



中国物理学会质谱分会

• [首页](#)

Home

• [学会介绍](#)

About CMSS

• [学会动态](#)

Events

• [业界新闻](#)

News

• [会 员](#)

Membership

• [质谱学报](#)

JCMSS

• [质谱论坛](#)

Forums

• [相册](#)

Albums



提交

Home-> 文章-> 制造人解密：Nobel 获奖技术 ESI 和 AxION 质谱

制造人解密：Nobel 获奖技术ESI 和 AxION 质谱

原文出处：制造人解密：Nobel 获奖技术 ESI 和 AxION 质谱分析测试百科网

—PerkinElmer 质谱资深科学家沈世达博士访谈

【导语】假设您关注LC/MS，肯定会生疏ESI〔电喷雾〕这个词汇，不仅由于 ESI 制造者John Fenn 教授获了Nobel 奖，还由于当今世界上几乎每台LC/MS 都在使用它。可您真的了解ESI 么？了解在ESI 以后衍生进展的各种离子化技术么？

为什么PerkinElmer 要收购AoB 公司？AxION 为什么还没推出就已经接了 80 多台的订单？

最好的时机，莫过于听世界上第一台商品化ESI 源的制造人、John Fenn 教授在耶鲁大学的关门弟子、原AoB 公司的沈世达博士本人为我们解密。随着AoB 被收购，沈博士也成为PerkinElmer 公司LC/MS 研发团队的工程领导人。BCEIA 期间，我们有幸采访到沈博士，他不仅为我们详解LC/MS 离子源的变迁和进展，还介绍了他本人带着的团队向业界奉献的力作AxION 2 TOF MS、及DSA 直接分析离子源，期望对全部关注LC/MS 技术的读者们有帮助……



世界上第一个商品化 ESI 源的制造人、诺贝尔奖获得者 John Fenn 的关门弟子、美国华人质谱协会董事会副主席、

PerkinElmer 质谱研发中心工程领导人沈世达博士

历史简要回忆

AoB/PerkinElmer/沈世达博士 和 LC/MS

在采访前的报告中，沈博士对 AoB 公司、PerkinElmer 公司的质谱研发团队、以及他本人都有简短的介绍。

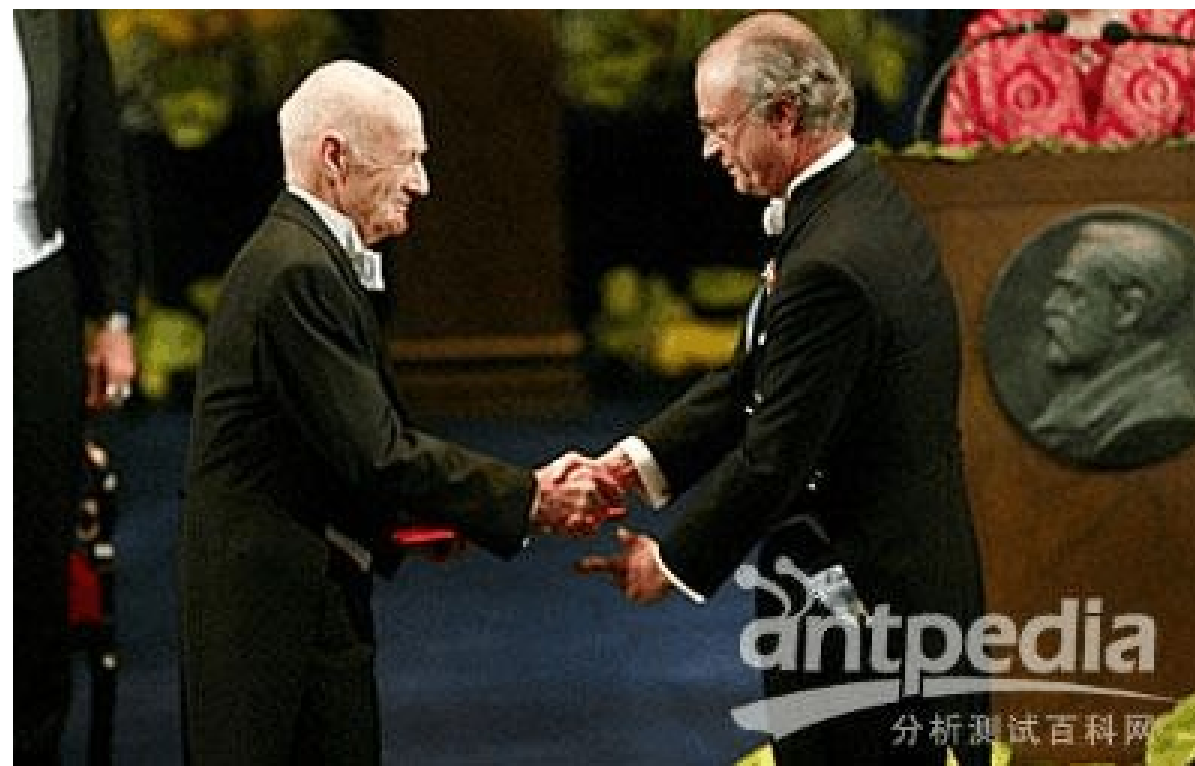
PerkinElmer 公司 1963 年生产了第一台商用的 GC/MS，渐渐进展成为今日的 Claurs 600 GC/MS。在 LC/MS 上，PerkinElmer 最早于 1988 年和 Sciex 成立合资公司生产 LC/MS 和 ICP-MS，虽然两者都取得巨大的商业成功，但 ICP-MS 这局部属于今日的 PerkinElmer，而 LC/MS 的那支花落今日的 AB SCIEX 公司。

