

直接离子化装置研究新进展

张兴磊¹ 张华² 王新晨¹ 黄科科² 王丹¹ 陈焕文^{*1}

¹(东华理工大学, 江西省质谱科学与仪器重点实验室, 南昌 330013)

²(吉林大学, 无机合成与制备化学国家重点实验室, 长春 130012)

摘 要 在常压下直接离子化是质谱分析研究的热点方向之一。经过多年的发展, 基于直接离子化而发展起来的复杂基体直接质谱分析技术已广泛应用于各研究领域, 日益显示出其重要作用。目前已报道了上百种不同的直接离子化技术, 已有不少文献对其进行了总结、分类与展望。本文从能量作用方式的角度, 展示典型技术的直接电离工作原理与模式, 对近五年出现的新型离子化技术和装置进行总结和简要述评, 讨论了现有技术的优缺点, 对未来直接离子化技术可能的应用与发展方向进行了展望。

关键词 质谱; 直接离子化; 直接分析; 能荷传递; 评述

1 引言

自 2004 年电喷雾解吸电离(Desorption electrospray ionization, DESI) 直接质谱分析技术提出以来, 直接质谱分析技术已成为目前质谱学研究的重要领域之一, 它可在无需样品预处理的前提下, 实现复杂样品的快速质谱分析, 极大地提高了分析效率。经过十余年的发展, 直接质谱分析技术已经广泛地应用于各个研究领域, 并发挥着越来越重要的作用。截止到 2018 年 7 月, 以“Ambient mass spectrometry”为关键词, 在 Web of Science 上进行检索, 有 7680 条文献记录, 其中近两年发表的文献每年超过 700 篇, 并呈现稳步上升态势。针对不同的分析对象和目的, 国内外已开发出了上百种能够承受不同复杂基体并在常压条件下直接离子化的技术(简称直接离子化技术), 并在组学分析^[1-3]、活体分析^[4, 5]、环境检测^[6]、药物品质评价^[7, 8]、食品安全分析^[9]、刑侦分析^[10]、质谱成像^[11]等诸多领域得到了重要应用。典型直接离子化技术, 如 DESI^[12]、DART^[13]、EESI^[14]、LTP^[15]、DBDI^[16]、DAPCI^[17]等技术经过持续的研究, 已有较为成熟的理论支撑并显现出了重要的实用价值。目前已有文献从离子化机理研究和应用领域等角度对离子化技术进行了总结、分类与展望^[18-20], 本文主要从能量作用方式的角度概述直接质谱技术, 并对近五年来出现的新型离子化技术和装置进行总结, 讨论了现有技术的优缺点, 对未来直接离子化技术可能的发展方向 and 趋势进行了展望。

2 基本原理

基于离子化能量源(如电、光、热、声音等) 的差异, 直接离子化技术能量耦合形式主要包括喷雾电离、电场电离、光致电离和热致电离。不同的直接离子化技术或施加单一的能量形式进行样品的直接离子化, 或以多种能量组合的形式来实现目标样品的离子化。针对实际样品形态的多样性(包括固、液、气、胶体, 甚至非均相形态等), 本课题组提出了直接制备目标分子离子的二维和三维模型, 归纳了能荷在不同相态中的传递过程^[18]。在二维模型中, 能荷载体与实际样品直接在二维平面碰撞, 将能荷转给目标分子, 完成表面解吸电离, 适用于表面分析或质谱成像; 在三维模型中, 能荷载体在三维空间与实际样品碰撞融合, 将能荷转移给目标分子, 完成空间萃取电离, 适用于各种特别复杂的样品(如血液、尿液、污水等) 及活体质谱分析。在实际工作中, 应该根据实际样品的理化性质和状态等情况合理地选择能荷载体和能荷传递的方式, 以达到满意的分析结果。以下分别对不同能量形式的离子化技术进行简要归纳。

2018-08-04 收稿; 2018-08-30 接受

本文系国家自然科学基金项目(Nos. 21727812, 21675021)、江西省科技计划项目(No. 2010BNB00900) 和江西省质谱科学与仪器重点实验室开放基金项目(No. JXMS201612) 资助

* E-mail: chw8868@gmail.com

2.1 喷雾电离

喷雾电离技术以带电小液滴为初级试剂离子,并借助一定方式将其能荷转移到复杂基质样品上,从而实现待测物的直接电离。喷雾电离的离子化技术一般包括两个步骤:(1)利用鞘气或电场使液体产生带电小液滴,形成具有一定能量的初级试剂离子,如超声喷雾或电喷雾;(2)携带能量的初级试剂离子与待测样品在二维表面或三维空间^[18]中接触并相互作用,发生能量和电荷的转移,实现待测物的离子化。实际样品多以固、液、气、胶体、甚至非均相等形态存在,为满足不同样品分析的需要,各类以喷雾电离为基础的直接离子化技术相继涌现,如电喷雾解吸电离(Desorptive electrospray ionization, DESI)^[12]、电喷雾萃取电离(Extractive electrospray ionization, EESI)^[21]、超声喷雾解吸电离(Desorption sonic spray ionization, DeSSI)^[22]、空气动力辅助电离(Air flow assisted ionization, AFAl)^[23]、熔滴电喷雾萃取电离(Fused droplet electrospray ionization, FDESI)^[24]、纳升电喷雾萃取电离(Nano extractive electrospray ionization, nanoEESI)^[25]、组织喷雾电离(Tissue-spray ionization, TSI)^[26]等技术。

其中,DESI是在二维表面直接制备目标分子离子的典型离子化技术,它通过ESI制备的带电液滴对样品表面的待测物进行吸解电离,在二维表面上进行能荷的转移,实现目标物的离子化。DeSSI仅通过超声喷雾(无需外加电压)制备得到带电小液滴,无需外加电场的特点使得其具有温和的电离能量。尤其是EESI分别采用电喷雾通道和样品通道,将带电液滴和中性样品喷雾在相对宽阔的三维空间内进行碰撞融合,在三维空间中进行能荷的传递和转移,获得待测物离子,进一步提高了复杂基体的承受能力。EESI是一种比ESI更加温和的软电离技术,有利于进行化学反应监测、活体组织分析等应用研究,且在活体无损分析方面具有良好的应用前景。由于是以带电小液滴为初级能荷载体,该类技术可用于强极性物质和生物大分子快速质谱分析。

