

## 稀土上转换荧光纳米材料的制备与生物应用\*

单爽 吴昊 谭明乾\*\* 马小军\*\*

(中国科学院大连化学物理研究所生物技术部, 大连 116023)

**摘要** 近几年, 稀土上转换荧光纳米材料作为新型的荧光探针受到研究者的广泛关注, 其优势在于光化学稳定性好、发射谱带窄、荧光寿命长、Stokes 位移大等。同时, 它利用近红外激光器作为激发光源, 组织穿透能力好、对生物组织的损伤小、几乎没有背景荧光, 使其应用于生物活体荧光成像成为可能。本文主要综述了最近稀土上转换荧光纳米材料在制备与生物应用方面的研究进展。

**关键词** 上转换荧光, 纳米材料, 荧光探针, 活体荧光成像  
**学科分类号** Q5

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00254

生物荧光成像作为一项分子、基因水平的分析检测技术, 由于具有快速、无损、直观、灵敏度高、优势, 近年来, 已广泛被应用于科学研究、临床诊断及治疗等各个领域<sup>[1]</sup>。在生物荧光成像中, 荧光探针可以对被检测物进行标记和示踪, 是生物荧光成像技术中的关键因素之一。目前在生物荧光成像标记中应用最广泛的探针材料是有机染料, 如吲哚菁绿(ICG)、罗丹明等, 其中吲哚菁绿是目前唯一被允许应用于临床医学的有机染料<sup>[2]</sup>。但是它们普遍存在一些局限性, 如激发光谱较窄而发射谱带较宽, 光稳定性差, 易光漂白、光解等, 因此不利于进行在体实时、动态检测<sup>[3]</sup>。近些年随着纳米材料的发展, 半导体量子点也被应用于荧光检测中, 虽然它具有光稳定性好、荧光量子产率高、发射峰窄、Stokes 位移大等优点, 但是其化学稳定性差且存在重金属毒性。并且这两类探针材料都需要紫外光源的激发, 紫外光源的组织穿透能力弱, 对生物组织损伤大, 自荧光干扰强等缺点限制了它们在活体生物荧光成像方面的应用<sup>[4]</sup>。

理想的荧光探针应具备以下条件<sup>[5]</sup>: a. 粒径小且均匀(小于 50 nm); b. 具有良好的水溶性和生物相匹配性, 毒性低, 对生物体功能几乎没有影响; c. 具有良好的光化学稳定性, 不易被光解或漂白; d. 低能量激发, 发射光谱特性突出, 荧光量子产

率高; e. 具有良好的组织穿透能力。稀土上转换荧光纳米材料作为新型的荧光探针材料近几年引起了研究者的高度兴趣, 它具备了稀土发光材料的普遍优点, 如光化学稳定性好、发射谱带窄、发光寿命长、Stokes 位移大、生物毒性小等。此外, 其最大的优势在于利用近红外激光器作为激发光源, 具有较强的组织穿透能力, 对细胞或生物组织的损伤小, 并且几乎没有背景荧光干扰, 使其应用在生物活体荧光成像上成为可能, 活体荧光成像技术可以使研究人员直接观察动物体内的基因表达和细胞活动, 因此对稀土上转换荧光纳米材料的研究具有重大意义<sup>[6-7]</sup>。

### 1 稀土上转换荧光纳米材料简介

上转换荧光是在 20 世纪 60 年代中期被 Auzel 等<sup>[8]</sup>发现, 并且首次确切地提出了上转换荧光这个概念。此研究一经报道就引起了研究者的极大兴

\* 国家自然科学基金(91227126)和辽宁省自然科学基金(2013020177)资助项目。

\*\* 通讯联系人。Tel/Fax: 0411-84379139

谭明乾。E-mail: mqtan@dicp.ac.cn

马小军。E-mail: maxj@dicp.ac.cn

收稿日期: 2013-06-14, 接受日期: 2013-07-25

趣,并在光学设备方面取得了重要应用进展,如红外探测器、温度传感器、全固态激光等等.直到20世纪90年代后期,伴随着纳米材料的发展,稀土上转换荧光纳米材料才在生物分析和医学成像方面得到发展.

上转换荧光是利用稀土离子丰富的电子能级结构,通过连续吸收多个光子和能量转移,将低能量光辐射转换成高能量光辐射的过程<sup>[8]</sup>. Auzel在2004年的一篇综述文章中将上转换过程大体归结为四种情况:a. 激发态吸收上转换过程, b. 能量传递上转换过程, c. 协同上转换过程, d. 光子雪崩上转换过程<sup>[8]</sup>.

激发态吸收上转换过程是指处于基态  $E_0$  的离子吸收一个低能量的光子,被激发到亚稳态  $E_1$ ,然后再吸收一个低能量的光子,被激发到更高的激发态  $E_2$ ,最后从激发态跃迁回到基态时,辐射出高能光子的过程(图1中1).此过程是上转换荧光的最基本过程,多发生在单离子内部,所以要求掺杂的发光中心离子浓度小,以减小离子间的能量传递引起的能量损失.能量传递上转换过程是指利用激发光激发敏化中心离子,使其电子从基态跃迁到激发态,激发态的电子向下跃迁到能量较低的激发态或者回到基态时释放出的能量,以非辐射共振

能量转移的形式传递给相邻的激活中心离子,使激活离子的电子激发到高能态上,再跃迁回至基态时产生辐射跃迁的过程.根据能量传递方式的不同可以分为:能量传递上转换过程(图1中2)、交叉弛豫上转换过程(图1中3)、连续能量传递上转换过程(图1中4).此过程主要依赖于稀土离子间的相互作用,因此掺杂的稀土离子浓度需要足够高才能保证能量传递的效果.协同上转换过程是指在没有中间亚稳态或者没有最高激发态能级,可以直接达到高能态粒子数布局,然后辐射出短波长光子的过程.包括协同发光上转换过程(图1中5)和协同敏化上转换过程(图1中6).协同上转换过程与能量传递上转换过程有很多相同性质,但其上转换效率要比能量传递上转换过程低4~5个数量级,可以忽略不计.光子雪崩上转换过程(图1中7)是指通过基态吸收、激发态吸收和交叉弛豫等能量传递的过程,使处于中间亚稳态的离子数量急剧增加累积,使激活离子实现高能态的粒子数布局,最后跃迁回基态时辐射光子的过程.此过程主要利用离子间的交叉能量传递来实现,因此要求掺杂的稀土离子浓度足够高才能使中间亚稳态的粒子达到一定数目的累积.

