

# U型迁移谱分析器中调控漂移气体组分的效果研究

曾国峯, 张小强, 郭康, 孙文剑

(岛津分析技术研发(上海)有限公司, 上海 201206)

**摘要:** 离子迁移谱-质谱联用技术已经逐渐成为对复杂混合物进行源后分离、分析的重要手段。在离子迁移谱中, 漂移气体的选择或组分配比( $N_2$ 、He、 $CO_2$  等)通常会对不同类别化合物的分离度以及不同质量范围的离子通率产生影响。U型迁移谱分析器(UMA)是一种基于逆流迁移谱分析方法的独特离子迁移谱装置, 特定迁移率离子可以在电场和气流的作用下得到精确分选。UMA具有独立的漂移气体快速进入及脱离通道, 可以实时有效地完成精确调节漂移气体组分的任务。本工作研究了在UMA中使用多种漂移气体种类及不同成分比对系统灵敏度、分离能力以及分析速度的影响, 同时探讨了在单次采集过程中动态调整气体成分的可能性和优势。

**关键词:** 离子迁移谱; U型迁移谱分析器(UMA); 漂移气体组分; 精准调控; 分辨率; 灵敏度

**中图分类号:** O657.63 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-2997(2022)05-0670-09

**doi:** 10.7538/zpxb.2022.0111

## Effect of Precise Control of Drift Gas Composition for a U-shaped Mobility Analyzer

TSENG Kuo-feng, ZHANG Xiao-qiang, GUO Kang, SUN Wen-jian

(Shimadzu Research Laboratory (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 201206, China)

**Abstract:** Ion mobility coupling with mass spectrometer has become an important tool for analysis of complex mixtures. Generally, the type and composition of drift gas (e.g.,  $N_2$ , He,  $CO_2$ ) in an ion mobility spectrometer will impact on the separation of different types of analytes and transmission of ions with a wide mass range. U-shaped mobility analyzer (UMA) is a unique type of mobility device based on counter-flow mobility principle, and it can sort specific types of ions with high mobility resolving power under the co-effect of electric field and gas flow. UMA has independent drift gas channels which allows the drift gas in and out with high speed and accurate control, hence the on-line adjustment of the gas composition becomes possible. The effects of changing drift gas composition on sensitivity, separation capability and analysis speed were examined in this study. From the preliminary results, when using a mixture of drift gas, the mobility peak position (drift field strength) linearly correlated with the gas composition and met the predication of the Blanc's law. With the constant drift gas velocity, the

mobility resolution from He is lower than those from the heavier drift gas ( $N_2$  or  $CO_2$ ) based on our theory, but the ion transmission is much higher (better RF confinement in He) and the separation time can also be reduced. On the other hand, if keeping the peak position constant (adjusting drift gas velocity for different gas), the resolution from He can even theoretically surpass that from  $N_2$  or  $CO_2$  with the expense of sensitivity reduction. Therefore, optimum and balanced results for different applications (e. g. better separation for isomer analysis in  $N_2$  or  $CO_2$  with doping a specific ratio of He, fast and high sensitivity data acquisition for DDA or DIA operation in pure He) can be achieved by adjusting the drift gas composition. Finally, the possibility and advantages of dynamically controlling the gas composition were discussed, which may provide new perspectives for coupling with LC separation of very complex samples.

**Key words:** ion mobility; U-shaped mobility analyzer (UMA); drift gas composition; precise control; resolution; sensitivity

离子迁移谱 (ion mobility spectrometry, IMS) 又称离子淌度谱, 是一类依据气相离子碰撞截面 (collision cross section, CCS) 大小进行分离的手段, 其与质谱联用有一定的正交性, 同时二者在分析时间上也较匹配。近些年, 离子迁移谱仪器的研究取得了长足发展, 基于不同原理的离子迁移谱仪不断涌现, 推动了离子迁移谱-质谱 (IM-MS) 联用仪在各领域应用的快速拓展。

从核心原理上, 离子迁移谱仪可分为低场迁移谱仪和差分迁移谱仪 2 种类型。对于低场迁移谱仪来说, 其特点是离子在较低电场作用下呈宏观匀速运动状态, 基本满足  $v=KE$  的条件 (其中,  $v$  为离子运动速度,  $K$  为离子迁移率,  $E$  为电场强度)。依据工作原理, 低场迁移谱通常可分为漂移管迁移谱 (drift tube ion mobility spectrometer, DT-IMS)<sup>[1]</sup>、行波迁移谱 (travelling wave ion mobility spectrometer, TW-IMS)<sup>[2-3]</sup>、捕集离子迁移谱 (trapped ion mobility spectrometer, TIMS)<sup>[4]</sup>、U 型迁移谱分析器 (U-shaped mobility analyzer, UMA)<sup>[5]</sup> 等。其中, DT-IMS 结构简单, 可以准确测量 CCS, 但分辨率相对较低, 只能通过增加仪器长度提高分辨率; TW-IMS 容易形成较长的迁移距离 (甚至形成环形结构进行多圈分离), 从而获得更高的分辨率, 但因迁移电压以行波方式变化, CCS 校准较复杂, 相同迁移距离的分辨率也较低; TIMS 弥补了上述 2 类仪器的不足, 通过利用来自离子源方向的高速气流与相反方向直流

