



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108700552 B

(45) 授权公告日 2021.02.26

(21) 申请号 201680083219.X

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2016.03.09

G01N 27/62 (2021.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

H01J 49/10 (2006.01)

申请公布号 CN 108700552 A

H01J 49/16 (2006.01)

A61B 10/02 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.10.23

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 108780063 A, 2018.11.09

2018.09.05

CN 102956433 A, 2013.03.06

(86) PCT国际申请的申请数据

CN 101809706 A, 2010.08.18

PCT/JP2016/057457 2016.03.09

CN 201819898 U, 2011.05.04

(87) PCT国际申请的公布数据

CN 101113970 A, 2008.01.30

W02017/154153 JA 2017.09.14

CN 103635797 A, 2014.03.12

(73) 专利权人 株式会社岛津制作所

WO 2007126141 A1, 2007.11.08

地址 日本国京都府

WO 2000050880 A2, 2000.08.31

专利权人 国立大学法人名古屋大学

US 7335877 B1, 2008.02.26

(72) 发明人 财津桂 林由美 村田匡

审查员 卞庆娜

(74) 专利代理机构 上海立群专利代理事务所

权利要求书1页 说明书9页 附图2页

(普通合伙) 31291

代理人 杨楷 毛立群

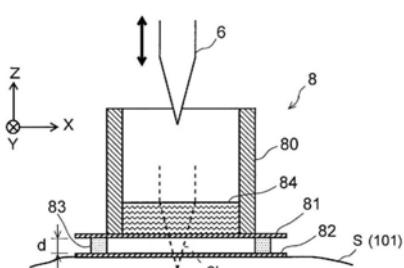
(54) 发明名称

在测量时成为掺杂物。

质量分析装置以及使用该装置的生物试样的分析方法

(57) 摘要

在PESI离子源中，在测量对象即肝脏(101)上载置溶剂供给部(8)，以探针(6)的前端通过该溶剂供给部(8)并刺入肝脏(101)的方式使该探针(6)在上下方向移动，由此在其前端采集试样。溶剂供给部(8)包括：容器部，在圆筒形状体(80)的底面开口张设有上部膜体(81)；下部膜体(82)，经由间隔件与上部膜体(81)大致平行地张设，容器部收容有溶剂(84)。由于探针(6)在上下移动时其前端通过溶剂(84)，溶剂充分地附着于试样，若对探针(6)施加高电压，试样中成分被离子化。从肝脏(101)渗出到上部的血液通过由探针(6)插通的孔而向下部膜体(82)周围扩散，不会混入容器部中的溶剂(84)。由此能够避免血液



1. 一种质量分析装置，具备离子源，所述离子源具备：导电性的探针；高电压产生部，向所述探针施加高电压；位移部，为了使试样附着在所述探针的前端，使在上下方向延伸地配置的所述探针或者被配置于该探针的下方的试样中的至少一方在上下方向上移动，

在通过所述位移部使试样的一部分附着在所述探针的前端后，通过所述高电压产生部向该探针施加高电压，由此利用电喷雾现象在大气压下使试样中的成分离子化，

其特征在于，所述质量分析装置还具备溶剂供给部，所述溶剂供给部配置在试样上方、且配置于在通过所述位移部使所述探针或者该试样中的至少一方移动时该探针的前端通过的位置，

该溶剂供给部具有：

(a) 容器部，在内部收容有溶剂，在上表面以及底面具有所述探针能够在其延伸方向上插通的开口，并且以封闭该底面的开口的方式设置有阻液性的第一膜体；

(b) 第二膜体，是与所述第一膜体具有规定间隔并设置于所述容器部的外侧的阻液性的膜体，并且在该溶剂供给部被配置在试样上方时，所述第二膜体的下表面与该试样的上表面接触。

2. 如权利要求1所述的质量分析装置，其特征在于，还具备试样台，所述试样台用于载置试样并能够在水平方向以及垂直方向上进行位置调节。

3. 如权利要求2所述的质量分析装置，其特征在于，还具备：

试样台驱动部，使所述试样台沿水平方向以及垂直方向移动；

控制部，根据来自外部的指示或者根据预先决定的程序控制该试样台驱动部的动作。

4. 如权利要求2所述的质量分析装置，其特征在于，在所述试样台设置有能够保持所述溶剂供给部的臂。

5. 如权利要求4所述的质量分析装置，其特征在于，还具备：

臂驱动部，使所述臂移动；

控制部，根据来自外部的指示或者根据预先决定的程序控制该臂驱动部的动作。

6. 一种生物试样的分析方法，使用权利要求1～5中的任一项所述的质量分析装置，其特征在于，

在将所述容器部收容有规定的溶剂而成的所述溶剂供给部设置在该生物试样上方的状态下，所述第二膜体的下表面与生物试样的测量对象部位的上表面接触，

通过所述位移部使所述探针或者所述试样中的至少一方移动，由此使该探针的前端通过所述容器部中的溶剂，进而贯通所述第一膜体以及第二膜体并到达所述测量对象部位，由此使试样的一部分附着于该探针的前端，

之后通过所述位移部使所述探针或者所述试样中的至少一方移动，由此使该探针的前端从所述测量对象部位脱离，再次使其通过所述容器部中的溶剂并将其拉升到规定位置后，通过所述高电压产生部向该探针施加高电压并将该探针的前端采集的试样离子化从而进行质量分析。

