

近红外二区荧光成像在肿瘤诊疗中的研究进展

桂斌 姜楠 邓倾

武汉大学人民医院超声影像科, 武汉 430060

通信作者: 邓倾, Email: wudadq@163.com

【摘要】 近红外光(NIR)根据其波长可分为 NIR-I (650~900 nm)和 NIR-II (900~1 700 nm)。相较于传统的 NIR-I 荧光成像, NIR-II 荧光成像的组织吸收和光子散射值更低, 组织穿透性和分辨率更高, 是目前临床应用中最有前景的 1 种光学成像技术。此外, 结合多模态或诊疗一体化分子探针, NIR-II 荧光成像可以实现对肿瘤的精准定位及引导治疗, 对肿瘤的早期诊疗具有重要意义。该文就 NIR-II 荧光成像技术在肿瘤诊断、监测转移以及治疗方面应用的研究进展进行综述。

【关键词】 肿瘤; 光学成像; 荧光; 发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金(81901759, 82102045)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221019-00314

Research progress of near-infrared II fluorescence imaging in the diagnosis and treatment of tumors

Gui Bin, Jiang Nan, Deng Qing

Department of Ultrasound Imaging, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Deng Qing, Email: wudadq@163.com

【Abstract】 Near-infrared (NIR) can be divided into NIR-I (650–900 nm) and NIR-II (900–1 700 nm) according to its wavelength. Compared with traditional NIR-I fluorescence imaging, NIR-II fluorescence imaging has lower tissue absorption and photon scattering as well as higher tissue penetration and resolution, which is considered as the most promising optical imaging technique in clinical application. In addition, combined with multimodal or therapeutic integrated molecular probes, NIR-II fluorescence imaging can accurately localize tumors and guide treatment, providing a remarkable modality for early diagnosis and treatment of tumors. In this review, research progress on NIR-II fluorescence imaging in the diagnosis, monitoring of metastasis and treatment of tumors are mainly introduced.

【Key words】 Neoplasms; Optical imaging; Fluorescence; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81901759, 82102045)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221019-00314

肿瘤严重危害人类健康, 是导致人类死亡的主要原因之一。多数患者在确诊肿瘤时已处于中晚期, 错过了最佳治疗期^[1]。造成这种情况的主要原因是超声、X 线、CT 和 MRI 等传统影像诊断技术特异性、灵敏度不高, 分辨率有限, 对微小病变和早期肿瘤的检出存在困难^[2]。此外, 恶性肿瘤具有高侵袭性的病理特点, 使得肿瘤边界难以精准识别, 这在一定程度上限制了肿瘤的精准治疗。

近红外光(near-infrared, NIR)是介于可见光和中红外光之间的电磁波, 根据波长又可分为 NIR-I (650~900 nm)和 NIR-II (900~1 700 nm)。相较于 NIR-I, NIR-II 具有更少的光子散射和吸收, 更低的自发荧光信号、更高的信噪比、更高的空间分辨率及更强的组织穿透性^[3-4]。随着 NIR-II 成像技术及材料学的不断发展, 研究者们开发了许多性能优异的近红外分子探针, 在肿瘤的诊断和治疗方面展示出广阔的应用前景^[5-6]。本文综述近年来 NIR-II 荧光成像技术在肿瘤诊疗方面的研究进展, 并对该研究方向的发展前景进行展望。

一、NIR-II 荧光成像技术在肿瘤诊断中的应用

1. 肿瘤的精准成像与早期诊断。除了具有一般光学成像技术灵敏度高、无创、实时成像等优点外, NIR-II 荧光成像

的突出优点是空间分辨率高及优于 NIR-I 荧光成像的穿透深度^[7], 在肿瘤的精准成像与早期诊断方面更具优势。

吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)是已获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的 NIR-I 荧光染料, 近来有研究证明其尾荧光发射特性可用于肿瘤实时 NIR-II 荧光成像^[8]。负载 ICG 的近红外纳米颗粒(nanoparticles, NPs)粒径小, 能够深入肿瘤微血管, 通过肿瘤组织的高通透性和滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应实现纳米分子的聚集。而 NIR-II 靶向纳米探针除上述作用之外, 还可通过与相应的靶向受体结合, 进一步提升肿瘤的靶向性, 实现肿瘤组织的精准诊疗。Geng 等^[9]开发了 1 种血小板膜修饰的 NIR-II 纳米探针, 该探针通过识别癌细胞表面抗原 CD44 与胰腺癌、乳腺癌和胶质瘤小鼠模型中癌细胞特异性结合, 从而精准定位肿瘤并获得了高信噪比的 NIR-II 肿瘤微循环图像。

