

电喷雾离子源原理与离子迁移搬运机理的应用探讨

罗杰鸿

(广东安纳检测技术有限公司, 广东 广州 510000)

摘要: 自从电喷雾现象被发现, 对于以ESI为代表的软电离现象中, 物质如何带电荷依然存在争论。科学家们从不同的角度描述了这一个过程, 但现今的理论依然无法完全解释众多的实验现象。同时, 由于理论的不成熟, 制约了软电离在技术方面的应用, 比较直接地表现为, 理论的缓慢发展, 制约了离子源的设计与研制工作, 使得离子源从实验室走向商业化遇上了不少的瓶颈。本文通过简述现有的电喷雾离子源原理, 并对离子迁移搬运机理的应用进行了探讨和展望。

关键词: 电喷雾现象;离子源理论;离子源的设计;商业化

The principle of ion spray ion source -- Application of ion migrate and transport mechanism

Luo Jiehong

(Guangdong Anna testing co, ltd, Guangzhou 510000, China)

Abstract: Since the spray phenomenon was discovered, there is still a debate about how substances are charged in the soft ionization phenomenon represented by ESI. Scientists have described this process from different angles, but the current theory still can not fully explain many experimental phenomena. At the same time, due to the immaturity of the theory, the application of soft ionization in technology is restricted. More directly, the slow development of the theory restricts the design and development of the ion source, which makes the ion source meet many bottlenecks from laboratory to commercialization. In this paper, the principle of existing spray ion source is briefly introduced, and the application of ion transport mechanism is discussed and prospected.

Keywords: electric spray phenomenon; Ion source theory; Design of ion source; Commercialization;

1913年, 著名英国物理学家汤姆逊采用一台简陋的抛物线装置研究“正电”射线, 非有意之中诞生了质谱学。1917年, 电喷雾物理现象被发现(一个伟大的发现, 可是当时并非为了在质谱仪器上使用), 人们使用静电喷雾法进行喷漆、燃料物化、静电乳化等。区别于EI等高能碰撞使得物质带电的硬电离模式, 电喷雾带电等模式被称为软电离模式。

自从学者们发明电喷雾离子源ESI以来, 其气相离子形成的机理一直争论了很长一段时间^[1-9]。其中, 离子蒸发机理(IEM)、带电残基机理(CRM)、链弹射理论(CEM)是比较常见的气相离子形成机理。最近, 基于相关实验结果, 笔者等提出“离子迁移搬运”的机理^[10]。本文

对近年来关于电喷雾离子源原理的研究工作进行简述,并对离子迁移搬运机理的应用进行探讨和展望。

1 电喷雾离子源的基本原理

电喷雾离子源ESI利用电场产生带电液滴,经过各种作用最终实现待测物质的分子离子化。待测物质能够成功地实现电喷雾离子化,一般经过几个步骤[11]:形成带电液滴、液滴变小、最后形成气相离子。带电液滴形成过程、带电液滴变小过程已经得到相关实验的验证,但怎样形成气相离子,受限于缺乏精密仪器,依然存在着争论。对于最后步骤,学者们从不同的角度去说明这个过程^[2,11], IEM, CRM, CEM等三个理论,有一定的适用范围,也能应用于解释一些的实验现象,但依然存在许多实验现象无法应用这些理论来解释。

1.1 朱一心的实验与理论

IEM, CRM, CEM是比较常见的几种观点,许多论文已经详细讲述这些原理^[1-9]。IEM, CRM, CEM等理论,至今也无法解释以下两个问题:1、为什么电喷雾离子源中存在多电荷现象,尤其是蛋白质电荷分布近似于高斯分布?2、为什么电喷雾离子源存在离子抑制现象?而且,在解释热裂解测定,负离子模式测定等常见的实验现象中,也存在着一定的困难。

朱一心等认为,根据电磁场理论,介质在电场中,正负电荷是以成对的形式存在的,不可能形成正负离子分离,在电极的同一端更不可能产生正、负离子分离的现象,因此并不认为多余的电荷是来自于液滴^[12,13]。通过其研制的一款新型离子源(Coanda Effect ESI Source)进行实验分析,朱一心等^[13]提出并证明:电喷雾离子化过程中的质子来自于Taylor Cone外的气氛,离子化室的氛围是影响电喷雾离子化过程的重要因素,通过有效控制离子化室的氛围,可以提高分析物分子离子化的效率。

1.2 “离子迁移搬运”的机理

朱一心等认为质子来源于泰勒锥外的空气中,而实际上,我们常用离子加合进行待测物测定^[14],离子加合,例如铵根离子加合,其中的铵根离子,来源于通过在流动相添加乙酸铵,可以看出,大部分情况下,质子等加合离子是来源于流动相的。常见的钠离子、钾离子等正离子加合,空气中一般不存在钠离子、钾离子等,离子源的负离子模式测定或者热裂解测定^[15],更是不需要任何的质子来源。

