

本文引用: 杨皓宇, 周心怡, 陈鑫, 戴宏芳, 覃艳. 谷胱甘肽响应型姜黄素荧光探针的构建及细胞成像[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(6): 1030-1036.

## 谷胱甘肽响应型姜黄素荧光探针的构建及细胞成像

杨皓宇, 周心怡, 陈鑫, 戴宏芳, 覃艳\*

湖南中医药大学药学院, 湖南长沙 410208

**[摘要]** **目的** 制备一种响应谷胱甘肽(GSH)的姜黄素荧光探针,并将其应用于肝癌细胞成像,考察其细胞毒性、线粒体靶向性及诱导活性氧(ROS)产生的能力。**方法** 以姜黄素为荧光基团,构建GSH响应的姜黄素荧光探针(CPB),采用液相色谱-质谱联用技术及核磁共振表征其结构,利用紫外光谱分析其对GSH的响应及时间依赖性变化。通过MTT法及ROS检测评估CPB的细胞毒性和ROS生成能力,结合细胞成像和线粒体共定位实验,探讨其靶向性。**结果** 核磁共振碳谱和液相色谱-质谱结果表明,CPB合成成功。紫外光谱显示,CPB自身的响应信号呈浓度依赖性且CPB对GSH的响应信号具有时间依赖性。MTT实验表明,CPB在20~30  $\mu\text{mol/mL}$ 浓度下显著抑制HepG2细胞增殖( $P<0.01$ ),40  $\mu\text{mol/mL}$  CPB则抑制BEL7402/DDP细胞增殖( $P<0.05$ ),但对AML-12细胞几乎无毒性,表明其具有较低的细胞毒性。ROS检测结果显示,CPB能诱导HepG2和BEL7402/DDP中ROS的产生,且呈浓度依赖性。在细胞成像实验中,相较于Control组,10~30  $\mu\text{mol/L}$  CPB的荧光强度均有所增强( $P<0.01$ ),并与商品化线粒体探针的荧光信号基本重叠。**结论** 本研究设计并合成了一种对GSH响应的CPB,其具有良好的GSH响应灵敏性、低细胞毒性和线粒体靶向性等特点,可作为一种安全可靠的GSH检测探针应用于肿瘤细胞成像。

**[关键词]** 谷胱甘肽; 荧光探针; 姜黄素; 线粒体; 活性氧; 细胞成像

**[中图分类号]** R284; R285.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.06.006

## Construction and cell imaging of GSH-responsive curcumin probe

YANG Haoyu, ZHOU Xinyi, CHEN Xin, DAI Hongfang, QIN Yan\*

School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

**[Abstract]** **Objective** To synthesize a glutathione (GSH)-responsive curcumin-based fluorescent probe (CPB) and apply it for hepatocellular carcinoma cells imaging, investigating its cytotoxicity, mitochondria-targeting capability, and ability to induce reactive oxygen species (ROS) generation. **Methods** A GSH-responsive fluorescent probe (CPB) was synthesized using curcumin as a fluorescent moiety, and its structure was characterized by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) and nuclear magnetic resonance (NMR). Ultraviolet (UV) spectroscopy was used to analyze its response to GSH and time-dependent changes. The cytotoxicity of CPB was assessed by MTT assay, and its targeting was explored in combination with cell imaging and mitochondrial co-localization experiment. **Results** The results of NMR carbon spectra and LC-MS confirmed the successful synthesis of CPB. UV spectra showed that the response signal of CPB itself was concentration-dependent, while that of CPB to GSH was time-dependent. MTT assay showed that CPB of 20~30  $\mu\text{mol/mL}$  significantly inhibited the proliferation of HepG2 cells, and CPB of 40  $\mu\text{mol/mL}$  inhibited the proliferation of BEL7402/DDP cells, while showing almost no toxicity to AML-12 cells, indicating low cytotoxicity.

**[收稿日期]** 2025-01-13

**[基金项目]** 湖南省自然科学基金项目(2024JJ5296); 湖南中医药大学揭榜挂帅项目(22JBZ023)。

**[通信作者]** \*覃艳,女,博士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:410892672@qq.com。

ROS assay showed that CPB induced ROS generation in HepG2 and BEL7402/DDP cells in a concentration-dependent manner. Compared with the control group, the cell imaging experiment demonstrated that the fluorescence intensity of CPB enhanced at concentrations of 10~30  $\mu\text{mol/L}$  and its fluorescence signals largely overlapped with those of commercial mitochondrial probes.

**Conclusion** In this paper, CPB, a GSH-responsive curcumin-based fluorescent probe, was designed and synthesized. It exhibits good GSH response sensitivity, low cytotoxicity, and mitochondrial targeting, which can be applied as a safe and reliable GSH detection probe for tumor cell imaging.

