

电过滤纸喷雾离子源的性能优化及应用研究

靳留雨, 王伟民, 谢京航, 徐福兴, 丁传凡

(宁波大学材料科学与化学工程学院, 浙江省先进质谱技术与分子检测重点实验室,

质谱技术与应用研究院, 浙江 宁波 315211)

摘要:常压离子源是质谱技术在生命科学、环境保护、医药卫生、食品安全等领域的研究热点之一。随着质谱分析技术的应用范围越来越广,直接快速分析复杂体系的化合物组成和含量越发重要。本工作基于已研制的小型化离子阱质谱和电过滤纸喷雾离子源,对其分析性能和应用进行深入研究。以提高质谱信号强度和检测灵敏度为目标,对所用滤纸的孔径、离子源尖端与水平面的角度、离子源与质谱进样毛细管之间的距离等条件进行系统分析。实验结果表明,选择孔径为 20~25 μm 的滤纸、离子源尖端与水平面角度为 15°~60°、离子源距质谱进样毛细管 7.5 mm 时,信号强度最优。在优化后的实验条件下检测蔗糖、肯普肽、维生素 B₂、罗库溴铵、精氨酸和芬太尼,表明本方法可检测的物质种类较广泛。选择实际样品氨加黄敏胶囊进行检测,得到对乙酰氨基酚分子离子峰(m/z 152),并可在活鱼体内快速检测到孔雀石绿分子离子峰(m/z 329)。使用电过滤纸喷雾离子源简化了样品复杂的前处理过程,进一步提高了样品分析速度,扩展了离子阱质谱技术的应用领域。

关键词:环境电离;离子阱质谱;复杂基质分析

中图分类号:O657.63

文献标志码:A

文章编号:1004-2997(2021)04-0381-09

doi:10.7538/zpxb.2021.0040

Optimization the Electric-Filter Paper Spray Ionization and Application on Rapid Analysis

JIN Liu-yu, WANG Wei-min, XIE Jing-hang, XU Fu-xing, DING Chuan-fan

(Institute of Mass Spectrometry Technology and Application, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Advanced Mass Spectrometry Technology and Molecular Detection, School of Materials Science and Chemical Engineering, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: Traditional ion sources generally require complex sample pre-processing for the analytes, which is time-consuming and labor-intensive, and cannot meet the requirements of rapid on-site detection, this problem greatly restricts the scope of application of the mass spectrometer. Atmospheric pressure ion source is a new type of ionization technology which has emerged in the last ten years, and it is also one of the hotspots in the application of mass spectrometry technology in life sciences, environmental protec-

tion, medicine and health, food safety and other fields. With the wider application of mass spectrometry technology, direct and rapid analysis of the composition and content of complex system has become more and more important. Based on the developed miniaturized ion trap mass spectrometer and electric-filter paper spray ion source, this paper conducted in-depth experimental research on their analytical performance and application. With the aim of improving the signal intensity and detection sensitivity of the mass spectra, the aperture of the filter paper, the angle between the tip of the ion source and the horizontal plane, the distance between the ion source and the mass spectrometry injection capillary, and the material of the metal funnel were systematically optimized. The experimental results showed that when the filter paper with a pore size of 20-25 μm , the angle between the ion source tip and the horizontal plane is 15° - 60° , and the distance between the ion source and the mass spectrometry injection capillary is 7.5 mm, the signal intensity is the highest, the used different metal materials have little effect on the signal intensity of the ion source. Under the optimized experimental conditions, standard samples of sucrose, kemptide, vitamin B₂, rocuronium, arginine and fentanyl were tested, which greatly expanded the application range of the ion source. Analysis and detection of ammonia plus Huangmin capsules could quickly obtain the molecular ion peak of paracetamol (m/z 152), and the malachite green (m/z 329) molecular ion peak could be quickly detected in the living fish. In summary, the electric-filter paper spray ion source can realize rapid real-time detection and analysis, and reduce the complicated pre-processing process of the analytes. Furthermore, it can improve the sample analysis speed, and expand the application field of ion trap mass spectrometry technology.

Key words: ambient ionization; ion trap mass spectrometry; complex matrix analysis

质谱作为一种高灵敏度、高特异性的检测方法,广泛用于环境保护、医药卫生、食品安全等领域^[1-4]。离子源是质谱仪的关键组成部分,通过电离待测物质,使质量分析器根据质荷比区分带电粒子,实现对不同物质的化学成分检测。目前,应用较广泛的传统质谱离子源包括电子轰击电离源(electron impact ionization, EI)、化学电离源(chemical ionization, CI)和电喷雾电离源(electrospray ionization, ESI)等。但这些离子源一般需要将分析物进行复杂的样品前处理,不仅耗时耗力,而且无法满足现场快速检测的要求,极大限制了质谱仪的应用范围。环境电离(ambient ionization)是近些年来快速发展的一种常压离子化技术,无需或仅需简单的样品前处理即可对复杂样品中的化学成分进行离子化,具有样品需求量少、分析速度快、简单高效等特点,能够显著提高质谱的检测效率。

