**DOI**：10.19789/j.1004-9398.2024.02.011
**文献引用**：张萌，周怡汐，李志鹏．等离激元纳腔的构建及其在表面增强拉曼散射中的应用[J]．首都师范大学学报（自然科学版），2024，45（2）：103-114. ZHANG M，ZHOU Y X，LI Z P. Construction of plasmonic nanocavity and their application in surface-enhanced Raman scattering[J]. Journal of Capital Normal University（Natural Science Edition），2024，45（2）：103-114.

# 等离激元纳腔的构建及其在表面增强拉曼散射中的应用*

张　萌，周怡汐**，李志鹏
（首都师范大学物理系，北京　100048）

**摘要**：表面增强拉曼光谱（SERS）技术由于其高灵敏度、指纹特性和非破坏性等特点，在各领域引起了广泛的关注和应用。金属纳米结构形成的纳米尺寸的间隙（纳腔）作为SERS技术的重要组成部分，其形貌、组成和间距决定了SERS光谱的灵敏性和稳定性。因此，构建高质量的等离激元纳腔备受关注。本文旨在综述纳腔的构建方法及其在SERS中的应用。首先，介绍SERS增强的基本原理；其次，分类讨论制备高灵敏、可调控及均匀纳腔的方法，包括疏水衬底自收缩法、两步光还原法、模板法、自组装法和应变诱导开裂法等；再次，介绍SERS技术在食品安全、环境卫生以及生物医学等领域中的应用；最后，对SERS技术的前景进行展望，指出其在不同领域中的潜在应用价值和挑战。

**关键词**：表面增强拉曼散射；等离激元纳腔；增强因子
**中图分类号**：O433.1　　**文献标志码**：A

# Construction of plasmonic nanocavity and their application in surface-enhanced Raman scattering*

ZHANG Meng，ZHOU Yixi**，LI Zhipeng
（Department of Physics，Capital Normal University，Beijing　100048）

**Abstract**：Surface-enhanced Raman scattering（SERS）technology has attracted significant attention and applications in various fields due to its high sensitivity，fingerprinting properties and non-destructive properties. Metal nanostructures form nano-sized gaps（nanocavity）as an important part of the SERS technique，and their morphology，composition and spacing determine the sensitivity and stability of SERS spectra. Therefore，the construction of high-quality plasmonic nanocavity has attracted much attention. The aim of this paper is to review the construction methods of nanocavity and the applications in SERS. Firstly，it introduces the principles of SERS enhancement. Secondly，the methods of preparing highly sensitive，tunable and uniform nanocavity are classified and discussed，including hydrophobic substrate self-shrinkage，two-step photo-reduction，template，self-assembly，and strain-induced cracking，etc. Thirdly，the applications of SERS technology in the fields of food safety，environmental health，and biomedicine are introduced. Finally，the future prospect of SERS technology

收稿日期：2023-11-29
* 国家自然科学基金项目（12374028）；国家重点研发计划项目（2021YFA1400800）；北京市自然科学基金项目（Z190006）；国家青年人才支持计划项目；北京市自然科学基金重点研究专题项目（Z240005）
** 通信作者：yxzhou@cnu.edu.cn

is outlooked, pointing out the potential value of its applications and challenges in different fields.

**Keywords**: surface-enhanced Raman scattering; plasmonic nanocavity; enhancement factor

**CLC**: O433.1 **DC**: A

## 0 引 言

拉曼散射是光学领域中一种非常特殊的非弹性光散射效应。当一定频率的入射光与物质相互作用时,物质中的分子与光子会发生能量转移。由于分子振动的独一性,会产生与入射光具有特定频率差值的散射光,从而获得分子的结构信息和化学成分,其散射光谱也被称为分子指纹谱[1]。与其他光谱分析技术相比,拉曼光谱具有无需样品预处理、样品需求量少和无损分析等优势,但其信号强度非常微弱,单个分子典型的拉曼散射截面仅为$10^{-30}$~$10^{-25}$ cm$^2$,相比荧光横截面减小12~14个数量级[2]。1974年,Fleischmann等[3]首次在粗糙的银电极表面上获得吡啶单分子层的高品质拉曼光谱信号。随后,不同分子的增强拉曼信号相继被验证,均来源于吸附在各种粗糙或尖锐的金属表面,该增强效应也被命名为表面增强拉曼散射(surface-enhanced raman scattering, SERS)。SERS技术克服了传统拉曼光谱灵敏度低的问题,实现了对少量甚至单个分子的检测[4]。本文旨在对现有等离激元纳腔技术的优缺点及其在SERS领域的应用现状进行归纳总结,并展望其发展趋势,以期为SERS技术的进一步发展提供借鉴。

## 1 SERS原理

1977年,Jeanmaire和Van Duyne[5]以及Albrecht等[6]分别从物理和化学的角度对SERS现象进行了解释。物理增强的关键是表面等离激元的激发,如图1(a)所示[7],其作用机制主要分为2个过程:(1)金属纳米结构中的自由电子受到入射光场$E_0(\omega_0)$($\omega_0$为入射光频率)的共振激发产生集体振荡形成表面等离激元,使纳米结构附近产生局域电磁场增强$E_{\mathrm{loc}}(\omega_0)$,并作用于吸附在金属表面的分子,使分子的拉曼散射强度增强$\left|E_{\mathrm{loc}}(\omega_0)/E_0(\omega_0)\right|^2$倍;(2)通过金属纳米结构辐射的分子拉曼散射光又会诱导金属纳米结构产生偶极矩,进一步增强拉曼强度,这部分的增强倍数为$\left|E_{\mathrm{loc}}(\omega_{\mathrm{R}})/E_0(\omega_{\mathrm{R}})\right|^2$($\omega_{\mathrm{R}}$为拉曼散射光的频率)。因此,SERS中总的电磁场物理增强因子为

$$G=\frac{|E_{\mathrm{loc}}(\omega_0)|^2}{|E_0(\omega_0)|^2}\frac{|E_{\mathrm{loc}}(\omega_{\mathrm{R}})|^2}{|E_0(\omega_{\mathrm{R}})|^2}。$$

对于低振动频率的拉曼模式,将忽略拉曼频移($\omega_0\approx\omega_{\mathrm{R}}$),则有$G\approx\left|E_{\mathrm{loc}}/E_0\right|^4$。化学增强机制包括分子与金属表面成键导致的电荷转移,以及吸附后分子轨道变化导致的共振拉曼散射等,其增强因子一般为1~2个数量级,远小于物理增强因子(3~10个数量级)。

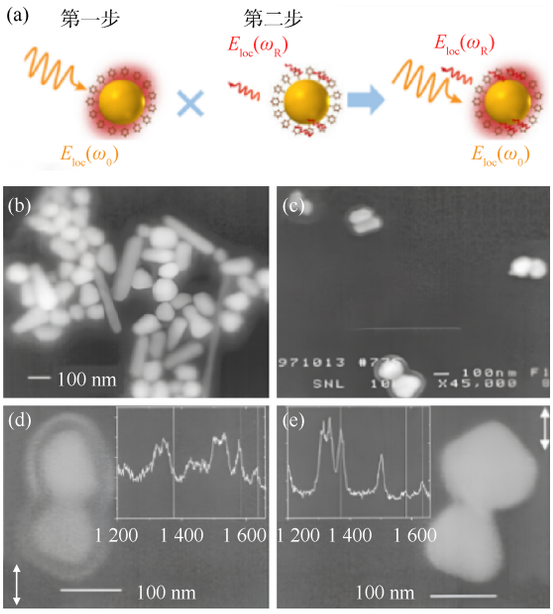
虽然理论上局域场的微小增强会导致SERS信号的显著增强,但在SERS发展早期,研究人员通常使用粗糙金属表面、金属纳米颗粒溶胶等作为增强基底,其物理增强因子仅为3~5个数量级。1999年,Xu等[8]证实处于2个银纳米颗粒构建的等离激元纳腔中的分子拉曼散射强度达到10个数量级及以上,相当于单分子检测水平(图1(b~e))。来源于2个颗粒表面等离激元的耦合在纳米间隙中产生的显著电磁场增强,即热点,进一步明晰了单分子SERS的电磁场增强物理机制[9]。此后,大量的SERS研究集中在利用化学和物理方法设计和制备各种耦合结构,通过缩小间距获得高增强因子、大面积热点分布的SERS材料。在经典的电磁学模型下,表面等离激元的耦合会随着等离激元纳腔的减小而增强[10],但过小的纳腔会导致电子隧穿等量子效应,因此一般认为1~2 nm为纳腔热点的理想间距。

