

# 基于离子阱质谱的 离子碰撞截面积测量方法研究进展

向玉, 姜婷, 徐伟

(北京理工大学生命学院, 北京 100084)

**摘要:**近年来,随着分子结构分析需求的不断增加,开发离子阱质量分析器测量离子碰撞截面积的方法成为研究热点。该方法能降低仪器复杂度,并且能同时获得高分辨的质量和分子立体结构信息,逐渐成为与离子淌度谱(IMS)互补的测量碰撞截面积的有效手段。目前,已经实现了傅里叶变换离子回旋共振阱(FT-ICR)、轨道离子阱(Orbitrap)、四极离子阱(QIT)、静电线性离子阱(ELIT)测量离子碰撞截面积(CCS)。但该项技术仍存在诸多挑战,如分辨率不高、受气压因素影响、无法区分同分异构体等。本文阐述了离子与缓冲气体分子碰撞理论、不同离子阱质谱仪测量碰撞截面积的方法,并总结测量方法的优缺点,展望未来的研究方向。

**关键词:**离子阱;碰撞截面积(CCS);离子淌度谱(IMS)

中图分类号:O657.63

文献标志码:A

文章编号:1004-2997(2022)05-0611-12

doi:10.7538/zpxb.2022.0038

## Review of Ion Collision Cross Section Measurement Methods Based on Ion Trap Mass Spectrometry

XIANG Yu, JIANG Ting, XU Wei

(School of Life Science, Beijing Institute of Technology, Beijing 100084, China)

**Abstract:** In recent years, with the increasing demand for molecular structure analysis, the development of method for measuring ion collision cross sections (CCS) in a single ion trap mass analyzer has become a research hot topic. Measuring ion CCS in ion trap mass spectrometry does not require additional instrument modifications and experimental conditions, it is possible to measure ion CCS while obtaining a high-resolution mass spectrum. Reducing instrument complexity and obtaining molecular structure information when measuring high-resolution mass, the method has gradually become an effective mean of measuring CCS. So far, Measuring ion CCS has been succeed in Fourier transform ion cyclotron resonance (FT-ICR) trap, Orbitrap, quadrupole ion trap (QIT), electrostatic linear ion trap (ELIT). Accurate measurement of ion motion decay in ion traps is the primary prerequisite for measuring ion CCS with ion trap mass spectrometers. The collision between ions and buffer gas is the main reason for ion

motion decay. In particular, on the basis of the original ion collision models including the Langevin collision model, the hard-sphere collision model, the mixed collision model, the energetic hard-sphere collision model was developed. Ion motion under different experimental conditions is suitable for different collision models. Based on this, a lot of methods were developed to calculate ion motion decay curves including frequency domain, time domain and time-frequency analysis methods, thus enhancing accuracy and resolution of ion CCS measurement. However, there are still many challenges. Ion CCS measurement in ion trap mass spectrometry depends on true pressure in ion trap, however true pressure in ion trap can't be measured precisely. Also, the ion CCS of the isomers can't be measured separately in ion trap mass spectrometry yet. Therefore, the useful method to realize the CCS measurement of isomers urgently needs to be developed, and improving the resolution of CCS measurement in ion trap mass spectrometry will also be an important thing. Specially, the lower the pressure, the greater the ion kinetic energy, then the resolution of ion CCS measurement is better. The methods to get higher sensitivity detection electronics and lower pressure remain to be developed. Here, the theory of collision between ions and buffer gas molecules was expounded, then different methods for measuring ion CCS in ion trap mass spectrometry, and the advantages and disadvantages of the measurement methods were reviewed, the future research direction was prospected at last.

**Key words:** ion trap; collision cross section (CCS); ion mobility spectrometry (IMS)

分子的结构分析(如蛋白质的构象)对于从分子水平上理解其功能至关重要<sup>[1-2]</sup>。离子碰撞截面积(CCS)是表征分子结构的重要指标,在区分同分异构体及其构象方面具有重要价值。离子迁移谱(IMS)是目前测量离子CCS的“金标准”<sup>[3]</sup>。静态漂移时间离子迁移谱(DTIMS)<sup>[4]</sup>、行波场离子迁移谱(TWIMS)<sup>[5]</sup>、差分离子迁移谱(FAIMS)<sup>[6]</sup>、捕获离子迁移谱(TIMMS)<sup>[7]</sup>、吸入离子迁移谱(AIMS)<sup>[8-9]</sup>、横向调制离子迁移谱(TMIMS)<sup>[10]</sup>以及泛音迁移谱(OMS)<sup>[11]</sup>等离子淌度谱均利用离子迁移率的差异区离子。当实验条件已知时,IMS可以直接通过离子漂移时间或使用具有已知CCS的离子校准漂移时间测量离子碰撞截面积。离子淌度谱具有原理简单、便携性好、成本低廉等优势,广泛应用于爆炸物检测<sup>[12]</sup>、环境分析<sup>[13]</sup>、医疗临床诊断<sup>[14]</sup>、生物学<sup>[15]</sup>等领域,尤其在痕量气体的研究中作用突出<sup>[16]</sup>。随着应用范围的持续扩大,IMS不足以分析复杂样品成分,从而发展了IMS与其他系统的联用技术以提升分析能力,如离子淌度质谱(IMS-MS)<sup>[17-18]</sup>、气相色谱-离子淌度谱(GC-IMS)<sup>[19]</sup>等。

IMS-MS可同时测量待测物质量和离子碰撞截面积,能够提供互补的离子结构信息<sup>[20-23]</sup>。但在IMS实验中,离子与缓冲气体发生多次碰撞,使离子加热并导致离子构象变化。同时,由于分子结构的复杂性和动态性,尤其是生物分子,对离子结构分析技术提出了更高的要求。因此,开发测量离子CCS的新方法成为研究热点。在单一质量分析器中实现CCS的测量,使质谱仪可以同时测量分子质量与CCS,能够降低仪器的复杂度,是未来发展趋势之一。

随着高分辨傅里叶变换质谱仪的发展,测量更大质量或尺寸的离子(例如生物分子)CCS成为可能,同时开发了离子阱中离子CCS的测量方法。离子阱中对离子CCS的测量依赖于离子与缓冲气体的碰撞产生的运动衰减,因此对离子与缓冲气体分子碰撞的表征对于测量离子CCS尤为关键。

