

研究計畫編號：110mof107

財政部 110 年度研究報告

建立表面增強拉曼光譜技術應用於通關貨物上檢測

研究單位：財政部關務署基隆關

研究人員：呂國豪、黃愷荔、鄭雅玲、吳思穎

中華民國 110 年 12 月

財政部 110 年度自行研究報告提要表

(研究報告總字數：28,138 字)

研究報告名稱：建立表面增強拉曼光譜技術應用於通關貨物上檢測

研究單位：財政部關務署基隆關

研究人員：呂國豪、黃塏荔、鄭雅玲、吳思穎

研究期間：110.1.1~110.12.31

報告內容提要

一、研究動機與目的

行政院 106 年 5 月提出新世代反毒策略，除一般常見毒品外，新興毒品與前驅物質亦為查緝重點。海關利用可攜式儀器作為查緝工具檢視貨物。

台灣海關於 107 年起逐年增購手持式拉曼光譜儀，利用拉曼光譜與資料庫比對確認該物質成分。海運關區大都使用 785nm 波長的手持式拉曼光譜儀，在使用上部份樣品如天然物、芬坦尼、農藥等會有強螢光反應，造成拉曼散射訊號被掩蓋。

近年來因為電子煙氾濫，其煙油中參雜混合了許多化學物質，例如四氫大麻酚(Tetrahydrocannabinol，簡稱 THC)、大麻二酚(Cannabidiol，簡稱 CBD)、尼古丁(Nicotine)等，為毒品危害防制條例或藥事法所列管物質。為檢驗是否含上述物質，需將樣品檢送至化驗室，使用氣相層析質譜儀(GC-MS)分析，往來運送耗時。

表面增強拉曼光譜技術(Surface-enhanced Raman spectroscopy，簡稱 SERS)能將拉曼光譜特定訊號在粗糙金屬表面的存在下，因電磁效應或是電荷轉移效應下增強 10^6 倍以上，是個對於特定物質分析的強大工具。

本研究希望以現有手持式拉曼儀器結合 SERS 技術測得煙油中尼古丁為基礎架構，將 SERS 技術導入海關查緝現場中，並延伸應用到通關常見需要化驗的貨物上如藥物、毒品、酒類等。

二、研究方法與過程

電子煙氾濫，海關與衛生單位邊境上查緝與檢驗上有不小的困擾，煙油中的成分會影響到法規的適用，為確定是否含尼古丁，邊境上大量樣品送至衛生單位檢驗，影響到常規的檢驗項目與檢驗量能。

109 年陽明交通大學林校長奇宏研究團隊來訪，介紹利用奈米孔穴陽級氧化鋁作為模板，接著以電化學方式，在其長出可控制大小與間距的奈米銀，並以此奈米銀為基材，將樣品煙油於未經前處理下，在桌上型拉曼光譜儀以 633nm 波長雷射照射後，收集其散射拉曼訊號，能觀察到尼古丁在拉曼位移 1030cm^{-1} 特有訊號，能大量快速檢驗。但該技術未能在海關實驗室重現。可能是該基材

奈米銀在運輸過程遭污染或破壞。

海關團隊以此為發想，如果能以現有的手持式拉曼光譜儀結合表面增強拉曼光譜技術，除了可以解決查驗現場尼古丁檢測問題，也可以藉由加強後的拉曼訊號，克服遭螢光覆蓋的問題，同時應用到其他分析物上。藉由大量搜尋國際科學期刊，分析各種奈米材料、製程的優缺點，最後以斜角沉積(Oblique Angle Deposition, 簡稱 OAD)奈米銀為基材，成功偵測到煙油中的尼古丁，也克服了螢光的干擾。

三、研究發現與建議

(一) 研究發現

1. 使用現有手持式拉曼光譜儀，結合 SERS 技術，成功測得煙油中尼古丁

我們建立一個簡單的分析流程(assay)：採用 OAD 基材，訂製特用載台，將分析物未經處理滴至基材表面，結合既有的 BWTek 785nm 手持式拉曼光譜儀，獲得拉曼散射圖譜，再經由軟體判斷光譜特徵峰，能快速現場檢測混合物中是否含感興趣的特定分子(如煙油中的尼古丁)。經盲測 16 個通關線上煙油樣品，再與氣相層析質譜儀儀比對，準確率達 93% 以上，大大的減少分析時間。這個技術的好處能簡單快速現場即可檢驗分析混合物。

2. 區分來貨為管制的白酒或是開放的伏特加

先利用隨機取的伏特加酒來尋找特徵峰，再與其他 7 種酒類做圖譜上的比對，看是否與伏特加相符，結果顯示白酒、米酒、利口酒、葡萄酒都能成功的與伏特加區分。在比對萊姆酒的地方出現了偽陽性，仔細觀察可以發現，伏特加與低酒精度的酒，在圖譜上差異極大，酒精度高的酒相似度就變得比較高，但是看起來白酒與伏特加還是有差異，或許可以再進一步利用其他統計方式，例如主成分分析(Principal components analysis, 簡稱 PCA)，用分群的方式將各種酒類分開。

3. 克服螢光干擾

以 4 級毒品麻黃鹼(Ephedrine)測試，我們一開始就知道麻黃鹼在 785nm 波長下會有螢光的干擾，利用 SERS 的幫助下能夠用 785nm 波長下得到有效的拉曼圖譜。

4. 快速不明粉末分析，以威而鋼(Sildenafil)為例

Sildenafil 是一個第 5 型磷酸二酯酶抑制劑，會被濫用加入到一些營養補充品中，看起來讓補充品能治療勃起功能障礙。Sildenafil 會被故意添加到一些日常補充品、草藥或者是酒類之中。在海關通關實務上，發現很多不明的藥丸，不明粉末添加了 Sildenafil，受限於複雜的樣品需預先提取與萃取，傳統上分析 Sildenafil 的方法時間需要 30 分鐘以上。傳統的方法對於分析 Sildenafil 有相當好的感度，但是複雜且耗費時間的前處理、大型的儀器與金錢上的花費，使這些方法受到某種程度的侷限。我們利用上述建立的分析流程，不到 10 分鐘就快速且精準的檢驗出 8 個樣品中是否含有 Sildenafil。

(二) 研究建議

1. 持續精進表面增強拉曼光譜技術的應用

本次研究建立表面增強拉曼光譜技術(SERS)分析流程(assay)，應能夠更廣泛的應用。以卡西酮類毒品為例，在使用氣相層析質譜儀(GC-MS)，經層析進入到質譜儀時，電子會將其擊碎成細小的碎片，導致無法確定其結構，但如果能得到一系列的卡西酮類的標準品，並以表面增加拉曼光譜增強訊號再利用統計的方式，如 PCA 預計可以較層析法之外以光譜分析的方式快速分辨其異構物。在分析酒類應用上，目前國際上使用 SERS 技術來分析葡萄酒的產地，以此為基礎，加上海關替國庫署代測進口酒類，將會有大量的樣品，可有大量的分析樣本，建立一個大的數據庫來以光譜法的方式來辨別酒類。

2. 785nm 拉曼光譜儀螢光的效應對邊境查緝的隱憂

最近一次 TFDA 新興影響精神物質(NPS)標準品資料庫更新 286 個樣品中，以 BWTek785nm 拉曼光譜儀可得 201 個有效光譜，其他 85 個樣品因螢光的干擾而無法辨識，占了全數的 1/3，表示有 1/3 列管的物質，因為儀器本身的天然限制，導致 NPS 有可能在邊境上無法及時被辨識出來。雖然 SERS 可以克服螢光，但是要一一的建立特徵訊號資料庫，反而會是一個浩大的工程，且預計將耗費巨資，也會造成樣品的損耗。建議海關邊境單位應使用不會造成螢光的 1064nm 波長拉曼光譜儀為主，以 785nm 波長為輔。使用 785nm 波長拉曼光譜儀可以加上 SERS，用來偵測混合物是否含特定物質。再者為避免 1064nm 波長拉曼光譜儀有時會有訊號太弱造成與雜訊相似的誤判，建議機關可以購入與拉曼互補而價格相對便宜且圖譜資料庫大的紅外線光譜儀輔助。

3. 增加與研究鑑識單位交流

台灣海關非 WCO 會員國，無法像其他國家海關可以互相交流學習，日本海關甚至替其他國家代為培訓化驗人才或是代為建立符合 WCO 規範的實驗室。應與國內的鑑識單位如：刑事局、憲兵、調查局等單位交流，像是本次研究計畫就是與陽明交大交流之後的成果。

4. 新興毒品鑑定儀器

毒品目前以化學合成多樣化為趨勢，如果只以標準品比對的分析方式，將會與管制毒品的法規一樣趕不上毒梟的想像力。所以化驗單位須要有能夠分析分子結構的能力與儀器。仰賴精密的儀器分析如 LC-MS/MS 或是 NMR。但這些儀器屬高單價儀器，海關單位屬性與預算編列的問題此類儀器難有預算可以購買新機，建議研究型機構在淘汰儀器時可以先詢問海關，如果有需要時可以無償轉移給海關單位。

關鍵字：表面增強拉曼光譜、SERS、奈米、煙油

目錄

研究報告提要表.....	I
目錄.....	IV
圖目錄.....	VI
表目錄.....	VIII
第一章、研究動機與目的.....	1
第二章、文獻回顧.....	2
2.1 拉曼散射光譜.....	2
2.1.1 拉曼光譜原理.....	2
2.1.2 拉曼光譜設備.....	4
2.2 表面增強拉曼散射.....	7
2.2.1 影響增強的參數.....	10
2.2.2 合成技術.....	12
2.3 電子煙.....	15
2.3.1 電子煙介紹.....	15
2.3.2 電子煙在台灣現況.....	16
2.3.3 尼古丁介紹.....	17
2.3.4 偽裝偽標.....	18
2.3.5 煙油中其他成分.....	21
2.3.6 電子煙油毒理分析.....	23
2.3.7 電子煙分析方法.....	24
2.4 拉曼光譜檢測尼古丁.....	27
2.4.1 尼古丁的 SERS 研究.....	27
2.4.2 煙油的 SERS 研究.....	30
2.4.3 手持式拉曼光譜儀偵測案例.....	31
2.5 本研究目標.....	31
第三章、實驗方法.....	33
3.1 材料.....	33

3.2 儀器.....	33
3.3 分析軟體.....	33
3.4 實驗方法.....	33
3.4.1 菸油、麻黃鹼、Sildenafil 部分.....	33
3.4.2 酒類部分.....	33
第四章、結果與討論.....	35
4.1 不同基材選擇.....	35
4.1.1 測試沒有 SERS 基材下原始的拉曼圖譜.....	36
4.1.2 測試奈米金紙片.....	37
4.1.3 測試奈米銀玻璃片.....	38
4.1.4 測試奈米金金片.....	39
4.1.5 測試傾斜角蒸鍍(OAD)奈米銀柱.....	41
4.2 OAD 基材與菸油測試.....	43
4.2.1 測試基材穩定性.....	43
4.2.2 測試尼古丁濃度(10.100.1000ppm)與特徵峰強度關係.....	44
4.2.3 模擬市售煙油含尼古丁煙油進行測試.....	44
4.2.4 測試含苯甲酸煙油.....	45
4.2.5 拉曼光譜儀積分時間測試.....	46
4.2.6 比較含尼古丁與未含尼古丁的市售煙油樣品.....	46
4.2.7 分析通關線上委託的樣品.....	48
4.3 酒類區分.....	53
4.4 克服螢光干擾.....	59
4.5 應用藥物分析，以威而鋼 Sildenafil 為例.....	61
第五章、結論.....	64
參考資料.....	67

圖目錄

圖 1 光與物質散射狀況.....	2
圖 2 拉曼光譜與紅外光譜.....	3
圖 3 吡啶(pyridine).....	4
圖 4 光譜儀.....	6
圖 5 表面增強拉曼散射(SERS)示意圖.....	7
圖 6 LSPR 局域表面電漿共振.....	9
圖 7 熱點與電場.....	11
圖 8 奈米粒子形狀與 SERS 效應關係.....	12
圖 9 傾斜角沉積.....	13
圖 10 傾斜角沉積的縱向剖面圖.....	14
圖 11 電子煙 1~4 代變化.....	15
圖 12 尼古丁拉曼圖譜與尼古丁經 SERS 強化過後拉曼圖譜.....	28
圖 13 pH 值影響尼古丁的訊號.....	28
圖 14 在不同 pH 下的尼古丁.....	29
圖 15 不一樣製備方式的 SERS 基材.....	35
圖 16 在沒有 SERS 基板下測得拉曼訊號.....	36
圖 17 奈米金紙片測試菸油結果.....	37
圖 18 奈米銀玻璃片測試菸油結果.....	38
圖 19 奈米金金片測試菸油結果.....	39
圖 20 將奈米金紙片與奈米金金片使用手持式拉曼結果.....	40
圖 21 傾斜角蒸鍍(OAD)奈米銀柱測試菸油結果.....	41
圖 22 OAD 基材.....	41
圖 23 OAD 基材載具.....	42
圖 24 OAD 基材表面疏水性.....	42
圖 25 空白基材在空氣中穩定性測試.....	43
圖 26 不同濃度尼古丁與特徵峰(1030cm^{-1})強度關係.....	44
圖 27 模擬市售含尼古丁菸油.....	45

圖 28 苯甲酸與含尼古丁菸油.....	45
圖 29 測試疊圖時間與訊號強弱.....	46
圖 30 含尼古丁菸油與未含尼古丁市售煙油測試.....	47
圖 31 貨樣北竹快字第 1100012 號.....	48
圖 32 貨樣 AB003506、AB003263-1、AB003263-2 號.....	49
圖 33 貨樣 AB003513、AB002374~79 號.....	49
圖 34 利用多種軟體分析 SERS 圖譜.....	50
圖 35 貨樣 AB002378 氣相層析圖.....	51
圖 36 手持式拉曼光譜儀結合表面增強技術應用於通關貨物檢測...52	
圖 37 高粱酒 58 度、絕對伏特加、食用酒精 SERS 圖.....	53
圖 38 4 種伏特加 SERS 圖譜.....	54
圖 39 大吟釀與伏特加 SERS 圖譜.....	54
圖 40 料理米酒與伏特加 SERS 圖譜.....	55
圖 41 白葡萄酒與伏特加 SERS 圖譜.....	55
圖 42 金門陳高與伏特加 SERS 圖譜.....	56
圖 43 利口酒與伏特加 SERS 圖譜.....	56
圖 44 韓國燒酒與伏特加 SERS 圖譜.....	57
圖 45 萊姆酒與伏特加 SERS 圖譜.....	57
圖 46 未使用 SERS 與使用 SERS 幫助下麻黃鹼圖譜.....	60
圖 47 Sildenafil SERS 圖譜以 preprocess tool 分析特徵峰.....	61
圖 48 測試樣品是否含 Sildenafil.....	62

表目錄

表 1 尼古丁純拉曼與 SERS 增加後訊號位置.....	29
表 2 菸油樣品 GC-MS 與 SERS 分析結果.....	51
表 3 利用 SERS-G 軟體比對是否符合 Vodka 特徵峰.....	58
表 4 SERS-G 軟體分析是否含 Sildenafil.....	63

第一章、研究動機與目的

行政院106年5月提出新世代反毒策略，除一般常見毒品外，將新興毒品與前驅物質亦列為查緝重點。海關利用可攜式儀器作為查緝工具檢視貨物。

台灣海關於107年起逐年增購手持式拉曼光譜儀，利用拉曼光譜與資料庫比對確認該物質成分。

海運關區大都使用785nm 波長的手持式拉曼光譜儀，在使用上部份樣品如天然物、芬坦尼、農藥等會有強螢光反應，造成拉曼散射訊號被掩蓋。

近年來因為電子煙氾濫，其煙油中參雜混合了許多化學物質，例如四氫大麻酚(Tetrahydrocannabinol，簡稱 THC)、大麻二酚(Cannabidiol，簡稱 CBD)、尼古丁(Nicotine)等，為毒品危害防制條例或藥事法所列管物質。為檢驗是否含上述物質，需將樣品檢送至化驗室，使用氣相層析質譜儀(GC-MS)分析，往來運送耗時。

表面增強拉曼光譜技術(Surface-enhanced Raman spectroscopy，簡稱 SERS)能將拉曼光譜特定訊號在粗糙金屬表面的存在下，因電磁效應或是電荷轉移效應下增強 10^6 倍以上，是個對於特定物質分析的強大工具。

本研究希望以現有手持式拉曼儀器結合 SERS 技術測得煙油中尼古丁為基礎架構，將 SERS 技術導入海關查緝現場中，並延伸應用到通關常見需要化驗的貨物上如藥物、毒品、酒類等。

二、文獻回顧

2.1 拉曼散射光譜^{1,2}

在化學感應器、生物影像和材料特徵方面應用的發展下，拉曼光譜吸引各種科學領域的專家越來越多的興趣。拉曼效應源於光的非彈性散射，它可以直接探測分子和材料中的振動狀態。儘管與紅外光譜相比有許多優勢，但自發拉曼散射非常弱，因此出現了各種增強型拉曼光譜技術，如表面和尖端增強拉曼散射光譜。以下介紹拉曼光譜技術的原理與設備考慮因素。

2.1.1 拉曼光譜原理

光與物質的相互作用有多種形式：螢光和磷光是物質吸收光能量之後再發射光的例子。當光與物質相互作用時，光的振盪電磁場會擾亂物質中的電荷分佈，這會導致能量和動量的交換，使物質處於改變狀態。包括液體和氣體中的電子激發、分子振動或旋轉振動，固體中的電子激發和光聲子，以及等離子體中的電子等離子體振盪。

當入射光子與晶格或分子相互作用時，它可以彈性或非彈性地散射。大多數的光被彈性散射（散射光子的能量等於入射光子的能量）。這種類型的散射通常稱為瑞利散射。而光的非彈性散射（即，散射光子的能量不等於入射光子的能量）被稱為拉曼散射如圖¹。這種非彈性過程使分子處於修改的振動狀態。分子對光的拉曼散射首先由 Smekal 在 1923 年使用經典量子理論預測，並在 1928 年由 Raman 和 Krishnan 進行實驗觀察。

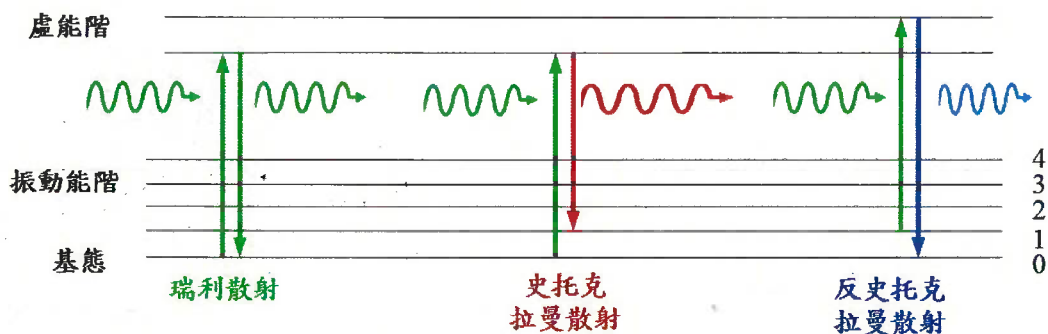


圖1 光與物質散射狀況

在首次觀察半世紀後，拉曼光譜開始成為其他光學計量技術中的一項重要分析技術，因特性的關係，能與紅外光譜互補，如圖2。相同的化合物下，其紅外光吸收頻率與拉曼位移相等，均代表振動能階的能量，兩者都反映分子的結構信息。紅外光吸收光譜當存在水和其他極性溶劑時，因為這些介質通常會強烈吸收紅外區域的光，但對於拉曼而言，對於水的訊號極其微小。因兩者的產生機制不同，紅外光吸收是由振動引起分子偶極矩變化產生的。拉曼散射是由於鍵上電子雲分布產生瞬間變形引起暫時極化，是極化率的改變，產生誘導偶極，當返回基態時發生的散射。散射的同時電子雲也恢復原態。某些量子態之間的拉曼散射躍遷是被禁止的。對於具有對稱中心的分子來說，具有一互斥規則：與對稱中心有對稱關係的振動，紅外光不具活性，拉曼具活性；與對稱中心無對稱關係的振動，紅外光具活性，拉曼不具活性。

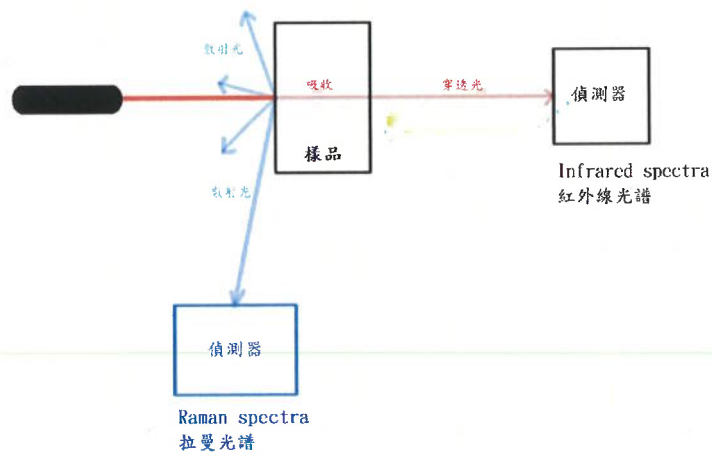


圖2 拉曼光譜與紅外光譜(前者為光的散射，單位為拉曼位移。後者為光的吸收，單位為波數)

1974 年，Fleischmann 等人⁴。使用拉曼光譜來區分兩種吸附在銀電極表面的吡啶 (pyridine, 圖3)，以減輕水的吸收效應。這個實驗是對 SERS 的第一次偶然觀察，也是因為吡啶結構對於此效應增強幅度大，所以設計本次研究含有吡啶的尼古丁分子為切入 SERS 技術主要目標。

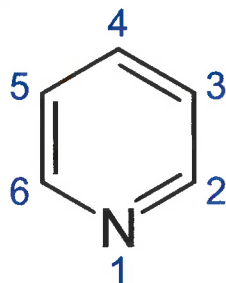


圖3 吡啶 (pyridine)

在自發拉曼散射的情況下，拉曼效應很弱；通常，每 10^8 個入射輻射中就只有有 1 個經歷自發拉曼散射。從虛擬激發態到終態的轉變可以在任何時間點發生，也可以根據概率發生在任何可能的終態。因此，自發拉曼散射是一個非相干 (incoherent) 過程。輸出信號功率與輸入功率成正比，以隨機方向散射並取決於極化位向。例如，在氣態分子系統中，相對於入射光的分子位向是隨機的，因此它們的偏振波矢量也將是隨機的。此外，強度和偏振取決於測量光的方向。散射光譜在所有拉曼模式下均呈現陡峰 (sharp)；光譜峰的相對強度由每個拉曼模式的散射截面 (cross-section) 決定。光子可以在發生拉曼散射之前經歷連續的瑞利散射事件，因為拉曼散射的可能性遠低於瑞利散射。

2.1.2 拉曼光譜設備

拉曼效應是一個非常微弱的過程，因此需要單色、窄光束和高強度雷射來產生高品質的拉曼光譜。微電子技術的開發，例如步進電機驅動器、光子計數器、數字數據採集和計算處理系統，可以進一步提高光譜的品質³。

雷射波長的選擇取決於所需的應用。較低的可見光波長和紫外線會在有機材料中引起強烈的螢光，這會掩蓋拉曼訊號。因此，較長的可見光或近紅外波長雷射通常適用於研究有機材料，因為它減少了光

致發光。然而，拉曼信號強度與雷射的波長成反比。因此，更長波長的光需要更長的採集時間。

拉曼光譜最常使用以785nm雷射進行採集。通常選擇這種波長光源，因為它平衡了拉曼訊號強度、螢光、檢測器靈敏度，以及具有成本效益的高品質雷射之間的競爭因素⁵。但最近有研究指出²³，利用785nm與1064nm波長雷射的手持式拉曼光譜儀，測試由街頭上買到含有新興影響精神物質的藥錠，使用785nm雷射的光譜儀，因為螢光干擾，僅有不到30%的檢出率，而1064nm波長的光譜儀有7成以上的檢出率⁶。對於海關目前以檢出毒品、藥物為主要目的使用者，購買何種波長的拉曼光譜儀值得檢討。

拉曼散射是根據入射光源波長的波長偏移來測量的。理想情況下，用於拉曼測量的照明源應該是單一波長。然而，所有雷射源都具有稱為線寬的波長光譜。雷射的線寬通常以赫茲為單位進行測量，對於拉曼應用中使用的固態雷射，其線寬通常 >1 MHz。拉曼光譜應先選擇窄線寬，因為拉曼散射過程中測量的位移受雷射寬的限制。

用於拉曼光譜的雷射，需要在長時間得使用過程中於波長和功率方面保持穩定。拉曼光譜通常是在長的積分時間內收集的，並且可以進行多次採集，如果光源的波長在測量過程中發生漂移，那麼拉曼峰也會發生漂移，因為拉曼測量是作為相對於入射光的偏移來測量的。測量之間的波長漂移也是一個問題，因為它會導致峰值移動，從而使測量之間比較變得困難。出於類似的原因，光源的輸出功率穩定性也很重要。如果雷射功率隨測量而漂移，則無法輕鬆進行定量比較。

光譜儀(圖4)是用於測量拉曼光譜的任何裝置的核心組件。光譜儀應與所用雷射源的波長相匹配。如果應用需要解析間隔很近的拉曼峰，那麼光譜分辨率是關鍵。光譜儀的光譜分辨率在很大程度上取決於光譜儀入口處的狹縫寬度、光譜儀的焦距、色散、光柵(或稜鏡)的尺寸以及探測器的尺寸和靈敏度。在考慮給定應用的實驗設計時，需要在整體光譜範圍和分辨率之間進行權衡。在弱拉曼訊號的情況下，

優化信噪比是當務之急。用於拉曼訊號檢測器的標準室溫矽基 CCD 零件的量子效率在 $\lambda = 800 \text{ nm}$ 以上退化。對於更長的波長，可以使用砷化銦鎵陣列零件，但這些零件靈敏度較低，噪聲水平和成本較高。

目前台北關多使用 $\lambda = 1064 \text{ nm}$ 手持式拉曼光譜儀，雖然幾乎不會產生螢光干擾，但是由於雷射的能量較弱，以及偵測器靈敏度低，造成訊號與雜訊比太小，造成的儀器誤判的案例也不少。

