



近红外光驱动的纳米材料和器件的研究进展

陈志钢* 匡兴羽 宋琳琳 田启威 胡俊青

(东华大学纤维材料改性国家重点实验室和材料科学与工程学院, 上海 201620)

摘要: 近红外光由于具有良好的生物组织穿透性且对组织几乎无损伤等优点, 在生物医学领域展现了光明的应用前景。进入生物体内的近红外光要发挥诊疗作用, 其前提是需要可吸收/转换近红外光的纳米材料或器件。本文综述了近红外光驱动的纳米材料和器件的研究进展, 主要包括稀土上转换发光纳米材料、980 nm 激光驱动的发电机以及光热转换纳米材料, 重点介绍了它们的生物应用进展; 最后指出了目前存在的问题和发展方向。

关键词: 近红外光; 上转换发光; 光电转换; 光热转换; 生物应用

中图分类号: O611.4; O649; R730 文献标识码: A 文章编号: 1001-4861(2013)08-1574-17

DOI: 10.3969/j.issn.1001-4861.2013.00.305

Research Progress in NIR-Light-Driven Nanomaterials and Nanodevices

CHEN Zhi-Gang* KUANG Xing-Yu SONG Lin-Lin TIAN Qi-Wei HU Jun-Qing

(State Key Laboratory for Modification of Chemical Fibers and Polymer Materials,
College of Materials Science and Engineering, Donghua University, Shanghai 201620, China)

Abstract: Near-infrared (NIR) light has great potential in biomedical application due to its advantages such as deep penetration depth and low photodamage to biological tissues. If we want to use NIR light that has entered animal body, for in-vivo diagnosis and therapeutic intervention, a prerequisite is to obtain nanomaterials and/or nanodevices that can absorb or convert NIR light. This paper reviews the recent research progress in NIR-light-driven nanomaterials and/or nanodevices, including up-converting rare-earth nanophosphors, 980-nm laser-driven generator, and photothermal nanoagents. The main attention has been given to the biological application of these nanomaterials and/or nanodevices. At last, the present problems and the future development trends are pointed out.

Key words: NIR light, upconverting luminescence; photoelectric conversion; photothermal conversion; biological applications

0 引 言

生命科学的飞速发展离不开新技术和新方法的应用, 目前许多研究人员一直致力于新的分析和诊疗技术的研究和应用^[1-4]。利用光作为信号源或激发源的分析和诊疗技术在生物医药领域得到了快速发展, 特别是光学成像技术在生物成像的应用方

面发展迅猛^[1-3]。但是生物组织对光的高散射和高吸收成为制约光学技术在生物体内应用的主要障碍。一般来讲, 生物组织对可见光(350~650 nm)和红外光(>1 000 nm)具有很强的吸收。相反, 生物组织对近红外光(650~1 000 nm)的吸收最少, 因此近红外光具有较大的生物穿透深度^[5-6]。特别是在近红外光的激发下, 生物组织几乎无损伤且不会发光(无背景

收稿日期: 2013-02-22。收修改稿日期: 2013-05-20。

国家自然科学基金(No.21171035 和 51272299)、上海市青年科技启明星计划(No.11QA140010)和中央高校基本科研业务费专项资金资助项目。

*通讯联系人。E-mail: zgchen@dhru.edu.cn; 会员登记号: S06N0512M1202。

荧光)。这些优点使近红外光拥有广阔的生物应用前景。

同时,正是由于生物组织不能有效吸收近红外光,当近红外光应用于生物医学领域时,需要特殊的纳米材料或者器件来吸收光并转换成所需的信号或者能量。目前,如图 1 所示,能在生物体内吸收近红外光并进行能量转换的技术有:近红外光可见光上转换、近红外光电能转换、近红外光热能转换。对应的材料和器件主要为:稀土上转换发光材料^[2-3]、980 nm 激光驱动的发电机^[5-6]、光热转换纳米材料^[4,7-9]。本文综述了这 3 种近红外光驱动的纳米材料和器件的设计、构筑与生物应用的研究进展,重点论述了笔者在以上领域获得的一些进展^[5-13]。

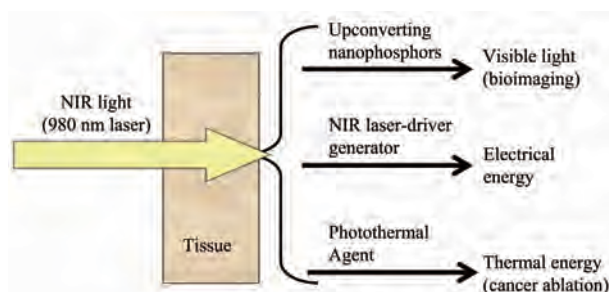


图 1 近红外光驱动的纳米材料和器件的类型及生物应用

Fig.1 Types and biological applications of NIR-light driven nanomaterials and nanodevices

1 近红外光驱动的稀土上转换发光材料

荧光标记作为一种非放射性的生物标记技术受到广泛重视,并取得迅速发展。目前用作发光标记物主要有 3 类材料:有机荧光材料、半导体量子点及稀土上转换发光纳米材料 (UCNPs)^[2-3,10,12,14]。其中,常规的有机荧光材料和半导体量子点主要吸收紫外光或者高能可见光来发射出低能可见光;而 UCNPs 能吸收近红外光并转化成可见光。最具有代表性的 UCNPs 为 $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Er}$ 和 $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Tm}$ 纳米颗粒,在 980 nm 激光的激发下它们可发射出红光和绿光或者蓝光^[2,10,15],其上转换发光机理如图 2 所示^[15]。

相对于有机染料和量子点而言,UCNPs 作为新一代生物发光标记拥有许多优点,例如毒性小、化学稳定性高、光稳定性好、吸收和发射带很窄、寿命长^[2-3,10,12]。UCNPs 用于生物发光标记的前提是:① 其

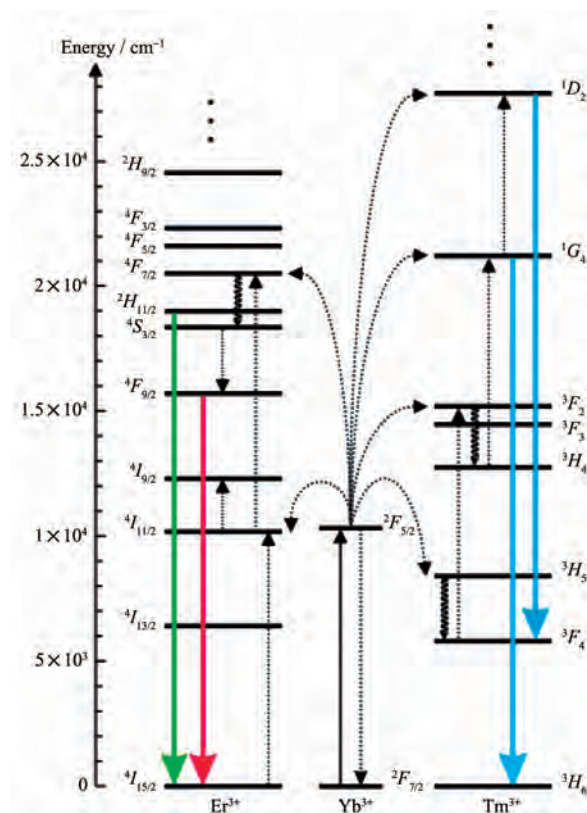


图 2 $\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ 、 $\text{Tm}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ 共掺的稀土材料的能级、上转换激发和可见光发射的示意图(实线和虚线分别代表辐射和非辐射能量转移,弯曲的线代表多光子弛豫过程)^[15]

Fig.2 Schematic diagram of the energy level, upconversion excitation and visible light emission of rare earth materials co-doped $\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$, $\text{Tm}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$: the solid lines and dotted lines represent the transfer of the radiant and non-radiative energies respectively, and the curved lines represent the relaxation process of multi-photon^[15]

尺寸较小并形貌可控;② 发光效率较高;③ 表面有活性基团 (如 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或者 $-\text{SH}$), 具有水溶性^[10,12]。尽管 UCNPs 的制备已有多年的研究历史,并取得了一些重要的研究成果;但是它们在生物标记方面的应用研究还是较少的,目前还处于研究的初步阶段。下面分别介绍 UCNPs 的制备方法、表面修饰及其生物应用的研究进展。

1.1 UCNPs 的制备和表面功能化

目前,很多合成方法已经被用于制备稀土纳米材料,包括共沉淀法、水热法、溶胶-凝胶法、微乳液法、燃烧法、喷雾热解法、气相沉积法等^[2-3,16-18]。只要合理调控掺杂离子,这些合成手段都可扩展到制备 UCNPs。然而,为了获得尺寸和形貌可控、发光效率

高、生物兼容性好的 UCNP_s, 目前主要发展了两类合成策略: 一步法和两步法。一步法主要是以多元醇或者聚乙二醇为溶剂直接合成 UCNP_s^[11,13,19]。这样制得的 UCNP_s 具有较好的亲水性, 但是其尺寸通常不太均一, 发光性能不甚理想。两步法指: 第一步先合成疏水性的 UCNP_s, 第二步再通过表面修饰的方法获得生物兼容的 UCNP_s。为了获得形貌可控、发光性能好的疏水性 UCNP_s, 目前发展了油酸或者亚油酸协助的水热合成法^[20-23]、三氟乙酸稀土盐热分解法^[24-26]、液相共沉淀法^[15]等合成技术。由于所获得的 UCNP_s 的表面通常为疏水的有机配体(例如油酸), 长的烷基链指向外层, 导致它们不能溶于水, 也难以与生物分子连接。所以, 随后发展了一些表面修饰的方法将疏水性 UCNP_s 转化成水溶性的、表面含有活性基团(例如-COOH、-NH₂ 或者-SH)的 UCNP_s。下面重点介绍两步法。

两步法中第一步比较常用的是水热合成法或者三氟乙酸稀土盐热分解法。清华大学李亚栋教授课题组在水热法合成 UCNP_s 方面做出了突出贡献, 他们先将稀土硝酸盐水溶液加入到油酸或者亚油酸、水、乙醇和氢氧化钠的微乳体系中, 在搅拌条件下逐渐加入 NaF 的水溶液, 然后转移至高压反应釜, 调节反应温度和反应时间来控制纳米晶的形貌, 如图 3 所示^[20]。他们利用这一方法制备了一系列尺寸可调的、不同形貌(球形、立方块、棒状)、不同成分的 UCNP_s^[21-23]。

随后, 复旦大学赵东元教授课题组利用水热法合成出了一系列形貌漂亮的 UCNP_s (主要成分为

NaYF₄) 纳米棒、纳米管和花状纳米盘^[27]。当反应温度小于 160 °C 时, 主要生成立方相 NaYF₄(α -NaYF₄); 随着反应温度的升高和时间的延长, α -NaYF₄ 溶解并重结晶成六方相 NaYF₄(β -NaYF₄), 即由亚稳态的 α -NaYF₄ 过渡到稳态的 β -NaYF₄, 这个过程是不可逆的。在 β -NaYF₄ 生成的过程中, 可以通过调节 NaF 和 NaOH 浓度等反应参数来制备 β -NaYF₄ 纳米棒、纳米管和花状纳米盘。另外, 新加坡刘晓刚教授课题组研究了 Gd³⁺ 掺杂浓度对水热法合成的 NaYF₄ 晶相和发光性能的影响^[28]。由于 Gd³⁺ 离子极化半径比较大, 因此 β 相比较稳定。而 Y³⁺ 的离子极化半径相对较小, 倾向于 α 相; 只有在比较苛刻的条件下, 比如长时间高温水热条件才能生成 β -NaYF₄。在 NaYF₄ 晶体中引入 Gd³⁺, 可以促使 β -NaYF₄ 的快速生成; 同时改善其发光性能。