2.2 电场电离

基于电场放电产生初级离子的技术主要包括采用常压电晕放电、辉光放电进行的大气压化学电离(Atmospheric pressure chemical ionization, APCI)和等离子体电离。实时直接分析(Direct analysis in real time, DART)技术是在放电室内的针电极和多孔电极之间施加高达几千伏的电压,激发辉光放电,使得气态的He原子或N₂分子变为激发态,腔体内形成的含有离子、电子和激发态气体的等离子体气流从DART出口端喷出至样品表面,从而对样品进行热辅助的解吸附和离子化。DART较适用于小分子化合物的快速离子化,已在食品、药品、代谢产物等的分析中得到广泛的应用。例如,Jagerdeo等^[27]采用DART-MS对尿液中的代谢物进行直接分析检测;栗则等^[28]采用DART-QTOF-MS建立了中药保健品中人为掺杂的合成降糖药的快速筛查方法。在电晕放电空间插入绝缘介质的非平衡态气体放电技术称为介质阻挡放电电离(Dielectric discharge barrier ionization, DBDI)^[29]技术,利用气流将介质阻挡放电产生的由大量的电子、离子和激发态原子所组成的等离子体延伸至离放电区域较远的地方,即可得到低温等离子体(Low-temperature plasma probe, LTP)^[15]。由于形成的尾焰很细,因此称为低温等离子体(LTP)探针。Huang等^[30]利用LTP对全脂奶、鱼和奶粉中的三聚氰胺进行了检测,检出限达到250 ng/mL,且单个样品分析时间仅为0.5 min。由于LTP所形成的等离子体的温度约为30℃,并且绝缘体隔离了高电压,所以LTP可直接对皮肤上的化学物质如可卡因等进行检测,还可用于字画上印章的质谱成像^[16]。电场电离技术还包括常压萃取化学电离(Extractive atmospheric pressure chemical ionization, EAPCI)^[31]、等离子体辅助解吸电离(Plasma-assisted desorption ionization, PADI)^[32]、表面解吸化学电离(Desorption atmospheric pressure chemical ionization, DAPCI)^[33,34]、氦气常压辉光放电电离(Helium atmospheric pressure glow discharge ionization, HAPGDI)^[35]等技术。电晕放电、辉光放电和等离子体提供的能量相比于ESI往往较高,该类离子化技术对低极性,甚至非极性化合物具有较好的离子化能力。

2.3 光致电离

光致电离技术主要采用紫外、红外、激光等为能量源,直接光电离或者基质辅助激光电离产生初级离子。光致电离技术往往无需加载高电压,无需喷雾溶剂,无需气体辅助离子化,且具有较低的功率消耗,通过合理选择波长就可选择性电离待测物,减少基体物质的干扰。此外,借助激光分辨率高、方向性好、能量高等特点,可使样品快速气化并电离。光致电离技术包括表面解吸激光电离(Desorption

atmospheric pressure photo ionization , DAPPI)^[36]、常压基质辅助激光解吸电离(Atmospheric pressure laser matrix-assisted desorption ionization , APMALDI)^[37,38]、常压激光解吸/电离(Atmospheric pressure laser desorption/ionization , APLDI)^[39]、等技术。

此外,不同形式的能量可通过一定的方式进行耦合,以结合不同能量形式源的优点,提高目标物的离子化效率和分析性能,如激光电离可与电喷雾电离技术相结合,提高电离效果,同时满足分析的空间分辨率要求。已经开发出激光诱导超声解吸/电喷雾电离(Laser-induced acoustic desorption and electrospray ionization , LIAD/ESI)^[40]、基质辅助激光解吸电喷雾电离(Matrix-assisted laser desorption electrospray ionization , MALDESI)^[41]、电喷雾辅助激光解吸电离(Electrospray-assisted laser desorption ionization , ELDI)^[42]等技术。

2.4 热致电离

热致电离技术采用高温、热辐射光子的能量激发分子离子化。热解吸化学电离(Thermal dissociation chemical ionization , TDCI)^[43]技术通过热解离子化合物试剂,产生大量试剂离子,高浓度试剂离子与样品中的待测物分子发生碰撞,使样品中的待测物分子离子化,具有无需高压气体、采用室温离子液体为电离试剂(无毒无污染)、灵敏度较高等优点。离子化合物试剂热解产生的阳离子和阴离子具有很高的反应活性和电离能力,适用于弱极性、非极性化合物的分析检测,还可通过使用特定的试剂离子实现待测物的选择性电离,提高分析灵敏度。热致电离技术还包括激光二极管热解吸(Laser diode thermal desorption , LDTD)^[44]、常压热解吸电离(Atmospheric pressure thermal desorption ionization , APTDI)^[45]、快速蒸发电离(Rapid evaporative ionization , REI)^[46]等技术。

3 近五年发展的新型直接离子化技术

近五年来发展的部分代表性的直接离子化技术归纳于表 1 中,并对部分典型的直接离子化技术进行简要的介绍。

表 1 近五年来发展的部分代表性的直接离子化技术

Table 1 Summary of ambient ionization methods developed in recent 5 years

电离能量 Ionization energy	技术名称 Technique	技术特点/样品 Feature/sample	发表时间 Publishing time (year)	参考文献 Reference
喷雾电离 Spray ionization	内部萃取电喷雾电离 Internal extractive electrospray ionization (iEESI)	整体样品内部组分分析/动植物组织、尿液、牛奶、血液等 Analysis of bulk samples/animal and plant tissue , urine , milk , blood , etc	2013	[47]
	解吸电流聚焦电离 Desorption electro-flow focusing ionization (DEFFI)	将加载电压区域与外部环境隔绝,通过小孔聚焦,利用载气将带电小液滴喷射在样品表面/可卡因、爆炸物 RDX DEFFI separates the jet charging region from the external environment , analytes were ionized by charged energetic droplets/cocaine , explosives RDX	2013	[48]
	涂层叶片喷雾 Coated blade spray (CBS)	SPME 分离富集复杂基质中的待测物/血浆、尿液等 SPME is used for the separation and enrichment of analytes in complex matrix/plasma , urine , etc	2014	[49]
	点触喷雾 Touch spray (TS)	采用针尖取样,将溶剂滴加在针尖上,在电场的作用下将样品离子化/鼠脑组织、药物等 A needle is used to pick up micro droplets of samples; application of voltage caused field-induced droplet emission/mouse brain tissue , therapeutic drug , etc	2014	[50]
	激光消融-液体涡流捕获/ 电喷雾电离 Laser ablation-liquid vortex capture/electrospray ionization (LVC-ESI)	“激光消融定点取样”、“激光消融网格取样”、“激光切割取样”三种取样方式/绿藻单细胞 Three sampling methods: laser ablation spot sampling , laser ablation raster sampling , and laser cut and drop sampling/single cells of Chlamydomonas reinhardtii	2015	[51]
	电荷集聚-电喷雾电离 Relay electrospray ionization (rESI)	通过电荷在毛细管中积聚引发所承载样品的电离/磷酸肽、药物等 The ionization is triggered by charge deposition onto the capillary/phosphopeptides , drugs , etc	2015	[52]

续表 1(Continued to Table 1)

