

荧光探针在中药材二氧化硫残留分析中的应用与进展

邢成¹, 张明童^{2#}, 靳婉君², 张生杰², 姚立琼^{1,3*}, 乌丹^{1,3*}

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省药品检验研究院, 甘肃 兰州 730000

3. 兰州大学第一医院 医学检验中心, 甘肃 兰州 730000

摘要: 中药用药安全至关重要。硫熏作为一种传统中药材加工养护工艺, 具有贮藏防霉和改善色泽的作用。然而, 过量硫熏会导致药材中二氧化硫残留, 引发潜在健康风险。目前, 二氧化硫残留检测方法存在检测时间长、成本高、操作复杂等缺点, 难以满足市场快速检测需求。荧光探针技术凭借其高灵敏度、便携性、制备简便和检测快速等优势, 已在医药开发、生物技术及食品安全等领域广泛应用。近年来, 利用高选择性、高灵敏度的荧光探针中药材中二氧化硫残留进行定量或半定量检测已成为研究热点。通过系统总结近年来用于中药材二氧化硫残留检测的荧光探针, 依据其识别机制或结构特点进行分类; 重点介绍了该类荧光探针在实际检测中的应用进展; 分析了当前面临的技术挑战并展望了其未来发展方向。为提升中药材用药安全及质量控制水平提供理论依据与技术参考。

关键词: 荧光探针; 二氧化硫残留量; 中药; 定量分析; 快速检测

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)13-5273-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.13.028

Application and research progress of fluorescent probes in detection of sulfur dioxide residues in traditional Chinese medicinal materials

XING Cheng¹, ZHANG Mingtong², JIN Wanjun², ZHANG Shengjie², YAO Liqiong^{1,3}, WU Dan^{1,3}

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Institute for Drug Control, Lanzhou 730000, China

3. Department of Laboratory Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: The safety of traditional Chinese medicines (TCMs) is of paramount importance. Sulfur fumigation, a traditional processing and preservation technique for TCMs, serves to prevent mold during storage and improve product appearance. However, excessive sulfur fumigation leads to sulfur dioxide (SO₂) residues in the herbs, posing potential health risks. Currently, the SO₂ residue detection methods suffer from limitations including long analysis time, high cost, and operational complexity, making them inadequate for meeting the market demand for rapid testing. Fluorescent probe technology, with its advantages of high sensitivity, portability, simple preparation, and rapid response, has been widely applied in pharmaceutical development, biotechnology, and food safety. In recent years, the use of highly selective and sensitive fluorescent probes for the quantitative or semi-quantitative detection of SO₂ residues in TCMs has emerged as a significant research focus. This review systematically summarizes fluorescent probes developed in recent years for detecting SO₂ residues in TCMs, categorizing them based on their recognition mechanisms or structural features. It focuses on application progress of these probes in practical detection scenarios, analyzes the current technical challenges, and discusses future development directions. This review aims to provide theoretical foundations and technical references for enhancing the medicinal safety and quality control of TCMs.

Key words: fluorescent probes; sulfur dioxide residues; traditional Chinese medicine; quantitative analysis; rapid detection

收稿日期: 2026-01-15

基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化专项(2023YFC3504103); 甘肃省卫生健康行业科研项目(GSWSKY2024-45); 甘肃省兰州大学大学生省级创新创业训练计划项目(20240060176); 兰州大学第一医院院内基金(ldyyyn2025-281)

作者简介: 邢成, 研究方向为中药学、药物分析技术与检测新技术开发。E-mail: hsingcheng@126.com

#共同第一作者: 张明童, 副主任药师, 从事中药材检测研究。E-mail: 519815751@qq.com

*通信作者: 乌丹, 主管检验师, 从事中药学、药物分析技术与检测新技术开发。E-mail: 414075596@qq.com
姚立琼, 教授, 从事医学检验新技术研究。E-mail: 2533761325@qq.com

随着中药国际化进程的加速,其安全性问题,特别是残留物的检测,日益受到关注^[1]。其中,开发二氧化硫等残留物的高效检测技术,是保障药材质量的核心环节。中药材中的二氧化硫残留主要源于硫磺熏蒸工艺^[2-4]。硫磺熏蒸作为一种传统药材养护加工方法,能有效防虫防霉,并起到增白增色的作用^[5]。然而,过量熏蒸极易导致二氧化硫残留超标。研究表明,中药材中过量的二氧化硫残留可引发呼吸道刺激和消化道功能紊乱,对过敏体质人群的健康更构成严重威胁^[6-8]。此外,过量硫熏还会导致部分药材有效成分变化或药效降低^[9]。为规范硫熏工艺,我国已强化相关药材的质量监控体系。《中国药典》2025年版对中药材二氧化硫残留限量作出明确规定:除矿物类药材外,普通中药材及饮片的二氧化硫残留量不得超过 150 mg/kg;对于山药、牛膝、粉葛等 11 种传统习用硫磺熏蒸工艺的特定品种,其二氧化硫残留量上限为 400 mg/kg^[10]。

目前,《中国药典》2025年版收录了二氧化硫残留量检测方法,分别为酸碱滴定法^[11]、气相色谱法^[12]和离子色谱法^[13]。然而,这些检测方法存在样品前处理流程繁琐、单次检测耗时长、检测成本高且场景受限等瓶颈,难以满足中药材全产业链的实时监控及药监部门的现场抽查、生产企业的自查及产品进出口的快速检测需求,导致非法硫熏屡禁不止^[14]。因此,亟需开发快速、便携、高效的新型分析技术,已成为提升中药材质量控制的迫切需求。

荧光探针技术因其高灵敏度、快速响应及抗复杂基质干扰能力,成为二氧化硫快速检测领域的前沿方向^[15-18]。荧光探针技术通过分子设计创新与检

测模式优化,正逐步解决中药材二氧化硫检测的时效性、灵敏性、低毒性与便携性问题,为构建中药材二氧化硫快速鉴定体系提供了创新路径^[19]。

本文系统梳理了近年来荧光探针技术在中药材二氧化硫检测中的分子设计策略、结构特征及应用进展。在此基础上,重点讨论了该技术在中药质量控制中的应用价值、现有挑战及未来展望,为构建高效的中药材二氧化硫残留监测体系提供理论依据与技术参考。

1 二氧化硫荧光探针检测原理

荧光探针是一类能在特定条件下发出荧光信号的分子。它们通常被设计用于检测或标记生物系统中的特定分子或环境,通过分析荧光参数的变化,可实现对生物过程和病理机制变化的可视化。这些探针广泛用于生物医学领域,如细胞成像、生物传感、药物筛选等^[20-21]。目前已开发出多种用于检测各类物质的荧光探针,如荧光染料^[22-23]、量子点^[24]、金属纳米团簇^[25]、有机分子^[26]和上转换纳米颗粒^[27]。荧光探针的响应机制大致包括光诱导电子转移、荧光共振能量转移 (fluorescence resonance energy transfer, FRET)、激发态分子内质子转移、荧光内滤效应、分子内电荷转移 (intramolecular charge transfer, ICT) 和聚集诱导发光效应^[28-33]。

荧光探针通常由荧光团(发光单元)、识别位点(结合目标物)和连接体 3 部分构成。当目标物与识别位点结合时,探针的构型或电子结构发生变化,进而引发荧光信号改变,见图 1。依据信号变化模式,荧光探针主要分为荧光增强型 (Turn-on)、荧光减弱型 (Turn-off) 和比率型 (Ratiometric) 3 类。

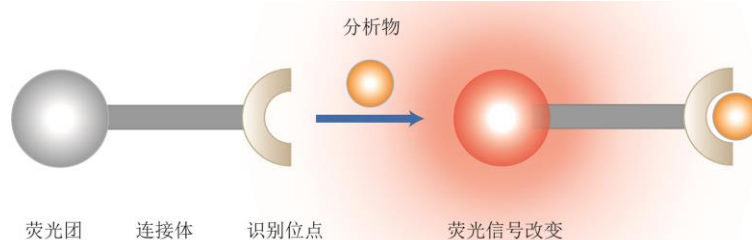


图 1 荧光探针检测原理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of fluorescent probe detection principle

2 荧光探针检测中药材二氧化硫衍生物

目前,用于检测中药材中二氧化硫主要为有机分子荧光探针。根据荧光团的结构特征,用于检测中药材中二氧化硫残留的荧光探针主要可分为香豆素类、花菁类、罗丹明类、喹啉类、苯并噻唑类

等(表 1)。在中药材中,二氧化硫主要以其衍生物 SO_3^{2-} 和 HSO_3^- 的形式存在。基于 $\text{SO}_3^{2-}/\text{HSO}_3^-$ 的亲核性,探针设计常利用含有特定烯键(如 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$) 的化合物作为识别位点。当亲核试剂进攻该位点时,会引发分子内电荷转移或分子内电荷分布

表 1 用于中药材中 $\text{SO}_3^{2-}/\text{HSO}_3^-$ 检测的荧光探针

Table 1 Fluorescent probes for detection of $\text{SO}_3^{2-}/\text{HSO}_3^-$ in traditional Chinese medicines

