

文章编号: 1000-7032(2025)02-0229-16

回音壁微腔协同的表面增强拉曼散射生物传感

夏 伟, 邓麦雨, 雍蓉蓉, 石增良*, 徐春祥*

(东南大学 电子科学与工程学院, 生物科学与医学工程学院, 江苏 南京 211189)

摘要: 表面增强拉曼散射(Surface enhanced Raman scattering, SERS)技术是一种具有高灵敏度、高选择性且无损的光谱分析方法,有效解决了拉曼散射信号微弱的问题。经过数十年的发展,SERS生物传感技术在增强机理的揭示、增强材料的开发、高性能基底的制备以及新型SERS检测技术和设备的开发等方面取得了显著进展。然而,设计与制备高性能SERS基底以及开发新型检测技术仍然是实现定量生物传感和复杂物质鉴别的关键问题。回音壁模(Whispering gallery mode, WGM)光学微腔是增强光与物质相互作用的重要技术手段,结合SERS技术,能充分发挥WGM和SERS效应的协同作用优势,有望实现拉曼散射信号的双重增强。本文从电磁场增强、化学增强及协同增强三个方面阐述了SERS的增强原理,主要以氧化锌(ZnO)材料为例分析了半导体及金属-半导体复合体系的SERS增强机制,探讨了光学谐振腔体系中的SERS协同作用,并综述近年来WGM微腔协同的SERS生物传感方面的最新研究进展。

关键词: 表面增强拉曼散射; 生物传感; 回音壁模微腔

中图分类号: O482.31 文献标识码: A

DOI: 10.37188/CJL.20240269 CSTR: 32170.14.CJL.20240269

SERS Biosensing Synergistically Enhanced by Whispering Gallery Mode Microcavity

XIA Wei, DENG Maiyu, YONG Rongrong, SHI Zengliang*, XU Chunxiang*

(School of Electronic Science & Engineering, School of Biological Science and Medical Engineering,
Southeast University, Nanjing 211189, China)

* Corresponding Authors, E-mail: zlshi@seu.edu.cn; xcxsou@seu.edu.cn

Abstract: Surface-enhanced Raman scattering (SERS) technology is a highly sensitive, selective, and non-destructive spectroscopic analysis method that effectively addresses the challenge of weak Raman scattering signals. Over the past few decades, significant progress has been made in SERS biosensing technology, including the understanding of enhancement mechanisms, development of enhancement materials, preparation of high-performance substrates, and the creation of novel SERS detection technologies and equipment. However, the design and preparation of high-performance SERS substrates and the development of novel SERS detection technologies remain necessary to achieve quantitative biosensing and the identification of complex substances. Whispering gallery mode (WGM) optical microcavities can significantly enhance the interaction between the light field and matter within the cavity. The combination of WGM microcavity and SERS technology can give full play to the synergistic coupling advantages of WGM effect and SERS effect, and it is expected to realize the double enhancement of Raman scattering. In this paper, the SERS enhanced mechanism was elaborated from electromagnetic field enhancement, chemical enhancement and their synergistic enhancement. The SERS enhanced mechanism of semiconductor materials and metal-semiconductor composite system was analyzed with zinc oxide (ZnO) as the representative. The SERS synergism in optical resonator system was discussed, and the recent research progress of WGM microcavity in synergistically enhancing SERS biosensing was reviewed.

Key words: surface-enhanced Raman scattering; biosensing; whispering gallery mode microcavity

收稿日期: 2024-10-20; 修订日期: 2024-10-29

基金项目: 国家自然科学基金(62375049, 62335003, 62075041, 61821002)

Supported by National Natural Science Foundation of China (62375049, 62335003, 62075041, 61821002)

1 引 言

表面增强拉曼散射(Surface enhanced raman scattering, SERS)技术是一种具有革命性意义的分析方法,它将传统拉曼散射与特定微纳结构表面的增强效应相结合,显著提升了分子的拉曼散射信号强度,从而有效解决了拉曼散射固有信号强度较弱的问题。1974年,Fleishmen等^[1]发现,吸附在粗糙银电极表面的吡啶分子展现出强烈的拉曼信号。随后, Van Duyne^[2]和 Creighton^[3]两个研究团队分别从实验和理论角度总结出这一现象,确认其为一种基于粗糙表面的规律性现象,并将其命名为表面增强拉曼散射效应。SERS技术不仅保留了拉曼光谱提供分子“指纹信息”的独特优势,通过表面增强拉曼散射效应还显著增强了目标分子附近的电磁场,从而将拉曼散射发生的概率提升了百万甚至上亿倍。SERS技术为科学研究提供了一种更为灵敏和高分辨率的分析方法,尤其在水相环境中依然能够进行有效的数据采集,并且对样本几乎无损,因此在生物医学、环境监测、食品安全等领域得到了广泛研究和应用^[4-6]。

另一方面,回音壁模式(Whispering gallery mode, WGM)光学微腔是增强光与物质相互作用的重要技术手段。WGM微腔通过光的内壁全反射形成模式共振,可将谐振光子长时间约束在微米尺度范围内,使光子能够与谐振模式体积范围内的物质实现多次相互作用,从而具备极高的传感灵敏度,因此广泛应用于各类传感领域^[7-9]。若将WGM微腔与纳米等离子体结构耦合,WGM光场沿微腔表面传播,而表面等离子体波亦高度局域于表面,二者在空间上具有高效耦合的物理优势。因此,将WGM微腔与SERS技术有机结合,有望进一步提升SERS的检测灵敏度。

2 SERS增强原理

自SERS现象被发现以来,其增强机制便引起了人们的广泛关注。具有SERS效应的体系通常相当复杂,研究人员构建了大量的理论模型来探讨SERS的增强机制^[10]。目前被广泛接受的增强机制主要包括两种:电磁场增强机制和化学增强机制^[11-12]。以下将主要从电磁场增强机制、化学增强机制及两者的协同增强机制三个方面对SERS的增强原理进行阐述。

2.1 电磁场增强机理

电磁场增强是通过在金属材料的粗糙表面或金属纳米颗粒(NPs)表面激发局域表面等离子激元(LSPR)来实现拉曼信号的显著增强。当入射光的频率与金属内部自由电子的固有振荡频率相匹配时,会发生表面等离子激元共振(SPR)。在纳米颗粒尺寸小于光波长的情况下,当频率与表面等离子激元的偶极子共振一致时,拉曼散射场将与金属颗粒表面强散射场反射的等离子激元振荡共振,从而在纳米结构附近产生强烈的局部电磁场,将远场光束束缚于近场区域,使振荡分子获得极高的能量^[13-14]。理论计算表明,电磁场增强因子可以达到 10^{14} 甚至更高。这种电磁场增强效果在金属表面达到最大,并且随着与金属表面距离的增加(超过1 nm)迅速减弱^[15]。图1展示了基于电磁场增强的SERS机理示意图^[16]。研究表明,SERS电磁场增强的特性与纳米粒子的形貌、种类、基底及周围环境密切相关^[17]。通过调控纳米结构形态、介电函数和粒子间的等离子体耦合,可以实现电磁场的显著增强,从而有效提升SERS信号。当入射激光的频率与金属NPs的固有频率一致时,会引发LSPR效应,在金属纳米粒子之间形成“热点”。这些“热点”主要集中在金属纳米粒子的间隙和尖端区域,尖端越小,表面场强越大,探针分子与相邻金属纳米粒子之间产生的“热点”能够在

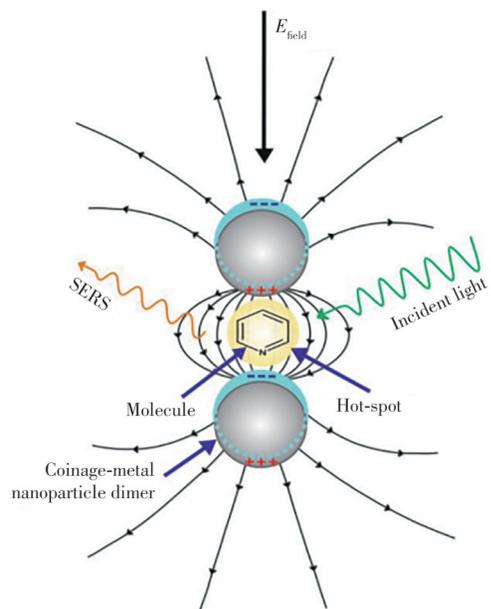


图1 电磁场增强的SERS机理示意图^[16]

Fig.1 Schematic diagram of electromagnetic field-enhanced SERS^[16]

金属表面产生极大的局域电场增强,表现出卓越的SERS效应^[18-19]。

近几十年来,研究人员对不同尺寸和形状的金属NPs,尤其是贵金属,进行了广泛研究。这些材料均展现出优异的SERS性能^[20-23]。然而,精确控制纳米结构和实现大规模生产依然面临挑战。不同批次或不同位置的基底可能导致增强效果的差异,进而影响了SERS基底的重现性和稳定性。此外,基于电磁场增强机制的金属纳米材料在SERS检测中对待测分子缺乏选择性,特别是在生物检测领域,容易受到其他干扰物质的影响,从而影响检测结果。因此,当前的研究趋势逐渐转向开发新型半导体或金属-半导体复合体系的SERS基底。

2.2 化学增强机理

化学增强是通过金属基底与其表面吸附的待测分子间的电荷转移,实现拉曼信号增强。除电磁场增强效应外,在许多情况下,SERS效应可源于分子与基底之间的直接相互作用。例如,探针分子与基底发生化学吸附、形成新化学键、或基底表面与探针分子间的相互作用增强分子的极化率,都会导致SERS增强,而这些现象难以用电磁场增强来解释^[24]。根据现有研究,化学增强对整体SERS增强效果不可忽视,且是一种有效的增强手段。在化学增强机理模型中,探针分子与基底间存在短程化学吸附,两者间的吸附作用较强。一般认为,化学增强有三种模式。

