



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110648894 B

(45) 授权公告日 2022.05.13

(21) 申请号 201910835375.2

R·玛拉亚南

(22) 申请日 2014.12.22

(74) 专利代理机构 上海德昭知识产权代理有限公司 31204

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110648894 A

专利代理人 郁旦蓉

(43) 申请公布日 2020.01.03

(51) Int.CI.

H01J 49/00 (2006.01)

(30) 优先权数据  
6137/CHE/2013 2013.12.30 IN  
61/926,713 2014.01.13 US

H01J 49/04 (2006.01)

H01J 49/16 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

(56) 对比文件

201480076440.3 2014.12.22

CN 102414778 A, 2012.04.11

(73) 专利权人 普度研究基金会

WO 2005104179 A2, 2005.11.03

地址 美国印第安纳州

审查员 程健

专利权人 印度理工学院马德拉斯分校

(72) 发明人 罗伯特·格雷厄姆·库克斯

权利要求书2页 说明书14页 附图20页

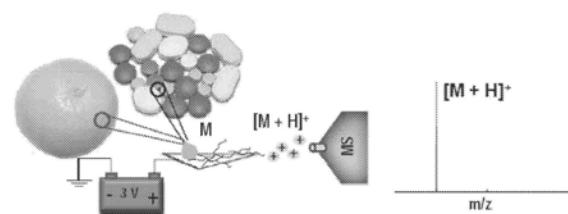
D·萨卡尔 塔拉皮·普拉迪普

(54) 发明名称

用于电离样品的质谱分析探针和系统

(57) 摘要

本发明大体上涉及用于电离样品的质谱分析探针和系统。在某些实施例中，本发明提供一种质谱分析探针，其包括衬底，其中该衬底的一部分涂布有一种材料，其一部分从该衬底突出。



1.一种分析样品的方法,该方法包括:

提供一种质谱分析探针,所述质谱分析探针包含纸质衬底,其中所述纸质衬底的一部分以多个纳米级特征从所述纸质衬底突出的方式涂布有一种非样品或溶剂的导电材料,所述多个纳米级特征经配置充当为多个电极,并且在通过应用3伏特或更小的电压时,以在不会导致分析物断裂的电压下提供足够高的场强度以在所述多个纳米级特征经处产生微米级溶液液滴的场致发射;

将所述质谱分析探针连接到电压源,其中所述电压源经配置以产生3伏特或更小的电压;

使所述质谱分析探针与所述样品接触;

电离与所述质谱分析探针接触的所述样品;以及

在质谱仪中分析所述样品。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述导电材料包含一个或多个导电纳米管。

3.根据权利要求2所述的方法,其中所述导电纳米管为碳纳米管。

4.根据权利要求3所述的方法,其中所述碳纳米管涂布所述纸质衬底的外表面。

5.根据权利要求1所述的方法,其中在所述电离步骤之前,所述方法进一步包括将溶剂应用于所述质谱分析探针。

6.根据权利要求5所述的方法,其中将所述溶剂连续供应到所述质谱分析探针。

7.根据权利要求5所述的方法,其中所述质谱分析探针与所述溶剂流是分开的。

8.根据权利要求5所述的方法,其中所述溶剂有助于样品的分离、提取和电离中的至少一种。

9.根据权利要求1所述的方法,其中不需要气动辅助的情况下将所述样品输送通过所述质谱分析探针。

10.根据权利要求1所述的方法,其中所述纸质衬底为滤纸。

11.一种分析样品的方法,该方法包括:

提供一种质谱分析探针,所述质谱分析探针包含纸质衬底以及多个碳纳米管,所述质谱分析探针经配置以使得所述多个碳纳米管的一部分从所述纸质衬底突出,以形成从所述纸质衬底突出的多个纳米级特征,所述多个纳米级特征经配置充当为多个电极,并且在通过应用3伏特或更小的电压时,以在不会导致分析物断裂的电压下提供足够高的场强度以产生微米级溶液液滴的场致发射;

将所述质谱分析探针连接到电压源,其中所述电压源经配置以产生3伏特或更小的电压;

使所述质谱分析探针与所述样品接触;

电离与所述质谱分析探针接触的所述样品;以及

在质谱仪中分析所述样品。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述碳纳米管涂布所述纸质衬底的外表面。

13.根据权利要求11所述的方法,其中在所述电离步骤之前,所述方法进一步包括将溶剂应用于所述质谱分析探针。

14.根据权利要求13所述的方法,其中将所述溶剂连续供应到所述质谱分析探针。

15.根据权利要求13所述的方法,其中所述质谱分析探针与所述溶剂流是分开的。

16. 根据权利要求13所述的方法,其中所述溶剂有助于样品的分离、提取和电离中的至少一种。

17. 根据权利要求11所述的方法,其中不需要气动辅助的情况下将所述样品输送通过所述质谱分析探针。

18. 根据权利要求11所述的方法,其中所述纸质衬底为滤纸。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述滤纸包括尖的端部。

20. 根据权利要求18所述的方法,其中所述滤纸不包括尖的端部。

## 用于电离样品的质谱分析探针和系统

### [0001] 相关申请

[0002] 本申请主张2014年1月13日提交的第61/926,713号美国临时专利申请以及2013年12月28日提交的第6137/CHE/2013号印度临时专利申请中的每一者的权益和优先权，其中的每一者的内容以全文引用的方式并入本文中。

### [0003] 政府支持

[0004] 本发明是在美国国家科学基金会授予的CHE1307264下在政府支持下进行的。政府对本发明拥有一定的权利。

### 技术领域

[0005] 本发明大体上涉及用于电离样品的质谱分析探针和系统。

### 背景技术

[0006] 近期在质谱分析方面的进展很大程度上依赖于离子形成方法的推进。以最小内部能量产生复杂分子的稳定分子离子已成为此类实验的主要目标。用于实现此目标最广泛使用的方法为电喷雾电离(ESI)和基质辅助激光解吸电离(MALDI)。较新原位电离方法，如解吸电喷雾电离(DESI)，允许在最少或无样品预处理的情况下在样品的天然状态下检验样品。这些优势和所得的分析速度导致引入大约五十种不同的原位电离变体。实时直接分析(DART)、提取电喷雾电离(EESI)、解吸大气压化学电离(DAPCI)、解吸大气压光电离(DAPPI)、激光切除电喷雾电离(LAESI)和纸喷雾电离为过去的十年中引入的新方法中的一些。

[0007] 那些方法中的许多使用耦合到探针的高电压源以在周围环境中实现电离。应用高压有时可能在电离过程期间造成目标分析物的非所需断裂。

### 发明内容

[0008] 本发明提供低电压质谱分析探针，其经配置以产生离子，而无需高电压源。本发明的方面用衬底实现，其中衬底的一部分涂布有一种材料，其一部分从衬底突出。一般来说，这些突出物是纳米级的，且不受任何特定理论或作用机制限制的状况下充当电极。突出物提供足够高的场强度以在这些纳米级突出物处产生含有分析物的微米级溶液液滴的场致发射。以该方式，本发明的质谱分析探针能够经由应用低电压(例如3伏特或更小)，而非高压，电离目标分析物，允许在无目标分析物的非所需断裂的情况下进行电离。

[0009] 在某些方面中，本发明提供一种质谱分析探针，其包括衬底。衬底可以是多孔或无孔的。示例性衬底为纸质衬底，如由滤纸构成的衬底。衬底可具有任何形状。在某些实施例中，衬底向着端部逐渐变细，如包括向着端部逐渐变细的平面部分的衬底。示例性形状为向着端部逐渐变细的三角形衬底。

[0010] 探针进一步包括涂布衬底的一部分的材料。该材料的一部分从衬底突出。在某些实施例中，材料为导电材料，但这不是所需的，因为在一些情况下包围材料的溶剂可以是电

解质。任何导电材料都可本发明的探针与一起使用。示例性材料包括导电纳米管，如碳纳米管。典型地，碳纳米管涂布衬底的外表面，且多个碳纳米管的远端部分从衬底表面突出。对于碳纳米管的部分或任何所选材料，也有可能浸渍衬底。

[0011] 在某些实施例中，衬底耦合到电压源。在某些实施例中，电压源经配置以产生3伏特或更小，如2.9伏特或更小，2.8伏特或更小，2.7伏特或更小，2.6伏特或更小，2.5伏特或更小，2.4伏特或更小，2.3伏特或更小，2.2伏特或更小，2.1伏特或更小，2伏特或更小，1.5伏特或更小，或1伏特或更小的电压。

[0012] 本发明的另一个方面提供一种系统，其包括质谱分析探针，该探针具有衬底，其中衬底的一部分涂布有材料，其一部分从衬底突出。电压源耦合到衬底，且质量分析器可操作地与系统相连以使得其接收由质谱分析探针产生的离子。在某些实施例中，探针与溶剂流分立。在某些实施例中，探针在无气动辅助的情况下操作。质量分析器可用于台式质谱仪或微型质谱仪。

[0013] 本发明的另一个方面提供一种系统，其包括具有碳纳米管的质谱分析探针、耦合到探针的电压源以及质量分析器。在某些实施例中，碳纳米管单独构成探针。在其它实施例中，探针进一步包括衬底(多孔或无孔)且碳纳米管耦合到衬底。

## 附图说明

[0014] 图1图A是碳纳米管(CNT)纸电离的示意图。图B是电离源照片，其显示纸三角形和电池以及接地电气连接。图C是在3kV、3V和1V下来自湿润CNT纸的三苯膦(M)的质谱。图D是CNT涂布纸的场发射-扫描电子显微术(FE-SEM)图像。图E是在3V下质子化分子的同位素分布。图F是m/z 263的产物离子MS<sup>2</sup>。

[0015] 图2是在3V下三苯膦的全范围质谱。

[0016] 图3是在3kV下三苯膦的ESI质谱(MeOH:H<sub>2</sub>O, 1:1)。光谱显示相比于CNT涂布纸，在m/z 279处的增强氧化峰和其在m/z 221处的C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>片段(图1图C)。MS/MS光谱显示于插图中。

[0017] 图4是使用矩形CNT涂布纸产生的光谱且插图显示纸(其中质谱仪面对其一侧)的示意图。

[0018] 图5A显示对于CNT涂布纸，m/z 263峰强度随电压的变化。对于正常纸，图5B显示相同。

[0019] 图6图A-D显示，在3V下，对于各种分析物(M)，在添加稀HCl后强度增强。图A显示三苯膦。图B显示三丁膦。图C显示二苯胺。图D显示三乙胺。各绘图上部和下部迹线在相同标度上且分别显示添加HCl之前和之后的光谱。

[0020] 图7图A-B显示在3V下预先形成的离子(阳离子和阴离子模式)的分析。图A显示氯化四甲铵。图B显示溴化四甲铵。

[0021] 图8图A-B显示在3V下预先形成的离子(阳离子和阴离子模式)的分析。图A显示四甲铵硝酸盐。图B碘化四丁铵。

[0022] 图9图A-C显示从橙子表面单独检验的农药的检测。图A是卡巴呋喃(carbofuran)。图B是甲基巴拉松(methyl parathion)。图C是巴拉松(parathion)。

[0023] 图10显示在3V下来自橙子表面的农药混合物的分析。由于较低强度，峰的同位素分布并不清楚可见。

[0024] 图11图A-C显示在3V下来自CNT涂布纸的锭剂的分析,具有其质谱和MS<sup>2</sup>数据。图A是藏红花素(扑热息痛(paracetamol))。图B是优泽(xyzal)(二盐酸左西替利嗪(levocetirizine dihydrochloride))。图C是康百夫兰(combiflam)(扑热息痛)。

[0025] 图12图A-H显示装载在CNT涂布纸上的各种氨基酸(90ng)的检测和在3V下记录的光谱。图A是苯丙氨酸。图B是甲硫氨酸。图C是谷氨酸。图D是谷氨酰胺。图E是异亮氨酸。图F是缬氨酸。图G是脯氨酸。图H是丝氨酸。

[0026] 图13图A-C显示电离之前和之后的CNT涂布纸的拉曼测量。图A显示中性分子(30ppm TTP于MeOH/H<sub>2</sub>O中)和预先形成的离子(溴化四甲铵)。图B显示在阳离子模式下。图C显示在阴离子模式下。

[0027] 图14是说明用于分析各种不同类型样品的本发明的系统的示意图。说明质谱分析探针涂布有碳纳米管。

[0028] 图15图A-E显示在1V下各种酸的质子结合二聚体的检测。图A是甲酸。图B是乙酸。图C是丙酸。图D是丁酸。图E是戊酸。字母“D”表示质子结合二聚体。

[0029] 图16图A-D显示各种酸混合物的混合二聚体的检测。图A是乙酸和丁酸。图B是丙酸和丁酸。图C是乙酸和戊酸。图D是甲酸和戊酸。字母“D”表示质子结合二聚体。

[0030] 图17图A-B显示在两种不同溶剂中各种酸的D/M比率与电压研究。图A在水中。图B在甲醇中。

[0031] 图18显示在不同溶剂中丙酸的D/M比率与电压。

[0032] 图19图A-D显示在1V下各种阴离子的水合物检测。图A是氯化物,图B是溴化物。图C是碘化物。图D是乙酸酯。

[0033] 图20是使用50ppm三苯膦溶液作为测试分析物的低电压喷雾质谱分析(CNT涂布纸喷雾)的信噪比(S/N)相对于喷雾电压的绘图。对于各实验,通过将5μL分析物溶液递送到端部来进行此喷雾。CNT涂布纸端部与MS入口相距大约1mm安置。

[0034] 图21是在作为测试分析物的甲醇中使用50ppm三苯膦溶液的低电压喷雾质谱分析(CNT涂布纸喷雾)的信号强度相对于喷雾电压的绘图;矩形CNT纸喷雾,毛细管和导管透镜电压0V,与MS入口距离约0.5mm,平均5次实验。

[0035] 图22显示使用在3V(上部)下的CNT纸喷雾质谱分析和在3.5kV(下部)下的纸喷雾质谱分析的获自枯草杆菌的阴模式质谱。将喷雾溶剂(甲醇,10μL)添加到涂抹到纸矩形的少量菌落中。

## 具体实施方式

[0036] 本发明大体上涉及用于电离样品的质谱分析探针和系统。在某些实施例中,本发明提供一种质谱分析探针,其包括衬底,其中衬底的一部分涂布有材料,其一部分从衬底突出。利用本发明的探针,不需要气动辅助来输送分析物;相反,简单地将电压(例如低电压,例如3伏特或更小)施加到质谱仪前方固定的衬底上。

[0037] 在某些实施例中,衬底与溶剂流,如溶剂连续流保持分立(即,独立或分开)。取而代之,将样品从包括样品的表面点样到衬底上或涂抹到其上。随后将点样或涂抹的样品连接到电压源上以产生样品离子,随后对样品离子进行质量分析。在不需要独立溶剂流的情况下输送样品通过衬底。输送分析物不需要气动辅助;相反,简单地将电压施加到质谱仪前

方固定的多孔材料上。

[0038] 在其它实施例中，衬底耦合到连续溶剂流或溶剂储槽以使得可向衬底连续地供应溶剂。此类示例性设备描述于例如贝尔 (Bare) 等人 (国际专利申请公开号 WO 2012/170301) 中，其内容以全文引用的方式并入本文中。

[0039] 溶剂可帮助分离/提取和电离。可以使用与质谱分析相容的任何溶剂。在特定实施例中，有利溶剂将是也用于电喷雾电离的那些溶剂。示例性溶剂包括水、甲醇、乙腈以及四氢呋喃 (THF) 的组合。有机物含量 (甲醇、乙腈等与水的比例)、pH 和挥发性盐 (例如乙酸铵) 可以取决于待分析的样品而变化。举例来说，碱性分子 (如药物伊马替尼 (imatinib)) 在较低 pH 下更高效地提取和电离。不具有可电离基团但具有多个羰基的分子 (如西罗莫司 (sirolimus)) 在溶剂中与铵盐一起由于加合物形成而较好电离。

[0040] 衬底材料可以是导电的或其可以是绝缘体。衬底可由多孔材料或无孔材料或其组合构成。无孔是指不包括允许液体或气体传送通过材料，退出另一相对侧面的通孔的材料。示例性无孔材料包括 (但不限于) 金属、塑料、聚合物、玻璃或石墨烯。

