

聚集诱导发光材料在生物成像、疾病诊断及治疗的应用

江美娟^{1,2}, 郭子健^{1,2}, 唐本忠^{1,2,3*}

1. 香港科技大学深圳研究院, 深圳 518057
2. 香港科技大学化学系, 国家人体组织功能重建工程技术研究中心(香港分中心), 香港赛马会高等研究院, 香港九龙清水湾
3. 华南理工大学, 发光材料与器件国家重点实验室, 广州 510640

摘要 聚集诱导发光(AIE)从2001年提出到现在,经历了迅猛的发展。研究AIE的发光机理、设计合成新型的AIE分子,应用到人类生活的各个领域中是当前的研究热点。在生物医学应用上,AIE分子相比于传统的结构平面刚性的荧光材料具有优势。根据AIE的发光机理——分子内运动受限,研究者设计出多种点亮型的AIE探针,它们可以在生物检测中提供更低的背景和更可靠的信号。同时,由于未结合检测物的AIE探针具有低背景,使用AIE探针的应用还具有无需洗涤步骤的优点,大大节省了操作时间及减少检测样品的损失。检测形成的AIE聚集集体具有优异的光稳定性和抗光漂白性,可以实现长时间的追踪和监测。目前,AIE生物探针在生物分子检测、细胞器成像、细菌成像、细胞追踪、血管成像、体内肿瘤成像与治疗等方面已经取得了众多的成果。本文介绍了AIE的提出、AIE的工作机理,AIE生物探针的构建,总结了AIE探针在生物成像、疾病诊断及治疗等不同方面的应用。

关键词 聚集诱导发光;荧光探针;生物成像;疾病诊断;肿瘤成像与治疗

发光材料在人类生活中无处不在,被广泛应用于光电器件、化学/生物传感和生物成像等领域,使人类生活变得丰富多彩。其中,荧光成像技术和荧光探针作

为非常重要的工具,在环境监控、食品安全、临床诊断和癌症治疗等领域均有诸多应用。相较于其他成像技术,荧光成像技术具有实时、原位、无损等优点,能够在

收稿日期:2018-05-14;修回日期:2018-09-18

基金项目:国家自然科学基金项目(201788102);香港特别行政区政府创新科技署项目(ITC-CNERC14SC01);香港研究资助局项目(16301614, 16305015, N_HKUST604/14, A-HKUST605/16);广东省引进创新科研团队项目(201101C0105067115);深圳市科技计划项目(JCYJ20160229205601482, JCYJ20170307173739739, JCYJ20170818113840164, JCYJ20170818113851132)

作者简介:江美娟,博士研究生,研究方向为聚集诱导发光材料的合成、机理研究和生物成像应用,电子信箱:mjiangae@connect.ust.hk;唐本忠(通信作者),教授,研究方向为三键聚合方法和聚集诱导发光材料合成、机理和应用,电子信箱:tangbenz@ust.hk

引用格式:江美娟,郭子健,唐本忠.聚集诱导发光材料在生物成像、疾病诊断及治疗的应用[J].科技导报,2018,36(22):27-53;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2018.22.003

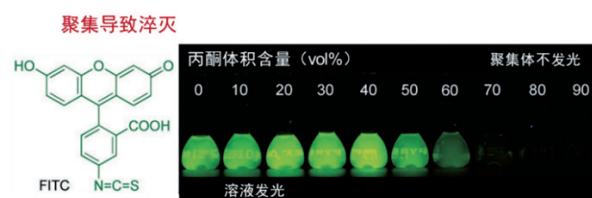
活细胞和生物体中可视化生物分子和监测生物过程,使人们对生物体内发生的生化反应、生物分子功能、生理结构变化等有了更深的了解。令人振奋的是,2008年度、2014年度的诺贝尔化学奖都授予了对荧光成像领域做出突出贡献的科学家,体现了这一领域的重要性。

在众多科学家的不懈努力下,不同类型的荧光探针和技术已经被开发和发展。其中,根据其化学本质,荧光探针可分为金属络合物、量子点、荧光蛋白和有机荧光分子。量子点具有亮度高、光稳定性高和发光颜色可调的优点^[1-2];但是,与金属络合物一样,它们都面临潜在的重金属毒性问题,这限制了它们在生物体内的应用^[3]。荧光蛋白则具有很好的生物相容性和可基因编码的特点,但是荧光蛋白存在标记过程过于繁琐复杂、蛋白的结构稳定性差,尺寸大以至于可能影响标记物的生理性质等问题,使它们在应用上仍具局限性^[4-5]。相较于以上发光材料,有机荧光材料则具有价格低廉、毒性小、操作简单、结构易调等优点,已经获得较为广泛的应用^[6]。

传统的有机荧光材料指的是一类具有平面的 π 共轭结构的分子。根据其应用,这些分子可被用于气态、液态和固态。但在一些情况下,它们会面临一个棘手的问题:由于发生聚集,它们的发光会被部分或全部淬灭^[7]。例如,常见的发光团荧光素在水中具有很强的荧光,但是当分子聚集发生时,它的发光几乎消失了。这种现象被称为聚集导致淬灭(aggregation caused quenching, ACQ)。早在半个世纪前,这个现象就被发现并研究过^[8]。对于聚集导致荧光淬灭的原因,现在的主流观点是形成聚集体后,芳香化合物之间强烈的 π - π 堆积作用,导致形成发射弱或不发射的激基缔合物和激基复合物,从而使荧光淬灭^[9]。ACQ的问题极大地限制了传统的荧光材料在生物分析中的标记数量,导致生物检测的信号量低、灵敏性差以及易于发生光漂白的问题。为了解决这个问题,人们尝试了很多办法,然而结果并不理想,分子的聚集只是部分或暂时被抑制,甚至,原本优异的光学性能在修饰后丧失。

2001年,本课题组观察到一种与ACQ完全相反的现象——聚集诱导发光(aggregation-induced emission, AIE)。具有AIE性质的分子(AIEgen),在稀溶液状态下发光微弱甚至难以观察到,但是当它们在溶液中发生聚集时或在固体状态下却可发出明亮的荧光(图

1^[10])。AIE材料利用疏水发光团在水中自发形成聚集这一自然发生的过程,极大地解决了ACQ所面临的问题。下面将进一步讨论AIE的工作机理、AIE探针的构建和其在生物成像、疾病诊断及治疗中的应用。



(a) 荧光素在水和丙酮混合溶剂体系中的荧光图像



(b) 四苯乙烯在四氢呋喃和水的混合溶剂体系中的荧光图像

图1 ACQ与AIE的比较

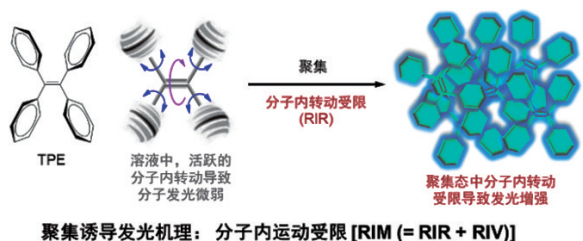
Fig. 1 Comparison of ACQ and AIE

1 聚集诱导发光的机理

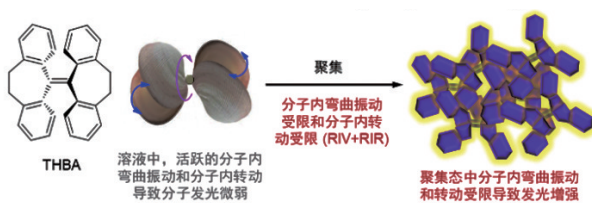
从AIE的第1篇论文发表以来,AIE现象引起广泛研究兴趣,相关科学出版物的数量逐年呈指数增长。对于这一反常的发光现象,科学家对于解释其背后的工作机理表现出极大的渴望,因为它不仅会丰富人类对于光物理理论的认识,而且还会指导人们针对实际应用设计新的AIE分子。目前,科学家提出了结构平面化、分子内旋转限制(RIR)、扭曲分子内电荷转移(TICT)、J-聚集体形成和激发态分子内质子转移(ESIPT)等机理。然而,这些机理只能解释某些特殊情况下的分子构象与发光强度之间的关系,缺乏普适性。最近,通过仔细比较不同研究机构的大量实验和理论证据,本课题组提出了分子内运动受限(restriction of intramolecular motion, RIM)作为AIE现象的主要原因。

分子内运动可由旋转和振动组成(图2)。经过10多年的系统研究,分子内旋转受限被确定为带有多重转子的分子AIE效应的主要原因。例如,四苯基乙烯(TPE)具有连接到中央烯烃的4个外围转子——苯基。当TPE分子在良溶剂中良好分散时,在被激发后,

转子的活跃旋转将与周围溶剂分子相互作用,将吸收的光子能量转化为热能,从而导致激发态分子的非辐射失活。同时,在激发态下,中心烯烃双键也可以延长并且表现得像单键一样,使2个二苯基亚甲基单元围绕它相互旋转,从而导致激发态分子的非辐射失活。在聚集时,由于邻近分子造成的约束使得分子内的转子旋转受到很大限制,阻碍了非辐射衰变路径而促进了辐射衰变路径。除了RIR,聚集诱导的高荧光量子产率也归因于高度扭曲的分子构象在聚集体中阻碍分子间强烈的 $\pi-\pi$ 堆积作用。到目前为止,越来越多具有转子结构的分子显示出了AIE特征,证实了RIR机理的普遍适用性。



(a) 分子内转动受限(RIR)



(b) 分子内弯曲振动受限(RIV)

图2 AIE分子内运动受限机理

Fig. 2 Scheme of the AIE mechanism—restriction of intramolecular motions

随着AIE研究的迅速发展,人们还发现了一系列具有强烈振动部分的AIEgen,它们的AIE效应可部分归因于分子内振动(RIV)的限制机制。例如,图2(b)所示,分子THBA是一种TPE衍生物。实验结果表明,THBA柔性部分的振动在激发态的能量的非辐射耗散中发挥重要作用^[11-12]。其他研究小组报告的AIE体系进一步验证了RIV机制^[13-14]。图2表明,RIR和RIV都对AIE效应起到作用,因此可将AIE机理统一为分子内运动受限(RIM)。目前,该机理已在指导AIE分子的结构设计与实际应用中发挥重要作用。

2 聚集诱导发光材料的分类

目前,研究者已经开发出了很多AIE体系,这些AIE分子虽然具有不同结构,但都具有多个可旋转或振动的结构单元。除了合成新的具有AIE特性的核心结构,新的AIE材料可以通过对传统的ACQ分子修饰AIE基元、引进足够可旋转的部分、引进三苯基胺基团等方法得到。这些大量新合成的AIE分子不仅证实了RIM机理的普适性,同时还为实际应用提供了巨大的材料库。AIE材料在大类上可分为碳氢化合物、含杂原子化合物、金属络合物、聚合物等^[15]。图3^[16]列出了一些常见和新发展的AIE分子核心结构,主要包括四苯基乙烯、噻咯(如六苯基噻咯,HPS)^[17]、9,10-二(苯乙烯基)蒽(DSA)^[18]、有机硼络合物(如boron diiminate)^[19]、四苯基吡嗪(TPP)^[20]、二苯基咪唑(如DPI-B)^[16]、二苯基异喹啉盐(IQ)^[21]等。

作为发光材料,其发光颜色也是实际应用中非常关心的一个方面,尤其是在生物成像应用中。红色的发光材料可进一步降低生物自身荧光背景和提高可观察的样品深度。传统的有机染料的发光颜色调节方法对于AIE材料是适用的,如图3所示,结合增长共轭长度和增强分子内的电子推拉程度的方法,DPI-B的发光颜色可以从蓝色调节到深红色,覆盖了整个可见光光

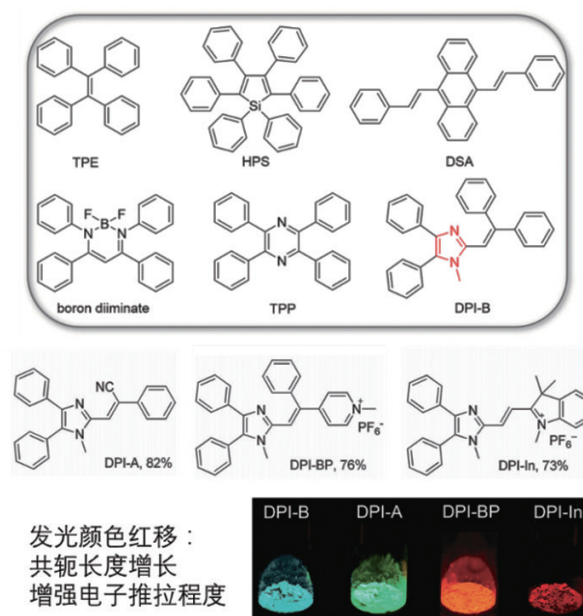


图3 一些AIE分子的核心结构

Fig. 3 The core structures of AIEgens

谱^[16]。在激发方式上,随着非线性光学的发展,双/多光子激发也被引进到AIE分子的设计中,用以解决AIE分子的激发波长短、样品穿透深度低的问题。

与传统的荧光团不同,由于AIE探针的荧光信号仅在其分子内运动受到限制时或在聚集体形成时才产生,因此,通过赋予他们水溶性,这些荧光分子可被设计成在水溶液中发光微弱,结合上目标分析物时发光开启的荧光探针。这类点亮型的荧光探针的检测机理主要可以分为以下4种(图4)^[23]:(1)和被检测物之间可以通过非共价键的相互作用,如静电力作用、氢键、范德华力、金属络合等,自组装形成发光强的聚集体。这种方法简单,但在复杂的生物检测环境中,这种方法会因大量干扰物质的存在而缺乏特异性。(2)通过主客体作用或分子识别实现限制分子内运动,从而点亮荧光。这种方法可实现较高的特异性、灵敏性,但需要结合上结构复杂、价格昂贵的识别基团(包括糖类、多肽、抗体、核酸等)。为保证反应的产率,目前主要通过铜催化的点击反应、硫氰酸酯和伯胺的反应、活化羧基和氨基的反应以及硫醇-烯基的点击反应等较为高效的连接方法进行连接(图5)^[23]。(3)通过酶反应或化学反应切断AIE探针的亲水基团,使得AIE发光团的疏水性增加而自发形成聚集体。这种方法可实现较高的特异性、灵敏性,但是由于反应需要一定时间,因此具有一定的时间依赖性。(4)结合传统的光诱导电子转移(PET)、分子内电荷转移(ICT)和能量共振转移(FRET)的光物理过程预先淬灭AIE聚集体的发光,然后破坏这些光物理过程实现点亮AIE分子。这种方法可结合前面3种机制,进一步降低未结合或反应的探针的背景荧光。为实现更好的检测效果,有机地结合这些机理有时是必要的。相对于常规的荧光探针,点亮型AIE可以提供更低的背景和更具可靠性的信号,使得它们应用于生物检测时特别具有吸引力。同时,由于未结合的探针具有低背景,使用AIE荧光探针还具有无须洗涤步骤的优点,节省了操作时间以及减少检测样品的损失。检测形成的AIE聚集体具有优异的光稳定性和抗光漂白性,使得它们可以实现长时间的追踪和监测。

除去分子量小的AIE分子和AIE生物共轭物(多肽、核酸、抗体等共轭物),AIE纳米粒子也是AIE分子在生物应用中一种非常重要的形式^[24]。尤其是对于红色AIE分子,通常它们的分子量较大、结构疏水性强,对它们的亲水性和功能化修饰的难度很高,并且修饰可

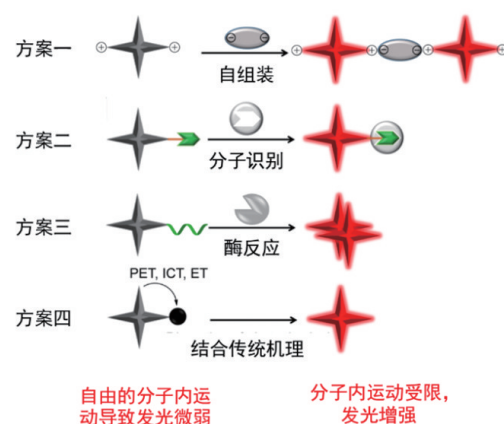


图4 利用RIM机理设计“点亮”型AIE探针的策略
Fig. 4 Design strategies of "turn-on" AIE bioprobes based the RIM mechanism

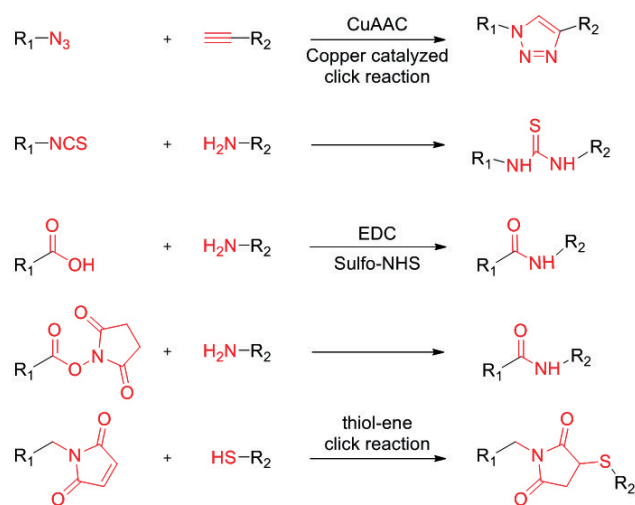


图5 AIE分子和生物靶向基团的常用连接方式
Fig. 5 Common bioconjugation reactions for AIE molecules and biological targeting groups

