响应模块，可实现近红外长余辉信号的肿瘤特异性激活，进一步提高肿瘤检测的灵敏度和成像对比度。基于此，本章将围绕酸性 pH 值、酶和 ROS 三类典型响应机制，系统综述近红外长余辉无机纳米材料在肿瘤检测中的研究进展。

图4 NIR-I/NIR-II窗口调控策略示意图^[34]Fig. 4 Schematic of NIR-I/NIR-II window tuning strategies^[34]

2.1 pH响应型检测策略

肿瘤微环境与正常组织最显著的差异之一在于其弱酸性特征。酸性环境不仅参与肿瘤侵袭、转移及耐药等生物学过程，也是构建肿瘤特异性响应纳米探针的重要靶点^[79]。近年来，研究者围绕酸性TME发展了多种pH响应型近红外长余辉纳米探针，主要包括FRET调控、酸响应降解释放以及酸敏性包覆层激活等策略，通过将局部酸度变化转化为可检测的近红外长余辉信号，实现高灵敏肿瘤成像。FRET策略通过构筑能量供体-受体能量传递体系，实现近红外长余辉信号的精准调控。Yin等^[80]报道的ZGCM-Rh8体系是该策略的典型代表。在该体系中，核心发光中心为ZnGa₂O₄晶格中的Cr³⁺离子，其近红外余辉发射源于Cr³⁺的特征d-d跃迁（²E→⁴A₂）。在此构型中，表面负载的Rh-ADM充当pH门控型能量受体。中性条件下，Rh-ADM未质子化，其吸收带与Cr³⁺发射带重叠微弱，此时发光中心Cr³⁺的激发态能量大部分以辐射跃迁形式直接产生余辉，FRET通道处于“断路”状态；而在酸性TME中，Rh-ADM发生质子化，其吸收光谱与Cr³⁺发射光谱形成良好的光谱匹配，从而激活Cr³⁺→Rh-ADM能量传递，实现近红外长余辉信号增强4.5倍（图5A~C）。基于该响应机制，该纳米探针在白光LED激发下实现了高达97.9的肿瘤成像对比度；在紫外激发条件下，其NIR/Vis比值超过110，可清晰检测直径约1.5 mm的微小肿瘤（图5D）。该研究表明，FRET介导的pH响应能够有效放大微弱酸度变化，提高近红外长余辉成像的灵敏度和对比度。

除能量传递调控外，酸性TME还可以作为触发信号诱导材料降解，实现肿瘤诊断与治疗功能的协同整合。Liu等^[81]构建了聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PEG-PLGA）修饰的CaS:Eu²⁺（CSE@PP）近红外长余辉纳米平台。该体系的发光中心为嵌入CaS半导体基质中的Eu²⁺离子，其长余辉特性强烈依赖于CaS晶格提供的稳定晶体场和适宜的陷阱能级分布（Eu²⁺的4f⁶5d¹→4f⁷跃迁对配位环境极为敏感）。该材料在生理条件下保持稳定，而在pH值低于6.5的酸性环境中迅速降解，持续释放H₂S和Ca²⁺。二者协同诱导线粒体功能障碍和氧化应激，进一步激活caspase-1/GSDMD信号通路，引发细胞焦亡并诱导抗肿瘤免疫应答。该体系充分利用酸性TME实现了近红外长余辉成像、可控降解和免疫治疗的协同，为长余辉材料在诊疗一体化中的应用提供了新的思路。

酸敏性包覆层同样可实现近红外长余辉信号的特异性激活。Zhao等^[82]将ZnGa₂O₄:Cr³⁺长余辉纳米颗粒（PLNPs）包覆于酸敏性金属有机框架ZIF-8中，构建了PLNPs@ZIF-8（PLMOF）体系。在生理条件下，ZIF-8保持结构稳定；而在酸性环境中，2-甲基咪唑配体发生质子化，Zn-咪唑配位键断

裂, 框架结构逐渐解离, 使包覆的长余辉纳米颗粒暴露并恢复近红外长余辉发射。与依赖外源激发或被动富集的成像方式相比, 该“酸响应原位激活”策略能够实现肿瘤部位的特异性信号开启, 从而有效降低背景干扰, 提高肿瘤成像的准确性。

