

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102637574 A

(43) 申请公布日 2012. 08. 15

(21) 申请号 201210107055. 3

(22) 申请日 2012. 04. 12

(71) 申请人 清华大学

地址 100084 北京市海淀区 100084 信箱 82
分箱清华大学专利办公室

(72) 发明人 林金明 刘武

(74) 专利代理机构 北京聿宏知识产权代理有限公司 11372

代理人 吴大建 刘华联

(51) Int. Cl.

H01J 49/16 (2006. 01)

G01N 27/64 (2006. 01)

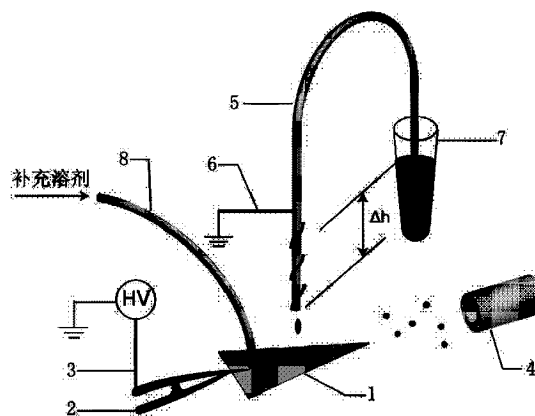
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 3 页

(54) 发明名称

一种用于连续液滴质谱分析的纸基电喷雾离子源装置

(57) 摘要

本发明提供了一种用于连续液滴质谱分析的纸基电喷雾离子源装置,包括带有至少一个尖端的纸片、夹住纸片并通过导线能够与电压接口形成连接的导电夹子,所述纸片的尖端正对质谱仪进样口,其中,所述装置还包括第一端部正对纸片,第二端部能够插入待测溶液中的毛细管,其从第一端部起的一段区域的外表面缠绕有接地导线。优选地,该装置还包括一端通到纸片,另一端连接补充溶剂的第二毛细管。本发明还提供了一种利用该装置进行离子化的方法。根据本发明的离子源装置结构简单、易于组装和操作,能够实现连续液滴的产生和对其进行在线质谱分析,适用于化学、生物学和环境科学中的反应监控领域。



1. 一种用于连续液滴质谱分析的纸基电喷雾离子源装置,包括带有至少一个尖端的纸片、夹住纸片并通过导线能够与电压接口形成连接的导电夹子,所述纸片的尖端正对质谱仪进样口,

其特征在于,所述装置还包括第一端部正对纸片、第二端部能够插入待测溶液中的毛细管,且从所述毛细管第一端部起的一段区域的外表面缠绕有接地导线。

2. 根据权利要求1所述的装置,其特征在于,所述装置还包括第一端通到纸片、第二端连接补充溶剂的第二毛细管。

3. 根据权利要求1或2所述的装置,其特征在于,所述毛细管距离第一端部5-25mm的区域的外表面缠绕有接地导线。

4. 根据权利要求1或2所述的装置,其特征在于,所述毛细管的内径为50-300 μm ,长度为200-500mm。

5. 根据权利要求1或2所述的装置,其特征在于,所述毛细管的第一端部与纸片之间的距离为2-10mm、与所述待测溶液的上液面之间的高度差为20-500mm。

6. 根据权利要求1或2所述的装置,其特征在于,所述纸片为三角形或扇形,三角形的底边或扇形的弦长为3-7mm,三角形的高或扇形圆心到弦的距离为5-15mm;纸片的尖端与质谱仪进样口的距离为5-15mm;所述夹子的材料为铜或者铁。

7. 一种利用如权利要求1-6中任一项所述的装置的离子化方法,包括选择合适内径和长度的毛细管,调节待测溶液的上液面与毛细管第一端部之间的高度差至合适值,使待测溶液在毛细管中流通后,接通电压,即可实现待测溶液中被分析物的离子化。

8. 根据权利要求7所述的离子化方法,其特征在于,当所述装置设有第二毛细管时,调节第二毛细管中补充溶剂的流速,使所述装置的电喷雾持续稳定进行。

9. 根据权利要求8所述的离子化方法,其特征在于,所述补充溶剂的流速为0.5-5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 。

