表面增强拉曼散射技术在氧化应激标志物检测中的研究进展

曾茹颖 罗芯蕊 张佳 黄路* 刘潜*

(江西中医药大学中医学院 中西医结合一级学科 中西医结合儿童健康研究院 南昌 330004)

摘 要 氧化应激是机体活性氧(ROS)生成与清除稳态失衡引发的病理生理过程,广泛参与肿瘤、神经退行性病变、心血管疾病等重大疾病的发生与发展。实现氧化应激标志物高灵敏、精准定量检测,对疾病早期筛查、病程动态监测及致病机制解析具有重要价值。表面增强拉曼散射(SERS)兼具超高灵敏度、分子指纹识别、无损原位检测等突出优势,现已成为氧化应激生物传感分析的前沿技术。本文分类归纳各类氧化应激标志物及其检测瓶颈,系统梳理 SERS 活性基底构筑方案与多重信号放大策略,重点评述针对不同标志物构建的 SERS 检测体系;此外,总结了现阶段该领域存在的技术难题,并展望未来发展方向,以期为 SERS 生物传感在氧化应激基础研究与临床转化中的应用提供理论参考。

关键词 表面增强拉曼散射 氧化应激 标志物 生物传感器 活性基底

Research Progress in Surface-Enhanced Raman Scattering for the Detection of Oxidative Stress Biomarkers

Zeng Ruying, Luo Xinrui, Zhang Jia, Huang Lu*, Liu Qian*

(Integrated Chinese and Western Medicine Institute for Children Health & Drug Innovation, Discipline of Chinese and Western Integrative Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang, 330004)

Abstract Oxidative stress refers to a pathophysiological process triggered by the imbalance between the generation and clearance of reactive oxygen species (ROS) in organisms, which dominates the initiation and progression of severe diseases such as tumors, neurodegenerative disorders and cardiovascular diseases. High-sensitivity and accurate quantitative detection of oxidative stress biomarkers is critical for early disease screening, dynamic monitoring of disease progression and exploration of pathogenic mechanisms. Benefiting from superior characteristics including ultrahigh sensitivity, molecular fingerprint identification and non-destructive in-situ measurement, surface-enhanced Raman scattering (SERS) has evolved into a cutting-edge analytical tool for oxidative stress biosensing. In this review, we classify typical oxidative stress biomarkers and their inherent detection bottlenecks, systematically summarize the fabrication strategies of SERS-active substrates and multiple signal amplification approaches, and elaborate diverse SERS sensing systems targeting various biomarkers. Furthermore, the existing technical challenges in this field are concluded, and prospective research directions are proposed. This work is expected to offer theoretical support for the fundamental research and clinical translation of SERS biosensors applied to oxidative stress analysis.

Keywords Surface-enhanced Raman scattering, Oxidative stress, Biomarkers, Biosensors, Active substrates

氧化应激是指机体活性氧(ROS)生成与抗氧化防御系统之间失衡的一种病理生理状态[1]。当 ROS 过量产生或抗氧化能力下降时,脂质、蛋白质及 DNA 等生物大分子会遭受氧化损伤,进而触发细胞功能障碍、炎症反应乃至组织坏死。大量研究表明,氧化应激与恶性肿瘤[2]、心血管疾

* 联系人,**黄路** 女,博士,讲师,主要从事用于传统中药新型的分离分析技术研究及基于生物样品的快速多重定量分析研究,E-mail: huanglu1@jxutcm.edu.cn;**刘潜** 男,博士,教授,主要从事血管生物学,包括血管发生、发育异常,儿童脉管异常性疾病,肾素-血管紧张素系统的作用及调控等领域的研究,E-mail: liuqianjxzyydx@163.com

全国重点实验室自主部署重点研发计划项目(20243BCC31008)、江西中医药大学校级博士科研启动项目(2023BSZR030)和校级虚拟教研室项目(2252300103)资助

2026-05-25 收稿,2026-06-15 接受

病[3]、神经退行性疾病[4]、糖尿病[5]及肝肾损伤[6]等多种重大疾病的发生发展密切相关。在肿瘤微环境中,氧化应激具有双向调控作用,其适度增强可促进血管新生与免疫逃逸,而过高水平则诱导细胞死亡;此外,慢性氧化应激与耐药性的形成有关[7]。在心血管疾病中,ROS 过度积累可降低一氧化氮生物利用度,诱发血管收缩、内皮功能障碍及心肌缺血再灌注损伤[8]。在肝肾损伤中,氧化应激既是组织损害的重要机制,也是疾病进展和疗效评估的关键指标[9]。因此,精准检测氧化应激相关标志物对疾病早期预警、病程动态监测及疗效评估具有重要临床价值。目前,氧化应激标志物的常用检测方法包括酶联免疫吸附测定(ELISA)法、荧光光谱法、高效液相色谱(HPLC)法等。然而,这些方法在实际应用中存在灵敏度有限且操作繁琐、易受光漂白与多组分干扰等明显局限,难以实现快速现场检测。尤其对于过氧化氢(H_2O_2)、超氧阴离子(O_2^-)、次氯酸根(ClO^-)等寿命较短、反应活性极高的 ROS 分子,传统方法难以满足原位、实时、动态的检测需求。因此,发展高灵敏度、高选择性且适用于复杂生物体系的新型检测技术已成为该领域的重要研究方向。

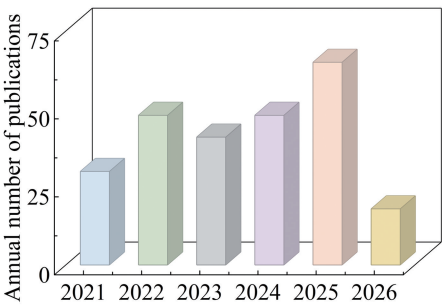

图 1 基于 SERS 检测氧化应激标志物相关研究发文量

Fig. 1 Publication statistics of studies on detection of oxidative stress markers based on SERS

表面增强拉曼散射(SERS)是指分子吸附于贵金属纳米结构表面时其拉曼散射信号被显著增强的现象,主要源于局域表面等离激元共振效应,典型增强因子为 $10^4 \sim 10^8$ 倍,在优化条件下可达 10^{14} 倍以上[10]。与其他光谱法相比,SERS 具有以下优势:灵敏度极高,在优化条件下可实现单分子级检测;拉曼峰宽较窄,光谱分辨率高,有利于复杂体系中多指标同时检测;水信号干扰小,特别适用于生物样本分析,结合显微成像可实现细胞水平的原位检测;策略多元化,通过与其他不同技术叠加设计,可有效提高分析选择性与定量准确性。基于上述优势,SERS 已被广泛应用于生物分子检测[11]、疾病诊断[12]、环境监测[13]与药物分析[14]等领域,并成为氧化应激标志物检测的重要技术平台。依据检测原理,可将 SERS 检测策略分为直接检测法与间接检测法两类。其中,直接检测法依托 ROS 分子自身的特征拉曼峰实现定量分析,例如 H_2O_2 在 $880cm^{-1}$ 处的 O-O 伸缩振动特征峰可作为识别依据,但该方法受限于生物体系中 ROS 浓度极低、固有拉曼散射截面小的缺陷,检测灵敏度普遍不足。间接检测法则通过合理的分子结构设计与特异性化学反应,构建 ROS 响应型拉曼探针,实现 ROS 信号的高效转换与放大,显著提升了检测灵敏度与特异性,为氧化应激相关疾病的精准检测与机制研究奠定了良好的方法学基础。

