

doi: 10.19969/j.fxcsxb.22062802

拉曼光谱检测手性化合物研究进展

李丹, 胡瑞琪, 李攻科*, 夏凌*

(中山大学 化学学院, 广东 广州 510006)

摘要: 手性化合物的结构和理化性质相似, 但其在生物体内的药效作用或毒性程度有很大差异, 误用可能造成严重危害, 因此发展高效、准确的手性化合物检测技术十分重要。然而传统的检测方法不仅繁琐、耗时, 而且难以检测复杂体系中的手性化合物, 限制了手性化学的发展。拉曼光谱作为一种强大的表面分析技术, 不仅能提供化合物丰富的结构信息, 而且具有无损和快速检测等优点, 在手性化合物的检测中显现出广阔的应用前景。该文综述了近年来拉曼光谱检测手性化合物的研究进展, 包括拉曼光学活性光谱、对映选择性拉曼光谱、低频拉曼光谱和表面增强拉曼散射光谱。最后提出了亟需解决的问题和未来的发展趋势。

关键词: 拉曼光谱; 手性化合物; 研究进展

中图分类号: O657.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-4957(2022)09-1431-08

Progress in Raman Spectroscopy for Chiral Compounds Detection

LI Dan, HU Rui-qi, LI Gong-ke*, XIA Ling*

(School of Chemistry, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: The structures and physicochemical properties of chiral compounds are similar, but their pharmacological effects or toxicity levels in living species are quite different, and their improper usage might hurt humans greatly. As a result, developing an effective and precise approach for chiral compounds detection is critical. However, traditional detection methods are tedious, time-consuming, and difficult to identify chiral compounds in complex systems, which severely limit the progress of chiral chemistry. Raman spectroscopy, as a powerful surface-interface analysis technique, could not only provide rich structural information of compounds, but also have the advantages of nondestructive and rapid detection, showing a broad application prospect in the detection of chiral compounds. In this paper, recent development of Raman spectroscopy in the detection of chiral compounds is reviewed, including Raman photoactivity spectroscopy, enantioselective Raman spectroscopy, low frequency Raman spectroscopy, and surface-enhanced Raman scattering spectroscopy. Finally, the problems that need to be solved urgently are presented, and the development trend is foreseen.

Key words: Raman spectrum; chiral compounds; research progress

手性是自然界中的一种常见现象, 不仅与生物密切相关的蛋白质、氨基酸、糖、酶等物质都有手性, 许多药物和农药也具有手性^[1]。手性化合物的结构和理化性质非常相似, 但药效和毒性却有很大的差别^[2-3]。例如, *L*-3, 4-二羟基苯丙氨酸是目前治疗帕金森最有效且应用最广泛的药物, 而*D*-3, 4-二羟基苯丙氨酸不仅没有药理活性, 还对人体有害^[4]。因此, 建立准确、高效的手性化合物检测方法具有重要意义。迄今为止, 已有许多分析技术用于手性化合物的检测, 包括高效液相色谱法^[5-6]、比色法^[7-8]和荧光法^[9-11]等。尽管这些技术在推动手性化合物的分析和检测中已有较大进展, 但随着手性化学的发展, 如何实现复杂体系中手性化合物、样品表面手性以及多手性中心化合物的检测等成为今后发展手性分析化学最大的挑战, 选择合适的光谱技术以建立高效、准确检测手性化合物的方法具有重要的现实意义。

拉曼光谱具有无损和检测快速等优点, 并能提供化合物特有的“指纹信息”, 在分析手性化合物方面显示出很好的发展潜力。目前, 用于检测手性化合物的拉曼光谱主要有拉曼光学活性(Raman

收稿日期: 2022-06-28; 修回日期: 2022-07-14

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(22134007); 国家自然科学基金项目(21976213, 22076223); 广东省食品安全重点领域研发计划(2019B020211001); 国家重点研发计划项目(2019YFC1606101); 大学生创新训练项目(202210400)

* 通讯作者: 李攻科, 教授, 研究方向: 色谱及光谱分析, 分析仪器研制, 复杂样品快速分离分析等, E-mail: cesgkl@mail.sysu.edu.cn
夏凌, 副研究员, 研究方向: 微纳分离分析, 光谱分析, E-mail: xialing@mail.sysu.edu.cn

photoactivity, ROA) 光谱、对映选择性拉曼 (Enantioselective Raman, esR) 光谱、低频拉曼 (Low frequency Raman, LFR) 光谱以及表面增强拉曼散射 (Surface-enhanced Raman scattering, SERS) 光谱。ROA 光谱法是传统的手性化合物检测方法, 其测量结果准确, 但是由于光谱信号弱、检测时间长, 检测效率受到极大限制^[12-14]。相对于 ROA 光谱, esR 光谱检测速度快、成本低, 但由于数据处理困难^[15-17], 目前很少用于手性化合物的检测。与 ROA 光谱和 esR 光谱不同, LFR 光谱和 SERS 光谱无需依靠偏振光的作用, LFR 光谱检测的关键在于如何解析拉曼光谱的低频区信息^[18-19]; 而 SERS 光谱是以 SERS 基底为基础, 通过放大基底与不同手性化合物间的相互作用进行检测。另外, SERS 光谱法和其他方法联用也为手性化合物检测提供了一种新思路^[20-22]。本文综述了 ROA 光谱、esR 光谱、LFR 光谱以及 SERS 光谱检测手性化合物的研究进展, 并对目前存在的问题及未来研究趋势进行了总结和展望。

