基于上转换纳米颗粒的生物诊疗应用

覃馨园，林乔松，袁荃*

（武汉大学化学与分子科学学院 教育部生物医学分析化学重点实验室，湖北 武汉 430072）

[摘要] 上转换纳米颗粒（UCNPs）具有许多优异的化学和光学性质，如较高的光稳定性、发光可调、细胞毒性低等，被广泛应用于生物诊疗领域。综述近 5 年 UCNPs 在生物诊疗应用方面的最新研究进展，并概述了 UCNPs 在生物诊断、药物递送、光治疗等领域的应用，旨在为未来 UCNPs 在生物诊疗方面的研究与应用提供参考。

[关键词] 上转换纳米颗粒；生物诊断；药物递送；光治疗

[中图分类号] TB383 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2019）05-0324-10

Applications of Upconversion Nanoparticles in Biological Diagnosis and Therapy

QIN Xinyuan, LIN Qiaosong, YUAN Quan

(College of Chemistry and Molecular Science, Key Laboratory of Biomedical Analytical Chemistry, Ministry of Education, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

[Abstract] Upconversion nanoparticles (UCNPs) have many excellent chemical and optical properties such as high photostability, tunable luminescence and low biological toxicity, which have been widely used in the field of biological diagnosis and therapy. This review focused on the latest research progress of the application of UCNPs in biological diagnosis and therapy in the past 5 years, and outlined the applications of UCNPs in the fields of biological diagnosis, drug delivery, phototherapy, etc., providing guidance for future research and application of UCNPs in biological diagnosis and therapy.

[Key words] upconversion nanoparticles; biological diagnosis; drug delivery; phototherapy

上转换纳米颗粒（upconversion nanoparticles，UCNPs）是一类新型荧光材料，可以通过反斯托克斯过程将近红外（near-infrared，NIR）激发光转换成高能的短波长光[1-4]。相比短波长的可见光和紫外光，NIR 可以穿透较深的生物组织，且对生物样品的光损伤较小。由于体内大多数具有荧光性质的生物分子不能被 NIR 激发，使用 UCNPs 可以大大降低来自生物体的背景荧光干扰，提高生物传感和生物成像的灵敏度[5-8]。此外，UCNPs 还表现出许多其他优势，包括易于合成、易于修饰和抗光漂白等[9-12]。基于这些优点，UCNPs 在生物传感、生物成像和疾病治疗等方面具有广阔的应用前景[13]。

1 上转换纳米颗粒

UCNPs 由至少 3 种组分组成：敏化剂离子、活化剂离子和物理化学性质稳定的主体基质，其中敏化剂离子和活化剂离子以有序的方式掺杂到基质中[14-15]。Yb^{3+} 是使用最广泛的敏化剂离子，而活化剂离子的选择取决于所需的发射波长：使用不同的活化剂离子（Tm^{3+}、Er^{3+} 和 Ho^{3+}）可以产生蓝色、绿色或红色发射光[16]，同时调节 UCNPs 内部元素配比也可以改变发射波长[17]。主体基质的选择取决于几个因素：最佳的主体基质要求一方面具有稳定的物理化学性质；另一方面具有与掺杂剂离子晶格匹配的晶体结构；此外，还应具有低声子能量，从而最大限度地减少能量损失并最大化实现光发射[18]。在各种主体基质材料中，Na 和 Li 的过渡金属卤化物（例如 Na/Li-YF_4 和 $NaGdF_4$）可以提供较高的上转换效率，是常用的上转换基质材料[19]。目前常用的 UCNPs 合成方法包括高温热分解、水热法、微波辅助法等，而且研究者利用这些合成方法得到了不同尺寸、形状和晶体结构的 UCNPs[20]。

上转换发光（up-conversion luminescence，UCL）以 4 种不同的方式发生（见图 1）：图 1a 显示出激发态吸收（excited state absorption，ESA）的过程，同一个离子从基态通过连续吸收多光子到达激发态，当激发态的粒子数量足够多，形成了粒子数反转，就可以

接受日期：2019-02-26

项目资助：国家自然科学基金（No. 21675120）；国家重点研发计划（No. 2017YFA0208000）

*通讯作者：袁荃，教授，博士生导师，国家优青；

研究方向：多功能纳米材料设计及其生物医学应用；

Tel：027-68756362；E-mail：yuanquan@whu.edu.cn

实现较高频率的激光发射，出现 UCL，这是 UCL 的基本过程。图 1b 显示了能量转移上转换（energy transfer UC，ETU）过程，即 2 个相邻的离子通过基态吸收被激发到中间态，然后通过非辐射过程将 2 个能量相近的激发态离子耦合，其中一个施主离子把能量转移给另一个受主离子回到低能态，另一个受主离子接受能量而跃迁到更高的能态，从而跃迁至基态时发射出更高能量的光子。图 1c 表示的是光子雪崩（photon avalanche，PA）过程，这是一个非传统的过程，是将激发态吸收和能量传递相结合的过程，只是能量传输发生在同种离子之间。有少量的基态电子被激发到基态与中间态之间，然后弛豫到激发态上。中间态电子与其他离子的基态电子发生能量传输，产生 2 个中间态电子。中间态电子吸收一个光子后到达激发态，激发态电子又与其他离子的基态电子相互作用，发生能量传输，产生 3 个中间态电子。如此循环，激发态能级的电子数量就会像雪崩一样急剧增加，当激发功率超过某个阈值时，在没有共振基态吸收的情况下发生强 UC 发光。最近由 Wang 等 [21] 提出了如图 1d 所示的能量迁移介导的 UC（energy migration-mediated up-conversion，EMU），涉及使用 4 种类型的镧系元素离子（Eu^{3+}、Tb^{3+}、Dy^{3+} 和 Sm^{3+}）和核-壳结构，这种结构没有长寿命中间能态的离子作为激活剂，有效的 UC 发光来源于位于主晶格中 Gd^{3+} 的能量迁移效应。敏化剂离子（Ⅰ型）首先将其激发能量转移到蓄电池离子（Ⅱ型），然后发生从蓄电池离子的高位激发态到迁移离子（Ⅲ型）的能量转移，继而迁移离子通过核-壳界面迁移激发能，随后，迁移能量被活化剂离子（Ⅳ型）捕获，实现上转换发射。

