



北京雷泰仪器有限公司

地址：北京市亦庄地盛北街1号BDA芯中心21-2号楼5层

TEL/FAX: 010—84766088

北京雷泰仪器有限公司

联系人：王玉强 手机：13501083488 邮箱：wyq_retest@126.com

地址：北京市亦庄地盛北街 1 号 BDA 芯中心 21-2 楼 5 层

简介：北京雷泰仪器有限公司是专业的进口二手分析仪器技术服务和贸易机构，业务范围主要涵盖 HPLC,LC/MS，纯化设备，质谱核酸检测系统及溶出度仪等产品以及相关的配件耗材；我们在提供给客户优良性价比的仪器现货同时，还提供咨询，安装，调试，培训以及保修和终身的维修服务。

公司在北京和上海有品类齐全的现货库存，价格为新仪器的 3-6 折左右，仪器成色良好，有的甚至可以与新仪器媲美；工程师团队有丰富的仪器应用及维护维修经验；所有的仪器都来自欧美市场，仪器至少要经过国外发货前/雷泰实验室/客户现场三次以上的性能测试，交货时严格按照相关仪器检定规程验收，确保仪器的性能优良，所有仪器，都包含保修及终身免人工维修服务！欢迎先来我公司实验室做实验！

液相色谱-质谱联用

一、液质发展史

1. 质谱发展简史

质谱作为检测器，具有灵敏度高、专属性好的特点，与其他色谱技术相连接，已广泛的应用于各个研究领域。欲学习液质，我们先了解一下质谱发展的过程——

19 世纪末，E.Goldstein 在低压放电实验中观察到正电荷粒子，随后 W.Wein 发现正电荷粒子束在磁场中发生偏转，这些观察结果为质谱的诞生提供了准备；

1912 年，英国物理学家 Joseph John Thomson 研制出世界上第一台质谱仪（1906 年诺贝尔物理学奖获得者、英国剑桥大学教授）；

1917 年，电喷雾物理现象被发现（并非为了质谱）；

1918 年，Dempster 180°磁扇面方向聚焦质谱仪；

1935 年，马陶赫(Marttauch)和赫佐格(R. Herzog)根据他们的双聚焦理论，研制出双聚焦质谱仪；

1940 年，尼尔(Nier)设计出单聚焦磁质谱仪，又于 1960 年设计并制成了一台小型的双聚焦质谱仪；

1942 年，第一台商品质谱仪；

1953 年，由鲍尔(Paul)和斯坦威德尔(Steinwedel)提出四极滤质器；同年，由威雷(Wiley)和麦克劳伦斯(Mclaren



北京雷泰仪器有限公司

地址：北京市亦庄地盛北街1号BDA芯中心21-2号楼5层

TEL/FAX: 010—84766088

s)设计出飞行时间质谱仪原型；

1954 年，英格拉姆(Inghram)和海登(Hayden)报道的 Tandem 系统，即串联的质谱系统(MS/MS)；

1955 年，Wiley & McLaren 飞行时间质谱仪；

1960's, 开发 GC/MS；

1974 年，回旋共振质谱仪；

1979 年，传送带式 LC/MS 接口成为商业产品；

1982 年，离子束 LC/MS 接口出现；

1984 年，第一台电喷雾质谱仪宣告诞生；

1988 年，电喷雾质谱仪首次应用于蛋白质分析；

1989 年，Hens G. Dohmelt 和 W. Paul,因离子阱 (Ion trap)的应用获诺贝尔物理奖；

2002 年，J. B. Penn 和田中耕一因电喷雾电离 (electron spray ionization, ESI) 质谱和基质辅助激光解吸电离(matrix-assisted laser desorption ionization, MALDI)质谱获诺贝尔化学奖。

2.“接口”技术发展简史

名称	源名称	时间	源设计思路	优点	缺点
液体直接导入接口	连续流动快原子轰击 (CFFAB)	1972 年	液相色谱的流动相沿着进样杆流动，然后通过一个直径为 3-5 μm 的针孔，使液体射入质谱计的 CI 离子源中。采用传统的 CI 离子源可以很容易地把色谱与质谱计相连或脱开。	接口简单、造价低廉，能用于非挥发性和热不稳定性化合物的分析。	分流需减少大量流动相，使用的隔膜易堵塞。
连续流动快原子轰击	快原子轰击 (FAB)、连续流动快原子轰击 (CFFAB)	1985-1986 年	用加速中性原子撞击以甘油调和后涂在金属表面的有机物，致电离。分析物经中性原子撞击获取足够动能以离子或中性分子形式由靶面逸出，进入气相，产生的离子一般是准分子离子。	“软”离子技术，适用于热不稳定、难以汽化化合物。	流量低，离子源易变脏，同时容易堵塞毛细管，分析物离子化易受抑制。
传送带式接口	传送带式(MB)	1977 年	流动相不停地由传送带送入质谱离子源，样品闪蒸解离进入离子源，在进入离子源前通过两个不同的泵和真空阀在减压条件下加热除去流动相，可以连接 EI、CI 或 FAB。	承受流量大，非挥发性缓冲液可以从传送带上除去，可以使用非挥发性缓冲溶液；对样品的收集率和富集率都较高。	传送带的记忆效应不易消除，检测信号的背景值较高，只能分析热稳定性的化合物。

名称	源名称	时间	源设计思路	优点	缺点
离子束接口	离子束接口 (particle-beam interface, PB)	1982年	是从单分散气溶胶界面(MAGIC)发展来的。该接口将液相色谱的流动相在常压下借助气动雾化产生气溶胶,气溶胶扩展进入加热的去溶剂室,此时待测分子通过一个动量分离器与溶剂分离,然后经一根加热的传送管进入质谱。分析物粒子在离子源与热源室的内壁碰撞而分解,溶剂蒸发后释放出气态待测分子即可进行离子化。	分析范围比热喷雾接口更宽,将电离过程与溶剂分离过程分开;主要用于分析非极性或中等极性,分子量小于1,000的化合物。	灵敏度变化范围大,线性响应范围窄,两种化合物的协同洗脱会对响应产生不可预测的效应,离子化手段仍然是电子轰击,不适用于分析热不稳定的化合物
热喷雾接口	热喷雾接口 (thermo spray interface)	20世纪70年代中期开始至1987年后	将流动相通过电阻式加热毛细管导入加热离子室,毛细管内径约0.1mm,比液体直接导入接口的取样孔大。毛细管的温度调节到溶剂部分蒸发的程度,产生蒸汽超声喷射,在含有水溶剂的情况下,喷射中含有夹带电荷小液滴的雾状物。由于离子室是加热的,并由前级真空泵预抽真空,当液滴经过离子室时继续蒸发变小,有效地增加了荷电液滴的电场梯度。最终使其成为自由离子而从液滴表面释放出去,通过取样锥小孔离开热	可以减少进入质谱的溶剂量,对不挥发的分析物分子也可电离,可以接受的溶剂流量大致范围为0.5-2.5mL/min,但不允许有不挥发性缓冲溶液。	重现性较差,受溶剂成分、取样杆温度及离子源温度影响;在谱图中只有分子离子峰,碎片非常少;对分析物要求有一定的极性,流动相中要有一定量的水,对热稳定性差的化合物有明显的分解作用

名称	源名称	时间	源设计思路	优点	缺点
电喷雾离子化技术	电喷雾离子源 (ESI)	20 世纪 60 年代末至 1987 年	在 ESI 中, 离子的形成是分析物分子在带电液滴不断收缩过程中喷射出来的, 即离子化过程是在液态下完成的。由流动相带入离子源, 在氮气流下汽化后进入强电场区域, 强电场形成的库仑力使小液滴样品离子化, 离子表面的液体借助于逆流加热的氮气分子进一步蒸发, 使分子离子相互排斥形成微小分子离子颗粒。可以生成高度带电的离子而不发生碎裂, 通过检测带电状态可计算离子的真实分子量。ESI 源主要由五部分组成: (1) 流动相导入装置; (2) 真正的大气压离子化区域; (3) 离子取样孔; (4) 大气压到真空的界面; (5) 离子光学系统, 该区域的离子随后进入质量分析器。	其主要优点是: 离子化效率高; 正负离子模式均可以分析; 对蛋白质的分析分子量测定范围高达 10^5 以上; 对热不稳定化合物能够产生高丰度的分子离子峰; 可与大流量的液相联机使用; 通过调节离子源电压可以控制离子的断裂, 给出结构信息。	
大气压化学离子化技术	大气压化学离子化 (APCI)	20 世纪 70 年代初至 20 世纪 80 年代初	借助于电晕放电启动一系列气相反应以完成离子化过程, 流动相进入具有雾化气套管的毛细管, 被氮气流雾化, 通过加热管时被汽化。在加热管端进行电晕尖端放电, 溶剂分子被电离, 充当反应气, 与样品气态分子碰撞, 经过复杂的反应后生成准分子离子。然后经筛选狭缝进入质谱计。整个电离过程是在大气压条件下完成的。	形成单电荷准分子离子, 不生成多电荷离子; 适应高流量流动相; 大大增加离子与样品分子的碰撞频率, 比化学电离的灵敏度高 3 个数量级。	

3.液质联用仪发展简史

从“接口”技术发展史来看，液质“接口”技术的难度要大于气质的，这是因为液相色谱中的流动相是液体，而质谱检测的是气体离子，所以“接口”技术必须要解决液体离子化难题。伴随这一难题的解决，液质联用的发展也日新月异，并广泛的应用于各领域。

1977 年，LC/MS 开始投放市场；

1978 年，LC/MS 首次用于生物样品分析；

1989 年，LC/MS/MS 研究成功；

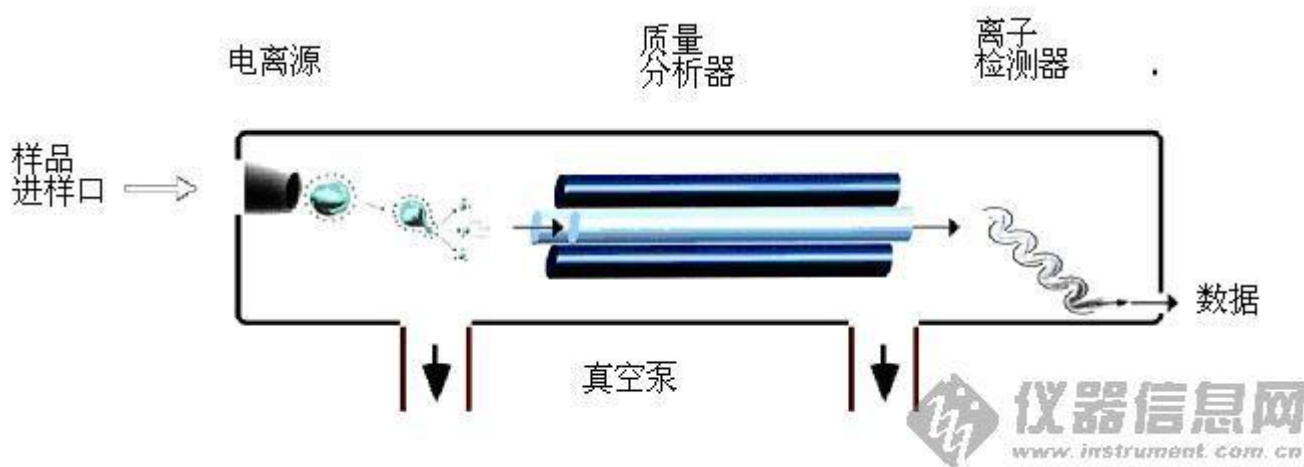
1991 年，API LC/MS 用于药物开发；

1997 年，LC/MS/MS 用于药物动力学高通量筛选；

2002 年美国质谱协会统计的药物色谱分析各种不同方法所占的比例。1990 年，HPLC 高达 85%，而 2000 年下降到 15%，相反，LC/MS 所占的份额从 3%提高到大约 80%。我们国家目前在这方面可能相当于美国 1990 年的水平。

