

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022008564

化学试剂, 2022, 44(5), 633~642

综述与专论

基于氟硼二吡咯亚甲基荧光探针的研究进展

朱金彪, 闫力强*, 吴雄志*

(桂林理工大学 化学与生物工程学院, 广西 桂林 541006)

摘要: 氟硼二吡咯亚甲基 (BODIPY) 荧光染料具有易于修饰、高摩尔消光系数、高荧光量子产率、优异的光稳定性、对溶剂的极性和 pH 敏感性低等许多突出特性, 被广泛用于有机小分子荧光探针的构建。综述了 2019 年以来 BODIPY 荧光探针在金属阳离子、阴离子、活性氧和生物硫醇等检测方面的研究进展, 梳理了这些探针的设计思路, 对比了它们的检测性能, 并展望和预测了该类荧光探针的发展趋势, 为新型 BODIPY 荧光探针的设计与开发提供参考。

关键词: 氟硼二吡咯亚甲基; 荧光探针; 金属阳离子; 阴离子; 活性氧; 研究进展

中图分类号: O621.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2022)05-0633-10

Progress of Fluorescent Probes Based on Fluoroborane Dipyrromethene ZHU Jin-biao, YAN Li-qiang*, WU Xiong-zhi*
(College of Chemistry and Bioengineering, Guilin University of Technology, Guilin 541006, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(5), 633~642

Abstract: Fluoroboron dipyrromethene (BODIPY) dyes have a lot of prominent properties, such as easy modification, high molar extinction coefficient and fluorescence quantum yield, good photostability, low sensitivity to solvent polarity and pH, which has been widely used as a fluorophore in the construction of organic small molecule fluorescent probes. The progresses of BODIPY-based fluorescent probes in the detections of metal cations, anions, reactive oxygen species (ROS) and thiols since 2019 were reviewed, the design ideas and detection performances, and predict the development trend also were summarized. This review may provide an inspiration for the design and development of new BODIPY-based fluorescent probes.

Key words: fluoroboron dipyrromethene; fluorescent probe; metal cations; anions; reactive oxygen species; research progress

荧光探针分析技术具有特异性强、检测限低、响应时间短、成本低、操作简单, 并可进行实时监测、精准诊断和可视化成像的优点, 广泛用于金属离子、阴离子、应激氧化物和生物硫醇等物质的分析检测。荧光探针的组成一般包括信号基团、识别位点和连接基团 3 个基本单元^[1-3]。其中, 信号基团起着将被检测对象的未知信息转变为易于识别和检测的输出信号的作用, 与探针检测信号的可靠性和灵敏度密切相关。因此, 开发性能优良的信号基团对探针检测性能的提高具有重要意义。

BODIPY 荧光团具有合成简单、易于修饰、摩尔消光系数高、荧光信号强、对环境的极性和 pH 的变化相对不敏感等特点, 在各类荧光探针的构建中备受关注。本文着重介绍了 2019 年以来基于 BODIPY 荧光探针在金属阳离子、阴离子、应激氧化物和生物硫醇检测方面的研究进展, 总结了这些探针的设计思路、检测性能和应用情况, 并讨论了其发展前景。

1 BODIPY 类荧光探针的设计策略

对 BODIPY 母体的修饰主要有 3 个方面。一是引入特异性基团作为识别位点, 实现对不同分析物的检测。BODIPY 荧光团具有易于修饰的优势, 其分子结构的 1、2、3、5、6、7、8 位均可引入识别基团。而且 1、2、3、5、6、7 位连有甲基或乙基等供电子基团时, 可以有效提高探针的发光性能。二是 BODIPY 母体的 3、5 和 8 位的空间位阻较小, 常在这 3 个位点通过 C=C 双键引入共轭基团以增加探针分子的有效共轭长度, 获得红光甚

收稿日期: 2021-08-06; 网络首发日期: 2022-02-15

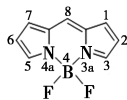
基金项目: 广西自然科学基金项目 (2018GXNSFBA281070); 广西科技基地和人才专项项目 (桂科 AD19110056)。

作者简介: 朱金彪 (1996-), 男, 河南濮阳人, 硕士生, 主要从事有机小分子荧光探针的开发研究。

通讯作者: 闫力强, E-mail: liqiangyan@glut.edu.cn; 吴雄志, E-mail: 2004046@glut.edu.cn。

引用本文: 朱金彪, 闫力强, 吴雄志. 基于氟硼二吡咯亚甲基荧光探针的研究进展[J]. 化学试剂, 2022, 44(5): 633-642。

至近红外发射的荧光探针。三是引入靶向基团如吗啉构建具有靶向功能的荧光探针,实现对分析物的精准检测;或者引入水溶性基团如羧基以提高探针分子的水溶性。



BODIPY 荧光团母体结构

Chemical structure of BODIPY fluorophore

2 BODIPY 类荧光探针的检测机理

BODIPY 类荧光探针检测涉及到的光物理过程主要有双键异构化、光致电子转移(PET)、分子内电荷转移(ICT)和荧光共振能量转移(FRET)。

基于 C=N 异构化的探针分子,激发态的能量被异构运动耗散,以非辐射的形式释放出来,因此表现出弱的荧光。通过与氮原子配合或破坏 C=N 双键,可以有效抑制分子的异构化运动,探针的荧光显著增强。因此基于 C=N 异构机理的 BODIPY 类荧光探针大多表现出荧光增强^[4,5]。

基于 PET 机理的荧光探针在光激发下,电子供体和电子受体之间发生电子转移,导致探针的荧光猝灭。当检测物与电子供体或电子受体结合后,PET 过程被破坏,探针的荧光强度恢复。这类型的探针常常表现出强烈的荧光发射信号^[6,7]。

基于 ICT 机理的荧光探针设计时,先用识别基团与电子供体基团如羟基和氨基反应,削弱电子供体的推电子能力,这样探针分子常表现出强的短波长发射的荧光。当分析物与识别基团作用后,电子供体基团被释放出来,如果分子内同时含有强拉电子基团如氰基或硝基,就会形成“推-拉”电子体系,激活 ICT 过程。ICT 型荧光探针常常表现出发射波长的红移和荧光强度的减弱,可以构建比率型荧光探针^[8,9]。

基于 FRET 荧光探针由能量受体和能量供体基团两部分组成。与分析物作用前,探针分子只表现出能量供体的光学信号。而与分析物作用后,能量受体的共轭结构恢复,可以吸收能量供体荧光信号的能量作为激发光源,实现长波长的荧光发射。该类型的荧光探针可以构建比率型荧光探针,并且表现出大的斯托克斯位移,在定量分析和荧光成像时具有优良的性能^[10,11]。

