

基于改进鲸鱼优化算法的 MALDI-TOF MS 参数优化研究

张宇鹏¹, 党玉功^{1,2}, 杨慧远¹, 周志刚¹, 姜杲航¹

(1. 河南科技大学车辆与交通工程学院, 河南 洛阳 471003;

2. 机械装备先进制造河南省协同创新中心, 河南 洛阳 471003)

摘要: 为了对基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱仪(MALDI-TOF MS)进行优化设计, 提高仪器的分辨率, 用 Matlab 建立双场加速延时引出的直线式 TOF MS 数学理论模型, 列举了离子在空间和速度上可能出现的 4 种分布。针对鲸鱼优化算法收敛速度慢、精度低和易陷入局部最优等缺点, 改进收敛因子、惯性权重和位置更新策略, 并以分辨率为目标, 对仪器参数进行优化计算。经优化分析, 分别得到萃取区长度与无场飞行管长度和萃取电压与延时时间对分辨率的影响规律, 合理的萃取区长度、加速区长度和无场飞行管长度分别为 3 mm、12 mm 和 0.95 m。对于相对分子质量在 2 000~20 000 u 范围内的任意离子, 选择分布 4 下相应的萃取电压和延时时间的优化参数组合, 可以获得较高的分辨率。

关键词: 基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS); 分辨率; 鲸鱼优化算法; 参数优化

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2025)03-0325-09

DOI: 10.7538/zpxb.2024.0175

CSTR: 32365.14.zpxb.2024.0175

Parameter Optimization of MALDI-TOF MS Based on Improved Whale Optimization Algorithm

ZHANG Yu-peng¹, DANG Yu-gong^{1,2}, YANG Hui-yuan¹, ZHOU Zhi-gang¹, JIANG Gao-hang¹

(1. College of Vehicle and Traffic Engineering, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China;

2. Collaborative Innovation Center of Machinery Equipment Advanced Manufacturing, Henan Province,

Luoyang 471003, China)

Abstract: Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometer (MALDI-TOF MS) plays a key role in the field of modern basic scientific research and analysis. Resolution is an important indicator to evaluate the performance of a mass spectrometer to distinguish ions with different mass-to-charge ratios. A mass spectrometer with higher resolution can provide more accurate measurement results, which is particularly important when analyzing and identifying the components in complex samples and distinguishing similar structural ions. In order to optimize the design of MALDI-TOF MS and improve the resolution of the instrument, the following steps were adopted. Firstly, the mathematical theoretical model of linear TOF MS induced by double-field acceleration delay was established by Matlab, and four possible distributions of ions in space and

velocity were listed. To address the shortcomings of the Whale optimization algorithm, including slow convergence speed, low precision and susceptibility to local optima, improvements were made on the convergence factor, inertia weight and position update strategy. Subsequently, aiming at improving the resolution, the optimization and calculation of the instrument parameters were carried out. Considering that the selection of acceleration length could influence the selection of extraction length and field-free flight tube length, through comparative analysis, acceleration length is set to a fixed value of 12 mm. Then, by analyzing the distribution diagrams of extraction length and field-free flight tube length of ions under different mass-to-charge ratios at the ideal resolution, extraction length and field-free flight tube length are set to 3 mm and 0.95 m, respectively. Since the distribution of extraction length and field-free flight tube length, and the distribution of extraction voltage and delay time at the ideal resolution both showed that the curve of distribution 1 is far away from the curves of the latter three distributions, and the curve of distribution 4 is in the middle of the curves of distribution 2 and distribution 3. In order to take into account distribution 2 and distribution 3, distribution 4 are selected as the research object. Finally, the effect of extraction voltage and delay time on resolution was obtained through optimization analysis. For any ion with a relative molecular mass in the range of 2 000-20 000 u, a relatively high resolution can be obtained by selecting the optimal parameter combination of the corresponding extraction voltage and delay time under distribution 4.

Key words: matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS); resolution; whale optimization algorithm; parameter optimization

基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF MS) 是最常用的质谱仪之一。相较于价格昂贵的傅里叶变换质谱仪和低性能四极杆质谱仪, MALDI-TOF MS 具有高分辨率、宽质量范围、高灵敏度和适用范围广等优点, 在生物、医疗、农业、环境等领域有着广阔的应用前景^[1-2]。

分辨率^[3]是衡量质谱仪能够分辨不同质荷比 (m/z) 离子能力的指标。较高的分辨率可以提供更精确的测量结果, 因此, 在分析复杂样品和识别相似离子时尤为重要。质谱的分辨率被定义为质量 (m) 与质谱特征宽度 (Δm) 的比值, 或飞行时间 (t) 与 2 倍飞行时间扩散 (Δt) 的比值, 由式 (1) 表示:

$$R_m = \frac{m}{\Delta m} = \frac{t}{2\Delta t} \quad (1)$$

直线式 TOF MS 是最早开发的 TOF MS 类型之一, 通过加速离子并使其在无场飞行管中飞行, 测量离子从起始位置到达终点位置所需的时间, 从而确定离子的 m/z 。为了提升性能, 研究人员致力于改进直线式 TOF MS 设计, 以满足不断增长的科学研究需求。如, Vestal 等^[4]提出采用均匀电场的飞行时间质量分析器的数学模型, 根据 m/z 、初始速度和位置、外加电压和仪器几何形状来精确地计算飞行时间, 并根据此模型导