2004年, Cooks等^[5]提出解吸电喷雾电离

(desorption electrospray ionization, DESI)技术,通过将电喷雾的带电液滴和溶剂离子引导到待分析物的表面,实现了对金属、聚合物和矿物表面上肽和蛋白质的检测。2005年, Cody等^[6]开发了实时直接分析技术(direct analysis in real time, DART),对极性和非极性的固体、液体和气体样品均实现了高效电离。截至目前,已涌现了几十种环境电离技术,如张新荣等^[7]研制的介质阻挡放电电离(dielectric barrier discharge ionization, DBDI)直接分析固体表面的爆炸物,对三硝基甲苯的检出限达到10 pg;陈焕文等^[8]采用研发的萃取电喷雾电离(extractive electrospray ionization, EESI)检测稀释尿液中的阿特拉津,通过与大气压化学电离(atmospheric pressure chemical ionization, APCI)对比,发现EESI能够在更长时间(15 min)内保持信号强度稳定;欧阳证等^[9]研制的纸喷雾电离技术(paper spray ionization, PSI)能够

定量评价牛全血中的阿替洛尔,检测限达到 $50\ \mu\text{g/L}$,目前该技术已经实现商品化,能够对待测物进行高通量在线分析;王晓浩等^[10]提出的夹层喷雾离子源可以不用稀释痕量液体样品($<2\ \mu\text{L}$)而直接产生喷雾,对伊马替尼的定量检测限低至 $50\ \mu\text{g/L}$ 。此外,还有叶片喷雾^[11]、接触喷雾^[12]和场致木尖电喷雾^[13]等,这些电离技术将样品采集和电离结合在一起,极大简化了检测过程,为实现质谱的实时在线分析提供了强有力的支持。

本课题组先前将电喷雾和纸喷雾相结合,研发了电过滤纸喷雾离子源(electric-filter paper spray ionization, EF-PSI)。将纸锥放置于金属漏斗内部,纸尖露出,然后将固态物质放置于纸锥上,并在纸锥的后端加载溶剂进行萃取,通过将高压加载到金属漏斗上,从而在纸锥尖端产生喷雾。本课题组研究了电过滤纸喷雾离子源的检测性能,并将土壤中有机的检测结果与电喷雾离子源的检测结果进行对比^[14],对农副产品中的抗生素进行检测,回收率可达94%,相对标准偏差小于14.2%^[15]。

在此基础上,本研究拟进一步优化电过滤纸喷雾离子源的性能。为优化离子源与质谱进样口之间的水平距离,在5~15 mm范围内,每增加2.5 mm进行1次信号采集,以确定最优距离。将离子源从水平位置不断旋转至垂直,每增加 15° 记录1次实验结果,优化离子源与水平面的角度。选取市面上常见的4种不同孔径的滤纸:快速滤纸(孔径 $20\sim 25\ \mu\text{m}$)、中速滤纸

(孔径 $15\sim 20\ \mu\text{m}$)、慢速滤纸(孔径 $10\sim 15\ \mu\text{m}$)、微孔滤膜(孔径 $0.22\ \mu\text{m}$),分别探究其对信号强度的影响。最后,分别使用铁、银、铝、铜、镍5种金属加工金属漏斗,研究不同材质金属漏斗对离子信号强度的影响。在最佳的实验条件下,对二糖、多肽、维生素、精神类药物、氨基酸、毒麻类物质等进行检测,拓展该离子源的检测范围。最后将本方法用于实际样品分析,选择氨加黄敏胶囊粉末和水产养殖中非法添加剂孔雀石绿进行检测。

1 实验部分

1.1 主要仪器与装置

电过滤纸喷雾离子源、小型离子阱质谱:由本实验室自行研制搭建;Harvard HA3000I微量注射泵:美国Harvard Apparatus公司产品;PS350高压电源:美国Stanford Research Systems公司产品;tims-TOF质谱仪:德国Bruker公司产品;Milli-Q净水系统:美国Millipore公司产品。

本实验使用的电过滤纸喷雾离子源-离子阱质谱结构示于图1a。整个样品的检测过程是:1)将待测样品放置于离子源内部开口一侧,通过微量注射泵,以流速 $10\ \mu\text{L/min}$ 把有机溶剂从底端注入,同时将待测物提取运输至离子源尖端,在离子源上加载高压,使待测物在离子源尖端产生喷雾,形成带电粒子;2)由于离子源和质谱仪金属毛细管形成电势差,使带正电的粒子进入质谱金属毛细管,经由离子漏斗传输至离子阱,在离子阱上加载激发频率,