7. 如权利要求6所述的生物试样的分析方法，其特征在于，使用添加有抗凝血剂的液体作为所述溶剂。

质量分析装置以及使用该装置的生物试样的分析方法

技术领域

[0001] 本发明涉及质量分析装置以及使用该装置的生物试样的分析方法,更详细地,涉及具备利用探针电喷雾离子化法的离子源的质量分析装置和在使用该质量分析装置对处于活着状态的生物试样进行分析中优选的分析方法。

背景技术

[0002] 以往作为在质量分析装置中使测量对象即试样中的成分离子化的离子化法,提出有各种各样的方法并用于实际使用。虽然作为在大气压气氛中进行离子化的离子化法公知有电喷雾离子化(ESI)法,但作为近年来备受关注的利用该ESI的离子化法之一,还存在探针电喷雾离子化(PESI=Probe ElectroSpray Ionization)法。

[0003] 如专利文献1、非专利文献1等公开的那样,根据PESI法进行离子化的PESI离子源,包含:导电性的探针,前端的直径为数百纳米左右;位移部,为了使试样附着在该探针的前端而使该探针或者试样中的至少一方移动;高电压产生部,在探针的前端采集了试样的状态下将高电压施加至该探针。例如,在测量时,通过位移部使探针或者试样的至少一方移动,使该探针的前端接触试样或者稍微刺入,使微量的试样附着在探针的前端表面。然后,通过位移部使探针从试样脱离,从高电压产生部向探针施加高电压。于是,强电场作用在附着于探针前端的试样,发生电喷雾现象,试样中的成分分子一边脱离一边被离子化。

[0004] 一般而言,利用电喷雾现象的离子化与其他离子化法例如通过激光照射的离子化法等相比,离子化效率较高。因此,在PESI离子源中,能够有效地使微量的试样中的分子离子化。此外,能够例如不对从被检物采集的极微量的生物组织进行包括溶解或分散化等在内的任何前处理,而以原来的状态进行离子化。进而,通过改变探针刺入试样上的位置,能够对试样上的一维或者二维的区域中的多个部位依次执行离子化。由此,具有能够对一维或者二维区域的分布进行分析之类的优点。

[0005] 作为利用PESI离子源的质量分析装置(以下称为“PESI离子化质量分析装置”)的测量,而特别期待的是对活着的生物组织中的各种各样的成分的测量。即,如非专利文献1所记载的那样,例如,在麻醉下将活着状态的小白鼠以仰卧位载置在试样台上,并将探针直接刺入通过剖腹露出的生物组织(例如内脏)而采集细胞。此时,因为被采集的细胞极其微量,探针向生物组织刺入的刺入量也极少,所以能够将该组织的损伤抑制到最小限度。通过利用这样的测量,能够调查如下等的包含代谢途径在内的各种各样的生化反应循环的动态:例如,观察了在将糖酵解途径中生成的丙酮酸投喂给小白鼠等的实验动物后,肝脏组织中的乙酰辅酶A量随时间变化,并调查作为代谢途径之一的TCA(三羧酸)循环的动态等。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:日本特开2014-44110号公报

[0009] 非专利文献

[0010] 非专利文献1:竹田扇等8人,《质谱分析法与统计学习机组合的新肿瘤诊断支援装

置的开发》,岛津评论Vol.69, No.3.4,2013年3月

发明内容

[0011] 发明要解决的技术问题

[0012] 然而,通过以往的PESI离子化质量分析装置进行如上所述的生物试样的测量中存在如下的技术问题。

[0013] (1) 在PESI法中,为了通过施加高电压而生成带电液滴,需要试样是液体状。因此,通常在将探针刺入生物组织之前,将适当的溶剂滴入该生物组织中,采集溶剂以及微量的细胞。此时,由于从生物组织渗出的血液等混合在溶剂中,所以其成为一种掺杂物,从而可能难以观察目标成分。若试样处于活着的状态,则开始从生物组织渗出的血液等较多,因此在对活着的状态的被检物进行测量时,血液等的影响特别成为问题。

[0014] (2) 为了观察代谢等的生化反应随时间的变化,需要在一定程度的时间内重复对肝脏等的生物组织的相同部位进行测量。然而,如上所述,滴入生物组织中的溶剂的量存在限制,并且由于将生成的离子从大气压气氛向质量分析部输送的毛细管被加热,所以在其影响下,进行离子化的区域的温度也较高,溶剂容易气化。因此,难以进行长时间连续的测量。

[0015] (3) 如果从活着状态的生物组织取出的血液接触到空气,则在较短时间内凝固。因此,如果探针的表面附着血液,则其会缓慢地凝固,即使向探针施加高电压也难以产生来自目标成分的离子。其结果是可能难以重复地测量。

[0016] (4) 即使在麻醉下,活着状态的生物组织由于活体反应等而会移动。因此,即使在想要分别对将探针重复刺入生物组织的相同部位而采集的试样进行测量的情况下,探针的刺入部位可能会偏移从而损害测量的准确性。