出 1 个近似方程, 针对不同仪器的几何形状和操作条件确定聚焦条件和分辨率限制。为了聚焦特定 m/z 的离子束, 实现给定仪器几何形状的最佳分辨率, Tauro 等^[5]应用遗传算法优化了 MALDI-TOF MS 的脉冲电压和提取延时时间, 最终得到二者的最佳组合。Cai 等为了优化飞行时间质谱仪的设计, 提出空间聚焦和速度聚焦耦合的计算方法, 通过数值分析, 得到萃取区长度越短分辨能力越强的结论^[6]; 从理论上分析了离子初始速度扩散和空间扩散对直线式 MALDI-TOF MS 质量分辨能力的影响, 用仿真实验证明了表面粗糙度对分辨率 R_m 的影响低于初始速度分布^[7]; 随后, 将萃取区长度 d_a 和无场飞行管长度 D 设为定值, 通过分析加速区长度 d_0 在 2~500 mm 范围内变化时 R_m 的变化情况, 证明了离子加速区长度对分辨率有着重要影响, 另外, 还证明了仪器总长度 (L) 与 m/z 之间存在相关性^[8]。针对某一特定 m/z , 当萃取电压 V_a 、 d_a/L 和 d_0/L 比例相同时, 无论仪器尺寸大小, 都可以提供相同的分辨率, 并存在 1 组最佳的 V_a 、 d_a/L 和 d_0/L 比值^[9]。最后, 讨论了之前开发的将空间聚焦和速度聚焦结合起来的综合计算模型优化线性 MALDI-TOF

MS 的合理性,使用实验室制造的仪器进行验证^[10]。Yu 等^[11]研究了离子起始坐标和靶板几何偏差对 m/z 准确性的影响,为了进一步提高精度,提出了可以使用改进分辨率更快的 AD 转换器或增加离子飞行时间。冯彬^[12]通过预先设定初始参数,分析单个仪器参数对分辨率的影响,利用粒子群优化算法得出 1 组最佳的仪器参数组合。为获得更高的分辨率,黄奇等^[13]改进粒子群优化算法并结合离子光学模拟,对多次反射飞行时间质量分析器的电压参数进行优化。Chang 等^[14]开发了一款 MAXTOF 软件,对仪器尺寸、电压、 m/z 和离子提取延迟时间进行大数据分析以预测最终分辨率,可在秒级内完成计算,并提供参数作为后续优化的起点。

粒子群算法主要依赖全局最优和个体最优的位置信息,其性能受限于最大速度、加速系数等参数的选择。鲸鱼优化算法(whale optimization algorithm, WOA)^[15]是 Mirjalili 和 Lewis 于 2016 年提出的一种元启发式种群智能优化算法,模拟了鲸鱼群体在自然界中的捕食行为,包含螺旋攻击、包围捕食和随机搜索 3 种机制,展现出更快的收敛速度和更高的搜索精度^[16-17]。此外,该算法的参数较少、易于调整,在解决优化问题时更高效,已广泛应用于众多领域^[18-20]。然而,在处理复杂高维优化问题时,WOA 仍存在收敛速度慢、易陷入局部最优、收敛精度低等问题^[21]。

基于以上问题,本研究选出 2 个离子在离子源处的 4 个典型初始位置及其在相应位置的初始速度,得到 4 种典型分布,并采用将空间聚焦和速度聚焦耦合的计算方法建立数学模型。针对鲸鱼优化算法收敛速度慢、容易陷入局部最优和收敛精度低的缺点,改进其收敛因子、惯性权重和位置更新策略,并以分辨率为指标,对仪器参数进行优化计算。通过分析,确定合理的萃取区长度、加速区长度和无场飞行管长度,得到萃取区长度与无场飞行管长度和萃取电压与延时时间对分辨率的影响规律。

1 直线式飞行时间质谱仪的工作原理及理论建模

1.1 工作原理

在 MALDI-TOF MS 中,样品被混合在基质溶液中,用激光瞬时加热基质使其蒸发,将样品

中的分子电离。这些离子经过加速器加速,具有较高的能量和速度,然后进入飞行管道,该管道中存在 1 个离子透镜,可以使离子聚焦。

双场延时引出脉冲加速的飞行时间质谱仪的离子源区域有样品电极、萃取电极和接地电极,这 3 个电极会产生萃取区和加速区 2 个加速电场,其长度分别为 d_a 、 d_0 ,示于图 1。在延时引出(DE)模式下,质量数为 m ,电荷数为 z 的离子在距离样品电极 x 处产生,并以初始速度 v_0 飞行,此时样品电极和萃取电极两端的电压均为 20 000 V,二者之间没有电势差;经过 t_0 延迟后,萃取电极电压骤减 V_a ,产生电势差,使离子沿电场方向加速飞行,通过延时加速,期望所有离子同时达到萃取电极,以消除空间分散和速度分散;离子飞离萃取区后进入加速区,因接地电极电压为 0,与萃取电极间存在电势差 V_1 ,离子在此区域继续加速飞行;离子飞离加速区后,进入长度为 D 的无场飞行管中,并在此区域以恒定速度飞行,最终到达离子检测器,示于图 2。由于相对分子质量不同的离子在经过加速后所获得的速度不同,其到达检测器的时间也不相同,可以由飞行时间推算出分子质量,获得质量图谱。