本文聚焦于 SERS 技术在氧化应激标志物检测中的研究进展,系统检索了 PubMed、Web of Science、CNKI 等数据库近五年相关文献,相关发文量变化趋势如图 1 所示。全文主要从三方面展开论述:一是梳理 ROS、氧化产物、抗氧化物质等典型氧化应激标志物,并归纳对应的 SERS 检测策略;二是按照 SERS 基底分类(胶体金(Au)/银(Ag)纳米颗粒(NPs)、刚性纳米结构基底、柔性纸基/薄膜基底),对比评述各类基底的检测性能优劣;三是以疾病类别为脉络,系统总结 SERS 技术在恶性肿瘤、脏器损伤与代谢性疾病及其他病症中,针对氧化应激开展检测与预后评估的应用现状。在上述分析基础上,总结该领域现存技术瓶颈并展望后续发展方向,以期为本领域后续深入研究提供思路参考。SERS 在氧化应激标志物检测中的应用研究示意图如图 2 所示。

1 氧化应激标志物与 SERS 检测策略

基于标志物理化特性与生物学功能,本文将氧化应激标志物划分为 ROS 小分子、氧化产物、抗氧化物质三类,剖析各类标志物检测瓶颈,梳理适配 SERS 基底设计方案与适用场景,总结不同标志物的 SERS 检测机理与优势,为疾病相关研究提供方法学依据。

1.1 主要标志物分类及检测挑战

从检测策略的角度,可以依据标志物的理化性质与生物学行为将其分为三类。

第一类,ROS 小分子。主要包括 O_2^-、H_2O_2、

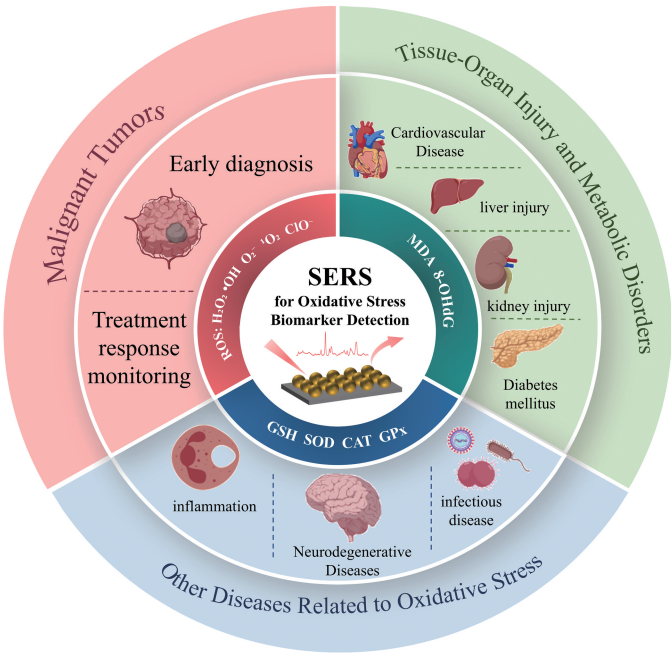

图 2 SERS 技术在氧化应激标志物检测中的应用研究示意图

Fig. 2 Schematic overview of SERS-based applications for oxidative stress biomarker detection

羟基自由基(·OH)、单线态氧($^1O_2$)等活细胞代谢过程中的关键物质[15]。检测难点在于其寿命短、反应活性高,要求检测方法具备快速响应、高选择性与原位监测能力。常规检测方法如电子自旋共振与荧光探针往往难以捕捉其真实动态变化[16,17]。

第二类,氧化产物。当 ROS 攻击超出机体清除能力时,脂质、蛋白质与 DNA 发生氧化损伤,生成的氧化终产物可作为间接标志物,表征机体氧化应激水平。其中,丙二醛(MDA)可有效反映细胞膜受自由基攻击的程度[18],8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)则是 DNA 氧化损伤的特异性标志物,用于衡量自由基对遗传物质的攻击强度[19]。硫代巴比妥酸法[20]、HPLC 法[21]与 ELISA 法[22]等经典检测手段通常需要繁琐的样本前处理,且灵敏度及特异性有限。

第三类,抗氧化物质。主要分为酶类与非酶类两类抗氧化剂。前者包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)与谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)等,其中 SOD 是清除超氧阴离子的关键酶[23],其检测挑战在于:常规比色法或 ELISA 通常需裂解细胞或组织,破坏了酶的原位活性构象,也难以实现活细胞水平的动态监测。后者以还原型谷胱甘肽(GSH)为代表,是细胞内最丰富的非酶类抗氧化剂,其水平与多种疾病密切相关[24]。对 GSH 而言,经典方法虽可测定总巯基含量,但无法同步区分还原型(GSH)与氧化型(GSSG)的比例,而该比例恰是衡量细胞内氧化还原稳态的核心指标。综上,三类氧化应激标志物均对检测技术提出严苛要求:需实现秒至分钟级快速响应、高特异性识别与无损原位实时监测。针对传统检测手段存在的上述局限,科研人员已开发一系列 SERS 响应型分子探针及比率传感策略。

1.2 SERS 活性基底与信号增强

SERS 基底的性能直接决定检测的灵敏度、重现性与生物适用性。按基底材料的发展脉络,依次对单一贵金属基底、功能化复合基底与新型非贵金属基底进行分类评述。

1.2.1 贵金属纳米基底

SERS 技术的核心原理为贵金属纳米结构所产生的局域表面等离子体共振(LSPR)效应。Au 和 Ag NPs 是最常用的 SERS 活性基底,通过调节其粒径、形貌及组装状态,可实现对目标物信号的高效放大[25~27]。其中,Ag NPs 具有更高的等离子体增强能力(增强因子典型值 $10^6 \sim 10^8$),但其化学稳定性相对较差,易氧化[28];Au NPs 增强因子略低($10^5 \sim 10^7$),但生物相容性及稳定性更优,适用于活细胞成像与长期监测[29]。常见纳米结构包括纳米球[30]、纳米棒[31]、纳米星[32]、纳米花[33]等。

除单一组分外,通过构筑合金、核壳及复合结构可进一步调控等离子体特性。合金 NPs(如 Au-Ag 合金[34])可通过改变组分配比连续调节 LSPR 峰位,在扩大电磁场增强带宽的同时兼顾 Ag 的高增强能力与 Au 的化学稳定性。核壳结构(如 Au@Ag[35]、Au@银钯(AgPd)[36])则在电磁增强基础上实现了多功能集成,外壳提供高活性 SERS 增强表面,内核还可赋予光热、催化等功能。此外,贵金属-非贵金属复合体系(如四氧化三铁(Fe_3O_4)@AuAg[37])结合了磁性分离与 SERS 检测优势,将贵金属的电磁增强与磁响应特性相融合。上述多元复合结构的精准设计,现已成为优化 SERS 活性基底综合性能的主流研究方向。

1.2.2 功能化复合基底

为提升选择性富集能力与抗干扰性能,单一贵金属基底逐步向复合化、功能化方向发展。金属有机框架材料(MOFs)具有高比表面积、可调孔道与分子吸附能力,与贵金属复合后,可在电磁增强基础上叠加富集效应[38],尤其适用于生物样本中痕量分子的选择性捕获[39]。MOFs 虽具有优异的富集能力,但自身有机配体产生的 SERS 信号可能对目标分析物的检测产生干扰。现阶段研究主要从基底构筑与光谱分析两个维度消除 MOFs 基底背景信号干扰:在基底制备阶段,筛选本征拉曼特征峰与待测物峰位互不重叠的 MOFs 材料,从源头抑制基底自身背景干扰[40];在光谱解析阶段,既可采用空白基底光谱扣除法剔除 MOFs 背景噪声,也可在定量体系中引入稳定拉曼内标分子,该类内标特征峰一般设置在 1800~2800 cm^{-1}拉曼静默区,避免与目标分子信号重合,进而提升检测准确度与重复性[41]。纸基 SERS 平台具有成本低廉、制备简便、便携性强等优势,在纤维素纸张表面负载 Au/Ag NPs 即可实现样品快速上样与即时检测,在现场快速检测领域受到广泛关注[42,43];若进一步耦合微流控技术,还能提升样品处理效率与定量重现性,在血清、尿液等离体生物样本筛查方面具有较大应用潜力[44,45]。

