



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105259273 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201510790496. 1

(22) 申请日 2015. 11. 01

(71) 申请人 中国科学院成都生物研究所  
地址 610041 四川省成都市武侯区人民南路  
四段九号

(72) 发明人 夏兵 周燕 马风伟 季宝成  
丁立生

(74) 专利代理机构 成都赛恩斯知识产权代理事  
务所(普通合伙) 51212  
代理人 王斌 张帆

(51) Int. Cl.  
G01N 30/02(2006. 01)

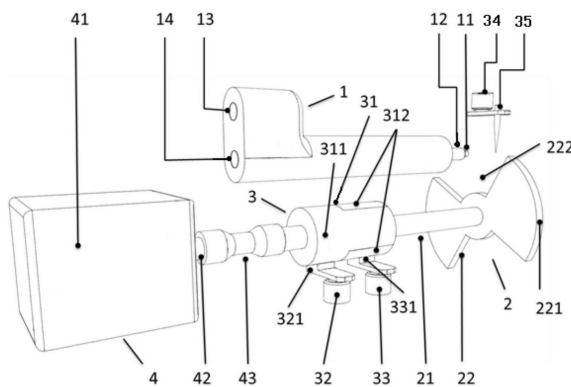
权利要求书2页 说明书6页 附图3页

(54) 发明名称

耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置及其  
使用方法

(57) 摘要

本发明提供了一种耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,主要包括:液相喷雾发生模块、旋转挡片模块、探针高压通断模块和动力模块,旋转挡片模块包括绝缘部件和挡片,绝缘部件一端与挡片固定连接,挡片由挡叶和挡片缺口组成;探针高压通断模块一端与高压电压连接,另一端与导电探针连接。该装置通过选择不同扇形角度的挡片缺口或调节动力模块的转动速度,满足 PESI 导电探针的采样能力(采样量一般为几纳升),实现液相与质谱(PESI)的联用。同时,导电探针尖端产生电喷雾使未电离的盐类沉积于导电探针表面,免除了高盐样品通路盐沉积堵塞的问题,增强了质谱对高盐基质中目标化合物的检测灵敏度,实现了高盐样品的液相色谱质谱联用技术。



1. 耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,包括液相喷雾发生模块(1)、旋转挡片模块(2)、探针高压通断模块(3)和动力模块(4),其特征在于:所述动力模块(4)与探针高压通断模块(3)、旋转挡片模块(2)共轴固定连接;所述旋转挡片模块包括绝缘部件(21)、挡片(22),所述绝缘部件(21)一端与挡片(22)固定连接,所述挡片由挡叶(221)和挡片缺口(222)组成;所述探针高压通断模块(3)一端与高压电压连接,另一端与导电探针(35)连接。

2. 如权利要求1所述的耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,其特征在于:所述与探针高压通断模块(3)相连的高压电压在-5000V至+5000V范围内连续可调。

3. 如权利要求1所述的耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,其特征在于:所述探针高压通断模块(3)包括导电半环部件(31)、第一高压电路接头部件(32)、第二高压电路接头部件(33)、第三高压电路接头部件(34)、导电探针(35);

所述第一高压电路接头部件(32)与高压电压连接;

所述第二高压电路接头部件(33)与第三高压电路接头部件(34)通过导线连接;

所述第三高压电路接头部件(34)与导电探针(35)的上部连接;所述绝缘部件(21)从导电半环部件(31)柱体中心同轴穿过并紧密套接;所述导电半环部件(31)为圆柱状,包括由导电材料形成的导电部(311)和导电半环部件右半侧导电材料被绝缘材料分割所形成的绝缘部(312),绝缘部与挡片缺口相对应;所述第一高压电路接头部件(32)、第二高压电路接头部件(33)分别与导电半环部件(31)的左半侧、导电半环部件(31)右半侧接触连接。

4. 如权利要求3所述的耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,其特征在于:所述导电半环部件(31)分别通过第一电刷触件(321)、第二电刷触件(331)与第一高压电路接头部件(32)、第二高压电路接头部件(33)接触连接。

5. 如权利要求1所述的耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,其特征在于:所述液相喷雾发生模块(1)包括液路喷头(11)、气路喷头(12)、气路管道(13)及液路管道(14),所述液路喷头(11)出口端比气路喷头(12)出口端突出长度为 $a$ , $0\text{mm} \leq a \leq 1\text{mm}$ 。

