



# 基于数字表面增强拉曼光谱传感技术的毒品识别与定量

黄锐<sup>1,2,3,4\*</sup>, 周毅<sup>1,3,4</sup>

1. 西南政法大学刑事侦查学院, 重庆 401120
2. 西南政法大学司法鉴定中心, 重庆 401120
3. 智慧司法教育部工程研究中心, 重庆 401120
4. 国家毒品问题治理研究中心, 重庆 401120

\*通讯作者, E-mail: [huang-rui@swupl.edu.cn](mailto:huang-rui@swupl.edu.cn)

收稿日期: 2025-11-13; 接受日期: 2025-12-29; 网络版发表日期: 2026-01-22

国家药监局药品监管科学体系建设重点项目(编号: RS2024H006)、国家重点研发计划课题(编号: 2023YFC3304204)、重庆市教委重点项目(编号: KJZD-M202300301, KJZD-K202200302)、重庆市创新研究群体(编号: CXQT21033)、西南政法大学科技成果转化重大项目(编号: 2025ZHSF-001)和西南政法大学学生科研项目(编号: 2024XZXS-71, 2024XZXS-233)资助

**摘要** 禁毒实战中, 准确检测低含量、复杂基质干扰、叠加滥用的缴获毒品, 是当前检测工作面临的重大挑战, 出现的假阴性结果严重制约了检测准确性与禁毒效能. 本文创新地构建了基于数字表面增强拉曼光谱(SERS)的光滑表面传感平台(SD-SERS). 利用光滑表面实现目标物的高效富集提升检测灵敏度, 结合数字SERS可靠的定量优势, 显著降低了毒品检测的假阴性. 以社会滥用严重的海洛因、可卡因、依托咪酯为代表, SD-SERS实现了三种毒品 $1\text{ ng mL}^{-1}$ 的灵敏识别, 并准确定量了尿液中吗啡( $1\text{ ng mL}^{-1}$ )、“Crack”中可卡因( $10\text{ ng g}^{-1}$ )和烟油中依托咪酯( $10\text{ ng mL}^{-1}$ ). 同时, SD-SERS有效识别了二元及三元混用毒品的特征信号, 且在低浓度下展现出单分子检测潜力. 光滑表面协同数字SERS, 为降低毒品检测中复杂因素导致的假阴性提供了新方案.

**关键词** 表面增强拉曼光谱, 数字表面增强拉曼光谱, 毒品检测, 假阴性, 光滑表面

## 1 引言

毒品检测工作中痕量目标信号难检测及杂峰干扰等问题常导致假阴性结果, 使涉毒人员脱离法律监管, 滋生社会治安风险.

近年来毒品快检方法主要包括免疫法、质谱法和光谱法. 免疫法研发周期较长<sup>[1-3]</sup>, 便携质谱法分析速度快, 灵敏度高<sup>[4,5]</sup>, 但依赖于复杂的前处理操作; 传统

的光谱法如红外光谱法<sup>[6]</sup>、拉曼光谱法<sup>[7]</sup>具有快速无损、指纹识别、高准确率等优点, 但红外光谱法对混合物分辨能力弱, 且受水干扰严重(如不适用于尿液中毒品的检测), 传统拉曼光谱法存在灵敏性不足等缺陷. 相比之下, 表面增强拉曼光谱(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)具有快速、灵敏、特异性高、可分析复杂样品等优点<sup>[8,9]</sup>, 成为毒品现场快检的主流方法之一. 然而, 由于毒品分子拉曼散射截面小,

引用格式: Huang R, Zhou Y. Digital surface-enhanced Raman spectroscopy sensing for identification and quantification of illicit drugs. *Sci Sin Chim*, 2026, 56: 497–510, doi: [10.1360/SSC-2025-0289](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0289)

难以有效靠近等离激元金属纳米颗粒<sup>[10]</sup>, 相关SERS研究的检测限多数停留在 $100 \text{ ng mL}^{-1}$ 层级<sup>[11~14]</sup>; 同时, 传统SERS依赖平均信号强度进行定量, 在低浓度时, 因目标分子与基底相互作用的信号波动<sup>[15,16]</sup>, 极易因采样不足或背景掩盖而产生假阴性<sup>[17]</sup>; 此外, “咖啡环”效应<sup>[18]</sup>使滴加干燥后的目标分子广泛分散于咖啡环边缘, 难以被微米级激光光斑有效捕获, 显著降低了有效采样概率。

针对上述挑战, 相关团队研发了能够富集分析物的光滑表面<sup>[19~21]</sup>, 溶剂蒸发后将溶液中的目标分子浓缩成聚集体, 以增强检测灵敏度, 但仍难以规避低浓度下信号波动的影响。2018年, Brolo等<sup>[22]</sup>提出了数字表面增强拉曼光谱(digital surface-enhanced Raman spectroscopy, digital SERS)策略。该策略通过表面增强拉曼成像(SERS mapping)采集信号, 并根据预设定的信号阈值确定阳性数字SERS信号, 该阈值可过滤背景并去除假阳性, 再根据阳性信号的概率进行定量分析。此策略避免了信号强度波动导致的低稳定性问题, 同时允许在单像素级别上对SERS事件进行数字可视化, 显著降低了低浓度状态下检测的假阴性概率。该策略被快速应用于医学、环境、公共安全等领域<sup>[23~26]</sup>。

2024年, Ye团队进一步提出了基于数字胶体增强拉曼的单分子识别技术<sup>[27]</sup>, 以及利用拉曼静默区信号减少基质干扰的策略<sup>[28]</sup>, 实现了目标物的超灵敏识别, 以及复杂基质中目标物的稳定可靠识别, 将数字SERS策略推向新高度, 但该策略尚未在毒品检测领域展开应用。

本研究以司法实践需求为导向, 选取社会滥用突出的海洛因、可卡因、依托咪酯等毒品为检测对象, 以银纳米颗粒(AgNPs)为增强材料, 利用光滑表面富集痕量毒品, 提升检测灵敏度与阳性位点定位效率, 并协同数字SERS应对低浓度下的信号波动, 搭建了基于数字SERS的光滑表面传感平台(slippery sensing platform based on digital SERS, SD-SERS) (图1), 实现了对低浓度毒品、复杂基质中毒品以及叠加滥用毒品的灵敏识别与定量, 有效降低了毒品检测工作中的假阴性率。

## 2 实验部分

### 2.1 试剂与仪器

硝酸银( $\text{AgNO}_3$ , 99.8%)购自广东光华科技股份有限公司(中国), 柠檬酸钠(sodium citrate, 99%)、结晶紫

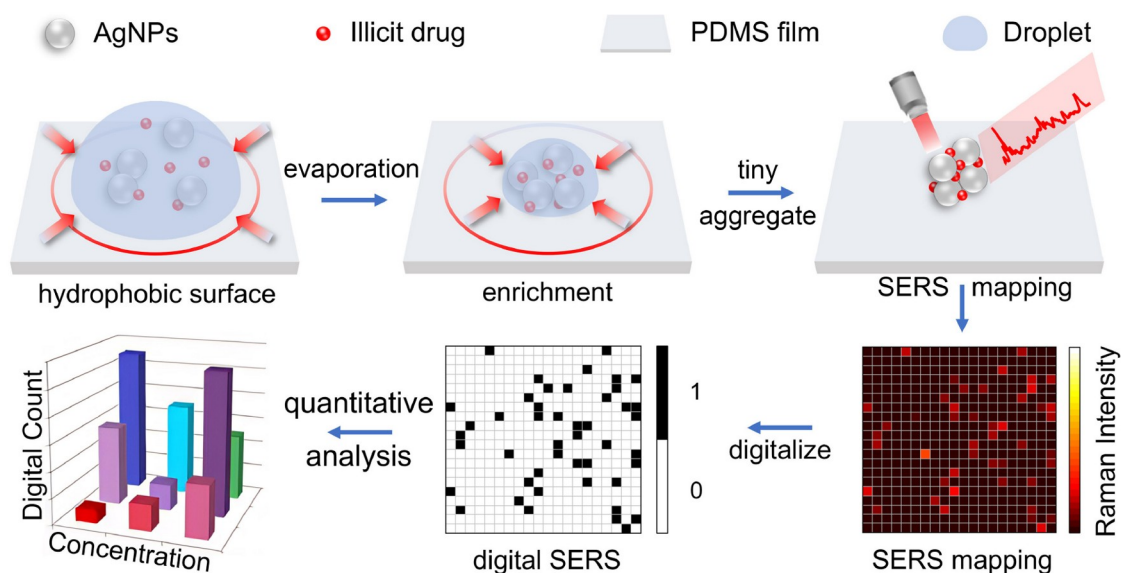


**图 1** (网络版彩图) 基于数字SERS的光滑表面传感平台(SD-SERS)示意图。该平台通过PDMS光滑表面实现毒品分子与AgNPs的高效富集, 利用SERS mapping获取信号, 进而根据预设信号阈值确定阳性信号, 并转化成数字SERS mapping, 最终通过阳性信号概率实现毒品定量分析

**Figure 1** (Color online) Schematic of the slippery sensing platform based on digital SERS (SD-SERS). The PDMS slippery surface enables efficient enrichment of drug molecules with AgNPs. Signals are acquired via SERS mapping, and positive signals are identified based on preset thresholds. These are then converted into digital SERS mapping, ultimately enabling quantitative drug analysis through positive signal probability.

