

重金属检测荧光传感技术的研究进展

冷玲,李壹,熊晓辉*

(南京工业大学食品与轻工学院,江苏南京 211816)

摘要:重金属离子是一类极具生理毒性的化学物质,其检测方法在化学传感领域引起了人们广泛的关注,而食品中重金属离子的检测也愈发重要。荧光探针因具有组织穿透性、低背景荧光干扰、高效灵敏和检测实时便捷等特点,成为重金属检测的重要手段之一。文中综述了近年来主要重金属离子检测荧光探针(香豆素类,罗丹明类、喹啉类和比率型)的研究进展,重点分析荧光探针的设计原理,检测机制及其结构与化学传感的关系,为荧光探针识别重金属的应用提供指导。最后展望了荧光探针在食品检测、环境监测和生物成像等领域的发展趋势和应用前景。

关键词:荧光探针,重金属,传感器,食品检测

Study on fluorescent chemosensors for heavy metal ions

LENG Ling, LI Yi, XIONG Xiao-hui*

(College of Food Science and Light Industry, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China)

Abstract: As a great toxic chemical substance in physiology, heavy metal ions in food causes severe healthy problems and the detection methods of them have aroused widespread concern, especially in sensing area. Owing to their unique advantages, such as tissue penetration, minimum interference from background auto-fluorescence and efficient detection, fluorescent chemosensors have been one of the most important sensing methods for heavy metals. The advances in the progress of fluorescent chemosensors including coumarin, rhodamine analogue, quinoline and radiometric chemosensors were reviewed in this paper. The design principles of chemosensors, as well as sensing mechanisms and the relationship between structure and chemical sensing were analyzed, which provided guidance for fluorescent chemosensors to identify the heavy metals. Finally, in the aspect of food testing, environmental monitoring and biological imaging, the development and prospect of fluorescent chemosensors were addressed to our understanding.

Key words: fluorescent probes; heavy metal ions; chemosensors; food detection

中图分类号: TS201.6

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2016)15-0380-06

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2016.15.066

随着人们生活水平的日益提高,食品安全问题也成为了百姓关心的头等大事。近年来,“毒大米”、“小龙虾中毒”等事件的频发,严重危害身体健康,让人们对于重金属离子的检测愈发重视。

重金属广泛地存在于自然界中,主要指汞(Hg)、铜(Cu)和铅(Pb)等元素。即使在很低的浓度下,汞也具有很高的毒性^[1],其主要通过消化道、呼吸道和皮肤吸收到体内,对神经和内分泌造成实质性损害^[2],汞离子对蛋白质中的巯基有高亲和力^[3],造成大脑、肾和中枢神经系统的诸多健康问题^[4],如甲状腺肿大和水俣病等。铜离子是一个显著的金属污染物,美国环境保护署(EPA)规定饮用水中的铜离子含量上限是1.3 ppm^[5]。研究表明铜离子的细胞毒性可导致严重疾病,如印第安人儿童肝硬化(ICC)^[6],肝病病毒病^[7],肌萎缩性侧硬化症^[8]和威尔逊疾病^[9]。

铅离子是一种对人体有害的神经毒素,通过食物链进入机体,在体内富集蓄积造成急慢性的中毒,对机体新陈代谢产生较大的干扰^[10]。

由于重金属污染的扩散以及对环境造成污染的严重性,开发高灵敏度、高精密度的仪器检测方法是必要的。本文概述了传统重金属检测技术的研究与发展,重点阐述了重金属荧光传感快速检测技术,旨在推动重金属荧光传感技术的发展,进一步完善食品安全检测技术体系。

1 重金属检测技术的研究与发展

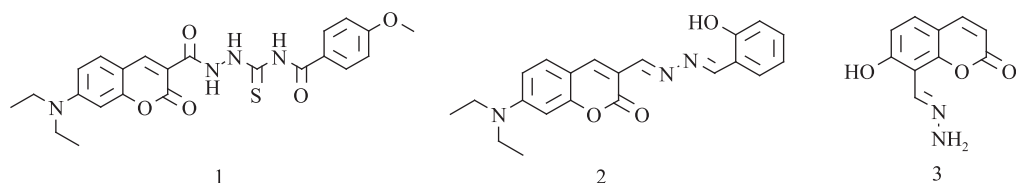
当前,常见传统检测重金属的方法有:电化学分析^[11],原子吸收光谱(AAS)^[12],电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)^[13],电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-AES)^[14],伏安法^[15],比色法^[16],紫外光谱^[17]。上述方法大都为检测重金属的传统方法,方