(1)光诱导电荷转移的共振增强。该模式并不强调基底和探针分子间的相互作用,而注重金属NPs的费米能级与分子最高占有分子轨道(HOMO)和最低未占有分子轨道(LUMO)的能量差。当吸附分子受到光照时,如果激发光能量与其能级差匹配,电子将从HOMO跃迁至金属NPs的费米能级,然后通过电荷转移跃迁至分子的LUMO能级,导致吸附分子极化率发生变化,进而引起共振增强^[25-26]。

(2)化学成键导致的非共振增强。吸附分子和金属纳米结构表面形成化学键,引起二者在吸附界面发生部分电荷转移,体系的极化率不变,但会导致吸附分子的HOMO和LUMO展宽^[27]。

(3)表面络合物共振增强。当吸附分子与金属纳米结构表面的原子簇形成新的分子体系或络合物时,该体系具有不同的HOMO和LUMO,在可

见光激发下能够实现共振增强^[28]。

SERS化学增强主要通过基底与探针分子之间的电荷转移来实现。探针分子、官能团的种类和位置影响其吸附形式和电子的束缚能力,直接影响基底与分子间电荷转移的方向和效率,影响SERS增强效应。半导体材料被证实具有SERS活性^[29-30]后,凭借其显著优势,如丰富的活性基底、低成本、成熟的合成技术、可控的带隙结构和光电性质,以及相较于贵金属更高的化学稳定性和生物相容性,逐渐成为SERS基底最有前景的候选材料。在半导体材料体系中,化学增强机制在SERS效应中占主导地位。下面以ZnO纳米结构材料为例分析半导体的SERS化学增强机理。

ZnO是一种宽带隙金属氧化物半导体,因其独特的物理、化学及光电特性而备受关注。随着贵金属SERS基底向半导体纳米材料的发展,ZnO纳米结构的丰富形貌以及高折射率能够约束光线,展现出作为活性SERS基底的巨大潜力。许多研究者已在不同形貌的ZnO微纳结构中观察到显著的化学增强现象^[31-34]。例如,Pham等^[33]研究了ZnO微纳结构在亚甲基蓝(MB)SERS检测中的表现,其SERS增强机制被归因于ZnO半导体与探针分子的相互作用促使电荷转移带的形成,使电荷从ZnO的缺陷态转移到吸附分子的LUMO;MB的氧空位缺陷通过二次电离将电荷转移至LUMO,这一过程导致MB最低未占分子轨道上的电荷转移对SERS基底起到额外的激发作用。Yao研究组^[34]利用尺寸均一的扫帚状ZnO纳米结构构建SERS基底,通过调节激发光波长并选用具有不同对位取代基的对硝基苯硫酚、苯硫酚和对氨基苯硫酚作为探针分子,系统研究了ZnO纳米结构的SERS增强行为,并分离了化学增强中非共振增强效应和电荷转移效应对SERS的贡献。由于分子与ZnO之间电荷转移的速率较慢,导致ZnO表面电荷转移增强效应较贵金属低1~2个数量级。这些研究成果为新型半导体SERS基底的设计与调控提供了新的方向。

2.3 协同增强机理

在传统的贵金属体系中,SERS增强主要依赖于电磁场效应,而在半导体材料中则主要通过化学增强机制实现。然而,这两种体系各自固有的局限性影响了它们在某些应用领域的表现。为此,构建金属-半导体复合系统成为一种有效策

略,可以通过不同的机制分别增强拉曼信号。此外,还需考虑金属-半导体之间的耦合作用,其拉曼增强性能在很大程度上取决于金属、半导体和探针分子的组装方式。这不仅影响电荷转移的方

向,还可能改变局域电磁场的强度^[35]。如图 2 所示,在金属-半导体复合体系中,可能存在四种电子转移路径^[36-39]。下面将以贵金属-ZnO 纳米结构的 SERS 基底为例,分析其协同增强机理。

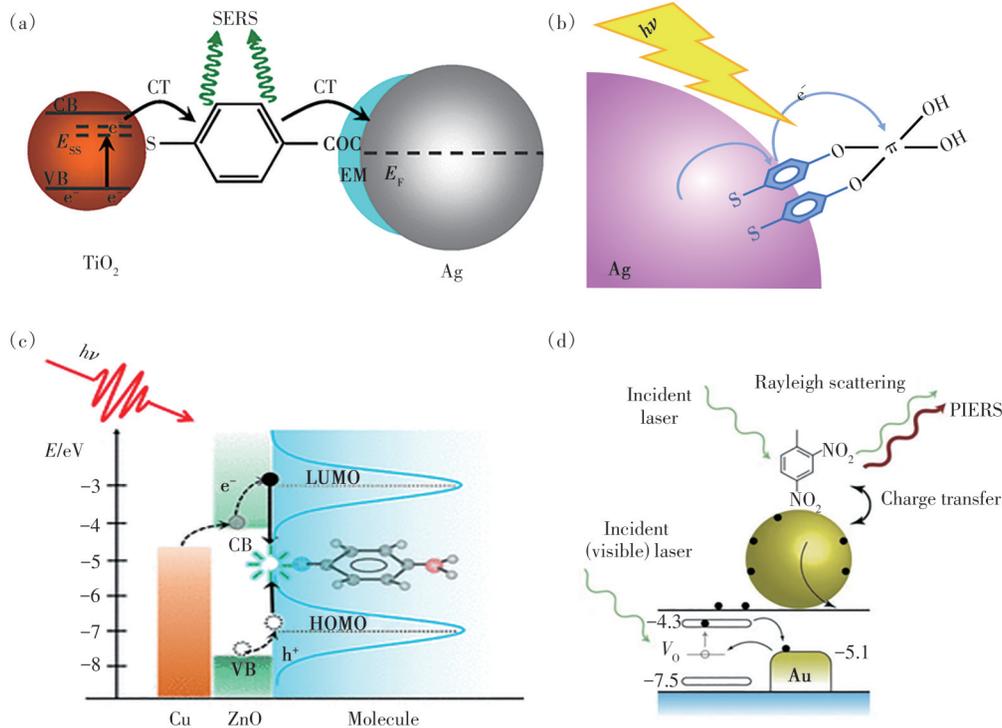


图 2 金属-半导体复合体系中电荷转移途径示意图:(a)半导体→分子→金属^[36], (b)金属→分子→半导体^[37], (c)金属→半导体→分子^[38], (d)半导体→金属→分子^[39]

Fig.2 Schematic diagram of charge transfer pathways in metal-semiconductor composite system: (a) semiconductor→molecule→metal^[36], (b) metals→molecules→semiconductors^[37], (c) metals→semiconductors→molecules^[38], (d) semiconductors→metals→molecules^[39]

ZnO 丰富的纳米结构有利于与贵金属结合以提高 SERS 活性,各种 ZnO 纳米结构与金属 NPs 结合作为 SERS 基底的应用已被广泛报道^[40-44]。当金属 NPs 沉积在 ZnO 纳米结构上时,贵金属在整体基底的 SERS 活性中起着主导作用。因此,SERS 活性主要受金属 NPs 的形状、尺寸和聚集状态的影响^[45-46]。AgNPs 的 LSPR 峰通常位于 390 nm,与纳米尺度 ZnO 的紫外吸收带(约 380 nm)相邻,这有利于 AgNPs 和 ZnO 纳米结构之间强烈的界面电子耦合。如图 3(a)所示,Cui 等^[40]使用丝网印刷技术制备了三维(3D)ZnO/Ag 纳米线阵列 SERS 基板,对孔雀石绿(MG)分子的检测限(LOD)可达 10^{-12} mol/L,增强因子约为 2.5×10^{10} 。He 等^[47]利用海胆状 Ag/ZnO 空心纳米球阵列检测了罗丹明 6G (R6G)分子,LOD 为 10^{-10} mol/L,证明了 SERS 增强来自于复合后“热点”密度增加、Ag 与 ZnO 之间的电荷转移以及 AgNPs 之间的等离子耦合。如图

3(b)所示,Tao 等^[42]在半球阵列的图案化蓝宝石衬底上,成功制备了高度有序的花状 Ag/ZnO 纳米阵列表面 SERS 基底,证明了相邻 AgNPs 之间的亚纳米级间隙是导致拉曼增强的主要“热点”,并展现出光催化降解分析物分子的自清洁特性。

相比 Ag/ZnO 复合纳米结构,Au/ZnO 复合纳米结构展现出优越的生物相容性,更适合用于生物传感。研究人员已成功制备了树枝状、球形、海胆状、圆锥形和链状结构等多种 Au/ZnO 复合纳米结构 SERS 基底^[23,48]。如图 3(c)所示,Liu 等^[49]制备了一种新型的刚毛状 3D Au-ZnO 纳米线林结构,产生了丰富的 3D SERS“热点”,对腺嘌呤和对氨基硫酚的 LOD 分别为 10^{-7} mol/L 和 10^{-9} mol/L。相关研究表明,结构配置对于三维纳米结构的 SERS 性能调控同样至关重要。为实现“热点”效应及光捕获下的超高 SERS 活性,Lee 等^[50]巧妙地构建了超尖锐 ZnO/Ag/Au NPs 纳米锥阵列。如图 3(d)所

