



# 分子印迹表面增强拉曼散射传感器的构建与应用

陈璇<sup>1,3</sup>, 温宇浩<sup>1</sup>, 周娜<sup>1</sup>, 曹晓林<sup>2</sup>, Maryam Arabi<sup>1</sup>, 纪灵<sup>4</sup>, 张志阳<sup>1\*</sup>, 陈令新<sup>1,5</sup>, 李金花<sup>1,3\*</sup>

- 中国科学院烟台海岸带研究所, 山东省海岸带环境工程技术研究中心, 中国科学院海岸带环境过程与生态修复重点实验室, 山东省海岸带环境过程重点实验室, 烟台 264003;
- 烟台大学生命科学学院, 烟台 264006;
- 中国科学院大学海洋学院, 北京 100049;
- 国家海洋局烟台海洋环境监测中心站, 烟台 264006;
- 滨州医学院药学院, 烟台 264003

\* 联系人, E-mail: [zyzhang@yic.ac.cn](mailto:zyzhang@yic.ac.cn); [jhli@yic.ac.cn](mailto:jhli@yic.ac.cn)

2024-02-12 收稿, 2024-03-02 修回, 2024-03-04 接受, 2024-03-05 网络版发表

国家自然科学基金(22176210, 22006162, 32302216, 22376216, 22374162)、山东省自然科学基金(ZR2019BC091, ZR2020KC032, ZR2023MB003)、中国科学院海洋大科学研究中心重点部署项目(COMQ2020Q11)和山东省泰山学者青年专家项目(ts202103134)资助

**摘要** 分子印迹表面增强拉曼散射(MI-SERS)传感器, 将具有构效预定性、识别特异性和应用普遍性的分子印迹聚合物(MIPs)作为识别元件, 结合表面增强拉曼散射(SERS)光谱检测技术的指纹识别、无损、高灵敏和快速的优良特性, 提高了传感器的分析性能, 为复杂基质痕量分析提供了新方法. MI-SERS传感器凭借高效、精确、无损等成为新兴的研究热点, 在环境监测、食品安全、生物医药等领域显示了广阔的发展前景. 本文综述了MI-SERS传感器构建与应用的新进展. 首先, 介绍了基本的传感机理, 以及根据使用场景、操作过程和检测模式进行的结构分类. 然后, 从MIPs制备策略和SERS基底改良入手, 阐述了提高传感器性能的印迹策略和条件优化方法, 并探讨了传感器的即时检验应用. 最后, 提出了MI-SERS传感器在稳定性、增强机理、普适性、绿色可持续性方面可能面临的挑战, 展望了其构建和应用前景.

**关键词** 分子印迹, 表面增强拉曼散射, 传感器, 构建策略

目前, 传感分析领域发展迅猛, 各类传感器大显身手, 包括电化学、光学、温度、磁性、光电、热电、核辐射、压力和速度传感器等<sup>[1-5]</sup>. 在实际应用过程中, 需要考虑传感器的线性度、迟滞、重复性、分辨率、稳定性、抗干扰能力、阶跃响应和频率响应等特性, 根据不同的性能需求选择不同类型的传感器<sup>[1]</sup>. 其中, 光学传感器是一种将光学信号转换为电信号的传感器, 主要包括比色、荧光(fluorescence, FL)、表面等离子共振(surface plasmon resonance, SPR)、表面增强拉曼散射(surface-enhanced Raman scattering, SERS)等<sup>[6-9]</sup>类

型. SERS是一种基于表面增强效应, 用于表征和测定的超灵敏振动光谱技术, 其通过测量指纹振动特征来提供目标分子的结构信息, 具有识别性强、分辨率高、对样品无损等优势<sup>[10]</sup>. 作为一种强大的光学指纹技术, SERS能够在金属纳米结构的表面将目标物散射信号增强数百万倍, 因此较传统拉曼提供更准确、灵敏的定性定量信息, 在环境监测、食品安全、生物医药等各大领域的应用中表现出巨大发展潜力, 同时也在新型纳米探针、即时诊断等各类检测平台中广泛应用<sup>[11-13]</sup>.

**引用格式:** 陈璇, 温宇浩, 周娜, 等. 分子印迹表面增强拉曼散射传感器的构建与应用. 科学通报, 2024, 69: 1429-1446

Chen X, Wen Y H, Zhou N, et al. Construction and application of molecular imprinting-based surface-enhanced Raman scattering sensors (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 1429-1446, doi: [10.1360/TB-2024-0168](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0168)

然而,在复杂基质样品检测的应用中,SERS易受基质杂质影响,很难快速识别目标物,使得应用受限.因此,提高SERS的抗干扰能力和选择性始终是重要挑战,而分子印迹技术(molecular imprinting technology, MIT)能够提供一种有效的解决思路. MIT通过模拟抗原抗体特异性结合作用,在聚合物中产生选择性识别位点,从而制备对目标分子具有特异选择识别性能的分 子印迹聚合物(molecularly imprinted polymers, MIPs);这种实现物质间一一对应关系的方法,被形象地称为“分子钥匙”和“人工锁”<sup>[14,15]</sup>. MIPs不仅具有构效预定性、识别特异性,而且耐受性强、易制备、成本低,已被广泛用于样品前处理、分离纯化、化学/生物传感器、模拟酶催化、药物控释等领域<sup>[16~18]</sup>. 近年来,分子印迹-表面增强拉曼散射(molecular imprinting-surface enhanced Raman scattering, MI-SERS)传感器日益引起关注, MIPs的使用赋予了SERS优异的捕获选择性,从而极大地提高了抗干扰和识别富集能力<sup>[19]</sup>. 结合SERS灵敏度高、峰带窄和高通量等优点, MI-SERS传感器相比于其他类型的MIPs传感器具有更准确、稳定、灵敏等检测效果<sup>[20]</sup>. 以常见几类MIPs传感器为例,分子印迹表面等离子共振(MI-SPR)传感器能对目标物进行实时监测以及无标记、高选择和高灵敏、高通量识别目标物<sup>[21,22]</sup>,但其检测成本高、效率和稳定性低. 分子印迹荧光(molecular imprinting-fluorescence, MI-FL)传感器识别选择性强、检测灵敏度高、不破坏目标物,但其应用范围(如气体检测等领域)有待进一步拓展<sup>[8]</sup>. 分子印迹电化学(MI-electrochemistry, MI-EC)传感器重复性和精度好,功耗低,分辨率高,但其使用寿命较短<sup>[23,24]</sup>. 总之, MI-SERS传感器凭借独特的指纹识别、无损检测、高灵敏度、快速等优点成为新兴研究热点.

然而, MI-SERS传感器的发展也遇到了阻碍,因为MIPs通常存在模板泄漏、结合能力低等问题,加之SERS检测本身有局限性. 对此,国内外学者对MIPs制备与SERS信号增强的新策略进行了大量研究,以提高MI-SERS传感器的综合性能,广泛用于环境监测<sup>[25~27]</sup>、生物诊疗<sup>[28]</sup>和食品安全<sup>[29,30]</sup>等领域的分析检测中. 例如, Zhao等人<sup>[26]</sup>通过具有多个热点的三维银枝晶/电聚合MIPs/银纳米颗粒杂化,构建了独特的等离子体SERS多层膜,分别实现了一、二至多级增强,在新烟碱类农药残留的实时监测中实现了超高灵敏度. Mugo和Lu<sup>[31]</sup>使用浮游植物衍生的纳米多孔生物硅支

架与聚甲基丙烯酸酯-雌二醇MIPs膜接枝,生物硅纳米颗粒作为SERS增强基底的同时也为MIPs提供了高表面活性支持,为SERS测定 $\beta$ -雌二醇提供了高选择性. Kou等人<sup>[32]</sup>采用具有辅助分离能力的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ 和 $\text{Au}@ \text{Ag}$ 核壳双金属纳米晶体作为磁性支撑材料和SERS基底构建了一种磁性MI-SERS传感器,通过调整 $\text{Au}@ \text{Ag}$ 纳米间隙来获得最佳SERS增强基底,可灵敏、定量检测土壤、水果和水环境中的多效唑.

目前,关于MIPs结合SERS的相关研究已有较多报道,但针对MI-SERS传感器发展的综合性总结较少<sup>[11,18,33]</sup>. 因此,本文综述了2020年以来MI-SERS传感器构建及应用的新进展,介绍了其传感机理和结构类型,重点从MIPs识别富集材料和SERS检测技术两方面,总结了提高传感器性能的印迹策略和SERS基底制备的优化方法,同时着重探讨了MI-SERS传感器在即时检验(point-of-care testing, POCT)中的应用. 最后,尝试提出了MI-SERS传感器未来面临的挑战和相应的对策,建议将专门为非实验室环境开发的MI-SERS传感器的平台成本、适应性和绿色化纳入早期设计策略中,有望为MI-SERS传感器的高效构建和广泛应用提供参考.

## 1 MI-SERS传感器的基本工作原理

MI-SERS传感器的基本工作原理主要涉及SERS基底和MIPs层. 以较为常见的金属纳米粒子作为基底并修饰上MIPs的MI-SERS传感器为例,其基本的构建过程和传感机理如图1所示<sup>[33]</sup>. 首先合成SERS基底并进行修饰,以目标物(或目标类似物)作为模板分子与功能单体预聚合. 单体通过共价/非共价反应被有序排列在模板分子周围,形成分子聚集体,随后引入交联剂聚合,对带有模板分子的聚合物进行洗脱以去除模板,在印迹层留下对目标分子具有“记忆”功能的“空穴”,并捕获至金属纳米粒子表面,最终在入射光激发下借助金属纳米粒子产生SERS增强信号<sup>[33]</sup>.

SERS增强机理主要分为物理增强和化学增强两个方面<sup>[33,34]</sup>. 物理增强在纳米颗粒表面以及与金属颗粒纳米级距离之外均可发生,被称为长程效应;化学效应依赖于原子尺度粗糙度,与分子类型有关,需要分子与基底之间接触或极小的距离才能发生,被认为是短程效应. 长程物理增强依靠电磁效应,与核表面距离有关,分为局域增强和再辐射增强两种形式,前者指表面等离子体激元的激发引起空间局域化,两个纳米颗粒

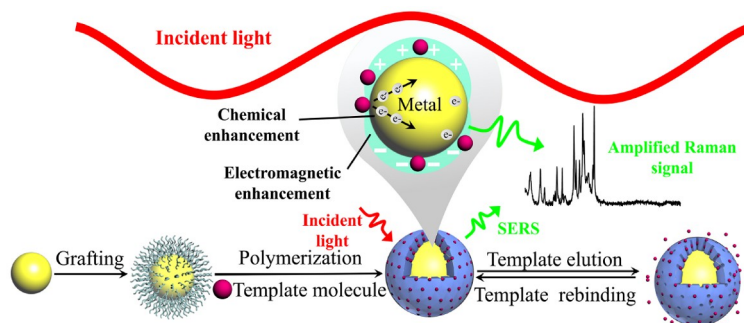


图1 (网络版彩色)金属纳米粒子增强基底上进行印迹的MI-SERS传感器的基本构建过程及机理示意图<sup>[33]</sup>

Figure 1 (Color online) Schematic for the basic construction process and principle of MI-SERS sensor by the imprinting on metal nanoparticle-enhanced substrate<sup>[33]</sup>

的间隙小于10 nm时,共振局部电磁场增强,激光在小的空间区域被放大,称为“热点”;后者指分子附近金属结构的存在改变了分子辐射拉曼功率<sup>[34]</sup>。