1 拉曼光学活性光谱

ROA 光谱是一种用于手性化合物检测的特殊的拉曼光谱技术, 来源于手性化合物左右圆偏振光的差分拉曼散射^[12-14], 因此对物质的手性结构非常敏感^[23-24], 是传统的手性化合物检测方法。得益于其在手性化合物检测方面的优势, ROA 光谱最近在立体化学^[25-26]、生物化学^[27]、制药^[28-29]和生命科学^[30]等领域有广泛应用。

1993 年, Polavarapu 等^[31]利用 ROA 光谱成功地确定了有机硫化物的绝对构型。这是首次利用 ROA 光谱法对手性化合物进行检测。然而受限于当时的实验条件, 在接下来的十年中研究相对较少。2007 年, Hug 等^[32]利用 ROA 光谱对手性氘代新戊烷进行了识别, 再次展现了 ROA 光谱在手性检测方面的优势。随后, Chruszcz - Lipska 等^[33]通过 ROA 光谱法检测了西伯利亚冷杉针油中的乙酸龙脑酯对映体, 首次采用 ROA 光谱完成了对复杂体系中手性化合物的检测。另外 ROA 光谱还可用于手性固体样品的检测, Hasegawa 等^[34]通过 ROA 光谱法对全氟烷基化合物的结晶固体样品进行分析, 发现其具有显著的光学活性, 成功实现了全氟烷基化合物对映体的区分(图 1)。图 1A 是用于扫描 ROA 光谱仪的拉曼成像显微镜, 该仪器由电荷耦合元件 (Charge-coupled device, CCD)、光栅、物镜、边缘滤波器以及激发波长为 532 nm 的激光器组成。为了实现 ROA 的测量, 需在物镜上方放置一个 $\lambda/4$ 波板, 以形成右旋或左旋的圆偏振光对样品进行照射(图 1B)。图 1C 是仪器的安装示意图, 其中边缘滤波器能起到消除瑞利散射光的作用, 当进行 ROA 检测时, 边缘滤波器会将消除瑞利散射光后的拉曼散射光引入光栅中, 最后借助 CCD 对其进行检测。图 1D 是物镜与样品相距高度的示意图, 其中物镜的共焦孔内径为 25 μm 。用此装置进行 ROA 检测, 可以得到具有 10 μm 内径和 30 μm 深的激光斑点的拉曼光谱。

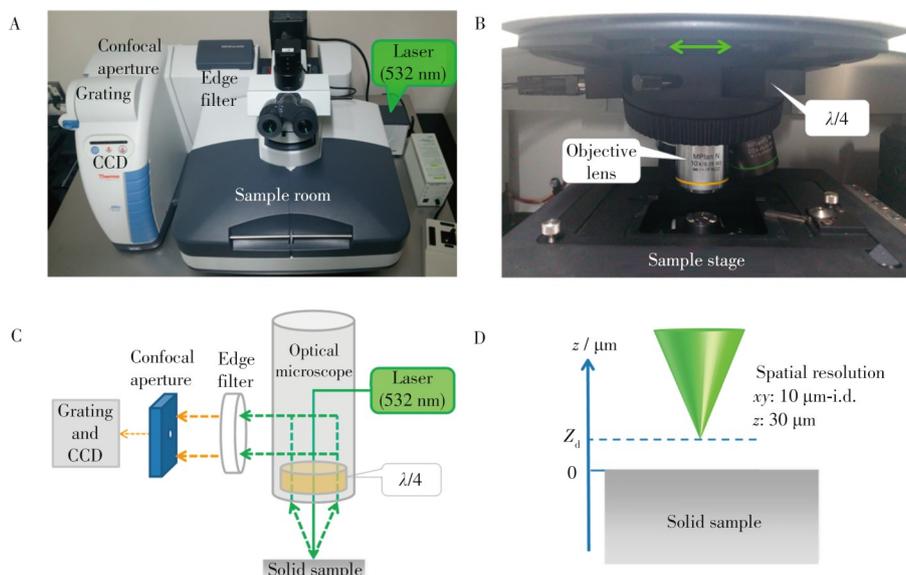


图 1 用于 ROA 检测的仪器总体视图(A); 样品室内部(B); 安装示意图(C); 焦点距样品表面的高度(D)^[34]
Fig. 1 Overall view of the apparatus for ROA measurement (A); inside of the sample room (B); diagram of the setup (C); the height position of the focal point from the sample surface (D)^[34]

然而, ROA 信号强度通常比传统拉曼光谱弱 3~5 个数量级^[35], 且所需样品浓度高、采集时间长, 应用受到很大限制。为了提高 ROA 光谱的检测效率, Li 等^[36]设计了一款以 457 nm 激光器作为光源的短波长 ROA 仪器, 其灵敏度比商用的 532 nm 手性拉曼光谱仪高。短波长手性拉曼光谱仪的成功研制, 实现了低功率、短时间、低浓度手性化合物的 ROA 检测^[37]。此外, 结合密度泛函理论计算^[38]、机器学习^[39]等技术手段也能加强 ROA 光谱对手性化合物的检测效率。

