

线粒体靶向的二氧化硫荧光探针研究进展

李宜芳^a 王耀^{*,a} 牛华伟^{*,a} 陈秀金^a 李兆周^a 王永国^b^(a) 河南科技大学食品与生物工程学院/河南省食品绿色加工与质量安全控制国际联合实验室 河南洛阳 471000)^(b) 安阳学院 河南安阳 455000)

摘要 二氧化硫(SO₂)与生命系统中的许多生理和病理过程有关,过量的 SO₂ 会导致一系列生理疾病。因此,有效地识别和检测 SO₂ 具有显著的应用价值。近年来,已经报道了许多用于检测生物体系中 SO₂ 的荧光探针。与传统的检测方法相比,荧光探针具有灵敏度高、无创检测及实时成像等优点,更重要的是,使用荧光探针可以在体外和体内对 SO₂ 进行可视化检测。根据不同的反应机理,综述了近五年线粒体靶向的 SO₂ 荧光探针的研究进展,探讨了该领域面临的挑战和发展方向。

关键词 线粒体; 荧光探针; 二氧化硫; 细胞成像

Research Progress of Sulfur Dioxide Fluorescent Probe Targeting Mitochondria

Li, Yifang^a Wang, Yao^{*,a} Niu, Huawei^{*,a} Chen, Xiujin^aLi, Zhaozhou^a Wang, Yongguo^b^(a) College of Food & Bioengineering, Henan University of Science and Technology/Henan International Joint Laboratory of Food Green Processing and Quality Safety Control, Luoyang, Henan 471000)^(b) Anyang University, Anyang, Henan 455000)

Abstract Content of abstract sulfur dioxide (SO₂) is associated with many physiological and pathological processes in living systems, and excessive SO₂ can lead to a series of physiological diseases. Therefore, effective identification and detection of SO₂ have significant application value. Recently, many fluorescent probes for the detection of SO₂ in biological systems have been reported. Compared with traditional detection methods, fluorescent probe has the advantages of high sensitivity, non-invasive detection and real-time imaging. More importantly, the use of fluorescent probes allows visual detection of SO₂ both *in vitro* and *in vivo*. Based on different reaction mechanism, the research progress of mitochondrial targeted SO₂ fluorescent probes in the past five years is reviewed, and the challenges and development directions in this field are discussed.

Keywords mitochondria; fluorescent probe; sulfur dioxide; cell imaging

在线粒体中,含巯基氨基酸和硫化氢(H₂S)能内源性产生 SO₂^[1-2],衍生物以亚硫酸氢盐(HSO₃⁻)和亚硫酸盐(SO₃²⁻)的形式存在^[3-4]。机体中少量的内源性 SO₂ 衍生物具有舒张血管平滑肌和抗氧化的功能^[5-6]。然而,过量的 HSO₃⁻/SO₃²⁻ 可能会引起呼吸系统、神经系统和心血管系统多种疾病^[7-9]。因此,开发高灵敏度特异性识别 SO₂,并且靶向定位于线粒体的荧光探针,实现对线粒体中 SO₂ 的可视化监测对于某些疾病的预防、诊断非常

重要。

目前,用于 SO₂ 检测的方法有荧光探针法^[10]、滴定法^[11]、毛细管电泳法^[12]、流动注射分析法^[13-14]、离子色谱法^[15]、高效液相色谱法^[16-18]、电化学法^[19]等。其中,荧光探针由于操作简单、灵敏度高、成本低、无损等优点,已广泛应用于生物领域,如活细胞、组织中化学物质的监测^[20-21]。用于线粒体靶向 SO₂ 及其衍生物检测的荧光探针的设计原理主要依据其能够诱导探针光学信号发

* Corresponding authors. E-mail: wangyao@haust.edu.cn; niuhw0816@126.com

Received October 24, 2022; revised January 21, 2023; published online February 14, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31702218), the Youth Talent Support Project of Henan Province (No. 2020HYTP029), the Postgraduate Education Reform and Quality Improvement Project of Henan Province (No. HNYJS2020JD06), and the Scientific and Technological Research Project of Henan Province (Nos. 232102320298, 222102310524).

国家自然科学基金(No. 31702218)、河南省青年人才托举工程(No. 2020HYTP029)、河南省研究生教育改革与质量提升工程(No. HNYJS2020JD06)、河南省科技攻关(Nos. 232102320298, 222102310524)资助项目。

生改变. 常见的吡啶鎓盐、喹啉鎓盐、吲哚鎓盐、噻唑鎓盐和苯并吡喃鎓盐等带正电荷的基团, 不仅可以提高探针的水溶性, 还可以使探针具有良好的线粒体靶向性.

本文总结了近五年报道的特异性识别 SO_2 并且靶向定位于线粒体的荧光探针, 根据不同的线粒体靶向定位基团, 归类为吡啶/喹啉鎓盐类 SO_2 探针、吲哚鎓盐类 SO_2 探针、噻唑鎓盐类 SO_2 探针和苯并吡喃鎓盐类 SO_2 探针, 并对线粒体靶向 SO_2 荧光探针的研究方向进行探讨和展望.

1 吡啶/苯并吡啶(喹啉)鎓盐类 SO_2 探针

吡啶及其衍生物(图 1)比苯稳定, 其反应性与硝基苯类似. 典型的芳香族亲电取代反应发生在 3、5 位上, 但反应性比苯低, 一般不易发生硝化、卤化、磺化等反应.

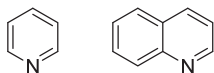
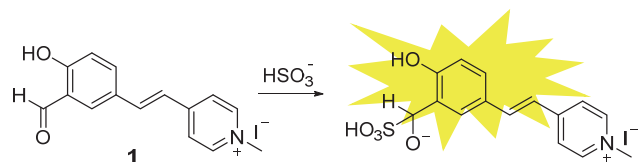


图 1 吡啶/苯并吡啶的结构

Figure 1 Structures of pyridine/benzopyridine

2018 年, 唐波课题组^[22]基于分子内电荷转移(ICT)机理将(*E*)-4-(4-羟基苯乙炔基)-1-甲基吡啶-1-碘化物(HMII)作为荧光团和醛基作为识别位点, 设计合成了识别 SO_2 近红外荧光探针 **1**, 反应机理见 Scheme 1. 在该探针中加入 HSO_3^- 后, 550 nm 处有最大荧光发射峰, 荧光强度与 HSO_3^- 浓度在 10~100 $\mu\text{mol/L}$ 范围内呈良好的线性关系, 检测限为 13.1 nmol/L. 该探针具有选择性好、细胞毒性低、灵敏度高、响应速度快(60 s)和 pH 稳定性良好(pH=7.5~8.5)等优点. 该探针还可用于检测 HepG2 细胞和斑马鱼线粒体中的 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$, 为临床诊断中监测 SO_2 衍生物提供了潜在的应用工具.

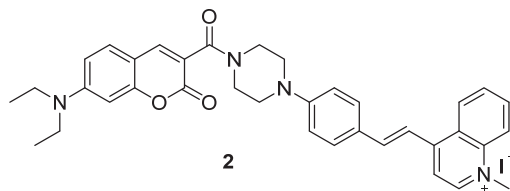


图式 1 探针 **1** 与 HSO_3^- 的反应机理

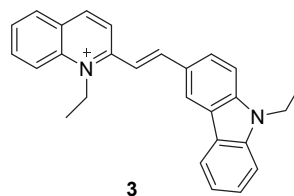
Scheme 1 Reaction mechanism of probe **1** with HSO_3^-

2019 年, 赵宝祥课题组^[23]基于荧光共振能量转移(FRET)机理, 由香豆素作为发色团和 4-(4-(二甲氨基)苯乙炔基)-1-甲基喹啉-1-鎓作为识别位点构建了探针 **2**. 该探针对于 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 具有较高的选择性. 随着 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 浓度逐渐增加, 探针 **2** 在 478 nm 处的荧光强度明显增强, 671 nm 处的荧光强度逐渐减弱, 溶液颜色由深

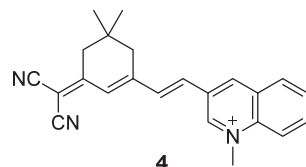
红色变为无色. 当添加 1 equiv. 的 HSO_3^- 时, 荧光强度比值(I_{478}/I_{671})增加 12 倍, 在 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 的浓度范围(0~7 mmol/L)内呈良好的线性关系, 检测限为 17 nmol/L. 该探针具有良好的光稳定性、线粒体靶向能力显著、灵敏度高、近红外发射信号好等优点, 成功地在 HeLa、L-02 和 HepG2 细胞中实现了对外源或内源性 SO_2 衍生物的实时和比率型监测.