北京大学严纯华教授课题组首先发展了三氟乙酸稀土盐热分解法, 其典型过程为: 先制备各种三氟乙酸稀土盐, 将它们添加到高沸点有机溶剂(油酸/1-18 烯、油酸/油胺、纯油胺等体系), 氮气保护下升温到 250~340 °C, 使三氟乙酸稀土盐热分解生成稀土氟化物纳米材料; 也可先将高沸点有机溶剂升温到 250~340 °C, 再注入三氟乙酸稀土盐溶液来热分解制备稀土氟化物纳米材料^[24-25]。他们先利用这种方法制备了单分散的 LaF₃ 三角纳米盘^[24], 随后通过改变有机溶剂的比例、温度、加热时间等条件, 制备了各种形貌可控的、不同晶相的稀土发光材料(图 4)^[25], 并研究了这种方法的合成机理。随后, 新加坡国立大学的 Chow 教授课题组就利用纯油胺体

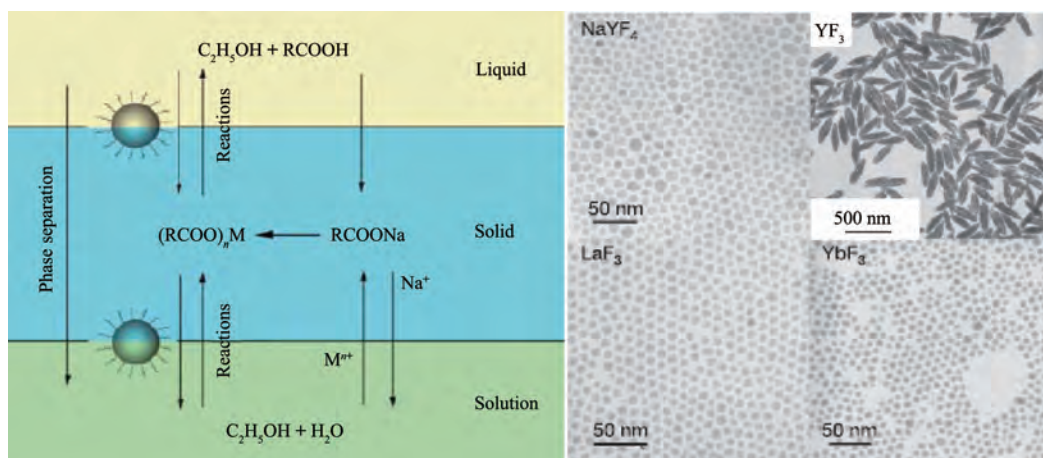
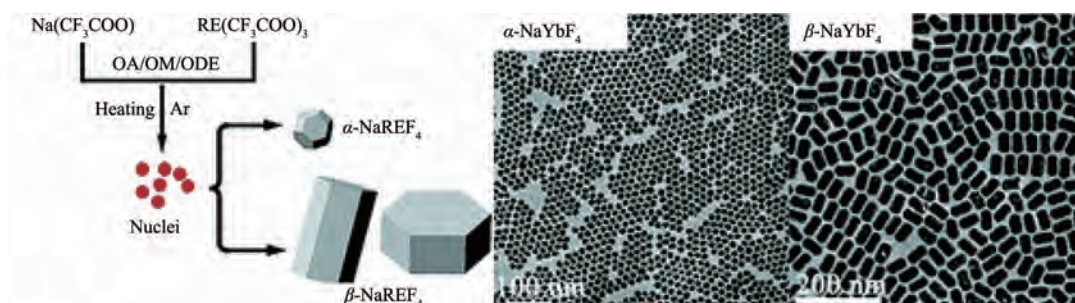
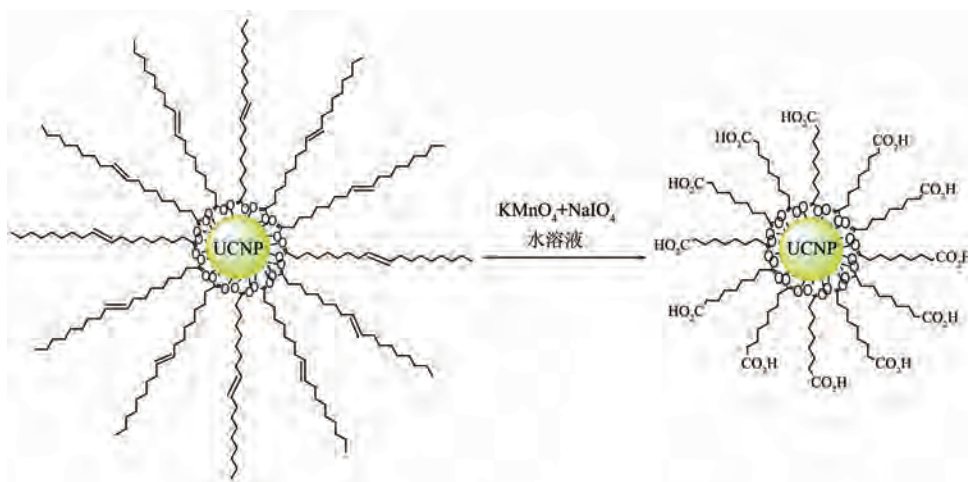


图 3 liquid-solid-solution (LSS) 相转移合成机理及水热法合成的稀土纳米材料^[20]

Fig.3 Phase transfer synthesis mechanism in liquid-solid-solution (LSS) and the rare earth nanomaterials synthesized by hydrothermal method^[20]

图 4 热分解获得的 α - NaYF_4 和 β - NaYF_4 纳米晶形成机理图^[25]Fig.4 Formation mechanism diagram of the α - NaYF_4 and β - NaYF_4 nanocrystals prepared by thermolysis methods^[25]图 5 氧化法制备亲水的、羧酸功能化的 UCNP 的机理图^[10]Fig.5 Synthesis mechanism of carboxylic acid-functionalized UCNP from oleic acid-capped precursors^[10]

系,在 320 $^{\circ}\text{C}$ 的温度条件下,制备了晶相均一、发光效率较高、单分散的 UCNP(β - NaYF_4 :Yb/Er 和 β - NaYF_4 :Yb/Tm)^[29]。加拿大 Capobianco 教授课题组利用这种方法,也制备了形貌可控的 UCNP^[26]。

第二步表面修饰方法主要有 5 种: SiO_2 包裹法^[19,22,30]、配体交换法^[29,31]、聚合物包覆法^[32]、静电层层自组装法^[33]和配体氧化法^[10]。其中,配体氧化法是笔者曾经发展的一种新型表面修饰方法,笔者利用 Lemieux-von Rudloff 试剂 ($\text{KMnO}_4 + \text{NaIO}_4$ 水溶液)将 UCNP 表面的油酸配体氧化成壬二酸配体,就可得到亲水性的、羧酸功能化的 UCNP,如图 5 所示^[10]。氧化过程对 UCNP 的形貌、晶相、组成和发光性能没有明显的负面作用。FTIR 和 NMR 测试结果表明,UCNP 表面产生了大量羧酸基团。羧酸基团的存在不仅使 UCNP 具有良好的水溶性,而且可以和许多生物分子例如链亲合素直接偶联。这种方法适用于本身不会被氧化、但是表面配体含有碳碳不饱和键的纳米材料,例如表面有油酸或者亚油酸的稀土纳米材料。

1.2 生物应用

近 5 年来,国内外学者合成了一些尺寸较小、形貌可控、生物兼容的 UCNP,初步研究了它们的生物应用,包括 DNA 传感、细胞和小动物成像等^[1-3,10,12]。

在 DNA 传感方面,笔者曾经通过形成酰胺键将链亲合素 (streptavidin) 连接在羧酸功能化的 UCNP(成分为 NaYF_4 :Yb,Er)表面(图 6A),再利用这种 UCNP 构建了一种高度灵敏的 DNA 纳米传感器(图 6B)^[10]。在 streptavidin 功能化的 UCNP、捕捉 DNA 和报告 DNA 的混合物溶液中,当采用 980 nm 连续激光器作为激发源时,仅能观察到 UCNP 的发光信号,说明了 UCNP 与报告 DNA 之间的距离较远,不能发生有效的荧光共振能量转移。当在以上混合物溶液中加入目标 DNA 后,可以观察到一个位于约 580 nm 处的宽发射峰逐渐出现,相应于 TAMRA 的发射,同时 UCNP 的绿色发射峰强度逐渐下降。以上现象说明发生了有效的荧光共振能量转移,这是因为 DNA 之间的组装促使了 UCNP(能

量给体)与 TAMRA(能量受体)之间接近,在测量的目标 DNA 浓度范围($0\sim 50\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)内,目标 DNA 浓度与发光峰的强度比(I_{580}/I_{540} 或者 I_{540}/I_{654})存在线性关系,由于这里目标 DNA 浓度极低,说明了这个 DNA 传感器拥有极高的灵敏度。这么高的灵敏度应该归因于在 980 nm 激光器激发下,没有任何背景荧光,仅有 UCNP 能够发光。

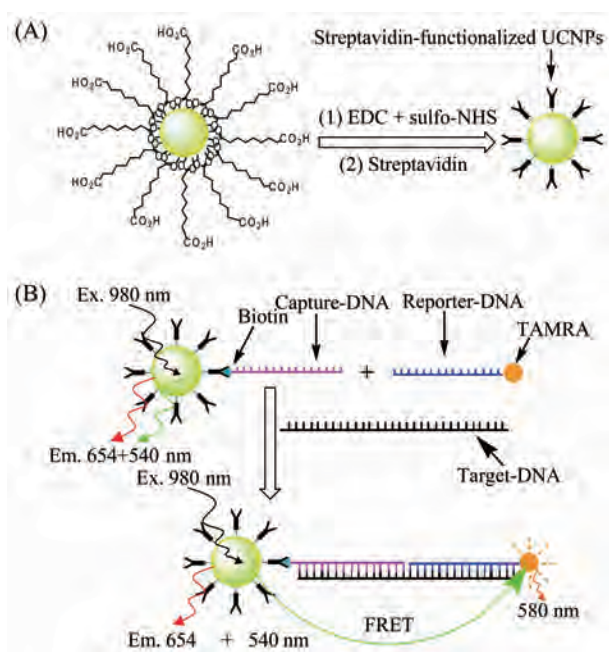


图 6 Streptavidin 功能化的 UCNP 的合成机理 (A) 和 UCNP 基 DNA 传感器的设计原理 (B)^[10]

Fig.6 Synthesis of streptavidin-functionalized UCNP and schematic of DNA nanosensors based on UCNP (B)^[10]