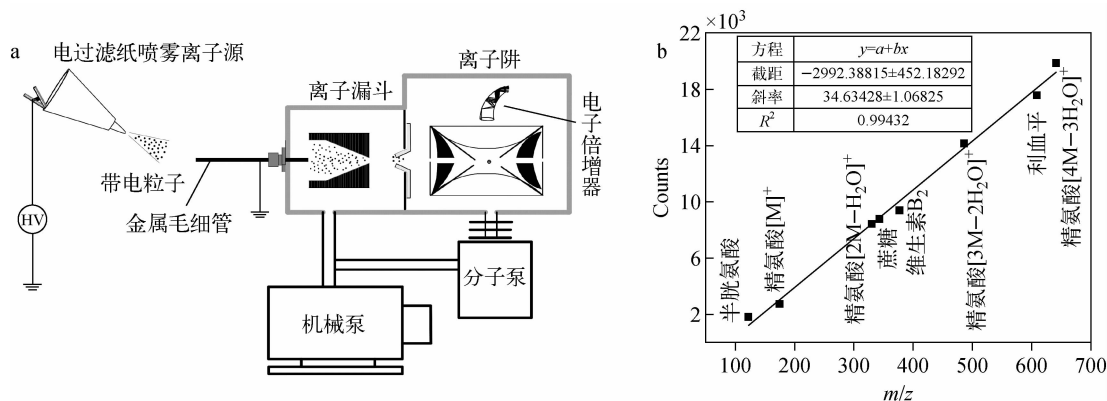


图1 电过滤纸喷雾离子源-离子阱质谱结构(a)和实验室自行搭建的离子阱质谱质量范围(b)

Fig. 1 Schematic of electric filter paper spray ionization-linear ion trap mass spectrometry (a) and mass range of linear ion trap mass spectrometry (b)

带电粒子在离子阱内部产生共振,并将一定质荷比的粒子激发出去;3)带电粒子进入电子倍增器中进行检测,并由计算机经过傅里叶变换将时域信号转换为频域信号,形成检测物的质谱图。使用机械泵和分子泵提供小型质谱需要的真空条件。自行研制的小型离子阱质谱仪的质量范围示于图1b,仪器测得的样品点数和质量数呈线性关系,通过检测几组不同样品得到点数和质量数满足方程式 $y=34.6x-2\ 992.4$, $R^2=0.994$,由确定的线性方程和仪器测得的点数可以确定质谱峰的质荷比。

1.2 主要材料与试剂

利血平:上海源叶生物科技有限公司产品;精氨酸、月桂酸、孔雀石绿:上海阿拉丁生化科技股份有限公司产品;肯普肽:美国新泽西 Med Chem Express 公司产品;维生素 B₂:北京百灵威科技有限公司产品;芬太尼:北京百奥创新科技有限公司产品;罗库溴铵:上海麦克林生化科技股份有限公司产品;蔗糖:国药集团化学试剂有限公司产品;甲醇:美国 Sigma-Aldrich 公司产品;甲酸:色谱纯,赛默飞世尔科技(中国)有限公司产品;乙腈:色谱纯,德国 Merck 公司产品;超纯水:由 Milli-Q 净水系统制备;快速、中速、慢速定量滤纸、微孔滤膜:杭州特种纸业有限公司产品;氨加黄敏胶囊:购自当地药店。

1.3 实验条件

1.3.1 离子源条件 离子源由金属漏斗和纸锥两部分构成,纸锥开口处直径 15 mm,高度 13 mm,金属漏斗顶部直径 20 mm,底部直径 5 mm,高度 13 mm,厚度 1 mm,纸锥紧贴金属

漏斗内部放置,并露出约 1/4 的尖端,纸锥顶部距金属漏斗顶部约 3 mm。将样品放置在纸锥上,在离子源上加载 3 500 V 电压,使用微量注射泵以 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 注入有机溶剂,有机溶剂将样品溶解提取至尖端电离。

1.3.2 质谱条件 正离子模式扫描,质量扫描范围 m/z 50~800,激发频率 250 kHz,倍增器电压 -1 100 V,打拿极电压 4 000 V,扫描时间 200 ms,真空度 5.2×10^{-4} Pa。

1.4 样品制备

将利血平、精氨酸、月桂酸、维生素 B₂、蔗糖、肯普肽、罗库溴铵、芬太尼标准样品溶解于含 1%甲酸的甲醇-水(50:50,V/V)溶剂中,配成 10^{-5} mol/L 标准溶液。直接称取 1 mg 氨加黄敏胶囊粉末于试管中,备用。在添加 0.5 mg/L 孔雀石绿药物的水中养殖草鱼 7 天,清洗表面残留,取内部薄片鱼肉,待测。