本文将首先介绍离子缓冲气体分子碰撞理论,然后对离子阱质谱仪测量离子CCS的研究进展进行讨论,并介绍根据镜像电流提取离子CCS的方法。

## 1 离子缓冲气体分子碰撞理论

早期研究人员尝试利用离子回旋共振(ICR)测量离子 CCS 时<sup>[24]</sup>,受真空系统和磁场的限制(气压约 0.1 Pa, 磁场小于 1 T),离子在 ICR 池中与缓冲气体的碰撞多为低能碰撞。低能离子-中性分子碰撞可利用 Langevin 碰撞模型或硬球碰撞模型对 ICR 池中的碰撞进行模拟。Langevin 碰撞模型将离子作为无量纲的点电荷,将中性分子作为离子感应的电偶极子<sup>[25]</sup>;硬球碰撞模型适用于更大物理半径和更高速度的离子<sup>[26]</sup>。1996 年,有报道提出了结合 Langevin 碰撞和硬球碰撞的混合碰撞模型<sup>[27]</sup>。测量离子碰撞截面需要在高压下实现,与傅里叶变换离子回旋共振(FT-ICR)需要在低压下实现高分辨相互矛盾。基于此,有研究人员<sup>[28]</sup>采用更强磁场和更大尺寸的 ICR 池以获得更高的分辨率,这种情况下离子会获得更高的能量,而低能离子-中性分子碰撞模型将不适用,需要开发更高能量的碰撞模型,以表征高磁场大尺寸的 ICR 池中离子碰撞引起的离子运动特性。

Xu 等<sup>[28]</sup>研究发现,在 FT-ICR 池中(9.4 T, ID 96 mm, 40% 激发半径), $m/z$  1 295.6 离子激发后动能可达约 10 400 eV。基于此,该课题组提出了高能硬球碰撞模型研究其非线性效应,发现离子相干包的回旋共振半径不同于 Langevin 和硬球碰撞 2 种模型的因离子-中性碰撞而减小。此时假设离子的 CCS 是常数,其反映离子的物理尺寸,同时假设单个离子-中性分子碰撞使空间相干离子包的

离子去相(或碎裂),则激发期间离子包中的离子数( $N$ )示于式(1):

$$dN = -Nn\nu\sigma dt \quad (1)$$

式中, $n$  为中性密度( $n = \frac{P}{KT}$ ), $P$  为气压, $K$  为玻尔兹曼常数, $T$  为温度; $\sigma$  为离子的 CCS; $\nu$  为离子速度; $t$  为时间。在离子与缓冲气体发生碰撞之前离子速度为常数,则式(1)可转化为:

$$N(t) = N_0 e^{-n\nu\sigma t} \quad (2)$$

式中, $N_0$  为离子包初始离子数目。由式(2)可知,高能硬球碰撞模型中镜像电流将以指数形式衰减。Langevin 碰撞模型的镜像电流衰减与高能硬球碰撞模型相同,具有不同 CCS 的离子,频谱曲线皆为洛伦兹曲线。硬球碰撞模型具有与高能硬球碰撞模型相同的 CCS,但镜像电流衰减不同,二者根据离子阈值动能(离子从离子包中去相(或碎裂)所需的动能)区分。离子-中性分子碰撞模型比较情况列于表 1,不同碰撞模型的适用范围示于图 1。

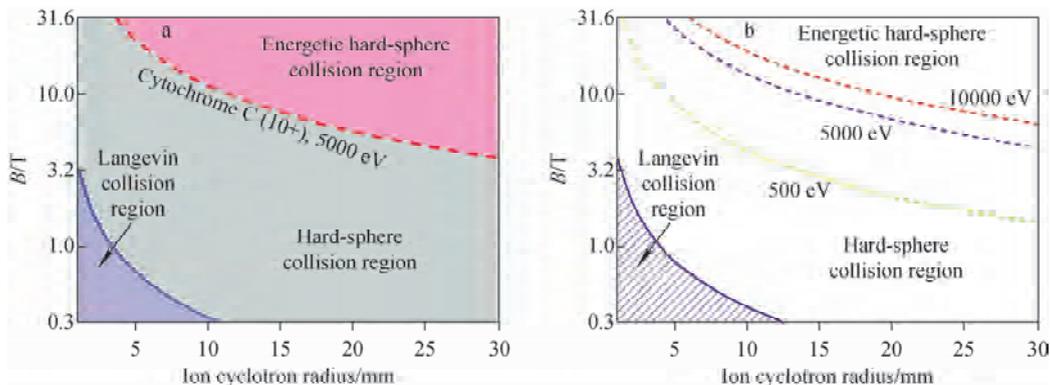
温度<sup>[17]</sup>、气压<sup>[29]</sup>、离子动能<sup>[28]</sup>、缓冲气体分子<sup>[30]</sup>都会影响离子碰撞截面的大小。目前,离子阱质谱测量离子 CCS 主要通过离子-中性分子碰撞导致的离子运动衰减,但同时空间电荷效应和非线性场效应也会导致离子运动衰减<sup>[28, 31]</sup>,从而影响测量结果。离子运动衰减由离子-中性分子碰撞主导,是利用离子运动衰减率计算 CCS 的主要前提。如果不由碰撞主导离子运动衰减,利用离子运动衰减率计算 CCS 的结果是不准确的。

表 1 离子-中性分子碰撞模型<sup>[28]</sup>

Table 1 Ion-neutral molecule collision model<sup>[28]</sup>

碰撞模型 Collision model	参数 Parameter		
	离子碰撞截面 Ion CCS	镜像电流衰减曲线 Image current decay mode	适用范围 Scope of application
Langevin 碰撞模型	$\sigma_1 = \frac{q}{2v\epsilon} \times \sqrt{\frac{\alpha(M+m)}{Mm}}$	$Ae^{-Ct}$	低 K. E.
硬球碰撞模型	$\sigma_s = \pi r^2$	$\frac{A}{1+Dt}$	高 K. E.
高能硬球碰撞模型	$\sigma = \pi r^2$	$Ae^{-Ct}$	高 K. E.
混合碰撞模型	$\sigma = \sigma_s + k\sigma_1$	$\frac{1}{Ae^{-Dt} + C}$	四级离子阱中的 K. E. 范围

注:K. E. 表示离子动能



注: a. 细胞色素 C; b. 泛素

图 1 不同碰撞模型的适用范围<sup>[28]</sup>

Fig. 1 Scopes of application of different collision models<sup>[28]</sup>

## 2 FT-ICR 阱中离子碰撞截面积的测量

1963年,离子回旋共振线宽开始用于测量  $N_2^+$ 、 $Ar^+$ 、 $O_2^+$ 、 $H^+$  等小离子的 CCS<sup>[24,32]</sup>, 此时傅里叶变换并未应用于 ICR 池以获得频谱。在 FT-ICR 开发早期,Marshall 等<sup>[33]</sup>发现离子-中性分子碰撞与信号瞬态衰减率有关,可以通过分析信号衰减率对离子-中性碰撞频率进行测量,但未被广泛使用。自 2012 年以来,使用 FT-ICR 测量离子 CCS 得到快速发展,包括直接利用频率峰宽计算(峰宽直接测量、峰宽校正、峰形拟合)、时域衰减曲线拟合以及利用希尔伯特变换或短时傅里叶变换进行时频分析。