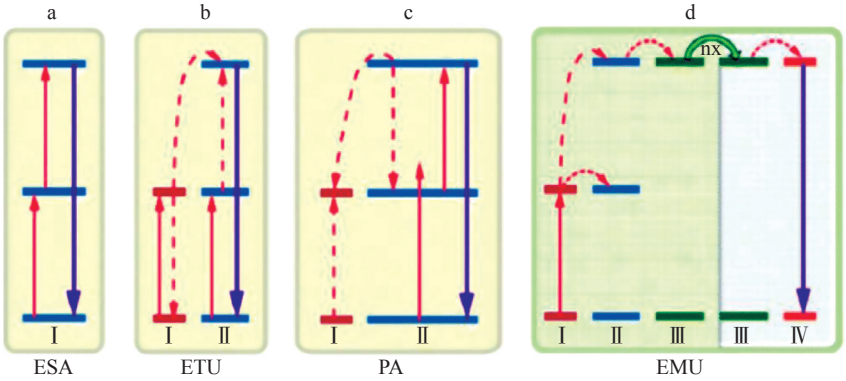


图 1 典型上转换过程 [22]

Figure 1 Proposed typical up-conversion processes

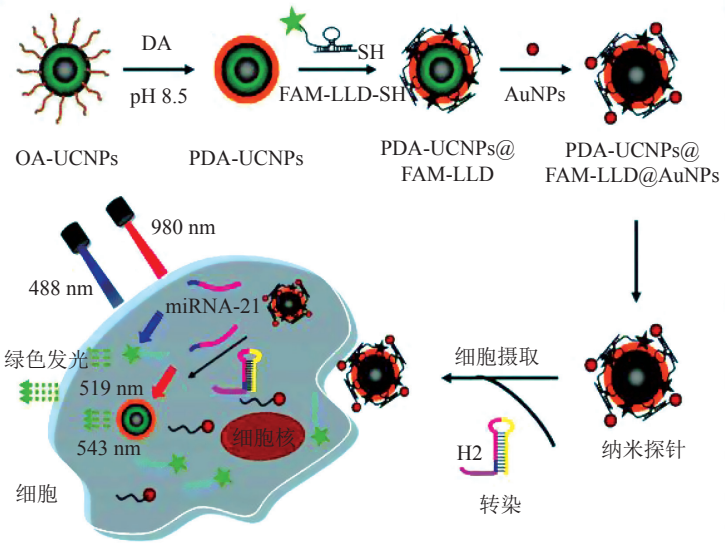
2 基于上转换纳米颗粒的生物诊断

生物诊断是指利用生物传感成像的方法，通过对体内特定部位靶向检测和成像，了解生物体组织结构信息并监测生物体各种生理功能的异常情况。目前疾病的早期诊断主要是通过对疾病相关的生物标志物分子（如 DNA、RNA、蛋白质等）进行分析检测来实现的。在多种分析检测手段中，荧光成像具有灵敏度高、损伤小、操作简单等优势，是生物医学成像中最重要的技术之一，可帮助研究者从细胞和分子层面上理解生命过程中各种分子的行为和功能 [23]。传统的荧光探针如有机染料、量子点等有许多固有的缺点，如易发生光漂白、发射带过宽、量子点易闪烁且对生物体有毒性。与传统的荧光探针相比，UCNPs 具有出色的光稳定性和较窄的发射带宽，而且由于使用 NIR 作为激发光源，可以有效消除成像过程中的背景荧光干扰，提高成像的穿透深度，因此 UCNPs 常被用于构建荧光探针并广泛的用于医学诊断等多个领域 [24-26]。疾病的发生与发展通常与多种疾病相关的标志物如 RNA、DNA、蛋白质等分子的异常表达有关，通过对这些标志物分子的高精度和高灵敏的检测，可实现疾病的早期诊断 [27]。

2.1 RNA的检测

近期笔者所在课题组成员 Hu 等 [28] 通过在光子晶体基底上固定 2 种不同发光的 Nd^{3+} 掺杂 UCNPs，成功构建了可以检测多种 mRNA 的探针，这种探针通过 808 和 980 nm 2 种波长的光激发实现了多种 mRNA 的同时检测，成功避免了不同标记信号之间的颜色干扰；通过对 2 种乳腺癌相关的特定 mRNA 进行检测发现，乳腺癌组织的上转换发光强度远高于正常组织和空白组。此外，由于光子晶体对通过布拉格散射对 UCNPs 荧光的反射，有效地增强了 UCNPs 的发光强度，从而成功实现了裸眼灵敏检测 RNA。这种检测探针能够在没有复杂仪器的情况下分析患者样品，显示出可用于

癌症早期诊断的巨大潜力，有望在临床诊断中得到广泛应用。另外，Zhang 等[29]通过对聚多巴胺修饰的 UCNPs 进行 DNA 功能化，再与金纳米颗粒组装，成功开发了一种 microRNA（miRNA）荧光纳米探针（见图 2），将双通道激发单色荧光与目标循环放大反应相结合，增强了细胞内 miRNA 的成像信号，由此成功地识别出正常细胞和癌细胞，有望被应用于癌症早期临床诊断。



OA：油酸；DA：多巴胺；PDA：聚多巴胺；LLD：锁状DNA；-SH：巯基；FAM：羧基荧光素

图 2 纳米探针的构建示意图及其在增强活细胞中miRNA-21成像中的应用[29]

Figure 2 Schematic illustration of the construction of nanoprobe and its application in enhancing the imaging of miRNA-21 in living cells

部分病毒的遗传物质是由 RNA 组成的，且病毒的 RNA 在复制过程中很快变异，没有固定的基因组成，导致 RNA 病毒感染难以预防与治疗，因此对 RNA 病毒的早期检测十分重要。埃博拉病毒是一种致死率极高的 RNA 病毒，对埃博拉病毒的早期检测可能会增加患者治愈的可能性。Tsang 等[30]通过纳米多孔氧化铝膜上修饰金纳米颗粒（Au nanoparticles，AuNPs）和互补 RNA 缀合的 UCNPs，成功实现了对埃博拉病毒寡核苷酸的非均相测定。AuNPs 可以与靶标病毒 RNA 结合，由于互补探针-病毒 RNA 的完全杂交，随着目标浓度的增加，UCNPs 的发光因被 AuNPs 淬灭而强度降低。与均相测定相比，非均相测定的检测限可以达到飞摩尔水平，这种生物传感器有望应用于埃博拉病毒的早期检测。

