

## 非水毛细管电泳-质谱技术及其应用

刘 力, 黄荣清, 肖炳坤, 杨建云

(军事医学科学院, 放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

**摘要:** 非水毛细管电泳在效率、分析速度和选择性上比水介质毛细管电泳有优势, 同时由于有机溶剂的高挥发性和低表面张力使其适合与质谱联用。本综述涉及溶剂效应对 NACE-MS 的影响, 样品堆积技术及在药物分析和手性分析中的应用。

**关键词:** 非水毛细管电泳; 质谱; 联用

中图分类号: O 657. 63 文献标识码: A 文章编号: 1004-2997(2008)02-120-09

## Nonaqueous Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry and Its Application

LIU Li, HUANG Rong-qing, XIAO Bing-kun, YANG Jian-yun

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**Abstract:** The advantages of nonaqueous capillary electrophoresis (NACE) over the aqueous mode are efficiency, speed and selectivity. NACE appears to be ideally suited for online coupling with mass spectrometry due to the high volatility and low surface tension of many organic solvents. The present review summarizes the application of online NACE-MS with regard to analysis of drugs and stereoisomer.

**Key words:** nonaqueous capillary electrophoresis; mass spectrometry; online coupling

毛细管电泳(capillary electrophoresis, CE)自 1981 年被 Jorgenson 和 Lukacs 提出以来就一直高效通用的分析分离技术<sup>[1]</sup>。1984 年, Walbroehl 和 Jorgensen 报道了在含有四乙铵高氯酸盐和盐酸的电解质系统的乙腈中分离喹啉衍生物<sup>[2]</sup>。为了区分应用的是水介质缓冲液还是非水介质缓冲液, 从此, 非水毛细管电泳(NACE)被指使用纯有机溶剂或有机混合溶剂的情况。

相对于水介质 CE, NACE 有以下优点: (1) 适用于分离不易溶于水而易溶于有机溶剂的物

质, 如肽类化合物、药物的代谢产物、阴离子表面活性剂等; (2) 分离在水介质 CE 中迁移率十分相似的物质, 如弱酸、弱碱、胺类药物、无机阴离子等; (3) 为基于在水介质电解质中无法产生相互作用或相互作用非常弱的分离机制提供了研究手段, 如多聚醚与阳离子的聚合反应; (4) 非水电解液相对于水介质电解液产生的电流较低, 可以使用更高的场强和更大内径的毛细管; (5) 有机溶剂的高挥发性和低表面张力使其非常适合与质谱联用。

毛细管电泳法的检测通常采用紫外检测器

(UV)和激光诱导荧光检测器(LIF)。但是,紫外检测器灵敏度不高,激光诱导荧光检测器虽然非常灵敏,却需要用荧光标签标记,不论紫外检测器、电化学检测器和激光诱导荧光检测器都不能给出确定被分析物结构所需要的信息。而质谱检测器不仅非常灵敏,而且不需要经过衍生化就能检测范围极广的分析物,同时还能给出确定感兴趣的分析物的结构所需要的信息。所以,将这两种仪器分析技术结合起来能产生可对大范围的分子进行分离、鉴别、鉴定的强有力的手段。然而由于在 NACE 中被分析物的分离和迁移不如在水介质 CE 中易于预测,1994 年 Naylor 等<sup>[3-5]</sup>发表了关于非水毛细管电泳-质谱的文章,但至今非水毛细管电泳-质谱的应用仍然相对较少。

目前成功地应用到 CE-MS 接口中的离子化技术有连续流快原子轰击(Continuous-Flow FAB, CF-FAB),离子喷雾(Ionspray, ISP),电喷雾离子化(Electrospray Ionization, ESI),大气压化学电离离子化(APCI, Atmospheric Pressure Chemical Ionization),基体辅助激光解吸离子化(Matrixassisted Laser Desorption Ionization, MALDI)和等离子体解吸离子化(Plasma Desorption Ionization, PDI)技术等。ESI 是 CE 与 MS 间的理想衔接技术,因为它能便捷的将 CE 中流出的液相转化为进入 MS 的气相。CE 和 MS 均是现成的技术,但接口是关键<sup>[6]</sup>,当前主要采用无夹套接口<sup>[7]</sup>、液体接口<sup>[8]</sup>和夹套液体接口<sup>[9-10]</sup>等接口技术。

至于质谱仪,几乎都被用于与 CE 联用。单四极质谱、三重四极质谱、离子阱质谱、飞行时间质谱都被频繁的使用,而且最近也有关于傅立叶变换质谱与 CE 联用的报道<sup>[11-12]</sup>。

## 1 溶剂效应

改变溶剂可以极大的影响电泳的选择性。离子迁移与溶剂的性质有关,如溶剂的介电常数与粘度的比值( $\epsilon_r/\eta$ )<sup>[13]</sup>,混合溶剂也是如此。在此基础上,Salimi-Mossavi 和 Cassidy<sup>[14]</sup>报道了在不同比例的甲醇/乙腈混合溶剂中烷基硫酸类物质和烷基磺酸酯类物质的迁移率。虽然烷基硫酸类物质的迁移率与溶剂组成的关系和预想的一致,但是烷基磺酸酯类物质却得到相反的结果。在乙腈比例高时,这两组表面活性剂都表现

