



## 聚集诱导发光分子用于荧光成像治疗研究进展

王振操 吕宁 陈梁芳 饶跃峰\*

(浙江大学医学院附属第一医院临床药学部, 杭州 310003)

**摘要** 聚集诱导发光(Aggregation-induced emission, AIE)分子因其具有易修饰、抗光漂白能力强、荧光成像信噪比高和生物相容性好等特点,被广泛用于生物成像、生物治疗等研究领域。基于上述特性,AIE分子被开发作为疾病诊断剂,可对病灶区域环境特异性信号识别,在疾病区域聚集并产生明亮荧光信号,定位病灶位置,这种方式可以实时原位可视化病灶,备受关注。此外,在成像诊断基础之上,AIE分子治疗能力被进一步开发,可用作光热治疗剂、光动力治疗剂等,使成像诊断协同光治疗领域获得快速发展。因此,本文综述了AIE分子靶向成像协同光治疗在2020-2024年间的研究现状,总结和归纳了其分子结构设计与荧光成像、光治疗效果之间的联系,展望发展方向,希望能给光诊断治疗学的发展带来新的思路。

**关键词** 聚集诱导发光;光动力治疗;光热治疗;成像协同治疗

中图分类号:O644

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2025)06-0741-16

荧光成像影像学为临床提供了精确诊断,为后续的精准确治疗建立了基础。常见的荧光成像探针有无机纳米材料,如碳纳米管、半导体晶体和上转换纳米颗粒;有机探针,如半导体聚合物、共轭聚合物和小分子染料<sup>[1]</sup>。无机纳米材料在生物体内荧光成像会带来长期的毒副作用,相比之下,可生物降解和安全风险较低的有机探针更受研究者的青睐<sup>[1]</sup>。例如,以染料吖啶菁绿为代表的传统有机染料,因其安全无毒被美国食品和药物管理局批准用于肝脏疾病评估,但是,当处于高浓度或固体状态下,存在荧光猝灭的问题,无法标记病灶位置,限制其临床应用<sup>[2]</sup>。传统有机染料常具有平面结构的稠环化合物,在聚集状态下容易发生 $\pi$ - $\pi$ 堆叠,促使被激发能量以非辐射跃迁方式返回基态,进而产生荧光消失现象,这被称为聚集荧光猝灭(Aggregation-caused quenching, ACQ)效应<sup>[3-5]</sup>,限制其在医学诊疗、生物材料和检测传感等领域中广泛应用。2001年,唐本忠研究团队Zhu等<sup>[6]</sup>发现聚集诱导发光(Aggregation-induced emission, AIE)现象,它是指荧光分子在分散状态(溶液中)下几乎无荧光发射,但是在聚集状态(高浓度溶液或固体状态)下可产生明亮荧光的现象。这是因为具有AIE特性的分子通常具有自由旋转或扭曲状态的分子结构,使其在分散状态下能够通过分子内旋转方式消耗激发态能量。与之相反,当分子处于聚集态时,分子旋转运动受到限制,使激发能量以辐射跃迁方式回到基态,进而产生荧光现象。基于这种特性,具有AIE特性的分子在生物传感、生物成像和生物治疗等方面发挥了显著作用<sup>[7-10]</sup>。目前,根据AIE产生的2种机理,研究者已开发出许多效果显著的荧光诊疗分子:1)基于分子内旋转受限(Restriction of intramolecular rotation, RIR)原理<sup>[11]</sup>设计的AIE分子在分散状态时几乎无荧光发射,但它会在病灶区域聚集后,促使分子内旋转受限产生荧光,标记病灶部位;这种策略可以将AIE分子与生物相容性高的聚合物结合,利用聚合物的靶向性,将AIE分子输送至病灶区域。2)含有AIE基团的前体分子,它与靶向因子(pH值、酶标记物、细胞器、核酸等)结合<sup>[12-14]</sup>,释放出AIE分子,进而产生明亮荧光,标记靶点区域。这类方式依赖于分子结构设计,需要将特定识别基团修饰至AIE分子体系中。Alam等<sup>[15]</sup>设计合成了一个发射红色荧光的可调节靶向不同细胞器的AIE核心分子,该核心分子被功能化设计成CDPP-3SO<sub>3</sub>、CDPP-4SO<sub>3</sub>和CDPP-BzBr,前二者是具有磺酸盐官能团的两性离子,表现出内质网靶向性;CDPP-BzBr只带正电荷,表现出线粒体靶向性,这3种AIE分子均表现出AIE特性,并在海拉(Henrietta lacks, HeLa)细胞中成功靶向细胞器成像。Wang等<sup>[16]</sup>以两性性共聚物包封AIE分子TPE-T-RCN,并且进一步通过抗CD47

2025-01-05 收稿;2025-05-07 接受

\*E-mail: raoyf@zju.edu.cn

抗体修饰得到纳米 AIE 分子,该 AIE 分子能够靶向动脉粥样硬化斑块中过表达的 CD47,不但能识别动脉粥样硬化还能监测治疗疗效。Wang 等<sup>[17]</sup>设计并合成了一种新型近红外荧光 AIE 分子 CEP1,可以对肝癌细胞内高表达的羧酸酯酶响应并成像,CEP1 以氨基甲酸酯作为识别单元和荧光猝灭单元,对肝癌细胞中的标志物羧酸酯酶响应后裂解重排成 ENBS 发出近红外荧光。由于存在光散射和背景信号的影响,荧光成像的成像深度被局限在毫米范围内,光声成像可以作为一种补充方式,将成像深度提高到厘米级别,实现对生物体深层组织无创成像。以 AIE 分子系统构建光声成像材料得到快速发展。AIE 分子光声成像的原理:经光照激发后,AIE 分子中可自由旋转的转子结构促使能量通过非辐射跃迁形式消耗,使组织中产生光热效应引起热膨胀,形成可被检测的超声信号,从而获得光声成像图案<sup>[18]</sup>。Yan 等<sup>[19]</sup>合成了 4 个带羧基的 AIE 分子,经聚乙二醇修饰并自组装后得到水溶性荧光探针。该探针在正常小鼠体内拥有良好的生物相容性和光稳定性,注射 24 h 后肾脏排泄率为(93.1±1.7)%,并且能够同时开启荧光信号和超声信号,用于实时双模成像和肾脏纤维化鉴别。Yan 等<sup>[20]</sup>还设计合成了 TPA-BT-DPTQ 纳米荧光探针,实现近红外荧光成像、光声成像和光热成像 3 种方式追踪小鼠体内的肿瘤组织。Xu 等<sup>[21]</sup>开发了一种 AIE 分子 TSSAM,在激光照射后,表现出明显的近红外荧光信号、光声信号和光热信号,通过三模态成像,提供了更高精度的肿瘤组织图像。

在荧光成像的基础上,AIE 分子的功能在治疗领域得到进一步发展。2014 年,Liu 等<sup>[22]</sup>报道荧光成像引导治疗癌细胞的 AIE 分子系统,它可以有选择性地聚集在癌细胞内,显示出明亮荧光,并实现荧光成像引导光治疗促使线粒体膜电位降低,达到治疗癌细胞的目的。这为 AIE 分子诊疗一体化提供了解决方案。常见的光治疗方式有光动力治疗(Photodynamic therapy, PDT)和光热疗法(Photothermal therapy, PTT)等。PDT 的产生机理是荧光分子在光照激发下能产生大量活性氧(Reactive oxygen species, ROS),对肿瘤细胞进行杀伤,具有高效、无损等优点<sup>[23-24]</sup>。此外,PTT 也是一种很具发展前景的光治疗方式,它是依靠光热剂将光能转化为热能,快速提高病灶区域温度,满足杀伤细胞治疗疾病的要求<sup>[25]</sup>。通过合理的分子结构设计能将 AIE 分子和光治疗功能进行结合,其诊疗机理可用 Jablonski 图阐述(图 1):处于单重态( $S_0$ )的电子经激光照射后,被激发到高能激发态( $S_n$ )并通过振动弛豫迅速回落到单重态激发态( $S_1$ ),此时的能量可以通过辐射跃迁方式消耗,表现出荧光发射性能<sup>[26]</sup>;也可以通过非辐射跃迁的形式消耗,产生热量,用于 PTT 治疗<sup>[11]</sup>。除此之外,处于  $S_1$  的能量也可以通过系间窜越(Intersystem crossing, ISC)到达最低激发三重态( $T_1$ ),此时可以通过电子或质子转移( $e^-/H^+$ )产生超氧自由基( $\cdot O_2^-$ )、羟基自由基( $\cdot OH$ )等有细胞毒性的 ROS,也可以通过能量转移将基态的  $^3O_2$  转变成对肿瘤细胞有杀伤力的  $^1O_2$ 。这 2 种不同机制产生的 ROS 均可用于 PDT,分别被称为 I 型 PDT 和 II 型 PDT<sup>[27-29]</sup>。目前,基于 AIE 分子系统应用于 PDT 或 PTT 的研究获得快速发展,分子结构得到丰富,靶向肿瘤环境因素作用多样,治疗手段更新迭代快。因此,根据此领域在近 5 年的研究现状,本文对基于 AIE 分子(图 2)开发的诊疗一体化系统性研究进行归纳和总结。

