固相基底电喷雾电离质谱的原理及应用

胡斌^{1,2}, 姚钟平^{1,2,3*}

1. 香港理工大学应用生物及化学科技学系, 香港

2. 香港理工大学深圳研究院, 深圳市中药药学及分子药理学研究重点实验室(国家重点实验室培育基地), 深圳 518057

3. 长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室, 延边大学, 延吉 133002

*通讯作者, E-mail: zhongping.yao@polyu.edu.hk

收稿日期: 2017-07-13; 接受日期: 2017-09-26; 网络版发表日期: 2017-11-22

国家自然科学基金(编号: 81373369, 21405127)和香港研究资助局优配研究金(编号: PolyU5029/13P)资助项目

摘要 实际样品的直接质谱分析是质谱技术发展的重要趋势. 固相基底电喷雾电离质谱是使用固相材料(如金属材料、多孔材料)承载样品进行电离的一类技术, 可以直接分析各种形态的样品(如液态样品、黏性样品、固体样品、生物组织等), 具有不同于传统毛细管电喷雾电离质谱的分析特性. 近年来, 固相基底电喷雾电离质谱受到越来越多的关注, 并且已广泛地应用于生物、化学、药学以及食品等领域. 本文着重介绍了几种典型固相基底电喷雾电离技术的原理及其应用, 并且讨论了固相基底和溶剂在其中的作用以及固相基底电喷雾电离质的未来发展趋势.

关键词 质谱, 电喷雾电离, 固相基底, 直接样品分析

1 引言

质谱是众多分析技术中同时具备灵敏度高、特异性好、响应速度快的分析方法, 在诸多领域均有广泛的应用. 电喷雾电离和基质辅助激光解吸电离是两种质谱常用的软电离技术. 在传统的基质辅助激光解吸电离分析中, 样品在离子化中需要基质辅助以及在真空条件下进行, 对小分子的定性定量分析都有一定的局限性, 而且不能应用于敞开环境下的直接样品分析. 在传统的电喷雾电离质谱分析中, 制备好的溶液样品通过毛细管导入, 在高压电场下进行电喷雾电离, 然后进入质谱被检测而获得样品的定性定量信息. 在分析复杂样品时, 基质及其他组分产生的离子抑制效应会严重影响分析物的检测; 对于黏性、粉末和固体

块状等样品, 需要进行耗时耗力的样品预处理和色谱分离, 这些因素极大地限制了电喷雾电离质谱的应用. 因此, 发展直接分析复杂样品的质谱技术是当今质谱研究的热点和难点.

2004年, Cooks等^[1]发展了电喷雾解吸电离(DESI)技术, 在无需样品预处理的条件下, 成功地实现了对表面样品的直接电离, 并提出常压电离质谱(AIMS)的概念^[2]. 常压电离质谱技术泛指在常压及无需样品预处理的条件下能够直接对样品进行电离分析的质谱技术^[2-4]. 经过10多年的发展, 国内外已经出现了数十种常压电离技术, 包括基于激光解吸电离的技术, 如大气压基质辅助激光解吸电离^[5]; 基于等离子体电离的技术, 如直接实时分析(DART)^[6,7]; 基于电喷雾电离的技术, 如电喷雾萃取电离(EESI)^[8]. 这些技术基于不

引用格式: 胡斌, 姚钟平. 固相基底电喷雾电离质谱的原理及应用. 中国科学: 化学, 2017, 47: 1365-1378

Hu B, Yao ZP. Principles and applications of solid-substrate electrospray ionization mass spectrometry. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 1365-1378, doi: 10.1360/N032017-00116

同的电离原理, 实现各具特色应用, 对相关学科和领域的发展起到了重要的推动作用, 已有相关综述进行了介绍^[3,9-12].

固相基底电喷雾电离质谱是泛指使用固相材料承载样品直接产生电喷雾电离的常压电离技术. 用实心材料取代毛细管进行电喷雾电离可追溯到更早的时间. 在1999年, Shica等^[13]介绍了以铜线为基底的电喷雾电离, 直接获得各种样品的质谱图, 为复杂样品的直接电喷雾电离质谱分析提供了一个新的思路. 目前, 已发展了基于不同固相材料的直接电喷雾电离技术并应用于诸多领域. 本文将着重介绍几种固相基底电喷雾电离技术和装置, 分析和总结固相基底电喷雾电离各组成部分的角色和功能; 介绍相关技术典型应用的领域, 评述这些方法的特点并展望其可能的发展方向.

2 主要的几类固相基底电喷雾电离技术

2.1 基于金属材料的电喷雾电离

采用不同形状的金属材料已发展了多种电喷雾电离方法, 总结见表1. 金属线形成环, 滴加在环上的样品在电场下形成泰勒锥并产生电喷雾电离^[13], 如图1(a)所示. Hiraoka等^[14]发展了一系列探针式电喷雾电离(probe ESI, PESI), 如图1(b)所示, 金属探针沾取样品和提起金属探针接触高压电产生喷雾电离, 可以用于分析多种液体样品(如蛋白质溶液^[15]、饮料^[16]、果汁^[14]、尿液^[17,18]、血液^[17,19]、唾液^[17]和乳汁^[18]), 还能刺入植物组织(如谷物^[20]、蔬果^[20,21]、花卉^[22]和坚果^[23])和动物组织(如鼠脑组织^[24]、肝脏^[25-27]、结肠组织^[28]和肾脏^[19])中沾取样品的液体进行直接样品分析. 微米级直径的金属针还被开发用于生物组织样品微区域的采样, 实现质谱成像^[24], 最近的研究发展到了微米级直径的探针, 实现细胞水平的分析(见4.9节单细胞分析).

金属针除了用于直接沾取液态样品, 还能用于承载黏稠样品(如药膏^[29])和生物组织^[30,31]. Kerian等^[32]发展了一种挑针并提出样品采集和喷雾的接触-喷雾(Touch-Spray)概念, 成功地应用在生物组织、微生物和药物的检测. 此外, Ji等^[33]发展了采用圆珠笔尖作为电喷雾基底的技术. 这些研究结果显示了金属针技术的灵活性和应用的广泛性.

图1 几种典型金属材料的电喷雾电离装置. (a) 铜线^[13]; (b) 钛针^[15]; (c) 铝箔^[34] (网络版彩图)

铝箔由于具有经济易得和容易加工的优点, 可以选择不同试剂提取表面承载的液体样品、固体样品和粉末样品, 提取液在铝箔的凹槽口中喷出, 实现在线提取和分析, 装置如图1(c)所示^[34]. 铝箔表面具疏水性, 可以与疏水性的蛋白质结合而实现除盐. 此外, 金属片具有良好的导热性, 可以对样品进行热处理^[34].

如前所述, 金属表面光滑且具有疏水性, 因此金属表面的修饰是金属固相基底电喷雾电离的一个重要发展方向. 例如, Yu等^[41]腐蚀金属表面形成大量的微孔并提高了表面的亲水性. Gomez-Rios等^[43]采用C18材料提高了不锈钢片表面的疏水性, 使其具有富集功能. 类似地, Deng等^[44]通过将C18材料键合在钨针表面, 增强了钨针表面的疏水性并应用于痕量分析物的富集和分析.