电场的共同作用, 增加离子的等效迁移距离, 可以在很小的体积内获得较高的分辨率, 同时也便于 CCS 校准; UMA 是一类较新的迁移谱装置, 其基本原理是基于高速气流与电场的共同作用, 但离子运行于垂直仪器离子主轴的 2 条平行离子通道中, 利用 2 条通道中不同场强直流电场的作用, 筛选出具有特定迁移率的离子, 因此, 该类仪器适合目标物筛选, 同时也可进行扫描分析。

与许多分析化学仪器类似, 灵敏度和分辨率是决定离子迁移谱性能的 2 个重要指标。对于灵敏度而言, 为了减少离子在径向的扩散损失, 可以考虑用射频电场在离子路径的全部或部分区域进行束缚。在几百 Pa 的中压区域, 射频电场的束缚作用非常有效, 但同时也带来了较严重的质量歧视、射频诱导解离作用以及离子加热等问题<sup>[6]</sup>, 即使在调整射频幅值或频率的情况下也难以兼顾不同质量段离子的通过率。对于分辨率而言, 可以通过加长迁移距离、增加迁移电压等方法提高分辨率, 但增加了分析时间和放电风险。除此以外, 有研究者尝试在不同的迁移谱仪器中改变漂移气体的种类甚至配比, 能够进一步提高不同分析物离子的通过率和分离能力<sup>[7-12]</sup>。

在改变漂移气体种类和配比方面, Karpas 等<sup>[7]</sup>从漂移气体的分子质量和极化率等参数角度探讨 CCS 的变化, 尤其对多组分分析物离子由于漂移气体发生改变而放大相互作用势 (interaction potential) 的差异进行了研究, 给出了改变漂移气提升分离度的理论基础; Ruo-

tolo 等<sup>[8]</sup>在 DT-IMS 中使用  $N_2$ 、He 等不同气体分离多肽时观测到不同的峰容量及分离效率,同时也观测到小质量离子通率随漂移气分子质量增大而下降的趋势;Asbury 等<sup>[9]</sup>在 DT-IMS 中使用  $N_2$ 、Ar 等不同气体分离卤苯胺时观测到双峰分辨率的变化,甚至漂移时间的反转;Howdle 等<sup>[10]</sup>和 Davidson 等<sup>[11]</sup>在 TW-IMS 中通过改变漂移气体组分获得了灵敏度和双峰分离度的最优平衡;Naylor 等<sup>[12]</sup>验证了计算样品离子在混合漂移气中迁移率的 Blanc 定律对 DT-IMS 及 TIMS 的有效性,从而为改变漂移气体组分的同时仍可以准确测量 CCS 值奠定了实验基础。

由于 UMA 具有独立的漂移气体进气系统,且漂移气体能够迅速进入和离开,使得随时进行漂移气体种类及配比的精准调节成为可能。本工作将主要聚焦使用多种常见漂移气体( $N_2$ 、He 和  $CO_2$ )对 UMA 灵敏度、特定离子分离能力以及分析速度进行提升和表征。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与装置

LCMS-8040 三重四极杆-液相色谱-质谱联用仪:日本 Shimadzu 公司产品,配有电喷雾离子源;UMA 迁移谱分析器:由岛津公司研发,配有与 LCMS-8040 相对应的离子导引装置;

EVSA50 真空泵:日本 EBARA 公司产品;气体质量流量控制器:荷兰 Bronkhorst 公司产品。

### 1.2 主要材料与试剂

四乙基氯化铵(CAS:56-34-8)、四丙基溴化铵(CAS:1941-30-6)、四丁基氯化铵(CAS:1112-67-0)、四己基碘化铵(CAS:2138-24-1)、四正辛基溴化铵(CAS:14866-33-2)等季铵盐系列化合物均为分析纯;拉莫三嗪(商品编号:CFEQ-4-533251-0001,纯度为 98%),罗格列酮(商品编号:CFFC-R0106-200mg,色谱纯),甲醇、乙腈、甲酸等(色谱纯);均购自上海安谱实验科技股份有限公司。

### 1.3 实验条件

本工作中所有化合物的电离均使用电喷雾离子源(电压+4.5 kV,流速  $50 \mu\text{L}/\text{min}$ )。电离产生的离子通过加热至  $250^\circ\text{C}$  的毛细管进入第一离子导引装置,之后离子偏转  $90^\circ$ ,从与离子光轴正交方向进入 UMA 迁移谱分析器,其真空度介于  $100\sim 350 \text{ Pa}$  之间,具体真空值可根据实验需要灵活设置。

UMA 离子迁移谱分析器与 LCMS-8040 三重四极杆质量分析器联用装置示于图 1。UMA 迁移谱分析器由 2 个平行的离子通道(CH1 和 CH2)组成,各通道内提供直流电场在轴向上驱动离子,并施加射频电场在径向上束缚离子。2 个通道的前端引入漂移气体,其中

