

New Progress of Mass Spectrometry Science*

—Review of Scientific Research Work for Academician Huang and His Group

Jianzhong Zhu¹, Suwen Wang²

¹College of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai

²Shanghai Institute of Environment Science, Shanghai

Email: jzzhu714@163.com, swwang129@163.com

Received: Jul. 28th, 2015; accepted: Aug. 14th, 2015; published: Aug. 21st, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Academician Huang Benli and his research group have done a lot of groundbreaking research work in the field of mass spectrometry, some of which are pioneer works in the world. The pioneer works in the instrument design include: 1) Orthogonalizing the introduction of the sample ion and flight routes to avoid the influence of the kinetic energy for different element on the analysis; 2) using pulses laser with several femtoseconds (fs) width and $7 \times 10^{13} \text{ W/cm}^2$ of high irradiation to reduce the matrix effect and the fractionation effect of elements; 3) using helium as buffer gas to moderate cooling plasma and avoid the involvement of the surrounding air, which reduce the interference of multiply charged ions and polyatomic ions and obtain an explicit spectrum and clear background. Due to these works, the performance of mass spectrometry analysis reached an unprecedented height. For instance, the resolution reached 7000, the detection limit reached 10^{-6} - 10^{-7} g/g , and the dynamic range covered 6 - 7 orders of magnitude. A solid foundation has been thereby established for the basic research of plasma and the wide application of mass spectrometry. Furthermore, they also made great achievements in the fundamental research, including: 1) the study of ion kinetic energy distribution in the laser induced plasma developed the knowledge theory of dynamics of the plasma formation and expansion; 2) the exploration of the relationship between the laser induced plasma temperature and the laser wavelength, laser energy, pulse width, auxiliary buffer gas pressure and the sample hardness etc., provided the theoretical base for obtaining the optimal analysis performance; 3) the study of auxiliary buffer gas ion source for effectively reduced the ion kinetic energy and the interference of multiply charged ions; 4) the establishment of two-dimensional separation technology for time-of-flight mass spectrometer, realized the two dimensional separation of ions by their initial kinetic energy in one dimension and their mass-to-charge ratios in the other dimension and achieved the separation of analyte ions from multiply charged ions and gas species ions. Finally they made a great contribution to the application of the mass spectrometry technology including: 1) the semi-quantitative direct analysis of

*谨以本文献给我国光谱分析科学倡导者之一黄本立院士九十华诞。

metal and nonmetal elements in the solid samples; 2) analysis of ancient ceramics; 3) thin layers depth profile analysis; 4) morphological analysis; 5) mineral analysis; 6) analysis of organic compounds (including fragments and polyatomic molecule polymer); 7) biological sample analysis.

Keywords

Mass Spectrometry, Laser Ablation and Ionization, Plasma Dynamics, Direct Analysis of Solids, Standardless Semi-Quantitative Elemental Analysis

质谱分析科学的新进展*

—记黄本立院士和他所在团队的科研活动

朱建中¹, 王素文²

¹华东师范大学化学与分子工程学院, 上海

²上海市环境科学研究院, 上海

Email: jzzhu714@163.com, swwang129@163.com

收稿日期: 2015年7月28日; 录用日期: 2015年8月14日; 发布日期: 2015年8月21日

摘要

黄本立院士及其所在的科研团队在质谱领域做了大量的开创性的研究工作, 若干工作在国内外起到了引领作用。在仪器研制方面: 1) 样品离子引入与飞行路线正交, 避免不同元素动能对分析的影响; 2) 采用飞秒级极窄脉冲和 $7 \times 10^{13} \text{ W/cm}^2$ 高辐照的激光器, 大大减少基体效应和元素的分馏效应; 3) 用氦作缓冲气体, 适度冷却等离子体及避免周围空气的卷入, 降低多价离子和多原子离子的干扰, 获得明晰的谱线和清晰的背景; 这些改进使质谱技术的分析性能达到前所未有的高度, 如分辨率达7000, 检出限达 $10^{-6} \sim 10^{-7} \text{ g/g}$, 覆盖6~7数量级的动态范围。为等离子体的基础研究和质谱广泛的应用奠定了坚实的基础。在基础研究方面: 1) 激光诱导等离子体离子动能分布研究, 获得了等离子体形成和发展动力学知识; 2) 探索激光诱导等离子体温度与激光波长、脉冲宽度、激光能量、辅助缓冲气体压力和样品硬度等之间的关系, 为获取最优的分析性能提供了理论依据; 3) 辅助缓冲气体离子源的研究, 有效地降低离子的动能和多价离子的干扰。4) 建立飞行时间质谱仪二维分离技术, 通过离子的初始动能及其质荷比的不同实现二维分离, 实现了把分析物离子从多价离子和气体类离子中分离出来。在应用方面, 把质谱分析技术应用范围扩大到前所未有的广度, 若干应用具有里程碑意义: 1) 半定量无标准固体中金属和非金属元素的直接分析; 2) 古瓷碎片分析; 3) 薄层剖面分析; 4) 形态分析; 5) 矿物分析; 6) 有机化合物分析; 7) 生物样品分析。

关键词

质谱, 激光烧融和离化, 等离子动力学, 固体直接分析, 无标准半定量分析

1. 引言

黄本立院士[1]在2000年128次香山会议上曾对分析科学的发展做出重要预言。他认为: 生命科学、

环境科学、材料科学以及其它学科的发展, 对分析科学在 21 世纪科学进步中发挥更为重要的作用提出了新的挑战。为了要应付这些挑战, 人们对分析科学在下列几个方面提出了新的要求。其中有许多也许是无止境的追求, 并包括现有技术、方法和仪器的大小改进和新的检测原理和新方法、新技术的创立: 1) 更高的灵敏度/更低的检测限; 2) 更好的选择性/更少的基体干扰; 3) 更高的准确度/更好的精密度; 4) 更完善可信的形态分析; 5) 更高的分析速度; 6) 更高的自动化程度; 7) 多元素(分析物) 同时检测能力; 8) 更小的样品量, 微损或无损分析; 9) 原位(*in situ*)、活体内(*in vivo*)、实时(*real time*)、在线(*on-line*)分析; 10) 流程分析中实现实时闭环自动控制; 11) 更大的应用范围, 如遥感、遥测, 极端或特殊环境中的分析和高分辨成像分析等等; 12) 分析仪器的小型化、微型化和智能化; 13) 现有技术进一步的完善和发展; 14) 新的检测原理和新方法、新技术的发现或创立; 15) 跨学科的联用技术。这一预言在我国正在逐渐变为现实, 而黄本立院士自己更是老骥伏枥、身体力行, 与他所在的团队一起在分析科学领域孜孜不倦地辛勤耕耘获得累累硕果。本文仅以时间飞行质谱为例, 摘录他们近年内发表的学术论文, 就其中的亮点与同行共享。