贵金属材料用作SERS增强基底的机理主要是物理增强,金属中的自由电子表面是等离子体,在光电场中具有集体振荡效应,共振引起局域电磁场增强,可使拉曼信号提高 $10^6 \sim 10^{12}$ 倍,达到单分子检测水平<sup>[35]</sup>。为提高MI-SERS传感器的检测灵敏度,Shahar等人<sup>[36]</sup>首次尝试使用掺杂金纳米颗粒(Au NPs)的MIPs用于SERS传感,以苏丹IV为模板分子,通过一锅沉淀法合成掺杂Au NPs的分子印迹纳米球(Au NPs@nanoMIPs)具有高选择性,随着Au NPs@nanoMIPs内部Au浓度的增加,SERS信号得到明显改善。

研究者根据上述原理对MI-SERS传感器的性能不断优化,并且通过发现新机制对普适性进行拓展,突破了传统光学检测仅适用于特定物理化学性质的有限化合物的局限,实现了对非拉曼活性物质的检测。例如,由于聚合物结构和手性分子官能团之间的相互作用,非特异性结合在手性识别中很难避免。手性印迹聚合物(chiral imprinted platform, CIP)凭借与目标氨基酸/单糖分子的形状、大小和官能团互补的空腔,能够高特异性结合目标手性分子。如图2所示,本课题组<sup>[37]</sup>构建了基于CIP的SERS (SERS-CIP)传感器,提出了检查员识别(“inspector” recognition mechanism, IRM)新机制来探索CIP识别和SERS增强机理,即检查员分子仔细检查手性印迹空腔的状态,并精确识别特异性结合的良好对映体,实现了绝对的对映体区分。正确的对映异构体可以特异性地识别并全填充手性印迹空腔,引入线型氨基硫醇分子,作为识别状态的检查员,其只能渗透未被占据和非特异性占据的印迹空腔,导致SERS信

号降低。通过抑制非特异性结合以提高CIP特异性结合对映体的能力,很好区分了特异性结合和非特异性结合的对映体分子。实现了对海水中对精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、半乳糖等6种氨基酸和3种单糖及其手性对映体的精准检测,表明该类MI-SERS传感器满足了理想的手性识别高选择性和高灵敏度的要求<sup>[37]</sup>,且通过以上描述可推断该IRM机制有望提供一种通用性的检测思路。

## 2 MI-SERS传感器的结构类型

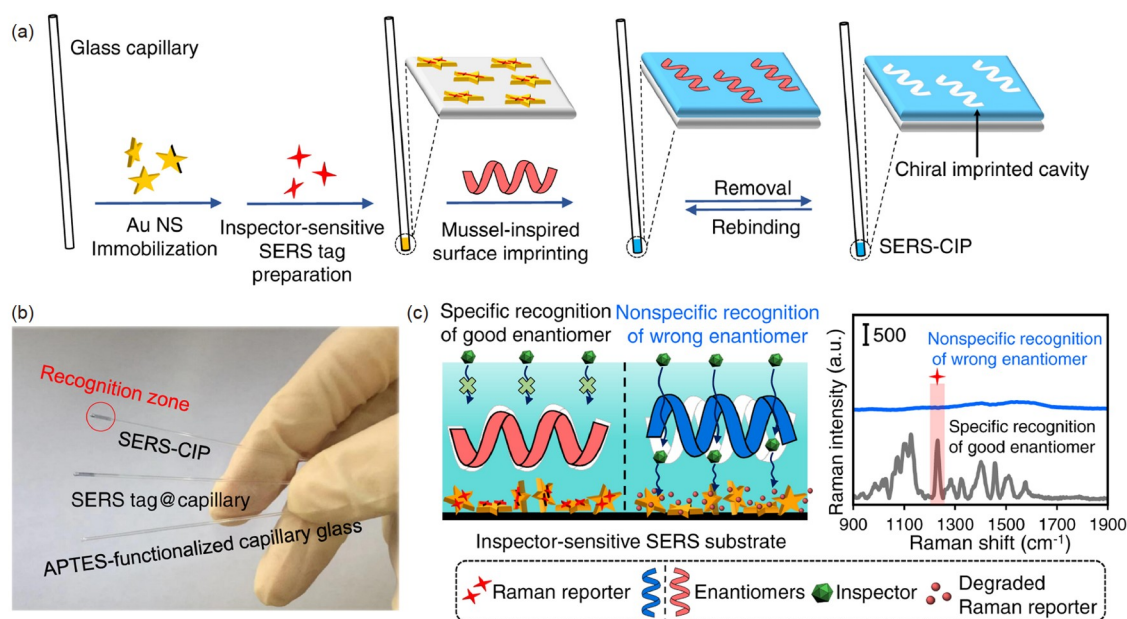
MI-SERS传感器的结构类型对传感器的性能、应用和发展有直接影响,在传感器构建中具有举足轻重的作用。对此,Kamra等人<sup>[38]</sup>研究了三种不同结构的构造方法来实现印迹位点附近的SERS检测:(1)直接溅射Au NPs;(2)通过MIPs的巯基固定金胶体;(3)在预设SERS基底中捕获MIPs微球。这也是目前构建MI-SERS传感器的主要方法。随后将根据使用场景、操作过程、检测模式进行分类讨论。

### 2.1 根据使用场景分类

MI-SERS传感器根据使用场景可以分为颗粒型和芯片型。颗粒型传感器具有良好的分散性,更适用于溶液检测;而芯片型传感器比表面积大,通常与SERS探针结合形成“三明治结构”,更符合POCT的需求,实现对拉曼信号响应较弱的大分子的检测。

在不同的使用场景中,根据SERS基底和MIPs的相对位置,可以将MI-SERS传感器分为三类:MIPs与SERS基底混合型(M-m-S)、MIPs位于SERS基底表面型(M-o-S)和SERS基底位于MIPs表面型(S-o-M)。在颗粒型传感器中,M-o-S传感器通常将单个等离子体纳米





**图 2** (网络版彩色)SERS-CIP的构建和IRM机理<sup>[37]</sup>. (a) SERS-CIP构建过程示意图. (b) 3-氨丙基三乙氧基硅烷((3-aminopropyl)triethoxysilane, APTES)功能化玻璃毛细管、含SERS标记物的玻璃毛细管和SERS-CIP的实物照片. 识别区域用红色圆圈表示. (c) 在SERS-CIP上实现IRM机制的示意图

**Figure 2** (Color online) SERS-CIP construction and principle of IRM. (a) Schematic illustration of the SERS-CIP construction. (b) Photo images of APTES-functionalized capillary glass, SERS tag@capillary, and SERS-CIP. The recognition zone is illustrated by a red circle. (c) Principle of IRM implemented on SERS-CIP

颗粒作为SERS增强基底, 然后将MIPs接枝或涂覆在纳米颗粒的表面上, 因此这类传感器具有强大的识别能力、快速的传质吸附速率, 便于模板分子的洗脱和吸附. 这一方法消除了传统印迹材料容易聚集和印迹位点不明显等缺点, 但制备过程复杂, 控制MIPs层的厚度始终是一大挑战. 颗粒型S-o-M传感器具有可控的纳米尺寸, 贵金属纳米颗粒间产生的“热点”可以增强信号强度, 但易受到MIPs的背景基质干扰, 传质速率低且易发生模板分子泄漏. 与前两者相比, M-m-S混合型传感器制备过程简单, 但需要控制MIPs的尺寸来减少模板分子的泄漏, 且传质吸附速率慢<sup>[34]</sup>.

Wang等人<sup>[34]</sup>将Au NPs固定在SiO<sub>2</sub>纳米球上作为基底, 构建了颗粒型MI-SERS传感器, 测定天然水样中的2,6-二氯苯酚. SiO<sub>2</sub>纳米球在不影响SERS信号的前提下减少了Au NPs的团聚. Ye等人<sup>[28]</sup>提出了硼酸亲和夹层分析法, 通过在硼酸亲和MIPs、目标糖蛋白和硼酸亲和SERS探针之间形成“三明治”, 构建了一种芯片型传感器, 用于复杂样品中微量糖蛋白的测定, 克服了传统免疫分析方法的缺点. Ren等人<sup>[39]</sup>构建了一种M-o-S型MI-SERS传感器用于无标记溶菌酶生物标志物检测, 采用湿化学自组装法制备了树枝状结构的分级银

微球, 并在表面接枝了厚度小于15 nm的MIPs薄膜, 合成的Ag@MIPs对目标溶菌酶的检出限(limit of detection, LOD)低至5 ng/mL, 具有较高的选择性和重复性. 通过拉曼成像证实Ag@MIPs的密集“热点”产生了高性能SERS信号, 为无标记蛋白生物标志物的检测提供了可靠、灵敏的方案.

## 2.2 根据操作过程分类

MI-SERS传感器根据操作过程, 主要可分为“一步式”和“两步式”<sup>[11]</sup>. 如图3所示, “一步式”MI-SERS传感器通常包括核壳型、平面型和三明治型, 而“两步式”主要包括分子印迹固相萃取型、分子印迹膜型和磁性分子印迹型<sup>[11]</sup>. “一步式”检测是将SERS与MIPs一体化, 分离和检测步骤相结合, 节省了时间和降低了溶剂使用量, 其关键步骤是保证被富集的被分析物与SERS增强基底之间能够产生表面等离子体共振效应, 因此, 壳层厚度对SERS信号具有极大的影响. “两步式”MI-SERS是先将经简单处理或未经预处理的分析物通过MIPs进行识别、提取、分离和洗脱, 再将分析物置于SERS活性基底上进行检测, 虽然操作简单, 但存在耗时长、成本高的局限性. 如图3(e)所示, 自2003年以来,

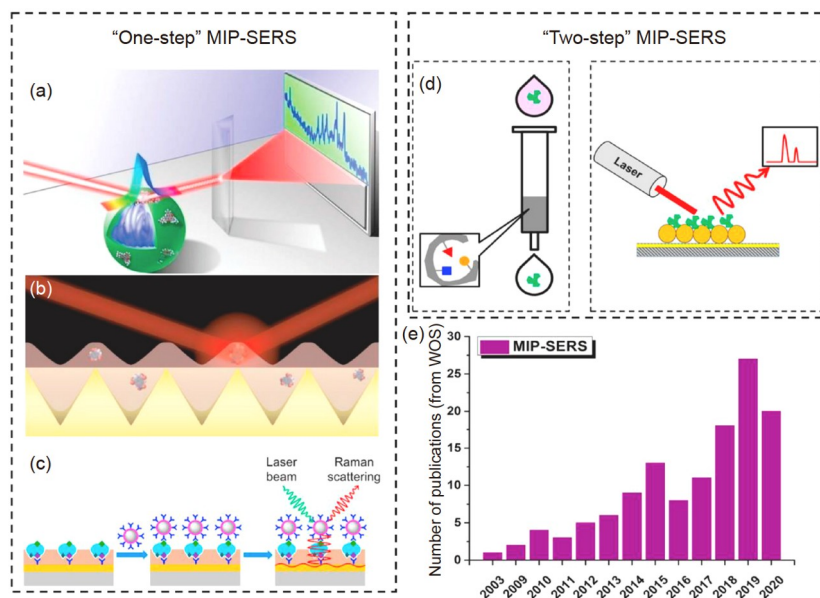


图3 (网络版彩色)三种“一步式”MI-SERS传感方法的示意图<sup>[11]</sup>。(a)核壳型;(b)平面型;(c)三明治型。(d)“两步式”MI-SERS传感方法的示意图。(e)2003~2020年MI-SERS传感方法的发文数量