AoB〔Analytica of Branford〕公司由 John B. Fenn 教授和其学生 Craig Whitehouse 于 1987 年创立，AoB 在 MS 领域开发了超过 65 项专利技术，包括离子源技术、离子传输技术、ESI-TOF 联用技术等，拥有 ESI 和多分子电荷等技术的独家学问产权。1987 年 AoB 就开头成为 Finnigan、Agilent、Bruker、JEOL、IonSpec、Extrel 等

多家公司的 OEM（设计制造）ESI 离子源。1991 年 AoB 开发最早的 ESI-TOF MS（时间飞行质谱型号为 Corsair），并成功地用于半导体行业。AoB 高端的 ESI-TOF MS（AxION）最早见于 2023 年的介绍，成功地用于鉴定如病毒、细菌等微生物/病原体，已被雅培（Abbott）订购 80 余套，雅培将脱盐富集系统、数据处理软件和 AxION 集成为 Plex-ID 系统并已在全球安装 70 余套。另一类型四极质谱 Flexar SQ 300 LC/MS 系统，已和美国一家主要的自动化设备公司合资开发 LC/MS 的应用。

谈到自己，沈世达博士说：我在质谱领域虽已做了 20 多年，但还是每天要学习要创才能赶上质谱技术的飞速进展。回忆历史唯一值得庆幸的是自己赶上了好时机，质谱技术大进展的好时机，**荣幸地成为世界上第一个商品化电喷雾源的制造者，也是第一个在试验室里把 LC 和 MS 联机并实现 LC/MS on line 的科研工作者。**

John Fenn 获得 Nobel 奖 和 AoB 公司



沈博士回忆了 John Fenn 先生获 Nobel 奖的历史。

1980 年，耶鲁大学的 John Fenn 教授开头争论 ESI 源， 22 年后，John Fenn 获得了 2023 年 Nobel 化学奖。但早在 60 年月初，美国西北大学的 Malcolm Dole 教授做了完全同样的工作，他随后发表了文章及试验数据，但最终却否认了自己。他说：也不知道什么缘由，我放进去的东西和后面测定出来的结果对不起来，而且毫无规律。因此 Dole 认为：这个方法虽然可行，但没有有用价值。说到此，沈博士调侃地说：“实际上 Dole 应当拿 Nobel 奖，而不是我的导师 John Fenn。”

“但 Dole 有一个失误，这个失误被我的教授 John Fenn 觉察了。1980 年，他选了一个日本去的一个博士后 Gado Yamashita，跟他讲 Dole 的工作有什么问题。事实上，当时 John Fenn 在质谱界没知名，但在淡薄气体动力学界及 molecular beam 很知名。而电喷雾有一个很重要的过程叫 Free jet expansion〔自由射流膨胀〕，即从大气压跑到真空里的一个物理过程。这其中，很重要的是需要考虑气体分子的冷凝 Condensation，而 Dole 没有考虑，溶剂又回到溶质上、并且数量上跟着试验条件随机变化，所以他得到的结果是没有规律的。John Fenn 提出了反吹枯燥气体 CCDG〔Counter current drying gas〕防止气化溶剂再冷凝，有效地解决了这个难题。”

