

DOI: 10.3724/SP.J.1096.2010.01069

复杂样品质谱分析技术的原理与应用

陈焕文* 胡斌 张燮

(东华理工大学 化学生物与材料科学学院, 抚州 344000)

摘要 原位、实时、在线、非破坏、高通量、低耗损的质谱学方法是质谱分析技术发展的重要趋势。在无需样品预处理的条件下对复杂基体样品中痕量待测物直接离子化技术的出现,极大地提高了质谱分析的效率,使实际样品的快速质谱分析成为可能。本文着重综述了能够在无需样品预处理情况下对复杂基体样品离子化的新兴质谱技术及其应用研究,系统阐述了直接离子化技术的基本原理和方法,介绍了几种典型的常压直接离子化技术和装置,对直接离子化质谱分析技术在食品、药品、环境、活体分析、代谢组学、蛋白质组学以及生物组织质谱成像等领域的典型应用进行了述评,讨论了提高复杂样品快速质谱分析选择性的可能方法,并展望了常压直接离子化技术未来发展的可能趋势。

关键词 快速分析质谱;直接离子化技术;仪器装置;评述

1 引言

质谱技术是现代众多分析测试技术中同时具备了灵敏度高、特异性好、响应速度快的普适性方法。对于绝大多数质谱仪器而言,从待测物离子产生到获得离子的响应信号仅仅需要毫秒级的时间。然而,如采用目前大部分实验室装配的质谱仪器完成一个实际样品(如尿样中痕量药物沙丁胺醇及其代谢产物)的定性和定量分析,需要采用色谱等分离技术将待测物组分分离后才可以进行后续的质谱检测,通常需要数小时的时间。可见,实际样品的预处理过程是制约现代质谱技术分析效率的关键因素。2004年, Cooks等^[1]在无需进行样品预处理的情况下,利用电喷雾解吸电离(DESI)技术,在常压下对固体表面上痕量待测物直接离子化,成功获得了不同表面上痕量物质的质谱,为实现无需样品预处理的常压快速质谱分析打开了一个窗口,随即在国际上掀起了基于直接离子化技术的快速质谱分析研究热潮,标志着常压快速质谱分析技术研究新时代的来临。

常压快速分析质谱技术是泛指能够在无需样品预处理的条件下直接对各种复杂基体样品进行快速分析的新兴质谱技术。因为进行快速质谱分析的关键是新兴的复杂基体样品的直接离子化技术,因此在一般的讨论中,常压快速分析质谱技术的重点是离子化技术。经过约5年的发展,目前已经出现了多种直接离子化技术,建立了各具特色的实际样品快速质谱分析方法,对相关学科和领域的发展起到了重要的推动作用。本文着重介绍常压条件下对复杂基体样品直接离子化技术的基本原理、实验装置和典型应用,比较相关技术在概念和原理上的区别与联系,评述这些方法的优缺点,展望其可能的发展方向。

2 基本原理

2.1 复杂基体样品直接离子化技术的工作模式

直接离子化技术开发体现了从传统封闭式到敞开式,从块状固体样品到各种固体,再扩大到包括膏体、胶体、液体、气体等各种形态的样品,从二维平面电离到三维空间电离,从非生命静物分析到生命过程的活体分析的思维过程,并通过实践—理论—实践循环往复进行,充分体现了辩证法的哲学思想。

2010-01-19 收稿;2010-04-13 接受

本文系国家科技部创新方法专项基金(No. 2008IM040400),国际科技合作项目(No. 2009DFA30800),国家自然科学基金(No. 20827007)资助

* E-mail: chw8868@gmail.com

封闭式的电离技术主要是指经典的质谱离子化技术,包括电喷雾电离(ESI)^[2]、大气压化学电离(APCI)^[3]、基体辅助激光解吸电离(MALDI)^[4]、电子轰击电离^[5]以及低真空化学电离(CI)^[3]等。这些技术的共同特点是:(1)封闭式电离 分析样品需要封闭在一定的管道(如ESI,APCI)或者一定的真空环境(如经典的MALDI,EI,CI等)中;(2)必要的样品预处理 分析样品均需经过至少两步的样品预处理阶段,将不同物质形态的样品转化成为分析样品。经过数十年的发展,ESI/APCI技术已经很成熟,而且ESI/MALDI技术还因为实现了生物大分子的质谱分析而获得了2002年的诺贝尔化学奖^[6]。然而,各种实际样品均含有大量物理及化学性质各异的基体物质,因此需要经过繁琐而复杂的样品预处理后才能够用经典质谱技术对其进行检测(图1),导致分析效率较低,难以满足现代分析化学对原位、实时、在线、非破坏、高通量、低耗损等质谱学方法的迫切需要。



图1 传统的离子化技术工作流程

Fig. 1 Conceptual illustration of traditional ways to generate ions of analytes

关键步骤1(Key step 1): 将不同状态的样品通过预处理,转化为不含大量复杂基体的分析样品(Complex matrices of raw samples must be separated);关键步骤2(Key step 2):采用合适的离子化技术在特定的条件下进行离子化,产生待测物离子(Using different ionization techniques under appropriate conditions)。

由能量守恒和电荷不灭定律可知,能量交换和电荷传递完全可以在常压条件下进行。以此为出发点,结合大量的实验过程,可总结出复杂基体样品直接离子化的工作模式,而发展出适用于指导复杂基体样品直接电离技术研究的二维模型和三维模型(图2a)。不同类型的能量源(如光子,电场等)通过关键两个步骤:(1)作用于特定载体(如试剂,微小液滴等)上,形成具有一定能量的带电体(如初级试剂离子,带电液滴等);(2)采用一定手段将此电荷和能量的载体与二维表面或三维空间中的原生态样品直接作用,在相对开放的空间内把能量和电荷传递给待测物分子,完成待测物的离子化,形成待测物离子后进入质谱仪中进行后续分析。图2b为二维理论模型下DESI离子源对表面中痕量物质进行解吸电离的基本过程。在DESI技术中,经过步骤1(即电喷雾ESI),将电场的能量转移到带电的微小液滴中;这些负载了能量和电荷的液滴被喷射到二维表面上,液滴中含有的溶剂(如甲醇,水等)立即与固体体表的待测物发生作用,发生二维表面的萃取、溶解过程;同时,液滴从表面反弹后形成更加细小的液滴,导致溶剂快速蒸发,发生由液相转变为气相(即相转移)过程,导致电荷残留在溶剂内的待测物分子中,从而完成了二维表面中待测物分子的离子化过程,即关键步骤2。该过程目前已被相关研究所证实,也解释了在DESI过程中需要采用甲醇等有机溶剂的原因^[1,7]。除了DESI技术外,采用这种模式进行工作的技术还有DeSSI^[8]和EASI^[9,10]等。

表面解吸化学电离(DAPCI)^[11~16]技术采用常压电晕放电为基本手段,通过上述的步骤1,将电场的能量转移到带电的载体中。但是与DESI不同,DAPCI技术有两种工作模式。其一是在无有机溶剂和无高速雾化气流(Gasless DAPCI)的条件下工作,利用空气中的水生成初级离子进行工作,电离效率高,能够在单位时空内产生比DESI更丰富的能/荷载体。这些负载了能量/电荷的载体被电场加速后溅射到二维表面上,直接与裸露在固体体表的待测物发生能/荷传递作用,从而完成了二维表面中待测物分子的离子化过程(图2c),即步骤2。在这个工作模式中,DAPCI对各种挥发性物质或者在该固体表面上结合不牢固的物质的灵敏度特别高,但是对于结合牢固的物质(如沉积在纤维上的蛋白质)则难以获得理想的灵敏度。为了顺利地将这些结合相对牢固的物质从表面上解吸出来进行离子化,可以采用第二种模式,利用电晕放电的方式获得高密度的带电液滴,然后将液滴喷射在固体表面,在动量的作

用下沿着表面向前运动,能够将表面上的一些可溶性物质快速溶解在液体中,由于液滴带有大量电荷,溶解后的物质则根据其电荷的结合能力大小结合不同数目的电荷;与此同时,液滴中的溶剂迅速蒸发,从而形成一些更加微小的液滴和气相离子,完成表面物质电离的过程(图2d)。在 DAPCI 的这两个模式中,其显著的区别是宏观上是否使用液体试剂来产生相对较大的带电液滴,而微观上对应的是离子产生过程中是否有表面溶解-去溶的过程。此外,相应的二维模型也反映了 DESI 和 DAPCI 二者原理上存在的区别,预言了 DAPCI 具有的独特性能,包括灵敏度高、选择性好,操作方式更加灵活多样,能够在一定条件下分析粉末、胶体等样品,并且对样品和环境无毒无污染。

图2e展示了三维模型下电喷雾萃取电离(EESI)^[17,18]技术的工作原理和基本过程。在步骤1中将电场的能量转移到带电的载体中,这些载体在三维空间内与中性物质相互接触,发生能/荷传递作用,从而完成了三维空间中待测物分子的离子化过程,即关键步骤2。显然,复杂基体样品在 EESI 离子源中被分散在一个相对较大的三维空间内,能量与电荷的传递以及中性物质的萃取和离子化过程均在此空间内完成。根据能量和电荷载体的不同,三维空间内可以根据需要发生选择性的萃取或化学反应,增加了该过程的可控性。相对于二维模型而言,由于进一步分散了复杂基体,EESI 对各种复杂基体的承受能力进一步增强,从而能够对各种样品进行长时间的稳定监测,使得 EESI 成为能够对样品进行实时、在线质谱分析的重要工具。由于样品本身与能量源(如 ESI 高电压)相距较远,具有较高的安全性,从而发展出来了对各种生物样品无刺激性的原位、活体质谱分析技术。诺贝尔奖得主、ESI 技术发明人 Fenn

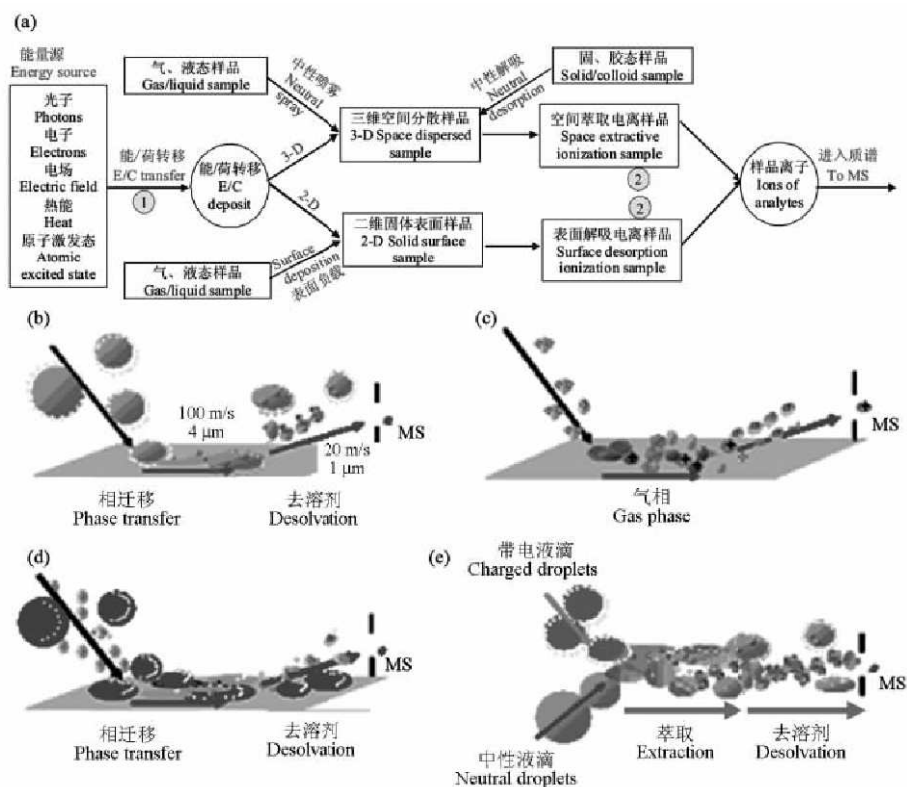


图2 直接电离质谱技术的基本方式

Fig. 2 Theoretical modes for direct ionization of ambient analytes

a. 复杂基体样品直接电离技术研究的二维模型和三维模型(Conceptual illustration of 2-D and 3-D modes); b. 二维理论模型下 DESI 离子源对表面上痕量物质进行解吸电离的基本过程(Desorption/ionization of analytes on surface using desorption electrospray ionization(DESI))^[20]; c. DAPCI 对表面上待测物分子的离子的离子化过程(Formation of ions of volatile analytes on surface using desorption atmospheric pressure chemical ionization(DAPCI) without charged droplets)^[20]; d. 鞘气辅助 DAPCI 对表面物质电离的过程(Desorption/ionization of non-volatile analytes on surface using DAPCI with charged droplets)^[20]; e. 三维模型下 EESI 电离技术的工作原理和基本过程(Formation of analyte ions in a 3-D space using extraction electrospray ionization(EESI))。