电离能量 Ionization energy	技术名称 Technique	技术特点/样品 Feature/sample	发表时间 Publishing time (year)	参考文献 Reference
	笔芯电喷雾电离 Ballpoint electrospray ionization (BP-ESI)	样品可储存于圆珠芯内空腔中, 取样方便/氨基酸、黄酮类化合物等 Samples can be stored in the hollow space in the ballpoint socket , convenient sampling/ amino acids , flavonoids , etc	2016	[53]
	单探针质谱技术 Single-probe MS technique (Single-probe)	萃取细胞内成分, 实现了单细胞代谢物分析/海拉细胞 Extraction of cellular contents; single cell analysis is performed/ HeLa cell line	2016	[54]
	膜电喷雾电离 Membrane electrospray ionization (MESI)	采用两层渗透膜建立 MESI, 可用于探究氨基糖苷类药物的耐药性/细菌 MESI utilized two layers of dialysis membrane , which can be used to determine bacterial aminoglycoside resistance/ bacterial	2016	[7]
	光照辅助基质涂层电喷雾电离 Substrate-coated illumination droplet spray ionization (SCI-DSI)	实时监测光催化反应/环磷酸胺 Real-time monitoring of photocatalytic reactions/ cyclophosphamide	2017	[55]
	快速喷发解吸电离 Fast eruption desorption ionization (FEDI)	样品在加热作用下快速冲出管口, 产生摩擦起电从而电离待测物/葡萄糖等 The sample is heated and erupted from tube to the atmosphere and analyte ions generated in the process of triboelectrification/ glucose , etc	2018	[56]
电场电离(电晕/辉光放电、等离子体) Electric field ionization (corona/ glow discharge , plasma)	微波等离子体炬 Microwave plasma torch (MPT)	无需串联质谱实验, 通过调控离子源解吸电离能量大小实现药物的快速鉴定/药片 Rapid identification of active ingredients in tablets is achieved by adjusting the energy of desorption ionization of the ion source without mass spectrometry	2013	[6]
	微波诱导等离子体解吸/电离 Microwave-induced plasma desorption/ionization (MIPDI)	装置简单、具有较高的温度/药物、氨基酸等 Simple device with relatively high temperature/ drug , amino acid , etc	2013	[57]
	微加工辉光放电等离子体 Microfabricated glow discharge plasma (MFGDP)	功耗低(4 W), 待测物分子量可达 1.5 kDa, 装置简单/药物、氨基酸、胆固醇、尿素等 Low power (4 W); molecule analyzed weights up to 1.5 kDa , simple device/ pharmaceuticals , amino acids , cholesterol , urea , etc	2013	[58]
	高功率脉冲微等离子体喷射 High-power pulsed microplasma jet (HPPMJ)	将微空心阴极放电和脉冲高功率电源耦合产生等离子体/皮肤、布洛芬等药物 The plasma is generated by coupling a microhollow cathode discharge and pulsed high-power supply/ human skin , ibuprofen , etc	2014	[59]
	气溶胶流动大气压辉光放电 Aerosol flowing atmospheric-pressure after glow (AeroFAPA)	气溶胶中的待测物被热解吸后被辉光放电产生的氦等离子体电离/甲醇、油酸等 The analytes in aerosols are ionized by a helium glow discharge plasma/ methanol , oleic acid , etc	2015	[60]
	真空辅助等离子体离子源 Vacuum-assisted plasma ion source (VaPI)	可在传输模式和激光消融取样模式两者间切换/药物、人工合成碱基等 VaPI can be switched between transmission mode and laser ablation sampling mode/ drug tablets , synthetic nucleobase mixtures	2016	[61]
	纳米尖端直接电离 Nanotip ambient ionization (NAI)	无需气体辅助, 在纳米针尖和金属板之间利用高压电产生等离子体/咖啡因、苯基丙氨酸 Without a supply of carrier or discharge gas. NAI applies high voltage between a nanotip and a metal plate to generate a plasma/ caffeine , phenylalanine	2016	[62]
	碳纤维电离 Carbon fiber ionization (CFI)	适用于弱极性、非极性有机化合物的分析检测/多环芳烃、金属有机化合物等 Efficient for analyzing low/ nonpolar organic compounds/ polycyclic aromatic hydrocarbons , organometallic compounds , etc	2016	[63]

续表 1(Continued to Table 1)

电离能量 Ionization energy	技术名称 Technique	技术特点/样品 Feature/sample	发表时间 Publishing time (year)	参考文献 Reference
	表面解吸介质阻挡放电电离 Surface desorption dielectric-barrier discharge ionization (SDDBDI)	纳米针尖和质谱进样口作为电极,载玻片作为样品承载平台和绝缘介质阻挡层/氨基酸、药物等 A nanotip and the mass spectrometer inlet are used as electrodes , and a piece of coverslip was used as a sample plate as well as an insulating dielectric barrier/amino acids , pharmaceuticals , etc	2017	[64]
光致电离 Photo ionization	激光解吸光电离 Laser desorption lamp ionization (LDLI)	红外激光解吸待测物,真空紫外灯离子化待测物/芳香族化合物(苝等) The pulsed infrared (IR) output caused desorption and the desorbed molecules are ionized by a vacuum ultraviolet (VUV) lamp/aromatic compounds (pyrene , etc)	2015	[65]
	激光解吸/电离-液滴输送 Laser desorption/ionization droplet delivery (LDIDD)	激光解吸电离待测物,液滴喷雾将待测物离子送入质谱仪/赖氨酸、HEK 单细胞等 Laser beam triggered desorption and ionization and a spray of liquid droplets deliver the ionized analytes to a mass spectrometer/lysine , HEK cells , etc	2016	[66]
	解吸毛细管光电离 Desorption capillary photoionization (DCPI)	待测物在 CPI 装置中被光电离。由于 CPI 装置与质谱进样口相连,离子传输效率较高/极性(咖啡因等)和非极性化合物(苯并(α) 苝) The object to be measured was photoionized in the CPI device; CPI device was directly connected to the extended capillary inlet of the MS, high ion transfer efficiency to the vacuum of MS was achieved/polar (caffeine) and nonpolar (benzo-[a]pyrene) compounds	2015	[67]
	激光解吸激光后电离 Laser desorption laser postionization (LDPI)	可通过调节激光能量大小,在解吸的同时获得待测物的碎片离子信息/染料 The fragmentation patterns can be obtained simultaneously by adjusting postionization laser energy/dyes	2018	[68]
热致电离 Thermal ionization	快速蒸发电离 Rapid evaporative ionization (REI)	取样分析电刀灼烧组织产生的气溶胶,实现癌症组织和癌旁组织的快速鉴定/肝、肺、乳腺组织等 Characterization of human tissue by aerosol analysis released during electrosurgical dissection/liver , lung , breast , etc	2013	[69]
	直接火焰电离 Ambient flame ionization (AFI)	无需电压、激光和气体等,仅使用正丁烷火焰/果皮、蔬菜等 No requirement of voltages , laser beams and spray gases , but just using small size of n-butane flame/fruit peels and vegetable	2015	[70]
	火焰诱导大气压化学电离 Flame-induced atmospheric pressure chemical ionization (FAPCI)	采用火焰代替电晕放电针/药物等 A flame is used to directly desorb and ionize the analytes on sample surfaces/drugs tablets , etc	2016	[71]
	MasSpec 笔 MasSpec Pen	无损分析组织样品/乳腺、肺等 Nondestructive diagnosis of human cancer tissues/breast , lung , etc	2017	[72]
集成多种能量形式 Integrated multiple energy forms	集成式直接电离源 Integrated ambient ionization source (iAmIS)	整合了多种离子化装置,可根据复杂样品特征灵活选择不同的离子化模式 The iAmIS platform integrates multiple ionization techniques providing flexible ionization modes	2018	[73]