能对其光物理性质造成不好的影响。通过包裹成纳米颗粒则可以很好地解决这些问题。图6列出一些用于制备AIE纳米粒子(又名AIE点)的分子。AIE纳米粒子可以通过纳米沉积、嵌段聚合物包裹、掺杂到硅纳米粒子中、AIE聚合物自主装等方式形成^[25]。其中聚合物包裹基质可使用磷脂聚乙二醇(DSPE-PEG)、聚醚(F127)、牛血清蛋白(BSA)等。图7^[26]显示的是多功能性AIE点或具有靶向性的AIE点的常用DSPE-PEG包裹制备方法^[26-28]。不论是AIE分子和AIE纳米粒子,通常都具有高亮度及良好的光稳定性。AIE分子和AIE纳米粒子在对分子的光稳定性要求极高的受激发射耗

损(STED)超分辨成像应用中具有很大的潜力^[29-31]。上述优点使得AIE纳米粒子在细胞长期追踪、血管成像、体内成像、肿瘤成像与治疗等领域得到很好的应用^[24]。

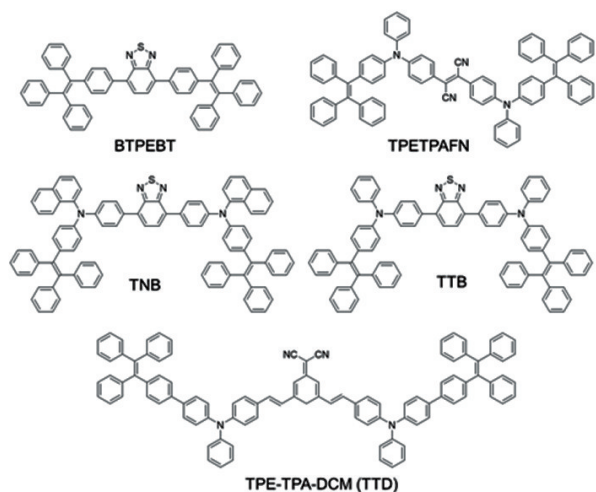


图6 一些用于制备AIE点的AIE分子

Fig. 6 Some examples of AIEgens used to prepare AIE dots

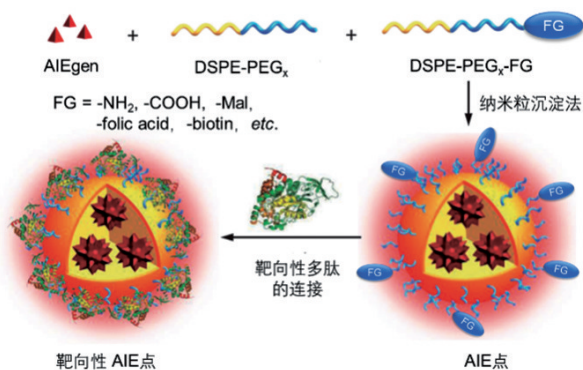


图7 多功能性的AIE点、具有靶向性的AIE点的常用制备方法

Fig. 7 Scheme of the general method for preparing multifunctional/targetable AIE dots

3 在生物成像中的应用

生物成像通常指对细胞、组织或体内的目标分子或过程进行可视化和记录的方法。生物成像技术包含荧光成像技术、拉曼成像技术、核磁共振技术、光声成像技术、超声成像技术、X射线照相技术、正电子发射断层扫描技术等。其中,包含共聚焦显微镜、双光子显微镜和超分辨显微镜在内的荧光成像技术以其对样品的

低损伤、出色的灵敏度和很高的空间-时间分辨率赢得了广泛的研究兴趣^[32-35]。在生物成像中,针对不同的生物分子和生物过程,许多AIE生物探针被设计并应用于生物分子检测、细胞成像、细菌成像、细胞追踪、血管成像、体内肿瘤成像与治疗等方面(图8),取得了丰硕的成果。在AIE发展的十几年中,涌现了许多优秀的文献综述^[11,15,23,36-43]。本文主要综述2015年以来AIE探针在生物成像应用上的发展。

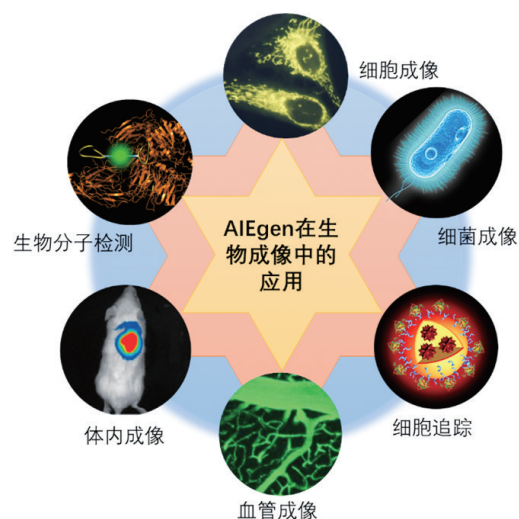


图8 AIE生物探针在生物成像上的应用

Fig. 8 Bioimaging applications of AIE bioprobes

3.1 细胞成像

细胞是组成生命的最小单位,细胞内主要含有细胞膜、细胞核、线粒体、溶酶体、内质网、高尔基体等细胞器。这些细胞器的功能和细胞的健康状态息息相关,它们的功能缺失或异常通常会导致人类的疾病。因此,可视化观察这些细胞器结构和功能变化对分析疾病的诱因和指导药物开发具有重要意义。考虑到AIE探针的低背景、高亮度、高光稳定性的特点,科学家已经开发了靶向到生物分子、脂滴、线粒体、细胞核、细胞膜、溶酶体、细胞内的酶、细胞内的理化性质(pH值、黏度)等的AIE探针(图9)。

3.1.1 生物分子检测

生物细胞内含有许多信号分子、多糖、核酸、结构性蛋白和酶等,基于这些不同的物质,发展了多种检测方法^[22],本文主要关注已经用于细胞内、体内成像的AIE探针。

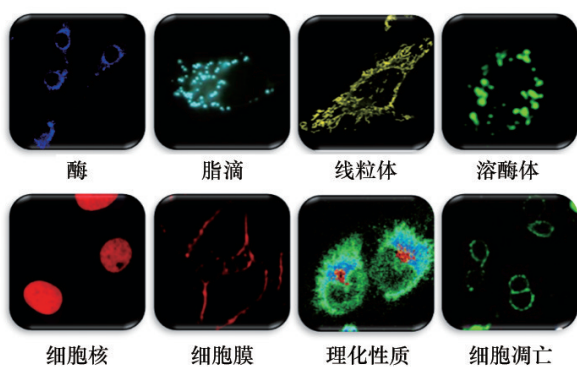


图9 AIE生物探针应用于细胞内成像的多个领域
Fig. 9 AIE bioprobes are applied to various fields of intracellular imaging

1) 活性氧。

活性氧是分子氧在还原过程中的中间产物,包括羟自由基、超氧阴离子、一氧化氮、亚硝酸阴离子、过氧化氢(H_2O_2)等物质。生理状态下,活性氧在体内不断产生,也不断被清除,处于动态平衡。但在缺血、炎症等病理状态下,机体将产生大量的活性氧。根据过氧亚硝基阴离子可与苯基硼酯基元反应而使之离去的特点,本课题组设计了一个对过氧亚硝基阴离子具有高选择性、高灵敏响应能力的点亮型AIE黄色荧光探针(TPE-IPB)(图10)^[44]。利用 H_2O_2 和双草酸酯(CPPO)反应产生特异性蓝色化学发光,以红色AIE聚合物作为

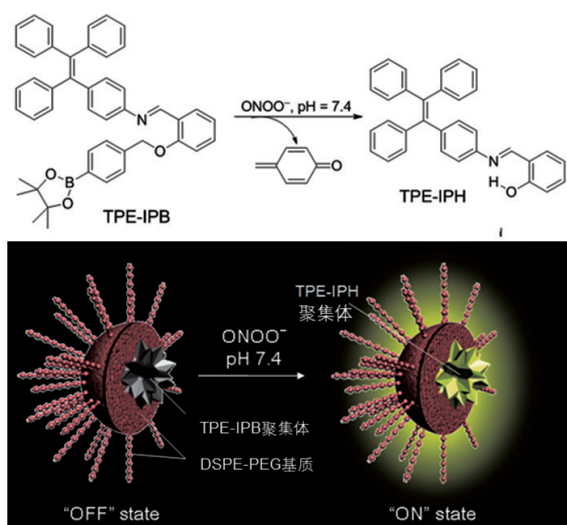


图10 探针TPE-IPB在DSPE-PEG包裹下形成纳米粒子用于过氧亚硝基阴离子的检测

Fig. 10 AIE probe TPE-IPB aggregate coated with PEG for the detection of peroxynitrite anions

FRET受体实现对细胞内和小鼠体内 H_2O_2 的实时检测和成像^[45]。利用 H_2O_2 参与的酶催化二酪氨酸形成的反应,Xia和Lou等设计在细胞内发生聚合反应的AIE探针,当AIE探针发生聚合后,AIE分子的荧光由于RIM而增强,指示 H_2O_2 的存在^[46]。利用二苯基氧磷基苄基机构和超氧阴离子反应而使之离去机理,基于二苯并[a,c]吩嗪的点亮型AIE近红外荧光探针可用于检测细胞中的超氧阴离子^[47]。利用相同的机理,本课题组设计了具有双通道发光的AIE荧光探针。与超氧阴离子反应后,探针的发光由橙红色转变为天蓝色。反应后的红光和蓝光的强度比值反映了超氧阴离子的含量^[48]。

2) 硫醇类。

硫醇是生物体中许多蛋白和小分子的重要组成,在细胞的抗氧化系统中具有重要作用。利用2,4-二硝基苯(DNP)醚部分可以特异性和 H_2S 反应而离去的原理,本课题组设计了一个点亮型AIE+ESIPT的绿色探针,用于监测细胞和斑马鱼体内生物 H_2S ^[49]。利用二甲氧基取代的四苯乙烯衍生物和2,4-二硝基苯基之间的光致电子转移及硫醇的亲核性,Zhan等^[50]设计一个谷胱甘肽(GSH)响应的高灵敏点亮型AIE探针。GSH可以和该探针反应使2,4-二硝基苯基离去获得黄色发光的AIE分子。同时,利用硫醇的亲核性,引入双硫键可以构建GSH响应的细胞内药物释放体系^[51-53]。

3) 酶。

生物酶是细胞中具有催化功能的蛋白质,它们具有反应专一、催化高效和条件温和的特点。目前,研究者们针对不同酶的特点,设计出具有AIE发光团的酶底物类似物。例如,利用硝基还原酶可将硝基还原为氨基的原理,硝基单取代的TPE可用于检测细胞中硝基还原酶。由于硝基对荧光具有很强的淬灭作用,因此反应前,硝基单取代的TPE基本不发光,随着反应的进行,体系的蓝色荧光逐步增强^[54]。利用羧酸酯酶对乙酰酯基的水解的原理,Liu研究组设计对羧酸酯酶响应的绿色AIE+ESIPT点亮探针^[55]。随后,本课题组设计了用于羧酸酯酶响应的双光子荧光探针^[56]。利用碱性磷酸酶(ALP)对探针上的磷酸酯基团的特异识别水解作用,Zhang研究组和本课题组分别设计了点亮型和荧光比率型的AIE探针,用于细胞内的ALP检测^[57-58]。利用 β -半乳糖苷酶对 β -半乳糖苷键的识别和切断,Liu研究组和本课题组分别设计 β -半乳糖苷酶响应的水杨醛吲哚结构的点亮型、具AIE+ESIPT探针和TPE结构的点

亮型 AIE 探针^[59-60]。利用可被胱蛋白酶(caspases)特异识别切断的多肽序列 DVED^[61-62]或 IETD^[63], Liu B. 研究组设计了一系列的 caspases 响应的蓝色到红色的点亮型探针。利用弗林蛋白酶(furin)特异性识别切断多肽序列 RVRR, Liang 等设计了对 furin 响应的点亮型 AIE 探针^[53], 同时进一步引入可使 AIE 发光团之间发生化学反应的基团而使得 AIE 发光团更好地聚集, 进一步提高了检测的灵敏性和验证了 RIM 机理。利用基质金属蛋白酶 2(MMP-2) 特异识别和切断的多肽序列 LGLAG, Xia 和 Lou 研究组设计了对 MMP-2 响应的药物强力霉素(DOX)释放和双重信号实时报告体系^[52]。利用组织蛋白酶 cathepsin B 特异识别和切断的多肽序列 GFLG, 研究者还设计了 cathepsin B 响应的点亮型 AIE 探针^[64]。

4) 生物标记物。

分子识别是一种普遍的生物学现象, 例如抗体与抗原之间、酶与底物之间、激素与受体之间具有专一的分子识别, 它保障了细胞内信号传导、生长调控等过程的准确性。利用多肽 RGD 可与细胞膜表面的整合素特异结合, 本研究组设计了多个 AIE 探针用于靶向整合素 $\alpha_3\beta_1$ 过表达的癌细胞(例如人结肠腺癌细胞 HT-29)^[65-66]。最近, 利用西妥昔单抗(Cetuximab)对细胞表面表皮生长因子受体(EGFR)的特异性结合, 本研究组设计靶向 EGFR 过表达的癌细胞(如人非小肺癌细胞 HCC827)的探针^[67-69]。AS1411 是一种具有 26 核苷酸单链 DNA 的核酸适体, 能够选择性结合核仁蛋白。利用适配体 AS1411 修饰的 AIE 点, 本研究组实现了核仁磷酸蛋白表面过表达的癌细胞系(如乳腺癌细胞、肺癌细胞等)的靶向识别成像^[70]。转铁蛋白受体是一种重要的缺铁性贫血和肾脏疾病的疾病标志物。利用可被转铁蛋白受体(TfR)特异识别的多肽序列 HAIYPRH(T7), Liu 研究组和本研究组还共同设计了可用于定量检测 TfR 蓝色 TPE 探针, 探针与 TfR 结合后由于 RIM 的机理而荧光大大增强, 有望用于缺铁性贫血和肾脏疾病的检测^[71]。

3.1.2 脂滴

脂滴是细胞内贮存脂质的地方, 也是细胞内能量贮存的主要场所。脂滴也调控脂质的代谢、参与细胞内信号的传导。异常的脂滴数量或活动与一系列的疾病相关, 例如 2 型糖尿病、脂肪肝和发炎等, 因此特异性识别脂滴对于生物医药研究具有重要的意义。本研究

组第 1 次报道了用于脂滴成像的 AIE 探针^[72]。基于强的分子内 D-A 结构或 ESIPT 结构, 一系列类具有蓝光^[72]、黄光^[73]到红光/近红外^[74-76]的高脂滴选择性的 AIE 小分子已被开发。相比于目前商业化的探针, 它们具有斯托克斯位移大、光稳定高、毒性低、选择性好、亮度高的优点。双光子激发可以解决激发波长低(小于 450 nm)的问题, 提高组织切片的穿透深度, 本研究组设计了可以用 840 nm 激发的具有大的双光子吸收截面(213 GM)的 AIE 分子。与目前商业化的探针 BODIPY 493/503 相比, 分辨率与光稳定性均得到显著提高, 降低了组织的背景荧光和提高了穿透深度, 是一类在生物医药与临床诊断极具潜力的荧光成像工具^[77]。最近, 光可控激活的脂滴 AIE 探针也已开发出, 可用于选择性点亮脂滴, 有望用于研究单个脂滴的运动轨迹^[78]。

3.1.3 线粒体

线粒体是细胞中的能量工厂, 大量的氧化还原的反应在线粒体中进行。由于线粒体内膜两侧具有巨大的电势差, 线粒体可以对具有适当正电荷的探针进行富集。因此带有适当正电荷的 AIE 探针能够通过静电相互作用选择性地识别细胞内的线粒体。2013 年, 本研究组报道了第 1 例 AIE 线粒体探针^[79]。利用这个蓝色荧光探针, 本研究组观测了线粒体在线粒体解偶联剂(CCCP)的作用下的形貌结构变化, 展现了 AIE 探针良好的生物相容性、光稳定性和线粒体标记能力。随后, 本研究组和其他研究组对探针的颜色进行了调节, 相继报道了绿色^[80]、黄色^[21, 81-83]、红色^[84-85]的线粒体 AIE 探针。红色的 AIE 探针(TPE-Ph-In)在光稳定性上明显好于商业化的 Mito-GFP 结构且具有较好的生物相容性。同时, 这些带正电荷的 AIE 探针对线粒体的膜电位变化敏感, 可通过对膜电位的检测实现对老鼠精子的活力筛查^[85]。为了进一步观察线粒体内的生命过程, 通过引入活性官能团-NSC 使探针能够通过和氨基反应连接在线粒体膜上, 从而通过荧光显微镜观察到线粒体和溶酶体(商业红色染料标记)在线粒体自噬过程的相互作用^[82]。同时, 将 AIE 探针的特性和光化学技术结合起来, 使 AIE 探针具有光可控性, 将发挥更大的作用。本研究组设计了一种能够在活细胞中特异性识别线粒体的光活化开启型荧光 AIE 探针 *o*-TPP3M^[86]。当该探针受到强光照时就会发生关环反应而得到一个荧光信号更强的化合物, 将其与目前的双光子激发技术和控制成像窗口技术结合后, 可以选择性地对感兴趣

