

具有聚集诱导发光特性的纳米材料在肿瘤诊断和治疗中的研究进展

何玉芳 唐文洁 江新青

华南理工大学附属第二医院、广州市第一人民医院放射科 510180

通信作者:江新青, Email: eyjiangxq@scut.edu.cn

【摘要】 聚集诱导发光(AIE)是指发光体由于聚集而发射荧光,具有 AIE 特性的发光体被称之为 AIEgens。传统荧光材料在聚集或团聚状态时容易出现聚集诱导淬灭(ACQ),与之相反,AIE 不受 ACQ 效应干扰,在生物医学应用方面展现着巨大潜力。该文将概述 AIE 的发光机制和性能特点,并对其纳米材料在肿瘤的生物成像和成像引导下治疗方面的最新研究进展进行综述。

【关键词】 肿瘤;纳米粒;荧光;聚集诱导发光;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(81571665);广州市科技项目(2019-03-01-04-2024-0008)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190725-00146

Recent advances of aggregation-induced emission in tumor diagnosis and therapy

He Yufang, Tang Wenjie, Jiang Xinqing

Department of Radiology, Guangzhou First People's Hospital, the Second Affiliated Hospital of South China University of Technology, Guangzhou 510180, China

Corresponding author: Jiang Xinqing, Email: eyjiangxq@scut.edu.cn

【Abstract】 Aggregation-induced emission (AIE) refers to an uncommon phenomenon that some fluorogens are weakly emissive in solution but become intensely fluorescent in aggregated state. Fluorogens with the characteristics of AIE are called AIEgens. Traditional dyes often suffer from a common photophysical phenomenon named aggregation-caused quenching (ACQ). As an anti-ACQ phenomenon, AIE shows great potential in biomedical applications. In this paper, the fluorescence mechanism and characteristics of AIE are summarized, and the recent advances of aggregation-induced emission in tumor diagnosis and therapy is reviewed.

【Key words】 Neoplasms; Nanoparticles; Fluorescence; Aggregation-induced emission; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571665); Guangzhou Science and Technology Project (2019-03-01-04-2024-0008)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190725-00146

聚集诱导发光(aggregation-induced emission, AIE)现象于 2001 年由 Luo 等^[1]首次发现,不同于传统荧光分子在低浓度(分散)时发射荧光,高浓度(聚集)时荧光不发光的现象,AIE 指某些物质在低浓度(分散)时没有荧光,而在高浓度(聚集)时荧光效应增强。具有 AIE 性质的发光体被称之为 AIEgens(aggregation-induced emission fluorogens)。独特的聚集发光特性使 AIEgens 克服了传统荧光材料在高浓度时容易发生聚集荧光淬灭(aggregation-caused quenching, ACQ)效应的缺点,当合成纳米粒子(nanoparticles, NPs)时,AIEgens 能够聚集在纳米粒子的核心,不受包载浓度的限制,从而可进一步发挥其荧光成像及光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)、光热治疗等效果。传统光敏剂由于存在 ACQ、易光漂白等问题,限制了其在临床上的应用。通过将体积大的侧基和疏水反离子引入荧光粒子可以一定程度上克服荧光粒子中 ACQ 效应。AIEgens 能够在聚集状态时诱导发射荧光,还具有易制备、荧光特性优异、生物相容性好以及高通透性和滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应等优点,包括 AIEgens 合成方法的创新、成像方式

及治疗方法的结合、临床应用领域的拓展及发光特性的不断突破,这些均表明了 AIE 纳米材料的潜在医学价值。笔者就近年来具有 AIE 特性的材料在肿瘤诊断与治疗中的相关研究综述如下。

