



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103548111 B

(45) 授权公告日 2016. 08. 31

(21) 申请号 201280024256. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 05. 18

H01J 49/42(2006. 01)

H01J 49/38(2006. 01)

(30) 优先权数据

1108473. 8 2011. 05. 20 GB

(56) 对比文件

US 2007/0203652 A1, 2007. 08. 30,

EP 1298700 A2, 2003. 04. 02,

US 6555814 B1, 2003. 04. 29,

CN 101627455 A, 2010. 01. 13,

Mark Hardman, Alexander A. Makarov.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 11. 19

Interfacing the Orbitrap Mass Analyzer to an Electrospray Ion Source. 《Analytical Chemistry》. 2003, 第 75 卷 (第 7 期),

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/059299 2012. 05. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/160001 EN 2012. 11. 29

(73) 专利权人 塞莫费雪科学(不来梅)有限公司

地址 德国不来梅

审查员 刘艳

(72) 发明人 J-P·哈奇尔德 O·兰格

U·弗勒利希 A·外格豪斯

A·霍洛弥夫 A·马卡洛夫

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 姬利永

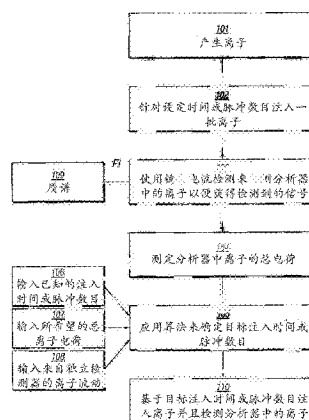
权利要求书3页 说明书13页 附图4页

(54) 发明名称

用于质量分析的方法和设备

(57) 摘要

在此提供一种质量分析的方法和一种质谱仪,其中一个批次的离子积累在一个质量分析器中;使用镜像电流检测来检测该质量分析器中所积累的该批次离子以便提供一个检测到的信号;基于使用来自该质量分析器中所积累的一个先前批次的离子的镜像电流检测所获得的一个先前检测到的信号使用一种算法来控制该质量分析器中所积累的该批次离子中的离子数目;其中该算法的一个或多个参数是基于使用位于该质量分析器外部的一个独立检测器所获得的离子电流或电荷的一个测量值进行调整的。



1. 一种用于质量分析的方法,包括:  
在质量分析器中积累第一批次的离子;  
使用镜像电流检测来检测该质量分析器中所积累的该第一批次离子,以便提供第一检测到的信号;  
从第一检测到的信号确定第一批次离子的总电荷或总离子含量;以及  
在质量分析器中积累第二批次的离子;  
其中该方法包括基于从第一检测到的信号确定的总电荷或总离子含量,使用一种算法来控制该质量分析器中所积累的第二批次离子中的离子数目;并且  
其中该方法包括基于使用位于该质量分析器外部的独立检测器所获得的未被注入到质量分析器中的离子的离子电流或电荷的测量值来调整该算法的一个或多个参数。
2. 如权利要求1所述的方法,其中该独立检测器包括一个静电计。
3. 如权利要求2所述的方法,其中该静电计包括一个收集板或法拉第杯。
4. 如权利要求2或3所述的方法,其中该静电计是一个差分静电计以便降低噪声拾取,该静电计包括两个输入端,其中一个输入端接收该离子电流或电荷并且另一个输入端不接收该离子电流或电荷。
5. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中该质量分析器是一个傅里叶变换质量分析器。
6. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中该质量分析器是选自下组:FT-ICR室、静电阱、静电轨道阱以及RF离子阱。
7. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中包括在检测时间期间,使用镜像电流检测来检测该质量分析器中所积累的第二批次离子,以便提供第二检测到的信号,其中第一检测到的信号是在一个先前检测时间期间获得,其中该先前检测时间的持续时间比该检测时间的持续时间短。
8. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中包括在检测时间期间,使用镜像电流检测来检测该质量分析器中所积累的第二批次离子,以便提供第二检测到的信号,其中第一检测到的信号是在一个先前检测时间期间获得,其中该先前检测时间的持续时间与该检测时间的持续时间相同。
9. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中该算法的一个或多个参数的调整包括以如从该独立检测器所测定的总离子含量与如从该第一检测到的信号所测定的总离子含量的比率来缩放从该第一检测到的信号所测定的总离子含量。
10. 如权利要求9所述的方法,其中该总离子含量是针对一个选择的质量范围进行测定的。
11. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中多个离子被脉冲至该独立检测器。
12. 如权利要求1所述的方法,其中第一批次和第二批次的离子从一个离子注入装置被积累在该质量分析器中。
13. 如权利要求12所述的方法,其中该离子注入装置包括一个线性离子阱。
14. 如权利要求13所述的方法,其中该离子注入装置包括一个弯曲的线性离子阱。
15. 如权利要求12至14中任一项所述的方法,其中控制该质量分析器中所积累的该第二批次离子中的离子数目控制或避免该离子注入装置中的空间电荷效应。

16. 如权利要求12至14中任一项所述的方法,其中该算法确定用于将多个离子注入到该离子注入装置中的一个目标注入时间和/或用于将多个离子注入到该离子注入装置中的一个目标离子脉冲数目以便由此控制该质量分析器中所积累的离子的数目。

17. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中使用该独立检测器测量离子电流或电荷的频率小于从该质量分析器中的多个批次离子获得多个检测到的信号的频率。

18. 如权利要求17所述的方法,其中使用该独立检测器的离子电流或电荷的测量之间的周期是从1至10秒。

19. 如权利要求中1至3任一项所述的方法,其中使用该独立检测器测量离子电流或电荷是与使用镜像电流检测来检测该质量分析器中所积累的一个批次的离子同时进行的。

20. 一种质谱仪,包括:

质量分析器,包括用于使用镜像电流检测来检测来自该质量分析器中所积累的第一批次的离子的第一信号的多个检测电极;

位于该质量分析器外部的独立检测器,该独立检测器用于测量未被注入到该质量分析器中的多个离子的离子电流或电荷;以及

控制安排,该控制安排可操作来基于检测到的第一信号使用一种算法来控制该质量分析器中所积累的第二批次离子中的离子数目,其中该算法的一个或多个参数是基于使用该独立检测器所获得的离子电流或电荷的测量值可调整的。

21. 如权利要求20所述的质谱仪,其中该独立检测器包括一个静电计。

22. 如权利要求21所述的质谱仪,其中该静电计包括一个收集板或法拉第杯。

23. 如权利要求21或22所述的质谱仪,其中该静电计是一个差分静电计以便降低噪声拾取,该静电计包括两个输入端,其中一个输入端接收该离子电流或电荷并且另一个输入端不接收该离子电流或电荷。

24. 如权利要求20至22中任一项所述的质谱仪,其中该质量分析器是一个傅里叶变换质量分析器。

25. 如权利要求20至22中任一项所述的质谱仪,其中该质量分析器是选自下组:FT-ICR室、静电阱、静电轨道阱以及RF离子阱。

26. 如权利要求20至22中任一项所述的质谱仪,其中该控制安排是可操作的以便将该质量分析器中所积累的第二批次离子中的离子控制在一个选择的质量范围中。

27. 如权利要求20至22中任一项所述的质谱仪,进一步包括在该质量分析器上游的一个质量选择器。

28. 如权利要求20所述的质谱仪,进一步包括一个注入装置用于将离子注入到该质量分析器中以便在该质量分析器中积累第二批次离子。

29. 如权利要求28所述的质谱仪,其中该注入装置包括一个线性离子阱。

30. 如权利要求28或29中任一项所述的质谱仪,其中该注入装置包括一个弯曲的线性离子阱。

31. 如权利要求28或29中任一项所述的质谱仪,其中该注入装置是可操作的以便将多个离子以脉冲形式喷射至该质量分析器和该独立检测器。

32. 如权利要求28或29中任一项所述的质谱仪,其中该注入装置具有一条轴线并且是可操作的以便将多个离子从该注入装置与该轴线正交地喷射至该质量分析器或将多个离

子从该注入装置轴向地喷射至该独立检测器。

33. 如权利要求28或29中任一项所述的质谱仪,其中该独立检测器是位于该注入装置的下游。

34. 如权利要求28或29中任一项所述的质谱仪,其中该控制安排是可操作的以便控制该质量分析器中所积累的第二批次离子中的离子数目以控制或避免该注入装置中的空间电荷效应。

35. 如权利要求28或29中任一项所述的质谱仪,其中该算法确定用于将多个离子注入到该注入装置中的一个目标注入时间和/或用于将多个离子注入到该注入装置中的一个目标离子脉冲数目。

36. 如权利要求20至22中任一项所述的质谱仪,进一步包括一个反应室或碰撞室。

37. 一种测定一个质量分析器中所存储的离子的总电荷的方法,该方法包括:

在该质量分析器中积累第一批次的离子;

使用镜像电流检测来检测在该质量分析器中所积累的该第一批次离子,以便提供第一检测到的信号;

