

基于离子淌度质谱的代谢物碰撞截面积 测量方法和数据库研究进展

陈曦^{1,2}, 李彤洲¹, 朱正江¹

(1. 中国科学院上海有机化学研究所, 生物与化学交叉研究中心, 上海 200032;

2. 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 代谢组学旨在全面系统地分析复杂生物样本中的代谢物。近年来, 离子淌度质谱(IM-MS)技术快速发展, 为代谢组学分析提供了强大的技术支撑。离子淌度质谱根据代谢物的化学结构进行气相分离, 其衍生的碰撞截面积(CCS)可作为一种新的物理化学性质, 辅助用于鉴定已知和未知代谢物的化学结构。碰撞截面积在代谢组学中的应用需要确保对其准确测量, 同时需要构建高覆盖、高准确的碰撞截面积数据库。本文旨在介绍常见的不同类型商业化离子淌度质谱及其对小分子代谢物碰撞截面积测量和校正的原理, 归纳目前可用于代谢组学应用的碰撞截面积数据库, 并展望碰撞截面积在代谢组学中的应用。

关键词: 离子淌度质谱(IM-MS); 碰撞截面积(CCS); 代谢组学; 代谢物注释

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2022)05-0596-15

doi: 10.7538/zpxb.2022.0090

Ion Mobility-Mass Spectrometry-Based Measurements of Collision Cross Section Values for Metabolites and Related Databases

CHEN Xi^{1,2}, LI Tong-zhou¹, ZHU Zheng-jiang¹

(1. *Interdisciplinary Research Center on Biology and Chemistry,*

Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China;

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Metabolomics aims to systematically profile various small molecules (i.e., metabolites and lipids) in biological samples. Compared with genomics, transcriptomics and proteomics, metabolomics locates in the downstream of omics technologies, which links genotype with phenotype. Metabolomics is an important part of system biology. It has been widely applied to discover diagnostic biomarkers and understand disease pathogenesis. Due to the high structure diversity and numerous isomers of metabolites and lipids, high-accuracy and high-coverage analysis of complex biological samples remain the bottleneck for comprehensive metabolomics analysis. Recently, ion mobility-mass spectrometry (IM-MS) has emerged as a promising technology for metabolomics. Ion

mobility is a separation technology for gas phase. The multiple collisions between ions and neutral buffer gas under the influence of an electric field in mobility cell were utilized to rapidly separate ions with different sizes, shapes and charges. Compared with traditional separation method (i. e., gas phase separation and liquid chromatography separation), this method can increase the peak capacity, reduce noisy signals, improve sensitivity and selectivity. More importantly, the collision cross section (CCS) value derived from IM-MS is a new physio-chemical property to aid the annotation of chemical structures of known and unknown metabolites. CCS value is high reproducibility among different labs and instruments, which is suitable to be standardized for database establishment and wide application on metabolomics analysis. Therefore, it is important to ensure the accurate CCS measurement and develop high coverage CCS database for metabolomics. There are three major types of commercially available ion mobility-mass spectrometers, including time-dispersive, spatial-dispersive, and confinement and selective release. Due to different instrument design, the CCS value calculation and calibration methods are different. It is necessary to use the appropriate calibration solutions and methods for CCS measurement. Recently, CCS databases for small molecules have been established, which can be classified as two types of experimental measurement and in silico curation. Metabolite standard was usually used to acquire the accurate experimental CCS values. However, the number of available metabolite standards limits the coverage of CCS database. Instead, with the progress of theoretical calculation and machine learning, CCS values significantly expand the coverage of CCS database in silico curation, which are also accurate enough for metabolites identification. In this review, the basic principles of commercial IM-MS instruments that commonly used for metabolomics were introduced. Then, the experimental measurement and calibration of CCS values for different IM-MS instruments were summarized. The available CCS databases used for metabolomics were demonstrated. Finally, the applications of CCS values to support metabolomics were discussed.

Key words: ion mobility-mass spectrometry (IM-MS); collision cross section (CCS); metabolomics; metabolite annotation

代谢组学旨在系统性地研究复杂生物样本在内部和外界条件影响下,代谢物数目、种类、含量发生的变化及规律^[1]。代谢组学处于基因组学、蛋白质组学的下游,与生物表型直接相关。因此,代谢组学能够提供个体分子表型层面的信息,并进一步揭示表型与基因、转录之间的联系^[2]。目前,代谢组学被广泛应用于发现与疾病相关生物标志物、研究疾病发病机理等生命科学领域。代谢物具有化学结构复杂多样、浓度分布范围广等特点。因此,对复杂生物样本中的代谢物进行高覆盖、高准确地分析仍然存在挑战^[3-4]。

近年来,离子淌度质谱(IM-MS)技术广泛

用于代谢组学研究^[5-8]。在电场作用下,代谢物离子在淌度池内与惰性气体发生碰撞,从而实现不同结构或构象代谢物的分离^[9-11]。离子淌度提供了不同于传统分离策略的新维度分离,能够有效提高分离效率、降低化学噪声、提高信噪比、增加峰容量,并实现对代谢物同分异构体的更好分离^[5,11-12]。离子淌度可以提供离子碰撞截面积(CCS),这是基于代谢物结构的物理化学性质,在不同仪器、不同实验室间均具有良好的重现性,可提高代谢物鉴定的可靠性^[13-15]。除此之外,CCS可与离子的质荷比(m/z)、保留时间以及二级质谱(MS/MS)图结合使用,进一步提升代谢物鉴

定的准确度^[5,11,16]。因此,CCS的准确测量及数据库建立对于支持IM-MS在代谢组学中的广泛应用具有重要意义。

目前,根据离子淌度分离类型,可将用于代谢组学研究的商业化离子淌度质谱技术分为时间分离型、空间分离型和选择与释放型等3类^[17-18]。具体仪器类型包括漂移管离子淌度(DTIMS)^[19]、行波离子淌度(TWIMS)^[20]、捕集型离子淌度(TIMMS)^[21]、差分离子淌度(DMS)^[22]和高场非对称波形离子淌度(FAIMS)^[23]。上述离子淌度技术的分离原理及CCS测量原理不同。为实现CCS的准确测量,研究者们系统研究了不同类型离子淌度质谱测量CCS值,并对测量结果进行了比较和评估^[18]。基于实验测量得到的化学标准品的CCS值,被收集创建为实验CCS值数据库,并应用于代谢组学中代谢物的鉴定^[14,24]。为进一步扩大数据库覆盖范围,近年来,基于计算建模和机器学习算法预测CCS值的方法应运而生,能够准确、大规模地计算CCS值并用于代谢物鉴定^[25-27]。

本文将首先介绍常用于代谢组学的离子淌度质谱的基本原理,并总结不同类型离子淌度质谱在CCS值测量与校正方面的研究进展。最后,综述用于代谢组学研究的CCS值数据库,包括实验测量、理论计算、机器学习预测等方法建立的数据库。

1 适用于代谢组学的常见离子淌度质谱介绍

1.1 漂移管离子淌度质谱

漂移管离子淌度质谱(DTIMS-MS)是一种时间分离型离子淌度质谱技术,其结构示意图示于图1a。DTIMS主体部分是由一系列堆积电极组成的漂移管。漂移管的电极在水平方向上产生均匀电场,受到电场力推动作用的离子在漂移管内运动。漂移管中填充了惰性气体(如氮气、氦气等),在电场力驱动下的离子与漂移管内的惰性气体发生碰撞,并阻碍离子运动。对于具有相同电荷数的离子,其受到电场力的推动作用相同。但由于化学结构不同,离子与缓冲气体发生碰撞时受到的阻力不同。离子结构越紧凑,其发生碰撞的机会越少,具有更快的漂移速度和更少的漂移时间,从而实现不同离