[0017] 本发明是为了解决上述技术问题而完成的,其主要目的是提供一种PESI离子化质量分析装置以及使用该装置的生物试样的分析方法,在对处于活着状态的被检物的生物组织中的成分进行测量时,能够在一定程度的时间内持续进行准确的测量。

[0018] 用于解决上述技术问题的方案

[0019] 为了解决上述技术问题而完成的本发明的质量分析装置,作为离子源具备:导电性的探针;高电压产生部,向所述探针施加高电压;位移部,为了使试样附着在所述探针的前端,使在上下方向上延伸地配置的所述探针或者配置在该探针下方的试样中的至少一方在上下方向上移动,在通过所述位移部使试样的一部分附着在所述探针的前端后,通过所述高电压产生部向该探针施加高电压,由此利用电喷雾现象在大气压下使试样中的成分离子化,其特征在于,该质量分析装置具备溶剂供给部,该溶剂供给部配置在试样上方、且配置于在通过所述位移部使所述探针或者所述试样中的至少一方移动时该探针的前端通过的位置,

[0020] 该溶剂供给部具有:

[0021] (a) 容器部,在内部收容有溶剂,在上表面以及底面具有所述探针能够在其延伸方向上插通的开口,并且以封闭该底面的开口的方式设置有阻液性的第一膜体;

[0022] (b) 第二膜体,是与所述第一膜体具有规定间隔并设置于所述容器部的外侧的阻液性的膜体,并且在该溶剂供给部被配置在试样上方时,第二膜体的下表面与该试样的上

表面接触。

[0023] 此外,为了解决上述技术问题而完成的本发明的生物试样的分析方法,是使用上述本发明的质量分析装置的生物试样的分析方法,其特征在于,

[0024] 在将所述容器部收容有规定的溶剂而成的所述溶剂供给部设置在该生物试样上方的状态下,所述第二膜体的下表面与生物试样的测量对象部位的上表面接触,通过所述位移部使所述探针或者所述试样中的至少一方移动,由此使该探针的前端通过所述容器部中的溶剂,进而使其贯通所述第一膜体以及第二膜体并到达所述测量对象部位,由此使试样的一部分附着于该探针的前端,之后通过所述位移部使所述探针或者所述试样中的至少一方移动,由此使该探针的前端从所述测量对象部位脱离,再次使其通过所述容器部中的溶剂并将其拉升到规定位置后,通过所述高电压产生部向该探针施加高电压并使该探针的前端采集的试样离子化从而进行质量分析。

[0025] 本发明的质量分析装置,不限于用于对由离子源生成的离子进行质量分析的构成。即,根据质荷比将离子分离的质量分离器也可以是例如四极杆滤质器、飞行时间质量分离器、离子阱型质量分离器、傅立叶变换离子回旋共振质量分离器等的任一种。此外,也可以是夹着碰撞池而在前后具备质量分离器的串联型的构成,或用离子阱暂时捕获离子并使离子离解一次或多次后,利用该离子阱本身或者外部的质量分离器进行质量分析的构成。

[0026] 但是,因为离子源处于大致大气压气氛中,质量分离器通常置于高真空气氛中,所以需要多级差动排气系统等将离子从大气压下输送到高真空中的构成。

[0027] 在本发明的质量分析装置以及使用该装置的生物试样的分析方法中,溶剂被收容于容器部,在为了采集试样而使探针相对地上下移动时,该探针的前端在该溶剂中通过。因此,在试样采集前溶剂附着在探针的前端表面,进而在被探针的前端采集的试样的外表面也附着有溶剂。由此,在溶剂充分地附着于试样的状态下,向探针施加高电压,因此电场作用于试样中的成分溶出状态下的溶剂,能够使试样中的成分良好地离子化。此外,通过预先将充分量的溶剂收容于容器部,即使在一定程度较长的时间内进行测量,也能够避免溶剂匮乏。

[0028] 此外,因为在探针相对地上下移动时,探针的前端突破第二膜体,所以在探针被拉升的状态下,虽然很微小,但是在第二膜体中仍留有孔。并且,来自试样(生物试样)的血液等的液体通过该孔渗出。在本发明的质量分析装置中,溶剂供给部的第一膜体与第二膜体之间设置有规定的间隙,因此通过在第二膜体产生的孔而渗出来的液体积存在该间隙或者从间隙向外侧流出。因此,能够最小限度地抑制被收容于容器部的溶剂被血液等污染,能够防止因溶剂中包含的掺杂物的影响而导致的测量精度的降低。此外,由于在溶剂自身中血液难以混合,并且如上所述溶剂的量较多,所以也能够避免附着在探针前端的血液凝固。

[0029] 另外,一般而言,使用水或醇类作为溶剂,第一膜体以及第二膜体仅需要遮蔽它们即可,因为希望是探针前端能贯通的孔较小,所以膜体最好具有适度的弹性。因此,第一膜体以及第二膜体可以由以下各种各样的单一树脂材料或者组合了不同的树脂材料的复合树脂材料等构成:例如用于食品用保鲜膜的聚偏氯乙烯、聚乙烯、聚氯乙烯、聚甲基戊烯等。

[0030] 进而,在使用本发明的质量分析装置的分析方法中,通过将溶剂供给部放置在生物试样的测量对象部位的上方,从上方轻轻地按压该测量对象部位,因此测量对象部位变得难以移动,在重复测量时探针容易刺入到相同位置。由此,例如,在想要在一定程度较长