(crystal violet, CV, 90%)、无水乙醇( $C_2H_6O$ ,  $\geq 99.7\%$ )、异丙醇( $C_3H_8O$ ,  $\geq 99.5\%$ )、氯化钠( $NaCl$ , 99.5%)购自上海麦克林有限公司(中国)。聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)薄膜购自中科实验材料(中国)。海洛因、可卡因、依托咪酯、吗啡、麻古、曲马多来自重庆市禁毒执法部门。

样品的合成过程中实验用水均为超纯水(重庆科润水处理设备有限公司RES-10-B型纯水机, 中国)、BK-360B超声波洗涤仪(济南巴克超声波科技有限公司, 中国)、ESJ200-4B分析天平(沈阳龙腾电子有限公司, 中国)。紫外可见光谱用UV-2450紫外-可见分光光度计(岛津公司, 日本)测得, 透射电子显微镜图由Tecnai G2 F20场发射透射电子显微镜(FEI公司, 美国)测得, 拉曼光谱由DXR2拉曼光谱仪(赛默飞世尔科技有限公司, 美国)测得。

## 2.2 SD-SERS传感平台的搭建

根据文献[29]的方法, 将 $AgNO_3$ 溶液(18 mg, 100 mL纯水)加热至沸腾, 随后逐滴加入2 mL柠檬酸钠溶液(1%), 滴加过程持续2 min, 继续煮沸1 h, 得到黄绿色柠檬酸盐银胶体( $AgNPs$ )。将PDMS膜浸入异丙醇中超声10 min溶解油脂及有机污染物, 并确保PDMS光滑表面不被破坏, 再转移至无水乙醇中超声5 min, 然后用超纯水冲洗5 s,  $40^\circ C$ 真空干燥后, 将其置于洁净的石英载玻片表面(图2b), 作为光滑表面, 方便固定和数字SERS采样。进而将 $AgNPs$ 胶体、目标物溶液、 $NaCl$ 水溶液( $0.01\text{ mol L}^{-1}$ )以体积比8:1:1混合, 超声3 s。将10  $\mu L$ 混合溶液滴加在PDMS表面, 在 $40^\circ C$ 氮气条件下干燥、富集。

## 2.3 检测样品的制备

纯品样品以无水乙醇为溶剂, 制备含有 $1\text{ mg mL}^{-1}$ 结晶紫、海洛因、可卡因、依托咪酯、吗啡、麻古的原液, 以纯水为溶剂制备 $1\text{ mg mL}^{-1}$ 曲马多原液。不同浓度的目标物从原液中通过逐级稀释制备。将结晶紫作为拉曼报告分子, 用于分析SD-SERS平台的SERS性能。复杂基质样品由重庆市禁毒执法部门提供。叠加滥用样品参考实际涉案案例中的常见比例, 将 $2 \times 10^{-3}\text{ mg mL}^{-1}$ 海洛因乙醇溶液分别与 $2 \times 10^{-3}\text{ mg mL}^{-1}$ 可卡因、吗啡、麻古乙醇溶液、曲马多水溶液和 $2 \times 10^{-4}\text{ mg mL}^{-1}$ 依托咪酯乙醇溶液以体积比1:1混合, 其他浓度通过逐

级稀释制备。

## 2.4 毒品的SERS采样

在约 $20\text{ }\mu m \times 20\text{ }\mu m$ 的区域内进行SERS mapping, 收集 $20 \times 20$ 个光谱。使用 $50 \times 0.75\text{ NA}$ 显微镜物镜, 在 $\sim 30\text{ mW}$ 激光功率下从785 nm激发曝光1 s, 以 $50\text{ }\mu m$ 狭缝收集光谱, 使用 $400\text{ lines mm}^{-1}$ 的光栅, 提供 $350\sim 1800\text{ cm}^{-1}$ 的光谱范围, 然后通过仪器自带软件进行基线校准。

## 2.5 毒品的数字SERS定量分析

根据不同毒品的SERS信号选取相应的特征窗口和噪声窗口。用特征窗口中的最大强度( $I_s$ )来确定单个像素中是否检测到目标分子。当 $I_s$ 大于根据“噪声窗口”计算的阈值时, 像素被指定为阳性“1”, 否则为阴性“0”, 从而将SERS mapping转化为数字SERS mapping。根据不同浓度毒品数字SERS mapping中的阳性“1”概率绘制标准曲线, 最终通过阳性概率定量。

# 3 结果与讨论

## 3.1 SD-SERS平台性能探究

图2a显示在PDMS膜上, 水滴前进角( $\theta_A$ )和后退角( $\theta_R$ )分别在 $111^\circ$ 和 $100^\circ$ 左右, 接触角迟滞(CAH)  $< 12^\circ$ , 乙醇的 $\theta_A$ 和 $\theta_R$ 值分别在 $35^\circ$ 和 $31^\circ$ 左右, CAH  $< 6^\circ$ , 同时水和乙醇可以在PDMS膜表面自由移动(图2c), 与Chen等[21]的研究相符, 表明该PDMS膜具有较好的疏水性。进一步根据Ding等[20]的研究, 将浓度为780 mM的20  $\mu L$   $CuSO_4$ 溶液滴加在PDMS膜上, 待水分完全蒸发后, PDMS表面形成 $CuSO_4$ 晶体, 晶体的重量与溶解在水滴中的 $CuSO_4$ 粉末的重量几乎相同( $97.2\% \pm 1.3\%$ , 标准偏差由5次独立测量得到)(图2c), 说明几乎所有的分析物都被收集到PDMS表面的分析物聚集体中, 证明SD-SERS平台具有较好的富集能力。

平台的SERS增强效果验证。紫外光谱和TEM图像表明所合成的 $AgNPs$ 具有良好的单分散性, 平均粒径约为57.4 nm (图S1a, b, 网络版补充材料)。将 $AgNPs$ 胶体、 $10^{-4}\text{ mg mL}^{-1}$ 的CV乙醇溶液与 $NaCl$ 水溶液混合后, 分别取10  $\mu L$ 滴加在PDMS膜、硅片、石英载玻片表面。图2d为滴加干燥前后三种载体的俯视图, 相较于石英载玻片和硅片, PDMS膜因其优良的疏水性抑

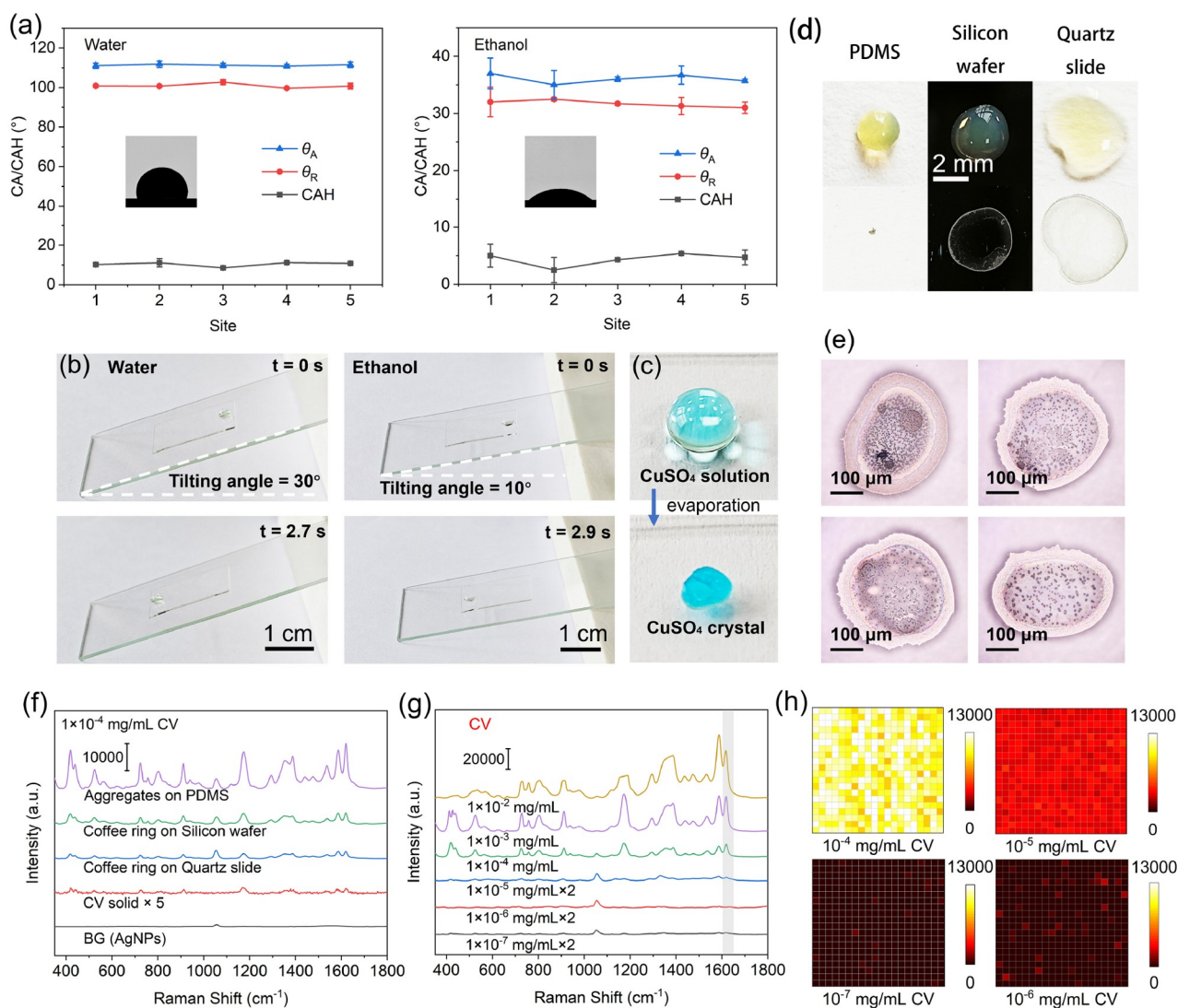


**图 2** (网络版彩图) SD-SERS平台性能探究. (a) 水和无水乙醇在PDMS膜上的前进角( $\theta_A$ )和后退角( $\theta_R$ )和接触角迟滞(CAH,  $\Delta\theta$ ). (b) 10  $\mu\text{L}$ 水滴和无水乙醇分别在PDMS膜上滑动. (c) PDMS膜表面 $\text{CuSO}_4$ 液滴水分蒸发后形成 $\text{CuSO}_4$ 晶体. (d) 不同载体上AgNPs胶体与CV ( $1 \times 10^{-4} \text{ mg mL}^{-1}$ )混合溶液(10  $\mu\text{L}$ )滴加于干燥对比图. (e) 聚集体显微图. (f) (d)中对应的SERS光谱. (g) CV的浓度梯度SERS光谱. (h) 不同浓度CV在1616  $\text{cm}^{-1}$ 的SERS mapping结果

**Figure 2** (Color online) Investigation of SD-SERS Platform Performance. (a) Contact angle hysteresis (CAH,  $\Delta\theta$ ), advance angle ( $\theta_A$ ), and retreat angle ( $\theta_R$ ) of water and anhydrous ethanol on PDMS membrane. (b) Sliding of 10  $\mu\text{L}$  water droplets and anhydrous ethanol on PDMS membrane. (c) Formation of  $\text{CuSO}_4$  crystals after water evaporation from a  $\text{CuSO}_4$  droplet on the PDMS surface. (d) Comparison of drying patterns after adding 10  $\mu\text{L}$  of a mixed solution of AgNPs colloid and CV ( $1 \times 10^{-4} \text{ mg mL}^{-1}$ ) on different substrates. (e) Aggregate micrograph. (f) SERS spectrum corresponding to (d). (g) Gradient SERS spectrum of CV. (h) SERS mapping results at 1616  $\text{cm}^{-1}$  for CV at different concentrations.