母核	编号	名称	识别机制	响应模式	$\lambda_{\text{ex}}(\text{nm})/$ $\lambda_{\text{em}}(\text{nm})$	线性范围/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	检测限	中药	文献
香豆素	1	XDST	ICT	Ratiometric	—	0~2 000	—	山药、牛膝、葛根、粉葛、白芷、白术、百合	34
	2	—	ICT	Ratiometric	400/505, 580	0~200	0.42 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	山药、天麻、白芷、党参	35
	3	CPA	FRET 效应	Ratiometric	405/631, 482	0~500	86 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	当归、黄芪、山药、茯苓	36
	4	PT1	迈克尔加成	Ratiometric	400/482, 500/663	—	62 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	银耳、枸杞、黄芪、甘草、菊花、麦冬、当归	37
	5	CQI	FRET 效应	Ratiometric	405/601, 523	0~250	3.15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	银耳	38
	6	DTCC	ICT	Turn-on	385/475	0~100	0.23 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	山药、当归、枸杞	39
半花菁	7	EB	ICT	Ratiometric	485/570, 380/473	0~60	28 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	菊花	40
	8	—	ICT	Ratiometric	410/473, 495/595	0.63~20	0.33 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	粉葛、白芍、山药、天麻、白术、牛膝、天冬等	41-42
	9	InB	ICT	Ratiometric	495/556, 323/474	15~45	4.13 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	山药、天麻	43
罗丹明	10	CNNP	迈克尔加成	Turn-on	390/470	0~40	16.64 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	黄芪、枸杞	44
	11	N-3-I	迈克尔加成	Turn-on	414/488	—	4.54 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	白芷、甘草、西洋参	45
	12	C1	亲核加成	Turn-on	510/588	0.005~20	2.0 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	金银花、枸杞、黄芪等	46
	13	NIR-RS	亲核加成, ICT	Ratiometric	480/582, 702	0~200	50 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	半夏	47
	14	RPB-R	迈克尔加成, ICT	Turn-on	555/620	0.755~500	0.755 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	百合、莲子	48
喹啉	15	—	亲核加成-消除	Turn-on	495/516	5~75	1.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	枸杞	49
	16	RQB-RP	迈克尔加成, ICT	Turn-on	570/635	0~12	120.66 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	百合、莲子	50
	17	QSB-M	迈克尔加成, ICT	Turn-on	605/680	0~100	95.12 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	莲子、百合	51
	18	MDQ	迈克尔加成, ICT	Turn-on	580/670	0~6	4.16 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	白芍、白及、白术、党参、粉葛、牛膝、山药等	52
	19	QTE	迈克尔加成	Ratiometric	365/420, 565	0.1~20	12.6 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	枸杞	53
	20	—	迈克尔加成, ICT	Turn-off	550/690	3.13~200	0.46 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	粉葛	54
	21	FMQ	迈克尔加成, ICT	Turn-on	675/760	0~15	44.98 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	莲子	55
	22	QT-C	亲核加成, ICT	Turn-on	625/680	1~10	13.05 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	百合	56
三苯胺	23	ZR-I	迈克尔加成	Turn-on	338/444	0~90	0.10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	百合	57
	24	TBSF	乙酰丙酸脱保护	Turn-on	445/540	0~100	0.07 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	浙贝母、白术、青阳参、菊花	58
苯并噻唑	25	B3	亲核加成, ICT	Turn-on	436/602	0~260	0.16 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	枸杞	59
苯并吡喃	26	MCC-BT	迈克尔加成, PET	Turn-off	490/620	0~100	2.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	黄芪、枸杞、茯苓	60
	27	MCC-TI	迈克尔加成, PET	Turn-off	500/630	0~30	0.42 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	黄芪、枸杞、茯苓	60
	28	MCC-DM	迈克尔加成, PET	Turn-off	528/670	0~15	0.34 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	黄芪、枸杞、茯苓	60
咪唑	29	KQ-SO ₂	迈克尔加成	Ratiometric	375/475, 600	0~40	10.28 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	枸杞	61
萘酰亚胺	30	NPXH	迈克尔加成, FRET	Ratiometric	800/535, 630	0~1.0	7.48 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	枸杞	62
咪唑并吡啶	31	IPOMe-SF	乙酰丙酸脱保护	Turn-on	355/490	0~200	17 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	白术、青阳参、浙贝母、菊花、延胡索、玄参等	63

“—” 未提及或未给出。

“—” not mentioned or given.

的变化,从而改变荧光信号(强度或发射波长),从而实现了对中药材中二氧化硫残留的特异性检测。

2.1 香豆素类荧光探针

香豆素是一类经典的有机荧光基团,为苯并- α -吡喃酮高度共轭结构,具有光稳定好、斯托克斯位

移大、易修饰等优势^[64],成为构建荧光探针的理想骨架结构。一些研究以具有优异荧光性能的香豆素为基团,通过亲核取代与亲核加成反应,开发出了一系列用于检测中药材中二氧化硫的荧光探针,见图 2。

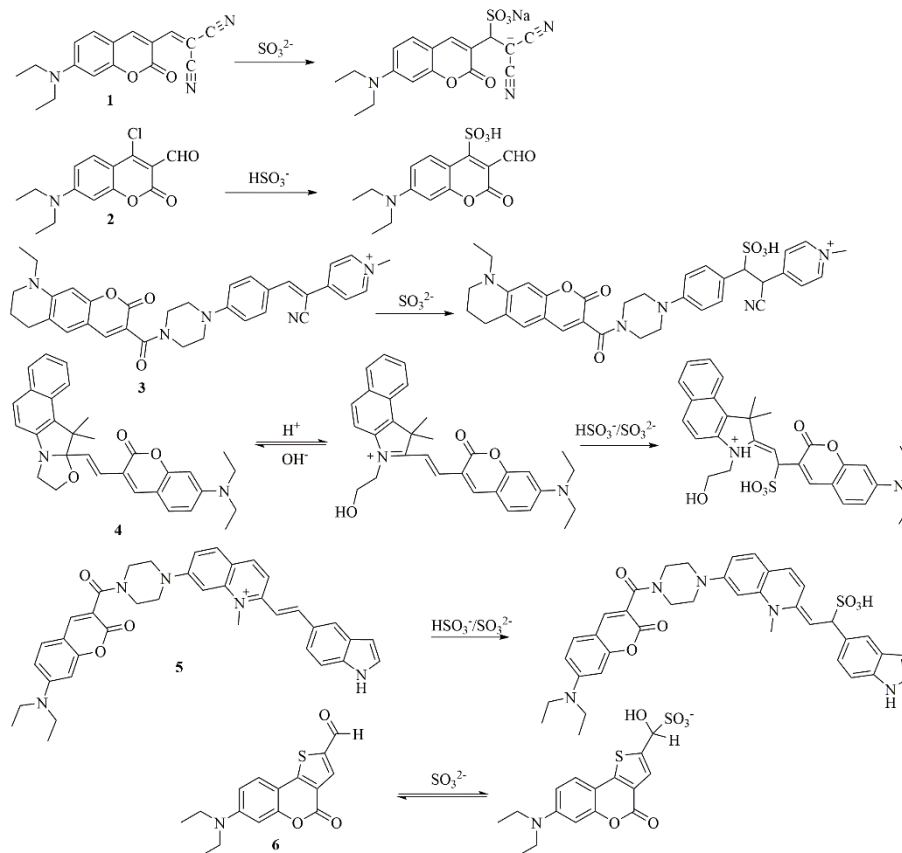


图2 香豆素类荧光探针及检测原理示意图

Fig. 2 Schematic diagram of coumarin-based fluorescent probes and their detection principles

谭锐等^[34]以香豆素作为荧光团，成功开发了新型比率型荧光探针 **1**，通过 C=C 连接吸电子丙二腈基团，并向香豆素母体结构 C-7 位引入二乙氨基推电子基团。当 SO_3^{2-} 存在时，可与环外侧链 C=C 发生迈克尔加成反应，分子共轭被阻断，使分子发射波长由 375 nm 红移至 465 nm。此外，探针 **1** 与 SO_3^{2-} 结合后，在可见光下呈红色至黄色的颜色变化。该探针成功用于 8 种共计 36 批次的中药材样品检测，其检测结果与《中国药典》2025 年版规定的酸碱滴定法测定结果高度一致，为中药材中外源性污染物二氧化硫残留的检测提供了一种有效的新策略。

在中药材的实际检测场景中，硫醇类物质因其化学性质与二氧化硫衍生物相似，常对荧光探针产生显著干扰^[65]。因此，开发对二氧化硫具有高选择性的检测技术具有重要的现实意义。值得注意的是，在弱酸性条件 (pH 6.0) 下，二氧化硫衍生物主要以高反应活性的 HSO_3^- 形式存在，而大多数硫醇则以非反应性的 R-SH 形态存在。基于亚硫酸与硫醇之间显著的酸解离常数差异，Mi 等^[35]于 2023 年

成功开发了高选择性的香豆素衍生物探针 **2**。该探针在香豆素骨架的 C-3 位修饰醛基、C-4 位引入氯原子作为反应位点，并在 C-7 位连接二乙氨基以增强荧光性能。实验研究表明，pH 6.0 是实现选择性检测、消除硫醇干扰的最优条件。在此 pH 下， HSO_3^- 主要与探针 **2** 上的氯原子发生特异性亲核取代反应，导致探针结构改变并伴随发射光谱红移至 580 nm。此外，研究团队通过将探针 **2** 负载于试纸条上，并集成至特制离心管内，构建了一种便捷的检测平台，实现了二氧化硫的快速半定量检测，显著提升了检测的简便性和效率。

