



中国物理学会
质谱分会



浙江大学
ZHEJIANG UNIVERSITY

CMSC
2020-2023

中国质谱学术大会

砥砺前行四十年 共筑中国质谱梦

大会论文集

主办单位： 中国物理学会质谱分会
中国化学会质谱分析专业委员会
中国仪器仪表学会分析仪器分会

承办单位： 浙江大学

中国·杭州 2023年6月9-13日



目录

第一部分 材料与能源

序号	稿件名称 (Title)	页码
01-1	材料金属组学分析方法研究及进展	1
01-2	石油含硫化合物质谱分析方法与应用	2
01-3	双功能磁性黑色介孔 TiO ₂ SALDI-MS 复合基质的制备及应用	3
01-4	基于多维质谱技术的油品加氢脱硫研究	4
01-5	岩石有机质中脂肪酸的超高效液相色谱-离子淌度谱二维分离	5
01-6	面向“分子炼油”的石油组学分析	6
01-7	Determination of trace cadmium in alloy by matrix precipitation separation- quadrupole plasma mass spectrometry	8
01-8	Standardless Quantitative Analysis of Trace Elements in High Purity Gold by Using Glow Discharge Mass Spectrometry	9
01-9	Rapid Analysis of Trace Elements in High Purity Cadmium Telluride by Using Glow Discharge Mass Spectrometry	10
01-10	基于稳定同位素标记和 GC-MS 研究 3-甲基肉桂酸共热解过程和含氮化合物的结构特征	12
01-11	褐煤及其热解半焦移动相中多环芳烃特征研究	13
01-12	核材料研究中的质谱技术及应用	14

第二部分 地球科学与资源

序号	稿件名称 (Title)	页码
02-1	二次离子质谱在月球地质演化研究中的应用及最新成果	15
02-2	基于 LA-(MC)-ICP-MS 的原位微区同位素组成和同位素年代学分析技术及其应用	16
02-3	动态吹扫-释放结合 DA-APPI-TOFMS 快速测量海水中的有机胺	17
02-4	测量 [206Pb]/[238U] 比例的新方法: 真空紫外激光电离/解附-时间飞渡质谱 (VUVDI-TOF)	18

02-5	铀锂质谱分析新进展	19
02-6	磁式 ICP-MS 质谱仪及其在核地质分析中的典型应用	20
02-7	电感耦合等离子体质谱仪高精度测定植物样品中的钾同位素	21
02-8	人工成因核素在东北土壤中的分布及沉积通量研究	22
02-9	基于加速器质谱法测量的 $^{10}\text{Be}/^{7}\text{Be}$ 在地面上直接揭示高分辨率的平流层-对流层交换事件	23
02-10	高温煤焦油中重质馏分的组成与结构特征	24
02-11	利用电喷雾质谱研究 $\text{CyMe}_4\text{-BTBP}$ 配合物的配位及裂解规律	25
02-12	西安市降水 ^7Be 、 ^{10}Be 的变化特征与规律分析	26
02-13	淮北煤田典型矿区多环芳烃类化合物的污染特征研究	27
02-14	中国大气背景分子硫酸氢铵探源：质谱表达与证据链	28
02-15	富有机质岩石 Re-Os 同位素分析技术研究	29
02-16	稳定的土壤有机质组分主导全球背景土壤中 POPs 的分布	30
02-17	基于超高效液相色谱串联质谱技术	31
02-18	鉴定东海沉积柱中 BHPs 及其分布特征	32

第三部分 公共安全

序号	稿件名称 (Title)	页码
03-1	基于纳米基质的 MALDI 质谱技术用于小分子化合物分析检测	33
03-2	芬太尼类化合物的介质阻挡放电电离-高分辨质谱研究	34
03-3	基于质谱技术的笔迹鉴定研究	35
03-4	直接电离质谱技术及在毛发毒品检测中的应用	36
03-5	铀材料中钍同位素比值的指纹研究	37
03-6	铀颗粒物中的 $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}$ 比值及生产年龄分析	38
03-7	甲基苯丙胺中常见稀释剂的分离方法研究	39

03-8	新型合成大麻素质谱碎裂信息研判	40
03-9	基于超高效液相色谱-质谱 (UHPLC-MS) 鉴定血样组织来源	41
03-10	高分辨质谱-多种采集后数据挖掘技术揭示芬太尼体内代谢物谱	42
03-11	基于高分辨质谱技术的儿童口罩中荧光增白剂非靶向筛查鉴定	43
03-12	衍生化-气质联用法测定婴幼儿纺织产品中多类别酚类化合物	44
03-13	化学战剂相关物氧代烷基磷酸酯质谱裂解规律解析	45
03-14	色谱质谱技术助力儿童用品质量安全	46
03-15	细菌应急形变相关细菌耐药机制研究	47
03-16	单根毛发中毒(药)物的热解吸直接电离质谱分析	49
03-17	新型血液兴奋剂 Voxelotor 的人肝微粒体代谢轮廓分析	50
03-18	Mass spectrometric characterization of the in vitro metabolic profile of a novel peptide doping BPC-157 with stable isotope labeling-based strategy and implementation of the drug in routine doping controls	51
03-19	Ambient Ionization Mass Spectrometry for Rapidly On-line Detection of Biological Warfare Agents and its Simulants	52
03-20	基于气相色谱-高分辨质谱法的化学战剂相关物非靶向筛查策略研究	53
03-21	禁化武组织中央分析数据库及近年质谱数据特点分析	54

第四部分 环境与食品

序号	稿件名称 (Title)	页码
04-1	Online SPE LC-MS/MS 测定水中 95 种抗生素	55
04-2	机器学习驱动的暴露组学研究环境内分泌干扰物与妊娠期之间关联	56
04-3	基于微波辅助提取和 IC-ICP-MS 联用技术大米中镉的生物可及性研究	57
04-4	海产品中不同形态汞的精准分析研究	58
04-5	基于 IC-ICP-MS 联用技术分析检测煤炭型城市气溶胶中不同形态砷化合物的研究	59
04-6	纳米基材压印的高空间分辨质谱成像研究与应用	60

04-7	大气细颗粒物新危害组分筛选识别	61
04-8	小型质谱在农残检测中的应用及数据评价	62
04-9	基于 IC-ICP-MS 研究评估不同鱼类/贝类中不同形态砷的生物可及性	63
04-10	重金属危废资源化处置的晶相调控原理与技术	64
04-11	脂肪酸的深度结构解析及异构体定性定量分析	65
04-12	高分辨质谱直接分析方法探究室内空气中人为源新型污染物	66
04-13	基于质谱技术的复杂水污染场景认知与深度水处理方法创新	67
04-14	环境污染物干扰生物小分子代谢的毒理效应及机制	68
04-15	气液界面增强的光化学蒸气发生	69
04-16	面向环境污染物分析和毒理研究的质谱新技术	70
04-17	新型共价有机框架材料用于水中全氟及多氟化合物的分析与去除	71
04-18	氨基功能化 sp ² 碳共轭 COF 在全氟化合物检测中的应用	72
04-19	基于 MOFs 材料对水中多种农药残留高灵敏检测	73
04-20	固相微萃取与高分辨质谱联用快速筛查水样中的多溴联苯醚	74
04-21	大气中碱性气体污染物在线检测质谱技术研究	75
04-22	新冠肺炎疫情对武汉市地表水中药物残留的影响研究	76
04-23	基于 HRGC/HRMS 技术探究 NaSCN 对固废焚烧源二噁英类的化学阻滞效应	77
04-24	负离子光电质谱技术用于快速灵敏检测白酒中氰化物	78
04-25	鲜桃中 16 种农药残留的超高效液相色谱-串联质谱分析	79
04-26	高性能光电离 TOFMS 的研制及其在烟气在线监测中的应用	80
04-27	基于磁性炭化共价有机骨架材料的表面辅助激光解吸离子化质谱及环境污染物的分析	81
04-28	高气压光电质谱在垃圾焚烧二噁英前驱物现场监测中的应用	82
04-29	GCMSMS 法测定土壤中的溴代二噁英含量	83
04-30	食品中肌醇六磷酸酯的液质联用分析研究	84

04-31	应用 21T 傅里叶转换离子回旋共振质谱 (21T FT-ICR) 识别饮用水中高毒性未知消毒副产物	85
04-32	气溶胶颗粒中硅烷化合物的快速质谱分析研究	86
04-33	CO ₂ 转化为 CO 反应机理的质谱研究	87
04-34	用于大气氨实时测量的质子化丙酮离子化学电离飞行时间质谱 (PPACI-TOFMS)	88
04-35	共价有机聚合物分离富集介质在食品安全分析中的应用研究	89
04-36	基于深度学习分子网络模型的中药中吡咯里西啶生物碱筛查策略研究	90
04-37	基于质谱碎裂特征的兽药及其代谢物非靶向筛查方法	91
04-38	食用油中塑料添加剂的高通量检测方法研究	92
04-39	大气压激光溅射介质阻挡放电电离质谱成像在研究农药转运机理中的应用	93
04-40	核壳纳米材料在昆虫质谱成像中的应用	94
04-41	基于质谱成像的昆虫组织样品制备优化研究	95
04-42	车载 VOCs 走航监测系统在化工园区污染管控中的应用	96
04-43	液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用仪定性筛查及定量检测植物源性食品中多种 农药残留	97
04-44	Polyvinyl alcohol-coated cellulose paper for the extraction of aminoglycosides in milk	98
04-45	高效液相色谱四极杆飞行时间质谱鉴定白酒中口味物质	99
04-46	质谱成像和环境毒理研究	100
04-47	食品中化学污染物残留微流控芯片与质谱联用分析方法的研究	101
04-48	HS/SPME-GC×GC-TOFMS 结合化学分析方法鉴别中宁枸杞	102
04-49	北极冰川和海洋沉积物中有机磷酸酯赋存和来源及传输研究	103
04-50	试剂分子辅助光电离离子迁移谱在高选择、高灵敏原位监测大气氨气中的应用	104
04-51	基于色谱保留行为的非靶向代谢分子分析方法	105
04-52	固相萃取在线结合高效液相色谱和电感耦合等离子体质谱 同时富集 pg L ⁻¹ 级铅和汞的无机和有机物种	106
04-53	PREPARATION AND UNCERTAINTY EVALUATION OF NCRM: SULFADIAZINE SOLUTION IN METHANOL	107

04-54	STUDIES ON THE SYNTHESIS OF METHENOLONE-D6	108
04-55	质谱法分析热带水果中农药残留的基质效应研究	109
04-56	污水处理厂中氯代有机物的高通量非靶向筛查和鉴定	110
04-57	基于非靶向分析的氟聚厂周边土壤代谢组研究	111
04-58	8:2 氟调聚醇在猪和鸡上的比较代谢研究	112
04-59	Mass spectrometry imaging-based multi-modal technique: The powerful analysis strategy for environmental toxicology	113
04-60	应用 ICP-MS/MS 检测微塑料的等效球体粒径分布	114
04-61	环境大数据实验室端的无人化高效积累方案思考	115
04-62	人体中卤代持久性有机污染物及色谱质谱联用技术的演变和发展	116
04-63	中国西南岩溶地区芒果体内钙循环过程及适应性分析	117
04-64	具有光热效应酶催化材料的制备及其应用研究	118
04-65	固相萃取-气相色谱-四极杆/飞行时间质谱法快速筛查奶牛饮用水中 121 种农药残留	119
04-66	基于 GC-MS 非靶代谢组学揭示手性三唑类杀菌剂氟环唑对土壤微生物的立体选择性响应	120
04-67	液相色谱-四极杆飞行时间质谱快速筛查洋葱中 173 种农药残留	121
04-68	基于激光剥蚀-电感耦合等离子体质谱技术的小鼠组织钽、铀元素成像研究	122
04-69	共价有机骨架材料功能化固相微萃取探针用于不同环境介质中持久性有机污染物的快速检测研究	123
04-70	飞行时间质谱用于 PM2.5 有机气溶胶成分的非靶标筛查	124
04-71	大气中微/纳塑料检测及成像	125
04-72	GCMS 法检测环境空气中消耗臭氧层物质和含氟温室气体	126
04-73	超高效液相色谱-四极杆静电场轨道离子阱质谱法对茶花中酚胺类化合物的鉴定与表征	127
04-74	面向现场应急分析的无人机微萃取质谱分析技术	128
04-75	HPLC-ICPMS 测定土壤六价铬及三价铬	129
04-76	基于多功能铋钴共掺杂的氮化碳纳米抗菌剂用于快速杀灭金黄色葡萄球菌的机理探究	130

04-77	基于高分辨质谱的发酵羊乳物质演化规律及控制方法探究	131
04-78	基于 MALDI-TOF MS 的微纳米塑料检测	132
04-79	Comparison of the hydroxyl and sulfate radical-based oxidation of wastewater effluent by high resolution mass spectrometry	133
04-80	界面萃取气-液界面质谱法用于磷脂臭氧化中 Criegee 中间体的捕获和鉴定	134
04-81	食品包装材料有害物质谱数据库的构建及应用	135
04-82	飞行时间质谱用于 PM2.5 有机气溶胶成分的非靶标筛查	136
04-83	二氧化碳催化转化中的原位质谱分析技术	137
04-84	有机污染物环境转化产物的筛查与识别	138
04-85	全氟化合物的代谢毒性分析策略	139
04-86	质谱成像研究环境污染物对健康的影响	140
04-87	环境样品中人工放射性核素 Pu、Am 及 99Tc 的质谱测量方法研究	141
04-88	面向危化环境现场分析的机器人质谱技术	142
04-89	使用 GC-APGC-QToF 筛查解决方案针对某城市水体进行全氟化合物监测	143
04-90	单细胞 ICP 质谱在环境毒理与健康研究中的应用	144
04-91	Comprehensive succinylome analysis of naturally isolated <i>Aspergillus flavus</i> strains with differential synthesis of Aflatoxin B1	145
04-92	覆膜铁中危害物的筛查识别与迁移研究	146
04-93	新型环境污染物的纳米 MXene 质谱探针	147
04-94	新型环境污染物鉴定分析与毒理学研究	148
04-95	谷物中有机磷阻燃剂的 LC-HRMS 非靶向分析方法评价策略	149
04-96	基于 MALDI 质谱成像的百草枯毒代动力学研究	150
04-97	宿舍灰尘和人体尿液中的邻苯二甲酸酯：大学生暴露特征和风险研究	151
04-98	Quantification of Nanoplastics by Size Classification Using Rate Zonal Centrifugation Coupled with Pyrolysis-Gas Chromatography-Mass Spectrometry	152
04-99	无机助催化芬顿水污染控制化学	153

04-100	多功能化 COF 材料固相微萃取全氟与多氟化合物	154
04-101	SO ₂ 在气液界面上以自旋禁阻跃迁方式引发的硫酸盐形成：揭示隐藏的雾霾成因	155
04-102	微液滴活化转化 CO ₂ 新策略	156
04-103	基于在线化学离子化质谱研究大气天然源高含氧有机分子的生成机制	157
04-104	PFAS 检测新应用进展	158
04-105	IgE recognition and structural analysis of disulfide bonds rearrangement and chemical modifications in allergen aggregations in roasted peanuts	159
04-106	Comprehensive Fingerprint Study of Oil Fumes from Thermal Oxidation of Three Unsaturated Fatty Acids by Synchrotron Radiation Photoionization Mass Spectrometry	160
04-107	新雪中新型对苯二胺抗氧化剂及其醌类衍生物的质谱测定与污染特征分析	161
04-108	液相色谱高分辨质谱 (LC-HRMS) 定量分析婴儿奶粉中的全氟化合物	162
04-109	Establishment of analytical platform for steroidal saponins in yam and fenugreek by UHPLC-MS	163
04-110	去伪求真：基于化学规则和数据驱动的质谱谱图去噪策略开发	164
04-111	基于非靶向质谱筛查技术对大气细颗粒物中大量存在的三(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯的意外发现	165
04-112	Covalent modification of histones by genipin dialdehyde intermediate decreases its interaction with DNA and global acetylation and increases susceptibility to DNA damage	166
04-113	新污染物氟化液晶单体的膳食暴露与健康风险	167
04-114	在线智能成分组合气味测试新方法研究及应用	168
04-115	Discrimination of non-volatile compounds of new and aged Wuyi Rock tea by combing UHPLC-Q-TOF-MSE with multivariate statistical analysis	169
04-116	光热响应生物酶复合催化材料的构建及其应用研究	170
04-117	茶汤中手性氨基酸的测定	171
04-118	烘焙花生蛋白高聚物中 Ara h 2 断裂模式的研究	172
04-119	GCMSMS 结合岛津香味数据库分析浓香型白酒的气味成分	173

04-120	基于光电离质谱的卷烟抽吸过程中烟气的相成分的变化研究	174
04-121	GC-MS/MS 法测定清香型酒醅蒸馏过程中的酯类变化	175
04-122	我国工业品中氯化石蜡组成分析	176
04-123	高精度 Pu 同位素比值分析及其在核污染溯源中的应用	177
04-124	核材料中杂质元素的 ICP-QQQ-MS 多元素定量分析方法研究	178
04-125	低温等离子体质谱的单细胞分析	179
04-126	质谱技术在新污染物检测的应用进展	180
04-127	大气二次棕碳的分子多样性与成因机制	181
04-128	ICP-MS 方法测定食品中总磷	182
04-129	几种氯代苯酚类化合物激发态和离子态结构及简谐振动研究	183

第五部分 临床质谱

序号	稿件名称 (Title)	页码
05-1	对鞘糖脂具有高覆盖及深度结构解析能力的脂质组分析流程	184
05-2	低背景高覆盖 SALDI-MS 技术及其在高通量临床代谢组中的应用	185
05-3	单颗粒 ICP-MS 同时测定乳腺癌病人血清中的 CEA 与 CA15-3	186
05-4	临床术中呼出气麻醉剂实时监测的新型离子迁移谱仪器研究	187
05-5	LC-MS/MS-based hair zidovudine concentrations strongly predict virological suppression in PLWH	188
05-6	人体呼出气溶胶原位活体微萃取质谱的多维分析	189
05-7	便携式飞行时间质谱实时监测呼气中的麻醉剂七氟烷	190
05-8	定制化生物亲和阵列偶合常压质谱用于多肽/蛋白质的高通量分析	191
05-9	Metabolomic Profiling of Lung Cancer Patient Serum Using MALDI-MS with Traditional 2,5-Dihydroxybenzoic Acid Matrix	192
05-10	单一蛋白糖组变化与肺癌预后	193
05-11	新型混合基质提高 MALDI-TOF MS 对细菌的准确鉴定	194

05-12	基于直接进样高分辨质谱的高通量代谢组学新方法及其在 2 型糖尿病中的应用	195
05-13	Multiplex Detection of Botulinum Neurotoxin A-G by Immunocapture and Endopeptidase-Mass Spectrometry: A Real Clinical Application in Acute Poisoning Event	196
05-14	基于单细胞簇质谱技术的胚胎碎片发生的蛋白组学研究	197
05-15	基于新冠母乳的蛋白组学研究	198
05-16	外周血单个核细胞蛋白质组分析方法与结核诊断标志物发现研究	199
05-17	MALDI-TOF MS 加速临床细菌感染诊断	200
05-18	基于苹果酸增敏 HILIC-MS/MS 技术的 RNA 甲基化修饰研究及应用	201
05-19	岛津临床液质助力精准医疗	202
05-20	利用类风湿关节炎自身抗原谱建立新型诊断模型	203
05-21	超高效液相色谱-质谱法测定青光眼患者房水中色氨酸及其 9 种代谢物	204
05-22	使用两性离子固定相色谱柱 Z-HILIC TM 和超高效液相色谱-串联四极杆质谱法测定生物检材中的百草枯和敌草快	205
05-23	无标样式单磁性微球分析平台的构建及其在前列腺疾病分型中的应用	206
05-24	组织原位化学衍生生化结合敞开式质谱成像可视化食管癌移植瘤氧化脂质时空异质性代谢特征	208
05-25	MS-IDF 智能软件工具助力临床诊疗生物标志物的发掘	209
05-26	基于谱图预测的靶向组学新方法及其在挖掘肝细胞癌血清标志物中的临床应用研究	210
05-27	Application of multisite recognition composite nanomaterials combined with LC-QTOF-MS for trastuzumab biotransformation analysis	211
05-28	液相色谱质谱法对 63 例急性白血病患者血浆代谢组学特征分析	212
05-29	Development and validation of a bioanalytical method for rapid and simultaneous analysis of four direct oral anticoagulants in human plasma and urine by UPLC-MS/MS	213
05-30	UPLC-MS/MS 检测生物体内抗癌药多柔比星及代谢产物	214
05-31	HPLC-MS/MS 法测定血液病患者体内 BTK 抑制剂的血药浓度	215
05-32	基于质谱的蛋白质组学预测 MTH1 蛋白作为胶质瘤潜在预后靶点	216