3.1 固相载体直接电喷雾电离

固相载体直接电喷雾电离(Substrate electrospray ionization) 技术是近年快速发展的一种直接离子化技术,它利用固相载体基质代替了传统的毛细管,具有简单、方便、快速的特点。该类技术的主要方式是将样品装载或富集于固相载体基质(如滤纸^[74]、牙签^[75]、涂层刀片^[76]、玻璃片^[77]、铝箔纸^[78]、笔尖^[53]、线^[79]等)上,在载体基质上加一定体积的溶剂,在电场的作用下,在载体基质的表面产生电喷雾用于质谱检测,从而实现样品的直接质谱分析(图 1)。其中,典型离子化技术主要有纸喷雾电离(Paper spray , PS)^[74]、牙签电喷雾电离(Wooden tip spray , WTS)^[75]、涂层刀片电喷雾电离(Coated blade spray , CBS)^[80]等离子化方式。该类直接离子化技术已获得了广泛应用,如纸喷雾电离质谱(PS-MS) 可对血

液中的药物含量进行定性和定量分析,并已应用于食品、刑侦分析等领域^[74],且已开发出纸芯片技术^[81]。纸芯片可与 LTP 离子化技术相结合,实现复杂样品的高通量分析。此外,研究人员近年对传统的滤纸或木质牙签的表面进行改性,开发出一系列功能化材料修饰的纸基质或木牙签基质,如在纸基质的表面修饰功能化材料如铂纳米颗粒/纳米管^[82]、二氧化硅^[83]、二氧化锆^[84]、碳纳米管^[85-86]、MOF 材料^[87]、聚苯乙烯微球^[88]、三氯(3,3,3-三氟丙基)硅烷^[89]等,或在木质牙签的表面修饰功能化的疏水性基团(C_{18})、碱性基团($-NH_2$)、酸性基团($-SO_3H$)^[75-90],以提高载体基质取样的选择性,从而提高离子化效率,实现复杂样品中痕量物质的快速分析。另外,开发出的分子印迹膜电喷雾电离(Molecularly imprinted membrane electrospray ionization, MIM-ESI)^[91]技术和涂层刀片电喷雾电离(CBS)^[76-92-93]技术也利用了固相载体基质选择性吸附的特点,提高了分析方法的选择性和灵敏度。

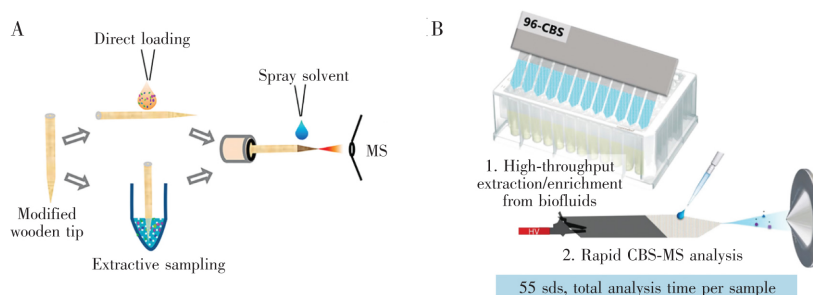


图 1 固相载体直接电喷雾电离的典型装置:(A) 表面改性的牙签电喷雾电离^[75]和(B) 涂层刀片电喷雾电离技术^[92]

Fig.1 Schematic diagram of (A) substrate electrospray ionization^[75] and (B) coated blade spray ionization^[92]

3.2 内部萃取电喷雾电离技术

内部萃取电喷雾电离源(iEESI)是在电喷雾萃取电离技术(EESI)的基础上发展而来的,该技术可实现整体样品内部化学组分的直接质谱分析^[2,47],如图 2 所示,iEESI 对整体样品分析时,直接将带电的萃取溶剂注入到样品的内部,溶剂对样品内部的化学组分进行萃取,在电场作用下,萃取液会在样品的前端产生电喷雾,从而实现样品内部化学组分的直接质谱分析。与常见的表面取样直接离子化技术不同,该技术可直接获取植物或动物组织样品内部成分的定性或定量信息。目前,iEESI-MS 已应用于多个领域中,如在植物代谢研究中,iEESI-MS 可快速获得植物组织样品的内源性代谢物信息,实现多种植物组织的快速分析^[2];在食品安全中,该技术可用于肉制品中多种非法添加物的快速高灵敏检测^[94];在临床诊断中,利用 iEESI-MS 可对癌组织和癌旁组织进行快速区分,判别癌症病灶^[47-95]。另外,在分析动植物组织整体样品的基础上,为了满足液态复杂样品分析的需要,对 iEESI-MS 技术进行改进,利用功能化材料对样品进行固相萃取,将富集目标物的材料制备成一个 iEESI 整体样品,进而进行 iEESI-MS 分析。利用该技术已经实现了人尿中的多环芳烃^[96]、牛奶样品中的抗生素^[97]和血液中血红蛋白^[93]的快速质谱分析。

3.3 单细胞电离技术

近年来,单细胞分析备受关注,是当今分析化学领域的研究热点。已报道的单细胞分析技术主要有单细胞荧光成像法、单细胞电化学法、单细胞质谱法。其中,单细胞质谱法因具有极高灵敏度和高通量的特点,是单细胞分析的重要研究方向,而单细胞的电离技术无疑是单细胞质谱分析的关键技术和难点^[98]。目前单细胞质谱分析的离子化方法主要有:

直接吸取细胞内容物进行 nanoESI-MS、萃取后进行电离和解吸电离^[98]。直接吸取细胞内容物进行

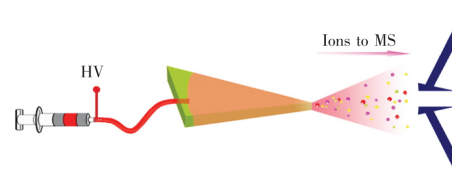


图 2 内部萃取电喷雾电离质谱的示意图^[2]