在细胞和动物荧光成像方面,许多课题组做了

较大贡献。例如,复旦大学李富友教授课题组将叶酸(FA)连接在一种表面有胺基的 UCNP 上,随后将叶酸受体表达阳性 FR(+) 的宫颈癌(HeLa)细胞放在含 $67\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ UCNP-FA 的培养液中 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h ^[34]。当使用 980 nm 连续激光作为激发源时,可以观察到来自 HeLa 细胞区域的绿色和红色发光,光谱扫描分析表明这种发光来源于 UCNP 的发光。HeLa 细胞的明场照片能与荧光照片很好地重叠在一起,UCNP 主要分布在细胞膜区域;这是因为 HeLa 细胞与 UCNP-FA 表面的叶酸具有强特异性作用。值得注意的是,当用 980 nm 激光激发 HeLa 细胞时,仅仅观察到 UCNP-FA 的发光,并没有收集到生物样品自发荧光。如图 7 所示,区域 1 (UCNP) 的上转换发光信号强度大于 4 095,但是区

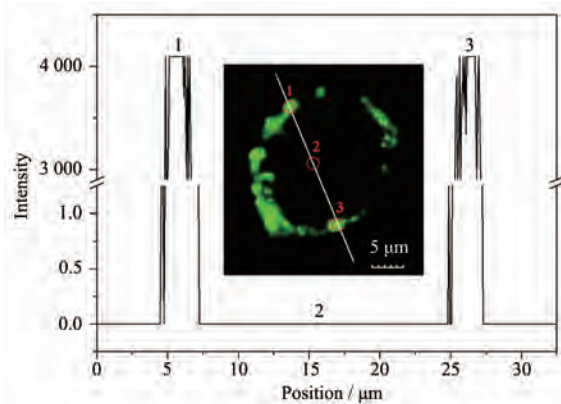


图 7 UCNP-FA 标记的 HeLa 细胞的线扫描荧光强度分布,插图为 HeLa 细胞的荧光照片^[34]

Fig.7 Upconverting luminescent intensity along the line shown in the image (inset) of HeLa cell labeled with UCNP-FA^[34]

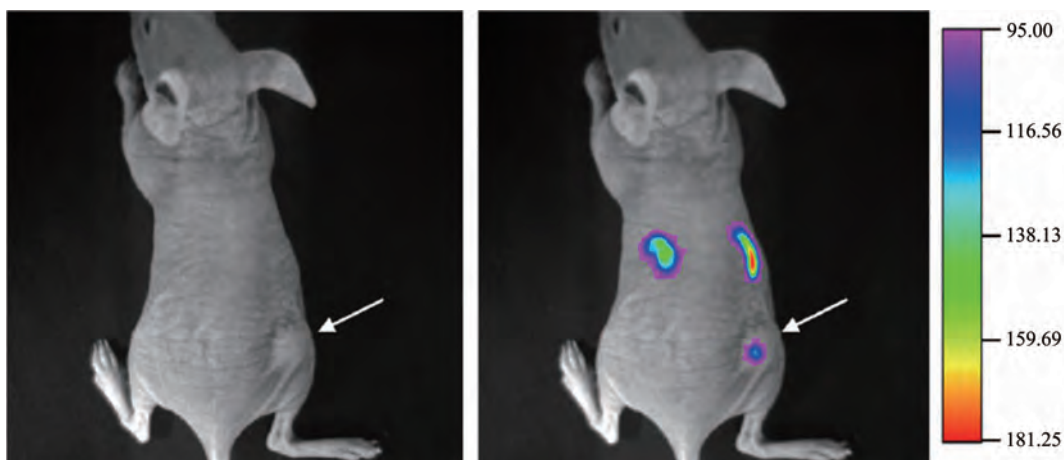


图 8 带 HeLa 肿瘤的无胸腺裸鼠的活体上转换发光成像图^[34]

Fig.8 In vivo up-conversion luminescence imaging of subcutaneous HeLa tumor-bearing athymic nude mice (right hind leg, pointed by white arrows)^[34]

域 2(细胞核区)的发光趋近于 0。这是因为生物组织在 980 nm 处的吸收极小,不会通过近红外光激发产生荧光发射。因此,采用 UCNP 作为发光标记能完全消除生物体系自发荧光的干扰,同时也能避免其他染料的串色,拥有极高的灵敏度。随后,将 UCNP-FA 溶液通过静脉注入带有 HeLa 肿瘤的小老鼠上。24 h 后,在肿瘤部位可观察到明显的上转换发光信号(图 8)。

2 980 nm 激光驱动的发电机的设计、构筑和生物应用

纳米生物器件已经在生物医药领域初步展现了广泛的应用和明确的产业化前景,特别是纳米生物传感器、纳米药物载体和纳米生物机器人等器件将在疾病的监控和诊断、药物靶向递送、人体器官的修复等方面发挥重要作用^[35-38]。目前的研究主要集中于纳米生物器件的本身,很少考虑为这些纳米生物器件输入电源的问题。实际上,对于许多纳米生物器件的操纵和应用,电源是必不可少的,而且该电源应该是生物兼容的并且能在生物体内长期提供电能。利用生物兼容的发电机来给纳米生物器件供电无疑是解决以上问题的主要方案。

目前,人们理论上设计了几种将环境能量(例如温差、动能和生物分子的化学能)转化为电能的生物发电机。美国王中林教授课题组在实验上取得重大突破,他们利用氧化锌(ZnO)纳米线的压电效应成功开发了一种纳米发电机,可以通过超声波和机械震动等多种来源获得能量,进而产生持续电能^[39-42]。他们进一步开发了通过肌肉运动来驱动的发电机^[43-44]。以上纳米发电机能够提供电能用于测量一维纳米材料的性能,但是其输出功率还不足以驱动较复杂的纳米生物器件(例如纳米机器人,至少需要 μW 量级能源^[5-6])。另外,一些科学家也开发了生物燃料电池,初步探索了电池在动物体内的应用^[45-49]。必须说明的是,当生物燃料电池用于生物体系时,其性能往往受到体内生物分子类型和浓度的影响,因此发电性能不太稳定。

众所周知,光伏电池(PVCs)能有效吸收紫外光和可见光来产生电能^[50-57]。遗憾的是,由于紫外光和可见光不能有效地透过生物组织(图 9A),因而传统的光伏电池不能应用于生物体系,更不可能成为纳米生物器件的电源。值得注意的是,在 700~1 000 nm 的近红外光谱范围内,生物组织具有高散射、低

吸收的特性;例如近红外光可以穿过头皮和颅骨深入脑组织,980 nm 激光甚至可以穿过几厘米厚的生物组织,因此近红外光已经广泛应用于生物研究和疾病诊断^[3,58-59]。此外,进入生物组织内的近红外光作为一种环境能源当然可以用来发电。但是传统光伏电池所用的吸光材料,例如硅和有机染料等,不能有效地直接吸收进入体内的近红外光来产生电能(图 9B)。相反,一些稀土纳米材料能够有效地吸收近红外光并发射出可见光。因此有可能利用稀土纳米材料来吸收进入体内的近红外光在发射出的可见光来驱动传统光伏电池(图 9C)。

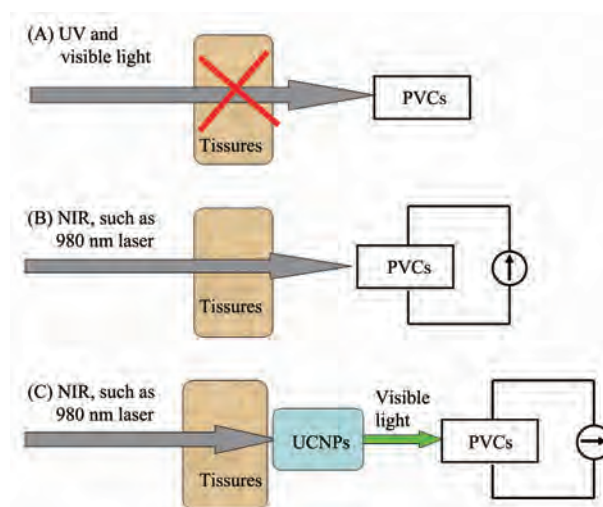


图 9 光穿过生物组织激发电伏电池的示意图:

(A) 紫外和可见光,(B, C) 近红外光

Fig.9 Schematic illustration of photovoltaic cells (PVCs) driven by light that penetrate through biological tissues: (A): UV and visible light, (B, C) NIR light

2009 年,笔者通过在传统的染料敏化纳米晶太阳能电池内引入稀土上转换发光纳米晶薄膜(图 10),首次组装了一种 980nm 激光驱动的发电机(980 nm laser driven generator,缩写成 980LDG)^[5]。在功率为 1 W 的 980 nm 激光激发下,980LDG 内部的稀土基纳米薄膜首先吸收 980 nm 激光并发射出可见光;可见光再被染料吸收,处于激发态的染料将电子注入 TiO_2 导带从而导致电荷分离。该 980LDG 产生的开路电压为 0.60 V,短路电流为 1.50 mA,最大发电功率为 0.47 mW(图 11)。重要的是,在 1~6 mm 厚生物组织(以猪肠作为示范)的覆盖下,该 980LDG 依然能够产生 0.28~0.02 mW 的最大发电功率,以上功率足够驱动纳米机器人等器件;因而这类 980LDG 具有为纳米生物器件供电的光明应用前景^[5]。

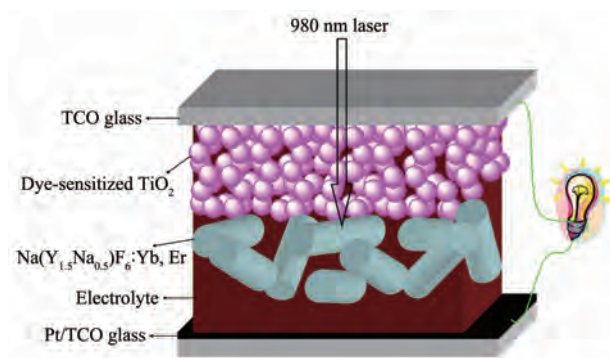


图 10 面向生物系统的 980 nm 激光驱动发电机的结构示意图^[5]

Fig.10 Schematic illustration of 980LDG for biological application^[5]

980LDNG 的光电转换性能主要取决于 UCNP 的上转换发光效率。为了获得高效的亲水性 UCNP, 2012 年我们通过调整溶剂成分、表面活性剂种类、水热反应温度和时间, 优化了 UCNP 的上转换发光性能。将发光最强的 UCNP 溶液滴涂在染料敏化的 TiO₂ 薄膜上形成杂化薄膜, 这种杂化薄膜在 980 nm 激光激发下发出强光, 甚至在鸡皮的覆盖下也具有强的发绿光能力(图 12)。考虑到以前开发的 980LDNG 含液态电解质, 然而液态电解质会带来一些问题, 例如泄漏和挥发。为了获得生物兼容性更好的 980LDNG, 利用凝胶电解质和杂化薄膜

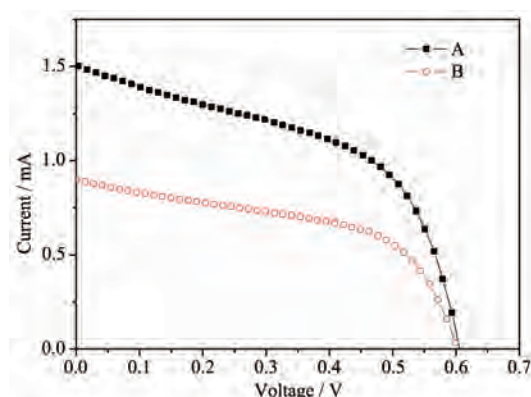


图 11 1 W 980 nm 激光激发下 980LDG 的光电性能: (A) 无生物组织覆盖; (B) 1 层猪肠覆盖^[5]

