表面增强拉曼光谱在毒品检测中的应用进展

董荣录^{1,2,3}, 李绍飞^{1,2}, 林东岳^{1,2}, 陈慧³, 杨良保^{1*}

1. 中国科学院合肥物质科学研究院, 健康与医学技术研究所, 合肥 230031

2. 中国科学技术大学, 合肥 230026

3. 安徽中科赛飞尔科技有限公司, 合肥 230088

*通讯作者, E-mail: lbyang@im.ac.cn

收稿日期: 2020-09-30; 接受日期: 2020-11-30; 网络版发表日期: 2020-12-29

安徽省重点研究与开发计划(编号: 1804d08020308和201904d07020009)和国家科技重大专项(编号: 2018ZX09J18112)资助项目

摘要 表面增强拉曼光谱(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)作为一种借助贵金属纳米材料可以增强目标分子信号的拉曼光谱技术, 由于其具有指纹识别、高灵敏、高准确度、快速无损、不受水分子干扰等特点, 在法庭科学领域中的痕量毒品检测方面逐渐受到人们的关注. SERS不仅用于毒品纯品的检测, 对于复杂体系的缴获毒品和人体检材毒品的检测也逐渐成为研究热点. 本文重点总结了SERS检测毒品的种类和方法, 介绍了用于毒品检测的增强基底的发展, 以及基于SERS的检测技术的进展, 并对SERS毒品检测数据的分析方法做了概括. 最后讨论了SERS在毒品检测面临的主要挑战, 并展望了基于SERS毒品痕量检测的未来发展趋势.

关键词 表面增强拉曼光谱, 毒品, 增强基底, 痕量检测, 数据分析

1 引言

根据联合国毒品和犯罪问题办公室发布的《2020年世界毒品报告》, 全球目前有3500多万人吸毒成瘾, 2018年全球约有2.69亿人滥用毒品, 比2009年增长了30%. 世界范围内, 毒品市场正在变得日趋复杂, 大麻成为吸食人数最多的毒品, 以可卡因和甲基苯丙胺为主的兴奋剂使用人数不断增多, 尤其是以芬太尼及其类似物为主的合成类阿片新型精神活性物质的在北美不断涌现, 导致了20年来类阿片过量致死人数增加.

在中国, 毒品形势同样不容乐观. 根据公安部发布的《2019年中国毒品形势报告》, 截至2019年底, 中国现有吸毒人员214.8万名, 占全国人口总数的0.16%. 吸

食的毒品以冰毒、海洛因和氯胺酮为主; 虽然我国已列管431种毒品和整类芬太尼类物质, 但新型毒品不断出现. 如含LSD成分的“邮票”、向学生兜售的“聪明药”以及逐渐蔓延的“0号胶囊”等色胺类物质, 还有未列管的毒品替代品, 如“改良K粉”的氟胺酮等; 还有新精神活性物质作为第三代毒品, 在国内迅速扩张, 如合成大麻素“娜塔莎”等等. 毒品滥用不仅损害吸毒者本人的健康, 长期滥用毒品极易导致精神性疾病, 由此引发自伤自残; 也给家庭和社会带来严重危害, 如暴力伤害他人、诱发盗窃诈骗等违法犯罪活动、发生“毒驾”等肇事肇祸案事件, 给公共安全带来风险隐患. 因此毒品的快速有效检测, 对于有效打击毒品犯罪、开展禁毒戒毒工作具有非常重要的意义.

引用格式: Dong R, Li S, Lin D, Chen H, Yang L. Progress of the applications of surface-enhanced Raman spectroscopy in illicit drug detection. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 293–309, doi: 10.1360/SSC-2020-0196

常见的毒品检测方法有色谱法、毛细管电泳法、化学显色法和胶体金法等。色谱法主要包括气相色谱质谱联用法(GC-MS)^[1]、液相色谱质谱联用法(HPLC-MS)^[2]。此类方法作为实验室检测的标准方法,公安部、司法部已经出台了多项行业标准。色谱法具有高效性、高选择、样品用量少等众多优势受到毒品检测行业的青睐。但是这些方法前处理过程复杂繁琐、检测的时间长、需要专业的人员操作且存在较大的检测局限性。如HPLC-MS只能分析检测有极性的、难挥发、热不稳定的物质,对非极性的物质还需要衍生化处理,加大了毒品检测的复杂程度。

与常规仪器分析方法相比,胶体金法具有方便、快捷、易操作的特点。然而,胶体金法的颜色判断具有较强的主观性而出现误判,以及受到药物的影响而导致高概率的“假阳性”问题出现^[3]。因此,胶体金试纸只能作为毒品初筛。化学法主要是利用特定的化学试剂与毒品检材发生显色、沉淀等化学反应来鉴定毒品的种类^[4]。它的特点就是能够快速的进行定性检测,但其检测限较高、灵敏度低、特异性差、不能检测出痕量和化学结构相似的毒品。

表面增强拉曼光谱(SERS)因具有出色的选择性、能够进行指纹识别以及可达到单分子水平检测的灵敏度等特点,已被广泛应用于定性表征分子与金属纳米材料之间的相互作用,检测各种痕量目标物。本综述首先对拉曼光谱及表面增强拉曼光谱进行简要的介绍,然后回顾了SERS在痕量毒品检测方面的发展应用,主要从SERS检测物质的种类、增强基底、检测方法和数据分析等方面进行总结。最后,对SERS技术在毒品检测分析检测领域的未来趋势做了展望。

2 拉曼光谱和表面增强拉曼光谱简介

拉曼散射是印度物理学家Raman在1928年实验发现并证实的一种非弹性散射现象^[5]。激发光源照射在样品表面,入射光被分子散射,大多数散射光与入射光具有相同的频率,还有极小一部分(约 $1/10^9$)散射光的波长与入射光不同,其频率的改变由测试样品的化学结构所决定,这部分散射光称为拉曼散射。但由于分子的拉曼散射截面小($\sim 10^{-30} \text{ cm}^2/\text{分子}$,比红外光谱、荧光光谱的截面低10个数量级),使得拉曼光谱只限于常规固相物质或者是纯度较高的液体物质的检

测,对于痕量物质的检测,拉曼光谱不能胜任^[6]。

1974年, Fleishman等^[7]观察到在粗糙银电极上吡啶分子的信号增强,由此发现了这种非同寻常的表面增强现象,称为表面增强拉曼散射(surface-enhanced Raman scattering, SERS)。拉曼光谱的灵敏度提高了6个数量级,甚至达到了单分子水平^[8]。经过40余年,由于激光技术和纳米材料的发展, SERS在理论、实验和应用上均取得了巨大的进步。但目前为止, SERS增强机理仍然是一个悬而未决的问题。现在普遍认为它是电磁场增强(EM)和化学增强(CT)共同作用的结果^[9]。尽管没有定论,但SERS已广泛应用于分子层面的各种界面动力学行为(吸附/解吸,反应,催化等),并逐步实现特定实际应用场景的目标分子的痕量检测。

3 SERS在痕量毒品检测中的应用

拉曼光谱早已被广泛应用于法庭科学的毒品检测领域。由于拉曼光谱的指纹特征识别,测试时无需特殊制样,快速、简单的特点,研究人员很早就将其应用于毒品检测领域。利用拉曼光谱技术,已经实现对甲基苯丙胺、氯胺酮、吗啡、海洛因等现场缴获的毒品、疑似物以及易制毒化学品的检测^[10-13]。随着激光技术和仪器制造技术的发展,拉曼光谱仪性能逐渐提高,并且为了更好地应用于现场检测,其体积不断变小。配合丰富的拉曼光谱数据库,小型化的便携式及手持式的拉曼光谱仪不断成熟,已经在公共安全领域进行了广泛的应用。目前,我国公安禁毒部门、海关监管机构等已经列装了较多的拉曼光谱仪,并已经在实战中发挥了重要的作用^[14]。