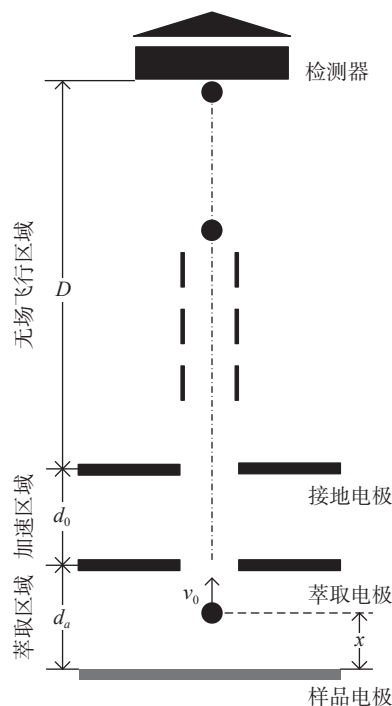


图1 延时引出理论模型

Fig. 1 Theoretical model of delay extraction

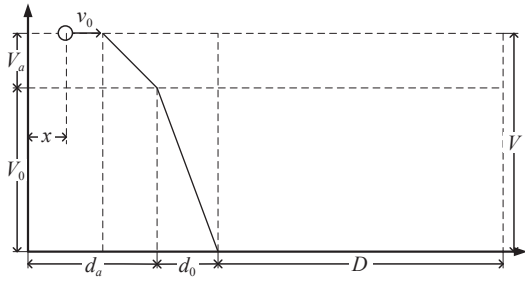


图2 双场加速延时引出原理示意图

Fig. 2 Schematic diagram of double-field acceleration delay extraction principle

1.2 理论建模

本文采用 Vestal 等^[4]提出的飞行时间质谱仪的数学理论模型所导出的“近似”方程,参考 Cai 等^[6]提出的将空间聚焦和速度聚焦耦合的计算方法建立数学模型,并对飞行时间质谱仪的分辨率进行研究。

在选取离子的初始位置和初始速度时,参考文献^[12],本文中离子的初始分布为分布1,此分布下离子1的初始位置 x_{01} 和初始速度 v_{01} 是比较特殊的情况。因此,本文又列举了离子在空间和速度可能出现的3种典型分布,列于表1。

表1 4种分布下离子的初始位置和初始速度

Table 1 Initial positions and initial velocities of ions under four distributions

分布 Distribution	离子 Ion	初始位置 Initial position/ μm	初始速度 Initial velocity/(m/s)
分布1	离子1	0	0
	离子2	10	300
分布2	离子1	8	600
	离子2	10	300
分布3	离子1	10	600
	离子2	8	300
分布4	离子1	10	600
	离子2	10	300

在直线式飞行时间质谱仪中,离子总飞行时间 t 是离子在萃取区、加速区和无场飞行区域所花费的时间之和, Δt 是2个离子飞行时间之差的绝对值。

根据 Vestal 等^[4]提出的飞行时间质谱仪的数学理论模型,飞行时间的精确方程可以近似为:

$$t = (Df_0/v_n)[1 + f_1 p/f_0 + f_2 p^2/f_0 + f_3 p^3/f_0 + \dots - (2d_a y/f_0 D)(v_0/v_n)] \quad (2)$$

式中: p 为扰动; y 为电压比; v_n 为离子从样品电极出发,经萃取区和加速区2次加速后的速度。

$$p = [T_1(0,0) - T_1(x, v_0)]/T_1(0,0) = (x + v_0 t_0)/d_a - y T_0/z V \quad (3)$$

$$= (x + v_0 t_0)/d_a - y(v_0/v_n)^2 \quad (4)$$

$$y = V/(V - V_1) \quad (4)$$

$$v_n = (2zV/m)^{1/2} \quad (5)$$

$$f_0 = 1 + 2d_a y^{1/2}/D + (2d_0/D) \times [y/(y-1)](1 - 1/y^{1/2}) \quad (6)$$

$$f_1 = \{1/y - 2d_a y^{1/2}/D - (2d_0/D) \times [y/(y-1)(1/y - 1/y^{1/2})]\}/2 \quad (7)$$

$$f_2 = \{3/y^2 - 2d_a y^{1/2}/D - (2d_0/D)[y/(y-1)] \times (1/y^2 - 1/y^{1/2})\}/8 \quad (8)$$

$$f_3 = \{5/y^3 - 2d_a y^{1/2}/D - (2d_0/D)[y/(y-1)] \times (1/y^3 - 1/y^{1/2})\}/16 \quad (9)$$

2 改进鲸鱼优化算法

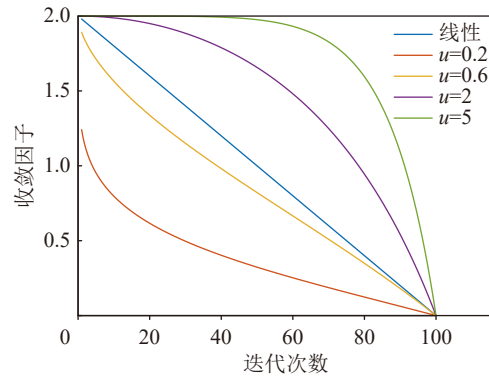
2.1 非线性收敛因子

在 WOA 中,通过参数 $|A|$ 来调节全局搜索和局部开发能力, $|A|$ 值由收敛因子 (a) 决定。 $a > 1$ 时,WOA 全局搜索能力较好; $a < 1$ 时,局部开发能力较强^[16,19]。收敛因子 a 随迭代次数的增加从2线性递减到0,不能体现实际的优化过程。因此,对 a 进行改进,其改进后的公式如下:

$$a = 2 - 2 \tan\left(\frac{\pi}{4} \cdot \frac{t}{T_{\max}}\right)^u \quad (10)$$