中药成分复杂，其检测分析一直是质量鉴定的难点问题。针对这一技术瓶颈，Chen 等^[36]开发出 FRET 的比率型探针 **3**，该探针以氮杂取代香豆素衍生物作为能量供体，亲水性良好的吡啶鎓丙烯腈作为能量受体，二者通过酰胺缩合反应连接而成。其检测机制如下：当 SO_3^{2-} 与受体部分的 α,β -不饱和双键发生亲核加成反应时，受体的共轭体系遭到破坏，导致 FRET 过程被有效阻断。这一变化引起荧光信号的显著转变：受体在 631 nm 处的红色荧光

减弱,同时供体在 482 nm 处的绿色荧光增强,从而实现比率检测。探针 **3** 表现出优异的分析性能:对 SO_3^{2-} 的检测限低至 86 nmol/L,响应时间短于 15 s,且在 pH 5~10 内荧光信号稳定。凭借这些特性,该探针成功实现了中药复杂基质及活细胞环境中 SO_3^{2-} 的高灵敏度检测。

传统荧光探针常因反应位点在检测前被非特异性激活而产生假阳性信号。为解决此问题,新型探针系统引入了“双锁控制”策略^[66],通过双重条件精确触发响应。基于此策略,Xi 等^[37]开发了香豆素衍生物荧光探针 **4**。该探针的关键设计是在香豆素骨架上引入噻唑啉基团作为第一重“锁”。在酸性环境中,噻唑啉基团发生开环反应,形成高度共轭的结构并暴露出可与 HSO_3^- 反应的活性位点的第二重“锁”。当 HSO_3^- 存在时,其与暴露的活性位点发生亲核加成反应,引发显著的光学变化:①吸收光谱变化:406 nm 处的吸收峰减弱,同时在 586 nm 处出现并增强新的吸收峰,导致溶液颜色由浅黄色变为深蓝色;②荧光发射变化:荧光发射红移至 663 nm 处,呈现近红外(near infrared, NIR)发射带,斯托克斯位移高达 226 nm,有效避免了光谱串扰。探针 **4** 对 $\text{SO}_3^{2-}/\text{HSO}_3^-$ 表现出优异的灵敏度,检测限低至 62 nmol/L。结合探针自身对二氧化硫衍生物的高效传感能力及大多数中药材浸出液的酸性环境,该探针成功用于枸杞、黄芪等中药材浸出液中二氧化硫残留的半定量检测。

开发多功能荧光探针对于实现药物分析中的实时检测与动态分析具有重要意义,尤其在复杂体系中能够实现原位监测,大幅提升检测效率。基于此需求,Liu 等^[38]设计并构建了 SO_3^{2-} 与黏度双响应荧光探针 **5**。该探针以香豆素为能量供体,噻唑啉-吡啶单元为能量受体,通过迈克尔加成反应与 SO_3^{2-} 结合,破坏受体共轭结构,导致荧光共振能量转移中断,使得供体 523 nm 绿色荧光恢复,受体 601 nm 橙色荧光减弱,实现高选择性检测;另一方面,高黏度状态时,探针分子旋转受限,扭转分子电荷转移效应被抑制,585 nm 橙色荧光强度显著增强。研究团队成功将探针 **5** 用于药食同源物质银耳中 HSO_3^- 残留的检测。这种双响应能力使得探针 **5** 在未来中药制剂生产过程中,对辅料添加质量的实时监控与鉴定方面展现出良好的应用前景。

在中药材荧光探针领域,除经典的 C=C 键亲核加成反应外,基于 C=O 键的亲核加成反应体系

展现出重要的应用潜力。这一领域的奠基性工作可追溯至 Ono 等^[67]的研究,该研究首次证实 SO_3^{2-} 能在常温条件下与乙酰丙酸的酮基发生特异性亲核加成反应,为后续荧光探针开发奠定了关键理论基础。基于上述反应机制,Yang 等^[39]采用香豆素骨架修饰策略,创新性设计并合成了噻吩功能化荧光探针 **6**。该探针通过醛基与 SO_3^{2-} 的可逆亲核加成反应,实现了对山药、当归及枸杞等中药材中二氧化硫残留的高选择性检测。实验数据表明:该探针具备快速响应特性(<10 s)、高灵敏度(检测限 0.23 $\mu\text{mol/L}$)、宽线性检测范围(0~100 $\mu\text{mol/L}$)等显著优势,在中药材中二氧化硫残留的动态监测领域具有良好的应用前景。

2.2 半花菁类荧光探针

针对中药二氧化硫残留检测的荧光探针研究,半花菁类 NIR 小分子荧光染料因其独特的供体- π -受体(D- π -A)骨架、结构灵活可调及具有可功能化修饰的反应位点,成为构建激活型荧光探针的理想平台。此类探针的可激活传感机制主要依赖于电子给体与受体之间的分子内电荷转移过程。

2.2.1 苯并[e]吡啶荧光探针 在半花菁类荧光探针中,苯并[e]吡啶在 SO_3^{2-} 探针领域优势显著。其性质与吡啶类似,且与咪唑形成的共轭结构易于制备,通常对二氧化硫衍生物表现出快速、比色及比率型荧光响应^[68],见图 3。

Qin 等^[40]基于分子内电荷转移机制,开发了一种苯并[e]吡啶比率荧光探针 **7**。该探针以苯并[e]吡啶碘化物作为分子内电荷转移供体,4-羟基苯甲醛作为分子内电荷转移受体。探针 **7** 与 SO_3^{2-} 反应后,其 510 nm 处的紫外吸收峰强度下降,溶液颜色由粉色变为无色。荧光光谱显示,570 nm 处的发射峰强度降低,同时在 473 nm 处出现 1 个新的发射峰,且两处荧光强度比值与 SO_3^{2-} 浓度呈线性关系,检测限低至 28 nmol/L。为验证其实际应用价值,等将其用于菊花的 SO_3^{2-} 含量检测,与传统滴定法对比。2 种方法所得结果高度一致,证明了探针 **7** 在检测中药材 SO_3^{2-} 含量方面具有可靠的实际应用潜力。

随后,进一步对探针进行了优化设计,合成了探针 **8**^[41-42]。其改进之处在于将受体结构替换为兼具良好水溶性和给电子能力的哌嗪基团。这一改变使荧光发射波长发生蓝移,有利于比率检测并减少环境背景干扰。值得关注的是,探针 **8** 与 SO_3^{2-} 反应后溶液颜色由红色变为无色,结合红绿蓝通道分析

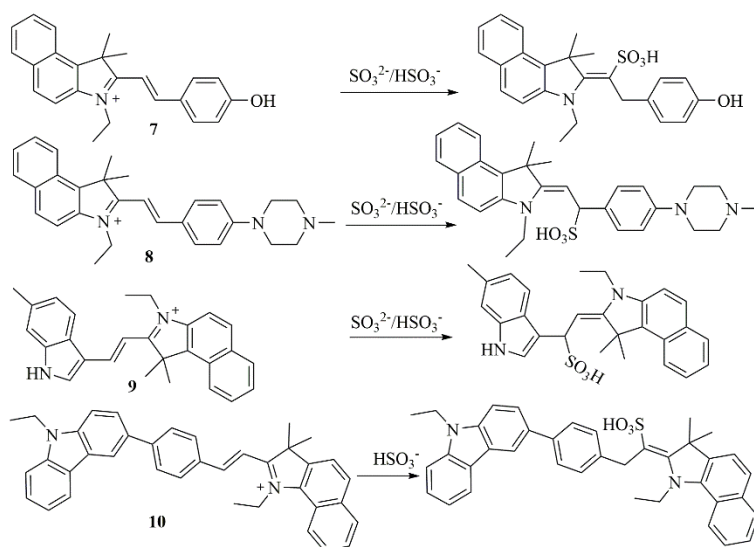


图3 苯并[e]吲哚类荧光探针及检测原理示意图

Fig. 3 Schematic diagram of benzo[e]indole-based fluorescent probes and their detection principles

技术, 开发了一种智能手机集成的现场检测方法, 用于快速辨析枸杞和山药中的二氧化硫残留。

Zheng 等^[43]通过乙烯基将苯并[e]吲哚与甲基吲哚单元桥连, 设计并合成了一种新型荧光探针 **9**。该探针结构中, 吸电子苯并[e]吲哚单基团与供电子甲基吲哚基团协同作用, 形成了高效的分子内电荷转移体系。游离态探针 **9** 在 556 nm 处呈现红色荧光发射。当探针中的乙烯基 C=C 双键与 HSO_3^- 发生亲核加成反应后, 其荧光发射峰显著蓝移至 474 nm。该探针对 HSO_3^- 的检测限低至 4.39 nmol/L。成功将探针 **9** 用于山药和天麻中微量二氧化硫的检测, 展现出良好的应用前景。