曾预言了 EESI 技术的广阔用途和良好的分析性能^[19],这与 EESI 的三维空间工作模式有关。独特的三维模型决定了 EESI 具有更高的灵活性和宽广的用途,以致 EESI 是目前进行生物活体分析、原位在线分析和远距离分析的有效质谱方法。

从图 2a 可见,二维模型与三维模型之间既存在本质的区别和联系,也可以在一定的条件下相互转化。如液体样品,可以先将液体样品滴加在固体样品的表面,干燥后再采用典型的二维技术(如 DESI, DAPCI 等)进行分析;也可以将液体样品直接引入到三维空间内,采用 EESI 等三维技术进行分析。与此类似,对于固体表面的样品,既可直接采用 DESI 等进行分析,也可以采用中性解吸(ND)的办法,将样品引入到一个相对开阔的三维空间内,采用 EESI 技术进行分析。

综上所述,常压直接质谱以某种能量产生初级离子,通过一定步骤实现复杂基体中能量与电荷的传递,并根据待测物分子物理化学性质的差异,对能量和电荷进行选择吸收,从而引发复杂基体样品中待测物的离子化。此过程一般分为两步:(1)初级离子的产生 采用传统的离子源(如化学电离、电子电离、激光电离、等离子体电离)对试剂进行离子化,产生初级离子;(2)样品的离子化 初级离子与样品进行作用使样品离子化。对于表面上的样品,辅助解吸技术对样品进行解吸电离,对于喷雾的液体或气体样品,初级离子束与中性样品喷雾进行微萃取电离。值得注意的是,初级离子的产生与样品处理过程并不是严格地完全独立的。有些离子源初级离子的产生与样品解吸处理在时间上和空间上是同步的,例如激光解吸技术,光子用于待测物的解吸,又用于待测物的电离。在 DESI 技术中,电喷雾产生的带电液滴也是既具有解吸作用,又具有电离作用。

目前,关于快速质谱分析的报道很多,这些文献报道的多为新的离子化技术,已经发表了多篇综述^[22~25]。表 1 列出了近年来发表的部分代表性技术。

表 1 常压离子化技术的比较

Table 1 Comparison of ambient ionization methods

初级离子/电离能量 Primary ions/ ionization energy	技术名称 Technique	样品状态 Physical states of sample	技术特点 Dominant sampling process	发表时间 Publishing time (Year)
	电喷雾解吸电离 Desorption electrospray ionization, DESI ^[1]	S*, L*	带电液滴的表面碰撞解吸 Charged droplet jet surface desorption	2004
	喷射式解吸电离 Jet desorption ionization, JeDI ^[27]	S, L		2008
	电喷雾辅助激光解吸电离 Electro-spray-assisted laser desorption ionization, ELDI ^[28]	S, L	激光热消融/解吸 Laser beam ablation/desorption	2005
	激光消融电喷雾电离 Laser ablation electrospray ionization, LAESI ^[29]	S, L		2007
	基质辅助激光解吸电喷雾 Matrix-assisted laser desorption electrospray, MALDESI ^[30]	S, L	基质辅助激光解吸 Matrix-assisted laser desorption	2006
	红外线激光辅助解吸电喷雾电离 Infrared laser assisted desorption electrospray ionization, IRLADESI ^[31]	S, L	红外激光辅助解吸 Infrared laser assisted desorption	2008
以喷雾电离(电喷雾/超声喷雾)产生带电液滴 Charged droplet generated by spray ionization (electro-spray/sonic spray)	中性解吸电喷雾萃取电离 Neutral desorption extractive electrospray ionization, ND-EESI ^[32]	S, C*, L	中性气体/喷雾解吸 Gas jet neutral desorption	2007
	电喷雾萃取电离 Extractive electrospray ionization, EESI ^[17]	L, G*		2006
	纳升电喷雾萃取电离 Nano Extractive electrospray ionization, nanoEESI ^[33]	L	中性液体萃取 Extraction using a neutral liquid spray	
	熔滴电喷雾萃取电离 Fused droplet electrospray ionization, FDESI ^[34]	L		2005
	表面取样探针 Surface sampling probe, SSP ^[35]	S, L		2004
	液相微临界表面取样探针 Liquid microjunction surface-sampling probe, LMJSS ^[23]	S, L	中性表面薄层萃取 Extraction using a neutral film on surface	2008
	密封型表面取样探针 Sealing surface-sample probe, SSSP ^[36]	S, L		2004
	超声喷雾解吸电离 Desorption sonic spray ionization	S, L	中性高速喷雾表面解吸 Neutral high velocity spray desorption surface	2006
	常压超声喷雾电离 Easy ambient sonic spray ionization, EASI ^[9]	S, L		2008

续表 1 (Continued to Table 1)

初级离子/电离能量 Primary ions/ ionization energy	技术名称 Technique name	样品状态 Physical states of sample	技术特点 Dominant sampling process	发表时间 Publishing time (Year)
以电场电离(电子/ 等离子体)产生初级 离子 Primary ions genera- ted by electric field ionization (electron/ plasma)	表面解吸常压化学电离 Desorption DAPCI ^[37] atmospheric pressure chemical ionization	S, L	喷射离子气流表面 解吸 Gas ions jet desorption surface	2004
	实时在线分析 Direct analysis in real time, DART ^[26]	S, L, G		2005
	常压萃取化学电离 Extractive atmospheric pressure chemical ionization ^[38]	L, G	离子气流萃取 Gas ions extractive	2008
	热解吸常压化学电离 Thermal desorption atmospheric pressure chemical ionization, TDAPCI ^[39]	S	离子气流喷射表面 热解吸 Gas ions jet thermal desorption surface	2004
	常压固体分析探针 Ambient solid analysis probe, ASAP ^[40]	S, L		2005
	激光消融诱导串联等离子体 Laser ablation inductively coupled plasma, LA-ICP ^[41]	S		2005
	介质阻挡放电电离 Dielectric discharge barrier ionization, DBDI ^[42]	S, L		2007
	低温等离子体探针 Low temperature plasma probe, LTP ^[43]	S, L, G	等离子体气流喷射 解吸表面 Gas jet with plasma desorption surface	2008
	等离子体辅助解吸电离 Plasma assisted desorption ionization, PADI ^[44]	S, L		
	常压辉光放电解吸电离 Atmospheric pressure glow discharge desorption ionization, APGDDI ^[45]	S, L		2007
氦气常压辉光放电电离 Helium atmospheric pressure glow discharge ionization, HAPGDI ^[46]	S, L		2007	
激光电离产生气相 离子 Gas ions generated by photo ionization	表面解吸激光电离 Desorption atmospheric pressure photo ionization, DAPPI ^[47]	S, L		2007
	常压基质辅助激光解吸电离 Atmospheric pressure laser matrix-assisted desorption ionization, APMALDI ^[48]	S, L	等离子体气流喷射 解吸表面 Gas jet with plasma surface desorption	2004
	常压激光解吸/电离 atmospheric pressure laser desorption/ionization, APLDI ^[49]	S		2009
热电离产生气相离 子 Gas ions generated by thermal ionization	激光二极管热解吸 Laser diode thermal desorption, LDTD ^[50]	S, L	激光 Laser diode desorption	2007
	热解吸化学电离 Thermal desorption chemical ionization, TDCI ^[51]	S, L	有机盐热解吸 Organic salts ions thermal desorption	2005
	常压热解吸电离 Atmospheric pressure thermal desorption ionization, APTDI ^[52]	S, L		2006

S*: 固体(Solid); L*: 液体(Liquid); G*: 气体(Gas); C*: 胶体(Colloid)。

然而,由于不同研究者所采用的技术名称(Acronym)太多,而且一般为描述性的缩写(如 DART)^[26],难以反映技术的本质。目前 Cooks 等已倡议根据离子化过程的物理本质为界定标准,可能有希望减少同一技术的重复命名^[22]。从本质上来看,目前利用能量的主要途径包括电场、电子、光、热和激发态原子等形式。图 3 展示了这些能量利用方式所产生的代表性技术,以及部分技术之间的物理联系。

电场能是目前在直接离子化技术中采用较多的能量形式。根据实施方式的不同,又可以分为电喷雾电离(ESI)、电晕放电(Corona discharge)和等离子体(Plasma)等形式。在二维电离模型中,与此对应的代表性离子化技术有 DESI, DAPCI, DBDI 和 LTP 等广为人知的技术;在三维电离模型中,与电喷雾电离和电晕放电对应的技术主要有 EESI, nanoEESI^[33,53], EAPCI^[38]等。虽然有些技术如 EAPCI 尚未获得深入研究,但是根据这些技术本身的物理过程可

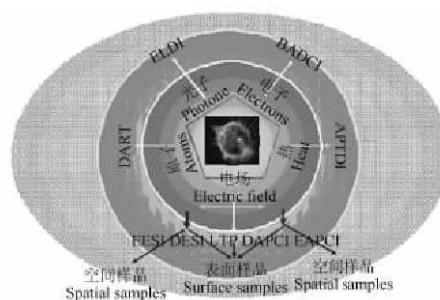


图 3 典型离子化技术的能量利用形式及其相互关系
Fig. 3 Typical methods to utilize energy for ionization of ambient analytes

内核:能量源;五边形:5种常见能量形式;红色区间:表示初级能量载体;蓝色区间:表示用于二维表面样品分析的技术;外围粉红色空间:表示用于三维空间样品分析的技术(The inner core: energy source; pentagon: 5 ways to use energy for production of ionic reagents; red region: primary ionic reagents generated using 5 different methods; blue region: techniques based on the 2-D ionization mode; pink region: techniques based on the 3-D ionization mode)。

以预测,这些技术将在复杂样品的快速分析方面具有一定的特色。这些特色主要取决于初级离子的产生方式、电荷与能量的载体及其能量传递等因素。表 2 简单归纳了常见技术的能量传递方式与特点。

表 2 常见离子化技术的特征

Table 2 Characteristics of common ionization techniques

能源 Energy source	电场 Electric field			电子 Electron	光 Light	热 Heat	快原子 Atom
	电喷雾 ESI	电晕放电 Corona discharge	等离子体 Plasam				
能量载体 Energy carriers	带电液滴 Charged droplets	带电液滴或 气相分子 Charged droplets or gaseous molecules	等离子体 Plasam	电子 Electrons	质子 Photons	辐射 Radiation	原子 Atom
初级离子 Primary ions	质子 Protons	质子,电子 Protons, electron	带电粒子 Charged particles	电子 Electrons	质子,电子 Protons, electrons	自由基离子 Ionica radicals	亚稳原子 Metastable atom
目标分子 Target molecules	极性物质 Polar species	极性/非 极性物质 Polar/ non-polar species	极性/非 极性物质 Polar/ non-polar species	极性/非 极性物质 Polar/ non-polar species	非极性物质 Non-polar species	非极性物质 Non-polar species	极性/非 极性物质 Polar/ non-polar species
离子形式 Ions formed	$[M+H]^+$	$[M]^+$, $[M+H]^+$	$[M]^+$	$[M]^+$	$[M]^+$	$[M]^+ \cdot$	$[M+H]^+$
硬度 Hardness	+	++	++	++++	+	+	++

+ : 以 ESI 源为最软级别 (Designates the softest level achieved by ESI); + + + + : 以 EI 源为最硬级别 (Designates the hardest level achieved by EI)。

2.2 喷雾电离

在经典质谱技术中,喷雾电离技术是通过鞘气或电场使液体产生带电小液滴的电离技术,如 ESI。在快速质谱分析技术中,喷雾技术仅用于产生试剂离子及其载体,并将这些能量和电荷的载体转移到复杂物质样品上,以便进行快速的电离。喷雾电离技术有电喷雾电离 (ESI)^[2,5]、超声喷雾电离 (SSI)^[54]、纳升电喷雾电离 (nanoESI)^[55] 及超声电喷雾电离 (ESSI)^[56,57]。表 3 简单归纳了喷雾电离技术的离子产生方式和技术条件(条件参数无严格界限)。