“1987 年，John Fenn 成立了 AoB 公司。这家公司不大，人最多时仅有 40~50 人，但全部做质谱的都知道这家公司。AoB 当时主要做 OEM：全世界的 ESI 有 90% 都跟我们有关——不是我们制作的，就是申请我们的专利而制作的。”

“我们在 90 年月开头进展自己的质谱，当时公司高层共同决策认为，‘我们不能靠 ESI 吃一辈子。’我们在 ESI 上很强，但质谱上人家不见得信得过，可是良好的财政保证我们可以做质谱顺当实现产品转型。我们从 90 年月开头，放慢做、细致地做，争取每一个环节上都有改进或创因此 LC-MS 中我们拥有很多专利。90 年月中期我们的 Corsair 用

在半导体芯片制造业获得成功；后来又做高端的 TOF，已被雅培买了 80 多台。今年 ASMS 公布后，散户也卖了十几台。”

ESI 技术为什么能获得 Nobel 奖？

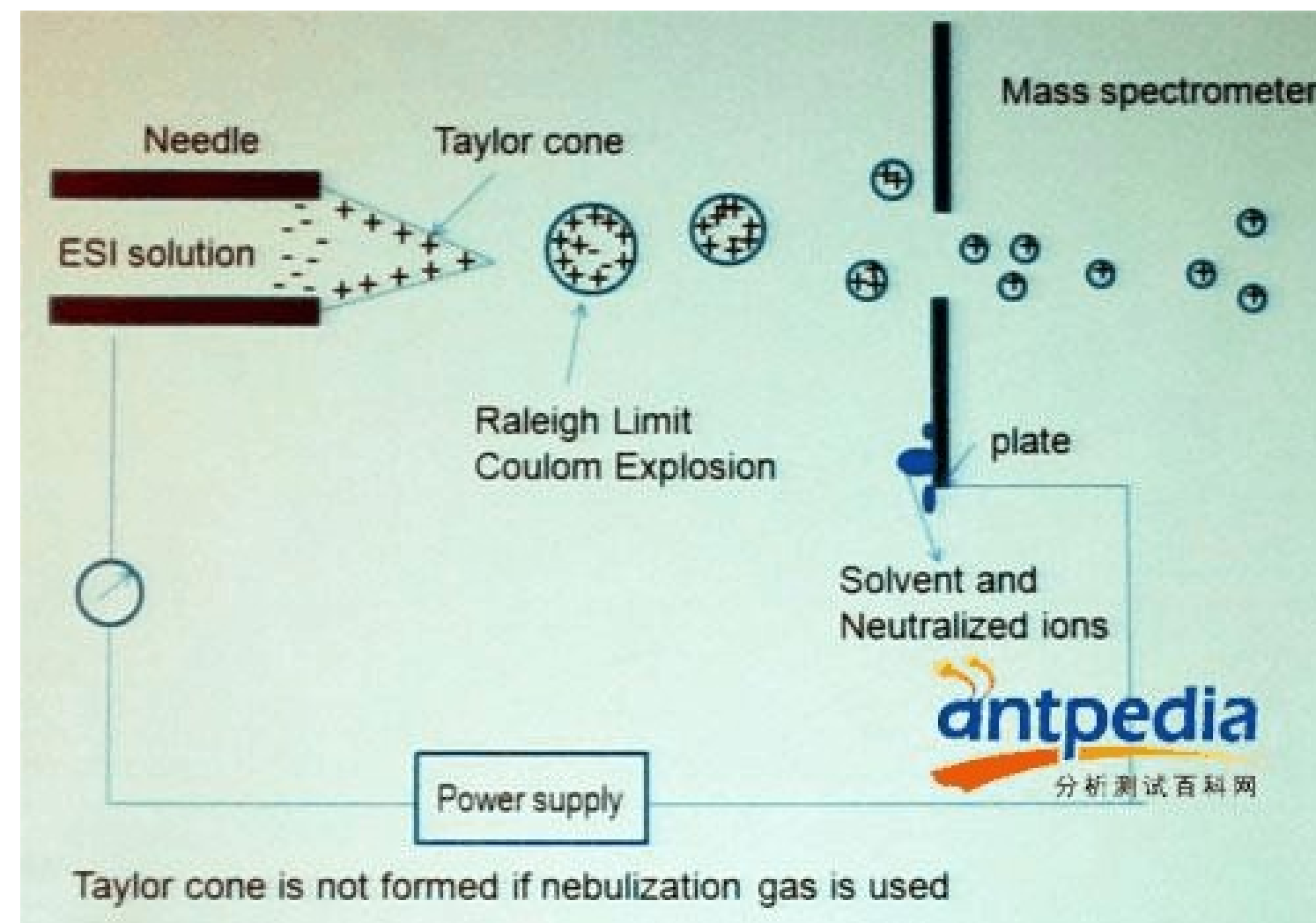
离子源在质谱中的作用：必要条件 最关键的部件

首先，沈博士谈到离子源在质谱中的作用。

当今质谱按分析器分虽有 6 大类〔四极杆、磁质谱、离子阱、飞行时间、FT-ICR MS、Orbitrap〕，但全部的质谱仪只对离子发生作用。全部样品要检测，第一步就是要离子化，这是必要条件；然后离子经过分析器〔上述6 种分析器之一或其组合〕，依据不同的物理方法分别开；最终到检测系统并经数据处理系统获得结果。所以离子源在质谱三大组成局部中是最关键的部件——离子源的重要性不言而喻。

John Fenn 的奉献 和 电喷雾原理

关于 ESI 的根本原理，沈博士在采访前的公布会上刚刚介绍过。



电喷雾离子化过程

在几千伏高压电源的作用下，液体溶液从喷口喷出并雾化，由于电场作用，雾化的液体带电，这种带电液滴在飞行过程中，枯燥气体作用下，溶剂不断被蒸发，液滴体积渐渐变小，电荷数量不变，在体积缩小到肯定程度，电荷密度太大，静电排斥力大于外表张力，液滴就发生爆炸了，这个过程连续进展下去，最终就解析出离子进入质谱的真空区。整个过程很快，只有几个微秒（ μs ）。

ESI 为什么重要？沈博士具体谈到以下几点：

