



电喷雾离子源原理与研究进展

高方园^①, 张维冰^{①②*}, 关亚风^②, 张玉奎^{②*}

① 上海市功能性材料化学重点实验室; 华东理工大学, 上海 200237

② 中国科学院大连化学物理研究所, 大连 116011

*通讯作者: E-mail: weibingzhang@ecust.edu.cn; ykzhang@dicp.ac.cn

收稿日期: 2013-07-22; 接受日期: 2013-09-04; 网络版发表日期: 2014-05-04

doi: 10.1360/10.1360/N032013-00018

摘要 电喷雾离子源(ESI)是蛋白质组学研究采用的 LC-MS/MS 中最常用的接口之一, 其作为一种软电离技术, 具有可直接测定热不稳定化合物、形成多电荷离子等特征, 在蛋白质组学研究中具有独特优势. 本文介绍了电喷雾离子源(ESI)的工作原理与研究进展, 并对各种新型离子化方法与应用进行了系统评述.

关键词
电喷雾离子源
离子化机理
LC-MS

1 引言

电喷雾离子源(ESI)是目前液相色谱-质谱(LC-MS)联用最常用的接口, 属软电离方式, 可用于研究热不稳定和极性较大的化合物. 由于可产生带多电荷的分子离子, 电喷雾离子源也可用于研究蛋白质等生物大分子. Fenn 等最早证明了 ESI 在生成生物分子离子方面的适用性, 直到 20 世纪 60 年代, Dole 等^[1]生产出第一台基于电喷雾的质谱仪. 之后, Fenn 等^[2]使用 ESI 串联四级杆检测器对分子束进行检测, 意识到 Dole 离子源存在缺陷, 并对结果进行解释, 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. Fenn 所设计的离子源后来演变成 Fenn-Whitehouse 设计^[3]. 该设计使用玻璃毛细管将离子从大气环境输送进第一真空室, 可根据需求选择不同内径毛细管. 1987 年, Bruins 等^[4]将气动辅助喷雾器引入电喷雾接口. 雾化气体有助于稳定电喷雾, 保持流速接近 0.2 mL/min, 适用于液相串联 ESI-MS. 允许喷嘴和对电极之间有较大的距离, 减少了电晕放电的发生. 同时, 降低了喷雾过程对喷嘴位置的依赖, 若离轴放置喷嘴, 可以获得更高的灵敏度.

此后, 电喷雾离子源结构设计经过了一系列改

进, 对其工作原理也有了越来越深刻的认识.

2 电喷雾离子源机理

2.1 工作原理

电喷雾离子源(ESI)利用电场产生带电液滴, 经过去溶剂化过程最终产生被测物离子, 进入质谱分析. 此过程包括带电液滴的形成、液滴收缩及产生气相离子 3 个阶段.

ESI-MS 中, 样品溶液以低流速(0.1~10 $\mu\text{L}/\text{min}$)通过毛细管. 毛细管上通入高电压(2~5 kV), 该电压的正负取决于待测物的性质. 电压提供液体表面电荷分离所需要的电场梯度. 在电场的作用下, 液体从毛细管在尖端形成“泰勒锥”(图 1)^[5]. 泰勒锥形成的机理目前尚未明确, 但已经证明, 在一定的条件下, 锥体的形态取决于毛细管电压, 并且与毛细管内流体的脉动有关^[6]. 当泰勒锥尖端的溶液到达瑞利极限(Rayleigh limit)^[7], 即表面电荷的库仑斥力与溶液表面张力相当的临界点时, 锥尖将产生含有大量电荷的液滴. 随着溶剂蒸发, 液滴收缩, 液滴内电荷间排斥力增大, 当到达并超越瑞利极限, 液滴会发生库仑爆炸, 除去液滴表面的过量电荷, 生成更小的带电小

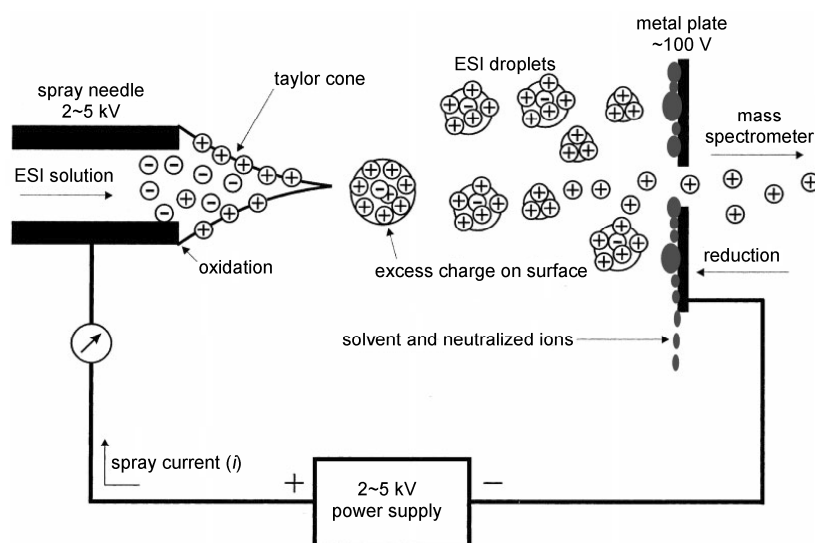


图1 电喷雾离子化过程示意图^[5]

液滴^[8]. 生成的带电小液滴进一步发生新一轮爆炸, 往复循环, 最终得到气相离子. 由极小的液滴产生气相离子的机理尚未明确, 目前有3种解释(图2)^[9]: (1) 最早由 Iribarne 和 Thomson^[10]提出的离子蒸发机理 (ion evaporation model, IEM); (2) 由 Dole 等^[1, 11]提出的带电残基机理 (charged residue model, CRM); (3) 由 Konermann 等^[12, 13]提出的新理论, 即链弹射理论 (chain ejection model, CEM).

一般认为, 小分子物质向气相转移的过程遵循 IEM. 这类分析物在溶液中有有机酸的协助下经质子化过程带电, 当加在带电液滴上电场足够大时, 在表面离子电势作用下蒸发, 单个携带有电荷、溶剂化的分析物进入气相.

CRM 适用于大的球状物质, 如天然折叠蛋白. 在中性水溶液中, 大部分蛋白呈现紧凑的球状, 电荷及极性基团在球体外部, 以达到最大的亲水效果. 非极性部分在球体内侧, 形成不与溶剂接触的疏水内芯. Konermann 等^[13]认为, 这种外部亲水、内部疏水的球状蛋白遵循 CRM. 该理论认为经过连续库仑裂变, 最终形成只含有单个分析物的液滴, 当溶剂层蒸发完后, 液滴的电荷转移到分析物分子进而形成气相离子.

分子动力学模型表明, 非折叠的蛋白在电喷雾离子化过程中遵循另一种不同的机理, 被称为 CEM^[12, 13]. 溶液中蛋白质结构由酸性流动相等条件引发而展开, 形成高度无序的构象. 之前被隔离在内

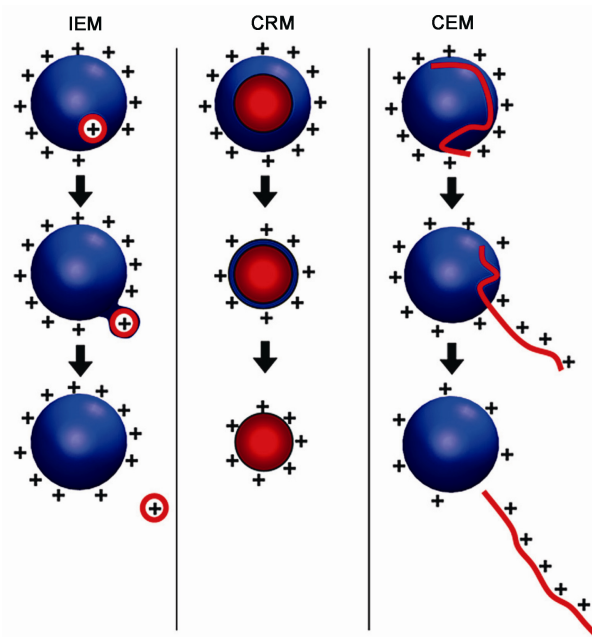


图2 ESI的3种机理示意图^[9]. (a) IEM: 小离子自带电液滴表面喷出; (b) CRM: 球蛋白释放进入气相; (c) CEM: 未折叠蛋白的喷射

部的非极性基团暴露在溶剂中, 蛋白由紧凑亲水变为松散疏水. 高度展开的蛋白质疏水特性使其不适宜驻留在液滴内部, 从而迁移至液滴表面, 链的末端被排入气相. 紧接着, 蛋白质剩余部分按照顺序逐步排出直至与液滴分离. 显而易见, CEM与IEM有相似之处, 而完全不同于CRM机理. CEM适用于无序、