众所周知, 每种医学成像方式都有各自的优缺点, 若能将 NIR-II 荧光成像的优势与其他成像模式结合, 实现多模态下的优势互补, 则更利于肿瘤的准确诊断并获取更全面的肿瘤信息, 为此研究者们开发了许多具有多模态成像功能的复

合分子探针用于肿瘤的诊断。光声成像 (photoacoustic image, PAI) 提供了比 NIR-II 荧光成像更深的组织穿透, 然而其灵敏度低以及在软组织中传播受限是该技术的主要障碍。NIR-II 荧光成像和 PAI 结合可以弥补单一成像模式的不足, 从而提高诊断的准确性。有研究合成了 1 种新型小分子染料 DPP-BT, 并将其组装成纳米粒子, 在 730 nm 激光照射下可以同时产生强 NIR-II 荧光和 PA 信号; 将该 NPs 经尾静脉注射至宫颈癌细胞 Hela 荷瘤小鼠体内后 24 h, 通过 NIR-II 荧光/PAI 双模态成像准确显示了肿瘤的大小和位置^[10]。此外, 一些多模态纳米探针也被成功用于肿瘤的早期诊断^[11-12]。构建双/多模态成像纳米探针有利于实现优势互补, 为临床诊断提供更多、更全面的信息, 对加快临床转化具有重要意义。

2. 肿瘤的转移监测。淋巴转移是肿瘤细胞脱离原发肿瘤移动到区域淋巴结并最终到达机体其他部位, 这与肿瘤复发及患者生存率降低密切相关, 也是肿瘤分期和决定治疗手段的主要因素。因此, 监测肿瘤淋巴转移具有重要意义。Chen 等^[13]开发了 1 种可被特异性激活的纳米探针用于追踪肿瘤的淋巴转移, 该探针可以在肿瘤中聚集并特异性地响应其产生的氨基肽酶 N, 从而将丙氨酸转化为氨基并激活纳米探针, 通过活化纳米探针发出的光声和 NIR-II 荧光信号准确定位肿瘤淋巴转移。

二、NIR-II 荧光成像技术在肿瘤治疗中的应用

1. NIR-II 导航下的肿瘤手术治疗。外科手术切除是肿瘤最常见和有效的治疗方法之一。根治性切除原发肿瘤和转移性淋巴结是手术成功的关键, 然而如何在复杂的手术环境下准确分辨原发肿瘤边界以及定位转移性淋巴结仍是巨大的挑战。研究者们尝试构建肿瘤细胞选择性摄取的纳米探针, 使其在肿瘤中富集并提供高信噪比的近红外图像, 从而精确描绘出肿瘤的边界, 用于后续肿瘤切除。Zhang 等^[14]开发了 1 种靶向于前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 的新型纳米探针 PSMA-1092, 该探针对于 PSMA 显示出超高亲和力和优异的光学性能; 经尾静脉注射 PSMA-1092 至荷瘤小鼠体内后, 可清晰显示小鼠体内肿瘤的边界, 并在切除过程中进行实时动态监测, 确保肿瘤组织被完整切除。为定位并切除原发病灶及转移淋巴结, Wang 等^[15]基于红细胞开发了 1 种具有良好靶向性、肿瘤滞留时间长达 4 h 的纳米探针, 在 NIR-II 荧光成像指导下精确切除荷瘤小鼠皮下人肝腺癌以及转移的膈淋巴结, 从而完全抑制了肿瘤生长和转移。

近年来, NIR-II 荧光成像技术已逐步应用于临床手术导航中。Hu 等^[16]首次将 NIR-II 荧光成像技术用于指导人的原发性和转移性肝脏肿瘤切除手术 (图 1), 对 23 例肝癌患者的手术结果表明, NIR-II 荧光成像可以发现无明显影像学特征及外科医师或术中超声难以发现的残留病灶; 此外, NIR-II 荧光成像的肿瘤信号和正常组织信号或背景之间的差异比远高于 NIR-I 荧光成像, 显示出术中 NIR-II 荧光成像引导手术的良好临床潜力。Cao 等^[17]将 NIR-II 荧光成像用于指导临床脑胶质瘤手术切除, 手术期间通过 NIR-II 荧光成像精确定位了肿瘤供血动脉和手术边界, 在成功切除 III/IV 级胶质瘤患者肿瘤的同时, 还减少了对正常脑组织和血管