2. 综述

探索激光等离子体的演变属性, 尤其是等离子体温度随实验条件的变化, 在理论研究和实际应用中都是非常重要的。通过研究各种因素对等离子体温度的影响, 人们可以获得有关等离子体过程的知识, 并通过调整实验条件来获取最优的分析性能。张书迪等[2]简要回顾了通过光谱方法测量激光诱导等离子体温度的基本理论和计算方法。观察激光参数、周围环境和样品的物理和化学性质与激光诱导等离子体时空演变的关系。结果说明激光诱导等离子体温度随着激光波长、脉冲宽度、激光能量、背景气体压力和样品硬度的增加而增加; 另一方面, 它随时间减少、与样品表面距离的缩短而降低。此外, 氩气氛等离子体温度高于其它种类气体, 不同的样品产生的等离子体温度高低一般次序为: $\text{Cu} > \text{Fe} > \text{Ni} \approx \text{Al} \approx \text{玻璃} \approx \text{岩石}$ 。另外, 当聚焦透镜的焦点逼近样品表面时, 激光诱导等离子体的温度会增加, 样品腔中的等离子体约束效应会显著改变等离子体温度。对这些温度的行为给出了各种解释。

何妙洪等[3]综述了 LI-TOF-MS 技术从仪器结构到分析性能等方面的发展, 概括其应用领域从无机固体样品到有机物, 以及生物复杂固体样品的扩展, 甚至将固体分析延伸到溶液残渣的分析, 并展望了其发展方向和应用前景。激光电离飞行时间质谱技术从出现至今仅经历了半个世纪, 但呈现出迅猛的发展趋势。第一台激光电离飞行时间质谱的出现可以追溯到 1963 年, 不过当时的仪器是同轴式(等离子体法线与 TOF 同轴), 且质量分析器是直线式结构。这对激光电离产生的离子初始动能分散无能为力。70 年代初 Mamyrin 等提出了用反射电场来补偿离子能量和实现二阶空间聚焦不仅缩小了仪器的体积, 而且大大提高了仪器的分辨率, 成为 LI-TOF-MS 发展史上一个重要的里程碑。商品化 LI-TOF-MS 仪器也在当时首次被推出。但是, 同轴式 LI-TOF-MS 技术的发展受限于离子初始动能, 只能使用小功率激光进行电离, 不能满足科研和检测应用方面逐渐提高的要求, 因此 LI-TOF-MS 进入了缓慢发展阶段。到 20 世纪 90 年代初, 垂直加速技术的发明大大提高了 LI-TOF-MS 的分辨本领。该技术让离子加速方向与其传输方向垂直, 使得离子进入飞行腔后在竖直方向上受初始动能分散的影响几乎可以忽略。LI-TOF-MS 技术的发展除了归功于飞行时间质谱的发展外, 激光技术的进步也是功不可没的。在半个世纪以来, 激光技术经历了非常重大的变化。首先, 激光的波长从可见发展到红外, 直至到今天占主导地位的紫外波段; 其次, 激光脉宽从纳秒逐渐向更短脉宽(皮秒和飞秒)发展。这些激光技术的发展影响着溅射电离过程, 有效地推动 LI-TOF-MS 技术的进步。激光电离飞行时间质谱技术的主要瓶颈是离子动能分散、多价离子和多原子离子干扰、基体效应和分馏效应。离子动能分散, 高功率激光电离产生的离子动能高达上百电子伏特。即使是反射式的飞行时间质量分析器也只能应对动能小于 20 eV 的离子。而离子的动能分散严重影

响着谱图的分辨率, 进而限制了 LI-TOF-MS 技术的进一步发展。

王小华等[4][5]对来自激光等离子体的离子发射进行了研究, 提供了焰炬扩张的动力学见解。研究在各种实验条件下离子类的动能分布对理解等离子体的形成和扩张动力学是至关重要的。反过来这些知识, 导致基于激光诱导等离子体应用技术的改善。作者分析了在激光与样品表面相互作用期间离子发射动力学的主导机制及离子动能分布大致分类的方法。对离子动能分布和角分布的有趣的特征, 及其受激光束, 周围气氛和靶特性的影响进行了总结。

程肖玲等[6]对辉光放电质谱(GDMS)在金属与半导体、非导体、薄层与深度分析、分子信息分析方面的应用和一些新装置、新方法进行了综述。着重介绍了近 20 年来我国学者在辉光放电质谱方面的成就, 并结合国际上的报道对该领域的发展现状进行了总结。

黄荣夫等[7]评论了高辐照度激光电离正交飞行时间质谱(LI-O-TOFMS)的发展和应用。LI-O-TOFMS 解决了传统的高辐照度激光电离质谱的瓶颈问题, 该仪器可以获得明晰的高分辨率光谱。缓冲气体辅助离子源有效地降低离子的动能和抑制多价离子干扰。根据不同瞬间离子排斥区剖面, 应用脉冲序列数据采集技术可减少多价离子和多原子离子的光谱干扰。激光辐照度相对较高($\geq 10^{10}$ W/cm²)可使不同基体样品中不同元素的相对灵敏度比较均匀。LI-O-TOFMS 已经应用于无标准固体半定量的分析, 证明它是一个快捷、方便的固体样品分析技术。通过增加激光辐照度和减少缓冲气体的压力, 也可以在不损失光谱明晰度前提下, 实现固体中非金属元素的测定。最近, 如一个卵细胞中的元素分析和获得化学物质中元素、碎片和分子的信息的应用实例展示了新技术的潜力。所有这些结果表明 LI-O-TOFMS 元素分析是一种先进的固体现代技术。

林一明等[8]认为激光电离源质谱在元素分析中发挥了重要作用。三种类型的技术获得广泛应用: 能快速测定固体中元素的高辐照激光电离质谱; 为单粒子表征的单粒子质谱; 和能高灵敏和选择性测量同位素比值的共振电离质谱。该文对激光烧蚀过程的主要特点和等离子质谱的特征进行了总结。对这三个元素分析技术的应用进行了讨论。

上述评论清楚地勾勒出飞行时间质谱历史发展的轨迹, 把握住未来发展方向。对自己能及时总结经验, 对同行有所启迪, 对刚入门者给予正确的引导。

3. 仪器研制及基础研究

常用的气体分析质谱仪采用四极杆质谱作为分析器, 分辨率一般低于 300, 无法解决同质量数的离子带来的干扰问题。何坚等[9]自行研制了一种小型高分辨气体分析质谱仪, 它采用电子轰击离子源反射式飞行时间质量分析器。仪器腔体总长 45 cm, 在 m/z 28 的位置, 质量分辨率达到 3000, 实现了 CO 和 N₂ 的半峰谷分离; 在 m/z 69 的位置, 仪器分辨率达到 5000。在直接大气压进样条件下, 可以检测到空气中 ¹³⁶Xe (含量 7.8 μg/m³) 和 ⁸⁰Kr (含量 2.8 μg/m³)。使用 ADC 采集时, 仪器的动态范围为 10⁶。该仪器将作为高端气体质谱仪, 应用于过程监测在线分析、环境有机挥发物研究、热分析质谱及催化反应监测等领域。

李灵锋等[10]将辉光电离源与激光溅射电离源巧妙地结合在同一台仪器中, 使固体样品在离子源腔体中既能辉光电离, 也能激光电离; 并且使用同一质量分析器, 两种离子源的结果可以相互比对, 进而得到更为准确的分析结果。此仪器主要由真空系统、离子源、离子传输系统、四极杆质量分析器及检测与数据采集系统等组成。实验中分别用两种离子源测试了标准样品 SRM1262b, 并获得了半定量结果。结果表明, 仪器具有定性能力强, 分析速度快, 检测灵敏度高等优点, 对固体样品元素分析的检出限可达 μg/g 量级。实验表明, 激光溅射电离质谱的性能优于辉光放电质谱。