1.2.3 其他新型基底

除传统基底外,半导体材料、二维材料与其复合结构也逐渐应用于 SERS 传感平台构建。石墨烯、过渡金属硫化物(如 MoS_2)、黑磷与二维过渡金属碳/氮化物(MXene)等二维材料主要依赖化学增强,其增强因子约为 10^2~10^4 倍[46,47]。这类材料可通过 π-π 堆积、静电吸附或共价作用选择性富集目标分子,并借助界面电荷转移实现信号放大,在多组分同时检测与抗干扰性方面展现出独特优势。此外,磁性纳米材料(如 Fe_3O_4@Au)可在外加磁场下实现目标物快速分离与富集,适用于尿液、血液等复杂基质体系分析[48]。虽然这些基底在增强因子方面往往不及贵金属,但其功能集成化与选择性调控能力较强,为 SERS 生物传感提供了新的可能。

综合上述分析,活细胞或组织内原位检测优先选用 Au NPs 或 Au@MOFs 等复合结构;离体生物样本筛查可选择银基底或纸基平台,并需引入内标分子校正信号波动;痕量、短寿命 ROS 分子的捕获则宜采用功能化 MOFs 复合基底或磁性分离基底。这是由于 MOFs 凭借超高的比表面积和可调节的孔道结构,可有效富集痕量 ROS 分子,增加分析物与 SERS“热点”区的碰撞概率,同时其孔道限域效应还能在一定程度上稳定短寿命的自由基中间体[49]。MOFs 亦可通过孔道尺寸筛分效应或配体官能团修饰,选择性排斥复杂生物基质中的蛋白质等大分子干扰物,从而提升检测的选择性与抗干扰能力[50]。而磁性分离基底不仅可通过外部磁场快速富集与分离目标分子、缩短扩散距离与时间,还可通过磁分离清洗步骤去除未结合的干扰物质,从源头降低复杂生物基质(如血清、细胞裂解液)的非特异性吸附干扰[51]。部分磁性复合材料在捕获富集的基础上还具备类过氧化物酶活性或化学增强能力,可进一步放大 ROS 的 SERS 信号[52]。

1.3 不同标志物的 SERS 检测方法

针对三类氧化应激标志物(ROS 小分子、抗氧化物质、氧化产物),研究者已发展出多种 SERS 检测策略,对同类标志物内的不同检测原理进行归纳对比。

1.3.1 活性氧小分子

针对 H_2O_2、ClO^- 等 ROS 小分子,SERS 检测策略根据检测原理可分为直接检测、特异性探针间接检测法与纳米刻蚀检测法三类。

直接检测法不依赖拉曼报告分子,直接获得 ROS 的分子指纹信息,对基底材料与光谱采集条件要求较高。Lin 等[53]设计了 Au@Pt 核壳纳米探针,利用铂壳层对含氧活性物种的强吸附特性,结合金核的局域电磁场增强效应实现 SERS 信号

高效放大,首次在活细胞线粒体中直接鉴定了·OOH、H_2O_2 与·OH 等多种 ROS(如图 3)。

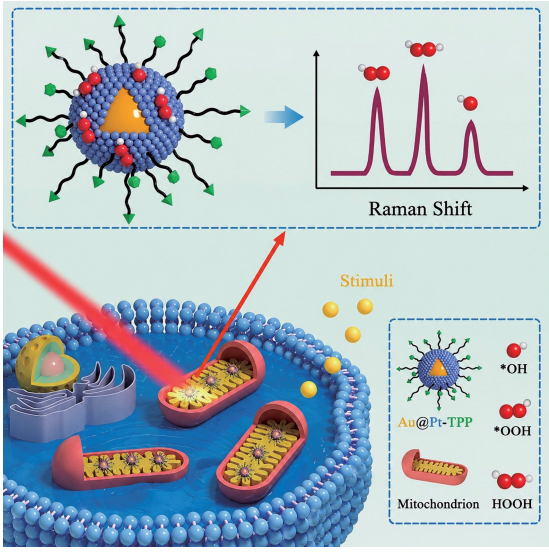

图 3 Au@Pt 核壳纳米探针用于活细胞线粒体中多种 ROS 直接同步识别[53]

Fig. 3 Direct and simultaneous recognition of multiple ROS in mitochondria of living cells using Au@Pt core-shell nanoprobes[53]

特异性探针间接检测法依托 ROS 与探针分子间的特异性化学反应,通过识别体系拉曼特征信号的动态变化,间接实现 ROS 含量的定量分析,是目前应用最为广泛的 SERS 检测策略。Ruan 等[54]构建了基于细菌纤维素膜(BCM)@Au 柔性薄膜与 3-巯基苯硼酸(3-MPBA)的比率型 SERS 传感体系,利用 H_2O_2 氧化诱导的 881、995 cm^{-1} 特征峰强度比值变化,实现对 H_2O_2 的超灵敏检测,其检出限(LOD)可达 0.0186μmol/L。为进一步提升检测稳定性与抗干扰性能,Tian 等[55]引入内标校正策略,以 4-巯基苯甲腈(4-MBN)为内标分子、4-巯基苯硼酸(4-MPBA)为响应探针,制备核壳纳米星复合探针,通过特征峰强度比值 I_{2223}/I_{998} 的变化,实现活细胞内源性 H_2O_2 的原位成像监测。为满足多组分同步检测、提升检测通量,Cui 等[56]设计了一种共修饰对氨基苯硫酚(4-ATP)与血红素的金纳米探针。利用 4-ATP 可与 H_2O_2、·OH、O_2^-、过氧烷基自由基(ROO·)、$^1O_2$ 等五种 ROS 发生特异性氧化反应,并生成 4,4′-二巯基偶氮苯(DMAB)特征产物的差异响应特性,成功实现多种 ROS 的同步定量检测,且可应用于活细胞及活体小鼠的原位成像分析。

纳米刻蚀检测法利用 ROS 的强氧化特性可侵蚀金属纳米结构的原理,通过 ROS 刻蚀作用改变纳米材料的形貌、尺寸与结构组成,进而引发 SERS 信号衰减,且信号衰减程度与 ROS 浓度呈良好负相关关系。该检测策略无需复杂的功能探针设计,检测原理简洁直观、操作简便,但存在特异性不足的缺陷,难以实现不同 ROS 物种的精准区分。Wang 等[57]构筑了 Au-Ag 核壳结构纳米探针,将内标分子 4-MBN 封装于金核与银壳夹层之间;当体系中存在 H_2O_2 时,银壳被特异性刻蚀变薄,导致核壳结构等离子体耦合效应减弱,最终引发 SERS 信号衰减,基于该响应规律可实现对 H_2O_2 的精准定量检测。Shen 等[58]进一步构建了 MnO_2@Ag 核卫星结构 SERS 纳米探针,利用 H_2O_2 可同步刻蚀 MnO_2 核体与金卫星纳米颗粒的双重刻蚀效应,实现对 H_2O_2 的灵敏检测,该方法线性范围为 1~100 μmol/L,LOD 低至 7.44μmol/L。为突破常规检测的空间分辨率局限、实现亚细胞水平原位分析,Chen 等[59]设计了具备细胞器靶向功能的 Au@Ag 核壳 SERS 纳米探针,依托 ROS 刻蚀金壳引发 SERS 信号衰减的传感机制,首次实现了电刺激条件下 HepG2 细胞线粒体与细胞核内 ROS 的原位动态监测,为亚细胞尺度氧化应激研究提供了新方法。

综合上述三类策略,直接检测法所获取信息最原始但基底要求苛刻;间接探针法灵敏度与选择性最优,适用于活细胞成像,是目前应用最广的策略;纳米刻蚀检测法原理简单且无需复杂探针设计,但物种选择性较差,更适合离体快速筛查。