一、AIEgens 概述

1. AIEgens 的发光机制。最早的 AIEgens 原型分子包括六苯基噻咯(hexaphenylsilole, HPS)和四苯基乙烯(tetraphenylethylene, TPE)^[2]。单分散的 TPE 分子在稀溶液中不发射荧光,此时分子中间的双键被打开,生成二苯亚甲基基团,分子与溶剂分子之间的旋转扭曲摩擦造成光能转换成热能,导致激发态能量通过非辐射途径弛豫。而在聚集状态,由于分子内旋转受限(restricted intramolecular rotation, RIR)和扭曲的分子构象妨碍了 π - π 堆积,使荧光发射得以恢复。类似的螺旋状的 AIEgens 分子的 AIE 活性都归功于 RIR 过程。而对于有强烈震动部分的激活发光分子,其 AIE 性质可以由分子内震动受限(restriction of intramolecular vibration, RIV)机制来解释,RIV 和 RIR 机制均属于分子内运动受限(restriction of intramolecular motions, RIM),该机制已被公认。

TPE 分子也可引入到 ACQ 生色团中,构建新的 AIE 或聚集增强发光 (aggregation-enhanced emission, AEE) 体系。与传统荧光量子点相似,在 AIEgens 中,不同荧光分子因分子结构不同发光波段及强度存在差异,基本为上转换发光材料^[3]。由于红外或近红外发射光的穿透性能更强,目前开发合成的荧光材料发射波段由短波段向红外或近红外区域发展。2018 年 Liu 等^[4]通过在 AIEgens 表面包裹修饰 Corannulene (C₂₀H₁₀) 多环芳烃基团,增强了分子 RIM,加强了 AIE 效应,合成的 Cor-AIE NPs 具有高效 PDT 作用,相对于用线性基团二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺 (1,2-distearoylsn-glycero-3-phosphoethanolamine, DSPE) 包裹修饰合成的 DSPE-AIE 显示出 4.0 倍的荧光放大量和 5.4 倍的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产量,在 500 nm 激发光作用下荧光量子产率高达 26.8%,发射光峰值在 600~700 nm,并在小鼠身上验证了其肿瘤治疗作用。

2. AIE 纳米材料的性能特点。由于大多数 AIEgens 只可溶于有机溶剂中,限制了其在生物体中的应用。通过 NPs 平台负载 AIEgens 合成 AIE NPs 点成为 AIE 生物体应用转化的最便捷高效的方式^[5],其具有较高的可重复性及实用性,且合成粒子均一性好,稳定性高,表面可修饰结构利于实现多功能化,更有利于建立多功能生物成像、诊断和治疗系统。Li 等^[6]通过采用改良纳米沉淀法制备表面修饰细胞穿透肽的 AIE NPs 悬浮液,其在 4 °C 中可以稳定保存 3 个月,显示出相较传统量子点或其他有机纳米聚集体更稳定的性能,不会出现光漂白现象及荧光的闪烁和中断。虽然无机金属量子点的发光性能也有其优势,但其生物安全性及相容性受到质疑,制约了其在生物体中的应用^[7]。在满足生物安全性及优异性能的前提下,AIEgens 不受 ACQ 效应的干扰,使得 AIE 纳米材料成为有前景和可靠的光学平台。

二、AIE 纳米材料在肿瘤成像中的应用

1. 肿瘤荧光单模态成像。AIE 荧光分子可以实现长期无创细胞示踪,有助于了解癌细胞的发生、发展、侵袭和转移。Li 等^[6]通过在 AIE 表面修饰人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)-1 转录反式激活子 (transactivator of transcription, TAT) 蛋白质,合成的 TAT-AIE 在体内外肿瘤细胞中有示踪能力,可以在体外追踪人乳腺癌细胞 MCF-7 细胞 10~12 代、C6 细胞 21 d。Yuan 等^[8]报道了由红色 AIE 光敏剂 TPE 衍生物 2-(1-(4-(1,2,2-三苯乙炔基)苯基)亚乙基)丙二腈 [2-(1-(4-(1,2,2-triphenylvinyl) phenyl) ethylidene) malonitrile, TPECM] 分子与发射绿光的细胞凋亡传感器 HPS 组成的荧光探针,该探针可以被整合素 $\alpha_v\beta_3$ 过度表达的癌细胞选择性摄取,进入细胞后在内谷胱甘肽 (L-glutathione, GSH) 作用下发生裂解,TPECM 分子发生聚集后红色荧光被点亮,以显示 PDT 过程。