### 2.1 频率峰宽分析方法

**2.1.1 FT-ICR 峰宽直接测量** 2012年,Dearden 等<sup>[30,34]</sup>基于硬球碰撞模型提出了 FT-ICR 峰宽直接测量(CRAFTD)法,直接通过频域质谱线宽计算离子 CCS。在高磁场水平(4.7 T)下测量 FT-ICR 池中冠醚离子的 CCS,计算公式如下:

$$\sigma = \frac{fwhm}{n} \frac{m+M}{M} \frac{1}{\nu} \quad (3)$$

其中,  $fwhm$  为 FT-ICR 频谱半峰宽;  $M$  为缓冲气体相对分子质量;  $m$  为离子质量;  $\nu$  为离子运动速度,可由  $\frac{\beta V_{pp} t_{exc}}{2d} \frac{m}{q}$  计算得出,其中  $\beta$  为单元

几何因子,  $V_{pp}$  为射频(RF)激励幅度的峰峰值,  $t_{exc}$  为 RF 激励的持续时间,  $d$  为 ICR 池直径。计算 CCS 时,其他工作条件不变,改变气压,则可以得到  $\frac{fwhm}{n}$  (频谱线宽与中性密度的线性

率)。此后,使用此方法测量了 20 种必需氨基酸的离子 CCS<sup>[35]</sup>。随着高能硬球碰撞模型的提出<sup>[28]</sup>,Dearden 实验室对公式(3)进行修正,示于式(4):

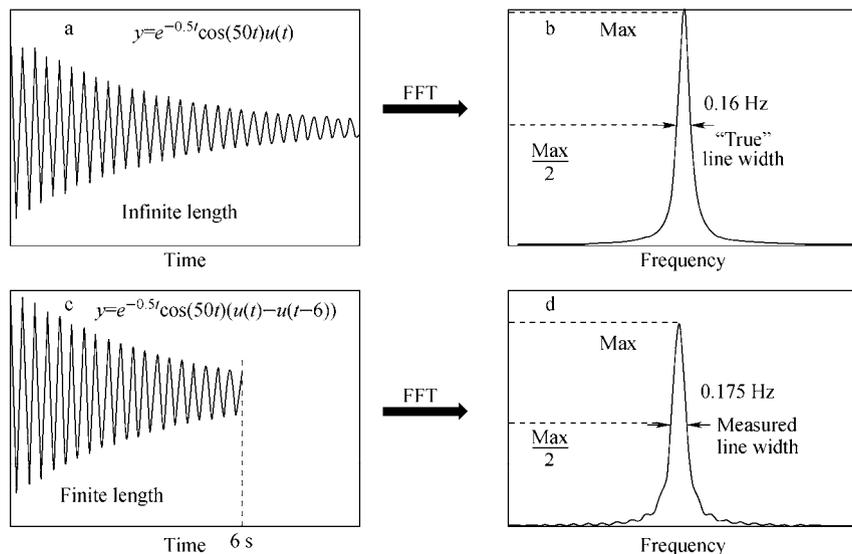
$$\sigma = \frac{fwhm}{n} \frac{\pi}{2\nu} \quad (4)$$

式(4)表明,碰撞概率等于  $\pi fwhm$ ,发生单次离子-中性分子碰撞的概率不直接取决于质量,而是取决于离子速度、碰撞截面和中性碰撞气体数密度。根据质谱线宽计算离子 CCS 需要准确的工作气压数值,但在 FT-ICR 实际工作中很难获得,同时单次碰撞退相干限制了检测离子质荷比的上限。因此,Dearden 团队在原有基础上开发了一种“Multi-CRAFTI”技术<sup>[36]</sup>,可同时测量 2 个或多个离子的相对 CCS,利用内部标准确定绝对 CCS,并实现了四烷基胺和四辛基胺离子的 CCS 测量。

**2.1.2 峰宽校正** 在 FT-ICR 仪器的典型操作缓冲气体压力(约  $10^{-8}$  Pa)下,镜像电流缓慢衰减,因此在采集和记录镜像电流信号时会产生窗口效应,导致质量峰变宽,示于图 2。基于此,Xu 等<sup>[37]</sup>提出了一种峰宽校正方法来消除这种窗口效应,应用高能硬球碰撞模型<sup>[28]</sup>,由吸收谱线形求解离子碰撞截面积:

$$\sigma = \frac{\Delta\omega}{2\nu} \quad (5)$$

式中,  $\Delta\omega$  是具有无限时域瞬态长度的镜像电流的频谱半峰宽。校正后的线宽  $\Delta\omega$  可由衰减时间常数  $\tau$  计算得出 ( $\Delta\omega = \frac{2}{\tau}$ ),从而根据校正线



注:a,b分别为无限长的时域信号及其频谱;c,d分别为由6 s截断窗口加权的相同时域信号及其频谱

图2 窗口效应<sup>[37]</sup>

Fig. 2 Windowing effect<sup>[37]</sup>

宽计算离子CCS。测量的频谱半峰宽 $\Delta\omega'$ 可用于直接计算 $\tau$ :

$$\frac{e^{-T/\tau}\tau(e^{T/\tau} - \cos(T\Delta\omega') + \tau\omega \sin(T\Delta\omega'))}{1 + \tau^2(\Delta\omega')^2} = \frac{e^{-T/\tau}\tau(e^{T/\tau} - 1)}{2} \quad (6)$$

实验表明,该CCS与IMS确定的CCS线性相关,且同IMS测量差异不大,说明本方法是分析离子结构的补充,能够准确测量离子CCS。

**2.1.3 峰形拟合** 峰宽计算对信噪比(S/N)和频率分辨能力敏感,会影响离子CCS测量的准确性和分辨能力。虽然提出了峰宽校正方法<sup>[37]</sup>,但对CCS测量的分辨率和准确性仍需进一步提高。因此,Xu等<sup>[38]</sup>提出了峰形拟合方法,利用质谱峰的频率信息重建频谱峰,准确计算离子CCS,同时提高对数据长度和背景噪声的容忍度。

同峰宽校正方法<sup>[37]</sup>一样,FT-ICR由于有限的电流信号采集时间被截断产生窗口效应。因此,峰形拟合方法中对时域镜像电流信号进行傅里叶变换,得到连续幅度谱 $C(\omega - \omega_0)$ :

