

质谱仪最新进展

颜家骏

一. 引言

质谱仪不但在现代物理学中起着重要作用,而且早就成了现代分析化学的出色工具之一,如今又广泛用于生物和医学研究。反应运动学和动力学、数据获取、同位素分离和稳定同位素标记的进展,都与质谱仪有关,并导致许多重要发现。

质谱仪在过去十几年中已取得突破性进展。它的质量范围展宽近一个数量级,商业化仪器的质量上限已从几年前的1000达到现在的约10000。它广泛使用解吸电离方法,包括快原子轰击(FAB)、次级离子质谱仪(SIMS)和裂变碎片法等,这就允许检测离子化的非挥发性化合物。它成功地组合分离和分析技术,提供了全新的能力。它已用于生物和环境研究,来标征包括痕量成分在内的混合物组成、蛋白质结构测定、酶化学、光合作用和碳记年中。在化学分析领域之外,它已用于研究气相酸度、碱度和有机反应机制。

本文力求为读者提供一个粗略但又全景式的轮廓。下面将顺序讨论解吸电离质谱测定法、多维实验、混合物的直接分析、精巧仪器的商品化、最新成就和展望。

二. 解吸电离质谱测定法

1. 传统方法的不足

电子电离法(EI)是质谱仪首次用于有机分析以来最基本的传统方法。通过观测分子离子 M^+ 及其离解产生的碎片质谱,能够测定分子质量并揭示分子结构。由于碎片质谱

经常过宽而不易测定分子结构。

化学电离法(CI)主要特点是直接用离子而不是电子作为致电离剂去电离样品分子,其它方面与EI相同。在EI谱中不能显示的许多样品的分子量都可在分子量范围内具有丰富离子的CI谱给出。

EI和CI的共同缺点是都需要致电离剂与气相样品分子作用,因此都需要对样品汽化。对于非挥发的或加热易破坏的样品来说,传统方法是无能为力的。

2. 早期的解吸电离法(DI)

解吸电离法的实质在于,各种形式的能量沉积在样品中,引起分子和先存离子从凝聚相解吸附转移到气相。各种DI法在能量沉积率、能量作用样品的体积和解吸附中用于加速的电场都是不同的。但是作为测量的基础现象是简单的,有机分子经受高能束碰撞的幸存能力是各种DI法的共同特点。

场解吸法(FD)把场发射和电离的物理原理转换成分子科学中有实践价值的仪器。1969年Beckey所创,他得到了低挥发度化合物葡萄糖的质谱,离子通过热作用和源处存在的高电场解吸附。现可买到宽范围的源,但此法性能不稳定。

等离子体解吸附(PD)是1974年Macfarlane等所创。他用Cf的裂变碎片电离受热易破坏的样品化合物(象精氨酸和胱氨酸),并用飞行时间测量进行质量分析。即可测出分子量又可提供有关结构的信息。这类仪器尚未商品化。

早期DI法在分析易碎分子方面进展明显,但在常规工作和展宽能力方面并不成功。CI和EI仍是主要方法,这是七十年代中期的困境。

3. DI法的兴起

电流体动力电离法 (EH) 创于1978年。样品溶解在含电解液的丙三醇中, 高电场作用下直接在溶液中解吸。几乎没有碎片离子无法分析结构。成功之处是测定了一些较低聚合物分子量分布, 拓宽了工作范围, 仪器尚未商品化。

激光解吸 (LD) 于1978年首次用于有机分析。因为用激光束加热样品, 此法的热降解大于其它DI法。已可买到用于飞行时间质量分析的仪器。

热解吸法于1979年用于有机分析。样品作为探针直接放入EI源束流或CI源等离子体中。无可用碎片。

上述三法都不能分析大的低挥发度或加热易破坏分子。

次级离子谱仪 (SIMS) 于1977年用于有机分析。当初级离子通量足够低时, 实验期间表面遭受二次碰撞的几率可以忽略不计, 这就避免了实验期间通过单层的溅射, 从而可以在没有热损伤的情况下检测表面处的大体积有机化合物。由于样品能够经受低通量离子轰击数分钟甚至数小时, 这就允许仔细检测感兴趣的光谱特色。许多第一流的分子SIMS研究都利用了限定质量范围的四极质量分析器。可测质量上限仍在不断增加, 其潜力还在继续探索之中。应当指出, 用于无机分析和深度剖面图的SIMS早已成熟并商品化, 而用于有机分析的SIMS尚未最佳化, 尽管添加单元已可买到。

快原子轰击法 (FAB) 于1981年提出。样品通常在丙三醇溶液中, 用KeV原子束供能。用高压源的扇磁场仪器容易与之对接。另外样品的解吸离子来自丙三醇溶液, 这就不存在SIMS中样品制备的苛刻要求。FAB有利于研究大的高极性有机分子, 样品溶入油载体和原子束能以掠射角入射, 这就满足了生物分子灵敏分析和结构信息谱的需要。