05-33	HPLC-MSMS 法在血液病患者 Methylprednisolone 血药浓度测定中的应用	217
05-34	原位液体萃取-质谱成像探针及其空间脂质组学应用研究	218
05-35	空间分辨的心脏蛋白表达谱和机器学习预测扩张型心肌病血清诊断标志物	219
05-36	金纳米粒子阵列的堆积程度对其检测灵敏度的影响研究	220
05-37	In-depth urinary and exosome proteome profiling analysis identifies novel biomarkers for diabetic kidney disease	221
05-38	深度代谢组研究揭示 rhGH 注射改变能量相关代谢和类固醇合成水平	222
05-39	心力衰竭标志物利钠肽的临床溯源与质谱检测	223
05-40	UPLC-MS/MS 检测小鼠体内抗癌药多柔比星及代谢产物	224
05-41	基于自研液质联用系统的全血中肌酸和胍基乙酸分析研究	225
05-42	血浆中同型半胱氨酸的同位素稀释质谱法研究	226
05-43	LC-ID-MS/MS 法测定尿液中香草扁桃酸	227
05-44	同位素稀释质谱法测量血清中丙戊酸	228
05-45	基于大人群人血清中疾病特异性触珠蛋白糖基化修饰探索炎症性疾病和癌症间炎症反应差异及其疾病诊断能力	229
05-46	基于大人群人血清中疾病特异性触珠蛋白糖基化修饰探索炎症性疾病和癌症间炎症反应差异及其疾病诊断能力	230

第六部分 生命科学与医药

序号	稿件名称 (Title)	页码
06-1	结构特异 N-糖蛋白质组学及应用	231
06-2	石蒜碱抗肝癌作用机制的定量蛋白质组学研究	232
06-3	Gold Clusters: Lung Tumor Diagnostics	233
06-4	金属稳定同位素标记均相免疫分析	234
06-5	等离激元辅助的激光解吸/电离质谱用于聚糖及其异构体鉴定	235
06-6	基于多种金属纳米颗粒标记与杂交链式反应扩增相结合的电感耦合等离子体质谱法同时检测多种癌细胞	236
06-7	精神分裂血清中差异表达 N-糖基化的定性定量研究	237

06-8	乳腺癌血清中差异表达完整 O-糖肽的定性定量研究	238
06-9	N-糖蛋白质组的唾液酸链接特异鉴定	239
06-10	完整糖肽的高重现富集及高效谱图解析方法研究	240
06-11	从人的尿蛋白质组中发现疾病标志物	241
06-12	RNA 结合蛋白的质谱分析及其在肿瘤研究中应用	242
06-13	纳米材料生物组织亚器官质谱成像研究	243
06-14	色谱质谱联用分析核酸修饰	244
06-15	基于新型标记方法的蛋白质糖基化质谱分析	245
06-16	蛋白质糖基化的质谱精准分析	246
06-17	灯盏生脉调节线粒体能量代谢效应物质分析研究	247
06-18	基于深度学习的谱图预测及其在蛋白质组学分析中的应用	248
06-19	基于正交酶切的新生蛋白质富集新方法	249
06-20	基于质谱的精准靶向代谢组学及其生物医药转化应用研究	250
06-21	顶端接触萃取技术的构建及其在膀胱癌尿液检测中的应用	251
06-22	通过快速化学交联和质谱分析揭示蛋白质去折叠过程中的构象变化	252
06-23	药物载体递送系统体内时空命运研究	253
06-24	活体微透析质谱联用技术开发及应用	254
06-25	A novel method for rapid and efficient enrichment of early glycation products	255
06-26	One step carboxyl group isotopic labeling for quantitative analysis of intact N-glycopeptide by Mass Spectrometry	256
06-27	Integrated Proteomics Sample Preparation for Nanoscale Proteomics	257
06-28	rp-SILAC 揭示阿司匹林调控的可溶性和不可溶性蛋白质降解及相关机制	258
06-29	内源性代谢物质谱数据库建立及其在代谢组学研究中的应用	259
06-30	基于正交衍生的氨基磷脂组深度分析策略	260

06-31	糖蛋白质谱研究	261
06-32	二硫键-烯烃反应在多肽蛋白二硫键鉴定中的应用	262
06-33	双硫仑及其铜络合物在 A549 细胞中蓄积的质谱评价	263
06-34	Preserved Protein Structure in Native Electrospray Ionization Revealed by Molecular Dynamics Simulations	264
06-35	结合红外多光子解离和紫外光解离对完整蛋白质的光解离质谱研究	265
06-36	ESI-IM-MS 结合光谱法研究糖尿病相关多肽的聚集及其天然抑制剂	266
06-37	辛夷挥发油分离及质谱结构鉴定	267
06-38	IM-MS to investigate the effect of isoflavones on structure and aggregation of metal deficient SOD1	268
06-39	大蒜与 MCF-7 细胞相互作用的质谱分析	269
06-40	Proteomics/Phosphoproteomics Deciphered Molecular Mechanism of Action of Anticancer Drug Cisplatin	270
06-41	药物分析“芯”方法 Pharm-lab on a chip	271
06-42	甘草在类风湿性关节炎大鼠体内的代谢轮廓和药代动力学研究	272
06-43	利用气相反应提升对完整糖蛋白及其复合物分析的可靠性	273
06-44	高通量测量酰基转移酶活性常数的方法及其在疾病标志物发现中的应用	274
06-45	基于质谱的单细胞蛋白质组和代谢组分析新方法研究	275
06-46	基于化学交联质谱的蛋白质原位结构和相互作用解析	276
06-47	活性小分子体内和体外靶标的蛋白质组学分析	277
06-48	Discovery of Lipid Biomarkers for Colorectal Cancer by In-Capillary Extraction Nano-electrospray Ionization Mass Spectrometry	278
06-49	应用蛋白质测序仪 PPSQ-53A 定量分析醋酸格拉替雷 N 端相对氨基酸水平	279
06-50	蛋白质组学和肽组学新技术新方法研究与应用	280
06-51	拟南芥 N-糖基化的结构特异性鉴定	281
06-52	Efficient new glycoproteomic methods enable precise and comprehensive analysis of site-specific glycosylation for functional exploration	282
06-53	利用超高效液相色谱仪连接荧光检测器和四极杆飞行时间质谱仪对曲妥珠单抗游离 N 糖进行分离与鉴定	283

06-54	Cholesterol was Identified as a Biomarker in Human Melanocytic Nevi using DESI and DESI/PI Mass Spectrometry Imaging	284
06-55	光电质谱原位分析复杂基质样品	285
06-56	细胞直接共培养-探针内原位酶催化-衍生化-单细胞质谱分析	286
06-57	基于质谱预测低丰度特殊药物降解产物及代谢物方法的开发与应用	287
06-58	液相色谱-串联质谱法测定体外辅助生殖技术用液中多种氨基酸组分	288
06-59	脂质碳碳双键位置异构体代谢通路分析	289
06-60	Ion Mobility-based Sterolomics Reveals Spatially and Temporally Distinctive Sterol Lipids in the Mouse Brain	290
06-61	基于荧光导向的单细胞超光谱和质谱自动采样与检测系统研究	291
06-62	适用于仪器共享平台的生物大分子色谱质谱表征方法开发	292
06-63	Baihe Dihuang Tang Improves PCPA-Induced Insomnia Mice through Modulating the Gut Microbiota in the Colon and Regulating the Neuroendocrine Systems in the Brain	293
06-64	通过电荷标记 Paternò-Büchi 反应和超高压液相色谱-离子淌度质谱对甘油酯进行深度结构解析	294
06-65	基于共价有机骨架纳米膜的激光解吸离子化质谱及小分子检测	295
06-66	细胞膜质谱传感——新型细胞膜锚定探针原位检测多种细胞分泌酶	296
06-67	肝细胞癌和肝内胆管癌的 N-糖蛋白质组学差异分析	297
06-68	在线碱性强阳离子交换色谱法高选择性富集甲基化肽段	298
06-69	新型贵金属/半导体复合材料的制备及其在表面辅助激光解吸/电离质谱成像中的应用	299
06-70	基于液相色谱串联质谱同时检测人血浆中的葡萄糖、果糖和 1, 5 脱氧葡萄糖醇	300
06-71	基于 MALDI MSI 探究脑缺血/再灌注损伤后小分子代谢物的空间变化特征	301
06-72	G-四链体稳定剂吡啶抑素通过靶向 SUB1 基因提高反式噻唑铂配合物的细胞毒性	302
06-73	基于 MALDI 质谱成像技术探究阿尔茨海默病转基因小鼠脑与外周血代谢变化特征	303
06-74	眼部疾病泪液的 Schirmer 试纸无创采样与纸喷雾电离质谱分析	304
06-75	基于 MALDI 质谱成像的巴戟天根中寡糖的分布研究	305
06-76	印迹-免基质激光解吸离子化质谱成像技术在肺癌组织判别的应用	306

06-77	定量质谱成像方法的建立及其在药物肠道空间分布研究中的应用	307
06-78	A Particle Silicon Nanowire for Serum Lipids SALDI Analysis	308
06-79	单细胞代谢组学揭示吉非替尼调控非小细胞肺癌代谢重编程	309
06-80	融合植物代谢组学和分子网络技术的桔苓与子苓功效差异物质基础比较研究	310
06-81	基于 γ -H2AX 质谱定量的药品基因毒性杂质的通量筛查方法及其致癌性评估	311
06-82	Systematic Identification of Protein Lysine 2-hydroxyisobutylation and Its Regulatory Enzymes by HPLC-MS/MS	312
06-83	CCND1 串联 G-四链体的形成与识别及转录抑制研究	313
06-84	天然质谱研究不稳定的蛋白质-配体相互作用	314
06-85	Precise Delineation of Latent Lesion Area by Functional Pathway Enriched Data-driven Mass Spectrometry Imaging	315
06-86	基于激光剥蚀-电感耦合等离子体质谱的单细胞分析和生物成像	316
06-87	基于核酸修饰组模式识别策略的化学毒剂表观遗传毒性因子	317
06-88	基于组学技术的冬凌草乙素抑制胰腺癌细胞增殖作用的分子机制研究	318
06-89	Curcumin reverses doxorubicin resistance in colon cancer cells at the metabolic level	319
06-90	基于高分辨质谱实时在线分析方法探究快速无创流感诊断技术	320
06-91	基于代谢组学研究艾叶精油对金黄色葡萄球菌的抑菌机制	321
06-92	空间分辨代谢组学发现肿瘤脆弱性用于抗肿瘤靶向前药设计	322
06-93	锌指蛋白-钕复合物共价和非共价相互作用的质谱研究	323
06-94	Identification and Quality Control Strategy of Impurity in Zhengqingfengtongning Injection	324
06-95	Study on the molecular mechanism of ponacidin inhibiting the proliferation of pancreatic cancer cells based on metabonomics technology	325
06-96	基于组学技术的冬凌草乙素抑制胰腺癌细胞增殖作用的分子机制研究	326
06-97	丙烯酰胺肝损伤 ICR 小鼠肝脏中 N-糖肽差异表达的研究	327
06-98	针对蛋白质高级结构及动力学研究的微流芯片-质谱联用技术探究	328
06-99	质谱技术揭示间充质干细胞成骨分化过程脂质的动态变化	329

06-100	压力超负荷下血管平滑肌细胞应激分子响应研究	330
06-101	基于紫外光解离质谱的蛋白质结构分析	331
06-102	基于 UPLC-MS 联用技术鉴别体液斑迹组织来源	332
06-103	抗菌药物临床质谱检测项目开发及应用	333
06-104	Global analysis of site-specific glycosylation in serum reveals novel candidate biomarker pattern with atypical N-glycosites for diagnosis of hepatocellular carcinoma	335
06-105	实时在线监测呼出气颗粒物揭示非挥发性药物从血液进入呼出气中被忽视的跨膜转运过程	336
06-106	蛋白质与天然有机小分子的非共价相互作用的质谱研究	337
06-107	Host Cell Metabolic Shift During Systemic Salmonella Infection Revealed by Comparative Proteomics	338
06-108	体液样本中甲基化核苷修饰的质谱鉴定及定量研究	339
06-109	整合结构质谱技术揭示组蛋白去乙酰化酶 8 (HDAC8) 抑制剂的作用机制	340
06-110	雷帕霉素靶向 STAT3 抑制肿瘤生长	341
06-111	SEC-RPLC-QTOF 系统鉴定头孢类抗生素中的聚合物杂质	342
06-112	基于稳定碳同位素分析技术的板蓝根和大青叶产地溯源方法研究	343
06-113	A Mass-Tagged Probe Set for in Situ Quantification of Protein Heterodimer EGFR-HER2 via Mass Spectrometry	344
06-114	基于定量蛋白质组学的青蒿素及其衍生物抗非小细胞肺癌机制研究	345
06-115	Heme-induced ferroptosis promotes human nucleus pulposus degeneration analyzed by MALDI-TOF MS	346
06-116	单细胞原位研究抗肿瘤药物与蛋白质相互作用	347
06-117	基于生物质谱技术的肿瘤分子分型和精准治疗策略研究	348
06-118	极微量代谢分析及生物学应用	349
06-119	利用超临界流体色谱技术同时测定硫酸庆大霉素中的十种生物胺	350
06-120	Mapping Microproteins and ncRNA-Encoded Polypeptides in Different Mouse Tissues	351
06-121	Proteogenomic Discovery of sORF-encoded Peptides Associated with Bacterial Virulence in Yersinia pestis	352

06-122	Metabolomics characterized concentration-dependent metabolic influence of magnesium on biofilm formation in <i>Escherichia coli</i>	353
06-123	Mass spectrometry-based targeted metabolomics deciphered siderophore biosynthesis regulates the pathogenicity of uropathogenic <i>Escherichia coli</i>	354
06-124	Cell Metabolomics Reveals Berberine-Inhibited Pancreatic Cancer Cell Viability and Metastasis by Regulating Citrate Metabolism	355
06-125	Metabolomics identified new biomarkers for the precise diagnosis of pancreatic cancer and associated tissue metastasis	356
06-126	Mass spectrometry-based metabolomic signatures of coral bleaching under thermal stress	357
06-127	安捷伦在疾病及药物研究中的解决方案——从高效筛选到机制研究	358
06-128	In-depth and accuracy characterization of N-linked protein glycosylation by mirror-cutting based digestion strategy	359
06-129	多金属氧酸盐功能化的复合材料选择性分离富集糖蛋白	360
06-130	基于代谢组学和网络药理学的艾叶精油抑制胰腺癌细胞增殖作用及其分子机制研究	361
06-131	Quality assessment and differentiation of <i>Succus Bambusae</i> oral liquids from different manufacturers based on GC-MS fingerprints and chemometrics analysis	362
06-132	MALDI-MS 使用纳米四氧化三铁基质分析小分子成分	363
06-133	利用毛细管电泳-氢氘交换-自上而下质谱技术分析含二硫键蛋白质	364
06-134	基于质谱成像空间分辨代谢组学方法揭示镇静催眠候选新药的作用机制	365
06-135	LC-MS/MS detection of steroids in hair from schizophrenic patients	366
06-136	Target discovery of functional small molecules by chemical proteomics	367
06-137	Label-free proteomic dissection on dptP-deletion mutant uncovers dptP involvement in strain growth and daptomycin tolerance of <i>Streptomyces roseosporus</i>	368
06-138	基于等离子体质谱的单细胞分型分析	369
06-139	A Novel Strategy for Impurity Original Position Analysis of Adriamycin by both Online and Offline 2D-LC Mode Combined with Q-TOF MS	370
06-140	Study on the molecular mechanism of the photosensitizer bergapten oxidizing phospholipids using field-induced droplet ionization mass spectrometry	371
06-141	基于 AFADESI-MSI 技术的 2936-Na 治疗 T2D 小鼠空间分辨代谢组学研究	372

06-142	基于 LC-MS/MS 的代谢组学结合稳定同位素示踪分析揭示胶质瘤多细胞肿瘤球的代谢特征	373
06-143	基于网络药理学和代谢组学研究艾叶精油抑制 A549 细胞增殖的作用机制	374
06-144	外泌体多组学技术在胰腺癌新辅助治疗中的应用	375
06-145	Impaired monosaccharide transport across blood brain barrier affects N-glycosylation and endophenotype in Alzheimer's disease	376
06-146	G-四链体结合蛋白的蛋白组学鉴定与功能分析	377
06-147	金纳米颗粒辅助激光解吸电离质谱成像揭示单细胞内源性物质分布	378
06-148	Pan-Targeted Quantification of the Deep and Comprehensive Cancer Serum Proteome Improves Cancer Detection	379
06-149	基于 UPLC-MS/MS 的艾叶油对哮喘保护作用的分子机制研究	380
06-150	组织表面化学氧化辅助衍生化实现生物组织中含一级和二级羟基代谢物的质谱成像可视化	381
06-151	碳酸氢铵介导的双硫键无序交联调控胰岛素寡聚的质谱发现研究	382
06-152	基于质谱成像技术的空间分辨脂质组学注释方法研究	383
06-153	基于代谢组学技术研究桉油精对变应性鼻炎缓解作用的分子机制	384
06-154	外泌体蛋白质与代谢物的多组学质谱表征	385
06-155	Site-specific identification and quantitation of endogenous SUMOylation based on SUMO-specific protease and strong anion exchange chromatography	386
06-156	Identification of Cancer-associated Phosphopeptides Using CID and ETD Tandem Mass Spectrometry (MS/MS)	387
06-157	极微量代谢分析及生物学应用	388
06-158	单细胞代谢物的质谱流式分析	389
06-159	基于 HILIC-MS/MS 的肿瘤代谢分析解析榄香烯抗前列腺癌的药效机制	390
06-160	高异质性糖蛋白及其复合物的非变性质谱分析	391
06-161	AI-driven Data Analysis for Mass Spectrometry	392
06-162	The effect of Liangyi paste on Gut Microbiota of mice with hypoimmunity	393
06-163	Rapid profiling of nanoparticles protein corona by using an optimized density gradient centrifugation combined label-free quantitative proteomics method	394

06-164	Functional metabolomics Deciphered the therapeutic targets and mechanism of Osthole Against Pulmonary Hypertension	395
06-165	基于质谱技术的暴露组学研究与应用	396
06-166	Fast cross-linking promotes the capturing of a stereospecific protein complex over nonspecific encounter complexes	397
06-167	微型质谱在数智中医药中的应用	398
06-168	ADP-riboxanation 修饰组学发现应激颗粒形成新机制	399
06-169	利用单细胞蛋白质组学方法发现小鼠卵母细胞发育过程的生物标志物	400
06-170	非靶向代谢组学全局注释算法发现新代谢物	401
06-171	质谱成像技术在医药研究领域的应用	402
06-172	用 LC-HCD-PRM-MS 研究肝癌病人血清蛋白的糖基化修饰	404
06-173	SNO-Proteome Profiling of Alzheimer' s Disease and Lewy Body Dementia Brains Reveals Aberrant S-nitrosylation of Key Proteins	405
06-174	新一代 DESI XS 在非靶向成像和靶向成像的应用	406
06-175	聚乙烯亚胺类高分子材料的细胞内蛋白吸附的质谱研究	407
06-176	蛋白质赖氨酸乳酸化修饰组的系统鉴定和调控机制研究	408
06-177	Live-cell Deciphering the Interactome of Histone Modifications by Genetic Code Expansion Combined with Proximity Labeling	409
06-178	Integrative Metabolomics and Spatially Resolved Mass Spectrometry Imaging Reveals Reprogramming of Oxidative Lipids Metabolism in Gastric Cancer Genesis and Metastasis	410
06-179	基于质谱技术探究中药远志镇静催眠药效物质及对神经递质的调控	411
06-180	All in One: Direct Site-specific Detailed Glycan Characterization by Higher Energy Electron Activated Dissociation Tandem Mass Spectrometry	412
06-181	双功能纳米探针用于多路复用 LDI-MS 分析两种酶	413
06-182	Functional Analysis of Anti-aging Molecules	414
06-183	基于质谱的功能代谢物发现策略	415
06-184	基于色谱质谱技术的肠道菌群功能代谢物发现研究	416
06-185	基于 3-硝基苯胍对 N-酰基甘氨酸进行衍生化的靶向代谢组学分析及其在糖尿病小鼠发病进展研究中的应用	417

