



ORGANIC MASS
SPECTROMETRY
AND ITS APPLICATIONS

有机质谱法
及其应用

盛龙生 编著



化学工业出版社



ORGANIC MASS
SPECTROMETRY
AND ITS APPLICATIONS

有机质谱法
及其应用

盛龙生 编著



化学工业出版社

·北京·

本书分上下两篇，内容涵盖了有机质谱法的主要方面。

上篇主要介绍有机质谱方法，包括有机质谱的概念术语、离子化方法、仪器、联用技术、数据处理和谱图解析。对基质辅助激光解吸/离子化（MALDI）和电喷雾离子化（ESI）等大气压离子化（API）和衍生技术、复杂样品分析数据的处理和挖掘、有机质谱的解析等进行了重点讨论。

下篇介绍了有机质谱法在药物分析、食品安全、环境监测和生命科学等领域的应用，给出了基本应用原理及规律，同时辅以大量实例对分析过程做了详细阐述。

本书可作为分析化学特别是质谱分析领域的初学者及入门不久的分析测试技术人员的学习用书，也可供食品、药品、农药、环境分析和生命科学领域的研究人员参考阅读。

图书在版编目（CIP）数据

有机质谱法及其应用 / 盛龙生编著. —北京：化学工业出版社，2016.10

ISBN 978-7-122-27981-1

I. ①有… II. ①盛… III. ①有机分析—质谱法
IV. ①O657.63

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2016）第 208497 号

责任编辑：傅聪智

文字编辑：李 玥

责任校对：王 静

装帧设计：刘丽华

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）

印 装：中煤（北京）印务有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 20 彩插 1 字数 541 千字 2018 年 3 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686） 售后服务：010-64518899

网 址：<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

定 价：88.00 元

版权所有 违者必究

随着我国经济和各项事业的发展,高等院校、科研院所、监测检验机构和大型企业等相继引进了大量先进的质谱仪器和有关设备。有机质谱法在我国得到了迅速的发展,已成为食品、药品、农药、环境分析和生命科学研究等领域必不可少的有力工具。另外,不断扩大的从业人员队伍需要得到进一步的培训。有机质谱法及其联用技术涉及广泛的原理、知识、方法和技能,需要结合实际工作不断地学习。编写本书的目的是希望借此能对初学者及入门不久的质谱工作者的成长有所帮助。

上篇为方法篇。第1章概述中主要讨论的是质谱法的基本概念和术语,因为恰恰是这些最基本的东西,往往不被重视,在市面上出现的中文仪器样本、应用报告和讲座中,常常出现不正确或不恰当的概念和术语。建议读者仔细阅读第1章中的有关内容,并参阅所附的参考文献:国际纯粹和应用化学联合会(IUPAC)2013年推荐的“有关质谱法的术语”,以及“准确质量测定:术语和数据处理”。在本书的其他章节中,涉及有关术语的,也已分别加以说明。

质谱法的迅速发展,与仪器的进步及新的离子化方法的发展密切相关。离子化方法的研究是质谱法中最活跃的领域。在第2章离子化方法中,电喷雾离子化(ESI)和基质辅助激光解吸/离子化(MALDI)是目前最重要、应用范围最广的两种技术,因此,对其离子化机理、实验方法及发展,如表面增强激光解吸/离子化(surface-enhanced laser desorption/ionization, SELDI)、表面辅助激光解吸/离子化(surface-assisted laser desorption/ionization, SALDI)、纳升电喷雾离子化(nano ESI)和原环境电喷雾离子化(native ESI)等均进行了讨论。

其他大气压离子化方法,除了大气压化学离子化(APCI)、大气压光离子化(APPI)和大气压MALDI(APMALDI)外,解吸电喷雾离子化(desorption electrospray ionization, DESI)和直接实时分析(direct analysis in real time, DART)的发展引人注目,这两种敞开式离子源(ambient ionization)的出现,启发了众多相关技术的产生。也可以说它们是ESI相关技术、LDI相关技术、APCI相关技术和APPI相关技术。

第3章讨论质量分析器,这是质谱仪的主体。质谱法是用质谱仪研究物质的方法。质谱仪涉及许多理论、方法和技术。本章中讨论了常用的各种质量分析器,包括分辨率最高的傅里叶变换离子回旋共振质谱仪(Fourier transform ion

cyclotron resonance mass spectrometer, FTICR MS) 和最新的静电场轨道离子阱 (Orbitrap)。对串联质谱法和杂交仪器, 结合实际详细讨论了质谱扫描或采集方式, 并涉及碰撞诱导解离 (CID)、电子捕获解离 (ECD) 和电子转移解离 (ETD) 等离子活化方法。

