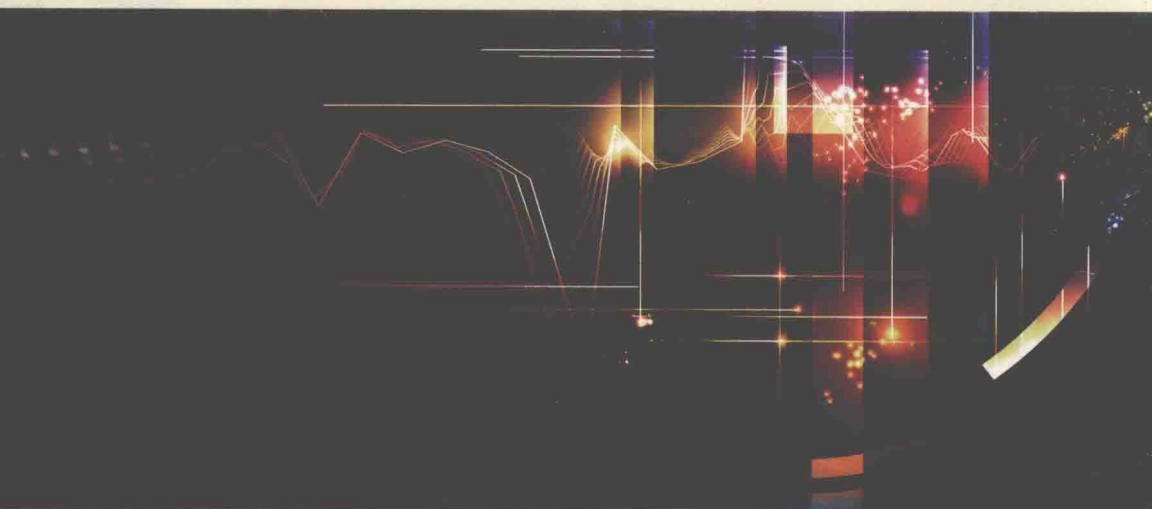


PRINCIPLES
AND
APPLICATIONS
OF
MASS
SPECTROMETRY



质谱分析技术 原理与应用

台湾质谱学会 © 编著
刘虎威 等 校订（简体中文版）



科学出版社

质谱分析技术原理与应用

台湾质谱学会 编著

刘虎威 等 校订（简体中文版）

科学出版社

北 京

图字：01-2018-7321 号

内 容 简 介

本书是台湾质谱学会集结众学者之力，编撰的一本质谱分析技术的入门教科书。全书包括质谱分析技术基本原理和质谱分析技术应用两部分。第1章对质谱仪进行概述；第2~8章为第一部分，从离子化方法，质量分析器，串联质谱分析，质谱与分离技术的结合，真空、检测与仪器控制系统，质谱数据解析，定量分析等方面阐明质谱分析技术基本原理；第9~13章为第二部分，讨论质谱分析技术在食品安全分析、蛋白质组学/代谢组学、环境与地球科学、药物与毒物分析以及医学上的应用。

本书可作为对质谱知识有兴趣者的初学入门书，大学与职技院校的质谱课程教科书，以及各相关行业领域专业人士的工具书和参考书。

图书在版编目(CIP)数据

质谱分析技术原理与应用 / 台湾质谱学会编著. —北京：科学出版社，2019.1

ISBN 978-7-03-059204-0

I. ①质… II. ①台… III. ①质谱法—分析方法 IV. ①O657.63

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 240398 号

责任编辑：刘 冉 / 责任校对：赵桂芬
责任印制：肖 兴 / 封面设计：东方人华

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码：100717

<http://www.sciencep.com>

三河市骏杰印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019年1月第一版 开本：720×1000 1/16

2019年1月第二次印刷 印张：26 3/4

字数：540 000

定价：160.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换)

简体中文版序

台湾质谱学会组织几位学者撰写了《质谱分析技术原理与应用》一书，我有幸先睹为快，读后颇有收获。这既是一本很好的质谱入门教科书，又是一本系统的专业著作。阵容强大的作者队伍均来自科研第一线，而且是在质谱研究领域卓有建树的知名学者。该书内容几乎涵盖了当今质谱发展的各个方面，既阐述了质谱技术的原理，又详细介绍了各种质谱仪器的构造，还专门讨论了质谱在诸多领域的应用。无论对于新入科研之门的学生和实验人员，还是在质谱领域工作多年的研究人员，此书都会是很有价值的参考书，因此，很高兴看到此书简体中文版出版，以惠及更多读者。