Fig.11 Photocurrent-voltage characteristics of a 980LD-PVC covered with (A) no intestinal layers and (B) one intestinal layer under irradiation of a 980-nm laser with a power of 1 W^[5]

一起组装成 980LDNG。在低强度(720 mW·cm⁻², 低于皮肤的光强限制 726 mW·cm⁻²) 的 980nm 激光照射下(有效面积 0.16 cm²), 该 980LDNG 的输出功率高达 44.5 μW(图 13)。在鸡皮的覆盖下, 其输出功率达到 22.2 μW, 足够驱动纳米机器人(>1 μW)和心脏起搏器(~10 μW)等^[6]。

除了笔者开发的基于染料敏化太阳能电池的 980LDNG 外, 2011 年台湾 Chen Fang-Chung 教授开

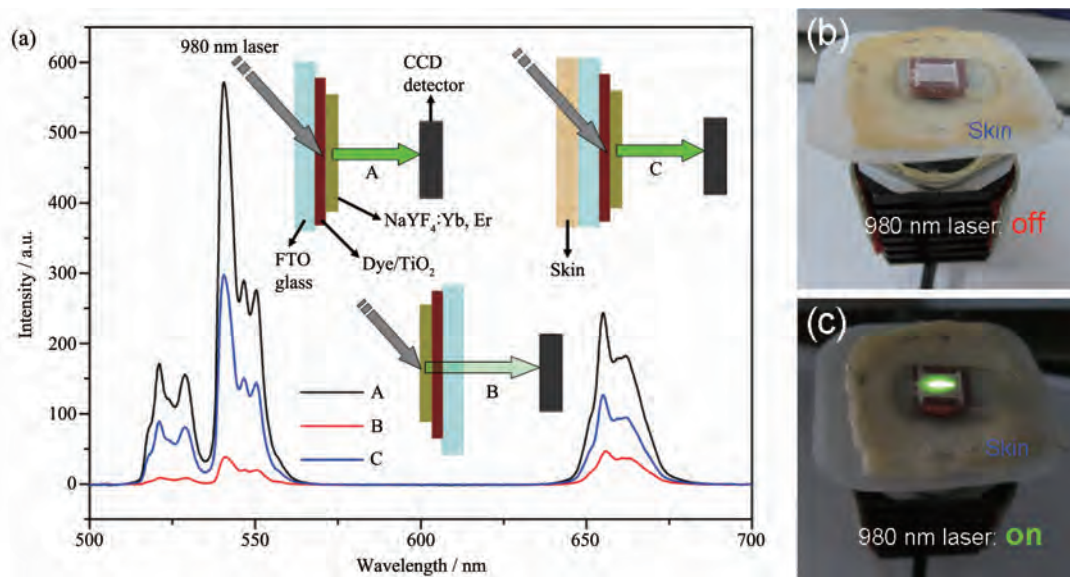


图 12 (a) TiO₂/Dye/NaYF₄:Yb,Er 杂化薄膜在不同条件下的上转换发光光谱, (b,c) 鸡皮覆盖下杂化薄膜的照片和其上转换发光照片^[6]

Fig.12 (a) Up-conversion luminescence spectra of TCO glass/N3-sensitized TiO₂ film/NaYF₄:Yb,Er film (b and c) Photos of TCO glass/N3-sensitized TiO₂ film/NaYF₄:Yb,Er film on the skin with the support, when 980 nm laser turns off and on^[6]

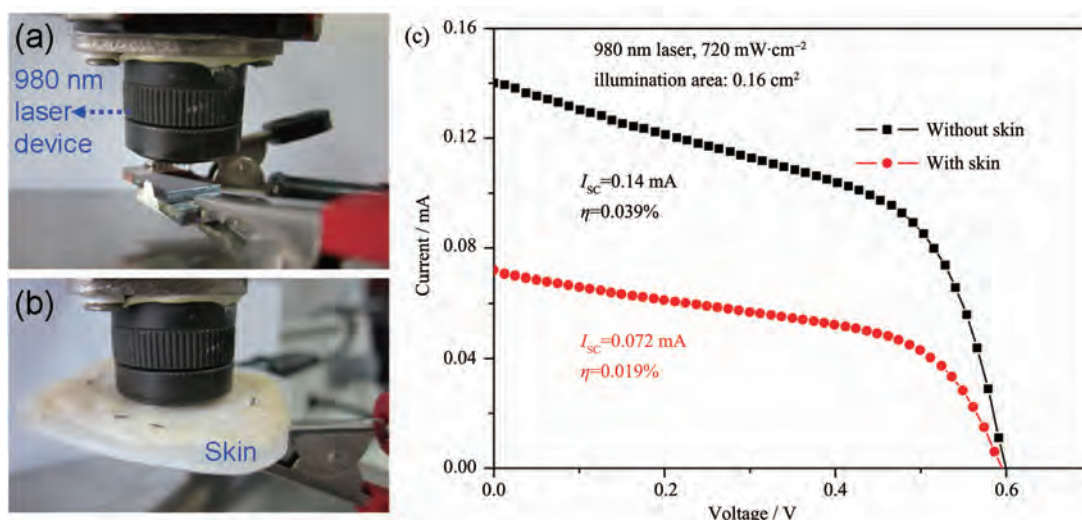


图 13 (a, b) 准固态 980LDNG 在没有和一层鸡皮覆盖下的测试照片, (c) 低强度 ($720 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$) 980 nm 激光照射下, 鸡皮覆盖对 980LDNG 光电性能的影响^[6]

Fig.13 (a and b) Photos showing the photoelectric measurements of 980LDNG covered without and with chicken skin; (c) Photocurrent-voltage characteristics of 980LDNG covered without and with chicken skin under the irradiation of a 980 nm laser with an intensity of $720 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$ ^[6]

发了 P3HT/PCBM 有机太阳能电池作为新型 980LDNG^[60]。在功率为 21.63 mW 的 980 nm 激光激发下, 980LDNG 的发电功率为 $2.61 \mu\text{W}$ (图 14)。如果放一层猪皮到 980LDNG 上, 其发电功率降到 $0.32 \mu\text{W}$, 可驱动常规纳米生物器件。

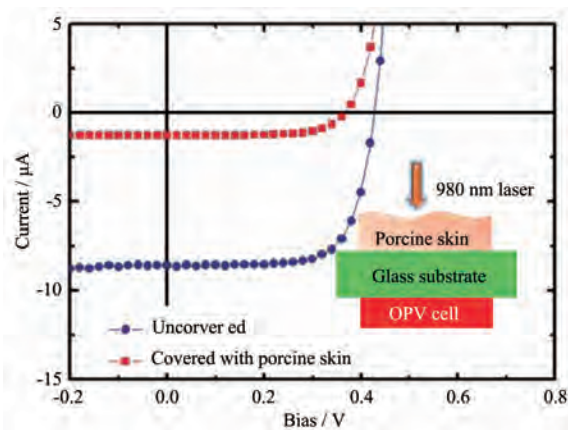


图 14 在有无猪皮覆盖下的 980LDNG 的光电性能, 980 nm 激光功率为 21.63 mW ^[60]

Fig.14 I - V characteristics of 980LDNG, uncovered and covered with a 3 mm thick layer of porcine skin; Irradiation power of the 980 nm laser: 21.63 mW ^[60]

3 近红外光驱动的光热转换纳米材料

众所周知, 癌症给人类的健康带来了严重的威胁。癌症的治疗方法主要是手术切除、放射治疗、化

学药物治疗、中医药治疗等。从大量的死亡病例的解剖中可以看到, 这些已有的治疗方案虽然都有一定的效果, 但都没有根本解决问题, 而且都有相应的副作用(对病人的正常组织的损伤)。光热诊疗技术是一种新兴的、无副作用的诊疗技术, 吸引了广泛的兴趣。由于波长范围为 $700 \sim 1400 \text{ nm}$ 的近红外激光对生物组织的穿透能力非常强, 并且穿过程中光衰减特别小, 在生物医疗上是一种广泛应用的重要光源, 因此近红外激光驱动的光热治疗技术受到了更多的关注。为了提高近红外激光的光热转换效率, 同时使激光在光热治疗过程中更有效地区别癌细胞和正常组织, 必须研究和开发高效、生物兼容性、具有靶向性的近红外光热转换材料。目前, 人们主要发展了 4 类光热转换材料, 分别为有机材料、金属基纳米材料、碳基纳米材料和半导体纳米材料, 下面分别介绍这 4 类材料。

3.1 有机材料

有机光热转换材料是人们研究得最早的一类光热转换材料。目前研究最多的一类有机物光热转换材料是吡啶菁绿染料, 该类染料是已经商业化并被美国食品和药物管理局认可的一类注射试剂。吡啶菁绿染料分子是一个大的 π 共轭体系, 这种基本结构特征决定了染料的主要吸收在 $600 \sim 850 \text{ nm}$ 范围(图 15)。由于吡啶菁绿染料在近红外区存在吸收, 激光照射后, 吡啶菁绿染料电子的能量增加, 就会

