

激光与光电子学进展

表面增强拉曼光谱在传统阿片毒品检测中的应用

赵凌艺¹, 杨瑞琴^{1*}, 蔡伟平²¹中国人民公安大学侦查学院, 北京 100038;²中国科学院合肥物质科学研究院固体物理研究所, 安徽 合肥 230031

摘要 阿片类毒品是世界上滥用最为严重的毒品之一, 对人体健康和社会公共安全产生的危害不容忽视。可靠的毒品检测技术对开展禁毒工作、打击毒品犯罪有着重要的意义。作为一种新型分子光谱分析技术, 表面增强拉曼光谱 (SERS) 具有精准识别、灵敏度高、操作简便、分析速度快等优点, 有望成为痕量毒品检测的有效方法。本文着重综述了近年来基于 SERS 技术的阿片类毒品吗啡、海洛因和可待因检测的研究进展, 并提出了 SERS 技术未来在毒品检测应用中的努力方向, 旨在为相关研究工作和实践办案提供参考依据。

关键词 光谱学; 表面增强拉曼光谱; 阿片类毒品; 精准识别; 痕量检测

中图分类号 O433

文献标志码 A

DOI: 10.3788/LOP202259.1700002

Application of Surface-Enhanced Raman Spectroscopy in the Detection of Classical Opioids

Zhao Lingyi¹, Yang Ruiqin^{1*}, Cai Weiping²¹School of Criminal Investigation, People's Public Security University of China, Beijing 100038, China;²Institute of Solid State Physics, Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, Anhui, China

Abstract Opioids are among the most abused drugs globally, and their adverse effects on human health and social security cannot be disregarded. Effective drug detection technology is important in drug control and drug crime prevention. As a new molecular spectroscopic analysis technology, surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) is expected to become an effective method for detecting trace drugs owing to its advantages of accurate identification, high sensitivity, simple operation, and fast analysis. This study gives an overview of the recent developments in the detection of opioids (morphine, heroin, and codeine) using SERS. In addition, this study proposes the future directions of SERS technology in the application of drug detection for the relevant research and case handling.

Key words spectroscopy; surface-enhanced Raman spectroscopy; opioids; accurate identification; trace detection

1 引言

目前, 毒品问题已成为全世界共同面临的严峻问题, 毒品的泛滥不仅影响滥用者个人的精神和身体健康, 还会对国家安定、社会经济和公共卫生等方面造成巨大危害。其中, 阿片类毒品是全球范围内滥用严重的毒品之一, 具有强依赖性和致死风险, 已引起世界各国的高度重视^[1-3]。传统的阿片类毒品主要包括吗啡、海洛因和可待因等, 分子结构如图 1 所示。三者的化学结构相似, 均具有一个叔胺基。吗啡因结构中还存在

在酚羟基, 为两性化合物。吗啡结构中的两个羟基被乙酰化后即海洛因, 酚羟基被甲氧基取代则为可待因^[4]。海洛因和可待因的水溶液均呈弱碱性^[5]。阿片类毒品被摄入后, 会穿过血脑屏障进入中枢神经系统, 与阿片受体结合而产生作用, 对中枢神经系统兼具抑制和兴奋作用, 滥用阿片类毒品会引发滥用者的躯体和精神的双重依赖, 对其身体和精神都会产生严重损害^[4]。

毒品检测对毒品案件侦查和打击毒品犯罪具有十分重要的意义。建立灵敏、准确、快速、可靠的检测方

收稿日期: 2021-11-02; 修回日期: 2021-12-13; 录用日期: 2022-01-05

基金项目: 国家自然科学基金(11974352)

通信作者: *yangruiqin@ppsuc.edu.cn

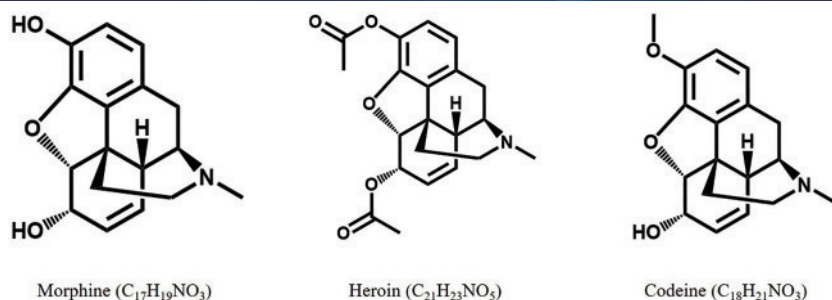


图 1 吗啡、海洛因和可待因的分子结构

Fig. 1 Molecular structures of morphine, heroin, and codeine

法,对阿片类毒品的管控至关重要。目前,常用的毒品检测方法主要有化学显色法、检测试剂盒(胶体金)和色谱-质谱联用法^[6-7]:化学显色法可快速定性分析,但易受主观色彩感知的误导,且无法区分分子结构类似的毒品;检测试剂盒(胶体金)虽方便快捷,但易出现假阳性;色谱-质谱联用法灵敏度高,但需要复杂耗时的样品前处理过程、昂贵的大型仪器和专业的操作人员。总的来说,发展兼具精准识别与快速痕量的毒品检测方法,仍是挑战性难题,也是科研工作者们努力的目标。表面增强拉曼光谱(SERS)技术具有指纹识别、响应快、灵敏度高、原位无损检测等优点,有望实现上述目标,近年来日益受到人们的关注^[7-12]。本文重点对近年来基于SERS的传统阿片类毒品(吗啡、海洛因、可待因)痕量检测的研究进展进行综述,并提出了今后SERS技术在毒品检测应用研究中应努力的方向,以期对相关研究工作与实践办案提供参考依据。

2 表面增强拉曼光谱

拉曼散射效应于1928年由印度物理学家Raman等^[13]首次发现并以他的名字命名。拉曼光谱是一种非弹性散射光谱,能够探究分子的振动/转动信息,可用于定性或定量分析^[14-15]。但当分析物浓度较低或拉曼散射截面较小时,所产生的信号强度微弱,难以得到清晰的谱图。

1974年,Fleischmann等^[16]观察到吸附在粗糙银电极表面的吡啶分子的拉曼光谱信号显著增强。此后,Jeanmaire等^[17]和Albrecht等^[18]在1977年也分别发现吡啶溶液中银电极的存在可增强吡啶分子的拉曼信号。这种现象即被称为SERS效应。

SERS一般使用表面具有纳米级粗糙结构的贵金属(Au、Ag)为基底。在特定波长入射光的激发下,基底表面发生等离激元共振,引起极强的局域电磁场(即“热点”),从而使吸附在基底表面的分析物分子的拉曼信号显著增强(可高达 10^{14} 倍),进而实现痕量分析物的高灵敏检测与识别^[19-20]。

SERS技术在分子精准识别与痕量检测的应用上具有独特优势:1)SERS信号反映了待测分子的本征谱学性质,具有指纹特性,易于识别;2)由于分析物的

信号被极高倍地放大(其增强因子通常可达 $10^3 \sim 10^7$)^[21],使得SERS的检测灵敏度高,有望实现痕量检测;3)由于分子在纳米结构表面的吸附过程相对较快,而光谱学探测本身具有实时性,故SERS检测所需时间短,可实现在线快速检测。因此,采用SERS方法是实现分子精准识别,以及快速、痕量检测的一种有效途径^[22-23]。已有的研究报道表明,SERS技术在食品安全、药物分析、疾病诊断、环境监测和法庭科学等领域有着广泛的应用前景^[24-28]。