但是随着新型毒品的层出不穷,组成和结构不断变化,以及实际缴获的毒品成分复杂,含量低,并且掺杂物中通常含有高荧光物质,使得获取的拉曼光谱信噪比低、荧光背景强、特征峰被掩盖。而表面增强拉曼光谱很好地解决了这一问题。由于SERS可以进行指纹识别,每种物质都有特定的光谱,因此可以用来鉴定各种不同或者结构相似的物质。随着纳米技术的发展和实际应用的需要,用于SERS测试的增强基底种类不断增多。结合不同的数据处理方法, SERS不仅可以解决吸毒、贩毒、制毒现场的毒品检测问题,而且对于疑似吸毒人员体内的痕量毒品的检测,也发挥了巨大的优势。

3.1 SERS检测的毒品种类

早在1990年, Angel等^[15]就开展了关于SERS用于毒品检测方面的研究. 随着纳米技术、激光技术、拉曼光谱仪小型化的发展, SERS在检测毒品方面的研究和应用越来越受到关注, 检测的种类不断增多, 检测限不断降低. 最初的毒品检测主要以溶液为主, 随着研究的深入, 逐渐应用于吸毒贩毒现场缴获的毒品, 同时由最初的甲基苯丙胺^[16~25]、可卡因^[21,26~33]、吗啡^[21,34~37]等传统毒品扩展到芬太尼^[38~45]、合成大麻素^[46~49]等新型毒品. 特别是近年来危及全球的芬太尼类毒品, 虽然2019年在中国对整类芬太尼进行全部列管, 但利用SERS技术对芬太尼进行检测早在十多年前就开始了. 蔡伟平等^[44]利用银纳米溶胶测试了水相中的芬太尼, 并对其SERS信号进行了指认. 与此同时, 对于人体检材中的毒品, 如血液^[40,50,51]、尿液^[18~20,52]、唾液^[16,30,40,48,53]和毛发^[54]等都开展了深入的研究(见表1).

3.2 SERS增强基底及方法

表面增强拉曼光谱进行物质检测时, 最重要的是产生信号增强的增强基底. 由表1可以看出, SERS进行毒品检测时, 最常使用的是Lee和Meisel提出的柠檬酸钠还原法合成的金颗粒纳米溶胶(AuNP)、银颗粒纳米溶胶(AgNP)^[34,36,71]和金纳米棒(AuNR)^[18,19]等简单易合成的纳米材料.

Kline^[21]等详细考察了纳米颗粒的尺寸、纳米材料(Au、Ag)、纳米材料外层包裹剂和激发波长对于SERS检测的影响. 通过对比实验发现, 50 nm的AgNP和60 nm的AuNP是最优的尺寸. 以此得出NaBH₄还原的AuNP在633 nm的激发波长下是SERS测试的最佳条件, 因为NaBH₄的背景比较干净且很容易被待测分子取代. Mostowtt等^[46]则详细考察了不同的团聚剂(MgCl₂、CaCl₂、KCl、NaCl、MgSO₄、Na₂SO₄、KNO₃)在对合成大麻素的检测效果, 通过实验发现0.0167 mol/L的MgCl₂对AuNP溶胶的团聚效果最好, 可检测到18~60 ng/mL的4种结构类似的合成大麻素.

为了达到更低的检测限、高重复性以及稳定性, 基于经典的AuNP、AgNP构建了新型的SERS基底来检测毒品. Zhang等^[72]利用旋涂的方法将聚四氟乙烯覆盖在玻璃片上制备超疏水的平面. 检测时待测物与溶胶混合滴在玻璃片上, 由于表面的疏水性, 液滴在

蒸发变小的过程中, 不仅可以产生更多“热点”, 同时使待测分子富集浓缩, 聚集在AuNP的“热点”处, 检测吗啡可至0.1 mg/kg.

本课题组^[20]开展了系列的研究工作. 一是利用水包油的方法将有机相环己烷中单分散的AgNP组装成水相中的球形溶胶超结构(图1). 这打破了传统的二维平面热点的限制, 使热点扩展至三维空间中, 产生热点的增强因子可达到10⁷. 同时由于环己烷可萃取水相中的毒品分子, 使其分散在三维热点中, 因此表现出超高的稳定性和重复性. 二是通过在环己烷/水溶液之间的液液界面进行大面积AuNP阵列的自组装构建了检测平台^[23](图2). 阵列动态的纳米间隙, 可以使毒品分子很容易地均匀扩散至其中, 并且会被局限在“热点”中, 因此表现出出色的SERS增强效果和重复性. 三是为了匹配小型拉曼光谱仪的激发波长, 使纳米材料的SPR峰与波长匹配的, 获得更大的增强效果, 本课题组^[18]合成了一系列不同长径比的AuNR, 通过选择最佳长径比的金纳米棒, 并自组装成膜, 配合智能识别算法, 运用动态SERS的检测方法, 测试了真实尿液中的甲基苯丙胺、摇头丸等物质; 之后将自组装成膜的AuNR、尿液毒品检测的前处理试剂组合起来, 组装

图1 (a) AgNP自组装为球形Ag溶胶结构示意图. 其中, (i) 分散在环己烷中的AgNP加入到十二烷基硫酸钠溶液相中; (ii) 通过剧烈搅拌形成水包油乳液; (iii) 环己烷挥发后, 制备好的球形超结构的溶胶. (b) 3D结构检测毒品分子示意图. (c) 3D溶胶结构电镜图^[20] (网络版彩图)

Figure 1 (a) Schematic diagram and the corresponding optical images of the self-assembly of Ag NPs into spherical Ag colloidal superstructures. (i) The addition of CYH-dispersed AgNPs into SDS aqueous phase. (ii) An oil-in-water emulsion through vigorous stirring. (iii) The as-prepared sols of spherical superstructures after the evaporation of oil. (b) Schematic diagram of SERS platforms for sensing analytes located in the 3D geometrical gaps of colloidal superstructures. (c) TEM image of a single 3D colloidal superstructure [20] (color online).

表 1 文献报道的SERS检测毒品的相关信息

Table 1 The information of illicit drugs detected by SERS in literature

序号	名称	基底	基质	检测限(ng/mL)	参考文献
1	甲基苯丙胺 (MAMP)	AgNP	唾液	0.15	[16]
		AgNP	溶液	1.50	[17]
		自组装AuNR阵列	尿液	100	[18,19]
		3D AgNP	尿液	10	[20]
		UC@SiO ₂ @Ag	溶液	15	[22]
		AgNP、AuNP	溶液	4.50	[21]
		自组装AuNP阵列	溶液	10	[23]
		Ag nanomushroom	饮用水	500	[24]
2	苯丙胺 (AMP)	AgNPs/Agar	溶液	1500	[25]
		AgNP, AuNP	尿液	1350	[55]
3	3,4-亚甲二氧甲基苯丙胺 (MDMA)	Ag sol-gel	溶液	1.35×10 ⁴	[26]
		AgNP, AuNP	溶液、缴获毒品	/	[56]
		AgNP-SH	缴获毒品	<5×10 ⁴	[57]
		自组装AuNR阵列	尿液	100	[18,19]
4	可卡因	3D AgNP	尿液	/	[20]
		Ag sol-gel	溶液	3.03×10 ⁵	[26]
		Au-、Ag-sol-gel	唾液	2500	[27]
		AgNP	缴获毒品	/	[29]
		Fused AuNP	唾液	50	[28]
		Au-doped sol-gel	唾液	50	[30]
		AgNP、AuNP	溶液	4.50	[21]
		Ag nanodendritic	唾液	100	[31]
		纸质AgNP基底	缴获毒品	/	[32]
5	海洛因	AuNP-TiO ₂	缴获毒品	/	[33]
		Ag sol-gel	溶液	3.69×10 ⁵	[26]
6	吗啡	纸质Ag基底	溶液	5.00×10 ⁶	[58]
		AgNP	溶液	1.5	[34]
		Ag island film	溶液	/	[35]
		AgNP	溶液	10 ⁶	[36]
		Au-PNA	溶液	5.00×10 ⁶	[37]
7	芬太尼 及其类似物	AgNP, AuNP	溶液	8.50	[21]
		纸质Ag基底	溶液	100	[38]
		AgNP	溶液	~5.00×10 ⁷	[39]
		AgNP strip	唾液、血液、血清	13~152	[40]
		AuNP	溶液、尿液	10~50	[41]
		Au/AgNP、NS	溶液	/	[42]
		AgNP	溶液	/	[43]
		AgNP	溶液	100	[44]
8	四氢大麻酚 (THC)	AgNP	溶液	1.0×10 ⁻³	[47]
		AgNP@硅藻土	血浆、唾液	3.14×10 ⁻⁴	[59]