Figure 3 (Color online) Schematic diagrams of three types of “One-step” MI-SERS sensing methods<sup>[11]</sup>. (a) Core-shell type; (b) planar type; (c) sandwich type. (d) Schematic diagram of “Two-step” MI-SERS sensing method. (e) Number of publications of MI-SERS sensing methods from year 2003–2020

MI-SERS传感器的报道逐渐增多<sup>[11]</sup>。通常而言,MI-SERS传感器多指的是“一步式”,在本文中则以“一步式”传感器的构建和应用为主进行综述。

Zhang等人<sup>[35]</sup>成功合成了一种一步式核壳型Ag@-MIP,用于对硝基苯胺的检测。通过沉淀法合成了银微球,并用3-甲基-氧丙基三甲氧基硅烷对其进行改性,和传统方法相比具有更高的灵敏度,LOD为 $10^{-12}$  mol/L。此外,Ag@MIP具有良好的重复利用性、稳定性和更高的SERS活性。Yan等人<sup>[40]</sup>将对分析物的MIPs分离、捕获和富集与SERS检测分两步进行,可用于混合农药的同时检测。合成了基于Au NPs的SERS增强基底,设计了一种粒径均匀和吸附性能良好的类特异性MIPs,用于同时识别扑草净和西草净。Ekmen等人<sup>[41]</sup>发展了一种基于两步式MI-SERS传感器的分析方法,通过活性可控自由基聚合合成表面分子印迹磁性纳米颗粒,然后将印迹纳米颗粒洗脱后的孔雀石绿(MG)滴在传感平台上进行了高灵敏的SERS分析,实现对自来水和鲤鱼样品中MG的灵敏和选择性定量检测。

### 2.3 根据检测模式分类

根据模式不同,检测分为直接检测和间接检测。当分析物自身SERS信号较强时,可以采用无标记的检测

模式进行直接识别和定量分析;如果散射截面较小时,则需要借助SERS信号强的探针分子标记进行间接检测<sup>[33]</sup>。

例如,Feng等人<sup>[42]</sup>通过三明治分析法完成了一项利用硼酸亲和MIPs和SERS标记的无抗体免疫分析,用于人血清癌胚抗原(CEA)的定量检测。如图4(a)所示,制备了硼酸亲和基底,合成了可吸附糖蛋白的MIPs。特异性捕获糖蛋白后,SERS纳米探针(由Au NPs和4-巯基苯硼酸组成)通过共价作用形成“MIP-目标糖蛋白-SERS探针”三明治结构,LOD低至0.1 ng/mL,成功用于血清分析,证明了该三明治分析法在检测疾病生物标志物中应用潜力巨大。然而,MIPs通常仅被用作目标捕获探针,仍需要其他方式进行标记。因此,Xing等人<sup>[43]</sup>提出了双MIPs等离子体免疫三明治分析法(d $\mu$ MIP-PISA),如图4(b)所示,用于复杂生物样本中蛋白生物标志物的直接检测。制备c端表位印迹自组装Au NPs单层膜载玻片作为等离子体底物特异性提取目标蛋白,n端表位印迹拉曼响应型Ag@SiO<sub>2</sub>作为纳米标记物特异性标记捕获的蛋白,形成MIPs-蛋白-MIPs三明治状复合物。双重MIPs识别确保了该方法的高特异性,与常规酶联免疫吸附测定法相比,该方法具有操作简单、速度快、对样品体积要求低、线性范围宽、高选择

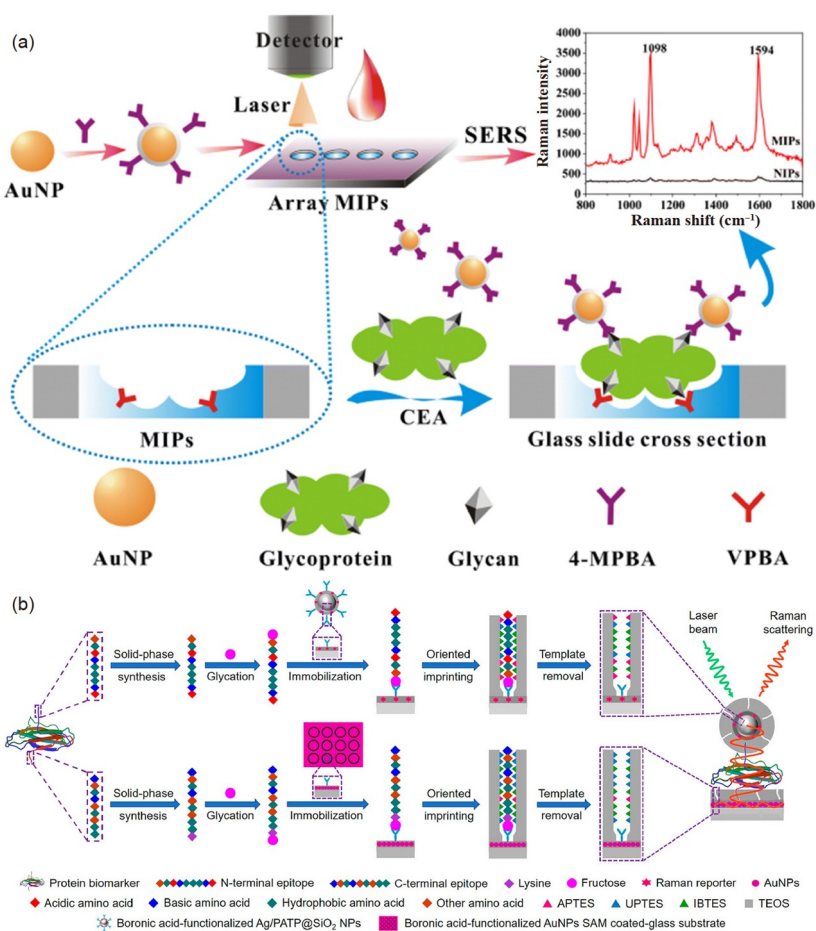


图4 (网络版彩色)硼酸盐亲和MIPs和SERS标记的无抗体免疫分析示意图。(a) 基于硼酸盐亲和MIPs阵列的SERS纳米探针用于检测目标糖蛋白的示意图<sup>[42]</sup>。(b) 用于检测蛋白质生物标志物的dμMIP-PISA (MIP-based plasmonic immunosandwich assay, dμMIP-PISA)示意图<sup>[43]</sup>。  
**Figure 4** (Color online) Schematic diagram of antibody-free immunoassay based on boronate-affinity MIPs array-based SERS nanoprobe for the detection of the target glycoprotein<sup>[42]</sup>. (b) Schematic illustration of the dual MIP-based plasmonic immunosandwich assay (dμMIP-PISA) for the detection of protein biomarkers<sup>[43]</sup>

性和高灵敏度等优点，可以扩展到对蛋白标志物的检测。

当前，大多数研究通过MIPs识别和SERS信号增强直接反映与之呈正相关的目标物浓度，而本课题组<sup>[44]</sup>构建了一种基于玻璃毛细管的无探针MI-SERS传感器，通过拉曼活性指示分子的信号降低程度来反映捕获蛋白的数量，即提出了拉曼报告分子指示器机制(Raman report indication mechanism, RIM)，用于蛋白质生物标志物的超灵敏直接通用检测。如图5所示，该传感器由用于信号增强的内层SERS基底和用于识别多巴胺印迹层组成。印迹空腔发挥着两方面的作用：一是选择性捕获目标蛋白，二是作为拉曼指示物进入SERS底物的唯一通道。通过特异性蛋白识别填充印迹空腔，阻断拉

曼指示流。该传感器能够对生物样品中痕量水平上(4.1 × 10<sup>-3</sup> μg/L)的胰蛋白酶进行特异性和重复性检测。通过对3种不同蛋白质的检测证实了该RIM机制的普遍性，为拉曼非活性生物大分子的SERS检测提供了一种便捷、快速和通用的途径，为POCT应用提供了广阔前景。

### 3 MI-SERS传感器的构建策略、条件优化及其应用

MI-SERS传感器的性能提高主要从两方面入手，一是印迹方法，主要是新的印迹策略的使用；二是制备条件优化，主要是SERS基底的改良。进一步，讨论MI-SERS传感器的POCT应用。



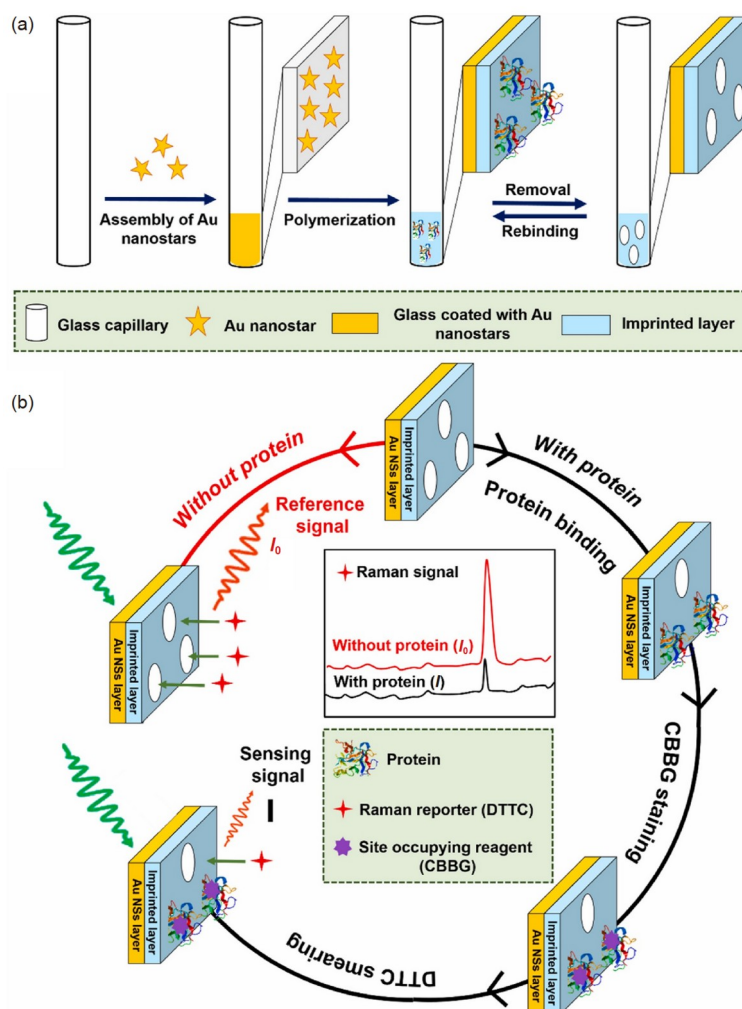


图5 (网络版彩色)MI-SERS传感器的构建及检测示意图<sup>[44]</sup>。(a)通过静电辅助的金纳米星(Au NSs)表面组装和贻贝仿生的表面印迹技术构建毛细管传感器。(b)用于蛋白质SERS传感的拉曼报告分子指示器机制(RIM)

Figure 5 (Color online) Construction process and detection principle of MI-SERS sensor<sup>[44]</sup>. (a) Schematic illustration (not drawn to scale) of the capillary sensor construction by electrostatically assisted surface-assembly of gold nanostars (Au NSs) and mussel-inspired surface imprinting technique. (b) Raman reporter indicator mechanism (RIM) for SERS sensing of protein

### 3.1 印迹方法

在MI-SERS传感器的构建中,包含多种印迹方法,现主要讨论虚拟模板印迹和刺激响应印迹这两种代表性的印迹策略用于MIPs制备。

#### 3.1.1 虚拟模板印迹策略

选用结构相似物来代替目标物,作为虚拟模板分子制备MIPs,不仅能够避免模板泄漏对结果造成的影响,还可以很好地解决模板昂贵、难获取等问题<sup>[45]</sup>。Cao等人<sup>[46]</sup>构建了两步型MI-SERS传感器,用于黄瓜和桃子中双甾醇的快速定量检测。为了消除基质干扰,以