10. 一种如权利要求1-6中任一项所述的装置或如权利要求7-9中任一项所述的离子化方法在生物或化学物质的质谱检验中的应用。

一种用于连续液滴质谱分析的纸基电喷雾离子源装置

技术领域

[0001] 本发明涉及一种电喷雾离子源,具体地说是涉及一种用于连续液滴质谱分析的纸基电喷雾离子源装置。

背景技术

[0002] 利用液滴作为反应平台,特别是与微流控技术的结合吸引了物理学、化学和生物学领域的研究人员的广泛关注。其中,每一个液滴提供了一个独立的反应场所,因此适于定量分析。此外,液滴体系的利用可以实现极小体积、单细胞乃至单分子的高通量实验。

[0003] 然而,液滴中物质的鉴定和定量主要是通过光学方法完成。例如文献 Damean, N. ; Olguin, L. F. ; Hollfelder, F. ; Abell, C. ; Huck, W. Lab Chip 2009, 9, 1707-1713 中利用平行微滴技术 (P μ D) 并借助荧光作用检验酶活性。文献 Sarrazin, F. ; Salmon, J. ; Talaga, D. ; Servant, L. Anal Chem 2008, 80, 1689-1695 中报道了通过拉曼光谱获得微流装置的反应情况。这些方法要求分析物本身具有光学响应,或者通过对其进行标记而获得光学响应,从而大大限制了该方法的应用范围。

[0004] 质谱是一种无标记、灵敏度高和具有分子特异性的通用分析方法,已广泛应用于化学、生物领域。常用的质谱离子源主要有电子轰击电离源 (EI)、化学电离源 (CI)、场解吸电离源 (FD)、快原子轰击电离源 (FAB)、电喷雾电离源 (ESI)、大气压化学电离源 (APCI) 等。但这些常规的离子源结构较为复杂,且通常不便于连续液滴在线质谱分析。然而,化学反应的实时监控有利于掌握反应的进度和理解其反应机理,在催化剂筛选和新药开发等方面有着十分重要的意义。

[0005] 纸基电喷雾离子化质谱技术是由 Liu 等人于 2010 年首次提出。如文献 Liu, J. ; Wang, H. ; Manicke, N. E. ; Lin, J. ; Cooks, R. G. ; Ouyang, Z. Anal Chem 2010, 82, 2463-2471 中描述,首先将被分析物置于纸片上,加入少量溶剂润湿,通过在纸片上通入高电压而产生被分析物离子,进而实现被分析物的质谱分析。

[0006] 纸基电喷雾作为一种新型常态离子化技术,具有操作方便、设备简单等特点。通过与微型质谱仪联用,纸基电喷雾离子源已成功应用于复杂生物样品(如血液和组织)中的药物、氨基酸、多肽和磷脂等生物分子的分析检测。例如文献 Wang, H. ; Manicke, N. E. ; Yang, Q. ; Zheng, L. ; Shi, R. ; Cooks, R. G. ; Ouyang, Z. Anal Chem 2011, 83, 1197-1201 中报道,利用纸基电喷雾离子源可在短时间内(少于 1 分钟)对单个机体组织样品的激素、脂质等进行分析。此类应用还可见于文献 Wang, H. ; Liu, J. ; Cooks, R. G. ; Ouyang, Z. Angewandte Chemie International Edition 2010, 49, 877-880 和文献 Li, A. Y. ; Wang, H. ; Ouyang, Z. ; Cooks, R. G. Chem Commun 2011, 47, 2811-2813 的报道。但是,这些研究中的纸基电喷雾技术仅适用于单次单样品分析。目前,尚没有将这一技术用于连续液滴在线质谱分析的离子源装置。

发明内容

[0007] 针对以上所述的现有技术的缺陷与不足,本发明提供了一种用于连续液滴质谱分析的纸基电喷雾离子源装置。该装置结构简单、易于组装和操作。该装置能够实现连续液滴的产生和对其进行在线质谱分析,并且液滴的大小和产生的周期在一定范围内是可控的。