质谱技术是 20 世纪发展起来的最重要的分析技术之一，其原理可以追溯到 1906 年诺贝尔物理学奖得主 Joseph John Thomson 的工作，他发现了电荷在气体中的运动现象，并于 1910 年获得了第一张质谱图。其后，1922 年 Francis William Aston 因采用质谱技术发现了同位素而获得诺贝尔化学奖，1989 年诺贝尔物理学奖颁给了两位发明离子阱质谱技术的科学家，Wolfgang Paul 和 Hans Georg Dehmelt。2002 年的诺贝尔化学奖则是颁给了发明电喷雾电离技术的 John Bennet Fenn 和发明基质辅助激光解吸电离技术的田中耕一。此外，Ernest Orlando Lawrence 因为发明回旋加速器而获得了 1939 年的诺贝尔物理学奖，后来人们利用测量离子的回旋共振频率发明了世界上最高分辨率的 FT-ICR 质谱。还有，从 1911 年诺贝尔物理学奖的成果“热辐射规律”、1943 年诺贝尔物理学奖的成果“分子束”到 1986 年诺贝尔化学奖的成果“交叉分子束”，以及 1996 年诺贝尔化学奖的成果“发现碳 60”，均与质谱密切相关。今天，质谱既可用于分析无机元素，包括同位素，又可用于分析有机小分子，还可用于分析生物大分子，在生命科学、材料科学、环境科学、药物研发和精准药疗、食品安全和石油化工等领域发挥着巨大而不可替代的作用。随着科学技术的发展，质谱的分析能力越来越强大，在方方面面的应用也越来越普遍。而越来越多的研究和使用者，也就自然能发现这本著作的价值。

近年来，中国大陆的质谱研究发展极快，从业人员越来越多，有关质谱的著作也出版了不少，但是，我仍然认为读者能够从本书对质谱的系统介绍中获益，这也是我极力推荐出版简体中文版的原因。参加简体中文版校订的人员有：刘虎威（目录、第 1 章和附录）、白玉（第 2, 3 章和英汉名词对照索引）、聂宗秀

(第4~7章)、陈焕文(第8, 12, 13章)、辛培勇(第9~11章)。在本书出版之际,我真诚地感谢这几位青年学者所付出的辛勤劳动。感谢台湾质谱学会同仁的信任,特别是负责联络和进一步编辑工作的陈颂方博士、廖宝琦博士和李茂荣教授,没有他们的鼓励和帮助,简体中文版很难这么快出版。

由于校订者水平有限,加之有些专业术语在大陆和台湾有一些差异,简体中文版难免有不足甚至谬误之处,敬请读者批评指正。希望本书的出版也能促进海峡两岸质谱学者的交流,共同推动质谱技术的发展。

是为序。

刘虎威

2018年3月4日于北京·燕园

序

质谱分析技术在近年来广泛地应用环境检测、地学与材料科学、食品安全、临床检验、药物与毒物、生物医学研究等领域，应用层面包罗万象。“质谱仪”这一名词开始见诸报章杂志，从学术象牙塔渐渐走入您的日常生活。在此背景之下，接触到质谱知识的专业工作者也急速增长，每年台湾质谱学会开设的训练课程均受到极大欢迎，参与者众多。目前台湾市面上可以买到多本极佳的英文基础质谱教科书，但没有合适的中文入门书籍。经学会历任四位理事长何国荣、李茂荣、谢建台、陈玉如与有识之士的倡议，获得全体理监事赞同决议，集结台湾众学者之力，编撰了这本入门教科书，在学会成员的殷切期盼下出版，希望能满足读者的需求。

从设计理念来讲，本书专为下列读者量身打造，内容力求深入浅出，期望能够伴随读者们共同成长，轻松愉快地了解质谱分析技术的基本原理与应用。本书是：

- (1) 对质谱知识有兴趣者的初学入门书；
- (2) 大学与职技院校的质谱课程教科书；
- (3) 各相关行业领域专业人士的参考书。

参与本书写作与编辑的人很多，他们默默努力耕耘付出，本书才得以完成。以下列出他们的贡献，在此代表学会与读者，向他们献上最高的敬意，谢谢大家！

参与本书写作与编辑的人员（按繁体中文原版姓名笔画排序）

作者（加下划线者负责各章统稿）：

- 第1章 何国荣 陈玉如
第2章 廖宝琦 王亦生 陈逸然 曾美郡 黄友利 赖建成
第3章 彭文平 何彦鹏
第4章 许邦弘 李福安 赖建成
第5章 陈朝荣
第6章 王亦生 林俊利
第7章 陈颂方
第8章 陈逸然
第9章 李茂荣 何彦鹏 谢建台
第10章 陈玉如 卓群恭 陈颂方 廖宝琦

