

2015 年化学学科发展专题论坛(续)*

世纪之交的分析科学——回顾与思考

黄本立

(厦门大学化学系 厦门 361005)

摘 要 本文对分析科学某些方面近年来取得的进展及其发展趋势作了综述。

关键词 分析科学 光谱学 仪器 微型化

中图分类号: O65 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-281X(2001)02-0145-06

Analytical Sciences: on the Threshold of the New Century ——Retrospect, Prospects and Considerations

Huang Benli

(Chemistry Department and MOE Lab of Analytical Sciences,
Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract In this paper, progress in some aspects of analytical sciences have been reviewed, and the trends of their developments have been discussed.

Key words analytical sciences; spectroscopy; instrumentation; miniaturization

近年来由于世界上科学技术突飞猛进,光彩夺目的各种各样的新成果令人眼花缭乱,以致属于所谓“服务性行业”的分析化学,在一些人的眼中显得不那么重要。但是由于分析化学是科学技术和各行各业的“眼睛”^{**},在客观上有所需求,因而也取得了很大的发展,出现了许多新的技术,在分析方法的灵敏度和选择性方面都有了很大的进步,分析仪器也经历了同步的发展,而“分析科学(analytical sciences)”这个词亦已经被广泛接受^[1]。本文是以作者在第 128 次香山会议上的发言为基础加以扩充,就作者所掌握的一些资料和根据个人的兴趣,对分析科学的某些方面(不是所有方面)在近年来取得的进展及其发展趋势,结合我国情况,谈谈个人的一些想法。为了本文的完整性,文中有些内容可能与本人已发表的材料^[2]有些重复。

生命科学、环境科学、材料科学以及其它学科的发展,对分析科学在 21 世纪科学进步中发挥更为重要的作用提出了新的挑战。为了要应付这些挑战,人们对分析科学在下列几个方面提出了新的要求,其中有许多也许是无止境的追求,并包括现有技术、方法和仪器的大小改进和新的检测原理和新方法、新技术的创立。

(1) 更高的灵敏度/更低的检测限;(2) 更好的选择性/更少的基体干扰;(3) 更高的准确度/更好的精密度;(4) 更完善可信的形态分析;(5) 更高的分析速度;(6) 更高的自动化程度;(7) 多元素(分析物)同时检测能力;(8) 更小的样品量,微损或无损分析;(9) 原位(*in situ*)、活体内(*in vivo*)、实时(*real time*)、在线(*on-line*)分析;(10) 流程分析中实现实时闭环自动控制;(11) 更大的应用范围,如

收稿: 2000 年 12 月

* 参阅《化学进展》2000 年第 4 期“专题论坛”

** 澳大利亚化学会分析化学部的标志是一个具有眼睛形状的烧瓶图案,形象地表达了这个意思。ed. <http://www.cnki.net>

遥感、遥测, 极端或特殊环境中的分析和高分辨成像分析等等; (12) 分析仪器的小型化、微型化和智能化; (13) 现有技术进一步的完善和发展; (14) 新的检测原理和新方法、新技术的发现或创立; (15) 跨学科的联用技术。

现在就下列一些方面的现状、发展趋势和面临的挑战, 以及对我国要发展的方面提出一些不成熟的管见。

1. 单原子(分子)检测和激光光谱分析

早在 1977 年美国橡树岭国家实验室就提出了用共振电离光谱(RIS)法在 10^{19} 个氩原子和 10^{18} 个甲烷分子中检测到一个铯原子, 被 Laitinen 认为是“定性分析的终结”。随后 20 多年来, 国际上已有多个实验室报道了单原子(分子)检测系统, 用的多是激光诱发荧光光谱法(laser induced fluorescence spectroscopy, LIFS)或 RIS。然而, 要把这些系统用到实际样品分析中去, 还有许多工作要做。不过 LIFS 或 RIS 等激光光谱技术还是目前最有前途的高灵敏度检测技术之一, LIFS 也是毛细管电泳的较理想的检测技术。而 Stanford 大学的 Zare 教授则认为在新的世纪中激光在分析科学领域中将有新的突破, “the best is yet to come (好戏还在后头)”^[4,3]。荧光光谱, 包括 LIFS, 在临床、生物等分析中也是非常强有力的技术。

