

表面增强拉曼散射检测分析物分子的研究进展

王子雄, 徐大鹏*, 张一帆, 李佳佳

西安工业大学材料与化工学院, 陕西 西安 710021

摘要 表面增强拉曼散射(SERS)技术具有高效, 灵敏, 无损检测等特点, 能实现对分析物分子的极低浓度检测, 被广泛应用于痕量分析领域。在生产和生活中, 有些毒性物质或非法添加剂被人体摄入或长期接触后, 在体内不断累积, 最终导致中毒或者组织器官发生病变; 环境中过量的有害物质残留, 由于其本身的毒性或者使菌株和害虫产生抗药性而造成的生态系统破坏, 会严重影响人们的正常生活; 有些生物分子伴随疾病产生, 可作为疾病的标志物, 能给予人体健康诊断信息; 有些抗癌药物由于本身具有毒性, 使用时需要严格控制用量。因此, 利用 SERS 技术对各领域分析物分子的微量检测意义重大。对 SERS 技术的发展、SERS 增强机理和检测分析物分子的意义做了简单介绍, 以化学分析、环境监测、生物医学和食品安全等领域部分分析物分子为切入点, 重点介绍了 SERS 基底的制备工艺和检测分析物分子的检出限, 并对拉曼增强机理进行阐述。检测低浓度的分析物分子, 主要依靠 SERS 基底与分析物分子之间的有效吸附, 通过基底产生的局域电磁场或者基底与分析物分子形成新的化学状态, 使分析物分子拉曼信号增强。同时指出在对分析物分子定性定量分析方面面临的诸多挑战: (1)SERS 基底大多以金银为原材料, 成本高且不稳定, 对分析物分子检测能力随时间延长而降低; (2)分析物分子在基底表面分布不均, 导致点对点之间差异大, 分析物分子浓度无法通过拉曼特征峰强度来准确获得且拉曼信号易受荧光和背景噪声干扰; (3)微量毒性分析物分子无法被检测出来, 通过食物链或生态系统持续在人体累积, 最终对人体造成不可逆的损伤。总结了不同领域常见的分析物分子, 为利用 SERS 技术检测各领域分析物分子提供了分析和比较的基础, 并为不同 SERS 基底的拉曼增强效果提供参考, 对于推动 SERS 技术检测不同领域分析物分子具有重要意义。

关键词 表面增强拉曼散射; 化学分析; 环境监测; 生物医学; 食品安全

中图分类号: O657.37 **文献标识码:** R **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2022)02-0341-09

引言

1928年, Raman 和 Krishnan 发现除瑞利散射以外第二种散射现象, 这种散射现象后来被命名为拉曼散射。随后, 拉曼散射与激光相结合产生拉曼光谱技术, 拉曼光谱技术对分子结构和化学组成很敏感, 但受到激光诱导荧光和低灵敏度的限制, 难以对低浓度样品进行定性检测^[1]。1974年, Fleischmann 等发现在粗糙银电极表面的吡啶分子的拉曼信号得到增强, 他们将这一现象归因于银电极表面积的增加, 使得电极表面吸附吡啶分子的数量增多, 进而导致拉曼信号增强。后来, Van Duyne 等和 Creighton 等发现吸附分子增多并不是拉曼信号增强的关键因素, 他们推测必然存在某种增强机制, 使得拉曼信号增强, 这一增强现象被命名为表面增

强拉曼散射(surface-enhanced Raman scattering, SERS)^[2]。相较于传统分析方法^[3-6], SERS 技术在电磁增强^[7-9]、化学增强^[10]或它们之间的协同作用下^[11-12], 表现出极高的灵敏度, 而被广泛用于痕量分析领域^[13]。

微量毒性物质会通过接触或食物链的累积, 干扰动物体正常代谢并诱导组织系统发生病变, 对动物体和自然环境影响极大。在组织器官发生病变的初期, 病变组织会产生相应的疾病标志物, 可将标志物作为分析物, 结合 SERS 技术对疾病做出诊断。SERS 技术对化学分析^[14], 环境监测^[15], 生物医学^[16]和食品安全^[17]等领域分析物分子的检测具有重要意义。本文简述了不同领域的分析物分子以及部分 SERS 基底的制备工艺, 分析了基底材料增强效果产生的原因, 总结了 SERS 技术检测分析物分子面临的挑战, 为利用 SERS 技术检测分析物分子提供了分析和比较的参考。

收稿日期: 2021-01-11, 修订日期: 2021-04-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(11504284)资助

作者简介: 王子雄, 1996年生, 西安工业大学材料与化工学院硕士研究生 e-mail: 1968804635@qq.com

* 通讯作者 e-mail: badi56441071@sina.com

1 分析物分子概述

分析物分子种类繁多,在化学分析、环境监测、生物医学及食品安全等领域广泛存在,通过对这些领域的分析物分子进行痕量检测,可以及时避免有毒有害物质破坏自然环境及损害人体健康,并能对人体健康情况做出准确诊断。在化学分析领域中,常将 R6G 作为分析物分子,用以表征 SERS 基底的拉曼增强效果,更直观地反映出不同 SERS 基底拉曼增强效果之间的差异,结合拉曼增强效果分析 SERS 增强机理及拉曼增强效果产生差异的原因。2010 年, Mondal 等^[18]通过将银纳米粒子沉积到阳极氧化铝(anodic aluminum oxide, AAO)膜表面,制备的 SERS 基底成功检测到 R6G 的拉曼信号。生产生活产生的过量有害物质残留会破坏生态系统并威胁动物健康,在环境监测领域中,低浓度农药和重金属是常见的环境污染源,因此痕量农药和重金属的检测对保护环境及动物健康意义重大。2008 年, Zamarion 等^[19]首次使用拉曼光谱技术检测 Hg^{2+} ,自此通过 SERS 技术检测重金属离子引起了人们的关注。在生物医药领域中,细胞层面的研究是目前该研究领域的热点,通过将组织器官癌变时产生的癌细胞或相应标志物作为分析物,来诊断组织器官癌

变程度,借助 SERS 技术的高灵敏度特点,对人体健康情况进行准确地判断^[20]。2009 年, Lee 等^[21]基于氰化钠修饰的银或金纳米颗粒来监测胞内行为,研究结果表明, SERS 技术在单细胞水平上具有监测和成像的高潜力。在食品安全领域中,许多禁用和限用的非法添加剂被大量使用于食品的加工和制作当中,非法添加剂会对动物体造成极大伤害,部分添加剂还具有遗传毒性、生殖毒性甚至存在潜在的致癌性。2010 年, Zhang 等^[22]通过银胶体对牛奶中三聚氰胺进行了拉曼检测,检测效果优异,由于 SERS 技术更加简便快速,成本低,更适用于牛奶中三聚氰胺的现场检测。