出较好的选择性。这种选择效应的产生可以归结为溶剂对解离常数的特殊影响以及特殊的溶质缔合现象,如同系缔合作用<sup>[15]</sup>、异系缔合作用,其中主要是异系缔合作用<sup>[16-17]</sup>。Roy 和 Lucy<sup>[18]</sup>从电解液阻力的角度探讨了溶剂对选择性的影响,但是,在对不同电荷物质的分离中,这个概念使用得并不多。虽然有很多在物理化学方面对实验结果的成功解释,但是仍然没有得到对于不同溶剂中选择性的总体性准确的推测方法,因此不得不依靠实证的方法来确定这种选择性。

与分离选择性不同的是,谱带扩张可以通过更精确的方法预测。Jorgenson<sup>[19]</sup>在假设谱带扩张只由纵向扩散引起的基础上,将范第米特方程应用到 CE 中。Jansson 和 Roeraade<sup>[13]</sup>指出 *N*-甲基甲酰胺(NMF)理论上的优势源于它优秀的  $\epsilon_r^2/\eta$  值,单位时间效率  $N/t$  直接取决于这个值。用 NMF 非常好的分离了有机羧酸类物质,按此理论,NMF 的单位时间峰效率可以比水的提高 3 倍。

乙腈和甲醇或它们的混合液是 NACE-MS 的常用溶剂。其他的醇类如乙醇、正丙醇、异丙醇或高沸点溶剂(如甲酰胺和 *N*-甲基甲酰胺)都很少作为主要溶剂使用,大部分情况都是作为添加剂。NACE-MS 的典型电解质包括醋酸铵和甲酸铵,它们或是被单独使用或是与乙酸或甲酸混合使用,其他的添加剂包括手性选择剂或阴离子去污剂十二烷基硫酸钠。

Steiner 和 Hassel<sup>[20]</sup>考察了使用甲酰胺、*N*-甲基甲酰胺、二甲基亚砷、甲醇和乙腈的 NACE-MS 在分离和检测上的表现,并使用水为溶剂的 CE-MS 作为参照,使用 2-苯并咪唑、普鲁卡因、普奈洛尔、奎宁作为分析物,所有溶剂中的电解质均为  $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  醋酸铵。在分析速度上,使用乙腈得到了最高的迁移速度,相反,使用二甲基亚砷、甲酰胺、甲醇得到了高塔板数。文献<sup>[20]</sup>作者未能归纳出实验现象与物化模型之间的联系,认为溶剂效应对分离效率的影响没有普遍适用的规律,但是得到了如下结论:(1)溶剂影响塔板数;(2)使用高  $\epsilon_r/\eta$  值的溶剂可提高分析速度,这主要是因为它们的电渗流更快;(3)溶剂提供质子的能力越强,对阳离子溶质的选择性越强,而使用疏质子溶剂会产生低选择性或极低的离子迁移。在 MS 检测的表现上,使用乙腈和甲醇得到被测物的检测限(LOD)优于高沸点的溶

剂 300 倍。被测物的检测限在乙腈和甲醇中为  $10\sim 70\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,而在甲酰胺、*N*-甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基甲酰胺中在  $370\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  和  $23.5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  之间,同时后者的背景噪音也很高。然而,被测物在水中的检测限仅比在甲醇和乙腈中的略差,所以,从灵敏度的角度来看,NACE-MS 未必在任何情况下都会比水介质 CE 有优势。但是,它不同于水介质 CE 的分离选择性以及对被分析物的溶解特性,使它在某些应用中能发挥重要作用。

Geiser 等<sup>[21]</sup>使用 7 个  $\beta$  受体阻断剂作为分析物,以甲醇、乙腈和水作为对照溶剂,评价了甲酰胺和 *N* 取代甲酰胺。除了在水中加入的是  $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  甲酸,在其余的溶剂中都加入了  $25\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  甲酸铵和  $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  甲酸。被分析物迁移时间和分离效率与有关溶剂的物理化学性质相互关联。*N*-甲基甲酰胺显示了最高的效率,而乙腈达成了最快的分析。使用 MS 检测时,由于其低沸点和低表面张力,乙腈和甲醇显示最丰富的 MS 响应(信噪比大约是其他的 10 倍),水次之。而使用甲酰胺和 *N*-甲基甲酰胺得到了平稳的电泳和电喷射流,与紫外检测相比,扫描总离子流的检测限提高了大约 10 倍。因此,如果使用选择离子方式,检测限还可以得到进一步的改善,但是还没有在目前研究中进行尝试。

## 2 样品堆积技术

近年来,样品堆积技术发展迅速并已得到成功地应用。实际上,这种技术大部分都是追求更大的进样量,因为灵敏度的限制要部分归因于进样技术。因为进样量小,只有一小部分样品进入毛细管从而导致传统的 CE 分离技术灵敏度不高。但是,单纯的增加进样时间或进样区带长度并不能使灵敏度增加,因为样品必须聚焦在一小段区域中。因此,电泳参数,如分离所要求的进样区带长度、表面活性剂浓度、缓冲液的导电性甚至 pH 值都必须优化。Tsai<sup>[22]</sup>等报道了两种新的 NACE 样品堆积技术,超高导电区域(UHCZ)NACE 堆积技术和低温区带(LTZ)NACE 堆积技术,并与普通的 NACE 堆积技术进行了比较。他们选择了 3,4-亚甲基二氧去氧麻黄碱(MADA)作为模型化合物,并优化了分离所需的数个电泳参数,如温度、非水介质缓冲液的导