表 3 喷雾离子化技术的参数比较

Table 3 Comparison of spray ionization parameter

离子源名称缩写 Ionization source name acronym	鞘气压力 Sheath gas pressure (psi)	喷雾溶剂流速 Solvent flow rate ($\mu\text{L}/\text{min}$)	毛细管电压 Voltages applied on the capillary (kV)
ESI	200 ~ 300	1 ~ 20	1.0 ~ 5.0
Sonic spray ionization (SSI)	200 ~ 450	1 ~ 20	0
Nano ESI	0	0.01 ~ 1.0	3.0 ~ 5.5
Electrosonic spray ionization (ESSI)	200 ~ 450	1 ~ 50	0.01 ~ 5.5

2.3 电场放电

基于电场放电产生初级离子的技术主要有采用常压电晕放电进行的大气压化学电离 (APCI) 和等离子体电离。在电晕放电空间插入绝缘介质的非平衡态气体放电称为介质阻挡放电 (DBD)^[42]。DBD 产生的等离子体可作为能量和电荷的载体,用于作为质谱的离子源或光谱的激发源。等离子体的放电过程中会产生大量的化学性质非常活跃的自由基(如 $\text{HO}\cdot$, $\text{O}\cdot$, $\text{NO}\cdot$ 等),它们易与其它原子、分子等发生反应获得电子,从而电离样品分子。在电场作用下,以氦气为试剂,可获得激发态的氦原子。如果激发态的氦气原子直接与待测物碰撞,也可以引发表测物的电离。此时,如果待测物中没有活泼氢的供体(如甲醇,水等),则可以获得待测物自由基阳离子。这些阳离子具有与质子化离子不同的质谱学行为,也是一个值得重视的研究领域。

同样,在氦气介质中,采用辉光放电 (APGD)^[45] 与低温等离子体 (LTP)^[46] 技术能在大气压条件下进行电极间的匀稳放电,产生激发态的氦原子并产生辉光,同时产生的大量电子和正离子,后者可用作能量和电荷的载体对样品中的待测物进行电离。电场放电多采用气体(一般为潮湿空气、氮气、氦气

等)为介质,产生的初级离子(如氦离子或激发态氦原子)电离能较高,可以直接对非极性分子电离,并且一般不会污染样品。

2.4 光致电离

用作光电离的光源主要有紫外、红外、激光等,通常采取直接光电离或者基质辅助激光电离产生初级离子对样品进行电离。由于溶剂和被分析物均有可能被电离,所以获得谱图一般在低质荷比端较为复杂。紫外光源的光子能量一般大于常见分析物分子的电离电势,而且小于空气组分和绝大多数常用溶剂的电离电势。因此,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。激光具有方向性好、分辨率高、能量高的特点,非常适合对检测生物大分子。

2.5 热致电离

热电离是通过高温、热辐射光子的能量激发分子离子化的技术。在常压质谱技术中通过加热有机盐,如离子液体或芳香族重氮盐,在强烈热辐射下快速分解形成阳离子和阴离子。在外加电场的作用下,这些离子具有很高的反应活性和电离能力,可以与一般离子源难以离子化的弱极性、非极性化合物作用产生分子-离子反应而使样品中待测物离子化。

由于热电离是在没有溶剂的作用下产生气相离子,加热的过程同时还起到热解吸的作用。通过载气将加热的离子液体蒸汽吹扫在样品表面上,离子液体中的阳离子与表面的待测物进行气相离子-分子反应,其带电的反应物和产物都可用质谱进行分析检测^[51]。可见,这种热电离方式中存在着较为复杂的物理化学过程,可望发展成为常压化学(Ambient chemistry)研究的重要工具。

如上所述,不同的常压质谱电离技术,化学和物理过程也不同,导致获得的待测物离子的形式和能量均可能存在差异。这种差异可以在一些爆炸物检测的研究中看到^[11,22,42,58-63]。例如,用LTP检测炸药TNT(M_w 227)时,主要获得其去质子化负离子(m/z 226),而用DAPCI和DART则同时获得TNT的两个信号(即 m/z 226,227),这两个信号的比率随电离源工作条件的变化而变化;在DBDI条件下,可检测到 m/z 197碎片离子,甚至使该碎片成为质谱全扫描检测记录的最高峰。单粒子气溶胶质谱(SPAMS)则以去质子化TNT离子作为基峰,没有出现高丰度的自由基负离子(m/z 227)。相反,使用DESI和EESI则可获得TNT的自由基负离子(m/z 227)为基峰。有趣的是,去质子化的TNT信号(m/z 226)只能在用二次电喷雾电离(SES)条件下获得显著的信号强度,这也表明SES的机制与DESI和EESI的截然不同。同时,TNT自由基负离子也只能在能量较低的单光子电离质谱中观察到。因此,这些数据表明,EESI/DESI是这些技术中最为温和的技术,而SES则是最硬的技术,其它技术如DAPCI等则介于这个范围之间。基于电喷雾技术的常压质谱电离技术在爆炸物检测方面通常比电晕放电技术更加温和。

3 典型仪器装置

3.1 DESI技术

DESI的典型装置由ESI装置和承载样品表面两部分组成(图4a),是ESI和解吸附作用的综合体现。DESI技术是典型的二维技术,能够对非粉尘状固体表面进行直接分析。对于液体样品则可以将样品溶液滴在承载表面(如聚四氟乙烯、纸张等)上,然后进行DESI-MS检测。影响DESI离子化效率的参数较多,主要有:(1)空间参数,包括喷射角度、距离;(2)ESI工作参数,包括喷射溶剂的毛细管内径、雾化气流速、喷射溶液流速及所加载的电离电压;(3)溶液参数,包括ESI喷射溶液的组成和被滴加的样品的组成;(4)表面参数,包括载体的物化性质、表面温度及表面加载的电压等。这些参数同样影响其它表面解吸电离技术的离子化效率。研究表明,DESI与ESI的谱图非常类似^[24,37,64-68],可以对照ESI的谱图进行分析和鉴定。DESI技术已经广泛应用于化学反应和分析各种化合物,DESI技术的原理、装置、应用已有评述^[64-66,68,69],本文不作赘述。

为了降低实验参数的影响,提高DESI的稳定性和结果的可重复性,Cooks等将开放式(Open-air)DESI源发展成为新型的半封闭的独立结构DESI源(Geometry-Independent DESI)^[69,70]。在这种新型DESI源中,ESI喷雾方向与质谱离子的入口方向相反,而且位置相对固定(图4b),将待测样品(如手指

的皮肤等)直接放置在 ESI 离子源的喷嘴处,则可以获得稳定的信号,显著地简化了实验操作,提高了精密密度。但是,该结构的 DESI 中,离子的收集效率仍然较低,如果能够将产生的待测物离子全部引入到质谱中,则有望将 DESI 的灵敏度再提高 1~2 个数量级。

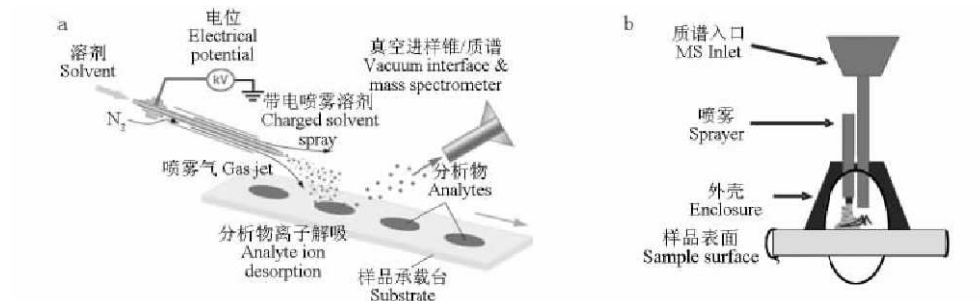


图 4 (a)经典 DESI 离子源装置^[1]和(b)GI-DESI-MS 结构示意图^[2]

Fig. 4 (a) Schematic diagrams of open-air DESI source^[1] and (b) Geometry-independent DESI source with easy operation^[2]

3.2 DAPCI 技术

表面解吸常压化学电离源是一种结合了 APCI 和 DESI 主要优点的新型离子源。研究表明,DAPCI 离子源(图 5)具有如下显著优点:(1)高灵敏度,在 DAPCI 中,电晕放电能够比 ESI 等产生更多的初级离子,因而具有较高的灵敏度;(2)DAPCI 在常温常压下,采用低压(0~0.2 MPa)潮湿的空气或水蒸汽等作为试剂离子,具有电离效率高、无化学污染的特点;(3)DAPCI 可以在不需要鞘气和液态水等试剂的辅助下工作,从而可以方便地检测固体粉末样品;(4)由于高密度的试剂离子,DAPCI 对弱极性和非极性的物质的检测能力比 DESI 和 EESI 高;(5)DAPCI 利用氮气等作为辅助气体时,可以获得自由基阳离子,甚至获得生物分子如多肽等的自由基阳离子^[12];(6)DAPCI 中可以方便地进行试剂的添加和切换,因而可通过选择性的化学反应来提高分析的选择性;(7)DAPCI 结构简单、甚至可以不需笨重的高压氮气钢瓶和有毒试剂,有利于在小型质谱仪中进行现场快速分析。但是,普通无鞘气辅助的 DAPCI 没有足够的解吸能力,不能解吸出大分子和结合强度较高的分子。胡斌等^[71]采用改进的喷雾辅助 DAPCI,成功检测了复杂基体的蛋白质等大分子的。可以采用辅助加热系统^[14],对三聚氰胺等强吸附物质进行较好地解吸电离。由于 DAPCI 探针式结构,还可应用于生物样品的质谱成像研究^[15]。

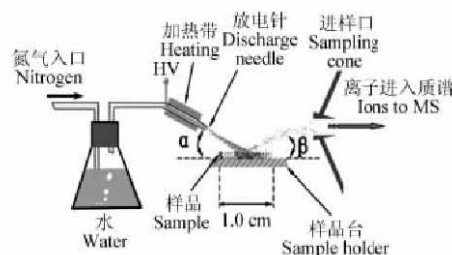


图 5 DAPCI 离子源的原理和典型仪器装置^[14]

Fig. 5 Schematic diagram and pictures of different versions of DAPCI sources^[14]

目前,DAPCI 离子源已经研发出能够与多种常见质谱仪器配套使用的具有较高自动化程度的数字式 DAPCI 离子源,能够对各种实验参数进行控制和操作,提高了操作的方便性、测量的稳定性和结果的可靠性。

3.3 DBDI 技术

介质阻挡放电电离(DBDI)一般采用玻璃等作为阻挡介质,在电极之间施加高频的交变电压(约 10 kV)进行介质阻挡放电,与此同时将中性气体通入放电电极之间,产生大量的试剂离子;在电场和气流的作用下,这些试剂离子对放置在绝缘介质表面上的样品进行解吸电离,产生大量的待测物离子以供后续的质谱分析(图 6)。与 DAPCI 类似,DBDI 目前仍然主要应用于小分子分析。与此类似的低温等离子体(LTP)探针^[43,72,73]也是采用介质阻挡放电电离,但 LTP 的电极由筒状外电极和内置的同轴柱状电极组成。施加合适的电压后在电极间形成等离子体,并由载气吹出形成探针式的低温等离子体(图 7)对样品进行电离,而不需要将样品放置在两个电极之间。在 LTP 的两个电极之间通以持续的气

流,该气流起到维持放电、冷却电极和提供试剂离子等作用,还将产生的低温等离子体吹扫到表面上,从而实现复杂基体中待测物(包括大分子和小分子)的快速电离。

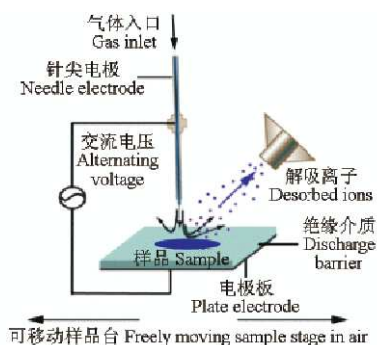


图6 DBDI-MS原理与结构示意图^[42]