的时间内连续测量位于相同位置的细胞中的成分的情况下,能够提高测量精度。

[0031] 此外,在本发明的生物试样的分析方法中,优选使用添加了抗凝血剂的液体作为溶剂。作为抗凝血剂,例如能够使用肝磷酯等。由此,即使在溶剂中混入血液的情况下,也难以凝固,能够更可靠地防止离子化效率因探针前端的血液凝固而下降。

[0032] 此外,也可以构成为,在本发明的质量分析装置中,还具备试样台,所述试样台用于载置试样并能够在水平方向以及垂直方向上进行位置调节。

[0033] 根据该构成,在载置了试样的状态下,使试样台在水平面内适当移动,能够对试样上的任意位置进行测量。此外,在水平面内,例如在相互正交的X轴、Y轴方向上分别使试样台移动规定距离,并且重复进行测量,由此也能够对试样上规定的平面范围内的规定成分的分布等进行调查。此外,根据试样的大小等使试样台在垂直方向上移动,能够调整在探针下降时的、探针向试样刺入的刺入深度。

[0034] 此外,也可以构成为,在这样构成的质量分析装置中,还具备:试样台驱动部,使所述试样台沿水平方向以及垂直方向移动;控制部,根据来自外部的指示或者根据预先决定的程序控制该试样台驱动部的动作。

[0035] 即,根据该构成,通过预先设定试样上的测量范围或相邻的测量位置之间的距离等,控制部能够控制试样台驱动部的动作,并能够在上述测量范围内自动地执行测量。

[0036] 此外,也可以构成为,在本发明的质量分析装置中,在所述试样台设置有能够保持所述溶剂供给部的臂。

[0037] 根据该构成,例如,即使在为了对试样上的不同位置进行测量而使试样台移动的情况下,溶剂供给部也不会从试样上落下或位置偏移。此外,能够通过臂适当地调整溶剂供给部从上按压试样的力。因此,不会以过度的力按压试样,即使是一定程度较长时间的测量,也能够减轻施加给试样的压力。

[0038] 进而此外,也可以构成为,在该构成中,还具备:臂驱动部,使所述臂移动;控制部,根据来自外部的指示或者根据预先决定的程序控制该臂驱动部的动作。

[0039] 根据该构成,例如,在无需通过溶剂供给部进行溶剂的供给的情况下,能够使溶剂供给部从试样上方避开,以使溶剂供给部不妨碍测量。此外,能够进行如下这样的自动的测量:在规定位置将溶剂注入到溶剂供给部的容器部中,然后使溶剂供给部移动到试样的上方并执行测量,或者在测量结束后,使溶剂供给部移动到规定的位置而废弃该溶剂供给部。

[0040] 发明效果

[0041] 根据本发明的质量分析装置以及生物试样的分析方法,即使在对例如剖腹而露出的实验动物的生物组织等活着的状态下的生物试样进行测量的情况下,也能够减少溶剂气化或血液等掺杂物的影响,进而能够减少因血液凝固带来的影响等,能够在一定程度较长的时间内连续地进行高精度的测量。

附图说明

[0042] 图1是本发明的一实施例的PESI离子化质量分析装置的概略构成图。

[0043] 图2是本实施例的PESI离子化质量分析装置中的溶剂供给部的概略纵剖视图。

[0044] 图3是使用本实施例的PESI离子化质量分析装置,对剖腹后的小白鼠的生物组织进行测量时的状态的概略立体图。

[0045] 图4是另一实施例的PESI离子化质量分析装置中的试样台的概略立体图。

具体实施方式

[0046] 参照附图,对本发明的一实施例的PESI离子化质量分析装置以及使用该装置的生物试样的分析方法进行说明。图1是本实施例的PESI离子化质量分析装置的概略构成图。

[0047] 本实施例的PESI离子化质量分析装置是多级差动排气系统的构成,在离子化室1与分析室4之间具备真空度阶段性地提高的多个(在该例子中为2个)中间真空室2、3,所述离子化室1在大气压下对试样中的成分进行离子化,所述分析室4在高真空气氛中进行离子的质量分离以及检测。另外,虽然在图1中省略了记载,但一般而言,第一中间真空室2内通过回转泵被真空排气,第二中间真空室3以及分析室4内除了回转泵之外还通过涡轮分子泵进行真空排气。

[0048] 大致大气压气氛的离子化室1内,在其上表面配置有用于载置试样S的试样台7,在试样台7的上部空间由探针保持件5保持的金属性探针6,配置为在上下方向(Z轴方向)上延伸。安装有探针6的探针保持件5利用包括电机或减速机构或者致动器等的探针驱动部21而能够在上下方向(Z轴方向)上移动。此外,从高电压产生部20向探针6施加最大几kV左右的高电压。试验台7利用包括电机或减速机构等的试验台驱动部23而能够在水平的二个轴方向(X轴方向以及Y轴方向)和Z轴方向的三个轴方向上移动。由此,在探针6下降时,该探针6的前端接触的试样S表面上的位置能够在X-Y平面内任意移动。此外,根据试样S的大小使试样台7在Z轴方向上移动,能够适当地调整位于上升位置的探针6的前端与试样S上表面的距离,即探针6下降时向试样S刺入的刺入深度。