2019 年, 孟庆涛课题组^[24]报道了一例靶向线粒体荧光探针 **3**, 用于食品中 HSO_3^- 的可视化检测. 该探针是基于 ICT 机理由 3-乙酰基-9-乙基吡啶和 1-乙基-2-甲基喹啉鎓碘化物两部分组成. 该探针对于 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 具有较高的选择性. 随着 HSO_3^- 的浓度逐渐增加(0~2 mmol/L), 其在 453 nm 处的吸光度逐渐下降, 溶液颜色由黄色变为无色; 598 nm 处的荧光强度逐渐减弱. 在 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 的浓度范围(0~100 $\mu\text{mol/L}$)内呈良好的线性关系, 检测限为 18.1 nmol/L. 该探针具有光稳定性良好、线粒体靶向能力显著、灵敏度高、检测速度快(100 s 内)和 pH 适用范围广(pH=7.0~11.5)等优点, 成功应用于检测葡萄酒中的 HSO_3^- , 且通过制备试纸条实现了对 HSO_3^- 的“裸眼”监测.

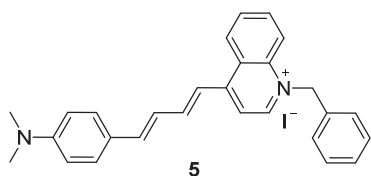


2020 年, 曾林涛课题组^[25]报道了一例靶向线粒体、原位激活的近红外荧光探针 **4**. 该探针是通过将 2-(3,5,5-三甲基环己-2-烯丙基)丙二腈与 3-喹啉甲醛偶联发生甲基化反应合成. 在加入 HSO_3^- (0~5 equiv.)后, 其在 380 nm 处的吸收峰降低, 在 550 nm 处出现一个新的吸收峰, 溶液颜色由浅黄色变为紫色, 660 nm 处的荧光强度与 HSO_3^- (0~20 $\mu\text{mol/L}$)浓度呈良好的线性关系. 该探针能实时定量测定 HSO_3^- , 特异性强、检测限低(24



nmol/L)、斯托克位移大、响应速度快(6 s), 并且 pH 稳定性良好。此外, 该探针还具有低细胞毒性和线粒体靶向能力, 已成功应用于 MCF-7 细胞线粒体中 HSO_3^- 生物成像。

2020 年, 张彤课题组^[26]报道了一例基于 ICT 机理检测 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 的新型近红外荧光探针 **5**, 由(*E*)-3-(4-(二甲氨基)苯基)丙烯醛与 1-苄基-4-甲基喹啉-1-碘化铵用哌啶催化合成。该探针在 550 nm 处呈现强烈的吸收峰, 加入 SO_3^{2-} 后光吸收强度急剧下降, 溶液颜色由蓝紫色变为无色。探针 **5** 在 690 nm 处显示强荧光, 加入 SO_3^{2-} 后荧光强度降低, SO_3^{2-} 的浓度(3.13~200 $\mu\text{mol/L}$)与探针的荧光强度呈良好的线性关系, 检测限为 0.46 $\mu\text{mol/L}$ 。该探针具有细胞毒性低、灵敏度高、选择性良好(13 种阴离子和 3 种生物醇醚)、pH 稳定性强(pH=3~10)和响应快速等优点。此外, 该探针可用于糖、自来水、葡萄酒和中药等样品中 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 的测定, 也可用于检测 HepG2 细胞和斑马鱼线粒体中的 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 。



吡啶/苯并吡啶(喹啉)鎓盐类 SO_2 探针的相关参数汇总对比见表 1。

表 1 吡啶/苯并吡啶(喹啉)鎓盐类 SO_2 探针的相关参数
Table 1 Related parameters of pyridine/phenylpyridine (quino-line) onium salts SO_2 probe

Probe	LOD	Examination range	Response time
1	13.1 nmol/L	10~100 $\mu\text{mol/L}$	60 s
2	17 nmol/L	0~7 mmol/L	— ^a
3	18.1 nmol/L	0~100 $\mu\text{mol/L}$	100 s
4	24 nmol/L	0~20 $\mu\text{mol/L}$	6 s
5	0.46 $\mu\text{mol/L}$	3.13~200 $\mu\text{mol/L}$	Within 30 min

^a “—” Means not mentioned in the literature.

2 吡啶鎓盐类 SO_2 探针

吡啶(图 2)基团具有刚性平面结构, 荧光性能良好。且具有较长的吸收波长和荧光发射波长, 常被用于构建可以检测酶类生物标志物的光学探针^[27-28]。

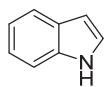
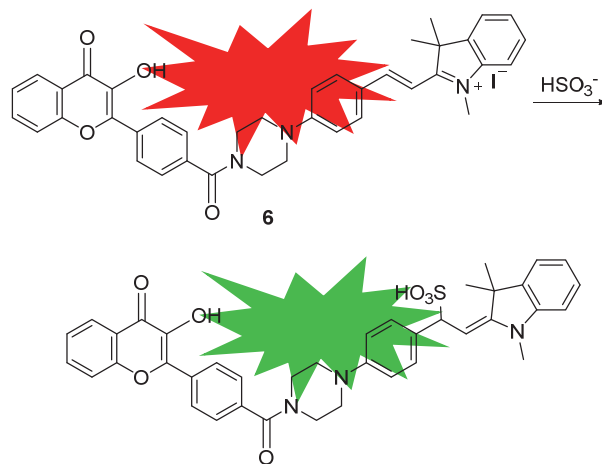


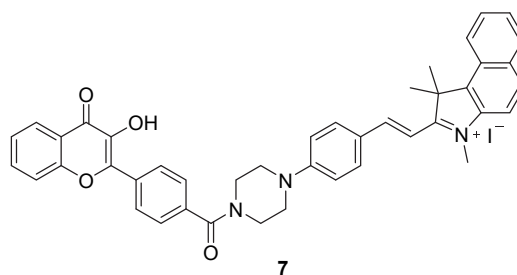
图 2 吡啶的结构
Figure 2 Structure of indolium

2017 年, 赵宝祥课题组^[29]报道了一例由吡啶鎓盐和 3-羟基-4*H*-色烯-4-酮构建的探针 **6**, 反应机理见 Scheme 2。在该探针中加入 NaHSO_3 后, 590 nm 处荧光强度减弱, 530 nm 处荧光强度显著增强, 2 min 内达到响应平台。荧光强度比值(I_{530}/I_{590})增加了 60 倍, 在测试溶液中至少 1 h 几乎保持不变, 且与 HSO_3^- 的浓度在 1.5~22.5 $\mu\text{mol/L}$ 范围内呈良好的线性关系, 检测限为 16 nmol/L。该探针具有选择性好、细胞毒性低、灵敏度高和 pH 稳定性良好(pH=4.5~8.5)等优点, 可以通过在 HepG2 细胞中内源性 HSO_3^- 的荧光成像实验来区分肝癌细胞和正常肝细胞, 从而有利于癌症的早期诊断。



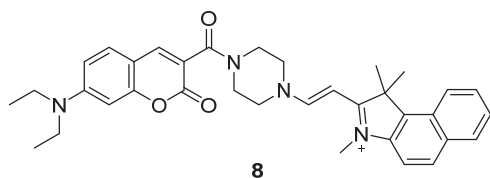
图式 2 探针 **6** 与 HSO_3^- 的反应机理
Scheme 2 Reaction mechanism of probe **6** with HSO_3^-

2020 年, 赵宝祥课题组^[30]基于 ICT 和 FRET 机理, 以二氢黄酮醇类衍生物为荧光团与 2,3,3-三甲基-3*H*-苯并[*g*]吡啶构建了探针 **7**。在该探针中加入 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 后, 615 nm 处荧光强度减弱, 475 nm 处荧光强度增加, 与 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ (0~0.6 equiv.) 浓度呈良好线性关系, 检测限为 30 nmol/L。该探针具有光稳定性好、灵敏度高、细胞毒性低、选择性好、抗干扰能力强和 pH 稳定性好(pH=4~10)等优点, 不仅可以用于检测 Hela 细胞中的 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$, 还可用于癌细胞中 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 的监测, 对癌症早期诊断具有重要意义。

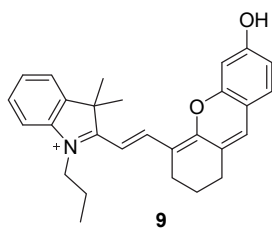


2020 年, 赵宝祥课题组^[31]通过 FRET 和 ICT 机理,

由香豆素荧光团与 2,3,3-三甲基-3*H*-苯并[*g*]吡啶构建而成探针 **8**。在该探针中加入 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ ($0\sim 6\ \mu\text{mol/L}$) 后, 620 nm 处的荧光强度逐渐减弱, 490 nm 处的荧光强度明显增强, 溶液颜色由深红色变为蓝色, 荧光强度比值(I_{490}/I_{620})与 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 的浓度在 $0\sim 2.5\ \mu\text{mol/L}$ 范围内呈良好的线性关系, 检测限为 $15.6\ \text{nmol/L}$ 。该探针具有光稳定性好、灵敏度高、响应速度快(13 min)、细胞毒性低、选择性好(13 种阴离子和三种生物硫醇)、抗干扰能力强(O_2 、 Fe^{2+} 、 H_2O_2 、 HClO 、 HO^- 、 OH^- 、 $t\text{-BuOOH}$ 、 $t\text{-BuOO}^\bullet$ 、 NO_3^- 、 CN^- 、 GSH 、 Fe^{3+} 、 Cys 、 H_2S 、 Ca^{2+} 、 Hg^{2+} 、 Pb^{2+})和 pH 稳定性好($\text{pH}=3\sim 8$)等优点。将该探针用于 HepG2 和 L-02 中的内源性 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 的检测, 可观察到 Na_2SO_3 处理过的 HepG2 细胞中绿色荧光强度增强和红色荧光强度减弱。通过对内源性 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 的检测可区分正常肝细胞和肝癌细胞, 从而有利于癌症的早期诊断。