何坚等[11]自行研制了两台脉冲激光溅射离子源飞行时间质谱仪。一台大型立式 LAI-oa-TOFMS 和

一台全新设计制作的小型台式 LAI-oa-TOFMS。大型立式 LAI-oa-TOFMS 是在国内第一台高分辨电喷雾离子源串联飞行时间质谱仪(ESI-Q-TOFMS)的基础上改造而成。它在保留了原来的质量分析器和第二级离子传输系统的基础上, 配上重新设计的激光溅射离子源和第一级离子传输系统。采用样品与离子传输轴同轴进样, 激光以 45° 角入射并聚焦到样品靶上。第一级离子传输系统改用射频六级杆, 其具体参数为: 杆直径 3.5 mm, 杆间距为 6.5 mm, 长 100 mm, 频率 1.2 MHz, 射频电压为 50~120 V。工作时, 在离子源样品室通入高纯 He 气(纯度为 99.999%)作为背景气; 离子经过第一级离子传输系统聚焦后, 进入第二级离子传输系统, 进行更充分的冷却聚焦。第二级离子传输系统是由一套带轴向直流电场的多级杆(RFQ)、碰撞冷却聚焦装置和一组可调节离子束方向的静电场环形四极杆(DCQ)组成; 采用的四极杆(RFQ)具体参数为: 四极杆直径 7 mm, 杆间距为 12 mm, 长 180 mm, 频率 2.4 MHz, 射频电压为 100~500 V。最后, 离子束(束截面直径小于 1 mm, 能量分散小于 0.2 eV)经一组偏转平板透镜到达质量分析器的排斥区。另一台是全新设计制作的小型台式 LAI-oa-TOFMS。样品进样方式与前面立式 LAI-oa-TOFMS 不同, 激光入射方向垂直于离子传输轴, 即垂直于样品靶。并且样品靶安装在一个由微机控制的二维压电陶瓷移动平台上, 平台按照预先设定的运动轨迹移动, 不仅可以控制每个采样点的电离时间, 还可以进行微区分析; 在离子传输系统方面, 为得到尽可能短的离子传输路径, 取消了多级杆冷却装置, 而改用简单的三筒形静电浸没透镜系统, 以改善轻元素(<30 原子单位)离子的传输率。

黄荣夫等[12]用自主研发的正交飞行时间质谱仪系统, 包括仪器控制和数据处理, 同步检测所有金属和非金属元素, 建立了使用激光电离元素成像法。空间分辨率为 50 μm , 锂的最低检测限可达 3×10^{-7} g/g 和 7 个数量级的动态范围。此外, 这种技术不需要标准就可实现定量分析, 是元素成像的强大和灵活的工具。

林一明等[13]利用真空和低压背景气体(氦)条件下的激光电离, 研究了铜和钨离子的动能和空间分布。q 开关 Nd:YAG 激光波长为 532 纳米, 激光辐照度固定在 9×10^9 W/cm²。在研究低压(从 100 Pa 100 Pa)区间时, 观察到分裂的焰炬。焰炬从一个在相对低压真空时的自由膨胀演变为类似冲击波的扩张, 最终扩散进入相对高压的背景气体中。为了表征不同压力下的离子和单价、二价电离及聚合原子电离的行为, 进行了离子源离子空间分布的测量, 揭示了焰炬与背景气体的相互作用。

金献忠等[14]在氦电感耦合等离子体炬管外加上一个封闭装置, 排除空气带入以减弱背景干扰。氦引入外壳后, 氦等离子体形成更稳定。发现冷等离子体条件下的光谱背景比一般典型的操作条件降低约一个数量级。用 Nd:YAG 激光器激光烧蚀铁基样品, 与标准模式和不用氦冷却模式相比, ²⁸Si、²⁹Si、³¹P 和 ³²S 的检测限得到明显改善; 校正曲线的线性度也大大提高了。结果表明, 采用氦气氛的 ICP-MS, 来自氮、氧、氢、碳等的聚合原子干扰也有效地减弱了。

黄荣夫等[15]介绍了高辐照度激光电离正交飞行时间质谱仪(LI-O-TOFMS)中二维分离的功能。通过离子的初始动能及其质荷比的不同实现二维分离。脉冲激光照射后瞬态离子剖面显示, 把分析物离子从多次离子和气体类离子中分离已经实现。二维分离的模式质谱与正常的积累模式的比较表明, 二维分离模式的相对灵敏度系数是稳定的和接近真实值的, 尤其是对易干扰的微量元素。

严斌等[16]改进了激光电离正交飞行时间质谱仪, 建立了一种可对直接对铁氧化物进行形态分析的新颖的方法。为研究激光电离源所产生的元素离子和氧化物离子, 需要时间分辨质谱。该方法, 包括识别特征离子和使用离子丰度比例使氧化物差别化。研究了实验参数对离子簇的分布影响并对其形成机理进行了讨论。

林一明等[17]用多级飞行时间质谱研究了以氦和氩为环境气体条件下的激光烧蚀和电离辐射。不同气体压力下的测量表明, 存在一个最优的压力使高能离子充分冷却和减少多价离子, 因为氦气氛中的多价离子比氩气氛中要高。不同的激光和气体压力下, 比较了离子的瞬时时间分布, 氦气氛中更宽的分布可

以归因于弹性散射和热力学过程。离子在氦气中的扩散, 导致仪器记下最大信号前更长的延迟。观察到氦气氛中有不同质量离子具有相同的动能, 利用 SIMION 软件获得了证实, 同时氦气氛中离子运动受到水动力学的控制。也研究了单价离子和二价离子的速度, 二价离子显示更高的动能, 因为他们在等离子体扩张时的前置位置。

在显著改善激光源、TOF 质量分析仪和几何结构后, 高辐照激光电离飞行时间质谱(LI-TOF-MS)取得了显著进展。余泉等[18]总结了 LI-TOF-MS 的主要进展, 包括了仪器和实际应用。也呈现了自己开发的仪器。

何坚等[19]采用正交进样的小型高辐照激光电离飞行时间质谱仪(LI-TOFMS), 高辐照度为 $6 \times 10^{10} \text{ W/cm}^2$, Nd:YAG 激光波长为 532 nm, 获得等离子体的电离程度高, 离解了会产生干扰的多原子离子。同时由于高辐照激光产生的多价离子干扰, 因离子源采用氦缓冲气体, 由于三体复合几乎被消除, 导致了一个相对干净的背景。通过短时间间隔自动步进移动样品台, 提高了信号稳定性。通过在飞行室中使用两套 Einzel 透镜, 实现对大多数金属元素几乎一致的相对灵敏度系数, 包括在之前的六极过渡仪器检测灵敏度极低的轻离子。钢标样中金属元素的分辨率达到 2200, 检测下限为 10^{-6} g/g 。

由于各种多极冷却室对传输和冷却效果出色表现, 它们已广泛用于质谱。其中, 只有射频(RF)四极、六极、八极通常用于实际的仪器。何坚等[20]自制了配备三个不同的多极装置的电喷雾飞行时间质谱仪并研究他们的性能。此外, 用 SIMION 7.0 模拟了使用不同装置时离子传输特性, 自行编写了程序。完成了 RF-only 四极、六极、八极系统实验和模拟, 研究它们的理论和实践特征。