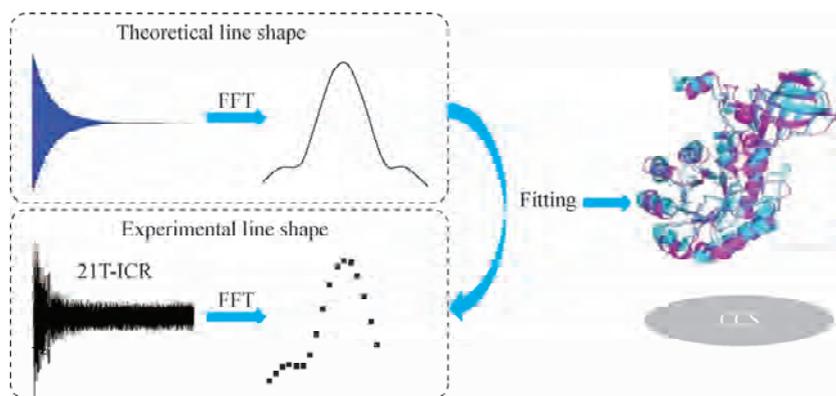
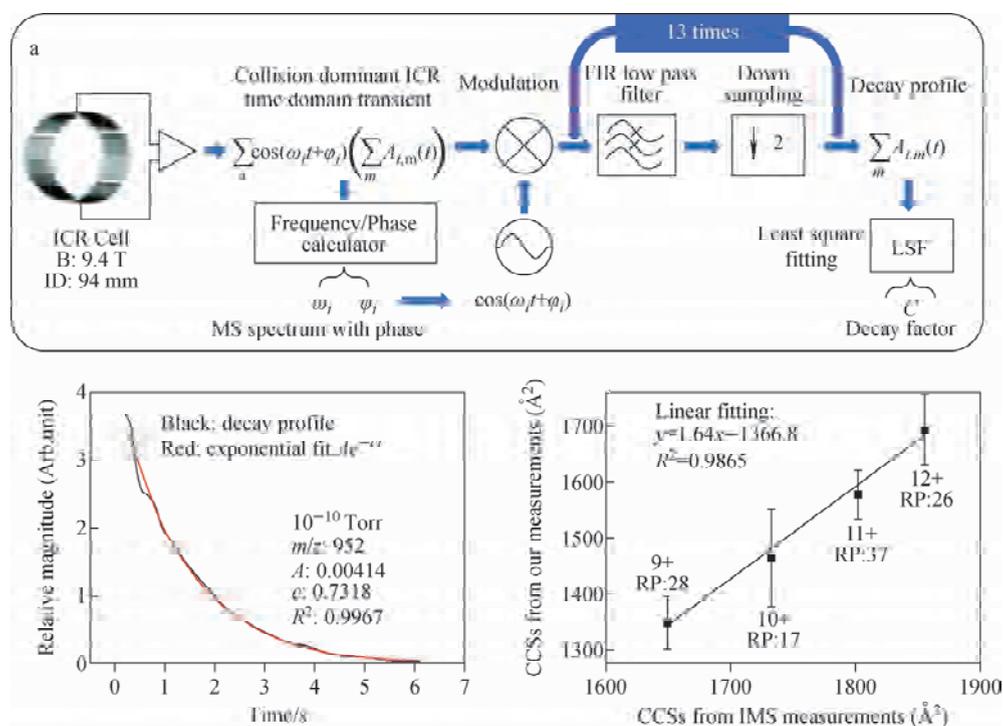
$$C(\omega - \omega_0) = \frac{(N_0/2\pi)}{[c^2 + (\omega - \omega_0)^2]^{\frac{1}{2}}} \times \{1 - 2e^{-cT} \cos[(\omega - \omega_0)T] + e^{-2cT}\}^{\frac{1}{2}} \quad (7)$$

式中, $c$ 为电流衰减因子, $T$ 为信号数据长度(时间), $\omega_0$ 为离子回旋频率。

实际操作中,首先对采样的瞬态数据进行零填充,然后进行快速傅里叶变换(FFT)获得式(7)的幅度谱,流程示意图示于图3。计算特定峰的离子CCS时,确定中心峰(最大幅度值),提取幅度大于该最大值20%的数据,利用式(7)计算理论峰形,然后通过最小二乘法拟合理论峰形与实验峰形,计算得出电流衰减因子 $c$ 。基于高能硬球碰撞模型可得出目标离子CCS,通过对血管紧张素I、缓激肽、泛素和细胞色素C的CCS测量,发现峰形拟合方法较峰宽校正方法的分辨率进一步提高。

**2.2 时域信号包络提取**

将电流信号转换至频域后,依据质谱峰提取离子结构信息的方法比较简单,但是由于在频域上的异构体具有相同的质谱峰,无法利用频域上的质谱峰数据直接解析异构体。因此,Xu等<sup>[39]</sup>考虑直接分析时域信号,理论上,在存在异构体的情况下,电流信号是异构体的离子运动衰减总和,据此可以解析异构体各自的离子运动衰减曲线,从而提出了基于时域的数据处理方法,提取出具有特定运动频率的离子运动衰减曲线。与在高能硬球碰撞模型中建立的直接拟合方法相比<sup>[28]</sup>,该方法能在短时间内处理大量数据。数据采集和处理的流程示意图示于图4a。

图3 峰形拟合方法流程示意图<sup>[38]</sup>Fig. 3 Schematic diagram of peak shape fitting method<sup>[38]</sup>

注: a. 衰减曲线拟合流程示意图; b. 泛素离子电流信号提取的衰减曲线与指数拟合;

c. 与 IMS 测得的泛素离子 CCS 的线性相关性

图4 基于时域的衰减曲线拟合方法测量离子 CCS<sup>[39]</sup>Fig. 4 Time-domain based decay curve fitting method of ion CCS measurement<sup>[39]</sup>

利用衰减因子  $c$  可以计算得出离子 CCS:

$$\sigma = \frac{c}{m\nu} = \frac{1}{9.648 \times 10^7} \frac{kT}{P} \frac{(m/z)}{Br} \quad (8)$$

式中,  $B$  为磁场强度,  $r$  为离子回旋轨道半径。使用 FT-ICR (9.4 T) 测量泛素离子, 获得镜像电流信号, 数据处理后提取的衰减曲线与理论指数衰减模型吻合良好, 示于图 4b。通过衰减曲线拟合方法测得的给定电荷状态的泛素离子

