

# 表面增强拉曼光谱与质谱联用技术应用研究进展

王亚强<sup>1,2</sup>, 薛晋娟<sup>2\*</sup>, 赵亚如<sup>2</sup>, 徐华<sup>2</sup>, 徐海燕<sup>1</sup>, 谢剑炜<sup>2</sup>

(1. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 军事医学研究院, 北京 100850)

**摘要:** 表面增强拉曼光谱(SERS)与质谱(MS)联用技术, 通过融合分子振动指纹图谱与离子质荷比及其特征碎片信息, 为目标化合物的精准识别与确证提供了多维度的分析策略。该文系统综述了其联用技术的基本原理、在线与离线联用模式及其互补机制, 重点归纳了其在化学分析、反应监测、公共安全与卫生、药物及代谢物分析等领域的研究进展。在此基础上, 进一步剖析了当前SERS-MS联用技术在信号重现性、定量关联性以及方法兼容性等方面所面临的主要挑战。随着高稳定性基底材料的发展、多模态成像技术的融合、标准化与自动化分析流程的建立, 以及智能化数据解析方法的引入, 该技术未来有望在空间组学研究和复杂实际样本分析中取得新的突破, 推动其在更广泛真实场景中的应用。

**关键词:** 表面增强拉曼光谱; 质谱; 联用技术; 研究进展

**中图分类号:** O657.3; O657.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2026)05-1143-08

## Application Advances of the Combination of Surface-enhanced Raman Scattering Spectroscopy and Mass Spectrometry

WANG Ya-qiang<sup>1,2</sup>, XUE Jin-juan<sup>2\*</sup>, ZHAO Ya-ru<sup>2</sup>, XU Hua<sup>2</sup>, XU Hai-yan<sup>1</sup>, XIE Jian-wei<sup>2</sup>

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**Abstract:** The combination of surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) and mass spectrometry (MS) enables multidimensional analytical strategies for precise identification and confirmation of target compounds, by integrating molecular vibrational fingerprints with ion mass-to-charge ratios and characteristic fragment information. This article systematically reviews the fundamental principles of this hyphenated technique, its online and offline coupling modes, and their complementary mechanisms, highlighting recent research advances in fields such as chemical analysis, reaction monitoring, public safety and health, and pharmaceutical and metabolite analysis. Furthermore, the article examines the current challenges facing this hyphenated approach, including signal reproducibility, quantitative correlation, and methodological compatibility. The advancement of highly stable substrates, the convergence of multimodal imaging, and the implementation of standardized automated workflows are anticipated to drive significant breakthroughs for this technique in spatial omics and complex sample analysis, thereby facilitating its extensive application in diverse real-world scenarios.

**Key words:** surface-enhanced Raman spectroscopy; mass spectrometry; combined technology; research progress

环境与生物医学领域的复杂基质样品, 普遍存在目标物含量低、基质干扰强且检测时效要求严等问题, 对分析方法的灵敏度、抗干扰能力和时效性均构成严峻挑战。面对上述挑战, 单一分析技术或存在灵敏度不足、选择性不高, 或存在响应速度较慢以及结构类似物分析无法有效区分等局限性。表面增强拉曼光谱(SERS)基于表面增强效应, 可以对分子的官能团振动模式、化学键特征等进行精细表征, 为化合物的鉴定提供丰富的化学指纹信息, 并且具有分析速度快、操作简便、仪器易小型化等优点<sup>[1-2]</sup>。质谱(MS)通过检测分析物气相离子的质荷比( $m/z$ )以及在离子源或串联质谱中产生的结构特征碎片, 实现对化合物的结构鉴定, 具有灵敏度高、选择性以及特异性强的优点<sup>[3]</sup>。然而, 当SERS应用于具有相同母核结构的化合物分析时, 常因特征振动光谱的相似性而导致谱图解析的混淆<sup>[4]</sup>; 而MS在面对同分异构体时, 常因待测分析物有相同的准分子离子峰和特征碎片, 难以实现结构异构体的有效

收稿日期: 2026-01-08; 修回日期: 2026-03-15

\* 通讯作者: 薛晋娟, 博士, 实验师, 研究方向: 毒物药物分析, E-mail: xuejinjuan@iccas.ac.cn

网络首发日期: 2026-03-27

区分<sup>[5]</sup>。在复杂体系中, SERS 谱峰重叠严重, 无法直接确认特征峰对应化合物的结构信息, 对未知化合物鉴定能力弱, 而质谱因自身优异性能可进行分子量及多级结构信息的确认。两者联用互补优势明显, 可有效规避单一技术在结构解析时的分析盲区, 实现对未知化合物结构的精确鉴定与解析。不仅如此, 不同类型化合物的 SERS 和 MS 响应差别较大, SERS 信号受纳米材料形貌、分子吸附状态、激光聚焦位置等因素影响, 两者联用可对目标化合物分子的指纹谱进行多方位的描绘, 避免单一技术对特定化合物响应较差而出现漏检。针对现场快检、海关监管、食品安全等场景面临的“快检方法不准、准检方法不快”的问题, SERS 可实现现场大批量样品快速筛查, 质谱可实现精准定性。两者联用可实现“现场 SERS 初筛-质谱快速确证”的分析流程, 大幅提高检测效率。此外, SERS 的无损分析特性可原位监测化学反应表面中间体的动态变化, 通过与 MS 联用, 可进一步对产物开展结构鉴定, 从而实现反应机理的研究。SERS 与 MS 的联用技术通过整合振动光谱与分子质量等信息, 为科学研究与实际应用提供了更全面、可靠的分析手段。本文将对 SERS-MS 联用技术的原理、方法、应用及前景进行系统评述。