(续表1)

序号	名称	基底	基质	检测限(ng/mL)	参考文献
9	合成大麻素	AuNP	尿液	18~60	[46]
		AuNP-CB[n]	溶液	0.16~8.16	[47]
		AgNP	唾液	31	[48]
		纸质Au基底	溶液	/	[49]
10	可待因	Ag sol-gel	尿液	3.00×10^5	[60]
		AgNP	溶液	10^6	[36]
		AgNP strip	唾液、血液、血清	18~244	[40]
11	美沙酮	Ag sol-gel	尿液	3.00×10^5	[60]
		Au-PNA	溶液	10^7	[37]
12	地西洋	Fused AuNP	唾液	10^3	[28]
		Au-doped sol-gel	唾液	100	[61]
13	氢可酮	AgNP	溶液	10^6	[36]
		Au-PNA	溶液	5.00×10^5	[37]
14	氯胺酮	Ag nano-needles	溶液	23.7	[62]
		AgNP	尿液	7.5×10^3	[63]
15	甲氧麻黄酮 (4-MCC)	AgNP、AuNP	溶液	1.6×10^3	[64]
		Ag dendritic	溶液	1.77×10^4	[65]
		AgNP-polymer film	溶液	/	[66]
16	甲卡西酮	AuNR	尿液	/	[19]
		AgNP-polymer film	溶液	1.1×10^3	[66]
17	羟考酮	Au-PNA	溶液	2.00×10^7	[37]
18	曲马多	AgNP、AuNP	尿液	657	[67]
19	苯甲酰爱康宁	Au@Fe ₃ O ₄	唾液	29	[68]
		Au@Ag-HSA	溶液	90	[69]
20	4-MEC	AgNP-polymer film	溶液	/	[66]
21	CMC	AgNP-polymer film	溶液	/	[66]
22	阿普唑仑	Au@Ag-HSA	溶液	290	[69]
23	巴比妥	Ag sol-gel	尿液	1.5×10^4	[70]
24	异丁巴比妥	Au@Ag-HSA	溶液	260	[69]
25	1,4-苯二氮草	AuFON	溶液、血清	3.60×10^6	[50]

为成便携式毒品检测箱^[19]。并且在此基础之上,我们团队经过深入的探索,将增强基底标准化,提取试剂规范化,与具有自主研发的手持拉曼光谱仪集成为便携的、可适用于现场的检测箱(图3),提高了临场筛查毒品和吸毒人员的效率。

为了使SERS检测更加适用于现场,制备成本低、易于携带的基底非常有必要的^[32,38,40,58,66,73~76]。尽管传统SERS的信号增强依靠的是纳米溶胶,新型的、适用于现场检测的SERS增强基底成为分析检测技术的焦点。在这些技术中,纸质SERS基底由于其廉价易用性

获得广泛关注,更重要的是,纸质SERS基底可以对任何地方进行擦拭,这一点非常适用于原位、法庭科学取样。纸质SERS基底的制备方法通常有打印浓缩的纳米溶胶、在浓缩的纳米溶胶中对纸进行浸泡或着在纸上进行纳米粒子的原位成核生长等。

White等一直从事打印纸质SERS基底的研究。将浓缩的AgNP溶胶打印在层析纸上(图4)。样品无需前处理,多种组分在层析纸的作用下进行分离并且可以进行富集,以此来检测海洛因的成分^[58]。Ameku等^[32]将AuNP沉积在带有蜡质隔离栏的办公纸上制备了2

图 2 (a) 界面间尿液萃取诱导的自组装AuNP阵列, (a1)为环己烷中的毒品分子和水相中的AuNP的示意图; (a2)为包含毒品分子的环己烷加入到AuNP的溶胶中形成液体界面; (a3)为环己烷挥发后在液体界面形成的大面积紧密排列的AgNP阵列; (a4)为在界面检测毒品分子的示意图. (b1~b4) 随着环己烷的挥发, 在液体界面形成的大面积紧密排列的AgNP阵列的过程^[23](网络版彩图)

Figure 2 (a) Urine extract-induced self-assembly of GNP arrays at the liquid/air interface for SERS detection. (a1) CYH containing drugs and the GNP colloids; (a2) the formed a liquid interface (optical images); (a3) the large area of highly close-packed array (optical images); (a4) SERS detection at liquid interface. (b1~b4) Microscopy images of the self-assembly process of the large-scale interfacial GNP arrays^[23] (color online).

图 3 (a) 标准化增强基底(AuNR). (b) 规范化的提取试剂. (c) 手持拉曼光谱仪. (d) 尿液毒品现场检测示意图. 毒品快检箱由中科赛飞尔设计生产(网络版彩图)

Figure 3 (a) Standard substrates (AuNR). (b) Normalized extractant. (c) A self-developed handheld Raman spectrometer. (d) Sketch of drug detection in urine. The kit was designed and made by CAS-SAFER Technology (color online).

μm 厚的Au膜(图5), 用来鉴定街边缴获毒品中的可卡因以及咖啡因、对氨基苯酚等掺杂物. Haddad等^[38]将直径5 mm滤纸浸润在20 mmol/L NaCl溶液5分钟, 然后再将其浸泡在100 μL 浓缩的AgNP溶胶中, 以此制得纸质Ag基底. 通过擦拭物体表面的毒品的方法, 测试了海洛因以及掺杂的芬太尼. 因此这种纸质SERS基底适用于犯罪现场的取证, 是一种有潜力的、简单灵敏的、适用于法庭科学分析的技术.

图 4 (a) 利用打印机将AgNP溶胶打印在纸上. (b) 打印的纸质SERS基底. (c) 纸质SERS基底的SEM图. (d) 层析分离提取毒品分子过程^[58](网络版彩图)

Figure 4 (a) Printing silver nanoparticles onto cellulose paper. (b) Inkjet-printed SERS substrates. (c) A SEM image of AgNP on the cellulose paper. (d) Schematic diagram of the chromatographic separation and lateral concentration steps^[58] (color online).

图 5 用于电化学和SERS双重检测的纸质分析器件(PADs)^[32]. 其中, 左上图为Au膜的SEM图. 右图为可卡因检测的SERS光谱图和电化学检测的响应曲线(网络版彩图)

Figure 5 Paper-based analytical devices (PADs) for the dual electrochemical and SERS determination of cocaine samples^[32]. Left top: A SEM image of the deposited Au film. Right: SERS spectra and electrochemical response curves (color online).

本研究团队^[77]也进行了纸质SERS基底的研究. 利用银镜反应这一经典的化学反应在滤纸之上进行原位生长(图6), 并分别通过修饰不同浓度的聚苯乙烯磺酸钠(PSS)和聚丙烯胺盐酸盐(PAH), 使纸质Ag基底带正电和负电, 满足对不同电性目标物检测的要求. 现在纸

图 6 不同浓度的PSS(带负电)(a)和PAH(带正电)(c)修饰的纸质Ag基底. R6G在PSS(b)和PAH(d)修饰的纸质基底上不同位置的分布情况^[77] (网络版彩图)

Figure 6 Paper substrates functionalized with different concentrations of PSS (negatively-charged) (a) and PAH (positively-charged) polyelectrolytes (c). Surface distribution of R6G on PSS-functionalized (b) and PAH-functionalized paper substrates (d) ^[77] (color online).

