

三维 SERS 基底在生物医学分析中应用研究进展

黄莲¹, 黄平², 施郁宏², 卢海啸², 罗志辉^{*2}

(1. 广西中医药大学 药学院, 广西 南宁 530200; 2. 玉林师范学院 a. 广西农产资源化学与生物技术重点实验室, b. 广西高校桂东南特色农产资源高效利用重点实验室, 广西 玉林 537000)

摘要: 表面增强拉曼散射 (SERS) 凭借单分子级超高检测灵敏度、特异性分子指纹光谱识别、无损、快速检测及样品无需复杂预处理等核心优势, 突破了传统光谱检测技术的检测极限与特异性短板, 已成为生物医学分析领域极具发展潜力的新型光谱检测技术。三维 SERS 基底可在三维立体空间内构建连续、高密度的等离子体“热点”网络, 大幅提升光场耦合效率与目标分子捕获能力, 显著提升检测灵敏度与信号重复性, 三维 SERS 技术已在重大疾病早期诊断、单细胞原位成像、病原微生物快速筛查、生物标志物精准检测等生物医学场景展现出广阔的应用前景与转化价值。本文系统围绕 SERS 物理与化学增强机制、三维 SERS 基底材料的分类及构建策略、典型生物医学应用场景及生物安全性评价等核心内容展开综述, 讨论了三维 SERS 技术从实验室走向临床应用仍面临性能重现性不足、生物安全性体系不健全、临床标准化缺失等多重挑战。通过全面梳理近年国内外相关研究进展与现存技术难题, 总结三维 SERS 基底的优化思路与发展趋势, 旨在为三维 SERS 技术的性能迭代优化及临床生物医学转化研究提供全面、详实的理论参考与技术借鉴。

关键词: 表面增强拉曼光谱; 机理; 三维 SERS 基底; 生物医学; 生物相容性

中图分类号: O65 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283 (2026) --

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2026.0142

Research Progress on the Application of Three-Dimensional SERS Substrate in Biomedicine

HUANG Lian¹, HUANG Ping², SHI Yu-hong², LU Hai-xiao², LUO Zhi-hui² (1 College of Pharmacy, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Guangxi, Nanning, 530200; 2 Guangxi Key Laboratory of Agricultural Resources Chemistry and Biotechnology, key Laboratory of Efficient Utilization of Characteristic Agricultural Resources in Southeast Guangxi, Guangxi University, yulin Normal University, Guangxi, Yulin, 537000)

Abstract: Surface-enhanced Raman scattering (SERS) has broken through the detection limit and specificity of traditional spectral detection technology by virtue of its core advantages such as single-molecule ultra-high detection sensitivity, specific molecular fingerprint spectrum recognition, non-destructive, rapid detection, and no complex pretreatment of samples. Short board has become a new type of spectral detection technology with great development potential in the field of biomedical analysis. The three-dimensional SERS substrate can construct a continuous and high-density plasma ' hot spot ' network in a three-dimensional space, greatly improve the light field coupling efficiency and target molecule capture ability, and significantly improve the detection sensitivity and signal repeatability. Three-dimensional SERS technology has shown broad application prospects and transformation value in biomedical scenarios such as early diagnosis of major diseases, single-cell in situ imaging, rapid screening of pathogenic microorganisms, and accurate detection of biomarkers. This paper systematically reviews the core contents of SERS physical and chemical enhancement mechanisms, classification and construction strategies of three-dimensional SERS substrate materials, typical biomedical application scenarios, and biosafety evaluation. It is discussed that three-dimensional SERS technology from laboratory to clinical application still faces multiple challenges such as insufficient performance reproducibility, imperfect biosafety system, and lack of clinical standardization. By comprehensively reviewing the relevant research progress and

收稿日期: 2026-06-12; **修回日期:** 2026-07-14; **接受日期:**

基金项目: 国家自然科学基金项目 (22064018); 广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA159072); 中央引导地方科技发展资金项目 (ZY24212014); 学校高层次人才科研启动资助项目 (G2021ZK15, G2023ZK11)。

作者简介: 黄莲 (2000-), 女, 壮族, 广西壮族河池人, 主要研究方向为药物质量与成分分析研究。

通讯作者: 罗志辉, E-mail: lzhu1980@163.com。

existing technical problems at home and abroad in recent years, the optimization ideas and development trends of three-dimensional SERS substrates are summarized, aiming to provide a comprehensive and detailed theoretical reference and technical reference for the performance iterative optimization of three-dimensional SERS technology and clinical biomedical transformation research.

Key words: Surface enhanced raman spectroscopy; mechanism; three-dimensional SERS substrate; biomedicine; biocompatibility

拉曼光谱作为一种散射光谱技术,其分析原理依托于印度科学家 C.V.拉曼(Raman)所发现的拉曼散射效应。该效应通过检测与入射光频率相异的散射光谱,获取分子振动、转动能级的相关信息,进而开展分子结构的研究^[1]。然而,拉曼散射的强度极为微弱,仅占散射光总量的 10^{-7} ,约为荧光强度的 10^{-14} 。这一固有缺陷致使传统拉曼光谱的灵敏度受到限制,且易受荧光背景的干扰,进而导致拉曼光谱的灵敏度较低^[2]。表面增强拉曼光谱(Surface-enhanced Raman scattering, SERS)技术凭借其单分子水平的灵敏度和分子指纹般的特异性,已成为生物医学分析领域的重要工具。SERS 基底的制备方法取得了巨大的进展,从而推动 SERS 在食品安全、环境保护、医学检测等领域的应用。由于其准确性好、检测时间短等特点,已被应用于痕量分析、生物鉴定、食品安全和药物分析等^[3-9]领域。

近年间,三维 SERS 基底下生物医药领域的应用获得了显著进展。三维 SERS 技术正由单纯的灵敏检测向集成化、智能化、诊疗一体化转变,迅速朝着临床转化方向发展。本综述对三维 SERS 基底的构建策略及其在生物标志物检测、细胞成像、病原体诊断等方面的最新研究成果进行了系统梳理,并对当前面临的挑战与未来发展趋势予以展望,旨在为相关领域的研究人员提供参考。