Fig. 2 Schematic diagram of internal extractive electrospray ionization-mass spectrometry (iEESI-MS)^[2]

nanoESI-MS 是以微米级的毛细管直接吸取单细胞内液体进行 nanoESI-MS 分析,主要技术有单细胞视频质谱法 (Live single-cell video-MS)^[99]、毛细管微取样电喷雾质谱法 (Capillary microsampling ESI-MS)^[100]、内部电极毛细管取样探针电喷雾电离质谱法 (Internal electrode capillary pressure probe ESI-MS)^[101]、诱导纳升电喷雾电离质谱法 (Induced nanoESI-MS)^[102] 等技术。例如,毛细管微取样电喷雾质谱法 (图 3A) 利用微米级 (尖端直径 0.2~5.0 μm) 的毛细管直接吸取细胞内的细胞液体,然后直接进行 nanoESI-MS 分析^[100]。萃取后进行电离的离子化方式主要是结合液-液微萃取 (Liquid-liquid microextraction) 或固-液微萃取 (Solid-liquid microextraction) 对细胞内组分进行萃取后直接离子化,主要技术有 Single-probe MS^[103]、探针电喷雾电离法 (PESI)^[104,105]、Surface coated probe (SCP)-nanoESI^[106]、Direct sampling probe (DSP)^[107] 等技术。单细胞分析的解吸电离法主要包括电喷雾解吸电离 (DESI)^[108,109]、超声喷雾电离 (EASI)^[110]、激光消融电喷雾电离 (LAESI)^[111]、激光解吸/电离液滴传递 (LDIDD)^[66] 等技术。Single-probe MS 技术如图 3B 所示,该方法利用双通道的喷头,一个通道将萃取液注入到细胞内部,对细胞内化学组分进行液-液微萃取后,萃取物经另一个喷头流出进行 nanoESI-MS^[103]; 基于打印式进样的探针电喷雾质谱法如图 3C 所示,打印式进样得到含有单细胞的微小液滴,单细胞液滴在重力作用下落到探针尖端进行 PESI-MS 分析^[105]。目前,众多不同的技术虽然已实现了单细胞质谱分析,但是,因为单细胞本身体积非常小 (fL~pL),且细胞内不同物质的浓度差异特别大,其检测灵敏度和空间分辨率仍需要进一步提高。

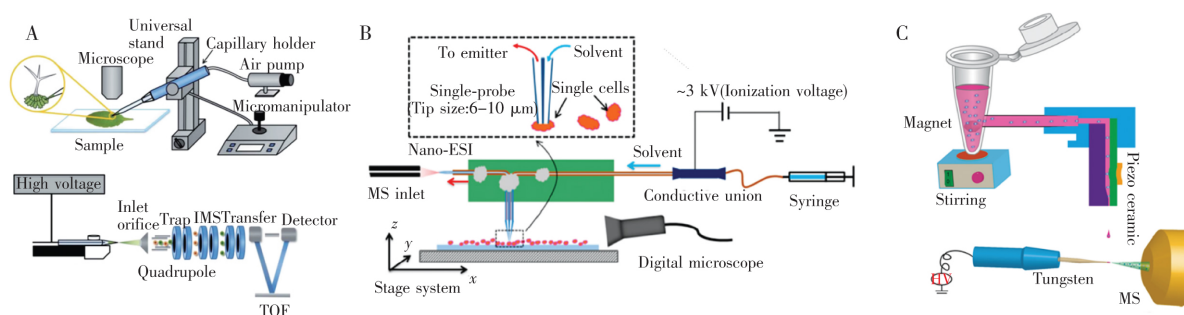


图 3 单细胞质谱分析的典型装置: (A) 毛细管微取样电喷雾质谱法^[100]; (B) 萃取式单探针质谱法 (Single-probe MS)^[103]; (C) 探针电喷雾质谱法 (PESI-MS)^[105]

Fig.3 Schematic diagram of (A) capillary microsampling ESI-MS^[100], (B) single-probe MS^[103], and (C) probe ESI-MS (PESI-MS)^[105] for single cell mass spectrometry

3.4 多功能集成式离子源

针对不同直接离子化技术的特点,近期提出了将多种能量形式的离子化技术模块集成到一个装置中,做成集成式的离子源 (Integrated ambient ionization source, iAmIS)^[73]。该集成式离子源将大气压辉光放电电离源 (FAPA)、实时在线分析电离源 (DART)、介质阻挡放电电离源 (DBDI)、低温等离子体电离源 (LTP)、解吸电喷雾电离源 (DESI)、激光解吸电离源 (LDI) 模块进行了重新组装,集成到同一个离子源装置中 (图 4)。对样品分析时,可综合不同电离源模块特有的优势,针对目标待测物的性质,选择不同的离子源模块对样品进行直接电离,提高了离子源的离子化效率,获得了更优的分析性能。例如, iAmIS 源可实现对极性、弱极性化合物的分析^[73]。

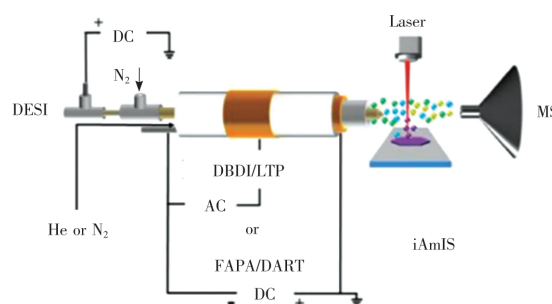


图 4 集成式离子源 (iAmIS) 的示意图^[73]

Fig.4 Schematic diagram of integrated ambient ionization source (iAmIS)^[73]

4 结论与展望

直接质谱技术经过多年的开发与发展的应用价值已得到证明,除直接离子化技术本身具备的对复杂基体样品快速、实时、在线、原位、活体分析等特点外,还得益于本领域技术的发展以及技术多样化、装置小型化、定位多功能化、分析定量化为目标。但是,整体来看,仍有共性的问题需要解决,如直接离子化理论研究不够深入,如能更加深刻地了解直接离子化的能量与电荷传递机制,则可提高这些技术的分析性能,优化与改进离子化装置;此外,仪器装置产业化有待加强,从原理到装置的转化力量薄弱,除少数理论研究相对深入的离子化技术实现了产业化、小型化外,多数离子化技术仍处于实验室装置阶段,除受机理研究不成熟所限外,精密制造条件也同样限制了对所研制装置进行产业化和批量生产。