但是由于可调谐染料激光器目前主要还是靠进口, 售价昂贵, 而且需要有专业技术人员进行操作和维修保养, 因而国内激光光谱分析应用得较广的只有少数不需用可调谐染料激光器的技术, 如激光喇曼等, 而 LIFS 或 RIS 等技术在国内只有极少数单位在研究或应用。清华大学现代应用物理系原子与分子科学研究中心的实验室在激光光谱学方面拥有国内最高级的设备, 但是他们以往的工作重点似乎不在分析化学; 中山大学超快速激光光谱学国家重点实验室似乎也有类似的情况。我们希望这些单位能对分析化学给予多一点的关注, 并能接受一些分析化学家们到他们的实验室协同作战, 在高灵敏度激光光谱分析技术的应用与发展方面作出更大的贡献。

2. 半导体激光器(二极管激光器)

由于上述可调谐激光光源的不便之处, 不少分析科学家自然会对结构小巧、价钱便宜、操作方便可靠的半导体激光器(二极管激光器 diode laser, 或激光二极管 laser diode)的使用感兴趣^[4,5]。Niemax 等^[5]的研究表明, 能用它们进行原子吸收光谱

(AAS)测定的元素已多达 50 多种(部分元素需用倍频, 气态及非金属元素需用下能阶较高的亚稳态谱线)。表 1 是其中的一部分。然而直至目前, 二极管激光器的发射波长还只限于近红外和可视谱域(390—420 及 630—1 600 nm), 而且中间还有许多波长空隙(gaps); 而具有实际使用价值的 390—400 nm 的商品也只是到最近才出现^[6]。应该指出, 目前的二极管激光器, 特别是需用倍频技术时, 其强度是难以用来做高灵敏度荧光技术的光源的; 因此目前在光谱分析中的应用主要还是在 AAS 和分光光度等领域。而以数个不同波长的二极管激光器为入射光源组成同时测定多个元素的无色散系统的 AAS 仪器, 笔者在 1991 年就已在德国光谱化学与应用光谱学研究所(ISAS) Dr. Niemax 的实验室中看到, 现已有商品。

表 1 以二极管激光器为光源的原子吸收光谱法^[7]

元素	波长 nm	原子化器	应用
Cs	852.11	火焰, 石墨炉	
Rb	780.03	火焰, 石墨炉	同位素
K	766.49	火焰, 石墨炉	
Li	670.78	火焰, 石墨炉	同位素
La	670.95	石墨炉	
Cr	425.44	火焰	HPLC
Mn	403.18	火焰	
Tl	399.86	火焰	
Al	396.15	火焰, 石墨炉	
Fe	385.99	火焰	
Cl	837.59	低压强放电	GC
Br	827.24	低压强放电	GC
O	777.19	低压强放电	
Pb	405.78	FANES	同位素

此外, 二极管激光器也可用作某些专用荧光计、星球上用的原形小型 Raman 光谱仪上的光源^[8]。

我们期待着发射波长更短、强度更高、波长可调范围更大的器件二极管激光器出现, 波长范围的最终目的是覆盖整个紫外至近红外的谱域。另一方面, 我们也期待着效率比现在高得多的倍频晶体出现。我国在倍频晶体的研究已具有国际先进水平, 希望以后能进一步出现更多更好的成果, 并有更多的“最终用户器件(分析家买来就能用的器件)”问世。

