



金团簇的近红外二区发光及其在生物医学中的应用*

李振华^{1)**} 马慧珍^{2)**} 王浩²⁾ 刘昌龙^{1)***} 张晓东^{1,2)***}

(¹⁾ 天津大学理学院, 天津 300350; ²⁾ 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072)

摘要 近红外二区 (NIR-II, 1 000 ~3 000 nm) 成像因其高组织穿透能力和高时空分辨率而备受关注。目前的无机荧光探针和有机荧光探针在生物安全性、光稳定性和发射波长方面有待提升。金团簇具有强光致发光、大斯托克斯位移、高光稳定性、良好生物相容性以及高生物活性等优势。因此, 金团簇成为理想的 NIR-II 荧光探针, 并在生物医学成像领域展示出潜在的应用前景。原子精度金团簇具有明确的三维结构和清晰的空间配位, 可实现原子水平的结构调控, 因此可以通过配体调控和合金化策略等方式实现 NIR-II 荧光性能的提升。本综述旨在全面介绍金团簇最新的研究进展及其在生物医学成像中的应用。首先, 介绍了不同原子精度、配体、合金化对金团簇尺寸和物理化学性质的影响。其次, 讨论了通过杂原子掺杂、配体工程和构建核壳结构等策略对 NIR-II 荧光强度的调控方法。然后, 总结了金团簇在血管、肾、肝、骨、肿瘤成像中的最新应用进展。此外, 还概述了金团簇的生物活性和调控方法及其在生物诊疗中的应用。最后, 探讨了金团簇面临的挑战以及未来可能的与新兴技术结合的潜力。这将为金团簇的基础研究与临床应用提供重要参考意义, 并加快金团簇临床转化的进度。

关键词 金团簇, 近红外二区, 荧光调控, 生物医学成像, 生物活性

中图分类号 O469, R318

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0124

CSTR: 14.32369.pibb.20250124

近红外二区 (near-infrared II, NIR-II, 1 000~3 000 nm) 荧光成像可以极大地降低组织散射、组织自荧光, 实现厘米级的组织穿透深度和高信噪比。2009年, Liu等^[1]利用单壁碳纳米管首次成功实现了 NIR-IIa'/a (1 000~1 400 nm) 成像, 其表现出的高信噪比和抗漂白性能为成像技术带来了新的突破。2012年, Hong等^[2]成功使用 Ag₂S 量子点实现了高对比度的肿瘤成像, 并显著提高了光稳定性和化学稳定性。2015年, Diao等^[3]使用单壁碳纳米管成功实现了小鼠血管结构的可视化, 将成像窗口延伸到 NIR-IIb (1 500~1 700 nm) 区。随着 NIR-II 荧光成像技术的不断发展, 其因出色的组织穿透能力与高时间和空间分辨率, 被认为是临床诊断中极具潜力的成像技术之一^[4-8]。目前用于 NIR-II 成像的荧光探针主要有碳纳米管^[9]、稀土纳米颗粒^[10-11]、量子点^[12-13]等无机材料与小分子、聚合物等有机材料^[14-15]。这些荧光探针都存在明显的优缺点, 无机荧光探针亮度高、稳定性好, 但

是材料结构不明确、尺寸较大并且需要解决生物体内蓄积毒性的问题, 有机荧光探针生物安全性则较高, 但受限于较短的发射波长、较低的量子产率与较差的稳定性^[15-16]。近年来, 金团簇作为一种新型纳米材料, 因其量子尺寸效应而展现出独特的物理化学性质, 在生物催化^[17-18]、荧光感应^[19]、生物成像^[20-21]等领域展现出广阔的应用前景。当金团簇的尺寸减小至纳米级别时, 其能级结构会发生

* 国家重点研发计划 (2021YFF1200700), 国家自然科学基金 (91859101, 81971744, U1932107, 82302361, 82302381), 天津市杰出青年基金 (2021FJ-0009), 天津市自然科学基金 (23JCYBJC00710), 天津市科技计划 (23YDTPJC00160、21JCZDJC00620、21JCYBJC00490), 中国博士后科学基金 (2023M732601) 和中国博士后创新人才支持计划 (BX20240252) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

刘昌龙 Tel: 022-27406577, E-mail: liuchanglong@tju.edu.cn

张晓东 Tel: 022-83612122, E-mail: xiaodongzhang@tju.edu.cn

收稿日期: 2025-03-23, 接受日期: 2025-05-19

变化, 电子跃迁能级间隔变小, 并且金团簇配体到金核的电荷转移过程会降低电子激发所需的能量, 从而使其荧光发射波长红移至NIR-II区域^[22]。然而, 金团簇的原子级发光过程仍不明确, 发光效率也有待提高^[23]。原子精度金团簇有明确的原子结构和空间配位结构, 具有可调控性, 是金团簇基础研究与光学性能提升的关键, 可以通过尺寸和结构调控、配体调控和合金化策略实现金团簇的NIR-II发光^[24-25]。因此, 金团簇凭借其强光致发光能力、大的斯托克斯位移和出色的光稳定性等光学性能, 以及因为超小尺寸可以通过肾排泄而具有的良好生物相容性^[20-21, 26], 成为备受关注的荧光探针并在生物医学中得到广泛应用。金团簇在有荧光特性的同时还可以具有一定的生物活性, 在成像的同时可以对疾病进行干预, 起到一定的诊疗作用。本综述主要介绍了金团簇主要的构建方法与调控手段, 包括对荧光特性与生物活性的调控, 介绍了金团簇在血管、肾、肝、骨、肿瘤/淋巴结成像以及疾病诊疗中的应用与取得的成果, 并且讨论了金团簇在基础研究与临床转化中面临的挑战, 同时展望了金团簇应用在新成像技术与深度学习中的前景。

1 金团簇的设计与构建

金团簇一般是由金离子、配体和还原剂通过化学反应得到, 反应物配比、反应温度、反应PH、反应时间往往都会影响最终得到的产物。不同原子精度、配体、合金化金团簇会表现出不同的尺寸与物理化学性质。

1.1 不同原子精度的金团簇

原子精度的金团簇是指具有明确原子组成和结构的金团簇, 它们往往会更容易调控从而得到更出色的性能。对于原子精度的 $\text{Au}_{18}\text{SR}_{14}$ (图1a)、 $\text{Au}_{22}\text{SR}_{18}$ (图1b)、 $\text{Au}_{25}\text{SR}_{18}$ (图1c) 团簇, 可以得到它们明确的原子结构, 并且随着原子数的增多, 尺寸也会随之增大。 $\text{Au}_{18}\text{SR}_{14}$ 有一个相对较小的金核和较为紧凑的结构, 尺寸较小, Au-S框架较为灵活; $\text{Au}_{25}\text{SR}_{18}$ 是三种团簇中尺寸最大的, 拥有更大的金核和相对更刚性的Au-S框架; $\text{Au}_{22}\text{SR}_{18}$ 结构介于 $\text{Au}_{18}\text{SR}_{14}$ 和 $\text{Au}_{25}\text{SR}_{18}$ 之间, 尺寸适中^[27]。目前有多种原子精度的金团簇, 它们的大小从几个金原子、几十个金原子到几百个金原子不等。2024年, Zhang等^[28]通过一锅法合成了 Au_8 团簇, 该团簇的超小尺寸使其具有较高的比表面积和更多的活性位

点, 可以提高催化效率; 2023年, Zhuang等^[29]合成了 Au_{44} 团簇, 该团簇在面心立方晶格的底部产生了两个原子级精确的结构缺陷, 提高了催化性能; 2024年, Gu等^[30]通过一锅法合成了 Au_{52} 和 Au_{66} 团簇, 这两种团簇均为棒状结构, 同时展现出红外光热效应和光致发光特性; 2023年, Truttman等^[31]通过一锅法合成了 Au_{38} 和 Au_{144} 团簇, 这些团簇具有手性结构, 通过控制反应条件, 可以实现高产率、高纯度合成。对于不同大小的金团簇的设计与合成仍在继续, 如何精确控制尺寸以及从多分散性金团簇中提纯单一产物是需要解决的问题。

1.2 不同配体的金团簇

金团簇的配体往往起到保护与稳定团簇结构的作用, 并且可以影响团簇的尺寸、形状以及电子结构^[32]。最常见的配体为硫醇配体, 它们通过金-硫键与金原子相连, 多见于小尺寸金团簇^[33]。本课题组^[21]和Bhattacharya等^[34]合成的 $\text{Au}_{25}\text{SR}_{18}$ 中, 团簇由25个金原子和18个配体分子组成, 可以采用谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、卡托普利、半胱氨酸、高半胱氨酸等硫醇配体, 它们使 Au_{25} 团簇获得了不同的发射波长、催化活性、靶向性以及稳定性 (图1g, h)。除了硫醇配体, 还有磷类配体^[35]。因为其本身很强的疏水性, 所以多用于疏水的金团簇。2017年, Jin等^[36]使用硫醇诱导的方法合成了 $[\text{Au}_{13}(\text{Dppm})_6](\text{BPh}_4)_3$, $[\text{Au}_{18}(\text{Dppm})_6\text{Br}_4](\text{BPh}_4)_2$ 等金团簇, 这些团簇由金内核和磷化物保护层组成, 磷化物配体不仅可以保护金团簇的结构, 还能够通过化学反应实现结构的调控。根据不同的需求, 还可以采用胺类配体^[37]、芳香族配体等^[38]。大分子配体 (如多肽、蛋白质等) 通常具有更好的生物相容性并能赋予金团簇特定的生物功能, 在生物医学中具有重要的应用价值。2016年, Croissant等^[39]通过牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA) 在碱性条件下还原金前驱体合成了 $\text{AuNC}@BSA$, $\text{AuNC}@BSA$ 具有强烈的荧光发射, 并且拥有良好的生物相容性。其与介孔二氧化硅纳米粒子 (mesoporous silica nanoparticles, MSN) 结合后可以实现高达72%的药物载荷, 还能用于生物成像, 为癌症的诊断和治疗提供了一种新的策略。配体的选择和设计对金团簇的性能有显著提升, 也为金团簇的合成带来新的挑战。

1.3 合金化金团簇

在金团簇中掺入其他的金属元素 (如银、铜、

铁等), 就可以得到具有特殊物理化学性质的合金化金团簇^[40-41]。合金化可以通过金属前驱体法和掺杂法实现, 可以显著调节金团簇的电子结构、光学性质、催化性能和稳定性。2024年, Zhou等^[42]利用 Au-Cd 双金属前驱体还原得到了 $\text{Au}_{44}\text{Cd}_{20}$ 团簇, 具有类似注射器的结构, 外层为套管状结构, 内部为套筒, 其中 Cd 原子占据了内核的位置, 使其催化性能得到了大幅度提升 (图 1d)。2023年, Cao等^[43]先使用 2, 6-二甲基苯硫酚 (2, 6-dimethylbenzenethiol, DMBT) 作为配体合成

$\text{Au}_5\text{Ag}_{11}$ -DMBT 合金团簇, 再使用掺杂法, 得到了另一种合金团簇 $\text{Au}_5\text{Ag}_9\text{Cu}_2$ -DMBT, Cu 合金化增强了团簇的对称性, 还导致了发射波长约 20 nm 的红移 (图 1e), 通过 2, 6-二氯苯硫酚 (2, 6-dichlorobenzenethiol, DCBT) 配体替换又得到了 $\text{Au}_5\text{Ag}_{11}$ -DCBT, 使得发射波长蓝移并提高了荧光强度, 荧光强度随着 DCBT 配体数量的增加而增强 (图 1f)。虽然合金团簇可以显著影响金团簇的光学性质和催化性能, 但是由于其结构的复杂性, 如何精确选择掺杂金属的位点和分布仍面临挑战。