的细胞进行点亮和跟踪观察。此外,结合超分辨成像随机光学重建显微(STORM)技术,具有光激发活化而荧光提高的线粒体探针 σ -TPE-ON⁺ 还可实现对 HeLa 细胞内的线粒体的超分辨成像(33 nm)和动态监测^[87]。最近,红色 AIE 线粒体探针 TPE-Ph-In 也被应用于 STORM 超分辨成像技术,同时结合单粒子跟踪分析方法中对线粒体的行为进行分析^[88]。

3.1.4 溶酶体

第 1 个溶酶体 AIE 探针报道于 2014 年。该探针(AIE-Lyso-1)利用具有弱碱性的吗啉基团作为靶向基团靶向到具有酸性环境的溶酶体中。溶酶体中具有较多的水解酶,在水解酶的作用下,AIE-Lyso-1 的酚羟基上的乙酰基被水解离去,AIE 分子的分子内氢键恢复的同时被抑制的荧光也恢复了。这种对细胞内的水解酶响应的绿色溶酶体探针,不但可以用于高特异性点亮溶酶体,更可用于检测细胞溶酶体内的水解酶活性^[55]。与传统的 RIR 机制分子不同,该 AIE 探针具有显著的 ESIP 发光过程以及大的斯托克斯位移。随后,同样是通过引入吗啉基团,新获得的亮黄色荧光的探针(AIE-LysoY)也能够选择性地结合在细胞内的溶酶体上。相比于商业化探针,AIE-LysoY 的成像效果具有更优异的分辨率和对比度。本课题组将其作为研究工具,进一步可视化研究了药物雷帕霉素对于细胞内溶酶体数目的影响以及监测细胞的自噬过程溶酶体的变化^[89]。除了利用溶酶体的低 pH 值,溶酶体上的蛋白也可作为溶酶体的靶向目标。利用多肽链 IHGHHSVIG(AP2H)和溶酶体跨膜蛋白 4 β (LAPTM4B)具有很强的特异性结合能力,Liu 课题组设计了结合 AP2H 的蓝色 TPE 探针,用于检测细胞内的溶酶体也可用于检测具有 LAPTM4B 高表达的癌细胞^[90]。

3.1.5 细胞核

细胞核是细胞中大多数遗传物质贮存的地方,它控制着细胞的代谢、生长、分化。通过简单的偶联反应和强 D- π -A 电子推拉结构,本课题组制备了对细胞内的微环境变化产生相应的荧光颜色改变的 AIE 探针(ASCP)^[91]。ASCP 对细胞的线粒体和核仁具有特异的选择能力,分别表现出黄色和红色荧光。采用不同的荧光采集通道分别可以对细胞内的线粒体和核仁进行成像。与目前商业化探针 MitoTracker green 和 SYTO RNASelect 相比,ASCP 的光稳定性有显著提高,几乎没有细胞毒性。增强分子中正电荷数目,有助于提高分

子进入核区。最近,Ma 研究组^[92]报道了具有 3 个吡啶盐取代的三苯胺衍生物可以选择性地靶向到细胞的核区,而具有 2 个或 1 个吡啶盐的三苯胺衍生物对核区的靶向性较差。核定位信号(nuclear localization signal, NLS)是一种信号肽,一般由 4~8 个氨基酸组成,可以帮助亲核蛋白进入细胞。Xia 和 Lou 等^[93]利用 NLS 设计了一个靶向细胞核区的黄色 AIE 探针。该探针由 2 个靶向多肽 cNGR 和 RGD、1 个细胞穿透多肽、NLS 和黄色的 AIE 分子组成。RGD 和 cNGR 用于靶向整合素 $\alpha_3\beta_3$ 和 CD13 过表达的癌细胞。在 NLS 的帮助下,探针进入细胞后,最终到达细胞核区点亮细胞核。实验还表明该探针的细胞毒性低、可以稳定地存在于核区并应用于细胞核的长期追踪观察,效果优于商业细胞核蓝色染料 Hoechst 33258。基于常用的铜催化点击方法,本课题组还开发出了可用于检测 S 期 DNA 合成的 AIE 荧光试剂。利用具有叠氮基团的 AIE 分子 TPE-Py-N₃ 和 Cy-Py-N₃ 与参与 DNA 合成的 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷(EdU)的乙炔的生物正交的点击反应,可实现对 S 期的 DNA 合成进行检测,对细胞的增殖能力进行评估。实验结果还表明,AIE 染料与已经商业化的 Alexa647-azide 相比,具有更好的光稳定性和更高的灵敏度^[94]。

3.1.6 细胞膜

细胞膜是保护细胞内环境稳定的屏障,主要由蛋白质和脂类组成。2013 年,Li 研究组报道了具有 AIE 性质的两亲性萘酰亚胺衍生物作为绿色细胞膜探针,该探针具有比 Dil 染料更好的光稳定性^[95]。Liang 研究组在蓝色 TPE 的两端分别链接了 1 条由 4 个精氨酸组成的多肽亲水基团(RRRR)和 1 条疏水棕榈酸碳链,构成一个两亲性的 AIE 探针用于细胞膜的靶向成像^[96]。相比于商用的 Dil 膜染料,该探针也表现出更好的光稳定性。最近,本课题组又报道了具有近红外发光的两亲性 AIE 探针的设计和合成,利用该探针优异的光稳定性对细胞膜在外界刺激下的形变进行跟踪和观察^[97]。细胞膜表面上的蛋白也可作为细胞膜成像的靶向目标。利用环肽 cRGD 和细胞膜表面的整合素 $\alpha_3\beta_3$ 具有特异识别的原理,在四苯基噻咯 TPS 的两端结合 cRGD 可用于靶向细胞膜表面的整合素 $\alpha_3\beta_3$ 从而标记细胞膜^[65]。细胞膜表面的 EGFR 也是一类重要的癌细胞靶向基团。通过 AIE 分子或 AIE 点修饰上可与 EGFR 特异结合的西妥昔单抗可实现对 EGFR 表达的癌细胞的细胞膜^[67-69]。根据不同细胞的整合素或含量 EGFR 表达

量有差异,可以区分不同的细胞,例如癌细胞和正常细胞。但利用这种探针对细胞膜的标记是比较短暂的,随着时间的推移,探针将通过细胞膜进入细胞内。

3.1.7 理化性质

本研究组设计合成了一个由TPE和半花菁(Cy)基元构成的两亲性离子化合物TPE-Cy。TPE-Cy可对pH灵敏地响应,从酸性到碱性,荧光从红色逐渐转变为蓝色,利用该探针可以对细胞内的pH值进行指示^[98]。最近,本研究组又报道了具有ESIPT和AIE性质的苯并噻唑衍生物也可对细胞内的pH值有灵敏的响应,在pH值为7~8的范围内,荧光颜色由黄色(pH<7)转变为蓝色(pH>8)^[99]。通键能量转移是一类通过化学键传递的能量转移机制。与FRET一样,利用蓝色TPE作为能量给体,近红外的花菁作为受体,Liu研究组设计了一个具有很大的斯托克斯位移的探针用于活细胞内pH值检测^[100]。

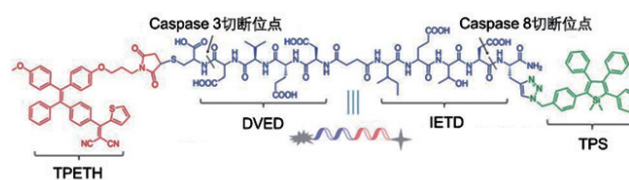
细胞内的相对黏度对细胞的生理活性也有较大影响。但是,由于其测试范围较窄,变化率较快,很难采用仪器测量的方法直接得到结果。本研究组采用已报道过的TPE-Cy和碱反应后的分子为探针,利用其在不同黏度下的荧光寿命的差异,得到细胞内不同区域荧光寿命的扫描图,根据其变化趋势,推算其不同细胞部位的黏度,从而达到间接测试的目的^[101]。大分子拥挤(也称为排除体积效应)对扩散速率、蛋白质的构象、蛋白质的折叠和聚集、酶的催化效率、细胞内信号传导以及许多其他细胞内过程均有影响。最近,Hong研究组结合荧光各向异性成像技术和寿命成像技术,以AIE分子为探针对细胞内的生物大分子拥挤的情况进行了研究^[102]。

3.1.8 细胞凋亡

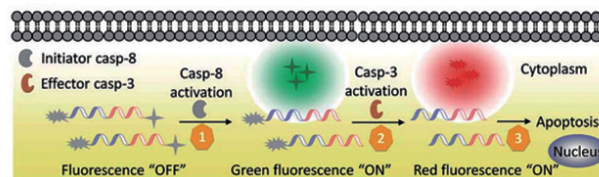
细胞凋亡作为细胞生命周期中重要的环节,对于生物体的新陈代谢过程具有重要意义。利用锌配合的二吡啶胺基团(ZnDPA)和细胞凋亡早期外翻的磷脂酰丝氨酸具有较强的结合作用,Liu研究组设计了具有ESIPT的绿色AIE-ZnDPA探针用于细胞凋亡的检测^[103]。在细胞凋亡的早期,磷脂酰丝氨酸外翻,AIE-ZnDPA可结合到细胞膜表面而点亮细胞;在凋亡后期,细胞膜的完整性已经被破坏,该探针则进入到细胞中点亮细胞核。利用相似的机理,最近,本研究组设计了一种基于TPE结构和2个ZnDPA的检测凋亡的蓝色荧光探针TPE-Zn2BDPA。与典型商用的细胞凋亡研究

的Annexin V-FITC和PI进行对比,AIE型探针能够显著区别出细胞凋零的前期和后期,并具有良好的AIE特性、优异的生物相容性和光稳定性^[104]。

细胞凋亡的整个过程中有一系列的蛋白参与其中,对这些蛋白在细胞凋亡过程中的含量变化的检测对于细胞凋亡过程的深入了解起着重要的作用。例如caspase 3/7在细胞凋亡过程含量明显增多,是一种重要的细胞凋亡的生物标记物。利用可被caspase 3/7识别和切断的多肽链DEVD,Liu研究组设计了一系列蓝色^[61]、黄色^[62]的点亮型AIE探针用于检测caspase-3/7,并实时监测细胞凋亡过程的发生,进一步还可用于筛选与细胞凋亡相关的药物,减少药物开发的成本投入。例如,Hu等^[105]将这类探针用于筛选对抗肺癌药物吉非替尼(gefitinib)敏感的非小细胞肺癌。进一步结合上cRGD则可实现选择性对整合素过表达的癌细胞(如U87-MG细胞)的细胞凋亡检测。实验证明,在发生细胞凋亡时U87-MG细胞的荧光亮度明显高于整合素低表达的人乳腺癌细胞MCF-7细胞^[66]。随后,Liu研究组又对分子的功能性进行了提升,设计了一个可用于顺序检测caspase 8和caspase 3的AIE探针(TPETH-DVED-IETD-TPS)(图11)^[63]。在过氧化氢诱导凋亡的细胞中,caspase 8和caspase 3的级联激活,切断探针中对应的肽链IETD和DVED,从而按顺序产生绿色和红色的荧光,首次实现一个探针同时检测两种胱天蛋白酶。利用相同的设计原理,Liu研究组还设计了探针



(a) 探针的结构



(b) 探针用于实时监测胱天蛋白酶级联激活的示意

图11 可用于顺序检测caspase 8和caspase 3的AIE探针TPETH-DVED-IETD-TPS

Fig. 11 AIE probe TPETH-DVED-IETD-TPS for sequentially detection of caspase 8 and caspase 3 activation

TPETH-DVED-LEHD-TPS, 用于顺序检测 caspase 9 和 caspase 3 的激活。

3.1.9 细胞标记与追踪

细胞追踪是研究细胞增殖和迁移的重要手段。本研究组和其他研究组分别利用蓝色 TPE 修饰的甲壳素^[106], 含有蓝色 TPE 的聚乙二醇聚合物^[107]、以蓝色 TPE 为交联剂的 NIPAM 聚合物^[108]用于细胞长期追踪。最近, 通过进一步提高含 TPE 连接的甲壳素的水溶性, 获得了可以对细胞进行长达 30 代追踪的探针^[109]。发展不同颜色的细胞追踪剂可以实现多色标记而对多个目标进行追踪。同时, 利用发光波长长的细胞追踪剂, 可以降低自发荧光背景、提高成像对比度和成像深度, 有利于生物体内细胞追踪。Liu 研究组开发了 DSPE-PEG 包裹的绿色的 AIE 分子 (BTPEBT) 和红色的 AIE 分子 (TPETPAFN) 形成的 AIE 点, 并在 AIE 点外围结合上穿膜肽 (Tat) 用于增加细胞的穿透性, 从而用于细胞的长期追踪^[26-27, 110]。相较于商业常用的细胞追踪试剂 (转基因标记的绿色 pMAX-GFP、红色的 PKH26 和 Qtracker 655), AIE 点具有更好的光稳定性和更长的追踪时间。随后, 利用上述的红色 AIE 点对脂肪干细胞 (ADSCs) 及

其在活体小鼠中的再生能力, 在后肢缺血的小鼠模型中进行了对 ADSCs 实现长达 42 天的长期追踪^[26, 111]。利用上述的绿色和红色 AIE 点分别用于标记细胞, 然后将它们混合在一起, 可以发现相互之间并不会发生串染, 表明 AIE 点进入细胞后具有很好的滞留性, 并可在小鼠模型上实现双色细胞追踪^[110]。除了 TPETPAFN, 最近, 科学家们还发展了一些具有高亮度的红色 AIE 染料用于细胞长期追踪。例如, 红色的 TNB 和 TTB^[28]、远红色的 TPEEP^[112] 和 *l*-BPITBT-TPE^[113] 等。其中基于 TPEEP 的 AIE 点可用于骨髓基质细胞在大鼠光凝缺血模型中的长期追踪, 展现出良好的生物相容性, 追踪表现优于商用 Qtracker 705^[112]。

3.2 细菌成像与杀灭

细菌是诱发许多疾病、危害食品安全、引发伤口感染的罪魁祸首, 如何能够对细菌进行可视化检测, 并采用廉价的方法对有害菌进行抑制或杀死, 一直是微生物学研究的重要课题 (图 12)。2014 年, 本研究组第一次报道了具有蓝色荧光 AIE 分子 (TPE-2BA) 对于死细菌的选择性染色 (图 12(a))^[114]。TPE-2BA 的低毒性, 可用于长期监控细菌生存能力。由于探针未结合到细菌

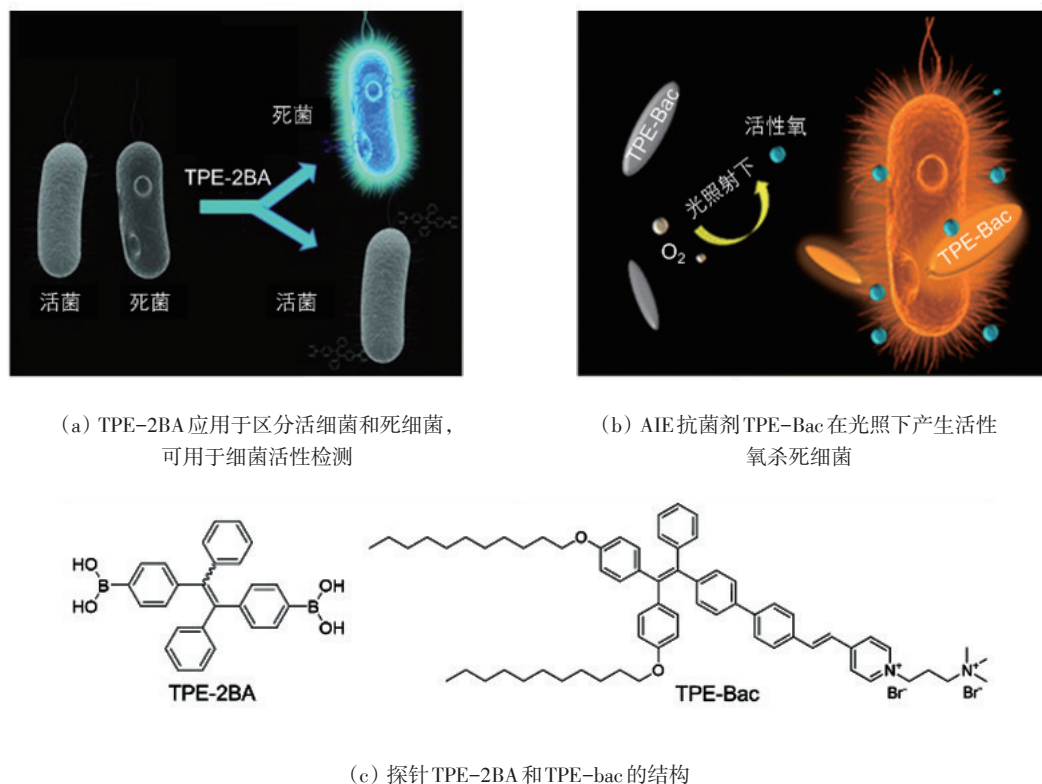


图 12 AIE 探针应用于细菌成像示例

Fig. 12 Examples of AIE probes applied to bacterial imaging

时,发光微弱,因此探针在染色过程不需要采用探针洗涤过程,大大缩短了实验周期、简化了实验操作。随后,本研究组进一步开发了免洗的橙色荧光AIE分子,并且建立了该探针用于细菌数量的定量检测和开发抗菌药物的高通量筛选的方法^[115]。最近,本研究组还报道了可用于细菌免洗染色的异喹啉盐结构的AIE探针,发光颜色由绿色到橙红色可调^[21]。结合不同荧光探针对不同细菌具有不同的响应特点,Jiang、Zhang和Wang等研究组联合利用一系列具有不同结构和发光颜色AIE分子组成的荧光阵列,并结合数据分析软件,对多达8种的细菌进行了同时的区分^[116],这种方法相比于传统的细菌区分的方法,具有高效、快速的优点。最近,Liu等^[117]则利用具有不同电荷性质的蓝色TPE衍生物形成的荧光阵列对不同的微生物和细菌进行了区分。