6. 如权利要求1所述的耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,其特征在于:所述液相喷雾发生模块(1)能够调解喷雾方向与垂直方向形成角度 $\beta$ , $0 \leq \beta \leq 180^\circ$ 。

7. 如权利要求1所述的耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,其特征在于,所述挡叶(221)的数量不少于1个。

8. 如权利要求1所述的耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,其特征在于:所述挡叶(221)的扇形角度为 $0 \sim 360^\circ$ 。

9. 如权利要求1所述的耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,其特征在于:所述动力模块(4)转速在 $0 \sim 2000\text{rpm}$ 内可调。

10. 如权利要求1-9中任意一种耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置的使用方法,其特征在于,包括以下步骤:

1) 样品雾化:样品被液相色谱分离后进入液相喷雾发生模块(1),雾化成小液滴;

2) 采样:挡片缺口(222)转至喷雾区时,探针高压通断模块(3)处于断开状态,高压电路与导电探针(35)断开,小液滴可控地喷到导电探针(35)上,导电探针表面形成一层含有待测组分的液膜;

3) 离子化 :挡叶 (221) 转至喷雾区将喷雾发生模块产生的喷雾挡住时,探针高压通断模块 (3) 处于通电状态,高压电路与导电探针 (35) 接通,探针上的待测组分进行电离,成为气相离子,进而进入质谱分析。

## 耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置及其使用方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种耐盐液相色谱质谱联用接口装置及其使用方法,属于液相色谱-质谱联用技术领域。

### 背景技术

[0002] 液质联用(LC-MS)又叫液相色谱-质谱联用技术,液相色谱-质谱联用主要由液相色谱、接口装置(同时也是离子源)、质谱和数据处理系统构成,它以液相色谱作为分离系统,质谱为检测系统。样品在质谱部分和流动相分离,被离子化后,经质谱的质量分析器将离子碎片按质量数分开,经检测器得到质谱图。液质联用体现了色谱和质谱优势的互补,将色谱对复杂样品的高分离能力,与质谱具有高选择性、高灵敏度及能够提供相对分子质量与结构信息的优点结合起来,在生物分析、药物分析、食品分析和环境分析等许多领域得到了广泛的应用。

[0003] 复杂混合体系的生物样品为了在液相色谱过程中获得好的分离效果,通常都需要使用各种缓冲溶液等高盐试剂进行处理。然而,高盐样品在离子化后盐分会沉积下来,造成样品输送通路(质谱进样毛细管或锥孔)堵塞,同时,电解质过多会抑制对样品中目标物质的离子化,极大降低质谱检测的灵敏度和电喷雾的稳定性。因此,高盐样品一般不能直接进行质谱分析。

[0004] 探针电喷雾质谱离子源(Probe Electrospray Ionization, PESI)技术通过一根能够上下移动的探针进行取样,样品溶液被粘附在探针表面形成一层极薄的液膜,当施加高压电场时,探针上的液膜发生电喷雾而电离。PEI技术由于是通过在一根探针的尖端而不是通过毛细管产生电喷雾,从而免除了样品通路堵塞的问题。其次,电喷雾发生在探针尖端的极小表面,使得喷雾的液滴体积相当微小,不需要脱溶剂气的辅助就可以使溶于液滴里面的分析物发生溅射,同时由于探针尖端的曲率半径较大,同样的高压状态下(2~5kV),探针尖端可以产生更大的电场强度,使分析物通过发生溅射成为气相离子的效率大大提升。高盐样品中盐类化合物与目标物质的物理及化学性质不同,致使两者带电液滴中的分布、对电荷的亲合力、以及发生库仑爆炸的瑞利极限值等有很大差别,因此,PEI对高盐样品具有非常大的耐受性。然而,一般高效液相色谱所用流速为0.8~1mL/min,即使是超高效液相色谱,常用的工作流速也为0.2~0.4mL/min,这远远大于PEI的采样能力(采样量一般为几纳升),因此,目前PEI技术仅见于直接分析质谱领域,其与液相通路的对接实现液相质谱联用尚未见报道。

### 发明内容

[0005] 本发明提供一种耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,该装置作为液相色谱质谱联用的耐高盐离子源,以实现液相质谱(PEI)联用,将液相色谱高效分离特性与PEI的高盐耐受特性的融合。