[0008] 本发明还提供了一种基于根据本发明的离子源装置的离子化方法。

[0009] 本发明是基于纸基电喷雾离子化技术,通过该离子源装置例如应用于连续的亚微升级大小的液滴的产生和在线分析,适用于化学、生物学和环境科学中的反应监控领域。

[0010] 根据本发明,提供了一种用于连续液滴质谱分析的纸基电喷雾离子源装置,包括带有至少一个尖端的纸片、夹住纸片并通过导线能够与电压接口形成连接的导电夹子,所述纸片的尖端正对质谱仪进样口,其特征在于,该装置还包括第一端部正对纸片、第二端部能够插入待测溶液中的毛细管,且从所述毛细管第一端部起的一段区域的外表面缠绕有接地导线。

[0011] 在根据本发明的纸基电喷雾质谱离子源装置中,待测溶液可在毛细管中流通,通过纸片上的高压电诱导毛细管第一端部产生例如亚微升级大小的液滴,并落于纸片上,液滴随即以纸基电喷雾的形式实现在线质谱分析。

[0012] 在自然条件下,由于沿管口周边作用的表面张力支持液滴悬挂,液滴体积往往需要增长到几个微升(依液体性质和管口直径不同而不同),其重力方能克服表面张力而脱落。但在根据本发明的装置中,由于纸片上加载了数千伏的高压电,而液滴在脱落时往往会带上一定的电荷,纸片与液滴之间还有静电力的作用。此外,还应考虑到的一个问题是,液滴脱离时带的电荷正负性具有一定的偶然性,这就使得纸片对其作用力既有可能是吸引力,亦有可能是排斥力。要得到稳定连续的微小液滴,则应使液滴总是带负电,即纸片的吸引力促使液滴在较小体积的情况下就可以脱落。为此,在毛细管的第一端部附近的外表面缠绕一根导线,并使该导线接地。这种情况下,由于富集有正电荷的纸片的诱导作用和接地导线的静电排除作用,每一个液滴都会带上负电荷。

[0013] 为提高纸基电喷雾的稳定性,可使纸片上的溶剂保持为适量,从而防止因过多或者过少的溶剂导致电喷雾的低效或中止。因此,在本发明的一个优选实施方案中,该装置还包括第一端通到纸片、第二端连接补充溶剂的第二毛细管。第二毛细管的第一端与纸片直接接触,补充溶剂从第二端进入,从第一端流出至纸片上,补充溶剂的流速通过微量注射泵进行控制。

[0014] 根据本发明,毛细管和第二毛细管的材质优选为石英玻璃、金属或者聚合物。在本发明的一个实施方案中,毛细管距离第一端部 5-25mm 的区域的外表面缠绕有接地导线。

[0015] 为计算补充溶剂的适当流速,首先使装置不产生待测溶液的液滴,而只允许补充溶剂流通,得到最佳喷雾状态下的流速 $u_{\text{总}}$ 。然后,不接通补充溶剂,仅对装置产生的待测溶液的连续液滴进行分析,测定待测溶液的流速 u 。据此,设定微量注射泵流速为 $(u_{\text{总}}-u)$,即该流速为在对待测溶液的分析过程中,补充溶剂流出的最佳流速。

[0016] 在纸基电喷雾离子化中,所用溶剂通常为甲醇/水混合溶液。由于本装置共含两个流路——待测溶液和补充溶剂,根据待测溶液的性质,可以相应改变补充溶剂中的甲醇/水的比例。例如当待测溶液为水溶液时,相应提高补充溶剂中的甲醇的比例,反之则相反。即本发明对不同配比的甲醇/水溶液均可进行分析。根据本发明,补充溶剂通常可以是甲醇、水或者甲醇/水的任意比例的混合液。

[0017] 若对悬于连通待测溶液的毛细管的出口处的液滴单独进行受力分析,在液滴脱落时应有:

$$[0018] \quad \rho gV + F_e = \gamma \cdot \pi D$$

[0019] 其中, ρ 为液滴的密度, g 为重力加速度, V 为液滴体积, F_e 为纸片的静电引力, γ 为表面张力, D 为毛细管外径。在本发明中,毛细管外径范围例如可以在 250 ~ 450 μm 间选择。