1 SERS 增强效应

SERS 现象的发现可追溯至 1974 年。当时,南安普顿大学的 Fleischmann、Hendra 和 McQuillan 在粗糙化银电极上吸附吡啶分子时,意外观测到异常增强的拉曼信号。这一发现揭示了一个重要机制:当分子靠近具有纳米级粗糙度的金属表面(如吸附状态)

时,其拉曼散射强度可获得显著增强,且该增强效应与分子浓度无直接关联。SERS 技术的本质是通过调控光、纳米结构与分子三者之间的相互作用,实现对分子振动指纹谱的高灵敏检测^[10]。SERS 技术的独特之处在于它能够通过利用纳米材料的表面增强效应,大幅增强光信号。

SERS 效应即被公认为具有广阔应用前景,特别是在高灵敏度分子“指纹”光谱探测领域。该技术凭借其独特的指纹光谱特性,不仅能够反映探针分子的结构信息,还能显著放大其拉曼信号。这种信号放大主要源于两大增强机制:电磁增强(Electromagnetic enhancement, EM)与化学增强(Chemical enhancement, CM)的协同作用。电磁增强机制源于局域表面等离子体共振效应——当吸附于贵金属纳米结构表面的传导电子被入射光激发时,其集体振荡效应会在纳米粒子的适当间隙区域产生显著的局域电场增强^[11]。化学增强机制则归因于探针分子与贵金属纳米结构之间的动态电荷转移过程^[12]。目前学界普遍认为, SERS 的增强效应是上述两种机制共同作用的结果。

随着纳米技术的发展,研究人员发现,在外光激励下,纳米结构贵金属(金,银,铜)表面的自由电子可以和光子相互作用产生简谐振荡,从而有效地调节周围电场的分布情况,当发光频率与表面电子振荡频率相同时,金属表面会发生表面等离子共振并且产生很大的局域电磁场增强情况。表面增强拉曼光谱是指在等离激元纳米结构表面或分子靠近时,拉曼信号会显著增强,这使得拉曼光谱在临床检测和法医现场勘察成为可能。同时,改变金属纳米结构,对金属纳米结构进行化学修饰,选取氧化石墨烯作为衬底不仅可以增强拉曼信号,也可避免一些待测分子信号(特定蛋白)被待测物质中其

他分子信号覆盖的情况发生。基于金或银等贵金属纳米颗粒的表面增强拉曼散射技术极大地提高了检测灵敏度,克服了传统拉曼光谱信号的弱点。纳米全面解决了 SERS 检测的灵敏度、稳定性、均匀性、实用性和工艺性难题,研发出芯片型及溶胶型系列增强试剂,在各个领域具有极为广泛的应用潜力。

1.1 SERS 基底

SERS 基底作为 SERS 技术的核心要素,其结构设计、材料选取以及制备工艺直接影响着 SERS 检测的灵敏度、重现性和稳定性。伴随 SERS 技术的迅猛发展,国内外学者围绕 SERS 基底的研发开展了大量研究工作,构建了多种类型的基底体系。依据基底的空间结构特征,可将其划分为零维 SERS 基底、一维 SERS 基底、二维 SERS 基底和三维 SERS 基底四大类别。下文将分别梳理这四类基底的研究现状,并着重对比分析三维 SERS 基底相较于二维基底的核心优势,以明确三维 SERS 基底的发展价值。

1.1.1 零维 SERS 基底

零维(0D) SERS 基底指三个维度均小于 100 纳米的金属纳米颗粒,自 1979 年 Creighton 等^[13]首次使用湿化学法合成的近球形金/银溶胶颗粒以来,该领域经历了从尺寸分布较宽的简单球形颗粒,到 Freeman 等^[14]实现的尺寸和间距可控的单分散胶体自组装体系,从而能够调控 SERS 增强因子。然而,孤立球形颗粒模型理论上计算出的增强因子($<10^3$)普遍低于实验值,说明仅靠该模型解释不足,实际应用中需要借助相邻颗粒间的电磁耦合效应来获得 $10^3\sim 10^4$ 的额外增强。进一步研究表明,通过调节 pH、温度、浓度或添加表面活性剂等溶液化学方法,可制备出纳米棒、纳米立方体、纳米星等多种规则形貌的颗粒,其中带有尖角或锐边的结构因“避雷针效应”能在高曲率区域显著增强局域电场,从而进一步提升 SERS 性能;例如,金纳米星向纳米球体转变时,其局域表面等离子共振峰由双峰合并为宽峰,成功将 SERS 信号与基底形貌关联起来^[15]。

1.1.2 一维 SERS 基底

一维 SERS 基底是指在两个维度上小于 100 纳米、第三个维度上大得多的材料,比如纳米线^[16]、纳米棒^[17]、纳米阵列^[18]和纳米管^[19],如图 1 所示。开发这类基底的动机在于,金属纳米结构之间的间隙能够形成可控且可重复的热点,这些热点据说可提供约 14 个数量级的巨幅 SERS 增强。常见的模型结构包括单根纳米线、纳米颗粒-纳米线连接、纳米线二聚体和纳米线束等^[20-22]。Moskovits 等^[23]通过在高度有序的阳极氧化铝模板中电沉积银纳米线,制备了排列整齐的银纳米线阵列,发现当光电场偏振方向垂直于纳米线纵轴时,两根平行纳米线之间的间隙能产生单分子检测级别的巨 SERS 效应;他们还通过部分刻蚀暴露纳米线尖端,利用尖端塌陷形成的纳米间隙高效吸附分析物。霍冰冰等^[24]原位生长 ZIF 保护壳层制备出 ZIF@Ag-TiN 复合基底,ZIF 壳层不仅赋予其良好的抗氧化性能,还显著提升了表面增强拉曼散射性能,对罗丹明 6G (R6G) 的检测限低至 10^{-12} M。

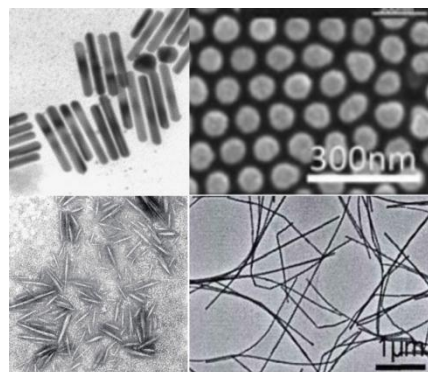


图 1 常见的一维 SERS 基底

Fig.1 Common one-dimensional SERS substrates

1.1.3 二维 SERS 基底

二维 SERS 基底作为最早得到发展且研究最为成熟的一类 SERS 基底,其核心特征为金属活性层呈现平面二维分布,主要涵盖金属薄膜基底^[25]、平面纳米阵列基底^[26]、平面复合基底^[4, 27]等类型。

