

四极离子阱内离子解离技术的研究进展

楚士颖¹, 谢洁², 江游², 王方军³, 翟睿², 冯璐璐²,
龚晓云², 戴新华², 田地¹, 方向², 邱春玲¹, 黄泽建²

(1. 吉林大学仪器科学与电气工程学院, 吉林 长春 130026;

2. 中国计量科学研究院, 北京 100029;

3. 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023)

摘要: 准确高效的离子解离技术对串联质谱分析方法具有非常重要的影响。四极离子阱可以存储离子, 实现离子选择存储或逐出并进行多级质谱分析, 适合各种解离技术在阱内的实施。由于生物质谱分析等研究工作对分子结构鉴定的需求, 研究人员陆续开发了一系列阱内离子解离技术, 推动了相关仪器与应用的发展。本文在离子阱几何结构和阱内离子运动规律的基础上, 对是否依赖背景气体碰撞的两类阱内离子解离技术进行综述。其中, 将依赖于背景气体碰撞的解离技术分为基于共振激发和非共振激发两类, 归纳了每种解离技术的实施过程、解离特点及应用, 并对各种解离技术存在的问题以及未来的研究方向进行总结。

关键词: 离子阱; 阱内离子解离; 背景气体; 综述

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2019)04-0391-10

doi: 10.7538/zpxb.2018.0138

Advances in Ion Dissociation within Quadrupole Ion Trap Mass Spectrometry

CHU Shi-ying¹, XIE Jie², JIANG You², WANG Fang-jun³, ZHAI Rui²,
FENG Lu-lu², GONG Xiao-yun², DAI Xin-hua², TIAN Di¹,
FANG Xiang², QIU Chun-ling¹, HUANG Ze-jian²

(1. College of Instrument Science & Electrical Engineering, Jilin University, Changchun 130026, China;

2. National Institute of Metrology, Beijing 100029, China;

3. Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, China)

Abstract: Accurate and efficient ion dissociation techniques have a very important impact on tandem mass spectrometry. The quadrupole ion traps are capable of storing ions and performing ions selective storage or ejection and multiple mass spectrometer analysis, which make it ideal for implementation of various dissociation within quadru-

收稿日期: 2018-11-05; 修回日期: 2018-12-13

基金项目: 国家重点计划项目(2016YFF0200504)资助

作者简介: 楚士颖(1993—), 女(汉族), 山东人, 硕士研究生, 精密仪器及机械专业。E-mail: chushiying17@163.com

通信作者: 邱春玲(1963—), 女(汉族), 山东人, 教授, 从事分布式测控技术研究。E-mail: qiuchunling@jlu.edu.cn

黄泽建(1978—), 男(汉族), 重庆人, 副研究员, 从事质谱仪器研发。E-mail: huangzj@nim.ac.cn

网络出版时间: 2019-04-16; 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2979.TH.20190415.1643.006.html>

pole ion trap techniques. A series of dissociation within quadrupole ion trap technologies have been developed for the need of molecular structure identification in research work such as mass spectrometry and it promoted the development of related instruments and applications at the same time. In this paper, the ion dissociation within quadrupole ion trap methods were reviewed, which included two categories depending on whether it depended on background gas based on a brief description of the geometric structure of ion trap and the motion law of ions in ion trap, among them, the dissociation technology depending on the background gas collision could be divided into two categories of resonance excitation and non-resonance excitation. This paper generalizes the implementation process, dissociation characteristics and applications of each dissociation technology, and summarizes the problems of various dissociation technologies and future research directions.

Key words: ion trap; dissociation within quadrupole ion trap; background gas; review

四极离子阱(下文简称“离子阱”)可以存储离子,进行离子选择存储或逐出,以及多级质谱分析。在涉及物质结构分析的蛋白质组学^[1-2]以及生物化学^[3]等领域中,通过阱内离子解离技术得到碎片离子信息,对推断前体离子结构具有重要作用。随着生物化学分析对质谱提出的新需求,为克服低质量截止效应(low mass cut-off,LMCO)、丰富碎片离子种类,以及提高解离速度而开发的新型阱内离子解离技术是质谱仪器研究的热点之一。2011年,McLuckey等^[4]从气相离子反应的角度对用于离子解离和离子转化的各种离子相互作用(包括离子/中性、离子/光子、离子/电子和离子/离子)进行了总结。本工作将阱内离子解离技术分为依赖于背景气体碰撞和不依赖于背景气体碰撞两大类,对其解离装置、解离原理和解离操作方法进行综述,并展望其未来的发展趋势,为其深入研究与应用提供参考。

1 四极离子阱原理

1.1 几何结构

Paul^[5-6]于20世纪50年代发明了三维四极离子阱(quadrupole ion trap,QIT)。QIT由1个环电极和2个端盖电极构成,环电极上施加射频(radio-frequency,RF)电压用于束缚离子,端盖电极上施加低压交流波形用于离子注入、逐出和解离,示于图1a。1995年,美国Thermo公司的Bier等^[7]提出了具有质量选择性径向逐出的二维线形离子阱(linear ion trap,

LIT),此想法于2002年由同公司的Schwartz等^[8]实现,示于图1b。LIT由三组长度分别为12、37、12 mm的双曲杆组成,每组有4个平行电极,其有效离子云长为30 mm。当Thermo Finnigan LCQ Deca三维四极离子阱与LIT工作频率相同,所束缚的离子在四极场的每个维度上具有相同的运动频率时,LCQ Deca的离子云半径为1.0 mm,LIT减少了空间电荷效应,空间电荷上限是LCQ Deca的18倍^[9-10]。