收稿日期:2015-12-16

作者简介:冷玲(1992-),女,硕士研究生,研究方向:食品安全,E-mail: learning92@163.com。

*通讯作者:熊晓辉(1964-),男,博士,教授,研究方向:食品安全,E-mail: xxh@njtech.edu.cn。

基金项目:“十二五”农村领域国家科技计划(2013BAD19B09);江苏省科技基础设施建设计划(BM2012026)。

图1 基于香豆素的探针^[20-22]Fig.1 Chemosensors based on coumarin^[20-22]

法灵敏度高,但是也存在操作繁琐、样品前处理时间长、检测时间长和需要大型仪器等诸多局限,因此不能实现样品快速检测。为实现快速、有效准确的现场检测,出现了酶分析法、免疫分析法和目视比色法等重金属快速检测方法,其具有检测快速、操作简便、成本低廉的优点。重金属的快速检测方法正好与传统的仪器检测方法相互补,在重金属检测的常规化、现场检测、即时筛选等方面具有独特的优势。虽然当前多数快速检测方法对环境污染物的检测还只能达到定性(或半定量)检测的程度,而且检测的灵敏度和准确性也不如传统的仪器检测方法。

分子荧光探针技术也是一种重金属快速检测技术,已成为传感和成像的有力工具,广泛应用于环境和生物样品中,而在食品领域鲜有研究^[18]。其中,有机染料香豆素、罗丹明、喹啉及其比率型为代表的荧光分子探针,在饮用水、茶叶和鱼类等各种实际食品样品重金属快速检测和现场分析方面有着重要应用,为我国食品安全做出贡献。

2 荧光探针对于重金属离子的检测

荧光探针一般由荧光信号报告单元(reportor)和底物接收单元(receptor)两个主要基本要素构成。底物与探针受体单元通过各种作用力(如分子间氢键,静电作用,共价键等)相互作用,引起信号报告单元荧光信号的改变,进而实现对目标物的传感检测。其信号传递机制包括:光致电子转移(PET)、荧光共振能量转移(FRET)和分子内电荷转移(ICT)等。常见的荧光探针大致可分为:香豆素类,罗丹明类,喹啉类和比率型等。

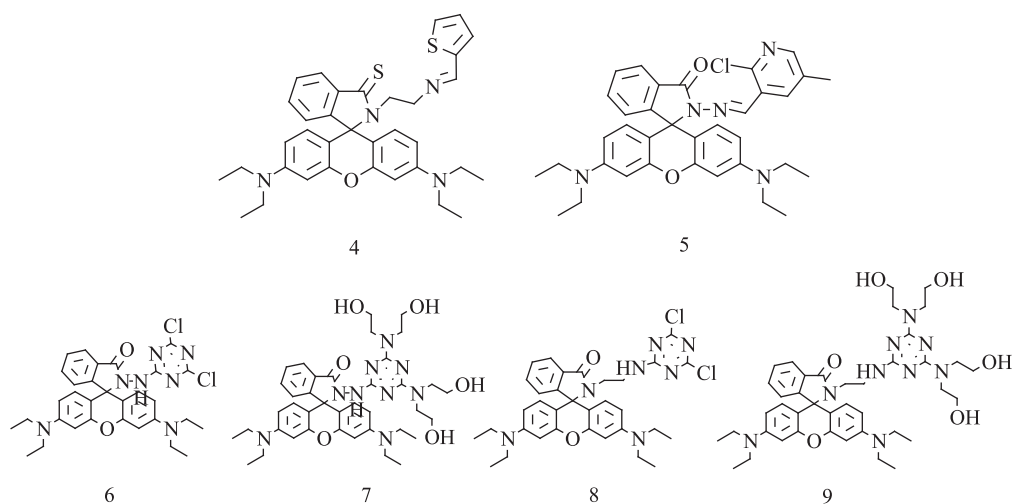
2.1 香豆素类

香豆素具有相对光稳定性,低毒性,易修饰和较长的激发波长。香豆素及其衍生物具有很大的斯托克斯位移,一定可调性的光物理参数和优良的量子产率,进而有效地防止了激发和发射光谱之间的重叠^[19]。Xu等^[20]设计合成了一种基于香豆素的新型汞离子荧光探针1,即一种氨基硫脲衍生物,该探针可检测哺乳动物细胞或大肠杆菌中的 Hg^{2+} 。 Hg^{2+} 诱导氨基硫脲衍生物的脱硫反应,在495 nm处有明显的绿色荧光增强,最大发射波长有10 nm的红移表明发生了荧光分子内电荷转移(ICT)。该新型荧光探针在乙醇-水溶液体系中表现出良好的选择性和实用性,具有更广的应用和生物学意义。Yeh等^[21]报道了一种含苯酚脲基团的香豆素类荧光探针2,当加入 Cu^{2+} 时,体系出现从淡黄色到红色的颜色变化,向传感系统中加入 CN^- ,发射峰强度显著增大;再次

