

二次电喷雾离子源的研发思路

李雪¹, 廖国缘¹, 罗鑫¹, 汤志峰^{1,2}

(1.暨南大学 质谱仪器与大气环境研究所, 广州 510632; 2.广东智普生物科技有限公司,
广东 东莞 523830)

摘要: 二次电喷雾电离技术作为一种高效气体分析质谱离子源, 能在常温常压下实现复杂有机气体的实时在线检测, 特别适用于呼气中挥发性有机物的无创监测。该案例通过优化 SESI 源的硬件设计, 实现了对源内流场和离子传输的优化。具体设计包括封闭式结构以减少环境干扰、样品进气和保护气流道的组合设计以提升电离效率、低吸附性腔壁材料以降低样品吸附等关键模块。此外, 纳安电流计用于实时监测电喷雾微电流, 从而实现系统稳定性监测。该设计有助于提升仪器的检测灵敏度和重现性, 为环境分析、呼气诊断等领域的应用提供了可靠的技术支持。

关键词: 二次电喷雾离子源; 流场设计; 微电流监测; 高稳定性; 高灵敏度

1 技术背景

二次电喷雾电离技术 (Secondary Electrospray Ionization, SESI) 是一种衍生于电喷雾电离 (Electrospray Ionization, ESI) 的新兴质谱离子源技术, 通过电喷雾产生的初级带电微液滴或脱溶化与样品中的中性分子接触, 进一步电离形成分子离子, 这些离子在流场和电场的作用下进入质谱仪进行分析^[1]。SESI 源与质谱仪耦合使用, 相比现有质谱技术的重要优势之一是能够在常温常压环境下实时在线电离复杂有机气体组分, 比如实时分析呼气中挥发性有机物 (VOCs)、实时监测空气中 VOCs 变化。大量实验室研究证明了基于 SESI-MS 的呼气分析在疾病无创诊断或早期诊断 (如癌症)、疗效监测、预后评估、治疗药物监测领域应用的可行性^[2, 3]。SESI-MS 作为一种潜在的临床质谱新技术在体外无创诊断行业具有超万亿市场的巨大商业价值。除生命健康领域之外, SESI-MS 的另一个重要应用领域是大气化学研究, 比如为解析臭氧和 PM2.5 形成机制等前沿科学问题提供重要的研究工具, 为十四五期间 VOCs 科学精准治理提供重要的监测工具^[4]。

尽管 SESI 在呼气分析和生命健康领域展现了巨大市场潜力, 其硬件的研发却是技术突破的关键。SESI 作为一种高效的离子源, 检测的目标分析物浓度处于极低水平, 浓度几乎在 10^{-9} 至 10^{-12} 量级 (体积比) ^[5]。由于 SESI 检测的物质大多以气溶胶或溶液液滴的形式引

入源内，如呼气样品属于过饱和蒸汽，在引入 SESI 的过程中容易凝结，会导致样品损失和管路污染^[6]。普通的自制 SESI 离子源仅仅通过简单的喷雾与气体碰撞模式，内部构造简单，由于未经过细致的流道结构设计^[7]，极易导致样品气体容易在墙体内碰撞损失，并且样品气体还可能在下一次测量时形成背景信号，从而升高检出限，使质谱检测器难以检测到痕量物质。因此，设计一种流道结构设计合理的二次电喷雾离子源是非常有必要的。

2 技术原理

离子源的原理研究关系到其优化的方向。目前已知的气体分子在 SESI 中的离子化过程主要涉及两种离子化机制（图 1）：分别为气体分子-气态离子反应以及气体分子-带电液滴反应。前者通过中性样品分子与电喷雾脱溶后产生的气相离子接触实现分子离子反应，使样品分子荷电；后者则是在气体分子溶解在带电液滴里后，再经过脱溶过程完成离子化^[8]。