## 2 等离激元纳腔的制备

处于纳腔内、外的分子具有截然不同的拉曼散射增强效应。研究表明仅占总纳米间隙0.006 3%的热点(SERS增强因子$F>10^9$)却贡献了SERS强度的24%[11],因此构建高品质的等离激元纳腔是该领域亟待解决的问题。高品质的纳腔通常具有高灵敏度、精确可控性和均一性[12-14]。本文将分别介绍对应于这3个方面的纳腔制备方法。

### 2.1 高灵敏度等离激元纳腔的制备

等离激元纳腔的大小直接影响局域电磁场增强效应,即SERS灵敏度。早期阶段,纳腔的构建主要采用金属纳米颗粒的聚集,如通过添加氯化钠破坏胶体粒子表面的保护或带电环境,以此诱导颗粒




注:$E_{loc}(\omega_0)$为局域场;$E_{loc}(\omega_R)$为辐射场。

**图 1　表面增强拉曼光谱(SERS)增强原理**

**(a)吸附在金属纳米颗粒表面分子的 SERS 增强机理[9];(b)银颗粒的扫描电子显微镜(SEM)图[10];(c)与血红蛋白培养后的银颗粒二聚体[10];(d、e)二聚体和相应的单分子拉曼光谱[10](双箭头表示入射激光的偏振)**

聚集产生热点[15]。Yang 等[16]提出利用疏水衬底自收缩法制备聚集纳米颗粒。具体过程如图 2(a)所示,采用纳米纹理表面制备超光滑的疏水平台,并将金属纳米颗粒胶体溶液与分析物溶液混合滴加在疏水平台上,液体蒸发后纳米粒子会聚集形成具有大量纳腔结构的 SERS 热点,从而使平台实现对超低浓度(75 fmol/L)罗丹明 6G(rhodamine 6G,R6G)分子的检测(图 2(b)),该方法被命名为光滑液体注入多孔表面增强拉曼散射(slippery liquid infused porous surface-enhanced Raman scattering, SLIPS-ERS)。2017 年,Yan 等[17]提出“两步光还原”的方法,用于制备具有单分子检测性能的 SERS 芯片。图 2(c)展示了这一 SERS 芯片的制备过程:首先,在微流通道中利用激光聚焦还原银离子,形成原始的银纳米颗粒聚集体;接着,清洗微流通道以去除多余的反应液;然后,利用激光二次照射银纳米聚集体,这一步骤利用残留的反应液在银纳米聚集体上生成细小而密集的结构。如图 2(d)所示,第 2 次激光照射使得原本米粒状的银纳米结构(左图)表面增加了细小的颗粒(右图),其尺寸大约为 30 nm,形状主要以球状颗粒为主。此外,文章还采用双分子实验验证了 SERS 芯片的单分子检测能力。具体过程为将散射截面相近的 2 种分析物(奈尔蓝(nile blue, NB)和 R6G)混合后通入 SERS 芯片进行拉曼信号的检测,并分别统计信号中 NB、R6G 以及二者混合的总数,如图 2(e)所示,纯一种分子贡献信号的概率≫2 种分子混合贡献信号的概率,说明该基底具有单分子检测能力。这一效果是仅用一次光还原的 SERS 基底所不具备的。同时,利用该芯片检测单分子事件的重现性可以达到 50%(图 2(f))。

为了构建更多的纳腔结构,人们提出将纳米颗

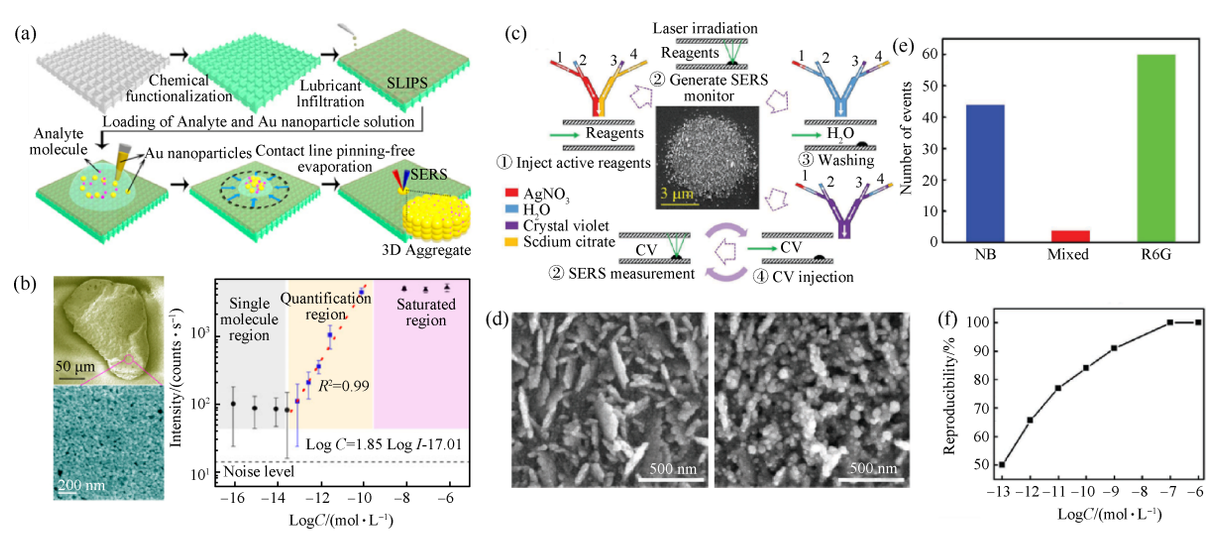



**图 2　高灵敏度等离激元纳腔的构建**

**(a)光滑液体注入多孔表面增强拉曼散射(SLIPSERS)方法示意[16];(b)利用 SLIPSERS 平台获得的 R6G/Au 纳米颗粒聚集体的扫描电子显微镜(SEM)图像以及罗丹明 6G(R6G)在 1 362 $cm^{-1}$ 的 SERS 强度与浓度的关系[16];(c)光还原银纳米聚集体和原位 SERS 测量过程[17];(d)第二次激光辐射前(左)后(右)银纳米颗粒聚集体的 SEM 图[17];(e)纯 NB、R6G 和混合情况下的事件分布直方图[17];(f)不同浓度结晶紫(CV)分子 SERS 检测的重现性[17]**

粒放置在多孔骨架中,以构建具有空间三维分布纳腔[18]。目前常用的骨架包括二氧化硅气凝胶(silicon aerogel, SA)和金属有机框架(metal organic framework, MOF)等。基于气凝胶高孔隙率(99%)、大比表面积(1 000 $m^2/g$)和高光学透明度(99%)的特点。Yang等[19]利用原位化学还原法,在二氧化硅气凝胶上组装密集的银纳米颗粒(AgNPs-SA),如图3(a、b)所示,成功制备出具有大比表面积和高纳米间隙率的三维热点分布结构。其增强因子可达~$10^8$,能实现对液体、气体分析物高灵敏检测(图3(c))。MOF作为另一种常用的骨架结构,因具有高表面、可协调的纳米空腔结构、可调的化学性质以及优异的吸附能力等特点,可实现对分析物的特异性捕获和高效富集[20-21]。图3(d、e)展示一种在MIL-101金属有机框架表面生长银纳米颗粒的结构(AgNPs@MIL-101)[22],该结构实现了对血液中胆固醇的超灵敏监测,其动态响应范围为1.0~100.0 μmol/L(图3(f))。其他制备三维纳腔结构的案例还包括气凝胶模板法[23]、金属颗粒在纳米孔中的结构等[24-25]。然而,上述这些制备高灵敏纳腔的方法依靠的是等离子体纳米结构的随机聚集,这种随机聚集的金属纳米腔通常缺乏良好的可控性和均一性。