(1) **ESI** 是“软”电离。传统的方法是用高能电子或原子直接轰击分子的“硬”电离，分子会被打碎，分析的不是物质的原来的东西。而从 **ESI** 的原理可知，液滴里面有样品和电荷，溶剂挥发，最终只剩下分析物质和电荷。**ESI**“软”电离保证：你要测的样品是什么，你测出来就是什么。

(2) 其次点关键技术是 **ESI** 可产生多电荷。

质谱仪测定的是质荷比 m/z ，同样是得到 $m/z=100$ ，但如其分别带 1 个电荷、10 个电荷、100 个电荷，那么实际测的分子量就是 100、1,000、10,000。80 年月时最先进的质谱，分子量 m/z 范围最宽为 1000-2023，没人可

以测到上万的大分子。而利用电喷雾原理，使分子带上多电荷，拓宽了质谱仪可测定的分子量范围，现在最高可到几亿道尔顿。

说到此处，沈博士兴奋地谈到当年的趣事，"制造 ESI 后，利用多电荷测定大分子量的记录不断被打破。我们在耶鲁用一种 PEG 做到 500 万道尔赶忙，John Fenn 很感动，还特地申请了专利，。可 Dick Smith 不到 2 个月，就做到了 1,500 万，后来又有人做到 2500 万....."

在这里，笔者还追问了 TOF 可测定的分子量范围。沈博士说："理论上 TOF 是没有 m/z 上限限制的，离子进入 TOF 后飞行的时间越长，可测的分子量就越大。实际却没有这么高，由于太长时间后，灵敏度降低、测不到了。真正的限制不是源于 TOF 分析器，而是由检测器系统引起的，由于检测的原理是离子打到检测器上引起二次电子放射，它要求离子的动量足够大。我们可以加更高电压来给离子很大动能〔 $1/2 mv^2$ 〕，但因离子速度太低、动量〔 mv 〕很小，打到检测器上撞不出电子了。不过电压假设加得太高也不行，里面可能要放电。所以，一般 TOF 设计到 10,000—20,000 m/z 就足够了。"

ESI 的奉献还有〔3〕是一种灵敏度极高的电离源，〔4〕与 LC 能直接联机和〔5〕为生命科学带来革命。

ESI 使人类首次可以完整无损地测定蛋白质大分子；可进而测定大分子的构造、序列、变异并建立蛋白质分子数据库；对人类自身生疏陈代谢、疾病起源等起到一个革命性的变化；并导致一门崭的学科—蛋白组学的诞生和进展。