[**Keywords**] glutathione; fluorescent probe; curcumin; mitochondria; reactive oxygen; cell imaging

肝癌作为一种全球范围内常见且极具侵袭性的疾病,严重威胁着人类的生命健康<sup>[1-2]</sup>。对于大多数肝癌患者而言,早期诊断和手术治疗是最有效的治疗方法,能够显著提高生存率<sup>[3-4]</sup>。但由于常规肿瘤切除的范围主要依赖于辅助设备的检查和外科医生的经验,外科医生在进行目视检查和触诊时,往往难以检测和准确切除转移性肿瘤,对微小肿瘤的识别也存在不足<sup>[5-6]</sup>。因此,区分癌细胞/组织与正常细胞/组织对肝癌的早期诊断和治疗具有重要意义。但当前仍缺乏能够精准区分正常组织和肿瘤组织边界的有效方法。

在正常细胞内,氧化与抗氧化系统保持相对平衡状态,促氧化水平的升高或者抗氧化能力的减弱都会导致体内活性氧(reactive oxygen, ROS)含量的增加,从而引发一系列生物学变化<sup>[7-8]</sup>。谷胱甘肽(glutathione, GSH)作为一种重要的抗氧化剂,在正常生理条件下参与多种细胞信号传导过程<sup>[9]</sup>。肿瘤细胞内的GSH水平通常高于正常细胞,这一特性使GSH成为肿瘤标志物,有助于肿瘤的早期诊断和预后评估<sup>[10]</sup>。然而,在肿瘤细胞中,由于代谢异常,GSH的产生和清除失衡,导致其在肿瘤微环境中积累<sup>[9,11-12]</sup>。荧光分子探针检测方法具有选择性高、灵敏度高、肉眼可见、操作简单和成本低等特点,已成为检测GSH的重要手段之一<sup>[13]</sup>。因此,开发定量检测GSH水平的荧光探针具有重要意义。

姜黄(*Curcuma longa* L.)属于姜科姜黄属,是一种多年生草本植物。其中,姜黄素是其最具代表性的活性成分之一,具有抗氧化<sup>[14-15]</sup>、护肝<sup>[16]</sup>及抗肿瘤<sup>[17-19]</sup>等多种生物活性。作为一种天然安全的荧光染料,姜黄素非常适用于生物医学领域中的荧光成像、药物控释等研究<sup>[20]</sup>。姜黄素可以用于细胞内环境的荧光成像,通过荧光信号的强度和位置信息,研究细胞内分子的运动和相互作用<sup>[21]</sup>。此外,姜黄素还可以用于药物控释系统,通过监测荧光信号的变化来跟踪药物的释放情况<sup>[22]</sup>。作为一种有机荧光团,姜黄素在有机溶剂中表现出较强的荧光峰(460~560 nm),且在

紫外灯下呈现黄绿色荧光,可用于构建荧光探针<sup>[23]</sup>。在本研究中,利用姜黄素与频哪醇硼烷合成了一种GSH响应型的姜黄素类探针(curcumin-based probe, CPB),在过氧化氢参与下,CPB结构裂解,释放出姜黄素荧光基团及频哪醇硼烷<sup>[24]</sup>。随后,姜黄素荧光基团与肿瘤组织/细胞内大量GSH发生迈克尔加成反应(GSH作为最有效的生物亲核试剂之一,对 $\alpha,\beta$ -不饱和酮发生的加成反应),形成Cur-SG加合物<sup>[25]</sup>,导致荧光信号减弱。CPB导致肿瘤组织荧光信号发生变化,并同时起到GSH消耗作用。此外,该探针还具有低细胞毒性和线粒体靶向性等特点,有望开发为一种安全可靠的GSH检测试剂,应用于肿瘤细胞成像。

## 1 材料

### 1.1 细胞来源

人肝癌细胞 HepG2 细胞(批号: FH0076)购自上海富衡生物科技有限公司。小鼠肝正常细胞 AML12 细胞(批号: CL-0602)购自武汉普诺赛生命科技有限公司。人顺铂耐药肝癌细胞 BEL7402/DDP 细胞(批号: 2023K08)购自上海美轩生物科技有限公司。

### 1.2 实验试剂

GSH(美国Sigma-Aldrich公司,批号:LRAD3913);姜黄素(山东科源生化有限公司,批号:C16517579);频哪醇硼烷(上海麦克林生化科技股份有限公司,批号:C16180837);乙腈(批号:20230119)、乙酸乙酯(批号:20230203)、二甲基亚砜(批号:20230218)均购自国药集团化学试剂有限公司;胎牛血清(批号:SA240815)、DMEM高糖培养基(批号:WH0024D221)、青霉素-链霉素(双抗,100 $\times$ )(批号:WH0622G181)均购自武汉普诺赛生命科技有限公司;PBS(批号:20231101)、胰蛋白酶(批号:20240501)均购自北京赛文创新科技有限公司。

### 1.3 实验仪器

紫外分光光度计(日本岛津公司,型号:UV-1800);