2 对映选择性拉曼光谱

传统的 ROA 光谱能较好地检测手性化合物, 但其光谱信号弱、检测时间长。为了提高检测效率, Kiefer 等^[40]提出了一种全新的基于偏振分辨信号的拉曼手性检测方法, 即 esR 光谱。该法仅需将半波延迟器添加到自动偏振分辨拉曼装置中, 即可进行手性化合物的检测。与 ROA 光谱类似, esR 光谱还充分利用了手性化合物的光学活性, 即当线偏振光照射在样品上时, 装置检测臂中的半波延迟器会使拉曼信号产生相位偏移^[17], 导致对映体光谱的对称性被破坏, 从而达到检测手性化合物的目的。

2018 年, Kiefer 等^[41]利用 esR 光谱对手性 2-丁醇进行分析, 首次将 esR 光谱用于手性化合物的检测。随后, 他们将 esR 光谱与部分最小二乘回归相结合, 成功地确定了手性化合物 5,6-二苯基-吗啉-2-酮的对映体纯度^[42]。最近, Kiefer 等^[43]将 esR 光谱与多元数据分析方法相结合, 对手性醇 4-甲基戊-2-醇进行了分析, 这项工作展现了 esR 光谱在检测手性化合物中的潜力。但是该项技术目前尚处于起步阶段, 未来还需要更多的研究人员加入以推进其走向成熟。

3 低频拉曼光谱

LFR 光谱又称低波数或太赫兹拉曼光谱, 与目前常用的中频拉曼光谱相比, 具有维护成本低、实验设置灵活、检测时间短等优点^[18-19]。不同于 ROA 光谱和 esR 光谱, LFR 光谱可以获得拉曼光谱低频区域的信息。因此, 在不依赖于偏振光的作用下, 仅通过分析拉曼光谱低频区域的特征峰信息, 即可实现手性化合物的检测。这是因为拉曼光谱的低频区域信息丰富, 且极易受极化变化的影响。然而, 大多数的拉曼光谱仪都不能得到低频区的信息。近年来, 体全息光栅的发展使 LFR 光谱检测成为可能。目前采用 LFR 光谱检测手性化合物的研究较少, Aviv 课题组在该领域做出了突出贡献^[44-46]。

大多数拉曼光谱只能检测溶液中的手性化合物, 很少用于手性固体样品的检测。2017 年, Aviv 等^[44]首次提出利用 LFR 光谱对手性固体样品进行检测, 成功实现了对氨基酸外消旋晶体和对映体纯晶体的分析。随后, Aviv 等^[45]利用 LFR 光谱法成功测定了晶体的对映体过量值, 该法简单、快速, 具有较高的手性灵敏度, 为晶体表面的手性表征提供了一种新的方法。最近, Aviv 等^[46]通过对传统拉曼仪器的光学设置进行调整: 在激发路径中添加半波延迟器, 在收集路径中添加 Glan-Taylor 偏振器, 最终成功检测了 3 对手性氨基酸(图 2A)。在传统的拉曼装置中, 其焦锥是对称的(图 2B), 当偏振光入射到对映体上时, *D*-对映体和 *L*-对映体分别顺时针和逆时针旋转相同的角度, 无法实现手性化合物的检测(图 2C)。而通过上述调整后可产生不对称的焦锥(图 2D), 这种不对称会形成不对称散射截面。与传统的拉曼装置不同, 改进后的装置能够选择激发和收集信号的偏振平面。当以偏振光束激发时, 由于焦锥的不对称性, 使得各偏振平面所采集到的拉曼信号强度不同。通过比较 LFR 信号的强度即可实现手性化合物的分析, 该方法显示出 LFR 光谱作为一种通用的对映体鉴别工具潜力(图 2E)。

LFR 光谱的检测重点在于对拉曼低频区的信息进行解析, 以便快速分析手性化合物。然而, 目前掌握的拉曼低频区信息有限, 因此很难对拉曼峰的归属进行分析。同时, 随着光谱分辨率的提高, 其检测效率也会随之下降。因此, 如何平衡好二者的关系, 进一步提高检测效率, 将成为今后 LFR 技术发展的一个重要方向。

4 表面增强拉曼散射光谱

传统的拉曼手性检测方法灵敏度低, 限制了其应用。虽然通过增加激光功率可以提高检测方法的灵敏度, 但这往往伴随着仪器的大型化和装置的复杂化, 不适合现场实时检测^[20-22]。近年来, SERS 光谱在检测手性化合物方面显示了很好的应用前景。在 SERS 基底的作用下, SERS 光谱不仅能实现手性化合物的检测, 而且极大地提高了检测的灵敏度。另外, SERS 光谱还能与其他方法联用检测手性化合物。