二、液质仪器基本构造及原理

质谱分析过程：样品通过进样系统进入离子源，将样品离子化变为气态离子混合物，由于结构性质不同而电离为各种不同质荷比（ m/z ）的分子离子和碎片离子，而后，带有样品信息的离子碎片被加速进入质量分析器，不同的离子在质量分析器中被分离并按质荷比大小依次抵达检测器，经纪录即得到按不同质荷比排列的离子质量谱，也就是质谱(mass spectrum)。



质谱的基本结构

质谱仪一般由进样系统、电离源、质量分析器、真空系统和检测系统构成。

（一）进样系统

在液质联用中一般有两种进样方式。

第一种是输注，即用注射器泵（syringe pump）将样品溶液直接缓慢输入到离子源。这种方法虽然简便、快速，但是需要相对多的样品，且难以实现自动进样分析。

第二种是流动注射，即将样品溶液注入 HPLC 进样系统，由 LC 泵缓慢推动溶剂将样品溶液直接注入离子源。这种方法既简便、快速，样品溶液的用量较小，易于实现自动进样分析。

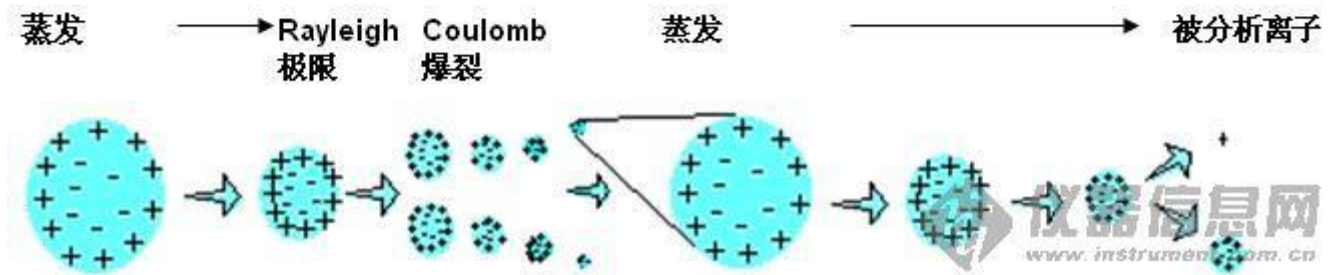
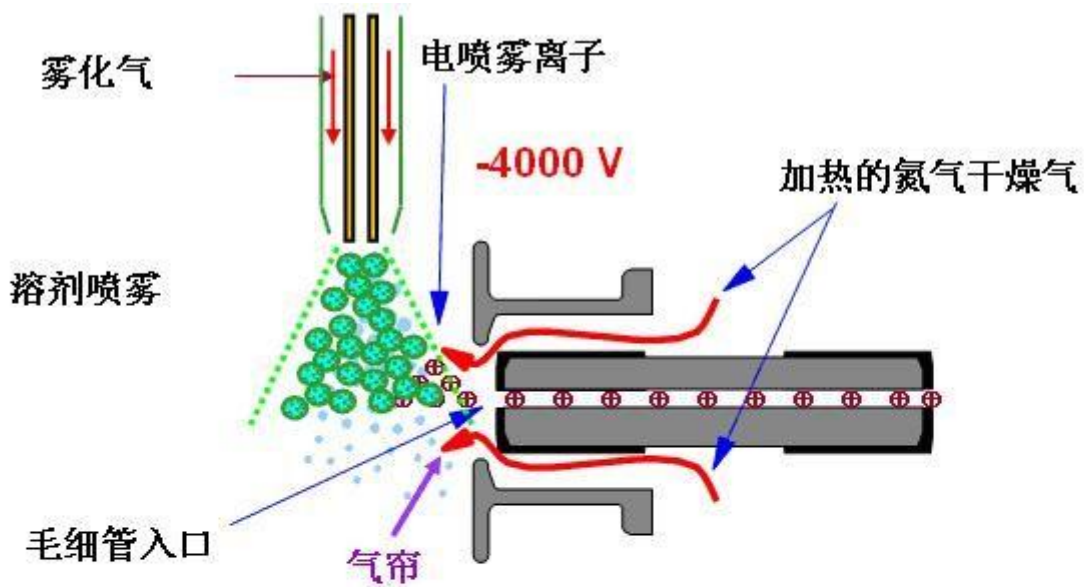
（二）电离源

液质联用最常用的电离源有大气压电喷雾电离源（ESI）和大气压化学电离源（APCI），两者同属于大气压电离（API）技术，其离子化过程发生在大气压下。

1、电喷雾(ESI)

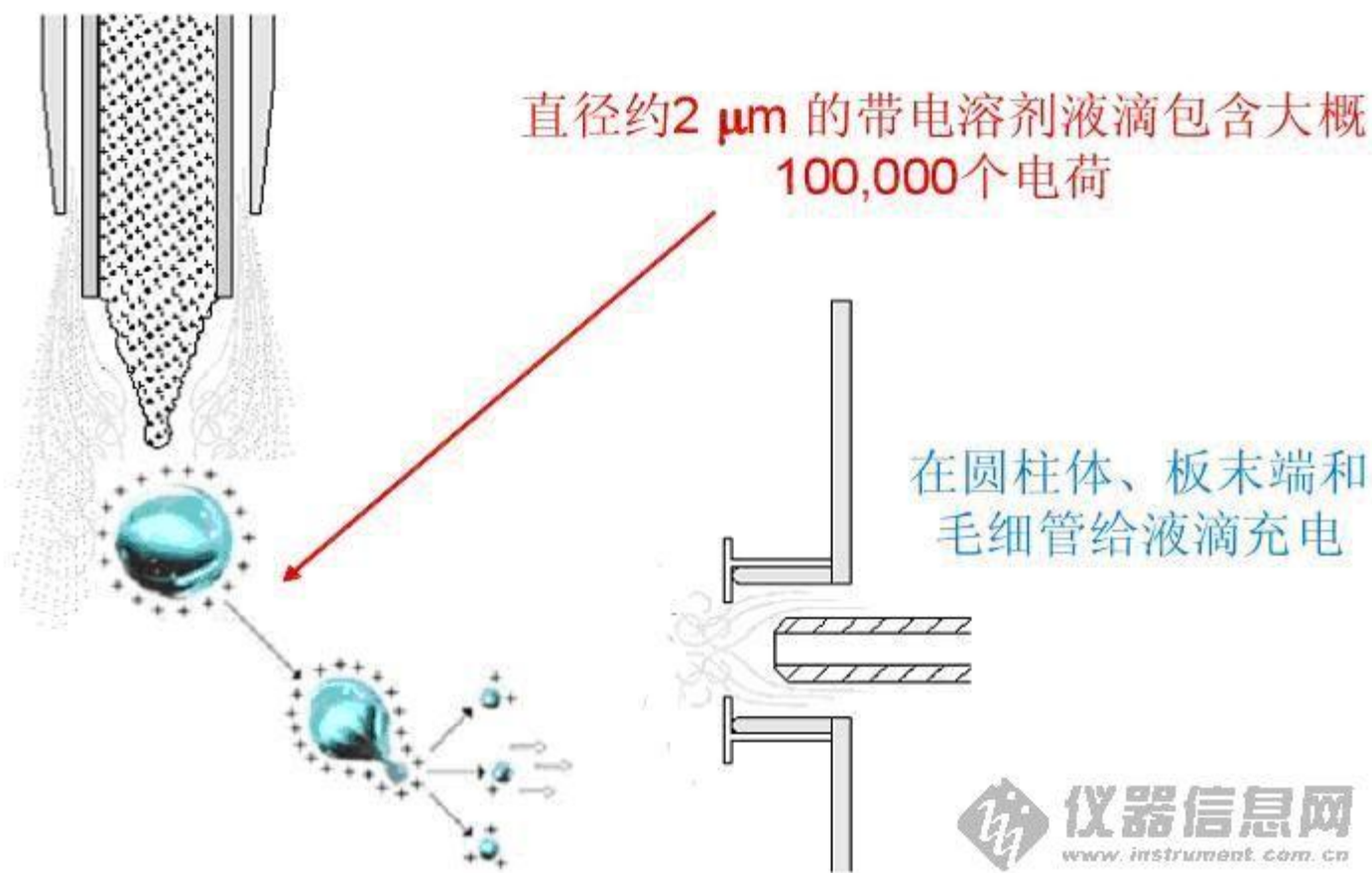
工作原理：电喷雾电离(ESI)是在液滴变成蒸汽，产生离子发射的过程中形成的，溶剂由液相泵输送到 ESI Prob

e, 经其内的不锈钢毛细管流出, 这时给毛细管加 2—4kv 的高压, 由于高压和雾化气的作用, 流动相从毛细管顶端流出时, 会形成扇状喷雾, 使液滴生成含样品和溶剂离子的气溶胶。