2 结果与讨论

2.1 实验条件优化

对离子源的实验参数进行优化,示于图 2a,分别从不同孔径的滤纸、离子源尖端到质谱进样口的距离、离子源与水平面的角度、金属漏斗材质等 4 个方面讨论实验参数对于信号强度的影响。采用浓度 10^{-5} mol/L 的利血平、精氨酸、月桂酸、维生素 B₂ 标准样品进行检测,用微量注射泵将配制好的标准样品以 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 从后端进样,并在离子源上加载 3 500 V 高压,探究不同实验条件下离子源的信号强度。

在检测过程中,由于离子源上加载高压,质谱仪金属毛细管接地,使离子源尖端相对金属

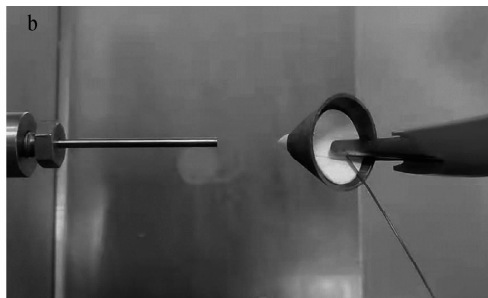
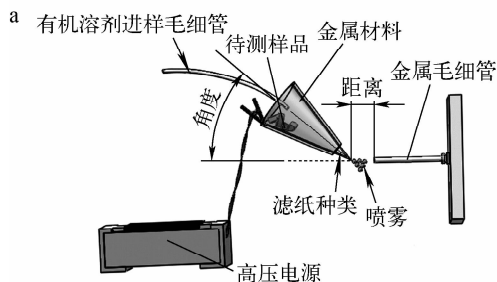


图 2 电过滤纸喷雾离子源的参数优化示意图(a)和实物图(b)

Fig. 2 Schematic diagram of parameter optimization (a) and physical image (b) of electric-filter paper spray ionization

毛细管形成一定的电势差。本实验对电过滤纸喷雾离子源到质谱仪进样毛细管间的距离进行优化,研究了5~15 mm范围内检测物信号强度的变化,距离每增加2.5 mm测定1次,实验结果示于图3a。在其他参数不变的情况下,信号强度随距离的增加先增大后降低,在距离为7.5 mm处信号强度最高,随着距离的继续增加,信号强度随之下降。推测原因是在距离为5 mm处,质谱信号强度不稳定,且杂峰相对较多,质谱仪进样口容易产生少量水汽,影响后续的使用;距离为7.5 mm时,杂峰的数量较少,信号强度最高且比较稳定;距离继续增加,电场强度减弱,离子化效率降低,信号强度降低。

离子源与水平面间的角度会影响检测物的洗脱效率,在其他实验条件不变的情况下,研究离子源尖端到质谱仪进样毛细管的水平角度对信号强度的影响,在 $0^{\circ}\sim 90^{\circ}$ 范围内,每增加 15° 检测1次,并记录实验结果,示于图3b。当离子源与水平面间的角度为 $15^{\circ}\sim 60^{\circ}$

时,信号强度较高且稳定,这是由于当离子源正对进样毛细管时,中性的溶剂分子背景影响了等离子体的进样效率,给予离子源一定的倾斜角度,可以减小溶剂背景噪音,进而提高信噪比。

纸张由纤维素构成,多孔特性使其能够存储一定体积的溶剂,纤维素网格为待测物的运输提供通道^[16]。喷雾发生在尖端时,溶剂被消耗,纸上的液体被拉向喷雾尖端。选择4种常见的不同孔径的滤纸进行信号强度优化,其结果示于图3c。结果表明,信号强度随着孔径的变大而不断上升,并未出现临界值,当使用孔径最大的快速滤纸(液体流速 $\geq 2.86 \times 10^{-2}$ cm/s)时,4种样品的质谱信号强度最高且最稳定;使用孔径最小的微孔滤膜(液体流速 $\leq 1.57 \times 10^{-4}$ cm/s)时,样品强度最低。对于孔径较小的纸张,由于溶剂在纸张上的流速较慢,当溶剂在尖端产生喷雾并消耗,处于底端的溶剂不能及时填补,导致不能形成稳定电离,使信号强度不稳定;另一方面,由于纤维素