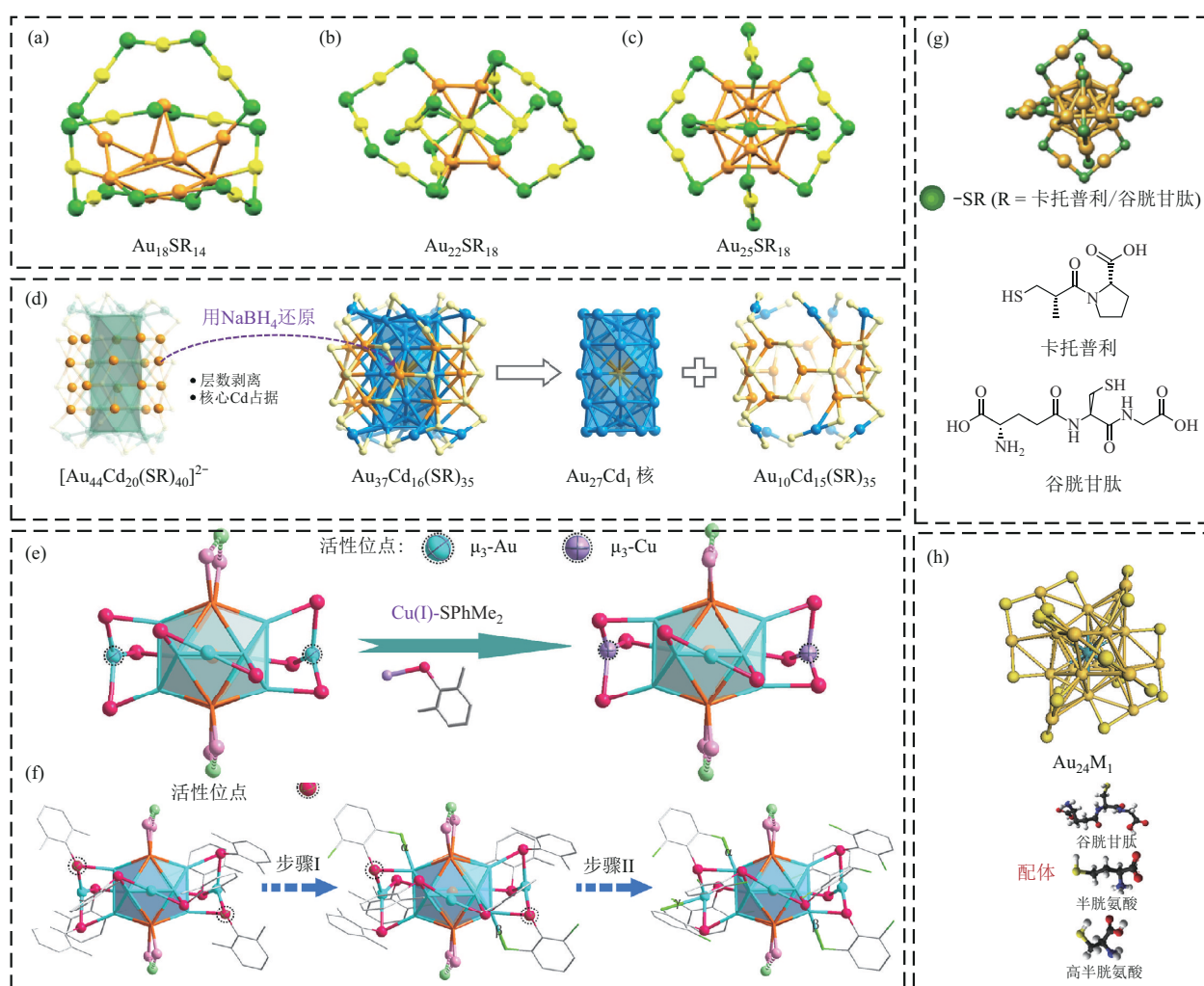


Fig. 1 Gold clusters with different atomic precisions, ligands, and alloying

图1 不同原子精度、配体、合金化的金团簇

(a~c) $\text{Au}_{18}\text{SR}_{14}$ (a)、 $\text{Au}_{22}\text{SR}_{18}$ (b) 和 $\text{Au}_{25}\text{SR}_{18}$ (c) 的原子结构^[27]。(d) $\text{Au}_{44}\text{Cd}_{20}$ 和 $\text{Au}_{37}\text{Cd}_{16}$ 的原子结构, $\text{Au}_{27}\text{Cd}_1$ 核心和 $\text{Au}_{10}\text{Cd}_{15}(\text{SR})_{35}$ 的结构^[42]。(e, f) 从 $\text{Au}_5\text{Ag}_{11}$ -DMBT到 $\text{Au}_5\text{Ag}_9\text{Cu}_2$ -DMBT的原子交换示意图 (e) 与 $\text{Au}_5\text{Ag}_{11}$ -DMBT到 $\text{Au}_5\text{Ag}_{11}$ -DMBT-DCBT和 $\text{Au}_5\text{Ag}_{11}$ -DCBT的配体交换示意图 (f)^[43]。(g) $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$ 及其卡托普利和谷胱甘肽配体结构图^[34]。(h) $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$ 及其谷胱甘肽、半胱氨酸和高半胱氨酸配体结构图^[21]。

2 金团簇的NIR-II光学特性及其调控

NIR-II 光学特性是金团簇研究中的一个重要方向, 金团簇的荧光主要被认为是来自于金内核, 但是配体的电子性质和空间位阻等也会影响金团簇的 NIR-II 荧光。可以通过一些调控手段改变金团簇的电子结构或者能量转移方式等来提高团簇的荧光性能。

对于金团簇 NIR-II 荧光的研究主要依靠光谱学技术以及密度泛函理论 (density functional theory, DFT)。利用紫外-可见-近红外吸收光谱和荧光发射光谱, 可以直接观察团簇的光学性质^[44]。利用时间分辨荧光光谱 (如皮秒或飞秒荧光光谱) 可以测量荧光寿命, 揭示激发态的动态过程^[45]。测量量子产率, 可以评估团簇的荧光效率^[46]。通过 DFT 的计算可以描述金团簇的电子结构, 如最高占据分子轨道-最低未占据分子轨道 (highest occupied molecular orbital-lowest unoccupied molecular orbital, HOMO-LOMO)^[47]。2023 年, 本课题组^[48]对 Au₂₂ 团簇进行光谱研究后, 吸收光谱显示, 吸收峰在 515 nm 处, 而荧光发射光谱显示团簇的发射峰在 926 nm 处, 说明 Au₂₂ 有很大的斯托克斯位移。同时, DFT 的计算结果表明, HOMO-LOMO 的差值为 1.33 eV, 这对应的发射位置为 929 nm, 与发射光谱的结果高度吻合 (图 2a~c)。同样地, 2019 年, 本课题组^[21]合成的 Au₂₅ 团簇的发射峰在 1 120 nm 左右, HOMO-LOMO 的差值为 1.18 eV, 对应 1 047 nm, 也可以较为粗略地计算团簇的发射中心 (图 2d, e)。DFT 的理论计算结果与光谱结果可以有效地描述团簇的电子结构。除了发射峰, DFT 还能用于吸收峰的计算, DFT 结合时间依赖 (time-dependent density functional theory, TD-DFT) 还能反映电子的跃迁过程。2021 年, Wang 等^[44]测量的 Au₂₈ 的吸收光谱显示, 吸收峰位于 380、500 以及 595 nm, 而 TD-DFT 的计算结果为 380、485 和 595 nm, 同时还反映了电子的跃迁类型。光谱还可以揭示结构与荧光性质之间的关系, 比如, 2024 年, Tan 等^[49]通过磷化物介导的方式将 Au₃₆ 转化为 Au₃₇, 吸收光谱中出现多个吸收峰, 同时发射光谱中发射峰从 972 nm 红移至 1 152 nm。金团簇的荧光寿命主要在纳秒到微秒之间^[50-51], 时间分辨荧光光谱显示, Au₃₇ 的荧光寿命 (12 ns) 略长于 Au₃₆ (10 ns)^[49]。荧光寿命可以反映金团簇激发态的稳定性、荧光效

率以及非辐射弛豫过程。对金团簇光学性质的研究不仅有助于对其物理化学性质的理解, 更有助于设计与合成性能更加出色的金团簇。

通过对金团簇的尺寸、结构、配体与外部环境等进行调控, 可以有效地提升金团簇的光学性能。常见的调控手段包括杂原子掺杂、表面配体调控、构建核壳结构以及制成更大尺寸的纳米颗粒等。杂原子掺杂可以通过改变金团簇的原子结构和电子结构, 从而影响光学性质。2023 年, 本课题组^[20]通过单原子掺杂技术, 将 Cd 原子掺入 Au₂₅ 团簇, 成功制备了 Au₂₄Cd₁。荧光照片与荧光发射光谱都表明, Au₂₄Cd₁ 相比于 Au₂₅, NIR-II 荧光强度提高了约 51 倍, 在经过调控之后具有了高亮度和稳定性 (图 2f~h)。表面配体的种类和修饰方式可以显著影响金团簇的光学性质。配体不仅可以稳定金团簇, 还可以通过调节表面电荷和极性来改变其光学特性^[52]。配体工程可以通过抑制非辐射弛豫与聚集诱导发光 (aggregation-induced emission, AIE) 等机理有效增强荧光强度。2023 年, Yang 等^[53]通过“点击化学”将 Au₄₄MBA₂₆ 团簇与芳香族配体 Cy7 结合, 利用 Cy7 分子的刚性结构, 限制了分子振动和转动, 减少了结构弛豫, 从而通过限制 Au(I)-配体壳的非辐射弛豫来增强金团簇的 NIR-II 荧光强度。荧光发射光谱显示, 相比于未被 Cy7 修饰的 Au₄₄MBA₂₆, Au₄₄MBA₂₆-Cy7 在发射峰处的强度明显提高。2019 年, Wei 等^[54]通过 BSA 作为还原剂和稳定剂, 快速还原金前驱体形成 BSA-AuNCs。BSA-AuNCs 在聚集态下表现出 AIE 特性, 通过聚烯丙基胺盐酸盐诱导的自组装, 实现了发光强度的调控, 量子产率达到 29%, 远高于之前报道的 6%~15%。构建核壳结构可以对金团簇的吸收峰和发射峰进行调节, 通过促进分子内电荷转移 (intramolecular charge transfer, ICT) 过程提高量子产率和催化性能^[55-56]。2025 年, Li 等^[56]通过铜掺杂和配体去质子化的协同效应, 不仅改变了以 4-巯基苯甲酸为配体的金团簇的电子结构, 还导致了电子从配体向金属核心的转移增强, 从而促进了 ICT 过程, 使得金团簇的发射峰蓝移 (1 080~1 000 nm), 并且光致发光量子产率显著提高 (图 2i-k)。将金团簇封装成纳米颗粒可以提高团簇整体的发光强度, 团簇的非辐射弛豫也会因为与外部环境的减少而减少^[57]。封装还会改变发光机制, 封装后的纳米颗粒短波长发射主要来自金团簇核心, 而长波长发射与配体-金属表面态相关^[58]。

2023年, Haye等^[59]使用纳米沉积法将金团簇封装在聚乙基丙烯酸酯中, 随着金团簇负载量的增加, 发射峰逐渐红移, 并且吸收峰和发射峰都对金团簇的浓度有很高的依赖性, 量子产率最高可达1.3%。