[0041] 多孔材料描述于例如欧阳 (Ouyang) 等人 (美国专利号 8,859,956) 中，其内容以全文引用的方式并入本文中。在某些实施例中，多孔材料是任何纤维素类材料。在其它实施例中，多孔材料是非金属多孔材料，如棉、亚麻羊毛、合成纺织物或植物组织 (例如树叶)。在再其它实施例中，多孔材料是纸。纸的优势包括：成本 (纸较便宜)；其是完全商品化的且其物理和化学特性可以调整；其可以过滤来自液体样品的颗粒 (细胞和灰尘)；其容易成形 (例如，易于切割、撕开或折叠)；液体在毛细作用下在其中流动 (例如，无外部泵送和/或电力供应)；以及其是一次性的。

[0042] 在特定实施例中，多孔材料是滤纸。示例性滤纸包括纤维素滤纸、无灰滤纸、硝化纤维纸、玻璃微纤维滤纸和聚乙烯纸。可使用具有任何孔径的滤纸。示例性孔径包括级别1 (11 $\mu\text{m}$ )、级别2 (8 $\mu\text{m}$ )、级别595 (4-7 $\mu\text{m}$ ) 以及级别6 (3 $\mu\text{m}$ )，孔径不仅将影响喷雾材料内部的液体输送，而且也可以影响端部处泰勒锥 (Taylor cone) 的形成。最优孔径将产生稳定的泰勒锥且减少液体蒸发。滤纸孔径也是过滤中的重要参数，即，纸充当线上预处理装置。孔径在低nm范围中的市售再生纤维素超滤膜被设计成用于保持小到1000Da的粒子。可以商业地获得分子量截止值在1000Da到100,000Da范围内的超滤膜。

[0043] 本发明的衬底可以是任何形状且使用本发明的探针不需要尖锐点来产生离子。举例来说，本发明的衬底可以是矩形的，且可以沿着与矩形的边角处的点相对的矩形边沿产生离子。在特定实施例中，将多孔材料成形为具有宏观上尖锐点 (如三角形点) 以便于离子产生。本发明的探针可以具有不同端部宽度。在某些实施例中，探针端部的宽度是至少约5 $\mu\text{m}$  或更宽，至少约10 $\mu\text{m}$  或更宽，至少约50 $\mu\text{m}$  或更宽，至少约150 $\mu\text{m}$  或更宽，至少约250 $\mu\text{m}$  或更宽，至少约350 $\mu\text{m}$  或更宽，至少约400 $\mu\text{m}$  或更宽，至少约450 $\mu\text{m}$  或更宽等。在特定实施例中，端部宽度是至少350 $\mu\text{m}$  或更宽。在其它实施例中，探针端部宽度是约400 $\mu\text{m}$ 。在其它实施例中，本发明的探针具有三维形状，如圆锥形状。在某些实施例中，衬底向着端部逐渐变细，如包括向着端部逐渐变细的平面部分的衬底。示例性形状为向着端部逐渐变细的三角形衬底。

[0044] 在本发明的探针的情况下，衬底的部分或全部涂布有材料。将涂层施加到衬底上以使得材料的一个或多个部分从衬底突出。一般来说，这些突出物是纳米级 (纳米特征) 的，且充当电极，而不受任何特定理论或作用机制限制。突出物提供足够高以在这些纳米级突

出物处产生含有分析物的微米级溶液液滴的场致发射的场强度。以该方式,本发明的质谱分析探针能够经由应用低电压(例如3伏特或更小),而非高电压,电离目标分析物,允许在无目标分析物的非所需断裂的情况下进行电离。

[0045] 在某些实施例中,材料为导电材料,但这不是所需的,因为在一些情况下包围材料的溶剂可以是电解质。任何导电材料都可本发明的探针与一起使用。示例性材料包括导电纳米管。纳米管为纳米级管状结构。示例性纳米管为碳纳米管、硅纳米管、氮化硼纳米管或无机纳米管(即,由金属氧化物或III族氮化物形成的纳米管)。典型地,纳米管涂布衬底的外表面,且多个纳米管的一部分(如远端部分)从衬底表面突出。对于纳米管的部分或任何所选材料,也有可能浸渍衬底。

[0046] 在某些实施例中,纳米管为碳纳米管,其描述于例如莫塞欧斯(Monthiou)等人(碳44(9):1621,2006);欧柏林(Oberlin)等人(晶体生长杂志(Journal of Crystal Growth)32(3):335-349,1976);远藤(Endo)等人(碳37(11):1873,2002);伊泽提亚(Izvestiya)等人(金属(Metals).1982,3号,第12-17页);坦南特(Tennent)(美国专利号4,663,230);饭岛(Iijima)等人(自然(Nature)354(6348):56-58,1991);明特摩尔(Mintmire)等人(物理学评论快报(Phys. Rev. Lett.)68(5):631-634,1992);白求恩(Bethune)(自然363(6430):605-607,1993);饭岛等人(自然363(6430):603-605,1993);卡拉舒曼(Krätschmer)等人(自然347(6291):354-358,1990);以及克罗托(Kroto)等人(自然318(6042):162-163,1985)中;其中的每一者的内容以全文引用的方式并入本文中。

[0047] 碳纳米管(CNT)是具有圆柱形纳米结构的碳的同素异形体。碳纳米管为结构家族的成员。其名称源自其具有由一原子厚的碳薄片(称作石墨烯)形成的壁的长形、中空结构。这些薄片以特定和个别(“小腿”)角度辊压,且辊压角度和半径的组合决定纳米管特性;例如个别纳米管外壳是否是金属或半导体。碳纳米管分类为单壁纳米管(SWNT)和多壁纳米管(MWNT),且两者都可与本发明的探针一起使用。

[0048] 大多数单壁纳米管(SWNT)具有接近1纳米的直径,其中管长度可长数百万倍。SWNT的结构可通过将一原子厚石墨层(称作石墨烯)缠绕成无缝圆筒来概念化。石墨烯薄片缠绕方式由一对指数(n,m)表示。整数n和m表示沿着石墨烯蜂窝晶格中的两个方向的单位矢量的数目。如果m=0,那么纳米管称作锯齿形纳米管,且如果n=m,那么纳米管称作扶手椅纳米管。另外,其称作手性的。理想纳米管的直径可由其(n,m)指数如下计算:

$$[0049] d = \frac{a}{\pi} \sqrt{(n^2 + nm + m^2)} = 78.3 \sqrt{(n+m)^2 - nm} \text{pm},$$

[0050] 其中a=0.246nm。

[0051] 多壁纳米管(MWNT)由多个石墨烯辊压层(同心管)组成。存在两个可用于描述多壁纳米管结构的模型。在俄罗斯套娃模型中,石墨薄片布置成同心圆柱体,例如较大(0,17)单壁纳米管内的(0,8)单壁纳米管(SWNT)。在羊皮纸模型中,单一石墨薄片以围绕自身的方式辊压,类似于羊皮纸的涡旋或辊压报纸。多壁纳米管中的层间距离接近石墨中石墨烯层之间的距离,大约3.4 Å。更普遍观测到俄罗斯套娃结构。其个别外壳可描述为SWNT,其可以是金属或半导电的。由于个别管的统计机率和相对直径限制,外壳中的一个和因此整个MWNT通常是零间隙金属。

[0052] 如本文所使用,术语碳纳米管包括碳纳米芽,其是碳纳米管和富勒烯的组合。在碳

纳米芽中,富勒烯状芽共价键结于底层碳纳米管的外部侧壁。此混杂材料具有富勒烯和碳纳米管的适用特性。具体来说,已发现其为格外良好的场发射器。在复合材料中,所连接的富勒烯分子可充当分子锚点,防止纳米管滑移,因此改进复合物的机械特性。

[0053] 如本文所使用,术语碳纳米管也包括石墨烯化CNT,其为组合沿着多壁或竹子型CNT的侧壁生长的石墨叶的混成物。石墨烯化CNT描述于例如余(Yu)等人(物理化学快报杂志(J.Phys.Chem.Lett.)132(13):1556-1562,2011)和斯托纳等人(应用物理学快报(Appl.Phys.Lett.)1899(18):183104,2011)中,其中的每一者的内容以全文引用的方式并入本文中。

[0054] 如本文所使用,术语碳纳米管也包括:经掺杂碳纳米管,如氮掺杂碳纳米管(科维塔克斯(Kouvetakis)等人,材料化学(Chemistry of Materials)6(6):811,1994;钟(Zhong)等人,固体的物理学和化学杂志(Journal of Physics and Chemistry of Solids)71(2):134,2010;殷(Yin)等人,先进材料(Advanced Materials)15(21):1840,2003;以及大奥(Oku)等人金刚石和相关材料(Diamond and Related Materials)9(3-6):906,2000);以及碳豆荚,其是在碳纳米管内部截获富勒烯的混杂碳材料(史密斯(Smith)等人,自然396:323-324,1998;以及史密斯等人,化学物理学快报(Chem.Phys.Lett.)321:169-174,2000)。

[0055] 使用本发明的碳纳米管探针的示例性系统显示于图14中。如以下实例中所描述,碳纳米管(CNT)涂布/浸渍的纸可用于在3V或更低的电势下由有机分子产生离子。已使用本发明的探针和系统使来自橙子表面的普通农药、医药锭剂成分和多种分析物(如氨基酸)特征化。

[0056] 在某些实施例中,材料是导电纤维材料,以使得多个纤维部分从衬底突出。示例性纤维为金属或碳纤维或金属或碳纳米线。那些纤维可以是中空或实心的。在某些实施例中,突出物以纳米特征(导电或不基于过程中所使用的材料)形式被印刷到衬底上(印刷涂层)。蘸笔纳米光刻可以用于此过程,如金杰(Ginger)等人(德国应用化学国际版(Angewandte Chemie International Edition)43(1):30-45,2004)中所描述,或可使用其它已知工艺,如例如林月(Yueh-Lin)等人(应用物理学快报,81(3):562-564,2002)中所描述,各文献的内容以全文引用的方式并入本文中。

[0057] 本发明的质谱分析探针典型地耦合到电压源。在某些实施例中,电压源是低电压源,即,经配置以产生3伏特或更小,如2.9伏特或更小,2.8伏特或更小,2.7伏特或更小,2.6伏特或更小,2.5伏特或更小,2.4伏特或更小,2.3伏特或更小,2.2伏特或更小,2.1伏特或更小,2伏特或更小,1.5伏特或更小,或1伏特或更小的电压的电压源。在其它实施例中,高电压源(例如大于3伏特)耦合到本发明的探针。此类耦合在所属领域中是已知的。

[0058] 本发明的质谱分析探针可与质谱仪接合以用于分析样品。如上文所提及,输送液滴不需要气动辅助。分析物的原位电离基于这些带电荷的液滴来实现,提供用于液相样品质量分析的简单且便利的途径。将样品溶液在无任何预处理的情况下直接施加在质谱仪入口前方固定的探针上。随后通过将电势(较高或较低)施加到探针上来进行原位电离。

[0059] 所属领域中已知的任何类型的质谱仪都可以与本发明的探针一起使用。举例来说,质谱仪可以是标准台式质谱仪。在其它实施例中,质谱仪是微型质谱仪。示例性微型质谱仪描述于例如高(Gao)等人(分析化学杂志(Z.Anal.Chem.)2006,78,5994-6002)中,其内容以全文引用的方式并入本文中。与用于实验室规模仪器的具有数千瓦功率的泵送系统相

比,微型质谱仪一般具有较小泵送系统,如用于在高等人所描述的系统中的仅具有5L/min (0.3m<sup>3</sup>/hr) 隔膜泵和11L/s涡轮泵的18W泵送系统。其它示例性微型质谱仪描述于例如以下各者中:高等人(分析化学,80:7198-7205,2008)、侯(Hou)等人(分析化学,83:1857-1861,2011)以及索科尔(Sokol)等人(国际质谱学杂志(Int.J.Mass Spectrom.) ,2011,306,187-195),其中每一者的内容以全文引用的方式并入本文中。微型质谱仪也描述于例如以下各者中:许(Xu)等人(JALA,2010,15,433-439);欧阳等人(分析化学,2009,81,2421-2425);欧阳等人(分析化学年鉴(Ann.Rev.Anal.Chem.) ,2009,2,187-214);桑德斯(Sanders)等人(欧洲质谱学杂志(Euro.J.Mass Spectrom.) ,2009,16,11-20);高等人(分析化学,2006,78(17),5994-6002);马利根(Mulligan)等人(化学通讯(Chem.Com.) ,2006,1709-1711);以及菲科(Fico)等人(分析化学,2007,79,8076-8082),其中每一者的内容以全文引用的方式并入本文中。

[0060] 在某些实施例中,本发明的系统装备有非连续界面,其尤其适用于微型质谱仪。示例性非连续界面描述于例如欧阳等人(美国专利号8,304,718)中,其内容以全文引用的方式并入本文中。在某些实施例中,在分析期间加热样品为有利的。因此,在某些实施例中,本发明的质谱分析探针经配置有加热元件,如描述于库克斯(Cooks)等人(美国专利申请公开案第2013/0344610号)中,其内容以全文引用的方式并入本文中。

[0061] 在某些实施例中,本发明的方法和系统使用多孔材料,例如纸,以固定和输送用于质谱分析的分析物。在多孔材料中以整合方式预浓缩、增浓且纯化样品中的分析物,以便在将电压(较低或较高)施加到多孔材料上的情况下产生离子。在某些实施例中,施加离散量的输送溶液(例如一个液滴或几个液滴)以辅助分析物移动通过多孔材料。在某些实施例中,分析物已在施加到多孔材料的溶液中。在此类实施例中,不需要将额外溶剂添加到多孔材料中。在其它实施例中,分析物在可容易地通过擦拭表面采集的粉末状样品中。本发明的系统和方法允许分析植物或动物组织或活生物体中的组织。

[0062] 本发明的方法和系统可以用于分析广泛多种小分子,包括肾上腺素、丝氨酸、莠去津(atrazine)、美沙酮(methadone)、罗红霉素、可卡因和血管紧张素I或分子复合物(例如蛋白质和肽复合物)。所有都从多个多孔表面显示高品质质量和MS/MS产物离子光谱。本发明的方法和系统允许使用较小体积的溶液,典型地几μl,其中分析物浓度数量级为0.1到10 μg/mL(总量分析物50pg到5ng),且产生从一分钟持续到几分钟的信号。

[0063] 本发明的方法和系统也可以用于分析广泛多种生物分子,包括蛋白质和肽和双分子复合物(蛋白质或肽复合物)。本发明的方法也可以用于分析来自凝胶的寡核苷酸。在凝胶中的寡核苷酸电泳分离之后,相关谱带使用所属领域中已知的方法,用多孔材料进行印迹。印迹导致凝胶中谱带中的至少一些寡核苷酸转移到本发明的探针中。随后将探针连接到电压源上且将寡核苷酸电离并喷射到质谱仪中以便进行质谱分析。

[0064] 本发明的方法和系统可以用于分析复合物混合物,如全血或尿液。用于分析血液中的药剂或其它化合物的典型程序是多步工艺,其经设计以在分析之前去除尽可能多的干扰。首先,经由在大约1000×g下离心15分钟从血液的液体部分中分离出血细胞(马斯塔德(Mustard),J.R;金洛夫-拉思伯恩(Kinlough-Rathbone),R.L.;帕卡姆(Packham),M.A.酶学方法(Methods in Enzymology);学术出版社(Academic Press),1989)。然后,将内标掺入到所得血浆中,且出于去除尽可能多的基质化学物质同时回收几乎所有分析物的目的,

进行液-液或固相提取(布曼(Buhrman),D.L.;普赖斯(Price),P.I.;如德威兹(Rudewicz),P.J.美国质谱分析学会杂志(Journal of the American Society for Mass Spectrometry)1996,7,1099-1105)。所提取的相典型地通过蒸发溶剂干燥且随后再悬浮于用作高效液相色谱(HPLC)移动相的溶剂中(马兹泽斯基(Matuszewski),B.K.;康士坦泽(Constanzer),M.L.;查韦斯-恩格(Chavez-Eng),C.M.,伊萨卡(Ithaca),纽约,1997年7月23-25日;882-889)。最终,在HPLC操作过程中分离样品大约5-10分钟,且通过电喷雾电离串联质谱分析来分析洗提剂(霍普嘉特纳(Hopfgartner),G.;勃艮第(Bourgogne),E.质谱分析评论(Mass Spectrometry Reviews)2003,22,195-214)。