在探针设计时,很多时候并不是只应用单一

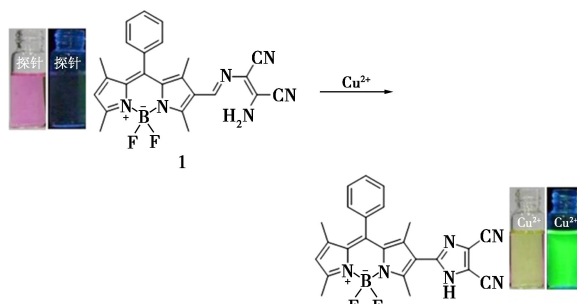
的光物理自过程,而是应用多种机理,以提高检测性能。

3 BODIPY 类荧光探针在金属阳离子检测方面的应用

金属离子与人类健康密不可分。一方面,金属离子参与人体的生理活动,在维持细胞功能和生物代谢方面发挥着重要作用;另一方面金属离子尤其是重金属离子在高浓度时会表现出很高的毒性,危害人体健康和环境安全。比如铜离子(Cu^{2+})能够促进铁的吸收和利用、促进生长发育、参与神经递质的组成,但铜离子过量会引起神经衰退;铁离子(Fe^{3+})参与血红蛋白和多种酶的组成,铁缺乏会导致贫血和机体免疫衰退,但铁过量会引起心肌炎和肝脾肿大等疾病;重金属离子 Hg^{2+} 、 Pd^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Sn^{2+} 和 Al^{3+} 具很强的毒性,环境中过量的重金属离子会危害生物生存,抑制植物生长,引起环境污染。因此对金属离子的检测在疾病诊断和环境监测方面具有十分的必要性^[12]。

3.1 Cu^{2+} 荧光探针

Li 等^[13]以 BODIPY 为荧光团,二氨基马来腈为识别基团合成了探针 1。在 CH_3CN 溶液中, Cu^{2+} 可诱导探针分子内环化,抑制 C=N 异构化,使探针 530 nm 处的荧光增强了 204 倍,同时探针溶液的颜色从玫瑰红转变为黄色。因此,该探针可以通过荧光信号的变化实现对 Cu^{2+} 的检测,检测限是 $0.292 \mu\text{mol/L}$,并能用于 SiHa 细胞和斑马鱼中 Cu^{2+} 的荧光成像。



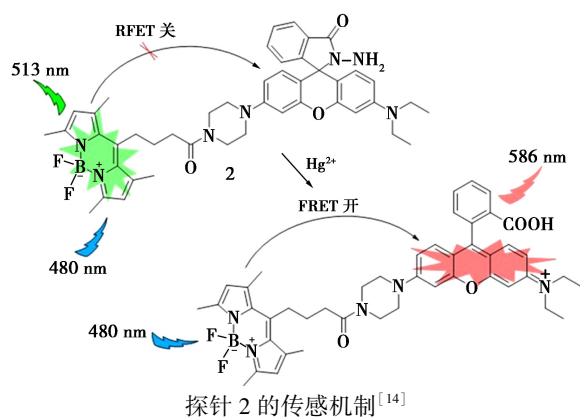
探针 1 的传感机制^[13]

Sensing mechanism of probe 1^[13]

3.2 Hg^{2+} 荧光探针

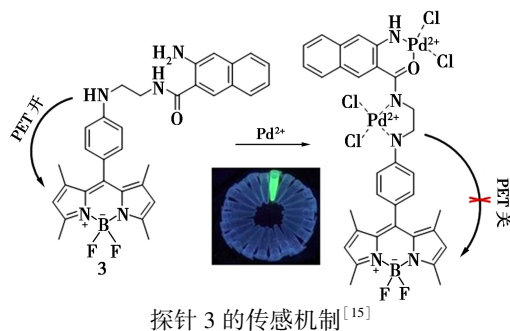
Wen 等^[14]以 BODIPY 为能量供体,罗丹明为能量受体,设计合成了一种基于 FRET 机理的比率型荧光探针 2,用于 Hg^{2+} 的特异性检测。在 $V(\text{MeOH}):V(\text{HEPES})=7:3$ 、pH 6.0 条件下,当

Hg^{2+} 存在时,探针中罗丹明的螺内酰胺环被打开,实现了 BODIPY 与罗丹明荧光团之间的能量共振转移,导致探针在 513 nm 处的荧光峰降低,而在 586 nm 处的发射峰增强,从而实现了 Hg^{2+} 的比率型荧光检测 ($F_{586 \text{ nm}}/F_{513 \text{ nm}}$)。该探针对于 Hg^{2+} 的响应时间只需 12 min,检测限低至 0.3 $\mu\text{mol/L}$,并且可以被制作成检测试纸,用于水中 Hg^{2+} 快捷的检测,还被成功用于 HeLa 细胞中 Hg^{2+} 的荧光成像。

Sensing mechanism of probe 2^[14]

3.3 Pd^{2+} 荧光探针

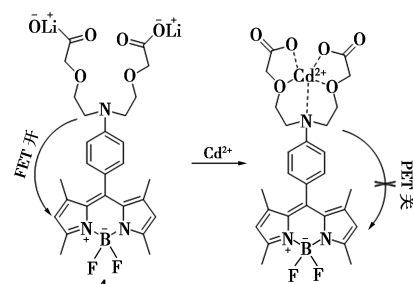
Chen 等^[15]开发出了一种基于 PET 机制的荧光探针 3。在乙腈中,由于存在苯胺氮原子上孤对电子到 BODIPY 荧光团之间的 PET 机制,探针 3 表现出微弱的荧光。当 Pd^{2+} 存在时,探针 3 能够与 Pd^{2+} 以 1:2 的物质的量比配合。由于苯胺氮原子上的孤对电子参与了与 Pd^{2+} 的配位,其与 BODIPY 之间的 PET 过程被阻断,引起探针在 508 nm 处的荧光变强。该探针对于 Pd^{2+} 检测时间很快,3 min 内即可完成响应,检测限达到 3.47 nmol/L,能够对 A549 细胞中的 Pd^{2+} 离子进行荧光成像。

Sensing mechanism of probe 3^[15]