从第一检测到的信号来确定该第一批次离子中的总电荷或总离子含量;

使用位于质量分析器外部的独立检测器,测量未被注入到质量分析器中的第二批次离子的离子电流或电荷;以及

控制随后在质量分析器中积累的第三批次离子的离子数量,包括基于从第一检测到的信号确定的总电荷或总离子含量使用算法,并且还基于使用位于该质量分析器外部的独立检测器所获得的离子电流或电荷的测量值来调整所述算法的一个或多个参数。

## 用于质量分析的方法和设备

### 发明领域

[0001] 本发明涉及质谱法领域,并且具体地说采用离子的镜像电流检测的质谱法,如使用FT-ICR室和静电阱(包括静电轨道阱)的FT质谱法。

### [0002] 发明背景

[0003] 许多类型的质谱仪采用离子的镜像电流检测。这类谱仪通常采用所检测的镜像电流的傅里叶(Fourier)变换来产生频谱和/或质谱,因此得名傅里叶变换质谱法(FTMS)。这类质谱仪典型地采用离子捕获装置,使用这些离子捕获装置需要控制离子阱中的离子群以便限制空间电荷效应。

[0004] 显然,在FTMS中希望在质量分析器中积累尽可能多的离子以便改进所收集的数据的统计状况。然而,这一点与以下事实冲突:存在由空间电荷效应引起的在更高离子浓度下的饱和。这些空间电荷效应限制质量分辨率并且影响质量精确度,从而导致质量并且甚至强度的不正确指定。

[0005] 积累在一个离子阱内的总离子丰度可以通过如在US5,107,109和W02005/093782中针对RF线性阱详细描述自动增益控制(AGC)来进行控制。首先,在一个已知的时间周期上积累离子并且进行快速的总离子丰度测量。获悉时间周期和阱中的总离子丰度允许选择随后离子填充的适当填充时间以便在该阱中产生最优离子丰度。

[0006] 已经提出了多种另外的方式来控制阱内的离子群。例如,对于如在US5,572,022和US6,600,154中所描述的RF离子阱来说,已经提出恰在分析扫描之前包括一个预扫描以便提供一个反馈用于自动地控制用于将离子引入到阱中供分析扫描用的选通或填充时间。还已经提出了使用如US5,559,325中的众多的预扫描的外推用于类似的目的。在W003/019614中所披露的另一种方法中,已经提出了使用具有三重的四极杆安排的静电计型检测器来测量传输模式中的离子通量用于确定随后的分析扫描的填充时间。在FT-ICR的情况下,已经在US6,555,814中提出了一种方法,该方法包括将离子预先捕获在一个外部积累装置中,随后在电子倍增器上进行检测。

[0007] 在FTMS的情况下,该仪器可以被配置成使用镜像电流检测用于测定进入到质量分析器中的离子电荷。在转移至FT质量分析器之前,这些离子典型地首先被捕获在一个注入装置(如一个线性阱)中,并且可以使用在该质量分析器中所测定的离子电流以使得该注入装置中的离子数目被控制以便避免其中的空间电荷效应。例如,这种方法(在一些情况下连同接口连接的线性阱中的自动增益控制(AGC)一起)用于来自赛默飞世尔科技有限公司(Thermo Fisher Scientific)的许多Orbitrap™静电阱仪器中,其中短持续时间的预扫描(“AGC预扫描”)用于离子电流的估算。

[0008] 希望改进FTMS中离子数目测量的精确度,尤其是使用镜像电流检测。

### [0009] 发明综述

[0010] 针对这个背景,本发明在一方面提供一种质量分析的方法,该方法包括:

[0011] 在一个质量分析器中积累一个批次的离子;

[0012] 使用镜像电流检测来检测在该质量分析器中所积累的该批次离子,以便提供一个

检测到的信号；

[0013] 其中该方法包括基于使用来自该质量分析器中所积累的一个先前批次的离子的镜像电流检测所获得的一个先前检测到的信号使用一种算法来控制该质量分析器中所积累的该批次离子中的离子数目；并且

[0014] 其中该方法包括基于使用位于该质量分析器外部的一个独立检测器所获得的离子电流或电荷的一个测量值来调整该算法的一个或多个参数。

[0015] 本发明在另一方面提供一种质谱仪，该质谱仪包括：

[0016] 一个质量分析器，包括用于使用镜像电流检测来检测来自该分析器中所积累的一个批次的离子的一个信号的多个检测电极；

[0017] 一个位于该质量分析器外部的独立检测器，该独立检测器用于测量还未被注入到该质量分析器中的离子的离子电流；以及

[0018] 一个控制安排，其可操作来基于使用来自该质量分析器中所积累的一个先前批次的离子的镜像电流检测所获得的一个先前检测到的信号使用一种算法来控制该质量分析器中所积累的该批次离子中的离子数目，其中该算法的一个或多个参数是基于使用该独立检测器所获得的离子电流或电荷的一个测量值可调整的。该质谱仪优选包括用于将离子注入到该质量分析器中的一个注入装置以便在该质量分析器中积累该批次离子；

[0019] 本发明在仍然另一方面中提供一种测定一个质量分析器中所存储的离子的总电荷的方法，该方法包括：

[0020] 在该分析器中积累一个批次的离子；

[0021] 使用镜像电流检测来检测在该分析器中所积累的该批次离子，以便提供一个检测到的信号；并且

[0022] 基于使用镜像电流检测所获得的检测到的信号来测定在该分析器中所积累的该批次离子中离子的总电荷；

[0023] 其中该方法包括基于使用位于该分析器外部的一个独立检测器所获得的离子电流或电荷的一个测量值来调整所测定的离子的总电荷。

[0024] 本发明被设计用于应用于在其中使用离子的镜像电流检测的质量分析器，例如 FTMS 分析器。该镜像电流检测器需要进行校准以便在预扫描中测量离子的绝对数目。这可以通过测量因用于将离子注入到该 FT 分析器中的注入装置（如一个线性阱）中离子数目增加而由该注入装置的饱和所引起的饱和效应来间接地进行。例如，在 Orbitrap™ FT 质量分析器的情况下，该信号倾向于越来越慢地增加直到它达到饱和。使用这些观察到的饱和和效应，可以校准该仪器以使得它以线性测量方案进行操作。然而，这种校准是依赖于该仪器的传输和性能的，这是所不希望的。例如，它取决于从线性阱至轨道阱分析器的传输和该仪器内选通离子束的质量、供给至该线性阱注入装置的 RF 的线性度和透镜设置以及其他因素。实验已经发现，虽然这种校准在大多数情况下起作用，但是存在以下情况：预扫描可能提供错误的结果。例如，这可能在以下情况下发生：如果检测到的信号快速衰减或展示出一个节拍结构（例如对于大量蛋白质来说），或如果存在仅具有一些强峰的一种极端复杂的矩阵（如例如在蛋白质组学领域中发生的）。此外，一个低分辨率预扫描中的接近相邻峰可能会相互干扰。在这类情况下，AGC 预扫描可能不能够精确测定离子数目。

[0025] 本发明实现比单独使用镜像电流检测更精确地测量该质量分析器中所存储的一

个批次的离子的总电荷(或总离子含量),例如,它实现使用来自该质量分析器的镜像电流检测所获得的一个先前检测到的信号以更高精确度用于控制在积累一个后续批次的离子中所使用的填充或注入时间;该先前检测到的信号可以是来自一个短的预扫描抑或全长分析扫描。本发明通过使用来自一个独立检测器(如一个电荷测量装置)的积分离子电流(总离子电荷)的绝对测量值有效地调整来自该镜像电流检测的测量值来实现总离子电荷测定中的这种改进,从该独立检测器可以获得该先前批次中的这些离子的总电荷(因此总离子含量)的更精确的测定。本发明因此仍然使用来自该镜像电流检测的测量值,该测量值例如包括有用的质谱信息,但是该测量值通过使用来自一个独立检测器的离子电流的更精确的测量值进行调整。有利地,由该独立检测器进行的测量可以偶尔而不是针对每个分析扫描进行。本发明因此实现使用一种增强的自动增益控制(AGC)来控制多个后续批次的离子的离子含量。本发明通过采用一种算法来控制该质量分析器中所积累的一个后续批次的离子中的离子数目来实施该改进,该算法是基于使用该质量分析器中的镜像电流检测所获得的一个先前检测到的信号,其中该算法的一个或多个参数是基于使用一个独立检测器所获得的离子电流或电荷的一个测量值进行调整的。