3. 同步辐射光源

可以和激光光源较量的是同步辐射, 它具有从

远红外到 X 射线范围内的连续光谱、高强度、高准直度、超短脉冲、性能可以精确计算等特点;正在建造中的第三代同步辐射光源的强度要比“最亮的”第二代光源(其典型谱亮度为 $10^{14}—10^{16}$ ph/s · mm² · mrad² · 0.1% BW)至少高 100 倍,比通常实验室用的 X 射线源要强 10^8 倍以上^[9]。我国合肥、上海等地的同步辐射装置都不错,中国科技大学的装置目前正在进行第二期工程建设,预计在 2001 年完成,到时装置的主要指标将接近国际上 90 年代新建同类光源的水平。

然而,有关同步辐射在我国用于分析科学研究的报道还是凤毛麟角。我们希望有关单位对这问题能给予一定程度的关注。

4. 脉冲技术

包括脉冲激发和脉冲进样。对光源而言,就是在很短的时间内将有限的能量释放到一个有限(很小)的空间(或面积)里,从而增大光源释放到该空间(或面积)里的“功率密度(单位体积或面积里的功率)”。对引进样品而言,则是在很短的时间内将有限的样品量释放到一个有限的空间里,从而增大释放到该空间(或面积)里的“样品密度(单位时间、单位体积或面积里的样品量)”。最终目的都是提高瞬间分析信号的强度,从而提高分析灵敏度。

脉冲进样(pulsed sample introduction)已被广泛应用,例如激光烧蚀、原子吸收光谱法中的电热原子化器等等。这类进样技术在样品量受限制的场合下是非常有用的。

作者的研究小组曾进行过强流微秒级脉冲供电(HCMP)、空心阴极放电(HCL)和辉光放电(GD)的研究^[10—12]。在保持放电的平均电流等于或低于常规脉冲放电时的平均电流情况下,强流微秒级脉冲供电可使 HCL 的离子谱线和原子谱线的发射强度大大提高,这对以 HCL 作为激发光源的原子荧光法的检出限也可得到改善^[10],并大大改善了以 HCL 作为激发光源的离子荧光法的分析性能。微秒级脉冲 GD 也可使其谱线强度和离子发射率大大提高。我们也曾将微秒级脉冲 GD 与飞行时间质谱仪(TOF)联用^[12],受到国际同行们的关注。显然,这类强短脉冲放电也可以用作进样手段。

5. 元素质谱仪

以感耦等离子体-质谱仪(ICP-MS)和 GD-MS 为代表的元素质谱仪,以它的进样方便、灵敏度很高等优点,近年来得到很大的发展和广泛的应用^[13]。从 80 年代以来,大多数商品仪器都是采用四极杆质

量分析器。然而,后来的分析实践证明,元素质谱谱线虽然是比发射光谱的谱线少得多,但是实际上在许多场合下使用四极杆还是会遇到甚至是很严重的谱线干扰(部分见表 2^[14]),例如 ArO⁺ 对 ⁵⁶Fe⁺ 的干扰,在以氩为工作气体的 ICP-MS 中就很严重,并不象早期所认为的那样“干扰极少”。因此近年来所谓高分辨率等离子体质谱仪(high resolution plasma mass spectrometer)就应运而生,它们主要是采用双聚焦扇形磁场(double focusing sector field)设计^[15—18]。

表 2 ICP-MS 中要分辨开一些典型的分子干扰所需的分辨率^[14]

同位素	质量	干扰物	质量	所需分辨率
²⁸ Si	27.9796	N ₂	28.0061	960
³¹ P	30.9738	NOH	31.0058	966
³² S	31.9721	O ₂	31.9898	1802
⁴⁸ Ti	47.9479	SO	47.9870	1228
⁵¹ V	50.9440	ClO	50.9638	2572
⁵⁶ Fe	55.9349	ArO	55.9573	2504
⁷⁵ As	74.9216	ArCl	74.9321	7771
⁸⁰ Se	79.9145	Ar ₂	79.9248	9638