制了“咖啡环”效应, 溶剂蒸发后目标分子和AgNPs均浓缩成微小的聚集体. 而当液滴大小达到阈值时, 从Cassie状态到Wenzel状态的转变限制了聚集体的进一步减小<sup>[30]</sup>, 本文中聚集体的平均直径约为351  $\mu\text{m}$  (图2e). 聚集体的SEM结果如图S1c所示, 其中AgNPs分布随机且紧密, 为目标分子提供了丰富的SERS热点. 相对于

硅片和石英载玻片上的咖啡环边缘, 图2f显示该聚集体具有更好的增强性能, 表明通过光滑表面将目标分子富集到热点中是增强SERS信号的重要因素. 图S2a探究了不同浓度AgNPs胶体的SERS增强效果, 400 pM效果最优, 图S2b进一步对聚集体内不同区域的增强效果进行了考察, 中心部位为最佳采样区域.

图2g表明在最优胶体浓度下, 富集后的AgNPs至少能够实现对 $1 \times 10^{-7} \text{ mg mL}^{-1}$  CV的检测. 根据EF公式<sup>[31]</sup>:  $EF = I_{\text{SERS}}/C_{\text{SERS}} \times C_{\text{RS}}/I_{\text{RS}}$ , 其中 $I$ 表示 $1616 \text{ cm}^{-1}$ 处的峰强度,  $C$ 表示分析物的浓度. 当 $C_{\text{SERS}}$ 和 $C_{\text{RS}}$ 分别设置为 $1 \times 10^{-7}$ 和 $1 \text{ mg mL}^{-1}$ 时, EF计算约为 $2.68 \times 10^7$ , 表明该平台具备良好的灵敏性.

我们对同一CV浓度下不同批次SD-SERS平台的重现性进行了考察(图S2c), SERS增强效果较为稳定, 且相对标准偏差(RSD,  $n = 30$ )均小于20%. 进而考察了不同浓度CV的重复性, 图2h为不同浓度CV在 $1616 \text{ cm}^{-1}$ 处的SERS mapping图. 值得注意的是(图S3), 由于系综效应, 在较高浓度下SERS信号的重复性较好<sup>[17]</sup>,  $1 \times 10^{-4}$ 和 $1 \times 10^{-5} \text{ mg mL}^{-1}$ 的RSD分别为10.46%和14.10%. 然而, 在更低浓度状态下SERS信号的重复性显著变差,  $1 \times 10^{-6}$ 和 $1 \times 10^{-7} \text{ mg mL}^{-1}$ 的RSD分别为50.61%和60.89%, 这一现象可归因于热点区域仅占激光照射区域的约1%, 信号增强高度局部化, 导致SERS信号在低浓度时易出现非均匀分布与强烈波动<sup>[15,16]</sup>. 这使传统线性校准曲线定量方法难以适用, 为此本文引入数字SERS策略展开毒品定量研究.

### 3.2 毒品的SERS检测

依据《2024年中国毒情形势报告》<sup>[32]</sup>以及《2025年世界毒品报告》<sup>[33]</sup>, 以海洛因为代表的阿片类传统毒品仍维持在较高水平; 全球可卡因市场规模持续攀升至历史新高; 麻醉精神药品中, 依托咪酯为主要滥用种类. 为此, 本研究选取海洛因、可卡因和依托咪酯为代表性目标物, 以验证SD-SERS平台的毒品检测性能. 海洛因中的吗啡主链通过 $\pi$ - $\pi$ 堆叠过程吸

附在AgNPs表面, 可卡因分子主要由叔胺氮原子(托品烷环)的孤对电子与AgNPs表面的空轨道形成配位键, 依托咪酯的硝基( $-\text{NO}_2$ )和酯羰基( $\text{C}=\text{O}$ )通过电荷转移和偶极相互作用增强信号.

图3a~c分别为海洛因、可卡因和依托咪酯的SERS光谱, 不同毒品的SERS信号差异显著. 表1显示了三种毒品特征峰对应的分子结构振动分配. 444、531、590、628和 $1242 \text{ cm}^{-1}$ 处的峰值显示出适度但可检测的信号, 证实了海洛因的存在<sup>[34,35]</sup>. 这些峰与其吗啡主链和乙酰化修饰密切相关. 低频信号( $444\sim 628 \text{ cm}^{-1}$ )主要反映了吗啡环的变形振动,  $590$ 和 $628 \text{ cm}^{-1}$ 处的峰对应于吗啡环的面外扭转( $\gamma(\text{Ar})$ )和 $\text{C}-\text{C}$ 骨干弯曲( $\delta(\text{C}-\text{C})$ )振动,  $444$ 和 $531 \text{ cm}^{-1}$ 处的峰对应于乙酰基的摇摆振动( $\rho(\text{OAc})$ )和吗啡环-氮桥的协同振动.  $1242 \text{ cm}^{-1}$ 处的高频峰为吗啡环上芳香醚键( $\text{ArO}-\text{C}$ )的振动(图3a).

$848$ 、 $886$ 、 $1004$ 、 $1279$ 、 $1453$ 、 $1605$ 和 $1712 \text{ cm}^{-1}$ 处的特征峰是可卡因的振动峰(图3b)<sup>[36,37]</sup>.  $1004$ 和 $1605 \text{ cm}^{-1}$ 处的峰共同构成可卡因的芳香环指纹峰对 $1004 \text{ cm}^{-1}$ , 归属于苯甲酰基的苯环 $\text{C}-\text{H}$ 面内弯曲振动( $\nu_s(\text{ring})$ ),  $1605 \text{ cm}^{-1}$ 归属于同一苯甲酰基的苯环 $\text{C}=\text{C}$ 骨架伸缩振动( $\nu(\text{C}=\text{C})$ ).  $1279 \text{ cm}^{-1}$ 处的峰主要源于酯胺键 $\text{C}-\text{N}$ 伸缩振动( $\nu(\text{C}-\text{N})$ ),  $1453 \text{ cm}^{-1}$ 处的峰为 $-\text{CH}_3$ 不对称弯曲振动( $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ ),  $1712 \text{ cm}^{-1}$ 处的峰则反映了羰基 $\text{C}=\text{O}$ 对称伸缩振动( $\nu_s(\text{C}=\text{O})$ ). 其中, 可卡因固体因托烷环 $\text{C}-\text{C}$ 伸缩( $\nu(\text{C}-\text{C})$ )与 $\text{C}-\text{H}$ 弯曲耦合振动( $\delta(\text{C}-\text{H})$ )在 $848$ 、 $874$ 、 $898 \text{ cm}^{-1}$ 处产生的三个特征峰, 在溶液中与Ag吸附诱导产生振动模式耦合<sup>[38]</sup>, 导致 $874$ 和 $898 \text{ cm}^{-1}$ 两个相近振动模式的能量差减小, 极化率张量变化而合并为 $886 \text{ cm}^{-1}$ 单峰, 最终只呈现出 $848$ 、

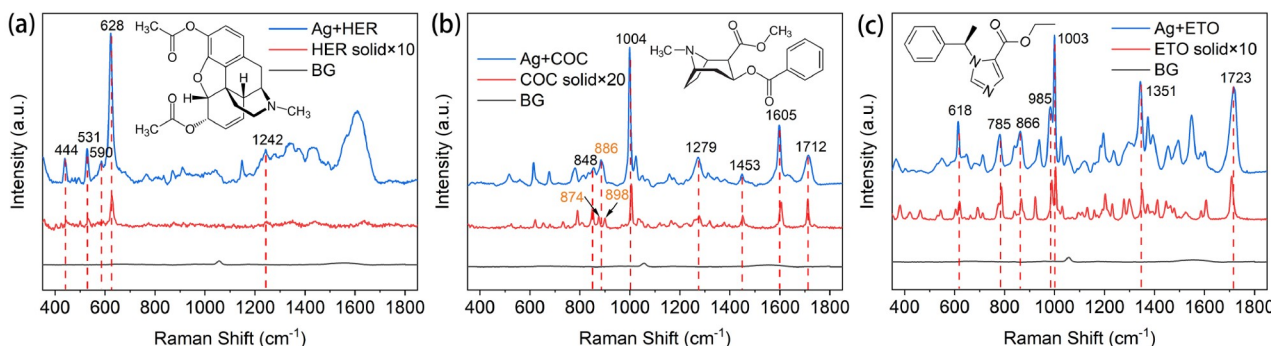


图3 (网络版彩图)毒品的SERS光谱图. (a) 海洛因; (b) 可卡因; (c) 依托咪酯. 内嵌图为对应毒品的结构式

Figure 3 (Color online) SERS spectra of illicit drugs. (a) Heroin; (b) cocaine; (c) etomidate. Insets show the corresponding structural formulas of the drugs.