这些新的DI法, 把质谱仪的分析对象由传统的可汽化样品扩展到大的非挥发性或加

热易碎分子样品, 这就开发了激动人心的生物分子分析新领域。已经得到了维生素B₁₂的SIMS谱和一些抗菌素与胰岛素的FAB谱, FAB已生气勃勃地用于生物和药物学研究中的结构问题, 这在几年前都还是不能想象的。DI法的潜力在于继续降低电离过程中的电离丢失, 就能提高灵敏度, 不断扩大可分析样品的范围。

三. 多维实验

除了上述的各种解吸电离方法的独立形成之外, 质谱学的另一类进展就是各种独立的分离和分析技术之间的成功组合。下面先谈多维实验。

几年来的分析化学的许多领域都已证实谱仪向多维形式迅速发展。这是因为在相当多的场合, 用单维实验进行研究探索就要求越来越高的分辨和实验精度, 这是很难做到的。而用多维实验的更加展宽的数据检测达到相同的实验目的, 相对说来要容易得多。当然也要归功于近年来数据获取和处理方法的进展, 为多维实验开辟了通往成功之路。

共振增强型的多光子致电离是用于电离气态分子的特别有效的方法, 此时的电离截面与波长强烈相关。样品能用质量和波长的二维矩阵的强度分布来表征。另外对其效率、质量和光致电离信息的正交本性的研究使它成为大有潜力的方法, 对纯化合物和混合物的测定来说都是如此。

这类二维实验可作如下安排, 使质量选定离子的光致解离是光子能量的函数。事实上, 用离解曲线即用它的质谱的内能相关性和已报导的同质异能特征离子, 要比简单的实验得到的结果好。现在已开始使用更快更逼真的获取质谱内能相关性的一些方法。这些方法大致分为两种。一种是角度分辨质谱仪, 对于KeV能量时碰撞引起的离解而言, 把碎裂曲线作为偏转角函数进行测量。另一种是能量分辨质谱仪, 它是把碎裂曲线

作为碰撞能函数进行测量。过去已经用分子动力学算出了离解曲线，后来又用精确但烦琐的光离子—光电子符合实验测出过离解曲线，现在又用上述更快更新的方法得到了离解曲线，而且这三种方法的结果是一致的。用能量分辨质谱仪得到的离解曲线已用于使实验条件最佳化，例如在新型药物分析中。

在串列质谱仪(MS—MS)实验中，其中的第一个分析器用于分析传送反应物离子，而第二个分析器用于传送产物离子。这是二维谱仪的珍贵形式。分析的离子种类与反应物—产物相互作用关系强烈有关，这与光致电离法和色谱—质谱法不同。我们现在得到了几种提供不同信息的研究类型。第一种为母体研究型，此时固定了产物分析器，即保持产物不变，那末选择反应物的那个分析器就可以仔细研究能够产生选定产物的所有反应物。它能为我们提供产生选定产物的所有成分，即某一具体化学类型的所有化合物的信息。第二种为子体研究型，此时选定反应物而记录研究产物，它们可以标征实验选定的个别的分子种类。第三种为不变丢失研究型，此时选定两个质量参数如 m_1 和 m_2 ，能够进行符合 $m_1 = m_2 + C$ 类型关系式的测量，式中 C 是常数。只有在检测相同类型的同类多维实验中，这样的表达式才有意义。此法记录了能够丢失不变的质量为 C 的碎片的反应的所有样品成分。显然这使我们眼界大开，这是单维实验所不敢设想的能力。

四.混合物的直接分析

在许多现代分析实验室中，在样品制备上要耗费大量的精力和金钱，要通过提取、分离和色谱质谱测量等程序。不言而喻，大大简化样品制备程序，能对混合物直接进行成分分析是当务之急和想往已久的。现在MS—MS和LC—MS已开始提供这种能力，并且其能力都在迅速发展之中。

质谱仪现在通常作为分析器而不是分离

器，但最初这两种功能是连在一起的。我们在串列质谱仪中统一起来。把第一个质谱仪作为分离器而第二个作为分析器，这就实现了混合物的直接分析。举例来说能够研究象复杂的煤液态混合物。过去由于二氧(杂)芑类尖峰信号引起的信号淹没在来自其它成分的化学噪声之中，传统的单级质谱仪无法分析它。MS—MS可以滤掉作为本底的化学噪声，得到了待记录的高质量的二氧(杂)芑谱。除了改善探测条件之外，MS—MS还可把有效研究用于特定具体信息的数据范围。