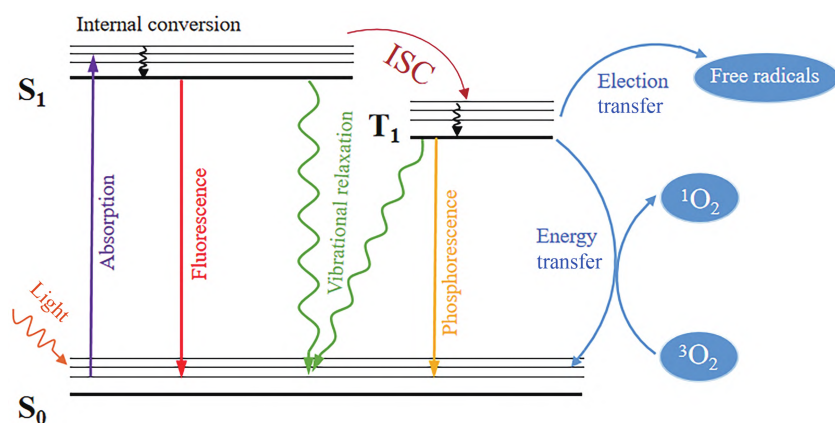


图 1 AIE 分子成像和治疗的 Jablonski 示意图

Fig. 1 Jablonski schematic of AIE molecular imaging and therapy

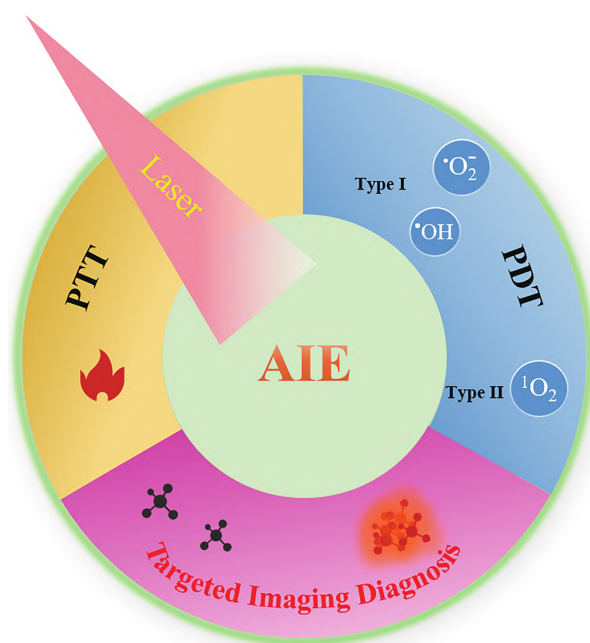


图2 AIE分子被激光激发之后的诊断与治疗一体化示意图

Fig. 2 Schematic diagram of integrated diagnosis and treatment of AIE molecules after laser excitation

## 1 AIE分子在治疗方面的应用

### 1.1 AIE分子PDT应用

PDT是结合光源、氧气和光敏剂,通过控制光照治疗范围选择性破坏病灶区域细胞的现代医疗技术,相比于传统治疗方式具有无损、治疗范围可控和副作用少的优势。在三者中,光敏剂的理化性质(如紫外吸收、靶向性、稳定性、ROS产量)对于治疗效果和安全性具有决定性作用。传统光敏剂,如卟啉类衍生物、孟加拉玫瑰红和氟硼二吡咯等,产生聚集易导致ROS产量减少,限制其在临床上的抗肿瘤疗效。幸运的是,AIE分子的独特结构不仅能在聚集状态下产生明亮荧光,并且可以促使能量以非辐射跃迁形式消耗,提高ROS产量,推动了PDT的快速发展<sup>[30]</sup>。但是光敏剂的PDT处于常“开”状态,接受治疗的患者在日常生活中也可能被光照射,损伤正常组织,严重降低生存质量,限制PDT的广泛应用。因此,设计具有肿瘤细胞靶向功能的AIE光敏剂具有重要意义,使AIE分子在病灶区域富集,以高信噪比荧光成像提高PDT效果<sup>[11,31-32]</sup>。肿瘤组织的低氧、偏酸性和生物标志物高表达等特异性微环境是设计AIE分子靶向的重要研究方向<sup>[33]</sup>。复杂的生物环境会影响PDT的疗效,合理设计AIE分子结构,提升光敏剂ROS产量的策略备受关注<sup>[34-35]</sup>。

电子供体(Donor)通常为富含电子的基团(如,三苯胺、四苯乙烯、呋唑、噻吩、烷氧基等),倾向于提供电子<sup>[36]</sup>;电子受体(Acceptor)通常为缺电子基团(如,氰基、苯并噻二唑、吡啶、硝基等),倾向于接受电子<sup>[37]</sup>。二者通过共轭桥(如,苯环、烯烃、炔烃等)连接,形成稳定的D-A结构。在基态时,电子供体和电子受体之间存在电负性差异,分子已经存在一定的电荷极化;在激发态时,电子会从电子供体向电子受体迁移,形成分子内电荷转移机制(Intramolecular charge transfer, ICT)。因此,对电子供体/电子受体强度、共轭桥、溶剂极性和分子构型进行调控,均能对ICT进程产生显著影响,进而改变分子的光物理性质等,譬如:1)增强的电子供体/电子受体结构或更长的共轭桥,可以促进ICT,使最高占据分子轨道(Highest occupied molecular orbital, HOMO)-最低未占据分子轨道(Lowest unoccupied molecular orbital, LUMO)能隙减小,推动AIE分子吸收带红移;2)通常含有ICT效应的AIE分子结构具有较大的斯托克斯位移,并且在极性溶剂环境下,发射峰会进一步红移;3)在分子构型方面,扭曲的分子结构(如Twisted intramolecular charge transfer, TICT)可能导致荧光猝灭<sup>[38]</sup>。ISC进程是生成ROS进行PDT的前提,促进ISC进程可增强ROS生成是被普遍认可的有效策略<sup>[39]</sup>。AIE分子在聚集后,分子内旋转受限,通过振动弛豫消耗的

能量减少,通过辐射跃迁和ISC进程消耗的能量占比增加,表现出荧光发射增强和ROS生成增多现象。三苯胺、四苯乙烯可以组成高度扭曲且体积较大的AIE单元,在溶液中能自由旋转消耗能量,在聚集状态下有效抑制了分子间的 $\pi-\pi$ 作用引起的荧光猝灭,同时三苯胺和四苯乙烯具有强的给电子能力,能高效地向电子受体传递电子,常被设计为AIE分子中的电子供体<sup>[38,40]</sup>。离子型的电子受体通常具有更强的电子吸收能力,可与电子供体相互作用,强化电子推拉体系,增强了电子分离和转移能力,这使HOMO和LUMO实现了更好地分离并进一步降低了单重态-三重态能级差(Energy difference between singlet and triplet states,  $\Delta E_{s-t}$ ),促进ISC进程,这能很大程度上增强I型ROS产量<sup>[41]</sup>。并且阳离子化能赋予光敏剂分子靶向负电位环境的能力,例如,线粒体和细菌等<sup>[38,41]</sup>。重原子引入到AIE分子中增强分子的自旋轨道耦合值能促进ISC进程,增强AIE分子光敏化能力。例如,Chen等<sup>[42]</sup>为了解决肿瘤环境缺氧导致的PDT疗效不足问题,用重原子碘取代了丁氧基修饰的氮杂氟硼二吡咯分子,促进了光敏剂分子的ISC能力,增强了PDT疗效;Yu等<sup>[43]</sup>在荧光分子七甲川花菁的中间位置引入大体积的四苯乙烯,防止分子间的堆叠,2个吡啶基团中引入重原子碘促进了ISC进程,使荧光分子能产生强烈的荧光信号并高效生成 $^1O_2$ ;Zhang等<sup>[44]</sup>研究了重原子数量对茚酰亚胺衍生物的功能影响,发现随着重原子溴化物数量增加,茚酰亚胺变成D- $\pi$ -A结构,促进ISC进程,ROS产量提高。经过科研工作者的不懈努力,基于光敏剂2种产生ROS的机制而分类的I型PDT和II型PDT均成功与AIE成像结合。

### 1.1.1 靶向肿瘤微环境荧光成像引导PDT

光敏剂需要进入至病灶区域,才能发挥理想的治疗效果。因此,光敏剂的肿瘤靶向能力是一个重要指标。肿瘤相比于正常组织会有不同的微环境,如偏酸性、低氧、粘度异常和高表达的生物标志物<sup>[46]</sup>。基于这些特异性,靶向肿瘤细胞微环境成像并引导PDT的AIE分子被开发应用。Fan等<sup>[47]</sup>设计了一个线粒体靶向和黏度敏感的AIE光敏剂M1(图3A)。M1以对羟基二苯胺取代的蒽作为强电子供体,结合同时作为电子受体和线粒体靶向基团的吡啶阳离子得到AIE光敏剂。通过荧光光谱可见,M1荧光强度在0.89~945 cp范围内与黏度呈良好的线性关系,随着黏度的增加,M1在720 nm处表现出荧光“开启”行为。同时,M1经635 nm红色激光照射激发能够有效产生ROS,可对HeLa细胞进行治疗。这种策略成功实现了脂肪肝组织、炎症小鼠和临床癌症患者组织样本的可视化,并证明了AIE光敏剂分子除了诊断疾病还有实时监测PDT疗效的功能,为构建线粒体靶向黏度监测同时PDT治疗提供了有效策略。除黏性环境外,Yang等<sup>[48]</sup>基于肿瘤的酸性微环境构建了AIE光敏剂M2-1和AIE光敏剂M2-2(图3B)。其中M2-1表现出对酸性更为敏感,在水介质中形成的带负电荷的纳米聚集物能够在肿瘤的酸性微环境(pH=6.8)中实现表面电荷的转变,经流式细胞仪进行定量荧光分析后,证实正电荷的M2-1纳米聚集物更加容易被肿瘤细胞摄取,能够区分正常组织细胞和肿瘤细胞。另外,M2-1的体外和体内PDT实验表明,其对肿瘤细胞能够产生有效杀伤,这说明M2-1为肿瘤诊断引导PDT提供了又一切实可行的策略。肿

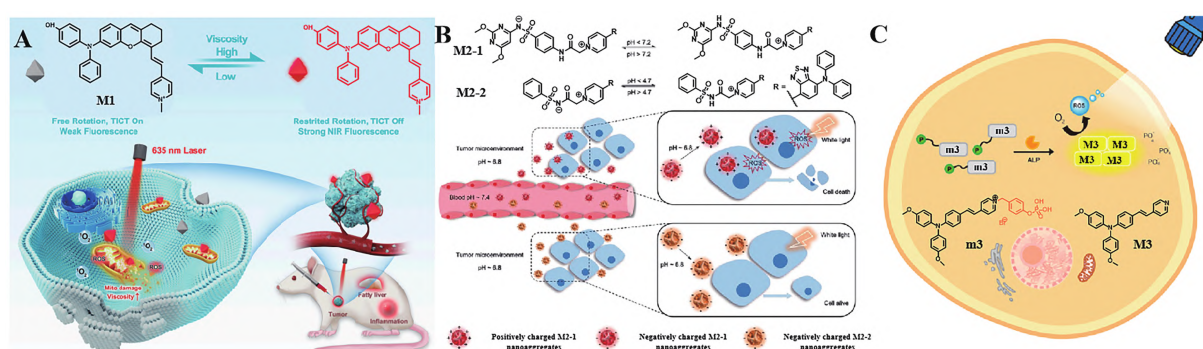


图3 (A) M1响应黏度、可视化体内脂肪肝和光动力治疗癌症的机制<sup>[47]</sup>; (B) pH响应纳米聚集物M2-1和M2-2精确光动力治疗的选择性靶向肿瘤细胞的示意图<sup>[48]</sup>; (C) M3的工作原理示意图<sup>[49]</sup>