质SERS基底进行了广泛的使用, 并且已有相关成熟的商业产品应用于科学研究和实际应用中^[75,76].

此外, 类似于纸质SERS基底的其他柔性SERS基底也受到关注. Lee等^[66]将羟乙基纤维素加入到搅拌的AgNP溶液中充分混合, 然后将其倾倒在片状塑料模上等待膜干燥. 它可以像纸一样按照要求的尺寸进行裁剪(图7). 利用这种SERS基底, 擦拭物体表面样品, 可检测有荧光的固体粉末和痕量的新精神活性物质.

Farquharson等^[40]利用直径5 mm的玻璃纤维片浸润在AuNP溶胶中1分钟, 然后干燥过夜. 将其粘在注射器的活塞上, 用来擦拭物体表面的疑似毒品, 以此方法鉴定出了可待因及芬太尼(图8). 之后, Farquharson等^[74]利用相同的方法制备SERS基底, 发明了一种流动分离的装置, 以此来分离尿液、血浆以及全血中的可待因和芬太尼, 之后利用SERS进行鉴定(图9).

除了以上提到的常规的SERS基底, 在毒品的研究过程中, 为了获取更好的增强效果, 研究人员也进行了很多其他研究. 例如, Ag溶胶-凝胶^[26,56]、Ag岛膜^[35]、硫醇修饰的AgNP^[57]、Ag纳米针阵列^[62]、在TiO₂生长AgNP、在硅藻土表面生长的AuNP^[59]等.

图 7 柔性基底材料铝片上的聚合物-SERS膜(左); 单独一片上滴满待检物质进行SERS测试(右). 左上角的插图是放大5000倍条件下聚合物上的纳米粒子簇的电镜图片. 插图右上角为直径大约700 nm的单个纳米簇^[66] (网络版彩图)

Figure 7 A photograph showing disks of polymer-SERS films mounted on aluminum roll backing materials and a single disk which has been swollen with analytes and is being tested. Inset shows a 5000 $\times$ SEM image of Ag nanoparticle clusters isolated within a polymer-SERS film, along with a higher magnification image of a single cluster ($\sim$ 700 nm in diameter) ^[66] (color online).

图 8 纸质SERS基底和注射器活塞组合制备的毒品擦拭子. 其中, 纸质基底的直径大约为5 mm^[40] (网络版彩图)

Figure 8 Photograph of the collection pads before and after immobilizing the gold nanoparticles, along with a rudimentary swabbing rod. The pads are $\sim$ 5 mm in diameter ^[40] (color online).

3.3 SERS检测技术的发展

SERS最早用于毒品检测时, 测试的都是高纯度的溶液. 但是在实际检测中, 无论是制毒、贩毒或者吸毒现场缴获的毒品, 或者是疑似吸毒人员的唾液、尿液、血液、毛发等人体检材中, 毒品目标分子都存在于复杂的基质中. 但是SERS由于其高灵敏、指纹识别

图 9 (a) AgNP浸泡制成的柔性基底($\sim 5\text{ mm} \times 7\text{ mm}$) (b) 在 2 mL离心管中SERS流动分离条用于测试100 μL 的血样^[74] (网络版彩图)

Figure 9 (a) Collection pads before and after impregnation with gold nanoparticles. The area of the pads is $\sim 5\text{ mm}$ by 7 mm . (b) SERS flow-separation strip used to measure a sample with $100\text{ }\mu\text{L}$ blood in a 2 mL Eppendorf tube ^[74] (color online).

的特性, 复杂基质必定会对目标物的SERS信号造成干扰, 甚至会淹没目标物的SERS信号. 因此在实际应用中, 需要采用前处理方法进行目标物分子的提取, 或者采取合适的测试方法来获取目标物的信号. 传统的分离技术、新型的测试方法与SERS技术结合, 可以到达复杂基质中毒品检测的目的. 另一方面, 由于SERS具有指纹识别, 高灵敏检测的特点, SERS可以与其它检测技术相结合, 相辅相成, 为物质的检测提供另一重要证据.

3.3.1 液液萃取与SERS结合

对于真实样品复杂基质尤其是人体检材中的目标物的提取是获得高灵敏SERS信号的保证, 而萃取法是一种经典、简单、廉价、适用范围广的提取方法. 本研究团队在此方面开展了一系列工作. 一是利用环己烷这一常见的有机试剂对尿液中的甲基苯丙胺、摇头丸和甲卡西酮进行提取, 用时小于3分钟, 并将前处理试剂嵌入到制备的毒品快检箱中(图10)^[19]; 二是使用同样的方法对唾液中的毒品进行了提取, 检测了唾液中的冰毒(图11)^[78]. 三是采用 $V_{\text{氯仿}}:V_{\text{异丙醇}}=9:1$ 作为萃取剂, 液液微萃取人体尿液中的吗啡, 整个过程只需5~6分钟, 适合于现场使用^[79].

在此基础之上, 本研究团队将毒品提取的方法创造性地应用到毛发毒品的检测中. 将毛发剪碎, 加入消解液, 在加热的条件下进行消解, 释放出毛发中的

图 10 (a~f) 为用萃取的方法快速提取尿液中的毒品进行检测的过程. 其中(a) 尿样和试剂T1和T2, (b) 确定毒品含量的尿样, (c) 加入T1和T2至尿样中, (d) 手动充分混匀后分层, (e) 2 μL 上清液滴到在硅片表面组装的2D 金纳米棒阵列(标准封装在玻璃片上), (f) 用手持拉曼仪进行SERS检测^[19] (网络版彩图)

Figure 10 (a) The urine sample and reagents; (b) the sampling with certain amounts of urine; (c) the mixing of urine with T1 and T2; (d) the layering of the mixture after fully shaking by hand; (e) $2\text{ }\mu\text{L}$ of the supernatant dropped and dried on 2D GNR arrays, which were assembled on a silicon wafer and standard-packed on glass slides; (f) SERS detection with a handheld Raman device ^[19] (color online).

图 11 基于SERS技术的唾液中毒品检测流程示意图. (a) 咀嚼药签, (b) 置于注射器中, (c) 采集唾液, (d) 加入提取剂, (e) 取上清液滴至SERS基底, (f) 手持拉曼仪进行SERS测试^[78] (网络版彩图).

Figure 11 Schematic diagram of detecting drugs in saliva using a handheld Raman device on site ^[78]. (a) Chew the swab, (b) put the swab into a syringe, (c) squeeze the swab to collect oral fluid samples, (d) mix extract agent with samples, (e) drop the supernatant on the SERS substrate, (f) SERS detection with a handheld Raman device (color online).

毒品分子, 然后加入萃取剂进行液液提取, 滴加到SERS基底测试并结合智能识别算法, 判断毛发中的毒品. 在此基础之上, 研制了一套毛发毒品快速检测系

统, 并由公安部门试用, 反响良好(图12)。

3.3.2 固相萃取与SERS结合

近年来, 固相萃取技术在样品前处理中的应用越来越广泛。它采用选择性吸附、选择性洗脱的方式对样品进行富集、分离及纯化, 具有选择性强、分离时间短、回收率高等特点。Farquharson等^[28]利用固相萃取, 从唾液中分离出了可卡因、地西洋等, 以此用来作为过量服用药物急诊病人的一种手段; McCord等^[48]第一次利用固相萃取分离出唾液中的大麻素JWH-018, 然后进行测试, SERS检测出唾液中的该毒品, 用时小于4分钟, 检测限达到了和目前免疫分析相同的水平(图13)。

Xie等^[41]利用两层1.5 mm的C18膜放置在移液枪枪头中组成的“StageTips”进行样品的前处理。测试出尿液中50 ng/mL 的吗啡, 并且也测试了芬太尼和吗啡

图 12 基于SERS技术的毛发毒品检测流程((a~e) 适用于大样本量, (a~f) 适用于小样本量)及现场毛发检测(g~i)。(a) 剪碎头发; (b) 毛发消解和目标物萃取; (c) 静置分层; (d) 取上清液滴至基底; (e) 高通量检测; (f) 单个样本检测。毛发毒品快检系统由中科赛飞尔科技设计制造 (网络版彩图)

Figure 12 The flow of detecting drugs in hair based on SERS ((a~e) for large samples and (a~f) for small samples) and the detection of drugs in hair on the sites with policemen using the hair drug-detection system (g~i). (a) Cut up the hair; (b) hair digestion and analyte extraction; (c) stratification of solution; (d) drop the supernatant on SERS substrate; (e) high-throughput detection; (f) Single sample detection. The hair drug-detection system is designed and made by CAS-SAFER Technology (color online).