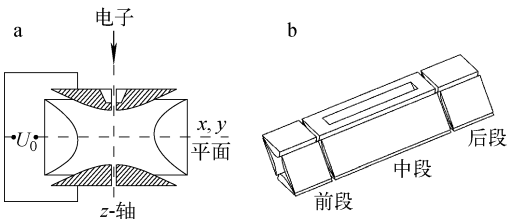


图1 离子阱示意图^[6] (a) 和二维线形离子阱基本设计图^[8] (b)
Fig.1 Schematic view of the ion trap^[6] (a) and basic design of the two-dimensional linear ion trap^[8] (b)

1.2 离子在离子阱中的运动规律

离子在离子阱中的运动满足马修微分方程:

$$\frac{d^2 u}{d\xi^2} + (a_u - 2q_u \cos 2\xi)u = 0 \tag{1}$$

三维四极离子阱的结构示于图1a,依据离子在电场中的受力分析得到:

$$a_z = 2a_r = \frac{-16zeU}{m(r_0^2 + 2z_0^2)\Omega^2} \tag{2}$$

$$q_z = -2q_r = \frac{-8zeV}{m(r_0^2 + 2z_0^2)\Omega^2} \quad (3)$$

式中: u 为直流电压; $\xi = \Omega t/2$ 为与时间相关的参数; Ω 为离子阱捕获射频(RF)信号的角频率; a_u, q_u 为无量纲的马修参数; z_0 为轴向半径; r_0 为径向半径。

离子运动主要由久期频率(secular frequency)描述:

$$\omega_{z,0} = \frac{\beta_z \Omega}{2} \quad (4)$$

参数 β_z ($0 \leq \beta_z \leq 1$) 通过 Dehmelt 近似为:

$\beta_z = (a_z + \frac{a_z^2}{2})^{1/2}$, 为了描述离子阱囚禁离子的能力, 引入有效电势的概念, 计算阱的伪势:

$$D_z = \frac{qV}{8} = \frac{eV^2}{m(r_0^2 + 2z_0^2)\Omega^2} \quad (5)$$

在离子阱中, 最典型的离子激发方法是共振激发^[11]。在实际应用中, 由于电极失调、电极不能制造成具有完全光滑的表面或理想的双曲截面等约束, 引入了高阶场^[12-13]。在存在高阶场的情况下, 离子的长时运动频率将随阱中径向振幅的变化而移动, 从而使被激发的离子脱离共振。线形离子阱的工作过程与 3D 离子阱相似, 都是以离子在四极场中的运动规律来实现质量分析, 即线形离子阱 x - y 平面的电场与 3D 离子阱 r - z 平面的电场具有相同的性质。

2 依赖于背景气体碰撞的解离

2.1 基于共振激发的解离技术

2.1.1 常规碰撞诱导解离 离子阱中的碰撞诱导解离 (collision-induced dissociation, CID) 是指离子被共振激发并吸收驱动射频电场的能量获得动能, 与阱内背景气体发生碰撞产生产物离子的过程^[11,14]。碰撞气体既可以使高能量的离子发生碰撞冷却, 又可以经碰撞将离子的动能转化成离子的内能。当采用氦气作为碰撞气体时, 随着气体压力的增加, 碰撞冷却的速度大于内能升高的速度, 母离子内能减小, 解离效率降低^[15]。最常见的共振激发方法^[16]是在 3D 离子阱 z 方向的端盖或 2D 线形离子阱 x/y 电极对上施加与离子长时运动频率相同的偶极交流信号, 选择质荷比激发离子^[17]。CID 的特点是具有普遍性、易于实现。最近还有研究人员基于 CID 开发了新的串联质谱方

法, 可以同时检测正负离子 CID 的产物和选择性修饰 CID^[18-19]。

2.1.2 脉冲 Q 解离 2005 年 Schwartz 等^[20]发明了脉冲 Q 解离 (pulsed Q dissociation, PQD)。PQD 的实现过程分为 3 步: 1) 将被激发的离子放置在高 q_u 值 (0.6~0.85) 处, 用 1 个高振幅 (传统方法的 5~20 倍) 的短脉冲 (100 μ s) 对其进行共振激发; 2) 经过短时间延迟 (45~100 μ s), 母离子解离; 3) 在出现明显碎片之前, RF 振幅迅速降低, 离子处于低 q_u 值, 实现了低质荷比离子的检测, PQD 的操作示于图 2。传统方法捕获碎片离子 q_u 为 0.25, 低质量截止效应 (LMCO) 为 28%; 此方法捕获碎片离子 q_u 为 0.06, LMCO 为 6.6%。相比于传统方法, 该方法虽然改善了低质量截止效应, 但其解离效率并不理想^[21-22]。PQD 可用于多肽和蛋白质等生物大分子的 MS/MS 分析^[21-26]。类似的方法还有“快速激发”碰撞诱导解离 (“fast excitation” CID)^[16] 和高振幅短时间激发解离技术 (high amplitude short time excitation, HASTE)^[27], 它们都是在短时间内使用高激发振幅来激发离子。