使用抗菌药物容易使得细菌产生耐药性,而利用光动力治疗(PDT)过程产生的活性氧物质(ROS)对细菌进行杀灭则指引了新型抗菌药物的开发方向。本研究组设计了表面活性剂型的AIE抗菌剂,通过对细菌的细菌膜起到破坏作用而对革兰氏阴性和阳性的细菌起到杀灭作用,在光照条件下可以产生ROS对细菌起到进一步的杀灭作用(图12(b))^[118]。通过对2-(2-羟基苯基)苯并噻唑修饰上抗微生物肽HHC36(KRWWKW-WRR),本研究组获得了具有抗菌效果的AIE探针,并利用超分辨STORM技术、透射电子显微镜(TEM)、扫描电子显微镜(SEM)对探针结合到细菌膜上并对细菌膜产生破坏的作用机理进行研究^[119]。基于四苯基咪唑核心,Zeng研究组设计了一个可用于微生物快速检测和细菌感染治疗的AIE探针,并于老鼠模型上验证了探针对于细菌感染的良好的治疗效果^[120]。

选择性杀死细菌而不对细胞造成伤害的杀菌体系具有很好的应用前景,尤其是在治疗伤口感染方面。最近,Liu研究组发现前面提到的AIE-ZnDPA探针不仅可以用于细胞凋亡的检测,还可以在与细胞共存的情况下选择性点亮细菌并利用PDT将细菌杀死,而不对细胞活性造成明显的影响^[121]。并不是所有细菌都是有害的,因此对于细菌的区分和选择性杀死也很重要。利用TPE和麦芽糖的共轭物TPE-Man,Li研究组设计了一种可用于选择性检测革兰氏阴性菌的可视化试纸,操作简单且具有较高的灵敏度^[122]。Liu研究组在AIE敏化剂链接上靶向革兰氏阳性菌的万古霉素,实现选择性点亮并杀死革兰氏阳性菌,由于结合了PDT的

方法,该探针对于非耐药的枯草芽胞杆菌(*B. subtilis*)和耐药的肠球菌菌株(*Enterococcus strains*)都可以进行查杀^[123]。

3.3 体内成像

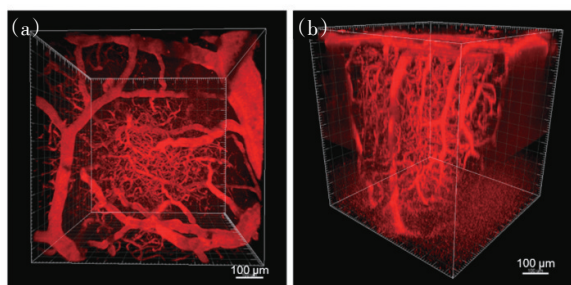
具有近红外激发/发射的AIE材料在生物成像领域具有抗自体荧光干扰、组织穿透能力强、组织光损伤小等优势,非常适合用于体内成像。最近,本研究组对于具有红色发光的AIE分子的结构和设计策略进行了总结^[124]。经过科学家们的努力,目前AIE分子的发光颜色已从红色调节到了短波红外,并且它们的发光效率也在逐步提高^[125-130]。例如,本研组合成了AIE分子(TQ-BPN),它的发光颜色达到810 nm,用F127包裹形成的纳米粒子可用于小鼠的短波红外(SWIR, 700~900 nm)成像,这种技术兼具高分辨和高穿透深度的优点。除去对AIE分子的结构进行改造,科学家还采用了FRET的方法,通过DSPE-PEG将TPETPAFN和NIR775包裹在一起形成具有大斯托克斯位移、高近红外发光和窄发光带宽的纳米粒子。在小鼠体内,借助TPETPAFN和NIR775的高效FRET过程,采用523 nm间接激发纳米粒子中的近红外分子NIR775获得近红外发光是直接用704 nm激发的6倍,进一步提高了老鼠体内成像的对比度^[131]。

而双光子或多光子激发由于利用近红外的光作为激发光,可以增加光学成像的穿透深度,降低生物自发荧光背景。同时,由于双光子或多光子荧光强度和激发功率呈现平方/多次方关系,因此双光子或多光子荧光成像具有更好的三维空间分辨率^[134]。Qian等^[132]利用AIE分子蓝色TPE-TPP对神经细胞进行了长期观察,对具有红色/深红荧光的TPETPAFN^[133]、TPE-TETRAD^[128]、DCDPP-2TPA^[134]、TPEPT^[135]、TPATC^[136]等AIE分子的丰富的非线性光学性质包括聚集诱导三次谐波转换增强、聚集诱导三光子发光等进行了研究并展现了它们在三光子生物成像的应用潜力。

3.3.1 血管成像

血管成像可以帮助我们了解血管的病变与周围组织的关系,有利于医学基础研究和疾病诊断。通过小鼠的尾静脉注射,AIE点将随着血液在小鼠的血管中进行循环从而点亮血管。Liu研究组通过改变制备条件调控TPETPAFN和DSPE-PEG形成的AIE纳米粒子的大小,并研究颗粒大小对穿透血脑屏障的影响^[137]。研究发现,大于30 nm的纳米粒子无法穿透血脑屏障,而

10 nm 的纳米粒子则可以从光凝缺血模型大鼠的大脑非缺血性区域穿透。因此利用 30 nm 的粒子在正常的情况下并不穿透大脑血脑屏障,而当大脑血脑屏障发生损伤时(如脑溢血血管破裂)可透过血脑屏障的特点,可以实现对血脑屏障的完整性进行评估。该方法的实验表现效果高于常用染料 EB。通过双光子或多光子的成像方法,科学家们利用 AIE 点对老鼠的胫骨肌^[138]、耳朵^[139-141]和脑部^[134-136,140,142]等多处地方的血管进行了三维成像,透过颅骨在脑部血管的成像深度可达近 800 μm ^[134,136,140](图 13^[140]),展现了 AIE 点在血管成像的广泛应用。



AIE 纳米点作为小鼠脑血管中的荧光造影剂。(a)和(b)分别从顶视角和侧视角展现 3D 重建图像

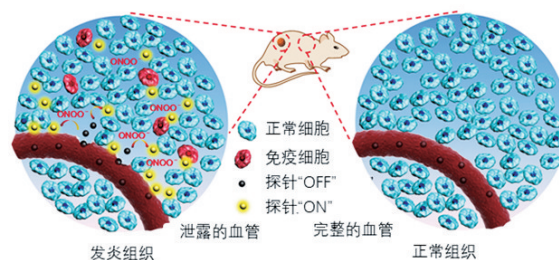
图 13 活体双光子血管荧光成像

Fig. 13 *In vivo* two-photon fluorescence angiography

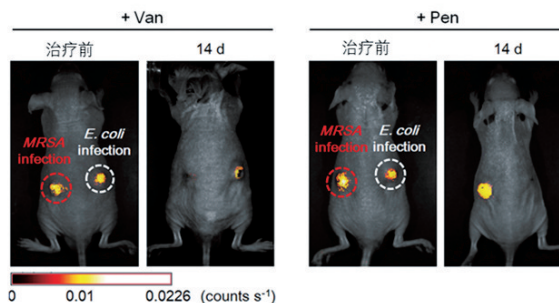
3.3.2 炎症检测

在缺血、炎症等病理状态下,机体将产生大量的活性氧。因此,根据这个特点,对活性氧响应的 AIE 探针也被进一步用于体内的炎症检测。根据过氧亚硝基阴离子可与苯基硼酯基元反应而使之离去的特点,本课题组设计了一个对过氧亚硝基阴离子具有高选择性、高灵敏响应能力的点亮型的 AIE 黄色荧光探针(图 14)^[44]。将探针通过 DSPE-PEG 包裹形成纳米粒子,然后注射到小鼠的血管中。当纳米粒子探针到达炎症区域时,纳米粒子会透过泄露的血管壁到达炎症区域,并与炎症区域产生的过氧亚硝基阴离子反应而产生亮黄色的荧光。在小鼠模型中,该探针表现出低毒性、高灵敏性和高成像对比度,可用于炎症的监控和抗炎药物的筛选。利用 H_2O_2 特异性和 CPPO 的反应产生蓝色化学发光,同时结合氟硼荧光染料 BODIPY 和近红外 AIE 聚合物进行两步 FRET 过程,Seo 等对细胞内和小鼠内的 H_2O_2 实现了无需外激发光源的近红外成像,可用

于指示体内的炎症部位(H_2O_2 增多)^[45]。利用炎症导致肠道壁损伤而使得染料浓度在肠道中减低的原理,Liu 与 Gong 研究组通过让小鼠口服近红外发光的 AIE 分子 PTZB-FR 对肠道完整性和是否发生肠道炎症进行了研究^[143]。



(a)为过氧亚硝基阴离子响应的点亮型 AIE 探针用于炎症检测的示意



(b)为同时感染了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和大肠杆菌感(E.coli)的小鼠在万古霉素(Van)或青霉素(Pen)治疗 14 天之前和之后的荧光图像

图 14 对过氧亚硝基阴离子响应的点亮型 AIE 探针
Fig. 14 The turn-on AIE probe for peroxynitrite anion in inflammation detection

3.3.3 肿瘤成像

简单聚合物修饰的 AIE 点通常用来作为体内血管成像造影剂,当身体出现肿瘤时,由于实体瘤的高通透性和滞留效应(EPR),具有合适纳米颗粒大小的 AIE 点可以用于透过肿瘤区的血管被肿瘤细胞吸收和滞留,从而提高肿瘤部位和普通组织的对比度。对 AIE 点修饰上肿瘤标记物则可以加强肿瘤细胞对 AIE 点的吸收,进一步提高肿瘤成像效果。研究者通过对红色/近红外的 AIE 纳米粒子修饰上 cRGD^[141,144]、Cetuximab^[69]、生物素(biotin)^[145]或叶酸(folate)^[125,146]等生物标记物来提高 AIE 纳米粒子对整合素、EGFR、生物素受体或叶酸受体等过表达的癌细胞的靶向识别成像能力。例如,我们通过聚炔基桥联修饰 N,N-二乙基的四苯乙烯,成功合成

了具有 630 nm 的红光 AIEgen 2TPE-4E, 通过 DSPE-PEG 包裹和表面修饰 Cetuximab 制备高亮的红光 AIE 纳米粒子, 用于靶向 EGFR 过表达的癌细胞成像^[69]。Liu 等^[147]则利用吸收 635 nm, 发射 810 nm 左右的近红外 AIE 点靶向肿瘤后, 肿瘤和正常组织之间具有将近 7.2 倍的亮度区别, 这种明显的差别可以应用于荧光引导的手术切除肿瘤。

3.3.4 斑马鱼模型

斑马鱼是生物医学研究中常用的一种生物模型。在斑马鱼上, 我们利用对线粒体具有高特异性和良好的膜渗透性的黄光 AIE 荧光探针, 成功对斑马鱼胚胎进行了三维形态学的成像与重建^[148]。本研究组与 Qian 等还利用 DSPE-PEG 包裹 TPETPAFN 的纳米粒子和三光子成像方法, 对纳米粒子在斑马鱼中的分布情况进行长期跟踪, 从斑马鱼的单细胞胚胎开始, 持续观察 120 h, 从而评估纳米粒子的毒性^[149], 结果表明 AIE 纳米粒子的生物相容性很好, 并未对鱼的生长发育造成明显的影响。最近, 本研究组利用基于新开发的 AIE 分子的纳米粒子作为细胞追踪剂, 对癌细胞进行了标记。随后, 将标记的癌细胞移植到斑马鱼上, 对癌细胞的增殖和转移进行了成像追踪, 验证了这些细胞追踪剂的良好表现^[113]。Gao 研究组^[150]则在斑马鱼模型上对红色的 AIE 敏化剂的荧光成像和光动力治疗效果进行了验证。

3.3.5 多模式成像

不同的成像模式之间存在互补性和辅助性, 对提高生物检测、疾病诊断的准确性具有重要意义。通过在 AIE 分子修饰上碳碳三键、碳氮三键、碳氧键等可以提高分子在细胞沉默区的拉曼信号, 从而提高信噪比。2017 年, 本研究组报道了一个可用于荧光和受激拉曼成像的 AIE 探针, 用于细胞内的线粒体成像和定量 AIE 探针在细胞中的浓度分布^[151]。AIE 分子具有许多的转子, 在溶液中可以非常高效地将吸收的光子以非辐射热能的形式释放出来。因此, AIE 分子在光声成像上也具有很好的应用价值。最近, 本研究组利用红色 AIE 分子 TPETPAFN 验证 AIE 分子在光声成像的巨大潜力^[152]。核磁共振成像 (MRI) 具有很高的组织穿透深度, 但分辨率较低, 因此可以结合荧光成像进行弥补。通过将 AIE 分子和磁纳米粒子包裹在硅纳米粒子中^[153]或聚合物 Pluronic F-127^[154]均可获得具有核磁共振成像与荧光成像的双模式探针。随后, 利用化学键形式将具有 MRI 信号的基元 (Gd(III) 络合物) 和 AIE 分子 TPE

结合起来, 本研究组获得了具有 MRI 与荧光双重成像模式的结构成分确定的小分子探针, 该探针具有低毒性、高光稳定性并可以在体内有较长的循环时间^[155]。最近, Liu 研究组在红色的 AIE 点外面接上 Gd(III) 络合物获得了一个双模式探针, 并在此基础上, 将探针应用于脑部血管的完整性和泄露的检测, 同时通过 ICP-MS 对 Gd 元素进行测量而定量检测血管泄露的情况^[156]。

3.4 疾病诊断与治疗

3.4.1 可视化药物治疗

他莫昔芬 (Tamoxifen, TMX) 是一种选择性雌激素受体调节剂, 主要用来治疗乳腺癌等疾病。但由于其自身荧光相对较弱, 很难在分子水平上对其作用形式和过程进行动态监测。他莫昔芬的分子结构与经典的 AIE 基元 TPE 相似, 所以在 TPE 中引入烷氧氨基可获得分子 TPE-TMX, 其在细胞内治疗效果与他莫昔芬相似, 还具有一定的溶酶体动态监测能力, 对药物疗效评估和筛选具有指导意义^[157]。由于线粒体对于细胞正常活动的重要性, 在癌症治疗上, 破坏细胞中线粒体的结构和功能将极大提高药物的治疗效果。具有线粒体成像功能的 AIE 探针也可作为癌症治疗的药物。Liu 研究组发展了一类 AIE 绿色探针 (AIE-mito-TPP) 对可选择性聚集在癌细胞的线粒体中, 从而引起线粒体的功能失效, 引发细胞死亡, 而在同等条件下, 正常细胞 NIH-3T3 细胞却能很好地生存。这种特殊的选择杀死癌细胞的功能可能来源于大多数癌细胞具有较高细胞膜电位^[158]。无独有偶, Zhang 研究组也在新的红色含吡啶盐基团的 TPE 衍生物上发现了相近的现象^[159]。研究者还研究了含有不同吡啶盐取代的数量的 TPE 衍生物对于转移性黑色素瘤细胞的毒性, 发现这些靶向线粒体的分子对转移性黑色素瘤细胞具有比正常细胞更强的毒性^[160]。另一方面, 研究者进一步将药物结合到低毒的线粒体探针上, 使药物到达线粒体区域后在细胞醌氧化还原酶 (NQO1) 的作用下进行药物释放, 从而对线粒体进行破坏而达到治疗肿瘤的效果。他们的实验结果验证了在线粒体区域进行激活对提高癌症药物治疗效果的重要性^[161]。Kim 等^[162]则设计了一个具有 AIE 性质的含有线粒体靶向基团 TPP 的两亲性分子, 该分子可以在水溶液中自组装形成纳米棒的结构并具有靶向线粒体的能力。实验表明该纳米棒本身对肿瘤生长具有抑制作用, 采用该纳米棒作为抗癌药物 DOX 的载药系统则可以进一步提高对肿瘤生长的抑制作用。