加入 Cu^{2+} ,荧光探针2的荧光再次猝灭,证实了探针2和 Cu^{2+} 之间的结合是可逆的。即使存在其他金属离子的干扰, Cu^{2+} 也是造成显著荧光猝灭的唯一金属; Cu^{2+} 处理Hela活细胞后,细胞内部的强荧光猝灭,实现了活细胞中 Cu^{2+} 的识别。Yu等^[22]设计的荧光探针3是含亚胺和羟基的香豆素类衍生物,因 Hg^{2+} 抑制了亚胺的异构化,导致探针3蓝色荧光大大增强。荧光显微镜实验证实该探针能用于活细胞内检测 Hg^{2+} ,其他重金属离子对检测无显著干扰。图1是基于香豆素的探针。

2.2 罗丹明类

罗丹明是由3,6位氨基取代的氧杂蒽母体与9位碳原子取代芳基构成的一类有机荧光染料。因其具有高摩尔吸收系数和高量子产率等优良的光物理性质,受到人们的重视并得到广泛应用^[23-24]。罗丹明衍生物的螺内酰胺环部分是无荧光,无色的,存在质子或金属离子时,转化为开环形式,显示出特征性的强荧光发射和红色^[25]。如图2所示,探针4,5,6,7,8,9是基于罗丹明衍生物的探针。Wang等^[26]设计了一种基于罗丹明B衍生物的高选择性荧光探针4,存在 Hg^{2+} 时,探针中S和N原子的强亲和力整合 Hg^{2+} ,形成一个较强的共轭体系。同时,探针的螺内形式转化为开环酰胺形式,在甲醇-水溶液中可以识别 Hg^{2+} ,发生了荧光增强和由无色到红色的显著颜色变化。探针的荧光强度和 Hg^{2+} 的浓度呈现正比例线性关系。Jong等^[27]合成一种新型2-氯烟醛官能团的罗丹明B衍生物作为“关-开”探针5,该探针能通过羰基的O,酰亚胺的N和氯烟醛的Cl络合,而 Al^{3+} 的结合可以诱导罗丹明螺内酰胺开环,导致罗丹明基团的咕吨基团离域,实现对 Al^{3+} 的识别;当加入叠氮化合物(N_3^-)时,络合物的荧光和颜色比率响应猝灭,实现探针的再生。实验结果也确定了乙腈/水为最佳溶剂体系,检测溶液从无色到粉色,荧光从无到有橙色荧光。Zhang等^[28]提出了一系列以罗丹明为荧光团,氰尿酸为分子平台的罗丹明-三嗪衍生物(探针6~9)。光谱分析表明,不同结构取代模式的探针对于特定的金属离子有不同的灵敏度和选择性。探针6和探针7是由罗丹明B肼取代三嗪环上的活性氯原子,是识别 Cu^{2+} 的荧光比色探针,紫外灯下可观察到橙色荧光溶液变为粉色荧光溶液,而探针8和探针9是由罗丹明B乙二胺得到的,其可识别 Al^{3+} , Cr^{3+} 和 Fe^{3+} 的探针。羟基的引入增加了探针7的水溶性,探针7对中性溶液中的 Cu^{2+} 具有良好的识别性,文中总结了前人的工作,提出了将探针7对 Cu^{2+} 和 S^{2-} 的视觉转化行为构建成一个分子逻辑门。加入过量 S^{2-} 到络合物中,荧光发射强度猝灭,溶液

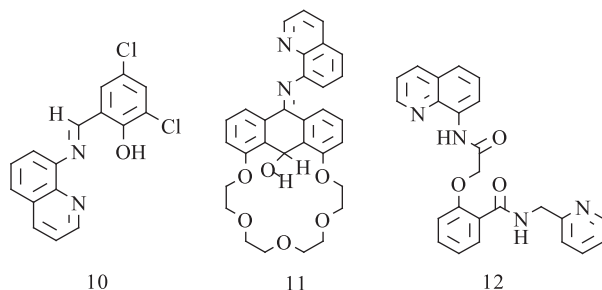
图2 基于罗丹明衍生物的探针^[26-28]Fig.2 Chemosensors based on rhodamine analogue^[26-28]