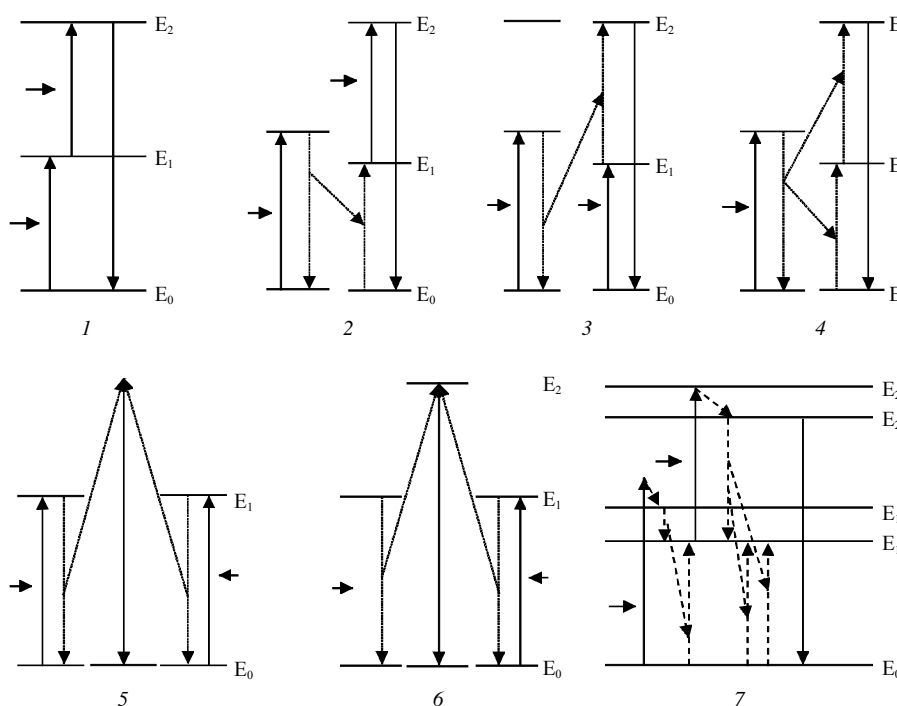


Fig. 1 Mechanism of upconversion fluorescence

图1 上转换荧光机理图

1: 激发态吸收上转换过程; 2: 能量传递上转换过程; 3: 交叉弛豫上转换过程; 4: 连续能量传递上转换过程; 5: 协同发光上转换过程; 6: 协同敏化上转换过程; 7: 光子雪崩上转换过程.

稀土上转换荧光材料就是具有此特殊性质的发光材料, 一般是通过在固体晶格(基质)中掺杂稀土离子(发光离子)得到的. 基质材料主要是金属元素的氟化物、氧化物、磷酸盐、钒酸盐等, 目前氟化物被认为是较理想的基质材料, 应用最广泛的是  $\text{NaYF}_4$ . 首先是因为其声子能量最低, 有利于提供合适的晶体场, 降低非辐射跃迁的几率, 其次是化学稳定性好, 立体结构和晶格大小也有利于稀土离子的掺杂<sup>[9]</sup>. 稀土元素具有丰富的电子能级结构: 首先, 由于 4f 电子能层的屏蔽作用, 使 4f 电子能级间的跃迁受基质的影响非常小, 可以形成稳定的发光中心; 其次, 稀土离子能级间的跃迁属于 f-f 禁阻, 这样使得发光中心的亚稳态具有较长的能级寿命, 可以实现了双光子或多光子效应. 发光离子  $\text{Tm}^{3+}$ 、 $\text{Er}^{3+}$ 、 $\text{Ho}^{3+}$  等, 是目前应用较多的稀土上转换荧光纳米材料的激活剂<sup>[9]</sup>. 但是, 在掺杂单个稀土离子时上转换荧光效率均较低. 因此, 为了提高上转换效率, 通常共掺杂一种在红外光范围有较大吸收截面的敏化离子, 敏化离子通过共振能量转移把吸收的激发能转移给激活离子, 实现激活离子高能态的粒子数布局, 从而提高激活离子的上转换效率, 我们把这个过程称为敏化发光.  $\text{Yb}^{3+}$  离子是最常用的敏化离子, 其原因在于  $\text{Yb}^{3+}$  受镧系收缩作用的影响, 其离子半径是镧系元素中最小的, 因此容易掺杂到不同的固体晶格中, 并且  $\text{Yb}^{3+}$  离子的基态  ${}^2F_{7/2}$  到激发态  ${}^2F_{5/2}$  能级跃迁与 975 nm 的能量相匹配, 因此在 980 nm 附近的吸收截面大、吸收带宽、同时  ${}^2F_{5/2}$  能级向下能级无辐射跃迁几率很小, 所以通常将其与能级丰富的  $\text{Tm}^{3+}$ 、 $\text{Er}^{3+}$ 、 $\text{Ho}^{3+}$  等离子共掺杂于基质材料中来提高上转换荧光效率<sup>[9]</sup>. 到目前为止, 在已有的报道中, 六方相的  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  和  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  被认为是上转换效率最高的荧光纳米材料<sup>[10-11]</sup>. 而影响上转换荧光效率的因素有很多: 除上述介绍的基质的性质和发光中心离子的能级结构以外, 还有纳米微粒的晶相、大小、形态以及裸露在纳米微粒表面的离子与溶剂的作用等等. 有研究报道, 通常掺杂大半径的稀土离子、表面包裹疏水基团、提高反应温度、延长反应时间等等条件都有利于上转换效率高的六方相纳米微粒的形成<sup>[12-13]</sup>. 但是, 目前制备的稀土上转换荧光纳米材料仍存在着普遍的缺陷之一就是上转换荧光效率低, 如何制备纯的六方相的上转换荧光纳米微粒  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  一直是研究者努力的方向.

## 2 稀土上转换荧光纳米材料的制备

### 2.1 稀土上转换荧光纳米材料的合成方法

目前合成稀土上转换荧光纳米材料的方法应用较多的有水热法和热分解法, 此外还有液相共沉淀法、微乳液法、溶胶-凝胶法等<sup>[9]</sup>. 各种方法所制得的荧光纳米微粒其大小、形貌可调控, 分散性好; 但是每种方法的条件控制都很严格. 因此, 如何制备粒径小、形状规则、晶相纯、单分散性、水溶性好、量子产率高的上转换荧光纳米微粒仍是一项挑战. 下面对应用较多的合成方法进行简单介绍.

**2.1.1 水热法.** 水热法是在密闭容器中, 在高温、高压条件下, 将原料加入到水溶液中进行水热反应的一种方法, 国内外各研究组多采用此方法合成了一系列的稀土上转换荧光纳米材料. 如 Wang 等<sup>[14]</sup>首次利用固-液两相水热法, 以稀土硬脂酸盐作为先驱体, 在液体石蜡-油酸体系中合成出具有较高发光强度的上转换荧光纳米微粒  $\beta\text{-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}/\text{Tm}^{3+}/\text{Ho}^{3+}$ , 其微粒形态均匀且粒径小( $\sim 25$  nm), 分散性好. 清华大学李亚栋课题组<sup>[15-16]</sup>采用水热法合成了一系列不同形貌、大小的镧系掺杂荧光纳米材料. 水热法的优点: a. 设备简单、操作方便、合成温度低、能耗低、含氧量低等; b. 制得粒子纯度高、大小及形貌可控、分散性好, 掺杂的稀土离子能均匀分布在基质的晶格中, 使离子间能够有效地实现能量传递; c. 不需要烧结, 避免在烧结过程中晶粒长大和混入杂质. 但影响水热法的因素较多: 温度高低、升温速度、搅拌速度及反应时间都会影响晶体形状与晶相.