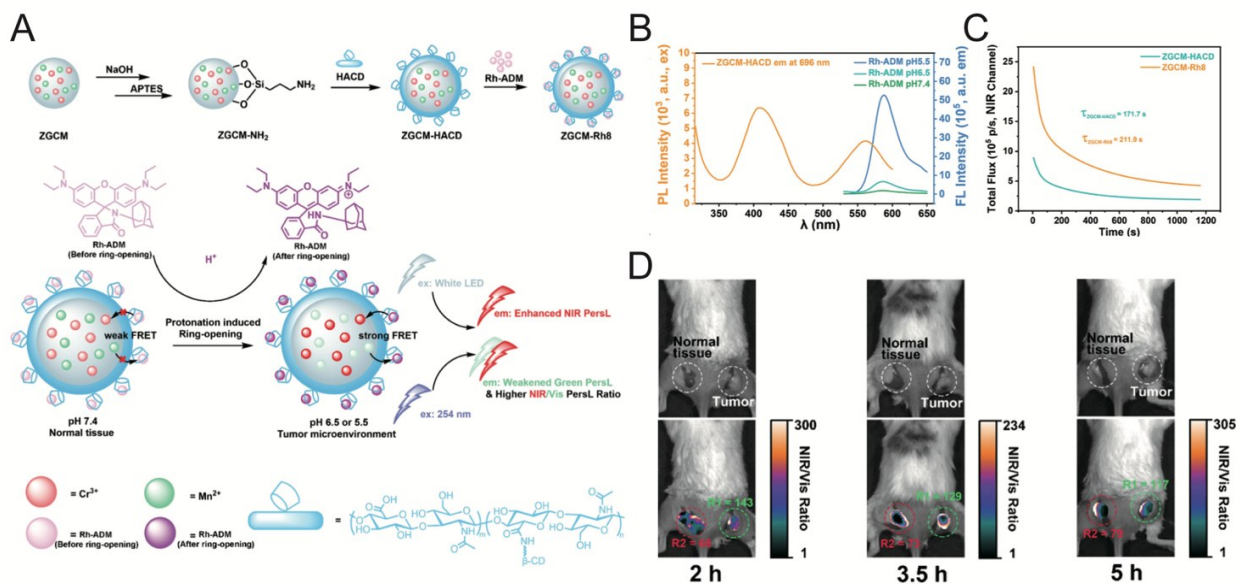


图5 ZGCM-Rh8纳米探针的合成及pH响应机制示意图 (A); ZGCM-Rh8在不同pH条件下的长余辉发射光谱 (B); ZGCM-Rh8和ZGCM-HACD的近红外长余辉衰减拟合曲线 (C); 在肿瘤区域紫外激发ZGCM-Rh8的比率型长余辉图像 (D) [80]

Fig. 5 Schematic of the synthesis and pH-response mechanism of ZGCM-Rh8 nanoprobes (A); persistent-luminescence emission spectra for ZGCM-Rh8 under different pH conditions (B); near-infrared persistent-luminescence decay fitting curves for ZGCM-Rh8 and ZGCM-HACD (C); and ratiometric persistent-luminescence images of ZGCM-Rh8 in a tumor region under UV excitation (D) [80]

综上, 酸性TME为近红外长余辉探针的智能响应设计提供了触发靶点。以上不同策略均能够将肿瘤组织特有的酸度差异转化为高信噪比的诊疗信号, 显著提升了肿瘤成像的灵敏度和信噪比, 为近红外长余辉材料在肿瘤精准检测及诊疗一体化中的应用奠定了基础。

2.2 酶响应型检测策略

基质金属蛋白酶、组织蛋白酶B和碱性磷酸酶等多种酶在肿瘤组织中呈异常高表达, 并与肿瘤发生、侵袭、转移及耐药等过程密切相关 [83-84]。这些酶具有明显的时空表达特异性, 为构建肿瘤选择性响应探针提供了重要的生物学基础。

在酶响应型长余辉探针的设计中, 比率成像与长余辉发光相结合是实现高灵敏定量检测的重要策略。Huang等 [85] 构建了用于基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 检测的比率型长余辉探针RAG-RGD。该探针以掺杂 Mn^{2+} 的锆锗酸盐 ($Zn_2GeO_4: Mn^{2+}$) 和掺杂 Cr^{3+} 的镓酸锌 ($ZnGa_2O_4: Cr^{3+}$) 作为双发光中心 (图6A)。其中, $Zn_2GeO_4: Mn^{2+}$ 作为参比发光中心, 在激发终止后发射 520 nm 的绿色余辉 (AGL₅₂₀)。该信号不参与对目标物的识别过程, 强度保持恒定, 可作为内参信号校正探针浓度、激发光强等外部因素引起的测量偏差。另一发光中心为 $ZnGa_2O_4: Cr^{3+}$, 其发射位于 710 nm 的近红外余辉 (AGL₇₁₀)。该中心表面通过一段 MMP-2 特异性识别的底物肽, 共价连接有机猝灭基团。具体而言, 在无 MMP-2 存在时, Cr^{3+} 的 710 nm 发射被该猝灭基团有效猝灭; 当探针进入 MMP-2 高表达的肿瘤微环境后, 底物肽被酶切水解, 猝灭基团脱落, 710 nm 余辉恢复, 实现对 MMP-2 活性的特异性响应。基于上述设计, 该探针以 AGL₇₁₀/AGL₅₂₀ 的比值作为检测信号, 可有效消除外界干扰。实验结果表明, 该比值在 MMP-2 存在时提升约 11 倍 (图6B), 且与 MMP-2 的浓度呈良好的线性关系, 检测限可达 0.15 nmol/L (图6C)。由于比率信号能够有效消除探针浓度、激发条件以及组织深度等外界因素影响, 因此具有优异的内在自校准能力。基于这一优势, 该探针实现了 U87MG 原位胶质瘤的无创长余辉成像, 并利用 AGL₇₁₀/AGL₅₂₀ 比值实现了对肿瘤生长过程的动态监测。