对金团簇的荧光调控可以显著改善团簇包括荧光强度、量子产率以及发射波长等在内的光学特性, 从而提升其成像性能。

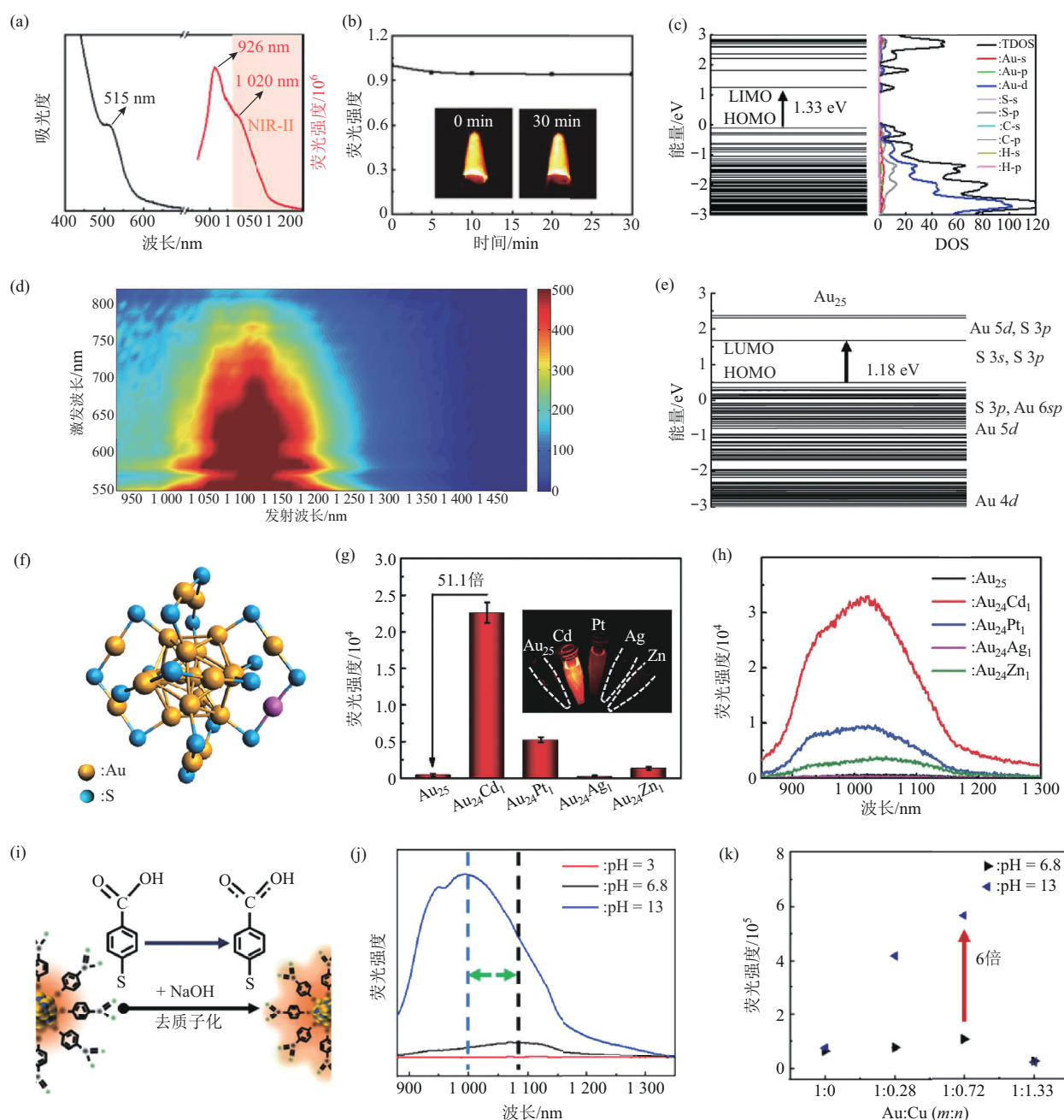


Fig. 2 Photoluminescent properties and fluorescence regulation of gold clusters

图2 金团簇的光学特性与荧光调控

(a~c) Au₂₂团簇的吸收与发射光谱 (a)、荧光图像与荧光强度随时间的变化 (b) 以及DFT计算的能级图 (c)^[48]。(d, e) Au₂₅团簇的激发光谱与荧光发射光谱 (d) 及DFT计算的能级图 (e)^[21]。(f~h) Au₂₅Cd₁的原子结构图 (f)、荧光图像与相对荧光强度图 (g) 以及荧光发射光谱 (h)^[20]。(i~k) AuCu团簇去质子化对电荷转移 (ICT) 过程影响的示意图 (i)、不同pH值下AuCu团簇的荧光发射光谱 (j) 以及不同pH值下荧光强度与Au : Cu比例的关系图 (k)^[56]。

3 金团簇在生物医学成像中的应用

因为金团簇独特的光学特性以及良好的生物相容性, 其在生物医学成像中的应用具有广阔的前景。NIR-II的光散射较少, 自荧光背景低, 适合深组织成像^[60-61]。金团簇能够实现高亮度和高对比度的NIR-II成像, 近年来, 在血管、骨骼、器官、淋巴结和肿瘤组织成像方面取得了显著成果。

3.1 血管成像

血管成像为血管监测提供便利, 对于研究血管结构、功能和血管生成有重要意义^[62-63]。金团簇NIR-II荧光成像被广泛应用于血管结构的研究, 旨在精确诊断早期疾病。2020年, Yu等^[64]使用以巯基己酸(MHA)和四(乙二醇)二硫醇作为配体的金团簇进行非侵入性全身血管成像。这种团簇的量子产率约为6%, 发射波长可超过1 250 nm, 在血液中的半衰期较长(约为19.5 h), 且在器官中的积累非常微弱。使用蒙特卡洛图像处理技术后, 成像对比度提高了1个数量级, 空间分辨率提高了59%。在小鼠模型中, 能够检测到深度超过4 mm的血管结构, 并且能够区分血管异常(图3a~d)。2025年, Tian等^[65]使用GSH作为配体的金团簇透过头皮和头骨实现高分辨率成像。其中经过刻蚀后的eGSH-Au团簇的量子产率提升了37%, 肾脏清除效率提高了11.9%, 信背比(signal-to-background ratio, SBR)可以达到5.8, 而且在12 mg/kg的低剂量条件下便可以实现清晰成像, 不仅能够显示主静脉, 还能同时显示脑动脉和脑静脉(图3e~i)。血流动力学成像是一种用于评估血液循环系统功能的成像技术, 可以通过多种成像手段提供关于血液循环系统的详细信息, 广泛应用于心血管疾病、脑血管疾病以及肿瘤等领域的诊断和研究^[66-67]。基于金团簇的NIR-II成像的高穿透性适合深层血管网络可视化, 结合动态成像技术可以为血流动力学研究提供高分辨率、低毒性的新型成像工具^[68]。2019年, 本课题组^[21]利用Au₂₅团簇对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的脑损伤小鼠进行脑血管成像, 并通过测量大脑中动脉区域的平均荧光强度来识别脑血流灌注情况。正常小鼠的血流灌注率为0.804 s⁻¹, 而损伤小鼠为0.304 s⁻¹, 这说明LPS诱导的脑损伤小鼠脑血管中金团簇的血流灌注速度更慢、滞留时间更长。金团簇在NIR-II成像中的巨大潜力为血管疾病的早期诊断和治疗提供了新的思路。

3.2 器官成像

3.2.1 肾成像

肾功能障碍在早期阶段时症状并不明显, 但可能会导致肾功能受损、肾衰竭甚至死亡^[69-70]。肾成像是监测肾功能障碍的有效方法, 可以为早期干预和制定治疗方案提供有力帮助。2023年, Yi等^[71]使用MHA与另一种硫醇配体(如半胱胺、2-巯基乙醇或DL-二硫苏糖醇)作为配体制备了量子产率可以达到2%的双配体金团簇。在肾缺血再灌注模型中, 该团簇能够清晰地显示肾脏轮廓, 准确识别受损肾功能, 并区分不同阶段的功能障碍, 同时表现出很深的组织穿透深度和很高的成像分辨率及SBR, 并且大部分可以通过肾脏清除, 减少了体内残留和潜在毒性(图4a)。2023年, 本课题组^[48]通过单原子工程, 在Au₂₂团簇中掺入Cu原子, 在顺铂引导的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)模型中, Au₂₁Cu₁可以实时监测肾脏损伤, 并且可以通过三维成像技术清晰地区分肾脏损伤以及显示肾脏结构的变化, 也表现出良好的生物相容性和肾脏清除能力, 注射后24 h内大部分通过尿液排出体外。2023年, 本课题组^[20]通过单原子Cd掺杂, 合成了Au₂₄Cd₁团簇, 量子产率提升至1.1%。Au₂₄Cd能够实时监测AKI模型小鼠的肾功能变化, 监测时长可达72 h, 并且主要通过肾脏清除, 在主要器官中无明显积累。金团簇在肾脏疾病及相关并发症的监测中表现出巨大的潜力。

3.2.2 肝成像

肝脏成像不仅可以用于肝脏疾病的早期诊断和评估, 还可以指导治疗方案的选择、监测治疗效果以及进行术后随访, 在临床医学中具有广泛的应用价值。2022年, Zhao等^[72]基于白蛋白的生物矿化方法合成了金团簇, 并进一步通过二乙烯三胺五乙酸与Gd³⁺结合, 制备了Au-Gd团簇, 并利用其进行肝成像。团簇可以在1 h内在肝脏内快速聚集, 荧光信号在24 h后发生明显的减弱, 说明团簇通过肾和肝被逐步清除, 减少了体内毒性(图4b~e)。2017年, Shen等^[73]使用湿化学方法合成了由两性离子配体稳定的金团簇, 通过调整金属核的大小和配体覆盖, 实现了对荧光和光声信号的优化并将荧光成像与光声成像结合进行肝成像。荧光成像和光声成像都表明1 h内团簇在肝脏内的聚集, 随着时间推移, 信号逐渐减弱, 表明团簇逐渐被清除, 减少了在体内的积累, 从而降低了毒性风险。出色的肾清除能力使得金团簇在肝成像中保持低生物毒性。

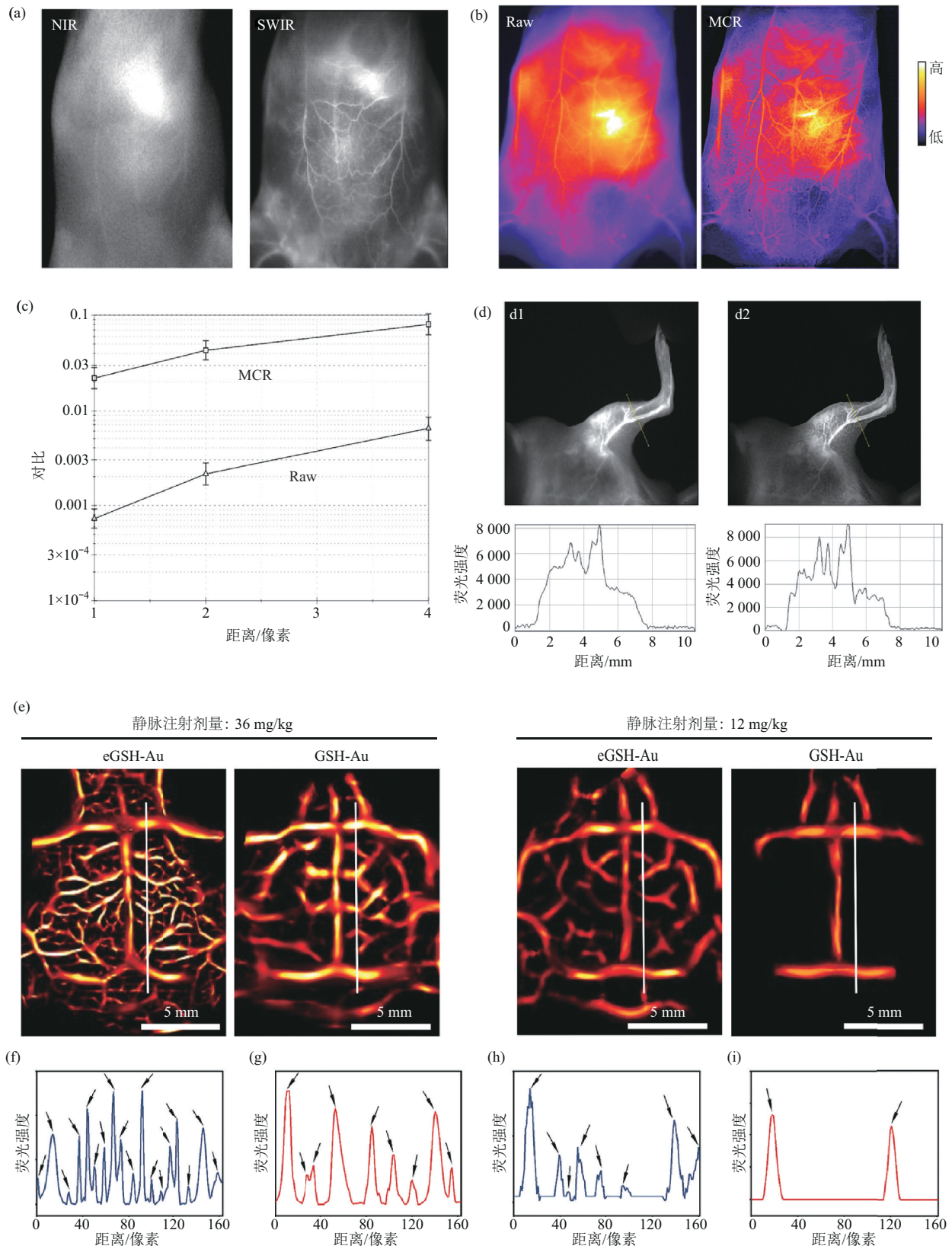


Fig. 3 NIR-II vascular imaging with gold clusters

图3 金团簇的NIR-II血管成像

(a) 小鼠尾静脉注射AuMHA/TDT 15 min后的成像图；(b) 小鼠腹部区域在蒙特卡洛图像恢复处理前(Raw)和蒙特卡洛图像恢复处理后(Monte Carlo image restoration, MCR)的非侵入性成像图；(c, d) 对整个腹部区域的对比度增强的定量分析图(c)以及小鼠左腿在处理前(d1)和处理后(d2)MCR的成像图与白色线上的荧光强度分布图^[64](d)。(e~i) 注射eGSH-Au团簇和GSH-Au团簇后使用PAIVEF算法处理的小鼠脑血管图(e)以及沿白色直线的荧光强度分布图, 分别对应(f~i)^[65]。SWIR: 短波红外(short-wave infrared)。