电性和进样区带长度。

普通的 NACE 样品堆积技术是将样品溶解在稀释的缓冲液中,利用样品区带(低导电性)和背景溶液(高导电性)的导电性差异使样品在两个区带的交界处聚集。

在超高导电区带 NACE 堆积模式下,一段超高导电区域(UHCZ)被插入到样品区和背景溶液区之间以建立一个导电梯度。同时,样品被注入毛细管,因为导电性的突然增加,样品的迁移速度降低并且在两个界面上富集,此方法可提供比普通的 NACE 堆积技术更高的样品富集效率。

在低温区带 NACE 堆积模式下,样品溶液和背景溶液的交界附近的一段毛细管被浸入低温浴中以建立一个“拟超高导电区域”,这是因为温度降低可导致导电性增加,此方法可使用比普通的 NACE 堆积技术更大的进样长度。这 3 种方法的原理图示于图 1。

分别使用 NACE、普通 NACE 堆积、UHCZ/NACE 堆积、LTZ/NACE 堆积 4 种模式分析 MADA 标准品,并比较了其结果。当使用 UHCZ/NACE 堆积技术或 LTZ/NACE 堆积技术时,检测灵敏度比普通的 NACE 增加了约 300 倍,其结果示于图 2。

在 NACE 模式、普通 NACE 堆积模式下,毛细管总长度是 100 cm(94 cm 用于分析);电压是 +25 kV,电流分别为  $40\text{ }\mu\text{A}$  和  $2\text{ }\mu\text{A}$ ;使用的非水介质是含  $50\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  乙酸铵的甲醇。在 NACE 模式下测试浓度和进样区带长度分别为  $6.5\times 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  和 0.4 cm,而在普通 NACE 堆积模式下,由于进样区带长度增加到 48 cm,测试浓度降至  $8.1\times 10^{-7}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,后者是前者的进样量的 120 倍,检测灵敏度增加了 80 倍。但是,随着进样量的增加,峰展宽也从 5 s 增加到了 16 s,很明显,样品不能被有效的聚集。

UHCZ/NACE 堆积模式使用了与前两者一致的条件,但是在样品区带和背景溶液之间插入了一段 UHCZ(使用  $200\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  乙酸铵,导电性为  $6.7\text{ mS}\cdot\text{cm}^{-1}$ )。样品区(S),UHCZ,背景溶液区(BGS)长度分别为 32、40、22 cm。当测试浓度为  $6.5\times 10^{-7}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  时,峰展宽为 10 s。

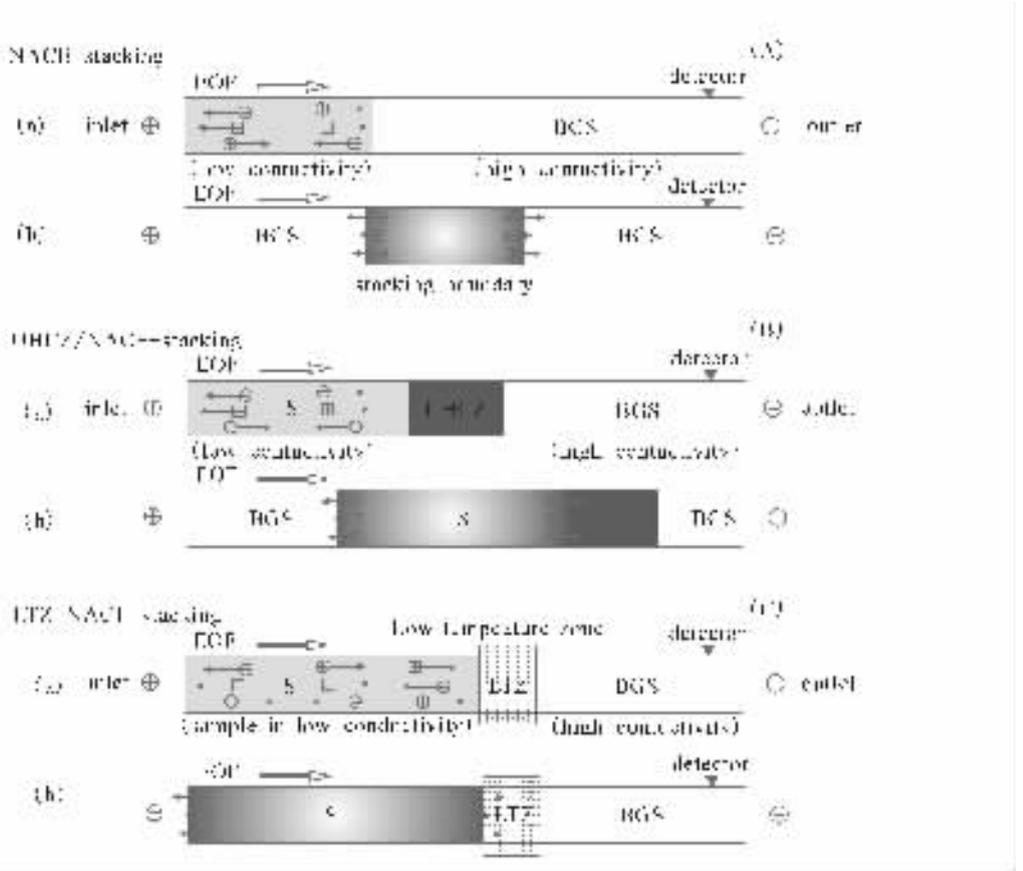


图 1 (A) NACE 样品堆积技术示意图;(B) 超高导电区域(UHCZ)NACE 堆积技术示意图;  
(C) 低温区带(LTZ)NACE 堆积技术示意图

Fig. 1 Schematic diagram of NACE stacking(A); ultra-high conductivity zone NACE-stacking (UHCZ/NACE-stacking) (B) and low-temperaturezone NACE-stacking (LTZ/NACE-stacking) (C)