1.3.2 抗氧化物质

GSH 的 SERS 检测策略主要包括竞争置换法、化学转化法与热诱导法等。竞争置换法利用 GSH 的巯基(-SH)对 Au/Ag NPs 表面的亲和力强于多数拉曼报告分子,GSH 可将预先吸附的报告分子置换下来,导致报告分子的 SERS 信号减弱,信号衰减程度与 GSH 浓度呈负相关。Xu 等[60]将结晶紫(CV)修饰于 Au NPs 表面构建 SERS 纳米探针,GSH 通过更强的 Au-S 键,竞争置换 CV,导致 CV 的 SERS 信号减弱,对 GSH 的 LOD 达到 0.05μmol/L,并成功用于动态监测铁死亡过程中细胞内 GSH 水平的变化。化学转化法利用 GSH 的还原性,将非 SERS 活性或弱 SERS 活性的分子转化为强 SERS 响应的产物,或者改变金属配合物的价态,从而引起 SERS 指纹谱的显著变化。Zhu 等[61]提出基于 5,5′-二硫代双(2-

硝基苯甲酸)(DTNB)还原敏感型拉曼探针的SERS方法,利用GSH将DTNB还原为强SERS响应的2-硝基-5-巯基苯甲酸(TNB),结合$MgSO_4$诱导Ag NPs聚集增强信号,实现了细胞中GSH和GSSG的高灵敏检测(LOD可达10nmol/L)。Li等[62]基于自组装金纳米立方单层膜,以DTNB为报告分子,利用GSH与DTNB的二硫键交换反应实现定量传感,LOD为50nmol/L,线性范围50~750 nmol/L,成功应用于人血清中GSH的检测。此外,Li等[63]设计了一种Cu(II)配合物(Nc-Cu(II))功能化Au-Ag纳米碗的SERS探针,利用GSH将Nc-Cu(II)还原为Nc-Cu(I)引发SERS特征峰变化,在0.75~100 μmol/L范围内实现对GSH的高灵敏、高选择性检测。热诱导法通过加热干燥含有GSH的银胶体混合液,促使Ag NPs发生严重聚集并形成连续薄膜,产生大量SERS“热点”,从而显著增强GSH分子自身的SERS信号。Huang等[64]利用该方法,在最优实验条件下实现对GSH的快速选择性检测,LOD可达50nmol/L,整体检测耗时仅5min。

SOD的SERS检测策略基于抗原-抗体特异性识别机制,可通过竞争免疫反应将SOD浓度变化转化为SERS信号强度的响应差异。Kanioura等[65]通过金属辅助化学刻蚀法制备了银枝晶/银团聚体纳米结构硅基底,基于三步竞争免疫分析,以沉淀型3,3′,5,5′-四甲基联苯胺(TMB)为SERS信号底物,实现了对SOD的高灵敏检测,线性范围0.03~3.35 μg/mL,LOD达0.015μg/mL,可用于唾液样本中氧化应激水平的评估。另一种是基于SOD的酶催化功能,SOD清除O_2^-,通过检测酶反应底物或产物的变化,间接反映SOD活性水平。Xia等[66]基于Au-Ag纳米盒阵列和4-ATP拉曼探针,利用SOD抑制4-ATP光催化氧化为DMAB的反应,通过特征峰比值变化,定量检测SOD活性,线性范围10~160 U/mL,定量限为10U/mL,成功区分宫颈癌患者与健康人血清SOD水平。

从氧化应激评估的角度来看,GSH与SOD反映的是抗氧化防御体系的不同层面。GSH作为细胞内最丰富的非酶类抗氧化剂,其含量变化能够直接反映机体氧化还原状态及抗氧化储备水平,既适用于监测活细胞内氧化应激过程中的动态变化(如铁死亡过程中GSH耗竭),也可通过血清GSH水平评估机体整体抗氧化储备状态。SOD则是清除O_2^-的关键抗氧化酶,其活性水平反映机体酶促抗氧化防御和主动清除ROS的能力,常用于血清、唾液等体液样本中整体氧化应激状态的评价。相比之下,GSH检测对氧化还原状态变化响应更敏感,但易受代谢状态与样本条件影响;SOD检测稳定性较好,更适用于评价机体抗氧化防御水平,但难以反映细胞内氧化还原动态。尽管血清GSH可反映整体抗氧化储备总量,但其变化并不能完全代表机体主动清除ROS的能力。因此,GSH侧重评价抗氧化储备总量,SOD侧重评价抗氧化防御能力。二者具有较强互补性,联合检测有助于更全面地评估氧化应激状态及其动态变化。

1.3.3 其他标志物

相较于ROS小分子与抗氧化物质,MDA、8-OHdG及抗氧化酶等标志物的SERS检测研究相对分散。其中MDA研究最为系统,8-OHdG因浓度极低且拉曼活性弱导致报道较少,而GPx、CAT等抗氧化酶的直接SERS检测尚处于起步阶段。

MDA作为脂质过氧化的终产物,其SERS检测已有多种策略报道。其中,经典的衍生化法操作简便、应用广泛。Kanioura等[67]采用经典硫代巴比妥酸(TBA)衍生化策略,促使MDA与TBA反应生成具有强SERS响应的加合物;该研究采用Ag NPs修饰的硅纳米线SERS基底完成定量检测,体系在人工唾液中的LOD低至0.32μmol/L。除上述经典衍生思路外,基于席夫碱反应的分子探针凭借反应特异性强、反应条件温和等优势受到广泛关注。Wu等[68]选用4-ATP作为SERS探针,其可与MDA发生席夫碱反应产生位于1663cm^{-1}的特征拉曼峰;研究以4-ATP自身1083cm^{-1}处特征峰作为内标校正定量,该方法在1~10 μmol/L浓度区间线性关系良好,LOD为0.5μmol/L,可用于血浆样本中MDA的定量分析。为进一步满足痕量检测与即时诊断的应用需求,Li等[69]构建了金纳米星@ZIF-8复合结构SERS毛细管柱;借助4-ATP与MDA之间的席夫碱反应,同时依托MOFs材料的分子筛效应实现待测物原位分离与富集,该体系LOD低至9.38×10^{-9}mol/L。研究还配套搭建手持式检测装置,可应用于干眼症患者泪液样本的临床诊断。

8-OHdG是DNA氧化损伤的关键生物标志物,但该物质在生物样本中含量极低,本身拉曼响应较弱,目前针对其开展的SERS检测相关报道相对有限。Zhou等[70]制备柔性金纳米电极,将

电化学检测与 SERS 技术联用,电极无需额外修饰即可实现 8-OHdG 高灵敏检测,LOD 可达 0.1nmol/L,该体系可应用于经 Cr(VI)与 H_2O_2 处理后的单细胞分析。

此外,目前直接利用 SERS 检测 GPx、CAT 等抗氧化酶的研究相对有限,已有工作主要分为两类。一类侧重于阐释酶催化机理,Zhang 等[71]借助 SERS 技术,阐明了 GPx4 模拟酶硒活性中心的氧化还原态转变机制;另一类侧重于酶蛋白浓度的直接检测,Kochylas 等[72]基于硅纳米线(SiNWs)/Ag 基底实现了 CAT 的 SERS 检测。然而,上述方法均无法实现对抗氧化酶催化活性的功能性定量评估。基于 SERS 技术的氧化应激相关标志物检测研究汇总见表 1。