目前在对 SESI 离子源的研究中，普遍认同气相反应是 SESI 电离的关键过程。然而，这一理论可能受到特定实验装置配置的影响。如喷雾器尖端的内径和外径，腔室加热，以及尖端与样品流的距离，均对初次电喷雾与样品接触时的相态产生显著影响^[9]。当喷雾流量较高时，如 Yu 等人研究中使用的 5 $\mu\text{L}/\text{min}$ ，液滴与气体的相互作用可能导致液滴反应不容忽视^[10]。

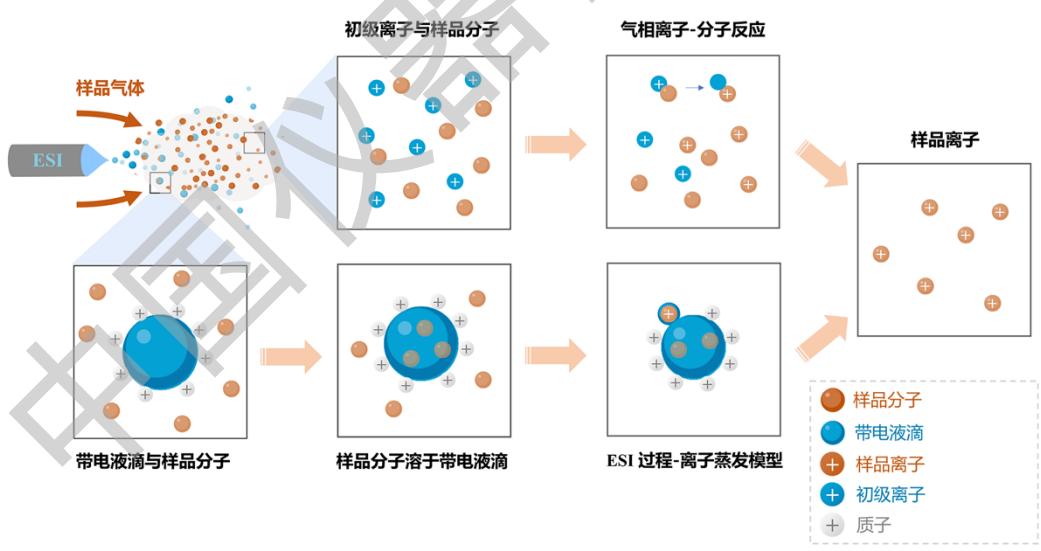


图 1 SESI 源中可能发生两种电离过程：气相离子-分子反应和分子-液滴相互作用。

3 离子源中需要控制的关键参数

1) 温度

进样管道温度是分析气相组分分析的关键参数之一。通过控制进样管道的温度，可以降低 VOC 等分析物的吸附损失，且使其在管道内流动时会趋于管道中心，能够将分析物完全

引入反应腔室的同时降低背景^[11]。而过高温度则会导致^[12]热不稳定性物质的裂解，经实验测算，大部分分析物的最高强度集中出现在 130 °C 附近。

对电离区进行高温控制也可以起到防止挥发性有机物吸附在壁面上的作用。更重要的是，由于初级电喷雾离子大部分是水团簇离子，提升温度也可以降低水团簇离子的相对丰度，从而减少来自水团簇离子的负面影响（主要体现在其对于一些化合物电离的抑制作用）^[13]。但是，过高的温度也会导致初级电喷雾溶液快速蒸发，导致泰勒锥不稳定，因此腔室的温度也有优选区间。基于文献描述^[14-16]，使用水溶剂电喷雾的电离区最佳温度在 75–95 °C 温度范围内^[11]。当使用非水电喷雾溶剂用于特定研究时，可能需要考虑电喷雾溶液的沸点来调整温度范围^[14]。

2) 湿度

分析气体样品时，当初级电喷雾主要是由水分子提供质子的情况下，样品气流中若存在较多水分子，会由于水合团簇离子的相对丰度变化导致电离效率的变化。有研究表明，潮湿的电离环境会抑制饱和醛类物质的电离效果，同时增强非饱和醛类物质的电离效果。其次，潮湿环境下各类物质间的离子竞争效应也会减弱，这对本身强度较低的离子有益^[17]。因此，为了避免离子响应的波动，保证电离区具备一定的封闭性是必要的。稳定的样品气流一般不会出现过大的湿度波动。