LTZ/ NACE 堆积模式也使用了一致的条件,但是一段长 8 cm 的毛细管被浸入到 -15 ℃ 的低温浴中。样品区(S), LTZ, 背景溶液区(BGS)长度分别为 69、8、17 cm。当测试浓度为  $8.1 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 峰展宽为 11 s。

### 3 应用

#### 3.1 在药物分析中的应用

NACE-MS 已经被用于分析药物及其微粒体孵化和生物介质中的代谢物,NACE-MS 这些应用的首次报道是 Naylor 团队发表的关于  $\text{H}_2$  受体拮抗剂咪芬替丁在大鼠和豚鼠微粒体中的体内实验的代谢物研究<sup>[3-5,23]</sup>。他们在甲醇中使用了  $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  醋酸铵和  $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  醋酸,分离了咪芬替丁和 8 个潜在代谢物。与水介质电解质系统相比,以甲醇为介质的电解质得到了更优的分离效率和峰形。使用固相萃取法,鉴定了豚鼠微粒体中孵育的 5 个代谢物<sup>[3-4]</sup>,而另

外 3 个代谢物则是由大鼠肝微粒体产生<sup>[5]</sup>。

另一报道是将 NACE-MS 用于分析大鼠和小鼠肝微粒体孵育抗癌药它莫西芬。Lu 等<sup>[24]</sup>比较了在含水甲醇和非水甲醇中加入背景电解质两种情况下的 MS 检测结果。由于能产生稳定的电喷射,以 100% 甲醇为介质的结果更好。这是因为低表面张力能使液滴在更低的电压下裂解,降低了放电的趋势,而且,分离效率得到明显的提高,灵敏度也增加了大约 5 倍。使用液-液萃取法提取出的微粒体中孵育的 5 个代谢物可以被此系统鉴定,但是它的两个羟基化代谢物,即  $\alpha$ -羟基它莫西芬和 4-羟基它莫西芬不能被分离。加入十二烷基硫酸钠(SDS)能将它们分离,但是由于 SDS 的加入而引起的电流增加使电喷雾不稳定,所以要降低醋酸胺和醋酸的浓度来补偿此现象。通常都会避免在 CE-MS 中使用 SDS,因为它不是挥发性的并且会污染质谱仪的离子源,然而,研究表明一定浓度的不挥发

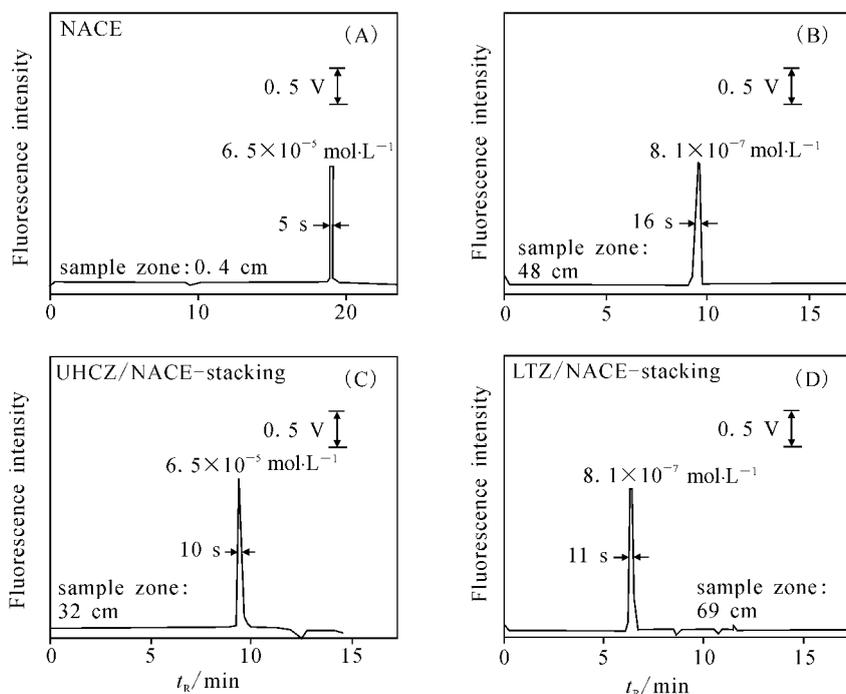


图 2 NACE 模式(A)、NACE 样品堆积模式(B)、超高导电区域(UHCZ)NACE 堆积模式(C)和低温区带(LTZ)NACE 堆积模式(D)对 MDMA 标准品的分析图

Fig. 2 CE electropherograms of MDMA standard obtained by the normal NACE (A), NACE-stacking (B), UHCZ/NACE-stacking (C) and LTZ/NACE-stacking (D)