[0049] 在进行测量时,在试样S上方载置有后面详细描述的溶剂供给部8。另外,虽然在此未图示,但在离子化室1设置有门体,在打开了该门体的状态下,用户能够放置试样S或者将溶剂供给部8载置于试样S上。

[0050] 离子化室1内与第一中间真空室2内通过细径的毛细管即脱溶剂管10连通,通过脱溶剂管10的两端开口的压力差,离子化室1内的气体通过脱溶剂管10向第一中间真空室2内引入。第一中间真空室2内,沿离子光轴C排列的多张圆板状的电极板作为一个虚拟杆电极,在离子光轴C周围设置有被称为Q阵列的离子导向件11,所述Q阵列配置了四个虚拟杆电极。第一中间真空室2内与第二中间真空室3内通过形成在分流器12的顶部的小径的筛孔而连通。在第二中间真空室3内,设置有在离子光轴C的周围配置了八根杆电极的八极杆型的离子导向件13。在最后段的分析室4内,夹着碰撞池15而在其前后配置有前段四极杆滤质器14与后段四极杆滤质器17,该前段四极杆滤质器14与后段四极杆滤质器17在离子光轴C的周围配置了4根杆电极。此外,碰撞池15的内部配置有四极杆或者四级杆以上的多极杆型离子导向件16,后段四极杆滤质器17的后方配置有对与到达的离子的量相对应的信号进行输出的离子检测器18。虽然省略了各自的信号线的记载,但由电压产生部24分别将规定的电压施加至包括脱溶剂管10在内的各部件。

[0051] 为了对从试样S采集的一部分的试样执行质量分析,控制部25分别控制试样台驱动部23、探针驱动部21、高电压产生部20、电压产生部24等。此外,离子检测器18检测的检测信号被输入至数据处理部26,在此转换为数字数据之后,进行质谱或色谱的制作等规定的处理。此外,控制部25连接有作为用户界面的输入部27或显示部28。

[0052] 另外,一般而言,控制部25以及数据处理部26的至少一部分功能,将个人计算机作为硬件资源,能够通过在计算机上使预先安装于该计算机的专用的控制、处理软件工作来实现。

[0053] 图2是图1所示的溶剂供给部8附近的概略纵剖视图,图3是通过本实施例的PESI离子化质量分析装置从活着状态的小白鼠的生物组织采集细胞的一部分并进行分析时的概略立体图。

[0054] 首先,对溶剂供给部8的构成进行详细说明。

[0055] 溶剂供给部8包括:圆筒形状体80,上表面以及底面敞开并由合成树脂制造;上部膜体81,以密封该底面的开口的方式,液密地张设,并由聚偏氯乙烯构成;下部膜体82,在该上部膜体81的下方以隔着间隔件83而与该膜体81大致平行的方式张设,并由聚偏氯乙烯构成。上部膜体81对应于本发明中的第一膜体,下部膜体82对应于本发明中的第二膜体。此外,如图2、图3所示,圆筒形状体80与张设于该底面的上部膜体81,是在其内侧可收容溶剂84的容器,对应于本发明中的容器部。在此,作为该容器部的构成要素,虽然使用上表面以及底面的整体开口的圆筒形状体80,但也可以是上表面和底面被封闭而其一部分是开口的。

[0056] 上部膜体81与下部膜体82的间隔为间隔件83的厚度d。间隔件83例如是大致扁平的圆筒形状,在其壁面的适当位置设置有液体能够通过的开口即可。上部膜体81与下部膜体82都具有阻液性,进而优选具有适当的弹性。因此,在本实施例中,使用了聚偏氯乙烯作为上部膜体81与下部膜体82,但不限于此,例如能够使用聚乙烯、聚氯乙烯、聚甲基戊烯等适当的单一树脂材料或者将不同材料进行组合得到的复合树脂材料等。

[0057] 作为一例,圆筒形状体80的内径为9.4mm,高度为5.0mm。此外,上部膜体81以及下部膜体82的膜厚为11μm。此外,上部膜体81与下部膜体82之间的隔开距离d为1.0mm。此外,一般而言,溶剂84是水、醇类或者它们的混合物等。在该例子中,使用在100μL50%乙醇水溶液中添加了用于防止血液凝固的抗凝血剂的肝磷酯(0.5mg/mL)的溶剂。当然,只要圆筒形状体80能够构成上部膜体81与能够容纳溶剂的容器部,则其形状能够任意地变更。

[0058] 接着,对使用本实施例的PESI离子化质量分析装置、对活着的小白鼠的肝脏的细胞中的成分进行实时分析的情况下的步骤以及动作进行说明。

[0059] 如图3所示,用户将麻醉状态的小白鼠100剖腹,并以仰卧位载置在试样台7上。然后,在朝向上方露出的测量对象部位即肝脏101的上方,载置收容了溶剂84的溶剂供给部8。在像这样地载置有溶剂供给部8时,下部膜体82的下表面紧贴到小白鼠100的肝脏101。此时,也可以使用少量的粘接剂而将溶剂供给部8固定于肝脏101。另外,因为优选是尽可能地在执行分析之前加入溶剂84,所以最好首先将空的溶剂供给部8载置在肝脏101上方以后,在即将进行分析之前注入溶剂。