3.2.3 骨成像

骨骼健康对维持身体运动能力、免疫力和新陈代谢至关重要, 骨折、骨质疏松、骨肿瘤等一系列常见病在出现晚期症状之前很难被发现, 因此, 监测体内骨骼健康具有重要意义^[74-75]。2024年, Yang等^[76]通过化学方法利用3-氨基丙烷-1-磷酸制备了磷酸化的Au₄₄MBA₂₆-P探针, 该团簇量子产率约为4.5%并且表现出了很强的骨靶向能力, 注射后10 min内即可在小鼠脊柱和膝关节处出现很强的NIR-II荧光信号, 且随着时间推移, 骨骼信号增强, 软组织背景信号逐渐降低, 实现了高分辨率的骨骼成像。该团簇不仅能实现深组织穿透和高时空分辨率成像, 还表现出出色的治疗效果, 能够显著恢复被破坏的软骨至近乎正常状态, 并且具有良好的肾脏清除能力和生物相容性(图4f~h)。2020年, Li等^[77]利用Au₂₅SG₁₈团簇与羟基磷灰石超强的结合能力进行骨成像。注射后8.5 min内便可在全身骨骼中检测到荧光信号, 并在24 h后达到峰值, SBR可达4.35, 能够直接在完整皮肤下清晰地显示骨骼结构, 包括脊柱、肋骨和四肢骨骼, 在荧光引导手术中具有显著优势, 并且主要通过肾脏系统快速清除, 在肝脏和脾脏中无明显积累, 减少了长期副作用的风险。具有骨靶向能力的金团簇在需要高分辨率和深组织穿透能力的临床应用中成为一种极具潜力的骨骼成像探针。

3.3 肿瘤成像

前哨淋巴结是肿瘤的原发引流淋巴结, 即癌症首先发生转移的地方。肿瘤细胞从肿瘤周围的淋巴管扩散到淋巴结, 然后扩散到远处的淋巴结, 并开始恶性肿瘤细胞的淋巴扩散^[78-79]。目前, 肿瘤与淋巴结成像在临床肿瘤学中具有重要意义, 可以评估癌症的存在和可能的扩散, 并为随后的手术切除和标记淋巴结的病理检查提供正确有效的指导。2025年, Yu等^[80]利用羧甲基壳聚糖连接的金团簇和锆硫化物纳米颗粒组成了多功能纳米调节剂(carboxymethyl chitosan-Au nanoclusters-SrS nanoparticles, CAS), 其在动物体内表现出良好的肿瘤富集能力, 在肿瘤中的荧光信号强度是美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准的吲哚菁绿-聚乙二醇(indocyanine green-polyethylene glycol, ICG@PEG)的1.6倍, 还具有良好的氧合改善能力, 显示出显著的抗肿瘤效果(图5a~c)。2021年, Song等^[81]用环糊精

(cyclodextrin, CD)保护的金团簇标记CD326抗体后实现了肿瘤靶向NIR-II成像, 在乳腺肿瘤小鼠模型的肿瘤部位的积累显著高于对照组, 荧光信号强度在注射后24 h增强约3倍, 注射后30 min内肾脏积累增加, 12 h后显著减少, 显示出高效的肾脏清除能力(图5d~f)。2023年, Yang等^[53]通过“NaOH介导的NaBH₄还原”方法合成的Au₄₄MBA₂₆团簇在4T1肿瘤小鼠模型中能够清晰显示肿瘤部位和淋巴结转移, 并且在NIR光照射下能够有效消除原发肿瘤, 显著抑制远处肿瘤的生长和肺转移, 展现出良好的生物相容性和体内清除能力, 具有向临床转化的潜力(图5g)。2022年, Baghdasaryan等^[82]通过1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐/N-羟基琥珀酰亚胺(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride/N-hydroxysuccinimide, EDC/NHS)化学方法将4-氨基苯基磷酸胆碱(4-aminophenyl phosphorylcholine, PC)与Au₂₅(GSH)₁₈团簇结合制成Au-PC探针来进行淋巴结NIR-II成像, 在4T1乳腺癌和CT26结肠癌小鼠模型中, Au-PC探针能够在注射后约0.5~1 h内实现淋巴结的高分辨率成像, 并在1 h内达到信号峰值, 持续时间超过1 h。Au-PC的淋巴结SBR可达22, 远高于ICG, 能够清晰识别引流淋巴结, 并且主要通过肾脏排泄, 24 h内约92%的Au-PC通过尿液排出体外, 而在主要器官中几乎没有保留(图5h~j)。金团簇在肿瘤/淋巴结成像中的应用使其在未来的临床癌症转移评估中具有广阔的前景。

3.4 其他应用

金团簇的NIR-II成像还在其他方面取得了很多成果。2023年, Wang等^[83]利用负载着金团簇的脂质体(Au-loaded liposomes, AU-LIP)和中性粒细胞与红细胞的融合膜(camouflaged with the fusion membrane, CM)制成了仿生纳米平台AU-LIP-CM, 其在NIR-II成像中显示出显著的炎症靶向行为, 在炎症肠道中的积累量是未经任何修饰的金团簇的约11.5倍(图6a, b)。2024年, 本课题组^[84]通过单原子掺杂的方式, 成功合成了Au₂₄Pr₁团簇, 并且使用光片显微镜实现了高分辨率和大视场的3D多路成像, 穿透深度可达约2.4 mm, 与传统的NIR-I成像相比, 背景信号降低, SBR显著提高, 克服了肿瘤组织异质性的问题(图6c~g)。

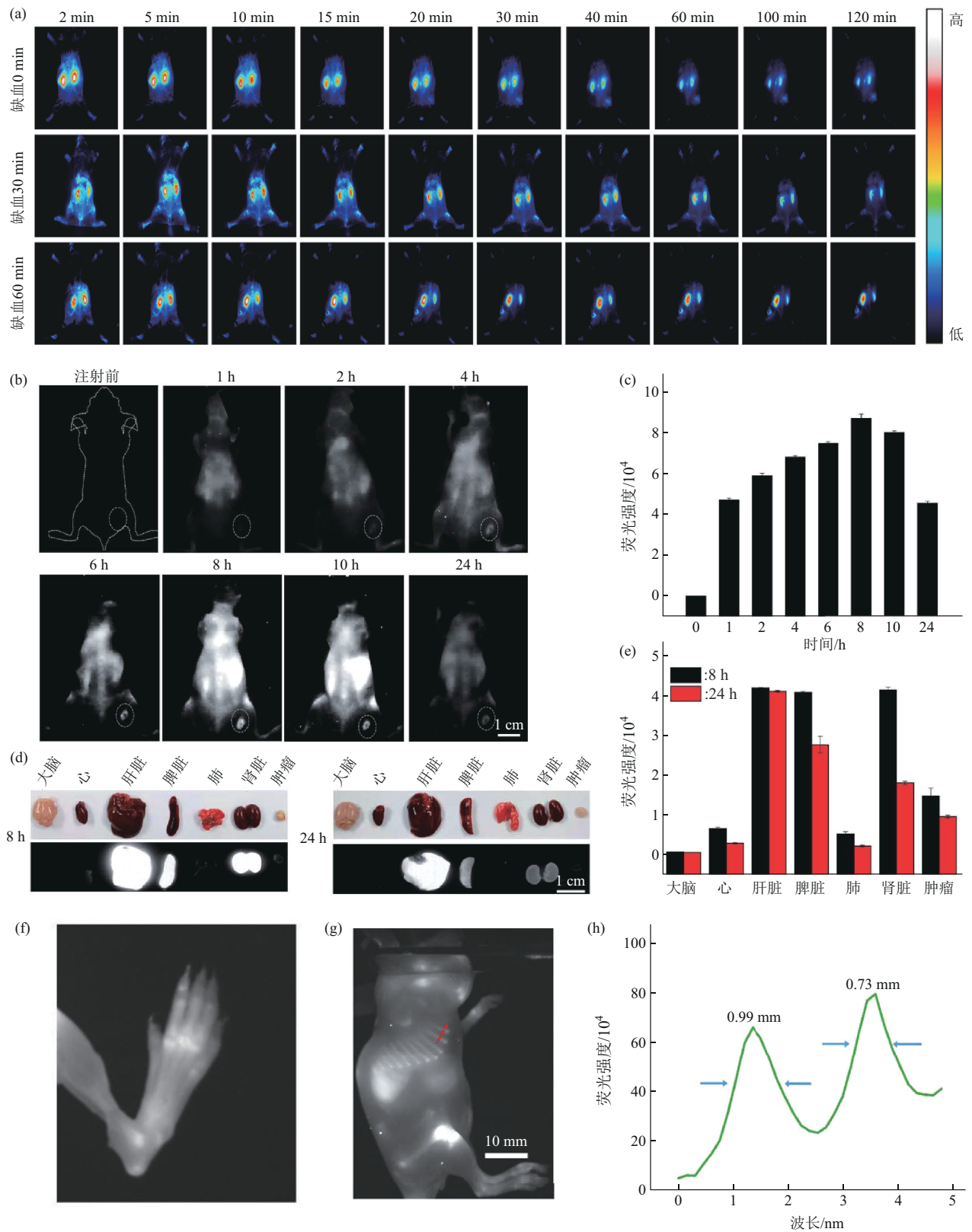


Fig. 4 NIR-II organ imaging with gold clusters

图4 金团簇的NIR-II器官成像

(a) 尾静脉注射MHA/Cystm-Au团簇后肾缺血再灌注小鼠在不同时间点的NIR-II荧光成像图^[71]。(b~c) 尾静脉注射Au-Gd团簇后不同时间点的C6皮下肿瘤的NIR-II荧光图像(b)以及其定量分析(c)和注射Au-Gd团簇后8 h和24 h重要器官的离体图片与NIR-II荧光图像(d)以及其定量分析(e)^[72]。(f~h) 注射Au₄₄MBA₂₆-P 24 h后的小鼠后爪(f)和侧卧姿势的NIR-II荧光图像(g)以及基于截面强度分布的肋骨的半高全宽分析(h)^[76]。