表 1 氧化应激相关标志物的 SERS 检测

Tab. 1 SERS-based detection of oxidative stress-related biomarkers

检测物	基底材料	LOD	样本	拉曼特征峰位及结构归属	文献
·OOH、H_2O_2、·OH	Au@Pt	\	细胞,线粒体	533cm^{-1}:Pt-O 伸缩振动;833cm^{-1}:H_2O_2 振动特征峰;675/733 cm^{-1}:·OOH 振动特征峰;973cm^{-1}:·OH 振动特征峰	[53]
H_2O_2	Au@MPBN@AuNPs	1.97μmol/L	细胞	998cm^{-1}:B-O 对称伸缩振动(4-MPBA);2223cm^{-1}:C≡N 伸缩振动(4-MBN);	[55]
H_2O_2、·OH、O_2^-、ROO·、$^1O_2$	Au NPs	H_2O_2:0.14μmol/L;·OH:0.14μmol/L;O_2^-:6.87μmol/L;ROO·:5.89μmol/L;$^1O_2$:0.18μmol/L	细胞,小鼠	1077cm^{-1}:C=C 伸缩+C-S 伸缩(4-ATP);1142cm^{-1}:C-H 弯曲+C-N 伸缩(DMAB);1386cm^{-1}:N=N 伸缩+C-N 伸缩(DMAB);1432cm^{-1}:N=N 伸缩+C-H 弯曲(DMAB)	[56]
ROS	Au/4-MBN/AgNRs	43.91μmol/L	细胞	1065cm^{-1}:4-MBN 特征峰	[57]
H_2O_2	MAP NPs	7.44μmol/L	细胞	1069cm^{-1}:4-MPBA 特征峰	[58]
H_2O_2	Au@Ag	\	细胞	1072cm^{-1}:4-MBN 特征峰	[59]
GSH	AuNPs	0.05μmol/L	细胞	807cm^{-1}:C-H 面外摇摆;1176cm^{-1}:C-H 面内弯曲;1376cm^{-1}:C-N 伸缩振动;1619cm^{-1}:C=C 不对称伸缩	[60]
GSH	AgNPs	10nmol/L	细胞	1338cm^{-1}:$-NO_2$ 对称伸缩振动(TNB)	[61]
GSH	Au NCs film	50nmol/L	人血清	1333cm^{-1}:$-NO_2$ 对称伸缩振动(TNB)	[62]
SOD	SiNWs/Ag NPs	0.015μmol/L	人工唾液	1605cm^{-1}:氧化型 TMB 产物特征峰	[65]
SOD	Au-AgNBs array	10U/mL	人血清	1081cm^{-1}:C-S/C-C 伸缩(4-ATP);1170cm^{-1}:C-H 面内弯曲(DMAB)	[66]
MDA	SiNWs/Ag NPs	0.32μmol/L	人工唾液	593, 918, 1180, 1363, 1533 cm^{-1}:TBA-MDA 衍生物特征峰	[67]
MDA	Au@Ag NPs	0.5μmol/L	人血浆	1083cm^{-1}:C-S 伸缩(4-ATP);1663cm^{-1}:席夫碱 C=N 伸缩	[68]
MDA	AuNSs@ZIF-8	9.38nmol/L	泪液	1084cm^{-1}:C-S 伸缩(4-ATP);1596cm^{-1}:苯环 C=C 伸缩(4-ATP);1658cm^{-1}:席夫碱 C=N 伸缩	[69]
8-OHdG	fGNE/AgNPs	0.1nmol/L	细胞	~650cm^{-1}:全分子环呼吸振动;~1394cm^{-1}:N_1-H 摇摆、N_1-C_2-N_3/N_9-C_4 弯曲及环变形;~1560cm^{-1}:N_7-C_8O-N_9、C_6O-C_5-C_6 伸缩振动	[70]

2 SERS 在疾病氧化应激检测中的应用

2.1 恶性肿瘤

肿瘤细胞因异常活跃的能量代谢、线粒体功能重塑及缺氧微环境,其 ROS 水平通常显著高于正常细胞,适度升高的 ROS 有利于肿瘤细胞增殖、迁移与耐药,而过高水平则可能诱导凋亡或铁死亡[73],肿瘤微环境中这些异常特征为 SERS 探针的应用提供了独特靶点[74]。因此,对肿瘤相关氧化应激标志物进行动态检测,不仅有助于肿瘤早期识别与分型,还可用于评价治疗效果。根据应用目的,将 SERS 在恶性肿瘤中的研究分为两类。

2.1.1 肿瘤高活性氧状态的SERS检测

该类应用旨在利用SERS技术检测肿瘤细胞或肿瘤组织中的高ROS水平,实现对肿瘤的诊断、分型。在细胞层面,Wang等[75]以二氧化钛(TiO_2)NPs为SERS基底,在5-氨基水杨酸与辣根过氧化物酶参与下,实现了对MCF-7乳腺癌细胞内H_2O_2的快速、灵敏检测,线性范围为10^{-6}~10^{-2} mol/L,LOD为0.55μmol/L。除H_2O_2外,细胞内GSH水平同样与肿瘤生理状态密切相关。Wang等[76]基于Ag/四氧化三锰(Mn_3O_4)、磷酸银(Ag_3PO_4)、柠檬酸银(Ag_3Cit)三种银基纳米材料,构建了SERS多通道纸基传感器阵列,利用不同细胞内GSH含量的差异,实现了正常细胞与肿瘤细胞的区分,甚至可识别不同类型的肿瘤细胞,在肿瘤早期筛查中展现出应用前景。为了实现更复杂的单细胞分析,Wang等[77]构建了微液滴-SERS测试平台,可同步监测氧化应激状态下单细胞分泌的血管内皮生长因子,及胞外pH的动态变化;该研究结合机器学习算法,实现了正常细胞与不同亚型乳腺癌细胞的鉴别区分。在细胞检测研究基础上,相关研究进一步推进至活体动物检测层面。He等[78]开发了基于诺兰紫外固化光学胶(NOA61)透明微针的SERS传感器,通过在微针表面修饰Au NPs与4-ATP探针分子,依托4-ATP与O_2^-间的氧化还原反应引发SERS信号变化,实现了黑色素瘤小鼠体内O_2^-浓度的原位超灵敏检测,可精准判别黑色素瘤的不同发展阶段。为推动该技术向临床应用靠拢,Zhang等[79]制备了DTNB功能化的Au@Ag核壳结构SERS活性微针,通过检测组织内GSH含量,可在12min内快速区分胶质母细胞瘤(GBM)与正常脑组织;同时该微针传感器可实现厘米级空间分辨拉曼成像,精准识别深部肿瘤、瘤周及正常组织区域。上述研究表明,SERS技术从细胞到活体、从体外检测到术中应用,均可有效检测肿瘤相关的高ROS或抗氧化剂水平,为肿瘤诊断与分型提供了多样化工具。

2.1.2 治疗过程中氧化应激的SERS动态监测

除用于肿瘤诊断与分型外,SERS技术还可动态监测治疗过程中的氧化应激水平变化,从而评估不同治疗策略的效果。在化疗领域,Wang等[80]基于Ag/Au纳米壳构建了比色-SERS双通道探针,利用H_2O_2刻蚀银核引起颜色变化、导致SERS信号减弱,定量检测化疗药物(顺铂、紫杉醇等)刺激癌细胞后产生的ROS水平。在单纯开展ROS检测的基础上,研究者进一步探索利用内源ROS实现肿瘤治疗的策略。Li等[81]制备了Au@碳点(CDs)核壳纳米材料,该材料兼具类过氧化物酶与谷胱甘肽氧化酶活性,既可消耗胞内GSH并生成大量ROS,实现光热增强催化抗肿瘤治疗;同时依托SERS信号可实时追踪肿瘤微环境氧化应激水平,为诊疗一体化体系构建提供了新方案(如图4)。针对肿瘤缺氧这一抗肿瘤治疗难点,Guo等[82]构建了Ag NPs多功能纳米体系,该体系组成为GSPs@聚多巴胺(PDA)-偶氮二异丁咪唑啉盐酸盐(AIPH)-环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽(cRGD)(GSPs@PDA-AIPH-cRGD)。该体系以1,4-苯二硫醇作为拉曼信号探针实时追踪肿瘤微环境动态变化;在近红外光照条件下,光敏剂AIPH可释放细胞毒性自由基,进而实现缺氧微环境下的肿瘤消融。其中SERS监测可直观佐证自由基生成过程,同时为治疗效果评价提供关键依据。综上,SERS技术可动态监测化疗、催化治疗、光疗等多种治疗模式中肿瘤氧化应激水平的演变规律,为疗效判定与个体化治疗方案优化提供有力表征手段。