颜色由粉色变为无色,表明 S^{2-} 替代探针 7,与 Cu^{2+} 配位,形成更稳定的 CuS ,证实了探针 7 的可逆性。

2.3 喹啉类

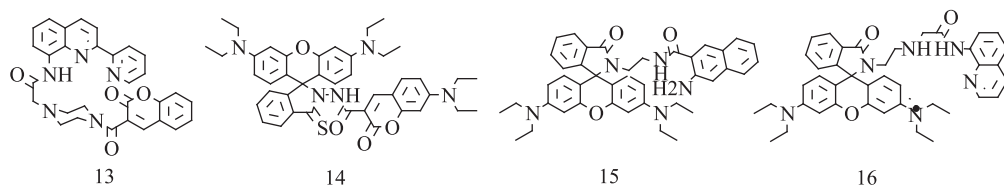
Sarkar 等^[29]将 8-氨基喹啉和 3,5-二氯-2-羟基苯甲醛以 1:1 摩尔比的席夫碱缩合,合成了一种基于喹啉的可逆探针 10,可高效率检测生理和环境样品中的 Zn^{2+} ,其检出限为 5.0×10^{-9} mol/L。由于激发态分子内质子转移(ESIPT),传感器具有弱荧光强度;存在 Zn^{2+} 时,激发态分子内质子转移过程受到配位作用的抑制,导致该探针在 553 nm 处的发射强度提高 53 倍;良好螯合剂 EDTA 使探针脱离分析物,造成荧光猝灭;再次加入 Zn^{2+} ,探针可再次使用。EDTA 的加入反映了探针的一种强选择性的“关-开-关”荧光信号变化。密度泛函理论(DET)和含时密度泛函理论(TDDFT)计算出了探针的电子结构和传感机制。晶体结构显示 Zn^{2+} 中心的周围以 N, N, O-三齿单阴离子形式结合了两个有伪八面体几何的受体分子(探针)。Basa 等^[30]探讨了一种罕见的多离子反应和单分子系统的化学传感器和化学计量器 11,即蒽酮-喹啉亚胺衍生物的选择性还原,在 95% 乙醇中使用 1.0 当量的 $NaBH_4$ 得到相应的蒽-9-醇衍生物。 Zn^{2+} 的配位作用诱导 1,5-质子化转移,使喹啉取代蒽酮-亚胺分子,导致延伸的 π 共轭蒽荧光团通过亚胺-烯胺互变异构途径形成。当加入 5.0 当量的 Zn^{2+} ,该传感器的蓝色发射荧光增强了 42 倍,吸收光谱有一个红移。 Cu^{2+} 诱导传感器出现了从浅黄色到橙红色的比色变化,传感器发生不可逆的亚胺水解,荧光完全猝灭。Li 等^[31]以喹啉基团作为荧光单元,吡啶-2-甲胺作为金属离子的结合单元,合成了一个简单的荧光探针 12。X 射线晶体结构分析表明该传感器与 Zn^{2+} 以 1:1 的比例进行配位,而和 Cd^{2+} 以 2:1 的比例进行结合,这导致这些络合物的荧光单元有不同的空间排布。加入 Zn^{2+} ,该传感器在 316 nm 处的吸收峰逐渐下降,而在 363 nm 处出现一个新的吸收峰,表明络合物中的 Cd^{2+} 能被 Zn^{2+} 取代。乙腈溶液中,用 Zn^{2+} 滴定传感器,会使 498 nm 处出现荧光发射并有 75 倍的荧光增强。

HOMO 和传感器的 LUMO 上的 π -电子主要集中在喹啉上,当加入 Cd^{2+} 时,LUMO 和 HOMO 上的能级高于传感器;存在 Zn^{2+} 时,HOMO 和 LUMO 上的 π -电子分布有一个明显的变化。通过与 Zn^{2+} 结合,电子转移过程大大抑制 LUMO 的稳定,相比 Cd^{2+} ,导致更大荧光增强。当用 Zn^{2+} 处理 MCF-7 细胞时,明场成像中有绿色荧光,表明传感器的生物相容性适用于快速检测活细胞内的 Zn^{2+} 。图 3 表示基于喹啉的探针。

图3 基于喹啉的探针^[29-31]Fig.3 Chemosensors based on quinoline^[29-31]

2.4 比率型

通常荧光传感器分为基于强度的和比率传感器。在实际分析中,荧光探针的荧光强度通常受很多因素影响^[32-33],如光照强度,光路长度,探针浓度,激发强度和检测环境(pH,极性,温度等)^[34-35]。因此,基于强度的传感器是在荧光强度的单变量测量易受定量检测的干扰^[36-37]。原则上,比率传感器通过测量在两个不同波长下的荧光强度比率^[38],提供一个环境因素的内置校正^[39]。图 4 是四种比率型探针。Zhang 等^[40]合成了一种新型香豆素和喹啉的双荧光基团比率 Cu^{2+} 探针 13。空白传感器在 322 nm 处有最大吸收,当加入 Cu^{2+} 时,由于喹啉环和吡啶基之间的共面效应,增加了共轭面积和减少了 HOMO-LUMO 之间的能隙, Cu^{2+} 络合物导致最大吸收出现从 322 nm 到 415 nm 的红移。当设定 290 nm 处激发时,传感器溶液在 355 nm 处荧光强度没有变化,而 470 nm 处有明显荧光猝灭,这是因为光激发喹啉环

图4 比率型探针^[40-43]Fig.4 Radiometric chemosensors.^[40-43]