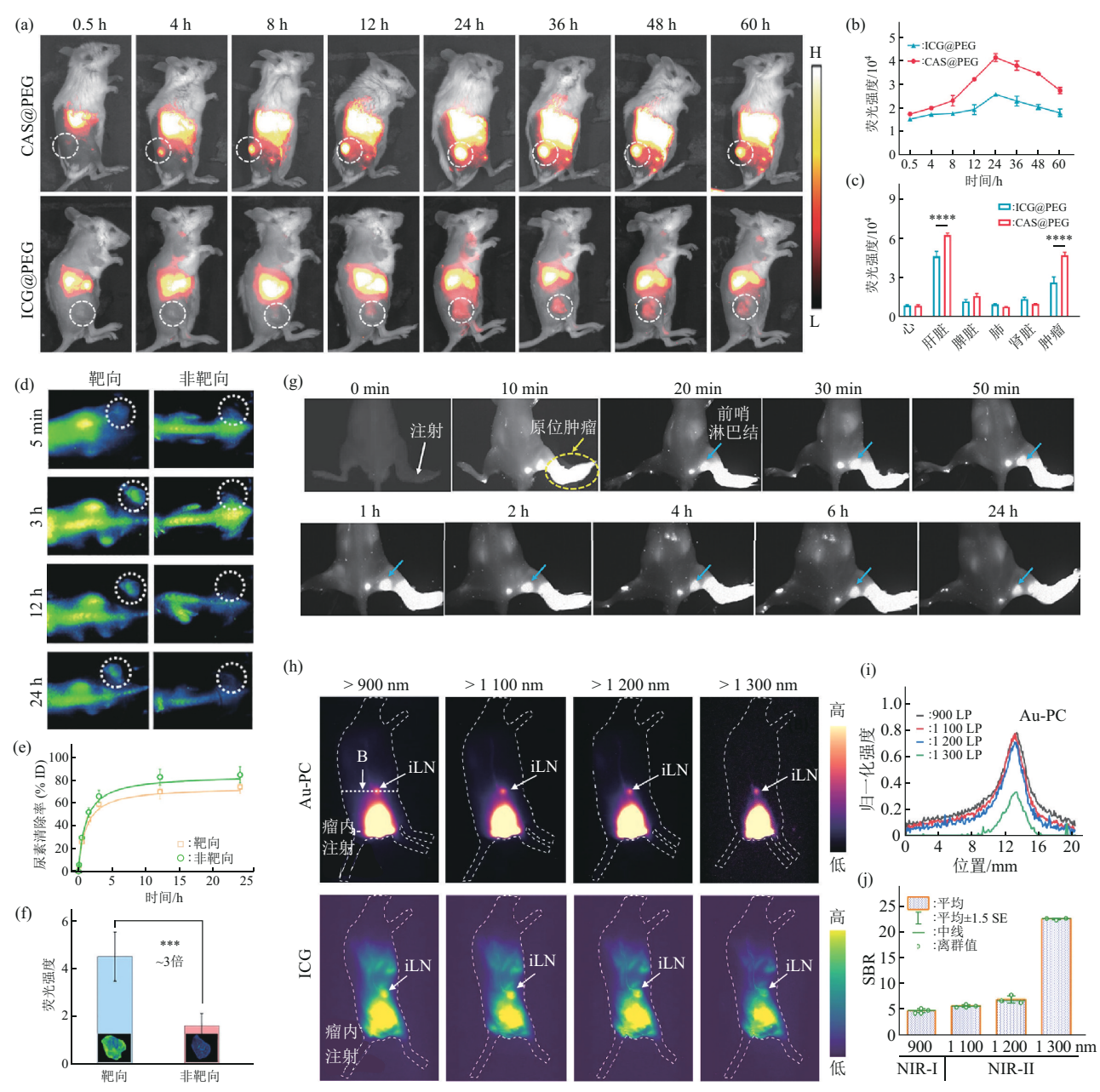


Fig. 5 NIR-II tumor imaging with gold clusters

图5 金团簇的NIR-II肿瘤成像

(a~c) 通过尾静脉注射CAS@PEG或ICG@PEG后不同时间点荷瘤小鼠的NIR-II荧光图像 (a)、肿瘤部位的NIR-II荧光强度定量分析 (b) 以及主要器官和肿瘤的NIR-II荧光强度定量分析 (c), **** $P<0.0001$ [80]。(d~f) 分别在尾静脉注射CD-Au NCs和Ab@Au NCs后不同时间点小鼠的NIR-II荧光图像 (d)、尿液清除情况的时间依赖性 (e) 以及注射24 h后离体肿瘤的NIR-II荧光图像与相应的荧光强度比较 (f), *** $P<0.001$ [81]。(g) 4T1荷瘤小鼠在瘤内注射Au₄₄MBA₂₆-NLG后不同时间点的NIR-II成像图 [53]。(h) 将Au-PC共轭物和ICG探针瘤内注射到4T1荷瘤小鼠中后的宽场荧光图像。(i~j) 注射Au-PC后髂淋巴结 (iLN) 的荧光强度截面分布图 (i) 以及在不同的NIR-I和NIR-II子窗口中右侧 (R) 腹股沟淋巴结 (iLNs) 的淋巴结SBR的比较 (j) [82]。

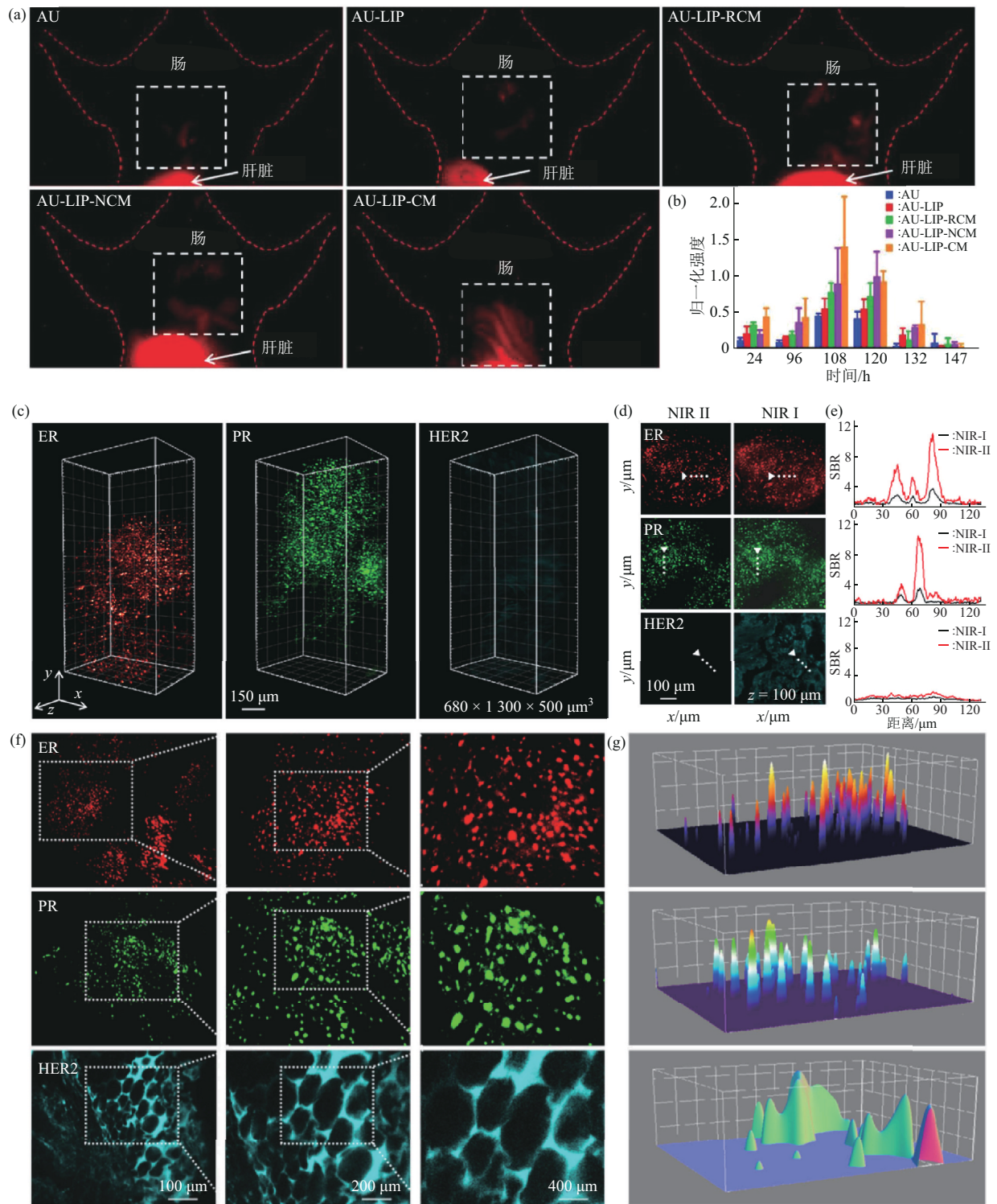


Fig. 6 NIR-II inflammation and breast cancer imaging with gold clusters

图6 金团簇的NIR-II炎症与乳腺癌成像

(a, b) 在给药108 h后注射不同种类材料的小鼠体内荧光图像 (a) 以及不同组小鼠的荧光强度随时间变化图 (b) ^[83]。(c~g) 对Luminal A 生物标志物的NIR-II光片显微镜三维成像图 (c), 其200 μm 处的x-y截面图 (d) 及沿白色虚线的归一化强度分布图 (e) 和不同放大倍数下的乳腺癌 (BC) x-y截面图 (f) 以及对其中雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的相应分析 (g) ^[84]。

4 金团簇的生物活性及其应用

金团簇的高比表面积和丰富的表面活性位点可以使金团簇获得很高的催化活性,这使得金团簇可以在具有NIR-II荧光特性的同时具有一定的生物活性,因此可以在生物成像的同时对疾病进行干预。金团簇的生物活性也可以通过改变其电子结构的手段对其调控。

4.1 金团簇的生物活性

使金团簇同时具备良好的光学性能与高生物活性是一项挑战,最常见的方法是通过原子掺杂等手段对金团簇进行性能调控。原子掺杂不仅可以改变团簇的光学性能,还能改变团簇的催化活性。2023年,本课题组^[20]通过单原子掺杂技术成功将Cd原子掺入Au₂₅团簇,与Au₂₅团簇相比,Au₂₄Cd₁团簇的NIR-II荧光强度增强了约56倍,量子产率达到1.1%。同时还展现出显著增强的抗氧化活性,能够快速与底物反应,还显示出对羟基自由基(•OH)的清除能力,这表明其具有良好的自由基清除能力。2023年,本课题组^[48]通过单原子工程成功在Au₂₂团簇中引入Cu单原子活性位点,使得Au₂₁Cu₁团簇的NIR-II荧光强度比Au₂₂团簇增强了18倍,量子产率达到0.16%,同时,其抗氧化活性、类过氧化氢酶(catalase, CAT)活性与类超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性也分别是Au₂₂的18倍、90倍和3倍,能够有效抑制氧化应激及炎症反应。2024年,本课题组^[85]通过单原子掺杂将Zn原子掺入Au₂₅团簇,其在808 nm激发下由NIR-II荧光,发射中心位于1 060 nm,并且Zn原子的掺入显著增强了团簇的抗氧化活性、类CAT活性与类SOD活性,分别是Au₂₅的18倍、90倍和3倍,这些增强的类酶活性使得Au₂₄Zn₁在生物医学应用中具有潜在的治疗价值。生物活性团簇为金团簇的安全性、靶向性和多功能性又提出了新的要求。