## 2.2　可控等离激元纳腔的制备

等离激元纳腔不仅需要具有良好的灵敏度,精确的可控性也是必不可少。Lim等[26]利用DNA修饰金纳米颗粒(AuNPs)制备出1 nm的中空纳腔结构(也称为金纳米桥接纳米间隙颗粒Au-NNP),制备过程如图4(a、b)所示。在制备出的DNA修饰AuNPs中添加聚合物、还原剂以及金前体,合成Au-NNPs。通过调整试剂用量可获得不同的纳米结构(图4(a)中的结构1、2、3和4(Au-NNP)),其中90%的Au-NNP表现出数值超过$1\times10^8$的高增强因子(enhancement factor, EF),其EF值均匀分布在$1\times10^8$~$5\times10^9$,最低检测极限为10 fmol/L(图4(c)),显示出极高灵敏度。He等[27]则利用具有双端识别功能的分子印迹银纳米天线(plasmonic nano-antennas, PNAs),设计出双仿生识别驱动纳腔增强拉曼散射(dual biomimetic recognition-driven plasmonic nanogap-enhanced Raman scattering, DBRPNERS)结构。该结构在银纳米天线表面分别修饰了N端和C端表面特异性结合位点(图4(d)),当加入目标蛋白细胞色素c时,细胞色素c可以被2种PNAs(修饰N端的纳米天线和修饰C端的纳米天线)特异性捕获,从而构建出了二聚体等离激元纳腔(图4(e))。该纳腔为细胞色素c的超灵敏检测提供了强的电场分布(图4(f)),实现了低至$8.1\times10^{-14}$ mol/L的检测极限(limit of detection, LOD),同时腔体的尺寸可由PNAs的厚度进行控制。

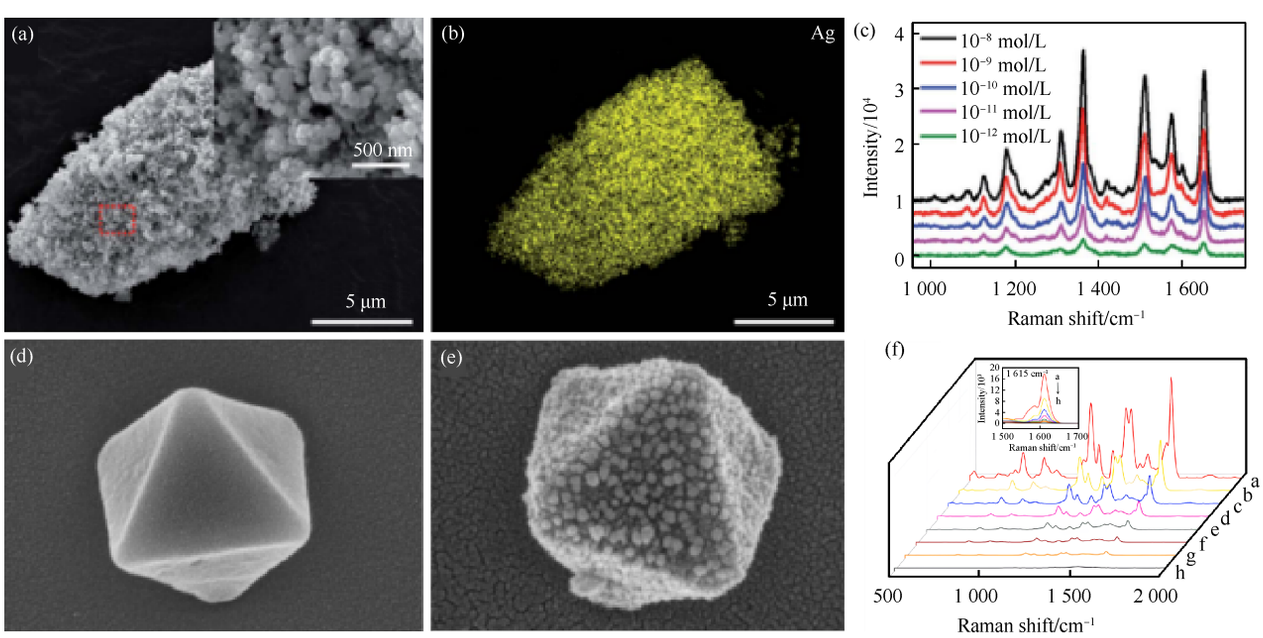



**图3　高灵敏度等离激元纳腔的构建**

**(a)AgNPs-SA结构的SEM图(插图显示了相应的放大图)[19];(b)AgNPs-SA复合材料中银元素的映射[19];(c)不同浓度下R6G的SERS光谱($1\times10^{-8}$~$1\times10^{-12}$ mol/L)[19];(d)金属有机框架(MOF)结构的SEM图[22];(e)AgNPs@MIL-101结构的SEM图[22];(f)孔雀石绿的SERS光谱[22]**