2.2 DNA的检测

DNA 的检测通常使用 DNA 功能化的 UCNPs 作为探针，UCNPs 充当有效的光转换器和信号发生器，而 DNA 赋予 UCNPs 特定的识别能力和组装潜力[31]。DNA 功能化的 UCNPs 能够在不需要转染剂的情况下穿过细胞膜，在生物成像和 DNA 递送方面有很大的应用价值。Jesu Raj 等[32]开发了一种新的基于发光共振能量转移（LRET）的 DNA 传感器，成功实现了基于能量转移系统的高灵敏度单链 DNA（single-stranded DNA，ssDNA）检测。这种传感器使用 ssDNA 功能化的 UCNPs 纳米复合物作为能量供体，环状金属化 Ir(Ⅲ)-AuNPs 复合物作为有效的猝灭剂，研究证明该传感器对 DNA 的检出限可低至皮摩尔水平，且信号对比度很高，为制作多通道传感器提供了可能性，可应用于生物分子的灵敏检测，实现早期疾病诊断。

2.3 其他生物分子的检测

通过对特定疾病相关蛋白及其他疾病标志物的检测，也可以实现多种疾病的早期诊断。对于体内肿瘤成像，UCNPs 通常需要特定的肿瘤靶向能力，从而提高成像的准确性，因此通常需要在 UCNPs 表面修饰具有靶向能力的配体。最近，Rao 等[33]首次用红细胞（red blood cell，RBC）膜包被 UCNPs 得到纳米颗粒（RBC-UCNPs），在暴露于人血浆时几乎不吸附蛋白质，使得纳米颗粒的靶向能力得以保持；同时，研究者还进一步观察到叶酸（folic acid，FA）功能化的纳米颗粒（FA-RBC-UCNPs）可以实现对叶酸受体（folate

receptor，FR）的靶向作用，由于 FR 在许多恶性肿瘤细胞的表达水平显著高于正常细胞，使得该复合纳米探针具有肿瘤靶向能力且可以很好地用于体内肿瘤成像。这项研究为应用于生物医学领域的靶向纳米颗粒的设计提供了新的视角。

研究发现，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的表达与乳腺癌的发生和发展密切相关。Lan 等 [34] 使用适体 DNA 功能化的 UCNPs 成功实现了对 VEGF 的检测；同时，研究还证明了该方法显示出良好的稳定性和高选择性，且表现出低至 6 $pmol \cdot L^{-1}$ 的超高灵敏度，这将为乳腺癌的早期诊断和治疗提供可靠依据。基于 UCNPs 也可以实现激素的检测，笔者所在课题组成员 Tan 等 [35] 将适体功能化 UCNPs 固定在光子晶体基底上作为纳米探针，成功实现了多种类固醇激素的测定。该测定方法的核心策略是利用适体-靶标介导上转换纳米探针的发光恢复。在不存在 17β-雌二醇和黄体酮的情况下，纳米探针通过适体和氧化石墨烯之间的 π-π 堆叠与键合，导致上转换发光的猝灭。在引入一种靶标后，由于靶标与适体之间的优先结合，使得纳米探针发光恢复。在 17β-雌二醇和孕酮的存在下，2 种纳米探针均能够特异性结合其相应的靶标，导致发光信号恢复。根据对不同类型靶标的特定发光响应，可以实现多种激素的同时测定。这种方法具有优异的高灵敏度激素检测能力，并且可以在视觉上观察输出光信号，实现激素的可视化测定。Huang 等 [36] 合成了一种核-壳结构的 UCNPs，其掺杂了 Ln^{3+} 的 $LiLuF_4$，用于高灵敏检测人绒毛膜促性腺激素（β-subunit of human chorionic gonadotropin，β-hCG），β-hCG 是一种重要的妊娠和肿瘤标志物。研究者使用抗生物素蛋白功能化的 UCNPs 作为生物探针，该探针可以通过强抗生物素蛋白-生物素相互作用结合生物素化的生物分子，从而结合生物素化的 β-hCG 抗体，而后通过特异性抗原-抗体识别检测痕量的 β-hCG，检出限为 3.8 $ng \cdot mL^{-1}$，与正常人血清中 β-hCG 水平相当。此外，研究者还将 UCNPs 同时用于计算机断层扫描成像和癌细胞的上转换发光成像，观察到的发光信号随着与 UCNPs 结合的 β-hCG 抗原的量增加而逐渐增加，从而显示出这种核-壳结构 UCNPs 在疾病诊断中的巨大潜力。

3 基于上转换纳米颗粒的药物递送

载体材料是药物递送系统的基础，载体的各种功能取决于载体材料的设计，设计合理可减小对正常组织的毒性并提高药物的治疗效果 [37]。UCNPs 因其独特的发光原理，可有效消除生物组织背景荧光的干扰，且本身具有细胞毒性低等优点，适用于做载体材料的荧光探针部分。经过修饰后的 UCNPs 在药物递送和光激活药物可控释方面有广阔的应用前景 [38-39]。

3.1 基于两亲性聚合物与上转换纳米颗粒的药物递送系统

两亲性聚合物具有电中性、亲水性，经两亲性聚合物修饰的纳米载体会在表面形成水化层，有利于增强纳米载体的稳定性。Chen 等 [40] 通过两亲性聚合物的自组装，基于螺吡喃官能化的两亲性聚合物和 NIR 激发的 UCNPs 构建了 pH 响应的纳米复合材料。同时，研究人员还在该纳米复合材料中装载了抗癌药物阿霉素（doxorubicin，DOX），发现负载药物后的复合材料可有效杀死 U-87 MG 癌细胞，并且在 NIR 照射下，上转换荧光可以诱导疏水性的螺吡喃异构化为亲水性的部花青并破坏纳米复合物的球形形态，使得释放的 DOX 的含量显著增加，抗癌效率显著提高；在低 pH 下，疏水性螺吡喃也可以质子化成亲水性部花青，并且聚合物自组装体溶胀。这表明由两亲光响应聚合物和 UCNPs 组成的纳米复合材料具有 pH 和 NIR 的双重响应性，在药物递送领域有广泛的应用前景。