2.2 基于多孔材料的电喷雾电离

这里介绍的多孔材料指表面具有一定微孔或由纤

表 1 基于金属材料的电喷雾电离

类型	基底材料	应用实例和分析特性	文献
金属线	铜线圈	主要用于承载液体样品包括小分子和大分子	[13]
	铂线圈		[35]
	铜线		[16]
	钛线		[36]
金属针	不锈钢针	沾取各类液体、黏稠物、湿样品中的液汁以及软体组织样品	[37]
	钨针		[38]
	圆珠笔尖		[33]
金属片	金箔	承载各类样品包括液体、黏稠物、固体粉末和块状固体等, 以及加热样品	[39]
	铝箔		[34]
	钢板		[40]
表面修饰金属	化学腐蚀不锈钢针	主要用于富集复杂样品(包括液体样品和生物组织)中痕量分析物	[41]
	化学腐蚀不锈钢针		[42]
	C18-PAH修饰不锈钢片		[43]
	C18修饰钨针		[44]
	氧化钨纳米线		[45]

维材料组织的非金属、非生物组织的固体材料, 如纸张、木签、有机聚合物、纺织品和碳纤维等. 如表2所总结的各种多孔材料, 实现各具特色的分析应用.

纸材料是典型的多孔材料, 如图2(a)所示, 样品置于剪切成三角形的纸面上, 滴加试剂并连接高压产生喷雾, 此方法具有结构简单、操作简便的特点, 可以直接分析液体、固体、黏稠态、粉末以及生物组织等^[46-51]. 液体样品或溶剂提取液在纸纤维中由于毛细作用产生流动并在电场下直接喷出产生电喷雾^[52-54]. 为降低离子抑制效应和提高检测分析物的灵敏度^[55], 纸材料的改性是纸喷雾发展和应用的一个重要策略. 例如, Zhang等采用多种材料改变纸表面的性质, 包括二氧化硅^[56]、金属有机骨架(MOFs)材料^[57]、氧化镁^[58]、铜基催化剂^[59]、氧化锆^[60]、硅树脂^[61]、金属粉末等^[61]. 其他课题组也在纸喷雾的改性方面取得了重要进展. 例如, 采用碳纳米管^[62]、硅烷^[63]以及尿素^[64]等修饰纸材料. 这些改性纸喷雾显著地降低了离子抑制效应, 提高了分析物的信噪比. 此外, 为提高某些低质子亲和势分析物的离子化效率, 通过快速化学反应, 发展了反应纸喷雾电离(reactive PSI, rPSI), 改善了分析物的离子化能力和检测鉴定能力^[65-67]. 为提高纸喷雾的分析速度, Shen等^[68]发展了高通量纸喷雾, 分析速度可达7 s/样品. 与纸材料不同, 木签电喷雾电离采用硬质

表 2 基于多孔材料的电喷雾电离

材料类型	基底材料	应用特性	文献
纤维	纸片	分析复杂样品, 容易进行表面修饰	[77]
	木签		[29]
	棉签	快速擦拭样品	[78,79]
	尼龙刷子		[80]
	碳纤维	分离功能	[81]
	纺织品	承载样品	[29]
聚合物	聚酯		[82-84]
	聚乙烯	主要分离和分离蛋白质	[82-84]
	聚氨酯(海绵)		[29]
吸附剂	凝胶		[85]
	TLC板	分离小分子, 商品化程度高	[86]
	SPME探针	富集小分子, 商品化程度高	[87]

木签材料, 木签可以直接插入样品中通过沾取样品或者样品直接滴加在木签上^[69], 如图2(b)所示. 与纸纤维的无方向性不同, 木质纤维紧密而且具有方向性, 液体在木签表面的毛细管作用, 顺着纤维方向快速流动并使木签导电产生电喷雾电离^[29]. 无需硬件改造, 常

图2 几种典型多孔材料的电喷雾电离装置。(a) 滤纸^[77]; (b) 木签^[69]; (c) TLC板^[86]; (d) SPME探针^[87] (网络版彩图)

规木质牙签可以直接耦合在商用纳升电喷雾电离装置上, 实现液体样品、粉末样品、黏稠样品和固体样品的快速定性或定量分析^[29,69,70]。研究表明, 以木质材料为探针的电喷雾电离质谱具有操作简便、分析速度快、应用范围广的特点。目前, 木质电喷雾电离质谱已经应用于多个领域^[71-74], 并发展了高通量木签电喷雾电离^[75,76], 显示出广阔的应用前景。

木签表面纤维素含有大量的羟基基团, 可以通过有机反应键合不同功能的基团。例如, Deng等^[72,88]发展表面疏水性修饰木签应用于富集复杂样品中的弱极性化合物。木签还含有弱极性的木质素, 能与弱极性化合物发生相互作用产生分离效应^[29]。与木签相比, 高分子聚合物组成的多孔材料如聚酯纤维和聚乙烯分离由于具有更大的疏水性, 对疏水性强的化合物具有更

强的相互作用^[82,83]而产生更好的分离能力^[84]。具有分离性能的纤维还有碳纤维材料^[81,89], 但是碳纤维作为基底产生的是化学电离或场电离, 不能电离蛋白质^[90]。使用棉签、竹签、尼龙刷等材料也能非常便捷地采集样品, 施加试剂产生电喷雾电离进行质谱分析^[78-80,91]。

薄层色谱(TLC)板也可以作为电喷雾电离的基底。早期的研究TLC板通过板后开槽加入流动相可以持续地洗脱分析物^[92]。最近发展的TLC电喷雾电离技术, TLC板上预分离的样品点剪切成三角形的小片再加试剂提取样品并产生喷雾电离^[93,94]。施加的试剂作为洗脱液和喷雾试剂, 样品逐个洗脱和喷出进入质谱检测^[86], 如图2(c)所示。最近, Zhang等^[95]采用滴加试剂同时采用静电诱导, 直接从每个样品点产生电喷雾电离。为实现大分子的分离, 常用的凝胶电泳材料在静电条件下可以实现凝胶条带内蛋白的喷雾电离^[85]。与表面修饰材料类似, 商品化的固相微萃取(SPME)探针也可以作为电喷雾电离基底直接分析富集的样品^[87], 如图2(d)所示。采用SPME探针插入装有试剂的毛细管中进行高效洗脱则可以产生更稳定的喷雾电离^[96,97]。

2.3 基于生物材料的电喷雾电离

生物材料包括动物组织和活体动植物均能作为电喷雾电离的基底, 如食源性的蔬菜瓜果和鱼肉禽蛋、药源性的中药材及科学研究用的实验动物。因此, 基于生物材料的电喷雾电离质谱分析在食品安全、药材质量控制以及动植物的生理病理研究等方面具有重要的作用。动植物组织被剪切成带有尖角的形状并连接高压电, 滴加试剂产生电喷雾电离, 如图3(a, b)所示。

目前, 对生物组织各个部分的直接分析已经展开了广泛的研究并取得重要的进展, 研究对象涵盖植物的各个部分, 如花、果、叶、茎、根和种子; 动物组织器官如肌肉、心、肝、脾、肺、肾、肠和骨等组织; 以及微生物组织如菌类蘑菇等, 总结见表3。这些生物组织可以作为电喷雾电离的基底, 立即产生样品的特征谱图, 实现快速分析。为实现活体生物的原位分析, 特别对活体生物内次生代谢物的监测, Hu等^[98]发展了诱导式的活体生物的直接分析。如图3(c, d)所示, 活体动植物接地, 而质谱进样口施加高压电诱导叶子尖端或者昆虫尾部尖端的代谢物, 特别是受刺激瞬间产生的代谢物电喷雾电离进入质谱进行分析(见活体分析部分)^[98]。

图3 生物组织与活体生物的电喷雾电离装置. (a) 植物组织^[30]; (b) 动物组织^[30]; (c) 活体植物^[98]; (d) 活体动物^[98] (网络版彩图)

3 固相基底电喷雾电离的工作模式

前面介绍的基于3类不同材料的电喷雾电离, 其基本原理都是通过固相基底产生喷雾电离, 从而引发复杂基体样品中待测物的离子化. 固相基底电喷雾电离可以概括为3个组成部分(图4): (1) 试剂, 作为辅助产生喷雾电离的溶剂(如甲醇), 也可以作为施加的液体样品(如尿液); (2) 基底, 可以是固体样品(如中药材), 也可以是支撑样品的基底(如金属针); (3) 电场, 电压可以施加在基底, 也可以施加在质谱进样口. 这些组成部分的应用非常灵活, 产生各具特色的应用研究.