第 11 章 丁望贤 王家麟 游镇烽

第 12 章 陈皓君 王胜盟 李茂荣 廖宝琦 蔡东湖

第 13 章 陈月枝 何彦鹏 卓怡孜

审稿小组：王亦生 傅明仁 廖宝琦

编审委员：王亦生 何国荣 李茂荣 陈玉如 傅明仁 廖宝琦

编辑助理：柯旻欣 黄佳政 蔡舒涵

绘图：黄佳政 颜凯均

封面设计：李尚竹

校稿：李 珣 林依欣 柯旻欣 张可耕 曹嘉云 许仁译

陈崇宇 黄佳政 杨宜芳 蔡家烽 蔡舒涵 钟怡宁

全华出版社：许为婷 陈怡惠 黄立良 杨素华

因为参与写作的人数极多，要求全书文字标准整齐便成为艰巨的任务，我们在编辑过程中尽了最大的努力，试着呈现入门教科书的效果给读者。要特别感谢编审委员们鼎力相助，经过无数冗长的编审会议，数度挑灯夜战，才能有眼前虽不完美，但是大家都觉得已经尽力了的成果。王亦生与何国荣两位委员付出最多心血，编辑团队铭记在心，特别在此致意。

作者团队网罗各界质谱专家，虽然丰富了本书的广度与深度，但也让编辑工作庞杂困难。虽然经过多次校稿，估计本书仍难免于错误。如果读者发现任何值得修正之处，恳请您与出版社联系，提供您的宝贵意见作为日后本书修订再版时的参考。

台湾质谱学会 谨识

第四届出版委员会成员：廖宝琦（召集人） 李茂荣 张耀仁 陈皓君

陈颂方 彭文平

第五届出版委员会成员：陈颂方（召集人） 李茂荣 陈怡婷 陈朝荣 陈皓君

第四届理监事成员（按繁体中文原版姓名笔画排序）

理事长：陈玉如

秘书长：王亦生

常务理事：李茂荣 何国荣 傅明仁 廖宝琦 赖建成 谢建台

常务监事：孙毓璋

理事：朱达德 何彦鹏 李宏萍 李德仁 卓群恭 林鼎信 凌永健

张耀仁 陈月枝 陈仲瑄 陈淑慧 陈皓君 陈逸然 彭文平

监事：何永皓 许秀容 陈颂方 麦富德 刘俊升 郑净月

第五届理监事成员（按繁体中文原版姓名笔画排序）

理 事 长：廖宝琦

秘 书 长：张权发

常务理事：王亦生 何彦鹏 何国荣 李茂荣 陈逸然 傅明仁

常务监事：孙毓璋

理 事：王少君 古国隆 朱达德 李德仁 邱继辉 张耀仁 陈仲瑄

陈怡婷 陈淑慧 陈朝荣 陈皓君 陈颂方 麦富德 曾素香

监 事：卓群恭 林震煌 凌永健 陈玉如 曾美郡 赖建成

2015 年 9 月

目 录

第 1 章 一种功能强大的分析仪器——质谱仪	1
1.1 质谱仪的构造与质谱图	1
1.1.1 质谱仪的基本原理与构造	1
1.1.2 质谱图及基本名词	3
1.2 质谱仪的定性鉴定与高灵敏检测能力	4
1.2.1 质谱仪的定性功能	4
1.2.2 质谱仪分析混合物的功能	5
1.2.3 质谱仪的高灵敏检测能力	6
1.3 日新月异的质谱技术	6

第一部分 质谱分析技术基本原理

第 2 章 离子化方法	11
2.1 电子电离	13
2.2 化学电离	16
2.2.1 质子转移化学电离	19
2.2.2 电荷交换化学电离	20
2.2.3 电子捕获负离子化学电离	21
2.3 快速原子轰击	21
2.3.1 快速原子轰击原理	21
2.3.2 液相基质作用	23
2.3.3 样品配制	23
2.3.4 快速原子轰击法的应用及谱图分析	24
2.4 激光解吸电离与基质辅助激光解吸电离	25
2.4.1 激光条件	27
2.4.2 离子化反应机理	29
2.4.3 基质辅助激光解吸电离分析技术特性	30
2.4.4 基质辅助激光解吸电离样品配制法	32