金属薄膜基底^[28]借助真空蒸镀、溅射等手段,于玻璃、硅片等平面载体上沉积 Au、Ag 等贵金属薄膜,随后通过刻蚀、粗糙化处理构建活性表面。该基底具备制备工艺简便、成本较低的优势,在早期被广泛应用于

SERS 基础研究。然而，此类基底的活性位点仅分布于平面表面，数量存在局限性，且局域电场增强效果欠佳，增强因子通常处于 $10^6\sim 10^8$ 范围，难以满足痕量物质检测的需求。同时，薄膜易出现脱落现象，稳定性较差，这限制了其实际应用。

平面纳米阵列基底通过光刻、自组装等技术，在平面载体上构建 Au、Ag 纳米颗粒、纳米柱、纳米孔等有序阵列结构，实现了活性位点的有序分布，提升了检测重现性。例如，通过电子束光刻技术制备的 Au 纳米柱阵列基底^[29]，其检测重现性（RSD）可控制在 5% 以内，但此类基底的制备工艺复杂、成本高昂，且纳米结构仅分布于平面，分子吸附容量有限，光场调控能力不足，增强性能提升空间有限。

总体而言，二维 SERS 基底具备制备工艺相对简便、结构可控性较佳的优势。然而，因其平面结构的限制，存在活性位点数量稀少、分子吸附容量较低、局域电场增强效果有限以及稳定性欠佳等固有弊端，难以契合现代痕量检测与复杂基质检测的实际需求，逐渐成为 SERS 技术应用推广的瓶颈。

1.1.4 三维 SERS 基底

为突破二维 SERS 基底的局限性，科研人员逐步将研究重心转移至三维 SERS 基底的研发。三维 SERS 基底凭借其立体结构在活性位点密度、光场调控能力和分子富集效率等方面的优势，成为近年来 SERS 领域的研究热点。

目前三维 SERS 基底的结构类型丰富，根据微观形貌可分为多孔型、纳米花型、微球阵列型、纳米柱阵列型、纳米纤维网等^[30-33]，其性能如表 1 所示。多孔型三维基底通过构建连通性多孔结构，提供大量活性位点与分子扩散通道，常见的载体包括 SiO₂、石墨烯、聚合物等^[34-36]；纳米花型基底通过金属纳米颗粒自组装形成三维花状结构^[37]，具有极高的比表面积与密集的“热点”区域；微球阵列型基底通过有序排列的微球构建三维立体结构，实现光场的多重散射与聚焦；纳米纤维网络型基底通过静电纺丝等^[38]技术制备纤维网络，兼具柔韧性 with 高比表面积，适用于柔性检测场景。

在制备方法方面，三维 SERS 基底的制备技术不断优化，主要包括自组装法、模板辅助法、液相还原法、气相沉积法、静电纺丝法等^[39-42]。自组装法操作简单、成本低廉，可实现纳米颗粒的快速聚集形成三维结构，但结构调控精度较低；模板辅助法可精准控制三维结构的尺寸、形貌与排列方式，是制备高有序度三维基底的常用方法，但模板去除过程易破坏基底结构；液相还原法工艺灵活、易于规模化，可制备多孔、纳米花型等多种结构基底；静电纺丝法可制备柔性纤维网络基底，拓展了 SERS 技术的应用场景。

表 1 三维 SERS 基底核心性能对比

Tab.1 Core performance comparison of three-dimensional SERS substrates

2 三维 SERS 基底在生物医学中的应用

2.1 真菌检测

真菌感染已成为医院感染的主要原因之一，其中白色念珠菌感染死亡率接近40%^[48]。传统真菌检测方法（培养法、显微镜检查）存在耗时长、灵敏度低等局限，分子生物学方法（PCR、G 试验）成本高且易产生假阳性^[49]。SERS 技术为真菌快速检测提供了新途径。如图 2a 所示，Guo 等^[50]将罗丹明 6G（特征峰 613/1361 cm^{-1} ）负载于氨基化介孔二氧化硅微球，并原位生长粒径 15±3 nm 的金纳米颗粒以构建三维增强基底，再以玉米赤霉烯酮（ZEN）适配体为识别元件，建立了用于 ZEN 的 SERS 检测体系。Peng 等^[51]开发了一种柔性 3D 核壳 Ag-SiO₂微球 SERS 基底，并将其与无泵多通道微流控芯片集成，用于精确识别核盘菌和小核盘菌，说明该柔性 SERS 微流控芯片为微生物检测与分析提供了一种有前景的工具。如图 2b 所示，Kim 等^[52]基于 SERS 成像技术，利用纳米柱基底的倾斜效应和热点增强实现高灵敏检测，其高均匀性保证了高重现性；对赭曲霉毒素 A、伏马菌素 B 和黄曲霉毒素 B1 的检测限为 5.09~6.07 pg/mL，比酶联免疫吸附测定（ELISA）灵敏约两个数量级。Singh 等^[53]开发了一种基于银包覆多孔硅（Ag-pSi）的纳米结构微阵列 SERS 基底。通过优化内部多孔形貌，增强因子达 1.75×10⁷。利用便携式拉曼设备，该基底可同时检测 3 种目标霉菌毒素：赭曲霉毒素 A、伏马菌素 B1 和黄曲霉毒素 B1。