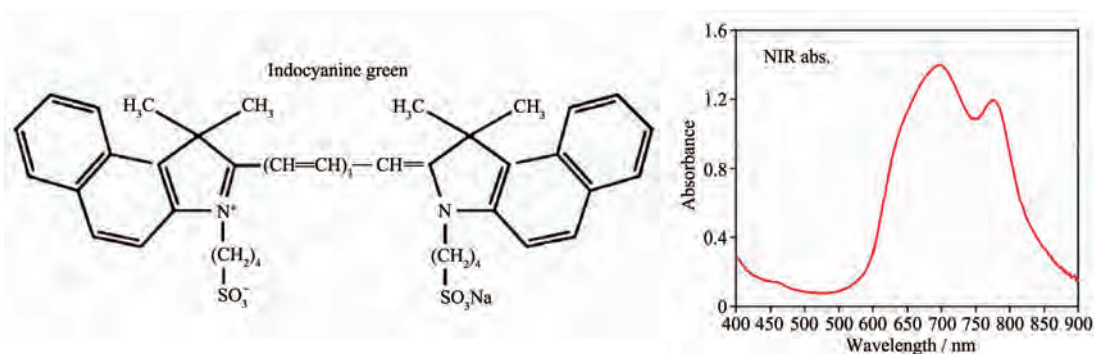
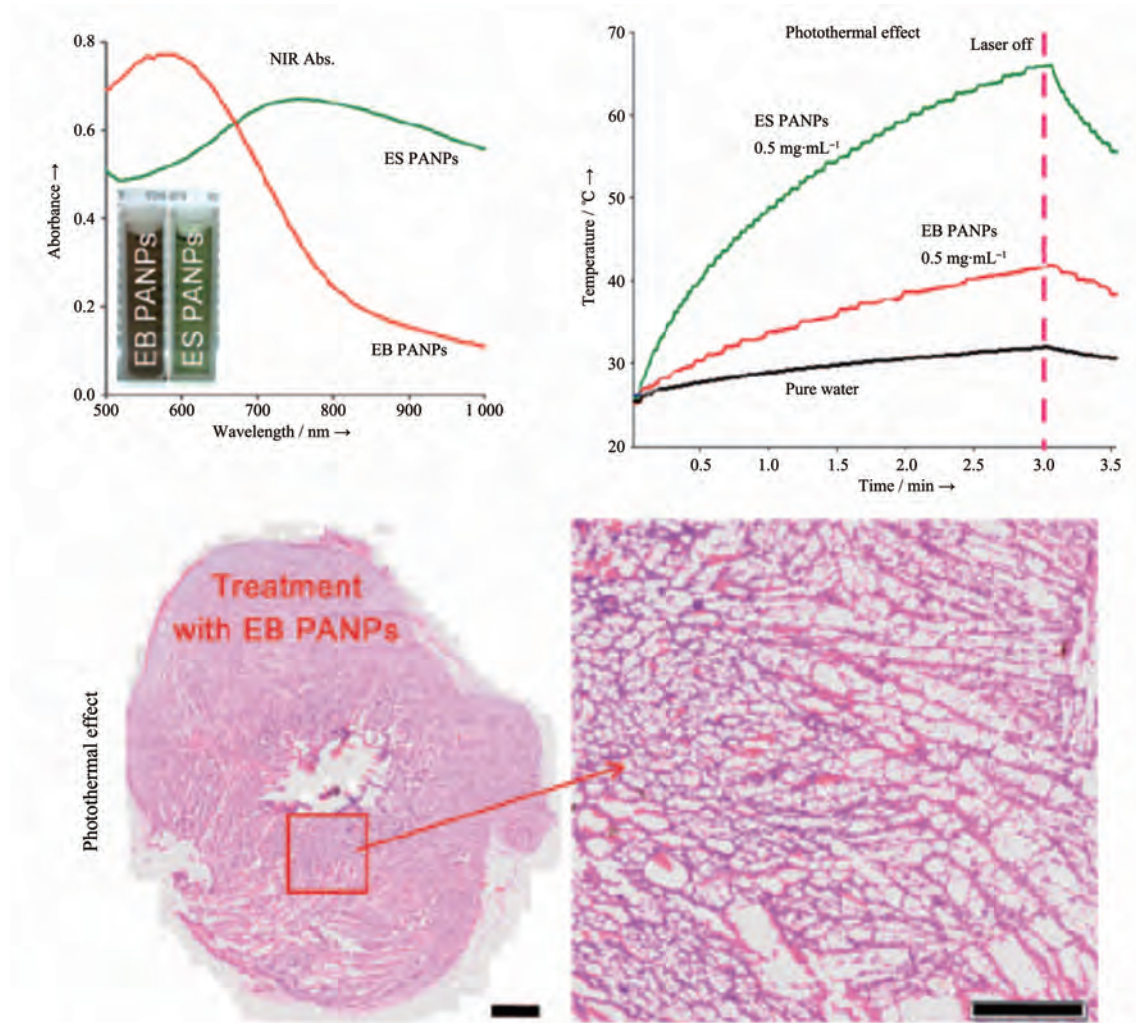


图 15 吲哚菁绿染料分子结构和其吸收光谱

Fig.15 Molecular structure and absorption spectrum of indocyanine green

图 16 聚苯胺光热转换材料的光吸收、光热转换以及光热治疗效果^[69]Fig.16 Absorption spectra and photothermal effect of polyaniline nanoparticles, and photothermal ablation of cancer cells^[69]

发生电子跃迁,由基态跃迁至单线激发态,当电子由单线激发态回落至基态时,能量就会以光和热能的形式释放出来,因此使得该类化合物具有发射荧光和光热转换的能力。另外,它具有摩尔消光系数(可达 $10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)高、荧光量子产率高、熔点低

以及最大吸收波长可调谐范围大等特点,已成为在生物荧光检测分析、红外激光染料等方面应用最为活跃的染料品种之一。

早在 1995 年,Chen 等^[60]研究发现吲哚菁绿染料能提高激光光热治疗效果。他们将吲哚菁绿溶液

直接注射到老鼠肿瘤内,然后再用激光照射老鼠肿瘤。跟踪实验显示,吡啶菁绿能有效地提高激光光热治疗效果,对肿瘤起到了有效的抑制作用。随后进一步研究了吡啶菁绿和激光对肿瘤细胞的作用,证明吡啶菁绿在光热转换上发挥重要作用^[62-63]。Lucroy 等^[64]用吡啶菁绿作为光热转换材料研究了激光对狗肿瘤的治疗,用 805 nm 激光照射肿瘤后,发现吡啶菁绿辅助的激光治疗能有效抑制狗肿瘤的增长。尽管结果进一步证明了吡啶菁绿可以作为光热转换材料,但是狗的肿瘤没有完全破坏和愈合;原因是吡啶菁绿作为光热转换材料还存在一些问题:(1) 吡啶菁绿染料是两亲性分子,其在水中的溶解度较低;(2) 其光吸收受团聚状态影响比较明显;(3) 其光热稳定性比较差,易被光漂白;(4) 通过静脉注射后,吡啶菁绿染料容易同血液中血红蛋白和高密度脂蛋白结合,导致吸收峰位置发生偏移;(5) 在生物体内其代谢非常快;(6) 作为光热转换材料时,其靶向性非常差。为了使吡啶菁绿的光热转换性能得到充分利用,科学家们采取了很多方法来解决这些难题。目前常用的方法主要是通过包覆胶囊、偶联靶向试剂、耦合抗癌药物、影像标记功能等^[65-68]。

高分子纳米光热转换材料近几年吸引了高度重视,主要包括聚苯胺^[69]、聚吡咯^[70-71]和 PEDOT:PSS^[72]。其中,聚苯胺是一类用于研究细胞增殖的电活性物质,因而具有非常好的生物相容性。当聚苯胺的上亚胺基团转变成亚胺盐时,其吸收峰将红移到近红外区域。Yang 等^[69]开发了新型的聚苯胺光热转换材料;相对于聚苯胺亚胺,聚苯胺亚胺盐的近红外吸收有了明显红移,最强吸收峰由 570 nm 红移到了 780 nm 左右,在整个近红外区域都有了明显吸收,并且其光热转换效果明显增强(图 16)。将该光热转换材料用于治疗老鼠体内的肿瘤,组织学检测实验证明具有非常好的效果。随后,在聚吡咯方面,我国厦门大学郑南峰教授^[70]和北京大学戴志飞教授^[71]课题组几乎同时制备了具有高效光热转换性能的聚吡咯纳米材料,并发现光照条件下其可有效地消融动物体内癌细胞。在 PEDOT:PSS 方面,苏州大学刘庄教授通过层层组装的方法制备了水溶性的 PEDOT:PSS 纳米颗粒,平均粒径约为 80~90 nm;PEDOT:PSS 纳米颗粒具有较好的近红外吸收和光热转换性质^[72]。

3.2 金属基纳米材料

金属基光热转换材料是目前研究最为广泛、最

为透彻的一类光热转换材料。主要是因为基于表面等离子共振效应的近红外吸收和金属的种类、形貌、粒径大小、组成有着密切的关系,因此很容易通过精确调控金属纳米颗粒的形貌、粒径大小等手段,制备所需要的具有特定吸收波长的金属基光热转换材料。目前研究比较多的金属基光热转换材料主要有金、钯等。

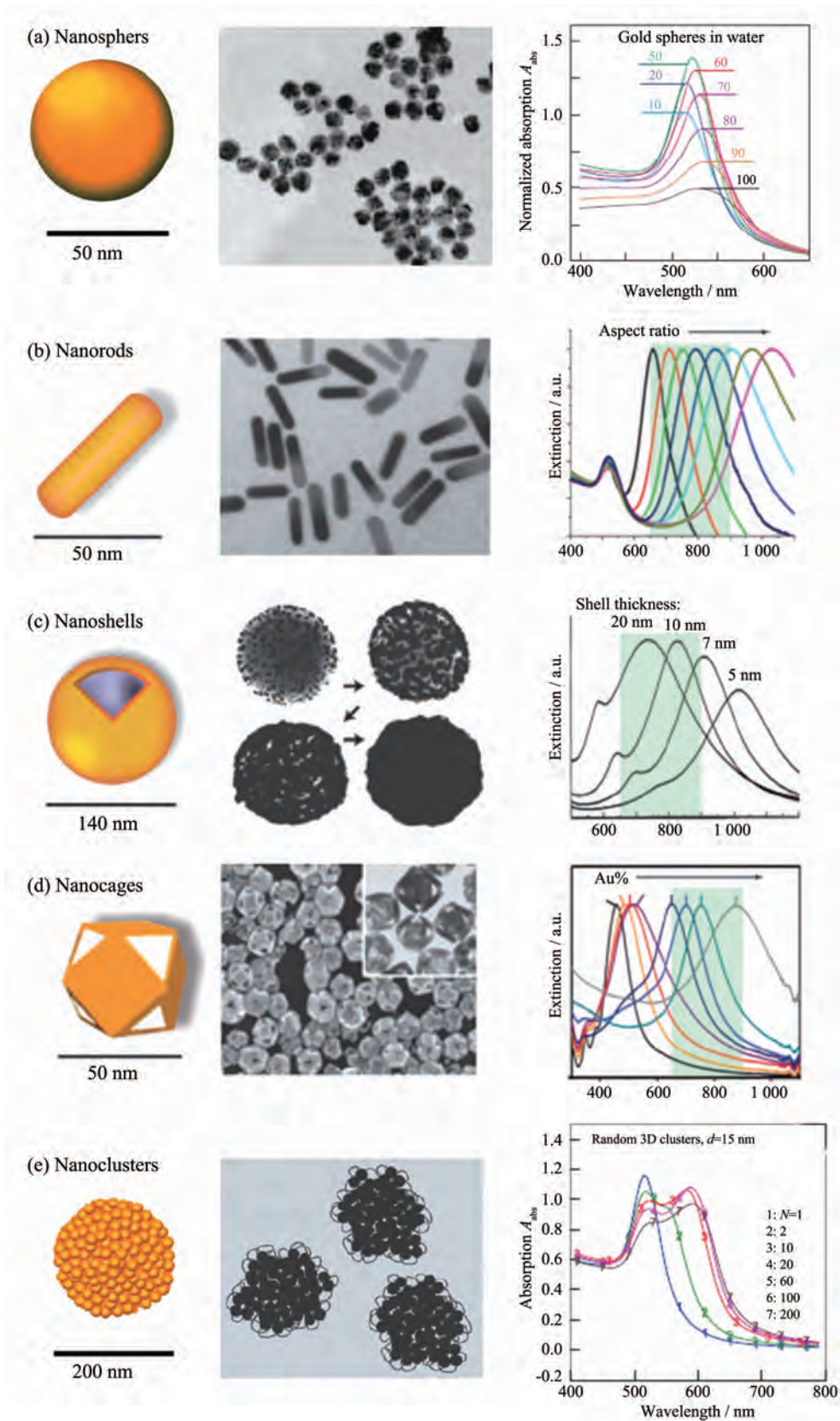
科学家们已经制备了不同形貌的金纳米结构材料,金的形貌对其等离子共振吸收具有非常明显的影响,形貌不同其光学性质往往具有很大的区别(图 17)。目前,金纳米材料(纳米颗粒^[73-80]、纳米棒^[81-88]、纳米壳^[89-91]、中空纳米球^[92-93]、纳米笼^[94-96]、纳米十字架^[97]、纳米星型^[98])均具有较强的近红外吸收,因此已经应用于光热诊疗研究中。