在多功能荧光探针的设计中, 咪唑基团凭借其高共轭体系、优异的光稳定性及亲脂靶向特性, 成为构建此类探针的理想结构单元。基于此, Yang 等^[44]设计并合成了一种新型荧光探针 **10**。该探针通过共轭双键连接电子供体咪唑基团与电子受体双阳离子苯并[e]吲哚基团, 形成典型的 D- π -A 结构。探针 **10** 具备靶向线粒体与靶向脂质的双靶向能力, 及对 HSO_3^- 和微环境粘度的双响应光学特性。值得注意的是, 该探针对二氧化硫衍生物和黏度响应的最大发射峰位置相差高达 170 nm, 有效避免了信号间的相互干扰。随着 HSO_3^- 浓度增加, HSO_3^- 与探针的共轭双键发生亲核加成, 此反应导致探针结构从阳离子转变为中性亲脂分子, 进而引发其 470 nm 处的荧光发射显著增强, 溶液颜色由无色变为鲜艳的青色。探针 **10** 应用于黄芪、枸杞等中药材中

HSO_3^- 含量的定量分析。回收率实验结果证实了该方法的准确性和可靠性, 为中药材的标准化质量控制提供了有力支持。

2.2.2 其他半花菁类荧光探针 Huang 等^[45]设计并合成了一系列基于半花菁-咪唑结构的 Turn on 型荧光探针 **11** (图 4)。该探针在 PBS 缓冲液 (pH 7.4) 中对 SO_3^{2-} 的响应时间极短 (<60 s), 荧光增强倍数高达 550 倍以上, 检出限低至 4.54 nmol/L。技术参数表明该探针具有良好的选择性和抗干扰能力, 可区分 SO_3^{2-} 与其他常见阴离子、活性氧及生物硫醇。在实际样品检测中, 探针 **11** 成功用于中药材白芷、甘草、西洋参中二氧化硫残留量的快速测定, 结果与传统国标方法 (GB 5009.34 2022) 吻合良好, 加标回收率为 89%~103%。

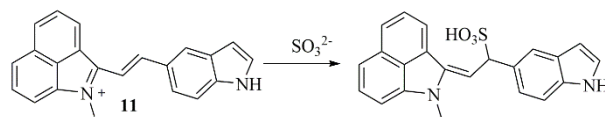


图4 其他半花菁类荧光探针及检测原理示意图

Fig. 4 Schematic diagram of other hemicyanine-based fluorescent probes and their detection principles

2.3 罗丹明类荧光探针

罗丹明类化合物是以氧杂蒽为母核的碱性咕吨染料, 其中罗丹明 B 最具代表性。该类化合物不仅具有显著的荧光性能, 还表现出优异的细胞膜渗透性和较大的斯托克斯位移。凭借这些优势, 罗丹明类化合物在分子检测、基因分析和医学影像等领域发挥着重要作用^[69]。

周琳等^[46]基于罗丹明 B 衍生物,设计并合成了一种 Turn-on 型荧光探针 **12**, 见图 5。其关键设计是在螺环内酰胺结构上引入醛基作为特异性反应位点。游离态探针 **12** 以无色、无荧光的闭环螺环形式存在。当与 HSO_3^- 反应时, HSO_3^- 与醛基 $\text{C}=\text{O}$ 键发生加成反应, 触发螺环开环, 生成具有粉红色荧光且发射显著增强的产物。该探针对 HSO_3^- 表现出高灵敏度, 检测限低至 2.0 nmol/L 。探针 **12** 能够快速、便捷且准确地用于检测中药材中的二氧化硫残留量, 尤其适用于大批量药材样品的快速初筛。

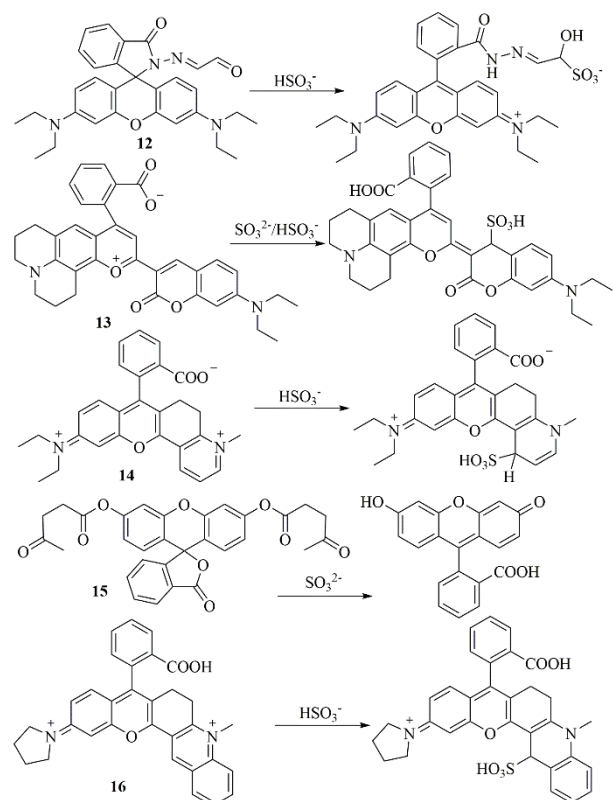


图 5 罗丹明类荧光探针及检测原理示意图

Fig. 5 Schematic diagram of rhodamine-based fluorescent probes and their detection principles

过量二氧化硫残留不仅会降低中药材的药用功效, 还可能引发细胞损伤, 增加肝肾毒性风险。为深入探究硫熏中药材中二氧化硫的毒性作用机制, Wu 等^[47]基于香豆素-半罗丹明杂化骨架, 设计构建了一种比率型近红外荧光探针 **13**, 见图 5。 HSO_3^- 与香豆素单元 C-4 位 $\text{C}=\text{C}$ 键发生亲核加成反应。该反应破坏了分子的共轭结构, 导致其荧光发射峰从近红外区 702 nm 位移至 582 nm 。利用这一显著的荧光变化, 实现了对中药材中二氧化硫残留量的近红外比率定量检测, 并成功用于活体代谢

示踪研究。更重要的是, 借助探针 **13**, 该研究进一步揭示了二氧化硫通过干扰线粒体三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 通路, 进而引发肺纤维化和胃损伤的毒理机制。该发现为科学评估硫熏工艺的潜在健康风险提供了重要的分子层面依据。

Li 等^[48]开发的吡啶盐稠环开环罗丹明类荧光探针 **14** 具有更宽的检测范围, 可实现对浓度高达 $500 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 的 HSO_3^- 进行定量分析。该探针展现出超快的响应时间 ($< 5 \text{ s}$)、低检出限 ($0.755 \text{ } \mu\text{mol/L}$) 及跨越 3 个数量级的宽浓度检测能力, 使其在检测食品基质及中药中 HSO_3^- 水平方面具有显著优势。

Ge 等^[49]开发了一种含双半胱氨酸残基的二氧化硫响应型荧光探针 **15**, 探针分子中含有双半胱氨酸残基, 与 SO_3^{2-} 发生亲核加成消除反应, 在 516 nm 处产生显著荧光增强, 从而实现荧光 turn-on 检测, 适用于枸杞中二氧化硫残留检测。该方法操作便捷, 仅需将完整枸杞样品经 4-羟乙基哌嗪乙磺酸缓冲液 (2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl] ethanesulfonic acid, HEPES) 静置浸泡后提取液与探针反应 15 min 后即可完成检测, 线性范围为 $5 \sim 75 \text{ } \mu\text{mol/L}$, 检出限为 $1.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$, 定量限为 $5 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 。检测结果与《中国药典》规定的酸碱滴定法吻合良好。该方法前处理简便, 无需粉碎、无需复杂提取设备、灵敏度高, 为中药中外源性有害残留的快速筛查提供了可靠的技术工具。

Wang 等^[50]通过将喹啉盐与罗丹明结构稠合, 设计并合成了新型荧光探针 **16**。该探针基于 ICT 机制, 初始为受体- π -受体 (A- π -A) 构型, 荧光很弱; 当与 HSO_3^- 发生迈克尔加成后, 喹啉盐 4-位被还原, 结构转变为 D- π -A 型, ICT 效应显著增强, 在 635 nm 处产生强烈的红色荧光发射。探针表现出优异的分析性能: 响应时间仅 4 s , 检出限低至 120.66 nmol/L , 且在 $\text{pH } 3 \sim 9$ 内稳定, 对 HSO_3^- 具有高选择性和强抗干扰能力, 成功用于莲子、百合等药食同源样品中 HSO_3^- 的准确测定, 加标回收率良好, 结果与国标滴定法吻合。该团队进一步制备了滤纸条等实现探针材料化, 并与智能手机红绿蓝分析软件集成, 构建了便携式智能传感平台, 实现了现场可视化定量检测。

2.4 喹啉类荧光探针

喹啉结构类荧光基团凭借其较高的荧光量子产率和稳定性 (图 6), 已被广泛用于荧光探针、染料及生物成像等领域^[70]。

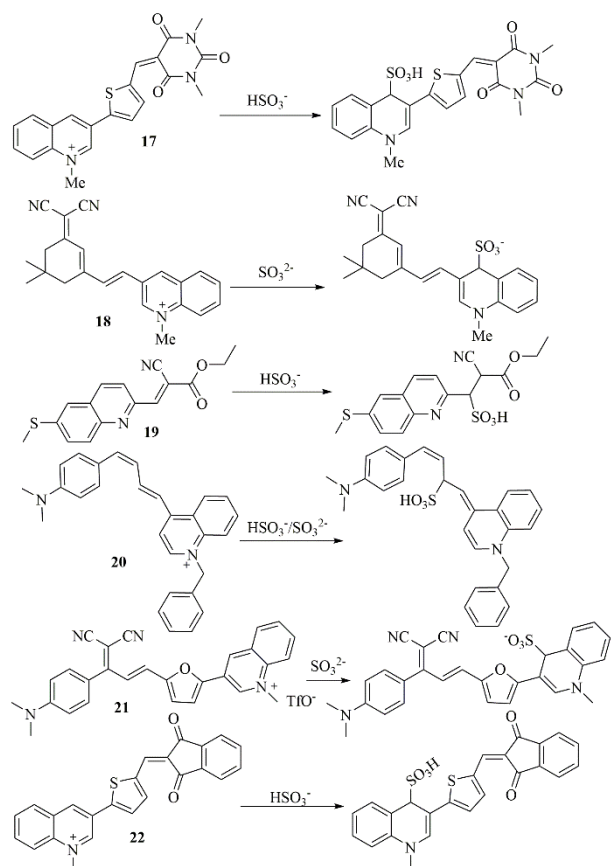


图6 喹啉类荧光探针及检测原理示意图

Fig. 6 Schematic diagram of quinoline-based fluorescent probes and their detection principles