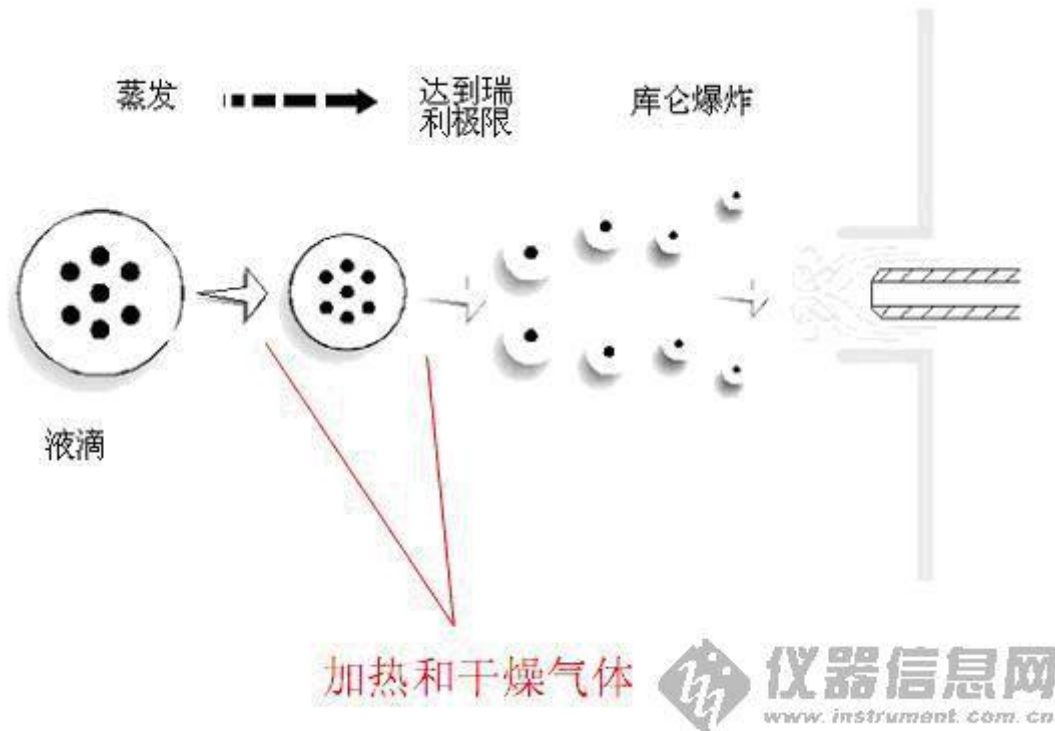


电喷雾离子化可分为三个过程：

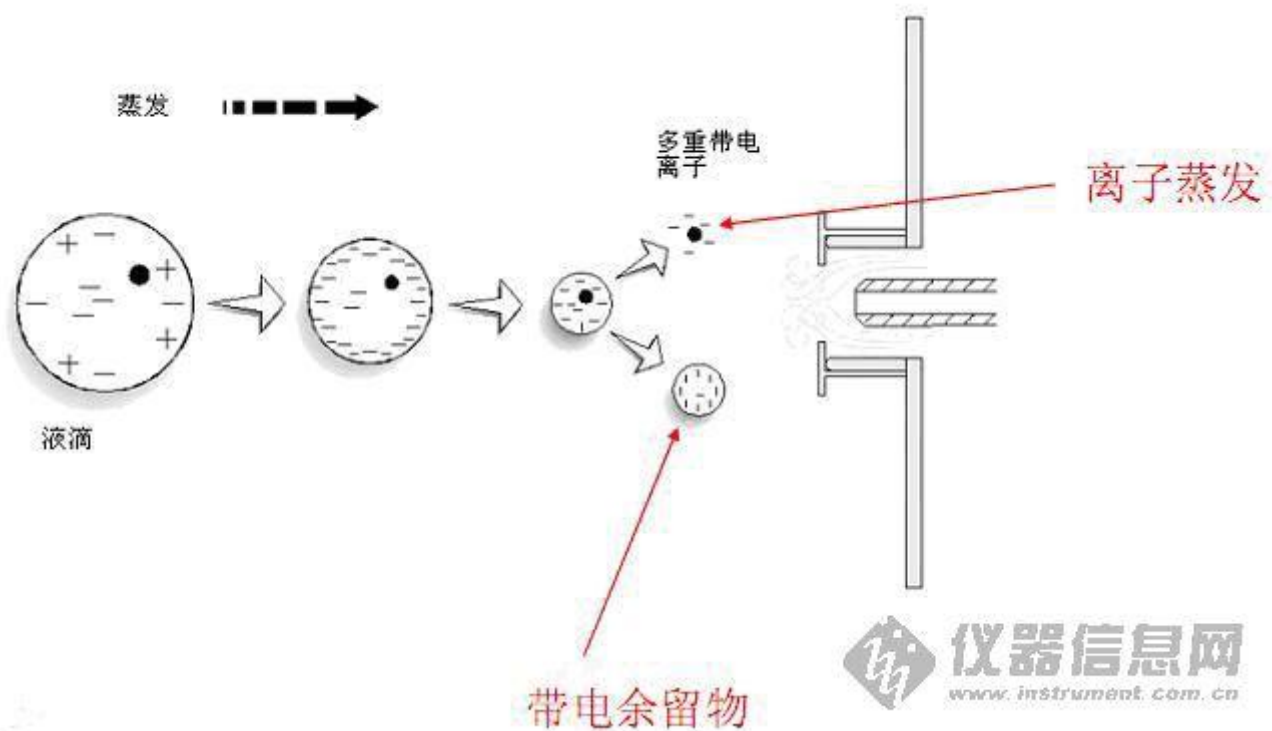
1) 形成带电小液滴：由于毛细管被加高压，造成氧化还原反应，形成带电液滴。



2) 溶剂蒸发和小液滴碎裂：溶剂蒸发，离子向液滴表面移动，液滴表面的离子密度越来越大，当达到 Rayleigh (瑞利) 极限时，即液滴表面电荷产生的库仑排斥力于液滴表面的张力大致相等时，液滴会非均匀破裂，分裂成更小的液滴，在质量和电荷重新分配后，更小的液滴进入稳定态，然后再重复蒸发、电荷过剩和液滴分裂这一系列过程。



3) 形成气相离子：对于半径 $<10\text{nm}$ 的液滴，液滴表面形成的电场足够强，电荷的排斥作用最终导致部分离子从液滴表面蒸发出来，而不是液滴的分裂，最终样品以单电荷或多电荷离子的形式从溶液中转移至气相，形成了气相离子。



ESI 的特点

*软电离，产生准分子离子 γ

正离子： $(M+H)^+$ ， $(M + NH_4)^+$ ， $(M + Na)^+$ ， $(M + K)^+$...

负离子： $(M - H)^-$ ， $(M + CH_3COO)^-$ ， $(M + Cl)^-$...

*对很多种类的化合物都有很高的灵敏度 γ

*高分子量生物大分子和聚合物产生多电荷离子 γ

$(M + nH)n^+$

$(M - nH)n^-$

*低分子量化合物一般产生单电荷离子(失去或得到一个质子) γ

*高分子量生物大分子和聚合物产生多电荷离子 γ

*几乎没有碎片离子 γ

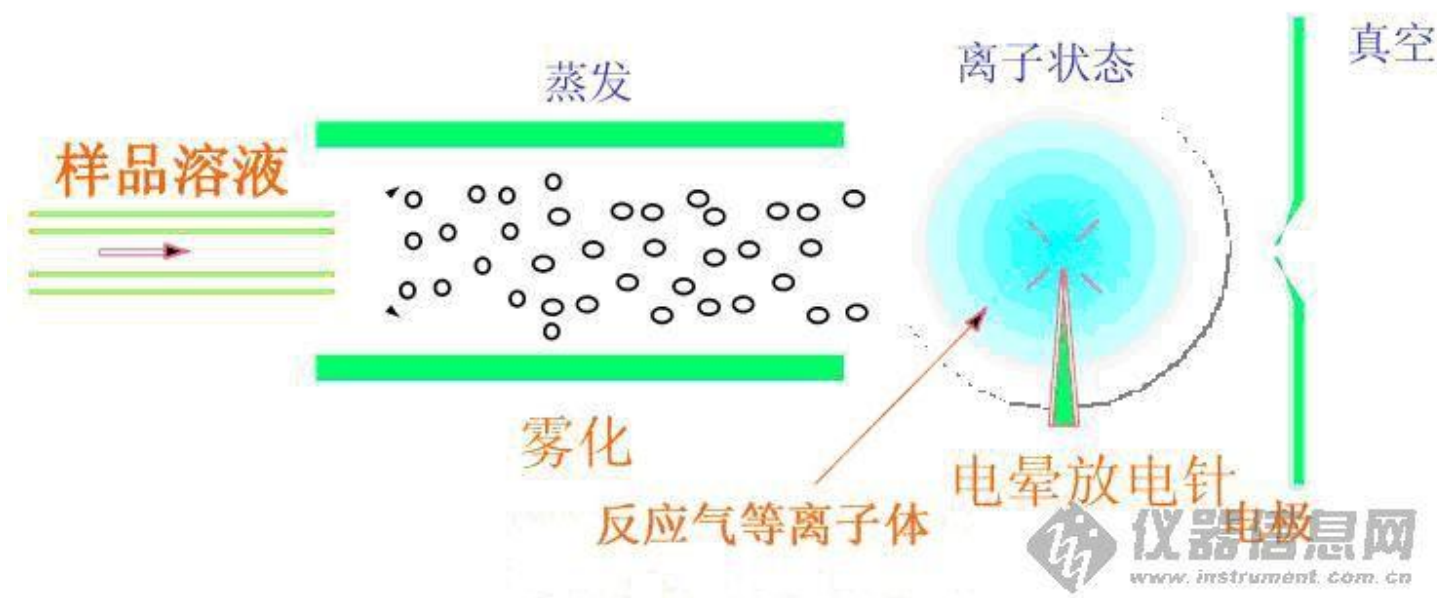
*可能生成加合物和/或多聚体 γ

常见的是溶剂加合物和 $\text{NH}_4^+(\text{M}+18)$, $\text{Na}^+(\text{M}+23)$, 和 $\text{K}^+(\text{M}+39)$ 加合物

*灵敏度取决于化合物本身和基质 γ

2、大气压化学电离 (APCI)

工作原理：APCI 电离是在大气压条件下利用尖端高压（电晕）放电促使溶剂和其他反应物电离、碰撞，及电荷转移等方式，形成一个反应气等离子区，样品分子通过等离子区时，发生质子转移，形成了 $(\text{M}+\text{H})^+$ 或 $(\text{M}-\text{H})^-$ 离子或加和离子。



大气压化学电离可分为以下两个步骤：

- 1.快速蒸发：液流被强迫通过一根窄的管路使其得到较高的线速度，给毛细管高温加热及雾化气的作用使液流在脱离管路的时候蒸发成气体
- 2.气相化学电离(电晕放电)：通过电晕放电，达到气相化学电离

APCI 的特点

*软电离，产生准分子离子 Υ

正离子： $(M+H)^+$ ， $(M + NH_4)^+$ ，....

负离子： $(M-H)^-$ ， $(M + CH_3COO)^-$ ， $(M + Cl)^-$ ，...

*主要产生单电荷离子,几乎没有碎片离子,纯气相离子化过程，只产生极少的添加离子 Υ

*受基质影响较小 Υ (相对于 ESI), 质谱图不受缓冲盐及其缓冲力变化的影响

*与 ESI 相比适于极性较小的化合物, Υ 一般适合分析挥发性化合物，也常分析从中性到极性的化合物

*热不稳定化合物可能会发生降解 Υ

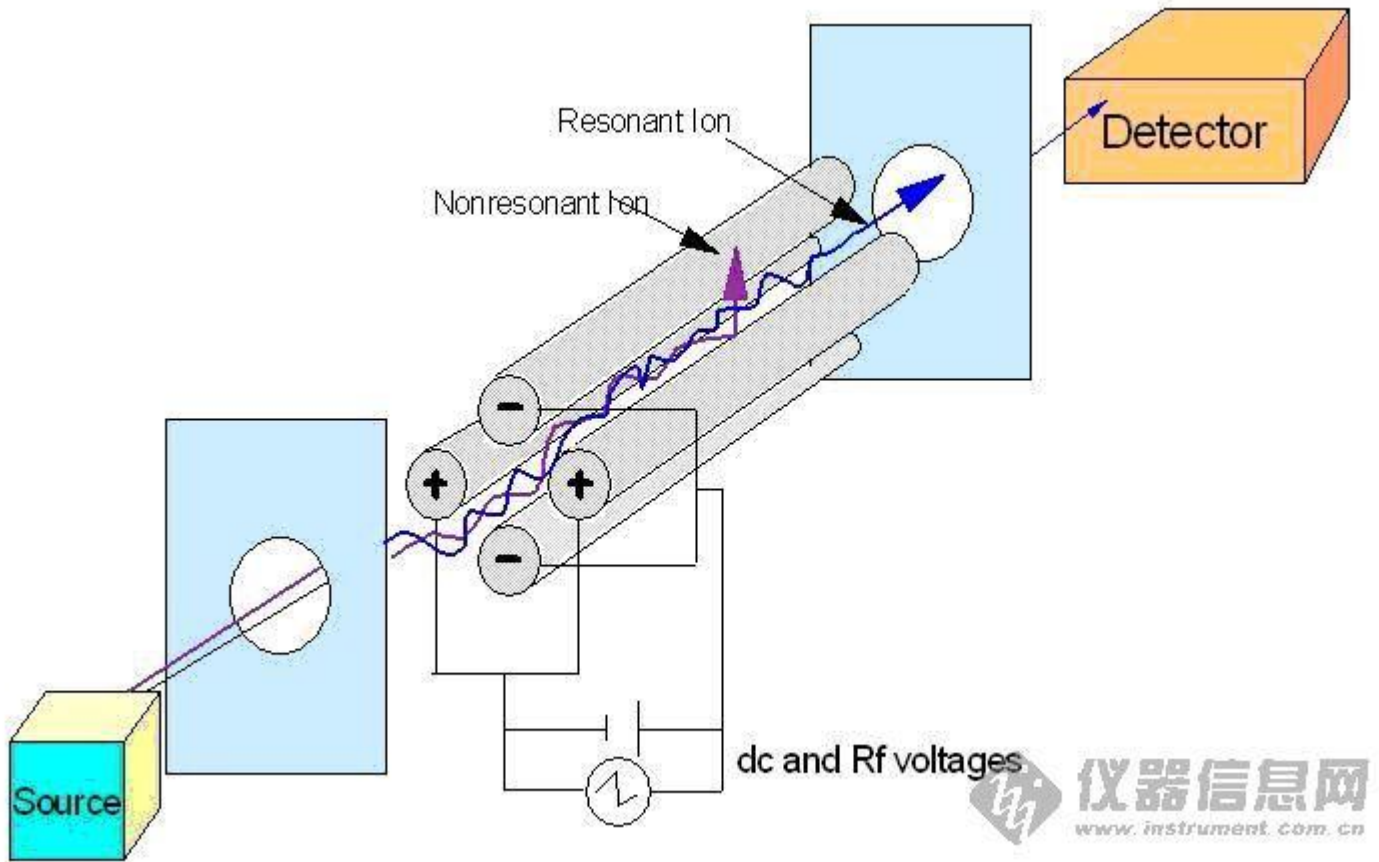
*可能生成加合物和/或多聚体; Υ 一般是溶剂加合物及 NH_4^+ ($M+18$), Na^+ ($M+23$), 和 K^+ ($M+39$)加合物