## 1 技术原理

SERS 是一种特殊的拉曼散射现象, 能显著增强拉曼散射光谱的强度。目前学术界广泛认可的 SERS 增强原理主要分为两类: 电磁场增强机制与化学增强机制<sup>[6-10]</sup>。电磁场增强主要来源于贵金属纳米结构(如 Au、Ag 等)在入射光照射下产生的局域表面等离子体共振(LSPR)。共振会在纳米结构表面产生强局域电场, 从而显著增强拉曼散射信号(图 1A)。而化学增强来源于分子与基底之间的电子耦合或电荷转移。当分子吸附在金属或半导体表面时, 可能形成新的电子态, 使拉曼极化率增大, 从而增强信号(图 1B)。两种增强机制互相协同, 且电磁场增强机制占主导地位, 其增强效应强, 通常为  $10^5 \sim 10^9$ , 与分子种类相关性较小、普适性好, 但对纳米结构形貌和间隙依赖性强、重现性受限; 而化学增强机制居于次要地位, 其作用不依赖于等离子体材料。该机制在半导体基 SERS 体系中具有重要意义, 但仅对吸附分子有效, 且增强因子较低, 最大值约为  $1 \times 10^3$ , 同时可能伴随信号猝灭, 因此仍不可忽视。研究表明, SERS 的增强因子通常可达到  $4 \times 10^{10}$ , 甚至在某些条件下能实现单分子级别的检测<sup>[11]</sup>。迄今为止, SERS 已成为使用最广泛的光谱工具之一, 并应用于各种不同的领域<sup>[12-14]</sup>。

质谱作为一种强大的测定化合物分子质量的分析技术, 其核心原理在于通过电离过程使样品分子转化为气相带电离子, 继而借助电磁场作用, 基于质荷比差异实现离子分离与检测。结合高分辨的质量分析器, 可以根据化合物的分子离子峰或准分子离子峰推断其元素组成, 同时通过串级质谱中产生的碎片推断出被分析物的分子结构<sup>[15]</sup>。质谱还可以通过与其他分离技术联用, 如液相色谱-质谱联用(LC-MS)<sup>[16]</sup>和气相色谱-质谱联用(GC-MS)<sup>[17]</sup>, 进一步提高复杂样品的分析效率。质谱技术历经百年发展, 各种新的离子源技术和新的质量分析器不断发展, 现已广泛应用于蛋白质组学<sup>[18-19]</sup>、代谢组学<sup>[20-21]</sup>、药物分析<sup>[22-24]</sup>、环境污染分析<sup>[25-26]</sup>、反应机理研究<sup>[27-28]</sup>等领域。

SERS 与 MS 联用以 SERS 的无损光谱检测特性为核心, 可保证待测分析物在 SERS 采集后理化状态不发生改变, 从而实现同区域样品的 MS 后续分析。在典型流程中, SERS 先行提供待测分子的指纹光谱, 用于快速筛查与候选结构鉴别; MS 随后提供分子质量与碎片特征, 用于结构确证。该联用策略具有双重互补性: 一方面, 对同一分析物提供光谱与质谱正交信息; 另一方面, 借助响应信号的差异性, 实现同一样品中多组分的同时覆盖。由此建立的“光谱-质谱”多证据联合分析体系, 显著增强了复

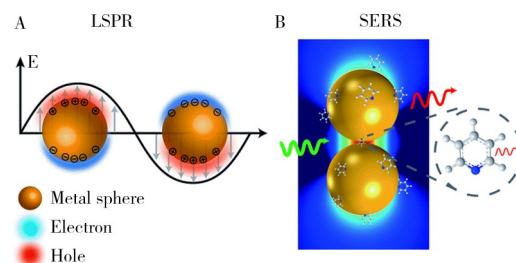


图 1 SERS 原理图<sup>[10]</sup>

Fig. 1 Schematic diagram of SERS<sup>[10]</sup>

A. LSPR effect: metal conductive electrons are excited into collective oscillations generating an electromagnetic field highly localized in the metal-dielectric interface when irradiated with light; B. nanoparticle-molecule interaction: leading to the mutual excitation of the Raman polarizability (red thin arrow) from the local EM field (green arrow) and generating the enhanced Raman signal of molecule (thick red arrow) (A. LSPR 效应: 金属导电电子在光照射下被激发产生集体振荡, 从而在金属-电介质界面处形成高度局域化的电磁场; B. 纳米颗粒-分子相互作用: 局域电磁场(绿色箭头)与拉曼极化率(红色细箭头)相互激发, 最终产生分子的增强拉曼信号(红色粗箭头))

杂样品检测结果的准确性与可信度。

## 2 SERS与MS联用策略

SERS与MS联用分析通常在同一基底上的同一区域完成，一般先进行无损的SERS检测，再进行MS分析。依据能否在基底材料上进行常压原位MS分析，SERS-MS联用策略可分为在线与离线两种模式。

### 2.1 在线联用模式

在线联用模式下，MS分析在SERS检测后于大气压环境下原位进行，可实现同一微区内样品振动光谱与质谱信息的实时获取(图2A)。该模式成功的关键在于联用接口的合理设计，要求基底不仅具备稳定的SERS增强能力与低背景信号，还需在后续MS分析中支持有效的解吸电离过程，同时避免基底材料及杂质对质谱信号的干扰。目前，该模式主要应用于未知化合物的鉴定分析。