然而,这类仪器(特别是多检测器的甚至是可变的)的价钱比四极杆仪器要高得多,而且灵敏度也有所降低。于是就出现了种种降低四极杆质谱仪的谱线干扰的方法和技术。例如改变 ICP 工作气体,降低 ICP 功率(“冷”等离子体)^[19],采用屏蔽炬管(HP),以及最近 PE-Sciex 提出的“动态反应室(dynamic reaction cell, DRC)”技术^[20]。DRC 技术是针对不同的干扰分子离子,引入不同的气体与之反应,使干扰分子分解,从而消除干扰。应该指出,这些方法和技术都不是对所有场合都适用的。研究出通用或比较通用的避免质谱谱线干扰的方法和技术,以及具有较好性能-价格比、特别是可作多元素同时测定的高分辨率质谱仪,是使质谱法成为痕量分析的首要技术的关键。由于 TOF 质谱仪工作原理上的特点,它有可能成为一种较理想的多元素同时测定的元素质谱仪;特别是对脉冲进样多元素测定来说,TOF 更有着显著的优势。

我国目前已有不少单位在使用元素质谱仪,但用的都是进口仪器,价格昂贵。个别单位如作者的实验室也曾进行过 TOF 仪器的研制,但只是“小打小闹”,难以真正解决商品化的问题。恐怕要等到有关

部门认为“是时候了”的时候,才有可能考虑组织“产学研”三结合攻关行动。

6. 多元素同时测定光谱仪

二战后由于光电倍增管(PMT)的发明,推动了所谓“光电直读光谱仪(direct reader)”或“光量计(王大珩院士在50年代为quantometer起的译名)”的发展。早期的光电直读光谱仪多是采用的Paschen-Runge凹面光栅光谱仪,它的焦面很长,可以容纳很大波长范围内的众多分析谱线的出射狭缝和PMT。为了要得到足够的色散率和分辨率,一般要用刻线密度较大的光栅和焦距较长的光谱仪(例如1200—3600刻线/mm的光栅和0.75—1m焦距的光谱仪)。这样的仪器自然是较大的。另外,这类光谱仪最多只能装五六十个PMT,即只能测定五六十条谱线。采用中阶梯光栅^[21]的商品光谱仪SpectraSpan^[22]于70年代初出现后,一方面由于它的较小的体积和高分辨率和色散率很好的结合,引起了光谱界的强烈兴趣。然而它的由交叉色散产生的二维光谱,虽然有4×5英寸那么大,但是PMT却装不了几个。90年代出现的以二维电荷传输器件(CTD,包括CCD、SCD和CID)(面阵)为检测器的中阶梯光栅光谱仪(PE的Optima, TJA的Iris, Varian的Vista MPX CCD等),实现了二维焦面与二维探测器圆满配合,达到象照相干板那样的“全谱测量”的目的。然而,在这类仪器中,存在着中阶梯光栅光谱仪原有的高分辨率潜力和CTD的小面积之间的矛盾,限制了它们的分辨率^[23]。我们期待着高质量(光谱质量)大面积超百万象素(multimega-pixel)、并能对紫外谱域感光度高而寿命长的CCD或CID的出现,以解决这个问题。另一方面,Spectro公司推出一种采用十多个线阵CCD的Paschen-Runge多道光谱仪CIROS^{CCD}^[24], JY-Horiba推出单道高速扫描并用特殊的高动态范围PMT检测系统(high dynamic range detector system, HDD)光谱仪,试图以不同的方式解决这个问题。

7. 仪器的小型化、微型化

小型化一直是分析仪器的一个趋向。以发射光谱仪为例,50年代我们使用焦距为3.4m的光栅光谱仪,全长足有五六米,而现在可以找到桌面式的中阶梯,还有比手掌小的可以装在电路板上的光栅光谱仪(Ocean Optics Inc.)。甚至连庞然大物的质谱仪,现在也可能缩小成为鞋盒般大的四极杆,TOF的飞行路径也可以缩到1.5英寸^[25,26]。随着