实现基于SERS的高效检测,需解决两大关键问题:1)制备活性高且稳定的SERS基底;2)SERS基底对目标分子的选择性高效捕捉^[23, 29]。同时,可靠的SERS测量也离不开性能卓越的仪器设备。我国已有多家企业和科研单位致力于研制并生产拉曼光谱仪,国产拉曼光谱仪也被很好地应用到了SERS检测中。如:董荣录^[6]采用厦门大学田中群课题组自主研发的便携式拉曼光谱仪检测了尿液中的冰毒和摇头丸;Liu等^[30]使用北京卓立汉光仪器有限公司开发的Finder Vista-HiR激光共聚焦显微拉曼光谱仪成功测定了调味料和枇杷露中非法添加的罂粟碱;Li等^[31]借助上海如海光电科技有限公司生产的SEED 3000便携式拉曼光谱仪和安徽中科赛飞尔科技有限公司研制的手持式拉曼光谱仪实现了矿泉水、酒和饮料中氰化物的灵敏测量。

3 阿片类毒品的SERS检测

高效准确的分析检测方法可为毒品筛查工作提供可靠的鉴定依据和理论支持。灵敏、快速、指纹特性等优点使得SERS有望成为毒品精准识别与痕量检测的有效手段^[7, 32]。近年来,基于SERS的毒品识别与痕量检测的研究已取得了显著进展^[28, 33-38]。如:2015年,Dong等^[34]将动态SERS与支持向量机相结合,提供了一种不经样品前处理直接检测尿液中甲基苯丙胺和3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺的方法;2017年,Meng等^[35]以十六烷基三甲基溴化铵功能化的二维有序Au纳米薄膜为SERS基底,开发了一种灵敏检测水溶液及尿液中可卡因的方法;2020年,Sun等^[37]将单克隆抗体附着在嵌有不同拉曼标记分子的Au@Ag核-壳纳米

颗粒上,并在羧基磁珠上分别连接氯胺酮-牛血清白蛋白和安非他命-牛血清白蛋白,采用竞争性免疫分析原理,通过拉曼标记分子特征峰强度的变化,实现了血清中氯胺酮和安非他命的定量检测;2021年, Kimani 等^[28]报道了检测可疑药片中的痕量芬太尼、氢可酮、羟考酮和曲马多的 SERS 方法。下面主要介绍及评述基于 SERS 的传统阿片类毒品(吗啡、海洛因和可待因)检测的研究进展。

3.1 吗啡

吗啡是一种从罂粟中提取得到的阿片类生物碱,是临床中常用的强效止痛剂,可用于手术麻醉镇痛及癌症患者缓解疼痛等^[39]。但吗啡具有很强的依赖性,滥用吗啡会产生严重的健康问题,过量使用吗啡也会引发中毒,甚至导致死亡^[39-40]。2011年, Rana 等^[41]将吗啡的拉曼光谱与基于 Ag 纳米粒子得到的 SERS 谱图进行比较。结果表明,由于较强的荧光背景和较低的分析物质量浓度(1 mg/mL),即使采用了位移差分技术,吗啡拉曼光谱的信噪比仍然较低。而 SERS 可抑制背景荧光并增强吗啡的拉曼信号,从而实现更精确的识别。为将 SERS 集成到药物检测的微流控装置

中,2016年, Kline 等^[42]分别使用 Au、Ag 胶体纳米粒子为 SERS 基底,以常见毒品为分析物来确定能够达到最低检测限的最佳 SERS 条件。在最佳检测条件下测定吗啡,并绘制了吗啡 627 cm^{-1} 处特征峰峰面积-质量浓度标准曲线,得到吗啡的检测限为 $(13 \pm 2) \text{ ng/mL}$ 。

为了在复杂的尿液成分中更清晰地识别分析物,2018年, Yu 等^[36]通过液-液微萃取(LLME)技术对尿液样本进行预处理以分离和纯化分析物,并使用金纳米棒作为 SERS 活性基底,检测海洛因滥用者尿液中的吗啡,如图 2(a)所示。首先,将尿液调节至合适的 pH 范围(步骤 iii),使吗啡呈游离态,以便进入有机相;然后,使用氯仿/异丙醇混合溶剂进行萃取(步骤 iv);最后,将萃取后的样品溶液滴加在 SERS 基底上(步骤 v),干燥后进行拉曼测试(步骤 vi)。图 2(b)是以 Au 纳米棒为 SERS 基底测得的不同质量浓度吗啡的 SERS 结果,其中 443、530、608、628 cm^{-1} 处的特征峰可归属于吗啡,由此成功实现了海洛因滥用者尿样中吗啡的检测,检测限可达 $1 \mu\text{g/mL}$ 。然而,该方法的预处理过程较复杂,检测限偏高,难以满足痕量检测的需求。

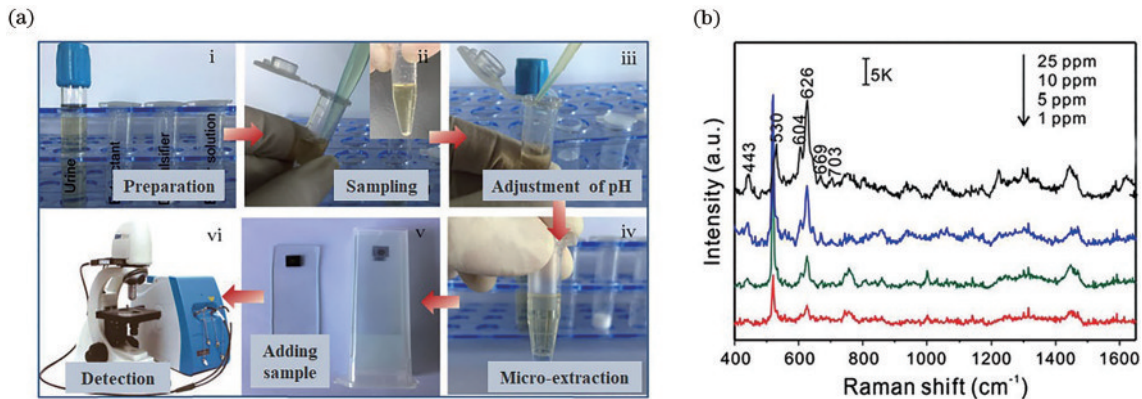


图 2 实验结果。(a) LLME-SERS 快速检测尿液中吗啡的过程图;(b)尿液中含不同质量浓度吗啡的拉曼光谱^[36]
Fig. 2 Experimental results. (a) Process of rapid detecting morphine in urine by LLME-SERS; (b) Raman spectra of morphine with different mass concentrations in urine^[36]