表3 基于生物组织与活体生物的电喷雾电离

类型	基底	应用例子	文献
植物组织	花	木槿花	[99]
	果	新鲜西红柿	[100]
	叶	洋葱叶、菠菜叶、甜叶菊叶	[30,100]
	茎	马铃薯、洋葱、黄连	[30,100]
	根	人参、豆根	[100,101]
	种子	花生种子	[100]
动物组织	肌肉	牛肉	[30]
	心	猪心	[30]
	肝	猪肝	[30]
	脾	猪脾脏	[30]
	肺	人体肺脏	[31]
	肾	猪肾脏	[30]
微生物	真菌	蘑菇	[29]
	骨	猪肋骨	[29]
活体植物	长春花	叶子受热刺激	[98]
	椰菜花	叶子受机械刺激	[100]
活体动物	蝎子	受刺激尾部 喷毒液	[98]
	蟾蜍	蟾蜍受刺激耳 下腺喷毒液	[98]

图4 固相基底电喷雾电离示意图(网络版彩图)

因此, 深入理解各个部分的角色和工作模式对固相基底电喷雾电离技术的发展和應用十分必要.

3.1 试剂的角色

置于固相基底的除了样品, 还有试剂, 试剂与样品在电离过程中发生多种作用, 试剂的选择在应用分

析中具有关键作用,全面地理解试剂的角色和功能,对掌握固相基底电喷雾电离质谱技术具有重要意义。

3.1.1 基底的导电剂

为实现绝缘性材料如纸、干燥中药材、木签和高聚物等基底产生电喷雾电离,需要滴加导电的试剂来提高基底的导电性以及产生带电小液滴。常用的有甲醇、水和乙腈等,及其混合试剂。Hu等^[29]系统研究了木签的导电性。当甲醇滴加在干燥绝缘的木签时,木签立即成为电导体,表明溶剂极大地改善了木签的导电性。该研究进一步揭示试剂沿着木签的纹理方向在表面的微通道里快速扩散,解释了一旦试剂滴在干燥中药材上,可立即导电并产生喷雾。

3.1.2 分析物的提取剂/洗脱剂

由于实际样品中基质复杂,为选择性地提高目标化合物检测的灵敏度,可以优化滴加的试剂,从而对目标化合物进行选择性地提取。例如,Hu等^[30]通过对新鲜猪心组织的研究发现,不同试剂体系获得不同的信号响应,揭示了固相基底电喷雾电离质谱在分析复杂化合物的时候依赖于试剂的萃取。通过不同试剂的对比,可优化复杂基体中目标分析物的检测^[75,102,103]。这些研究表明,试剂的选择对样品的提取非常关键。

当复杂样品置于具有吸附功能的基底材料,如滤纸、木签、TLC板和SPME探针上时,滴加的试剂还可作为洗脱剂对样品进行洗脱。例如,Hu等^[29]以菠菜提取液为样品,揭示了试剂对样品选择性的洗脱。TLC板上的样品点可以选择合适的流动相对样品进行高效的分离和分析^[86,93~95]。与TLC类似,滴加在SPME探针上的试剂不仅需要洗脱样品,同时还需要辅助喷雾电离^[87,97]。此外,试剂对生物组织内部化合物的提取和电离也非常重要,Zhang等^[104]采用连续施加试剂的方式在生物组织进行持续提取和喷雾电离,结果显示提取物随着提取时间的延续而逐渐减少。这些研究表明,试剂的选择需要兼顾对分析物的洗脱(或提取)和分析物的离子化。

3.1.3 冷凝作用

在传统的毛细管电喷雾电离质谱中,非极性试剂(如己烷)由于电阻大在毛细管中不能产生电喷雾电离,通常被认为是“ESI非友好试剂”^[105],除非在非极性溶剂作为载体溶解浓度足够高的离子型化合物如离子

液体,才能在毛细管电喷雾中产生电离^[106]。然而,一系列的研究显示,非极性试剂可以在固相基底上产生电喷雾电离^[75,100,102,107]。非极性溶剂产生电喷雾电离的机理目前还不完全清楚,尤其是施加于非极性溶剂在不溶性分析物中^[107]。一些低沸点的非极性溶剂如戊烷,在敞开的环境中,施加于固相基底如纸材料上快速挥发,同时吸大量的热,产生制冷效果,在纸上凝聚大量的水甚至结冰,Li等^[107]提出分析物从冰中产生解吸电离的机制。最近,Hu等^[108]将蛋白质置于木签表面,采用烷烃试剂系统地研究了低沸点非极性试剂在固相基底的作用,揭示了烷烃快速挥发致冷-空气中水汽冷凝-固体样品溶解-喷雾电离的机制,而且电离效率与烷烃的挥发速度和空气湿度相关,揭示了固相基底电喷雾电离与周边环境的密切关系,以及固相基底电喷雾与传统毛细管电喷雾电离的区别。随着研究的深入,发展了自动施加试剂的方式,实现高通量分析^[68,75,76]。此外,结合质谱快速表征的特点,试剂还可以作为化学反应物在固相基底进行化学反应(见4.6节化学反应研究)。

3.2 固相基底的角色

随着固相基底电喷雾电离应用和研究的深入,固相基底材料的角色不仅是承载样品,而且还可能与样品产生相互作用。深刻理解固相基底的功能,对指导发展新型基底材料具有重要意义。

3.2.1 样品的分离

纸材料具有色谱分离功能,可以对样品进行快速分离^[77]。TLC板^[86,93]可以对样品进行更高效的分离和分析。除了这些典型的色谱材料,研究发现,其他材料如木签材料、聚酯材料和聚乙烯材料由于具有一定的疏水性,也具有分离功能,可以实现对小分子、大分子及其混合物的分离分析^[84]。因此,发展具有快速分离功能的固相基底电喷雾电离是一个重要的研究方向。

有趣的是,液体样品在金属针尖液滴表面也能产生分离效应。与多孔材料的分离机理不同,液滴表面的分离机理是不同分析物由于表面活性的差异在液滴表面被顺序地电离^[109],从而产生时间顺序的质谱图。例如,蛋白质盐溶液和蛋白质清洁剂溶液都可以观测到显著的分离效应^[15]。然而,在某些实际样品中的分离并不完全符合表面活性的规律^[109],其机理仍然有待深入研究。

3.2.2 样品的富集

根据固相基底与样品中的化合物发生相互作用的特性, 可以实现对复杂样品中某些化合物的选择性富集, 然后施加试剂进行洗脱和电离^[55,96]. 在早期的研究中, Kuo等^[110]采用固相微萃取(SPME)探针富集了水溶液中的痕量表面活性剂, 然后将SPME探针插入一个铜线圈上并滴加试剂直接产生电喷雾电离, 显示了采用SPME快速富集分析物和直接电喷雾电离质谱分析的潜力. Piri-Moghadam等^[111]发展了纳米结构聚吡咯的SPME探针用于富集生物体液中的痕量分析物, 样品消耗量低于10 μL , 定量检出限达到 ng/mL 水平. 基于商业化的SPME以及自制SPME为固相基底的电喷雾电离质谱正在迅速发展, 特别是在环境分析、代谢分析、食品安全等领域对小分子的检测具有广阔的应用前景.