MS—MS除了分析靶化合物以外，对新型化合物的研究也是异常活跃的领域。例如在研究有机含氮碱时，子系MS—MS谱在CI和DI质谱中得到几乎所有离子。如果仔细分析解释MS—MS谱，只要几克植物材料就能在几个植物种类中发现新的有机含氮碱。另外用母体仔细研究可以探索感兴趣化合物中出现的预期结构单元。

用MS—MS可得到的分析的灵敏度和速度都是引人注目的。传统方法分析四氢大麻醇样品含量需0.1mg/kg，而现在用GC—MS与简单的MS—MS组合减至 10^{-11} g/ml，这就避免了昂贵的样品制备与提纯。用MS—MS研究动物组织时，已得到 10^{12} 分之几的灵敏度。高分辨质谱仪与MS—MS联用时，对四氯二氧蒽的探测极限小于1pg。GC—MS—MS已得到好的信噪比，所需样品仅250fg，每天可分析30个样品。令人惊讶的是，在低至1ppb的浓度下可测定血浆中的三氯(苯)酚，每小时竟能完成90个样品分析。

LC—MS有许多方法标征非挥发化合物中的混合物。在早期的这类组合中，源中样品可以热解吸或用电子电离和化学电离，亦可用能量束轰击产生次级离子。经过改进的方法是把洗提液直接引入源中。化学源和气体电离源的大的抽取能力允许恒定低速率的正常萃取塔工作。另一替代方法是热喷射法而不用任何外部电离技术。产生在界面的悬浮微粒汽化，并以在普通中性溶液中出现的

电荷分离，正离子和负离子的质谱就被记录下来。例如用于 β -羟乙基茶叶碱时，选择电离监测那末探测极限为10pg，全谱测量时为1ng，而且性能还在改进之中。此法包括直接的液体引入和化学电离，并给出水平可观的数据，例如只需50ng维生素B₁₂就给出了高水平的负离子谱。

甚至在元素分析领域，也强烈感到把完成分析所需样品减至最小的趋势。共振电离质谱仪是过去十年无机质谱仪最有进展的领域之一，它使用多光子技术选择电离具体的元素。

五.精巧仪器的商品化

质谱仪器的进展似乎并不总是背动响应实验需要，有时在相应问题出现之前就已得到了能力。最近商品化的仪器有几种：①离子陷阱式，这是一种采用先进技术但并不昂贵的三维四极器，它成了GC-MS仪器的基础部件。②感应耦合等离子体质谱仪，与以前的痕量金属分析的质谱方法比较，其性能已相当完善。③混合式质谱仪，把多重四极器选择添加在高分辨扇形磁场仪器上，以便提供单个多用途仪器中的出色的质量测量和兼有标准质谱仪这两者的能力。④傅里叶变换质谱仪 (FTMS)，提供高分辨和宽广的质量范围，提高MS-MS能力，特别适合于探查离子-分子反应化学。它能进行快速扫描研究，有高的灵敏度和数据处理能力。

FTMS表明仪器正向变换质谱仪高速发展。该法由离子回旋加速器的共振实验引起，而后受到质量电荷比分析的回旋加速器原理的推动。FTMS的高分辨提供了令人信服的仪器性能数据。象对来自四氯乙烷的 m/Z 166其分辨为1.4和对来自水的 m/Z 18其分辨大于 10^8 。它也能完成MS-MS实验，此时分析的不同级是在空间上分开的，而分离是在时间上得到的。这就允许展宽为三级 (MS-MS-MS) 或更多级的实验。FTMS电离程序的选择受强磁场限制，较之离子解吸、

激光解吸能更快使用。为使性能最佳化FTMS需要很低的气压，这就造成与色谱对接困难，尽管也已报导了GC-MS组合。解决这种困难的可能方法，是采用四极器质量过滤器作为把离子注入进FTMS的器件。

FTMS的主要成功是在气相金属离子化学和离子-分子反应化学方面。采用计算机选定反应时间和控制平动能、离子能在室中的存储、反应和标征。研究S在Co⁺丁烷上的化学表明了这些能力。通过金属硫化作用逐步产生CoS_n (n=0, 1, 2, 3) 的一系列峰。在峰气压 10^{-6} 托时添加1, 2环硫乙烷，允许与Co⁺相互作用约250ms。之后所希望的产物CoS⁺通过所有其它离子从室中移去的方法进行专门选择出来。CoS⁺能够与 10^{-7} 托的丁烷作用约1秒，观测到两个产物的出现。CoC₄H₉⁺产物的结构通过碰撞引起的离解作用来揭示。观测到的这些产物表明C-H键活性引起的Co⁺-丁烷结构。