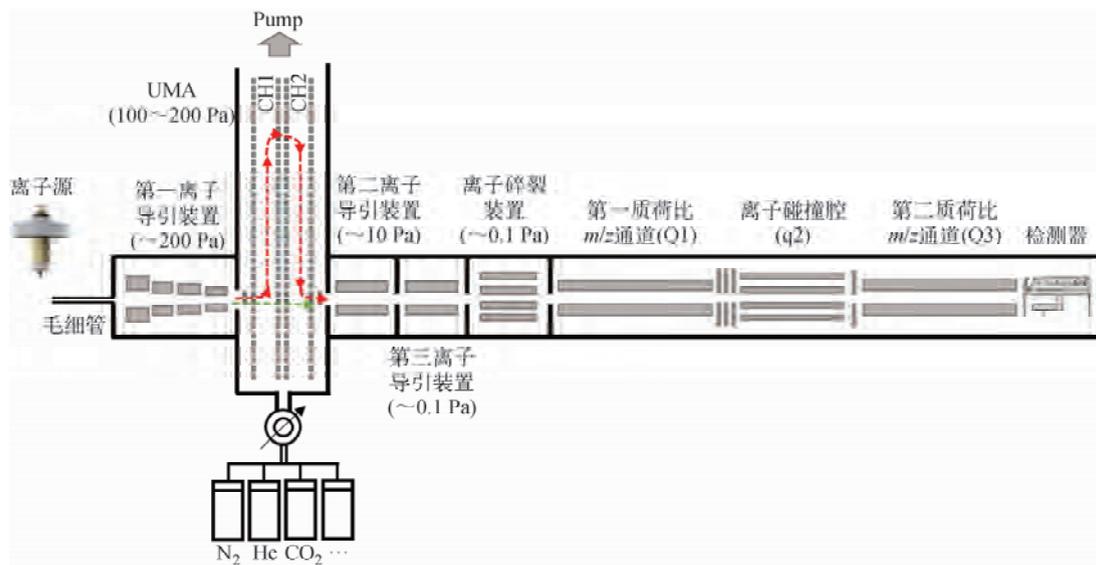


图 1 UMA 离子迁移谱分析器与 LCMS-8040 三重四极杆质量分析器联用装置

Fig. 1 A schematic diagram for a U-shaped mobility analyzer (UMA) coupled with LCMS-8040

气体种类(如  $N_2$ 、He、 $CO_2$  等)及其配比可通过质量流量控制器精确调节;2个通道的后端外接真空泵以调节 UMA 真空度。2个通道的气体动力学条件、气流的方向和速度均相同。UMA 有2种主要的分析模式:过滤模式(filter-scan mode)和捕集模式(trap-scan mode)。在过滤模式下,UMA 通过扫描 CH1 和 CH2 的电场强度可以允许特定碰撞截面范围的离子依次通过而形成离子迁移谱,即在特定直流电场和高速漂移气体的影响下,特定 CCS 范围内的离子会沿着图 1 中所示的红色箭头方向到达 CH1 的出口附近,然后以 U 型路径掉头进入 CH2 进行传输,并最终离开 UMA 进入到下一级离子导引装置中。在捕集模式下,UMA 将连续进入的离子暂时捕获于 CH1 中,然后一次性转移到 CH2 中,并改变其中的电场强度,按照迁移率从高到低的顺序洗脱、释放离子,形成离子迁移谱。上述 2 种分析模式可以分别类比于四极杆质量过滤器和离子阱质量分析器。此外,若不需要 UMA 进行迁移谱分析时,可通过调节电场使离子不经过 U 型转弯而直接通过 UMA (through mode),以保证进行一般质谱分析时不会过多地损失离子。本工作通过 UMA 迁移谱分析器的离子经由第二离子导引装置进入三重四极杆质量分析器,其中 Q1 和 Q2 设为全通,Q3 设为 SIM 模式,检测器接收并检测离子。

#### 1.4 实验溶液配制

**标准溶液配制:**分别称取适量的季铵盐系列化合物,加入含 0.1% 甲酸的乙腈水溶液(7:3,V/V),配制含 2  $\mu\text{g/L}$  季铵盐系列化合物作为本实验所用标准溶液。

**样品溶液配制:**将适量的拉莫三嗪及罗格列酮溶于甲醇-水-甲酸混合溶液(49.5:49.5:1,V/V),配制成 0.2 mg/L 拉莫三嗪及罗格列酮混合溶液。

## 2 结果与讨论

### 2.1 UMA 在不同漂移气体下性能特点的理论分析

在漂移管离子迁移谱中,离子迁移率可由 Mason-Schamp 方程描述<sup>[1]</sup>:

$$K = \left( \frac{3q}{16N} \right) \sqrt{\frac{2\pi}{k_B T}} \sqrt{\frac{m+M}{mM}} \left( \frac{1}{\Omega} \right) \quad (1)$$

其中, $N$ 、 $T$ 、 $m$  分别为漂移气体的分子数密度、热力学温度和分子质量, $k_B$  为玻尔兹曼常数, $M$ 、 $q$ 、 $\Omega$  和  $K$  分别为待测离子的分子质量、电荷数、碰撞截面和迁移率。可见,迁移率  $K$  与碰撞截面  $\Omega$  成反比。若考虑使用不同漂移气体,其分子质量、极化率(polarizability)、离子和漂移气的交互作用势(interaction potential)、离子和漂移气之间的碰撞模式是否弹性,以及碰撞过程是否存在长程有效交互作用力等因素均会影响离子迁移率。通常来说,大分子质量漂移气体与目标离子的约化质量越大,其散射效应越明显<sup>[13-14]</sup>。比如,约化质量越大(如  $CO_2$  作为漂移气体),往往其对应的离子迁移率  $K$  越小。对于常用的漂移气体,如 He、 $N_2$  及  $CO_2$ ,理论上,离子迁移率大小关系为  $K_{He} > K_{N_2} > K_{CO_2}$ 。