通过进一步在 NPs 表面连接能特异性识别肿瘤表面抗原或肿瘤细胞高表达分子的肽链,可以靶向肿瘤,增加肿瘤细胞对荧光 NPs 的摄取,实现药物响应性释放或启动光敏反应。Wang 等^[9]将叶酸修饰到包载 AIEgens 的介孔二氧化硅 NPs 上,增强材料靶向肿瘤的能力,实现良好的生物成像能力和光热治疗效果。Yuan 等^[10]在 NPs 表面连接环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽段 (cyclic arginine-glycine-aspartic,

cRGD) 分子,该探针可以被整合素 $\alpha_v\beta_3$ 过度表达的癌细胞选择性摄取,增强了药物的肿瘤靶向性,且通过荧光成像更清晰地显示了肿瘤轮廓。Wei 等^[11]用透明质酸 (hyaluronic acid, HA) NPs 作为载体,不仅可以实现具备 AIE 特性的荧光剂的负载,还能靶向肿瘤细胞表面高表达分子 CD44,使肿瘤细胞对其有摄取能力。

基于 AIE 材料的发光原理归因于 RIM 现已有了普遍共识,研究者们不断探索新的 AIE 合成方法,以合成具有更优良理化性质及生物成像性能的材料。Li 等^[6]通过改良纳米沉淀法,利用 DSPE-聚乙二醇-2000 [N-(methoxy (polyethylene glycol)-2000, PEG₂₀₀₀)]、DSPE-PEG₂₀₀₀-NH₂ 和 TPE 衍生物 2,3-二(4-(苯基(4-(1,2,2-三苯乙炔基)-苯基)氨基)苯基-富马睛 [2,3-bis(4-(phenyl(4-(1,2,2-triphenylvinyl)-phenyl) amino) phenyl)-fumaritrile, TPETPAFN], 合成了表面有氨基的 AIE NPs,并进一步修饰细胞穿透肽 HIV-1 TAT,得到的 TAT-AIE NPs 在单光子、双光子组织成像中均显示其与传统量子点或其他有机纳米聚集体相比有更好的组织穿透力。Wei 等^[11]研究了一种新的方法来构建 AIE 有机荧光 NPs (fluorescent organic NPs, FONs),通过在疏水性 AIE 染料 (hydrophobic AIE dye, PhE) 和氧化透明质酸钠 (oxidation sodium hyaluronate, OSH) 之间形成希夫碱反应合成了以 PhE 为粒子核心的 HA NPs (PhE-OSH),该材料具有良好的生物安全性,细胞在高达 120 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的 PhE-OSH 浓度下培养 24 h 仍具有高于 95% 的细胞存活率,在培养 8 和 24 h 的半数最大抑制作用浓度分别为 1 103.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 834.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$,具有良好的生物成像功能。

2. 肿瘤荧光-MR 双模态成像。单一的荧光成像方式具有局限性,为了更好地结合临床,获得更好的成像效果,研究人员开始将多种成像方式进行整合。Li 等^[12]通过将钆 (III) 整合到具有聚集诱导发射的新型长期细胞追踪 AIE 探针中,获得了具有光学成像和 MRI 功能的双模态显像剂。制备的双模态探针在水性悬浮液中具有高效的荧光量子产率 (25%) 和 7.91 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 的 T₁ 弛豫率。荧光-MR 双模态成像能够整合光学成像的高灵敏度及 MRI 的高空间分辨率和组织穿透力的优点,又能规避各自的缺点。CT 相较于 MRI 在临床具有扫描速度快、价格成本低的优点。Zhang 等^[13]通过将金 NPs 与 AIE 荧光成像剂双(4-(2-萘基)苯胺基)-富马睛 [Bis(4-(N-(2-naphthyl) phenylamino) phenyl)-fumaritrile, NPAPF] 结合以抵消 CT 的低灵敏度,获得的双模态 NPAPF-Au 纳米探针具有优异的肿瘤靶向能力、优异的荧光和 CT 成像效果。