[0026] 如在以下所更详细地描述,可以另外出于质谱仪中的其他有益用途的目的(如优化和诊断目的)采用该独立检测器。

[0027] 本发明涉及采用离子的镜像电流检测的质谱法,如FT质谱法。该质量分析器因此包括多个检测电极以便检测由该质量分析器中离子的振荡所诱导的一个镜像电流。本发明特别适用于在其中具有捕获体积的质量分析器,其中这些离子可以被捕获并且优选以一种频率振荡,该频率取决于这些离子的质-荷比并且可以使用镜像电流检测来进行检测。该质量分析器典型地是一个捕获质量分析器,尤其是一个FT质量分析器,其中优选的实例是FT-ICR室和静电阱,包括(例如)静电轨道阱。在多个更优选的实施例中,该质量分析器是一个静电轨道阱,其中离子基本上沿一个轴线在一个静电场中进行谐振荡,同时绕沿该轴线对准的一个内部电极进行轨道运动,如来自赛默飞世尔科技有限公司的Orbitrap™质量分析器。Orbitrap™质量分析器的详细信息可以在美国专利号5,886,346中找到。该质量分析器最优选地是具有沿一个轴线安排的一个内部电极和沿该轴线间隔开并且围绕该内部电极的两个外部检测电极的一个静电轨道阱。使用这类分析器,已经发现该分析器中用于自动增益控制(AGC)的预扫描用于测定总离子电荷的已知用途可能提供错误的结果。例如,虽然不受任何理论束缚,但据信这可能在以下情况下发生:如果该检测到的信号快速衰减或展示出节拍结构(例如对于大量蛋白质来说),或如果存在仅具有一些强峰的一种极端复杂的矩阵(如例如在蛋白质组学领域中发生的)。在这类情况下,AGC预扫描可能不能够精确测定离子的数目。本发明解决了这种缺点。

[0028] 然而,一般来说,并且在上述的情况下,该质量分析器可以是选自以下组的任何分析器:FT-ICR室、静电阱(具有开放或闭合类型)、静电轨道阱(如Orbitrap™分析器)、RF离子阱(如3D离子阱或线性离子阱)、飞行时间(TOF)质量分析器等等。

[0029] 这些离子可以是正离子抑或负离子,并且可以是单电荷的抑或多电荷的。

[0030] 从在该质量分析器中使用镜像电流检测检测到的信号,可以由此获得一个质谱,典型地使用傅里叶变换。本发明优选包括控制该质量分析器中积累的一个批次的离子中的离子数目(即离子含量)以便获得一个分析质谱(分析扫描)。

[0031] 本发明包括针对给定的检测时间(先前检测时间或测试注入时间)使用镜像电流检测来检测先前检测到的信号。该先前检测时间可以基本上与用于在分析扫描中检测该批次离子的检测时间相同(例如在该先前检测信号是来自一个先前分析扫描的情况下),或经常优选小于其(例如在该先前检测信号是来自所谓的短的预扫描的情况下)。在一些情况下,有可能该先前检测时间大于用于在该分析扫描中检测该批次离子的检测时间,例如当使用一个先前分析扫描来提供该先前检测到的信号并且该先前分析扫描具有比后续分析扫描更长的检测时间时。当该先前扫描本身是一个分析扫描时,那么可以通过不进行预扫描来节省时间。

[0032] 短的预扫描的重复频率可以是与分析扫描的重复频率相同或小于其,典型地相同。例如,短的预扫描可以在每个分析扫描之前进行。

[0033] 优选地,该算法中所使用的先前检测到的信号是来自该质量分析器中前一个批次的离子的检测到的信号。例如,在使用短的预扫描的情况下,就在每个分析扫描之前进行短的预扫描。这在当这些条件如在快速色谱法中快速变化时是有用的,例如不稳定的电离或脉冲离子解吸方法。

[0034] 在一些实施例中,本发明可以在一个分析扫描中使用镜像电流检测来检测一个批次的离子与在一个短的预扫描中使用镜像电流检测来检测一个批次的离子之间交替,其中该方法可以使用该算法以便基于一个先前短的预扫描(优选地,前一短的预扫描)针对每个分析扫描控制该质量分析器中所积累的离子的数目。

[0035] 在一些其他实施例中,本发明可以基于一个先前分析扫描使用该算法来针对一个后续分析扫描控制该质量分析器中所积累的离子的数目。

[0036] 在又其他实施例中,对于一些分析扫描来说,本发明可以基于一个先前短的预扫描使用该算法来控制该质量分析器中所积累的离子的数目,并且对于其他分析扫描来说,该方法可以基于一个先前分析扫描使用该算法来控制该质量分析器中所积累的离子的数目。

[0037] 该先前检测到的信号优选地用于测定该分析器中该先前批次中的这些离子的总离子含量(或离子数目)。所测定的总离子含量然后可以用于该算法中以便控制该质量分析器中随后所积累的离子的数目。优选地,该算法中所使用的先前检测到的信号和相关的测定的总离子含量是来自该质量分析器中前一个批次的离子的那些。

[0038] 该算法优选地确定用于将离子注入到该质量分析器中的一个注入装置的设置。具体地说,该算法优选地确定用于控制一个注入装置中所存储的离子的数目的设置,这些存储的离子是用于注入到该质量分析器中的。可以包括一台计算机的控制安排优选地控制该注入装置并且因此使用该算法改变用于该注入装置的设置。该算法可以确定用于将离子注入到该注入装置中的注入时间(目标注入时间)和/或用于将离子注入到该注入装置中的目标离子脉冲数目,由此来控制该注入装置中所积累的离子的数目并且因此控制该质量分析器中随后积累的离子的数目。填充有控制数目的离子的注入装置随后典型地通过将其中所包括的所有离子注入(优选地作为一个脉冲)到该质量分析器中来倒空。对于某些类型的质谱仪来说,由该算法所确定的控制的注入时间可以是用于将这些离子注入到该质量分析器中的时间。

[0039] 该算法、并且因此注入到该注入装置(或质量分析器)中的离子的目标注入时间

和/或脉冲数目可以是基于(即该算法的参数可以包括):在该质量分析器中使用镜像电流检测所获得的先前检测到的信号(尤其是从其测定的总离子含量或电荷)、进入到该注入装置(或质量分析器)中的先前批次离子的已知注入时间和/或脉冲数目以及该注入装置(或质量分析器)中离子的所希望的或目标最大数目(因此目标总离子含量或电荷)。这些量通常根据以下等式相关:

$$[0040] \quad IT_{\text{目标}} = (TIC_{\text{目标}}/TIC_{\text{先前}}) * IT_{\text{先前}}$$

[0041] 其中 $IT_{\text{目标}}$ 是针对目标离子数目的离子的目标注入时间和/或脉冲数目,  $TIC_{\text{目标}}$ 是针对该目标离子数目的每单位时间的目标总信号(总离子电流或电荷),  $TIC_{\text{先前}}$ 是该先前批次(例如来自一个预扫描)的每单位时间的总信号, 并且 $IT_{\text{先前}}$ 是该先前批次(例如预扫描)的离子的已知注入时间和/或脉冲数目。

[0042] 该注入装置(或质量分析器)中离子的所希望的或目标最大数目优选地是低于将会在该注入装置(或质量分析器)中引起显著空间电荷效应的离子的数目。该注入装置(或质量分析器)中离子的所希望的最大数目优选地是改进所收集的数据的统计同时避免空间电荷效应的离子的最佳数目。典型地, 该注入装置具有比该质量分析器低的空间电荷容量, 并且正是该注入装置的填充应被控制以便避免过度填充它。这是例如, 对于一个弯曲的线性阱(C-阱)作为注入装置的静电轨道阱质量分析器来说的情况。

[0043] 该算法包括至少一个参数, 该参数可以基于从该独立检测器所获得的离子电流或电荷的测量值进行调整。例如, 该算法优选地是基于以上等式的一种修改:

$$[0044] \quad IT_{\text{目标}} = (TIC_{\text{目标}}/TIC_{\text{先前}}) * IT_{\text{先前}} * C$$

[0045] 其中 $C$ 是校准系数, 该校准系数使用来自该独立检测器的测量值进行调整。例如,  $C$ 根据从该独立检测器所测量的总离子电流或电荷的比率( $I_{\text{独立}}$ 与 $TIC_{\text{先前}}$ )进行缩放, 其中对于一种校准混合物来说 $C=1$ 。这个系数还可以包括对目标信号和该仪器的参数的信赖。

[0046] 使用从该独立检测器所获得的离子电流或电荷的测量值调整该一个或多个算法参数优选地包括使用镜像电流检测所获得的先前检测到的信号的校准。该算法的一个或多个参数(例如以上等式中的系数 $C$ )的调整可以包括缩放先前检测到的信号(尤其是从其测定的总离子含量)。该算法的一个或多个参数的调整可以包括以从该独立检测器所测定的总离子含量与从该先前检测到的信号所测定的总离子含量的比率缩放从该先前检测到的信号所测定的总离子含量。因此, 从该独立检测器所测定的总离子含量是用于定义一个因子, 从该镜像电流检测所测定的总离子含量应该以该因子来扩大或缩小。因此, 该先前检测到的信号的测量值和使用该独立检测器所获得的离子电流或电荷的测量值可以各自用于确定该质量分析器中先前批次的离子的总离子含量, 其中该算法将这两个测量值都考虑在内。因此, 与W003/019614中的方法不同, 本发明中的一个静电计检测器不用于在每个分析扫描之前代替预扫描, 而是用于(例如偶尔)定义一个因子, 在FTMS中从使用镜像电流检测的一个扫描测定的总离子含量以该因子放大或缩小。