UMA 的迁移谱过滤模式<sup>[5]</sup>仅允许具有特定碰撞截面的离子在特定时间(即对应于特定电场值)通过 U 型迁移率分析器。根据文献<sup>[5]</sup>,其迁移谱峰的单峰分辨率为:

$$R = \frac{v_g}{\sqrt{dE^2 K^2 + \frac{16 \ln 2 \cdot k_B T}{q} K^{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{\beta}{2L_2}}}} \quad (2)$$

其中, $v_g$  为漂移气的速度, $dE = E_2 - E_1$  为离子通道 CH1 和 CH2 的电场强度差, $\beta$  为 CH2 的电场扫速, $L_2$  为 CH2 的长度。一般情况下,UMA 分辨率与离子通率负相关,而分辨率(或与之对应的离子通率)与  $dE$ 、 $\beta$  等参数有关。因此,选择合适的参数得到预期的分辨率及离子通率。另外,分辨率与  $K$  值负相关,选择不同的漂移气体会影响预期的分辨率。与常见的  $N_2$  作为漂移气体相比,使用 He 会使离子迁移率增加,从而导致单峰分辨率降低;反之,使用  $CO_2$  作为漂移气体将使离子迁移率降低,导致单峰分辨率提高。

还需注意的是,UMA 装置中的 2 个离子通道利用 1 个射频电源驱动的射频电场轴向束缚目标离子,其具有可调节的工作频率(0.7~1.0 MHz)及射频电压值(0~350 V<sub>pp</sub>)。使用不同组分的漂移气体会影响射频电场的离子束缚能力<sup>[15]</sup>,即径向有效势垒(effective potential barrier);与真空环境相比,该有效势垒多了

1个系数 $\gamma$ ,其与射频频率 $\omega$ 及离子碰撞弛豫时间 $\tau$ 的乘积有关,即 $\gamma = \frac{\omega^2 \tau^2}{1 + \omega^2 \tau^2}$ , $\tau \simeq \frac{m}{ze}K$ 。在相同射频电场条件下,使用不同的漂移气体,其相对应的离子碰撞弛豫时间随迁移率 $K$ 而改变,射频电场所提供的离子束缚能力也随之改变。与 $N_2$ 相比,He与离子间的散射效应小且射频有效束缚能力高( $\gamma$ 值较高),故仅需较低的射频电压即可获得较高的通过率,同时也降低了UMA的放电风险以及分析物离子发生解离的几率。若使用 $CO_2$ 作为漂移气体,射频有效束缚能力较低( $\gamma$ 值较低),使其通过率降低,故需提高射频电压以束缚离子通过。而且,使用 $CO_2$ 作为漂移气体时,其出峰位置的直流电场强度(即与气流平衡的直流电场强度)也会增加,所以在提高扫描电场及射频电压时需考虑UMA的放电风险。

## 2.2 $N_2$ -He混合气及其配比对低质量离子灵敏度及分辨率的影响

本实验使用 $N_2$ -He混合气作为UMA漂移气体,研究不同气体摩尔占比对低分子质量季铵盐迁移率的影响。使漂移气体引入UMA的总流量固定为1 L/min,优化UMA工作气压为280 Pa,设置为过滤模式,其电场扫描速为每秒1 V/mm。

四乙基氯化铵(tetraethylammonium chloride,  $m/z$  130.2)及四丙基溴化铵(tetrapropylammonium bromide,  $m/z$  186.3)2种季铵盐在不同 $N_2$ -He摩尔占比漂移气体下的迁移谱

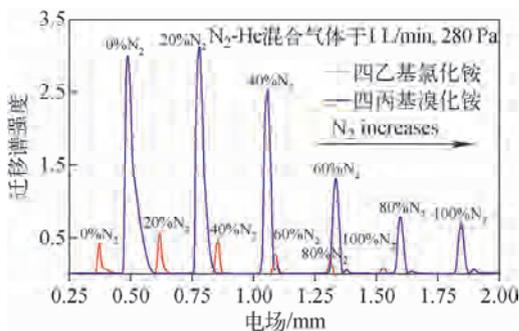


图2 四乙基氯化铵及四丙基溴化铵在不同 $N_2$ -He摩尔占比的迁移谱图

Fig. 2 Ion mobility spectrum of tetraethyl ammonium chloride and tetrapropyl ammonium bromide at different  $N_2$ -He molar ratios