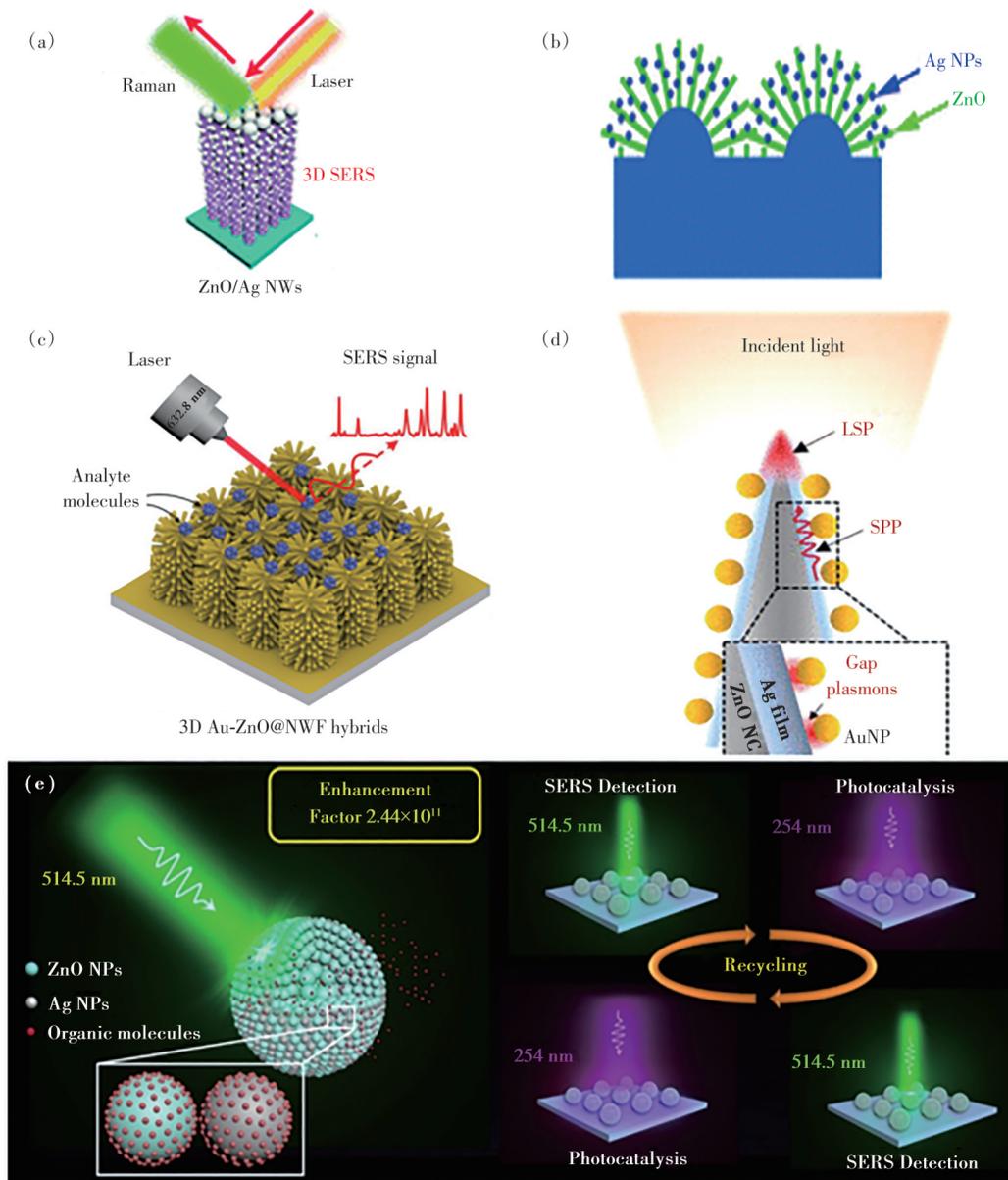


图 3 几种典型金属-ZnO 复合结构 SERS 基底: (a) ZnO/Ag 纳米线阵列^[40], (b) 花状 Ag/ZnO 纳米阵列^[42], (c) 3D Au-ZnO 纳米线林^[49], (d) 超尖锐 ZnO/Ag/Au NPs 纳米锥阵列^[50], (e) 多孔 ZnO/Ag 微球^[51]

Fig.3 Several typical metal-ZnO composite SERS substrates: (a) ZnO/Ag nanowire array^[40], (b) flower-shaped Ag/ZnO nanoarray^[42], (c) 3D Au/ZnO nanowire forest^[49], (d) ultra-sharp ZnO/Ag/Au NPs ZnO nanocone array^[50], (e) porous ZnO/Ag microspheres^[51]

示,三维 ZnO 纳米结构的高比表面积为 SERS 活性位点提供了支持,而独特的金属纳米结构则发挥了高效天线的作用,有效提升了光的吸收效率。该金属纳米结构中银膜与金纳米粒子的耦合进一步增强了 SERS 信号,有望实现对目标分子的超痕量检测。将纳米粒子组装成多孔球体更有助于分子固定与传感器结构的组装。为此,Liu 等^[51]采用光化学合成法制备了多孔 ZnO/Ag 微球用作高灵敏度、稳定且可回收的 SERS 基底,其拉曼增强因子可达 2.44×10^{11} ,对超低浓度的 R6G、苯酚

红、多巴胺和葡萄糖均展现出超高灵敏度的拉曼检测效果,LOD 低至 $10^{-11} \sim 10^{-12}$ mol/L。此外,通过半导体的光催化过程,基底还可以实现自清洁和重复使用,如图 3(e)所示。

综上所述,贵金属-ZnO 纳米复合结构作为 SERS 基底具有三个优势:首先,贵金属卓越的 SERS 活性可以通过在 ZnO 纳米结构中引入电磁效应和“热点”效应来提升复合基底的拉曼增强效果;其次,SERS 活性可以与半导体 ZnO 的其他特性相结合,实现复合基底的多功能性;最后,相较

于贵金属基底,复合体系基底可能更具有环境友好性和化学稳定性。

3 光学谐振腔体系中的协同作用

在具有 SERS 效应的系统中,电磁场增强机制和化学增强机制均与入射光的频率共振密切相关。因此,具有良好吸光特性的光学谐振腔基底有望实现显著的 SERS 增强效应。在电磁场增强机制方面,通过增强入射光的吸收,能够有效地将光能转化为电磁场能量,从而提高拉曼信号的强度^[52]。而在化学增强机制中,光的增强吸收作用能够激发吸附于基底表面的分子,导致其电子分布与极化状态的变化,进一步增强拉曼信号^[53]。基于光学谐振腔结构的基底可通过增加入射光的反射和散射次数延长光程,从而加强光子与分析物之间的相互作用,进一步提升 SERS 信号的强度^[54]。

如图 4(a) 所示,Guo 等^[55]利用温度诱导堆积的策略构建了可控的 Cu_2O 凹面球体腔,其独特的凹面结构能够有效地捕获光线,并通过多次散射来增加散射路径长度。这种光捕获能力和略微增加的表面积协同作用,显著增强了拉曼散射信号。Li 等^[54]首次提出了基于彩色半导体的 SERS 基底,通过引入 SiO_2/Si 法布里-珀罗(FP)腔实现了基底

的吸收频率和强度的精确调控,显著提升了其 SERS 性能。如图 4(b) 所示,通过调节 FP 腔体的共振条件,成功实现了特定入射波长下的最大光吸收。当基底的光吸收与入射激光波长相匹配时,促进了半导体材料与待测分子之间的电荷转移,增强了基于化学增强机制的 SERS 信号。理论模拟结果显示,FP 基底表面区域存在电磁场增强现象,进一步提升了基底表面分析物分子的 SERS 信号。这种 FP 型结构有望成为薄膜基底设计的一种通用策略。随后,该结构在 $\text{SnS}_2/\text{SiO}_2/\text{Si}$ 基底上成功实现了对新型冠状病毒 2 型 S 蛋白的高灵敏度检测,检测限达到了 10^{-16} mol/L,展示了该策略在生物医学诊断领域的潜力。Tian 等^[56]构建了一种新型基于光子晶体微腔的 TiO_x 光子局域谐振腔 SERS 基底。通过调整纳米腔的几何尺寸,成功实现了特定波长光子的高效吸收与局域化,进而通过电磁场增强与化学增强机制的协同作用,显著提升了 SERS 信号。研究表明,SERS 信号的增强主要归因于基底光吸收所导致的电荷转移能力的提升。如图 4(c) 所示,进一步通过精确匹配光子、等离子和分子跃迁能级,设计并构建了一种光子、等离子、极化子协同共振的 $\text{TiO}_x/\text{Cu}_{2-x}\text{Se}$ 谐振腔 SERS 基底^[57]。 TiO_x 的光子共振与 Cu_{2-x}Se 的等离子体共振进行耦合,在纳米腔内产

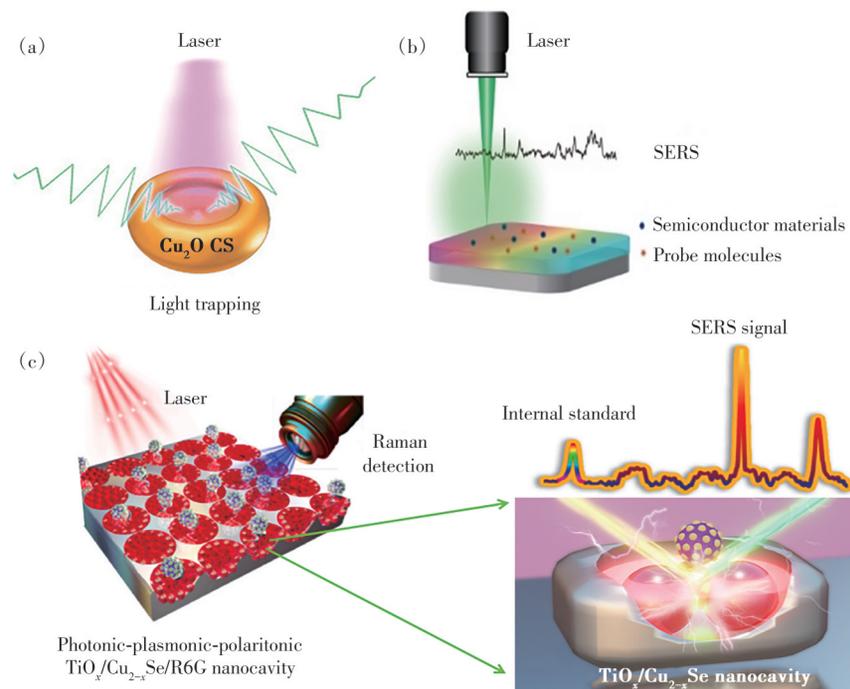


图 4 Cu_2O 凹面球体腔^[55](a)、FP 腔^[54](b) 和 $\text{TiO}_x/\text{Cu}_{2-x}\text{Se}$ 光子-等离子-极化子局域谐振腔(c) 基底示意图^[57]

Fig.4 Schematic diagram of Cu_2O concave sphere^[55](a), FP cavity^[54](b) and $\text{TiO}_x/\text{Cu}_{2-x}\text{Se}$ photonic-plasmonic-polaritonic resonator substrates^[57](c)