[0047] 该质量分析器中所积累的离子的数目可以针对一个选择的质量范围进行控制。也就是说, 该控制安排可以是可操作的以便将该质量分析器中所积累的该批次离子中的离子数目控制在一个选择的质量范围中。因此, 可以针对该质量分析器中先前批次中的所有离子、或仅针对该先前批次中一个选择的质量范围中的离子测定总离子含量, 例如使用该检测到的信号中的质谱信息。例如, 源自该检测到的信号的所选择的质量范围中的质量峰的

峰值强度可以用于测定那个质量范围中的离子的总含量。此类信息可以用于控制在一个后续扫描中注入到该质量分析器中的在所选择的质量范围中的离子的数目,尤其是当在该注入装置上游的质量选择器用于仅选择所选择的质量范围中的离子用于注入时。例如,从先前批次中所有离子测定的总离子电荷或含量可以通过所选择的质量范围中的离子的总峰值强度与该批次中的所有离子的总峰值强度的比率进行缩放,从而获得所选择的质量范围中的离子的离子含量。这个比率还可以用于缩放由该独立检测器测量的总离子电荷或含量以便获得所选择的质量范围中的这些离子的绝对离子电荷或含量,该绝对离子电荷或含量然后可以用于调整该算法中的一个或多个参数。

[0048] 本发明因此可以包括利用来自该先前检测到的信号的质谱信息。例如,本发明可以包括基于从一个先前检测到的信号测定的在所选择的质量范围中的离子的总离子含量使用一种算法来将该质量分析器中所积累的离子的数目控制在所选择的质量范围中;并且基于使用该独立检测器所获得的在所选择的质量范围中的离子的离子电流或电荷的测量值来调整该算法的一个或多个参数。离子的所选择的质量范围可以借助于位于该质量分析器上游的一个质量选择器来进行选择。

[0049] 本发明因此可以用于串联质谱法(即 $MS^2$ )或具有甚至更高级数的质谱(即 $MS^n$ )。在这类情况下,使用来自一个先前检测到的信号的质谱信息,该先前检测到的信号可以用于该算法中以便确定针对小于该先前批次中的离子的总质量范围的有限的选择质量范围待注入的目标注入时间和/或脉冲的数目。例如,基于先前更宽或完全质量扫描的分析,更小质量范围的离子可能是一个后续扫描所希望的,如用于在该后续扫描中在质量分析器中分析这些碎片离子之前在碰撞或反应室中使这些所选择的更小质量范围的离子碎裂。

[0050] 有利地,使用该独立检测器测量离子电流或电荷的频率可以小于从该质量分析器中的多个批次离子获得检测到的信号的频率。然而,有可能以与从该质量分析器中的多个批次离子获得检测到的信号的(例如,多个分析扫描的)频率相同的或相当的频率使用该独立检测器进行离子电流或电荷的测量。典型地,使用该独立检测器的离子电流或电荷的测量可以偶尔进行,即不如从该质量分析器中的多个批次离子获得检测到的信号那么频繁。该独立检测器可以例如以与复杂混合物中的含量变化的典型时间相对应的测量之间的周期使用,优选地每1至10、更优选地每2至10秒。优选地,使用独立检测器测量离子电流或电荷是与使用镜像电流检测检测该质量分析器中所积累的一个批次的离子同时进行的。

[0051] 可以使用该独立检测器针对一个预设周期(积分周期)来测量和积分离子电流或电荷以便获得总离子电荷(或含量)的测量值,例如与用于该注入装置(或质量分析器)中所积累的先前批次的离子的注入周期相同的周期,或另一个预设积分周期,或直到满足另一个标准,例如直到离子电流的积分测量值已经达到预设限值。

[0052] 在一个优选的安排中,可以将这些离子作为脉冲而不是连续地传输至该独立检测器。然后对由该独立检测器所测量的脉冲的电荷进行积分。在一个这种安排中,注入装置(如C-阱)可以将离子不是以连续的而是以脉冲的方式传输至该独立检测器。因此,该注入装置优选地是可操作来将离子在不同时间脉冲至该质量分析器和该独立检测器。虽然对于相同信噪比来说导致更长的测量时间,但是脉冲检测允许同时扫描该仪器的其他装置,如上游装置(如透镜)上的RF、多极离子导向器或多极质量过滤器。它还可以允许该注入装置如C-阱中的任何存储相关效应的模拟(例如不想要的群集的分解)。

[0053] 控制安排优选地包括用于控制离子注入装置和该光谱仪的其他部件的操作的一台计算机。例如,该控制安排可以控制该注入装置的离子填充时间以便避免过载该注入装置,尤其是当该注入装置是一个离子阱并且注入时间和/或离子脉冲的数目用于在该阱中积累该批次离子用于随后注入到该质量分析器中时。

[0054] 这些离子典型地是在一个离子源中从一种样品产生的,该离子源可以是任何适合的离子源,例如,电喷射、MALDI、API、等离子体源、电子电离、化学电离等等。可以使用多于一个离子源。这些离子可以是待分析的任何适合类型的离子,例如小和大有机分子、生物分子、DNA、RNA、蛋白质、肽、其片段等。这些离子典型地被传输至用于将离子注入到质量分析器中的一个注入装置。

[0055] 该注入装置可以包括一个离子存储装置如一个离子阱,优选地一个线性离子阱并且尤其是一个弯曲的线性离子阱(C-阱)。该离子阱可以用于在注入到质量分析器之前冷却这些离子。该注入装置优选地被配置用于将离子从该注入装置脉冲提取(即)到该质量分析器。在注入到一个静电轨道阱质量分析器中的一种适合的离子注入装置的一个实例是一种弯曲的线性阱(C阱),如例如W02008/081334中所描述的。因此,该方法优选地包括在一个离子源中产生离子,将这些离子传输至一个注入装置并且将这些离子(优选地作为一个脉冲)注入到质量分析器,从而在该质量分析器中积累一个批次的离子。该注入装置优选地具有一个轴线并且可操作来将离子从该注入装置与该轴线正交地喷射至该质量分析器或将离子从该注入装置轴向地喷射至该独立检测器。

[0056] 该独立检测器在此意指独立于该质量分析器的一个检测器,即该检测器位于该质量分析器的外部并且像这样它独立于该质量分析器和它的镜像电流检测。该独立检测器优选地是一个绝对离子检测器。该独立检测器优选地是一个电荷测量装置。该电荷测量装置优选地提供一个绝对离子数目测量。该电荷测量装置优选地包括一个静电计。虽然在此可能描述了一个单个独立检测器的使用,但是应理解可以使用多个独立检测器。例如,虽然可能描述了一个单个静电计的使用,但是应理解可以使用多个静电计。静电计具有用作一种绝对离子检测器的足够的长期稳定性和线性度。该静电计可以是用于测量质谱仪中的离子的电荷的任何装置。该静电计可以包括,例如,一个离子收集器如一个收集板、或一个法拉第杯(faraday cup)、或其他类似装置以便收集离子,该离子收集器连接至一个高增益电荷灵敏放大器,该高增益电荷灵敏放大器优选地具有约 $10^{11}$ V/库仑或更高的增益。该静电计可以包括一个二次电子发生器。另外适合类型的静电计包括倍增电极、次级电子倍增器(SEM)、通道倍增器SEM、微通道和微球SEM、电荷耦合装置、电荷注入装置、雪崩二极管、具有转换成光子接着光电倍增器的SEM等等。该静电计优选地可以测量低至1pA的离子电流。

[0057] 优选地,该独立检测器位于用于将离子注入到质量分析器中的一个注入装置的下游。该独立检测器优选地位于一个轴线上,这些离子可以沿该轴线传输通过注入装置,从而到达电荷测量装置。因此当需要时,这些离子可以沿该轴线传输通过该注入装置以便到达该独立检测器。该独立检测器优选地位于一个轴线的末端,这些离子可以沿该轴线传输。

[0058] 该轴线优选地是在该注入装置是细长的方向上的一个轴线。这类实施例中的注入装置优选地是一个离子阱,尤其是一个线性阱并且最尤其是一个弯曲的线性离子阱,当需要时离子可以通过该注入装置轴向地传输至该独立检测器并且当需要时离子可以从该注入装置正交地被提取至该质量分析器。一个离子阱在轴向传输与正交传输模式之间的这种

操作是本领域已知的。

[0059] 可替代地,该独立检测器可以离轴定位,即偏离这些离子可以沿其传输通过该注入装置的轴线。在那种情况下,当需要时这些离子可以被离子光学部件引导(例如偏转)离轴以便到达该独立检测器。在这类实施例(并且确实一些其他实施例)中,该独立检测器、或至少这些偏转离子光学部件可以位于该注入装置的上游。