图 13 μ SPE和SERS结合测试唾液中的JWH-018的详细过程^[48] (网络版彩图)

Figure 13 Detailed process of detecting JWH-018 in oral fluid combined μ SPE and SERS ^[48] (color online).

的混合物。

3.3.3 色谱技术与SERS结合

液相色谱由于其出色的分离能力, 常与其他检测技术联用, 作为实验室毒品分离检测的标准方法。为了满足毒品成分可靠唯一鉴定的需求, 作为刑事案件的支撑证据, Schneider等^[26]首先利用HPLC进行组分的分离, 收集起来。然后结合SERS进行补充验证。通过分析测得分离出的可卡因、海洛因和苯丙胺的SERS谱图, 验证了此种方法的可靠性, 因此SERS测试结果可以作为HPLC鉴定结果的补充; 之后Schneider等^[60]使用该方法又测试了人体血液和尿液中的毒品。

薄层色谱(TLC)是一种简单、快速、有效的样品分离技术。而TLC-SERS联用技术由于其高通量、高灵敏特性被用来分离鉴定混合物中的成分。本研究团队^[80]利用周期性空隙的生物材料硅藻土制备薄层色谱板, 并且将金纳米立方溶胶作为基底滴加在特定区域, 分离鉴定了掺杂海洛因的成分; Wang等^[81]利用类似的做法, 以AuNP为基底, 结合便携式拉曼光谱仪, 分离测试鉴定了尿液中的四氢大麻酚(图14)。

前面提到的打印纸质SERS基底^[58], 由于使用的纸是层析纸, 除了可以原位SERS检测, 也可以层析分离, 因此也属于色谱技术的范畴。通过一维的层析, 对各组分进行分离, 然后通过二维的层析, 对各组分进行富集, 从而实现高灵敏的SERS检测。

3.3.4 微流控技术与SERS结合

微流控芯片可将样品预处理、目标物分选以及检

图 14 TLC-SERS测试尿液中四氢大麻酚的流程^[81]. 其中, (a) 点样, (b) 层析, (c) 定点, (d) 滴上AuNP, (e) SERS检测的拉曼光谱仪及谱图 (网络版彩图)

Figure 14 Process of TLC-SERS detection of THC from urine samples via a portable Raman spectrometer^[81]. (a) Sample spotting, (b) TLC development, (c) spot location, (d) drop AuNP on the spot, (e) SERS spectra and Raman device (color online).

测等多个功能集成到一块芯片上, 以流体和阵列多通道的形式缩短分析时间, 为大规模高通量高重现性分析提供检测技术平台^[82].

Moskovits等一直致力于微流控技术和SERS技术的结合应用. 早在2013年, Moskovits等^[16]就将微流控技术和SERS技术结合检测唾液中的甲基苯丙胺. 唾液中大分子和毒品小分子由于尺寸不同而向侧边扩散速度不同, 从而使得毒品分子从唾液中分离出来. 盐离子扩散速度最快、毒品小分子次之、AgNP溶胶最慢, 因此可实现AgNP的团聚可控, 产生重现性高、可靠的区域, 使得SERS信号最大(图15). 2016年, 其课题组^[21]利用此技术平台测试了吗啡、可卡因和冰毒; 2017年, Moskovits等再次利用此项技术测试了低浓度的罂粟碱, 作为鸦片等毒品交易的证据; 2020年, 其课题组^[43]利用此技术测试了芬太尼及其前驱体(4ANNP和NNP).

3.3.5 纸喷雾质谱(PSI-MS)与SERS的结合

纸喷雾质谱是一种质谱技术, 将样品加在三角形纸上, 通过施加高电压, 目标分子在电场的驱动下到达纸尖, 形成电喷雾, 离子化后进入质谱分析. 与SERS技术结合, 主要是将纸质SERS基底与其结合, 实现原位的SERS检测, 用作物质的分析和确认.

Driskell等^[49]利用AgNP纸质SERS基底擦拭可疑物质进行取样, 通过分析5种代表性的物质建立了PSI-MS-SERS的分析方法(图16), 盲测准确率达到99.8%. 在MS和MS-MS不能区分四氢大麻酚JWH-018同分异构体的情况下, 通过SERS测试成功进行了区分; Cooks及其学生^[76]将PSI-MS与SERS结合, 探索了便携仪器

在真实场景检测应用的可能性; 之后Cooks等^[75]利用纸喷雾质谱测试了芬太尼及其类似物, 并且结合SERS技术对所测试的结果进行了确认. 总之, SERS-PSI-MS已经被证明是在现代化毒品检测方面有应用前景的技术, 将来结合多变量的自动识别技术以及对质谱仪进行小型化后, 可以逐步实现商业化.

3.4 SERS数据分析方法

SERS测试的数据为光谱数据, 通常的做法是直接

图 15 控制AgNP团聚的微流控装置. (a) AgNP溶胶、唾液样品和盐溶液载入到装置中, 通过真空泵驱动三种液体的流动. (b) 在结合处, 样品支流被两侧的支流所包裹. (c) AgNP、目标物和盐溶液反应的过程示意图^[16] (网络版彩图)

Figure 15 Flow-focusing microfluidic device used for controlled AgNP aggregation. (a) Ag-NP suspension, a saliva sample, and salt solution are loaded in the device and driven through it by a vacuum pump. (b) At the flow-focusing junction, the sample stream is enveloped by the side-streams and diffusion drives lateral mass transport between the laminar flows. (c) Schematic diagram of the reaction: AgNP, analyte, and salt solution^[16] (color online).

图 16 纸喷雾质谱和SERS结合测试样品的过程。(a) 带有纸质增强基底的管壳。(b) 样品条向着质谱移动进行进样(相对于质谱仪的进样口)。(c) 样品条移动回到激光下方, 进行SERS光谱的采集^[49] (网络版彩图)。

Figure 16 The process of detection of drugs using SERS-PSI-MS. (a) Cartridge with plasmonic paper for integrated SERS-PSI-MS analysis. (b) The sample strip is slid forward (relative to the MS inlet), initiating electrical contact and, upon addition of solvent, starting the paper spray process. (c) The sample strip is slid backward to position the paper substrate below the focused laser for the collection of SERS spectra ^[49] (color online).

