

利用大氣壓力游離質譜法進行快速化學分析

Rapid Chemical Analysis by Using Ambient Mass Spectrometry

周志強、黃明宗、謝建台

Chih-Chiang Chou, Min-Zong Huang, Jentaie Shiea

隨著大氣壓力質譜法 (ambient mass spectrometry) 的快速發展，使得質譜儀可以直接在大氣壓力環境且不需樣品前處理的條件下進行快速的化學成分分析。以電噴灑游離法 (electrospray ionization, ESI) 與大氣壓力化學游離法 (atmospheric pressure chemical ionization, APCI) 為基礎，至目前為止，已有 60 種以上的游離技術相繼被開發且應用在各種不同領域的快速檢測。本文主要介紹一新式的熱脫附電噴灑游離技術 (thermal desorption electrospray ionization, TD-ESI) 之原理與操作。該檢測方法結合熱脫附技術與後游離技術，具有許多優勢，包含樣品可不需要任何前處理、分析時間短、操作容易且能快速偵測大量樣品，從取樣至獲得質譜訊號不到 5 秒鐘，適用有時效性之快速篩檢。本文亦將列舉該技術於食品安全、農藥殘留、毒品檢測與藥物濫用之應用。

In past few years, ambient ionization sources, which has witnessed a flurry of developments, is a set of useful techniques for the analysis of samples under open-air conditions. The state-of-the-art of the technique allows direct, rapid, real-time, and high-throughput analyses with little or no sample pretreatment. It also provides the analyses of a wide range of substances from various surfaces and matrices. In the study, we describe a novel ionization method for rapid chemical analysis. This so-called thermal desorption electrospray ionization (TD-ESI) combines thermal desorption of sample analytes from solids or liquids and post ionization via electrospray. Basically, TD-ESI technique involves three independent steps: sampling, desorption, and ionization. As equipped with a mass spectrometer, it is quite suitable for the direct, rapid, real-time and in-situ analysis. Here, we report the principle, operation and also its wide range of applications including food safety, pesticide, residue, forensic science, and drug abuse.

一、前言

自從十九世紀質譜儀發明以來，歷經過一個世紀的改良發展後，質譜儀已經成為現代化學分析

不可或缺的利器。質譜分析法主要是透過偵測離子的質荷比來鑑別分析物的分子量及其化學分子構造，所以一套質譜儀基本上包含了：游離裝置 (ionization source)、質量分析器 (mass analyzer) 以

及偵測器 (detector)。為了排除離子在大氣環境中和空氣反應而失去電性的情形，過去質譜儀的操作，包含游離步驟，均在真空環境下進行。

隨著電噴灑游離技術 (electrospray ionization, ESI) 的開發⁽¹⁾ 以及大氣壓力化學游離技術 (atmospheric pressure chemical ionization, APCI) 的發展⁽²⁾，質譜的游離技術已經從真空中移出，游離步驟在大氣壓的條件下進行。過去幾年間，大氣壓力游離技術快速發展，讓以質譜法進行化學分析更加快速而方便。質譜學家 Elberlin 曾說過：「大氣壓力游離法將質譜帶入真實世界」⁽³⁾，這也說明著樣品可以不再經過前處理，且保有它原始的狀態下進行游離及質譜分析。

無論是以電噴灑游離技術為基礎，或是以大氣壓力化學游離技術為基礎的大氣壓游離法都有共通的限制，即游離步驟必須發生在質譜入口的附近⁽⁴⁾。所以待測樣品也必須移到質譜入口附近來進行進樣及游離步驟，而質譜入口區的空間則因為游離裝置和質譜本身的設置，使得入口附近的空間有限。這些種種限制，結果就造成了樣品的體積大小、外觀形狀等都被限制住了，也因此降低了它們的應用性。有幾個商業化的大氣壓力游離裝置，如：即時直接分析法 (direct analysis in real time, DART)⁽⁵⁾、脫附電噴灑游離法 (desorption electrospray ionization, DESI)⁽⁶⁾ 等，雖然已經發展多年了，但卻未能獲得廣泛的使用，其中為人詬病之處即是在此。這些技術共同的優點是快速、簡單、樣品不需前處理；而共同缺點則是樣品必須非常靠近質譜入口、樣品表面必須平整、分析的樣品範圍 (面積) 很小等。