进样系统或联用技术是样品分析的关键, 本书讨论了 LC-MS、GC-MS 和 CE-MS, 并较详细地介绍了离子淌度谱仪 (ion-mobility spectrometer, IMS) 与液相色谱仪及质谱仪的联用 (LC-IMS-MS), 这是一种正在快速发展的强有力的分析系统。

复杂样品的色谱-质谱数据处理是分析工作的一个重要环节。在基因组学之后, 蛋白质组学、代谢组学等一系列组学研究的兴起, 对色谱-质谱数据处理提出了更高的要求。因为以色谱-质谱法为基础的方法, 在复杂样品中可能检出数以千计的谱峰, 这样复杂的数据需要自动处理。在第 4 章中, 我们结合应用实例, 讨论了背景扣除、谱峰检测和成分鉴别等技术, 包括提取离子色谱 (EIC)、产物离子过滤 (PIF)、中性丢失过滤 (NLF)、质量差值过滤 (MDF)、分子特征提取 (MFE)、数据库及质谱库检索等问题。

第 5 章质谱解析中, 除了基本的质谱裂解反应外, 重点讨论了大气压离子化质谱 (API MS) 的解析, 包括有机小分子 API MS 的解析及生物大分子质谱的解析。

下篇是应用篇, 主要介绍了有机质谱法在药物分析、食品安全、环境监测和生命科学四个方面的应用。这些领域的工作, 在很大程度上促进了有机质谱的发展。在这些应用实例中, 根据工作需要, 采用了不同的方法、仪器和相关技术, 以及数据处理、分析和解析, 建议读者必要时与上篇中的有关内容联系起来, 加深理解。笔者引用文献时, 尽量保持应用实例主要内容的完整性, 以供读者参考。复杂样品的预处理十分重要, 由于篇幅限制, 本书仅提供了经过优化后的最终方法, 对于优化过程, 请读者阅读文献原文。

在本书的每一章后, 均列出了参考文献, 以便读者深入学习。

王颖博士对全书进行了核对并标注了图表的中英文, 中国药科大学有关领导、仪器公司和笔者的同事、朋友对本书的编写给予了支持, 化学工业出版社为本书的出版提供了资助, 此处一并表示感谢!

本书的内容涉及有机质谱仪器、方法、技术和应用的主要方面。因学识有限, 不当之处请予以指正。

编著者

英文缩写	英文全称	中文名称
APCI	atmospheric pressure chemical ionization	大气压化学离子化
API	atmospheric pressure ionization	大气压离子化
APMALDI	atmospheric pressure matrix assisted laser desorption/ionization	大气压基质辅助激光解吸/离子化
APPI	atmospheric pressure photoionization	大气压光离子化
ASAP	atmospheric pressure solids analysis probe	大气压固体分析进样杆
BIRD	blackbody infrared radiative dissociation	黑体红外辐射解离
CAD	collision activated dissociation	碰撞活化解离
CCS	collision cross-section	碰撞截面积
CE	capillary electrophoresis	毛细管电泳
CI	chemical ionization	化学离子化
CID	collision induced dissociation	碰撞诱导解离
CZE	capillary zone electrophoresis	毛细管区域电泳
DART	direct analysis in real time	直接实时分析
DCI	direct chemical ionization	直接化学离子化
DESI	desorption electrospray ionization	解吸电喷雾离子化
DIOS	desorption/ionization on silicon	硅上解吸/离子化
DIP	direct inlet probe	直接进样杆
DMA	differential mobility analyzer	示差淌度分析器
DMS	differential mobility spectrometer	示差淌度谱仪
DTIMS	drift time ion mobility spectrometer	漂移时间离子淌度谱仪
ECD	electron capture dissociation	电子捕获解离
EESI	extractive electrospray ionization	萃取电喷雾离子化
EI	electron impact ionization	电子轰击离子化
EIC	extracted ion chromatogram	提取离子色谱
EID	electro-induced dissociation	电子诱导解离
EM	electron multiplier	电子倍增器
ESI	electrospray ionization	电喷雾离子化
ETD	electron transfer dissociation	电子转移离子化
FAB	fast atom bombardment	快原子轰击
FAIMS	field asymmetric waveform ion mobility spectrometer	场非对称波形离子淌度谱仪
FD	field desorption	场解吸
FSOT	fused silica open tubular column	熔融二氧化硅空心柱
FT	Fourier transform	傅里叶变换