*流速范围大，从 0.2 Υ 到 2.0mL/min ，而不用分流。

(三) 质量分析器

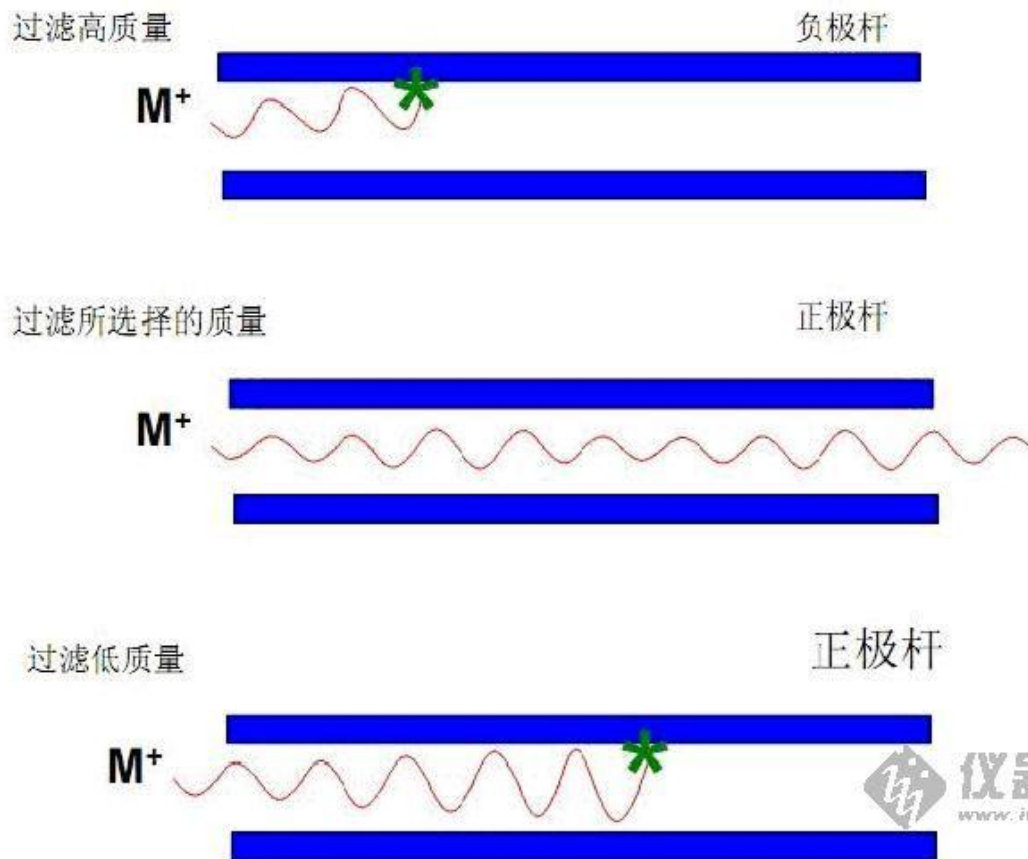
任何质谱仪的基本功能都是分析气态离子。样品的电离过程和蒸发都在离子源中进行。质量分析器分析那些离子，当它们进入检测器时，控制它们的移动，并将它们转化为实际信号。

1、单四极杆质谱仪



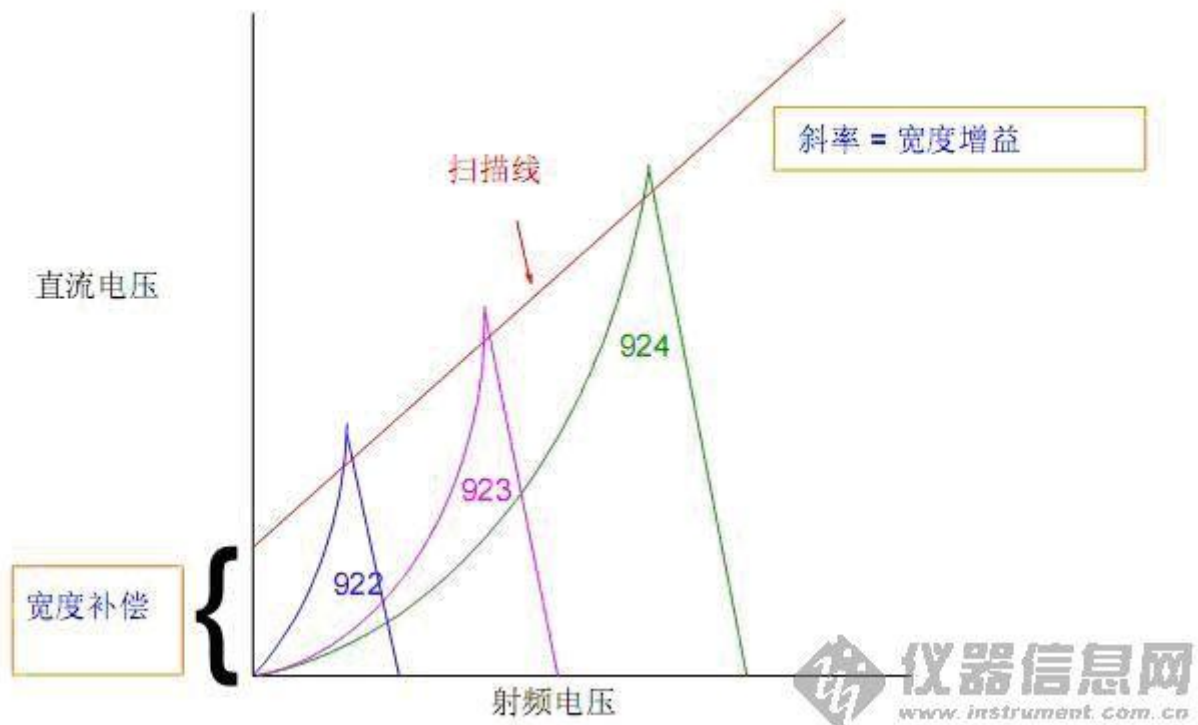
四极杆工作原理

四极杆质量分析器由四个平行的杆组成，DC 和 RF 电压被加载在四极杆上，用于过滤除了某个特定的质荷比数值离子以外的所有离子。四根杆都施加 RF 电压，但是负“-”极杆与正“+”极杆相差了 180 度。杆根据施加的 DC 电压标记了 +和 -。当施加某个电压时，只有某个特定数值的质荷比的离子能通过四极杆到检测器中，就算所有的样品都在源中产生离子。当电压变化成其它数值，其他质荷比的离子也能通过。因此，一个完整的质谱扫描就是应用到四根杆上的 DC 和 RF 电压不断的变动。



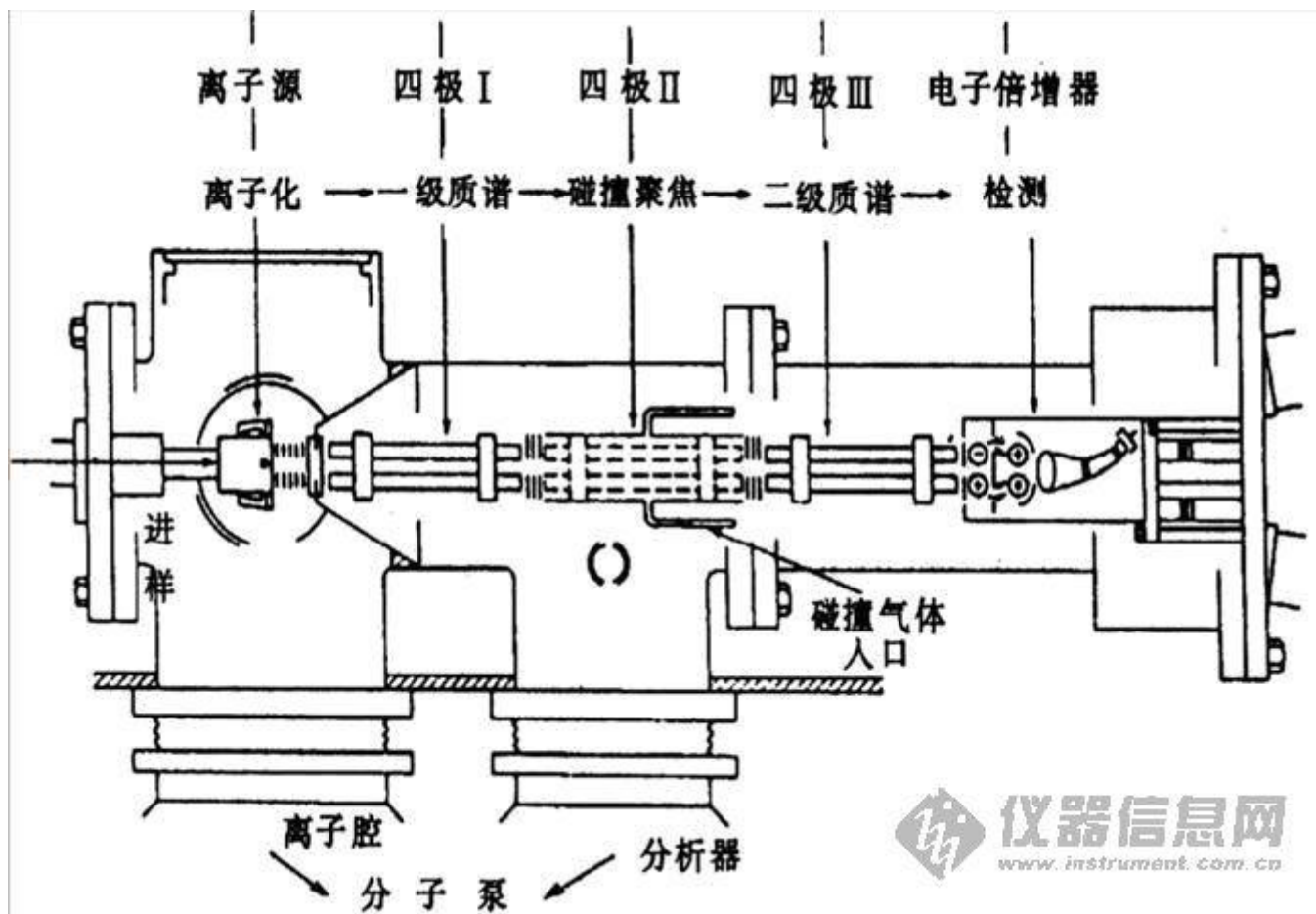
一个精确设定的 RF 和 DC 电压被加载到杆上，该电压允许某个质荷比通过。如果对于 DC 和 RF 电压来说质量过大的离子将会漂到负极杆，因为 RF 力不足以克服离子动力。当正极杆有一个负电压的时候，质荷比低于所选择的质荷比的离子将会加速而漂到正极杆。这个过程将过滤超过带宽的质量。这个带宽是通过在调谐文件中设定的 DC 和 RF 的比值确定的。施加于杆的 DC 和 RF 电压会改变，这样下一个质量数就可以通过进入检测器。