Wang 等^[14]合成了一种新型双模态 NPs,使用 AIE 染料 (含三苯胺区域) 和磁性 Fe₃O₄ 作为核心,以两亲性表面活性剂嵌段式聚醚 F-127 (Pluronic F-127) 作为封装结构,得到的荧光磁性 AIE NPs 在 700 nm 处具有高荧光量子产率 (13.8%) 和 T₂ 高磁饱和值。Feng 等^[15]将 Gd 和 AIE 材料结合起来,用于评价血-脑屏障的完整性和渗漏量,并通过 AIE 荧光成像及离子质谱仪进行互相验证,证明了 AIE-Gd 混合纳米点在生物环境下单光子和多光子激发中具有良好的胶体稳定性。该材料由远红或近红外 (far-red/near-infrared, FR/NIR) AIEgens TPETPAFN 用脂胶封装,并进一步与 Gd³⁺

偶联得到,能够发出明亮的荧光,能用电感耦合等离子质谱仪定量检测血管渗漏,同时提供实时荧光血管完整性、体内渗漏的可视化及血管渗漏的定量。

三、AIE 纳米材料在肿瘤治疗中的应用

1.活体成像引导下肿瘤 PDT。PDT 是一种在光照下产生 ROS 的非侵入性治疗策略。相对于传统放化疗,具有非侵袭性、低系统毒性、可忽略的耐药性、精确的可控制性及高时空精确度。具有 AIE 特性的 NPs 相对于传统荧光材料不受 ACQ 效应制约,具有更好的 PDT 效果。Yuan 等^[16]由 cRGD 靶向基团和 AIE 荧光团 2-(2,6-二(E)-4-(苯基(40-(1,2,2-三苯乙基)-[1,10-联苯]-4-氨基)苯乙烯基)-4H-吡喃-4-亚甲基)丙二腈[2-(2,6-bis((E)-4-(phenyl(40-(1,2,2-triphenylvinyl)-[1,10-biphenyl]-4-yl) amino) styryl)-4H-pyran-4-ylidene) malononitrile, TTD]合成了有 PDT 作用的靶向 TTD NPs (targeted TTD NPs, T-TTD NPs),可以发出强荧光,并在合适光源下产生 ROS,能够杀伤肿瘤细胞。为了更直观地显示 PDT 作用的触发和作用过程,Yuan 等^[10]还研究了由红光 AIE 光敏剂 TPETP 分子与绿光发射的细胞凋亡传感器 HPS 组成的荧光探针,该探针进入细胞后在内 GSH 作用下发生裂解,TPETP 分子发生聚集,红色荧光被点亮以显示光 PDT 过程开始,达到了实时监测治疗效果的目的。

基于 AIE 纳米材料显示出的高强度荧光性能及良好的 PDT 治疗效果,研究者尝试将其引入活体组织成像及肿瘤治疗中。Li 等^[17]以高表达整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的胆管细胞癌为模型,研究利用具有光敏效应的 AIE 分子 TTD 作为光敏剂,以 DSPE-PEG₂₀₀₀ 为载体,并在载体表面修饰 cRGD 作为细胞表面整合素和纳米探针相互作用的识别位点,成功合成了 T-TTD 量子点。该 AIE NPs 能发出红色荧光而显示肿瘤轮廓,在肿瘤荧光图像的引导下,继续光照会激发 AIE NPs 发生光化学反应,产生 ROS,从而诱导肿瘤细胞凋亡,达到治疗效果,并具有良好的可控性。Wu 等^[18]以原位乳腺癌肿瘤为模型进行研究,使其具有更好的实用性。该研究设计合成了一种具有良好光稳定性和 NIR 发射性能的 AIE 光敏剂 TPE 四氰基-对-奎诺二甲烷(TPE-tetracyanoanthra-p-quinodimethane, TPETCAQ),其中 TCAQ 具有强大的吸电子效应,使得光敏剂的激发和发射波长红移,进一步利用 DSPE-PEG-马来酰亚胺(maleimide, MAL)作为包裹矩阵合成 NPs。获得的 TPETCAQ NPs 发射光波长为 820 nm,具有高单线态氧产率,并能在动物试验中观察到小鼠肿瘤体积的缩小过程。