英文缩写	英文全称	中文名称
FTICR	Fourier transform ion cyclotron resonance	傅里叶变换离子回旋共振
FWHM	full width at half maximum	半峰宽
GC	gas chromatography	气相色谱法
GD	glow discharge	电晕放电
GE	gel electrophoresis	凝胶电泳
GFC	gel filter chromatography	凝胶过滤色谱法
GPC	gel permeation chromatography	凝胶渗透色谱法
HPLC	high performance liquid chromatography	高效液相色谱法
ICR	ion cyclotron resonance	离子回旋共振
IEC	ion-exchange chromatography	离子交换色谱法
IEF	isoelectric focusing	等电聚焦
IMS	ion mobility spectrometry	离子淌度谱法
IPF	isotope pattern filtering	同位素图形过滤
IR	infrared	红外
IRMPD	infrared multiphoton dissociation	红外多光子解离
IT	ion trap	离子阱
iTRAQ	isobaric tags for relative and absolute quantitation	同位素标记相对和绝对定量
IT-TOF	ion trap-time-of-flight	离子阱-飞行时间
LA	laser ablation	激光烧蚀
LC	liquid chromatography	液相色谱法
LDI	laser desorption/ionization	激光解吸/离子化
LIT	linear ion trap	线形离子阱
LIT-FTICR	linear ion trap-Fourier transform ion cyclotron resonance	线形离子阱-傅里叶变换离子回旋共振
LIT-Orbitrap	linear ion trap-Orbitrap	线形离子阱-静电轨道场离子阱
LSIMS	liquid secondary ion mass spectrometry	液体二次离子质谱法
MALDI	matrix-assisted laser desorption/ionization	基质辅助激光解吸/离子化
MCP	microchannel plate	微通道板
MD	mass defect	质量差值
MDF	mass defect filtering	质量差值过滤
MFE	molecular feature extract	分子特征提取
MPI	multiple photon ionization	多光子离子化
MRM	multiple reaction monitoring	多反应监测
MR-TOF	multiple reflection time-of-flight	多反射飞行时间
MS	mass spectrometry	质谱
MSI	mass spectrometry imaging	质谱成像
MS/MS	mass spectrometry/mass spectrometry	质谱/质谱
MS ⁿ	MS/MS of higher generations	多级质谱
MT-TOF	multiple turn time-of-flight	多次旋转飞行时间
nano ESI	nano flow electrospray ionization	纳升流速电喷雾离子化
NLF	neutral loss filtering	中性丢失过滤
NPC	normal-phase chromatography	正相色谱法
OPLS-DA	orthogonal partial least squares discriminant analysis	正交偏最小二乘判别分析
OTC	open tubular column	空心柱
PCA	principal component analysis	主成分分析