的损伤。因此, NIR-II 荧光成像技术在不同外科场景中不仅能检出遗漏的病灶, 还可实时成像精准定位肿瘤, 最小化对正常组织的损伤, 在手术导航中的应用是 NIR-II 荧光成像技术加快临床转化的捷径之一。

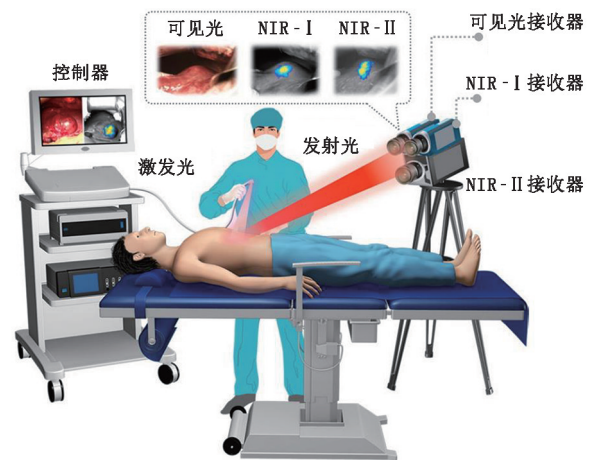


图 1 在可见光和近红外光 (NIR)-I/II 荧光成像指导下进行人类肝脏肿瘤切除手术示意图^[16]

2. NIR-II 荧光成像引导下的光热治疗 (photothermal therapy, PTT)。PTT 是利用具有光热转换能力的材料, 将光能转化成热能以杀灭肿瘤细胞或抑制其生长。PTT 能可控地对肿瘤区域照射, 同时最大限度地减少对非靶向组织的损伤, 是很有前景的肿瘤治疗方法。Cui 等^[18]合成了 1 种具有 PTT 作用的 NIR-II 纳米探针并将其用于治疗前列腺肿瘤, 静脉注射探针到前列腺癌荷瘤小鼠体内激光照射 8 min 后, 肿瘤部位温度达到 43.6 °C, 14 d 后肿瘤体积未增大, 而对对照组小鼠肿瘤体积明显增大, 结果表明 NIR-II 纳米探针联合 PTT 可有效抑制肿瘤生长。

为进一步提升肿瘤诊疗效果, 引入新的荧光材料是有效的策略之一。聚集诱导发光 (aggregation-induced emission, AIE) 是指某些物质在低浓度分散态时不产生荧光, 而在高浓度聚集态时具有强荧光发射的现象。相对于传统荧光材料, 具有 AIE 特性的纳米材料不受聚集荧光淬灭效应制约, 具有更好的荧光成像和 PTT 效果^[19]。有研究开发了 1 种基于 AIE 的纳米囊泡 (TT3-oCB NP@EXOs) 用于 NIR-II 荧光成像引导肿瘤 PTT。将 TT3-oCB NP@EXOs 静脉注射到结肠癌荷瘤小鼠体内并用 808 nm 激光照射, 肿瘤区域温度在 10 min 内迅速上升到 57 °C, 15 d 后发现肿瘤被明显抑制甚至根除, 实现了对肿瘤精准且高效的 PTT^[20]。具有 AIE 特性的纳米材料显示出高强度的荧光性能及良好的肿瘤疗效, 在构建诊疗一体化纳米探针方面具有巨大潜力。

3. NIR-II 荧光成像引导下的光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT)。PDT 是治疗肿瘤的有效选择之一, 有组织损伤小、疗效确切、无耐药性、可与多种疗法联用等优点^[21]。PDT 由光敏剂、氧气和光 3 个基本部分组成, 光敏剂在特定波长的激光照射下与氧分子反应产生具有细胞毒性的活性氧, 活性氧通过促进细胞凋亡、坏死和激活免疫反应进一步破坏肿瘤细胞^[22]。Wang 等^[23]开发了基于镧系元素的纳米探针 ZnPc@mPEG-PLGA@UCNPs, 通过 NIR-II 荧光成像引