References

- 1 Freund D M, Martin A C, Cohen J D, Hegeman A D. *Planta*, **2018**, 247(1): 267–275
- 2 Zhang H, Zhu L, Luo L, Wang N, Chingin K, Guo X, Chen H. *J. Agric. Food Chem.*, **2013**, 61(45): 10691–10698
- 3 LIANG Ju-Chao, QU Yin, YU Miao-Miao, XU Ling-Ling, LIU Ya-Jie, SUN Zhan-Xue, CHEN Huan-Wen. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2016**, 44(11): 1721–1727
梁钜超, 屈颖, 于苗苗, 徐玲玲, 刘亚洁, 孙占学, 陈焕文. *分析化学*, **2016**, 44(11): 1721–1727
- 4 Chen L C, Naito T, Tsutsui S, Yamada Y, Ninomiya S, Yoshimura K, Takeda S, Hiraoka K. *Analyst*, **2017**, 142(15): 2735–2740
- 5 Wang X, Hua Z, Yang Z, Li H, Liu H, Qiu B, Nie H. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2018**, 32(11): 913–918
- 6 Zhang H, Li Y, Liu K, Zhu L, Chen H. *Anal. Methods*, **2017**, 9(46): 6491–6498
- 7 Su R, Wang X, Hou C, Yang M, Huang K, Chen H. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2017**, 28(9): 1947–1957
- 8 REN Xin-Xin, LIU Jia, ZHANG Cheng-Sen, LUO Hai. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2013**, 41(3): 366–370
任昕昕, 刘佳, 张成森, 罗海. *分析化学*, **2013**, 41(3): 366–370
- 9 XIAO Yi-Po, LU Hai-Yan, LV Shao-Jun, XIE Shao-Xian, WANG Zhao-Zheng, CHEN Huan-Wen. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2016**, 44(11): 1633–1638
肖义坡, 卢海艳, 吕邵军, 谢少贤, 王兆征, 陈焕文. *分析化学*, **2016**, 44(11): 1633–1638
- 10 Forbes T P, Sisco E, Staymates M. *Anal. Chem.*, **2018**, 90(11): 6419–6425
- 11 LUO Zhi-Gang, HE Jiu-Ming, LI Tie-Gang, ZHOU Zhi, HUANG Luo-Jiao, ZHANG Rui-Ping, MA Shuang-Gang, YU Shi-Shan, ZEPER Abliz. *Chinese J. Mass Spectrom.*, **2017**, 38(4): 417–424
罗志刚, 贺玖明, 李铁钢, 周帜, 黄罗娇, 张瑞萍, 马双刚, 庾石山, 再帕尔·阿不力孜. *质谱学报*, **2017**, 38(4): 417–424
- 12 Calligaris D, Caragacianu D, Liu X H, Norton I, thompson C J, Richadson A J, golshan M, Easterling M L, Santagata S, Dillon D A, Jolese F A, Agar N Y R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2014**, 111(42): 15184–15189
- 13 Antal B, Kuki Á, Nagy L, Nagy T, Zsuga M, Kéki S. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2016**, 408(19): 5189–5198
- 14 Chen H, Wortmann A, Zhang W, Zenobi R. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2007**, 46: 580–583
- 15 Martínez-Jarquín S, Moreno-Pedraza A, Guillén-Alonso H, Winkler R. *Anal. Chem.*, **2016**, 88(14): 6976–6980
- 16 ZHANG Si-Chun, ZHANG Xin-Rong. *Scientia Sinica Chimica*, **2014**, 5: 680–686
张四纯, 张新荣. *中国科学: 化学*, **2014**, 5: 680–686
- 17 Chen H, Zheng J, Zhang X, Luo M, Wang Z, Qiao X. *J. Mass Spectrom.*, **2007**, 42(8): 1045–1056
- 18 CHEN Huan-Wen, HU Bin, ZHANG Xie. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2010**, 38(8): 1069–1088
陈焕文, 胡斌, 张燮. *分析化学*, **2010**, 38(8): 1069–1088
- 19 CHEN Huan-Wen, ZHANG Hua, WANG Hai-Dong, HUANG Ke-Ke, YUAN Long. *Scientia Sinica Chimica*, **2014**, 44(5): 789–794
陈焕文, 张华, 王海东, 黄科科, 袁龙. *中国科学: 化学*, **2014**, 44(5): 789–794
- 20 Zheng Q, Hao C. *Annu. Rev. Anal. Chem.*, **2016**, 9(1): 411–448
- 21 Chen H, Venter A, Cooks R G. *Chem. Commun.*, **2006**, 42(19): 2042–2044
- 22 Haddad R, Sparrapan R, Eberlin M N. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2006**, 20(19): 2901–2905