Fig. 3 (A) M1 responds to viscosity, visualizes fatty liver *in vivo*, and photodynamically treats cancer<sup>[47]</sup>; (B) A schematic of the selective targeting of tumor cells in pH-responsive nanoaggregates M2-1 and M2-2 for precise photodynamic therapy<sup>[48]</sup>; (C) Schematic diagram of working principle of M3<sup>[49]</sup>

瘤细胞中高表达标志物也可作为一种靶点, Lam 等<sup>[49]</sup>往 AIE 分子 M3 中引入一个磷酸基团作为碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)的肿瘤特异性生物标志物得到 m3(图 3C)。在 ALP 高表达的癌细胞中, m3 上的磷酸基团被 ALP 选择性水解形成 M3, 疏水性使 M3 聚集并“打开”荧光。此时, 在肿瘤细胞内的荧光可以引导白光照射对肿瘤细胞进行 PDT, 这很大程度地降低了光敏剂对正常组织的误伤。总而言之, AIE 分子成功将图像诊断与 PDT 巧妙结合在一个分子结构中, 为诊断和治疗模式发展提供新的思路。

### 1.1.2 提高 ROS 生成能力和靶向肿瘤细胞器增强 PDT 疗效

PDT 的启用需要周围环境具有一定程度的氧气。如果 PDT 试剂处于一个缺氧的肿瘤环境, 则会很大程度地降低治疗效果<sup>[50]</sup>。针对这一问题, Kang 等<sup>[51]</sup>开发了一种高疗效、低氧依赖性的 AIE 型治疗剂 M4(图 4)。治疗剂 M4 由前体 m4 与四苯乙烯结合得到, 经过研究发现, 相比于 m4, M4 的 $\cdot\text{OH}$ 生成能力得到显著提升, 这有利于 I 型 PDT 的 ROS 生成, 并且几乎抑制了 II 型 PDT 的 $\cdot\text{O}_2$ 生成。为进一步提高治疗剂的靶向作用, TAT 肽修饰的两亲性聚合物用于包裹 M4, 可通过溶酶体酸性激活后精准靶向 4T1 细胞

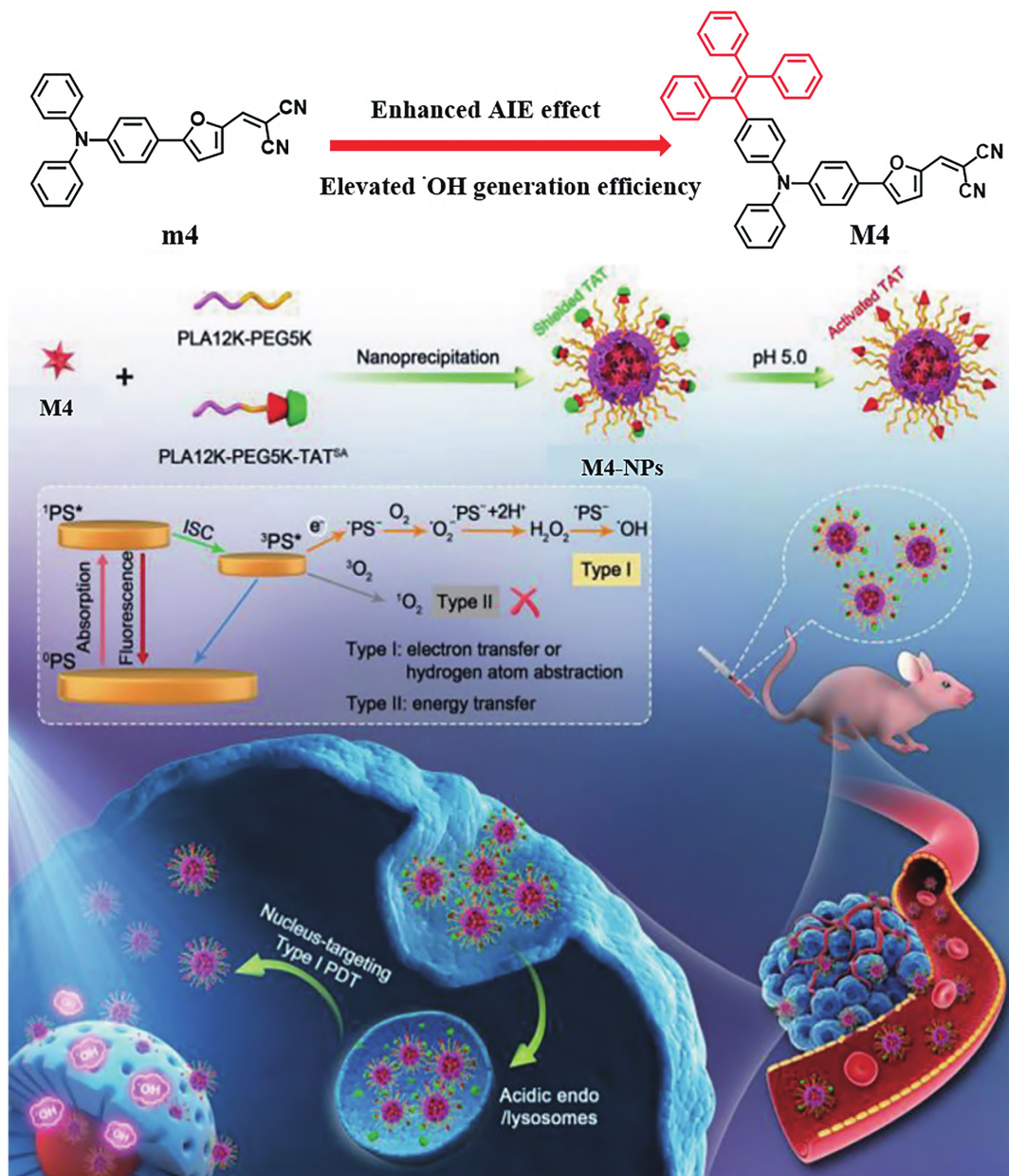


图 4 M4 靶向肿瘤治疗示意图<sup>[51]</sup>

Fig. 4 Schematic diagram of M4 targeted tumor therapy<sup>[51]</sup>

的细胞核,随后经过白光照射激活 I 型 PDT,显著抑制肿瘤生长。除此之外,通过电子受体的阳离子化增强 PDT 试剂 II 型 PDT 能力也是对抗肿瘤环境缺氧导致 PDT 疗效降低的有效策略。Yu 等<sup>[45]</sup>设计开发了阳离子化的 AIE 分子(图 5A),促进 $^1O_2$ 和自由基的生成并靶向线粒体增强 PDT 疗效。从图 5B 和图 5C 中可以看出,经阳离子化后的 M5-1 和 M5-2 生成 ROS 和 $^1O_2$ 的能力得到了显著提升,这有利于 PDT 的进行。阳离子化还使这些分子具有线粒体靶向能力,分别用不同浓度的 M5-1 和 M5-2 对 HeLa 细胞进行了治疗(图 5D 和图 5E),发现这 2 种 AIE 分子均有优秀的 PDT 疗效和低的细胞毒性。综上所述,AIE 型 PDT 治疗剂很有抗肿瘤潜力,设计有靶向能力的 AIE 分子可以进一步监测细胞活动并有效增强 PDT 疗效。

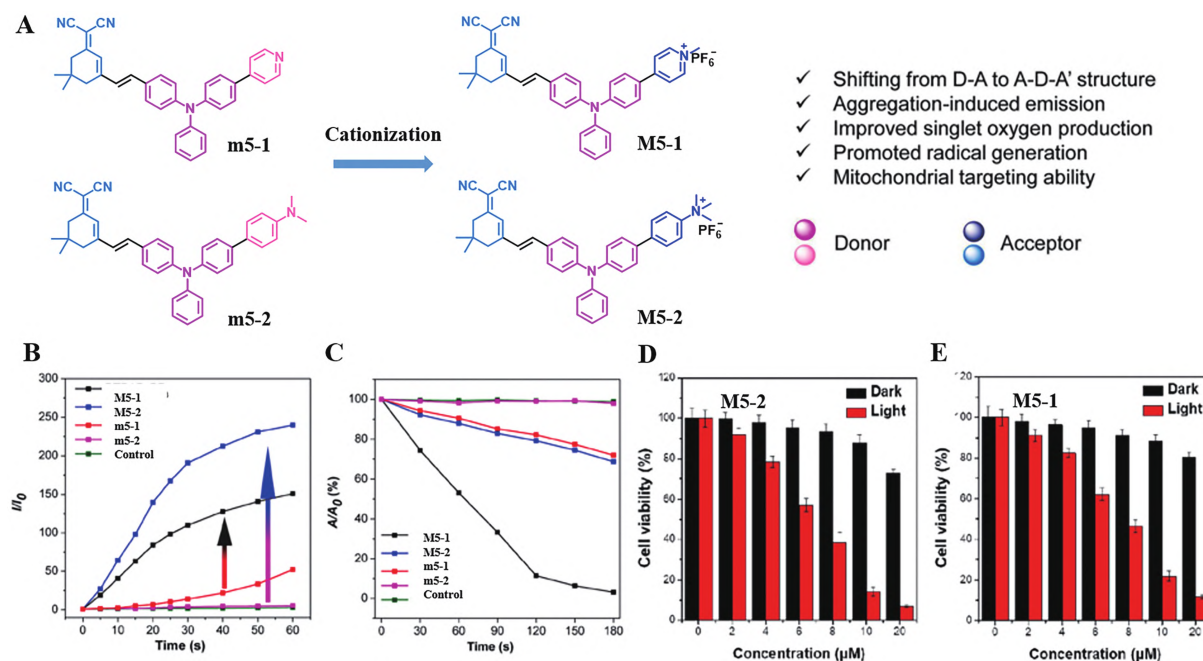


图 5 (A)提高 PDT 性能的阳离子化分子工程策略示意图;(B) m5-1、M5-1、m5-2 和 M5-2 促进 DCFH 荧光增强的光照时间关系图;(C) m5-1、M5-1、m5-2 和 M5-2 降解 ABDA 的光照时间关系图;(D) HeLa 细胞经不同浓度的 M5-2 光动力治疗之后的存活率;(E) HeLa 细胞经不同浓度的 M5-1 光动力治疗之后的存活率<sup>[45]</sup>