英文缩写	英文全称	中文名称
PD	plasma desorption; photodissociation	等离子解吸; 光解离
pI	isoelectric point	等电点
PI	photoionization	光离子化
PIF	product ion filtering	产物离子过滤
PLS-DA	partial least squares discriminant analysis	偏最小二乘判别分析
PSD	post-source decay	源后裂解
q	quadrupole (or hexapole/octapole) used as collision chamber	四极(或六极/八极)用作碰撞池
Q	quadrupole, quadrupole mass filter	四极, 四极质量过滤器
Q-FTICR	quadrupole-Fourier transform ion cyclotron resonance	四极-傅里叶变换离子回旋共振
QIT	quadrupole ion trap (Paul trap)	四极离子阱(Paul 阱)
Q-LIT-Orbitrap	quadrupole-linear ion trap-Orbitrap	四极-线形离子阱-静电轨道场离子阱
Q-Orbitrap	quadrupole-Orbitrap	四极-静电轨道场离子阱
Q-q-LIT(QTRAP)	quadrupole-q-linear ion trap	四极-q-线形离子阱
QqQ	triple quadrupole	三重四极
Q-TOF	quadrupole-time-of-flight	四极-飞行时间
QuEChERS	Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe	快速, 容易, 便宜, 有效, 可靠, 安全
RF	radio frequency	射频
RPC	reversed-phase chromatography	反相色谱法
SALDI	surface-assisted laser desorption/ionization	表面辅助激光解吸/离子化
SCI	self chemical ionization	自身化学离子化
SEC	size exclusion chromatography	体积排斥色谱法
SELDI	surface-enhanced laser desorption/ionization	表面增强激光解吸/离子化
SFC	supercritical fluid chromatography	超临界流体色谱法
SID	surface-induced dissociation	表面诱导解离
SIM	selected ion monitoring	选择离子监测
SIMS	secondary ion mass spectrometry	二次离子质谱法
SORI	sustained off-resonance irradiation	持续偏共振照射
SPE	solid phase extract	固相萃取
SPME	solid phase micro-extraction	固相微萃取
SRM	selected reaction monitoring	选择反应监测
SWIFT	stored waveform inverse Fourier transform	储存波形逆傅里叶变换
TDC	time-to-digital converter	时间-数字转换器
TIC	total ion current	总离子流
TICC	total ion current chromatogram	总离子流色谱
TOF	time-of-flight	飞行时间
TOF-TOF	tandem time-of-flight	串联飞行时间
TSI	thermospray ionization	热喷雾离子化
TWIMS	travelling wave ion mobility spectrometer	迁移波离子淌度谱仪
UPLC	ultra performance liquid chromatography	超高效液相色谱法
UV	ultraviolet	紫外
WCOT	wall coated open tubular	壁涂空心柱
ZE	zone electrophoresis	区域电泳

上篇 有机质谱方法

1 概述	2
1.1 质谱法及基本术语	2
1.2 质谱法简史	4
1.3 质谱信息	5
1.3.1 准确质量	5
1.3.2 元素组成	6
1.3.3 同位素丰度	7
1.3.4 不饱和度	7
1.3.5 氮规律	7
1.3.6 质谱峰强度与质谱定量	8
参考文献	9
2 离子化方法 (离子源)	10
2.1 电子轰击离子化 (EI)	10
2.2 化学离子化 (CI)	11
2.3 激光解吸离子化 (LDI)	13
2.3.1 基质辅助激光解吸/离子化 (MALDI)	13
2.3.2 表面增强激光解吸/离子化 (SELDI)	18
2.3.3 表面辅助激光解吸/离子化 (SALDI)	18
2.4 大气压离子化 (API)	19
2.4.1 电喷雾离子化 (ESI)	19
2.4.2 大气压化学离子化 (APCI)	37
2.4.3 其他大气压离子化技术	38
参考文献	42
3 质谱仪器 (质量分析器)	44
3.1 扇形磁场质谱仪	44
3.1.1 原理	44
3.1.2 性能及限制	45
3.2 四极质谱仪和四极离子阱质谱仪	46
3.2.1 基本原理——Mathieu 方程	48

3.2.2	离子轨道的稳定区	50
3.2.3	线形离子阱 (LIT)	52
3.3	飞行时间质谱法 (TOF MS)	52
3.3.1	基本原理	53
3.3.2	质量分辨率	53
3.3.3	质量测定	55
3.3.4	数据采集和灵敏度	55
3.3.5	脉冲正交引出和连续离子源	56
3.3.6	多次反射和多次旋转 TOF MS	56
3.4	傅里叶变换离子回旋共振质谱仪 (FTICR MS)	57
3.4.1	基本原理	58
3.4.2	结构与实验程序	61
3.4.3	性能和影响因素	65
3.5	静电场轨道离子阱 (Orbitrap)	68
3.5.1	轨道捕获和 Kingdon 阱	68
3.5.2	Orbitrap 质量分析器	69
3.6	串联质谱法	72
3.6.1	离子的活化方法	72
3.6.2	串联质谱仪	75
3.6.3	杂交质谱仪	80
3.7	检测器	86
3.7.1	电子倍增器	86
3.7.2	微通道板	87
3.8	进样系统及联用技术	88
3.8.1	直接进样杆 (DIP)	88
3.8.2	加热储槽进样器	89
3.8.3	气相色谱-质谱联用技术 (GC-MS)	89
3.8.4	液相色谱-质谱法 (LC-MS)	89
3.8.5	毛细管电泳-质谱联用技术 (CE-MS)	94
3.8.6	离子淌度谱-质谱 (IMS-MS)	94
	参考文献	98