2019年, Zhang 等^[43]将疏水光滑表面引入 SERS 测量中,用来消除液滴蒸发过程中的扩散极限,使得高度稀释的目标分析物能集中在特定的“热点”区域,进而实现超灵敏 SERS 检测。作者在聚四氟乙烯膜表面旋涂全氟液,加热后得到疏水光滑表面。测试时将样品溶液和胶体 Au 混合后滴加在该疏水光滑表面上,蒸发干燥后进行检测。在液滴蒸发过程中,几乎所有目标分子都可被传递到聚集的 Au 纳米颗粒的“热点”区域,从而产生较强的 SERS 信号。对火锅底料中非法添加的吗啡进行测试,当吗啡质量浓度低至 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 时,仍可识别其在 628、757、1030、1581 cm^{-1} 处的特征峰(图 3)。该方法的检测用时(液滴蒸发 140 s + 谱图采集 20 s)明显少于高效液相色谱-质谱联用法所需时间($>10 \text{ min}$),但灵敏度和选择性仍需进一步提高。

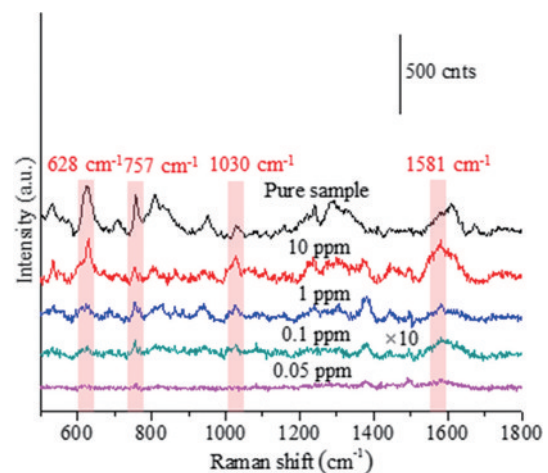


图 3 火锅底料中非法添加吗啡的 SERS 谱图^[43]
Fig. 3 SERS spectra of morphine illegally added in chafing dish^[43]

为了改进选择性,2020年,Li等^[44]通过在Au纳米粒子表面上修饰标记分子对巯基苯甲酸(MBA)和吗啡抗体(Ab)形成SERS探针,将SERS与免疫层析法(ICA)结合,实现了对唾液中吗啡的高灵敏、特异性定量检测。首先将硝化纤维膜组装在塑料底板上,在两端粘附样品垫和吸附垫,分别固定吗啡-牛血清白蛋白和小鼠免疫球蛋白G形成测试线和控制线,得到了间接检测方法(ICA-SERS)检测条[图4(a)]。由于竞争机制,ICA-SERS探针上的抗体首先与样品溶液中的吗啡结合,然后与测试线上的吗啡-牛血清白蛋白结合。因此,如图4(b)所示,测试线上吗啡-牛血清白蛋白捕获的探针分子与样品中的吗啡质量浓度呈负相关,使得测试线的颜色深度与吗啡质量浓度也呈负相关。同

时,根据测试线处探针分子中MBA在 1078 cm^{-1} 处的SERS信号,即可实现吗啡的定量检测与识别,检测限为 $2.4 \times 10^{-4}\text{ ng/mL}$ 。此外,通过检测6种常用药物以及3种与吗啡分子结构类似的毒品,表明这种ICA-SERS方法对吗啡具有良好的特异性选择[图4(c)]。在测定加标唾液样品中的吗啡时,回收率为 $97.5\% \sim 108.4\%$ 。总之,ICA-SERS方法具有高灵敏度和特异性,但探针分子的制备过程较为繁琐,且检测用时相对较长,仅ICA反应完成就需要近15 min。

表1展示了上述三种检测复杂基质(分别为尿液、火锅底料和唾液)中吗啡的SERS方法的检测方式、检测用时、样品前处理方法和检测限。可以看出:直接检测方法检测用时短,但检测限较高;ICA-SERS

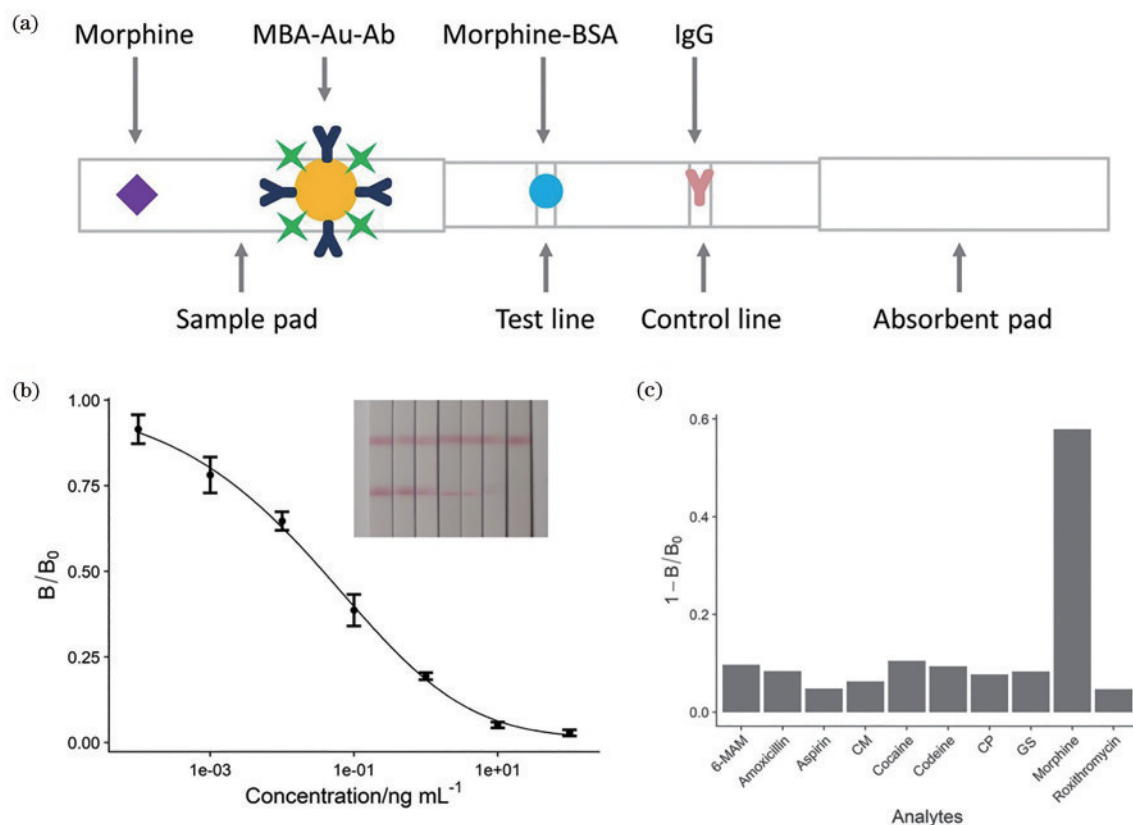


图4 实验结果。(a)基于免疫层析-SERS分析吗啡的示意图;(b) B/B_0 值与吗啡质量浓度关系曲线(B/B_0 :样品溶液 1078 cm^{-1} 处峰的强度/空白溶液 1078 cm^{-1} 处峰的强度。插图:相应的免疫层析检测条带);(c) ICA-SERS检测吗啡的特异性^[44]

Fig. 4 Experimental results. (a) Schematic diagram of morphine analysis based on immunochromatography-SERS; (b) relationship curve between B/B_0 value and morphine mass concentration (B/B_0 : intensity of peak at 1078 cm^{-1} of the sample solution/the intensity of the peak at 1078 cm^{-1} of the blank solution. Inset: corresponding immunochromatographic detection assay stripes); (c) specificity of morphine detected by ICA-SERS^[44]