[0065] 本发明的方法和系统避免了上述样品处理步骤。本发明的方法和系统以类似方式分析干血点,其中稍微修改提取程序。首先,使用专门装置从各干血点穿孔出相同尺寸的圆盘。随后在含有内标的有机溶剂中提取这些圆盘上的材料(蔡斯(Chace),D.H.;卡拉斯(Kalas),T.A.;内勒(Naylor),E.W.临床化学(Clinical Chemistry)2003,49,1797-1817)。所提取的样品在纸质衬底上干燥,且如本文所描述进行分析。

[0066] 本发明的方法和系统可直接检测复杂混合物的个别组分,如尿液中的咖啡碱,人类手指上的50pg可卡因,工作台表面上的100pg海洛因,以及完整肾上腺组织中的激素和磷脂,而无需分析前的样品制备。本发明的方法和系统允许通过快速连续检验直接转移到纸上的针头活检组织切片来进行简单成像实验。

[0067] 将来自溶液的分析物施加到探针上以便检验且溶液的溶剂组分可充当电喷雾溶剂。在某些实施例中,将分析物(例如固体或溶液)预点样到多孔材料,例如纸上,且将溶剂施加到材料上以溶解并将分析物输送到喷雾中以便质谱分析。

[0068] 在某些实施例中,将溶剂施加到多孔材料上以帮助分离/提取和电离。可以使用与质谱分析相容的任何溶剂。在特定实施例中,有利溶剂将是也用于电喷雾电离的那些溶剂。示例性溶剂包括水、甲醇、乙腈的组合,且有机物含量(甲醇、乙腈等与水的比例)、pH和挥发性盐(例如乙酸铵)可以取决于待分析的样品而变化。举例来说,碱性分子(如药物伊马替尼)在较低pH下更高效地提取和电离。不具有可电离基团但具有多个羰基的分子(如西罗莫司)在溶剂中与铵盐一起由于加合物形成而较好电离。

[0069] 在某些实施例中,进行多维途径。举例来说,样品沿着一个维度分离,继而在另一维度上电离。在这些实施例中,分离和电离可以单独最佳化,且不同溶剂可以用于各相。

[0070] 在其它实施例中,在探针上输送分析物通过与电场组合的溶剂来实现。当施加电势时,发现探针上的分析物的移动方向与其在溶液中的带电形式的极性相关。喷雾前分析物的预压缩也可以通过在探针上一点处放置电极而在探针上实现。通过靠近端部放置接地电极,当施加DC电压时,经由探针产生较强电场,且带电分析物在此电场下驱动向前。特定分析物也可以在开始喷雾之前在探针的某些部位处浓缩。

[0071] 在某些实施例中,将化学物质施加到探针上以改变探针的化学特性。举例来说,可以施用允许具有不同化学特性的样品组分不同滞留的化学物质。另外,可以施用将盐和基质作用减到最少的化学物质。在其它实施例中,将酸性或碱性化合物添加到多孔材料中以调整点样后样品的pH。调整pH可以尤其适用于生物学流体(如血液)的改良分析。另外,可以施用允许将所选分析物线上化学衍生化的化学物质,例如将非极性化合物转化为用于高效电喷雾电离的盐。

[0072] 在某些实施例中,为使多孔材料改性而施用的化学物质是内标。内标可以并入到材料中,且在溶剂流期间以已知速率释放,以提供用于定量分析的内标。在其它实施例中,在质谱分析之前用允许预分离和预浓缩分析物的化学物质使多孔材料改性。

[0073] 喷雾液滴可以在较强照射下在阳离子模式下目测且与从纳米电子喷雾离子源(nESI)发射的液滴大小相当。在阴离子模式下,发射电子且可以使用气相电子捕获剂(如苯醌)捕获。

[0074] 此处所描述的方法具有临床应用所需的特征,临床应用包括新生儿筛查、治疗药物监测以及组织活检分析。程序为简单且快速的。多孔材料作为过滤器起次要作用,例如在全血分析期间保留血细胞。明显地,样品可以储存在多孔材料上且随后在日后直接由所储存的多孔材料分析,而无需在分析前从多孔材料转移。本发明的系统允许在开放式实验室环境中进行实验室实验。

#### [0075] 参考文献并入

[0076] 贯穿本发明已经参考且引用了其它文献,如专利、专利申请、专利公开案、期刊、书籍、论文、网络内容。所有此类文献在此出于所有目的以全文引用的方式并入本文中。

#### [0077] 等效物

[0078] 根据包含对本文引用的科学和专利文献的参考的本文档的完整内容,所属领域的技术人员将显而易见除本文展示和描述的那些之外的本发明的各种修改以及其许多其它实施例。本文中的标的物含有重要信息、范例和指南,其可适于本发明在其各种实施例和其等效物中的实践。

#### [0079] 实例

[0080] 以下实例说明本发明的某些实施例,其中通过在较小电压( $\geq 1V$ )的影响下从碳纳米管(CNT)纸表面喷雾来实现原位电离。在阳或阴离子模式下,有机分子产生无断裂的简单高品质质谱。排除常规场电离且指示微液滴的场发射。CNT纸的显微检验确认经改性的纸表面处的纳米级特征引起较高电场。拉曼(Raman)光谱暗示纳米管中的大量电流。分析性能显示有挥发性和非挥发性化合物和多种基质。

#### [0081] 实例1:材料和探针制备

[0082] 使用多壁碳纳米管(MWNT)(称为CNT)以形成本发明的探针。使用作为表面活性剂的十二烷基硫酸钠(6mg)使其分散于水中(2mg于25mL水中)(K.穆沙姆(Moshammer),F.亨里希(Hennrich),M.M.卡佩斯(Kappes),纳米研究(Nano Res.)2009,2,599-606)。将此CNT悬浮液滴落涂布到沃特曼(Whatman)42滤纸上(3 $\mu$ L CNT悬浮液涂层5mm)。随后在空气中干燥纸且切割成尺寸为 $2 \times 5\text{mm}$ (基底 $\times$ 高度)的三角形。将CNT涂布纸三角形连接到3V电池且与质谱仪入口保持相近(2mm)。随后使其装载有样品(典型地以30ppm溶液形式)。所使用的溶剂体积为 $2\mu\text{L}$ 且使用相同纸(使用相同等分试样的纯溶剂)重复测量。所有测量值都是在3V下获得的。在阳离子模式下,针对除了预先形成的离子以外的所有分析物,记录质谱。对于衍生自盐的预先形成的离子,阳离子和阴离子模式光谱都在 $\pm 3\text{V}$ 下记录。在以下实验条件下记录所有光谱:溶剂甲醇/水(1:1)、源极电压 $\pm 3\text{V}$ ,毛细管温度 $150^\circ\text{C}$ ,毛细管电压 $\pm 15\text{V}$ ,且管透镜电压 $\pm 55\text{V}$ 。

[0083] 单壁碳纳米管(SWNT)也用于测量。对于所有ESI实验,使用以下参数:源极电压-5kV,鞘气(氮气),流动速率8(制造商的单位),溶剂流速率 $2\mu\text{L}/\text{min}$ ,且所有其它参数与纸喷

雾相同。所有ESI质谱对应于100次扫描的平均值。

[0084] SWCNT和MWCNT购自美国的纳米赛尔公司(Nanoc<sub>y</sub>l s.a,USA) ; SDS购自印度古吉拉特的RFCL有限公司(RFCL Ltd.,Gujarat,India) ; 三苯膦购自印度孟买光谱化学私营有限公司(Spectrochem Pvt.Ltd.,Mumbai,India) ; 三丁膦购自和光纯药工业株式会社(Wako Pure Chemical Industries Ltd.) ; 二苯胺和三乙胺购自印度孟买默克有限公司(Merck Ltd.,Mumbai,India) 。农药(卡巴呋喃、甲基巴拉松和巴拉松)购自印度西格玛阿尔德里奇(SigmaAldrich)。所有所使用的医学锭剂(藏红花素(Crocin)、康百夫兰(Combiflam)和优泽(X<sub>y</sub>zal),都是商品名称)都购自当地药房。实验中所使用的氨基酸购自印度孟买的斯科研究实验室私营有限公司(Sisco Research Laboratories Pvt.Ltd.,Mumbai,India)。所有分析物(除农药和锭剂以外)都在30ppm浓度下使用。HPLC级别甲醇(西格玛阿尔德里奇)和1:1MeOH/水用作溶剂。

[0085] 所有质谱都使用离子阱LTQ XL(加利福尼亚州圣何塞的赛默科技(Thermo Scientific, San Jose, CA))记录。进行使用碰撞诱导解离的MS<sup>2</sup>分析来确认离子身份。使用激光激发为532nm和633nm的德国Witec股份有限公司共聚焦拉曼微光谱仪(Witec GmbH Confocal Raman Micro spectrometer)来进行拉曼测量。制得场发射SEM的FEI用于使CNT涂布纸样品成像。

#### [0086] 实例2: 使用本发明的探针的样品分析

[0087] 本实例显示可以在仅几伏特的电势下由涂布/浸渍有碳纳米管(CNT)的衬底实现电离。在较小CNT突出物处产生的较高电场提出为似乎通过带电微液滴的场发射发生的低电压电离的原因(许等人,分析化学1996,68,4244-4253;以及王(Wang)等人,分析化学学报(Anal.Chim.Acta)2000,406,53-65)。施加到涂布纸端部的各种分析物是少量可检测的。中性分子典型地呈现为其质子化或去质子化形式,同时盐产生阳离子和负离子两种。不需要高电压(HV)的事实使此方法区别于其它喷雾原位电离方法。

[0088] 用被MeOH/水湿润且连接到3V电池的CNT涂布纸的三角形进行实验(图1图A-B)。使用CNT纸和3V电池源(图1图C)。针对三苯膦(TPP)记录的质谱在m/z 263处由于质子化三苯膦展现峰[M+H]<sup>+</sup>。可以使用2<sub>μ</sub>L溶剂采集光谱持续2-3秒。CNT涂布纸上TPP的全范围质谱(图2)类似于在3kV下记录的ESI质谱(图3)。尽管在3V下分子态离子的强度差不多比ESI中可见的小104倍,但条件不太苛刻,尤其不存在m/z 279处的氧化产物以及痕量同源杂质(在m/z 293处的产物),其在m/z 203和m/z 219处的断裂产物同样如此。此外,质谱显示分子态离子的轮廓分明的同位素图案(图1图E),且确认其结构来自串联质谱数据(图1图F),其显示碰撞诱导解离后预期的苯损耗和H<sub>2</sub>的相关进一步损耗。

[0089] 所施加的电势提高增强了离子强度,在4kV下饱和,该点处信号几乎与ESI信号具有相同幅度。然而,未观测到额外特征。显示于图1图C中的两个光谱(在3kV和3V下,都来自CNT涂布纸)就所观测到的离子来说相同。3V最小施加电压对可检测离子信号来说是至关重要的。对照实验确认CNT在3V下辅助电离过程的事实。(无CNT涂层)但类似地切割且使用相同溶剂的滤纸在用一系列分析物产生可检测离子方面并不同样有效,即使高达500V。纸边沿的更接近检验显示突出的纳米管(图1图D)。由这些结果和下文所描述的实验提出,在这些纳米级突出物处发生含有分析物的微米级溶液液滴的场发射,且此对所观测到的电离事件负责。

[0090] 进行额外实验以探究电离机制。显然,质谱中不存在片段离子可以归因于温和电离事件的发生。在3V下发生电离强烈暗示与极高电场相关的过程。场一定是由较小导电CNT结构(图1图D)而从滤纸表面突出且充当电极(格吕纳(Gruener)等人,J.福塔(Fortagh),物理评论A辑:原子,分子与光物理(Phy.s.Rev.A:At.,Mol,Opt.Phys.)2009,80)。在CNT电极处施加的电压(来自电池)在纸端部与质谱仪入口之间诱导电场。场强度在发生电离的纸端部处较高。

[0091] 为了区分突出CNT结构和宏观纸尖对电离的作用,进行另一实验,其中将CNT涂布纸的矩形件固定在质谱仪入口前方(其中一个长边面对MS入口)且尝试TPP电离。除了纸形状以外,所有其它参数保持恒定。质谱显示(图4)在3V下来自此纸矩形的TPP电离。此证明不涉及尖的纸端部的这种情况,但突出的CNT对电离负责,揭露纳米级CNT在提供足够高以产生场发射的场强度方面的作用。图5A和5B分别显示针对CNT涂布和正常的纸三角形,随着电压的分子态离子峰的强度变化。这些纸的离子信号在高电压下饱和,但在CNT的情况下,离子射出开始早得多。因此,从这些实验可以合理得出结论:在低电压下,CNT在电离方面起作用且随着电压提高,在纸端部处形成泰勒锥形式,且宏观电场对电离负责。

[0092] 在常规场电离中(罗(Luo)等人,化学物理学快报2011,505,126-129;和古德塞尔(Goodsell)等人,阿奇(Arch.),物理学(Phys.)2010,1-12),置于较强电场中的气相分子失去电子形成带正电自由基阳离子。许多所使用的分析物为简单的挥发性有机分子,其如果通过这一机制电离,将预期产生 $M^+$ 自由基阳离子,在三苯膦的情况下例如m/z 262,而非所观测到的m/z 263。为了测试是否可能促进蒸气相三乙胺的场电离,将三乙胺(蒸气压, $\rho=57$ 托,在20°C下)溶解于丙酮( $\rho=184.5$ 托,在20°C下)中且引入到场(CNT与MS入口之间的间隙)中作为气相,且在低电压下尝试电离。结果显示分析物蒸气并不会产生可检测的电离。得出结论:由溶剂化分析物或液滴进行场发射,因为在所有情况下仅检测到 $[M+H]^+$ 且未检测到自由基阳离子 $M^+$ 。

[0093] 为了进一步测试所提议的带电液滴机制的场发射,在所添加的白蛋白酸存在和不存在下重复TPP和三种其它分析物的实验(切赫(Cech),C.G.恩克(Enke),质谱分析评论(Mass Spectrom Rev)2001,20,362-387)。添加酸将产生盐且应抑制简单的场电离(以产生 $M^+$ ),但其应提高来自液滴的场发射/电离(以产生 $M+H^+$ )。出于此原因,选择特定分析物,其含有碱性官能基(膦和胺)且其在添加稀酸(HCl)之前和之后进行分析。图6显示在将稀酸添加到含有碱性官能基的分析物中之后质子化分子的相对强度增强。此增强支持溶剂化物质的电离。

[0094] 在相同条件下研究各种预先形成的离子(衍生自盐氯化四甲铵、溴化四甲铵、四甲铵硝酸盐和碘化四丁铵)。根据所提议的机制,在CNT衍生质谱中观测到阳离子和阴离子两者(图7图A-B和图8图A-B)。未观测到断裂,且水合卤化物阴离子的存在指示甚至与其它温和电离方法比较的该工艺的极端温和性。这些研究显示,预先形成的离子也可以从液滴表面射出,且常规场电离不对离子形成负责。

[0095] 为了进一步表征CNT电离技术,其用于定性分析各种分析物,包括农药、抗生素和氨基酸。所有都产生特征质谱;因此此低电压电离方法显示适用于不同的分析需要。利用此方法,果实上各种污染物的直接分析是可能的。以50ppm浓度,将用于保护果实的三种常用杀虫剂(卡巴呋喃、甲基巴拉松和巴拉松)施加到橙子表面上。随后在表面上摩擦CNT涂布纸

且固定在MS入口前方以便分析。图9图A-C显示使用电池供电的喷雾MS方法的不同农药的分子态离子峰。有可能的是，在摩擦期间从水果表面提取的样品量可能比所施加的数量低几个数量级，因此检测极限可以比所施加的样品浓度低得多。图10显示来自其混合物的这些农药中的每一种的分子态离子峰。