3.4 Cd^{2+} 荧光探针

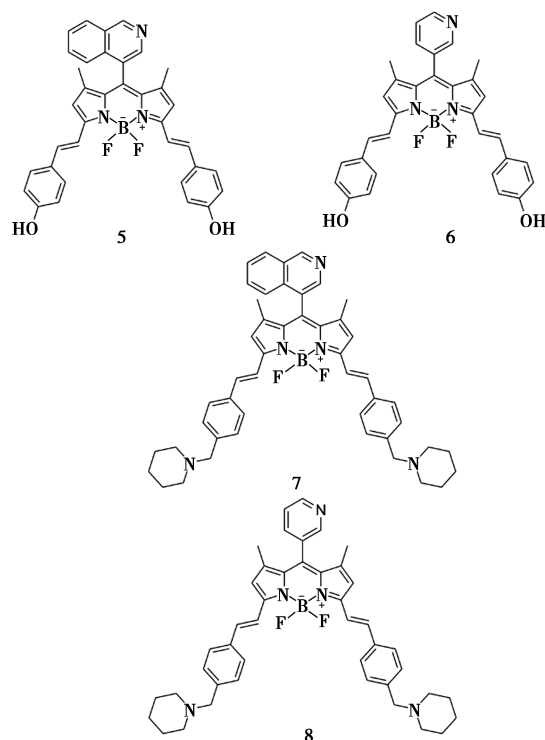
Maity 等^[16]将双羧基冠醚修饰到 BODIPY 荧

光团,开发了一种具有良好水溶性的 Cd^{2+} 荧光探针 4。由于该探针分子中存在从供电子氨基到 BODIPY 荧光团的 PET 机制,呈现出弱荧光。探针与 Cd^{2+} 以物质的量比 1:1 结合后,PET 机制被阻断,致使探针 512 nm 处的荧光增强。该探针可以在纯水中实现对 Cd^{2+} 的特异性检测,检测限达到 0.18 $\mu\text{mol/L}$ 。该探针不仅可以做成便捷的检测试纸,还可以对 K562 细胞中的 Cd^{2+} 进行荧光成像。

Sensing mechanism of probe 4^[16]

3.5 Fe^{3+} 荧光探针

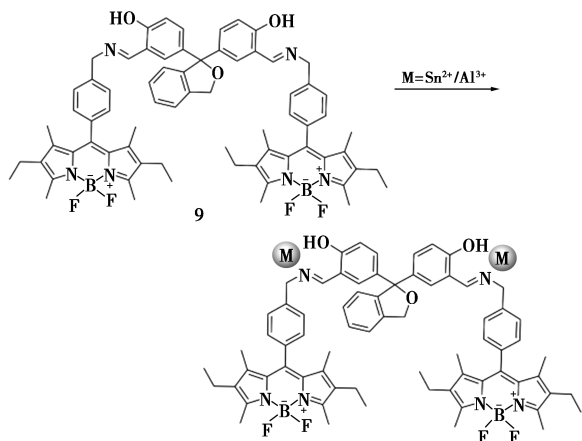
Li 等^[17]开发了可以特异性检测 Fe^{3+} 的 4 个近红外荧光探针 5~8。在 $V(\text{DMF}):V(\text{H}_2\text{O})=1:1$ 的条件下,4 种探针均可以与 Fe^{3+} 螯合,导致探针位于 697~657 nm 范围内自身荧光强度降

Chemical structures of probe 5~8^[17]

低,而 625~595 nm 范围的荧光强度显著增强,从而实现对 Fe^{3+} 的比率检测。4 种探针对于 Fe^{3+} 均具有高选择性和优良的抗干扰能力,对 Fe^{3+} 的检测限分别为 3.75、3.76、6.27、2.59 $\mu\text{mol/L}$ 。其中探针 5、6 实现了对 A549 细胞中 Fe^{3+} 的近红外荧光成像。

3.6 Sn^{2+} 和 Al^{3+} 荧光探针

Gul 等^[18]设计合成了一种可以同时检测 Sn^{2+} 和 Al^{3+} 的荧光探针 9。在 $V(\text{水}):V(\text{乙腈})=1:1$ 的条件下,探针拥有 520 nm 处的最大吸收波长和 560 nm 处的最大发射波长。当 Sn^{2+} 或 Al^{3+} 存在时,探针与两种金属离子均能以 1:2 的物质的量比螯合,520 nm 处的吸收峰和 560 nm 处的发射峰强度均会增强。探针对于 Sn^{2+} 和 Al^{3+} 的检测限分别为 63.1、64.8 nmol/L,不仅可以对自来水中的 Sn^{2+} 和 Al^{3+} 进行检测,而且已经成功运用到了对 A549 细胞中 Sn^{2+} 和 Al^{3+} 的荧光成像。



Sensing mechanism of probe 9^[18]

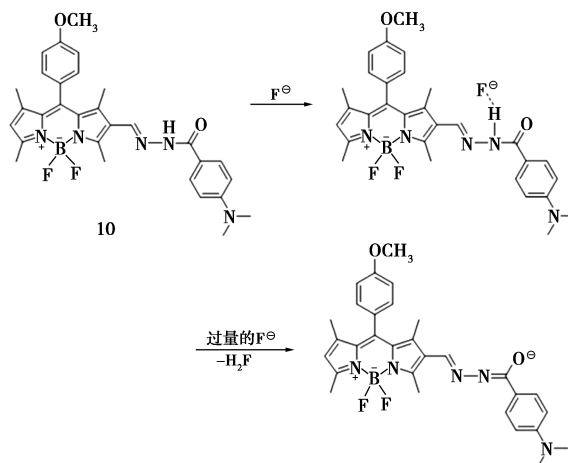
4 BODIPY 类荧光探针在阴离子检测方面的应用

阴离子广泛存在于生物体和环境中,对生命活动、植物生长和生态环境发挥着极其重要的作用^[19]。比如,氟离子(F^-)参与牙齿和骨髓的组成,摄入低浓度的氟离子能够防止龋齿病,但生物体内氟离子的浓度过高会破坏免疫系统;氰根离子(CN^-)广泛应用于化工生产、医药合成,但是氰根离子有剧毒,环境中氰根离子过量会杀死微生物和动物,严重污染环境,若进入人体极易与血液中的 Fe^{3+} 结合,破坏血红蛋白运输氧的功能,引起人类中毒甚至死亡;硫化物阴离子参与生物体