[0060] 在某些实施例中,该独立检测器可以位于一个碰撞室的下游,该碰撞室进而是位于用于将离子注入至该质量分析器中的一个注入装置的下游。

[0061] 该设备可以在该注入装置的上游或下游包括一个或多个另外的离子光学装置、离子阱和/或质量选择器。例如,该设备可以有利地在该注入装置的上游包括一个四极或多极质量选择器或过滤器用于质量选择被传输至该注入装置的这些离子。因此,当需要时,仅具有有限的质荷比( $m/z$ )范围的离子可以被传输至该注入装置用于在该质量分析器中的后续检测。该设备可以有利地包括一个碰撞室,优选地在该注入装置的下游。该碰撞室可以是用于处理这些离子,例如通过经由用该碰撞室中的一种碰撞气体进行碰撞来使这些离子碎裂来处理。在该碰撞室中处理离子之后,可以将这些离子返回上游至该注入装置用于将这些处理过的离子注入至该质量分析器。

[0062] 发明详述

[0063] 为了更全面地理解本发明,现在将参考附图通过举例来更详细地描述不同的实施例,其中:

[0064] 图1示意性地示出用于进行本发明的方法的质谱仪的一个实施例;并且

[0065] 图2示出根据本发明的一种示例性方法中的步骤的示意性流程图。

[0066] 图3示出使用自动增益控制(AGC)的现有技术方法所获得的HeLa样品的LC-MS质量色谱图。

[0067] 图4示出使用本发明的方法所获得的HeLa样品的LC-MS质量色谱图。

[0068] 参见图1,示出一个质谱仪2,其中离子是在一个离子源(未示出)中从一种样品产生的,该离子源可以是一种常规的离子源如电喷射。离子可以作为如在电喷射中该离子源中的连续流、或以如MALDI源中的脉冲方式产生。在该离子源中进行电离的样品可以来自一种接口连接的仪器如一种液相色谱仪(未图示)。这些离子穿过加热的毛细管4(典型地保持在320°C下),由仅RF S-透镜6(RF振幅0至350Vpp,被设定成质量相关的)转移,并且穿过S-透镜出射透镜8(典型地保持在25V下)。离子束中的这些离子接着传输通过一个注入flatapole10和一个弯曲的flatapole12,这些flatapole是仅RF装置以便传输这些离子,RF振幅被设定成质量相关的。这些离子然后穿过一对透镜(二者都是质量相关的,其中内透镜14典型地在约4.5V下,并且外透镜16典型地在约-100V下)并且进入一个质量分辨四极18。

[0069] 四极18DC偏移典型地是4.5V。四极18的差分RF和DC电压被控制来传输离子(仅RF模式)抑或选择用于根据马提厄(mathieu)稳定性图通过施加RF和DC进行传输的具有特定 $m/z$ 的离子。应理解,在其他实施例中,代替质量分辨四极18,一个仅RF四极或多极可以用作一个离子导向器,但是该光谱仪将缺乏在分析之前质量选择的能力。在仍然其他实施例中,可以采用一个替代的质量分辨装置代替四极18,如一个线性离子阱、磁性扇区或一个飞行时间分析器。这种质量分辨装置可以用于质量选择和/或离子碎裂。回到所示的实施例,传输通过四极18的离子束通过一个四极出射透镜20(典型地保持在-35至0V下,电压被设定成

质量相关的)从该四极退出并且由一个剖开透镜22接通和断开。然后这些离子被转移通过一个转移多极24(仅RF, RF振幅被设定成质量相关的)并且收集在一个弯曲的线性离子阱(C-阱)26中。该C-阱在轴向方向上是细长的(从而界定一个阱轴线),这些离子在该方向上进入该阱。C-阱出射透镜28上的电压可以这样设定,其方式为使得离子不能穿过并且由此被存储在C-阱26内。类似地,在已经达到进入该C-阱中的所希望的离子填充时间(或离子脉冲数目,例如使用MALDI)之后,C-阱入射透镜30上的电压被设定为使得离子不能排出该阱并且离子不再注入到该C-阱中。入射离子束的更精确的选通是由剖开透镜22提供的。这些离子是通过以已知方式施加RF电压至该阱的弯曲杆上来被径向地捕获在该C-阱中。

[0070] 存储在C-阱26内的离子可以通过脉冲DC至该C-阱来被正交地喷射至该阱的轴线(正交喷射)以便用于将这些离子注入(在这种情况下经由Z-透镜32和偏转器33)到质量分析器34中,该质量分析器在这种情况下是一个静电轨道阱,并且更确切地说是由赛默飞世尔科技有限公司制造的一个Orbitrap™ FT质量分析器。轨道阱34包括沿该轨道阱轴线拉长的一个内部电极40和围绕该内部电极40并且在其间界定一个捕获体积的分开的一对外部电极42、44,离子被捕获在该捕获体积中并且通过绕内部电极40旋转进行振荡,内部电极40被施加一个捕获电压同时沿该阱的轴线来回振荡。该对外部电极42、44用作检测电极以便检测由该捕获体积中的这些离子的振荡所诱导的一个镜像电流并且由此提供一个检测到的信号。这些外部电极42、44因此构成该系统的一个第一检测器。这些外部电极42、44典型地用作差分对的检测电极并且被联接至一个差分放大器(未图示)的对应输入端,该差分放大器进而形成一个数字数据采集系统(未图示)的一部分以便接收该检测到的信号。该检测到的信号可以使用傅里叶变换进行处理以便获得一个质谱。

[0071] 质谱仪2进一步在C-阱26的下游包括一个碰撞或反应室50。C-阱26中所收集的离子可以作为一个脉冲正交地喷射至质量分析器34而无需进入碰撞或反应室52或这些离子可以被轴向地传输至该碰撞或反应室用于在将这些处理过的离子返回至C-阱用于随后正交喷射至该质量分析器之前进行处理。在那种情况下C-阱出射透镜28被设置成允许离子进入碰撞或反应室50并且离子可以通过该C-阱与该碰撞或反应室之间的适当的电压梯度(例如该碰撞或反应室可以针对正离子偏移至负电位)被注入到该碰撞或反应室中。碰撞能量可以通过这个电压梯度进行控制。碰撞或反应室50包括一个多极52以便容纳这些离子。碰撞或反应室50例如可以用一种碰撞气体进行加压以便实现其中的离子的碎裂(碰撞诱导的解离),或可以包含反应性离子的源用于其中的离子的电子转移解离(ETD)。通过设定适当的电压至一个碰撞室出射透镜54来防止这些离子轴向离开碰撞或反应室50。在碰撞或反应室50的另一端处的C-阱出射透镜28还用作碰撞或反应室50的一个入射透镜并且可以被设定成当需要时离子在该碰撞或反应室中经受处理时防止它们离开。在其他实施例中,碰撞或反应室50可以具有它们自己的单独入射透镜。在碰撞或反应室50中处理之后,室50的电位可以偏移以便将离子喷射回至该C-阱中(该C-阱出射透镜28被设定成允许这些离子返回至该C-阱)用于存储,例如可以提高室50的电压偏移以便将正离子喷射回至该C-阱。因此存储在该C-阱中的这些离子然后可以被注入到如之前所描述的质量分析器34中。

[0072] 质谱仪2进一步包括一个静电计60,该静电计位于碰撞或反应室50的下游并且可以由离子束通过碰撞室出射透镜54中的一个孔口62到达。静电计60可以是一个收集板抑或法拉第杯并且连接至一个高增益电荷灵敏放大器,该高增益电荷灵敏放大器典型地具有约

$10^{11}$ V/库仑的增益。然而,应理解在其他实施例中静电计60可以是另一种类型的电荷测量装置。优选地,该静电计具有差分类型,该类型降低来自附近的其他电源的噪声拾取。该静电计的第一输入端被安排成接收来自该离子源的电流或电荷,而另一个输入端被安排成具有与该第一输入端相似的电容、尺寸以及取向,但是完全不接收离子电流或电荷。静电计60因此构成该系统的一个第二检测器,该第二检测器独立于该第一检测器,即质量分析器34的镜像电流检测电极42、44。在一些实施例中,碰撞或反应室50可能不存在,在这种情况下静电计60优选地位于C-阱的下游、C-阱出射透镜28的后面。

[0073] 应理解,离子束穿过该光谱仪和在该质量分子器中的路径是在如本领域已知的适当抽空的条件下,其中不同水平的真空适合于该光谱仪的不同部分。

[0074] 质谱仪2是在一个控制单元的控制下,如一个适当编程的计算机(未图示),该控制单元控制不同部件的操作并且,例如,设定待施加至这些不同部件上的电压,并且该控制单元接收和处理来自不同部件(包括这些检测器)的数据。该计算机被配置成使用根据本发明的一种算法来确定用于将离子注入至该C-阱中供分析扫描用以便在其中实现所希望的离子含量(即离子的数目)的这些设定(例如注入时间或离子脉冲的数目),该所希望的离子含量避免空间电荷效应,同时优化从该分析扫描所收集的数据的统计。