分析SERS谱图, 来进行物质的鉴定。但在测试中, 一方面直接分析物质结构相似分子或者复杂基质中目标分子的谱图遇到了很大的困难, 无法区分谱图相近的物质^[59]; 例如, 在分析芬太尼与其化学前驱体*N*-苯乙基4-哌啶酮(NPP)和4-苯胺基-*N*-苯乙基哌啶(4-ANPP), 由于这三种物质的结构类似, 导致无法通过其光谱图进行区别^[43](图17)。

另一方面, 随着SERS技术在复杂基质中的实际应用, 痕量物质的信号很难与基质背景进行分离, 无法观测到目标物的信号。例如, 在检测尿液中的毒品时, 由于尿液基质本身的SERS信号较强, 含有低浓度甲基苯丙胺的尿液的SERS谱图相比, 非专业人员无法区分这两种谱图的差别, 无法进行实际应用(图18)^[18]。因此实际应用中利用拉曼光谱进行物质识别, 对光谱的数据分析提出了很高的要求。

为了对复杂的SERS数据分析, 研究人员通常借助化学计量学的方法。Moskovits等^[83]利用经典最小二乘法(CLS)对甲基苯丙胺、可卡因和罂粟碱进行分类, 并确定了各种物质的检测限。之后, Moskovits等^[43]利用偏最小二乘法(PLSDA)(原理如图19所示)分层建模分离了芬太尼及其类似物4ANPP和NPP(图20)。从图20可以看出, 通过建立多个模型, 设定不同的分离阈值, 逐级分层建模进行分离。从这里也可以看出, 通过设置严格合适的分离阈值, 低的误分类率和ROC曲线都说明了PLSDA表现出了较好的性能。

图 17 4ANPP, 芬太尼, NPP及阴性对照的光谱图。由于其光谱图相似而无法区分。阴性对照的拉曼峰来自于AgNP溶胶中的柠檬酸盐^[43] (网络版彩图)。

Figure 17 Spectrum of 4ANPP, fentanyl, NPP, and negative control, respectively. Spectral features between 4ANPP, fentanyl, and NPP are similar and difficult to be differentiated. Bands seen in the negative control are due to citrate from AgNP colloid ^[43] (color online).

图 18 (a, b)为正常未吸毒人员尿液的SERS光谱图, (c, d)为含有50 ppm甲基苯丙胺尿液的光谱图。非专业人员无法通过谱图来判断尿液中是否含有毒品^[18] (网络版彩图)。

Figure 18 (a, b) SERS spectra of normal persons' urine; (c, d) SERS spectra of urine with 50 ppm methamphetamine. Non-professionals cannot judge whether the urine contains drugs through the SERS spectra ^[18] (color online).

McCord等^[42]则利用主成分分析的方法(PCA), 对不同的拉曼位移范围内的数据进行分析, 将芬太尼与

图 19 分层建模的步骤和方法。其中绿色方块代表应用 PLSDA 模型, 蓝色方块代表分类节点, 灰色的则表明在分类阈值大于 0.8 或小于 0.2 时, 数据不能分类^[43] (网络版彩图)

Figure 19 The steps and flow of the hierarchical modeling approach. Each green square refers to the calibration and application of a PLSDA Model. Blue squares refer to classification nodes for given data. Grey squares indicate data that was not able to be classified using the strict classification of a probability of classification ≥ 0.8 or ≤ 0.2 [43] (color online).

其结构类似物和常见的毒品进行了分离(图21)。Wang 等^[59,81]也利用了 PCA 的方法对纯 THC、大麻吸食者的唾液、健康人的唾液和尿样, THC 加标的尿样和大麻吸食者的尿样进行了分离。Goodacre 等^[84]则利用此方法对包括甲氧麻黄酮、合成大麻素进行了分类。

本研究团队^[18]利用结合主成分分析(PCA)和支持向量机(SVM)的方法对正常人的尿液、含有不同种类毒品以及含同一毒品不同浓度的尿液进行了分类。并且对真实的、已经验证过浓度的样品进行判断, 识别率达到了 90% 以上, 证明此方法在处理复杂基质中目标物的数据时是有效的。Docoslis 等^[31]利用 PCA-SVM 模型成功地对结构类似的毒品进行了定量和定性, 定性的正确率达到 100%, 对唾液中可卡因定量的准确率达到了 98.3%。

综上, 现在 SERS 光谱数据的分析方法有包括 PCA、PLS、CLS 和 SVM 等。这些数据分析方法的应用主要是为了解决相似物质或者复杂基质中痕量物质的分析。近年来, 深度学习网络, 例如, 多层感知器、完全连接网络(FNN)、卷积神经网络(CNN)、递归神经网络、完全卷积网络(FCN)和主成分分析网络(PCA-

图 20 每个模型应用步骤的分类预测结果(左列)和分类概率(右列)。预测结果中的红色虚线表示每个模型计算出的分离阈值。模型 1、2 和 3 的分离阈值分别计算为 0.591、0.557 和 0.483。右栏中的橙色虚线表示严格的分类阈值 0.8 和 0.2。对于每个散点图, 在图的右侧调出分类的区域^[43] (网络版彩图)

Figure 20 Class prediction results (left column) and probabilities of classification (right column) for each model application step. The red dashed lines in the prediction results indicate the calculated separation threshold for each model. Separation thresholds were calculated to be 0.591, 0.557, and 0.483 for Model 1, 2, and 3, respectively. Orange dashed lines in the right column indicate strict classification threshold of 0.8 and 0.2. Regions of classes are called out to the right of the plots for each scatter plot [43] (color online).

Net)等已成功应用于光谱学的分析。Weng 等^[85]利用 FNN, CNN, FCN 和 PCANet 对尿液中的毒品进行识别, 并且与传统的近邻算法(KNN), SVM, 随机森林(RF), 逻辑回归(LR)和 PLS 进行了对比, 发现 CNN 的识别准确率最高, 并且优于传统的方法(见表 2)。

但是, 需要强调的是, SERS 光谱不同于拉曼光谱, SERS 光谱很容易受到浓度、增强基底、分子取向、竞争吸附、目标物的基质、积分时间而改变。因此, 现在的数据分析方法建立的定量和定性模型不会很稳健。如何建立稳定可靠的 SERS 数据分析方法, 是研究人员需要关注的一个重要问题^[39]。

4 总结与展望

SERS 因在毒品检测中具有快速无损、指纹识别、高灵敏、高准确率的特点而备受关注。近年来, 由

图 21 基于不同种类毒品分类数据的二维主成分分析图. (a) 分析物的光谱范围为 $3278\sim 200\text{ cm}^{-1}$ 时的分类结果, (b) 分析物的光谱范围为 $1700\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 时的分类结果^[42] (网络版彩图)

Figure 21 2D principle component analysis plots showed the separation of data based on different classes of drugs. (a) Analytes' spectra of $3278\sim 200\text{ cm}^{-1}$; (b) analytes' spectra of $1700\sim 400\text{ cm}^{-1}$ [42] (color online).

表 2 通过分析SERS光谱不同方法对尿液中毒品识别准确率的比较

Table 2 Recognition accuracy of drugs in urine using SERS with different methods

Methods	Input form	ACC _C (%)	ACC _V (%)	ACC _P (%)
FNN	Vector	60.89	60.57	60.03
CNN ^(a)		99.56	94.93	94.58
FCN ^(a)		47.65	44.03	44.03
PCANet ^(a)		99.43	55.87	57.3
PCANet ^(a)		99.45	81.35	81.36
PCANet ^(a)		99.94	84.3	84.13
CNN ^(b)	Matrix	99.9	98.17	98.05
FCN ^(b)		97.64	94.97	95.01
PCANet ^(b)		99.63	64.41	65.22
PCANet ^(b)		99.98	94.78	95.54
PCANet ^(b)		99.95	96.11	96.61
RF	Vector	99.68	87.88	87
KNN		99.93	96.06	95.75
SVM		99.96	97.97	97.76

a) 输入的数据为一维向量, b) 输入的数据为二维矩阵.

于激光技术和纳米合成技术的成熟, SERS在毒品检测方面的研究越来越多, 包括检测毒品种类的增多, 高灵敏的实用型的基底不断出现, 对SERS检测技术和数据分析方法的研究也不断加深.

而对于SERS在毒品检测方面更注重的是实际应用. 在SERS技术不断进步和发展的同时仍然存在着一些难点问题. 主要体现在以下四个方面: (1) 毒品的标

准SERS谱图库. 目前, 运用SERS检测的毒品的种类越来越多, 但是现在没有针对毒品的建立的标准谱图库. 对于同一种物质, 不同的团队的测试的谱图不尽相同, 谱图分析的方法也各有差异. 并且考虑到使用的不同的SERS基底和物质的浓度, 情况会变得更复杂. 因此, 建立SERS测试的标准和相关谱图库是非常必要的; (2) SERS增强基底. SERS基底的合成和制备方法各种各样, 但纳米粒子制备技术还无法保证合成粒子的均一性, 严重影响了SERS信号的重现性, 并且缺少普适性、高灵敏、易携带、易保存的SERS基底; (3) 复杂样品的前处理方法. 无论是对于缴获的毒品还是人体检材, 一直缺少快速、简单、高效的前处理方法, 由于SERS高灵敏检测的特点, 这大大限制SERS技术在一线的使用; (4) 数据分析方法. 如前文提到的, SERS信号会受到多重因素的影响而发生改变, 分析的准确率就会降低, 因此对于数据的分析方法就必须考虑到这一点才能得到稳定可靠的结果.