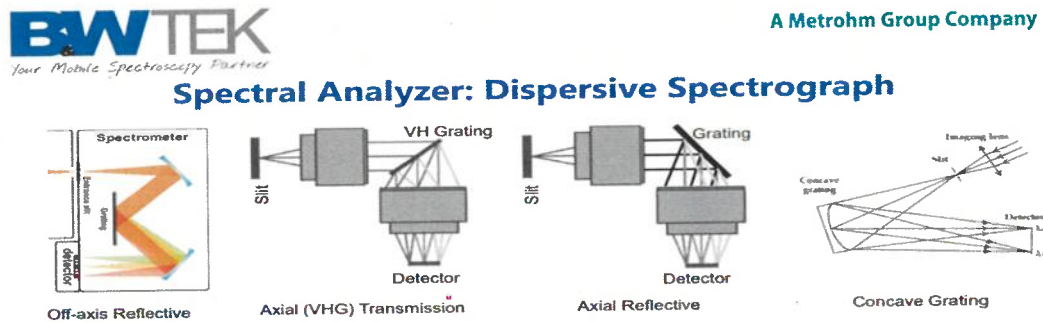


圖4 光譜儀(樣品經雷射照射後產生散射光，經 Notchfilter 後，經過一狹縫後，再經光譜儀分光後抵達偵測器)

2.2 表面增強拉曼散射⁷

將分析物放置在粗糙的金屬(奈米化金屬)表面上可以提供測量的拉曼信號的數量級增加，稱之為表面增強拉曼散射(Surface-Enhanced Raman Scattering，簡稱 SERS，圖5)。

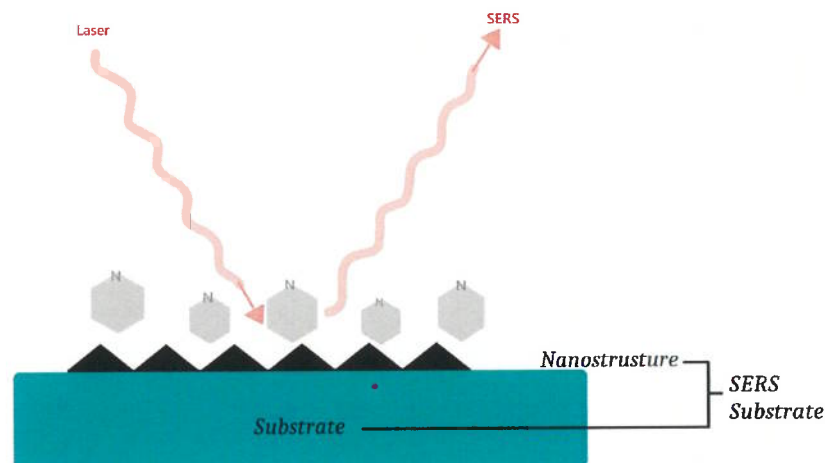


圖5 表面增強拉曼散射(SERS)示意圖

表面增強拉曼光譜已被廣泛用作超靈敏化學分析和生物分析的強大工具。它可用於食品安全、環境監測、疾病早期診斷、藥物檢測領域。1974年弗萊施曼等人於在研究銀電極粗糙表面上的吡啶(pyridine)時首次觀察到 SERS。

後來有人發現，它可以通過修改要放置分析物材料的表面來將拉曼信號增強幾個數量級。SERS 中增強的光-物質相互作用在某種程度上是可調節的，通過修改表面上金屬薄膜的表面奈米結構。電荷密度振盪（稱為表面電漿子，Surface Plasmon）的波長取決於這些表面奈米結構，並且可以局部增強光與物質的相互作用⁸。

表面電漿子是由金屬-電介質界面處的電磁輻射激發的自由導電電子的集體激發，獲得吸附或附著在奈米結構金屬表面上的分子或分子組件的詳細化學信息。

金屬奈米粒子的電漿子體特性，包括電漿子的共振頻率和在表面產生的電磁場的大小。這些特性在很大程度上取決於它們的類型、大小、形狀和成分以及介電環境²⁶。

表面增強拉曼信號的增強基於兩種機制：電磁增強和化學增強。電磁增強是由於貴金屬奈米結構的電漿子的激發，局部表面電漿子體將局部電場集中在金屬表面附近的“熱點”(hot spots)中，該“熱點”位於奈米結構的銳利邊緣或由於照明棒效應而集中的自由電荷載流子區域⁹。當拉曼散射分子受到金屬表面產生的強電磁場作用時，電場強度越高，分子極化越強，從而獲得更高的感應偶極矩，這與拉曼散射光的強度直接相關。電磁增強被認為是增強機制的主要組成部分(10^4-10^7 的增強貢獻)。化學增強是由於金屬和等離子體奈米結構上的吸附分子之間的電荷轉移。化學增強的貢獻較小($10-10^2$)，其大小取決於分子的化學結構⁷。

電磁增強導致了許多 SERS 基材(substrate)的發展，這些基材可以分為兩類：1. 在固體基材上製造的金屬奈米結構¹¹ 2. 奈米粒子的膠體懸浮液¹⁰。固體(solid)基材，主要由固態矽或玻璃片上的金屬奈米結構製成；膠體(colloid)基材，主要由金屬奈米顆粒組成。膠體基材的製備工藝簡單，SERS 性能優良。然而，奈米顆粒的尺寸和形態較難控制。此外，奈米顆粒很容易在溶液中聚集，金屬奈米粒子溶液可能會因長期儲存或振動而失效，這些將導致不均勻和不穩定的 SERS 性能，並使使用 SERS 技術進行定量分析變得困難。相比之下，固態 SERS 基底在奈米結構的尺寸和形貌方面具有更好的均勻性和可重複性，這些將導致更好的 SERS 性能；固態 SERS 基材也具有較長的保質期。固態 SERS 基材的使用繞過了優化溶液中實驗參數所涉及的困難，但表面合成的複雜性可能會有所不同。

各種奈米結構：奈米環，奈米星，奈米粒子聚集體，奈米棒陣列和奈米孔可用於 SERS。每個奈米結構可以有許多電漿子共振，將激發激光與這些波長相匹配可以大大提高 SERS 強度。可以通過調整

雷射波長或通過調整奈米結構的 LSPR(Localized Surface Plasmon Resonance, 局域表面電漿子共振) 來實現電漿子共振與入射光雷射的匹配。奈米粒子的局域表面電漿子共振波長位於激發波長以及拉曼散射波長的平均數時, 具有最佳的電磁場增強效應¹²。

何謂LSPR : 當電磁輻射撞擊金屬奈米粒子時, 其傳導電子相對於形成晶格的正離子發生位移, 引起系統的極化;另一方面, 位移的負與正電荷之間的庫侖吸引力起到恢復力的作用。因此, 奈米粒子可以作為一個簡單的質量彈簧振盪器來舉例說明, 其中奈米粒子(質量)中的傳導電子相干振盪(coherently oscillate), 其受到週期性電場的驅動力以及由正負電荷之間的庫侖吸引力(彈簧)產生的恢復力。這種相干振盪被稱為局域表面電漿共振(LSPR)。“局域”表明電子振盪並不傳播開來, 因為它們在由奈米粒子有限尺寸而成的三個維度上空間局域化, 遠小於光的波長。圖6說明了外電場作用下球形奈米粒子中電子的集體振盪(collective oscillations)⁷。

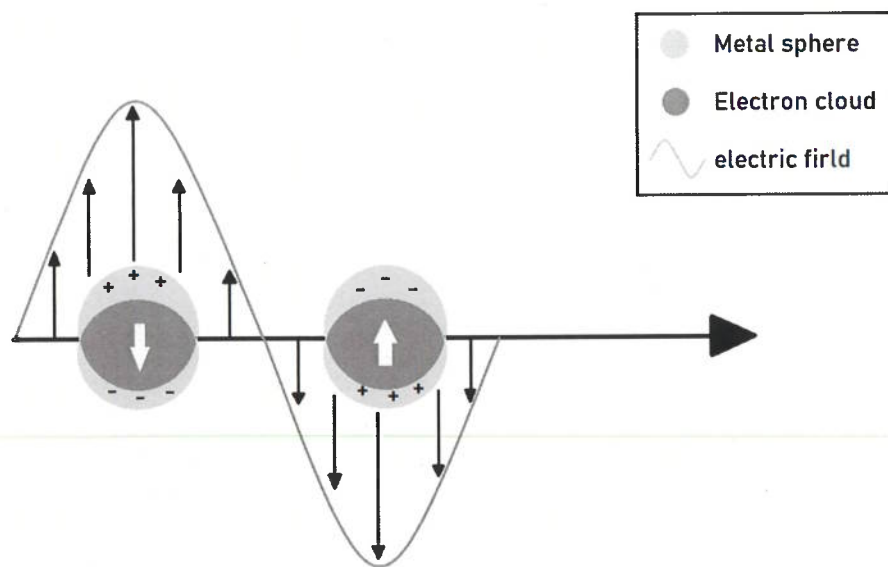


圖6 LSPR 局域表面電漿共振

2.2.1 影響增強的參數：

金屬材料

SERS 的基材傳統上是用支持電漿共振(plasmonic resonance)的材料所製，主要是金和銀，還有銅和鋁。儘管基於銅和鋁的奈米結構比其他金屬便宜，但容易氧化和相對較低的增強因子是嚴重的缺點。金與銀奈米結構最常用，因為它們具有更高的增強因子和可見光和 NIR 區域中等電漿子共振的可用性。銀 (300-1200 nm) 的電漿子共振的可調範圍比金(500-1200 nm)寬。因此，銀是分析 SERS 測量的絕佳選擇，因為它具有相對較低的成本、寬的可調範圍和高增強因子。

熱點(hot spots)與距離作用

電漿子基材(plasmonic substrate)表面的場增強分佈高度不均勻，主要集中在稱為“熱點”的非常小的空間區域中。從結構性的角度來看，這些熱點通常被認為是非常尖銳的尖端、或奈米粒子之間的奈米間隙。

可通過觀察圖7⁷來推斷小間隙內產生非常強的場的原因，圖7說明了一個分子置於兩個金屬球之間的情況；在配置中(a) 電場沿二聚體的主軸極化，而在配置 (b) 中它是垂直於軸而極化；電場極化奈米粒子，產生在奈米顆粒本身的相對兩側過量的正電荷和負電荷。可以觀察到，在軸上極化使奈米粒子彼此靠近會減少感應表面電荷和之間的分離；因此，增加了他們兩者之間的電場。此外，奈米粒子之間的相互作用導致它們的極化增加；事實上，每個奈米粒子都會感受到外電場效應加上在附近的奈米粒子中感應出的電荷的極化效應。換句話說，不僅是外電場，還有一個奈米粒子中的誘導偶極有助於另一個奈米粒子的極化。這兩個效果都在配置 (a) 中起作用，但顯然它們在配置 (b) 中不起作用，因為不同奈米粒子上正負電荷之間的距離無法任意變小，以及由於感應偶極子的取向(oriented)方式不允許它們在減少間隙後的相互強化。

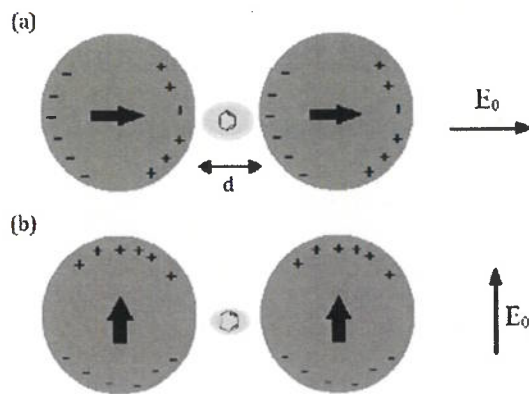


圖7 熱點與電場 由間隙 d 隔開的兩個奈米粒子形成的二聚體，在外電場 E_0 ；一個分子被放置在間隙的中間。 E_0 可以沿二聚體的主軸方向極化（配置 (a)）或垂直於軸（配置 (b)）。裡面的藍色箭頭奈米顆粒代表誘導偶極子。這張圖的靈感來自莫斯科維茨(Moskovits)⁷

典型的 SERS 基材是粗糙的銀/金表面。SERS 技術需要將分析物分子吸附到 SERS 基材上。吸附到 SERS 表面後，分析物的拉曼信號增強。與表現出寬(broad)吸收/發射帶的螢光不同，在 SERS 中獲得的光譜峰很窄(sharp)。SERS 光譜因化學與電磁的機制使得訊號最多增加10個數量級，高分辨率使同時進行多組分分析成為可能。因此 SERS，結合了拉曼的固有優勢 (a) 識別能力，由於分子的振動指紋；(b) 非破壞性分析；(c) 所需樣品的最少製備；(d) 進行測量的可能性生物體液，因為水致拉曼光譜訊號相當弱；(e) 同時檢測不同的分析物；(f) 使用便攜式儀器進行現場分析的可能性²²。

SERS 技術的局限性是 (1) 該方法需要增強表面和分析物之間的密切接觸；(2) 奈米結構隨時間降解，導致信號減弱；(3) 基材對給定分析物的選擇性有限；(4) 基材的重複使用性有限；(5) 基材內 SERS 信號的均勻性和再現性問題。

儘管存在局限性，但 SERS 的靈敏度及其出色的光譜選擇性使 SERS 成為一種有吸引力的技術，可以檢測範圍廣泛的化學物質。

2.2.2 合成技術^{14, 15, 18}

SERS 基材可以分為三大類：膠體結構、固體結構和3D 奈米結構膠體結構

金屬奈米顆粒的懸浮液可以通過化學或物理方法製備。物理方法是在液體介質中脈衝激光燒蝕貴金屬。奈米粒子的濕化學合成通常通過使用還原劑如檸檬酸鹽、硼氫化鈉、鹽酸羥胺，還原溶液中的銀或金離子來完成，通常是水介質。化學還原方法使用與奈米顆粒表面結合的封端劑，從而防止通過排斥力或空間力聚集，典型的封端劑包括檸檬酸鈉、十二烷硫醇、聚乙二醇 (PEG)、西曲溴銨 (CTAB)、單寧酸、和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。奈米粒子的大小可以通過還原劑的強度和濃度來控制。通常，較強的還原劑（例如硼氫化鈉）會產生較小的奈米顆粒，而較弱的還原劑（例如檸檬酸鈉）會產生較大的顆粒。

奈米粒子的形狀可以通過在合成過程中添加表面活性劑來控制。這些表面活性劑會引起表面能的變化並控制顆粒聚集。表面活性劑穩定生長的奈米結構中的特定晶面，從而允許在該平面上受控生長。取決於所選擇的表面活性劑和顆粒材料，除了粒徑，SERS 增強的幅度也受奈米顆粒形狀的影響，這些奈米結構的 SERS 響應幅度的差異歸因於每個粒子的固有“熱點”數量²⁹。如圖 8，SERS 增強的幅度也受奈米顆粒形狀的影響 SERS 效應隨著奈米球<奈米三角形<奈米星而增加^{25, 29}。

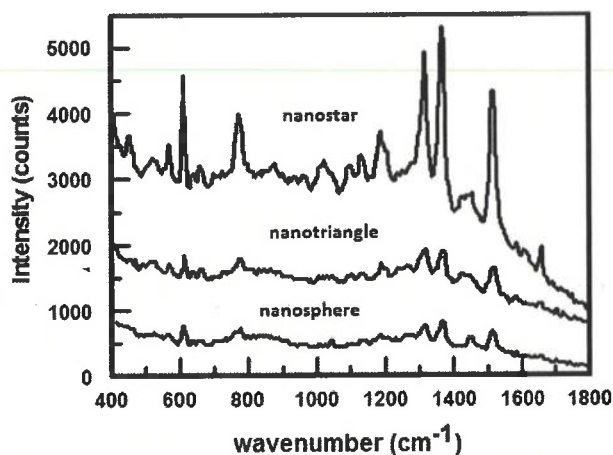


圖8 奈米粒子形狀與 SERS 效應關係²⁹。

固體結構

對於球形顆粒，需要聚集以增加 SERS 效應的強度。將奈米顆粒固定在固體基材上提供了一種使奈米顆粒相互靠近的方法。已採用多種策略將奈米顆粒固定在固體基材上。一種方法是使用“化學繫繩”將奈米顆粒固定在石英表面。

金奈米星通過使用二巰基聚乙二醇 (HS-PEG-SH) 接頭的金薄膜固定在矽基材上。金奈米星的高縱橫比結構在其表面提供了更多的熱點，從而導致奈米材料周圍的電場增強。

SERS 基材也在濾紙上製備，將奈米級金膠體分散在異丙醇中，然後使用熱噴墨打印機將其噴射到實驗室濾紙上。

3D 奈米結構在基材上

一個理想的 SERS 基材能夠有好的光譜訊號增強效果，均一性，再現性佳，穩定不會分解，而且容易製造。目前有下列好幾種製造奈米 3D 結構方式可以達到以上的要求。EBL(電子束微影, electron beam lithography)、NBL(奈米球微影, nanospherelithography)、AAO (陽極氧化鋁, anodic aluminum oxide) 以上利用光罩或是模板可以製造出想要理想的結構³⁰。OAD(傾斜角沉積, oblique angle deposition) 利用物理氣相沉積(PVD)藉由高傾斜角度與調控旋轉方向可以控制奈米結構在 3D 尺度下的幾何形狀與尺寸(如圖 9)，如奈米柱，鋸齒狀或是螺旋狀的奈米結構，其優點有大面積，製程單一化^{31,32}。

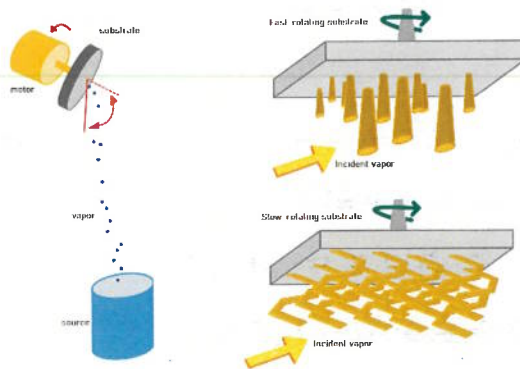


圖9 傾斜角沉積

簡單地控制沉積的角度及厚度，產生金屬奈米薄膜；而 OAD 主要的沉積機制為原子陰影效應及表面吸附原子擴散效應，能調整沉積薄膜的結構。在銀、金奈米結構上創造更多的角及彎曲(圖10)，能讓 SERS 有更好的表現³¹。多邊型螺旋奈米棒比直線型奈米棒擁有許多幾何角及彎曲，因此預測其有更多熱點，能獲得更好 SERS 響應。而斜角沉積(OAD)為製造螺旋奈米棒的簡易方法。

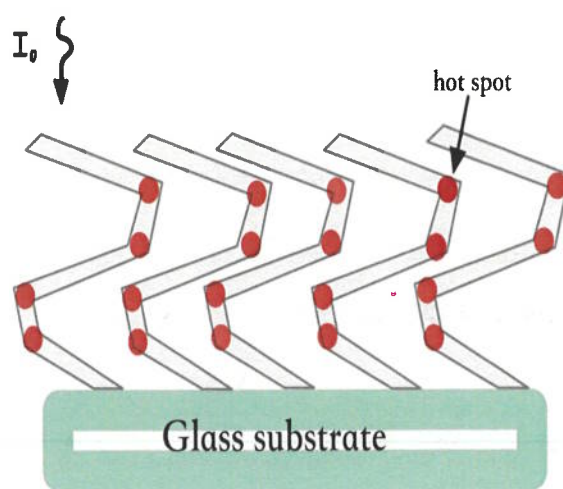


圖10 傾斜角沉積的縱向剖面圖，奈米柱有相當多的彎角³¹

2.3 電子煙

2.3.1 電子煙介紹

吸煙是全球可預防死亡的主要原因，佔所有成人死亡率的 12%。儘管大多數國家的煙草使用量在持續下降，但電子煙越來越受歡迎。第一種電子煙，當時稱為“無菸非煙草捲菸”，於 1965 年 Herbert A. Gilbert 獲得專利。這種香煙的目的是減少對普通香煙中有害物質的吸收。現代電子煙於 2004 年首次在中國市場上推出。這些是由藥劑師 Hon Lik 於 2003 年開發並獲得專利的，作為一種更安全的香煙替代品。

電子煙是電池供電的設備，如圖 11，可提供含或不含尼古丁的霧化溶液。電子煙油通常含有丙二醇、植物甘油、水、尼古丁和調味劑。第一代電子煙類似於傳統香煙。它們是一次性的或有一個可重新加載的墨盒。第二代電子煙，稱為 vapes 或 vape pens，有一個可再填充的電子煙油容器。在第三代電子煙中，稱為 mods 或油箱系統，可以修改瓦數和電壓。“第四代電子煙”一詞涵蓋了最新一波的電子煙。第四代的流行產品是 Juul。Juul 為美國一家電子煙公司，快速在過往乏人問津的電子煙領域取得戰果，它重新為電子煙塑造形象、帶點科技感的外型，將其包裝為一種新的時尚潮流。Juuling 更被人們視作吸電子煙的代名詞。電子煙一開始的目的地是當作一般紙菸的替代品，當時也成功在英國為上百萬人戒除菸癮，但是 Juul 商品常含有高濃度尼古定造成未成年成癮與美國爆發不明肺病的關係，各國政府紛紛立法強力審查與限制電子煙¹³。



圖 11 電子煙 1~4 代變化(取自報導者 <https://www.twreporter.org/a/e-cigarette-infographic>)

2.3.2 電子煙在台灣現況

菸害防制法上一次修訂時間為 2009 年，為的是將健康福利捐的相關規定納入法規裡，而在這十幾年間新型菸品(電子煙與加熱菸草)的蓬勃發展，2009 年 3 月，主管菸害防制的行政院衛生署國民健康局(後改制為衛生福利部國民健康署)召開一場電子煙諮詢的專家會議，並做出第一份對電子煙管理的行政函釋。這份函釋確定了「電子煙因不含菸草成分所以不歸類為菸品」的管制方向，但煙油若含有尼古丁，就會因違反藥事法第 82 條第 1 項禁藥罪遭到處罰。另一方面，不含尼古丁的電子煙，則依菸害防制法第 14 條的「菸品形狀」來管制販賣。但是越來越多的法院判例，對於以菸品形狀來管制販賣電子煙判決執行機關敗訴，理由是主管機關利用函示也就是行政機關未經立法機關審核的方式，將法規的擴大解釋，應以立法的方式來管制新型菸品。

2017 年將電子煙納入修法，禁止電子煙製造、輸入、販賣、廣告與禁菸場所內吸食，但因為未將加熱菸納入修法中，導致民意代表反對，進入立法院一讀之後便無任何消息。

2020 年參照世界衛生組織的菸草控制框架公約 (WHO Framework Convention on Tobacco Control, FCTC) 對菸品定義的調整，增訂類菸品定義，依其製造之原料及使用方式與菸品區分增加一項類菸品，將全面禁止電子煙，所含的煙油成分是化學品，電子煙很難有效管理，近年來又傳出美國肺損傷事件，所以採全部禁止。把加熱菸認定含有菸草的菸品，未來經風險評估通過後可販售。

2020 修法	修法前	修法後
電子煙	1. 形狀像菸品用菸害防制法第 14 條管理 2. 煙油如含尼古丁用藥事法管理	增訂類菸品定義全面禁止製造輸入販賣不管是否含尼古丁
加熱菸	未規定	列入菸草產品中須經評估後將可販賣

雖然目前各大電商配合國家政策，在最大的購物網搜尋電子煙、煙油、Juul是搜尋不到任何結果的，但是當搜尋關鍵字改成美國 Juul 還是可以找到相當多的商品，使用者不管是購買或使用皆未構成違法。

中央修法如牛步，地方政府等不及，中央法規未明朗前，目前台灣已有多個縣市實施電子煙管理自治條例或新興菸品管理自治條例。包括宜蘭縣、桃園市、新竹市、嘉義市、台中市、高雄市等。而苗栗縣已在 2021 年 5 月於縣議會完成一讀，若通過三讀也可望開放電子煙。然而，目前台北市已經通過新興菸品管理自治條例，明確規範在台北市範圍內的法定禁菸場所禁止使用電子煙、加熱菸等新興菸品外，禁止業者製造、輸入、販賣、廣告等，成為台灣第一個禁止電子煙的縣市。

2.3.3 尼古丁介紹

2.3.3.1 藥物代謝動力學和藥效學

尼古丁是一種高度成癮的精神活性物質。它是一種從菸草植物的乾葉中提取的生物鹼，並作為天然植物殺蟲劑。尼古丁對人類有劇毒，即使小劑量。成人的致死劑量估計為 30-60 毫克，兒童約 10 毫克。通常致命的尼古丁血液濃度為 5 毫克/升以上³⁵。

攝入、吸入尼古丁、以及與尼古丁的皮膚接觸可引起中毒³⁵。尼古丁很容易從胃腸道、口腔黏膜、呼吸道和皮膚吸收。它在攝入時首先經過代謝，降低其生物利用度。當尼古丁被吸入時，經由血液傳送，並可通過血腦屏障，在那它被輸送到大腦並與菸鹼型乙醯膽鹼受體結合。對於大腦中的受體，尼古丁具有較高的親和力，並且與腦組織的結合也比身體的其他任何一種部位都多。在經常吸菸的人中，與腦組織的結合能力增加。這種現象已經表明會導致呼吸窘迫(RESPIRATORY PARALYSIS)³⁶。尼古丁是一種弱鹼，pKa 為 8.0。尼古丁經肝臟代謝成大量代謝物。使用的主要途徑是通過細胞色素 P450 (主要是 CYP2A6)。大約 5% 的尼古丁在 24 小時內於尿液排出體外，其中 10% 以可替寧 (Cotinine) 的形式排出體外，這是用

於檢測尼古丁使用的主要標記。尼古丁對代謝也有次要影響，如其他藥物的代謝，特別是透過 CYP450 和 CYP1A224 代謝的藥物。

2.3.3.2 尼古丁鹽

在自然界中，尼古丁以其鹽類形式(salt form)存在。離子化(ionized)形式的尼古丁不容易穿過有機膜。傳統香菸與電子煙中的尼古丁處於游離(free-base)形式，允許它更自由穿過膜，從而使其更具生物利用度。這游離形式也將更容易汽化，使其成為理想的香煙和電子煙。用於電子煙的尼古丁鹽(Nicotine salts)透過在天然菸鹼鹽中加入酸而形成，通常是苯甲酸。這有助於鹽類在較低溫度下汽化，降低 pH 值使吸入喉嚨的感覺更「順」，並被身體更好地吸收³⁷。

近期尼古丁鹽流行度爆炸式增長的原因是使用者不斷尋找越來越高濃度的尼古丁；然而，隨著尼古丁含量的增加，抽電子煙時伴隨相當程度的不舒服。在一些品牌中，JUUL 煙彈包含溶解的尼古丁鹽。比起游離尼古丁(freebase nicotine)，這更容易吸入更高濃度的尼古丁，比起傳統電子煙和其他菸草產品的游離尼古丁刺激性更小。根據使用者，與游離尼古丁相比，在吸食尼古丁鹽時會立即產生尼古丁。尼古丁鹽的揮發性較小；因此，電子煙液中更多的尼古丁被吸收被身體吸收，而不是消失在呼出的煙霧中。這種形式尼古丁也能更快地被人體吸收。