Fig. 6 Schematic diagram of dielectric barrier discharge (DBDI) source^[42]

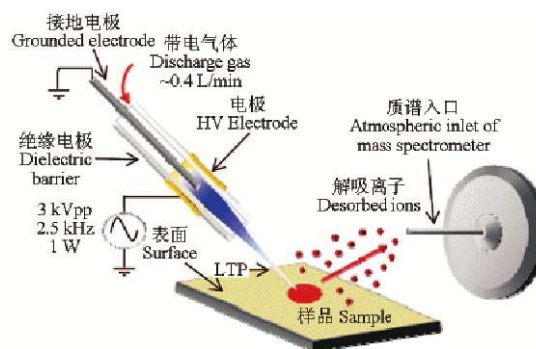


图7 LTP-MS原理与结构示意图^[43]

Fig. 7 Schematics of an low temperature plasma(LTP) source^[43]

通过等离子放电提供基本能量进行电离的类似技术还有 APGDDI^[45]和 HAPGDI^[46]。这些技术采用辉光放电在大气压下产生激发态氮原子等作为电离试剂,对表面上的待测物进行碰撞后发生解吸电离,形成的待测物离子进入质谱进行质量分析。辉光放电的特点是电流密度小,温度不高,适合非热稳定物质的分析。与此类似,低温等离子体具有电离温和、温度低、装置简单等优点,既能够在等离子体内部直接使气体样品离子化,也能在固体表面将待测物分子解吸电离,应用非常广泛。最近,刘月英等^[74]等采用 LTP 探针对字画中的印章化学成分进行质谱成像,比较不同品牌的成像图可获得各品牌印泥中独有的化学物质,从而对字画进行鉴定。随着研究的深入,DBDI 离子源将可能应用于形态分析的领域,并结合小型质谱仪,充分发挥其结构简单、快速方便的优势而应用于现场分析。

3.4 DAPPI 技术

与 DESI 类似,大气压解吸光电离(DAPPI)^[47]也是采用喷雾解吸的表面分析技术。与 DESI 不同,DAPPI 采用的是中性喷雾,同时采用紫外灯照射解吸后的样品(图8)从而发生光致电离。与大气压基质辅助激光解吸电离(AP-MALDI)不同,AP-MALDI 需要将样品小心地与基体混合,干燥后在大气压下采用激光照射样品,基体物质吸收光子能量首先电离,形成试剂离子后与样品中的待测物进行电荷和能量交换,从而产生待测物分子离子和准分子离子,适合于分析多肽、蛋白质、核酸等生物大分子。在 DAPPI 中,

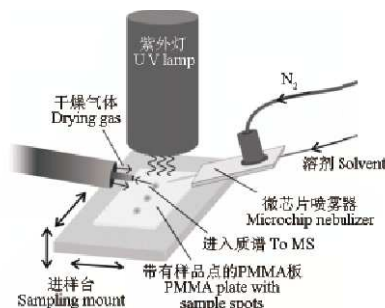


图8 DAPPI原理与结构示意图^[47]

Fig. 8 Schematics of DAPPI source^[47]

如采用苯作试剂,苯被紫外光激发电离为自由基阳离子后与样品可进行自由基转移,使样品成为自由基阳离子,或者进行电荷转移使样品质子化进入质谱分析。此外,中性液滴在雾化气的作用下能够将样品从表面进行萃取,形成气溶胶后在雾化气的作用下迅速去溶,因此光子与裸露的待测物分子作用,可以获得较普通光电离(如 MALDI)更高的灵敏度。

3.5 APTDI 技术

大气压热解吸电离(APTDI)^[52,75]技术同其它二维表面解吸技术一样,首先将样品承载在表面上,离子化试剂(如离子液体等)放置在管内加热,同时在管内通以载气将离子液体蒸汽和分解后形成的离子吹扫在样品表面,从而对样品进行解吸电离(图9)。在 APTDI 中,由于压力大,离子的平均自由程短,碰撞频率明显增加。而离子液体等形成的阳离子一般具有化学活性,因此在这个过程中很容易发生离子-分子反应,形成离子液体中的阴/阳离子与表面的待测物的配位离子。此外,通过这种加热电离的方式可以方便地产生金属有机物的气相离子簇,甚至发生离子的氧化还原反应,不过形成的产物可以方便地进行串联质谱表征^[51,52,75]。

3.6 EESI 技术

电喷雾萃取电离 (EESI) 装置主要由电喷雾通道和中性样品通道两部分以一定角度交叉组成 (图 10)。在大气压环境下, EESI^[17] 一般通过电喷雾酸性甲醇或水制备初级离子 (主要是带电的液滴)。带电液滴与从样品通道产生的样品液滴在空间进行碰撞融合, 发生液-液萃取和电荷转移作用, 继而发生去溶作用, 从而获得待测物的离子供后续质谱分析。样品通道将含有大量基体的中性样品喷洒在相对宽阔的三维空间内, 而不局限于二维平面, 因此, EESI 对复杂基体的承受能力进一步提高, 而且带电液滴与中性待测物的接触时间和有效空间都较长。这使得 EESI 具有较高的长期稳定性和灵敏度, 能够在无需样品预处理条件下直接对液体、胶体、气态样品进行直接电离, 非常适合于进行实时在线分析。EESI 操作相对灵活, 通过调节样品雾化管与质谱进样口的角度 (α)、距离 (a) 以及两个通道间的角度 (β)、距离 (b), 在合适的雾化气流速、喷射溶液、电离电压等条件下对某些物质 (如尼古丁等) 可以获得甚至比 ESI 更好的检出限。这可能与 EESI 的离子产生和收集效率有关。与其它技术不同, 在 EESI 中, 样品的主体与电场或带电粒子等隔离, 不受刺激性试剂如甲醇、乙酸等的污染, 而且是一种比 ESI 更加温和的软电离技术^[76], 能够在质谱分析时最大限度地保证样品不受到试剂和操作条件的影响, 特别有利于进行生物样品、化学反应体系、动植物的活体质谱分析, 尤其是在活体代谢组学等方面具有应用潜力。

EESI 技术最早是为了实时在线地连续监测液体样品而发明的一种快速质谱分析技术, 后来逐渐拓展到气体、气溶胶、固体、胶体和粘稠物的分析。其分析对象已经涵盖了各种样品形态, 在活体质谱分析和粘稠物分析中显示了较为优越的性能。为了将一些难以雾化的样品 (如粉末、固体、粘稠物、非均相样品等) 进行 EESI-MS 分析, 一般可用合适的中性气流解吸出少量样品, 并通过一个密闭的管道输送到 EESI 源中进行萃取电离, 如图 11 所示。这种与中性解吸 (ND) 联用的 ND-EESI^[32, 60, 77~80] 技术结合了样品解吸方法与三维空间内萃取电离的优点, 而且将采样与电离过程从时间和空间上截然分开, 可作为远程分析, 特别是在恶劣环境如高温、低温、生物危害或放射性等条件下进行远距离的质谱分析。此外, 中性气体解吸采样技术是一个没有明显损伤的温和的方法, 在取样过程中可以根据分析对象的需要采用空气或氩气等惰性气体, 对样品尤其是生物体没有任何化学污染, 对动植物生理或病理状态没有明显干扰, 特别适合进行生物体表的活体分析。

为了配合小型质谱仪器进行现场分析, Li 等^[33] 开发了一种可用于现场直接分析的新型纳升电喷雾萃取电离 (nanoEESI) 技术。这种新型 nanoEESI-MS 技术装置 (图 12a) 无需辅助气体即可产生带电的液滴作为试剂离子, 而中性复杂基质样品则通过挤压手动喷雾器产生样品喷雾, 从质谱仪入口的反方向导入, 避免了“脏”的样品污染或损伤质谱仪。由于不需要辅助气体或放电气体的设备 (如钢瓶), 价格便宜, 甚至可以一次性使用, 减少了样品间的交叉污染, 易于集成和小型化, 适合于复杂基质样品的现场分析。此外, 为了克服 EESI 难以对弱极性物质进行电离的不足, Hu 等^[38] 报道了一种采用电晕放电代替传统 ESI 产生带电液滴的萃取电离方法 (图 12b)。这种方法结合了 APCI 和 EESI 技术的优点, 被认为能够对极性、弱极性甚至某些非极性物质离子化, 显著提高弱极性物质检测的灵敏度, 从而将拓宽萃取电离技术的应用领域。

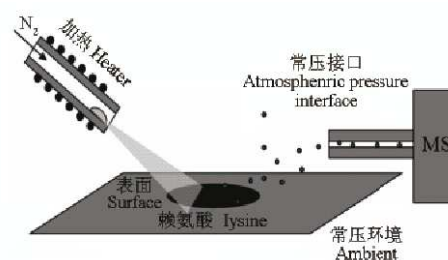


图 9 APTDI-MS 原理与结构示意图^[52]

Fig. 9 Conceptual illustration of atmospheric pressure thermal desorption ionization (APTDI) source^[52]

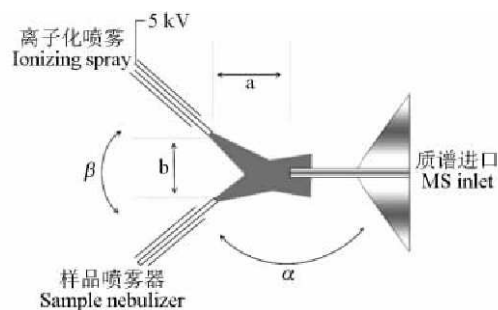


图 10 EESI 装置示意图^[17]

Fig. 10 Principle of EESI for direct analysis of liquid samples^[17]

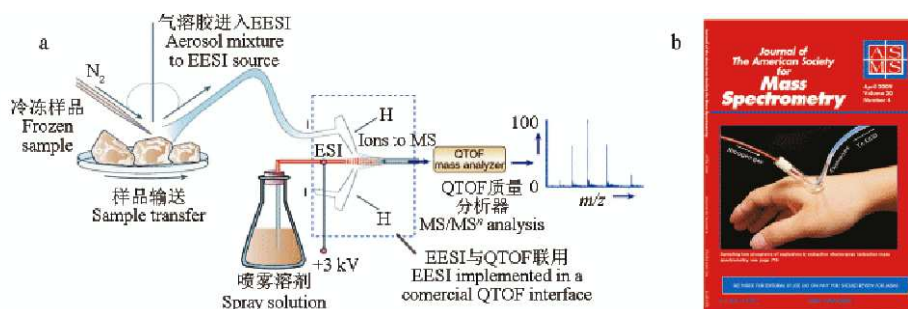


图 11 典型的 ND-EESI 原理与结构示意图

Fig. 11 Principle of ND-EESI-MS

a. 用于冷冻生物样品快速质谱分析的 ND-EESI-TOF-MS 原理示意图 (Schematic diagram of ND-EESI-TOF-MS platform for direct analysis of frozen meat products)^[78]; b. 封闭的 ND 采样器用于皮肤中痕量爆炸物的采集 (Air-tight ND device sampling trace explosives on skin surface for rapid EESI-MS analysis)^[38]

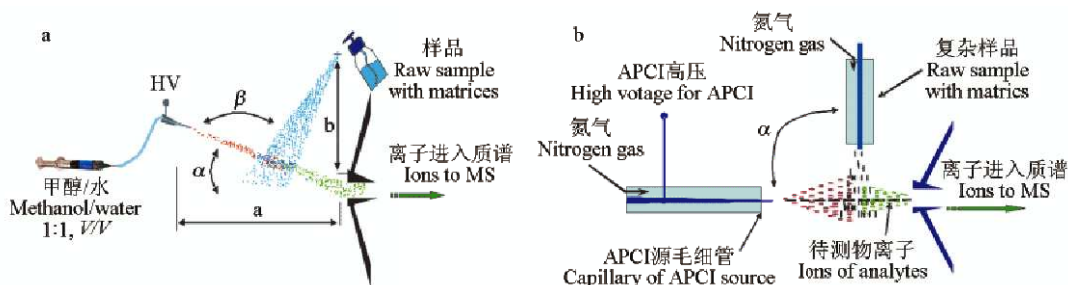


图 12 新型萃取电离技术原理示意图

Fig. 12 Novel variants of EESI technique

a. nanoEESI 原理与结构示意图 (Principle of nanoEESI source for direct analysis of liquid samples)^[33]; b. 常压萃取电晕电离 (EAPCI) 原理示意图 (Schematic diagram of extractive atmospheric pressure corona discharge ionization)^[38]。