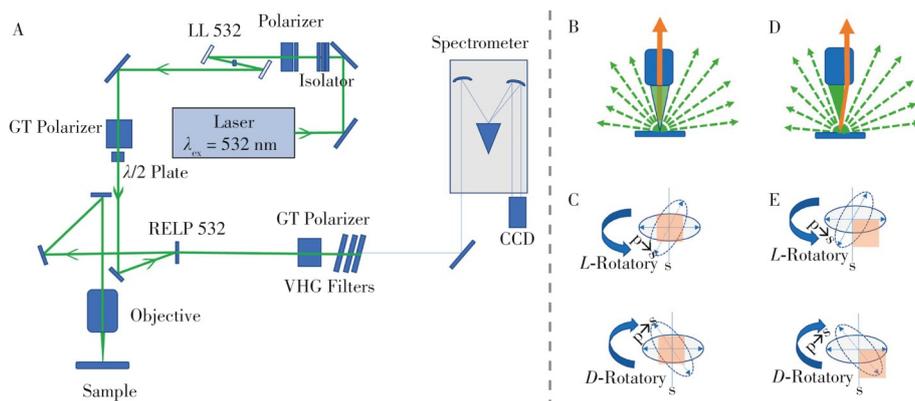


图2 LFR实验装置示意图(A); 传统的拉曼激发(B)及收集的焦点区域示意图(C); 改进的拉曼激发(D)及收集的焦点区域示意图(E)^[46]

Fig. 2 Schematic diagram of the experimental setup of LFR(A); schematic representation of conventional Raman excitation (B) and its collected focal area(C); schematic representation of the modified Raman setup excitation (D) and its collected focal area (E)^[46]

4.1 基于SERS基底的手性检测

SERS基底是利用SERS光谱法检测手性化合物的关键^[47-49]。当手性化合物与SERS基底作用时,会导致周围环境发生轻微变化。由于SERS光谱对周围环境的微小变化非常敏感,因此可以利用SERS光谱捕捉的手性化合物与周围环境相互作用所产生的微小差别,实现手性鉴别。

手性SERS基底可以为手性化合物检测提供手性环境。不同对映体分子间存在空间结构的差异,当二者相互作用时,会形成不同的氢键配合物,通过SERS光谱识别和转换后,会产生SERS信号强度的差异^[50],最终实现对各种手性化合物的检测^[51-54]。Jin等^[55]以手性二氧化硅为模板,将聚多巴胺(PDA)和银纳米颗粒沉积于其上,制备了 $\text{SiO}_2/\text{PDA}/\text{Ag}$ 纳米复合材料。随后去除 SiO_2 模板,得到具有SERS活性的手性PDA/Ag基底,基于氨基酸对映体与手性PDA/Ag基底作用时会显示不同的SERS信号强度,成功实现了对酪氨酸和苯丙氨酸对映体的检测。除了利用手性模板合成SERS基底以提供手性环境外,还可利用手性配体直接合成手性SERS基底。Lyutakov等^[56]通过对同手性金属有机框架(MOF)进行金光栅表面接枝,构建了手性检测传感器。其中,金光栅表面可激发表面等离子体激元波,有助于产生电磁增强。手性金属有机框架负责选择性捕获溶液中的对映体,促进SERS的化学增强。最后基于对映体在手性基底上SERS信号强度的差异,实现了甲基苯亚砷、半胱氨酸和多巴对映体的选择性识别和检测。Xu等^[57]以谷胱甘肽对映体作为手性稳定剂,基于铂骨架制备了具有强烈手性光学响应的手性三角金纳米环(TNRs)。手性三角金纳米环不仅可用于检测手性化合物,还可确定 $\text{A}\beta 42$ 蛋白错误折叠和聚集的过程(图3A)。这项研究开辟了基于手性SERS基底早期诊断蛋白质错误折叠疾病的新途径。最近, Guselnikova等^[58]开发了一种手性MOF膜包覆的金基底,能够实现血浆中手性伪黄麻碱的原位SERS检测,其检出限低至 1.0 pmol/L 。实验结果表明,SERS可以在复杂体系中检测手性化合物。

然而,手性SERS基底制备困难,制约了手性SERS检测方法的发展。最近,Wang等^[59]发现基于拉曼探针分子、SERS基底和手性目标物之间的电荷转移(CT)效应,可在不依赖手性SERS基底和偏振光的情况下实现手性化合物的检测。首先利用拉曼探针分子与SERS基底形成氢键组装体系,当引入不同的手性化合物后,会导致SERS光谱产生差异(图3B)^[60]。Wang等^[61]将Ag溶胶基底浸入对巯基吡啶(MPY)溶液中,构建了Ag-MPY组装体系。将手性醇对映体引入体系后,MPY分子与对映体之间会形成不同的CT效应,最终根据SERS特征峰的相对强度差异,实现了手性醇分子的检测,首次证明CT-SERS适用于手性化合物的检测。随后,Wang等^[62]将 TiO_2 NPs引入到构建的手性传感器中,制备了Ag-TiO₂-Ag三明治基底,TiO₂的引入改善了体系的CT行为,提高了对手性化合物的检测效率,同时 β -环糊精的引入实现了对手性目标物的立体选择性捕获,放大了对氨基硫酚的手性差异,最终实现了各种氨基酸对映体的检测。最近,Wang等^[63]利用*n*-六硫醇、对巯基苯硼酸和垂直排列的Au-NRs阵列组成手性检测传感系统,基于手性芳香分子与手性检测传感系统间不同的氢键作用,借助CT-SERS成功地鉴定了10多种手性芳香分子。以L/D-扁桃酸的检测为例,对该法的手性鉴别机制进行分析。研