06-186	非靶向代谢组学研究 IPF 中的代谢节律变化规律	418
06-187	过氧化物还原酶 2 的外消旋化的 LC-MS 分析	419
06-188	单个免疫细胞代谢质谱在肝癌自然杀伤细胞失去抗肿瘤功能研究中的应用	420
06-189	基于新型标记方法的蛋白质糖基化质谱分析	421
06-190	基于高分辨质谱通过代谢组学和化学蛋白质组学鉴定小分子新靶点	422
06-191	Conformational dynamics of inhibitory interactions between β -Lactamase and inhibitory protein investigated by hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry	423
06-192	二维超高效液相色谱-串联四极杆质谱法进行寡核苷酸药物的高通量和高灵敏度检测	424
06-193	多维糖蛋白质组学分析揭示全氟辛烷磺酸 (PFOS) 暴露小鼠肝毒性新机制研究	425
06-194	基于在线可调光化学反应鉴定蛋白质二硫键的质谱分析方法	426
06-195	离子淌度质谱技术在非靶向代谢组学的应用	427
06-196	萃取电喷雾电离质谱法检测高盐环境中的代谢物	428
06-197	尿液蛋白质组试点研究揭示了睡眠剥夺所引起的昼夜节律紊乱的广泛影响	429
06-198	气相色谱-串联质谱法分析多肽中三氟乙酸残留	430
06-199	共价有机框架固相微萃取-敞开式电离质谱平台构建及生物体内雄性激素检测	431
06-200	利用 ICP-MS 监控细胞培养上清液中无机元素含量变化	432
06-201	NK 细胞免疫治疗中肿瘤单细胞代谢物的变化	433
06-202	基于 GC-MS/MS 香味数据库的川芎药材特征性气味研究	434
06-203	全谱二维液相色谱-质谱联用快速分析化妆品中 195 种禁用物质	435
06-204	质谱成像技术在肿瘤治疗方面的应用探索	436
06-205	用于癌症治疗评估的深度脂质组学策略	437
06-206	基于靶向质谱的肿瘤 72 种蛋白生物标志物定量分析指导 ADC 精准用药	438
06-207	脱碱基位点交联加合物的含量测定及毒性测试应用研究	439
06-208	基于呼出气构建的质谱分析检测技术	440

06-209	基于质谱成像技术的心衰大鼠心脏能量代谢转换异质性研究	441
06-210	基于 UPLC-Q-Orbitrap-HRMS 技术的护心胆中异喹啉生物碱类化学成分的快速识别	442
06-211	UPLC-MS/MS 检测小鼠体内抗癌药多柔比星及代谢产物	443
06-212	基于界面质谱技术在碳纳米材料生物膜界面的研究	444
06-213	基于 LMs 代谢网络的神香草提取物抗哮喘作用机制研究	445
06-214	深度异构体分辨脂质组分析平台	446

第七部分 新方法与新技术

序号	稿件名称 (Title)	页码
07-1	多标签化学同位素标记试剂设计、合成与质谱分析方法	447
07-2	基于光化学反应结合高分辨质谱的双键化黏菌素的结构解析策略	448
07-3	3-氯-1, 2-丙二醇-D5 和 1, 3-二氯-2-丙醇-D5 同位素丰度的检测方法	449
07-4	微尺度代谢组学研究	450
07-5	蛋白手性修饰的构象分辨质谱解析	451
07-6	元素质谱在金属形态与疾病标志物分析中的应用	452
07-7	质谱——纳米材料表征新工具	453
07-8	迁移电泳-非变性质谱用于蛋白质分子立体结构分析	454
07-9	以液质联用技术为核心的高校仪器共享服务平台建设及应用开发	455
07-10	应用于不饱和脂质分析的可见光催化 Paternò-Büchi 反应	456
07-11	基于等离子体技术的铈元素及同位素分析方法	457
07-12	基于常压质谱的 TEMPO 电催化 THQ 无受体脱氢反应的研究	458
07-13	无机质谱生物样品元素成像分析方法研究	459
07-14	毛细管电泳/电色谱-质谱联用技术及其应用	460
07-15	Relative Quantification of N-glycopeptide Sialic Acid Linkage Isomers by Ion Mobility Mass Spectrometry	461

07-16	热电质谱测定单个铀微粒同位素比的改进方法	462
07-17	超敏质谱探针的开发及在生物质柴油分析中的应用	463
07-18	基于完整活单细胞电发射的单细胞代谢组学质谱分析及应用	464
07-19	基质辅助激光解吸离子化质谱及小分子成像研究	465
07-20	The Design and Application of a Double-Beam Confocal Laser System Combined with FT ICR MS	466
07-21	先进光源-生物质谱创新仪器装置及应用进展	467
07-22	植物激素在应答反应中含量变化的原位实时质谱分析	468
07-23	靶向鼠脑中谷氨酸受体的质量标签设计评估与质谱定量分析	469
07-24	双光束光解离质谱技术对二糖异构体的区分	470
07-25	激光溅射法产生 CumPn+团簇	471
07-26	MALDI 质谱电子转移和光化学反应	472
07-27	化学计量学数学分离策略增强 LC-MS 用于复杂体系精准定量	473
07-28	质谱传感：生物分子多通道定量检测的新途径	474
07-29	激光探针质谱 - 干法分析的新标杆	475
07-30	MALDI 质谱成像新技术的开发及其在空间代谢研究中的应用	476
07-31	基于孔道限域的飞行时间-二次离子质谱电化学原位测量	477
07-32	整合结构质谱技术的构建及其在蛋白复合物结构研究中的应用	478
07-33	高覆盖蛋白质组分析技术与肿瘤精准医学探索	479
07-34	MALDI 质谱新基质和新方法的研究和应用	480
07-35	基于 ICP-MS 的生物医学分析策略	481
07-36	酰基转移酶活性的高通量分析方法及其在疾病检测中的应用	482
07-37	基于可见光催化还原二硫键的蛋白二硫键质谱分析方法	483
07-38	集成亲水相互作用色谱-捕集离子淌度谱-异构体分辨串联质谱的深度脂质组分析 平台	484

07-39	基于衍生化技术的 LC-MS 分析方法	485
07-40	In-depth profiling of di(2-ethylhexyl) phthalate metabolic footprints in rats using click chemistry-mass spectrometry probes	486
07-41	基于信号放大的高灵敏质谱分析新方法及其应用	487
07-42	基于质谱分析的单细胞代谢组学方法研究	488
07-43	基于激光解吸质谱技术的生物小分子原位分析及成像新方法研究	489
07-44	Rosin Analysis in Pressure Sensitive Adhesives Using APC Column and Time-of-flight Mass Spectrometry	490
07-45	基于质谱成像的木质部代谢物的迁移转化探究	491
07-46	DBE 线性方程辅助石油中烃类化合物结构解析	492
07-47	数据非依赖性采集糖蛋白质组分析新进展	493
07-48	原位电离质谱检测技术研究与应用	494
07-49	基于离子淌度质谱分析三氟甲基磺酸金属配合物的结构特征	495
07-50	基于电弧等离子体的质谱解离技术的开发与应用	496
07-51	非均匀场增强源内解离光电离/光致化学电离源质谱及应用	497
07-52	铀同位素测量的改进的全蒸发热电离质谱法研究	498
07-53	In-depth glycosylation characterization by Electronic Excitation Dissociation Tandem Mass Spectrometry	499
07-54	基于离子淌度质谱的多维代谢组学技术	500
07-55	rf-GD-MS 深度分析半导体薄膜材料新方法研究	501
07-56	Unravelling Melatonin' s Varied Antioxidizing Protection of Membrane Lipids Determined by its Spatial Distribution	502
07-57	基于纳喷雾高分辨质谱的单细胞代谢物鉴定策略	503
07-58	细胞表面糖基化的 ICP-MS 研究	504
07-59	吡啶基共价有机框架材料在醚类全氟化合物检测中的应用	505
07-60	光致二溴甲烷阳离子化学电离质谱的研究	506
07-61	非连续大气压质谱接口的摩擦电离现象及应用	507

07-62	脉冲吹扫热解吸离子迁移谱用于快速灵敏检测血中依托咪酯	508
07-63	功能化 TiO ₂ 纳米复合材料的制备及其在表面辅助激光解吸/电离质谱中的应用	509
07-64	调制方波相位提高离子阱-飞行时间质谱分辨率的方法研究	510
07-65	Liquid SIMS Technique for In Situ Molecular Investigations of Liquids and Solid-Liquid Interfaces	511
07-66	基于热裂解-质谱的微塑料快速检测技术及应用	512
07-67	电化学-质谱联用及中性再电离技术用于监测反应瞬时中间体	513
07-68	人体呼出与吸入气溶胶的穿戴式吸附微萃取质谱分析	514
07-69	光电离质谱用于火灾调查人员呼吸防护用品 VOCs 防护效果的研究	515
07-70	面向现场应急分析的无人机微萃取质谱分析技术	516
07-71	高灵敏离子存储-多次反射飞行时间二次离子质谱技术研究	517
07-72	小型质谱分析方法及其临床应用研究	518
07-73	On Chip-Nano ESI 源的构建及其在 PFOS 毒理研究中的应用	519
07-74	基于强极性反相色谱的前列腺癌细胞“糖-脂”靶向代谢组学	520
07-75	单碱基 m6A 质谱定位分析及其功能研究	521
07-76	热解吸碳纤维电离质谱的开发和定性定量分析	522
07-77	基于纳米碳预涂基质的 MALDI-MS 成像	523
07-78	高分辨质谱探究反应机理路径	524
07-79	A Fast Lysine Cross-linker DOPA Enables Mass Spectrometry Analyses of Protein Unfolding and Weak Protein-protein Interactions	525
07-80	大气压激光溅射介质阻挡放电电离质谱成像	526
07-81	高分辨光纤探针激光溅射介质阻挡放电电离质谱成像	527
07-82	交联质谱数据的比较分析揭示蛋白质 STY 残基很少与 NHS 酯交联剂反应	528
07-83	Mapping the Modification Sites of Ubiquitin-like Proteins (UBLs)	529
07-84	Simultaneous LC-MS/MS quantification of glucocorticoids, melatonin and its metabolites in hair	530

07-85	CHCA 作为反应性基质用于破碎细胞中的谷胱甘肽分析	531
07-86	高分辨率离子迁移谱关键技术与仪器特性探究	532
07-87	Characterization of higher-energy collisional dissociation of deprotonated peptides using high-resolution mass spectrometry	533
07-88	A system-wide spatiotemporal characterization of ErbB receptor complexes by subcellular fractionation integrated quantitative mass spectrometry	534
07-89	基于熵最小算法的质谱解谱技术	535
07-90	气相色谱-质谱法测定锂离子电池中的环三磷腈类阻燃剂	536
07-91	离子阱质谱技术及其在毒品检测中的应用	537
07-92	次氯酸引发的磷脂气-液界面氧化反应与机理探究	538
07-93	基于毛细管微探针取样-纳升电喷雾直接进样的拼接式高分辨质谱采集方法的 20 个哺乳动物细胞的脂质谱分析	539
07-94	LC-MS/MS determination of thyroid and steroid hormones in hair	540
07-95	LC-MS/MS Determination of Endocannabinoids and Glucocorticoids in the Hair from HIV Patients	541
07-96	基于分子结构关联网络的规模化代谢组定性方法	542
07-97	臭氧暴露下全氟化合物对磷脂气-液界面行为影响及作用机制	543
07-98	High-Efficiency Native Protein Purification and Analysis Strategy Basing on Native Mass Spectrometry	544
07-99	Identifying Transient Arylnitrenium and Aryloxenium Ions Generated in Electrooxidation by Mass Spectrometry	545
07-100	真空紫外激光解吸电离质谱 (VUVDI-MS) 在单细胞纳米级三维成像中的应用	546
07-101	利用反应性基质 2-胍啉和 MALDI 质谱分析人乳中的寡聚糖	547
07-102	基于直接进样高分辨质谱的高通量代谢组学新方法及其在 2 型糖尿病中的应用	548
07-103	基于真空紫外单光子后电离技术应用于植物组织切片的质谱分子成像	549
07-104	小型化单极型加速器质谱测量 ¹⁴ C 的本底形成机制研究	550
07-105	电化学-微米电喷雾-质谱技术用于间甲苯胺电化学氧化机理研究	551
07-106	整合型质谱技术在生命科学研究中的应用	552
07-107	纳米探针辅助多元原位质谱分析	553

07-108	同位素标记结合质谱碎裂原理追踪元素反应轨迹	554
07-109	防晒霜有效成分光敏氧化性质的气液界面质谱学研究	555
07-110	双重多价适配体纳米探针-ICPMS 法用于高效识别循环肿瘤细胞	556
07-111	基于液相色谱-高分辨串联质谱的糖苷化合物规模化定性方法研究	557
07-112	用于新鲜生物组织代谢物敞开式质谱检测的原位采样离子化源研制	558
07-113	加热卷烟烟气中高沸点化合物的快速检测	559
07-114	基于共价有机骨架材料/液相色谱-串联质谱联用技术分析植物激素	560
07-115	Glycopeptide de novo Sequencing by Deep Learning	561
07-116	基于 AFADESI-MSI 的多细胞肿瘤球空间分辨代谢组学研究	562
07-117	高通量高灵敏度蛋白质组学样品制备技术和分离方法	563
07-118	多接收电感耦合等离子体质谱法测定锂同位素组成	564
07-119	基于激光的单细胞质谱成像	565
07-120	暗环境下光动力学药物亚甲基蓝对单细胞的毒性作用	566
07-121	Improving the Accuracy of MALDI-TOF based Tandem Mass Spectrometry Analysis Using Synthetic Peptide-based Calibrants	567
07-122	婴幼儿纺织品中 290 种有害化学因子高通量分析技术	568
07-123	反相超高效液相色谱-高分辨质谱法测定自来水中 9 种卤代乙酸	569
07-124	生物检材中 34 种常见毒品及代谢物的液相色谱轨道阱质谱筛查方法研究	570
07-125	气体辅助激光电离飞行时间质谱在金属样品元素无标样半定量分析中的应用	571
07-126	Three-dimensional mass spectrometry imaging of drug distribution in single cells	572
07-127	激光电离飞行时间质谱数据自动化处理的开发	573
07-128	用于质谱成像的温控气凝原位化学衍生装置的研制	574
07-129	Mask Spray: Direct Analysis of Exhaled Breath Aerosol by Mass Spectrometry	575
07-130	微透镜光纤激光解吸电离飞行时间质谱用于单细胞成像分析	576

07-131	激光电离飞行时间质谱数据处理校正方法的建立	578
07-132	二氧化钛纳米片辅助激光解吸电离质谱用于小分子的定性分析	579
07-133	锡激光共振电离质谱分析中的激光参数优化	580
07-134	空气本底水平氡定量分析技术	581
07-135	三重四极杆电感耦合等离子体质谱法测定土壤样品超痕量钪同位素	582
07-136	超微平行全在线多维色谱蛋白质组学平台	583
07-137	Reanalysis of large-scale mass spectra of intact glycopeptides with GlycoTool platform	584
07-138	基于微透镜光纤激光解析后电离技术对核壳微球三维质谱成像	585
07-139	微液滴质谱技术在早期生命起源与演化中的研究	586
07-140	集成式单细胞有机质谱流式系统用于细胞内容物深度检测	587
07-141	高分辨质谱非靶向代谢组学数据的深度注释	588
07-142	加热卷烟烟气中高沸点化合物的快速检测	589
07-143	¹³ C 代谢标记内标结合同位素稀释质谱法揭示三角褐指藻在缺氮/磷条件下的脂质组重塑	590
07-144	Comprehensive Identification Strategy of Oxylipins Based on the LC Retention rules combining with special MS2 Fragments	591
07-145	基于微流控芯片的固液气三相界面构建及二次离子质谱原位检测	592
07-146	Photochemical Vapor Generation of Halides in Organic-Acid-Free Media: Mechanism Study and Analysis of Water Samples	593
07-147	岛津 SPE-LC-ICP-MS 在线汞富集系统的典型应用	594
07-148	Unbiased identification of phosphor-histidine proteins by strong cation exchange combining dimethylation labeling	595
07-149	等离子体-原子光谱/质谱分析研究	596
07-150	新型光化学蒸气发生-ICP MS 法检测痕量钨	597
07-151	蛋白质琥珀酸化修饰的化学标记和质谱检测	598
07-152	全氟化合物的代谢毒性分析	599
07-153	光化学蒸气发生-电感耦合等离子体质谱法检测痕量钷	600

07-154	Proteomic analysis strategy of peripheral blood mononuclear cells and application	601
07-155	DI-MRM 实现阿胶中多肽和小分子类成分的快速同步检测	602
07-156	微纳尺度含硅细颗粒的溯源方法研究	603
07-157	基于真空紫外单光子后电离技术应用于植物组织切片的质谱分子成像	604
07-158	Derivatization-LC-MS metabolomic study and its application on asthma-mycoplasma pneumoniae infection overlap disease	605
07-159	Multiplexed Analysis of Endogenous Guanidino Compounds with Applications in Lung Cancer via Isotope-Coded Double-Charged Labeling	606
07-160	新型纸喷雾质谱法在定量检测血液样品中的应用	607
07-161	Investigation of the Acid-Mediated Photosensitized Reactions of Amphiphilic α -Keto Acids at the Air-Water Interface Using Field-Induced Droplet Ionization Mass Spectrometry	608
07-162	优化的 QuEChERS 结合气相色谱-质谱法快速测定粮谷中多氯联苯	609
07-163	一种活性蓖麻毒素的 LC-TUV-QDa 分析检测新方法	610
07-164	远距离多通道 SPI-MS 结合 CPF 方法精准定位化工园区 VOCs 排放源	611
07-165	基于深海铁锰结壳的 26Al 年代学方法初探	612
07-166	基于银离子络合的燃料中烯烃化合物高分辨质谱分析	613
07-167	^{10}Be 和 ^7Be 的加速器质谱测量方法学研究	614
07-168	基于氢/氘交换结合纳喷雾高分辨质谱的洋葱单细胞异蒜氨酸的研究	615
07-169	UPLC-MS/MS 法同时测定牛大力中刺桐碱、芒柄花素和高丽槐素的含量	616
07-170	基于传质动力学模型的定量型质谱成像新方法的研究	617
07-171	DIA tensor for exploring understudied proteins using data-independent acquisition mass spectrometry-based proteomics	619
07-172	等离子体质谱单细胞分析研究	620
07-173	Atom trap trace analysis of ^{41}Ca samples at $1\text{E}-16$ abundance level	621
07-174	解析电喷雾电离源 (DESI) 结合串联四极杆质谱的目标药物成像	622
07-175	Metabolomics analysis and rapid classification of Astragali Radix from different regions based on UPLC-MS/MS and REIMS Technology	623
07-176	基于 ToF-SIMS 技术对急性 β -AR 激活引起的心源性猝死的代谢研究	624