Chen 等^[51]设计并合成了一种 turn-on 型荧光探针 **17**。该探针采用噻吩基团作为 π 桥连单元，将电子受体喹啉鎓盐基团与电子受体巴比妥酸衍生物连接，形成独特的 A- π -A 结构。当 HSO_3^- 与喹啉鎓单元 C-4-位发生特异性识别反应时，喹啉鎓结构被还原为 1,4-二氢喹啉供体结构。此结构转变将探针转化为典型的 D- π -A 体系，并触发快速的分子内电子转移效应。反应导致其紫外-可见吸收峰从 430 nm 显著红移至 605 nm，溶液颜色由黄色变为蓝色，同时近红外区 680 nm 处的荧光发射显著增强。该探针的核心创新点体现在 3 方面：具有肉眼可视化与近红外荧光双通道响应；溶液检测、材料化和智能手机多平台适配性；中药材、食品检测中满足标准要求，操作简便实际应用性强，具有产业化潜力。

Yan 等^[52]以双氰基异佛尔酮作为荧光生色基团，设计并合成了一种用于检测 HSO_3^- 的 Turn-on 型荧光探针 **18**。探针可用于中药材硫熏残留 SO_2 定量检测，探针 **18** 在反应前无荧光，与 HSO_3^- 反应后，其在近红外区 670 nm 处产生显著的荧光发射

峰。在 HEPES 缓冲液体系中，该探针对 HSO_3^- 的检测限可达 4.16 nmol/L。此外，基于探针 **18** 的特性，等进一步开发了配套的便携式荧光检测器，实现了 HSO_3^- 的现场快速检测，为复杂样品的实时分析提供了新技术支持。

中药材常面临多种污染物或活性成分协同检测的需求。传统的单分析物检测模式难以满足这一要求，而双分析物检测则可在单次实验中同步定量分析 2 种目标物，显著提升检测效率。然而，该模式面临信号串扰与选择性干扰等技术挑战。

Xu 等^[53]设计并合成了一种基于 C-6-位甲基硫取代喹啉骨架的荧光探针 **19**。该探针具有针对 HSO_3^- 和 HClO 的双活性位点，能够实现双分析物区分检测。 HSO_3^- 与探针中的丙烯腈结构发生亲核加成反应，改变分子内电荷转移特性，发射波长从 565 nm 显著蓝移至 420 nm，同时荧光颜色由橙色变为深紫色，可用于枸杞的二氧化硫残留定量检测。此外， HClO 将氧化探针分子末端硫醚基团，导致探针产生荧光淬灭的 turn-off 信号。2 种分析物分别触发比率型与淬灭型截然不同的信号模式，避免了光谱串扰。

中药材中常含有黄酮类、生物碱类等内源性荧光物质，其自发荧光会干扰目标分子的检测。为消除此类背景干扰，Zeng 等^[54]基于肉桂醛荧光母核，设计合成了一种新型二氧化硫荧光探针 **20**。 SO_3^{2-} 通过迈克尔加成反应进攻探针乙烯基，破坏共轭结构，导致分子内电荷转移效应关闭，其光学表现为：溶液颜色由蓝紫色褪至无色，同时 690 nm 处的荧光发射显著降低。关键优势在于，这种显著的荧光淬灭光学信号变化能够有效排除中药材中黄酮、小檗碱等常见荧光成分的干扰。因此，基于探针 **20** 的分析方法展现出良好的选择性，适用于粉葛等中药材中二氧化硫残留量的定量检测。

A- π -A 型二氧化硫荧光探针虽具备快速响应、高灵敏度等优势，但其发射波长偏短的局限性显著制约了实际应用范围。针对这一关键问题，Deng 等^[55]以 N-甲基喹啉三氟甲磺酸盐作为二氧化硫特异性识别位点，成功设计并合成了新型探针 **21**。该探针突破了传统 A- π -A 体系发射波长过短局限性，实现了近红外区域 760 nm 的荧光发射，使光穿透能力显著增强。同时，其响应时间缩短至 5 s 以内，兼具快速响应与深组织穿透特性。实验验证表明，探针 **21** 能够用于中药材莲子中硫熏残留的定量检测，为

解决复杂基质中二氧化硫的高效检测提供了新的技术路径。

Chen 等^[56]设计了一种基于喹啉-噻吩共轭结构的荧光探针 **22**，该探针以喹啉相连的噻吩基团为识别单元，并与吸电子基团连接，形成 A- π -A 构型。该结构使探针在识别 HSO_3^- 之前几乎无荧光发射。与 HSO_3^- 发生特异性反应后，探针分子构型由 A- π -A 转变为 D- π -A，触发分子内电荷转移效应，从而产生显著的近红外荧光发射及明显的颜色变化。该探针对 HSO_3^- 的检测限低至 13.05 nmol/L，响应时间短至 10 s，能够通过明显的荧光响应准确测定经硫熏处理的菊花、枸杞、百合样品中二氧化硫残留量。

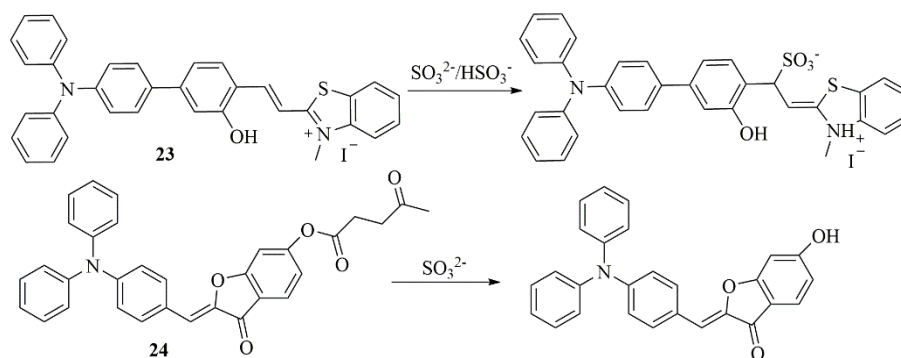


图 7 三苯胺类荧光探针及检测原理示意图

Fig. 7 Schematic diagram of triphenylamine-based fluorescent probes and their detection principles

荧光探针的去保护反应是指在特定化学条件下，通过选择性化学反应去除探针中的保护基团，从而释放具有荧光活性的结构单元。基于上述原理，Mao 等^[58]以三苯胺-苯并咪唑为荧光团骨架，将乙酰丙酸酯基团作为特异性反应位点，设计合成了荧光探针 **24**。亚硫酸根离子通过亲核反应进攻乙酰丙酸酯的羰基位点时，乙酰丙酸酯基团脱去，在 540 nm 处产生显著的荧光增强信号。该探针兼具中药材中 SO_3^{2-} 残留检测与细胞内硫代谢过程追踪的双重功能，其跨学科应用潜力在分析化学与细胞生物学交叉领域展现出重要研究价值。

2.5 三苯胺类荧光探针

三苯胺类衍生物因具有优异的荧光增强特性及作为高效电子供体的优势，在荧光探针分子设计中备受关注（图 7）。Xu 等^[57]基于这一特性，以三苯胺为荧光团核心，通过共轭双键将苯并噻唑鎓单元连接，成功合成了新型二氧化硫荧光探针 **23**。该探针凭借独特的分子共轭结构，实现了对百合中二氧化硫衍生物的高灵敏识别，其检测限低至 0.10 $\mu\text{mol/L}$ 。此外，研究团队进一步开发了便携式智能传感平台，为复杂基质样品的现场快速分析提供了创新解决方案，推动了荧光探针技术从实验室研究向实际质量控制场景的转化应用。

2.6 其他类型荧光探针

2.6.1 苯并噻唑类荧光探针

苯并噻唑类荧光团因具备高摩尔消光系数、优异光稳定性、良好水溶性及细胞膜穿透能力，且合成路径简洁，在荧光探针设计中展现出独特优势（图 8）。独特的吸电子特征的噻唑环结构使其常作为激发态分子内质子转移响应荧光探针的基本结构^[71]。

中药中硫醇类物质易干扰测定，Wang 等^[59]以 2,1,3-苯并噻二唑衍生物为荧光母核，设计了探针 **25**。该探针以 β -氯丙烯醛为反应位点，通过与 HSO_3^- 发生亲核加成实现响应。其中，邻位氯原子的空间