部分疏水、可容纳过量电荷载体的链状聚合物^[14]。

了解分析物特性,对于成功应用ESI、决定其ESI响应起到了至关重要的作用。下面将探讨影响ESI响应的分析物特性,同时总结增强弱响应物质ESI信号强度的方法。

2.2 离子化方式

Enke等^[5]对电喷雾离子源离子化方式进行了系统归纳,将其概括为以下四种:电荷分离、形成加合物、气相反应和电化学氧化还原反应。

(1) 通过电荷分离实现离子。在电喷雾离子源中,电荷分离是无机物、有酸性或碱性基团的生物分子、含胺、磷、羰基的物质、有多种氨基酸残基或易于通过质子化作用形成离子的蛋白质等物质离子化的主要途径。

(2) 加合物的形成。添加适当浓度的盐可帮助没有酸碱基团的极性化合物形成加合物,使不易离子化或离子化后不稳定物质离子化,溶液中加入物的形成发生在电荷分离过程之前,用于产生正/负离子^[15-17]。

(3) 通过气相反应生成离子。离开带电液滴进入气相的带电分析物受到气相中其他离子,如溶剂分子离子等的互相作用,发生质子转移反应带电,质子向具有更高质子亲和能的分析物中转移^[18-20]。

(4) 通过电化学氧化还原反应离子化。电化学反应可以将不带电的分析物转换成离子形式,某些情况下可以用作电喷雾离子化的方法^[21]。但是,某些电化学反应会起到消极作用,使分析物带有过量的电荷、氧化接触到的金属、改变电化学反应^[22]。

2.3 影响ESI响应的因素

分析物本身特性直接影响电喷雾离子源中离子化效率,从而影响信号响应。此外,背景噪声会干扰响应。Iribarne等^[23]最早提出,表面亲和力强的非极性分析物具有更高的ESI响应;Kearle等^[24, 25]和Apffel等^[26]基于离子蒸发理论,认为ESI响应与自ESI液滴表面蒸发速率有关。Enke^[27]认为,不考虑离子蒸发速率,只有能形成ESI液滴表面过量电荷的分析物才会对ESI有响应,因此,分析物成为表面过量电荷一部分的可能性越大,在ESI响应越高。

2.3.1 分析物本身特性对ESI响应的影响

电喷雾离子化过程中母液滴表面倾向于形成锥

形进而产生子液滴,由此猜想,具有表面活性的分析物更易获得电荷。Tang等^[28]利用荧光物质作样品,拍摄到在ESI喷雾外围较小的子液滴富集了表面活性剂,而非表面活性物质则均匀分布在ESI喷雾中,从而证明了上述理论。

除了表面活性外,与性质相关的许多参数也可用来预测分析物是否适合ESI。例如,ESI响应与多肽非极性表面面积呈线性关系^[29],Enke等^[30]证明,多肽侧链非极性(疏水性)最强的多肽质谱响应最高。Zhou等^[31]也证明了这一理论,含有非极性氨基酸的苯基丙氨酸与有极性基团的丝氨酸相比,响应有显著增强。

此外,ESI响应还与从非极性到极性溶液中转移的吉布斯自由能有关。具有较高吉布斯自由能的分析物(非极性较强的分析物)具有较高的响应^[30]。对于简单、带单电荷的分析物,HPLC保留时间和ESI响应之间存在联系^[31]。响应较高的非极性分析物在反向模式的HPLC中保留较强。对于大的、带多电荷的多肽和蛋白质,ESI响应和HPLC保留时间之间的联系还有待探讨。但是,已经有证据表明,有大量非极性基团的多肽比极性基团多的多肽ESI响应强。

2.3.2 通过衍生提高ESI响应

对电喷雾离子源,可以通过衍生反应,提高色谱分离效果,提高离子化效率和检测信号^[33]。其中,提高电喷雾离子源对分析物的响应是通过使分析物更易带电^[34-39]或增强分析物表面活性^[32, 40, 41]实现。

大部分衍生反应是在中性分子上引入带电基团,通过形成钠加合物或增强质子化作用促进离子的形成。另一种衍生的方法是在分子结构内引入电化学反应基团^[21],通过衍生物电化学氧化还原反应实现离子化。也可以在没有响应的分析物上加非极性基团,增强液滴表面活性,从而增强ESI信号^[29]。

如今,通过衍生修饰增强小体积分析物ESI信号引起越来越多的关注。可在有机小分析物上修饰大分子,如多肽^[32]。由于多肽具有多重电荷,具有许多非极性氨基酸,对ESI响应极高,因此可显著增强有机小分子的响应。而且,加合物使得分析物的分子量显著提高,可避免一些背景小分子的干扰,从而起到提高信噪比的效果。

2.3.3 其他影响 ESI 响应的参数

化学噪声是 ESI 质谱仪背景干扰的主要来源^[42]。化学噪声属于本底噪声, 由于质谱仪是对带电物质而非特定分析物的测定, 化学噪声表现在特定的质核比位置。背景干扰可能来自于离子、电喷雾溶液中盐分、发生电化学反应的物质或 ESI 喷雾周围来自大气压环境中、在气相环境中经质子转移带电的中性物质。

质子化物质或钠、铵离子团聚物在 ESI 质谱仪中普遍存在, 是低质量范围中干扰的来源。由于溶剂比 ESI 分析物更易挥发, 因此, 可通过加热电喷雾液滴降低溶剂团聚物在质谱仪中的响应。加热还可降低溶剂与分析物团聚, 从而简化质谱图。加热过程可通过加热毛细管或热氮气浴实现^[43]。

除背景干扰外, 在质谱仪中还普遍存在随机噪声, 其特征是在每个 m/z 值均存在。对于随机噪声的来源, 目前并无确切说法。推测可能是 ESI 产生的一部分离子未经质量分析即达检测器, 由于这些离子到达检测器的时间不固定, 与质量分析的 m/z 设定无关。对于这些离子, 质谱仪的响应不是某一特定的 m/z 值。但这种说法的机理尚不明确, 所造成的干扰可能会因所使用的质量分析器不同而异。

2.3.4 背景噪声的产生

化学噪声是 ESI 质谱仪背景干扰的主要来源^[42]。化学噪声属于本底噪声, 由于质谱仪是对带电物质而非特定分析物的测定, 化学噪声表现在特定的质核比位置。背景干扰可能来自于离子、电喷雾溶液中盐分、发生电化学反应的物质或是 ESI 喷雾周围来自大气压环境中、在气相环境中经质子转移带电的中性物质。

质子化物质或钠、铵离子团聚物在 ESI 质谱仪中普遍存在, 是低质量范围中干扰的来源。由于溶剂比 ESI 分析物更易挥发, 因此, 可通过加热电喷雾液滴降低溶剂团聚物在质谱仪中的响应。加热还可降低溶剂与分析物团聚, 从而简化质谱图。加热过程可通过加热毛细管或热氮气浴实现^[43]。

除背景干扰外, 在质谱仪中还普遍存在随机噪声, 其特征是在每个 m/z 值均存在。对于随机噪声的来源, 目前并无确切说法, 推测可能是 ESI 产生的一部分离子未经质量分析即达检测器。由于这些离子到达检测器的时间不固定, 与质量分析的 m/z 设定无

关。对于这些离子, 质谱仪的响应不是某一特定的 m/z 值。但这种说法的机理尚不明确, 所造成的干扰可能会因所使用的质量分析器不同而异。

3 当前的发展趋势

如何提高离子化效率、有效地聚焦更多的电喷雾离子及提高电喷雾离子源分析灵敏度, 仍是当前电喷雾离子源研究者感兴趣的话题。

3.1 新型电喷雾离子源接口

质谱是测定复杂样品的有效手段, 对于接口的材料, 除常用的金属毛细管、石英毛细管材料外, 最近还发展了多种新型离子源进样接口。为解决复杂样品直接检测过程中的样品前处理难题, 林金明等与 Cooks 等^[44, 45]合作, 提出了一种称为纸基电喷雾的新型常态离子源。这一方法能够适用于大多数化合物, 包括小分子有机物、肽和蛋白质。利用在纸上进行体液干燥后检测的方法测定了血样和尿样。

纸喷雾(图 3)特别之处主要有两点: (1) 简单性, 与其他常态离子化方法相比, 纸喷雾需要的仪器设备非常简单, 操作也非常简单; (2) 非常高的基质耐受性, 能够直接分析复杂基质样品。从原理上看, 由于纸本身是多孔材料, 所以纸喷雾与之前介绍的基于多孔材料的电喷雾有相似之处。而且, 受到纸喷雾离子化的启发, 最近报道了基于牙签尖端的电喷雾^[46]。还有文献报道将树叶直接进行电喷雾, 用于分析植物中的活性物质^[47]。这些令人惊讶的结果丰富了对可用于电喷雾基底材料的认识。