到低能空 d - 轨道的能量转移。355 nm 处的发射光可作为稳定的内标,且在比率检测中,荧光信号的双变到单变量的转化。470、355 nm 处的发射率($I_{470\text{ nm}}/I_{355\text{ nm}}$)线性下降,说明 Cu^{2+} 浓度不断增加。Gong 等^[41]设计合成了一种香豆素-罗丹明 TBET 系统的比率探针 14。通过采用 Hg^{2+} 脱硫反应作为识别机理,呈现对 Hg^{2+} 的强选择性和高灵敏性。空白探针 ($[\text{Hg}^{2+}] = 0 \text{ mol/L}$ 在 420 nm 处有明显的吸收峰,伴随供体(香豆素)发出的微黄色;且无受体的吸收峰特性(罗丹明 B, 近 560 nm),证明了螺内结构的存在。但是,当 Hg^{2+} 加入缓冲溶液后,供体的吸收条带出现红移。这种结果可能是因为 Hg^{2+} - 触发氨基硫脲向 1,3,4 - 恶二唑转化,增加了共轭的程度,表明对香豆素有较强的吸电子作用。除了香豆素吸收峰的红移,在 567 nm 处出现了一个新的对应罗丹明 B 开环结构的特征吸收峰,具有很高的摩尔消光系数,随着 Hg^{2+} 浓度增加,吸收强度增加。同时,肉眼很容易观察到,传感器颜色从微黄色到红色的显著变化,荧光从青色到粉红色的变化(365 nm 处激发)。Sun 等^[42]报道了一种蔡胺-罗丹明比率型和比色型探针 15。探针能通过荧光成像用于监测活鼠中 Pd^{2+} 。在金属离子中,探针对 Pd^{2+} 有很强地选择性。无 Pd^{2+} 时,乙醇/水(1:1)中的探针(10 $\mu\text{mol/L}$) 在 490 nm 处有最大发射峰。无论是固态还是溶液中,探针发射出蓝绿色的荧光(蔡胺部分的特性),红色荧光消失表明无金属离子的溶液中,罗丹明部分的螺内环关闭。加入 Pd^{2+} 离子后,荧光强度比率($I_{590\text{ nm}}/I_{490\text{ nm}}$) 前 5 min 内迅速增加,10 min 内达到最大值。不断加入 Pd^{2+} , 490 nm 处的荧光强度逐渐降低,而 590 nm 处出现一个新的最大发射峰,且逐渐增强;同时,蔡胺的蓝绿色荧光猝灭,罗丹明的螺内环打开,伴随红色荧光。向上述溶液中滴加 EDTA - 2Na, 590 nm 处的荧光强度逐渐降低,而 490 nm 处的最大峰强度增加,过量的 EDTA - 2Na 使 590 nm 处的荧光完全猝灭。这归因于探针上 Pd^{2+} 被除去,罗丹明部分的螺内环重构。Zhou 等^[43]设计了一个含罗丹明和氨基喹啉基团的简单荧光探针 16。根据 Job plot 实验,探针和 Hg^{2+} 以 1:1 化学计量连接。 Hg^{2+} 逐渐加入探针溶液中,探针($5 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$) 在 497 nm 处的发射峰逐渐下降,伴随 581 nm 处一个新的峰形成,且 581 nm 处的荧光强度随着 Hg^{2+} 浓度增加而逐渐增加,之后达到平衡,伴随溶液由无色变为红色,发出亮绿色荧光。在 420 nm 处,激发络合物喹啉-锌部分,探针可能发生荧光能量共振转移(FRET)现象。此外,荧光光谱的比率变化在 547 nm 处分离发射点。

3 总结和展望

综上所述,近年来,荧光探针用于检测重金属的研究快速发展,新型材料^[44-47]的设计合成使得重金属检测在食品检测、环境监测和生物毒理学等领域不断拓宽。实际样品的基质复杂,荧光探针易受多种检测环境干扰,其检测准确性和利用率较低,因此突破传统的设计理念,构建多功能和高性能检测体系,开发新的检测机理是一项重要的研究内容。同时保持传感器优良的检测性能,开发可重复利用,环境友好和实时监测的传感器,也是目前和未来的一个研究热点。总之,多种技术之间交叉融合,取长补短,新型化学传感器的设计合成将指日可待。