导下的 PDT,实现了对三阴性乳腺癌的诊断和靶向治疗。常见的光动力药物依赖有氧的光动力过程来治疗肿瘤,而肿瘤微环境的乏氧特点严重降低了 PDT 的治疗效率。为此, Li 等^[24]合成了 1 种 COi6-4Cl NPs,其被 880 nm 激光辐照后不仅具有高 NIR- II 荧光,还同时具备耐缺氧 PDT 能力。研究者利用 COi6-4Cl NPs 的高亮荧光准确区分癌变部位与正常组织,并确定最佳治疗时机,实现了在 NIR- II 荧光成像引导下的 PDT 诊疗一体化。

Zhang 等^[25]基于 AIE 设计和构建了 1 种诊疗一体化探针 TSSI NPs,其在 NIR 照射下能同时表现出高效的活性氧生成、明亮的 NIR- II 荧光发射和高光热转换效率;小鼠体内实验结果表明,几乎所有被注射 TSSI NPs+NIR 照射的小鼠 3 d 后无任何可见肿瘤,15 d 后肿瘤完全消失且无复发,表明通过 PDT-PTT 协同治疗实现了对肿瘤的完整消除。精确诊断以及彻底杀灭肿瘤的结果证明了多模态诊疗一体化探针的优异性能和良好的临床应用潜力。

4. NIR- II 荧光成像引导下的化学治疗。化疗药物也能与 NIR- II 荧光成像结合,用于肿瘤的精准诊疗。Ma 等^[26]开发了 1 种基于聚合物胶束的治疗 NPs p-FE-PTX-FA,该 NPs 可同时利用 EPR 效应及叶酸的靶向作用在乳腺癌 4T1 细胞中聚集,从而精准定位肿瘤。在注射后 20 d,肿瘤被 p-FE-PTA-FA 释放的紫杉醇完全根除,同时实现了诊断和成像引导下的化疗。

联合 NIR- II 荧光成像还可用于监测化疗药物的释放,并有助于优化给药方案。Xie 等^[27]开发了 1 种肿瘤微环境响应的纳米载药递送系统,其在肿瘤微环境中被激活后,可以产生强 NIR- II 荧光同时释放包封的化疗药物,且药物的累积释放量与 NIR- II 荧光强度呈线性相关,可在对肿瘤精准定位成像的同时,精确监测药物的响应释放,实现治疗的精准性。这使得化疗药物可视化释放以及预测疗效成为可能。

5. NIR- II 荧光成像引导下的免疫治疗。免疫疗法是通过激活人体免疫系统,依靠自身免疫机能来杀灭肿瘤细胞的新方法,已成为治疗各种肿瘤的重要方法之一。Ma 等^[28]利用 NIR- II 荧光成像引导下的 PTT 诱导肿瘤细胞快速释放大量肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)和损伤相关分子(damage-associated molecular patterns, DAMPs),TAAs 可以增强 T 细胞的抗原特异性反应,而 DAMPs 作为免疫刺激的“危险”信号,可以增强树突状细胞对肿瘤抗原的吞噬,诱导树突状细胞成熟并活化 T 细胞,从而启动抗肿瘤免疫应答,最终协同 PTT 和免疫治疗取得显著疗效并延长小鼠存活时间。

为了在 NIR- II 荧光成像下监测免疫治疗过程,Zhong 等^[29]开发了 1 种连有抗程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)抗体的铈基稀土 NPs(erbium-based rare-earth NPs, ErNPs),其在 NIR- II 波段下具有较强的转换发光性能,可对结肠癌小鼠模型的 PD-L1 进行分子成像,并对癌症免疫治疗过程进行动态监测,在无创条件下更准确地预测免疫治疗反应。