表1 毒品分子结构振动分配<sup>a)</sup>Table 1 Vibrational assignment of drug molecules<sup>a)</sup>

| 毒品                         | 位移 (cm <sup>-1</sup> ) | 振动分配                                         |
|----------------------------|------------------------|----------------------------------------------|
| Heroin <sup>[33,35]</sup>  | 444                    | Low-frequency morphine deform                |
|                            | 531                    | $\rho(\text{OAc}) + \text{bridge vib}$       |
|                            | 590                    | $\gamma(\text{Ar})$ ring twist               |
|                            | 628                    | $\delta(\text{C-C})$ morphine ring           |
|                            | 1242                   | $\nu(\text{Ar-O-C})$ (morphine ether)        |
| Cocaine <sup>[36,37]</sup> | 848, 886               | C-C stretching (tropane ring)                |
|                            | 1004                   | $\nu_s(\text{ring})$                         |
|                            | 1279                   | $\nu(\text{C-N})$                            |
|                            | 1453                   | $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$            |
|                            | 1605                   | $\nu(\text{C=C})$                            |
|                            | 1712                   | $\nu_s(\text{C=O})$                          |
| Etomidate <sup>[39]</sup>  | 618                    | $\delta(\text{Ar-H})$ benzene                |
|                            | 785                    | $\nu_s(\text{NO}_2) + \delta(\text{Ar-H})$   |
|                            | 866                    | $\nu(\text{C-O-C})$ (ether)                  |
|                            | 985                    | Benzene substituents + ring skeleton         |
|                            | 1003                   | Imidazole ring breathing + $\nu(\text{C-N})$ |
|                            | 1351                   | $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ asym          |
|                            | 1723                   | $\nu(\text{C=O})$ sym                        |

a)  $\nu$ : stretching,  $\delta$ : in-plane bending,  $\gamma$ : out-of-plane bending,  $\rho$ : rocking, sym/asym: symmetric/asymmetric.

886 cm<sup>-1</sup>两个特征峰。618、785、866、985、1003、1351和1723 cm<sup>-1</sup>处的新特征峰是依托咪酯的振动峰<sup>[39]</sup>。其中,中低频区(618~1003 cm<sup>-1</sup>)的特征峰为苯基环取代基的振动模式:618和785 cm<sup>-1</sup>处的特征峰分别对应苯基环的面内弯曲振动( $\delta(\text{Ar-H})$ )和对称伸缩振动( $\nu(\text{NO}_2)$ ),866 cm<sup>-1</sup>处的特征峰来源于C-O-C醚键的伸缩振动( $\nu(\text{C-O-C})$ ),985和1003 cm<sup>-1</sup>处的双峰可能是由咪唑环的骨架呼吸振动和C-N拉伸振动重叠引起。而1351 cm<sup>-1</sup>处的强峰为硝基(-NO<sub>2</sub>)的不对称伸缩振动 $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ ,1723 cm<sup>-1</sup>处的强峰为酯羰基(C=O)的对称伸缩振动 $\nu(\text{C=O})$  (图3c)。

### 3.3 毒品的数字SERS定量分析

在对三种毒品的定量检测中,分别利用628、1004和1351 cm<sup>-1</sup>处的峰强度间接监测海洛因、可卡因和依托咪酯样品的浓度。图S4显示海洛因在628 cm<sup>-1</sup>处的峰值强度呈非线性关系。同时,海洛因、可卡因在10<sup>-6</sup>~10<sup>-5</sup> mg mL<sup>-1</sup>以及依托咪酯在10<sup>-7</sup>~10<sup>-6</sup> mg mL<sup>-1</sup>

时呈现出与图S3类似强度波动,一些位点能检出阳性特征峰“1”,一些位点呈阴性“0”(图S5a)。对此,传统的SERS检测方法易由于少量的采样次数未捕捉到阳性信号,产生假阴性结果。为此,本文引入数字SERS策略,对目标物进行定量分析。

本文使用具有50×物镜(NA = 0.75)的共聚焦拉曼显微镜在785 nm的激发波长下进行SERS光谱收集,在约20  $\mu\text{m}$  × 20  $\mu\text{m}$ 的区域内进行SERS mapping,收集共20 × 20个光谱。基于 $r = 0.61\lambda/\text{NA}$ ,其中 $r$ 是空间分辨率, $\lambda$ 是激发波长,NA是物镜数值孔径,这提供了约638 nm的理论空间分辨率。然而,由于光学像差、噪声和降低信号质量的样品特性等因素,拉曼显微镜的实际分辨率通常低于理论衍射极限。此外,环境振动、聚焦稳定性和探测器限制会进一步降低现实应用中的有效分辨率,使每个像素的尺寸约为1  $\mu\text{m}$  × 1  $\mu\text{m}$ 。虽然增加在给定区域收集的SERS光谱的数量理论上可以提高每个像素的分辨率,从而提高检测的准确性,但这受到拉曼显微镜固有空间分辨率的限制<sup>[17]</sup>。因此,在20  $\mu\text{m}$  × 20  $\mu\text{m}$ 区域进行20 × 20次SERS采样,扫描步长略大于激发体积,既保证了密集的空间分辨率,又避免了相邻检测位点重叠,确保了单次采样的独立性。

如图4所示,本文分别收集了SD-SERS平台的背景光谱和三种毒品的阳性SERS光谱,以确定三种毒品的特征窗口、噪声窗口和阳性阈值。特征窗口应选择在目标分子的唯一波段,并远离空白对照组存在的背景峰,噪声窗口应该选择在同时远离目标分子指纹峰和空白对照组背景峰的波段<sup>[27]</sup>。而阈值的设置需综合考量阳性峰的置信水平、背景干扰所带来的假阳性等因素。本文的阈值公式为

$$I_s \geq \bar{x} + a\sigma \quad (1)$$

其中 $I_s$ 为海洛因、可卡因和依托咪酯在相应特征窗口处的最大拉曼强度,  $(\bar{x}, \sigma)$ 为噪声窗口的平均值和标准差,  $a$ 为常数。即只要目标分子在特征窗口处的拉曼强度( $I_s$ )大于等于噪声窗口对应位置的平均值( $\bar{x}$ )加上 $a$ 倍标准差( $\sigma$ )的强度,就视为阳性“1”,反之为阴性“0”。通过设定阳性阈值,可将复杂的SERS mapping结果转化为数字化的“0”“1”热图(图S5b)。如表2所示,根据相关研究<sup>[17,22,27,28]</sup>并结合本文具体的毒品检测结果,确定了不同毒品的特征窗口、噪声窗口以及强度阈值的具体

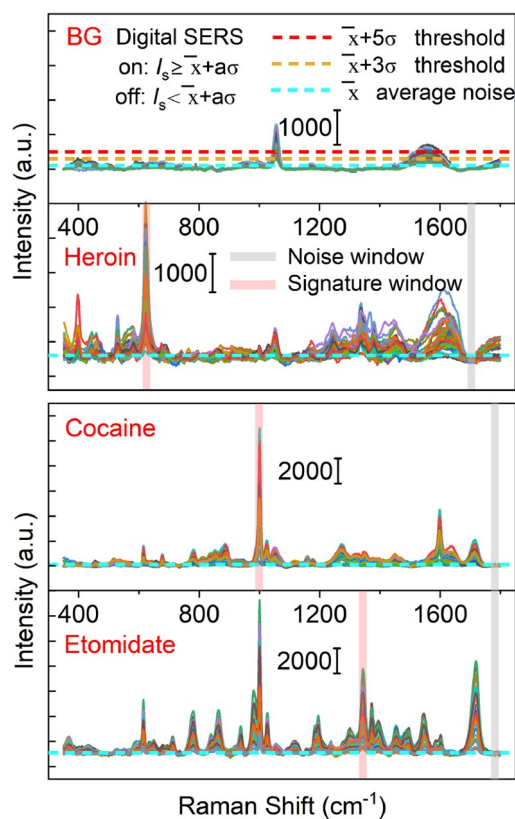


图 4 (网络版彩图)阈值的设定, 特征窗口、噪声窗口的选择. 从上至下分别为空白对照组的背景光谱数据, 以及海洛因、可卡因和依托咪酯的SERS数据, 其中每组数据包含30个光谱

Figure 4 (Color online) Threshold setting and selection of feature and noise windows. From top to bottom: background spectral data from the blank control group, and SERS data for heroin, cocaine, and etomidate, with each group comprising 30 spectra.

表 2 不同毒品阳性“1”测定的参数

Table 2 Parameters for positive “1” detection of different drugs

| 毒品        | 特征窗口( $\text{cm}^{-1}$ ) | 噪声窗口( $\text{cm}^{-1}$ ) | 阈值                  |
|-----------|--------------------------|--------------------------|---------------------|
| Heroin    | 610~640                  | 1690~1720                | $\bar{x} + 3\sigma$ |
| Cocaine   | 985~1015                 | 1760~1790                | $\bar{x} + 5\sigma$ |
| Etomidate | 1330~1360                | 1760~1790                | $\bar{x} + 3\sigma$ |

参数值.

根据上述阳性阈值的标准, 图5记录了三种毒品  $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$   $\text{mg mL}^{-1}$  的数字SERS结果, 当浓度进一步下降后无法检测出有效的SERS信号, 可归因于AgNPs表面残留的一层柠檬酸盐产生了空间位阻, 在一定程度上阻碍目标物接近金属表面. 然而, 与本研究团队的

前期工作<sup>[35]</sup>及其他团队报道的类似方法<sup>[11~14,39~41]</sup>相比, SD-SERS平台对毒品的检测展现出更低的检测限(表S1, 网络版补充材料), 这得益于SD-SERS平台对目标物良好的富集能力. 尽管少数研究报道过更低的检测限<sup>[42]</sup>, 但相对于本平台简便的搭建方法与步骤, 其复杂的制备方法与程序难以有效推广. 图5a和图S6a, b显示, 阳性信号的概率(阳性信号数量与总采样量之比)与毒品浓度呈单调变化, 其中每次测量重复三次以计算误差棒. 图5b和图S6c分别为三种毒品的数字SERS mapping及其对应的典型光谱数据. 根据吉布斯吸附结合热力学, 阳性信号的概率和浓度之间的关系预计符合Freundlich方程<sup>[43]</sup>, 在对数-对数尺度上呈线性关系. 如图5a所示, 三种毒品的阳性信号概率与浓度在对数-对数尺度上成正比关系, 决定系数 $R^2$ 分别为0.9746、0.9859、0.9847, 与经典吉布斯热力学的低分析物浓度吸附事件现象相符<sup>[44,45]</sup>. 这种可重复的单调对应关系能够将测量阳性“1”概率转换为实际浓度. 对于超出该范围的高浓度, 需对样品进行逐级稀释, 恰好解决了高浓度状态定量时的非线性问题.