参考文献

- [1] Samuel K, Montserrat S, Cristal F G, et al. New insights into mercury bioaccumulation in deep - sea organisms from the NW Mediterranean and their human health implications[J]. Science of the Total Environment, 2013, 442(1): 329 - 335.
- [2] Dommergue A, Ferrari C P. Influence of anthropogenic sources on total gaseous mercury variability in Grenoble suburban air (France). [J]. Science of the Total Environment, 2002, 297(1 - 3): 203 - 213.
- [3] Jalal I, Ahmida E A. A water soluble fluorescent BODIPY dye with azathia - crown ether functionality for mercury chemosensing in environmental media [J]. Analyst, 2013, 138(13): 3809 - 3819.
- [4] Elizabeth M, Nolan, Stephen J, Lippard. Tools and tactics for the optical detection of mercuric ion[J]. Chemical Reviews, 2008, 108(9): 3443 - 3480.
- [5] Meng L, Haobo G, Arrowsmith R L, et al. Ditopic boronic acid and imine - based naphthalimide fluorescence sensor for copper (II) [J]. Chemical Communications, 2014, 50(80): 11806 - 11809.
- [6] Hahn S H, Tanner M S, Danke D M, et al. Normal Metallothionein Synthesis in Fibroblasts Obtained from Children with Indian Childhood Cirrhosis or Copper - Associated Childhood Cirrhosis[J]. Biochemical & Molecular Medicine, 1995, 54(54): 142 - 145.
- [7] Brown D R. Copper and prion disease[J]. Brain Research Bulletin, 2001, 55(2): 165 - 173.
- [8] Valentine J S, Hart P J. Misfolded CuZnSOD and amyotrophic lateral sclerosis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003, 100(7): 3617 - 3622.
- [9] D J Waggoner, T B Bartnikas, J D Gitlin. The role of copper in neurodegenerative disease[J]. Neurobiology of Disease, 1999, 6

(4):221-230.

[10] Zhang Z, Lu S, Sha C, et al. A single thiourea - appended 1, 8 - naphthalimide chemosensor for three heavy metal ions; Fe^{3+} , Pb^{2+} , and Hg^{2+} [J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2015, 208: 258-266.

[11] Meng Z, Lei G, Ge S, et al. Three - dimensional paper - based electrochemiluminescence device for simultaneous detection of Pb^{2+} and Hg^{2+} based on potential - control technique [J]. Biosensors & Bioelectronics, 2012, 41(6):544-550.

[12] Zhang Y, Adeloju S B. Speciation of mercury in fish samples by flow injection catalytic cold vapour atomic absorption spectrometry [J]. Analytica Chimica Acta, 2012, 721(7):22-27.

[13] Moreno F, García - Barrera T, Gómez - Ariza J L. Simultaneous analysis of mercury and selenium species including chiral forms of selenomethionine in human urine and serum by HPLC column - switching coupled to ICP - MS [J]. Analyst, 2010, 135(10):2700-2705.

[14] Moreda A. Evaluation of commercial C18 cartridges for trace elements solid phase extraction from seawater followed by inductively coupled plasma - optical emission spectrometry determination [J]. Analytica Chimica Acta, 2005, 536(1):213-218.

[15] Andria S E, Seliskar C J, Heineman W R. Simultaneous detection of two analytes using a spectroelectrochemical sensor. [J]. Analytical Chemistry, 2010, 82(5):1720-1726.

[16] Liang Z Q, Wang C X, Yang J X, et al. A highly selective colorimetric chemosensor for detecting the respective amounts of iron (II) and iron (III) ions in water [J]. New Journal of Chemistry, 2007, 31(6):906-910.

[17] Bin - Cheng Y, Bang - Ce Y, Weihong T, et al. An Allosteric Dual - DNAzyme Unimolecular Probe for Colorimetric Detection of Copper(II) [J]. Journal of the American Chemical Society, 2009, 131(41):14624-14625.

[18] Wrobel A T, Johnstone T C, Deliz L A, et al. A Fast and Selective Near - Infrared Fluorescent Sensor for Multicolor Imaging of Biological Nitroxyl (HNO) [J]. Journal of the American Chemical Society, 2014, 136(12):4697-4705.

[19] Formica M, Fusi V, Giorgi L, et al. New fluorescent chemosensors for metal ions in solution [J]. Coordination Chemistry Reviews, 2012, 256(s1-2):170-192.

[20] Xu Y, Jiang Z, Xiao Y, et al. A new fluorescent turn - on chemodosimeter for mercury ions in solution and its application in cells and organisms [J]. Analytica Chimica Acta, 2014, 807:126-134.

[21] Yeh J T, Chen W C, Liu S R, et al. A coumarin - based sensitive and selective fluorescent sensor for copper(II) ions [J]. New Journal of Chemistry, 2014, 38(9):4434-4439.

[21] Yu S Y, Wu S P. A highly selective turn - on fluorescence chemosensor for $\text{Hg}(\text{II})$ and its application in living cell imaging [J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2014, 201(4):25-30.

[23] Tomás P, Peter S, JiIna M, et al. Near - Infrared Fluorescent 9 - Phenylethynylpyronin Analogues for Bioimaging [J]. Journal of Organic Chemistry, 2014, 79(8):3374-3382.