内蛋白质的代谢,具有重要的生理功能,它们的浓度异常与多种疾病息息相关。因此,对环境中和生物体内阴离子的有效检测对环境保护和人类健康非常重要。

4.1 F^- 荧光探针

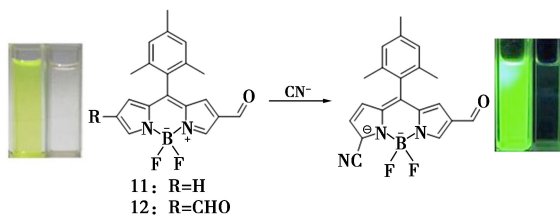
Chen 等^[20]以对二甲氨基苯胺基为识别基团,开发了探针 10。在 $V(\text{DMSO}):V(\text{H}_2\text{O})=9:1$ 的条件下,当 F^- 不过量时,胺基的 $\text{N}-\text{H}$ 和 F^- 会形成氢键,而当 F^- 过量时, F^- 使 $\text{N}-\text{H}$ 去质子化,引起探针在 613 nm 处的荧光增强。探针在 3 min 内就能和 F^- 彻底响应,对 F^- 的检测限为 0.27 $\mu\text{mol/L}$,能有效追踪 HeLa 细胞中的 F^- 。



Sensing mechanism of probe 10^[20]

4.2 CN^- 荧光探针

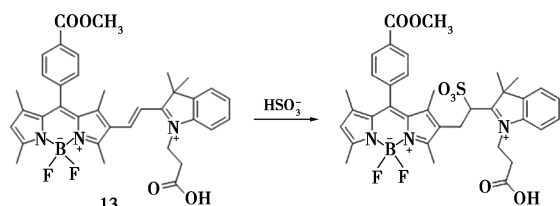
Wu 等^[21]开发了特异性检测 CN^- 的探针 11、12。在 $V(\text{CH}_3\text{CN}):V(\text{HEPES})=9:1$ 、pH 7.4 的条件下, CN^- 可以与两种探针发生亲核加成反应,导致探针 11 在 492 nm 处紫外-可见吸收峰蓝移到 388 nm,并且在 517 nm 处的荧光强度猝灭。而探针 12 在 498 nm 处的吸收峰红移到 513 nm,荧光发射峰从 523 nm 处红移到 670 nm。然而,探针 11、12 检测灵敏度不足,检测限只有 25 $\mu\text{mol/L}$,只能用于水体系中 CN^- 的分析。



Chemical structure and sensing mechanisms of probe 11, 12^[21]

4.3 HSO_3^- 荧光探针

Liu 等^[22]将 BODIPY 与半花菁染料共轭连接,开发出了探针 13。由于存在水溶性基团,该探针表现出了优良的水溶性,能够在 PBS 中实现对 HSO_3^- 的比率检测。这是因为 HSO_3^- 能够与探针分子的双键加成,降低了探针分子的有效共轭长度,导致 605 nm 处的荧光减弱,515 nm 处的荧光增强。该探针对 HSO_3^- 的检测只需要 30 s,检测限达到了 16.7 nmol/L,能有效监测 HeLa 细胞中的 HSO_3^- 。



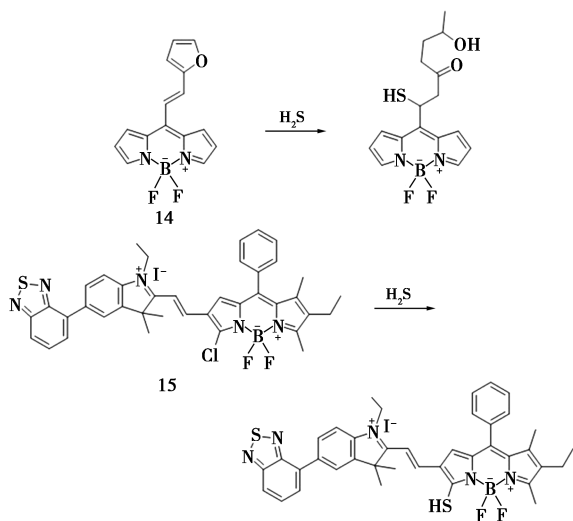
探针 13 传感机制^[22]

Sensing mechanism of probe 13^[22]

4.4 H_2S 荧光探针

H_2S 在水溶液中会发生解离,主要以 HS^- 的形式存在。因此对 H_2S 的检测过程中与探针发生作用的实际上是 HS^- 。Qian 等^[23]在 BODIPY 荧光团的 8 位共轭连接呋喃环合成了荧光探针 14。在 PBS 溶液中, H_2S 能够导致呋喃基团的水解,并且加成到探针的共轭双键,破坏了探针分子的有效共轭长度,使探针的发射波长从 535 nm 蓝移到 496 nm,并且荧光强度显著增加,实现对 H_2S 的检测。探针对 H_2S 的检测限是 99.4 nmol/L,可用于 HeLa 细胞中 H_2S 的荧光成像。

Gao 等^[24]通过扩展 BODIPY 荧光团的有效



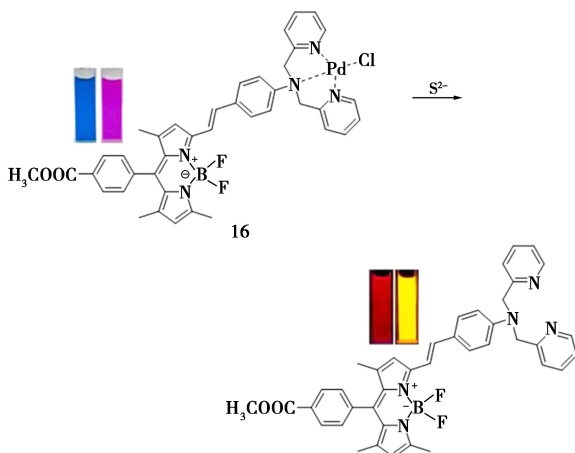
探针 14、15 的传感机制^[23,24]

Sensing mechanism of probe 14,15^[23,24]

共轭长度,设计开发了一种 NIR-II 荧光探针 15。在 $V(\text{PBS}) : V(\text{MeCN}) = 1 : 1$ 的溶液中, H_2S 与探针分子反应后,巯基替换了氯原子,由于巯基具有更强的供电子能力,导致探针 710 nm 处的荧光强度显著增加。该探针对 H_2S 的检测限达到 0.865 $\mu\text{mol/L}$,对 HCT116 和 HepG2 细胞内的 H_2S 有良好的荧光响应。

4.5 硫离子(S^{2-})荧光探针

Masood 等^[25]在 BODIPY 荧光团中共轭连接二甲基吡啶胺(DPA),然后和 Pd^{2+} 离子结合形成螯合物,开发了探针 16。 S^{2-} 易于和 Pd^{2+} 结合,夺取探针分子上的 Pd^{2+} ,探针 572 nm 处的荧光淬灭。该探针对 S^{2-} 的检测限是 0.24 $\mu\text{mol/L}$,可制作成检测试纸,实现对 S^{2-} 的特异性检测。



探针 16 的化学结构和传感机制^[25]

Chemical structure and sensing mechanism of probe 16^[25]