本研究團隊自 1990 年起迄今亦參與了游離源開發的研究工作，且提出二步驟游離 (two-step ionization) 概念，並發展出不同的大氣壓力相關的游離技術，例如：電噴灑雷射游離法 (electrospray laser desorption ionization, ELDI)、融合微滴電噴灑游離法 (fused-droplet electrospray ionization, FD-ESI)、雷射誘導聲波脫附電噴灑游離法 (laser induced acoustic desorption electrospray ionization, LIAD-ESI)⁽⁷⁻¹⁰⁾。這些游離法結合了快速進樣與游離步驟，大大提升了質譜法進行化學分析的速度。

為了改善大氣壓力質譜法的限制，本研究團隊根據過去的發展經驗，開發出熱脫附電噴灑游離技術 (thermal desorption electrospray ionization, TD-ESI)。此項技術將取樣、進樣和游離步驟獨立分離開來，這使得取樣可以在遠離質譜入口處進行。如此一來，樣品的大小、形狀和平整度等將不再受質譜入口附近的空間所限制。除此之外，本技術的進樣步驟係利用高溫熱脫附原理，樣品快速地自取樣探針的表面脫附出來，再由載流氣體將氣化的樣品帶到游離區。在這過程中，部分待分析的化學物質得以和基質分離，許多基質 (如飲料中常見的糖類分子等) 會因高溫而焦化，並與目標分析物分離開來。所以本方法亦可不必對分析樣品進行前處理步驟，而簡化了分析步驟及縮短分析所需的時間。取樣簡單、進樣快速的特質，使得本技術具有快速偵測的能力，是非常適合用於化學鑑定的快速篩檢。

以下本文將詳細介紹本技術，並利用此一游離技術進行食品安全、毒品檢測等模擬應用。此外，本技術可搭配各種質譜儀使用，下文中我們將本技術搭配在不同的質譜儀上使用，包含了：Bruker Esquire 6K+ 離子阱質譜儀 (ion trap MS) 和 Agilent 6410B 串聯式四極柱質譜儀 (triple quadrupole MS)。

二、熱脫附電噴灑質譜法

本文所介紹之熱脫附電噴灑游離裝置包含三個部分：金屬取樣探針、熱脫附裝置和電噴灑游離源，其原理如圖 1 所示。分析樣品透過我們所設計的金屬探針來刮取固體樣品的表面或沾取液體樣品後，再送進已經事先預熱的加熱器中。接著，液體或固體樣品在加熱器中會被高溫瞬間氣化，並且部分化學組成可以從基質中分離出來，氣化的分析物分子則被載流氣體 (carrier gas) 帶至電噴灑裝置產生的游離區進行游離，而形成離子狀態。最後，這些欲分析的化學組成透過高效能的商用質譜儀進行質量分析，或以二次質譜儀的偵測模式進行化學分子的結構鑑定等。