JUUL 是一個使用尼古丁鹽的品牌，這個品牌年輕人最常用。多項研究報告稱，JUUL 煙彈中的尼古丁含量已經高於常規電子煙。這些研究報告稱 JUUL 煙彈含有 56 到 75 毫克/毫升尼古丁，這幾乎是其他國家/地區允許使用尼古丁規定量的四倍³⁸。此外，尼古丁鹽對年輕人更有吸引力，因為它們的揮發性較小，產生的煙霧較少，允許吸煙更加謹慎。

2.3.4 偽裝偽標

2.3.4.1 含尼古丁的電子煙油的偽標

尼古丁偽標或未說明尼古丁含量的電子液體是危險的，因為尼古丁極易上癮，即使小劑量也有毒。偽標低尼古丁電子煙油可能使

沒有經驗的使用者面臨用藥過量的風險，因為這可能會誤導他們相信它是安全的，因而消費得更多。例如，一項研究指出一瓶 5 毫升電子煙液瓶中的尼古丁濃度為 20 毫克/毫升。這整個小瓶含有 100 毫克總尼古丁。其他研究發現一瓶電子煙液中含有多達 720 毫克的尼古丁，這突顯賣出大瓶和大數量電子煙油的問題。如前所述，30-60 毫克的尼古丁對成人以及 10 毫克對兒童是致命的。

由 2013 年至 2020 年期間進行了 23 項不同的研究指出了尼古丁偽標的頻率。偽標的頻率被分為 12 個百分比範圍區間，並顯示量化標記尼古丁與實際尼古丁之間的差異。根據這 23 項研究顯示，尼古丁偽標最常見的情況是與標記的偏差落在 0% 到 5% 之間。AEMSA(American E-liquid Manufacturing Standards Association) 和英國標準協會(BSI) 規定了 $\pm 10\%$ 偏離標示量的限制，許多國家也是採用這個值 19,30。0%-5% 偽標的頻率不令人震驚；然而，第二大頻率偽標落在 10%-20% 的範圍內。

值得注意的是，這 23 項研究是在不同的國家有不同的法律和不同的質量控制法規。同樣要注意的是這些研究測試了不同數量、不同的電子煙油和電子煙產品、以及不同的尼古丁濃度，並使用不同的分析方法。有一些標籤簡單地表示“高”、“中”或“低”尼古丁。在這些情況下，研究試圖估計尼古丁濃度；然而，標記並沒有明確說明尼古丁應該是什麼濃度，因此無法確定測量值與標記的百分比差異。有兩種情況表明電子煙液標記含有尼古丁（3 毫克/毫升），但在測試時並沒有含有尼古丁，因此標記和測量之間的尼古丁差異為 100%。這可能是由於不存在尼古丁或產品中的尼古丁含量低於檢測極限³⁹。

儘管發現大部分偽標是落在 0-5% 的範圍，這對於能修改他們的電子煙產品上的電壓的使用者來說仍然是危險的。多項研究表明通過增加電壓，更高濃度的尼古丁轉移到煙霧中。事實證明，這些增加不是線性的。無法準確預測會有多少尼古丁通過使用特定電壓將其轉移到煙霧中⁷²。

2.3.4.2 不含尼古丁電子煙油的偽標

標示不含尼古丁而事實上含有尼古丁的產品，會讓使用者感到成癮或無法降低對尼古丁的風險。這對有尼古丁過敏的人和使用無尼古丁產品的孕婦來說也是危險的⁴⁰。有幾項研究指出在不含尼古丁的產品發現尼古丁。一項研究發現高達 23.91 毫克/毫升的尼古丁在標有“不含尼古丁”的電子煙油中⁴¹。

除了偽標的問題，也不能保證不同批次的電子煙油的成分將保持不變，尤其是在缺乏指導方針和標準的情況下，這在許多國家尚未成為強制性⁴²。一些研究已經顯示品牌之間的質量差異，這現象在同品牌內亦存在。

偽標不僅是一個問題，而且標籤的類型也是一個問題。一些品牌使用沒有代表單位的數字（例如，18 毫克或 18）。這會給消費者帶來困惑，不知道整個電子煙油瓶是否含有 18 毫克尼古丁或是否含有 18mg/ml⁵¹。有些品牌甚至沒有標明帶有數字的尼古丁濃度；他們只是簡單地貼上“高”、“中”或“低”的標籤，來涵蓋範圍廣泛的尼古丁濃度⁴³。

一項研究發現，一些製造商使用調製菸草葉提取菸草調味劑，而不是使用工業生產的調味劑。這導致存在電子煙油中的菸草衍生的毒素可能高於傳統生產的煙油電子液體。在這種情況下，尼古丁的標示濃度將不可避免地導致不準確⁴⁴。菸草特有的亞硝胺 (Tobacco-specific nitrosamines, 簡稱 TSNA)，由於其含量高和致癌性，與傳統的菸草捲菸負面健康影響有關。TSNA 沒有特別被標示；然而，一些電子液體具有“含有已知致癌物”的標籤。如果尼古丁濃度被偽標在這些類型的電子煙油中，而 TSNA 也會較高或低於預期，這可能導致嚴重的健康問題⁴⁴。

儘管大多數偽標的樣本實際上含有比宣稱的還少的尼古丁，這仍然構成健康威脅。一種近期研究發現，當吸食低尼古丁產品時，使用者普遍表現出補償性行為。使用者顯示了更多強烈的抽吸以及增加設置的功率，其用以試圖提供更多的尼古丁。結果，使用者暴

露在電子煙的其他化學物質的更高濃度之環境中，如甲醛^{45,46}。

2.3.5 煙油中其他成分

電子煙油通常含有丙二醇、甘油、水、尼古丁和調味劑，有許多不同的風味可供選擇，例如菸草、糖果、水果、飲料和堅果等。研究顯示，使用者經常更換口味，以電子煙新手而言，菸草口味是較受歡迎的。這些不同口味的調味劑通常是被認證用於食品上安全無虞的風味添加劑，包含菸草風味調味劑亦同。部分業者則使用香水工業生產的菸草原精，此外，也有業者藉由自行固化菸葉並以溶劑萃取而得的菸草天然萃取物來自製菸草風味調味劑。還有些業者甚至會販賣 DIY 的試劑，讓消費者可以依自己的喜好混合調味劑及調整尼古丁濃度，但這對新手來說是非常危險的^{47,78}。

2.3.5.1 菸草生物鹼及菸草特有亞硝胺類化合物

煙油中的尼古丁來源多是從菸草萃取，因此，菸草的雜質可能也同時存在於煙油中。這些雜質包含微量菸草生物鹼：降菸鹼(Nornicotine)、新菸草鹼(Anatabine)、毒藜鹼(Anabasine)、麥斯明(Myosmine)等，以及這些生物鹼的降解產物：可丁寧(Cotinine)、尼古丁-N-氧化物(Nicotine-N'-oxides)、菸鹼烯(β -nicotyrine)等。另外，降解產物也可能源於處理和儲存不當^{50,51}。

部分標榜不含尼古丁的菸草風味煙油，儘管在製造過程去除了尼古丁，但菸草特有的亞硝胺常會殘留。包括菸草植物中天然的硝酸鹽類、加熱煙草產生的酚類、天然或加熱產生的醛類等，而這些亞硝胺類化合物往往是已知的致癌物⁴⁸。

2.3.5.2 調味劑

電子煙用戶流行的口味包括菸草或薄荷等傳統口味，以及水果（例如：櫻桃、漿果、蘋果）、甜味（例如：巧克力、香草、甜點、糖果）或飲料（例如：咖啡、酒精飲料、蘇打水）等非傳統口味。然而，用於食品上安全無虞的風味化合物其適用範圍僅止於攝入，對於吸入這些化學品造成的危害卻是缺乏臨床和毒理學研究。這些風味化合物許多都是已知會造成呼吸道刺激或對呼吸道有害的物質，

但人們對長期接觸這些化學物質的影響卻缺乏了解，且由於缺乏研究以及市場快速增長，訂定管理標準就更加窒礙難行⁵¹。

2.3.5.2.1 醛類

過去人們認為電子煙油中有毒醛類的形成是由於丙二醇、甘油的熱分解所造成。然而，近期的研究顯示，大多數醛類是調味劑熱分解的產物。常見的甲醛、乙醛有致癌性且為呼吸道有害的物質，丙烯醛對眼睛、呼吸道和心血管皆有影響。其他像是香草醛對呼吸道、眼睛有刺激性，且與尼古丁相互作用會影響上皮細胞功能；肉桂醛被發現在成人肺成纖維細胞中具有細胞毒性；苯甲醛則有細胞毒性、遺傳毒性、致癌性、呼吸道刺激物等影響^{52,53}。

2.3.5.2.2 酮類

丁二酮是常見於調味劑中的物質，用於增加黃油風味，但它已知會導致「爆米花肺」病和閉塞性細支氣管炎（肺功能不可逆喪失）。3-羥基丁酮被認為是危害性較小的丁二酮替代品，然而，3-羥基丁酮其實是丁二酮的前驅物，即使在煙油尚未加熱時也會轉化，加熱的狀況下就更容易形成丁二酮⁵⁴。

2.3.5.2.3 醇類

有些煙油會含有不在成分表中的乙醇，作為溶解香料顆粒的溶劑，但事實上吸入酒精會對大腦產生毒性。薄荷醇不管是在傳統捲菸或電子煙中都是常見的調味劑，它的清新感與局部麻醉效果可以增加吸菸率，然而薄荷醇會引起皮膚刺激和嚴重的眼睛刺激，此外，也有研究顯示薄荷醇可以增強尼古丁的作用，並影響藥物的吸收和代謝，類似作用的物質還有芳樟醇^{55,56}。

2.3.5.2.4 其他

美國 FDA 制定了一份菸草製品中有害和潛在有害成分的清單，歐洲化學品管理局也有一份有害或潛在有害化合物的清單。儘管建立了這些清單，但並非其中所有化學品都被禁止在電子煙產品中使用。在英國，被禁止的只有未燃燒時有致癌、致突變或生殖毒性的維生素、咖啡因、牛磺酸、著色劑或添加劑等^{57,58}。

2.3.6 電子煙油毒理分析

電子煙最初的立意是幫助長期吸菸者戒菸，然而現今最常使用電子煙的卻是從未吸過或不常吸菸的年輕人。由於各廠牌的產品、製程、組件、成分、甚至是能讓客戶 DIY 等，使得要評估電子煙的潛在危害非常困難。儘管已有電子煙對人類支氣管上皮細胞的細胞毒性的分析，但要評估對人類呼吸系統和整體健康的危害，還需要進一步的研究，對於長期使用電子煙對呼吸系統的影響也還沒有明確的結論^{59,60}。

最令人擔心的問題之一是目前市面上的電子煙的電池使用壽命很長且可儲存大量煙油，與一般香菸會自燃燃盡不同，這讓使用者可以連續長時間且大量的吸菸。另一個問題是電子煙的電池可以將煙油加熱到 350°C，煙油中的成分可能會在高溫下變質，產生有危害性甚至致癌性的化合物被吸入，尤其是使用尼古丁鹽的煙油，尼古丁鹽在較低溫度情形下就能蒸發並導致大腦尼古丁含量迅速增加，更遑論在高溫的情況下⁵⁵。

2.3.6.1 肺部損傷

近期的文獻常提到電子煙使用相關的肺部損傷(E-cigarette or vaping product use-associated lung injury, EVALI)，EVALI 初期症狀包括咳嗽、氣短、胸痛、噁心、嘔吐、腹瀉、疲勞、發燒和體重減輕，之後逐漸發展為脂質性肺炎。2019 年時，美國因突然爆發大量 EVALI 患者且導致數名年輕人死亡，CDC 將其宣布為全國性爆發的肺疾。當時的研究顯示，這一波 EVALI 的爆發似乎與利用電子煙裝置來吸食四氫大麻酚(THC)以及可做為增稠劑的維生素 E 醋酸酯(Vitamin E acetate, VEA)有關，患者的肺部檢體都發現了 VEA，且 EVALI 在美國的發生率比其他任何地方都高，因為 VEA 在英國和歐洲都是禁用於電子煙中的⁶¹。

另外，也有研究指出電子煙中的甘油與造成外源性脂質性肺炎直接相關，反復吸入甘油導致油脂在支氣管損傷纖毛柱狀上皮，進入肺泡腔後被巨噬細胞吞噬，因不能被溶解，造成區域性發炎反應，

形成肉芽腫和纖維化。丙二醇和甘油是幾乎所有電子煙的基本成分，這些成分雖然已被認為可以安全食用，然而，關於吸入對健康的長期影響仍有待商榷，其他的研究也指出，霧化丙二醇和甘油會刺激口腔和喉嚨以及引起乾咳^{41,62}。

2.3.6.2 其他併發症

由於煙油複雜的成分，很難確定是什麼物質導致使用電子煙引發特定的併發症，但可以確定使用電子煙對健康的影響從單純的呼吸道刺激、呼吸道或肺部損傷到細胞毒性、引起發炎反應、系統性的疾病、基因病變都有可能^{55,60}。

韓國的一份報告指出，與前一年相比，罹患哮喘風險增加且哮喘症狀有更加嚴重的情形，這與經常使用電子煙直接相關。2019年的一項研究在 JUUL 豆莢中發現 59 種化學物質，它們的濃度從 0.01 到 16.7 mg/ml 不等。濃度最高的調味劑是薄荷醇、香草醛和乙基麥芽酚。測定這些煙油的細胞毒性，發現含尼古丁的煙油不管是否添加調味劑，細胞毒性都是相似的，若是單獨檢測調味劑則發現細胞毒性降低許多，然而事實上，在濃度 1 mg/ml 以上的調味劑中都有觀察細胞毒性作用^{59,63}。

一般吸煙所引起的尼古丁中毒是很少見的，然而煙油中的高濃度尼古丁，加上使用族群多為非煙癮者，體內與尼古丁結合的受體可能較少，使得血液中尼古丁濃度較高，導致電子菸使用者尼古丁中毒的風險隨之增加。此外，美國 FDA 也聲明：「各種電子煙每口吸入的尼古丁量變化太大，無法被認為是安全的。」雖然短期的數據的確顯示電子煙比傳統香菸安全，但缺乏長期數據的情況下，以此認為電子煙是安全無害的產品並非是一個明智的選擇^{41,60,62}。

2.3.7 電子煙分析方法

電子煙及尼古丁在許多國家受到管制，但未管控來源，因而衍生其它問題，常見的問題有偽標、添加禁用或有害之調味料、產品成分標示不明確及未標示保存期限。且大多電子煙油產品由國外進口，因此政府須有一套檢驗方式來配合所訂定之法規並確保產品安

全無虞才上市^{65, 66}。煙油添加的香料種類繁多，檢驗方法需要能分析多種化合物且排除干擾，因而需要一個理想的全面性篩檢標準方法，能快速檢測電子煙產品內任何潛在的有害物質，如高進樣量的質譜法，能簡單、快速分析複雜基質內之特定化學物質⁶⁴。

電子煙油主要成分之一為尼古丁，但各產品成分組成差異極大，因此檢測方法優先條件應為高靈敏度、高重複性及容易操作¹⁷。而不同檢測方式，其方法對於檢測尼古丁程度及其重複性皆不相同^{39, 42, 66}。由於電子煙油溶液的油性及黏稠性，增加移液難度，並且溶液分散性不佳及均勻度低，使取樣精準度降低。目前在尋求能在不改變尼古丁內容物情又能降低粘度的製備方式。

2.3.7.1 氣相層析儀(Gas chromatography)

氣相層析儀相較液相層析儀，其使用歷史久、儀器建置更容易，且尼古丁易揮發及熱穩定，以上條件使氣相層析法較適合用於尼古丁定量。¹⁷然而，電子煙油內與尼古丁相關之化合物為熱不穩定且樣品前處理經過萃取程序，因此實驗所得含量低於標籤所標示之原因有可能是標籤錯誤、萃取誤差及分析方法^{67, 68}。

有研究利用添加內標準品^{57, 66, 69, 70, 71, 72}及衍生化等方法，減少誤差，但這些方法改良使檢驗方法耗時且不易操作，故不適合作為尼古丁快篩之標準分析方法⁷³。

近期，GC-IMS(氣相層析儀(Gas chromatography)與離子移動率光譜儀(Ion Mobility Spectrometer)搭配)，為更快速又靈敏的檢驗方法，並且於溫控系統中的頂空自動進樣為簡單又容易重複的方式，使得此方法能在非實驗室環境下操作並作為手提裝置⁵⁸。

2.3.7.2 液相層析儀(Liquid chromatography)

液相層析儀只要求待測物能被溶劑溶解，不需要熱穩定，因此解決氣相層析儀分析熱不穩定之尼古丁相關化合物問題。

HPLC-UV(高效液相層析儀與紫外/可見光偵測器搭配)，此方法容易受煙油中的調味劑及調色劑干擾，且菸草內含有許多生物鹼，會共同沖提無法有效分離化合物^{67, 68}。

UHPLC-DAD(即超高液相層析儀與二極體陣列檢測器搭配)能定量煙油中的尼古丁及尼古丁相關之生物鹼，且樣品製備量最少，僅透過一次萃取即進樣，為一種常規高品質的分析方法⁷⁴。

目前 LC-MS/MS(即液相色譜與串聯質譜)用於定性定量於生物體液中的尼古丁及尼古丁相關化合物，但須加以改良才能用於電子煙油的測定，因電子煙油中丙二醇在離子化過程容易有干擾，使基質效應顯著。雖然內標準法能克服基質的多樣性，但許多文獻並未多加描述所使用的標準品及添加標準品後對基質效應的影響^{45, 75, 76}。

於目前技術上，相較於 GC-MS(氣相層析儀串聯質譜)，LC-MS(液相層析儀串聯質譜)內標準品選擇性較少，故對於降低基質效應方面，有部分研究則建議分析前先稀釋至少 1000 倍，甚至是 1:50000，但稀釋過多，有可能使尼古丁濃度稀釋至低於最低偵測極限並且降低定量準確性⁷⁵。

2.3.7.3 其他方法

目前利用 GC-MS 及 LC-MS/MS 分析電子煙油中尼古丁含量之方法準確且純熟⁷⁷。然而，有些方法建議增加進樣量或以多個方法搭配去分析煙油所有內容物，以解決層析儀的分離效率問題及相似分子量成分之干擾⁶⁴。

差離子移動率光譜儀(Differential ion mobility spectrometry, DMS)被提倡為高通量分析電子煙油之方法。DMS 利用電場作用下，氣相中離子遷移率不同分離，而離子遷移速率取決於尺寸、電荷及形狀，因此能分辨同量素及同分異構物。儘管該方法未以預電離(色譜)分離，在尼古丁濃度 5%-7%的範圍下，其基質效應仍不明顯，但可能是樣品製備時，高稀釋倍率使得基質效應不明顯(通常稀釋 10000 倍)，甚至樣品可以直接注射，因過程會經過 DMS 與過濾相似之步驟⁶⁴。

直接分析離子源耦合(Direct Analysis in Real Time™ ionization source coupled)與飛行時間質譜儀(time-of-flight mass spectrometer)配合，作為電子煙油之初步篩檢⁷⁷。雖然此分析方式使用了開放式空氣

離子源，幾乎不需要製備樣品且能提供正確的分子量，但沒有資料描述所用稀釋倍數或基質效應相關資訊。

FT-ICR-MS(傅立葉變換離子迴旋共振質譜法)以 1/51 稀釋電子煙油，但並未討論基質效應⁵⁷。

2017 年則開發表面增強強拉曼光譜(SERS)技術，分析電子煙油中的尼古丁。此方法使用高稀釋度去消除甘油或調味劑的干擾。且尼古丁濃度遠高於 RAMAN 能偵測濃度，因此在高稀釋下，也能準確定量⁶⁵。此方法缺點是因為尼古丁在空氣中會分解，存放時間久的電子煙油其分析訊號會降低甚至是沒有訊號，因而低估煙油中尼古丁含量。

近期開發方法為利用摻硼鑽石電極，此方法相對簡單，只需要將電極浸入電子煙油中，即可測量，而樣品製備也只需要稀釋，但是電極必須準確的以電化學方式激活。這種特殊電極能維持低背景電流又有超高重複性，解決普遍用氣相層析儀測電子煙油中尼古丁重複性低的問題，該檢測方式之偵測極限為 0.01 mg/l，對於檢測複雜的樣品有簡單、靈敏、準確又快速特性⁷³。

各方法之定性極限(LOD)及定量極限(LOQ)有極大差異，主要是因為各方法目標檢測濃度不同、層析方法不同及偵測裝置不同，所提及的檢驗方法各有優缺點，取決於實驗之主要訴求，例如對於檢測無尼古丁產品，需要極低偵測極限而對於電子煙油產品之檢驗，則著重於排除其他調味劑之干擾之問題。

2.4 拉曼光譜檢測尼古丁

2.4.1 尼古丁的 SERS 研究

1994 年 T.E.Barber 等人利用經電化學方式處理過的粗糙銀與銅電極，當作 SERS 的基材成功偵測到環境中二手煙(secondhand smoke or environmental tobacco smoke)，銀電極上的 SERS 訊號強度與 10 ppb 至 900 ppb 的濃度呈線性關係，估計檢測極限為 7 ppb。二手煙由上百種成分所組成，其中有四種成分可以當作是二手菸的指標，茄尼醇、異戊二烯、3-乙炔基吡啶以及尼古丁。圖 12 是上述文獻中尼古

丁的拉曼圖譜與 1ppm 尼古丁經 SERS 強化過後拉曼圖譜²⁰。

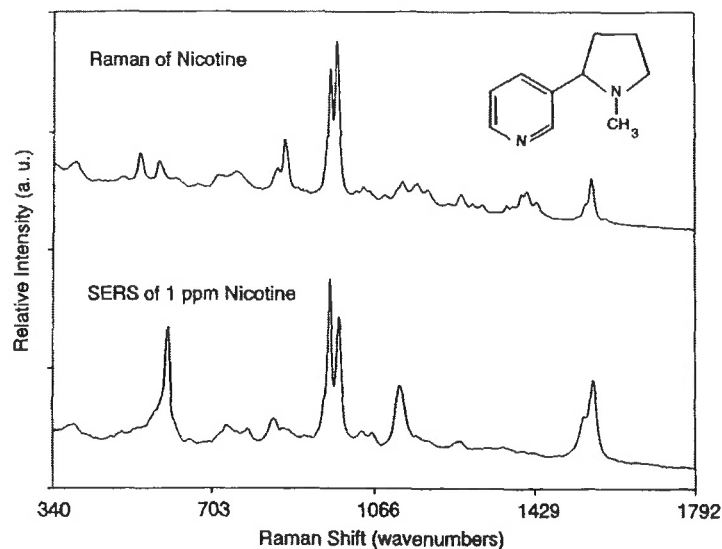


圖 12 Barber 直接偵測尼古丁與以銀銅電極為基材進行尼古丁檢測 SERS 圖

在 1030cm^{-1} 與 1050cm^{-1} 附近可以看到 pyridine 的強訊號。這個訊號後來也被作為定量所使用的特徵峰。

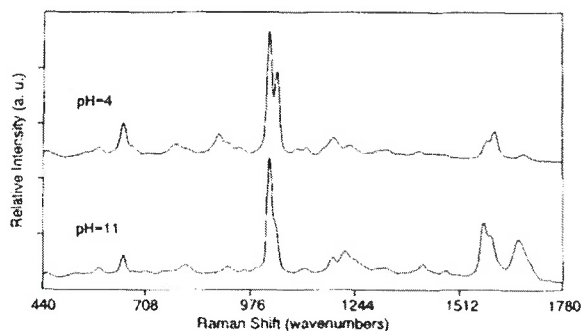


圖 13 pH 值影響尼古丁的訊號

後來他們測試了不同 pH 值下的尼古丁是否訊號會不同(圖 13)，發現 pH=4 的酸性條件下會有 1030cm^{-1} 與 1050cm^{-1} 兩個訊號；在 pH=11 鹼性條件下只有 1030cm^{-1} 訊號。這與尼古丁本身結構有關，如圖 14 所示，當在鹼性下，尼古丁為 free base，當在酸性環境下，尼古丁因為 protonated 的關係帶 charge，兩個 form 互換，如圖 13 造成有兩個訊號。所以在煙油含尼古丁又添加苯甲酸時會有 1030cm^{-1} 與 1050cm^{-1} 兩個訊號。表 1 為尼古丁原始拉曼與 SERS 增加後訊號位置。

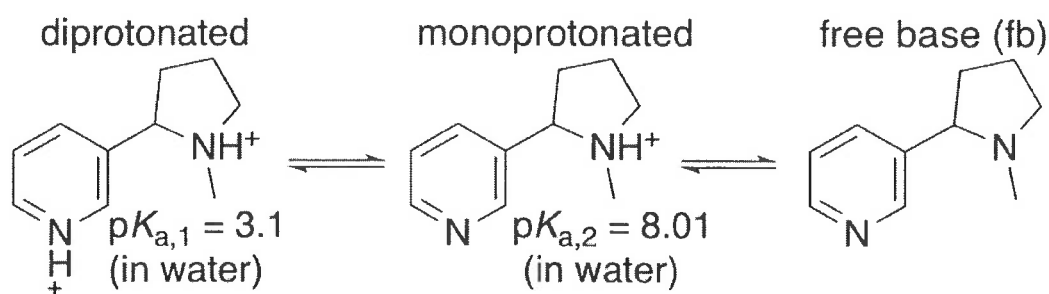


圖 14 尼古丁在不一樣的 pH 下

表 1 尼古丁純拉曼與 SERS 增加後訊號位置

Nicotine Raman shifts and vibrational assignments.			
Neat Raman ^a (ORNL)	Aqueous SERS ^a (ORNL)	Neat Raman ^a (literature)	Vibrational assignments and description
405	407	407	II(16a)out-of-plane ring deformation
523	532	525	P ring
568	573	571	P in-plane ring deformation
617	615	616	II(6a) in-plane ring deformation
661	665	664	II(6b) in-plane ring deformation
713	720	717	II(11)
769	772	778	P ring
809	815	808	II(10b)
903	901		
948	925	923	P ring stretch
974	972		
1028	1030	1024	II(1) symmetric ring "breathing"
1044	1051	1041	II(12) trigonal ring "breathing"
1087		1085	II 18b+ δ CH ₂
1103	1105	1104	P CH ₂ wagging
1117	1127	1114	P CH ₂ wagging ?
1192	1187	1190	II(15) in-plane C-H deformation
1223	1227	1221	P CH ₂ wagging
1246		1244	P CH ₂ wagging
1318	1318	1317	P CH ₂ twisting
1345		1342	P CH ₂ twisting
1364	1376	1362	II(14)
1429	1422	1428	II(19b) ring stretch
1459	1456	1458	P CH ₂ bending
1480	1476	1478	II(19a)
1582	1578	1573	II(8b) ring stretch
1595	1597	1590	II(8a) ring stretch