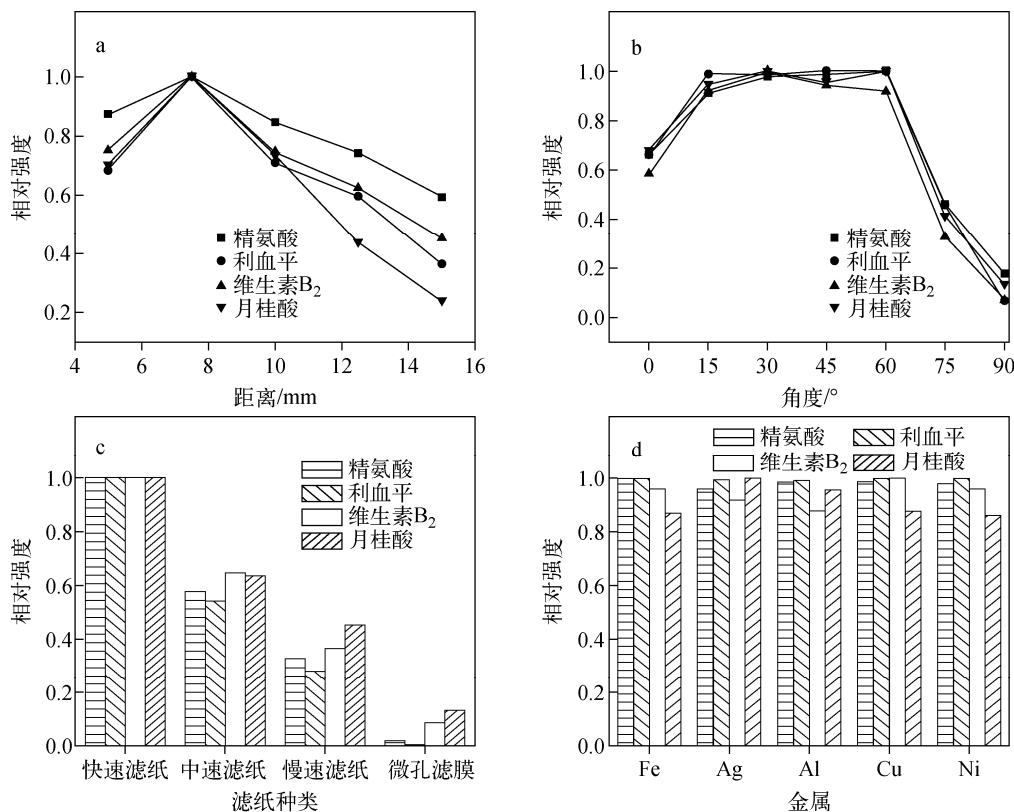


图3 不同实验参数对离子源信号强度的影响

Fig. 3 Influence of different experimental parameters on ion source strength

中含有大量羟基,待测物和羟基形成相互作用力^[17],在孔径较小的纸张中,这种作用力更强,使待测物在离子源上不易被洗脱,电离相对困难。

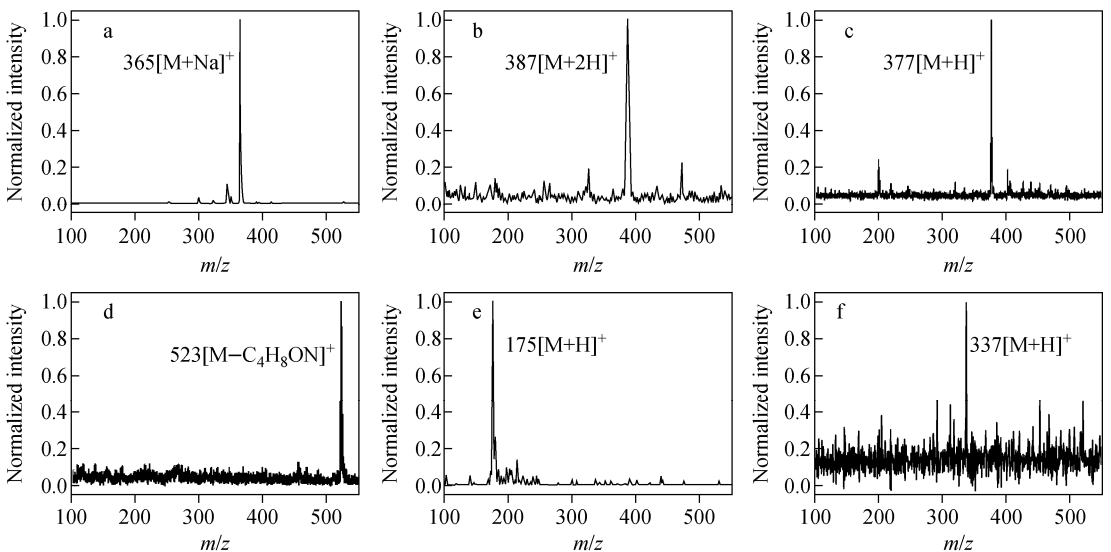
此外,由于不同材质的金属漏斗阻抗不同,在加载相同电压条件下,可能会对离子源尖端电势产生影响,因此本实验探究了不同材质金属漏斗对离子源信号强度的影响。在上述最优条件下,分别使用铁、银、铝、铜、镍材质的离子源,并加载 3 500 V 电压,检测浓度为 10^{-5} mol/L 的利血平、精氨酸、月桂酸、维生素 B₂ 标准样品,实验结果示于图 3d。可见,不同材质的金属对离子源信号强度影响不大,这可能是因为离子源金属漏斗的尺寸较小,在较高电压下,由于阻值不同而产生的电压降较小,因此对整体信号强度的影响较小。