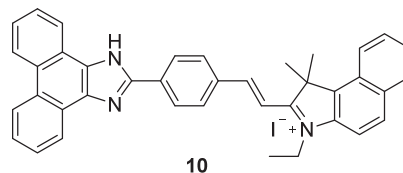


2019 年, 杨兴斌课题组^[32]报道了一例由 IR-780 碘化物一步分解得到的靶向线粒体荧光探针 **9**。在该探针中加入 HSO_3^- 后, 溶液颜色由蓝色变为无色, 705 nm 处荧光强度逐渐减弱, 与 HSO_3^- 的浓度在 $0.01\sim 0.15\ \text{mmol/L}$ 范围内呈良好的线性关系, 检测限为 $0.37\ \mu\text{mol/L}$ 。该探针具有光稳定性好、灵敏度高、响应速度快、细胞毒性低、选择性好和 pH 稳定性好等优点。该探针可用于测定食品样品(冰糖和红酒)中的 HSO_3^- , 也可用于 HeLa 细胞中 HSO_3^- 的荧光检测, 并且首次在小鼠体内实现“裸眼”识别 HSO_3^- 。

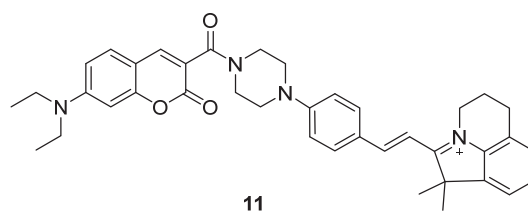


2019 年, 姚守拙课题组^[33]报道了一例由 2,3,3-三甲基-3*H*-苯并[*g*]吡啶和 4-(1*H*-9,10-苯并咪唑基)苯甲醛缩合而成的靶向线粒体荧光探针 **10**。在该探针中加入 HSO_3^- ($0\sim 3\ \text{equiv.}$) 后, 493 nm 处的吸收强度降低, 319 nm 处吸收强度增加(约 174 nm 蓝移), 溶液颜色由红色变为无色。随着 HSO_3^- 浓度的增加, 在 450 和 605 nm 处

的荧光强度分别随着 370 和 550 nm 的激发而逐渐增强。探针 **10** 具有光稳定性好、灵敏度高、检测限低($\text{LOD}=85\ \text{nmol/L}$)、响应速度快(20 s)、细胞毒性低、选择性好和 pH 稳定性较好($\text{pH}=6\sim 9$)等优点, 可用于实时检测细胞中的 SO_2 衍生物。

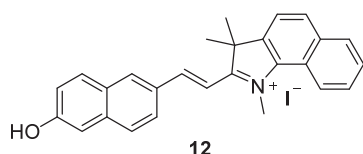


2019 年, 林伟英课题组^[34]报道了一例靶向线粒体荧光探针 **11**。该探针由香豆素和吡啶阳离子部分组成。该探针被 405 nm 波长激发后, 在 472 和 600 nm 处出现两个荧光发射峰, 荧光强度比值(I_{472}/I_{600})随粘度的增加而减小。在非粘性体系 [$V(\text{MeOH}) : V(\text{Gly}) : V(\text{PBS}) = 9 : 0 : 1$] 中, 当加入 NaHSO_3 ($0\sim 100\ \mu\text{mol/L}$) 时, 其在 600 nm 处荧光强度降低, 472 nm 处荧光强度增加。探针 **11** 荧光强度比值与 HSO_3^- 的浓度在 $0\sim 15\ \mu\text{mol/L}$ 范围之间存在良好的线性关系, 检测限分别为 $6.6\times 10^{-5}\ \text{mol/L}$ [$V(\text{MeOH}) : V(\text{Gly}) : V(\text{PBS}) = 9 : 0 : 1$] 和 $7.9\times 10^{-5}\ \text{mol/L}$ [$V(\text{MeOH}) : V(\text{Gly}) : V(\text{PBS}) = 3 : 6 : 1$]。探针 **11** 在非粘性环境中荧光强度比值(I_{472}/I_{600})增加 35.4 倍, 在粘性环境中增加 71.5 倍。在较高粘度的 [$V(\text{MeOH}) : V(\text{Gly}) : V(\text{PBS}) = 2 : 96 : 2$] 混合物中, 荧光强度比值(I_{472}/I_{600})增加 151.2 倍。因此, 在粘性系统中探针 **11** 对 SO_2 的荧光强度优于非粘性系统。该探针具有光稳定性好、灵敏度高、响应速度快(5 min)、细胞毒性低和选择性好(10 种阴离子、6 种阳离子、7 种氨基酸和三种活性氧)等优点, 并且可用于检测粘性介质中的 SO_2 衍生物。

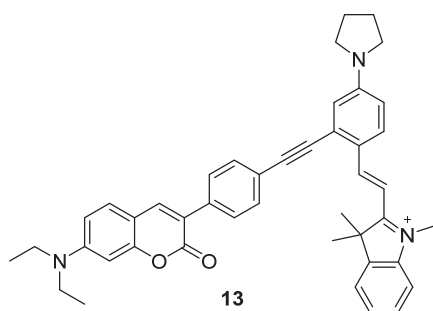


2020 年, 倪中海课题组^[35]报道了一例由 2,3,3-三甲基-3*H*-苯并[*g*]吡啶和 6-羟基-2-萘醛的缩合反应合成靶向线粒体的荧光探针 **12**。该探针在加入 HSO_3^- 后发生迈克尔加成反应, 587 nm 处荧光强度逐渐减弱, 467 nm 处荧光强度逐渐增大, 溶液颜色由黄色变为无色, 荧光强度比值(I_{467}/I_{587})与 HSO_3^- 浓度在 $0\sim 50\ \mu\text{mol/L}$ 的范围内呈良好的线性关系, 检测限为 $0.21\ \mu\text{mol/L}$ 。探针 **12** 具

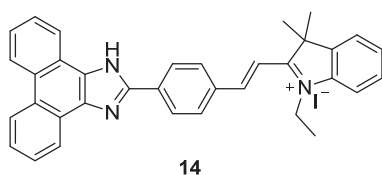
有光稳定性好、灵敏度高、响应速度快(2 min)、细胞毒性低、选择性好和 pH 稳定性好(pH=4~10)等优点. 该探针在 HeLa 细胞中孵育 0.5 h 后仅能观察到红色荧光, 没有蓝色荧光; 将不同浓度的 NaHSO_3 溶液加入到 HeLa 细胞中继续孵育 0.5 h 后, 蓝色荧光明显增强, 红色荧光逐渐减弱, 表明该探针可以在活细胞中检测到外源和内源性 SO_2 衍生物, 为其在生物医学诊断中的应用提供了理论依据.



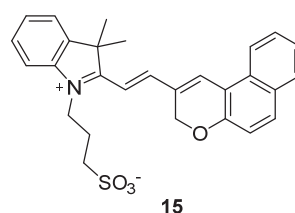
2020 年, 刘志洪课题组^[36]报道了一例基于跨键能量转移(TBET)机理的比率荧光探针 **13**, 由香豆素和吡啶阳离子两部分组成. 该探针在加入 HSO_3^- 后 611 nm 处荧光强度减弱, 493 nm 处荧光强度增强, 荧光强度与 HSO_3^- 浓度在 0~400 $\mu\text{mol/L}$ 的范围内呈良好的线性关系, 检测限为 0.09 $\mu\text{mol/L}$. 探针 **13** 具有光稳定性好、灵敏度高、细胞毒性低、选择性好和 pH 稳定性好(pH=4.2~8.0)等优点. 结合良好的双光子荧光特性和线粒体靶向能力, 该探针能追踪活细胞和脑组织水平中的 SO_2 衍生物.



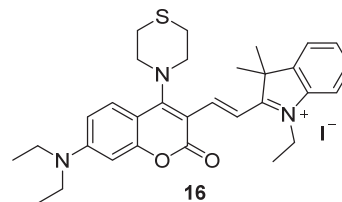
2020 年, Periasamy 课题组^[37]报道了一例靶向线粒体荧光探针 **14**, 由吡啶阳离子和 4-(1H-9,10-苯并咪唑基)苯甲醛缩合而成. 在该探针中加入 SO_3^{2-} 后, 紫外光谱中 318 nm 处吸收峰向 330 nm 处发生红移, 490 nm 处的吸收峰完全消失; 荧光光谱中 460 nm 处荧光强度增强, 595 nm 处荧光强度减弱. 探针 **14** 具有选择性好(11 种阴离子和 3 种氨基酸)、灵敏度高、响应速度快(150 s)和 pH 稳定性良好(pH=5.0~8.0)等优点, 可用于识别食品样品和活细胞中的 SO_3^{2-} .