图示于图2。迁移谱峰拖尾现象因离子增多、空间电荷效应增加而多发生在高He摩尔占比(100%及80%)情况下,提高He流量可改善拖尾现象,但灵敏度降低。上述2种季铵盐的迁移谱电场扫描出峰位置及相对灵敏度随 $N_2$ 摩尔占比的变化关系示于图3。随着He摩尔占比增加(即 $N_2$ 占比降低),2种季铵盐离子的迁移谱峰位均呈线性降低趋势,其线性回归系数 $R^2$ 接近1。在UMA中,迁移谱峰位(电场强度)即对应归一化迁移率的倒数( $1/K_0$ )<sup>[5]</sup>。这表明在 $N_2$ -He混合气体情况下,离子迁移峰位变化可以较好地满足Blanc定律<sup>[16]</sup>,即混合气体中离子迁移率的倒数为各摩尔占比气体下迁移率倒数的线性叠加,以上可为UMA精确测定混合气体中目标化合物的CCS提供保证。此外,虽然迁移谱峰位整体前移会使UMA装置峰容量降低,但在相同条件下,四乙基氯化铵及四丙基溴化铵的相对灵敏度随He摩尔占比增加而提升。比如,在 $N_2$ 及He摩尔比为20:80的情况下,四乙基氯化铵及四丙基溴化铵的相对灵敏度可分别最大提升6.2倍及4.4倍;但由于离子数增加带来的空间电荷效应,离子束在UMA中被展宽,所以迁移谱峰会呈现一定的拖尾现象,示于图2。如前所述,低质荷比离子与低质量He有效碰撞时,离子的散射效应降低,而射频有效束缚能力提高。故增加

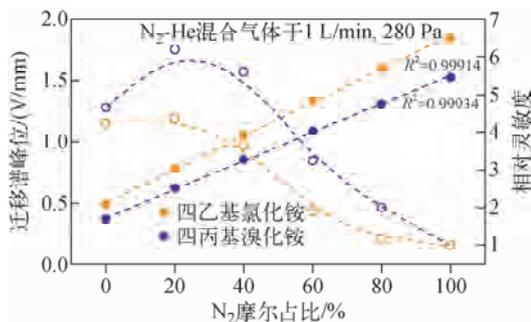


图3 四乙基氯化铵及四丙基溴化铵的迁移谱电场扫描出峰位置(左,实线圆)及相对灵敏度随 $N_2$ 摩尔占比的变化关系(右,空心圆)

Fig. 3 Electric field scanning peak positions of tetraethyl ammonium chloride and tetrapropyl ammonium bromide (left, solid circle), relationship between relative sensitivity and molar ratio of  $N_2$  (right, hollow circle)

He 摩尔占比,同时适度降低 UMA 通道内的射频束缚电压,可有效地提高低质荷比离子的传输效率,为解决离子迁移谱装置中低质量歧视和射频诱导解离、以及射频对离子的加热问题提供思路。

本实验用离子迁移谱单峰分辨率(峰位除以半高峰宽)表征仪器分辨率,双峰分辨率(两峰位差除以平均半高峰宽)表征该仪器对某 2 种化合物的分离能力。四乙基氯化铵( $m/z$  130.2)及四丙基溴化铵( $m/z$  186.3)在不同  $N_2$  摩尔占比的离子迁移谱单峰分辨率及双峰分辨率示于图 4。随着具有较低极化率 He 摩尔占比的增加,2 种季铵盐的迁移谱出峰位置均提前,且两者迁移谱半高峰宽基本保持不变,最终使单峰分辨率降低。因 2 种季铵盐离子的迁移谱出峰位置随 He 摩尔占比增加而线性降低,使两者间的双峰分辨率与各自单峰分辨率变化趋势大致相同,但在整个比例区间上还存在部分不同,这可能是 2 种离子与 He 分子之间产生诱导偶极矩作用差异造成的。

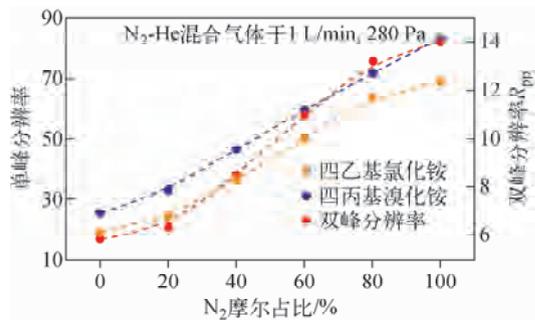


图 4 四乙基氯化铵及四丙基溴化铵在不同  $N_2$  摩尔占比的离子迁移谱单峰(左)及双峰(右)分辨率

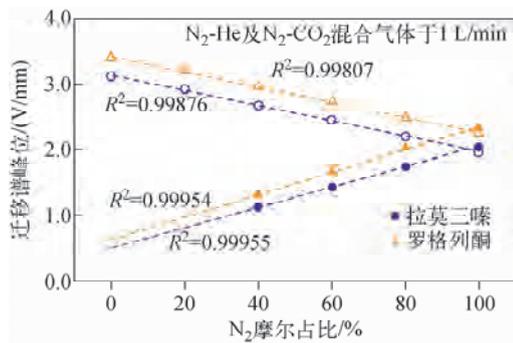
Fig. 4 Single peak (left) and double peak (right) resolutions of ion mobility spectra of tetraethyl ammonium chloride and tetrapropyl ammonium bromide at different molar ratios of  $N_2$

### 2.3 不同气体组分对 UMA 灵敏度、分辨率以及分析速度的影响

本实验使用  $N_2$ -He 及  $N_2$ - $CO_2$  混合气体作为拉莫三嗪( $m/z$  256)及罗格列酮( $m/z$  358)的漂移气体,研究不同气体组分及其摩尔占比对 UMA 灵敏度、分辨率以及分析速度的影响。UMA 迁移谱分析器设置为过滤模式。2 种混