生显著的电磁场增强SERS效应。分析认为,这一增强效果源于分子跃迁能级、光子共振能级和等离子共振能级互相匹配,从而产生较强的拉比分裂,导致SERS增强。此外,基底和待测物之间的电荷转移及吸附作用进一步提升了SERS性能。该基底已被成功应用于癌症生物标志物小核糖核酸21(miRNA-21)的精准检测,LOD低至 1.58×10^{-18} mol/L,实现了血液中癌症标志物miRNA的高灵敏识别。

综上所述,通过增加入射光的反射和散射次数,光学谐振腔结构基底能够延长光程,从而增强光子与分析物之间的相互作用。当基底的光吸收与入射激光波长相匹配时,可促进半导体材料与待测分子之间的电荷转移。因此,设计光学谐振腔时,需要确保其共振波长与激发光波长及SERS活性基底的表面等离子共振波长相匹配,从而实现最大增强效应。

4 WGM微腔协同的SERS生物传感

4.1 WGM微腔生物传感

近年来,WGM微腔因其极高的品质因子(Q)与极小的模式体积,可显著增强腔内光场与物质之间的相互作用,为超灵敏光学传感提供了优异的平台^[58-61]。这类高品质微腔对环境扰动极为敏感,通常与模式位移、模式展宽和模式分裂机制相关联^[62]。早在2002年,Vollmer研究组^[7,63]首次利用WGM微球腔成功实现了纳摩尔浓度的牛血清蛋白和链霉素亲和素的检测,并理论预测该方法可用于单个蛋白质分子的检测。2008年,他们成功通过模式位移机制检测到单个聚苯乙烯颗粒和单个流感病毒^[64]。Yang研究组通过检测聚苯乙烯球颗粒验证了模式分裂传感机制的可行性,并证实其可用于测量纳米颗粒的尺寸信息^[65]。Vahala研究组进一步提高了微环腔中模式分裂机制的检测灵敏度^[66],在溶液中可检测到直径小至2.5 nm的单个纳米珠。Xiao研究组验证了模式展宽机制在检测聚苯乙烯颗粒和单个病毒颗粒方面的可行性^[67]。2021年,Wang等开发了一种基于WGM光谱的高灵敏度液晶放大光流共振生物传感器,用于蛋白质的定量分析^[68]。

为了将检测灵敏度推向单分子甚至单原子的检测水平,人们将WGM光学谐振腔与纳米等离子体结构耦合,构建了光等离子体WGM传感体系。该体系中等离子体共振可以实现WGM

传感器额外的灵敏度增益,成功实现了阿摩尔浓度水平下甚至更小的分子检测,以及水溶液中的单离子检测^[69-71]。例如,Vollmer研究组^[72-73]利用金NPs中的等离子体增强玻璃微球中的WGM模式来特异性检测蛋白分子和单个寡核苷酸,并监测到了核苷酸与其匹配链之间的相互作用。该体系中WGM微腔用于激发金NPs中的等离子体共振,可在纳米颗粒位置产生巨大的电磁场增强,而不会对微腔 Q 产生重大损失。如果分子结合到等离子体“热点”位置,它会根据遇到的场强成比例地调整光学微腔的谐振频率。等离子体“热点”可以提供高达4个数量级的灵敏度增强,从而实现了无标记的WGM单分子检测。此外,他们还提出了一种光热等离子体WGM传感器,利用单分子结合到等离子体纳米棒后引发的热光学效应进行单分子检测的方法^[74]。

总体而言,WGM微腔生物传感领域近年来发展迅速,其灵敏度逐步提高,通过上述WGM传感机制可以实现对粒子或生物分子的高灵敏检测,但仍面临一些挑战性问题。例如,传统的WGM传感基于模式位移、模式展宽或模式分裂的机制,这需要极小的模式体积和超高的品质因子。此外,目前大多数WGM微腔传感实验都主要是在相对简单的溶液环境中进行验证的,但是在复杂环境中物质识别方面缺乏特异性,需要额外的化学功能化或引入等离子体材料以实现良好的特异性。

4.2 基于WGM微腔协同的SERS生物传感

针对上述问题,可以将WGM微腔效应与SERS的“指纹光谱”特征相结合,通过监测由WGM腔协同增强的拉曼信号而不是WGM本身的变化来识别物质。因此,即使在低 Q 值微腔中,也能实现超高灵敏度和特异性的分子传感。该方法可克服传统WGM传感中的非特异性问题,无需功能化处理或引入等离子体结构即可实现特异性检测,从而有望实现超高灵敏度和高特异性的光学传感。

Fan等^[75]提出并验证了基于非化学计量比ZnO WGM微腔的拉曼散射协同增强机制。他们以ZnO微米棒为微腔模型,通过氢气退火使其具有非化学计量比的特征。研究表明,ZnO微米棒在同时具备非化学计量比和WGM特性时,才能展现出高的SERS活性。如图5(a)所示,具有非

化学计量比 ZnO_{1-x} WGM 微腔的高 SERS 活性来源有两方面:非化学计量比导致的化学增强和微腔导致的拉曼 Purcell 增强。当 R6G 分子吸附于 ZnO_{1-x} 微腔表面,二者可产生电子转移。结合 ZnO_{1-x} 能带结构与 R6G 分子能级的信息,认为在额外加入射光的激励下, ZnO_{1-x} 和 R6G 分子之间可产生光致电荷转移 (PICT) 行为,如图 5(b) 所示。入射光子能量、 ZnO_{1-x} 激子共振、分子共振以及 PICT 过程 (3) 对应的能量值非常接近,这四者之间会生强烈的共振现象。这导致 R6G 与 ZnO_{1-x}

之间的电子耦合强度增加,促进了 PICT 过程,进而使 R6G 分子的极化率产生显著变化,增加其拉曼散射截面,增强了其拉曼信号。此外,由于 R6G 分子直接吸附于 ZnO_{1-x} WGM 微腔表面, R6G 分子的 SERS 信号可以被 WGM 微腔进一步放大,即产生了拉曼信号的 Purcell 增强效应。另外, R6G 分子的荧光耦合入 WGM 微腔后,可在其内壁形成全反射,光波能量被限制在腔体表面附近,从而进一步增强 WGM 微腔与分子之间的相互作用,提升 SERS 信号强度。

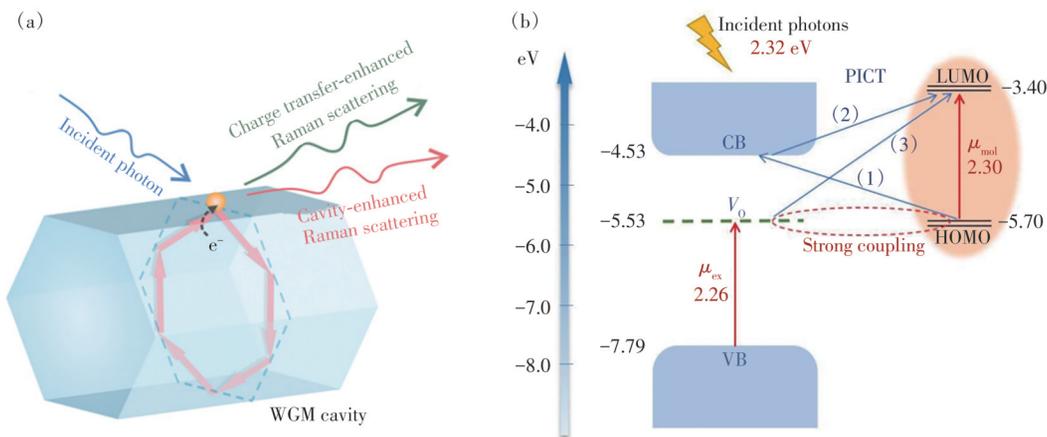


图 5 (a) WGM 微腔 SERS 传感机制示意图; (b) ZnO_{1-x} 与 R6G 分子之间的电子转移示意图^[75]

Fig.5 (a) Schematics of the WGM microcavity sensing mechanisms. (b) Schematic diagram of electron transfer between ZnO_{1-x} and R6G molecules^[75]

结合光在时域上的长时间积累(WGM 微腔的高 Q)和在空间内的高度局域化(分布在腔表面纳米尺度 SERS 等离子体“热点”)的双重优势,可以构建 WGM-纳米等离子体混合共振模式,用于实现拉曼散射的双重增强。Xu 研究组通过 WGM 效应和金属纳米粒子 LSPR 效应的协同作用,设计并构建了多种复合微腔 SERS 基底,获得了显著的拉曼信号增强效果和高灵敏度的生物检测性能^[76-78]。

如图 6(a) 所示, Lu 等^[76]将 AgNPs 复合到 ZnO 微米棒表面,构建了基于 ZnO/Ag 复合微腔的 SERS 基底,对荧光分子 R6G 和生物分子多巴胺 (DA) 都有较好的探测灵敏度。进一步通过引入石墨烯(Graphene)表面等离子体对光场的限域作用,可大大减小 ZnO 微腔的光学损耗^[79]。Zhu 等^[77]设计构建了 ZnO/Graphene/Ag 复合微腔 SERS 基底(图 6(b)),其增强因子达到了 0.95×10^{12} ,对生物分子 DA 的 LOD 低至 10^{-15} mol/L。WGM 复合微腔基底还对 4-氨基苯硫酚(4-ATP)分子表现出了超

高的灵敏度,增强因子为 4.92×10^{12} , LOD 低至 3.6×10^{-16} mol/L。如图 6(c) 所示,利用该结构在 $1 \sim 1 \times 10^8$ cell/mL 范围内成功进行了对大肠杆菌的定量检测^[78], LOD 低至 46 cell/L。ZnO/Graphene/Ag 复合微腔 SERS 基底的显著拉曼信号增强及超高灵敏度,主要归因于三个因素:ZnO 微腔结构的 WGM 光场限域效应、石墨烯的物理吸附作用的辅助电子转移、AgNPs 局域场增强效应之间强大的协同耦合作用。因此,将 WGM 微腔引起的光和物质之间的相互作用增强,石墨烯引起的化学增强和 LSPR 引起的电磁场增强集成到一个微结构上,有助于进一步增强拉曼信号,从而为高灵敏的 SERS 检测提供更为有效的途径。