将 AIE 分子结合进载药系统中可以对药物释放过程进行监测。Xue 等利用含羧基^[163]、含有 PEG 链^[164]的两亲性 TPE 用于包裹和递送抗癌药物 DOX。DOX 和 TPE 之间存在强烈的能量共振转移效应,载药系统中的 TPE 的发光被 DOX 淬灭,而当 DOX 从载药系统释放时,TPE 的发光将恢复。利用这个性质,他们观察到药物分子与载药系统在细胞质中分离的过程。Chen 等^[165]则将 TPE 通过一个酸可切断的脲键连接在一个两性离子磷酸胆碱共聚物的侧基上,并利用该聚合物作为载药系统。在酸性环境下,载药系统上脲键被切断,TPE 被释放出来。同时,聚合物在酸性环境中发生溶胀,而将内部包裹的药物分子 DOX 释放出来,进入细胞核内,并减弱了对 TPE 的淬灭作用。由于疏水,被切除的 TPE 分子自发形成聚集体而点亮细胞,利用蓝色的 TPE 的荧光和红色的药物分子的荧光可对药物释放过程起到一个检测作用。利用相似的机理,Wang 等^[166]将 TPE 通过脲键连接到葡聚糖上设计了对 pH 响应的葡聚糖载药系统;Wang 等^[167]将 TPE 通过脲键接到了含有八苯基八硅倍半氧烷(POSS)基团的 PEG 的链端,形成 PEG-POSS-(TPE)的载药系统。这些 pH 响应的系统在指示药物释放时,需借助 TPE 和 DOX 之间的 FRET 过程将 TPE 的荧光先淬灭,当药物分子释放后,TPE 的蓝色荧光恢复。因此,当药物分子本身不具备红色荧光时,则可能无法指示药物的释放。本研究组和 Liu 研究组合设计了一种新的对酸性响应的点亮型聚乙烯亚胺 AIE 探针^[168],并可用作靶向肿瘤的微酸性环境的载药系统。绿色噻咯 TPS 被连接在聚乙烯亚胺的一端,在生理环境(pH 值为 7.4)中,聚乙烯亚胺 AIE 探针自发形成纳米聚集体,TPS 的荧光被聚合物侧链中的二甲基马来酸阴离子所淬灭。当载药系统处于酸性环境(pH 值为 6.5)中,载药系统中的连接马来酸阴离子的肽键被水解,马来酸阴离子从体系中离去,导致体系的表面电位由带负电向带正电发生变化。同时,TPS 的荧光恢复,指示微酸环境。此时,带正电的纳米聚集体与带负电的细胞膜具有较强的静电力相互作用而靶向肿瘤细胞膜,然后被肿瘤细胞内吞而点亮肿瘤细胞。在体外细胞和体内小鼠实验中,发现该载药系统不仅可以点亮微酸环境的肿瘤区域还可以对肿瘤细胞产生抑制作用,同时实现靶向肿瘤的成像与治疗。

与上述的 pH 值响应的药物释放系统不同,Wu 等^[169]通过双硫键设计了一个 GSH 响应的药物释放系

统,该系统通过具有 NIR 发光的 AIE 分子作为药物释放的指示。研究将 AIE 分子和药物喜树碱(camptothecin)通过双硫键连接起来,当 GSH 和双硫键反应后,AIE 分子的水溶性降低而自发形成聚集体导致 AIE 的红色发光增强。以上研究不仅在体外细胞上,而且在小鼠体内对药物的 GSH 激活释放进行了检测。Ji 研究组在具有整合素和 cathepsin B 双重识别的 AIE 探针的基础上增加了对 GSH 响应而释放抗癌药物吉西他滨(gemcitabine)的载药体系,实现对胰腺癌细胞的选择性点亮和治疗^[51]。

酶响应的药物释放也可以提高治疗的精准性和减少药物的系统毒性。Xia 和 Lou 研究组设计了含有药物 DOX、膜穿透多肽(CPP)、可被 MMP-2 识别和切断的多肽序列 LGLAG 和黄色 AIE 探针 TPE-Py 的药物释放和指示体系^[52]。当 LGLAG 序列被细胞外基质中的 MMP-2 识别切断后,探针分为两个部分,含有红色荧光的 DOX 的部分迅速进入细胞内,而含 TPE-Py 的部分则形成聚集体被点亮呈黄色荧光,证明药物释放的成功。

在疾病治疗上,含铂的药物较为常见,如抗癌药物顺铂。可视化药物的释放和评价治疗效果,对药物的筛选具有重大意义。为了原位观察铂药物前体在细胞内的激活,Liu 研究组设计了含有 cRGD 作为靶向基团、铂(IV)络合物作为药物前体和 TPE-Py 的探针^[170]。当该探针被整合素过表达的肿瘤细胞吸收后,铂(IV)络合物在细胞内被还原为铂(II)的同时释放出水溶性差的 TPE-Py。TPE-Py 由于水溶性自发形成聚集体进而发出强烈的黄色荧光信号,指示药物前体在细胞内被顺利激活。更进一步,Liu 研究组巧妙地设计一款可以运送顺铂药物和实时监测由药物引起的细胞凋亡的探针,有助于早期治疗效果的评估。该探针结合 cRGD 作为靶向基团、铂(IV)络合物作为药物前体和 TPS-DVED 作为凋亡 caspase 的检测探针^[171]。当含铂药物释放并细胞凋亡的同时,TPS-DVED 也被释放出来用于检测细胞凋亡中 caspase 酶的激活。多种抗癌药物协同治疗是癌症治疗的一种重要方法,有助于进一步提高治疗效果。Liu 研究组将 cRGD、AIE 分子 TPE、抗癌药物铂(IV)络合物和抗癌药物 DOX 有机地结合到一个探针上(图 15)^[172]。TPE 和 DOX 之间存在能量共振转移,在分子未被激活时,探针呈现红色荧光,而当分子中的铂(IV)在细胞内被还原为铂(II)激活时,探针被一分为二,形成含有 TPE 和含有 DOX 的 2 个片段。之后,随着

扩散, TPE 和 DOX 的距离增加, TPE 的蓝色荧光显现, 而 DOX 会进入细胞核内点亮细胞核呈红色荧光, 形成双荧光信号指示药物激活。同时, 这种双药物治疗的方法也被验证具有比单一药物治疗更好的效果。最近, Yu 等^[173]报道通过铂和四苯乙烯衍生物构成的超分子金属笼也可以作为一种结合成像和药物治疗的诊疗

一体化试剂。通过 DSPE-PEG 作为载药系统、生物素 biotin 为靶向基团, 他们成功利用这种金属笼在小鼠模型上进行肿瘤成像和治疗, 相比于传统的含铂抗癌药物具有更高的活性和更小的副作用, 同时还具有荧光成像功能。

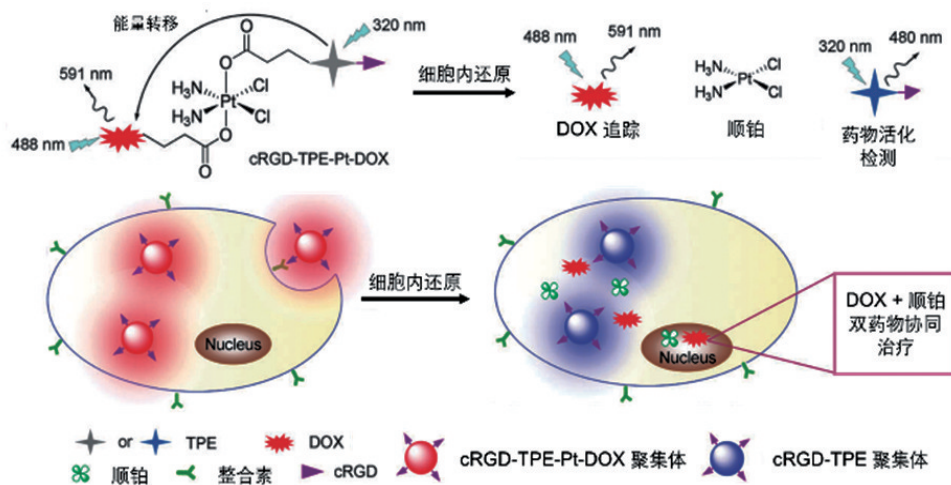


图 15 用于实时药物追踪和活化监测的靶向双特异性前药示意

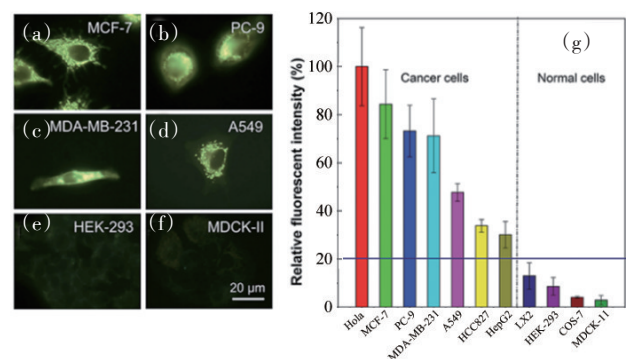
Fig. 15 Schematic illustration of the targeted theranostic dual-acting prodrug for real-time drug tracking and activation monitoring

3.4.2 可视化光动力治疗

尽管化学治疗的方法取得一定成效, 但是耐药性的问题又不得不令人担心。光动力治疗为本研究组提供一种新的治疗方法。和普通的 AIE 探针一样, 将在光照和氧气存在的条件下, 可以有效地产生 ROS 的 AIE 分子称为 AIE 光敏剂。AIE 光敏剂由于同时兼具亮度高、光稳定好的荧光和良好的 PDT 效果, 可以用于荧光引导的 PDT 治疗, 对 PDT 的治疗效果进行实时监测。

与探针一样, AIE 光敏剂需要具有癌细胞的选择性, 才可实现选择性杀死癌细胞, 减少副作用。前面提到, 线粒体靶向的 AIE 分子具有肿瘤细胞的选择性。最近, 本研究组设计合成了可以对癌细胞进行选择性成像的黄色探针 TPE-IQ-20, 并在多种细胞上验证了这种靶向线粒体的 AIE 探针对癌细胞的优异选择性(图 16)^[174], 同时在光照和氧气的存在下, TPE-IQ-20 可以有效地产生 ROS, 对癌细胞进行杀死。随后, 结合双光子激发穿透深度深、治疗精度高的优点, 本研究组报道了可用于线粒体靶向的双光子成像引导的 PDT 的橙色探针 TPA-IQ^[175]。Liu 研究组发展了具有线粒体靶向的

红色的 AIE 光敏剂 TPECM-2TPP, 同时结合探针自身的化学毒性实现化学治疗和 PDT 的协同治疗, 进一步提高治疗效果^[176]。除了传统直接的化学结构修饰的方



图(a)~(f)为不同细胞的细胞和探针孵育后 20 min 的荧光图像:(a)~(d)为癌细胞;(e)~(f)为正常细胞;(g)为用 TPE-IQ-20 孵育不同细胞的荧光强度

图 16 AIE 敏化剂 TPE-IQ-20 用于选择性区分正常细胞和癌细胞

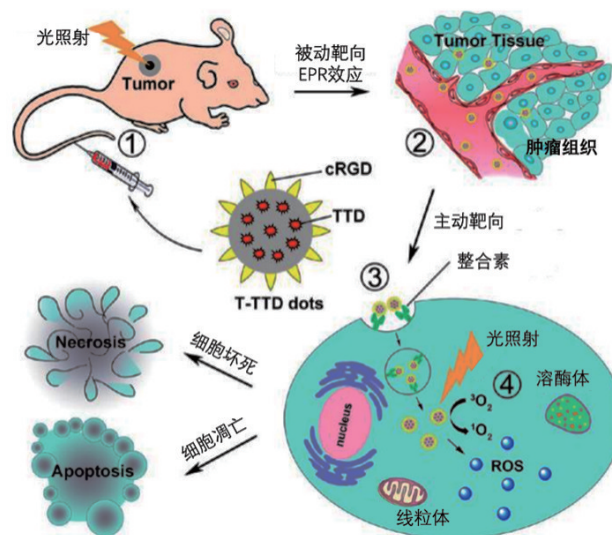
Fig. 16 AIE sensitizer TPE-IQ-20 is used to selectively distinguish cancer cells from normal cells

法,本研究组和 Liu 研究组还通过物理包裹的方法,对红色 AIE 光敏剂 DPBA-TPE 在 DSPE-PEG 包裹下形成的纳米粒子的表面修饰上叶酸和三苯基磷-离子 (TPP),实现 AIE 光敏剂对叶酸受体过表达的癌细胞线粒体的靶向,并可进一步利用 PDT 破坏线粒体,引起线粒体参与的细胞凋亡^[177]。除了线粒体,最近,研究者们还设计了靶向细胞膜^[178]、靶向脂滴^[75]的红色/近红外 AIE 光敏剂,通过光照产生 ROS 对细胞结构造成破坏而导致细胞坏死/凋亡,进一步提高 AIE 光敏剂在生物体内的应用范围。

与肿瘤成像一样,光敏剂对癌细胞的选择性也可通过添加酶响应、或肿瘤标记分子识别的基团来实现。Zhang 研究组^[179]将蓝色发光的 TPE、细胞外的 MMP-2 识别切断的多肽序列 PLGVR、亲水链聚乙二醇 (PEG) 和红色光敏剂 protoporphyrin IX 连接起来形成具有两色发光的探针。在 MMP-2 的作用,PLGVR 被识别切断,疏水的 TPE 被释放出来而自发形成聚集,TPE 的蓝色荧光增强,而 protoporphyrin IX 的荧光强度基本不变,可以作为内标。因此通过 TPE 和 protoporphyrin IX 之间的荧光强度比例可以对 MMP-2 过表达的癌细胞进行选择性成像,同时利用 protoporphyrin IX 高效的光敏性,可以对细胞/体内肿瘤进行 PDT。Zhang 研究组^[180]在红色光敏剂 TPE-red 两端通过铜催化的点击反应修饰了 AP2H 多肽 (IHGHHSISVG),用于靶向溶酶体上 LPTM4B 蛋白。该探针可以靶向 LPTM4B 蛋白过表达的癌细胞(如 HepG2、HeLa 和 U2OS 细胞),并通过 PDT 破坏细胞内的溶酶体而杀死细胞。利用 TPE-red 的荧光可以对细胞内的溶酶体及其在 PDT 作用下的形貌变化进行观察,有利于基础研究。Liu 研究组则在红色 AIE 光敏剂的两端通过铜催化的点击反应修饰上了 T7 多肽,用于靶向细胞膜上的 TIR,通过 PDT 对 TIR 过表达的癌细胞的细胞膜进行破坏而杀死细胞^[181]。Liu 研究组还在红色 AIE 光敏剂上修饰了 cathepsin B 识别切断的多肽 GFLG 及 cRGD 基团,用于靶向整合素过表达的癌细胞,实现了选择性靶向整合素过表达癌细胞的溶酶体的成像和 PDT^[64]。

除上述小分子体系外,基于 AIE 点,研究者们也发展了许多靶向肿瘤细胞的荧光引导的 PDT 体系,例如基于红色的 AIE 分子 TTD^[182]、共轭聚合物 PTPEAQ^[183] 或 AIE 分子 TPA-BDTP^[184] 等体系,它们都具有良好的生物相容性、高的肿瘤选择性和较好的杀死癌细胞效果。

其中 TTD 的体系还被尝试应用于治疗胆管癌(图 17)^[185],TPA-BDTP 体系还可用于双光子成像^[184]。



治疗过程分为4步:①尾静脉注射 AIE 点;②纳米颗粒通过 EPR 效应聚集在肿瘤区域;③ cRGD-整合素介导的细胞内吞;④光照产生 ROS,诱导细胞凋亡或坏死

图 17 基于 TTD 的 AIE 点用于靶向异种移植小鼠模型中人胆管癌肿瘤成像和 PDT 治疗

Fig. 17 TTD-based AIE dots for PDT treatment of human cholangiocarcinoma tumors in a xenografted mouse model

通过生物正交的铜催化点击化学反应,Liu 研究组将具有炔基的水溶性红色 AIE 敏化剂锚定在含叠氮基团的细胞膜表面上。细胞膜上的叠氮基团通过细胞生物合成过程引入:将细胞和全乙酰化 N-叠氮基乙酰甘露糖胺 (Ac4ManNAz) 一起孵育后,经过一系列生物代谢反应,细胞将含叠氮基的糖表达在细胞膜上的多糖上。红色 AIE 敏化剂锚定在细胞膜上后,由于 RIM 的原理而点亮细胞。同时,该探针还通过 PDT 杀死锚定的细胞^[186]。

提高 AIE 敏化剂产生的单线态氧的能力是提高 PDT 效果的一种方法。Liu 研究组通过 D-A'- π -A 的结构进一步提高 AIE 敏化剂的产生单线态氧的效率。基于获得的 AIE 敏化剂的纳米粒子产生的单线态氧的效率是常用的二氢卟吩 (Ce6) 形成的纳米粒子的 10 倍以上,可以有效应用于肿瘤细胞的荧光引导的 PDT^[187]。本研究组则报道了基于氮杂苯并蒽酮衍生物的高效 AIE 光敏剂,仅利用超低功率 ($1.67 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$) 的白光照射就能有效地杀死癌细胞^[188]。在没有光照时,浓度 $10 \mu\text{M}$

的该光敏剂对 HeLa 细胞并没有毒性,而加上 $1.67 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$ 的白灯照射 20 min 后, HeLa 细胞的存活率低于 5%, 表明了光敏剂的高效性^[188]。具有近红外发光(820 nm)的 AIE 光敏剂可以进一步提高 PDT 在组织的穿透深度。因此, Liu 研究组又报道了具有近红外发光的 AIE 光敏剂 TPETCAQ 用于荧光引导的 PDT, 并在小鼠模型上对皮下肿瘤进行了 PDT, 取得较好的效果^[189]。同时, 是否包裹以及包裹方式对于 AIE 光敏剂的影响也很大。实验证明, 相比于水中裸露的 AIE 聚集体, 聚合物包裹的 AIE 点具有更高的量子产率和产生单线态氧的能力, 而二氧化硅紧密包裹的 AIE 点虽然进一步提高了量子产率, 但由于隔绝氧气而导致单线态氧的产生能力几乎为零。这些发现将推动 AIE 光敏剂走向实际应用^[190]。