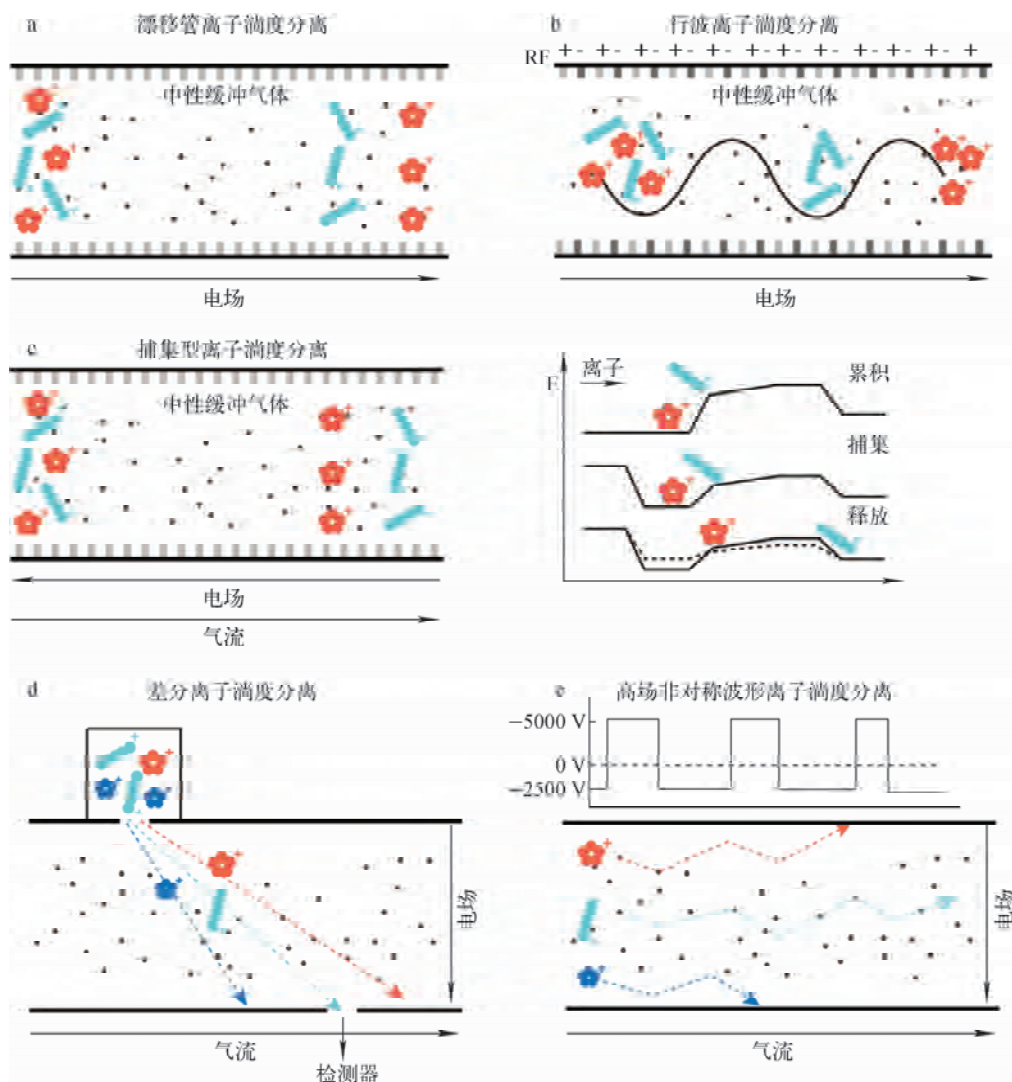
子的分离^[10]。在施加较低电场时,漂移时间与漂移率之间存在较好的相关性,可以通过漂移时间实现CCS的测量和计算。DTIMS-MS的代表性商业化仪器主要是Agilent公司生产的6560 DTIMS-QTOF系统。目前,该仪器的离子淌度分辨率约为60^[28],在使用最新的多路复用技术(HRdm)时,离子淌度分辨率可提高至200左右^[71]。

1.2 行波离子淌度质谱

行波离子淌度质谱(TWIMS-MS)是一种时间分离型离子淌度质谱技术,其淌度池由一系列环形堆叠电极构成,其结构示意图示于图1b。与DTIMS不同,TWIMS不仅在水平方向施加直流电压使离子沿轴向运动,而且在环形电极的垂直方向施加周期性的射频电压,限制了离子的径向运动。因此,离子在淌度池内形成了类似形波的运动轨迹。由于淌度池内惰性气体的存在,结构较紧凑的离子受到更小的阻力作用,在淌度池内的行波运动轨迹总长度较短、运动时间较短,反之亦然,从而实现不同结构离子的分离^[29-30]。由于施加了径向电压,漂移率和漂移时间的相关性被破坏,需要使用校准物来实现CCS的测量和计算。TWIMS-MS的商业化仪器主要包括Waters Synapt系列质谱仪、Waters Vion系列质谱仪和Waters SELECT Cyclic IMS质谱仪。其中,Synapt系列仪器的淌度分辨率约为40~60,Cyclic IMS仪器的淌度分辨率可达400^[20,31]。

1.3 捕集型离子淌度质谱

捕集型离子淌度质谱(TIMMS-MS)属于选择与释放型离子淌度质谱技术。TIMS同样是在气体和电场共同作用下实现不同结构离子的分离,但与DTIMS和TWIMS使用静态气体不同,TIMS使用惰性气体(如N₂)作为推力,将离子推向出口漏斗,同时施加相反的电场力将离子拖回到入口漏斗^[32-33],示于图1c。电荷相同但化学结构或构象不同的离子受到的电场力相同,但气流推力不同,从而实现离子分离。随着电场力的下降,结构较松散的离子首先被释放;电场力进一步下降,结构较紧凑的离子较晚被释放出来。Bruker公司将TIMS-MS商业化,以TIMS TOF Pro仪器为例,其离子淌度分辨率可以达到约200^[28]。



注:a. 漂移管离子淌度;b. 行波离子淌度;c. 捕集型离子淌度;d. 差分离子淌度;e. 高场非对称波形离子淌度

图1 适用于代谢组学的常见离子淌度原理示意图

Fig. 1 Schematic illustrations of common commercial ion mobility instruments for metabolomics

1.4 差分离子淌度质谱和高场非对称波形离子淌度质谱

差分离子淌度质谱(DMS-MS)和高场非对称波形离子淌度质谱(FAIMS-MS)均属于空间分离型离子淌度质谱技术,其结构示意图分别示于图 1d,1e。它们的原理相似,在 2 个电极之间施加 1 个高不对称电场,同时增加 1 个反向的补偿电压,交替施加 2 个电压,使不同离子在漂移管中具有不同的路径,实现特定离子的分离^[23]。由于其具有高选择性,常用于靶向代谢组学的研究。然而,在动态变化电场作用下,离子的运动轨迹与 CCS 之间的相关性构建仍然是一项挑战。目前,商业化的 DMS/FAIMS

代表仪器主要有 Sciex 公司的 SelexION 技术和 Thermo Fisher 公司的 FAIMS 技术,它们都可以与高分辨质谱(如飞行时间质谱、静电场轨道阱质谱)联用。

2 各类离子淌度质谱 CCS 测量原理及校正

不同类型离子淌度质谱的基本原理存在差异,相对应的 CCS 测量方法也不同^[16-17]。对于目前常见的商业化离子淌度质谱,CCS 的测量通常可以分为校准物非依赖型方法(calibrant-independent approach)和校准物依赖型方法(calibrant-dependent approach)。最近,为解决 DMS

不能有效测量 CCS 的问题,Hopkins 课题组^[34]提出机器学习依赖的校正方法(machine learning-based calibration)。不同类型离子淌度质谱的特点以及 CCS 测量方法的情况列于表 1。