该联用模式主要利用原位电离质谱技术<sup>[29-30]</sup>，依托双功能基底实现SERS与MS分析。所用基底兼具表面增强拉曼散射活性与类电喷雾电离能力，可同时作为SERS活性基底和质谱电离源。其中，三角纸基底因其稳定热点与高效电离而被广泛采用。作为SERS的固态基底，纸纤维结构可吸附贵金属纳米材料形成局域表面等离子体共振热点<sup>[31]</sup>，负载样品后即可进行SERS分析。而纸喷雾离子源作为新型的敞开式大气压离子源自2010年开发以来，由于操作简单、无需复杂样品前处理、可以进行原位分析等特点，在现场检测中得到了快速发展。该方法采用具有尖端形状的纸基底作为采样基底和电离源，先将待测样品加到纸基底上，分析样品时，通过在纸基底上施加高压并滴加洗脱溶剂在纸基底尖端产生喷雾，使得样品发生离子化后进入质谱检测。两者的在线联用模式一般是先在纸基底上进行SERS检测后，再滴加洗脱溶剂进行后续的电喷雾质谱分析<sup>[32-33]</sup>。纸基底作为两种技术的联用载体，还具备其他显著优势，如成本低廉且易于加工，可通过“擦拭”和“粘贴”等操作方式进行样品的采集，十分适合现场的快速分析<sup>[34-35]</sup>。

### 2.2 离线联用模式

离线联用模式通常依托双功能基底材料实现，该类基底既能形成在入射光激发下产生增强SERS信号的热点区域，又可吸收激光能量并将其传递至样品，辅助后续MS分析中的解吸与电离过程。该模式下，一般先在常压环境中对基底上的样品进行SERS检测，随后将基底转移至真空腔体内进行表面辅助激光解吸/电离质谱(SALDI-MS)分析(图2B)。与在线模式相比，离线联用操作更为简便，无需复杂的接口设计，且能够将拉曼光谱成像与质谱成像相结合，为复杂样品(如：指纹印<sup>[36]</sup>、组织切片<sup>[37]</sup>等)提供多维度化学空间分布信息。

## 3 联用技术应用

### 3.1 化学分析与反应监测

在化学分析领域，采用多种分析技术结合以获取更全面的样品结构信息一直是研究的重要方向<sup>[38]</sup>，但通常不同原理的技术需要独立制备样品后进行分析，增加了样品消耗量和分析时间。Nitta等<sup>[39]</sup>构建的金修饰二氧化钛纳米管作为SERS与表面辅助激光解吸/电离质谱(SALDI-MS)的双功能基底，其中SALDI-MS提供分子量信息，而SERS则通过振动指纹差异实现结构区分。以邻位、间位和对位吡啶羧酸为实验对象，三者者在质谱中呈现极其相似的谱图(图3A)，但其SERS谱图在特征峰与相对强度上存在显著差异(图3B)，从而实现了异构体的识别，突显了SERS与MS联用在结构解析中的独特优势。而台湾交通大学Chen团队<sup>[40]</sup>巧妙地利用纸基底同时作为SERS活性基底和MS纸喷雾电离源(图3C)，首次解决了两类仪器因工作原理差异导致的在线联用难题，仅需一次样品制备即可同时获取两种分析技

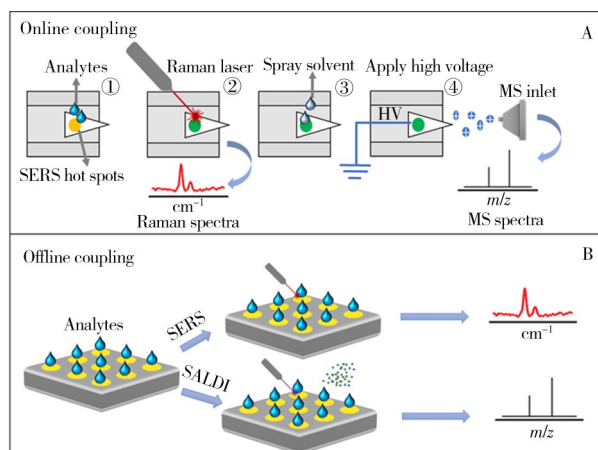


图2 SERS与MS在线(A)与离线(B)联用策略示意图  
Fig. 2 Diagram of SERS-MS online(A) and offline(B) coupling strategies

术的结果。该联用技术利用位置异构体的拉曼光谱图差异, 攻克了质谱技术因二级质谱图高度相似而无法有效区分位置异构体的难点。不仅如此, 利用该联用技术还可以对席夫碱反应等快速化学反应过程进行实时监测(图 3D), 仅需极少量样品即可同步获取反应过程中分子结构变化的不同表征数据。这一创新方法以“低成本、易操作、高集成”的特点, 为复杂样品的原位分析提供了全新思路, 尤其在实时反应监测领域展现出显著的应用潜力。