4 直接离子化技术的应用

基于直接离子化技术的常压快速质谱分析的应用研究正方兴未艾,已发表了相关技术的应用的评述^[25, 64~66, 68, 69]。因此,本文仅简要介绍快速质谱分析技术的典型应用。

4.1 食品安全检测

通过食品中农药残留、食品微生物、生物毒素、食品添加剂等的检测可以加强食品的质量安全控制,对维护人们的身体健康和防止食源性疾病发生具有重要作用。常压质谱技术在食品安全检测方面具有快速、简便、准确、灵敏的特点。

Chen 等采用 DESI 技术,在不需样品预处理的情况下,成功测定了辣椒面、番茄酱、火腿肠、鸡蛋饼中微量的苏丹红类染料^[81];加热辅助 DAPCI 检测的牛奶、奶粉中三聚氰胺的含量,检出限为 80 ng/g^[14]。Zhu 等^[82]采用超声波辅助 EESI 法检测了牛奶和面筋中的三聚氰胺,检出限为 500 ng/g;Huang 等^[72]采用 LTP 直接对液态奶和奶粉,检出限为 6.0 ng/g。Chen 等^[11]采用 DAPCI 成功地对纸张、棉布表面的痕量氨基酸、多肽、茶叶进行了快速测定,证明了 DAPCI 可以对粉末样品直接分析,而且无毒、无污染,非常适合食品分析。Li 等^[33]采用 nanoEESI-MS 法,无需样品预处理,能对牛奶中的三聚氰胺进行了现场直接测定;对功能饮料中的功能成分如牛磺酸、咖啡因、赖氨酸、肌醇、烟酰胺、维生素 B₆ 和软饮料(如可口可乐、百事可乐等)中的主要成分如咖啡因、磷酸、果糖和脱水果糖等,可以进行高通量的现场测定,几秒内即可完成一个样品的分析。Hu 等^[53]采用 nanoEESI-MS 法快速、灵敏地筛检饮料中的可卡因等痕量禁用物质,检出限可达 7~15 pg/L。

Chen 等^[83]利用 ND-EESI 对各种水果散发出的挥发物进行快速指纹图谱分析,可区分不同成熟期的香蕉、葡萄和草莓。与水果成熟度检测类似,根据微生物在鱼肉上代谢的生物胺成功地区分了不同新

鲜程度的鱼肉^[32],并且检测出受大肠杆菌污染的蔬菜。Jecklin 等^[84]采用 APGDDI 直接快速地(约 1 min 内)检测了水果、蔬菜表面上的农药残留,检出限低于 $\mu\text{g/L}$ 级。在这些方法中,DESI 等如果采用甲醇等有毒化学试剂产生初级离子,则可能对食品产生污染,导致分析过后的样品即使合格也难以被合理利用,因此仅适用于食品抽查,而不适于食品生产线上的实时在线监测;DAPCI, LTP, APGDDI 等通过电晕放电产生初级离子,不使用有毒有害试剂,对样品没有化学污染,可用于食品的远程、在线检测;ND-EESI 技术将采样和电离过程分开,通过中性气流对蔬菜、水果表面进行解吸采样,然后将采集的样品引入到 EESI 进行电离,可以进行在线分析和远程分析,对样品无化学污染和破坏作用。

4.2 药品质量检测

医药药品的真伪和质量直接影响着疾病的治疗效果,关系到病人的生命与健康。常压质谱技术在原料药的质量检测、药品微生物检测、药品包装材料以及对成品的西药片剂、注射剂和中药的有效成分的检测中有重要应用。

Leuthold 等^[85]采用 DESI 技术分析了 21 个市售药品和一些违禁药品的片剂,并与使用 GC-MS 和 LC-MS 的检测情况进行了比较,发现它们的定性结果一致,检测一个样品仅耗时 10 s。Chen 等^[86]采用 DESI 技术,首次报道了药品制剂的高通量分析,获得了每秒钟 0.67 个样品的分析速度。Rodriguez-Cruz 等^[87]则考察了使用 DESI 离子源可能产生的交叉污染情况,结果显示各次分析之间并没有明显的残留信号干扰。Williams 等^[88]分别采用 DESI, DART, DAPCI 分析了 9 种不同的药物分子,对于弱极性尤其是气态的样品,DART 的离子化效率比 DESI 更高;但是对于大多数药物分子,他们认为 DAPCI 技术的灵敏度最好。Ratcliffe 等^[44]采用 PADI 检测了片剂的药物活性成份。在无需样品预处理的情况下,Ding 等^[79]采用 ND-EESI 检测了极为粘稠的样品如牙膏中二甘醇的含量,检出限为 $0.2 \mu\text{g/kg}$ 。该方法对复杂物质的快速分析具有重要意义^[89]。Chen 等^[12]采用 DAPCI 成功地无损检测了片剂药品中的氯雷他定、乙酰氨基酚等活性成分,证明了 DAPCI 不同工作条件下具有不同的性能,能够对粉末样品等进行直接分析。Li 等^[33]采用 nanoEESI-MS,在无需样品预处理的情况下,直接喷雾,对治疗哮喘的药物沙丁胺醇和硫酸特布他林气雾剂中的有效成分进行现场快速测定。结果表明,该方法能对活性成分的检出限为 10 pg/mL ,还能现场监测药品质量(如监测药品是否过期等)。

与食品检测类似,药品分析的理想技术不但需要有灵敏度、特异性和速度等方面的要求,而且还希望不污染和破坏样品,这样才能够真正做到对每个药片进行检测。在常见快速质谱分析技术(如 LTP, DBDI, DART, ND-EESI 和 DAPCI 等)均具有快速、无需样品前处理及几乎无交叉污染的特点,对样品没有破坏作用,有望被广泛应用于药品分析,尤其是在线药品质量控制。

4.3 环境安全检测

环境污染不仅影响人们的工作和生活,而且直接威胁人体健康。随着生活水平的提高,人们对环境质量的要求越来越高。通过环境检测及时、准确、全面地反映环境质量状况,对公共安全、环境管理、环境科学研究提供依据。常压质谱技术与其它环境检测技术相比具有快速、现场、准确、灵敏的特点,在大气、水体、物体表面等中的痕量有毒、有害的化学品以及爆炸物的检测有广泛的应用。

李建强等^[90]采用 EESI 直接检测了空气中的游离甲苯-2, 4-二异氰酸酯,检出限低于 0.04%。Luo 等^[21]采用 EESI 串联质谱检测了天然水中的痕量铀,可获得铀的形态信息和同位素丰度,表明该方法不但可检测水体中铀的浓度,且可用于快速准确地筛查核武器试验现场,对核工业和核能的和平利用具有积极的作用。Chen 等^[91]采用 DESI 研究测定了稻草燃烧气溶胶中的稠环芳香烃(PAHs)。研究表明^[92], DART 技术可对混凝土、钱币、登机卡、名片、水果、蔬菜、常用实验室设备及服饰等表面的污染物进行快速测定。

文献[59]应用 DESI 测定了多种表面上吸附的 TNT、RDX 等爆炸物。D'Agostino 等^[93]用 DESI 技术分析了存在于固相微萃取(SPME)纤维上的索曼(Soman)、塔崩(Tabun)和芥子气(Mustard)等化学战毒剂以及磷酸三乙酯(TEP)、沙林(Sarin)和甲氟磷酸环己酯(Cyclohexyl Methylphosphonofluoridate, GF)等危险化学品。Na 等^[63]等采用 DBDI 对 RDX、TNT 和 PETN 等爆炸物的直接分析。此类表面吸附电离技术将爆炸物直接进行解吸电离,从而可以在无需样品预处理的情况下对复杂基体样品进行快速质谱

分析。Chen 等^[60]采用 ND-EESI 远程检测了人体皮肤上的 TNT, RDX, NG, HMX 和 TATP 等爆炸物。与 DESI 等技术相比,ND-EESI 更加灵敏,而且具有较强的远程在线分析的能力,这对于安全检测、反恐防爆等具有积极的意义。Li 等^[33]采用 nanoEESI-MS 法,无需任何样品预处理,可对杂环类农药百草枯和拟除虫菊酯类农药氯氰菊酯进行现场快速检测,百草枯和氯氰菊酯的检出限分别为 10 和 6 $\mu\text{g/L}$ 。

对基质复杂的粘稠物中待测物的快速灵敏检测一直是分析科学中极具挑战性的工作。Law 等^[80]采用改装的 ND-EESI,如图 13a 所示,成功地用于蜂蜜、橄榄油等复杂基质粘稠样品的快速直接分析以及粘性离子液体中化学反应过程的跟踪,不但为粘稠物的快速分析打开了一个窗口,而且使 EESI-MS 的应用范围得到了进一步扩展。

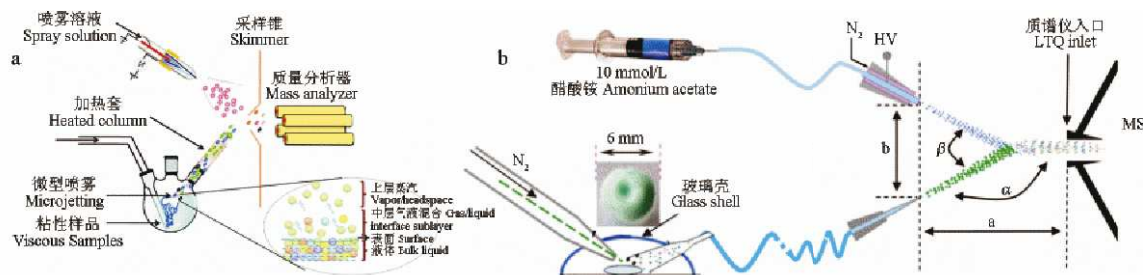


图 13 用与分析粘稠物的 ND-EESI 原理与结构示意图

Fig. 13 ND-EESI-MS for direct analysis of viscous samples

a. 用于粘度较小的粘稠液体分析的 ND-EESI-MS 的原理和结构简图(Liquid viscous samples)^[80]; b. 用于粘度较大的粘稠物分析的 ND-EESI-MS 的原理和结构简图(Toothpaste samples of extremely high viscosity)^[79]。

对于粘度较大的样品如牙膏,采用图 13b 所示的 ND-EESI-MS 技术装置,将一定压力的 N₂ 从牙膏的表面吹入其内部使产生一个小洞,非挥发性的待测物如二甘醇(DEG)以气溶胶的方式被 N₂ 带出,产生样品喷雾,然后与 EESI 中的喷雾溶剂交叉并发生在线液-液萃取和电离,进行质谱检测。为了提高 DEG 的离子化效率,在喷雾溶剂中加入少量醋酸铵,可在试剂离子中产生大量的 NH₄⁺。NH₄⁺ 可与 DEG 分子之间发生选择性离子/分子反应,生成离子配合物(DEG + NH₄)⁺,提高了 DEG 的检测灵敏度。结果表明,采用这种基于选择性离子/分子反应的 ND-EESI-MS 技术,无需样品预处理,可对牙膏中非挥发性 DEG 进行定量检测,定量范围可达 5 个数量级,检出限可达 200 pg,单个样品分析在数秒钟内完成。

4.4 原位活体分析

生物体的活体质谱分析是在不作任何预处理的情况下对活体样品直接进行质谱分析。目前原位活体分析主要有生物体表的代谢分析,人或动物的呼吸气体分析。这些代谢产物的微量成分分析可为考察内在的生化过程提供有益的参考,揭示有关代谢动力学的相关信息,尤其是对生理/病理研究方面具有重要意义。Chen 等^[18,94]基于 EESI-ToF-MS 方法对活体呼吸气体进行在线质谱分析,在 1 s 内即可以获得样品中的指纹谱图。例如,人体在极端饥饿或病理条件下将能够在呼出气体中检测到超乎寻常的大量尿素,这与体内采用蛋白质、脂肪来代替糖类供能的结果吻合;检测到吸烟者呼吸气体的生物标志物,如 2,3,5-三甲基吡啶,异前列腺素和花生四烯酸等,并检测了人吸烟前后不同时间的呼吸气体中尼古丁与代谢物甲基吗啡的信号比,揭示了新陈代谢的动态变化过程,也给许多疾病的诊断提供了依据。Chen 等^[18]利用 ND-EESI 进行对人的不同部位的皮肤代谢产物进行检测,从不同表皮的质谱指纹谱图揭示人体皮肤的代谢。Ding 等^[79]采用电喷雾萃取电离质谱(EESI-MS),利用多级串联质谱平台进行快速呼吸气体考察新陈代谢的变化。在无需样品预处理的情况下,对尼古丁的检出限为 0.05 $\mu\text{g/L}$;线性范围是 0.0155 ~ 155 ng/L 。