Knapp 等^[48]发展了一种采用尖的碳纤维喷雾器用作质谱接口的方法。尖头碳纤维喷嘴(图 4)从疏水表面的孔中伸出, 其尖头可限制泰勒锥孔的大小, 从而在尖点上生成稳定的电喷雾。小的泰勒锥孔明显提高电喷雾效率从而降低检测限。该喷嘴可在较宽的流速范围产生稳定的电喷雾。他们通过对血管紧张素 I 溶液分析发现, 在 75 μm 内径石英管中的碳纤维喷嘴产生的效果与商品化 8 μm 内径的纳升喷嘴相当。应用该喷嘴串联质谱分析细胞色素 C 和肌红蛋白酶解液, 在小于 1 fmol 多肽消耗的情况下即可鉴别蛋白质。

陈焕文等^[49]报道了一种简单经济的 ESI-MS 技术, 使用一次性的木质尖头(木质牙签)来取样和离子

化样品, 样品可通过将木质尖头浸入样品溶液或将样品溶液滴在上面而实现取样. 木头的亲水性和多孔本质可以有效地黏附样品溶液, 并可获得持续较长时间的离子信号. 该尖头可连接到不同质谱仪器的 nano-ESI 离子源上(图 5). 通过在尖头上加高电压, 即可获得质谱信息. 他们用该技术分析了有机化合物、有机金属化合物、多肽蛋白及一些经典 ESI 不能直接分析的样品, 如浆状样品和粉末样品.

Che 等^[50]考察了一系列不同极性多孔材料作为离子源喷嘴尖端, 将疏水性的聚酯纤维和聚乙烯与亲水性的木头作比较. 结果表明, 同样作为多孔材料, 疏水性的聚乙烯和聚酯纤维喷嘴检测灵敏度更高.

林金明等^[51]开发了喷墨打印(inkjet)与 PESI 联用的技术(图 6), 解决了传统探针电喷雾离子化(PESI)液滴行为重现性差的问题, 使对皮升级液滴的体积、运行轨迹和在固定点离子化的操控成为可能. 通过调整脉冲波的波形, 成功地喷射出小黏度的适合质谱进样的液体, 其体积控制在 600 pL 左右. 通过调节一次触发中液滴喷射的数目来改变进样的体积, 他们发现, 小体积进样在低浓度样品分析时可以明显提高离子化效率. 利用加入内标的方法, 实现了咖啡因的定量检测.

Patrik 和 Roeraade^[52]于 2011 年提出了一种制备

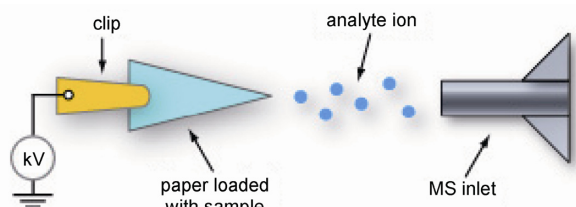


图 3 纸基电喷雾原理图^[44]

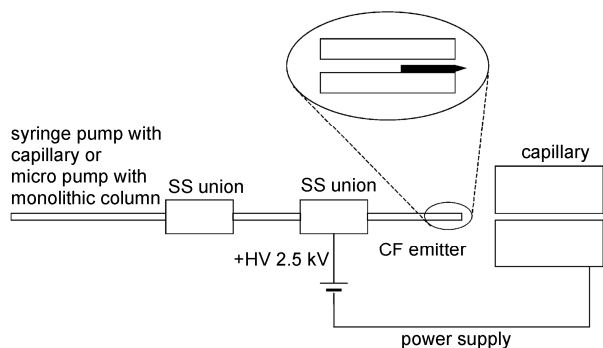


图 4 碳纤维喷嘴示意图^[48]

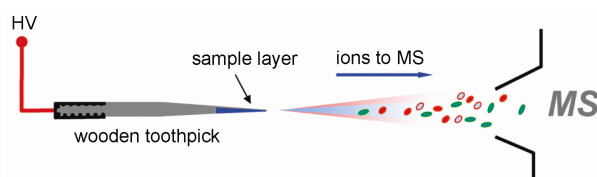


图 5 木质尖端的 ESI 设计^[49]

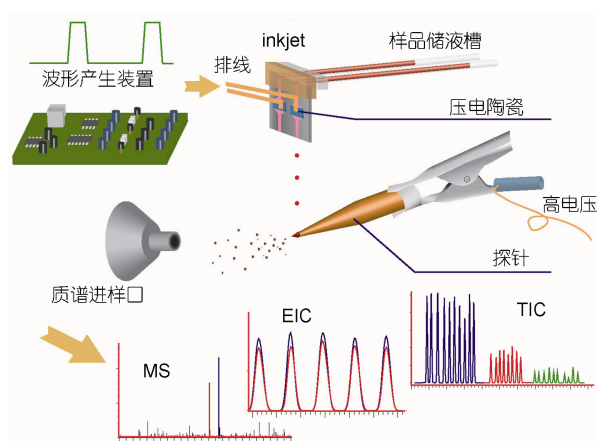


图 6 喷墨打印与 ESI 联用结构图^[51]. 探针尾端施加电压, 用于离子化由 inkjet 喷射出的小体积液滴. 通过这种方法可以得到质谱的 TIC、EIC 以及 MS 图

新型石英纳升级喷嘴的方式. 首先将石英毛细管加热融化, 同时使用旋转电极拉动, 最终可制得两根长锥形的、具有亚微米直径孔径的毛细管喷嘴. 该装置制备方式简单, 所制备的喷嘴仅允许纳升级别的液体通过, 可获得极低的检测限(2×10^{-17} mol).

此外, 为了避免潜在污染, 采样锥可以采用加热的方式蒸发表面残留物, 由于需要达到高温, 可选用陶瓷材料作为接口. 同时, 陶瓷对样品的吸附能力低, 可减轻表面记忆效应^[53].

3.2 新型电喷雾离子化方式

3.2.1 多通道电喷雾离子源

多通道电喷雾离子源是由商品化的多通道自动进样器发展而来的一种新型多通道电喷雾液相色谱-质谱接口. 其中, 多个喷针安放的位置各有不同, 可以从同一管路分流引出, 也可以由不同管路分别引出. 使用时, 样品从多个喷针喷出, 覆盖范围广, 可以提高质谱检测信号强度, 降低检出限. 但由于不同喷针喷出的电喷雾带有同种电荷, 互相之间存在静

电斥力, 导致喷雾难以混合均匀. Organ 等^[54]于 1999 年提出了一种四通道电喷雾离子源(图 7), 着力于解决通道间的相互干扰. 每股液体流分别采样 0.1 s, 转移到邻近喷针的时间为 0.1 s, 整个循环过程为 0.8 s, 之后对通道喷雾进行采样. 2011 年张成森和罗海^[55]发明了一种多通道旋转电喷雾离子化质谱分析离子源. 该专利提出的离子源通过步进电动机带动多个喷针旋转, 使喷出的喷雾均匀混合, 可以提高质谱信号的强度和稳定性、实现样品中多组分或全组分的同时分析以及用于研究不同喷雾之间的气相或液相反应.

3.2.2 冷喷雾离子化

冷喷雾离子化是 2000 年 Yamaguchi 研究组^[56]基于电喷雾离子化的缺点进行改进的一种电离技术, 随后经过了一系列改进(图 8)^[57]. 它与 ESI 的区别是使用了冷却气将喷针附近的温度降低到 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 使物质的介电常数提高, 从而极性大大增加, 最终有利于其溶剂化. 这种技术近年来被应用于研究热不稳定复合物以及生物分子和有机分子或天然产物之间的弱相互作用(如氢键、配位键和疏水作用等), 并取得了很好的成果.