[0020] 可以看出,对于给定溶液,可以通过改变静电引力(即加载电压)和毛细管外径调控液滴的大小。其中,连接于夹子上的电压优选为 3-4.5kV。

[0021] 若将毛细管中的待测液体作为整体进行受力分析,在液流稳定时,液体所受毛细管两端压力差与纸片的静电引力之和应与毛细管内壁的摩擦阻力平衡,则根据 Fanning 公式应有:

$$[0022] \quad \rho g \Delta h S + F_e = f = \lambda \frac{Lv^2}{2d}$$

[0023] 其中, Δh 为离心管内待测溶液上液面与毛细管第一端部的高度差, d 、 S 、 L 分别为毛细管内径、截面积、长度, f 为毛细管内壁对液流的摩擦阻力, λ 为摩擦系数, v 为液流的线速度。

[0024] 可见,通过改变离心管内待测溶液上液面与毛细管第一端部的高度差、毛细管长度,即可调控待测溶液的流速,在液滴大小不变的情况下,也就实现了液滴的产生周期的调控。

[0025] 因此,经大量实验后发现,优选地,毛细管的内径为 50-300 μm ,长度为 200-500mm。还优选的是,毛细管的第一端部与纸片之间的距离为 2-10mm、与所述待测溶液的上液面之间的高度差为 20-500mm。

[0026] 在本发明的一个优选实施方案中,所述纸片为三角形或扇形,三角形的底边或扇形的弦长为 3-7mm,三角形的高或扇形圆心到弦的距离为 5-15mm;纸片的尖端与质谱仪进样口的距离为 5-15mm;所述夹子的材料为铜或者铁。

[0027] 根据本发明,还提供了一种利用根据本发明的离子源装置的离子化方法,包括选择合适内径和长度的毛细管,调节待测溶液的上液面与毛细管第一端部之间的高度差至合适值,使待测溶液在毛细管中流通后,接通电压,即可实现待测溶液中被分析物的离子化。

[0028] 在本发明的一个实施方案中,当所述装置设有第二毛细管时,调节第二毛细管中补充溶剂的流速,使所述装置的电喷雾持续稳定进行。

[0029] 优选地,补充溶剂的流速为 0.5-5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 。

[0030] 此外,本发明还提供了一种根据本发明的离子源装置或离子化方法在生物或化学物质的质谱检验中的应用。

[0031] 综上所述,根据本发明的用于连续液滴质谱分析的纸基电喷雾离子源装置展示了一些显著的优点,包括:所用材料成本低,均为化学实验室常用;组装技术简单,无需大型、复杂仪器设备或特殊化学试剂;液滴大小可在亚微升级到微升级之间调控;液滴产生的时间间隔在 15 秒到 60 秒范围内可控;可应用于任意比例的甲醇/水溶液的质谱分析,适用于大多数有机化合物。