[0075] 作为图1中所示的安排的替代方案,该静电计可以离轴定位,即偏离这些离子沿其传输通过该C-阱的轴线。在那种情况下,当需要时这些离子可以被离子光学部件引导(例如偏转)离轴以便到达该静电计。在这类实施例中,该静电计、或至少这些偏转的离子光学部件可以位于该C-阱的上游。作为一个实例,选通透镜22的一个板可以用于此。

[0076] 参见图2,示出根据本发明的一种示例性方法中的多个步骤的示意性流程图,该示例性方法在下文进行更详细地描述并且可以使用图1中所示的光谱仪进行。在步骤101中,在离子源中产生离子。所产生的离子然后任选地用质量选择使用四极18以便选择所希望的质量范围的离子而被传输至C-阱26,在步骤102中这些离子被存储在该C-阱中。该C-阱典型地针对设定时间填充有离子,其中使用连续的离子源,如电喷射;或填充有设定数目的离子脉冲,其中使用脉冲的离子源,如一个MALDI源,即以上等式中的参数 $IT_{\text{先前}}$ 。该C-阱的填充条件是由该光谱仪的控制安排进行设定和控制的。

[0077] 这些存储的离子从C-阱26喷射并且作为一个脉冲注入到Orbitrap™质量分析器34中。Orbitrap™质量分析器典型地具有比该C-阱更大的空间电荷容量。该C-阱的填充因此应被控制以便避免过度填充该C-阱,从而导致如在以下更详细地描述的空间电荷效应。

[0078] 在步骤103中,使用镜像电流检测来检测该质量分析器中所积累的该批次离子,即在检测电极42、44上,以便获得一个检测到的信号,将该检测到的信号反馈至该控制安排的计算机。该检测到的信号可以用于在步骤109中使用傅里叶变换来产生一个质谱,并且这是在步骤103中的镜像电流检测构成一个分析扫描的情况下进行的。如果步骤103中的镜像电流检测仅进行一个短的预扫描,那么可能不需要来自它的一个质谱。

[0079] 在步骤104中,该质量分析器中的这些离子的总电荷是由该计算机从步骤103中所获得的检测到的信号确定的,即确定以上等式中的参数 $TIC_{\text{先前}}$ 。在一个优选的实施例中,这是通过将在一个(S/N)阈值之上的所有信号加在一起并且使用一个转换系数(在校准期间确定的或基于该前置放大器的特性设定一个先验)转换成电荷。在步骤105中,该计算机在一种算法中使用该确定的总离子电荷以便计算在其之后待积累在该质量分析器中的进入

到该C-阱中的一个后续批次的离子的目标注入时间或脉冲数目,即以上等式中的参数 $IT_{\text{目标}}$ 。该算法使用来自步骤104的当前批次的离子的因此确定的总离子电荷 $TIC_{\text{当前}}$ 和在步骤102中所使用的该当前批次的离子的进入至该C-阱中的已知设定注入时间或脉冲的数目 $IT_{\text{当前}}$ (输入106),以便确定该C-阱的设置如待用于一个分析扫描的一个后续批次的离子的进入至该C-阱的目标注入时间或目标脉冲数目 $IT_{\text{目标}}$ 。这些设置是在实现该C-阱中避免空间电荷效应的所希望的或目标总离子电荷(因此离子的数目)(输入107)、即以上等式中的参数 $TIC_{\text{目标}}$ 的基础上确定的。该算法还使用包括来自该独立检测器、静电计60的积分离子电流(离子电荷)的测量值的信息输入108,即参数 $I_{\text{独立}}$ 。来自该独立静电计的积分离子电流的测量值调整从该镜像电流检测所确定的总离子电荷,该调整是通过将它缩放至由该静电计测量的绝对总离子电荷(积分离子电流),即通过使用以上等式中的系数C来进行的。由该独立静电计进行的离子电流或电荷的测量可以周期性地并且典型地不如分析扫描那么频繁。由该独立静电计进行的离子电流或电荷的测量优选地是在一个分析扫描过程中进行的。对于该静电计测量来说,例如,在离子已经被注入至该分析器中供一个分析扫描用之后,该C-阱和碰撞室50被设定用于传输,以使得来自该离子源的离子被引导至该静电计60上,并且针对设定时间周期或脉冲数目(积分周期)测量积分离子电流(离子电荷),例如与用于通过镜像电流检测确定该总离子电荷的该离子批次的已知注入时间相同的周期或脉冲数目。然而,可以使用一个不同的积分周期,只要它是已知的,以使得可以获得对应于进入至该C-阱中的已知注入时间或脉冲数目的积分离子电流(离子电荷)。该积分周期典型地具有约10至200ms、优选20至100ms的数量级。对应于该积分离子电流(离子电荷)的该离子批次的绝对总离子电荷因而是从该静电计测量获得用于该算法中的输入108。

[0080] 该方法然后使用步骤105中所确定的目标注入时间或脉冲数目用于控制步骤110中进入至该C-阱中的一个后续批次的离子的注入,从而在C-阱中存储避免空间电荷效应但优化数据收集的所希望的或目标数目的离子。随后,这些存储的所希望的或目标数目的离子从该C-阱喷射并且注入至该质量分析器中用于在一个分析扫描中的检测。

[0081] 在一个优选的实施例中,该C-阱可以将离子以不是连续的而是脉冲的方式传输至该静电计。虽然对于相同信噪比导致更长的测量时间,但它允许同时扫描该仪器的其他装置,如透镜6上的RF或多极12或四极18。它还可以允许模拟该C-阱中的任何存储相关的效应(例如不想要的群集的分解)。

[0082] 应理解在该方法中,多个批次的离子可以以在此所描述的方式在碰撞或反应室50中碎裂,作为 $MS^2$ 或 $MS^n$ 实验的一部分。

[0083] 应理解参见图1所描述的光谱仪和参见图2所描述的方法仅是本发明的实现方式的实例。可以做出本发明的以上实施例的许多变化形式,同时仍落在本发明的范围之内。

[0084] 静电计60还可以适用于以下方面:

[0085] 1. 用于光谱仪在注入装置(例如C-阱)之前的优化和表征,尤其是与质量过滤器18组合,其中来自离子源的离子电流或电荷用作优化的判据。例如,在所示的实施例中,C-阱26和碰撞或反应室50可以被设定用于轴向传输以使得这些离子直接传输通过该系统至静电计60以便用于测量该离子束的离子电流或电荷。该离子电流或电荷可以例如使用静电计60进行监测,同时优化该质谱仪的不同部件的操作参数,尤其是该C-阱的上游。

[0086] 2. 用于光谱仪从该注入装置(例如C-阱)至该质量分析器(例如Orbitrap™)的优化

和表征,尤其是使用良好定义的校准混合物。从该离子源所测量的离子电流或电荷(使用该静电计)与该质量分析器轨道阱分析器中所检测的信噪比之间的比率可以用作优化和表征的判据。此外,该C-阱可以将离子不是以连续的而是以脉冲的方式传输至该静电计,从而提供任何存储相关的效应的指示,如碎裂、离子损失或可能在错误的情况下发生的差别待遇。

[0087] 3. 用于估计复杂混合物的“分形”。“分形”被描述为在几乎每个强质量峰附近具有许多较小峰的该混合物的特性,其中这些较小峰各自依次具有在附近的众多较小峰。这类混合物在FTMS中产生复杂的干涉效应并且因此不能从单独FTMS检测可靠地量化。作为结果,空间电荷效应的补偿不能可靠地进行,从而导致该仪器的外部质量精确度的损失。分形可以被测量为静电计上的总离子电流或电荷与如由镜像电流检测所检测的总离子电流或电荷的比率。该比率越高,该因子对于该仪器的质量精确度越重要。

[0088] 4. 用于测量该注入装置(例如C-阱)和/或该碰撞或反应室中所存储的质量选择的离子的绝对离子数目用于诊断目的。

[0089] 以上方法可以借助于包括一个质量分析器和一个独立检测器如一个静电计的质谱仪进行实施。

[0090] 如以上所描述,本发明可以实现一个轨道阱系统的分析性能和空间电荷容量的充分利用。为了实现这一点,在一个典型的轨道阱仪器中,注入到该C-阱中的离子的数目需要进行控制。离子电流的测量先前是经由专用的AGC-预扫描(其记录非常短的瞬态)进行抑或它可以通过使用所谓的扫描至扫描AGC(其使用先前分析扫描的第一短部分)进行。从这个短的瞬态采集所得到的离子电流可以用于计算下一个分析扫描的注入时间。然而,在一些极少的情况下,离子的数目可能由于这个短的瞬态采集的低分辨率和较低的信号响应而被低估。这在多电荷离子和在该噪声阈值之下的密集峰时尤其如此。为了证实这种效应,进行了一个实验,其中最大注入时间被设定为非典型地高。图3示出含有部分消化的蛋白质的HeLa样品和包括柱洗涤部分的60分钟梯度LC色谱图。接近运行结束时,在62与72分钟之间的保留时间处,信号被抑制。来自这个部分的单谱(中间轨迹)示出将不会在该短AGC-预扫描中被分辨并且因此将会被低估的多电荷物质。第二谱(更低轨迹)示出三分钟的平均值,此处部分消化的蛋白质变得可见,从而示出也不能通过该AGC-预扫描的短的采集而被看到的离子,这导致了离子电流的进一步低估。在这种情况下,用于该分析扫描的注入时间将会太长,从而引起该C-阱的过度填充,该过度填充导致抑制效应。有效的变通办法以前是降低AGC目标并且将最大注入时间小心地设定至每个样品类别的专用水平。