实时对 PDT 过程中的单线态氧进行检测对于基础研究方面了解 PDT 的作用机理是非常重要的。Liu 研究组将红色 AIE 光敏剂和绿色对甲氨基酚 rhodol 染料之间通过一个对单线态氧响应切断的氨基丙烯链连接起来, 形成一个可以产生单线态氧的同时又可对单线态氧进行检测的探针分子。在水溶液中, 该探针呈红色荧光, 可用于 AIE 敏化剂的自我跟踪; 而在光照下, 敏化剂产生单线态氧切断氨基丙烯链, 并释放出具有绿色荧光的 rhodol 染料, 用于报告单线态氧的产生^[191]。

3.4.3 协助其他治疗模式

除了本身所具有的化学毒性和光动力治疗的能力, AIE 探针还可以与其他功能材料复合起来共同对疾病和癌症进行诊断和治疗。

在协助基因治疗方面, 本研究组将 AIE 分子 TPE-TPA-DCM 和 K-ras 基因突变的基因沉默序列共同包裹于 F127 或 DSPE-PEG 中, 实现了对小鼠模型上的胰腺癌细胞的靶向成像和基因治疗^[192]。Liu 研究组则在基于光敏剂 TTD 的 DSPE-PEG 包裹的 AIE 点表面通过双硫键修饰 siRNA (siVEGF), 可同时实现对肿瘤细胞内的光动力治疗和 GSH 响应的基因治疗(图 18)^[193]。Liu 研究组还通过 AIE 光敏化设计了一个光控释放药物的载药系统。他们将可产生单线态氧的 AIE 敏化剂和可被单线态氧切断的氨基丙烯结合到聚合物的骨架上, 并利用该聚合物作为运载系统通过细胞内吞运送 DNA 进入细胞而聚集在溶酶体中。在细胞溶酶体中, 通过光照可使聚合物分解称为片段而释放出内部的 DNA, 同时, 产生的单线态氧也会破坏溶酶体而使得 DNA 从

运载系统和溶酶体中逃逸出来, 进入细胞核内进行转录, 从而有助于提高基因治疗的效果^[194]。Li 等^[195]则开发了具有上转换纳米粒子(UCNP)、MMP13 可切断的多肽链、TPE 分子、siRNA 的多层结构的纳米粒子, 并应用于控制和检测干细胞的分化。利用 UCNP 将红外激发光转化为 UV 光用于释放出 siRNA。该 siRNA 可以抑制人的间充质干细胞中 PPAR γ 基因的表达从而导致干细胞分化为成骨细胞。分化的干细胞中的酶 MMP13 表达增多并切断纳米粒子中的多肽链而释放出疏水性的 TPE。TPE 自发形成聚集体而荧光增强。因此可以通过 TPE 的发光指示干细胞分化的成功。

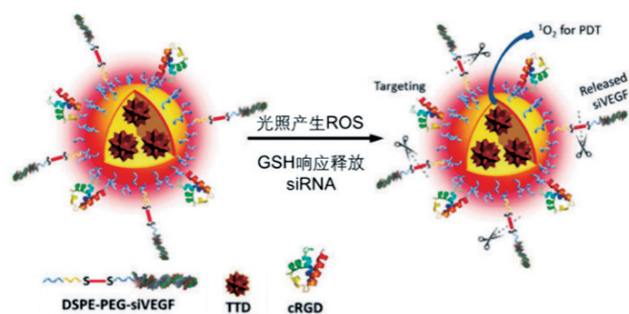


图 18 AIE 点用于光动力治疗和基因治疗的协同治疗
Fig. 18 AIE dots for synergetic therapy of photodynamic therapy and gene therapy

在协助药物治疗方面, Wang 等^[196]将结合 AIE 分子人血清白蛋白(HSA), 结合聚吡咯的 HSA 和结合 cRGD 的 HSA, 通过紫杉醇诱导的蛋白质组装形成多功能的纳米诊疗体系, 实现肿瘤靶向的成像和化学、光热治疗。随后, Liu 研究组还报道了利用 AIE 敏化剂为细胞产生一个氧化的环境, 可以辅助抗癌药物治疗, 提高抗癌药物紫杉醇的疗效^[197]。随后, 将含有 AIE 光敏剂的线粒体的探针和青蒿素结合起来, 用于癌症的光动力和药物的协同治疗^[198]。最近, Liu 研究组巧妙地将异硫氰酸- β -苯乙酯(FEITC)、CPPO 和红色 AIE 敏化剂通过 DSPE-PEG 的包裹形成 AIE 点, 并通过 EPR 效应靶向到肿瘤区。FEITC 会诱导肿瘤细胞产生 H_2O_2 , H_2O_2 与纳米粒子中包裹的 CPPO 反应产生的化学发光, 该化学发光可作为激发光激发红色 AIE 敏化剂产生 ROS。这种抗肿瘤药物和无须外激发光源的 PDT 治疗协同作用, 不仅进一步提高了肿瘤的治疗效果, 同时也解决了外激发光源透过皮肤到达深层体内的难题^[199]。

在协助放射性治疗方面, 在肿瘤位点施加高能量

电离辐射的放射性治疗是现阶段治疗癌症的常用疗法。放疗可使不宜进行手术的肿瘤缩小至可手术清除的尺寸。然而由于癌细胞对辐射的阻抗性,降低了放射性治疗的效果,这时就需要用到放射性增敏剂与电离辐射协同作用,增加放疗的效果。目前常用的增敏剂包括紫杉醇、金纳米粒子等,但是它们的副作用及作用机制问题还有待解决。本研究组设计了DPA-SCP分子,其中的 α -氰基二苯乙烯赋予该分子AIE性质,二苯胺充当电子给体使分子发红光,吡啶基团属于使分子特异性染线粒体的靶向结构。DPA-SCP分子的AIE性质可将癌细胞的线粒体点亮,白光照射后该分子产生单线态氧。重要的是这种单线态氧的存在可提高癌细胞对电离辐射的敏感度,增加放疗的疗效,SER10的值达到了1.62,远高于紫杉醇(1.32)与金纳米粒子(1.19)。这个实验成果将为放射治疗增敏剂的研究增加新的思路^[200]。

4 结论

讨论了AIE的提出、AIE的工作机理、AIE探针的构建,根据细胞成像、细菌成像与杀灭、体内成像、疾病诊断与治疗等生物成像、疾病诊断及治疗中的不同方面,总结了当前AIE在生物应用中的进展。其中,又将细胞成像细分为生物分子检测(包括活性氧、硫醇类、酶和生物标记分子等)、脂滴、线粒体、细胞核、细胞膜、细胞内的理化性质、细胞凋亡过程等;将体内成像细分为血管成像、炎症检测、肿瘤成像、多模式成像等;将疾病治疗细分为可视化药物治疗、可视化光动力治疗、协助其他治疗模式(如基因治疗、药物治疗和放射性治疗等)。由此可见,AIE材料已经广泛应用于生物成像、疾病诊断和治疗当中,并取得了众多成果。

在AIE的生物应用上,还面临如下问题和挑战:(1) 进一步提高AIE材料的光学性能(如亮度和量子产率、长波长吸收和发射、高的双光子荧光效率)的同时简化合成和制备的难度。(2) 应用于超分辨成像和荧光寿命成像的AIE分子和案例开发得较少,需要继续研究。(3) 提高AIE探针的特异性选择性、可控性和多功能性。多种成像模式和治疗方法相结合将有望为疾病诊断和治疗提供更精准的检测诊断和更有效的治疗。(4) AIE材料的生物相容性和体内清除问题的研究,目前较少且缺乏系统性;作为一类新型材料,AIE材料的

生物毒性和体内清除是AIE材料能否用于人体医疗中的关键性问题。(5) 需要更多工程上的投入,推进基于AIE生物探针的医药产品或试剂盒的产品化及市场化。

参考文献(References)

- [1] Michalet X, Pinaud F F, Bentolila L A, et al. Quantum dots for live cells, *in vivo* imaging, and diagnostics[J]. *Science*, 2005, 307(5709): 538-544.
- [2] Medintz I L, Uyeda H T, Goldman E R, et al. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing[J]. *Nature Materials*, 2005, 4(6): 435-446.
- [3] Resch-Genger U, Grabolle M, Cavaliere-Jaricot S, et al. Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels[J]. *Nature Methods*, 2008, 5(9): 763-775.
- [4] Chalfie M. Green fluorescent protein[J]. *Photochemistry and Photobiology*, 1995, 62(4): 651-656.
- [5] Sample V, Newman R H, Zhang J. The structure and function of fluorescent proteins[J]. *Chemical Society Reviews*, 2009, 38(10): 2852-2864.
- [6] Terai T, Nagano T. Small-molecule fluorophores and fluorescent probes for bioimaging[J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2013, 465(3): 347-359.
- [7] Noh M, Kim T, Lee H, et al. Fluorescence quenching caused by aggregation of water-soluble CdSe quantum dots[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2010, 359(1-3): 39-44.
- [8] Förster T, Kasper K. Ein Konzentrationsumschlag der fluoreszenz des Pyrens[J]. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 1955, 59(10): 976-980.
- [9] Saigusa H, Lim E C. Excimer formation in van der Waals dimers and clusters of aromatic molecules[J]. *Accounts of Chemical Research*, 1996, 29(4): 171-178.
- [10] Feng G, Liu B. Multifunctional AIEgens for future theranostics[J]. *Small*, 2016, 12(47): 6528-6535.
- [11] Mei J, Hong Y, Lam J W, et al. Aggregation-induced emission: the whole is more brilliant than the parts[J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(31): 5429-5479.
- [12] Leung N L, Xie N, Yuan W, et al. Restriction of intramolecular motions: The general mechanism behind aggregation-induced emission[J]. *Chemistry*, 2014, 20(47): 15349-15353.
- [13] Nishiuchi T, Tanaka K, Kuwatani Y, et al. Solvent-induced crystalline-state emission and multichromism of a bent π -surface system composed of dibenzocyclooctatetraene units[J]. *Chemistry*, 2013, 19(13): 4110-4116.
- [14] Yuan C, Saito S, Camacho C, et al. Hybridization of a flexible cyclooctatetraene core and rigid acenimeide wings for multil-

- minescent flapping π systems[J]. *Chemistry*, 2014, 20(8): 2193–2200.
- [15] Mei J, Leung N L, Kwok R T, et al. Aggregation-induced emission: Together we shine, united we soar![J]. *Chemical Reviews*, 2015, 115(21): 11718–11940.
- [16] Song Z, Zhang W, Jiang M, et al. Synthesis of imidazole-based AIEgens with wide color tunability and exploration of their biological applications[J]. *Advanced Functional Materials*, 2016, 26(6): 824–832.
- [17] Zhao Z, He B and Tang B Z. Aggregation-induced emission of siloles[J]. *Chemical Science*, 2015, 6(10): 5347–5365.
- [18] Zhang J B, Ma S Q, Fang H H, et al. Insights into the origin of aggregation enhanced emission of 9,10-distyrylanthracene derivatives[J]. *Materials Chemistry Frontiers*, 2017, 1(7): 1422–1429.
- [19] Yamaguchi M, Ito S, Hirose A, et al. Control of aggregation-induced emission versus fluorescence aggregation-caused quenching by bond existence at a single site in boron pyridinoiminate complexes[J]. *Materials Chemistry Frontiers*, 2017, 1(8): 1573–1579.
- [20] Chen M, Li L, Nie H, et al. Tetraphenylpyrazine-based AIEgens: Facile preparation and tunable light emission[J]. *Chemical Science*, 2015, 6(3): 1932–1937.
- [21] Jiang M, Gu X, Kwok R T K, et al. Multifunctional AIEgens: Ready synthesis, tunable emission, mechanochromism, mitochondrial, and bacterial imaging[J]. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28(1): 1704589.
- [22] Gao M, Tang B Z. Fluorescent sensors based on aggregation-induced emission: recent advances and perspectives[J]. *ACS Sensors*, 2017, 2(10): 1382–1399.
- [23] Liang J, Tang B Z, Liu B. Specific light-up bioprobes based on AIEgen conjugates[J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44(10): 2798–2811.
- [24] Gao H, Zhao X and Chen S. AIEgen-based fluorescent nanomaterials: Fabrication and biological applications[J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 419.
- [25] Mao L C, Liu M Y, Xu D Z, et al. Synthesis, surface modification and biological imaging of aggregation-induced emission (AIE) dye doped silica nanoparticles[J]. *Applied Surface Science*, 2017, 403: 396–402.
- [26] 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]. *Scientific Reports*, 2013, 3: 1150.
- [27] Feng G, Tay C Y, Chui Q X, et al. Ultrabright organic dots with aggregation-induced emission characteristics for cell tracking[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(30): 8669–8677.
- [28] Qin W, Li K, Feng G X, et al. Bright and photostable organic fluorescent dots with aggregation-induced emission characteristics for noninvasive long-term cell imaging[J]. *Advanced Functional Materials*, 2014, 24(5): 635–643.
- [29] Yu J, Sun X, Cai F, et al. Low photobleaching and high emission depletion efficiency: The potential of AIE luminogen as fluorescent probe for STED microscopy[J]. *Optics Letters*, 2015, 40(10): 2313–2316.
- [30] Fang X F, Chen X Z, Li R Q, et al. Multicolor photo-cross-linkable AIE gens toward compact nanodots for subcellular imaging and STED nanoscopy[J]. *Small*, 2017, 13(41): 1702128.
- [31] Li D, Qin W, Xu B, et al. AIE nanoparticles with high stimulated emission depletion efficiency and photobleaching resistance for long-term super-resolution bioimaging[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(43): 1703643.
- [32] Stephens D J and Allan V J. Light microscopy techniques for live cell imaging[J]. *Science*, 2003, 300(5616): 82–86.
- [33] Hell S W. Far-field optical nanoscopy[J]. *Science*, 2007, 316(5828): 1153–1158.
- [34] Ustione A and Piston D W. A simple introduction to multiphoton microscopy[J]. *Journal of Microscopy*, 2011, 243(3): 221–226.
- [35] Hell S W, Sahl S J, Bates M, et al. The 2015 super-resolution microscopy roadmap[J]. *Journal of Physics D–Applied Physics*, 2015, 48(44): 443001.
- [36] Ding D, Li K, Liu B, et al. Bioprobes based on AIE fluorogens [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2013, 46(11): 2441–2453.
- [37] Kwok R T, Leung C W, Lam J W, et al. Biosensing by luminogens with aggregation-induced emission characteristics[J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44(13): 4228–4238.
- [38] Yuan Y, Kwok R T, Tang B Z, et al. Smart probe for tracing cancer therapy: Selective cancer cell detection, image-guided ablation, and prediction of therapeutic response *in situ*[J]. *Small*, 2015, 11(36): 4682–4690.
- [39] Hu F and Liu B. Organelle-specific bioprobes based on fluorogens with aggregation-induced emission (AIE) characteristics[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2016, 14(42): 9931–9944.
- [40] Gu X, Kwok R T K, Lam J W Y, et al. AIEgens for biological process monitoring and disease theranostics[J]. *Biomaterials*, 2017, 146: 115–135.
- [41] Qian J, Tang B Z. AIE luminogens for bioimaging and theranostics: From organelles to animals[J]. *Chem*, 2017, 3(1): 56–91.
- [42] Gao M, Tang B Z. Aggregation-induced emission probes for cancer theranostics[J]. *Drug Discovery Today*, 2017, 22 (9): 1288–1294.