附图说明

[0032] 图 1 是根据本发明的用于连续液滴质谱分析的纸基电喷雾离子源装置的结构示意图；

[0033] 图 2 是利用根据本发明的纸基电喷雾离子源装置对罗丹明 6G 溶液进行分析时的离子流色谱图；

[0034] 图 3 是对与图 2 相同的罗丹明 6G 溶液进行分析的典型质谱图；

[0035] 图 4 是利用根据本发明的纸基电喷雾离子源装置对正丁胺和苯甲醛反应合成席夫碱的反应进行监控得到的反应物和产物的分子离子峰质谱图；

[0036] 图 5 是对图 4 的每一个液滴所产生的质谱信号中，席夫碱和正丁胺的质谱信号强度的比值随时间的变化图。

具体实施方式

[0037] 下面通过实施例结合附图对本发明做进一步的说明，但本发明的范围并不限于这些实施例。

[0038] 若无特殊说明，所用实验方法为常规实验方法；所使用的试剂和材料等均可通过商业途径获得。

[0039] 实施例 1：用于连续液滴质谱分析的纸基电喷雾离子源装置的组装

[0040] 该实施例为本发明的一个优选实施例。如图 1 所示，裁剪一张底边为 5mm、高为 10mm 的三角形状色谱纸片 1，用一个铜质夹子 2 夹住纸片 1 的底边，铜质夹子 2 可通过导线 3 与质谱电压接口相连接。以上部件固定在绝缘底座（图中未示出）上。调整底座位置，使纸片 1 的底边对角正对质谱进样口 4，并与之保持 10mm 的距离。取一根内径为 75 μm （其外径为 350 μm ）、长为 300mm 的石英毛细管 5，其上从第一端部起 20mm 左右的长度范围内用一根铜丝导线 6 缠绕住，铜丝导线 6 的一端接地，用另一个夹子（图中未示出）将该毛细管 5 的缠绕段竖直固定，使毛细管 5 的第一端部正对纸片 1 的中心，并与之保持 5mm 的距离。毛细管 5 的第二端部可插入盛有待测溶液的离心管 7 中。将含有补充溶剂的注射器（图中未示出）固定于微量注射泵（图中未示出）上，注射器出口通过第二毛细管 8 通到纸片 1 的底部。

[0041] 根据具体的实验要求，质谱电压例如可设置为 3-5kV；待测溶液液面与毛细管 5 第一端部的高度差例如可设置为 20-500mm；补充溶液例如可以是甲醇、水或者甲醇 / 水任意比例混合液，其流速例如可以设为 0.5-5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 。

[0042] 当装置组装完成并设置好各个参数之后，将离子源装置与质谱仪（下述实验中所使用的质谱仪型号为岛津 LCMS-2010A）连接，即可开始对待测溶液进行检测。

[0043] 实施例 2：对罗丹明 6G 的分析

[0044] 以甲醇 / 水（体积比为 7 : 3）混合液为溶剂，配置浓度为 10ppm 的罗丹明 6G 溶液，作为待测溶液。

[0045] 按照实施例 1 所述的方法组装离子源装置，并将电压设定为 4.5kV，离心管 7 中待测溶液的液面与毛细管 5 的第一端部的高度差设定为 150mm，第二毛细管 8 中的补充溶液为甲醇 / 水（体积比为 7 : 3），其流速设定为 2.56 $\mu\text{L}/\text{min}$ 。启动装置，对待测溶液进行检测分析。实验结果如图 2 所示。

[0046] 图2显示了 m/z 444 的离子流色谱图,其中每一个峰代表一个液滴产生的信号。由图2可见,根据本发明的离子源装置产生的液滴基本较为均匀,经计算,图2所示峰强度及其时间间隔的相对标准偏差(RSD)分别为8.97%和7.35%。图3是图2中的色谱峰对应的典型质谱图, m/z 444即为罗丹明6G的分子离子峰。从图3中可以看出,通过本发明所述方法,每一个亚微升液滴中所含罗丹明6G分子(m/z 444)都可以明显检测到。而图2则是针对性地检测罗丹明6G分子离子信号强度随时间的变化,从中可以反映不同液滴中罗丹明6G含量的变化。

[0047] 实施例3:席夫碱合成反应的监控实验

[0048] 采用与实施例2相同的离子源装置,对正丁胺和苯甲醛的胺醛缩合形成席夫碱的反应进行监控。

[0049] 首先在离心管7中装入0.4mmol/L的苯甲醛溶液1mL,在0min时用注射器注入0.02mol/L的正丁胺溶液20 μ L。从0min开始进行连续在线质谱分析跟踪反应进程。

[0050] 结果如图4所示,其中从10min起,强度基本大于5000的一组谱线(彩图中用红色表示)是 m/z 162 的谱线;强度基本上处于0-5000的一组谱线(彩图中用绿色表示)是 m/z 74 的谱线;强度最小的一组谱线(彩图中用蓝色表示)为 m/z 121 的谱线。在图4中, m/z 121(苯甲醛)和 m/z 74(正丁胺)是两种反应物的分子离子峰, m/z 162 是产物的分子离子峰。从图4中可见,后加入的反应物正丁胺和反应产物席夫碱的分子离子峰(m/z 162)在约4min时开始出现,并逐渐增强。将每一个液滴所产生的质谱信号中,用反应产物席夫碱和一种反应物正丁胺的质谱信号强度的比值随时间的变化作图,如图5所示。按照这一方法监测反应状态,可以基本消除由喷雾效率不稳定带来的影响。反应开始,席夫碱与正丁胺的信号强度比迅速增加,直至约15min时趋于稳定,在20min以后基本不再有明显变化,即反应达到平衡状态。