尽管基于 ZnO 微米棒的复合微腔 SERS 基底在生物检测中表现优异,可获得超灵敏的检测效果。但该类 SERS 基底在制备方面仍存在重复性和重现性问题,难以进行标准化批量开发应用。为此, Xu 研究组探索了可标准化规模制备且尺寸均一的 ZnO 微球、聚苯乙烯(PS)微球、GaN 微环和

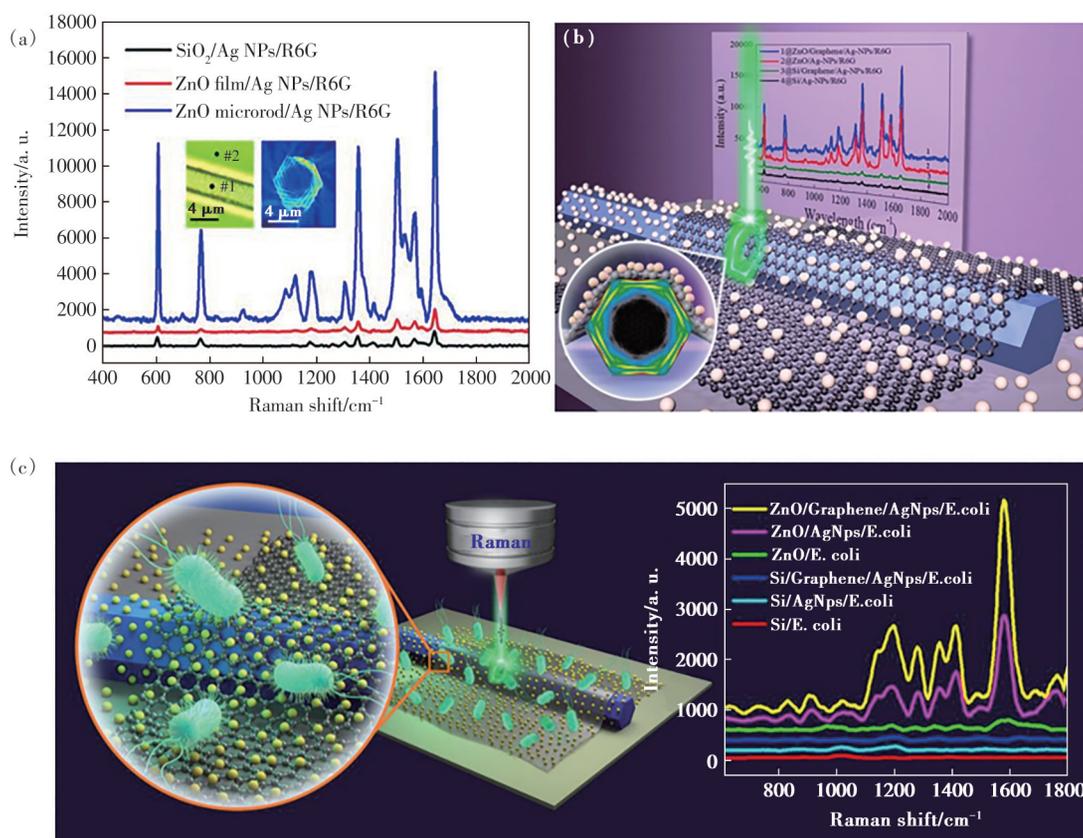


图6 (a) ZnO/Ag 微腔 SERS 基底采集 R6G 分子拉曼信号^[76]; ZnO/Graphene/Ag 超灵敏 SERS 基底检测生物分子 DA^[77] (b) 和大肠杆菌^[78] (c) 示意图

Fig.6 (a) Raman signals of R6G molecules were collected with ZnO/Ag microcavity SERS substrate^[76]. Schematic diagram of ZnO/Graphene/Ag microcavity SERS substrate detection for biomolecule DA^[77] (b) and Escherichia coli^[78] (c)

二氧化硅微盘等不同光学微腔,构建了不同 SERS 基底,均表现出优异的 SERS 信号增强效果,并结合微流控和纸质芯片实现了超灵敏的生物检测^[80-86]。

例如, Wang 等^[81]利用 AuNPs 修饰的 PS 微球阵列构建了微腔结构 SERS 免疫芯片,可同时对两种心脏标志物心肌钙蛋白 I (cTn I) 和肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB) 超灵敏检测。这种 AuNPs 修饰的 PS 微球阵列 SERS 免疫芯片中,充分结合了 WGM 效应与 AuNPs 的 LSPR 效应。如图 7(a) 所示, Sun 等利用同样的结构设计了一种基于四甲基联苯胺 (TMB) 显色区和拉曼检测区的 SERS 微流控传感芯片,用于鼻咽癌标志物人 EB 病毒 IgG (EBV-IgG) 的可视化定量检测^[82]。为进一步实现多模块检测功能,将对 TMB 具有催化作用的辣根过氧化物酶集成于信号探针,从而通过 TMB 的颜色变化提供了一种可视化的预测指标。结合微流控通道的设计,该传感器件对 EBV-IgG 的定量分析 LOD 低至 0.045 pg/mL。如

图 7(b) 所示,对芯片采用标准可控区的多功能化设计,能够在微型芯片中实现生物分子的即时化识别过程^[83]。利用该传感芯片实现了对阿尔兹海默症标志物 β 淀粉样蛋白 1-42 ($A\beta$ 1-42) 和磷酸化 tau-181 蛋白 (p-Tau181) 的同步测定,获得了具有 100 fg/mL 的高灵敏 SERS 响应。此外, Wang 等^[86]还利用功能化 Au@PS 微腔结构 SERS 标签,设计了一种新型的侧向流动免疫分析试纸,如图 7(c) 所示。该试纸可直观、高灵敏地同时分析两种心脏生物标志物 cTn I 和 N 末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP),其 LOD 分别达到了 1 pg/mL 和 10 pg/mL,检测范围覆盖了其在临床上的检测范围,并显示出与目标物浓度的良好相关性。为了获得标准化制备工艺, Xu 研究组还结合半导体微纳加工工艺制备了 GaN 微环阵列^[84]和二氧化硅微盘阵列^[85],结合金属 NPs 的 LSPR 效应实现了对不同生物分子的无标记定量分析,同时通过微流控芯片的集成,为临床诊断提供了一种即时可靠的检测技术。

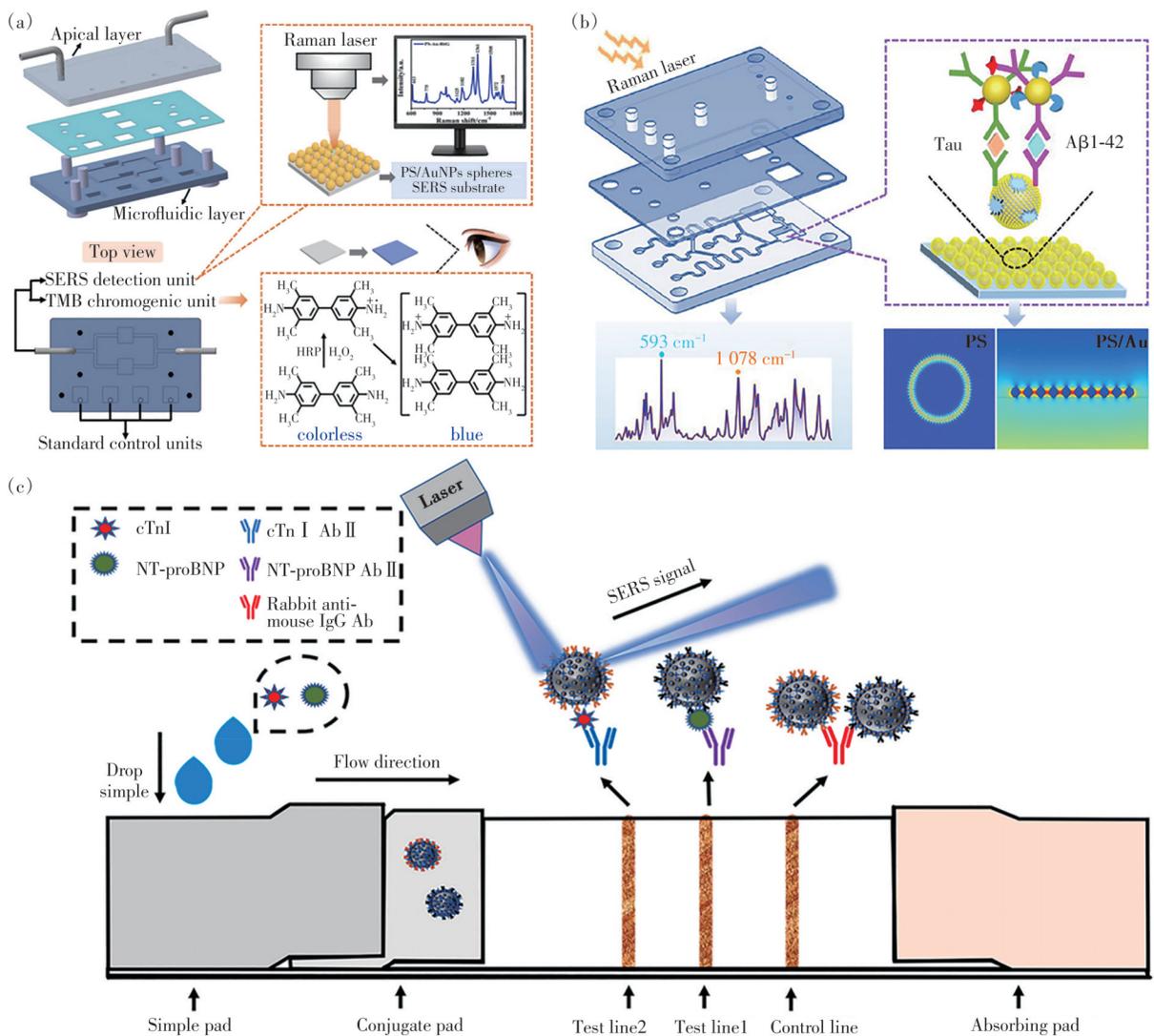


图 7 (a) 基于 PS/Au SERS 免疫芯片的鼻咽癌标志物 EBV-IgG 可视化定量检测^[82]; (b) 基于 PS/Au SERS 免疫芯片的阿尔兹海默症双标志物同步 SERS 检测^[83]; (c) 基于 Au@PS SERS LFIA 试纸同步检测 cTnI 和 NT-proBNP 示意图^[86]