表 1 常见离子淌度质谱仪特点和碰撞截面积的测量方法

Table 1 Characteristics of common IM-MS instruments and CCS measurements

离子淌度质谱仪 IM-MS instrument	参数和特点 Parameter and characteristic				
	分离类型	代表性商业化仪器	分辨率	CCS 值测量类型	CCS 值测量准确性
	Separation type	Commercial instrument	Resolution	CCS measurement method	Accuracy of CCS value
DTIMS-MS	时间分离型	Agilent 6560 DTIMS-QTOF	约 60,约 200 (HRdm 技术)	非校准物依赖型 的多漂移电场法, 校准物依赖型的 单漂移电场法	多漂移电场法为 CCS 值测量的黄金标准, 准确性高
TWIMS-MS	时间分离型	Waters Synapt, Waters Vion, Waters SELECT Cyclic IMS	40~60,约 400 (Cyclic IMS)	校准物依赖型	准确性取决于校准物 与分析物的化学 结构相似性
TIMS-MS	选择与释放型	Bruker TIMS TOF Pro	约 200	校准物依赖性	校准物校准后测得的 CCS 值准确性高
DMS/FAIMS	空间分离型	Sciex SelexION, ThermoFisher FAIMS	—	基于机器学习的 校准法	CCS 值的测量准确性 有待提升

2.1 漂移管离子淌度质谱 CCS 测量

2.1.1 多漂移电场法 目前,DTIMS-MS 中的多漂移电场法(steppe-d-field method)是唯一的校准物非依赖型 CCS 测量方法。对于漂移管离子淌度,当施加较低电场时,漂移率和漂移时间存在良好的相关性。在不同的漂移电场下,通过测量离子的漂移时间,并依据 Mason-Schamp 方程(式 1)可以直接计算化合物的 CCS 值^[19,35]。

$$CCS = \frac{(18\pi)^{1/2}}{16} \frac{ze}{(k_b T)^{1/2}} \left[\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_B} \right]^{1/2} \frac{t_A E}{L} \frac{760}{P} \frac{T}{273.2} \frac{1}{N}$$

(1)

式中, k_b 为波兹曼常数, T 为漂移管内温度, z 为离子的电荷数, e 为电荷量, m_1 为离子的质量数, m_B 为缓冲气体的质量数, t_A 为测量到达时间, E 为电场强度, L 为漂移管长度, P 为漂移管内缓冲气体压力, N 为标准气压与温度下缓冲气体的数密度。

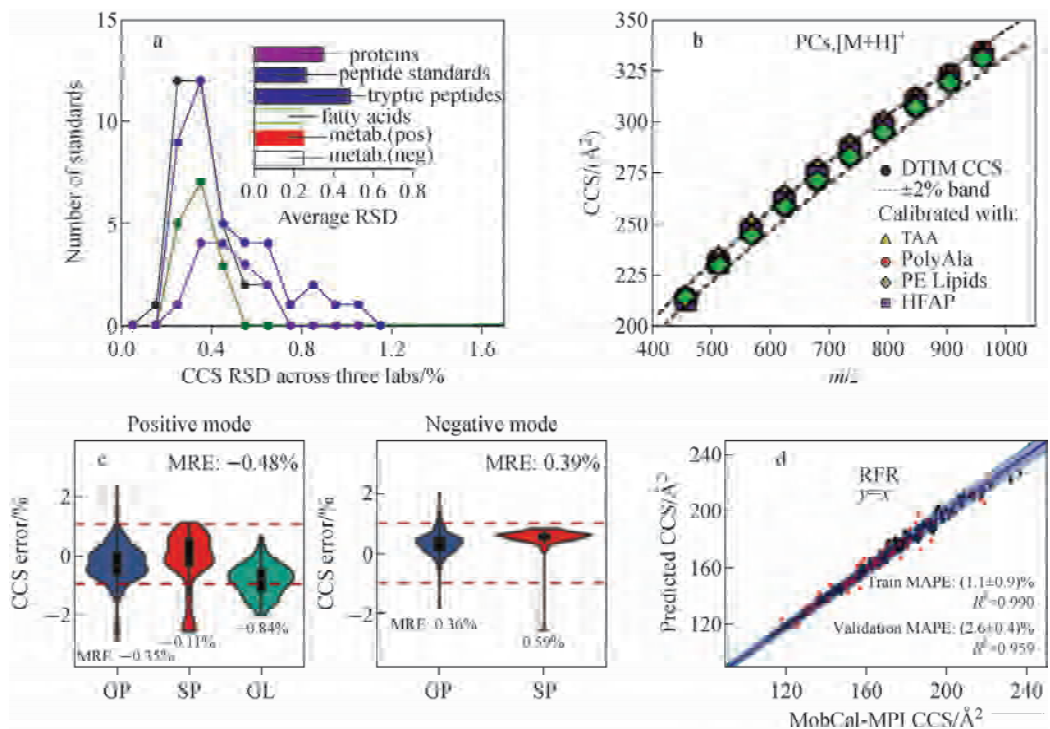
该方法首先测量了多个电场条件下(至少 5 个)的漂移时间,通过建立漂移时间与其相对应电场电压倒数的线性回归方程,得到方

程的斜率,进一步计算 CCS 值。多漂移电场法具有较高的测量可重复性,Stow 等^[35]对该方法进行了系统评估,在 4 个不同实验室测量 CCS 值的相对标准偏差仅为 0.29%,示于图 2a。该方法是校准物非依赖型,被认为是 CCS 值测量的金标准。但由于需要在至少 5 个不同电场条件下对同一样本进行测量,使测量时间增加,同时限制了与其他分离技术(如液相色谱)的兼容。

2.1.2 单漂移电场法 单漂移电场法(single-field method)是基于 DTIMS-MS 的另一种 CCS 测量方法,属于校准物依赖型。单漂移电场法需要在固定的电场条件下进行实验,首先使用已知 CCS 值的标准校准物(如 Agilent ESI-L low concentration tune mix)测量校准物的漂移时间,并建立漂移时间与 CCS 值的线性关系方程(式 2)^[35-36]。通过式(2),可以得到与 CCS 值计算有关的 2 个系数:漂移管外的飞行时间(t_{fix})和仪器依赖型的比例系数(β)。最后依据式(2)和式(3)计算离子的 CCS 值。

$$t_A = \beta \gamma \cdot CCS + t_{fix}$$

(2)



注:a. 在 DTIMS 中使用多漂移电场法测量 CCS 值的准确性和重复性^[35];

b. 在 TWIMS 中使用不同校准物测得脂质标准品 CCS 值^[40];

c. TIMS 测得入血浆中脂质 CCS 实验值与 DTIMS 测得实验值的相对偏差分布^[43];

d. 在 DMS 中基于机器学习校正方法测量的 CCS 值与 MobCal-MPI 计算的 CCS 值比较^[34]

图 2 不同离子淌度质谱 CCS 值测量准确性

Fig. 2 Accuracy of CCS values measured with different IM-MS

$$\gamma = \frac{1}{z} \sqrt{\frac{m_1}{m_1 + m_B}} \quad (3)$$

式(2)中, γ 为校正质量系数,可通过式(3)计算得到。

Kurulugama 等^[36]报道了使用单漂移电场法测量 CCS 值的相对标准偏差为 0.54%。相比于多漂移电场法,单漂移电场法的测量通量更高,且可与液相色谱联用,在代谢组学分析中有更广泛的应用^[37]。

2.2 行波离子淌度质谱 CCS 测量

在行波离子淌度质谱中,CCS 值的测量方法是校准物依赖型。TWIMS-MS 使用已知 CCS 值的校准物构建 CCS 值与漂移时间的非线性校准曲线。利用该曲线以及实验测量得到的被分析离子的漂移时间,可以计算得到被分析离子的 CCS 值^[30]。目前,使用较广泛的校准物有聚丙烯酰胺低聚物(polyalanine oligomer)和 Agilent ESI-L low concentration tune mix。这些校准物具有较好的化学稳定性, m/z 与

CCS 值的覆盖范围较广,并且与代谢物的结构较接近,因此有较广泛的应用^[20,38-39]。然而,Xu 等^[40]发现,所选取的校准物与被分析物的化学结构相似性显著影响了 TWIMS-MS 仪器上 CCS 值测量的准确性。在使用 TWIMS-MS 分析脂质分子时,如果以胰蛋白酶肽作为 CCS 校准物,实验测得的脂质 CCS 值与从 DTIMS 获得的标准值相比,平均相对偏差高达 6.4%。与之相反,如果以脂酰磷酸乙醇胺混合物作为校准物,平均相对偏差可以降至 2% 以内,示于图 2b。因此,在使用 TWIMS-MS 测量 CCS 值时,有必要选择与被分析物结构类似的校准物用于校正。