为获得更好的治疗效果,很多具有线粒体靶向功能的 AIE 纳米材料被相继合成,通过精确的亚细胞定位,AIE 材料在激发光源作用下的 PDT 效果被进一步放大^[19-20]。Zheng 等^[21]合成了新的 AIE 交联共聚物的 NPs,能靶向线粒体,具有近红外荧光亚细胞生物成像能力,ROS 产率高达 77.9%。

2.联合多种肿瘤治疗方式。基于 AIEgens 的单纯 PDT 治疗由于其能量转换效能的限制及治疗机制的局限性,用于临床治疗尚不成熟,为加速医学转化,并提高其在诊疗一体化功能中的治疗作用,通过与其他治疗方式如化疗、NO 治疗及基因治疗等结合,其治疗效果可明显增强。

(1)联合化疗。利用纳米载体联合 AIE 和化疗药物可以简单高效地合成具有诊疗一体化的荧光分子,达到 PDT 协

同化疗的目的。另一方面,也可以通过运送射线灵敏度物质至肿瘤区域增强放疗的灵敏度及提高治疗效果。Hu 等^[22]合成了由二硫键连接疏水性聚乳酸-羟基乙酸(poly(lactic-co-glycolic acid, PLGA)和生物可诱导的亲水性透明质酸(hyaluronic acid, HA)片段组成的两亲性聚合物作为递送化疗药物多柔比星(doxorubicin, DOX)和环巴胺(cyclopamine, CYC)的载体,得到的双重载药 NPs 能够靶向过表达 CD44 的乳腺肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)亚群和大量乳腺癌细胞,小鼠肿瘤模型证明了其协同抗肿瘤效果。Jiang 等^[23]通过一步组装,成功制备了一种用于靶向成像和酶引发化疗的多功能 AIE 纳米聚合物,其以季铵盐-四苯基乙二烯衍生物(quaternary ammonium-modified tetraphenylethene derivative, QA-TPE)为 AIE NPs 核心,HA 作为聚合诱导支架,获得的 AIE NPs 能够靶向 CD44 靶向分子,具有良好的生物相容性,并通过肿瘤内源性 HA 酶控制释放化疗药物,提升治疗效果。

(2)联合 NO 治疗。为提高 AIE 材料的肿瘤细胞杀伤作用,也有研究联合利用 NO 的协同杀伤作用,合成了有二硫键和 NO 供体部分的氧化还原响应释放性 NO 肿瘤治疗 AIE 纳米药物^[24],其能够在高浓度 GSH、GSH π 肿瘤微环境中实现有机硅壳逐步降解及 NO 供体释放 NO,从而达到肿瘤区域 NO 高浓度聚集的目的。AIE 纳米材料联合 NO 治疗具有不同于传统化疗药物的作用,克服了非靶向性、溶解性低的缺点,相对于无 NO 供体的 AIE 纳米材料具有更明显的肿瘤抑制作用,体内外实验均证明其有良好的肿瘤靶向作用及治疗效果。

(3)联合基因治疗。基因治疗包括基因编辑和 RNA 干扰治疗等。由于基因载体溶酶体逃逸能力较差,导致基因无法到达细胞核中发挥其作用,并且面临着进入细胞内的基因难以被有效释放等困难。Yuan 等^[10]研究出一种光活化的 AIE 聚合物 P[TPECM-氨基丙烯酸酯键(aminoacrylate, AA)-寡聚乙烯亚胺(oligoethylenimine, OEI)]g-mPEG,实现了光控的基因释放,克服了以上困难。该聚合物是将发射红色荧光的 AIE 光敏剂(TPECM)与 OEI 通过可被 ROS 切断的 AA 连接制备而得。在光照下,光敏剂产生 ROS,能够轻微破坏溶酶体膜,同时,切断 AA 键,使 NPs 解体,DNA 序列从溶酶体中逃逸,并释放到细胞核中,达到治疗作用。Jin 等^[25]采用在 AIE NPs 表面修饰小干扰 RNA-血管内皮生长因子(small interfering RNA-vascular endothelial growth factor, siVEGF)和 cRGD 的方法,使合成的 cRGD-siVEGF-TTD 纳米颗粒具有靶向整合素过表达细胞和递送 siRNA 的能力。研究表明 cRGD-siVEGF-TTD 可选择性且有效杀死整合素 $\alpha_v\beta_3$ 过表达的肿瘤细胞,并具有图像引导 PDT 和 RNA 干扰治疗的协同作用。此外,通过在 DSPE-PEG 和 siVEGF 之间引入 GSH 可切割的二硫键,NPs 可在含 GSH 环境下选择性释放 siVEGF,而内化的 NPs 可实现 PDT 和 siRNA 联合治疗,提高对 MDA-MB-231 细胞的整体杀伤率。