^a Raman shift in wavenumbers(cm-1)
P-pyrrolidine ; II-pyridine

2.4.2 煙油的 SERS 研究

近年來，新興菸品的興起，由於電子煙口味多，不會有像是傳統紙菸那種令人反感的臭味，而且電子煙的吸食器樣子小巧可愛，有的還具有時尚感的造型。在青少年世代蔚為風潮，更有人預測將會取代紙菸成為主流，因此，政府機關更要管理好這種新興的煙品。

煙油是否含尼古丁，管理的方式不大相同，煙油含有尼古丁在台灣是依照藥事法管理，因未取得藥證，視為禁藥。

目前偵測煙油裡是否含尼古丁，是利用氣相層析質譜儀來分析，這個方式除了處理案件速度慢之外，還相當耗費金錢與時間，因為他的步驟複雜且儀器昂貴，這樣一來限制了第一線查緝的使用。

由先前文獻知道²⁰，利用適當的 SERS 基質能夠測得相當低濃度 (1ppm) 的尼古丁水溶液訊號，而一般煙油中大概具有幾千甚至幾萬 ppm 的尼古丁。但是黏稠的菸油與不明的添加物都造成了光譜中訊號的干擾或是有螢光的產生，導致目標物難以偵測。

2017 年 Itoh 等人，將煙油高倍率稀釋 4000 倍之後，再與金奈米膠體溶液結合，成功測得在煙油中的尼古丁訊號，並可藉由高倍率的稀釋，讓干擾物濃度降低¹⁷。

2020 年台灣的 Chen J-Y 等人，以具高規則孔洞陣列結構陽極氧化鋁(AAO)做為模板，再以電化學電鍍的方式將奈米銀長在模板中，以此當作 SERS 基質將煙油直接分析，利用桌上型顯微拉曼以 632nm 波長雷射測得尼古丁 1030cm^{-1} 與 1053cm^{-1} 特徵訊號。將可快速的分析煙油，免去了繁雜的樣品前處理程序，能夠在 3 分鐘內確認煙油是否含尼古丁¹⁶，但是這樣程序還是需要查緝人員將樣品帶回後使用實驗室的設備，我們的目標是利用現有的手持式拉曼光譜儀在查緝現場就能夠測試煙油中是否含有尼古丁。

2.4.3 手持式拉曼光譜儀偵測案例

手持式拉曼光譜儀具有便宜，可以高度移動性的特色，但是因為是手持式的關係，必須將體積做得很小，如此一來就必須在原本該有功能或特性上妥協，也就是說，手持式拉曼在收集散射光的能力較弱，因此手持式(handheld)拉曼的雷射功率較比一般的桌上型或是可移動(portable)拉曼高上好幾倍來達到可偵測的目標，也就是因為雷射率高，可能造成分析物的燃燒；再者本身以SERS增強的拉曼光譜強度基本上就較弱(intensity<10000 a.u)，所以很少在文獻上發現利用手持式拉曼來作為 SERS 的拉曼工具，我們以下的實驗就發現，可以成功在桌上型拉曼使用的 SERS 基材，到手持式拉曼儀器上就測不到訊號。

2015 年 Han Z-Z 等人，利用還原的方式，製造出長軸短軸比例不同橢圓形奈米金(可控制吸收的波長)，之後在與 mPEG-SH 混合後在乾淨的矽晶圓上長出單層膜，作為 SERS 的基材，再利用簡單的過濾管柱，將尿液做簡單的分離、離心，BW Tek 785nm 手持式拉曼成功的偵測到使用毒品的人尿液中安非他命的訊號¹⁹。

2.5 本研究目標

目前使用 785nm 波長的手持式拉曼光譜儀上最明顯的限制就是會有螢光的干擾，另一個缺點就是對於混合物分析上有其難處。螢光的干擾導致關員在通關現場會造成麻煩，天然物像是海洛因，麻黃鹼、新興影響精神物質如芬坦尼，還有部分的農藥在使用拉曼分析時會造成螢光干擾，系統無法比對，勢必會影響到貨名的判斷，進而影響通關速度。另外拉曼對於混合物的分析問題，雖然 BW Tek 有混合物分析功能，但是機器運用軟體計算，計算出圖譜的相似程度，但常常只要有官能基相符，儀器就會跳出一些分子名稱出來，當關員不熟悉功能因為使用該功能而導致誤判的案子層出不窮。

在 109 年陽明交通大學的校長團隊與關務署來訪，介紹使用 633nm 桌上型拉曼配合 AAO 製成的奈米銀幫助下，能夠快速檢驗煙油中是否含尼古丁。在此發想下，海關希望尋找出適合的 SERS 的基

材，以現有海關關員已經擁有的儀器，能夠在當下就能檢測是否煙油之中是否含有尼古丁。並以這個架構來解決混合物分析與螢光干擾的問題。

再擴大應用到通關上常見的不法藥物檢測及通關上難以化驗容易有爭議貨物像白酒、米酒、燒酒、伏特加等區分。因為白酒有中國大陸管制上的問題，前幾年也有好幾個案件高粱酒虛報米酒精的問題。希望利用新的技術來解決舊的問題。

第三章、實驗方法

3.1 材料

甘油(Vegetable Glycerin, 簡稱 VG, 1L 裝, 食品級, 產地馬來西亞, 進口商益昌實業有限公司)。丙二醇(Propylene Glycol, 簡稱 PG, 1L 裝, 食品級, 產地馬來西亞, 進口商益昌實業有限公司)。苯甲酸(Benzoic acid, 0.45 公斤裝, 食品添加物, 三福生技股份有限公司)。尼古丁標準品((S)-Nicotine, 購自 CHEMSERVICE, 批號 8978800, 純度 99.5%)。氯化鈉(Sodium Chloride, NaCl, 購自日本林純藥工業株式會社, 純度 99.5%)。奈米金紙片(由長庚大學教授提供)。奈米銀玻璃片、奈米金金片(由成功大學教授提供)。傾斜角奈米銀物柱片(購自新竹汎錫科藝)。測試樣品由通關線上取得, 以氣相層析質譜儀(GC-MS)確認成分。

3.2 儀器

手持式拉曼光譜儀(型號 TacticID Plus BWS496PS-785GP, 雷射波長 785 nm, 最大功率 495mW)。桌上型拉曼光譜儀(型號 UniDRON-A UDA-170052, 雷射波長 785nm, 最大功率 200mW)。氣相層析質譜儀(GC-MS, 型號 Agilent 7890A+5975C)。

3.3 分析軟體

Spetraview(V 1.1014.20200915), 觀看圖譜。Preprocess tool(V 1.001.20191126), 分析特徵峰。SERS-G_0104KL(檢測程式), 比對特徵峰。SERS-E_0016(自建圖檔)。BWTek-Transformer3, TID Plus 轉檔程式。

3.4 實驗方法

3.4.1 菸油、麻黃鹼、Sildenafil 部分

奈米金紙片、奈米銀玻璃片、奈米金金片的部分直接吸取 1.5 μ L 菸油至奈米基材。傾斜角奈米銀物柱片的部分, 先配置 10ppm 的 NaCl 水溶液, 吸取 1.5 μ L 至奈米基材上靜至 30 秒後, 直接吸取 1.5 μ L 菸油(固體樣品的話先將其溶於甲醇, 取 1.5 μ L), 至奈米基材上與 NaCl 水

溶液混合，之後以拉曼光譜儀照射後，再以分析軟體分析拉曼訊號。

3.4.2 酒類部分

直接取酒樣3.5 μ L 至金屬表面照射後分析。

四、結果與討論

4.1 不同基材選擇

SERS 基材上的奈米結構有很多種製造方式，大概可以分成膠體顆粒和與蒸鍍方式。以蒸鍍的方式較容易，步驟簡單，但是設備的投資較高，如真空腔，而膠體奈米粒子較難控制，而且難有一致性，亦需要找到最合適的 SERS 增益條件。不一樣的 SERS 基材，對於拉曼光譜訊號增加的效果不同；對於不一樣的拉曼位移訊號也會有不同的增益效果，從文獻得知，某些特殊的分子結構對於電漿子加強訊號相當敏感，例如吡啶 (pyridine)，利用這種差異造成的選擇性，可以利用來分析特定的目標分子²⁷。

因海關實驗室設備與環境的關係，目前很難自行製備 SERS 基材，所以先與大學的教授或是廠商合作測試，嘗試利用不同 SERS 基材來測試菸油。測試的觀察方向，主要為是否能夠有 1. 訊號增強的能力；2. 再現性；3. 使用到既有的手持式儀器上；4. 材料製造的穩定性；5. 材料容易性。

我們從長庚大學教授取得奈米金紙片，利用紙當基材，在紙的表面上將金離子還原成奈米金。也從成大取得以蒸鍍方式將奈米金蒸鍍到金屬表面的奈米金片與奈米銀玻璃片。另外也有跟汎鋸科藝取得利用傾斜式沉積(OAD)奈米銀柱的 SERS 基材。

因桌上型拉曼光譜儀收光效率佳，而且解析度也較高，先利用桌上型拉曼測試效果。

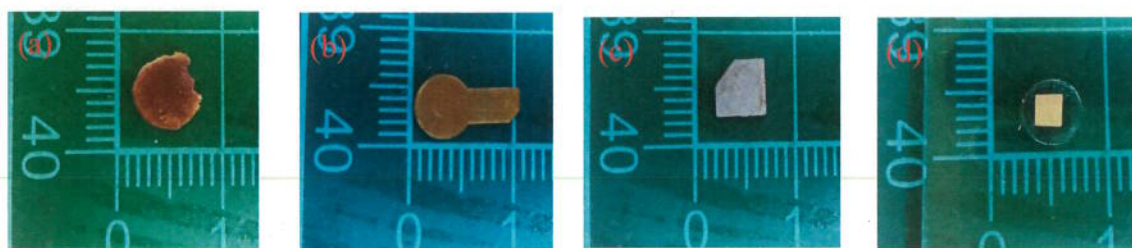


圖 15 不一樣製備方式的 SERS 基材(a)奈米金紙片(b)奈米金金片

(c)奈米銀玻璃片(d)傾斜式沉積奈米銀柱

4.1.1 測試沒有 SERS 基材下原始的拉曼圖譜

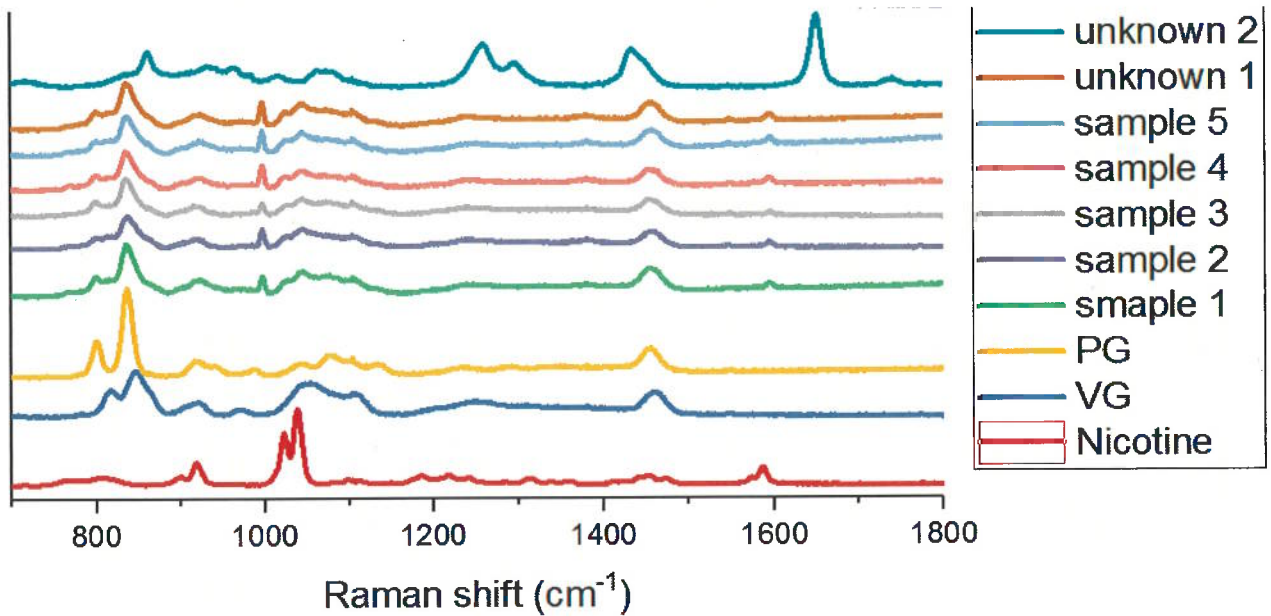


圖 16 在沒有 SERS 基板下測得拉曼訊號

(桌上型拉曼光譜儀，型號 UniDRON-A，785nm 波長，雷射功率 160 mW，疊圖 10 秒。PG: 丙二醇，VG: 甘油，sample1~sample5 含尼古丁菸油；unknown1 含尼古丁菸油，unknown2 未含尼古丁菸油。)

如圖 16 所示，尼古丁(Nicotine，紅色線)在 1030cm^{-1} 與 1050cm^{-1} 附近有強訊號，而煙油最主要的成分甘油跟丙二醇在 800cm^{-1} 與 1500cm^{-1} 附近有明顯的訊號。但煙油樣品(sample1~sample5)只有在 800cm^{-1} 、 1500cm^{-1} 、 1000cm^{-1} 有些明顯的訊號。 1000cm^{-1} 訊號應為苯甲酸的苯環的訊號。一般菸油中尼古丁的含量約為 3~5%，數據結果顯示在 785nm 波長下無法直接觀測菸油是否有尼古丁的訊號。

4.1.2 測試奈米金紙片

將菸油直接滴在奈米金紙片上，因為甘油跟丙二醇親水性佳，觀察到煙油立即滲到紙片中。

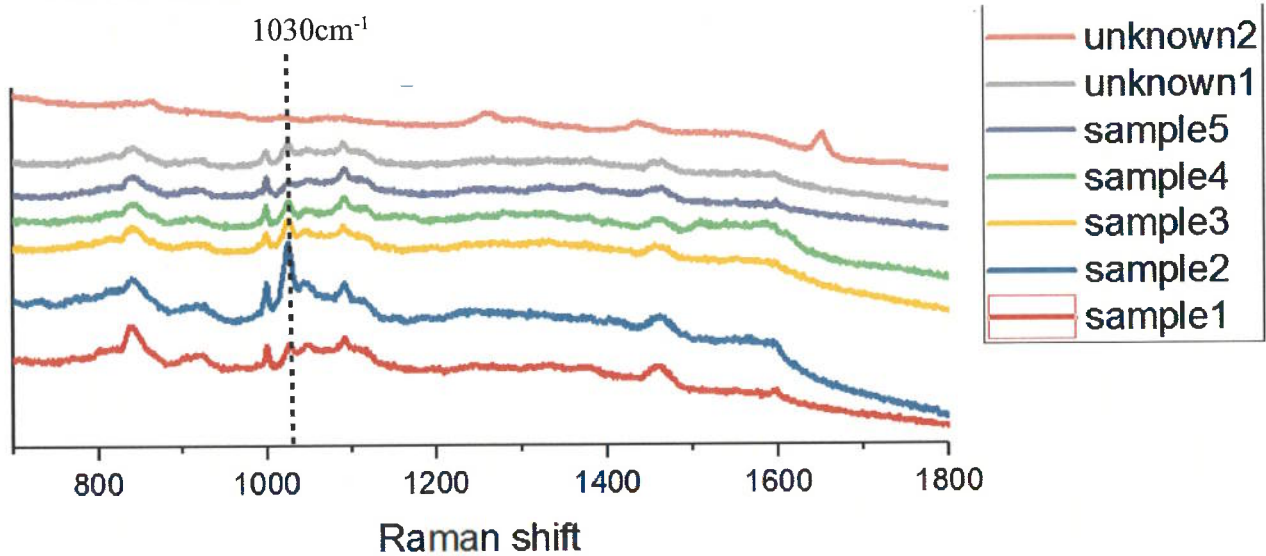


圖 17 奈米金紙片測試菸油結果

(桌上型拉曼光譜儀，型號 UniDRON-A，785nm 波長，雷射功率 160 mW，疊圖 10 秒。
sample1~sample5 含尼古丁菸油;unknown1 含尼古丁菸油，unkno 含尼古丁菸油。)

使用奈米金紙片測試，如圖 17 所示，含尼古丁菸油的 sample2.3.4 有尼古丁 1030cm^{-1} 訊號，可是其餘煙油，似乎無法觀測到尼古丁的訊號，菸油除了尼古丁之外，還有添加許多成分不明的香料，或許是香料佔據了可以產生 SERS 效果的奈米結構的位置，亦或許是因為這些不明的香料與尼古丁結合，反而導致無法接觸到表面的奈米金，從而影響尼古丁經奈米結構加強拉曼訊號，也可能是奈米金紙片並不具備足夠熱點(hot spots)。

4.1.3 測試奈米銀玻璃片

取 1.5 μ L 的菸油滴在基材上，利用共厄焦顯微鏡調整到最佳聚焦處。

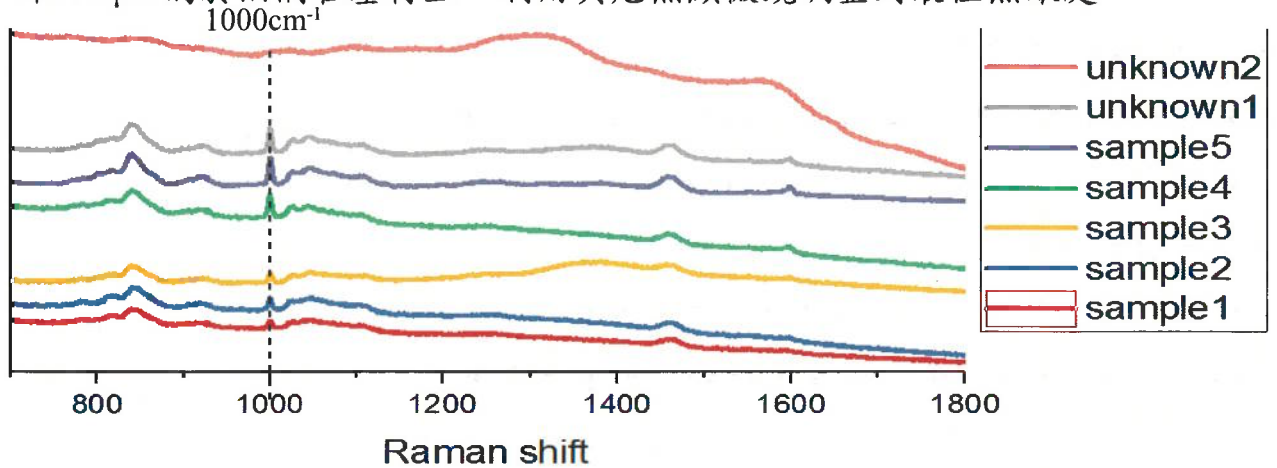


圖 18 奈米銀玻璃片測試菸油結果

(桌上型拉曼光譜儀，型號 UniDRON-A，785nm 波長，雷射功率 160 mW，疊圖 10 秒。

sample1~sample5 含尼古丁菸油;unknown1 含尼古丁菸油，unknown2 未含尼古丁菸油。)

如圖 18 所示，圖譜只有 1000 cm^{-1} (苯環訊號，應為苯甲酸)與未經基材加強的訊號無異。奈米銀在空氣中容易變質，或許這是導致沒有增益效果的原因。

4.1.4 測試奈米金金片

取 1.5 μ L 的菸油滴在基材上，利用共厄焦顯微鏡調整到最佳焦聚處。

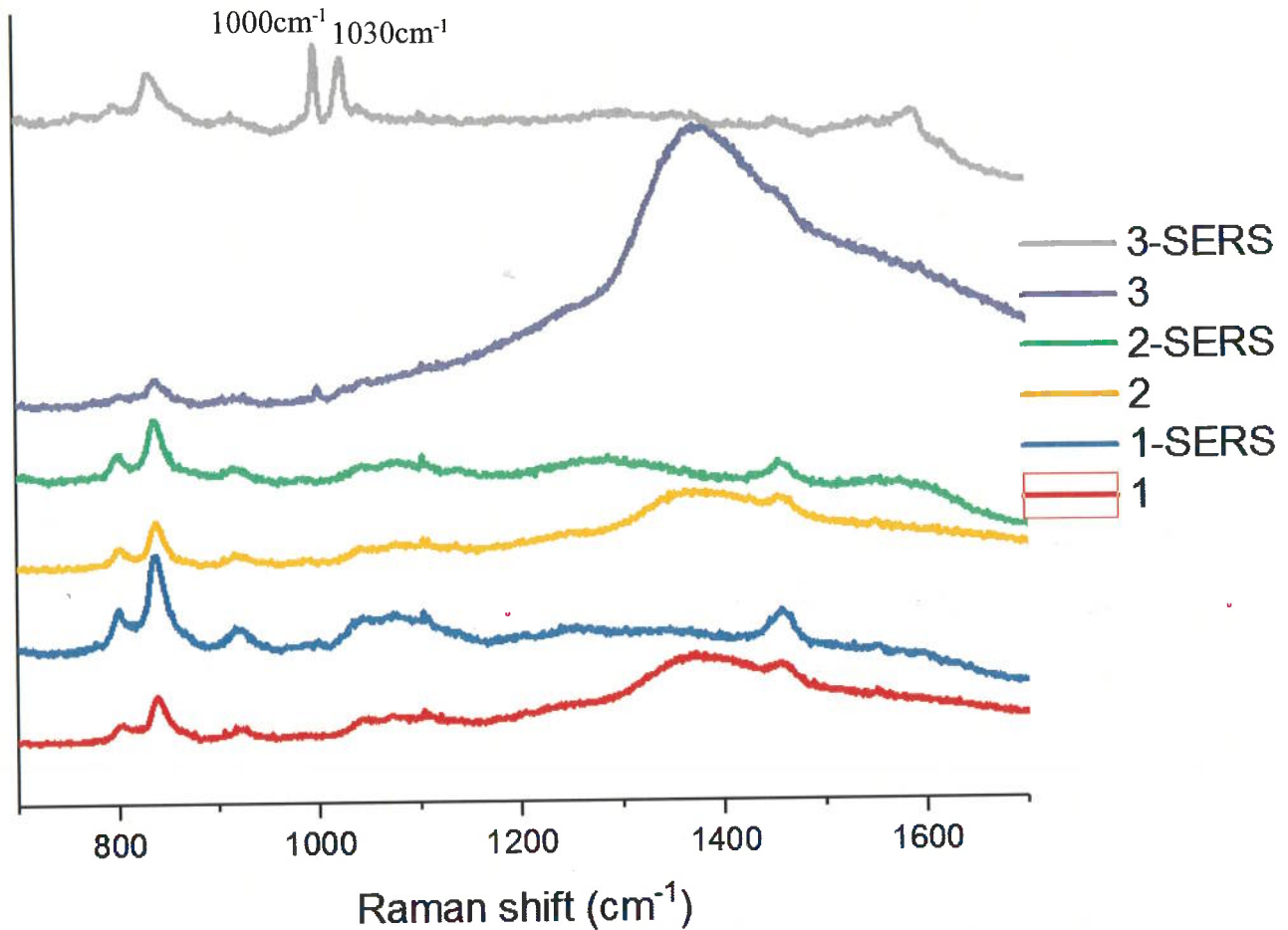


圖 19 奈米金金片測試菸油結果

(桌上型拉曼光譜儀，型號 UniDRON-A，785nm 波長，雷射功率 160 mW，疊圖 10 秒。1.2.3 為含尼古丁菸油。1-SERS，2-SERS，3-SERS 代表為經基材加強。)

如圖 19 所示，只有 3-SERS 顯示明顯的 1000cm^{-1} (苯環訊號，應為苯甲酸) 與 1030cm^{-1} (尼古丁特徵峰) 的訊號，使用奈米金金片基材，似乎無法取得穩定 SERS 增強效果。

奈米金紙片與奈米金金片對於某些煙油的訊號有加強的效果，轉移到手持式拉曼光譜儀測試看看。

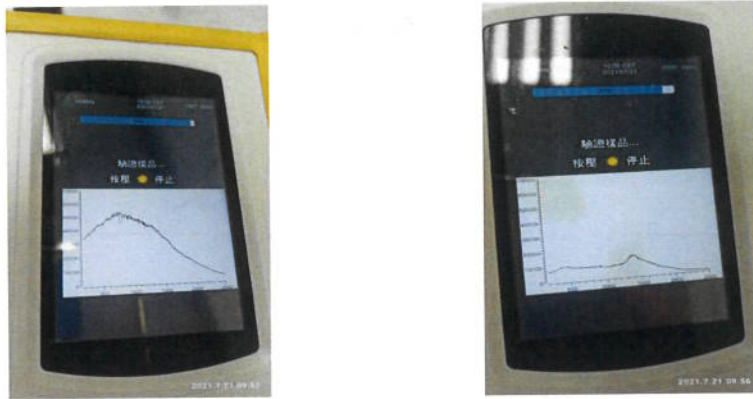


圖 20 將奈米金紙片 與奈米金金片 使用手持式拉曼結果
(BW Tek TacticID Plus 785)

如圖 20 所示，使用奈米金紙片作為 SERS 基材，結果顯示產生螢光，推測該基材部分材料由天然的紙所製，天然物部分有機物質，而在使用會讓拉曼光譜儀進行檢測時產生螢光，而奈米金金片亦未能產生具備陡峰型態的拉曼散射訊號。

4.1.5 測試傾斜角蒸鍍(OAD)奈米銀柱

傾斜角蒸鍍基材如圖 22 所示(以下稱 OAD 基材)，此為新竹汎鋸科藝所製造，該公司專門研究利用 SERS 基材與設備，運用在蔬果的農藥檢測。取 1.5 μ L 10ppm NaCl 滴至 SERS 基材，再取 1.5 μ L 菸油滴至 SERS 基材。