CCS 与 IMS 测量得到的 CCS 呈良好的线性相关性, 示于图 4c。

### 2.3 时频分析

2.3.1 希尔伯特变换 Xu 等<sup>[39]</sup> 提出的衰减曲线拟合方法在时域直接分析电流信号时有效避免了因使用快速傅里叶变换带来的窗口效应, 以及窗口效应带来的离子运动频率偏移<sup>[40-41]</sup>, 但数据计算量巨大。为缩短时域分析

数据长度,减少计算量,Xu等<sup>[41]</sup>开发了利用希尔伯特变换测量离子 CCS 的方法,直接在时域上对离子瞬态数据进行时频分析,同时提取瞬时离子运动频率、捕获离子振幅衰减曲线,利用

衰减曲线计算 CCS,流程示意图示于图 5。

根据衰减曲线  $A_i(t)$  最小二乘法拟合高能硬球碰撞模型可以得出衰减因子  $c$ ,与衰减曲线拟合相似,利用式(8)计算得出离子 CCS。

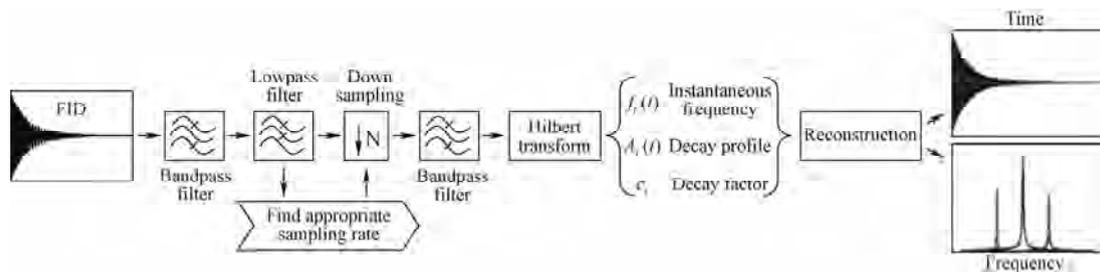


图 5 希尔伯特变换法流程示意图<sup>[41]</sup>

Fig. 5 Schematic diagram of the Hilbert transform method<sup>[41]</sup>

**2.3.2 短时傅里叶变换(STFT)** 通常来说,复杂化合物中多种离子的 CCS 不能直接进行测量,同时也无法通过多次利用混合物质谱图中不同离子质谱峰数据进行测量,因此,如何同时测量复杂化合物中多种离子 CCS 受到关注。Shi 课题组<sup>[42]</sup>开发了快速测量混合物离子 CCS 的方法,利用短时傅里叶变换(STFT)处理时域信号,仅 1 次测量即可获得多种离子 CCS。时域信号经短时傅里叶变换处理后,在传统的傅里叶变换结果上增加了时间维度的信息,即获得了“时间×频率×强度”3 维谱图。根据不同质荷比的离子具有不同的运动频率,可以很容易地提取混合物中每个离子的衰减曲线。根据衰减曲线与离子-中性分子碰撞模型(此时应用硬球碰撞模型,衰减曲线列于表 1)拟合,可获得每个离子的 CCS,成功测量了石油瓦斯油基质中脂肪酸和聚丙烯酸的 CCS,示于式(9):

$$\sigma = Dm(m+M) \frac{TK}{r_0 q BPM} \quad (9)$$

其中, $D$  为衰减因子, $r_0$  为离子初始运动半径。

近十年来,FT-ICR 测量离子 CCS 取得了较大进展,但分辨率有待提高。除离子-中性分子碰撞外,引起离子运动衰减的其他因素(如空间电荷效应等)有待进一步解决。

### 3 Orbitrap 轨道阱中离子碰撞截面积的测量

Orbitrap 轨道阱具有与 FT-ICR 相媲美的

分辨率和准确度,在组学研究中得到了广泛应用<sup>[43-44]</sup>。Thermo 公司的 Makarov 等<sup>[45]</sup>研究发现,实验中测量到电流信号衰减的原因主要是由于离子与缓冲气体的大量碰撞,使离子碎裂从离子包退相干,从而提出利用 Orbitrap 轨道离子阱检测的信号衰减计算离子相对碰撞截面积的可能。此后,该课题组<sup>[46]</sup>利用不同离子在轨道阱中的动能不同提取目标峰的衰减因子,采用类似衰减曲线拟合的方法,利用衰减因子计算离子 CCS。离子在 Orbitrap 中具有高动能,离子-中性分子碰撞与离子速度无关,由高能硬球碰撞模型<sup>[28]</sup>表征。随后,德克萨斯大学的 Brodbelt 实验室<sup>[47]</sup>进一步完善了基于 Orbitrap 质量分析器的时域瞬态信号衰减率确定蛋白质离子 CCS 的方法,建立了 Orbitrap 分析器中的压力与瞬态衰减率之间的线性关系,根据信号衰减率、离子速度、缓冲气体密度计算离子 CCS:

$$\sigma = \frac{c}{nL f_z} = \frac{cKT}{PL f_z} \quad (10)$$

其中, $L$  是平均离子运动半径, $f_z$  是离子运动频率。利用此方法测量泛素、细胞色素 C、肌红蛋白离子 CCS,并与 IMS 测量的 CCS 值进行比较,发现 2 种方法的结果差异不大。

### 4 四极离子阱中离子碰撞截面积的测量

除了 FT-ICR 和 Orbitrap,离子碰撞截面积的测量也可以在四极离子阱内实施。离子在

四极离子阱中的动能远小于在 FT-ICR 或 Orbitrap 中,通常为几十 eV;四极离子阱中离子受偶极激发后在径向以正弦曲线形式运动,不同于 FT-ICR 或 Orbitrap 中的圆周运动。Xu 等<sup>[48]</sup>通过仿真模拟发现,四极离子阱中可能同时存在 Langevin 碰撞和硬球碰撞,因此混合碰撞模型更适于表征。在混合碰撞模型的基础上,Xu 等<sup>[49]</sup>在离子阱中引入高阶场用于测量离子 CCS。相同质荷比、不同 CCS 的离子运动幅度衰减速度不同,物理尺寸更大的离子衰减速度更快。引入高阶电场(如八阶场)后,离子运动频率随运动幅度的降低发生频移,利用短时傅里叶变换时频分析离子轨迹,从而获得离子运动频率随时间变化的曲线。在存在八阶场的情况下,离子运动频率  $f$  与离子有效半径  $r_0$  的关系示于式(11):

$$f = f_0 \sqrt{1 + \frac{3}{4} \epsilon_3 \left( \frac{1}{a_0} e^{\frac{\delta_1}{2} t} + (e^{\frac{\delta_1}{2} t} - 1) \frac{8\omega_0}{3\delta_1} \frac{P}{TK} \frac{M}{m + M_0^2} \right)^{-2}} \quad (11)$$