3.活体成像引导下手术切除。近红外荧光成像在临床术前非侵入性实时成像和术中肿瘤诊断和治疗有重要意义,这主要归因于其穿透力强及非放射性自发荧光。Liu 等^[26]设计合成了能够发出近红外荧光的 AIE 分子,用两亲性共聚物与所获得的 AIE 分子进一步自组装,获得的 AIE NPs 具有

良好的生物相容性,可以清楚区分正常组织和肿瘤组织,可用于影像引导肿瘤切除术。研究结果显示通过此 NPs 引导手术切除的组织肿瘤与正常组织信号比为 7.2。

He 等^[27]巧妙利用 AIE 材料聚集发光的特性,将其引入冷冻手术的肿瘤治疗中,虽然冷冻手术引起了很多关注,然而实时确定冷冻组织的体积仍然是一个挑战。该研究合成的 AIE 分子与冰晶特异性相互作用,并在冰-水界面形成聚集体。在冷冻时出现明亮的荧光发射,克服了冷冻手术中组织体积确定这一困难。在精确切除肿瘤组织中,AIE 纳米材料凭借其强荧光特性及聚集发光特性有得天独厚的优势,表现出很好的医学应用价值。

四、存在的问题及展望

随着 AIE 纳米材料研究的不断深入,AIE 纳米材料的在深部组织中的应用有了以下对策:(1)开发发射近红外 II 区(NIR-II, 1 000~1 800 nm)荧光的 AIE 材料^[28];(2)开发双光子及多光子吸收的 AIE 材料^[29-30],相对于单光子激发 PDT,双光子及多光子激发光动力治疗可以表现出近 2 倍的 ROS 产量及优良的抗癌能力;(3)用化学方法代替光学途径激发荧光产生,并发挥治疗作用,Mao 等^[31]利用肿瘤中过量的 H₂O₂ 作为成像和治疗的触发点为 AIEgens 提供产生荧光的能量,实现无动力图像引导治疗,并解决治疗过程中的氧气耗竭问题。