纳米、微流控(microfluidics)和微机电加工(MEMS)等技术的发展,某些仪器的微型化将会成为现实。目前,人们正在以极大的热忱进行着生物芯片(biochip)、芯片实验室(lab-on-chip)、微全分析系统(micro total analysis system, μ -TAS)等的研究^[27-32]。可重复使用而且适用性较广的微流控芯片是当前微全分析系统的发展热点。“它把整个化验室的功能,包括采样、稀释、加试剂、反应、分离、检测等集成在微芯片上”;可使试样和试剂消耗降到微升乃至纳升级,还可大大提高分析速度、降低费用^[31]。当然,要使它成为商品并成熟起来,还有不少工作要做,包括许多基础研究工作。另外,起码是在目前,并不是所有的供电、供气和激发光源、检测器件等都可以集成到芯片上的,这就使这类“外部设备”的体积比 μ -TAS大许许多多倍。因此这类系统往往会有“头重脚轻”或“头轻脚重”的形象。当然在解决“头重脚轻”问题上也有一些新的尝试,例如色谱用微型火焰检测器和微型带状(微波)等离子体(MSP)激发光源^[33]等。至于lab-on-chip,恐怕是不能从字面上去理解它的。

笔者以为,在研究 μ -TAS、微型化的同时,仪器的小型化的研究开发还是要重视的。能“微”则“微”;不能(或暂时不能)“微”则“小”。在许多场合下,仪器的体积和重量是最关键的。例如太空、外星、战场用的仪器,在保证性能符合要求的前提下,尺寸和重量当然是愈小愈好。美国国家航空航天局(NASA)的科学家一般是希望能把仪器(整个系统)设计成重量在1kg以下,占据小于1或2L的空间,耗电小于5W^[25]。但这恐怕也不是绝对的。例如战场上用的仪器希望是便携式的,最近出现了一种用于检测生物武器或地雷的炸药的带有基体辅助激光/电离源(MALDI)的TOF质谱仪,全套仪器(包括激光器、电源和一台膝上计算机)可以放到一个手提公事箱内^[25,34]。但是,如果一定要把一个具有同样功能的系统放到一块芯片上,目前恐怕是很困难的。

8. 临床化验

非侵入式(非介入式, non-invasive)诊断、PRC分子诊断、免疫分析、成像等技术对生命科学和人类健康具有非常重要的意义。袖珍式、可穿戴式(例如手表式、头盔式、内衣式)等非侵入式个人诊断/监控仪器使人们在进行日常工作、生活的同时,可以不间断地监控自己的脉搏、呼吸、血糖、心电图甚至创伤等等。

9. 分析信息学(analytical informatics)

信息学和通讯技术的突飞猛进,直接影响到分析科学的发展。例如因特网可以使世界各地的分析家共建共享各种资料库,也使远程咨询服务、仪器维修保养逐步成为可能。前面说的个人诊断/监控仪器若和“蓝牙(blueooth)”技术^[35]结合,再加上微型移动电话,就可能将仪器监测到的信息自动实时传到医院、急救中心甚至家中;遥测技术亦将会有更大的扩展。随着蓝牙技术的发展和价格的下降,蓝牙仪器必将会出现。

远程分析教学是一个势在必行的方向。网上教学(web teaching)比一般的电视教学有着明显的优点——互动性:学生可以在网上答卷、做作业、提问等等。利用虚拟仪器(virtual instruments)和专家系统,可以让学生在网上做实验,建立分析方法,甚至组装仪器等等。还有一种是利用一个专用地面(或卫星)微波通信联络系统或光缆系统实现双向实时(前者)或近实时(后者)彩色电视通信。笔者最近在加拿大 Waterloo 大学化学系看到该系和 Guelph 大学及 McMaster 大学共建的三校远程教学系统就是这样做的。他们利用这种系统实现教学资源共享,召开电视会议,分享某成员校的来宾演讲等等^[36]。