Fig. 5 (A) Schematic diagram of cationic molecular engineering strategy for improving PDT performance; (B) The illumination time-course plots of promoting DCFH fluorescence enhancement by m5-1, M5-1, m5-2 and M5-2; (C) The illumination time-course plots of ABDA degradation by m5-1, M5-1, m5-2 and M5-2; (D) Survival rate of HeLa cells after different concentrations of M5-2 photodynamic therapy; (E) Survival rate of HeLa cells after different concentrations of M5-1 photodynamic therapy<sup>[45]</sup>

在复杂生物环境影响的作用下,PDT 可能无法实现预期疗效。Zhang 等<sup>[46]</sup>通过增强光敏剂对细胞器的靶向能力,同时结合 PDT 诱导的免疫反应协同治疗肿瘤,改善单一 PDT 的疗效限制问题,提高抗肿瘤治疗效果(图 6)。一系列近红外 AIE 分子 M6-1、M6-2 和 M6-3 被开发,通过调节作为 $\pi$ 桥的噻吩数量可实现调节光敏剂细胞器靶向能力和 ROS 生成能力。根据噻吩数量的差异,光敏剂的疏水性会受到调节,随着噻吩数量增加,分别表现出其对溶酶体、内质网和质膜的细胞器特异性靶向。当噻吩数量为 2 时,光敏剂 M6-3 表现出优异的 ROS 生成能力,并且 M6-3 可以通过 PDT 诱导肿瘤细胞免疫原性死亡和膜破裂,促进抗原的释放和免疫细胞的激活。采用预防性肿瘤疫苗接种模型进行的体内实验证明,M6-3 能够通过触发先天免疫系统来促进抗肿瘤免疫和免疫记忆作用。这表明 PDT 疗法以及 PDT 诱导肿瘤细胞免疫原性死亡是一种很具潜力的肿瘤治疗和增强抗肿瘤免疫力的策略。除激活免疫反应策略外,Wang 等<sup>[52]</sup>对 PDT 治疗策略进行了扩展(图 7A)。光敏剂 M7 具有 3 条功能臂,其中 2 条延伸出来的吡啶阳离子形成“Y”型结构,有助于和细胞核中的核酸静电结合,另外一条扩展的羟肟酸单元能够与组蛋白去乙酰化酶中的锌离子螯合抑制其活性从而抑制肿瘤细胞增殖(图 7B)。通过核酸滴定实验表明 M7

对端粒 G4 DNA 具有较强的结合能力。因此, M7 在结合目标 DNA 区域后, 利用光照治疗并破坏肿瘤细胞核内的 DNA 结构和抑制端粒酶活性增强抗肿瘤疗效(图 7C)。通过 4T1 细胞接种的小鼠模型实验可见, 经光敏剂 M7 治疗过的小鼠, 其肿瘤尺寸出现明显缩小, 表明靶向细胞核 PDT 增强抗肿瘤疗效是一

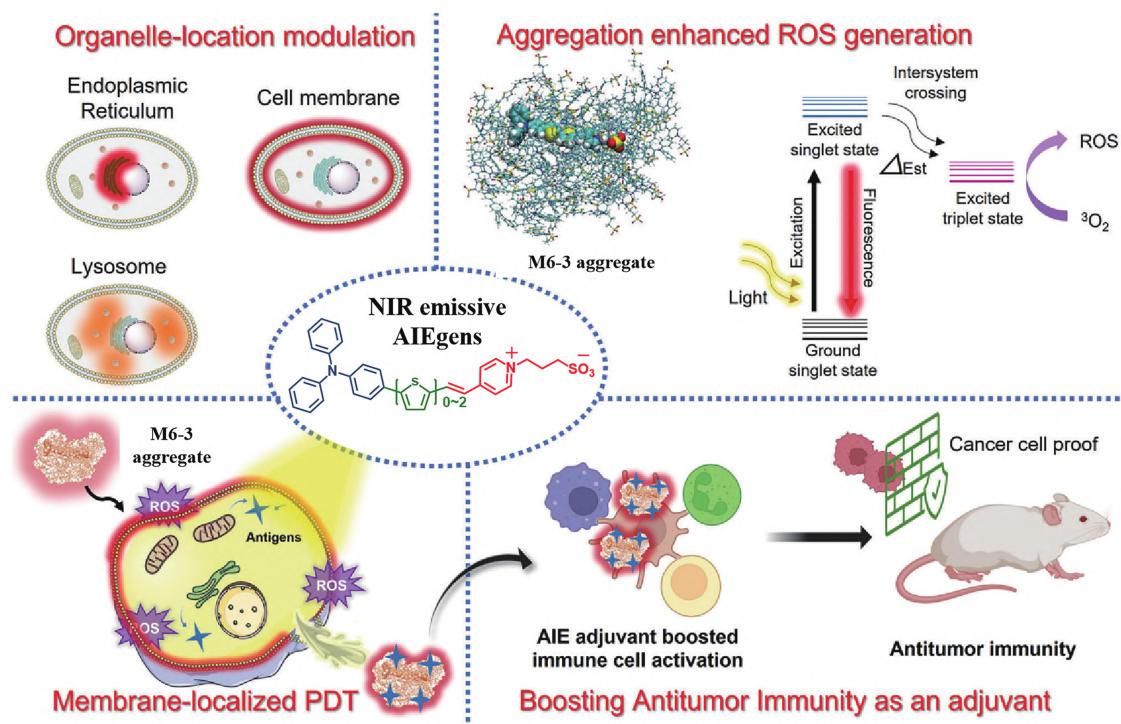


图 6 光敏剂 M6-(n) 的结构及细胞器靶向, M6-3 的 PDT 和促进小鼠抗肿瘤免疫<sup>[46]</sup>

Fig. 6 The structure and organelles of the photosensitizer M6-(n) target, M6-3 PDT and promote anti-tumor immunity in mice<sup>[46]</sup>

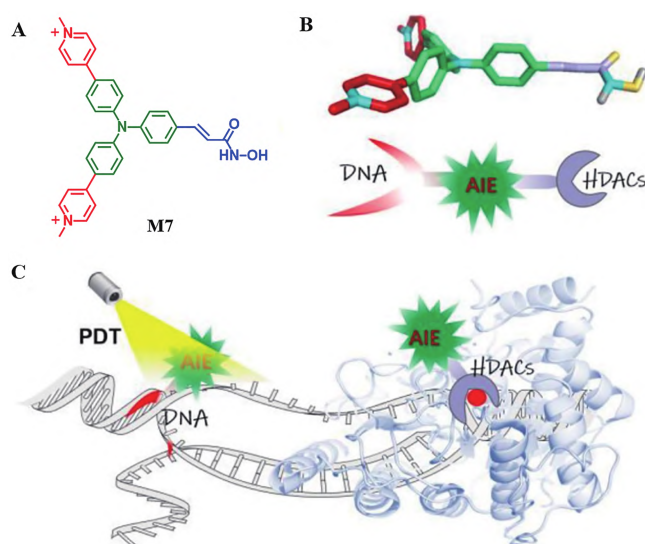


图 7 (A) 光敏剂 M7 的化学结构; (B) M7 对核酸和组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetylases, HDACs) 双响应的示意图; (C) M7 进入细胞核后, 不仅可以与 HDACs 相互作用抑制细胞增殖, 还可以通过 PDT 精确破坏端粒和核酸<sup>[52]</sup>

Fig. 7 (A) Chemical structure of photosensitizer M7; (B) Schematic diagram of M7's dual response to nucleic acid and HDACs; (C) After entering the nucleus, M7 can not only interact with HDACs to inhibit cell proliferation, but also precisely destroy telomeres and nucleic acids through<sup>[52]</sup>

种可行策略。在治疗模式的扩展外,光敏剂种类的增加和协同治疗也正在成为一种新的趋势。Xu 等<sup>[53]</sup>从临床联合用药降低药物使用量和副作用的实践中得到启发,提出一种 1+1+1>3 的协同策略。相同 AIE 母核通过不同的修饰得到的 3 种 AIE 分子(M8-1、M8-2 和 M8-3)分别能够靶向线粒体、细胞膜和溶酶体(图 8A),并在光照下同时进行 PDT 治疗(图 8B)。经体外的 3-(4,5-二甲基噻唑-2-)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, MTT)比色法和体内的 4T1 荷瘤小鼠治疗实验表明,这 3 种荧光 AIE 分子联合使用对 3 种细胞器同时靶向 PDT 比同浓度下单个细胞器的 PDT 有更加优越的疗效。

AIE 分子荧光成像引导 PDT 具备精准治疗的优势,但复杂的生物系统和肿瘤缺氧微环境也限制了 PDT 疗效。因此,多种增强 PDT 疗效的有效策略被提出:如靶向肿瘤细胞器;通过调整分子结构增强 ROS 生成能力;诱导自身免疫反应;靶向多种细胞器联合治疗等。另外,光热治疗的潜力也不可忽视,AIE 分子荧光成像同时引导 PDT 和 PTT 联合治疗,有助于进一步发挥 AIE 分子无创精确光诊疗优势。