07-177	使用 RADIAN ASAPTM 和 LiveIDTM 快速筛查防晒化妆品中防晒剂	625
07-178	基于 ASAPTM 离子源质谱及多元统计学模型快速鉴别口红品牌真伪	626
07-179	阱离子迁移谱中离子行为的仿真模拟应用	627
07-180	变气压离子迁移谱中试剂离子形成机理及应用研究	628
07-181	锆石中 [207Pb]/[206Pb] 比例测量的新方法: 真空紫外激光电离/解附-时间飞渡质谱方法 (VUVDI-TOF)	629
07-182	Isomer-specific fragmentation and cryogenic IR spectroscopy of glycans	630
07-183	基于激光剥蚀-电感耦合等离子体质谱技术的小鼠组织钽、铀元素成像研究	631
07-184	多级在线能量分辨质谱法的建立及在定量胆汁酸组学中的应用	632
07-185	基于 MALDI-TOF MS 的皮肤癌检测新方法	633
07-186	新型电离源质谱检测技术及初步实验探索	634
07-187	A novel spatially resolved metabolomics method for mapping global molecular landscape of whole-body zebrafish	635
07-188	免标记质谱流式细胞代谢分型方法的建立与应用	636
07-189	电化学反应过程中活泼中性自由基的探寻	637
07-190	ICP-MS/MS 高效快速分析少量沉积物样品中的 ²⁴¹ Am	638
07-191	Rational design of high-performance ISD matrix to improve MALDI-MS based top-down analysis of protein	639
07-192	低温激光电离质谱定量成像人类牙齿中氟元素揭示抗龋药物的吸收	640
07-193	Three-dimensional construction of mouse brain protein atlas based on spatial multi-omics data	642
07-194	多克隆抗体药物的结构稳定性与异质性的构象分辨质谱快速解析	643
07-195	基于分散固相微萃取技术的新生蛋白组快速深度鉴定新方法	644
07-196	应用于蛋白高级结构质谱分析的前处理芯片模块	645
07-197	Automated structural analysis for real unknown compounds by using GC-HRTOFMS with artificial intelligence (AI) technology	646
07-198	双向激发数字离子阱质谱在挥发性危化品检测中的应用	647
07-199	亚染色质结构下的 DNA 表观遗传修饰分析与表征	648

07-200	界面萃取气-液界面质谱法用于磷脂臭氧化中 Criegee 中间体的捕获和鉴定	649
07-201	低丰度蛋白超灵敏提取新方法开发及其应用研究	650
07-202	Metabolomics analysis and rapid classification of Astragali Radix from different regions based on UPLCTM-QTOF/MS and REIMSTM Technology	651
07-203	多肽自组装寡聚机制的构象分辨质谱解析	652
07-204	A novel isotope-labeled derivatization strategy for the simultaneous analysis of fatty acids and fatty alcohols and its application in idiopathic inflammatory myopathies	653
07-205	Integrated spatial metabolomics profiling of acute pancreatitis and pancreatic cancer	654
07-206	Site-specific identification and quantitation of endogenous SUMOylation based on SUMO-specific protease and strong anion exchange chromatography	655
07-207	高精度 MC-ICP-MS 测定钾同位素	656
07-208	单细胞代谢物的质谱流式分析	657
07-209	基于电喷雾常压质谱技术的催化反应研究及应用开发	658
07-210	单细胞液滴微萃取-质谱技术研究四氧化三铁的细胞毒性	659
07-211	原子光谱/质谱分析中的分离技术	660
07-212	新型常压敞开式质谱离子化新技术在疾病标志物检测中的应用	661
07-213	基于质谱分析的非靶向代谢流组学技术 MetTracer	662
07-214	纳米毛细管电喷雾质谱生物分析及瞬态中间体鉴定	663
07-215	质谱驱动的代谢组规模化、精准结构定性技术 MetDNA	664
07-216	基于离子淌度质谱的高覆盖四维脂质组学技术	665
07-217	基于离子淌度质谱的四维代谢组学精准分析技术 Met4DX	666
07-218	激光解析-真空紫外后电离质谱成像技术及其最新进展	667
07-219	叔胺电化学氧化 α -C(sp ³)-H 功能化的脆性中间体鉴定及反应性阐明	668
07-220	基于质谱技术的团簇离子分子反应研究	669
07-221	新型常压敞开式质谱离子化技术在疾病标志物检测中的应用	670

07-222	基于离子淌度质谱的四维代谢组学技术分析小鼠脑中的 N-酰基乙醇胺类代谢物	671
07-223	脂质组精细结构分析在疾病分型中的研究	672
07-224	适用于非靶向代谢组学质谱数据的数字图像编码方法 MetImage	673
07-225	电荷启发电喷雾电离质谱法用于高通量单细胞分析	674
07-226	基于潘宁离子阱的质谱分析技术	675
07-227	新型电弧电喷雾电离源的多功能离子化质谱	676
07-228	MALDI 质谱新基质和新方法的研究和应用	677
07-229	面向动态表界面的质谱分析	678
07-230	基于高分辨质谱的氘代有机分子同位素分布与同位素纯度研究	679
07-231	电荷标签衍生化方法的开发与应用	680
07-232	质谱检测的超灵敏化新策略	681
07-233	基于质谱技术的暴露组学研究与应用	682
07-234	基于质谱的异构体的分析新方法及其应用研究	683
07-235	质谱仪向超高分辨能力发展的趋势和技术动向	684
07-236	Mapping Protein Direct Interactome with Cross-linking Mass Spectrometry	685
07-237	基于 AFADESI-MSI 的空间分辨代谢组学揭示 AD 小鼠脑区代谢改变	686
07-238	基于质谱成像技术的空间分辨脂质组学注释方法研究	687
07-239	原位电化学反应质谱	688
07-240	基于质谱技术研究核酸高级结构	689
07-241	LC-MS/MS 检测血浆中胰岛素类药物的定量分析要点	690
07-242	基于选择性吸附分离的原位液体萃取-质谱平台及其在组织成像及单细胞分析中的应用	691
07-243	基于 MALDI 质谱成像的百草枯毒代动力学研究	693
07-244	机器学习赋能小型质谱的现场检测应用	694

07-245	新型磁性单层纳米 MXene 作为高效吸附剂和新型 SALDI-TOF-MS 基质富集和快速测定水中对苯二胺抗氧化剂	695
07-246	基于快速变温电离源的蛋白热稳定性研究	696
07-247	同位素标准-现状与新挑战	697
07-248	基于玻璃纳米孔道的单细胞分析	698
07-249	基于质谱的单细胞代谢组学分析技术	699
07-250	MALDI-TOF MS 基于席夫碱络合反应定量检测金属离子	700
07-251	原位液体萃取-质谱成像探针及其空间脂质组学应用研究	701
07-252	质量纳米标签界面组装系统用于多种 RNA 的同时评估	702
07-253	一种检测 β -内酰胺酶的质谱探针	703
07-254	一种用于快速同时检测多种巯基小分子代谢物的质谱探针	704
07-255	液相色谱质谱定量分析单个老鼠甲状腺中的 IL- δ 和 2-IHDA	705
07-256	基于光控选择性分解磷脂的低丰度代谢物原位质谱分析方法研究	706
07-257	基于路易斯酸金属有机骨架的液体萃取质谱成像用于提高脑组织中神经酰胺和糖脂的检测覆盖	707
07-258	Serological Exosome Metabolic Biopsy of Hepatocellular Carcinoma via Designed Core-shell Nanoparticles	708
07-259	表征模型多肽和脂膜相互作用的质谱技术研究	709
07-260	利用光化学反应和多级质谱成像揭示脂质异构体的空间分布	710
07-261	单细胞精细脂质结构的高通量质谱分析技术	711
07-262	微液滴表面自发生成的羟基自由基的直接观测和 I-在微液滴中的自发氧化反应的研究	712
07-263	微液滴中邻醌类的自发同时氧化还原	713
07-264	Performing 2D-1D-2D mass spectrometry imaging using strings	714
07-265	Construction of Porous Perovskite Oxide Microrods with Au Nanoparticle Anchor for Precise Metabolic Diagnosis	715
07-266	基于硼酸酯裂解位点的化学选择性探针及其在亚代谢组分析的应用	716
07-267	浮地电解电喷雾质谱法原位探测与鉴定电化学反应中间体	717

07-268	High Spatial Resolution Imaging in Endometrial Carcinoma Using Nanospray Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry	718
07-269	基于纳升电喷雾质谱直接进样的稳定同位素示踪代谢组学新方法	719
07-270	氮芥 DNA 损伤效应评价质谱方法建立及初步应用	720
07-271	结合 SERS 和 SALDI-MS 的双功能检测基底	721
07-272	An Integrated Strategy for Mass Spectrometry-Based Multi-omics Analysis of Single-Cells	722
07-273	过氧化物还原酶 2 活性中心的天冬氨酸外消旋化研究	723
07-274	利用电喷雾质谱研究 CyMe4-BTBP 配合物的配位及裂解规律	724
07-275	在线智能成分组合气味测试新方法研究及应用	725
07-276	Ion mobility-mass spectrometry for the multicomponent characterization of different parts of the medicinal plant <i>Gynostemma longipes</i>	726
07-277	溶液中天然单分子质量的光学散射测量方法	727
07-278	印迹-质谱成像技术研究烤烟叶中化学成分的空间分布	728
07-279	自由基诱导解离-串联质谱解析鞘氨醇	729
07-280	Contigs directed gene annotation (ConDiGA) for accurate protein sequence database construction in metaproteomics	730
07-281	基于在线可调光化学反应鉴定蛋白质二硫键的质谱分析方法	731
07-282	解析电喷雾电离源 (DESI) 结合串联四极杆质谱的脂肪酸成像研究	732
07-283	基于界面质谱技术在碳纳米材料生物膜界面的研究	733
07-284	岛津 4in1 代谢组学技术方案: 全谱二维+LCMS-9050	734
07-285	基于高分辨质谱技术的生长激素兴奋剂检测方法探索研究	735
07-286	GCNs@TNs 辅助激光解吸电离在喹诺酮类抗生素分析及成像中的应用	736
07-287	Development and validation of an GC-MS/MS method for stanozolol metabolites in urine	737
07-288	Simultaneous mapping of amino neurotransmitters and nucleoside neuromodulators by on-tissue chemoselective derivatization and MALDI-MSI	738
07-289	应用 ICP-MS/MS 检测微塑料的等效球体粒径分布	739
07-290	基于 ASAPTM 离子源质谱及多元统计学模型快速鉴别口红品牌真伪	740

07-291	纳升电喷雾质谱技术用于复杂基质中亮氨酸和异亮氨酸的区分	741
07-292	Determination of trace potassium and sodium in GH4169 by automated digestion-inductively coupled plasma mass spectrometry	742
07-293	Determination of Metformin, Saxagliptin and Active Metabolites of Saxagliptin in Human Plasma by HPLC-MS/MS	743
07-294	离子阱多级碎裂与气体碰撞离子解离技术研究	744
07-295	基于高分辨质谱技术的生长激素兴奋剂检测方法探索研究	745
07-296	神经性毒剂降解产物在模式植物体内分布特征研究	746
07-297	基于氦气示踪法的便携式质谱在埋地天然气管路泄漏原位检测中的应用	747
07-298	低压气相色谱-质谱 (LPGC-MS) 技术快速检测土壤中石油烃	748
07-299	基于 SILAC 技术的质谱方法准确定量多基质中的虾过敏原蛋白	749
07-300	基于光致化学电离 TOFMS 的 7 种羰基化合物快速检测方法	750
07-301	基于 DI-MRM3 策略实现胶类中药蛋白组与代谢组快速同步分析	751
07-302	便携式质谱法结合机器学习用于黄龙病的野外检测	752
07-303	嵌套毛细管电喷雾小型质谱分析	753
07-304	基于真空紫外灯的碘负离子化学电离质谱高灵敏监测大气小分子有机酸	754
07-305	宋代定窑紫金釉成像质谱表征	755
07-306	预制铂纳米基质及其用于 MALDI-MS 成像分析植物组织中的寡糖和脂类	756
07-307	碳纳米-聚多巴胺复合预涂基质用于 MALDI-MS 分析生物组织切片中的小分子化合物	757
07-308	利用环形离子淌度技术分离胆南星中的同分异构体	758
07-309	纳米碳-SDS 复合预涂基质用于组织切片 MALDI-MS 分析与成像	759
07-310	Novel sulfoxide-derived MS - cleavable bifunctional cross - linker by targeting tyrosine and lysine residues for protein structural analysis	760
07-311	基于质谱的内外源促红细胞生成素 N-/O-糖肽分析	761
07-312	Differentiation and Visualization of Chiral Amino Acids Using Ion Mobility Mass Spectrometry	762
07-313	真空紫外激光电离/解附-飞行时间质谱 (VUVDI-TOF) 测量硅片中硼的浓度	763

07-314	基于激光共振电离质谱高选择性电离 ^{236}Np	764
07-315	DeePB: Early stage tumour biomarker discovery using DIA-MS proteomics analysis of plasma	765
07-316	苯基异硫氰酸酯修饰的选择性探针应用于氨基代谢物的高覆盖精准分析	766
07-317	基于高红外活性基团标记神经性毒剂降解产物气-红和气-质联合检测方法研究	767
07-318	聚脲磁性复合材料用于阴离子代谢物的高覆盖快速富集	768
07-319	EasyPept Auto 100: A multi-process compatible, customizable, fully automated protein sample processing workstation	769
07-320	基于固相萃取技术结合液相色谱串联质谱建立海水中水溶性藻毒素的富集检测新方法	770
07-321	使用环形离子淌度质谱 Cyclic IMS 推测未知中药提取物的药材归属和主要化学成分鉴定	771
07-322	EasyDIA: a comprehensive and robust pipeline for DIA proteomics research	772
07-323	GlycAP: A Comprehensive Glycosylation Analysis Platform	773
07-324	岩石中硼的分离及同位素组成测定	774
07-325	在线 SPME 结合原位电离质谱法高效分析卷烟烟气化学成分	775
07-326	用于非法添加药物现场快速筛查的小型离子阱质谱技术研究	776
07-327	超高分辨离子淌度质谱技术及其在生物分子结构分析中的应用	777
07-328	流过式介质通路放电离子源快速检测有机磷农药	778
07-329	Characterization of site-specific N-glycosylation signatures of isolated uromodulin from human urine	779
07-330	新型多层分子印迹-多孔板和稳定同位素衍生化方法的开发及其在中药成分分析中的应用	780

第八部分 仪器研发

序号	稿件名称 (Title)	页码
08-1	单细胞电化学-质谱分析装置的构建及应用	781
08-2	质谱仪向超高分辨能力发展的趋势和技术动向	782
08-3	微量成份同位素比例分析的新实验装置： 真空紫外激光解析/电离飞行时间质谱 (VUVDI-TOF)	783

08-4	超强电离质谱学原理、仪器结构与性能	784
08-5	新型快质谱仪器的研制及其在医学诊断中的应用	785
08-6	癌症快速筛查呼气活检质谱研究	786
08-7	高选择性质谱离子源：3 秒钟实现食品安全鉴别	787
08-8	全谱二维液相系统及其在代谢组学中的应用	788
08-9	敞开式电弧电离源的构建及其电离特性研究	789
08-10	面向 nano-DESI 的新型微探针设计及其激光直写加工的研究	790
08-11	离散打拿极和雪崩二极管复合型离子检测器的开发	791
08-12	一种小型垂直引入反射式飞行时间质谱仪的研制	792
08-13	应用于有机合成监控的小型质谱仪开发	793
08-14	U 型淌度分析器：一种小型高分辨具有淌度过滤功能的离子淌度分析器	794
08-15	超高分辨多次反射飞行时间质谱的参数优化算法	795
08-16	快速成像质谱仪的研制及应用	796
08-17	Introducing the compact Microchannel Plate-based Ion Detectors, and its Effect on performance of Time-of-Flight Mass Spectrometer	797
08-18	通道电子倍增器研发进展	798
08-19	基质辅助微透镜激光解吸电离质谱仪的研制及高空间分辨质谱成像系统的搭建	799
08-20	脉冲辉光放电离子源及飞行时间质谱的研制	800
08-21	气体辅助激光电离飞行时间质谱用于土壤样品的分析	801
08-22	激光剥蚀-电感耦合等离子体进样系统的搭建与应用	802
08-23	改善磁质谱丰度灵敏度的阻滞过滤器研制	803
08-24	门控计数技术在激光共振电离质谱中的应用	804
08-25	用于水中挥发性有机物检测的紫外单光子数字离子阱质谱研制	805
08-26	共轴多次反射飞行时间质量分析器的模拟研究	806
08-27	质谱仪器研发中“卡脖子”探究	807

08-28	卷烟烟气气溶胶化学成分的质谱在线检测	808
08-29	大气压连续进样光电离子阱质谱及化学战剂在线监测应用研究	809
08-30	质谱仪器的可靠性设计与实验	810
08-31	Development and application of a portable digital ion trap mass spectrometer	811
08-32	基于碳纳米管的光电效应离子源	812
08-33	高灵敏单光子电离/光诱导缔合电离 (SPI/PAI) 质谱技术研发与应用	813
08-34	基于商业化无极荧光灯的脉冲高通量 VUV 光源研制及质谱应用	814
08-35	基于离子漏斗的四极杆飞行时间质谱的研制	815
08-36	基于潘宁离子阱的质谱分析技术	816
08-37	新型快响应高分辨质谱技术与仪器的研发及其应用	817
08-38	国产高分辨辉光放电质谱仪关键技术及研发进展	818
08-39	国产热表面电离质谱研发进展	819
08-40	基于双线性离子阱质量分析器的脂质异构体分析方法研究	820
08-41	针对组织样本的单细胞蛋白质质谱采样装置	821
08-42	新型行波离轴传输结构电源系统的研制	822
08-43	用于在线测定乙烷的均匀取样膜入口光电子电离便携式飞行时间质谱仪	823
08-44	螺旋通道的通道电子倍增器的研制	824
08-45	质谱仪向超高分辨能力发展的趋势和技术动向	825

第九部分 质谱基础理论

序号	稿件名称 (Title)	页码
09-1	质谱重排规律：从“麦氏重排”到“丛氏重排”	826
09-2	气液界面质谱学	827
09-3	基于电喷雾常压质谱技术的非均相催化反应研究	828

09-4	染料敏化光催化反应中间体的发现及多重反应机制研究	829
09-5	寡聚 RNA 的质谱裂解行为研究	830
09-6	串联质谱引发的酰基氮氧自由基诱导碎裂用于支链脂肪酸的鉴定	831
09-7	液相质谱理论与实验	832
09-8	分析用 Ar-ICP 源的多物理场数值模拟	833
09-9	Quadruple C-H Bond Activations of Methane by Dinuclear Rhodium Carbide Cation $[Rh_2C_3]^+$	834
09-10	色谱-有机同位素稀释质谱基准方法关键因素研究	835
09-11	电喷雾离子化带电机理新探	836
09-12	Accelerating the Chemical Reaction in Microdroplets	837
09-13	有机质谱中的骨架重排反应及利用质谱裂解机理实现对异构体化合物的区分鉴别	838
09-14	光激发金纳米粒子表面电场诱导电离的研究	839
09-15	Tandem mass spectrometric fragmentation mechanism of the $[M + H]^+$ ions of glyphosate and its N-substituted derivatives	840
09-16	金纳米粒子阵列的堆积程度对其检测灵敏度的影响研究	841
09-17	氦气辅助激光离子源 (BGA-LI) 对样品离子化机理的研究	842
09-18	Probing Competitive Hot Electron Transfer and Heat Transfer on Plexcitonic Systems by Laser Excitation Mass Spectrometry	843
09-19	无金属催化水合反应在液滴中的加速	844
09-20	基于 DESI-MSI 技术揭示微塑料对斑马鱼的神经毒性	845
09-21	胜利褐煤中未知大分子脂肪酮的 GC/Q-E 和 GC/APCI/Q-TOF-MS 分析	846
09-22	高温煤焦油中重质馏分的组成与结构特征	847
09-23	基于 UPLC-MS/MS 技术探究七味烧伤酊对烧伤创面愈合的保护作用	848
09-24	糖蛋白表面唾液酸化修饰构效关系的构象分辨质谱解析	849
09-25	金属离子介导的泛素化蛋白 RNF11 寡聚过程的构象分辨质谱解析	850
09-26	不同烹饪方法对南极磷虾 EPA、DHA 的影响	851