3.2 基于介孔材料与上转换纳米颗粒的药物递送系统

对药物释放的有效控制对于提高药物功效和避免副作用是至关重要的，理想的药物输送系统可以在适当的位置和适当的时间提供适量的药物。介孔二氧化硅可利用其不同的孔径直接包覆药物，适用于构建药物缓控释载体。Lai 等 [41] 首先在多色 UCNPs 上包覆一层介孔二氧化硅（mesoporous-silica-coated multicolor upconversion nanoparticle，UCNPs@MSN），用锌-二聚胺类似物（zincdipicolylamine analogue，TDPA-Zn^{2+}）在其外表面上装载小分子药物，然后用多肽包裹 UCNPs@MSN 作为三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）响应的药物递送系统。多肽中存在的天冬氨酸（Asp）与 TDPA-Zn^{2+} 复合物可以结合，其亲和力的强弱与多肽的种类有关，因此 UCNPs 的 ATP 响应性药物释放曲线可以通过不同的多肽来控制。TDPA-Zn^{2+} 与 ATP 分子的结合亲和力高于低聚 Asp，且可以发生竞争性置换，从而实现 ATP 响应的药物释放。同时，研究者还通过检测 UCNPs 的发光以及负载药物与 UCNPs 之间的比率信号实现了对药物释放的长期跟

踪和动力学实时监测。这项研究在递送药物治疗肿瘤方向具有潜在的应用价值。

3.3 其他基于上转换纳米颗粒的药物递送系统

除两亲性聚合物和介孔材料外，多糖（如壳聚糖）由于其具有大量可修饰的功能基团，被广泛应用于药物递送载体的构建。Tan 等[42]在修饰 DOX 的 UCNPs 上进一步包覆壳聚糖（chitosan，CS）-原子簇化合物 Roussin 黑盐（Roussin's black salt，RBS）成功合成了具有核-壳结构的 UCNPs（DOX）@CS-RBS 纳米球。当用 NIR 照射肿瘤部位的 UCNPs（DOX）@CS-RBS 纳米球时，该纳米球可以提供剂量由 NIR 激光功率控制的光敏性一氧化氮（NO）[43]释放。一方面，UCNPs 可以有效地吸收 NIR 光子并将其转换成可见光子以触发 NO 释放；另一方面，在肿瘤微环境的酸性条件下，由拉伸的油酰-壳聚糖链引起的溶胀的纳米球在较低的 pH 下可以释放装载的 DOX。这项工作提供了具有高抗肿瘤功效的药物纳米载体，NO 和 DOX 的同时可控释放表现出协同治疗效果，很好地实现了肿瘤的协同治疗。此外，Jalani 等[44]通过对 UCNPs 包覆含有荧光-牛血清白蛋白（fluorescentbovine serum albumin，FITC-BSA）的壳聚糖水凝胶层，成功实现了可控的药物（FITC-BSA）输送和深层组织成像。在 980 nm 激发下，UCNPs 发射的紫外光可通过阻止交联剂的交联而释放 FITC-BSA，如果关闭激发源，则立即停止释放，因此药物释放的剂量和速率可以通过改变激光功率和照射时间来调节，图 3 显示了该载药体系的释放机制。这种载药体系在治疗术后伤口、局部感染和肿瘤方面有广阔的应用前景。

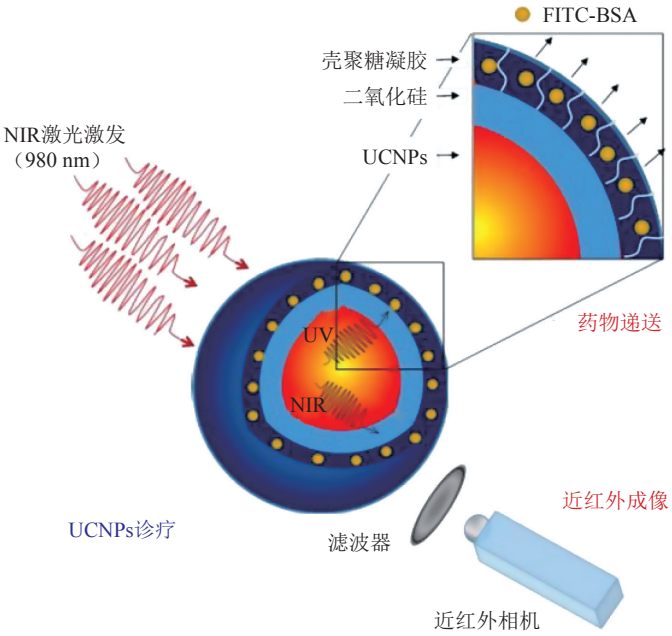


图 3 近红外光引发的光降解和药物释放[44]

Figure 3 NIR-triggered photodegradation and drug release

此外，Li 等[45]报道了一种基于羧酸盐芳烃（carboxylatebased pillar[5]arene，WP5）修饰的超分子上转换纳米体系，该 WP5 功能化的 UCNPs 可以装载药物 DOX。在酸性条件下，载药纳米系统表面 WP5 的羧酸酯基团和化合物 **1**（15-羧基-*N*，*N*，*N*-三烷基十五烷-1-溴化铵）均被质子化，从而导致 WP5 和化合物 **1** 之间出现静电排斥作用，使得载药纳米系统发生解离，实现药物的释放。通过细胞摄取实验表明，该超分子上转换纳米系统可以进入 HeLa（human cervical cancer）细胞，导致癌细胞中显著的药物累积，从而实现癌症的有效治疗。

4 基于上转换纳米颗粒的光治疗

4.1 光动力疗法

光动力疗法（photodynamic therapy，PDT）是一种重要的用于癌症治疗的无创疗法，利用光敏感型化合物如光敏剂、光动力疗法药物在光照下产生有毒性的活性物质这一特殊性能进行癌症治疗[46-48]。PDT 的主要优点是通过控制光照时间和光照位点可以特异性地对病变组织进行针对性的治疗，并且在黑暗中光敏剂不会被

激活[49-50]。同时，理想的光敏剂不仅可以与癌细胞特异性结合，在 NIR 照射下高效产生活性氧，还具有靶向癌症治疗、深层组织穿透、生物相容性优良的特点[51-53]。

PDT 中使用的常规光敏剂通常需要利用组织穿透有限的可见光激发，这妨碍了 PDT 在治疗深部肿瘤中的应用。含有镧系元素的 UCNPs 在 NIR 照射下可以与光敏剂之间发生荧光共振能量转移（fluorescence resonance energy transfer，FRET）作用[54-56]，由于 NIR 较深的组织穿透深度，使得基于 UCNPs 的 PDT 可以用于深层生物组织的治疗，很好地改善了传统 PDT 组织穿透受限的问题[57-58]。Wang 等[59]成功开发了一种磁性液体弹珠并涂覆掺杂了磁性镧系元素的 UCNPs，适用于作为 PDT 治疗癌细胞的理想微型反应器。研究者发现将基于 UCNPs 的液体磁珠在 NIR 照射下可产生绿色发光并引发液体磁珠内的光诱导反应，继而原卟啉 IX（protoporphyrin IX，PpIX）通过光催化作用产生活性氧，以原位 PDT 治疗癌细胞。这项工作描述了基于 UCNPs 的液体磁珠的新应用和 PDT 的新方法，提高了 PDT 对深度生物组织的治疗能力。