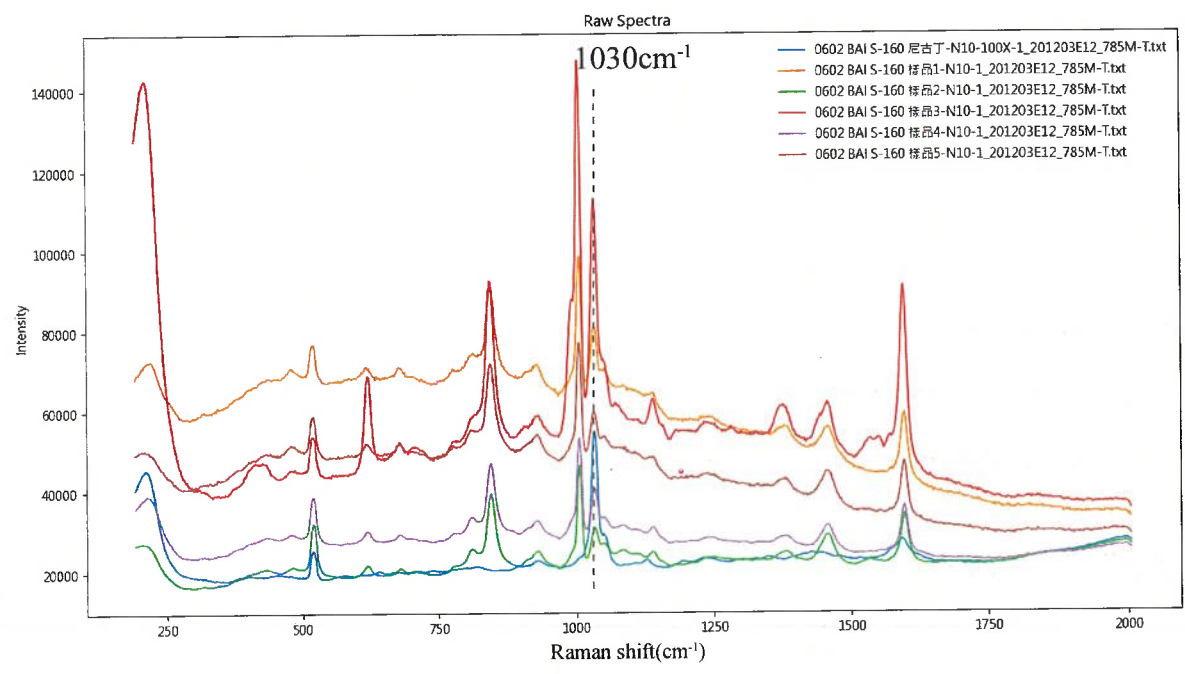


圖 21 傾斜角蒸鍍(OAD)奈米銀柱測試菸油結果

(Phansco Rapid Raman system, 785nm 波長, 雷射功率 90 mW, 疊圖 150 秒。尼古丁標準品與樣品 1~樣品 5 為不同口味含尼古丁煙油。)

如圖 21 所示, 6 個樣品裡, 在 1030 cm^{-1} 附近皆顯示尼古丁的特徵峰訊號, 也具有良好的再現性。對於隨機挑選的樣品, 皆有良好的 SERS 訊號。故下列研究皆以此基材為主軸來探討對於海關通關貨樣上的偵測狀況。

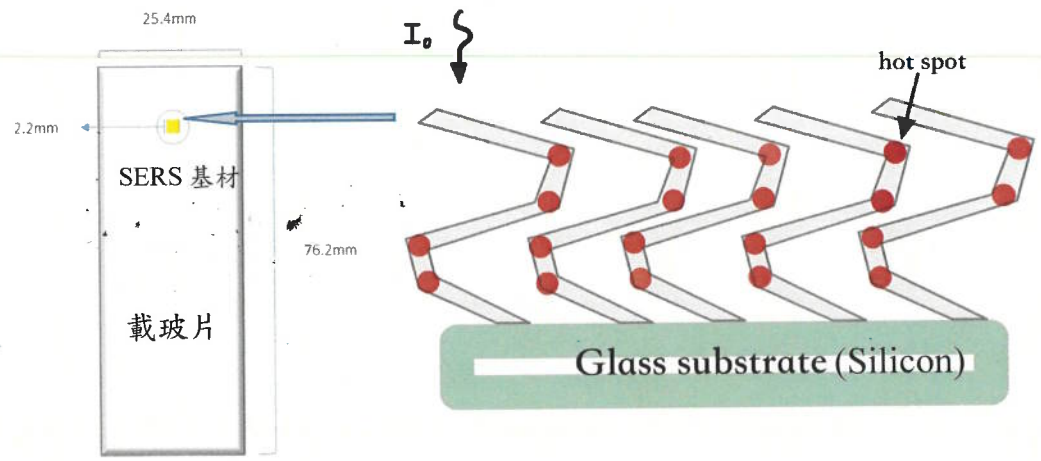


圖 22 OAD 基材 奈米銀柱長在 Silicon 上, 黏貼上載玻片上方便使用

為了能夠讓手持式拉曼光譜儀順利使用 OAD 基材偵測待測物，需設計一個載具，使得光源的焦距剛好落在 OAD 基材上，如圖 23 所示，模擬原廠的偵測探頭，再加裝一個載具，如此一來，使用者在使用時，只要拿載玻片的部分，不會汙染到 SERS 基材。



圖 23 OAD 基材載具 (a) 側面 (b) 縱向

圖 24 是待測物滴到 OAD 基材表面的狀態，因為奈米結構的疏水性，使得溶液滴到表面上呈現圓球狀，該圓球狀液滴能夠將能量對焦於表面上，也能因雷射的本身的熱讓液滴的本身內的分析物，經由熱回流的效應讓更多的分析物能夠帶到奈米結構表面上。

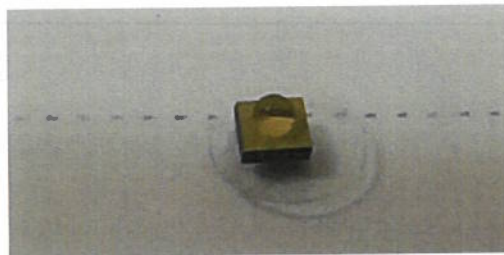


圖 24 OAD 基材表面疏水性

4.2 OAD 基材與煙油測試

4.2.1 測試基材穩定性

測試基材會不會因為連續的雷射照射，造成原本的奈米結構破壞，或是本身是否有產生會干擾判讀的吸收。

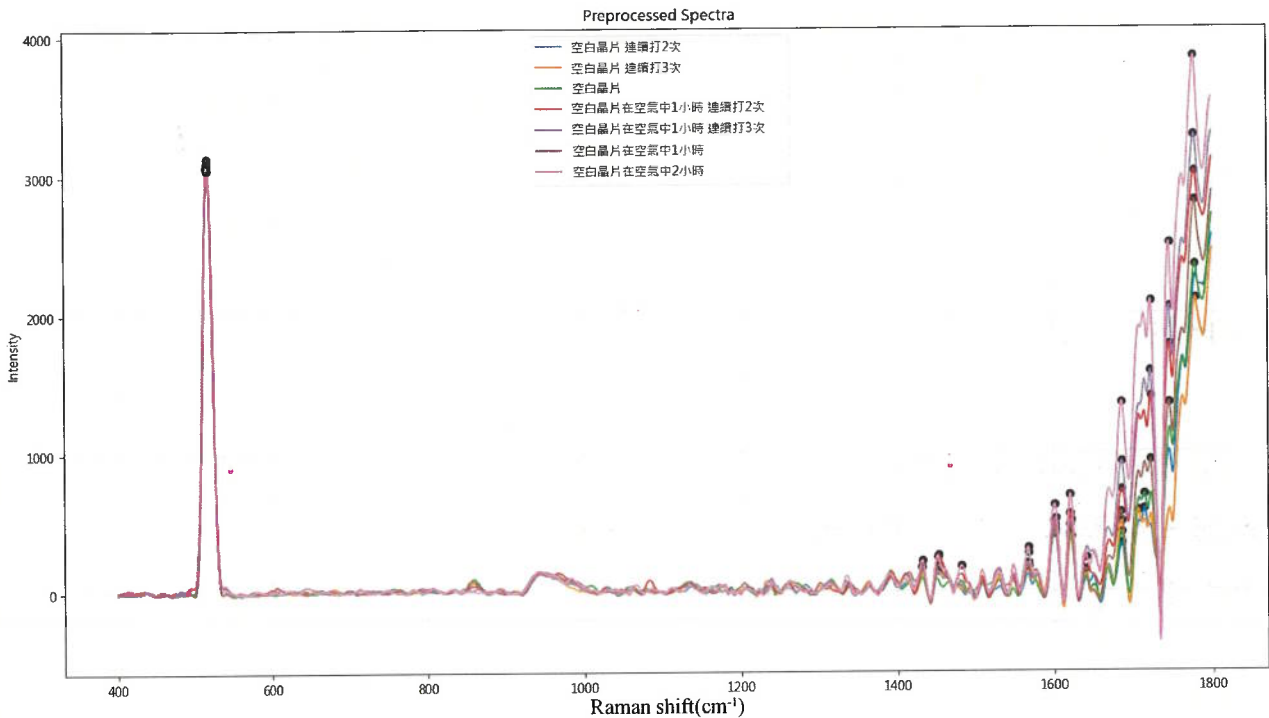


圖 25 空白基材在空氣中穩定性測試

如圖 25 所示，測試基材經雷射照射，發現在 520cm^{-1} 有吸收，此應該為 silicon 底材的訊號，數次的照射下訊號強度都類似，代表手持式拉曼的雷射相當穩定。在 900cm^{-1} 左右有連續性的波峰產生，但不影響判斷，因為拉曼光譜屬於散射光譜，訊號應為陡峰的訊號。基材在暴露空氣中 2 小時後，雜訊增強，判斷可以奈米銀在空氣中發生變化，所以如果要使用該基材應在兩小時內使用但因為雜訊增加的地方，在大於 1600cm^{-1} 處，對於光譜有效辨識的範圍影響有限。

4.2.2 測試尼古丁濃度(10.100.1000ppm)與特徵峰強度關係

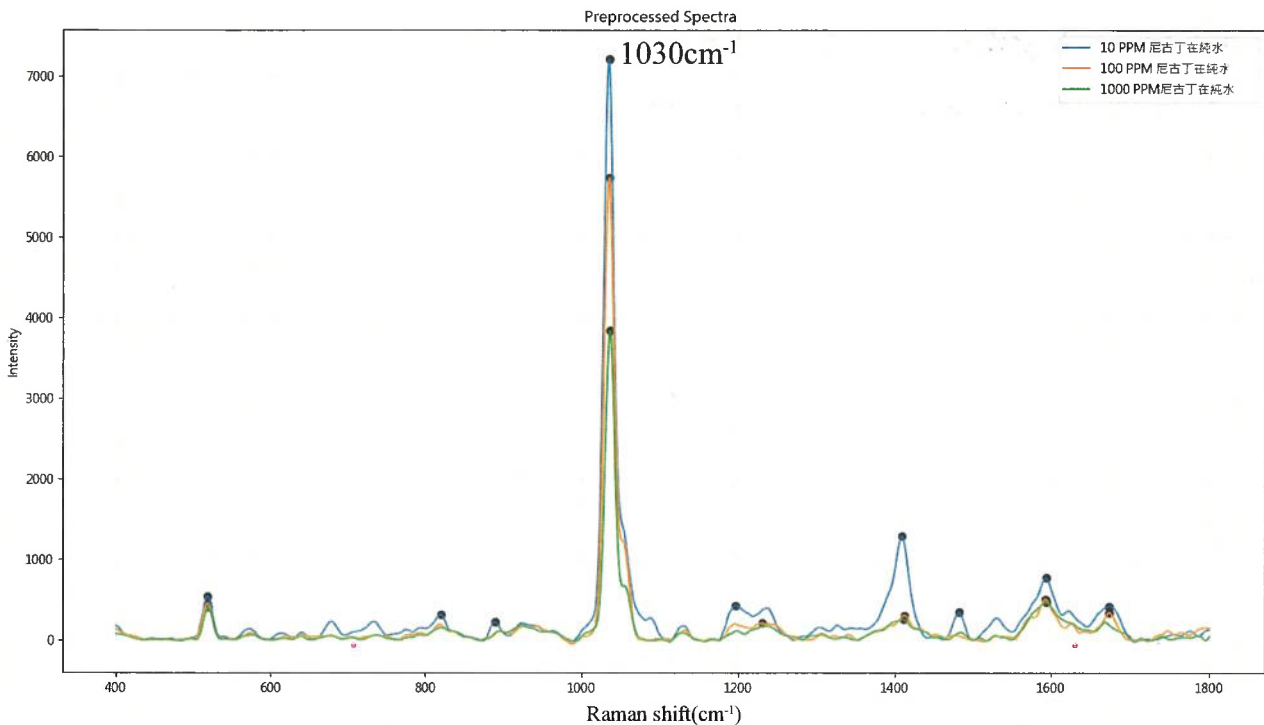


圖 26 不同濃度尼古丁與特徵峰(1030cm^{-1})強度關係

如圖 26 所示，結果顯示濃度越高跟強度成反比，濃度越低反而強度越高，推測表面增強拉曼訊號，在尼古丁因奈米表面作用增加拉曼訊號之後，會因為其他尼古丁在表面堆積，導致訊號被遮蔽。所以如果之後未測得訊號，或許可以嘗試將待測分析物濃度調低。

4.2.3 模擬市售煙油含尼古丁煙油進行測試

一般市面上的煙油，主要都是由甘油及丙二醇以比例為 7:3 或是 5:5 或是 3:7 的方式調製，再加上少許其他物質，例如尼古丁、香料。這個試驗可以測試尼古丁的訊號，是否會被菸油中主要成分甘油跟丙二醇遮蔽。SERS 都能夠增加分析物中各物質的拉曼訊號，但某些結構，如吡啶(Pyridine)對於表面增強效應較為敏感，增幅較大，期望菸油中含量較少但是具有吡啶結構的尼古丁增強後的拉曼訊號，會大於含量較多的甘油與丙二醇。以模擬市售上煙油進行測試。圖 27 顯示，以甘油及丙二醇比例 5:5 再加入 10 ppm 尼古丁模擬市售煙油，在 1030cm^{-1} 跟 1050cm^{-1} 的尼古丁特徵訊號不會被主要基質甘油跟丙二醇干擾。其他甘油及丙二醇比例亦有相同的結果。

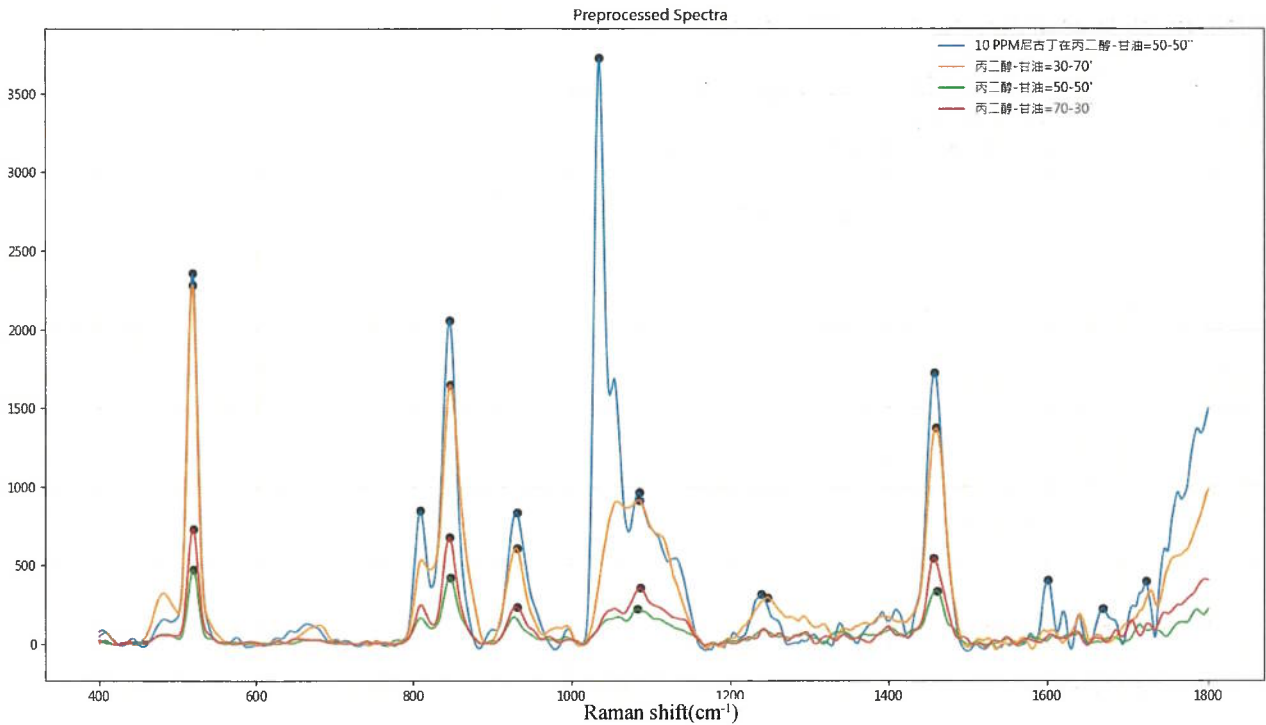


圖 27 模擬市售含尼古丁菸油

4.2.4 測試含苯甲酸煙油

利用氣相層析質譜儀分析煙油時，常發現煙油除了含甘油跟丙二醇之外，還會添加苯甲酸。測試苯甲酸能否利用拉曼分析出來，是否對尼古丁分析會有干擾？

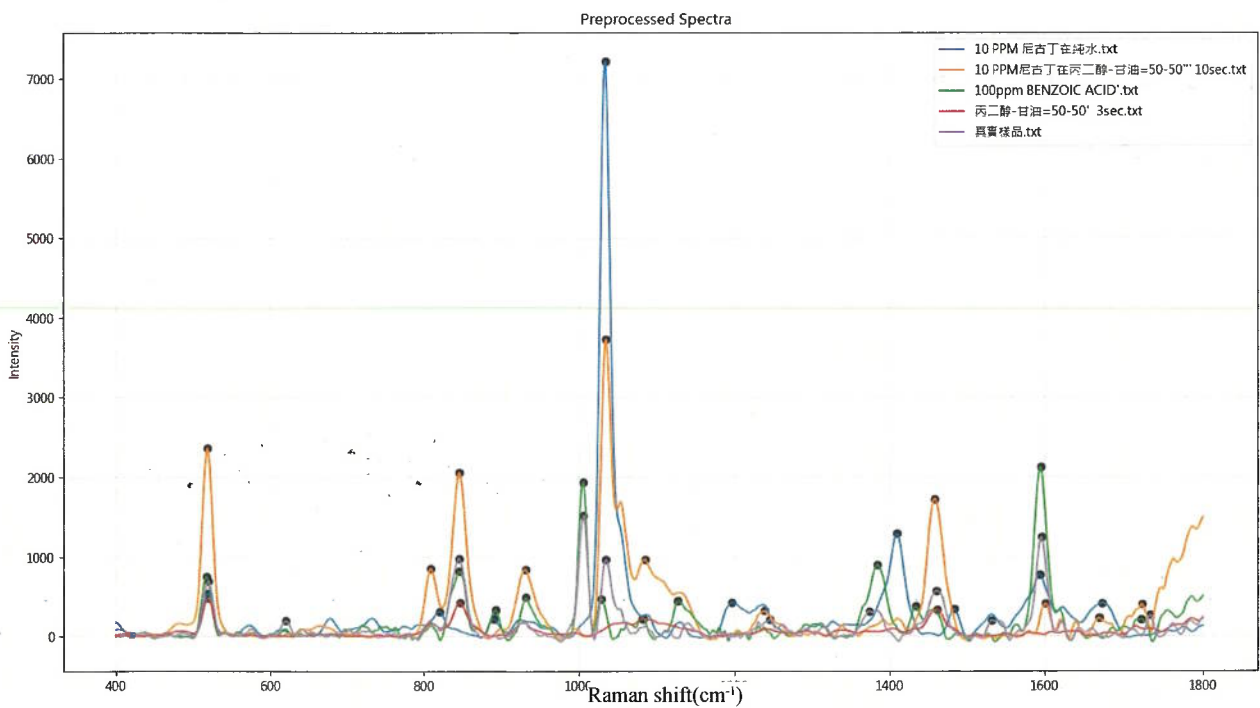


圖 28 苯甲酸與含尼古丁菸油

如圖 28 所示，苯甲酸 1000cm^{-1} 左右有強訊號，在 1020cm^{-1} 附近也有吸收，訊號比例約為大約 4 比 1。真實菸油可以看到有 1000cm^{-1} 與 1030cm^{-1} 與 1050cm^{-1} 的訊號，苯甲酸添加到含尼古丁的煙油中，能使煙油使用者有如吸食一般煙草的口感。

4.2.5 拉曼光譜儀積分時間測試

手持式拉曼原廠設定，讓儀器自己判斷因拉曼訊號的強弱，而決定拉曼積分時間，儀器自己判斷收集到足夠的訊號後，就會停止雷射照射。發現有時候測試 SERS 基材時，因為分析物未完整的到達金屬表面上，或是說有其他的因素導致訊號微弱。若是利用上述的方式，會導致疊圖時間過長，同時雷射照射時間過長，導致圖譜的雜訊增加。如圖 29 所示，利用調整訊號積分時間，來將訊號與雜訊控制在可接受範圍內。測試的結果約 10 秒的效果會比較好。

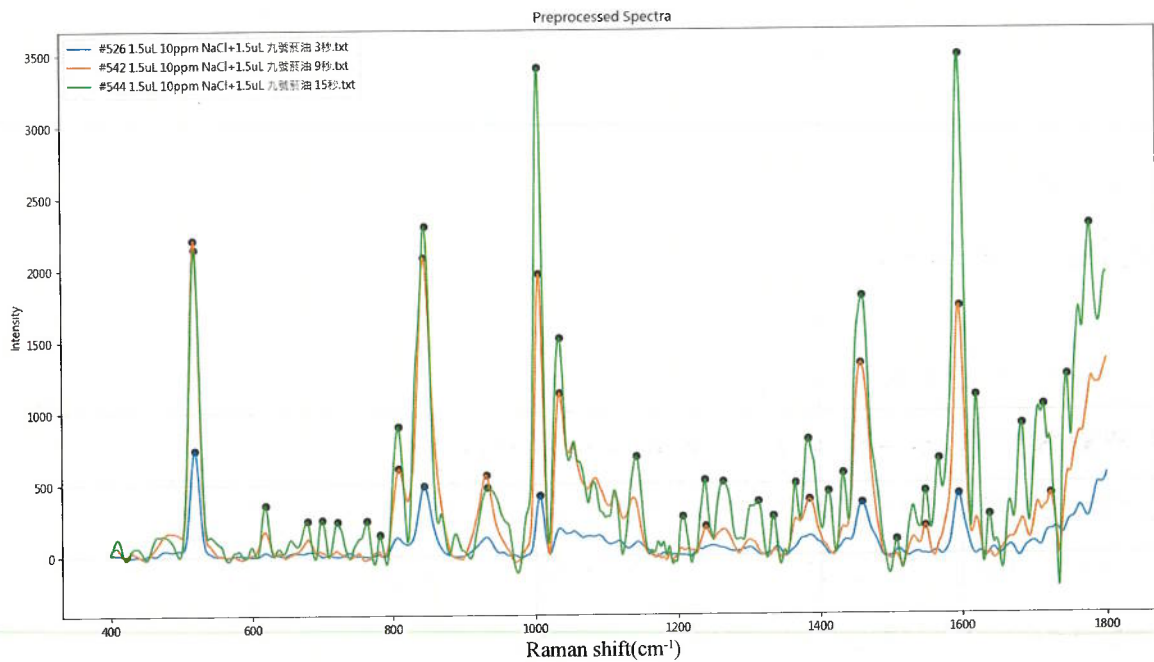


圖 29 測試疊圖時間與訊號強弱

4.2.6 比較含尼古丁與未含尼古丁的市售煙油樣品

我們利用通關線上的煙油樣品，先經氣相層析質譜儀分析是否含尼古丁後，再利用 SERS 基材加上手持式拉曼光譜儀，看兩者在光譜訊號中是否有明顯的差異。如圖 30 所示，橘色線為含尼古丁煙油而藍色線是為不含尼古丁煙油，兩者在位置 1000cm^{-1} 、 1600cm^{-1} 與 1300cm^{-1} 與有明顯的差異，前者應為苯甲酸特徵

峰，後為尼古丁特徵峰。可以見得這個基材能夠有效分別菸油是否含尼古丁。

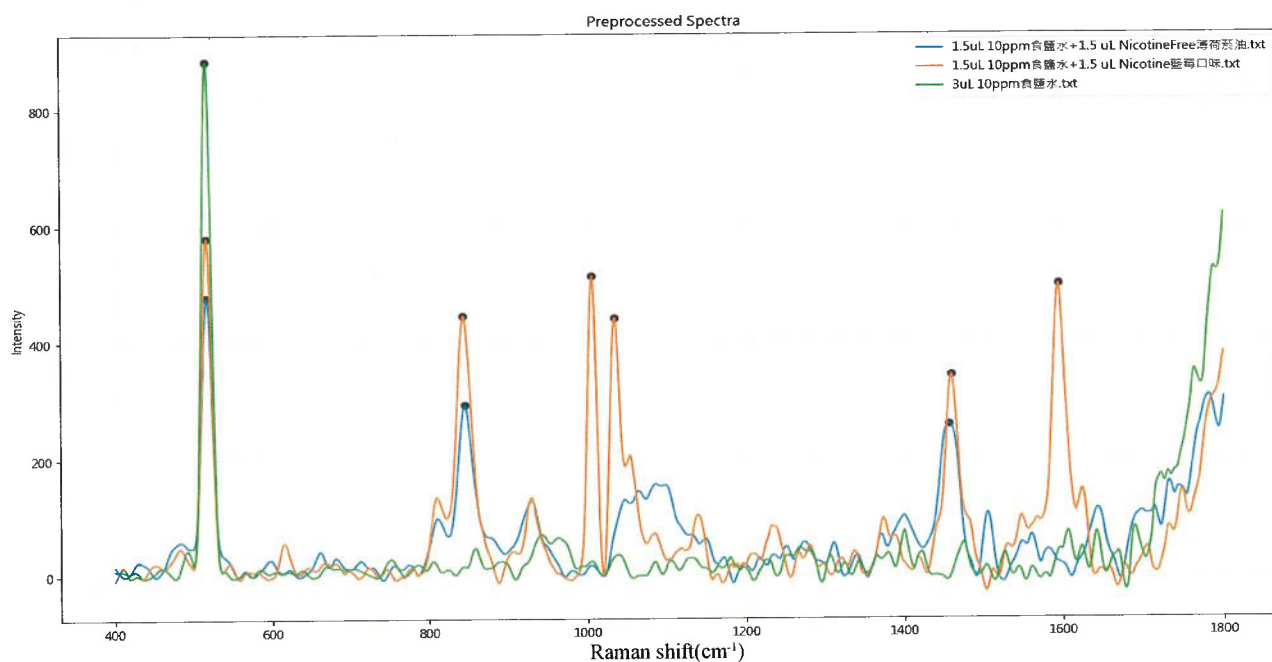


圖 30 含尼古丁菸油與未含尼古丁市售煙油測試

OAD 基材對於尼古丁的特徵峰 1030cm^{-1} 與苯甲酸 1000cm^{-1} 特徵峰都能穩定的產生增益效果，先前的文獻中，利用 OAA 模板長出奈米銀當基材時有偽陰性的情況發生。Juul 電子菸公司研究結果顯示，含尼古丁煙油加入苯甲酸後會產生尼古丁鹽類，適口性較佳，吸入的口感相似真實菸草，能夠吸入尼古丁的量也更多，更能產生愉悅感。也有極少部分含尼古丁煙油樣品未加入苯甲酸。但沒有發生過煙油裡只加苯甲酸而未添加尼古丁的煙油。因為配方與適口性的關係可以推測，苯甲酸的添加與否都會伴隨著尼古丁，所以在快速檢測來樣是否含尼古丁時，除了尼古丁 1030cm^{-1} 特徵峰外，或許可以參考苯甲酸 1000cm^{-1} 訊號。