3.2.3 样品加热

采用导热性好的材料作为电喷雾电离的基底, 可以实现对样品热反应的实时监测. 例如, 铝箔上表面承载液体样品并在出口产生喷雾电离, 而在铝箔下方对样品进行可控加热, 实现原位监测热效应对样品的影响. Hu等^[34]研究了热效应对蛋白质的影响. 此外, 加热还可以促进分析物在溶液中的扩散, Huang等^[112]研究了采用铝箔加热喷雾用于提高临床样品中药物的检测. 应该注意到的是, 这些热反应都是在敞开条件下进行的, 加热的温度不超过100 $^{\circ}\text{C}$, 加热时间也在数分钟内, 而且样品容易因为受热挥发, 因此需要足够的样品量.

3.2.4 化学反应的容器

固相基底材料还可以作为发生化学反应的容器, 实现原位监测反应物和生成物, 如蛋白质的热致变性过程^[34]. Yan等^[113]在纸喷雾上研究了一些温和的有机反应, 将反应物先后滴加在纸表面上, 同时产生电喷雾电离, 并通过监测反应物和产物的信号表征反应产物和研究反应动力学. 研究结果表明, 纸基底上发生的有机反应比在常规液相中更快, 这种促进有机反应的机理可能是由于溶剂的挥发加速了反应. 值得注意的是, 尽管铝箔和纸等类似材料具有一定惰性, 但是作为有机反应的基底仍有一定的局限性, 特别是在强酸强碱和高温的环境.

3.3 施加于固相基底的电压

对于大部分质谱仪器, 电压通常施加于固相基底一端, 而质谱进样口接地. 但是在某些质谱仪器中, 高压电可以施加在质谱锥口, 通过场诱导产生电喷雾电离. 这两种电喷雾电离模式原理相同, 产生的谱图也没有显著区别. 值得注意的是, 电压施加在质谱锥口, 可以便捷地通过控制基底尖端与质谱进样口的距离产生最佳的实验效果, 样品避免了接触高压电线, 而仅需接地即可诱导式地产生电喷雾电离, 在操作上具有极大便利, 可实现对生物活体的直接分析^[98,114], 以及诱导产生高通量喷雾电离^[76].

Usmanov等^[115]研究了采用脉冲电的PESI技术, 研究发现质谱图的质量严重依赖于脉冲时间, 并认为这与脉冲形成的泰勒锥有关. 此外, 发展了一种无需电压的纸喷雾电离(Zero-volt PSI, zvPSI)^[116-118], 该技术的电离原理是质谱进样口由于真空抽取产生的气动力破碎液滴样品产生离子, 电离效率较常规纸喷雾低.

4 固相基底电喷雾电离的应用

基于固相基底的电喷雾电离质谱技术正在快速发展, 多个课题组已从不同的角度评述了相关技术的应用进展. 例如, Zhang等^[50]综述了纸喷雾电离的应用; Lin等^[48]综述了纸喷雾的生物分析应用; Manicke等^[49]评述了纸喷雾电离质谱在生物流体分析的进展和挑战; 刘淑莹教授等^[119]评述了直接质谱技术在中草药研究中的应用; So等^[120]介绍了2014年前的几种典型的固相基底技术和应用; Klampfhe等^[51]较全面地介绍了2015年前固相基底技术及其应用. 因此, 本文简要介绍固相基底电喷雾电离质谱技术的典型应用.

4.1 食品安全

固相基底电喷雾电离质谱技术在食品安全检测方面具有快速、简便、准确、灵敏的特点. 在农药残留方面, 采用生物组织喷雾的方式, Hu等^[29]检测了菠菜叶子表面上喷洒乐果农药, 5 ng 乐果获得高信噪比的质谱图, 显示了很高的灵敏度. Malaj等^[121]检测了8种瓜果的皮和果肉中的5种农药, 检测限为2~25 ng/g , 满足欧盟检测要求. Madal等^[120]采用PESI-MS研究了乙酰甲胺磷和噻虫胺在翡翠木(*Crassula ovata*)从根部运输到茎和叶子的分布, 在叶子的检测限达到50 pg .

Yang等^[122]采用木签电喷雾电离质谱检测了果汁中的高效氯氟菊酯残留, 检测限为30 ng/mL.

在兽药残留检测方面, Zhang等^[123]采用纸喷雾电离质谱直接检测了肉类中的多种兽药包括克伦特罗、特布他林、沙丁胺醇和多巴胺等, 检测限达到1.0~5.0 ng/g. Hu等^[30]采用组织直接电离考察了猪肾脏药物残留的定性和定量检测. 由于农药和兽药残留分布在组织内部或表面, 直接电喷雾电离质谱方法在快速筛查方面具有直接、灵敏、高效、无需样品处理的优点, 但是在定量检测方面, 需要高效地提取出组织内的药物残留以便准确检测出实际含量. 在非法添加物方面, Hu等^[75]发展了高通量木签电喷雾电离质谱筛查了包括安神类、壮阳类和减肥类等共144种实际样品中的33种非法添加西药成分, 灵敏度达到ng/g水平, 满足实际筛查需求. Zhang等^[123]采用纸喷雾电离质谱检测了辣椒粉中添加的苏丹红II, III, IV和G, 牛奶中的三聚氰胺, 以及饮料中的塑化剂, 取得了满意结果. 在食物中有毒物质方面, Yang等^[122]采用木签电喷雾电离质谱筛查了火锅中多种有毒生物碱, 以及饮料中的精神药物, 检出限为30 ng/mL.

4.2 药物分析

固相基底电喷雾电离质谱技术在中药质量控制, 以及对合成药物有效成分的检测方面具有重要应用. 在中药材方面, Hu等^[30]直接分析了黄连药材, 获得的质谱图与常规质谱结果高度一致, 并且研究了南五味子和北五味子的异同以及何首乌在炮制前后的变化. Xin等^[124]采用相同的质谱分析系统区分鉴定了不同种属的麻黄. Wong等^[125]采用此方法鉴定了不同来源的天麻样品. Xin等^[126]采用木质电喷雾电离质谱法分析不同产地的粉末贝母. Hu等^[34]采用铝箔电喷雾电离质谱成功地检测了附子中多种生物碱和人参中氨基酸、糖和多种人参皂苷等成分. 这类方法操作简便, 分析速度快, 直接获得药材的质谱图, 为中药的质量控制提供了新的研究思路.

在合成药品方面, Hu等^[69]采用湿木签沾取阿莫西林粉末再滴加试剂进行快速分析, 直接获得阿莫西林成分的信号. Du等^[127]采用木签电喷雾电离质谱分析评估了清开灵口服液和颗粒的质量. Hu等^[29]采用钢针沾取了约2 μ L的酮康唑膏直接分析, 直接获得药效成分酮康唑和丙酸氯倍他索以及辅剂脂肪醇聚氧乙烯醚的信号. 此外, Hu等^[34]用铝箔直接分析特比萘芬药

膏, 药效成分特比萘芬以基峰的信号被检测. 这些研究表明, 固相基底电喷雾电离质谱可以对不同形态的药品进行直接分析.

4.3 环境分析

固相基底电喷雾电离质谱在环境分析方面也发挥了重要作用. Maher等^[65]采用纸喷雾电离质谱测定了水体污染物阿特拉津和四聚甲醛, 检出限小于0.1 ng/mL. Chen等^[128]采用纸喷雾电离分析检测了土壤中添加的药物、多肽、蛋白质等分析物. Reeber等^[129]采用纸喷雾电离质谱测定了水体和土壤提取物中三嗪类和酰胺类的除草剂, 检出限在ng/mL水平, 满足环保机构检测的要求. Deng等^[72]采用表面修饰的木签电喷雾电离质谱检测了水体中的8种全氟化合物(PFCs), 定性和定量检出限分别达到0.06~0.59 ng/L和0.21~1.98 ng/L. Deng等^[44]还进一步通过检测水生物大型溞体内的全氟辛烷磺酸(PFOS)和全氟辛烷羧酸(PFOA)含量, 研究了大型溞暴露在PFCs污染的水体中的生物富集效应. 目前, 固相基底电喷雾电离质谱主要应用在水体和土壤中污染物的检测. 通过适当的样品收集和处理, 固相基底电喷雾电离质谱将可能在固体废弃物和大气环境污染物方面具有广阔的应用前景.