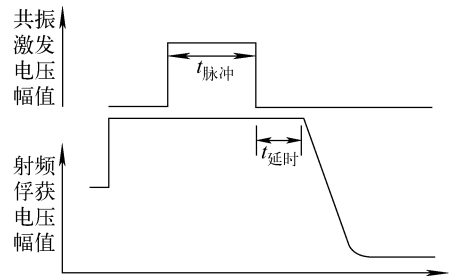
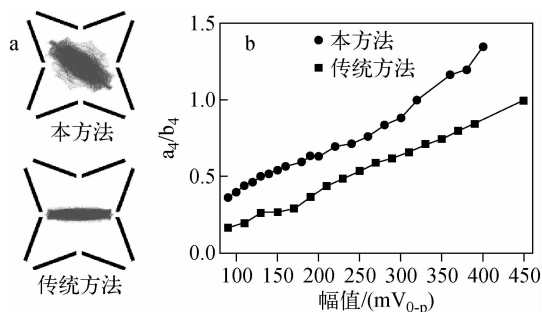


图 2 脉冲 Q 解离操作图^[20]

Fig. 2 Pulse Q dissociation operation diagram^[20]

2.1.3 双向偶极激发解离 2016 年丁传凡等^[28-29]提出用于提高 CID 效率的离子双向偶极激发, 示于图 3。在线形离子阱中, 对离子阱的每一对电极都施加 1 个单一的偶极交流信号, 离子在 x 和 y 方向同时被激发, 在相同的实验条件下, 马修参数 q_u (其中 $u = x, y$) 为 0.25 时, 该方法的解离速率常数比传统方法高约 3.8 倍。与传统方法相比, 该方法可以利用较小的 q_u 值来获得相同的内能, 从而检测到更多的碎片离子, 改善了 LMCO^[30]。



注: a. 模拟图; b. 质子化亮氨酸脑啡肽在 $q_u = 0.25$, 离子化时间为 20 ms 时, 交流幅值与 a_4/b_4 碎片比

图 3 本方法与传统方法对比图^[29]

Fig. 3 Comparison of this method and conventional method^[29]

2.1.4 宽带解离 存储波形逆傅里叶变换 (stored waveform inverse Fourier transform, SWIFT) 通常用于离子隔离, 也可以将不同振幅的多个频率集成到 1 个单一的激活波形 (1 个宽带波形) 中用于解离^[31-36]。1999 年, Schwartz 等^[37]报道了在美国热电公司离子阱质谱上使用的宽带解离技术, 通过固定激发频率并缓慢扫描驱动射频振幅, 使失水产物 (或落在 20 Th 激发范围内的其他产物) 也可以被解离, 示于图 4。宽带解离的速度较快, 但在商业离子阱 (如 LTQ XL) 上实施, 其解离范围只有 20 Th。

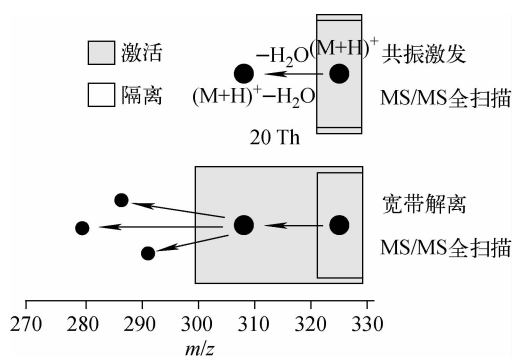
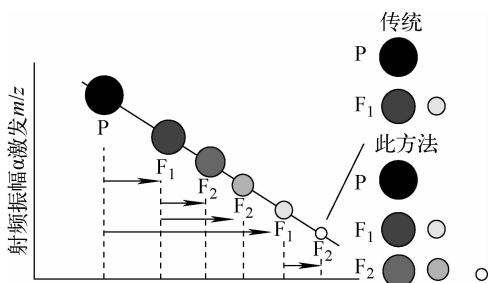


图 4 Labelalol (m/z 329) 共振与宽带解离的原理图^[37]

Fig. 4 Schematic representation of labelalol (MS/MS of m/z 329) using resonance vs. wideband excitation^[37]

2.1.5 多代碰撞诱导解离 2016 年 Snyder 等^[38-39]提出“多代 CID”的方法, 示于图 5。在

该方法中, 交流辅助波形设置在相应的频率上, q_u 值固定在 1 个最佳值 (0.2~0.35 范围内), 当前体离子 (P) 的长时运动频率与交流辅助频率匹配时, 前体离子产生碎片离子 F_1 , 随着射频振幅的不断减小, 一些第一代产物离子将与偶极交流场共振, 产生第二代碎片离子 F_2 , 同理产生多代碎片离子。与传统方法相比, 此方法使用 1 个离子注入、分离和质量扫描序列即可得到卡西酮异构体和小分子 (包括药物和多肽) 的结构特征, 简化了仪器, 扩展了离子阱的功能。



注: P. 前体离子; F_1 . 第一代产物离子; F_2 . 第二代产物离子

图 5 多代碰撞诱导解离 (宽带激活)^[39]

Fig. 5 Multigenerational collision-induced dissociation (wideband activation)^[39]