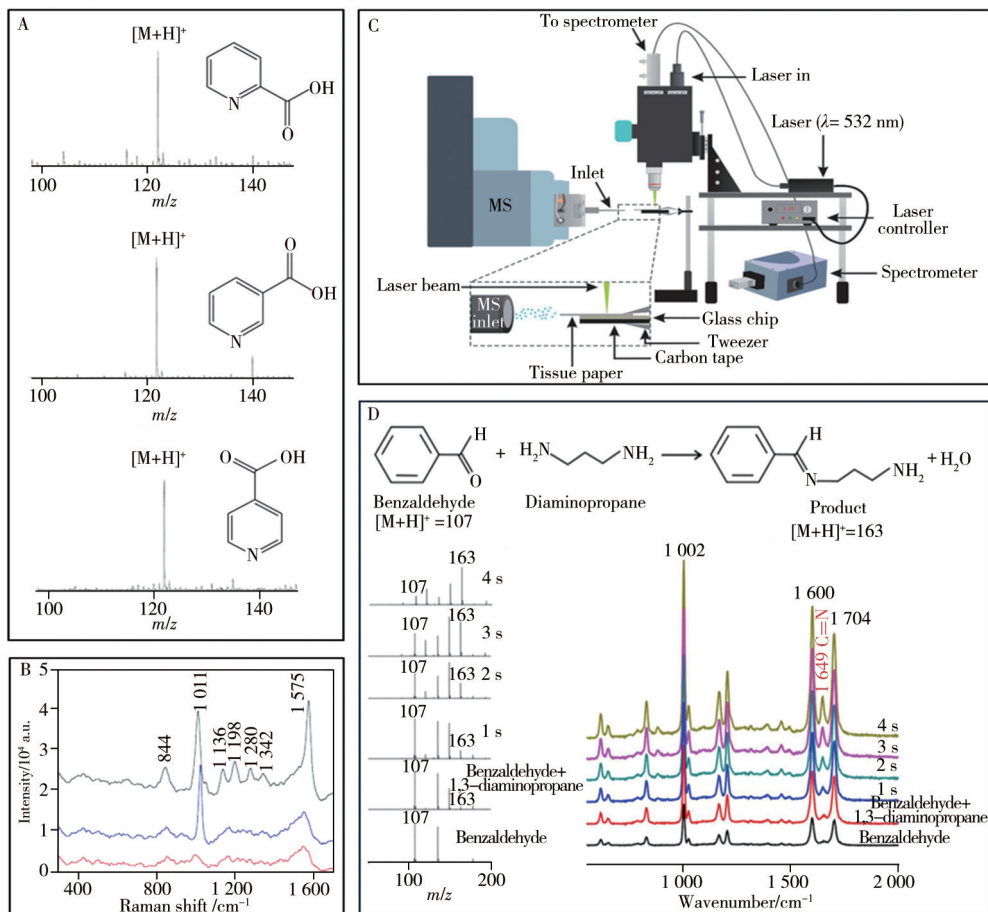


图 3 邻位、间位和对位吡啶羧酸(从上往下)的质谱图(A)与 SERS 谱图(B)<sup>[39]</sup>; 拉曼光谱与质谱联用装置(C)<sup>[40]</sup>; 以 1 s 间隔实时监测席夫碱反应的质谱图和 SERS 谱图(D)<sup>[40]</sup>

Fig. 3 Mass spectra(A) and SERS spectra(B) of ortho-, meta-, and para-pyridinecarboxylic acids(from top to bottom)<sup>[39]</sup>; schematic illustration of the integrated Raman spectroscopy and mass spectrometry setup(C)<sup>[40]</sup>; the real time mass spectra and SERS spectra of Schiff base reaction monitored with a 1-second time interval(D)<sup>[40]</sup>

在催化反应过程中, 往往伴随着中间体与未知产物的生成。将对结构敏感的拉曼光谱技术与分子识别能力强的质谱技术相结合, 可实现对催化过程的多维度监测。Nie 等<sup>[41]</sup>在纸基底上原位沉积银纳米结构, 使其同时具备 SERS 和激光解吸电离质谱(LDI-MS)功能。纸基底的纤维多孔结构能够充当微反应器, 银纳米结构在其中兼具等离子体增强与催化活性, 实现了对 4-硝基苯酚向 4-氨基苯酚转化过程中 SERS 与 LDI-MS 的原位监测。该工作展示了 SERS 与 MS 联用在纳米材料催化反应监测中的可行性。正因如此, 厦门大学李剑锋课题组<sup>[42]</sup>构建了 Au@CeO<sub>2</sub>-Pd 核壳卫星结构, 通过 SERS 与 MS 联用, 实现了对水煤气变换反应过程中表面中间物种与气相产物的同步原位监测。在分子层面上揭示了界面催化反应路径, 阐明了金属-氧化物界面在水煤气变换反应中的作用机制, 为高性能催化剂的设计提供了重要理论支撑。

### 3.2 公共安全与卫生分析

公共安全与卫生领域的分析检测承担着风险识别、证据固定及污染预警等关键职能。相关检测对象通常赋存于现场痕迹物证与环境介质等复杂基质中, 呈现痕量水平、基质干扰显著及组分复杂等特征。与此同时, 实际应用场景对分析速度、检测准确性及结果可靠性提出了更高要求。兼具高灵敏度、

快速分析能力与良好实际适用性的SERS-MS联用技术,在上述领域的分析检测中展现出显著的应用潜力。

**3.2.1 毒品及非法药物检测** 毒品及非法药物滥用是全球公共卫生与安全领域面临的严峻重大挑战,如高毒性和强隐蔽性的芬太尼及其类似物<sup>[43]</sup>。发展其快速检测技术能够在源头与流通环节拦截中有效降低风险,对打击毒品犯罪具有重要意义<sup>[44-45]</sup>。2017年普渡大学Cooks<sup>[46]</sup>团队提出了基于同一纸基底的SERS与纸喷雾电离质谱(PSI-MS)在线联用方法进行非法药物鉴定。该联用方法通过在纸基底上喷墨打印银纳米颗粒,依托同一纸基底,仅需3微克分析物即可在数分钟内完成从拉曼光谱指纹识别到质谱结构确认的全流程分析,且无需复杂前处理。该联用技术成功应用于对4-甲基乙卡西酮、吗啡等滥用药物、TNT等爆炸物及化学战剂模拟物的快速鉴别。该研究结合了两种美国缉获药物分析科学工作组(SWGDAM)中认可的A类技术,解决了因依赖色谱-质谱联用技术造成的法医样品积压严重问题。不仅如此,通过结合手持式拉曼光谱仪和便携式质谱仪(图4)<sup>[47]</sup>,该策略还实现了对纸基底擦拭样中芬太尼及其类似物的快速现场识别与确认,且对不同样品量设计了不同的负载方式<sup>[48]</sup>,为现场物证分析开辟了新路径。