[0006] 本发明提供的耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,主要包括:液相喷雾发生

模块 1、旋转挡片模块 2、探针高压通断模块 3 和动力模块 4, 所述动力模块与探针高压通断模块、旋转挡片模块共轴固定连接; 所述旋转挡片模块包括绝缘部件 21、挡片 22, 所述绝缘部件一端与挡片固定连接, 所述挡片由挡叶 221 和挡片缺口 222 组成; 所述探针高压通断模块 3 一端与高压电压连接, 另一端与导电探针 35 连接。

[0007] 液相喷雾发生模块将液相样品的雾化, 进入喷雾区, 导电探针与雾化小液滴接触采样, 在导电探针表面形成一层薄液膜。通过选择不同扇形角度的挡片缺口或调节动力模块的转动速度, 满足 PESI 导电探针的采样能力 (采样量一般为几纳升), 实现液相与质谱 (PESI) 的联用。导电探针通过探针高压通断模块完成高压电场的加载和断开。当导电探针加载高压电场时, 雾化小液滴被挡叶阻挡, 避免样品电离受到干扰, 同时, 由于雾化小液滴通过导电探针尖端而不是通过毛细管产生电喷雾, 未电离的盐类沉积于导电探针表面, 免除了高盐样品通路盐沉积堵塞的问题。当雾化小液再一次通过挡片缺口接触导电探针时, 导电探针上未电离的盐类首先被液滴稀释并从探针上掉落下来, 然后新的雾化液滴布满导电探针表面, 开始下一次电离。

[0008] 探针高压通断模块实现高压电场的加载和断开的方式之一, 所述探针高压通断模块包括导电半环部件 31、第一高压电路接头部件 32、第二高压电路接头部件 33、第三高压电路接头部件 34、导电探针 35; 所述第一高压电路接头部件与高压电压连接; 所述第二高压电路接头部件与第三高压电路接头部件通过导线连接; 所述第三高压电路接头部件与导电探针的上部连接; 所述绝缘部件从导电半环部件柱体中心同轴穿过并紧密套接; 所述导电半环部件为圆柱状, 包括由导电材料形成的导电部 311 和导电半环部件右半侧导电材料被绝缘材料分割所形成的绝缘部 312, 绝缘部与挡片缺口相对应; 所述第一高压电路接头部件与导电半环部件左侧的导电部始终接触连接, 第二高压电路接头部件与导电半环部件右半侧的导电部、绝缘部交替接触连接。

[0009] 进一步地, 所述导电半环部件分别通过第一电刷触件 321 和第二电刷触件 331 与第一高压电路接头部件和第二高压电路接头部件接触连接。所述第一电刷触件和第二电刷触件为导电材料。

[0010] 动力模块带动导电半环部件转动, 第一高压电路接头部件一直保持与导电半环部件导电部的接触连接, 第二压电路接头部件与导电半环部件右半侧的导电部、绝缘部交替接触连接。当第二压电路接头部件与导电部接触连接时, 探针高压通断模块实现高压电场的加载, 导电探针加载高压电场, 样品产生电喷雾; 当第二压电路接头部件与绝缘部接触连接时, 探针高压通断模块实现高压电场的断开。

[0011] 进一步地, 所述与探针高压通断模块相连的高压电压在  $-5000\text{V}$  至  $+5000\text{V}$  范围内连续可调。通过调节在导电探针加载不同电压的高压电场, 调节样品电喷雾的程度和速度。

[0012] 进一步地, 所述液相喷雾发生模块包括液路喷头 11、气路喷头 12、气路管道 13 及液路管道 14, 所述液相喷雾发生模块能够调解喷雾方向, 喷雾方向与垂直方向形成角度  $\beta$ ,  $0 \leq \beta \leq 180^\circ$ 。喷射方向调节能够使雾化小液滴被导电探针有效捕获。

[0013] 进一步地, 所述液路喷头出口端比气路喷头出口端突出长度为  $a$ ,  $0\text{mm} \leq a \leq 1\text{mm}$ 。