表1 三种检测复杂基质中吗啡方法的特点
Table 1 Characteristics of three methods for detecting morphine in complex matrices

Detection method	Detection time	Sample pretreatment	Limit of detection	Ref.
Direct detection	5-6 min	Liquid-liquid micro-extraction	$1\text{ }\mu\text{g/mL}$	[36]
Direct detection	160 s ^a	Ultrasound, mixing, centrifugation and filtration	$0.1\text{ }\mu\text{g/mL}$	[43]
Indirect detection	25 min + 10 s ^b	Centrifuged to remove precipitates	$2.4 \times 10^{-4}\text{ ng/mL}$	[44]

(note: a means 140 s for droplet evaporation, and 20 s for spectra collection. Sample pretreatment time was not included, b means 10 min s for centrifugation, 15 min for ICA reaction and 10 s for spectra collection)

尽管可以获得极低的检测限,但需要较长的时间。同时,无论直接还是间接检测,为避免基质成分的干扰,均需对样品进行预处理。因此,针对复杂基质中吗啡的 SERS 检测,仍需进一步提高基底对吗啡的选择性吸附能力,以提高灵敏度、简化前处理过程、缩短检测时长。

3.2 海洛因及其代谢产物

海洛因又名二乙酰吗啡,为吗啡经醋酸酐乙酰化后的产物,属于半合成类毒品。海洛因比吗啡更容易使人上瘾,被称为“毒品之王”^[45-46]。海洛因进入体内后可快速水解,脱去一个乙酰基代谢生成 6-单乙酰吗啡(6-Monoacetylmorphine),体内 6-单乙酰吗啡的检出可作为滥用海洛因的标志^[47]。

2013 年, Yu 等^[48-49]在色谱纸上喷墨印刷 Ag 纳米粒子作为 SERS 活性基底,先后实现了痕量海洛因的原位采样检测及混合样品中海洛因的分离检测。由于

纸张的毛细作用和柔性,喷墨印刷得到的 SERS 试纸条可以通过表面擦拭的方法,从大面积的表面收集痕量分析物。同时,试纸条通过侧流层析能够将分析物浓缩富集到较小的检测区域内。图 5(a)为使用该试纸条擦拭滴加有 5 μg 海洛因的载玻片,进行侧流层析浓缩后获得的 SERS 谱图。626 cm^{-1} 处为海洛因的特征峰,其强度与海洛因质量浓度关系如图 5(b)所示,检测限为 9 ng。之后,他们又将 1 μg 海洛因与 1 μg IR780 染料分子混合后滴加在 SERS 试纸条上,如不经分离直接检测,则背景荧光非常高,导致信号饱和而无法观察到任何 SERS 信号[图 5(c)]。然而,经过色谱分离后,可在试纸条上分别观察到含有海洛因和 IR780 的区域,表明海洛因与 IR780 成功分离,IR780 不会干扰海洛因的测定[图 5(d)]。但作者并未探讨该 SERS 试纸条在长期存储后是否仍具有良好的 SERS 活性。

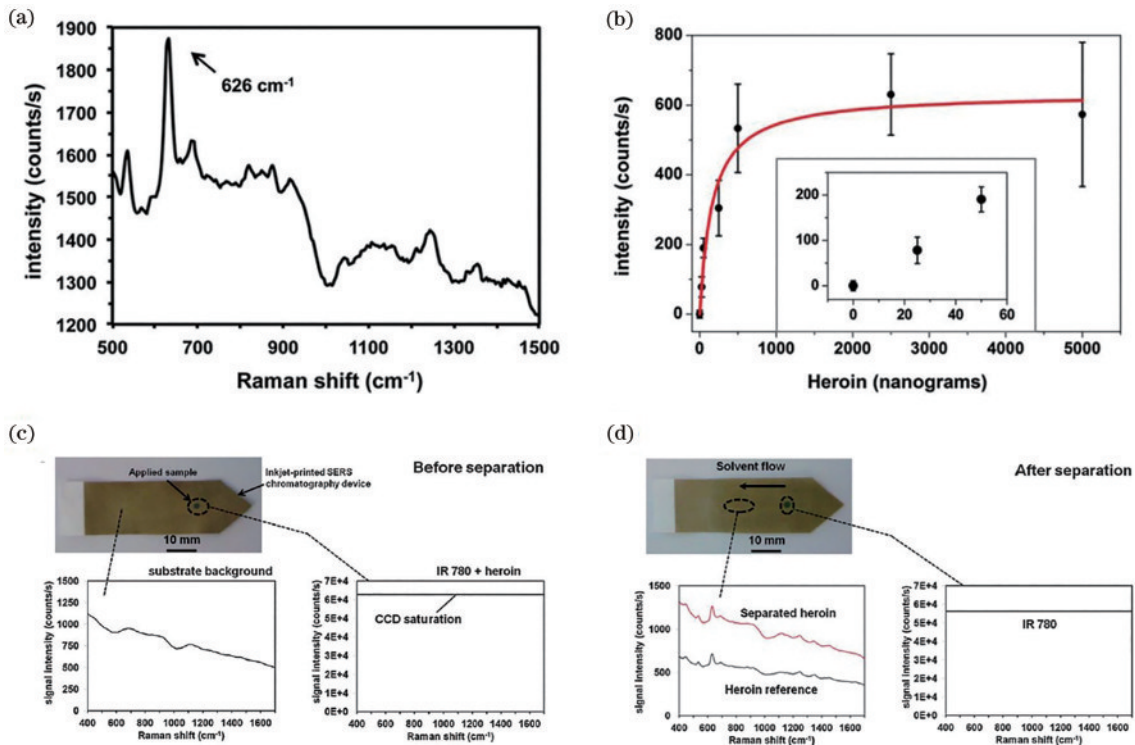


图 5 实验结果。(a) 擦拭含有 5 μg 海洛因的表面并进行侧流层析后获得的 SERS 谱图; (b) 626 cm^{-1} 处的峰强度与海洛因质量浓度的关系(插图: 低纳克水平的峰强度); (c) 色谱分离前及 (d) 色谱分离后海洛因和染料分子 IR780 的 SERS 谱图^[48-49]

Fig. 5 Experimental results. (a) SERS spectrum obtained after wiping the surface containing 5 μg of heroin and performing lateral flow concentration; (b) heroin mass concentration curve obtained by measuring the peak intensity at 626 cm^{-1} (inset: peak intensity at the low nanogram levels); SERS spectra of heroin and IR780 dye (c) before and (d) after chromatographic separation^[48-49]

若采用常规的溶胶 SERS 法检测海洛因,则海洛因特征峰强度随海洛因质量浓度的降低而减弱。当质量浓度降至 0.02 mg/mL 时,几乎无法辨认特征峰,且还原剂柠檬酸盐的干扰信号逐渐增强。2018 年, Yu 等^[50]提出了一种操作简便的基于 NaCl 晶体辅助的 SERS 技术,实现了海洛因的高灵敏检测。该技术与将分析物与溶胶混合后滴加在硅片上测试的常规方法不同:首先,在洁净硅片上依次加入 2 μL 0.5 mol/L