3.2.3 电喷雾解吸离子化(DESI)技术

电喷雾解吸离子化技术是在电喷雾离子化基础上发展而来. 该技术最初由 Cooks 等^[58]提出并进行了系统的研究. DESI 离子源虽然也利用 ESI 源, 但不是直接利用 ESI 自身产生的离子进行质谱分析, 而是

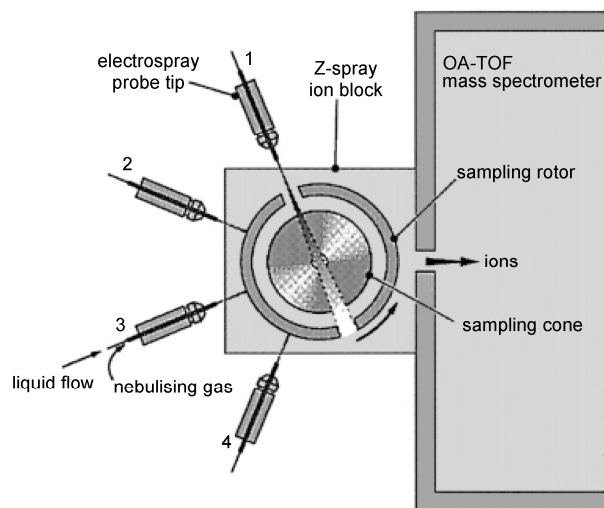


图 7 四通道电喷雾离子源^[54]

利用某些溶剂(如水和乙酸)形成的 ESI 射流对样品进行离子化, 使被分析物以气相离子的形式由表面解析出. DESI 离子源可直接用于固体表面和水溶液的分析(图 9)^[59]. 迄今发表的相关论文已涉及离子化机理

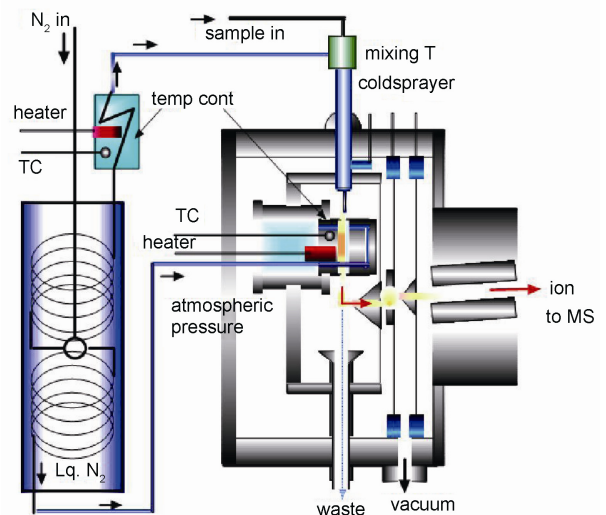


图 8 冷喷雾离子化示意图^[57]

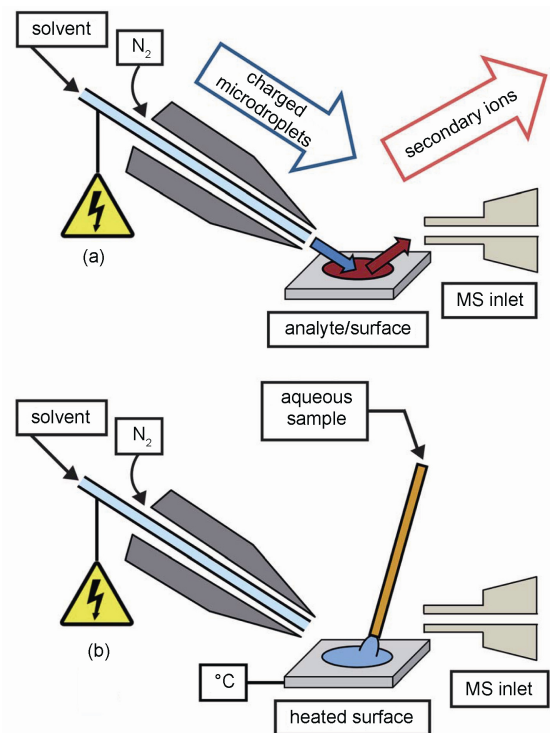


图 9 电喷雾解吸离子化技术直接用于固体表面(a)和水溶液(b)的分析示意图^[59]

和许多应用领域, 所能测的化合物包括非极性小分子(如番茄红素、生物碱和小分子药品等)以及极性大分子(如多肽和蛋白质). 此外, 适当减小喷雾毛细管的直径, DESI 还可用于样品表面各组分的分布分析, 通过检测矿物岩石表面嘌呤和嘧啶碱基及其衍生物, 预测样品微环境, 得知矿物分布^[60]. DESI 还被用于研究生物组织切片成像^[61], 帮助诊断肿瘤^[62]和组织损伤^[63], 甚至实现组织内药物的高像素成像^[64]. 可以预见, 随着对这种离子源离子化机理的逐步深入理解, 该技术将在质谱领域有着越来越广泛的应用.

3.2.4 实时直接分析离子化(DART)技术

实时直接分析离子化(direct analysis in real time, DART)技术是一种非表面接触型解析/离子化质谱分析离子源技术(图 10). 其原理是在大气压条件下, 中性或惰性气体(如氮气或氦气)经放电产生激发态原子, 对该激发态原子进行快速加热和电场加速, 使其解析并瞬间离子化待测样品表面的标志性化合物或待测化合物, 进行质谱或串联质谱检测, 从而实现样品的实时直接分析^[65]. 目前, 其已被应用于果蝇活体信息素的分析^[66]、假药的快速筛选^[67]、药物合成过程的反应监测^[68]以及毒物的定量检测^[69]. 不同于传统电喷雾离子源, DART 对于盐具有很强的耐受性, 使得 HPLC/CE 与 MS 联用更具可行性^[70].

3.2.5 电喷雾萃取离子化(EESI)技术

电喷雾萃取离子化技术是近年新发展起来的技术, 也是以电喷雾技术为基础. 由于基质效应的影响, 电喷雾技术一般无法直接用于复杂样品, 而电喷雾萃取离子化则克服了这一点, 其可以直接用于复杂溶液、气溶胶及固体样品^[71, 72]. 电喷雾萃取离子化技术使用两通道, 样品在氮气的帮助下雾化, 同时电喷雾离子源喷射出溶剂的带电微液滴, 使它们之间发生液液萃取或气液萃取并同时碰撞离子化(图 11). 由

于其在相对较大的范围内扩散了样品, 因此被认为能较好地克服基质效应. 而且取样过程完全和离子化过程分开, 即取样过程中不涉及高电压高辐射, 因此, 可以用来对生物活体样本快速取样而不影响其存活. 目前, 这一技术已经在呼吸气体监测、活体检测和食品监测方面有了良好的开端, 诺贝尔化学奖获得者 John Fenn 教授和普渡大学的 Cooks 教授均对该技术的进一步发展寄予了厚望.

3.2.6 激光喷雾离子化(LSI)技术

激光喷雾离子化技术(LSI)基于激光烧蚀基质原理, 利用激光烧蚀基质形成多电子离子. LSI 与基质辅助激光解吸(MALDI)自动化样品预处理过程相似, 在大气压条件下分析大质量化合物如蛋白质, 并且具有很好的灵敏度^[73]. 同时, LSI 具有大通量分析的潜能, 已有数据表明, 将 LSI 与分析速率较慢的大气压分析探针相结合, 可大大提高分析速率, 在不到 1 min 的时间内分析 4 个样品^[74]. 激光喷雾离子化分析方法既可用于溶液, 又可用于固体样品. 对固体样品进行分析能够改善空间分辨率, 可用于有利于表面和组织成像^[75], 使得直接从组织中分析蛋白质成为可能. 最近, Trimpin^[76]等发展了一种测绘多电荷多肽离子的方法, 在真空环境中利用 LSI 技术观测到迄今为止带电量最高的蛋白质. 他们使用一种新型的基质化合物——2-硝基间苯三酚醇作为喷雾基质涂覆于组织切片, 利用低激光强度和粒子加速电压实现多肽“软”电离, 成功地对 3 种含有不同氨基酸残基的乙酰化 N-端髓鞘碱性蛋白质内生多肽实现了 LSI 组织成像(图 12).