[0014] 进一步地, 所述挡叶的数量不少于 1 个。

[0015] 进一步地, 所述挡叶的扇形角度为  $0 \sim 360^\circ$ 。

[0016] 进一步地, 所述动力模块转速在  $0 \sim 2000\text{rpm}$  内可调。

[0017] 本发明还提供了耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置的使用方法,包括以下步骤:

[0018] 1) 样品雾化:样品被液相色谱分离后进入液相喷雾发生模块 1,喷雾区内雾化成小液滴;

[0019] 2) 采样:挡片缺口 222 转至喷雾区时,探针高压通断模块 3 处于断开状态,高压电路与导电探针 35 断开,小液滴可控地喷到导电探针上,导电探针表面形成一层含有待测组分的液膜;

[0020] 3) 离子化:挡叶 221 转至喷雾区将喷雾发生模块产生的喷雾挡住时,探针高压通断模块处于通电状态,高压电路与导电探针接通,探针上的待测组分进行电离,成为气相离子,进而进入质谱分析。

[0021] 本发明的效果是:

[0022] 1) 本发明提供了一种耐盐接口装置,可实现液相色谱与 PESI 质谱的联用;

[0023] 2) 本发明解决了沉积盐堵塞毛细管的问题,同时增强了质谱对高盐基质中目标化合物的检测灵敏度,实现了样品中含高盐缓冲溶液情况下的液相色谱质谱联用技术;

[0024] 3) 本发明具有样品检测快速、简单,样品消耗量少的特点。

## 附图说明

[0025] 图 1 是本发明耐盐液相色谱质谱联用接口装置的结构图;

[0026] 图 2 是液相喷雾发生模块剖面图;

[0027] 图 3 是本发明和普通 ESI 装置的质谱扫描效果对比图;

[0028] 图 4 是本发明和普通 ESI 装置的 MRM 扫描的积分面积对比图。

[0029] 附图中的数字标记分别是:

[0030] 1:液相喷雾发生模块;2:旋转挡片模块;3:探针高压通断模块;4:动力模块;

[0031] 11:液路喷头;12:气路喷头;13:气路管道;14:液路管道;

[0032] 21:绝缘部件;22:挡片;

[0033] 31:导电半环部件;32:第一高压电路接头部件;33:第二高压电路接头部件;34:第三高压电路接头部件;35:导电探针;

[0034] 41:电动马达;42:马达出轴;43:绝缘连接部件

[0035] 221:挡叶;222:挡片缺口;311:导电部;312:绝缘部;321:第一电刷触件;331:第二电刷触件。

## 具体实施方式

[0036] 为使本发明的上述目的、特征和优点能够更加明显易懂,下面结合附图和具体实施方式对本发明作进一步详细的说明。

[0037] 实施例 1 如图 1 和图 2 所示,一种耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置,主要包括:液相喷雾发生模块 1、旋转挡片模块 2、探针高压通断模块 3 和动力模块 4;

[0038] 其中,所述液相喷雾发生模块包括液路喷头 11、气路喷头 12、气路管道 13 及液路管道 14;所述液路喷头一端与液路管道接通,液路管道与液相色谱相通;所述气路喷头一端与气路管道接通,气路通道与雾化气相连;所述液路喷头出口端比气路喷头出口端横向

突出 1mm；

[0039] 所述旋转挡片模块包括绝缘部件 21、挡片 22；所述挡片由两组挡叶 221 和挡片缺口 222 组成，两组挡叶的扇形角度为 90°，两者相互对称；所述绝缘部件一端与挡片固定连接；

[0040] 所述探针高压通断模块包括导电半环部件 31、第一高压电路接头部件 32、第二高压电路接头部件 33、第三高压电路接头部件 34、导电探针 35；所述第一高压电路接头部件与高压电压连接，高压电压在 -5000V 至 +5000V 范围内连续可调；所述第二高压电路接头部件与第三高压电路接头部件通过导线连接；所述第三高压电路接头部件与导电探针的上部连接；所述绝缘部件从导电半环部件柱体中心同轴穿过并紧密套接；所述导电半环部件分别与第一高压电路接头部件的第一电刷触件 321 和第二高压电路接头部件的第二电刷触件 331 接触连接；