性物质是可以容忍的<sup>[24]</sup>。NACE-MS 也被用于乳癌病人尿中它莫西芬代谢物的生物监测,使用液-液萃取提取法<sup>[25]</sup>,检测到了根据病人的病程不同而产生的代谢物差异。文献<sup>[25]</sup>提到了 4-羟基它莫西芬 *E*-和 *Z*-立体异构体的分离,但是,关于背景电解液的实验细节报道得很少。

Veuthey 等<sup>[26]</sup>考察了使用 NACE-MS 对文拉法辛及其代谢物,氟西汀与相关物质及安非他明衍生物的分析。在甲醇-乙腈(20:80)中使用  $25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  甲酸铵和  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  甲酸,使用 UV 检测器能将抗抑郁药文拉法辛与 3 个羟基取代代谢物和 *N*-二甲基取代代谢物在 1 min 内分离,此方法同样适用于 MS 检测。Veuthey 等<sup>[27]</sup>另一项研究考察了非水缓冲体系对氟西汀和相关物质分离的影响。结果表明,与水介质缓冲体系相比,在乙腈中加入  $25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  醋酸铵和  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  醋酸所达成的分辨率、效率和分析时间都更好。此系统还可分离出一个位置异构体,这个异构体的三氟甲氧基在间位上,而母药的三氟甲氧基在对位上,对安非他明及其衍生物的分析也可在此条件下进行<sup>[28]</sup>。与使用水

相缓冲体系相比,在此条件下,安非他明和甲基苯丙胺及其甲氧基衍生物的迁移顺序都得到反转,这表明有机介质缓冲体系的分离选择性不同于水介质缓冲体系。此外,在从甲酸盐电解质转换到醋酸盐电解质时,观察到了分析物迁移顺序的另一个变化,因而,仅仅改变电解质的组分有时就可以导致选择性的改变。在优化了夹套液组成、喷雾气压和流速后,用 3,4-亚甲基二氧基丙基安非他明作为内标标定了此系统,所得 RSD 值小于 6%,此方法适用于分析使用液-液萃取法从尿样中提取的安非他明衍生物。Vuorenso 等<sup>[29]</sup>使用无夹套纳升电喷雾接口比较了水介质 CE-MS 与使用乙醇背景电解液的 NACE-MS 对儿茶酚胺类样品的分离。使用含  $15 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  醋酸铵和含 1.5% 醋酸的乙醇得到了更优的分离效果。甲醇和乙醇电解液在低电压下能够顺利的喷射,而由于使用水介质电解液在毛细管中的高电压,会在毛细管尖端产生放电现象,使用不同的溶剂所造成的灵敏度差异很小,此方法可以分析使用固相萃取从尿样中得到的儿茶酚胺类样品。另一个生物介质中的药物

分析的例子是分析从血浆中用固相萃取得到的利多卡因及其 *N*-脱乙基代谢物<sup>[30]</sup>。

Liu 等<sup>[31]</sup>用 NACE-MS 分析三环抗抑郁药。在对夹套液组成和流速优化后,使用含有 50 mmol · L<sup>-1</sup> 醋酸铵的甲醇-乙腈(85 : 15)分离了 5 个药物。此系统随后被用于研究利用真菌 *Cunninghamella elegans* 得到的代谢产物,除了母药之外,检测到 16 个代谢物,并通过质谱初步鉴定了它们的结构。Peri-Okonny 等<sup>[32]</sup>比较了应用反相高效液相色谱和 NACE 对 7 个三环抗抑郁药和 2 个支气管扩张药的分离,与反相高效液相色谱相比,NACE 能在 30 min 内达成所有分析物的基线分离,且可通过分子离子鉴定。

Hilder<sup>[33]</sup>报道了通过对盘尼西林 V 及其有关物质的分析,比较水介质电解质和非水介质电解质。从使用水介质缓冲液转换到使用 NACE 后,产生了不同的选择性,然而,与大多数研究不同的是,使用甲醇-乙腈混合溶剂的缓冲系统的表现不如使用水介质缓冲系统。使用有机溶剂得到了更差的峰形,降低的耐用性以及更低的质谱检测灵敏度。

### 3.2 在手性分析中的应用

CE 是目前手性分析最常用的技术之一,NACE-MS 在此方面的应用非常少。这是因为如同水介质 CE 一样,手性分析需要使用高浓度的不挥发手性背景电解质。与色谱技术不同的是,在 CE 中手性选择剂不是固定在固定相上,而是作为背景电解质的一部分存在于流动相中。这在 CE 中是一个优点,但在 CE-MS 中却成为了缺点,因为这些选择剂如果进入了质谱就会造成离子源的污染以及灵敏度极大的下降和高背景噪音。为解决此问题采用了部分填充技术和逆向迁移技术。在部分填充技术中,只有部分毛细管填充有含环糊精的背景电解质<sup>[34-36]</sup>,此项技术提高了 CE 与 MS 的兼容性,但是可能会牺牲 CE 的分离性能。另一项技术逆向迁移技术是使用逆向迁移环糊精,这种环糊精在 CE 中总的迁移方向是朝向进样瓶,所以不会进入离子源<sup>[37-39]</sup>。使用此种方法,原则上从分析的开始就可以将整根毛细管柱充满含有环糊精的背景电解质,这使得此方法在分离效率和分辨率上占有优势。