2.2 基于非共振激发的解离技术

2.2.1 红移非共振大振幅激发 1996 年 Qin 等^[40]提出红移非共振大振幅激发 (red-shifted off-resonance large-amplitude excitation, RSOR-LAE)。基于 MALDI 串联离子阱质谱仪^[41], 用低于离子长时运动频率的交流信号来代替与离子长时运动频率匹配的信号, 在解离之前对母离子进行高效隔离, 然后射频场的振幅在 10 ms 内阶跃扫描, 之后用较大的交流振幅 (21 V_{pp}) 进行激发, 共振频率红移 (移动 5%), 示于图 6。非共振信号的作用在于: 1) 比传统共振激发拥有更高的能量沉积; 2) 因为高振幅信号激发离子的质量范围很宽, 所以由于高阶场导致的离子长期运动频率的偏移会被减弱。与传统激发方法相比, 此方法使肽段的解离效率提高 2.5 倍。

2.2.2 动态碰撞诱导解离 2007 年 Laskay 等^[42-45]提出动态碰撞诱导解离 (dynamic collision-induced dissociation, DCID)。DCID 采用

双频激发波形, 2 个频率相差 1 kHz, 在质量捕获期间, QIT 端盖电极上施加双频激发波形将选定的母离子解离。该方法中, 母离子拥有比传统 CID 更大的内部能量, 不需要共振条件和额外的扫描时间来实现母离子解离。因此, 它比传统的 QIT 中碰撞诱导解离方法的速度更快, 是有机小分子(例如正丁基苯)和小分子合成肽(例如四-苯胺)共振激发的可行替代方案^[43], 有利于自下而上的蛋白质组学分离^[42], 但是这种方法使调谐相对复杂^[44]。

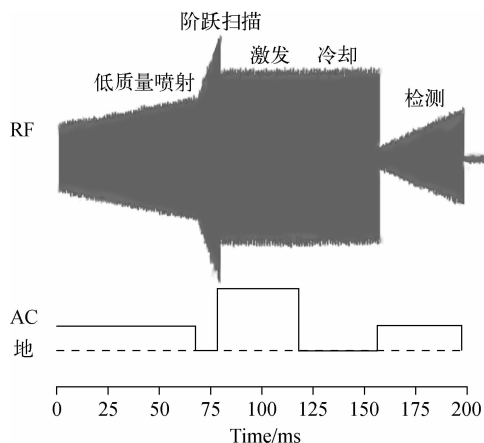


图 6 红移失谐大振幅激发扫描^[40]

Fig. 6 Scan function used for red-shifted off-resonance large-amplitude excitation^[40]

2.2.3 高能碰撞解离 2007 年 Olsen 等^[46]提出高能碰撞解离(higher-energy collisional dissociation, HCD)。通过在 LTQ XL(美国 Thermo 公司)质谱仪中设置 1 个高能碰撞室, 使需要裂解的离子在碰撞室与碰撞气体发生碰撞解离, 其结构原理示于图 7。与传统 CID 相比, HCD 没有低质量截止效应, 提供了更多的分子结构信息^[47]。HCD 在亚胺离子精确定位修饰中(例如磷酸酪氨酸)具有很高的置信度^[46]。

2.2.4 偶极直流碰撞激活 2011 年 Prentice 等^[48-49]提出偶极直流碰撞激活(dipolar DC collisional activation, DDC), 用三维离子阱进行 DDC 实验的原理示于图 8。DDC 利用偶极直流电势将整个离子云从离子阱的中心移动到射频电场更强的区域(高阶场), 不需要调谐辅助 AC 信号频率与离子阱的基本长时运动频率相匹配, 可在很宽的 m/z 范围内将离子解离。

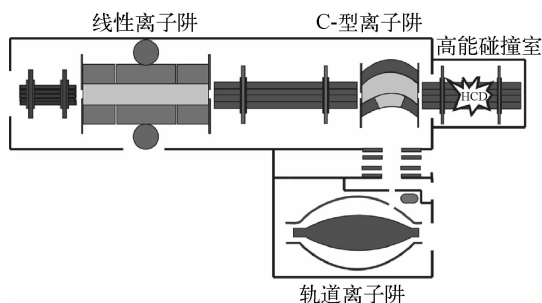
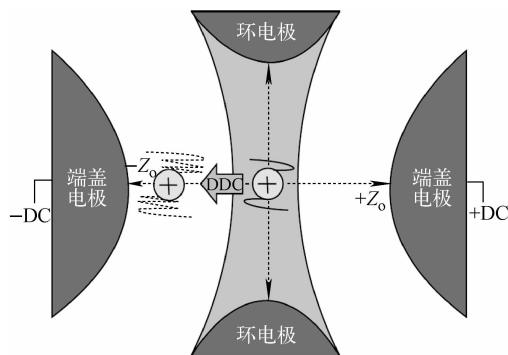


图 7 Thermo 的 LTQ XL 质谱仪原理图^[46]

Fig. 7 Principle diagram of LTQ XL mass spectrometer for Thermo^[46]



注: 虚线正弦波振荡为应用 DDC 后的离子运动情况

图 8 3-D 离子阱进行偶极 DC (DDC) 实验的示意图^[49]

Fig. 8 Schematic depiction of the dipolar DC (DDC) experiment with the 3-D ion trap^[49]

3 不依赖于背景气体碰撞的解离

3.1 表面诱导解离

1985 年 Mabud 等^[50]提出表面诱导解离(surface-induced dissociation, SID)。传统 SID 使用两个独立的质量分析器, 一个用于引导离子进入表面, 另一个用于产物提取, 大质量的碰撞表面导致高效的内能转换, 使更多的键断裂, 广泛用于多肽和蛋白质等分析物^[51]。1991 年 Cooks 等^[52]在单四极离子阱中实现了 SID, 直流脉冲使离子在径向迅速不稳定与环电极发生碰撞获得内能, 母离子解离。SID 在检测大型复杂生物分子方面比 CID 更具优势, 但是该方法对产物离子的捕获效率低, 因此在 QIT 中 SID 还没有得到广泛的应用。