彭丁等[21]和林一明等[22]将一种新颖的激光烧蚀和电离飞行时间质谱仪用于合金中元素的直接的分析。该仪器增加了离子引导冷却室, 目的是减少离子的动能分布以获得更好的分辨率。进行了系统的参数研究, 寻找缓冲气体压力和喷嘴至样品的距离的最佳值, 以获得最大信号强度。为了获得满意的元素相对灵敏度系数, 也研究了激光辐照度、采样锥电压、射频频率和六极的电压对分析的影响。在最佳条件下, 不同元素的 RSC 可供直接半定量的分析。该质谱仪的分辨率约 7000 $m/\delta m$ 和检测限为 10^{-6} g/g 。

4. 应用

4.1. 固体直接分析

固体样品中元素的分析在电子、冶金、地质和半导体工业等领域具有极其重要地位。传统的固体元素分析方法通常采用强酸溶解消化, 然后以原子光谱或质谱进行检测。但是固体溶解分析法需要大量的样品制备时间, 并且在样品溶解过程中难免会产生样品污染和待测元素损失等问题, 从而产生较大的误差。而固体直接分析法在这些方面具有无法比拟的优势, 具有样品前处理简单、分析速度快、样品消耗量少、无毒及灵敏度高等优点。因而科研工作者越来越重视固体样品直接分析的研究。李卫峰等[23]用大气压氮气气氛下的脉冲微放电进行直接固体分析。与直流微放电相比, 在样品的烧蚀和发射方面具有非常明显的优点。研究了二者的伏安特性、电流密度(j)、电子密度(n_e)等实验参数, 表明脉冲微放电属于电弧性质而直流微放电属于辉光放电。由于脉冲微放电增强了瞬时能量, 因而更有利于直接固体取样。在直流模式下, 用分光计只能获得常见的 N_2 发射线; 而主要的原子和离子线只有在脉冲模式下才能获得。计算显示在直流和脉冲微放电之间, 其 N_2 分子振动温度存在显著差异。结合电感耦合等离子体质谱法(ICPMS), 对不同基体的固体样品, 脉冲微放电比直流放电有更佳的校准曲线的线性度和更低的检测限。为了改善样品的输送效率, 用 Ar 和 N_2 的混合气体作为放电气体及载气, 在后续实验中, 使大部分元素的检测限达到 ng/g 。

基体效应是固体直接定量分析的主要障碍之一。固体所有的物理性质和激光参数都会影响基体效应。

为更好地理解和控制激光烧蚀过程, 这些因素如何以及在多大程度上会影响基体效应, 张书迪等[24]通过模拟和化学计量学对此进行了深入研究。在这项研究中, 对六种金属基体: 铝、铜、铁、镍、钨和锌的二十三固体标准进行了分析。所用仪器为缓冲气体辅助电离源和一个正交的飞行时间质谱仪, 研究了激光脉冲持续时间为纳秒(ns)和飞秒(fs)时对基体效应的影响。计算不同基体时每个元素的相对灵敏度系数, 结合基体的物理属性, 形成一个数据集, 用正交最小二乘法的化学计量学工具对数据集进行分析。灵敏度系数曲线显示, 纳秒激光烧蚀时, 固体的热性质对基体效应起到至关重要的作用; 而飞秒激光可以显著减少热效应。此外, 构建了一个理论模型并结合激光与固体间的相互作用和等离子体膨胀的过程来模拟相对灵敏度系数。该模型预测与实验结果相符, 说明该模型可以合理解释基体效应。张伯超等[25]实验证明, 当激光辐照强度高于 $7 \times 10^{13} \text{ W/cm}^2$ 时, 直接测定固体中元素组分可靠性更高; 当应用飞秒激光时, 由于处于几乎无热烧融过程和产生稳定、高密度的离子化状态, 导致基体效应降低一半。

余泉等[26]报道了激光电离正交与低压源飞行时间质谱仪和高激光辐照度用于分析 9 个不同的基体的 27 固体样品, 包括铝、土壤、硫化铜, 锌硫化物、铁、镍、铜、锌、钨。研究了激光能量对非化学计量效应的影响, 如基体效应和元素分馏。结果表明, 高激光辐照度在很大程度上可以缓解基体效应。此外, 辐照度为 $10^{10} \sim 10^{11} \text{ W/cm}^2$, 大部分元素呈现相对稳定的相对灵敏度系数, 而钨、铅、和铋具有不同寻常的特征, 他们的 RSC 随激光能量的增加而增加。

何坚等[27]采用小型高辐照激光烧蚀和正交进样电离飞行时间质谱仪, 对大多数金属元素获得几乎一致的相对灵敏度系数以及满意的分辨能力(2200)。通过短时间间隔的自动步进样品台的移动使信号稳定性大大提高。利用氦的缓冲气体离子源, 几乎消除了多价离子和多原子离子的干扰, 导致了一个相对干净的背景。实现了钢样品的无标准半定量分析, 对大多数金属元素检测限约 10^{-6} g/g 。

余泉等[28]研发了一种紧凑型高辐照激光电离飞行时间质谱分析系统, 用于固体中的多元素分析。作为缓冲气体的氦被引入到离子源, 冷却高动能离子和抑制多价离子的干扰。选用特殊的脉冲序列排斥模式被用来获得明晰的光谱。采用两种激光电离质谱的定量方法: 一是常规校准曲线定量, 要求具备基体匹配的标准; 二是基于信号与元素不同浓度之间的相关性。显然后者更方便且能覆盖 6 个数量级的动态范围。实验结果显示新开发的仪器的性能令人满意并适用于固体样品中多元素的同时分析。

固体样品中非金属元素的同时测定是很困难, 因为他们的物理和化学性质与金属大为不同。李灵峰等[29]开发了一个高照度激光电离正交飞行时间质谱系统并应用于固体中非金属元素的测定。氦用作缓冲气体以 250 Pa 压力充入光源室, 激光辐照度约为 $7 \times 10^{10} \text{ 瓦/厘米}^2$ 。配制一系列包含 B, C, N, O, F, Si, P, S, Cl, Br, I 和 Te 的人工标准。得到了明晰的光谱, 但有一点小气体离子物种和二次基体离子的干扰。用新型的取样方法, 以获得不同元素近似一致灵敏度系数, 这样就可以实现无标准半定量。对大多数非金属元素检测限(LOD)达 $\mu\text{g/g}$ 和 6 个数量级的动态范围。

张伯超等[30]归纳了无机质谱法在固体直接分析中的应用, 并详细阐述了辉光放电质谱法、二次离子质谱法、激光溅射电感耦合等离子体质谱法和激光电离质谱法四种可用于固体样品直接检测的无机质谱法的检测原理、应用以及各自的优缺点。

4.2. 古代瓷片中元素的检测及元素成像分析

对古瓷片的胎体和釉面等组成的元素检测能够为考古学、历史学的研究提供丰富而有意义的信息, 如古瓷原料分析、制作工艺研究、瓷片的聚类分析等。目前应用于瓷片元素分析常用的方法有电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)、激光溅射电感耦合等离子体质谱(LA-ICPMS)、激光诱导击穿光谱(LIBS)、能量色散 X 射线荧光(EDXRF)探针技术、质子诱发 X 射线荧光分析(PIXE)及中子活化分析(INNA)等。与以上这些方法相比, 利用激光电离飞行时间质谱法(LI-TOF-MS)对瓷片的分析无需繁琐的样品前处理, 具有固