2021 年, 张书胜课题组^[38]设计并合成了首个具有聚集诱导发光增强特性的近红外荧光探针 **15**, 由 3H-苯并[*j*]吡喃-2-甲醛与吡啶阳离子缩合而成, 用于 SO_2 衍生物在体外、细胞和斑马鱼中的比率型检测. 在该探针中加入 HSO_3^- 后, 668 nm 处荧光强度逐渐降低, 520 nm 处荧光强度逐渐增大, 荧光颜色从红色变为蓝绿色; 荧光强度与 HSO_3^- 浓度在 0~5 $\mu\text{mol/L}$ 的范围内呈良好的线性关系, 检测限为 0.17 $\mu\text{mol/L}$. 探针 **15** 具有光稳定好、选择性好(5 种阳离子、12 种阴离子和 3 种生物硫醇)、灵敏度高、响应速度快(30 s)和 pH 稳定性好(pH=3.5~9.5)等优点. 生物成像实验结果表明其能够对线粒体和活细胞内的 SO_2 衍生物进行检测.

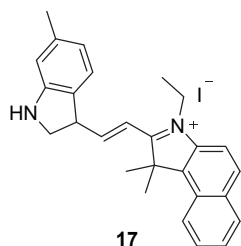


2022 年, Li 等^[39]设计并合成了线粒体靶向检测 SO_2 的探针 **16**, 由半花菁和香豆素构成. 在该探针中加入 40 equiv. 的 HSO_3^- 后, 552 nm 处的紫外最大吸收峰降低, 在 400 nm 处出现新的吸收峰, 溶液颜色由紫色变为几乎无色; 加入 30 $\mu\text{mol/L}$ 的 HSO_3^- 后, 以波长 430 nm 激发时, 480 nm 处荧光强度增强, 650 nm 处荧光强度减弱, 探针的荧光颜色由深红色变为蓝绿色, 荧光强度比增加 20 倍(I_{480}/I_{650}). 荧光强度比值与 HSO_3^- 浓度在 0~10 $\mu\text{mol/L}$ 的范围内呈良好的线性关系, 检测限为 138 nmol/L. 探针 **16** 具有选择性良好(13 种阴离子和 10 种生物硫醇)、灵敏度高、响应速度快(15 min)和 pH 稳定性良好(pH=7.4~9)等优点, 能实现 SO_2 衍生物在活细胞中的生物成像.



2022 年, 邓赞课题组^[40]基于 ICT 机理, 由甲基吡啶为供体、苯并吡啶为受体设计并合成了探针 **17**, 用于检测中药的 SO_2 衍生物. 在该探针中加入 5 equiv. 的 $\text{SO}_3^{2-}/\text{HSO}_3^-$ 后, 489 nm 处的紫外最大吸收峰降低, 270 和 325 nm 处出现新的吸收峰, 溶液颜色由微红色变为无色; 加入 50 $\mu\text{mol/L}$ 的 $\text{SO}_3^{2-}/\text{HSO}_3^-$ 后, 以波长 495 nm 激发时, 556 nm 处荧光强度减弱, 而在 323 nm 处激

发时, 在 474 nm 处荧光明显增强, 荧光颜色由红变蓝绿色, 荧光强度比增加 110 倍 (I_{474}/I_{556}). 荧光强度比值与 $\text{SO}_3^{2-}/\text{HSO}_3^-$ 浓度在 15~45 $\mu\text{mol/L}$ 的范围内呈良好的线性关系, 检测限为 4.13 nmol/L. 该探针具有选择性好 (5 种阳离子、10 种阴离子和 2 种生物硫醇)、灵敏度高、响应速度快 (300 s) 和 pH 稳定性良好 (pH=7~10) 等优点, 还实现了 SO_2 衍生物在活细胞、斑马鱼和裸鼠体内的实时跟踪和生物成像.



吡啶鎓盐类 SO_2 探针的相关参数汇总对比见表 2.

表 2 吡啶鎓盐类 SO_2 探针的相关参数
Table 2 Related parameters of indolium salts SO_2 probe

Probe	LOD	Examination range	Response time
6	16 nmol/L	1.5~22.5 $\mu\text{mol/L}$	2 min
7	30 nmol/L	0~0.6 equiv.	— ^a
8	15.6 nmol/L	0~2.5 $\mu\text{mol/L}$	13 min
9	0.37 $\mu\text{mol/L}$	0.01~0.15 mmol/L	— ^a
10	85 nmol/L	0~3 equiv.	20 s
11	0.066 mmol/L/	0~15 $\mu\text{mol/L}$ /	5 min
12	0.079 mmol/L	2~30 $\mu\text{mol/L}$	— ^a
13	0.21 $\mu\text{mol/L}$	0~50 $\mu\text{mol/L}$	— ^a
14	0.09 $\mu\text{mol/L}$	— ^a	150 s
15	0.57 $\mu\text{mol/L}$	— ^a	30 s
16	0.17 $\mu\text{mol/L}$	0~5 $\mu\text{mol/L}$	15 min
17	4.13 nmol/L	15~45 $\mu\text{mol/L}$	300 s

^a “—” Means not mentioned in the literature.

3 苯并噻唑鎓盐类 SO_2 探针

苯并噻唑 (图 3) 半菁染料具有摩尔消光系数大、光稳定性好、水溶性好、细胞膜渗透性好、易于合成等优点^[41]. 此外, 苯并噻唑半菁部分的吸电子能力将增强相邻双键对强亲电试剂的反应性, 从而加快响应速度并降低探针对于 SO_2 衍生物的检测极限. 因此, 许多二氧化硫探针使用苯并噻唑半菁部分作为荧光团.

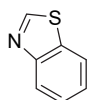
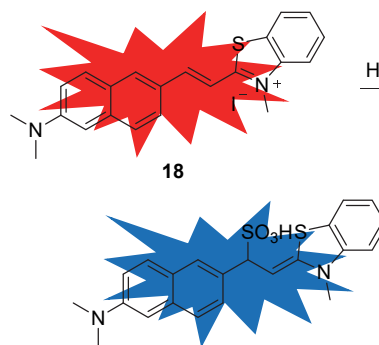


图 3 苯并噻唑的结构
Figure 3 Structure of benzothiazole

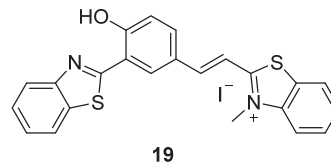
2017 年, 匡永清课题组^[42]报道了一例由 6-(二甲氨

基)-2-萘甲醛与噻唑阳离子缩合而成的靶向线粒体荧光探针 **18**, 反应机理见 Scheme 3. 在该探针中加入 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ (100 $\mu\text{mol/L}$) 后, 紫外光谱 488 nm 处的吸光度显著增加; 荧光光谱 690 nm 处的荧光强度降低 (激发波长 488 nm), 430 nm 处出现荧光信号 (激发波长 360 nm). 荧光强度比值 (I_{430}/I_{690}) 与 HSO_3^- 浓度在 0~90 $\mu\text{mol/L}$ 范围内呈线性关系, 检测限为 43 nmol/L. 探针 **18** 具有响应速度快 (10 s)、光稳定性好、选择性好 (11 种阴离子和 3 种生物硫醇)、灵敏度高和 pH 稳定性良好 (pH=8~8.9) 等优点. 生物成像实验结果表明其能够用于检测活细胞中的外源性和内源性 SO_2 衍生物.



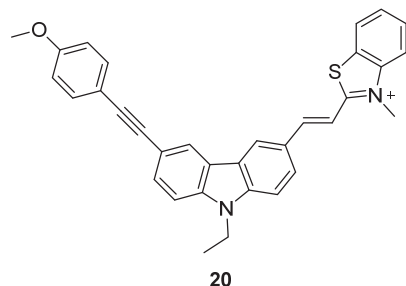
图式 3 探针 **18** 与 HSO_3^- 的反应机理
Scheme 3 Reaction mechanism of probe **18** with HSO_3^-

2017 年, 王雪飞课题组^[43]报道了一例线粒体靶向比率型荧光探针 **19**. 在该探针中加入 SO_3^{2-} (15 equiv.) 后, 517 nm 处的紫外吸收峰逐渐降低, 335 nm 处出现了新的吸收峰, 溶液颜色由淡粉色变为无色; 465 nm 处的荧光强度增加 150 倍, 荧光强度增强与 SO_3^{2-} 浓度在 0~0.5 $\mu\text{mol/L}$ 范围内呈线性关系, 检测限为 46 nmol/L. 探针 **19** 具有选择性好 (18 种阴离子和 3 种生物硫醇)、灵敏度高和 pH 稳定性良好 (pH=6.0~8.0) 等优点, 可用于检测活细胞中的外源性和内源性亚硫酸盐.