NMR 光谱(德国 Bruker 公司,型号:Bruker 600 MHz); 微孔板检测仪(美国 PerkinElmer 公司,型号:Epire); 倒置荧光显微镜(德国卡尔蔡司公司,型号:Axio Vert. A1); 细胞 CO<sub>2</sub> 培养箱、高速冷冻离心机(美国赛默飞公司,型号:HERA CELL 150i,ST 8R)。

## 2 方法

### 2.1 探针的合成和表征

氮气保护下,在 15 mL 圆底烧瓶中将姜黄素(100 mg)溶于乙腈(3 mL)中,再加入 87  $\mu$ L 频哪醇硼烷,在 37  $^{\circ}$ C 下反应 16 h。将混合物蒸发,然后加入大量乙酸乙酯,静置直到析出固体,过滤,最后得到产物探针 CPB(红色固体,58 mg,53.3%)。为验证 CPB 是否成功合成,采用低分辨率液相色谱-质谱及核磁共振碳谱对分子量和结构进行测定。

### 2.2 探针的可行性和特异性实验

为了验证 CPB 探针对 GSH 的响应性能,在水溶液中研究了 CPB 与 GSH 反应后的紫外光谱特性。用去离子水制备 GSH(10 mmol/mL)的储存溶液,并稀释至不同浓度。探针储备液用 DMSO/超纯水(1/9,v/v)制备,并将储备液用去离子水稀释至终浓度为 20  $\mu$ mol/mL,得到光谱测定溶液。用紫外可见吸收分光光度计记录不同分析物的紫外吸收光谱。

### 2.3 MTT 实验

HepG2 细胞、BEL7402/DDP 细胞和 AML-12 细胞( $1 \times 10^4$  个/孔)接种于 96 孔板中(100  $\mu$ L DMEM 完全培养基)培养过夜,待细胞密度达到 80%~90% 时,弃掉培养基,将含不同浓度 CPB 的培养基(10% 胎牛血清)加入 96 孔板中进一步孵育 48 h。CPB 孵育结束后弃去含药培养基,将含稀释 10 倍的 MTT 溶液(0.5 mg/mL)的 100  $\mu$ L DMEM 完全培养基加至每孔中,置于培养箱中孵育 2~4 h。孵育结束后,弃掉含 MTT 溶液的培养基,每孔加入 100  $\mu$ L DMSO,并于黑暗中摇床上低速摇动 15 min 溶解底部结晶,在微孔板检测仪上检测 490 nm 处的吸光值。

### 2.4 ROS 检测实验

HepG2 细胞和 BEL7402/DDP 细胞( $2 \times 10^5$  个/孔)接种于铺有爬片的 12 孔板上,用 1 mL 含 10% 胎牛血清的 DMEM 完全培养基培养过夜,待细胞密度达到 80%~90% 后,用恢复至室温的 PBS 洗一遍,用不同浓度的 CPB(10、20、30  $\mu$ mol/mL)孵育 6 h 后,用 PBS 洗 3 遍,每孔加入 1 mL 稀释过的 DCFH-DA 工作液(不含胎牛血清的 DMEM 培养基稀释)于培养箱中孵育 20 min,孵育结束后用 PBS 洗 3 遍,充

分去除未进入细胞的 DCFH-DA,最后用倒置荧光显微镜观察细胞并进行荧光图像采集。

### 2.5 细胞成像

HepG2 细胞和 BEL7402/DDP 细胞( $2 \times 10^5$  个/孔)接种于铺有爬片的 12 孔板上,用 1 mL 含 10% 胎牛血清的 DMEM 完全培养基培养过夜,待细胞密度达到 80%~90% 后,用恢复至室温的 PBS 洗 1 遍,按“2.3”中的分组方法培养 30 min 后,用 PBS 洗 3 遍,最后用倒置荧光显微镜观察细胞并进行荧光图像采集。

### 2.6 线粒体共定位实验

HepG2 细胞和 BEL7402/DDP 细胞( $2 \times 10^5$  个/孔)接种于铺有爬片的 12 孔板上,用 1 mL 含 10% 胎牛血清的 DMEM 完全培养基培养过夜,待细胞密度达到 80%~90% 后,用恢复至室温的 PBS 洗一遍,用不同浓度的 CPB(10、20、30  $\mu$ mol/mL)与 Mito-Tracker 红色染料(200 nmol/mL)共同孵育 30 min 后,最后用倒置荧光显微镜观察细胞并进行荧光图像采集。

### 2.7 统计学分析

数据用 GraphPad Prism 8.4.0 软件分析,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,均符合正态性及方差齐性,多组间差异比较采用 *One-way ANOVA* 分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 CPB 的表征

CPB 的分子式为 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>B<sub>2</sub>O<sub>10</sub>,HPLC-MS:m/z 621.35[M+H]<sup>+</sup>(理论值:621.31)。同时,采用核磁共振碳谱进一步确证 CPB 的化学结构。<sup>13</sup>C NMR(150 MHz,氘代甲醇)核磁数据表明,该探针含有 11 个碳原子,分别为  $\delta_c$  183.9、149.6、148.6、123.6、121.8、116.1、111.0、75.5、56.3、49.7、24.8,表明 CPB 合成成功。