### 3.4 复杂基质中毒品的数字SERS检测

在打击制毒、贩毒及吸毒全链条中, 涉毒人员为提高收益或增强成瘾性, 通常会目标毒品掺入各类低成本复杂基质或与其他毒品叠加滥用. 复杂基质带来的显著背景干扰及多种毒品叠加滥用引发的特征峰重叠, 极大阻碍了目标物的精准识别与定量; 同时, 针对体内毒品代谢物的检测, 则因代谢路径复杂、代谢物浓度低且存在个体差异等因素, 同样构成亟待解决的关键难题.

本文首先验证了SD-SERS平台对复杂基质中毒品的识别能力. 图6a展示了平台对尿液中的吗啡、Crack中可卡因和烟油中依托咪酯的识别效果. 首先以610~640  $\text{cm}^{-1}$ 为特征窗口, 新建立了 $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$   $\text{mg mL}^{-1}$ 吗啡的校准曲线, 可卡因与依托咪酯的校准曲线参考图5b.

作为海洛因在人体内的主要代谢产物, 吗啡是一种刚性分子, 其分子结构与海洛因相似, 以菲环为骨架, 包含一个N-甲基哌啶环和一个氧桥, 并带有两个具有一定旋转自由度的羟基基团(图6a I), 其中蓝色曲线展示了从 $10^{-3}$   $\text{mg mL}^{-1}$ 的吗啡水溶液中采集的SERS信号. 通常, 443、530和628  $\text{cm}^{-1}$ 处的峰被归属

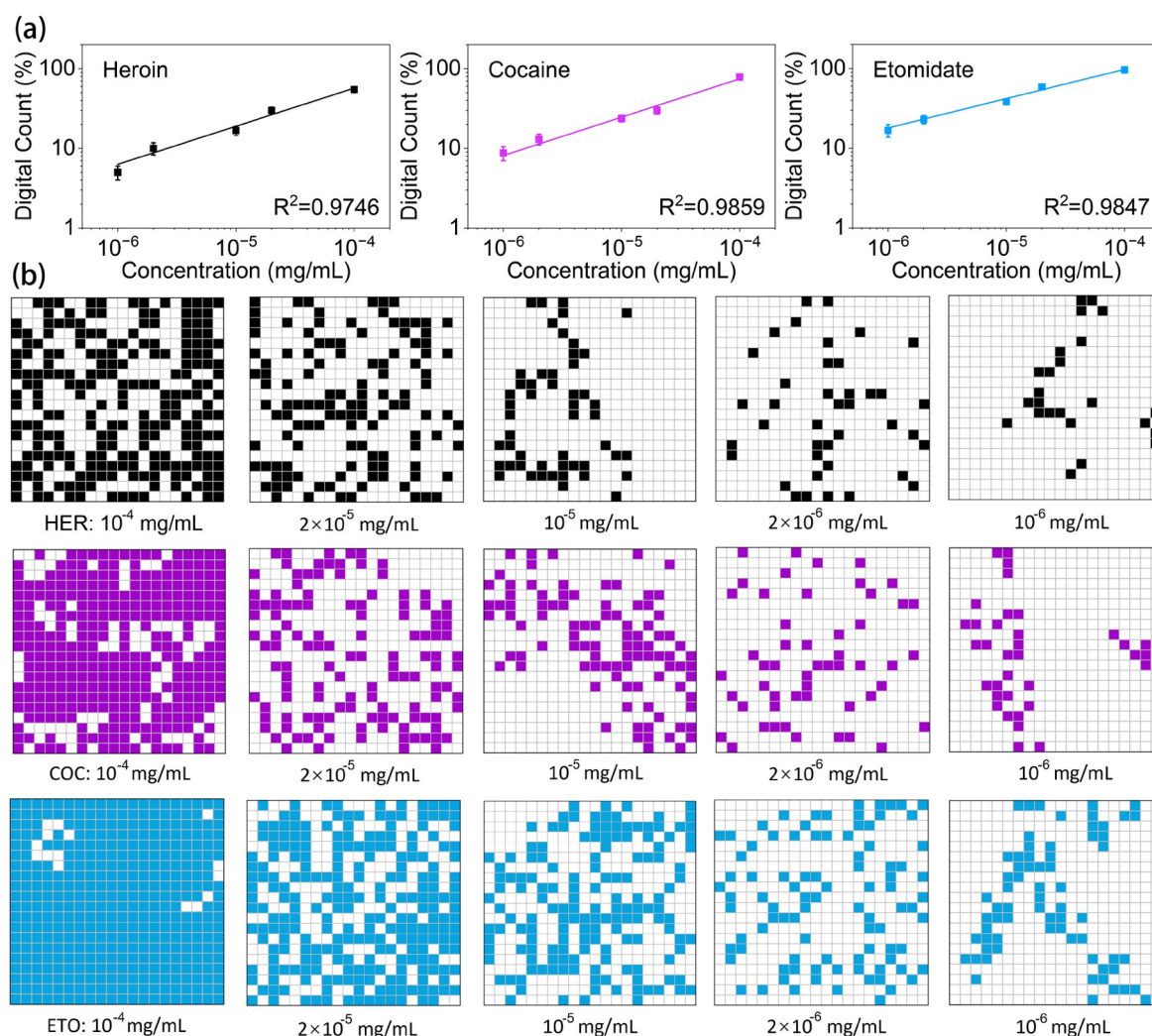


图5 (网络版彩图)毒品数字SERS定量. (a) 三种毒品的阳性概率与浓度之间的对数-对数关系图. (b) 三种毒品不同浓度下的典型数字SERS mapping

Figure 5 (Color online) Quantitative digital SERS for illicit drugs. (a) Log-log relationship between positive probability and concentration for three drugs. (b) Representative digital SERS mapping at different concentrations for drugs.

于吗啡<sup>[40]</sup>. 然而, SD-SERS平台在含有吗啡( $10^{-4}$  mg mL<sup>-1</sup>, 该浓度与现行行业标准方法规定的检出限一致<sup>[46]</sup>)的尿液原液中未检出吗啡信号(图6a I 绿色曲线), 其特征峰与尿液原液阴性样本一致(黑色曲线), 而将二者用纯水逐级稀释后进一步检测, 则成功捕捉到吗啡的特征信号(紫色曲线). 对应于图6b I 中的定量测试, 在未稀释时( $10^{-4}$  mg mL<sup>-1</sup>)以及稀释2倍的情况下( $5 \times 10^{-5}$  mg mL<sup>-1</sup>)测量到的阳性概率(digital count)显著低于校准曲线的预测值, 这源于尿液原液中高浓度干扰物对热点的竞争<sup>[40]</sup>, 抑制了目标信号. 经

进一步稀释, 干扰物浓度降低, 其对热点的竞争吸附减弱, 测得的阳性概率与校准曲线重现良好的对数-线性关系. 据此, 乘以稀释倍数后即可准确测定原始尿液中的吗啡浓度.

贩毒、吸毒人员常将可卡因粉末与小苏打混合加热, 转化为块状快克(crack)<sup>[36,37]</sup>, 并通过烟斗或自制工具吸入烟雾. 本文将快克(可卡因含量为100、10 ng g<sup>-1</sup>, 该浓度比现行行业标准方法规定的检出限低500倍<sup>[47]</sup>)加入无水乙醇, 离心后取上清液制得包含 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$  mg mL<sup>-1</sup>可卡因的两种样品进行检测. 如图6a II,

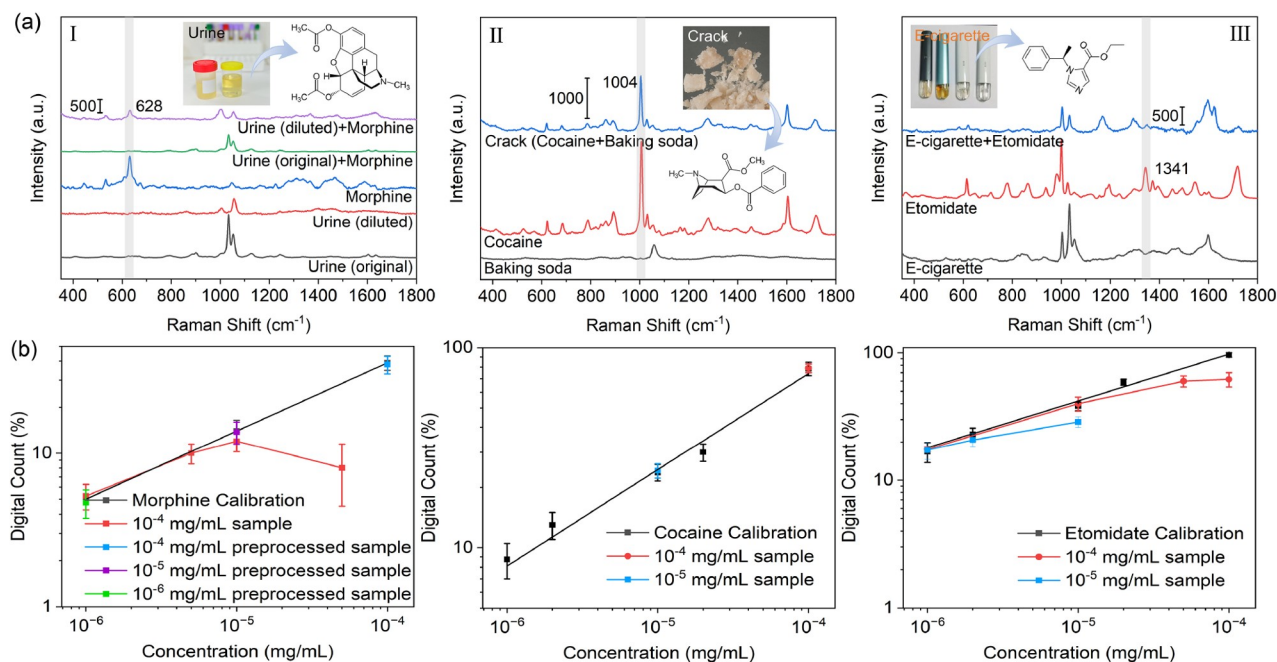


**图 6** (网络版彩图)复杂基质中毒品的数字SERS检测. (a) I: 尿液中吗啡的SERS检测情况, II: Crack中可卡因的SERS检测情况, III: 烟油中依托咪酯的SERS检测情况. (b) 与(a)对应的数字SERS定量情况, 其中黑色直线为校准曲线, 红色、蓝色、紫色、绿色点线为样本的实际检测情况, 其中每次测量重复三次以计算误差棒