**2.1.2 热分解法.** 热分解法是将稀土氧化物与三氟乙酸反应制得的三氟乙酸盐作为先驱体, 加入到高沸点有机溶剂(油酸、油胺等体系)中, 在惰性气体保护下升温到 300°C 左右, 使三氟乙酸盐热分解生成稀土氟化物. Prasad<sup>[17]</sup>以稀土三氟乙酸盐热分解方法合成了  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  纳米微粒, 粒径约为 7~10 nm、形状规则、分散性好. 在 980 nm 近红外光的激发时, 可在 802 nm 附近发出近红外光, 通过调节  $\text{Yb}^{3+}$  与  $\text{Tm}^{3+}$  的比例可以调节荧光强度, 由于激发光和发射光都处于近红外光区, 因此很适合用来做活体荧光成像的探针. Zhang 等<sup>[18]</sup>利用稀土盐酸盐与  $\text{NH}_4\text{F}$  为原料, 以油酸和 1-十八烯为溶剂, 通过热分解方法合成了  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ . 合成的纳米微粒小且均匀, 粒径约为  $(21.0 \pm 0.5)$  nm. 我

们采用三氟乙酸盐热分解法合成油溶性立方相稀土上转换荧光纳米材料  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ , 平均粒径约 21.3 nm 的多边形结构, 分别在 540 nm 和 660 nm 处发出荧光<sup>[9]</sup>. 热分解法的缺点在于原料昂贵、金属前驱体易氧化、反应温度高、副产品毒性等, 但是制得的产物产率高、结晶效果好、粒径小且均一、形状规则、分散性好.

**2.1.3 液相共沉淀法.** 液相共沉淀法是在混合金属盐溶液中加入适当的沉淀剂, 使各组分均匀沉淀, 将沉淀分离、干燥, 再在一定的温度和气氛下灼烧得到纳米发光材料. 孙家跃等<sup>[20]</sup>利用此方法制备了六方相晶体  $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$  (0.01%, 0.1%). 其粒径约为 50~60 nm, 含有少量杂质晶相. 在 798 nm 近红外光激发下可发射出蓝、绿色光. 通过上转换发光的机理, 可知蓝光主要来源于  $\text{Tm}^{3+}$  的激发态  $^1\text{G}_4$  到基态  $^3\text{H}_6$  的跃迁, 绿光来源于  $\text{Tm}^{3+}$  的  $^1\text{D}_2$  到  $^3\text{H}_5$  跃迁. 液相共沉淀法的优点是所用设备便宜、操作简便、不需要严格控制反应条件、节时、易实现工业化大规模生产. 但是此方法的缺点是需经过煅烧、能耗高、粒径不均匀、纳米粒之间易发生凝集, 不适合制备复杂的多组分体系.

**2.1.4 微乳液法.** 微乳液法是利用两种互不相溶的溶剂(有机溶剂和水)在表面活性剂作用下形成一个均匀的乳液, 从乳液滴中析出固相, 最后在一定程度下进行灼烧处理, 即可得到纳米荧光微粒. Shan 等<sup>[21]</sup>采用此方法成功合成了  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  纳米微粒, 得到的纳米微粒为立方晶相, 粒径约为 20 nm, 在非极性溶剂中分散性很好, 在以 980 nm 激光器作为激发光源时, 可以发出橙色荧光. 在经过 600°C 高温热处理后, 可将立方晶相的纳米微粒转化为六方晶相, 同时上转换荧光强度大大得到增强, 但是形态不是很均匀. 微乳液法制得的纳米微粒具有粒径分布窄、容易控制等特点, 其中表面活性剂对生成的微粒起稳定和防护作用, 还可控制形状, 从而得到不同形状的纳米微粒, 如球形、棒状等, 但是通常需要进行高温处理来提高上转换荧光效率.

## 2.2 稀土上转换荧光纳米材料的表面修饰方法

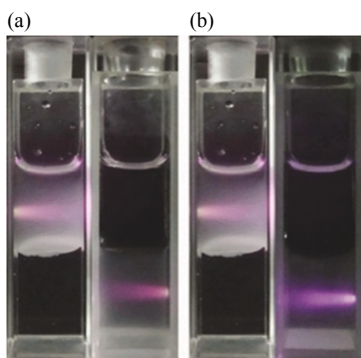
目前稀土上转换荧光纳米材料的合成方法已经比较成熟, 可以通过调节原料配比、温度及搅拌速度, 合成大小及形貌可调控、分散性好、上转换效率较高的稀土上转换荧光纳米材料. 但是通常制备的稀土上转换荧光纳米材料表面为疏水基, 难溶于水, 难以与生物分子连接, 限制了其在细胞标记及

生物荧光成像方面的应用. 因此需要通过表面修饰将疏水基团转化为亲水基团(例如—COOH、—NH<sub>2</sub>或—SH). 目前常用的表面修饰方法有配体氧化法、配体交换法、聚合物包覆法、 $\text{SiO}_2$  包裹法、层层自组装法等<sup>[9]</sup>. 如何选取有效的水溶性修饰方法来获得粒径小、水溶性好且荧光强度强的稀土上转换荧光纳米材料仍是研究的热点问题. 目前稀土上转换荧光纳米材料常用的表面修饰方法如下.

**2.2.1 配体氧化法.** 配体氧化法是利用强氧化剂(Lemieux-von Rudloff 试剂等)将稀土上转换荧光纳米材料表面包裹的油酸配体上的碳碳双键氧化成羧基, 得到亲水性的、具有羧酸功能的稀土上转换荧光纳米材料, 从而使稀土上转换荧光纳米材料不仅具有良好的水溶性, 而且可以和许多生物分子直接偶联. 复旦大学的 Chen 等<sup>[22]</sup>首次利用 Lemieux-von Rudloff 试剂将上转换荧光纳米微粒表面的油酸氧化成壬二酸, 结果显示纳米微粒表面产生大量羧基, 并且水溶性很好, 同时并未对原纳米微粒晶相及上转换荧光性质产生明显影响. 但是此方法只适用于表面配体含有碳碳不饱和键( $\text{C}=\text{C}$ )的纳米材料, 在反应过程中经常会生成  $\text{MnO}_2$ , 不易分离, 影响其水溶性, 并且由于氧化修饰后碳链的减短, 极性溶剂水容易对纳米微粒的荧光产生猝灭现象.