值得注意的是, Li 等^[86] 合成了具有 700 nm 近红外发射的 $\text{Zn}_{1.2}\text{Ga}_{1.6}\text{Ge}_{0.2}\text{O}_4:\text{Cr}_{0.0075}$ PLNPs, 其发射波长位于生物组织光学窗口, 适合深组织成像。随后, 通过浸渍-退火法将铱以单原子形式锚定于 PLNPs 表面, 构建了单原子铱纳米酶/长余辉纳米粒子复合物 (Ir@PLNPs)。进一步经外泌体膜包覆后, 得到 Ir@PLNPs@EM 复合物。该体系的核心设计在于利用单原子纳米酶的底物响应性催化行为实现肿瘤选择性治疗。Ir 单原子位点具有类过氧化物酶活性, 但其催化效率严格受限于底物浓度。在正常组织中, 内源性过氧化物底物水平极低, 纳米酶处于催化惰性的“静默”状态; 当材料经外泌体膜 (EM) 包覆形成 Ir@PLNPs@EM 并富集于肿瘤部位后, 肿瘤细胞异常旺盛的新陈代谢在局部提供了高浓度的酶底物, 选择性地“唤醒”单原子铱位点, 触发高效的酶促催化级联反应, 诱导肿瘤细胞凋亡。该体系不仅保留了 PLNPs 优异的近红外长余辉成像能力, 还整合了单原子铱的催化功能, 从而为实现成像引导的原位催化治疗提供了有力支持。

此外, 研究人员还尝试将酶触发释药过程与酸性 TME 相结合, 以进一步提升探针的肿瘤靶向性与治疗协同效果。Zhang 等^[87] 将 pH 低插入肽共价连接于介孔二氧化硅包覆的长余辉纳米粒子表面, 构建了一种具备肿瘤靶向能力的长余辉纳米探针。进一步地, 该体系的核心功能在于引入组织蛋白酶 B 与谷胱甘肽 (GSH) 双重酶响应模块, 实现对药物负载的级联触发释放。其中, 组织蛋白酶 B 在肿瘤高表达微环境中首先介导结构切割或激活步骤, 随后谷胱甘肽通过还原作用进一步促进药物释放, 从而实现阿霉素的按需递送。该设计使纳米探针在酸性 TME 中获得优先富集, 并通过酶触发机制实现精准释放, 从而显著提高肿瘤杀伤效率, 同时降低对正常组织的毒性。

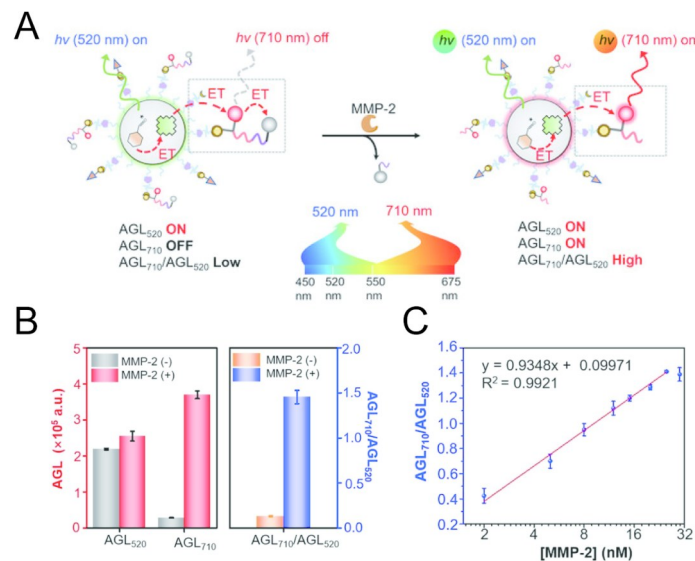


图6 AGL纳米探针RAG-RGD的工作原理示意图 (A); AGL520和AGL710的定量强度及与MMP-2 (25 nmol/L) 孵育前后RAG的AGL710/AGL520比值 (B); AGL710/AGL520比值与MMP-2浓度对数之间的关系图 (C)^[85]

Fig. 6 Schematic of the AGL nanoprobe RAG-RGD (A); quantitative intensities of AGL520 and AGL710, and the calculated AGL710/AGL520 ratio of RAG before and after incubation with MMP-2 (25 nmol/L) (B); AGL710/AGL520 ratio versus the logarithm of MMP-2 concentration (C)^[85]

2.3 活性氧响应型检测策略

ROS在肿瘤组织中通常维持较高水平, 并参与细胞增殖、侵袭、转移及耐药等多种病理过程^[87-88]。由于ROS具有寿命短、反应活性高和动态变化快等特点, 其精准检测仍面临较大挑战。因此, 构建能够响应肿瘤氧化还原微环境变化的近红外长余辉纳米探针, 对于高灵敏检测肿瘤氧化应激状态具有重要意义。

近年来, 基于 MnO_2 壳层的氧化还原响应方法成为近红外长余辉探针设计的重要方向。Wang 等^[90] 构建了 MnO_2 包覆的近红外长余辉纳米探针 ZGC@MnO_2 , 通过 H_2O_2 响应解除 MnO_2 对长余辉发光的猝灭作用, 实现了肿瘤部位余辉信号的特异性恢复。其中, 核心发光中心为 ZnGa_2O_4 晶格中掺杂的 Cr^{3+} 离子 (其近红外余辉源于 Cr^{3+} 的 ${}^2\text{E} \rightarrow {}^4\text{A}_2$ 特征跃迁), MnO_2 壳层兼具响应模块和信号调控模块的双重功能: 在