基于同样策略,Burr等<sup>[49]</sup>在金纳米颗粒(AuNPs)修饰的滤纸上同时进行SERS与PSI-MS分析,利用SERS对合成大麻素JWH-018系列同分异构体进行区分(图5),弥补了质谱在结构鉴别中的局限性。该工作在500例盲样测试中取得99.8%的准确率,为法医检测提供了高可靠性的技术方案。McCord团队<sup>[50]</sup>进一步改用双金属Au/Ag纳米星修饰的纸基底进行SERS与PSI-MS的在线联用,有效区分了只有一个甲基位置不同的芬太尼结构类似物,并且可在海洛因等多元混合物中,成功鉴别出芬太尼及其类似物。Adehinmoye等<sup>[51]</sup>进行深入研究,将分析物与AuNPs混合后滴加于纸基底进行检测,显著提升了SERS检测的灵敏度与重现性,且未影响PSI-MS的检测性能。最近,Jurisch等<sup>[52]</sup>通过简单的液液低温分相萃取技术从复杂饮料基质中提取精神类药物,利用SERS和PSI-MS联用快速、灵敏且互补的特性,快速识别和确证了掺入酒精和饮料中的精神药物,为打击和预防此类犯罪提供了有效的工具。

与上述联用方式不同,Simas等<sup>[53]</sup>构建的一种纳米颗粒修饰的微针基底,兼具SERS和固相基底电喷雾电离质谱功能,为血浆中药物的超灵敏检测提供了创新方案。该方法基于超疏水表面改性 with PEG<sub>2000</sub>-SH功能化金纳米棒之间的界面相互作用,在微针尖端形成高强度电磁热点,SERS增强因子达到 $1.0 \times 10^6$ 。随后对微针基底施加电压进行MS分析。该联用技术成功实现了对滥用药物患者血浆样品中芬太尼和阿普唑仑及其混合物的痕量检测。为法医毒理学和临床药物检测提供了高灵敏度的实用技术。

**3.2.2 法医学分析** 传统法医学指纹分析主要依赖摩擦纹线特征进行个体识别,但犯罪现场存在的潜在指纹具有面积小、模糊、污染、重叠及背景复杂等问题,在单纯依靠形态学信息时,证据解释能力受限<sup>[54]</sup>。针对这一不足,Iakab团队<sup>[36]</sup>提出将SERS成像与SALDI-MS成像结合的多模态成像方法,

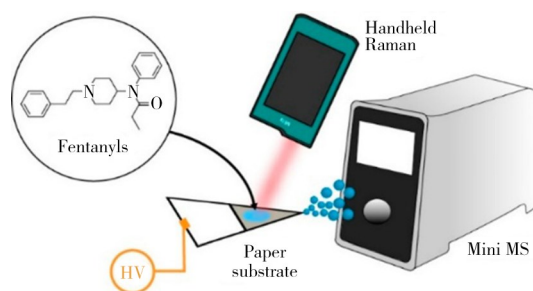


图4 手持式拉曼光谱仪与便携式质谱仪联用鉴定芬太尼<sup>[47]</sup>

Fig. 4 The identification of fentanyl by the combination of handheld Raman spectrometer and portable mass spectrometer<sup>[47]</sup>

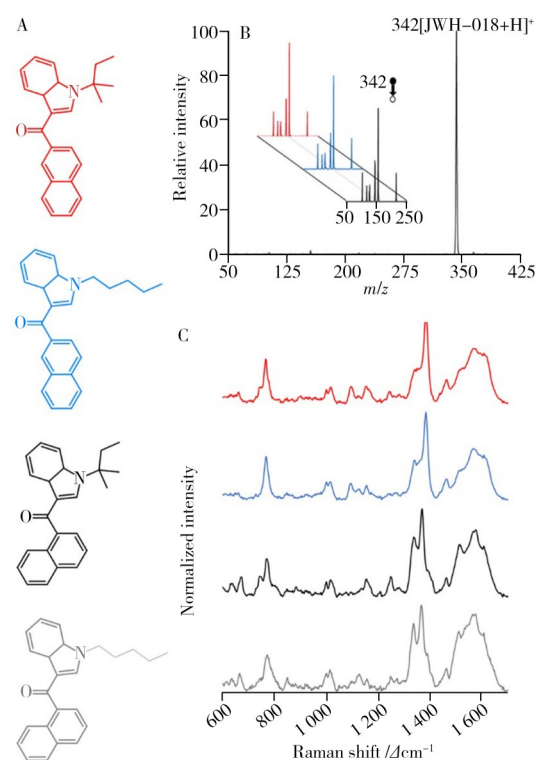


图5 JWH-018同系物的分子结构(A)、质谱图(B)及SERS谱图(C)<sup>[49]</sup>

Fig. 5 Molecular structures(A), mass spectra(B) and SERS spectra of JWH-018 homolog(C)<sup>[49]</sup>