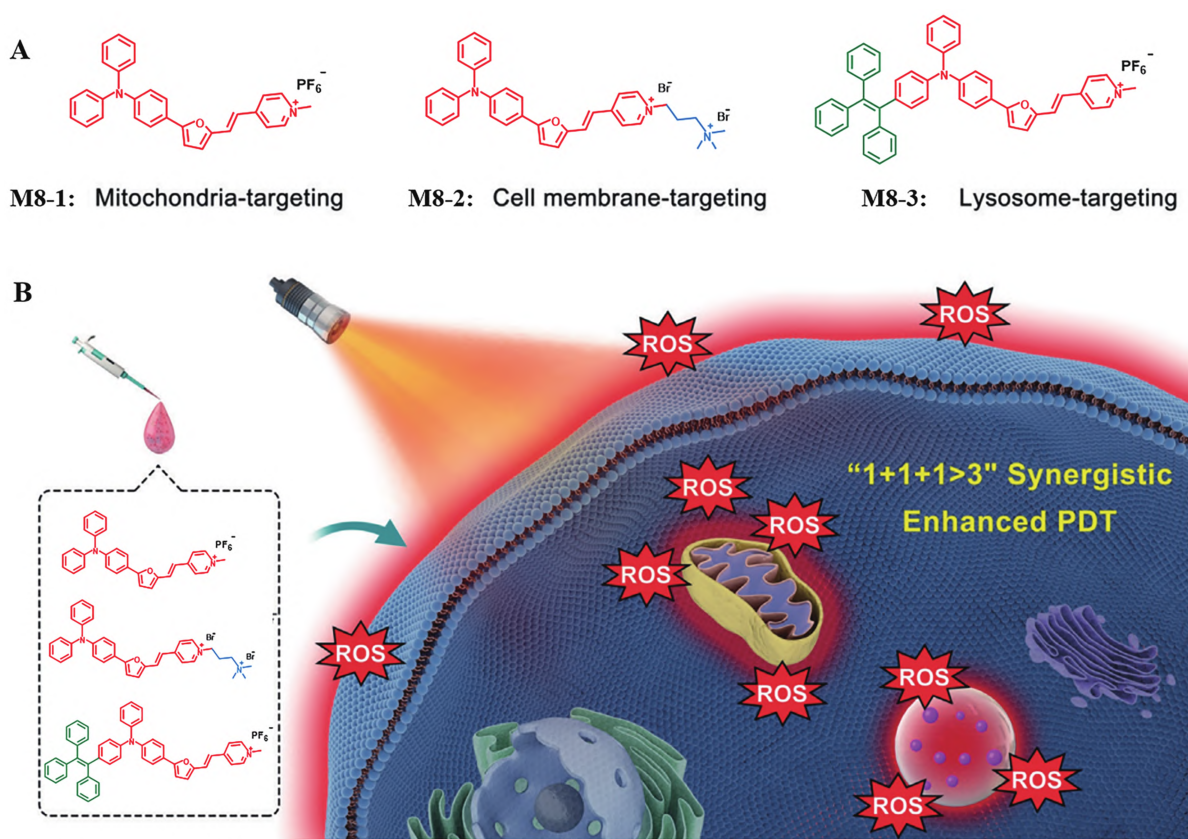


图 8 (A) 3 种 AIE 光敏剂 M8-(1~3) 的分子结构及不同细胞器靶向; (B) 3 种 AIE 光敏剂协同治疗示意图<sup>[53]</sup>

Fig. 8 (A) Molecular structure and different organelle targeting of three AIE photosensitizers M8-(1~3); (B) Schematic diagram of synergistic therapy with three AIE photosensitizers<sup>[53]</sup>

对比表 1 中的 AIE 分子结构,可以发现三苯胺和四苯乙烯常作为电子供体,与氰基、苯并噻二唑和吡啶阳离子这些电子受体组成 D-A 结构。AIE 分子表现出近红外荧光发射性能,组织穿透性良好。对比表 1 中 M5 系列 AIE 分子可发现分子经阳离子化后紫外吸收峰与荧光发射峰均发生红移,并且  $\Delta E_{s-T}$  降低,这使 AIE 分子在生物体中的成像和 PDT 有更好的性能表现。观察表 1 中的 M6 和 M8 系列 AIE 分子可以发现,通过增加  $\pi$  桥数量和增大电子供体的体积扩大 AIE 分子的共轭范围也能使光谱红移并且降低  $\Delta E_{s-T}$ ,这是因为更大的共轭范围增加了 HOMO 和 LUMO 之间的空间距离,使 AIE 分子的光敏化能力增强,但是增加  $\pi$  桥扩大共轭范围的策略获得了更加显著的收益<sup>[54]</sup>。对比 M4 和 M8-3 这 2 个 AIE 分子,可以发现它们的结构差异只体现在电子受体上,具有更强电子受体的 M4 分子  $\Delta E_{s-T}$  为 0.20 eV 远小于 M8-3

分子的 1.04 eV。对比 M1 和 M3 这 2 个结构相似的 AIE 分子,发现没有强 D-A 结构的 M3 分子,紫外吸收峰和荧光发射峰明显蓝移。

表 1 AIE 分子 M1-M8 的 D-A 结构及理化性质

Table 1 D-A structure and physicochemical properties of AIE molecule M1-M8

No.	Structure	Donor	Acceptor	$\lambda_{\text{abs}}/\text{nm}$	$\lambda_{\text{em}}/\text{nm}$	$\Delta E_{\text{S-T}}/\text{eV}$
M1				582	720	/
M2-1				510	680	/
M2-2				500	600	/
M3				390	540	/
M4				490	664	0.20
m5-1/M5-1				495/513	679/673	0.95/0.44
m5-2/M5-2				480/498	659/677	0.71/0.32
M6-(1~3)				460/480/490	630/680/700	0.49/0.31/0.14
M7				424	632	1.55
M8-1/M8-2				485/492	686/675	1.08/1.22
M8-3				490	672	1.04

## 1.2 AIE 分子 PTT 治疗应用

AIE 分子的转子结构有助于其在分散状态下将能量通过非辐射形式消耗转化为热能,为增强光热转换效率,AIE 分子通常会被引入更多能够自由旋转的电子供体,这不仅有利于能量通过分子内运动消耗,还能使 AIE 分子的吸收和发射光谱红移<sup>[55]</sup>。

常作为 PTT 治疗剂的 AIE 分子具有更大共轭分子结构,使其水溶性显著降低。因此,研究者使用水溶性高分子材料将光敏剂包封得到纳米颗粒,并且溶性高分子材料还能被修饰改造,增加 AIE 纳米颗粒的肿瘤靶向能力<sup>[56]</sup>。Yan 等<sup>[57]</sup>设计了 3 种分别为 M9-1、M9-2 和 M9-3 的 AIE 分子(图 9A),这 3 种 AIE 分子以噻二唑并[3,4-G]喹啉为电子受体,苯并[C]噻吩为电子供体,再分别修饰三苯胺或者四苯乙烯作为转子结构形成荧光成像和光热平衡的蝴蝶型 AIE 分子。被包封到阳离子脂质体中的 AIE 分子在 808 nm(0.8 W/cm<sup>2</sup>)激光照射 6 min 后,红外热成像显示溶液迅速升温至 50 °C 以上,而对照组溶液温度只有 28.4 °C。细菌实验表明,通过 PTT 治疗能够有效消融由革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌培养的生物膜。体内实验证明了 M9-2 具有良好的光热杀菌性能和生物相容性。PTT 不仅对耐药菌引

发的疾病有良好的治疗作用,还能对肿瘤细胞造成杀伤。胶质母细胞瘤(Glioblastoma multiforme, GBM)具有很强的治疗抗性并且致死性很高,Tang 研究团队<sup>[58-59]</sup>为此开发了 M9-4 和 M9-5 这 2 种 AIE 分子(图 9B 和 9C),这 2 个分子均以苯并双噻唑作为电子受体,修饰不同  $\pi$  桥和可旋转的电子供体得到 D- $\pi$ -A 型近红外 AIE 分子,再经两性亲性聚合物包裹制备成纳米材料后,前者用基因工程 T 细胞膜包裹,后者用脑靶向肽载脂蛋白 E 肽修饰,分别得到 m9-4 和 m9-5,均通过体内实验证明了具有透过血脑屏障有效 PTT 消融 GBM 的能力。

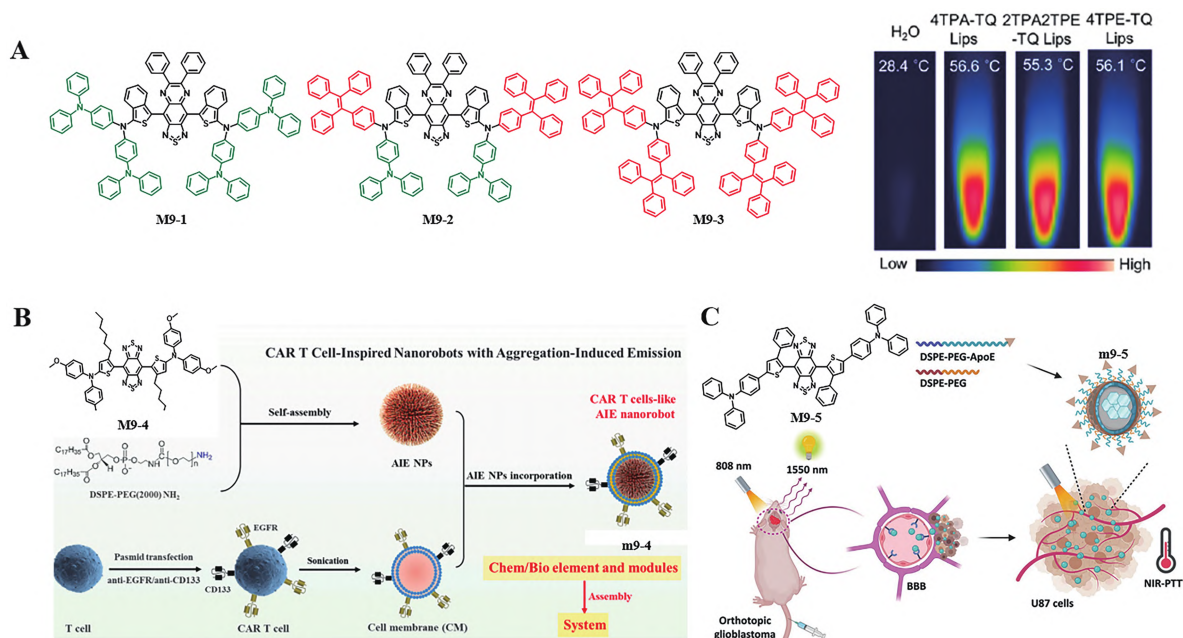


图 9 (A) M9-1、M9-2 和 M9-3 的结构式以及激光照射后的红外热成像图<sup>[57]</sup>; (B) M9-4 的 PTT 策略示意图<sup>[58]</sup>; (C) M9-5 结构式和 PTT 策略示意图<sup>[59]</sup>

Fig. 9 (A) The structural formula of M9-1, M9-2 and M9-3 and the infrared thermal imaging image after laser irradiation<sup>[57]</sup>; (B) M9-4 PTT policy diagram<sup>[58]</sup>; (C) M9-5 structure formula and PTT strategy diagram<sup>[59]</sup>