Loden 等<sup>[40]</sup>考察了(—)-2,3,4,6-二-氧-异丙叉基-2-酮-*L*-古洛糖酸作为  $\beta$  受体阻断剂和拟

交感神经药的对映体分离的选择剂。虽然只使用了相对来说很小量的选择剂,丙萘洛尔的对映体仍能够得到分离。

Servais 等<sup>[41]</sup>将 NACE-MS 应用于测定尿中的沙丁胺醇对映体,使用固相萃取法从尿样中提取出药物。流动相为含有作为选择剂的浓度为 15 mmol · L<sup>-1</sup> 的七(2,3-二-乙基 6-*O*-磺基)- $\beta$ -环糊精和 10 mmol · L<sup>-1</sup> 甲酸铵/0.75 mol · L<sup>-1</sup> 甲酸的甲醇。在优化了夹套液组分、流速、喷雾气压和 ESI 离子源中毛细管出口的位置等参数后,进行了方法验证。与使用紫外检测器相比,此方法的灵敏度提高了 10 倍。

Mol 等<sup>[42]</sup>建立了非水电动色谱(nonaqueous electrokinetic chromatography, NAMKE)与 ESI-MS 在线联用的方法。此方法使用阴离子环糊精,七(2,3-二-*O*-甲基 6-*O*-磺基)- $\beta$ -环糊精(HDMS- $\beta$ -CD)和七(2,3-二-*O*-乙酰基 6-*O*-磺基)- $\beta$ -环糊精(HDAS- $\beta$ -CD)对阳性分析物进行手性和非手性分析。当仅在毛细管上施加电压而不施加压力时,环糊精总的迁移方向朝向进样瓶,不会进入离子源,但是环糊精的钠反离子会造成离子抑制。在优化了夹套液组分及流速、喷雾气压和 ESI 离子源中毛细管出口的位置等参数后,以含有 10 mmol · L<sup>-1</sup> 的甲酸铵、0.75 mol · L<sup>-1</sup> 的甲酸、5 mmol · L<sup>-1</sup> 的 HDMS- $\beta$ -CD 或 HDAS- $\beta$ -CD 的甲醇为流动相对 6 种基本药物进行测定。检测限在 0.25 mg · L<sup>-1</sup> 和 1 mg · L<sup>-1</sup> 之间,比不使用环糊精高了大约 4 倍。在背景电解质中加入离子对试剂(1*S*)-(+) -10-辛烷磺酸钠后,手性分离选择性得到提高。

## 4 应用展望

NACE-MS 是一项通用性的技术,不仅应用于药物分析,还在肽的结构、天然药物化学等领域中有广泛的应用。使用不同的溶剂会影响它的效率、分析速度、选择性以及灵敏度,这种影响的最大优势就是可以根据分析任务的需要调节方法选择性;与水介质 CE-MS 相比 NACE-MS 可适用于分离水溶性弱而易溶于有机溶剂的物质,提供了在水介质电解质中无法产生相互作用或相互作用非常弱的分离机制,而且有机溶剂的高挥发性和低表面张力使其非常适合与质谱联用。但是有机溶剂的高挥发性和低表面张力反过来会造成由于溶剂挥发而影响稳定性和重现

性;有机溶剂中的 pKa 值和 pH 值不如在水中那样易于测量、估计;由于多种因素的影响难于根据溶剂的性质预测方法的效率;这些缺点限制了它的应用。要促进 NACE-MS 的发展,需要进一步研究溶剂效应、非水电解质对电泳行为的影响规律以及分析物的解离规律等。随着这些研究的进步,NACE-MS 的优异性能会更多的显现出来,它会在使用水介质 CE 或 HPLC 难于解决的分析工作中发挥非常重要的作用。