式中: t 是当前迭代次数; $T_{\max}$ 是最大迭代次数; u 为大于0的常数,用于调节 a 的衰减程度。

改进后的 a 可以根据需要,通过设置不同大小的 u 值来调节算法的侧重点,示于图3。

图3 a 的衰减程度与 u 值的关系Fig. 3 Relationship between attenuation degree of a and u value

在本文中,令 $u=0.6$,使算法迭代的前期侧重全局搜索,后期注重局部优化。

2.2 动态惯性权重

在标准的 WOA 中,惯性权重是固定值 1,导致算法在迭代过程中只能在最优解附近搜索,不利于算法在迭代后期的局部收敛。

为扩大 WOA 的搜索范围,本文参考文献^[17, 22-23]所提出的自适应权重策略,并做了一定改进。采用动态惯性权重使鲸鱼的位置可以根据当前的适应度和鲸鱼种群的平均适应度变化,动态惯性权重公式如下:

$$\omega = \begin{cases} \omega_{\min} + (\omega_{\max} - \omega_{\min}) \frac{F[X_i(t)] - F_{\min}^t}{F_{\text{ave}}^t - F_{\min}^t}, & F[X_i(t)] < F_{\text{ave}}^t \\ \text{rand}(), & F[X_i(t)] \geq F_{\text{ave}}^t \end{cases} \quad (11)$$

式中, $\omega_{\min}$ 为惯性权重的最小值, $\omega_{\max}$ 为惯性权重的最大值, $F[X_i(t)]$ 代表第 t 次迭代时第 i 头鲸鱼个体的适应度, $F_{\min}^t$ 代表经过 t 次迭代后鲸鱼种群中所有鲸鱼个体的最小适应度, F_{ave}^t 代表第 t 次迭代时鲸鱼种群中所有鲸鱼个体的平均适应度。

2.3 三角形游走策略

三角形游走策略针对鲸鱼螺旋更新阶段进行改进,通过生成 1 个 0~1 之间的随机数 p_1 ,当 $p_1 < 0.5$ 时,使用原算法中的螺旋更新策略;当 $p_1 \geq 0.5$ 时,使用三角形游走策略。这一改进保留了原算法中鲸鱼个体以螺旋上升的方式逐渐逼近猎物,并在此基础上,使鲸鱼个体的游走路径以一半概率仿照三角形形状的方式向猎物逼近,以此增加对解的探索能力,避免陷入局部最优。三角形游走策略的公式如下:

$$L_1 = X^*(t) - X(t) \quad (12)$$

$$L_2 = L_1 \times \text{rand}() \quad (13)$$

$$\beta = 2 \times \pi \times \text{rand}() \quad (14)$$

$$X(t+1) = L_1^2 + L_2^2 - 2 \times L_1 \times L_2 \times \cos(\beta) \quad (15)$$

式中, $X^*(t)$ 是当前鲸鱼种群中目标函数值最优的鲸鱼个体的位置, $X(t)$ 是当前鲸鱼个体的位置。

3 改进鲸鱼优化算法在直线式 TOF MS 上的应用

在将改进后的 WOA 应用到直线式 TOF MS 参数优化前,需要设置 4 个参数的取值范围,即萃取电压 V_a 在 400~4 000 V 之间、萃取区长度 d_a 在 2~10 mm 之间、飞行管长度 D 在 0.4~3 m

之间、延时时间 t_0 在 100~800 ns 之间。为了更好地呈现参数变化对分辨率的影响,选取分辨率的倒数作为评价函数。

多次运行算法后发现,理想分辨率对应多组 4 个参数组合,且各参数组合之间取值差异较大,没有规律。

先将其中的 3 个参数设为定值来研究另外 1 个参数对分辨率的影响,由于 V_a 、 D 和 t_0 的取值不同,最佳分辨率所对应的 d_a 取值也不相同,示于图 4。在理想分辨率下,分布 4 的曲线处于分布 2 与分布 3 中间,这一点将在下文中展示,因此以下研究默认以分布 4 下相对分子质量 10 000 u 为研究对象。

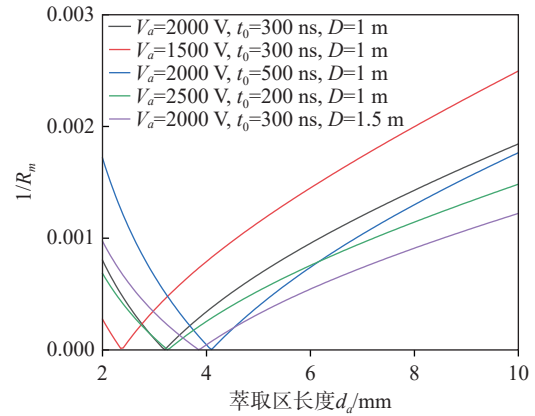


图 4 不同 V_a 、 D 和 t_0 下, d_a 与 $1/R_m$ 的曲线

Fig. 4 Curve of d_a to $1/R_m$ under different V_a , D and t_0

将这 4 个参数分为 2 类,即可调参数 V_a 和 t_0 、不可调参数 d_a 和 D 。可调参数在仪器安装完后可以通过仪器的控制系统进行设定,不可调参数在制造安装完后不能再进行调节。本文先探讨不可调参数 d_a 和 D 对分辨率的影响规律,并对 d_a 和 D 合理取值;再研究可调参数 V_a 和 t_0 对分辨率的影响规律。