因此, 未来SERS在毒品检测中的应用可以在以下几个方面展开研究: (1) 毒品的标准拉曼及SERS谱图库的建立; (2) 通用型、高稳定性、高灵敏性、保质期长的SERS基底的制备; (3) 对于特定检材普适型的前处理方法, 可快速提取目标物; (4) 稳健的SERS光谱数据处理方法的研究.

尽管面临众多的困难和挑战, 但随着相关仪器技术的发展, 对SERS研究的不断加深, SERS在毒品检测方面会取得更大的进展, 同时带动SERS技术在公安安全领域发挥更大的作用.

参考文献

- 1 Strano-Rossi S, Colamonici C, Botrè F. *Anal Chim Acta*, 2008, 606: 217–222
- 2 Concheiro M, Simões SMSS, Quintela O, de Castro A, Dias MJR, Cruz A, López-Rivadulla M. *Forensic Sci Int*, 2007, 171: 44–51
- 3 Saitman A, Park HD, Fitzgerald RL. *J Anal Toxicol*, 2014, 38: 387–396
- 4 Namera A, Nakamoto A, Saito T, Nagao M. *Forensic Toxicol*, 2011, 29: 1–24
- 5 Raman CV, Krishnan KS. *Nature*, 1928, 121: 501–502
- 6 Liu G, Zheng H, Lu J. *Trends Environ Anal Chem*, 2017, 16: 16–23
- 7 Fleischmann M, Hendra PJ, McQuillan AJ. *Chem Phys Lett*, 1974, 26: 163–166
- 8 Kneipp K, Wang Y, Kneipp H, Perelman LT, Itzkan I, Dasari RR, Feld MS. *Phys Rev Lett*, 1997, 78: 1667–1670
- 9 Panneerselvam R, Liu GK, Wang YH, Liu JY, Ding SY, Li JF, Wu DY, Tian ZQ. *Chem Commun*, 2018, 54: 10–25
- 10 梁鲁宁, 徐丽娜, 周恒智, 刘维维, 罗文楠, 陈志鹤. 刑事技术, 2003, 1: 17–19
- 11 赵金涛, 徐存英, 段文彪, 张鹏翔, 司民真, 杨群. 光谱学与光谱分析, 2002, 4: 588–590
- 12 陈宁, 张晓霞, 张建华, 廖广军, 张卫红. 中国人民公安大学学报(自然科学版), 2009, 15: 1–4
- 13 耿莹莹, 李亚飞, 刘湘祁, 王红球, 易裕民. 光散射学报, 2015, 27: 44–48
- 14 徐利英, 王锐. 刑事技术, 2014, 1: 9–13
- 15 Angel S, Roe J, Andresen B, Myrick ML, Milanovich, FP. Development of a drug assay using surface-enhanced Raman spectroscopy. In: Katzir A, Eds. *Proceedings of Optical Fibers in Medicine V*. Los Angeles: SPIE, 1990. 469–473
- 16 Andreou C, Hoonejani MR, Barmi MR, Moskovits M, Meinhardt CD. *ACS Nano*, 2013, 7: 7157–7164
- 17 Qian K, Yang L, Li Z, Liu J. *J Raman Spectrosc*, 2013, 44: 21–28
- 18 Dong R, Weng S, Yang L, Liu J. *Anal Chem*, 2015, 87: 2937–2944
- 19 Han Z, Liu H, Meng J, Yang L, Liu J. *Anal Chem*, 2015, 87: 9500–9506
- 20 Han Z, Liu H, Wang B, Weng S, Yang L, Liu J. *Anal Chem*, 2015, 87: 4821–4828
- 21 Kline ND, Tripathi A, Mirsafavi R, Pardoe I, Moskovits M, Meinhardt C, Guicheteau JA, Christesen SD, Fountain Iii AW. *Anal Chem*, 2016, 88: 10513–10522
- 22 Ma Y, Liu H, Han Z, Yang L, Liu J. *Analyst*, 2015, 140: 5268–5275
- 23 Ma Y, Liu H, Mao M, Meng J, Yang L, Liu J. *Anal Chem*, 2016, 88: 8145–8151
- 24 Xu Z, Jiang J, Wang X, Han K, Ameen A, Khan I, Chang TW, Liu GL. *Nanoscale*, 2016, 8: 6162–6172
- 25 Souza MA, de Oliveira KV, Oliveira FCC, Silva LP, Rubim JC. *Vibral Spectr*, 2018, 98: 152–157
- 26 Sägmüller B, Schwarze B, Brehm G, Trachta G, Schneider S. *J Mol Structure*, 2003, 661–662: 279–290
- 27 Dana K, Shende C, Huang H, Farquharson S. *J Anal Bioanal Tech*, 2015, 6: 289
- 28 Farquharson S, Shende C, Sengupta A, Huang H, Inscore F. *Pharmaceutics*, 2011, 3: 425–439
- 29 Littleford RE, Matousek P, Towrie M, Parker AW, Dent G, Lacey RJ, Smith WE. *Analyst*, 2004, 129: 505–506
- 30 Inscore F, Shende C, Sengupta A, Huang H, Farquharson S. *Appl Spectrosc*, 2011, 65: 1004–1008
- 31 Dies H, Raveendran J, Escobedo C, Docoslis A. *Sens Actuat B-Chem*, 2018, 257: 382–388
- 32 Ameku WA, de Araujo WR, Rangel CJ, Ando RA, Paixão TRLC. *ACS Appl Nano Mater*, 2019, 2: 5460–5468
- 33 Skoupá V, Jenišťová A, Setnička V, Matějka P. *Langmuir*, 2019, 35: 4540–4547
- 34 Feng S, Chen W, Huang W, Cheng M, Lin J, Li Y, Chen R. *Chin Opt Lett*, 2009, 7: 1055–1057
- 35 Li PW, Zhang J, Zhang L, Mo YJ. *Vibral Spectr*, 2009, 49: 2–6
- 36 Rana V, Cañamares MV, Kubicek T, Leona M, Lombardi JR. *J Forensic Sci*, 2011, 56: 200–207
- 37 Wu HY, Cunningham BT. *Nanoscale*, 2014, 6: 5162–5171
- 38 Haddad A, Comanescu MA, Green O, Kubicek TA, Lombardi JR. *Anal Chem*, 2018, 90: 12678–12685
- 39 Haddad A, Green O, Lombardi JR. *Spectr Lett*, 2019, 52: 462–472
- 40 Shende C, Farquharson A, Brouillette C, Smith W, Farquharson S. *Molecules*, 2019, 24: 2578
- 41 Wang K, Xu B, Wu J, Zhu Y, Guo L, Xie J. *Electrophoresis*, 2019, 40: 2193–2203