4.2 生物活性金团簇在诊疗中的应用

生物活性金团簇凭借其抗氧化性与类酶活性可以起到疾病干预的效果,因此带有生物活性的荧光

团簇可以在生物成像的同时进行诊疗,为早期疾病的诊断与治疗提供了新的工具。2023年,本课题组^[48]利用单原子工程得到了抗氧化活性显著提升的Au₂₁Cu₁团簇,在AKI小鼠模型中,Au₂₁Cu₁团簇能够显著降低血清肌酐和尿素氮水平,恢复肾脏功能。通过尾静脉注射后,Au₂₁Cu₁团簇能够在肾脏和膀胱中产生明显的荧光信号,与正常小鼠相比,顺铂处理的小鼠在注射后20 min内肾脏和膀胱的信号减弱且持续时间更长,表明Au₂₂团簇能够有效监测肾功能受损情况(图7a~d)。2023年,本课题组^[20]通过单原子掺杂方法合成了Au₂₄Cd₁团簇,AKI模型小鼠由于肾小管损伤,Au₂₄Cd₁团簇的滤过效果显著降低,导致其在肾脏中的信号减弱且在膀胱中的信号延迟出现,通过检测Au₂₄Cd₁团簇在肾脏和膀胱中的信号变化,可以实时监测AKI的病理进展。Au₂₄Cd₁团簇还可以显著降低AKI小鼠肾脏和脑组织中的氧化应激标志物(如乙二醛、H₂O₂)和炎症因子(如白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α))水平,减少了肾脏组织的坏死区域,并改善了肾小管细胞的修复反应,同时减轻AKI引起的神经炎症,保护脑组织免受损伤。Au₂₄Cd₁可以在损伤后对肾脏功能进行长达72 h的诊疗(图7e~j)。金团簇在药物递送领域也展现出广阔的应用前景。通过表面修饰和功能化,金团簇可以实现靶向递送、药物控释和多模态成像,显著提高药物的疗效和安全性。2017年,Han等^[86]通过BSA作为稳定剂,将Gd₂O₃纳米晶体和金团簇整合到BSA框架中,形成了Gd₂O₃-AuNCs复合物,能够有效负载ICG,负载比高达1.74 g/g,并且在体外实验中显示出良好的药物释放稳定性。在近红外激光照射下,Gd₂O₃-AuNCs能够有效产生活性氧类,并且具有良好的光热转换性能,温度升高可达15°C。该多功能诊疗平台具有良好的生物相容性、成像性能和药物递送能力,能够实现近红外荧光成像/磁共振成像/计算机断层扫描三模态成像和光热/光动力治疗,为癌症的诊断和治疗提供了一种有前景的策略。

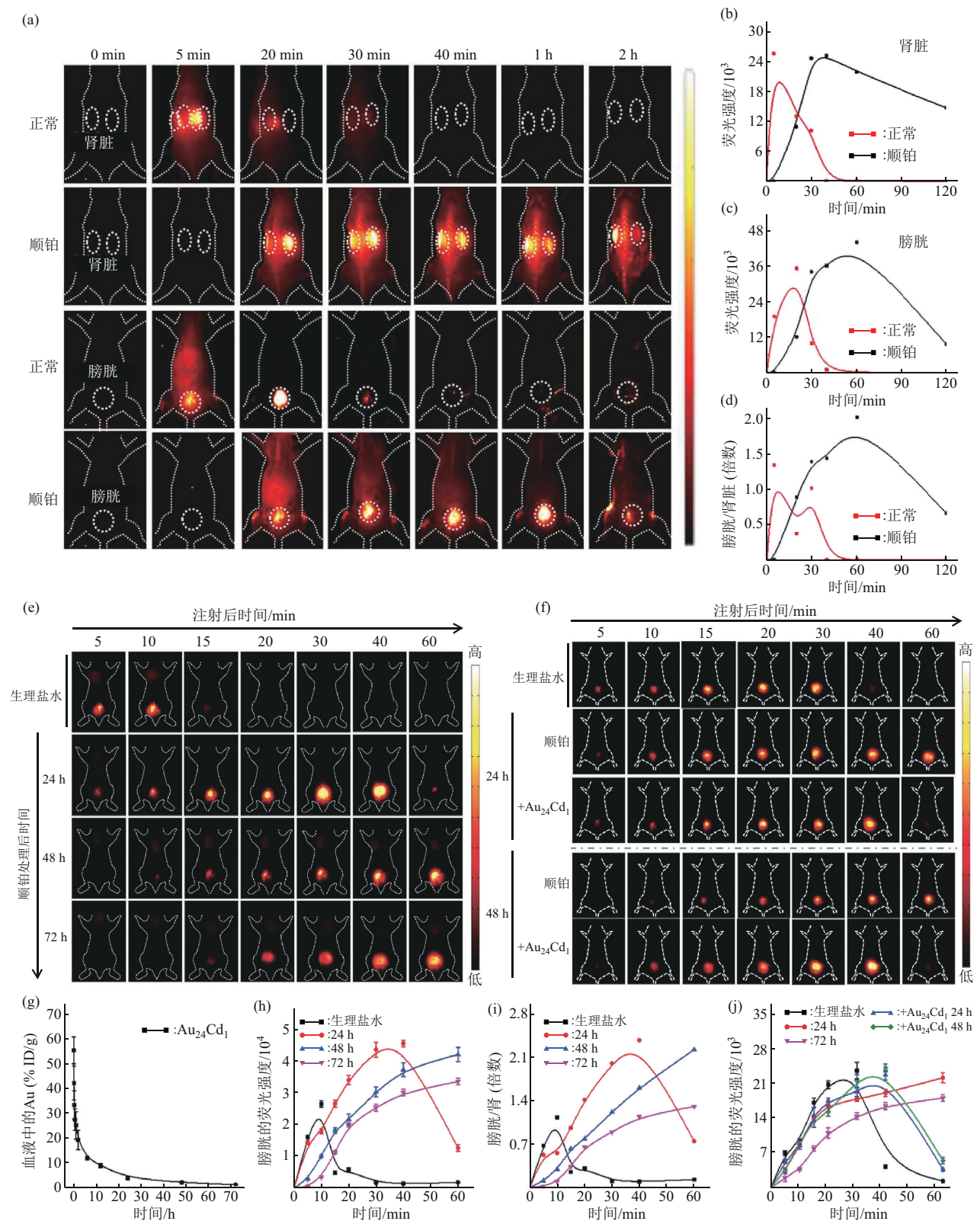


Fig. 7 Disease diagnosis and therapy by bioactive gold clusters

图7 生物活性金团簇的疾病诊疗

(a~d) 对照和急性肾损伤组的肾脏和膀胱实时监测的NIR-II荧光图像 (a) 与肾脏 (b) 和膀胱 (c) 的荧光强度定量分析结果以及肾脏荧光强度/膀胱荧光强度的结果 (d) [48]。 (e~j) 注射 $\text{Au}_{24}\text{Cd}_1$ 60 min 后在不同顺铂处理后的时间点 (24、48 或 72 h) 的小鼠腹部 NIR-II 荧光图像 (e)、在不同顺铂处理后的时间点 (24、48 h) 的小鼠体内注射 $\text{Au}_{24}\text{Cd}_1$ 60 min 后的 NIR-II 荧光图像 (+ $\text{Au}_{24}\text{Cd}_1$ 表示在顺铂处理后 30 min 内进行 $\text{Au}_{24}\text{Cd}_1$ 的静脉注射) (f)、通过电感耦合等离子体质谱测定的 $\text{Au}_{24}\text{Cd}_1$ 中金元素的血液半衰期 (g)、图 (e) 中注射 $\text{Au}_{24}\text{Cd}_1$ 后膀胱的 NIR-II 荧光强度 (h)、经过生理盐水或顺铂处理后的不同时间点 (24、48 或 72 h) 的小鼠体内膀胱与肾脏荧光强度比值 (i) 以及图 (f) 中注射 $\text{Au}_{24}\text{Cd}_1$ 后膀胱的 NIR-II 荧光强度 (j) [20]。

5 总结与展望

金团簇凭借其超小尺寸、高亮度与稳定性、高生物活性以及可调节的物理化学性质,已成为当前研究的热点。本文系统介绍了金团簇的常见构建方法、调控手段及其在生物医学领域的广泛应用。金团簇因其出色的光学性能,已成为生物医学成像中备受关注的荧光探针,在血管成像、器官成像以及肿瘤/淋巴结成像等方面取得了显著进展,并展现出巨大的应用潜力。此外,生物活性金团簇凭借其高效的催化活性,在疾病的诊疗方面也取得了诸多重要成果。然而,金团簇在未来研究与发展的道路上仍面临诸多困难。例如,高纯度金团簇的制备以及功能化修饰需要精确的反应条件和复杂的工艺流程,量子产率和发射波长仍有待进一步提高,以满足更高效的成像需求。同时,金团簇在临床转化方面也存在挑战。尽管金团簇短期内的生物毒性已有了较多研究与报道,但更长时间的生物安全性还未得到证实,金团簇短期内在肾脏的少量残留是否会引起长期毒性也仍待研究。现有的金团簇合成方法产率较低,某些特定配体的金团簇由于稳定性较差,难以实现大规模生产,常见的水相化学还原法虽能制备出性能优良的金团簇,但产率和稳定性有待提高。金团簇的尺寸、表面配体和电荷的异质性会导致体内代谢行为多变,目前明确的代谢行为与体内分布标准尚未报道,此外,物种和个体差异(如肝、肾功能)进一步增加了代谢研究的不确定性。

金团簇具有巨大的应用潜力,新技术的兴起与发展也为金团簇的合成与临床转化带来了新的机遇。人工智能(artificial intelligence, AI)的兴起使得纳米材料的智能合成成为可能,为新团簇的开发提供了有力支持。基于AI的自动化合成平台能够高精度地控制反应条件,实现金团簇的精确合成,并且可以通过机器学习模型预测金团簇的稳定性与物理化学性质^[87]。基于AI的团簇合成也可以针对不同疾病和患者进行个性化设计,提高治疗效果。此外,临床应用需要成像技术具备高灵敏度、高特异性、低毒性以及可重复性等特点。将金团簇与新兴成像技术结合,可以更好地满足临床转化的需求。例如:将金团簇作为光声成像的造影剂,可以显著增强成像信号,提高成像的灵敏度和特异性^[88];金团簇的NIR-II荧光信号具有高亮度和高信噪比的特点,这使其非常适合用于超分辨率成

像^[89];金团簇还可以作为多模态成像的探针,同时提供荧光信号和光声信号^[90]。新兴成像技术结合可以充分发挥金团簇优异的NIR-II光学特性,能够提供更全面、更详细的成像信息,为生物医学研究和临床诊断提供更有力的支持。

参 考 文 献

- [1] Liu Z, Tabakman S, Welsher K, *et al.* Carbon nanotubes in biology and medicine: *in vitro* and *in vivo* detection, imaging and drug delivery. *Nano Res*, 2009, **2**(2): 85-120
- [2] Hong G, Robinson J T, Zhang Y, *et al.* *In vivo* fluorescence imaging with Ag₂S quantum dots in the second near-infrared region. *Angew Chem Int Ed*, 2012, **51**(39): 9818-9821
- [3] Diao S, Blackburn J L, Hong G, *et al.* Fluorescence imaging *in vivo* at wavelengths beyond 1500 nm. *Angew Chem Int Ed*, 2015, **54**(49): 14758-14762
- [4] Mu J, Xiao M, Shi Y, *et al.* The chemistry of organic contrast agents in the NIR-II window. *Angew Chem Int Ed*, 2022, **61**(14): e202114722
- [5] Wang F, Ren F, Ma Z, *et al.* *In vivo* non-invasive confocal fluorescence imaging beyond 1,700 nm using superconducting nanowire single-photon detectors. *Nat Nanotechnol*, 2022, **17**(6): 653-660
- [6] Bandi V G, Luciano M P, Saccomano M, *et al.* Targeted multicolor *in vivo* imaging over 1,000 nm enabled by nonamethine cyanines. *Nat Methods*, 2022, **19**(3): 353-358
- [7] Roy S, Bag N, Bardhan S, *et al.* Recent progress in NIR-II fluorescence imaging-guided drug delivery for cancer theranostics. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, **197**: 114821
- [8] Wang F, Zhong Y, Bruns O, *et al.* *In vivo* NIR-II fluorescence imaging for biology and medicine. *Nat Photon*, 2024, **18**(6): 535-547
- [9] Lv Z, Jin L, Cao Y, *et al.* A nanotheranostic agent based on Nd(3+)-doped YVO₄ with blood-brain-barrier permeability for NIR-II fluorescence imaging/magnetic resonance imaging and boosted sonodynamic therapy of orthotopic glioma. *Light Sci Appl*, 2022, **11**(1): 116
- [10] Liu Y, Li Y, Koo S, *et al.* Versatile types of inorganic/organic NIR-IIa/IIb fluorophores: from strategic design toward molecular imaging and theranostics. *Chem Rev*, 2022, **122**(1): 209-268
- [11] Song S, Zhao Y, Kang M, *et al.* An NIR-II excitable AIE small molecule with multimodal phototheranostic features for orthotopic breast cancer treatment. *Adv Mater*, 2024, **36**(14): 2309748
- [12] Yang H, Li R, Zhang Y, *et al.* Colloidal alloyed quantum dots with enhanced photoluminescence quantum yield in the NIR-II window. *J Am Chem Soc*, 2021, **143**(6): 2601-2607
- [13] Yang Y, Xie Y, Zhang F. Second near-infrared window fluorescence nanoprobes for deep-tissue *in vivo* multiplexed bioimaging. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, **193**: 114697
- [14] Liu X, Yu B, Shen Y, *et al.* Design of NIR-II high performance