三、结语与展望

NIR- II 荧光成像技术具有高空间分辨率、深穿透性以及高信噪比等成像特点,结合近红外纳米探针可实现肿瘤的靶向聚集和长期定位追踪,用于肿瘤的诊断和监测转移。此

外,在 NIR- II 荧光成像引导下还可进行肿瘤外科手术、PTT、PDT 以及传递化疗药物等,具有广阔的临床应用前景。

目前 NIR- II 荧光成像技术对肿瘤的诊疗相关研究多数处于基础研究阶段,该技术在临床中的应用仍非常有限,需投入更多的努力来解决以下几方面问题。(1)开发面向临床应用的高性能、高生物安全性的 NIR- II 探针。NIR- II 荧光成像技术发展以来,尚无获批临床使用的 NIR- II 荧光染料,目前在临床上批准可用的只有 NIR- I 染料 ICG 和亚甲基蓝,这极大限制了 NIR- II 荧光成像技术的临床转化。未来可通过引入更多生物相容性好的新材料和不同种类的分子探针设计策略,开发长发射波长的新型 NIR- II 纳米探针。以临床应用为导向,寻找各类疾病最适合使用的特异性探针,或构建多模态纳米探针,将 NIR- II 荧光成像与其他诊治方式结合,实现优势互补。同时还需全面评估外源性纳米探针的长期生物毒性,加快从基础研究到临床应用的转化。(2)开发临床上方便实用的配套成像设备。虽然目前已有 NIR- II 活体宏观成像系统、NIR- II 荧光显微镜等影像设备,但 NIR- II 荧光成像技术起步较晚,只有少数 NIR- II 活体成像设备成功应用于手术导航中,而大多仍集中在基础研究或临床转化阶段,相信在不远的将来,会有更优的成像系统问世,从而更好地服务于临床,为肿瘤的诊治提供新策略。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 桂斌:论文撰写;姜楠、邓倾:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Wang P, Fan Y, Lu L, et al. NIR- II nanoprobes *in-vivo* assembly to improve image-guided surgery for metastatic ovarian cancer [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2898. DOI: 10.1038/s41467-018-05113-8.
- [3] Li B, Zhao M, Feng L, et al. Organic NIR-II molecule with long blood half-life for *in vivo* dynamic vascular imaging [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3102. DOI:10.1038/s41467-020-16924-z.
- [4] Lei Z, Zhang F. Molecular engineering of NIR- II fluorophores for improved biomedical detection [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2021, 60(30): 16294-16308. DOI:10.1002/anie.202007040.
- [5] Kenry, Duan Y, Liu B. Recent advances of optical imaging in the second near-infrared window [J]. Adv Mater, 2018, 30(47): e1802394. DOI:10.1002/adma.201802394.
- [6] Azari F, Zhang K, Kennedy GT, et al. Precision surgery guided by intraoperative molecular imaging [J]. J Nucl Med, 2022, 63(11): 1620-1627. DOI:10.2967/jnumed.121.263409.
- [7] Golovynskiy S, Golovynska I, Stepanova LI, et al. Optical windows for head tissues in near-infrared and short-wave infrared regions: approaching transcranial light applications [J]. J Biophotonics, 2018, 11(12): e201800141. DOI:10.1002/jbio.201800141.
- [8] Chen QY, Xie JW, Zhong Q, et al. Safety and efficacy of indocyanine green tracer-guided lymph node dissection during laparoscopic radical gastrectomy in patients with gastric cancer: a randomized clinical trial [J]. JAMA Surg, 2020, 155(4): 300-311. DOI:10.1001/jamasurg.2019.6033.
- [9] Geng X, Gao D, Hu D, et al. Active-targeting NIR- II photother-