3.1 萃取区长度 d_a 和无场飞行管长度 D 对分辨率 R_m 的影响规律

考虑到加速区长度 d_0 的选择也会影响 d_a 和 D 的选取。参考文献^[12]中的部分初始参数,先将萃取电压 V_a 设定为 2 000 V,延时时间 t_0 设定为 300 ns,第 1 种将加速区长度 d_0 设定为 2~500 mm 之间的变量,第 2 种将其设定为固定值 12 mm,使用这 2 种情况得到的 d_0 、 d_a 和 D 优化组合示于图 5。

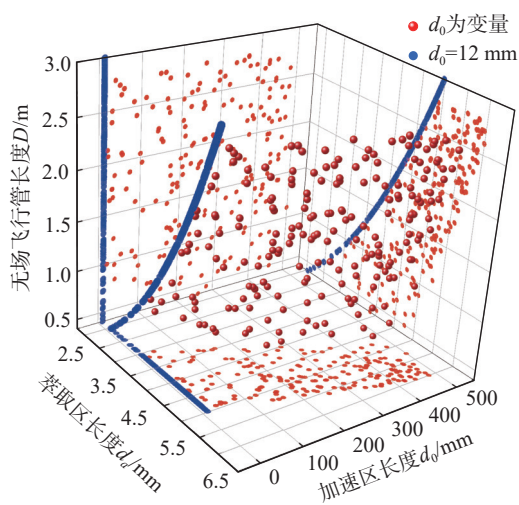


图5 d_0 为变量和 12 mm 时, d_a 、 d_0 和 D 的对比图
Fig. 5 Comparison of d_a , d_0 and D when d_0 is a variable and 12 mm

可以看到, 加速区长度 d_0 为变量时, d_0 、 d_a 和 D 这 3 个参数的优化组合较多, 分布较杂乱; 而当加速区长度 $d_0=12$ mm 时, d_a 和 D 这 2 个参数的分布很规律, 呈平面曲线分布。另外, 选择 12 mm 这个尺寸主要是考虑加工制造和结构尽可能紧凑等因素, 其是连接锥结构优化设计后的最佳尺寸, 在后续研究中, 将 d_0 固定为 12 mm。考虑到 4 种离子分布下 d_a 和 D 对分辨率的影响规律一致, 四者的分布图形状相似, 在上述已选定的参数下, d_a 和 D 与分辨率倒数的关系示于图 6。

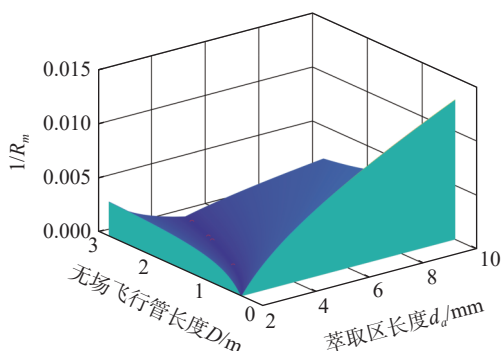


图6 d_a 和 D 与 $1/R_m$ 的分布规律
Fig. 6 Distribution regularity between d_a and D to $1/R_m$

可以看到, 颜色最深的“沟壑”地带是理想分辨率下 d_a 和 D 的分布带。在设定的 V_a 和 t_0 下, d_a 和 D 的取值越接近这条分布带, 所得到的分辨率越高。

为观察离子在不同分布下 d_a 和 D 的分布差异, 对改进后的 WOA 连续运行 100 次, 将 4 种分布下得到的每组 d_a 和 D 提取出来绘制成二维图, 所得曲线示于图 7(即图 6 中颜色最深的“沟壑”地带)。

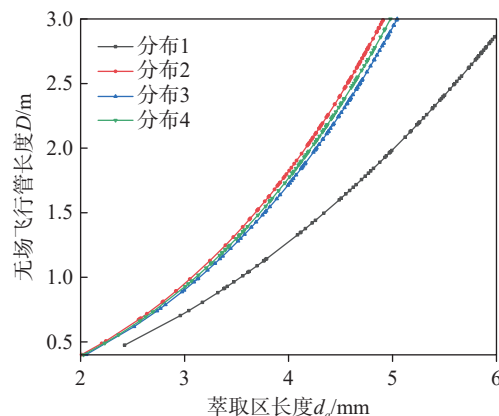


图7 理想分辨率下, d_a 和 D 的分布图
Fig. 7 d_a and D distributions at ideal resolution

可以看到, 分布 1 下, d_a 和 D 的理想曲线远离其他 3 种分布下的理想曲线, 主要原因是离子 1 的初始位置和初始速度均为 0, 导致 2 个离子的初始空间分散和初始速度分散都较大; 另外, 分布 4 下的理想曲线位于分布 2 与分布 3 中间。因此, 选择分布 4 作为研究对象, 以兼顾分布 2 和分布 3 的情况。