制造人正解：**Flexar SQ 300**和**AxION 2 TOF MS**

TOF 质谱在 OEM 时就很成功：先后用于半导体行业、和病毒细菌快速检测

前文已述，AoB 从 90 年月开头做 ESI-TOF MS，第一代产品是 Corsair。当时 OEM 给一家半导体公司，它装到半导体生产线上做样品检测，很快获得了成功。现代的集成芯片大都是在反响锅里做的，溶剂的纯度要很高才能得到高的产率。假设纯度达不到要求时，就要报废掉这一锅，这一锅的价值就是上百万美元。传统的做法是每一天把溶剂倒掉 1/3，加 1/3 或者用几天后全部倒掉换的。选择 Corsair 的那家公司很聪明，供给一个质谱解决方案，随时检测其中的杂质，这套方案很成功、卖得也不错。

后来，Abbott 那套 Plex-ID 更为成功。它主要能快速检测变异的病毒，首先在美国军方得到了很大支持。Plex-ID 前端是一套脱盐装置，主要的检测仪器就是 AxION TOF MS；他们的口号是：以最快的速度对流行性的病毒或细菌进展诊断。2023 年，“猪流感”〔后被 WHO 称为 A/H1N1 流感〕大事中，Plex-ID 最早对这种变异的病毒成功测序。