四极杆分辨率



这是马修稳定图，是 RF 和 DC 电压的结合图。这张图可以预测给定的离子在四级杆场中是否稳定。对于特定的 RF 和 DC 电压，包含这个点的在质谱区域内的离子将会通过进入四级杆进入检测器。这条扫描线由调谐文件中设置的宽度增益和宽度补偿决定。如果降低宽度补偿，扫描线将会下降，峰宽度将会加宽,分辨降低。如果扫描线被提高，峰宽度将会变窄,分辨率增加。

2、多级串联质谱仪——三重四极杆



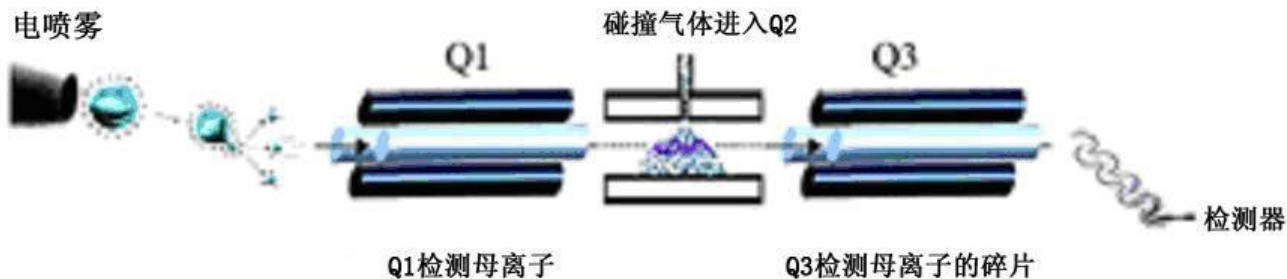
为了使用四极杆进行多级质量分析，需要按顺序摆放三个四极杆。每个四极杆有独立的功能：

第一个四极杆 (Q1) 用于扫描目前的质荷比范围，选择需要的离子。

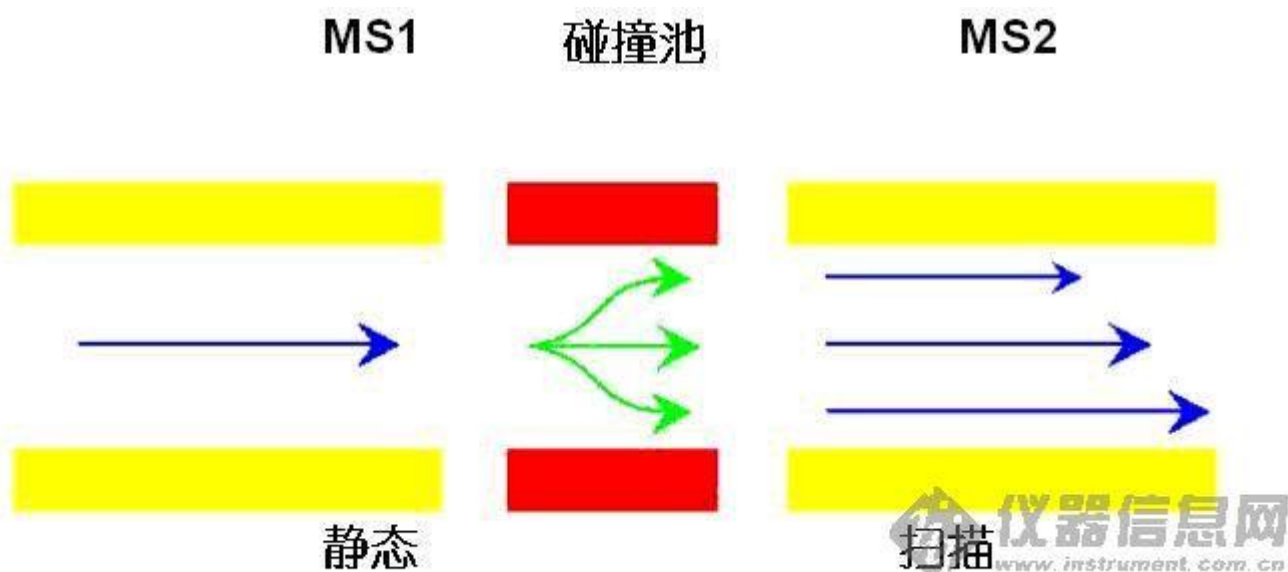
第二个四极杆 (Q2)，也被称为碰撞池，它集中和传输离子，并在所选择的离子的飞行路径引入碰撞气体（氩气或氦气）。离子进入碰撞池和碰撞气体进行碰撞，

如果碰撞能量足够高的话，离子就会分解。碎裂的方式取决于能量、气体和化合物性质。小离子只需要很少的能量，更重的离子需要更多的能量来碎裂。

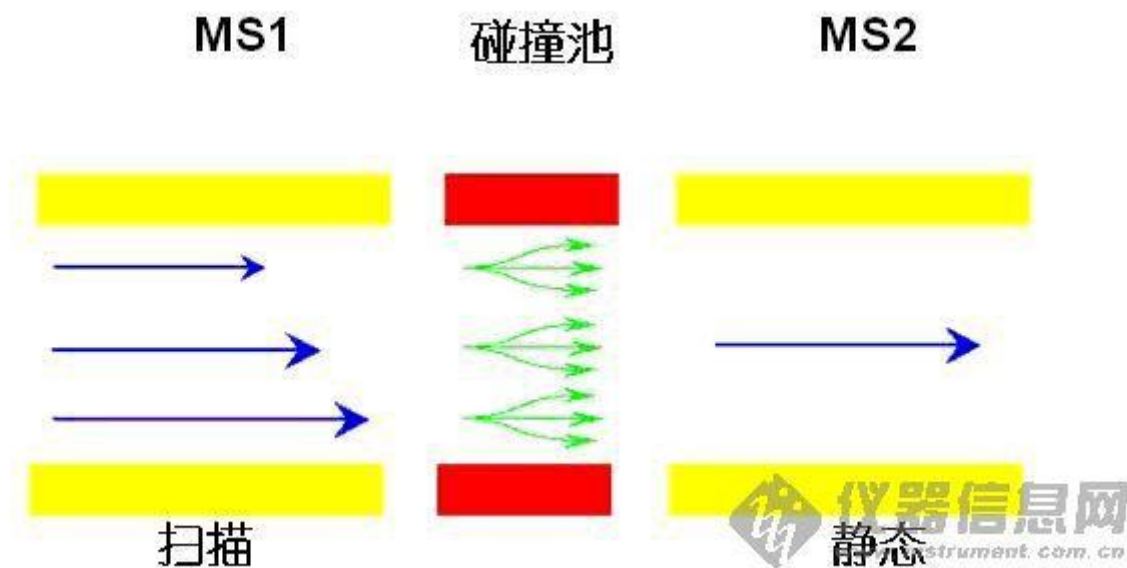
第三个四极杆 (Q3)用于分析在碰撞池（Q2）产生的碎片离子。



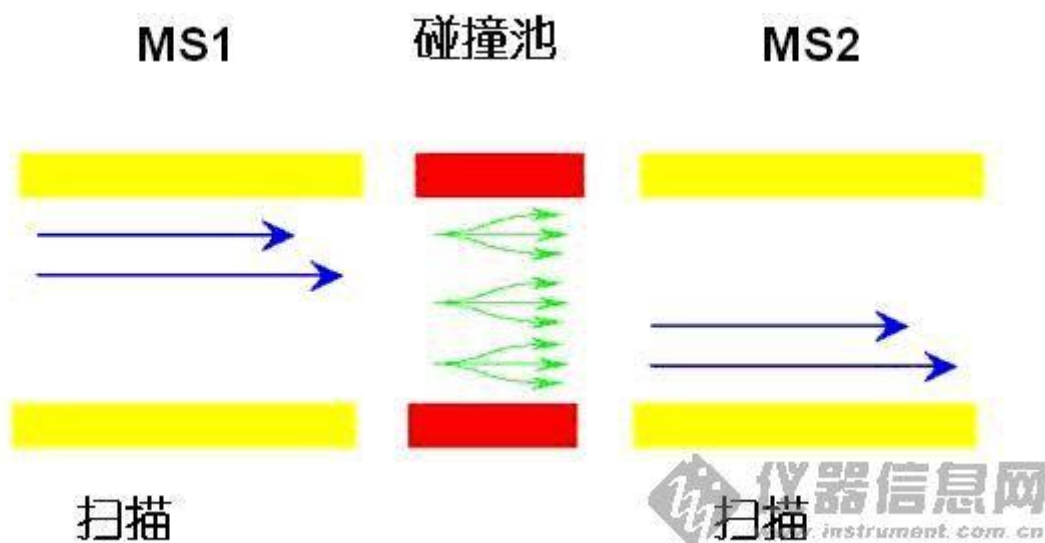
三重四极杆的扫描模式：



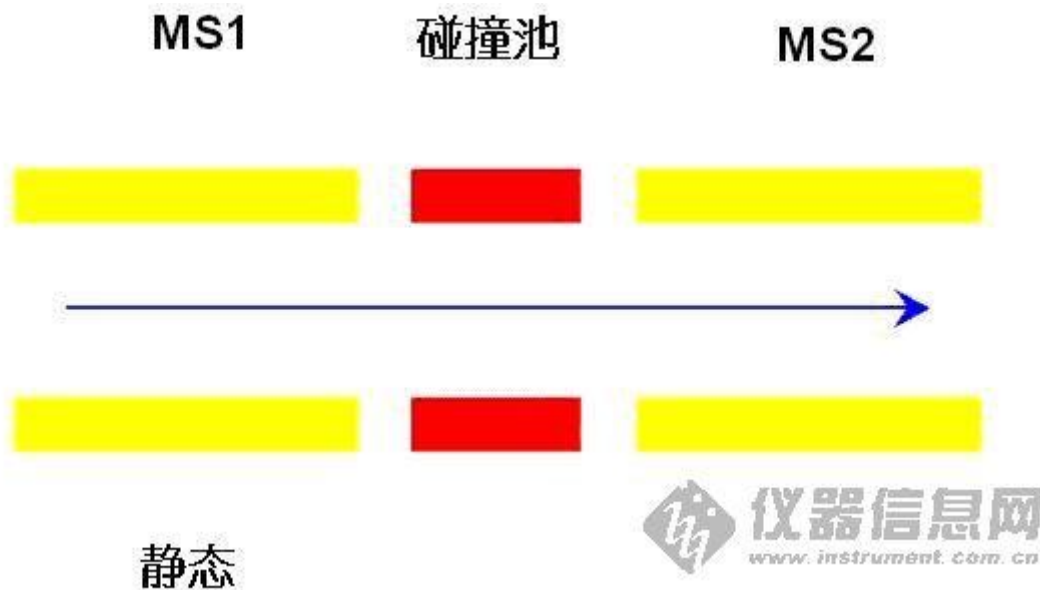
1) 子离子扫描：MS1 选择了某一特定质量的母离子，碰撞池产生碎片离子，然后在 MS2 中分析。即第一个四极杆在选择性离子监测模式，第二个在全扫描监测模式。