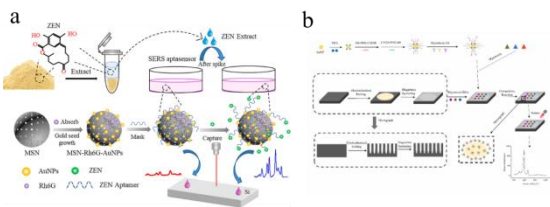


图 2 三维 SERS 基底在真菌检测中应用

Fig.2 Application of three-dimensional SERS substrate in fungal detection

2.2 细菌检测

细菌感染的快速诊断对于临床治疗具有至关重要的意义。三维 SERS 基底在细菌

结 构 类 型	基底组成	增强因子 量级	检 出 限	检测对象	参 考 文 献
多孔型	3D Ag@多孔硅光子晶体	2.6×10^8	0.1 $\mu\text{g/L}$	三聚氰胺	[43]
纳米花型	多肉状 Ag 纳米花 @细菌纤维素 (S-AgNFs@BNC)	1.2×10^{10}	10^{-13} M	孔雀石绿 (MG)	[44]
微球阵列型	聚 (DEGDMA-GMA) 微球@AgNPs	1.26×10^8	10^{-11} M	Rhodamine 6G	[45]
纳米柱阵列型	有序微锥阵列 @AgNPs (MPA/AgNPs)	8.8×10^9	10^{-12} M	Rhodamine 6G	[46]
纳米纤维网型	3D 分级金纳米线网络 (Au NWNW)	-	10^{-12} M	4-巯基吡啶	[47]

检测中的优势主要体现于以下方面：其一，多孔结构有助于细菌的物理捕获与富集；其二，高密度“热点”能够显著增强细菌表面组分的拉曼信号；其三，与微流控技术相结合可达成自动化高通量检测。Zhao 等^[54]的研究中所开发的 SERS@Au 微阵列芯片，针对四种与结膜炎相关的致病菌（金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌）展现出良好的增强效应、重现性以及稳定性。在 400~1800 cm^{-1} 波段范围内，运用支持向量机和正交偏最小二乘判别分析模型开展判别分析，其准确率分别达到 97%和 90%。Choi 等^[55]的研究在硅基底上构建了一种电压门控的三维石墨烯/金纳米棒器件，如图 3 所示。通过调控金纳米棒的密度，成功获取了革兰氏阳性李斯特菌和革兰氏阴

性伤寒沙门氏菌的 SERS 指纹谱, 并检测到酰胺 II 和酰胺 III 特征峰。该器件实现了快速且可重复的细菌分析, 为无标记细菌传感平台提供了新的策略。这些研究显示, 表面增强拉曼散射 (SERS) 技术与微阵列芯片、纳米复合纤维以及三维石墨烯等不同基底材料相结合, 为细菌性感染疾病的快速、灵敏且无标记检测提供了多样化且高效的技术路径, 展现出广阔的临床应用前景。

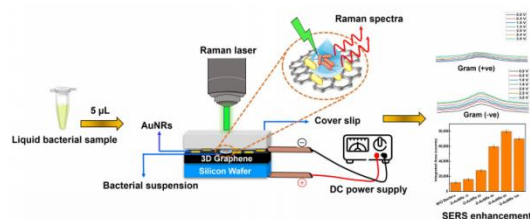


图 3 基于三维石墨烯-金纳米棒 (AuNRs) 的器件作为无标记细菌传感平台的结构示意图

Fig.3 Structural schematic diagram of a three-dimensional graphene-gold nanorods (AuNRs) based device as a label-free bacterial sensing platform

2.3 病毒检测

近年来, 三维 SERS 基底在细菌感染领域的研究已从单纯的灵敏检测, 快速迈向集成化、智能化与诊疗一体化的新阶段。Chen 等^[56]设计了一种无标记三维等离子体 Au-PS SERS 芯片, 其拉曼信号比传统金基底增强超过 1000 倍, 并结合集成机器学习模型分析 SERS 数据。实验结果表明, 该模型对健康个体、SARS-CoV-2、呼吸道合胞病毒、甲型及乙型流感病毒以及模拟病原体 X 的分类准确率达 100%, 在混合病毒感染检测中同样表现优异。该策略为新兴及已知呼吸道病原体的早期筛查提供了重要工具。如图 4 所示, Singh 等^[57]采用银纳米棒阵列作为三维 SERS 基底, 无需抗体或中间试剂, 可直接捕获病毒, 成功识别了 5 种不同 HIV-1 亚型 (A、B、C、D、CRF02_AG) 在 $10^2 \sim 10^6$ copies/mL 浓度范围内的特征 SERS 谱峰, 并且能够区分 X4 与 R5 两种嗜性毒株。展示了检测并区分 HIV-1 病毒的能力, 为后续基于临床样本的进一步验证奠定了基础。三维 SERS 基底凭借其卓越的信号增强能力、无标记检测优势以及机器学习等智能技术的深度融合, 正在推动病毒检测

向高灵敏、高特异、高通量及现场快速诊断方向快速发展。

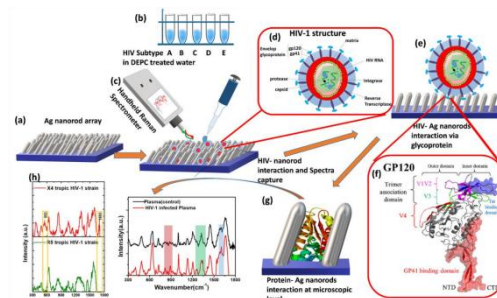


图 4 用于 HIV 检测的快速手持式 SERS 平台示意图

Fig.4 A schematic diagram of a fast handheld SERS platform for HIV detection

三维 SERS 基底凭借其独特的三维热点结构、高比表面积及良好的生物相容性, 在真菌、细菌、病毒等病原体快速检测中展现出传统方法难以比拟的优势。从真菌毒素的 pg/mL 级超灵敏分析, 到多种致病菌的无标记指纹识别, 再到呼吸道病毒与 HIV-1 的高通量智能分类, 三维 SERS 技术正不断突破灵敏度、特异性和检测通量的瓶颈。随着基底制备工艺的标准化、便携式拉曼仪器的小型化以及机器学习模型的深度集成, 三维 SERS 有望成为下一代病原现场快速检测的核心平台, 为感染性疾病的早期预警与精准防控提供有力支撑。

2.4 核酸分析

核酸标志物的超灵敏检测对癌症早期诊断和遗传病筛查具有重要意义。传统的荧光检测方法受限于灵敏度不足和多重检测能力差, 而 SERS 技术凭借其窄谱峰特性可实现多重核酸检测。如图 5 所示, Zhang 等^[58]开发高度均匀的 3D SERS 基底 SiO_2/AuAg 并结合靶标 miRNA-2 诱导的 DNA 网络结构, 构建了一种检测限低至 2.65×10^{-15} mol/L 的超灵敏 miRNA-21 传感器。Ren 等^[59]通过静电功能化的聚二烯丙基二甲基氯化铵 (PDMA) 修饰三维等离子体阵列, 实现了未修饰 DNA 的无标记定量检测, 包括碱基含量分析和突变识别, PDMA-SERS 基板为 DNA 和其他电负性分析物的 SERS 分析提供了强大的平台。Cui 等^[60]利用三维 Au-ZnO 纳米棒阵列作为