- organic small molecule fluorescent probes and summary of their biomedical applications. *Coord Chem Rev*, 2022, **468**: 214609
- [15] Zhang X, Li S, Ma H, *et al.* Activatable NIR-II organic fluorescent probes for bioimaging. *Theranostics*, 2022, **12**(7): 3345-3371
- [16] Ma H, Wang J, Zhang X D. Near-infrared II emissive metal clusters: from atom physics to biomedicine. *Coord Chem Rev*, 2021, **448**: 214184
- [17] Gao Z H, Wei K, Wu T, *et al.* A heteroleptic gold hydride nanocluster for efficient and selective electrocatalytic reduction of CO₂ to CO. *J Am Chem Soc*, 2022, **144**(12): 5258-5262
- [18] Yang M, Wei T, He J, *et al.* Au nanoclusters anchored on TiO₂ nanosheets for high-efficiency electroreduction of nitrate to ammonia. *Nano Res*, 2024, **17**(3): 1209-1216
- [19] Si W D, Zhang C, Zhou M, *et al.* Two triplet emitting states in one emitter: near-infrared dual-phosphorescent Au₂₀ nanocluster. *Sci Adv*, 2023, **9**(13): eadg3587
- [20] Huang Y, Chen K, Liu L, *et al.* Single atom-engineered NIR-II gold clusters with ultrahigh brightness and stability for acute kidney injury. *Small*, 2023, **19**(30): 2300145
- [21] Liu H, Hong G, Luo Z, *et al.* Atomic-precision gold clusters for NIR-II imaging. *Adv Mater*, 2019, **31**(46): 1901015
- [22] Cheng D, Liu R, Hu K. Gold nanoclusters: photophysical properties and photocatalytic applications. *Front Chem*, 2022, **10**: 958626
- [23] Tan K, Ma H, Mu X, *et al.* Application of gold nanoclusters in fluorescence sensing and biological detection. *Anal Bioanal Chem*, 2024, **416**(27): 5871-5891
- [24] Ni S, Liu Y, Tong S, *et al.* Emerging NIR-II luminescent gold nanoclusters for *in vivo* bioimaging. *J Anal Test*, 2023, **7**(3): 260-271
- [25] Guo M, Zhang G, Zhao R, *et al.* Ligand engineering of gold nanoclusters for NIR-II imaging. *ACS Appl Nano Mater*, 2023, **6**(17): 15945-15958
- [26] Santiago-González B, Vázquez-Vázquez C, Blanco-Varela M C, *et al.* Synthesis of water-soluble gold clusters in nanosomes displaying robust photoluminescence with very large Stokes shift. *J Colloid Interface Sci*, 2015, **455**: 154-162
- [27] Huang K Y, Yang Z Q, Yang M R, *et al.* Unraveling a concerted proton-coupled electron transfer pathway in atomically precise gold nanoclusters. *J Am Chem Soc*, 2024, **146**(12): 8706-8715
- [28] Zhang R, Jia M, Lv H, *et al.* Assembling Au₈ clusters on surfaces of bifunctional nanoimmunomodulators for synergistically enhanced low dose radiotherapy of metastatic tumor. *J Nanobiotechnology*, 2024, **22**(1): 20
- [29] Zhuang S, Chen D, Ng W P, *et al.* Phosphine-triggered structural defects in Au₄₄ homologues boost electrocatalytic CO₂ reduction. *Angew Chem*, 2023, **135**(33): e202306696
- [30] Gu W, Zhou Y, Wang W, *et al.* Concomitant near-infrared phototherapy and photoluminescence of rod-shaped Au₅₂(PET)₃₂ and Au₆₆(PET)₃₈ synthesized concurrently. *Angew Chem Int Ed*, 2024, **63**(32): e202407518
- [31] Truttman V, Loxha A, Banu R, *et al.* Directing intrinsic chirality in gold nanoclusters: preferential formation of stable enantiopure clusters in high yield and experimentally unveiling the “super” chirality of Au₁₄₄. *ACS Nano*, 2023, **17**(20): 20376-20386
- [32] Lei Z, Endo M, Ube H, *et al.* N-Heterocyclic carbene-based C-centered Au(I)-Ag(I) clusters with intense phosphorescence and organelle-selective translocation in cells. *Nat Commun*, 2022, **13**: 4288
- [33] Shigeta T, Takano S, Tsukuda T. A face-to-face dimer of Au₃ superatoms supported by interlocked tridentate scaffolds formed in Au₁₈S₂(SR)₁₂. *Angew Chem Int Ed*, 2022, **61**(2): e202113275
- [34] Bhattacharya S R, Bhattacharya K, Xavier V J, *et al.* The atomically precise gold/captopril nanocluster Au₂₅(capt)₁₈ gains anticancer activity by inhibiting mitochondrial oxidative phosphorylation. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(26): 29521-29536
- [35] Yang D, Wu Y, Yuan Z, *et al.* Metal-ligand interfaces for well-defined gold nanoclusters. *Sci China Chem*, 2024, **67**(3): 806-823
- [36] Jin S, Du W, Wang S, *et al.* Thiol-induced synthesis of phosphine-protected gold nanoclusters with atomic precision and controlling the structure by ligand/metal engineering. *Inorg Chem*, 2017, **56**(18): 11151-11159
- [37] Yuan S F, Lei Z, Guan Z J, *et al.* Atomically precise preorganization of open metal sites on gold nanoclusters with high catalytic performance. *Angew Chem Int Ed*, 2021, **60**(10): 5225-5229
- [38] Zhai X J, Hu J H, Guan J, *et al.* Luminescence modulation of ultrasmall gold clusters by aromatic ligands. *Nano Res*, 2023, **16**(8): 11366-11374
- [39] Croissant J G, Zhang D, Alsaiani S, *et al.* Protein-gold clusters-capped mesoporous silica nanoparticles for high drug loading, autonomous gemcitabine/doxorubicin co-delivery, and *in-vivo* tumor imaging. *J Control Release*, 2016, **229**: 183-191
- [40] Pan P, Zhou C, Li H, *et al.* Reversible transformation between Au₁₄Ag₈ and Au₁₄Ag₄ nanoclusters. *Nanoscale*, 2021, **13**(40): 17162-17167
- [41] Jash M, Jana A, Poonia A K, *et al.* Phosphine-protected atomically precise silver-gold alloy nanoclusters and their luminescent superstructures. *Chem Mater*, 2023, **35**(1): 313-326
- [42] Zhou Y, Chen D, Gu W, *et al.* Chemical synthesis of ~1 nm multilevel capacitor-like particles with atomic precision. *Angew Chem Int Ed*, 2025, **64**(8): e202420931
- [43] Cao Y, Xu Y, Shen H, *et al.* Probing the surface-active sites of metal nanoclusters with atomic precision: a case study of Au₅Ag₁₁. *Nanoscale*, 2023, **15**(33): 13784-13789
- [44] Wang J, Wang Z Y, Li S J, *et al.* Carboranealkynyl-protected gold nanoclusters: size conversion and UV/vis-NIR optical properties. *Angew Chem Int Ed*, 2021, **60**(11): 5959-5964
- [45] Qiao L, Fu Z, Li B, *et al.* Heteroatom doping promoted ultrabright and ultrastable photoluminescence of water-soluble Au/Ag nanoclusters for visual and efficient drug delivery to cancer cells. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, **16**(27): 34510-34523
- [46] Deng H, Huang K, Xiu L, *et al.* Bis-Schiff base linkage-triggered

- highly bright luminescence of gold nanoclusters in aqueous solution at the single-cluster level. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 3381
- [47] Peng J, Liu K, Guo S, *et al.* Synthesis strategy of atomically dispersed Au clusters induced by NH₃ on TS-1: significantly improve the epoxidation activity of propylene. *Chem Eng J*, 2023, **472**: 144895
- [48] Ma H, Zhang X, Liu L, *et al.* Bioactive NIR-II gold clusters for three-dimensional imaging and acute inflammation inhibition. *Sci Adv*, 2023, **9**(31): eadh7828
- [49] Tan Y, Li K, Xu J, *et al.* A single-gold-atom addition regulates sharp redshift in the fluorescence of atomically precise nanoclusters. *Nanoscale*, 2024, **16**(33): 15663-15669
- [50] Stampelcoskie K G, Kamat P V. Size-dependent excited state behavior of glutathione-capped gold clusters and their light-harvesting capacity. *J Am Chem Soc*, 2014, **136**(31): 11093-11099
- [51] Yang J S, Zhao Y J, Li X M, *et al.* Staggered assembly of a dimeric Au₁₃ cluster: impacts on coupling of geometric isomerism. *Angew Chem Int Ed*, 2024, **63**(13): e202318030
- [52] Liu H, Pei Y. Atomistic molecular dynamics simulation study on the interaction between atomically precise thiolate-protected gold nanoclusters and phospholipid membranes. *Langmuir*, 2022, **38**(5): 1653-1661
- [53] Yang G, Pan X, Feng W, *et al.* Engineering Au₄₄ nanoclusters for NIR-II luminescence imaging-guided photoactivatable cancer immunotherapy. *ACS Nano*, 2023, **17**(16): 15605-15614
- [54] Wei Y, Luan W, Gao F, *et al.* Supramolecules-guided synthesis of brightly near-infrared Au₂₂ nanoclusters with aggregation-induced emission for bioimaging. *Part Part Syst Charact*, 2019, **36**(12): 1900314
- [55] Zhou M, Long S, Wan X, *et al.* Ultrafast relaxation dynamics of phosphine-protected, rod-shaped Au₂₀ clusters: interplay between solvation and surface trapping. *Phys Chem Chem Phys*, 2014, **16**(34): 18288-18293
- [56] Li S, Ge W, Huang X, *et al.* Synergistic intramolecular charge transfer promotes Au nanoclusters with enhanced NIR-II photoluminescence. *J Phys Chem Lett*, 2025, **16**(5): 1221-1228
- [57] Zhang Y, Zhou J, Luo K, *et al.* Ferritin-inspired encapsulation and stabilization of gold nanoclusters for high-performance photothermal conversion. *Angew Chem Int Ed*, 2025, **64**(21): e202500058
- [58] Wan X K, Han X S, Guan Z J, *et al.* Interplay of kernel shape and surface structure for NIR luminescence in atomically precise gold nanorods. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 7214
- [59] Haye L, Diriwari P I, Alhalabi A, *et al.* Enhancing near infrared II emission of gold nanoclusters *via* encapsulation in small polymer nanoparticles. *Adv Opt Mater*, 2023, **11**(11): 2201474
- [60] Meng X, Pang X, Zhang K, *et al.* Recent advances in near-infrared-II fluorescence imaging for deep-tissue molecular analysis and cancer diagnosis. *Small*, 2022, **18**(31): 2202035
- [61] Wu X, Yang F, Cai S, *et al.* Nanotransducer-enabled deep-brain neuromodulation with NIR-II light. *ACS Nano*, 2023, **17**(9): 7941-7952
- [62] Ćorović A, Wall C, Nus M, *et al.* Somatostatin receptor PET/MR imaging of inflammation in patients with large vessel vasculitis and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2023, **81**(4): 336-354
- [63] Demeń C, Robin J, Dizeux A, *et al.* Transcranial ultrafast ultrasound localization microscopy of brain vasculature in patients. *Nat Biomed Eng*, 2021, **5**(3): 219-228
- [64] Yu Z, Musnier B, Wegner K D, *et al.* High-resolution shortwave infrared imaging of vascular disorders using gold nanoclusters. *ACS Nano*, 2020, **14**(4): 4973-4981
- [65] Tian F, Li S, Yang X, *et al.* Molecular etching-derived high-brightness NIR-II gold nanoclusters for high-resolution bioimaging and photothermal therapy. *Adv Funct Mater*, 2025, **35**(24): 2418867
- [66] Gosling R C, Williams G, Al Baraikani A, *et al.* Quantifying myocardial blood flow and resistance using 4D-flow cardiac magnetic resonance imaging. *Cardiol Res Pract*, 2023, **2023**(1): 3875924
- [67] Menon K, Khan M O, Sexton Z A, *et al.* Personalized coronary and myocardial blood flow models incorporating CT perfusion imaging and synthetic vascular trees. *NPJ Imaging*, 2024, **2**(1): 9
- [68] Sun J, Cheng W, Liu X, *et al.* Gold clusters: a promising NIR-II probe for bioimaging and biosensing. *Coord Chem Rev*, 2025, **533**: 216544
- [69] Chou C L, Chiu H W, Hsu Y H, *et al.* Impact of chronic kidney disease and end-stage renal disease on the mid-term adverse outcomes in diabetic patients with cardiovascular diseases. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 15770
- [70] Romagnani P, Agarwal R, Chan J C N, *et al.* Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2025, **11**(1): 8
- [71] Yi S, Hu Q, Chi Y, *et al.* Bright and renal-clearable Au nanoclusters with NIR-II excitation and emission for high-resolution fluorescence imaging of kidney dysfunction. *ACS Mater Lett*, 2023, **5**(8): 2164-2173
- [72] Zhao H, Wang H, Li H, *et al.* Magnetic and near-infrared-II fluorescence Au-Gd nanoclusters for imaging-guided sensitization of tumor radiotherapy. *Nanoscale Adv*, 2022, **4**(7): 1815-1826
- [73] Shen D, Henry M, Trouillet V, *et al.* Zwitterion functionalized gold nanoclusters for multimodal near infrared fluorescence and photoacoustic imaging. *APL Mater*, 2017, **5**(5): 053404
- [74] Bai L, Li J, Li G, *et al.* Skeletal interoception and prospective application in biomaterials for bone regeneration. *Bone Res*, 2025, **13**(1): 1
- [75] Mi B, Xiong Y, Knoedler S, *et al.* Ageing-related bone and immunity changes: insights into the complex interplay between the skeleton and the immune system. *Bone Res*, 2024, **12**(1): 42
- [76] Yang G, Liu K, Wang Y, *et al.* Phosphorylation of NIR-II emitting Au nanoclusters for targeted bone imaging and improved rheumatoid arthritis therapy. *Aggregate*, 2024, **5**(2): e435
- [77] Li D, Liu Q, Qi Q, *et al.* Gold nanoclusters for NIR-II fluorescence imaging of bones. *Small*, 2020, **16**(43): 2003851