09-27	离子色谱串联质谱和液相色谱串联质谱测定食品中氯酸盐、高氯酸盐的方法比较	852
09-28	基于 HPLC-HRMS 技术的不同溶剂下对人参皂苷 Rb1 化学转化产物的结构与途径分析	853
09-29	基于多壁碳纳米管基质的 AP-MALDI 质谱技术快速检测农残的研究	854
09-30	加速器质谱及国产化技术研究	855
09-31	Fragmentation Behaviors of RNA Oligonucleotides by Tandem Mass Spectrometry	856
09-32	一种基于水自由基阳离子固氮的新策略	857
09-33	苯甲酸阴离子在串联质谱中的裂解及反应研究	858
09-34	电感耦合等离子体串联质谱法测定高纯钼中痕量钛	859
09-35	Spontaneous Reduction of C60 by One Electron on Water Microdroplets Facilitates Transformation with CO2	860
09-36	基于 UPLC-MS/MS 技术探究七味烧伤酊对烧伤创面愈合的保护作用	861
09-37	顶空固相微萃取-高分辨 GC-MS 分析口罩中未知挥发性化合物	862
09-38	真空紫外激光解析/电离飞行时间质谱方法 (VUVDI-TOF) 分析 NIST SRM 610 和 612 中的微量元素	863
09-39	基于选择性膜富集与信号放大策略的病毒现场检测方法	864
09-40	气相中 Li ⁺ 、Na ⁺ 对腺苷自由基阳离子结构的影响	865
09-41	以氢气或氦气作为单四极杆质谱碰撞反应池气体时的质谱性能探讨	866
09-42	AMDIS 在未知物鉴定数据处理及自建谱库中的应用	867
09-43	铀矿石浓缩物中稀土元素相对含量关系研究	868
09-44	Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry associated with Multivariate Data Analysis for Determining the Deposition Order of laser printing and seals	869
09-45	Cellulose nitrate film used as paper substrate for direct mass spectrometry of ribonucleoside	870
09-46	微液滴中存在的强电场使路易斯碱对卤素的亲核置换反应成功发生	871
09-47	2-羟乙基硫乙基-N1/N3 组氨酸异构体的定向合成及其在 HD 暴露血浆中的准确鉴定	872

第一部分

材料与能源

材料金属组学分析方法研究及进展

李青¹, 汪正^{1,*}

1. 中国科学院上海硅酸盐研究所

材料金属组学是继基因组学、蛋白质组学、代谢组学之后, 逐渐发展起来的一门研究金属元素的分布、含量、化学种态及其功能的综合学科。本课题组研究材料金属组学这一新兴领域, 主要讨论材料金属组学相关的分析技术用于探测构效关系之间的相互作用, 介绍材料金属组学中常用的分析方法, 包括成像技术、光谱技术、x 射线技术、离子束技术、质谱技术和原子光谱技术^[1]。激光剥蚀电感耦合等离子体质谱 (LA-ICP-MS) 作为有效的固体测试技术广泛应用于地质、生物、考古等多领域。针对基体效应以及分馏效应对 LA-ICP-MS 定量分析结果的影响, 建立了干液滴定量分析方法: 通过优化标准溶液中表面活性剂 F-127 的加入量以及干燥温度抑制液滴干燥过程中的“咖啡环”现象, 并采取直接将待测样品作为标准溶液载体的方式实现基体匹配。将通过 LA-ICP-MS 建立的干液滴定量分析方法应用到无机非金属材料: YAG 陶瓷、BaF₂ 晶体以及 NIST 612 玻璃样品的分析中, 为材料性能的改善和提高提供重要信息^[2]。在检测方法上, 常规的 LA-ICP-MS 检测要求样品表面平整, 少有报告讨论用等离子体质谱法分析曲面样品。我们利用 LA-ICP-MS 对曲面样品进行分割和重组, 得到曲面样品的元素图像。将所建立的方法应用于氧化铝陶瓷管中镧的成像分析。氧化铝陶瓷管的镧图像表明, 镧在陶瓷管中的分布不均匀。等离子体质谱是一种强有力的成像技术, 将在考古学和材料科学中得到广泛应用。未来的工作将集中在不规则形状样品经过分割和重组的快速成像^[3]。

关键词: 材料金属组学, 激光剥蚀电感耦合等离子体质谱, 成像分析

参考文献

1. Li Q, Z. Wang* et al., Matermetallomics: Concept and Analytical Methodology[J]. Atomic Spectroscopy, **2021**, 42(3).
2. L. Guo, Z. Wang* et al., Dried droplet calibration approach for the analysis of inorganic nonmetallic materials by laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry [J]. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, **2020**,35, 1441-1449
3. Li Q, Wang Z* et al., Elemental Imaging of Alumina Ceramic Tube Using Laser Ablation-Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (LA-ICP-MS) [J]. Atomic Spectroscopy, **2021**, 42(3).

石油含硫化合物质谱分析方法与应用

史权^{1,*}, 吴建勋¹

1. 中国石油大学(北京)重质油国家重点实验室, 北京昌平, 102249

石油中含有丰富的有机硫化物, 硫化物的分子组成能够提供重要的地球化学信息, 用于研究石油的成因机理和成藏过程, 包括原油的生物先质、有机质沉积环境、热演化程度、微生物在成岩早期和油藏中的改造作用。另一方面, 硫化物的存在通常对石油产品的质量产生严重的负面影响, 从硫化物中脱除硫元素是石油加工的关键任务之一。因此, 石油含硫化物化学组成一直是石油工业界和学术界关注的一个重要问题, 气相色谱和质谱技术是分析石油硫化物分子组成的最有效手段。本报告介绍基于质谱技术的石油硫化物的分析方法。

硫化物含量在不同石油和石油产品中存在巨大差异, 从常量百万分之一, 对硫化物的分析通常需要一些分离富集。报告介绍硫化物的分离方法以及在不同类型石油样品中的应用。分离后的挥发性含硫化合物可以通过气相色谱结合质谱及硫选择性检测器分析单体化合物组成, 已有近千个石油含硫化合物得到鉴定, 但含量较低的单体, 尤其是难挥发的大分子硫化物以及极性组分中的含硫化合物难以通过气相色谱分析, 高分辨质谱在难挥发硫化物分子组成分析方法发挥了关键作用。

电离方法是高分辨质谱分析含硫化合物是需要考虑的最关键问题, 不同电离方法对含硫化合物具有各自的选择性。本课题组研究了多种电离方法对含硫化合物的电离效率和电离选择性, 提出 ESI 是分析石油含硫化合物分子组成的最有效方法。砜和亚砜可以通过正离子 ESI 直接分析, 而占硫化物主体成分的非极性硫醚、噻吩须通过化学衍生化转化为极性铵盐进行 ESI 分析。硫醇含量通常较低, 为提高检测灵敏度和检测选择性, 也可以通过化学衍生的方法实现选择性分析。

随着高分辨质谱技术的应用, 近年来对石油含硫化合物的认识取得了重大进展, 揭示了大分子极性含硫化合物的分子组成、形成机制及加工过程转化规律, 为石油勘探开发和加工利用提供了重要的理论指导。研究含硫化合物过程中形成的质谱分析方法对分析石油中其它类型化合物提供了重要借鉴。

关键词: FT-ICR MS; ESI; GC-MS; 石油; 含硫化合物

双功能磁性黑色介孔 TiO₂ SALDI-MS 复合基质的制备及应用

常文亚¹, 刘道学², 谢卓颖^{1,*}

1. 江苏省南京市玄武区四牌楼 2 号 东南大学

表面辅助激光解吸电离质谱(SALDI-MS)是一种用于高通量检测代谢物、药物和其他生物活性分子的强大分析技术。SALDI-MS 增强分子解吸和电离的性能主要取决于所利用的基质的表面性质。本文首次设计并制备了黑色介孔 TiO₂ 包裹 Fe₃O₄ 磁性纳米颗粒(B-mTiO₂ MNPs), 该纳米颗粒具有较高的摩尔吸收系数、较强的磁响应、较高的比表面积和充足的磷酸化结合位点。B-mTiO₂ MNPs 具有较高的电离效率、低的背景信号、良好的重现性和耐盐性, 可用于分析不同分子量的化合物、富集磷酸肽和质谱成像分析。

关键词: 黑色二氧化钛, SALDI-MS 基质, 生物活性小分子, 磷酸肽富集

参考文献

1. Y. K. Kim, L. S. Wang, R. Landis, C. S. Kim, R. W. Vachet, V. M. Rotello, *Nanoscale*, **2017**, *9*, 10854.
2. Z. Liu, P. Zhang, T. Kister, T. Kraus, D. A. Volmer, *J. Am. Soc. Mass Spectrom*, **2020**, *31*, 47.
3. G. Zhu, T. Lin, X. Lü, W. Zhao, C. Yang, Z. Wang, H. Yin, Z. Liu, F. Huang, J. Lin, *J. Mater. Chem. C*, **2013**, *1*, 9650.
4. W. Lu, Y. Li, R. Li, S. Shuang, C. Dong; Z. Cai, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, *8*, 12976.

基于多维质谱技术的油品加氢脱硫研究

谢青青¹, 韩晔华^{1*}

1. 中国石油大学(北京), 重质油国家重点实验室, 北京, 102249

石油作为一种极其重要的矿产资源, 主要由碳氢化合物和一系列杂原子化合物共同组成。含硫化合物是石油中含量最多的杂原子化合物, 它的存在不仅造成环境污染, 同时给石油加工工艺带来严重困扰, 如催化剂中毒、管道腐蚀等^[1]。石油中含硫化合物组成复杂, 不同种类含硫化合物的脱硫反应差异较大, 其分子组成和分子构型(如形状、结构、尺寸等)与脱硫反应的热力学和动力学过程密切相关, 因此石油中硫化物的全面表征具有重要意义。高分辨质谱能够实现硫化物的分子组成表征, 多级质谱技术能够对含硫化物的分子结构进行一定程度的解析, 给出含硫化物的母核、支链构成信息, 但仍然无法提供与硫化物的空间位阻及分子扩散相关的分子结构及尺寸信息。离子淌度质谱能够通过分子碰撞截面积(Collision cross section, CCS)提供与分子结构及尺寸相关的信息, 其应用于石油硫化物分析方面具有积极的前景。本文基于本课题组开发的含硫化合物电离方法^[2], 利用静电场轨道阱高分辨质谱(Orbitrap Fusion MS)和离子淌度飞行时间质谱(TIMMS-TOF MS)对比分析油品加氢脱硫前后硫化物分子组成和结构变化, 分析其影响脱硫反应活性的因素。

因为柴油中主要存在噻吩类硫化物, 本文采用甲基化/脱甲基的方法^[3]提纯噻吩类化合物。柴油中相对丰度较高的硫化物为 DBE=6(等效双键数)的苯并噻吩和 DBE=9 的二苯并噻吩类化合物, 较难脱除的为二苯并噻吩类化合物。对比图 1 DBE=6 m/z 为 232 的提取离子迁移谱(Extracted Ion Mobility, EIM)可知, 1/K0 较小, 即 CCS 较小分子结构更紧凑的硫化物难脱除, 而且脱硫后 CCS 较小的硫化物占比增加, 其来源存在两种可能:(1)柴油中本来存在;(2)二苯并噻吩类化合物加氢开环转化。结构紧凑即 CCS 较小的硫化物, 硫原子存在较大的空间位阻, 在脱硫过程中难与催化活性位点直接接触, 因此脱硫反应速率降低。对比图 2 DBE=9 $m(z)$ 为 240 EIM 谱可知, 二苯并噻吩类化合物加氢脱硫前后 CCS 基本不变, 其可能为柴油中本来存在, 均难以脱除。

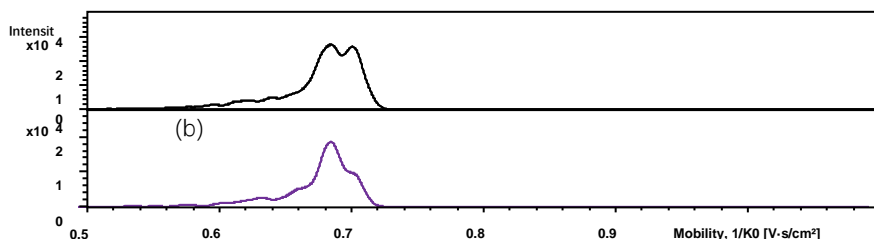


图 1 m/z 为 232 的 EIM 谱 (a) 脱硫前; (b) 脱硫后

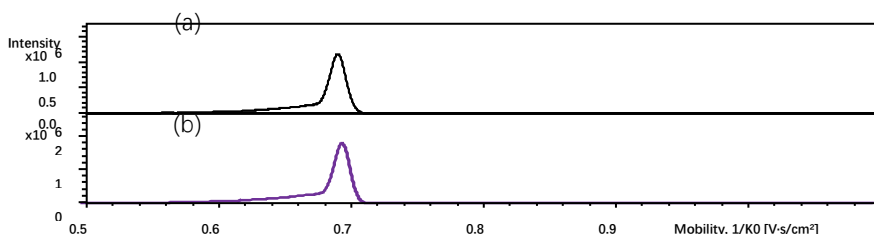


图 2 m/z 为 240 的 EIM 谱 (a) 脱硫前; (b) 脱硫后

关键词: 硫化物; 质谱分析; 分子结构表征

参考文献

1. Sama S G, Barrère-Mangote C, et al. *Trends Anal. Chem.*, **2018**, 104: 69-76.
2. Zhang Y, Han Y, et al. *Anal. Chem.*, **2021**, 93(12): 5089-5097.
3. Wang M, Zhao S, et al. *Anal. Chem.*, **2015**, 87(2): 1083-1088.

感谢国家自然科学基金面上项目(编号: 21874153), 对本课题的支持。

Email: hanyehua@cup.edu.cn

岩石有机质中脂肪酸的超高效液相色谱-离子淌度谱二维分离

王英豪¹, 吴建勋¹, 韩晔华^{1,*}

1. 中国石油大学(北京), 重质油国家重点实验室, 北京, 102249

当脂肪酸以独立形式存在而不是作为复杂分子的一部分时, 属于羧酸类化合物, 广泛存在于各种生物和非生物样品中。一般情况下, 在石油样品中, 例如原油和岩石的有机质中, 脂肪酸的含量很低, 但是在成熟度低、生物降解或者重质原油中显示出更高的丰度^[1]。而且, 它们在石油炼制过程中的腐蚀性和炼油厂废水中的毒性也具有不可忽视的影响。这使脂肪酸的组成和结构分析成为石油化工领域的一个热门研究。气相色谱-质谱联用技术通常可用于脂肪酸的分离与分析。即使对差向异构体, 气相色谱也能提供比较出色的色谱分辨率。但在气相色谱进样分析之前, 采用耗时耗力的化学衍生化过程来增加脂肪酸的挥发性, 例如甲基化和硅烷化, 是不可避免的。相比于气相色谱-质谱联用技术, 液相色谱-质谱联用技术可直接分离分析脂肪酸, 不需要复杂的化学衍生化步骤, 还具有非常好的色谱分离度和灵敏度^[2]。因此, 液相色谱-质谱联用技术被广泛应用于脂肪酸的分析。本研究利用超高效液相色谱结合离子淌度谱对某岩石有机质提取物中的脂肪酸进行了二维分离分析, 经鉴定发现了一系列丰度很高的正构和异构脂肪酸。另外, 有机质中的其它杂原子化合物在二维分离谱图中也根据碰撞截面的大小实现了纵向的族间分离。该方法为复杂有机质中脂肪酸和杂原子化合物的分离分析提供了参考。

关键词: 超高效液相色谱; 离子淌度谱; 脂肪酸;

感谢国家自然科学基金面上项目(编号: 21874153)对本课题的支持。

参考文献

1. Ahsan, D. A. Karlsen, R. L. Patience, *Mar. Pet. Geol.*, **1997**, 14: 55-64.
2. C. Hellmuth, M. Weber, B. Koletzko, et al, *Anal. Chem.*, **2012**, 84: 1483-1490.

面向“分子炼油”的石油组学分析

韩晔华^{1*}, 王英豪¹, 董成龙¹, 胡文娅¹

1. 中国石油大学(北京), 北京, 102249

以傅立叶变换离子回旋共振质谱 (FT-ICR MS) 和静电场轨道阱质谱 (Orbitrap MS) 为代表的高分辨率质谱是分析复杂体系分子组成的重要手段, 也是进行“组学”研究的主要依托技术¹⁻³。石油组学Petroliomics就是在超高分辨率质谱方法学的基础上提出的。面向“分子炼油”的石油组学分析不仅要完成复杂基质中全类型化合物的组成分析, 而且要建立组成与加工工艺的构效关联, 从而实现复杂体系的定向催化转化。本课题组开发了一系列质谱离子化方法、多维质谱方法、高分辨数据解析方法, 实现了原油中不同极性组分的组成及结构表征。

针对清洁油品生产的加氢催化脱硫, 开发了石油含硫化合物质谱电离的新方法, 应用开发的电离方法结合高分辨率质谱实现了复杂石油体系中含硫化合物的分子组成表征 (图1), 结合离子淌度质谱 (IMS-MS) 技术建立了石油复杂体系中噻吩类化合物的分子结构表征方法, 实现了实际石油体系中噻吩系列化合物的结构分析 (图2)。

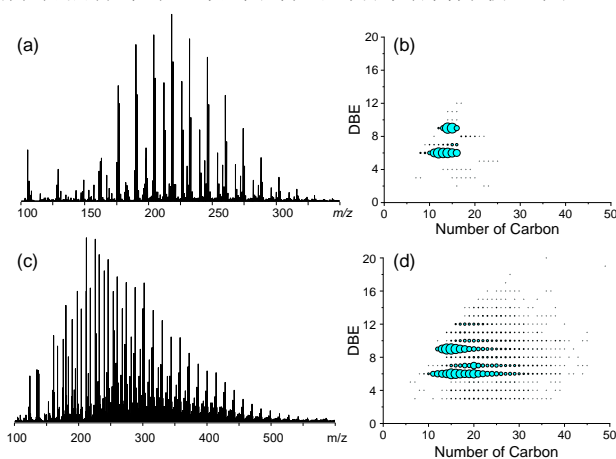


图1. FTICR MS谱图及DBE碳数分布图。(a)、(b) 柴油噻吩; (c)、(d) 原油噻吩

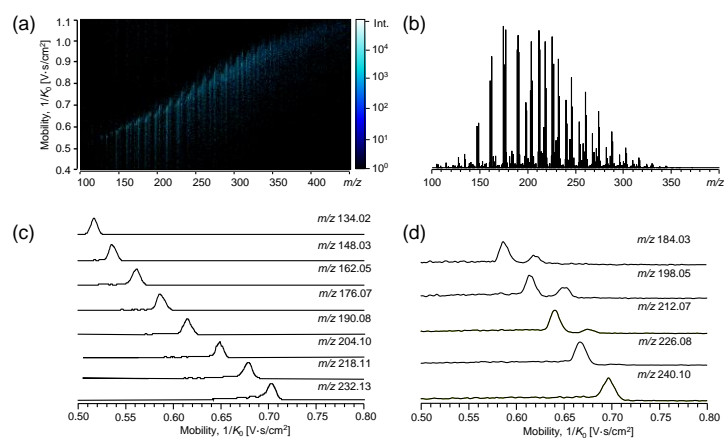


图2. 柴油中噻吩类化合物的TIMS-TOF MS分析 (a) 热图; (b) 质谱; 系列化合物的离子淌度谱, (c) DBE=6, (d) DBE=9

针对石油烃在高附加值转化过程中的开环、异构，开发了石油烃的软电离方法，可实现链烷烃、环烷烃、芳香烃的区分分析（图3），有效解释石油催化裂化过程中的CH转移。

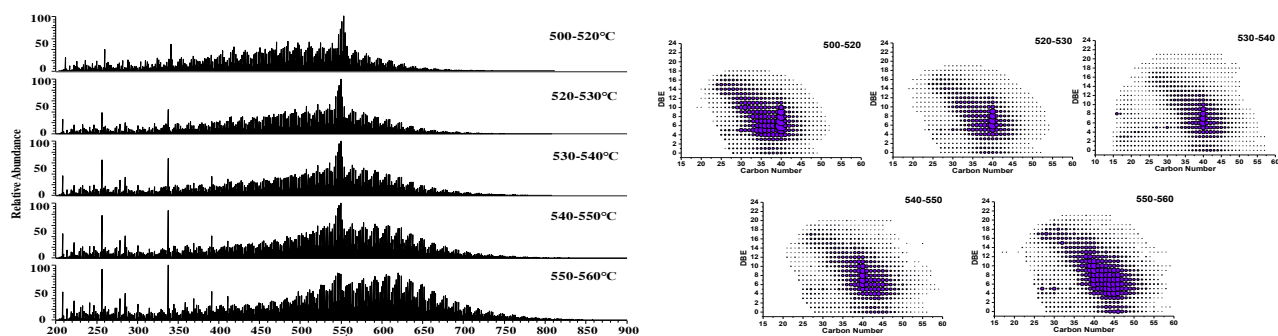


图 3. 渣油的石油烃质谱分析及碳数-DBE 点状图

针对高品质油品生产的C4烷基化过程，针对绿色催化剂复合离子液体失活问题，开发了等离子体电离方法，实现了复合离子液体及其复合物的有效表征，分析了离子液体失活的原因（图4）。