正常生理条件下, 其宽谱吸收覆盖了 Cr^{3+} 的近红外发射波段, 当 Cr^{3+} 发光中心释放存储的陷阱电子并产生辐射跃迁时, 所发射的光子、被外层 MnO_2 通过内滤效应吸收, 导致余辉信号近乎完全猝灭; 而在肿瘤微环境中, 内源性 H_2O_2 将 MnO_2 还原为 Mn^{2+} , MnO_2 壳层充当的光学屏障消失。此时, Cr^{3+} 发光中心发射的近红外光子不再受吸收层阻隔, 恢复了近红外长余辉发光, 实现了肿瘤氧化应激状态的高灵敏可视化检测。该探针对于 H_2O_2 的检测限低至 3.67 nmol/L , 表现出优异的检测灵敏度和空间分辨能力。

在此基础上, Lin 等^[63]进一步构建了兼具 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{GSH}$ 双重响应能力的 mZGS@Mn-AMD 纳米探针, 以 $\text{Zn}_{1.3}\text{Ga}_{1.4}\text{Sn}_{0.3}\text{O}_4$ 基质中的 Cr^{3+} 离子为长余辉发光中心, 外层 MnO_2 壳层同样作为宽谱光子吸收屏障。研究表明, 在正常生理环境中, MnO_2 壳层对长余辉发射产生有效屏蔽作用; 而在肿瘤微环境中, 过表达的 GSH 与 H_2O_2 协同促进 MnO_2 降解, 使 Cr^{3+} 发光中心的近红外长余辉信号恢复至初始强度的5.1倍(图7A~C)。基于这一“屏蔽—解除”信号调控机制, 该探针能够实现肿瘤部位特异性长余辉激活, 在体内获得高达58.8的成像信噪比, 并对直径小于2 mm的微小残留病灶仍保持12.4的信号对比度, 显著提高了肿瘤术中导航与微小病灶识别能力(图7D~E)。

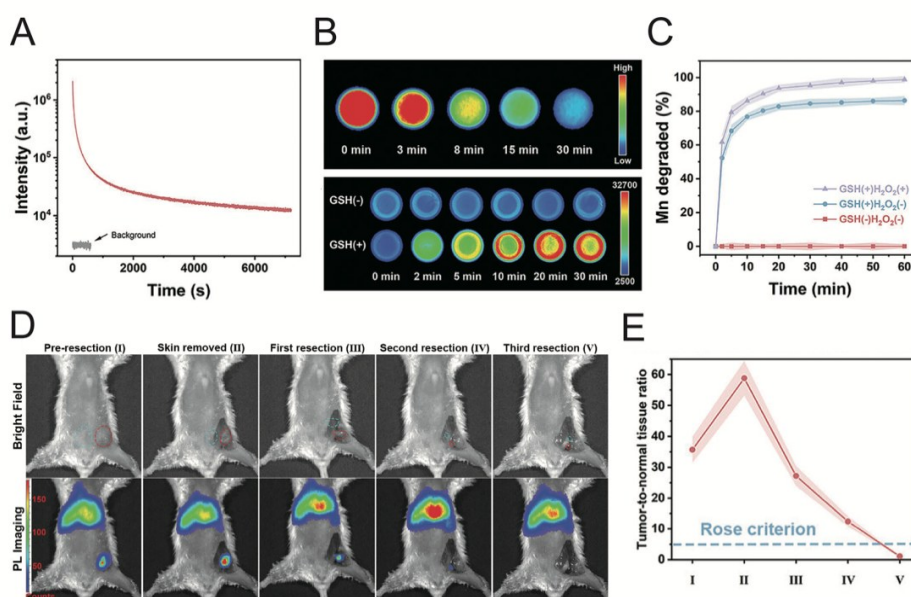


图7 PersL衰减谱 (A); 有无GSH条件下mZGS及mZGS@mZGS@Mn的PersL成像结果 (B); MnO_2 在不同条件下的累积释放行为 (GSH浓度=0.01 mol/L, H_2O_2 浓度= 5×10^{-5} mol/L, $n=3$) (C); 皮下注射和瘤内注射的小鼠PET图像, 黄色箭头和绿色箭头分别表示皮下注射部位和瘤内注射部位 (D); 肿瘤组织与皮下组织信号比值的分析结果 (E)^[63]

Fig. 7 PersL decay spectra (A); persL images of mZGS and mZGS@mZGS@Mn in the absence and presence of GSH (B); cumulative release behavior of MnO_2 under different conditions (GSH concentration=0.01 mol/L, H_2O_2 concentration= 5×10^{-5} mol/L, $n=3$) (C); PET images of mice receiving subcutaneous and intratumoral injections, where the yellow and green arrows indicate the subcutaneous and intratumoral injection sites, respectively (D); signal intensity ratio between tumor and subcutaneous tissues (E)^[63]

此外, ROS响应策略还被进一步拓展至诊疗一体化平台。例如, Ding等^[91]构建了 MnO_x 包覆的 Mn-ZGGOs 纳米体系, 通过 GSH 和 H_2O_2 协同触发 MnO_x 分解, 实现近红外长余辉成像、磁共振成像及化学动力学治疗的协同应用。该研究进一步拓展了ROS响应型近红外长余辉材料在肿瘤精准诊疗中的应用范围。综上, ROS响应型近红外长余辉探针主要通过氧化还原反应调控长余辉信号的“屏蔽—激活”过程, 实现肿瘤部位信号的特异性恢复。其中, 以 MnO_2 为代表的响应模块兼具信号调控和功能释放双重作用, 可有效提高肿瘤成像的灵敏度和信噪比。