4 数据处理与发掘..... 101

4.1	色谱-质谱数据处理	101
4.1.1	背景扣除	101
4.1.2	提取离子色谱图 (EIC)	102
4.1.3	产物离子过滤 (PIF) 及中性丢失过滤 (NLF)	102
4.1.4	质量差值过滤 (MDF)	104
4.1.5	同位素图形过滤 (IPF)	107
4.1.6	分子特征提取 (MFE)	107
4.2	数据库和质谱库检索	108

参考文献	109
5 质谱解析.....	110
5.1 分子离子和准分子离子.....	110
5.2 基本的裂解反应及机理.....	110
5.2.1 α 裂解	111
5.2.2 i 裂解（电荷中心驱动的裂解）	111
5.3 大气压离子化质谱（API MS）的解析	114
5.3.1 小分子化合物 API MS 的解析.....	114
5.3.2 生物聚合物的 MS	126
参考文献	138

下篇 有机质谱法的应用

6 有机质谱法在药物分析中的应用	142
6.1 化学药物分析	142
6.1.1 合成药物质谱分析.....	142
6.1.2 药物的杂质分析.....	146
6.1.3 药物代谢研究.....	157
6.2 单克隆抗体药物分析.....	170
6.2.1 抗体药物的质谱分析法.....	170
6.2.2 糖苷的 CE-MS 分析.....	173
6.3 中药与天然药物分析.....	175
6.3.1 指纹图谱测定.....	175
6.3.2 药材中生物碱和黄酮成分的分析.....	178
6.3.3 中药挥发性成分分析.....	186
6.3.4 中药复方活性部位分析.....	193
6.3.5 复方制剂的药物代谢动力学.....	202
参考文献	207
7 有机质谱法在食品安全分析中的应用.....	208
7.1 乳制品中非法添加和农药、兽药残留分析.....	208
7.1.1 乳制品中的双氰胺和三聚氰胺分析.....	208
7.1.2 牛奶中的农药和兽药残留分析	210
7.2 肉类和蔬菜水果中农药、兽药和毒素分析.....	216
7.2.1 畜禽肉类中的兽药残留分析.....	216
7.2.2 蔬菜水果中的农药残留分析.....	222
7.3 真菌毒素和贝类毒素分析	230
7.3.1 食品中的真菌毒素分析.....	230
7.3.2 原多甲藻酸贝类毒素.....	235
参考文献	239

8 有机质谱法在环境监测中的应用..... 240

8.1 大气污染分析.....240

8.1.1 大气颗粒物(PM₁₀, PM_{2.5})中的多环芳烃分析..... 240

8.1.2 大气中的氯代和溴代二噁英/呋喃分析..... 243

8.2 沉积物/土壤有机污染物分析249

8.2.1 沉积物中多环芳烃和有机氯农药分析..... 249

8.2.2 南极样品中有机氯农药..... 253

8.3 水中的有机污染物分析.....257

8.3.1 水体中的多环芳烃分析..... 257

8.3.2 水中的除草剂..... 260

8.3.3 饮用水中药品和个人护理品分析..... 263

参考文献269

9 有机质谱法在生命科学中的应用..... 270

9.1 蛋白质组学.....270

9.1.1 阿尔茨海默病的蛋白质组学..... 270

9.1.2 半胱氨酸蛋白酶抑制剂的分析..... 276

9.2 代谢组学281

9.2.1 儿童急性淋巴细胞白血病..... 282

9.2.2 “通心络”预防血管内皮功能异常..... 287

9.3 质谱成像297

9.3.1 MALDI-MSI 成像方法和技术 297

9.3.2 小鼠肝组织中的磷脂类分子的分布..... 301

9.3.3 小鼠脑下垂体中神经肽的 AP-MALDI MSI 303

参考文献306

上
篇

有机质谱方法

- 1 概述
- 2 离子化方法（离子源）
- 3 质谱仪器（质量分析器）
- 4 数据处理与发掘
- 5 质谱解析

1.1 质谱法及基本术语

质谱法 (mass spectrometry, MS) 是通过物质生成的气相离子, 用质谱仪由其质量、电荷、结构、物理-化学性质所表征的研究方法^[1], 其基本过程如下。

(1) 样品的离子化。用适当的方法使样品分子转变为气相离子, 对于有机化合物, 如果在离子化过程中接受了过多的能量, 新生的分子离子 (molecular ion) 会进一步裂解, 生成各种碎片离子 (fragment ions)。