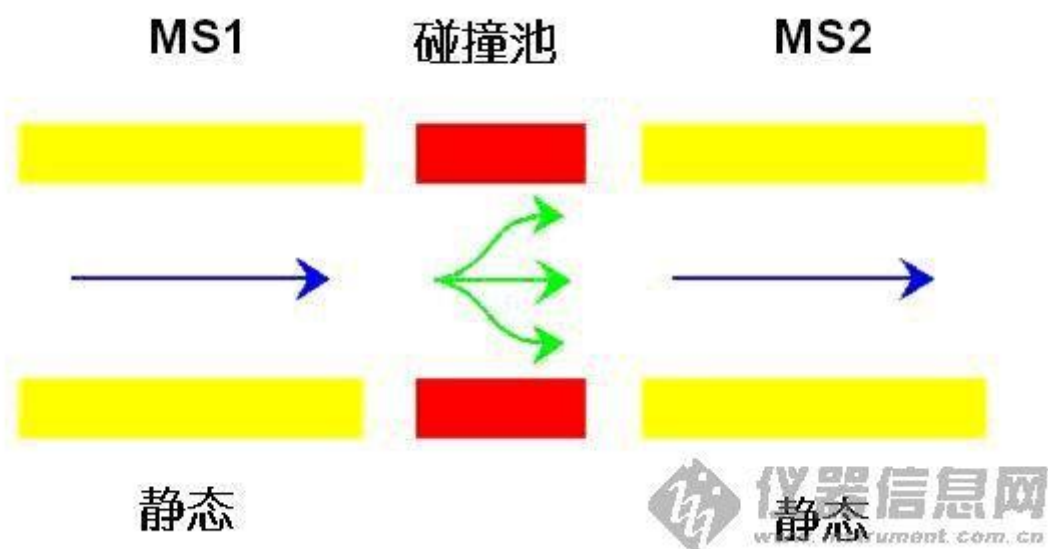
2) 母离子扫描：MS1 进行全扫描，碰撞池产生碎片离子，MS2 进行选择特定的碎片离子扫描。



3) 中性丢失扫描：MS1 和 MS2 同时扫描，监测母离子特定的中性丢失。



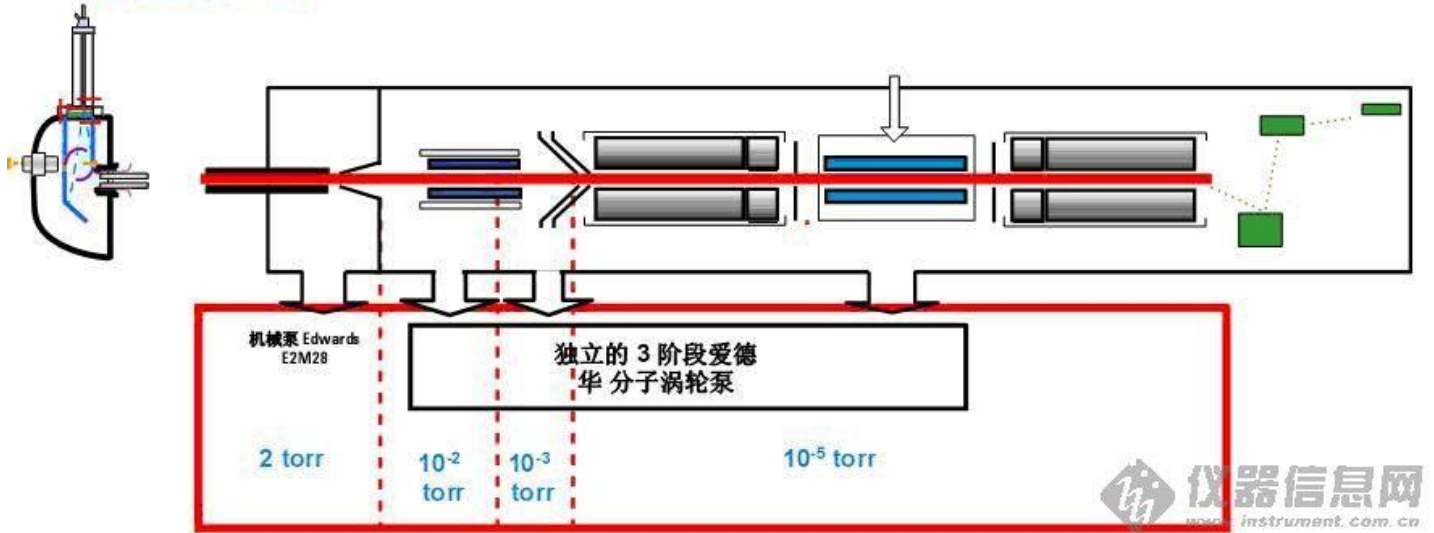
4) 单个反应监测：MS1 选择某一质量的母离子，碰撞池产生碎片离子，MS2 只分析一个碎片离子。此过程产生一个简单的单个离子碎片谱图。



5) 多重反应监测：MS1 选择某一质量的母离子，碰撞池产生碎片离子，MS2 用于搜寻多个选择反应监测。

(四) 真空系统

真空系统



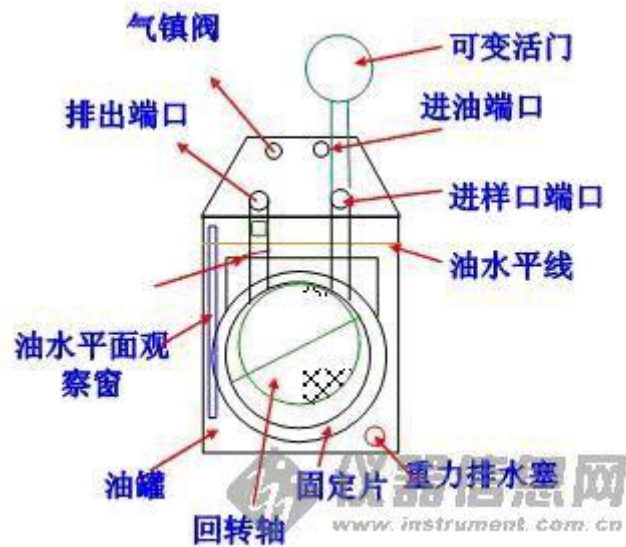
真空系统包含以下元件：前级泵（机械真空泵）、高真空泵（分子涡轮泵或扩散泵）、真空腔、真空规。

1、真空腔

真空腔是由铝制成，有出口连接其它的元件或和质量分析器。真空腔由密封圈分成四个阶段，每个阶段的压力逐渐降低。第一阶段压力是 1torr（初级压力大约是 2torr），第四阶段压力是 10^{-5} torr（高真空）。

真空腔表面是一个平的铝板，覆盖了真空腔顶部大的出口。真空腔的 O 形环可提供必要的密封。表面有螺母将其上紧。

2、前级泵



前级泵降低真空腔的压力，以便高真空泵可以运作。它也泵走从高真空泵来的气体。前级泵与真空腔和大涡轮泵的出口连接。前级泵有一个内在的反倒吸阀，帮助防止在断电时倒流。前级泵装有一个油阱和一个油返流管，这个返流管可以将捕集的油排回泵。一个软管将前级泵的废气放空到外面或者烟囱。