- 23 He J, Tang F, Luo Z, Chen Y, Xu J, Zhang R, Wang X, Abliz Z. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2011**, 25(7) : 843–850
- 24 Chang D Y, Lee C C, Shiea J. *Anal. Chem.*, **2002**, 74(11) : 2465–2469
- 25 Cai J, Li M, Xiong X, Fang X, Xu R. *J. Mass Spectrom.*, **2014**, 49(1) : 9–12
- 26 Wei Y, Chen L, Zhou W, Chingin K, Ouyang Y, Zhu T, Wen H, Ding J, Xu J, Chen H. *Sci. Rep.*, **2015**, 5: 10077–10084
- 27 Jagerdeo E, Abdel-Rehim M. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2009**, 20(5) : 891–899
- 28 LI Ze, ZHANG Jia-Ling, CHANG Cui-Lan, BAI Yu, LIU Hu-Wei. *Food Safe Qual. Detec. Technol.*, **2012**, 5: 345–354
栗 则, 张佳玲, 常翠兰, 白玉, 刘虎威. *食品安全质量检测学报*, **2012**, 5: 345–354
- 29 Hagenhoff S, Franzke J, Hayen H. *Anal. Chem.*, **2017**, 89(7) : 4210–4215
- 30 Huang G, Ouyang Z, Cooks R G. *Chem. Commun.*, **2009**, 45(5) : 556–558
- 31 McCullough B J, Hopley C. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2011**, 25(17) : 2570–2572
- 32 Ratcliffe L V, Rutten F J, Barrett D A, Whitmore T, Seymour D, Greenwood C, Aranda-Gonzalvo Y, Robinson S, McCoustra M. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(16) : 6094–6101
- 33 Yang S, Ding J, Zheng J, Hu B, Li J, Chen H, Zhou Z, Qiao X. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(7) : 2426–2436
- 34 Jjunju F P, Maher S, Li A, Badu-Tawiah A K, Taylor S, Cooks R G. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2015**, 26(2) : 271–280
- 35 Andrade F J, Shelley J T, Wetzel W C, Webb M R, Gamez G, Ray S J, Hieftje G M. *Anal. Chem.*, **2008**, 80(8) : 2646–2653
- 36 Haapala M, Pöl J, Saarela V, Arvola V, Kotiaho T, Ketola R A, Franssila S, Kauppila T J, Kostiaainen R. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(20) : 7867–7872
- 37 Laiko V V, Baldwin M A, Burlingame A L. *Anal. Chem.*, **2000**, 72(4) : 652–657
- 38 Li B, Bhandari D R, Janfelt C, Römpf A, Spengler B. *Plant J.*, **2014**, 80(1) : 161–171
- 39 Perdian D, Schieffer G M, Houk R. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2010**, 24(4) : 397–402
- 40 Cheng S C, Cheng T L, Chang H C, Shiea J. *Anal. Chem.*, **2008**, 81(3) : 868–874
- 41 Sampson J S, Hawkridge A M, Muddiman D C. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2006**, 17(12) : 1712–1716
- 42 Kao Y Y, Cheng S C, Cheng C N, Shiea J, Ho H O. *J. Mass Spectrom.*, **2014**, 49(6) : 445–451
- 43 Ouyang Y, Zhang X, Han J, Guo X, Zhu Z, Chen H, Luo L. *Analyst*, **2013**, 138(2) : 472–479
- 44 Munoz G, Duy S V, Budzinski H, Labadie P, Liu J, Sauv e S. *Anal. Chim. Acta*, **2015**, 881: 98–106
- 45 Demoranville L T, Brewer T M. *Analyst*, **2013**, 138(18) : 5332–5337
- 46 Golf O, Strittmatter N, Karancsi T, Pringle S D, Speller A V, Mroz A, Kinross J M, Abbassi-Ghadi N, Jones E A, Takats Z. *Anal. Chem.*, **2015**, 87(5) : 2527–2534
- 47 Zhang H, Gu H, Yan F, Wang N, Wei Y, Xu J, Chen H. *Sci. Rep.*, **2013**, 3: 2495–2500
- 48 Forbes T P, Brewer T M, Gillen G. *Analyst*, **2013**, 138(19) : 5665–5673
- 49 G mez-R os G A, Pawliszyn J. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2014**, 52: 14503–14507
- 50 Kerian K S, Jarmusch A K, Cooks R G. *Analyst*, **2014**, 139(11) : 2714–2720
- 51 Cahill J F, Kertesz V, Ovchinnikova O S, Van Berkel G J. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2015**, 26(9) : 1462–1468
- 52 Li A, Hollerbach A, Luo Q, Cooks R G. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2015**, 54: 6893–6895
- 53 Ji B, Xia B, Gao Y, Ma F, Ding L, Zhou Y. *Anal. Chem.*, **2016**, 88(10) : 5072–5079
- 54 Pan N, Rao W, Standke S J, Yang Z. *Anal. Chem.*, **2016**, 88(13) : 6812–6819
- 55 Zhang H, Li N, Zhao D, Jiang J, You H. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2017**, 28(9) : 1939–1946
- 56 Liu X, Wang H, Dong G, Li Z, Guo Y. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2018**, 29(6) : 1319–1322
- 57 Zhan X, Zhao Z, Yuan X, Wang Q, Li D, Xie H, Li X, Zhou M, Duan Y. *Anal. Chem.*, **2013**, 85(9) : 4512–4519
- 58 Ding X, Zhan X, Yuan X, Zhao Z, Duan Y. *Anal. Chem.*, **2013**, 85(19) : 9013–9020
- 59 Iwai T, Kakegawa K, Okumura K, Kanamori-Kataoka M, Miyahara H, Seto Y, Okino A. *J. Mass Spectrom.*, **2014**, 49(6) : 522–528
- 60 Br ggemann M, Karu E, Stelzer T, Hoffmann T. *Environ. Sci. Technol.*, **2015**, 49(9) : 5571–5578

- 61 Keelor J D , Farnsworth P B , Weber A L , Abbott-Lyon H , Fernández F M. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* , **2016** , 27(5) : 897-907
- 62 Zhou Z , Lee J K , Kim S C , Zare R N. *Anal. Chem.* , **2016** , 88(10) : 5542-5548
- 63 Wu M , Wang H , Zhang J , Guo Y. *Anal. Chem.* , **2016** , 88(19) : 9547-9553
- 64 Zhang H , Jiang J , Li N , Li M , Wang Y , He J , You H. *Anal. Chem.* , **2017** , 89(14) : 7333-7339
- 65 Wu Q , Zare R N. *J. Mass Spectrom.* , **2015** , 50(1) : 160-164
- 66 Lee J K , Jansson E T , Nam H G , Zare R N. *Anal. Chem.* , **2016** , 88(10) : 5453-5461
- 67 Haapala M , Teppo J , Ollikainen E , Kiiski I , Vaikkinen A , Kauppila T J , Kostianen R. *Anal. Chem.* , **2015** , 87(6) : 3280-3285
- 68 Liu R , Yin Z , Leng Y , Hang W , Huang B. *Talanta* , **2018** , 176: 116-123
- 69 Balog J , Sasi-Szabó L , Kinross J , Lewis M R , Muirhead L J , Veselkov K , Mirnezami R , Dezső B , Damjanovich L , Darzi A. *Sci. Transl. Med.* , **2013** , 194(5) : 194ra93
- 70 Liu X P , Wang H Y , Zhang J T , Wu M X , Qi W S , Zhu H , Guo Y L. *Sci. Rep.* , **2015** , 5: 16893-16901
- 71 Cheng S C , Chen Y T , Jhang S S , Shiea J. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* , **2016** , 30(7) : 890-896
- 72 Zhang J , Rector J , Lin J Q , Young J H , Sans M , Katta N , Giese N , Yu W , Nagi C , Suliburk J. *Sci. Transl. Med.* , **2017** , 9(406) : eaan3968
- 73 Ai W P , Nie H G , Song S Y , Liu X Y , Bai Y , Liu H W. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* , **2018** , 29(7) : 1408-1415
- 74 Manicke N E , Bills B J , Zhang C. *Bioanalysis* , **2016** , 8(6) : 589-606
- 75 Hu B , So P K , Yang Y , Deng J , Choi Y C , Luan T , Yao Z P. *Anal. Chem.* , **2018** , 90(3) : 1759-1766
- 76 Gomez-Rios G A , Pawliszyn J. *Angew. Chem. Int. Edit.* , **2014** , 53: 14503-14507
- 77 Yu K , Zhang H , He J , Zare R N , Wang Y , Li L , Li N , Zhang D , Jiang J. *Anal. Chem.* , **2018** , 90(12) : 7154-7157
- 78 Hu B , So P K , Yao Z P. *Anal. Chim. Acta* , **2014** , 817: 1-8
- 79 Jackson S , Swiner D J , Capone P C , Badu-Tawiah A K. *Anal. Chim. Acta* , **2018** , 1023: 81-88
- 80 Gomez-Rios G A , Tascon M , Pawliszyn J. *Bioanalysis* , **2018** , 10(4) : 257-271
- 81 Zhao Y , Wei Z , Zhao H , Jia J , Chen Z , Zhang S , Ouyang Z , Ma X , Zhang X. *Anal. Chem.* , **2016** , 88(22) : 10805-10810
- 82 Sarkar D , Som A , Pradeep T. *Anal. Chem.* , **2017** , 89(21) : 11378-11382
- 83 Wang Q , Zheng Y , Zhang X , Han X , Wang T , Zhang Z. *Analyst* , **2015** , 140(23) : 8048-8056
- 84 Zheng Y , Wang Q , Wang X , Chen Y , Wang X , Zhang X , Bai Z , Han X , Zhang Z. *Anal. Chem.* , **2016** , 88(14) : 7005-7013
- 85 Xia B , Gao Y , Ji B , Ma F , Ding L , Zhou Y. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* , **2018** , 29(3) : 573-580
- 86 Narayanan R , Pradeep T. *Anal. Chem.* , **2017** , 89(20) : 10696-10701
- 87 Wang X , Zheng Y , Wang T , Xiong X , Fang X , Zhang Z. *Anal. Methods* , **2016** , 8(45) : 8004-8014
- 88 Wang T , Zheng Y , Wang X , Austin D E , Zhang Z. *Anal. Chem.* , **2017** , 89(15) : 7988-7995
- 89 Damon D E , Davis K M , Moreira C R , Capone P , Cruttenden R , Badu-Tawiah A K. *Anal. Chem.* , **2016** , 88(3) : 1878-1884
- 90 Deng J , Yang Y , Fang L , Lin L , Zhou H , Luan T. *Anal. Chem.* , **2014** , 86(22) : 11159-11166
- 91 Li T , Fan L , Wang Y , Huang X , Xu J , Lu J , Zhang M , Xu W. *Anal. Chem.* , **2017** , 89(3) : 1453-1458
- 92 Tascon M , Gomez-Rios G A , Reyes-Garces N , Poole J , Boyaci E , Pawliszyn J. *Anal. Chem.* , **2017** , 89(16) : 8421-8428
- 93 Gomez-Rios G A , Tascon M , Reyes-Garces N , Boyaci E , Poole J J , Pawliszyn J. *Anal. Chim. Acta* , **2018** , 999: 69-75
- 94 Song L L , Xu J Q , Chinglin K , Zhu T G , Zhang Y , Tian Y , Chen H W , Chen X W. *J. Agric. Food Chem.* , **2017** , 65(32) : 7006-7011
- 95 Xu J , Chen H. *Bioanalysis* , **2018** , 10(8) : 523-525
- 96 Zhang H , Lu H , Huang H , Liu J , Fang X , Yuan B F , Feng Y Q , Chen H. *Anal. Chim. Acta* , **2016** , 926: 72-78
- 97 Zhang H , Kou W , Bibi A , Jia Q , Su R , Chen H , Huang K. *Sci. Rep.* , **2017** , 7: 14714-14724
- 98 Yang Y Y , Huang Y Y , Wu J H , Liu N , Deng J W , Luan T G. *TrAC-Trend. Anal. Chem.* , **2017** , 90: 14-26