为研究不同 m/z 下 d_a 和 D 的分布情况, 整理了 2 000~20 000 u 范围内的理想分辨率下 d_a 和 D 的分布曲线, 示于图 8。

可以看出, 当萃取区长度 d_a 为定值时, 对于相对分子质量较小的离子, 较短的无场飞行管长度 D 即可达到最佳分辨率; 但随着离子相对分子质量的增大, 最佳分辨率所对应的无场飞行管长度 D 也在变大。此外, 无场飞行管长度 D 会随着萃取区长度 d_a 的增大而急剧增大, 这一现象对于相对分子质量较大的离子愈发明显。

从图 8 还可以看出, 当萃取区长度 $d_a \leq 2$ mm 时, 对于相对分子质量小于 10 000 u 的离子, 达不到理想的分辨率。要使相对分子质量在 2 000~20 000 u 范围内的所有离子都能达到理想的分辨率, 萃取区长度 d_a 至少取 3 mm。当萃取区长度 d_a 大于 3 mm 时, 对于相对分子质量较大的离子, 理想分辨率所对应的无场飞行管长度 D 急剧增大。以相对分子质量 20 000 u 的离

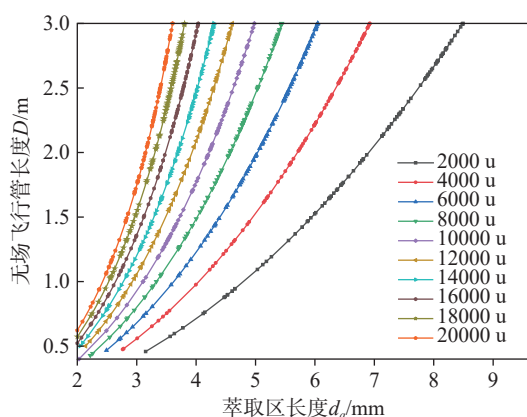


图8 理想分辨率下,不同 m/z 离子的 d_a 和 D 的分布图

Fig. 8 d_a and D distributions of ions with different m/z at ideal resolution

子为例,萃取区长度 d_a 取 3 mm 时,理想分辨率所对应的无场飞行管长度 D 为 1.6 m;而 d_a 取 3.5 mm 时, D 则达到 2.75 m。大的无场飞行管长度会使仪器的结构尺寸增大,因此,为了减小仪器尺寸,萃取区长度 d_a 取 3 mm。同时,为了兼顾到相对分子质量在 2 000~20 000 u 范围内的所有离子,以相对分子质量中间值 10 000 u 的离子为研究对象,取 0.95 m 作为无场飞行管长度。

综上,将萃取区、加速区、无场飞行管长度分别设为 3 mm、12 mm、0.95 m,用于后续研究。

3.2 萃取电压 V_a 和延时时间 t_0 对分辨率 R_m 的影响规律

在 4 种分布下,萃取电压、延时时间对分辨率倒数呈现的三维分布图形状一致,在不可调参数已确定的前提下, V_a 和 t_0 与分辨率倒数的关系示于图 9。

可以看出: V_a 和 t_0 取优化参数组合时,其分布如图 9 中的“沟壑”地带,呈反比例形状;当选用的 V_a 和 t_0 在这条曲线上时,均可以得到理想的分辨率,达 10^{10} 以上。

为了比较不同离子分布下 V_a 和 t_0 的分布差异,对改进后的 WOA 连续运行 100 次,将 4 种分布下得到的每一组最优 V_a 和 t_0 提取出来绘制成二维图,得到的曲线示于图 10(即图 9 中的“沟壑”地带)。

可以看出,同 d_a 和 D 的分布曲线类似, V_a 和 t_0 的分布同样是分布 1 的曲线与后 3 种分布下的曲线相距较远,且分布 4 的曲线处于分布 2 和