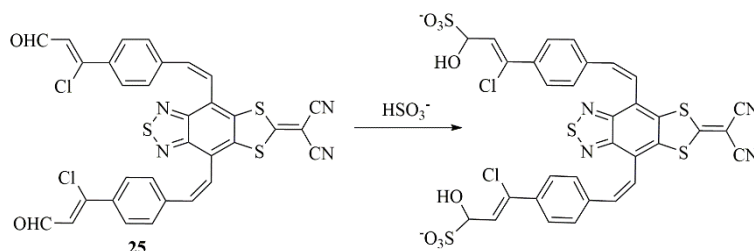


图 8 苯并噻唑类荧光探针及检测原理示意图

Fig. 8 Schematic diagram of benzothiazole-based fluorescent probes and their detection principles

位阻效应有效抑制了硫醇的竞争结合,显著提升了选择性。光谱分析表明,探针 **25** 在 602 nm 处发射强橙色荧光,响应快速,已成功用于枸杞中二氧化硫残留的定量检测。此外,该团队还同步开发了配套的高通量检测平台,支持多样品并行分析,显著提高了检测效率,为中药材质量控制的规模化筛查提供了技术支撑。

2.6.2 苯并吡喃类荧光探针 Liang 等^[60]基于 7-甲氧基苯并吡喃核心荧光母核,通过共轭桥连结构引入不同吸电子能力的基团,设计并合成了系列二氧化硫荧光探针 **26**~**28**(图 9)。该策略通过调控吸电子基团的电子效应强度,成功实现了探针发射波长的红移,显著优化了其光学性能。所制备的探针具有优异的 pH 适应性,在 pH 2.0~9.0 内荧光信号保持稳定,且灵敏度高,可实现对黄芪中痕量 SO_3^{2-} 残留的准确定量分析。这种通过分子结构修饰调控光学性质的设计思路,为中药材复杂基质中含硫化物的精准检测提供了具有推广价值的方法论。

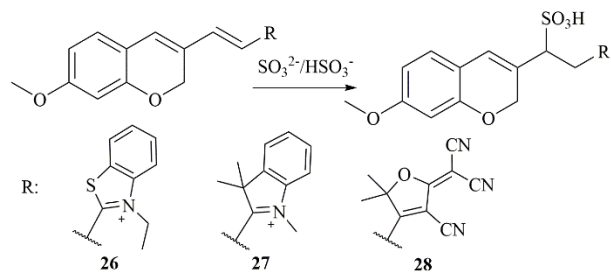


图 9 苯并吡喃类荧光探针及检测原理示意图
Fig. 9 Schematic diagram of benzopyran-based fluorescent probes and their detection principles

2.6.3 咪唑类荧光探针 信号串扰是限制荧光探针实际应用的关键因素之一。为克服这一限制, Yuan 等^[61]设计了一种基于带正电荷的咪唑鎓与咪

唑缩合结构的二氧化硫荧光探针 **29**(图 10)。该探针具有 225 nm 的大斯托克斯位移和 10.28 nmol/L 的高灵敏度,能有效避免信号串扰,成功用于枸杞中二氧化硫残留的定量检测。

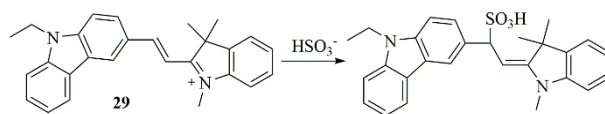


图 10 咪唑类荧光探针及检测原理示意图

Fig. 10 Schematic diagram of carbazole-based fluorescent probes and their detection principles

2.6.4 萘酰亚胺类荧光探针 荧光探针在动态监测中常面临复杂检测环境干扰及响应速度要求高等限制。为突破这些限制, Tan 等^[62]巧妙设计并合成了一种新型双光子比率型可逆萘酰亚胺类荧光探针 **30**(图 11)。该探针对 HSO_3^- 响应迅速,检测限低至 7.48 nmol/L,有效解决了探针在动态监测中的难题。除可准确测定枸杞中的二氧化硫残留外,探针 **30** 还成功拓展至生殖过程、病理状态及复杂生物体内的动态检测应用。

2.6.5 咪唑并吡啶类荧光探针 Yang 等^[63]通过环化反应、酯化反应两步合成法成功构建了甲氧基修饰的咪唑并吡啶类荧光探针 **31**(图 12)。该探针以乙酰丙酸为 SO_3^{2-} 识别基团,通过乙酰丙酸基团的脱保护反应,探针在 355 nm 激发下,于 490 nm 处呈现 turn-on 型荧光响应,斯托克斯位移达 135 nm。探针具有高灵敏度(检出限 17 nmol/L)、宽线性范围(0~200 $\mu\text{mol/L}$)及优异的选择性和抗干扰能力,且在 pH 6.0~10.0 内信号稳定。探针成功用于“浙八味”系列中药材(白术、浙贝母、杭白菊等)水提液中 SO_3^{2-} 的定量检测,同时实现了人结直肠癌 HCT116 细胞内外源性和内源性 SO_3^{2-} 的荧光成像。

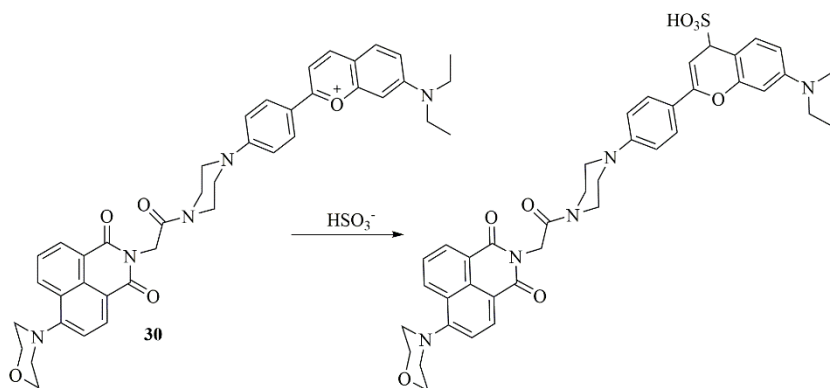


图 11 萘酰亚胺类荧光探针及检测原理示意图

Fig. 11 Schematic diagram of naphthalimide-based fluorescent probes and their detection principles

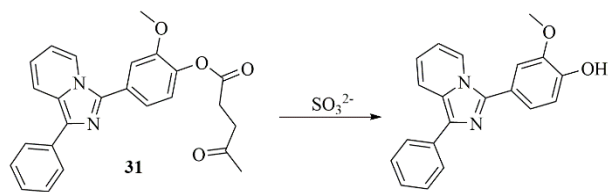


图 12 咪唑类荧光探针及检测原理示意图

Fig. 12 Schematic diagram of imidazole-based fluorescent probes and their detection principles

3 结语与展望

3.1 荧光探针在中药材二氧化硫残留分析中应用价值

荧光探针技术为中药材中二氧化硫残留的快速、灵敏、可视化检测提供了极具潜力的分析手段。相较于《中国药典》收载的酸碱滴定法、气相色谱法和离子色谱法，荧光探针在以下方面展现出显著的应用价值：大多数探针的检测限可达微摩尔级别，部分探针如 9、12、18 检测限可达纳摩尔级别，远低于《中国药典》规定的限量要求。探针如 1~3、5、13、14 线性范围较宽，可适应不同浓度梯度的样品检测需求；研究中比率型探针占比超过 1/3，通过双波长比值消除光源波动、探针浓度差异及基质背景干扰，有望提高定量准确性。探针 13、17、18、21、22、30 发射波长 > 650 nm，有效避开中药自身荧光，提升信噪比；大部分荧光探针响应时间较短，值得关注的是探针 6、14、16、17、21、25、30 响应时间小于 10 s。8、18 等部分荧光探针可结合试纸条、智能手机红绿蓝分析或便携式荧光检测器，可实现中药材现场快速筛查，有效弥补传统实验室方法的时效性不足；探针 5 可实现 HSO_3^- 与黏度的同时测定，探针 19 可实现同一探针同时测定 HSO_3^- 与 HClO ，以上研究为开发多靶标同步检测的荧光探针、实现中药材复杂体系中多种有害残留物的联合筛查提供了重要的设计思路与技术基础。

3.2 荧光探针在中药材二氧化硫残留分析中应用的现存挑战

荧光探针在中药材二氧化硫残留分析中应用仍面临诸多亟待解决的挑战。首先，在检测标准化层面，现有研究多为单一探针的概念验证，缺乏统一的性能评价标准。不同研究中检测条件差异较大，导致探针间横向比较困难。更重要的是，荧光探针尚未纳入《中国药典》或行业标准，其检测结果与传统方法的等效性亟需验证。其次，在中药材检测层面，中药材中富含多酚类、黄酮类、鞣质、

多糖及香豆素等内源性荧光成分。以上物质可能造成探针反应位点非特异性结合造成假阳性信号。然而，现有研究中所选药材主要集中于枸杞、百合、莲子等少数品种，样本覆盖面有限，缺乏广泛代表性；药材溶液产生背景荧光，掩盖真实信号，导致假阴性；最后，在现场测定层面，多数研究中的药材前处理流程仍较为繁琐，难以满足实际现场快速检测的需求。因此，亟需发展无需复杂样品前处理或仅需简单稀释/滤过即可直接测定的荧光探针技术。