除了以呼出气体为样品外,EESI 还可以结合 ND 技术,将不同生物体表的物质采集到 EESI 中进行萃取电离,获得满意的分析结果。目前,代表性的工作包括采用 ND 技术进行微生物^[32]、人体皮肤^[60]、植物^[83]代谢产物的快速分析等。虽然这些领域的研究刚刚起步,但显示出较好的发展前景。研究表明,EESI-MS 是一个功能强大的分析平台,在生命科学尤其在活体代谢组学研究中,为复杂样品的半定量分析提供了一种高灵敏度、高特异性及高效率的研究平台。但是,作为活体质谱分析的工具而言,

EESI 技术远未成熟,还需要进行深入研究。

4.5 代谢组学分析

代谢组学通常采用液相色谱-质谱联用(LC-MS)的方法^[95],需要对样品进行多个步骤的预处理,导致存在分析速度低、样品耗量大等缺点。在无需样品预处理的情况下,Gu 等^[96]用 EESI 监控分析了不同饮食大鼠的尿样,对比了尿样中的四氧嘧啶、3-羟基犬尿氨酸、葡萄糖酸和葡萄糖的信号强度,研究了代谢产物中的尿素循环和氨基酸新陈代谢途径,并对尿样的 EESI-MS 和 NMR 数据进行分析,成功区分了 3 组大鼠饮食的生物代谢物之间的差异,表明 EESI 有可能监测特定的生化变异途径。Kauppila 等^[97]利用 DESI 技术研究了 4 个药物及其在尿液中的葡萄糖醛酸代谢产物,发现在 DESI 离子化条件下,除葡萄糖醛酸与原形药物相偶联的键较易断裂外,其它由于共价键断裂产生的碎片峰很少,因此简化了质谱图。Chen 等^[98]对 4 组尿样的 DESI-MS 和 NMR 数据进行分析,成功地区分了老鼠的健康状态。

在微生物代谢和植物代谢检测方面,目前的工作相对较少,是一个值得加强的研究方向。梁华正等^[99]采用 DAPCI-MS 检测未经任何预处理的硫磺菌、枯草芽孢杆菌发酵液,发现了三甲胺、乙酸乙酯和苯甲醇等多种 MVOCs 成分。在采用 DAPCI-MS 对花卉的挥发物质连续在线检测中,观测到了许多香味物质的动态变化过程,对深入了解花香成分及其代谢机理具有重要意义,实验表明, DAPCI-MS 对挥发物的检测结果与常见 GC-MS 获得结果类似,但是更加方便快捷。

4.6 蛋白质组学分析

质谱技术是目前蛋白质组学研究中发展最快,也最具活力和潜力的技术^[100-102],特别是快速质谱分析技术具有常压操作、无需样品预处理、高通量、高灵敏度和高精度的特点,能显著提高了蛋白质组学研究的效率。Takats 等^[24]的研究表明采用 DESI 可以检测了蛋白质和蛋白质的复合物,由于 DESI 得出的谱图与 ESI 的谱图非常类似,可以采用 ESI 的谱图进行鉴定。Chen 等^[76,103]采用 EESI 检测了多种不同的蛋白质,与 ESI 获得的质谱相比,EESI 获得的蛋白质离子具有更低的价态,而且可以保持更高(大于 90%)的生物活性. 这表明 EESI 电离过程能够较好地保持溶液中蛋白质的构象。这也说明 EESI 与表面解吸电离过程存在机理方面的显著差异。Shiea 等^[34, 104]采用 ELDI 直接分析了水溶液中的蛋白质,表明 ELDI 分析的蛋白分子可以保持其原始构象。MALDESI, APMALDI 技术在蛋白质代谢中都有成功地应用^[30, 48],显示出基于 ESI 与 MALDI 两种分析蛋白大分子的典型技术的广泛应用潜力。但是,DAPCI 等技术目前还仅用于小分子的检测,对于生物大分子的分析检测还有待于加强。

4.7 直接质谱成像

生物组织成像,尤其是实时活体生物成像^[105, 106],在生命分析中具有重要意义。快速质谱分析技术可直接对生物组织进行快速分析,免去了繁琐的提取、纯化工作,并且避免了样品在处理过程中的损失,大大提高了质谱成像的效率,因为具有良好的发展前景。

自 2006 年 DESI 技术应用于质谱成像^[107,108]后,DESI 质谱成像取得诸多进展^[65, 108~110]。DESI 成像的过程将电喷雾装置固定,将样品放置在承载表面进行解吸电离,连续移动承载表面获得样品的二维扫描信号,根据特征信号强度获得目标物质在样品表面的含量,并可通过串联质谱进行鉴定。Wiseman 等^[65, 111]采用 DESI 扫描检测了大鼠口服一剂 50 mg/kg 抗精神病药物氯氮平(Clozapine)后在的大脑、肝、肾和睾丸等组织的含量和分布,与 LC-MS 的定量分析结果吻合。这些研究将 DESI 成像的应用从典型的药代动力学实验扩展到了组织分析。Kertesz 等^[110]采用喷印纸面和平板薄层色谱法对比研究了 DESI 的二维成像。为尽可能使 DESI 对最小的区域进行有效解吸电离提高质谱成像的分辨率; Kertesz 等^[110]通过严格控制 DESI 的操作参数(尤其是喷雾尖端与表面距离,溶剂流速,和扫描先的间隔),改善分析物与表面的相互作用以及表面的纹理均匀的大小,分辨率可达 40 μm 。此外,采用 DESI 技术对芹叶钩吻的种子切片直接进行分析,可以检测出其所含的特征成分毒芹瑟碱^[1]。Ifa 等^[69]采用改装的 DESI 技术即 GI-DESI,该技术将溶剂喷到指纹的表面然后对指纹上散落下的小液滴进行分析,可获得比其它技术分辨率更好的“化学肖像”。研究表明,该技术无需进行样品处理,可以现场检测到手指表面的痕量化合物(如分泌物中的代谢物或者可卡因、大麻等外源性化合物),并且可根据指纹的质谱影像以辨识有关的人。DESI 还用于癌症分化期细胞中脂类物质的成像研究^[108],并且可以对表面上的电荷

分布进行成像^[110],极大地扩大了应用领域,也有助于深入了解 DESI 的机理。Piggee 等^[112]采用 LAESI 研究了植物叶斑点的甲氧基山奈酚葡萄糖苷分子的分布影像。Harada 等^[49]采用 APLDI-MS 对新鲜生姜进行质谱成像,分辨率达到 10 μm ,达到细胞水平的成像,显示出很好的空间分辨率。杨水平等^[15]采用 DAPCI 加热解吸气研究了鸡蛋中的三聚氰胺,以三聚氰胺特征碎片离子(m/z 85)强度获得了熟鸡蛋切面中三聚氰胺的质谱影像,如图 14a 所示。该方法获得的三聚氰胺的空间分辨率为 0.06 mm^2 。图像表明蛋清中含有绝大部分三聚氰胺(99.8% 以上),且分布不均匀;而蛋黄中基本不含三聚氰胺。与 DESI 成像相比,DAPCI 不用喷雾试剂不会损害和污染样品,但是目前的分辨率比 DESI 低。丁丽英等^[113]采用 DAPCI 技术对衣服中致癌性芳香胺进行了质谱影像分析,清晰地反映出衣袖上致癌性的甲苯胺(m/z 108)与甲苯胺特征碎片离子(m/z 91)主要分布在与皮肤密切接触的皱褶部位,其含量要比平坦区域高 2 个数量级,如图 14b 所示。

以上质谱成像的研究表明,采用常压质谱技术可以直接对生物组织微区域进行快速分析,显示了发展一种新的质谱分析和诊断方法的前景。这些方法将有可能发展成为一种常压环境下,获取某些特殊分子在生物组织甚至在细胞表面上原位、实时和空间分布信息的重要分析手段。

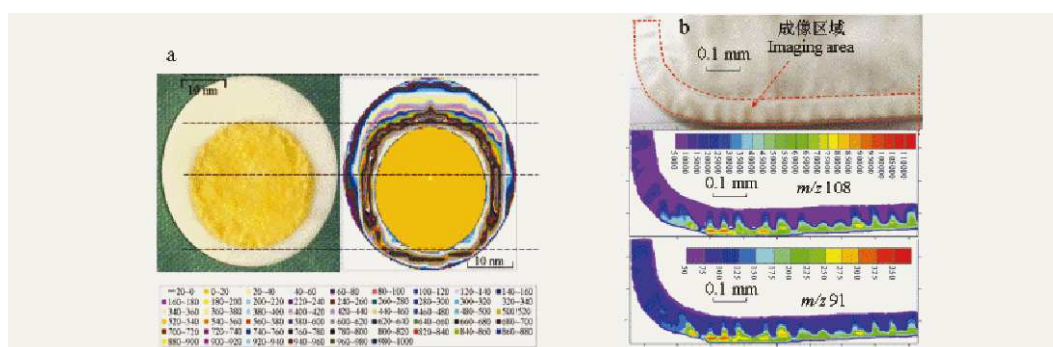


图 14 DAPCI-MS 影像分析

Fig. 14 DAPCI-MS for molecular imaging

a. 鸡蛋切面照片及其三聚氰胺分布影像,空间分辨率: 0.06 mm^2 (Picture and DAPCI-MS/MS imaging of an egg containing melamine, Special resolution: 0.06 mm^2 , content resolution: 0.9 mg/kg)^[15]; b. 衣袖中致癌性芳香胺的质谱影像(Imaging aromatic amines in textile sample)^[113]。

4.8 提高选择性的化学方法

气相化学反应凭借其反应速度快,选择性强等优点,通过分子离子反应可建立新的检测方式,对某些在通常情况难以检测的物质进行选择检测,并提高分析结果的可靠性,甚至在无需样品预处理和串联质谱的情况下,对特定的待测物进行特异性检测。

在表面分析技术中,以初级离子为试剂与表面中的样品进行分子离子反应,这对研究表面化学反应机理,建立监测化学反应过程的新方法以及分子中特定基团的检测等方面都有重要意义。Sparapan 等^[114]采用 DESI 技术在大气压环境下检测到 Eberlin 反应的产物,能将经典的结构识别反应用于常压下表面物质的结构分析。Chen 等^[115]采用 DESI 表面反应建立了顺式二羟基结构的分子识别新方法,Neftliu 等^[116]采用 DESI 研究了络合物的氧化反应。类似的工作还有 Peng 等^[75]采用 APTDI 研究了离子液体与有机物的气相反应。Popov 等^[117]通过加热 DAPCI 产生的试剂离子与表面物体的爆炸物进行分子-离子反应,并且通过这种方法检测痕量爆炸物。Hu 等^[118]研究了在 DAPCI 离子化过程中形成席夫碱的反应,并利用该反应提高了纺织品中芳香胺检测的特异性。

在萃取离子化技术中,由于可方便地添加各种化学试剂,更加有利于进行分子-离子或离子-离子反应。Zhou 等^[120]采用 EESI 实时在线检测了 4-DMAP 的亲核的乙酰化反应,该反应也有望用于液体甚至表面上物质的选择性检测。在 5 kV 正电压的作用下喷射多肽的正离子与 3 kV 负电压作用获得的甲醇水离子发生分子-离子反应,所获得的谱图与 ESI 获得的多肽谱图相比,可发现 EESI 谱图的低价态离子峰显著增强,高价态离子峰消失,从而增加了质谱的可读性和准确性^[120]。与此类似,Chen 等^[76]证明可在 EESI 离子源中采用更加简单的分子-离子反应来获得低价态的蛋白离子,方法更加简便。Chen 等^[32]