[0096] 使用相同方法来分析药物。在三种市售医药锭剂，即藏红花素、康百夫兰和优泽（商品名称）的表面上摩擦CNT涂布纸且固定在具有3V电池装备的MS入口前方。图11图A-C显示，藏红花素和康百夫兰都含有扑热息痛（乙酰胺苯酚）作为主要成分。使用CNT涂布纸的这些锭剂的直接分析产生对应于质子化扑热息痛的峰。另一锭剂优泽是非镇静性抗组胺剂且含有二盐酸左西替利嗪作为活性成分。在相同条件下，此锭剂的分析（图11图B）产生质子化左西替利嗪。通过MS<sup>2</sup>研究确认分析物的身份（数据显示于插图中）。

[0097] 也有可能通过从CNT涂布纸喷雾直接分析氨基酸。用微量移液管（注射体积3μL，对应于10ng的总装载量）将若干种氨基酸（30ppm）滴到CNT涂布纸端部上。图12图A-H显示氨基酸的密集质子化分子峰。氨基酸的两性离子性质可以使得易于从电场中的纳米管端部提取离子。

[0098] 为了探测电离事件对纸电极自身的作用，在一系列实验（在3V下的TPP电离，历经20分钟）之前和之后记录CNT涂布纸的拉曼光谱（图13图A）。参见科斯塔（Costa）等人材料科学（Mater. Sci.）-Pol. 2008, 26, 433-441；和内密（Naeemi）等人，材料研究年度评论（Annu. Rev. Mater. Res.）2009, 39, 255-275。数据显示D和G谱带的较大红移（李（Lee）等人，物理化学期刊（J. Phys. Chem.）固体（Solids）2011, 72, 1101-1103；和巴罗瑞（Bhalerao）等人，物理评论B辑：凝聚物质与材料物理学（Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.）2012, 86），这暗示在阳模式电离期间CNT中的电子的采集（沙伊贝（Scheibe）等人，材料表征（Mater. Charact.）2010, 61, 185-191）。可看出，当发生电离时，电荷累积，如对于场辅助电离将预期（罗等人，化学物理学快报2011, 505, 126-129；和古德塞尔等人，阿奇，物理学2010, 1-12）。然而，似乎存在从显现的微滴到CNT的电子转移；有效地由较高场和CNT中电子的移动性和其较大电子亲和性驱动的长薄CNT纤维中的电子极化（参见图1图D）（夏姆斯普（Shamsipur）等人，电分析（Electroanalysis）2012, 24, 357-367）。随着带正电液滴破裂，残留电荷似乎导致CNT减少，如呈红移的D和G谱带形式的拉曼光谱中所反映。关于从溶剂带电微滴到CNT的电子转移的这一推测得到空白实验的支持，在空白实验中，仅将溶剂和电势施加到CNT涂布纸持续相同时间段且进行拉曼测量。光谱显示D和G谱带中的红移。

[0099] 在阳离子和阴离子模式下，同样记录盐溴化四甲铵电离之前和之后的纳米管样品的拉曼光谱。图13图B显示在阳离子模式测量的情况下CNT涂布纸的D和G谱带的红移。如前所述，这可能是由于产生微液滴的溶剂化离子射出所需的较高电场。对于阴离子模式测量，不存在此类减少，因为拉曼测量显示未移位的D和G谱带，（图13图C）可能因为在此条件下CNT为已富电子的且场补充了电荷损失。

[0100] 此处呈现的结果表明不同化学物质的直接分析的通用策略。可以修改方法以符合各种分析要求。用3V电池替代高电压电力供应简化了由纳米级天线的经由离子形成的质谱分析。CNT电离方法已应用于多种来自不同来源的样品，包括水果表面、医学锭剂和一系列有机分子，包括氨基酸、抗生素和农药，浓度相对较低。

[0101] 实例3：使用本发明的探针，使用1V电源的样品分析

[0102] 已扩展使用碳纳米管的低电压(1V)电离以检测各种易碎物质。这些物质包括多种酸二聚物以及不同阴离子物质的水合物。这些易碎物质的特征在于其较低内部能量以使得其可以在低电压下容易地检测到,其中断裂是可忽略的。

[0103] 已在阴性模式下检测到从甲酸到戊酸的五种不同酸,且光谱显示于图15图A-E中。各光谱通过质子结合二聚体的存在以及分子态离子峰值表征。另一发现为在低电压下检测到混合的二聚物。此处,组合各种酸且在1V的低电压下进行分析。在图16图A-D中表明结果。此处,可见多种混合的二聚物以及预期的个别酸二聚物。

[0104] 已测试这些酸二聚物随着电压的强度变化(D/M比率与电压),且结果显示,随着达到极高电压,酸二聚物强度逐渐降低。图17图A-B表示结果,其中已绘制出两种不同溶剂(水和甲醇)中五种不同酸的随电压变化的D/M比率。同样在不同溶剂中对单一酸进行类似研究。此处,在不同溶剂中获取丙酸,且针对从1V到3kV的电压范围,记下D/M比率。结果显示于图18中。

[0105] 在低电压(1V)下,对不同阴离子物质进行另一组研究,其中目标为检测各种阴离子水合物。结果显示于图19图A-D中。结果展示从氯化物到乙酸酯的不同阴离子物质的各种水合物的存在。

[0106] 实例4:喷雾形成

[0107] 本实例研究低电压喷雾的机制。为了建立此喷雾的机制,采取两种路径,例如研究在将低电压提高到适当高电压(500V)后的改变的信噪比,其次,采集喷雾期间的视频。除这些操作以外,在计算研究方面进行一些努力以支持操作。提议若干种机制可能对在极低电压下产生信号负责(独立地或共同地操作)。在低电压下检测微生物显示为此方法的应用。

[0108] 为了理解机制,进行一些实验。在实验中利用分析物,如三苯膦( $\text{PPh}_3$ )、三环己基膦、二丁胺、三丁胺。下文给出一个此类实例。

[0109] 在一个实验中,将 $5\mu\text{L}$  50ppm  $\text{PPh}_3$ 喷射到质谱仪中。喷雾电压从2V改变到500V。出于两个原因,此研究在500V下停止。首先,为了避免由CNT涂布纸端部产生的任何放电。其次,高于500V喷雾电压,信号强度快速提高且达到与正常纸喷雾相当的值。

[0110] 端部与质谱仪入口保持约0.5mm的间隔。采集且分析光谱,且相对于提高的喷雾电压,绘制信噪比(S/N)和信号强度(图20和21)。分布分成四个区域。分析开始的区域1(2V喷雾)无信号。在将喷雾电压提高到3、4或5V后,S/N比率显示快速提高(区域2)。区域3(8-500V),S/N比率在稳态下。超过500V(区域4),信号/噪音快速上升,但未显示其趋向于正常纸喷雾值。在500V之后,相比于低电压喷雾,信号提高到两个或三个数量级,因此在此电压下正常纸喷雾(PS)开始起作用。

[0111] 通过以下两个因素控制分析物信号外观:到衬底较高场(发射器)区域的场发射和场诱导电离分子(以溶液薄膜形式)输送。假定在极低电压(区域1)下已在较高场点下就位的少量分子通过场发射电离,可能以微液滴形式。此需要有限电压以及较小物理尺寸(约1nm)。因此,在1nm下5V产生 $5 \times 10^9 \text{ V/m}$ 的场强度,刚好在场发射范围内(贝基(Becke<sub>y</sub>),场电离质谱分析(Field Ionization Mass Spectrometry),培格曼(Pergamon),伦敦(London),1971)。根据S/N比率,区域2(5-300V)大约是稳态区域,根据信号,存在两个子区:5-100V,其中信号降低;和100-300V,其中其略微上升。

[0112] 这些数据意味着场发射减慢和速率限制或场诱导输送减慢。预期场发射随着电压

提高(如果正是出于场强度超过离子形成所需的场强度的区域增加的事实)。然而,如果输送不是有效的,那么此信号可能随着电压提高而下降,因为先前从更高场区域去除材料。提议与PPh<sub>3</sub>相关的材料的输送仅在约100V下变得有效。在300V下的断裂可能是由于不同输送机制,如溶液相与薄膜或转化到此处离子和极有效输送。

[0113] 实例5:使用本发明的探针的微生物分析

[0114] 对于微生物,由储存在-80°C下在TSAB上在冷冻管中的冷冻样品培养细菌分离物,其由梅里埃公司(bioMerieux, Inc.) (密苏里州黑泽尔伍德(Hazelwood, MO))供应。所有实验都在如所修正的机构审查委员会准则IBC协议#07-004-10“通过质谱分析的新颖组织、生物流体和细菌评估(Novel tissue, Biological fluid and Bacteria Evaluation by Mass Spectrometry)”下进行。在本研究中,使用五种类型的微生物,其为大肠杆菌(Escherichia coli)(革兰氏阴性细菌(Gram-negative bacteria))、法氏柠檬酸杆菌(Citrobacterfarmeri)(革兰氏阴性细菌)、金黄色酿脓葡萄球菌(Staphylococcus aureus)(革兰氏阳性细菌(Gram-positive bacteria))、枯草杆菌(Bacillus subtilis)(革兰氏阳性细菌)、酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)(酵母)。由于其普遍存在于生态圈中而选择这些普通微生物。

[0115] 使用CNT喷雾和纸喷雾分析微生物样品(在此情况下,枯草杆菌)。可以使用低电压喷雾,使用CNT涂布纸检测枯草杆菌,且其质谱与传统纸喷雾相当(图22)。然而,在3V下,质谱强度通常比正常纸喷雾信号强度小三个数量级(图22下图)。通过分析法氏柠檬酸杆菌七次来测试可再生性。在各质谱中,获得类似相对丰度的脂质。