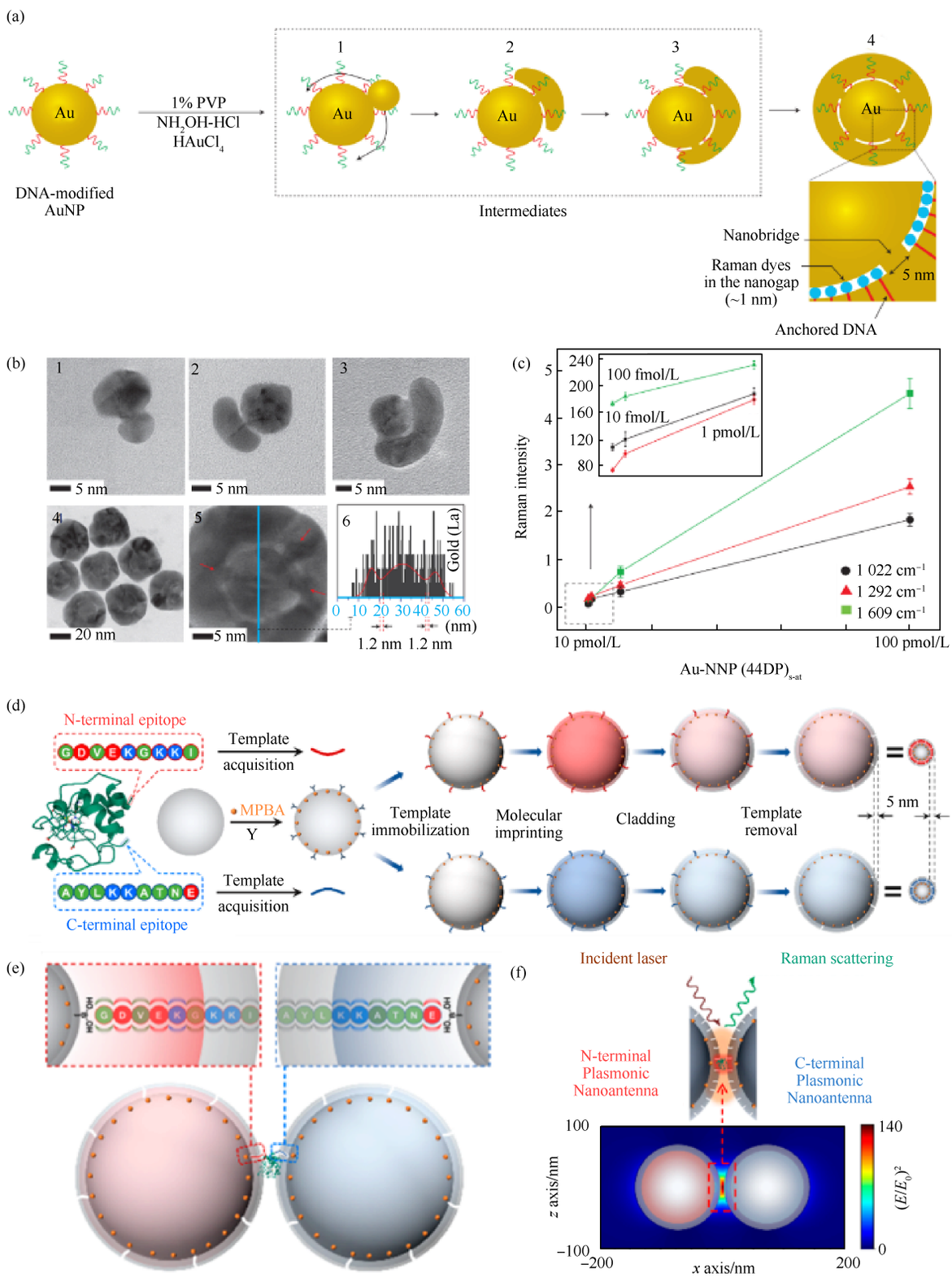



**图 4　可控等离激元纳腔的构建**

**(a)以 DNA 修饰的金纳米颗粒为模板制备 Au-NNPs[26];(b)中间体(插图(1~3))和 Au-NNP(插图(4、5))的高分辨率透射电子显微镜(HRTEM)图(插图(6)显示了 Au-NNP 结构中的元素线映射和 1.2 nm 的纳腔)[26];(c)拉曼强度与分子浓度的关系[26];(d)DBRPNERS 结构制备的示意[26];(e)利用 PNAs 构建二聚体等离激元纳腔的示意[26];(f) 二聚体等离激元纳腔的电场增强[27]**

壳层隔绝纳米粒子增强拉曼光谱(shell-isolated nanoparticle-enhanced Raman spectroscopy, SHINERS)是可控制备纳腔的另一类方法[28]。如图5(a~d)所示,SHINERS系统是在纳米颗粒周围包裹一层均匀、完全封闭的薄$SiO_2$或$Al_2O_3$外壳,能同时控制粒子间的间隙和调控金属核与表面之间的距离。利用该系统,首次在Pt和单晶Si表面获得高品质的氢拉曼光谱(图5(e)),克服了氢拉曼散射截面极低,不能被检测的困难。曲线I、II和III是在外加电压分别为21.2、21.6和21.9 V测得的光谱,曲线IV为不含Au@$SiO_2$纳米颗粒时测得的光谱,曲线V为Au/$SiO_2$纳米颗粒壳层厚度较厚时测得的光谱,曲线VI、VII和VIII的电压分别为21.2、21.6和21.9 V。这种壳隔离模式展现的高检测灵敏度,使其在各种材料的不同形态中具有广泛的应用价值[9,29]。不过,上述这些精确可控的纳腔合成步骤较为复杂,需要借助精心设计的DNA或靶蛋白等生物分子,这无疑增加了制备成本,限制了其大面积的应用。

### 2.3　均匀等离激元纳腔的制备

均一性是评估等离激元纳腔质量的另一项重要参数。目前制备均匀纳腔的方法主要包括模板法、自组装法和应变诱导开裂法等[30]。图6(a、b)展示了通过模板法制备的圆形纳腔阵列。主要过

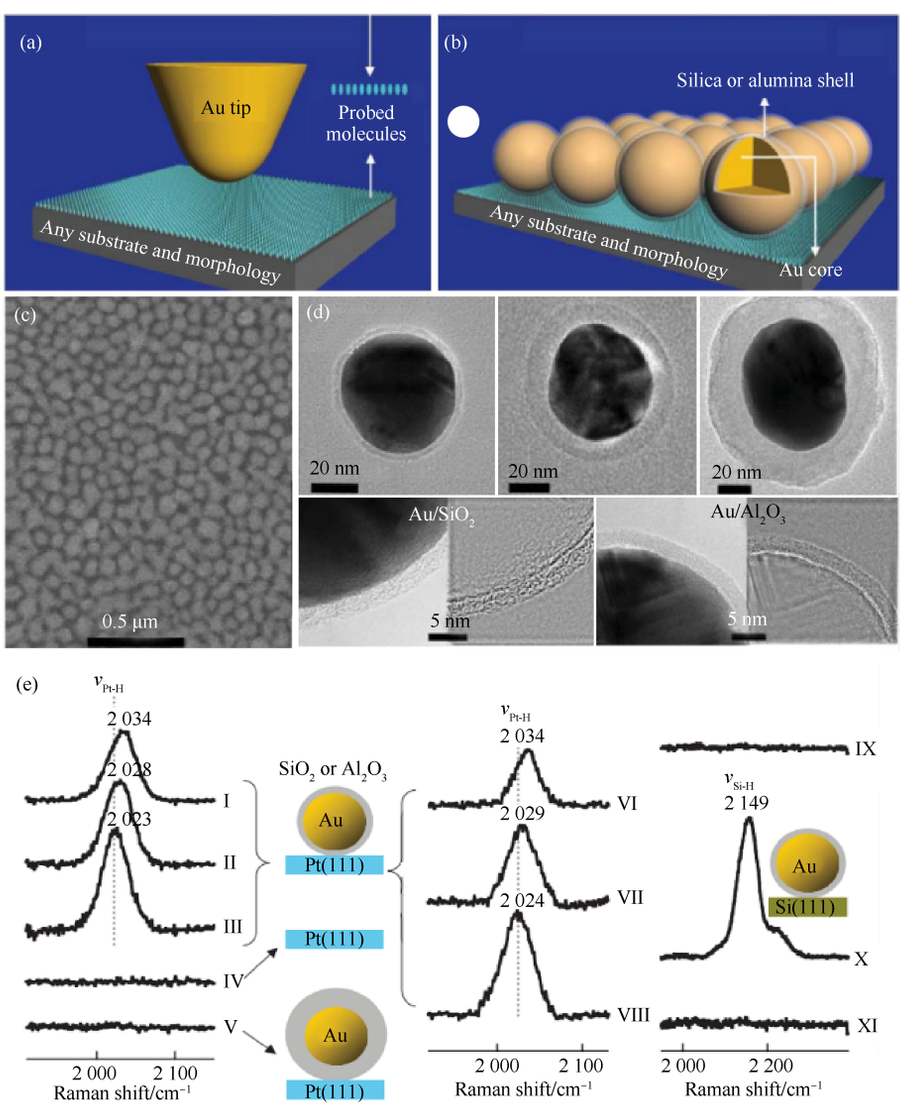



**图5　可控等离激元纳腔的构建[28]**

**(a)尖端增强拉曼光谱(非接触模式);(b)SHINERS(壳隔离模式);(c)Au/$SiO_2$纳米颗粒单层的SEM图;(d)不同壳层厚度的Au/$SiO_2$纳米颗粒的HRTEM图;(e)Pt(111)、Au@$Al_2O_3$以及不同处理的Si(111)晶圆表面的电位依赖性SHINERS光谱**

程为使用光刻技术在金属表面制备初始图案,并利用原子层沉积法生长超薄的氧化铝牺牲层,再通过刻蚀剂将其去除,从而在 2 个金属结构之间形成垂直取向的纳腔[31]。纳腔的临界尺寸可通过控制氧化铝层的厚度进行精确确定,调控的尺寸范围为 5~20 nm,其纳腔阵列(图 6(c))相比于银纳米颗粒基底(图 6(d))表现出更好的 SERS 均匀性。自组装法的具体过程如图 6(e)所示。首先,在衬底上涂覆聚苯乙烯(polystyrene PS)纳米球,通过自组装形成初始的模板阵列;接着在三角形金属结构上组装分子层,并沉积一层金属;最后去除分子间隔层,形成纳腔[32]。图 6(f)为三角形纳腔(3~10 nm)阵列的透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)图像。利用 10 nm 纳腔的基底进行 SERS 映射测量(图 6(g、h)),表现出的相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)低至 9.7%,LOD 低至 1 pmol/L。图 6(i)展示了通过应变诱导开裂法实现均匀 SERS 纳腔的主要过程[33],其中包括 2 个关键步骤:(1)溶剂膨胀诱导纳米裂纹;(2)沉积金属层控制纳腔的大小。通过调整膨胀时间和金属沉积的厚度,可以精确定义<10 nm 的纳腔(图 6(j、k))。该基底不仅能实现浓度低至 $10^{-14}$ mol/L 时 R6G 分子的 SERS 光谱检测,还能将 RSD 降低至 2.7%(图 6(m))。尽管研究人员已经极力地提高纳腔结构的均一性,但绝对均匀的纳腔是不存在的,此外批次之间的均一性还需要进一步改善。