2 不同领域分析物分子的检测

2.1 化学分析领域

由于物质具有唯一拉曼振动光谱,因此可根据物质拉曼谱图确定分析物分子,达到定性分析的目的。化学分析领域常用 4-巯基苯甲酸(4-Mercaptobenzoic acid, 4-MBA)^[23], 三硝基甲苯(2, 4, 6-Trinitrotoluene, TNT)^[24], 罗丹明 6G (Rhodamine 6G, R6G)^[25-28], 结晶紫 (Crystal violet, CV)^[29-31]等分析物分子来表征 SERS 基底增强效果。表 1 为化学分析领域分析物分子检测的相关研究。

表 1 化学分析领域分析物分子检测

Table 1 Detection of analyte molecules in the field of chemical analysis

分析物分子	基底	检出限	激发光源波长/nm	文献
4-巯基苯甲酸	Au-Ag dealloyed nanorod	$10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	532	[23]
三硝基甲苯	wrinkled nanocone flexible SERS substrate(WNFSS)	$10^{-13} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	633	[24]
罗丹明 6G	Ag/ZnO NRs	$10^{-13} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	532	[26]
罗丹明 6G	GR/Au NDs	$10^{-12} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	532	[28]
结晶紫	Au nanocrystals	$10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	785	[29]
结晶紫	dendritic silver nanostructures layer	$10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	532	[30]
结晶紫	Au@H-C ₃ N ₄	$10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	785	[31]
罗丹明 6G	graphene nano-mesh-Ag-ZnO metal (GNMM)	$10^{-13} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	532	[32]
罗丹明 6G	Ag NPs/Cu NWs	$10^{-13} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	532	[33]
罗丹明 6G	ITO-Au@Ag ₃ @ZIF-8	$10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	633	[34]
罗丹明 6G	ER-Au film	$10^{-11} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	633	[35]
罗丹明 6G	PS/AuAg NDs	$10^{-14} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	633	[36]

2.1.1 R6G

R6G 通常用作碱性荧光染料,用于染羊毛、棉和纸,以产生高荧光色,有轻微的毒性,是常用的 SERS 分析物分子之一,常被用来表征 SERS 基底的拉曼增强效果^[25-28, 32]。Sun 等^[26]通过磁控溅射将银沉积在花朵状的 ZnO 纳米柱阵列上,制备得到 Ag/ZnO 纳米柱阵列基底。从图 1(a)和(b)可以看出, Ag/ZnO 纳米柱阵列具有长期的光学稳定性,保质期超过两年,并且检测 R6G 的检出限达到 $10^{-13} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。研究认为 Ag/ZnO 纳米柱阵列作为金属-半导体结构,它们之间的电子转移和银纳米颗粒良好的结晶性是保持 SERS 基底长期稳定的关键因素。

Sivashanmugan 等^[28]采用聚焦离子束工艺将金纳米点排列在石墨烯薄层的表面,检测 R6G 的检出限达到 10^{-12}

$\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,增强因子达到 8.82×10^8 。Xu 等^[36]将油/水分离和冷凝作用结合,制备出超疏水-超亲油性的 SERS 基底 PS/AuAg NDs。所制备的 PS/AuAg NDs 基底可以从水中分离油,并将分析物分子限制在很小的区域内,可将油/水混合物中浓度为 $10^{-14} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 R6G 检测出来。这种高效的超疏水 SERS 基底为追踪分散在油/水混合物中的分子开辟了新视野,并在实际应用中具有重大意义。

2.1.2 CV

CV 也是一种常用分析物分子,是典型的三苯甲烷类染料,被广泛应用到生物医学和印染等领域,具有分子结构稳定、高残留难降解、较高的生物毒性、致癌性和致突变等特性。由图 2 可以看到, Tang 等^[31]将金纳米颗粒嵌入到多孔的 $g\text{-C}_3\text{N}_4$ ($\text{H-C}_3\text{N}_4$) 中,制得 $\text{Au@H-C}_3\text{N}_4$ 复合基底。形成

的 Au@H-C₃N₄ 基底具有高灵敏度和可重复性，检出限为 2.7 × 10⁻⁹ mol · L⁻¹。因为多孔结构能够容纳更高密度的金纳米颗粒，并且抑制其聚集，使得产生高质量的“热点”。

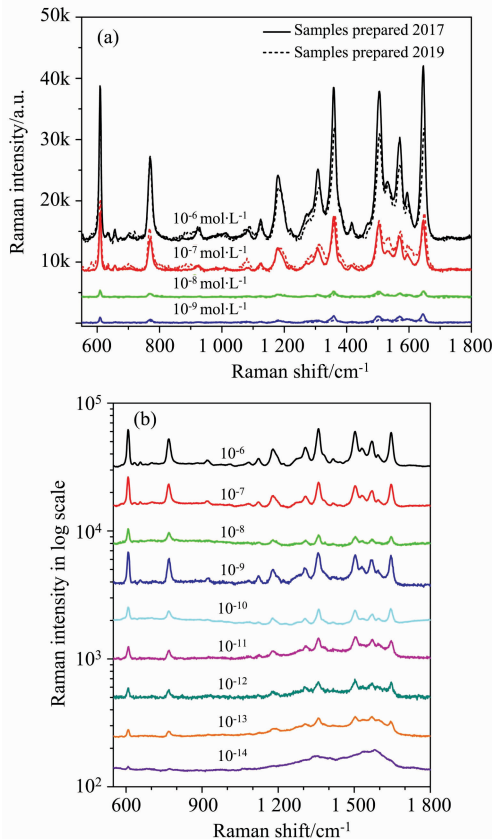


图 1 (a) 2017 年和 2019 年 Ag/ZnO 纳米柱检测 R6G 的拉曼谱图；(b) Ag/ZnO 纳米柱检测 10⁻¹⁴ ~ 10⁻⁶ mol · L⁻¹ R6G 的拉曼谱图^[26]

Fig. 1 (a) Raman spectra of Ag/ZnO nanorods for R6G detection in 2017 and 2019; (b) Raman spectra of 10⁻¹⁴ ~ 10⁻⁶ mol · L⁻¹ R6G detected on Ag/ZnO nanorods^[26]

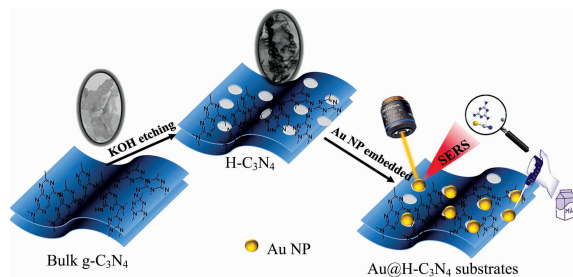


图 2 Au @ H-C₃N₄ 基底的制备示意图和 SERS 检测过程^[31]
Fig. 2 Schematic diagram of preparation of Au @ H-C₃N₄ substrates and the process of SERS detection^[31]