通过对电过滤纸喷雾离子源的纸张孔径、与质谱进样毛细管的距离、与水平面的角度、金属漏斗材质等条件进行优化,发现当采用孔径最大的快速滤纸、与质谱进样毛细管的距离为 7.5 mm、与水平面夹角为 $15^{\circ}\sim 60^{\circ}$ 时,质谱仪的信号强度最高。经计算,优化后的信号强度比平均信号强度提高了 5.1 倍,后续实验将采用最优的实验条件进行。

2.2 标准样品检测

本实验探究了电过滤纸喷雾离子源的检测

物范围,将蔗糖、肯普肽、维生素 B₂、罗库溴铵、精氨酸、芬太尼等不同纯物质配制成 10^{-5} mol/L 的标准品溶液,在最优实验条件下进行检测,结果示于图 4。蔗糖经电离后,易与水中或者进样毛细管中的 Na⁺ 结合。肯普肽是一种小分子多肽,常作为磷酸盐受体评估呼吸道组织中环肽依赖性蛋白激酶的活性^[18],肯普肽标准品与 2 个氢离子结合后,带 2 个正电荷,这与文献^[19]结果一致。维生素 B₂ 形成了 m/z 378 分子离子峰,这与文献^[20]结果相同,维生素 B₂ 能促进动物生长、提高繁殖能力和耐寒能力,还用于防治肝癌、皮肤癌等肿瘤疾病^[21],目前测定维生素 B₂ 的方法大多需要对样品进行复杂的前处理,对操作人员有一定的专业技术要求,而使用电过滤纸喷雾离子源检测不仅节约了成本,还极大地缩短了检测时间。罗库溴铵是一种甾类骨骼肌松弛剂,属于季铵盐结构,目前主要采用二氯甲烷提取法^[22]、固相微萃取^[23]、液相色谱-质谱联用法^[24]等检测罗库溴铵,这些方法都需要复杂的样品前处理,采用本方法检测的结果示于图 4d,可能由于罗库溴铵母离子中 C—N 键结合力较弱,在离子化过程中发生断裂,使 $[C_4H_8ON]^+$ 脱落形成 m/z 523 碎片离子。精氨酸能够降低血氨水平,对人体的泌尿系统



注: a. 蔗糖; b. 肯普肽; c. 维生素 B₂; d. 罗库溴铵; e. 精氨酸; f. 芬太尼

图 4 不同类型物质的质谱图

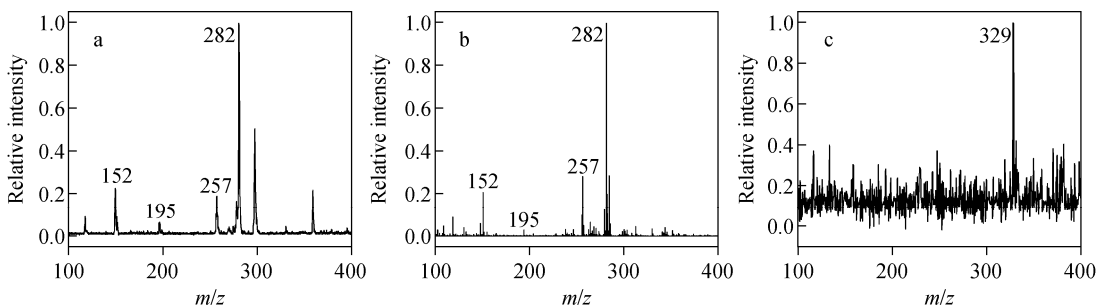
Fig. 4 Mass spectra of different types of compounds

疾病起到预防和调节作用,用本方法进行检
测,产生 m/z 175 分子离子峰。芬太尼是一种
阿片类镇痛药,常被用于毒品成分掺杂^[25],应
用电过滤纸喷雾离子源对芬太尼标准溶液进
行检测,结果示于图 4f,检测过程耗时短、无
需前处理,适用于管控类毒品的现场分析。
通过分析具有代表性的不同种类物质,表明
电过滤纸喷雾离子源具有较广的应用范围,
结合小型质谱仪,能够便携、高效、准确地分
析不同种类物质。