[24] Yang Y K, Cho H J, Lee J, et al. A Rhodamine - Hydroxamic Acid - Based Fluorescent Probe for Hypochlorous Acid and Its Applications to Biological Imagings [J]. Organic Letters, 2009, 11(4):859-861.

[25] Zhang L, Wang J, Fan J, et al. A highly selective, fluorescent chemosensor for bioimaging of Fe^{3+} [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21(18):5413-5416.

[26] Wang F H, Cheng C W, Duan L C, et al. Highly selective fluorescent sensor for Hg^{2+} ion based on a novel rhodamine B derivative [J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2015, 206:679-683.

[27] Jong Woo Jeong, Boddu Ananda Rao, Young - A Son. Rhodamine - chloronicotinaldehyde - based "OFF - ON" chemosensor for the colorimetric and fluorescent determination of Al^{3+} ions [J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2015, 208(208):75-84.

[28] Zhang Y, Zeng X, Mu L, et al. Rhodamine - triazine based chemosensors for Cu^{2+} in aqueous media and living cells [J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2014, 204:24-30.

[29] Sarkar D, Pramanik A, Jana S, et al. Quinoline based reversible fluorescent 'turn - on' chemosensor for the selective detection of Zn^{2+} : Application in living cell imaging and as INHIBIT logic gate [J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2015, 209:138-146.

[30] Basa P N, Sykes A G. Differential sensing of Zn(II) and Cu(II) via two independent mechanisms [J]. Journal of Organic Chemistry, 2012, 77(19):8428-8434.

[31] Li P, Zhou X, Huang R, et al. A highly fluorescent chemosensor for Zn^{2+} and the recognition research on distinguishing Zn^{2+} from Cd^{2+} [J]. Dalton Trans, 2013, 43(2):706-713.

[32] Kawanishi Y, Kikuchi K, Takakusa H, et al. Design and Synthesis of Intramolecular Resonance - Energy Transfer Chemosensors for Use in Ratiometric Measurements in Aqueous Solution [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2000, 39(19):3438-3440.

[33] Carolyn C, Woodroffe, Stephen J, Lippard. A novel two - fluorophore approach to ratiometric sensing of Zn^{2+} [J]. Journal of the American Chemical Society, 2003, 125(38):11458-11459.

[34] Liu K, Zhou Y, Yao C. A highly sensitive and selective ratiometric and colorimetric sensor for Hg^{2+} based on a rhodamine - nitrobenzoxadiazole conjugate [J]. Inorganic Chemistry Communications, 2011, 14(11):1798-1801.

[35] Zhaochao X, Kyung - Hwa B, Ha Na K, et al. Zn^{2+} - triggered amide tautomerization produces a highly Zn^{2+} - selective, cell - permeable, and ratiometric fluorescent sensor [J]. Journal of the American Chemical Society, 2010, 132(132):601-610.

[36] Zhu B, Gao C, Zhao Y, et al. A 4 - hydroxynaphthalimide - derived ratiometric fluorescent chemodosimeter for imaging palladium in living cells [J]. Chemical Communications, 2011, 47(30):8656-8658.

[37] Chun - Yan L, Xiao - Bing Z, Li Q, et al. Naphthalimide -

(下转第389页)

- [J].Chemico-Biological Interactions,2014,217;57-66.

[25] Barros M P, Poppe S C, Bondan E F. Neuroprotective properties of the marine carotenoid astaxanthin and omega-3 fatty acids, and perspectives for the natural combination of both in krill oil[J].Nutrients,2014,6(3);1293-1317.

[26] Zhang Y R, Wang W, Hao C, et al. Astaxanthin protects PC12 cells from glutamate-induced neurotoxicity through multiple signaling pathways [J]. Journal of Functional Foods, 2015,16;137-151.

[27] Chang C S, Chang C L, Lai G H. Reactive oxygen species scavenging activities in a chemiluminescence model and neuroprotection in rat pheochromocytoma cells by astaxanthin, beta-carotene, and canthaxanthin [J]. Kaohsiung Journal of Medical Sciences,2013,29(8);412-421.

[28] Ye Q Y, Zhang X D, Huang B X, et al. Astaxanthin suppresses MPP⁺-induced oxidative damage in PC12 cells through a Sp1/NR1 signaling pathway[J].Marine Drugs,2013,11(4);1019-1034.

[29] Yoo D Y, Kim W, Nam S M, et al. Neuroprotective effects of Z-alpha-ajoene, an organosulfur compound derived from oil-macerated garlic, in the gerbil hippocampal CA1 region after transient forebrain ischemia[J].Food and Chemical Toxicology,2014,72;1-7.

[30] 辛天蓉,刘燕强,吕宪禹,等.大豆异黄酮对小鼠脑组织中胆碱酯酶和氨基酸类神经递质及记忆的影响[J].南开大学学报,自然科学版,2005,38(6);18-21.