[0041] 所述动力模块包括电动马达 41、马达出轴 42、绝缘连接部件 43；所述电动马达最高转速为 2000rpm，马达出轴与绝缘连接部件固定连接；

[0042] 所述动力模块、探针高压通断模块和旋转挡片模块共轴，并能与马达出轴同速旋转；

[0043] 所述挡片处于液路喷头和导电探针之间的喷雾区内；

[0044] 所述挡叶旋转至喷雾区，挡叶将喷雾发生模块产生的喷雾挡住，导电半环部件的导电部与第一高压电路接头部件和第二高压电路接头部件接触；所述挡片缺口旋转至喷雾区，导电半环部件的绝缘部与第二高压电路接头部件全面接触。

[0045] 耐盐液相色谱电喷雾质谱联用接口装置的使用方法：

[0046] 1) 样品雾化：调解液相喷雾发生模块喷雾方向，喷头所指方向为导电探针尖端；样品被液相色谱分离后进入喷雾发生模块的液路管道 14，从液路喷头 11 流出，雾化气经气路管道 13 从气路喷头 12 喷出，在雾化气的作用下，液路喷头中的样品雾化成小液滴；

[0047] 2) 采样：当挡片缺口 222 转至喷雾区时，第二电刷触件 331 与绝缘部 312 全面接触连接，高压电路处于断开状态，小液滴可控地喷到导电探针 35 上，导电探针表面形成一层含有待测组分的液膜；

[0048] 3) 离子化：当挡叶 221 转至喷雾区时，第二电刷触件与导电部 311 接触连接，高压电路与导电探针连接，采样探针尖端开始电喷雾，探针上的待测组分进行电离，成为气相离子，进而进入质谱分析。

[0049] 实施例 2：

[0050] 与实施例 1 相同之处不再赘述，不同之处在于：所述液路喷头出口端比气路喷头出口端突出 0.5mm，所述挡片上具有一个扇形的挡片缺口，其角度为 120 度，所述导电半环部件的绝缘部位置与挡片缺口相对应；电动马达最高转速为 1500rpm。

[0051] 实施例 3：

[0052] 为了测试本发明的效果，采用实施例 1 所提供的装置和 Waters I Class UPLC/Xevo TQ MS(美国沃特世集团)对高盐利血平(1% NaCl)进行对比试验研究。

[0053] 1. 实验材料

[0054] 1.1 待测分析物

[0055] 利血平标准品(中国食品药品检定研究院,北京),批号:100041-201213。先用

1%甲酸甲醇制成 1mg/mL 的母液,至于冰箱妥善保存,实验时用甲醇稀释至合适浓度,供实验用。

[0056] 1.2 1%氯化钠甲醇水溶液 (A)

[0057] 称取氯化钠(分析纯,成都市科龙化工试剂厂)5g,加入 100mL 高纯水溶解,然后加入甲醇 400mL,超声混匀 30min。

[0058] 2 实验方法

[0059] 色谱柱:ACQUITY UPLC BEH-C<sub>18</sub>柱,填料粒径为 1.7 μm;

[0060] 流动相:采用 A 等度洗脱:0 ~ 3min 100% A;柱温:25℃;流速:200 μL/min;进样量:2 μL。

[0061] 质谱条件:正离子检出模式;扫描方式为正离子全扫(FULL SCAN)、选择离子扫描(SIR)和多反应监测扫描(MRM);用于分析的监测离子对见表 1。

[0062] 表 1 针对利血平优化的 MRM 参数

[0063]

分析物	离子化模式	母离子>子离子	碰撞能量 (eV)	锥孔电压 (V)
利血平	ESI <sup>+</sup>	609.5>195	30	30
利血平	ESI <sup>+</sup>	609.5>397	28	30
利血平	ESI <sup>+</sup>	609.5>448	25	30

[0064] PESI 离子源参数:雾化气流速:800L/h;喷雾电压:1000 ~ 2500V。

[0065] ESI 离子源参数:脱溶剂气流速:500L/h;脱溶剂气温度为 500℃;喷雾电压:2500V。

[0066] 3 实验结果

[0067] 为了更加直观的观察 PESI 的耐盐效果,通过对比 PESI 和 ESI 装置的 MRM 扫描的利血平的峰积分面积对比试验,观察 PESI 的耐盐效果,由表 2 可以看出,PESI 装置中,利血平的出峰时间与 ESI 一致,但其峰面积远远大于 ESI 装置 (>3 倍)。此外,普通 ESI 的质谱全扫描图中有很高的 Na(NaCl)<sub>n</sub><sup>+</sup>盐离子簇的峰(图 3A)且低质量端的背景信号(一般为溶剂中背景)也受到抑制,而使用本发明所测的的质谱图中 Na(NaCl)<sub>n</sub><sup>+</sup>盐离子簇的信号很弱(图 3B-D,分析的高压分别为 1000V、2000V 和 2500V),低质量端的溶剂背景也有很好的呈现,即利血平的检测基本不受盐的影响且不同的电压下耐盐效果也有一定的差别,因此可以调节电压以达到最优的耐盐效果。