2.3 捕集型离子淌度质谱 CCS 测量

近几年,捕集型离子淌度质谱发展迅速,基于 TIMS-MS 仪器的 CCS 值测量方法同样是校准物依赖型。TIMS-MS 使用已知迁移率(K_0)的校准物,通过建立迁移率的倒数($1/K_0$)与电压之间的线性关系得到校对方程。根据校

正方程与仪器记录的电压计算得出被分析离子的迁移率。进而根据式(4)计算得到 CCS 值^[33]。

$$CCS = \frac{3ze}{16} \frac{1}{K_0} \sqrt{\frac{2\pi}{\gamma k_b T}} \quad (4)$$

TIMS-MS 仪器常用的校准物为 Agilent ESI-L low concentration tune mix^[21,41-42]。朱正江课题组^[43]使用该校准物,在测量人血浆得到的 567 个脂质中,基于 TIMS-MS 得到的 CCS 值与基于 DTIMS-MS 单场测量得到的 CCS 值相比,约 90% 脂质 CCS 值的相对偏差在 1% 以内,示于图 2c。此外,Cazares 课题组^[44]比较了使用 TIMS-MS 在尿液样本中测得 362 个代谢物的 CCS 值与其他实验室报道的 CCS 值,平均相对偏差在 1.3% 以内。这些研究均表明了 TIMS-MS 在 CCS 值测量上的准确性。

2.4 差分离子淌度质谱 CCS 测量

由于 DMS 中存在动态变化的电场作用,构建离子的运动轨迹与 CCS 值之间的相关性一直是难题。2021 年,Hopkins 课题组^[34]使用基于机器学习的校准方法测量离子的 CCS 值。在正离子条件下,作者利用 409 个化学小分子作为训练集,使用多种机器学习方法,在氮气环境、分离电压为 1 500~4 000 V 下建立了 CCS 值、质荷比与洗脱所需补偿电压的关系。在使用随机森林(random forest)方法时,预测得到 CCS 值的平均误差为 2.6%,示于图 2d。使用机器学习的方法实现了 DMS 仪器对小分子化合物 CCS 值的测量。但由于训练集中小分子数量以及结构多样性的限制,使用基于机器学习校正测量的 CCS 值仍有较大偏差。因此,进一步提高训练集覆盖范围将会提升 CCS 值的预测准确性。

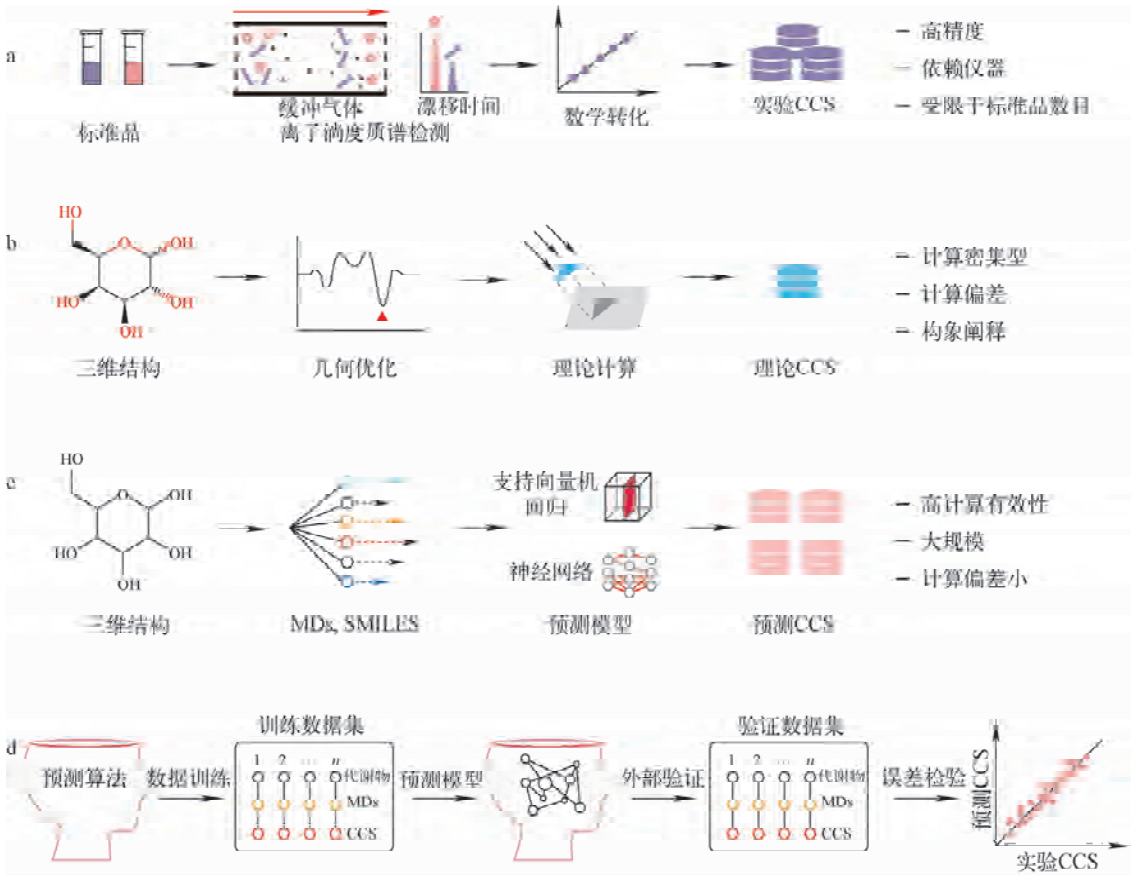
3 代谢物实验 CCS 值数据库的发展和应用

CCS 值作为代谢物小分子的一种物理化学性质,具有高度重现性、稳定性。研究表明^[13-15],将 CCS 值作为新的维度加入代谢物鉴定中,可以有效提高代谢物鉴定的准确性。过去 10 年,研究者通过采集代谢物标准品的实验 CCS 值来构建高准确的代谢物 CCS 值数据库,

示于图 3a。本文对 2014~2022 年报道的主要小分子化合物实验 CCS 值数据库进行总结,列于表 2。归纳了 25 个通过实验获取的 CCS 值数据库,涉及 DTIMS-MS、TWIMS-MS 和 TIMS-MS 这 3 种类型离子淌度质谱仪,涵盖极性代谢物、脂质、药物和天然产物等多种类型化合物。2016 年,朱正江课题组^[26]利用 DTIMS-MS 仪器采集了 617 个化合物的 953 个 CCS 值,构建了综合性的小分子代谢物实验 CCS 值数据库,对鉴定生物样品内代谢物提供了重要帮助。2019 年,Nye 等^[45]使用 TWIMS-MS 仪器收集了 510 个代谢物的 942 个 CCS 值。同年,Picache 等^[46]整合了 1 个新的代谢物 CCS 值数据库,收录了 1 142 个化合物的 3 271 个实验 CCS 值,并提供免费下载。近年来,对化合物 CCS 值的研究逐步拓展到脂质组学领域。Paglia 等^[14]使用 TWIMS-MS 构建了脂质代谢物的实验 CCS 值数据库,包含 12 类脂质共 244 个脂质代谢物。2020 年,Vasilopoulou 等^[21]使用 TIMS 构建了包含 1 856 个脂质的实验 CCS 值数据库。除了常规脂质代谢物,特殊脂质分子的研究也有进一步发展。2018 年,Hernández-Mesa 等^[47]构建了类固醇类代谢物的实验 CCS 值数据库,用于食品安全和兴奋剂检测等领域。药物小分子是病理和临床研究的重要对象,2017 年,Hines 等^[48]对 1 425 个药物及其类似物进行离子淌度质谱分析,采集了 1 440 个实验 CCS 值,建立了药物分子的实验 CCS 值数据库。2019 年,Schroeder 等^[42]使用 TIMS-MS 构建了 146 个植物天然产物的实验 CCS 值数据库。