Li 等^[29]采用银的欠电位沉积^[37-38]工艺制备出具有尖锐尖端和凹形结构的金纳米晶。其中，凹星形金纳米晶具有最出色的 SERS 性能，10⁻⁶ mol · L⁻¹ 的 CV 溶液能被清楚检测。Nemciauskas 等^[30]通过化学气相沉积法在打孔硅膜上沉积一层树枝状银纳米结构作为 SERS 基底芯片，再结合软件 EVA 和 mp6-QuadEVA 对分析物分子进行检测。由于微泵的作用使得 SERS 基底芯片区产生涡流，实现分析物分子与 SERS 基底“热点”的高质量相互作用，提高了检测的灵敏度，检测浓度为 10⁻⁸ mol · L⁻¹ 的 CV 溶液时有明显的本征拉曼峰。

2.2 环境监测领域

随着科技的快速变革，生产生活中产生了大量的废物垃圾和过量有害物质残留，由于其本身的毒性或者使菌株和害虫产生抗药性造成的生态系统破坏会严重影响人们的正常生活，而良好的自然环境对于人身安全及社会可持续发展起到积极的推动作用，因此及时有效的环境监测是环境保护中的重要部分。自然环境中，有害物质的过量残留，大都分布在水土环境和大气环境中，常见的有：抗生素^[10]、苯甲醚^[30]、增塑剂邻二甲酸二甲酯^[39]、农药残留^[35, 39-42]、杀菌剂福美双^[12, 43-45]、多环芳烃^[46-48]和 Hg²⁺^[49-50]等。表 2 为环境监测领域分析物分子检测的相关研究。

表 2 环境监测领域分析物分子检测

Table 2 Detection of analyte molecules in the field of environmental monitoring

分析物分子	基底	检出限	激发光源波长/nm	文献
二氟沙星	Ag/TiO ₂ NPs	4.36 × 10 ⁻¹² mol · L ⁻¹	633	[10]
环丙沙星	Ag/TiO ₂ NPs	7.08 × 10 ⁻¹¹ mol · L ⁻¹	633	[10]
恩诺沙星	Ag/TiO ₂ NPs	3.94 × 10 ⁻¹¹ mol · L ⁻¹	633	[10]
达氟沙星	Ag/TiO ₂ NPs	3.16 × 10 ⁻¹¹ mol · L ⁻¹	633	[10]
依诺沙星	Ag/TiO ₂ NPs	3.15 × 10 ⁻¹⁰ mol · L ⁻¹	633	[10]
福美双	h-BN/CuAg NAs	10 ⁻¹² mol · L ⁻¹	633	[12]
苯甲醚	dendritic silver nanostructures layer	4 × 10 ⁻⁹ mol · L ⁻¹	532	[30]
多菌灵	ITO-Au@Ag ₅ @ZIF-8(1.5 h)	10 ⁻⁹ mol · L ⁻¹	633	[34]
对硝基苯酚	ER-Au film	10 ⁻⁹ mol · L ⁻¹	633	[35]
邻苯二甲酸二甲酯	Au NP/PDA-MIP/SPE	10 ⁻¹⁰ mol · L ⁻¹	785	[39]
甲基对硫磷	Au NRs	0.44 μg · cm ⁻²	785	[41]
毒死蜱	PSPs	10 ⁻¹⁰ mol · L ⁻¹	785	[42]
福美双	Ag-coated cotton	8 × 10 ⁻⁷ mol · L ⁻¹	532	[43]
福美双	Au/Ni NWs	10 ⁻¹⁰ mol · L ⁻¹	633	[44]

续表 2

葱	Ag NPs	$10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	488	[46]
茺	Ag NPs	$10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	488	[46]
茄	Ag NPs	$10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	488	[46]
葱	Ag NPs	$100 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$	785	[48]
茺	Ag NPs	$50 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$	785	[48]
Hg^{2+}	4-MPy/Au NPs/ITO	$1 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$	633	[49]
Hg^{2+}	Au@Ag NPs	$10^{-10} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	633	[50]

2.2.1 农药

农药残留对环境造成的影响日渐突出, 生产中农药常被用于蔬菜水果的杀虫灭菌, 但是环境中的过量残留会危害到动植物^[51]。Zhai 等^[34]将 Au@Ag NPs 修饰的金属-有机框架 ZIF-8 固定到 ITO 玻璃表面如图 3 所示, 制备出 ITO-Au@Ag₅@ZIF-8(1.5h) 基底, 检测海水中多菌灵的极限浓度达到 $10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。金属-有机框架 ZIF-8 作为改性稳定剂, 避免了 Au@Ag NPs 发生过度团聚, 同时 ZIF-8 对于分析物分子具有强吸附和累积作用, 可以将分析物分子吸附到 Au@Ag NPs 提供的高密度“热点”上, 在化学增强和电磁增强的协同作用下, ITO-Au@Ag₅@ZIF-8(1.5h) 基底表现出极高的检测灵敏度。Jia 等^[42]合成并诱导聚芳醚腈自组装, 最终形成亚微米级立方体等离子体超粒子(PSPs), 由于合成的 PSP 上存在丰富热点且毒死蜱农药分子与聚芳醚腈芳香主链之间的 $\pi-\pi$ 键相互作用, 导致毒死蜱的富集, 检测毒死蜱的极限浓度达到 $10^{-10} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

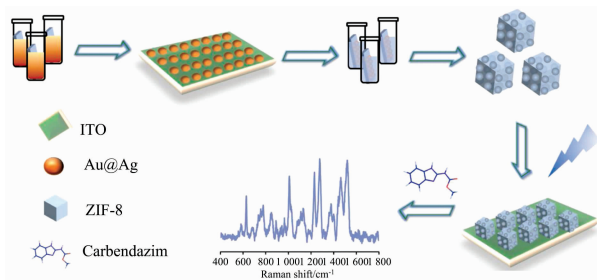


图 3 ITO-Au@Ag@ZIF-8 芯片制备工艺及海水中多菌灵检测示意图^[34]

Fig. 3 Process of preparing ITO-Au@Ag@ZIF-8 chip and schematic diagram for detection of carbendazim in Seawater^[34]