3.2 红外多光子解离

1982 年 Hughes 等^[53]在四极离子阱中实现了红外多光子解离(infrared multiphoton dissociation, IRMPD), 2-丙醇的质子化二聚体

在 $80 \text{ W} \cdot \text{cm}^2$ 强度的红外 CO_2 激光照射 50 ms 可光解至 25%。在离子阱中实现光解离需要两步:一是将激光引入离子阱,目前,大多数在四极离子阱上实现红外光引入是通过在环电极上加入 1 个 3~6 mm 的孔或者通过端盖电极上的 1 个孔引入激光束;二是以用户控制的方式触发激光,以便在所需的扫描功能段中进行激光照射^[54]。由于 IRMPD 与 q_z 值无关,使其广泛用于蛋白质解离和核苷酸测序,改善了 LMCO,且易于实施。

3.3 紫外激光解离

1985 年以来, Bowers 等^[55-56] 将紫外激光器和质谱仪成功结合。紫外激光解离 (ultraviolet photodissociation, UVPD) 要求离子和光子同时位于同一位置,使离子能够吸收光。通过单光子在微秒量级直接激发分子到激发态,在驰豫过程中产生分子骨架的碎裂,可以产生 a、b、c、x、y、z 所有理论碎片离子,由于激光脉冲的几何特性,线形离子阱和离子回旋共振质谱仪易于改造,只需添加 1 个石英窗口便可将激光脉冲引入阱内^[57],其通用几何结构示于图 9。UVPD 适用于引发多肽和蛋白质中非特异性解离或高度特异性解离^[57]。

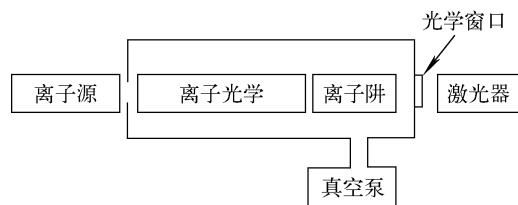


图 9 四极离子阱中的紫外光解离结构图^[57]

Fig. 9 Ultraviolet photodissociation structure diagram in quadrupole ion trap^[57]

3.4 电子转移解离

2004 年, Hunt 等^[58] 提出电子转移解离 (electron-transfer dissociation, ETD) 技术。通过离子-离子反应,在多质子化的多肽或蛋白质离子上加 1 个低能热电子,使其从单电子离子变成自由基,从而诱发一系列反应并形成与 CID (b、y 系列离子) 不同的产物离子 (c、z 系列离子)。ETD 提供的信息可以与 CID 互补,从而大大提高测序的准确性,在蛋白质组学中得到了越来越广泛的应用^[59-60]。

4 总结

离子阱内离子解离技术对离子结构解析和串联质谱分析具有重要作用。目前已经开发出一系列阱内离子解离技术,可以分为依赖于背景气体和不依赖于背景气体两大类。使用最普遍的是 CID,其效率高但仍然有一些问题亟待解决:1) 低质量截止效应;2) 碎片种类不够丰富;3) 解离速度有待提高。研究人员针对这些问题发展了一系列阱内离子解离技术。与 CID 相比,红移非共振大振幅激发、宽带解离、动态碰撞诱导解离、双向偶极激发和多代碰撞诱导解离技术提高了解离的速度;脉冲 Q 解离、双向偶极激发和偶极直流碰撞激活技术改善了 LMCO。但以上解离技术只能产生 b、y 系列离子,碎片离子种类没有增加。

ETD 主要发生蛋白质或者肽段的骨架碎裂,能产生 c、z 系列离子,丰富了碎片离子种类,但是 ETD 具有电荷依赖性。HCD 虽然依赖于背景气体碰撞,只能产生 b、y 系列离子,但它几乎消除了 LMCO,解离时间在毫秒量级,提高了解离速度,没有电荷依赖性。董梦秋等^[61] 使用 HCD 和 ETD 鉴定电荷态 3^+ 、 4^+ 二硫键结合肽对,发现在鉴定到的 1 398 个肽对中,通过 HCD 技术可鉴定 1 371 对,ETD 技术可鉴定 412 对,因此 HCD 碎裂效果优于 ETD。

红外多光子解离属于慢热型解离 (slow heating dissociation) 方式,一次红外脉冲下能产生丰富的 b、y 系列离子,改善了 LMCO,但该过程需要吸收几十个甚至数百个光子才能引起解离,使用连续波激光在短时间内很难达到这一要求^[62],碎片离子丰度有限,对蛋白质分子上修饰位点进行精确定位较为困难。紫外激光解离 (UVPD) 属于快能量解离 (fast energy dissociation) 方式,即使吸收单个光子也能将离子在微秒量级直接激发到激发态,不仅消除了 LMCO,而且碎片离子种类较其他解离技术更丰富。研究表明,UVPD 在分析蛋白质及蛋白复合物时序列覆盖率优于 CID、ETD、HCD^[63],应用于磷酸化位点定位碎片离子的数量比传统 CID 平均提高了 104%^[64]。目前,美国热电公司已经推出具有 213 nm 波长激光器的 Orbitrap Fusion 高分辨质谱仪,但 UVPD 装置结构复杂,硬件与维护成本较高。