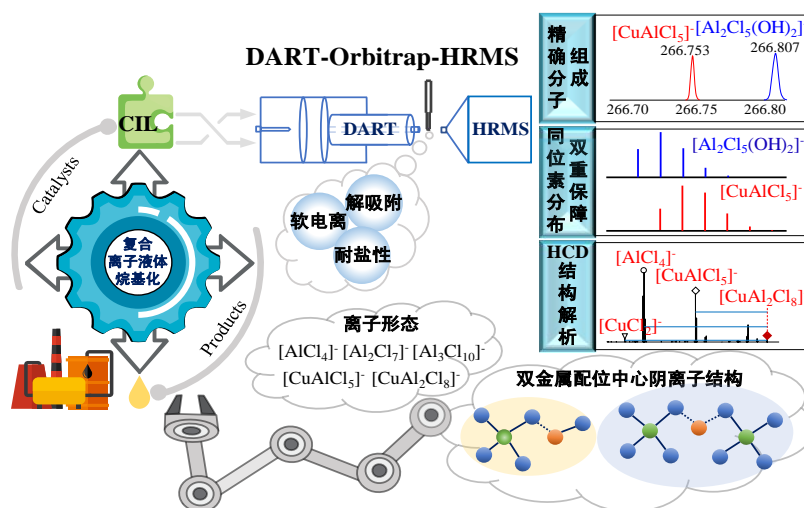


图 4. 离子液体催化 C4 烷基化的质谱分析

关键词：石油组学、高分辨率质谱、构效分析

参考文献：

1. A. G. Marshall, R. P. Rodgers. Petroleomics: The next grand challenge for chemical analysis, *J. Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 53-59.
2. E. Denisov, E. Damoc, O. Lange, Orbitrap mass spectrometry with resolving powers above 1,000,000, *J. Int. J. Mass Spectrom.*, **2012**, 325, 80-85.
3. E. Cho, M. Witt, M. Hur, Application of FT-ICR MS Equipped with Quadrupole Detection for Analysis of Crude Oil, *J. Anal. Chem.*, **2017**, 89, 12101-12107.

Email: hanyehua@cup.edu.cn

Determination of trace cadmium in alloy by matrix precipitation separation- quadrupole plasma mass spectrometry

NA Duo^{1,2,*}, Gao Huiying^{1,2}, LI Hui¹, ZHANG Zhongyuan¹

1. Institute of metal research, Chinese academy of sciences, Shenyang 110016, China, 2. School of Materials Science and Engineering, University of Science and Technology of China, Shenyang 110016, China

ABSTRACT: Inductively coupled plasma quadrupole mass spectrometry was used to determine trace amounts of cadmium in superalloy, when the matrix was simply separated by a small amount of reagents. The interference of coexisting elements, the amount of acetic acid-ammonium acetate buffer solution, the amount of lead acetate precipitation solution, the precipitation standing temperature and time and other condition tests were studied. Specific surface area of the precipitate formed was determined so that the element would not be adsorbed. Scanning electron microscopy EDS analysis were performed on the filtered precipitate, while no characteristic peaks of cadmium and its compounds were found. According to the experimental method, the cadmium in the actual samples of different grades of superalloy was measured and the method was compared by Graphite furnace atomic absorption spectrometry. The results showed that the measurement results of the two methods were basically the same. The method improves the mass spectrum signal interference of trace cadmium, so the lower limit of determination reaches 0.00002 %. In order to verify the effectiveness of this method, the standard material of superalloy (GBW01619-01620) was analyzed, and the measured value was in good agreement with the certified value, and the result of the precision test RSD (n=9)<10%.

KEY WORDS: Quadrupole; Plasma mass spectrometry; Superalloy; Trace cadmium; Separation by precipitation.

REFERENCES

1. Hu F F, Wang C H, Li J D, et al. Determination of Elemental Impurities in Iron-nickel-based Superalloys by Glow Discharge Mass Spectrometry[J]. Atomic Spectroscopy, 2020, 42(1): 25-31.
2. Zhu Y, Itoh A. Direct Determination of Cadmium in Seawater by Standard Addition ICP-QMS/QMS with an ORC[J]. Analytical Sciences, 2016, 32(12): 1301-1305.
3. Maiorova A V, Belozerova A A, Okuneva T G, et al. Procedure for the Precipitation of Iron, Chromium, Molybdenum, and Tungsten in the Determination of Arsenic and Antimony in Alloy Steels[J]. Journal of Analytical Chemistry, 2020, 75: 587-594.

Standardless Quantitative Analysis of Trace Elements in High Purity Gold by Using Glow Discharge Mass Spectrometry

Jianying Zhang^{1,*}, Tao Zhou¹, Yichuan Tang¹, Yanjie Cui¹, Bing Wu¹

1. National Institute of Metrology China, Beijing 100029, China

ABSTRACT: High purity gold is increasingly used in electronic industrial field, because of its outstanding resistance to corrosion or oxidation, and high thermal and electrical conductivity etc. The commonly used method for trace elemental analysis in gold was based on wet methods such as ICP-MS and ICP-OES which were characterized as time-consuming and high detection limits. Glow discharge mass spectrometry (GD-MS) as a solid-sample technique, is a powerful tool for trace elemental analysis in high purity materials due to its high sensitivity and low detection. However, it is difficult for qualification because of the lack of suitable reference materials. The relative sensitivity factors (RSF) were commonly used to correct the differences of elemental responses. In this work, the matrix effect in GD-MS was studied based on analyzing 16 CRMs which represented 9 matrices and concluded 30 elements. The relative deviations of 30 elements between the analytical results calibrated by using RSFs derived from Cu matrix and certified values were mostly ranged with $\pm 30\%$ intervals, which demonstrated that the matrix effect in GD-MS was not obvious. Therefore, the RSFs derived from Cu matrix could be used for qualification of gold samples and the uncertainty of 30% should be given. The method validation was carried out by using the gold CRM EB507 and the results showed that within 30% intervals good agreement was obtained. Finally, high purity gold was determined by using the established standardless quantitative analysis method. The results were compared with those obtained from HR-ICP-MS and good agreement was shown. The established standardless GD-MS method would be useful and could meet the requirements of GB/T 25933-2010 for high purity gold.

KEY WORDS: Glow discharge mass spectrometry; matrix effect; high purity gold; standardless analysis; relative sensitivity factors.

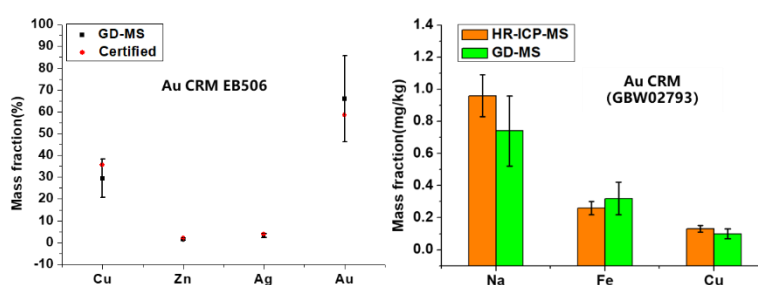


Fig. 1 Comparison of analytical results by using standardless GD-MS and certified values (left) or results by using HR-ICP-MS (right)

Financial support by the National key R&D program of China (**project 2019YFF0217101**) is gratefully acknowledged.

REFERENCES

1. Zhang, J., Zhou, T., Cui, Y., Tang, Y., and Wu, B, *J. Anal. Atom. Spectrom.*, **2020**, 35, 2712-2722.

Rapid Analysis of Trace Elements in High Purity Cadmium Telluride by Using Glow Discharge Mass Spectrometry

Jianying Zhang^{1,*}, Tao Zhou¹, Yichuan Tang¹, Yanjie Cui¹, Bing Wu¹

1. National Institute of Metrology China, Beijing 100029, China

ABSTRACT: High purity cadmium telluride (CdTe) as a type of semiconductor material is increasingly used in solar cell field, because of its outstanding photoelectric conversion efficiency. The commonly used method for trace elemental analysis in CdTe was based on ICP-MS which characterized time-consuming, high detection limits and high risk of elemental loss and contamination. Glow discharge mass spectrometry (GD-MS) as a solid-sample technique, is a powerful tool for trace elemental analysis in high purity materials due to its high sensitivity and low detection. However, it is difficult for direct analysis of non-conductive or some semi-conductive materials because the samples serve as the cathode in GD. The secondary cathode method and doping method were commonly used to serve as auxiliary conductors. In this work, the secondary cathode GD-MS method was established and the results by analyzing high purity CdTe were compared with those obtained by doping GD-MS method and ICP-MS method. It showed that good agreement was obtained for the three methods, but for the cathode method lower limits of detection were obtained. The established rapid analysis method would be useful and could meet the requirements of YS/ T 838-2012 for high purity CdTe.

KEY WORDS: Glow discharge mass spectrometry; secondary cathode method; high purity cadmium telluride; rapid analysis.

Table 1 Comparison of analytical results (mg/kg) of high purity CdTe by using secondary cathode GD-MS and doping GD-MS and ICP-MS methods.

Element	1#	2#	3#	Element	1#	2#	3#
B	<0.039	<0.12	<0.1	As	0.005	0.02	<0.1
Na	0.16	<0.95	<0.5	Se	0.89	0.48	<1
Mg	0.048	<0.15	<0.1	Ag	0.20	0.25	<0.05
Al	0.53	<0.63	<0.1	In	0.15	NA	<0.5
Ca	0.19	<0.38	<0.2	Sn	0.011	<0.03	<0.1
Cr	0.11	0.13	<0.1	Sb	<0.35	0.03	<0.1
Mn	0.020	<0.01	<0.05	Ba	0.001	0.03	<0.1
Fe	0.25	<2.2	0.14	Tl	0.007	NA	<0.1
Ni	0.18	0.15	0.15	Pb	0.071	<0.04	<0.1
Cu	NA	NA	<0.1	Bi	0.035	0.01	<0.1
Zn	0.044	<0.20	<0.1				

Note: 1#, 2#, 3# represented secondary cathode GD-MS, doping GD-MS and ICP-MS method, respectively.

Financial support by the National key R&D program of China (**project 2019YFF0217101**) is gratefully acknowledged.

REFERENCES

- Zhang, J., Zhou, T., Song, D., Tang, Y., Cui, Y., and Wu, B, *Spectrochim. Acta B*, **2020**, 164, 105748.

光电催化技术对废水中铀酰离子高选择性提取

刘晓露, 郝梦婕, 陈中山, 杨慧, 王祥科*
华北电力大学, 环境科学与工程学院, 北京

核电的快速发展造成环境中铀酰等放射性核素的污染问题。与重金属离子相比, 放射性核素的高毒性是核能利用中面临的环境问题。六价铀酰离子在环境中具有溶解度高、易迁移等问题, 因此如何将六价铀酰离子还原为四价铀酰离子, 是实现原位还原固定的重要方法。本项目通过光(电)催化还原的方式, 将六价铀酰离子在可见光条件下还原为四价铀离子, 并进一步氧化成六价铀沉淀或者直接通过沉淀固定的方式, 实现铀酰离子的还原固定和提取, 实现铀酰离子的高效提取。该研究结果对海水提铀具有重要科学意义和应用前景。

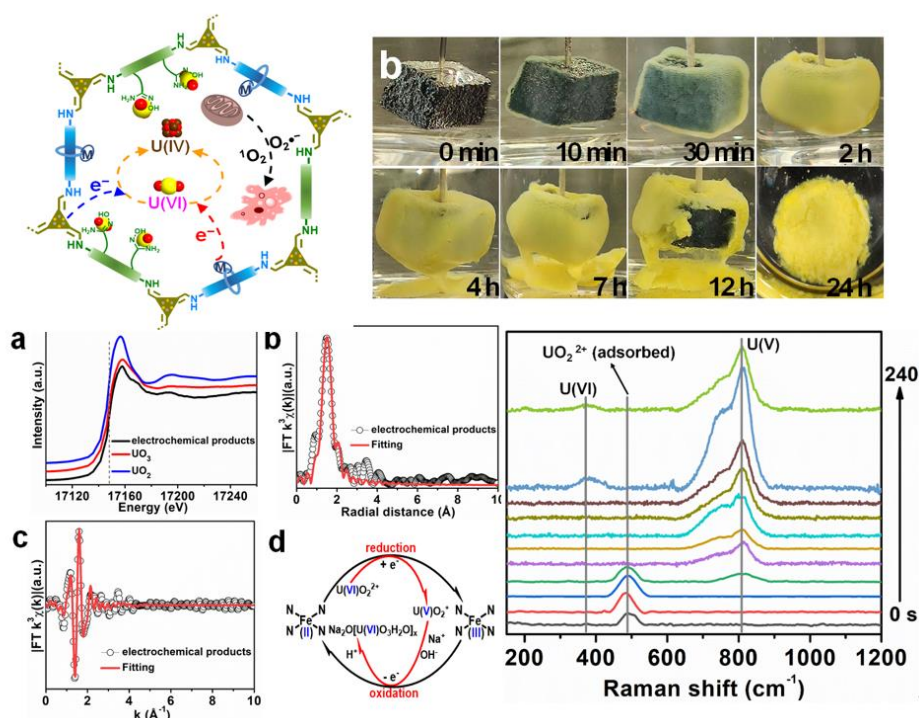


图 1. 铀酰离子的光电催化富集机理, 产物 XAFS 分析和原位 Raman 动力学表征

关键词: 铀酰离子; 光催化还原; 电催化提取; 选择性分离

参考文献:

1. Hui Yang et al., Functionalized Iron–Nitrogen–Carbon Electrocatalyst Provides a Reversible Electron Transfer Platform for Efficient Uranium Extraction from Seawater. *Advanced Materials*. 2021, 33, 2106621.
2. Mengjie Hao et al., Converging Cooperative Functions into the Nanospace of Covalent Organic Frameworks for Efficient Uranium Extraction from Seawater. *CCS Chemistry*. 2022, 4, 2294-2307.
3. Xiaolu Liu et al., Highly Efficient Electrocatalytic Uranium Extraction from Seawater over an Amidoxime–Functionalized In–N–C Catalyst. *Advanced Science*. 2022, 9, 2201735.

Email: xkwang@ncepu.edu.cn

基于稳定同位素标记和 GC-MS 研究 3-甲基肉桂酸共热解 过程和含氮化合物的结构特征

杨梦娜¹, 何艺凡¹, 王雨露¹, 陈福欣^{1,*}

1.西安科技大学, 西安 710054

气相色谱 (Gas Chromatography, GC) 将复杂的混合物分离成单独的组分; 质谱 (Mass Spectrometry, MS) 获取分离的化合物的质谱进行鉴定。将 GC 与 MS 联用, 即气-质联用, 充分发挥 GC 的分离作用和 MS 的鉴别作用, 故 GC-MS 具有高分辨能力、高灵敏度和分析过程简便快速的特点, 已被多个领域高度利用^[1]。同位素示踪法 (isotopic tracer method) 是利用放射性核素作为示踪剂对研究对象进行标记的微量分析方法, 与研究对象的无选择性和能够被高灵敏度仪器检测的特殊性质, 使得该方法在研究化学、生物等过程中应用广泛^[2]。本次实验结合两种分析方法, 检测 3-甲基肉桂酸和 NH_4Cl 共热解过程中含氮化合物的结构变化, 为以后煤和 NH_4Cl 共热解过程中产物的含氮物的结构分析奠定基础。

本次实验是将 3-甲基肉桂酸和 NH_4Cl 及 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 分别共热解后, 将产物进行 GC-MS 检测。气相色谱质谱仪(7890A/5975C 型)是由美国安捷伦公司生产, 柱箱升温程序为: 初始温度设定为 60°C , 保持 1 min, 然后以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 升温至 150°C , 然后以 $4^\circ\text{C}/\text{min}$ 升至 310°C , 运行 60 min。主要质谱条件: EI 源, 正离子检测, 电子能量为 70 eV; 离子源温度: 230°C , 单四级杆温度: 150°C ; 扫描方式为全扫描方式; 电子倍增器电压 1070 V, 溶剂延迟 3.4 min; 质量范围 m/z : 30~400 amu。

从图 1a 和 1b 分别是 NH_4Cl 和 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 和 3-甲基肉桂酸共热解总离子流图和图 1c 和 1d 质谱图对比, 在同样的保留时间 10.415 时, 通过化合物相对分子质量增加 1 可证明氮的同位素交换成功, 证明热解过程中有生成稳定的含氮新物质, 并且丰度提升十倍左右。通过其他对照手段, 可以推测此含氮化合物的结构。

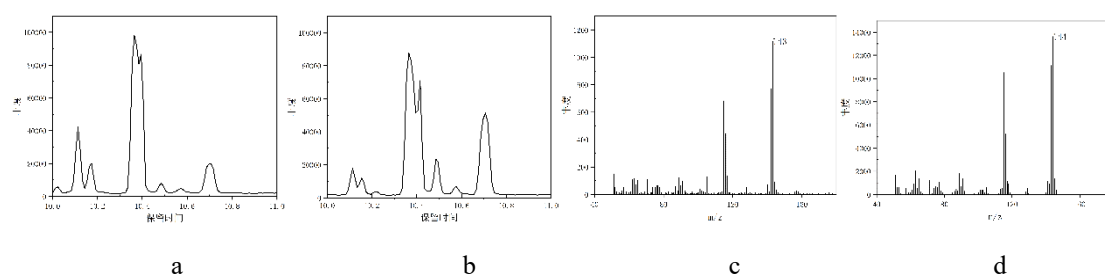


图 1(a)和(c) 3-甲基肉桂酸和 NH_4Cl 共热解 GC-MS 总离子流图和质谱图

图 1(b)和(d) 3-甲基肉桂酸和 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 共热解 GC-MS 总离子流和质谱图

关键词: GC-MS, 同位素标记, 热解

参考文献:

[1]陈尘,陈智坤,张燕,卜洁.基于 SPME-GC-MS 分析香青兰挥发性成分[J].广西林业科学,2023,52(01):106-112.DOI:10.19692/j.issn.1006-1126.20230115.

[2]乔天,刘霞,杨威,高宏远.基于 ^{15}N 同位素示踪盐渍化农田向日葵氮素利用规律[J].水土保持学报,2022,36(05):344-350.DOI:10.13870/j.cnki.stbcbx.2022.05.042.