### 3.2 CPB 对 GSH 响应的可行性

CPB 探针的紫外吸收峰在 435 nm 处达到峰值,且吸收光谱强度对 CPB 有浓度依赖性(图 1A)。CPB 与 1 mmol/mL 半胱氨酸[L(+)-cysteine, Cys]和 1 mmol/mL 同半胱氨酸(homocysteine, Hcy)反应后的紫外吸收峰值变化不大,而与 1 mmol/mL GSH 反应后吸收峰显著下降,表明 CPB 对 GSH 响应具有特异性(图 1B)。当探针的溶液中加入 20  $\mu$ mol/mL GSH 时,混合溶液的紫外吸收峰和单独探针吸收峰位置相同,但吸收光谱强度显著降低,而单独 GSH 溶液几乎没有紫外吸收(图 1C)。探针溶液中加入 20  $\mu$ mol/mL GSH 在 37  $^{\circ}$ C 孵育不同时间,吸收光谱强度随着时

间的延长而下降,说明CPB对GSH的吸收光谱强度具有时间依赖性(图1D)。

### 3.3 CPB的稳定性

不同温度下,CPB吸收峰保持稳定(图2A)。在pH 5.5~6.5时CPB保持稳定,而在pH 7.4时出现峰型改变及强度降低,其pH响应特性(pH 6.5响应强度显著高于7.4)与肿瘤微环境(pH 6.0~7.0)相匹配(图2B)。在不同离子环境下,CPB吸收峰保持稳定(图2C)。

### 3.4 CPB细胞毒性实验

三株细胞分别用不同浓度的CPB孵育48 h后。在HepG2细胞中(图3A),与Control组相比,20  $\mu\text{mol/mL}$ 的CPB显著降低了细胞活力( $P<0.05$ ),达到了半数抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ ),并具有浓度依赖性。如图3B所示,在BEL7402/DDP细胞中,与Control组相比,30  $\mu\text{mol/mL}$ 和40  $\mu\text{mol/mL}$ 的CPB显著降低了细胞活力( $P<0.05$ , $P<0.01$ ),对BEL7402/DDP细胞增殖有一定抑制作用。此外,在AML-12细胞中(图3C),CPB仅在60  $\mu\text{mol/mL}$ 时表现出轻度细胞毒性( $P<0.05$ )。

### 3.5 ROS生成能力检测

HepG2细胞中,与Control组相比,各浓度CPB均

促进ROS的生成,30  $\mu\text{mol/mL}$ 的CPB显著促进ROS的生成( $P<0.01$ )。在BEL7402/DDP细胞中,与Control组相比,各浓度CPB均促进了ROS的生成( $P<0.05$ )。30  $\mu\text{mol/mL}$  CPB在BEL7402/DDP细胞中生成的ROS比HepG2细胞少。详见图4。

### 3.6 CPB细胞成像

与Control组相比,不同细胞各浓度CPB绿色荧光强度增强( $P<0.01$ ),10  $\mu\text{mol/mL}$  CPB绿色荧光较弱,随着CPB浓度提高,绿色荧光强度逐渐增强。详见图5。

### 3.7 线粒体共定位实验

Control组仅有红色荧光,排除非特异性信号干扰(图6A);在CPB组中,CPB绿色荧光与Mito-Tracker Red红色荧光几乎完全重叠,而线粒体共定位定量分析也印证了这一点(图6B),CPB荧光强度峰型与Mito-tracker Red完全相同,表明CPB可以靶向至线粒体。

## 4 讨论

癌症是一种高发病率和死亡率的复杂疾病,严重威胁人类生命安全<sup>[26]</sup>。肝癌是癌症相关死亡的主要原因,具有起病隐匿、早期诊断率低、转移率和复

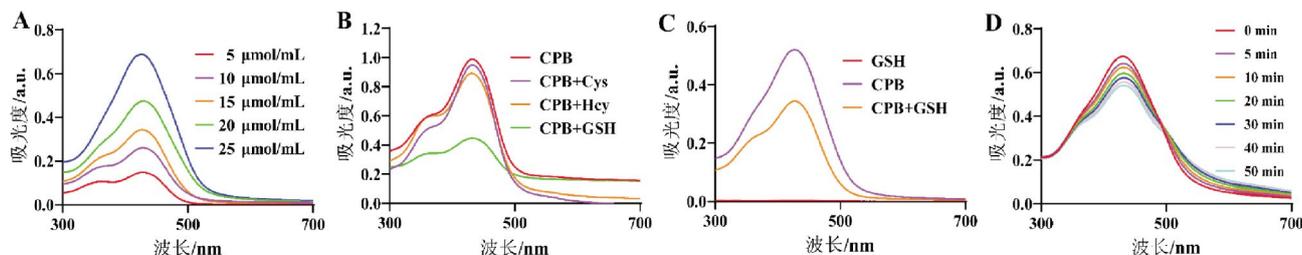


图1 CPB特异性响应GSH

Fig.1 CPB responds specifically to GSH

注:A.不同浓度CPB的紫外可见光谱图;B.CPB与不同巯醇反应后的紫外可见光谱图;C.CPB、CPB/GSH和GSH的紫外可见光谱图;D.CPB与GSH反应不同时间后的紫外可见光谱图。