- [43] Mei J, Huang Y, Tian H. Progress and trends in AIE-based bioprobes: A brief overview[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10(15): 12217–12261.
- [44] Song Z, Mao D, Sung S H, et al. Activatable fluorescent nanoprobe with aggregation-induced emission characteristics for selective *in vivo* imaging of elevated peroxynitrite generation [J]. Advanced Materials, 2016, 28(33): 7249–7256.
- [45] Seo Y H, Singh A, Cho H J, et al. Rational design for enhancing inflammation-responsive *in vivo* chemiluminescence via nanophotonic energy relay to near-infrared AIE-active conjugated polymer[J]. Biomaterials, 2016, 84: 111–118.
- [46] Cheng Y, Dai J, Sun C L, et al. An intracellular H₂O₂-responsive AIEgen for the peroxidase-mediated selective imaging and inhibition of inflammatory cells[J]. Angewandte Chemie-International Edition, 2018, 57(12): 3123–3127.
- [47] Yang J, Liu X L, Wang H L, et al. A turn-on near-infrared fluorescence probe with aggregation-induced emission based on dibenzo[a,c]phenazine for detection of superoxide anions and its application in cell imaging[J]. Analyst, 2018, 143(5): 1242–1249.
- [48] Gao X, Feng G, Manghnani P N, et al. A two-channel responsive fluorescent probe with AIE characteristics and its application for selective imaging of superoxide anions in living cells[J]. Chemical Communications, 2017, 53(10): 1653–1656.
- [49] Zhang P, Nie X, Gao M, et al. A highly selective fluorescent nanoprobe based on AIE and ESIPT for imaging hydrogen sulfide in live cells and zebrafish[J]. Materials Chemistry Frontiers, 2017, 1(5): 838–845.
- [50] Zhan C, Zhang G, Zhang D. Zincke's salt-substituted tetraphenylethylenes for fluorometric turn-on detection of glutathione and fluorescence imaging of cancer cells[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10(15): 12141–12149.
- [51] Han H, Jin Q, Wang Y, et al. The rational design of a gemcitabine prodrug with AIE-based intracellular light-up characteristics for selective suppression of pancreatic cancer cells [J]. Chemical Communications, 2015, 51(98): 17435–17438.
- [52] Cheng Y, Huang F, Min X, et al. Protease-responsive prodrug with aggregation-induced emission probe for controlled drug delivery and drug release tracking in living cells[J]. Analytical Chemistry, 2016, 88: 8913–8919.
- [53] Liu X, Liang G. Dual aggregation-induced emission for enhanced fluorescence sensing of furin activity *in vitro* and in living cells[J]. Chemical Communications, 2017, 53(6): 1037–1040.
- [54] Xu G P, Tang Y H, Ma Y Y, et al. A new aggregation-induced emission fluorescent probe for rapid detection of nitroreductase and its application in living cells[J]. Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2018, 188: 197–201.
- [55] Gao M, Hu Q, Feng G, et al. A fluorescent light-up probe with "AIE + ESIPT" characteristics for specific detection of lysosomal esterase[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2014, 2 (22): 3438–3442.
- [56] Wang J G, Chen Q Q, Tian N, et al. A fast responsive, highly selective and light-up fluorescent probe for the two-photon imaging of carboxylesterase in living cells[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2018, 6(11): 1595–1599.
- [57] Gu X, Zhang G, Wang Z, et al. A new fluorometric turn-on assay for alkaline phosphatase and inhibitor screening based on aggregation and deaggregation of tetraphenylethylene molecules[J]. Analyst, 2013, 138(8): 2427–2431.
- [58] Song Z, Kwok R T, Zhao E, et al. A ratiometric fluorescent probe based on ESIPT and AIE processes for alkaline phosphatase activity assay and visualization in living cells[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2014, 6(19): 17245–17254.
- [59] Peng L, Gao M, Cai X, et al. A fluorescent light-up probe based on AIE and ESIPT processes for β -galactosidase activity detection and visualization in living cells[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2015, 3: 9168–9172.
- [60] Jiang G, Zeng G, Zhu W, et al. A selective and light-up fluorescent probe for β -galactosidase activity detection and imaging in living cells based on an AIE tetraphenylethylene derivative[J]. Chemical Communications, 2017, 53: 4505–4508.
- [61] Shi H, Kwok R T, Liu J, et al. Real-time monitoring of cell apoptosis and drug screening using fluorescent light-up probe with aggregation-induced emission characteristics[J]. Journal of the American Chemical Society, 2012, 134(43): 17972–17981.
- [62] Shi H, Zhao N, Ding D, et al. Fluorescent light-up probe with aggregation-induced emission characteristics for *in vivo* imaging of cell apoptosis[J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2013, 11(42): 7289–7296.
- [63] Yuan Y, Zhang C J, Kwok R T K, et al. Light-up probe based on AIEgens: Dual signal turn-on for caspase cascade activation monitoring[J]. Chemical Science, 2017, 8(4): 2723–2728.
- [64] Yuan Y, Zhang C J, 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]. Angewandte Chemie-International Edition, 2015, 54(6): 1780–1786.
- [65] Shi H, Liu J, Geng J, et al. Specific detection of integrin $\alpha_3\beta_3$ by light-up bioprobe with aggregation-induced emission characteristics[J]. Journal of the American Chemical Society, 2012, 134: 9569–9572.
- [66] Ding D, Liang J, Shi H B, et al. Light-up bioprobe with aggre-

- gation-induced emission characteristics for real-time apoptosis imaging in target cancer cells[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2014, 2(2): 231-238.
- [67] Gao M, Su H, Lin G, et al. Targeted imaging of EGFR overexpressed cancer cells by brightly fluorescent nanoparticles conjugated with cetuximab[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(32): 15027-15032.
- [68] Shi X J, Yu C Y Y, Su H, et al. A red-emissive antibody-AIEgen conjugate for turn-on and wash-free imaging of specific cancer cells[J]. *Chemical Science*, 2017, 8: 7014-7024.
- [69] Zhao Z, Su H F, Zhang P F, et al. Polyyne bridged AIE luminogens with red emission: Design, synthesis, properties and applications[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(8): 1650-1657.
- [70] Zhang P, Zhao Z, Li C, et al. Aptamer-decorated self-assembled aggregation-induced emission organic dots for cancer cell targeting and imaging[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(2): 1063-1067.
- [71] Zhang R, Sung S H P, Feng G, et al. Aggregation-induced emission probe for specific turn-on quantification of soluble transferrin receptor: An important disease marker for iron deficiency anemia and kidney diseases[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(2): 1154-1160.
- [72] Wang E J, Zhao E G, Hong Y N, et al. A highly selective AIE fluorogen for lipid droplet imaging in live cells and green algae[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2014, 2(14): 2013-2019.
- [73] Wang Z M, Gui C, Zhao E G, et al. Specific fluorescence probes for lipid droplets based on simple AIEgens[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(16): 10193-10200.
- [74] Kang M, Gu X, Kwok R T, et al. A near-infrared AIEgen for specific imaging of lipid droplets[J]. *Chemical Communications*, 2016, 52(35): 5957-5960.
- [75] Wang D, Su H, Kwok R T K, et al. Facile synthesis of red/NIR AIE luminogens with simple structures, bright emissions, and high photostabilities, and their applications for specific imaging of lipid droplets and image-guided photodynamic therapy[J]. *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(46): 1704039.
- [76] Gao M, Su H, Li S, et al. An easily accessible aggregation-induced emission probe for lipid droplet-specific imaging and movement tracking[J]. *Chemical Communications*, 2017, 53(5): 921-924.
- [77] Jiang M, Gu X, Lam J W Y, et al. Two-photon AIE bioprobe with large Stokes shift for specific imaging of lipid droplets[J]. *Chemical Science*, 2017, 8(8): 5440-5446.
- [78] Gao M, Su H F, Lin Y H, et al. Photoactivatable aggregation-induced emission probes for lipid droplets-specific live cell imaging[J]. *Chemical Science*, 2017, 8(3): 1763-1768.
- [79] Leung C W, Hong Y, Chen S, et al. A photostable AIE luminogen for specific mitochondrial imaging and tracking[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(1): 62-65.
- [80] Li J, Kwon N, Jeong Y, et al. Aggregation-induced fluorescence probe for monitoring membrane potential changes in mitochondria[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(15): 12150-12154.
- [81] Zhao E G, Deng H Q, Chen S J, et al. A dual functional AEE fluorogen as a mitochondrial-specific bioprobe and an effective photosensitizer for photodynamic therapy[J]. *Chemical Communications*, 2014, 50(92): 14451-14454.
- [82] Zhang W, Kwok R T, Chen Y, et al. Real-time monitoring of the mitophagy process by a photostable fluorescent mitochondrion-specific bioprobe with AIE characteristics[J]. *Chemical Communications*, 2015, 51(43): 9022-9025.
- [83] Wang Z Y, Gu Y, Liu J Y, et al. A novel pyridinium modified tetraphenylethene: AIE-activity, mechanochromism, DNA detection and mitochondrial imaging[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(8): 1279-1285.
- [84] Zhang L, Liu W W, Huang X H, et al. Old is new again: A chemical probe for targeting mitochondria and monitoring mitochondrial membrane potential in cells[J]. *Analyst*, 2015, 140(17): 5849-54.
- [85] Zhao N, Chen S J, Hong Y N, et al. A red emitting mitochondria-targeted AIE probe as an indicator for membrane potential and mouse sperm activity[J]. *Chemical Communications*, 2015, 51(71): 13599-13602.
- [86] Gu X, Zhao E, Lam J W, et al. Mitochondrion-specific live-cell bioprobe operated in a fluorescence turn-on manner and a well-designed photoactivatable mechanism[J]. *Advanced Materials*, 2015, 27(44): 7093-7100.
- [87] Gu X, Zhao E, Zhao T, et al. A mitochondrion-specific photoactivatable fluorescence turn-on AIE-based bioprobe for localization super-resolution microscope[J]. *Advanced Materials*, 2016, 28(25): 5064-5071.
- [88] Lo C Y, Chen S, Creed S J, et al. Novel super-resolution capable mitochondrial probe, MitoRed AIE, enables assessment of real-time molecular mitochondrial dynamics[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 30855.
- [89] Leung C W, Wang Z, Zhao E, et al. A lysosome-targeting AIEgen for autophagy visualization[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2016, 5(4): 427-431.
- [90] Huang Y, Hu F, Zhao R, et al. Tetraphenylethylene conjugated with a specific peptide as a fluorescence turn-on bioprobe for the highly specific detection and tracing of tumor markers in live cancer cells[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2014, 20(1): 158-164.

- [91] Yu C Y Y, Zhang W J, Kwok R T K, et al. A photostable AIEgen for nucleolus and mitochondria imaging with organelle-specific emission[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4(15): 2614–2619.
- [92] Ma H C, Yang M Y, Zhang C L, et al. Aggregation-induced emission (AIE)-active fluorescent probes with multiple binding sites toward ATP sensing and live cell imaging[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(43): 8525–8531.
- [93] Cheng Y, Sun C, Ou X, et al. Dual-targeted peptide-conjugated multifunctional fluorescent probe with AIEgen for efficient nucleus-specific imaging and long-term tracing of cancer cells[J]. *Chemical Science*, 2017, 8: 4571–4578.
- [94] Zhao Y Y, Yu C Y Y, Kwok R T K, et al. Photostable AIE fluorogens for accurate and sensitive detection of S-phase DNA synthesis and cell proliferation[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3(25): 4993–4996.
- [95] Li Y, Wu Y, Chang J, et al. A bioprobe based on aggregation induced emission (AIE) for cell membrane tracking[J]. *Chemical Communications*, 2013, 49(96): 11335–11337.
- [96] Zhang C, Jin S, Yang K, et al. Cell membrane tracker based on restriction of intramolecular rotation[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014, 6(12): 8971–8975.
- [97] Zhang W J, Yu C Y Y, Kwok R T K, et al. A photostable AIE luminogen with near infrared emission for monitoring morphological change of plasma membrane[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(10): 1501–1507.
- [98] Chen S, Hong Y, Liu Y, et al. Full-range intracellular pH sensing by an aggregation-induced emission-active two-channel ratiometric fluorogen[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135: 4926–4929.
- [99] Li K, Feng Q, Niu G, et al. Benzothiazole-based AIEgen with tunable excited-state intramolecular proton transfer and restricted intramolecular rotation processes for highly sensitive physiological pH sensing[J]. *ACS Sensors*, 2018, 3(5): 920–928.
- [100] Fang M X, Xia S, Bi J H, et al. A cyanine-based fluorescent cassette with aggregation-induced emission for sensitive detection of pH changes in live cells[J]. *Chemical Communications*, 2018, 54(9): 1133–1136.
- [101] Chen S, Hong Y, Zeng Y, et al. Mapping live cell viscosity with an aggregation-induced emission fluorogen by means of two-photon fluorescence lifetime imaging[J]. *Chemistry*, 2015, 21(11): 4315–4320.
- [102] Soleimaninejad H, Chen M Z, Lou X D, et al. Measuring macromolecular crowding in cells through fluorescence anisotropy imaging with an AIE fluorogene[J]. *Chemical Communications*, 2017, 53(19): 2874–2877.
- [103] Hu Q, Gao M, Feng G, et al. A cell apoptosis probe based on fluorogen with aggregation induced emission characteristics[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, 7(8): 4875–4882.
- [104] Leung A C S, Zhao E G, Kwok R T K, et al. An AIE-based bioprobe for differentiating the early and late stages of apoptosis mediated by H₂O₂[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4(33): 5510–5514.
- [105] Hu Y, Shi L, Su Y, et al. A fluorescent light-up aggregation-induced emission probe for screening gefitinib-sensitive non-small cell lung carcinoma[J]. *Biomaterials Science*, 2017, 5: 792–799.
- [106] Li M, Hong Y N, Wang Z K, et al. Fabrication of chitosan nanoparticles with aggregation-induced emission characteristics and their applications in long-term live cell imaging[J]. *Macromolecular Rapid Communications*, 2013, 34(9): 767–771.
- [107] Mondal N, Sarkar J, Ghosh S. Fluorescent PEGylated oligourethane nanoparticles for long-term cellular tracing[J]. *Chemistry—A European Journal*, 2016, 22: 10930–10936.
- [108] Ma H, Qi C, Cheng C, et al. AIE-active tetraphenylethylene cross-linked n-isopropylacrylamide polymer: A long-term fluorescent cellular tracker[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(13): 8341–8348.
- [109] Wang Z K, Yang L, Liu Y L, et al. Ultra long-term cellular tracing by a fluorescent AIE bioconjugate with good water solubility over a wide pH range[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(25): 4981–4987.
- [110] Li K, Zhu Z S, Cai P Q, et al. Organic dots with aggregation-induced emission (AIE dots) characteristics for dual-color cell tracing[J]. *Chemistry of Materials*, 2013, 25(21): 4181–4187.
- [111] Ding D, Mao D, Li K, et al. Precise and long-term tracking of adipose-derived stem cells and their regenerative capacity via superb bright and stable organic nanodots[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(12): 12620–12631.
- [112] Cai X, Zhang C J, Ting Wei Lim F, et al. Organic nanoparticles with aggregation-induced emission for bone marrow stromal cell tracking in a rat PTI model[J]. *Small*, 2016, 12(47): 6576–6585.
- [113] Lin G W, Manghnani P N, Mao D, et al. Robust red organic nanoparticles for *in vivo* fluorescence imaging of cancer cell progression in xenografted zebrafish[J]. *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(31): 1701418.
- [114] Zhao E G, Hong Y, Chen S J, et al. Highly fluorescent and photostable probe for long-term bacterial viability assay based on aggregation-induced emission[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2014, 3(1): 88–96.
- [115] Zhao E G, Chen Y L, Chen S J, et al. A luminogen with ag-

- gregation-induced emission characteristics for wash-free bacterial imaging, high-throughput antibiotics screening and bacterial susceptibility evaluation[J]. *Advanced Materials*, 2015, 27(33): 4931-4937.
- [116] Chen W W, Li Q Z, Zheng W S, et al. Identification of bacteria in water by a fluorescent array[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2014, 53 (50): 13734-13739.
- [117] Liu G J, Tian S N, Li C Y, et al. Aggregation-induced-emission materials with different electric charges as an artificial tongue: Design, construction, and assembly with various pathogenic bacteria for effective bacterial imaging and discrimination[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9 (34): 28331-28338.
- [118] Zhao E G, Chen Y L, Wang H, et al. Light-enhanced bacterial killing and wash-free imaging based on AIE fluorogen [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, 7(13): 7180-7188.
- [119] Chen J J, Gao M, Wang L, et al. Aggregation-induced emission probe for study of the bactericidal mechanism of antimicrobial peptides[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(14): 11436-11442.
- [120] Gao T, Zeng H L, Xu H, et al. Novel self-assembled organic nanoprobe for molecular imaging and treatment of gram-positive bacterial infection[J]. *Theranostics*, 2018, 8(7): 1911-1922.
- [121] Gao M, Hu Q L, Feng G X, et al. A multifunctional probe with aggregation-induced emission characteristics for selective fluorescence imaging and photodynamic killing of bacteria over mammalian cells[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2015, 4(5): 659-663.
- [122] Zhao L, Chen Y F, Yuan J, et al. Electrospun fibrous mats with conjugated tetraphenylethylene and mannose for sensitive turn-on fluorescent sensing of *Escherichia coli*[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, 7(9): 5177-5186.
- [123] Feng G, Yuan Y, Fang H, et al. A light-up probe with aggregation-induced emission characteristics (AIE) for selective imaging, naked-eye detection and photodynamic killing of Gram-positive bacteria[J]. *Chemical Communications*, 2015, 51(62): 12490-12493.
- [124] Zhao Q and Sun J Z. Red and near infrared emission materials with AIE characteristics[J]. *Journal of Materials Chemistry C*, 2016, 4: 10588-10609.
- [125] Zhao Q L, Li K, Chen S J, et al. Aggregation-induced red-NIR emission organic nanoparticles as effective and photostable fluorescent probes for bioimaging[J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, 22(30): 15128-15135.
- [126] Zhang Y, Chang K W, Xu B, et al. Highly efficient near-infrared organic dots based on novel AEE fluorogen for specific cancer cell imaging[J]. *RSC Advances*, 2015, 5(46): 36837-36844.
- [127] Wang Y J, Shi Y, Wang Z, et al. A red to Near-IR fluorogen: Aggregation-induced emission, large Stokes shift, high solid efficiency and application in cell-imaging[J]. *Chemistry*, 2016, 22(28): 9784-9791.
- [128] Nicol A, Qin W, Kwok R T K, et al. Functionalized AIE nanoparticles with efficient deep-red emission, mitochondrial specificity, cancer cell selectivity and multiphoton susceptibility[J]. *Chemical Science*, 2017, 8(6): 4634-4643.
- [129] Feng G, Mao D, Liu J, et al. Polymeric nanorods with aggregation-induced emission characteristics for enhanced cancer targeting and imaging[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(13): 5869-5874.
- [130] Qi J, Sun C, Zebibula A, et al. Real-time and high-resolution bioimaging with bright aggregation-induced emission dots in short-wave infrared region[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(12): 1706856.
- [131] Geng J, Zhu Z, Qin W, et al. Near-infrared fluorescence amplified organic nanoparticles with aggregation-induced emission characteristics for in vivo imaging[J]. *Nanoscale*, 2014, 6 (2): 939-945.
- [132] Qian J, Zhu Z, Leung C W T, et al. Long-term two-photon neuroimaging with a photostable AIE luminogen[J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(4): 1477-1486.
- [133] Qian J, Zhu Z, Qin A, et al. High-order non-linear optical effects in organic luminogens with aggregation-induced emission[J]. *Advanced Materials*, 2015, 27(14): 2332-2339.
- [134] Wang Y, Chen M, Alifu N, et al. Aggregation-induced emission luminogen with deep-red emission for through-skull three-photon fluorescence imaging of mouse[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(10): 10452-10461.
- [135] Zhang H, Alifu N, Jiang T, et al. Biocompatible aggregation-induced emission nanoparticles with red emission for *in vivo* three-photon brain vascular imaging[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5: 2757-2762.
- [136] Wang Y L, Han X, Xi W, et al. Bright AIE nanoparticles with F127 encapsulation for deep-tissue three-photon intravital brain angiography[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2017, 6(21): 1700685.
- [137] Cai X, Bandla A, Mao D, et al. Biocompatible red fluorescent organic nanoparticles with tunable size and aggregation-induced emission for evaluation of blood-brain barrier damage[J]. *Advanced Materials*, 2016, 28(39): 8760-8765.
- [138] Geng J, Goh C C, Qin W, et al. Silica shelled and block copolymer encapsulated red-emissive AIE nanoparticles with 50% quantum yield for two-photon excited vascular imaging [J]. *Chemical Communications*, 2015, 51(69): 13416-13419.