体表面直接分析, 谱线干扰少, 金属元素和非金属元素同时快速检测的优点。邹冬璇等[31]用自己研制的 LI-TOF-MS 及元素成像分析系统对一块北宋龙泉青瓷瓷片及一块仿古青瓷瓷片的表面进行直接的元素分析, 不仅可以实现瓷片胎体和釉面中金属元素及非金属元素的半定量检测, 还能够满足表面部分元素非均匀分布的样品如青花瓷瓷片的表面多元素成像分析, 并对比出这两种不同瓷片中所含元素种类及含量的差异; 对一块明代青花瓷片进行了表面元素成像分析, 得到非金属元素在内(钴、锰、铁、镍、钡、钙、镁、钠、铝、硅、磷、钾、铜、锌和铈)的多元素成像图。

4.3. 薄层剖面的快速分析

随着材料科学和表面科学的发展, 镀层和涂层的应用已经越来越普遍。大多情况下, 薄层材料的性能与镀层的厚度、组成及镀层元素的深度分布密切相关。因此对薄层的深度分析至关重要。高功率激光电离源连接到飞行时间质谱并应用于薄层的深度分析目前是一项极具前景的分析技术。首先, 作为溅射和电离源的激光功率密度通常比 LA-ICPMS 和 LIBS 高出一个数量级, 可以有效地减少基体效应。李彬等[32]利用高功率激光电离垂直飞行时间质谱技术系统分析了单镀层和多镀层薄层样品, 与以前相比, 改进之处是激光聚焦透镜前面引入了光阑, 其目的是切除激光束边缘低能量部分, 从而获得均匀的光束。结果证明这是一种快速的薄层深度分析工具, 一个样品分析只需数十秒, 使大批量样品的快速分析成为一种可能。不过, 目前使用的高功率激光电离垂直飞行时间质谱在薄层分析中的深度分辨率仅局限于微米水平, 为了进一步提高深度分辨率, 有待于超短(皮秒或飞秒)的脉冲激光器的应用。其次, 高功率激光电离飞行时间质谱的分析对象可以是导体、半导体及非导体材料, 极大地拓宽了分析领域, 而且该技术具有较高的灵敏度和较低的检出限。此外, 其分析速度非常快, 一个样品耗时仅需数十秒。因此, 这项分析技术较大程度上克服了其它薄层分析技术的不足(基体效应严重、横向分辨率较差、谱线干扰严重、灵敏度较低和分析耗时等), 同时还提供了丰富的信息, 比如, 镀层厚度的确定, 多元素的同时检测、无标样时也可以对组成进行半定量快速分析。甚至对于组成复杂的薄层样品也可实现很好的分析, 这是目前很多其它相关分析技术难以实现的。

何妙洪[33]将高辐照度正交飞秒激光电离飞行时间质谱(fs-LI-O-TOFMS)应用于多层样品深度剖面分析。可以确定固体样品表面深度方向每一层元素的分布, 并与纳秒激光的结果做了比较, 即比较了两者激光烧蚀和电离的差异、激光照射在样品表面形成的坑的形貌以及分析性能不同。飞秒激光模式在的深度分辨率和微量元素检测方面具有较大优势。作者认为无论样品衬底是导电的还是绝缘的, 在几十纳米到几十微米宽广深度范围内, fs-LI-O-TOFMS 每次激光照射都能提供完整和明晰的光谱从而为我们提供多元素信息。

4.4. 形态分析

李彬等[34]用不同形态的镉培养液(氯化镉、硝酸镉、镉-EDTA、草酸镉和柠檬酸镉)对不同种类的蕨类植物(狗脊、舌厥、石松、瓦韦和石韦)进行培养。通过实验, 得到了有关不同形态镉胁迫培养下的植物体中镉的分布情况和相关的形态信息。1) 镉进入植物体后, 在植物体中各个部位的浓度分布大小顺序为: 根部 > 茎部 > 叶部; 2) 植物体对不同形态镉的富集能力是不同的, 大小顺序为: 柠檬酸镉 > 草酸镉 > 硝酸镉 > 氯化镉 > EDTA-镉; 3) 不同形态的镉诱发植物体合成 PCs 的能力是不同的, 氯化镉、柠檬酸镉和草酸镉能力较强, EDTA-镉的诱发能力最弱。4) 经过外源镉的胁迫培养, 蕨类植物(石韦)中自身合成了生物配体与镉配位, 从而缓解镉的毒性, 发现的配体主要为 PC3, iso-PC3(β Ala)和 iso-PC2(β Ala)。

4.5. 矿样分析和残渣分析

黄荣夫等[35]开发了基于高辐照度激光电离飞行时间质谱元素成像系统, 可同时和灵敏地分析所有元

素, 包括金属和非金属。无标准半定量分析了辉锑矿样品, 获得了硅、铝、钾、钙、和铁元素的图像, 结果表明, 能无标准半定量分析的 LI-TOF-MS 与表面元素成像系统联用, 是一个有前途的工具。

黄荣夫等[36]研究了在高辐照激光烧蚀和电离源与正交飞行时间质谱仪上, 激光波长、, 激光辐照度和缓冲气体压力的影响。高能等离子体离子碰撞引起的降温效应被证明与元素质量数变化有显著影响。碰撞和激光高辐照使离子源中会产生干扰的多原子离子有效分裂离。激光在 1064 nm、532 nm、355 nm 和 266 nm 四个波长下的烧融钢标 GBW01396, 不同元素的相对灵敏度系数分析表明热烧蚀机理可能与前三个波长起着至关重要的作用, 而 266 nm 则主要由非热能的烧蚀诱发。实验结果也表明, 在高辐照情况下对于大多数金属元素的 rsc 和 lod, 四个波长均没有明显的差异, 但高沸点元素像 Nb、钼和钨在高辐照度区的 1064 nm、532 nm 和 355 三个波长由于热消融相对灵敏度系数较高。地质标准和石榴石石头也被用于随后的实验。金属元素的相对灵敏度系数和 lod 显示在指定辐照强度下与波长无关。用低气压高辐照激光烧蚀和电离源, 结果显示, 在适当辐照时, 在任何波长下, 固体中的金属元素可以实现相对一致的灵敏度。

童庆国等[37]在激光等离子体飞行时间质谱仪上新建碰撞冷却系统, 建立一种新方法, 它允许直接测量地质样品中的元素组成。这种技术的优点是样品消耗小和快速元素分析。四个地质参考物质被用于实验。系统在解决光谱干扰问题上显示一个满意的能力。对于大多数的金属元素检测限约为 $10^{-6} \sim 10^{-7}$ g/g。质量大于 30 原子单位的元素的相对灵敏度系数, 元素可用于直接半定量分析。

田晓宇等[38]将自行研制的激光溅射电离飞行时间质谱仪(LAI-TOFMS)用于辉绿岩(GBW07123)、石榴石和硅化木 3 种矿物样品的直接分析, 初步讨论了元素含量和元素相对含量的计算方法, 计算过程中选 Mn 作参考元素, 并将 LAI-TOFMS 与电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)、X 射线荧光光谱(XRF)在样品分析过程和分析结果进行比较。LAI-TOFMS 中, 元素含量是通过相对灵敏系数和 Mn 的含量计算得到, 元素的相对含量与元素的相对原子质量及其质谱峰的强度有关, 对于 ICP-MS 和 XRF, 元素的相对含量是待测元素和 Mn 含量的比值。初步研究表明: LAI-TOFMS、ICP-MS 和 XRF 3 种分析方法测得的元素含量和元素相对含量结果相对符合较好。此外, 由于具有样品前处理简单、几乎不污染样品、样品消耗量少等优点, LAI-TOFMS 能够提高矿物样品的分析检测效率。