Flexar SQ 300 和 AxION 2TOF-MS 的特点

在笔者问到“PerkinElmer 推出的两种 LC/MS 有何特点”时，沈博士马上翻开了话匣子，逐一介绍。

1、两种质谱上都承受的离子源技术

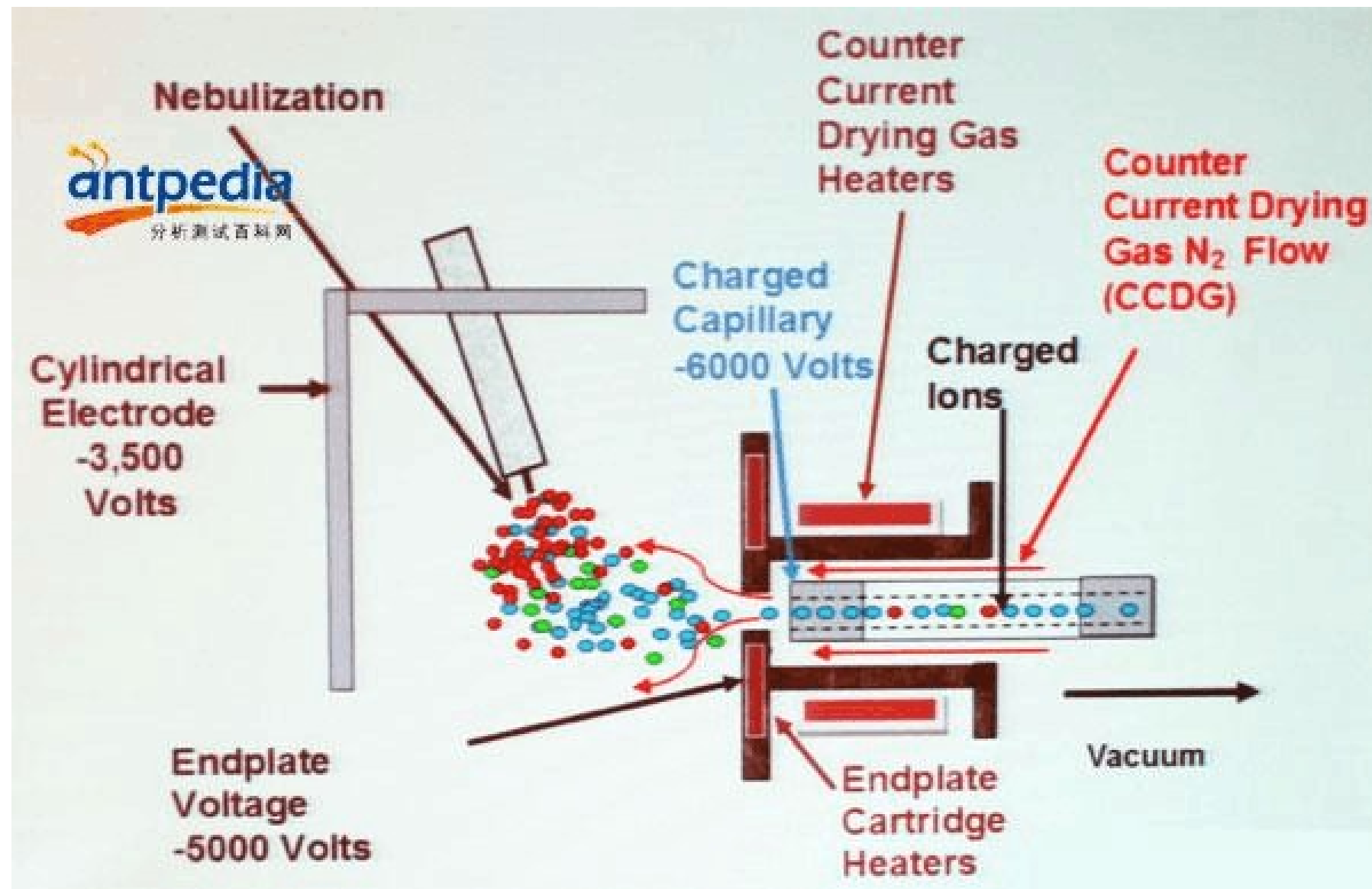
这其中又有几项专利设计。

〔1〕承受反吹枯燥气 CCDG 〔Counter current drying gas〕

CCDG 枯燥效果最好，这也是成就 John Fenn 获得 Nobel 奖的几项重要技术专利之一。“Agilent、Bruker 至今仍使用我们的专利。”

〔2〕承受玻璃毛细管传输专利技术

ESI 难点之一是，需把在大气压下形成的离子从大气压传到高真空，传输效率很重要。虽然后来有公司为避开专利承受了其它技术，但专利的玻璃毛细管传输效率是最高的。玻璃不导电，外表可吸附离子直至饱和，在毫秒内可到达一个动态平衡。这时，只要有一个离子进去，就有一个离子出去，理论上传输效率是 100%。”早期我在 John Fenn 试验室做，开头做短玻璃毛细管，然后做到一尺多长的，甚至加热把毛细管烧成弯曲 90 度的，全部离子都能传输过去，都能获得 100% 的传输率。”承受玻璃毛细管传输的唯一缺点是，假设毛细管壁脏了、或漏电，就不能获得高的传输效率。所以要好好维护玻璃毛细管外表清洁度。



同时，用玻璃毛细管后，可以把离子源前面局部和后面局部分开（**decouple**），这样在做电喷雾时，前面的电喷雾优化条件就可以和后面的电子聚焦透镜优化条件完全分开，相互不干扰。