**2.2.2 配体交换法.** 配体交换法是采用配位能力较强、带有亲水基团的有机配体来替代稀土上转换荧光纳米材料表面配位能力较弱、疏水的有机配体, 从而使稀土上转换荧光纳米材料具有亲水性的一种方法. Jin 等<sup>[23]</sup>分别用聚丙烯酸(PAA)和聚乙烯亚胺(PEI)对聚乙烯吡咯烷酮(PVP)包裹的上转换荧光纳米微粒  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  进行水溶性修饰, PEI 和 PAA 分别带有亲水基团氨基和羧基, 对纳米微粒表面稀土离子的结合能力强于 PVP, 可以将 PVP 取代, 使其均匀稳定地分散在水中, 修饰后的纳米微粒的形态及晶相与原纳米微粒相同, 但是由于 PAA 表面羧基的氢键作用导致 PAA 修饰后的纳米微粒的粒径稍微偏大. Li 等<sup>[24]</sup>采用巯基乙酸(TGA)作为修饰剂通过配体交换法成功地将油胺为配体的  $\beta\text{-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  转化为水溶性的纳米微粒, 修饰前后纳米微粒的粒径、晶相、形态以及上转换荧光性质均不发生改变. 此种方法目前应用比较广泛, 但是不易控制交换效率. 我们<sup>[9]</sup>采用柠檬酸和 L-半胱氨酸分子作为修饰剂通过配体交换法修饰  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ , 其中柠檬酸中含有 3 个羧基, L-半胱氨酸分子中含有 1 个羧基、氨基、巯基,

经过修饰过程的配体交换, 柠檬酸或 L-半胱氨酸分子能稳定地存在于纳米微粒表面, 极大地增强了修饰后的纳米微粒在水中的溶解性, 使其易于溶解于水相中(图 2).



**Fig. 2 Water-solubility photographs of  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  before and after modification with citric acid (a) and L-cystine (b)**

**图 2 修饰前后  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  的水溶性照片**

(a) 柠檬酸修饰的  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ . (b) L-半胱氨酸修饰的  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ . 左侧: 修饰前; 右侧: 修饰后. 上层: 正己烷相; 下层: 水相, 激发光源为 980 nm 激光器.

**2.2.3 聚合物包覆法.** 聚合物包覆法<sup>[25]</sup>是利用具有两亲性聚合物的疏水端通过范德华力吸附在纳米微粒表面, 而亲水端与水相溶, 这样使纳米微粒分散在水中. 这种方法工艺相对比较复杂, 包裹之后纳米微粒的粒径会增大.

**2.2.4  $\text{SiO}_2$  包裹法.**  $\text{SiO}_2$  包裹法是利用硅烷试剂在上转换纳米微粒表面形成  $\text{SiO}_2$  层, 然后利用硅烷试剂所带配体的化学基团与生物分子共价偶联.

Zhang 等<sup>[18]</sup>采用热分解法合成了油溶性上转换荧光纳米微粒  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ , 其粒径约为 21 nm、形状规则、包裹的二氧化硅壳层薄且均匀、厚度为  $(8.0 \pm 1.5)$  nm、修饰后的纳米微粒可以形成稳定的水溶液, 经过细胞毒性分析显示修饰后的纳米微粒  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  可以用于细胞及动物成像系统.

Song 等<sup>[20]</sup>利用水热和共沉淀相结合的方法合成了油溶性上转换荧光纳米微粒  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ , 然后对其包裹  $\text{SiO}_2$  壳层, 结果显示修饰后的纳米微粒  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  上转换荧光性质未发生改变, 但是包裹后的纳米微粒粒径增大了 10 倍, 由 25 nm 增大到 250 nm.  $\text{SiO}_2$  包裹法的优势在于修饰后的纳

米微粒的上转换荧光性质不变, 对生物分子的影响也很小, 具有很好的生物相容性, 在细胞和动物体内成像方面具有广泛的应用前景. 这种方法比较成熟, 应用也很广泛. 但是此方法对工艺的要求较高, 难以精确控制包裹层的厚度和形貌, 有时会在一个  $\text{SiO}_2$  中包裹多个纳米微粒.

**2.2.5 层层自组装法.** 层层自组装法<sup>[27]</sup>是在带有疏水基团的稀土上转换荧光纳米材料表面首先包裹一层带某种电荷的高分子化合物, 再把此纳米材料加到带相反电荷的高分子化合物的溶液中, 使两种高分子化合物因带有相反电荷而相互吸引. 以此方法层层吸附, 就可以在稀土上转换荧光纳米材料的表面交替自组装成高分子层. 可以通过改变自组装的层数来控制高分子层厚度, 使稀土上转换荧光纳米材料稳定地分散在水中并具有良好的生物相容性. 但是此方法操作步骤繁琐、不易控制、且表面修饰后纳米微粒的粒径增大很多.

**2.2.6 主体 - 受体相互作用.** 李富友课题组<sup>[28]</sup>利用此方法合成了水溶性上转换纳米微粒. 首先利用热分解法合成了金刚烷乙酸(Ad)做配体的纳米微粒  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ (UCNPs-Ad), 然后将其与  $\beta$ -环糊精溶在水和乙醇中搅拌, 利用  $\beta$ -环糊精的水溶性, 作为主体自主与受体 Ad 作用, 将上转换纳米微粒均匀地分散在水中. 此方法操作简单, 修饰效果好且稳定, 在较宽的 pH 值范围内(3~10)荧光强度无明显变化. 修饰后纳米微粒粒径增加约 4~5 nm, 并且此方法只适合修饰剂对纳米微粒表面的配体有自主结合作用的修饰, 具有一定局限性.

总之, 经过聚合物包覆法、 $\text{SiO}_2$  包裹法、层层自组装法进行表面水溶性修饰后, 纳米微粒的粒径都会不同程度的增大, 配体交换法进行水溶性修饰后纳米粒径不会增大, 但是不容易控制交换效率, 影响其水溶性效果, 配体氧化法修饰后, 由于配体碳链的减短, 不能有效抑制极性溶剂水对荧光的猝灭, 荧光强度会比修饰前减弱很多, 并且此方法只适合配体中含有碳碳双键(C=C)的氧化.

### 2.3 一步合成水溶性稀土上转换荧光纳米材料

一步合成水溶性上转换荧光纳米微粒, 是将带有亲水基团的聚合物与制备稀土上转换荧光纳米材料的原料同时加入到高压反应釜中, 通过水热法一步合成水溶性上转换荧光纳米微粒. 与前面介绍的先合成油溶性的稀土上转换荧光纳米微粒后再进行水溶性修饰相比, 步骤简单、节省时间、也不会因为表面修饰引起粒径的增大. 近两年有一些研究者致

力于一步合成水溶性上转换荧光纳米微粒. Zhou 等<sup>[29]</sup>利用在稀土硝酸盐和  $\text{NH}_4\text{F}$  原料中加入聚乙烯亚胺, 以水热合成法调节温度为  $200^\circ\text{C}$ , 反应 1.5 h, 一步合成了水溶性上转换荧光纳米微粒  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ , 并进行了生物应用分析. 通过调节  $\text{NH}_4\text{F}$  的加入量, 可以得到不同粒径、大小均匀、单分散性的纳米微粒. Chen 等<sup>[30]</sup>利用  $[\text{Bmim}][\text{BF}_4]$  离子液体作为反应溶剂, 以硬脂酸稀土盐与聚乙烯亚胺(PEI)作为原料, 在水乙醇溶液中采用水热法合成了  $\beta\text{-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}@\text{PEI}$  上转换荧光纳米球, 粒径约 35 nm 左右且大小均匀, 表面连有氨基功能团. 离子液体由于其可以忽略的蒸汽压、化学性质稳定、不易燃、可以作为反应物及模板而在此作为绿色溶剂. 但是一步合成水溶性上转换荧光纳米微粒是以水热法作为最终合成方法, 因此, 实验条件的调控对最后纳米微粒的形貌都存在着影响, 不易控制纳米微粒的粒径、形态及晶相等.