(2) 离子的分离分析和检测。

(3) 数据采集与处理。

图 1.1 是质谱仪的基本组成部分。

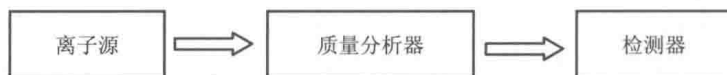


图 1.1 质谱仪基本组成部分

样品在离子源中用适当的离子化方法转变为气相离子, 然后, 进入处于真空中的质量分析器对离子进行分离分析并由检测器产生信号。除了上述基本组成部分之外, 质谱仪还有进样系统、真空系统和电子单元及计算机系统进行仪器控制及数据采集和处理。本书将在下面各章节中依次讨论质谱仪的离子化方法 (离子源)、质量分析器、检测器、进样系统和联用技术、数据采集和处理、质谱解析等基本原理、方法、技术和应用。

质谱仪产生的主要信息是离子的质量及其强度。这些数据可以列成表, 但最常用的是以离子的质量与其所带电荷的比值 (质荷比, m/z) 为横坐标, 强度为纵坐标制成的质谱 (mass spectrum), 如图 1.2 所示。

质谱中的基本术语如下。

(1) 质荷比 m/z 是个符号, 表示离子的质量除以该离子所带的电荷数。质荷比符号中的 m 和 z 应为斜体小写。离子的质量等于组成该离子的所有元素的原子量 (以一个 ^{12}C 原子的质量 $1.99266 \times 10^{-26} \text{kg}$ 的十二分之一, 即 $1.660540 \times 10^{-27} \text{kg}$ 为单位, 符号为 u) 的总和。原子量单位又称道尔顿 (dalton, Da), 也曾用 amu , 即原子量单位的英文缩写。在质谱法中产生的离子, 如

只带一个电荷，此时，离子的质荷比常视作离子的质量（相差一个电子的质量）。

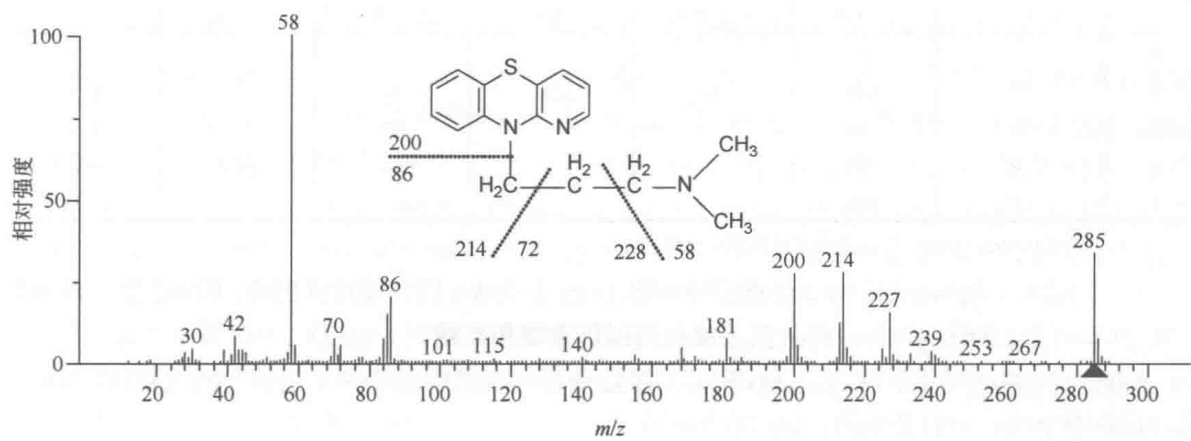


图 1.2 质谱图

(2) 基峰与相对强度 基峰 (base peak) 是质谱图中的最强峰。质谱峰的强度常以相对强度衡量。以基峰的强度为 100，算出各个质谱峰的相对百分强度。图 1.2 中，左边的纵坐标即为相对强度 (relative intensity)。基峰位于 m/z 58 处。也可用绝对强度表示，单位为每秒计数 (counts per second, counts/s)，单位符号为 cps 或 c/s。商品仪器的图谱中，强度常直接用 counts 表示。