尽管上述研究表明SERS在肿瘤高ROS状态检测中具有较高灵敏度与空间分辨率,但距离实际临床应用仍存在一定差距。肿瘤组织内ROS具有显著时空异质性,单点检测结果难以代表整体肿瘤氧化应激水平。活体或组织检测中探针递送、组织穿透深度、生物安全性与体内代谢清除仍需系统评估。且存在不同研究所用基底、报告分子及数据处理方法差异较大、缺少大样本临床队列与长期预后数据等问题。因此,未来应重点发展生物安全性明确、信号稳定、可批量制备的SERS探针或微针平台,并结合标准化光谱数据库与机器学习分析方法,推动其从实验室验证走向临床辅助诊断和术中评估。

2.2 组织器官损伤与代谢性疾病

2.2.1 心血管系统损伤

氧化应激在心血管疾病中发挥重要作用,尤其在动脉粥样硬化、心肌梗死与缺血再灌注损伤中,过量ROS可导致内皮损伤、炎症与线粒体功能障碍。然而,SERS技术在心血管疾病氧化应激检测中的研究仍处于起步阶段。Barshutina等[83]以玫瑰花瓣为模板制备了具有微腔结构的仿生SERS基底,可用于检测单个红细胞的早期

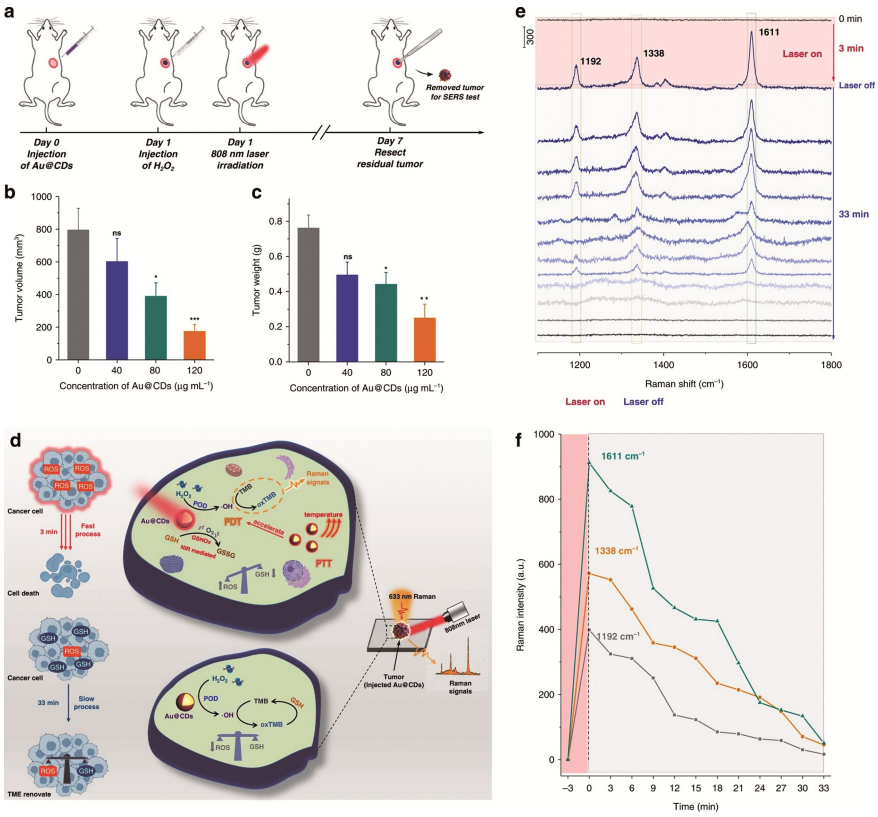

图 4 Au@CDs 诱导氧化应激在肿瘤催化治疗中的 SERS 动态监测[81]

Fig. 4 Dynamic SERS monitoring of Au@CDs-induced oxidative stress in tumor catalytic therapy[81]

膜氧化迹象。尽管该研究仅以单个红细胞为模型,但其仿生 SERS 基底对膜氧化迹象的灵敏检测能力,为未来拓展至心血管疾病相关氧化应激标志物的检测提供了初步的技术参考。当前大量 SERS 检测工作以心肌损伤标志物为检测对象,Naz 等[84]利用 SERS 技术实现急性心肌梗死诊断;Yang 等[85]制备可穿戴 SERS 贴片,可同时定量检测三种心肌损伤标志物。上述研究在可穿戴基底集成、信号稳定性调控与时间分辨动态监测方面形成了成熟技术思路,可为各类生物标志物 SERS 探针的设计构建提供方法学借鉴。

2.2.2 肝肾损伤

在肝损伤领域,研究者开发了多种靶向不同氧化应激标志物的 SERS 纳米探针。针对药物性肝损伤中的 H_2O_2 分子,Jia 等[86]开发了一种靶向内质网的比率型 SERS 纳米探针,用于精准检测 H_2O_2,在细胞与小鼠模型中成功监测铁死亡诱导与抑制状态下内质网 H_2O_2 水平的变化。相较于非比率型探针,该比率型检测策略可有效校正信号波动,提高了活体检测的可靠性。此外,Ma 等[87]构建了一种生物正交比率型 SERS 纳米探针,该探针可特异性响应内源性过氧亚硝酸盐,并依托拉曼静默区成像策略,实现对药物性肝损伤的精准识别与检测。

研究从肝损伤检测进一步拓展至肾损伤多指标同步检测方向,Zhao 等[88]构建了基于 TMB-Au@普鲁士蓝(PB)(TMB-Au@PB)NPs 的传感体系,以 PB SERS 信号作为内参,借助催化 TMB 氧化反应,实现对 H_2O_2 及丙氨酸氨基转移酶、胆固醇、尿酸等多种生物标志物的高灵敏定量分析。需要说明的是,后三种物质本身不属于 ROS 分子,但它们的代谢异常往往伴随机体氧化应激失衡。该策略通过响应 H_2O_2 间接表征体内氧化还原水平,不能等同于特异性氧化应激标志物直接检测。该检测体系具备线性范围宽、LOD 低的优势,且在临床血清样本测试中表现出优异的准确度与稳定性。

2.2.3 糖尿病相关组织损伤与修复

氧化应激是糖尿病及其并发症发生发展的重要驱动因素。研究者利用 SERS 技术可精准评估高糖微环境下的机体氧化还原状态。Wang 等[89]构建了 SERS 活性微针传感平台,可同步检测生物体氧化能力与氧化还原电位,并通过高糖诱导应激大鼠模型验证了该微针的体内检测可行性。

在此基础上,为满足临床主动干预治疗的需求,Cao 等[90]研发了具备反馈调控功能的 SERS-光热复合贴片,可实时监测糖尿病足溃疡创面的 H_2O_2 水平,并按需释放抗氧化物质以维持创面氧化还原稳态,有效促进溃疡伤口愈合。

2.3 其他疾病

除上述疾病外,在炎症、神经退行性疾病与感染性疾病等疾病中,其氧化应激过程中产生的 ROS 也可作为信号分子或代谢副产物参与病理过程,而非直接导致器官结构损伤。其中,在炎症与感染中,ROS 主要作为信号分子或效应分子参与免疫应答;而在神经退行性疾病中,ROS 同样参与神经元损伤过程,但现有研究多聚焦于外周或脑脊液标志物检测,尚未建立与组织损伤程度的直接关联。这些研究多处于方法学探索阶段,体量较小,但验证了 SERS 技术作为氧化应激检测工具的初步潜力。