3.2.7 连续流萃取解吸电喷雾离子化(CF-EDESI)技术

Schug 等^[77]提出了一种新型的大气压离子化技术, 即连续流萃取解吸电喷雾电离(CF-EDESI)技术

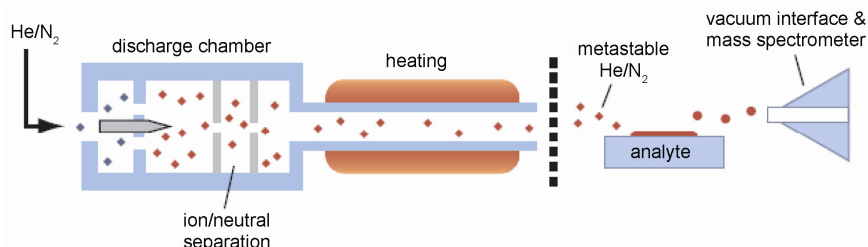


图 10 DART 示意图^[65]

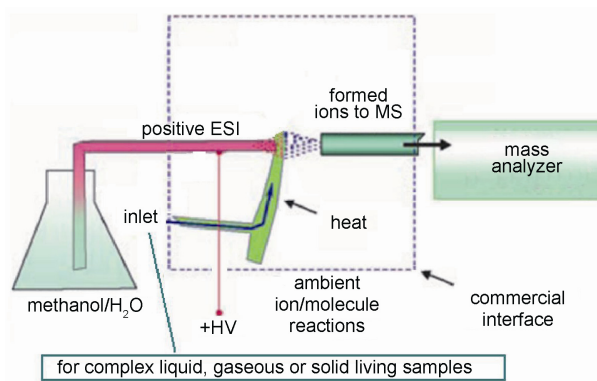


图 11 传统电喷雾萃取离子化示意图^[71]

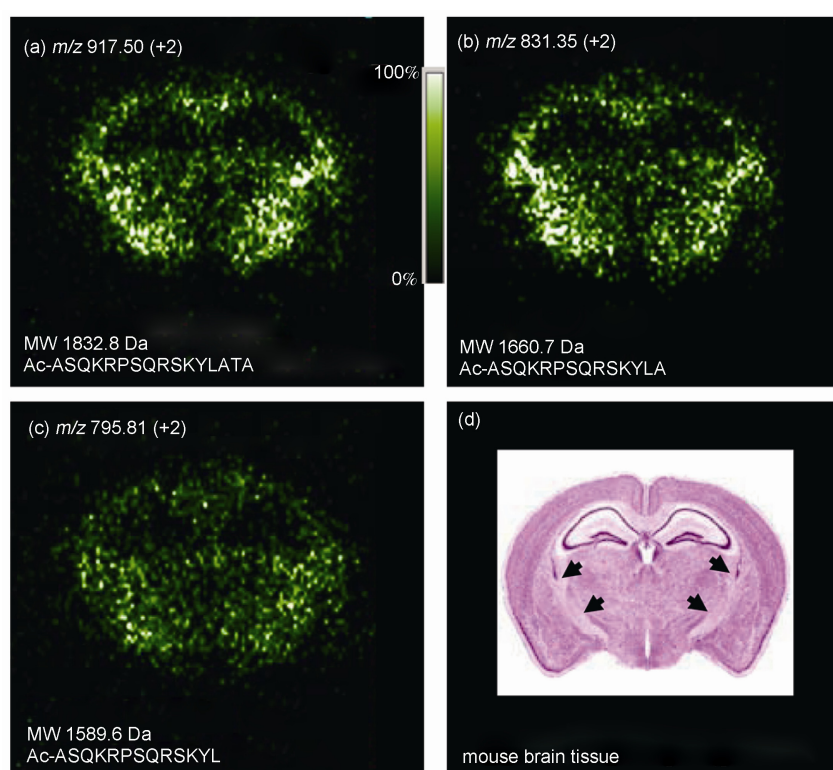


图 12 中压条件下使用 LSIV 技术对喷涂 100%2-NPG 小鼠脑组织内生多肽成像^[76]. (a) m/z 917.40 (+2) MW 1832.8; (b) m/z 831.35 (+2) MW 1660.7; (c) m/z 795.81 (+2) MW 1589.6. (d) 中箭头表示大量的髓纤维束. 图中分子量和氨基酸序列用于定性多肽 *N*-乙酰化髓磷脂碱性蛋白片段, 最高的离子强度为 m/z 917 = $1.02 e^4$, m/z 831 = $1.27 e^4$ 和 m/z 795 = $1.06 e^4$

(图 13). 该技术将解吸电喷雾离子化和萃取电喷雾离子化结合, 可用于控制蛋白电荷状态分布. CF-EDESI 技术的主要特点是在与离子源正交的位置安装连续流针, 针的尖端位于溶剂电喷雾路径中. 电喷雾的过程可单独优化, 分析物直接参与液滴收缩过程. 待测物溶液从针中连续流出的过程不需要气动辅助, 到

达尖端时被泰勒锥喷雾尖的溶剂喷雾萃取解吸. 使用时, 蛋白质等生物样品在非变性溶液中流经连续流针, 通过酸性萃取解吸电喷雾液滴达到控制样品带电状态的目的. 细胞色素 C 和溶菌酶在不同添加物(乙酸和环丁酮)的作用下, 其电荷状态得到成功控制, 与传统 ESI 技术相比具有更好的效果. 由于电喷

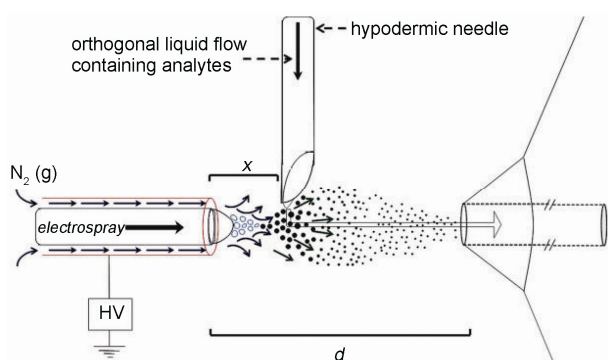


图 13 CF-EDESI 装置结构示意图^[77]. ESI 和连续流针之间的距离(x)为 1.5 mm, ESI 和质谱入口距离(d)为 8.0 mm

雾过程和解吸条件可单独优化, 连续流萃取解吸电喷雾离子化具有更广的应用范围.

3.2.8 表面激发化学电离与电喷雾联用离子化(SACI-ESI)技术

自 2011 年, Conti 等^[78-80]发表了多篇文章报道表面激发化学电离与电喷雾离子源联用新型离子源(SACI-ESI)技术. SACI 原来被称为无放电大气压电离(ND-APCI), 用大气压电离室中低电压(50~400 V)表面引起的极化效应使分析物离子化, 可以产生稳定的分析物离子, 降低化学噪声. 由于中性溶剂分子的极化效应和带电表面产生的带电溶剂分子, SACI-ESI 可增强电喷雾离子化效率和离子的聚集效率, 从而增强定量效果, 提高定量的准确度和精度^[80].

3.2.9 探针电喷雾离子化(PESI)技术

探针电喷雾离子化(PESI)技术使用可上下移动的探针进行样品分析, 当探针在最底端时, 接触样品进行取样, 在最顶端时加高电压, 针尖端形成电喷雾(图 14)^[81]. 该方法可不经预处理分析含有高浓度盐的样品及生物样品如尿、小鼠脑细胞、小鼠肝脏及水果等. 由于取样体积小, PESI 可用于在线活体中生物分子如细胞的分析^[82].

由于以往的 PESI 是在敞开环境中进行, 喷雾金属尖端受周围环境湿度和污染物影响产生电晕放电, 导致信号稳定性和重现性差. Chen 等^[83]提出一种封闭环境下的探针电喷雾离子源. 使用该离子源时, 即使样品为高表面张力的纯水, 也不会发生电晕放电. 与传统敞开式 PESI 相比, 新型探针式电喷雾离子源在分析水溶液时灵敏度和信号稳定性均有所提高.

3.2.10 基质辅助激光解吸电喷雾离子化(MALDESI)技术

基质辅助激光解吸电喷雾离子化(MALDESI)技术是一种直接分析方法, 实际样品首先经过基质辅助激光解吸得到分子, 再经过电喷雾离子化^[84]. Muddiman 等^[85]以水为基质, 使用 2.94 μm 的中红外光作为激光光源, 实现了对无任何预处理的纺织材料上多种染料的识别(图 15), 这直接用 ESI 分析则做不到.

3.2.11 其他电喷雾离子化技术

浙江好创生物技术有限公司(简称浙江好创)发明了世界上首台封闭可调气氛电喷雾离子化源. 他们通过对电喷雾离子源电离气氛进行控制, 发现电喷雾离子源其实是“场致发射氢离子、极性分子在高

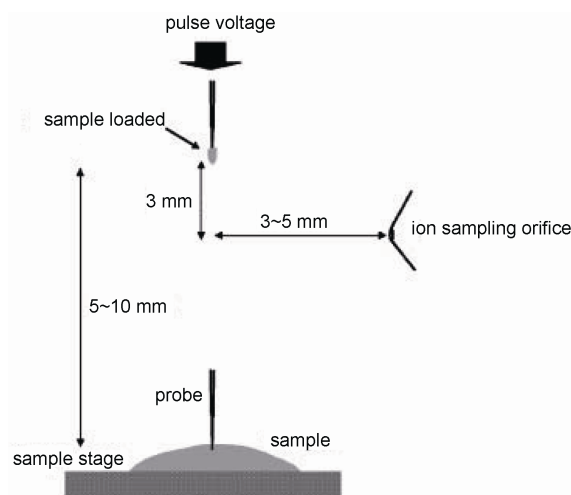


图 14 探针电喷雾离子源设计示意图^[81]

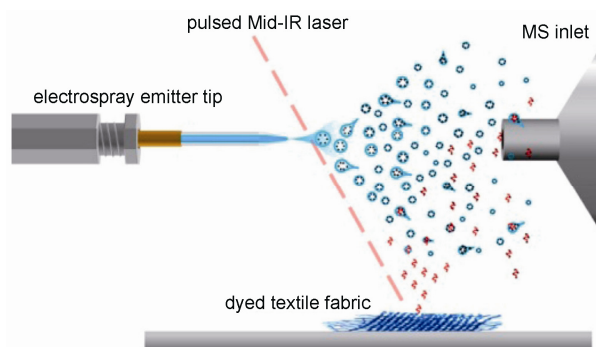


图 15 使用 IR-MALDESI 直接分析织物上的染料^[85]

电场中的极化和静电吸附”的组合现象. 由此得出获得高性能电喷雾离子源的必要条件, 即稳定的泰勒锥和产生尽量多的氢离子.