(3) 分子离子 分子离子是样品分子失去一个电子形成的正离子或得到一个电子形成的负离子。分子离子代表完整的样品分子，是其所有碎片离子的终极前体 (ultimate precursor)。由分子离子的 m/z 值可得到该化合物的分子量。分子离子如为阳离子则以 $M^{+•}$ 表示，“+”代表该离子具有一个正电荷，“•”代表自由基，故此离子为自由基阳离子。分子离子如为阴离子则以 $M^{-•}$ 表示，为自由基阴离子。 $M^{+•}$ 、 $M^{-•}$ 均含未成对电子，为奇电子离子 (odd electron ions)。图 1.2 中 m/z 285 处的峰为分子离子峰。分子离子提供了最有价值的质谱信息，包括分子量、元素组成与碎片离子相关的结构信息。

(4) 准分子离子 (quasi-molecular ion) 取决于化合物的性质和质谱离子化方法及条件，可生成质子化或去质子的分子，即 $[M+H]^+$ 、 $[M-H]^-$ 及加合物离子，如 $[M+Na]^+$ 、 $[M+Cl]^-$ 等，这些均为偶电子离子 (even electron ions)。

(5) 同位素峰 同位素峰是由于多数元素有丰度较低的同位素存在而产生的。表 1.1 列出了常见元素的天然同位素丰度。表中 “A” 为最轻同位素的原子量。

表 1.1 常见元素的天然同位素丰度

元素	A		A+1		A+2		元素类型
	名义质量 ^①	百分数	名义质量	百分数	名义质量	百分数	
H	1	100	2	0.015			A
C	12	100	13	1.1			A+1
N	14	100	15	0.37			A+1
O	16	100	17	0.04	18	0.20	A+2
F	19	100					A
Si	28	100	29	51	30	3.4	A+2

续表

元素	A		A+1		A+2		元素类型
	名义质量	百分数	名义质量	百分数	名义质量	百分数	
P	31	100					A
S	32	100	33	0.08	34	4.4	A+2
Cl	35	100			37	32.5	A+2
Br	79	100			81	98.0	A+2
I	127	100					A

① 名义质量 nominal mass，即元素原子量的整数质量。

在图 1.2 中，比 m/z 285 的分子离子峰高出 1 个、2 个 m/z 的强度较低的峰，即 m/z 286 和 287 的质谱峰为同位素峰。同样，碎片离子峰也有同位素峰相伴随。

国际纯粹和应用化学联合会（IUPAC）最近推荐的有关质谱法的术语请参阅文献[1]，在本书以后各章节中，对有关术语，也会有所说明。

1.2 质谱法简史

质谱法的概念是 1922 年由 Joseph J. Thomson 通过他的阴极射线管实验提出来的。因此， m/z 的单位曾用 Th 表示。质谱法的诞生则归功于他用抛物线型质谱计在 20 世纪初分析正电荷射线的工作。此时，Thomson 预言这个新技术将广泛用于化学分析。但是，在此后的 20 年中化学家未能实现这一发展的意义。随 Thomson 之后，Aston、Dempster、Bainbridge 和 Nier 继续发展质谱法，用于发现新的同位素，测定同位素的相对丰度和准确质量。20 世纪 40 年代，质谱法主要用于石油工业；50~70 年代在有机化学中的应用迅速发展；50 年代，高分辨质谱仪开始有商品，促进了准确质量测定的工作；60 年代，气相色谱-质谱联用技术的发展，标志着质谱法用于分析复杂混合物的开端；80 和 90 年代起，是质谱离子化方法和仪器快速发展时期^[2]。

起先，质谱法采用电子轰击（electron impact, EI）和化学离子化（chemical ionization, CI）技术，通常只能测定分子量 500 以下的小分子化合物。20 世纪 70 年代，出现了场解吸（field desorption, FD）离子化方法，可使分子量高达 1500~2000 的非挥发性化合物离子化，但重现性差，需较高的实验技能。与此同时，Mcfarlane 发明了等离子解吸质谱法（plasma desorption mass spectrometry, PD-MS），可测定分子量为数千的化合物，但由于使用铜元素的放射衰变产物使待测成分离子化，缺乏商品化的仪器，这一技术未能广泛使用。随后，Barber 等发明了快原子轰击质谱法（fast atom bombardment mass spectrometry, FAB-MS），用动能为数千电子伏特的原子（氩原子）轰击以甘油为基质的样品溶液，产生质子化的分子 $[M+H]^+$ 进行质谱分析。这个方法比较简便，仪器很快商品化，所以迅速打开了极性大分子分析的领域，可分析分子量达数千的多肽。同样，用快离子（如 Cs^+ ）轰击样品的甘油溶液，也能得到类似的结果，该法称为液体二次离子质谱法（liquid secondly ion mass spectrometry, LSI-MS）。