其中,  $\epsilon_3 = \frac{8A_4}{A_2 \rho_0^2}$  是八阶场对离子运动的扰动系数,  $\rho_0$  是场半径,  $A_2$ 、 $A_4$  分别是四阶场、八阶场的无量纲幅度;  $f_0$  是离子长期频率;  $\delta_1 = \frac{\sigma_1 \nu M}{m + MTK}$  ( $\sigma_1$  见表 1)。利用离子运动频率随时间变化的曲线以及式(11)可以计算出离子 CCS,理论仿真结果同 IMS 测量结果的相关性良好,示于图 6。随后,Xu 等<sup>[50]</sup>提出了利用滤波对角化(FDM)法对离子运动轨迹进行时频分析,在时域和频域上离子 CCS 分辨率都得到了提高。

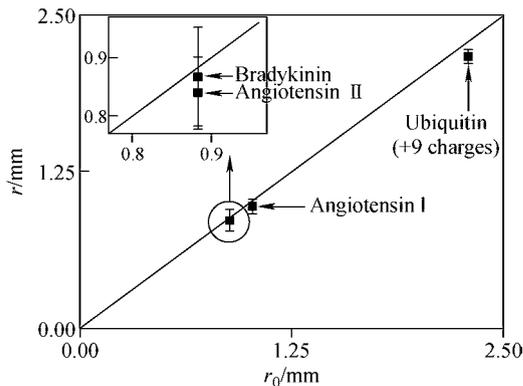


图 6 理论 CCS 与 IMS 测量结果<sup>[49]</sup>

Fig. 6 Results of theoretical CCS and IMS measurement

Xu 等<sup>[49-50]</sup>提出的在离子阱测量离子 CCS 的方法仅在理论仿真中尝试,并未用于实际实验。最近,Nie 课题组<sup>[51]</sup>利用自主搭建的四极离子阱(QIT)微粒质谱仪开发了测量离子 CCS 的方法,该方法基于流动气体引起的粒子阻力和电场引起的俘获力之间的平衡,实现了对  $\text{SiO}_2$ /聚吡咯核壳粒子 CCS 的测量。随后,Ouyang 课题组<sup>[52]</sup>在自主搭建的双线性离子阱(Daul-LIT)质谱仪基础上,使用离散大气压接口在 Daul-LIT 之间引入动态气流,实现了 LIT 之间的离子转移和具有不同 CCS 离子的分离及测量。

目前,关于四极离子阱测量离子 CCS 的研究报道不多,有待进一步研究,如将引入高阶场测量离子 CCS 的理论方法应用于四极离子阱质谱仪等。

## 5 静电线性离子阱中离子碰撞截面积的测量

在静电线性离子阱中,离子-中性分子碰撞会导致时域信号的衰减。因此,理论上离子的碰撞截面可以从静电轨道阱的时域信号中提取出来。McLuckey 课题组<sup>[53]</sup>通过在自制的傅里叶变换静电线性离子阱(FT-ELIT)上获得的谱线宽度测量了四烷基铵阳离子、血管紧张素 II、利血平的 CCS,结果发现,虽然 ELIT 中捕获的离子表现出与时间相关的动能,但单次碰撞仍将通过去相、解离或弹射出阱使小质量离子从相干离子包中退相干,从而应用高能硬球碰撞模型<sup>[28]</sup>建立瞬态信号衰减与离子 CCS 的联系,通过与“CRAFTI”相似的方法,利用傅里叶变换将时域信号转换为频域后,使用频谱半峰宽计算离子 CCS。值得注意的是,此时离子速度为离子运动路径中的平均速度  $\bar{v}$ ,可由式(12)计算得出:

$$\bar{v} = \text{path}_{\text{length}}(KE) \cdot f_0 \quad (12)$$

式中,  $f_0$  为离子长期频率。

Williams 实验室<sup>[54]</sup>将电荷检测质谱仪(CDMS)用于 CCS 测量,通过使用相似质量和已知截面的离子校准能量损失来确定离子的碰撞截面,利用离子运动频率变化与离子能量损失的联系测量离子与缓冲气体碰撞造成的能量损失,成功测量了与牛血红蛋白具有相似质量的

离子 CCS。

以上研究证明了在 ELIT 中实现 CCS 测量的可能性,但离子 CCS 测量也会依赖于能量损失等其他条件。

## 6 不同离子阱质谱测量离子碰撞截面积的比较

基于离子阱质谱测量离子碰撞截面积的方法比较列于表 2。多数离子阱质谱仪中离

子与缓冲气体碰撞的概率较低,即使发生碰撞,受主要影响的为离子包,离子本身的构象基本不变,因此可同时实现离子的 MS/MS 反应和离子 CCS 测量。但目前发展的测量方法不足以满足测量需求,离子阱质谱无法同时实现多个离子 CCS 的测量,且无法测量同分异构体的 CCS,测量方法基本建立在相对测量的前提下,得到的结果需要校准,而且受气压影响较大。

表 2 基于离子阱质谱测量离子碰撞截面积方法的比较

Table 2 Comparison of CCS measurement methods based on ion trap mass spectrometry

离子阱类型 Ion trap	工作气压 Pressure/Pa	碰撞模型 Collision model	优点 Merit	缺点 Demerit	分辨率 Resolution	测量类型 Measuring type
FT-ICR	$10^{-8} \sim 10^{-4}$	高能硬球碰撞模型	可测量大质量分子; 离子碰撞截面积 不受碰撞影响	对气压敏感	与 IMS 相当	相对测量, 需要校准
Orbitrap	$10^{-9} \sim 10^{-8}$	高能硬球碰撞模型	可测量大质量分子; 无需修改现有 实验条件	单个离子 构象测量	与 IMS 相当	相对测量, 需要校准
QIT	$10^{-3} \sim 10$	混合碰撞模型	便携;简易	分辨率较低	约 200 <sup>[52]</sup>	—
FT-ELIT	$10^{-6} \sim 10^{-5}$	高能硬球碰撞模型	低成本;高性能	单个离子 构象测量	与 IMS 相当	相对测量, 需要校准
IMS	$>10^2$	Langevin 模型	能够分离同分异构 体并测量 CCS;高分 辨率;高灵敏度	多次碰撞离子 构象变化	250~1 000 <sup>[17, 55]</sup>	绝对测量