- [78] Deng C, Zheng M, Xin J, *et al.* A nanoparticle composed of totally hospital-available drugs and isotope for fluorescence/SPECT dual-modal imaging-guided photothermal therapy to inhibit tumor metastasis. *J Colloid Interface Sci*, 2023, **651**: 384-393
- [79] Bao Z, Deng B, Zhang Y, *et al.* Ratiometric Raman nanotags enable intraoperative detection of metastatic sentinel lymph node. *Biomaterials*, 2021, **276**: 121070
- [80] Yu Q, Zhang Q, Zhou Y, *et al.* Acid-responsive nanoregulators elicit hydrogen sulfide-mediated tumor oxygenation and selective sonosensitization for hypoxic tumors. *Adv Funct Mater*, 2025, **35**(24): 2419386
- [81] Song X, Zhu W, Ge X, *et al.* A new class of NIR-II gold nanocluster-based protein biolabels for *in vivo* tumor-targeted imaging. *Angew Chem Int Ed*, 2021, **60**(3): 1306-1312
- [82] Baghdasaryan A, Wang F, Ren F, *et al.* Phosphorylcholine-conjugated gold-molecular clusters improve signal for lymph node NIR-II fluorescence imaging in preclinical cancer models. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 5613
- [83] Wang X, Jiao M, Tian F, *et al.* A biomimetic nanoplatform with improved inflammatory targeting behavior for ROS scavenging-based treatment of ulcerative colitis. *Adv Healthc Mater*, 2023, **12**(29): 2301450
- [84] Li S, Xin Q, Li Y, *et al.* Three-dimensional visualization of breast cancer pathology evolution in clinical patient tissues with NIR-II imaging. *Nano Lett*, 2024, **24**(33): 10337-10347
- [85] Wang M, Tian F, Xin Q, *et al.* *In vivo* toxicology of metabolizable atomically precise Au₂₅ clusters at ultrahigh doses. *Bioconjug Chem*, 2024, **35**(4): 540-550
- [86] Han L, Xia J M, Hai X, *et al.* Protein-stabilized gadolinium oxide-gold nanoclusters hybrid for multimodal imaging and drug delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(8): 6941-6949
- [87] Yang Z, Shi A, Zhang R, *et al.* When metal nanoclusters meet smart synthesis. *ACS Nano*, 2024, **18**(40): 27138-27166
- [88] Nguyen V P, Qian W, Li Y, *et al.* Chain-like gold nanoparticle clusters for multimodal photoacoustic microscopy and optical coherence tomography enhanced molecular imaging. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 34
- [89] Sharma N, Mohammad W, Le Guével X, *et al.* Gold nanoclusters as high resolution NIR-II theranostic agents. *Chem Biomed Imaging*, 2024, **2**(7): 462-480
- [90] Zhang C, Gao X, Chen W, *et al.* Advances of gold nanoclusters for bioimaging. *iScience*, 2022, **25**(10): 105022

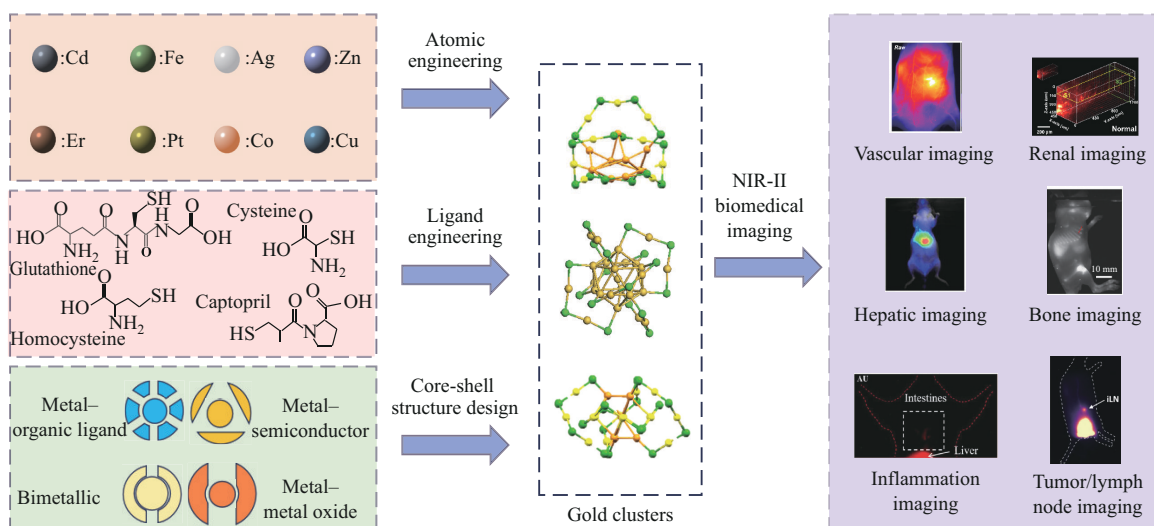
The Near-infrared II Emission of Gold Clusters and Their Applications in Biomedicine*

LI Zhen-Hua^{1)**}, MA Hui-Zhen^{2)**}, WANG Hao²⁾, LIU Chang-Long^{1)***}, ZHANG Xiao-Dong^{1,2)***}

⁽¹⁾School of Science, Tianjin University, Tianjin 300350, China;

⁽²⁾Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Graphical abstract



Abstract Optical imaging is highly valued for its superior temporal and spatial resolution. This is particularly important in near-infrared II (NIR-II, 1 000–3 000 nm) imaging, which offers advantages such as reduced tissue absorption, minimal scattering, and low autofluorescence. These characteristics make NIR-II imaging especially suitable for deep tissue visualization, where high contrast and minimal background interference are critical for accurate diagnosis and monitoring. Currently, inorganic fluorescent probes—such as carbon nanotubes, rare earth nanoparticles, and quantum dots—offer high brightness and stability. However, they are hindered by ambiguous structures, larger sizes, and potential accumulation toxicity *in vivo*. In contrast, organic fluorescent probes, including small molecules and polymers, demonstrate higher biocompatibility but are limited by shorter emission

* This work was supported by grants from the National Key Research and Development Program of China (2021YFF1200700), The National Natural Science Foundation of China (91859101, 81971744, U1932107, 82302361, 82302381), Outstanding Youth Funds of Tianjin (2021FJ-0009), Natural Science Foundation of Tianjin (23JCYBJC00710), Tianjin Science and Technology Programme (23YDTPJC00160, 21JCZDJC00620, 21JCYBJC00490), China Postdoctoral Science Foundation (2023M732601), and China National Postdoctoral Program for Innovative Talents (BX20240252).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

LIU Chang-Long. Tel: 86-22-27406577, E-mail: liuchanglong@tju.edu.cn

ZHANG Xiao-Dong. Tel: 86-22-83612122, E-mail: xiaodongzhang@tju.edu.cn

Received: March 23, 2025 Accepted: May 19, 2025

wavelengths, lower quantum yields, and reduced stability. Recently, gold clusters have emerged as a promising class of nanomaterials with potential applications in biocatalysis, fluorescence sensing, biological imaging, and more. Water-soluble gold clusters are particularly attractive as fluorescent probes due to their remarkable optical properties, including strong photoluminescence, large Stokes shifts, and excellent photostability. Furthermore, their outstanding biocompatibility—attributed to good aqueous stability, ultra-small hydrodynamic size, and high renal clearance efficiency—makes them especially suitable for biomedical applications. Gold clusters hold significant potential for NIR-II fluorescence imaging. Atomic-precision gold clusters, typically composed of tens to hundreds of gold atoms and measuring only a few nanometers in diameter, possess well-defined three-dimensional structures and clear spatial coordination. This atomic-level precision enables fine-tuned structural regulation, further enhancing their fluorescence properties. Variations in cluster size, surface ligands, and alloying elements can result in distinct physicochemical characteristics. The incorporation of different atoms can modulate the atomic and electronic structures of gold clusters, while diverse ligands can influence surface polarity and steric hindrance. As such, strategies like alloying and ligand engineering are effective in enhancing both fluorescence and catalytic performance, thereby meeting a broader range of clinical needs. In recent years, gold clusters have attracted growing attention in the biomedical field. Their application in NIR-II imaging has led to significant progress in vascular, organ, and tumor imaging. The resulting high-resolution, high signal-to-noise imaging provides powerful tools for clinical diagnostics. Moreover, biologically active gold clusters can aid in drug delivery and disease diagnosis and treatment, offering new opportunities for clinical therapeutics. Despite the notable achievements in fundamental research and clinical translation, further studies are required to address challenges related to the standardized synthesis and complex metabolic behavior of gold clusters. Resolving these issues will help accelerate their clinical adoption and broaden their biomedical applications.

Key words gold clusters, near-infrared region II, fluorescence regulation, biomedical imaging, bioactivity

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0124

CSTR: 14.32369.pibb.20250124