4 CCS 计算数据库的发展和应用

虽然实验 CCS 值数据库发展快速,但由于化合物标准品数目和淌度分辨率的局限性等原因,与已知的代谢物数目相比,实验 CCS 值数据库化合物种类的覆盖范围有限。解决此类问题的主要方法是发展计算 CCS 值数据库。目前,构建计算 CCS 值数据库的方法主要有化学方法和机器学习方法这 2 种策略。本文对 2014~2022 年报道的 12 个 CCS 计算数据库进行总结,列于表 3。



注:a. 实验测量方法;b. 计算化学方法;c. 机器学习方法;d. 构建基于机器学习方法的预测 CCS 值数据库

图 3 构建小分子代谢物 CCS 值数据库的主要策略

Fig. 3 Strategies for the curation of CCS databases for metabolites

表 2 小分子化合物实验 CCS 值数据库

Table 2 Experimental CCS databases for small molecules

序号 No.	化合物种类 Metabolite type	仪器类型 Instrument type	化合物数目 Number of metabolite	CCS 值数目 Number of CCS value	参考文献 Reference
1	代谢物	DTIMS-MS	617	953	[26]
2	代谢物和外源性化合物	DTIMS-MS	459	826	[49]
3	代谢物	DTIMS-MS	417	1246	[50]
4	代谢物	DTIMS-MS	1142	3271	[46]
5	代谢物	DTIMS-MS, TWIMS-MS	2193	5119	[51]
6	代谢物	TWIMS-MS	125	209	[52]
7	代谢物	TWIMS-MS	510	942	[45]
8	脂类代谢物	DTIMS-MS	130	135	[53]
9	脂类代谢物	DTIMS-MS	380	572	[27]
10	脂类代谢物	DTIMS-MS	429	429	[54]
11	脂类代谢物	DTIMS-MS	554	1246	[50]
12	脂类代谢物	DTIMS-MS	217	456	[55]
13	脂类代谢物	DTIMS-MS	879	1454	[25]

续表 2

序号 No.	化合物种类 Metabolite type	仪器类型 Instrument type	化合物数目 Number of metabolite	CCS 值数目 Number of CCS value	参考文献 Reference
14	脂类代谢物	DTIMS-MS	47	400	[56]
15	脂类代谢物	TWIMS-MS	244	244	[52]
16	脂类代谢物	TWIMS-MS	148	258	[57]
17	脂类代谢物	TWIMS-MS	594	594	[19]
18	脂类代谢物	TWIMS-MS	300	1080	[47]
19	脂类代谢物	TIMS-MS	1856	1856	[21]
20	药物和天然产物	DTIMS-MS	275	275	[36]
21	废水内化合物	DTIMS-MS	500	500	[58]
22	外源性化合物	DTIMS-MS, TWIMS-MS	124	124	[59]
23	药物和药物类似物	TWIMS-MS	1425	1440	[48]
24	药物和外源性化合物	TWIMS-MS	364	357	[60]
25	植物性天然产物	TIMS-MS	146	343	[42]

表 3 基于计算化学方法和机器学习方法构建的 CCS 值数据库

Table 3 CCS databases obtained from computational chemistry and machine-learning methods

方法类型 Method	化合物种类 Compound type	化合物数目 Number of compound	CCS 值数目 Number of CCS value	参考文献 Reference
计算化学	代谢物	125	205	[14]
	代谢物	718595	2111575	[25]
机器学习	代谢物	35203	176015	[26]
	代谢物	336	336	[66]
	脂质	15646	63434	[27]
	代谢物和脂质	2400	—	[64]
	代谢物	~600000	—	[65]
	代谢物和脂质	2004177	13545932	[51]
	甾醇	2068	2068	[37]
	脂质	581047	—	[63]
	食品内容物	488	635	[67]
	药物及其代谢物	3286	6245	[68]

计算化学方法首先将化合物结构转化为三维结构,示于图 3b。此时,通常会生成此化合物所有可能的构象形式,利用分子力学、分子动力学和密度泛函法等对构象进行几何优化,然后输出能量最小的 1 个或者若干个构象,最后导入 MOBCAL 和 Collidoscope 等专业软件,选择合适的算法计算化合物的理论 CCS 值。MOBCAL 可提供投影近似(PA)、精确硬球散

射(EHSS)和轨迹法(TM)等 3 种算法计算 CCS 值^[61];Collidoscope 是基于轨迹法算法,但其使用并行计算和优化轨迹参数,计算时间显著减少^[62]。Paglia 等^[14]最初使用 MOBCAL 计算代谢物的 CCS 值,并构建了含有 205 个代谢物 CCS 值的数据库。2019 年,Colby 等^[25]提出了使用优化的 MOBCAL 核心理论化学库引擎(ISiCLE),它可以使用化学识别符作为三

维构象信息进行输入,利用分子动力学、量子化学和离子迁移率计算生成结构和化学性质库,最终输出计算 CCS 值。目前,计算化学方法有一定局限性,其计算和逻辑判断量大,需要消耗大量 CPU 资源,计算时长需要几天甚至几周,而且有研究指出^[71],此策略对于脂质等柔性化合物的计算偏差较大。

第3种建立小分子代谢物 CCS 值数据库的方法是机器学习,示于图 3c、3d。发展以机器学习方法为核心的 CCS 值计算方法一般需要3个模块:1组训练数据集、1个预测算法和1个验证数据集。该方法的建立一般需要预测模型的构建和预测模型的验证2步。直接使用实验数据作为数据训练,利用机器学习算法学习代谢物化学结构性质与 CCS 值的联系,并构建二者之间的数理关系,然后使用另一组实验数据验证预测模型,评估预测误差,示于图 3d。训练数据集通常为实验 CCS 值数据集,验证数据集的格式与训练数据集一致,而且是1组不重复于训练数据集的实验数据。因为 CCS 值在一定程度上反映了代谢物的化学结构性质,所以训练集还包含了可以反映代谢物化学结构理化性质属性的分子描述符(molecular descriptors, MDs),如 log*P* 和 p*K*_a 等。分子描述符可直接从代表代谢物化学结构的简化分子线性输入规范(SMILES),通过计算化学软件包(如 rcdk 等)获得。机器学习算法主要用于构建代谢物分子描述符与 CCS 值之间的数理关系。目前,最常用的机器学习包括支持向量回归(SVR)算法和神经网络算法。SVR 算法是用核函数将分子描述符映射到1个高维特征空间,并在超几何平面内将分子描述符和 CCS 值进行高维回归;神经网络算法是通过几个隐藏层的阈值激活函数,在输入值和输出的 CCS 值之间构建人工神经元连接网络。为获得具有最佳预测能力的模型,预测算法中的参数通常需要进行迭代优化。

使用机器学习方法可以快速(以 s 为单位)计算小分子化合物的 CCS 值,且不需要耗费大量的计算资源,预测误差在 1%~3%。2016 年,朱正江课题组^[26]首先发展了基于支持向量回归算法计算 CCS 值的方法,并创建了首个大规模的代谢物预测 CCS 值数据库 MetCCS。