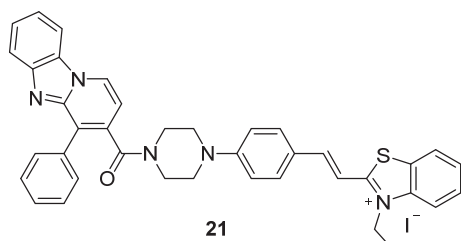


2019 年, Chen 等^[44]报道了一例基于 ICT 机理, 由苯并噻唑衍生物与吡啶构建而成双光子荧光探针 **20**, 能实现对线粒体黏度和二氧化硫衍生物的双重检测. 该探针不仅可以在 392 nm 处的蓝色荧光发射识别 SO_2 衍生物, 具有检测限低 (2 nmol/L) 和响应速度快 (60 s) 的优点, 而且还可以在甲醇/甘油混合体系在 566 nm 的红色荧光发射区检测黏度, 黏度值与该探针荧光寿命呈良好的

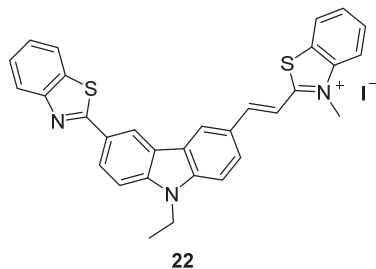
线性关系. 探针 **20** 可以检测制霉菌素诱导的细胞凋亡过程中线粒体黏度的变化, 也可在活体斑马鱼体内进行双光子(TP)荧光双色成像, 证明其可以实现黏度和 SO_2 衍生物的双重响应.



2019 年, 葛艳庆课题组^[45]报道了一例由苯并咪唑衍生物与噻唑阳离子构建而成靶向线粒体比率荧光探针 **21**. 在该探针中加入 SO_3^{2-} 后, 470 nm 处荧光强度增强, 578 nm 处荧光强度减弱, 荧光强度比值(I_{470}/I_{578})增加 95 倍; 荧光强度与 SO_3^{2-} 浓度在 1~4 $\mu\text{mol/L}$ 的范围内呈良好的线性关系, 检测限为 26.7 nmol/L. 该探针具有光稳定性好、选择性好(6 种阳离子、13 种阴离子和 3 种生物硫醇)、灵敏度高、响应速度快(2 min)和 pH 稳定性好($\text{pH}=5.0\sim 10.0$)等优点. 生物成像实验结果表明其可以检测线粒体以及胶质瘤细胞中的内源性 HSO_3^- .



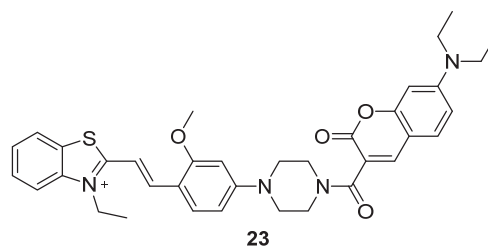
2019 年, 冯燕课题组^[46]报道了一例基于 ICT 机理, 由苯并噻唑衍生物与吡唑构建而成靶向线粒体比率荧光探针 **22**. 在该探针中加入 HSO_3^- (0~30 $\mu\text{mol/L}$)后, 480 nm 处的紫外最大吸收峰逐渐降低, 305 nm 和 351 nm 处出现两个新的吸收峰. 溶液颜色由黄的变为无色; 434 nm 处荧光强度增强, 600 nm 处荧光强度减弱, 荧光



颜色由桃红色变为紫色, 荧光强度比值(I_{434}/I_{600})与 HSO_3^- 浓度在 0~6 $\mu\text{mol/L}$ 的范围内呈良好的线性关系,

检测限为 0.04 $\mu\text{mol/L}$. 该探针具有光稳定性好、选择性好(10 种阴离子和 3 种生物硫醇)、灵敏度高、响应速度快(7 min)和 pH 稳定性好($\text{pH}=7.5\sim 9.0$)等优点. 生物成像实验结果表明其可以检测活细胞和斑马鱼中的 SO_2 衍生物.

2020 年, 赵宝祥课题组^[47]报道了一例由香豆素衍生物和噻唑阳离子通过 PRET 机理构建而成的靶向线粒体荧光探针 **23**. 该探针在 418 和 508 nm 处有两个吸收峰, 当加入 NaHSO_3 后, 583 nm 处的荧光强度减弱, 456 nm 处的荧光强度增加. 当加入 6 equiv. 的 NaHSO_3 时, 荧光强度比值 I_{456}/I_{583} 增加了 30 倍. 可见光下, 溶液颜色由红色变为浅黄色; 紫外光下, 溶液颜色由暗橙色变为绿色. 该探针具有光稳定性好、选择性好(19 种阴离子和 3 种生物硫醇)、灵敏度高、响应速度快(35 s)和 pH 稳定性好($\text{pH}=3.0\sim 10.0$)等优点. 生物成像实验结果表明其可以对 HepG2 细胞中内源性 HSO_3^- 进行检测, 有利于早期癌症的诊断.



苯并噻唑鎓盐类 SO_2 探针的相关参数汇总对比见表 3.

表 3 苯并噻唑鎓盐类 SO_2 探针的相关参数

Table 3 Related parameters of benzothiazonium salts SO_2 probe

Probe	LOD	Examination range	Response time
18	43 nmol/L	0~90 $\mu\text{mol/L}$	10 s
19	46 nmol/L	0~0.5 $\mu\text{mol/L}$	— ^a
20	2 nmol/L	— ^a	60 s
21	26.7 nmol/L	1~4 $\mu\text{mol/L}$	2 min
22	0.04 $\mu\text{mol/L}$	0~6 $\mu\text{mol/L}$	7 min
23	0.0126 $\mu\text{mol/L}$	— ^a	35 s

^a “—” Means not mentioned in the literature.

4 苯并吡喃鎓盐类 SO_2 探针

苯并吡喃(图 4)是最常见的近红外荧光染料, 光激发时吸收热量, 发射出近红外波长并发生红移, 产生高的荧光响应, 克服了其他染料紫外/可见光发射、短波

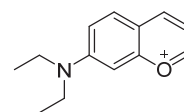
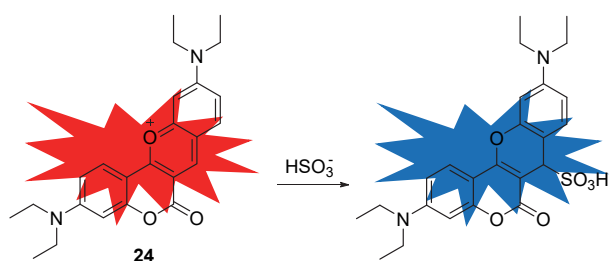


图 4 苯并吡喃阳离子的结构
Figure 4 Structure of benzopyran cation

长、斯托克斯位移小的缺点^[48-49]。

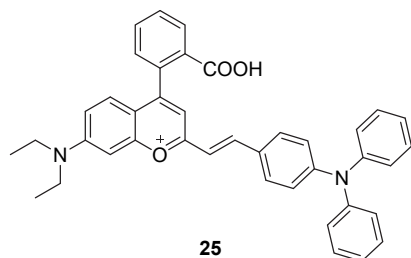
2017 年, 林伟英课题组^[50]报道了一例由香豆素与苯并吡喃阳离子构建而成的靶向线粒体荧光探针 **24**, 反应机理见 Scheme 4. 在该探针中加入 HSO_3^- ($0 \sim 10 \mu\text{mol/L}$) 后, 紫外光谱 580 nm 处吸收强度降低, 380 nm 处吸收强度增加; 荧光光谱 645 nm 处荧光强度增加, 450 nm 处荧光强度减弱, 荧光强度与 HSO_3^- 浓度在 $0.5 \sim 1.5 \mu\text{mol/L}$ 范围内呈良好的线性关系, 检测限为 $0.39 \mu\text{mol/L}$. 探针 **24** 具有光稳定性好、选择性好(6 种阳离子、12 种阴离子和 3 种生物硫醇)、灵敏度高、响应速度快(5 s)和 pH 稳定性好($\text{pH} = 4.0 \sim 9.0$)等优点. 生物成像实验结果表明其可以对脑组织细胞中的 SO_2 进行检测.



图式 4 探针 **24** 与 HSO_3^- 的反应机理

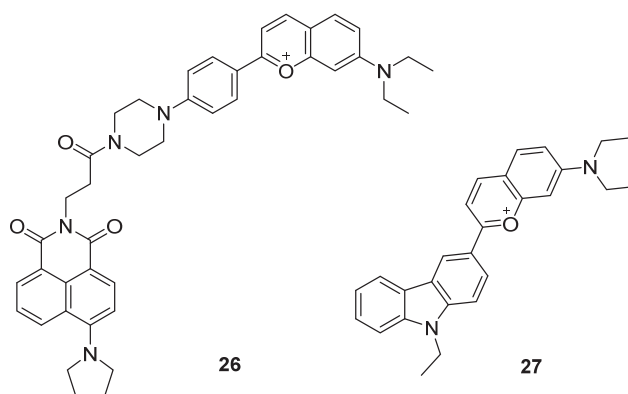
Scheme 4 Reaction mechanism of probe **24** with HSO_3^-

2018 年, 孔凡功课题组^[51]报道了一例通过萘酰亚胺与苯并吡喃阳离子构建而成, 具有激发态分子内质子转移(ESIPT)效应靶向线粒体比率型近红外荧光探针 **25**. 在该探针($10 \mu\text{mol/L}$)中加入 SO_3^{2-} ($0 \sim 30 \text{ equiv.}$) 后, 650 nm 处的紫外吸光度逐渐降低, 420 nm 处出现新的吸收峰, 溶液颜色由红色变为无色; 荧光光谱 740 nm 处荧光强度逐渐减弱, 520 nm 处荧光强度逐渐增强, 荧光颜色由橙色变为蓝色, 荧光强度比值(I_{520}/I_{740})增强 60 倍, 与 SO_3^{2-} ($0 \sim 4 \text{ equiv.}$) 浓度成良好的线性关系, 检测限为 $3.2 \mu\text{mol/L}$. 该探针具有光稳定性好、选择性好、灵敏度高、响应速度快(10 s)和 pH 稳定性好($\text{pH} = 5.0 \sim 10.0$; $\text{pH} = 8.0$ 时对 Na_2SO_3 有较弱的响应)等优点, 成功地应用于检测 HeLa 细胞中的 SO_2 .