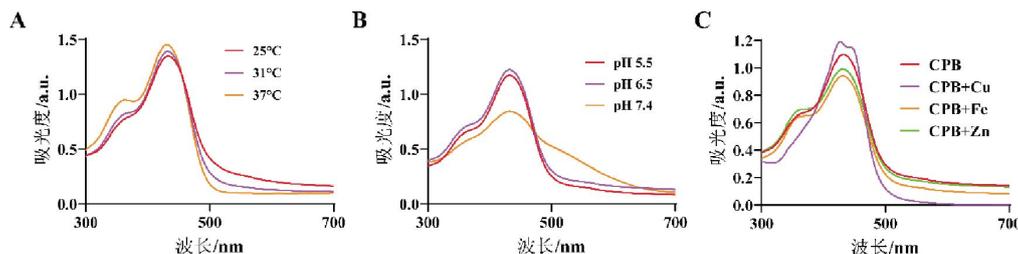


图2 CPB稳定性紫外光谱

Fig.2 UV spectra of CPB stability

注:A.在不同温度下CPB的紫外可见光谱图;B.在不同pH环境下CPB的紫外可见光谱图;C.在不同离子环境下CPB的紫外可见光谱图。

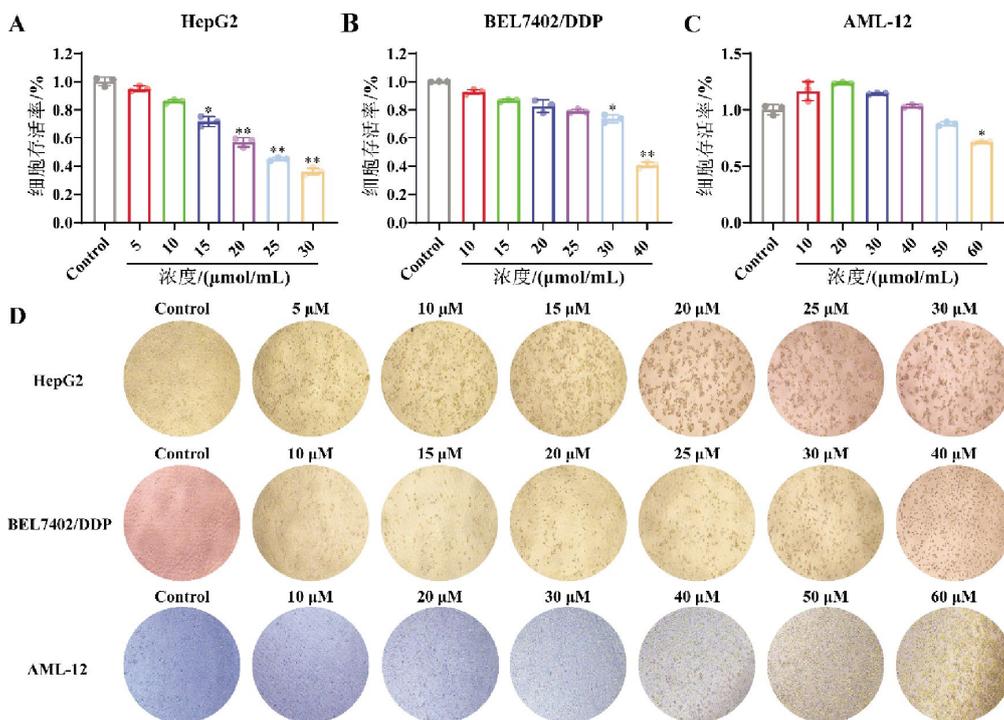


图 3 CPB 对不同细胞的细胞毒性

Fig.3 The cytotoxicity of CPB in different cells

注:A.HepG2 细胞经不同浓度 CPB 处理 48 h 后的细胞存活率;B.BEL7402/DDP 细胞经不同浓度 CPB 处理 48 h 后的细胞存活率;C.AML-12 细胞经不同浓度 CPB 处理 48 h 后的细胞存活率;D.不同细胞经不同浓度的 CPB 处理 48 h 后的图像。与 Control 组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。