- anostics in multiple tumor models using platelet-camouflaged nanoprobes[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(50): 55624-55637. DOI:10.1021/acsmi.0c16872.
- [10] Wang Q, Dai Y, Xu J, et al. All-in-one phototheranostics: single laser triggers NIR-II fluorescence/photoacoustic imaging guided photothermal/photodynamic/chemo combination therapy[J]. Advanced Functional Materials, 2019, 29(31): 1901480. DOI:10.1002/adfm.201901480.
- [11] Xie Y, Wang M, Sun Q, et al. PtBi-β-CD-Ce6 nanozyme for combined trimodal imaging-guided photodynamic therapy and NIR-II responsive photothermal therapy[J]. Inorg Chem, 2022, 61(18): 6852-6860. DOI:10.1021/acs.inorgchem.2c00168.
- [12] Chintamaneni PK, Nagasen D, Babu KC, et al. Engineered upconversion nanocarriers for synergistic breast cancer imaging and therapy: current state of art[J]. J Control Release, 2022, 352: 652-672. DOI:10.1016/j.jconrel.2022.10.056.
- [13] Chen J, Chen L, Zeng F, et al. Aminopeptidase N activatable nanoprobes for tracking lymphatic metastasis and guiding tumor resection surgery via optoacoustic/NIR-II fluorescence dual-mode imaging[J]. Anal Chem, 2022, 94(23): 8449-8457. DOI:10.1021/acs.analchem.2c01241.
- [14] Zhang L, Shi X, Li Y, et al. Visualizing tumors in real time: a highly sensitive PSMA probe for NIR-II imaging and intraoperative tumor resection[J]. J Med Chem, 2021, 64(11): 7735-7745. DOI:10.1021/acs.jmedchem.1c00444.
- [15] Wang P, Wang X, Luo Q, et al. Fabrication of red blood cell-based multimodal theranostic probes for second near-infrared window fluorescence imaging-guided tumor surgery and photodynamic therapy[J]. Theranostics, 2019, 9(2): 369-380. DOI:10.7150/thno.29817.
- [16] Hu Z, Fang C, Li B, et al. First-in-human liver-tumour surgery guided by multispectral fluorescence imaging in the visible and near-infrared-I/II windows[J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4(3): 259-271. DOI:10.1038/s41551-019-0494-0.
- [17] Cao C, Jin Z, Shi X, et al. First clinical investigation of near-infrared window II a/II b fluorescence imaging for precise surgical resection of gliomas[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2022, 69(8): 2404-2413. DOI:10.1109/TBME.2022.3143859.
- [18] Cui S, Fan S, Tan H, et al. Ultra-homogeneous NIR-II fluorescent self-assembled nanoprobes with AIE properties for photothermal therapy of prostate cancer[J]. Nanoscale, 2021, 13(37): 15569-15575. DOI:10.1039/d1nr04227k.
- [19] 何玉芳,唐文洁,江新青.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[J].中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(6): 373-377. DOI:10.3760/cma.j.cn.321828-20190725-00146.
- He YF, Tang WJ, Jiang XQ. Recent advances of aggregation-induced emission in tumor diagnosis and therapy[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(6): 373-377. DOI:10.3760/cma.j.cn.321828-20190725-00146.
- [20] Li Y, Fan X, Li Y, et al. Biologically excretable AIE nanoparticles wear tumor cell-derived "exosome caps" for efficient NIR-II fluorescence imaging-guided photothermal therapy[J]. Nano Today, 2021, 41: 101333. DOI:10.1016/j.nantod.2021.101333.
- [21] 刘惠玉,田捷.纳米材料在光动力治疗中的应用[J].中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(1): 7-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.01.003.
- Liu HY, Tian J. Application of nanomaterials in photodynamic therapy[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 36(1): 7-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.01.003.
- [22] Sun Y, Zhao D, Wang G, et al. Recent progress of hypoxia-modulated multifunctional nanomedicines to enhance photodynamic therapy: opportunities, challenges, and future development[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(8): 1382-1396. DOI:10.1016/j.apsb.2020.01.004.
- [23] Wang Y, Feng M, Lin B, et al. MET-targeted NIR-II luminescence diagnosis and up-conversion guided photodynamic therapy for triple-negative breast cancer based on a lanthanide nanoprobes[J]. Nanoscale, 2021, 13(43): 18125-18133. DOI:10.1039/d1nr05847a.
- [24] Li L, Shao C, Liu T, et al. An NIR-II-emissive photosensitizer for hypoxia-tolerant photodynamic theranostics[J]. Adv Mater, 2020, 32(45): e2003471. DOI:10.1002/adma.202003471.
- [25] Zhang Z, Xu W, Kang M, et al. An all-round athlete on the track of phototheranostics: subtly regulating the balance between radiative and nonradiative decays for multimodal imaging-guided synergistic therapy[J]. Adv Mater, 2020, 32(36): e2003210. DOI:10.1002/adma.202003210.
- [26] Ma Z, Wan H, Wang W, et al. A theranostic agent for cancer therapy and imaging in the second near-infrared window[J]. Nano Res, 2019, 12: 273-279. DOI:10.1007/s12274-018-2210-x.
- [27] Xie Q, Liu J, Chen B, et al. NIR-II fluorescent activatable drug delivery nanoplateform for cancer-targeted combined photodynamic and chemotherapy[J]. ACS Appl Bio Mater, 2022, 5(2): 711-722. DOI:10.1021/acsbm.1c01139.
- [28] Ma Y, Zhang Y, Li X, et al. Near-infrared II phototherapy induces deep tissue immunogenic cell death and potentiates cancer immunotherapy[J]. ACS Nano, 2019, 13(10): 11967-11980. DOI:10.1021/acsnano.9b06040.
- [29] Zhong Y, Ma Z, Wang F, et al. *In vivo* molecular imaging for immunotherapy using ultra-bright near-infrared-II b rare-earth nanoparticles[J]. Nat Biotechnol, 2019, 37(11): 1322-1331. DOI:10.1038/s41587-019-0262-4.

(收稿日期:2022-10-19)