三唑酮分子为虚拟模板合成了MIPs。静态吸附实验和Scatchard分析结果表明,合成的MIPs吸收能力约为非印迹聚合物的1.5倍,整个分析在15 min内完成,两种样品中对双甾醇的LOD分别为0.041和0.029 mg/kg。

茶碱(THP)与咖啡因结构相似,且具有较高的可得性,因此Hu等人<sup>[47]</sup>在合成MIPs过程中将THP作为虚拟模板分子使用,构建了一种快速筛选废水或其他水生基质中咖啡因的低成本传感器。Ren等人<sup>[48]</sup>制备了以多菌灵为虚拟模板包覆Ag微球的MIPs,采用虚拟模板印迹策略消除了背景干扰,为建立复杂基质中苯并咪唑的定性和半定量分析方法提供了有效途径。

虚拟模板印迹策略特别适用于毒性、易制爆等危险化合物的分析检测<sup>[45]</sup>。原则上模板分子不会干扰聚合,但在实践中发现,印迹传感器和非印迹传感器的构建过程中,由于模板分子酸碱性或特殊官能团不同,MIPs传感器的聚合、动力学等制备过程及特性均会受到影响,而虚拟模板印迹策略同样是克服上述问题的一个理想选择<sup>[7]</sup>。

### 3.1.2 刺激响应印迹策略

刺激响应MIPs(stimuli-responsive-MIPs, SR-MIPs)是一种新型智能材料,当受到外界环境的物理化学或生物刺激时,其响应聚合物单体分子的活性基团的结构和性质会发生可逆改变,从而使整个MIPs的印迹性能随着外界刺激改变而产生规律性应答,实现智能化的控制<sup>[49]</sup>。SR-MIPs的使用不仅能够避免传统洗脱过程中对MIPs结构的破坏以及有机溶剂和强酸强碱等的使用,符合绿色印迹原则<sup>[50]</sup>,而且能够提高MIPs的使用寿命和效能<sup>[49]</sup>。目前,SR-MIPs研究较多的响应类型有pH、热、磁及光等。

糖蛋白在定量分析中表现出优良的可靠性,常被用作疾病诊断的生物标志物和治疗靶点,在临床检测中具有重要意义。Hu等人<sup>[51]</sup>构建了一种基于三明治结构的硼酸亲和生物传感器,可以通过磁分离和SERS探针检测目标糖蛋白,检测原理如图6所示。该生物传感器依靠具有pH响应的硼酸亲和磁性MIPs(MMIPs)作为糖蛋白的“捕获探针”,4-巯基苯硼酸(4-mercaptophenylboronic acid, MPBA)修饰的Au-MPBA@Ag作为SERS探针。MMIPs确保了识别特异性和快速磁分离,MPBA既具有较强的SERS活性又能特异性识别和结合糖蛋白。对辣根过氧化物酶和酸性磷酸酶检测的LOD分别为0.053和0.078 ng/mL。此外,该研究使用了便携式拉曼仪,能够很好地满足护理点检测的要求,在成本效益、稳定性和检测速度方面均具有显著优势。

Xu等人<sup>[52]</sup>开发了一种基于SERS传感器的纳米磁性仿生平台,用于食品和水样中2,4-二氯苯氧乙酸(2,4-D)的高灵敏度捕获和检测。构建了磁性MIPs纳米颗粒(Mag@MIP NPs), Au NPs作为SERS探针,通过静电吸附与Mag@MIP NPs结合,在2 h内达到平衡,且具有良好的线性关系,LOD为0.00147 ng/mL,成功应用于牛奶和自来水中2,4-D的检测,回收率为93.5%~102.2%。

Li等人<sup>[53]</sup>构建了基于*N*-异丙基丙烯酰胺的热响应MI-SERS传感器,以罗丹明6G为模板分子,ZnO/Ag异质结构为SERS基底,通过沉淀聚合制备热响应型ZnO/

Ag/MIPs,并进行了全面表征。该传感器引入了热敏技术,并具有可再生性及自洁性,拓宽了SERS检测的应用范围。

## 3.2 制备条件优化

SERS基底的改良在MI-SERS传感器的构建中具有举足轻重的作用。拉曼散射由于其固有的低散射效率,采集的拉曼信号很弱,比荧光低6~10个数量级。然而,在适当的纳米结构表面分子产生的拉曼信号可以被强烈放大,因此,基底所带来的放大效应至关重要<sup>[54]</sup>。传统的SERS基底重复性和稳定性较低,常通过添加聚合剂提高灵敏度的“热点”,形貌均匀的高效SERS基底可以有效拓宽SERS检测性能。具有氧化特性的贵金属信号易受其他物质的影响,因此,研究人员致力于开发具有良好可回收性、高选择性和灵敏度的稳定SERS基底<sup>[35]</sup>。为了解决等离子体表面没有特异性亲和力的分析物的检测难题,可以通过表面接枝剂对分析物进行靶向捕获<sup>[55]</sup>,改进传统金属基SERS平台,开发石墨烯和半导体等功能材料,进一步提高SERS灵敏度<sup>[56]</sup>。

Ren和Li<sup>[57]</sup>将纳米薄片自组装形成灵敏度高、选择性好的花状Ag@MIPs作为SERS基底,构建了花状Ag@MI-SERS传感器,Ag@MIPs的表征结果及检测过程如图7所示。印迹层可以有效保护Ag不被氧化,提高SERS基底稳定性。花状Ag@MIPs的SERS增强属于电磁增强和化学增强协同作用,各特征峰强度均高于花状Ag,使格列本脲能够在低至1 ng/mL的微量浓度下被定量检测。这种分析方法可用于快速、简单、高效检测药品和保健品的安全性。

激光诱导的光热副作用是SERS实际应用的障碍之一。一方面,激光导致等离子体纳米结构或金属纳米颗粒的形态变化,另一方面,激光会诱导目标分子的表面反应和分解,甚至会诱导细胞产生毒性<sup>[58]</sup>。此外,光毒性可能会阻止长期的生物医学成像和不可逆的光漂白,较低的激光强度可以降低样品损伤的可能性,然而,SERS信号增强取决于入射光的角度和波长,低激光照射不足以检测分析物。因此,寻找具有高增强、低照射的新SERS基底成为一项挑战<sup>[59]</sup>。Chen等人<sup>[60]</sup>制备了花形Ag@MIP,在激光功率低至0.14  $\mu$ W时也具有较高的灵敏度,比普通的SERS测量结果低了2~5个数量级。

粉状SERS基底具有灵敏的检测性能,但在分析过程中将SERS基底从水样品中分离出来需要大量检测时间,且传统离心过程会对基底造成损失。为解决上述



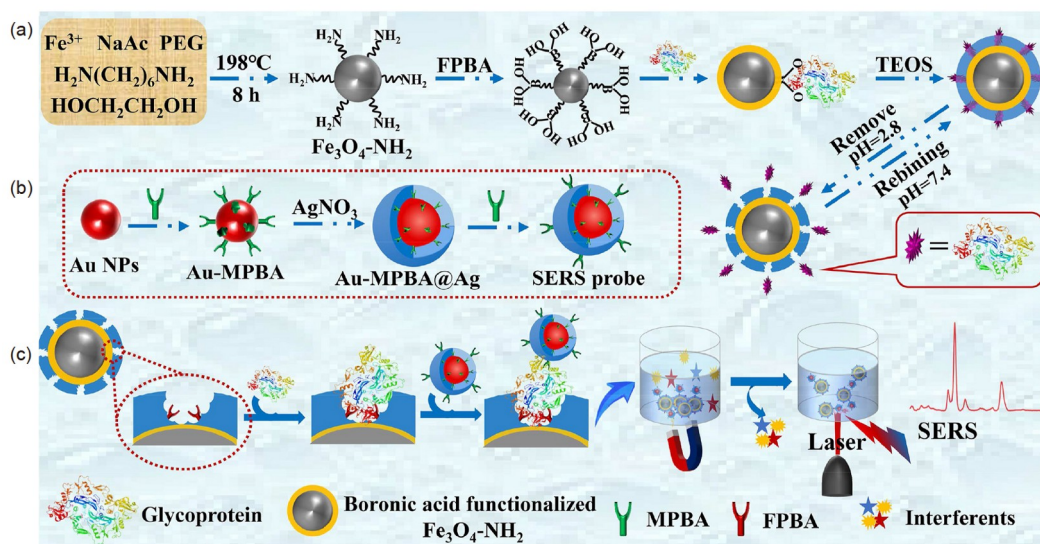


图6 (网络版彩色)基于SERS的硼酸亲和夹层法检测目标糖蛋白的原理示意图<sup>[51]</sup>。(a)硼酸亲和MMIPs的制备过程。(b)硼酸功能化SERS探针的制备过程和(c)其夹层法构建及对目标糖蛋白的检测

Figure 6 (Color online) Schematic for the principle of SERS-based boronate affinity sandwich assay for detection of target glycoproteins<sup>[51]</sup>. (a) Preparation procedure of boronate affinity MMIPs. (b) Preparation procedure of boronate functionalized SERS probes. (c) Schematic of sandwich assay construction and detection of target glycoproteins

问题,一些新型的偏析SERS基底逐渐被开发出来。膜分离技术被引入到SERS检测中,与刚性膜相比,软膜基底对水样的检测过程更加灵活<sup>[61]</sup>。此外,膜为SERS基底提供了更大的比表面积,可以有效增加“热点”的数量。Li等人<sup>[62]</sup>发展了一种新型亲水性SERS印迹膜,氧化石墨烯(GO)与银纳米颗粒(Ag NPs)具有协同增强作用,通过在聚偏二氟乙烯(PVDF)膜中掺入Ag/GO复合材料进行改性,使其不仅具有优良的亲水性,还具有灵敏的检测性能。最后,将制备Ag/GO-PVDF膜作为支撑材料,结合MIT获得SERS印迹膜(AGP-MIM),其合成过程与检测原理如图7所示。在恩诺沙星浓度为0.1~500 nmol/L范围内,SERS信号强度线性关系良好,LOD低至0.0078 nmol/L。结果表明,该AGP-MIM具有良好的亲水性和SERS灵敏度和选择性,为实际水体中痕量抗生素检测提供了一种灵敏快速的方法。

表面改性能够提高SERS基底的稳定性、选择性和再现性,主要针对分析物的预浓缩、基质疏水性以及表面能等变化。过渡金属可以改变等离子体频率和带间跃迁的阈值,从而改善合金的光学性能和增强性能<sup>[34]</sup>。功能化磁性材料在各种分析物的预富集、磁选和分子识别中必不可少,将SERS活性结构与磁性材料相结合是提高基底性能的有效方法。Cheshari等人<sup>[63]</sup>提出了一种稳定的多功能零价铁基核壳基板,结合了磁

选、MIT及硅溶胶,能够灵敏检测西维因。通过将Ag固定在零价铁微球表面,制备核壳基板,随后通过双金属磁性Ag微球进行处理,拉曼位移1599和2233  $\text{cm}^{-1}$ 峰的线性回归模型显示,线性关系良好。