- 42 Wang L, Deriu C, Wu W, Mebel AM, McCord B. *J Raman Spectrosc*, 2019, 50: 1405–1415
- 43 Mirsafavi R, Moskovits M, Meinhardt C. *Analyst*, 2020, 145: 3440–3446
- 44 孔令策, 左国民, 刘广强, 程振兴, 蔡伟平. 光散射学报, 2010, 22: 34–38
- 45 陈志杰, 马小卫, 陈薪璇, 韩斯琴高娃, 哈斯乌力吉. 分析测试学报, 2020, 39: 1073–1078
- 46 Mostowtt T, McCord B. *Talanta*, 2017, 164: 396–402
- 47 de Nijs B, Carnegie C, Szabó I, Gryns DB, Chikkaraddy R, Kamp M, Barrow SJ, Readman CA, Kleemann ME, Scherman OA, Rosta E, Baumberg JJ. *ACS Sens*, 2019, 4: 2988–2996
- 48 Deriu C, Conticello I, Mebel AM, McCord B. *Anal Chem*, 2019, 91: 4780–4789
- 49 Burr DS, Fatigante WL, Lartey JA, Jang W, Stelmack AR, McClurg NW, Standard JM, Wieland JR, Kim JH, Mulligan CC, Driskell JD. *Anal Chem*, 2020, 92: 6676–6683
- 50 Trachta G, Schwarze B, Brehm G, Schneider S, Hennemann M, Clark T. *J Raman Spectrosc*, 2004, 35: 368–383
- 51 方威, 程子贺, 张欣伟, 沈爱国, 胡继明. SERS活性微滴管基底用于血液中毒品的快速、定量检测. 见: 第十九届全国光散射学术会议. 广州, 2017
- 52 沈薇, 周亮, 董荣录, 余道洋, 唐祥虎. 光散射学报, 2019, 31: 353–360
- 53 Qu D, Wang Y, Jiao Y, Hua L, Liu CW, Liu JH, Chen AY. *Chin J Health Lab Technol*, 2009, 19: 2558–2559 (in Chinese) [曲典, 王燕, 焦义, 华琳, 刘春伟, 刘敬华, 陈安宇. 中国卫生检验杂志, 2009, 19: 2558–2559]
- 54 许清良. 毛发中冰毒微流控芯片检测及透射电镜芯片的研制. 硕士学位论文. 厦门: 厦门大学, 2017
- 55 Faulds K, Smith WE, Graham D, Lacey RJ. *Analyst*, 2002, 127: 282–286
- 56 Sägmüller B, Schwarze B, Brehm G, Schneider S. *Analyst*, 2001, 126: 2066–2071
- 57 Stewart A, Bell SEJ. *Chem Commun*, 2011, 47: 4523–4525
- 58 Yu WW, White IM. Paper SERS chromatography for detection of trace analytes in complex samples. In: Fountain AW, Eds. *Chemical, Biological, Radiological, Nuclear, and Explosives*. Baltimore: SPIE, 2013. 1–10
- 59 Sivashanmugan K, Squire K, Tan A, Zhao Y, Kraai JA, Rorrer GL, Wang AX. *ACS Sens*, 2019, 4: 1109–1117
- 60 Trachta G, Schwarze B, Sägmüller B, Brehm G, Schneider S. *J Mol Structure*, 2004, 693: 175–185
- 61 Shende C, Huang H, Farquharson S. Detection of illicit drugs in impaired driver saliva by a field-usable SERS analyzer. In: Cullum BM, McIlmore ES, Eds. *Smart Biomedical and Physiological Sensor Technology XI*. Baltimore: SPIE, 2014. 910709
- 62 Yang Y, Li ZY, Yamaguchi K, Tanemura M, Huang Z, Jiang D, Chen Y, Zhou F, Nogami M. *Nanoscale*, 2012, 4: 2663–2669
- 63 Han SQGW, Chen X, Zhang C, Zhao H, Lin S, Zhang Y, Hasi WLJ. *Anal Sci*, 2019, 35: 1209–1213
- 64 Mabbott S, Correa E, Cowcher DP, Allwood JW, Goodacre R. *Anal Chem*, 2013, 85: 923–931
- 65 Mabbott S, Eckmann A, Casiraghi C, Goodacre R. *Analyst*, 2013, 138: 118–122
- 66 Lee WWY, Silverson VAD, Jones LE, Ho YC, Fletcher NC, McNaull M, Peters KL, Speers SJ, Bell SEJ. *Chem Commun*, 2016, 52: 493–496
- 67 Alharbi O, Xu Y, Goodacre R. *Analyst*, 2015, 140: 5965–5970
- 68 Yang T, Guo X, Wang H, Fu S, Wen Y, Yang H. *Biosens Bioelectron*, 2015, 68: 350–357
- 69 Siddhanta S, Wróbel MS, Barman I. *Chem Commun*, 2016, 52: 9016–9019
- 70 Farquharson S, Lee YH. Trace drug analysis by surface-enhanced Raman spectroscopy. In: Lieberman RA, Eds. *Biochemical and Biomolecular Sensing*. Boston: SPIE, 2000. 89–95
- 71 Bell SEJ, Fido LA, Sirimuthu NMS, Speers SJ, Peters KL, Cosbey SH. *J Forensic Sci*, 2007, 52: 1063–1067
- 72 Zhang D, You H, Yuan L, Hao R, Li T, Fang J. *Anal Chem*, 2019, 91: 4687–4695
- 73 Si KJ, Guo P, Shi Q, Cheng W. *Anal Chem*, 2015, 87: 5263–5269
- 74 Shende C, Brouillette C, Farquharson S. *Analyst*, 2019, 144: 5449–5454
- 75 Fedick PW, Pu F, Morato NM, Cooks RG. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2020, 31: 735–741
- 76 Fedick PW, Morato NM, Pu F, Cooks RG. *Int J Mass Spectrometry*, 2020, 452: 116326
- 77 Zhu Y, Zhang L, Yang L. *Mater Res Bull*, 2015, 63: 199–204
- 78 李树平. 金纳米颗粒自组装体及其对毒品SERS检测研究. 硕士学位论文. 合肥: 安徽大学, 2019
- 79 Yu B, Cao C, Li P, Mao M, Xie Q, Yang L. *Talanta*, 2018, 186: 427–432
- 80 于博荣. 不同体系下毒品的SERS解析方法研究. 博士学位论文. 合肥: 中国科学技术大学, 2018

- 81 Sivashanmugan K, Zhao Y, Wang AX. *Biosensors*, 2019, 9: 125
- 82 Hidi IJ, Jahn M, Weber K, Bocklitz T, Pletz MW, Cialla-May D, Popp J. *Anal Chem*, 2016, 88: 9173–9180
- 83 Salemmilani R, Mirsafavi RY, Fountain AW, Moskovits M, Meinhardt CD. *Analyst*, 2019, 144: 1818–1824
- 84 Muhamadali H, Watt A, Xu Y, Chisanga M, Subaihi A, Jones C, Ellis DI, Sutcliffe OB, Goodacre R. *Front Chem*, 2019, 7: 412
- 85 Weng S, Yuan H, Zhang X, Li P, Zheng L, Zhao J, Huang L. *Analyst*, 2020, 145: 4827–4835

Progress of the applications of surface-enhanced Raman spectroscopy in illicit drug detection

Ronglu Dong^{1,2,3}, Shaofei Li^{1,2}, Dongyue Lin^{1,2}, Hui Chen³, Liangbao Yang^{1*}

¹ Institute of Health & Medical Technology, Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy Sciences, Hefei 230031, China

² University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China

³ Anhui CAS-SAFER Technology Co., Ltd., Hefei 230088, China

*Corresponding author (email: lbyang@iim.ac.cn)

Abstract: Surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) is a Raman spectroscopy technology that can enhance the analyte signal with the help of noble nanomaterials. Due to the merits of fingerprint recognition, high sensitivity, high accuracy, fast and non-destructive detection, and no interference from water. More and more attentions are being paid to SERS, especially in the application of trace drug-detection on site in forensic science. SERS is not only used for the detection of pure solutions, but also gradually expanded to complex, including seized drugs and human specimen. This review focused on the types and methods of SERS for the detection of drugs, introduced the development of enhanced substrates for drug detection, and the progress of SERS-based detection technology, and summarized the analysis methods of SERS data. Finally, we discussed the main challenges of SERS used on-site drug-detection and proposed the development trend of trace-detection based on SERS.

Keywords: surface-enhanced Raman spectroscopy, illicit drug, substrate, trace detection, data analysis

doi: [10.1360/SSC-2020-0196](https://doi.org/10.1360/SSC-2020-0196)