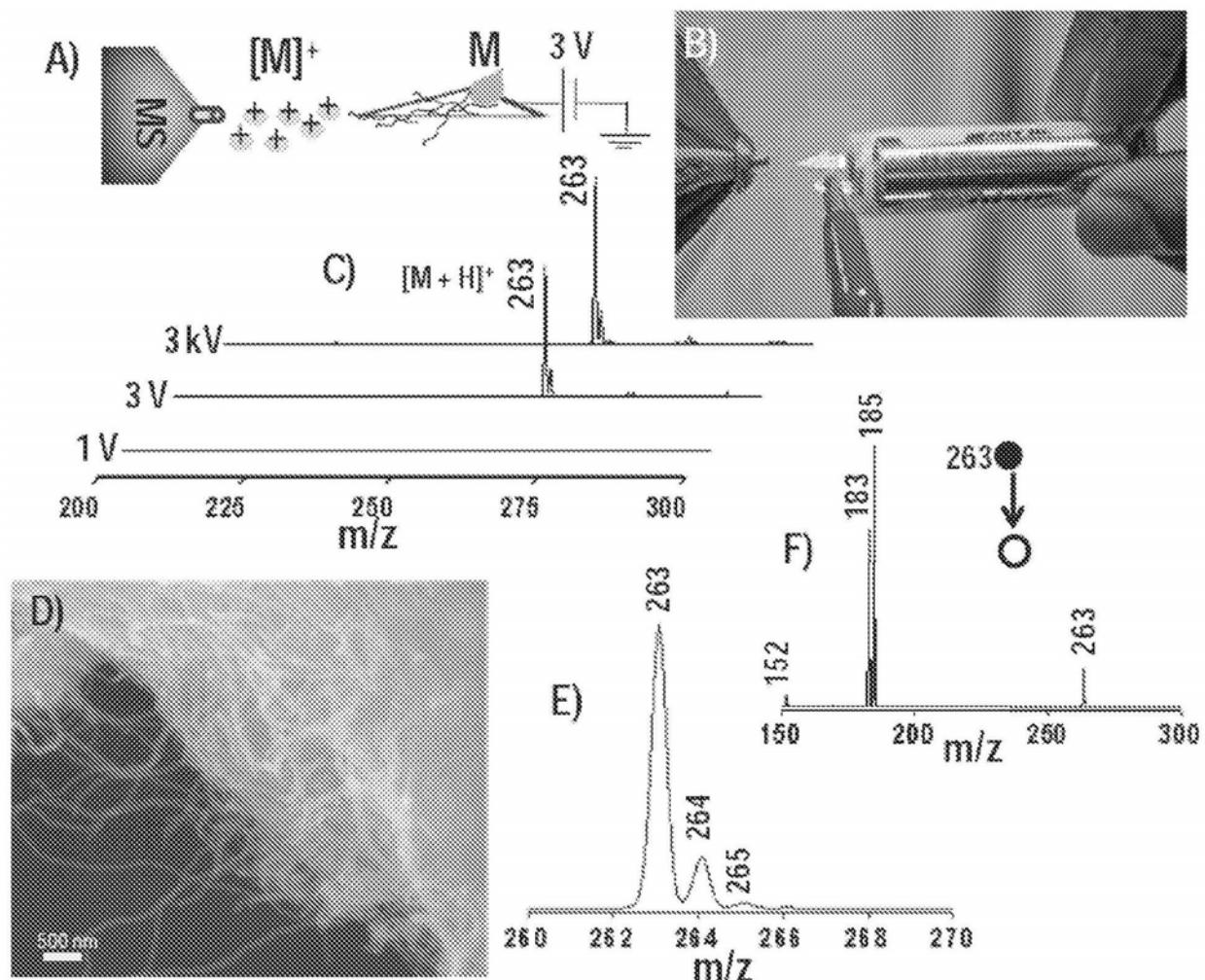


图1

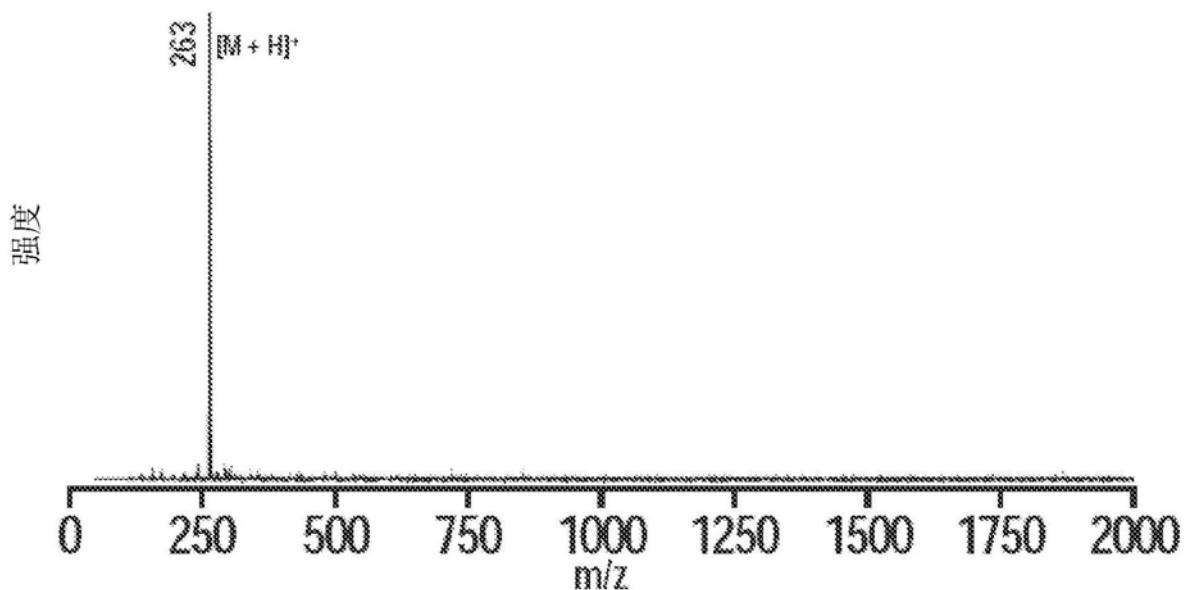


图2

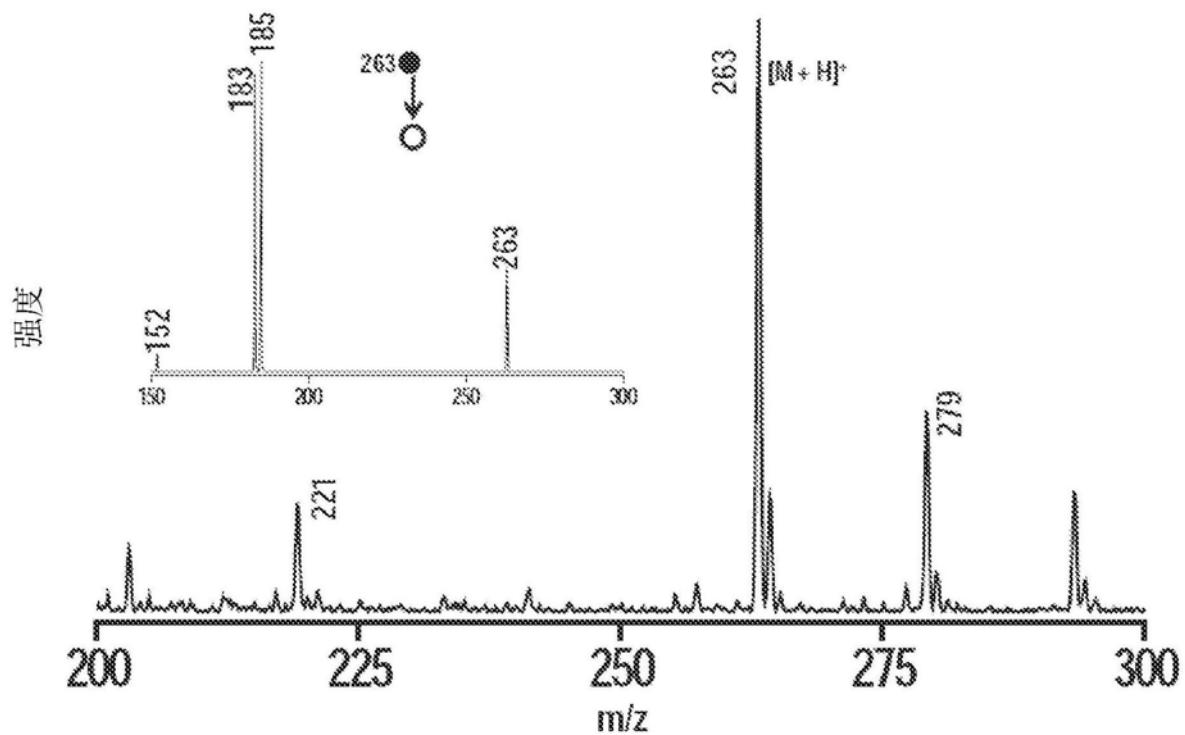


图3

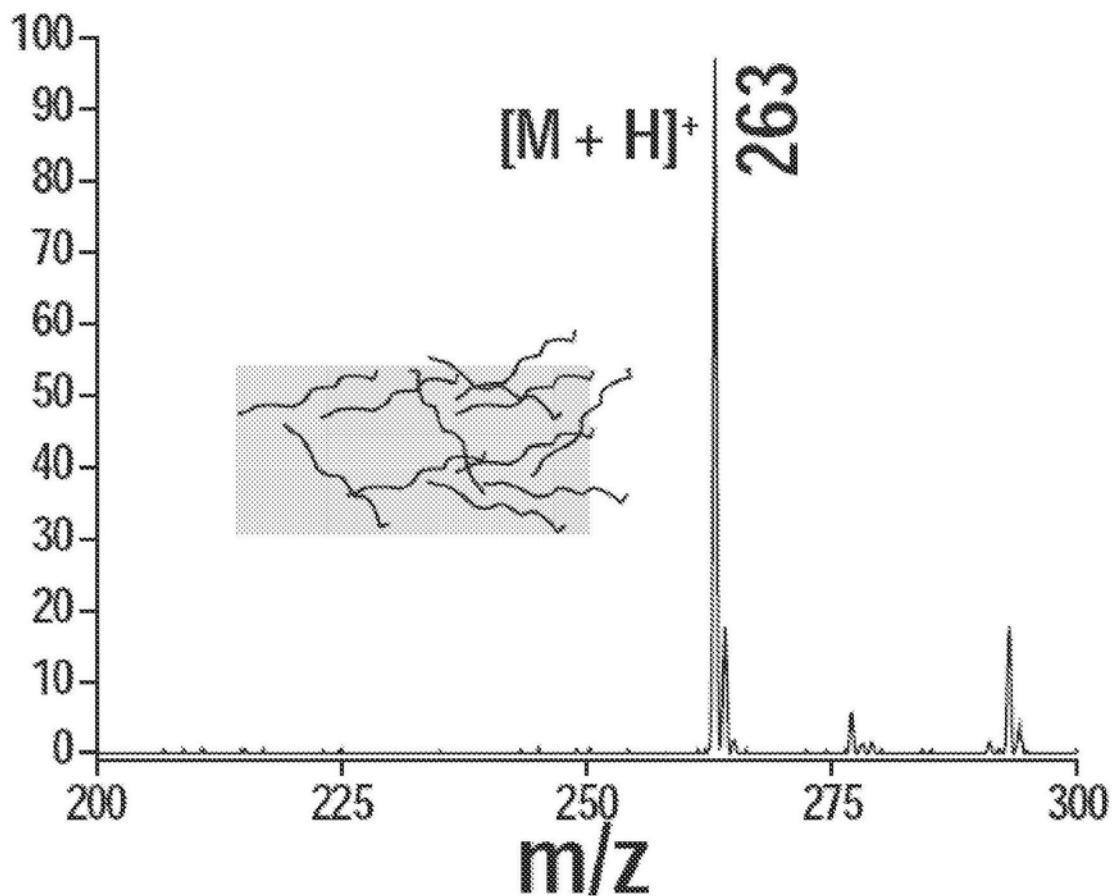


图4

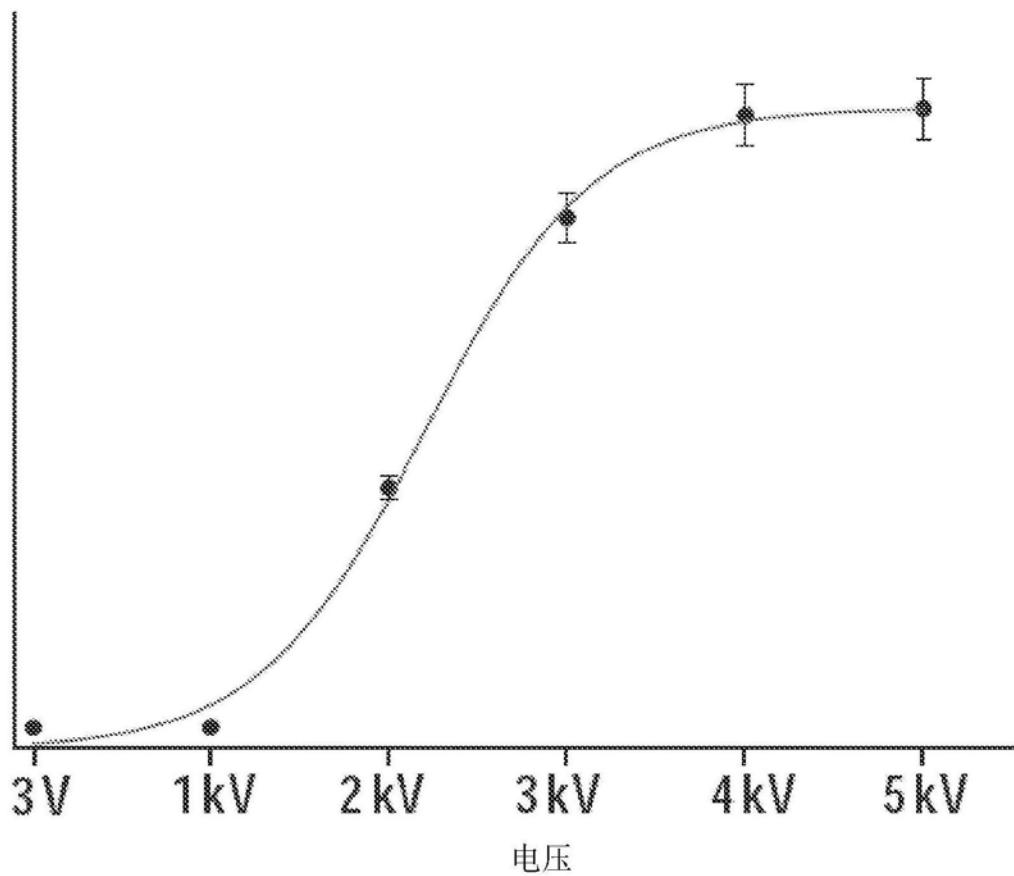


图5A

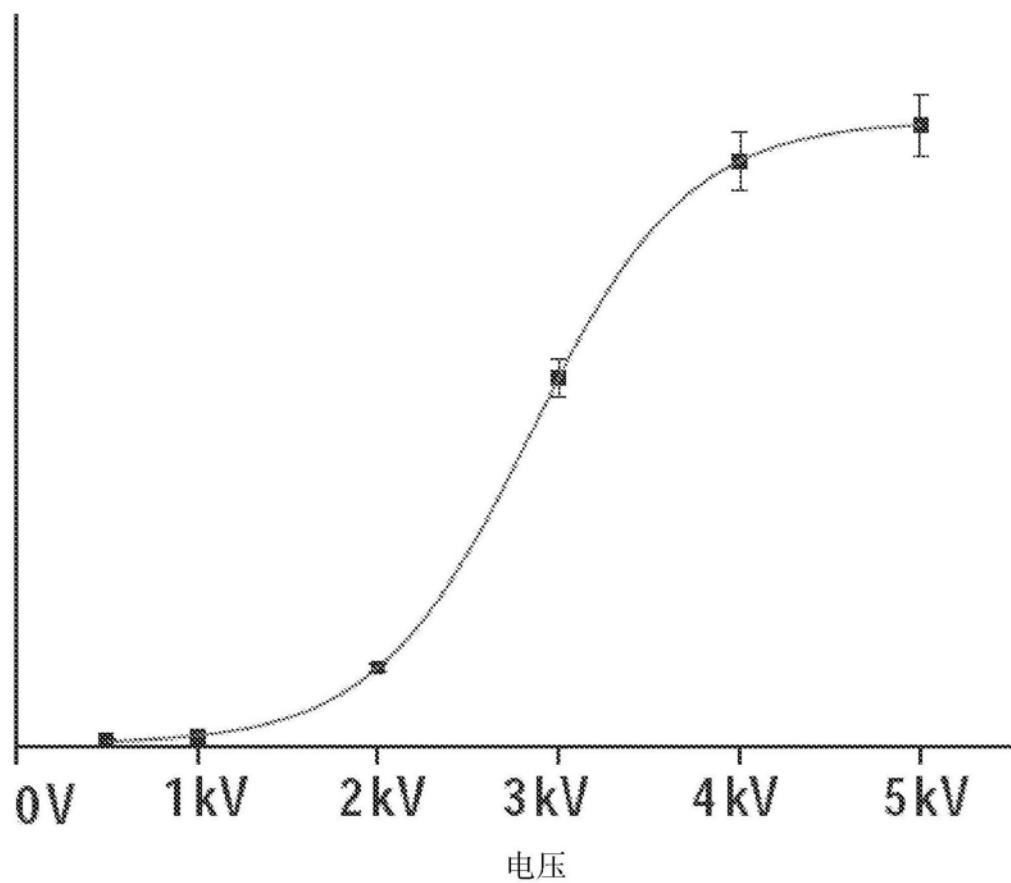