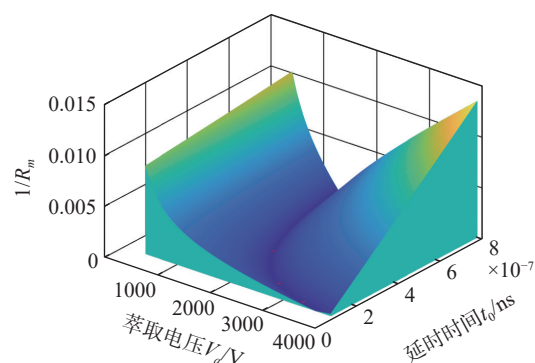


图9 V_a 和 t_0 与 $1/R_m$ 的分布规律

Fig. 9 Distribution regularity between V_a and t_0 to $1/R_m$

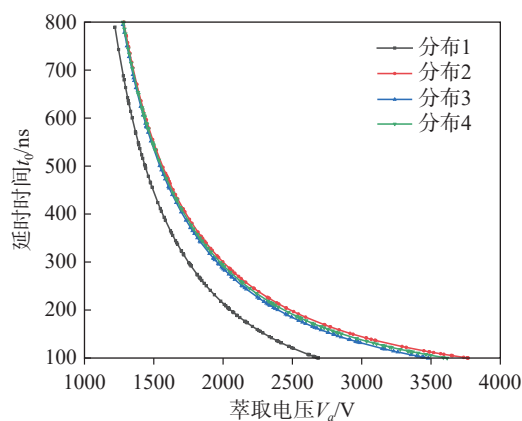


图10 理想分辨率下, V_a 和 t_0 的分布图

Fig. 10 V_a and t_0 distributions at ideal resolution

分布 3 的中间。因此,选用分布 4 下 V_a 和 t_0 的优化曲线上的参数,能够较好地兼顾到分布 2 和分布 3。

为研究不同 m/z 下 V_a 和 t_0 的分布情况,整理了 2 000~20 000 u 范围内 V_a 和 t_0 的分布曲线,示于图 11。

可以看出,当延时时间 t_0 相同时,相对分子质量越大的离子所需的 V_a 越大;或者说,当萃取电压 V_a 相同时,相对分子质量越大的离子所需的 t_0 越大。这是因为在延时时间相同时,前后 2 个离子的加速距离是恒定的,相对分子质量大、速度慢的离子要想赶上速度快的离子,就需要更大的加速电动势 V_a 。当萃取电压相同时,延时时间决定了前后 2 个离子的加速距离,相对分子质量大、速度慢的离子要想赶上速度快的离子,就需要相对更长的加速距离,因此,延时时间更长。

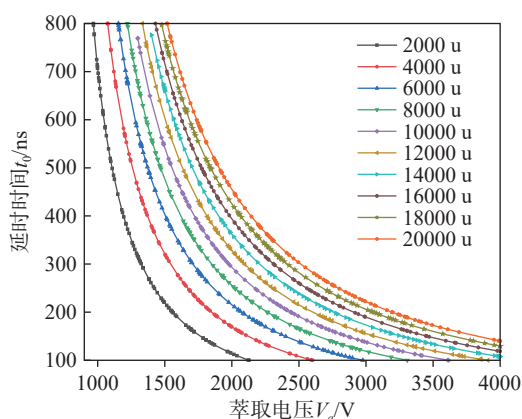


图 11 理想分辨率下,不同 m/z 离子的 V_a 和 t_0 的分布图

Fig. 11 V_a and t_0 distributions of ions with different m/z at ideal resolution

从图 11 还可以看出,不同相对分子质量下,离子的 V_a 和 t_0 分布曲线均呈反比例趋势,意味着针对某一相对分子质量的离子,可以通过适当降低 V_a 提高 t_0 或者适当降低 t_0 提高 V_a 来获得较高的分辨率。但是,当延时时间 t_0 小于 200 ns 时,对于相对分子质量大的离子,获得理想分辨率所需要的萃取电压 V_a 急剧增大,这种瞬时高下拉电压对电子元器件有着较高要求,仪器成本也较高;当延时时间 t_0 大于 500 ns 时,获得理想分辨率所需的萃取电压下降得较缓慢,延时时间越长,延时模块的误差越大,因此,延时时间不能太长。

为了使不同 m/z 下的离子都能获得较高的分辨率,同时避免由于延时时间过短或者过长导致的各种问题,选择 200~500 ns 延时时间以及对应的萃取电压作为仪器的可调参数。

4 结论

在理想分辨率下,无场飞行管长度会随着萃取区长度的增大而增大,这一现象会随着离子相对分子质量的增大变得愈发明显;萃取电压和延时时间的分布曲线呈反比例趋势,针对某一 m/z 下的离子,可以通过适当降低萃取电压提高延时时间或者适当降低延时时间提高萃取电压来获得较高的分辨率。合理的萃取区、加速区和无场飞行管的长度分别为 3 mm、12 mm 和 0.95 m,在此仪器参数下,对于相对分子质量在 2 000~20 000 u 范围内的任意离子,选择分布 4

下优化后的萃取电压和延时时间均可获得较高的分辨率。

参考文献:

- [1] HAN S S, JEONG Y S, CHOI S K. Current scenario and challenges in the direct identification of microorganisms using MALDI TOF MS[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(9): 1 917.
- [2] CALDERARO A, CHEZZI C. MALDI-TOF MS: a reliable tool in the real life of the clinical microbiology laboratory[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(2): 322.
- [3] 郁昆云, 彭建和, 韩俊, 高松梅, 周红华, 相秉仁, 盛龙生, 王珣, 张蕾, 黄水英, 汪国良, 李士丽, 王成智. 高分辨飞行时间质谱仪的原理及设计[J]. *质谱学报*, 1998, 19(1): 6-11.
YU Kunyun, PENG Jianhe, HAN Jun, GAO Songmei, ZHOU Honghua, XIANG Bingren, SHENG Longsheng, WANG Xun, ZHANG Lei, HUANG Shuiying, WANG Guoliang, LI Shili, WANG Chengzhi. Principle and design of high resolution time-of-flight mass spectrometer (TOF MS)[J]. *Journal of Chinese Mass Spectrometry Society*, 1998, 19(1): 6-11(in Chinese).
- [4] VESTAL M, JUHASZ P. Resolution and mass accuracy in matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 1998, 9(9): 892-911.
- [5] TAURO S, RAZVI M A N. Theoretical optimization by genetic algorithm of delayed extraction parameters for a matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometer[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2005, 19(23): 3 457-3 462.
- [6] CAI Y, LAI Y, WANG Y. Coupled space- and velocity-focusing in time-of-flight mass spectrometry-a comprehensive theoretical investigation[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2015, 26(10): 1 722-1 731.
- [7] CAI Y, WANG Y. Impact of uneven sample morphology on mass resolving power in linear MALDI-TOF mass spectrometry: a comprehensive theoretical investigation[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2018, 53(4): 361-368.
- [8] CAI Y, LIN C, WANG Y. Theoretical study of the impact of ion acceleration parameters on the mass resolving power in linear MALDI time-of-flight mass spectrometry[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2022, 471: 116 756.