合气体系统中,UMA 均在优化的气压范围内工作,电场扫速均为每秒 2 V/mm。

在上述 2 种混合气体系统下,迁移谱中拉莫三嗪及罗格列酮的出峰位置与  $N_2$  摩尔占比的关系示于图 5。结果表明,2 种药物的迁移谱峰位均随 He 摩尔占比逐渐增加而线性递减,反之,两者的峰位均随  $CO_2$  摩尔占比逐渐增加而线性递增。在上述 2 种混合气体系统中,迁移谱峰位的线性回归系数  $R^2$  接近 1,较好地符合 Blanc 定律<sup>[16]</sup>。需要说明的是,在  $N_2$ -He 及  $N_2$ - $CO_2$  2 个混合气体系统实验中,UMA 的优化工作气压分别为 250、310 Pa,这在一定程度上影响了目标离子的迁移谱峰位,但不会对同一混合气体系统下的实验结果造成影响。一般来说,在气体流量保持恒定且 UMA 工作气压较高的条件下,目标离子与漂移气体交互作用增大,使迁移谱出峰位置延后,即所需的扫描电场强度增大。



注:混合气总流量固定于 1 L/min, UMA 工作气压分别为 250、310 Pa

图 5 拉莫三嗪及罗格列酮在  $N_2$ -He(实心)及  $N_2$ - $CO_2$ (空心)2 种混合气体系统迁移谱峰位与  $N_2$  摩尔占比的关系

Fig. 5 Relationship between peak positions of migration spectra of lamotrigine and rosiglitazone in  $N_2$ -He (solid) and  $N_2$ - $CO_2$  (hollow) gas mixtures and  $N_2$  molar ratios

在  $N_2$ -He 及  $N_2$ - $CO_2$  混合漂移气体系统中,拉莫三嗪及罗格列酮的迁移谱单峰分辨率及其相对灵敏度随氮气摩尔占比的变化情况示于图 6。如图 6a 所示,2 种药物的离子迁移谱单峰分辨率随 He 摩尔占比增加而降低(主要由迁移率变大导致,部分由空间电荷效应导致离子束展宽),而二者的相对灵敏度因射频有效

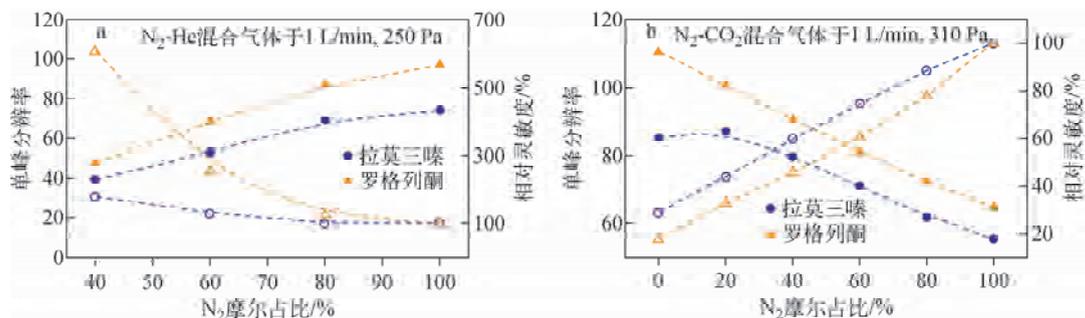


图6 N<sub>2</sub>-He混合气系统,拉莫三嗪及罗格列酮的迁移谱单峰分辨率与N<sub>2</sub>摩尔占比(左,实心),相对灵敏度与N<sub>2</sub>摩尔占比(右,空心)的变化关系

Fig. 6 Relationship between single peak resolution and N<sub>2</sub> molar ratio (left, solid), relative sensitivity and N<sub>2</sub> molar ratio (right, hollow) of migration spectra of lamotrigine and rosiglitazone in N<sub>2</sub>-He (a) and N<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> (b) mixtures

束縛能力提高及散射效应变弱而有所提升。如图6b所示,2种药物的离子迁移谱单峰分辨率随CO<sub>2</sub>气体摩尔占比增加而提高(主要由迁移率变小导致),而二者的相对灵敏度均因UMA通道对离子射频有效束縛能力降低及与漂移气体对目标离子的散射效应增加而明显降低。

本实验依次比较在纯He、纯N<sub>2</sub>、纯CO<sub>2</sub>下,拉莫三嗪及罗格列酮的离子迁移谱图及其二者间的双峰分辨率,示于图7。在纯He作为漂移气体时,2种药物的离子迁移谱峰在1 L/min漂移气体流速时存在明显的峰拖尾现象,其双峰分辨率为4.6;当He流速提高至2 L/min及以上时,峰拖尾可明显改善。由式(2)可以看出,UMA在过滤模式中,降低气体流速而保持其他条件不变时( $dE$ 和 $\beta$ 也为定值),理论上峰宽不改变。因此,He流速1 L/min时产生的峰展宽及拖尾主要来自离子数目增多导致的空间电荷效应。当He流速为2 L/min时,拉莫三嗪及罗格列酮的单峰分辨率因其各自的离子迁移谱出峰位置延后而有所提升,分别为53、64.3,此时二者间的双峰分辨率可达到11.9。进一步提高He流速至3 L/min时,单峰分辨率可分别提高至74.6、85.5,双峰分辨率达16.6。在1 L/min纯N<sub>2</sub>情况下,2种药物的单峰分辨率分别为74.2、96.1,二者间的双峰分辨率为11.3。在1 L/min纯CO<sub>2</sub>情况下,单峰分辨率分别为85.2、110.2,双峰分辨率则仅有8.4。以上结果表明,在相同的气体流速下(1 L/min),2种药物在He、N<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>等3种漂移气体中得到的离子迁移谱单峰分辨