的 NaCl 溶液、2 μL 分析物溶液和 1 μL Ag 溶胶,在随后的溶剂蒸发过程中,NaCl 晶体在硅片上逐渐生长,进而诱导 Ag 纳米颗粒聚集在其周围,分析物也在毛细作用下被捕获至特定区域[图 6(a)];其次,在干燥后测量时,微米级的 NaCl 晶体可充当模板来获取光学位置,以便在 SERS 测量时定位“热点”区域,而无需大面积扫描即可得到分析物的信号;然后,由于 Cl^- 可取代 Ag 纳米颗粒表面的柠檬酸盐,因此背景信号

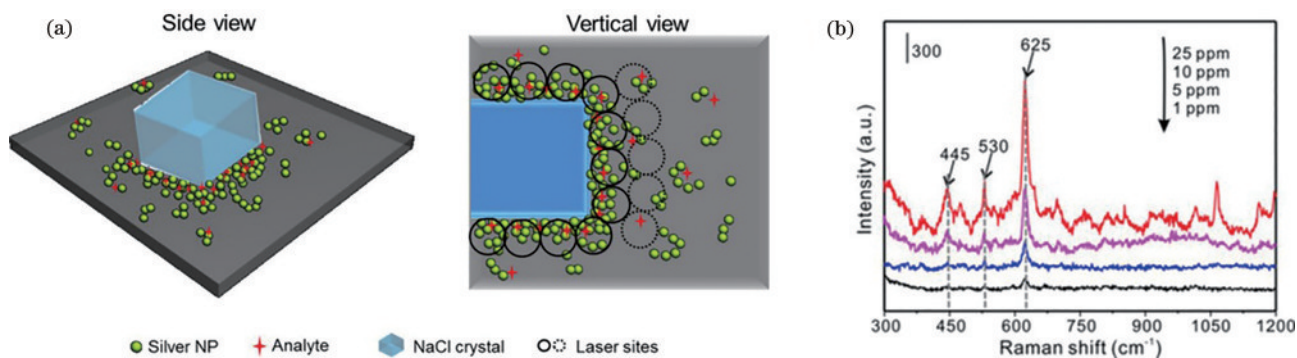


图 6 实验结果。(a) NaCl 晶体诱导 SERS 平台及有效激光光斑分布的示意图；(b) 距 NaCl 晶体边缘 $2\ \mu\text{m}$ 处收集的不同质量浓度海洛因的 SERS 谱图^[50]

Fig. 6 Experimental results. (a) Schematic diagram of NaCl crystal-induced SERS platform and the distribution of effective laser spots; (b) SERS spectra of heroin with different mass concentrations collected at $2\ \mu\text{m}$ from the edge of NaCl crystal^[50]

进一步降低；最后，通过测量 NaCl 晶体边缘 $2\ \mu\text{m}$ 处的阴影区域，获得了信噪比较高的海洛因 SERS 谱图，检测限低至 $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ [图 6(b)]。但该方法的检测重现性仍有待进一步提高。另外，该方法需使用显微共聚焦拉曼光谱仪进行测量，限制了其在现场检测中的应用。

2020 年，Akçan 等^[51]将样品与胶体银混合后滴加在 Au 纳米棒阵列上，测定了唾液中海洛因及其代谢物（吗啡、吗啡-3- β -葡萄糖醛酸和 6-单乙酰吗啡）。采用斜角沉积技术形成的倾斜的 Au 纳米棒阵列，可使滴加的液体主要沿倾斜方向流动，从而有效防止纳米粒子的聚集。同时，Ag 纳米粒子具有良好的 SERS 增强能力。因此，Au 纳米棒阵列与 Ag 纳米粒子的协同作用能够增加可识别的分析物拉曼特征峰的数量和强度。海洛因及其代谢物在 $627\ \text{cm}^{-1}$ 处有一较强的特征峰，在较低的质量浓度下也可被检测出。鉴于聚乙二醇可减少生物样品中内源性生物分子的非特异性吸附，2021 年，Masterson 等^[52]为提高 SERS 检测生物样品中毒品的灵敏度、减少内源性生物分子的干扰，制备了有聚乙二醇硫醇盐功能化的三角棱镜状的 Au 纳米颗粒，并将其负载在胶带上获得了可作为 SERS 基底的柔性等离子贴纸。棱镜状 Au 纳米颗粒尖锐的角和边缘可产生较强的电磁增强，同时胶带的柔韧性可使颗粒彼此靠近，进而在颗粒间引起强烈的局域场耦合，产生高强度的“热点”。基于此，可检测到稀释血浆中浓度为 $1\ \text{nmol}/\text{L}$ 的海洛因。

3.3 可待因

可待因又名 3-甲基吗啡，是一种从罂粟中提取或由吗啡甲基化制得的阿片类生物碱^[53]。过量或长期使用可待因也会对其产生依赖并引发健康问题，因此可待因也受到了法律管制^[5]。与吗啡类似，Rana 等^[41]也定性分析了可待因，比较了可待因的拉曼光谱和 SERS 谱图。考虑到 SERS 应用于复杂生物介质中毒品的检测时仍面临着挑战，2017 年，Subaihi 等^[54]采用同位素标记原理对血浆中的可待因进行了定量 SERS 测

定。可待因和可待因- d_6 相对 SERS 贵金属基底的竞争是平等的，这可以抵消分析物粒子数量的差异或激光能量密度波动产生的影响。因此，该同位素标记法可提高 SERS 对可待因的定量能力和检测重现性。采用该方法检测血浆中的可待因，检测限可达 $416.12\ \text{ng}/\text{mL}$ 。

为在机场安检、犯罪现场等场景中灵敏识别、定量分析阿片类毒品，2019 年，Shende 等^[55]报道了一种测量阿片类毒品的 SERS 活性衬底。将玻璃纤维片浸入 Au 纳米粒子溶液一定时间后取出干燥，即可得到该 SERS 活性衬底 [图 7(a)]。在此 SERS 衬底上分别滴加质量浓度 $0.1\sim 50\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 的可待因溶液进行测量，得到不同质量浓度可待因的 SERS 谱图如图 7(b) 所示。根据 $1435\ \text{cm}^{-1}$ 处的特征峰强度与质量浓度的相关性，计算得到可待因的检测限为 $5\ \text{ng}/\text{mL}$ 。之后，他们又将这种含有 Au 纳米粒子的玻璃纤维衬底制成流动分离条 [图 7(c)]，用于唾液、血浆和全血中可待因的快速 SERS 检测^[56]，得到的唾液、血浆和全血中不同质量浓度可待因的 SERS 谱图分别如图 7(d)、(e) 和 (f)。使用这种 SERS 活性衬底和流动分离条，结合便携式/手持式拉曼光谱仪，可实现可待因的现场检测，但相关报道并未考察该活性衬底和分离条的稳定性。

表 2 总结了近年来基于 SERS 检测传统阿片类毒品的研究。目前，现有的基于 SERS 检测吗啡、海洛因和可待因的报道大多采用胶体贵金属纳米粒子为活性基底。但胶体纳米粒子随机分布的“热点”可能会造成 SERS 信号的再现性较差。除与免疫层析法相结合的方法外，其他基于 SERS 检测传统阿片类毒品的方法均无法特异性识别目标分析物。SERS-免疫层析法一般为间接检测，即通过拉曼标记分子的 SERS 信号变化来反映目标分析物浓度的变化，可实现选择性检测，并可得到较低检测限。但该方法的基底制备及基底与待测物混合过程通常需要较长的孵育时间。此外，实际应用中，复杂的检测环境也会使 SERS-免疫层析的通用性和有效性受到限制，溶液 pH、离子强度、基质干扰等因素的影响可能会造成假阳性。因此，仍需选