杨梦娜: Email: 18702976576@163.com, 18702976576

陈福欣: Email: chenfuxin1981@163.com, 13720459069

褐煤及其热解半焦移动相中多环芳烃特征研究

李珊^{1,2}, 朱书全², 梁汉东^{1*}

1. 煤炭资源与安全开采国家重点实验室,北京 100083
2. 中国矿业大学(北京)化学与环境工程学院,北京 100083

褐煤因其高水分、低热值的特性而受限于传统工业的利用。以褐煤为原料,通过中低温热解过程析出煤焦油和煤气后得到低挥发分的半焦,是实现褐煤清洁高效高值化利用的重要途径之一。半焦又称兰炭,以其高固定碳、高电阻率、低灰、低硫等特性而被广泛用作高炉喷吹燃料、冶金还原剂、电石生产原料等,又因燃烧反应性、燃烬率的提高和污染物排放的降低而被提倡并推广用作清洁民用燃料^[1]。在全球能源需求和节能减排要求逐渐提高的当下,褐煤热解生产的半焦受到了越来越多的关注^[2]。

关于半焦的理化性质和燃烧特性研究已经非常广泛,但对其本身结构特征的研究较少。特别是煤移动相中含量丰富的多环芳香类化合物(PACs),在经过复杂挥发、裂解、缩聚等物理化学反应后的半焦中赋存特征的认识严重不足。研究低温热解后残留于半焦中的PACs组成及含量特征,不仅能在分子层面为煤结构热解演化提供有效信息,对于半焦取代低阶原煤实现清洁高效利用也具有重要意义^[3-4]。

本文以四个不同来源褐煤(EE, HJW, YN, WM)及其对应的550℃热解半焦为样品,采用溶剂萃取结合GC/MS/MS测试方法对比研究其移动相PACs(包括16PAHs, aPAHs和其它芳香烃)的含量及组成特征。结果显示不同来源褐煤中可溶PACs含量差异显著,其中aPAHs含量水平不低于母体16PAHs。550℃热解半焦中的PACs以母体形式为主,但aPAHs也依然存在。不同来源褐煤热解后PACs含量变化不同,EE和HJW半焦PACs含量显著低于原煤,YN半焦PACs含量高于原煤,WM半焦PACs含量与原煤相近。褐煤和半焦中PACs均以2环萘及烷基萘为主,3、4环次之。半焦中2环PACs占比高于原煤,烷基化程度降低,即热解过程使得煤中PACs向更小分子的母体形式发展。不同褐煤热解后可溶PACs含量和组成的不同变化,不仅从分子层面反映热解过程中的物理化学反应程度的不同,也映射了褐煤大分子结构特征的差异。从环境友好型燃料的角度来说,不同褐煤热解生产半焦的工艺需加以区分。

总之,褐煤半焦亦即兰炭现有工艺未曾给予PACs残留的考虑,本工作运用有机质谱揭示了只有特定褐煤原料能够形成PACs低残留兰炭。因此,欲将兰炭作为清洁燃料推广到日常生活中,建议将有机残留纳入相应标准规范,并在工艺上选用适合的褐煤原料。本工作也演示了有机质谱将在煤炭加工与利用中发挥愈来愈重要的作用。

关键词: 有机质谱; 多环芳烃; 热解; 褐煤; 半焦

参考文献

1. Stakić M, Cvetinović D, Škobalj P, et al. An initial study on feasible treatment of Serbian lignite through utilization of low-rank coal upgrading technologies [J]. *Chemical Engineering Research and Design*, 2014, 92: 2383-2395.
2. Luo Y H, Zhu D Q, Pan J, et al. Utilization of semi-coke as by-product derived from coal-based direct reduction process in iron ore sintering [J]. *Ironmaking & Steelmaking*, 2016, 43(8): 628-634.
3. Li S, Lu M Q, Wu P, et al. Study on the variations of extractable polycyclic aromatic hydrocarbons in lignite and semi-coke [J]. *Fuel*, 2023, 331: 125787.
4. Li S, Zhao X H, Wu P, et al. Evolution of PAHs in the mobile phase of low-rank coal during medium-low-temperature pyrolysis [J]. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 2022, 168: 105757.

核材料研究中的质谱技术及应用

廖俊生^{1,*}

1. 中国工程物理研究院材料研究所, 四川绵阳, 621900

核材料是关系国家军事安全和能源利用的关键原料, 基于核材料的各种特征分析和结构表征对核材料的应用具有重要意义。质谱技术能够提供特定元素含量、同位素丰度及其他化学信息, 在核材料的研究中发挥了重要作用。

在核材料研究中的质谱分析及应用方面, 本报告主要包括以下内容: 1、基于石墨烯材料的热电离质谱灯丝碳化技术, 降低了电离温度, 显著增强了铀钚的电离效率, 实现了亚 ng 级铀样品的同位素丰度准确测量; 2、铀材料表面氧化层通过激光清洗后有效去除, 通过 SIMS 在表面检测到均匀分布的 UN 和 UON, 且表层的 Al、Ca 等杂质在晶界上产生了偏差。3、基于气体质谱计的原理和结构, 结合理论计算和工程设计, 研制了质谱计专用的电子学系统, 开发了一套具有自主知识产权的测控软件, 实现了对质谱计真空和电压参数的监测和控制, 具备质量刻度、谱峰扫描、样品测量等功能模块, 研制了一台高分辨气体质谱计, 分辨率大于 1300, 精密度优于 0.5%。

在上述研究工作中, 建立了针对核材料研究的质谱分析方法, 形成了对核材料的同位素和杂质元素的分析和检测能力, 加深了团队成员对核材料性质的理解和认识, 为核材料研究中的工程应用和科学研究提供了技术支持。

关键词: 核材料 质谱 应用

参考文献

1. Ling Zhang, Penghui Xiong, Hailu Zhang, Lumin Chen, Jie Xu, Haoxi Wu and Zhen Qin, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 7215-7225.
2. Xinjian Wei, Zhen Qin, Penghui Xiong, Liping Wang, Hailu Zhang, Dachao Deng and Junsheng Liao, *Spectrochimica Acta Part B*, **2019**, 154, 43-49.
3. 魏兴俭, 秦震, 吴昊曦, 张凌, 熊鹏辉, 廖俊生, *质谱学报*, **2019**, 40(5), 427-433.

第二部分

地球科学与资源

二次离子质谱在月球地质演化研究中的应用及最新成果

刘敦一^{1,*}, 车晓超¹, 龙涛¹

1. 中国地质科学院地质研究所, 北京离子探针中心, 北京, 中国

同位素地质年代学在地球科学和行星科学研究中占有重要地位。同位素定年技术在质谱仪器诞生后才真正成功并被正确应用, 同位素地质年代学的发展在很大程度上依赖于质谱技术的发展。

上世纪七十年代, 澳大利亚国立大学 Compston 教授和 Clement 博士设计并研制成功二次离子质谱(SHRIMP), 使微区原位同位素的精确测定成为现实(Clement and Compston 1973), 并成为研究月球和所有地外样品年代学和同位素组成的最佳技术(Compston et al., 1984)。地外样品珍贵且稀少, 特别是月球样品, 由于撞击作用、来源复杂且多呈碎片状, 因此研究需要微损-无损、微区原位分析技术支持。

北京离子探针中心自 2007 年以来, 应用 SHRIMP 对 Apollo-11, 12, 14 和 17 月球样品进行了微区原位定年。继发表了数篇月球雨海盆地撞击事件年代结果后(Liu et al., 2012, Nemchin et al., 2020) 近期又测得月表最古老大撞击事件的年代, 这些年代学成果为月球与内太阳系撞击历史和月球岩浆演化的研究做出了重要贡献。同时北京离子探针中心还建立了月球玻璃球粒和贫锆矿物玄武岩的定年方法, 这些新技术在嫦娥 5 号月球返回样品的研究中将发挥重大作用。

关键词: 二次离子质谱; 月球撞击历史与岩浆演化; 定年技术; 嫦娥样品

参考文献

4. Clement, S. and Compston, W. **1973**. The design and performance of a mass spectrometer using beam transport theory. *International Journal of Mass Spectrometry and Ion Physics* 10: 323–342.
5. Compston, W., Williams, I.S., Meyer, C., **1984**. U-Pb geochronology of zircons from lunar breccia 73217 using a sensitive high mass-resolution ion microprobe. *Journal of Geophysical Research* 89, B525.
6. Liu, D., Jolliff, B.L., Zeigler, R.A., Korotev, R.L., Wan, Y., Xie, H., Zhang, Y., Dong, C., Wang, W., **2012**. Comparative zircon U–Pb geochronology of impact melt breccias from Apollo 12 and lunar meteorite SaU 169, and implications for the age of the Imbrium impact. *Earth and Planetary Science Letters* 319–320, 277–286.
7. Nemchin, A.A., Long, T., Jolliff, B.L., Wan, Y., Snape, J.F., Zeigler, R., Grange, M.L., Liu, D., Whitehouse, M.J., Timms, N.E., Jourdan, F., **2020**. Ages of lunar impact breccias: Limits for timing of the Imbrium impact. *Geochemistry* 81(11): 125683.

咸水湖蒸发过程中的硼同位素地球化学行为研究

彭章旷^{1,2,3}, 马云麒^{1,3*}

1. 中国科学院青海盐湖研究所, 中国科学院盐湖资源综合高效利用重点实验室, 青海 西宁 810008;
2. 包头稀土研究院, 白云鄂博稀土资源研究与综合利用国家重点实验室, 内蒙古 包头 014030;
3. 中国科学院青海盐湖研究所, 盐湖化学分析测试中心, 青海 西宁 810008

摘要: 盐湖体系中的硼同位素研究正如火如荼进行, 但对该体系中硼同位素的控制因素、变化过程、分馏程度及机理的认识不清楚, 而研究蒸发过程中硼同位素演化特点是解决上述争议的有效方法。本文以柴达木盆地大苏干湖湖水为材料, 系统研究陆相咸水湖蒸发过程中的硼同位素地球化学行为。蒸发过程中卤水 $\delta^{11}\text{B}$ 值变化量不超过 2‰, 说明蒸发作用对卤水 $\delta^{11}\text{B}$ 值影响有限。碳酸盐、石盐和白钠镁矾 $\delta^{11}\text{B}$ 值为 $+0.1 \pm 0.14\%$ ~ $+6.83 \pm 0.15\%$ 、 $-2.87 \pm 0.24\%$ ~ $+5.28 \pm 0.30\%$ 和 $-0.37 \pm 0.07\%$ ~ $+4.01 \pm 0.12\%$; 碳酸盐、石盐、白钠镁矾与卤水间的硼同位素分馏系数分别为 0.9936~0.9993、0.9912~0.9978、0.9937~0.9973, 显示 ^{10}B 相对于 ^{11}B 优先进入固相。分馏系数不受 pH 值及卤水 $\delta^{11}\text{B}$ 值控制, 主要受沉积物 $\delta^{11}\text{B}$ 值控制(二者间相关系数 $R^2=0.91\sim 0.98$)。蒸发实验显示陆相盐湖体系中的硼同位素地球化学行为无法使用不同 pH 值条件下 ^{10}B 和 ^{11}B 在 $\text{B}(\text{OH})_3$ 和 $\text{B}(\text{OH})_4^-$ 的分馏解释, 而积极开展硼的存在形式和沉积物类型对硼同位素地球化学行为影响的研究是陆相盐湖体系中硼同位素研究的方向和热点。

关键词: 咸水湖蒸发、盐类矿物、硼同位素、分馏系数

基于 LA-(MC)-ICP-MS 的原位微区同位素组成和同位素年代学分析

技术及其应用

蒋少涌^{1*}, 陈唯¹, 赵葵东^{1*}, 张迪¹, 陆珏¹

1.湖北武汉鲁磨路 388 号, 中国地质大学(武汉)

关键词: LA-(MC)-ICP-MS; 微区原位; 同位素; U-Pb 定年; 基体匹配

LA-(MC)-ICP-MS 分析技术以其原位、实时、快速、宏观无损的分析优势及其高空间分辨率、高灵敏度、多元素同时测定并能提供同位素比值信息的优点, 近年来在地质、矿冶、材料科学等领域得到了广泛的应用与迅速发展。本实验室开展和建立了一系列的微区原位同位素和副矿物定年方法, 包括 B-C-S 等稳定同位素和 Sr-Hf 等放射性同位素和锡石、黑钨矿、独居石、榍石和石榴子石等 U-Pb 定年分析方法。

本实验室在前人研究的基础上, 采用 IAEA B4 (铁电气石, $\delta^{11}\text{B}=-8.71\text{‰}$) 为外标, 建立了 LA-MC-ICP-MS 电气石 B 同位素原位微区分析方法。本实验室对多个天然方解石候选标样开展了 C 同位素矿物颗粒和激光剥蚀微区均一性检测, 筛选出碳同位素组成均一的 SXD 与 Oka 方解石作为微区碳同位素分析标样。该工作对 $\delta^{13}\text{C}$ 值范围为 -6.9‰ 到 1.48‰ 一系列岩浆和热液方解石开展了激光微区分析, 证实了激光剥蚀原位微区分析碳同位素的可行性和可靠性。本实验室建立了 LA-MC-ICP-MS 硫化物和硫酸盐微区原位硫同位素分析方法。实验室硫化物硫同位素长期测试精度在 0.3‰ (2SD) 以内。本实验室采用现代珊瑚样品 (Qingdao) 作为外部标样, 建立了 Sr 同位素分析方法, $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$ 长期测试结果为 0.70923 ± 0.00002 , 与 ID-TIMS 测试结果在误差范围内一致。本实验室建立了 LA-MC-ICP-MS 锆石 Hf 同位素分析方法。本实验室对目前国际上常用的标准锆石样品进行了原位 Hf 同位素组成测定, 结果在误差范围内与文献报道的结果一致。本实验室以湖南芙蓉锡矿的锡石样品 AY-4 (158.2 Ma) 为实验室内标, 建立了 LA-ICP-MS 锡石 U-Pb 定年方法。改进了以往的校正方法并开发了相应的数据处理软件, 成功解决了低 U 含普通铅标样的校正问题, 并得到了广泛的应用。本实验室以江西浒坑钨矿床的黑钨矿样品 HK-30 (~ 150 Ma) 为标样建立了黑钨矿原位微区 LA-ICP-MS U-Pb 定年方法。该方法被广泛用于多个矿区的黑钨矿年代学研究。本实验室以最新报道的收集于挪威的独居石样品 TS-Mnz (909 Ma) 为实验室标样, 建立了独居石原位小束斑 LA-ICP-MS U-Th-Pb 定年方法。本实验室建立了新的原位 LA-ICP-MS 石榴子石 U-Pb 定年方法。该方法使用非基体匹配的锆石样品 91500 (1062.4 Ma) 作为标样, 采用低能量、大束斑以及低频率的方法成功获得了石榴子石 (QC-04) 年龄, 且与之前报道的年龄在误差范围内一致。

参考文献

1. D. Zhang, K. D. Zhao, B. D. Wang, K. D. Cheng, X. L. Luo, W. Zhang, Q. Li and S. Y. Jiang, *Ore Geol. Rev.*, **2020**, 126, 103758.
2. H. D. Zhao, K. D. Zhao, M. R. Palmer, S. Y. Jiang, W. Chen, *Econ. Geol.*, **2021**, in press.
3. J. Lu, W. Chen, S. Y. Jiang, K. D. Zhao, A. Simonetti and D. H. Pi, *At. Spectrosc.*, **2020**, 41, 223-233.
4. W. Chen, J. Lu, S. Y. Jiang, K. D. Zhao and D. F. Duan, *Anal. Chem.*, **2017**, 89, 13415-13421.
5. W. Chen, H. Y. Liu, J. Lu, S. Y. Jiang and W. Zhang, *Miner Deposita.*, **2020**, 55, 1-16.

动态吹扫-释放结合 DA-APPI-TOFMS 快速测量海水中的有机胺

吴称心^{1,2,3}, 花磊^{1,2}, 蒋吉春^{1,2}, 侯可勇⁴, 李海洋^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学, 北京市玉泉路 19 号, 北京 100049
4. 山东大学, 环境研究院, 山东 青岛 266237

有机胺参与大气粒子成核, 是大气二次气溶胶的重要前体。大气中约 30% 的胺是由海洋中有机物的分解而产生, 是海洋有机氮池的重要组成部分。海水中有有机胺检测主要存在以下难点: 首先, 有机胺具有高水溶性, 很难从水中挥发出来。其次, 有机胺具有极强的吸附性, 容易吸附到进样管壁上。再次, 海水中的盐等基质对有机胺检测很不利。最后, 海水中有有机胺的含量很低, 对检测方法的灵敏度具有很高的要求。有机胺检测常用的方法为气相色谱、离子色谱、GC-MS 等结合不同的前处理方法, 如疏水膜法、固相微萃取法、蒸馏浓缩法和吹扫捕集法。但是这些方法受自身缺陷的限制, 并且均具有分析时间耗时长, 基质干扰严重的缺点。

本工作发展了一种试剂分子辅助大气压光电离飞行时间质谱 (DA-APPI-TOFMS) 结合动态吹扫-释放采样方法, 用于海水中有有机胺的快速、高灵敏检测。试剂分子丙酮的使用提高了 APPI 的电离效率。高的吹扫气流速缩短了胺从水中释放的时间。设计的三区电离源可以有效减小高湿度带来的影响。在 2 min 的检测时间内, 该方法对三甲胺、三乙胺的定量限低至 0.1 $\mu\text{g/L}$ 。最后, 该方法用于大连附近海域海水中三甲胺浓度的检测, 显示了该方法在海水有机胺检测中的可靠性。

关键词: 有机胺, 海水, 动态吹扫-释放, 试剂分子辅助大气压光电离

参考文献:

1. Y. Wang, L. Hua, J. Jiang, Y. Xie, K. Hou, Q. Li, C. Wu, H. Li, *Anal. Chim. Acta*, **2018**, 1008, 74 - 81.
2. Jing Sun, Michaela A. Mausz, Yin Chen, Stephen J. Giovannoni, *Environ. Microbiol.*, **2019**, 21, 513-520.
3. Guang-Chao Zhuang, Yu-Shih Lin, Marshall W. Bowles, Verena B. Heuer, Mark A. Lever, Marcus Elvert, Kai-Uwe Hinrichs, *Mar. Chem.*, **2017**, 196, 35-46.
4. Charlotte H.L. Cree, Ruth Airs, Stephen D. Archer, Mark F. Fitzsimons, *Limnol Oceanogr. Methods*, **2018**, 16, 411-420.
5. J. Almeida, S. Schobesberger, A. Kurten. *Nature*, **2013**, 502, 359-363.