余泉等[39]将自己新开发的高辐照度激光电离正交飞行时间质谱仪(LI-O-TOFMS)用于残渣中的元素分析, 残渣是由蒸发混合盐溶液而得。首先残渣按形状和元素分布来表征。在 TOFMS 检测时, 残渣中所有的金属元素都可以从光谱中观测到。不同元素相对灵敏度系数在 1 个数量级范围内, 这符合半定量的分析标准。通过测量单次激光照射而蒸发的样品质量可以计算出大多数金属元素绝对检出限为 7×10^{-15} g。结果表明, LI-O-TOFMS 能够实现超痕量元素定性和定量分析, 绝对检测限达飞克水平。

4.6. 有机化合物的分析

许多卟啉及其金属配合物、有机金属化合物, 难溶于一般有机溶剂, 阻碍传统质谱技术的广泛应用。环境友好型的高辐照激光电离飞行时间质谱(LI-TOFMS), 已经应用于非金属和有机化合物的分析。其优势包括直接固体取样, 易于实现, 避免样品预处理。殷志斌等[40] [41]采取改变 LI-TOFMS 的离子源中氦气压力的方法, 简化了谱线并同时获得元素组成、分子片段和完整的分子的信息, 因而加快金属配合物的识别。还比较下列方法对有机金属化合物分析: 激光电离(LI)、激光解吸电离(LDI)、基体辅助激光解吸电离(MALDI)和电喷雾电离(ESI)质谱(MS), 发现作者推荐的方法是最好的。

余泉等[42]利用高辐照度激光诱导飞行时间质谱和缓冲气体辅助离子源来获得元素、碎屑和有机金属化合物的分子信息。这种技术允许以最少的样品制备直接和无基体分析固体分析物。此外, 它显示的特殊的优势是整合来自单一样品的元素、碎屑和分子信息, 并在此基础上简化和加速了有机金属配合物的

识别。

4.7. 生物样品分析

在现代生物分析科学中, 单个细胞中的元素分析是重要的, 但由于生物基体和元素含量复杂因而富有挑战性。高瑶等[43]报道了用高辐照度飞秒激光电离正交飞行时间质谱(fs-LI-O-TOFMS)来测定单个细胞的基本成分。通过加热和干燥细胞, 样品制备过程简单、快速。典型的操作条件下, 在一个细胞中飞克水平的元素可以清楚地观察到它的光谱及合理的同位素比值。一些 ICPMS 难以测量的非金属元素, 如磷、硫和氯可以很容易地由 fs-LI-O-TOFMS 来测定。平行测定表明, 金属元素的信号波动为 15%~35%; 非金属元素为 25%~50%。实验证明 fs-LI-O-TOFMS 可简单、快速、实用地测定单个细胞中的大多数元素。

高瑶等[44]建立了血清中元素分析方法, 监测 38 个尿结石患者和 38 个健康人对照样本。基于优化的平台结合多变量分析, 通过 9 个元素的浓度分析可以获得尿结石病诊断的满意结果。其中 Ba、Ga、Sb、Na 4 个元素的比较具有统计学意义。通过金属分析, 病人可以细分为钙质和无钙结石二种类型, 并发现 Se 在此分类中扮演重要的角色。本研究表明血清中元素分析提供了一个诊断泌尿系统结石病的可能性, 并能将结石分类。通过该血清中元素简单的分析方法, 它可能成为尿结石病的早期预后和治疗指南。

林琳等[45]从肾脏癌症患者和健康对照组血清样本进行直接注入质谱(DIMS)和高分辨率 ESI-Q-TOFMS 液相色谱-光谱法(LC-MS)。比较了两种方法分类能力和生物标志物的发现能力, 用 MS/MS 实验来确定潜在的生物标记物。DIMS 有与 LC-MS 可比拟的分类能力和预测功能, 但只消耗类似分析时间的 5%。对生物标志物的发现, DIMS 能发现潜在生物标志物的 23 变量, 而 LC-MS 能发现 48 个变量。DIMS 被推荐为肾癌的快速诊断方法, 而当全面的生物标志物筛选时 LC-MS 是必要的。

陈丽枝等[46]证明了新开发的正交激光电离飞行时间质谱仪(LI-O-TOFMS)对生物样品(茶叶标准、昆布属植物梗稻和猪皮)半定量的多元素分析是可行的。样品简单制备后, 由高辐照激光直接烧融和电离。计算了相对灵敏度系数并对灵敏度差异进行评估。由于碰撞冷却装置和 TOF 的正交几何系统的应用, 能达到较高的分辨能力, 以至于名义质量基本相同的元素峰和干扰峰可以区分开来。元素测定的检测限一般可达 $\mu\text{g/g}$ 水平。

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是全世界流行的一种代谢性疾病, 而糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病最常见的并发症, 其发生可能与糖、脂肪酸、氨基酸和核苷等多个代谢途径有关。由于不同种系和性别均会造成内源性物质的明显差异。然而, 由于代谢物本身所具有的复杂性, 为了实现较好的分离效果, 传统的液相色谱往往需要长达数十分钟的分离时间, 分析通量较低。超性能液相色谱(UPLC)与正交加速飞行时间质谱(oaTOF)联用在糖尿病研究中显示了巨大的潜力。邢金春等[47]用 UPLC-TOF-MS 分析了 2 型糖尿病患者血清和尿液样本和控制样本, 比较了使用正面和负面电离模式下快速和慢速分离梯度。使用最小二乘判别分析(PLS-DA), 建立了能区分患者和对照组的模型。用外部测试组评估了模型分类预测的效果。快速和慢速梯度条件下, 按 PLS-DA 模型, 使用血清样品比使用尿液样本更稳妥, 正电离模式产生更大的分类差别和分类率高于负面电离模式。此外, 发现在快速梯度比缓慢梯度有更好的分化能力。张洁等[48] UPLC-oaTOF-MS 系统用来区分全球 8 糖尿病肾病(DN)患者、33 个 2 型糖尿病(2 型糖尿病)患者和 25 名健康的志愿者的血清剖面, 并试图找到潜在的生物标记物。UPLC 系统能在 15 分钟内产生典型的峰宽为 4 s 的 225 个峰值如此丰富信息的色谱图。此外, 主成分分析(PCA)是用于组织分化和标记的选择。分数图所示, 患者和控制组聚类差别, 和 DN 和 T2D 型糖尿病患者也分为两个独立组。基于准确的质量, 同位素模式和 MS/MS 信息, 几个化合物获得初步确定。此外, 亮氨酸、dihydrosphingosine 和 phytosphingosine 的血清水平的明显变化, 表明在糖尿病疾病中氨基酸代谢和磷脂代谢的扰动, 在临床诊断和治疗上有重要意义。

在代谢组学研究中, 超性能液相色谱(UPLC)加上正交加速飞行时间质谱(oaTOF)正成为一个有效和高通量分析技术。张洁等[49]用 UPLC-oaTOF-MS 系统研究了 40 糖尿病糖患者(DM)/糖尿病肾病(DN)患者和 25 名健康的志愿者的血清, 以发现潜在的生物标记物。UPLC 系统 15 分钟产生峰宽度为 4 s 的 225 个峰信息丰富的色谱图。在 UPLC-oaTOF-MS 分析后, 主成分分析(PCA)用于组分化和标记的选择。在正模式投影中, DM/DN 患者和对照组明显分为三组。此外, 两个潜在的标记被确定为植物鞘氨醇和鞘氨醇。患者体内植物鞘氨醇和鞘氨醇浓度下降与鞘脂类代谢密切相关。