Fig.7 (a) Visual/quantitative detection of nasopharyngeal carcinoma biomarker EBV IgG based on Au@PS SERS immunosensing chip^[82]. (b) Simultaneous SERS detection of dual biomarkers for Alzheimer's disease based on Au@PS SERS immunosensing chip^[83]. (c) Schematic diagram of Au@PS SERS tags-based LFIA for simultaneous detection of cTnI and NT-proBNP^[86]

2023年, Yang 研究组^[87]巧妙地将 WGM 微腔与纳米等离子体 SERS 结构相结合, 设计并构建新型扫描 WGM 微探针, 实现了对化学或生物分子的超高灵敏度探测和二维(2D)成像。如图 8(a) 所示, 该团队提出了 WGM 微探针的概念, 其 WGM 微球腔由光纤熔融烧制而成, 尾端的光纤作为微球的支撑结构, 使其在 3D 空间内任意移动并精确地与纳米等离子体结构耦合。该 WGM 微探针不是在 WGM 谐振腔的表面上随机添加等离子体纳米结构, 而是利用控制电动平移台扫描耦合高品质因子 WGM 微探针和纳米等离子体, 扫描空间分辨率为 20 nm。如图 8(b) 所示, WGM 扫描微

探针通过空间映射目标分子(4-硝基硫酚, 对硝基苯硫酚)的拉曼光谱。在仅需亚毫瓦连续光泵浦功率的情况下对样品进行扫描, 展示了分辨率为 $\sim 2 \mu\text{m}$ 的 2D 拉曼光谱成像。该工作还展示了 WGM 微腔探针与不同类型的纳米等离子体基底的兼容性。通过精准控制微腔与纳米等离子体结构的相对距离, 创新地提出了腔与天线相位匹配的耦合机制, 最大化地增强了来自各种化学和生物化学样本的自发拉曼散射信号。如图 8(c) 所示, 相比于传统的由聚焦自由空间光束激发的 SERS 光谱技术, 该 WGM 微探针将商业 SERS 基板的灵敏度提高了 100 多倍。

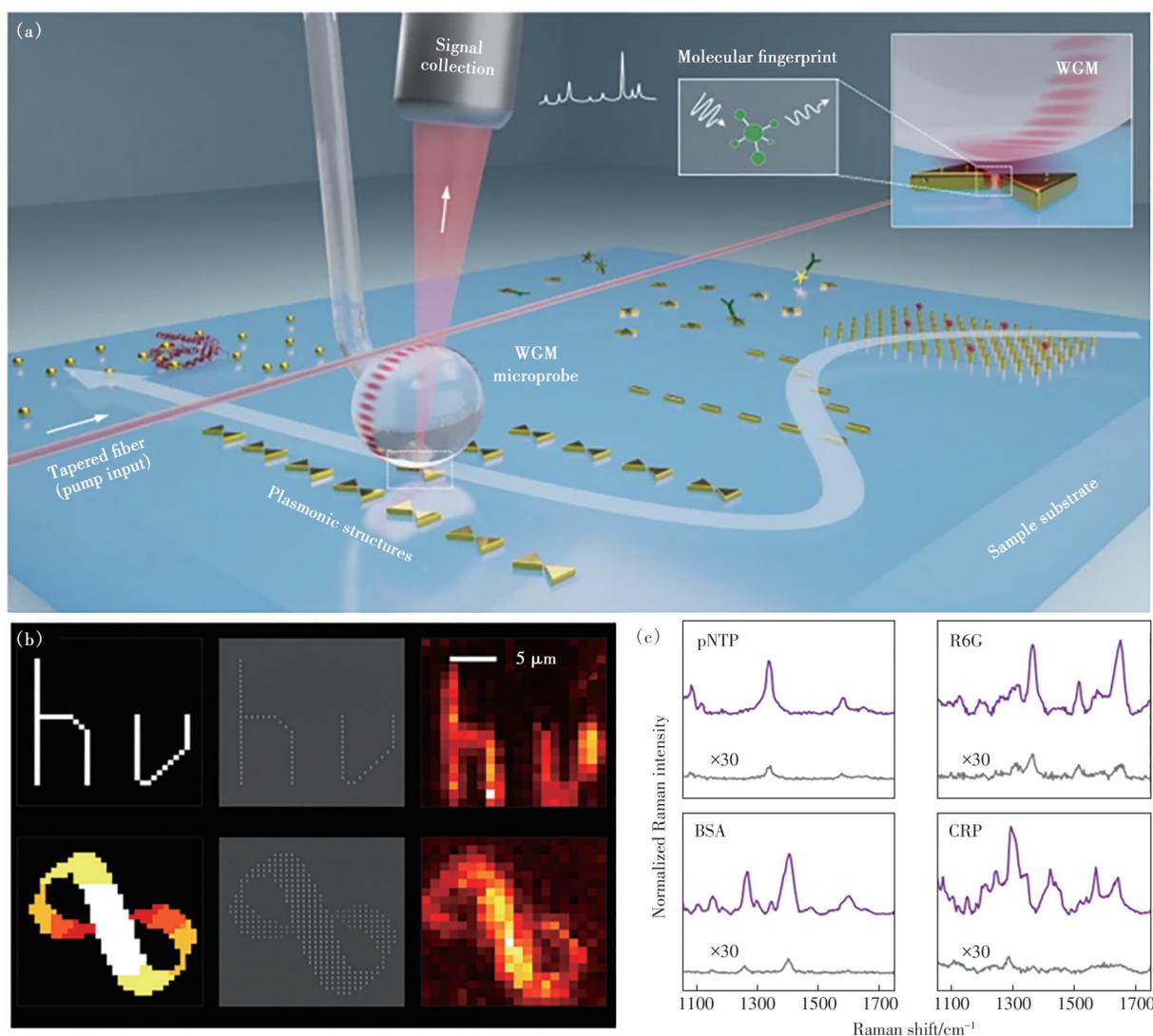


图8 (a)用于超高灵敏度分子检测和成像的扫描WGM微探针示意图;(b)希腊字母 $h\nu$ 和莫比乌斯环的二维拉曼成像;(c)不同分子的增强拉曼光谱^[87]

Fig.8 (a) Schematic of a scanning WGM microprobe for ultrahigh-sensitivity molecular detection and imaging. (b) 2D Raman imaging of Greek letters $h\nu$ and Mobius ring. (c) Enhanced Raman spectra of different molecules^[87]

5 总结与展望

SERS技术为科学研究提供了高灵敏度和高分辨率的光谱分析手段,尤其在水相环境中仍能有效无损地收集数据,因此在生物传感领域得到了广泛的关注和应用。近年来,SERS生物传感的研究呈现出迅猛增长趋势,而高性能SERS基底的制备及新型检测技术的开发始终是实现定量生物传感和复杂物质鉴别的关键挑战。

本文从SERS的增强原理出发,探讨了不同体系中SERS基底的增强机制及其开发过程中面临的问题。在传统的贵金属体系中,基于电磁场增强机制的金属纳米材料在SERS检测中表现出优异的拉曼增强效果,但其缺乏对待测分子的选

择性,尤其在生物检测中易受其他干扰物质的影响,进而影响检测结果。而在半导体材料体系中,主要依赖化学增强机制,拉曼散射的增强效果通常不理想,使得半导体材料在实际应用中竞争力不足。这两种体系的固有局限性限制了它们在某些应用领域中的表现,因此当前的研究趋势逐渐转向开发金属-半导体复合体系的SERS基底。在这种复合系统中,金属和半导体材料可以通过不同机制增强拉曼信号,结合它们的耦合作用,可以获得更优的拉曼增强效果。此外,光学谐振腔通过增加入射光的反射和散射次数,延长光程,从而加强光子与分析物的相互作用。引入光学谐振腔基底,当其共振波长与激发光波长及SERS活性

基底表面等离子共振波长匹配时,可实现更显著的拉曼增强效应。

另外,WGM微腔作为增强光与物质相互作用的重要技术手段,能够实现对粒子或生物分子的高灵敏度检测。然而,传统WGM微腔传感器需要极小的模式体积和超高的品质因数,并且在物质识别方面缺乏特异性,因而需要额外的化学功能化或引入等离子材料以实现高特异性。为解决这一问题,研究人员将WGM效应与SERS的“指纹光谱”特征相结合,直接通过探测由WGM微腔协同增强的拉曼信号而非WGM本身光谱的变化来识别物质。因此,即使在低 Q 值微腔中,无需功能化处理或引入等离子体结构,即可实现特定检测,获得超高灵敏度和特异性的分子传感。尽管

已有报道展示了WGM微腔协同SERS基底在生物传感中的卓越表现,并实现了超灵敏检测结果,但该类微腔SERS基底在制备方面仍面临重复性和再现性的问题,难以实现大规模批量开发与应用。但我们相信,随着半导体兼容的制造技术引入,将能够开发出标准化规模制备的微腔结构SERS增强基底。结合微流控或纸质芯片等技术,有望建立高空间分辨率检测和高效成像方法,实现与多种现有商业产品形成竞争或互补,为分析技术的发展提供支持。

本文专家审稿意见及作者回复内容的下载地址:
<http://cjl.lightpublishing.cn/thesisDetails#10.37188/CJL.20240269>

参 考 文 献:

- [1] FLEISCHMANN M, HENDRA P J, MCQUILLAN A J. Raman spectra of pyridine adsorbed at a silver electrode [J]. *Chem. Phys. Lett.*, 1974, 26(2): 163-166.
- [2] JEANMAIRE D L, VAN DUYN R P. Surface raman spectroelectrochemistry: part I. Heterocyclic, aromatic, and aliphatic amines adsorbed on the anodized silver electrode [J]. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, 1977, 84(1): 1-20.
- [3] ALBRECHT M G, CREIGHTON J A. Anomalous intense Raman spectra of pyridine at a silver electrode [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99(15): 5215-5217.
- [4] XU Y, ZHONG P, JIANG A M, *et al.* Raman spectroscopy coupled with chemometrics for food authentication: a review [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2020, 131: 116017.
- [5] ZHENG J, JIAO A L, YANG R H, *et al.* Fabricating a reversible and regenerable raman-active substrate with a biomolecule-controlled DNA nanomachine [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134(49): 19957-19960.
- [6] LIANG L J, HUANG D S, WANG H L, *et al.* *In situ* surface-enhanced Raman scattering spectroscopy exploring molecular changes of drug-treated cancer cell nucleus [J]. *Anal. Chem.*, 2015, 87(4): 2504-2510.
- [7] ARNOLD S, KHOSHIMA M, TERAOKA I, *et al.* Shift of whispering-gallery modes in microspheres by protein adsorption [J]. *Opt. Lett.*, 2003, 28(4): 272-274.
- [8] VOLLMER F, ARNOLD S. Whispering-gallery-mode biosensing: label-free detection down to single molecules [J]. *Nat. Methods*, 2008, 5(7): 591-596.
- [9] YU D S, HUMAR M, MESERVE K, *et al.* Whispering-gallery-mode sensors for biological and physical sensing [J]. *Nat. Rev. Methods Prim.*, 2021, 1(1): 83.
- [10] MOSKOVITS M. Surface-enhanced Raman spectroscopy: a brief retrospective [J]. *J. Raman Spectrosc.*, 2005, 36(6-7): 485-496.
- [11] CAMPION A, KAMBHAMPATI P. Surface-enhanced Raman scattering [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 1998, 27(4): 241-250.
- [12] HAYNES C L, MCFARLAND A D, VAN DUYN R P. Surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. *Anal. Chem.*, 2005, 77(17): 338A-346A.
- [13] DING S Y, YI J, LI J F, *et al.* Nanostructure-based plasmon-enhanced Raman spectroscopy for surface analysis of materials [J]. *Nat. Rev. Mater.*, 2016, 1(6): 16021.
- [14] DING S Y, YOU E M, TIAN Z Q, *et al.* Electromagnetic theories of surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2017, 46(13): 4042-4076.
- [15] MAYER K M, HAFNER J H. Localized surface plasmon resonance sensors [J]. *Chem. Rev.*, 2011, 111(6): 3828-3857.

- [16] SAVIÑON-FLORES F, MÉNDEZ E, LÓPEZ-CASTAÑOS M, *et al.* A review on SERS-based detection of human virus infections: influenza and coronavirus [J]. *Biosensors*, 2021, 11(3): 66.
- [17] 陈韶云, 张行颖, 刘奔, 等. 表面增强拉曼光谱基底的种类及其应用进展 [J]. *分析化学*, 2024, 52(7): 910-924.
CHEN S Y, ZHANG X Y, LIU B, *et al.* Classification and application of surface-enhanced Raman spectroscopy substrates [J]. *Chin. J. Anal. Chem.*, 2024, 52(7): 910-924. (in Chinese)
- [18] DONG J, ZHAO X, GAO W, *et al.* Nanoscale vertical arrays of gold nanorods by self-assembly: physical mechanism and application [J]. *Nanoscale Res. Lett.*, 2019, 14(1): 118.
- [19] XU R X, YAN L T, ZHU Y Y, *et al.* Modification and SERS optimization of triangular Ag nanoplates [J]. *Plasmonics*, 2020, 15(6): 2061-2069.
- [20] WU Y, WANG X X, WEN X L, *et al.* Surface-enhanced Raman scattering based on hybrid surface plasmon excited by Au nanodisk and Au film coupling structure [J]. *Phys. Lett. A*, 2020, 384(23): 126544.
- [21] LI H Z, YANG Q, HOU J, *et al.* Bioinspired micropatterned superhydrophilic Au-areoles for surface-enhanced Raman scattering (SERS) trace detection [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2018, 28(21): 1800448.
- [22] HE J, WEI Q L, WANG S J, *et al.* Bioinspired protein corona strategy enhanced biocompatibility of Ag-hybrid hollow Au nanoshells for surface-enhanced Raman scattering imaging and on-demand activation tumor-phototherapy [J]. *Biomaterials*, 2021, 271: 120734.
- [23] MARTINS N C T, FATEIXA S, FERNANDES T, *et al.* Inkjet printing of Ag and polystyrene nanoparticle emulsions for the one-step fabrication of hydrophobic paper-based surface-enhanced Raman scattering substrates [J]. *ACS Appl. Nano Mater.*, 2021, 4(5): 4484-4495.
- [24] YANG L L, PENG Y S, YANG Y, *et al.* A novel ultra-sensitive semiconductor SERS substrate boosted by the coupled resonance effect [J]. *Adv. Sci.*, 2019, 6(12): 1900310.
- [25] STILES P L, DIERINGER J A, SHAH N C, *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. *Annu. Rev. Anal. Chem.*, 2008, 1: 601-626.
- [26] XIE W, QIU P H, MAO C B. Bio-imaging, detection and analysis by using nanostructures as SERS substrates [J]. *J. Mater. Chem.*, 2011, 21(14): 5190-5202.
- [27] WU D Y, LIU X M, DUAN S, *et al.* Chemical enhancement effects in SERS spectra: a quantum chemical study of pyridine interacting with copper, silver, gold and platinum metals [J]. *J. Phys. Chem. C*, 2008, 112(11): 4195-4204.
- [28] LIU Y P, LU Z W, ZHU H B, *et al.* Characterization of a chloride-activated surface complex and corresponding enhancement mechanism by SERS saturation effect [J]. *J. Phys. Chem. C*, 2017, 121(1): 950-957.
- [29] YAMADA H, YAMAMOTO Y. Surface enhanced Raman scattering (SERS) of chemisorbed species on various kinds of metals and semiconductors [J]. *Surf. Sci.*, 1983, 134(1): 71-90.
- [30] HAYASHI S, KOH R, ICHIYAMA Y, *et al.* Evidence for surface-enhanced Raman scattering on nonmetallic surfaces: copper phthalocyanine molecules on GaP small particles [J]. *Phys. Rev. Lett.*, 1988, 60(11): 1085-1088.
- [31] FUJISAWA J I. Definitive assignment and mechanistic study of interfacial charge-transfer transitions between ZnO and benzenethiol [J]. *Chem. Phys. Lett.*, 2021, 778: 138774.
- [32] ZHANG H N, HUANG S Q, YANG X, *et al.* A SERS biosensor constructed by calcined ZnO substrate with high-efficiency charge transfer for sensitive detection of Pb²⁺ [J]. *Sens. Actuators B: Chem.*, 2021, 343: 130142.
- [33] PHAM T T H, VU X H, TRANG T T, *et al.* Enhance Raman scattering for probe methylene blue molecules adsorbed on ZnO microstructures due to charge transfer processes [J]. *Opt. Mater.*, 2021, 120: 111460.
- [34] 倪宇欣, 张晨杰, 袁亚仙, 等. 纳米 ZnO 的表面增强拉曼散射效应来源研究 [J]. *化学学报*, 2019, 77(7): 641-646.
NI Y X, ZHANG C J, YUAN Y X, *et al.* Determination on origination of surface enhanced Raman scattering effect on nano ZnO substrate [J]. *Acta Chim. Sinica*, 2019, 77(7): 641-646 (in Chinese)
- [35] HAN X X, JI W, ZHAO B, *et al.* Semiconductor-enhanced Raman scattering: active nanomaterials and applications [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(15): 4847-4861.
- [36] JIANG X, LI X L, JIA X F, *et al.* Surface-enhanced Raman scattering from synergistic contribution of metal and semiconductor in TiO₂/MBA/Ag(Au) and Ag(Au)/MBA/TiO₂ assemblies [J]. *J. Phys. Chem. C*, 2012, 116(27): 14650-14655.
- [37] JI W, XUE X X, RUAN W D, *et al.* Scanned chemical enhancement of surface-enhanced Raman scattering using a