### 3 稀土上转换荧光纳米材料的生物应用

稀土上转换荧光纳米材料由于其特殊的性质, 利用长波长的近红外光激发, 发射出短波长的荧光, 其组织穿透能力强, 几乎无组织背景荧光影响, 在生物医学领域有着广泛的应用前景. 但是由于目前制备的稀土上转换荧光纳米材料存在着水溶性差、生物相容性差、荧光效率低等缺点, 在生物应用方面的研究还有许多工作要做. 下面介绍近些年国内外研究者在此方面取得的进展.

#### 3.1 生物标记

**3.1.1 DNA 传感器的构建.** Chen 等<sup>[22]</sup>采用水热法合成了油酸做配体的  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  荧光纳米微粒, 再通过配体氧化法将其表面的油酸氧化成壬二酸, 实现其水溶性. 然后将链亲合素通过酰胺键作用连接到羧酸功能化的上转换荧光纳米微粒表面, 最后构建了一种高度灵敏的 DNA 纳米传感器(图 3). 在两个短链的 DNA 序列中, 一个为含有生物素的捕捉 DNA 序列, 它通过生物素与链亲合素之间的特异性作用而连接在链亲合素功能化的上转换荧光纳米微粒表面, 另一个为含有罗丹明的报告 DNA 序列. 其中罗丹明的吸收谱带与上转换荧光纳米微粒的发射谱带中绿色带(540 nm)重叠, 而罗丹明的发射峰位于 580 nm 处. 当采用 980 nm 连续激光器作为激发源时, 仅能观察到上转换荧光纳米微粒的发光信号, 说明了连有捕捉 DNA 序列的上转换荧光纳米微粒与报告 DNA 之间的距离较远, 不能发

生有效的荧光共振能量转移. 当加入一个长链的目标 DNA 后, 利用两个短链的 DNA 序列来捕捉目标 DNA 序列, 同样以 980 nm 连续激光器作为激发源, 此时可以观察到一个位于约 580 nm 处的宽发射峰逐渐出现, 对应于罗丹明的发射谱带, 同时上转换荧光纳米微粒的绿色发射峰强度逐渐下降. 并且目标 DNA 的浓度与发射光的强度比存在线性关系, 测量的目标 DNA 浓度极低, 说明此 DNA 传感器拥有极高的灵敏度, 这应该归因于在 980 nm 激光器激发下, 没有任何背景荧光, 仅有上转换荧光纳米微粒能够发光.

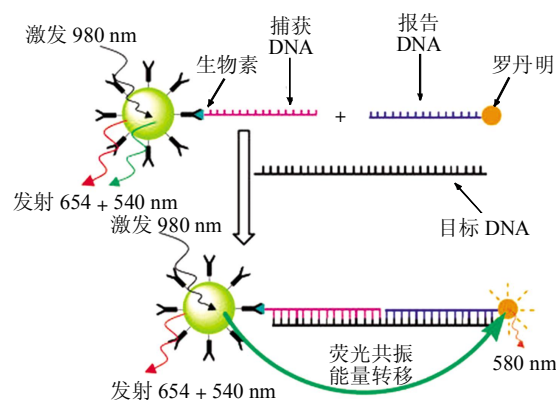


Fig. 3 Schematic of DNA sensors based on the upconversion nanoparticles<sup>[22]</sup>

图 3 基于上转换荧光纳米微粒构建 DNA 传感器<sup>[22]</sup>

**3.1.2 细胞免疫标记.** Wang 等<sup>[31]</sup>以上转换荧光纳米微粒  $\beta\text{-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  为荧光探针成功地进行了细胞免疫检测(图 4). 首先以水热法合成了纳米微粒  $\beta\text{-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ , 然后利用带有氨基的硅烷试剂(APTES)在其表面包裹氨基功能化的  $\text{SiO}_2$  壳层, 再将抗体通过与氨基共价结合连接到纳米微粒  $\beta\text{-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  表面, 作为荧光探针. 通过抗体与抗原间的特异性识别来标记肿瘤细胞, 在用 980 nm 红外光激发时, 几乎无背景荧光干扰, 提高了信噪比, 可以看到清晰的细胞成像. 由此我们可以推测在上转换荧光纳米微粒表面联接具有细胞靶向的多肽等, 可以进行癌细胞的检测和诊断以及活体动物荧光成像.

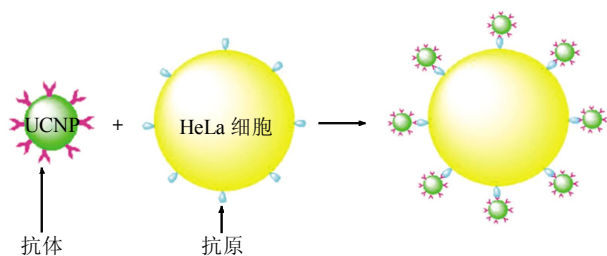


Fig. 4 Upconversion nanoparticles for immunolabeling of HeLa cells<sup>[31]</sup>

图 4 上转换荧光纳米微粒免疫标记 HeLa 细胞<sup>[31]</sup>

3.2 多模态成像

Xiong 等<sup>[32]</sup>通过热分解法和配体交换法制备了聚丙烯酸涂层的水溶性上转换荧光纳米微粒

NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>/Tm<sup>3+</sup>(PAA-UCNPs), 进行了小鼠活体荧光成像实验. 在长时间活体成像和毒性分析实验中, 按小鼠体重注射 15 mg/kg 的 PAA-UCNPs, 实验结果显示, PAA-UCNPs 主要滞留在肝脏和脾器官, 大多数以缓慢的速度从小鼠体内排出, 在体内滞留时间约为 115 天, 小鼠未出现异常反应. 通过组织和血液分析 PAA-UCNPs 的生物毒性, 结果显示其不存在明显的毒性. 此实验为稀土上转换荧光纳米材料应用于活体动物荧光成像提供了初步依据.