除肿瘤相关氧化应激成像外, ROS响应型近红外长余辉探针也逐渐拓展至其他疾病状态的早期诊断。由于 H_2O_2 水平变化通常伴随炎症、药物毒性及组织损伤等病理过程, 因此基于 H_2O_2 触发的信号激活策略具有较好的普适性。近期, Zhang等^[92]构建了一种用于药物诱导性肝损伤早期诊断的智能长余辉纳米探针。该体系以 $\text{Zn}_{1.2}\text{Ga}_{1.6}\text{Ge}_{0.2}\text{O}_4 \cdot \text{C}_{0.005}$ (ZGGO:Cr) 为近红外长余辉发光核心, 并通过连接含二茂铁的单链DNA构建 H_2O_2 响应型“off-on”信号调控结构。在初始状态下, Fc与ZGGO:Cr之间的

能量转移作用导致长余辉信号被有效淬灭；肝组织内 H_2O_2 水平升高会诱导 Fc 发生 Fenton 反应并产生羟基自由基，进一步切断 DNA 链，使 Fc 从纳米探针表面释放，从而恢复近红外长余辉发光信号。该探针在小鼠肝损伤模型中实现了高信噪比成像 ($\text{S/N}=20.9$)，并较血清 ALT/AST 检测提前约 10 h 识别肝损伤信号。该研究表明，基于 ROS 触发的长余辉信号激活策略不仅能够实现肿瘤氧化应激状态的可视化检测，也可用于其他 ROS 相关疾病的早期诊断，为近红外长余辉纳米材料在精准医学领域的拓展提供了新的方向。

总体而言，ROS 响应型近红外长余辉探针通过氧化还原反应、保护层降解以及能量传递调控等策略，实现了疾病相关氧化应激信号向光学信号的高效转换。目前，该类材料主要应用于肿瘤微环境成像及诊疗一体化研究，但其对 H_2O_2 等关键氧化应激标志物的响应能力，也为药物损伤、炎症反应等非肿瘤相关疾病的早期诊断提供了新的可能。

3 总结与展望

近红外长余辉无机纳米材料兼具深组织穿透、低背景干扰和长时间信号保持等优势，为肿瘤高信噪比成像提供了新的技术路径。近年来，随着发光中心设计、缺陷工程及能量传递调控策略的发展，近红外长余辉材料的发光效率、余辉寿命及发射波长均得到显著提升，发射窗口逐步由 NIR-I 拓展至 NIR-II。同时，结合肿瘤微环境特征构建的响应型长余辉纳米探针，实现了酸性 pH、酶及活性氧等肿瘤相关生物标志物的特异性识别与信号激活，进一步提高了肿瘤检测的灵敏度和成像对比度，为精准肿瘤成像及诊疗一体化提供了新的研究思路。

尽管近红外长余辉无机纳米材料已取得显著进展，其生物医学应用和临床转化仍面临诸多挑战。首先，NIR-II 窗口虽然具有较低的组织散射和吸收，但在深部组织成像过程中仍存在余辉信号衰减、光子利用率不足以及发光效率偏低等问题，限制了其在人体深部病灶中的应用。因此，仍需进一步优化发光中心设计、陷阱结构及能量传递过程，并结合核壳结构、敏化剂共掺杂及缺陷工程等策略，提高载流子利用效率，降低非辐射能量损失，从而实现高亮度、长寿命的近红外长余辉发射。

其次，目前关于近红外长余辉纳米材料的生物安全性研究仍主要集中于短期毒性评价，对于其长期体内滞留、代谢途径、生物降解行为及潜在慢性毒性缺乏系统研究，尤其是对重要器官、生殖系统及免疫系统的长期影响尚未形成统一的评价标准。因此，建立覆盖长期毒理学、生物代谢及药代动力学等方面的标准化生物安全性评价体系，是推动其临床转化的重要前提。

此外，现有响应型长余辉探针大多针对单一肿瘤微环境标志物进行设计，而酸性微环境、活性氧及相关酶在炎症等多种病理状态下亦可能发生异常变化，容易导致非特异性信号激活。因此，发展基于多标志物协同识别、逻辑门控响应及多模态信号交叉验证的新型长余辉探针，将有助于进一步提高肿瘤检测的准确性和特异性。

未来，近红外长余辉无机纳米探针的发展将更加注重材料设计、微环境响应机制和成像技术的协同优化。一方面，通过发展新型发光中心、精准调控陷阱结构及构建高效能量传递体系，有望进一步拓展 NIR-II 甚至更长波段的长余辉发射，实现更深层组织的高灵敏成像；另一方面，将人工智能辅助图像分析、多模态成像及智能响应纳米探针相结合，有望由肿瘤成像进一步拓展至炎症、药物毒性损伤及其他氧化应激相关疾病的早期诊断，为构建具有广泛适用性的智能生物医学成像平台提供新的发展方向。