4.2 光热疗法

光热疗法（photothermal therapy，PTT）利用具有较高光热转换效率的材料将吸收的光能转换为热能并用于消融癌细胞，通常将病变组织的温度保持在 42～45 ℃甚至更高，从而实现癌症治疗，但高温易引起病变组织附近正常组织的损伤[60]。近几年，PTT 逐渐替代传统的癌症治疗方法如手术、放疗和化疗。Lv 等[61]以硫化铜（CuS）作为光热剂成功实现了基于 PTT 的抗癌治疗，同时还提出了基于疏水核-壳 UCNPs 结合超小水溶性 CuS 的原位生长策略，同时结合生物成像和 PTT，有效地实现了对肿瘤的抑制作用。

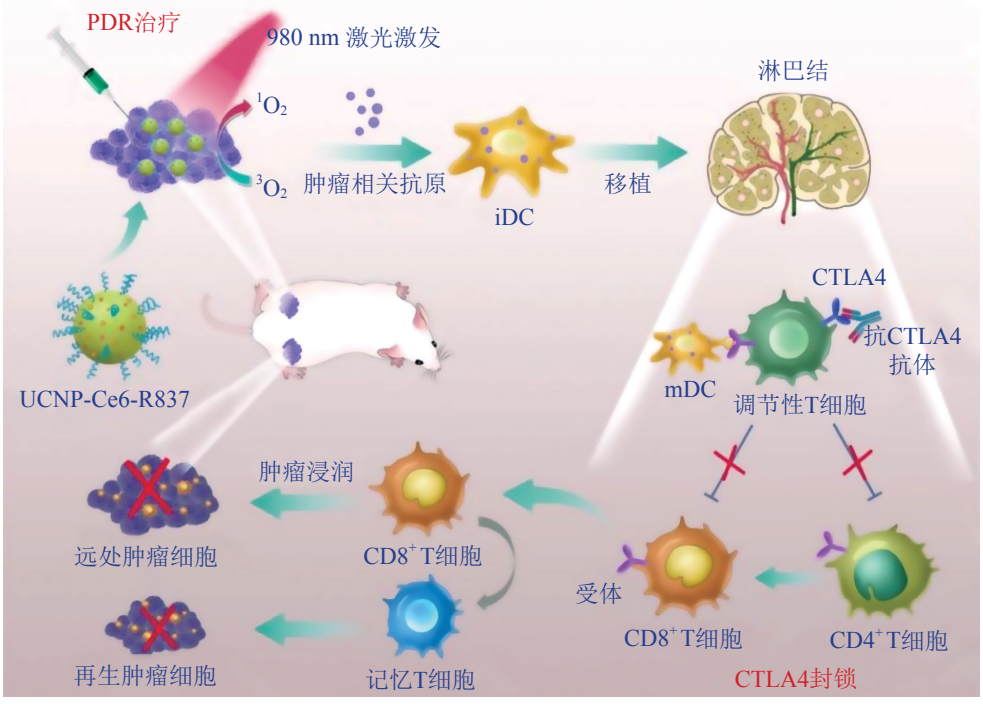
近年来，开发对肿瘤微环境有响应的纳米治疗剂引起了广泛关注，这些治疗方式可以同时减少抗癌药物对正常组织的损害，并提高对肿瘤组织的抑制效果。在肿瘤微环境的各种生理参数中，酸度和还原性是肿瘤组织与正常组织相比的特征状态，而多氧金属酸盐（polyoxometalate，POM）对酸度和还原性非常敏感。基于这种情况，Xu 等[62]基于原位生长策略合成了 POM 与介孔 SiO_2 包覆的 UCNPs（UCNPs@mSiO_2-POM，缩写为 USP），并用于 PTT 治疗癌症，当被 808 nm 激光激发时，装载了 DOX 的 USP（USP-DOX）充当光热剂，促进 DOX 释放并同时产生 PTT 效应。同时，这种纳米药物在酸性肿瘤微环境下具有自组装特性，通过 POM 的氢键作用可以在酸性肿瘤部位自组装形成较大的结构有利于增强纳米药物颗粒的瘤内积累，有望实现高效抗癌治疗，减少对正常组织的损害。

4.3 协同治疗

使用单一治疗方法难以完全抑制肿瘤细胞增殖及实现肿瘤的消除，为了实现更高效的癌症治疗，需要开发多平台的协同治疗。Xu 等[63]基于 UCNPs 设计了一种装载有光敏剂二氢卟酚 e6（chlorin e6，Ce6）和咪喹莫特（imiquimod，R837）的复合纳米粒子，通过 NIR 诱导的 PDT 并引发肿瘤免疫治疗。UCNPs-Ce6-R837 纳米粒子在 NIR 照射下可实现对肿瘤的 PDT，同时触发树突细胞（dendritic cell，DC）的成熟和细胞因子的分泌，直接破坏肿瘤细胞并刺激免疫应答，这种癌症免疫治疗策略具有长期免疫记忆功能，图 4 显示了该协同治疗的机制。该复合材料成功证明了基于 UCNPs 的 PDT 与肿瘤免疫的协同治疗，在消除原发性肿瘤和预防肿瘤复发方面具有巨大效力。Wang 等[64]成功设计了一种新型纳米平台 Fe_3O_4@MIL-100（Fe）-UCNPs（缩写为 FMU），MIL-100（Fe）是一种潜在的多功能处理癌症治疗平台，三价铁离子作为配位中心，苯三羧酸（H_3BTC）作为有机配体（见图 4）。其中 UCNPs 作为能量转换器可将近红外光转化为紫外或可见光并转移到异质结光敏剂 Fe_3O_4@MIL-100（Fe）（缩写为 FM）上，FM 与肿瘤微环境中存在的 H_2O_2 反应产生具有细胞毒性的羟基自由基。由于 MIL-100（Fe）与 Fe_3O_4 纳米颗粒之间的界面会形成异质结，使得电子与空穴的重组受到抑制，导致羟基自由基的生成能力大大增强。此外，研究者还发现，Fe^{3+}/Fe^{2+} 离子可以提供基于光芬顿反应的光化学疗法（photochemotherapy，PCT）效果，很好地实现了 PDT 与 PCT 协同治疗。这种协同疗法对于多功能治疗诊断纳米系统的开发和癌症治疗整体有效性的提高具有重大意义。