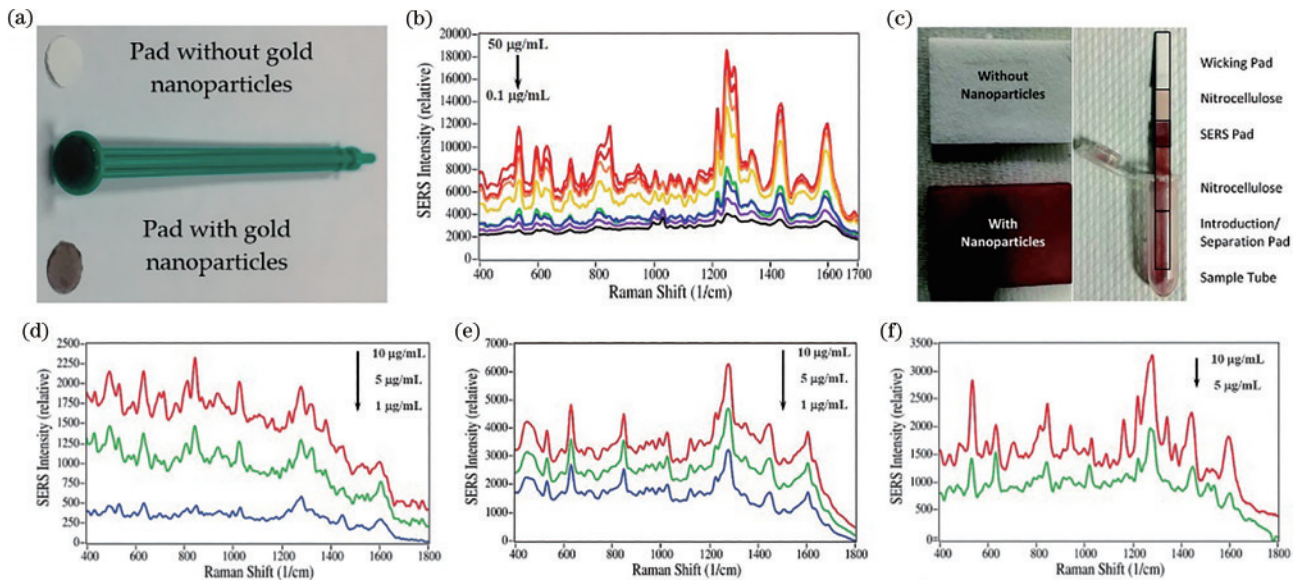


图 7 实验结果。(a)玻璃纤维片负载 Au 纳米粒子前(图上方)、后(图下方)及简易取样棒(图中间)的照片;(b) 50、25、10、5、1、0.5、0.25、0.1 µg/mL 可待因的 SERS 谱图;(c) SERS 流动分离条的照片;(d) 唾液、(e) 血浆和 (f) 全血中不同质量浓度可待因的 SERS 谱图^[55-56]
 Fig. 7 Experimental results. (a) Photograph of the glass fiber sheet before (top) and after (bottom) loading Au nanoparticles, and a simple sampling rod (middle); (b) SERS spectra of codeine at 50, 25, 10, 5, 1, 0.5, 0.25, and 0.1 µg/mL; (c) photograph of the SERS flow-separation strip; SERS spectra of different mass concentrations of codeine in (d) saliva, (e) plasma, and (f) whole blood^[55-56]

表 2 近年来基于 SERS 检测传统阿片类毒品研究总结

Table 2 Summary of research on the detection of classical opioids based on SERS in recent years

Analyte	Substrate	Matrix	SERS detection conditions			Limit of detection	Ref.
			Laser wavelength / nm	Laser power / mW	Acquisition time / s		
Morphine	Ag NPs ^a	—	633	20	30	—	[41]
	Au NPs	—	633	4	10	(13±2) ng/mL	[42]
	Au nanorods	Urine	785	80% ^b	15	1 µg/mL	[36]
	Au NPs + hydrophobic slippery surface	Chafing dish	785	30	20	0.1 µg/mL	[43]
	MBA-Au-Ab ^c	Saliva	633	10	10	2.4×10 ⁻⁴ ng/mL	[44]
Heroin	Ag NPs + Chromatography paper	IR780 dye	785	17	1	9 ng	[48]
	Ag NPs + NaCl crystals	—	633	0.13	5	25 ng (in 0.5 mg of IR780)	[49]
	PEG-SH-Au TNPs ^d + 3 M adhesive tape	Plasma	785	20	16	1 µg/mL	[50]
	Ag NPs + Au nanorod arrays	Saliva	785	150	40	Heroin: 31.69 ng/mL Morphine: 20.91 ng/mL Morphine-3-β-glucuronide: 17.01 ng/mL 6-Monoacetyl morphine: 19.91 ng/mL	[51]
Codeine	Ag NPs ^a	—	633	20	30	—	[41]
	Ag NPs	Plasma	633	3	20	416.12 ng/mL	[54]
	Au NPs + glass fiber sheets	Saliva, plasma, and whole blood	785	40	3	5 ng/mL [55] 70 ng/mL (saliva) 18 ng/mL (plasma) [56] 244 ng/mL (whole blood)	

(note: a means nanoparticles; b means 80% of the total laser intensity; c means 4-mercaptobenzoic acid-Au NPs-morphine antibody; d means Au triangular nanoprisms functionalized with poly (ethylene glycol)-thiolate)

择合适的修饰剂,发展简单稳定的表面修饰方法以实现基底对目标阿片类毒品分子的选择性吸附。综上所述,已报道的 SERS 方法虽可检测传统阿片类毒品吗啡、海洛因和可待因,但在基底选择、灵敏度、选择性、稳定性和修饰方法等方面仍有待进一步提高,以实现阿片类毒品的精准识别与高效痕量检测。

4 结束语

实现基于 SERS 的高效检测,需解决两大关键问题,即高活性 SERS 基底,以及 SERS 基底对目标分子的选择性高效捕捉。未来的研究应主要针对这两大问题开展。具体到毒品的识别与痕量检测,今后可着重加强以下几个方面的工作。

1) 涉毒案件中,检材种类多样,既有尿液、血液、唾液、毛发等生物样本,又有可疑粉末、药片、液体等。根据不同的检测环境、不同的检测需求、不同的检材及其形状和数量,选择不同类型的 SERS 基底(溶胶基底、刚性基底、柔性基底)进行测定,不仅能够提高检测效率,还可以达到原位无损检测的目的。

2) SERS 是一种检测手段而非分离技术。在面对复杂的检测环境时,单一的贵金属 SERS 基底仍存在着易受复杂基质干扰而使检测结果不稳定的问题。因此,基底本身对目标分析物的高选择性非常重要。通过对 SERS 基底表面改性、修饰,借助能与目标分子进行化学反应或产生相互作用力的基团,或分子印迹聚合物、核酸适配体、抗原-抗体等材料的特异性识别能力,构建功能化复合 SERS 基底,有望实现选择性捕捉目标分析物、简化前处理步骤,从而达到快速识别与灵敏检测的目的。此外,将 SERS 与固相萃取、纸色谱、薄层色谱等分离技术相结合,构建分离-检测一体化的双功能复合 SERS 基底,可进一步简化预处理过程、增强 SERS 信号、降低来自样品基质的影响等。