参考文献：

- [1] Chen Y, Wang S F, Zhang F. *Nat. Rev. Bioeng.*, **2023**, 1 (1): 60–78.
- [2] Hong G S, Antaris A L, Dai H J. *Nat. Biomed. Eng.*, **2017**, 1: 10.
- [3] Dunn B, Hanafi M, Hummel J, Cressman J, Veneziano R, Chitnis P. *Bioengineering*, **2023**, 10 (8): 954.
- [4] Jiang Y Y, Pu K Y. *Adv. Biosys.*, **2018**, 2 (5): 1700262.
- [5] Wang L, Frei M S, Salim A, Johnsson K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141 (7): 2770–2781.
- [6] Wu Y, Wu X D, Lu R, Zhang J, Toro L, Stefani E. *Sci. Rep.*, **2015**, 5: 14766.
- [7] Wang F F, Zhong Y T, Bruns O, Liang Y Y, Dai H J. *Nat. Photon.*, **2024**, 18 (6): 535–547.
- [8] Schmidt E L, Ou Z H, Ximendes E, Cui H, Keck C H C, Jaque D, Hong G S. *Nat. Rev. Meth. Primers*, **2024**,

- 4: 23.
- [9] Wang Y Q, Yin X B. *Coord. Chem. Rev.*, **2025**, 522: 216192.
- [10] Zhao L Y, Miao Q Q. *Nat. Rev. Bioeng.*, **2025**, 3 (11): 955–975.
- [11] Ma K M, Jiang Q Y, Yang Y, Zhang F. *J. Mater. Chem. B*, **2024**, 13 (1): 15–36.
- [12] Zhang Z Y, Du Y, Shi X J, Wang K, Qu Q J, Liang Q, Ma X P, He K S, Chi C W, Tang J Q, Liu B, Ji J F, Wang J, Dong J H, Hu Z H, Tian J. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **2024**, 21 (6): 449–467.
- [13] Wang J, Ma Q Q, Wang Y Q, Shen H J, Yuan Q. *Nanoscale*, **2017**, 9 (19): 6204–6218.
- [14] Shi J P, Sun X, Song L, Hong M C, Yuan Q, Zhang Y. *Prog. Mater. Sci.*, **2024**, 142: 101246.
- [15] Zhang L, Chu M G, Ji C L, Wei J Y, Yang Y B, Huang Z N, Tan W H, Tan J, Yuan Q. *Anal. Chem.*, **2022**, 94 (50): 17413–17421.
- [16] Clabau F, Rocquefelte X, Jobic S, Deniard P, Whangbo M H, Garcia A, Le Mercier T. *Chem. Mater.*, **2005**, 17 (15): 3904–3912.
- [17] Morales L, Caneiro A. *J. Solid State Chem.*, **2003**, 170 (2): 404–410.
- [18] Sharma T, Arora G, Ng C Y, Jun H K. *Heliyon*, **2024**, 10 (22): e40341.
- [19] Maldiney T, Bessière A, Seguin J, Teston E, Sharma S K, Viana B, Bos A J J, Dorenbos P, Bessodes M, Gourier D, Scherman D, Richard C. *Nat. Mater.*, **2014**, 13 (4): 418–426.
- [20] Wang W G, Li M G, Hageman S, Chien C L. *Nat. Mater.*, **2012**, 11 (1): 64–68.
- [21] Liang L, Chen N, Jia Y Y, Ma Q Q, Wang J, Yuan Q, Tan W H. *Nano Res.*, **2019**, 12 (6): 1279–1292.
- [22] Van den Eeckhout K, Smet P F, Poelman D. *Materials*, **2010**, 3 (4): 2536–2566.
- [23] Bos A J J. *Radiat. Meas.*, **2006**, 41: S45–S56.
- [24] Aitasalo T, Dereñ P, Hölsä J, Jungner H, Krupa J C, Lastusaari M, Legendziewicz J, Niittykoski J, Stręk W. *J. Solid State Chem.*, **2003**, 171 (1/2): 114–122.
- [25] Wei Y R, Gong C X, Zhao M, Zhang L, Yang S D, Li P X, Ding Z, Yuan Q, Yang Y B. *J. Rare Earths*, **2022**, 40 (9): 1333–1342.