究发现,含有疏水芳香环的*L*-或*D*-扁桃酸容易被*n*-六硫醇通过范德华作用和疏水作用拉入基底附近,因此可被灵敏地检测到。另一方面,扁桃酸对映体的亲水羧基和羟基则通过氢键与邻近的对巯基苯酸的羟基相互作用。由于扁桃酸对映体存在不同的空间结构,这导致所形成的复合物具有不同的电子结构和CT过程,使两个对映体系统出现了不同的SERS光谱(图3C)。该法展现了CT-SERS检测手性化合物的巨大潜力。

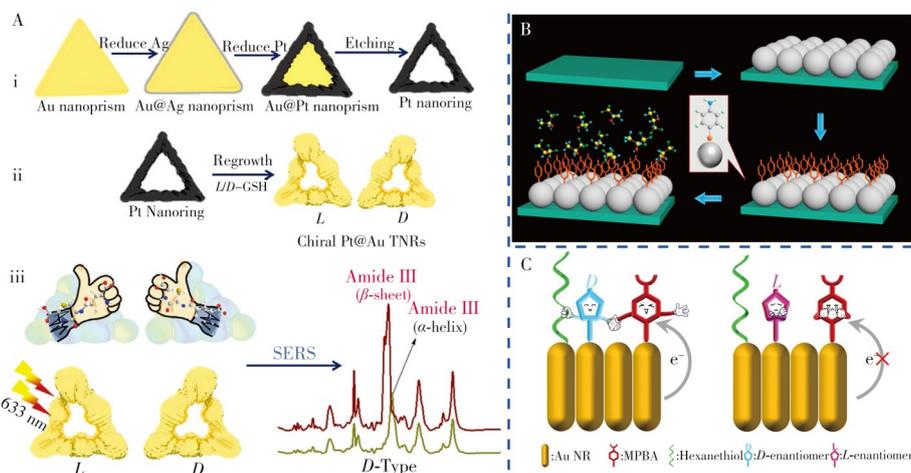


图3 手性Pt@Au TNRs基底的合成路线及A β 42检测示意图^[57](A); 对映选择性传感器的制备过程示意图^[60](B); 传感器与*L/D*-扁桃酸对映体在鉴别过程中的相互作用示意图^[63](C)

Fig. 3 Synthesis route of chiral Pt@Au TNRs substrates and schematic diagram for A β 42 detection^[57](A); an illustration of the fabrication processes of the enantioselective sensor^[60](B); schematic diagram of interaction between sensor and *L/D*-mandelic acid enantiomer during identification^[63](C)

4.2 SERS联用技术

近年来,多模态检测方法受到了广泛的关注。这种方法可以整合多个分析系统的相关参数和信息,大大简化了分析检测过程。目前SERS已与多种技术联用实现了手性化合物的检测^[64-68],如SERS手性各向异性^[69]、SERS-手机湿润性测量^[70]、SERS-电化学法^[71]、峰值拟合辅助SERS^[72]等。

Che等^[69]借助手性纳米结构金膜为SERS基底构建了SERS手性各向异性(SERS-ChA)检测平台,该平台可以利用线偏振光或非偏振光通过SERS来区分对映体(图4A-i)。SERS-ChA被定义为同一手性平台上对映体分子的SERS强度差异,即 $SERS-ChA = I_S - I_R$,其中 I_S 和 I_R 分别为*S*和*R*对映体的SERS强度。同时提出了*g*因子,即 $g_{SERS-ChA} = 2(I_S - I_R)/(I_S + I_R)$ 。最大的 $lim|g|_{max} = 2$ 表示对映体可以实现完全区分(图4A-ii)。当检测和量化一个未知样品时,首先需要建立一个标准曲线,然后将被测化合物稀释到SERS-ChA标准曲线中的浓度,通过测定混合样品在手性SERS基底上的拉曼信号值,代入标准曲线即可得到未知样品的绝对构型和对映体过量值,实现手性化合物的检测(图4A-iii),该方法无需预先分离待测样品,操作简单、成本低、灵敏度高。Lyutakov等^[70]研制了一种基于手机润湿性测量和SERS的双模手性传感芯片,通过在常规的金光栅表面共价嫁接手性识别分子,即*L/D*-酒石酸,使手性胺的立体选择性识别成为可能。胺的手性感应包括两种分析模式,首先,由手性胺的对映选择性夹带引起的润湿性变化,可以通过手机应用程序进行监测和分析。其次,基于该芯片的SERS测量可以提供胺的化学结构信息,并可非常准确地计算出对映体的过量值。所开发的芯片适用于各种手性胺的检测,包括分析溶液中的酪氨酸、半胱氨酸、多巴胺和含有3,4-二羟基苯丙氨酸(DOPA)的商用药物中的右美沙芬(图4B)。Ling等^[71]将不对称纳米多孔金碗(Nanoporous gold bowls, NPGB)与电化学-SERS(EC-SERS)联用,成功获得了对映体的特异性分子指纹,实现了对手性色氨酸的无标记SERS检测。其中,NPGB上的表面原子缺陷可形成局部不对称位点,以诱导手性化合物与NPGB间的相互作用;而外部电位可以最大程度地促进二者相互作用,实现SERS信号的放大,最终表现出SERS峰强度比率的明显变化。结合化学计量分析,可以进一步精确地量化对映体的比例。该法在疾病诊断和药物质量控制方面展现出良好的应用前景(图4C)。