**Figure 6** (Color online) Digital SERS detection of illicit drugs in complex matrices. (a) SERS detection of morphine in urine (I), SERS detection of cocaine in Crack (II), SERS detection of etomidate in E-cigarette (III). (b) Corresponding digital SERS quantification results for (a). The black solid line represents the calibration curve, while the red, blue, purple, and green dotted lines indicate the actual detection results for each sample. Each measurement was repeated three times to generate the error bars.

bII所示, 由于小苏打难溶于无水乙醇, 其对可卡因的检测没有影响, 可卡因的阳性概率与校准曲线高度相符。

烟油中依托咪酯的检测情况如图6aIII, bIII所示。依托咪酯在 $1003\text{ cm}^{-1}$ 处的主峰被烟油的信号掩盖, 仅显现出 $618$ 、 $1351$ 、 $1723\text{ cm}^{-1}$ 处的特征峰, 本文以 $1330\sim 1360\text{ cm}^{-1}$ 为特征窗口对烟油中依托咪酯( $10^{-4}$ 、 $10^{-5}\text{ mg mL}^{-1}$ , 该浓度已完全满足实战需求)进行数字SERS检测。由于烟油的主要成分为丙二醇、植物甘油和尼古丁<sup>[39]</sup>等, 未稀释和稀释较小倍数的烟油无法完全蒸发干燥为固态, 测得依托咪酯的阳性概率低于校准曲线。而用无水乙醇对其逐级稀释后, 展现出与尿液中吗啡检测的类似现象, 获得了与校准曲线相同的对数-对数线性对应关系。

为评估检测的准确性, 本文将SD-SERS平台和液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)对比应用于尿液中吗啡的检测(图S7, 表S2)。结果表明, SD-SERS的平均回收

率为 $102.70\%$ , 与LC-MS/MS的平均回收率 $105.05\%$ 相当。对于更低浓度吗啡尿样的检测( $10^{-5}$ 、 $10^{-6}\text{ mg mL}^{-1}$ , 该浓度比现行行业标准方法规定的检出限低 $10$ 倍<sup>[48]</sup>), 对样品进行LC-MS/MS方法同样的前处理方法后(见网络版补充材料), SD-SERS平台同样能够实现吗啡的精准检测, 平均回收率为 $89\%\sim 96.4\%$ , 与LC-MS/MS的平均回收率 $91\%\sim 105.05\%$ 相当, 在 $10\text{ ng mL}^{-1}$ 时回收率仅相差 $0.9\%$ , 表明SD-SERS平台即使在复杂的尿液混合物中也能提供与标准仪器方法相当的检测精度。

进一步对可卡因和依托咪酯进行了加标回收率计算, 以验证SD-SERS平台在复杂样品中的适用性(表S3)。Crack中可卡因的平均回收率为 $97.6\%\sim 114.03\%$ , RSD为 $5.06\%\sim 18.18\%$ ; 烟油中依托咪酯的平均回收率为 $89.1\%\sim 92.4\%$ , RSD为 $4.29\%\sim 15.94\%$ 。这些结果充分表明, 对于复杂基质的干扰, 多数情况下SD-SERS平台无需复杂前处理操作也能准确、稳定地检测毒品, 突

出了其较好的实际应用潜力。

### 3.5 叠加滥用毒品的数字SERS检测

继而考察SD-SERS平台对毒品叠加滥用的识别能力, 本文将海洛因分别与可卡因、依托咪酯等毒品混合展开研究。图7a显示的两种和三种毒品的混合溶液的光谱, 在误差范围内均与单一毒品的光谱之和相同。在对海洛因与可卡因混合溶液的检测中, 混合信号中峰值444、531、590、628  $\text{cm}^{-1}$ 可分配给海洛因, 峰值

848、886、1004、1605、1712  $\text{cm}^{-1}$ 可索引到可卡因(图7a I), 在其与依托咪酯的混合溶液中, 峰值785、866、985、1003、1351、1723  $\text{cm}^{-1}$ 可分配给依托咪酯(图7a II)。

实践中海洛因分别与麻古、曲马多叠加滥用的涉毒案件较多, 本文进一步对海洛因与麻古、曲马多进行混合检测。混合信号中峰值556、1329、1601、1702  $\text{cm}^{-1}$ 可分配给麻古<sup>[49]</sup>(图7a III)。然而海洛因与曲马多<sup>[41]</sup>混合后经多次采样均呈现出全新的特征峰(图

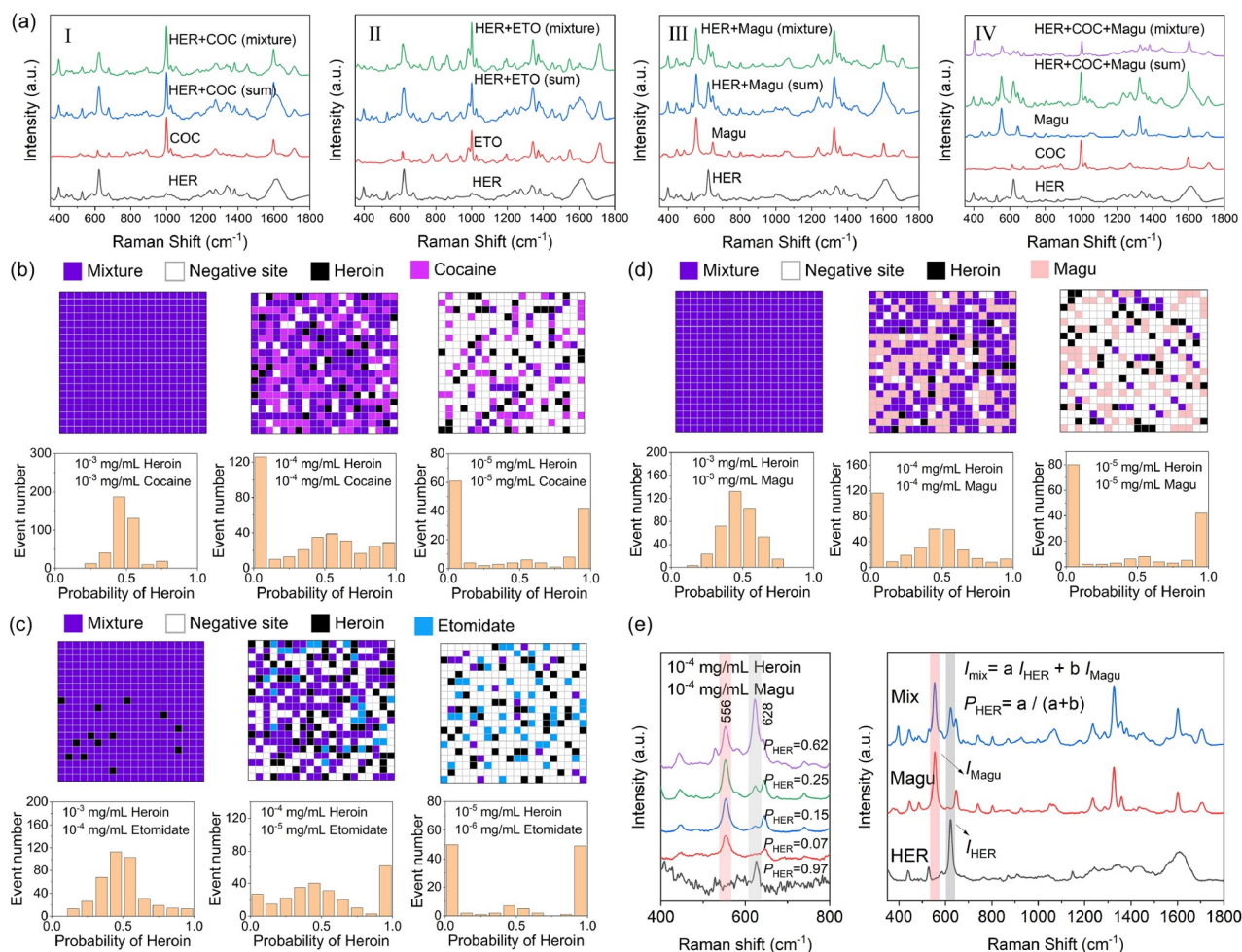


图7 (网络版彩图)毒品叠加滥用识别与BiASERS分析. (a) 不同毒品叠加滥用组合的典型SERS光谱, 混用毒品中除依托咪酯( $10^{-4} \text{ mg mL}^{-1}$ )外所有毒品的浓度为 $10^{-3} \text{ mg mL}^{-1}$ . 双分析物的单分子灵敏度测试, 海洛因与可卡因(b)、依托咪酯(c)和麻古(d). 其中, 典型的SERS mapping中不同颜色像素点代表不同毒品信号. 柱状图为海洛因的概率分布图. (e) 海洛因与麻古混用毒品的比例波动典型光谱, 以及海洛因概率分布计算过程

Figure 7 (Color online) Identification of poly-drug abuse and BiASERS analysis. (a) Representative SERS spectra of different drug combination abuse patterns. All drugs except etomidate ( $10^{-4} \text{ mg mL}^{-1}$ ) were at  $10^{-3} \text{ mg mL}^{-1}$  concentration in the mixed drugs. Single-molecule sensitivity tests for dual analytes: heroin and cocaine (b), etomidate (c), and Magu (d). In the typical SERS mapping, different colored pixels represent signals from distinct drugs. The histogram shows the probability distribution of heroin. (e) Typical spectrum illustrating fluctuations in the proportion of heroin and Magu in mixed drugs, along with the calculation process for heroin probability distribution.

S8a), 说明海洛因与曲马多二者产生了相互作用. 本文进一步将海洛因、可卡因、麻古三种毒品进行混合检测, 如图7aIV和图S8所示, 混用毒品的SERS信号与三种单一毒品的叠加信号相近, 说明SD-SERS平台对混用毒品具有优异的识别能力. 这也有力表明, 图7a中多数毒品不会相互作用, 而是相互独立地吸附在AgNPs上, 这是通过双分析物探究平台单分子识别能力的先决条件<sup>[50]</sup>.