2.3 实际样品检测

本实验选择氨加黄敏胶囊和水产养殖中违

禁物孔雀石绿进行检测,并采用 tims-TOF 离
子淌度高分辨质谱仪检测氨加黄敏胶囊粉末
做对比。取 1 mg 氨加黄敏胶囊药品粉末于离
子源上,在离子源后端加入含 1% 甲酸的甲
醇-水 (V/V, 50 : 50) 洗脱剂,用微量进样器
以 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 将溶剂输送至离子源,实验结
果示于图 5a。其中 m/z 195 是咖啡因的分子
离子峰, m/z 152 是对乙酰氨基酚的分子离
子峰。在保证实验条件一致的情况下,采用商
用 tims-TOF 离子淌度高分辨质谱仪进行检
测,结果示于图 5b,与本方法检测结果一致,
表明电过滤纸喷雾离子源具有较高的准确性。



注: a. 电过滤纸喷雾-离子阱质谱检测氨加黄敏胶囊粉末; b. tims-TOF 离子淌度高分辨质谱检测氨加黄敏胶囊粉末;
c. 电过滤纸喷雾-离子阱质谱检测鱼肉中孔雀石绿

图 5 实际样品检测质谱图

Fig. 5 Mass spectra of actual samples

孔雀石绿是一种人工合成的三苯甲烷类有
机化合物,最初作为染料用于丝绸、毛皮和衣
物的染色,由于它对被真菌或者寄生虫感染
的鱼类具有良好的治疗效果,因此被广泛用
于水产养殖中作为预防水霉病、鳃霉病、小
瓜虫病的药物。然而,孔雀石绿存在许多潜
在危害,可能会使食用者致癌、致突变、致
畸变等^[26]。目前一些检测手段需要将实际
样品带到实验室进行处理,极大限制了检测
的时效性。本实验购买 5~7 cm 的草鱼,在
添加 0.5 mol/L 孔雀石绿的水中养殖 7 天,
将草鱼表面清洗干净,取出约 5 mg 内部鱼
肉,切成薄片放置在离子源上,在末端以
10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 乙腈进行萃取,在离子源前端产
生喷雾进行电离,实验结果示于图 5c。孔
雀石绿标志物峰为 m/z 329,这是由孔雀石
绿脱去游离 Cl^- 得到的。该实验能够在不
经过任何前处理的情况下对鱼肉进行分析测
试,整个检测时间不超过 5 min,并且重现性
较

好,能够满足鱼类养殖中添加违禁药品的
现场分析要求。

3 结论

本研究对自行研制的电过滤纸喷雾离子
源的实验条件进行优化,在最优条件下,信
号强度比优化前提高了 5.1 倍,通过对不
同类型物质进行检测,表明本离子源具有
广泛的物质检测范围。将本方法用于实际
样品检测,并与商用 tims-TOF 离子淌度
高分辨质谱仪检测结果对比,结果表明,
电过滤纸喷雾离子源具有较高的准确性。
对含有孔雀石绿的水中养殖的草鱼进行
检测,不需任何前处理,且检测结果具有
良好的重现性,结合小型质谱仪,能够满
足对固态样品的便捷性检测。

参考文献:

[1] NIEHAUS M, SOLTWISCH J, BELOV M E,

- DREISEWERD K. Transmission-mode MALDI-2 mass spectrometry imaging of cells and tissues at subcellular resolution[J]. *Nature Methods*, 2019, 16(9): 925-931.
- [2] DONNELLY D P, RAWLINS C M, DEHART C J, FORNELLI L, AGAR J N. Best practices and benchmarks for intact protein analysis for top-down mass spectrometry[J]. *Nature Methods*, 2019, 16(7): 587-594.
- [3] SCHULZ S, BECKER M, GROSECLOSE M R, SCHADT S, HOPF C. Advanced MALDI mass spectrometry imaging in pharmaceutical research and drug development[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2019, 55: 51-59.
- [4] HARISCHANDRA N R, PALLAVI M S, BHEEMANNA M, PAVANKUMAR K, REDDY V C S, UDAYKUMAR N R, PARAMASIVAM M, YADAV S. Simultaneous determination of 79 pesticides in pigeonpea grains using GC-MS/MS and LC-MS/MS[J]. *Food Chemistry*, 2021(6): 128 986.
- [5] TAKATS Z, WISEMAN J M, GOLOGAN B, COOKS R G. Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization[J]. *Science*, 2004, 306(5 695): 471-473.
- [6] CODY R B, LARAMÉE J A, DURST H D. Versatile new ion source for the analysis of materials in open air under ambient conditions[J]. *Analytical Chemistry*, 2005, 77(8): 2 297-2 302.
- [7] NA N, ZHANG C, ZHAO M, ZHANG S, YANG C, FANG X, ZHANG X. Direct detection of explosives on solid surfaces by mass spectrometry with an ambient ion source based on dielectric barrier discharge[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2007, 42(8): 1 079-1 085.
- [8] CHEN H, VENTER A, COOKS R G. Extractive electrospray ionization for direct analysis of undiluted urine, milk and other complex mixtures without sample preparation[J]. *Chemical Communications*, 2006 (19): 2 042-2 044.
- [9] LIU J, WANG H, MANICKE N E, LIN J, COOKS R G, OUYANG Z. Development, characterization, and application of paper spray ionization[J]. *Analytical Chemistry*, 2010, 82(6): 2 463-2 471.
- [10] 陈进,唐飞,郭成安,霍新明,王晓浩. 用于痕量样品分析的夹层喷雾离子源[C]. 中国化学会第30届学术年会摘要集,2016:1.
- [11] GÓMEZ-RÍOS G A, PAWLISZYN J. Development of coated blade spray ionization mass spectrometry for the quantitation of target analytes present in complex matrices[J]. *Angewandte Chemie*, 2014, 126(52): 14 731-14 735.
- [12] JARMUSCH A K, PIRRO V, KERIAN K S, COOKS R G. Detection of strep throat causing bacterium directly from medical swabs by touch spray-mass spectrometry[J]. *Analyst*, 2014, 139(19): 4 785-4 789.
- [13] YANG Y, DENG J, YAO Z. Field-induced wooden-tip electrospray ionization mass spectrometry for high-throughput analysis of herbal medicines[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2015, 887: 127-137.
- [14] CHEN Y, XU C, XU F, YANG K, WANG Q, ZHAO X, WANG Y, CHEN B, DING C. Electro-filtering spray ionization source for soil analysis[J]. *Analytical Letters*, 2016, 49(2): 282-289.
- [15] WU F, CHU Y, WANG L, XU F, DING C. Antibiotic analysis using electro-filtering paper spray ionization[J]. *Talanta*, 2018, 190: 110-118.
- [16] YANG Q, WANG H, MAAS J D, CHAPPELL W J, MANICKE N E, COOKS R G, OUYANG Z. Paper spray ionization devices for direct, biomedical analysis using mass spectrometry[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2012, 312: 201-207.
- [17] FREY B S, DAMON D E, BADU-TAWIAH A K. Emerging trends in paper spray mass spectrometry: microsampling, storage, direct analysis, and applications[J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2020, 39(4): 336-370.
- [18] GIEMBYCZ M A, DIAMOND J. Evaluation of kemptide, a synthetic serinecontaining heptapeptide, as a phosphate acceptor for the estimation of cyclic AMP-dependent protein kinase activity in respiratory tissues[J]. *Biochemical Pharmacology*, 1990, 39(2): 271-283.
- [19] HENGEL S M, SHAFFER S A, NUNN B L, GOODLETT D R. Tandem mass spectrometry investigation of ADP-ribosylated kemptide[J].

- Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2009, 20: 477-483.
- [20] HAMPEL D, YORK E R, ALLEN L H. Ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) for the rapid, simultaneous analysis of thiamin, riboflavin, flavin adenine dinucleotide, nicotinamide and pyridoxal in human milk[J]. Journal of Chromatography B, 2012, 903: 7-13.
- [21] PINTO J T, ZEMPLINI J. Riboflavin[J]. Advances in Nutrition, 2016, 7(5): 973-975.
- [22] de MORAES N V, LAURETTI G R, de OLIVEIRA FILGUEIRA G C, LOPES B C P, LANCHOTE V L. Analysis of rocuronium in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry with application in clinical pharmacokinetics[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2014, 90: 180-185.
- [23] GORYNSKI K, BOJKO B, KLUGER M, JERATH A, WASOWICZ M, PAWLISZYN J. Development of SPME method for concomitant sample preparation of rocuronium bromide and tranexamic acid in plasma[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2014, 92: 183-192.
- [24] IWAMURO Y, MURAKAMI T, ISHIMARU R, CHINAKA S. Postmortem detection of rocuronium and sugammadex by LC/MS in the blood of a patient who died on postoperative day 8[J]. Forensic Toxicology, 2019, 37(1): 250-253.
- [25] TOMASSONI A J, HAWK K F, JUBANYIK K, NOGEE D P, DURANT T, LYNCH K L, PATEL R, DINH D, ULRICH A, DONOFRIO G. Multiple fentanyl overdoses-New Haven, Connecticut, June 23, 2016[J]. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2017, 66(4): 107-111.
- [26] JIANG F, DINH D M, HSIEH Y L. Adsorption and desorption of cationic malachite green dye on cellulose nanofibril aerogels[J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 173: 286-294.
- (收稿日期:2021-03-22;修回日期:2021-04-19)

讣告

中国共产党党员,复旦大学特聘教授、博士生导师,化学系原主任、生物医学研究院常务副院长杨芑原同志,因病医治无效,于2021年5月31日22时40分在中山医院逝世,享年73岁。