无标记 SERS 基底，实现了尘肺病相关 miRNA 生物标志物的飞摩尔级灵敏检测，并结合主成分分析进行指纹光谱识别。SERS 技术结合三维基底，实现了对 miRNA 和 DNA 的超灵敏、无标记及多重检测，为癌症早期诊断和遗传病筛查提供了新策略。

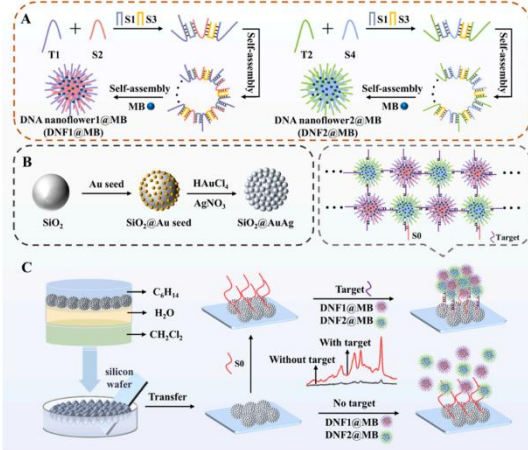


图 5 三维 SERS 基底的制备及 miRNA-21 的检测流程

Fig.5 Preparation of three-dimensional SERS substrate and detection process of miRNA-21

2.5 蛋白质与外泌体检测

蛋白质标志物的高灵敏度检测对疾病诊断至关重要。三维 SERS 基底凭借其显著增大的比表面积和丰富的三维“热”分布，同样被广泛用于蛋白质和外泌体的高灵敏检测。在外泌体分析领域，如图 6 所示，Chen 等^[61]开发了一种基于深度学习的 3D 环绕增强 SERS 平台，用于外泌体蛋白质的无标记多重分析，以实现早期癌症诊断，再结合深度学习算法对复杂光谱数据进行解析，该平台能够高效识别不同蛋白的特征信号，从而区分癌症患者与健康个体的外泌体样本。该方法兼具高灵敏度、高通量和无标记的优势，为癌症早期筛查提供了有力的工具。Gao 等^[62]构建了一种名为“凝胶上金纳米三角板阵列 (AuTAG)”的主动可调 SERS 基底，并通过凝胶过滤捕获 (GFT) 将蛋白质主动递送至热点区域。该方法使检测灵敏度达到单分子水平，定量浓度范围跨 6 个数量级。这些研究表明，三维 SERS 基底的高密度热点结构与丰富的比表面积为蛋白质和外泌体的高灵敏、低背景乃至无标记定量分析提供了通用且强大的技术平台。

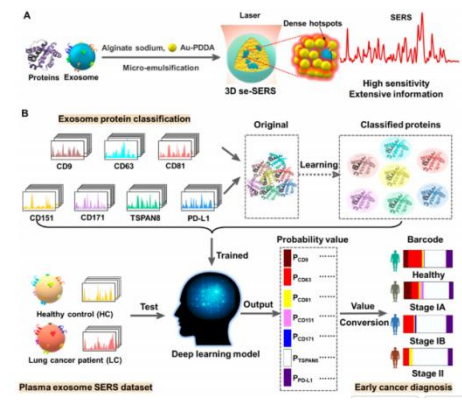


图 6 基于三维表面增强拉曼散射 (se-SERS) 平台与深度学习技术的血浆外泌体蛋白分析用于早期肝癌诊断的示意图

Fig.6 A schematic diagram of plasma exosome protein analysis for early diagnosis of liver cancer based on three-dimensional surface-enhanced Raman scattering (se-SERS) platform and deep learning technology

2.6 细胞表面标志物

细胞表面标志物的表达水平与肿瘤发生发展密切相关。主要分为两大类：一是将细胞种植在三维 SERS 活性基底上，实现活细胞的原位监测；二是三维纳米探针进入细胞内部或肿瘤组织，进行高分辨率成像与检测。如图 7 所示，Zhang 等^[63]提出一种名为 nano-PROD (基于纳米柱的拉曼光学检测) 的新型无标记平台，通过在银涂层硅纳米柱基底上培养活细胞，利用表面增强拉曼光谱探测细胞膜组分的基本振动模式，实现对细胞膜的选择性分子传感。Kapara 等^[64]利用 SERS 结合微流控技术，在三维肿瘤模型中检测雌激素受体 α (ER α) 的表达。以 ER α 阳性人乳腺癌细胞 MCF-7 形成的球状体为模型，比较了靶向 ER α 的抗体功能化纳米金颗粒 (ER α -AuNPs) 与非靶向 HER $_2$ 的纳米金颗粒 (HER $_2$ -AuNPs) 与肿瘤模型的相互作用。结果表明，靶向纳米颗粒显著增强了对 MCF-7 球状体的标记效果，且 SERS 能有效区分二者，说明 SERS-微流控平台作为体外三维肿瘤模型表征及药物活性研究的强大潜力。以上研究说明，三维 SERS 基底能够通过“细胞种植于基底”或“探针进入三维结构”两种途径，有效提升对肿瘤相关

膜蛋白的检测能力。

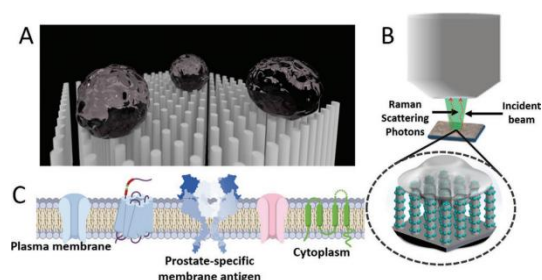


图 7 银纳米颗粒包覆的硅纳米柱构成的 nano-PROD 平台上的细胞示意图

Fig.7 Cells on the nano-PROD platform composed of silver nanoparticles coated silicon nanorods