本技術的分析流程如圖 2 所示，以探針取樣 (sampling) 後，將探針置入熱脫附裝置 (thermal

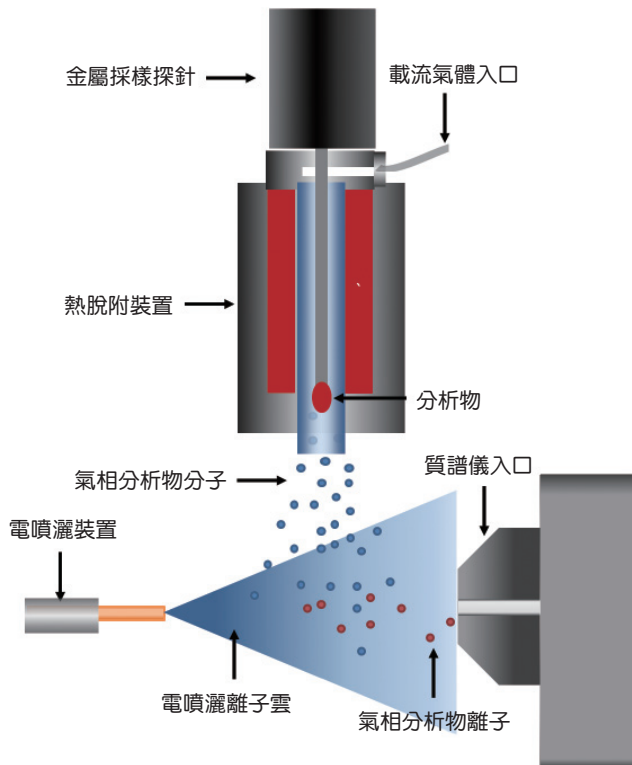


圖 1. 熱脫附電噴灑游離技術的原理示意圖。熱脫附出的分析物會和電噴灑離子雲反應，形成分析物離子，最後因為電場及真空，由質譜入口進入質譜儀中被偵測分析。

desorption device)，最後和電噴灑裝置產生的帶電離子或液滴進行後游離 (post ionization)。分析物的離子產生後，藉由電場的作用進入質譜儀中進行偵測，結果並顯示在螢幕上。本技術每次偵測所需的時間平均約數秒鐘，可見本技術具有快速而大量的檢測能力，非常適合於具時效性的快篩檢測。

三、快速質譜篩檢法的應用

2011 年台灣發生了食品非法添加塑化劑的事件，造成社會重大的不安。當時因為大量的食品、飲料等湧進檢測公司，檢測結果往往需要數天至數週，造成社會大眾的恐懼累積不散。此事件亦凸顯了傳統質譜分析法的檢測速度遭受到莫大的挑戰，因此造成的社會損失難以估計，是故發展出快速的質譜檢測法是有其必要且迫切的需求。

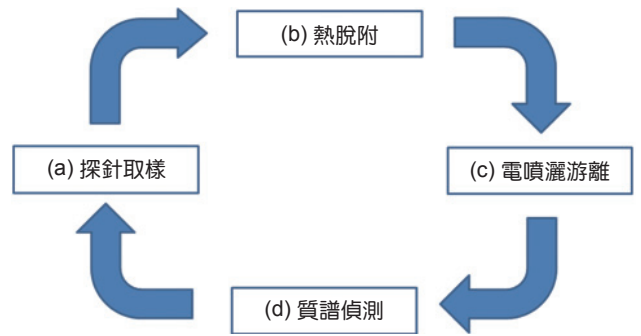


圖 2. 操作步驟示意圖：(a) 以金屬探針進行取樣，(b) 將探針置入熱脫附管中進行熱脫附，(c) 熱脫附之分析物氣相分子進行後游離，(d) 離子化之後的分析物離子進入質譜儀中進行偵測。

除此之外，農藥檢測、毒品快篩、運動比賽的違禁藥檢測等都需要快速而靈敏的檢測技術。本方法即符合上述的需求，故本文將於下文中介紹幾個實際的測試結果。

1. 食品及日用品中塑化劑添加物的偵測

塑化劑被違法添加至飲料及食品中，造成台灣社會的大動盪，所以本研究即以本例為測試的對象；而本次偵測使用的質譜儀為 Bruker 公司所生產的離子阱質譜儀 (Esquire 6K+)。其中，我們選取了二種當時衛生署食品管理局所公布含有鄰苯二甲酸二 (2-乙基己基) 酯 (di-(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP) 的運動飲料為樣品進行實測，其結果如圖 3 所示。其中，圖 3(a) 與圖 3(b) 為單次分析並以 DEHP 質子化所得離子訊號 m/z 391 為基礎所得之選擇離子層析圖 (extracted ion chromatogram, EIC)，明顯看出在數秒鐘就可立即獲得 DEHP 離子訊號，而圖 3(c) 則為 DEHP 二次質譜圖，峰譜即顯示了飲料中含有 DEHP 成分之訊號。

此外，本技術亦應用在兒童玩具及橡皮擦等日用品中塑化劑的快速篩檢，結果如圖 4 所示，可看出不同樣品以本技術可快速偵測到含量不等的 DEHP 和鄰苯二甲酸二異壬酯 (diisononyl phthalate, DINP) 及鄰苯二甲酸二丁酯 (dibutyl phthalate, DBP) 之離子訊號。本測試結果顯示，本技術可在極短的