在农业生产中, 福美双常被用作水果蔬菜杀菌剂, 但残留的福美双被人摄入后, 会引起头痛, 疲劳恶心等不良反应, 对水生动物也有不同程度的危害。Gao 等^[43]结合棉织物与贵金属材料的优点^[52], 通过磁控溅射在棉织物上涂覆银纳米层, 工艺如图 4 所示。在真实样品上, $8.32 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的福美双被清楚检测到, 低于国家标准 $2.08 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。该基底本身具有良好的疏水性, 可以轻松去除表面分析物分子水溶液, 无需反复清洗就可以重复使用, 同时该基底具有良好的重现性, 具备发展成为 SERS 器件的潜力。Zhang 等^[12]在 h-BN 上诱导合成 Cu/Ag 纳米合金, 检测福美双的极限浓度达到 $10^{-12} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。由于类石墨烯材料 h-BN 具有优异的吸附能力, 可以调节的带隙和出色的电子

传递能力, 能够提供额外的化学增强效果, 所以 SERS 基底活性有很大增强^[53]。

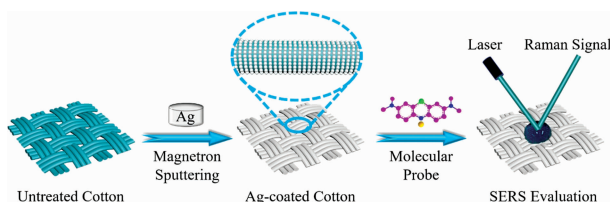


图 4 超疏水性银包覆棉织物的工艺流程图和评估基底的 SERS 效应^[43]

Fig. 4 Schematic of preparation process of superhydrophobic Ag coated cotton fabric substrate and SERS evaluation of prepared substrates^[43]

2.2.2 重金属—— Hg^{2+}

工业化的快速发展导致了不可避免的重金属污染, 由于重金属具有难降解的特性, 因此重金属流入到自然环境中后, 常会通过食物、饮水和空气等途径进入到人体并在人体内富集, 人体摄入后难以排除, 过量的重金属物质会引起肾衰竭、神经系统紊乱及免疫缺失等健康问题。Guo 等^[49]通过 IP₆ 将 Au NPs 固定在 ITO 表面, 然后用 4-MPy 修饰 Au NPs/ITO 形成 4-MPy/Au NPs/ITO 基底, 使用 4-MPy/Au NPs/ITO 检测 Hg^{2+} 的检出限达到 $1 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。当使用 4-MPy/Au NPs/ITO 基底检测 Hg^{2+} 时, 基底中的 4-MPy 拉曼信号能被清楚检测到, 利用 Hg^{2+} 与 4-MPy 吡啶环中氮原子相互作用改变吡啶环电子分布的特点, 诱导 4-MPy 的垂直吸附, 导致在 1093 cm^{-1} 处吡啶环呼吸振动的强度升高, 基底中 4-MPy 的拉曼信号显著增强, 从而实现了对 Hg^{2+} 的间接测定。Wang 等^[50]通过 Hg^{2+} 对 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 蚀刻 Au@Ag NPs Core-shell 纳米结构中 Ag 壳的抑制作用, 建立了一种新的比色法和 SERS 双模分析法。随着 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 持续蚀刻 Au@Ag NPs 胶体中 Ag 壳, Ag 壳的纳米结构被解离成银原子, 最终导致胶体颜色由橙色变为砖红色。在 Au@Ag NPs 胶体中加入 Hg^{2+} 后, Hg^{2+} 与 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 反应形成不溶物 HgS, 随着 Hg^{2+} 的增加, 芯壳比会发生变化, 最终恢复到原来的纳米结构, 胶体颜色由砖红色变为橙色。同时, 对于 Au@Ag NPs, 当 Ag 壳小于 7 nm 时, 分析物分子的拉曼信号会随着 Ag 壳厚度的增加而增加, 因此随着 Hg^{2+} 浓度的增加, 分析物分子的信号强度将不断提高, 结合比色法和 SERS 技术检测 Hg^{2+} 的检出限低至 $10^{-10} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.3 生物医学领域

在生物医学检测中, 疾病早期的病症表达物浓度极低,

不易被常规医学仪器检测到，导致无法及早发现疾病并采取治疗手段，错过最佳治疗时间，造成不必要的经济损失和痛苦。近年来，SERS 技术因为高效灵敏的特点，在生物医学领域有着越来越广泛的应用^[16]。例如，检测蛋白质、病毒^[13, 54-55]；检测肿瘤 DNA 的突变模式，对癌症类型进行分类^[56]；检测癌症标志物及通过其浓度来判断癌变程度，常见

的有：叶酸、腺苷酸、一种跨膜糖蛋白 MUC4 和血清甲胎蛋白等标志物^[27, 57-58]。同时，由于治疗人体的某些抗癌药物本身是具有毒性的，根据生物体的不同情况需要不同的剂量，因此量化抗肿瘤药物的剂量具有重要意义^[59-61]。表 3 为生物医学领域分析物分子检测的相关研究。

表 3 生物医学领域分析物分子检测

Table 3 Detection of analyte molecules in the field of biomedical

分析物分子	基底	检出限	激发光源波长/nm	文献
叶酸	PA@Ag NRs	$5.24 \times 10^{-12} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	532	[27]
腺苷酸	PA@Ag NRs	$10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	532	[27]
糖化白蛋白	multiscale flaked silver SERS-substrate(MFSS)	15 μL 血清	785	[54]
A 型流感病毒	Au nano-pococorn	97 PFU $\cdot \text{mL}^{-1}$	632.8	[55]
跨膜糖蛋白 MUC4	Au NFs	0.1 ng $\cdot \text{mL}^{-1}$	785	[58]
苏林酸	Ag NPs	$10^{-10} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	633	[59]
甲氨蝶呤	Ag colloid	$2.36 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	785	[61]
甲氨蝶呤	AO-Ag	4.2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	532	[62]

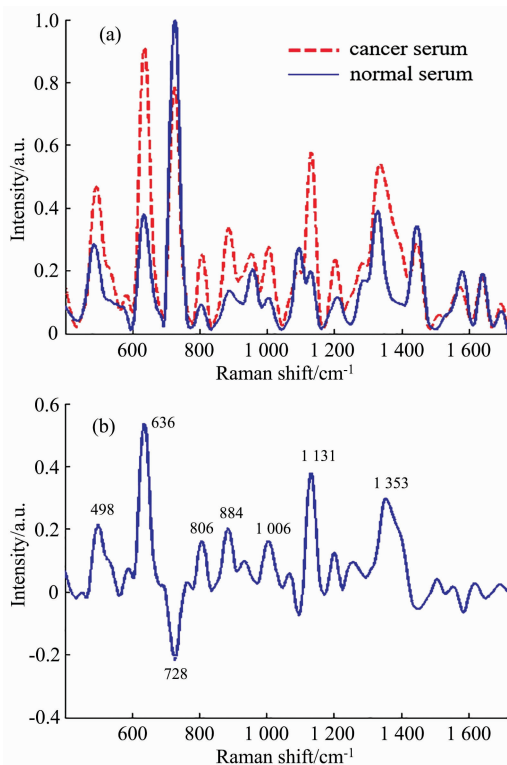


图 5 (a) 60 份正常血清样品 (蓝色实线) 和 60 份癌症血清样品 (红色虚线) 的标准化 SERS 信号的平均光谱; (b) 正常血清的平均光谱和癌症血清的平均光谱之间的差异光谱^[13]