然而,笔者认为网上教学不能完全取代传统的课堂教学,虚拟仪器和虚拟实验等等也不能完全取代传统的仪器和实验(虚拟 现实)。在发展这些技术和制定规划时,要实事求是,不要言过其实。

10. 纳米技术的应用

纳米技术除了对微电子、仪器微型化等产生深刻影响之外,金属、半导体等的纳米微颗粒由于它们具有与分离的分子或常规尺寸的材料都很不相同的性质,这些特别的性质有可能用于化学传感器、光谱技术中的信号增强剂等等。在 Pitteon 2000 的一个“新兴的纳米技术在分析化学中的应用”研讨会上^[37],展示了美国一些新近的研究工作。会上提到:应用纳米微粒检测 DNA,有可能导致不用 PCR 的方法;金属纳米微粒作为生物分子的光学标志物(optical tags),胶体纳米微粒阵列用于表面增强喇曼散射和表面等离子体共振(surface plasmon resonance)检测,用于免疫分析和 DNA 诊断等;发光半导体量子点(quantum dot)生物交联剂用于超灵敏度生物检测时,与有机荧光染料相比,强度提高到 3 倍,对光致漂白的稳定性提高到 100 倍,荧光线条宽变窄到 1/3;纳米胶体水凝胶可以有选择地和特

定的分析物结合或反应,因而可用作化学传感器以检测重金属离子和生物分子;用脂质体作为超细生物拟容器(biomimetic containers)来进行单个分子反应。我国许多地方在进行纳米材料和量子点的研究,但与分析化学结合的不多,工作与国外存在一定差距。但愿有关部门能组织力量,在纳米技术在分析化学上的应用上进行适度研究,迎头赶上。

11. 其他

除了上面讨论的问题以外,还有下列问题想谈谈:

(1) 组合化学的分析问题 近年来发展起来的组合化学(combinatory chemistry),对新的化合物特别是新药的合成研究是非常重要的。它可以用比传统化学合成所需的小得多的样品,来进行合成大量化合物的研究。这就给分析家提出了挑战:研究建立一些高速度的分析技术对这么大量的小样品进行筛选,这包括仪器的自动化、微型化,先进的检测方法,新型的数据处理技术等等。据称我国生产的药品拥有自己知识产权的为数不多,大力开展新药研究势在必行,组合化学必将在此大显身手,我国分析家对此亦应有所准备。

(2) 重视基础研究 由于分析化学在一些人的眼中仅仅是个“服务性行业”,“化验化验”,只要完成任务就行。其实分析科学中是有许多基础性的工作要做的。例如前面提到的 μ -TAS 的研究,就涉及到诸如“微米通道中的传质、导热、吸附及微区反应规律等”的基础理论和应用基础知识^[31]。以前有过这样的一个提法,就是“任务带学科”,意思是在完成任务的同时,把学科(基础)也带起来了。但是那时候我们能见到的恐怕有不少是“任务代学科”。

(3) 几个名词 本文提到的几个名词目前似乎还没有“国家标准”。笔者趁此机会提出来与同行们商讨。

①分析科学(analytical science(s)):为了简便,可否称之为“分析学(analytics)”。作者在加拿大化学会 2000 年大会(CSC 2000)作特邀报告^[38]时使用该词。德国分析界一直用“Analytik”。1976 年 A₁A₂A₃ 教授据此提出过“ $\frac{1}{2} \pm \frac{1}{4} \pm$ ”一词^[39]。本人现在算是“旧事重提”,供读者参考。

②激光诱发荧光(laser induced fluorescence, LIF):国内一般译为“激光诱导荧光”,作者觉得把“诱导”称为“诱发”或“激发”会更为确切。

③分析信息学(analytical informatics):分析学与信息学的结合。