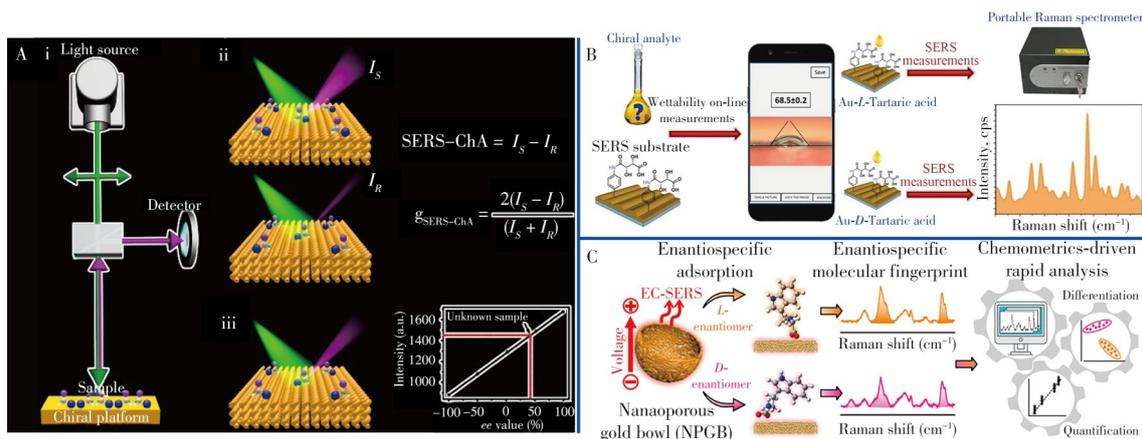


图 4 SERS-ChA 鉴别对映异构体的示意图^[69](A); L-或 D-酒石酸涂层金光栅的制备示意图^[70](B); NPGB/EC-SERS 策略检测对映异构体的示意图^[71](C)

Fig. 4 Schematic illustration of the SERS-ChA method for enantiomer discrimination^[69](A); schematic of the preparation of L- or D-tartaric acid coated gold gratings^[70](B); schematic illustration of the NPGB/EC-SERS strategy for differentiation of enantiomers^[71](C)

5 结论与展望

本文主要从 ROA 光谱、eSR 光谱、LFR 光谱及 SERS 光谱 4 个方面介绍了拉曼光谱在手性化合物检测中的研究进展, 并对各种方法的优缺点及应用场景进行了详细的讨论。其中 ROA 光谱、eSR 光谱及 LFR 光谱主要借助偏振光及改进的拉曼光谱仪器, 通过增强体系的手性信号达到检测目的; 而 SERS 光谱则依靠材料与手性化合物的相互作用, 实现手性化合物的检测。

虽然目前拉曼光谱可以在一定程度上实现对手性化合物的检测, 但仍存在许多问题: (1) 传统的拉曼光谱灵敏度低, 限制了拉曼手性分析的进一步发展; (2) 现有的拉曼手性分析大多局限于手性标准品的检测, 在复杂体系中的应用较少; (3) 手性拉曼检测方法大多依赖于偏振光及手性环境的作用, 检测成本高、操作复杂。为了提高拉曼光谱在检测手性化合物方面的实用性, 还需: (1) 紧跟物理学和电子学的发展, 将信号增强理论和拉曼光谱仪器的研制引入到研究中, 提高检测效率; (2) 结合前处理技术, 消除基体干扰, 快速检测复杂手性样品; (3) 开发双模甚至多模检测方法, 例如结合拉曼光谱和手性试剂衍生化法, 简化检测过程。此外, 在分析复杂体系时, 往往需要结合精细的数据处理方法, 以机器学习辅助拉曼手性分析也是未来研究的重点。拉曼光谱检测手性化合物的研究方兴未艾, 作为具有发展潜力的分析检测方法, 依靠拉曼光谱检测手性化合物将越来越受到人们的重视。

参考文献:

- [1] Luo H, Bai X P, Liu H X, Qiu X, Chen J Q, Ji Y B. *Sep. Purif. Technol.*, **2022**, 285: 120336.
- [2] Sanganyado E, Lu Z J, Fu Q G, Schlenk D, Gan J. *Water Res.*, **2017**, 124: 527-542.
- [3] Barreiro J C, Tiritan M E, Cass Q B. *Trends Anal. Chem.*, **2021**, 142: 116326.
- [4] Hu S Y, Shuai Q Y, Lin Y L, Fu Y, Li M. *Nanotechnology*, **2022**, 33: 135503.
- [5] Chen Y L, Xia L, Lu Z C, Li G K, Hu Y L. *J. Chromatogr. A*, **2021**, 1654: 462475.
- [6] Chen Y L, Lu Z C, Li G K, Hu Y L. *J. Chromatogr. A*, **2020**, 1626: 461341.
- [7] Su H Y, Zheng Q L, Li H B. *J. Mater. Chem.*, **2012**, 22(14): 6546-6548.
- [8] Xu S Y, Hu B, Flower S E, Jiang Y B, Fossey J S, Deng W P, James T D. *Chem. Commun.*, **2013**, 49(75): 8314-8316.
- [9] Lu Z Y, Lu X T, Zhong Y H, Hu Y F, Li G K, Zhang R K. *Anal. Chim. Acta*, **2019**, 1050: 146-153.
- [10] Wanderley M M, Wang C, Wu C D, Lin W B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134(22): 9050-9053.
- [11] Wu X W, Han X, Xu Q S, Liu Y H, Yuan C, Yang S, Liu Y, Jiang J W, Cui Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141(17): 7081-7089.
- [12] Yamamoto S, Bouř P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51(44): 11058-11061.
- [13] Smith A M, Collins R F, Ulijn R V, Blanch E. *J. Raman Spectrosc.*, **2009**, 40(9): 1093-1095.
- [14] Parchaňský V, Kapitán J, Bouř P. *RSC Adv.*, **2014**, 4(100): 57125-57136.