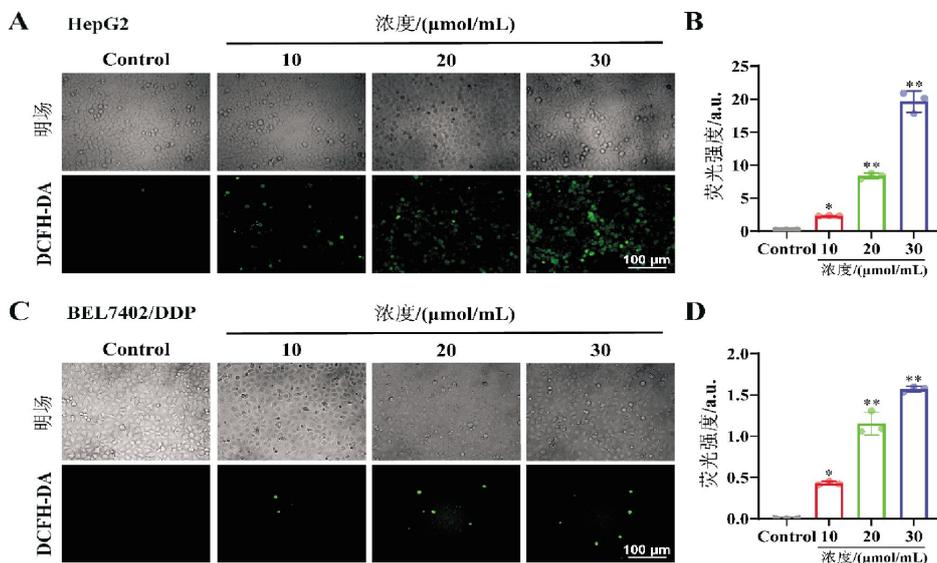


图 4 不同浓度 CPB 处理各细胞后 ROS 的生成( $\times 20$ )

Fig.4 Generation of ROS of each cell after treatment with different concentrations of CPB ( $\times 20$ )

注:A.HepG2 细胞经不同浓度 CPB 处理 6 h 后的 ROS 荧光强度;B.HepG2 细胞 ROS 荧光定量图;C.BEL7402/DDP 细胞经不同浓度 CPB 处理 6 h 后的 ROS 荧光强度;D.BEL7402/DDP 细胞 ROS 荧光定量图。与 Control 组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。

发率高的特点<sup>[27-28]</sup>,其中,早期诊断困难是导致其死亡率不断升高的重要原因<sup>[29]</sup>。GSH 是一种有效的内源性抗氧化剂,其异常水平与多种潜在疾病密切相

关,研究表明,在多种肿瘤组织中,GSH 的水平显著升高,可通过消除 ROS<sup>[30]</sup>、解毒药物<sup>[31]</sup>或参与 DNA 修复过程<sup>[32]</sup>等机制促进肿瘤细胞耐药。姜黄素具有

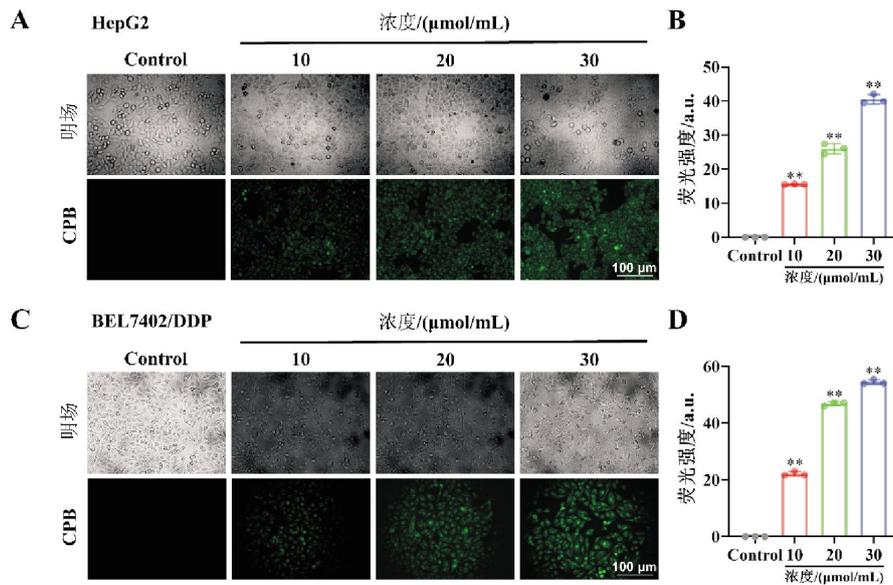


图 5 不同浓度 CPB 处理各细胞后的荧光强度( $\times 20$ )

**Fig.5** Fluorescence intensity of each cell after treatment with different concentrations of CPB ( $\times 20$ )

注:A.HepG2 细胞经不同浓度 CPB 处理 30 min 后的荧光成像图;B.HepG2 细胞荧光强度定量;C.BEL7402/DDP 细胞经不同浓度 CPB 处理 30 min 后的荧光成像图;D.BEL7402/DDP 细胞荧光强度定量。与 Control 组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