2.3.1 炎症与免疫

炎症反应中,中性粒细胞和巨噬细胞可大量产生 ROS/活性氮自由基(RNS),ClO^- 与 H_2O_2 水平的变化具有重要病理提示意义。Yilmaz 等[91]利用 Au NPs 作为 SERS 基底,无标记监测了脂多糖诱导的巨噬细胞(RAW 264.7)M1 型极化过程中 ROS、亚硝酸盐及蛋白质光谱的动态变化。在此基础上,为实现高特异性检测,Wang 等[92]设计了一种基于金纳米花与 4-巯基苯酚的 SERS 比率型纳米探针,利用 ClO^- 与 GSH 的可逆氧化还原反应,使用蛋白激酶 C 激活剂佛波酯刺激 RAW 264.7 巨噬细胞模拟炎症环境,实现了对活细胞中 ClO^- 与 GSH 的高选择性、高灵敏实时检测与成像。

2.3.2 神经退行性疾病

在神经退行性疾病领域,氧化应激是阿尔茨海默病、帕金森病发生发展的重要诱因。受脑部微环境复杂、血脑屏障阻碍与活体原位成像难度较大等因素制约,现阶段 SERS 技术针对神经退行性疾病的研究,大多聚焦于体内外样本中相关标志物的精准检测分析。Jiang 等[93]开发了一种基于 PB NPs 的电化学-SERS 双模生物传感器,用于检测单胺氧化酶 B 活性,通过其催化产生的 H_2O_2 引起电化学与 SERS 信号的双重变化,实现对阿尔茨海默病的早期辅助诊断。不同于双模式互验策略,Gao 等[94]聚焦于 SERS 基底自身“热点”结构,基于金纳米星“热点”增强阵列,实现了对血液中错误折叠 SOD1 的定量检测,发现 SOD1 可能作为白质病变与衰老的潜在血液标志物。

2.3.3 感染性疾病

在感染性疾病方面,Wang 等[95]开发了一种基于 Au@Pt-DTNB/核酸适配体(Apt)的 SERS 探针,通过检测病原体分泌的半乳糖氧化酶催化细胞表面黏蛋白 1 特异性糖基(半乳糖/*N*-乙酰半乳糖胺)氧化所产生的 ROS,实现了蛋白特异性糖基氧化的原位定量成像,成功用于区分不同药物的抗病原体机制。

2.4 预后监测的研究现状

尽管氧化应激标志物在疾病进展中具有明确生物学意义,但现有文献极少直接将 SERS 检测结果与患者临床预后建立稳定关联。当前大多数研究仍停留在方法学建立、细胞或动物模型验证阶段,真正基于临床队列评估其对复发、转移、生存率或器官功能恢复预测价值的报道十分有限。造成这一现状的主要原因包括:第一,缺乏长期随访数据,难以验证 SERS 指标的预后价值;第二,不同研究使用的基底材料、探针设计与信号分析方法差异较大,缺乏标准化,导致结果可比性不足;第三,复杂生物样本中 SERS 定量标准化尚未建立,且生物样本中 ROS 具有时空波动性,单点测量难以代表长期氧化应激负担,影响临床证据积累;第四,部分氧化应激指标受饮食、药物、炎症状态和个体差异影响较大,单一指标难以准确反映长期预后,需多指标联合分析。因此,将 SERS 用于预后监测仍处于早期探索阶段,离临床应用仍有距离。该方向虽具有潜力,但目前证据基础薄弱,亟需开展设计严谨的纵向队列研究,并建立统一的检测与分析标准。

3 结论与展望

SERS 技术凭借超高灵敏度、指纹光谱特性与生物样本兼容性,在氧化应激标志物检测领域取得了显著进展。以 Au/Ag 贵金属 NPs 为核心的 SERS 基底,结合比率型探针设计与内标校正策略,已实现对 H_2O_2、GSH、MDA 等标志物的高灵敏、高选择性检测,并在细胞成像、活体监测与临床样本筛查中展现出良好的应用潜力。

尽管 SERS 技术在氧化应激检测中取得进步,但面向实际临床应用仍面临诸多挑战。其一,在基底设计方面,现有贵金属基底存在稳定性差、批次间重现性不足等问题,亟需开发抗氧化、长期

稳定的功能化复合基底。其二,在检测标准化方面,不同研究采用的基底制备、探针设计及数据处理流程差异较大,导致结果可比性差,建议建立统一的 SERS 检测标准与氧化应激标志物光谱数据库。其三,在临床转化方面,目前多数研究停留于细胞或动物模型验证,基于大规模临床队列的预后监测研究极为匮乏,SERS 指标与患者复发、生存等终点事件的关联尚未明确。展望未来,应着力开发便携式 SERS 平台,融合机器学习算法,实现复杂体系中多标志物的精准识别,并推进临床队列研究,实现该技术从实验室向临床诊疗的有效转化,推动 SERS 技术成为氧化应激相关疾病早期诊断与治疗的有力工具。

参 考 文 献

[1] Sies H, Cadenas E. Philos. Trans. R. Soc. B, 1985, 311(1152): 617~631.

[2] Liang X, Weng J, You Z, et al. Mol. Cancer, 2025, 24(1): 219.

[3] Zhang Z, Guo J. Antioxidants, 2024, 14(1): 38.

[4] Lyu Y, Meng Z, Hu Y, et al. Front. Mol. Neurosci., 2024, 17: 1394932.

[5] Tonin G, Dolžan V, Klen J. Antioxidants, 2024, 13(3): 277.

[6] Bai J, Zhang L, He L, et al. Front. Nutr., 2025, 12: 1613640.

[7] Zhou X, An B, Lin Y, et al. Biomed. Pharmacother., 2023, 165: 115036.

[8] Heusch G, Andreadou I, Bell R, et al. Redox Biol., 2023, 67: 102894.

[9] Sharma P, Nandave M, Nandave D, et al. Am. J. Transl. Res., 2023, 15(11): 6321.

[10] Stockman M I. Surface-Enhanced Raman Scattering: Physics and Applications. Berlin: Springer, 2006: 47~65.

[11] 陈云帆, 王也晨, 王龙, 等. 山东大学学报(理学版), 2025, 60(10): 23~41.

[12] 罗芯蕊, 黄路, 刘潜. 化学通报(中英文), 2025, 88(9): 913~924.

[13] 陈振楠, 杜晶晶, 史建波. 化学通报, 2024, 87(9): 1045~1054.

[14] 陈萱, 欧书欣, 谢亮, 等. 化学试剂, 2026, 48(4): 1~11.

[15] Halliwell B, Gutteridge J M. Free radicals in biology and medicine. Oxford university press, 2015.

[16] Anzai K. Yakugaku Zasshi, 2021, 141(12): 1359~1372.

[17] Karges J. J. Med. Chem., 2026, 69(3): 1970~1981.

[18] Tsikas D, Tsikas S A, Mikuteit M, et al. Biomedicines, 2023, 11(10): 2744.

[19] Chiorcea-Paquim A M. Molecules, 2022, 27(5): 1620.

[20] Aguilar Diaz De Leon J, Borges C R. J. Vis. Exp., 2020(159): 61122.

[21] Abdu Hussen A. Ann. Adv. Chem., 2022, 6(1): 10~20.

[22] Knight A R, Taylor E L, Lukaszewski R, et al. Free Radic. Biol. Med., 2018, 120: 246~254.

[23] Jomova K, Alomar S Y, Alwasel S H, et al. Arch. Toxicol., 2024, 98(5): 1323~1367.

[24] Lapenna D. Ageing Res. Rev., 2023, 92: 102066.

[25] Gao Y, Wu F, Xu W, et al. Nano Res., 2026, 19(4): 94908096.

[26] Hang Y, Wang A, Wu N. Chem. Soc. Rev., 2024, 53(6): 2932~2971.