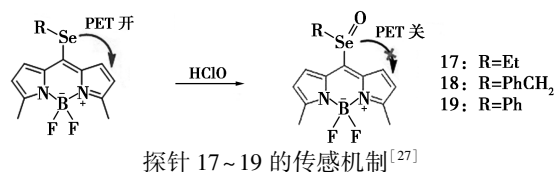
5 BODIPY 类荧光探针在活性氧检测方面的应用

活性氧如次氯酸(HOCl)和羟基自由基($\cdot\text{OH}$)等在生物体内发挥着信号传递、机体免疫、维持细胞活性和抗衰老等方面的重要作用。然而,它们浓度过高会引起氧化应激,造成组织损伤,从而导致各种疾病^[26]。然而,对活性氧的准确检测还十分困难,这是因为它们在组织内的分布不均衡,且浓度处于动态变化,所以对它们的原位分析和实时检测具有重要的临床意义。

5.1 HClO 荧光探针

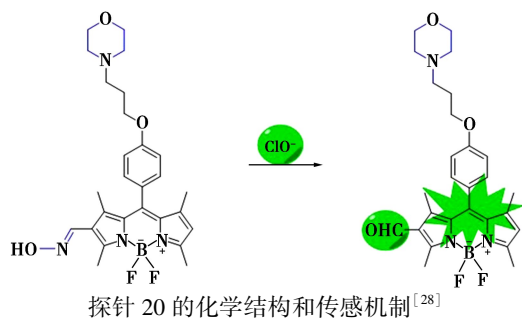
Xu 等^[27]以硒化物作为识别基团,设计了 3 种基于 BODIPY 荧光团的荧光探针,分别为探针 17、18、19。这些探针的取代基部分和 BODIPY 荧光团之间存在 PET 机制,所以几乎无荧光。当

探针和 HClO 作用后, 硒取代基被氧化, 从硒取代基到 BODIPY 荧光团之间的 PET 机制被阻断, 探针的荧光恢复。探针 17 可以在 2 s 内实现对 HClO 的检测, 检测限达到了 0.3 nmol/L; 探针 18 检测时间为 5 s, 检测限为 0.8 nmol/L; 探针 19 与 HClO 的响应时间在 100 s 以上, 检测限为 9.2 nmol/L。其中, 探针 18 具有更高的选择性, 能在 RAW264.7 细胞中实现对内源性 HClO 的细胞成像。



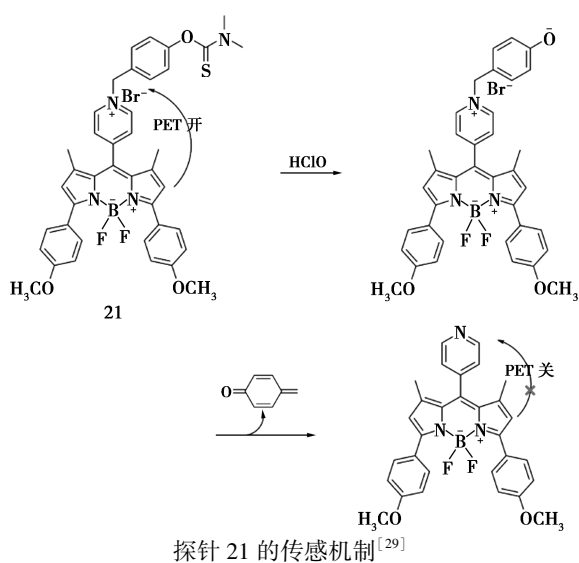
Sensing mechanism of probe 17~19^[27]

Huang 等^[28] 在 BODIPY 荧光团引进一个吗啉基团, 用来对溶酶体进行靶向定位和提高探针的水溶性, 引入脲基作为识别基团, 合成了探针 20。由于存在 C=N 双键异构化运动, 探针的激发态能量以非辐射的形式衰减, 几乎不发出荧光。在 ClO⁻ 的作用下, 探针的脲基可在 60 s 内转化为醛基, 探针的最大发射峰也从 558 nm 处蓝移至 530 nm 处, 且强度增强 29 倍。该探针对 ClO⁻ 的检测限为 116.5 nmol/L, 能在 MCF-7 细胞中对 ClO⁻ 进行可视化成像, 并可以定位细胞内的溶酶体。



Chemical structure and sensing mechanism of probe 20^[28]

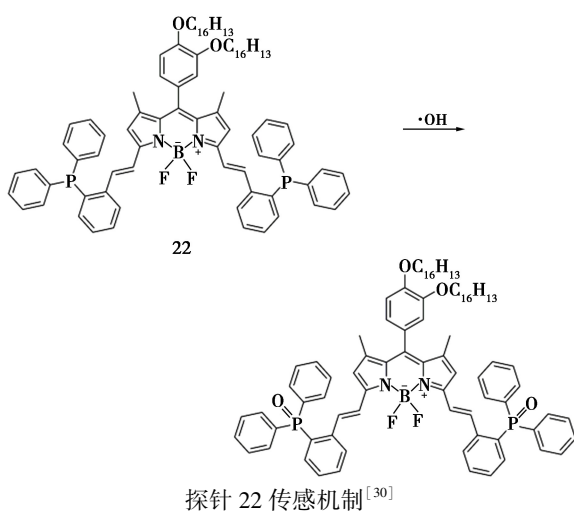
Wang 等^[29] 在 BODIPY 荧光团的 8 位引入吡啶鎓盐, 然后引入 *N,N*-二甲基硫代氨基甲酸酯基团作为识别基团, 从而合成了探针 21。在 HClO 作用下, 探针吡啶鎓部分裸露出来, 致使 PET 机制被阻断, 614 nm 处的荧光强度增强, 并蓝移了 4 nm。探针对 HClO 的检测限为 60 nmol/L, 能够对 HeLa 和 RAW264.7 细胞中外源性和内源性的 HClO 实现荧光检测。但该探针的响应时间较长, 需要 10 min。



Sensing mechanism of probe 21^[29]

5.2 羟基自由基荧光探针

Qu 等^[30] 在 BODIPY 荧光团中引入了三苯磷基开发了探针 22。探针中三苯磷基在羟基自由基 ($\cdot\text{OH}$) 的作用下被氧化, 荧光增强。该探针对羟基自由基的检测限为 50 nmol/L, 可以在 HeLa 细胞中检测羟基自由基。



Sensing mechanism of probe 22^[30]