[0060] 如果用户在上述的准备结束之后从输入部27指示开始分析,则接收到该指示的控制部25为了执行分析而将控制信号发送至各部件。另外,如上所述,为了使试样进出等而在离子化室1设置有门体,通常如果门体不是完全地封闭的状态则不能开始分析,但在对实验动物本身那样较大的试样进行分析时,可能难以完全地关闭门体。因此,在本实施例的装置中,通过在输入部27进行规定的操作,例如即便在离子化室1的门体没有关闭的状态下,也就是即使在检测门体的关闭的开关未接通的情况下,也能够开始分析。

[0061] 如果分析开始,则在控制部25的控制下,探针驱动部21使探针6下降到其前端稍微刺入肝脏101(试样S)的位置(例如,图2中的虚线6'的位置),然后使该探针6升高到规定位置。在探针6下降时,该探针6的尖锐的前端在收容于溶剂供给部8的溶剂84中通过,进而分别突破上部膜体81以及下部膜体82并到达试样S。因此,在到达肝脏101之前,溶剂附着在探针6的前端表面,并处于被溶剂润湿的状态。并且,如果探针6的前端被刺入肝脏101中,则肝脏101的一部分的细胞附着在探针6的前端。当探针6被拉升时,探针6的前端再次在溶剂84中通过,所以在附着于探针6的前端的肝细胞的外表面也附着了溶剂。由此,附着于探针6的前端的肝细胞成为被溶剂包裹的状态,而细胞中的成分溶解到溶剂中从而成为液体状的试样。

[0062] 探针6被拉升到预定位置之后,高电压产生部20对探针6施加规定的高电压。另外,被施加于探针6的高电压的极性,依赖于测量对象即离子的极性。如果若探针6的前端被施加高电压,则较大的电场作用在附着于探针6的前端的液体状的试样上,通过库仑排斥力等,该试样中的成分在具有极化电荷的状态下脱离(即被电喷雾化)。在该过程中,该成分离子化。由此产生的离子如上所述地随着因压力差产生的气体的流动被吸入到脱溶剂管10中,从而被送入至第一中间真空室2内。

[0063] 如前所述,由于上部膜体81以及下部膜体82都具有适度的弹性,所以如果探针6被拉升,则探针6的前端贯穿而打开的孔在一定程度上缩小。但是,由于该孔没有被完全地阻塞,所以通过探针6的刺入,从肝脏101渗出的血液等通过该微小的孔漏出到下部膜体82上。上部膜体81与下部膜体82之间具有适度的间隙的空间,与该空间对应的液体在短时间内填满该空间而不会漏出。因此,漏出到该空间的血液等的液体在下部膜体82上向周围扩散,进而通过形成于间隔件83的开口,向间隔件83的外侧排出。由此,能够防止从肝脏101渗出的血液等的液体混入至溶剂供给部8的容器部中的溶剂84。当然,虽然在拉升探针6时附着在肝细胞上的血液等的液体混入至容器部中的溶剂84,但其量极少不会妨碍观察。

[0064] 如上所述,来自被送入至第一中间真空室2的试样的离子在由离子导向件11形成的高频电场中被会聚并且输送,经由分流器12顶部的筛孔向第二中间真空室3输送。进而,离子在由离子导向件13形成的高频电场被会聚并且向分析室4输送。从电压产生部24将在直流电压重叠了高频电压的电压施加至前段四极杆滤质器14,仅仅具有与该电压相对应的质荷比 m/z 的离子穿过前段四极杆滤质器14的长轴方向上的空间并向碰撞池15入射。氩气等作为碰撞气体被导入至碰撞池15内,入射到碰撞池15,离子与该气体接触而离解。通过该离解生成的产物离子在由离子导向件16形成的高频电场中会聚,离开碰撞池15,被导入至后段四极杆滤质器17。从电压产生部24也将在直流电压重叠了高频电压的电压施加至后段四极杆滤质器17,仅仅具有与该电压对应的质荷比 m/z 的产物离子穿过后段四极杆滤质器17的长轴方向上的空间并到达离子检测器18。

[0065] 例如,如果在前段四极杆滤质器14中,仅使具有特定的质荷比的离子通过,在后段四极杆滤质器17中,在规定的质荷比范围内进行质量扫描,则在数据处理部26中,能够得到反映各种产物离子的产物离子光谱,所述产物离子是通过使来自试样的具有特定的质荷比的离子离解而得到的。当然,除了产物离子扫描测量以外,可以进行前体离子扫描测量或中性丢失扫描测量、MRM测量,也可以不在碰撞池15中使离子离解而执行通常的扫描测量或SIM测量。

[0066] 例如,在想要观察给小白鼠投喂丙酮酸后肝脏中乙酰辅酶A量随时间的变化的情况下,只要以规定时间间隔反复进行如上所述的测量即可。在溶剂供给部8中准备了大量的溶剂84,即使在测量中途有一定程度的气化,溶剂84也不会匮乏而能够长时间地连续测量。此外,溶剂供给部8作为一种重物起作用,因此活着状态的肝脏101的动作受到制约,探针6的前端被反复地刺入到肝脏101的几乎相同的部位。由此,能够抑制反复测量时的测量位置的偏移,能够捕捉目标成分的准确的时间变动。