4.4 刑侦分析

目前, 固相基底电喷雾电离质谱涉及刑侦样品的分析主要应用在人体体液(如血液、唾液和尿液等)中的毒品检测^[17,70,130]. 例如, Su等^[131]采用纸喷雾电离质谱定量检测了干血样中的毒品和药品(部分毒品亦是治疗药物), 包括海洛因、可卡因、甲基苯丙胺、羟考酮、丁丙诺啡, 定量检测限为0.5~16 ng/mL, 满足治疗检测的范围. 此外, Ferreira等^[132]采用纸喷雾电离质谱直接分析圆珠笔书写的笔迹, 通过油墨的特征谱图, 区分鉴定不同品牌的油墨, 而且评估了油墨成分的褪色变化规律, 因此可以应用于伪造文件的鉴定.

4.5 蛋白质研究

质谱技术是目前蛋白质学研究最具活力和潜力的技术之一. 固相基底电喷雾电离质谱在蛋白质分析方面具有常规电喷雾电离质谱没有的特色. 例如, 采用缓冲液作为试剂还可以检测到样品中具有天然构象的蛋白质^[103,133]. Hu等^[29]采用木签电喷雾电离检测了含盐的蛋白质溶液, 与ESI获得的质谱相比, 木签电喷

雾电离具有显著的除盐效果;进一步的研究表明,固相基底对混合蛋白质溶液还具有分离效果,这可能是由于蛋白质与基底具有相互作用^[84]. Mandal等^[15,109]研究了蛋白质-盐以和蛋白质-清洁剂体系的分析特性,表明固相基底电喷雾电离具有很强的耐盐性质. Han等^[62]发现采用碳纳米管修饰的纸喷雾电离可以原位萃取、解吸和电离凝胶中的完整蛋白质,显示其在分离分析蛋白质方面具有应用潜力. 最近的研究表明,采用非极性试剂作为试剂,可以直接检测复杂生物样品中具有天然构象的蛋白质^[108].

4.6 化学反应研究

在固相基底上还可以实现快速的衍生化反应,提高分析物的检测. 例如, Bag等^[134]在纸喷雾上采用4-氨基酚通过Mannich反应提高了低质子亲和势的脂肪族醛和芳香族醛的离子化. Zhou等^[67]采用过半胱胺原位衍生化鉴定了复杂样品中的痕量多环芳烃醌类化合物. Maher等^[65]采用纸喷雾通过酸催化促进四聚乙醛的离子化,提高了水体样品中四聚乙醛的测定. Mazzotti等^[66]采用原位衍生化分析检测了橄榄油中非甾类抗炎活性化合物. 固相基底电喷雾的电离质谱还可以进行实时监测反应的动态变化. 例如, Yan等^[113]在纸喷雾上研究了吡喃鎓盐与胺类的Katritzky反应. Chen等^[135]采用金属针刺入离心管中监测离心管中的化学反应. Hu等^[34]研究了肌红蛋白在不同温度下的构象变化,并通过考察溶菌酶在不同温度下的平均价态测定了溶菌酶的熔解温度(T_m). 固相基底电喷雾电离质谱表征化学反应方面具有独特的优势.

4.7 临床分析

质谱分析的精准定量定性特性在临床分析特别是在精准医疗方面提供了快速可靠的解决方案^[136]. 目前,固相电喷雾电离质谱的临床应用主要有对人体的体液(如血样、尿液、唾液等代谢物)和人体组织切片的直接分析,揭示疾病相关的信息,对生理病理研究和临床诊断具有重要意义. Yang等^[74]采用木签电喷雾电离质谱测定了苯丙酮尿症(PKU)患者尿液中的生物喋呤与新喋呤的比例,并用来参考诊断典型PKU和非典型PKU. Yang等^[102]采用医用棉签电喷雾电离质谱评估了婴儿胎粪中尼古丁的水平和产妇暴露烟草环境的关系. Wang等^[137]采用纸喷雾质谱分析了人体前列腺癌组织和正常组织,发现了一些卵磷脂和鞘磷脂生

物标记物可以用作早期病理检查. Wei等^[31]分析了38对人体肺鳞状细胞癌组织和相邻的正常肺组织的特征谱图,对癌症组织的鉴定率达到94.42%. 在临床质谱的小型化方面也取得重要进展^[138-140]. 例如, Ouyang等^[140]开发了纸喷雾装置耦合小型质谱进行现场分析,为临床分析提供了一个简单快速的方案.

4.8 活体分析

活体动植物细胞内成分的监测是理解生命过程的动态变化的关键手段. Liu等^[100]对活体花椰菜进行直接分析并采用机械刺激花椰菜,发现黑芥子硫苷酸钾与二糖的比例随刺激后的时间发生显著变化,揭示花椰菜在受到机械刺激时的一个化学过程. Hu等^[98]采用诱导电离实时监测了长春花叶子受热刺激的反应,长春花叶肉细胞内的单体长春质碱和文多灵受到刺激时迅速合成二聚体,同时叶子也迅速释放出单半乳糖基二脂酰甘油,揭示了长春花的一个应激反应,对理解长春碱的生物合成和生态功能具有重要意义. Hu等^[98]还对活体动物如蝎子和蟾蜍在受刺激时喷射出的毒液进行原位分析,揭示了其在体内的状态和组成,而收集的蟾蜍毒液在空气中快速氧化并由白色变成褐色而丢失某些信息,显示了原位活体的特色. 直接分析活体体内的物质,提供了一种原位实时、高灵敏度、高特异性及高效率的策略. 但是,活体质谱分析作为分析工具,特别是在定量检测方面,还需要进行深入研究.

4.9 单细胞分析

细胞体积微小,细胞内成分复杂且各种组分含量相差巨大. 质谱由于具有灵敏度高、特异性好等优点,在分子水平的单细胞分析方面极具潜力^[141-144]. 固相基底电喷雾电离质谱技术通过微探针取样,在单细胞质谱方面取得一系列重要成果. 例如, Gong等^[42]以微米级的钨丝探针插入单细胞提取细胞中的代谢产物,然后施加试剂产生电喷雾电离进行质谱分析,检测到单个洋葱细胞中的糖类、脂类和黄酮衍生物等多种成分,并且探索了细胞核和细胞质在亚细胞水平直接分析的可行性. Piri-Moghadam等^[111]采用SPME探针也研究了洋葱细胞. Yu等^[145]采用蚀刻金属对植物花瓣和叶子的单个细胞进行采样和分析,获得不同部位细胞的质谱图. Chen等^[146]采用探针作为产生电喷雾的基底,悬浮细胞液产生单个细胞滴落在探针尖端产生

喷雾电离, 通过细胞表面的磷脂筛查了8种细胞。目前, 固相基底电喷雾电离质谱对单细胞分析的灵敏度、重现性、定量检测方面还有待提高, 对大分子的检测方面仍然缺乏有效的策略。在未来一段时间, 单细胞质谱分析研究仍然是一个颇具挑战性的课题。

5 展望

近年来, 固相基底电喷雾电离质谱在技术发展和应用方面都取得了重要进展, 对样品在固相基底产生电喷雾电离的物理和化学过程的认识也越来越清晰, 对固相基底电喷雾电离各个组成部分的角色的理解也越来越深刻。在应用方面, 针对不同的需求, 对固相