率相应地逐步提高,这主要是由于样品在这3种气体中的迁移率依次增大。当He流速增大到3 L/min时,其双峰分辨率超过N<sub>2</sub>或CO<sub>2</sub>时的数值,但此时的单峰分辨率不如后者。

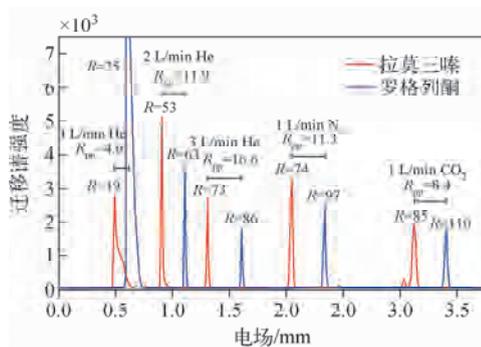


图7 拉莫三嗪( $m/z$  256)及罗格列酮( $m/z$  358)在3种纯气体中的离子迁移谱图及其对应的双峰分辨率  
Fig. 7 Ion migration spectra and bimodal resolution of lamotrigine ( $m/z$  256) and rosiglitazone ( $m/z$  358) in three pure gases

由式(2)以及在过滤模式中离子出峰位置 $E = v_g/K$ 可以进一步简化为式(3),其中,设分母中的常数部分为 $c(c = \frac{16\ln 2 \cdot k_B T}{q\sqrt{2}L_2})$ :

$$R = \frac{E}{\sqrt{dE^2 + c\sqrt{\frac{\beta}{K}}}} \quad (3)$$

可以看出,单峰分辨率与出峰位置(即电场强度 $E$ )正相关。当出峰位置( $E$ )相同时, $R$ 随 $K$ 值增大而增大,这与式(2)表现出的表观趋势有所区别。所以,对于漂移气体He,通过提高气

体流速至 3 L/min,分析物出峰位置后移,对应的单峰分辨率相应提高。如果进一步提高气体流速使其在 He 中的离子迁移谱出峰位置与 N<sub>2</sub> 或 CO<sub>2</sub> 中的相同,根据式(3),其在 He 中的分辨率必将超过后两者较多(由于仪器设置原因暂时无法达到)。因出峰时间直接决定实际分析时间,所以通过较高流速 He 作为漂移气体,可以在相同的分析时间内获得更高的分辨率,或者在相同分离能力下得到更快的分析速度,这有利于高通量、高分离度的实际分析要求。

另一方面,出现分辨率与双峰分辨改变趋势不一致的现象(与 2.2 节的情况类似),可能是由不同漂移气体的极化率不同导致的。He、N<sub>2</sub> 和 CO<sub>2</sub> 三者的分子极化率分别为  $2.05 \times 10^{-25}$ 、 $1.74 \times 10^{-24}$ 、 $2.91 \times 10^{-24}$  cm<sup>3</sup>;对于不同极化率的气体分子,当有离子接近时,漂移气体分子上原本均匀分布的电荷会因此被诱导出不同大小的偶极矩(ion-induced dipole)。而对于同一种漂移气体分子,因与其作用的离子不同,也会产生不同的离子诱导偶极矩交互作用(ion induced dipole interaction),从而使其等效的碰撞截面积发生不同趋势的变化。这种不同的趋势可能导致 2 种样品离子在不同气体中的相对出峰位置产生与分辨率变化趋势不同的情况。因不同离子产生不同交互作用而改变双峰分辨率的现象已有报道<sup>[9]</sup>。

需要指明的是,本实验未对 UMA 各个工作模式下的漂移气体进行特殊的控温处理,因此进入 UMA 腔室气体的温度基本维持在室温。此时,环境温度的波动和不同气体比热容的差异可能会对检测的准确度造成一定影响,但由于实验室整体处于良好的恒温条件,从结果上看,此类影响不大(不同气体配比下的出峰时间较好地满足了 Blanc 定律的预测)。与此同时,漂移气是以超音速射流的形式进入 UMA,因气体超音速膨胀而带来的冷却效应,以及对 UMA 通道中气体温度的影响也是一个值得关注的问题,这需要在未来的工作中进一步论证。

综上所述,合理选择漂移气体的种类、流速以及混合气体的比例,可以更好地获得分辨率、灵敏度以及分析速度之间的平衡。比如,使用 3 L/min 纯 He,可以得到较好的分辨率和较高