他们通过对离子源气流分布的流体力学进行理论模拟计算, 对不同的入口边界条件对流场、速度驻点的位置以及涡流的位置和形状影响进行了详细分析(图 16). 模拟结果显示, 控制入口流速是离子源设计的关键之一.

浙江好创新型“封闭可调气氛电喷雾离子源”具有即插即用的特点, 与传统离子源相比, 无需进行喷针空间位置的调节即可获得稳定的电喷雾.

张新荣研究组^[86]发展了一种电感 ESI 来控制多肽的电荷, 除了在喷雾石英管外没有直流电流外, 其结构与传统 ESI 相同. 这个电离装置主要包括两部分

(图 17): (1)传统的 ESI 喷雾器, 这部分不加电; (2) 在喷雾器前端与质谱入口前加上一段石英套管, 该套管可将喷雾罩住, 石英套管表面则包覆一层锡箔, 同时在锡箔表面接上交流电. 一旦交流电源开启时, 石英管内的电磁感应所产生的高电场会诱导产生带电液滴. 石英管内的电场随时间变化迅速. 离子穿过石英管会经历一个振荡的过程, 其振幅取决于交流电压. 带多电荷的多肽离子具有较高的振幅, 因此, 它们也因进入质谱前撞击到石英管内壁或与其他分子碰撞而同时具有更大的衰减机会(从多电荷到更低电荷状态).

McEwen 等^[87]报道了一种无需电压或激光的电离方法, 即溶剂辅助入口电离技术(图 18). 使用水、甲醇和水/有机溶剂的混合物, 对于多肽、蛋白和小分

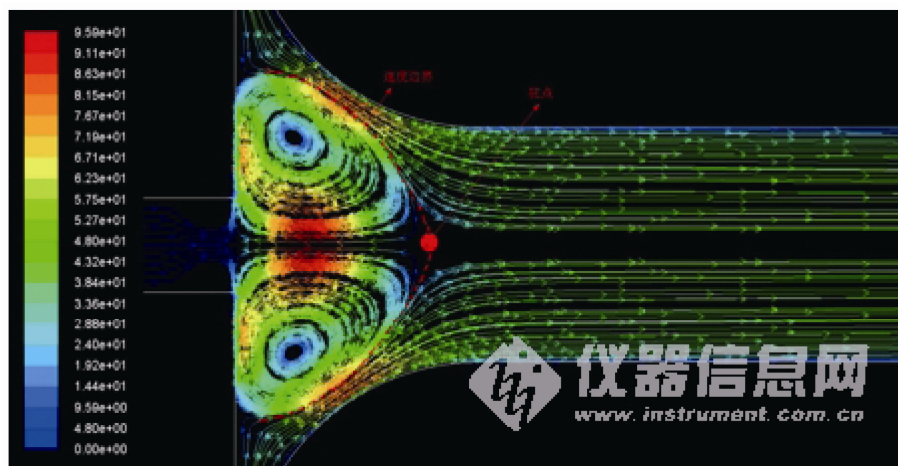


图 16 不同的入口边界条件, 离子源气流分布的流体力学理论模拟计算图(来源于仪器信息网)

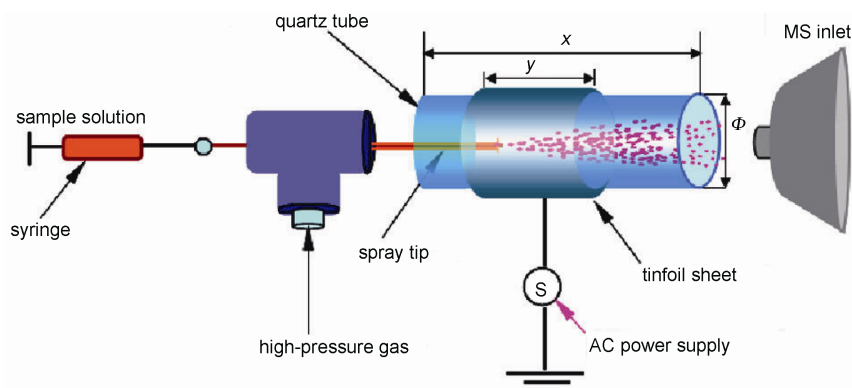


图 17 电感 ESI 装置示意图^[86]. 石英套管的长度为 50 mm, 内外径分别为 5 和 7 mm, 锡箔的长度为 25 mm

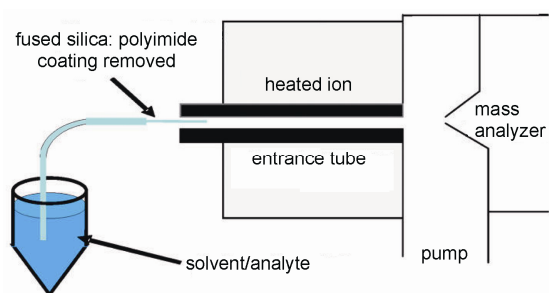


图 18 溶剂辅助入口电离技术示意图^[87]

子样品进行分析, 可产生类似于电喷雾电离(ESI)的质谱图. 该技术将样品溶液导入一个加热的质谱仪传输管入口孔中, 消除了样品从大气压传输到真空

环境中的损失. 其对胰岛素和随机挑选的几个小分子分析灵敏度远优于相同条件下 ESI 的结果.

4 结束语

如今, 电喷雾离子源从理论和技术上已逐渐趋于成熟. 现在, 电喷雾离子源已在生物^[61, 66, 82]、医疗^[62, 63]、药物^[65, 67, 68]和环境监测^[71, 72]等研究领域具有广泛的应用. 为提高离子化效率, 各研究组始终追求有效的聚焦离子, 提高电喷雾离子源分析灵敏度; 发展可在确保灵敏度的情况下, 满足不同基质、不同要求分析的电喷雾离子化方式. 总之, 作为目前提高仪器灵敏度的关键之一, 电喷雾离子源仍值得深入研究发展.

致谢 本工作得到国家自然科学基金(21235005)和国家重大仪器设备开发专项(2012YQ120044)资助, 特此一并致谢.