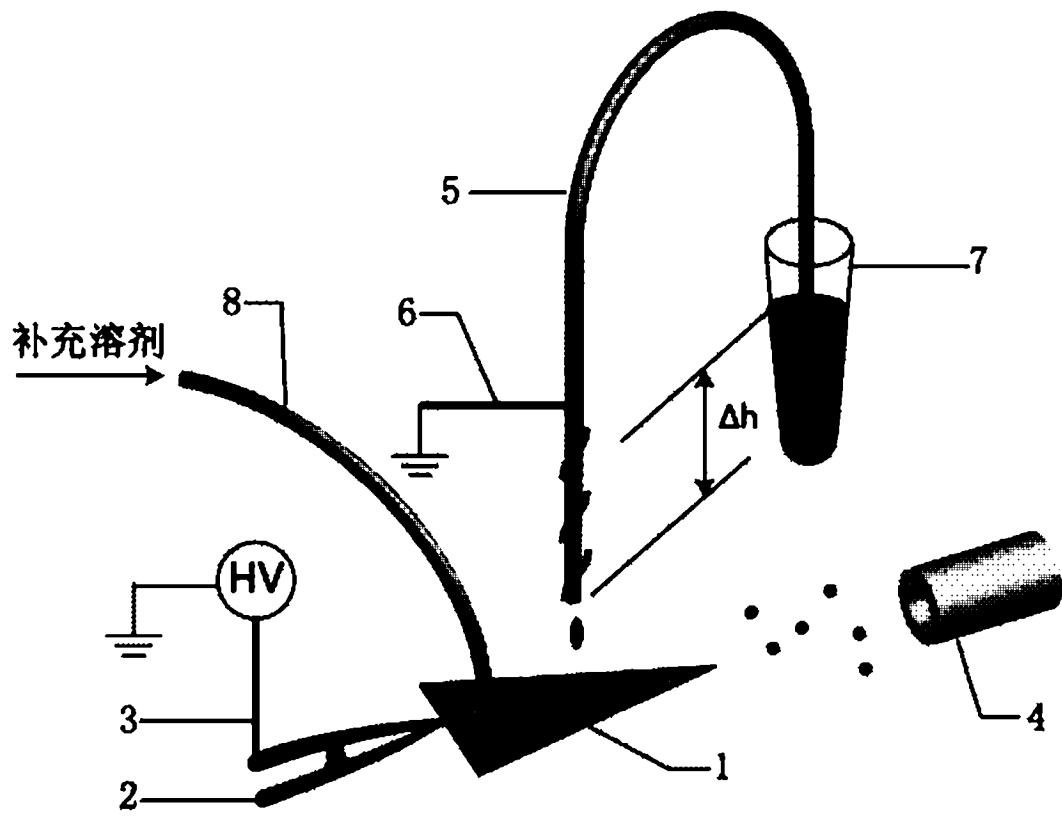


图 1

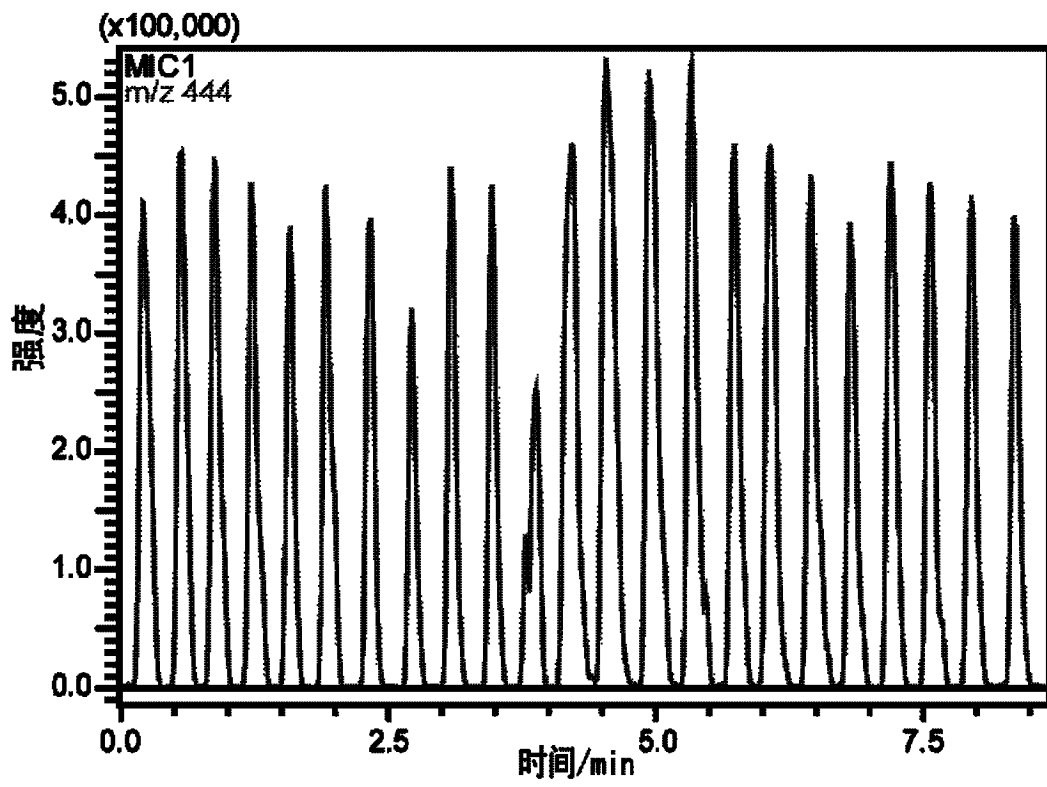