笔者长期从事离子加合测定和热裂解测定,结合笔者的相关研究内容^[15-18],笔者等提出“离子迁移搬运”的机理。新机理表述归纳为三点。

首先,在离子源里,通过各种脱溶剂作用,在毛细管尖端周围空间迅速形成存在大量的H⁺、NH₄⁺、Ac⁻、Cl⁻(加三氯甲烷等)、NO₂⁻(添加含NO₂-离子的物质)、Na⁺等加合离子的流动相蒸气-氮气辅助气氛。这些条件,为离子在空气中的迁移提供了电泳条件。假设当毛细管电压为正时,检测器电压看作负,加合离子在这样含有流动相蒸汽的脱溶剂气氛中发生迁移。

而此时流动相里的待测物在相似的脱溶剂条件下形成裸露的分子。在一定温度下，这些裸露的分子有可能进一步裂解成离子，发生迁移后被测定，如灭菌丹^[19]。热裂解测定需要离子源达到一定的温度，对离子源有一定的要求。

最后， H^+ 、 NH_4^+ 等加合离子，与不带电荷的裸露小分子通过氢键、范德华力、离子键等作用力结合在一起，发生迁移而到达质谱检测器。加合离子和裂解产生的离子（包括热裂解产生的离子，负离子模式产生的离子）是迁移的主体，是实际上产生迁移物质，它们充当着“搬运工”的角色，通过作用力，它们能够把蛋白质等待测物质迁移到质谱。示意图如图 1 所示。

离子迁移搬运机理可以简述为：假设当毛细管为正，而质谱检测器为负时，由流动相、脱溶剂气或者空气等提供电泳条件。此时， H^+ 、 NH_4^+ 等加合离子发生迁移，当它们迁移的时候，经过与待测物质碰撞后通过作用力，把裸露的小分子或者蛋白质搬运到质谱检测器。搬运的对象可以是裸露的小分子或者蛋白质，也可以是团簇小溶剂，也可以是空气中的小分子物质。

迄今为止，软电离技术关于物质如何带电这个现象的解释，强调的是物质是如何带电荷，但离子迁移搬运理论指出，并不是物质如何带电荷，而是电荷携带物质(主要指电荷与物质之间存在作用力)，迁移的中心是电荷，而不是待测物质，电荷才是真正迁移的主体。同时我们认为，电荷携带物质的原理同样适用于与ESI类似的化学电离(Chemical ionization, CI)、DESI、MALDI等软电离相关离子源。DESI比ESI更为直观，大量的加合离子，通过撞击样品靶台，直接把样品表面的裸露待测物质搬运到质谱检测器，理论区别于“化学溅射”与“液滴提取”^[20,21]。MALDI^[22,23]机理与ESI类似，ESI在毛细管处有电化学氧化还原反应^[9]，涉及自由基化学反应等各种复杂的反应，而激光作为一种高能量形式，同样也涉及自由基化学反应等各种复杂的反应，通过离子迁移搬运机理推论，我们认为，电荷通过作用力携带待测物质是软电离技术普遍存在的，关键问题依然在于如何形成加合离子，以及实现加合离子的迁移，到底是激光的高能量（类似于ESI毛细管的电化学氧化还原反应）使得基质加热裂解形成加合离子还是通过更为复杂的原理形成加合离子，有待进一步的研究。

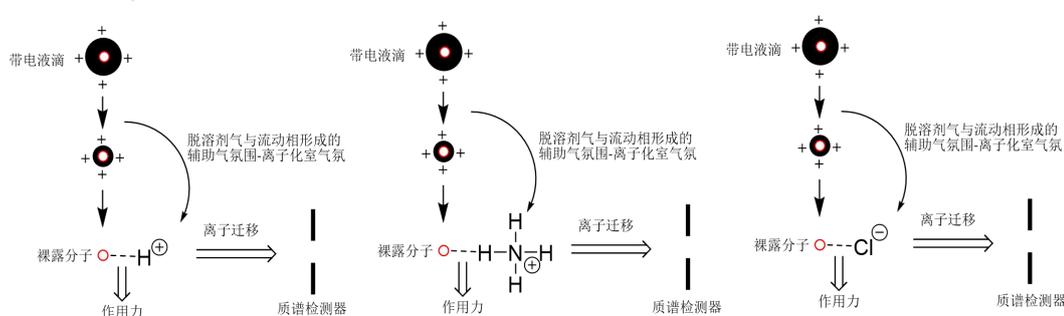


图 1 “离子迁移搬运”机理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of "ion migrate and transport" mechanism