PVDF传感器膜的主要缺陷是其高度疏水性。Li等人<sup>[64]</sup>通过接枝改性合成了一种亲水性PVDF传感膜。聚乙烯吡咯烷酮链通过水解缩合与共聚N-乙烯基-2-吡咯烷酮和三氧基-伊乙烯基硅烷连接。通过AgNO<sub>3</sub>的还原,将Ag NPs固定在PVDF膜表面,并将PVDF膜作为SERS基底。进一步,利用MIT获得了一种用于1-酪氨酸选择性检测的SERS印迹膜,实际检测效率显著提高。该研究为亲水性传感器膜的合成提供了一种新的选择,促进了PVDF膜在SERS检测中的应用。

### 3.3 MI-SERS传感器的即时检验(POCT)应用

目前,新的快检方法成为研究热点,主要包括荧光传感器、电化学传感器、SERS传感器、表面等离子体共振传感器等<sup>[15,65-67]</sup>。SERS作为分子光谱分析方法,具有良好的灵敏度、无损的数据采集和潜在的现场检测能力<sup>[68]</sup>。其中,MI-SERS传感器备受欢迎,并且,直接对固体和液体样品进行检测的便携式拉曼仪器现已逐渐实现商业化<sup>[38]</sup>。尤其是在微生物芯片或生物分子的微米水平上发展起来的MI-SERS传感器,其凭借快

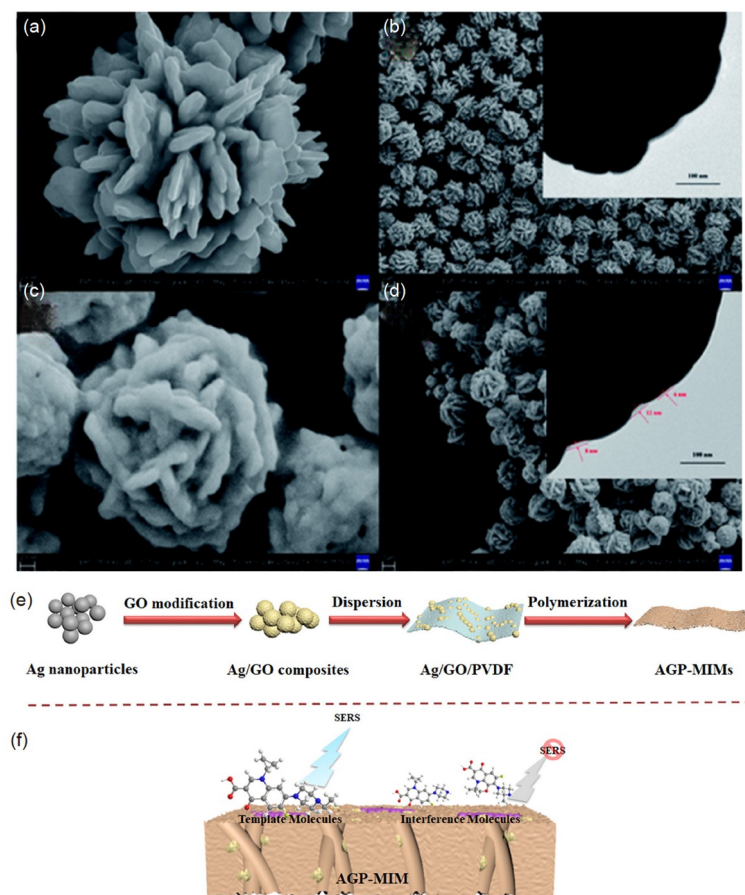


图7 (网络版彩色)AGP-MIM的表征、合成和检测原理<sup>[57]</sup>。花状Ag(a, b)和Ag@MIPs(c, d)的扫描电子显微镜(scanning electron microscopy, SEM)图, 及花状Ag (b的插图)和Ag@MIPs (d的插图)的TEM图。(e) AGP-MIM的合成过程及(f)选择性检测原理示意图

Figure 7 (Color online) Characterization, synthesis and detection principle of AGP-MIM<sup>[57]</sup>. SEM images of flower-like Ag (a and b), and Ag@MIPs (c and d). TEM images of flower-like Ag (inset of b) and Ag@MIPs (inset of d). (e) Synthesis process of AGP-MIP and (e) selective detection principle

速、便携、灵敏、高效的特点, 可被广泛用于POCT, 且在临床诊断、食品分析、生产监测以及生物、制药和环境检测等多个领域被极大关注<sup>[69]</sup>。

Li等人<sup>[70]</sup>采用简便的电化学方法制备了一种新型便携式MI-SERS纳米探针, 检测过程如图8所示。在丝网印刷电极上电化学还原单层MoS<sub>2</sub>作为支架, 将功能单体、模板THP和SERS活性Au NPs电聚合在支架上, 纳米探针的形貌为三维多孔结构, 大量45~50 nm的Au NPs被捕获于MIPs中, 而不是局限在表面。动力学研究表明, 便携式MI-SERS纳米探针能够在8 min内达到吸附平衡, 对可可碱和咖啡因的结构类似物显示出较低的SERS干扰。在茶饮料样品的THP测定中, 回收率为99.0%~102.0%, 相对标准偏差<5.0%, 适于实际样品的快检应用。

Zhao等人<sup>[71]</sup>提出了一种新型双化学传感器耦合分

离方法, 包括基于Au NPs的比色测定和SERS定量检测, 用于苹果汁中阿特拉津的高通量和灵敏测定。MIPs作为固相萃取的选择性吸附剂, 回收率高达93%。不同尺寸的Au NPs在两种分析方法中表现不同, 其中, 中型Au NPs在SERS分析中实现了最低的LOD(0.0012 mg/L)。该方法可以在20 min内完成有效提取阿特拉津, 5 min比色分析, 如果需要定量, 仅另需5 min的SERS检测。因此, 该MI-SERS传感器的POCT应用前景非常广阔。

## 4 挑战与展望

近年来, MI-SERS传感器从构建到应用尤其是POCT受到越来越多关注, 正逐渐从实验室扩展到日常的普适应用中, 但在发展过程中不可避免会面临一些困境。对此, 我们提出了MI-SERS传感器可能面临的主要挑战, 包括稳定性、增强机理、普适性、绿色可持

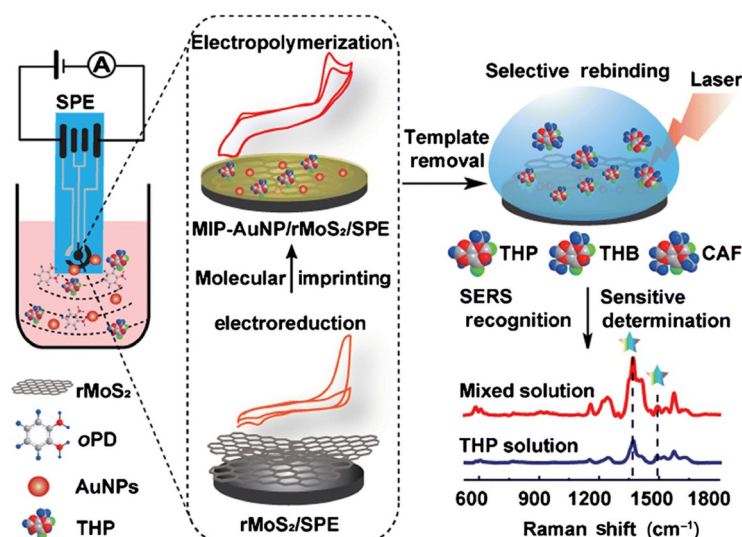


图 8 (网络版彩色)基于rMoS<sub>2</sub>的便携式分子印迹纳米探针用于选择性SERS识别和检测THP的示意图<sup>[70]</sup>

Figure 8 (Color online) Schematic illustration of fabricating rMoS<sub>2</sub>-based portable molecular imprinting nanoprobe for selectively SERS recognition and determination of THP<sup>[70]</sup>

续性, 并就如何应对这些挑战尝试提出了几点建议。

#### 4.1 MI-SERS传感器的稳定性

研究者们不断追求更加灵敏和完善的传感器, 但是通常情况下, 特别是在现实环境中使用一段时间后, 传感器的灵敏度越高, 在现实环境中使用一段时间后的固有的稳定性降低越明显。对于任何可重复使用的传感器来说, 设备自身老化都是一个严重问题。通过开发一次性传感器解决挑战化学传感器发展的这一对立需求, 与传感器简单、便携、小型化的发展趋势相统一<sup>[66]</sup>。对此, Qin等人<sup>[72]</sup>基于纸张的微流控芯片的研发, 成本低、易携带、污染小, 具有非常前沿的导向作用。将金属纳米结构作为SERS检测元件集成到微流控系统和光纤等器件中, 为现场SERS应用提供了新的手段<sup>[73]</sup>。

在MI-SERS传感分析中, 模板分子的泄漏毫无疑问会影响SERS检测的稳定性。Ren等人<sup>[74]</sup>首次利用TiO<sub>2</sub>纳米颗粒在银微球上原位生长, 形成等离子体结构, 进一步采用表面印迹制备了银微球/TiO<sub>2</sub>纳米粒子/MIPs。虽然Ag-TiO<sub>2</sub>等离子体结构没有提供拉曼增强效果, 但能利用自清洁特性, 通过优良的光催化性降解MIPs基质中的残留模板分子, 避免了泄漏, 进而提高了SERS检测灵敏度和可靠性, 对磺胺甲基嘧啶的最低检测浓度为 $3.6 \times 10^{-9}$  mol/L。该研究为改善传感器的

稳定性提供了新思路。

长期以来, 阻碍MI-SERS实际推广应用的一个常见问题之一是其重复性较差, 为了提高SERS传感的再现性, 需要进一步加强SERS基底和探针的均质性、稳定性。研究表明, Fe@Ag包覆MIPs层后能够保护SERS基底不发生氧化反应<sup>[63]</sup>。另外, 柔性SERS基底与刚性基底相比, 具有柔软和光学透明的特性, 能与任意表面紧密接触, 成本低、能批量制造、易于操作, 在特定条件下有较好的增强性和再现性<sup>[13]</sup>。因此, 可考虑使用复合型MIPs层和柔性SERS基底以提高MI-SERS传感器的稳定性。

#### 4.2 MI-SERS传感器的增强机理

对MI-SERS传感器增强机理的研究, 仍然亟待加强。例如, MIPs的涂层厚度控制是SERS增强研究中最具争议的问题之一。已经证实当壳层厚度小2 nm时, 核壳层粒子表面会产生明显的SERS增强。然而, Chang等人<sup>[75]</sup>研究表明, 具有40 nm的MIPs壳层的核壳SERS基底也能提供更好的增强效果, 这一现象与上述理论模型并不一致。Zhang等人<sup>[35]</sup>对此进行了验证, 并提出了一种新的可能机制: MIPs提供了这种SERS增强信号。通过沉淀法合成银微球, 采用3-甲基丙烯基氧丙基三甲氧基硅烷进行改性, 成功合成了Ag@MIPs, 并考察了其对接基苯胺测定的灵敏度、重复性、选择性和



LOD. 结果发现, 当MIPs层的厚度约10 nm时, Ag@MIPs对对硝基苯胺的增强作用强于银纳米粒子, MIPs与Ag纳米颗粒结合提高了SERS基底的灵敏度、选择性和稳定性.

此外, 为了增强SERS信号, 研究者通过控制纳米粒子的聚集以及“纳米隙”来创造“热点”, 并合成不同形状、不同尺寸的金属纳米颗粒. 研究证明, 纳米棒、纳米线、纳米星与纳米球相比具有更高的SERS增强系数<sup>[12]</sup>. 花菜具有独特的自然形态, 接触面积大, 突起多, 容易形成热点. 受此启发, Li等人<sup>[76]</sup>研制了3D纳米花菜SERS基底, 用于玉米中3种真菌毒素的快速、灵敏检测, 提高了由电场分布表征的热点的灵敏度、密度和再现性, 具有较高的增强因子( $2.2 \times 10^6$ )、较低的LOD( $10^{-12}$  mol/L, 4-巯基苯甲酸)和良好的重现性(相对标准偏差(relative standard deviation, RSD) = 4.57%).