### 1.2.1 抗热休克蛋白增强 PTT 疗效

PTT 治疗是一种安全有效的治疗方式,但是光热刺激会增加肿瘤细胞中热休克蛋白(Heat shock proteins, HSPs)的表达,使肿瘤细胞变得更具耐热性,这极大地引起了研究者的注意。Yang 等<sup>[60]</sup>用树突状细胞(Dendritic cell, DC)膜覆盖包裹了近红外 AIE 分子 M10-1 的纳米颗粒得到 m10-1。m10-1 可以搭载到内源性 T 细胞上增强传递效率,并且通过激活和刺激体内 T 细胞分泌肿瘤坏死因子  $\alpha$ (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的方式,降低 HSPs 的表达,使肿瘤细胞对热更敏感,增强低温 PTT 的抗肿瘤疗效(图 10A)。Ma 等<sup>[61]</sup>也对抑制 HSPs 增强 PTT 疗效提出了有效策略。如图 10B 所示,NIR II 的 AIE 聚合物 M10-2 和一氧化碳(CO)载体聚合物 mPEG(CO)通过自组装得到  $H_2O_2$  敏感型的纳米颗粒 m10-2。m10-2 可被肿瘤微环境中的  $H_2O_2$  触发释放大量的 CO,从而抑制肿瘤细胞 HSPs 的表达,达到低温 PTT 模式下增强抗肿瘤疗效的目的。Hu 等<sup>[62]</sup>也制备了肿瘤环境促进气体释放抑制 HSPs 的超分子纳米药物 m10-3(图 10C)。不同的是,该纳米药物在肿瘤细胞内释放 NO 后,先与 AIE 分子 M10-3 产生的 ROS 反应生成  $NO_3^-$ ,再抑制 HSPs 的表达,达到增强 PTT 疗效的目的。这种 PTT 治疗策略还涉及荧光 AIE 分子的 ROS 生成能力,调整 AIE 分子的光热和 ROS 生成能力,开发 PDT 和 PTT 互补治疗的联合治疗策略,可简化设计难度,同时增强抗肿瘤疗效。

### 1.2.2 PDT-PTT 联合治疗

PDT 疗法对肿瘤细胞的治疗效果与氧气环境存在显著关联性。然而,PTT 法则对肿瘤微环境的要求较低。若是单独使用其中一种疗法,有时难以应对复杂生物系统,会降低治疗效果。因此,若能将

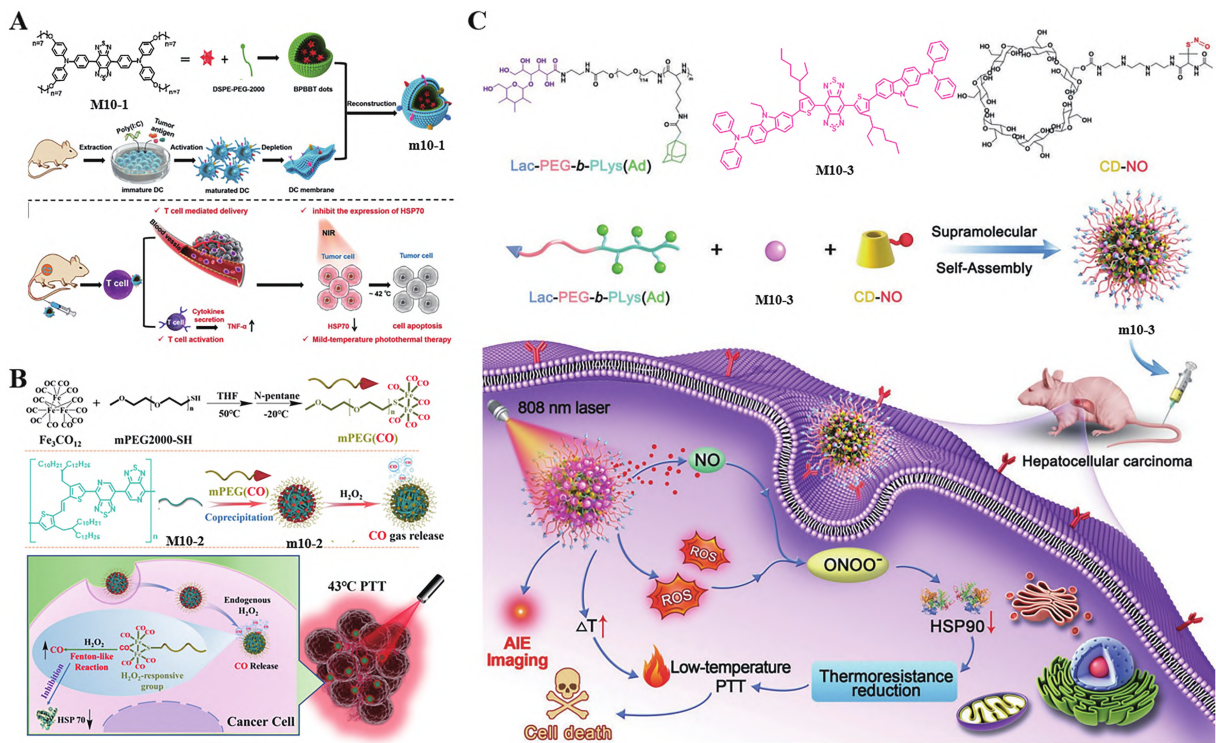


图 10 (A) m10-1 治疗策略示意图<sup>[60]</sup>; (B) m10-2 治疗策略示意图<sup>[61]</sup>; (C) 基于 M10-3 的抗 HSP 增强 PTT 疗效治疗策略示意图<sup>[62]</sup>

Fig. 10 (A) m10-1 schematic diagram of treatment strategies<sup>[60]</sup>; (B) m10-2 schematic diagram of treatment strategies<sup>[61]</sup>; (C) Therapeutic strategy diagram of anti-HSP enhancement of PTT based on M10-3<sup>[62]</sup>

2 种治疗方式结合, 则有可能实现“1+1>2”的效果。Li 等<sup>[63]</sup>设计了荧光成像引导 PDT-PTT 协同治疗的策略(图 11A)。AIE 分子 M11-1 具有 NIR-II 发射, 有效的 I 型 ROS 生成能力和高的光热转换效率。进一步用表皮生长因子受体靶向肽修饰的两亲性聚合物 DSPE-PEG2000-GE11 包封后, 促进了 M11-1 纳米粒的肿瘤靶向积累能力。体外和体内实验均表明了 NIR-II 荧光成像引导下的 PDT-PTT 协同治疗对肿瘤有显著的生长抑制作用, 这为深部的缺氧肿瘤光疗开辟了新的视角。Cui 等<sup>[64]</sup>提出通过生物正交点

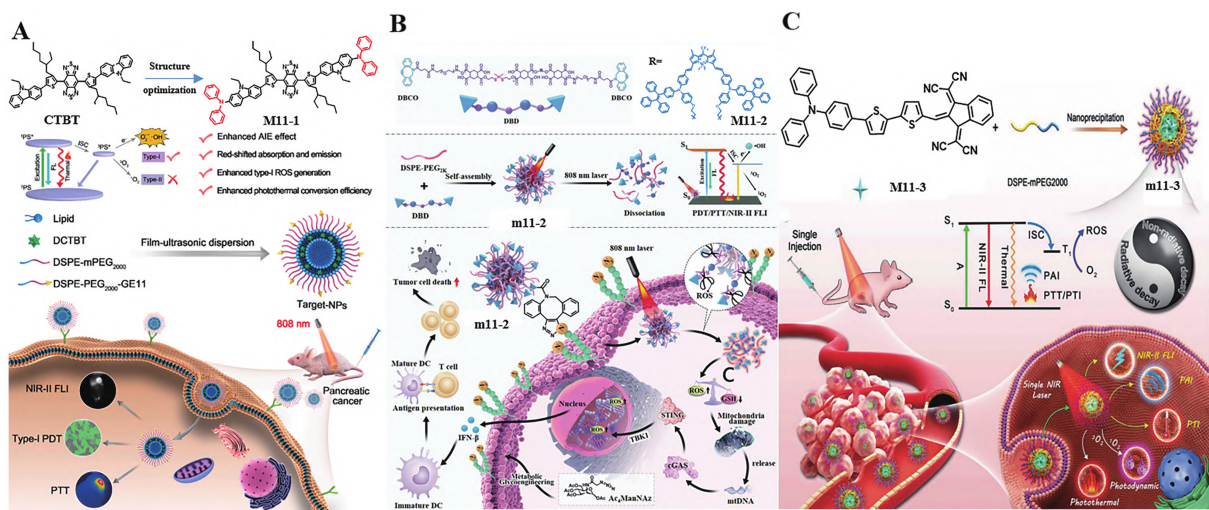


图 11 (A) M11-1 治疗策略示意图<sup>[63]</sup>; (B) M11-2 治疗策略示意图<sup>[64]</sup>; (C) M11-3 治疗策略示意图<sup>[65]</sup>

Fig. 11 (A) M11-1 schematic diagram of treatment strategies<sup>[63]</sup>; (B) M11-2 schematic diagram of treatment strategies<sup>[64]</sup>; (C) M11-3 schematic diagram of treatment strategies<sup>[65]</sup>

击反应增强肿瘤细胞对纳米荧光 AIE 分子的摄取,提高 PDT-PTT 协同治疗疗效的不同策略(图 11B)。肿瘤细胞先用叠氮化物标记的糖(*N*-Azidoacetylmannosamine-tetraacylated, Ac4ManNAz)预处理,通过糖酵解代谢,肿瘤细胞膜上产生大量人工叠氮化物受体,可以与纳米材料表面的 DBCO 发生生物正交点击反应,增强对包裹了 AIE 分子的纳米颗粒 m11-2 的摄取。m11-2 在 808 nm 激光照射下表现出荧光成像、PDT 和 PTT 能力,并激活了 cGAS-STING 通路,诱导出更强的全身抗肿瘤免疫反应,体内实验表现出 88.86% 的肿瘤抑制率。Zhang 等<sup>[65]</sup>巧妙地设计构建了一种基于 AIE 分子 M11-3 的 3 种成像模式引导 PDT-PTT 的策略(图 11C)。M11-3 的纳米颗粒 m11-3 具有很强的 D-A 相互作用和精细调制的分子内运动,在近红外照射下实现了辐射和非辐射能量消耗之间的平衡。荧光成像、光声成像和光热成像展现出了精确的肿瘤诊断,PDT-PTT 协同治疗表现良好,在体内显示出完全的肿瘤消除结果。所以 AIE 分子的成像和治疗非常有潜力,值得深入研究并向临床转化。