3.3 荧光探针在中药材二氧化硫残留分析中应用的未来方向

自 2010 年 Choi 等^[72]首次报道基于反应机制的 SO_3^{2-} 荧光探针以来，该领域的研究应用已取得显著进展。然而针对上述应用与挑战，未来要实现中药材二氧化硫荧光探针检测技术从实验室研究向现场实用技术的转化，可从以下几个方向突破：(1) 建立统一的荧光探针检测二氧化硫残留标准，拓宽药材检测范围；未来应制定涵盖探针性能评价、检测流程及结果判定的标准化技术规范，确保不同实验室间数据的可比性与可重复性。同时，需系统开展多种中药材的方法学验证，以验证探针在更广泛药材基质中的适用性，避免研究样本局限于枸杞、百合、莲子等少数品种。(2) 开发宽 pH 稳定性且抗基质干扰的荧光探针：未来研究方向应探索能够在 pH 2~10 内保持稳定响应的探针分子，以适应不同中药材提取液的酸碱环境，避免因 pH 波动导致的反应效率下降。此外，通过引入多重识别位点机制，实现对二氧化硫衍生物与其他共存干扰物的区分检测，从源头降低假阳性与假阴性风险。(3) 构建多功能集成检测平台，嵌入人工智能检测系统，可实现中药材二氧化硫残留的高通量、智能化现场筛查，并支持数据远程传输与超标预警。(4) 拓展探针的多功能应用场景，实现利用近红外荧光探针在活体水平示踪二氧化硫衍生物的代谢分布，建立硫熏中药材的毒性效应评价新方法，将检测从“含量测定”延伸至“毒性评估”。通过结合细胞成像与动物模型，探明二氧化硫残留对肝、肺、肾等靶器官的损伤机制，为硫熏工艺的安全性评估及中药材质量标准的修订提供分子层面的科学依据。

综上，荧光探针技术以其快速、灵敏、便携、可视化的优势，已成为中药材二氧化硫残留分析的重要补充和前沿方向，对保障中药用药安全、提升中药质量控制水平具有明确的实用价值。因此，突

破传统探针设计思路, 开发兼具近红外光谱特性、强抗干扰能力和超高检测灵敏度的新型荧光检测技术, 不仅是分析化学领域的重要研究方向, 更是提升中药材质量监管技术效能的关键突破口。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li Y L, Fan J, Cheng X L, *et al.* New revolution for quality control of TCM in industry 4.0: Focus on artificial intelligence and bioinformatics [J]. *Trac Trends Anal Chem*, 2024, 181: 118023.
- [2] 孔铭, 徐亚运, 李松林. 硫熏药材检控方法评述和创新研究策略探讨 [J]. *药物分析杂志*, 2017, 37(10): 1739-1746.
- [3] 钱岩, 黄逸文, 贾昌平, 等. 基于 UHPLC-Q-TOF-MS 和化学计量学的金银花硫磺熏蒸前后化学成分差异性分析 [J]. *中草药*, 2025, 56(4): 1146-1158.
- [4] Zhou S S, Hu J W, Kong M, *et al.* Less SO₂ residue may not indicate higher quality, better efficacy and weaker toxicity of sulfur-fumigated herbs: Ginseng, a pilot study [J]. *J Hazard Mater*, 2019, 364: 376-387.
- [5] Bai J, Qi J B, Yang L, *et al.* A comprehensive review on ethnopharmacological, phytochemical, pharmacological and toxicological evaluation, and quality control of *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115650.
- [6] Zheng X Y, Orellano P, Lin H L, *et al.* Short-term exposure to ozone, nitrogen dioxide, and sulphur dioxide and emergency department visits and hospital admissions due to asthma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Environ Int*, 2021, 150: 106435.
- [7] Zhang L, Zhang L W, Zhang X, *et al.* Responsive fluorescent probes for cellular microenvironment and redox small biomolecules [J]. *Trac Trends Anal Chem*, 2023, 169: 117377.
- [8] Zou L, Xu J K, Liu X, *et al.* A colorimetric-fluorescent HSO₃⁻-sensor with high-selectivity enables rapid screening and accurate analysis of environmental samples [J]. *Microchem J*, 2020, 153: 104461.
- [9] Zhan Z L, Deng A P, Kang L P, *et al.* Chemical profiling in *Moutan Cortex* after sulfuring and desulfuring processes reveals further insights into the quality control of TCMs by nontargeted metabolomic analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 156: 340-348.
- [10] 中国药典 [S]. 四部. 2025: 30-33.
- [11] Nieto-Márquez A, Atanes E, Morena J, *et al.* Upgrading waste tires by chemical activation for the capture of SO₂ [J]. *Fuel Process Technol*, 2016, 144: 274-281.
- [12] Wang H, Zhou L, Liu G J, *et al.* Detection of ppb level SO₂ in H₂ by an adsorption-desorption gas chromatography method [J]. *Int J Hydrog Energy*, 2010, 35(7): 2994-2996.
- [13] Yao X H, Lee C J, Evans G J, *et al.* Evaluation of ambient SO₂ measurement methods at roadside sites [J]. *Atmos Environ*, 2011, 45(16): 2781-2788.
- [14] Shen M R, He Y, Shi S M. Development of chromatographic technologies for the quality control of traditional Chinese medicine in the *Chinese Pharmacopoeia* [J]. *J Pharm Anal*, 2021, 11(2): 155-162.
- [15] Jin H, Yang M, Sun Z J, *et al.* Ratiometric two-photon fluorescence probes for sensing, imaging and biomedicine applications at living cell and small animal levels [J]. *Coord Chem Rev*, 2021, 446: 214114.
- [16] Li K, Li L L, Zhou Q, *et al.* Reaction-based fluorescent probes for SO₂ derivatives and their biological applications [J]. *Coord Chem Rev*, 2019, 388: 310-333.
- [17] Wu L L, Sedgwick A C, Sun X L, *et al.* Reaction-based fluorescent probes for the detection and imaging of reactive oxygen, nitrogen, and sulfur species [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(9): 2582-2597.
- [18] Zhong K L, Li Y, Hu X L, *et al.* A colorimetric and NIR fluorescent probe for ultrafast detecting bisulfite and organic amines and its applications in food, imaging, and monitoring fish freshness [J]. *Food Chem*, 2024, 438: 137987.
- [19] Xiao Y Y, Wang H, Gao C X, *et al.* Fluorescence sensing techniques for quality evaluation of traditional Chinese medicines: A review [J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(48): 12412-12436.
- [20] Wu L L, Li Z L, *et al.* Advances in organic small molecule-based fluorescent probes for precision detection of liver diseases: A perspective on emerging trends and challenges [J]. *J Am Chem Soc*, 2025, 147(11): 9001-9018.
- [21] Nagendraraj T, Priya S V, Annaraj J, *et al.* Targeted cysteine and glutathione detection in extra/intracellular systems by copper-based fluorescent imaging probes [J]. *Coord Chem Rev*, 2023, 495: 215368.
- [22] Mazi W, Yan Y N, Zhang Y B, *et al.* A near-infrared fluorescent probe based on a hemicyanine dye with an oxazolidine switch for mitochondrial pH detection [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(3): 857-863.
- [23] Hong J X, Xia Q F, Zhou E B, *et al.* NIR fluorescent probe based on a modified rhodol-dye with good water solubility and large Stokes shift for monitoring CO in living systems [J]. *Talanta*, 2020, 215: 120914.
- [24] Zhang J F, Shi G Y. Rational design of MoS₂ QDs and Eu³⁺ as a ratiometric fluorescent probe for point-of-care visual quantitative detection of tetracycline via smartphone-based portable platform [J]. *Anal Chim Acta*, 2022, 1198: 339572.