〔3〕接地的离子源设计

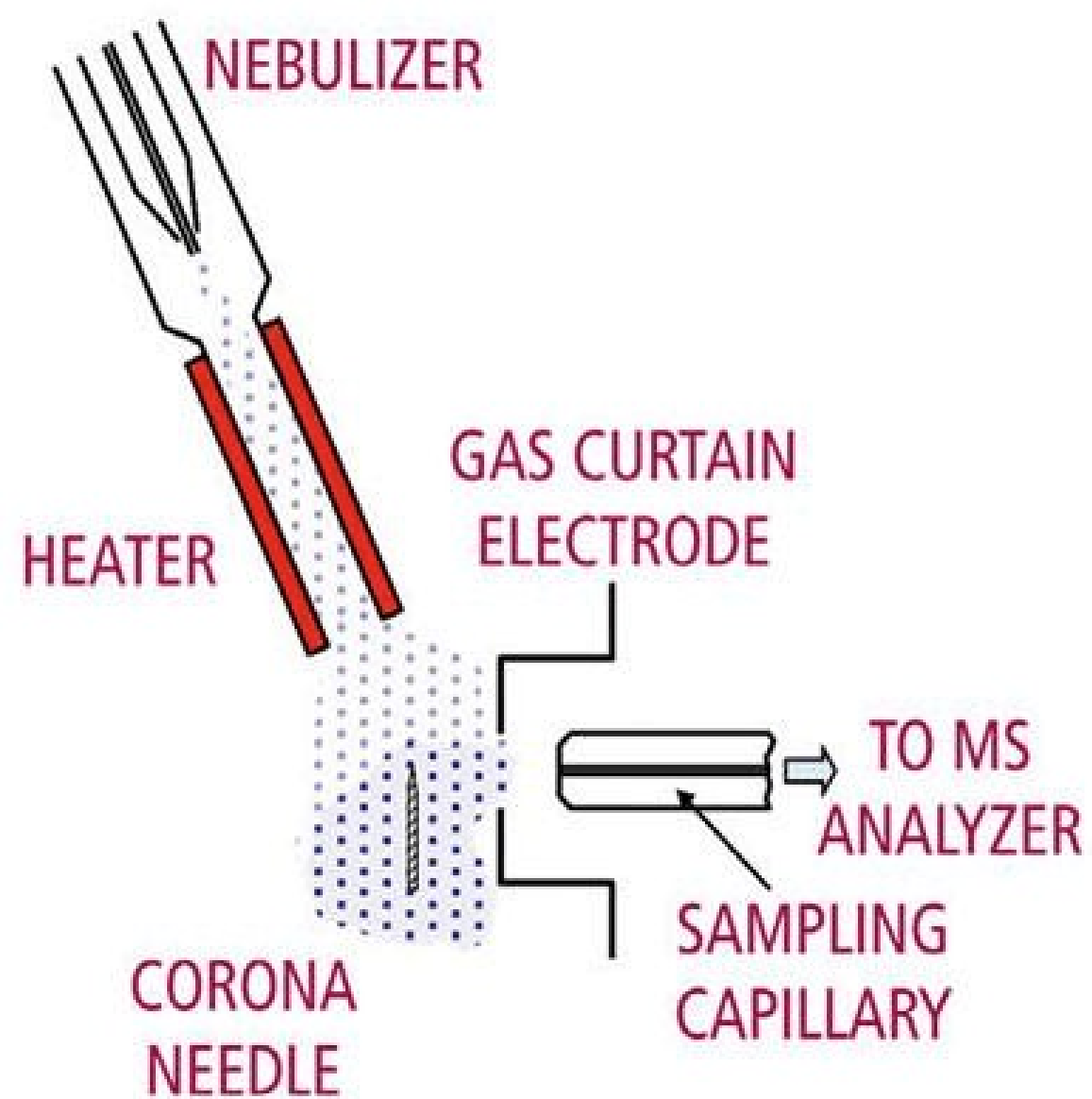
"另外，我们的专利是，承受喷针接地，不仅使用安全而且使前面的聚焦过程和后面的聚焦过程没关系。同时，假设要用 **CE-MS**，一个先决条件就是 **CE** 肯定要接地。我们的技术很好满足了这一点。"

接地的离子源设计，可以保证在调整源内 **CID** 电压时，不会影响其它参数的变化，从而可以得到稳定的、可重现的质谱图，这样用户不单得到分子离子峰，而且可以得到相应的离子碎片，软件功能可以帮助用户计算离子碎片与分子离子峰的关系，这样可以帮助用户对所分别的化合物进展进一步确实认，提高定性力量。