- 99 Fujii T , Matsuda S , Tejedor M L , Esaki T , Sakane I , Mizuno H , Tsuyama N , Masujima T. *Nat. Protoc.* , **2015** , 10(9) : 1445–1456
- 100 Zhang L W , Foreman D P , Grant P A , Shrestha B , Moody S A , Villiers F , Kwake J M , Vertes A. *Analyst* , **2014** , 139(20) : 5079–5085
- 101 Nakashima T , Wada H , Morita S , Erra-Balsells R , Hiraoka K , Nonami H. *Anal. Chem.* , **2016** , 88(6) : 3049–3057
- 102 Zhu H Y , Zou G C , Wang N , Zhuang M H , Xiong W , Huang G M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , **2017** , 114(10) : 2586–2591
- 103 Pan N , Rao W , Kothapalli N R , Liu R , Burgett A W G , Yang Z. *Anal. Chem.* , **2014** , 86(19) : 9376–9380
- 104 Gong X Y , Zhao Y Y , Cai S Q , Fu S J , Yang C D , Zhang S C , Zhang X R. *Anal. Chem.* , **2014** , 86(8) : 3809–3816
- 105 Zhang W , Li N , Zeng H , Nakajima H , Lin J M , Uchiyama K. *Anal. Chem.* , **2017** , 89(17) : 8674–8677
- 106 Deng J , Yang Y , Xu M , Wang X , Lin L , Yao Z P , Luan T. *Anal. Chem.* , **2015** , 87(19) : 9923–9930
- 107 Yu Z , Chen L C , Ninomiya S , Mandal M K , Hiraoka K , Nonami H. *Analyst* , **2014** , 139(22) : 5734–5739
- 108 Gonzalez-Serrano A F , Pirro V , Ferreira C R , Oliveri P , Eberlin L S , Heinzmann J , Lucas-Hahn A , Niemann H , Cooks R G. *Plos One* , **2013** , 8(9) : e74981
- 109 Bergman H M , Lanekoff I. *Analyst* , **2017** , 142(19) : 3639–3647
- 110 Liu Y Q , Zhang J L , Nie H G , Doug C X , Li Z , Zheng Z G , Bai Y , Liu H W , Zhao J D. *Anal. Chem.* , **2014** , 86(14) : 7096–7102
- 111 Stolee J A , Vertes A. *Anal. Chem.* , **2013** , 85(7) : 3592–3598

Advances in Ambient Ionization for Mass Spectrometry

ZHANG Xing-Lei¹ , ZHANG Hua² , WANG Xin-Chen¹ , HUANG Ke-Ke² , WANG Dan¹ , CHEN Huan-Wen^{* 1}

¹(East China University of Technology ,

Jiangxi Key Laboratory for Mass Spectrometry and Instrumentation , Nanchang 330013 , China)

²(State Key Laboratory of Inorganic Synthesis and Preparative Chemistry ,
College of Chemistry , Jilin University , Changchun 130012 , China)

Abstract Over the past decade , ambient mass spectrometry (AMS) has become an important scientific research tool and is widely used in various important fields such as pharmaceuticals , food , environment , public safety , clinic diagnosis and so on. Ambient ionization technology , as the key for AMS analysis , allows the direct sampling/ionization of analytes from raw practical samples without any sample pretreatment , and has greatly improved the analytical efficiency. At present , nearly 100 kinds of different ambient ionization technologies have been developed for the study of complex solid , gaseous , liquid , and even viscous samples. Herein , the ambient ionization methods were introduced by the aspect of energy and charge transfer process , and the new ambient ionization devices developed in the last 5 years were briefly summarized and discussed. Furthermore , the advantages and disadvantages of ambient ionization technology , and the possible development direction of atmospheric ionization technology in the future were prospected.

Keywords Mass spectrometry; Ambient ionization; Direct analysis; Energy and charge transfer process; Review

(Received 4 August 2018; accepted 30 August 2018)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21727812 , 21675021) , the Science and Technology Planning Project at the Ministry of Science and Technology of Jiangxi Province (No. 2010BNB00900) and the Jiangxi Key Laboratory for Mass Spectrometry and Instrumentation Open Foundation (No. JXMS201612) .