[31] 龙军,张良,袁冬平,等.大豆异黄酮对脑缺血再灌注大鼠海马神经再生的影响[J].南京中医药大学学报,2011,27(1);49-54.

[32] Hsieh P F, Hou C W, Yao P W, et al. Sesamin ameliorates oxidative stress and mortality in kainic acid-induced status epilepticus by inhibition of MAPK and COX-2 activation [J]. Journal of Neuroinflammation,2011,8(57);57-66.

[33] Zhang M, Lee H J, Park K H, et al. Modulatory effects of sesamin on dopamine biosynthesis and L-dopa-induced cytotoxicity in PC12 cells [J]. Neuropharmacology,2012,62(7);2219-2226.

[34] Bournival J, Plouffe M, Renaud J, et al. Quercetin and sesamin protect dopaminergic cells from MPP⁺-induced neuroinflammation in a microglial (N9)-neuronal (PC12) coculture system [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2012,2012 doi:10.1155/2012/921941.

[35] Ahmad S, Elsherbiny N M, Haque R, et al. Sesamin attenuates neurotoxicity in mouse model of ischemic brain stroke [J]. Neurotoxicology,2014,45;100-110.

[36] Tim V, Jeroen F J, Jo M, et al. Plant sterols: Friend or foe in CNS disorders? [J]. Progress Lipid Research,2015,58;26-39.

[37] 余焕玲,毕研霞,肖荣,等.β-谷固醇对高脂饲料喂养小鼠空间学习记忆能力的影响[J].首都医科大学学报,2008,29(6);724-727.

[38] Albena T, Dinkova K, Rumen V. Glucosinolates and isothiocyanates in health and disease [J]. Trends Mol Med,2012,18(6);337-347.

[39] 曾潍贤,陈大庆,邢超,等.萝卜硫素对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的脑保护作用 [J], 医学研究杂志,2013,42(10);120-123.

[40] 魏晓珉,闫凤凤,鄂蒙,等.钙蛋白酶抑制剂对丙烯酰胺中毒大鼠神经毒性的拮抗作用 [J]. 环境与健康,2014,31(012);1045-1047.

[41] Lee E, Eom J E, Kim H L, et al. Effect of conjugated linoleic acid, μ-calpain inhibitor, on pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Biochim Biophys Acta,2013,1831(4);709-718.

(上接第384页)

porphyrin hybrid based ratiometric bioimaging probe for Hg²⁺: well-resolved emission spectra and unique specificity [J]. Analytical Chemistry,2009,81(24);9993-10001.

[38] Carolyn C, Woodroffe, Stephen J, Lippard. A novel two-fluorophore approach to ratiometric sensing of Zn²⁺ [J]. Journal of the American Chemical Society,2003,125(38);11458-11459.

[39] Yuan L, Lin W, Zheng K, et al. FRET-based small-molecule fluorescent chemosensors: rational design and bioimaging applications [J]. Accounts of Chemical Research,2013,46(7);1462-1473.

[40] Zhang Y, Guo X, Tian X, et al. Carboxamidoquinoline-coumarin derivative: A ratiometric fluorescent sensor for Cu(II) in a dual fluorophore hybrid [J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2015,218;37-41.

[41] Gong Y J, Zhang X B, Zhang C C, et al. Through bond energy transfer: a convenient and universal strategy toward efficient ratiometric fluorescent probe for bioimaging applications [J]. Analytical Chemistry,2012,84(24);10777-10784.

[42] Shiguo Sun, Bo Qiao, Na Jiang, et al. Naphthylamine-rhodamine-based ratiometric fluorescent probe for the determination of Pd²⁺ ions [J]. Organic Letters,2014,16(4);1132-1135.

[43] Zhou X, Yan W, Zhao T, et al. Rhodamine based derivative and its zinc complex: synthesis and recognition behavior toward Hg(II) [J]. Tetrahedron,2013,69(46);9535-9539.

[44] Bradley M, Alexander L, Duncan K, et al. pH sensing in living cells using fluorescent microspheres [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,2008,18(1);313-317.

[45] Hashemi P, Zarjani R A. A wide range pH optical sensor with mixture of Neutral Red and Thionin immobilized on an agarose film coated glass slide [J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2008,135(1);112-115.

[46] Wang J Q, Huang L, Xue M, et al. Architecture of a Hybrid Mesoporous Chemosensor for Fe³⁺ by Covalent Coupling Bis-Schiff Base PMBA onto the CPTEs-Functionalized SBA-15 [J]. Journal of Physical Chemistry C,2008,112(13);5014-5022.

[47] Uttamlal Mahesh, Sloan William D, Millar David. Covalent immobilization of fluorescent indicators in photo and electropolymer for the preparation of fibreoptic chemical sensors [J]. Polymer International,2002,51(11);1198-1206.