三维 SERS 基底凭借其独特的高密度热点结构、超大比表面积以及优异的生物相容性，在核酸、蛋白质/外泌体及细胞等不同层次的生物标志物检测中展现出强大的分析能力。三维 SERS 基底正从单一分子检测向细胞-组织-活体多层次、多模态分析延伸，其在生物标志物检测中的通用性和可拓展性，为肿瘤等重大疾病的早期预警、精准分型和疗效监测开辟了新的技术路径。

3 三维 SERS 基底的生物相容性

3.1 三维 SERS 基底的生物相容性

三维 SERS 基底凭借三维空间内高密度“热点”带来的高拉曼增强性能，在活细胞成像、肿瘤诊断、药物监测等生物医学领域展现出广阔应用前景，但其生物相容性与细胞毒性问题是制约该技术从体外检测向体内临床应用转化的核心瓶颈。当前主流的三维 SERS 基底材料体系生物相容性差异显著：银基底虽增强因子最高，但因生理环境中易氧化释放 Ag^+ ，可通过破坏细胞抗氧化系统、诱导活性氧累积、造成细胞器损伤并触发凋亡或铁死亡等通路产生明显细胞毒性。而金基材料因氧化稳定性更好、生物相容性相对优异，成为更安全的替代选择。针对上述问题，研究者发展了多种改善策略：表面功能化（如壳聚糖或半乳糖基化修饰）可有效钝化银表面并控制离子释放，Cheng 等^[65]开发的半乳糖基化 Ag@PGlyco-PSMA 纳米颗粒通过糖聚合物包覆实现了最低限度的 Ag^+ 释放，在多种细胞系中均保持超过 80% 的细胞活力^[66]；核壳

结构（如 Au@Ag ）在保持增强能力的同时降低银的直接暴露，而 Au@Ag 纳米棒经 ZIF-8 包覆后，因壳层的保护作用显著提升了 SERS 标签的生物相容性^[67]；水凝胶封装体系（如羧甲基纤维素-银水凝胶）能将细胞活力提升至 98% 以上，同时适用于体内贴片检测^[68]；非贵金属基底则从材料源头规避了金属离子毒性风险。此外，膜界面型基底（如 Au/SiO_2 多层纳米层压结构）通过避免纳米颗粒内化，从根本上消除了细胞内毒性。金基和水凝胶复合基底当前最具应用前景，而未来需进一步开发高增强、超低毒性的新型复合材料，并建立标准化的体内外安全性评价体系，以推动三维 SERS 基底从实验室研究向临床生物医学检测的真正转化。

3.2 三维 SERS 基底临床应用

随着三维 SERS 基底性能的持续优化，SERS 技术的临床转化与产业化进程正逐步推进，当前已在商品化检测仪器开发、诊断试剂盒研发等领域取得阶段性进展：在仪器开发层面，已形成台式高分辨系统与便携式即时检测设备两大发展方向。其中台式系统多配置近红外激发光源与高灵敏度探测器，可适配中心实验室的组织病理检测与液体活检应用场景；便携式、掌上型设备则结合功能化三维基底逐步开展床旁快速检测的临床试点，部分搭载人工智能光谱分析算法的一体化设备已成功研发，有效降低了技术应用门槛。在试剂盒研发层面，研究方向主要集中于病原体检测、肿瘤早筛、毒物快速检测等领域，多款基于三维基底的流感病毒检测、耐药菌识别、肿瘤标志物筛查产品已完成临床队列验证，进入监管申报阶段；但目前全球范围内获批上市的三类诊断医疗器械数量仍较为有限，整体行业处于临床转化早期阶段。例如基于 SERS 与微流控技术的前列腺癌术中导航系统在涉及 144 例患者的临床试验中 AUC 值达 0.890^[69]。展现了 SERS 技术在术中导航、癌症早筛、外泌体液体活检、治疗药物监测及病原体检测等场景中的临床应用潜力。

然而，实验室基础研究与临床实际应用之间仍存在显著的技术壁垒：其一，在实验室条件下性能表现优异的三维基底，在处理

血清、组织匀浆等复杂临床样本时,易受非特异性吸附干扰引发信号衰减,且实验室小批量制备可实现的高均一性难以在规模化量产中复现;其二,行业尚未建立统一的基底质量标准、检测操作规范与光谱判读标准,缺乏基于大样本多中心研究构建的标准化参考数据库,不同研究机构的检测数据可比性较差;其三,现有设备在便携性与检测性能的平衡、操作便捷性与成本控制方面仍存在不足,尚未形成对传统临床检测技术的替代优势;其四,体内应用相关的长期生物安全性数据缺失、体外诊断产品的临床验证与监管合规体系不完善等问题,共同制约了SERS技术从实验室研究向临床常规应用的转化进程。

参考文献:

- [1] Raman C V, Krishnan K S. *Nature*, 1928, **121(3048)**: 501-502.
- [2] Xie Z D, Zhang R Y, Fang J X. *J. Light Scatt.*, 2023, **35(2)**:108-122.
- 谢昭达, 张瑞元, 方吉祥. 光散射学报, 2023, **35(2)**:108-122.
- [3] Jin J L, Hu J Y, Yan J L, Deng F, Jin S Y, Yang D T. *ACS Synth. Biol.*, 2025, **14(7)**: 2845-2853.
- [4] Park M, Kim Y S, Kim S, Lim J Y. *J. Hazard. Mater.*, 2025, **487**: 137197.
- [5] Wang F, Wan H, Chen L, Qiu T Y, Jiang L, Guo Z W, Chen F, Cao Y. *ACS Nano*, 2025, **19(43)**: 37802-37814.
- [6] Wang X Y, Sheng J X, Yang H F, Shen K, Yao J, Qian Y Y, Chen G Y. *Int. J. Nanomed.*, 2025, **20**: 8891-8905.
- [7] López-Sánchez C, Zougagh M, Ríos Á, de Andrés F. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2026, **418(14)**: 4455-4468.
- [8] Xing F Y, Duan W M, Tang J X, Zhou Y, Guo Z J, Zhang H, Xiong J, Fan M K. *Anal. Chem.*, 2025, **97(4)**: 2293-2299.
- [9] Fang F, Zhang M M, Zhang Z P, Xia J Z, Feng Y L, Cao L. *Phys. Test. Chem. Anal.*, 2023, **59(2)**:166-171.
- 方方, 张苗苗, 张再平, 夏婧竹, 冯有龙, 曹玲. 理化检验(化学分册), 2023, **59(2)**:166-171.