- charge-transfer complex [J]. *Chem. Commun.*, 2011, 47(8): 2426-2428.
- [38] MAO Z, SONG W, XUE X X, *et al.* Multiphonon resonant Raman scattering and photoinduced charge-transfer effects at ZnO-molecule interfaces [J]. *J. Phys. Chem. C*, 2012, 116(51): 26908-26918.
- [39] BEN-JABER S, PEVELER W J, QUESADA-CABRERA R, *et al.* Photo-induced enhanced Raman spectroscopy for universal ultra-trace detection of explosives, pollutants and biomolecules [J]. *Nat. Commun.*, 2016, 7: 12189.
- [40] CUI S Y, DAI Z G, TIAN Q Y, *et al.* Wetting properties and SERS applications of ZnO/Ag nanowire arrays patterned by a screen printing method [J]. *J. Mater. Chem. C*, 2016, 4(26): 6371-6379.
- [41] WANG Z W, MENG G W, HUANG Z L, *et al.* Ag-nanoparticle-decorated porous ZnO-nanosheets grafted on a carbon fiber cloth as effective SERS substrates [J]. *Nanoscale*, 2014, 6(24): 15280-15285.
- [42] TAO Q, LI S, MA C Y, *et al.* A highly sensitive and recyclable SERS substrate based on Ag-nanoparticle-decorated ZnO nanoflowers in ordered arrays [J]. *Dalton Trans.*, 2015, 44(7): 3447-3453.
- [43] PICCIOLINI S, CASTAGNETTI N, VANNA R, *et al.* Branched gold nanoparticles on ZnO 3D architecture as biomedical SERS sensors [J]. *RSC Adv.*, 2015, 5(113): 93644-93651.
- [44] HUANG C Y, XU C X, LU J F, *et al.* 3D Ag/ZnO hybrids for sensitive surface-enhanced Raman scattering detection [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2016, 365: 291-295.
- [45] POLAVARAPU L, PÉREZ-JUSTE J, XU Q H, *et al.* Optical sensing of biological, chemical and ionic species through aggregation of plasmonic nanoparticles [J]. *J. Mater. Chem. C*, 2014, 2(36): 7460-7476.
- [46] POLAVARAPU L, MOURDIKOU DIS S, PASTORIZA-SATONS I, *et al.* Nanocrystal engineering of noble metals and metal chalcogenides: controlling the morphology, composition and crystallinity [J]. *CrystEngComm*, 2015, 17(20): 3727-3762.
- [47] HE X, YUE C, ZHANG Y S, *et al.* Multi-hot spot configuration on urchin-like Ag nanoparticle/ZnO hollow nanosphere arrays for highly sensitive SERS [J]. *J. Mater. Chem. A*, 2013, 1(47): 15010-15015.
- [48] XU J Q, DUO H H, ZHANG Y G, *et al.* Photochemical synthesis of shape-controlled nanostructured gold on zinc oxide nanorods as photocatalytically renewable sensors [J]. *Anal. Chem.*, 2016, 88(7): 3789-3795.
- [49] LIU Y, LI R R, ZHOU N, *et al.* Recyclable 3D SERS devices based on ZnO nanorod-grafted nanowire forests for biochemical sensing [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2022, 582: 152336.
- [50] LEE Y, LEE J, LEE T K, *et al.* Particle-on-film gap plasmons on antireflective ZnO nanocone arrays for molecular-level surface-enhanced Raman scattering sensors [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, 7(48): 26421-26429.
- [51] LIU Y J, XU C X, LU J F, ZHU Z, *et al.* Template-free synthesis of porous ZnO/Ag microspheres as recyclable and ultra-sensitive SERS substrates [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2018, 427: 830-836.
- [52] ALESSANDRI I. Enhancing Raman scattering without plasmons: unprecedented sensitivity achieved by TiO₂ shell-based resonators [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135(15): 5541-5544.
- [53] QI D Y, LU L J, WANG L Z, *et al.* Improved SERS sensitivity on plasmon-free TiO₂ photonic microarray by enhancing light-matter coupling [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136(28): 9886-9889.
- [54] LI F F, MU X Y, TANG X Q, *et al.* Semiconductor SERS on colourful substrates with Fabry-Pérot cavities [J]. *Angew. Chem.*, 2023, 135(12): e202218055.
- [55] LI X X, SHANG Y, LIN J, *et al.* Temperature-induced stacking to create Cu₂O concave sphere for light trapping capable of ultrasensitive single-particle surface-enhanced Raman scattering [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2018, 28(33): 1801868.
- [56] TIAN Z, ZHANG Z H. Photonic-plasmonic resonator for SERS biodetection [J]. *Analys*, 2024, 149(11): 3123-3130.
- [57] TIAN Z, XU D W, YANG S B, *et al.* Highly ordered nanocavity as photonic-plasmonic-polaritonic resonator for single molecule miRNA SERS detection [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2024, 254: 116231.
- [58] FOREMAN M R, SWAIM J D, VOLLMER F. Whispering gallery mode sensors [J]. *Adv. Opt. Photonics*, 2015, 7(2): 168-240.
- [59] HEYLMAN K D, KNAPPER K A, HORAK E H, *et al.* Optical microresonators for sensing and transduction: a materials perspective [J]. *Adv. Mater.*, 2017, 29(30): 1700037.
- [60] KIM E, BAASKE M D, VOLLMER F. Towards next-generation label-free biosensors: recent advances in whispering gallery mode sensors [J]. *Lab Chip*, 2017, 17(7): 1190-1205.
- [61] CHEN Y P, YIN Y, MA L B, *et al.* Recent progress on optoplasmonic whispering-gallery-mode microcavities [J]. *Adv.*

- Opt. Mater.*, 2021, 9(12): 2100143.
- [62] JIANG X F, QAVIA J, HUANG S H, *et al.* Whispering-gallery sensors [J]. *Matter*, 2020, 3(2): 371-392.
- [63] VOLLMER F, BRAUN D, LIBCHABER A, *et al.* Protein detection by optical shift of a resonant microcavity [J]. *Appl. Phys. Lett.*, 2002, 80(21): 4057-4059.
- [64] VOLLMER F, ARNOLD S, KENG D. Single virus detection from the reactive shift of a whispering-gallery mode [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105(52): 20701-20704.
- [65] ZHU J G, OZDEMIR S K, XIAO Y F, *et al.* On-chip single nanoparticle detection and sizing by mode splitting in an ultrahigh-*Q* microresonator [J]. *Nat. Photonics*, 2010, 4(1): 46-49.
- [66] LU T, LEE H, CHEN T, *et al.* High sensitivity nanoparticle detection using optical microcavities [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108(15): 5976-5979.
- [67] SHAO L B, JIANG X F, YU X C, *et al.* Detection of single nanoparticles and lentiviruses using microcavity resonance broadening [J]. *Adv. Mater.*, 2013, 25(39): 5616-5620.
- [68] WANG Z Y H, LIU Y Z, GONG C Y, *et al.* Liquid crystal-amplified optofluidic biosensor for ultra-highly sensitive and stable protein assay [J]. *Photonix*, 2021, 2(1): 18.
- [69] XAVIER J, VINCENT S, MEDER F, *et al.* Advances in optoplasmonic sensors-combining optical nano/microcavities and photonic crystals with plasmonic nanostructures and nanoparticles [J]. *Nanophotonics*, 2018, 7(1): 1-38.
- [70] BAASKE M D, VOLLMER F. Optical observation of single atomic ions interacting with plasmonic nanorods in aqueous solution [J]. *Nat. Photonics*, 2016, 10(11): 733 - 739.
- [71] HOUGHTON M C, KASHANIAN S V, DERRIEN T L, *et al.* Whispering-gallery mode optoplasmonic microcavities: from advanced single-molecule sensors and microlasers to applications in synthetic biology [J]. *ACS Photonics*, 2024, 11(3): 892-903.
- [72] SANTIAGO-CORDOBA M A, BORISKINA S V, VOLLMER F, *et al.* Nanoparticle-based protein detection by optical shift of a resonant microcavity [J]. *App. Phys. Lett.*, 2011, 99(7): 073701.
- [73] KIM E, BAASKE M D, VOLLMER F. In situ observation of single-molecule surface reactions from low to high affinities [J]. *Adv. Mater.*, 2016, 28(45): 9941-9948.
- [74] SUBRAMANIAN S, WU H Y, CONSTANT T, *et al.* Label-free optical single-molecule micro-and nanosensors [J]. *Adv. Mater.*, 2018, 30(51): 1801246.
- [75] FAN X C, WANG R, LI M Z, *et al.* High-specificity molecular sensing on an individual whispering-gallery-mode cavity: coupling-enhanced Raman scattering by photoinduced charge transfer and cavity effects [J]. *Nanoscale Horiz.*, 2023, 8(2): 195-201.
- [76] LU J F, XU C X, NAN H Y, *et al.* SERS-active ZnO/Ag hybrid WGM microcavity for ultrasensitive dopamine detection [J]. *Appl. Phys. Lett.*, 2016, 109(7): 073701.
- [77] ZHU Q X, XU C X, WANG D L, *et al.* Femtomolar response of a plasmon-coupled ZnO/graphene/silver hybrid whispering-gallery mode microcavity for SERS sensing [J]. *J. Mater. Chem. C*, 2019, 7(9): 2710-2716.
- [78] 单雅琦. 光学多模态探针的设计合成及食源性致病菌检测 [D]. 南京: 东南大学, 2019.
SHAN Y Q. *Design and Synthesis of Optical Multimodal Probes and Detection of Food Borne Pathogenic Bacteria* [D]. Nanjing: Southeast University, 2019. (in Chinese)
- [79] LI J T, LIN Y, LU J F, *et al.* Single mode ZnO whispering-gallery submicron cavity and graphene improved lasing performance [J]. *ACS Nano*, 2015, 9(7): 6794-6800.
- [80] LEI M L, XU C X, SHAN Y Q, *et al.* Plasmon-coupled microcavity aptasensors for visual and ultra-sensitive simultaneous detection of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* [J]. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2020, 412(29): 8117-8126.
- [81] WANG J J, XU C X, LEI M L, *et al.* Microcavity-based SERS chip for ultrasensitive immune detection of cardiac biomarkers [J]. *Microchem. J.*, 2021, 171: 106875.
- [82] SUN J L, WANG R, WANG L, *et al.* Visual/quantitative SERS biosensing chip based on Au-decorated polystyrene sphere microcavity arrays [J]. *Sens. Actuators B: Chem.*, 2023, 388: 133869.
- [83] SUN J L, SHI Z L, WANG L, *et al.* Construction of a microcavity-based microfluidic chip with simultaneous SERS quantification of dual biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Talanta*, 2023, 261: 124677.
- [84] SUN J L, MAO W Q, XIA C S, *et al.* Plasmon-coupled GaN microcavity for WGM lasing and label-free SERS sensing of

- biofluids [J]. *Adv. Opt. Mater.*, 2024, 12(7): 2301989.
- [85] WANG W A, ZHANG J H, YE P, *et al.* Protein aggregation monitoring in microdisk optofluidic sensor through microcavity enhanced Raman scattering [J]. *Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 2023, 679: 132561.
- [86] WANG L, SUN J L, WANG X X, *et al.* Visual and quantitative lateral flow immunoassay based on Au@PS SERS tags for multiplex cardiac biomarkers [J]. *Talanta*, 2024, 274: 126040.
- [87] MAO W B, LI Y H, JIANG X F, *et al.* A whispering-gallery scanning microprobe for Raman spectroscopy and imaging [J]. *Light Sci. Appl.*, 2023, 12(1): 247.



夏伟(2001-),男,江苏南京人,硕士研究生,2023年于东南大学获得学士学位,主要从事半导体微纳光电器件与传感的相关研究。

E-mail: 582965365@qq.com



徐春祥(1965-),男,江苏兴化人,博士,教授,1997年于中国科学院长春物理研究所获得博士学位,主要从事新型微纳光电器件与超快光谱技术的相关研究。

E-mail: xcxseu@seu.edu.cn



石增良(1979-),男,山东临沂人,博士,副教授,2008年于吉林大学获得博士学位,主要从事半导体微纳光电器件与传感的相关研究。

E-mail: zlshi@seu.edu.cn