- [26] Romero M, Castaing V, Lozano G, Míguez H. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2024**, 15 (35): 9129–9135.
- [27] Qiu K L, Li P L, Meng X Y, Liu J J, Bao Q, Li Y B, Li X, Wang Z P, Yang Z P, Wang Z J. *Dalton Trans.*, **2019**, 48 (2): 618–627.
- [28] Wang J, Chen N, Wang W J, Li Z H, Huang B L, Yang Y B, Yuan Q. *CCS Chem.*, **2023**, 5 (1): 164–175.
- [29] De Clercq O Q, Poelman D. *ECS J. Solid State Sci. Technol.*, **2018**, 7 (1): R3171–R3175.
- [30] Sha B, Lukianov A N, Dusheiko M G, Lozinskii V B, Klyui A N, Korbutyak D V, Pritchins S E, Klyui N. *Opt. Mater.*, **2020**, 106: 109959.
- [31] Meng X Y, Bao R T, Jin S, Wang Z J, Qiu K L, Wang D W, Zhao J X, Yang Z P, Li P L. *Optik*, **2020**, 222: 165325.
- [32] Li L, Wang Y H, Li J Y, Zhao H, Hu Z F. *Sci. Adv. Mater.*, **2017**, 9 (3): 591–596.
- [33] Padhiar M A, Ji Y Q, Ali Laghari R, Muhammad N, Xiong M J, Ali Khan S, Khan N Z. *Opt. Mater.*, **2025**, 168: 117420.
- [34] Wang L P, Tu D T, Li C L, Han S Y, Wen F, Yu S Q, Yi X D, Xie Z, Chen X Y. *Matter*, **2023**, 6 (12): 4261–4273.
- [35] Li Z H, Wang J, Shen R C, Chen N, Qin X Y, Wang W J, Yuan Q. *Small*, **2021**, 17 (24): 2100562.
- [36] Ma Y, Dong Y F, Liu S Y, She P F, Lu J Y, Liu S J, Huang W, Zhao Q. *Adv. Opt. Mater.*, **2020**, 8 (6): 1901687.
- [37] Ming J, Zhou J, Liu X, Zhang F. *Adv. Mater.*, **2025**, 38 (50): e08521.
- [38] Li Y, Gecevicius M, Qiu J R. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45 (8): 2090–2136.
- [39] Dang P, Wei Y, Liu D, Li G, Lin J. *Adv. Opt. Mater.*, **2023**, 11 (3): 2201739.
- [40] Bessière A, Sharma S K, Basavaraju N, Priolkar K R, Binet L, Viana B, Bos A J J, Maldiney T, Richard C, Scherman D, Gourier D. *Chem. Mater.*, **2014**, 26 (3): 1365–1373.
- [41] Pan Z W, Lu Y Y, Liu F. *Nat. Mater.*, **2012**, 11 (1): 58–63.
- [42] Zhang Y, Huang R, Li H L, Hou D J, Lin Z X, Song J, Guo Y Z, Lin H H, Song C, Lin Z W, Robertson J. *Acta Mater.*, **2018**, 155: 214–221.
- [43] Lin X H, Zhang R L, Tian X M, Li Y, Du B S, Nie J M, Li Z Z, Chen L, Ren J J, Qiu J R, Hu Y H. *Adv. Opt. Mater.*, **2018**, 6 (7): 1701161.
- [44] Wen Y, Li W, Zou R. *J. Instrum. Anal.* (文雅, 黎婉莹, 邹睿. 分析测试学报), **2026**, 45 (6): 1285–1293.
- [45] Tian C, Ruan J, Cheng Y, Zhao X J, Han J J, Liu C. *Ceram. Int.*, **2024**, 50 (24): 54379–54389.
- [46] Jin M H, Li F, Xiahou J Q, Zhu L, Zhu Q, Li J G. *J. Alloys Compd.*, **2023**, 931: 167491.
- [47] Liu T P, Liu Z Y, Wu J, Zhang K, An H X, Hu Z Y, Deng S W, Li X S, Li H F. *New J. Chem.*, **2022**, 46 (2): 851–856.
- [48] Yuan L F, Jin Y H, Wu H Y, Deng K Y, Qu B Y, Chen L, Hu Y H, Liu R S. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, 14 (3): 4265–4275.