3) 在对所得到的 SERS 谱图进行分析、确定检测结果时,基质成分的干扰、分析人员的主观意识等因素会在一定程度上影响判定结果的速度与准确度。借助主成分分析、偏最小二乘判别分析、支持向量机等统计分析和机器学习的方法,进行结果分析并快速给出直观的判断结果,可进一步提高现场毒品检测的效率和准确性。

4) 为满足实际办案过程中对痕量毒品的现场实时快速分析的需求,研制高性能小型化拉曼光谱仪、扩充配套的毒品拉曼光谱数据库具有十分重要的意义。此外,考虑到一些基层或偏远地区公安机关受条件所限无法配备价格昂贵的检测设备,在提高拉曼光谱仪灵敏度、分辨率和便携性的同时,控制其成本,将对 SERS 技术在公安工作中的普及应用产生积极的影响。

5) 上述努力方向可进一步满足实际案件检测对灵敏度、稳定性、可靠性、检测速度等的要求。而想要推动 SERS 技术能够真正应用于毒品案件处理,就需

要统一的国家或行业标准。但目前基于 SERS 的毒品检测方法尚未形成标准。因此,相关工作者应着力于制定 SERS 检测毒品的标准化方法,以推进 SERS 技术在毒品检测中的实际应用。

总而言之,结合具体的检测场景发展 SERS 技术,有望实现对毒品的精准识别与快速痕量检测,为毒品案件的侦查提供强有力的依据。

参 考 文 献

- [1] Kwon N J, Han E. A review of drug abuse in recently reported cases of driving under the influence of drugs (DUID) in Asia, USA, and Europe[J]. *Forensic Science International*, 2019, 302: 109854.
- [2] Simonsen K W, Kriikku P, Thelander G, et al. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2017 [J]. *Forensic Science International*, 2020, 313: 110343.
- [3] Li F, Liu J C, Yip P S F, et al. Mortalities of methamphetamine, opioid, and ketamine abusers in Shanghai and Wuhan, China[J]. *Forensic Science International*, 2020, 306: 110093.
- [4] 廖林川. 法医毒物分析[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
Liao L C. *Forensic toxicological analysis*[M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016.
- [5] 王丹. 中空纤维液相微萃取在检测阿片类毒品中的应用研究[D]. 北京: 中国人民公安大学, 2017.
Wang D. *Application of hollow fiber liquid-phase microextraction for analysis of opiates drugs*[D]. Beijing: People's Public Security University of China, 2017.
- [6] 董荣录. 应用于现场毒品检测的表面增强拉曼光谱技术的研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2014.
Dong R L. *Study of the detection of drugs on site using surface-enhanced Raman spectroscopy technology*[D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2014.
- [7] Yu B R, Ge M H, Li P, et al. Development of surface-enhanced Raman spectroscopy application for determination of illicit drugs: towards a practical sensor[J]. *Talanta*, 2019, 191: 1-10.
- [8] Muehlethaler C, Leona M, Lombardi J R. Review of surface enhanced Raman scattering applications in forensic science[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(1): 152-169.
- [9] 雷霖, 王雅晨, 孙其然, 等. 表面增强拉曼光谱在法庭科学领域的研究进展[J]. *中国司法鉴定*, 2019(4): 56-60.
Lei F, Wang Y C, Sun Q R, et al. Research progress on surface-enhanced Raman spectroscopy in forensic science [J]. *Chinese Journal of Forensic Sciences*, 2019(4): 56-60.
- [10] Neng J, Zhang Q, Sun P L. Application of surface-enhanced Raman spectroscopy in fast detection of toxic and harmful substances in food[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2020, 167: 112480.
- [11] 杨德红, 张雷蕾, 朱诚. 表面增强拉曼光谱技术在农产品药物残留检测中的应用[J]. *光谱学与光谱分析*, 2020, 40(10): 3048-3055.

- Yang D H, Zhang L L, Zhu C. Application of SERS technology in the detection of harmful chemical residues in agricultural products[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2020, 40(10): 3048-3055.
- [12] Jiang L, Hassan M M, Ali S, et al. Evolving trends in SERS-based techniques for food quality and safety: a review[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2021, 112: 225-240.
- [13] Raman C V, Krishnan K S. A new type of secondary radiation[J]. *Nature*, 1928, 121(3048): 501-502.
- [14] 高敬. 等离激元增强拉曼光谱技术在化学战剂及其相关化合物检测中的应用研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014.
- Gao J. Application of plasmon-enhanced Raman spectroscopy in the detection of chemical warfare agents and related compounds[D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, 2014.
- [15] Yu Y, Xiao T H, Wu Y Z, et al. Roadmap for single-molecule surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Advanced Photonics*, 2020, 2(1): 014002.
- [16] Fleischmann M, Hendra P J, McQuillan A J. Raman spectra of pyridine adsorbed at a silver electrode[J]. *Chemical Physics Letters*, 1974, 26(2): 163-166.
- [17] Jeanmaire D L, van Duyne R P. Surface Raman spectroelectrochemistry: part I. heterocyclic, aromatic, and aliphatic amines adsorbed on the anodized silver electrode[J]. *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*, 1977, 84(1): 1-20.
- [18] Albrecht M G, Creighton J A. Anomalous intense Raman spectra of pyridine at a silver electrode[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1977, 99(15): 5215-5217.
- [19] Le Ru E C, Blackie E, Meyer M, et al. Surface enhanced Raman scattering enhancement factors: a comprehensive study[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2007, 111(37): 13794-13803.
- [20] Chen J, Qin G W, Shen W, et al. Fabrication of long-range ordered, broccoli-like SERS arrays and application in detecting endocrine disrupting chemicals[J]. *Journal of Materials Chemistry C*, 2015, 3(6): 1309-1318.
- [21] Kneipp K. Surface-enhanced Raman scattering[J]. *Physics Today*, 2007, 60(11): 40-46.
- [22] Hou X, Wang Q, Mao G M, et al. Periodic silver nanocluster arrays over large-area silica nanosphere template as highly sensitive SERS substrate[J]. *Applied Surface Science*, 2018, 437: 92-97.
- [23] Xu W S, Bao H M, Zhang H W, et al. Ultrasensitive surface-enhanced Raman spectroscopy detection of gaseous sulfur-mustard simulant based on thin oxide-coated gold nanocone arrays[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 420: 126668.
- [24] Wu L L, Pu H B, Huang L J, et al. Plasmonic nanoparticles on metal-organic framework: a versatile SERS platform for adsorptive detection of new coccine and orange II dyes in food[J]. *Food Chemistry*, 2020, 328: 127105.
- [25] Sultan M A, Abou El-Alamin M M, Wark A W, et al. Detection and quantification of warfarin in pharmaceutical dosage form and in spiked human plasma using surface enhanced Raman scattering[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2020, 228: 117533.
- [26] 董弦虎, 汤淑珍, 陈孙裕, 等. 基于 SERS 光谱技术的滑膜型关节炎研究[J]. *激光与光电子学进展*, 2021, 58(1): 0117001.
- Dong X H, Tang S Z, Chen S Y, et al. Study on synovial arthritis based on surface-enhanced Raman scattering spectroscopy[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2021, 58(1): 0117001.
- [27] Li M, Yu H, Cheng Y L, et al. Simultaneous and rapid determination of polycyclic aromatic hydrocarbons by facile and green synthesis of silver nanoparticles as effective SERS substrate[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 200: 110780.
- [28] Kimani M M, Lanzarotta A, Batson J S. Trace level detection of select opioids (fentanyl, hydrocodone, oxycodone, and tramadol) in suspect pharmaceutical tablets using surface-enhanced Raman scattering (SERS) with handheld devices[J]. *Journal of Forensic Sciences*, 2021, 66(2): 491-504.
- [29] Zhou X, Zhao Q, Liu G Q, et al. 4-Mercaptophenylboronic acid modified Au nanosheets-built hollow sub-microcubes for active capture and ultrasensitive SERS-based detection of hexachlorocyclohexane pesticides[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2019, 293: 63-70.
- [30] Liu C Y, Xu X H, Hu W X, et al. Synthesis of clean cabbagelike (111) faceted silver crystals for efficient surface-enhanced Raman scattering sensing of papaverine[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(16): 9805-9812.
- [31] Li P H, Li P, Tan X C, et al. Assembling PVP-Au NPs as portable chip for sensitive detection of cyanide with surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2020, 412(12): 2863-2871.
- [32] 卢树华, 王照明, 田方. 表面增强拉曼光谱技术在毒品检测中的应用[J]. *激光与光电子学进展*, 2018, 55(3): 030004.
- Lu S H, Wang Z M, Tian F. Application of illegal drugs detection based on surface-enhanced Raman scattering spectroscopy[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2018, 55(3): 030004.
- [33] 张建红, 李亚非, 王红球, 等. 表面增强拉曼光谱快速检测毒品海洛因[J]. *光散射学报*, 2014, 26(4): 391-393.
- Zhang J H, Li Y F, Wang H Q, et al. Surface enhanced Raman spectroscopy for the rapid inspection of adulterated heroin[J]. *The Journal of Light Scattering*, 2014, 26(4): 391-393.
- [34] Dong R L, Weng S Z, Yang L B, et al. Detection and direct readout of drugs in human urine using dynamic surface-enhanced Raman spectroscopy and support vector machines[J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(5): 2937-2944.
- [35] Meng J, Tang X H, Zhou B B, et al. Designing of ordered two-dimensional gold nanoparticles film for cocaine detection in human urine using surface-enhanced