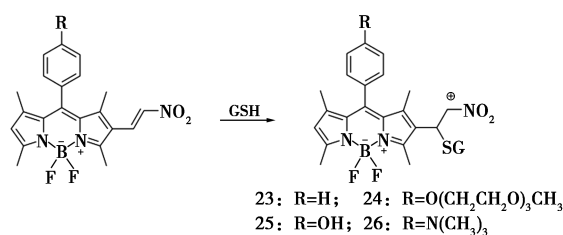
6 BODIPY 类荧光探针在生物硫醇检测方面的应用

生物硫醇主要包括还原型谷胱甘肽 (GSH)、半胱氨酸 (Cys) 和同型半胱氨酸 (Hcy), 它们参与蛋白质的合成、酶的代谢、细胞信号的传导和基因表达。生物体内生物硫醇浓度的异常与生长缓慢、组织损伤、心血管疾病和老年痴呆症等多种疾病密切相关^[31]。因此对这些物质的有效检测和

实时追踪有着非常重要的意义。

6.1 还原型谷胱甘肽(GSH)荧光探针

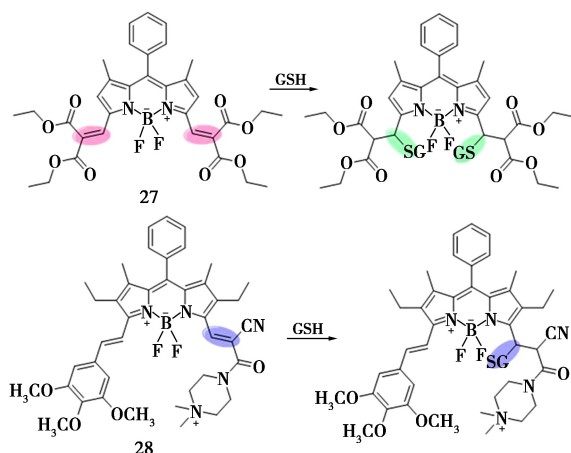
Gao 等^[32]在 BODIPY 的 2 位引入硝基烯烃部分($-\text{CH}=\text{CH}-\text{NO}_2$)作为识别基团,并在 8 位引入了不同的取代基团合成了探针 23~26。GSH 可以与各探针的烯烃部分发生亲核加成反应,导致探针的荧光增强。它们对 GSH 的检测限分别为 14.5、3.81、1.55、0.182 $\mu\text{mol/L}$,因此含有水溶性基团的探针 26 对 GSH 检测的灵敏度最好。



探针 23~26 的传感机制^[32]

Sensing mechanisms of probe 23~26^[32]

Liu 等^[33]在 BODIPY 荧光团中引入了共轭双键作为识别基团,合成了探针 27。GSH 可以加成到探针中的共轭双键中,反应时间 10 min,导致探针在 608 nm 处的荧光减弱而在 544 nm 处的荧光增强,从而实现对 GSH 的快速检测。同时,探针溶液的颜色从红色变为绿色,这很容易被观察到,实现 GSH 的比色法检测。Zhang 等^[34]基于迈克尔加成原理设计了一个探针 28。和探针 27 相比,探针 28 和 GSH 响应更迅速(10 s),对 GSH 的检测限是 3.4 $\mu\text{mol/L}$ 。这两种探针都可对 A549 细胞中的 GSH 进行荧光识别。



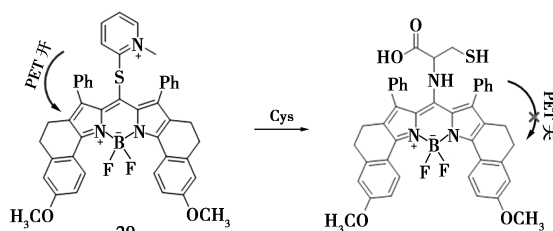
探针 27、28 的传感机制^[33,34]

Sensing mechanisms of probe 27,28^[33,34]

6.2 半胱氨酸(Cys)荧光探针

Ji 等^[35]通过硫醚键在 BODIPY 连接吡啶鎓

合成了探针 29。该探针吡啶鎓部分被 Cys 取代掉,PET 过程被抑制,探针 617 nm 处的荧光强度得以恢复。该探针对 Cys 的检测只需要 2 min,检测限达到 72 nmol/L。该探针对 HeLa 细胞中以及小鼠体内的 Cys 进行了荧光成像。

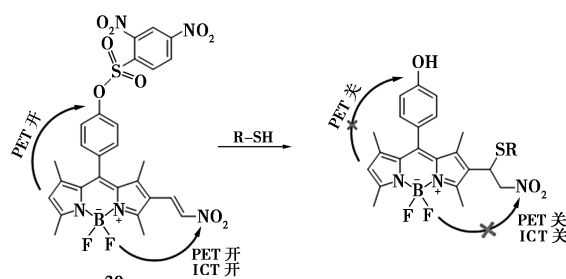


探针 29 的传感机制^[35]

Sensing mechanism of probe 29^[35]

6.3 半胱氨酸(Cys)、谷胱甘肽(GSH)、同型半胱氨酸(Hcy)多功能荧光探针

Wang 等^[36]开发了一种具有线粒体靶向能力,可同时检测 Cys、Hcy、GSH 的探针 30。在生物硫醇的作用下,探针分子上的 2,4-二硝基苯磺酸被消去,分子内 PET 过程被破坏,荧光强度增强。该探针对 Hcy、Cys、GSH 的检测限分别是 87、147、2.9 nmol/L。然而,该探针的荧光信号变化单一,对 3 种生物硫醇的区别度不高。



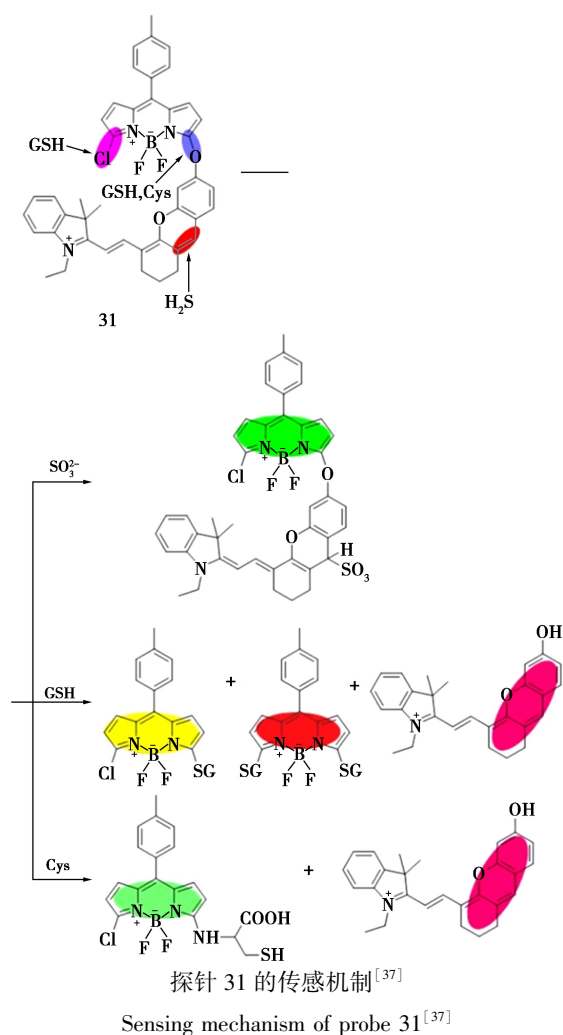
探针 30 的传感机制^[36]