NIR 诱导的基于 UCNPs 的 PDT 和 PTT 可以实现协同抗肿瘤作用，Chen 等[65]用牛血清白蛋白（BSA）包覆 UCNPs 开发了多功能纳米平台，成功实现了癌症的协同光疗。研究者利用 BSA 蛋白中的疏水结构，将 2 种染料 [光敏剂玫瑰红（rose-bengal，RB）和光热剂 NIR 吸收染料 IR825] 有效地装载到 UCNPs@BSA 纳米颗粒上。由此得到的双染料负载纳米粒子一方面可以作为磁共振和上转换光学的双模态成像探针，另一方面

可以实现 PDT 和 PTT 协同治疗，结合在一起可以实现体内成像引导的协同 PDT 和 PTT，可用于癌症的联合光疗。纳米载药系统在安全有效地将药物输送到肿瘤部位的基础上，如果还可以作为光敏剂来实现 PDT，将通过协同作用有效提高对肿瘤的治疗效果。Feng 等[66]将温度敏感相变材料十四烷醇（phase change material，PCM）、DOX 和 Ce6 装载到介孔二氧化锆（ZrO_2）的通道中，基于中空介孔 ZrO_2 包覆的 UCNPs，成功开发了一种热响应多功能纳米系统 UCNPs@ZrO_2-Ce6/DOX/PCM，在 808 nm 激光照射下，UCNPs 产生的热量有利于杀死癌细胞实现 PTT 并融化 PCM 触发药物释放，光敏剂吸收光后产生活性氧用于 PDT。这种纳米系统实现了光热/光动力学和化疗的有效整合，在临床上具有潜在的应用价值。



CTLA-4：细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4；iDC：未成熟树突细胞；mDC：成熟树突细胞；CD：群集分化

图 4 近红外光介导的PDT联合CTLA-4检查点阻断用于肿瘤免疫治疗的机制[63]

Figure 4 Mechanisms of NIR-mediated PDT combined with CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4) checkpoint blockade for tumor immunotherapy

为了将生物成像和多模式疗法整合到一个平台中以增强协同抗癌的功效，Lv 等[67]设计了一种新型的核-壳 UCNPs，在其表面包覆介孔二氧化硅，并将光热剂、光敏剂、pH/温度响应的聚合物和抗癌药物阿霉素（DOX）共轭修饰到二氧化硅上得到了多功能的复合材料。在单个 980 nm 激光激发下，该多功能的复合材料不仅实现 PDT 和 PTT，而且由光敏剂产生的热效应还可以刺激 pH/温度响应的聚合物，从而实现 DOX 的可控释放。将 PDT、PTT 和 pH/温度响应化疗疗法合并可显著提高癌症治疗的功效，此外，使用稀土掺杂的 UCNPs 可以同时实现上转换发光和计算机断层扫描的双模态成像。该复合系统成功地将生物成像和多模式疗法整合到一个平台，通过单个 NIR 光实现了成像引导的协同治疗，证明了成像引导治疗的可行性，有效地增强了抗癌的功效。

5 结语

UCNPs 由于其独特的光学和化学性质在生物应用中引起了广泛关注，本综述总结了近 5 年研究者广泛研究的几种基于 UCNPs 的生物应用，主要包括生物诊断、药物递送、PDT、PTT 以及协同治疗。目前基于 UCNPs 生物诊疗研究的热点是通过多种修饰方法设计多功能纳米平台，并在药物控释系统和 PDT、PTT、PCT 3 种光疗法协同治疗以及多模式成像等方面发挥作用。尽管 UCNPs 在生物领域具有广阔的应用前景，但在实际的生物应用中仍存在量子产量低、水溶性差、表面化学复杂等局限性，随着对 UCNPs 的进一步研究，UCNPs 在生物医学领域将会有更广阔的应用前景。

[参考文献]

[1] Teng B, Han Y, Zhang X, *et al*. Phenanthriplatin(IV) conjugated multifunctional up-converting nanoparticles for drug delivery and biomedical imaging[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(31): 5059-5068.

[2] Cheng T, Marin R, Skripka A, *et al*. Small and bright lithium-based upconverting nanoparticles[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(40): 12890-12899.

[3] Li X, Zhang F, Zhao D. Lab on upconversion nanoparticles: optical properties and applications engineering via designed nanostructure[J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(6): 1346-1378.

[4] Lin M, Gao Y, Diefenbach T J, *et al*. Facial layer-by-layer engineering of upconversion nanoparticles for gene delivery: near-infrared-initiated fluorescence resonance energy transfer tracking and overcoming drug resistance in ovarian cancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(9): 7941-7949.

[5] Yuan J, Cen Y, Kong X J, *et al*. MnO_2-nanosheet-modified upconversion nanosystem for sensitive turn-on fluorescence detection of H_2O_2 and glucose in blood[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(19): 10548-10555.

[6] Sedlmeier A, Gorris H H. Surface modification and characterization of photon-upconverting nanoparticles for bioanalytical applications[J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(6): 1526-1560.

[7] Ma Q, Wang J, Li Z, *et al*. Near-infrared-light-mediated high-throughput information encryption based on the inkjet printing of upconversion nanoparticles[J]. *Inorg Chem Front*, 2017, 4(7): 1166-1172.

[8] Peng J, Xu W, Teoh C L, *et al*. High-efficiency *in vitro* and *in vivo* detection of Zn^{2+} by dye-assembled upconversion nanoparticles[J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(6): 2336-2342.

[9] Hao S, Chen G, Yang C, *et al*. Nd^{3+}-sensitized multicolor upconversion luminescence from a sandwiched core/shell/shell nanostructure[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(30): 10633-10638.

[10] Liu Z, Yang B, Chen B, *et al*. Upconversion nanoparticle as elemental tag for the determination of alpha-fetoprotein in human serum by inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. *Analyst*, 2016, 142(1): 197-205.

[11] Yu J, Yin W, Peng T, *et al*. Biodistribution, excretion, and toxicity of polyethyleneimine modified $NaYF_4$:Yb,Er upconversion nanoparticles in mice via different administration routes[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(13): 4497-4507.

[12] Rao L, He Z, Meng Q F, *et al*. Effective cancer targeting and imaging using macrophage membrane-camouflaged upconversion nanoparticles[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105(2): 521-530.