因此, 本文进一步以混用毒品为双分析物, 采用BIASERS技术<sup>[50]</sup>, 探究SD-SERS平台的单分子灵敏度. 这是一种被广泛接受的用于检测SERS胶体的单分子敏感性, 并确定真正的单分子事件的方法. 图7b~d为对逐级稀释后的混用毒品溶液进行SERS mapping的结果. 从混用毒品信号中观察到不同毒品信号相对强度比例的大幅波动, 如图7e左侧显示了 $10^{-4}$  mg mL<sup>-1</sup>海洛因与麻古分别在628与556 cm<sup>-1</sup>处强度比例波动的5个代表性SERS光谱, 其中红色光谱与黑色光谱代表仅由一种或另一种毒品组成, 这清楚地表明SERS信号由极少数分子主导. 图S8b中三种毒品混合物种同样观察到相对强度比例波动.

通过加权叠加两种单一毒品的SERS信号模拟混用毒品SERS信号, 并计算出混合信号中海洛因信号的占比(probability of heroin,  $P_{\text{HER}}$ ) (图7e右侧):

$$I_{\text{mix}} = aI_{\text{HER}} + bI_{\text{Magu}} \quad (2)$$

$$P_{\text{HER}} = a / (a + b) \quad (3)$$

其中 $I_{\text{mix}}$ 为混用毒品信号分别在556和628 cm<sup>-1</sup>处的SERS强度,  $I_{\text{HER}}$ 为海洛因在628 cm<sup>-1</sup>处的SERS强度,  $I_{\text{Magu}}$ 为麻古在556 cm<sup>-1</sup>处的SERS强度, 从而得到图7b~d中海洛因的概率分布直方图. 整体而言, 随着混用毒品浓度降低, SERS信号从混合信号为主的情况( $10^{-3}$  mg mL<sup>-1</sup>), 变为既有混合信号又有单一信号的情况( $10^{-4}$  mg mL<sup>-1</sup>), 以及混合信号占比进一步减少, 单一信号为主的情况( $10^{-5}$  mg mL<sup>-1</sup>), 并且毒品分子在叠加滥用情况下, 其阳性概率依然遵循单一毒品分子的定量标准(图S9). 从统计学上讲, 单一信号最有可能由单个分子产生<sup>[27,50,51]</sup>.

为验证SD-SERS平台的单分子检测能力, 一个合理的假设是, 毒品的阳性信号的数量应该服从泊松分布<sup>[52]</sup>  $N \sim \text{Poisson}(\lambda)$ , 其概率质量函数为

$$P(N = k) = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!} \quad (4)$$

其中,  $N$ 是阳性事件计数,  $\lambda$ 是平均值. 泊松分布的期望值与方差分别为 $\mathbb{E}[N] = \lambda$ ,  $\text{Var}(N) = \lambda$ . 因此, 标准差为

$$\sigma_N = \sqrt{\text{Var}(N)} = \sqrt{\lambda} \quad (5)$$

在实际测量中, 我们使用观察到的阳性事件计数 $N$ 作为 $\lambda$ 的估计值(即 $\lambda \approx N$ ). 因此, 测量误差(通常用标准差表示) $\sigma \approx \sqrt{N}$ , 即测量误差应该是在每种浓度下每次测量的单分子事件总数的平方根<sup>[22]</sup>. 那么, 相对标准偏差(RSD)则为

$$\text{RSD} = \frac{\sigma_N}{\mathbb{E}[N]} = \frac{\sqrt{\lambda}}{\lambda} = \frac{1}{\sqrt{\lambda}} = \frac{1}{\sqrt{N}} \quad (6)$$

因此, 本文进一步计算了不同毒品每个浓度下的平均值和测量误差. 以海洛因为例, 如图8a所示, 每个浓度下测量到的单分子事件的相对标准偏差(RSD)符合式(6)泊松分布. 并且对于海洛因在 $10^{-4}$  mg mL<sup>-1</sup>的情况, 将采样范围从 $20 \mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$ 逐步拓宽至 $20 \mu\text{m} \times 40 \mu\text{m}$ 、 $30 \mu\text{m} \times 40 \mu\text{m}$ 、 $40 \mu\text{m} \times 40 \mu\text{m}$ 、 $40 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$  (采样区域均为聚集中心部位), 总采样次数从400增加到2000, 阳性计数从219增加到1061, RSD ( $n = 3$ ) 从7.8%降低到2.9%, 符合平方根定律的预测(图8b). 其他浓度下(图S10a)以及其他毒品分子(图S10b)的测量结果同样验证了该现象. 这表明SD-SERS平台对低浓度毒品的检测在很大程度上遵循泊松分布, 说明该平台确实具有一定的单分子检测能力, 有效验证了平台对混用毒品的高效识别能力, 及其稳定的定量重复性.

## 4 结论

本文聚焦社会危害严重的海洛因、可卡因及依托咪酯等毒品, 将柠檬酸盐AgNPs作为SERS基底, 通过光滑表面进行目标物富集, 并结合数字SERS策略, 成功实现了三种毒品在 $1 \text{ ng mL}^{-1}$ 浓度下的高灵敏检测, 也有效解决了高浓度状态下定量的非线性问题. 进一步通过逐级稀释实现了对尿液、固体粉末、烟油中不同毒品的准确定量, 表明该平台对复杂基质中毒品的检测具有较好的普适性. 并且该平台在多种毒品叠加滥用场景的检测中, 展现出一定的单分子检测潜力,

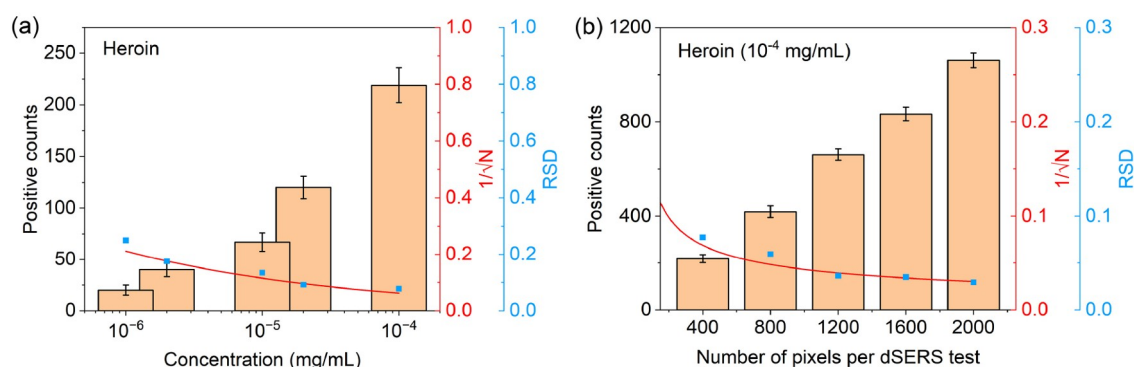


**图 8** (网络版彩图)毒品数字SERS检测的泊松分布验证。(a) 固定采样范围( $20\ \mu\text{m} \times 20\ \mu\text{m}$ ), 阳性计数平均值(黄色柱状图)对海洛因浓度的依赖关系, 误差条表示标准偏差( $n = 3$ )。同时显示相对标准偏差(RSD, 蓝点)及基于泊松统计的预期值(红线)。(b) 同一浓度下( $10^{-4}\ \text{mg mL}^{-1}$ 海洛因), 不同总采样范围( $20\ \mu\text{m} \times 20\ \mu\text{m}$ 、 $20\ \mu\text{m} \times 40\ \mu\text{m}$ 、 $30\ \mu\text{m} \times 40\ \mu\text{m}$ 、 $40\ \mu\text{m} \times 40\ \mu\text{m}$ 、 $40\ \mu\text{m} \times 50\ \mu\text{m}$ )的阳性计数的平均值, 及其相对标准偏差以及基于泊松统计的预期值

**Figure 8** (Color online) Poisson distribution validation for digital SERS detection of illicit drugs. (a) Dependence of the mean positive count (yellow bar chart) on heroin concentration at a fixed sampling area ( $20\ \mu\text{m} \times 20\ \mu\text{m}$ ). Error bars indicate standard deviation ( $n = 3$ ). Relative standard deviation (RSD, blue dots) and Poisson-based expected values (red line) are also shown. (b) Mean positive counts at the same concentration ( $10^{-4}\ \text{mg mL}^{-1}$  heroin) across different total sampling areas ( $20\ \mu\text{m} \times 20\ \mu\text{m}$ ,  $20\ \mu\text{m} \times 40\ \mu\text{m}$ ,  $30\ \mu\text{m} \times 40\ \mu\text{m}$ ,  $40\ \mu\text{m} \times 40\ \mu\text{m}$ ,  $40\ \mu\text{m} \times 50\ \mu\text{m}$ ), along with their relative standard deviations and expected values based on Poisson statistics.