[0091] 为了改进该AGC控制方案的分析稳健性,使用本发明的方法和与图1中所示的那个类似的设备的C-阱电荷检测用于每5至10秒对AGC结果进行监测。在这种方法中,在LC运行过程中,电荷检测操作与轨道阱采集平行发生(即同时地)。虽然该轨道阱中的分析扫描仍然在被采集,但是一些C-阱注入液被喷射至电荷收集器(静电计)以便测量该C-阱电荷。从这来计算总离子电流(TIC)并且将其与通过短的瞬态AGC扫描所观察到的TIC进行比较。如果需要,将注入时间下调以防止该C-阱过度填充。这个测量避免所描述的信号抑制。使用C-阱电荷检测来重复HeLa运行并且它的色谱图在图4中示出。为了通过使得更接近C-阱空间电荷上限来突出该效应,对于这个实验来说,AGC目标被设定至 $3e6$ 。柱洗涤过程中的抑制现在被消除。该谱现在示出可以用于进一步确认的一些分析物峰。

[0092] 在此术语质量意指质量或质荷比( $m/z$ )。还应理解镜像电流检测检测对应于多个

质量或m/z值的多个频率。因此,在此提及质量、质谱等还涵盖频率中的特征,该特征是质量术语的代表。

[0093] 如在此所用,包括权利要求在内,除非上下文另外说明,否则在此术语的单数形式应当理解为包括复数形式,并且反之亦然。例如,除非上下文另外说明,否则在此包括权利要求中的单数引用,如“一种”或“一个”是指“一个或多个”。

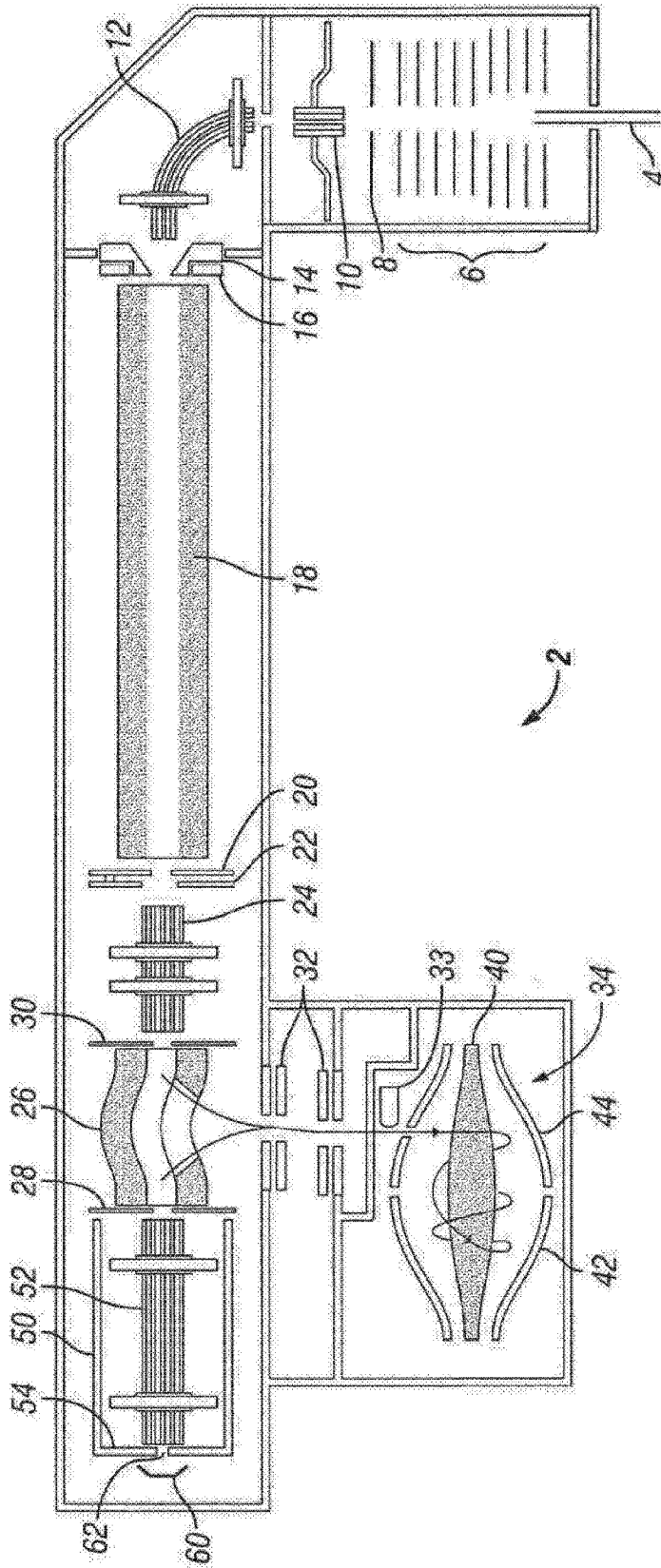
[0094] 贯穿本说明书的描述和权利要求,词语“包括(comprise)”、“包含(including)”、“具有(having)”以及“含有(contain)”以及这些词语的变化形式(例如“包括(comprising)”和“包括(comprises)”等等)意指“包括但不限于”,并且不旨在(并且不会)排除其他部件。

[0095] 应当理解的是,可以做出本发明的以上实施例的变化形式,同时仍落在本发明的范围之内。除非另有说明,否则本说明书中披露的每个特征可以由服务于相同、等同或类似目的替代特征来代替。因此,除非另有说明,否则所披露的每个特征只是一个一般系列的等同或类似特征中的一个实例。

[0096] 使用在此提供的任何一个以及全部实例、或示例性语言(“例如”、“如”、“举例而言”以及相似语言),仅旨在更好地说明本发明并且不表示对本发明的范围进行限制,除非另外要求。本说明书中的任何语言都不应当被理解为是在指示:任何未提出权利要求的元件是对本发明的实践至关重要的。

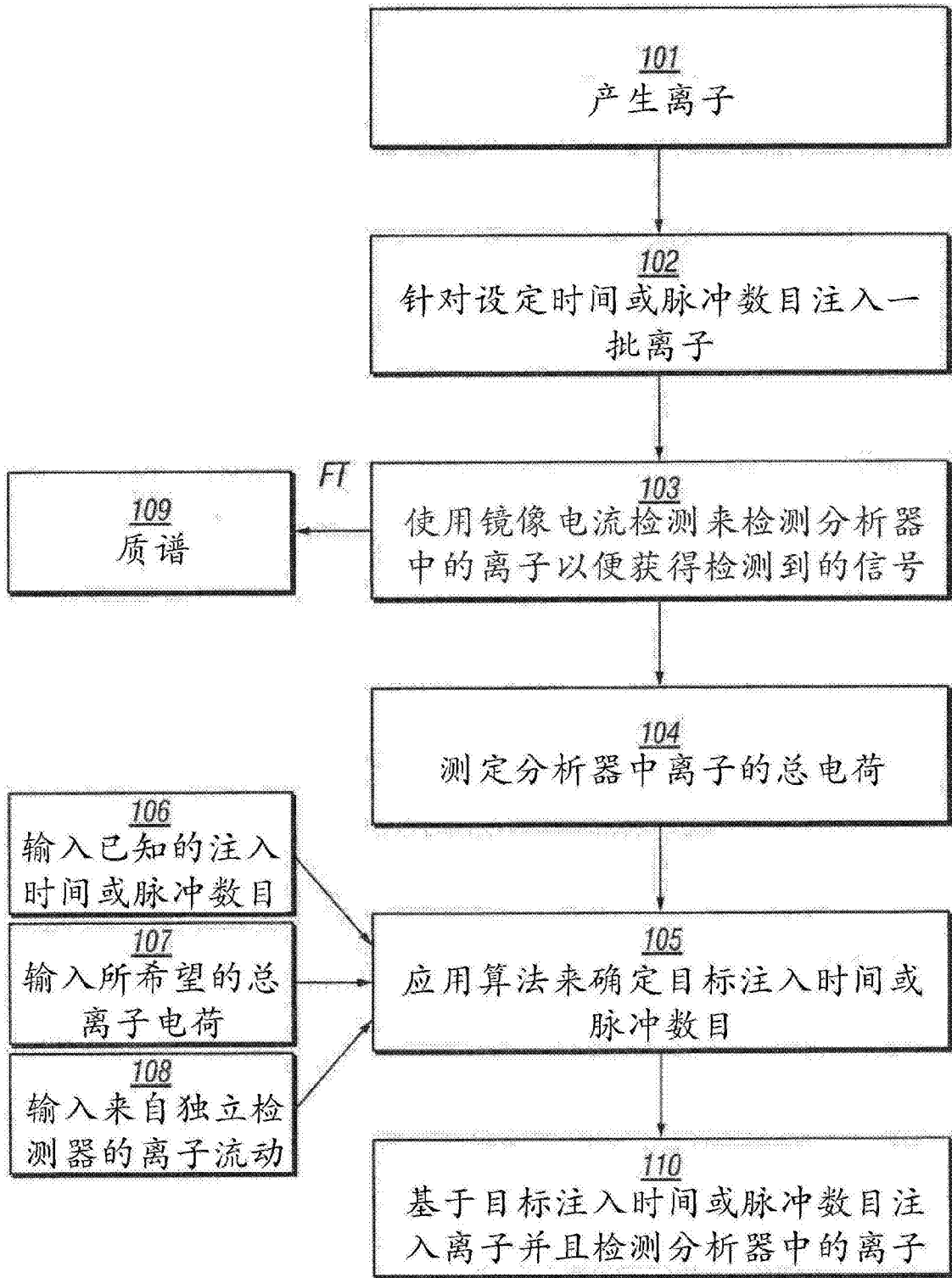
[0097] 本说明书中描述的任何步骤可以按照任意顺序来进行或同时进行,除非另有说明或背景要求。