- [9] CAI Y, LIN C, WANG Y. Theoretical study of general principle of high-resolution MALDI-linear time-of-flight mass spectrometry in middle to high m/z ranges[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2023, 489: 117-152.
- [10] CAI Y, WANG C, HSIAO C, WANG Y. Experimental validation of comprehensive calculation for high-resolution linear MALDI-TOF mass spectrometry[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2024, 35(5): 992-998.
- [11] YU J, CHUDINOV A, LI L, LIU J, GAO W, HUANG Z, ZHOU Z, NIKIFOROV S, KOZLOVSKIY V. Improvement of m/z accuracy for linear matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometer[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2020, 34(9): e8701.
- [12] 冯彬. 基于基质辅助激光解析/电离-飞行时间质谱的肽质量指纹图谱微生物分类鉴定算法研究与应用[D]. 厦门: 厦门大学, 2020.
- [13] 黄奇, 任熠, 陈政阁, 陈剑松, 洪义, 梁欣, 李梅, 黄正旭, 周振. 基于粒子群算法的多次反射飞行时间质量分析器电压优化[J]. *质谱学报*, 2023, 44(5): 667-675.
HUANG Qi, REN Yi, CHEN Zhengge, CHEN Jiansong, HONG Yi, LIANG Xin, LI Mei, HUANG Zhengxu, ZHOU Zhen. Voltage optimization of multiple reflection time of flight mass analyzer based on particle swarm optimization algorithm[J]. *Journal of Chinese Mass Spectrometry Society*, 2023, 44(5): 667-675(in Chinese).
- [14] CHANG K, KO Y, CHOU P, LAI S, WANG Y. MAXTOF: an efficient calculation tool for precise optimization of MALDI-TOF MS measurements in real time[J]. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2024, 71(8): 932-941.
- [15] MIRJALILI S, LEWIS A. The whale optimization algorithm[J]. *Advances in Engineering Software*, 2016, 95: 51-67.
- [16] 潘悦悦, 吴立飞, 杨晓忠. 一种多策略改进鲸鱼优化算法的混沌系统参数辨识[J]. *智能系统学报*, 2024, 19(1): 176-189.
PAN Yueyue, WU Lifei, YANG Xiaozhong. Parameter identification of chaotic system based on a multi-strategy improved whale optimization algorithm[J]. *CAAI Transactions on Intelligent Systems*, 2024, 19(1): 176-189 (in Chinese).
- [17] 褚鼎立, 陈红, 王旭光. 基于自适应权重和模拟退火的鲸鱼优化算法[J]. *电子学报*, 2019, 47(5): 992-999.
CHU Dingli, CHEN Hong, WANG Xuguang. Whale optimization algorithm based on adaptive weight and simulated annealing[J]. *Acta Electronica Sinica*, 2019, 47(5): 992-999(in Chinese).
- [18] 胡长远, 傅长荣, 谷远虎. 混合鲸鱼算法及其在组合优化中的应用[J]. *江西科学*, 2023, 41(5): 955-964.
HU Changyuan, FU Changrong, GU Yuanhu. Application of mixed whale algorithm to combinatorial optimization[J]. *Jiangxi Science*, 2023, 41(5): 955-964(in Chinese).
- [19] 黄元春, 张凌波. 改进的鲸鱼优化算法及其应用[J]. *计算机工程与应用*, 2019, 55(21): 220-226, 270.
HUANG Yuanchun, ZHANG Lingbo. Improved whale optimization algorithm and its application[J]. *Computer Engineering and Applications*, 2019, 55(21): 220-226, 270 (in Chinese).
- [20] 赵俊涛, 罗小川, 刘俊秘. 改进鲸鱼优化算法在机器人路径规划中的应用[J]. *东北大学学报(自然科学版)*, 2023, 44(8): 1 065-1 071.
ZHAO Juntao, LUO Xiaochuan, LIU Junmi. Application of improved whale optimization algorithm in robot path planning[J]. *Journal of Northeastern University (Natural Science)*, 2023, 44(8): 1 065-1 071(in Chinese).
- [21] YAN Z, ZHANG J, ZENG J, TANG J. Nature-inspired approach: an enhanced whale optimization algorithm for global optimization[J]. *Mathematics and Computers in Simulation*, 2021, 185: 17-46.
- [22] 赵志刚, 林玉娇, 尹兆远. 基于自适应惯性权重的均值粒子群优化算法[J]. *计算机工程与科学*, 2016, 38(3): 501-506.
ZHAO Zhigang, LIN Yujiao, YIN Zhaoyuan. A mean particle swarm optimization algorithm based on adaptive inertia weight[J]. *Computer Engineering & Science*, 2016, 38(3): 501-506(in Chinese).
- [23] 张智慧, 李秋硕, 吕康飞. 基于改进粒子群的开绕组永磁同步电机故障诊断方法[J]. *微电机*, 2023, 56(11): 20-29.
ZHANG Zhihui, LI Qiushuo, LYU Kangfei. Fault diagnosis method of open winding permanent magnet synchronous motor based on improved particle swarm[J]. *Micromotors*, 2023, 56(11): 20-29(in Chinese).

(收稿日期: 2024-10-14; 修回日期: 2024-12-11)