以质谱仪命名的仪器出现日益增多的种类，其应用范围之广令人吃惊。设计方便的轻便仪器长期用于大气和行星探索。用灵活质谱仪的环境实时监测早已完善成熟，并且MS-MS用于污染物的自动高速探查也已屡见不鲜。在线仪器已日益增多地用于工业生产的定量控制。可以这样说，此领域的任何一种新方法确立不久就会以全新的姿态在仪器原理中出现。在应用扇形分析器进行键研究和通过单个分析器期间的飞行时间测量都借助于MS-MS。当然，仍在进行尝试以便提高单级分析器的性能，首先是提高用于有机分析的能力。把扇形和四极器型组合的混合式仪器最能表现这一类尝试。这类仪器的商品化类型提供精确的质量测量，MS-MS谱，GC-MS和各种电离的方法，并且它们推动了象离子-分子反应的动能释放和转移能关系这类基本课题的研究。

六.最新成就和展望

我们可以预言，质谱仪不久将越来越广

泛地应用,许多实验将使用最新研制的新型仪器,并且由质谱仪得到的数据比传统质谱仪要不断增加。从下述事实可以看出我们的信心和结论是有充分根据的。最近已可买到改进设计的低本质谱仪。它们具有限定的质量范围(例如一种商品仪器为600道尔顿),并且限制在GC洗提液中电子碰撞。但是它们具有数据获取和处理能力。同时,已经研制出大量不同类型的高性能质谱仪。现在已可买到的类型有多级扇形、多级四极器、轻便的扇形—四极器组合、扇形—飞行时间组合、傅里叶变换型等。其中许多具有精确质量测定的能力。还有具有其它专门能力的象可变散射角、碰撞能和反应时间型。另外许多GC—MS工作已用选定离子监测而不是仔细研究完整的质量谱了。多维质谱仪增加了可能进行的实验类型,增强了下述趋势。使用扫描、仔细研究或数据获取系统使正在进行的问题最佳解决,特别引人注目的是仔细研究感兴趣的化合物或一组化合物。

许多有关质谱仪的最新实验,都使用新电离方法和新仪器的成功组合。考虑未来世界的需要,能够看到新类型实验的可能性,就使用质谱仪达到目的。例如采用分子的离子束制备宏观量的材料,特别是制备具有催化作用中所希望的化学性能的表面。已可得到这种类型的化学种类、平动能和同位素成分的控制,这种综合实验是让人关注的。离子注入和金属原子蒸汽实验达到了类似目的,但是实质上尚未探索更有意义的多原子的离子束的化学反应。在解吸电离实验中采用精密聚焦的探针束,对 μm 水平样品的有机成分成象,是第二种实验新类型。它在许多方面都取得了成功,包括直接检测纸的表面、薄层色谱图、电泳图。它也是元素分析的好方法。

一些新实验表明已超过了过去质谱仪的质量范围。例如,测量与非分子离解有关的能量由振动方式到平动方式的转移。这些量能用超常规灵敏质谱仪测量。能量探测限已小于 10^{-4}eV (约2卡/ml)。例如, α -卤乙酰

苯分子离子在每ml释放5—10卡的过程中产生苯甲酰阳离子,而碳氢化合物的电荷分离反应表明能量释放高达3eV。

在生物科学中,新型质谱仪的威力特别表现在质量范围和电离方面。许多类型的化合物用较早期的质谱仪只能取得有限成功或简直无法对付,现在就能深入研究了,象甾族化合物共轭的磷脂、糖肽、前列腺素等。高灵敏度作为重要手段用于说明以痕量得到的新化合物的结构。医学临床诊断应用,象诊断药物过剂量引起的昏迷病人和处理内分泌功能障碍时;随着仪器费用的不断下降,已变得越来越广泛。质谱仪在混合物直接分析中的能力,使它展览了在新陈代谢剖面图和药物代谢动力学(药物学中研究药物在体内定量分布情况的科学)中的应用。它的高分子特性、灵敏度和定量精度,在检测甲基化了的DNA时特别有用,而烷基取代的情况和程度是医学家所关心的。它最近还用于分析细菌培养中的抗肿瘤试剂。

分离化学是一个为人重视的学科,研究它的科学的方式定义是困难的,但仍可通过质谱仪中的最新进展加以很好说明。科学家的创造性是通过新型仪器的结构、新的仔细研究和数据操作方式、多维数据占优势的最佳检测来表示。生物学家寻求熟悉基本的仪器框架,并利用其技术和能力去研究最新产物,去揭示蛋白质结构从而阐明生命之谜。质谱仪的最新进展启示我们,现代分析化学和生物医学高歌猛进的时期已经到来。

参考文献

1. A. L. Burlingame et al, Anal. Chem. 1984, 56, P417R—467R
2. I. Howe et al, "Mass Spectrometry: Principles and Application", 2nd Edition, 1981
3. A. L. Burlingame et al, Anal. Chem. 1982, 54, P363R—400R
4. R. Lauber et al, "Organic Mass Spectrometry", 1983
5. A. L. Burlingame et al, Anal. Chem. 1980, 52, P217R—258R
6. A. L. Robinson. Science, 1985, 227, P1571