## 2 结论与展望

AIE 分子非常适合在生物体内成像,具有强于临床上常用诊断技术 CT、MRI 的灵敏度,所以基于 AIE 分子的光驱动治疗也被广泛研究并取得了一定进展。对 D-A 结构的合理设计是调控荧光成像、PDT 和 PTT 的主要策略,调整 D-A 结构的强度和数量,能够调整荧光 AIE 分子的吸收和发射光谱;促进 PDT 所需的 ISC 进程;增强光热转换效率。AIE 分子经过设计能够靶向成像引导 PDT 治疗,极大地减少了治疗的副作用,增强了 PDT 的疗效。PTT 治疗是除了 PDT 治疗之外的又一种很具潜力的治疗方式。经过特殊设计的纳米材料包封荧光 AIE 分子能增强其生物相容性和肿瘤细胞靶向性,但是在 PTT 治疗时肿瘤细胞会上调热休克蛋白,进行自我保护,降低 PTT 疗效。所以,联合抗热休克蛋白抑制剂是增强 PTT 疗效的可行策略。除此之外,PDT-PTT 联合治疗,把控 2 种治疗方式的平衡,提高抗肿瘤治疗疗效也是令人期待的治疗方式。

AIE 分子在荧光成像和光驱动治疗领域取得了不错的成就,但是仍然存在一些挑战亟待解决。虽然荧光成像具有很高的信噪比,但是复杂的生物系统会有许多因素影响成像的精确性,如病灶区域的靶向性、生物相容性和生物屏障等。即便光声成像和光热成像均已有许多研究报道,但是联合成像提高精确度的研究还不是很多,它们或许能成为荧光成像的补充,以面对更为复杂的生物环境。AIE 分子均需要在水溶液中聚集才能发光,这严重降低了其生物相容性,阻碍了临床转化。从分子结构角度考虑可以往 AIE 分子中引入具有良好生物相容性的亲水性基团(如羟基、羧基、离子型基团),增强分子在水溶液中的分散性,提高生物安全性。PTT 可能会对肿瘤周围正常组织造成热损伤。设计具有自我报告功能的诊疗系统或许是有效策略,实时监测治疗进程(荧光强度随着肿瘤消亡或微环境改变而减弱),在达到期望疗效后及时停止治疗,避免过度治疗损伤正常组织。不同 AIE 分子之间,激发和发射性质存在差异,所需的激发光波长和荧光发射检测波长难以统一,这导致在实际应用中激发和检测设备的经济成本增加。在设计 AIE 分子时可以引入含有不同电子云分布和共轭结构的基团,尽量拓宽分子的吸收光谱和发射光谱,降低临床上的操作难度,降低成本。除此之外,PDT 和 PTT 的单一疗法存在治疗效果不佳的情况。可能的原因有:1)激发光的组织穿透性不足,目前已有许多近红外-Ⅱ区荧光发射的 AIE 分子被设计研究,但是 AIE 分子的激发波长仍然相对较短,限制了治疗深度;2)大多数用于 PDT 的光敏剂优先通过Ⅱ型 PDT 能量传递途径产生单线态氧( $^1O_2$ )容易受肿瘤低氧微环境限制。进一步挖掘 D-A 结构的设计,扩大共轭体积,引入多个阳离子受体,增加 D-A 结构的电子推拉强度,使激发光波长红移,增加治疗时的组织穿透深度;阳离子化还能增强分子内电荷转移,促进增强非氧浓度依赖型的Ⅰ型 PDT,增强 PDT 疗效。理想的光驱动诊疗剂需要较高的荧光量子产率、较强的 ROS 生成能力、良好的光热转换效率、较长的吸收和发射波长以及大的 Stokes 位移等,但是一个分子的能力是有限的,过度追求单分子会增加结构设计与合成的难度。多个 AIE 分子组合或者 AIE 分子加其他药物的“复方制剂”可能是一种快捷有效的疾病诊疗策略。AIE 分子有着令人着迷的优点,联合其他学科的优势材料和先进策略,取长补短,有望推动 AIE 分子从基础研究向临床应用的转化。总之,AIE 分子在诊断和治疗应用上的潜力需要进一步挖掘,创新的结构设计和巧妙的应用思路将有助于解决临床上面临的挑战。

## 参 考 文 献

- [1] XU Z R, JIANG Y H, FAN M Z, et al. Aggregation-induced emission nanoprobes working in the NIR-II region: from material design to fluorescence imaging and phototherapy[J]. *Adv Optical Mater*, 2021, 9(20): 2100859.
- [2] CHEN D D, XIAO T, WANG L J, et al. A simple “spraying” fluorescence-guided surgery by AIE probes for liver tumor resection through configuration-induced cross-identification[J]. *Aggregate*, 2024, 5(4): e550.
- [3] KAMKAEW A, LIM S H, LEE H B, et al. BODIPY dyes in photodynamic therapy[J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(1): 77-88.
- [4] ZHOU P, HAN K. ESIPT-based AIE luminogens: design strategies, applications, and mechanisms[J]. *Aggregate*, 2022, 3(5): e160.
- [5] GONG Z C, RONG X J, SUI G M, et al. Intriguing optical properties due to the intermolecular interaction between AIE and ACQ materials[J]. *Adv Opt Mater*, 2023, 11(14): 2203075.
- [6] ZHU W T, WANG J A, LEI K X, et al. Leading edge biosensing applications based on AIE technology[J]. *Biosens Bioelectron*, 2025, 271: 116953.
- [7] WU J, LIU W, GE J, et al. New sensing mechanisms for design of fluorescent chemosensors emerging in recent years[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(7): 3483-3495.
- [8] SHELLAIAH M, SUN K W. Pyrene-based AIE active materials for bioimaging and theranostics applications[J]. *Biosensors*, 2022, 12(7): 550.
- [9] 全大伟, 孔明, 向育斌. 含甲氧基四苯乙炔咪唑化合物的合成、光物理性质、理论计算及细胞成像[J]. *应用化学*, 2023, 40(9): 1322-1333.
- TONG D W, KONG M, XIANG Y B. Synthesis, photophysical properties, theoretical calculation and cell imaging of methoxytetraphenylimidazole compounds[J]. *Chin J Appl Chem*, 2023, 40(9): 1322-1333.
- [10] LIU S S, FENG G X, TANG B Z, et al. Recent advances of AIE light-up probes for photodynamic therapy[J]. *Chem Sci*, 2021, 12(19): 6488-6506.
- [11] HU Y C, YIN S Y, LIU W, et al. Rationally designed monoamine oxidase a-activatable AIE molecular photosensitizer for the specific imaging and cellular therapy of tumors[J]. *Aggregate*, 2023, 4(2): e256.
- [12] XU R H, CHI W J, ZHAO Y Z, et al. All-in-one theranostic platforms: deep-red AIE nanocrystals to target dual-organelles for efficient photodynamic therapy[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(12): 20151-20162.
- [13] XIANG C B, LIU Y, DING Q H, et al. Precise molecular engineering of multi-suborganelle targeted NIR type-I AIE photosensitizer and design of cell membrane-anchored anti-tumor pyroptosis vaccine[J]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35(13): 2417979.
- [14] HUANG L, QING D Y, ZHAO S J, et al. Acceptor-donor-acceptor structured deep-red AIE photosensitizer: lysosome-specific targeting, *in vivo* long-term imaging, and effective photodynamic therapy[J]. *Chem Eng J*, 2022, 430(2): 132638.
- [15] ALAM P, HE W, LEUNG N L C, et al. Red AIE-active fluorescent probes with tunable organelle-specific targeting[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(10): 1909268.
- [16] WANG K, GAO H Q, ZHANG Y W, et al. Highly bright AIE nanoparticles by regulating the substituent of rhodanine for precise early detection of atherosclerosis and drug screening[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(9): 2106994.
- [17] WANG B, HUANG Y, YANG D, et al. A S-substituted Nile blue-derived bifunctional near-infrared fluorescent probe for *in vivo* carboxylesterase imaging-guided photodynamic therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(32): 7623-7628.
- [18] CAI X L, LIU B. Aggregation-induced emission: recent advances in materials and biomedical applications[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59(25): 9868-9886.
- [19] YAN D Y, LI T T, YANG Y L, et al. A water-soluble AIEgen for noninvasive diagnosis of kidney fibrosis *via* SWIR fluorescence and photoacoustic imaging[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(50): 2206643.
- [20] CAI X L, LIU B. Multimodal imaging-guided photothermal immunotherapy based on a versatile NIR-II aggregation-induced emission luminogen[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(27): e202202614.
- [21] XU W H, ZHANG Z J, KANG M M, et al. Making the best use of excited-state energy: multimodality theranostic systems based on second near-infrared (NIR-II) aggregation-induced emission luminogens (AIEgens)[J]. *ACS Mater Lett*, 2020, 2(8): 1033-1040.
- [22] FENG G X, QIN W, HU Q L, et al. Cellular and mitochondrial dual-targeted organic dots with aggregation-induced