5. 小结

黄本立院士及其所在的科研团队在质谱领域做了大量的开创性研究工作, 若干工作在国内外起到了引领作用。在仪器研制方面的许多改进使质谱技术的分析性能达到前所未有的高度, 为等离子体的基础研究和质谱广泛的应用奠定了坚实的基础。在基础研究方面获得了等离子体形成和发展动力学知识, 为获取仪器最优的分析性能提供了理论依据; 在应用方面, 把质谱分析技术应用范围扩大到前所未有的程度, 若干应用具有里程碑意义。这些研究工作使我国质谱分析研究处于国际先进水平, 有的则已达到领先水平。

致 谢

衷心感谢杭纬教授对本文的大力支持和宝贵帮助。

基金项目

中国国家自然科学基金 60976004, 上海市重点基础研究项目 11JC1403800。

参考文献 (References)

- [1] 黄本立 (2001) 2015 年化学学科发展专题论坛(续)世纪之交的分析科学——回顾与思考. *化学进展*, **13**, 145-150.
- [2] Zhang, S.D., Wang, X.H., He, M.H., Jiang, Y.B., Zhang, B.C., Hang, W. and Huang, B.L. (2014) Laser-induced plasma temperature. *Spectrochimica Acta Part B*, **97**, 13-33.
- [3] 何妙洪, 杭纬, 黄本立 (2014) 高功率激光电离飞行时间质谱技术. *质谱学报*, **3**, 193-202.
- [4] Wang, X.H., Zhang, S.D., Xu, Z.Y., Lin, J.Y., Huang, B.L. and Hang, W. (2015) Atomic spectrometry in China: Past and present. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, **30**, 852-866. <http://dx.doi.org/10.1039/C4JA00420E>
- [5] Wang, X.H., Zhang, S.D., Cheng, X.L., Zhu, E.Y., Hang, W. and Huang, B.L. (2014) Ion kinetic energy distributions in laser-induced plasma. *Spectrochimica Acta Part B*, **99**, 101-114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sab.2014.06.018>
- [6] 程肖玲, 杭纬, 黄本立 (2014) 辉光放电质谱技术应用进展. *中国科学: 化学*, **5**, 658-663.
- [7] Huang, R.F., Yu, Q., Li, L.F., Lin, Y.M., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2011) High irradiance laser ionization orthogonal time-of-flight mass spectrometry: A versatile tool for solid analysis. *Mass Spectrometry Reviews*, **30**, 1256-1268. <http://dx.doi.org/10.1002/mas.20331>
- [8] Lin, Y.M., Yu, Q., Hang, W. and Huang, B.L. (2010) Progress of laser ionization mass spectrometry for elemental analysis—A review of the past decade, *Spectrochimica Acta Part B*, **65**, 871-883. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sab.2010.08.007>
- [9] 何坚, 黄如俊, 李刚, 唐紫超, 林水潮 (2012) 小型高分辨电子轰击离子源反射式飞行时间质谱仪的研制. *分析化学*, **10**, 1616-1621.
- [10] Li, L.F., Li, W.F., Wang, X.H., Hang, W. and Huang, B.L. (2012) Development of dual-source (glow discharge/laser ablation & ionization) quadrupole mass spectrometer. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, **40**, 983-988.
- [11] 何坚, 余泉, 杭纬, 黄本立 (2010) 激光溅射离子源垂直引入式飞行时间质谱仪的研制. *质谱学报*, **5**, 264-269.
- [12] Huang, R.F., Zhang, B.C., Zou, D.X., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2011) Elemental imaging via laser ionization orthogonal time-of-flight mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, **83**, 1102-1107. <http://dx.doi.org/10.1021/ac1029693>

- [13] Lin, Y.M., Xu, R.B., Li, L.F., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2011) Kinetic energy and spatial distribution of ions in high irradiance laser ionization source. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, **26**, 1183-1190. <http://dx.doi.org/10.1039/c1ja00002k>
- [14] Jin, X.Z., Li, L.F., Hang, W., Chen, J.G. and Huang, B.L. (2010) Inductively coupled plasma mass spectrometry with ambient helium surrounding ion source. *Spectrochimica Acta Part B*, **65**, 1052-1055. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sab.2010.11.007>
- [15] Huang, R.F., Lin, Y.M., Li, L.F., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2010) Two-dimensional separation in laser ionization orthogonal time-of-flight mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, **82**, 3077-3080. <http://dx.doi.org/10.1021/ac902981j>
- [16] Yan, B., Li, L.F., Yu, Q., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2010) High irradiance laser ionization mass spectrometry for direct speciation of iron oxides. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **21**, 1227-1234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jasms.2010.02.030>
- [17] Lin, Y.M., Yu, Q., Huang, R.F., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2009) Characterization of laser ablation and ionization in helium and argon: A comparative study by time-of-flight mass spectrometry. *Spectrochimica Acta Part B*, **64**, 1204-1211. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sab.2009.09.001>
- [18] Yu, Q., Chen, L.Z., Huang, R.F., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2009) Laser ionization time-of-flight mass spectrometry for direct elemental analysis. *Trends in Analytical Chemistry*, **28**, 1174-1185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2009.07.006>
- [19] He, J., Huang, R.F., Yu, Q., Lin, Y.M., Hang, W. and Huang, B.L. (2009) A small high-irradiance laser ionization time-of-flight mass spectrometer. *Journal of Mass Spectrometry*, **44**, 780-785. <http://dx.doi.org/10.1002/jms.1555>
- [20] He, J., Yu, Q., Li, L.F., Hang, W. and Huang, B.L. (2008) Characteristics and comparison of different radio frequency-only multiple cooling cells. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **22**, 3327-3333. <http://dx.doi.org/10.1002/rcm.3734>
- [21] Peng, D., He, J., Yu, Q., Chen, L.Z., Hang, W. and Huang, B.L. (2008) Parametric evaluation of laser ablation and ionization time-of-flight mass spectrometry with ion guide cooling cell. *Spectrochimica Acta Part B*, **63**, 868-874. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sab.2008.02.006>
- [22] 林一明, 盛凯旋, 李灵锋, 何坚, 杭纬, 黄本立 (2008) 用于飞行时间质谱仪的高压延时脉冲串发生器的研制. *中国科技论文在线*, **6**, 409-414.
- [23] Li, W.F., Yin, Z.B., Cheng, X.L., Hang, W., Li, J.F. and Huang, B.L. (2015) Pulsed microdischarge with inductively coupled plasma mass spectrometry for elemental analysis on solid metal samples. *Analytical Chemistry*, **87**, 4871-4878. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.5b00397>
- [24] Zhang, S.D., Zhang, B.C., Hang, W. and Huang, B.L. (2015) Chemometrics and theoretical approaches for evaluation of matrix effect in laser ablation and ionization of metal samples. *Spectrochimica Acta Part B*, **107**, 17-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sab.2015.02.009>
- [25] Zhang, B.C., He, M.H., Hang, W. and Huang, B.L. (2013) Minimizing matrix effect by femtosecond laser ablation and ionization in elemental determination. *Analytical Chemistry*, **85**, 4507-4511. <http://dx.doi.org/10.1021/ac400072j>
- [26] Yu, Q., Li, L.F., Zhu, E.Y., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2010) Analysis of solids with different matrices by buffer-gas-assisted laser ionization orthogonal time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, **25**, 1155-1158. <http://dx.doi.org/10.1039/c000633e>
- [27] He, J., Huang, R.F., Yu, Q., Hang, W. and Huang, B.L. (2009) Standardless semi-quantitative elemental analysis of steel using laser ablation time-of-flight mass spectrometry. *Chemical Journal of Chinese Universities (Chinese Edition)*, **30**, 57-59.
- [28] Yu, Q., Huang, R.F., Li, L.F., Lin, L., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2009) Applicability of standardless semi-quantitative analysis of solids by high-irradiance laser ionization orthogonal time-of-flight mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, **81**, 4343-4348. <http://dx.doi.org/10.1021/ac900141z>
- [29] Li, L.F., Zhang, B.C., Huang, R.F., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2010) Laser ionization orthogonal time-of-flight mass spectrometry for simultaneous determination of nonmetallic elements in solids. *Analytical Chemistry*, **82**, 1949-1953. <http://dx.doi.org/10.1021/ac902691z>
- [30] 张伯超, 杭纬, 黄本立 (2011) 无机质谱法在固体直接分析中的应用. *中国无机分析化学*, **1**, 13-23.
- [31] Zou, D.X., Yin, Z.B., Zhang, B.C., Hang, W. and Huang, B.L. (2012) Elemental analysis of porcelain shards by laser ionization time-of-flight mass spectrometry. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, **40**, 498-502.
- [32] Li, B., He, M.H., Yu, S.Y., Liu, Z.H., Hang, W. and Huang, B.L. (2014) Rapid depth profiling via high irradiance laser ionization orthogonal time-of-flight mass spectrometry. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, **42**, 16-20.
- [33] He, M.H., Li, B., Yu, S.Y., Zhang, B.C., Liu, Z.H., Hang, W. and Huang, B.L. (2013) Buffer-gas assisted high irra-