由于不同应用环境下的高性能需求, 难免存在单一的检测方式结果受限的情况, MI-SERS传感器的发展也应顺应多学科交叉融合的趋势, 与其他技术结合, 不断提高MI-SERS的分析性能, 如定向技术、适配体技术和硼亲和技术等. 例如, Liu等人<sup>[77]</sup>利用合成的N和Fe掺杂的碳点, 制备了分子印迹聚甲基丙烯酸酯纳米探针, 不仅能区分氟虫脒, 而且能催化 $\text{HAuCl}_4\text{-Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$ 纳米金指示剂反应. 当纳米探针特异性识别氟虫脒时, 它们的催化作用显著降低. 由于 $\text{HAuCl}_4$ 还原生成的AuNPs具有较强的SERS和共振瑞利散射(RRS)效应, 因此构建了一种可用于检测氟虫脒的SERS/RRS双光谱传感平台, 为MI-SERS传感器增强机理的探索提供了更多可能性.

### 4.3 MI-SERS传感器的普适性

MI-SERS传感器的普适性, 通常从传感器构建方

法的普适性和检测应用的普适性两方面考虑, 主要包括目标分析物和赋存介质(环境样品、生物样品等)的多样性. 例如, 我们研究组构建的玻璃毛细管MI-SERS传感器具有很好的普适性<sup>[37,44]</sup>, 通过引入尺寸相匹配的拉曼报告分子区分未被占据和非特异性识别填充的空腔, 渗透至基底产生SERS信号, 确保SERS信号变化完全源于目标物特异性结合. 在对非拉曼活性蛋白生物标志物的无标记SERS检测研究中<sup>[44]</sup>, 在胰蛋白酶模型的基础上, 用牛血红蛋白、胃蛋白酶和血红蛋白作为生物分析模型验证了传感机制的普适性. 在此基础上, 进一步提出基于手性分子印迹的绝对对映体识别的拉曼报告分子IRM机制, 检测了海水中氨基酸和单糖的手性对映体共18种目标物<sup>[37]</sup>. 该方法具有易操作、通用性强等特性, 不仅有望突破拉曼非活性大分子蛋白质难以精准定量的瓶颈, 而且有望有效解决长期困扰分子印迹发展的非特异性识别问题.

对于蛋白质、细菌等复杂物质的检测, Yang等人<sup>[78]</sup>也提出了一种表面细胞印迹SERS图谱平台. 如图9所示, 首先利用表面细胞印迹基底(surface cell imprinted substrate, SCIS)来捕获大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)并用SERS探针进行标记, 然后与SERS图谱技术结合, 该平台对大肠杆菌表现出优异的定量检测能力. 由此看来, 该MI-SERS传感器具有良好的普适性, 有望通过制备不同SCIS从而拓展到其他细菌的检测.

对于微塑料和纳米塑料这种新兴颗粒污染物, 生态效应和环境健康影响远超传统污染物, 然而其性状和类型复杂多样, 且不同添加剂、吸附污染物等与之共存, MI-SERS很难对其成功识别<sup>[79]</sup>. 因此, 目前还缺乏新策略来克服MI-SERS传感器用于微纳塑料等新污染物检测的障碍<sup>[80]</sup>.

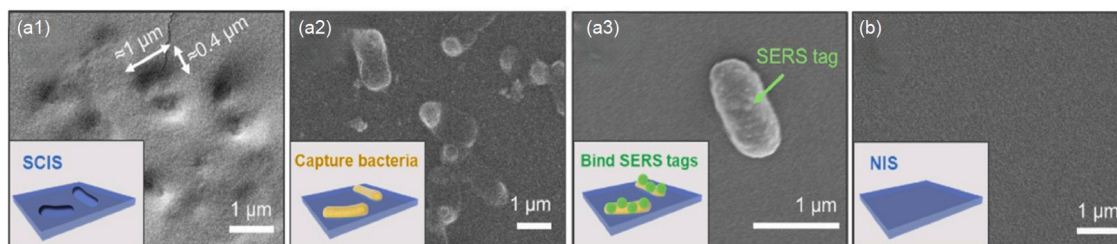


图9 (网络版彩色)预聚合4 min制备的SCIS(a1)、重新捕获大肠杆菌(*E. coli*)细胞后的SCIS(a2)、SERS探针标记的大肠杆菌细胞(a3)和非印迹基底(b)的SEM图<sup>[78]</sup>

Figure 9 (Color online) SEM images of the SCIS that prepared upon 4 min pre-polymerization (a1), the SCIS after re-capturing *E. coli* cells (a2), the SERS tags-labelled *E. coli* cell (a3), and the non-imprinted substrate (b)<sup>[78]</sup>

此外, 由于仪器价格昂贵、操作复杂、基底不稳定等原因, MI-SERS传感器的实际应用能力及普遍适用性仍有很大提升空间. 例如, 部分材料与有机物的亲和力和力较差、稳定性较低, 限制相应的SERS检测. 金属有机骨架(metal-organic framework, MOF)是指由金属离子簇和有机配体配位而成的晶体材料, 凭借其多孔结构, 对染料分子表现出优异的亲和性和富集能力. 对此, 使用MOFs-MIPs复合材料通过多种方式与贵金属结合后, 作为SERS活性基底, 实现对目标物的灵敏检测<sup>[25]</sup>.

从理论上讲, 各种印迹方法与所有可用的SERS基底都可用于构建MI-SERS传感器, 但是在实际的操作和应用中要达到预期效果并非易事. 通过不断优化, 选择合适的印迹方法以加强MIPs性能、选择合适的SERS基底以提高SERS性能; 综合考虑, 如何将不同的印迹方法与不同的SERS基底相结合, 发挥协同作用, 使得MI-SERS传感效能最佳. 在研究过程中, 要有意识地发现并归纳不同的MI-SERS传感器结构类型可能适用的不同应用场景. 例如, 在快检应用中, MIPs的两步检测操作通常复杂且耗时, 而单步SERS检测在复杂基质中需离心处理, 增加了清洗时间. 此外, 带有磁性材料的MIPs易被外部磁场收集, 表现出磁分离和目标识别的双重功能, 在快速分离方面具有明显优势. 针对增塑剂邻苯二甲酸二甲酯(dimethyl phthalate, DMP)检测成本高、选择性低、前处理复杂等问题, Zhang等人<sup>[81]</sup>用MIT合成铁磁纳米MIPs用于选择性识别富集DMP, 然后通过SERS光谱检测材料中DMP, 极大简化了预处理过程.

在实际应用中, 现场检测除了对快检技术有极高要求, 仪器的便携化也至关重要. 随着研究的增多、深入和当前对POCT的迫切需求, MI-SERS传感器亟待脱离复杂的操作和实验室环境, 进入市场供日常使用. 这就要求, MI-SERS传感器不仅能够电池供电甚至自供电, 无需繁琐的样品制备步骤, 而且能够通过智能手机的无线系统集成, 快速地进行数据收集、上传和分析, 进行批量重复性测量. MI-SERS传感器能够大规模生产并有较高的成本效益, 逐步向便捷化、智能化、去仪器化、可视化等方向发展, 对传感分析领域的发展将具有深远意义<sup>[11]</sup>.

#### 4.4 MI-SERS传感器的绿色可持续性

MI-SERS传感器在快速发展的同时, 也面临绿色

可持续性的挑战. 世界上许多国家已把“化学绿色化”作为新世纪化学进展的主要方向之一, MI-SERS传感器也应顺应潮流, 尽量减少或停止使用和产生可能危及人类健康、社区安全及生态环境等的有害的原料、溶剂和产物等<sup>[78]</sup>. 例如, 绿色印迹气体传感器对多种气体的同步和选择性检测非常值得推广, 它不仅大大减少了所需传感器的数量, 还可以减少操作人员接触化学品和危险气体, 降低化学品消耗和废弃物产生, 节省投入的能源和时间, 并降低分析成本<sup>[79]</sup>. 如果由此实现MI-SERS检测技术的绿色化, 必将成为传感器发展史中又一个里程碑式的飞跃.

电磁效应大多发生在贵金属基板上, 因此, SERS活性纳米结构基底主要聚焦于金、银和铜等贵金属, 但其成本高、光谱均匀性差和生物相容性差的缺点限制了SERS发展. 为了降低成本, 拓宽SERS检测领域, 探索新型SERS基底迫在眉睫. 碳是一种易获得且成本低廉的材料, 碳纳米结构的电化学性能, 如更快的电子转移动力学、低剩余电流和可再生的表面, 使碳基纳米材料在传感应用中备受欢迎<sup>[82]</sup>. 还原氧化石墨烯作为石墨烯衍生物, 凭借特殊的物理化学性质、良好的生物相容性和消除复杂基质干扰的能力, 以及浮游植物衍生的纳米孔生物硅支架等均成为金属纳米结构涂层的天然候选材料<sup>[31,83]</sup>. 我们研究组<sup>[84]</sup>针对SERS基底成本高、环境污染造成的应用限制等问题, 提出了另一种解决思路: 通过分析不可回收SERS基底的原因, 实现SERS基底可回收并进行合理利用的相应策略, 从而响应绿色可持续发展.

综上, MI-SERS传感器凭借优异的认识选择性、超高灵敏度、无损、快速等分析性能, 在实验室环境下已被广泛应用并表现出巨大的优势和潜力, 但其商业化发展仍然任重道远. 以上概述的4个关键挑战对MI-SERS传感器从理论阶段到实现日常普及的进程, 有着重要影响. 只有妥善解决目前所遇到的成本、环保等问题和挑战, 实现规模化稳定生产, 才能跨越MI-SERS传感器应用从实验室到实际生活的鸿沟. 此外, 可以通过与人工智能、便携式设备、集成微流控等先进领域结合以及其他技术的联用<sup>[85]</sup>, 逐步实现在食品、环境、医药等复杂样品甚至活体中的精准POCT应用<sup>[86]</sup>. 我们相信, 以实际应用为导向, 结合前沿基础探索, 一定能持续推动MI-SERS传感器的高效构建与广泛应用.