[0067] 在想要调查肝脏101上的规定的平面范围内的目标成分的分布的情况下,从输入部27预先设定该范围或X轴、Y轴方向的移动的步宽等的测量条件。控制部25根据该测量条件控制试样台驱动部23,在每次使探针6上下移动进行一次或多次测量时,使试样台7在X轴或Y轴方向上移动规定的步宽。通过反复进行此操作,可以对规定的平面范围内的多个测量点进行测量。

[0068] 图4是本发明的另一实施例的PESI离子化质量分析装置中的试样台的概略立体图。

[0069] 在上述实施例中,溶剂供给部8配置在测量对象部位的上方,但在该实施例的质量分析装置中,作为保持溶剂供给部8的保持部,在试样台7设置以垂直轴为中心而转动自如并且可上下移动自如的臂30。臂30在其前端具备握持圆筒形状体80的手柄31。臂30由包括电机等的臂驱动部32旋转驱动以及上下驱动。由此,例如使臂30动作,能够将溶剂供给部8轻轻压在测量对象部位上(图4中以附图标记8'所示的位置)。此外,在执行测量前,使溶剂供给部8移动至规定的溶剂注入位置,从而能够自动或手动地注入溶剂。此外,在测量结束后,通过使溶剂供给部8移动至规定的废弃位置而使溶剂供给部8落下,从而能够废弃已使用的溶剂供给部8。

[0070] 另外,上述实施例是本发明的一例,即便在本发明的主旨范围内进行适当的变形、修改、添加,也当然被本申请权利要求的范围所包括。

[0071] 例如,虽然上述实施例的PESI离子化质量分析装置是串联四极杆型的构成,但是上述的质量分离器等的构成当然不限定于此。

[0072] 附图标记说明

[0073] 1 离子化室

[0074] 2 第一中间真空室

[0075] 3 第二中间真空室

[0076] 4 分析室

[0077] 5 探针保持件

[0078] 6 探针

[0079] 7 试样台

[0080] 8 溶剂供给部

[0081] 80 圆筒形状体

[0082] 81 上部膜体

[0083] 82 下部膜体

[0084] 83 间隔件

[0085] 84 溶剂

- [0086] 10 脱溶剂管
- [0087] 11、13、16 离子向导器件
- [0088] 12 分流器
- [0089] 14 前段四极杆滤质器
- [0090] 15 碰撞池
- [0091] 17 后段四极杆滤质器
- [0092] 18 离子检测器
- [0093] 20 高电压产生部
- [0094] 21 探针驱动部
- [0095] 23 试样台驱动部
- [0096] 24 电压产生部
- [0097] 25 控制部
- [0098] 26 数据处理部
- [0099] 27 输入部
- [0100] 28 显示部
- [0101] 30 臂
- [0102] 31 手柄
- [0103] 32 臂驱动部
- [0104] 100 小白鼠
- [0105] 101 肝脏
- [0106] C 离子光轴
- [0107] S 试样