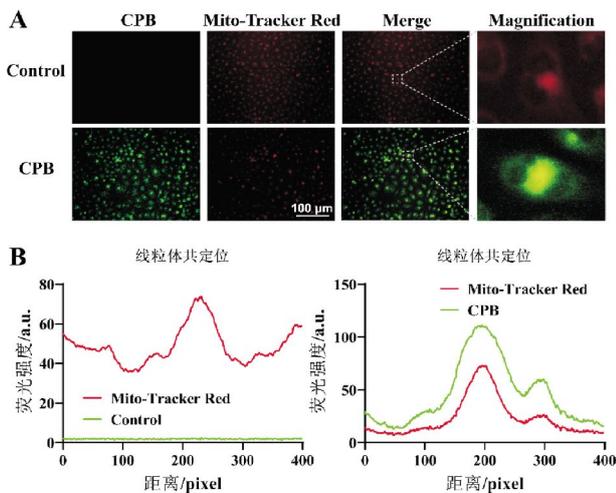


图 6 线粒体共定位实验( $\times 20$ )

**Fig.6** Mitochondrial co-localization experiment

注:A.BEL7402/DDP 细胞经 CPB 与 200 nmol/mL 的线粒体红色探针共同孵育 30 min 后的荧光成像图;B.线粒体荧光共定位分析。

良好的荧光性质,在紫外光照射下能够吸收紫外线并转变为激发态,随后通过荧光发射的方式释放能量,其中激发波长范围 400~500 nm,具有较高的荧光量子产率。姜黄素的荧光发射机制主要与其分子结构密切相关。姜黄素分子中含有苯环及 $\alpha,\beta$  不饱和酮结构所形成的共轭结构能有效地促进分子的荧光发射<sup>[33]</sup>。本实验以姜黄素为荧光团,设计了一种基于姜黄素类荧光探针,利用姜黄素分子结构双侧末端反应性功能化位点,以芳基硼酸酯作为连接基

团,构建了 GSH 响应的 CPB 探针。CPB 结构中含有硼酸酯和 $\alpha,\beta$ -不饱和酮两种特殊结构,可对 GSH 产生特异性响应,并验证了该探针在肝癌细胞成像中的有效性及对 GSH 的响应性。本研究通过液相色谱-质谱联用及核磁共振碳谱表征确认 CPB 合成成功。紫外-可见光谱分析证实其对 GSH 的特异性响应及消耗能力,并显示良好的生理稳定性。细胞毒性实验表明,CPB 显著抑制肝癌细胞及顺铂耐药细胞的增殖,而对正常肝细胞无显著毒性,提示其良好的生物安全性。活细胞荧光成像及线粒体共定位证实 CPB 可高选择性成像肝癌细胞并靶向线粒体。这些结果表明,CPB 作为一种 GSH 响应型探针,兼具生物相容性与成像性能,在肝癌诊疗及耐药性研究中具有潜在应用价值。但本研究仅在细胞水平进行探讨,尚未在动物模型中验证其 GSH 响应性、成像效果及靶向性。因此,为验证 GSH 响应型探针的体内性能,今后工作将深入体内研究,以荷瘤裸鼠为模型,探索该探针在体内生物分布和成像情况。此外,拓展研究至其他 GSH 高表达的肿瘤类型,如肺癌、乳腺癌和胰腺癌等,探讨其靶向特异性和适用范围,为探针的广泛应用提供重要依据。