Fig. 5 (a) Average spectrum of normalized SERS signals of 60 normal serum samples (solid blue line) and 60 cancer serum samples (dashed red line); (b) Difference spectrum between the average spectrum of normal serum and the average spectrum of cancer serum^[13]

2.3.1 癌症及其标志物

人体组织器官癌变后，常会过量表达出一种或多种标志物，检测相应疾病标志物可以作为对疾病诊断的参考。叶酸、腺苷酸和血清甲胎蛋白在癌症早期会明显表达，MUC4 存在于大多数胰腺癌细胞中，而在慢性胰腺炎和正常胰腺中未被检测到，这使得这些标志物能成为相应病症早期检测的标记物。He 等^[13]制备出一种结合微流控 SERS 芯片与 Ag/Au 复合材料的检测装置，用于血清甲胎蛋白的快速识别。如图 5(a, b)所示，虽然正常血清和癌症血清的 SERS 光谱在峰形和峰位置上有一定相似性，但是在强度方面有显著不同，盲样检测的准确率达到 95%，在诊断和筛查时具有重要意义。然而检测过程中仍然充满偶然性和主观判断，这也限制了基底材料在癌细胞检测方面的应用。

Li 等^[27]开发了一种简单方法制备 3D 柔性薄膜，如图 6 所示，在聚酰胺 (polyamide, PA) 顶部和侧面负载银纳米粒子，制备得到 PA@Ag 基底材料，在 pH 值为 1.25~12 的环境中都能稳定检测，检测腺苷酸的极限浓度达到 $10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，检测叶酸的极限浓度为 $5.24 \times 10^{-12} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，并且叶

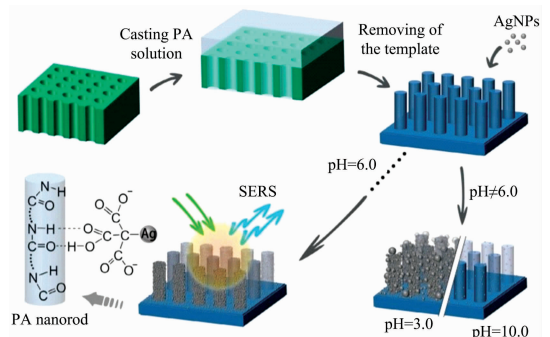


图 6 PA @ Ag SERS 底物的示意性制备过程^[27]

Fig. 6 Schematic fabrication process of PA @ Ag SERS substrate and interaction between polyamide and Ag nanoparticles^[27]

酸浓度在 $10^{-11} \sim 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 拉曼强度与浓度存在线性关系, 在实际医疗检测中具有重要意义。Beyene 等^[58] 使用柠檬酸盐还原法和种子介导法合成金纳米花, 并且通过超均一的捕获表面和高度定向的抗体固定技术, 检测胰腺癌标记物 MUC4 的极限浓度为 $0.1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 为点对点拉曼检测差异大的问题, 作了重要补充。

2.3.2 抗癌药物

治疗癌症需要使用抗癌药物, 但是抗癌药物本身具有毒性。为了限制毒性, 会根据患者癌症类型和身体状况来进行临床调整^[60], 常见的抗癌药物有苏林酸, 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)等, 长期接触或者过量服用苏林酸会增加患心脏病和中风的风险; 在实际治疗过程中, MTX 的治疗窗口很窄, 因此对抗癌药物剂量的控制尤其重要。

Haroon 等^[59] 采用拉曼光谱和量子化学相结合的方法, 检测苏林酸的极限浓度达到 $10^{-10} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 在十倍浓度的干扰药物作用下仍能够检测出来, 说明基底材料具有高选择性和抗干扰性。通过基底材料与计算机模拟相结合^[60], 量化抗肿瘤药物, 能优化基底材料与分析物分子的相互作用模式和基底材料状态, 极具参考价值。Markina 等^[62] 将载

Ag NPs 氧化铝(AO-Ag)作为 SERS 基底, 用于固相萃取及对尿液中 MTX 的检测。由于尿液中的成分(盐, 尿素, 肌酐)及其混合物会对 MTX 拉曼信号产生干扰, 固相萃取对尿液中 MTX 起到纯化及浓缩的作用, 使得对 MTX 的检测成为可能, AO-Ag 在 $20 \sim 300 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内能准确检测到尿液中 MTX, 检测 MTX 的最低浓度为 $4.2 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.4 食品安全领域

近年来, 不法商家向食品中添加非法添加剂以及食品本身腐败产生大量毒素, 导致的食品安全事件时有发生, 不仅会造成经济损失和资源浪费, 同时也会威胁到人体、动物体的健康^[63]。长期摄入被有毒有害物质污染的食品后, 人体内毒素累积超标会导致组织器官发生病变, 这也是一个不可忽视的问题, 因此对食品中非法添加剂和有毒性化学物质的检测极为重要。食品领域所需检测的分析物分子种类繁多, 常见的有: 丙烯酰胺(acrylamide, AAm)^[11, 64]、黄曲霉毒素 B₁(Aflatoxin B₁, AFB₁)^[65-66]、罗丹明 B(Rhodamine B, Rh B)^[8, 67-69]、三聚氰胺(Melamine)^[31, 70-72]及食品着色剂^[73-74]、邻苯二甲酸丁苯酯^[75]等。表 4 为食品安全领域分析物分子的相关研究。

表 4 食品安全领域分析物分子检测

Table 4 Probe analyte molecules in the field of food safety

分析物分子	基底	检出限	激发光源波长/nm	文献
罗丹明 B	Ag/Ag ₂ O NPs	$10^{-11} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	633	[8]
丙烯酰胺	SiO ₂ /Ag nanocomposites(SANC)	$2 \times 10^{-11} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	633	[11]
三聚氰胺	Au@H-C ₃ N ₄	$1.8 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	785	[31]
丙烯酰胺	PDA@Ag NPs	$0.04 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	785	[64]
黄曲霉毒素 B ₁	Fe ₃ O ₄ @Au NFs Au@Ag NSs	$0.4 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$	633	[65]
黄曲霉毒素 B ₁	Au NBP/AAO	$0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	785	[66]
罗丹明 B	Ag@AAO DHPCs	$10^{-11} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	633	[69]
三聚氰胺	ZnO:Al/Ag	$10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	532	[70]
三聚氰胺	Ag NWs	$10^{-12} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (10 μA)	785	[72]
孔雀石绿	Ag NPs	$0.1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	785	[73]
酸性橙 II	Fe ₃ O ₄ @Au	$1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	785	[74]
邻苯二甲酸丁苯酯	Au NS@Ag NCs	$10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	633	[75]