Sensing mechanism of probe 30^[36]

Jia 等^[37]合成了可以对 HSO_3^- 、Cys、GSH 同时检测的多位点探针 31。探针与 HSO_3^- 、GSH 和 Cys 反应时,由于作用位点不同,反应的生成物也不同,表现出不同的荧光信号,从而实现对 3 种物质的有效区分。该探针对 GSH、Cys、 HSO_3^- 的检测限分别为 1.37 $\mu\text{mol/L}$ 、2.29 $\mu\text{mol/L}$ 和 40 nmol/L,并成功实现了在 HepG-2 细胞中对 3 种物质的荧光成像。

7 结论与展望

通过以上总结可以发现,在 BODIPY 母体结构上引入不同的识别基团,可以实现对不同分析



物的有效检测;在 BODIPY 荧光团上连接共轭基团,可以扩展分子的有效共轭长度,可以实现对 BODIPY 衍生物荧光发射波长的灵活调节;在探针分子的设计过程中,引入靶向基团能够实现对特定组织内分析物的精准检测。

基于 BODIPY 的荧光探针在分析检测方面几个关键性的问题已经得到了很好的解决:1)检测的特异性:大部分荧光探针表现出了很高的选择性和优异抗干扰能力,在分析测试过程中能够特异性识别目标物而不受干扰。2)检测的灵敏度:基于 BODIPY 的荧光探针与分析物的检测限已经达到了 nmol/L,能够实现超灵敏检测。3)应用能力:大多 BODIPY 类荧光探针与检测物作用后表现出显著的荧光增强,不但可以用于水样中分析物的定量检测,还能够用于活细胞和活体(斑马鱼、小鼠)中分析物的可视化荧光成像。一些探针可以被制成简单的试纸条,实现对分析物的快捷检测。

BODIPY 类探针仍然有一些不足之处。一是探针的水溶性需要改善,大多数探针由于水溶性差,其检测过程需要大量的有机溶剂,这对其实际应用尤其是在生物样品中应用非常不利;二是反应型荧光探针的检测时间过长,尤其是反应型荧光探针的检测过程都在几分钟甚至几十分钟以上,不利于实时监测;三是大多数探针的最大发射波长在蓝、绿光区,而近红外荧光探针的数量偏少。近红外荧光信号具有细胞损伤小、组织穿透性强、背景干扰低的优势,在生物成像方面有着很大的应用潜力;四是探针的应用范围有待进一步扩展。大多数的 BODIPY 类荧光探针还停留在细胞成像和小鼠、斑马鱼的活体成像,而真正的实际应用还很少见;五是多功能荧光探针的发展不足。多位点响应的荧光探针可以同时实现不同分析物的同时检测的探针数量较少;六是新型的 BODIPY 类荧光探针,如具有聚集诱导发光(AIE)性能的荧光探针、诊疗一体化荧光探针、双光子荧光探针等的发展还比较欠缺。但无论如何,利用有机合成手段,设计并制备性能更加优良的 BODIPY 类荧光探针,实现对各种分析物的可视化、快捷检测,已经成为研究的热点之一,在环境监测、分析化学和临床诊断方面具有很好的应用前景。

参考文献:

- [1] LOUDET A, BURGESS K. BODIPY dyes and their derivatives: Syntheses and spectroscopic properties [J]. *Chem. Rev.*, 2007, **107**(11): 4 891-4 932.
- [2] CHEN W, MA X, CHEN H, et al. Fluorescent probes for pH and alkali metal ions [J]. *Coord. Chem. Rev.*, 2021, **427**: 213 584.
- [3] PARK S H, KWON N, LEE J H, et al. Synthetic ratiometric fluorescent probes for detection of ions [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2020, **49**: 143-179.
- [4] ZHANG Z, LIU Y, WANG E. A highly selective "turn-on" fluorescent probe for detecting Cu²⁺ in two different sensing mechanisms [J]. *Dyes Pigm.*, 2019, **163**: 533-537.
- [5] SIDQI M E, ABDEL AZIE A A, ABOLEHASAN A E, et al. Photochemical processing potential of a novel Schiff base as a fluorescent probe for selective monitoring of Al³⁺ ions and bioimaging in human cervical cancer HeLa cells [J]. *J. Photochem. Photobiol. A*, 2022, **424**: 113 616.

