

www.pibb.ac.cn



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,1000~3000 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 region 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 (1000~1400 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(1500~1700 nm)区。 随着NIR-II荧光成像技术的不断发展,其因为出色 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^[48]。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

^{*}中国国家重点研发计划(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(23JCYB-JC00710),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

构会发生变化,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Au₁₈SR₁₄(图1a)、Au₂₂SR₁₈(图1b)、Au₂₅SR₁₈(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。Au₁₈SR₁₄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;Au₂₅SR₁₈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;Au₂₂SR₁₈结构介于Au₁₈SR₁₄和Au₂₅SR₁₈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Au₈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Au₄₄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Au₅₂和Au₆₆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,Truttmann等^[31]通过一锅法合成了Au₃₈和Au₁₄₄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Au₂₅SR₁₈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Au25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 [Au₁₃ (Dppm) ₆] (BPh₄) ₃, [Au₁₈ $(Dppm)_{6}Br_{41}(BPh_{4})_{2}$ 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AuNC@BSA, 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 Au₄₄Cd₂₀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(2,6dimethylbenzenethiol,DMBT)作为2配体合成 Au₅Ag₁₁-DMBT 合金团簇,再使用掺杂法,得到了 另一种合金团簇 Au₅Ag₆Cu₂-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);通过通过2,6-二氯苯硫酚(2,6dichlorobenzenethiol,DCBT)配体替换又得到了 Au₅Ag₁₁-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) $Au_{18}SR_{14}$ (a)、 $Au_{22}SR_{18}$ (b) 和 $Au_{25}SR_{18}$ (c) 的原子结构^[27]。(d) $Au_{44}Cd_{20}\pi Au_{37}Cd_{16}$ 的原子结构, $Au_{27}Cd_{1}$ 核心和 $Au_{10}Cd_{15}$ (SR) ₃₅的结构^[42]。(e) 从 $Au_{5}Ag_{11}$ -DMBT到 $Au_{5}Ag_{9}Cu_{2}$ -DMBT 的原子交换示意图与(f) $Au_{5}Ag_{11}$ -DMBT到 $Au_{5}Ag_{11}$ -DMBT-DCBT和 $Au_{5}Ag_{11}$ -DCBT的配体交换示意图^[43]。(g) Au_{25} (SR) $_{18}$ 及其卡托普利和谷胱甘肽配体结构图^[34] 与(h) Au_{25} (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。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

XXXX; XX (XX)

率^[46]。通过密度泛函理论(density functional theory, 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Au2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 Au,,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1120 nm 左右, HOMO-LOMO的差值为1.18 eV, 对应1047 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) 还能还反映电 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Au4MBA26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(1080~1000 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。



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) Au₂₄Cd₁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1250nm,在血液中的半衰期较长(约为 19.5h),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4mm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24h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%。 Au₂₄Cd₁能够实时监测AKI模型小鼠的肾功能变化, 监测时长可达72h,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1h内在肝脏内快速聚集, 荧光信号在24h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1h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。

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24h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



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)和处理后蒙特卡洛图像恢复 (Monte Carlo image restoration, MCR)的非侵入性成像图;(c) 对整个腹部区域的对比度增强的定量分析图以及(d) 小鼠左腿在处理前 和处理后MCR的成像图与白色线上的荧光强度分布图^[64]。(e) 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 以及(f-i) 沿白色直线的荧光强度分布图^[65]。

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治指导。 2025年,Yu等^[80]利用羧甲基壳聚糖连接的金团簇 和锶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



(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-e) 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]。

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24h增强约3倍,注射后30min内肾脏 积累增加,12h后显著减少,显示出高效的肾脏清 除能力(图5d-f)。2023年,Yang等^[33]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-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚 胺盐酸盐/N-羟基琥珀酰亚胺(1-Ethyl-3-(3dimethylaminopropyl) 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0.5~1h内实现淋巴结的高分辨 率成像,并在1h内达到信号峰值,持续时间超过 1h。Au-PC的淋巴结信号与背景比值可达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,24h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。



(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)^[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)的淋巴结信号与背景比值(LN/B)的比较(j)^[82]。