2.4.1 丙烯酰胺

研究人员发现, 油炸或者烘烤含淀粉的食物会产生 AAm。AAm 是一种不饱和小分子, 具有神经毒性、遗传毒性和生殖毒性, 并且存在潜在的致癌性, 世界卫生组织规定饮用水中的最高浓度为 $0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Wang 等^[64] 利用聚多巴胺球作为反应模板、结合剂和还原剂, 制备了树莓状的 PDA@Ag NPs 复合材料。聚多巴胺含有丰富的邻苯二酚和胺基可以促进 Ag⁺ 还原, 并与 AgNPs 紧密结合, 检测 AAm 的极限浓度为 $0.04 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 并且 AAm 与多种离子共存时, 仍然能够被清楚检测出来, 也说明基底材料具有优异的分析抗干扰能力。如图 7(a)所示, Wu 等^[11] 使用改良的 Stöber 种子生长方法^[76] 制备二氧化硅纳米颗粒, 进一步合成二氧化硅/银纳米颗粒复合材料(SANC), 最后, 将滤纸浸泡在 SANC 溶液中制备得到 F-SANC 材料。得到的基底用于检测 AAm, 检出限为 $2 \times 10^{-11} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在图 7(b)中可以

看到, SANC 的草莓状结构提供了丰富的“热点”, 而且因为聚乙烯吡咯烷酮(PVP)对 SANC 的表面改性, AAm 通过氢键与 SANC 实现化学吸附, 形成表面复合物, 达到化学增强的效果。

2.4.2 罗丹明 B

罗丹明 B(Rh B)是一种人工合成染料, 常被用作食品着色剂, 对人体存在潜在的毒性, 可致突变和致癌, 吸入或摄取该物质会导致慢性中毒, 现在被禁止在食品中使用^[67-68]。Sun 等^[8] 采用激光诱导烧蚀技术制备了 Ag-Ag₂O 基底, 通过改变激光功率来调节 Ag NPs 的氧化度以及拉曼信号强度, Ag₂O 氧化层能保护 Ag NPs 不被硫化 and 氧化, 提高了基底稳定性, 检测 Rh B 的极限浓度为 $10^{-11} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Wang 等^[69] 设计并构建了一种载有 Ag NPs 的 AAO 双带隙异质结构光子晶体(Ag nanoparticle loaded anodic aluminum oxide dual-bandgap heterostructure photonic crystals, Ag@AAO

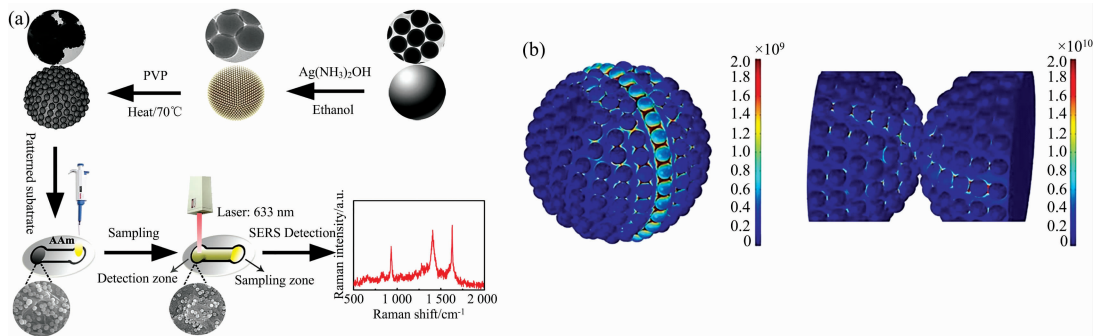


图 7 (a) F-SANC 基板的制造过程示意图及其在 AAm 的 SERS 检测中的应用; (b) SANC 的单颗粒和双颗粒电磁场模拟^[11]

Fig. 7 (a) Schematic illustration of the fabrication process of F-SANC substrate and its application in SERS detection of AAm; (b) EMF simulation of SANC corresponding to mono-particle and dual-particles^[11]

DHPCs), 对 Rh B 的检出限达到 $10^{-11} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Ag@AAO DHPCs 基底通过在 Ag NPs 的表面等离子体共振吸收范围内引入多种光子带隙, 并与入射光匹配, 以及布拉格反射的协同效应和 AAO DHPC 光子带隙边缘处的慢光子效应作用下, 获得更强的表面局部电磁场。不仅如此, Ag@AAO DHPC 具有良好的均匀性, 稳定性和出色的可重复性。

2.4.3 三聚氰胺

同样作为非法食品添加剂, 不法企业为了制造乳制品中蛋白质含量达标的假象, 向其中添加三聚氰胺。但是, 动物体持续摄入三聚氰胺后会导致不同程度的肾衰竭, 对动物和人体造成了极大危害。我国卫生组织制定标准, 婴儿乳制品中三聚氰胺含量不能超过 $0.063 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 其他食品中三聚氰胺含量不能超过 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[71]。Tang 等^[31]制备的 Au@H-C₃N₄ 复合基底材料检测加标牛奶溶液中三聚氰胺的极限浓度到达 $1.8 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Chang 等^[70]采用水相化学方法在氧化锌种子/玻璃衬底上制备了铝掺杂氧化锌 (ZnO: Al) 纳米针, ZnO: Al/Ag 异质结构用于检测三聚氰胺溶液的极限浓度达到 $10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Xu 等^[72]采用固态离子学法, 结合真空热蒸镀工艺, 在 $10 \mu\text{A}$ 的外加直流电流下, 制备出具有高表面粗糙度的 Ag NWs, 将 Ag NWs 作为 SERS 基底检测三聚氰胺的检出限为 $10^{-12} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。使用固态离子学法制备的 Ag NWs, 由于排列紧密有序并具有高表面粗糙度, 能为三聚氰胺提供高密度的“热点”, 因而对三聚氰胺分子表现出优异的拉曼增强效果。固态离子学法制备的 Ag NWs 在生物医学、环境监测等痕量分析领域有不错的应用前景, 但是 Ag NWs 易氧化, 不可重复使用, 可探究与其他材料