在钯纳米材料方面,厦门大学郑南峰教授课题组一直走在世界的前沿。为了有效地调控钯纳米片的厚度和等离子共振吸收光谱,他们通过离子刻蚀的方法制备了花冠状 Pd 纳米结构,该种纳米结构是由很多单一的 Pd 纳米片组成,但是纳米片的厚度有所增加,因而等离子共振吸收光谱出现了蓝移,而且吸收峰变窄^[99]。将该花冠状 Pd 纳米结构和癌细胞一起孵育 12 h 后,用 $1.4 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$ 的 808 nm 激光照射 2 min,就可以将所有的活细胞杀死,但是如果用 Pd 纳米片,仅有一半细胞被杀死。该实验证明了花状 Pd 纳米结构作为光热转换材料能更有效地杀死癌细胞。另外,郑南峰教授课题组将 Pd 和 Ag 的优势互补,制备了 Pd@Ag 核壳纳米结构材料^[100]。这种材料既可以通过调节壳层 Ag 的厚度实现等离子共振吸收峰从 477 到 971 nm 可调,同时具备 Pd 纳米材料的光热稳定性。

3.3 碳基纳米材料

碳材料包括碳纳米管^[101-110]和石墨烯^[111-117]对近红外光有明显的吸收作用。用近红外激光照射碳材料,由于碳材料的电子具有明显的等离子共振效应,能产生明显的热效应,使周围的介质温度迅速升高。如果将碳材料直接注射到肿瘤内或者通过静脉注射的方式将带有靶向基团的碳材料输送到肿瘤位置,然后通过激光照射肿瘤位置就可以使肿瘤位置温度迅速升高,从而能迅速地破坏肿瘤组织,而对周围正常组织的创伤非常小。

苏州大学刘庄教授课题组在碳基光热转换纳米材料的生物应用方面作了重要贡献^[106,109,111,114-116]。例如,他们先制备了聚乙二醇修饰的纳米石墨烯,



(a) Nanospheres, (b) Nanorods, (c) Nanoshells, (d) Nanocages, (e) Nanoclusters

图 17 金纳米结构及其随粒径可调的近红外光谱

Fig.17 Gold nanostructures and their diameter-dependent near-infrared absorption spectra

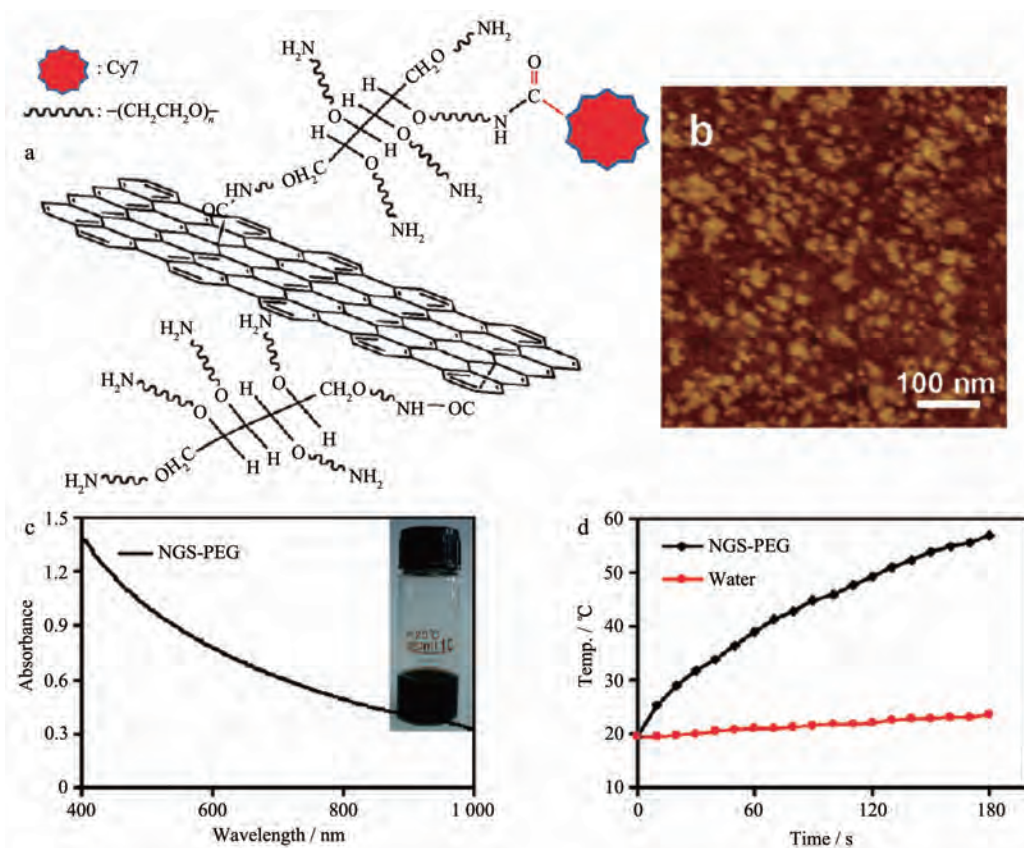


图 18 纳米石墨烯的功能化示意图(a)、原子力显微照片(b)、光吸收(c)和光热转换性能(d)

Fig.18 Functionalization scheme (a), AFM image (b), absorption spectrum (c) and photothermal effect of Nanographene sheets (NGS)^[111]

尺寸约为 10~50 nm,这种纳米石墨烯也展现了较好的近红外光吸收和光热转换性质(图 18)^[111]。将其注射到老鼠体内,通过组织分布试验,他们发现老鼠的肿瘤对聚乙二醇修饰的纳米石墨烯的摄入量远远高于正常组织。基于此,他们通过用 808 nm 激光照射注射有石墨烯的老鼠的肿瘤部位,通过组织解剖试验,他们发现在用激光照射后,肿瘤被严重破坏,通过 40 d 的跟踪试验,被治疗后的老鼠全都存活了下来,而且肿瘤逐渐变小愈合。而没有注射石墨烯的老鼠,经激光照射后,肿瘤无明显变化,20 d 后全部死亡。这证明了碳材料在肿瘤治疗上具有非常好的应用前景。

3.4 半导体纳米材料

半导体光热转换材料相对于前几种光热转换材料还处于起步阶段,研究得还比较少。半导体化合物作为一种新的光热转换材料,具有很多独特的优势。如半导体纳米材料具有制备简单、价格低廉、易于功能化的优点。目前半导体光热转换材料的研究主要集中在硫属铜基化合物,另外还有我们最近

发展的 $\text{W}_{18}\text{O}_{49}$ 纳米线。

半导体硫化铜在近红外区域(700~1 100 nm)具有非常强的吸收,这一区域属于生物窗口区域,生物组织本身对这一波段的近红外光吸收较小,因此硫化铜可以作为一类非常有效的近红外光热转换材料,用于光热治疗肿瘤等恶性疾病。Li 等^[118]首次报道了硫化铜用于光热治疗。他们用巯基乙酸作为表面活性剂,在碱性条件下用硫代乙酰胺和氯化铜反应,50 °C 反应 2 h 后得到了 3 nm 硫化铜纳米粒子,该纳米粒子在 870 nm 具有最强吸收。在 24 $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ 的 808 nm 激光照射下,硫化铜纳米粒子的光热效应可有效消融体外癌细胞。然而,CuS 纳米粒子作为光热转换材料的一个主要障碍是其较低的光热转换效率^[118-119]。在实验中能将癌细胞有效消融时采用的 808 nm 激光功率密度(16 和 24 $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$)是美国激光使用安全规定(808 nm 激光强度:0.33 $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$)的 48 倍和 72 倍。

为了优化 CuS 纳米粒子的光热性能,我们通过水热法一步合成了花状 CuS 超结构材料,其尺寸约

为 $1\ \mu\text{m}$ (图 19)^[7]。在相同浓度条件下, CuS 超结构的光吸收系数是其组成单元(CuS 纳米片)的 2 倍。通过对比它们的光热转换性能, 发现花状 CuS 超结构的光热转换效率提高大约 50%。另外, 该花状 CuS 超结构具有非常低的生物毒性。将 CuS 超结构注入动物肿瘤内, 在低功率的 980 nm 激光照射 10 min 后, 癌细胞可被有效地消融, 说明了 CuS 超结构具有很好的应用前景(图 19)^[7]。考虑到 CuS 超结构尺寸较大, 随后我们用高温热解法合成疏水性 Cu_9S_5 纳米晶, 并通过配体交换法制备了亲水性 Cu_9S_5 纳

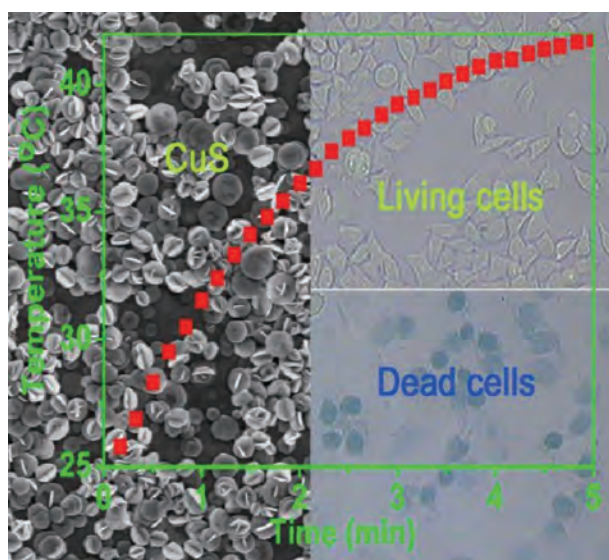


图 19 花状 CuS 超结构以及其光热性能和光热治疗效果^[7]

Fig.19 Morphologies and photothermal effect of CuS superstructure, and the results of photothermal ablation of cancer cells^[7]

米晶(图 20)^[8]。 Cu_9S_5 纳米晶在 400~1 100 nm 整个区域都有明显的光吸收, 在近红外(600~1 100 nm)区域的吸收强度呈现逐渐增强的趋势。该 Cu_9S_5 纳米片具有非常高的光热转换效率(25.7%), 高于文献报道的 Cu_{2-x}Se (23%)和 Au 纳米棒(23.7%)。因此, 在 $0.51\ \text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ (低于安全功率 $0.72\ \text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$)的 980 nm 激光照射 7 min 后, $40\ \mu\text{L}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 Cu_9S_5 纳米片就能有效地将水溶液温度升高 $15.1\ ^\circ\text{C}$ 。生物实验证明, 该 Cu_9S_5 纳米片在低于 $100\ \mu\text{L}\cdot\text{L}^{-1}$ 的浓度下具有非常低的生物毒性; 另外肿瘤老鼠在注射 $40\ \mu\text{L}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 Cu_9S_5 纳米片后, 经 $0.51\ \text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ 的 980 nm 激光照射 10 min, 肿瘤组织受到了严重破坏(图 20)。因此该 Cu_9S_5 纳米片是一种非常好的光热转换材料。