参考文献

- 1 Dole M, Mack LL, Hines RL, Mobley RC, Alice MB. Molecular beams of macroions. *J Chem Phys*, 1968, 49: 2240–2249
- 2 Yamashita M, Fenn JB. Electrospray ion source. Another variation on the free-jet theme. *J Phys Chem*, 1984, 88: 4451–4459
- 3 Whitehouse CM, Dreyer RN, Yamashita M, Fenn JB. Electrospray interface for liquid chromatographs and mass spectrometers. *Anal Chem*, 1985, 57: 675–679
- 4 Bruins AP, Covey TR, Henion JD. Ion spray interface for combined liquid chromatography/atmospheric pressure ionization mass spectrometry. *Anal Chem*, 1987, 59: 2642–2646
- 5 Cech NB, Enke CG. Practical implications of some recent studies in electrospray ionization fundamentals. *Mass Spectrom Rev*, 2001, 20: 362–387
- 6 Juraschek R, Röllgen FW. Pulsation phenomena during electrospray ionization. *Int J Mass Spectrom*, 1998, 177: 1–15
- 7 Taflin DC, Ward TL, Davis EJ. Electrified droplet fission and the rayleigh limit. *Langmuir*, 1989, 5: 376–384
- 8 Cole RB. Some tenets pertaining to electrospray ionization mass spectrometry. *J Mass Spectrom*, 2000, 35: 763–772
- 9 Konermann L, Ahadi E, Rodriguez AD, Vahidi S. Unraveling the mechanism of electrospray ionization. *Anal Chem*, 2013, 85: 2–9
- 10 Iribarne JV, Thomson BA. On the evaporation of small ions from charged droplets. *J Chem Phys*, 1976, 64: 2287–2295
- 11 Mack LL, Kralik P, Rheude A, Dole M. Molecular beams of macroions. II. *J Chem Phys*, 1970, 52: 4977–4986
- 12 Ahadi E, Konermann L. Modeling the behavior of coarse-grained polymer chains in charged water droplets: implications for the mechanism of electrospray ionization. *J Phys Chem B*, 2011, 116: 104–112
- 13 Konermann L, Rodriguez AD, Liu J. On the formation of highly charged gaseous ions from unfolded proteins by electrospray ionization. *Anal Chem*, 2012, 84: 6798–6804
- 14 Chung JK, Consta S. Release mechanisms of poly (ethylene glycol) macroions from aqueous charged nanodroplets. *J Phys Chem B*, 2012, 116: 5777–5785
- 15 Cole RB, Zhu J. Chloride anion attachment in negative ion electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 1999, 13: 607–611
- 16 Saf R, Mirtl C, Hummel K. Electrospray mass spectrometry using potassium iodide in aprotic organic solvents for the ion formation by cation attachment. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 6653–6656
- 17 Ackloo SZ, Smith RW, Terlouw JK, McCarry BE. Characterization of ginseng saponins using electrospray mass spectrometry and collision-induced dissociation experiments of metal-attachment ions. *Analyst*, 2000, 125: 591–597
- 18 Ogorzalek Loo RR, Smith RD. Investigation of the gas-phase structure of electrosprayed proteins using ion-molecule reactions. *J Am Soc Mass Spectrom*, 1994, 5: 207–220

- 19 Amad MH, Cech NB, Jackson GS, Enke CG. Importance of gas-phase proton affinities in determining the electrospray ionization response for analytes and solvents. *J Mass Spectrom*, 2000, 35: 784–789
- 20 Zhou SL, Hamburger M. Application of liquid chromatography-atmospheric pressure ionization mass spectrometry in natural product analysis evaluation and optimization of electrospray and heated nebulizer interfaces. *J Chromatogr A*, 1996, 755: 189–204
- 21 Van Berkel GJ, Quirke JME, Tigani RA, Dilley AS, Covey TR. Derivatization for electrospray ionization mass spectrometry. 3. Electrochemically ionizable derivatives. *Anal Chem*, 1998, 70: 1544–1554
- 22 Kertesz V, Van Berkel GJ. Electropolymerization of methylene blue investigated using on-line electrochemistry/electrospray mass spectrometry. *Electroanalysis*, 2001, 13: 1425–1430
- 23 Iribarne JV, Dziedzic PJ, Thomson BA. Atmospheric pressure ion evaporation-mass spectrometry. *Int J Mass Spectrom Ion Physics*, 1983, 50: 331–347
- 24 Tang L, Kebarle P. Effect of the conductivity of the electrosprayed solution on the electrospray current. Factors determining analyte sensitivity in electrospray mass spectrometry. *Anal Chem*, 1991, 63: 2709–2715
- 25 Kebarle P, Tang L. From ions in solution to ions in the gas phase—the mechanism of electrospray mass spectrometry. *Anal Chem*, 1993, 65: 972A–986A
- 26 Apffel A, Fisher S, Goldberg G, Goodley PC, Kuhlmann FE. Enhanced sensitivity for peptide-mapping with electrospray liquid-chromatography mass-spectrometry in the presence of signal suppression due to trifluoroacetic acid-containing mobile phases. *J Chrom A*, 1995, 712: 177–190
- 27 Enke CG. A predictive model for matrix and analyte effects in electrospray ionization of singly-charged ionic analytes. *Anal Chem*, 1997, 69: 4885–4893
- 28 Tang K, Smith RD. Physical/chemical separations in the break-up of highly charged droplets from electrosprays. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2001, 12: 343–347
- 29 Okamoto M, Takahashi KI, Doi T. Sensitive detection and structural characterization of trimethyl(*p*-aminophenyl)-ammonium-derivatized oligosaccharides by electrospray ionization-mass spectrometry and tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 1995, 9: 641–643
- 30 Cech NB, Enke CG. Relating electrospray ionization response to nonpolar character of small peptides. *Anal Chem*, 2000, 72: 2717–2723
- 31 Zhou SL, Cook KD. A mechanistic study of electrospray mass spectrometry: charge gradients within electrospray droplets and their influence on ion response. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2001, 12: 206–214
- 32 Cech NB, Krone JR, Enke CG. Predicting electrospray response from chromatographic retention time. *Anal Chem*, 2001, 73: 208–213
- 33 Santa T. Derivatization reagents in liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*, 2011, 25: 1–10
- 34 Yamashita K, Masuda A, Hoshino Y, Komatsu S, Numazawa M. Assay of labile estrogen *o*-quinones, potent carcinogenic molecular species, by high performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry with phenazine derivatization. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 119: 141–148
- 35 Rao YL, Xiang BR, Bramanti E, D'Ulivo A, Mester Z. Determination of thiols in yeast by HPLC coupled with LTQ-orbitrap mass spectrometry after derivatization with *p*-(hydroxymercuri)benzoate. *J Agric Food Chem*, 2010, 58: 1462–1468
- 36 Petucci C, Lloyd T, Harris HA, Zhang XC, Chennathukuzhi VM, Mekonnen B, Cai YX. Trace LC/MS/MS quantitation of 17 β -estradiol as a biomarker for selective estrogen receptor modulator activity in the rat brain. *J Mass Spectrom*, 2010, 45: 65–71
- 37 Zu C, Praay HN, Bell BM, Redwine OD. Derivatization of fatty alcohol ethoxylate non-ionic surfactants using 2-sulfobenzoic anhydride for characterization by liquid chromatography/mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2010, 24: 120–128
- 38 Rebane R, Herodes K. A sensitive method for free amino acids analysis by liquid chromatography with ultraviolet and mass spectrometric detection using precolumn derivatization with diethyl ethoxymethylenemalonate: application to the honey analysis. *Anal Chim Acta*, 2010, 672: 79–84
- 39 Marshall AG, Juyal P, Rodgers RP. ElectroSpray ionization mass spectrometry methodology. US Patent, US20120132796A1, 2012-05-31
- 40 Che FY, Song JF, Zeng R, Wang KY, Xia QC. Analysis of 8-aminonaphthalene-1,3,6-trisulfonate-derivatized oligosaccharides by capillary electrophoresis-electrospray ionization quadrupole ion trap mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 1999, 858: 229–238
- 41 Waterval JCM, Lingeman H, Bult A, Underberg WJM. Derivatization trends in capillary electrophoresis. *Electrophoresis*, 2000, 21: 4029–4045
- 42 Ramsey RS, Goeringer DE, McLuckey SA. Active chemical background and noise reduction in capillary electrophoresis/ion-trap mass spectrometry. *Anal Chem*, 1993, 65: 3521–3524
- 43 Zook DR, Bruins AP. On cluster ions, ion transmission, and linear dynamic range limitations in electrospray (ionspray) mass spectrometry. *Int J Mass Spectrom Ion Processes*, 1997, 162: 129–147
- 44 Liu JJ, Wang H, Manicke NE, Lin JM, Cooks RG, Ouyang Z. Development, characterization, and application of paper spray ionization.