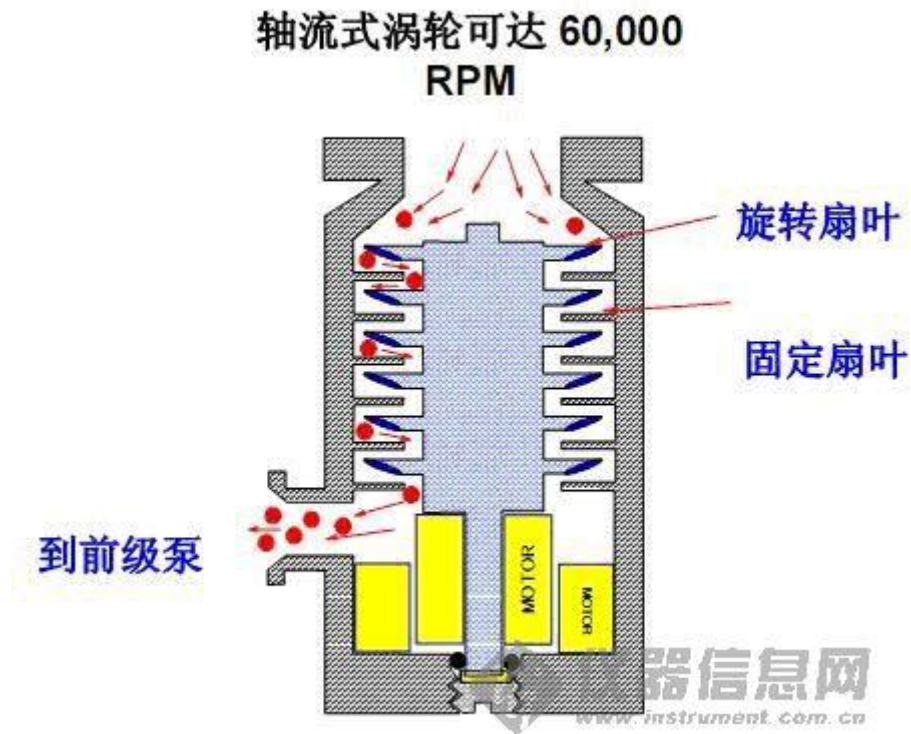
回转式滑片泵

机械泵在系统中降低真空至 10^{-1} 到 10^{-2} torr。它也作为高真空的“后备泵”。

前级泵通常是灌满油的机械泵。这个泵一段时间就需要维护，需要更换泵油、过滤器。在维护时，总是确保出口

正确放空。

3、真空泵



高真空泵制造低压（高真空），要求正确的分析器操作。他们通常被称为“涡轮”泵。一个控制器调整供应到泵中的电流，监测泵马达的速度。

高真空泵将系统真空降至 10-5torr。分子涡轮泵可以提供高真空（“涡轮”泵）

分子涡轮泵在进口安装了马达，可以以 60,000 转速/分钟旋转。这种旋转可使在泵中的气体向下压缩偏转到另一个扇叶最终排到泵的出口，被机械泵带走。

爱德华分子涡轮泵



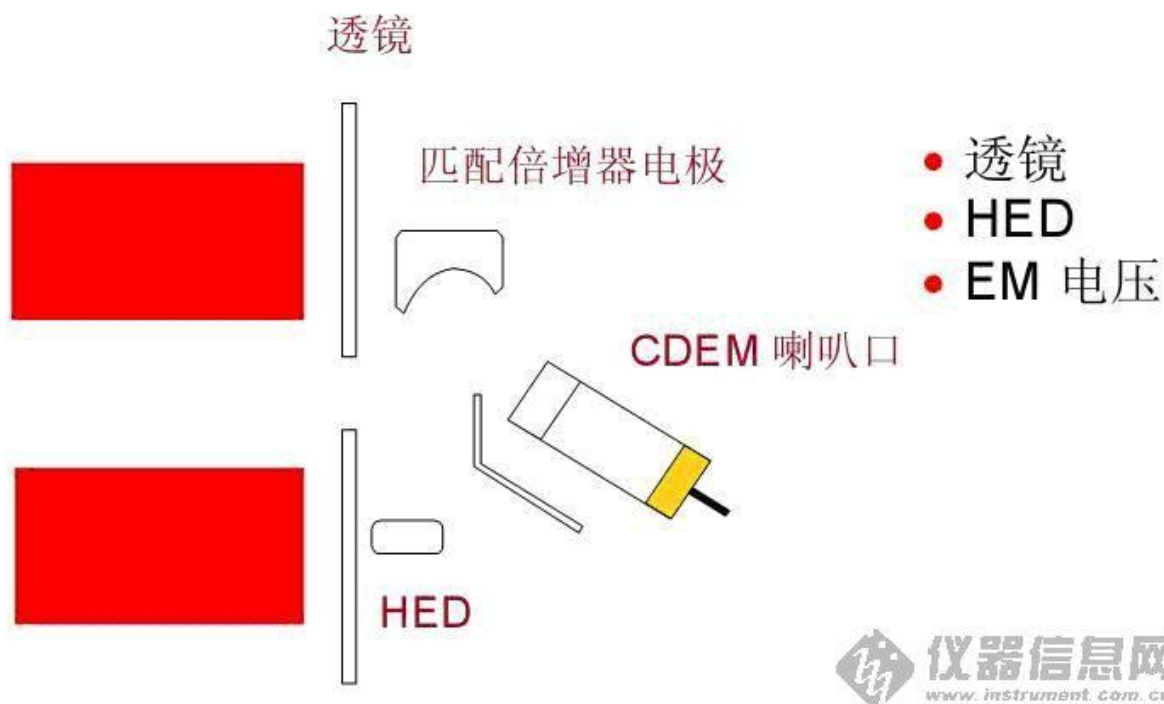
www.instrument.com.cn

4、真空规

真空规被用于测量压力。不同的真空规测量不同范围的压力。

（五）检测系统——电子倍增器

在 LC-MS/MS 中的检测器是一个高能打拿极（HED)电子倍增器。



检测器接受在四级杆质量过滤器中的离子。产生与它接收到的离子的数量成正比的电流信号。信号被传递到电极进行放大和处理。在调谐过程中，为透镜优化电压时（这是电子倍增器的一个要素），持续变化电压。透镜的功能是直接将离子引导入高能电子倍增器。被释放的电子将被引导入 CDEM 喇叭口。在调谐的过程中，产生的信号数量与其它的功能有关。增益根据需要得到的一个离子的目标丰度所需的电压设置。

三、液质联用技术的应用

液相色谱与串联质谱联用的质量分析器中最常用的是四极杆分析器，其次是离子阱分析器和飞行时间分析器。近年来，随着各种离子化技术的不断出现，液质联用技术已广泛应用于医药领域，研究较多的有天然产物化学成分分析，药物及其代谢产物研究，残留物分析，生物大分子分析和临床诊断等。

药学领域

将液质联用技术应用于药物及其代谢产物研究是该技术在医药领域中应用最广泛、研究论文报道最多的领域。液相质谱与串联质谱联用显示了独特的优势，代表了药物代谢研究的发展趋势。

在医药研究领域中，由于大量药物是极性较大的化合物，仅有约 20%的药物可用 GC 分析，其中多数还必须经过衍生化步骤，因此局限性很大。LC 可以直接分析不挥发性化合物、极性化合物、热不稳定化合物和大分子化合物(包括蛋白、多肽、多糖、多聚物等)，分析范围广，而且不需衍生化步骤。MS 是强有力的结构解析工具，能为结构定性提供较多的信息，作为理想的色谱检测器，不仅特异性强，而且具有极高的检测灵敏度。自 1983 年开发串联质谱技术(MS/MS)以来，经过短短十几年的发展，串联质谱已成为一种成熟的技术，在许多领域特别是在药学领域发挥了巨大作用。

1 中药及植物药化学成分的快速筛选

采用现有的常规方法阐明中药的活性成分，需对其进行大量的提取分离，得到一定量的纯化合物（一般需 5mg 以上），再进行 NMR 等光谱测定，最终确定其化学结构。整个过程需耗时数月乃至更长，不仅繁琐，而且目的性差，在确定其结构之前对目标化合物的性质了解甚少，往往分离出来的成分并不是感兴趣的化合物。LC/MS 分析则是将中药提取物先经过 HPLC 分离，流份直接导入质谱仪进行分析，根据采集的质谱图（一级乃至多级），可解析流份的部分结构（如化合物类型、特征取代基等）。这样，仅需几十分钟的时间即可获得待测样品的大量化学信息，包括化合物的可能结构（对于有些裂解规律明确的化合物，甚至可以确定其确切结构）以及相对含量。有些微量或痕量成分在传统的分离过程中很可能被忽略，而 MS 具有高度的灵敏性，可检测到 pg 级物质，因此很容易发现新化合物的存在。显然，这些优越性是传统的植化分离方法所不具备的。

2 中药品种、道地药材的鉴别

很多中药材历来存在多品种、多来源的问题，尤其是同属不同种植物均作同一药材使用，或相近亲缘关系的植物以次充优，如柴胡、威灵仙、牛膝、甘草、姜黄、木通等均存在此类问题。这些植物的化学成分往往比较接近，采用传统的 TLC 或 HPLC 方法有时难以找到明显的鉴别特征。而 LC/MS 因能提供大量特征性强的结构信息，可用于不同品种的鉴别。

例如，中药菟丝子在药典中规定的来源为菟丝子的种子，而实际流通的药材大多来源于其相近植物南方菟丝子。

以前的研究认为二者的主要化学成分均为黄酮醇，即槲皮素、山柰酚及其苷，成分基本相似，因此可以混同使用。

但是对两种不同植物来源的菟丝子进行分析研究发现，菟丝子的酚性成分比目前报道的情况要复杂得多。分析人员共鉴定了 50 个成分，分别属于黄酮、木脂素及氯原酸类，其中黄酮为主要成分，且具有显著的分类学特征：

南方菟丝子的主要成分为山柰酚及紫云英苷，而菟丝子的主要成分为金丝桃苷，其它酚性成分亦存在显著差异。

以前的研究结果大多认为两种菟丝子的主成分均为金丝桃苷，可能是由于金丝桃苷与紫云英苷的性质十分相似，在 TLC 及 HPLC 分析中发生混淆所致。而在 LC/MS 分析中，虽然二者的保留时间比较接近，但提供的 MS 信息明显不同。

3 中药质量标准研究

目前中药质量控制主要是对一些主要成分或特征性成分进行定性鉴别及含量测定。但大量研究表明，中药的药效并非是某几个“指标成分”或“主要成分”在起作用，而是多成分共同作用的结果。因此，对中药进行更为“全面”的成分分析是中药质量控制研究的必然趋势，中药指纹图谱技术即是基于此观点而兴起的一种半定量分析技术。然而，目前开展的指纹图谱研究大多数采用 HPLC/UV 分析方法，很难对其中的大多数指纹峰进行指认，导致指纹图谱难以与药物的活性直接联系起来，亦难以用于指导制剂工艺的优化。在应用 LC/MS 技术之前，色谱峰的指认必须有对照品，而大多数中药化学成分的对照品是很难获得的。LC/MS 技术则可以提供未知色谱峰丰富的结构信息，据此推导其可能的化学结构，从而很好地解决这一问题。

研究人员利用 LC/MS 联用技术对桂枝汤 A 部分及组成桂枝汤的五味单味药的 A 部分进行了多维全息化学特征谱的指认，对桂枝汤 A 部分产生双向调节作用的物质基础进行了初步讨论，结果发现双向调节与单向样品差别来源主要是在煎煮、提取过程中不同物质溶解率、萃取率的不同，使得各个物质在最终样品中含量的不同，导致了药效的不同。这提示了桂枝汤 A 部分的提取工艺的研究应作进一步的考察，建立切实有效的质量控制方法，以保证最终质量的稳定。

4 在药代动力学和药物代谢产物研究中的应用

药代动力学是应用动力学原理与数学处理方法，定量描述药物在体内的动态变化规律，研究通过各种途径进入人体的药物，其吸收（absorption）、分布（distribution）、代谢（metabolism）和排泄（excretion），即 ADME 过程，并且探讨药物在体内发生的代谢或者生物转化途径，进一步确证代谢产物的结构，研究代谢产物的药效或者毒性，使其结果为新药的定向合成、结构改造和筛选服务。

液质联用技术，由于其选择性强、灵敏度高（相对于传统的 HPLC 分析），目前应用于分析药物及其在各种复杂生物基质(全血、血浆、尿、胆汁及生物组织)中的代谢产物。不仅可以避免复杂、烦琐、耗时的样品前处理工作，而且能分离鉴定难于辨识的痕量药物代谢产物，尤其是串联质谱(QQQ)的应用，通过多反应检测(MRM)，可以提高分析的专一性，改善信噪比，提高灵敏度，从而快速方便地解决问题，带来了快速和高灵敏度的生物定量分析。

由于多数药物的代谢物保留了母体药物分子的骨架结构或一些亚结构，因此，代谢物可能进行与母体药物相似的裂解，丢失一些相同的中性碎片或形成一些相同的特征离子，用串联质谱分别进行中性丢失扫描、母离子扫描和子离子扫描，即可迅速找到可能的代谢物，并鉴定出结构。

尽管 QQQ 在药物生物转化与代谢产物鉴定上取得显著的贡献，但他的局限性在于四极杆质量分析器没有足够的质量准确度，不能给出母离子和子离子的元素组成，因此，用于结构鉴定有时不够明确。与 QQQ 相比，离子阱（TRAP）在 MS 和 MS/MS 的全扫描功能上更强，而且它的多级质谱测定(MSn)灵敏度较好，并能解释分子裂解过程。现在常常应用此功能进行代谢物鉴定。但是 TRAP 具有低质量截止点(1/3 效应)、碰撞效率低和定量分析性能较差等缺憾，而 Q-TRAP 不但可以克服这些缺点，而且可以选择母离子扫描和中性丢失扫描等。Q-TRAP 用于代谢产物是相对较新的方法，其组成相当于 QQQ 中的第 3 个 Q 用线性离子阱代替，可以得到更丰富的数据。Q-TOF 可以精确测定母体药物或代谢产物分子以及由 CID 产生的碎片离子的准确质量，从而获得其元素的组成，但只有当母离子不受元素组成相同的离子的干扰时，才可能用子离子的准确质量测定去做结构解析。QQQ 以及 Q-TOF 还有一个局限性是产生的 CID 图谱不能将一级子离子与二级或三级分解子离子区分开来，使图谱