在同一金包覆纳米结构硅基底上实现了指印样本的联用分析。研究表明,该方法不仅能够保留指印的空间分布信息,还能够解析外源污染物的化学组成,从而使指纹证据从“纹线识别”进一步扩展到“接触痕迹识别”和“活动信息推断”。因此,多模态成像有望解决潜在指纹显现困难、外源性成分识别不足及重叠痕迹解释受限等问题,为传统法医学指纹分析提供重要补充。

**3.2.3 环境污染物分析** 多环芳烃(PAHs)是一类由两个或多个苯环稠合形成的持久性有机污染物,即便在低浓度下对人体也具有毒性、致癌性和致突变性<sup>[55-56]</sup>。为了提高PAHs检测的灵敏度和准确性,山东师范大学唐波教授团队<sup>[57]</sup>在常温下通过原位合成方法制备了基于共价有机框架(COFs)的纸基底,并在其上嵌入AuNPs,借助激光辅助实现了对PAHs的高效检测。同时结合SERS技术,进一步实现了PAHs异构体的有效鉴别。实际样品验证结果显示,玉米油中8 ng/ $\mu$ L的菲均可被SERS和PSI-MS检出。此研究创新性地利用COFs与AuNPs的协同效应,实现了SERS和激光辅助的PSI-MS技术的在线联用,为环境污染物的快速检测开辟了新途径。

### 3.3 药物及代谢物分析

药物及其代谢物分析是药物研发、临床治疗及药品监管领域的重要研究内容,对于保障用药安全、评价制剂质量及阐明药物体内过程具有重要意义。药物及代谢物检测通常面临样品基质复杂、目标物含量低等挑战,传统色谱-质谱联用方法前处理过程繁琐、耗时长,亟需发展快速、高灵敏且准确的分析方法。SERS与MS联用技术整合了分子振动光谱指纹表征与精准质量分析的互补优势,在药物及代谢物的快速筛查、准确鉴定与准确定量方面展现出良好潜力,有望为药物检测、质量控制及药代动力学研究提供新的技术支持。

纸基底因其采样便捷性,在生物基质中快速筛查药物方面展现出巨大潜力。Díaz-Liñán等<sup>[58]</sup>开发了一种银纳米花(AgNFs)修饰的复合纸基底,实现了酮洛芬在人唾液及干唾液斑中的高灵敏度检测。该工作通过在纸张表面涂覆尼龙-6填充纸纤维的孔隙,阻止酮洛芬向滤纸内部渗透,使其富集在基底表面,随后利用乙二醇固定AgNFs,避免了团聚、分布不均匀等问题。AgNFs与酮洛芬充分相互作用,从而实现SERS信号显著增强。并且尼龙-6增强了基底刚度,保障了纸喷雾稳定性,提高了电离效率。最终使酮洛芬的检出限低至0.023 mg/L,灵敏度较空白滤纸基底实现了近1个数量级的提升。

除生物基质中药物筛查外,制药行业的质量控制与一致性评估同样是药物分析领域的核心需求<sup>[59]</sup>。为了实现这一目标,英国国家物理实验室Belsey团队<sup>[60]</sup>将解吸电喷雾电离质谱(DESI MS)和透射拉曼光谱两种原位检测技术相结合,在无需溶解产品的情况下即可快速且连续地对完整样品进行评估和分类。这两种技术具有高度互补性,DESI MS对表面成分更为敏感,而透射拉曼光谱则更适用于检测药片的整体成分。通过使用支持向量机和线性判别分析等分类算法,成功实现了对不同药片类型的高效分类。两种技术的结合可以提供更加全面的信息,有助于在线质量控制和快速鉴定假冒药品。

从宏观样本分析延伸至微观单细胞层面,单细胞药物分析对技术的特异性、灵敏度提出了更高要求。Ali等<sup>[61]</sup>展示了一种整合拉曼光谱与单细胞质谱的创新工作。该方法利用拉曼光谱对细胞的药物反应进行无损预筛选,通过监测细胞指纹区光谱的变化,实现了高灵敏度的预测与分类。随后对同一细胞进行MS检测,成功在单细胞水平上实现了他莫昔芬及其代谢产物的半定量分析。这种联用方法弥补了单一技术的短板,为单细胞水平的药代动力学研究提供了新的技术路径。

## 4 挑 战

尽管SERS与MS的联用在一些领域展现出独特优势,但该技术体系仍处于发展阶段,其进一步走向应用仍面临以下关键挑战:

(1)SERS与MS分别基于光学散射与气相离子检测,其信号产生机制存在高度差异。SERS信号强度高度依赖于局域电磁场分布、分子吸附构型以及热点的空间随机性,而MS的响应则主要受电离效率、离子传输与质量分析器性能的影响。这种根本差异导致两种信号在定量层面上难以建立直接的对应关系,因此,发展能够协同两种信号的新型联用接口与数据融合策略,是未来实现精准定量的关键方向。

(2)在线联用模式中,SERS活性基底往往同时充当MS的采样或电离平台,这一高度集成的设计虽

然简化了分析流程，但也引入了潜在的冲突。SERS分析通常依赖分析物在贵金属表面的有效吸附，而MS分析则需要快速洗脱进行高效电离。这种“吸附-解吸”需求间的内在矛盾是未来解决方法兼容性的最大挑战。因此亟需发展更兼容的SERS增强基底材料，其既能形成稳定热点区域，又可实现高效洗脱与电离，以达成吸附与解吸的平衡。