充分验证了平台对叠加滥用毒品的高效识别能力。

本文创新地将光滑表面与数字SERS策略结合, 并首次应用在毒品检测领域。光滑表面可将痕量的毒品富集于微小区域内, 降低毒品分子分布的不确定性, 不仅提升了检测的灵敏度, 更利于快速定位阳性位点。

数字SERS策略则有效规避了低浓度下因采样次数少而未捕捉到阳性信号导致的假阴性, 显著提高了检测的可靠性。光滑表面富集与数字SERS检测的协同作用, 为解决禁毒实践中毒品检测因复杂因素导致的假阴性难题提供了新思路。

## 补充材料

本文的补充材料见[chemcn.scichina.com](http://chemcn.scichina.com)。补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责。

## 参考文献

- 1 Lei X, Xu X, Liu L, Kuang H, Xu L, Hao C, Xu C. *J Mater Chem B*, 2020, 8: 8573–8584
- 2 Cieri G, Mohr ALA, Mastrovito R, Logan BK. *J Anal Toxicol*, 2024, 48: 191–196
- 3 Li W, Yang X, Wang D, Xie J, Wang S, Rong Z. *Talanta*, 2024, 277: 126438
- 4 Liu X, Wang X, Bu J, Zhou X, Ouyang Z. *Anal Chem*, 2018, 91: 1391–1398
- 5 Whitehead HD, Hayes KL, Swartz JA, Prete E, Robison-Taylor L, Ellen Mackesy-Amiti M, Jimenez AD, Lieberman M. *Forensic Chem*, 2023, 33: 100475
- 6 Liu C, Han Y, Jia W, Hua Z. *Spectrosc Spect Anal*, 2020, 40: 3925–3929 (in Chinese) [刘翠梅, 韩煜, 贾薇, 花镇东. 光谱学与光谱分析, 2020, 40: 3925–3929]
- 7 Hodges CM, Hendra PJ, Willis HA, Farley T. *J Raman Spectr*, 1989, 20: 745–749
- 8 Fleischmann M, Hendra PJ, McQuillan AJ. *Chem Phys Lett*, 1974, 26: 163–166
- 9 Jeanmaire DL, van Duyne RP. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem*, 1977, 84: 1–20
- 10 Yu B, Ge M, Li P, Xie Q, Yang L. *Talanta*, 2019, 191: 1–10
- 11 Dies H, Raveendran J, Escobedo C, Docoslis A. *Sens Actuat B-Chem*, 2018, 257: 382–388
- 12 Ott CE, Perez-Estebanez M, Hernandez S, Kelly K, Dalzell KA, Arcos-Martinez MJ, Heras A, Colina A, Arroyo LE. *Front Anal Sci*, 2022, 2:

834820

- 13 Dogruer Erkok S, Gallois R, Leegwater L, Gonzalez PC, van Asten A, McCord B. *Talanta*, 2024, 278: 126414
- 14 Li Y, Ding Z, Wang H, Qu C, Li G, Liu H. *Anal Chem*, 2025, 97: 3579–3588
- 15 Lindquist NC, de Albuquerque CDL, Sobral-Filho RG, Paci I, Brolo AG. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14: 981–987
- 16 dos Santos DP, Temperini MLA, Brolo AG. *Acc Chem Res*, 2019, 52: 456–464
- 17 Zheng P, Wu L, Barman I. *J Phys Chem C*, 2024, 128: 14375–14380
- 18 Deegan RD, Bakajin O, Dupont TF, Huber G, Nagel SR, Witten TA. *Nature*, 1997, 389: 827–829
- 19 Yang S, Dai X, Stogin BB, Wong TS. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 268–273
- 20 Ding Q, Wang J, Chen X, Liu H, Li Q, Wang Y, Yang S. *Nano Lett*, 2020, 20: 7304–7312
- 21 Chen X, Cui A, He M, Yan M, Zhang X, Ruan J, Yang S. *Nano Lett*, 2023, 23: 6736–6743
- 22 de Albuquerque CDL, Sobral-Filho RG, Poppi RJ, Brolo AG. *Anal Chem*, 2018, 90: 1248–1254
- 23 Li J, Wuethrich A, Sina AAI, Cheng HH, Wang Y, Behren A, Mainwaring PN, Trau M. *Nat Commun*, 2021, 12: 1087
- 24 Shim JE, Kim YJ, Choe JH, Lee TG, You EA. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14: 38459–38470
- 25 Liu W, Wang Z, Liu Z, Chen J, Shi L, Huang L, Liu Y, Cui S, He X. *ACS Sens*, 2023, 8: 1733–1741
- 26 Wang W, Srivastava S, Garg A, Xiao C, Hawks S, Pan J, Duggal N, Isaacman-VanWertz G, Zhou W, Marr LC, Vikesland PJ. *Environ Sci Technol*, 2024, 58: 4926–4936
- 27 Bi X, Czajkowsky DM, Shao Z, Ye J. *Nature*, 2024, 628: 771–775
- 28 Bi X, He Z, Luo Z, Huang W, Diao X, Ye J. *Chem Sci*, 2024, 15: 13998–14008
- 29 Lee PC, Meisel D. *J Phys Chem*, 1982, 86: 3391–3395
- 30 Chen X, Ma R, Li J, Hao C, Guo W, Luk BL, Li SC, Yao S, Wang Z. *Phys Rev Lett*, 2012, 109: 116101
- 31 Zhou M, Zhuang Y, Cao X, Zhu H, Du S, Liu M. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 521–529 (in Chinese) [周明, 庄艳雯, 曹小卫, 朱环宇, 杜守云, 刘敏华. 中国科学: 化学, 2025, 55: 521–529]
- 32 Office of the National Narcotics Control Commission (NNCC). 2024 Annual Report on China's Drug Situation. 2025-06-19 (in Chinese) [国家禁毒办. 2024年中国毒情形势报告. 2025-06-19. <https://www.mps.gov.cn/n2255079/n6865805/n7355741/n7355780/c10114656/content.html>]
- 33 United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2025 (Key Findings). Accessed: June 2025
- 34 Haddad A, Comanescu MA, Green O, Kubic TA, Lombardi JR. *Anal Chem*, 2018, 90: 12678–12685
- 35 Huang R, Peng A, Hu J, Zhou Y, Hu W. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 861–873 (in Chinese) [黄锐, 彭安, 胡家祥, 周毅, 胡维昊. 中国科学: 化学, 2023, 53: 861–873]
- 36 de Oliveira Penido CAF, Pacheco MTT, Lednev IK, Silveira Jr. L. *J Raman Spectr*, 2016, 47: 28–38
- 37 Penido CAFO, Pacheco MTT, Zângaro RA, Silveira Jr. L. *J Forensic Sci*, 2015, 60: 171–178
- 38 Morton SM, Jensen L. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 4090–4098
- 39 Mo Y, Zhang X, Zou K, Xing W, Hou X, Zeng Y, Cai Y, Xu R, Zhang H, Cai W. *Nanomaterials*, 2024, 14: 1958
- 40 Yu B, Cao C, Li P, Mao M, Xie Q, Yang L. *Talanta*, 2018, 186: 427–432
- 41 Zhang M, Lu Y, Zhang L, Xu X, Li B, Zhao X, Yan X, Wang C, Sun P, Liu X, Lu G. *Sens Actuat B-Chem*, 2023, 386: 133738
- 42 Atta S, Vo-Dinh T. *Anal Chim Acta*, 2023, 1251: 340956
- 43 Wang J, Guo X. *Chemosphere*, 2020, 258: 127279
- 44 Lu L, Na C. *Philos Mag Lett*, 2022, 102: 239–253
- 45 Na C. *ACS Omega*, 2020, 5: 13130–13135
- 46 Forensic sciences—Screening methods for 29 drugs and metabolites including morphine in biological samples—LC-MS, GA/T 1903-2021. Public service platform for standards information (in Chinese) [法庭科学——生物检材中吗啡等29种毒品及代谢物筛选——液相色谱-质谱法: GA/T 1903-2021. 行业标准信息服务平台]
- 47 Forensic sciences—examination methods for cocaine in suspected drugs -LC and LC-MS, GA/T 1645-2019. Public service platform for standards information (in Chinese) [法庭科学——疑似毒品中可卡因检验液相色谱和液相色谱-质谱法: GA/T 1645-2019. 国家标准信息公共服务平台]
- 48 Determination of morphine, O<sup>6</sup>-monoacetylmorphine and codeine in biological sample, SF/T 0114-2021. Public service platform for standards information (in Chinese) [生物检材中吗啡、O<sup>6</sup>-单乙酰吗啡和可待因的检验方法, SF/T 0114-2021. 行业标准信息服务平台]

- 49 Sui C, Tu Q, Chen N, Yan B, Lu Z, Xu Z, Zhang Y. *Spectr Lett*, 2018, 51: 403–413  
50 Le Ru EC, Meyer M, Etchegoin PG. *J Phys Chem B*, 2006, 110: 1944–1948  
51 Zhang H, Yang L, Zhang M, Wei H, Tong L, Xu H, Li Z. *Nano Lett*, 2024, 24: 11116–11123  
52 Gallager RG. Poisson processes. In: *Discrete Stochastic Processes*. Boston: Springer, 1996. 31–55

## Digital surface-enhanced Raman spectroscopy sensing for identification and quantification of illicit drugs

Rui Huang<sup>1,2,3,4\*</sup>, Yi Zhou<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> School of Criminal Investigation, Southwest University of Political Science and Law, Chongqing 401120, China

<sup>2</sup> Forensic Science Center, Southwest University of Political Science and Law, Chongqing 401120, China

<sup>3</sup> Engineering Research Center for Smart Justice of the Ministry of Education, Chongqing 401120, China

<sup>4</sup> National Research Center for Drugs Control and Governance, Chongqing 401120, China

\*Corresponding author (email: [huang-rui@swupl.edu.cn](mailto:huang-rui@swupl.edu.cn))

**Abstract:** Seized illicit drugs encountered in drug control efforts often present challenges such as low analyte concentrations and complex matrix interference, leading to potential false-negative results in drug detection. This significantly compromises detection accuracy and hinders the effectiveness of drug control efforts. This study innovatively constructed a slippery sensing platform based on digital SERS (SD-SERS). By leveraging the slippery surface for efficient enrichment of target analytes, thereby enhancing detection sensitivity, and combining it with the reliable quantitative capabilities of digital SERS, this platform significantly reduces false negatives in drug detection. Using heroin, cocaine, and etomidate—representative substances subject to severe societal abuse—as model analytes, the SD-SERS platform achieved sensitive identification of all three drugs at concentrations as low as 1 ng mL<sup>-1</sup>. It also provided accurate quantification of morphine in urine (1 ng mL<sup>-1</sup>), cocaine in Crack (10 ng g<sup>-1</sup>), and etomidate in e-liquids (10 ng mL<sup>-1</sup>). Furthermore, the SD-SERS platform effectively identified characteristic signals from binary and ternary drug mixtures. It also demonstrated potential for single-molecule detection at low concentrations. By integrating the enrichment capability of the slippery surface with the quantitative reliability of digital SERS, this research provides a novel solution to mitigate false negatives in drug detection arising from complex interfering factors.

**Keywords:** surface-enhanced Raman spectroscopy, digital SERS, illicit drug, false negative, slippery surfaces

doi: [10.1360/SSC-2025-0289](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0289)