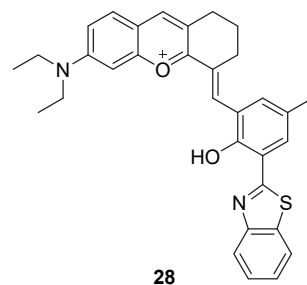


2019 年, 林伟英课题组报道了一例通过萘酰亚胺与苯并吡喃阳离子构建而成的探针 **26**^[52], 和一例由咪唑与苯并吡喃基团构建而成的探针 **27**^[53], 用于研究内

源性 SO_2 和甲醛(FA)动态变化. 在探针 **26** 中加入 NaHSO_3 后, 645 nm 处荧光强度逐渐减弱, 540 nm 处荧光强度显著增加; 在 $2 \sim 20 \mu\text{mol/L}$ NaHSO_3 浓度范围内荧光强度比值(I_{540}/I_{645})增加了 320 倍, 检测限为 $0.86 \mu\text{mol/L}$. 在探针 **27** 中加入 NaHSO_3 ($0 \sim 50 \mu\text{mol/L}$) 后, 可见吸收峰在 570 nm 处明显减小, 在 270 nm 附近逐渐增大; 在 270 nm 处激发时, 630 nm 处荧光强度减弱, 370 nm 处荧光强度增强, 加入 5 equiv. NaHSO_3 后荧光强度比值(I_{370}/I_{630})稳定, 检测限为 $7.3 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$. 两例探针具有光稳定性好、选择性好、灵敏度高、响应速度快等优点, 不仅可以检测小鼠体内的 SO_2 衍生物, 而且能够作为一种有效的检测工具, 进一步深入探索 SO_2 与 FA 在细胞中的内在联系, 促进生物学和病理学对 SO_2 与 FA 相关疾病的研究.

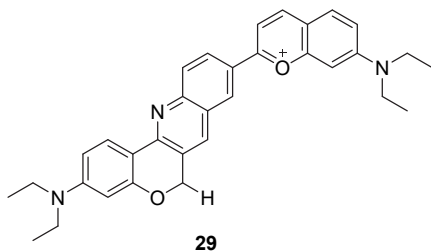


2020 年, 阴彩霞课题组^[54]报道了一例由 2-(苯并噻唑-2-基)-4-甲基苯酚和苯并吡喃阳离子构建而成的靶向线粒体荧光探针 **28**. 在该探针中加入 Na_2SO_3 后, 568 nm 处的吸收强度降低, 溶液颜色由紫色变为无色; 836 nm 处荧光强度增强, 荧光强度与 Na_2SO_3 浓度在 $0.5 \sim 40 \mu\text{mol/L}$ 范围内呈良好的线性关系, 检测限为 $0.067 \mu\text{mol/L}$. 该探针具有光稳定性好、选择性好、灵敏度高、响应速度快(10 s)和 pH 稳定性好($\text{pH} = 5.0 \sim 10.0$; $\text{pH} = 8.0$ 时对 Na_2SO_3 有较弱的响应)等优点, 成功地应用于检测 HeLa 细胞中的 SO_2 .

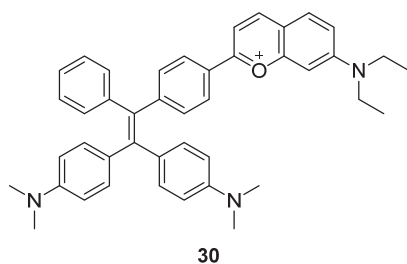


2020 年, 吴彦超课题组^[55]报道了一例双光子荧光探针 **29**. 该探针由苯并吡喃阳离子和色烯喹啉构建而

成. 在该探针溶液中加入 HSO_3^- 后, 紫外光谱 580 nm 处吸收强度下降, 405 nm 处吸收强度增加, 溶液颜色由紫色变为蓝绿色; 荧光光谱 514 nm 处绿色荧光逐渐增强, 613 nm 处荧光强度减弱. HSO_3^- 在 0~10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度范围内, 与荧光强度呈良好的线性关系, 检测限为 103 nmol/L. 该探针具有光稳定性好、选择性好、灵敏度高、响应速度快(5 s)和 pH 稳定性好(pH=5.0~10.0)等优点, 可以通过双通道荧光响应快速监测活细胞和斑马鱼线粒体中的 SO_2 衍生物.

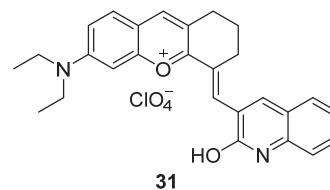


2020 年, 叶勇课题组^[56]报道了一例靶向线粒体荧光探针 **30**. 在纯二甲基亚砜(DMSO)溶液中, 该探针荧光强度可以忽略不计, 但其荧光强度随着水占比的增加而逐渐增加. 在浓度为 99% 的水溶液中, 其荧光强度是在纯 DMSO 体系中的 15 倍, 表明其具有聚集诱导发光(AIE)特性. 在该探针中加入 HSO_3^- 后, 455 nm 处的荧光强度逐渐增强. 该探针具有光稳定性好、选择性好、灵敏度高、细胞毒性低、响应速度快(20 s)和 pH 稳定性好(pH=6.0~11.0)等优点, 可以检测 MCF-7 细胞线粒体中的 SO_2 . 此外, 该探针首次应用于监测中暑时线粒体产生的 SO_2 , 为深入了解中暑时 SO_2 水平失调提供了有效的分析工具.

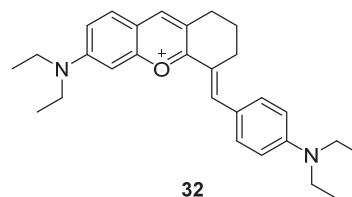


2021 年, 林伟英课题组^[57]设计了一种基于迈克尔加成机理的线粒体靶向近红外 SO_2 荧光探针 **31**. 随着 NaHSO_3 溶液的逐渐加入(0~0.8 mmol/L), 该探针在 520~800 nm 处的吸收强度逐渐降低, 并且溶液的颜色逐渐变浅, 最终变为无色状态. 溶液光谱实验表明, 探针 **31** 对 SO_2 有着显著的选择性和灵敏度, 并且具有快速检测 SO_2 的能力. 该探针具有较好的细胞膜渗透能力, 成功检测到了细胞外/内源性 SO_2 , 并且能够有效地在细

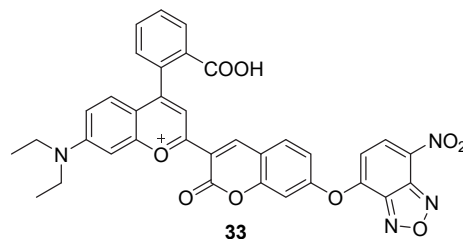
胞的线粒体上富集, 有望实现细胞线粒体内 SO_2 的动态检测.



2021 年, 阴彩霞课题组^[58]报道了一例由喹啉基团和苯并吡喃基团构建而成的靶向线粒体荧光探针 **32**. 在该探针中加入 Na_2SO_3 (0~100 $\mu\text{mol/L}$)后, 570 nm 处的紫外吸收强度逐渐降低, 380 nm 处的紫外吸收强度升高; 460 nm 处荧光增强, 荧光颜色由红色变为绿色; 荧光强度与 Na_2SO_3 浓度在 30~70 $\mu\text{mol/L}$ 范围内呈良好的线性关系, 检测限为 0.23 $\mu\text{mol/L}$. 探针 **32** 具有水溶性好、选择性好、灵敏度高和 pH 稳定性好(pH=3.0~7.0)等优点, 成功应用于细胞、斑马鱼和裸鼠中靶向线粒体的 SO_2 检测.