综上,AIE 纳米材料作为可修饰多功能平台,有望实现抗肿瘤药物的临床转化研究。随着研究的不断深入,诊疗一体化 AIE 纳米材料在肿瘤的诊疗中必将发挥越来越重要的作用。要实现构建的 AIE 材料用于临床诊断和治疗,有赖于分子生物学的发展,增强肿瘤特异性靶向是关键。近年来肿瘤免疫逃逸机制^[32-33]的发现是肿瘤医学史上的重大突破,AIE 纳米材料有望为肿瘤免疫研究提供平台。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Luo J, Xie Z, Lam JW, et al. Aggregation-induced emission of 1-methyl-1,2,3,4,5-pentaphenylsilole[J]. Chem Commun (Camb), 2001, (18): 1740-1741. DOI:10.1039/b105159h.
- [2] Mei J, Huang Y, Tian H. Progress and trends in AIE-based bioprobes: a brief overview[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(15): 12217-12261. DOI:10.1021/acsami.7b14343.
- [3] 房含峰,张永学,兰晓莉.上转换发光纳米材料在生物成像领域的应用及进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(9): 632-635. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.014. Fang HY, Zhang YX, Lan XL. Applications of upconversion nanoparticles in bioimaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(9): 632-635. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.014.
- [4] Liu W, Zhang J, Zhou Z, et al. Design of a new fused-ring electron acceptor with excellent compatibility to wide-bandgap polymer donors for high-performance organic photovoltaics [J]. Adv Mater, 2018, 30(26): e1800403. DOI:10.1002/adma.201800403.
- [5] Hu F, Xu S, Liu B. Photosensitizers with aggregation-induced emission: materials and biomedical applications[J]. Adv Mater, 2018, 30(45): e1801350. DOI:10.1002/adma.201801350.
- [6] Li K, Qin W, Ding D, et al. Photostable fluorescent organic dots with aggregation-induced emission (AIE dots) for noninvasive long-term cell tracing [J]. Sci Rep, 2013, 3: 1150. DOI:10.1038/srep01150.
- [7] 李崇佼,兰晓莉,张永学.无机纳米晶体量子点光学成像应用进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(3): 246-249. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.03.025. Li CJ, Lan XL, Zhang YX. Application advances in optical imaging of inorganic fluorescent nano-materials-quantum dots [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(3): 246-249. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.03.025.
- [8] Yuan Y, Zhang CJ, Gao M, et al. Specific light-up bioprobe with aggregation-induced emission and activatable photoactivity for the targeted and image-guided photodynamic ablation of cancer cells [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2015, 54(6): 1780-1786. DOI:10.1002/anie.201408476.
- [9] Wang J, Xu M, Wang K, et al. Stable mesoporous silica nanoparticles incorporated with MoS₂ and AIE for targeted fluorescence imaging and photothermal therapy of cancer cells [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 174: 324-332. DOI:10.1016/j.colsurfb.2018.11.030.
- [10] Yuan Y, Zhang CJ, Liu B. A photoactivatable AIE polymer for light-controlled gene delivery: concurrent endo/lysosomal escape and DNA unpacking [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2015, 54(39): 11419-11423. DOI:10.1002/anie.201503640.
- [11] Wei D, Xue Y, Huang H, et al. Fabrication, self-assembly and biomedical applications of luminescent sodium hyaluronate with aggregation-induced emission feature [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 81: 120-126. DOI:10.1016/j.msec.2017.07.038.
- [12] Li K, Ding D, Prashant C, et al. Gadolinium-functionalized aggregation-induced emission dots as dual-modality probes for cancer metastasis study [J]. Adv Healthc Mater, 2013, 2(12): 1600-1605. DOI:10.1002/adhm.201300135.
- [13] Zhang J, Li C, Zhang X, et al. *In vivo* tumor-targeted dual-modal fluorescence/CT imaging using a nanoprobe co-loaded with an aggregation-induced emission dye and gold nanoparticles [J]. Biomaterials, 2015, 42: 103-111. DOI:10.1016/j.biomaterials.2014.11.053.
- [14] Wang L, Huang M, Tang H, et al. Fabrication and application of dual-modality polymer nanoparticles based on an aggregation-induced emission-active fluorescent molecule and magnetic Fe₃O₄ [J]. Polymers (Basel), 2019, 11(2): 220. DOI:10.3390/polym11020220.
- [15] Feng G, Li J, Claser C, et al. Dual modal ultra-bright nanodots with aggregation-induced emission and gadolinium-chelation for vascular integrity and leakage detection [J]. Biomaterials, 2018, 152: 77-85. DOI:10.1016/j.biomaterials.2017.10.031.
- [16] Yuan Y, Feng G, Qin W, et al. Targeted and image-guided photodynamic cancer therapy based on organic nanoparticles with aggregation-induced emission characteristics [J]. Chem Commun (Camb), 2014, 50(63): 8757-8760. DOI:10.1039/c4cc02767a.
- [17] Li M, Gao Y, Yuan Y, et al. One-step formulation of targeted aggregation-induced emission dots for image-guided photodynamic therapy of cholangiocarcinoma [J]. ACS Nano, 2017, 11(4): 3922-3932. DOI:10.1021/acsnano.7b00312.
- [18] Wu W, Mao D, Hu F, et al. A highly efficient and photostable photosensitizer with near-infrared aggregation-induced emission for image-guided photodynamic anticancer therapy [J]. Adv Mater,