图5B

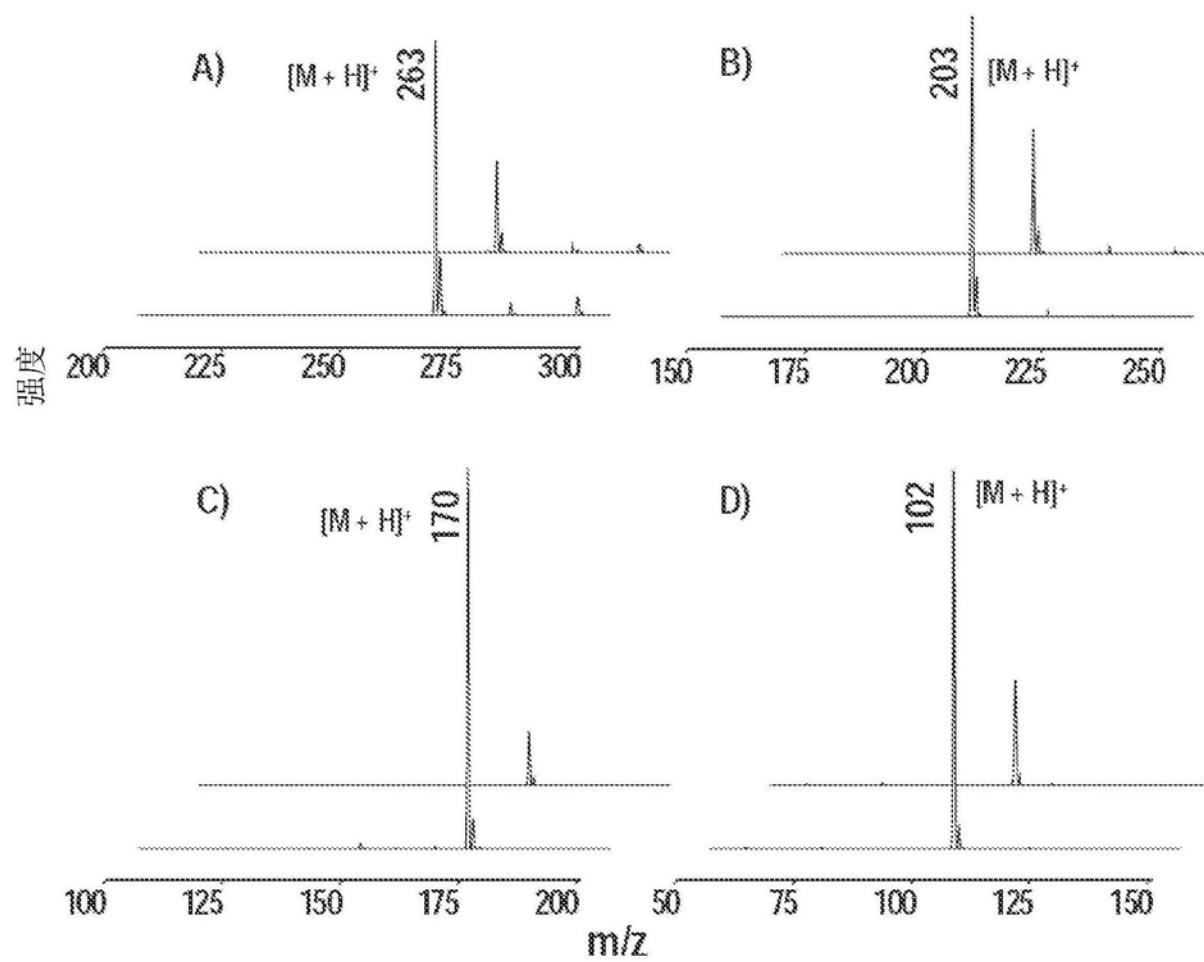


图6

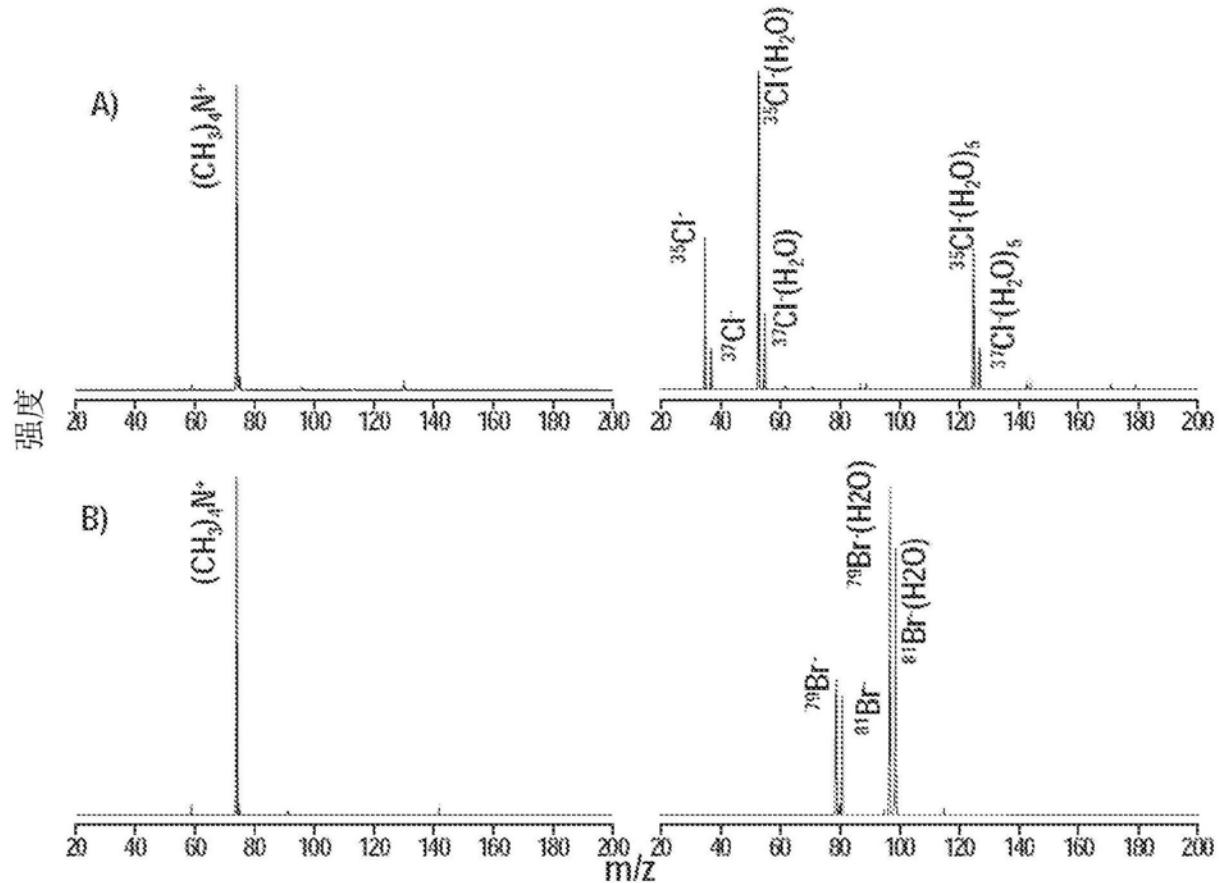


图7

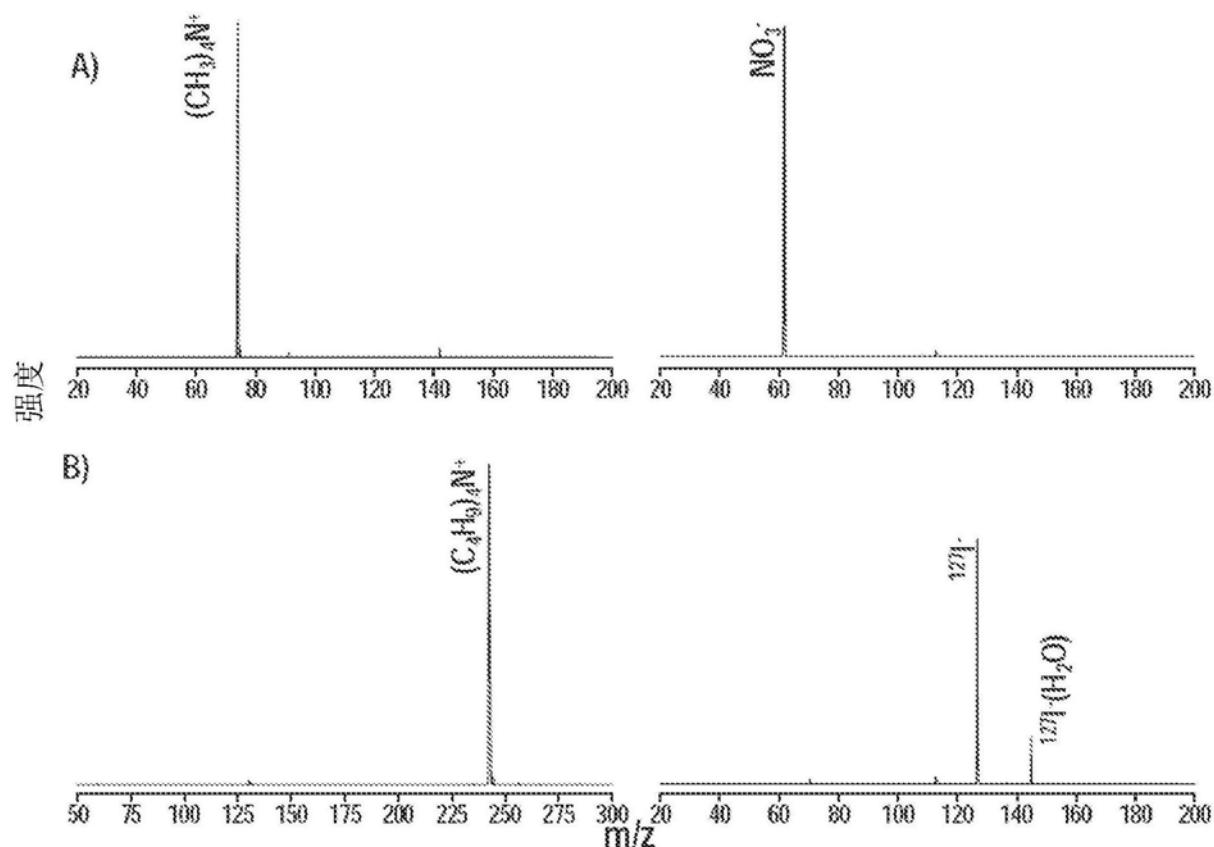


图8

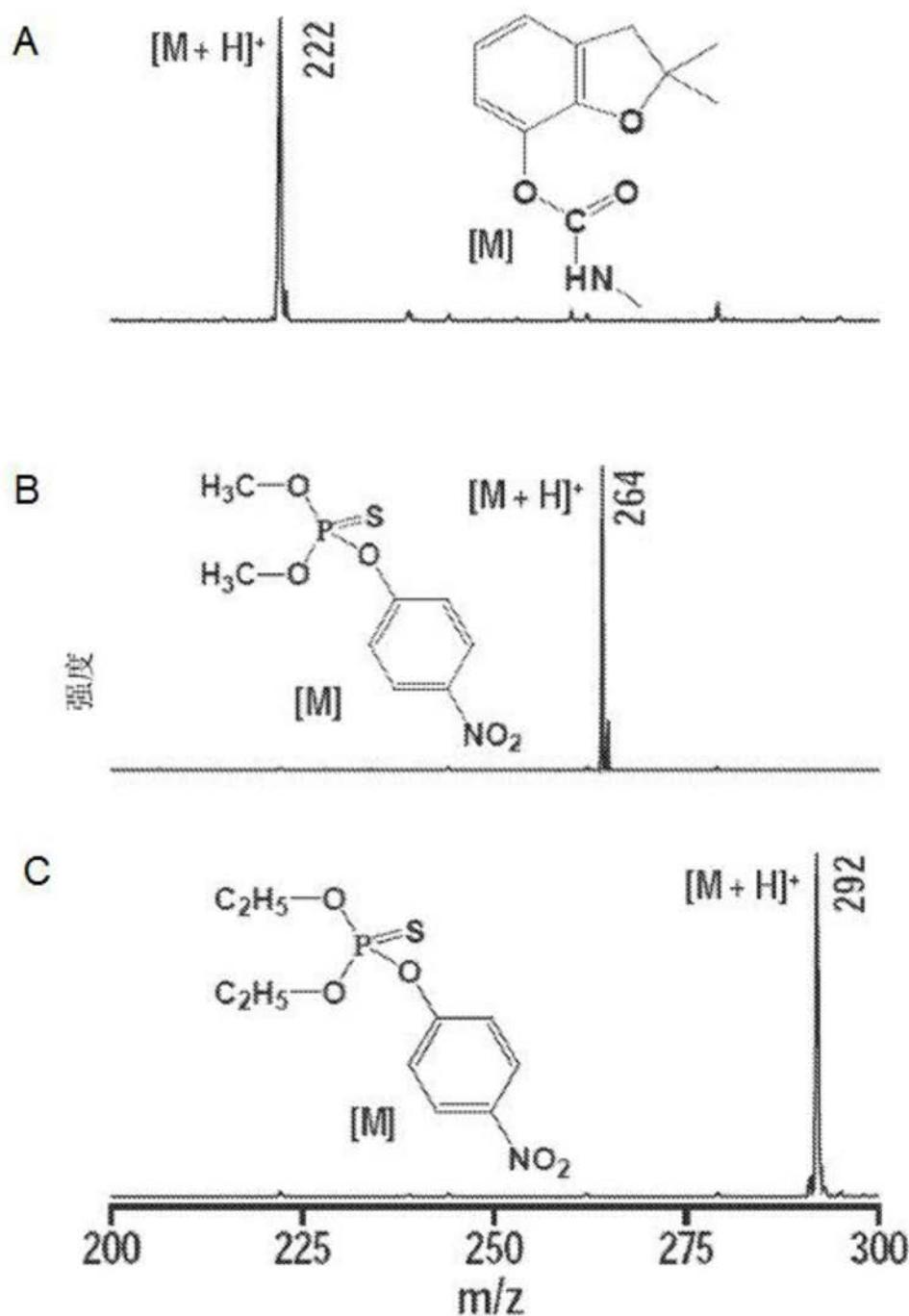


图9

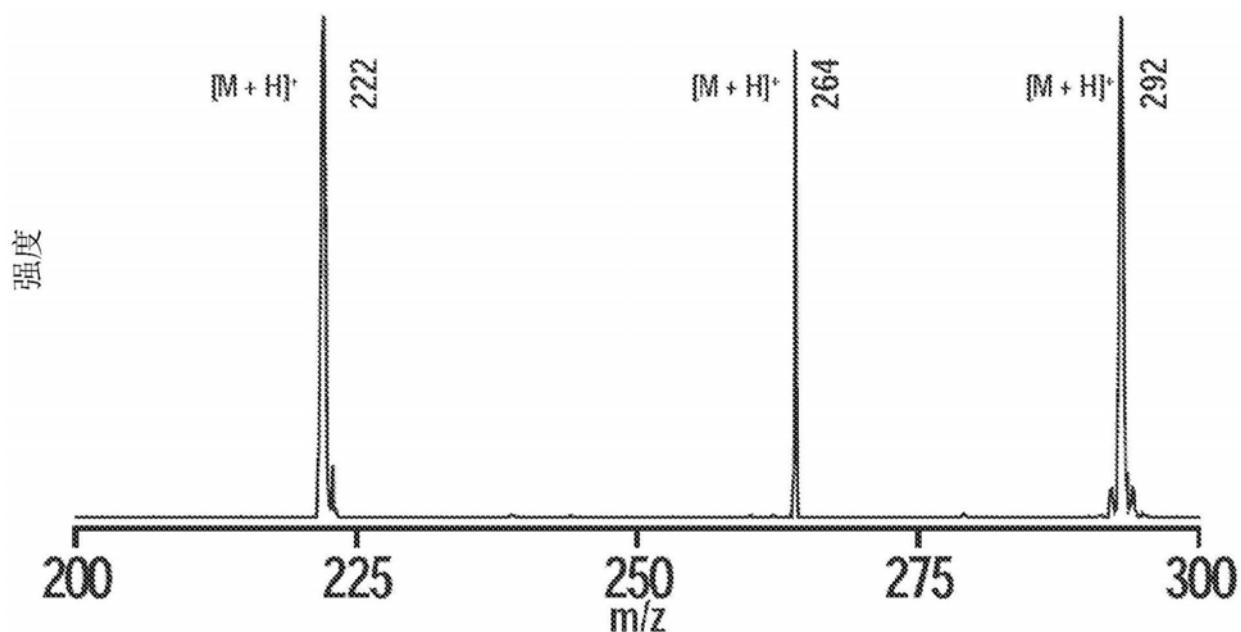


图10

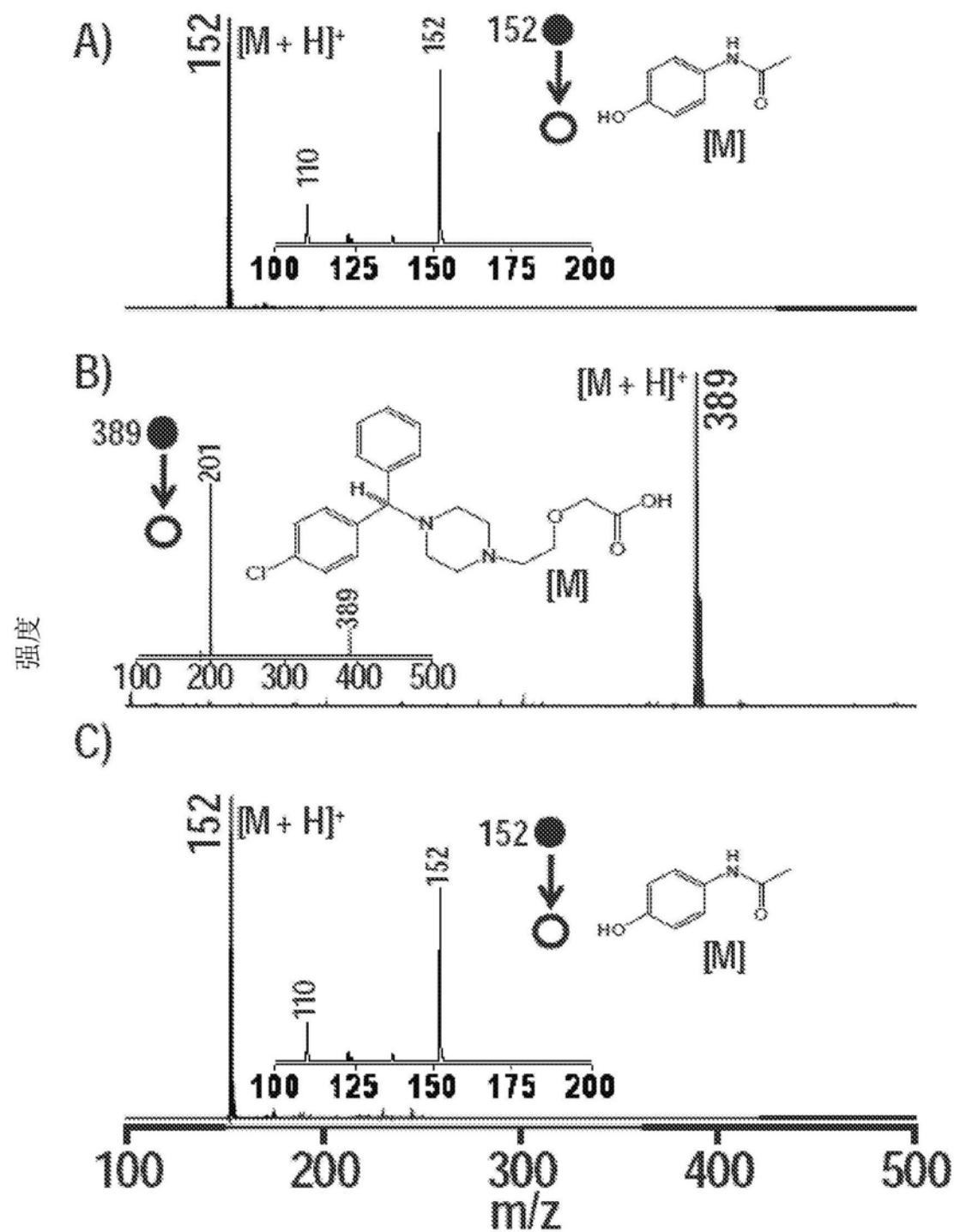