- [139] Gao Y, Feng G, Jiang T, et al. Biocompatible nanoparticles based on diketo-pyrrolo-pyrrole (DPP) with aggregation-induced red/NIR emission for *in vivo* two-photon fluorescence imaging[J]. *Advanced Functional Materials*, 2015, 25(19): 2857–2866.
- [140] Wang Y, Hu R, Xi W, et al. Red emissive AIE nanodots with high two-photon absorption efficiency at 1040 nm for deep-tissue *in vivo* imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(10): 3783–3794.
- [141] Xiang J Y, Cai X L, Lou X D, et al. Biocompatible green and red Fluorescent organic dots with remarkably large two-photon action cross sections for targeted cellular imaging and real-time intravital blood vascular visualization[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, 7(27): 14965–14974.
- [142] Qin W, Zhang P F, Li H, et al. Ultrabright red AIEgens for two-photon vascular imaging with high resolution and deep penetration[J]. *Chemical Science*, 2018, 9(10): 2705–2710.
- [143] Xu W F, He L Y, Xia Q, et al. A far-red-emissive AIE active fluorescent probe with large stokes shift for detection of inflammatory bowel disease *in vivo*[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(5): 809–815.
- [144] Yue X, Morales A R, Githaiga G W, et al. RGD-conjugated two-photon absorbing near-IR emitting fluorescent probes for tumor vasculature imaging[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2015, 13(43): 10716–10725.
- [145] Li M, Lam J W Y, Mahtab F, et al. Biotin-ddecorated fluorescent silica nanoparticles with aggregation-induced emission characteristics: Fabrication, cytotoxicity and biological applications[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2013, 1: 676–684.
- [146] Geng J L, Li K, Ding D, et al. Lipid-PEG-folate encapsulated nanoparticles with aggregation induced emission characteristics: Cellular uptake mechanism and two-photon fluorescence imaging[J]. *Small*, 2012, 8(23): 3655–3663.
- [147] Liu J, Chen C, Ji S L, et al. Long wavelength excitable near-infrared fluorescent nanoparticles with aggregation-induced emission characteristics for image-guided tumor resection[J]. *Chemical Science*, 2017, 8(4): 2782–2789.
- [148] Situ B, Chen S J, Zhao E G, et al. Real-time imaging of cell behaviors in living organisms by a mitochondria-targeting AIE fluorogen[J]. *Advanced Functional Materials*, 2016, 26(39): 7132–7138.
- [149] Li D Y, Zhao X Y, Qin W, et al. Toxicity assessment and long-term three-photon fluorescence imaging of bright aggregation-induced emission nanodots in zebrafish[J]. *Nano Research*, 2016, 9(7): 1921–1933.
- [150] Zou J L, Lu H G, Zhao X W, et al. A multi-functional fluorescent probe with aggregation-induced emission characteristics: Mitochondrial imaging, photodynamic therapy and visualizing therapeutic process in zebrafish model[J]. *Dyes and Pigments*, 2018, 151: 45–53.
- [151] Li X, Jiang M, Lam J W Y, et al. Mitochondrial imaging with combined fluorescence and stimulated Raman scattering microscopy using a probe of the aggregation-induced emission characteristic[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(47): 17022–17030.
- [152] Geng J, Liao L D, Qin W, et al. Fluorogens with aggregation induced emission: Ideal photoacoustic contrast reagents due to intramolecular rotation[J]. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2015, 15(2): 1864–1868.
- [153] Mahtab F, Yu Y, Lam J W Y, et al. Fabrication of silica nanoparticles with both efficient fluorescence and strong magnetization, and exploration of their biological applications [J]. *Advanced Functional Materials*, 2011, 21(9): 1733–1740.
- [154] Yan L, Zhang Y, Ji G, et al. Multifunctional polymer nanoparticles: Ultra bright near-infrared fluorescence and strong magnetization and their biological applications[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(70): 65426–65433.
- [155] Chen Y, Li M, Hong Y, et al. Dual-modal MRI contrast agent with aggregation-induced emission characteristic for liver specific imaging with long circulation lifetime[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014, 6(13): 10783–10791.
- [156] Feng G, Li J L Y, 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.
- [157] Zhao Y, Kwok R T, Lam J W, et al. A highly fluorescent AIE-active theranostic agent with anti-tumor activity to specific cancer cells[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(25): 12520–12523.
- [158] Hu Q L, Gao M, Feng G X, et al. Mitochondria-targeted cancer therapy using a light-up probe with aggregation-induced-emission characteristics[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2014, 53(51): 14225–14229.
- [159] Huang Y Y, Zhang G X, Hu F, et al. Emissive nanoparticles from pyridinium-substituted tetraphenylethylene salts: Imaging and selective cytotoxicity towards cancer cells *in vitro* and *in vivo* by varying counter anions[J]. *Chemical Science*, 2016, 7(12): 7013–7019.
- [160] Reedy J L, Hedlund D K, Gabr M T, et al. Synthesis and evaluation of tetraarylethylene-based mono-, bis-, and tris (pyridinium) derivatives for image-guided mitochondria-specific targeting and cytotoxicity of metastatic melanoma cells [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2016, 27(10): 2424–2430.
- [161] Shin W S, Lee M G, Verwilt P, et al. Mitochondria-targeted aggregation induced emission theranostics: Crucial importance of *in situ* activation[J]. *Chemical Science*, 2016, 7(9):

- 6050–6059.
- [162] Kim K Y, Jin H, Park J, et al. Mitochondria-targeting self-assembled nanoparticles derived from triphenylphosphonium-conjugated cyanostilbene enable site-specific imaging and anticancer drug delivery[J]. *Nano Research*, 2018, 11(2): 1082–1098.
- [163] Xue X, Zhao Y, Dai L, et al. Spatiotemporal drug release visualized through a drug delivery system with tunable aggregation-induced emission[J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(5): 712–717.
- [164] Zhang C Q, Jin S B, Li S L, et al. Imaging intracellular anti-cancer drug delivery by self-assembly micelles with aggregation-induced emission (AIE micelles)[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014, 6(7): 5212–5220.
- [165] Chen Y, Han H, Tong H, et al. Zwitterionic phosphorylcholine-TPE conjugate for pH-responsive drug delivery and AIE active imaging[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(33): 21185–21192.
- [166] Wang H B, Liu G Y, Gao H Q, et al. A pH-responsive drug delivery system with an aggregation-induced emission feature for cell imaging and intracellular drug delivery[J]. *Polymer Chemistry*, 2015, 6(26): 4715–4718.
- [167] Wang X, Yang Y, Zhuang Y, et al. Fabrication of pH-responsive nanoparticles with an AIE feature for imaging intracellular drug delivery[J]. *Biomacromolecules*, 2016, 17(9): 2920–2929.
- [168] Ding D, Kwok R T K, Yuan Y Y, et al. A fluorescent light-up nanoparticle probe with aggregation-induced emission characteristics and tumor-acidity responsiveness for targeted imaging and selective suppression of cancer cells[J]. *Materials Horizons*, 2015, 2(1): 100–105.
- [169] Wu X M, Sun X R, Guo Z Q, et al. *In vivo* and *in situ* tracking cancer chemotherapy by highly photostable NIR fluorescent theranostic prodrug[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(9): 3579–3588.
- [170] Yuan Y, Chen Y, Tang B Z, et al. A targeted theranostic platinum(IV) prodrug containing a luminogen with aggregation-induced emission (AIE) characteristics for *in situ* monitoring of drug activation[J]. *Chemical Communications*, 2014, 50(29): 3868–3870.
- [171] Yuan Y, Kwok R T, Tang B Z, et al. Targeted theranostic platinum(IV) prodrug with a built-in aggregation-induced emission light-up apoptosis sensor for noninvasive early evaluation of its therapeutic responses *in situ*[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(6): 2546–2554.
- [172] Yuan Y, Kwok R T, Zhang R, et al. Targeted theranostic prodrugs based on an aggregation-induced emission (AIE) luminogen for real-time dual-drug tracking[J]. *Chemical Communications*, 2014, 50(78): 11465–11468.
- [173] Yu G, Cook T R, Li Y, et al. Tetraphenylethene-based highly emissive metallacage as a component of theranostic supramolecular nanoparticles[J]. *PNAS*, 2016, 113(48): 13720–13725.
- [174] Gui C, Zhao E G, Kwok R T K, et al. AIE-active theranostic system: Selective staining and killing of cancer cells[J]. *Chemical Science*, 2017, 8(3): 1822–1830.
- [175] Jiang M, Kwok R T K, Li X, et al. A simple mitochondrial targeting AIEgen for image-guided two-photon excited photodynamic therapy[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(17): 2557–2565.
- [176] Zhang C J, Hu Q L, Feng G X, et al. Image-guided combination chemotherapy and photodynamic therapy using a mitochondria-targeted molecular probe with aggregation-induced emission characteristics[J]. *Chemical Science*, 2015, 6(8): 4580–4586.
- [177] Feng G, Qin W, Hu Q, et al. Cellular and mitochondrial dual-targeted organic dots with aggregation-induced emission characteristics for image-guided photodynamic therapy[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2015, 4(17): 2667–2676.
- [178] Wang D, Su H, Kwok R T K, et al. Rational design of a water-soluble NIR AIEgen, and its application in ultrafast wash-free cellular imaging and photodynamic cancer cell ablation[J]. *Chemical Science*, 2018, 9(15): 3685–3693.
- [179] Han K, Wang S B, Lei Q, et al. Ratiometric biosensor for aggregation-induced emission-guided precise photodynamic therapy[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(10): 10268–10277.
- [180] Hu F, Huang Y Y, Zhang G X, et al. Targeted bioimaging and photodynamic therapy of cancer cells with an activatable red fluorescent bioprobe[J]. *Analytical Chemistry*, 2014, 86(15): 7987–7995.
- [181] Zhang R, Feng G, Zhang C J, et al. Real-time specific light-up sensing of transferrin receptor: Image-guided photodynamic ablation of cancer cells through controlled cytomembrane disintegration[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(9): 4841–4848.
- [182] 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]. *Chemical Communications*, 2014, 50(63): 8757–8760.
- [183] Wu W B, Feng G X, Xu S D, et al. A photostable far-red/near-infrared conjugated polymer photosensitizer with aggregation-induced emission for image-guided cancer cell ablation[J]. *Macromolecules*, 2016, 49(14): 5017–5025.
- [184] Zhen S, Wang S, Li S, et al. Efficient red/near-infrared fluorophores based on benzo[1,2-b:4,5-b']dithiophene 1,1,5,5-tetraoxide for targeted photodynamic therapy and *in vivo* two-

- photon fluorescence bioimaging[J]. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28(13): 1706945.
- [185] Li M, Gao Y 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.
- [186] Yuan Y Y, Xu S D, Cheng X M, et al. Bioorthogonal turn-on probe based on aggregation-induced emission characteristics for cancer cell imaging and ablation[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2016, 55(22): 6457-6461.
- [187] Wu W B, Mao D, Xu S D, et al. High performance photosensitizers with aggregation-induced emission for image-guided photodynamic anticancer therapy[J]. *Materials Horizons*, 2017, 4(6): 1110-1114.
- [188] Zang Q G, Yu J Y, Yu W B, et al. Red-emissive azabenzanthrone derivatives for photodynamic therapy irradiated with ultralow light power density and two-photon imaging[J]. *Chemical Science*, 2018, 9(23): 5165-5171.
- [189] Wu W B, 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]. *Advanced Materials*, 2017, 29(33): 1700548.
- [190] Feng G X, Wu W B, Xu S D, et al. Far red/near-infrared AIE dots for image-guided photodynamic cancer cell ablation[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(33): 21193-21200.
- [191] Yuan Y Y, Zhang C J, Xu S D, et al. A self-reporting AIE probe with a built-in singlet oxygen sensor for targeted photodynamic ablation of cancer cells[J]. *Chemical Science*, 2016, 7(3): 1862-1866.
- [192] Hu R, Yang C B, Wang Y C, et al. Aggregation-induced emission (AIE) dye loaded polymer nanoparticles for gene silencing in pancreatic cancer and their *in vitro* and *in vivo* biocompatibility evaluation[J]. *Nano Research*, 2015, 8(5): 1563-1576.
- [193] 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]. *Chemical Communications*, 2016, 52(13): 2752-2755.
- [194] Yuan Y, Zhang C J, Liu B. A photoactivatable AIE polymer for light-controlled gene delivery: Concurrent endo/lysosomal escape and DNA unpacking[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2015, 54(39): 11419-11423.
- [195] Li J, Leung C W T, Wong D S H, et al. Photocontrolled siRNA delivery and biomarker-triggered luminogens of aggregation-induced emission by up-conversion NaYF₄:Yb³⁺Tm³⁺@SiO₂ nanoparticles for inducing and monitoring stem-cell differentiation[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, doi: 2017, 10.1021/acsami.7b00845.
- [196] Wang K, Fan X, Zhao L, et al. Aggregation induced emission fluorogens based nanotheranostics for targeted and image-guided chemo-photothermal combination therapy[J]. *Small*, 2016, 12(47): 6568-6575.
- [197] Chen C, Song Z G, Zheng X Y, et al. AIEgen-based theranostic system: targeted imaging of cancer cells and adjuvant amplification of antitumor efficacy of paclitaxel[J]. *Chemical Science*, 2017, 8(3): 2191-2198.
- [198] Feng G X, Liu J, Zhang C J, et al. Artemisinin and AIEgen conjugate for mitochondria-targeted and image-guided chemo- and photodynamic cancer cell ablation[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(14): 11546-11553.
- [199] Mao D, Wu W B, Ji S L, et al. Chemiluminescence-guided cancer therapy using a chemiexcited photosensitizer[J]. *Chem*, 2017, 3(6): 991-1007.
- [200] Yu C Y, Xu H, Ji S, et al. Mitochondrion-anchoring photosensitizer with aggregation-induced emission characteristics synergistically boosts the radiosensitivity of cancer cells to ionizing radiation[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(15): 1606167.

Application of aggregation-induced emission materials in bioimaging, disease diagnosis and therapy

JIANG Meijuan^{1,2}, KWOK Tsz Kin^{1,2}, TANG Benzong^{1,2,3*}

1. HKUST-Shenzhen Research Institute, Shenzhen 518057, China

2. Department of Chemistry, Hong Kong University of Science and Technology; Hong Kong Branch of Chinese National Engineering Research Center for Tissue Restoration and Reconstruction; HKUST Jockey Club Institute for Advanced Study, Clear Water Bay, Kowloon, Hong Kong, China

3. State Key Laboratory of Luminescent Materials and Devices, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China

Abstract The study of the underlying mechanism of aggregation-induced emission (AIE), design and synthesis of novel AIE molecules and their application in various fields of daily life are the current hot research topics. According to AIE mechanism of restriction of intramolecular motions, a variety of AIE probes with “turn-on” sensing feature have been designed to provide much lower background and higher signal reliability, which are particularly attractive and suitable for use in biology. Since the unbound AIE probes have a low background, the use of the AIE bioprobes also has the advantage of not requiring washing steps, which greatly saves the operation time and eliminates the loss of the samples. The formed AIE aggregates have excellent photostability and resistance to photobleaching during detection, allowing long-term tracking and monitoring. AIE bioprobes have been designed and applied to fields of biomolecular detection, cellular structure imaging, bacterial imaging, cell tracking, angiography, in vivo tumor imaging and therapy, etc. With the recently achieved numerous results, herein, we first briefly introduce the origin of AIE, then we discuss the working mechanism of AIE and the construction of AIE probes. Finally we summarize the recent works of AIE in different aspects of bioimaging, disease diagnosis and treatment.

Keywords aggregation-induced emission; fluorescent probes; bioimaging; disease diagnosis; cancer therapy ●



(责任编辑 王志敏)