## 7 总结与展望

近年来,通过质谱实现离子 CCS 测量发展迅速,利用 FT-ICR 质谱仪发展了 CARFTI、峰宽校正、峰形拟合等频域方法,以及时域的衰减曲线拟合方法、利用希尔伯特变换和短时傅里叶变换进行时频分析的方法,实现了更大质量离子 CCS 的测量。同时,开发了在 Orbitrap、ELIT、QIT 中测量离子 CCS 的方法,满足了日益增长的分子结构解析需求,逐渐成为测量 CCS 的重要方法。但目前 CCS 的测量分辨率仍需提高;空间电荷效应、非线性场效应等因素对离子运动衰减的影响仍需改善;检测器等硬件设备的工作性能仍需提高。

## 参考文献:

- [1] NICHOLLS A, SHARP K A, HONIG B. Protein folding and association: insights from the interfacial and thermodynamic properties of hydrocarbons[J]. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 1991, 11(4): 281-296.
- [2] PERUTZ M F. Structural revolution[J]. *Nature*, 1991, 353(6 342): 311.
- [3] MAY J C, MORRIS C B, MCLEAN J A. Ion mobility collision cross section compendium[J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(2): 1 032-1 044.
- [4] HARRIS G A, GRAF S, KNOCHENMUSS R, FERNÁNDEZ F M. Coupling laser ablation/desorption electrospray ionization to atmospheric

- pressure drift tube ion mobility spectrometry for the screening of antimalarial drug quality[J]. *Analyst*, 2012, 137(13): 3 039-3 044.
- [5] GILES K, PRINGLE S D, WORTHINGTON K R, LITTLE D, WILDGOOSE J L, BATEMAN R H. Applications of a travelling wave-based radio-frequency-only stacked ring ion guide[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2004, 18(20): 2 401-2 414.
- [6] SHVARTSBURG A A, SMITH R D. Optimum waveforms for differential ion mobility spectrometry (FAIMS)[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2008, 19(9): 1 286-1 295.
- [7] 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.
- [8] RÄSÄNEN R M, HÄKANSSON M, VILJANEN M. Differentiation of air samples with and without microbial volatile organic compounds by aspiration ion mobility spectrometry and semiconductor sensors[J]. *Building and Environment*, 2010, 45(10): 2 184-2 191.
- [9] SACRISTAN E, SOLIS A A. A swept-field aspiration condenser as an ion-mobility spectrometer [J]. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 1998, 47(3): 769-775.
- [10] VIDAL-DE-MIGUEL G, MACÍA M, CUEVAS J. Transversal modulation ion mobility spectrometry (TM-IMS), a new mobility filter overcoming turbulence related limitations[J]. *Analytical Chemistry*, 2012, 84(18): 7 831-7 837.
- [11] KURULUGAMA R T, NACHTIGALL F M, LEE S, VALENTINE S J, CLEMMER D E. Overtone mobility spectrometry: Part 1. experimental observations[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2009, 20(5): 729-737.
- [12] MÄKINEN M, NOUSIAINEN M, SILLANPÄÄ M. Ion spectrometric detection technologies for ultra-traces of explosives: a review[J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2011, 30(5): 940-973.
- [13] MÁRQUEZ-SILLERO I, AGUILERA-HERRADOR E, CÁRDENAS S, VALCÁRCEL M. Ion-mobility spectrometry for environmental analysis [J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2011, 30(5): 677-690.
- [14] PERL T, CARSTENS E, HIRN A, QUINTEL M, VAUTZ W, NOLTE J, JÜNGER M. Determination of serum propofol concentrations by breath analysis using ion mobility spectrometry[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2009(6): 822-827.
- [15] CLEMMER D E, JARROLD M F. Ion mobility measurements and their applications to clusters and biomolecules[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 1997, 32(6): 577-592.
- [16] SORRIBES-SORIANO A, de LA GUARDIA M, ESTEVE-TURRILLAS F A, ARMENTA S. Trace analysis by ion mobility spectrometry: from conventional to smart sample preconcentration methods. A review[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2018, 1 026: 37-50.
- [17] KANU A B, DWIVEDI P, TAM M, MATZ L, HILL H H. Ion mobility-mass spectrometry[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2008, 43(1): 1-22.
- [18] MAY J C, MCLEAN J A. Ion mobility-mass spectrometry: time-dispersive instrumentation [J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(3): 1 422-1 436.
- [19] ERLER A, RIEBE D, BEITZ T, LÖHMANNSRÖBEN H G, GROTHUSHEITKAMP D, KUNZ T, METHNER F J. Characterization of volatile metabolites formed by molds on barley by mass and ion mobility spectrometry[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2020, 55(5): e4501.
- [20] JIN L, BARRAN P E, DEAKIN J A, LYON M, UHRÍN D. Conformation of glycosaminoglycans by ion mobility mass spectrometry and molecular modelling[J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2005, 7(19): 3 464-3 471.
- [21] SCARFF C A, PATEL V J, THALASSINOS K, SCRIVENS J H. Probing hemoglobin structure by means of traveling-wave ion mobility mass spectrometry[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2009, 20(4): 625-631.
- [22] BORNSCHEIN R E, HYUNG S J, RUOTOLO B T. Ion mobility-mass spectrometry reveals conformational changes in charge reduced multiprotein complexes[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2011, 22(12): 2 211-2 221.