#### 参考文献:

- [1] JORGENSON J W, LUKACS K D. Zone electrophoresis in open tubular glass capillaries [J]. *Anal Chem*, 1981, 53 :1 298-1 302.
- [2] WALBROEHL Y, JORGENSON J W. On-column UV absorption detector for open tubular capillary zone electrophoresis [J]. *J Chromatogr*, 1984, 315: 135-143.
- [3] TOMLINSON A J, BENSON L M, GORROD J W, et al. Investigation of in vitro metabolism of the H<sub>2</sub>-antagonist misfentidine by on-line capillary electrophoresis-mass spectrometry using non-aqueous separation conditions[J]. *J Chromatogr Biomed Sci Appl*, 1994, 657: 373-381.
- [4] NAYLOR S, TOMLINSON A J, BENSON L M, et al. Capillary electrophoresis and capillary electrophoresis-mass spectrometry in drug and metabolite analysis [J]. *Eur J Drug Metabol Pharmacokin*, 1994, 19(3): 235-240.
- [5] TOMLINSON A J, BENSON L M, NAYLOR S. Advantages of non-aqueous solvents in the analysis of drug metabolites using CE and online CE-MS [J]. *LC-GC*, 1994, 12(2): 122-130.
- [6] BANKS J E. Recent advances in capillary electrophoresis electrospray mass spectrometry[J]. *Electrophoresis*, 1997, 18(12/13): 2 255-2 266.
- [7] WAHL J H, GALE D C, SMITH R D. Sheathless capillary electrophoresis-electrospray ionization mass spectrometry using 10  $\mu\text{m}$  I. D. capillaries: Analyses of tryptic digests of cytochrome C [J]. *J Chromatogr A*, 1994, 659(1): 217-222.
- [8] LEE E D, MUCK W, HENION J D, et al. Liquid junction coupling for capillary zone electrophoresis/ion spray mass spectrometry[J]. *Biomed Environ Mass Spectrom*, 1989, 18(9): 844-849.
- [9] OLIVARES J A, NGUYEN N T, YONKER C R, et al. On-line mass spectro metric detection for capillary zone. electrophoresis [J]. *Anal Chem*, 1987, 59: 1 230-1 232.
- [10] SMITH R D, BARINAGA C J, UDSETH H R. Improved electrospray ionization interface for capillary zone electrophoresis-mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 1988, 60: 1 948-1 952.
- [11] SCHMITT-KOPPLIN P, FROMMBERGER M. Capillary electrophoresis mass spectrometry: 15 years of development and applications [J]. *Electrophoresis*, 2003, 24(22/23): 3 837-3 867.
- [12] KLAMPFL C W. Review coupling of capillary electrochromatography to mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2004, 1 044 (1/2): 131-144.
- [13] JANSSON M, ROERAADE J. *N*-methylformamide as a separation medium in capillary electrophoresis [J]. *Chromatographia*, 1995, 40(3/4): 163-169.
- [14] SALIMI-MOOSAVI H, CASSIDY R M. Application of nonaqueous capillary electrophoresis to the separation of long-chain surfactants [J]. *Anal Chem*, 1995, 68(2): 293-299.
- [15] ROSES M. Ionic equilibria in non-aqueous solvents. III; Effect of homoconjugation [J]. *Anal Chim Acta*, 1994, 285(3): 391-399.
- [16] MILLER J L, SHEA D, KHALEDI M G. Separation of acidic solutes by non-aqueous capillary electrophoresis in acetonitrile-based media. Combined effects of deprotonation and heteroconjugation [J]. *J Chromatogr A*, 2000, 888(1/2): 251-266.
- [17] KULDVEE R, VAHER V, KOEL M, et al. Heteroconjugation-based capillary electrophoretic separation of phenolic compounds in acetonitrile and propylene carbonate [J]. *Electrophoresis*, 2003, 24(10): 1 627-1 634.
- [18] ROY K I, LUCY C A. Dielectric friction as a mechanism for selectivity alteration in capillary electrophoresis using acetonitrile-water media [J]. *Electrophoresis*, 2002, 23(3): 383-392.
- [19] JORGENSON J W, LUKACS K D. Zone electrophoresis in open tubular glass capillaries [J]. *Anal Chem*, 1981, 53: 1 298-1 302.
- [20] STEINER F, HASSEL M. Influence of solvent properties on separation and detection performance in non-aqueous capillary electrophoresis-mass spectrometry of basic analytes [J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1 068(1): 131-142.
- [21] GEISER L, CHERKAOUI S, VEUTHEY J L. Potential of formamide and *N*-methylformamide in nonaqueous capillary electrophoresis coupled to electrospray ionization mass spectrometry: Application to the analysis of  $\beta$ -blockers [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 979(1/2): 389-398.
- [22] TSAI C H, TSAI C C, LIU J T, et al. Sample-