合成检测器件, 制备可重复使用且长期稳定的基底材料。

3 总结与展望

近年来, SERS 技术因高灵敏度、丰富的光谱信息以及独特的窄光谱宽度等优点而被广泛应用在化学分析、环境监测, 生物医药和食品安全等领域, 已成为痕量分析领域的研究热点。然而, 在分析物分子检测方面还面临着诸多挑战: (1) 目前主要使用金银材料制备 SERS 基底, 成本高且基底材料不稳定, 检测灵敏度受到很大限制, 对 SERS 基底的保护极其重要; (2) 由于基底材料点对点之间差异大, 难以获得可信的分析物分子的浓度-拉曼强度标准曲线, 不易对分析物分子浓度做出判断, 控制等离子体纳米颗粒的近场耦合和极低浓度分析物分子准确扩散到等离子体表面的协同作用是极具意义的, 可以设计表面均匀的 SERS 基底; (3) 有毒性分析物分子通过食物链或生态系统威胁人体健康, 需要 SERS 技术对更多领域和更低浓度的分析物分子, 甚至单个分析物分子做有效检测。本文对化学分析、环境监测、生物医药及食品安全四个领域常见分析物分子进行了总结, 为研究及检测人员利用相同 SERS 基底检测不同分析物分子, 以及不同 SERS 基底检测相同探针分子和分析物提供了分析和参考, 对分析 SERS 基底的拉曼增强效果具有重要意义。纳米技术、微流控技术和计算机算法的不断发展, 推动了 SERS 技术的不断更新, 使得探针分子数据库更加完善, SERS 技术会成为各领域探针分子定性定量分析的有效方法。

References

- [1] Jiang Y F, Sun D W, Pu H b, et al. Trends in Food Science & Technology, 2018, 75: 10.
- [2] LI Bing, ZENG Guang-en (黎兵, 曾广恩). Modern Material Analysis Technology (现代材料分析方法). Chengdu: Sichuan University Press (成都: 四川大学出版社), 2017, 117.
- [3] Bec K B, Grabska J, Huck C W. Analytica Chimica Acta, 2020, 1133: 150.
- [4] Buchalter S, Marginean I, Yohannan J, et al. Journal of Chromatography A, 2019, 1596: 183.
- [5] Gray C J, Compagnon I, Flitsch S L. Current Opinion in Structural Biology, 2020, 62: 121.
- [6] Roberson Z R, Goodpaster J V. Talanta, 2021, 222: 121461.
- [7] Ong T T X, Blanch E W, Jones O A H. Science of the Total Environment, 2020, 720: 137601.

- [8] Sun W F, Wei W Z, Liu Q Y, et al. *Journal of Alloys and Compounds*, 2020, 839.
- [9] Chen S, Zhang Y, Shih T M, et al. *Nano Letters*, 2018, 18(4): 2209.
- [10] Wang W, Sang Q Q, Yang M, et al. *Science of the Total Environment*, 2020, 702: 134956.
- [11] Wu L, Zhang W M, Liu C, et al. *Food Chemistry*, 2020, 328: 127106.
- [12] Zhang H, Cui Q Q, Xu L L, et al. *Journal of Alloys and Compounds*, 2020, 825: 153996.
- [13] He X Y, Ge C, Zheng X Q, et al. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2020, 317: 128196.
- [14] Markin A V, Markina N E, Popp J, et al. *TRAC Trends in Analytical Chemistry*, 2018, 108: 247.
- [15] Pang S, Yang T X, He L L. *TRAC Trends in Analytical Chemistry*, 2016, 85: 73.
- [16] Zeng Y, Koo K M, Trau M, et al. *Applied Materials Today*, 2019, 15: 431.
- [17] Gillibert R, Huang J Q, Zhang Y, et al. *TRAC Trends in Analytical Chemistry*, 2018, 105: 185.
- [18] Mondal B, Saha S K. *Chemical Physics Letters*, 2010, 497(1-3): 89.
- [19] Zamarion V M, Timm R A, Araki K, et al. *Inorganic Chemistry*, 2008, 47(8): 2934.
- [20] Zong C, Xu M X, Xu L J, et al. *Chemical Reviews*, 2018, 118(10): 4946.
- [21] Lee S, Cho M H, Kim Y, et al. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2009, 19(9): 904.
- [22] Zhang X F, Zou M Q, Qi X H, et al. *Journal of Raman Spectroscopy*, 2010, 41(12): 1655.
- [23] Waiwijit U, Chananonwathorn C, Eimchai P, et al. *Applied Surface Science*, 2020, 530: 147171.
- [24] Gao R K, Song X F, Zhan C B, et al. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2020, 314: 128081.
- [25] Yue W S, Gong T C, Long X Y, et al. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2020, 322: 128563.
- [26] Sun Q, Zhang Q Y, Zhou N, et al. *Applied Surface Science*, 2020, 526: 146565.
- [27] Li Y, Yu L, Li J S, et al. *Chemical Engineering Journal*, 2020, 397: 125434.
- [28] Sivashanmugan K, Nguyen V H, Nguyen B S. *Materials Letters*, 2020, 271: 127807.
- [29] Li X X, Lin X, Zhao X L, et al. *Applied Surface Science*, 2020, 518: 146217.
- [30] Nemciauskas K, Traksele L, Salaseviciene A, et al. *Microelectronic Engineering*, 2020, 225: 111282.
- [31] Tang W Y, An Y N, Ho Row K. *Chemical Engineering Journal*, 2020, 402: 126194.
- [32] Bharadwaj S, Pandey A, Yagci B, et al. *Chemical Engineering Journal*, 2018, 336: 445.
- [33] Xu D P, Jiang H Z, Yang W, et al. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 2018, 102: 132.
- [34] Zhai Y, Xuan T, Wu Y P, et al. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2021, 326: 128852.
- [35] Wang J C, Qiu C C, Mu X J, et al. *Talanta*, 2020, 210: 120631.
- [36] Xu C, Cao D, Lu W Y, et al. *New Journal of Chemistry*, 2018, 42(14): 11660.
- [37] Rajendra R, Roy D, Tripathi S, et al. *Langmuir*, 2019, 35(29): 9456.
- [38] Villarreal E, Li G G, Wang H. *Nanoscale*, 2018, 10(39): 18457.
- [39] Yang Y Y, Li Y T, Li X J, et al. *Chemical Engineering Journal*, 2020, 402: 125179.
- [40] Nabeela K, Thomas R T, Mohamed A P, et al. *Applied Materials Today*, 2020, 20: 100672.
- [41] Wu H X, Luo Y, Hou C J, et al. *Talanta*, 2019, 200: 84.
- [42] Jia K, Xie J N, He X H, et al. *Chemical Engineering Journal*, 2020, 395: 125123.
- [43] Gao W, Xu J T, Cheng C, et al. *Applied Surface Science*, 2020, 512: 144693.
- [44] Karn-orachai K, Sanguansap Y, Pankleaub K, et al. *Applied Surface Science*, 2020, 529: 147236.
- [45] Guselnikova O, Postnikov P, Elashnikov R, et al. *Analytica Chimica Acta*, 2019, 1068: 70.
- [46] Li M, Yu H, Cheng Y, et al. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 200: 110780.
- [47] Wang X J, Xu Q L, Hu X Y, et al. *Spectrochim Acta A: Mol. Bio. Mol. Spectrosc.*, 2020, 228: 117783.
- [48] Zhou Z F, Lu J L, Wang J Y, et al. *Spectrochim Acta A: Mol. Bio. Mol. Spectrosc.*, 2020, 234: 118250.
- [49] Guo X Y, Chen F, Wang F, et al. *Chemical Engineering Journal*, 2020, 390: 124528.
- [50] Wang J H, Wu J M, Zhang Y P, et al. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2021, 330: 129364.
- [51] Chaikhan P, Udnan Y, Sananmuang R, et al. *Microchemical Journal*, 2020, 159: 105355.
- [52] Fateixa S, Pinheiro P C, Nogueira H I S, et al. *Journal of Molecular Structure*, 2019, 1185: 333.
- [53] Chen M P, Liu D, Du X Y, et al. *TRAC Trends in Analytical Chemistry*, 2020, 130: 115983.
- [54] Nechaeva N L, Boginskaya I A, Ivanov A V, et al. *Analytica Chimica Acta*, 2020, 1100: 250.
- [55] Chen H, Park S G, Choi N, et al. *Biosensors and Bioelectronics*, 2020, 167: 112496.
- [56] Wu L, Teixeira A, Garrido Maestu A, et al. *Biosensors and Bioelectronics*, 2020, 165: 112392.
- [57] Choi N, Dang H, Das A, et al. *Biosensors and Bioelectronics*, 2020, 164: 112326.
- [58] Beyene A B, Hwang B J, Tegegne W A, et al. *Microchemical Journal*, 2020, 158: 105099.
- [59] Haroon M, Abdulazeez I, Saleh T A, et al. *Journal of Molecular Liquids*, 2020, 312: 113402.
- [60] Doweck A, Le L M M, Rohmer T, et al. *Talanta*, 2020, 217: 121040.
- [61] Subaihi A, Trivedi D K, Hollywood K A, et al. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(12): 6702.