[0068] 表 2 PESI 和 ESI 装置 SRM 扫描的峰面积对比

[0069]



装置	分析物	检测模式	保留时间 (min)	峰面积
ESI <sup>+</sup>	利血平	MRM	1.07	533949.44
PESI <sup>+</sup>	利血平	MRM	1.16	1755227.63
PESI <sup>+</sup>	利血平	MRM	1.17	1804126.13
PESI <sup>+</sup>	利血平	MRM	1.28	1621277.00

[0070] 4 结论

[0071] 与常规的电喷雾质谱离子源相比,本装置具有良好的耐盐效果,与常规的 PESI 离子源相比,本装置可以与液相色谱的联用,可以同时发挥液相色谱的高效分离特性和 PESI 的耐盐特性,为高盐和复杂基质样品的分析,提供了一种良好的解决手段。

[0072] 上述实施例不能被理解为限制了本发明的适用范围,本发明的保护范围由随附的权利要求书所限定,任何在本发明权利要求基础上的改动都是本发明的保护范围。

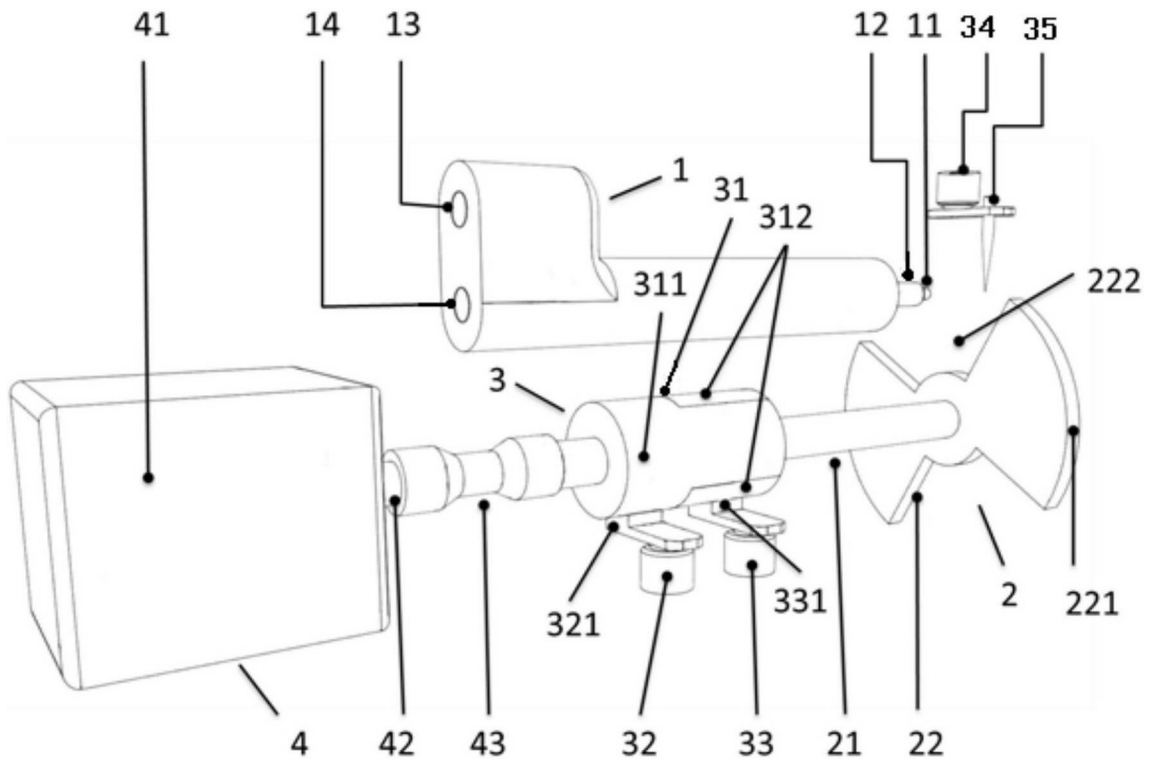
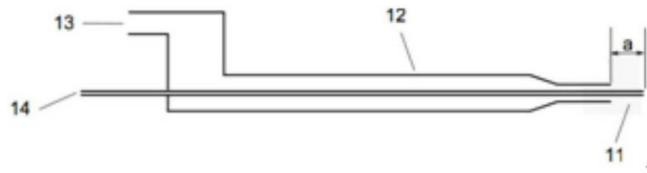
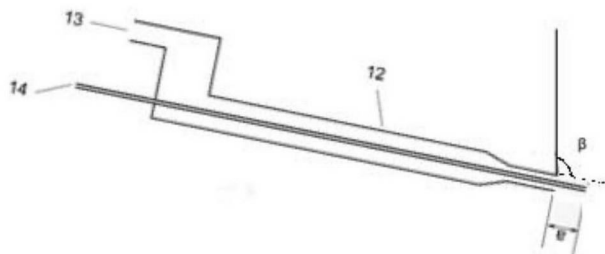