目前很少发现氧化物纳米材料具有光热转换性质。我们首次发展了一种 $\text{W}_{18}\text{O}_{49}$ 纳米光热材料用于癌症治疗^[9]。首先, 我们通过水热法制备了一种厚度约为 0.9 nm、宽度约为 3 nm、长度约为 50 nm 的 PEG 修饰 $\text{W}_{18}\text{O}_{49}$ 纳米线, 这种纳米线具有非常好的近红外吸收和生物兼容性(图 21)^[9]。在低功率($0.72\ \text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$)的 980 nm 激光激发下, 其水溶液($2\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)可从室温 $20\ ^\circ\text{C}$ 迅速升温到 $55.8\ ^\circ\text{C}$, 说明具有优异的光热转换特性。将 $\text{W}_{18}\text{O}_{49}$ 纳米线水溶液注入动物肿瘤内, 在低功率($0.72\ \text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$)980 nm 激光激发下, 动物肿瘤的表面温度在 30 s 升温到 $44.5\ ^\circ\text{C}$, 60 s 升温到 $49.1\ ^\circ\text{C}$, 120 s 后温度保持在 $50.0\pm0.5\ ^\circ\text{C}$ (图 21)。对比之下, 如果仅仅注入 NaCl 水溶液, 肿瘤表面温度升温不超过 $1.5\ ^\circ\text{C}$ 。重要的是, 我们发现注入 $\text{W}_{18}\text{O}_{49}$ 纳米线并光照 10 min 后, 动物体内癌细胞被完全消融, 这说明了 $\text{W}_{18}\text{O}_{49}$ 纳米线具有很好的癌症

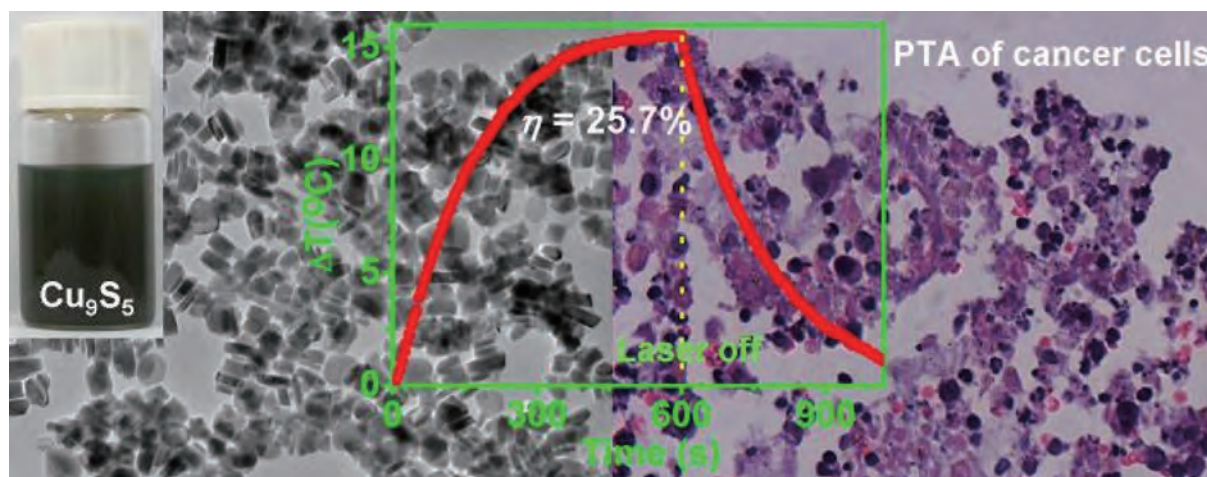


图 20 合成的超高光热转换效率的花状 Cu_9S_5 纳米片及其光热治疗效果^[8]

Fig.20 Morphologies and photothermal effect of Cu_9S_5 nanoplates, and the results of photothermal ablation of cancer cells^[8]

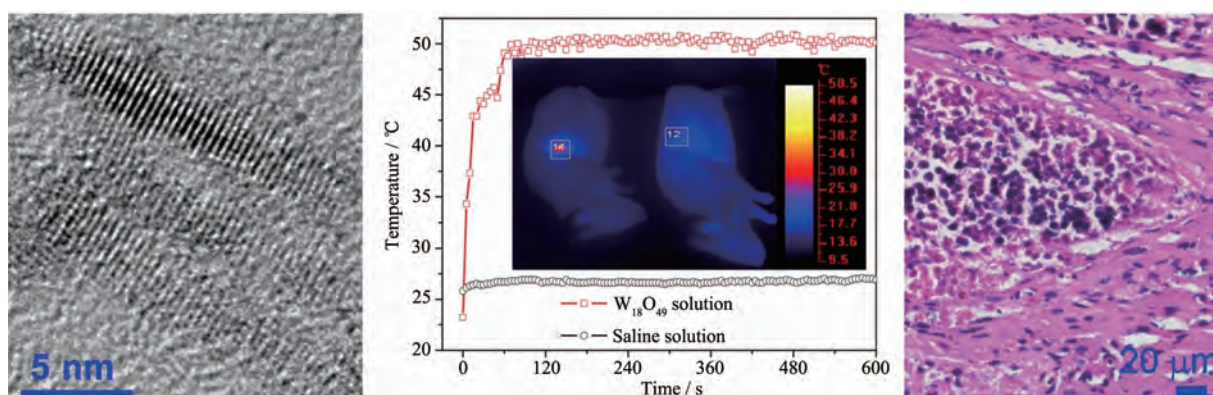


图 21 PEG 修饰的 $W_{18}O_{49}$ 纳米线的 TEM 照片、注入 $W_{18}O_{49}$ 纳米线后 980 nm 激光光照条件下肿瘤温度变化情况 & 癌细胞的光热消融效果^[9]

Fig.21 TEM image of ultrathin PEGylated $W_{18}O_{49}$ nanowires, plots of the temperature within the irradiated tumor area in two mice injected respectively with saline solution and $W_{18}O_{49}$ nanowire solution as a function of irradiation time, and the results of photothermal ablation of cancer cells^[9]

治疗应用前景^[9]。

4 结论及展望

近红外光具有较大的生物穿透深度且对组织几乎无损伤等优点,在生物医学领域展现了光明的应用前景。能在生物体内吸收近红外光并进行能量转换的技术有:近红外光可见光上转换、近红外光电能转换、近红外光热能转换。相应地,人们发展了 3 类材料和器件来进行能量转换,包括稀土上转换发光材料、980 nm 激光驱动的发电机、光热转换纳米材料。目前,尽管这 3 类材料展现了较好的生物应用前景,但是还存在一些难题。

在稀土上转换发光纳米材料 (UCNPs) 方面,UCNPs 的生物应用还处在研究的初步阶段,用于临床试验之前还存在许多问题需要解决。例如,要进一步发展 UCNPs 的可控合成和表面改性方法,以期得到生物兼容性更好、发光效率更高的 UCNPs;要研究和分析 UCNPs 对细胞和活体组织的毒性以及在活体内的代谢情况。

在 980 nm 激光驱动的发电机方面,虽然我们发展的 980LDG 具有较好的发电性能,但这只是生物体内发电机研究的一个开端。目前 980LDG 还有一些关键的问题亟待解决:(1) 稀土薄膜的上转换发光效率(<1%)较低,从而导致 980LDG 的光电转换效率 (<0.05%) 更低;(2) 存在一些生物非兼容的组分,如导电玻璃和电解质等;(3) 器件不可弯曲,尺寸太大;(4) 980LDG 工作原理还需要进一步研究,例如能量转移过程以及光生载流子拆分和传输规

律。下一步的发展方向为改进稀土薄膜的上转换发光效率,取代生物非兼容的组分,微型化 980LDG,深入研究能量转换过程。

在光热转换纳米材料方面,每种材料都存在一定的优缺点。有机材料成本低,但是具有一定的光漂白性,稳定性较差。金属例如金纳米结构材料的光热性能好,但是在光照过程有可能受热发生形变,另外贵金属的价格也制约着这类光热转换材料的广泛应用。碳基纳米材料光稳定非常好,但是具有相对低的近红外吸收系数,光热转换效率较低。半导体纳米材料成本低,光热转换效率高,但是其光稳定性不如碳。下一步要继续开发新型光热半导体纳米材料,以期得到生物兼容性更好、光热转换效率更高的纳米材料;要研究和分析光热诊疗过程中纳米材料对癌细胞的消融机制、对正常细胞的副作用以及在活体内的代谢情况。

参考文献:

- [1] Kobayashi H, Ogawa M, Alford R, et al. *Chem. Rev.*, **2010**, **110**(5):2620-2640
- [2] Wang F, Liu X. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, **38**(4):976-989
- [3] Zhou J, Liu Z, Li F. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, **41**(3):1323-1349
- [4] Xu Y, Heberlein W E, Mahmood M, et al. *J. Mater. Chem.*, **2012**, **22**(38):20128-20142
- [5] Chen Z G, Zhang L S, Sun Y G, et al. *Adv. Funct. Mater.*, **2009**, **19**(23):3815-3820
- [6] Zhang L, Tian Q, Xu W, et al. *J. Mater. Chem.*, **2012**, **22**(35): 18156-18163