2.5	大气压化学电离与大气压光致电离	33
2.5.1	大气压化学电离	33
2.5.2	大气压光致电离	35
2.5.3	大气压化学电离与大气压光致电离的异同	36
2.6	电喷雾电离与纳喷雾电离	37
2.6.1	电喷雾离子源	37
2.6.2	基质效应	41
2.6.3	纳喷雾电离	42
2.7	常压敞开式电离	45
2.7.1	解吸电喷雾电离	46
2.7.2	实时直接分析	47
2.8	二次离子质谱	48
2.8.1	空间分布与深层剖面分析	49
2.8.2	动态与静态二次离子质谱	51
2.9	电感耦合等离子体质谱	53
2.9.1	电感耦合等离子体质谱仪的组成与分析原理	53
2.9.2	电感耦合等离子体离子源	54
2.10	离子化方法的选择与应用实例	56
2.10.1	离子化方法的选择	56
2.10.2	应用实例	59
	参考文献	62
第3章	质量分析器	68
3.1	扇形磁场质量分析器	70
3.1.1	磁场单聚焦质量分析器	70
3.1.2	磁场双聚焦质量分析器	71
3.1.3	双聚焦质谱仪的串联质谱分析	73
3.2	傅里叶变换离子回旋共振质量分析器	76
3.2.1	质量分析器	76
3.2.2	离子回旋运动	77
3.2.3	离子阱内实际的离子运动	78
3.2.4	离子激发与检测	79
3.2.5	离子检测的模式	80
3.2.6	操作模式	81
3.2.7	质量分辨能力	81
3.2.8	捕获电压影响下的质量检测极限	82

3.3 飞行时间质量分析器	83
3.3.1 线性飞行时间质量分析器	83
3.3.2 线性飞行时间质量分析器质量分辨能力的提升	86
3.3.3 反射飞行时间质量分析器	88
3.3.4 正交加速飞行时间质量分析器	90
3.3.5 反射飞行时间质量分析器的源后衰变分析	91
3.4 四极杆与四极离子阱质量分析器	93
3.4.1 四极杆质量分析器的原理与操作模式	94
3.4.2 四极离子阱质量分析器的原理与操作模式	97
3.4.3 四极离子阱实际操作上的考虑	102
3.4.4 二维线性离子阱质量分析器	104
3.5 轨道阱质量分析器	105
3.6 质量分析器的选择与应用	108
参考文献	109
第4章 串联质谱分析	112
4.1 空间串联质谱仪	114
4.1.1 三重四极杆质谱仪	114
4.1.2 以飞行时间串联质谱仪进行串联质谱分析	115
4.2 时间串联质谱仪	116
4.2.1 以三维离子阱质谱仪进行时间串联质谱分析	117
4.2.2 以二维线性离子阱质谱仪进行时间串联质谱分析	121
4.3 杂合质谱仪	123
4.3.1 四极杆飞行时间杂合质谱仪	124
4.3.2 线性离子阱/傅里叶变换离子回旋共振分析器杂合质谱仪与线性离子阱/轨道阱杂合质谱仪	127
4.3.3 四极杆/轨道阱杂合质谱仪	129
4.3.4 其他形式的杂合质谱仪	130
4.4 串联质谱的扫描分析模式	131
4.4.1 产物离子扫描	131
4.4.2 前体离子扫描	133
4.4.3 中性丢失扫描	133
4.4.4 选择反应监测	133
4.5 离子活化	134
4.5.1 碰撞诱导解离	135