- [49] He T, Xi J, Zhao R, Chen N, Yuan Q. *Adv. Mater.*, **2025**, 37 (7): 2416399.
- [50] Zheng C H, Xi J, Long S Y, He T P, Zhao R, Luo X Y, Chen N, Yuan Q. *Chin. Chem. Lett.*, **2025**, 36 (1): 110223.
- [51] Wang J, Ma Q Q, Zheng W, Liu H Y, Yin C Q, Wang F B, Chen X Y, Yuan Q, Tan W H. *ACS Nano*, **2017**, 11 (8): 8185–8191.
- [52] Wu Y P, Wu M, Yang S W, He C, Ye C W, Zhang Y J. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2024**, 16 (27): 35342–35352.
- [53] Romanov A N, Haula E V, Kapustin A A, Kostyukov A A, Egorov A E, Kuzmin V A, Korchak V N. *Opt. Mater.*, **2026**, 172: 117808.
- [54] Hasegawa Y, Kitagawa Y, Nakanishi T. *NPG Asia Mater.*, **2018**, 10 (4): 52–70.
- [55] Eliseeva S V, Bünzli J G. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39 (1): 189–227.
- [56] Werts M H V. *Sci. Prog.*, **2005**, 88 (2): 101–131.
- [57] Qin X, Liu X W, Huang W, Bettinelli M, Liu X G. *Chem. Rev.*, **2017**, 117 (5): 4488–4527.
- [58] Hasegawa M, Ohmagari H, Tanaka H, Machida K. *J. Photochem. Photobiol. C*, **2022**, 50: 100484.
- [59] Xu J, Murata D, Ueda J, Tanabe S. *J. Mater. Chem. C*, **2016**, 4 (47): 11096–11103.
- [60] Xu J, Murata D, Ueda J, Viana B, Tanabe S. *Inorg. Chem.*, **2018**, 57 (9): 5194–5203.
- [61] Luo Q, Qiao X, Fan X P, Zhang X H. *Opt. Lett.*, **2011**, 36 (15): 2767.
- [62] Liang Y J, Liu F, Chen Y F, Wang X J, Sun K N, Pan Z W. *Light Sci. Appl.*, **2016**, 5 (7): e16124.
- [63] Lin P, Shi J P, Lin Y, Zhang Q, Yu K X, Liu L, Song L, Kang Y L, Hong M C, Zhang Y. *Adv. Sci.*, **2023**, 10 (18): 2207486.
- [64] Wang J Y, Sun X, Xu J X, Liu L, Lin P, Luo X F, Gao Y, Shi J P, Zhang Y. *Biomater. Sci.*, **2024**, 12 (15): 3841–3850.
- [65] Bednarkiewicz A, Wawrzynczyk D, Nyk M, Strek W. *Opt. Mater.*, **2011**, 33 (10): 1481–1486.
- [66] Pei P, Chen Y, Sun C X, Fan Y, Yang Y M, Liu X, Lu L F, Zhao M Y, Zhang H X, Zhao D Y, Liu X G, Zhang F. *Nat. Nanotechnol.*, **2021**, 16 (9): 1011–1018.
- [67] Chen X Z, Li Y, Huang K, Huang L, Tian X M, Dong H F, Kang R, Hu Y H, Nie J M, Qiu J R, Han G. *Adv. Mater.*, **2021**, 33 (15): 2170118.
- [68] Shao Z Q, Zhang W, Zheng C Y, Huang P, Liu J X, Yi X D, Song X R, Chen Z, Zheng W, Chen X Y. *Mater. Today*, **2026**, 98: 103421.
- [69] Sun J Y, Zheng W, Huang P, Zhang M R, Zhang W, Deng Z H, Yu S H, Jin M Y, Chen X Y. *Angew. Chim. Int. Ed.*, **2022**, 134 (26): e202201993.
- [70] Lin Q S, Li Z H, Ji C H, Yuan Q. *Nanoscale Adv.*, **2020**, 2 (4): 1380–1394.
- [71] Zhao M, Wei Y R, Yang Y B, Yuan Q. *J. Instrum. Anal.* (赵敏, 隗予荣, 杨雁冰, 袁荃. 分析测试学报), **2024**, 43 (1): 32–43.
- [72] Nie J M, Li Y, Liu S S, Chen Q Q, Xu Q, Qiu J R. *Sci. Rep.*, **2017**, 7: 12392.
- [73] Liu Z Q, Tang Y, Yin D S, Chen Y R, Lin S Y, Du J Q, Lyu P B, Xu C F, Sun L Z. *Mater. Today Chem.*, **2025**, 49: 103027.
- [74] Zou J L, Jiang C, Hu Q S, Jia X L, Wang S Q, Wan S Y, Mao Y Q, Zhang D P, Zhang P, Dai B, Li Y S. *Nat. Commun.*, **2025**, 16: 424.
- [75] Quail D F, Joyce J A. *Nat. Med.*, **2013**, 19 (11): 1423–1437.
- [76] le Masne de Chermont Q, Chanéac C, Seguin J, Pellé F, Maîtrejean S, Jolivet J P, Gourier D, Bessodes M, Scherman D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, 104 (22): 9266–9271.
- [77] Wang C, Tao H Q, Cheng L, Liu Z. *Biomaterials*, **2011**, 32 (26): 6145–6154.
- [78] Lin Q S, Li Z H, Yuan Q. *Chin. Chem. Lett.*, **2019**, 30 (9): 1547–1556.
- [79] Feng Q, Bennett Z, Grichuk A, Pantoja R, Huang T Y, Faubert B, Huang G, Chen M Y, DeBerardinis R J, Sumer B D, Gao J M. *Nat. Biomed. Eng.*, **2024**, 8 (6): 787–799.
- [80] Yin C, Wei Z J, Long K, Sun M J, Zhang Z Y, Wang Y F, Wang W, Yuan Z. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2024**, 16 (50): 69071–69085.
- [81] Liu L, Shi J P, Wang J Y, He L P, Gao Y, Lin P, Han Y T, Ma P A, Lin J, Zhang Y. *Adv. Sci.*, **2024**, 11 (39): 2406340.
- [82] Zhao H X, Shu G, Zhu J Y, Fu Y Y, Gu Z, Yang D Y. *Biomaterials*, **2019**, 217: 119332.
- [83] Egeblad M, Werb Z. *Nat. Rev. Cancer*, **2002**, 2 (3): 161–174.
- [84] Mohamed M M, Sloane B F. *Nat. Rev. Cancer*, **2006**, 6 (10): 764–775.
- [85] Huang W J, Zeng W H, Huang Z, Fang D Q, Liu H, Feng M, Mao L, Ye D J. *Angew. Chim. Int. Ed.*, **2024**, 63 (26): e202404244.
- [86] Li Y, Wu S Q, Nan F, Deng W, Li K X, Jarhen N, Zhou Y T, Ma Q L, Qu Y Y, Chen C X, Ren Y J, Yin X B. *Adv. Healthc. Mater.*, **2024**, 13 (32): 2402544.
- [87] Zhang H, Zhao X, Chen L, Yang C, Yan X. *Anal. Chem.*, **2020**, 92 (1): 1179–1188.

- [89] Gorrini C, Harris I S, Mak T W. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2013**, 12 (12): 931–947.
- Trachootham D, Alexandre J, Huang P. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2009**, 8 (7): 579–591.
- [90] Wang Y M, He J T, Feng R, Chen J W, Xie G G, Yu S R, Wu Y X, Tang K Q. *Analyst*, **2024**, 149 (16): 4230–4238.
- [91] Ding D D, Feng Y S, Qin R X, Li S, Chen L, Jing J P, Zhang C T, Sun W J, Li Y M, Chen X Y, Chen H M. *Theranostics*, **2021**, 11 (15): 7439–7449.
- [92] Zhang F, Song L, Lin Y, Yang Z X, Shi J P, Yuan Q, University H, Zhang Y. *Chem. Biomed. Imaging*, **2025**, 3 (2): 77–84.

(责任编辑: 盛文彦)