- [6] LI H, MIAO Y, LIU Z, et al. A mitochondria-targeted fluorescent probe for fast detecting hypochlorite in living cells [J]. *Dyes Pigm.*, 2020, **176**: 108 192.
- [7] MA C, HOU S, ZHOU X, et al. Rational design of meso-phosphino-substituted BODIPY probes for imaging hypochlorite in living cells and mice [J]. *Anal. Chem.*, 2021, **93**(27): 9 640-9 646.
- [8] PRESTI M L, MARTINEZ-MANEZ R, ROS-LIS J, et al. A dual channel sulphur-containing a macrocycle functionalised BODIPY probe for the detection of Hg(II) in a mixed aqueous solution [J]. *New J. Chem.*, 2018, **42**: 7 863-7 868.
- [9] ZHU M, XING P, ZHOU Y, et al. Lysosome-targeting ratiometric fluorescent pH probes based on long-wavelength BODIPY [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2018, **6**: 4 422-4 426.
- [10] QIU J, JIANG S, GUO H, et al. An AIE and FRET-based BODIPY sensor with large Stoke shift: Novel pH probe exhibiting application in CO₃²⁻ detection and living cell imaging [J]. *Dyes Pigm.*, 2018, **157**: 351-358.
- [11] SHI W J, LIU J Y, LO P C, et al. Selective detection of Hg²⁺ ions with boron dipyrromethene-based fluorescent probes appended with a bis(1,2,3-triazole) amino receptor [J]. *Chem. Asian J.*, 2019, **14**(7): 1 059-1 065.
- [12] JUVEKAR V, PARK S J, YOON J, et al. Recent progress in the two-photon fluorescent probes for metal ions [J]. *Coord. Chem. Rev.*, 2021, **427**: 213 574.
- [13] LI X C, HAN Y J, SUN S S, et al. A diaminomaleonitrile-appended BODIPY chemosensor for the selective detection of Cu²⁺ via oxidative cyclization and imaging in Si-Ha cells and zebrafish [J]. *Spectrochim. Acta A*, 2020, **233**: 118 179.
- [14] WEN D, DENG X K, XU G N, et al. A novel FRET fluorescent probe based on BODIPY-rhodamine system for Hg²⁺ imaging in living cells [J]. *J. Mol. Struct.*, 2021, **1 236**: 130 323.
- [15] CHEN X F, MA Q H, WANG Z L, et al. A boron dipyrromethene-based fluorescence 'OFF-ON' probe for sensitive and selective detection of palladium(II) ions and its application in live cell imaging [J]. *Chem. Asian J.*, 2020, **15**(23): 4 104-4 112.
- [16] MAITY A, GHOSH U, GIRI D, et al. A water-soluble BODIPY based 'OFF/ON' fluorescent probe for the detection of Cd²⁺ ions with high selectivity and sensitivity [J]. *Dalton. T.*, 2019, **48**(6): 2 108-2 117.
- [17] LI C Q, SUN Q, ZHAO Q, et al. Highly selective ratiometric fluorescent probes for the detection of Fe³⁺ and its application in living cells [J]. *Spectrochim. Acta A*, 2020, **228**: 117 720.
- [18] GUL A, OGUZ M, KURSUNLU A N, et al. A novel colorimetric/fluorometric dual-channel sensor based on phenolphthalein and BODIPY for Sn(II) and Al(III) ions in half-aqueous medium and its applications in bioimaging [J]. *Dyes Pigm.*, 2020, **176**: 108 221.
- [19] WANG L, DING H, RAN X, et al. Recent progress on reaction-based BODIPY probes for anion detection [J]. *Dyes Pigm.*, 2020, **172**: 107 857.
- [20] CHEN X, LIU Y C, BAI J, et al. A "turn-on" fluorescent probe based on BODIPY dyes for highly selective detection of fluoride ions [J]. *Dyes Pigm.*, 2021, **190**: 109 347.
- [21] WU Q H, WANG S Y, HAO E H, et al. Highly selective, colorimetric probes for cyanide ion based β -formyl BODIPY dyes by an unprecedented nucleophilic addition reaction [J]. *Spectrochim. Acta A*, 2021, **247**: 119 102.
- [22] LIU Y, WU Y X, ZHANG D L, et al. A BODIPY-hemicyanine-based water-soluble dual-color fluorescence probe for colorimetric monitoring of intracellular endogenous sulfur dioxide and bioimaging applications [J]. *ChemistrySelect*, 2020, **5**(10): 3 033-3 040.
- [23] QIAN J, GONG D Y, TENG Z D, et al. 2-Vinylfuran substituted BODIPY H₂S fluorescent turn on probe based on hydrolysis of furfural and nucleophilic addition of double bond [J]. *Sensor. Actuat. B-Chem.*, 2019, **297**: 126 712.
- [24] GAO J Z, WANG T C, ZHU T L, et al. An electron-deficiency-based framework for NIR-II fluorescence probes [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2020, **8**(43): 9 877-9 880.
- [25] MASOOD M A, CHEN Y C, YAO S K, et al. A new palladium complex as a dual fluorometric and colorimetric probe for rapid determination of sulfide anion [J]. *J. Photoch. Photobio. A*, 2021, **404**: 112 885.
- [26] ZIELONKA J, KALYANARAMAN B. Small-molecule luminescent probes for the detection of cellular oxidizing and nitrating species [J]. *Free Rad. Biol. Med.*, 2018, **(28)**: 3-22.
- [27] XU X H, LIU C, MEI Y, et al. BODIPY-based selenides as fluorescent probes for rapid, sensitive and mitochondria-specific detection of hypochlorous acid [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2019, **7**(43): 6 861-6 867.

- [28] HUANG C M, QIAN Y. A fast-responses lysosomal-targeted fluorescent probe based on BODIPY with low limit detection for hypochlorous acid and its application of intracellular hypochlorous acid bioimaging [J]. *Opt. Mater.*, 2019, **92**: 53-59.
- [29] WANG X H, TAO Y F, ZHANG J, et al. Selective detection and visualization of exogenous/endogenous hypochlorous acid in living cells using a BODIPY-based re-emitting fluorescent probe [J]. *Chem. Asian J.*, 2020, **15**(6): 770-774.
- [30] QU X Y, BIAN Y J, CHEN Y Q, et al. A sensitive BODIPY-based fluorescent probe for detecting endogenous hydroxyl radicals in living cells [J]. *RSC Adv.*, 2020, **10**(48): 28 705-28 710.
- [31] KANG J, HUO F, CHAO J, et al. Nitroolefin-based BODIPY as a novel water-soluble ratiometric fluorescent probe for detection of endogenous thiols [J]. *Spectroch. Acta A*, 2018, **195**: 16-20.
- [32] GAO L X, TIAN M, ZHANG L, et al. Syntheses, kinetics and thermodynamics of BODIPY-based fluorescent probes with different kinds of hydrophilic groups for the detection of biothiols [J]. *Dyes Pigm.*, 2020, **180**: 108 434.
- [33] LIU H Z, SONG W T, ZHANG S R, et al. A ratiometric fluorescent probe for real-time monitoring of intracellular glutathione fluctuations in response to cisplatin [J]. *Chem. Sci.*, 2020, **11**(32): 8 495-8 501.
- [34] ZHANG Y S, ZHANG J Q, SU M H, et al. Rational molecular design of a reversible BODIPY-based fluorescent probe for real-time imaging of GSH dynamics in living cells [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2021, **175**: 112 866.
- [35] JI X, WANG N N, ZHANG J, et al. Meso-pyridinium substituted BODIPY dyes as mitochondria-targeted probes for the detection of cysteine in living cells and in vivo [J]. *Dyes Pigm.*, 2021, **187**: 109 089.
- [36] WANG F F, LIU Y J, WANG B B, et al. A BODIPY-based mitochondria-targeted turn-on fluorescent probe with dual response units for the rapid detection of intracellular biothiols [J]. *Dyes Pigm.*, 2018, **152**: 29-35.
- [37] JIA L, NIU L Y, YANG Q Z. Fluorescent probe for simultaneous discrimination of GSH, Cys, and SO₂ derivatives [J]. *Anal. Chem.*, 2020, **92**(15): 10 800-10 806.