[27] Zulhanip A Z, Mohamad Hadis N S, Mohd Radzol A R, et al. Curr. Nanomater., 2025, 10: 146796.

[28] Wang Y, Kang Y, Wang W Y, et al. Nanotechnology, 2018, 29(41): 414001.

[29] Kumalasari M R, Alfanaar, Andreani A S. Talanta Open, 2024, 9: 100327.

[30] 闫帅帅, 李洋, 郭辛茹, 等. 食品工业科技, 2026, 1~15.

[31] 吴晓宇, 朱峰, 况源桁, 等. 高等学校化学学报, 2025, 46(3): 31~39.

[32] 陈九州, 曾艳, 马涛, 等. 分析科学学报, 2025, 41(1): 14~20.

[33] 胡开颜, 朱雨彤, 王煦博, 等. 化学通报, 2025, 87(2): 235~241.

[34] Wang L, Patskovsky S, Gauthier-Soumis B, et al. Small, 2022, 18(1): 2105209.

[35] Husain S, Mutalik C, Yougbaré S, et al. Nanomaterials, 2024, 14(8): 695.

[36] Lai Y, Dong L, Liu R, et al. Chin. Chem. Lett., 2020, 31(9): 2437~2441.

[37] Sun H L, Xu M M, Guo Q H, et al. Spectrochim. Acta A, 2013, 114: 579~585.

[38] 易荣楠, 吴燕, 王俊力, 等. 分析化学, 2023, 51(2): 147~159.

[39] Luo D, Huang J, Jian Y, et al. J. Mater. Chem. B, 2023, 11(29): 6802~6822.

[40] Sun Y, Dong Y, Wang P, et al. Sens. Actuators B Chem., 2025, 423: 136816.

[41] Sun Y, Zhang Y, Ren H, et al. Talanta, 2024, 271: 125647.

[42] Ma T, Dong X, Liang I, et al. Talanta, 2025, 294: 128170.

[43] Malik S, Singh J, Saini K, et al. Anal. Methods, 2024, 16(18): 2777~2809.

[44] Sharipov M, Ju T J, Azizov S, et al. J. Hazard. Mater., 2024, 461: 132561.

[45] Zhang C, You T, Yang N, et al. Food Chem., 2019, 287: 363~368.

[46] Thakur A, Singh J, Yadav Y, et al. Small Methods, 2025, 9(8): 2402056.

[47] Zhang E, Xing Z, Wan D, et al. J. Semicond., 2021, 42(5): 51001.

[48] Qin Y, Tian X, Wang H, et al. Coord. Chem. Rev., 2024, 510: 215848.
[49] Ibadi I, Faraj R A S, Jamur J M S, et al. GSC Adv. Res. Rev., 2025, 24(3): 268~294.
[50] Gui Y, Luo K, Chen W, et al. Microchem. J., 2025, 218: 115526.
[51] Wang Y, Cheng C, Ma R, et al. Analyst, 2022, 147(9): 1815~1823.
[52] Ruan S, Chen S, Tu Y, et al. Microchem. J., 2024, 205: 111377.
[53] Lin S, Ze H, Zhang X, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2022, 61(25): e202203511.
[54] Ruan S, Liu R, Chen X, et al. Talanta, 2024, 268: 125323.
[55] Tian Y, Wei Y, Zhang M, et al. Talanta, 2025, 284: 127224.
[56] Cui K, Fan C, Chen G, et al. Anal. Chem., 2018, 90(20): 12137~12144.
[57] Wang L, Gao X, Han J, et al. Food Biosci., 2025, 67: 106339.
[58] Shen Y, Xin Z, Hu X, et al. Talanta, 2022, 250: 123712.
[59] Chen J, Qu X, Qi G, et al. Anal. Bioanal. Chem., 2022, 414(23): 6965~6975.
[60] Xu L, Du X, Liu T, et al. Anal. Bioanal. Chem., 2023, 415(25): 6145~6153.
[61] Zhu Y, Wu J, Wang K, et al. Talanta, 2021, 224: 121852.
[62] Li Y, Jiang L, Zou Y, et al. Appl. Surf. Sci., 2021, 540: 148381.
[63] Li P, Ge M, Yang L, et al. Analyst, 2019, 144(2): 421~425.
[64] Huang G G, Han X X, Hossain M K, et al. Anal. Chem., 2009, 81(14): 5881~5888.
[65] Kanioura A, Geka I, Kochylas I, et al. Chemosensors, 2024, 12(6): 89.
[66] Xia J, Chen G Y, Li Y Y, et al. Front. Bioeng. Biotechnol., 2023, 11: 1111866.
[67] Kanioura A, Geka I, Kochylas I, et al. Biosensors, 2023, 13(2): 273.
[68] Wu Z, Wang Y, Wang Y, et al. Microchem. J., 2022, 181: 107815.
[69] Li J, Yu H, Zhao J, et al. Nano Lett., 2024, 24(25): 7792~7799.
[70] Zhou J, Yang D, Liu G, et al. Analyst, 2021, 146(7): 2321~2329.
[71] Zhang M, Liu J, Gao Y, et al. Food Chem. X, 2024, 22: 101387.
[72] Kochylas I, Kanioura A, Geka I, et al. Proceedings, 2024, 97(1): 170.
[73] Hayes J D, Dinkova-Kostova A T, Tew K D. Cancer Cell, 2020, 38(2): 167~197.
[74] 张泽东, 董建国, 张裕英. 分析测试学报, 2024, 43(1): 58~70.
[75] Wang Y, Lai B, Yu Z, et al. Talanta, 2024, 278: 126483.
[76] Wang L, Chen Y, Ji Y, et al. Anal. Chem., 2024, 96(28): 11353~11365.
[77] Wang X, Wang J, Xu S. Sens. Actuators B Chem., 2025, 422: 136545.
[78] He M, Jin L, Wang F, et al. Spectrochim. Acta A, 2024, 316: 124292.
[79] Zhang M, You Y, Zhang H, et al. Anal. Chem., 2024, 96(25): 10200~10209.
[80] Wang M, Shen Y, Hu X, et al. Microchim. Acta, 2022, 189(9): 351.
[81] Li L, Yang J, Wei J, et al. Light: Sci. Appl., 2022, 11(1): 286.
[82] Guo J, Feng N, Liu Y, et al. Chem. Eur. J., 2025, 31(29): e202500537.
[83] Barshutina M, Doroshina N, Baizhumanov A, et al. Appl. Surf. Sci., 2023, 626: 157281.
[84] Naz M, Shafique H, Majeed M I, et al. RSC Adv., 2024, 14(40): 29151~29159.
[85] Yang K, Dong Q, Yao Z, et al. ACS Nano, 2025, 19(26): 23969~23981.
[86] Jia H, Wang F, Wang C, et al. Sens. Actuators B Chem., 2025, 444: 138306.
[87] Ma Y, Suo J, Wang Q, et al. Biosens. Bioelectron., 2026, 295: 118276.
[88] Zhao Y, Xia H, Li Y, et al. Anal. Chim. Acta, 2025, 1365: 344258.
[89] Wang J, Ji L, Zhang Y, et al. Talanta, 2026, 302: 129402.
[90] Cao J, Yang W T, Cao D, et al. Anal. Chem., 2026, 98(9): 6986~7000.
[91] Yılmaz D, Culha M. Microchim. Acta, 2024, 191(9): 548.
[92] Wang W, Zhang L, Li L, et al. Anal. Chem., 2016, 88(19): 9518~9523.
[93] Jiang Z, Wang C, Song X, et al. Anal. Chim. Acta, 2025, 1368: 344343.
[94] Gao F, Sun J, Yao M, et al. Anal. Chim. Acta, 2023, 1238: 340163.
[95] Wang Y, Wu S, Yang Y, et al. Chem. Sci., 2024, 15(11): 3901~3906.