基底电喷雾电离质谱技术进行了优化、改进以及与其他技术的耦合, 使其具备了良好的分析能力和广泛的应用范围, 适用于不同领域样品的分析。根据前面所述固相基底电喷雾电离各个部分的角色, 在固相基底电喷雾电离技术的工作方式、小型化设计和多功能化等方面, 尤其是对固相基底分离和富集功能进行创新, 有望开发出更加实用的技术与装置, 成为重要的研究工具。单细胞分析是一个新兴的研究热点, 高分辨率、高灵敏度的单细胞质谱技术将极大地推动相关学科的发展。创新地发展以活体生物为基底的质谱分析方法也将推动相关研究领域的发展。另一方面, 固相基底电喷雾电离质谱法虽有很高的灵敏度, 但在精确定量方面仍然有待改善。

参考文献

- 1 Takáts Z, Wiseman JM, Gologan B, Cooks RG. *Science*, 2004, 306: 471–473
- 2 Cooks RG, Ouyang Z, Takats Z, Wiseman JM. *Science*, 2006, 311: 1566–1570
- 3 Monge ME, Harris GA, Dwivedi P, Fernández FM. *Chem Rev*, 2013, 113: 2269–2308
- 4 Huang MZ, Yuan CH, Cheng SC, Cho YT, Shiea J. *Annu Rev Anal Chem*, 2010, 3: 43–65
- 5 Laiko VV, Moyer SC, Cotter RJ. *Anal Chem*, 2000, 72: 5239–5243
- 6 Gross JH. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406: 63–80
- 7 Ding X, Duan Y. *Mass Spec Rev*, 2015, 34: 449–473
- 8 贾滨, 张兴磊, 丁健桦, 杨水平, 陈焕文. 科学通报, 2012, 57: 1918–1927
- 9 Chen HW, Hu B, Zhang X. *Chin J Anal Chem*, 2010, 38: 1069–1088
- 10 冯鲍盛, 白玉, 刘虎威. 中国科学: 化学, 2014, 44: 784–788
- 11 罗志刚, 贺玖明, 刘月英, 李铁钢, 何菁菁, 张四纯, 张新荣, 再帕尔·阿不力孜. 中国科学: 化学, 2014, 44: 795–800
- 12 Yao ZP. *Mass Spectrom Rev*, 2012, 31: 437–447
- 13 Hong CM, Lee CT, Lee YM, Kuo CP, Yuan CH, Shiea J. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 1999, 13: 21–25
- 14 Hiraoka K, Nishidate K, Mori K, Asakawa D, Suzuki S. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21: 3139–3144
- 15 Mandal MK, Chen LC, Yu Z, Nonami H, Erra-Balsells R, Hiraoka K. *J Mass Spectrom*, 2011, 46: 967–975
- 16 Chen YC, Hu A. *Forensic Sci Int*, 1999, 103: 79–88
- 17 Saha S, Mandal MK, Hiraoka K. *Anal Methods*, 2013, 5: 4731–4738
- 18 Chen LC, Nishidate K, Saito Y, Mori K, Asakawa D, Takeda S, Kubota T, Terada N, Hashimoto Y, Hori H, Hiraoka K. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008, 22: 2366–2374
- 19 Mandal MK, Saha S, Yu Z, Yoshimura K, Takeda S, Hiraoka K. *Anal Methods*, 2015, 7: 2630–2635
- 20 Mandal MK, Ozawa T, Saha S, Rahman MM, Iwasa M, Shida Y, Nonami H, Hiraoka K. *J Agric Food Chem*, 2013, 61: 7889–7895
- 21 Rahman MO, Mandal MK, Shida Y, Ninomiya S, Chen LC, Nonami H, Hiraoka K. *J Mass Spectrom*, 2013, 48: 823–829
- 22 Yu Z, Chen LC, Suzuki H, Ariyada O, Erra-Balsells R, Nonami H, Hiraoka K. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2009, 20: 2304–2311
- 23 Petroselli G, Mandal MK, Chen LC, Hiraoka K, Nonami H, Erra-Balsells R. *J Mass Spectrom*, 2015, 50: 676–682
- 24 Otsuka Y, Naito J, Satoh S, Kyogaku M, Hashimoto H, Arakawa R. *Analyst*, 2014, 139: 2336–2341
- 25 Yoshimura K, Mandal MK, Hara M, Fujii H, Chen LC, Tanabe K, Hiraoka K, Takeda S. *Anal Biochem*, 2013, 441: 32–37
- 26 Yoshimura K, Chen LC, Yu Z, Hiraoka K, Takeda S. *Anal Biochem*, 2011, 417: 195–201
- 27 Yoshimura K, Chen LC, John H, Nakajima M, Hiraoka K, Takeda S. *Mass Spectrom*, 2014, 3: S0048–S0048
- 28 Mandal MK, Saha S, Yoshimura K, Shida Y, Takeda S, Nonami H, Hiraoka K. *Analyst*, 2013, 138: 1682–1688
- 29 Hu B, So PK, Yao ZP. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2013, 24: 57–65