## 5 总结与展望

SERS与MS联用并非两种检测技术的简单叠加，其核心价值在于通过分子振动光谱指纹信息与质谱结构信息的互补融合，构建新型多维分析技术平台。目前，该联用技术在反应过程监测、公共安全与卫生检测等领域已展现出良好的应用潜力，尤其适用于筛查速度与结构确证能力难以兼顾的分析场景。展望未来，SERS-MS联用技术应重点围绕高稳定性基底制备、质谱接口设计与系统集成等方面开展研究，推动其向流程规范化、分析连续化和操作自动化方向发展。在数据解析层面，结合机器学习与人工智能算法建立SERS-MS谱图的多维度数据融合模型，有望突破单一维度信息判别能力的局限，实现未知物的智能识别与精准解析。此外，SERS-MS多模态成像联用技术有望从单纯的“信号互补”向“空间-成分-结构”协同解析演进，拓展其在空间组学、精准医学及活体检测等前沿领域的应用。总体而言，SERS-MS联用技术正朝着多维信息深度融合、仪器集成化构建及复杂真实场景应用的方向不断发展，有望成为复杂体系中痕量未知物精准识别与定性定量协同分析的重要前沿技术。

### 参考文献：

- [1] Pilot R, Signorini R, Durante C, Orian L, Bhamidipati M, Fabris L. *Biosensors*, **2019**, 9(2): 57.
- [2] Zong C, Xu M X, Xu L J, Wei T, Ma X, Zheng X S, Hu R, Ren B. *Chem. Rev.*, **2018**, 118(10): 4946-4980.
- [3] Ma X. *Molecules*, **2022**, 27(19): 6466.
- [4] Dogruer Erkok S, Hernandez E, Cruz J, Mebel A M, McCord B. *Appl. Spectrosc.*, **2024**, 78(7): 667-679.
- [5] Dogruer Erkok S, Guray T, McCord B. *Forensic Chem.*, **2024**, 38: 100559.
- [6] Jensen L, Aikens C M, Schatz G C. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37(5): 1061.
- [7] Ding S Y, You E M, Tian Z Q, Moskovits M. *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, 46(13): 4042-4076.
- [8] Le Ru E C, Blackie E, Meyer M, Etchegoin P G. *J. Phys. Chem. C*, **2007**, 111(37): 13794-13803.
- [9] Mohaghegh F, Mazaheri Tehrani A, Materny A. *J. Raman Spectrosc.*, **2016**, 47(9): 1029-1035.
- [10] Pérez-Jiménez A I, Lyu D Y, Lu Z X, Liu G K, Ren B. *Chem. Sci.*, **2020**, 11(18): 4563-4577.
- [11] Washke C C, Murcia-Correa L S, Bonetti L F, Corat E J, Trava-Airoldi V J. *Diam. Relat. Mater.*, **2025**, 151: 111775.
- [12] Chen Y C, Liu Y L, Xue J J, Xu H, Zhang L, Guo L, Zhang Y J, Wu J F, Xie J W. *Sens. Actuators B*, **2026**, 450: 139296.
- [13] Cao J Y, Hu S, Tang W X, Wang Y, Yang Y, Wang F, Guo X Y, Ying Y, Liu X L, Wen Y, Yang H F. *ACS Sens.*, **2023**, 8(5): 1929-1938.
- [14] Wang W H, Shao X Y, Wang J H, Hou H Y, Song W, Xie Y F, Wang X R, Zhao B. *Food Chem.*, **2026**, 498: 147116.
- [15] Gross H J. *Mass Spectrometry*. Berlin, German: Springer International Publishing, **2017**.
- [16] Rigano F, Tranchida P Q, Dugo P, Mondello L. *TrAC Trends Anal. Chem.*, **2019**, 118: 112-122.
- [17] Gruber B, David F, Sandra P. *TrAC Trends Anal. Chem.*, **2020**, 124: 115475.
- [18] Liu M X, Xue J J, Liu H W, Bai Y. *Chem. Commun.*, **2023**, 59(66): 9996-9999.
- [19] Guo T N, Steen J A, Mann M. *Nature*, **2025**, 638(8052): 901-911.
- [20] Yan Z Y, Tang W W, Li B. *Anal. Chem.*, **2025**, 97(48): 26357-26363.
- [21] Liu R M, Li J N, Lan Y P, Nguyen T D, Chen Y A, Yang Z B. *Anal. Chem.*, **2023**, 95(18): 7127-7133.
- [22] Li D M, Li Z H, Xu B, Chen J, Xue J J, Hu S D, Wen L H, Guo L, Xie J W, Jiang G B. *Analyst*, **2022**, 147(19): 4187-4196.
- [23] Xue J J, Liu H H, Chen S M, Xiong C Q, Zhan L P, Sun J, Nie Z X. *Sci. Adv.*, **2018**, 4(10): eaat9039.
- [24] Li N, Zhang X, Li M X, Liu M M, Jin Y, Xu H Y. *J. Chromatogr. B*, **2023**, 1223: 123726.
- [25] Xue J J, Li Y F, Xie X B, Xiong C Q, Liu H H, Chen S M, Nie Z X, Chen C C, Zhao J C. *Atmos. Environ.*, **2017**, 159: 55-65.
- [26] Kirkwood-Donelson K I, Dodds J N, Schnetzer A, Hall N, Baker E S. *Sci. Adv.*, **2023**, 9(43): eadj7048.
- [27] Pan S Q, Luo P, Huang Q T, Xue J J, Tian X D, Xu B, Wu J F, Chen J, Xie J W, Yang N, Zhang X G, Tian Z Q, Liu G K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, 147(2): 2206-2215.
- [28] Yin Y Y, Wang X R, Ge X Y, Shen X T, Liu X M, Li X, Ouyang J, Na N. *Chem. Sci.*, **2025**, 16(41): 19370-19380.