随着各个研究和应用领域的发展，欲分析的样品更加复杂，待测成分含量很低，分子量范围也更大，FAB-MS 等方法已很难满足这些要求，因而寻求新的质谱离子化和测定技术就显得非常必要。20 世纪 80 年代，两种质谱新技术迅速发展，使质谱法在大分子化合物的分析方面取得了突破性的进展。这两种技术就是基质辅助激光解吸离子化质谱法（matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry, MALDI-MS）和电喷雾离子化质谱法（electrospray ionization mass

spectrometry, ESI-MS)。MALDI 可用于分子量高达数十万的蛋白质质谱测定, 并可用于混合物分析。ESI 由于形成多电荷离子, 故用常规质谱仪如四极质谱仪分析分子量很高的化合物, 同时, 也是高效液相色谱法 (HPLC) 或毛细管电泳 (CE) 与质谱法联用的一种较好的接口技术。

质谱离子化方法的发展 (这常常是质谱法中最活跃的研究领域) 推动了质量分析器的不断发展。值得注意的是, 由于 MALDI 和 ESI 的出现, 使“古老”的飞行时间质谱仪 (time-of-flight mass spectrometer, TOF-MS) 得到了新生。此外, 离子阱 (ion traps), 包括四极离子阱及电磁离子阱的发展, 产生了新的质谱仪如四极离子阱质谱仪 (ion trap mass spectrometry, IT-MS), 傅里叶变换离子回旋共振质谱仪 (Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry, FTICR-MS), 后者常被称为傅里叶变换质谱仪 (FT-MS)。近来, 静电场轨道离子阱 (Orbitrap) 得到了快速发展, 新的仪器不断推出。Orbitrap 的瞬态信号也用 Fourier transform 处理, 所以 FTICR-MS 不宜简称为傅里叶变换质谱仪 (FT-MS)。现在, 质谱法的多功能性质, 超过了所有其他研究有机和无机化合物的仪器方法。质谱法与分离方法, 如 HPLC、CE 和 GC 的联用, 加上质谱法本身也可实现联用 (串联质谱法 MS/MS 或多级质谱法 MSⁿ), 应用范围十分广泛, 是复杂样品分离分析的强大“武器”。

此外, 药学和生物科学的迅速发展对质谱法及相关技术提出了很高的要求, 促进了现代质谱仪的研究与开发, 而新的性能更好的仪器又推进了生物学研究。MALDI-MS 和 ESI-MS 的许多应用都涉及生物分子, 如多肽与蛋白质、核苷酸、糖类等, 并由此衍生出一门新兴的边缘学科——生物质谱学。

现代质谱法具有如下突出的功能:

- (1) 很高的专属性, 提供分子量、元素组成及结构信息;
- (2) 超高灵敏度, 可达 zepto mole (zmol, 10^{-21} mol) [3];
- (3) 广泛的适用性, 可用于检测各种类型及存在状态的有机和无机化合物;
- (4) 极好的准确度和重现性, m/z 测定值的误差可小于百万分之一, 实验室之间重现性也好;
- (5) 与高分辨分离技术相结合, 可以分析非常复杂的样品。

1.3 质谱信息

1.3.1 准确质量

准确测定离子的质量 (m/z) 的目的是为了确定化合物的元素组成 (分子式)。如果待测物质的分子量不超过 300, 仅含 C、H、O、N 四种元素, 质谱仪的分辨率为 10000, 由测定的准确质量, 通常可以确定该化合物的分子式, 这是因为计算得出的可能的分子式较少。随着化合物分子量和组成分子的元素的增加, 可能的分子式呈指数增加, 使得确定待测物质的分子式比较困难。此处讨论准确质量测定和确定待测物质的分子式的有关问题。

1.3.1.1 相关术语

(1) 同位素质量 (monoisotopic mass) 由各元素中最轻的同位素 (通常, 也是丰度最高的) 的质量计算所得的离子或分子的质量 (exact mass), 由此可见, exact mass 是离子或分子的计算质量, 即理论质量。离子带有电荷, 涉及电子的质量 (0.00055u), 计算时不应忽略。