## 3　等离激元纳腔的应用

随着 SERS 增强机理的完善以及纳腔制造技术的优化,在分析物检测领域的大量研究成果已被广泛应用于环境污染、食品卫生、生物医学与安全等领域[34-38]。图 7(a)展示了基于 DNA 酶链状结构检测铅离子($Pb^{+}$)的 SERS 传感方法[39]。通过在载玻片上构建包括银薄膜、DNA 酶序列、银纳米颗粒的链状结构,显示没有 $Pb^{+}$时,吸附在银薄膜处的 4-氨基苯硫酚(4-ATP)仅产生微弱的拉曼信号,但引入

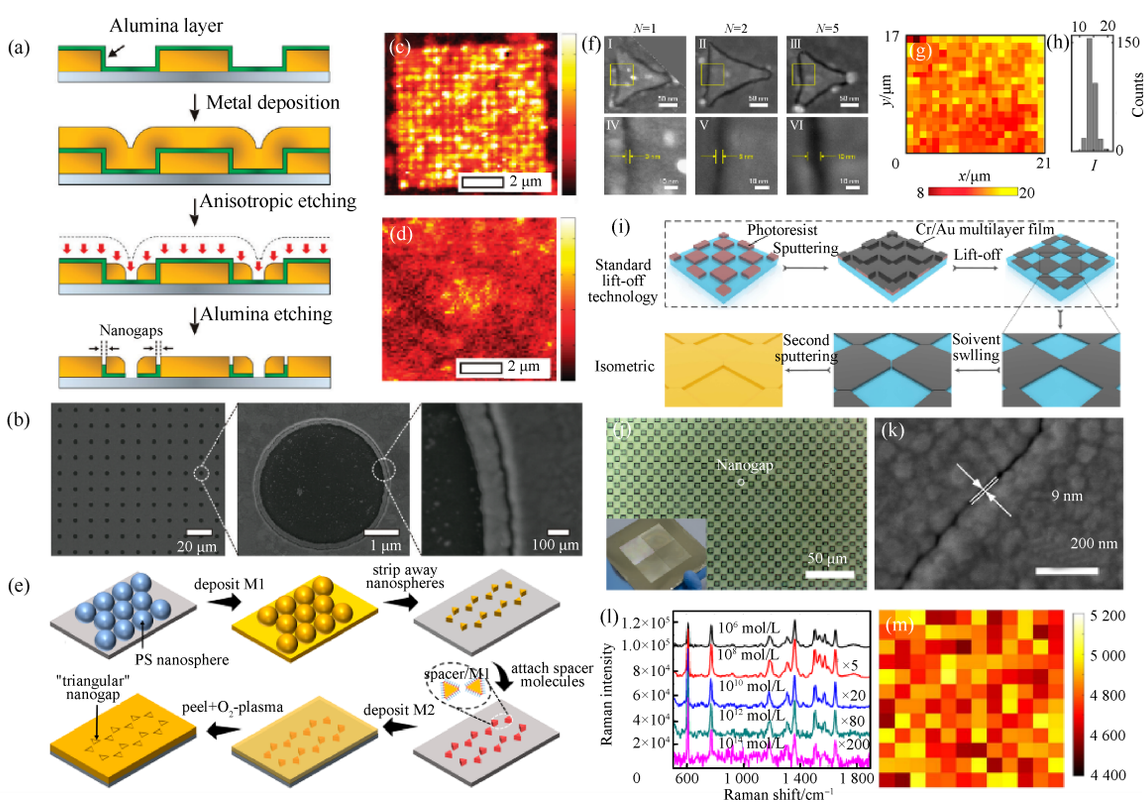



图 6　均匀等离激元纳腔的构建

(a)模版法制备纳腔阵列的工艺示意[31];(b)圆形纳腔阵列的 SEM 图[31];(c)纳腔阵列的拉曼成像[31];(d)银纳米颗粒基底的拉曼成像[31];(e)自组装法制备三角形纳腔阵列的工艺示意[32];(f)三角形 Au/Au 纳米间隙的高分辨率 SEM 图[32];(g)纳米间隙阵列拉曼强度[32];(h)从图(g)中提取的拉曼强度(1 616 $cm^{-1}$)的分布直方图[32];(i)应变诱导开裂法制备金属纳腔阵列的工艺示意[33];(j)纳腔阵列光学图[33](白色圆圈表示纳腔);(k)溅射厚度为 153 nm 的 Au 薄膜后,纳腔的高分辨率 SEM 图[33];(l)采用 Ag 纳腔(宽 8 nm,深 112 nm)测量的 R6G 的 SERS 光谱[33];(m)R6G 的二维拉曼图[33]

$Pb^{+}$后,DNA酶被激活并催化底物链断裂,形成柔性的单链DNA,使连接到DNA链上的银纳米粒子下降到银膜,产生狭窄的纳腔,促使4-ATP分子的拉曼信号显著提升,从而实现对低浓度(1 nmol/L)$Pb^{+}$的特异性识别。2022年,Zhang等[40]提出可在微流芯片中检测痕量汞离子($Hg^{2+}$),原理如图7(b)所示。首先通过光还原法在微流通道中制备SERS活性基底[17],再引入碘离子($I^{-}$)作为基底界面上的传感介质,通过与带正电荷的拉曼报告分子即CV的共吸附提高SERS强度。当加入$Hg^{2+}$后,$I^{-}$会与其生成$HgI_2$沉淀使CV分子脱附,减弱其信号。通过原位比较通入$Hg^{2+}$后CV分子SERS强度下降率与浓度的关系,可检测浓度低至1 fmol/L的$Hg^{2+}$,且检测响应时间快至150 s。该SERS芯片具有集成度高、制备简单、响应速度快、灵敏度高和可靠性高等优点,可作为天然水体中$Hg^{2+}$实时、现场检测平台。基于柔性SERS结构兼具弯曲和拉伸的特点,Zhang等[41]通过电沉积法在柔性石墨烯@铜网衬底上制备银纳米花(AgNFs/G@Cu)SERS活性材料(图7(c)),将其用于擦拭海鱼表面检测残留农药孔雀石绿(malachite green,MG)(图7(d)),检测极限可达$1\times10^{-11}$mol/L,且比AgNPs/Cu基底具有更强的拉曼信号。此外,用自组装法获得的大面积均匀SERS间隙可用作对农药福美双浓度($1\times10^{-7}$ mol/L)的量化检测(图7(e、f)),这远低于美国环境保护署要求的限值[42]。

等离激元纳腔在生物分子及细胞成像、药物传递等方面也有广泛应用[43-45]。通过构建纳腔结构,可以实现对生物分子的高灵敏检测,进而为疾病诊断和治疗提供准确数据支持。2021年,Chung等[46]制备了一种基于金纳米颗粒/热塑性聚氨酯纳米纤维(Au/TPU)的柔性可穿戴结构,并将其用于汗液中pH的检测。图8(a)展示了该结构的制备以及测试过程。首先采用静电纺丝工艺制备高韧性及耐用的TPU纳米纤维布,并用自动溅射涂布机对其进行镀金,然后浸入4-巯基苯甲酸(4-mercaptobenzoic acid,4-MBA)或4-巯基吡啶(4-mercaptopyridine,4-MPy)溶液中。这些分子会在Au/TPU纤维表面形成自组装单层,由4-MBA中羧基或4-MPy吡啶中氮原子的质子化和去质子化提供pH响应。功能化Au/TPU纤维不仅能使激光透过,还可附着于皮肤