图11

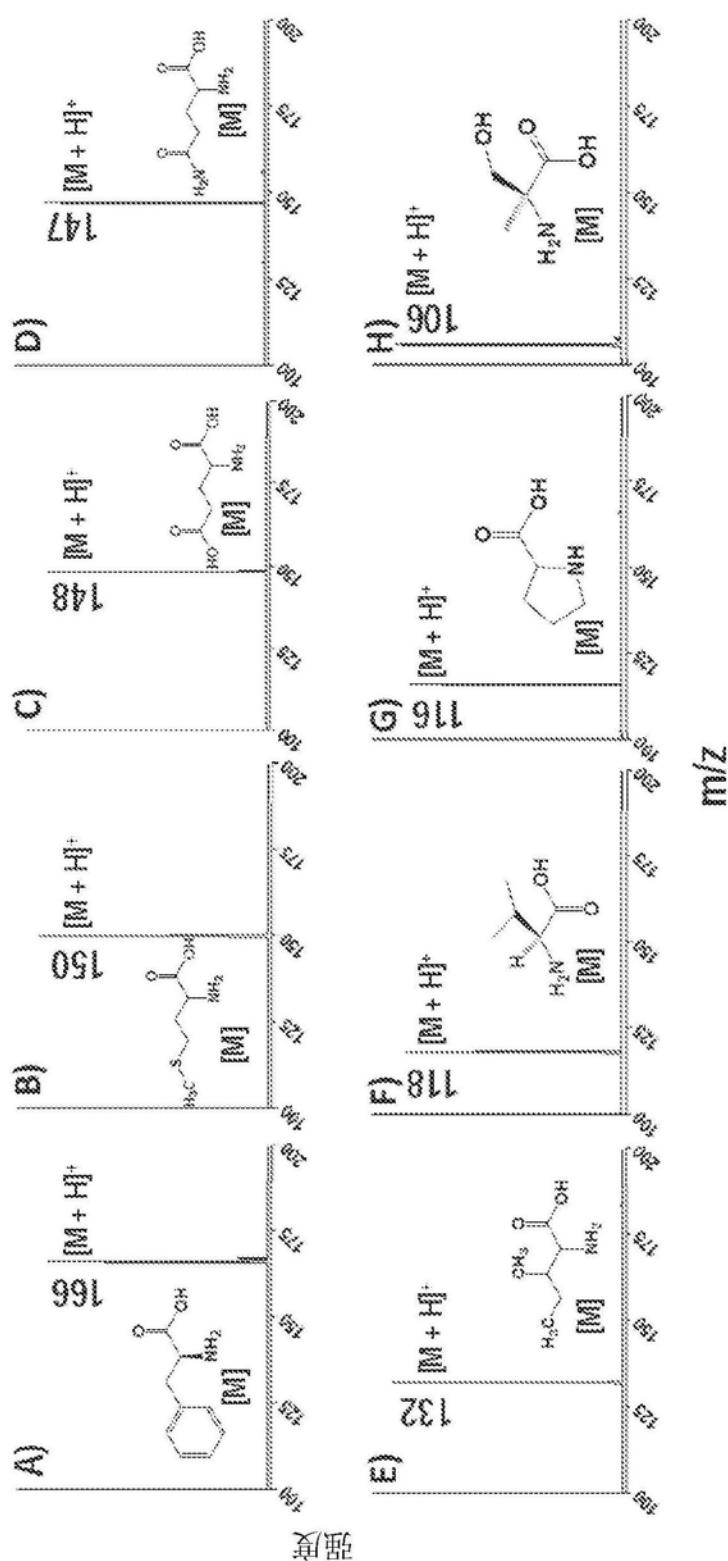


图12

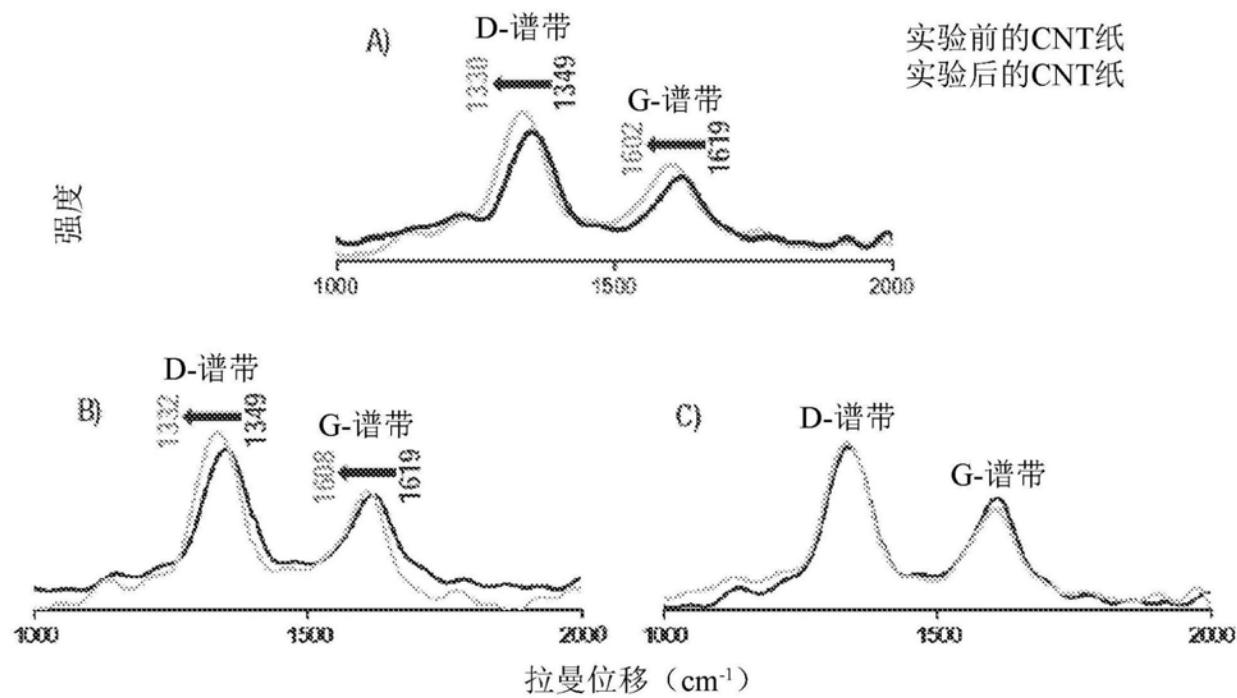


图13

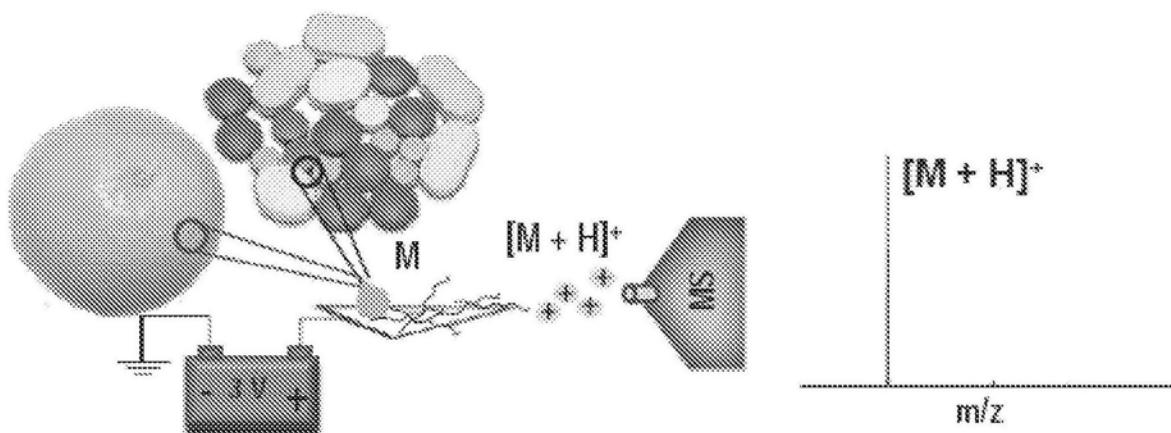


图14

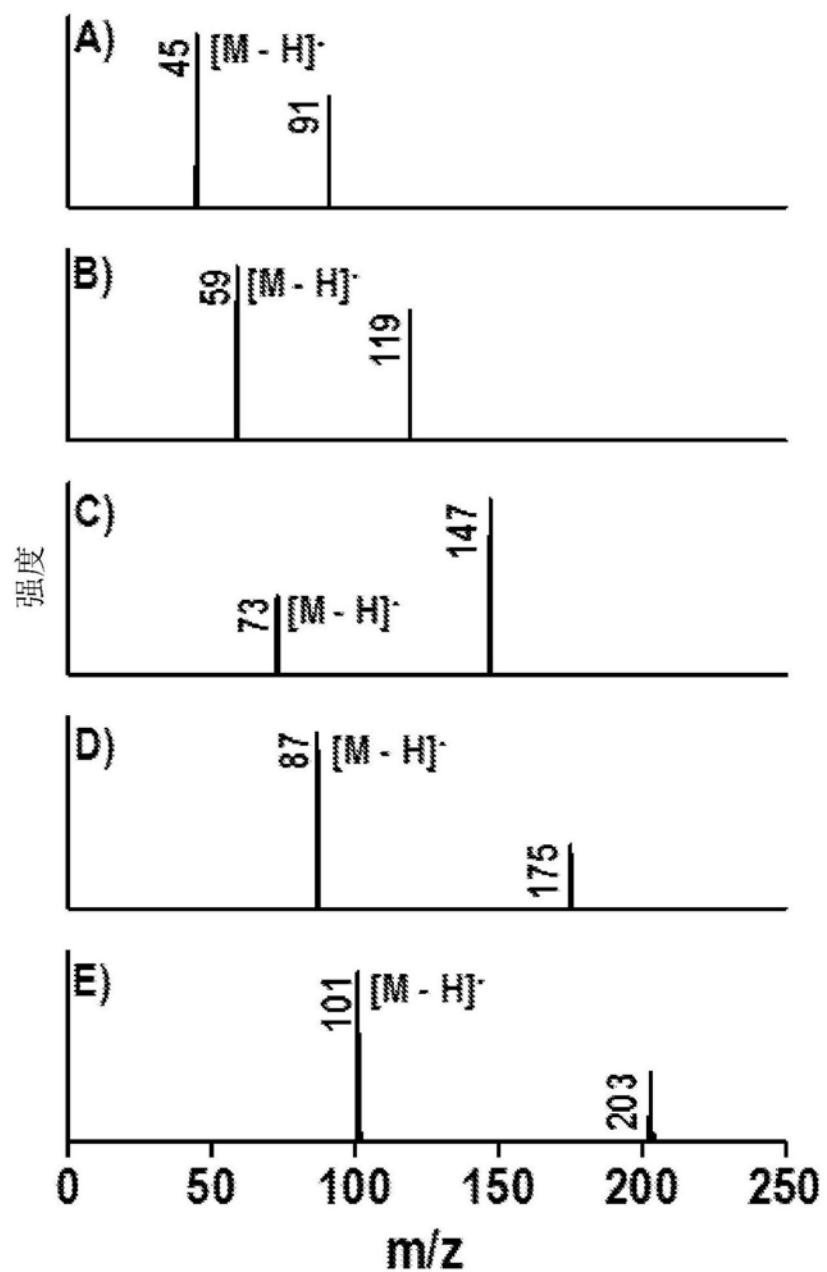


图15

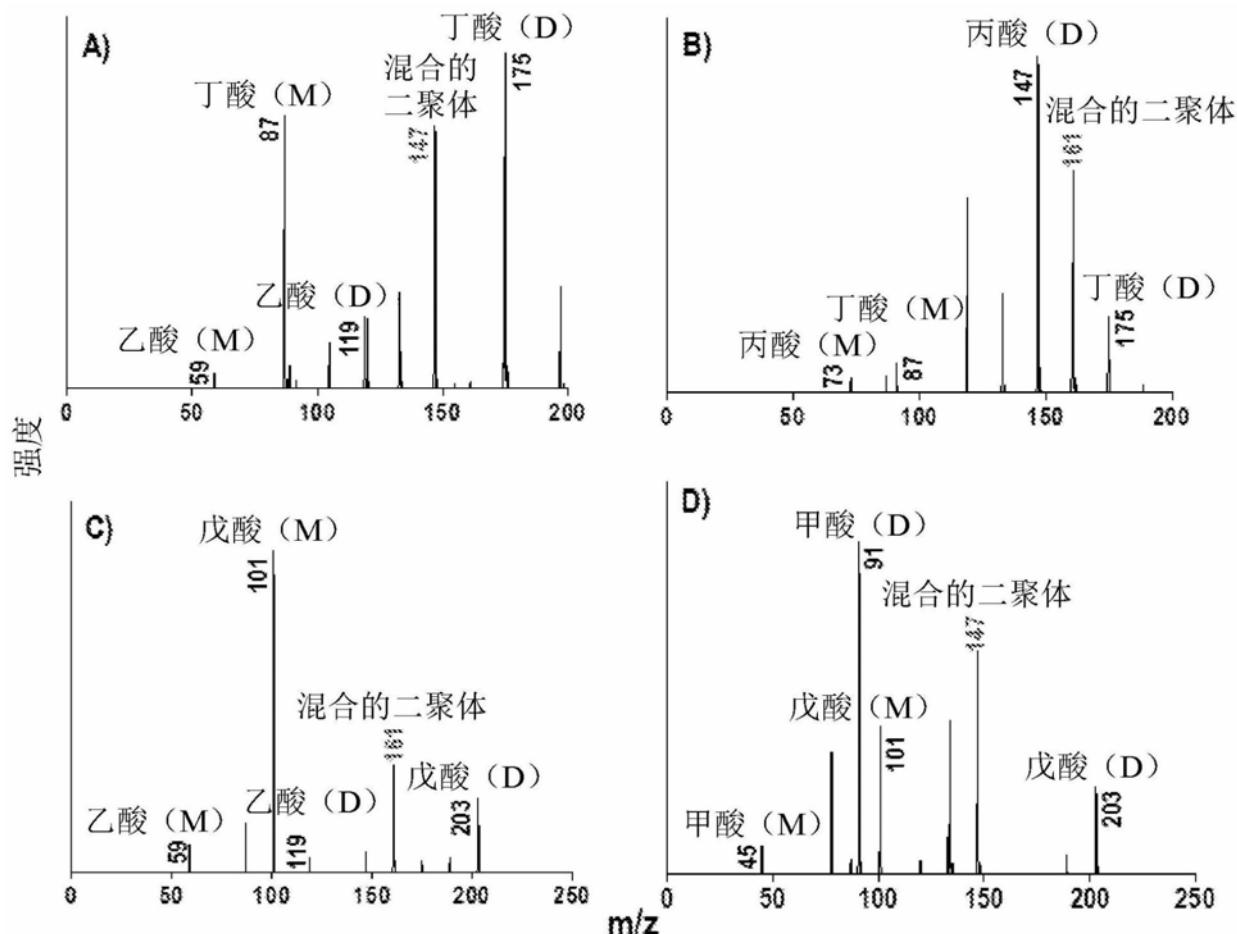


图16