图 2

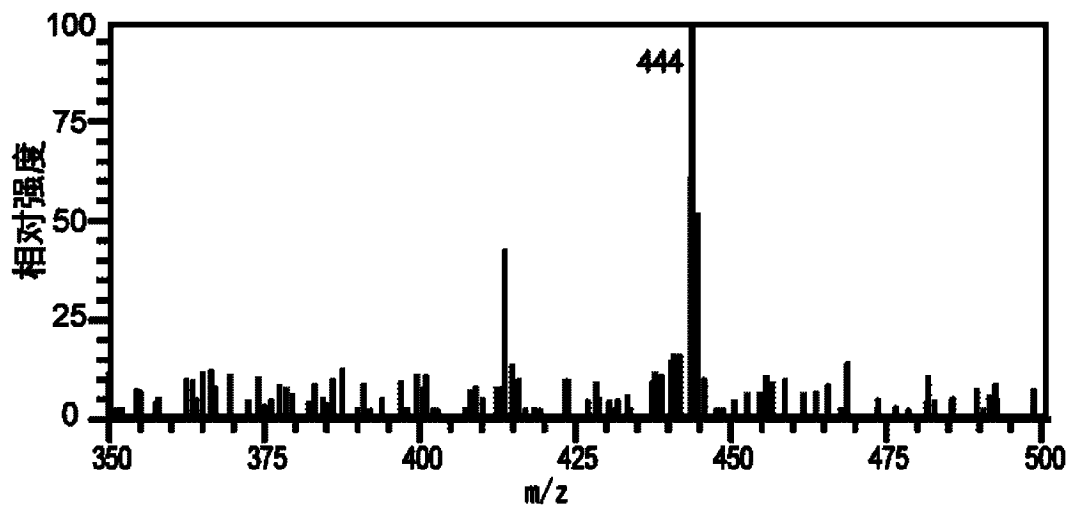


图 3