综上所述,阱内离子解离技术的未来发展可以有以下两条技术路径:1) 发展高效的二级质谱碎裂方式,提高复杂分子的碎片离子种类及丰度,提高鉴定能力,例如更小波长 UVPD; 2) 多种解离技术的组合应用,获得更全面的质谱信息,例如 CID、HCD、UVPD 组合运用。

参考文献:

- [1] WANG J. Analysis of macrolide antibiotics, using liquid chromatography-mass spectrometry, in food, biological and environmental matrices [J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2009, 28(1): 50-92.
- [2] AGRAWAL G K, SARKAR A, RIGHETTI P G, PEDRESCHI R, CARPENTIER S, WANG T, BARKLA B J, KOHLI A, NDIRIMBA B K, BYKOVA N V. A decade of plant proteomics and mass spectrometry: translation of technical advancements to food security and safety issues [J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2013, 32(5): 335-365.
- [3] CARERI M, MANGIA A. Trends in analytical atomic and molecular mass spectrometry in biology and the life sciences[J]. *Analytical & Bioanalytical Chemistry*, 2011, 399(8): 2 585-2 595.
- [4] MCLUCKEY S A, MENTINOVA M. Ion/neutral, ion/electron, ion/photon, and ion/ion interactions in tandem mass spectrometry: do we need them all? Are they enough? [J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2011, 22(1): 3-12.
- [5] PAUL W, STEINWEDEL H. A new mass spectrometer without a magnetic field[J]. *Zeitschrift Fur Naturforschung Section A-A Journal of Physical Sciences*, 1953, 8: 448-450.
- [6] PAUL W. Electromagnetic traps for charged and neutral particles[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 1990, 29(7): 739-748.
- [7] BIER, MARK E. Ion trap mass spectrometer system and method[P]. United States Patent, 5420425, 1995.
- [8] SCHWARTZ J C, SENKO M W, SYKA J E P. A two-dimensional quadrupole ion trap mass spectrometer[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2002, 13(6): 659-669.
- [9] SNYDER D T, PULLIAM C J, OUYANG Z, COOKS R G. Miniature and fieldable mass spectrometers: recent advances[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(1): 2-29.
- [10] DOUGLAS D J, FRANK A J, MAO D. Linear ion traps in mass spectrometry[J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2010, 24(1): 1-29.
- [11] LOURIS J N, COOKS R G, SYKA J E P, KELLEY P E, JR G C S, TODD J F J. Instrumentation, applications, and energy deposition in quadrupole ion-trap tandem mass spectrometry [J]. *Analytical Chemistry*, 1987, 59(13): 1 677-1 685.
- [12] DAWSON P H, WHETTEN N R. Non-linear resonances in quadrupole mass spectrometers due to imperfect fields I. The quadrupole ion trap [J]. *International Journal of Mass Spectrometry & Ion Physics*, 1969, 2(1): 45-59.
- [13] WANG Y, FRANZEN J. The non-linear ion trap. Part 3. Multipole components in three types of practical ion trap[J]. *International Journal of Mass Spectrometry & Ion Processes*, 1994, 132(3): 155-172.
- [14] COOKS R G. Collision spectroscopy[J]. *Analytical Chemistry*, 1978, 51: 83A-84A.
- [15] 徐福兴, 党乾坤, 丁航宇, 黄正旭, 汪源源, 周振, 丁传凡. 碰撞气体的种类和压力对离子阱质谱性能的影响[J]. *分析化学*, 2017, 45(4): 587-592.
XU Fuxing, DANG Qiankun, DING Hangyu, HUANG Zhengxu, WANG Yuanyuan, ZHOU Zhen, DING Chuanfan. Performance investigation of ion trap with various collision gas and pressures[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2017, 45(4): 587-592(in Chinese).
- [16] MURRELL J, DESPEYROUX D, LAMMERT S A, STEPHENSON J L, GOERINGER D E. "Fast excitation" CID in a quadrupole ion trap mass spectrometer[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2003, 14(7): 785-789.
- [17] FULFORD J E, NHU-HOA D, HUGHES R J, MARCH R E. Radio-frequency mass selective excitation and resonant ejection of ions in a three-dimensional quadrupole ion trap[J]. *Journal of Vacuum Science & Technology*, 1980, 17(4): 829-835.