Liu 等<sup>[33]</sup>合成了一种同时具有磁共振、放射性、靶向性及荧光性质的多功能稀土上转换荧光纳米材料 <sup>18</sup>F-AA-Gd-NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>/Tm<sup>3+</sup>(Er<sup>3+</sup>), 实现了细胞靶向识别、活体荧光成像、磁共振成像、正电子放射断层扫描(PET)成像(如图 5, 6). 此实验为制备多功

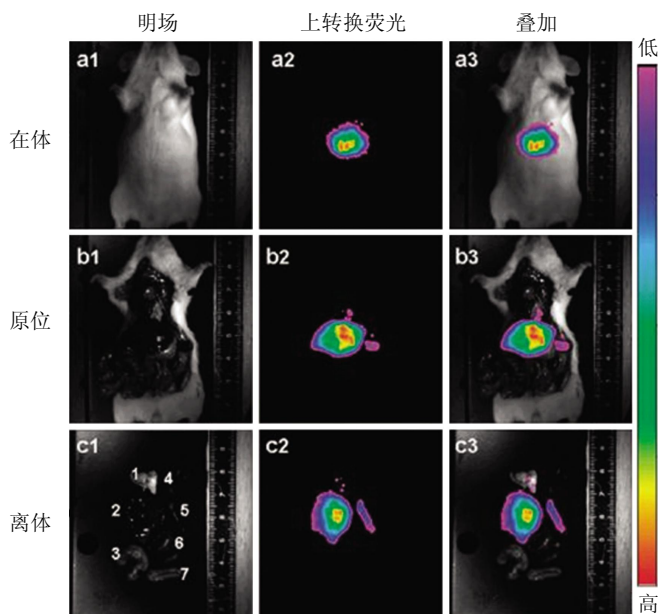


Fig. 5 Upconversion fluorescence imaging at 10 min post injection of <sup>18</sup>F-AA-Gd-NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>/Tm<sup>3+</sup><sup>[33]</sup>

图 5 注射 <sup>18</sup>F-AA-Gd-NaYF<sub>4</sub>:Yb/Tm 10 min 后的小鼠荧光成像图<sup>[33]</sup>

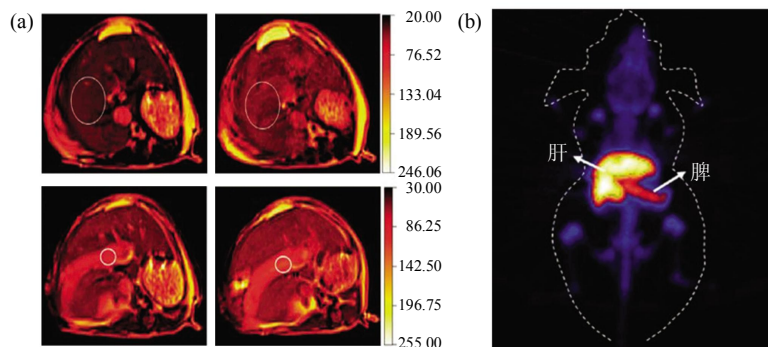


Fig. 6 MR (a) and PET images (b) at 10 min post injection of <sup>18</sup>F-AA-Gd-NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>/Tm<sup>3+</sup><sup>[33]</sup>

图 6 注射 <sup>18</sup>F-AA-Gd-NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>/Tm<sup>3+</sup> 10 min 后的小鼠磁共振成像图(a)和正电子放射断层扫描成像图(b)<sup>[33]</sup>

能的稀土上转换荧光纳米材料, 从而进行多模态成像开拓了新的视角, 为在细胞水平对活体动物进行整体分析与检测奠定了基础.

### 3.3 光动力学治疗

Zhang 等<sup>[34]</sup>成功地将上转换荧光纳米微粒  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  应用于光动力学治疗上(图 7). 在此研究中利用  $\text{SiO}_2$  将花青素 540(M540)包裹在稀土上转换纳米微粒表面形成  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}@\text{SiO}_2$  纳米结构, 然后将人乳腺癌细胞(MCF-7/AZ)抗体共价联接在此纳米微粒表面, 以达到对 MCF-7/AZ 高效靶向性. 当用 974 nm 近红外光激发时, 纳米微粒  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  在 537 nm 和 635 nm 可以发射出强的可见光, 花青素 540(M540)作为光敏剂吸收可见光, 将能量转移给周围的氧气形成单线态氧或者氧自由基可将周围癌细胞杀死, 达到治疗效果.

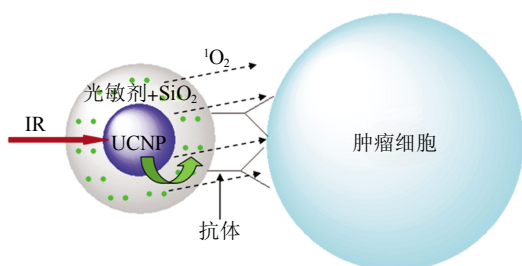


Fig. 7 Schematic of the photodynamic therapy based on the upconversion nanoparticles<sup>[34]</sup>

图 7 基于上转换荧光纳米微粒的光动力学疗法示意图<sup>[34]</sup>

近两年, 上转换荧光纳米材料在光动力学治疗上的应用研究得到了进一步发展. 例如, 研究者们开发了具有磁性的上转换荧光纳米微粒, 通过共价键合的作用将光敏剂联接在上转换荧光纳米微粒表面, 此种纳米微粒不但可以应用于光动力学治疗,

而且可以同时进行荧光成像和磁共振成像<sup>[35-37]</sup>. 2012 年, Park 等<sup>[35]</sup>合成了六方相核壳结构的上转换荧光纳米微粒  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}/\text{NaGdF}_4$ , 可以同时实现荧光成像和磁共振成像, 在此纳米微粒表面通过物理吸附以及化学键合的方式接入光敏剂二氢卟吩(Ce6). 此纳米微粒  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}/\text{NaGdF}_4@ \text{Ce6}$  在 980 nm 激发光源激发时, 在 660 nm 处的荧光辐射恰好被光敏剂 Ce6 吸收, 产生单线态氧, 杀死肿瘤细胞以实现光动力学治疗. 在同年, Qiao 等<sup>[36]</sup>合成了核壳结构的上转换荧光纳米微粒  $\text{NaGdF}_4:\text{Yb}, \text{Er}@\text{CaF}_2$ , 然后通过其表面的硅烷试剂将光敏剂以硅氧键的形式共价联接在上转换荧光纳米微粒表面. 在以 980 nm 激光器激发时, 此纳米微粒在 550 nm 处产生的荧光信号可以进行荧光成像, 而在 660 nm 处的荧光可以被光敏剂分子吸收以产生单线态氧达到光动力学治疗的目的. 同时利用上转换荧光纳米微粒中的  $\text{Gd}^{3+}$  可以进行磁共振成像的研究. Zeng 等<sup>[37]</sup>则是利用  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  替代上面所提到的  $\text{Gd}^{3+}$ , 合成了核壳结构的  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{NaYF}_4:\text{Yb}/\text{Er}$  纳米微粒来实现磁共振成像, 在纳米微粒表面联接光敏剂  $\text{AlPcS}_4$  以达到光动力学治疗的目的. 这些研究都将会为实现活体动物整体检测分析与治疗提供理论依据和实践基础.