综上所述,CPB 作为一种安全可靠的 GSH 响应型探针,有望作为一种通用型 GSH 特异性识别探针应用于肿瘤微环境中 GSH 水平的有效监测。

## 参考文献

- [1] TANIGUCHI H. Liver cancer 2.0[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(24): 17275.
- [2] MCGLYNN K A, PETRICK J L, GROOPMAN J D. Liver cancer: Progress and priorities[J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2024, 33(10): 1261–1272.
- [3] KAUR R, BHARDWAJ A, GUPTA S. Cancer treatment therapies: Traditional to modern approaches to combat cancers[J]. *Molecular Biology Reports*, 2023, 50(11): 9663–9676.
- [4] O'BRIEN K, RIED K, BINJEMAIN T, et al. Integrative approaches to the treatment of cancer[J]. *Cancers*, 2022, 14(23): 5933.
- [5] 王丹. 活性氧响应型半花菁荧光探针的构建及生物成像研究[D]. 吉林: 吉林化工学院, 2024.
- [6] 海热古·吐逊, 郭乐, 丁嘉仪, 等. 上转换荧光探针辅助的多模态光学成像技术在肿瘤显影中的应用研究进展[J]. *无机材料学报*, 2025, 40(2): 145–158.
- [7] RAUF A, KHALIL A A, AWADALLAH S, et al. Reactive oxygen species in biological systems: Pathways, associated diseases, and potential inhibitors—a review[J]. *Food Science & Nutrition*, 2023, 12(2): 675–693.
- [8] LENNICKE C, COCHEMÉ H M. Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function[J]. *Molecular Cell*, 2021, 81(18): 3691–3707.
- [9] 许康, 张甜, 邵进军, 等. 谷胱甘肽响应型肿瘤治疗光敏剂的研究进展[J]. *中国激光*, 2023, 50(3): 163–176.
- [10] 孙宇, 李云妍, 刘思阳, 等. 一种基于激发态分子内质子转移和聚集诱导发光性质的荧光探针在  $\text{Cu}^{2+}$  和谷胱甘肽检测中的应用[J]. *分析科学学报*, 2024, 40(6): 620–626.
- [11] 黄晨玮, 费彦亢, 朱梦梅, 等. 谷胱甘肽在干细胞“干性”及调控中的重要作用[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(7): 1119–1124.
- [12] 孟垚, 李博, 朱建波, 等. 谷胱甘肽响应型纳米制剂的制备及其对卵巢癌细胞的荧光成像与治疗[J]. *中国医学影像学杂志*, 2021, 29(6): 538–543.
- [13] 毛林夕, 王梦云, 杨皓宇, 等. 谷胱甘肽响应型探针的制备及其在天然药物筛选中的应用[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(5): 838–846.
- [14] 张蕉霖. 姜黄素对杂交鲟生长、抗氧化、免疫和抗病性的影响[J]. *武汉轻工大学学报*, 2024, 43(6): 53–60, 69.
- [15] 潘钰, 于冲, 夏海华, 等. 葛根素、姜黄素、沙棘黄酮复合物对乙醇致小鼠肝损伤的保护作用[J]. *黑龙江科学*, 2020, 11(6): 4–7.
- [16] 潘钰, 夏海华, 于冲, 等. 葛根、姜黄、沙棘提取物复合护肝功效研究[J]. *云南中医中药杂志*, 2022, 43(12): 72–76.
- [17] 赵岗, 张国栋, 王理想, 等. 姜黄素通过调控 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路抑制恶性胶质瘤生长的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(11): 2113–2118.
- [18] 王志强, 周斌锋, 彭兵锋, 等. 姜黄素介导过氧化氢对肺癌细胞 A549 氧化应激及 PI3K/PKC 通路的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(20): 5038–5042.
- [19] 管红婷, 余成浩. 姜黄素抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(4): 143–151.
- [20] 姚旭, 王九江, 尤楠, 等. 姜黄素-硅胶荧光复合材料对潜在指纹的成像[J/OL]. *分析试验室*, 1–7[2024–12–03]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2017.TF.20241127.1613.038.html>.
- [21] LIU Y, ZHANG C, PAN H, et al. An insight into the in vivo imaging potential of curcumin analogues as fluorescence probes[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, 16(4): 419–431.
- [22] NGUYEN H N, HA P T, NGUYEN A S, et al. Curcumin as fluorescent probe for directly monitoring in vitro uptake of curcumin combined paclitaxel loaded PLA-TPGS nanoparticles[J]. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 2016, 7(2): 025001.
- [23] 贾穆, 高雪, 张红梅, 等. 姜黄素纳米传感器在食品快速检测中的应用[J]. *中国食品学报*, 2025, 25(2): 463–478.
- [24] 杨政敏, 蒋庆科, 韩忠耀, 等. 基于香豆酮类荧光探针检测生物硫醇[J]. *分析试验室*, 2025, 44(1): 9–15.
- [25] FANG J G, LU J, HOLMGREN A. Thioredoxin Reductase Is Irreversibly Modified by Curcumin a novel molecular mechanism for its anticancer activity[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(26): 25284–25290.
- [26] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA*, 2024, 74(3): 229–263.
- [27] YANG Y, YU S Y, LV C, et al. NETosis in tumour microenvironment of liver: From primary to metastatic hepatic carcinoma[J]. *Ageing Research Reviews*, 2024, 97: 102297.
- [28] GUO J Y, ZHAO L L, CAI H J, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for recurrent liver cancer[J]. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2024, 16(6): 1756–1764.
- [29] ONCOLOGY T L. More needed to improve early cancer diagnosis[J]. *The Lancet Oncology*, 2024, 25(7): 823.
- [30] LIU T, SUN L, ZHANG Y B, et al. Imbalanced GSH/ROS and sequential cell death[J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2022, 36(1): e22942.
- [31] GEORGIU-SIAFIS S K, TSIFTSOGLU A S. The key role of GSH in keeping the redox balance in mammalian cells: Mechanisms and significance of GSH in detoxification via formation of conjugates[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(11): 1953.
- [32] CHANG T H, LIAN Z P, MA S F, et al. Combination with vorinostat enhances the antitumor activity of cisplatin in castration-resistant prostate cancer by inhibiting DNA damage repair pathway and detoxification of GSH[J]. *The Prostate*, 2023, 83(5): 470–486.
- [33] LIU Y, ZHANG C, PAN H, et al. An insight into the in vivo imaging potential of curcumin analogues as fluorescence probes[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, 16(4): 419–431.