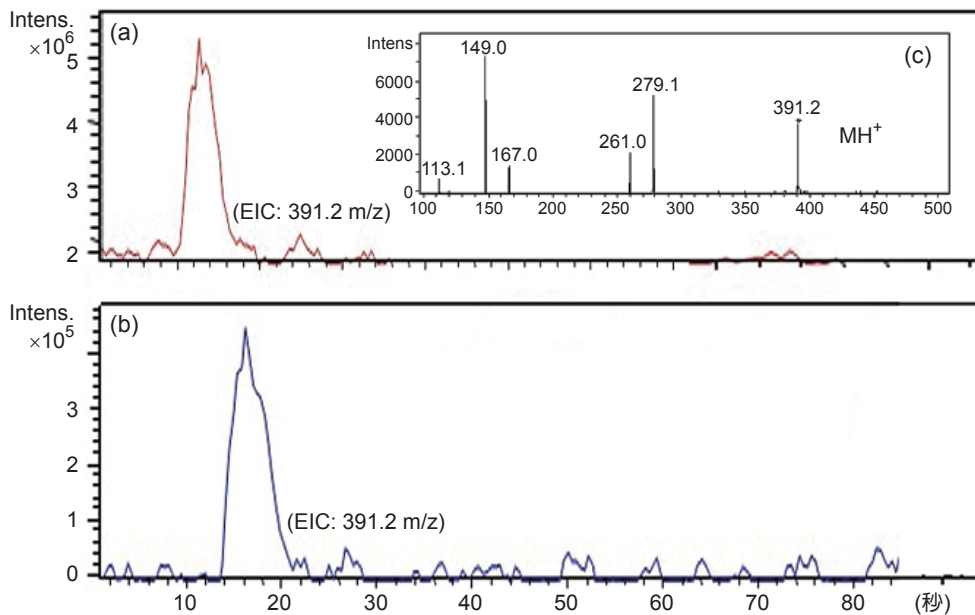


圖 3. 利用熱脫附電噴灑游離法偵測市面含塑化劑 (DEHP, m/z 391) 的運動飲料所得選擇離子層析圖 (EIC)。(a) 運動飲料一，(b) 運動飲料二，(c) 塑化劑 DEHP 之二次質譜訊號。