- 30 Hu B, Lai YH, So PK, Chen H, Yao ZP. *Analyst*, 2012, 137: 3613–3619
- 31 Wei Y, Chen L, Zhou W, Chinglin K, Ouyang Y, Zhu T, Wen H, Ding J, Xu J, Chen H. *Sci Rep*, 2015, 5: 10077
- 32 Kerian KS, Jarmusch AK, Cooks RG. *Analyst*, 2014, 139: 2714–2720
- 33 Ji B, Xia B, Gao Y, Ma F, Ding L, Zhou Y. *Anal Chem*, 2016, 88: 5072–5079
- 34 Hu B, So PK, Yao ZP. *Anal Chim Acta*, 2014, 817: 1–8
- 35 Kuo CP, Yuan CH, Shiea J. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2000, 11: 464–467
- 36 Mandal MK, Yoshimura K, Chen LC, Yu Z, Nakazawa T, Katoh R, Fujii H, Takeda S, Nonami H, Hiraoka K. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2012, 23: 2043–2047
- 37 Chen LC, Yoshimura K, Yu Z, Iwata R, Ito H, Suzuki H, Mori K, Ariyada O, Takeda S, Kubota T, Hiraoka K. *J Mass Spectrom*, 2009, 44: 1469–1477
- 38 Yu Z, Chen LC, Mandal MK, Nonami H, Erra-Balsells R, Hiraoka K. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2012, 23: 728–735
- 39 Jeng J, Shiea J. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2003, 17: 1709–1713
- 40 Paine MRL, Barker PJ, Blanksby SJ. *Mass Spectrom Lett*, 2012, 3: 25–28
- 41 Yu Z, Chen LC, Mandal MK, Yoshimura K, Takeda S, Hiraoka K. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2013, 24: 1612–1615
- 42 Gong X, Zhao Y, Cai S, Fu S, Yang C, Zhang S, Zhang X. *Anal Chem*, 2014, 86: 3809–3816
- 43 Gómez-Ríos GA, Pawliszyn J. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 14503–14507
- 44 Deng J, Yang Y, Xu M, Wang X, Lin L, Yao ZP, Luan T. *Anal Chem*, 2015, 87: 9923–9930
- 45 Jeng J, Lin CH, Shiea J. *Anal Chem*, 2005, 77: 8170–8173
- 46 Carvalho TC, Oliveira IF, Tose LV, Vanini G, Kill JB, Neto AC, Machado LF, Ambrosio JCL, Lacerda V, Vaz BG, Romão W. *Anal Methods*, 2016, 8: 614–620
- 47 Yang Q, Wang H, Maas JD, Chappell WJ, Manicke NE, Cooks RG, Ouyang Z. *Int J Mass Spectrom*, 2012, 312: 201–207
- 48 Lin CH, Liao WC, Chen HK, Kuo TY. *Bioanalysis*, 2014, 6: 199–208
- 49 Manicke NE, Bills BJ, Zhang C. *Bioanalysis*, 2016, 8: 589–606
- 50 Zhang ZP, Liu XN, Zheng YJ. *Chin J Anal Chem*, 2014, 42: 145–152
- 51 Klampfl CW, Himmelsbach M. *Anal Chim Acta*, 2015, 890: 44–59
- 52 Salentijn GJJ, Permentier HP, Verpoorte E. *Anal Chem*, 2014, 86: 11657–11665
- 53 Meher AK, Chen YC. *RSC Adv*, 2015, 5: 94315–94320
- 54 Zhang C, Manicke NE. *Anal Chem*, 2015, 87: 6212–6219
- 55 Vega C, Spence C, Zhang C, Bills BJ, Manicke NE. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2016, 27: 726–734
- 56 Wang Q, Zheng Y, Zhang X, Han X, Wang T, Zhang Z. *Analyst*, 2015, 140: 8048–8056
- 57 Wang X, Zheng Y, Wang T, Xiong X, Fang X, Zhang Z. *Anal Methods*, 2016, 8: 8004–8014
- 58 Zheng Y, Zhang X, Bai Z, Zhang Z. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2016, 30: 217–225
- 59 Wang X, Zheng Y, Wang T, Yang H, Bai Z, Zhang Z. *ChemistrySelect*, 2016, 1: 3297–3305
- 60 Zheng Y, Wang Q, Wang X, Chen Y, Wang X, Zhang X, Bai Z, Han X, Zhang Z. *Anal Chem*, 2016, 88: 7005–7013
- 61 Zheng Y, Zhang X, Yang H, Liu X, Zhang X, Wang Q, Zhang Z. *Anal Methods*, 2015, 7: 5381–5386
- 62 Han F, Yang Y, Ouyang J, Na N. *Analyst*, 2015, 140: 710–715
- 63 Damon DE, Davis KM, Moreira CR, Capone P, Cruttenden R, Badu-Tawiah AK. *Anal Chem*, 2016, 88: 1878–1884
- 64 Liu J, He Y, Chen S, Ma M, Yao S, Chen B. *Talanta*, 2017, 166: 306–314
- 65 Maher S, Jjunju FPM, Damon DE, Gorton H, Maher YS, Syed SU, Heeren RMA, Young IS, Taylor S, Badu-Tawiah AK. *Sci Rep*, 2016, 6: 35643
- 66 Mazzotti F, Di Donna L, Taverna D, Nardi M, Aiello D, Napoli A, Sindona G. *Int J Mass Spectrom*, 2013, 352: 87–91
- 67 Zhou X, Pei J, Huang G. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2015, 29: 100–106
- 68 Shen L, Zhang J, Yang Q, Manicke NE, Ouyang Z. *Clinica Chim Acta*, 2013, 420: 28–33
- 69 Hu B, So PK, Chen H, Yao ZP. *Anal Chem*, 2011, 83: 8201–8207
- 70 So PK, Ng TT, Wang H, Hu B, Yao ZP. *Analyst*, 2013, 138: 2239–2243
- 71 Yang Y, Deng J, Yao ZP. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2014, 25: 37–47
- 72 Deng J, Yang Y, Fang L, Lin L, Zhou H, Luan T. *Anal Chem*, 2014, 86: 11159–11166
- 73 Yang Y, Deng J. *Anal Chim Acta*, 2014, 837: 83–92
- 74 Yang B, Liu F, Guo J, Wan L, Wu J, Wang F, Liu H, Huang O. *Anal Methods*, 2015, 7: 2913–2916
- 75 Hu B, Huang Y, Yin G, Zhang G, Zhang L, Wang T, Yao ZP. *Anal Methods*, 2016, 8: 6840–6846
- 76 Yang Y, Deng J, Yao ZP. *Anal Chim Acta*, 2015, 887: 127–137

- 77 Liu J, Wang H, Manicke NE, Lin JM, Cooks RG, Ouyang Z. *Anal Chem*, 2010, 82: 2463–2471
- 78 Pirro V, Jarmusch AK, Vincenti M, Cooks RG. *Anal Chim Acta*, 2015, 861: 47–54
- 79 Jarmusch AK, Pirro V, Kerian KS, Cooks RG. *Analyst*, 2014, 139: 4785
- 80 Liu JY, Chen PC, Liou YW, Chang KY, Lin CH. *Mass Spectrom*, 2017, 6: S0058
- 81 Liu J, Ro KW, Busman M, Knapp DR. *Anal Chem*, 2004, 76: 3599–3606
- 82 Wong MYM, Tang HW, Man SH, Lam CW, Che CM, Ng KM. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2013, 27: 713–721
- 83 Wong MYM, Man SH, Che CM, Lau KC, Ng KM. *Analyst*, 2014, 139: 1482–1491
- 84 Hu B, Yao ZP. *Anal Chem*, 2016, 88: 5585–5589
- 85 Qiao L, Tobolkina E, Liu B, Girault HH. *Anal Chem*, 2013, 85: 4745–4752
- 86 Hu B, Xin G, So PK, Yao ZP. *J Chromatogr A*, 2015, 1415: 155–160
- 87 Ahmad S, Tucker M, Spooner N, Murnane D, Gerhard U. *Anal Chem*, 2015, 87: 754–759
- 88 Deng J, Yu T, Yao Y, Peng Q, Luo L, Chen B, Wang X, Yang Y, Luan T. *Anal Chim Acta*, 2017, 954: 52–59
- 89 Ma B, Zou Y, Xie X, Zhao J, Piao X, Piao J, Yao Z, Quinto M, Wang G, Li D. *J Chromatogr A*, 2017, 1501: 1–9
- 90 Wu MX, Wang HY, Zhang JT, Guo YL. *Anal Chem*, 2016, 88: 9547–9553
- 91 Chen HK, Lin CH, Liu JT, Lin CH. *Int J Mass Spectrom*, 2013, 356: 37–40
- 92 Hsu FL, Chen CH, Yuan CH, Shiea J. *Anal Chem*, 2003, 75: 2493–2498
- 93 Kreisberger G, Himmelsbach M, Buchberger W, Klampfl CW. *J Chromatogr A*, 2015, 1383: 169–174
- 94 Himmelsbach M, Waser M, Klampfl CW. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406: 3647–3656
- 95 Zhang L, Shi J, Tang J, Cheng Z, Lu X, Kong Y, Wu T. *Anal Chim Acta*, 2017, 967: 52–58
- 96 Gómez-Ríos GA, Reyes-Garcés N, Bojko B, Pawliszyn J. *Anal Chem*, 2016, 88: 1259–1265
- 97 Yang BC, Fang SF, Wan XJ, Luo Y, Zhou JY, Li Y, Li YJ, Wang F, Huang OP. *Anal Chim Acta*, 2017, 973: 68–74
- 98 Hu B, Wang L, Ye WC, Yao ZP. *Sci Rep*, 2013, 3: 2104
- 99 Muller T, Cooks RG. *Bull Korean Chem Soc*, 2014, 35: 919–924
- 100 Liu J, Wang H, Cooks RG, Ouyang Z. *Anal Chem*, 2011, 83: 7608–7613
- 101 Chan SLF, Wong MYM, Tang HW, Che CM, Ng KM. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2011, 25: 2837–2843
- 102 Yang BC, Wang F, Yang X, Zou W, Wang JC, Zou Y, Liu FY, Liu H, Huang OP. *J Mass Spectrom*, 2016, 51: 1237–1242
- 103 Zhang Y, Ju Y, Huang C, Wysocki VH. *Anal Chem*, 2014, 86: 1342–1346
- 104 Zhang H, Zhu L, Luo L, Wang N, Chingin K, Guo X, Chen H. *J Agric Food Chem*, 2013, 61: 10691–10698
- 105 Jiang P, Lucy CA. *Anal Chim Acta*, 2015, 897: 45–52
- 106 Henderson MA, McIndoe JS. *Chem Commun*, 2006, 40: 2872–2874
- 107 Li A, Wang H, Ouyang Z, Cooks RG. *Chem Commun*, 2011, 47: 2811–2813
- 108 Hu B, Yao Z. Detection of native proteins by solid-substrate electrospray ionization mass spectrometry with nonpolar solvents. In: HKSMS Symposium 2017. Hong Kong, 2017. 3
- 109 Mandal MK, Chen LC, Hiraoka K. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2011, 22: 1493–1500
- 110 Kuo CP, Shiea J. *Anal Chem*, 1999, 71: 4413–4417
- 111 Piri-Moghadam H, Ahmadi F, Gómez-Ríos GA, Boyacı E, Reyes-Garcés N, Aghakhani A, Bojko B, Pawliszyn J. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 7510–7514
- 112 Huang H, Wu Q, Zeng L, Wan L, Lai S, Yin X, Huang J, Yang B, Liu J. *Anal Methods*, 2017, 9: 4282–4287
- 113 Yan X, Augusti R, Li X, Cooks RG. *Chempluschem*, 2013, 78: 1142–1148
- 114 So PK, Hu B, Yao ZP. *Mol Biosyst*, 2013, 9: 915–929
- 115 Usmanov DT, Hiraoka K, Ninomiya S, Chen LC, Wada H, Matsumura M, Sanada-Morimura S, Nakata K, Nonami H. *Anal Methods*, 2017, 9: 4958–4963
- 116 Wleklinski M, Li Y, Bag S, Sarkar D, Narayanan R, Pradeep T, Cooks RG. *Anal Chem*, 2015, 87: 6786–6793
- 117 Wei P, Bag S, Pulliam CJ, Snyder DT, Pielak RM, Cooks RG. *Anal Methods*, 2016, 8: 1770–1773
- 118 Motoyama A, Kihara K. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2015, 29: 1905–1916
- 119 黄鑫, 刘文龙, 张勇, 刘淑莹. 质谱学报, 2017, 38: 1–10
- 120 So PK, Hu B, Yao ZP. *Mass Spectrom*, 2014, 3: S0028
- 121 Malaj N, Ouyang Z, Sindona G, Cooks RG. *Anal Methods*, 2012, 4: 1913–1919
- 122 Yang B, Wang F, Deng W, Zou Y, Liu F, Wan X, Yang X, Liu H, Huang O. *Anal Methods*, 2015, 7: 5886–5890
- 123 Zhang Z, Cooks RG, Ouyang Z. *Analyst*, 2012, 137: 2556–2558