4.2.7 分析通關線上委託的樣品

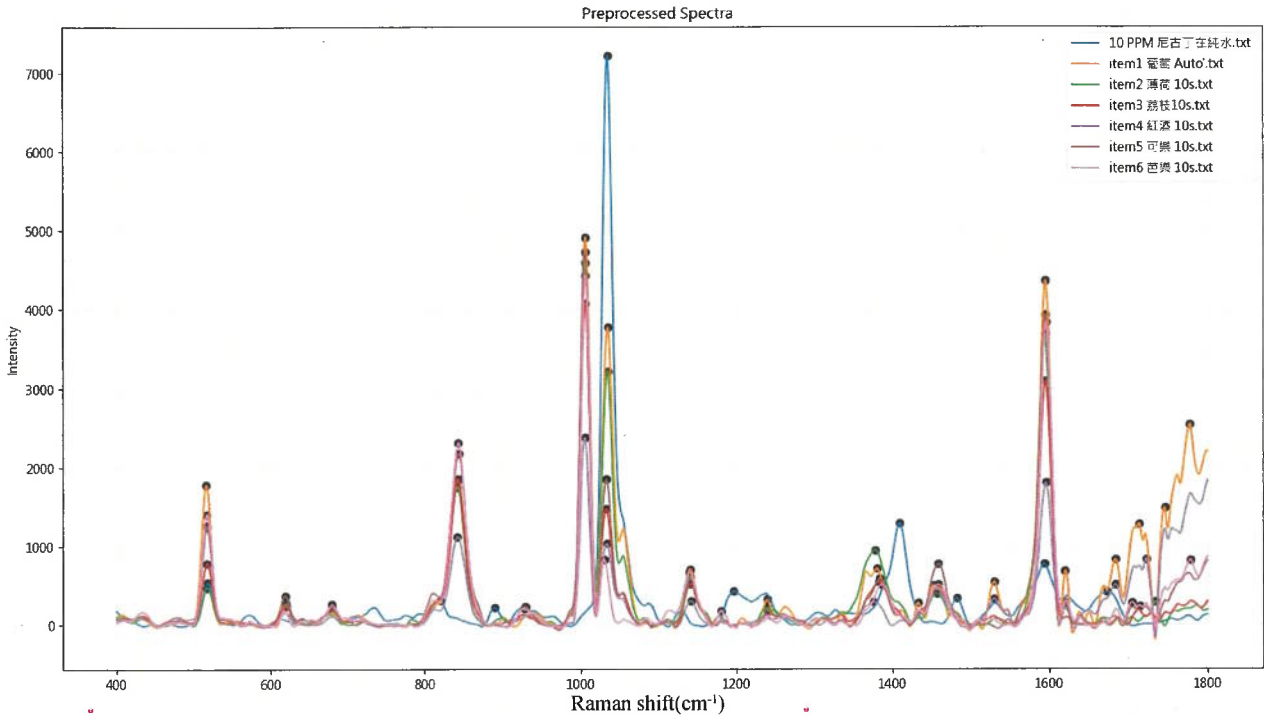


圖 31 貨樣北竹快字第 1100012 號

貨樣北竹快字第 1100012 號申報指甲油，有 6 個不同口味，一般來說，化驗室收到此類案件，會利用氣相層析質譜儀作分析，因為菸油黏度高，不利進樣，所以會用先以甲醇稀釋後再進樣分析。一個樣品分析大概需要 20 分鐘，中間需要一個空白熱處理，將殘留物去除，所以此案需要 $(6+5)*20=220$ 分鐘，3~4 個小時。

利用 SERS 基材，樣品不須前處理，僅需將分析物跟鹽水滴到晶片上後，再用經過 10 秒鐘的積分疊圖的時間，就可以獲得分析物的資訊(如圖 31)。6 個樣品測試，不用 20 分鐘即會有結果。結果顯示 6 個待測物都有苯甲酸 1000cm^{-1} 訊號跟尼古丁 1030cm^{-1} 訊號，該結果與氣相層析質譜儀一致。此批貨樣為同一個廠牌的菸油，在口味上有所不同，尼古丁含量應屬一致，但是發現在 1030cm^{-1} 特徵峰訊號強度有所不同，推論口味的分子會影響到 SERS 訊號的強弱。

貨樣 AB003506、AB003263-1、AB003263-2 申報洗髮精，SERS(如圖 32) 結果與氣相層析質譜儀一致，皆含有尼古丁與苯甲酸。

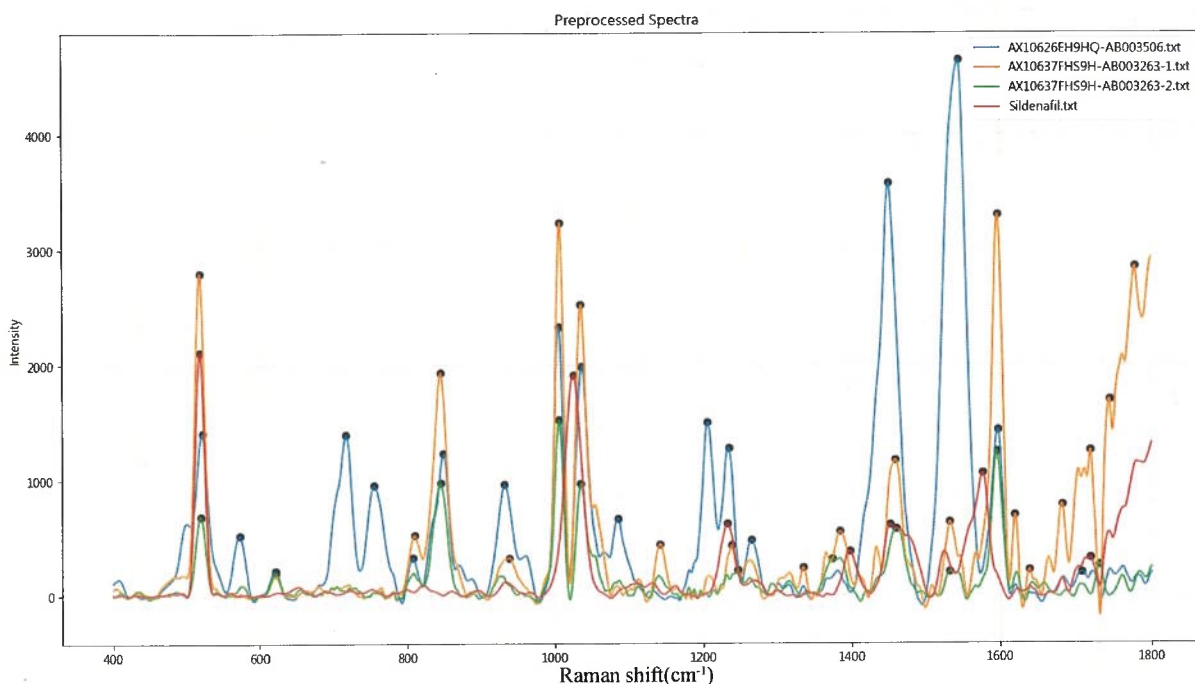


圖 32 貨樣 AB003506、AB003263-1、AB003263-2 號

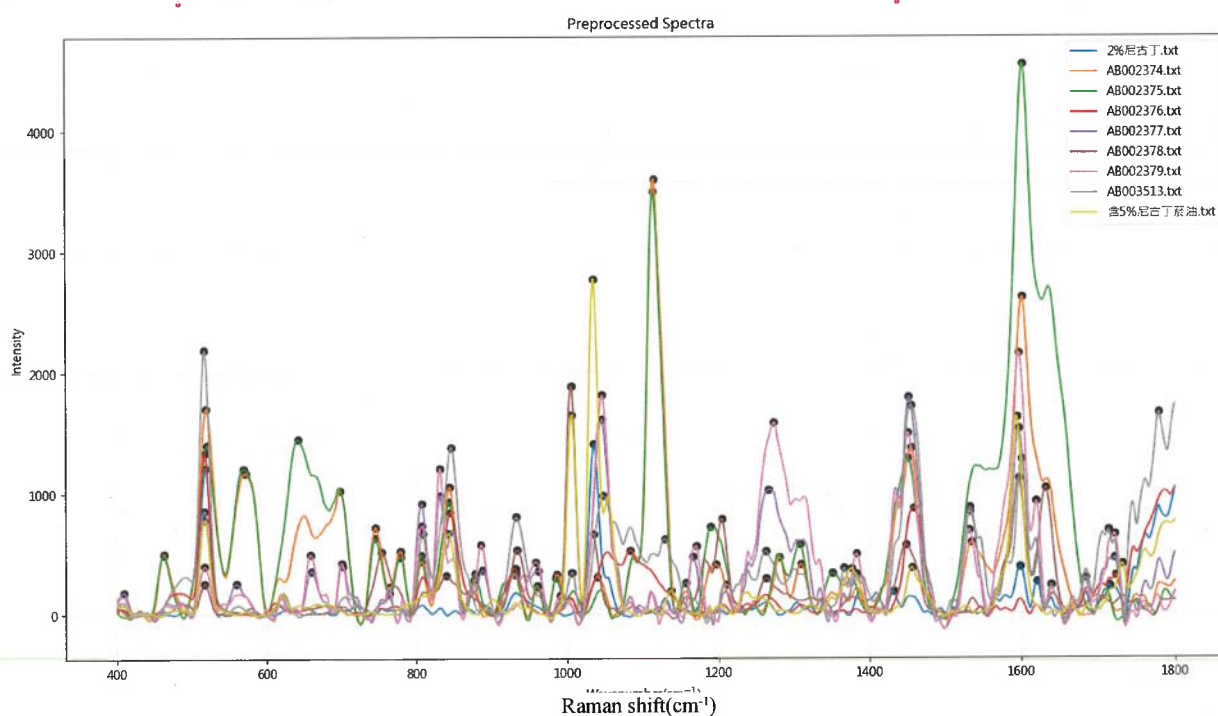


圖 33 貨樣 AB003513、AB002374~79 號

貨樣 AB003513、AB002374~79 號申報車用清潔劑，經 SERS 分析後發現，有些吸收峰的位置與尼古丁標準品似乎沒有重疊到，或者是差距微小；而且 7 個樣品圖疊圖後變得很難用肉眼分析。為了解決這個問題，使用軟體 Preprocess tool(圖 34a) 確定標準品拉曼的特徵峰，再將特徵峰鍵入 SERS-

E(SERS-G 後台程式，圖 34b)，再利用分析軟體 SERS-G(圖 34c)比對特徵峰，之後產出 PDF 檔報告(圖 34d)。經上述軟體分析，除了 AB002378 樣品之外皆未含有尼古丁。

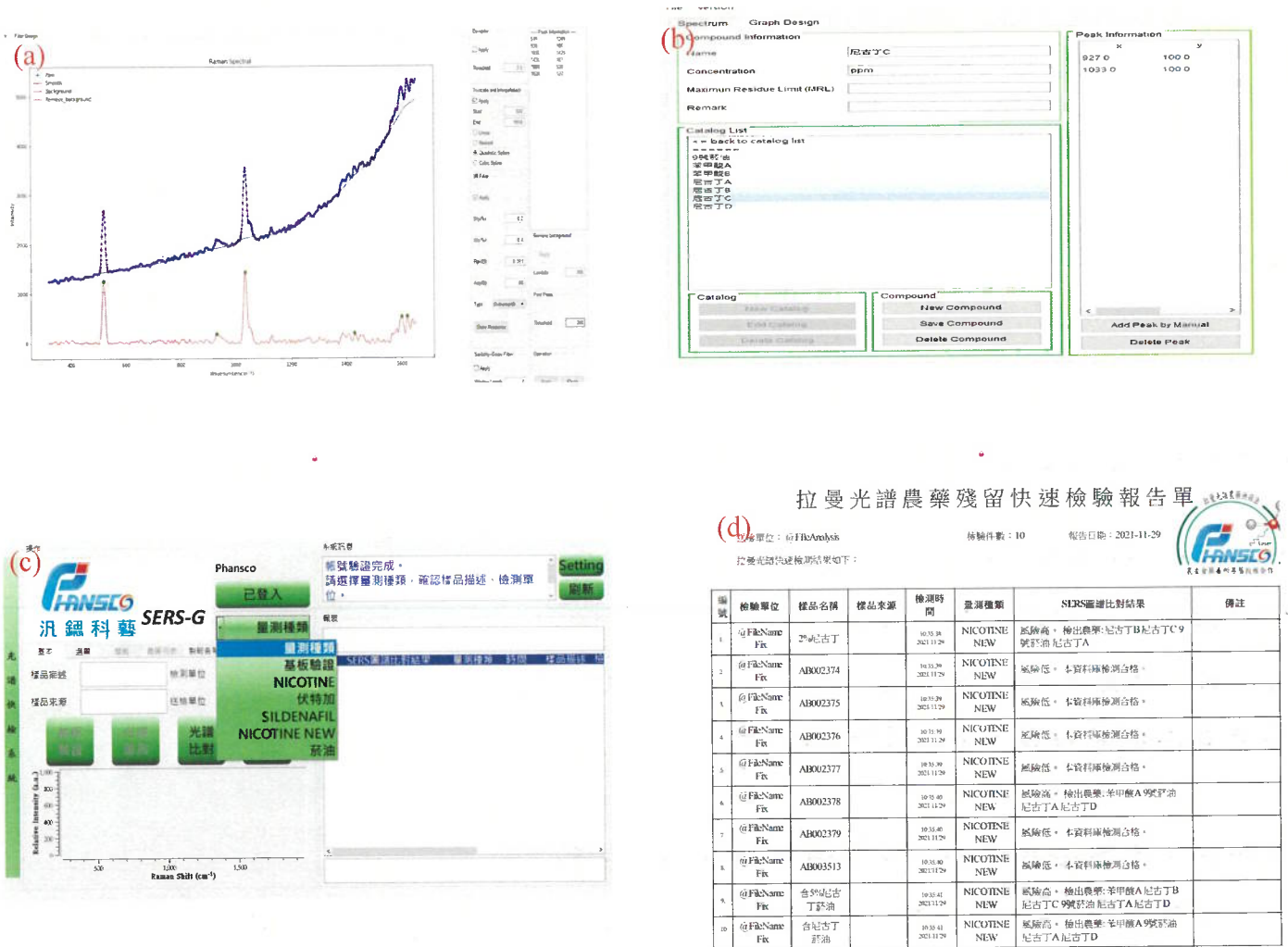


圖 34 利用多種軟體分析 SERS 圖譜(a) Preprocess tool 確認尼古丁特徵峰位置(b) 將特徵峰鍵入資料庫 (c)SERS-G 比對欲分析物(d)產出比對結果

表 2 統計實際來樣分析結果，SERS 的分析結果幾乎與氣相層析質譜儀分析結果相同，準確率達 93% 以上；除了貨樣 AB002378 以氣相層析質譜儀判斷應為不含尼古丁與苯甲酸，但經軟體判斷為尼古丁與苯甲酸陽性。以氣相層析質譜儀分析貨樣 AB002378 組成，分析為何會 SERS 檢測陽性？如圖 35 所示，樣品 AB002378 含有許多含有苯環類的香料如 isoamy cinnamate、methyl anthranilate、ethyl vanilin(箭頭處)等可能結構與苯甲酸和尼古丁類似而造成誤

判，或是基材遭汙染，因為曾有在研究分析過程中，操作者因有吸菸的關係，手中二手菸殘留也造成尼古丁的訊號。

表 2 菸油樣品 GC-MS 與 SERS 分析結果

貨樣號碼	尼古丁*	苯甲酸*	尼古丁†	苯甲酸†
1100012-葡萄	+	+	+	+
1100012-薄荷	+	+	+	+
1100012-荔枝	+	+	+	+
1100012-紅酒	+	+	+	+
1100012-可樂	+	+	+	+
1100012-芭樂	+	+	+	+
AB003056	+	+	+	+
AB003263-1	+	+	+	+
AB003263-2	+	+	+	+
AB003513	-	-	-	-
AB002374	-	-	-	-
AB002375	-	-	-	-
AB002376	-	-	-	-
AB002377	-	-	-	-
AB002378	-	-	+	+
AB002379	-	-	-	-

*detected by GC-MS ; † detected by SERS

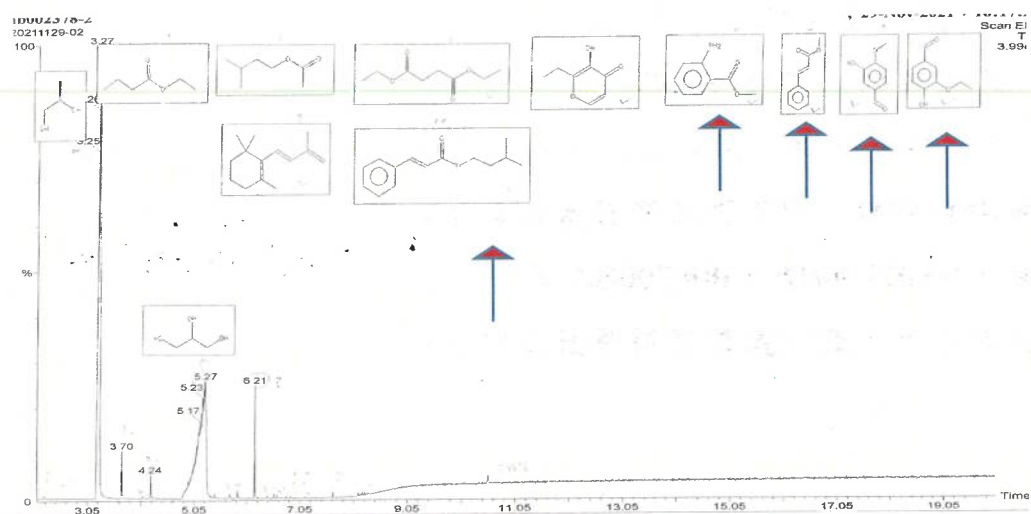


圖 35 貨樣 AB002378 氣相層析圖

我們建立一個簡單的分析流程(assay，如圖 36)：採用 OAD 基材，訂製特用載台，將分析物未經處理滴至基材表面，結合既有的 BWTek 785nm 手持式拉曼光譜儀，獲得拉曼散射圖譜，再經由軟體判斷光譜特徵峰，快速現場檢測混合物中是否含感興趣的特定分子(如煙油中的尼古丁)。

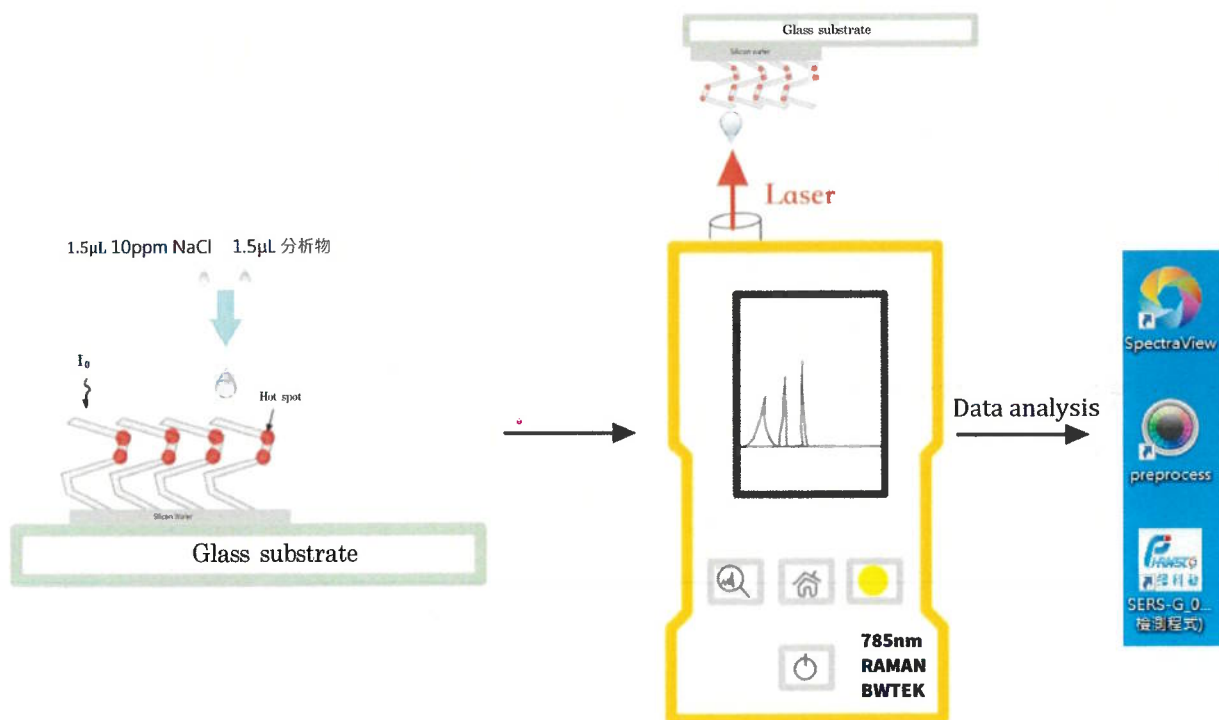


圖 36 手持式拉曼光譜儀結合表面增強技術應用於通關貨物檢測

4.3 酒類區分

高粱酒、伏特加、韓國燒酒、大吟釀、萊姆酒皆為外觀透明的酒類，但成分與製程上差異甚大。在邊境管制上，中國白酒屬 MW0 大陸物品不准輸入，伏特加則未管制，兩者外觀皆為透明且酒精度也類似，曾有進口人從中國進口關府酒(臺北高等行政法院 103 年度訴字第 400 號判決)，申報加味伏特加，由網路查得的資料，關府酒應為清香型白酒，但進口人所提供的製程資料表示：該酒經大麴釀造後，再利用活性碳過濾，再加入可使酒具有二十年風味的香料所製成，應屬伏特加。海關認定依靠進口人提供的資料，或利用氣相層析作成分分析，或是以同位素質譜儀去區分成分屬於 C3 或是 C4 或是 CAM 植物，再綜合判斷應屬哪一種酒類。本案委外經屏東科技大學食品系化驗，因無法判斷經活性碳過濾，無法確認是否為伏特加，另再經華友科技以氣相層析儀經圖譜比對後，判定為白酒，最後經最高行政法院判決確定來貨屬性。由此可知，酒類區分需經過多種儀器分析與資料的判斷才能確定屬何種酒類。因此，這裡希望利用 SERS 訊號放大的功能，找出伏特加特徵峰，能夠快速的區分酒類。

沒有文獻提到白酒與伏特加在拉曼光譜上的差異，所以找了典型的白酒代表金門陳高，與伏特加代表 Russian standard Vodka，與食用酒精看之間是否有差異。如圖 37，三者從圖譜上看來有明顯的差異(虛線為不同之處)。

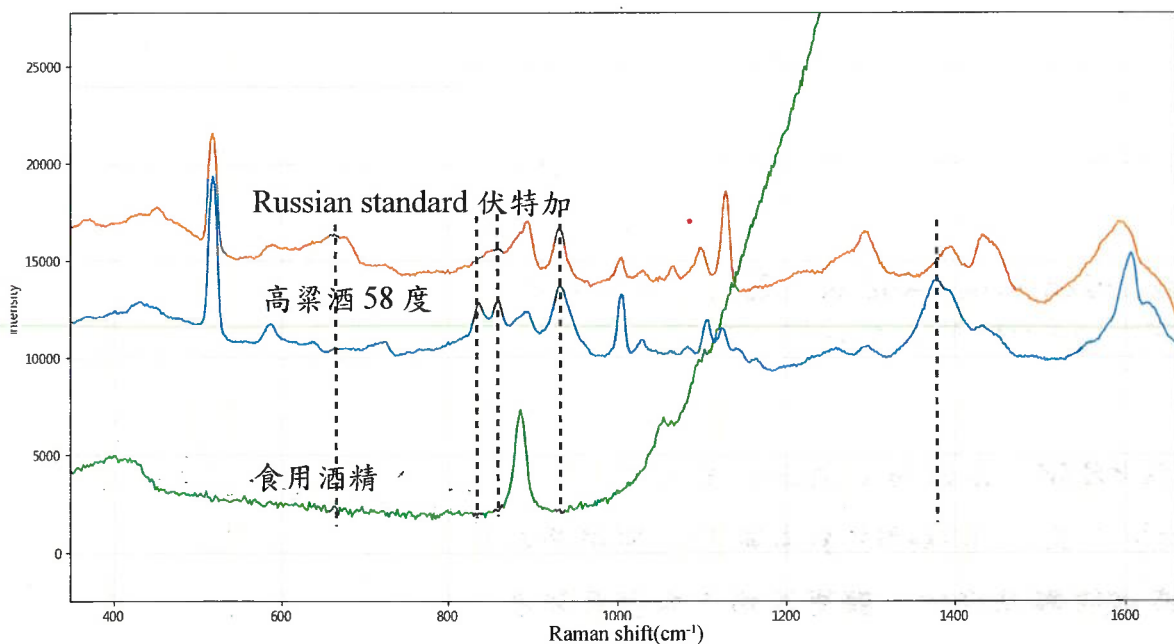


圖 37 高粱酒 58 度、絕對伏特加、食用酒精 SERS 圖

不一樣的製酒過程或是製酒原料的不同，造成釀酒過程會生成不一樣的風

味物質，利用 SERS 找出這些不同處，再用軟體分析統計，將酒的種類分門別類是這個實驗的主要目的。

海關受國庫署委託化驗進口酒類，在眾多酒類貨樣中，隨機取 4 種不同品名伏特加，看是否有相同的特徵峰。如圖 38 所示，在 $800\text{cm}^{-1}\sim 1100\text{cm}^{-1}$ 之間有 5 個相同的訊號。但是 Russian standard Vodka 似乎在 1000cm^{-1} 有不同於其他 3 個樣品的訊號。接著測試其他的酒類，如大吟釀(米酒)、料理米酒、高粱酒、白葡萄酒、利口酒、韓國燒酒(酒精加香料)、萊姆酒與伏特加酒光譜的差異，並且利用比對程式 SERS-G 比對伏特加的特徵峰是否相符(表 3)。