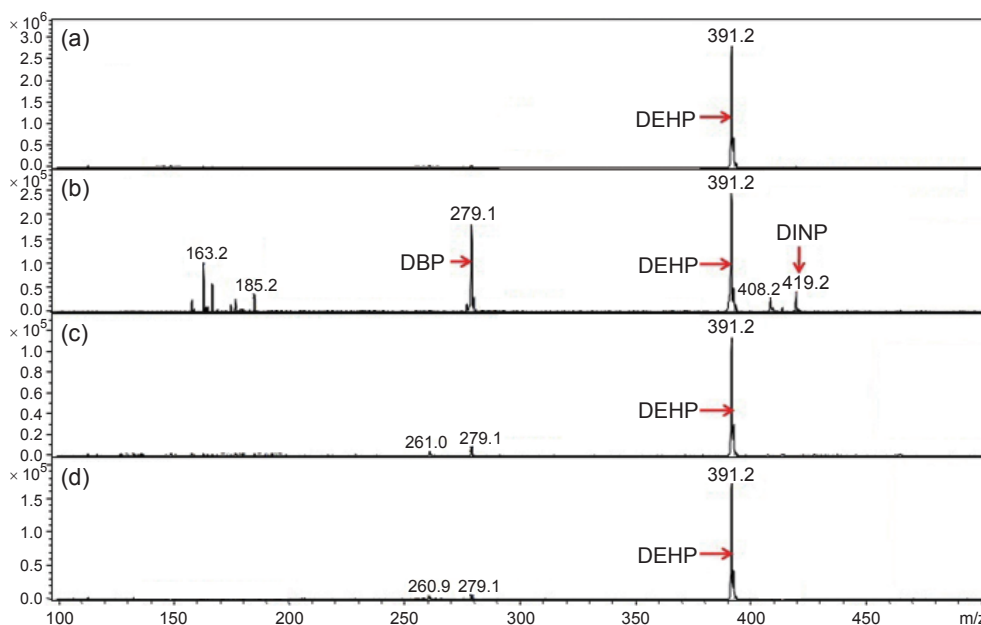


圖 4. 利用熱脫附電噴灑游離法偵測日常生活日用品中添加之塑化劑所得質譜圖，(a) 兒童玩具一，(b) 兒童玩具二，(c) 橡皮擦，(d) 醫療用注射袋。

時間內進行大量樣品的快速篩檢。我們預期如同本次塑化劑事件，大量樣品可在短時間內進行篩檢，以縮短意外事件對社會造成的衝擊。

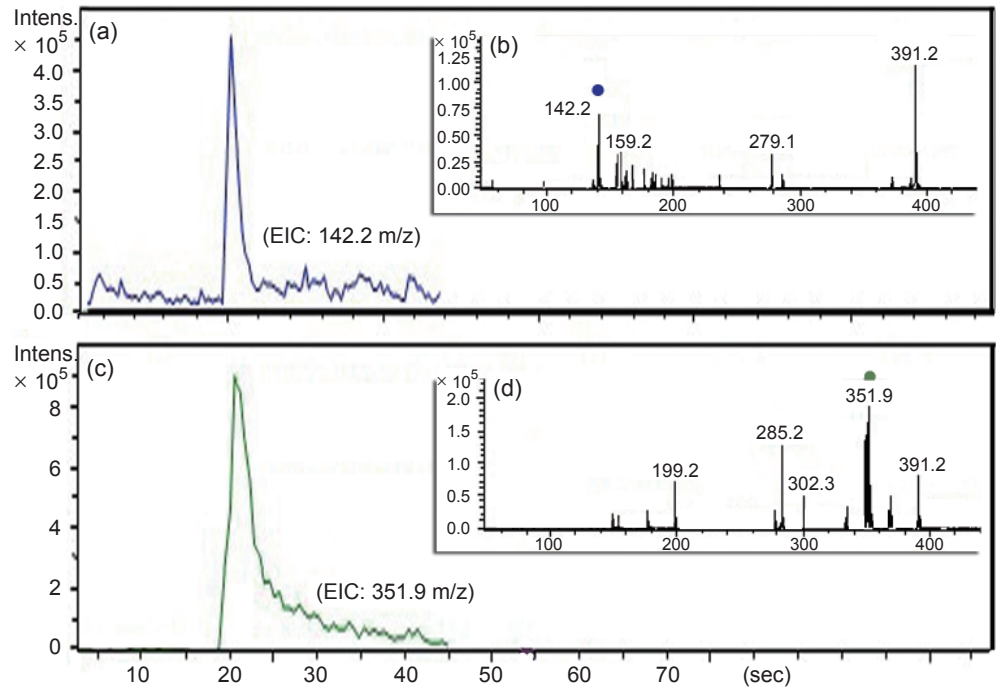
2. 蔬果表面的農藥及抗菌劑檢驗

食品安全除了非法的塑化劑添加外，農藥殘留也是非常重要的一環，特別是現今世界處於高度貿易國際化的狀態，每天都有數以萬計的農產品進出國門。農產在運送過程，為了讓其保持新鮮不會腐

爛，部分蔬果產品會施以抗菌劑等，以延長蔬果的販售壽命。而傳統的質譜分析法，每個樣品送進實驗室進行檢測需要數日之久。待檢驗結果報告出爐時，往往許多農產品早已進入了消費者的腹中。相反地，如果是未施加抗菌劑的農產品放置海關處靜待檢驗結果，則等到檢驗報告出爐時，許多蔬果早已腐敗或損及賣相，使得辛苦付出的農業從事人員蒙受損失。在此前提之下，本技術就提供了很好的解決方案，因此我們針對了這樣的主題進行了模擬

圖 5.

利用熱脫附電噴灑游離法偵測蔬果表面的農藥殘留所得選擇離子層析圖 (EIC)。(a) 偵測殘留於高麗菜表面除蟲劑達馬松 (methamidophos, m/z 142)，(b) 達馬松之質譜圖，(c) 偵測殘留於蘋果表面抗菌劑陶斯松 (chlorpyrifos, m/z 352)，(d) 陶斯松之質譜圖。



實際樣品的檢測。

本模擬實驗中，我們使用了離子阱質譜儀，樣品則是採低於衛生署規範該農藥的安全濃度的標準，塗附在水果表面來模擬農藥殘留。利用本裝置檢測的結果如圖 5 所示，其中圖 5(a) 為偵測殘留於高麗菜表面除蟲劑達馬松 (methamidophos, m/z 142) 所得選擇離子層析圖，而圖 5(b) 則為其對應之質譜圖；圖 5(c) 為偵測殘留於蘋果表面抗菌劑陶斯松 (chlorpyrifos, m/z 352) 所得選擇離子層析圖，而圖 5(d) 則為其對應之質譜圖。由此可知，