## 参考文献

- 1 Chen J, Huang H. Sensors and detection technology (in Chinese). Beijing: Higher Education Press, 2010 [陈杰, 黄鸿. 传感器与检测技术. 北京: 高等教育出版社, 2010]
- 2 Ahmad O S, Bedwell T S, Esen C, et al. Molecularly imprinted polymers in electrochemical and optical sensors. *Trends Biotechnol*, 2019, 37: 294–309
- 3 Zhang X J, Qi G D, Yang M S, et al. Research progress in nanopore materials and sensors (in Chinese). *Chin J Anal Chem*, 2023, 51: 1867–1877 [张晓君, 奇国栋, 杨森森, 等. 纳米通道材料体系及纳米孔传感器的研究进展. 分析化学, 2023, 51: 1867–1877]
- 4 Tan F, Cong L, Li X, et al. An electrochemical sensor based on molecularly imprinted polypyrrole/graphene quantum dots composite for detection of bisphenol A in water samples. *Sens Actuat B-Chem*, 2016, 233: 599–606
- 5 Tong H F, Chen Z P, Liu W, et al. Metal-organic framework based sensing materials for the application of gas sensors (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 3594–3613 [童海峰, 陈再平, 刘伟, 等. 金属有机框架基敏感材料及其在气体传感器中的应用. 科学通报, 2023, 68: 3594–3613]
- 6 Arabi M, Chen L. Technical challenges of molecular-imprinting-based optical sensors for environmental pollutants. *Langmuir*, 2022, 38: 5963–5967
- 7 Huang X T, Li B, Mo T L, et al. Advances in tumor marker detection using surface-enhanced Raman spectroscopy. *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 1787–1798 [黄笑天, 李斌, 莫天录, 等. 基于表面增强拉曼光谱技术的肿瘤标志物检测进展. 科学通报, 2023, 68: 1787–1798]
- 8 Wen Y, Sun D, Zhang Y, et al. Molecular imprinting-based ratiometric fluorescence sensors for environmental and food analysis. *Analyst*, 2023, 148: 3971–3985
- 9 Wen Y, Sun D, Yu J, et al. Recent advances in molecular imprinting-based ratiometric fluorescence sensors (in Chinese). *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 196–206 [温宇浩, 孙大妮, 于佳洛, 等. 分子印迹比率荧光传感器研究进展. 中国科学: 化学, 2023, 53: 196–206]
- 10 Wang Y, Yan B, Chen L. SERS tags: Novel optical nanoprobe for bioanalysis. *Chem Rev*, 2013, 113: 1391–1428
- 11 Ma J, Yan M, Feng G, et al. An overview on molecular imprinted polymers combined with surface-enhanced Raman spectroscopy chemical sensors toward analytical applications. *Talanta*, 2021, 225: 122031
- 12 Wang Z, Zong S, Wu L, et al. SERS-activated platforms for immunoassay: Probes, encoding methods, and applications. *Chem Rev*, 2017, 117: 7910–7963
- 13 Xu K, Zhou R, Takei K, et al. Toward flexible surface-enhanced Raman scattering (SERS) sensors for point-of-care diagnostics. *Adv Sci*, 2019, 6: 1900925
- 14 Wang X Y, Li J H, Chen L X, et al. Advanced preparation technologies and strategies for molecularly imprinted materials (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2019, 64: 1352–1367 [王晓艳, 李金花, 陈令新. 分子印迹材料的先进制备技术与策略. 科学通报, 2019, 64: 1352–1367]
- 15 Li J, Sun D. Molecularly imprinted ratiometric fluorescence nanosensors. *Langmuir*, 2022, 38: 13305–13312
- 16 Haupt K, Medina Rangel P X, Bui B T S. Molecularly imprinted polymers: Antibody mimics for bioimaging and therapy. *Chem Rev*, 2020, 120: 9554–9582
- 17 Sun D, Song Z, Zhang Y, et al. Recent advances in molecular-imprinting-based solid-phase extraction of antibiotics residues coupled with chromatographic analysis. *Front Environ Chem*, 2021, 2: 703961
- 18 Chen L, Wang X, Lu W, et al. Molecular imprinting: Perspectives and applications. *Chem Soc Rev*, 2016, 45: 2137–2211
- 19 Yang T, Duncan T V. Challenges and potential solutions for nanosensors intended for use with foods. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16: 251–265
- 20 Shrivastav A M, Cvelbar U, Abdulhalim I. A comprehensive review on plasmonic-based biosensors used in viral diagnostics. *Commun Biol*, 2021, 4: 70
- 21 Sullivan M V, Henderson A, Hand R A, et al. A molecularly imprinted polymer nanoparticle-based surface plasmon resonance sensor platform for antibiotic detection in river water and milk. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414: 3687–3696
- 22 Luo Q, Yu N, Shi C, et al. Surface plasmon resonance sensor for antibiotics detection based on photo-initiated polymerization molecularly imprinted array. *Talanta*, 2016, 161: 797–803
- 23 Karimian N, Zavar M H A, Chamsaz M, et al. On/off-switchable electrochemical folic acid sensor based on molecularly imprinted polymer electrode. *Electrochem Commun*, 2013, 36: 92–95
- 24 Li J, Huang X, Ma J, et al. A novel electrochemical sensor based on molecularly imprinted polymer with binary functional monomers at Fe-doped porous carbon decorated Au electrode for the sensitive detection of lomefloxacin. *Ionics*, 2020, 26: 4183–4192
- 25 Xue Y, Shao J, Sui G, et al. Rapid detection of orange II dyes in water with SERS imprinted sensor based on PDA-modified MOFs@Ag. *J Environ Chem Eng*, 2021, 9: 106317
- 26 Zhao P, Liu H, Zhang L, et al. Paper-based SERS sensing platform based on 3D silver dendrites and molecularly imprinted identifier sandwich hybrid for neonicotinoid quantification. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 8845–8854



- 27 Cheshari E C, Ren X, Li X. Core-shell Ag-molecularly imprinted composite for SERS detection of carbendazim. *Int J Environ Anal Chem*, 2019, 100: 1245–1258
- 28 Ye J, Chen Y, Liu Z. A boronate affinity sandwich assay: An appealing alternative to immunoassays for the determination of glycoproteins. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 10386–10389
- 29 Zhu Y, Wu L, Yan H, et al. Enzyme induced molecularly imprinted polymer on SERS substrate for ultrasensitive detection of patulin. *Anal Chim Acta*, 2020, 1101: 111–119
- 30 Ren X, Cheshari E C, Qi J, et al. Silver microspheres coated with a molecularly imprinted polymer as a SERS substrate for sensitive detection of bisphenol A. *Microchim Acta*, 2018, 185: 242
- 31 Mugo S M, Lu W. Determination of  $\beta$ -estradiol by surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) using a surface imprinted methacrylate polymer on nanoporous biogenic silica. *Anal Lett*, 2021, 55: 378–387
- 32 Kou Y, Wu T, Zheng H, et al. Recyclable magnetic MIP-based SERS sensors for selective, sensitive, and reliable detection of paclobutrazol residues in complex environments. *ACS Sustain Chem Eng*, 2020, 8: 14549–14556
- 33 Guo X, Li J, Arabi M, et al. Molecular-imprinting-based surface-enhanced Raman scattering sensors. *ACS Sens*, 2020, 5: 601–619
- 34 Wang Z, Li H, Wang X, et al. Determination of 2,6-dichlorophenol by surface-enhanced Raman scattering with molecular imprinting. *Anal Lett*, 2018, 51: 2062–2072
- 35 Zhang Y, Su K, Ha Y, et al. Silver molecularly imprinting polymer for the determination of *p*-nitroaniline by surface enhanced Raman scattering. *Anal Lett*, 2019, 52: 1888–1899
- 36 Shahar T, Sicon T, Mandler D. Nanosphere molecularly imprinted polymers doped with gold nanoparticles for high selectivity molecular sensors. *Nano Res*, 2017, 10: 1056–1063
- 37 Arabi M, Ostovan A, Wang Y, et al. Chiral molecular imprinting-based SERS detection strategy for absolute enantiomeric discrimination. *Nat Commun*, 2022, 13: 5757–5770
- 38 Kamra T, Zhou T, Montelius L, et al. Implementation of molecularly imprinted polymer beads for surface enhanced Raman detection. *Anal Chem*, 2015, 87: 5056–5061
- 39 Ren X, Yang L, Li Y, et al. The integration of molecular imprinting and surface-enhanced Raman scattering for highly sensitive detection of lysozyme biomarker aided by density functional theory. *Spectrochim Acta Part A-Mol Biomol Spectr*, 2020, 228: 117764
- 40 Yan M, She Y, Cao X, et al. Correction to: A molecularly imprinted polymer with integrated gold nanoparticles for surface enhanced Raman scattering based detection of the triazine herbicides, prometryn and simetryn. *Microchim Acta*, 2019, 186: 215
- 41 Ekmen E, Bilici M, Turan E, et al. Surface molecularly-imprinted magnetic nanoparticles coupled with SERS sensing platform for selective detection of malachite green. *Sens Actuat B-Chem*, 2020, 325: 128787
- 42 Feng J, Li X, Cheng H, et al. A boronate-modified molecularly imprinted polymer labeled with a SERS-tag for use in an antibody-free immunoassay for the carcinoembryonic antigen. *Microchim Acta*, 2019, 186: 774
- 43 Xing R, Wen Y, Dong Y, et al. Dual molecularly imprinted polymer-based plasmonic immunosandwich assay for the specific and sensitive detection of protein biomarkers. *Anal Chem*, 2019, 91: 9993–10000
- 44 Arabi M, Ostovan A, Zhang Z, et al. Label-free SERS detection of Raman-inactive protein biomarkers by Raman reporter indicator: Toward ultrasensitivity and universality. *Biosens Bioelectron*, 2021, 174: 112825
- 45 Wang Y X, Li J H, Wang L Y, et al. Recent advances in applications of fragment/dummy molecularly imprinted polymers (in Chinese). *Chin J Chromatogr*, 2021, 39: 134–141 [王艺晓, 李金花, 王莉燕, 等. 片段/虚拟分子印迹聚合物的应用新进展. *色谱*, 2021, 39: 134–141]
- 46 Cao X, Zhao F, Jiang Z, et al. Rapid analysis of bitertanol in agro-products using molecularly imprinted polymers-surface-enhanced Raman spectroscopy. *Food Anal Methods*, 2017, 11: 1435–1443
- 47 Hu R, Tang R, Xu J, et al. Chemical nanosensors based on molecularly-imprinted polymers doped with silver nanoparticles for the rapid detection of caffeine in wastewater. *Anal Chim Acta*, 2018, 1034: 176–183
- 48 Ren X, Feng X, Jin M, et al. Dummy molecular imprinted polymers coated with silver microspheres *via* surface enhanced Raman scattering for sensitive detection of benzimidazole. *Spectrochim Acta Part A-Mol Biomol Spectr*, 2021, 249: 119321
- 49 Chen X, Fu X Y, Sun D N, et al. Recent advances in preparation and application of stimuli-responsive molecularly imprinted polymer (in Chinese). *Coast Sci*, 2022, 9: 24–39 [陈璇, 付信悦, 孙大妮, 等. 刺激响应分子印迹聚合物的制备与应用. *海岸科学*, 2022, 9: 24–39]
- 50 Arabi M, Ostovan A, Li J, et al. Molecular imprinting: Green perspectives and strategies. *Adv Mater*, 2021, 33: 2100543
- 51 Hu C, Peng F, Mi F, et al. SERS-based boronate affinity biosensor with biomimetic specificity and versatility: Surface-imprinted magnetic polymers as recognition elements to detect glycoproteins. *Anal Chim Acta*, 2022, 1191: 339289
- 52 Xu Y, Hassan M M, Ali S, et al. SERS-based rapid detection of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in food matrices using molecularly imprinted magnetic polymers. *Microchim Acta*, 2020, 187: 454
- 53 Li H, Wang X, Wang Z, et al. Thermo-responsive molecularly imprinted sensor based on the surface-enhanced Raman scattering for selective