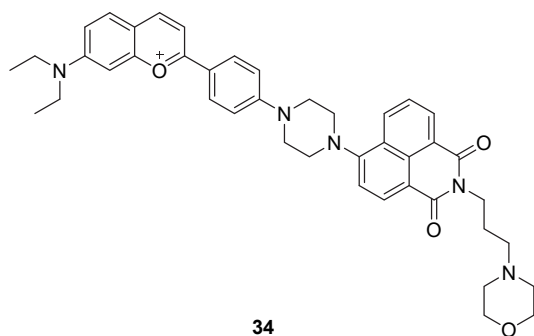


2021 年, 周波课题组^[59]报道了一例基于 FRET 机理, 由萘酰亚胺作为供体和带正电的苯并吡喃作为受体构建而成的靶向线粒体荧光探针 **33**. 在该探针中加入 Na_2SO_3 (0~100 $\mu\text{mol/L}$)后, 350 nm 处的紫外吸收强度降低, 470 nm 处出现新的吸收峰; 570 nm 处绿色荧光增强, 荧光强度比 I_{521}/I_{649} 增加 18 倍, 荧光颜色由红色变为绿色; 荧光强度与 Na_2SO_3 浓度在 0~100 $\mu\text{mol/L}$ 范围内呈良好的线性关系, 检测限为 3 nmol/L. 探针 **33** 具有水溶性好、选择性好、灵敏度高、响应速度快(4 min)和 pH 稳定性好(pH=4.0~11.0)等优点, 成功应用于监测线粒体 SO_2 和各种生物硫醇, 有助于探讨生物硫醇在细胞凋亡过程中的作用.

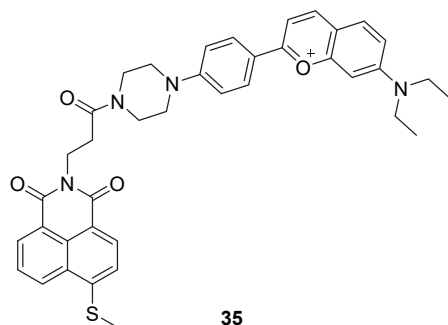


2022 年, 阴彩霞课题组^[60]设计合成了比率型荧光探针 **34**, 该探针以苯并吡喃盐单为荧光团 I, 其中 O^+ 是

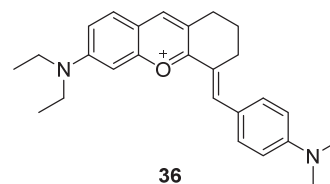
线粒体靶位点, 萘酰亚胺被连接到吗啉以构建荧光团 II(吗啉是溶酶体靶基团). 该探针与 SO_2 反应后, FRET 被破坏, 导致红色荧光猝灭和绿色荧光增强, 使其比率响应检测 SO_2 . 该探针在 425 和 590 nm 处有两个紫外吸收峰, 加入 SO_3^{2-} 后吸收峰降低, 470 nm 处出现新的吸收峰, 溶液颜色由紫色变为淡黄色; 650 nm 处的荧光强度逐渐降低, 而在 570 nm 处的荧光强度逐渐增加, 对 HSO_3^- 的检测限为 0.3 $\mu\text{mol/L}$. 探针 **34** 具有 pH 稳定性好、选择性好、灵敏度高等优点. 用制霉菌素培养的细胞实验显示红色荧光减弱, 绿色荧光增加, 表明线粒体自噬产生 SO_2 . 此外, 合成的对照试剂从无信号到蓝色荧光逐渐增强, 表明线粒体产生的 SO_2 转移到了溶酶体. 探针 **34** 还可以监测中暑时 SO_2 浓度的变化, 以及定量检测腐竹和冰糖中的亚硫酸盐浓度.



2022 年, 颜梅课题组^[61]报道了一例基于 FRET 机理, 由萘酰亚胺作为供体和带正电的苯并吡喃作为受体构建而成的靶向线粒体荧光探针 **35**. 在该探针中加入 Na_2SO_3 (0~200 $\mu\text{mol/L}$) 后, 553 nm 处的吸收强度降低, 溶液颜色由浅紫色变为淡黄色; 521 nm 处荧光强度增强, 649 nm 处的荧光强度下降, 荧光强度比 I_{521}/I_{649} 增加 18 倍, 荧光颜色由红色变为绿色; 荧光强度与 Na_2SO_3 浓度在 50~90 $\mu\text{mol/L}$ 范围内呈良好的线性关系, 检测限为 0.047 $\mu\text{mol/L}$. 探针 **35** 具有光稳定性好、选择性好、灵敏度高、响应速度快(2 min)和 pH 稳定性良好(pH=7.0~9.0)等优点. 生物成像实验结果表明其主要分布在线粒体中, 可用于检测活细胞中线粒体内源性 SO_2 .



2022 年, 阴彩霞课题组^[62]设计开发了一种新型线粒体靶向检测 SO_2 和粘度关系的荧光探针 **36**. 通过该探针证明 SO_3^{2-} 可以增加线粒体粘度, 而 SO_2 气体降低线粒体粘度水平. 探针 **36** 在 740 nm 处的荧光强度随 SO_3^{2-} 浓度的增加而减弱, 检测限为 0.01 $\mu\text{mol/L}$. 在 SO_2 气体处理过程中观察到的线粒体膜电位(MMP)变化可以忽略不计. 然而, SO_3^{2-} 的存在可能导致 MMP 丢失, 导致早期细胞凋亡. 实验结果表明, SO_2 和 SO_3^{2-} 在调节线粒体相关生物过程方面具有明显不同的生物效应.



苯并吡喃鎓盐类 SO_2 探针的相关参数汇总对比见表

4.

表 4 苯并吡喃鎓盐类 SO_2 探针的相关参数

Table 4 Related parameters of benzopyranonium salts SO_2 probe

Probe	LOD	Examination range	Response time
24	0.39 $\mu\text{mol/L}$	0.5~1.5 $\mu\text{mol/L}$	5 s
25	3.2 $\mu\text{mol/L}$	0~4 equiv.	— ^a
26	0.86 $\mu\text{mol/L}$	2~20 $\mu\text{mol/L}$	— ^a
27	0.73 $\mu\text{mol/L}$	— ^a	5 s
28	0.067 $\mu\text{mol/L}$	0.5~40 $\mu\text{mol/L}$	10 s
29	103 nmol/L	0~10 $\mu\text{mol/L}$	5 s
30	27.22 $\mu\text{mol/L}$	— ^a	20 s
31	0.82 $\mu\text{mol/L}$	1~15 $\mu\text{mol/L}$	10 s
32	0.23 $\mu\text{mol/L}$	30~70 $\mu\text{mol/L}$	— ^a
33	3 nmol/L	0~100 $\mu\text{mol/L}$	4 min
34	0.3 $\mu\text{mol/L}$	0~200 $\mu\text{mol/L}$	— ^a
35	0.047 $\mu\text{mol/L}$	50~90 $\mu\text{mol/L}$	2 min
36	0.01 $\mu\text{mol/L}$	0~12 $\mu\text{mol/L}$	—

^a “—” Means not mentioned in the literature.

5 总结与展望

本文总结了近五年来靶向线粒体 SO_2 荧光探针的研究进展, 以靶向线粒体定位基团为主线, 归纳总结了 SO_2 荧光探针的设计策略及其在生物医药等领域的应用.

目前, 研究者已设计开发出一系列高选择性、高灵敏度的 SO_2 荧光探针, 实现了体外 SO_2 的成像以及活细胞外源性 SO_2 水平的检测; 比率型或近红外型荧光探针实现了活细胞外源性和内源性 SO_2 检测; 具有靶向特性等功能的荧光探针实现了对活细胞甚至特定细胞器中外源性和内源性 SO_2 检测. 将来, 比率型、近红外型以及多功能识别荧光探针将是荧光探针领域的重要研究

方向, 需要探索更多反应机制, 提高探针响应速度和灵敏度; 开发新型染料增强荧光特性, 消除生物自发荧光的干扰, 为组织或生物体提供更生动的成像选择; 了解不同的细胞微环境和 SO_2 在细胞过程中的作用, 以提高探针在生物等领域的应用。