3) 电喷雾组分

对于常规的气相分子检测，常见的 0.1 % (v:v) 甲酸水作为电喷雾溶液仍然是最佳选择⁶。钠盐掺杂可能对磺酸脂更加友好^[18]，银盐则对不饱和烃和伯胺类化合物有更好的电离效果，并且通过银同位素模式，可以轻松进行特征过滤^[19]。但是从成本和环境角度来看，常用的 FA 掺杂电喷雾仍是最经济且环境友好的。另外，使用盐掺杂还需考虑对于质谱端的污染情况。由于接口后一半会安装有离子传输组件，如离子漏斗，离子透镜等，长期通入难以蒸发的金属盐，容易在表面发生沉积。

4) 喷雾流量

对于气体样品，由于气相电荷转移在离子生成过程中扮演重要作用，因此目前 SESI 离子源使用的初级电喷雾毛细管常采用纳升级 (nL/min) 喷针，即 nano-ESI，以加速脱溶形成气相离子。nano-ESI 采用的毛细管喷嘴内径仅为几十微米，可以产生直径小于 100 nm 的液滴^[20]。早期研究观察到流量的降低可以加速气相初级离子的生成，使整体灵敏度提高^[21]；相比之下，在较高的溶剂流速下虽然能够提供更多的电荷供体，但是离子强度保持不变甚至

降低。因此,为了提高初级离子的产生率,在适当的电压范围内应该尽可能地减小液滴尺寸,即需要将喷雾的流量减小^[22]。

5) 喷雾电压

无论是气态还是气溶胶态样品的分析,初级离子的生成都依赖于电喷雾过程中泰勒锥的形成。过高的电压可能导致泰勒锥分裂和液滴多方向发散,并且可能导致样品分子裂解,对软电离过程产生不利影响^[23]。而电压不足则可能使电场力无法克服溶液的表面张力,从而无法形成泰勒锥^[24]。实验表明,在 2.5~3.5 kV 的电压范围内操作,可以有效地避免样品离子的裂解,同时保证泰勒锥的稳定形成。

4 二次电喷雾离子源的关键结构及运行方式

4.1 离子源关键结构

1) 高效传输离子的封闭式结构设计^[25]

封闭式结构有效阻隔了环境温度、湿度以及干扰物的影响。离子源内部通过流体力学的结构设计,可以提高样品气流的聚焦效果,增加样品与 ESI 喷雾羽流的接触,实现样品气体的高效电离。

图 2 所示的结构设计采用了样品进气流道和保护气流道的组合。样品进气流道呈类 U 形结构,保护气流道则为 V 形结构,两者底端相连。样品气体通过入口 5,在凹槽 4 内回旋后进入类 U 形通道 1 并在电离区 7 处与电喷雾毛细管 6 产生的初级电喷雾离子接触后进行电离,而保护气体通过 V 形通道的 2 入口进入,起到隔离质谱接口和聚焦样品气流的作用。加热模组 3 位于类 U 形结构的侧方,用于加热样品气流以及加速电喷雾的脱溶过程。类 U 形结构的设计可有效导流样品气流并聚焦,同时减少了内部湍流,避免了样品气流与离子源内壁接触,从而获得更高的电离灵敏度和更低的背景噪声。