- stacking techniques in non-aqueous capillary electrophoresis[J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1 068 (1): 115-121.
- [23] TOMLINSON A J, BENSON L M, NAYLOR S. Nonaqueous solvents in the on-line capillary electrophoresis-mass spectrometry analysis of drug metabolites[J]. *J High Res Chromatogr*, 1994, 17(3): 175-177.
- [24] LU W, POON G K, CARMICHAEL P L, et al. Analysis of tamoxifen and its metabolites by on-line capillary electrophoresis-electrospray ionization mass spectrometry employing non-aqueous media containing surfactants [J]. *Anal Chem*, 1996, 68: 668-674.
- [25] CARTER S J, LI X F, MACKEY J R, et al. Bionitoring of urinary tamoxifen and its metabolites from breast cancer patients using nonaqueous capillary electrophoresis with electrospray mass spectrometry [J]. *Electrophoresis*, 2001, 22 (13): 2 730-2 736.
- [26] CHERKAOUI S, RUDAZ S, VEUTHEY J L. Nonaqueous capillary electrophoresis-mass spectrometry for separation of venlafaxine and its phase I metabolites [J]. *Electrophoresis*, 2001, 22(3): 491-496.
- [27] CHERKAOUI S, VEUTHEY J L. Nonaqueous capillary electrophoresis-electrospray-mass spectrometry for the analysis of fluoxetine and its related compounds [J]. *Electrophoresis*, 2002, 23 (3): 442-448.
- [28] GEISER L, CHERKAOUI S, VEUTHEY J L. Simultaneous analysis of some amphetamine derivatives in urine by nonaqueous capillary electrophoresis coupled to electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A*, 2000, 895(1/2): 111-121.
- [29] VUORENSOLA K, SIREN H, KOSTIAINEN R, et al. Analysis of catecholamines by capillary electrophoresis and capillary electrophoresis-nanospray mass spectrometry use of aqueous and non-aqueous solutions compared with physical parameters[J]. *J Chromatogr A*, 2002, 979(1/2): 179-189.
- [30] ANDERSON M S, LU B, ABDEL-REHIM M, et al. Utility of nonaqueous capillary electrophoresis for the determination of ultraviolet and mass spectrometric detection[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2004, 18(22): 2 612-2 618.
- [31] LIU C S, LI X F, PINTO D, et al. On-line non-aqueous capillary electrophoresis-mass spectrometry and electrospray mass spectrometry of tricyclic antidepressants and metabolic profiling of amitriptyline by *Cunninghamella elegans*[J]. *Electrophoresis*, 1998, 19(18): 3 183-3 189.
- [32] PERI-OKONNY U L, KENNDLER E, STUBBS R J, et al. Characterization of pharmaceutical drugs by a modified nonaqueous capillary electrophoresis-mass spectrometry method[J]. *Electrophoresis*, 2003, 24(1/2): 139-150.
- [33] HILDER E F, KLAMPFL C W, BUCHBERGER W, et al. Comparison of aqueous and non-aqueous carrier electrolytes for the separation of penicillin V and related substances by capillary electrophoresis with UV and mass spectrometric detection [J]. *Electrophoresis*, 2002, 23: 414-420.
- [34] RUDAZ S, CHERKAOUI S, GAUVRIT J Y, et al. Use of experimental design to investigate CE-ESI/MS enantioseparation with the partial filling technique[J]. *Electrophoresis*, 2001, 22: 3 316-3 326.
- [35] TANAKA Y, KISHIMOTO Y, TERABE S. Separation of acidic enantiomers by capillary electrophoresis-mass spectrometry employing a partial filling technique[J]. *J Chromatogr A*, 1998, 802(1): 83-88.
- [36] JAVERFALK E M, AMINI A, WESTERLUND D, et al. Chiral separation of local-anesthetics by a capillary electrophoresis partial filling technique coupled online to micro-electrospray mass-spectrometry [J]. *J Mass Spectrom*, 1998, 33: 183-186.
- [37] RUDAZ S, CALLERI E, GEISER L, et al. Infinite enantiomeric resolution of basic compounds using highly sulfated cyclodextrin as chiral selector in capillary electrophoresis[J]. *Electrophoresis*, 2003, 24(15): 2 633-2 641.
- [38] SCHULTE G, HEITMERIER S, CHANKVETADZE B, et al. Chiral capillary electrophoresis-electrospray mass spectrometry coupling using vancomycin as chiral selector[J]. *J Chromatogr A*, 1998, 800(1): 77-82.
- [39] RUDAZ S, CHERKAOUI S, DAYER P, et al. Simultaneous stereoselective analysis of tramadol and its main phase I metabolites by on-line capillary zone electrophoresis-electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A*, 2000, 868(2): 295-303.
- [40] LODEN H, HEDELAND Y, HEDELAND M, et al. Development of a chiral non-aqueous capillary electrophoretic system using the partial filling technique with UV and mass spectrometric detection[J]. *J Chromatogr A*, 2003, 986(1): 143-152.

[41] SERVAIS A C, FILLET M, MOL R, et al. On-line coupling of cyclodextrin mediated nonaqueous capillary electrophoresis to mass spectrometry for the determination of salbutamol enantiomers in urine[J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 40(3): 752-757.

[42] MOL R, SERVAIS A C, FILLET M, et al. Nonaqueous electrokinetic chromatography-electrospray ionization mass spectrometry using anionic cyclodextrins [J]. J Chromatography A, 2007, 1159(1/2):51-57.

## “全国生物医药色谱学术交流会(2008)” 征文通知

由中国化学会色谱专业委员会和北京理化分析测试技术学会北京色谱学会主办的“全国生物医药色谱学术交流会(2008)”定于2008年5月10日至14日在福建省武夷山市召开。

会议将就色谱技术,包括气相色谱、液相色谱、薄层色谱、毛细管电泳、芯片及色谱-质谱联用技术等生命科学、生物技术、环境及药物包括农药、农残等领域的分离、分析和质量控制等方面的发展和进行学术研讨。会议将邀请有关专家做大会报告,并热诚欢迎全国从事生物医药色谱工作的科研和技术人员与会参加交流。

凡未在刊物上公开发表和未在学术会议上宣读过的反映生物医药色谱基础研究、新技术、新方法的发展和应用的论文或综述,均可向本次会议投稿。会议征文请在2008年3月18日前,将论文摘要用电子邮件发送到会议学术组(三日内收到学术组的回复邮件方为发送成功),并注明联系人、详细通信地址、联系电话、手机及E-mail地址。

经与《化学通报》协商,会议将推荐部分论文以全文或简报形式正式发表于《化学通报》印刷版或网络版。投稿论文可推荐到核心期刊《色谱》,经期刊审核通过后可发表。

没有论文但要参加会议的各界人士,也请于2008年3月18日前与会议筹备组联系,以便继续为您寄发下一轮通知。

会议费:1300/人(食宿自理),学生900/人(食宿自理);于2008年4月30日前将会议费汇到账户的,会议费优惠100元,即正式代表1200元,学生800元。学生代表报到时,需提供学生证。

会议汇款方式:

汇款户名:北京理化分析测试技术学会

汇款银行:华夏银行北京紫竹桥支行

帐号:80191154

行号:430

筹备组联系方式:

筹备组:北京理化分析测试技术学会

通讯地址:北京海淀区西三环北路27号

邮编:100089

电子信箱:VIP001@21cn.com

电话:010-68731259,88517113,88517114

传真:010-68471169,68731259

联系人:于靖琦 刘贵华

更多信息或网上报名:www.lab.org.cn

学术组联系方式:

联系人:赵睿

通讯地址:北京市海淀区中关村北一街2号中国科学院化学研究所

邮编:100080

电话:010-62557910

电子信箱:zhaorui@iccas.ac.cn