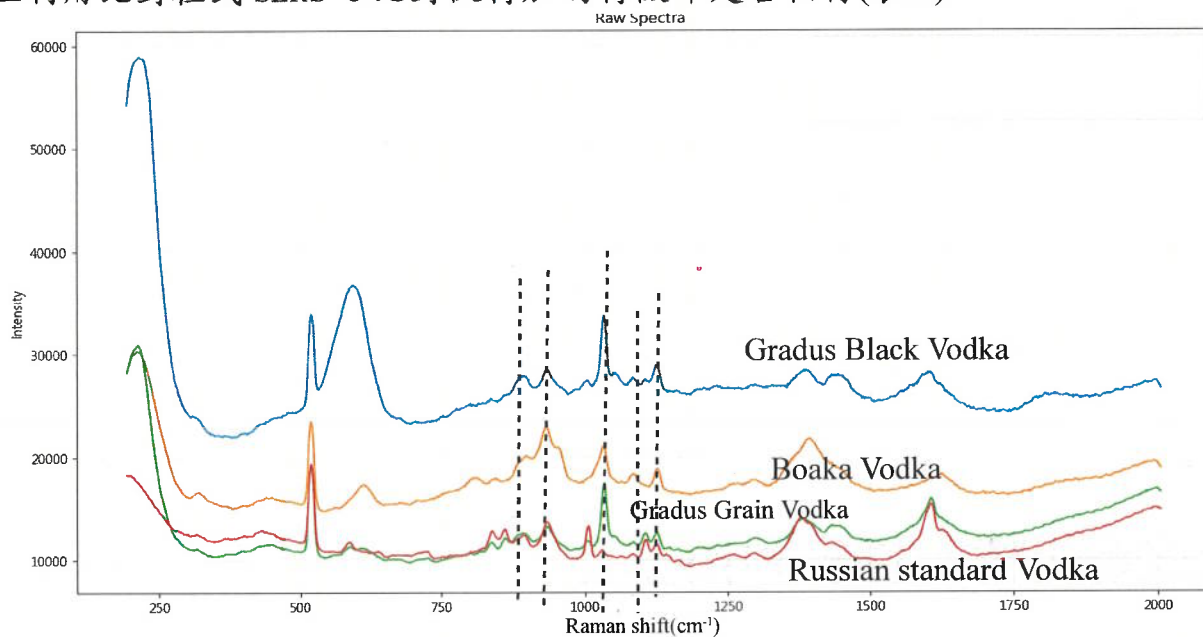


圖 38 4 種伏特加 SERS 圖譜

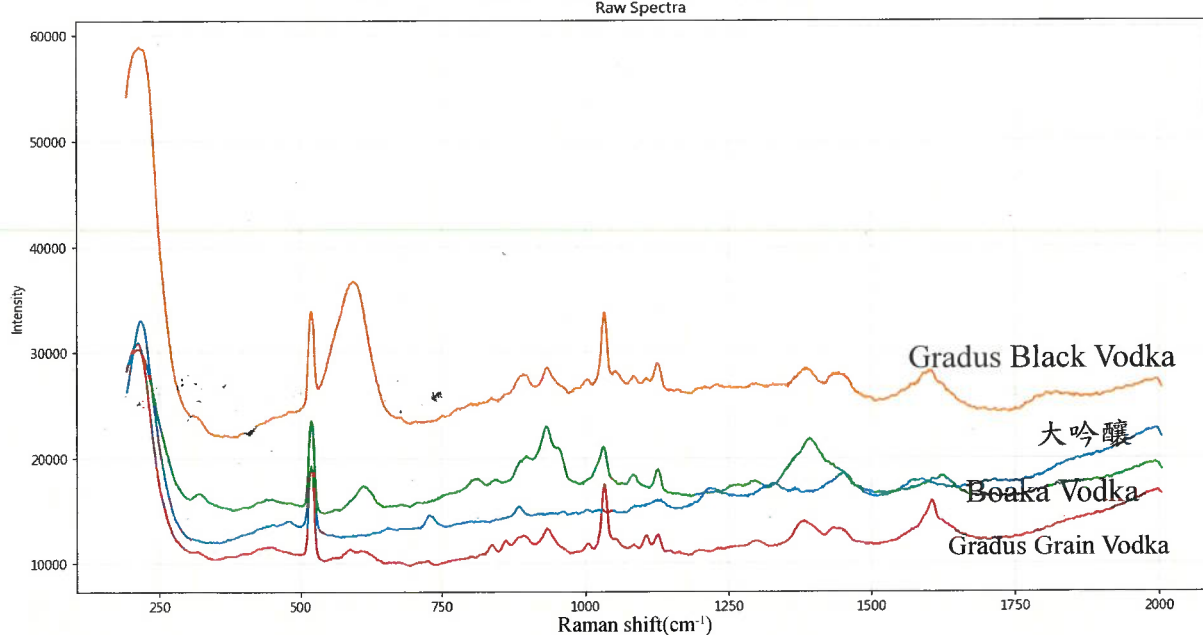


圖 39 大吟釀與伏特加 SERS 圖譜

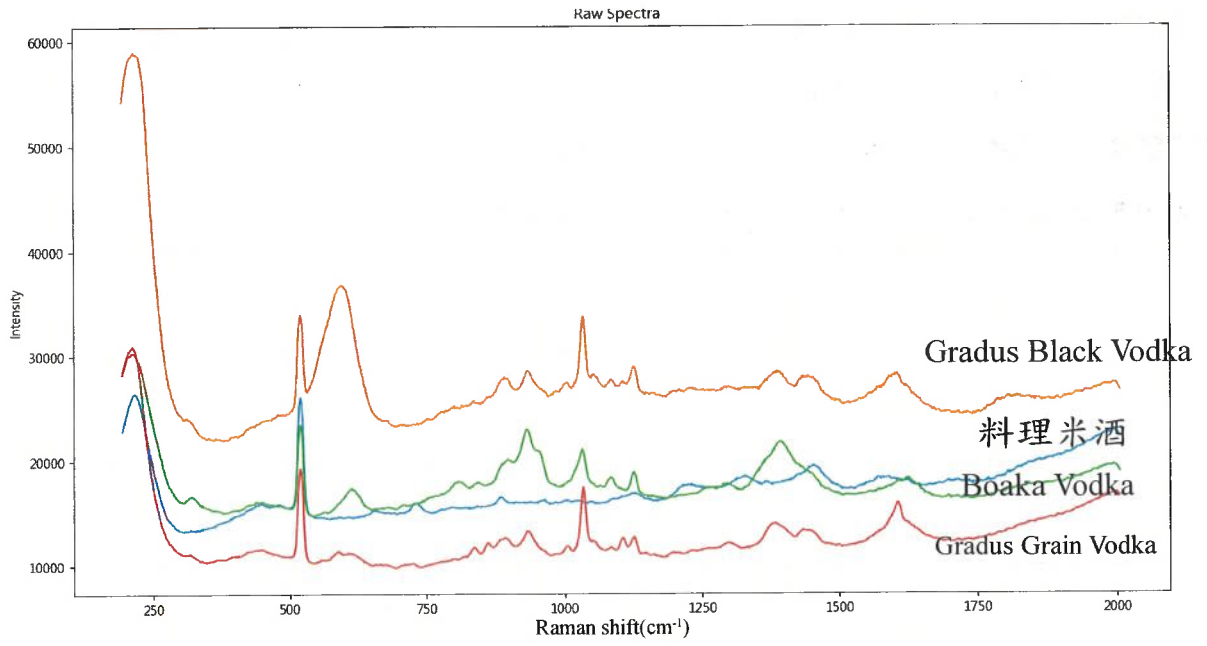


圖 40 料理米酒與伏特加 SERS 圖譜

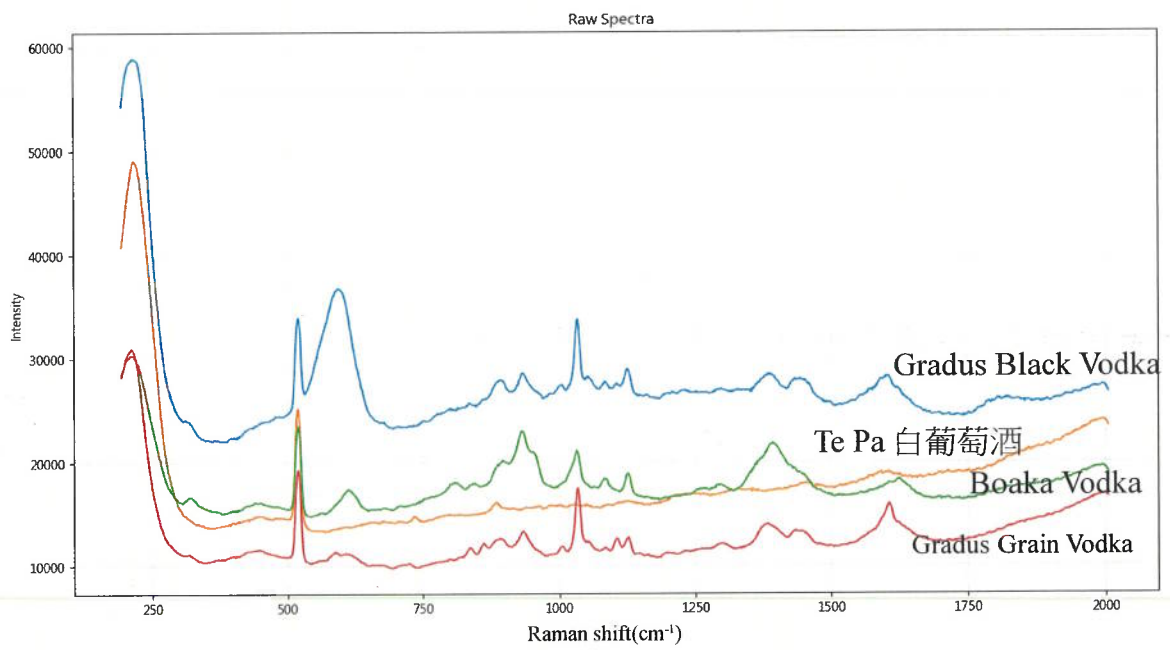


圖 41 白葡萄酒與伏特加 SERS 圖譜

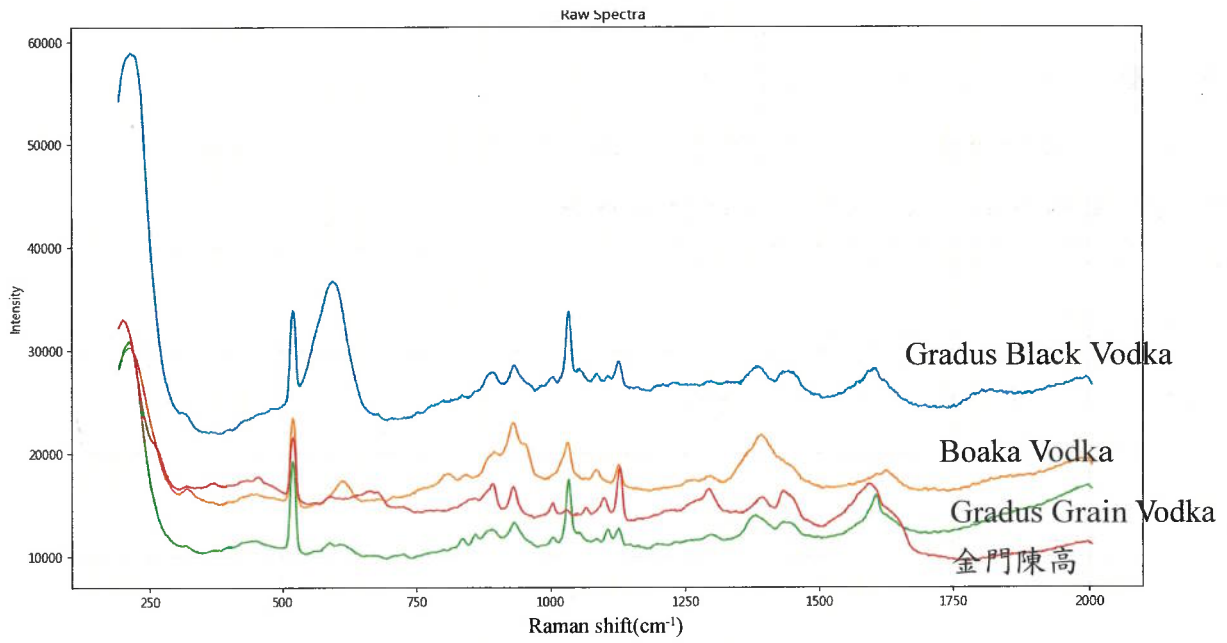


圖 42 金門陳高與伏特加 SERS 圖譜

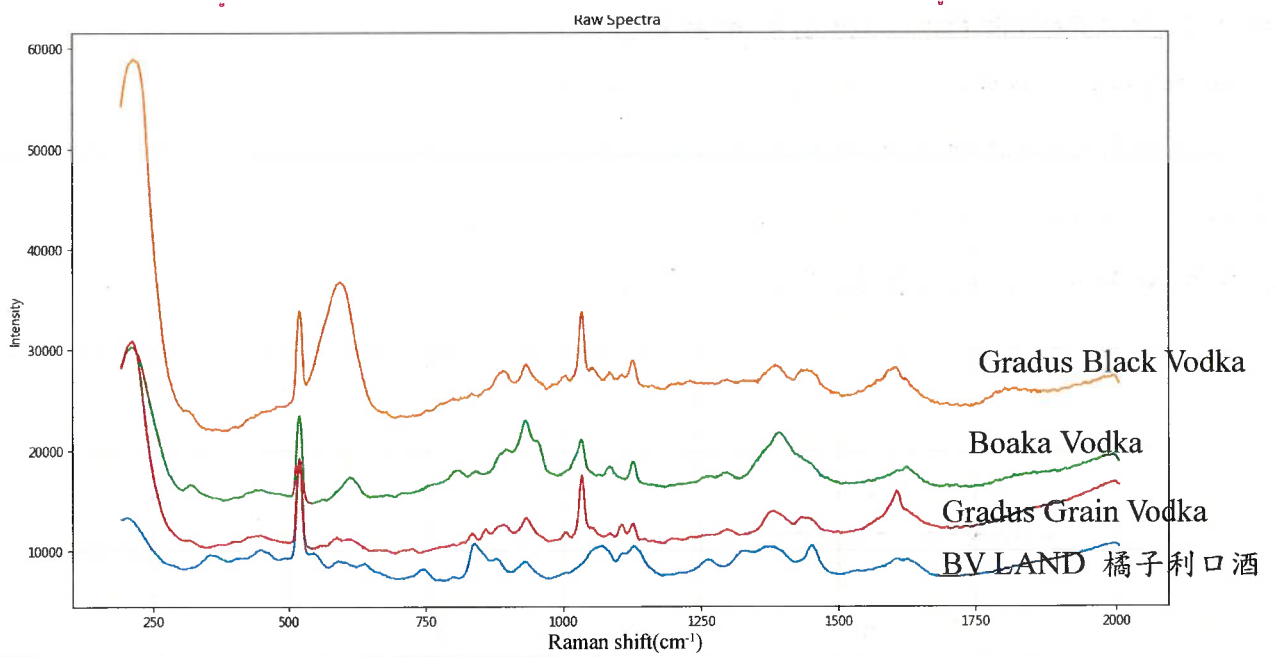


圖 43 利口酒與伏特加 SERS 圖譜

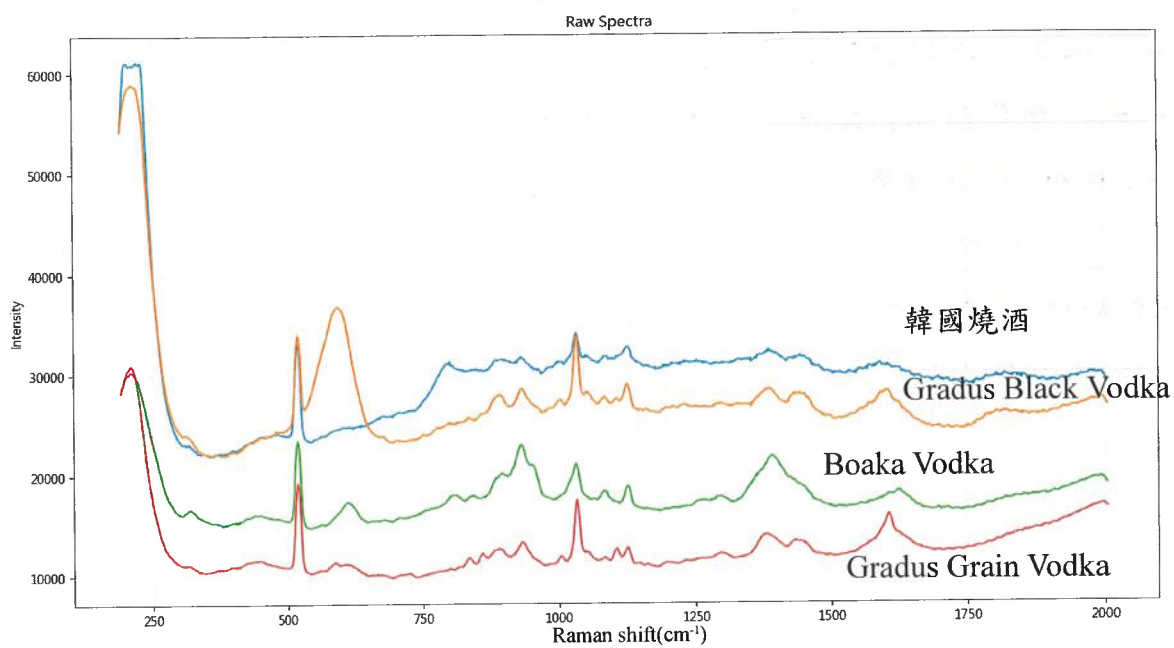


圖 44 韓國燒酒與伏特加 SERS 圖譜

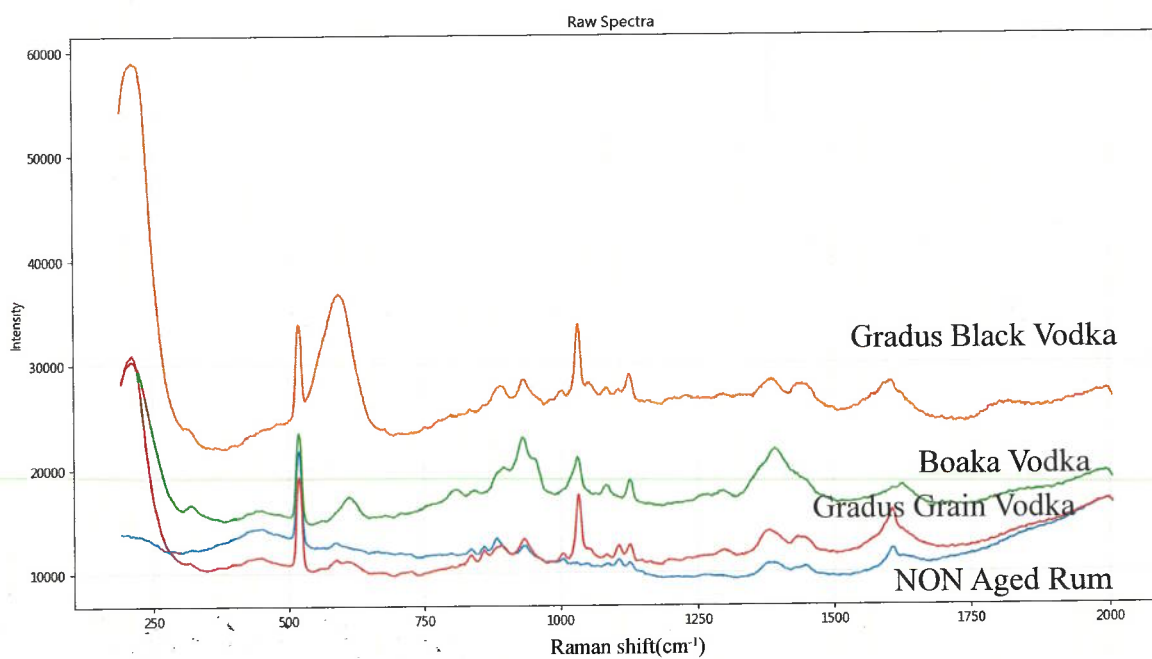


圖 45 萊姆酒與伏特加 SERS 圖譜

表 3 利用 SERS-G 軟體比對是否符合 Vodka 特徵峰

酒樣	Vodka 比對
大吟釀	No match
金門陳高	No match
料理米酒	No match
Gradus Black Vodka	match
Te Pa 白葡萄酒	No match
Boaka Vodka	match
Gradus Grain Vodka	match
Russian standard Vodka	match
BV LAND 橘子利口酒	No match
韓國燒酒	No match
NON Aged Rum	match(偽陽)

先利用隨機取的伏特加酒來尋找特徵峰伏特加，再與其他 7 種酒類做圖譜上的比對，看是否與伏特加相符，結果如表 3。對於米酒、利口酒、葡萄酒、白酒，都能成功的區分；在比對萊姆酒的地方出現了偽陽性。仔細觀察發現，伏特加與低酒精度的酒，在圖譜上差異極大；酒精度高的酒如：白酒、萊姆酒相似度就變得比較高，但是經軟體分析白酒與伏特加還是有能初步區分，或許再進一步利用其他統計方式，例如 Principal components analysis, PCA，用分群的方式，將各種酒類區分²⁴。

4.4 克服螢光干擾

拉曼光譜是一個具資訊性的振動光譜，能讓我們來辨識化學物質運用在毒品辨識上，如安非他命、搖頭丸、古柯鹼、安眠藥等管制品與其先驅物。但在實際使用上有一些不可否認的缺點：具有螢光的不純物干擾下，或本身光致發光，會遮蔽了拉曼散射光譜。有一個方法可以克服，就是利用表面增強散射光譜，SERS。近年來新興影響精神物質如繁殖般快速增加，像是卡西酮類的化合物，利用化學合成而來，法規上管制的速度趕不上毒梟對於製造販買的渴望，這些物質對於人體生理上的影響是無法預測，且製造的多樣性與方便性都使得此類化合物在市面上快速繁殖而無法阻止。能從外觀上分辨新興影響精神物質然後讓人們知道其危險性，現在還是相當的困難，因為新興影響精神物質種類繁多，而且實務上查緝時，其樣態鮮少為單一物質，通常都是混雜了好幾種化合物，這個時候我們還尚未討論到其他的不純物或是其他的慘和物。在歐盟，氣相層析質譜儀已經能夠分離他們的種類，但是還是很難去判斷出他正確的結構，除非我們利用核磁共振光譜法，但我們沒有標準品，而且這些樣品分析前我們都還需要前處理。相反的，手持式的紅外線光譜、近紅外線光譜、拉曼光譜，可以提供在現場的快速檢測，紅外線光譜儀能夠區分部分的異構物，但是很難在分析物還在袋子裡的時候辨識他，而且容易受到賦形物的干擾。而拉曼光譜克服了以上的問題，於現場偵測時具有很高的辨識度，而且不用樣品前處理，比較不容易受到水氣、包裝袋的影響。但在現場偵測時，會因為一些添加物或是不純物，本身帶有螢光的干擾，從而遮蔽拉曼的訊號。文獻⁶中測試了街上購買的60個樣品，用785nm波長雷射的拉曼光譜，高達38個樣品有螢光的干擾，使用1064nm波長螢光干擾則是0。海運關區目前較多使用785nm波長的雷射，在無法更換成1064nm前，使用SERS來減少螢光的干擾成為唯一選項²¹。

以4級毒品麻黃鹼(Ephedrine)測試，一開始就知道麻黃鹼在785nm波長下會有螢光的干擾，希望利用SERS的幫助下能夠用785nm波長下得到有效的拉曼圖譜。

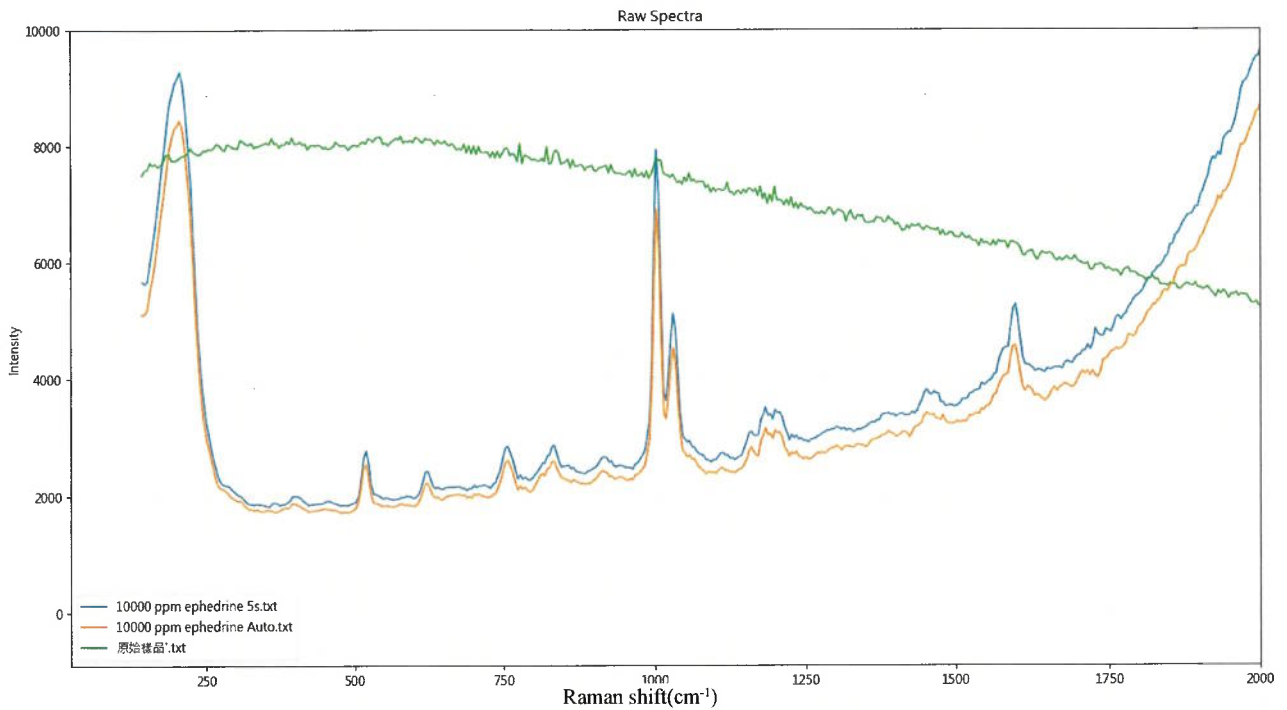


圖 46 未使用 SERS 與使用 SERS 幫助下麻黃鹼圖譜

如圖 46 所示，未使用 SERS 幫助的麻黃鹼圖譜如綠色線，為一條近似乎緩曲線，這就是螢光在拉曼光譜上典型呈現的樣子，手持式拉曼光譜儀的辨識程式沒有辦法計算出有效的訊號位置。也就是說，即使光譜圖庫裡面圖譜數量眾多，但是沒有有效訊號，連比對的機會都沒有。