为了减少离子源腔壁对样品组分的吸附和解吸附,本案例采用低吸附性疏水材料结合特殊钝化镀膜工艺,在离子源电离腔壁内形成惰性薄膜,可有效减少挥发性有机物的吸附。

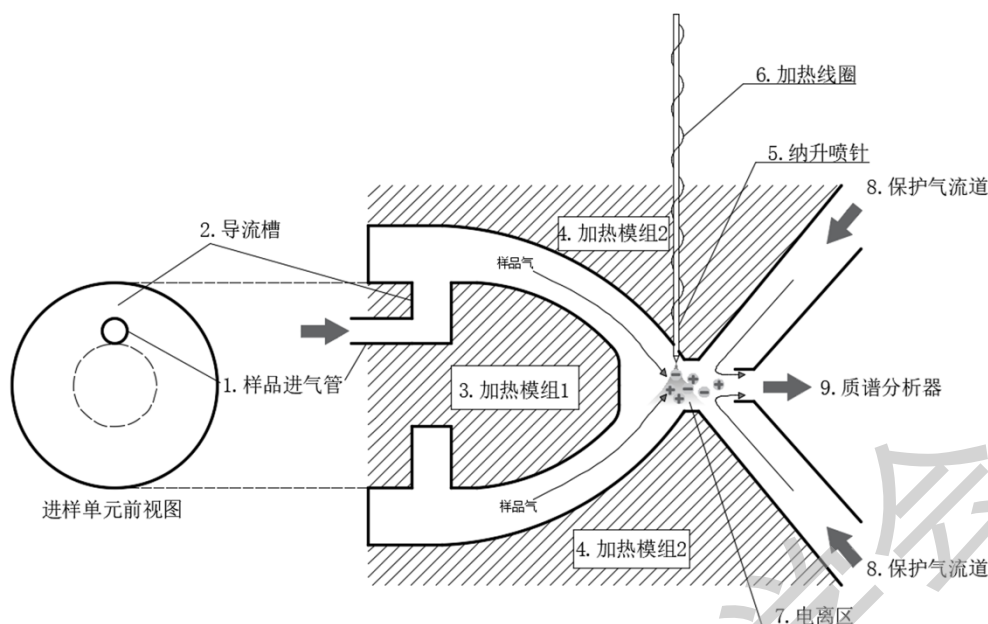


图2 离子源内部流道结构图

2) 电喷雾微电流检测^[26]

为监测电喷雾的运行情况，设计了一种用于检测电喷雾微电流的纳安电流计，其作用是用于监测电喷雾电流的稳定性。电喷雾系统的工作电压从高压输入接口1输入电流计10，从高压输出接口输出后，经过一个分压电阻9，将高压提供给电喷雾瓶5，瓶内装有电喷雾溶液8，通过供气加压7在瓶内形成正压，溶液将通过毛细管4，在尖端形成电喷雾2，再次过程中带电液滴会与接地6的腔室壁面3（简化为方框）之间形成微弱的电流信号，电流计将这个电信号进行检测获取放大，转化为电压信号并显示与电流计的数显屏上。

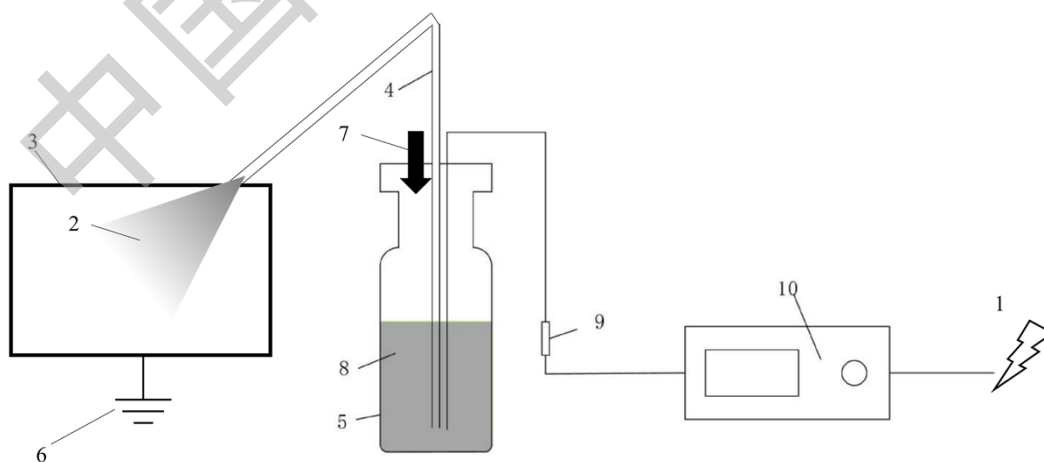


图3 电喷雾微电流检测模块示意图

4.2 运行方式

结合上述结构，形成一台具有高稳定性的 SESI 离子源。SESI 源的腔体与质谱仪相连。优选的，所述的质谱仪应具备较高分辨率（如赛默飞的轨道阱质谱，分辨率 140000 FWHM (m/z 200)），以实现准确的组分识别。腔体与高分辨质谱仪通过加热至 300 ~ 400 °C 的不锈钢毛细传输管相连。