图 1



(1)



(2)

图 2

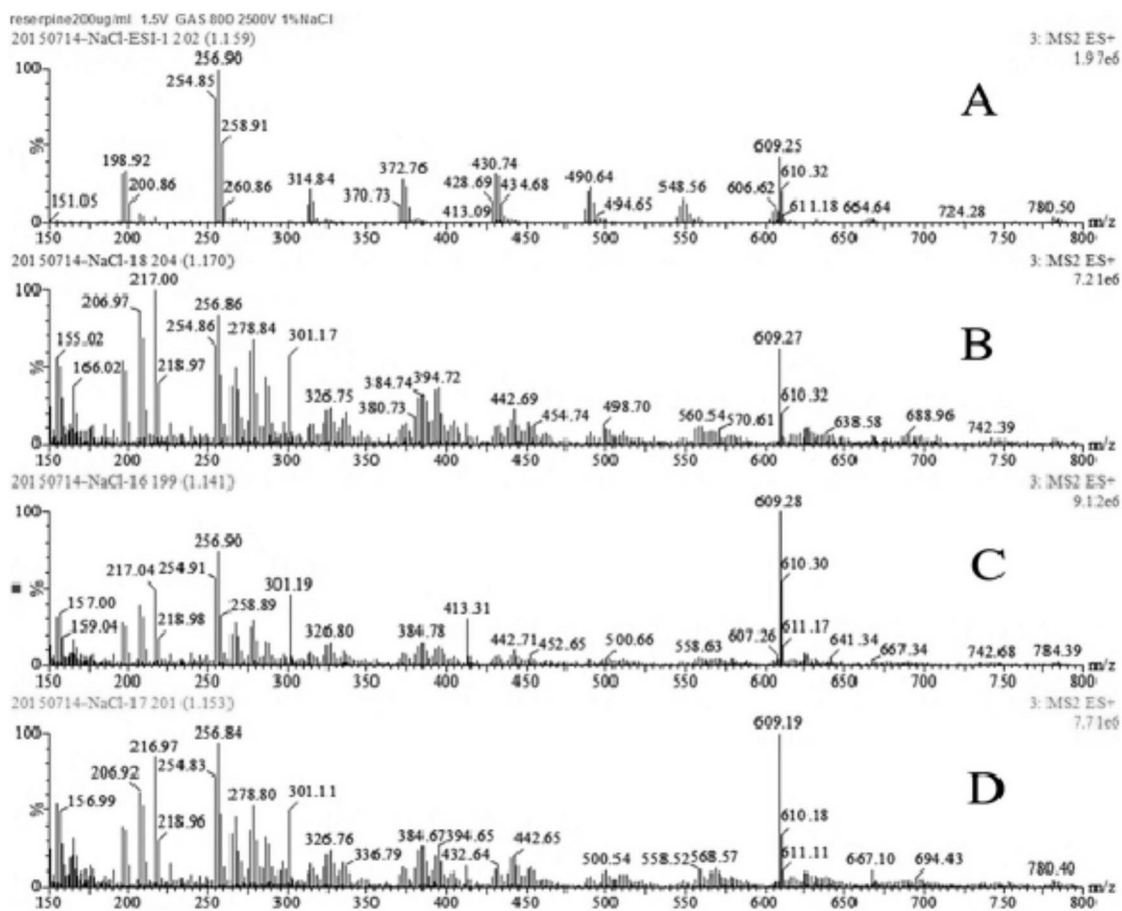