在 EESI 采用电喷雾产生的银离子为试剂,可以选择性地与呼出气体中的含硫分子作用,从而可以选择性地检测呼出气体中的硫化物。Cheng 等^[121]采用 ELDI 研究分析了加成消去反应、药物非共价键结反应、金属螯合反应及荧光衍生化反应,结果可成功地利用此技术监控化学反应中反应物及生成物的随反应时间增加,离子讯号的消长情形。显然,这些研究不但有助于理解相关的化学过程,掌握其物理化学规律,而且对开发新型高选择性、高灵敏度的分析技术具有重要作用。

5 展 望

随着快速质谱分析技术的不断发展和改进,这一领域的研究不断深入,应用也更加广泛。目前,复杂基体样品的直接质谱分析已经成为质谱研究的主要方向之一,相关的离子化技术得到蓬勃的发展。近年来已研制出数十种新方法,有很多技术已经显示出巨大的实用价值。有些技术如 DESI, DART 等开展了较为深入的机理研究^[25, 65, 66, 68, 122],对相关的电离过程了解得相对清楚。但是,在整个领域而言,相关的理论研究有待加强。尤其是对于新兴的如 LTP, DAPCI 等技术,深入的机理研究不但可以更加深刻地了解这些技术之间的区别和联系,更重要的是可以对改进这些技术的分析性能提供理论指导。

目前,在实际应用过程中,大多技术仍需要将样品取回实验室分析。这既有技术本身的限制(如有些技术需要使用高压气体等),也有质谱仪器的限制。目前还难以找到商品化的小型质谱仪进行广泛的现场分析。因此,在保持离子源的性能的前提下进行小型化和集成化也是这个领域的重要发展方向之一。小型直接离子化装置应满足各种无需样品预处理的原位、实时、在线、非破坏、高通量、高灵敏度、高选择性、低耗损的分析检测的要求,可根据前面所述的基本原理,结合各自的工作基础和领域优势,在离子化技术的工作方式、小型化设计和多功能化等方面进行改进和创新,尤其是注重关键步骤 1 和 2 中的创新,则有望开发出全新的更加实用的新兴离子化技术与装置。可以预见,新型离子化技术与小型质谱仪结合进行现场分析将成为未来发展的重要趋势,能快速地将质谱技术推广到各种野外环境的现场检测、现场诊断、流程监控、排放物检测与控制、突发事件处理,尤其在临床医学、安全检查等方面。另一方面,常压直接质谱法虽有很高的灵敏度,但在精确定量方面仍然需要有很大的改进^[22]。此外,质谱成像是一个新兴的研究热点,高分辨率质谱成像技术能从细胞和亚细胞水平上快速、连续确定生物组织上特定物质的含量、形态及其空间分布等,在生命科学中具有重要作用,特别值得关注。目前,代谢组学研究中的样品主要有尿样和血样,多用于动物代谢组学研究。因此,采用快速质谱分析方法进行生物体的活体代谢组学研究将使相关的代谢组学研究更加直接、迅速、方便,也是一个具有前景的重要发展方向。

References

- 1 Takats Z, Wiseman J M, Gologan B, Cooks R G. *Science*, **2004**, 306(5695): 471 ~ 473
- 2 Fenn J B, Mann M, Meng C K, Wong S F, Whitehouse C M. *Science*, **1989**, 246(4926): 64 ~ 71
- 3 Prakash C, L. Shaffer C, Nedderman A. *Mass spectrom. Rev.*, **2007**, 26(3): 340 ~ 369
- 4 Tanaka K, Waki H, Ido Y, Akita S, Yoshida Y, Yoshida T, Matsuo T. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **1988**, 2(8): 151 ~ 153
- 5 Cappiello A, Famigliini G, Pierini E, Palma P, Trufelli H. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(14): 5364 ~ 5372
- 6 Smith W D, Felton M J. *Anal. Chem.*, **2002**, 74(3): 567 ~ 567
- 7 Manicke N E, Wiseman J M, Ifa D R, Cooks R G. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2008**, 19(4): 531 ~ 543
- 8 Haddad R, Sparrapan R, Eberlin M N. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2006**, 20(19): 2901 ~ 2905
- 9 Haddad R, Sparrapan R, Kotiaho T, Eberlin M N. *Anal. Chem.*, **2008**, 80(3): 898 ~ 903
- 10 Haddad R, Catharino R R, Marques L A, Eberlin M N. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2008**, 22(22): 3662 ~ 3666
- 11 Chen H W, Zheng J, Zhang X, Luo M B, Wang Z C, Qiao X L. *J. Mass Spectrom.*, **2007**, 42(8): 1045 ~ 1056
- 12 CHEN Huan-Wen(陈焕文), LAI Jin-Hu(赖劲虎), ZHOU Yu-Fen(周瑜芬), HUAN Yan-Fu(郇延富), LI Jian-Qiang(李建强), ZHANG Xie(张燮), LUO Ming-Biao(罗明标), WANG Zhi-Chang(王志畅). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **2007**, 35(8): 1233 ~ 1235

- 13 YANG Shui-Ping(杨水平), Hu Bin(胡斌), LI Jian-Qiang(李建强), HAN Jing(韩京), ZHANG Xie(张燮), CHEN Huan-Wen(陈焕文), LIU Qin(刘清), LIU Qin-Jun(刘清珺), ZHENG Jian(郑健). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学) **2009**, 37(5): 691 ~ 694
- 14 Yang S P, Ding J H, Zheng J, Hu B, Li J Q, Chen H W, Zhou Z Q, Qiao X L. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(7): 2426 ~ 2436
- 15 YANG Shui-Ping(杨水平), CHEN Huan-Wen(陈焕文), YANG Yu-Ling(杨宇玲), HU Bin(胡斌), ZHANG Xie(张燮), ZHOU Yu-Fen(周瑜芬), ZHANG Li-Li(张丽丽), GU Hai-Wei(顾海巍). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **2009**, 37(3): 315 ~ 318
- 16 Chen H W, Liang H Z, Ding J H, Lai J H, Huan Y F, Qiao X L. *J. Agricul. Food Chem.*, **2007**, 55(25): 10093 ~ 10100
- 17 Chen H W, Venter A, Cooks R G. *Chem. Commun.*, **2006**, (19): 2042 ~ 2044
- 18 Chen H W, Wortmann A, Zhang W, Zenobi R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46(4): 580 ~ 583
- 19 Zraggen M. *Chem. Technol.*, **2006**, 3: T21 ~ T24
- 20 Chen H W, Zenobi R. *6th European workshop on Secondary Ion Mass Spectrometry*, Munich, **2008**
- 21 Luo M B, Hu B, Zhang X, Peng D F, Chen H W, Zhang L L, Huan Y F. *Anal. Chem.* **2010**, 82(1): 282 ~ 289
- 22 Chen H W, Gamez G, Zenobi R. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2009**, 20(11): 1947 ~ 1963
- 23 van Berkel G J, Kertesz V, Koepfinger K A, Vavrek M, Kong A N T. *J. Mass Spectrom.*, **2008**, 43(4): 500 ~ 508
- 24 Takats Z, Wiseman J M, Cooks R G. *J. Mass Spectrom.*, **2005**, 40(10): 1261 ~ 1275
- 25 Venter A, Nefliu M, Cooks R G. *Trend Anal. Chem.*, **2008**, 27(4): 284 ~ 290
- 26 Cody R B, Larame J A, Durst H D. *Anal. Chem.*, **2005**, 77(8): 2297 ~ 2302
- 27 Takats Z, Czuczyn N, Katona M, Skoumal R. *In the 54th ASMS Conference on Mass Spectrom. Seattle, USA.* **2006**
- 28 Shiea J, Huang M Z, Hsu H J, Y. Lee C, H. Yuan C, Sumner J, Beech I. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2005**, 19(24): 3701 ~ 3704
- 29 Nemes P, Vertes A. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(21): 8098 ~ 8106
- 30 Sampson J S, Hawkridge A M, Muddiman D C. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2006**, 17(12): 1712 ~ 1716
- 31 Rezenom Y H, Dong J, Murray K K. *Analyst.*, **2008**, 133(1): 226 ~ 232
- 32 Chen H W, Yang S P, Wortmann A, Zenobi R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46(40): 7591 ~ 7594
- 33 Li M, Hu B, Li J, Chen R, Zhang X, Chen H W. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(18): 7724 ~ 7731
- 34 Shieh I F, Lee Y C, Shiea J. *J. Proteome Res.*, **2005**, 4(2): 606 ~ 612
- 35 Ford M J, van Berkel G J. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2004**, 18(12): 1303 ~ 1309
- 36 Luftmann H. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2004**, 378(4): 964 ~ 968
- 37 Cooks R G, Ouyang Z, Takats Z, Wiseman J M. *Science.*, **2006**, 311(5767): 1566 ~ 1570
- 38 HU Bin(胡斌), LI Jian-Qiang(李建强), YANG Shui-Ping(杨水平), LIANG Hua-Zheng(梁华正), CHEN Huan-Wen(陈焕文). *J. Chinese Mass Spectrom. Soc.* (质谱学报), **2008**, 29(Suppl.): 119 ~ 120
- 39 Ebejer K A, Brereton R G, Carter J F, Ollerton S L, Sleeman R. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2005**, 19(15): 2137 ~ 2143
- 40 McEwen C N, McKay R G, Larsen B S. *Anal. Chem.*, **2005**, 77(23): 7826 ~ 7831
- 41 Gunther D., Hattendorf B. *Trend Anal. Chem.*, **2005**, 24(5): 255 ~ 265
- 42 Na N, Zhao M, Zhang S, Yang C, Zhang X. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2007**, 18(10): 1859 ~ 1862
- 43 Harper J D, Charipar N A, Mulligan C C, Zhang X, Cooks R G, Ouyang Z. *Anal. Chem.*, **2008**, 80(23): 9097 ~ 9104
- 44 Ratcliffe L V, Rutten F J M, Barrett D A, Whitmore T, Seymour D, Greenwood C, Aranda-Gonzalvo Y, Robinson S, McCoustra M. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(16): 6094 ~ 6101
- 45 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): 2654 ~ 2663
- 46 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
- 47 Haapala M, Pol J, Saarela V, Arvola V, Kotiaho T, Ketola R A, Franssila S, Kauppila T J, Kostianen R. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(20): 7867 ~ 7872