利用上述系统进行气体或亚微米气溶胶化学组成的实时、在线快速质谱分析方法，具体包括步骤：

1. 纳升 ESI 通过给喷雾溶液瓶内氮气加压，在末端产生电喷雾，优选的，纳升电喷雾毛细管的内径取为 20 ~ 50 μm ，以快速产生气相初级离子。优选的，纳升 ESI 所用的溶液为含有 0.1 % (v:v) 甲酸的去离子水，经实验测试，电喷雾的施加电压优选为 2.5 ~ 3.5 kV。

2. 电喷雾与接地电离腔之间形成电流回路，纳安电流计可读取示数，监测电喷雾的稳定性。在离子源内部流道的导流下，气体分子聚集至电离区，由于电离腔室整体加热（优选为 90 °C），且壁面事先进行惰性硅氧化表面处理，使得其难以吸附在腔室表面，并随气流进入电喷雾覆盖区域。

3. 进一步，初级离子与气体分子或亚微米气溶胶碰撞产生样品离子，离子通过腔体与质谱仪的连接接口进入质谱仪检测，接口两侧的辅助气能够形成气壁，使离子不易扩散，完全传输至质谱端。在质谱端检测得到气体或亚微米气溶胶化学组成。

4. 分析检测过程中产生的废气可以通过额外的废气出口外排，优选的，使用一个 MFC 进行流量控制以提高气流稳定性。

5 总结

本案例展示了一种模块化二次电喷雾离子源的设计思路，通过纳升 ESI 提供初级离子，无需辅助鞘气，简单、安全、易于操作，有效地发挥了 SESI 离子源的实时软电离优势。密闭式设计使样品不易扩散至室内导致污染或受到环境污染。通过内部流道的优化布局，系统实现了样品离子的高效电离与传输，减少了样品损失，提高了检测灵敏度。同时，通过引入一些可控化的监测模块，降低了背景噪声，增强了实验的可重复性与稳定性。

参考文献:

- [1] Li X, Hu B, Ding J, et al. Rapid characterization of complex viscous samples at molecular levels by neutral desorption extractive electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Nature Protocols*, 2011, 6(7): 1010-1025.
- [2] Trecate G, Sinues P M-L, Orlandi R. Noninvasive Strategies for Breast Cancer Early Detection[J]. *Future Oncology*, 2016, 12(11): 1395-1411.
- [3] Gaugg M T, Nussbaumer-Ochsner Y, Bregy L, et al. Real-Time Breath Analysis Reveals Specific Metabolic Signatures of COPD Exacerbations[J]. *Chest*, 2019, 156(2): 269-276.
- [4] Zeng J, Mekic M, Xu X, et al. A Novel Insight into the Ozone–Skin Lipid Oxidation Products Observed by Secondary Electrospray Ionization High-Resolution Mass Spectrometry[J]. *Environmental Science & Technology*, 2020, 54(21): 13478-13487.
- [5] Vidal-de-Miguel G, Macia M, Pinacho P, et al. Low-sample flow secondary electrospray ionization: improving vapor ionization efficiency[J]. *Analytical Chemistry*, 2012, 84(20): 8475-8479.
- [6] Martínez-Lozano P, de la Mora J F. Electrospray ionization of volatiles in breath[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2007, 265(1): 68-72.
- [7] Li H, Xu M, Zhu J. Headspace Gas Monitoring of Gut Microbiota Using Targeted and Globally Optimized Targeted Secondary Electrospray Ionization Mass Spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(1): 854-863.
- [8] Martinez-Lozano Sinues P, Criado E, Vidal G. Mechanistic study on the ionization of trace gases by an electrospray plume[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2012, 313: 21-29.
- [9] Marsh B M, Iyer K, Cooks R G. Reaction Acceleration in Electrospray Droplets: Size, Distance, and Surfactant Effects[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2019, 30(10): 2022-2030.
- [10] Yu Q, Gao J, Yu X, et al. Implementing reactive secondary electrospray ionization based on gas-droplet reactions for VOC analysis[J]. *Analyst*, 2022, 147(21): 4903-4909.
- [11] Lee J H J, Zhu J. Optimizing Secondary Electrospray Ionization High-Resolution Mass Spectrometry (SESI-HRMS) for the Analysis of Volatile Fatty Acids from Gut Microbiome[J]. *Metabolites*, 2020, 10(9): 351-367.