橘色與藍色的曲線就是利用 SERS 增強拉曼的訊號，光譜的形貌與螢光的形貌不同，在好幾個位置上都有明顯的訊號，如； 620cm^{-1} 、 756cm^{-1} 、 832cm^{-1} 、 1004cm^{-1} 、 1031cm^{-1} 、 1183cm^{-1} 、 1598cm^{-1} 等吸收峰，跟文獻中資料相符³⁴。印證了這個基材除了對於不同的拉曼位移都能夠廣泛性的增強訊號，也成功了驗證 SERS 可以在某些情況下，訊號好幾個級數增強克服螢光干擾，能夠獲得有效拉曼光譜。

4.5 應用藥物分析，以威而鋼 Sildenafil 為例

Sildenafil 是一個第 5 型磷酸二酯酶抑制劑，會被濫用加入到一些營養補充品中，看起來讓補充品能治療勃起功能障礙³³。由於一些副作用，像是頭痛、背痛或著是類似流感的症狀，Sildenafil 的使用必須被嚴格的監管。有幾項調查發現：Sildenafil 會被故意添加到一些日常補充品、草藥或者是酒類之中。

在海關通關實務上，發現很多不明的藥丸，不明粉末添加了 Sildenafil，受限於複雜的樣品提取與萃取，傳統上分析 Sildenafil 的方法不外乎高效能液相層析法、紫外光法、氣相層析質譜儀。在海關的實驗室中利用氣相層析質譜儀分析，因為分子量大，所需要的時間比一般毒品分析還要久，通常一個樣品分析的時間需要 30 分鐘以上。傳統的方法對於分析 sildenafil 有相當好的感度，但是複雜且耗費時間的前處理、大型的儀器與金錢上的花費，都讓這些方法受到某種程度的侷限。

與上述方法相比，表面增強拉曼散射，有靈敏和無標記化學或生化分析方法巨大潛力，樣品處理簡單，樣品篩選速度快的優點。

如圖 47 所示先利用 Sildenafil 的標準品，並以 preprocess tool 軟體分來找出他在 SERS 下的特徵峰。

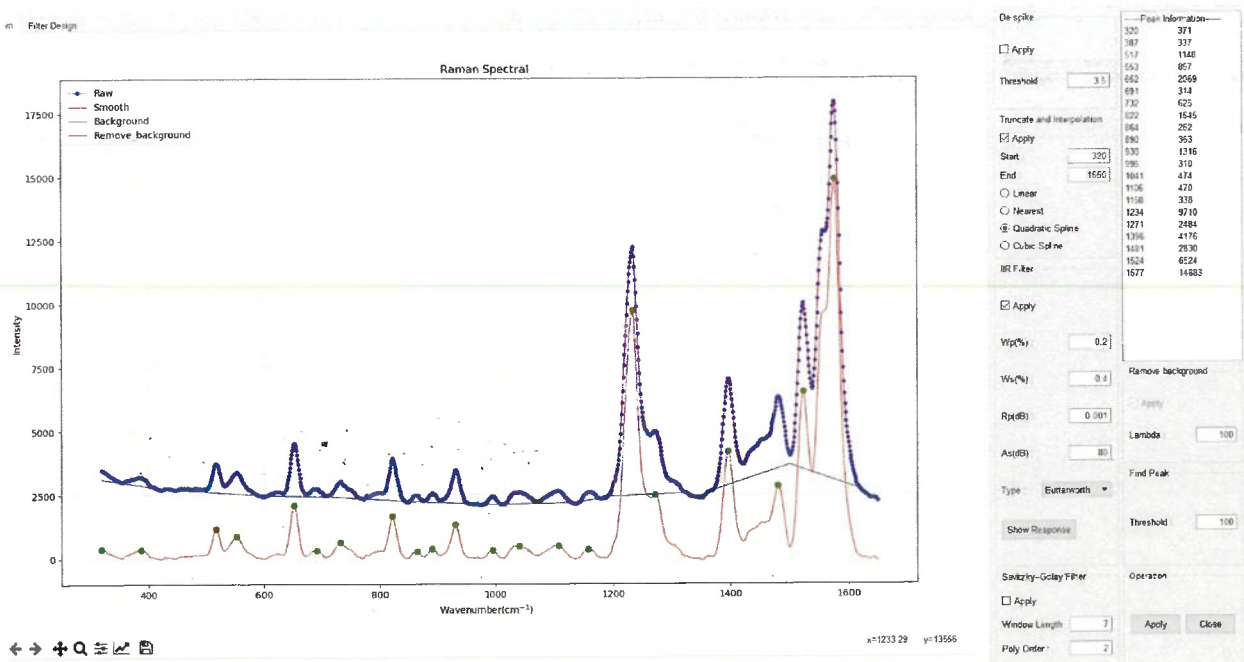


圖 47 Sildenafil SERS 圖譜以 preprocess tool 分析特徵峰

在測試濃度中發現，即使在 Sildenafil 濃度 10 ppm 下，還是能夠偵測到拉曼訊號，在這個濃度下，氣相層析質譜儀是測不到訊號的。接著我們測試實際通關上的樣品，是否能夠成功判斷出 Sildenafil。

樣品有 Sibutramine 減肥藥，另一種的 Tadalafil 犀利士壯陽藥，Dapoxetine 治療陽痿的藥物，還有一些未標示的藥品，如大老二、生精片、日本藤素。

先將樣品壓碎成粉之後溶於甲醇之中，如果有些藥物的賦形物導致甲醇沒辦法溶解就會過濾，取澄清液部分。

圖 48 為上述樣品的 SERS 圖譜，看起來有點混亂，利用 SERS-G 軟體分析是否含 Sildenafil，結果如圖 49，結果與 GC-MS 相符，利用 SERS 的方法可以快速分析藥丸或不明粉末內是否含有壯陽藥。

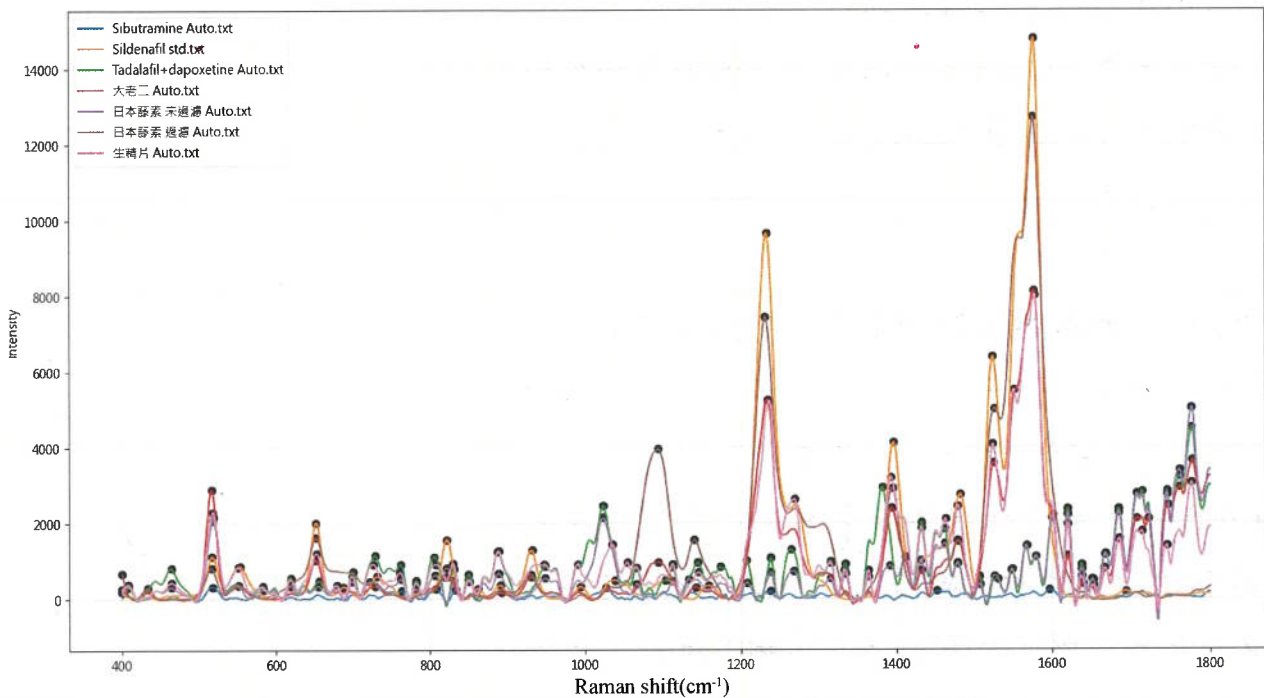


圖 48 測試樣品是否含 Sildenafil

表 4 SERS-G 軟體分析是否含 Sildenafil，結果與 GC-MS 結果一致

編號	檢驗單位	樣品名稱	樣品來源	檢測時間	量測種類	SERS圖譜比對結果	備註
1.	@FileName Fix	Sibutramine Auto		16:03:15 2021/10/28	SILDENAF IL	光譜無法進行判別。請重新確認前處理 流程。	
2.	@FileName Fix	Sildenafil std		16:03:16 2021/10/28	SILDENAF IL	風險高。 20210812#343SILDENNAFIL 20210812#344SILDENNAFIL 20210812#364SILDENNAFIL	GC-MS Sildenafil 陽性
3.	@FileName Fix	Tadalafil+da poxetine Auto		16:03:16 2021/10/28	SILDENAF IL	風險低。本資料庫檢測合格。	
4.	@FileName Fix	大老二 Auto		16:03:16 2021/10/28	SILDENAF IL	風險高。 20210812#343SILDENNAFIL 20210812#344SILDENNAFIL 20210812#364SILDENNAFIL	GC-MS Sildenafil 陽性
5.	@FileName Fix	日本藤素 未過濾 Auto		16:03:16 2021/10/28	SILDENAF IL	風險低。本資料庫檢測合格。	
6.	@FileName Fix	日本藤素 過濾 Auto		16:03:16 2021/10/28	SILDENAF IL	風險高。 20210812#343SILDENNAFIL 20210812#344SILDENNAFIL 20210812#364SILDENNAFIL	GC-MS Sildenafil 陽性
7.	@FileName Fix	生精片 Auto		16:03:17 2021/10/28	SILDENAF IL	風險高。 20210812#343SILDENNAFIL 20210812#344SILDENNAFIL 20210812#364SILDENNAFIL	GC-MS Sildenafil 陽性
8.	@FileName Fix	食鹽水 10PPM Auto		16:03:17 2021/10/28	SILDENAF IL	風險低。本資料庫檢測合格。	

五、結論

SERS 不像 GC-MS 是個廣效分析工具，能告訴我們待測物含有什麼；相反的，SERS 是個當你對特定東西有興趣時，能夠快速地分析，且不用花費太昂貴的技術。本篇研究我們感興趣的東西，如：尼古丁、伏特加、麻黃鹼與威而鋼。

研究發現：

1. 使用現有手持式拉曼光譜儀，結合 SERS 技術，成功測得煙油中尼古丁

我們建立一個簡單的分析流程(assay)：採用 OAD 基材，訂製特用載台，將分析物未經處理滴至基材表面，結合既有的 BWTek 785nm 手持式拉曼光譜儀，獲得拉曼散射圖譜，再經由軟體判斷光譜特徵峰，能快速現場檢測混合物中是否含感興趣的特定分子(如煙油中的尼古丁)。經盲測 16 個通關線上煙油樣品，再與氣相層析質譜儀儀比對，準確率達 93% 以上，大大的減少分析時間。這個技術的好處能簡單快速現場即可檢驗分析混合物。

2. 區分來貨為管制的白酒或是開放的伏特加

先利用隨機取的伏特加酒來尋找特徵峰，再與其他 7 種酒類做圖譜上的比對，看是否與伏特加相符，結果顯示白酒、米酒、利口酒、葡萄酒都能成功的與伏特加區分。在比對萊姆酒的地方出現了偽陽性，仔細觀察可以發現，伏特加與低酒精度的酒，在圖譜上差異極大，酒精度高的酒相似度就變得比較高，但是看起來白酒與伏特加還是有差異，或許可以再進一步利用其他統計方式，例如主成分分析(Principal components analysis, 簡稱 PCA)，用分群的方式將各種酒類分開。

3. 克服螢光干擾

以 4 級毒品麻黃鹼(Ephedrine)測試，我們一開始就知道麻黃鹼在 785nm 波長下會有螢光的干擾，利用 SERS 的幫助下能夠用 785nm 波長下得到有效的拉曼圖譜。

4. 快速不明粉末分析，以威而鋼 Sildenafil 為例

Sildenafil 是一個第 5 型磷酸二酯酶抑制劑，會被濫用加入到一些營養補充品中，看起來讓補充品能治療勃起功能障礙。Sildenafil 會被故意添加到一些日常補充品、草藥或者是酒類之中。在海關通關實務上，發現很多不明的藥

丸，不明粉末添加了 Sildenafil，受限於複雜的樣品需預先提取與萃取，傳統上分析 Sildenafil 的方法時間需要 30 分鐘以上。傳統的方法對於分析 Sildenafil 有相當好的感度，但是複雜且耗費時間的前處理、大型的儀器與金錢上的花費，使這些方法受到某種程度的侷限。我們利用上述建立的分析流程，不到 10 分鐘就快速且精準的檢驗出 8 個樣品中是否含有 Sildenafil。

研究建議：

1. 持續精進表面增強拉曼光譜技術的應用

本次研究建立表面增強拉曼光譜技術(SERS)分析流程(assay)，應能夠更廣泛的應用。以卡西酮類毒品為例，在使用氣相層析質譜儀(GC-MS)，經層析進入到質譜儀時，電子會將其擊碎成細小的碎片，導致無法確定其結構，但如果能得到一系列的卡西酮類的標準品，並以表面增加拉曼光譜增強訊號再利用統計的方式，如 PCA 預計可以較層析法之外以光譜分析的方式快速分辨其異構物。在分析酒類應用上，目前國際上使用 SERS 技術來分析葡萄酒的產地，以此為基礎，加上海關替國庫署代測進口酒類，將會有大量的樣品，可有大量的分析樣本，建立一個大的數據庫來以光譜法的方式來辨別酒類。

2. 785nm 拉曼光譜儀螢光的效應對邊境查緝的隱憂

最近一次 TFDA 新興影響精神物質(NPS)標準品資料庫更新 286 個樣品中，以 BWTek785nm 拉曼光譜儀可得 201 個有效光譜，其他 85 個樣品因螢光的干擾而無法辨識，占了全數的 1/3，表示有 1/3 列管的物質，因為儀器本身的天然限制，導致 NPS 有可能在邊境上無法及時被辨識出來。雖然 SERS 可以克服螢光，但是要一一的建立特徵訊號資料庫，反而會是一個浩大的工程，且預計將耗費巨資，也會造成樣品的損耗。建議海關邊境單位應使用不會造成螢光的 1064nm 波長拉曼光譜儀為主，以 785nm 波長為輔。使用 785nm 波長拉曼光譜儀可以加上 SERS，用來偵測混合物是否含特定物質。再者為避免 1064nm 波長拉曼光譜儀有時會有訊號太弱造成與雜訊相似的誤判，建議機關可以購入與拉曼互補而價格相對便宜且圖譜資料庫大的紅外線光譜儀輔助。

3. 增加與研究鑑識單位交流

台灣海關非 WCO 會員國，無法像其他國家海關可以互相交流學習，日本海關甚至替其他國家代為培訓化驗人才或是代為建立符合 WCO 規範的實驗室。

應與國內的鑑識單位如：刑事局、憲兵、調查局等單位交流，像是本次研究計畫就是與陽明交大交流之後的成果。

4.新興毒品鑑定儀器

毒品目前以化學合成多樣化為趨勢，如果只以標準品比對的分析方式，將會與管制毒品的法規一樣趕不上毒梟的想像力。所以化驗單位須要有能夠分析分子結構的能力與儀器。仰賴精密的儀器分析如 LC-MS/MS 或是 NMR。但這些儀器屬高單價儀器，海關單位屬性與預算編列的問題此類儀器難有預算可以購買新機，建議研究型機構在淘汰儀器時可以先詢問海關，如果有需要時可以無償轉移給海關單位。

參考資料

1. Jones, R.R., Hooper, D.C., Zhang, L. *Nanoscale Res Lett* 14, 231(2019).
2. Das, R., Agrawa, Y.K. *Vib Spectrosc* 57, 163(2011).
3. Bowley, H.J., Gardiner, D.J., Gerrard, D.L., et al. *Springer Berlin Heidelberg* (1989).
4. Fleischmann, M., Hendra, P.J., McQuillan, A.J. *Chem Phys Lett* 26, 163(1974)
5. Håkan, K., Elizabeth, I.
<https://www.laserfocusworld.com/lasers-sources/article/16555207/how-to-choose-a-laser-how-to-choose-a-laser-for-raman-spectroscopy> (2018).
6. Amira, G., Sarah, G., Benedetta, B., & Stair, J. L. *Forensic Science International* 273, 113(2017).
7. Pilot, R., Signorini, R., Durante, C., Orian, L., Bhamidipati, M., Fabris, L. *Biosensors* 9(2), 57(2019).
8. Biagioni, P., Huang J.-S., Hecht, B. *Rep. Prog. Phys.* 75, 24402(2011).
9. Kleinman, S.L., Frontiera, R.R., Henry, A.-I., Dieringer J.A., Van Duyne, R.P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15, 21(2013).
10. Polavarapua, L., Liz-Marza, L.M. *Phys Chem Chem Phys.* 15(15), 5288(2013).
11. Zhu, W., Banaee, M.G., Wang, D., Chu, Y. *Crozier KB Small* 7(13), 1761(2011)
12. Kelly, K.L., Coronado, E., Zhao, L.L., Schatz, G.C. *J Phys Chem B* 107, 668(2003).
13. Taylor, A., Dunn, K., Turfus, S. *Drug testing and analysis* 13(2), 242(2021).
14. Chaney, S.B., Shanmukh, S., Dluhy, R.A., Zhao, Y.P. *Applied Physics Letters* 87(3), 031908(2005).
15. Oh, Y., Kang, M.H., Park, M., Jeong, K.H. *Biochip j.* 10(4), 297(2016).
16. Chien, J.-Y., Guo, Y.-C., Tsai, H.-M., Liu, C.-H., Yen, C.-Y., Wang, Y.-L.,

- Wang, J.K., Lin, C.-H. *Journal of Food and Drug Analysis* 28, 302(2020).
17. Itoh, N., Bell, S.E. *The Analyst* 142(6), 994(2017).
18. Li, B., Wang, T., Su, Q., Wu, X., Dong, P. *Sensors* 19(17), 3742 (2019).
19. Han, Z.Z., Liu, H.L., Meng, J., Yang, L.B., Liu, J., Liu, J.H. *Anal. Chem.* 87 (18) 9500(2015).
20. Barber, T.E., List, M.S., Haas, J.W., Wachter, E.A. *Applied Spec.* 48(11), 1423(1994).
21. Guirguis, A., Girotto, S., Berti, B., & Stair, J. L. *Forensic Science International* 273, 113(2017).
22. Eberhardt, K., Stiebing, C., Matthaüs, C., Schmitt, M., Popp, J. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 15, 773(2015).
23. Cebeci-Maltaş, D., Wang, P., Alam, M. A., Pinal, R. & Ben-Amotz, D. *Eur. Pharm. Rev.* 22, 18(2017).
24. Muhamadali, H., Watt, A., Xu, Y., Chisanga, M., Subaihi, A., Jones, C., Ellis, D.I., Sutcliffe, O.B., Goodacre, R. *Front. Chem.* (2019).
25. Weia, H., Xu, H. *Nanoscale* 5, 10794(2013).
26. Bell, S.E.J., McCourta, M.R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 11, 7455(2009).
27. Alder, R., Xiao, L., & Fu, S. *Drug Testing and Analysis* (2020).
28. Ogundare, S., Van Zyl, W.E. *Cellulose* 26, 6489(2019).
29. PubMed Central. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5485789/figure/nanomaterials-07-00142-f012/>. (2017).
30. Tripp, R.A., Dluhy, R.A., Zhao, Y.P. *Nano Today* 3, 31(2008).
31. Zhou, Q., He, Y., Abell, J., Zhang, Z., Zhao, Y.P. *Chem. Commun.* 47, 4466(2011).
32. Zhou, Q., Zhang, X., Huang, Y., Li, Z.C., Zhao, Y.P., Zhang, Z.G. *Appl. Phys. Lett.* 100, 113101(2012).

33. Lin, L., Qu, F.F., Nie, P.C., Zhang, H., Chu, B.Q., He, Y. *Molecules* 24(9), 1790(2019).
34. Lv, D., Cao, Y., Lou, Z., Li, S., Chen, X., Chai, Y., & Lu, F. *analytical and Bioanalytical Chemistry* 407(5), 1313(2014).
35. Clarke, E. <https://www.medicinescomplete.com/#/content/clarke/cd1e805183?hspl=nicotine>. (2020).
36. Benowitz, N., Hukkanen, J., Jacob, P. *Handb Exp Pharmacol.* 192, 29(2009).
37. O'Connell, G., Pritchard, J., Prue, C., et al. *Intern Emerg Med.* 14(6), 853(2019).
38. Omaiye, E., Mc, K., Luo, W., Pankow, J., Talbot, P. *Chem Res Toxicol.* 32(6), 1058(2019).
39. Bennani, I., Alami, C., El, M., Cheikh, A., Bouatia, M. *Sci World J.* 2020, 1(2020).
40. Trtchounian, A., Talbot, P. *Tob Control.* 20, 47(2011)
41. Raymond, B., Collette-Merrill, K., Harrison, R., Jarvis, S., Rasmussen, R. *J Addict Med.* 12(2), 127(2018).
42. Etter, J., Bugey, A. *Addict Behav.* 73, 137(2017).
43. Cameron, J., Howell, D., White, J., Andrenyak, D., Layton, M., Roll, J. *Tob Control.* 23(1), 77(2014).
44. Farsalinos, K., Gillman, G., Melvin, M., et al. *Int J Environ Res Public Health.* 12(4), 3439(2015).
45. Jackson, R., Huskey, M., Brown, S. *Int J Pharm Pract.* 28(3), 290(2020).
46. Dawkins, L., Cox, S., Goniewicz, M., et al. *Addiction.* 113(10), (2018).
47. Clapp, P., Pawlak, E., Lackey, J., et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*
48. Gilbert, H.A. <https://patents.google.com/patent/US3200819A/en>. (2020).
49. Lee, Y., Na, C., Botao, L., Kim, K., Son, Y. *Sci Total Environ.* 703, 1(2020).

50. Fearon, I., Eldridge, A., Gale, N., McEwan, M., Stiles, M., Round, EK. *Regul Toxicol Pharmacol.* 100, 25(2018).
51. Walley, S., Wilson, K., Winickoff, J., Groner, J. *Pediatrics.* 143(6), 1(2019).
52. Bhatta, D., Glantz, S. *Am J Prev Med.* 58(2), 182(2020).
53. Australian Government Department of Health.
<https://www.health.gov.au/health-topics/smoking-andtobacco/about-smoking-and-tobacco/about-e-cigarettes>. (2020).
54. Suchitra, K.
https://www.ted.com/talks/suchitra_krishnan_sarin_what_you_should_know_about_vaping_and_e_cigarettes?language=en. (2020).
55. Zhu, S., Sun, J., Bonnevie, E., et al. *Tob Control.* 23(3), 3(2014).
- 56.57. Romberg, A., Miller, L., Cuccia, A., et al. *Drug Alcohol Depend.* 203, 1(2019).
57. Ogunwale, M., Chen, Y., Theis, W., Nantz, M., Conklin, D., Fu, X. *Anal Methods.* 29(9), 4261(2017).
58. Budzyska, E., Sielemann, S., Puton, J., Surminski, A. *Talanta.* 209, 1(2020).
59. Fagan, P., Pokhrel, P., Herzog, T., et al. *Nicotine Tob Res.* 20(8), 985(2018).
60. Nedelman, M. <https://edition.cnn.com/2019/10/07/health/vaping-nicotinecap-krishnamoorthi-bn/index.html>. (2020).
61. Public Health England.
<https://www.gov.uk/government/publications/vaping-in-england-evidence-update-march-2020/vaping-in-england-2020-evidence-update-summary>. (2020).
62. Government of Canada.
<https://www.canada.ca/en/healthcanada/services/smoking-tobacco/vaping/product-safety-regulation.html>. (2020).

63. Global Tobacco Control.

https://www.globaltobaccocontrol.org/e-cigarette_policyscan. (2020).

64. Regueiro, J., Giri, A., Wenzl, T. *Anal Chem.* 88(12), 6500(2016).

65. Ramôa, C., Hiler, M., Spindle, T., et al. *Tob Control.* 25(1), 6(2016).

66. Srbinoska, M., Kavrovski, Z., Rafajlovska, V., Simonovska, J. *Arh Hig Rada Toksikol.* 70(2), 130(2019).

67. Goniewicz, M., Hajek, P., McRobbie, H. *Addiction.* 109(3), 500(2014).

68. Flora, J., Wilkinson, C., Sink, K., McKinney, D., Miller, J. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 39(17), 821(2016).

69. Lisko, J., Tran, H., Stanfill, S., Blount, B., Watson, C. *Nicotine Tob Res.* 17(10), 1270(2015).

70. Crenshaw, M., Tefft, M., Buehler, S., Brinkman, M., Clark, P., Gordon, S. *Magn Reson Chem.* 54(11), 901(2016).

71. El-Hellani, A., El-Hage, R., Baalbaki, R., Talih, S., Shihadeh, A., Saliba, N. *Chem Res Toxicol.* 28(8), 1532(2015).

72. Peace, M., Mulder, H., Baird, T., et al. *J Anal Toxicol.* 42(8), 537(2018).

73. Kowalcze, M., Jakubowska, M. *Diamond Relat Mater.* 103, 1(2020).

74. Barhdadi, S., Desmedt, B., Courselle, P., Rogiers, V., Vanhaecke, T., Deconinck, E. *J Pharm Biomed Anal.* 169, 225(2019).

75. Famele, M., Palmisani, J., Ferranti, C., et al. *J Sep Sci.* 40(5), 1049(2016).

76. Peace, M., Baird, T., Smith, N., Wolf, C., Poklis, J., Poklis, A. *J Anal Toxicol.* 40(6), 403(2016).

77. Liu, X., Joza, P., Rickert, B. *Contrib Tobacco Res.* 27(7), 154(2017).