- [18] HE M, JIANG Y, GUO D, XIONG X, FANG X, XU W. Dual-polarity ion trap mass spectrometry: dynamic monitoring and controlling gas-phase ion-ion reactions[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2017, 28(7): 1 262-1 270.
- [19] HE M, JIANG Y, WANG X, ZHAO Y, YE S, MA J, FANG X, XU W. Rapid characterization of structure-dependency gas-phase ion/ion reaction via accumulative tandem MS[J]. *Talanta*, 2019, 195: 17-22.
- [20] SCHWARTZ J C. High-Q pulsed fragmentation in ion traps[P]. United States Patent, 0054808A1, 2005.
- [21] GUO T, GAN C S, ZHANG H, ZHU Y, KON O L, SZE S K. Hybridization of pulsed-Q dissociation and collision-activated dissociation in linear ion trap mass spectrometer for iTRAQ quantitation[J]. *Journal of Proteome Research*, 2008, 7(11): 4 831-4 840.
- [22] BANTSCHIEFF M, BOESCHE M, EBERHARD D, MATTHIESON T, SWEETMAN G, KUSTER B. Robust and sensitive iTRAQ quantification on an LTQ Orbitrap Mass Spectrometer[J]. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2008, 7(9): 1 702-1 713.
- [23] MEANY D L, XIE H, THOMPSON L D V, ARRIAGA E A, DR T J G. Identification of carbonylated proteins from enriched rat skeletal muscle mitochondria using affinity chromatography-stable isotope labeling and tandem mass spectrometry[J]. *Proteomics*, 2007, 7(7): 1 150-1 163.
- [24] WU W W, WANG G, INSEL P A, HSIAO C T, ZOU S, MAUDSLEY S, MARTIN B, SHEN R F. Identification of proteins and phosphoproteins using pulsed Q collision induced dissociation (PQD)[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2011, 22(10): 1 753-1 762.
- [25] L SSNER C, BLACKSTOCK W, GUNARATNE J. Enhanced performance of pulsed Q collision induced dissociation-based peptide identification on a dual-pressure linear ion trap[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2012, 23(1): 186-189.
- [26] WU W W, WANG G, INSEL P A, HSIAO C T, ZOU S, MARTIN B, MAUDSLEY S, SHEN R F. Discovery- and target-based protein quantification using iTRAQ and pulsed Q collision induced dissociation (PQD)[J]. *Journal of Proteomics*, 2012, 75(8): 2 480-2 487.
- [27] JR C C, GLISH G L, BURINSKY D J. High amplitude short time excitation: a method to form and detect low mass product ions in a quadrupole ion trap mass spectrometer[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2006, 17(1): 81-84.
- [28] DANG Q, XU F, WANG L, HUANG X, DAI X, FANG X, WANG R, DING C F. Theoretical study of dual-direction dipolar excitation of ions in linear ion traps[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2016, 27(4): 596-606.
- [29] DANG Q, XU F, XIE X, XU C, DAI X, FANG X, DING L, DING C F. Enhancement of ion activation and collision-induced dissociation by simultaneous dipolar excitation of ions in x - and y -directions in a linear ion trap[J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(11): 5 561-5 567.
- [30] 徐福兴, 丁力, 戴新华, 方向, 丁传凡. 数字离子阱质谱仪低质量截止值的改进方法[J]. *分析化学*, 2014, 42(6): 918-923.
- XU Fuxing, DING Li, DAI Xinhua, FANG Xiang, DING Chuanfan. Improvement of low mass cutoff effect using digital ion trap technology[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2014, 42(6): 918-923(in Chinese).
- [31] CHEN L, MARSHALL A G. Stored waveform simultaneous mass-selective ejection/excitation for Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry[J]. *International Journal of Mass Spectrometry & Ion Processes*, 1987, 79(1): 115-125.
- [32] GUAN S. General phase modulation method for stored waveform inverse Fourier transform excitation for Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry[J]. *Journal of Chemical Physics*, 1989, 91(2): 775-777.
- [33] GUAN S, MARSHALL A G. Stored waveform inverse Fourier transform axial excitation/ejection for quadrupole ion trap mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 1993, 65(9): 1 288-1 294.
- [34] JULIAN R K, COOKS R G. Broad-band excita-

- tion in the quadrupole ion trap mass spectrometer using shaped pulses created with the inverse Fourier transform[J]. *Analytical Chemistry*, 1993, 65(14): 1 827-1 833.
- [35] SONI M H, COOKS R G. Selective injection and isolation of ions in quadrupole ion trap mass spectrometry using notched waveforms created using the inverse fourier transform[J]. *Analytical Chemistry*, 1994, 66(15): 2 488-2 496.
- [36] GUAN S, MARSHALL A G. Stored waveform inverse Fourier transform (SWIFT) ion excitation in trapped-ion mass spectrometry: theory and applications[J]. *International Journal of Mass Spectrometry & Ion Processes*, 1996, s157-158 (96): 5-37.
- [37] LOPEZ L L, TILLER P R, SENKO M W, SCHWARTZ J C. Automated strategies for obtaining standardized collisionally induced dissociation spectra on a benchtop ion trap mass spectrometer[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 1999, 13(8): 663-668.
- [38] SNYDER D T, COOKS R G. Multigenerational broadband collision-induced dissociation of precursor ions in a linear quadrupole ion trap[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2016, 27(12): 1 914-1 921.
- [39] SNYDER D T, FEDICK P W, COOKS R G. Multigenerational collision-induced dissociation for characterization of organic compounds[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 2016(88): 9 572-9 581.
- [40] QIN J, CHAIT B T. Matrix-assisted laser desorption ion trap mass spectrometry: efficient trapping and ejection of ions[J]. *Analytical Chemistry*, 1996, 68(13): 2 102-2 106.
- [41] QIN J, CHAIT B T. A practical ion trap mass spectrometer for the analysis of peptides by matrix-assisted laser desorption/ionization[J]. *Analytical Chemistry*, 1996, 68(10): 1 784-1 791.
- [42] COLLIN O L, BEIER M, JACKSON G P. Dynamic collision-induced dissociation of peptides in a quadrupole ion trap mass spectrometer[J]. *Analytical Chemistry*, 2007, 79(14): 5 468-5 473.
- [43] LASKAY U A, COLLIN O L, HYLAND J J, NICHOL B, JACKSON G P, PASILIS S P, DUCKWORTH D C. Dynamic collision-induced dissociation (DCID) in a quadrupole ion trap using a two-frequency excitation waveform: II. Effects of frequency spacing and scan rate[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2007, 18(11): 2 017-2 025.
- [44] LASKAY U A, HYLAND J J, JACKSON G P. Dynamic collision-induced dissociation (DCID) in a quadrupole ion trap using a two-frequency excitation waveform: I. Effects of excitation frequency and phase angle[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2007, 18(4): 749-761.
- [45] LASKAY U A, JACKSON G P. Resonance excitation and dynamic collision-induced dissociation in quadrupole ion traps using higher-order excitation frequencies[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry Rcm*, 2008, 22(15): 2 342-2 348.
- [46] OLSEN J V, MACEK B, LANGE O, MAKAROV A, HORNING S, MANN M. Higher-energy C-trap dissociation for peptide modification analysis[J]. *Nature Methods*, 2007, 4(9): 709-712.
- [47] 赖聪. 现代质谱与生命科学研究[M]. 北京:科学出版社,2013:162.
- [48] PRENTICE B M, SANTINI R E, MCLUCKEY S A. Adaptation of a 3-D quadrupole ion trap for dipolar DC collisional activation[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2011, 22(9): 1 486-1 492.
- [49] PRENTICE B M, MCLUCKEY S A. Dipolar DC collisional activation in a "Stretched" 3-D ion trap: the effect of higher order fields on rf-Heating[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2012, 23(4): 736-744.
- [50] MABUD M A, DEKREY M J, COOKS R G. Surface-induced dissociation of molecular ions [J]. *International Journal of Mass Spectrometry & Ion Processes*, 1985, 67(3): 285-294.
- [51] DONGRÉ A R, SOMOGYI A, WYSOCKI V H. Surface-induced dissociation: an effective tool to probe structure, energetics and fragmentation mechanisms of protonated peptides[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 1996, 31(4): 339-350.
- [52] LAMMERT S A, COOKS R G. Surface-induced dissociation of molecular ions in a quadrupole ion trap mass spectrometer[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 1991, 2(6): 487-491.