- [12] Mengers H G, Schier C, Zimmermann M, et al. Seeing the smell of garlic: Detection of gas phase volatiles from crushed garlic (*Allium sativum*), onion (*Allium cepa*), ramsons (*Allium ursinum*) and human garlic breath using SESI-Orbitrap MS[J]. Food Chemistry, 2022, 397: 133804.
- [13] Dryahina K, Som S, Smith D, et al. Reagent and analyte ion hydrates in secondary electrospray ionization mass spectrometry (SESI-MS), their equilibrium distributions and dehydration in an ion transfer capillary: Modelling and experiments[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2021, 35(7): e9047.
- [14] Tejero Rioseras A, Singh K D, Nowak N, et al. Real-Time Monitoring of Tricarboxylic Acid Metabolites in Exhaled Breath[J]. Analytical Chemistry, 2018, 90(11): 6453-6460.
- [15] Singh K D, Tancev G, Decrue F, et al. Standardization procedures for real-time breath analysis by secondary electrospray ionization high-resolution mass spectrometry[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2019, 411(19): 4883-4898.
- [16] Meier L, Berchtold C, Schmid S, et al. Sensitive detection of drug vapors using an ion funnel interface for secondary electrospray ionization mass spectrometry[J]. Journal of Mass Spectrometry, 2012, 47(5): 555-559.
- [17] Wuthrich C, Giannoukos S, Zenobi R. Elucidating the Role of Ion Suppression in Secondary Electrospray Ionization[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2023, 34(11): 2498-2507.
- [18] Devenport N A, Sealey L C, Alruways F H, et al. Direct detection of a sulfonate ester genotoxic impurity by atmospheric-pressure thermal desorption-extractive electrospray-mass spectrometry[J]. Analytical Chemistry, 2013, 85(13): 6224-6227.
- [19] Wuthrich C, Zenobi R, Giannoukos S. Alternative electrolyte solutions for untargeted breath metabolomics using secondary-electrospray ionization high-resolution mass spectrometry[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2024, 38(8): e9714.
- [20] Wilm M, Mann M. Analytical properties of the nanoelectrospray ion source[J]. Analytical Chemistry, 1996, 68(1): 1-8.
- [21] Dillon L A, Stone V N, Croasdell L A, et al. Optimisation of secondary electrospray ionisation (SESI) for the trace determination of gas-phase volatile organic compounds[J]. Analyst, 2010, 135(2): 306-314.

- [22] Han Z, Chen L C. Generation of Ions from Aqueous Taylor Cones near the Minimum Flow Rate: "True Nanoelectrospray" without Narrow Capillary[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2022, 33(3): 491-498.
- [23] Kebarle P, Verkerk U H. Electrospray: from ions in solution to ions in the gas phase, what we know now[J]. Mass Spectrometry Reviews, 1993, 28(6): 898-917.
- [24] Kaeslin J, Wuthrich C, Giannoukos S, et al. How Soft Is Secondary Electrospray Ionization?[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2022, 33(10): 1967-1974.
- [25] 李雪, 张柯达, 张玮. 一种二次电喷雾离子源: CN116544098A. 2023-06-01.
- [26] 李雪, 张柯达, 张玮. 一种用于电喷雾源的可在线充电的微电流检测系统: CN115763213A. 2023-03-07