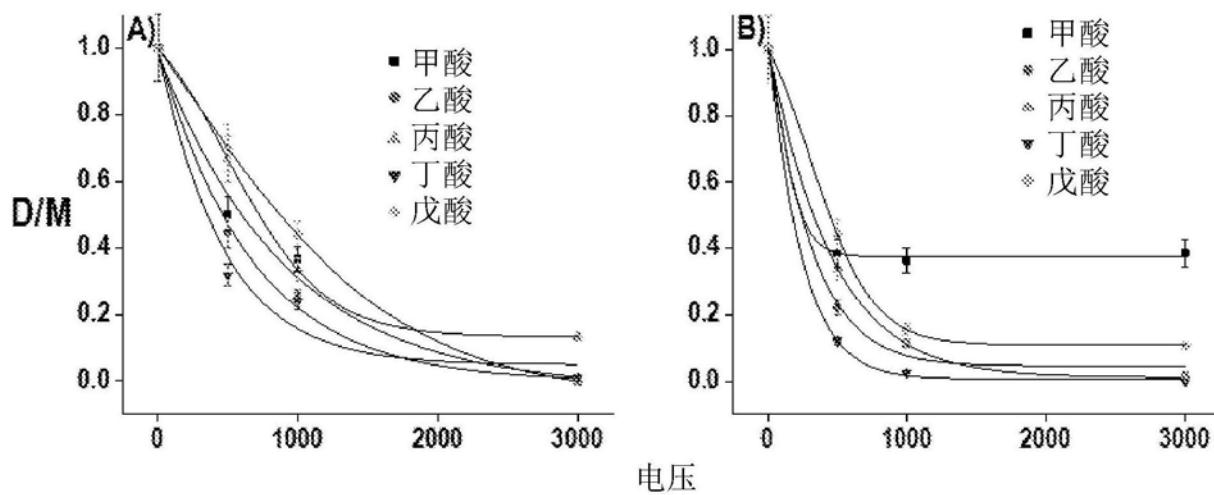


图17

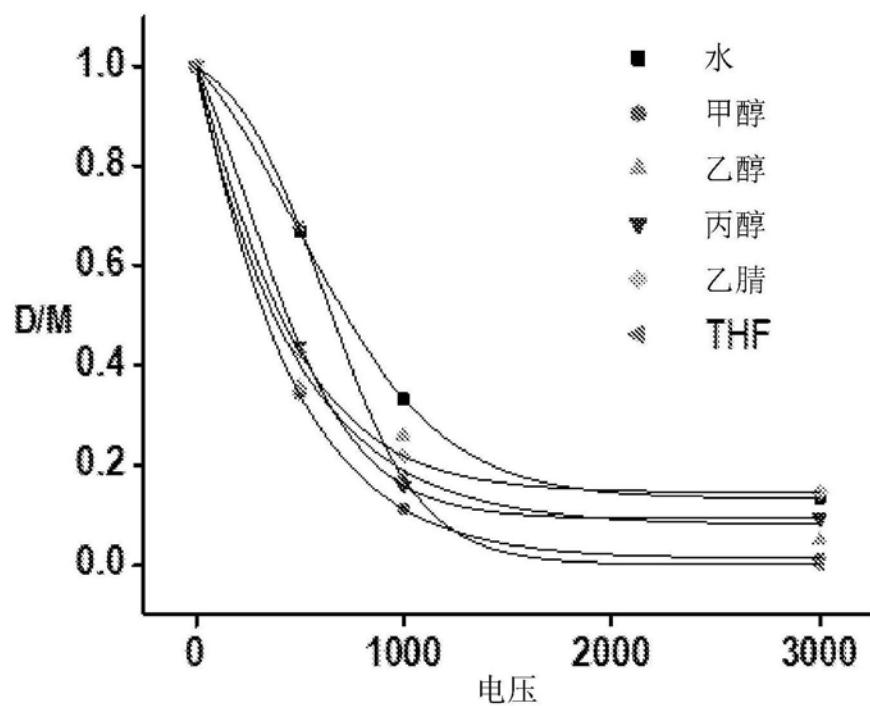


图18

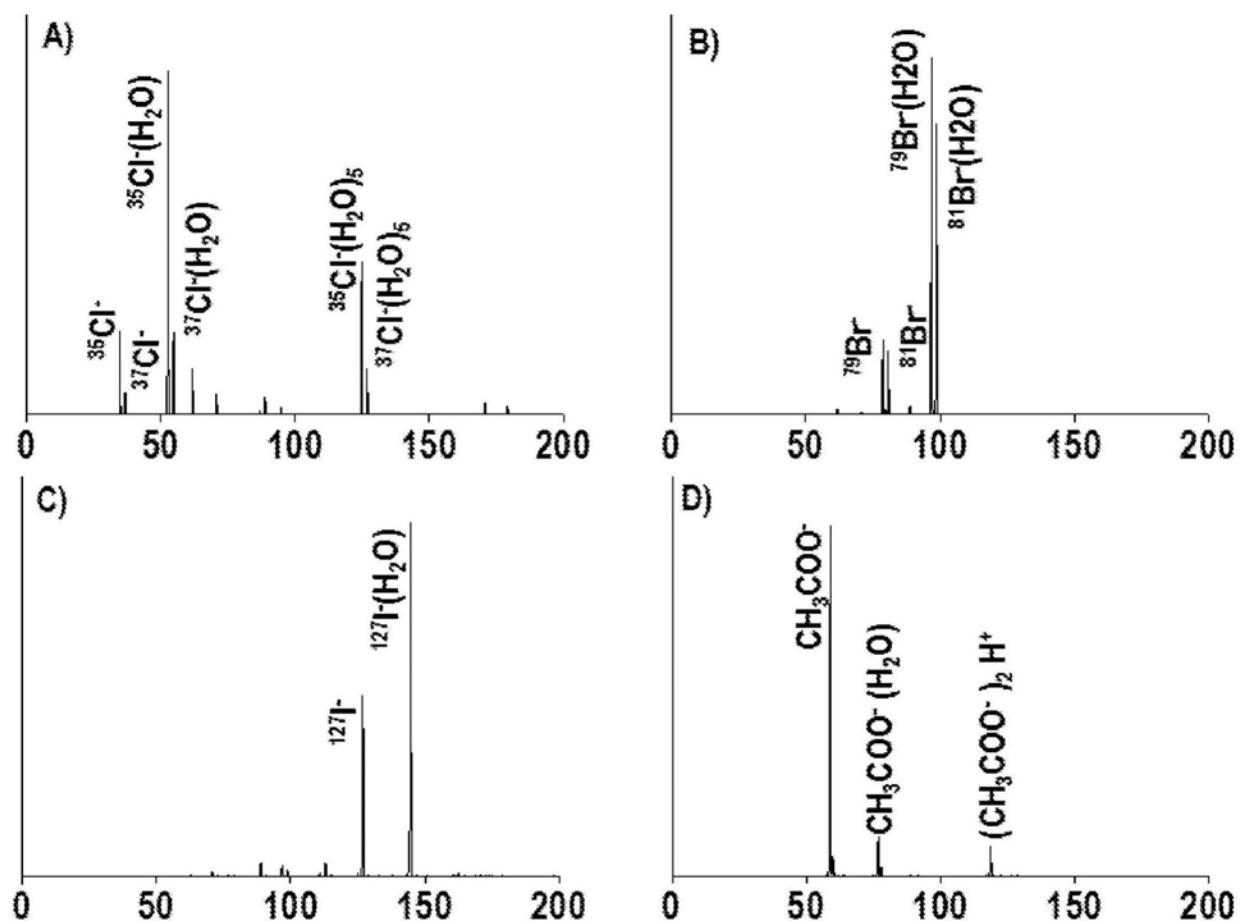


图19

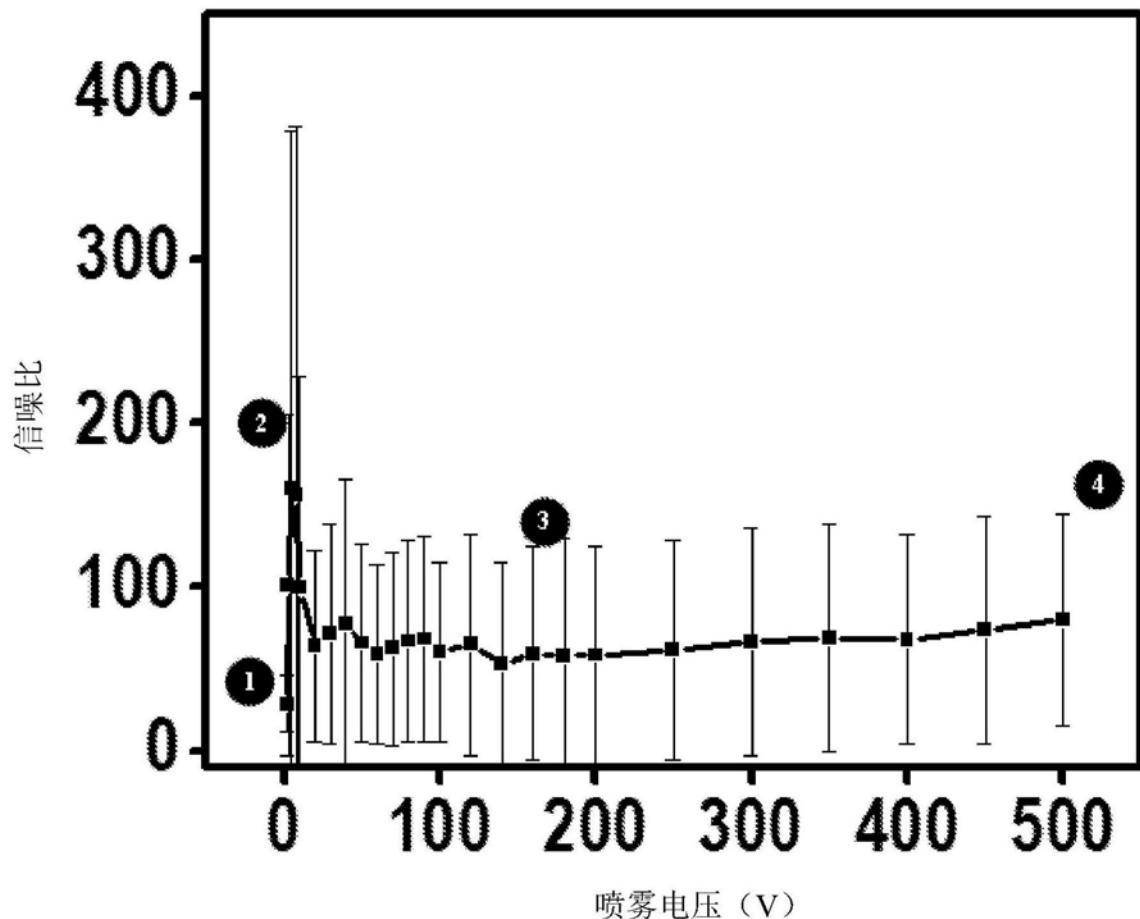


图20

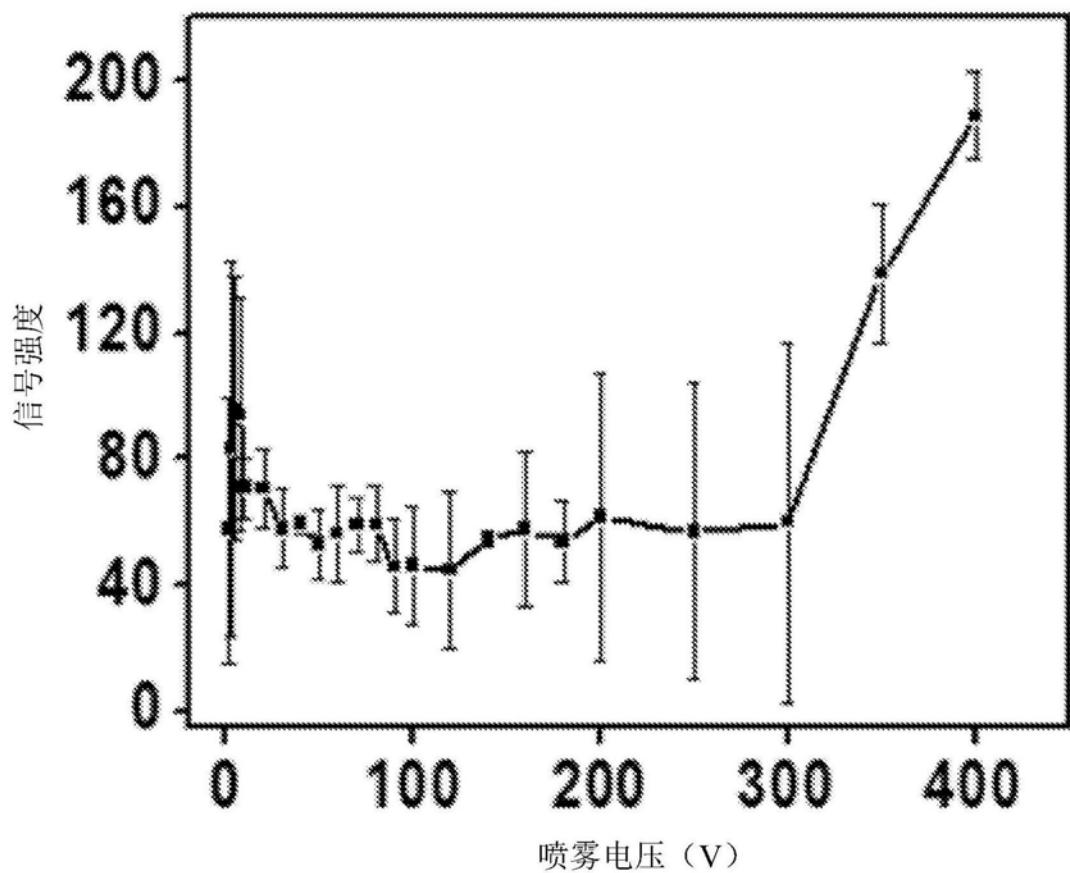


图21

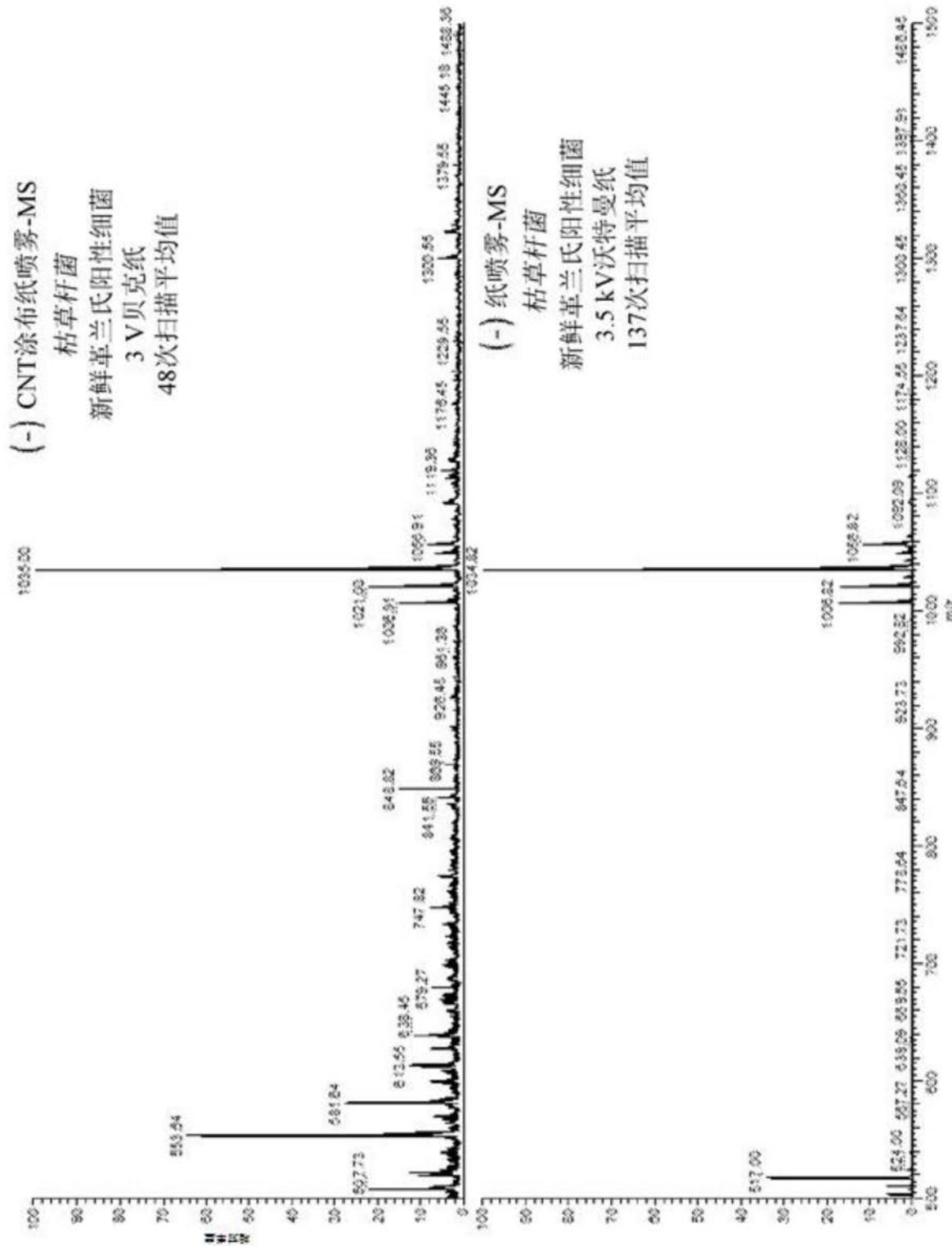


图22