- [7] Tian Q W, Tang M H, Sun Y G, et al. *Adv. Mater.*, **2011**,**23** (31):3542-3547
- [8] Tian Q W, Jiang F R, Zou R J, et al. *ACS Nano*, **2011**,**5**(12): 9761-9771
- [9] Chen Z G, Wang Q, Wang H L, et al. *Adv. Mater.*, **2013**,**25** (14):2095-2100
- [10] Chen Z G, Chen H L, Hu H, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**,**130**(10):3023-3029
- [11] Chen Z G, Tian Q W, Song Y L, et al. *J. Alloys Compd.*, **2010**,**506**(2):L17-L21
- [12] CHEN Zhi-Gang(陈志刚), SONG Yue-Lin(宋岳林), TIAN Qi-Wei(田启威), et al. *Mod. Chem. Ind.(Xiandai Huagong)*, **2010**,**30**(07):27-33
- [13] Song Y L, Tian Q W, Zou R J, et al. *J. Alloys Compd.*, **2011**,**509**(23):6539-6544
- [14] GAO Yuan(高渊), CAO Tian-Ye(曹天野), LI Fu-You(李富友). *Chinese J. Inorg. Chem.(Wuji Huaxue Xuebao)*, **2012**, **28**(10):2043-2048
- [15] Heer S, Kompe K, Gudel H U, et al. *Adv. Mater.*, **2004**,**16** (23/24):2102-2105
- [16] ZOU Shao-Yu(邹少瑜), MENG Jian-Xin(孟建新). *Chinese J. Inorg. Chem.(Wuji Huaxue Xuebao)*, **2011**,**27** (06):1138-1142
- [17] WANG Neng-Li(王能利), WANG Kun(王坤), YANG Liu(杨柳), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.(Wuji Huaxue Xuebao)*, **2011**,**27**(04):619-624
- [18] QU Yu-Qiu(曲玉秋), LI Mei-Cheng(李美成). *Chinese J. Inorg. Chem.(Wuji Huaxue Xuebao)*, **2010**,**26** (10):1815-1819
- [19] Li Z, Zhang Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**,**45**(46):7732-7735
- [20] Wang X, Zhuang J, Peng Q, et al. *Nature*, **2005**,**437**(7055): 121-124
- [21] Wang L, Li Y. *Nano Lett.*, **2006**,**6**(8):1645-1649
- [22] Wang L, Li Y. *Chem. Mater.*, **2007**,**19**(4):727-734
- [23] Wang G, Peng Q, Li Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**,**131** (40): 14200-14201
- [24] Zhang Y W, Sun X, Si R, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, **127**(10):3260-3261
- [25] Mai H X, Zhang Y W, Si R, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, **128**(19):6426-6436
- [26] Boyer J C, Vetrone F, Cuccia L A, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**,**128**(23):7444-7445
- [27] Zhang F, Wan Y, Yu T, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, **46**(42):7976-7979
- [28] Wang F, Han Y, Lim C S, et al. *Nature*, **2010**,**463** (7284): 1061-1065
- [29] Yi G S, Chow G M. *Adv. Funct. Mater.*, **2006**,**16**(18):2324-2329
- [30] Li Z, Zhang Y, Jiang S. *Adv. Mater.*, **2008**,**20**(24):4765-4769
- [31] Naccache R, Vetrone F, Mahalingam V, et al. *Chem. Mater.*, **2009**,**21**(4):717-723
- [32] Yi G S, Chow G M. *Chem. Mater.*, **2007**,**19**(3):341-343
- [33] Wang L Y, Yan R X, Hao Z Y, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**,**44**(37):6054-6057
- [34] Xiong L Q, Chen Z G, Yu M X, et al. *Biomaterials*, **2009**,**30** (29):5592-5600
- [35] Barone V, Cacelli I, Ferretti A, et al. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2009**,**11**(45):10644-10656
- [36] Hamdi M. *Nanotechnology*, **2009**,**20**(48):485501
- [37] Kalantari-Nejad R, Bahrani M, Rafii-Tabar H, et al. *Nanotechnology*, **2010**,**21**(44):445501
- [38] Liu M, Zentgraf T, Liu Y, et al. *Nat. Nanotech.*, **2010**,**5**(8): 570-573
- [39] Wang X D, Song J H, Liu J, et al. *Science*, **2007**,**316**(5821): 102-105
- [40] Wang X D, Gao Y F, Wei Y G, et al. *Nano Research*, **2009**, **2**(3):177-182
- [41] Cha S, Kim S M, Kim H, et al. *Nano Lett.*, **2011**,**11** (12): 5142-5147
- [42] Wang Z L. *Adv. Mater.*, **2012**,**24**(2):280-285
- [43] Yang R, Qin Y, Li C, et al. *Nano Lett.*, **2009**,**9** (3):1201-1205
- [44] Li Z, Zhu G A, Yang R S, et al. *Adv. Mater.*, **2010**,**22**(23): 2534-2537
- [45] Pan C, Wu H, Wang C, et al. *Adv. Mater.*, **2008**,**20**(9):1644-1648
- [46] Pan C, Fang Y, Wu H, et al. *Adv. Mater.*, **2010**,**22**(47):5388-5392
- [47] Gao F, Viry L, Maugey M, et al. *Nat. Commun.*, **2010**,**1**:2
- [48] Hansen B J, Liu Y, Yang R S, et al. *ACS Nano*, **2010**,**4**(7): 3647-3652
- [49] Cinquin P, Gondran C, Giroud F, et al. *PLoS ONE*, **2010**,**5** (5):e10476
- [50] Gratzel M. *Nature*, **2001**,**414**(6861):338-344
- [51] Gur I, Fromer N A, Geier M L, et al. *Science*, **2005**,**310** (5747):462-465
- [52] Chen Z G, Li F Y, Huang C H. *Curr. Org. Chem.*, **2007**,**11** (14):1241-1258
- [53] Chen Z G, Li F Y, Yang H, et al. *Chemphyschem*, **2007**,**8** (9):1293-1297
- [54] Chen Z G, Tang Y W, Yang H, et al. *J. Power Sources*, **2007**,**171**(2):990-998
- [55] Chen Z G, Yang H, Li X H, et al. *J. Mater. Chem.*, **2007**,**17** (16):1602-1607
- [56] Liu H, Tang J, Kramer I J, et al. *Adv. Mater.*, **2011**,**23**(33):

- 3832-3837
- [57]Wang Y C, Huang K C, Dong R X, et al. *J. Mater. Chem.*, **2012**,**22**(14):6982-6989
- [58]Wilson J R, Mancini D M, McCully K, et al. *Circulation*, **1989**,**80**(6):1668-1674
- [59]Chance B, Dait M T, Zhang C D, et al. *Am. J. Physiol.*, **1992**,**262**(3):C766-C775
- [60]Wu J L, Chen F C, Chuang M K, et al. *Energ. Environ. Sci.*, **2011**,**4**(9):3374-3378
- [61]Chen W R, Adams R L, Bartels K E, et al. *Cancer Lett.*, **1995**,**94**(2):125-131
- [62]Chen W R, Adams R L, Heaton S, et al. *Cancer Lett.*, **1995**, **88**(1):15-19
- [63]Chen W R, Adams R L, Higgins A K, et al. *Cancer Lett.*, **1996**,**98**(2):169-173
- [64]Lucroy M D, Chen W R, Ridgway T D, et al. *J. X-Ray Sci. Technol.*, **2002**,**10**(3-4):237-243
- [65]Yu J, Yaseen M A, Anvari B, et al. *Chem. Mater.*, **2007**,**19** (6):1277-1284
- [66]Yu J, Javier D, Yaseen M A, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**,**132**(6):1929-1938
- [67]Zheng X, Xing D, Zhou F, et al. *Mol. Pharm.*, **2011**,**8**(2): 447-456
- [68]Peng C L, Shih Y H, Lee P C, et al. *ACS Nano*, **2011**,**5**(7): 5594-5607
- [69]Yang J, Choi J, Bang D, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, **50**(2):441-444
- [70]Chen M, Fang X, Tang S, et al. *Chem. Commun.*, **2012**,**48** (71):8934-8936
- [71]Zha Z, Yue X, Ren Q, et al. *Adv. Mater.*, **2013**,**25**(5):777-782
- [72]Cheng L, Yang K, Chen Q, et al. *ACS Nano*, **2012**,**6**(6): 5605-5613
- [73]QU Xiao-Chao(屈晓超), LIANG Jia-Ming(梁佳明), YAO Cui-Ping(姚翠萍), et al. *Chin. J. Lasers(Zhongguo Jiguang)*, **2007**,**34**(11):1459-1465
- [74]Nam J, Won N, Jin H, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**,**131** (38):13639-13645
- [75]Sharma P, Brown S C, Singh A, et al. *J. Mater. Chem.*, **2010**,**20**(25):5182-5185
- [76]Umeda Y, Kojima C, Harada A, et al. *Bioconjugate. Chem.*, **2010**,**21**(8):1559-1564
- [77]Wang S T, Chen K J, Wu T H, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**,**49**(22):3777-3781
- [78]Buchkremer A, Linn M J, Reismann M, et al. *Small*, **2011**,**7** (10):1397-1402
- [79]Khlebtsov N, Dykman L. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**,**40**(3):1647-1671
- [80]Van de Broek B, Devoogdt N, D'Hollander A, et al. *ACS Nano*, **2011**,**5**(6):4319-4328
- [81]Huang X H, El-Sayed I H, Qian W, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**,**128**(6):2115-2120
- [82]Li J L, Day D, Gu M. *Adv. Mater.*, **2008**,**20**(20):3866-3871
- [83]von Maltzahn G, Centrone A, Park J H, et al. *Adv. Mater.*, **2009**,**21**(31):3175-3180
- [84]Ungureanu C, Kroes R, Petersen W, et al. *Nano Lett.*, **2011**, **11**(5):1887-1894
- [85]Wang J, Zhu G, You M, et al. *ACS Nano*, **2012**,**6**(6):5070-5077
- [86]YANG Yu-Dong(杨玉东), XU Jing-Hua(徐菁华), YANG Lin-Mei(杨林梅), et al. *Laser Optoelectronics Prog.(Jiguang Yu Guangdianzixue Jinzhan)*, **2010**,**47**(7):071702
- [87]MA Zhan-Fang(马占芳), TIAN Le(田乐), DI Jing(邸静), et al. *Prog. Chem.(Huaxue Jinzhan)*, **2009**,**21**(1):134-142
- [88]Zhang Z, Wang L, Wang J, et al. *Adv. Mater.*, **2012**,**24**(11): 1418-1423
- [89]Yang J, Lee J, Kang J, et al. *Adv. Mater.*, **2009**,**21**(43):4339-4342
- [90]Ke H T, Wang J R, Dai Z F, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**,**50**(13):3017-3021
- [91]ZHANG Hao-Ran(张浩然), MAN Shi-Qing(满石清), XU Meng(徐萌), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.(Wuji Huaxue Xuebao)*, **2010**,**26**(10):1768-1775
- [92]You J, Zhang G D, Li C. *ACS Nano*, **2010**,**4**(2):1033-1041
- [93]Preciado-Flores S, Wang D C, Wheeler D A, et al. *J. Mater. Chem.*, **2011**,**21**(7):2344-2350
- [94]Chen J Y, Wang D L, Xi J F, et al. *Nano Lett.*, **2007**,**7**(5): 1318-1322
- [95]Yavuz M S, Cheng Y, Chen J, et al. *Nat. Mater.*, **2009**,**8**(12): 935-939
- [96]Chen J Y, Glaus C, Laforest R, et al. *Small*, **2010**,**6**(7):811-817
- [97]Ye E Y, Win K Y, Tan H R, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**,**133**(22):8506-8509
- [98]Yuan H, Fales A M, Vo-Dinh T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, **134**(28):11358-11361
- [99]Huang X, Tang S, Yang J, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, **133**(40):15946-15949
- [100]Huang X, Tang S, Liu B, et al. *Adv. Mater.*, **2011**,**23**(30): 3420-3425
- [101]Kam N W S, O'Connell M, Wisdom J A, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2005**,**102**(33):11600-11605
- [102]Kim J W, Galanzha E I, Shashkov E V, et al. *Nat. Nanotech.*, **2009**,**4**(10):688-694
- [103]Moon H K, Lee S H, Choi H C. *ACS Nano*, **2009**,**3**(11): 3707-3713

- [104]Fisher J W, Sarkar S, Buchanan C F, et al. *Cancer Res.*, **2010**,**70**(23):9855-9864
- [105]Robinson J T, Welsher K, Tabakman S M, et al. *Nano Res.*, **2010**,**3**(11):779-793
- [106]Liu X W, Tao H Q, Yang K, et al. *Biomaterials.*, **2011**,**32**(1):144-151
- [107]Markovic Z M, Harhaji-Trajkovic L M, Todorovic-Markovic B M, et al. *Biomaterials.*, **2011**,**32**(4):1121-1129
- [108]Whitney J R, Sarkar S, Zhang J F, et al. *Laser. Surg. Med.*, **2011**,**43**(1):43-51
- [109]Wang X, Wang C, Cheng L, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**,**134**(17):7414-7422
- [110]Antaris A L, Robinson J T, Yaghi O K, et al. *ACS Nano*, **2013**,**7**(4):3644-3652
- [111]Yang K, Zhang S, Zhang G X, et al. *Nano Lett.*, **2010**,**10**(9):3318-3323
- [112]Robinson J T, Tabakman S M, Liang Y Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**,**133**(17):6825-6831
- [113]Li M, Yang X, Ren J, et al. *Adv. Mater.*, **2012**,**24**(13):1722-1728
- [114]Yang K, Hu L, Ma X, et al. *Adv. Mater.*, **2012**,**24**(14):1868-1872
- [115]Yang K, Gong H, Shi X, et al. *Biomaterials.*, **2013**,**34**(11):2787-2795
- [116]Yang K, Feng L, Shi X, et al. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**,**42**(2):530-547
- [117]Wang Y, Wang K, Zhao J, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**,**135**(12):4799-4804
- [118]Li Y B, Lu W, Huang Q A, et al. *Nanomedicine*, **2010**,**5**(8):1161-1171
- [119]Zhou M, Zhang R, Huang M A, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**,**132**(43):15351-15358