MetCCS 含有超 30 000 个代谢物的超 170 000 个 CCS 值,通过将代谢物预测的 CCS 值与实验值相比,相对偏差中位值约为 3%。朱正江课题组^[27]继续使用此策略开发了包含 15 646 种脂质的预测 CCS 值数据库 LipidCCS,在正离子模式下以训练数据集脂质分子的 221 个分子描述符作为输入值,CCS 值作为输出值,阶梯式筛选与 CCS 值相关性较强的 45 个 MDs 作为优势分子描述符。作者利用支持向量回归算法进行数据训练,获得优势分子描述符与 CCS 值的高维回归关系。最后,再用外部验证数据集对预测 CCS 值和实验 CCS 值进行对比,发现相对偏差中位值约为 1%^[27]。最近,朱正江课题组^[37]针对特殊代谢物甾醇,用支持向量回归算法构建了大规模的甾醇预测 CCS 值数据库,并在软件 Sterol4DAnalyzer 内用于甾醇的鉴定。基于机器学习的 CCS 值预测受限于训练数据集的大小,训练集覆盖代谢物数目和种类较少会导致较低的准确性。2020 年,朱正江课题组整合并使用来自 14 个实验数据集的超过 5 000 个实验 CCS 值作为大规模训练集,利用优化的支持向量回归算法,开发了第二代 CCS 值计算方法 AllCCS,并建立了目前世界上最大的小分子化合物 CCS 值数据库(<http://allccs.zhulab.cn/>)。AllCCS 数据库包含了超 2 000 000 个化合物的超 13 500 000 个 CCS 值^[51]。对于不同类别的小分子化合物,通过 AllCCS 计算获得的 CCS 值相对偏差中位值约为 0.5%~2%。最近,Tsugawa 等^[63]使用含 101 个脂质亚类的超过 3 500 个脂质离子的 CCS 值作为训练集,利用机器学习算法 XGBoost 预测 CCS 值,错误发现率约为 2%。

在基于神经网络算法开发 CCS 值计算方法方面,Plante 等^[64]开发了使用神经网络算法的 CCS 预测方法 DeepCCS,可直接使用化合物的 SMILES 和离子类型的信息作为输入值,建立其与 CCS 值的人工神经网络,预测了 2 400 个化合物的 CCS 值,其相对偏差中位值为 2.7%。2020 年,Colby 等^[65]提出了一种新的基于神经网络算法的 CCS 值计算方法 DarkChem,该方法的核心是从 PubChem 数据库内直接学习不同化合物的结构特征,并拓展应用于预测化合物的其他物理化学特征。此方法从大型结构数

据集 PubChem 出发,以 SMILES 为输入,以 m/z 输出,进行初始性分子结构表征学习,并建立神经网络。然后,作者利用前期计算化学方法 IsICLE 产生的 CCS 数据集进行中间态的神经网络训练,以 SMILES 为输入,以 CCS 和 m/z 输出。该方法利用神经网络算法,直接从化合物的化学结构出发,预测化合物的多种物理化学性质,包括了近 60 万个小分子化合物的 CCS 值。利用机器学习算法构建的 CCS 值数据库为以 IM-MS 为中心的代谢组学和脂质组学研究提供了更全面的数据资源。

小分子代谢物 CCS 值的准确测量以及代谢物 CCS 值数据库的发展,极大地促进了 CCS 值在代谢物化学结构鉴定中的应用。CCS 值的应用可以降低代谢物鉴定假阳性,提高准确度。相比于液相色谱保留时间的较大波动性和 MS/MS 谱图较低的覆盖度等缺点,代谢物 CCS 值数据库具有高覆盖、高准确的优点,为鉴定缺少标准二级质谱图的未知代谢物提供了新途径^[6,8,16]。2020 年,朱正江课题组^[51]详细全面地探讨了 CCS 值在代谢物鉴定中的用途和优势,CCS 值在已知和未知代谢物化学结构注释中均发挥着重要作用。最近,该课题组^[43,69]整合了 296 663 个脂质分子的多维信息(如 m/z 、保留时间、CCS 和二级谱图),开发了脂质组学鉴定分析软件 Lipid4DAnalyzer (<http://lipid4danalyzer.zhulab.cn>),实现了脂质的高覆盖、高准确的化学结构鉴定。小分子 CCS 值数据库在代谢组学和脂质组学领域的应用正在蓬勃发展^[16,70]。

5 总结与展望

离子淌度质谱技术的发展为代谢组学研究提供了强大的技术支持。通过离子淌度质谱测量的 CCS 数值能够有效辅助已知和未知代谢物的化学结构鉴定。随着各类离子淌度质谱仪的发展和广泛应用,需要准确实验测量 CCS 值,并构建高覆盖、高准确的碰撞截面面积数据库。目前,离子淌度质谱技术处于蓬勃发展的阶段,相信随着离子淌度质谱仪的发展,以及对 CCS 值测量和计算方法的进步,离子淌度质谱技术将会更广泛地应用于代谢组学研究。

参考文献:

- [1] NICHOLSON J K, LINDON J C. Systems biology: metabolomics[J]. *Nature*, 2008, 455 (7 216): 1 054-1 056.
- [2] FIEHN O. Metabolomics-the link between genotypes and phenotypes[J]. *Plant Mol Biol*, 2002, 48(1/2): 155-171.
- [3] RINSCHEN M M, IVANISEVIC J, GIERA M, SIUZDAK G. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(6): 353-367.
- [4] JOHNSON C H, IVANISEVIC J, SIUZDAK G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(7): 451-459.
- [5] LAPTHORN C, PULLEN F, CHOWDHRY B Z. Ion mobility spectrometry-mass spectrometry (IMS-MS) of small molecules: separating and assigning structures to ions[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2013, 32(1): 43-71.
- [6] ZHANG X, QUINN K, CRUICKSHANK-QUINN C, REISDORPH R, REISDORPH N. The application of ion mobility mass spectrometry to metabolomics[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2018, 42: 60-66.
- [7] MAIRINGER T, CAUSON T J, HANN S. The potential of ion mobility-mass spectrometry for non-targeted metabolomics[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2018, 42: 9-15.
- [8] LEVY A J, ORANZI N R, AHMADIRESKETY A, KEMPERMAN R H J, WEI M S, YOST R A. Recent progress in metabolomics using ion mobility-mass spectrometry[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2019, 116: 274-281.
- [9] ZHENG X, WOJCIK R, ZHANG X, IBRAHIM Y M, BURNUM-JOHNSON K E, ORTON D J, MONROE M E, MOORE R J, SMITH R D, BAKER E S. Coupling front-end separations, ion mobility spectrometry, and mass spectrometry for enhanced multidimensional biological and environmental analyses[J]. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*, 2017, 10(1): 71-92.
- [10] MAY J C, MCLEAN J A. Ion mobility-mass spectrometry: time-dispersive instrumentation [J]. *Anal Chem*, 2015, 87(3): 1 422-1 436.
- [11] LANUCARA F, HOLMAN S W, GRAY C J,