解析变得困难。而 Q-TRAP 可以在质谱分析的每一阶段将母离子隔离并捕获，从而可以确定离子的亲缘关系，使代谢物的 CID 图谱的解释变得较为容易。

LC/MS/MS 在快速测定血浆样品中的药物浓度、研究人体药动学方面具有广泛的应用。Li X 等建立了同时测定人血浆中丹参 6 种水溶性成分的 LC/MS/MS 法，用电喷雾负离子质谱检测器，用 MRM 方式监测，结果 6 种成分能够相互分离，且在 8~2048ng/mL 内，线性关系良好，该法可用于丹参注射液在人体药代动力学研究。沈家骢等用 LC/MS 鉴定了新型抗镇痛剂 SPZ 247 在家兔体内羟基化及其结合型代谢物。用选择离子监测和多级全扫描质谱(MSⁿ)分析，确定了药物在体内的代谢途径和代谢物结构。杜宗敏等研究苯丙哌林在人体内的羟基化代谢过程，收集人单剂量口服 60mg 苯丙哌林 0~24 h 尿样，经固相萃取后用 LC/MSⁿ 检测羟基化代谢产物。结果在人尿中发现苯丙哌林的 5 种羟基化代谢产物和它们与内源性葡糖醛酸和硫酸的结合物，与代谢物对照品的液相色谱和质谱信息比较，确证了其中两种代谢产物的结构分别为 4-羟基苯丙哌林和 4-羟基苯丙哌林。苯丙哌林的羟基化代谢优先发生在芳环烷氧基对位，5 种羟基化代谢产物在尿中主要以葡糖苷酸或硫酸酯结合物形式存在。

5 非法掺假

近年来，中成药的降糖、壮阳、镇痛疗效似乎急剧上升，在很多人以为这些中成药疗效明显，而副作用却很小的时候，不法药品生产厂家在这些中成药中非法添加了化学物质，既迎合了国人喜欢中成药的用药习惯，又利用了西药见效快的特点，使有些疗效缓慢的纯中成药，具有了暂时的速效、高效、特效。然而，在中成药中非法添加化学物质，对人的身体危害巨大，例如，在壮阳的中成药里加入枸橼酸西地那非(“伟哥”成分)、他达那非、氟拉明或者甲磺酸酚妥拉明等西药，可能导致性功能减退或器官萎缩；在降压类中成药里添加氢氯噻嗪、利血平、盐酸可乐定、硝苯地平西药，长期不合理服用会导致抑郁症或肾病甚至死亡。

因此，各地药监部门已经在开展各种类型的打击“中成药非法添加化学物质”的专项或日常工作。随着不法之徒造假手段的翻新，对打假检验手段和方法的要求越来越高，各药检部门一般采用薄层色谱、液相色谱等进行初筛，而后用液质联用、气质联用等手段进行确证，建立了一系列分析方法。如药检部门的工作人员通过与对照品的色

谱保留时间、紫外吸收光谱图及质谱行为进行比较，对生命糖安胶囊中非法添加的西药格列美脲进行了定量测定和定性鉴别，获得了满意的结果。

食品安全

食品中的化学污染物包括：农药残留、兽药残留、添加剂、加工过程中的污染物、有毒或不洁的包装材料、环境污染、生物毒素、真菌毒素以及重金属等。对这些污染物的监测能力则是控制食品安全的关键所在。而在食品安全分析过程中的样品特点则为污染物的残留量多属于痕量或超痕量 ppb-ppg (10⁻⁹~10⁻¹⁵) 分析的浓度水平；被监控的组分多，如需要检测 100 种以上的农药残留。因此，此类分析对样品的制备方法要求较高，并对分析仪器的检测能力要求更为苛刻。

液质联用仪作为一种新型的现代仪器分析手段，因其高灵敏性、高准确性、高选择性、分析检测范围宽以及其定性、定量方面的强大功能等特点，在食品分析检测领域得到了广泛的应用，为确保食品质量安全起到了非常重要的作用。

目前，国外 LC/MS 在农残上的应用以分析苯脲、三嗪、氨基甲酸酯、氯苯氧酸及硝基酚为主。分析仪器主要使用 QQQ 和 Q-IT。定量分析使用 SIM。不同的农药分析需要选取不同的检测模式。一般说来，中性及碱性农药，如三嗪、氨基甲酸酯、有机磷、季胺盐农药、苯脲使用正离子(PI)检测，而酸性农药，如苯氧酸、磺酰脲使用负离子(NI)检测。有时两种模式同时使用。

有研究人员利用 LC/MS/MS，同时测定了家禽组织中 16 种磺胺。在经过一系列前处理步骤后，用 ESI/MS/MS 进行检测，外标法定量。16 种磺胺（磺胺甲噁二唑、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺氯哒嗪、磺胺甲基异唑、磺胺甲基嘧啶、磺胺吡啶、磺胺二甲异唑、磺胺甲氧嘧啶、磺胺邻二甲氧嘧啶、磺胺甲氧哒嗪、磺胺间二甲氧嘧啶、胺噻唑、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲氧嘧啶、磺胺苯吡唑）的线性范围为 0.2~120ng，线性良好，方法检出限（LLOD）为 1.0~12.0 μg/kg；方法定量限（LLOQ）为 2.0~24.0 μg/kg。

还有研究人员用 LC/MS/MS 方法建立了同时检测桔子中甲胺磷等 73 中农药的方法，分析时间短（30min），且在 10-200ppb 范围内线性良好。

去年的爆发了震惊中外的“三聚氰胺事件”后，科技部面向社会征集快速检测液态奶和奶粉中三聚氰胺的技术及产品。目前食品及饲料中三聚氰胺的检测有多种，但比较成熟的方法有高效液相色谱法（HPLC）、高效液相色谱-质谱法（LC/MS）、气相色谱-质谱法（GC/MS）3 种。LC/MS 法由于检测灵敏度高、前处理相对简单（不用衍生化）等优点，越来越多地被应用于“三聚氰胺”的检测中。

代谢组学

代谢组学是通过考察生物体系受刺激或扰动后(如将某个特定的基因变异或环境变化后)其代谢产物的变化或随着时间的变化，研究生物体系代谢途径的一种新技术。代谢组学以生物体液为研究对象，包括尿液、胆汁、血浆、组织提取液、脑脊液、精液、唾液、膀胱液等，力求分析生物体系中的所有代谢产物，整个分析过程应能尽可能地保留和反映总体代谢产物的信息。

代谢组学要求分析生物体系中所有的代谢产物，单一的分析技术难以满足这一要求。气质联用技术(GC/MS)具有高灵敏度、高重复性、可检库鉴定已知物等特点，其局限性是样品必须气化，且不能分析大分子、难挥发性物质和热不稳定性物质；核磁共振(NMR)对样品无损伤且重复性好，广泛应用于药物工业和病人的尿、血样分析，但其灵敏度不高，不能鉴定混合物；而液质联用技术(LC/MS)是具有高效、快速分离效能的 LC 与灵敏、准确的 MS 或 MSn 的结合，被广泛应用于难挥发性化合物、极性化合物、热不稳定化合物和大分子化合物(包括蛋白质、多肽、多糖、多聚物等)的分析，既可定性，也可定量，是最具前途的代谢组学的研究技术之一。目前，除了普通的液相色谱-质谱技术（LC/MS）外，毛细管柱液相色谱技术、超高效液相色谱技术（UPLC）、毛细管电泳技术（CE）、芯片纳升电喷雾质谱系统（chip/MS）等均应用于代谢组学的研究中。

有研究人员从尿样 HPLC 分析数据中寻找出能反应乳腺癌代谢特征的一组代谢物，再用 LC/MS/MS 联用技术鉴定其结构，找到四种生物标记物，并将其作为诊断模式特征变量，诊断率达到 90%以上。

超高效液相色谱(UPLC)具有快速、高灵敏度、高通量的特点，与质谱联用时不需要进行分流。分析时间的急剧缩短使代谢组学的相对高通量筛选成为可能。有研究人员基于 UPLC/TOF/MS 对尿中核苷和含有顺二醇结构的代谢产物进行分析，并以此区分正常人和癌症患者，为癌症诊断提供临床依据。

J.Granger 等应用毛细管柱 HPLC(oa)/ TOF/MS 对雌性和雄性 Zucker 大鼠尿液进行代谢轮廓分析，并将毛细管柱 HPLC 与常规柱 HPLC 相比较，表明毛细管柱 HPLC 较常规柱 HPLC 有更高的灵敏度，获得更大峰容量。毛细管柱 HPLC 进样量更少，可以使进入离子源的溶剂离子减少，故可以得到质量更好的质谱图，且实验结果表明在进样量更少的情况下毛细管柱 HPLC 仍然较常规柱液相色谱具有更好的灵敏度。

对复杂生物样品(如血浆)来说，用快速色谱技术分析得到的结果重现性不好。自动纳升喷雾灌注系统用一个全新的芯片纳升电喷雾系统已经成功地应用于很多领域。血浆经液液萃取后再经芯片灌注 MS/MS 分析，并与常规 LC/MS/MS 系统进行比较，结果表明前者的灵敏度是后者的 80 倍。

蛋白质组学

蛋白质组(Proteome) 概念是由澳大利亚科学家 Wilkins 等在 1994 年首先提出，它是指一个基因组、一个细胞或组织表达的所有蛋白质。蛋白质组学是后基因组时代研究的一个新领域，它是通过在蛋白质水平上对细胞或机体基因表达的整体蛋白质的定量研究，来揭示生命的过程和解释基因表达控制的机理。

在生物化学和细胞生物学的领域内，通常应用一维或二维聚丙烯酰胺凝胶电泳从生物样品中分离分析蛋白质。传统上分离后凝胶上的蛋白质，用适当的方法显色后可用免疫印记方法、氨基酸组成分析、Edman 降解反应的 N-端测序和内端测序对蛋白质进行鉴定。但是这些技术非常费时费事，而且灵敏度也不高。

80年代后期在有机质谱的发展中出现了历史性的巧合，同期出现了基体辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI/TOF/MS)和电喷雾电离质谱(ESI/MS)，打开了有机质谱分析研究生物大分子的新领域，并很快发展成为能在所有层次上分析研究蛋白质和其它生物分子的生物质谱学。MALDI/TOF/MS的肽质量指纹谱方法(PMF)具有高通量高灵敏度和操作简便等优点，已得到了广泛的应用，但它不适合分析蛋白质的混合物。与之相比 HPLC/ESI/MS/MS 虽然只有较低的高通量分析，但能取得更好的分析结果，而且适合分析蛋白质混合物和蛋白质复合物。

蛋白质在阳离子或阴离子 ESI 时，分别生成一系列 $[M + nH]^n+$ 或 $[M - nH]^n-$ 的多电荷离子，用一个简单的方程式能精确测出蛋白质的分子量，质量准确度达 0.01%或更好。现在可用软件将蛋白质的一组多电荷离子转换成通常的质谱图。

ESI/MS 主要用于测定多肽和蛋白质的分子量、氨基酸序列和肽图谱、双硫键、后转译修饰如糖基化、磷酸化以及蛋白质与小分子物质的非共价结合等方面。对蛋白和多肽而言，反相色谱法具有较高的分离效能，因其使用的多是易挥发的有机溶剂作流动相，故与 ESI 质谱有较好的匹配性。在采集蛋白质和肽的质谱数据时，经常需要考虑的问题是柱后修饰，通过柱后修饰可使 ESI/MS 的响应改善。柱后修饰的作用有：调节 pH 值以优化正或负离子检测；添加异丙醇以利于含水溶剂的去溶剂化并稀释缓冲盐以达到 ESI/MS 正常工作可接受的程度；添加醋酸钠以使缺乏或弱离子化的样品阳离子化，提高灵敏度；柱后分流，降低流速和柱后衍生化，以提高质谱响应等。

ESI/MS 的最重要进展是引入了纳电喷雾源(nano electrospray ionization source, nano ESI)，nano ESI 不仅提高了分析的灵敏度，而且少至 0.5 μ L 的样品溶液，可得到 30 多分钟的稳定喷雾，以致有充分的机会使 MS 的参数最佳化和进行许多串联质谱分析。近几年，各大质谱公司推出的 LC/Q-TOF/MS、LTQ-Orbitrap、LC/IT-TOF/MS 和 LC/Q-TRAP/MS 等也应用于蛋白质及多肽的分析中。