4 总结与展望

本研究系统阐释了借助优化贵金属纳米结构、研发新型基底材料等策略大幅提升SERS传感器性能的技术路径及方法。其增强效应主要归因于“热点”密度与分布的调控以及电磁/化学机制的协同效应。该技术已在多种复杂生物基质中实现对癌症标志物、病原体核酸等的高灵敏度检测。未来,该领域仍需着力应对探针稳定性、定量标准化等挑战,并通过与微流控、人工智能等技术的融合,推动SERS在液体活检、术中导航等临床场景中的转化应用,为精准医疗提供关键技术支持。

- [10] Fleischmann M, Hendra P J, McQuillan A J. *Chem. Phys. Lett.*, 1974, **26(2)**: 163-166.
- [11] Ertsgaard C T, McKoskey R M, Rich I S, Lindquist N C. *ACS Nano*, 2014, **8(10)**: 10941-10946.
- [12] Guerrini L, Graham D. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41(21)**: 7085.
- [13] Creighton J A, Blatchford C G, Albrecht M G. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, 1979, **75**: 790.
- [14] Freeman R G, Grabar K C, Allison K J, Bright R M, Davis J A, Guthrie A P, Hommer M B, Jackson M A, Smith P C, Walter D G, Natan M J. *Science*, 1995, **267(5204)**: 1629-1632.
- [15] Vang D, Strobbia P. *Appl. Spectrosc.*, 2023, **77(3)**: 270-280.
- [16] Raj R, Kumar V, Halder K. *Nano Ex.*, 2025, **6(4)**: 12-15.
- [17] Xiang T Y, Cheng J, Xu H W, Jin Y, Hu Z Y, Xie Y F. *J. Hazard. Mater.*, 2025, **496**: 139176.
- [18] Feng P Y, Seo J, Li J L, Jung H Y, Jung Y J. *Biosens. Bioelectron.*, 2025, **286**: 117633.
- [19] Tamizhselvi R, Barveen N R, Zeng C W, Liu T Y, Liu C L, Napoleon A A, Cheng Y W. *J. Alloys Compd.*, 2025, **1011**: 178388.
- [20] Bartschmid T, Menath J, Roemling L, Vogel N, Atalay F, Farhadi A, Bourret G R. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2024, **16(31)**: 41379-41389.

- [21] Dai Q S, Zhu Y Y, Luo X Z, Li Y X. *Talanta*, 2025, **283**: 127134.
- [22] Zhang L, Wei G Y, Li J F, Yin M, Xi G C. *J. Phys. Chem. C*, 2023, **127(13)**: 6439-6445.
- [23] Jeong D H, Zhang Y X, Moskovits M. *J. Phys. Chem. B*, 2004, **108(34)**: 12724-12728.
- [24] Huo B B, Zhang F, Zhang X L, Zhao S X, Hu J, Shang W K, Cui Y, Zhang W L, Wu Z G. *Guangzhou Chem. Ind.*, 2025, **53(2)**:43-46.
霍冰冰, 张帆, 张晓琳, 赵诗玄, 胡婕, 尚文凯, 崔赓, 张文丽, 吴振刚. 广州化工, 2025, **53(2)**:43-46.
- [25] Hu P F, Yang H S, Si R T, Wei B, Wang X T, Xu Z Y, Yang X Y, Guo T Q, Gebauer R, Teobaldi G, Liu L M, Wang Z C, Guo L. *Chem*, 2024, **10(11)**: 3364-3373.
- [26] Liu D L, Song X L, Chen Z M, Cao A, Li Y. *J. Tianjin Univ. Technol.*, 2025, **44(1)**:26-31.
刘迪龙, 宋雄略, 陈志明, 曹安, 李越. 天津工业大学学报, 2025, **44(1)**:26-31.
- [27] Lan W L. *Mod. Salt Chem. Ind.*, 2024, **51(3)**:43-45.
兰文兰. 现代盐化工, 2024, **51(3)**:43-45.
- [28] Liang H J, Xia Q, Liu T, Su J T, Hu P Y, Zhang T, Wang Q, Chen Q, Tao L, Wang Z Y, Zhu L. *Sci. China Mater.*, 2026, **69(1)**: 521-532.
- [29] Yue W S, Gong T C, Long X Y, Kravets V, Gao P, Pu M B, Wang C T. *Sens. Actuators B Chem.*, 2020, **322**: 128563.
- [30] Liang J R, Wang S, Yang G X, Liang X, Zhang D Q, Zhang C Y, Bai Y, Lei D Y. *ECS J. Solid State Sci. Technol.*, 2024, **13(7)**: 077013.
- [31] Park J, Jang J, Jo S, Park C, Kim K, Kwon G, Ryu D, You J, Yang J, Kim J. *Chem. Eng. J.*, 2024, **500**: 157092.
- [32] Bai L, Pan X, Liu Z C. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2025, **334**: 125920.
- [33] Niu Y, Mei L Y, Zhang Z C, Deng W L, Shao Y P. *Appl. Surf. Sci.*, 2024, **661**: 160002.
- [34] Zhou J Y, Zhu J, Weng G J, Li J J, Zhao J W. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2024, **318**: 124472.
- [35] Xu W H, Dai Z Q, Huang X X, Jiang G Z, Chang M, Wang C Y, Lai T T, Liu H M, Sun R K, Li C Y. *Sci. Total Environ.*, 2024, **934**: 173314.
- [36] Huyen N T, Quynh Ngan L T, Quynh Xuan L T, Suong T A S, Thanh C T, Van Tu N, Binh P T, Van Tan T, Tuyen N V, Cao D T, Van Hai P, Hoa V X, Van Chuc N. *Opt. Mater.*, 2025, **162**: 116935.
- [37] Wang Y F, Jia P F, Ai J, Liu G Z, Liu S S, Gao J, Sun Z Q. *Opt. Mater.*, 2025, **168**: 117485.
- [38] Cai C, Liu J C, Ji P, Lin Y X, Chen L. *Mod. Chem. Ind.*, 2024, **44(1)**:234-238.
蔡城, 刘锦程, 纪泼, 林永兴, 陈林. 现代化工, 2024, **44(1)**:234-238.
- [39] Zhou Z Y, Xie A T, Tan Y H, Zhang J F, Xue C G. *New J. Chem.*, 2023, **47(46)**: 21225-21231.
- [40] Tian L L, Hu S T, Qu X Z, Wang L, Dong B. *Chin. J. Appl. Chem.*, 2025, **42(2)**:182-191.
田璐璐, 胡松涛, 屈棚州, 王林, 董彪. 应用化学, 2025, **42(2)**: 182-191.
- [41] Zhu H W, Dan Y Q, Wang J, Li Y L. *J. Funct. Mater.*, 2018, **49(10)**:194-198.
朱英文, 但雅倩, 王军, 李玉良. 功能材料, 2018, **49(10)**:194-198.
- [42] Chen Y, Wu Z G, Wei H Y, Liu Y M, Wang X P, Pei Y, Jing Y F, Cao J L. *J. Synth. Cryst.*, 2020, **49(9)**:1667-1672.
陈颖, 吴振刚, 魏恒勇, 刘燕梅, 王学沛, 裴媛, 靖亚菲, 曹吉林. 人工晶体学报, 2020, **49(9)**:1667-1672.
- [43] Li W, Dai S J, Li X, Li Q J, Li J L. *Talanta*, 2024, **280**: 126789.
- [44] Zhang S H, Xu J T, Liu Z C, Huang Y Y, Fu R F, Jiang S X. *Surf. Interfaces*, 2022, **34**: 102391.
- [45] Mahmood M H, Beiler B, Péter L, Veres M. *Opt. Mater.*, 2026, **169**: 117606.
- [46] Zhang C P, Chen S, Jiang Z L, Shi Z Y, Wang J L, Du L T. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2021, **13(24)**: 29222-29229.
- [47] Duan J L, Wang W T, Liang X, Zhang Y L, Liu J, Bai Y, Lei D Y. *Adv. Funct. Mater.*, 2026, **36(34)**: e25115.
- [48] Jamil S, Jamil N, Saad U, Hafiz S, Siddiqui S. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2016, **26(2)**:113-116.
- [49] Wei Z. *China Pract. Med.*, 2025, **20(20)**:71-74.
魏卓. 中国实用医药, 2025, **20(20)**:71-74.
- [50] Guo Z M, Gao L B, Yin L M, Arslan M, El-seedi H R, Zou X B. *Food Chem.*, 2023, **403**: 134384.