- Anal Chem*, 2010, 82: 2463–2471
- 45 Wang H, Liu JJ, Cooks RG, Ouyang Z. Paper spray for direct analysis of complex mixtures using mass spectrometry. *Angewandte Chemie*, 2010, 122: 889–892
- 46 Hu B, So PK, Chen HW, Yao ZP. Electrospray ionization using wooden tips. *Anal Chem*, 2011, 83: 8201–8207
- 47 Liu JJ, Wang H, Cooks RG, Ouyang Z. Leaf spray: direct chemical analysis of plant material and living plants by mass spectrometry. *Anal Chem*, 2011, 83: 7608–7613
- 48 Liu J, Ro KW, Busman M, Knapp DR. Electrospray ionization with a pointed carbon fiber emitter. *Anal Chem*, 2004, 76: 3599–3606
- 49 Hu B, So PK, Chen HW, Yao ZP. Electrospray ionization using wooden tips. *Anal Chem*, 2011, 83: 8201–8207
- 50 Wong MYM, Tang HW, Man SH, Lam CW, Che CM, Ng KM. Electrospray ionization on porous spraying tips for direct sample analysis by mass spectrometry: enhanced detection sensitivity and selectivity using hydrophobic/hydrophilic materials as spraying tips. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2013, 27: 713–721
- 51 Luo C, Ma Y, Li HF, Chen F, Uchiyama K, Lin JM. Generation of picoliter droplets of liquid for electrospray ionization with piezoelectric inkjet. *J Mass Spectrom*, 2013, 48: 321–328
- 52 Patrik Ek, Roeraade J. New method for fabrication of fused silica emitters with submicrometer orifices for nanoelectrospray. *Mass Spectrom. Anal Chem*, 2011, 83: 7771–7777
- 53 Balogh MP. Source design and the utility of multimode ionization. *Spectroscopy*, 2004, 19: 52–56
- 54 De Biasi V, Haskins N, Organ A, Bateman R, Giles K, Jarvis S. High throughput liquid chromatography/mass spectrometric analyses using a novel multiplexed electrospray interface. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 1999, 13: 1165–1168
- 55 张成森, 罗海. 多通道旋转电喷雾离子化质谱分析离子源. 中国专利, CN 102437006, 2012-05-02
- 56 Sakamoto S, Fujita M, Kim K, Yamaguchi K. Characterization of self-assembling nano-sized structures by means of coldspray ionization mass spectrometry. *Tetrahedron*, 2000, 56: 955–964
- 57 Yamaguchi K. Cold-spray ionization mass spectrometry: principle and applications. *J Mass Spectrom*, 2003, 38: 473–490
- 58 Takats Z, Wiseman JM, Gologan B, Cooks RG. Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization. *Science*, 2004, 306: 471–473
- 59 Nizzia JL, O'Leary AE, Ton AT, Mulligan CC. Screening of cosmetic ingredients from authentic formulations and environmental samples with desorption electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Method*, 2013, 5: 394–401
- 60 Bennett RV, Cleaves HJ, Davis JM, Sokolov DA, Orlando TM, Bada JL, Fernández FM. Desorption electrospray ionization imaging mass spectrometry as a tool for investigating model prebiotic reactions on mineral surfaces. *Anal Chem*, 2013, 85: 1276–1279
- 61 Eberlin LS, Ferreira CR, Dill AL, Ifa DR, Cooks RG. Desorption electrospray ionization mass spectrometry for lipid characterization and biological tissue imaging. *BBA-Mol Cell Biol L*, 2011, 1811: 946–960
- 62 Cooks RG, Manicke NE, Dill AL, Ifa DR, Eberlin LS, Costa AB, Wang H, Huang GM, Ouyang Z. New ionization methods and miniature mass spectrometers for biomedicine: DESI imaging for cancer diagnostics and paper spray ionization for therapeutic drug monitoring. *Faraday Discuss*, 2011, 149: 247–267
- 63 Girod M, Shi Y, Cheng JX, Cooks RG. Mapping lipid alterations in traumatically injured rat spinal cord by desorption electrospray ionization imaging mass spectrometry. *Anal Chem*, 2011, 83: 207–215
- 64 Lanekoff I, Thomas M, Carson JP, Smith JN, Timchalk C, Laskin J. Imaging nicotine in rat brain tissue by use of nanospray desorption electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Chem*, 2013, 85: 882–889
- 65 Hajslova J, Caika T, Vaclavik L. Challenging applications offered by direct analysis in real time (DART) in food-quality and safety analysis. *Trends Analyt Chem*, 2011, 30: 204–218
- 66 Yew JY, Cody RB, Kravitz EA. Cuticular hydrocarbon analysis of an awake behaving fly using direct analysis in real-time time-of-flight mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 7135–7140
- 67 Zhou Z, Zhang J, Zhang W, Bai Y, Liu HW. Rapid screening for synthetic antidiabetic drug adulteration in herbal dietary supplements using direct analysis in real time mass spectrometry. *Analyst*, 2011, 136: 2613–2618
- 68 Petucci C, Diffendal J, Kaufman D, Mekonnen B, Terefenko G, Musselman B. Direct analysis in real time for reaction monitoring in drug discovery. *Anal Chem*, 2007, 79: 5064–5070
- 69 Nilles JM, Connell TR, Durst HD. Quantitation of chemical warfare agents using the direct analysis in real time (DART) technique. *Anal Chem*, 2009, 81: 6744–6749
- 70 Eberherr W, Buchberger W, Hertsens R, Klampfl CW. Investigations on the coupling of high-performance liquid chromatography to direct analysis in real time mass spectrometry. *Anal Chem*, 2010, 82: 5792–5796
- 71 Gu H, Xu N, Chen H. Direct analysis of biological samples using extractive electrospray ionization mass spectrometry (EESI-MS). *Anal Bioanal Chem*, 2012, 403: 2145–2153
- 72 Zhang XL, Wang NN, Zhou YF, Liu Y, Zhang JH, Chen HW. Extractive electrospray ionization mass spectrometry for direct

- characterization of cosmetic products. *Anal Methods*, 2013, 5: 311–315
- 73 Richards AL, Marshall DD, Inutan ED, McEwen CN, Trimpin S. High-throughput analysis of peptides and proteins by laserspray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2011, 25: 247–250
- 74 Trimpin S. Mass spectrometry using laserspray ionization. European Patent, EP20100784123, 2012-04-11
- 75 Inutan ED, Richards AL, Wager-Miller J, Mackie K, McEwen CN, Trimpin S. Laserspray ionization, a new method for protein analysis directly from tissue at atmospheric pressure with ultrahigh mass resolution and electron transfer dissociation. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10: M110.000760
- 76 Inutan ED, Miller JW, Mackie K, Trimpin S. Laserspray ionization imaging of multiply charged ions using a commercial vacuum MALDI ion source. *Anal Chem*, 2012, 84: 9079–9084
- 77 Yang SH, Wijeratne AB, Li L, Edward BL, Schug KA. Manipulation of protein charge states through continuous flow-extractive desorption electrospray ionization: a new ambient ionization technique. *Anal Chem*, 2011, 83: 643–647
- 78 Conti M, Tazzari V, Bertona M, Brambilla M, Brambilla P. Surface-activated chemical ionization combined with electrospray ionization and mass spectrometry for the analysis of cannabinoids in biological samples. Part I: analysis of 11-nor-9-carboxytetrahydro-cannabinol. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2011, 25: 1552–1558
- 79 Sogno I, Conti M, Consonni P, Noonan DD, Albini A. Surface-activated chemical ionization-electrospray ionization source improves biomarker discovery with mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2012, 26: 1213–1218
- 80 Puccio G, Brambilla P, Conti M, Bartolini D, Noonan D, Albini A. Surface-activated chemical ionization-electrospray mass spectrometry in the analysis of urinary thiodyglycolic acid. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2013, 27: 476–480
- 81 Hiraoka K, Nishidate K, Mori K, Asakawa D, Suzuki S. Development of probe electrospray using a solid needle. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21: 3139–3144
- 82 Chen LC, Nishidate K, Saito Y, Mori K, Asakawa D, Takeda S, Kubota T, Terada N, Hashimoto Y, Hori H, Hiraoka K. Application of probe electrospray to direct ambient analysis of biological samples. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008, 22: 2366–2374
- 83 Rahman M, Chen LC, Hiraoka K. Development of high-pressure probe electrospray ionization for aqueous solution. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2013, 27: 68–74
- 84 Barry JA, Muddiman DC. Global optimization of the infrared matrix-assisted laser desorption electrospray ionization (IR MALDESI) source for mass spectrometry using statistical design of experiments. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2011, 25: 3527–3536
- 85 Cochran KH, Barry JA, Muddiman DC, Hinks D. Direct analysis of textile fabrics and dyes using infrared matrix-assisted laser desorption electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Chem*, 2013, 85: 831–836
- 86 Peng YE, Zhang SC, Gong XY, Ma XX, Yang CD, Zhang XR. Controlling charge states of peptides through inductive electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Chem*, 2011, 83: 8863–8866
- 87 Pagnotti VS, Chubatyi ND, McEwen CN. Solvent assisted inlet ionization: an ultrasensitive new liquid introduction ionization method for mass spectrometry. *Anal Chem*, 2011, 83: 3981–3985

Principle and progress of electrospray ion source

GAO FangYuan¹, ZHANG WeiBing^{1,2*}, GUAN YaFeng², ZHANG YuKui^{2*}

1 Shanghai Key Laboratory of Functional Materials Chemistry, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

2 Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116011, China

*Corresponding authors (email: weibingzhang@ecust.edu.cn; ykzhang@dicp.ac.cn)

Abstract: Electrospray ionization source (ESI) is one of the most common LC-MS/MS interface for proteomics analysis. As a soft ionization method, ESI offers unique advantages for proteomics by allowing the direct analysis of thermolabile compounds and forming multiply charged ions. This review introduced the principle and the progress of ESI, and system evaluated a variety of new methods and their applications.

Keywords: electrospray ionization source, ionization mechanism, LC-MS