- [15] Kiefer J. *Analyst*, **2015**, 140(15): 5012–5018.
- [16] Kiefer J, Noack K. *Analyst*, **2015**, 140(6): 1787–1790.
- [17] Jüngst N, Williamson A P, Kiefer J. *Appl. Phys. B*, **2017**, 123(4): 128.
- [18] Bērziņš K, Fraser–Miller S J, Gordon K C. *Int. J. Pharm.*, **2021**, 592: 120034.
- [19] Lipiäinen T, Fraser–Miller S J, Gordon K C, Strachan C. *J. Pharmaceut. Biomed.*, **2018**, 149: 343–350.
- [20] Jiang Y F, Sun D W, Pu H B, Wei Q Y. *Trends Food Sci. Technol.*, **2018**, 75: 10–22.
- [21] Ouyang H X, Ling S M, Liang A H, Jiang Z L. *Sens. Actuators B*, **2018**, 258: 739–744.
- [22] Gao Y P, Li Y S, Wang Y, Chen Y, Gu J L, Zhao W R, Ding J, Shi J L. *Small*, **2015**, 11(1): 77–83.
- [23] Shi J Z, Shen H X, Zhang L S, Wang P J, Fang Y, Wu G Z. *J. Raman Spectrosc.*, **2015**, 46(12): 1303–1309.
- [24] Machalska E, Zajac G, Baranska M, Kaczorek D, Kawęcki R, Lipiński P F J, Rode J E, Dobrowolski J C. *Chem. Sci.*, **2021**, 12(3): 911–916.
- [25] Spencer K M, Edmonds R B, Rauh R D, Carrabba M M. *Anal. Chem.*, **1994**, 66(8): 1269–1273.
- [26] Dudek M, Machalska E, Oleszkiewicz T, Grzebelus E, Baranski R, Szcześniak P, Mlynarski J, Zajac G, Kaczor A, Baranska M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58(25): 8383–8388.
- [27] Daugey N, Brotin T, Vanthuynne N, Cavagnat D, Buffeteau T. *J. Phys. Chem. B*, **2014**, 118(19): 5211–5217.
- [28] Hecht L, Phillips A L, Barron L D. *J. Raman Spectrosc.*, **1995**, 26(8/9): 727–732.
- [29] Shen H X, Wu G Z, Wang P J. *Spectrochim. Acta A*, **2014**, 128: 838–843.
- [30] Barron L D, Zhu F J, Hecht L. *Vib. Spectrosc.*, **2006**, 42(1): 15–24.
- [31] Polavarapu P L, Hecht L, Barron L D. *J. Phys. Chem.*, **1993**, 97(9): 1793–1799.
- [32] Haesler J, Schindelholz I, Riguet E, Bochet C G, Hug W. *Nature*, **2007**, 446(7135): 526–529.
- [33] Chruszcz–Lipska K, Blanch E W. *J. Raman Spectrosc.*, **2012**, 43(2): 286–293.
- [34] Shimoaka T, Sonoyama M, Amii H, Takagi T, Kanamori T, Hasegawa T. *J. Phys. Chem. A*, **2019**, 123(18): 3985–3991.
- [35] Chruszcz–Lipska K. *Spectrochim. Acta A*, **2022**, 276: 121176.
- [36] Zhang Y, Wang P, Jia G Q, Cheng F, Feng Z C, Li C. *Appl. Spectrosc.*, **2017**, 71(9): 2211–2217.
- [37] Guo Y T, Xiao Y H, Zhang J G, Bian S D, Zhou J Z, Wu D Y, Tian Z Q. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2021**, 23(38): 22119–22132.
- [38] Profant V, Jegorov A, Bouř P, Baumruk V. *J. Phys. Chem. B*, **2017**, 121(7): 1544–1551.
- [39] Michal P, Hudecová J, Čelechovský R, Vůjtek M, Dudka M, Kapitán J. *Symmetry*, **2022**, 14(5): 990.
- [40] Kiefer J, Kaspereit M. *Anal. Methods*, **2013**, 5(3): 797–800.
- [41] Rullich C C, Kiefer J. *Analyst*, **2018**, 143(13): 3040–3048.
- [42] Rullich C C, Kiefer J. *Analyst*, **2019**, 144(18): 5368–5372.
- [43] Rullich C C, Kiefer J. *Analyst*, **2019**, 144(6): 2080–2086.
- [44] Aviv H, Nemtsov I, Mastai Y, Tischler Y R. *J. Phys. Chem. A*, **2017**, 121(41): 7882–7888.
- [45] Nemtsov I, Mastai Y, Tischler Y R, Aviv H. *Chem. Phys. Chem.*, **2018**, 19(22): 3116–3121.
- [46] Damle V H, Aviv H, Tischler Y R. *Anal. Chem.*, **2022**, 94(7): 3188–3193.
- [47] Yu T, Zhou B M, Xu M, Geng Y C, Liu H L. *J. Instrum. Anal.* (俞婷, 周宝梅, 徐敏, 耿玉闯, 刘洪林. 分析测试学报), **2021**, 40(4): 519–527.
- [48] Tahir M A, Dina N E, Cheng H Y, Valev V K, Zhang L W. *Nanoscale*, **2021**, 13(27): 11593–11634.
- [49] Zhai W L, You T Y, Ouyang X H, Wang M. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, **2021**, 20(2): 1887–1909.
- [50] Kuang X, Ye S J, Li X Y, Ma Y, Zhang C Y, Tang B. *Chem. Commun.*, **2016**, 52(31): 5432–5435.
- [51] Stiufluic R, Iacovita C, Stiufluic G, Bodoki E, Chis V, Lucaciu C M. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2015**, 17(2): 1281–1289.
- [52] Abalde–Cela S, Hermida–Ramón J M, Contreras–Carballada P, Cola L D, Guerrero–Martínez A, Alvarez–Puebla R A, Liz–Marzún L M. *Chem. Phys. Chem.*, **2011**, 12(8): 1529–1535.
- [53] Ma Y J, Cao Z Z, Hao J J, Zhou J H, Yang Z J, Yang Y Z, Wei J J. *J. Phys. Chem. C*, **2020**, 124(44): 24306–24314.
- [54] Wen X, Wang S, Liu R L, Duan R, Hu S, Jiao T F, Zhang L, Liu M H. *Small*, **2022**, 18(5): 2104301.
- [55] Kong H J, Sun X P, Yang L, Liu X L, Yang H F, Jin R H. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, 12: 29868–29875.
- [56] Guselnicova O, Postnikov P, Kolska Z, Zaruba K, Kohout M, Elashnikov R, Svorcik V, Lyutakov O. *Appl. Mater. Today*, **2020**, 20: 100666.
- [57] Wang G Y, Hao C L, Ma W, Qu A H, Chen C, Xu J, Xu C L, Kuang H, Xu L G. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(38): 2102337.