[13] Zheng W, Huang P, Tu D, *et al*. Lanthanide-doped upconversion nano-bioprobes: electronic structures, optical properties, and biodetection[J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(6): 1379-1415.

[14] Anwer H, Park J W. Near-infrared to visible photon transition by upconverting $NaYF_4$: Yb^{3+}, Gd^{3+}, Tm^{3+}@Bi_2WO_6 core@shell composite for bisphenol A degradation in solar light[J]. *Appl Catal B Environ*, 2019, 243: 438-447.

[15] Park Y I, Lee K T, Suh Y D, *et al*. Upconverting nanoparticles: a versatile platform for wide-field two-photon microscopy and multi-modal *in vivo* imaging[J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(6): 1302-1317.

[16] Hu X , Wei T , Wang J , *et al*. Near-infrared-light mediated ratiometric luminescent sensor for multimode visualized assays of explosives[J]. *Anal Chem*, 2014, 86(20):10484-10491.

[17] Chan M H, Liu R S. Advanced sensing, imaging, and therapy nanoplatforms based on Nd^{3+}-doped nanoparticle composites exhibiting upconversion induced by 808 nm near-infrared light[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(46): 18153-18168.

[18] Yang Y. Upconversion nanophosphors for use in bioimaging, therapy, drug delivery and bioassays[J]. *Microchim Acta*, 2013, 181(3/4): 263-294.

[19] Zhu X, Su Q, Feng W, *et al*. Anti-stokes shift luminescent materials for bio-applications[J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(4): 1025-1039.

[20] Fan W, Bu W, Shi J. On the latest three-stage development of nanomedicines based on upconversion nanoparticles[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(21): 3987-4011.

[21] Wang F, Deng R, Wang J, *et al*. Tuning upconversion through energy migration in core-shell nanoparticles[J]. *Nat Mater*, 2011, 10(12): 968-973.

[22] Huang X, Han S, Huang W, *et al*. Enhancing solar cell efficiency: the search for luminescent materials as spectral converters[J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(1): 173-201.

[23] Mendez-Gonzalez D, Lahtinen S, Laurenti M, *et al*. Photochemical ligation to ultrasensitive DNA detection with upconverting nanoparticles[J]. *Anal Chem*, 2018, 90(22): 13385-13392.

[24] Gulzar A, Xu J, Yang P, *et al*. Upconversion processes: versatile biological applications and biosafety[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(34): 12248-12282.

[25] Seo H J, Nam S H, Im H J, *et al*. Rapid hepatobiliary excretion of micelle-encapsulated/radiolabeled upconverting nanoparticles as an

integrated form[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15685. Doi: 10.1038/srep15685.

[26] Wang J , Wei T , Li X , *et al*. Near-infrared-light-mediated imaging of latent fingerprints based on molecular recognition[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(6): 1616-1620.

[27] Shikha S, Zheng X, Zhang Y. Upconversion nanoparticles-encoded hydrogel microbeads-based multiplexed protein detection[J]. *Nanomicro Lett*, 2018, 10(2): 31. Doi: 10.1007/s40820-017-0184-y.

[28] Hu X, Wang Y, Liu H, *et al*. Naked eye detection of multiple tumor-related mRNAs from patients with photonic-crystal micropattern supported dual-modal upconversion bioprobes[J]. *Chem Sci*, 2017, 8(1): 466-472.

[29] Zhang K, Song S, Yang L, *et al*. Enhancing intracellular microRNA imaging: a new strategy combining double-channel exciting single colour fluorescence with the target cycling amplification reaction[J]. *Chem Commun*, 2018, 54(93): 13131-13134.

[30] Tsang M K, Ye W, Wang G, *et al*. Ultrasensitive detection of ebola virus oligonucleotide based on upconversion nanoprobe/nanoporous membrane system[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(1): 598-605.

[31] Liu X, Liu M, Chen J, *et al*. Rational design and biomedical applications of DNA-functionalized upconversion nanoparticles[J]. *Chinese Chem Lett*, 2018, 29(9): 1321-1332.

[32] Jesu Raj J G, Quintanilla M, Mahmoud K A, *et al*. Sensitive detection of ssDNA using an LRET-based upconverting nanohybrid material[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(33): 18257-18265.

[33] Rao L, Meng Q F, Bu L L, *et al*. Erythrocyte membrane-coated upconversion nanoparticles with minimal protein adsorption for enhanced tumor imaging[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(3): 2159-2168.

[34] Lan J, Li L, Liu Y, *et al*. Upconversion luminescence assay for the detection of the vascular endothelial growth factor, a biomarker for breast cancer[J]. *Microchim Acta*, 2016, 183(12): 3201-3208.

[35] Tan Y , Hu X , Liu M , *et al*. Simultaneous visualization and quantitation of multiple steroid hormones based on signal-amplified biosensing with duplex molecular recognition[J]. *Chemistry*, 2017, 23(44): 10683-10689.

[36] Huang P, Zheng W, Zhou S, *et al*. Lanthanide-doped $LiLuF_4$ upconversion nanoprobes for the detection of disease biomarkers[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(5): 1252-1257.

[37] Ou J, Hu Y, Huang L, *et al*. pH-sensitive nanocarriers for Ganoderma applanatum polysaccharide release via host-guest interactions[J]. *J Mater Sci*, 2018, 53(1): 7963-7975.

[38] Wu Y, Li D, Zhou F, *et al*. Versatile *in situ* synthesis of MnO_2 nanolayers on upconversion nanoparticles and their application in activatable fluorescence and MRI imaging[J]. *Chem Sci*, 2018, 9(24): 5427-5434.

[39] Jalani G, Tam V, Vetrone F, *et al*. Seeing, targeting and delivering with upconverting nanoparticles[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(35): 10923-10931.

[40] Chen S, Gao Y, Cao Z, *et al*. Nanocomposites of spiropyran-functionalized polymers and upconversion nanoparticles for controlled release stimulated by near-infrared light and pH[J]. *Macromolecules*, 2016, 49(19): 7490-7496.

[41] Lai J, Shah B P, Zhang Y, *et al*. Real-time monitoring of ATP-responsive drug release using mesoporous-silica-coated multicolor upconversion nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(5): 5234-5245.

[42] Tan L, Huang R, Li X, *et al*. Controllable release of nitric oxide and doxorubicin from engineered nanospheres for synergistic tumor therapy[J]. *Acta Biomater*, 2017, 57: 498-510.