- dianse femtosecond laser ionization orthogonal time-of-flight mass spectrometry for rapid depth profiling. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, **28**, 499-504. <http://dx.doi.org/10.1039/c2ja30288h>
- [34] Li, B., Lu, L., Wang, Q.Q., Yan, H. and Huang, B.L. (2010) Speciation analysis of cadmium in cadmium-enriched plants with SE-HPLC combined with ICP-MS and ESI-MS. *Chemical Journal of Chinese Universities (Chinese Edition)*, **30**, 1096-1100.
- [35] Huang, R.F., Zou, D.X., Zhang, B.C., Gong, Z.B. and Huang, B.L. (2010) Elemental imaging of mineral surface by laser ionization time-of-flight mass spectrometry. *Chemical Journal of Chinese Universities (Chinese Edition)*, **31**, 2113-2115.
- [36] Huang, R.F., Yu, Q., Tong, Q.G., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2009) Influence of wavelength, irradiance, and the buffer gas pressure on high irradiance laser ablation and ionization source coupled with an orthogonal time of flight mass spectrometer. *Spectrochimica Acta Part B*, **64**, 255-261. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sab.2009.02.007>
- [37] Tong, Q.G., Yu, Q., Jin, X.Z., He, J., Hang, W. and Huang, B.L. (2009) Semi-quantitative analysis of geological samples using laser plasma time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, **24**, 228-231. <http://dx.doi.org/10.1039/B808114J>
- [38] 田晓宇, 何坚, 彭丁, 金献忠, 杭伟, 黄本立 (2008) 激光溅射电离飞行时间质谱用于矿样分析的研究及技术比较. *质谱学报*, **4**, 193-202.
- [39] Yu, Q., Cao, Z.Y., Li, L.F., Yan, B., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2009) Femtogram detection and quantitation of residues using laser ionization orthogonal time-of-flight mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, **81**, 8623-8626. <http://dx.doi.org/10.1021/ac901615k>
- [40] Yin, Z.B., Sun, B.W., Wang, X.H., Cheng, X.L., Hang, W. and Huang, B.L. (2014) Comprehensive analysis of metalloporphyrins via high irradiance laser ionization time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, **29**, 1714-1719. <http://dx.doi.org/10.1039/C4JA00126E>
- [41] Yin, Z.B., Wang, X.H., Li, W.F., He, M.H., Hang, W. and Huang, B.L. (2014) Thermal diffusion desorption for the comprehensive analysis of organic compounds. *Analytical Chemistry*, **86**, 6372-6378. <http://dx.doi.org/10.1021/ac500602r>
- [42] Yu, Q., Li, L.F., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2011) Simultaneous acquisition of elemental, fragmental, and molecular information on organometallic compounds. *Analytical Chemistry*, **83**, 2403-2407. <http://dx.doi.org/10.1021/ac1033209>
- [43] Gao, Y., Lin, Y.M., Zhang, B.C., Zou, D.X., He, M.H., Dong, B., Hang, W. and Huang, B.L. (2013) Single-cell elemental analysis via high irradiance femtosecond laser ionization time-of-flight mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, **85**, 4268-4272. <http://dx.doi.org/10.1021/ac400317q>
- [44] Gao, Y., Yang, N., Yan, X.M., Hang, W., Xing, J.C., Zheng, J.X., Zhu, E.Y. and Huang, B.L. (2012) Early diagnosis of urinary lithiasis via elementary profile of serum samples. *Analytical Methods*, **4**, 693-698. <http://dx.doi.org/10.1039/c2ay05705k>
- [45] Lin, L., Yu, Q., Yan, X.M., Hang, W., Zheng, J.X., Xing, J.C. and Huang, B.L. (2010) Direct infusion mass spectrometry or liquid chromatography mass spectrometry for human metabolomics? A serum metabolomic study of kidney cancer. *Analyst*, **135**, 2970-2978. <http://dx.doi.org/10.1039/c0an00265h>
- [46] Chen, L.Z., Lin, L., Yu, Q., Yan, X.M., Hang, W., He, J. and Huang, B.L. (2009) Semiquantitative multielemental analysis of biological samples by a laser ionization orthogonal time-of-flight mass spectrometer. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **20**, 1355-1358. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jasms.2009.03.021>
- [47] Xing, J.C., Yan, L.J., Zhang, J., Lin, L., Gao, Y., Chen, W.G., Song, X.Y., Yan, X.M., Hang, W. and Huang, B.L. (2010) A comparative study of elution gradients in UPLC-TOF-MS-based metabolomics research. *Chromatographia*, **72**, 807-813. <http://dx.doi.org/10.1365/s10337-010-1746-z>
- [48] Zhang, J., Yan, L.J., Chen, W.G., Lin, L., Song, X.Y., Yan, X.M., Hang, W. and Huang, B.L. (2009) Metabolomics research of diabetic nephropathy and type 2 diabetes mellitus based on UPLC-oeTOF-MS system. *Analytica Chimica Acta*, **650**, 16-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2009.02.027>
- [49] Zhang, J., Yan, L.J. and Lin, L. (2008) Metabolomics research of diabetes mellitus and diabetic nephropathy based on UPLC-oeTOF-MS system. *Chemical Journal of Chinese Universities (Chinese Edition)*, **29**, 2171-2173.