图 3

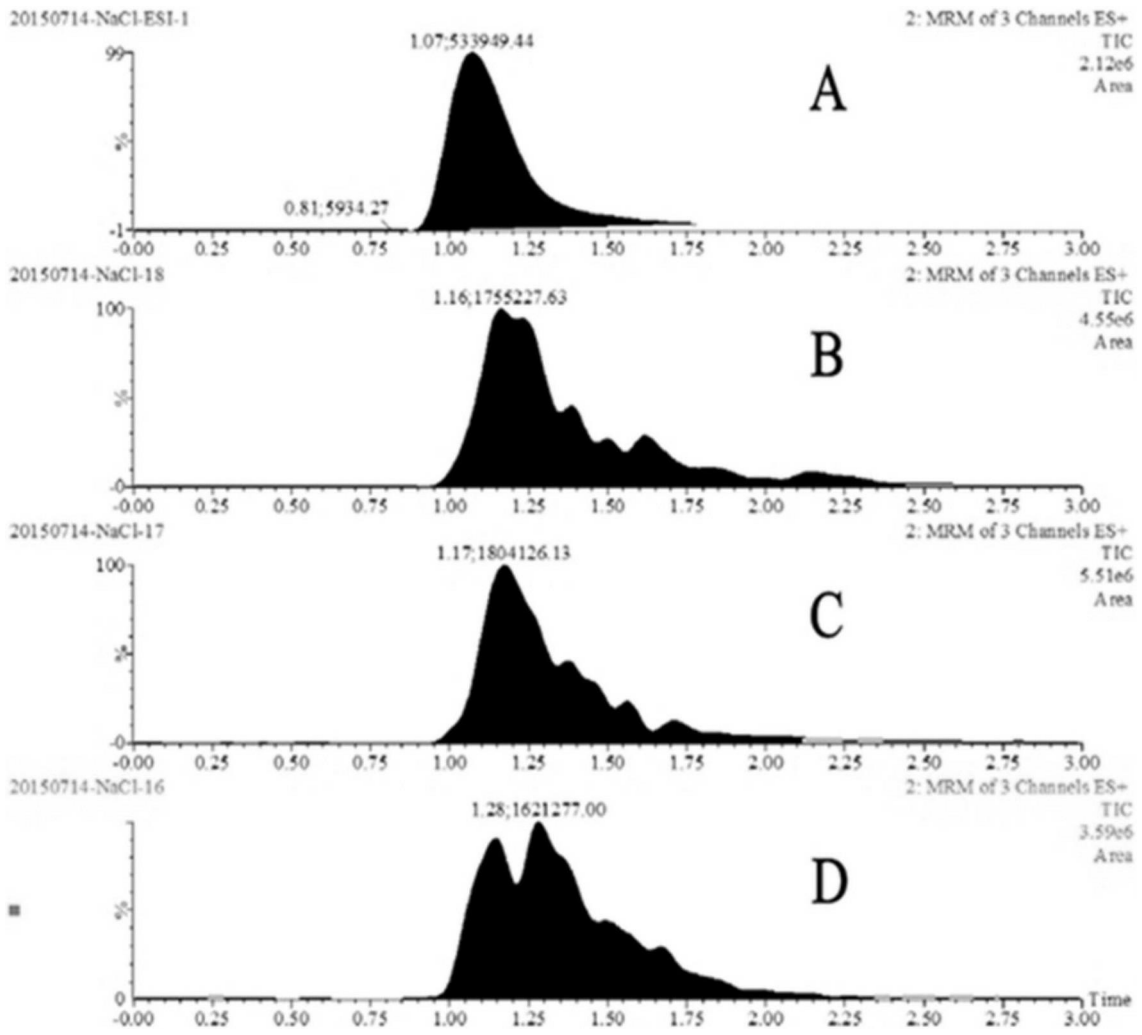


图 4