- 2017, 29(33): 1700548. DOI:10.1002/adma.201700548.
- [19] Feng G, Liu J, Zhang CJ, et al. Artemisinin and AIEgen conjugate for mitochondria-targeted and image-guided chemo- and photodynamic cancer cell ablation[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(14): 11546-11553. DOI:10.1021/acsami.8b01960.
- [20] Guan Y, Lu H, Li W, et al. Near-infrared triggered upconversion polymeric nanoparticles based on aggregation-induced emission and mitochondria targeting for photodynamic cancer therapy [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(32): 26731-26739. DOI: 10.1021/acsami.7b07768.
- [21] Zheng Y, Lu H, Jiang Z, et al. Low-power white light triggered AIE polymer nanoparticles with high ROS quantum yield for mitochondria-targeted and image-guided photodynamic therapy [J]. J Mater Chem B, 2017, 5(31): 6277-6281. DOI: 10.1039/C7TB01443K.
- [22] Hu K, Zhou H, Liu Y, et al. Hyaluronic acid functional amphiphilic and redox-responsive polymer particles for the co-delivery of doxorubicin and cyclophosphamide to eradicate breast cancer cells and cancer stem cells [J]. Nanoscale, 2015, 7(18): 8607-8618. DOI:10.1039/c5nr01084e.
- [23] Jiang BP, Tan X, Shen XC, et al. One-step fabrication of a multifunctional aggregation-induced emission nanoaggregate for targeted cell imaging and enzyme-triggered cancer chemotherapy [J]. ACS Macro Lett, 2016, 5(4): 450-454. DOI: 10.1021/acsmacrolett.6b00154.
- [24] Jia X, Zhang Y, Zou Y, et al. Dual intratumoral redox/enzyme-responsive NO-releasing nanomedicine for the specific, high-efficacy, and low-toxic cancer therapy [J]. Adv Mater, 2018, 30(30): e1704490. DOI:10.1002/adma.201704490.
- [25] Jin G, Feng G, Qin W, et al. Multifunctional organic nanoparticles with aggregation-induced emission (AIE) characteristics for targeted photodynamic therapy and RNA interference therapy [J]. Chem Commun (Camb), 2016, 52(13): 2752-2755. DOI: 10.1039/c5cc07818k.
- [26] Liu J, Chen C, Ji S, et al. Long wavelength excitable near-infrared fluorescent nanoparticles with aggregation-induced emission characteristics for image-guided tumor resection [J]. Chem Sci, 2017, 8(4): 2782-2789. DOI:10.1039/c6sc04384d.
- [27] He Z, Liu P, Zhang S, et al. A freezing-induced turn-on imaging modality for real-time monitoring of cancer cells in cryosurgery [J]. Angew Chem Int Ed, 2019, 58(12): 3834-3837. DOI:10.1002/anie.201813239.
- [28] Li J, Pu K. Development of organic semiconducting materials for deep-tissue optical imaging, phototherapy and photoactivation [J]. Chem Soc Rev, 2019, 48(1): 38-71. DOI:10.1039/c8cs00001h.
- [29] Wang S, Wu W, Manghnani P, et al. Polymerization-enhanced two-photon photosensitization for precise photodynamic therapy [J]. ACS Nano, 2019, 13(3): 3095-3105. DOI: 10.1021/acsnano.8b08398.
- [30] Feng G, Liu B. Aggregation-induced emission (AIE) dots: emerging theranostic nanolights [J]. Acc Chem Res, 2018, 51(6): 1404-1414. DOI:10.1021/acs.accounts.8b00060.
- [31] Mao D, Wu W, Ji S, et al. Chemiluminescence-guided cancer therapy using a chemiexcited photosensitizer [J]. Chem, 2017, 3(6): 991-1007. DOI:10.1016/j.chempr.2017.10.002.
- [32] Margolis N, Markovits E, Markel G. Reprogramming lymphocytes for the treatment of melanoma: from biology to therapy [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 141: 104-124. DOI:10.1016/j.addr.2019.06.005.
- [33] Zuazo M, Arasanz H, Fernández-Hinojal G, et al. Functional systemic CD4 immunity is required for clinical responses to PD-L1/PD-1 blockade therapy [J]. EMBO Mol Med, 2019, 11(7): e10293. DOI:10.15252/emmm.201910293.

(收稿日期:2019-07-25)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论文写作中的“致谢”

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

本刊编辑部