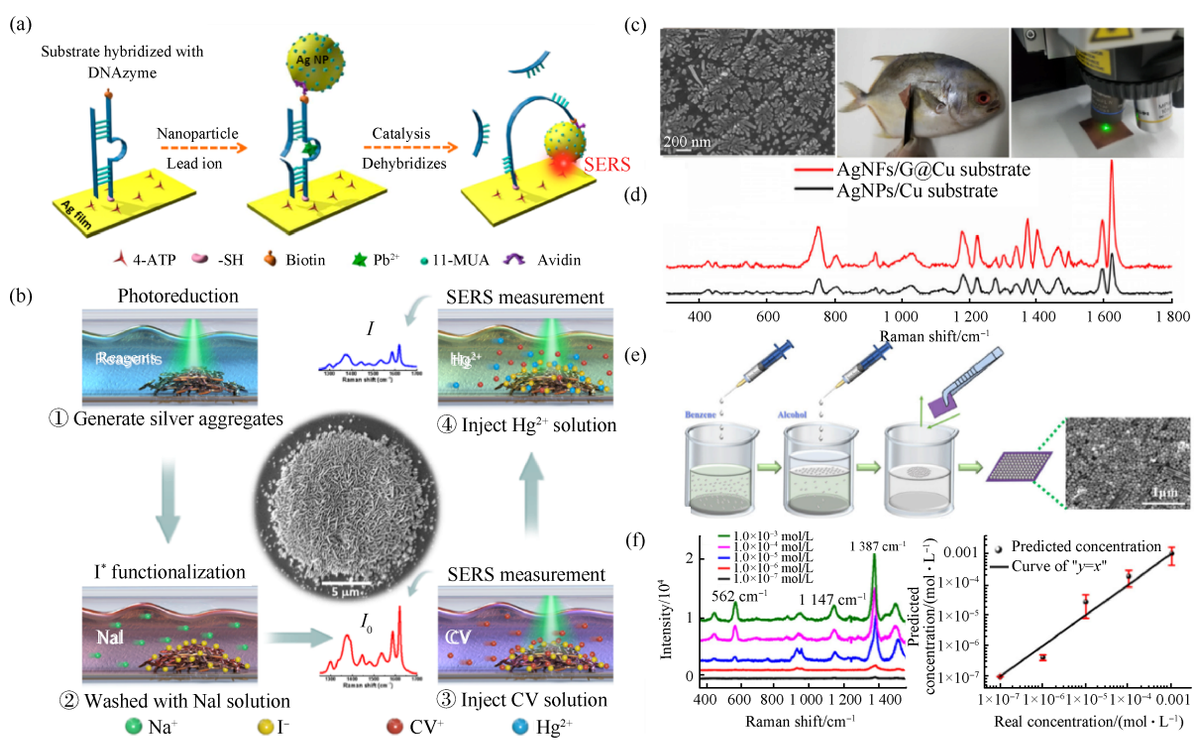



图7　等离激元纳腔在环境污染与食品卫生领域的应用

(a)采用基于DNA酶的链状结构检测$Pb^{2+}$的原理[39];(b)在微流芯片平台上检测痕量$Hg^{2+}$的原理[40];(c)AgNFs/G@Cu基底的SEM图以及在海鱼表面擦拭检测孔雀石绿(MG)的光学图[41];(d)采用AgNFs/G@Cu以及AgNPs/Cu作为基底检测海鱼表面MG的SERS光谱[41];(e)采用自组装法制备SERS基底的实验过程及SEM图[42];(f)不同浓度福美双分子的SERS光谱图及其浓度分析[42]

贴以保持与皮肤表面良好的粘附性,仅需 1 μL 汗液就可在 5.5~7.0 提供精确的 pH 传感(约 pH 0.14~0.33 分辨率)。

癌症作为一类具有高发病率和死亡率的疾病,其早期筛查诊断非常重要。2020 年,Li 等[47]建立了一种金纳米双锥体马达/金纳米颗粒探针(AuNBPs motor/AuNP probe)结构,当其遇到癌症标记物 microRNA-21(miR-21)时,会被诱导组装成核心卫星纳米结构(core-satellite,CS)(图 8(b)),能将红外光照射下的光能转化为热能,高温杀死癌细胞,同时组装过程中产生的纳腔可实现对 miR-21 SERS 信号的检测。此外,等离激元纳腔制造技术与 SERS 成像技术相结合可以检测细胞内药物分子的分布代谢情况。图 8(c)显示了摄取银纳米颗粒的细胞被转移到微流体芯片中的过程,通过注射泵可以快速地将这些细胞注入微流芯片中,其流速和体积也可通过注射泵进行控制。将 6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine,6MP)和甲巯咪唑(methimazole,MMI)注入微流芯片后,对其 SERS 成像,可清晰地看到 2 种药物的分布情况(图 8(d))[48]。

## 4　总结与展望

本文对等离激元纳腔的构建方法及其在 SERS 技术中的应用进行了全面综述。通过深入研究,了解了具有高灵敏度、可控性和均匀特性的纳米结构在构建高质量等离激元纳腔中的关键作用。这些纳腔不仅显著提高了拉曼散射的灵敏度和检测极限,还为痕量物质的快速、准确检测提供了有力支持。同时,也对这些纳腔存在的不足进行了客观评述。本文还重点介绍了等离激元纳腔在 SERS 技术中的应用,包括其增强的物理机制、实验技术,并展示了其在环境污染、食品卫生、生物医学与安全等领域的应用实例。这些应用充分展现了等离激元纳腔在提高检测精度和灵敏度方面的巨大潜力。

等离激元纳腔技术有望实现更高的性能和更广泛的应用。为了进一步优化等离激元纳腔的结构和性能,未来的研究可以从以下几个方面展开:(1)探索多功能集成的纳腔结构,如将纳腔技术与具有传感、可降解、光电转换等多种功能的材料相