- [29] Wang N, Bu J X, Li Y Y, Zhang Y F, Ouyang Z. *J. Instrum. Anal.* (王南, 卜杰洵, 李玉玉, 张云峰, 欧阳证. 分析测试学报), **2021**, 40(4): 456-467.
- [30] Huang M Z, Cheng S C, Cho Y T, Shiea J. *Anal. Chim. Acta*, **2011**, 702(1): 1-15.
- [31] Liu X F, Ma J M, Jiang P F, Shen J L, Wang R W, Wang Y, Tu G L. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, 12(40): 45332-45341.
- [32] Wang H, Liu J J, Cooks R G, Ouyang Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49(5): 877-880.
- [33] Espy R D, Muliadi A R, Ouyang Z, Cooks R G. *Int. J. Mass Spectrom.*, **2012**, 325/326/327: 167-171.
- [34] Lin S, Lin X, Han S, Liu Y L, Hasi W, Wang L. *Anal. Chim. Acta*, **2020**, 1108: 167-176.
- [35] Restaino S M, White I M. *Anal. Chim. Acta*, **2019**, 1060: 17-29.
- [36] Iakab S-A, Baquer G, Lafuente M, Pina M P, Ramirez J L, Ráfols P, Correig-Blanchar X, García-Altres M. *Anal. Chem.*, **2022**, 94(6): 2785-2793.
- [37] Yang E, Kim J H, Tressler C M, Shen X E, Brown D R, Johnson C C, Hahn T H, Barman I, Glunde K. *Biosens. Bioelectron.*, **2023**, 239: 115597.
- [38] Baviskar K P, Jain D V, Pingale S D, Wagh S S, Gangurde S P, Shardul S A, Dahale A R, Jain K S. *Curr. Anal. Chem.*, **2022**, 18(9): 956-976.
- [39] Nitta S, Yamamoto A, Kurita M, Arakawa R, Kawasaki H. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2014**, 6(11): 8387-8395.
- [40] Meher A K, Chen Y C. *Anal. Chem.*, **2016**, 88(18): 9151-9157.
- [41] Nie B, Zhou Q H, He J M, Yang F M. *J. Raman Spectrosc.*, **2015**, 46(2): 211-216.
- [42] Wei D Y, Zhang G, Wang H J, Zheng Q N, Tian J H, Zhang H, Li J F. *J. Mater. Chem. A*, **2024**, 12(36): 24278-24284.
- [43] Skolnick P. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2018**, 58: 143-159.
- [44] Shan Y B, Li M, Huo Y M, Ma J, Liu H W. *J. Instrum. Anal.* (单雅冰, 李珉, 霍雨萌, 马俊, 刘虎威. 分析测试学报), **2022**, 41(4): 536-544.
- [45] Rui H, Ting Y, Yan M Y. *New J. Chem.*, **2023**, 47(5): 2161-2172.
- [46] Fedick P W, Bills B J, Manicke N E, Cooks R G. *Anal. Chem.*, **2017**, 89(20): 10973-10979.
- [47] Fedick P W, Pu F, Morato N M, Cooks R G. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2020**, 31(3): 735-741.
- [48] Fedick P W, Morato N M, Pu F, Cooks R G. *Int. J. Mass Spectrom.*, **2020**, 452: 116326.
- [49] Burr D S, Fatigante W L, Lartey J A, Jang W, Stelmack A R, McClurg N W, Standard J M, Wieland J R, Kim J H, Mulligan C C, Driskell J D. *Anal. Chem.*, **2020**, 92(9): 6676-6683.
- [50] Dogruer Erkok S, Gallois R, Leegwater L, Gonzalez P C, van Asten A, McCord B. *Talanta*, **2024**, 278: 126414.
- [51] Adehinmoye A A, Bondzie E H, Driskell J D, Mulligan C C, Kim J H. *Chemosensors*, **2024**, 12(9): 175.
- [52] Jurisch M, Fantini C, Augusti R, Almeida M R. *J. Mass Spectrom.*, **2024**, 59: e4997.
- [53] Simas M V, Olaniyan P O, Hati S, Davis G A Jr, Anspach G, Goodpaster J V, Manicke N E, Sardar R. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2023**, 15(40): 46681-46696.
- [54] Ulery B T, Hicklin R A, Buscaglia J, Roberts M A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2011**, 108(19): 7733-7738.
- [55] Lu J N, Zhang Y K, Zhou H, Cai K Z, Xu B C. *Food Chem.*, **2024**, 445: 138718.
- [56] Tartaglione A M, Racca A, Ricceri L. *Reprod. Toxicol.*, **2023**, 119: 108394.
- [57] Zhang G L, Zhang M M, Shi Q, Jiang Z Y, Tong L L, Chen Z Z, Tang B. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 13(36): 43438-43448.
- [58] Díaz-Liñán M C, García-Valverde M T, López-Lorente A I, Cárdenas S, Lucena R. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2020**, 412(15): 3547-3557.
- [59] Qi S Y, Yao S C, Yin L H, Hu C Q. *Front. Chem.*, **2019**, 7: 171.
- [60] Taylor A J, Tsikritis D, Dexter A, Burton A, Bunch J, Belsey N A. *J. Chemom.*, **2022**, 36(6): e3412.
- [61] Ali A, Abouleila Y, Shimizu Y, Hiyama E, Watanabe T M, Yanagida T, Germond A. *Anal. Chem.*, **2019**, 91(4): 2710-2718.

(责任编辑: 盛文彦)