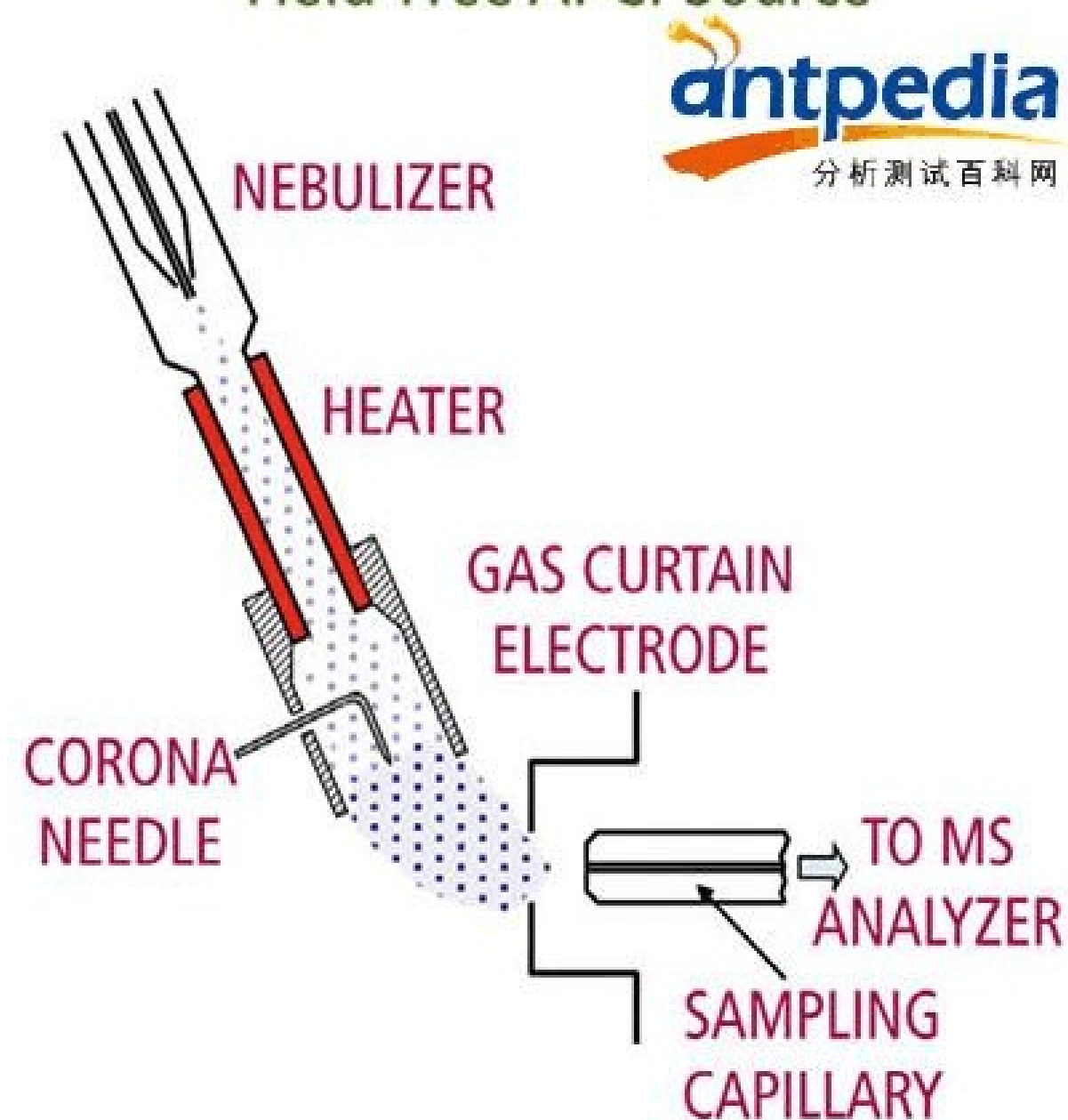
型 **Separation Probe** 附件，不仅可以有效减小色谱柱和离子源的死体积，还可以削减穿插污染。试验者可以把 **Probe** 揣在兜里，做样品时就放上去，不做时就拿走。

(4) 场屏蔽 **APCI** 源

Conventional APCI Source



Field-Free APCI Source



"场屏蔽的〔Field-Free〕APCI，是我们的又一专利。"将电晕针的位置放置在喷针的内部，可以聚焦全部样品通过电晕针区域，从而保证在格外低的流淌相流速下质谱照旧可以在正、负模式下得到格外好的灵敏度，与传统APCI 技术相比，灵敏度可以提高五倍。

(4) **Ultraspray 2** 可调整的 **Dualspray** 双喷针

很早的时候，AoB 就制造了双喷针技术，在做样时，可以一个喷针走样品，一个喷针走内标。大家知道，TOF 使用内标能更好地提高测定的质量准确度。但内标假设和样品混合喷雾，会产生电荷竞争，使样品信号下降；而且样品和内标可能要求的 pH 不同。双喷针技术抑制了上述问题，不仅便利地使用内标对样品实时标定保证高质量准确度，还可以防止穿插污染。（[原来这项技术早被 AoB 专利了！](#)——这可解释了笔者心中始终以来的疑心。）

而且，该喷针是斜喷，位置可以调整，针对不同的样品条件，可优化其离子化的效率，获得更高的灵敏度。祝立群博士补充说："比方，在我们使用 **Flexar SQ 300 LC/MS** 时，获得了格外高的灵敏度。测定 **18** 种塑化剂都能获得 **20 ppb** 的高灵敏度检出；瘦肉精〔克伦特罗〕假设依据饲料中瘦肉精的标准来做，也远远超出标准的检测要求。"