4.5.2 电子捕获解离与电子转移解离·····	138
4.5.3 特殊类型的离子活化过程·····	141
参考文献·····	143
第5章 质谱与分离技术联用·····	145
5.1 质谱与分离技术的结合·····	145
5.2 柱分离效率与塔板高度·····	147
5.3 气相色谱-质谱·····	149
5.3.1 谱图数据库鉴定·····	151
5.3.2 快速气相色谱-质谱仪·····	151
5.3.3 二维气相色谱-质谱仪·····	152
5.4 液相色谱-质谱·····	153
5.4.1 超高效液相色谱-质谱仪·····	154
5.4.2 纳升级流速液相色谱-质谱仪·····	154
5.5 毛细管电泳-质谱·····	156
5.5.1 毛细管电泳与电渗流·····	159
5.5.2 临床应用·····	161
5.6 离子淌度质谱·····	161
5.7 色谱-质谱数据采集模式·····	162
参考文献·····	164
第6章 真空、检测与控制系统·····	166
6.1 真空系统·····	166
6.1.1 真空基本原理·····	166
6.1.2 常用的抽气设备·····	169
6.1.3 真空压力计·····	171
6.2 离子检测器·····	173
6.2.1 无增益式离子检测器·····	173
6.2.2 增益式离子检测器·····	176
6.3 仪器控制系统·····	180
6.3.1 电源控制系统·····	182
6.3.2 同步与时序控制系统·····	183
6.3.3 数据采集系统·····	184
参考文献·····	185

第7章 质谱数据解析	187
7.1 质谱数据介绍	187
7.1.1 整数质量、精确质量、单一同位素质量	188
7.1.2 同位素含量与分布、平均质量	190
7.1.3 质量分辨率对谱图/质量准确度的影响	192
7.2 电子轰击电离谱图解析	194
7.2.1 电子轰击电离谱图简介	194
7.2.2 氮规则与不饱和键数量规则	195
7.2.3 谱图解读的简易指导原则	196
7.3 软电离法谱图解析	197
7.3.1 带多电荷谱图分析	197
7.3.2 软电离电喷雾电离的串联质谱分析谱图	201
7.4 计算机辅助质谱图解析	202
参考文献	203
第8章 定量分析	204
8.1 定量专一性	205
8.2 灵敏度、检测限与校准曲线	207
8.3 使用质谱进行定量分析的方法	209
8.3.1 外标法	209
8.3.2 标准加入法	209
8.3.3 同位素内标法	210
8.3.4 同位素标定定量法	211
8.4 分离与质谱技术的结合对定量分析的重要性及注意事项	214
参考文献	216

第二部分 质谱分析技术应用

第9章 食品安全分析	219
9.1 质谱应用于食品中有毒物质的分析	219
9.1.1 食品中有毒物质的检测方法	220
9.1.2 质谱检测技术	221
9.1.3 各种样品前处理技术结合质谱技术在食品有毒物质检测中的应用	226

9.2 质谱方法在转基因食品检测上的应用	231
9.2.1 转基因作物	231
9.2.2 转基因食品的检测方法	233
9.2.3 质谱方法检测转基因食品	235
9.3 常压敞开式离子化质谱法用于食品安全快速筛检分析	238
9.3.1 常压敞开式离子化技术	239
9.3.2 常压敞开式离子化技术应用实例	241
9.3.3 未来展望	244
参考文献	245
第 10 章 蛋白质组学/代谢组学	250
10.1 质谱多肽测序与蛋白质鉴定	250
10.1.1 蛋白质定性的早期发展历史与从头测序法	251
10.1.2 检索数据库测序	253
10.1.3 蛋白质鉴定流程与注意事项	255
10.1.4 质谱分析法的置信度	256
10.2 以质谱技术为基础的蛋白质组定量分析	257
10.2.1 二维电泳	258
10.2.2 液相色谱-质谱定量法	259
10.2.3 以液相色谱-质谱进行蛋白质定量分析	261
10.2.4 稳定同位素标记定量法	262
10.2.5 免标定量法	266
10.3 蛋白质翻译后修饰的质谱分析	267
10.3.1 磷酸化翻译后修饰的质谱分析	268
10.3.2 糖基化翻译后修饰的质谱分析	274
10.4 质谱技术应用于代谢组学分析	278
10.4.1 质谱仪在代谢组学中的应用	278
10.4.2 代谢组学分析策略	279
10.4.3 代谢组学分析流程	280
参考文献	284
第 11 章 环境与地球科学	287
11.1 在水、土壤与废弃物检测中的应用	287
11.1.1 气相色谱-质谱的应用	289
11.1.2 液相色谱-质谱的应用	290
11.1.3 化学电离法的应用	292