- [51] Peng W, Yi C, Zhang Y K, Sun Y, Tang P, Liao Q X, Xiong Y Y. *Food Chem.*, 2025, **491**: 145178.
- [52] Wang X K, Park S G, Ko J, Xiao X F, Giannini V, Maier S A, Kim D H, Choo J. *Small*, 2018, **14**(39): 1870179.
- [53] Singh R K, Nirala N R, Sadhasivam S, Muthukumar D, Sionov E, Shtenberg G. *npj Sci. Food*, 2025, **9**(1): 165.
- [54] Liu W B, Li H, Xu Y C, Zhang S Y, Zhao X, Ma L. *Spectrosc. Spect. Anal.*, 2025, **45**(2):476-482.
刘文博, 李含, 徐媛聪, 张思远, 赵雪, 马丽. 光谱学与光谱分析, 2025, **45**(2):476-482.
- [55] Hossain M I, Nanda S S, Cho S, Lee B, Kim B J, Choi J Y, Yi D K. *Biosensors*, 2023, **13**(11): 962.
- [56] Ma Y J, Wong M C, Song M L, Wang P, Liu Y, Zhao Y F, Chen H L, Liu J W, Hao J H. *ACS Sens.*, 2025, **10**(10): 7886-7898.
- [57] Yadav S, Senapati S, Desai D P, Gahlaut S, Kulkarni S, Singh J P. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2021, **198**: 111477.
- [58] Zhang R Z, Xie S B, Yang X Y, Liu Y, Luo X J, He Y. *Biosens. Bioelectron.*, 2025, **288**: 117777.
- [59] Xing X L, Zhao Y H, Zhao H Y, Zhang Y, Chen Z Q, Liu B W, Ren B. *ACS Sens.*, 2024, **9**(8): 4119-4126.
- [60] Cui J C, Guan Q X, Lv H, Fu K F, Fu R, Feng Z Y, Chen F Y, Zhang G Q. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2021, **261**: 120015.
- [61] Chen M, Wang H Y, Zhang Y B, Jiang H Y, Li T, Liu L X, Zhao Y T. *Anal. Chem.*, 2024, **96**(17): 6794-6801.
- [62] Gao T X, Yachi T, Shi X, Sato R, Sato C, Yonamine Y, Kanie K, Misawa H, Ijiri K, Mitomo H. *ACS Nano*, 2024, **18**(32): 21593-21606.
- [63] Zhang C, Siddhanta S, Paria D, Li Y Z, Zheng C, Barman I. *Small*, 2021, **17**(21): 2100161.
- [64] Kapara A, Findlay Paterson K A, Brunton V G, Graham D, Zagnoni M, Faulds K. *Anal. Chem.*, 2021, **93**(14): 5862-5871.
- [65] Cheng T Y, Chiu Y C, Chen K H, Chen Y J, Huang C C. *J. Mater. Chem. B*, 2025, **13**(36): 11232-11241.
- [66] Deng H B, Yang S Y, Wu H W, Zhou H, Zhang P S, Cheng S W, Yu F B, Wang R. *Bioorg. Chem.*, 2026, **168**: 109325.
- [67] Jiang P C, Hu Y L, Li G K. *Talanta*, 2019, **200**: 212-217.
- [68] Nie Q L, Liu R, Liu J J, Xie Y R, Tu Y T, You R Y, Lu Y D, Li C L, Liu Z H, Chen J B. *Chem. Eng. J.*, 2025, **522**: 167705.
- [69] Jin Z Y, Chen S H, Dong X Y, Zhao Z, Zeng H Y, Zhang P C, Yin H, Zhou S, Li C L, He C, Huang J Q, Zhang J, Cheng J, Zheng H R, Yu J H, Yang H, Wang H, Li C. *Nat. Biomed. Eng.*, 2025, **9**: 1842-1856.