### 3.4 药物传输

Zhang 等<sup>[38]</sup>合成了一种同时具有磁性和上转换性质的介孔型稀土上转换荧光纳米材料  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@ \alpha\text{-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ (图 8a). 通过调控反应过程中 HF 的量及反应时间可以得到不同  $\text{SiO}_2$  层厚度的纳米微粒. 通过药物装载实验证明, 中间空腔越大, 装载 DOX 量越多, 并且 DOX 的释放率随着 pH 值的降低会增大. 通过活体实验证明, 将 DOX 装载在此介孔型纳米微粒中对肿瘤的抑制效果要明显优于自由的 DOX 的抑制效果, 如果利

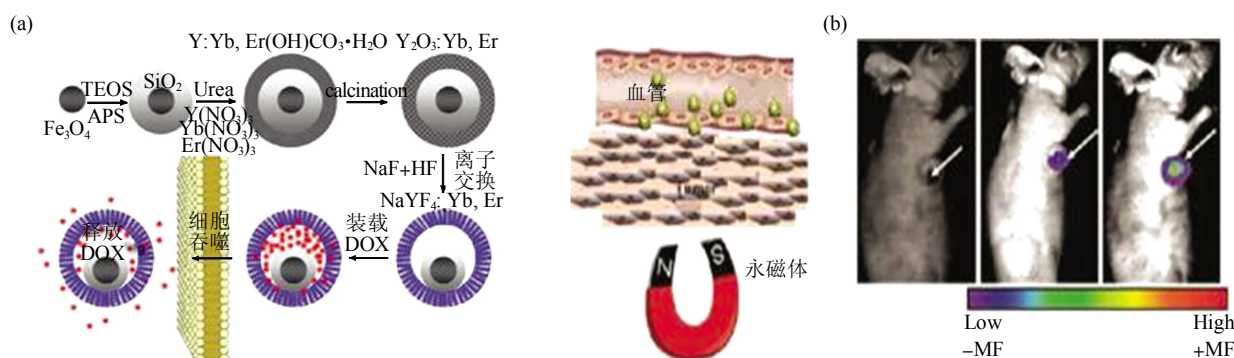


Fig. 8 Synthetic procedure for the multi-functional mesoporous nanostructure (a) and drug delivery experiment(b)<sup>[35]</sup>

图 8 多功能介孔型纳米微粒的合成过程(a)与药物传输实验(b)<sup>[35]</sup>



用其磁性作用将装载 DOX 的纳米微粒直接运输到肿瘤部位, 可使肿瘤减小 96%(图 8b). 因此, 这种具有磁性和上转换性质的介孔型稀土上转换荧光纳米材料可以用于药物的传输, 检测药物的释放, 并且可以减小抗癌药物在流通过程中产生的毒性, 也可利用其磁性, 将药物运输到受损部位.

#### 4 结论与展望

稀土上转换荧光纳米材料具有光化学稳定性好、发射谱带窄、发光寿命长、Stokes 位移大、生物毒性小、组织穿透能力好、对细胞或生物组织的损伤小、几乎没有背景荧光等优点, 有望成为活体荧光成像的优良探针材料. 但是对稀土上转换荧光纳米材料的研究仍存在许多问题需要进一步解决.

首先, 目前制备稀土上转换荧光纳米材料的条件都比较苛刻, 反应温度较高、时间较长、制得的纳米材料荧光量子产率非常低、并且生物相容性差. 因此, 获得粒径小且均匀、荧光量子产率高、生物相容性好的稀土上转换荧光纳米材料的制备方法有待改进. 其次, 制备功能性上转换荧光纳米材料用于多模态活体动物成像是目前荧光探针材料的一种发展趋势: 开发具有肿瘤靶向性功能的稀土上转换荧光纳米探针材料, 通过靶向性准确控制药物在目标组织释放, 来实现活体光动力学治疗和药物传输; 开发多功能的稀土上转换荧光纳米材料, 使其可以同时用做活体动物荧光成像和磁共振成像的探针材料, 实现在细胞水平对活体动物进行整体分析、检测以及治疗等都是未来重要的发展方向.

#### 参 考 文 献

- [1] Stephens D J, Allan V J. Light microscopy techniques for live cell imaging. *Science*, 2003, **300** (5616): 82–86
- [2] Fox I J, Brooker L G S, Heseltine D W, *et al.* New dyes for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation. *Am J Physiol*, 1956, **187** (3): 599–606
- [3] Weber J. Continuously Uv-bleaching of organic laser dyes. *Phys Letts A*, 1973, **45**(1): 35–36
- [4] Wang F, Tan W B, Zhang Y, *et al.* Luminescent nanomaterials for biological labeling. *Nanotechnology*, 2006, **17**: R1–R13
- [5] Zhou J, Liu Z, Li F Y. Upconversion nanophosphors for small-animal imaging. *Chem Soc Rev*, 2012, **41**(3): 1323–1349
- [6] Bunzli J-CG, Comby S, Chauvin A S, *et al.* New opportunities for lanthanide luminescence. *Biomaterials*, 2007, **25**(3): 78–729
- [7] Frangioni J V. *In vivo* near-infrared fluorescence imaging. *Curr Opin Chem Biol*, 2003, **7**(5): 626–634
- [8] Auzel F. Upconversion and anti-stokes processes with f and d ions in solids. *Chem Rev*, 2004, **104**(1): 139–174
- [9] Li C X, Lin J. Rare earth fluoride nano-/microcrystals: synthesis, surface modification and application. *J Mater Chem*, 2010, **20**: 6831–6847
- [10] Heer S, Keimpe K, Giidel H U, *et al.* Highly efficient multicolour upconversion emission in transparent colloids of lanthanide-doped NaYF<sub>4</sub> nanocrystals. *Adv Mater*, 2004, **16**(23–24): 2102–2105
- [11] Kramer K W, Biner D, Frei G, *et al.* Hexagonal sodium yttrium fluoride based green and blue emitting upconversion phosphors. *Chem Mater*, 2004, **16**(7): 1244–1251
- [12] Mai H X, Zhang Y W, Si R, *et al.* High-Quality Sodium rare-earth fluoride nanocrystals: controlled synthesis and optical properties. *J Am Chem Soc*, 2006, **128**(19): 6426–6436
- [13] Yu X F, Li M, Xie M Y, *et al.* Dopant-controlled synthesis of water-soluble hexagonal NaYF<sub>4</sub> nanorods with efficient upconversion fluorescence for multicolor bioimaging. *Nano Res*, 2010, **3**(1): 51–60
- [14] Wang M, Liu J L, Zhang Y X, *et al.* Two-phase solvothermal synthesis of rare-earth doped NaYF<sub>4</sub> upconversion fluorescent nanocrystals. *Materials Letters*, 2009, **63**(2): 325–327
- [15] Wang X, Zhuang J, Peng Q, *et al.* Hydrothermal synthesis of rare-earth fluorid nanocrystals. *Inorg Chem*, 2006, **45**(17): 6661–6665
- [16] Wang G F, Peng Q, Li Y D. Lanthanide-doped nanocrystals: synthesis, optical-magnetic properties, and applications. *Acc Chem Res*, 2011, **44** (5): 322–332
- [17] Prasad P N. Ultrasmall monodisperse NaYF<sub>4</sub>:Yb/Tm nanocrystals with enhanced near-infrared to near-infrared upconversion photoluminescence. *ACS Nano*, 2010, **4**(6): 3163–3168
- [18] Abdul Jalil R, Zhang Y. Biocompatibility of silica coated NaYF<sub>4</sub> upconversion fluorescent nanocrystals. *Biomaterials*, 2008, **29**(30): 4122–4128
- [19] 单爽, 吴晶, 谭明乾, 等. 一种水溶性稀土上转换荧光纳米探针及其活体荧光成像研究. *生物医学工程与临床*, 2013, **17**(3): 208–212
- [20] San S, Wu J, Tan M Q, *et al.* *Biomed Engin Clin Med*, 2013, **17**(3): 208–212
- [21] 孙家跃, 杨志萍, 杜海燕. 共沉淀法制备 NaYF<sub>4</sub>:Tm<sup>3+</sup>, Yb<sup>3+</sup> 的上转换发光. *发光学报*, 2009, **30**(2): 195–200
- [22] Sun J Y, Yang Z P, Du H Y. *Chin J Lumin*, 2009, **30**(2): 195–200
- [23] Shan S N, Wang X Y, Jia N Q. Synthesis of NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>/Er<sup>3+</sup> upconversion nanoparticles in normal microemulsions. *Nanoscale Research Letters*, 2011, **6**(1): 539
- [24] Chen Z G, Chen H L, Hu H, *et al.* Versatile synthesis strategy for carboxylic acid-functionalized upconverting nanophosphors as biological labels. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(10): 3023–3029
- [25] Jin J F, Gu Y J, Yin W, *et al.* Polymer-coated NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup> upconversion nanoparticles for charge-dependent cellular imaging. *ACS Nano*, 2011, **5**(10): 7838–7847
- [26] Li D, Dong B, Bai X, *et al.* Influence of the TGA modification on upconversion luminescence of hexagonal-phase NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup> nanoparticles. *J Phys Chem C*, 2010, **114**(18): 8219–8226
- [27] Yi G S, Chow G M. Water-soluble NaYF<sub>4</sub>:Yb, Er(Tm)/NaYF<sub>4</sub>/polymer