[43] Wang N, Yu X, Zhang K, *et al*. Upconversion nanoprobes for the ratiometric luminescent sensing of nitric oxide[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(36): 12354-12357.

[44] Jalani G, Naccache R, Rosenzweig D H, *et al*. Photocleavable hydrogel-coated upconverting nanoparticles: a multifunctional theranostic platform for NIR imaging and on-demand macromolecular delivery[J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(3): 1078-1083.

[45] Li H, Wei R, Yan G H, *et al*. Smart self-assembled nanosystem based on water-soluble pillararene and rare-earth-doped upconversion nanoparticles for pH-responsive drug delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(5): 4910-4920.

[46] Kamkaew A, Chen F, Zhan Y, *et al*. Scintillating nanoparticles as energy mediators for enhanced photodynamic therapy[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(4): 3918-3935.

[47] Tsai Y C, Vijayaraghavan P, Chiang W H, *et al*. Targeted delivery of functionalized upconversion nanoparticles for externally triggered photothermal/photodynamic therapies of brain glioblastoma[J]. *Theranostics*, 2018, 8(5): 1435-1448.

[48] Wang Z, Liu C, Zhao Y, *et al*. Photomagnetic nanoparticles in dual-modality imaging and photo-sonodynamic activity against bacteria[J]. *Chem Eng J*, 2019, 356: 811-818.

[49] Wang C, Tao H, Cheng L, *et al*. Near-infrared light induced *in vivo* photodynamic therapy of cancer based on upconversion nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(26): 6145-6154.

[50] Liang L, Lu Y, Zhang R, *et al*. Deep-penetrating photodynamic therapy

with KillerRed mediated by upconversion nanoparticles[J]. *Acta Biomater*, 2017, 51: 461-470.

[51] Feng L, Yang D, He F, *et al*. A core-shell-satellite structured Fe_3O_4@g-C_3N_4-UCNPs-PEG for T_1/T_2 -weighted dual-modal MRI-guided photodynamic therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(18): 1700502. Doi: 10.1002/adhm.201700502.

[52] Peng H Y, Ding B B, Ma Y C, *et al*. Sequential growth of sandwiched $NaYF_4$:Yb/Er@$NaYF_4$:Yb@$NaNdF_4$:Yb core-shell-shell nanoparticles for photodynamic therapy[J]. *Appl Surf Sci*, 2015, 357: 2408-2414.

[53] Wu S, Butt H J. Near-infrared-sensitive materials based on upconverting nanoparticles[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(6): 1208-1226.

[54] Liang T, Li Z, Wang P, *et al*. Breaking through the signal-to-background limit of upconversion nanoprobes using a target-modulated sensitizing switch[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(44): 14696-14703.

[55] Liu Y, Lu Y, Yang X, *et al*. Amplified stimulated emission in upconversion nanoparticles for super-resolution nanoscopy[J]. *Nature*, 2017, 543(7644): 229-233.

[56] Muhr V, Wurth C, Kraft M, *et al*. Particle-size-dependent forster resonance energy transfer from upconversion nanoparticles to organic dyes[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(9): 4868-4874.

[57] Li Y, Tang J, He L, *et al*. Core-shell upconversion nanoparticle@metal-organic framework nanoprobes for luminescent/magnetic dual-mode targeted imaging[J]. *Adv Mater*, 2015, 27(27): 4075-4080.

[58] Wu S, Kong X J, Cen Y, *et al*. Fabrication of a LRET-based upconverting hybrid nanocomposite for turn-on sensing of H_2O_2 and glucose[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(16): 8939-8946.

[59] Wang D, Zhu L, Chen J F, *et al*. Liquid marbles based on magnetic upconversion nanoparticles as magnetically and optically responsive miniature reactors for photocatalysis and photodynamic therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(36): 10795-10799.

[60] Zhu X, Feng W, Chang J, *et al*. Temperature-feedback upconversion nanocomposite for accurate photothermal therapy at facile temperature[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10437. Doi: 10.1038/ncomms10437.

[61] Lv R, Yang P, Hu B, *et al*. *In situ* growth strategy to integrate upconversion nanoparticles with ultrasmall CuS for photothermal theranostics[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(1): 1064-1072.

[62] Xu J, Han W, Jia T, *et al*. Bioresponsive upconversion nanostructure for combinatorial bioimaging and chemo-photothermal synergistic therapy[J]. *Chem Eng J*, 2018, 342: 446-457.

[63] Xu J, Xu L, Wang C, *et al*. Near-infrared-triggered photodynamic therapy with multitasking upconversion nanoparticles in combination with checkpoint blockade for immunotherapy of colorectal cancer[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(5): 4463-4474.

[64] Wang X, Xu J, Yang D, *et al*. Fe_3O_4@MIL-100(Fe)-UCNPs heterojunction photosensitizer: rational design and application in near infrared light mediated hypoxic tumor therapy[J]. *Chem Eng J*, 2018, 354: 1141-1152.

[65] Chen Q, Wang C, Cheng L, *et al*. Protein modified upconversion nanoparticles for imaging-guided combined photothermal and photodynamic therapy[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(9): 2915-2923.

[66] Feng L, Gai S, He F, *et al*. Multifunctional mesoporous ZrO_2 encapsulated upconversion nanoparticles for mild NIR light activated synergistic cancer therapy[J]. *Biomaterials*, 2017, 147: 39-52.

[67] Lv R, Yang P, He F, *et al*. An imaging-guided platform for synergistic photodynamic/photothermal/chemo-therapy with pH/temperature-responsive drug release[J]. *Biomaterials*, 2015, 63: 115-127.

[专家介绍] **袁荃**：武汉大学化学与分子科学学院教授，博士生导师。 2004年本科毕业于武汉大学，2009年在北京大学获得无机化学博士学位，2009—2011年在美国佛罗里达大学从事博士后研究工作。2011年12月进入武汉大学化学学院工作，目前主要从事功能纳米材料的设计与制备以及基于DNA纳米复合材料在生物医学领域的应用方面的研究。相关研究以第1和通讯作者身份在*Proc Natl Acad Sci*，*J Am Chem Soc*，*Angew Chem Int Ed Engl*，*Adv Mater*，*ACS Nano*，*Adv Func Mater*等杂志上发表论文70余篇。先后主持了科技部“国家重点研发计划纳米科技重点专项青年项目”、国家优秀青年基金等多个项目，并先后获得中国化学会青年化学奖、“Nano Research Young Innovators Award”等奖励和荣誉。