- ety for Mass Spectrometry, 2011, 22(10): 1 690.
- [23] FASCIOTTI M, SOUZA G H M F, ASTARITA G, COSTA I C R, MONTEIRO T V C, TEIXEIRA C M L L, EBERLIN M N, SARPAL A S. Investigating the potential of ion mobility-mass spectrometry for microalgae biomass characterization[J]. Analytical Chemistry, 2019, 91(14): 9 266-9 276.
- [24] WOBSCHELL D, GRAHAM J R, MALONE D P. Ion cyclotron resonance and the determination of collision cross sections[J]. Physical Review, 1963, 131(4): 1 565-1 571.
- [25] LANGEVIN P. A fundamental formula of kinetic theory[J]. Annales De Chimie Et De Physique, 1905, 5: 245-288.
- [26] GUAN S, LI G Z, MARSHALL A G. Effect of ion-neutral collision mechanism on the trapped-ion equation of motion; a new mass spectral line shape for high-mass trapped ions[J]. International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes, 1997(167/168): 185-193.
- [27] JIAO C Q, RANATUNGA D R A, VAUGHN W E, FREISER B S. A pulsed-leak valve for use with ion trapping mass spectrometers[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 1996, 7(1): 118-122.
- [28] GUO D, XIN Y, LI D, XU W. Collision cross section measurements for biomolecules within a high-resolution FT-ICR cell; theory[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2015, 17(14): 9 060-9 067.
- [29] FORNELLI L, DURBIN K R, FELLERS R T, EARLY B P, KELLEHER N L. Advancing top-down analysis of the human proteome using a benchtop quadrupole-orbitrap mass spectrometer [J]. Journal of Proteome Research, 2017, 16 (2): 609-618.
- [30] YANG F, JONES C A, DEARDEN D V. Effects of kinetic energy and collision gas on measurement of cross sections by Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry [J]. International Journal of Mass Spectrometry, 2015, 378: 143-150.
- [31] GUO D, WANG Y, XIONG X, ZHANG H, ZHANG X, YUAN T, FANG X, XU W. Space charge induced nonlinear effects in quadrupole ion traps[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2014, 25(3): 498-508.
- [32] WOBSCHELL D, FLUEGGE R A, GRAHAM J R. Collision cross sections of hydrogen and other ions as determined by ion cyclotron resonance [J]. The Journal of Chemical Physics, 1967, 47 (10): 4 091-4 094.
- [33] MARSHALL A G, COMISAROW M B, PARI-SOD G. Relaxation and spectral line shape in Fourier transform ion resonance spectroscopy [J]. The Journal of Chemical Physics, 1979, 71 (11): 4 434-4 444.
- [34] YANG F, VOELKEL J E, DEARDEN D V. Collision cross sectional areas from analysis of fourier transform ion cyclotron resonance line width; a new method for characterizing molecular structure [J]. Analytical Chemistry, 2012, 84 (11): 4 851-4 857.
- [35] ANUPRIYA, JONES C A, DEARDEN D V. Collision cross sections for 20 protonated amino acids; Fourier transform ion cyclotron resonance and ion mobility results[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2016, 27 (8): 1 366-1 375.
- [36] POPE B L, JOAQUIN D, HICKEY J T, MISMASH N, HERAVI T, SHRESTHA J, ARSLANIAN A J, ANUPRIYA, MORTENSEN D N, DEARDEN D V. Multi-CRAFTI: relative collision cross sections from Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometric line width measurements[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2022, 33(1): 131-140.
- [37] JIANG T, CHEN Y, MAO L, MARSHALL A G, XU W. Extracting biomolecule collision cross sections from the high-resolution FT-ICR mass spectral linewidths[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2016, 18(2): 713-717.
- [38] TANG Y, LI D, CAO D, XU W. Extracting biomolecule collision cross sections from FT-ICR mass spectral line shape[J]. Talanta, 2019, 205: 120 093.
- [39] MAO L, CHEN Y, XIN Y, CHEN Y, ZHENG L, KAISER N K, MARSHALL A G, XU W. Collision cross section measurements for biomolecules within a high-resolution Fourier transform ion cyclotron resonance cell[J]. Analytical

- Chemistry, 2015, 87(8): 4 072-4 075.
- [40] COMISAROW M B, MELKA J D. Error estimates for finite zero-filling in Fourier transform spectrometry[J]. Analytical Chemistry, 1979, 51(13): 2 198-2 203.
- [41] LI D, TANG Y, FEI W, JIANG T, XU W. Time-frequency analysis of Fourier transform mass spectrometry data by the hilbert transform-based time-domain method[J]. International Journal of Mass Spectrometry, 2020, 457: 116 432.
- [42] HU M, ZHANG L, HE S, XU C, SHI Q. Collision cross section (CCS) measurement by ion cyclotron resonance mass spectrometry with short-time Fourier transform[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2018, 32(9): 751-761.
- [43] SCIGELOVA M, MAKAROV A. Orbitrap mass analyzer-overview and applications in proteomics [J]. Proteomics, 2006, 6(S2): 16-21.
- [44] BAIDOO E E K, TEIXEIRA B V. Mass spectrometry-based microbial metabolomics: techniques, analysis, and applications[J]. Microbial Metabolomics, 2019, 1 859: 11-69.
- [45] MAKAROV A, DENISOV E. Dynamics of ions of intact proteins in the Orbitrap mass analyzer [J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2009, 20(8): 1 486-1 495.
- [46] AIZIKOV K, GRINFELD D, DAMOC E, MAKAROV A. Putting scattering to the right use-discrimination of ionic species of different sizes by the decay rate in FTM acknowledgements [C]. Proceedings of the 62nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Baltimore, United States, 2014.
- [47] SANDERS J D, GRINFELD D, AIZIKOV K, MAKAROV A, HOLDEN D D, BRODBELT J S. Determination of collision cross-sections of protein ions in an Orbitrap mass analyzer[J]. Analytical Chemistry, 2018, 90(9): 5 896-5 902.
- [48] HE M, GUO D, FENG Y, XIONG X, ZHANG H, FANG X, XU W. Realistic modeling of ion-neutral collisions in quadrupole ion traps[J]. Journal of Mass Spectrometry, 2015, 50(1): 95-102.
- [49] HE M, GUO D, CHEN Y, XIONG X, FANG X, XU W. Ion collision crosssection measurements in quadrupole ion traps using a time-frequency analysis method[J]. Analyst, 2014, 139(23): 6 144-6 153.
- [50] JIANG T, HE M, GUO D, ZHAI Y, XU W. Ion collision cross section analyses in quadrupole ion traps using the filter diagonalization method: a theoretical study[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2016, 18(17): 12 058-12 064.
- [51] XIONG C, LIU H, LIU C, XUE J, ZHAN L, NIE Z. Mass, size, and density measurements of microparticles in a quadrupole ion trap[J]. Analytical Chemistry, 2019, 91(21): 13 508-13 513.
- [52] FAN J, LIAN P, LI M, LIU X, ZHOU X, OUYANG Z. Ion mobility separation using a Dual-LIT miniature mass spectrometer[J]. Analytical Chemistry, 2020, 92(3): 2 573-2 579.
- [53] DZIEKONSKI E T, JOHNSON J T, LEE K W, MCLUCKEY S A. Determination of collision cross sections using a Fourier transform electrostatic linear ion trap mass spectrometer[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2018, 29(2): 242-250.
- [54] ELLIOTT A G, HARPER C C, LIN H W, SUSAN A C, XIA Z, WILLIAMS E R. Simultaneous measurements of mass and collisional cross-section of single ions with charge detection mass spectrometry[J]. Analytical Chemistry, 2017, 89(14): 7 701-7 708.
- [55] RICHARDSON K, LANGRIDGE D, DIXIT S M, RUOTOLO B T. An improved calibration approach for traveling wave ion mobility spectrometry: robust, high-precision collision cross sections[J]. Analytical Chemistry, 2021, 93(7): 3 542-3 550.

(收稿日期:2022-03-01;修回日期:2022-04-24)