- core/shell/shell nanoparticles with significant enhancement of upconversion fluorescence. *Chem Mater*, 2007, **19**(3): 341–343
- [26] 宋 凯, 田利金, 孔祥贵, 等. 硅包覆上转换纳米晶制备和表征及生物特异性标记研究. *光谱学与光谱分析*, 2010, **1**(30): 133–136
- Song K, Tian L J, Kong X G, *et al.* *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2010, **1**(30): 133–136
- [27] Wang D, Rogach A L, Caruso F. Nanocrystal-labeled biofunctional colloids. *Nano Letters*, 2002, **2**(8): 857–861
- [28] Liu Q, Chen M, Li F Y, *et al.* Multifunctional rare-earth self-assembled nanosystem for tri-modal upconversion luminescence/fluorescence/positron emission tomography imaging. *Biomaterials*, 2011, **32**(32): 8243–8253
- [29] Zhou J C, Lin Z, Dong Y W, *et al.* Bioimaging and toxicity assessments of near-infrared upconversion luminescent NaYF<sub>4</sub>:Yb, Tm nanocrystals. *Biomaterials*, 2011, **32**(34): 9059–9067
- [30] Chen J, Guo C R, Wang M, *et al.* Controllable synthesis of NaYF<sub>4</sub>:Yb, Er upconversion nanophosphors and their application to *in vivo* imaging of caenorhabditis elegans. *J Mater Chem*, 2011, **21**: 2632–2638
- [31] Wang M, Mi C C, Wang W X, *et al.* Immunolabeling and NIR-excited fluorescent imaging of HeLa cells by using NaYF<sub>4</sub>:Yb, Er upconversion nanoparticles. *ACS Nano*, 2009, **3**(6): 1580–1586
- [32] Xiong L Q, Yang T S, Yang Y, *et al.* Long-term *in vivo* biodistribution imaging and toxicity of polyacrylic acid-coated upconversion nanophosphors. *Biomaterials*, 2010, **31** (27): 7078–7085
- [33] Liu Q, Sun Y, Li C G, *et al.* 18F-labeled magnetic-upconversion nanophosphors *via* rare-earth cation-assisted ligand assembly. *ACS Nano*, 2011, **5**(4): 386–3157
- [34] Zhang P, Steelant W, Kumar M, *et al.* Versatile photosensitizers for photodynamic therapy at infrared excitation. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**(15): 4526–4527
- [35] Park Y, Kim H, Kim J, *et al.* Theranostic probe based on lanthanide-doped nanoparticles for simultaneous *in vivo* dual-modal imaging and photodynamic therapy. *Adv Mater*, 2012, **24**(42): 5755–5761
- [36] Qiao X F, Zhou J C, Xiao J W, *et al.* Triple-functional core-shell structured upconversion luminescent nanoparticles covalently grafted with photosensitizer for luminescent, magnetic resonance imaging and photodynamic therapy *in vitro*. *Nanoscale*, 2012, **4**(15): 4611–4623
- [37] Zeng L Y, Xiang L C, Ren W Z, *et al.* Multifunctional photosensitizer-conjugated core-shell Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@NaYF<sub>4</sub>:Yb/Er nanocomplexes and their applications in T2-weighted magnetic resonance/upconversion luminescence imaging and photodynamic therapy of cancer cells. *RSC Adv*, 2013, DOI:10.1039/C3RA41916A
- [38] Zhang F, Braun G B, Pallaoro A, *et al.* Mesoporous multifunctional upconversion luminescent and magnetic "nanorattle" materials for targeted chemotherapy. *Nano Lett*, 2012, **12**(1): 61–67

## Preparation and Biological Application of Rare Earth Upconversion Fluorescent Nanomaterials\*

SHAN Shuang, WU Hao, TAN Ming-Qian\*\*, MA Xiao-Jun\*\*

(Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, China)

**Abstract** Rare earth upconversion fluorescent nanomaterials have drawn great attention as novel fluorescent probes because of their many unique merits, such as superior photostability, narrow emission spectra, long lifetime and larger Stokes shift. By using near infrared laser as excitation light source, it is feasible for the upconversion fluorescent nanomaterials as excellent fluorescent probes for *in vivo* fluorescence imaging due to the high light penetration depth in biological tissues, absence of photodamage to live organisms, low autofluorescence background. Recent progress of preparation and biological application of rare earth upconversion fluorescent nanomaterials is reviewed in this paper.

**Key words** upconversion fluorescence, nanomaterials, fluorescent probes, *in vivo* fluorescence imaging

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00254

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (91227126) and Natural Science Foundation of Liaoning Province (2013020177).

\*\*Corresponding author. Tel/Fax: 86-411-84379139,

TAN Ming-Qian. E-mail: mqtan@dicp.ac.cn

MA Xiao-Jun. E-mail: maxj@dicp.ac.cn

Received: June 14, 2013 Accepted: July 25, 2013