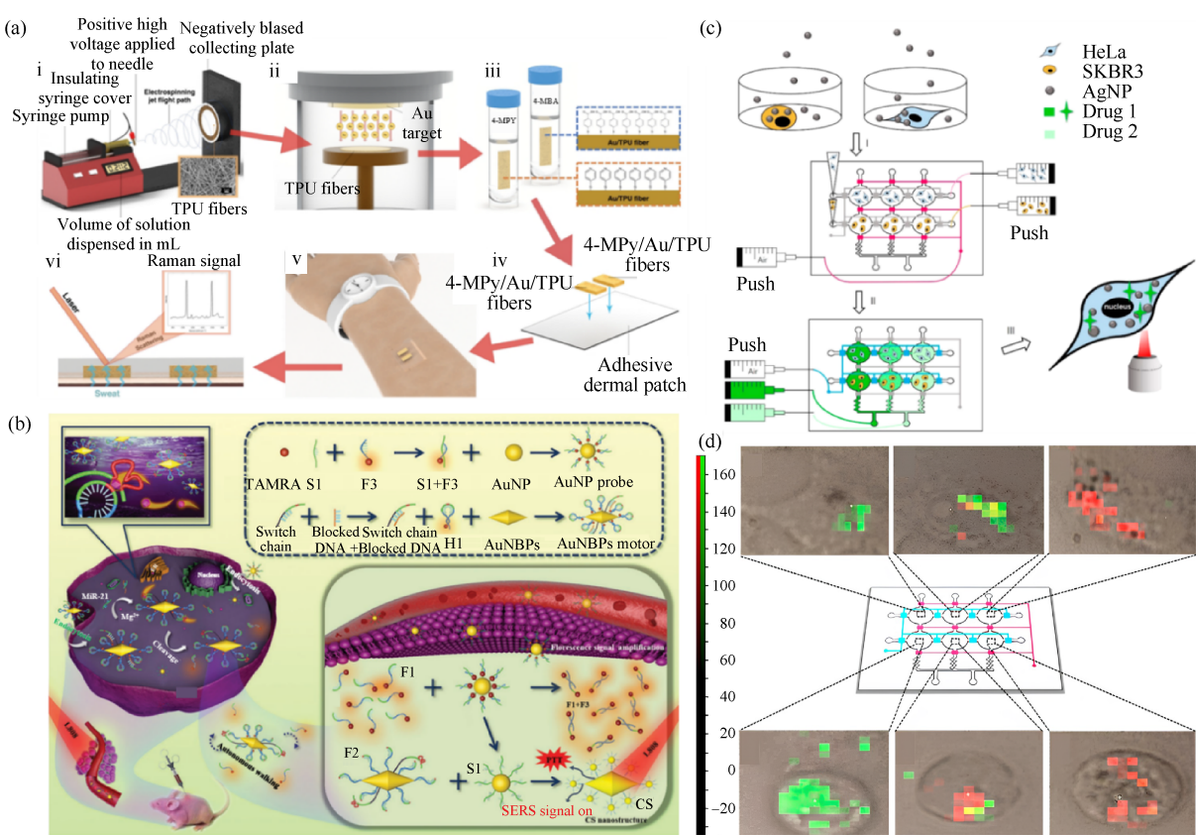



**图 8　等离激元纳腔在生物医学领域的应用**

**(a)Au/TPU 柔性可穿戴结构制备以及测试过程[46];(b)目标诱导核心卫星(CS)纳米结构组装、成像原理[47];(c)微流控平台实验程序示意[48];(d)HeLa 和 SKBR3 细胞中 6MP、MMI 及其混合物的 SERS 图[48]**

结合,以增加纳腔的应用范围和价值[49];(2)将其应用到低浓度分析物的量化检测,解决现有校准方法的适用范围窄、易受干扰等问题[42,50];(3)与针尖扫描成像技术联用,实现突破衍射极限的低浓度光谱检测[51-52];(4)与人工智能技术结合,利用深度学习算法进行SERS信号处理和数据分析,以推动SERS技术在多个领域的发展[53-56]。总之,随着科技的不断发展,期待等离激元纳腔技术在未来为相关科学研究和应用带来新的突破和进展,为人类生活带来更多便利和福祉。

## 参 考 文 献


[1] LANGER J, DE ABERASTURI D J, AIZPURUA J, et al. Present and future of surface-enhanced Raman scattering[J]. ACS Nano, 2020, 14(1): 28-117.

[2] LAING S, JAMIESON L E, FAULDS K, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy for in vivo biosensing [J]. Nature Reviews Chemistry, 2017, 1(8): 1-19.

[3] 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.

[4] MOSKOVITS M. Surface-enhanced spectroscopy [J]. Reviews of Modern Physics, 1985, 57(3): 783-826.

[5] 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.

[6] ALBRECHT M, GRANT M, CREIGHTON J A. Anomalously intense Raman spectra of pyridine at a silver electrode [J]. Journal of the American Chemical Society, 1977, 99(15): 5215-5217.

[7] WANG H L, YOU E M, PANNEERSELVAM R, et al. Advances of surface-enhanced Raman and IR spectroscopies: from nano/microstructures to macro-optical design[J]. Light-Science & Applications, 2021, 10(1): 161.

[8] XU H X, BJERNELD E J, KÄLL M, et al. Spectroscopy of single hemoglobin molecules by surface enhanced Ranman scattering[J]. Physical Review Letters, 1999, 83 (21): 4357-4360.

[9] XU H, BJERNELD E J, KÄLL M, et al. Spectroscopy of single hemoglobin molecules by surface enhanced Raman scattering[J]. Physical Review Letters, 1999, 83 (21): 4357-4360.

[10] XU H X, AIZPURUA J, KÄLL M, et al. Electromagnetic contributions to single molecule sensitivity in surface-enhanced Raman scattering [J]. Physical Review E, 2000, 62(3): 4318-4324.

[11] FANG Y, SEONG N H, DLOTT D D. Measurement of the distribution of site enhancements in surface-enhanced Raman scattering [J]. Science, 2008, 321 (5887): 388-392.

[12] CHEN X, CUI A, HE M, et al. Slippery Au nanosphere monolayers with analyte enrichment and SERS enhancement functions[J]. Nano Letters, 2023, 23(14): 6736-6743.

[13] ZHOU G, LI P, GE M, et al. Controlling the shrinkage of 3D hot spot droplets as a microreactor for quantitative SERS detection of anticancer drugs in serum using a handheld Raman spectrometer[J]. Analytical Chemistry, 2022, 94(11): 4831-4840.

[14] WANG L, PATSKOVSKY S, GAUTHIER-SOUMIS B, et al. Porous Au-Ag nanoparticles from galvanic replacement applied as single-particle SERS probe for quantitative monitoring [J]. Small, 2022, 18 (1): e2105209.

[15] OTTO A, BRUCKBAUER A, CHEN Y X. On the chloride activation in SERS and single molecule SERS [J]. Journal of Molecular Structure, 2003, 661 (1): 501-514.

[16] YANG S K, DAI X M, STOGIN B B, et al. Ultrasensitive surface-enhanced Raman scattering detection in common fluids [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113(2): 268-273.

[17] YAN W, YANG L, CHEN J, et al. In situ two-step photoreduced SERS materials for on-chip single-molecule spectroscopy with high reproducibility [J]. Advanced Materials, 2017, 29(36): 1702893.

[18] ZHANG Q, LEE Y H, PHANG I Y, et al. Hierarchical 3D SERS substrates fabricated by integrating photolithographic microstructures and self-assembly of silver nanoparticles[J]. Small, 2014, 10(13): 2703-2711.

[19] YANG L, REN Z, ZHANG M, et al. Three-dimensional porous SERS powder for sensitive liquid and gas detections fabricated by engineering dense "hot spots" on silica aerogel [J]. Nanoscale Advances, 2021, 3 (4): 1012-1018.

[20] HUANG C, LI A, CHEN X, et al. Understanding the role of metal-organic frameworks in surface-enhanced Raman scattering application[J]. Small, 2020, 16(43): e2004802.

[21] YANG X, LIU Y, LAM S H, et al. Site-selective deposition of metal-organic frameworks on gold

nanobipyramids for surface-enhanced Raman scattering [J]. Nano Letters,2021,21(19):8205-8212.

[22] WU Y,CHEN J Y,HE W M. Surface-enhanced Raman spectroscopy biosensor based on silver nanoparticles@metal-organic frameworks with peroxidase-mimicking activities for ultrasensitive monitoring of blood cholesterol [J]. Sensors and Actuators B(Chemical),2022,365(15):131939.

[23] RON R, GACHET D, RECHAV K, et al. Direct fabrication of 3D metallic networks and their performance [J]. Advanced Materials,2017,29(7):1604018.

[24] HUANG F M,WILDING D,SPEED J D,et al. Dressing plasmons in particle-in-cavity architectures [J]. Nano Letters,2011,11(3):1221-1226.

[25] WEI H, HÅKANSON U, YANG Z, et al. Individual nanometer hole-particle pairs for surface-enhanced Raman scattering[J]. Small,2008,4(9):1296-1300.

[26] LIM D K, JEON K S, HWANG J H, et al. Highly uniform and reproducible surface-enhanced Raman scattering from DNA-tailorable nanoparticles with 1-nm interior gap[J]. Nature Nanotechnology, 2011, 6(7): 452-460.

[27] HE H, ZHOU L, GUO Z, et al. Dual biomimetic recognition-driven plasmonic nanogap-enhanced Raman scattering for ultrasensitive protein fingerprinting and quantitation[J]. Nano Letters,2022,22(23):9664-9671.

[28] LI J F, HUANG Y F, DING Y, et al. Shell-isolated nanoparticle-enhanced Raman spectroscopy[J]. Nature, 2010,464(7287):392-395.

[29] LI J F, ZHANG Y J, DING S Y, et al. Core-shell nanoparticle-enhanced Raman spectroscopy [J]. Chemical Reviews,2017,117(7):5002-5069.

[30] LU Y, ZHANG X, ZHAO L, et al. Metal-organic framework template-guided electrochemical lithography on substrates for SERS sensing applications[J]. Nature Communications,2023,14:1-12.