- emission characteristics for image-guided photodynamic therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(17): 2667-2676.
- [23] LI Q F, ZHANG P J, WANG P X, et al. A combination of covalent and noncovalent restricted-intramolecular-rotation strategy for supramolecular AIE-type photosensitizer toward photodynamic therapy[J]. *Aggregate*, 2025, 6(2): e676.
- [24] 王超宇, 赵璐, 王科伟, 等. 共价有机框架的构筑策略及其在肿瘤治疗中应用的研究进展[J]. *应用化学*, 2023, 40(7): 976-994.
- WANG C Y, ZHAO L, WANG K W, et al. Research progress in preparation strategy of covalent organic frameworks and its application in tumor therapy[J]. *Chin J Appl Chem*, 2023, 40(7): 976-994.
- [25] YANG M Q, DENG J R, SU H F, et al. Small organic molecule-based nanoparticles with red/near-infrared aggregation-induced emission for bioimaging and PDT/PTT synergistic therapy[J]. *Mater Chem Front*, 2021, 5(1): 406-417.
- [26] LIU J, CHEN W, ZHENG C, et al. Recent molecular design strategies for efficient photodynamic therapy and its synergistic therapy based on AIE photosensitizers[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 244: 114843.
- [27] BAPTISTA M S, CADET J, DI MASCIO P, et al. Type I and type II photosensitized oxidation reactions: guidelines and mechanistic pathways[J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(4): 912-919.
- [28] DING D, LI K, LIU B, et al. Bioprobes based on AIE fluorogens[J]. *Acc Chem Res*, 2013, 46(11): 2441-2453.
- [29] SHI J Z, LIANG M S, QIU Y T, et al. Two-pronged strategy: a mitochondria targeting AIE photosensitizer for hydrogen sulfide detection and type I and type II photodynamic therapy[J]. *Talanta*, 2025, 282: 127074.
- [30] MIN X H, YI F, HAN X L, et al. Targeted photodynamic therapy using a water-soluble aggregation-Induced emission photosensitizer activated by an acidic tumor microenvironment[J]. *Chem Eng J*, 2022, 432: 134327.
- [31] WANG P P, FANG H B, WANG M M, et al. A mitochondria targeting Ir(III) complex triggers ferroptosis and autophagy for cancer therapy: a case of aggregation enhanced PDT strategy for metal complexes[J]. *Chin Chem Lett*, 2025, 36(1): 110099.
- [32] 秦洪双, 陈书晗, 韩旭炜, 等. 香豆素衍生物介导的光动力抗耐药菌效果[J]. *应用化学*, 2024, 41(11): 1639-1658.
- QIN H S, CHEN S H, HAN X W, et al. Photodynamic resistance to drug-resistant bacteria mediated by coumarin derivatives[J]. *Chin J Appl Chem*, 2024, 41(11): 1639-1658.
- [33] WAN Q, ZHANG R Y, ZHUANG Z Y, et al. Molecular engineering to boost AIE-active free radical photogenerators and enable high-performance photodynamic therapy under hypoxia[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(39): 2002057.
- [34] HAN H H, TIAN H, ZANG Y, et al. Small-molecule fluorescence-based probes for interrogating major organ diseases[J]. *Chem Soc Rev*, 2021, 50(17): 9391-9429.
- [35] 杨懿芊, 严晓霞, 彭皓, 等. 近红外二区光驱动的光动力治疗在克服肿瘤乏氧环境中的研究进展[J]. *应用化学*, 2024, 41(7): 925-936.
- YANG Y Q, YAN X X, PENG H, et al. Research progress of near-infrared two-region light-driven photodynamic therapy in overcoming tumor hypoxic environment[J]. *Chin J Appl Chem*, 2024, 41(7): 925-936.
- [36] LIANG M K, LIU L Y, SUN Y, et al. Furan-modified thiadiazolo quinoxaline as an electron acceptor for constructing second near-infrared aggregation-induced emission fluorophores for beyond 1300 nm fluorescence/photoacoustic imaging and photothermal therapy[J]. *Aggregate*, 2024, 5(2): e458.
- [37] YU Y W, NI Z H, XU Y B, et al. Multi-functional AIE phototheranostic agent enhancing  $\alpha$ PD-L1 response for oral squamous cell carcinoma immunotherapy[J]. *Small*, 2024, 20(48): 2405470.
- [38] YANG X Q, WANG X Y, ZHANG X, et al. Donor-acceptor modulating of ionic AIE photosensitizers for enhanced ROS generation and NIR-II emission[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(28): 2402182.
- [39] YANG Z M, ZHANG Z J, SUN Y Q, et al. Incorporating spin-orbit coupling promoted functional group into an enhanced electron D-A system: a useful designing concept for fabricating efficient photosensitizer and imaging-guided photodynamic therapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 275: 120934.
- [40] HU Y C, GAO X, MA J L, et al. New AIE emitters from the unexpected boron tribromide/boron trichloride-mediated cyclization reaction and application for fluorescence imaging of lipid droplets[J/OL]. *Aggregate*, 2025, 6: e735.
- [41] LIU S S, WANG B N, YU Y W, et al. Cationization-enhanced type I and type II ROS generation for photodynamic treatment of drug-resistant bacteria[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(6): 9130-9141.
- [42] CHEN D P, WANG Z C, DAI H M, et al. Boosting  $O_2^-$  photogeneration *via* promoting intersystem-crossing and electron-donating efficiency of Aza-BODIPY-based nanoplatforms for hypoxic-tumor photodynamic therapy [J]. *Small Methods*, 2020, 4(7): 202000013.
- [43] YU J F, WEN Y, LI M, et al. Sterically twisted mitochondria-targeting photosensitizers for augmented near-infrared II fluorescence-guided photodynamic immunotherapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(38): 2402663.

- [44] ZHANG J, MA W, LUO H F, et al. Toward type I/II ROS generation photoimmunotherapy by molecular engineering of semiconducting perylene diimide[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2024, 13(8): 2303175.
- [45] YU Y W, WU S, ZHANG L, et al. Cationization to boost both type I and type II ROS generation for photodynamic therapy[J]. *Biomaterials*, 2022, 280: 121255.
- [46] ZHANG T, YANG X, OU X W, et al. Tailoring the amphiphilic structure of zwitterionic AIE photosensitizers to boost antitumor immunity[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(38): 2303186.
- [47] FAN L, ZAN Q, WANG X D, et al. A mitochondria-targeted and viscosity-sensitive near-infrared fluorescent probe for visualization of fatty liver, inflammation and photodynamic cancer therapy[J]. *Chem Eng J*, 2022, 449: 137762.
- [48] YANG X Q, XU C H, ZHANG X, et al. Development of sulfonamide-functionalized charge-reversal AIE photosensitizers for precise photodynamic therapy in the acidic tumor microenvironment[J]. *Adv Funct Mater*, 2023, 33(30): 2300746.
- [49] LAM K W K, CHAU J H C, YU E Y, et al. An alkaline phosphatase-responsive aggregation-induced emission photosensitizer for selective imaging and photodynamic therapy of cancer cells[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(8): 7145-7156.
- [50] SHI L L, HU F, DUAN Y K, et al. Hybrid nanospheres to overcome hypoxia and intrinsic oxidative resistance for enhanced photodynamic therapy[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(2): 2183-2190.
- [51] KANG M M, ZHANG Z J, XU W H, et al. Good steel used in the blade: well-tailored type-I photosensitizers with aggregation-induced emission characteristics for precise nuclear targeting photodynamic therapy[J]. *Adv Sci*, 2021, 8(14): 2100524.
- [52] WANG K N, LIU L Y, MAO D, et al. A nuclear-targeted AIE photosensitizer for enzyme inhibition and photosensitization in cancer cell ablation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(15): e202114600.
- [53] XU W H, LEE M M S, NIE J J, et al. Three-pronged attack by homologous far-red/NIR AIEgens to achieve 1+1+1>3 synergistic enhanced photodynamic therapy[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59(24): 9610-9616.
- [54] ZHANG Z J, KANG M M, TIAN H, et al. The fast-growing field of photo-driven theranostics based on aggregation-induced emission[J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(6): 1983-2030.
- [55] LONG Z, HU J J, YUAN L Z, et al. A cell membrane-anchored nanoassembly with self-reporting property for enhanced second near-infrared photothermal therapy[J]. *Nano Today*, 2021, 41: 101312.
- [56] JIN G, HE R, LIU Q, et al. Theranostics of triple-negative breast cancer based on conjugated polymer nanoparticles[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(13): 10634-10646.
- [57] YAN D Y, HUANG Y, ZHANG J Y, et al. Adding flying wings: butterfly-shaped NIR-II AIEgens with multiple molecular rotors for photothermal combating of bacterial biofilms[J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(47): 25705-25715.
- [58] WANG W T, WU F, MOHAMMADNIAEI M, et al. Genetically edited T-cell membrane coated AIEgen nanoparticles effectively prevents glioblastoma recurrence[J]. *Biomaterials*, 2023, 293: 121981.
- [59] WANG J F, LIU Y S, MORSCH M, et al. Brain-targeted aggregation-induced-emission nanoparticles with near-infrared imaging at 1550 nm boosts orthotopic glioblastoma theranostics[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(5): 2106082.
- [60] YANG X, YANG T, LIU Q Q, et al. Biomimetic aggregation-induced emission nanodots with hitchhiking function for T cell-mediated cancer targeting and NIR-II fluorescence-guided mild-temperature photothermal therapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(45): 2206346.
- [61] MA G C, LIU Z K, ZHU C G, et al. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-responsive NIR-II AIE nanobomb for carbon monoxide boosting low-temperature photothermal therapy[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(36): e202207213.
- [62] HU H T, LI D, DAI W B, et al. A NIR-II AIEgen-based supramolecular nanodot for peroxynitrite-potentiated mild-temperature photothermal therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Adv Funct Mater*, 2023, 33(19): 2213134.
- [63] LI D, CHEN X H, WANG D L, et al. Synchronously boosting type-I photodynamic and photothermal efficacies *via* molecular manipulation for pancreatic cancer theranostics in the NIR-II window[J]. *Biomaterials*, 2022, 283: 121476.
- [64] CUI M H, TANG D S, WANG B, et al. Bioorthogonal guided activation of cGAS-STING by AIE photosensitizer nanoparticles for targeted tumor therapy and imaging[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(52): 2305668.
- [65] ZHANG Z J, XU W H, KANG M M, et al. An all-round athlete on the track of phototheranostics: subtly regulating the balance between radiative and nonradiative decays for multimodal imaging-guided synergistic therapy[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(36): 2003210.

## Research Progress of Aggregation-Induced Emission Molecules for Fluorescence Imaging Therapy

WANG Zhen-Cao, LYU Ning, CHEN Liang-Fang, RAO Yue-Feng\*

(Department of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

**Abstract** Aggregation-induced emission (AIE) molecules have been widely used in research fields such as bioimaging and biotherapy due to their easy modification, strong resistance to photobleaching, high fluorescence imaging signal-to-noise ratio, and good biocompatibility. Based on these characteristics, AIE molecules have been developed as disease diagnostic agents that can specifically recognize the environmental signals of lesion areas, thereby aggregating in the disease area and generating bright fluorescence signals to locate the lesion site. This approach can visualize the lesion *in situ* in real time and has attracted much attention. In addition, on the basis of imaging diagnosis, the therapeutic capabilities of AIE molecules have been further developed and can be used as photothermal therapy agents, photodynamic therapy agents, *etc.*, promoting the rapid development of the field of imaging diagnosis combined with phototherapy. Therefore, this article reviews the research progress of AIE molecule-targeted imaging combined with phototherapy in recent years (2020–2024), and discusses in detail the relationship between the molecular structure design and fluorescence imaging and phototherapy effects, hoping to bring new ideas to the development of photodiagnosis and therapy.

**Keywords** Aggregation-induced emission; Photodynamics therapy; Photothermal therapy; Imaging collaborative therapy

Received 2025-01-05; Accepted 2025-05-07