11.1.4	电感耦合等离子体质谱的应用	295
11.1.5	混合串联质谱技术的应用	295
11.2	在大气科学研究上的应用	298
11.2.1	实时监测质谱法的起步	299
11.2.2	实时监测质谱技术简介	300
11.2.3	质子转移反应质谱仪原理	302
11.2.4	质子转移反应质谱在大气环境监测中的应用	306
11.3	在地球科学研究上的应用	311
11.3.1	多收集器质谱仪	311
11.3.2	热电离质谱仪的应用	312
11.3.3	气体源质谱仪的应用	314
11.3.4	二次离子质谱仪的应用	315
11.3.5	加速器质谱法的应用	317
11.3.6	电感耦合等离子体质谱仪的应用	317
11.3.7	多收集器电感耦合等离子体质谱的应用	318
11.3.8	激光烧蚀电感耦合等离子体质谱仪的应用	319
	参考文献	320
第 12 章	药物与毒物	323
12.1	质谱技术在药物代谢研究中的应用	323
12.1.1	药物代谢简介	324
12.1.2	代谢组和代谢组学	325
12.1.3	质谱技术用于代谢物的鉴定	325
12.1.4	样品前处理技术	327
12.1.5	质谱技术对药物代谢物检测的应用	327
12.1.6	高分辨质谱用于药物代谢物研究	331
12.2	质谱技术在药物分析中的应用	332
12.2.1	液相色谱-串联质谱在药代动力学中的应用	332
12.2.2	液相色谱-串联质谱用于药物剂型设计的开发	334
12.2.3	液相色谱-串联质谱用于中草药分析	336
12.3	毒品与管制药品分析	337
12.3.1	毒品与管制药品	337
12.3.2	气相色谱-质谱在毒品与管制药品分析中的应用	338
12.3.3	液相色谱-质谱在毒品与管制药品分析中的应用	341
12.4	DNA 与蛋白质加合物的分析	343
12.4.1	DNA 加合物的分析	343

12.4.2 蛋白质加合物的分析	350
12.5 毒物暴露评估	353
12.5.1 环境监测	355
12.5.2 生物监测	356
参考文献	358
第 13 章 医学上的应用	362
13.1 液相色谱-串联质谱应用在临床检验的现状与发展	362
13.1.1 内分泌激素检测	364
13.1.2 新生儿筛查	365
13.1.3 新的临床应用——多肽与蛋白质的分析	365
13.2 基质辅助激光解吸电离质谱在临床诊断中的应用	366
13.2.1 鉴定微生物	367
13.2.2 确认单核苷酸多态性	367
13.2.3 在体液内检测生物标志物	367
13.2.4 研究组织上特定生化分子的分布	371
13.3 用于临床检验的其他质谱法	372
13.3.1 常压敞开式质谱法	372
13.3.2 检验气体生物标志物的质谱法	373
13.4 质谱分析在鉴定致病细菌中的应用	374
13.4.1 样品处理与质谱法	375
13.4.2 临床医学的实际应用	383
13.5 真菌的检测	384
13.6 病毒的检测	385
参考文献	386
附录 MALDI 基质分子及其用途	391
英汉名词对照索引	396

第 01 章

一种功能强大的分析仪器——质谱仪

质谱仪 (Mass Spectrometer) 是一种分析质量 (Mass) 的仪器, 可进而鉴定分子结构及定量分析。纵观其发展历程, 质谱的发展速度近似于指数曲线, 近年来越来越快速地成长, 已成为当今分析化学功能强大的设备。一般而言, 课题越重要, 参与的人越多。美国质谱年会每年有超过 3000 篇的口头及墙报论文发表, 超过 6000 人与会, 没有哪一种分析仪器具有类似的会议规模。由于质谱仪具有结构鉴定能力强大、灵敏度高、分析范围广、分析速度快、与色谱仪兼容性高等特点, 是应用范围相当广泛的分析仪器。小至半导体组件的微量金属元素, 大至血液中分子量达数十万的蛋白质分子, 质谱仪无论在日常分析还是学术研究上都扮演着重要的角色, 是医药、生物工程、环境及化学领域极为重要的分析仪器。

1.1 质谱仪的构造与质谱图

1.1.1 质谱仪的基本原理与构造

顾名思义, 质谱仪是测定物质质量的仪器, 基本原理为将分析样品 (气、液、固相) 电离 (Ionization) 为带电离子 (Ion), 带电离子在电场或磁场的作用下可以在空间或时间上分离:



这些离子被检测器 (Detector) 检测后即可得到其质荷比 (Mass-to-Charge Ratio, m/z) 与相对强度 (Relative Intensity) 的质谱图 (Mass Spectrum), 进而推算出分析物中分子的质量。透过质谱图或精确的分子量测量可以对分析物做定性分析, 利用检测到的离子强度可做准确的定量分析。