- EYERS C E. The power of ion mobility-mass spectrometry for structural characterization and the study of conformational dynamics[J]. *Nat Chem*, 2014, 6(4): 281-294.
- [12] ZHANG X, KEW K, REISDORPH R, SARTAIN M, POWELL R, ARMSTRONG M, QUINN K, CRUICKSHANK-QUINN C, WALMSLEY S, BOKATZIAN S, DARLAND E, RAIN M, IMATANI K, REISDORPH N. Performance of a high-pressure liquid chromatography-ion mobility-mass spectrometry system for metabolic profiling[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(12): 6 384-6 391.
- [13] REGUEIRO J, NEGREIRA N, BERNTSEN M H. Ion-mobility-derived collision cross section as an additional identification point for multiresidue screening of pesticides in fish feed[J]. *Anal Chem*, 2016, 88(22): 11 169-11 177.
- [14] PAGLIA G, WILLIAMS J P, MENIKARACHCHI L, THOMPSON J W, TYLDESLEY-WORSTER R, HALLDORSSON S, ROLFSSON O, MOSELEY A, GRANT D, LANGRIDGE J, PALSSON B O, ASTARITA G. Ion mobility derived collision cross sections to support metabolomics applications[J]. *Anal Chem*, 2014, 86(8): 3 985-3 993.
- [15] ZHOU Z, TU J, ZHU Z J. Advancing the large-scale CCS database for metabolomics and lipidomics at the machine-learning era[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2018, 42: 34-41.
- [16] LUO M D, ZHOU Z W, ZHU Z J. The Application of ion mobility-mass spectrometry in untargeted metabolomics: from separation to identification[J]. *Journal of Analysis and Testing*, 2020, 4(3): 163-174.
- [17] GABELICA V, MARKLUND E. Fundamentals of ion mobility spectrometry[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2018, 42: 51-59.
- [18] DODDS J N, BAKER E S. Ion mobility spectrometry: fundamental concepts, instrumentation, applications, and the road ahead[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2019, 30(11): 2 185-2 195.
- [19] MAY J C, GOODWIN C R, LAREAU N M, LEAPTROT K L, MORRIS C B, KURUGAMA R T, MORDEHAI A, KLEIN C, BARRY W, DARLAND E, OVERNEY G, IMATANI K, STAFFORD G C, FJELDSTED J C, MCLEAN J A. Conformational ordering of biomolecules in the gas phase: nitrogen collision cross sections measured on a prototype high resolution drift tube ion mobility-mass spectrometer[J]. *Anal Chem*, 2014, 86(4): 2 107-2 116.
- [20] PAGLIA G, ASTARITA G. Metabolomics and lipidomics using traveling-wave ion mobility mass spectrometry[J]. *Nat Protoc*, 2017, 12(4): 797-813.
- [21] VASILOPOULOU C G, SULEK K, BRUNNER A D, MEITEI N S, SCHWEIGER-HUFNAGEL U, MEYER S W, BARSCH A, MANN M, MEIER F. Trapped ion mobility spectrometry and PASEF enable in-depth lipidomics from minimal sample amounts[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 331.
- [22] ZHANG J D, MOHIBUL KABIR K M, LEE H E, DONALD W A. Chiral recognition of amino acid enantiomers using high-definition differential ion mobility mass spectrometry[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2018, 428: 1-7.
- [23] KOLAKOWSKI B M, MESTER Z. Review of applications of high-field asymmetric waveform ion mobility spectrometry (FAIMS) and differential mobility spectrometry (DMS)[J]. *Analyst*, 2007, 132(9): 842-864.
- [24] LEAPTROT K L, MAY J C, DODDS J N, MCLEAN J A. Ion mobility conformational lipid atlas for high confidence lipidomics[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 985.
- [25] COLBY S M, THOMAS D G, NUNEZ J R, BAXTER D J, GLAESEMANN K R, BROWN J M, PIRRUNG M A, GOVIND N, TEEGUARDEN J G, METZ T O, RENSLOW R S. ISiCLE: a quantum chemistry pipeline for establishing in silico collision cross section libraries[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(7): 4 346-4 356.
- [26] ZHOU Z, SHEN X, TU J, ZHU Z J. Large-scale prediction of collision cross-section values for metabolites in ion mobility-mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2016, 88(22): 11 084-11 091.
- [27] ZHOU Z, TU J, XIONG X, SHEN X, ZHU Z J. LipidCCS: prediction of collision cross-section values for lipids with high precision to support ion mobility-mass spectrometry-based lipidomics[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(17): 9 559-9 566.
- [28] DODDS J N, MAY J C, MCLEAN J A. Corre-

- lating resolving power, resolution, and collision cross section; unifying cross-platform assessment of separation efficiency in ion mobility spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(22): 12 176-12 184.
- [29] SHVARTSBURG A A, SMITH R D. Fundamentals of traveling wave ion mobility spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2008, 80(24): 9 689-9 699.
- [30] RICHARDSON K, LANGRIDGE D, GILES K. Fundamentals of travelling wave ion mobility revisited: I. Smoothly moving waves[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2018, 428: 71-80.
- [31] GILES K, UJMA J, WILDGOOSE J, PRINGLE S, RICHARDSON K, LANGRIDGE D, GREEN M. A cyclic ion mobility-mass spectrometry system[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(13): 8 564-8 573.
- [32] HERNANDEZ D R, DEBORD J D, RIDGEWAY M E, KAPLAN D A, PARK M A, FERNANDEZ-LIMA F. Ion dynamics in a trapped ion mobility spectrometer[J]. *Analyst*, 2014, 139(8): 1 913-1 921.
- [33] RIDGEWAY M E, LUBECK M, JORDENS J, MANN M, PARK M A. Trapped ion mobility spectrometry: a short review[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2018, 425: 22-35.
- [34] IERITANO C, LEE A, CROUSE J, BOWMAN Z, MASHMOUSHI N, CROSSLEY P M, FRIEBE B P, CAMPBELL J L, HOPKINS W S. Determining collision cross sections from differential ion mobility spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2021, 93(25): 8 937-8 944.
- [35] STOW S M, CAUSON T J, ZHENG X, KURULUGAMA R T, MAIRINGER T, MAY J C, RENNIE E E, BAKER E S, SMITH R D, MCLEAN J A, HANN S, FJELDSTED J C. An interlaboratory evaluation of drift tube ion mobility-mass spectrometry collision cross section measurements[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(17): 9 048-9 055.
- [36] KURULUGAMA R T, DARLAND E, KUHLMANN F, STAFFORD G, FJELDSTED J. Evaluation of drift gas selection in complex sample analyses using a high performance drift tube ion mobility-QTOF mass spectrometer[J]. *Analyst*, 2015, 140(20): 6 834-6 844.
- [37] LI T, YIN Y, ZHOU Z, QIU J, LIU W, ZHANG X, HE K, CAI Y, ZHU Z J. Ion mobility-based sterolomics reveals spatially and temporally distinctive sterol lipids in the mouse brain[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4 343.
- [38] BUSH M F, CAMPUZANO I D, ROBINSON C V. Ion mobility mass spectrometry of peptide ions: effects of drift gas and calibration strategies[J]. *Anal Chem*, 2012, 84(16): 7 124-7 130.
- [39] GABELICA V, SHVARTSBURG A A, AFONSO C, BARRAN P, BENESCH J L P, BLEIHOLDER C, BOWERS M T, BILBAO A, BUSH M F, CAMPBELL J L, CAMPUZANO I D G, CAUSON T, CLOWERS B H, CREASER C S, de PAUW E, FAR J, FERNANDEZ-LIMA F, FJELDSTED J C, GILES K, GROESSL M, HOGAN C J, HANN S, KIM H I, KURULUGAMA R T, MAY J C, MCLEAN J A, PAGEL K, RICHARDSON K, RIDGEWAY M E, ROSU F, SOBOTT F, THALASSINOS K, VALENTINE S J, WYTTEBACH T. Recommendations for reporting ion mobility mass spectrometry measurements[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2019, 38(3): 291-320.
- [40] HINES K M, MAY J C, MCLEAN J A, XU L. Evaluation of collision cross section calibrants for structural analysis of lipids by traveling wave ion mobility-mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2016, 88(14): 7 329-7 336.
- [41] JEANNE DIT FOUQUE K, RAMIREZ C E, LEWIS R L, KOELMEL J P, GARRETT T J, YOST R A, FERNANDEZ-LIMA F. Effective liquid chromatography-trapped ion mobility spectrometry-mass spectrometry separation of isomeric lipid species[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(8): 5 021-5 027.
- [42] SCHROEDER M, MEYER S W, HEYMAN H M, BARSCH A, SUMNER L W. Generation of a collision cross section library for multi-dimensional plant metabolomics using UHPLC-trapped ion mobility-MS/MS[J]. *Metabolites*, 2019, doi: 10.3390/METABO10010013.
- [43] CHEN X, YIN Y, LUO M, ZHOU Z, CAI Y, ZHU Z J. Trapped ion mobility spectrometry-mass spectrometry improves the coverage and accuracy of four-dimensional untargeted lipidomics[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2022, doi:

- 10.1016/j.aca.2022.339886.
- [44] di POTO C, TIAN X, PENG X, HEYMAN H M, SZESNY M, HESS S, CAZARES L H. Metabolomic profiling of human urine samples using LC-TIMS-QTOF mass spectrometry[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2021, 32(8): 2 072-2 080.
- [45] NYE L C, WILLIAMS J P, MUNJOMA N C, LETERTRE M P M, COEN M, BOUWMEESTER R, MARTENS L, SWANN J R, NICHOLSON J K, PLUMB R S, MCCULLAGH M, GETHINGS L A, LAI S, LANGRIDGE J I, VISSERS J P C, WILSON I D. A comparison of collision cross section values obtained via travelling wave ion mobility-mass spectrometry and ultra high performance liquid chromatography-ion mobility-mass spectrometry: application to the characterisation of metabolites in rat urine[J]. *J Chromatogr A*, 2019, 1 602: 386-396.
- [46] PICACHE J A, ROSE B S, BALINSKI A, LEAPTROT K L, SHERROD S D, MAY J C, MCLEAN J A. Collision cross section compendium to annotate and predict multi-omic compound identities[J]. *Chem Sci*, 2019, 10(4): 983-993.
- [47] HERNANDEZ-MESA M, LE BIZEC B, MONTEAU F, GARCIA-CAMPANA A M, DERVILLY-PINEL G. Collision cross section (CCS) database: an additional measure to characterize steroids[J]. *Anal Chem*, 2018, 90(7): 4 616-4 625.
- [48] HINES K M, ROSS D H, DAVIDSON K L, BUSH M F, XU L. Large-scale structural characterization of drug and drug-like compounds by high-throughput ion mobility-mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2017, 89(17): 9 023-9 030.
- [49] ZHENG X, ALY N A, ZHOU Y, DUPUIS K T, BILBAO A, PAURUS V L, ORTON D J, WILSON R, PAYNE S H, SMITH R D, BAKER E S. A structural examination and collision cross section database for over 500 metabolites and xenobiotics using drift tube ion mobility spectrometry[J]. *Chem Sci*, 2017, 8(11): 7 724-7 736.
- [50] NICHOLS C M, DODDS J N, ROSE B S, PICACHE J A, MORRIS C B, CODREANU S G, MAY J C, SHERROD S D, MCLEAN J A. Untargeted molecular discovery in primary metabolism: collision cross section as a molecular descriptor in ion mobility-mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2018, 90(24): 14 484-14 492.
- [51] ZHOU Z, LUO M, CHEN X, YIN Y, XIONG X, WANG R, ZHU Z J. Ion mobility collision cross-section atlas for known and unknown metabolite annotation in untargeted metabolomics [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4 334.
- [52] PAGLIA G, ANGEL P, WILLIAMS J P, RICHARDSON K, OLIVOS H J, THOMPSON J W, MENIKARACHCHI L, LAI S, WALSH C, MOSELEY A, PLUMB R S, GRANT D F, PALSSON B O, LANGRIDGE J, GEROMANOS S, ASTARITA G. Ion mobility-derived collision cross section as an additional measure for lipid fingerprinting and identification[J]. *Anal Chem*, 2015, 87(2): 1 137-1 144.
- [53] GROESSL M, GRAF S, KNOCHENMUSS R. High resolution ion mobility-mass spectrometry for separation and identification of isomeric lipids [J]. *Analyst*, 2015, 140(20): 6 904-6 911.
- [54] BLAZENOVIC I, SHEN T, MEHTA S S, KIND T, JI J, PIPARO M, CACCIOLA F, MONDELLO L, FIEHN O. Increasing compound identification rates in untargeted lipidomics research with liquid chromatography drift time-ion mobility mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2018, 90(18): 10 758-10 764.
- [55] CURATORS I M C, DEL-TORO N, DUESBURY M, KOCH M, PERFETTO L, SHRIVASTAVA A, OCHOA D, WAGIH O, PINERO J, KOTLYAR M, PASTRELLO C, BELTRAO P, FURLONG L I, JURISICA I, HERMJA-KOB H, ORCHARD S, PORRAS P. Capturing variation impact on molecular interactions in the IMEx Consortium mutations data set[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 10.
- [56] POLAND J C, LEAPTROT K L, SHERROD S D, FLYNN C R, MCLEAN J A. Collision cross section conformational analyses of bile acids via ion mobility-mass spectrometry[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2020, doi: 10.1021/jasms.0c00015.
- [57] HINES K M, HERRON J, XU L. Assessment of altered lipid homeostasis by HILIC-ion mobility-mass spectrometry-based lipidomics[J]. *J*

- Lipid Res, 2017, 58(4): 809-819.
- [58] STEPHAN S, HIPPLER J, KOHLER T, DEEB A A, SCHMIDT T C, SCHMITZ O J. Contaminant screening of wastewater with HPLC-IM-qTOF-MS and LC+LC-IM-qTOF-MS using a CCS database[J]. Anal Bioanal Chem, 2016, 408(24): 6 545-6 555.
- [59] HINNENKAMP V, KLEIN J, MECK-ELMANN S W, BALSAA P, SCHMIDT T C, SCHMITZ O J. Comparison of CCS values determined by traveling wave ion mobility mass spectrometry and drift tube ion mobility mass spectrometry[J]. Anal Chem, 2018, 90(20): 12 042-12 050.
- [60] MOLLERUP C B, MARDAL M, DALSGAARD P W, LINNET K, BARRON L P. Prediction of collision cross section and retention time for broad scope screening in gradient reversed-phase liquid chromatography-ion mobility-high resolution accurate mass spectrometry[J]. J Chromatogr A, 2018, 1 542: 82-88.
- [61] BOSCHMANS J, JACOBS S, WILLIAMS J P, PALMER M, RICHARDSON K, GILES K, LAPTHORN C, HERREBOUT W A, LEMIERE F, SOBOTT F. Combining density functional theory (DFT) and collision cross-section (CCS) calculations to analyze the gas-phase behaviour of small molecules and their protonation site isomers[J]. Analyst, 2016, 141(13): 4 044-4 054.
- [62] EWING S A, DONOR M T, WILSON J W, PRELL J S. Collidoscope: an improved tool for computing collisional cross-sections with the trajectory method[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2017, 28(4): 587-596.
- [63] TSUGAWA H, IKEDA K, TAKAHASHI M, SATOH A, MORI Y, UCHINO H, OKAHASHI N, YAMADA Y, TADA I, BONINI P, HIGASHI Y, OKAZAKI Y, ZHOU Z, ZHU Z J, KOELMEL J, CAJKA T, FIEHN O, SAITO K, ARITA M, ARITA M. A lipidome atlas in MS-DIAL 4[J]. Nat Biotechnol, 2020, 38(10): 1 159-1 163.
- [64] PLANTE P L, FRANCOVIC-FONTAINE E, MAY J C, MCLEAN J A, BAKER E S, LAVIOLETTE F, MARCHAND M, CORBEIL J. Predicting ion mobility collision cross-sections using a deep neural network: DeepCCS[J]. Anal Chem, 2019, 91(8): 5 191-5 199.
- [65] COLBY S M, NUNEZ J R, HODAS N O, CORLEY C D, RENSLOW R R. Deep learning to generate in silico chemical property libraries and candidate molecules for small molecule identification in complex samples[J]. Anal Chem, 2020, 92(2): 1 720-1 729.
- [66] BIJLSMA L, BADE R, CELMA A, MULLIN L, CLELAND G, STEAD S, HERNANDEZ F, SANCHO J V. Prediction of collision cross-section values for small molecules: application to pesticide residue analysis[J]. Anal Chem, 2017, 89(12): 6 583-6 589.
- [67] SONG X C, DREOLIN N, DAMIANI T, CANELLAS E, NERIN C. Prediction of collision cross section values: application to non-intentionally added substance identification in food contact materials[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(4): 1 272-1 281.
- [68] ROSS D H, SEGUIN R P, KRINSKY A M, XU L. High-throughput measurement and machine learning-based prediction of collision cross sections for drugs and drug metabolites[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2022, 33(6): 1 061-1 072.
- [69] CHEN X, YIN Y, ZHOU Z, LI T, ZHU Z J. Development of a combined strategy for accurate lipid structural identification and quantification in ion-mobility mass spectrometry based untargeted lipidomics[J]. Anal Chim Acta, 2020, 1 136: 115-124.
- [70] TU J, ZHOU Z, LI T, ZHU Z J. The emerging role of ion mobility-mass spectrometry in lipidomics to facilitate lipid separation and identification[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2019, 116: 332-339.
- [71] PAGLIA G, KLIMAN M, CLAUDE E, GEROMANOS S, ASTARITA G. Applications of ion-mobility mass spectrometry for lipid analysis[J]. Anal Bioanal Chem, 2015, 407: 4 995-5 007.

(收稿日期:2022-05-22;修回日期:2022-06-20)