技術可以應用在農藥或抗菌劑殘留的快速篩檢上。

3. 毒品快速檢驗

隨著科技的進展，許多刑事檢測也使用了質譜法來進行。例如毒品及濫用藥物的標準檢測方法中即包含了氣相層析質譜儀 (gas chromatography mass spectrometry, GC/MS) 和液相層析質譜儀 (liquid chromatography mass spectrometry, LC/MS)。但如同傳統的質譜分析法，檢體仍然需要送至實驗室中進行冗長的檢測工作。每當檢驗出爐時，當事人早

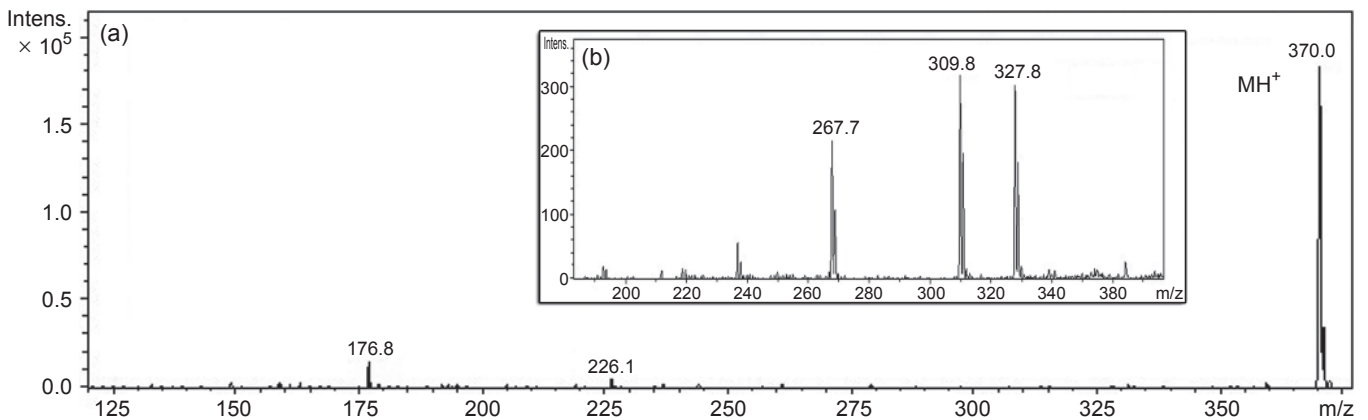


圖 6. 利用熱脫附電噴灑游離法偵測麵粉中海洛英的成分 (海洛英成分的濃度為 10 ng/mg)。(a) 海洛英 (m/z 370) 一次質譜圖，(b) 海洛英二次質譜圖。

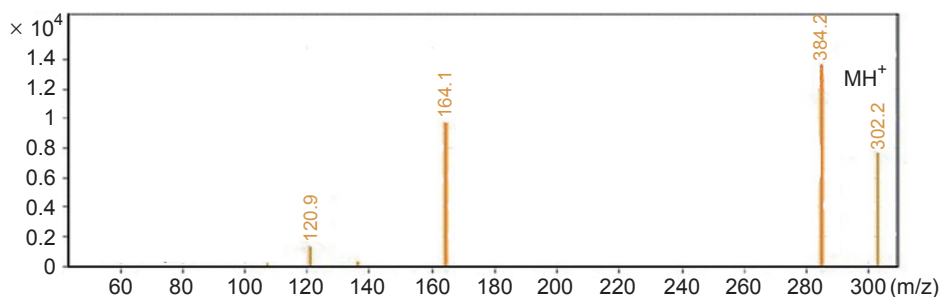


圖 7. 利用熱脫附電噴灑游離法偵測含有違禁品 Ractopamin (1 ppm) 之尿液所得之二次質譜圖。

已離開現場或是在海關耽誤了行程，對於偵辦人員或是當事人造成相當大的困擾。所以縮短篩檢時間是以質譜進行刑事檢測的重要發展之一，而本技術則對此有了重大的突破。

對此我們以標準品配置於尿液及粉末等樣品當中來進行模擬實驗。本研究中我們利用粉末狀的樣品來模擬海關毒品的查緝，我們將管制藥品，包含：海洛因、古柯鹼和安非他命，以 10 ng/mg 濃度配置在麵粉中，此一濃度遠低於實際狀況，偵測結果顯示如圖 6 所示，在一次質譜分析可成功獲得海洛英中主要成分 diacetylmorphine 母離子 m/z 370 的訊號，而其二次質譜分析則可獲得 m/z 327.8、 m/z 309.8 及 267.7 等碎片離子訊號，可做為成分鑑定之依據，因此，本方法對於刑事偵測的快速檢測是相當有效的。