[31] IM H,BANTZ K C,LINDQUIST N C,et al. Vertically oriented sub-10-nm plasmonic nanogap arrays[J]. Nano Letters,2010,10(6):2231-2236.

[32] LUO S,MANCINI A,WANG F,et al. High-throughput fabrication of triangular nanogap arrays for surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. ACS Nano,2022,16(5):7438-7447.

[33] ZHAO Q,YANG H,NIE B,et al. Wafer-scale and cost-effective manufacturing of controllable nanogap arrays for highly sensitive SERS sensing [J]. ACS Applied Materials Interfaces,2022,14(2):3580-3590.

[34] LI Y S, CHURCH J S. Raman spectroscopy in the analysis of food and pharmaceutical nanomaterials[J]. Journal of Food and Drug Analysis,2014,22(1):29-48.

[35] FAN M,ANDRADE G F,BROLO A G. A review on the fabrication of substrates for surface enhanced Raman spectroscopy and their applications in analytical chemistry[J]. Analytica Chimica Acta,2011,693(1/2):7-25.

[36] LENZI E,DE ABERASTURI D J,LIZ-MARZAN L M. Surface-enhanced Raman scattering tags for three-dimensional bioimaging and biomarker detection [J]. ACS Sensors,2019,4(5):1126-1137.

[37] ZHENG Q,LI Q,HU S,et al. A highly selective SERS chip for rapid detection of copper ions in aquatic system [J]. Journal of Environmental Chemical Engineering, 2023,11(1):109079.

[38] KUMAR S, GOEL P, SINGH J P. Flexible and robust SERS active substrates for conformal rapid detection of pesticide residues from fruits[J]. Sensors and Actuators B(Chemical),2017,241(9):577-583.

[39] FU C, XU W, WANG H, et al. Dnazyme-based plasmonic nanomachine for ultrasensitive selective surface-enhanced Raman scattering detection of lead ions via a particle-on-a-film hot spot construction[J]. Analylical Chemisery,2014,86(23):11494-11497.

[40] ZHANG H, WANG D, ZHANG D, et al. In situ microfluidic SERS chip for ultrasensitive $Hg^{2+}$ sensing based on $I^-$-functionalized silver aggregates [J]. ACS Applied Materials Interfaces,2022,14(1):2211-2218.

[41] ZHANG W, MAN P, WANG M, et al. Roles of graphene nanogap for the AgNFs electrodeposition on the woven Cu net as flexible substrate and its application in SERS[J]. Carbon,2018,133(15):300-305.

[42] ZHANG M, YANG J, YANG L, et al. A robust SERS calibration using a pseudointernal intensity reference[J]. Nanoscale,2023,15(16):7403-7409.

[43] SHEN Y, ZHANG X, LIANG L, et al. Mitochondria-targeting supra-carbon dots: enhanced photothermal therapy selective to cancer cells and their hyperthermia molecular actions[J]. Carbon,2020,156(21):558-567.

[44] SUN D,CAO F,WANG H,et al. SERS hydrogel pellets for highly repeatable and reliable detections of significant small biomolecules in complex samples without pretreatment [J]. Sensors and Actuators B (Chemical),2021,327(19):128943.

[45] LU H,ZHU L,ZHANG C,et al. Highly uniform SERS-active microchannel on hydrophobic PDMS: a balance of high reproducibility and sensitivity for detection of proteins[J]. RSC Advances,2017,7(15):8771-8778.

[46] CHUNG M, SKINNER W H, ROBERT C, et al. Fabrication of a wearable flexible sweat pH sensor based on SERS-active Au/TPU electrospun nanofibers [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2021, 13(43): 51504-51518.
[47] LI N, SHEN F, CAI Z, et al. Target-induced core-satellite nanostructure assembly strategy for dual-signal-on fluorescence imaging and Raman quantification of intracellular microrna guided photothermal therapy [J]. Small, 2020, 16(49): e2005511.
[48] FEI J, WU L, ZHANG Y, et al. Pharmacokinetics-on-a-chip using label-free SERS technique for programmable dual-drug analysis[J]. ACS Sensors, 2017, 2(6): 773-780.
[49] LI L, HUTTER T, FINNEMORE A S, et al. Metal oxide nanoparticle mediated enhanced Raman scattering and its use in direct monitoring of interfacial chemical reactions[J]. Nano Letters, 2012, 12(8): 4242-4246.
[50] DE ALBUQUERQUE C D L, SOBRAL-FILHO R G, POPPI R J, et al. Digital protocol for chemical analysis at ultralow concentrations by surface-enhanced Raman scattering [J]. Analytical Chemistry, 2018, 90(2): 1248-1254.
[51] LIU P, CHULHAI D V, JENSEN L. Single-molecule imaging using atomistic near-field tip-enhanced Raman spectroscopy[J]. ACS Nano, 2017, 11(5): 5094-5102.
[52] TALLARIDA N, LEE J, APKARIAN V A. Tip-enhanced Raman spectromicroscopy on the angstrom scale: bare and CO-terminated Ag tips[J]. ACS Nano, 2017, 11(11): 11393-11401.
[53] SHIN H, OH S, HONG S, et al. Early-stage lung cancer diagnosis by deep learning-based spectroscopic analysis of circulating exosomes[J]. ACS Nano, 2020, 14(5): 5435-5444.
[54] XIE L, SHEN Y, ZHANG M, et al. Single-model multi-tasks deep learning network for recognition and quantitation of surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. Optics Express, 2022, 30(23): 41580-41589.
[55] THRIFT W J, RONAGHI S, SAMAD M, et al. Deep learning analysis of vibrational spectra of bacterial lysate for rapid antimicrobial susceptibility testing [J]. ACS Nano, 2020, 14(11): 15336-15348.
[56] LEONG Y X, LEE Y H, KOH C S L, et al. Surface-enhanced Raman scattering (SERS) taster: a machine-learning-driven multireceptor platform for multiplex profiling of wine flavors[J]. Nano Letters, 2021, 21(6): 2642-2649.

(责任编辑:兰丽丽)

(上接第94页)

[66] JIANG H, LANG L J, YANG C, et al. Interplay of non-Hermitian skin effects and Anderson localization in nonreciprocal quasiperiodic lattices[J]. Physical Review B, 2019, 100(5): 054301.
[67] ZENG Q B, XU Y. Winding numbers and generalized mobility edges in non-Hermitian systems [J]. Physical Review Research, 2020, 2(3): 033052.
[68] LIU Y, WANG Y, LIU X J, et al. Exact mobility edges, PT-symmetry breaking, and skin effect in one-dimensional non-Hermitian quasicrystals [J]. Physical Review B, 2021, 103(1): 014203.
[69] LIU Y, ZHOU Q, CHEN S. Localization transition, spectrum structure, and winding numbers for one-dimensional non-Hermitian quasicrystals [J]. Physical Review B, 2021, 104(2): 024201.
[70] ZENG Q B, LYU R. Real spectra and phase transition of skin effect in nonreciprocal systems [J]. Physical Review B, 2022, 105(24): 245407.
[71] ZENG Q B. Non-Hermitian skin effect edge [J]. Physical Review B, 2022, 106(23): 235411.
[72] ZENG Q B, LYU R. Real spectra, Anderson localization, and topological phases in one-dimensional quasireciprocal systems [J]. New Journal of Physics, 2022, 24(4): 043023.
[73] ZHANG K, YANG Z, FANG C. Universal non-Hermitian skin effect in two and higher dimensions[J]. Nature Communications, 2022, 13: 2496.
[74] HAMAZAKI R, KAWABATA K, UEDA M. Non-Hermitian many-body localization[J]. Physical Review Letters, 2019, 123(9): 090603.
[75] MATSUMOTO N, KAWABATA K, ASHIDA Y, et al. Continuous phase transition without gap closing in non-Hermitian quantum many-body systems [J]. Physical Review Letters, 2020, 125(26): 260601.

(责任编辑:兰丽丽)