[0098] 本说明书中所披露的所有特征可以任意组合形式而组合,除了这类特征和/或步骤中的至少一些相互排斥的组合。具体地说,本发明的优选特征应用于本发明的所有方面并且可以以任意组合形式来使用。同样,非本质的组合中所描述的特征可以独立使用(不进行组合)。



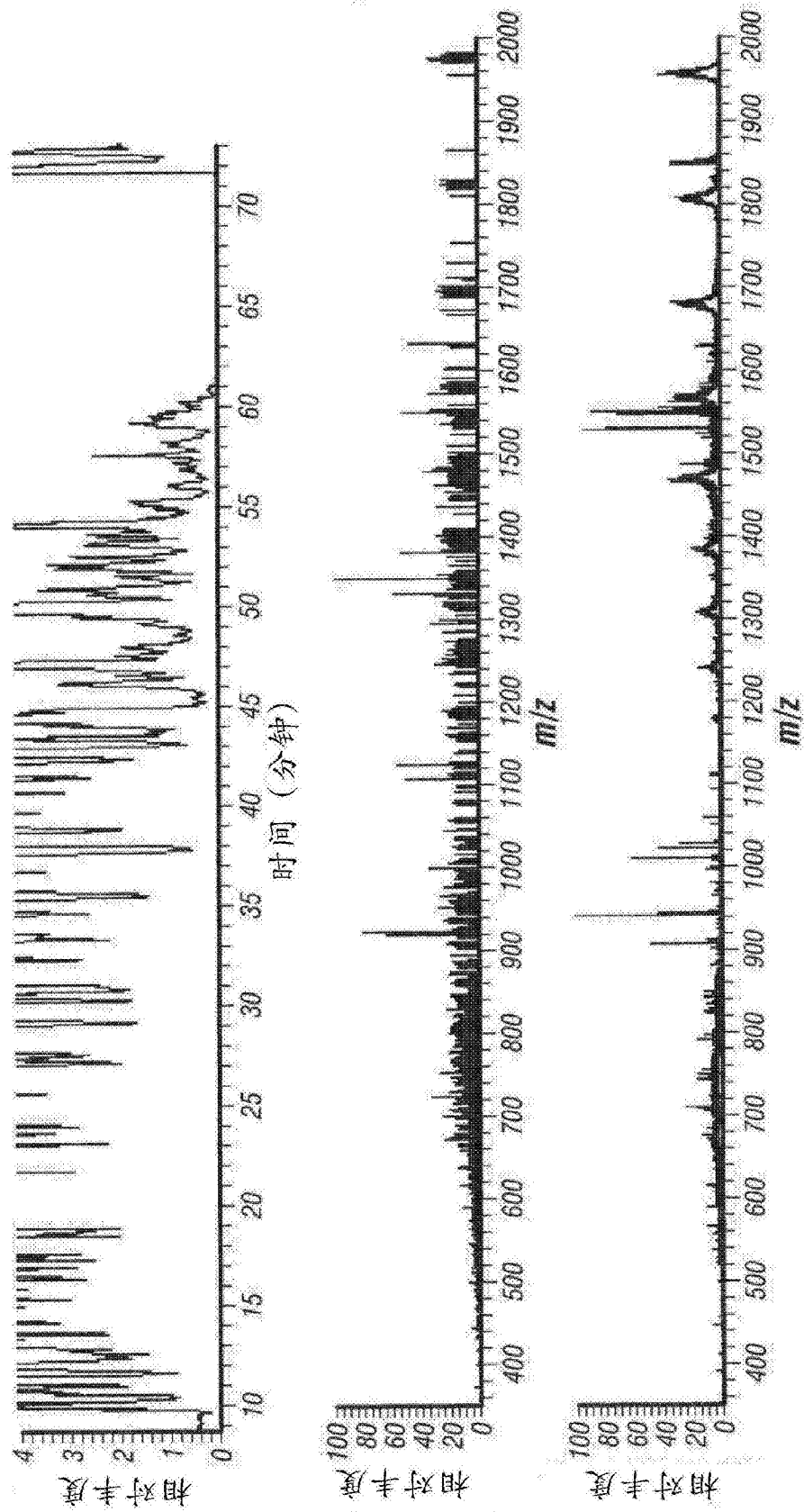
替换页 (细则26条)

图1



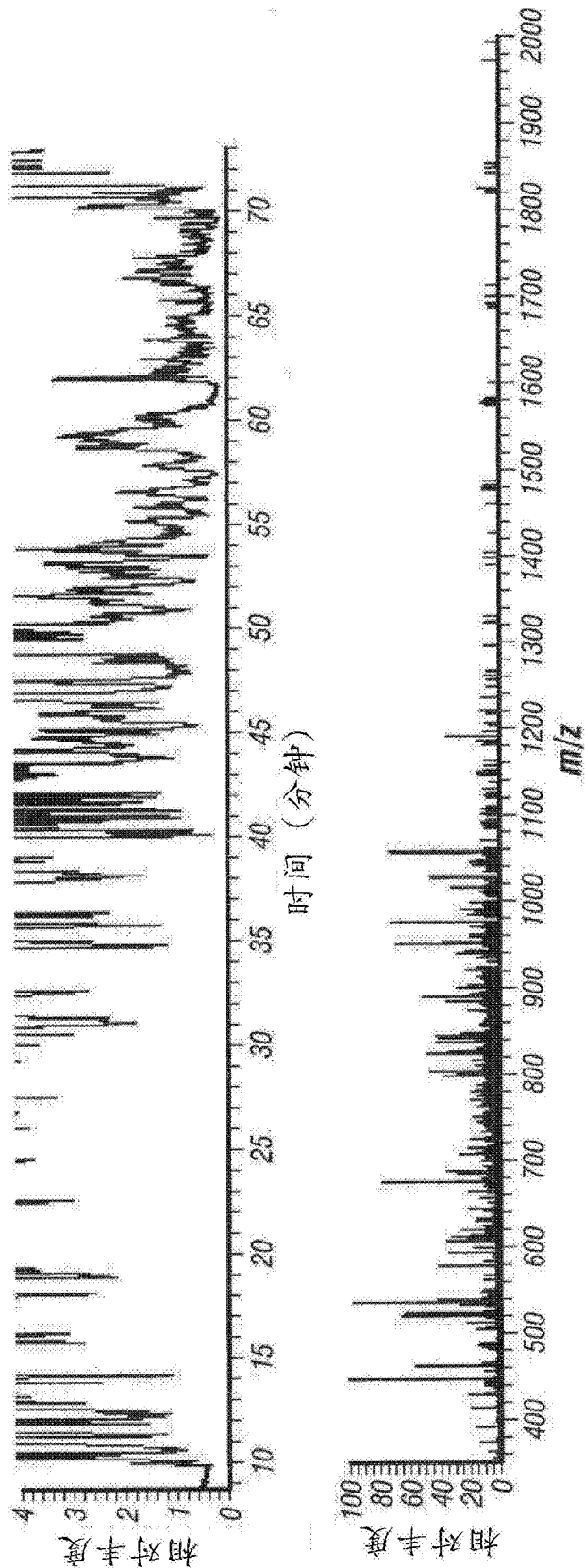
替换页 (细则26条)

图2



替换页 (细则26条)

图3



替换页 (细则26条)

图4