- 124 Xin GZ, Hu B, Shi ZQ, Zheng JY, Wang L, Chang WQ, Li P, Yao Z, Liu LF. *J Pharmaceut BioMed Anal*, 2016, 117: 492–498
- 125 Wong HY, Hu B, So PK, Chan CO, Mok DKW, Xin GZ, Li P, Yao ZP. *Anal Chim Acta*, 2016, 938: 90–97
- 126 Xin GZ, Hu B, Shi ZQ, Lam YC, Dong TTX, Li P, Yao ZP, Tsing KWK. *Anal Chim Acta*, 2014, 820: 84–91
- 127 Du Q, Deng J, Liu Y, Zhang X, Yang Y, Chen J. *Anal Methods*, 2015, 7: 4803–4810
- 128 Chen Y, Xu C, Xu F, Yang K, Wang Q, Zhao X, Wang Y, Chen B, Ding CF. *Anal Lett*, 2016, 49: 282–289
- 129 Reeber SL, Gadi S, Huang SB, Glish GL. *Anal Methods*, 2015, 7: 9808–9816
- 130 Li M, Zhang J, Jiang J, Zhang J, Gao J, Qiao X. *Analyst*, 2014, 139: 1687–1691
- 131 Su Y, Wang H, Liu J, Wei P, Cooks RG, Ouyang Z. *Analyst*, 2013, 138: 4443–4447
- 132 da Silva Ferreira P, Fernandes de Abreu e Silva D, Augusti R, Piccin E. *Analyst*, 2015, 140: 811–819
- 133 Martin NJ, Griffiths RL, Edwards RL, Cooper HJ. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2015, 26: 1320–1327
- 134 Bag S, Hendricks PI, Reynolds JC, Cooks RG. *Anal Chim Acta*, 2015, 860: 37–42
- 135 Yu Z, Chen LC, Erra-Balsells R, Nonami H, Hiraoka K. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2010, 24: 1507–1513
- 136 Ferreira CR, Yannell KE, Jarmusch AK, Pirro V, Ouyang Z, Cooks RG. *Clinical Chem*, 2016, 62: 99–110
- 137 Wang H, Manicke NE, Yang Q, Zheng L, Shi R, Cooks RG, Ouyang Z. *Anal Chem*, 2011, 83: 1197–1201
- 138 Espy RD, Teunissen SF, Manicke NE, Ren Y, Ouyang Z, van Asten A, Cooks RG. *Anal Chem*, 2014, 86: 7712–7718
- 139 Ma X, Ouyang Z. *TrAC Trends Anal Chem*, 2016, 85: 10–19
- 140 Li L, Chen TC, Ren Y, Hendricks PI, Cooks RG, Ouyang Z. *Anal Chem*, 2014, 86: 2909–2916
- 141 Yang Y, Huang Y, Wu J, Liu N, Deng J, Luan T. *TrAC Trends Anal Chem*, 2017, 90: 14–26
- 142 Armbrrecht L, Dittrich PS. *Anal Chem*, 2017, 89: 2–21
- 143 Zenobi R. *Science*, 2013, 342: 1243259
- 144 龚晓云, 熊行创, 张四纯, 方向, 张新荣. 中国科学: 化学, 2016, 46: 133–152
- 145 Yu Z, Chen LC, Ninomiya S, Mandal MK, Hiraoka K, Nonami H. *Analyst*, 2014, 139: 5734–5739
- 146 Chen F, Lin L, Zhang J, He Z, Uchiyama K, Lin JM. *Anal Chem*, 2016, 88: 4354–4360

Principles and applications of solid-substrate electrospray ionization mass spectrometry

Bin Hu^{1,2}, Zhong-Ping Yao^{1,2,3*}

¹ Department of Applied Biology and Chemical Technology, The Hong Kong Polytechnic University, Hung Hom, Kowloon, Hong Kong SAR, China

² State Key Laboratory of Chinese Medicine and Molecular Pharmacology (Incubation), Shenzhen Research Institute of The Hong Kong Polytechnic University, Shenzhen 518057, China

³ Key Laboratory of Natural Resources of Changbai Mountain and Functional Molecules, Ministry of Education (Yanbian University), Yanji 133002, China

*Corresponding author (email: zhongping.yao@polyu.edu.hk)

Abstract: Direct analysis of raw samples is one of the important trends for mass spectrometry. Solid-substrate electrospray ionization mass spectrometry (solid-substrate ESI-MS) uses solid substrates (e.g., metal materials, porous materials) for sample loading and ionization, allows direct analysis of various forms of samples (e.g., liquid samples, viscous samples, solid samples and biological tissue), and shows analytical features that are different from conventional capillary-based ESI-MS. In recent years, solid-substrate ESI-MS has attracted more and more attention, and has been widely applied for direct sample analysis in biological, chemical, pharmaceutical and food studies. In this review, the principles and applications of typical solid-substrate ESI-MS techniques were highlighted, and the roles of solid substrates and solvents as well as the future development of solid-substrate ESI-MS were discussed.

Keywords: mass spectrometry, electrospray ionization, solid substrate, direct sample analysis

doi: [10.1360/N032017-00116](https://doi.org/10.1360/N032017-00116)