4. 運動員違禁藥品檢驗

有鑑於國際運動比賽日漸盛行，為了維持運動員的運動精神，違禁藥品的檢驗是必要的。但禁藥檢測通常必需將運動員的檢體送至檢驗中心，而檢驗所需時間則數日不等。如此一來只能亡羊補牢，例如：對違反運動精神的運動員追回獎牌，再不然就是損害到認真的運動員的權益等，所以本技術應用於運動比賽的檢驗是有其必要的。本次模擬中，我們將違禁品依法定濃度配置在尿液中以模擬實際情形，在結合 Agilent 公司所生產之串連式四極柱質譜儀進行檢測模擬，其結果如圖 7 所示，可成功從含有違禁品 Ractopamin (1 ppm) 之尿液獲得之二次質譜訊號，預期本熱脫附電噴灑技術未來可以应用在運動比賽的運動源尿液快速篩檢。

綜觀上述的各個應用實例，有別於過去使用者

對質譜檢測曠日廢時的既定印象，本技術的快速檢測能力大大擴展了質譜法的應用領域，本文所介紹的技術可以說拓展了質譜法的新視界。

四、結語

本文所介紹的大氣壓力游離技術－熱脫附電噴灑游離法，有別於傳統上對質譜法分析技術的觀點，我們讓質譜儀檢測速度與方便性大大地提升，並且避免了過去大氣壓力質譜法受限於樣品體積等的困擾。因此，本技術提供了以質譜法進行化學分析的快速篩檢的可能性。未來，將質譜檢測推廣至各領域，如：反恐、食品安全、環境檢測等，進行快速篩檢是可預期的。

參考文獻

1. M. Yamashita and J. B. Fenn, *J. Phys. Chem.*, **88**, 4451 (1984).
2. E. C. Horning, M. G. Horning, D. I. Carroll, I. Dzidic, and R. N. Stillwell, *Anal. Chem.*, **45**, 936 (1973).
3. M.N. Eberlin, *et al.*, *Anal. Bioanal. Chem.* **398**, 265 (2010).
4. M. Z. Huang, C. H. Yuan, S. C. Cheng, Y. T. Cho, and J. Shiea, *Annu. Rev. Anal. Chem.*, **3**, 43 (2010).
5. R. B. Cody, J. A. Laramee, and H. D. Durst, *Anal. Chem.*, **77**, 2297 (2005).
6. Z. Takats, J. M. Wiseman, B. Gologan, and R. G. Cooks, *Science*, **306**, 471 (2004).
7. H. J. Hsu, J. N. Oung, T. L. Kuo, S. H. Wu, and J. Shiea, *Anal. Chem.*, **21**, 375 (2007).
8. J. Shiea, M. Z. Huang, H. J. Hsu, C. Y. Lee, C. H. Yuan, I. Beech, and J. Sunner, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **19**, 3701 (2005).
9. S. C. Cheng, T. L. Cheng, H. C. Chang, and J. Shiea, *Anal. Chem.*, **81**, 868 (2009).
10. S. C. Cheng, M. Z. Huang, and J. Shiea, *Anal. Chem.*, **81**, 9274 (2009).



周志強先生為國立台灣大學碩士，現就讀國立中山大學化學系博士班。

Chih-Chiang Chou received his M.S. in chemistry from National Taiwan University. He is currently a Ph.D. student in the Department of Chemistry at National Sun Yat-sen University.



黃明宗先生為國立中山大學化學系博士，現任中山大學化學系助理研究學者。

Min-Zong Huang received his Ph.D. in analytical chemistry from National Sun Yet-sen University. He is currently an assistant research scholar in the Department of Chemistry at National Sun Yat-sen University.



謝建台先生為美國蒙大拿州州立大學化學系博士，現任國立中山大學化學系教授。

Jentaie Shiea received his Ph.D. in analytical chemistry from Montana State University, USA. He is now serving as a professor in the Department of Chemistry at National Sun Yat-sen University.