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. 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微米处的*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Au2 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Au,,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Au,3团簇,其在808 nm激发下由NIR-II荧光,发射中心位于1060 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Au₅的18倍、 90倍和3倍,这些增强的类酶活性使得Au₂Zn₁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Au,,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, Au₂₄Cd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。Au24Cd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) -1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor α, TNFα))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。Au₄Cd₁ 可以在损伤后对肾脏功能进行长达72h的诊疗(图 7e-i)。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Gd,O₃-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。



图7 生物活性金团簇的疾病诊疗

(a-d) 对照组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/膀胱荧光强度的结果(d)^[48]。(e-j) 注射Au₂₄Cd₁ 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Au₂₄Cd₁ 60 min后的NIR-II荧光图像(+Au₂₄Cd₁表示在顺铂处理后30 min内进行Au₂₄Cd₁的静脉注射)(f)、通过电感耦合等离子体质谱测定的Au₂₄Cd₁中金元素的血液半衰期(g)、(e) 中注射Au₂₄Cd₁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(f) 中注射Au₂₄Cd₁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

(49): 14758-14762

e202114722

653-660

高效的催化活性,在疾病的诊疗方面也取得了诸多 [2] [3] [4] [5]

> Bandi V G, Luciano M P, Saccomano M, et al. Targeted multicolor [6] in vivo imaging over 1,000 nm enabled by nonamethine cyanines. Nat Methods, 2022, 19(3): 353-358

Roy S, Bag N, Bardhan S, et al. Recent progress in NIR-II [7] fluorescence imaging-guided drug delivery for cancer theranostics. Adv Drug Deliv Rev, 2023, 197: 114821

Hong G, Robinson J T, Zhang Y, et al. In Vivo fluorescence

imaging with Ag₂S quantum dots in the second near-infrared

Diao S, Blackburn JL, Hong G, et al. Fluorescence imaging in vivo

at wavelengths beyond 1500 nm. Angew Chem Int Ed, 2015, 54

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):

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):

region. Angew Chem Int Ed, 2012, 51(39): 9818-9821

- Wang F, Zhong Y, Bruns O, et al. In vivo NIR-II fluorescence [8] imaging for biology and medicine. Nat Photon, 2024, 18(6): 535-547
- [9] LvZ, JinL, CaoY, et al. A nanotheranostic agent based on Nd(3+)doped YVO(4) 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. JAm 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 CO, to CO. JAm Chem Soc, 2022, 144(12): 5258-5262
- [18] Yang M, Wei T, He J, et al. Au nanoclusters anchored on TiO₂

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

Liu Z, Tabakman S, Welsher K, et al. Carbon nanotubes in biology [1] and medicine: in vitro and in vivo detection, imaging and drug delivery. Nano Res, 2009, 2(2): 85-120

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. JAm 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 photothermy and photoluminescence of rod-shaped Au₅₂(PET)₃₂ and Au₆₆(PET)₃₈ synthesized concurrently. Angew Chem Int Ed, 2024, **63**(32): e202407518
- [31] Truttmann 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 inAu18S2(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 $Au_{25}(capt)_{18}$ 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 welldefined gold nanoclusters. Sci China Chem, 2024, 67(3): 806-823
- [36] Jin S, Du W, Wang S, *et al.* Thiol-induced synthesis of phosphineprotected 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, Alsaiari S, *et al.* Protein-gold clusterscapped 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 Au_5Ag_{11} . 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] Stamplecoskie K G, Kamat P V. Size-dependent excited state behavior of glutathione-capped gold clusters and their lightharvesting capacity. JAm 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 aggregationinduced 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: 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. JAm Coll Cardiol, 2023, 81(4): 336-354
- [63] Demené 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 highbrightness NIR-II gold nanoclusters for high-resolution bioimaging and photothermal therapy. Adv Funct Mater, 2025:

2418867

- [66] Gosling R C, Williams G, Al Baraikan 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] 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
- [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] Bai L, Li J, Li G, et al. Skeletal interoception and prospective application in biomaterials for bone regeneration. Bone Res, 2025, 13(1):1
- [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: 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. Phosphorylcholineconjugated 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 scavengingbased 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 oxidegold 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

·16·

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 region II (NIR-II, 1000 - 3000 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 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

^{*} 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