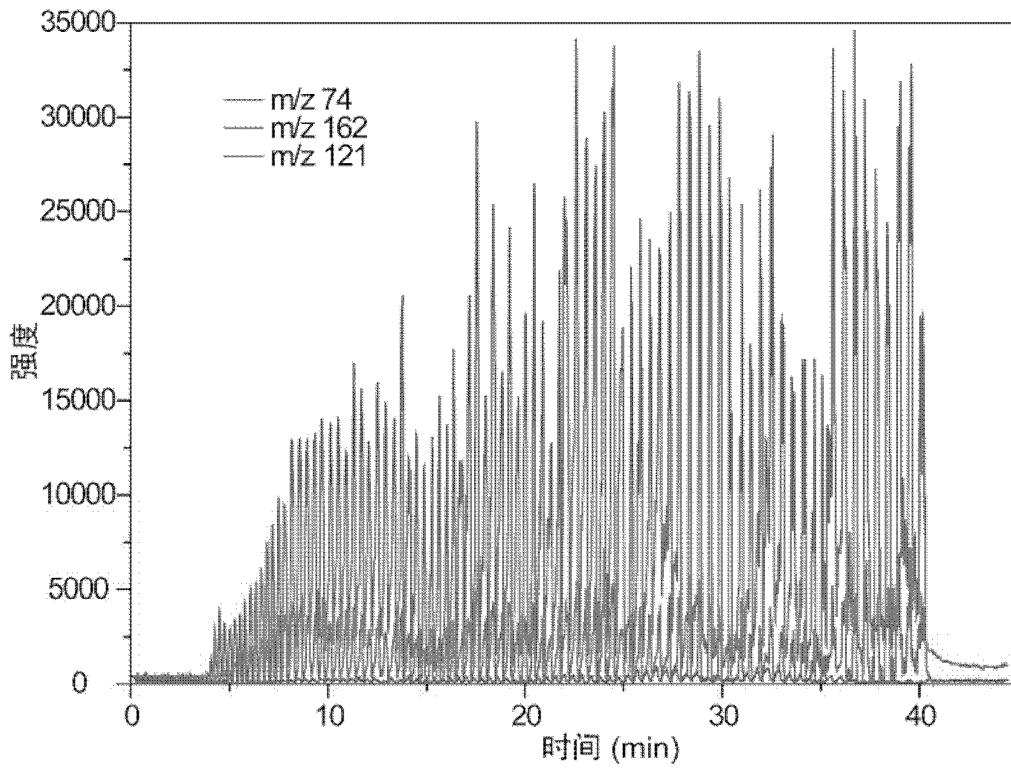


图 4

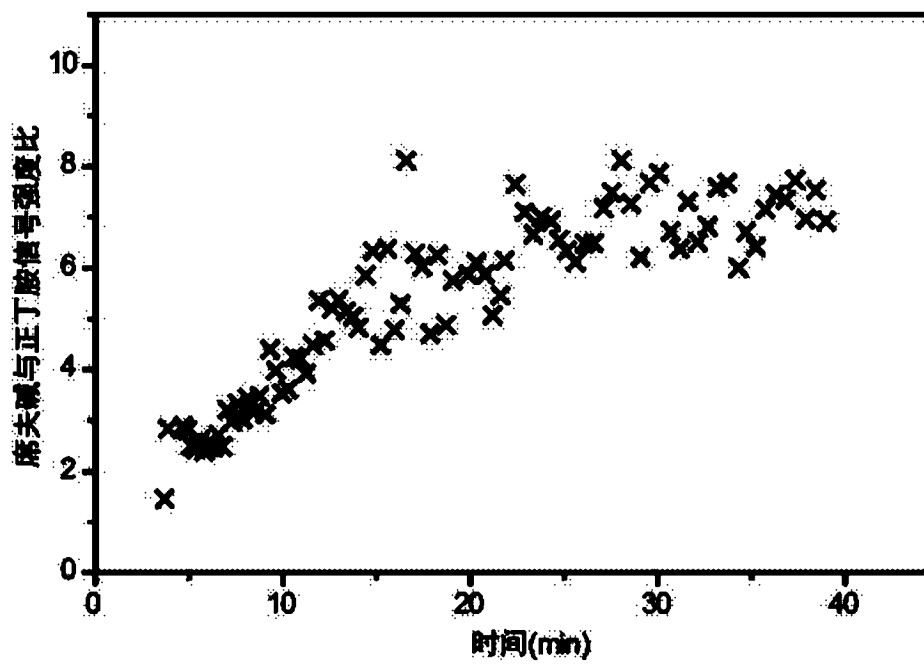


图 5