- 48 Daniel J M, Ehala S, Friess D S, Zenobi R. *Analyst.*, **2004**, 129(20): 574 ~ 578
- 49 Harada T, Yuba-Kubo A, Sugiura Y, Zaima N, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Wakui M, Suematsu M, Takeshita K, Ogawa K, Yoshida Y, Setou M. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(21): 9153 ~ 9157
- 50 Wu J, Hughes C S, Picard P, Letarte S, Gaudreault M, Nicoll-Griffith D A, Bateman K P. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(12): 4657 ~ 4665
- 51 ZHANG Xie(张燮), LUO Ming-Biao(罗明标), WANG Zhi-Chang(王志畅), ZHOU Yu-Fen(周瑜芬), LIU Shu-Juan(刘淑娟), LI Jian-Qiang(李建强), YANG Xin-Lei(杨新磊). *J. East China Inst. Technol.* (东华理工学院学报) **2005**, 28(4): 370 ~ 376
- 52 Chen H, Ouyang Z, Cooks R G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45(22): 3656 ~ 3660
- 53 Hu B, Peng X J, Yang S P, Gu H W, Chen H W, Huan Y F, Zhang T T, Qiao X L. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2010**, 21(4): 290 ~ 293
- 54 YANG Shui-Ping(杨水平), ZHOU Yu-Fen(周瑜芬), HU Xiu-Li(胡秀丽), LIANG Hua-Zheng(梁华正), LI Jian-Qiang(李建强), HU Bin(胡斌), CHEN Huan-Wen(陈焕文). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **2008**, 36(2): 266 ~ 272
- 55 McLafferty F W, Fridriksson E K, Horn D M, Lewis M A, Zubarev R A. *Science*, **1999**, 284(5418): 1289 ~ 1290
- 56 Wiseman J M, Takats Z, Gologan B, Davisson V J, Cooks R G. *Angew Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44(45): 913 ~ 916
- 57 D. Touboul, Jeckli M C, Zenobi R. *Chimia*, **2008**, 62(4): 282 ~ 286
- 58 Zhang Y, Ma X X, Zhang S C, Yang C D, Ouyang Z, Zhang X R. *Analyst*, **2009**, 134(1): 176 ~ 181
- 59 Cotte-Rodriguez I, Takats Z, Talaty N, Chen H W, Cooks R G. *Anal. Chem.*, **2005**, 77(21): 6755 ~ 6764
- 60 Chen H W, Hu B, Hu Y, Huan Y F, Qiao X L. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2009**, 20(4): 719 ~ 722
- 61 Martinez-Lozano P, Rus J, Mora G F d l, Hernandez M, de la Mora F J. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2009**, 20(2): 287 ~ 294
- 62 Mullen C I, Pond B V, Huestis D L, Coggiola M J, Oser H. *Anal. Chem.*, **2006**, 78(11): 3807 ~ 3814
- 63 Na N, Zhang C, Zhao M X, Zhang S C, Yang C D, Fang X, Zhang X R. *J. Mass Spectrom.*, **2007**, 42(8): 1079 ~ 1085
- 64 Costa A B, Cooks R G. *Chem. Phys. Lett.*, **2008**, 464(1-3): 1 ~ 8
- 65 Wiseman J M, Ifa D R, Venter A, Cooks R G. *Nat. Protoc.*, **2008**, 3(3): 517 ~ 524
- 66 XUE Zhen(薛震), QIU Bo(邱波), LIN Guan-Xin(林广欣), LAI Cong-Fang(赖丛芳), LUO Hai(罗海). *Prog. Chem.* (化学进展), **2008**, 20(4): 594 ~ 601
- 67 Yang S P, Han J, Huan Y F, Cui Y J, Zhang X, Chen H W, Gu H W. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(15): 6070 ~ 6079
- 68 Venter A, Sojka P E, Cooks R G. *Anal. Chem.*, **2006**, 78(24): 8549 ~ 8555
- 69 Ifa D R, Manicke N E, Dill A L, Cooks G. *Science.*, **2008**, 321(5890): 805 ~ 805
- 70 Venter A, Cooks R G. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(16): 6398 ~ 6403
- 71 HU Bin(胡斌), HAN Jing(韩京), YANG Shui-Ping(杨水平), LI Jian-Qiang(李建强), CHEN Huan-Wen(陈焕文). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **2009**, 37(Suppl.), B193
- 72 Huang G M, Ouyang Z, Cooks R G. *Chem. Commun.*, **2009**, 2(5): 556 ~ 558
- 73 Na N, Xia Y, Zhu Z, Zhang X, Cooks R G. *Angew Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48(11): 2017 ~ 2019
- 74 LIU Yue-Ying(刘月英), MA Xiao-Xiao(马潇潇), LIN Zi-Qing(林子青), YANG Cheng-Dui(杨成对), XING Zhi(邢志), ZHANG Si-Chun(张四纯), ZHANG Xin-Rong(张新荣). *J. Chinese Mass Spectrom. Soc.* (质谱学报), **2009**, 30(Suppl.): 5 ~ 8
- 75 Peng W P, Goodwin M P, Chen H, Cooks R G, Wilker J. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2008**, 22(22): 3540 ~ 3548
- 76 Chen H, Touboul D, Jecklin M C, Zheng J, Luo M, Zenobi R. *Eur. J. Mass Spectrom.*, **2007**, 13(4): 273 ~ 279
- 77 Chen H W, Wortmann A, Zenobi R. *J. Mass Spectrom.*, **2007**, 42(9): 1123 ~ 1135
- 78 Chen H W, Zenobi R. *Nat. Protoc.*, **2008**, 3(9): 1467 ~ 1475
- 79 Ding J, Gu H, Yang S, Li M, Li J, Chen H. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(20): 8632 ~ 8638
- 80 Law W S, Chen H, Ding J, Yang S, Zhu L, Gamez G, Chingin K, Ren Y, Zenobi R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48(44): 8277 ~ 8280
- 81 CHEN Huan-Wen(陈焕文), ZHANG Xie(张燮), LUO Ming-Biao(罗明标). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **2006**, 34(4): 464 ~ 468

- 82 Zhu L, Gamez G, Chen H, Chingin K, Zenobi R. *Chem. Commun.*, **2009**, (5): 559 ~ 561
- 83 Chen H W, Sun Y P, Wortmann A, Gu H W, Zenobi R. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(4): 1447 ~ 1455
- 84 Jecklin M C, Gamez G, D. Touboul, Zenobi R, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2008**, 22(18): 2791 ~ 2798
- 85 Leuthold L A, Mandscheff J F, Fathi M, Giroud C, Augsburg M, Varesio E, Hopfgartner G, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2006**, 20(2): 103 ~ 110
- 86 Chen H W, Talaty N, Takats Z, Cooks R G. *Anal. Chem.*, **2005**, 77(21): 6915 ~ 6927
- 87 Rodriguez-Cruz S E. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2006**, 20(1): 53 ~ 60
- 88 Williams J P, Patel V J, Holland R, Scrivens J H. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2006**, 20(9): 1447 ~ 1456
- 89 <http://www.pharmaquality.com/news>, **2009**, October 13
- 90 LI Jian-Qiang(李建强), ZHOU Yu-Fen(周瑜芬), Ding JIAN-Hua(丁健桦), YANG Shui-Ping(杨水平), CHEN Huan-Wen(陈焕文). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **2008**, 36(9): 1300 ~ 1304
- 91 Chen H, Li M, Zhang Y P, Yang X, Lian J J, Chen J M. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2008**, 19(3): 450 ~ 454
- 92 Arnaud C H. *Chem. Eng. News*, **2007**, 85(41): 13 ~ 18
- 93 D'Agostino P A, Hancock J R, Chenier L C, Lepage C R J. *J. Chromatogr. A*, **2006**, 1110(1-2): 86 ~ 94
- 94 Chen H W, Zenobi R. *Chimia*, **2007**, 61(12): 843 ~ 843
- 95 Jemal M. *Biomed. Chromato.*, **2000**, 14(6): 422 ~ 429
- 96 Gu H W, Chen H W, Pan Z Z, Jackson A U, Talaty N, Xi B, Kissinger C, Duda C, Mann D, Raftery D, Cooks R G. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(1): 89 ~ 97
- 97 Kauppila T J, Wiseman J M, Ketola R A T, Kotiaho, Cooks R G, Kostianinen R. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2006**, 20(3): 387 ~ 392
- 98 Chen H, Pan Z, Talaty N, Raftery D, Cooks R G. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2006**, 20(10): 1577 ~ 1584
- 99 LIANG Hua-Zheng(梁华正), ZHANG Xie(张燮), RAO Jun(饶军), CHEN Huan-Wen(陈焕文). *China Biotech* (中国生物工程杂志), **2008**, 28(1): 124 ~ 133
- 100 Lane C S. *Cell. Mol. Life Sci.*, **2005**, 62(7-8): 848 ~ 869
- 101 Wilm M. *Proteomics*, **2009**, 9(20): 4590 ~ 4605
- 102 Zimmer J S D, Monroe M E, Qian W J, Smith R D. *Mass Spectrom. Rev.*, **2006**, 25(3): 450 ~ 482
- 103 Chen H W, Yang S P, Li M, Hu B, Wang J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49(17): 3053 ~ 3056
- 104 Shiea J, Yuan C H, Huang M Z, Cheng S C, Ma Y L, Tseng W L, Chang H C, Hung W C. *Anal. Chem.*, **2008**, 80(13): 4845 ~ 4852
- 105 Falati S, Gross P, Merrill-Skoloff G, Furie B C, Furie B. *Nat. Med.*, **2002**, 8(10): 1175 ~ 1180
- 106 Liu Q, Xiao Y S, Pagan-Miranda C, Chiu Y M, He L. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2009**, 20(1): 80 ~ 88
- 107 Wiseman J M, Ifa D R, Song Q Y, Cooks R G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45(43): 7188 ~ 7192
- 108 Dill A L, Ifa D R, Manicke N E, Costa A B, Vara J A R, Knapp D W, Cooks R G. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(21): 8758 ~ 8764
- 109 Esquenazi E, Dorrestein P C, Gerwick W H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2009**, 106(18): 7269 ~ 7270
- 110 Kelesz V, van Berkel G K, van Berkd G J. *Rapid commun Mass Spectrom.*, **2009**, 21(17): 2639 ~ 2644
- 111 Wiseman J M, Ifa D R, Zhu Y X, Kissinger C B, Manicke N E, Kissinger P T, Cooks R G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2008**, 105(47): 18120 ~ 18125
- 112 Piggee C. *Anal. Chem.*, **2008**, 80(13): 4783 ~ 4783
- 113 DING Li-Ying(丁丽英), HU Bin(胡斌), YANG Shui-Ping(杨水平), LI Jian-Qiang(李建强), CHEN Huan-Wen(陈焕文). *J. Chinese Mass Spectrom. Soc.* (质谱学报), **2010**, 31: 137 ~ 140
- 114 Sparrapan R, Eberlin L S, Haddad R, Cooks R G, Eberlin M N, Augusti R. *J. Mass Spectrom.*, **2006**, 41(9): 1242 ~ 1246
- 115 Chen H, Cotte-Rodriguez I, Cooks R G. *Chem. Commun.*, **2006**, (6): 597 ~ 599
- 116 Neffliu M, Cooks R G, Moore C. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2006**, 17(8), 1091 ~ 1095
- 117 Popov I A, Chen H, Kharybin O N, Nikolaev E N, Cooks R G. *Chem. Commun.*, **2005**, (15): 1953 ~ 1955
- 118 Hu B, Han J, Chen H W. *J. Mass Sepctrom.* (Submitted)

- 119 Zhu L, Gamez G, Chen H W, Huang H X, Chingin K, Zenobi R. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2008**, 22(19): 2993 ~ 2998
- 120 Zhu Y M, Ding J H, Zhang X, Chen H W. *Chinese Chem. Lett.*, **2007**, 18(1): 115 ~ 117
- 121 Cheng C Y, Yuan C H, Cheng S C, Huang M Z, Chang H C, Cheng T L, Yeh C S, Shiea J. *Anal. Chem.*, **2008**, 80(20): 7699 ~ 7705
- 122 Petucci C, Diffendal J, Kaufman D, Mekonnen B, Terefenko G, Musselman B. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(13): 5064 ~ 5070

Fundamental Principles and Practical Applications of Ambient Ionization Mass Spectrometry for Direct Analysis of Complex Samples

CHEN Huan-Wen*, HU Bin, ZHANG Xie

(College of Chemistry Biology and Materials Science, East China Institute of Technology, Fuzhou 344000)

Abstract Ambient mass spectrometry is of increasing interest due to its remarkable features for direct analysis of complex samples with high sensitivity, high specificity and high throughput. Actual samples, even raw biological samples, can be directly analyzed with no or minimal sample pretreatment by using the advanced ambient ionization techniques. In this tutorial study, the fundamental working modes, the principles of ambient ion production, instrumentation and applications of typical ambient ionization techniques have been reviewed, giving emphases on the theoretical modes illustrating the working mechanism of various ionization techniques. The important progresses in food analysis, pharmaceutical analysis, environmental analysis, in vivo analysis, metabonomics studies, proteomics studies and ambient MS imaging have been systematically discussed, which show a clear trend that the development of ambient MS has being accelerated by the urgent practical need to detect trace compounds in matrices with high analysis speed. Moreover, the perspectives of these techniques have been exemplified using cases demonstrated in the literature.

Keywords Ambient mass spectrometry; Ambient ionization techniques; Fundamental principles; Instrumentation; Review

(Received 19 January 2010; accepted 13 April 2010)



陈焕文博士,教授,博士生导师。1973年12月出生于江西兴国县,2001年毕业于吉林大学分析化学专业,获理学博士学位。分别在美国Purdue大学(2003~2005)、瑞士联邦工学院(ETH)(2007~2008)做博士后和合作研究。2006年在东华理工大学着手建立质谱实验室,现已建成为省级创新团队和省级重点实验室,主要开展复杂基体样品的直接电离技术及其应用研究,尤其注重离子-分子,分子-分子相互作用研究及实时、原位、活体检测新方法的开发。现为美国质谱学会会员,中国仪器仪表学会科学仪器学术委员会委员,中国质谱学会理事,中国创新方法研究会会员,科学工具专业委员会理事, *Curr. Org. Chem.* 编辑(Guest Editor), *Res. J. Chem. Environ.* 及我国《分析化学》杂志编委。发表学术论文120余篇。