- [53] HUGHES R J, MARCH R E, YOUNG A B. Multiphoton dissociation of ions derived from 2-propanol in a QUISTOR with low-power CW infrared laser radiation[J]. *International Journal of Mass Spectrometry & Ion Physics*, 1982, 42(4): 255-263.
- [54] BRODBELT J S, WILSON J J. Infrared multiphoton dissociation in quadrupole ion traps[J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2009, 28(3): 390-424.
- [55] BOWERS W D, DELBERT S S, HUNTER R L, MCIVER R T J. Cheminform abstract: fragmentation of oligopeptide ions using ultraviolet laser radiation and fourier transform mass spectrometry[J]. *Cheminform*, 1985, 16(11): 16.
- [56] WILLIAMS E R, FURLONG J J P, MCLAFERTY F W. Efficiency of collisionally-activated dissociation and 193-nm photodissociation of peptide ions in fourier transform mass spectrometry[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 1990, 1(4): 288-294.
- [57] LY T, RYAN, PROF R J. Ultraviolet photodissociation: developments towards applications for mass-spectrometry-based proteomics[J]. *Angewandte Chemie*, 2009, 48(39): 7 130-7 131.
- [58] SYKA J E P, COON J J, SCHROEDER M J, SHABANOWITZ J, HUNT D F. Peptide and protein sequence analysis by electron transfer dissociation mass spectrometry[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(26): 9 528-9 533.
- [59] HUANG T Y, EMORY J F, O'HAIR R A J, MCLUCKEY S A. Electron transfer reagent anion formation via electrospray ionization and collision-induced dissociation[J]. *Analytical Chemistry*, 2006, 78(21): 7 387-7 391.
- [60] 苗兰, 孙明谦, 林雪, 曹进, 刘屏, 徐立, 刘建勋. 非标记液相色谱-质谱联用蛋白组学并行分析策略研究[J]. *分析化学*, 2011, 39(7): 1 021-1 026. MIAO Lan, SUN Mingqian, LIN Xue, CAO Jin, LIU Ping, XU Li, LIU Jianxun. A parallel experimental strategy for label-free liquid chromatography/mass spectrometry proteomics study[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2011, 39(7): 1 021-1 026(in Chinese).
- [61] LU S, FAN S B, YANG B, LI Y X, MENG J M, WU L, LI P, ZHANG K, ZHANG M J, FU Y, LUO J C, SUN R X, HE S M, DONG M Q. Mapping native disulfide bonds at a proteome scale[J]. *Nature Methods*, 2015, 12(4): 329-336.
- [62] BRODBELT J S. Photodissociation mass spectrometry: new tools for characterization of biological molecules[J]. *Chemical Society Reviews*, 2014, 45(8): 2 757-2 783.
- [63] SHAW J B, LI W, HOLDEN D D, YAN Z, GRIEPRAMING J, FELLERS R T, EARLY B P, THOMAS P M, KELLEHER N L, BRODBELT J S. Complete protein characterization using top-down mass spectrometry and ultraviolet photodissociation[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(34): 12 646-12 651.
- [64] LIU Z, JIANG Y, XIAO C, XIONG X, WANG T, LI J, WANG F, FANG X, YANG X. Elucidating the various multi-phosphorylation statuses of protein functional regions by 193-nm ultraviolet photodissociation[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2018, 29(5): 694-698.