- detection of R6G in the water. *Dalton Trans*, 2017, 46: 11282–11290
- 54 Pilot P, Signorini R, Durante C, et al. A review on surface-enhanced Raman scattering. *Biosensors*, 2019, 9: 57
- 55 Dai T, Xiao Z, Shan D, et al. Culture-independent multiplexed detection of drug-resistant bacteria using surface-enhanced Raman scattering. *ACS Sens*, 2023, 8: 3264–3271
- 56 Lee H K, Lee Y H, Koh C S L, et al. Designing surface-enhanced Raman scattering (SERS) platforms beyond hotspot engineering: Emerging opportunities in analyte manipulations and hybrid materials. *Chem Soc Rev*, 2019, 48: 731–756
- 57 Ren X, Li X. Flower-like Ag coated with molecularly imprinted polymers as a surface-enhanced Raman scattering substrate for the sensitive and selective detection of glibenclamide. *Anal Methods*, 2020, 12: 2858–2864
- 58 Zong C, Xu M, Xu L J, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy for bioanalysis: Reliability and challenges. *Chem Rev*, 2018, 118: 4946–4980
- 59 Yan B, Zhu Y, Wei Y, et al. Study on surface enhanced Raman scattering of Au and Au@Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> spherical dimers based on 3D finite element method. *Sci Rep*, 2021, 11: 8391
- 60 Chen S, Li X, Guo Y, et al. A Ag-molecularly imprinted polymer composite for efficient surface-enhanced Raman scattering activities under a low-energy laser. *Analyst*, 2015, 140: 3239–3243
- 61 Wang M, Wang Y, Qiao Y, et al. High-sensitive imprinted membranes based on surface-enhanced Raman scattering for selective detection of antibiotics in water. *Spectrochim Acta Part A-Mol Biomol Spectr*, 2019, 222: 117116
- 62 Li H, Zhang J, Wang D, et al. Synthesization of flexible SERS imprinted sensor based on Ag/GO composites and selective detection of antibiotic in aqueous sample. *Adv Powder Tech*, 2021, 32: 3405–3411
- 63 Cheshari E C, Ren X, Li X. Core-shell magnetic Ag-molecularly imprinted composite for surface enhanced Raman scattering detection of carbaryl. *J Environ Sci Health Part B*, 2021, 56: 222–234
- 64 Li H, Li Y, Wang D, et al. Synthesis of hydrophilic SERS-imprinted membrane based on graft polymerization for selective detection of *L*-tyrosine. *Sens Actuat B-Chem*, 2021, 340: 129955
- 65 Yang Q, Li J, Wang X, et al. Strategies of molecular imprinting-based fluorescence sensors for chemical and biological analysis. *Biosens Bioelectron*, 2018, 112: 54–71
- 66 Li Z, Askim J R, Suslick K S. The optoelectronic nose: Colorimetric and fluorometric sensor arrays. *Chem Rev*, 2019, 119: 231–292
- 67 Cesewski E, Johnson B N. Electrochemical biosensors for pathogen detection. *Biosens Bioelectron*, 2020, 159: 112214
- 68 Lu H, Xu S. Visualizing BPA by molecularly imprinted ratiometric fluorescence sensor based on dual emission nanoparticles. *Biosens Bioelectron*, 2017, 92: 147–153
- 69 Kantarovich K, Tsarfati I, Gheber L A, et al. Writing droplets of molecularly imprinted polymers by nano fountain pen and detecting their molecular interactions by surface-enhanced Raman scattering. *Anal Chem*, 2009, 81: 5686–5690
- 70 Li Y T, Yang Y Y, Sun Y X, et al. Electrochemical fabrication of reduced MoS<sub>2</sub>-based portable molecular imprinting nanoprobe for selective SERS determination of theophylline. *Microchim Acta*, 2020, 187: 203
- 71 Zhao B, Feng S, Hu Y, et al. Rapid determination of atrazine in apple juice using molecularly imprinted polymers coupled with gold nanoparticles-colorimetric/SERS dual chemosensor. *Food Chem*, 2019, 276: 366–375
- 72 Qin X, Liu J, Zhang Z, et al. Microfluidic paper-based chips in rapid detection: Current status, challenges, and perspectives. *TrAC Trends Anal Chem*, 2021, 143: 116371
- 73 Fan M, Andrade G F S, Brolo A G. A review on recent advances in the applications of surface-enhanced Raman scattering in analytical chemistry. *Anal Chim Acta*, 2020, 1097: 1–29
- 74 Ren X, Yang L, Li Y, et al. Design and synthesis of a sandwiched silver microsphere/TiO<sub>2</sub> nanoparticles/molecular imprinted polymers structure for suppressing background noise interference in high sensitivity surface-enhanced Raman scattering detection. *Appl Surf Sci*, 2021, 544: 148879
- 75 Chang L, Ding Y, Li X. Surface molecular imprinting onto silver microspheres for surface enhanced Raman scattering applications. *Biosens Bioelectron*, 2013, 50: 106–110
- 76 Li J, Yan H, Tan X, et al. Cauliflower-inspired 3D SERS substrate for multiple mycotoxins detection. *Anal Chem*, 2019, 91: 3885–3892
- 77 Liu Y, Qin Z, Liang A, et al. A new N/Fe doped carbon dot nanosurface molecularly imprinted polymethacrylate nanoprobe for trace fipronil with SERS/RRS dimode technique. *Talanta*, 2024, 269: 125417
- 78 Yang Y, Zeng C, Huang J, et al. Specific and quantitative detection of bacteria based on surface cell imprinted SERS mapping platform. *Biosens Bioelectron*, 2022, 215: 114524
- 79 Sun D N, Wen Y H, Hou M Y, et al. Applications of molecularly imprinted materials for screening and recognition of new pollutants (in Chinese). *Chem Reagent*, 2023, 45: 1–10. [孙大妮, 温宇浩, 侯铭洋, 等. 分子印迹材料在新污染物筛查与识别中的应用. *化学试剂*, 2023, 45: 1–10]
- 80 Ostovan A, Arabi M, Wang Y, et al. Greenificated molecularly imprinted materials for advanced applications. *Adv Mater*, 2022, 34: 2203154
- 81 Zhang T, Guan A, Wang G, et al. Magnetic molecularly imprinted nanoparticles for rapid and selective detection of dimethyl phthalate in water using SERS. *ACS Sustain Chem Eng*, 2023, 11: 11149–11160

- 82 Cardoso A R, Marques A C, Santos L, et al. Molecularly-imprinted chloramphenicol sensor with laser-induced graphene electrodes. [Biosens Bioelectron](#), 2019, 124-125: 167–175
- 83 Li H, Wang X, Wang Z, et al. A polydopamine-based molecularly imprinted polymer on nanoparticles of type SiO<sub>2</sub>@rGO@Ag for the detection of  $\lambda$ -cyhalothrin *via* SERS. [Microchim Acta](#), 2018, 185: 193
- 84 Zhang Z, Yang S, Zhao R, et al. Recyclable surface-enhanced Raman scattering substrate-based sensors for various applications. [ACS Sustain Chem Eng](#), 2023, 11: 1278–1293
- 85 Sharipov M, Ju T J, Azizov S, et al. Novel molecularly imprinted nanogel modified microfluidic paper-based SERS substrate for simultaneous detection of bisphenol A and bisphenol S traces in plastics. [J Hazard Mater](#), 2024, 461: 132561
- 86 Neng J, Wang J, Wang Y, et al. Trace analysis of food by surface-enhanced Raman spectroscopy combined with molecular imprinting technology: Principle, application, challenges, and prospects. [Food Chem](#), 2023, 429: 136883



Summary for “分子印迹表面增强拉曼散射传感器的构建与应用”

# Construction and application of molecular imprinting-based surface-enhanced Raman scattering sensors

Xuan Chen<sup>1,3</sup>, Yuhao Wen<sup>1</sup>, Na Zhou<sup>1</sup>, Xiaolin Cao<sup>2</sup>, Maryam Arabi<sup>1</sup>, Ling Ji<sup>4</sup>, Zhiyang Zhang<sup>1\*</sup>, Lingxin Chen<sup>1,5</sup> & Jinhua Li<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup> Shandong Key Laboratory of Coastal Environmental Processes, CAS Key Laboratory of Coastal Environmental Processes and Ecological Remediation, Shandong Research Center for Coastal Environmental Engineering and Technology, Yantai Institute of Coastal Zone Research, Chinese Academy of Sciences, Yantai 264003, China;

<sup>2</sup> College of Life Sciences, Yantai University, Yantai 264006, China;

<sup>3</sup> College of Marine Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

<sup>4</sup> Yantai Marine Environment Monitoring Center, State Oceanic Administration, Yantai 264006, China;

<sup>5</sup> School of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China

\* Corresponding authors, E-mail: [zyzhang@yic.ac.cn](mailto:zyzhang@yic.ac.cn); [jhli@yic.ac.cn](mailto:jhli@yic.ac.cn)

Surface-enhanced Raman scattering (SERS) is an ultra-sensitive vibrational spectroscopy technique used for the characterization and determination of targeted analytes, leveraging the surface enhancement effect. This effect provides structural information about target molecules by measuring their vibration characteristics, akin to fingerprints, and offers advantages such as strong identification, high resolution, and non-destructiveness to samples. As a powerful optical fingerprint technology, SERS can amplify the scattered signal of the target object on the surface of metal nanostructures by millions of times. Consequently, compared with traditional Raman spectroscopy, SERS provides more accurate and sensitive qualitative and quantitative information, showcasing great development potential in numerous fields and finding utility in various detection platforms such as new nanoprobe and instant diagnosis. However, in analytical applications involving complex samples, SERS is susceptible to interference from matrix impurities, making it difficult to quickly identify target objects and limiting its application scope. Therefore, improving the anti-interference ability and selectivity of SERS has always been an important challenge, with molecular imprinting technology (MIT) offering a potential solution. MIT, a multidisciplinary technology capable of mimicking antigen-antibody interactions and constructing selective recognition sites in molecularly imprinted polymers (MIPs), presents a promising avenue. Molecular imprinting-based SERS (MI-SERS) sensors, utilizing MIPs with predictable structure, recognition specificity, and application universality as the recognition/transduction element, combined with the SERS detection technology characterized by fingerprint recognition, non-destructiveness, high sensitivity, and rapidity, demonstrate significantly improved analytical performances. MI-SERS sensors have become an emerging research hotspot due to their outstanding features of high efficiency, precision, and non-destructiveness, showing broad development prospects in fields such as environmental monitoring, food safety, biomedicine, and beyond by providing effective methods for trace analysis of complex matrices. However, the application of MIPs often encounters challenges such as template leakage and low binding capacity, compounded by limitations of the SERS assay itself, hindering further development. While relevant applications of MIPs combined with SERS have been reported, comprehensive reviews on the development of MI-SERS sensors are relatively scarce. In this context, we comprehensively review recent advances in the construction and application of MI-SERS sensors. Firstly, the review will introduce the fundamental sensing mechanisms of MI-SERS sensors. This will be followed by a structural classification based on various usage scenarios, operating procedures, and detection modes. Secondly, typical examples will be examined, focusing on two key aspects: MIPs preparation and SERS substrate improvement. New imprinting strategies and optimization of substrate preparation conditions will be elaborated upon to enhance sensing performance. Furthermore, the review will highlight the point-of-care testing applications of MI-SERS sensors, particularly in relation to the development of portable devices. Finally, the challenges faced by MI-SERS sensors, including stability, enhancement mechanism, universality, and environmental sustainability, will be addressed. Possible solutions to these challenges will be proposed. It is emphasized that addressing current issues such as cost and eco-friendliness, and achieving large-scale stable production, are crucial steps towards bridging the gap from laboratory to real-world applications of MI-SERS sensors. The review will stress the importance of incorporating platform cost, adaptability, and environmental considerations into the early design strategy of MI-SERS sensors, especially those developed for non-laboratory environments. By integrating MI-SERS sensors with advanced technologies such as artificial intelligence, portable devices, and integrated microfluidics, the review aims to realize accurate, rapid, and interference-resistant *in-situ* detection in complex matrices such as food, environment, medicine, and biological samples. By aligning with practical applications, the review will continuously promote MI-SERS sensing technology to improve detection efficiency, thereby facilitating the efficient construction and widespread adoption of MI-SERS sensors.

**molecular imprinting, surface-enhanced Raman scattering, sensor, construction strategy**

doi: [10.1360/TB-2024-0168](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0168)