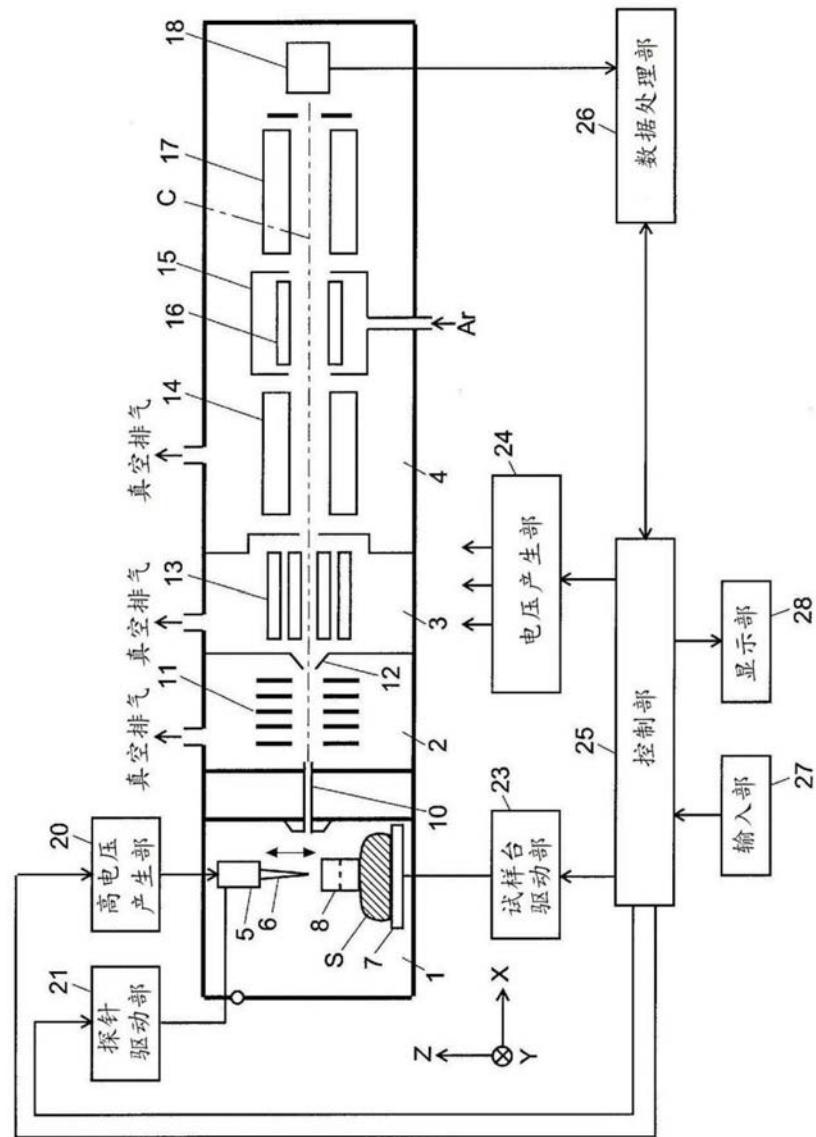


图1

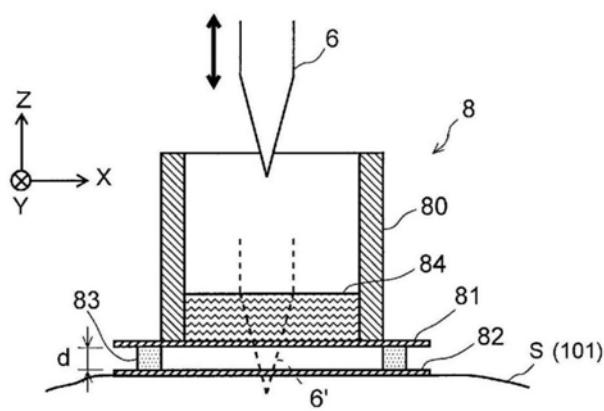


图2

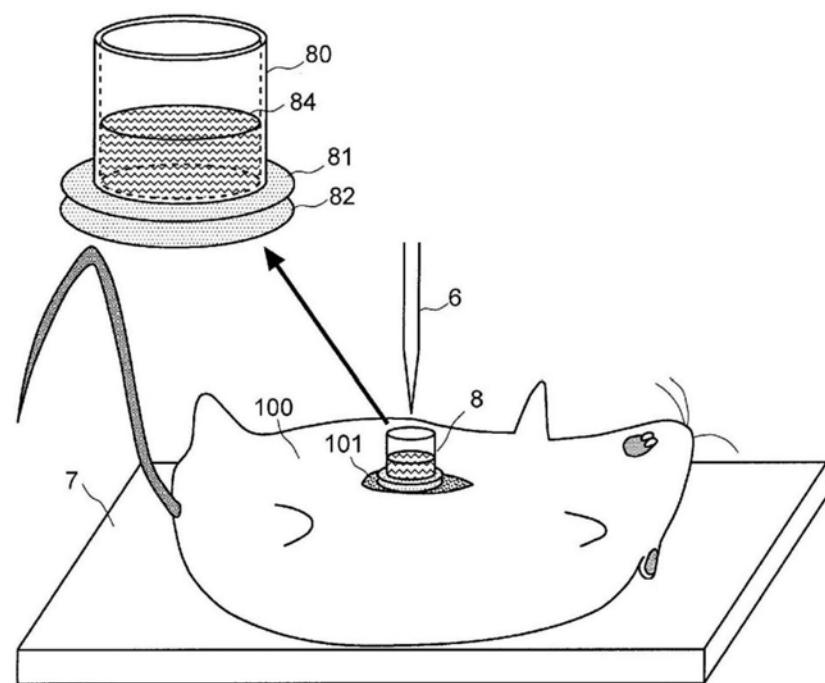


图3

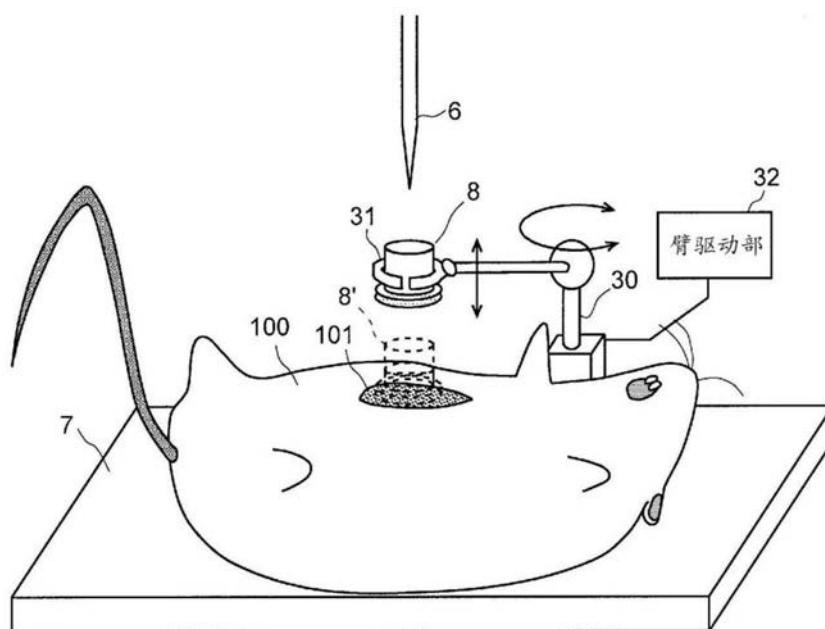


图4