的分析速度,使用摩尔比 40 : 60 的 N<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> 混合气,可以得到较好的分辨率和较高的信号强度。同时,在不同气体中,物质的分离度也不同,其并不与单峰分辨率直接相关;对于特定分析物体系,可以通过选择不同的漂移气体或多种漂移气体的组合,甚至在不同时段实时切换(比如 1 个色谱分离周期内),从而达到提高不同样品分离度的目的。对于不同的应用,这样的灵活性会带来诸多优势。例如,当需要进行精细的同分异构体分离时,可以选用特定比例的气体、牺牲一定的灵敏度来获得较高的分辨率;当进行如数据依赖性采集(DDA)或数据非依赖性采集(DIA)等流程分析时,系统的灵敏度、动态范围以及分析速度较为重要,此时选用分辨率较低、但能获得较高通率及较快出峰的气体成分就成为一种较好的选择。此外,UMA 装置的进气和出气系统是独立于整个仪器系统的,可以实现在任意时刻下快速切换气体配比(甚至加入其他反应气体),同时不影响仪器其他位置的气压和气体组成。

### 3 结论

UMA 迁移谱-质谱联用装置能够精准稳定地调控混合漂移气体组分的种类及比例,其相对应的迁移谱峰位能够很好地满足 Blanc 定律,从而为使用混合气体进行化合物 CCS 精准测定提供保证。UMA 使用混合漂移气体(N<sub>2</sub>、He 和 CO<sub>2</sub>)可依据不同的分析目的对气体组分及比例进行调整,以满足灵敏度或者分辨率的要求。同时,这种气体配比的优化也可以为实现某些特定化合物之间的分离提供更好的条件。由于 UMA 迁移谱具有独立的进气系统,可迅速变换漂移气体组分及实时调整 UMA 工作气压,此特点可为迁移谱-质谱装置与色谱联用时对迁移谱分离效果进行实时优化或梯度改变提供了新的研究思路与方法。

### 参考文献:

- [1] EICEMAN G A, KARPAS Z. Ion mobility spectrometry[M]. CRC PRESS, 2010.
- [2] 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 Commun Mass Spectrom*, 2004, 18(20): 2 401-2 414.
- [3] GILES K, WILDGOOSE J L, LANGRIDGE D J, CAMPUZANO I. A method for direct measurement of ion mobilities using a travelling wave ion guide[J]. *Int J Mass Spectrom*, 2010, 298 (1): 10-16.
- [4] FERNANDEZ-LIMA F A, KAPLAN D A, PARK M A. Note: integration of trapped ion mobility spectrometry with mass spectrometry [J]. *Rev Sci Instrum*, 2011, 82(12): 126 106.
- [5] WANG K, QIU R, ZHANG X Q, GILLIG K J, SUN W J. U-shaped mobility analyzer: a compact and high-resolution counter-flow ion mobility spectrometer[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(12): 8 356-8 363.
- [6] DENIS M, EMELINE H, GAUTHIER E, LOÏC Q, VALÉRIE G, de EDWIN P. Effective temperature and structural rearrangement in trapped ion mobility spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(6): 4 573-4 582.
- [7] KARPAS Z, BERANT Z. Effect of drift gas on mobility of ions[J]. *J Phys Chem*, 1989, 93(8): 3 021-3 025.
- [8] RUOTOLO B T, MCLEAN J A, GILLIG K J, RUSSELL D H. Peak capacity of ion mobility mass spectrometry: the utility of varying drift gas polarizability for the separation of tryptic peptides[J]. *J Mass Spectrom*, 2004, 39(4): 361-367.
- [9] ASBURY G R, HILL H H. Using different drift gases to change separation factors ( $\alpha$ ) in ion mobility spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2000, 72 (3): 580-584.
- [10] HOWDLE M D, ECKERS C, LAURES A M F, CREASER C S. The effect of drift gas on the separation of active pharmaceutical ingredients and impurities by ion mobility-mass spectrometry [J]. *Int J Mass Spectrom*, 2010, 298 (1): 72-77.
- [11] DAVIDSON K L, BUSH M F. Effects of drift gas selection on the ambient-temperature, ion mobility mass spectrometry analysis of amino acids[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(3): 2 017-2 023.
- [12] NAYLOR C N, REINECKE T, RIDGEWAY M E, PARK M A, CLOWERS B H. Implications of Blanc's law for use in trapped ion mobility spectrometry[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2021, 32(8): 2 241-2 250.
- [13] KELLY R T, TOLMACHEV A V, PAGE J S, TANG K, SMITH R D. The ion funnel: theory, implementations, and applications[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2010, 29(2): 294-312.
- [14] TANG K, SHVARTSBURG A A, LEE H N, PRIOR D C, BUSCHBACH M A, LI F, TOLMACHEV A V, ANDERSON G A, SMITH R D. High-sensitivity ion mobility spectrometry/mass spectrometry using electrodynamic ion funnel interfaces[J]. *Anal Chem*, 2005, 77(10): 3 330-3 339.
- [15] IBRAHIM Y M, GARIMELLA S V B, TOLMACHEV A V, BAKER E S, SMITH R D. Improving ion mobility measurement sensitivity by utilizing helium in an ion funnel trap[J]. *Anal Chem*, 2014, 86(11): 5 295-5 299.
- [16] BIONDI M A, CHANIN L M. Blanc's law-ion mobilities in helium-neon mixtures[J]. *Phys Rev*, 1961, 122(3): 843-847.

(收稿日期:2022-06-27;修回日期:2022-07-26)