- [25] Shojaeifard Z, Heidari N, Hemmateenejad B. Bimetallic AuCu nanoclusters-based fluorescent chemosensor for sensitive detection of Fe³⁺ in environmental and biological systems [J]. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*, 2019, 209: 202-208.
- [26] Zhou R, Wang C G, Liang X S, et al. A new organic molecular probe as a powerful tool for fluorescence imaging and biological study of lipid droplets [J]. *Theranostics*, 2023, 13(1): 95-105.
- [27] Sun Y L, Zhang X P, Zhao C X, et al. Upconversion nanoparticles/carbon dots (UCNPs@CDs) composite for simultaneous detection and speciation of divalent and trivalent iron ions [J]. *Anal Chim Acta*, 2021, 1183: 338973.
- [28] Sun W, Li M, Fan J L, et al. Activity-based sensing and theranostic probes based on photoinduced electron transfer [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(10): 2818-2831.
- [29] Wu L L, Huang C S, Emery B P, et al. Förster resonance energy transfer (FRET)-based small-molecule sensors and imaging agents [J]. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(15): 5110-5139.
- [30] Sedgwick A C, Wu L L, Han H H, et al. Excited-state intramolecular proton-transfer (ESIPT) based fluorescence sensors and imaging agents [J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(23): 8842-8880.
- [31] Chen S, Yu Y L, Wang J H. Inner filter effect-based fluorescent sensing systems: A review [J]. *Anal Chim Acta*, 2018, 999: 13-26.
- [32] Liu Z, Deng C, Su L W, et al. Efficient intramolecular charge-transfer fluorophores based on substituted triphenylphosphine donors [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(27): 15049-15053.
- [33] Wang D, Tang B Z. Aggregation-induced emission luminogens for activity-based sensing [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(9): 2559-2570.
- [34] 谭锐, 徐民. 香豆素衍生物在二氧化硫定量检测中的应用: 中国, CN112147113B [P]. 2023-04-07.
- [35] Mi W X, Shen T R, Guo X W, et al. Ratiometric quantification and visual detection of sulfur dioxide residues using a coumarin-derived fluorescent probe [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2023, 395: 134459.
- [36] Chen C, Zhou C R, Yang W G, et al. A FRET-based ratiometric fluorescent probe for SO₃²⁻ detection in Chinese medicine and living cells [J]. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*, 2023, 300: 122902.
- [37] Xi G, Liu M, Zhou P T, et al. An acid-activatable fluorescent probe for sulfur dioxide in traditional Chinese medicines and living cells [J]. *Chem*, 2024, 19(20): e202400716.
- [38] Liu F T, Wang Y P, Jiang P F, et al. A FRET-based ratiometric fluorescent probe for sensing bisulfite/sulfite and viscosity and its applications in food, water samples and test strips [J]. *Food Chem*, 2024, 436: 137755.
- [39] Yang L L, Liu M F, Sheng K J, et al. Design and synthesis of a novel colorimetric fluorescent probe for the selective detection of sulfur dioxide in SH-SY5Y neuroblastoma cells and its applications in traditional Chinese medicines [J]. *New J Chem*, 2019, 43(10): 4188-4195.
- [40] Qin Y H, Jiang X Y, Que Y F, et al. A ratiometric and colorimetric hemicyanine fluorescent probe for detection of SO₂ derivatives and its applications in bioimaging [J]. *Molecules*, 2019, 24(21): 4011.
- [41] Lan J S, Zeng R F, Wang Y, et al. All-in-one: Accurate quantification, on-site detection, and bioimaging of sulfite using a colorimetric and ratiometric fluorescent probe *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 424: 127229.
- [42] 杨玉洁, 曾瑞峰, 兰金帅, 等. 中药中二氧化硫残留快速检测方法建立 [J]. *中成药*, 2025, 47(2): 668-673.
- [43] Zheng D B, Zhang T R, Huang J J, et al. Indole-incorporated-benzoeindolium as a novel mitochondrial and ratiometric fluorescent probe for real-time tracking of SO₂ derivatives *in vivo* and herb samples [J]. *Dyes Pigm*, 2022, 198: 109973.
- [44] Yang T T, Fang Y W, Ye K S, et al. A multifunctional fluorescent probe for monitoring of SO₂ and viscosity and its application in food, ferroptosis, and bioimaging [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2025, 426: 137024.
- [45] Huang L Q, Ye C Q, Lin X Y, et al. Ultrasensitive and specific fluorescent probe towards sulfites to monitor its residue in the traditional herbs [J]. *Talanta*, 2026, 297: 128760.
- [46] 周琳, 刘巍, 狄斌, 等. 一种快速检测中药材中二氧化硫残留量的荧光探针的合成及其应用 [J]. *中国药科大学学报*, 2015, 46(4): 444-449.
- [47] Wu M T, Wu K, Feng S M, et al. A NIR and ratiometric fluorescent probe for quantitative detection of SO₂ derivatives in Chinese medicinal materials and bioimaging *in vivo* [J]. *Chin Chem Lett*, 2026, 37(1): 110979.
- [48] Li J X, Yan X M, Wang Y T, et al. A fluorescent probe for ultra-wide range detection of SO₂ in food, traditional Chinese medicine, organisms and environment [J]. *Talanta*, 2026, 296: 128430.
- [49] Ge Y Y, Chen W, University S P, et al. A highly specific fluorescent probe with facile pretreatment for rapid and accurate detection of sulfur dioxide residues in wolfberry (*Lycium barbarum* L.) [J]. *Front Pharmacol*, 2026, 17: 1759685.
- [50] Wang C X, Chen Q T, Tian M Y, et al. A materialized intelligent sensing platform driven by ultra-sensitive fluorescent probe: Smart phone-assisted portable detection

- of SO₂ and its derivatives [J]. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*, 2026, 347: 126974.
- [51] Chen Q T, Li J X, Wang Y T, *et al.* A quinolinium-based colorimetric and NIR fluorescent dual-channel sensing platform for specific detection of bisulfite in food, traditional Chinese medicine and living cells [J]. *Dyes Pigm*, 2025, 239: 112767.
- [52] Yan F, Cui J N, Wang C, *et al.* Real-time quantification for sulfite using a turn-on NIR fluorescent probe equipped with a portable fluorescence detector [J]. *Chin Chem Lett*, 2022, 33(9): 4219-4222.
- [53] Xu Z Y, Wang R, Xiao Q, *et al.* Taming Janus-faced quinoline-derived fluorescent probes for dual-channel distinguishable visualization of HSO₃⁻ and HClO in dried foods and living cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(17): 10097-10105.
- [54] Zeng R F, Lan J S, Wu T, *et al.* A novel mitochondria-targeted near-infrared fluorescent probe for selective and colorimetric detection of sulfite and its application *in vitro* and *in vivo* [J]. *Food Chem*, 2020, 318: 126358.
- [55] Deng T, Xiao H Q, Hong J X, *et al.* A near-infrared turn-on fluorescent probe for ultrafast and highly specific detection of sulfite as well as its applications in food and bioimaging [J]. *Bioorg Chem*, 2025, 161: 108541.
- [56] Chen Q T, Tian M Y, Ma Z Q, *et al.* Rational design of a NIR turn-on fluorescent probe for specific detection of SO₂ in sulfur-fumigated foods and its imaging in living cells [J]. *Microchem J*, 2026, 224: 117574.
- [57] Xu H, Zhang Y T, Ren X M, *et al.* A novel fluorescent probe utilizing Michael addition for the rapid detection of sulfur dioxide derivatives in food [J]. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*, 2025, 334: 125946.
- [58] Mao L S, Han X G, Zheng H, *et al.* A triphenylamine-benzofuran-derived fluorescent probe for monitoring sulfite in Chinese medicinal materials and bioimaging [J]. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*, 2024, 317: 124463.
- [59] Wang Z Q, Li N X, Xie Z Y, *et al.* Development of a rapid and sensitive fluorescent probe for high-throughput detecting SO₂ in food samples [J]. *Food Chem*, 2024, 434: 137506.
- [60] Liang T Y, Liu S L, Shen T R, *et al.* Chromene-derived red-fluorescent probes for sulfite detection in food and living cells based on an integrated ICT&PET platform [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2024, 413: 135864.
- [61] Yuan G Q, Zhou L Y, Yang Q M, *et al.* Rational development of a new reaction-based ratiometric fluorescent probe with a large Stokes shift for selective detection of bisulfite in tap water, real food samples, onion tissues, and zebrafish [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(16): 4894-4902.
- [62] Tan L B, Ding H Y, Chanmungkalakul S, *et al.* A smart TP-FRET-based ratiometric fluorescent sensor for bisulfite/formaldehyde detection and its imaging application [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2021, 345: 130331.
- [63] Yang P P, Wang C Y, Ying K, *et al.* A fluorescent probe derived from methoxy-modified imidazo-pyridin for monitoring sulfite in Chinese medicinal materials [J]. *Luminescence*, 2025, 40(6): e70240.
- [64] Xia S, Wang J B, Bi J H, *et al.* Fluorescent probes based on π -conjugation modulation between hemicyanine and coumarin moieties for ratiometric detection of pH changes in live cells with visible and near-infrared channels [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2018, 265: 699-708.
- [65] Wang H, Zhang C F, Shen X B, *et al.* Rational design AIE fluorescent probes for wash-free and lipid droplet specific imaging of fatty liver based on coumarin [J]. *Dyes Pigm*, 2023, 212: 111137.
- [66] Han H H, Liu M J, Zhang W J, *et al.* The development of logic gate-based fluorescent probes that respond to intracellular hydrogen peroxide and pH in tandem [J]. *Talanta*, 2024, 270: 125526.
- [67] Ono M, Itoh I. A new deprotection method for levulinyl protecting groups under neutral conditions [J]. *Chem Lett*, 1988, 17(4): 585-588.
- [68] Yang W, Liu C L, Lu S, *et al.* Red-emitting benzo[e] in *dolium* probes for HSA based on the TICT characteristics [J]. *J Lumin*, 2017, 192: 478-485.
- [69] Zeng S, Liu X S, Kafuti Y S, *et al.* Fluorescent dyes based on rhodamine derivatives for bioimaging and therapeutics: Recent progress, challenges, and prospects [J]. *Chem Soc Rev*, 2023, 52(16): 5607-5651.
- [70] Velmurugan K, Vickram R, Jipsa C V, *et al.* Quinoline based reversible fluorescent probe for Pb²⁺; applications in milk, bioimaging and INHIBIT molecular logic gate [J]. *Food Chem*, 2021, 348: 129098.
- [71] Zhang W J, Liu T, Huo F J, *et al.* Reversible ratiometric fluorescent probe for sensing bisulfate/H₂O₂ and its application in zebrafish [J]. *Anal Chem*, 2017, 89(15): 8079-8083.
- [72] Choi M G, Hwang J, Eor S, *et al.* Chromogenic and fluorogenic signaling of sulfite by selective deprotection of resorufin levulinate [J]. *Org Lett*, 2010, 12(24): 5624-5627.