- Raman spectroscopy[J]. *Talanta*, 2017, 164: 693-699.
- [36] Yu B R, Cao C T, Li P, et al. Sensitive and simple determination of zwitterionic morphine in human urine based on liquid-liquid micro-extraction coupled with surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Talanta*, 2018, 186: 427-432.
- [37] Sun S J, Guan M, Guo C, et al. A novel surface-enhanced Raman scattering method for simultaneous detection of ketamine and amphetamine[J]. *RSC Advances*, 2020, 10(60): 36609-36616.
- [38] Mao J K, Kang Y L, Yu D D, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy integrated with aligner mediated cleavage strategy for ultrasensitive and selective detection of methamphetamine[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2021, 1146: 124-130.
- [39] Salajegheh M, Kazemipour M, Foroghi M M, et al. Morphine sensing by a green modified molecularly imprinted poly L-lysine/sodium alginate-activated carbon/glassy carbon electrode based on computational design[J]. *Electroanalysis*, 2019, 31(3): 468-476.
- [40] Abraham P, Renjini S, Vijayan P, et al. Review: review on the progress in electrochemical detection of morphine based on different modified electrodes[J]. *Journal of the Electrochemical Society*, 2020, 167(3): 037559.
- [41] Rana V, Canameres M V, Kubic T, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy for trace identification of controlled substances: morphine, codeine, and hydrocodone[J]. *Journal of Forensic Sciences*, 2011, 56(1): 200-207.
- [42] Kline N D, Tripathi A, Mirsafavi R, et al. Optimization of surface-enhanced Raman spectroscopy conditions for implementation into a microfluidic device for drug detection[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(21): 10513-10522.
- [43] Zhang D J, You H J, Yuan L, et al. Hydrophobic slippery surface-based surface-enhanced Raman spectroscopy platform for ultrasensitive detection in food safety applications[J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(7): 4687-4695.
- [44] Li W, Li X Z, Yang T Y, et al. Detection of saliva morphine using surface-enhanced Raman spectroscopy combined with immunochromatographic assay[J]. *Journal of Raman Spectroscopy*, 2020, 51(4): 642-648.
- [45] Mella-Raipán J, Romero-Parra J, Recabarren-Gajardo G. DARK classics in chemical neuroscience: heroin and desomorphine[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2020, 11(23): 3905-3927.
- [46] Wang L Y, Ni C F, Shen H L, et al. Comparison of the detection windows of heroin metabolites in human urine using online SPE and LC-MS/MS: importance of morphine-3-glucuronide[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2019, 44(1): 22-28.
- [47] Meadway C, George S, Braithwaite R. A rapid GC-MS method for the determination of dihydrocodeine, codeine, norcodeine, morphine, normorphine and 6-MAM in urine[J]. *Forensic Science International*, 2002, 127(1/2): 136-141.
- [48] Yu W W, White I M. Inkjet-printed paper-based SERS dipsticks and swabs for trace chemical detection[J]. *The Analyst*, 2013, 138(4): 1020-1025.
- [49] Yu W W, White I M. Chromatographic separation and detection of target analytes from complex samples using inkjet printed SERS substrates[J]. *The Analyst*, 2013, 138(13): 3679-3686.
- [50] Yu B R, Li P, Zhou B B, et al. Sodium chloride crystal-induced SERS platform for controlled highly sensitive detection of illicit drugs[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2018, 24(19): 4800-4804.
- [51] Akçan R, Yildirim M Ş, İlhan H, et al. Surface enhanced Raman spectroscopy as a novel tool for rapid quantification of heroin and metabolites in saliva[J]. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020, 50(5): 1470-1479.
- [52] Masterson A N, Hati S, Ren G, et al. Enhancing nonfouling and sensitivity of surface-enhanced Raman scattering substrates for potent drug analysis in blood plasma via fabrication of a flexible plasmonic patch[J]. *Analytical Chemistry*, 2021, 93(4): 2578-2588.
- [53] Pratiwi R, Noviana E, Fauziati R, et al. A review of analytical methods for codeine determination[J]. *Molecules*, 2021, 26(4): 800.
- [54] Subaihi A, Muhamadali H, Mutter S T, et al. Quantitative detection of codeine in human plasma using surface-enhanced Raman scattering via adaptation of the isotopic labelling principle[J]. *The Analyst*, 2017, 142(7): 1099-1105.
- [55] Shende C T, Farquharson A, Brouillette C, et al. Quantitative measurements of codeine and fentanyl on a surface-enhanced Raman-active pad test[J]. *Molecules*, 2019, 24(14): 2578.
- [56] Shende C T, Brouillette C, Farquharson S. Detection of codeine and fentanyl in saliva, blood plasma and whole blood in 5-minutes using a SERS flow-separation strip[J]. *The Analyst*, 2019, 144(18): 5449-5454.