2 多电荷现象、离子抑制现象的初步解释

利用“离子迁移搬运”机理对离子源的某些实验现象，例如多电荷现象、离子抑制现象等等，进行初步的解释。蛋白质在结构紧凑时，内部形成内核，加合离子只能结合在其外部的位点，而当蛋白质结构展开时，加合离子能够结合其链条上的位点，从而产生不同的多电荷现象。“离子迁移搬运”机理可以对多电荷的电荷分布现象进行初步解释，当迁移一定的距离时，对于一定分子量的大分子，需要一定量的加合离子，通过其相互作用力，使得其实现向离子源的迁移，但当加合离子数量过多的时候，相互之间的排斥力增大，因此，蛋白质的多电荷呈现中间高，两端低的类似于高斯分布现象。从原理进行推论，能够检测到的蛋白质的电荷分布，与毛细管接口到检测器之间的距离有关，与形成的加合离子数目有关（加合离子数目与毛细管的氧化还原反应等因素有关^[9]，与流动相添加的物质有关），与蛋白质的结构有关。蛋白质带的电荷越少，相互间作用力越少，在迁移过程中对真空度要求增高（我们认为，MALDI由于样品制备的特性，导致携带的电荷少，因此对真空度要求比ESI高）。辅助气氛中含有一定数量的加合离子，不同分析物会竞争结合这些加合离子，从而出现离子抑制现象。

3 离子源设计思路的探讨

上世纪 60 年代，Dole 等研制了第一台采用电喷雾现象的质谱仪，并用于分析了聚苯乙烯大分子，但仍然不能测定蛋白质^[5]。之后，Fenn 等^[24]发现了 Dole 所设计的离子源存在的问题，修正了离子源喷针和端板之间的距离，从而降低了喷针电压。自从 1977 年以来，软电离模式（主要为电喷雾，CI）中物质如何带电成为了一个争论不休的领域，其一定程度上制约了科学家们研制新的离子源。

待测物质能够被检测，一般情况下采用三种方式。1. 电场、热、光等物理因素直接裂解待测物质，产生离子 M^+ 与 A^- ，例如灭菌丹测定^[19]。2. 电场、热、光等物理因素通过各种反应，产生待测物质的单电子离子^[9]。3. 通过不同的方式产生加合离子，再与待测物质结合后，产生迁移而被测定。现今主流离子源设计一般采用以上三种方式。“离子迁移搬运”机理指出，以质子为代表的加合离子是否来源于流动相并不是最重要的，关键的问题是怎样形成含有加合离子的电泳条件，对于辅助气氛是否含有流动相及其对灵敏度的影响，有待进一步研究。提高离子源的分子离子化率，怎样使得待测物质分子离子化率的效率更高，响应值更高，依然是现今离子源研制的一项重要工作，也是蛋白质组学最大的技术瓶颈之一^[25]。

从原理进行推论，离子源的真空度越高，迁移的加合离子越多，蛋白质越舒展，就能测定越高的蛋白质分子量，反之，离子源真空度越低，则需要更多的加合离子才能迁移一定分子量的蛋白质，如果要想实现低电荷的蛋白质迁移，则需要提高离子源的真空度，例如 MALDI。这些都可以为设计离子源提供思路。

4 质谱仪等其它部件研制思路的探讨

从原理进行推论，我们认为，待测物质在加上加合离子后，加合离子与待测物质之间存

在一定的作用力，而待测物质在被搬运的过程中，经过质谱仪等各个核心部件时，如果作用力不够强或者受到的外力过大，可能导致加合离子与待测物质分离。因此，“离子迁移搬运”机理有望应用于液相质谱的其它部件的研制上。

5 总结与展望

本文提出，软电离技术的基本原理并不是物质如何带电荷，而是电荷携带物质，迁移的中心是电荷，而不是待测物质，电荷才是真正迁移的主体。离子源原理的研究，对于离子源的设计与研制有着重要的作用，理论的发展，为解决当前离子源设计上的问题提供了良好的发展基础。当前离子源的设计与研制，在某些问题的解决上发展缓慢^[26-28]。离子源理论发展的缓慢，制约了离子源的设计与研制工作，使得离子源从实验室走向商业化遇上了不少的瓶颈。因此，发展离子源的理论具有重要意义，将是未来研究的重要方向。

参考文献:

- [1] 赵霞,步芬,邹丽敏,李博.电喷雾解吸质谱及其应用[J]. 价值工程, 2012, 31(02): 326-328.
- [2] 张维冰, 高方园, 关亚风, 张玉奎. 电喷雾离子源中样品离子化能量转移理论的初探[J]. 色谱, 2014, 32(04): 395-401.
- [3] Cech N B, Enke C G. Practical implications of some recent studies in electrospray ionization fundamentals.[J]. Mass spectrometry reviews,2001,20(6).362-387.
- [4] Iribarne J V, Thomson B A. On the evaporation of small ions from charged droplets[J]. The Journal of Chemical Physics, 1976, 64(6):2287-2294.
- [5] Dole, Malcolm. Molecular Beams of Macroions[J]. Journal of Chemical Physics, 1968, 49(5):2240.
- [6] Iavarone A T,Williams E R. Mechanism of charging and supercharging molecules in electrospray ionization.[J]. Journal of the American Chemical Society, 2003, 125(8), 2319-2327.
- [7] Ahadi E, Konermann L. Modeling the behavior of coarse-grained polymer chains in charged water droplets: implications for the mechanism of electrospray ionization[J]. J Phys Chem B, 2011, 116: 104-112.
- [8] Konermann L, Rodriguez A D, Liu J. On the Formation of Highly Charged Gaseous Ions from Unfolded Proteins by Electrospray Ionization[J]. Analytical Chemistry, 2012, 84(15):6798-6804.
- [9] 裴继影,侯壮豪.质谱电喷雾离子源中电化学与电晕放电氧化还原反应的研究进展[J].分析测试学报,2018,37(12):1508-1513.
- [10] 罗杰鸿. 电喷雾离子源原理的一些理论探讨[J].广东化工, 2020, 47(13):78-79.
- [11] 高方园, 张维冰, 关亚风, 张玉奎. 电喷雾离子源原理与研究进展[J].中国科学:化学,

2014, 44(07):1181-1194.

- [12] de la Mora J F. Electrospray ionization of large multiply charged species proceeds via Dole's charged residue mechanism[J]. *Anal Chim Acta*. 2000; 406:93-104.
- [13] 朱一心,Georgia Dolios,Rong Wong,张玉奎. 电喷雾离子化过程中的质子来源分析[C]. 中国化学会、国家自然科学基金委员会.中国化学会第二届全国质谱分析学术报告会会议摘要集.中国化学会、国家自然科学基金委员会:中国化学会,2015:175.
- [14] Richard B. Cole,Junhua Zhu. Chloride anion attachment in negative ion electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*,1999,13(7),607-611.
- [15] 刘纲勇,罗杰鸿,黄锦波.液相质谱测定非极性或弱极性物质的研究进展[J].*广州化学*,2020,45(01):60-65.
- [16] 罗羚丰,罗杰鸿.液相质谱测定中离子加合应用的一些研究[J].*食品安全导刊*,2019(17):72.
- [17] 李健文,罗杰鸿.液相质谱中离子加合现象与原位化学反应测定研究进展[J].*广东化工*,2019,46(07):134-135.
- [18] 农有全,罗杰鸿.液相质谱原位化学反应测定研究进展[J].*广东化工*,2020,47(10):151-152.
- [19] 汤祝华,梁晓涵,王海灵,等.超高效液相色谱串联质谱测定苹果中灭菌丹残留量[J].*热带农业科学*, 2018, 38(12):99-102.
- [20] 江玮,喻钢.自建电喷雾解吸电离源(DESI)在大分子分析中的应用及离子化机理探索[J].*分析测试学报*,2012,31(04):430-435.
- [21] Z Takáts, Wiseman J M , Cooks R G . Ambient mass spectrometry using desorption electrospray ionization (DESI): instrumentation, mechanisms and applications in forensics, chemistry, and biology[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2005, 40(10).1261-1275.
- [22] 田耀伟,谢剑平,宗永立.基质辅助激光解吸离子化技术研究进展[J].*烟草科技*,2007(03):42-46.
- [23] Knochenmuss R , Lehmann E , Zenobi R . Polymer cationization in matrix-assisted laser desorption/ionization[J]. *European Mass Spectrometry*, 1999, 4(1):421-427.
- [24] Yamashita M, Fenn JB. Electrospray ion source. Another variation on the free-jet theme. *J Phys Chem*, 1984, 88: 4451-4459.
- [25] 朱一心,吕婷婷,葛林泽.一种应用于质谱仪的电喷雾离子源及质谱分析方法[P].浙江省:CN105304451B,2017-06-16.
- [26] 李宝强,张众垚,孔景临,张琳,郭成海,李翠萍.敞开式离子化质谱技术研究进展[J].*质谱学报*,2020,41(03):221-235.
- [27] 贺玖明,李铁钢,何菁菁,罗志刚,再帕尔·阿不力孜.常压敞开式离子化质谱技术研究进展[J].*分析测试学报*,2012,31(09):1151-1160.
- [28] 丁薛璐,段忆翔.等离子体常压解吸离子源质谱[J].*中国科学:化学*,2014,44(05):672-679.