- [62] Markina N E, Zakharevich A M, Markin A V. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2020, 412(28): 7757.
- [63] Lee K M, Yarbrough D, Kozman M M, et al. *Food Control*, 2020, 114: 107243.
- [64] Wang P L, Zhou Y L, Zhou Y L, et al. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017, 243: 856.
- [65] He H, Sun D W, Pu H, et al. *Food Chemistry*, 2020, 324: 126832.
- [66] Lin B, Kannan P, Qiu B, et al. *Food Chemistry*, 2020, 307: 125528.
- [67] Huang M H, Wang L, Zhang K Y, et al. *Optik*, 2020, 216: 164876.
- [68] Kumar V, Singh M, Behera K, et al. *Journal of Molecular Liquids*, 2020, 319: 114195.
- [69] Wang X G, Wang J, Jiang Z J, et al. *Applied Surface Science*, 2021, 544: 148881.
- [70] Chang T H, Chang Y C, Wu S H. *Journal of Alloys and Compounds*, 2020, 843: 156044.
- [71] Guo J, Wu C, Zhang J, et al. *Environment International*, 2020, 141: 105815.
- [72] Xu D P, Kang W G, Zhang S, et al. *Spectrochim Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2019, 221: 117184.
- [73] Zhang H, Sun L, Zhang Y, et al. *Chinese Chemical Letters*, 2018, 29(6): 981.
- [74] Xie Y F, Chen T, Guo Y H, et al. *Food Chemistry*, 2019, 270: 173.
- [75] Wang Q Q, Wang J, Li M, et al. *Spectrochim Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2021, 248: 119131.
- [76] Wu L, Yan H, Wang J, et al. *Journal of the Electrochemical Society*, 2019, 166(8): B562.

Research Progress of Surface-Enhanced Raman Scattering Detection Analyte Molecules

WANG Zi-xiong, XU Da-peng*, ZHANG Yi-fan, LI Jia-jia

School of Materials and Chemical Engineering, Xi'an Technological University, Xi'an 710021, China

Abstract Surface-enhanced Raman scattering (SERS) technology has the characteristics of high efficiency, sensitive and non-destructive detection, etc., which can realize shallow concentration detection of analyte molecules and is widely used in the field of trace analysis. In production and life, some toxic substances or illegal additives are continuously accumulated in the body after being ingested or long-term exposure to the human body, eventually leading to poisoning or tissue and organ disease; excessive residues of harmful substances in the environment due to their toxicity or the damage to the ecosystem caused by the resistance of strains and pests, will seriously affect people's everyday life; some biomolecules are produced with diseases, which can be used as markers of diseases and can give body health diagnosis information; Some anti-cancer drugs are inherently toxic, so the dosage needs to be strictly controlled when used. Therefore, it is of great significance to use SERS technology for trace detection of analyte molecules in various fields. A brief introduction to the development of SERS technology, the mechanism of SERS enhancement, and the significance of detecting analyte molecules. Taking some analyte molecules in chemical analysis, environmental monitoring, Bio-medicine and food safety as the breakthrough point, used mainly introduced the preparation process of SERS substrate and the detection limit of detecting analyte molecules on the substrate elaborate the Raman enhancement mechanism. Detection of low concentration of analyte molecules mainly relies on the effective adsorption between SERS base and analyte molecules, through the local electromagnetic field generated by the base or the new chemical state formed between the base and analyte molecules, to enhance the Raman signal of analyte molecules. At the same time, it is pointed out that there are many challenges in the qualitative and quantitative analysis of analyte molecules: (1) SERS substrates mostly use gold, silver and copper as raw materials, which are costly and unstable, and their ability to detect analyte molecules decreases with the prolongation of time; (2) The analyte molecules are unevenly distributed on the surface of the substrate, resulting in significant differences between point-to-point, the concentration of analyte molecules cannot be accurately obtained by the intensity of the Raman characteristic peak, and the Raman signal is easily interfered by fluorescence and background noise; (3) Trace toxic analyte molecules cannot be detected, and continue to accumulate in the human body through the food chain or ecosystem, eventually causing irreversible damage to the human body. This review summarizes the common analyte molecules in different fields, provides the basis for analysis and comparison of analyte molecules in various fields by SERS technology, and provides a reference for the Raman enhancement effect of different SERS substrates. It is of great significance to promote SERS technology to detect analyte molecules in different fields.

Keywords Surface-enhanced Raman scattering; Chemical analysis; Environmental monitoring; Biomedical detection; Food safety

* Corresponding author

(Received Jan. 11, 2021; accepted Apr. 2, 2021)