References

- [1] Li, G.; Chen, Y.; Wang, J.; Lin, Q.; Zhao, J.; Ji, L.; Chao, H. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4426.
- [2] Jia, L.; Niu, L. Y.; Yang, Q. Z. *Anal. Chem.* **2020**, *92*, 10800.
- [3] Jana, P.; Patel, N.; Soppina, V.; Kanvah, S. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 584.
- [4] Li, X.; Jin, D.; Du, Y.; Liu, Y.; Wang, B.; Chen, L. *Anal. Methods* **2018**, *10*, 4695.
- [5] Taylor, S. L.; Higley, N. A.; Bush, R. K. *Adv. Food Res.* **1986**, *30*, 1.
- [6] Mcfeeters, R. F. *J. Food Prot.* **1998**, *61*, 885.
- [7] Chan, J.; Dodani, S. C.; Chang, C. J. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 973.
- [8] Reist, M.; Jenner, P.; Halliwell, B. *FEBS Lett.* **1988**, *423*, 231.
- [9] Sang, N.; Yun, Y.; Li, H.; Hou, L.; Han, M.; Li, G. *Toxicol. Sci.* **2010**, *114*, 226.
- [10] Sun, M.; Yu, H.; Zhang, K.; Zhang, Y.; Yan, Y.; Huang, D.; Wang, S. *Anal. Chem.* **2014**, *86*, 9381.
- [11] Ning, Z. *Handbook for Analysis of Food Ingredients*, China Light Industry Press, Peking, **1998**, p. 51 (in Chinese). (宁正祥, 食品成分分析手册, 中国轻工业出版社, 北京, **1998**, p. 51.)
- [12] Jankovskiene, G.; Daunoravicius, Z.; Padaravskas, A. *J. Chromatogr. A* **2001**, *934*, 67.
- [13] Sullivan, J. J.; Hollingworth, T. A.; Weckell, M. M.; Newton, R. T. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* **1986**, *69*, 542.
- [14] Thanh, N. T. K.; Decnop-Weever, L. G.; Kok, W. T.; Fresenius, J. *Anal. Chem.* **1994**, *349*, 469.
- [15] Kim, H. J.; Kim, Y. K. *J. Food Sci.* **2006**, *51*, 1360.
- [16] Keil, R.; Hampp, R.; Ziegler, H. J. A. C. *Anal. Chem.* **1989**, *61*, 1755.
- [17] Sezginurk, M. K.; Dinckaya, E. *Talanta* **2005**, *65*, 998.
- [18] Theisen, S.; Hensch, R.; Kothe, L.; Leist, U.; Galensa, R. *Biosens. Bioelectron.* **2010**, *26*, 175.
- [19] Sirouejinejad, A.; Abbaspour, A.; Shamsipur, M. *Electroanalysis* **2009**, *21*, 1387.
- [20] Huang, Y.; Shen, Z.; Chen, Q.; Huang, P.; Zhang, H.; Du, S.; Geng, B.; Zhang, C.; Li, K.; Tang, C.; Du, J.; Jin, H. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 19503.
- [21] Zhang, D.; Wang, X.; Tian, X.; Zhang, L.; Yang, G.; Tao, Y.; Liang, C.; Li, K.; Yu, X.; Tang, X.; Tang, C.; Zhou, J.; Kong, W.; Du, J.; Huang, Y.; Jin, H. *Front Immunol.* **2018**, *9*, 882.
- [22] Chen, G.; Zhou, W.; Zhao, C.; Liu, Y.; Chen, T.; Li, Y.; Tang, B. *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 12442.
- [23] Yan, Y. H.; He, X. Y.; Miao, J. Y.; Zhao, B. X. *J. Mater. Chem. B* **2019**, *7*, 6585.
- [24] Zhou, F.; Sultanbawa, Y.; Feng, H.; Wang, Y. L.; Meng, Q.; Wang, Y.; Zhang, Z.; Zhang, R. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 4375.
- [25] Zeng, L.; Chen, T.; Chen, B. Q.; Yuan, H. Q.; Sheng, R.; Bao, G. *M. J. Mater. Chem. B* **2020**, *8*, 1914.
- [26] Zeng, R. F.; Lan, J. S.; Wu, T.; Liu, L.; Liu, Y.; Ho, R. J. Y.; Ding, Y.; Zhang, T. *Food Chem.* **2020**, *318*, 126358.
- [27] Wakelin, L. P. G.; Bu, X.; Eleftheriou, A.; Parmar, A.; Hayek, C.; Stewart, B. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5790.
- [28] Zheng, H.; Chen, X.; Hu, M.; Li, D.; Xu, J. *Anal. Chim. Acta* **2002**, *461*, 235.
- [29] Li, D. P.; Wang, Z. Y.; Su, H.; Miao, J. Y.; Zhao, B. X. *Spectrochim. Acta, Part A* **2017**, *53*, 577.
- [30] Yan, Y. H.; Cui, X. L.; Li, Z. Y.; Ding, M. M.; Che, Q. L.; Miao, J. Y.; Zhao, B. X.; Lin, Z. M. *Anal. Chim. Acta* **2020**, *1137*, 47.
- [31] Yan, Y. H.; Wu, Q. R.; Che, Q. L.; Ding, M. M.; Xu, M.; Miao, J. Y.; Zhao, B. X.; Lin, Z. M. *Analyst* **2020**, *145*, 2937.
- [32] Li, D.; Tian, X.; Li, Z.; Zhang, J.; Yang, X. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 3062.
- [33] Yin, G.; Gan, Y.; Yu, T.; Niu, T.; Yin, P.; Chen, H.; Zhang, Y.; Li, H.; Yao, S. *Talanta* **2019**, *191*, 428.
- [34] He, L.; Yang, Y.; Lin, W. *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 15220.
- [35] Nie, J.; Sun, H.; Zhao, Y.; Dai, X.; Ni, Z. *Spectrochim. Acta, Part A* **2021**, *247*, 119128.
- [36] Hu, W.; Zeng, L.; Zhai, S.; Li, C.; Feng, W.; Feng, Y.; Liu, Z. *Bio-materials* **2020**, *241*, 119910.
- [37] Venkatachalam, K.; Asaithambi, G.; Rajasekaran, D.; Periasamy, V. *Spectrochim. Acta, Part A* **2020**, *228*, 117788.
- [38] Lv, M.; Zhang, Y.; Fan, J.; Yang, Y.; Chen, S.; Liang, G.; Zhang, S. *Analyst* **2021**, *145*, 7985.
- [39] Li, D. P.; Tang, F.; Wen, K.; Yang, Z.; Xiao, H.; Zhou, Z. *Microchem. J.* **2022**, *175*, 107233.
- [40] Zheng, D.; Zhang, T.; Huang, J.; Wang, M.; Cao, Z.; Huang, Y.; Yang, Z.; Deng, Y.; Fang, Y. *Dyes Pigm.* **2022**, *198*, 109973.
- [41] Zhang, W.; Liu, T.; Huo, F.; Ning, P.; Meng, X.; Yin, C. *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 8079.
- [42] Huang, H.; Liu, W.; Liu, X. J.; Kuang, Y. Q.; Jiang, J. H. *Talanta* **2017**, *168*, 203.
- [43] Zhang, J.; Peng, A.; Lv, Y.; Zhang, Y.; Wang, X.; Zhang, G.; Tian, Z. *J. Fluoresc.* **2017**, *27*, 1767.
- [44] Fang, G.; Yang, X.; Wang, W.; Feng, Y.; Zhang, W.; Huang, Y.; Sun, C.; Chen, M.; Meng, X. *Sens. Actuators B Chem.* **2019**, *297*, 126777.
- [45] Song, G.; Liu, A.; Jiang, H.; Ji, R.; Dong, J.; Ge, Y. *Anal. Chim. Acta* **2019**, *1053*, 148.
- [46] Sun, C.; Cao, W.; Zhang, W.; Zhang, L.; Feng, Y.; Fang, M.; Xu, G.; Shao, Z.; Yang, X.; Meng, X. *Dyes Pigm.* **2019**, *171*, 107709.
- [47] Yang, D.; He, X. Y.; Wu, X. T.; Shi, H. N.; Miao, J. Y.; Zhao, B. X.; Lin, Z. M. *J. Mater. Chem. B* **2020**, *8*, 5722.
- [48] Nawimanage, R. R.; Prasai, B.; Hettiarachchi, S. U.; McCarley, R. L. *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 6886.
- [49] Li, H.; Yao, Q.; Fan, J.; Du, J.; Wang, J.; Peng, X. *Biosens. Bioelectron.* **2017**, *94*, 536.
- [50] Ma, Y.; Tang, Y.; Zhao, Y.; Gao, S.; Lin, W. *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 9388.
- [51] Liu, K.; Chen, Y.; Sun, H.; Wang, S.; Kong, F. *J. Mater. Chem. B* **2018**, *6*, 7060.
- [52] Ma, Y.; Gao, W.; Zhu, L.; Zhao, Y.; Lin, W. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11263.
- [53] Ma, Y.; Tang, Y.; Zhao, Y.; Lin, W. *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 10723.
- [54] Ren, H.; Huo, F.; Wu, X.; Liu, X.; Yin, C. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 655.
- [55] Wang, X. B.; Li, H. J.; Chi, Z.; Zhao, X.; Wu, Y. C. *Talanta* **2020**, *217*, 121086.
- [56] Yang, X.; Tang, J.; Zhang, D.; Han, X.; Liu, J.; Li, J.; Zhao, Y.; Ye, Y. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13217.
- [57] Li, F.; Tang, Y.; Guo, R.; Lin, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1108 (in Chinese). (李芳, 唐永和, 郭锐, 林伟英, 有机化学, **2021**, *41*, 1108.)
- [58] Chao, J.; Wang, Z.; Zhang, Y.; Huo, F.; Yin, C. *Sens. Actuators, B* **2021**, *343*, 130049.
- [59] Zheng, Y.-L.; Chai, Z.-H.; Tang, W.; Yan, S.; Dai, F.; Zhou, B. *Sens. Actuators, B* **2021**, *330*, 129343.
- [60] Huang, Y. F.; Zhang, Y. B.; Huo, F. J.; Chao, J. B.; Yin, C. X. *Chem. Eng. J.* **2022**, *433*, 133750.
- [61] Sun, Y.; Wang, Y.; Lu, Y.; Kong, X.; Wei, H.; Chen, Q.; Yan, M.; Dong, B. *Spectrochim. Acta, Part A* **2022**, *265*, 120397.
- [62] Zhang, W.; Lv, Y.; Song, H.; Huo, F.; Zhang, Y.; Yin, C. X. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 8524.

(Cheng, F.)