- [58] Guselnikova O, Lim H, Na J, Eguchi M, Kim H J, Elashnikov R, Postnikov P, VaSvorcik, Semyonov O, Miliutina E, Lyutakov O, Yamauchi Y. *Biosens. Bioelectron.*, **2021**, 180: 113109.
- [59] Sukmanee T, Wongravee K, Kitahama Y, Ekgasit S, Itoh T, Pienpinijtham P, Ozaki Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59(34): 14564 – 14569.
- [60] Wang Y, Yu Z, Han X X, Su H Y, Ji W, Cong Q, Zhao B, Ozaki Y. *J. Phys. Chem. C*, **2016**, 120(51): 29374 – 29381.
- [61] Wang Y, Yu Z, Ji W, Tanaka Y, Sui H M, Zhao B, Ozaki Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 126(50): 14086 – 14090.
- [62] Wang Y, Liu J, Zhao X Q, Yang C G, Ozaki Y, Xu Z R, Zhao B, Yu Z. *Chem. Commun.*, **2019**, 55(65): 9697 – 9700.
- [63] Wang Y, Zhao X Q, Yu Z, Xu Z R, Zhao B, Ozaki Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59(43): 19079 – 19086.
- [64] Bodoki E, Oltean M, Bodoki A, Stiufiuc R. *Talanta*, **2012**, 101: 53 – 58.
- [65] Abdali S. *J. Raman Spectrosc.*, **2006**, 37(12): 1341 – 1345.
- [66] Graff M, Bukowska J. *Chem. Phys. Lett.*, **2011**, 509(1/3): 58 – 61.
- [67] Graff M, Bukowska J. *Vib. Spectrosc.*, **2010**, 52(2): 103 – 107.
- [68] Zhang W, Ai B, Gu P P, Guan Y D, Wang Z Y, Xiao Z F, Zhang G. *ACS Nano*, **2021**, 15(11): 17657 – 17667.
- [69] Liu Z X, Ai J, Kumar P, You E, Zhou X, Liu X, Tian Z Q, Bou P, Duan Y Y, Han L, Kotov N A, Ding S Y, Che S A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59(35): 15226 – 15231.
- [70] Guselnikova O, Postnikov P, Trelin A, Švorčík V, Lyutakov O. *ACS Sens.*, **2019**, 4(4): 1032 – 1039.
- [71] Leong S X, Koh C S L, Sim H Y F, Lee Y H, Han X M, Phan – Quang G C, Ling X Y. *ACS Nano*, **2021**, 15(1): 1817 – 1825.
- [72] Tao J, Li D, Guo Y Y, Deng W. *Chem. Commun.*, **2021**, 57(84): 11064 – 11067.

(责任编辑: 盛文彦)