测量 $[^{206}\text{Pb}]/[^{238}\text{U}]$ 比例的新方法：真空紫外激光电离/解附-时间飞渡

质谱 (VUVDI-TOF)

刘峰¹, 史昊宇¹, 莫宇翔^{1,*}

1. 清华大学物理系, 北京, 100086

真空紫外激光电离解附飞行时间质谱 (VUVDI-TOF), 可对有机或者无机样品解附、电离^[1-3], 与长波长激光的解附-电离和激光剥蚀等离子体质谱 (LA-ICP-MS) 等方法相比, 该方法具有较高的空间分辨率和样品利用率, 其空间分辨率可达纵向 10 nm, 横向 500 nm, 其样品消耗量可低至 1 aL (10^{-18} L)。因此, 该方法在矿物的原位及微区元素分析上有潜在的应用。

锆石在地质学年代测定中有非常重要的意义, 主要是通过测量 $[^{206}\text{Pb}]/[^{238}\text{U}]$ 及 $[^{207}\text{Pb}]/[^{206}\text{Pb}]$ 的比例实现。利用 VUVDI-TOF 质谱方法, 我们初步发展了一套新的测量锆石样品中 $[^{206}\text{Pb}]/[^{238}\text{U}]$ 比例的方法。实验结果表明: 该方法在空间分辨率和测量精度上有可能达到现在常见的二次离子质谱方法水平。

我们使用波长 130 nm 的 VUV 脉冲激光和反射式质谱仪对清湖、Tem2、M257 和 91500 等 6 种锆石参考样品的 $[^{206}\text{Pb}]/[^{238}\text{U}]$ 比例进行了测量。实验中, 对 $10 \times 20 \mu\text{m}^2$ 区域进行 50 层 (总深度约为 10 nm) 的连续扫描, 记录每一个脉冲的 TOF 谱。使用 VUVDI-TOF 方法测得的 $[^{206}\text{Pb}^+]$ 和 $[^{238}\text{U}^+]$ 信号强度, 会由于 Pb 和 U 的离化率不同使得 $[^{206}\text{Pb}]/[^{238}\text{U}]$ 比例不能直接得到。但我们发现: 类似如 SIMS 方法, $\text{Ln}([^{206}\text{Pb}^+]/[^{238}\text{U}^+])$ 和 $\text{Ln}([^{238}\text{UO}^+]/[^{238}\text{U}^+])$ 之间存在良好的线型关系, 其截距反应了 $[^{206}\text{Pb}]/[^{238}\text{U}]$ 比例。初步测量结果表明其测量精度与实验条件的控制程度相关, 可达 0.5 - 5%。

关键词: 真空紫外质谱; U-Pb 定年; 同位素年代学; 微区分析

参考文献

1. J. Wang, F. Liu, Y. Mo, Z. Wang, S. Zhang and X. Zhang, *Rev. Sci. Instrum.*, **2017**, 88, 114102 .
2. J. Wang, Z. Wang, F. Liu, Y. Mo, L. Cai, C. Sun, S. Zhang, R. Zhang, Z. Abliz and X. Zhang, *Int. J. Mass. Spectrom.*, **2018**, 432, 9.
3. J. Wang, Z. Wang, F. Liu, L. Cai, J. B. Pan, S. Zhang, H. Y. Cheng, X. Zhang and Y. Mo, *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 10009.

铀锂质谱分析新进展

郭冬发¹, 刘瑞萍¹, 曾远¹, 李黎¹, 崔建勇¹, 刘桂方¹, 李伯平¹, 汤书婷¹, 谢胜凯¹,
王娅楠¹、吴俊强¹、熊超¹、李金英^{2*}

1.核工业北京地质研究院, 北京 100029; 2.中国核工业集团公司科技委, 北京 1000822

铀和锂是重要的能源金属。在铀循环产业链中, 涉及铀资源勘查-天然铀生产-铀纯化转化-铀同位素分离-核燃料元件制造-反应堆运行-乏燃料后处理-核废物处理处置-辐射环境监测等各个环节; 在锂循环产业链中, 涉及锂资源勘查-锂提取-锂化合物生产/锂同位素分离-锂电池/核反应堆产品-锂回收等各个环节。在铀锂这2条产业链(图1)中, 铀锂含量和同位素分析始终伴随。质谱分析技术是铀锂元素含量及同位素分析的关键技术。近年来, 铀和锂的质谱分析技术取得了新的进展。在铀锂元素含量分析方面, ICP-MS无疑是各类质谱分析技术的首选, 它可测定铀循环和锂循环产业链中各类样品中的铀锂含量。ICP-MS元素分析主要进展体现在其灵敏度、精密性、测定范围、抗干扰能力和自动化程度几个方面显著进步。此外, 国产ICP-MS与国外先进型号件的差距正在加速缩小, 成为近年来ICP-MS元素分析领域的主要亮点。在同位素分析方面, ICP-QQQ-MS、MC-ICP-MS、TIMS和LG-SIMS成为铀锂同位素分析的主要质谱分析技术, 特别是以LA-ICP-MS和LG-SIMS为代表的固体样品原位铀锂同位素分析的重要手段, 得到推广应用。本口头报告通过实例展示铀锂质谱分析的新进展。

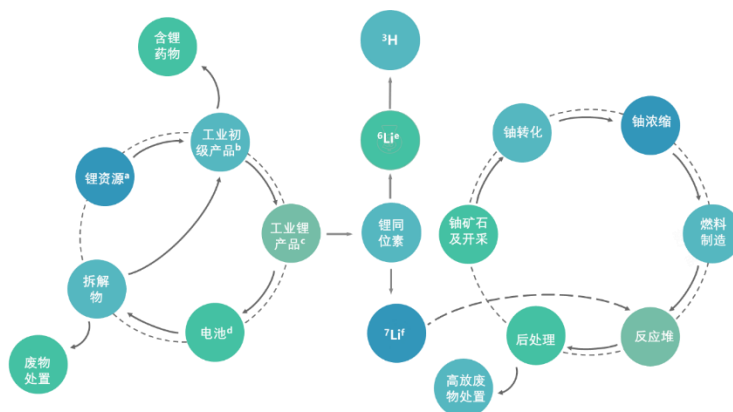


图 1 铀锂循环示意图

Fig.1 Schematic diagram of uranium lithium cycle

关键词: 铀锂, 质谱分析, 进展

磁式 ICP-MS 质谱仪及其在核地质分析中的典型应用

郭冬发¹, 刘瑞萍¹, 曾远¹, 李黎¹, 崔建勇¹, 刘桂方¹, 李伯平¹, 汤书婷¹, 谢胜凯¹,
王娅楠¹、吴俊强¹、熊超¹、李金英^{2,*}

1. 核工业北京地质研究院, 北京 100029;
2. 中国核工业集团公司科技委, 北京 1000822

磁式ICP-MS质谱仪主要有高分辨ICP-MS、多接收ICP-MS和全接收ICP-MS三类。高分辨ICP-MS一般采用反Nier-Johnson结构磁-电双聚焦布置, 多接收ICP-MS一般采用正向Nier-Johnson结构电-磁双聚焦布置, 而采用检测器阵列的全谱磁式ICP-MS则采用Mattauch-Herzog结构布置。磁式ICP-MS质谱仪性能改进主要体现在调频ICP设计提高了对基体的耐受性及可靠型, 采用J型采样锥和X型截取锥提高了灵敏度, 大抽速接口泵可降低接口区真空、提高仪器的灵敏度, 改进的离子传输透镜系统可提高对锕系同位素的丰度灵敏度, 改变接收器前的狭缝宽度可获得高分辨同位素比值, 多个 Daly检测器的使用可提高对低丰度同位素的检测能力, 通过软件自动切换法拉第杯放大器高阻能提高低丰度同位素测量的信号输出。磁式ICP-MS性能的改善, 使之在核地质分析中的应用更为广泛。使用LA-HR-ICP-MS可进行沥青铀矿微区原位U-Pb定年、而用MC-ICP-MS可高精度地测定U同位素分馏, 采用无熔剂制样LA-HR-ICP-MS可测定U, Th, Nb, Ta, Zr, Hf等难溶元素等。

关键词:磁式 ICP-MS, U-Pb 定年, U 同位素分馏, 难溶元素

电感耦合等离子体质谱仪高精度测定植物样品中的钾同位素

李杨子^{1,2}, 贺茂勇^{2*}, 黄华宇^{1*}, 邓丽²

1. 西北大学城市与环境学院
2. 黄土与第四纪地质国家重点实验室, 中国科学院地球环境研究所

钾是地球和太阳系重要的主量元素之一, 其在地壳和海水中丰度排在第 8 位^[1]。随着近年同位素质谱测试技术的革命性发展, 特别是多接收等离子体质谱仪 (MC-ICP-MS) 的出现, 使得 K 同位素的分析精度从原来的 0.5‰ 提高到目前的 0.05‰^[2]。在目前测试精度下, K 同位素正在成为天体化学、地球化学、生物学和医学等各学科中极具潜力的示踪剂。植物样品作为大陆风化以及碳源碳汇中重要的一环, 其研究具有重要意义。钾在植物生长和代谢等生理过程中起着重要作用, 植物通过增强钾的风化释放、生物吸收和生物循环来影响钾元素的生物地球化学循环^[3], 因此植物钾同位素的工作非常重要。本研究使用 MC-ICP-MS 在冷等离子体低分辨率模式下实现了植物标准样品钾同位素的高精度检测, 检测精度达到 0.06‰。对植物标准样品钾同位素值的测定完善了现有的钾储库, 也将为钾同位素在地球化学、生物、农业、环境等领域的研究提供重要研究基础。

关键词: 植物、电感耦合等离子体质谱仪、钾同位素、冷等离子体

参考文献

1. 王昆, et al. (2020). "钾稳定同位素研究综述." 地学前缘 (中国地质大学 (北京); 北京大学) 27(3): 1-19.
2. Moynier, F., et al. (2021). "Potassium isotopic composition of various samples using a dual-path collision cell-capable multiple-collector inductively coupled plasma mass spectrometer, Nu instruments Sapphire." *Chemical Geology* 571: 120144.
3. Li, W., et al. (2021) "Potassium isotopic fractionation in a humid and an arid soil-plant system in Hawai'i." *Geoderma*, 400

人工成因核素在东北土壤中的分布及沉积通量研究

黄春萍^{1, 2}, 刘志勇², 管永精^{1*}, 王德宇¹, 王深圳¹, 荆巧嫣¹

1. 广西大学物理科学与工程技术学院, 南宁 530004
2. 苏州大学放射医学与防护学院, 苏州 215123

采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)对东北地区不同土壤和沉积物样品中的 $^{239+240}\text{Pu}$ 、 ^{237}Np 和 ^{241}Am 含量进行测定, 采用反康普顿 γ 谱仪对 ^{137}Cs 、 ^{238}U 、 ^{232}Th 、 ^{226}Ra 、 ^{210}Pb 进行了分析。土壤柱状样品包括了湿地沉积物、湖泊沉积物、水田和旱地土壤岩心样品等, 表层土壤样品包括湖泊沉积物、河流沉积物、水库沉积物和森林土壤表层样品等。研究表明放射性核素在不同类型土壤中的活度差异很大。表层样品数据表明, 湿地样品中 $^{239+240}\text{Pu}$ 比活度范围为 2.091~10.842 mBq/g, 远高于沙地(0.055 ~ 2.321 mBq/g), 而 ^{237}Np 活度则相反。放射性核素 ^{137}Cs 、 ^{237}Np 、 $^{239+240}\text{Pu}$ 和 ^{241}Am 的累计通量分别为 823.9~2468.7、0.110~0.785、57.2~1286.7 和 310.90~443.46 Bq/m², 均高于中国其他地区土壤和沉积物的测定结果。扎龙湿地积累了通量如此高的人工放射性核素, 这在环境中是非常罕见的, 同时也值得我们关注。通过对不同土壤类型累积通量的比较, 揭示了该地区人工成因核素的高通量结果在一定程度上是由于不同土壤中有机质含量引起的核素吸附和迁移行为的差异造成的。利用对流弥散方程模型计算了不同土壤中的放射性核素表现出的不同的扩散现象。 $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 原子比数据表明, 东北地区湿地 $^{239+240}\text{Pu}$ 全部来自大气沉降。 $^{237}\text{Np}/^{239}\text{Pu}$ 原子比的数据范围较大, 但表层土壤的原子比均在大气沉降范围内。

关键词: $^{239+240}\text{Pu}$ 、 ^{237}Np 、 ^{241}Am 、放射性活度、原子比、湿地

参考文献

1. W. Bu, J. Zheng, Q. Guo, T. Aono, H. Tazoe, K. Tagami, S. Uchida, M. Yamada, *Environ Sci Technol.*, **2014**, 48, (1), 534-41.
2. Q. Zhuang, G. Li, F. Wang, L. Tian, X. Jiang, K. Zhang, G. Liu, S. Pan, Z. Liu, *Mar Pollut Bull.*, **2019**, 138, 604-617.
3. Y. Guan, P. Zhang, C. Huang, D. Wang, X. Wang, L. Li, X. Han, Z. Liu, *J Environ Radioact.*, **2021**, 229-230, 106548.
4. Y. Huang, S. Tims, M. Froehlich, S. Pan, L. K. Fifield, S. Pavetich, D. Koll, *Sci Total Environ.*, **2019**, 678, 603-610.
5. Y. Guan, S. Sun, S. Sun, H. Wang, X. Ruan, Z. Liu, F. Terrasi, L. Gialanella, H. Shen, *Nucl. Instrum. Meth., B* **2018**, 437, 61-65.

基于加速器质谱法测量的 $^{10}\text{Be}/^7\text{Be}$ 在地面上直接揭示高分辨率的平流层-对流层交换事件

刘许柯^{1,2,3}, 付云翀^{1,2,*}, 周卫健^{1,2,*}, 赵国庆^{1,2}, 张丽^{1,2}

1. 中国科学院地球环境研究所 黄土与第四纪地质国家重点实验室, 陕西 西安 710061
2. 西安加速器质谱中心 陕西省加速器质谱技术及应用重点实验室, 陕西 西安 710061
3. 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 平流层-对流层交换 (STE) 引起的大气物质传输和扩散对大气环境及气候变化具有重要影响^[1,2]。其中能引起的大气物质快速传输的频发的局部 STE 事件还不能被普遍的连续捕捉, 对这些事件下的平流层气团入侵对大气环境的影响程度尚不清楚。 ^7Be 和 ^{10}Be 仅由宇宙射线作用生成。一般认为仅在地面监测 ^7Be 浓度的变化可示踪 STE 过程而不同于传统的大气探空^[3]。但 ^7Be 易受天气、产率等的干扰。而 $^{10}\text{Be}/^7\text{Be}$ 比值是更为灵敏和有效的示踪剂^[4]。另外, 常规的 γ 能谱法很难获得低量样品中高精度 ^7Be 数据, 制约了对低强度、迅速的 STE 过程精细化研究^[5]。本工作, 我们建立了普遍适用于不同地区 STE 过程 (特别是低强度的、迅速的) 精细化的地面示踪方法, 即通过加速器质谱获取低样品量中 ($\leq 5\text{mg}$ 气溶胶颗粒) 的 ^7Be 和 ^{10}Be , 并对 ^{10}Be 中粉尘干扰校正后, 从而获得不同地区高灵敏度、高精度的 $^{10}\text{Be}/^7\text{Be}$ 数据。基于此方法首次获得了中国黄土地区整年 ^7Be 和 ^{10}Be 日分辨率的、无粉尘贡献的干湿沉降记录, 实现了仅由地面 $^{10}\text{Be}/^7\text{Be}$ 比值的变化持续揭示不同强度的 STE 事件, 以此证实全年 STE 是多发且快速的。以冬季弱 STE 事件为例, 进一步评估了该事件下的平流层气团入侵西安地表使 O_3 升高 (25%) 的过程。此外, 由 $^{10}\text{Be}/^7\text{Be}$ 证实的这些平流层气团侵入过程可能在一定程度上有助于这里 $\text{PM}_{2.5}$ 的消散。

关键词: 平流层-对流层交换; $^{10}\text{Be}/^7\text{Be}$; 加速器质谱; O_3 传输; 平流层入侵

参考文献

1. Randel, W. J., Park, M., Emmons, L., Kinnison, D., Bernath, P., Walker, K. A., ... Pumphrey, H. *Science*, 2010, 328, 611–613.
2. Chipperfield, M. P., & Jones, R. L. Relative influences of atmospheric chemistry and transport on Arctic ozone trends. *Nature*, 1999, 400, 551–554.
3. Bhandari N, Lal D, Rama D. *Tellus*, 1966, 18, 391–406.
4. Raisbeck, G. M., Yiou, F., Fruneau, M., Loiseaux, J. M., Lieuvin, M., & Ravel, J. C. *Geophysical Research Letters*, 1981, 8, 1015–1018.
5. Zhang, L., & Fu, Y.-C. *Chinese Physics C*, 2017, 41, 018201.

高温煤焦油中重质馏分的组成与结构特征

卢立菊¹, 丛兴顺^{2*}, 苗英威¹, 韩咏柯¹, 李龙¹, 麻志浩¹, 李敏¹, 李胜¹, 黄贤金^{2*}, 莫文龙^{2*}

1. 枣庄学院, 化工学院, 山东, 枣庄, 211760

2. 新疆大学, 化学学院, 新疆, 乌鲁木齐, 830046

高温煤焦油含有较多的缩合芳烃、含氧芳烃、含氮芳烃和含硫芳烃, 其组分极其复杂。通过对高温煤焦油蒸馏获得 $>360\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的重质馏分 (HD), 其分子量较大, 含有部分沥青, 难以进行有效的利用。采用二硫化碳和等体积的二硫化碳/丙酮混合溶剂对 HD 进行萃取, 分别获得萃取物 1 和 2 (E_1 和 E_2) 以及萃余残留物 1 和 2 (R_1 和 R_2)。再次采用混合溶剂对 R_1 进行萃取, 以获得萃取物 3 (E_3) 和萃余残渣 3 (R_3)。 E_1 中芳环的缩合度较高, E_2 中含氧化合物的含量较高且主要以 $>\text{C}=\text{O}$ 的形式存在。 E_3 中以含杂原子有机化合物为主, 检测到的芳烃类化合物很少, 表明混合溶剂对 HD 中含杂原子化合物的萃取效果更佳。 E_1 、 E_2 和 E_3 中 ON 化合物的相对丰度具有显著优势, 表明 ON 化合物是 HD 中的主要成分。萃取残渣 R_1 在 2100 cm^{-1} 处存在一个明显的吸收峰, 属于芳香腈- $\text{C}\equiv\text{N}$ 的伸缩振动。 R_2 和 R_3 的红外谱图相差不大, 这是因为这两种残渣均经过混合溶剂萃取, 残渣结构相差不大。

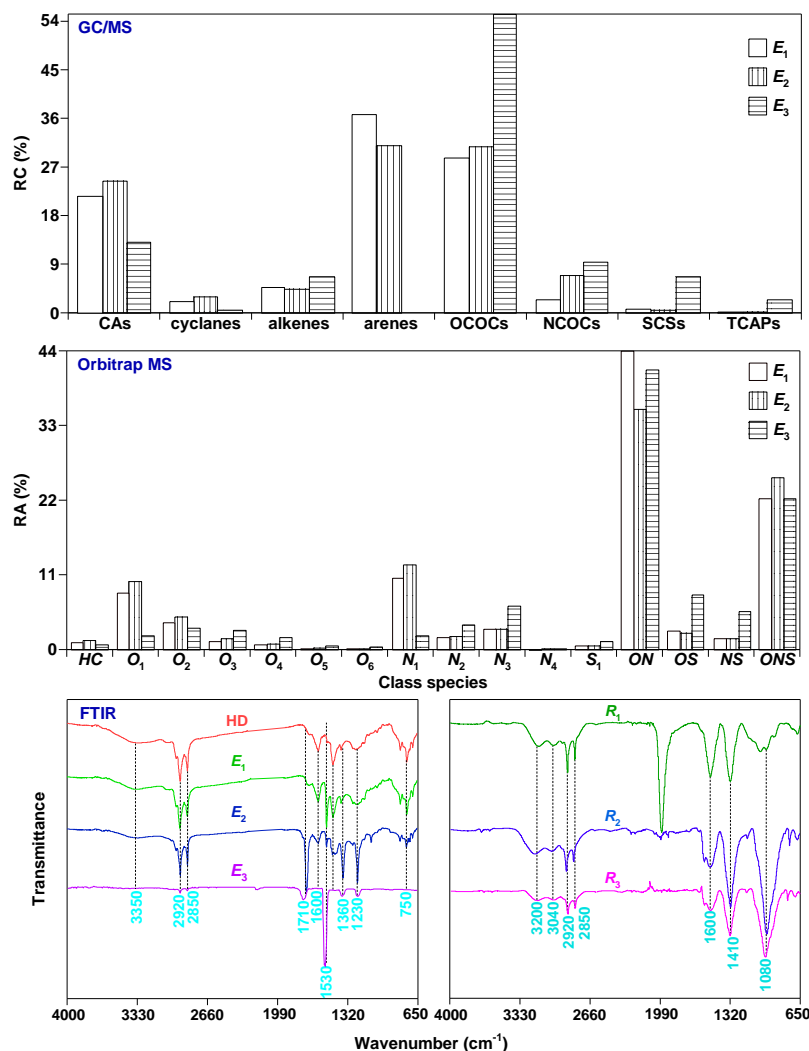


图1 重质馏分萃取物 GC/MS 和 Orbitrap MS 分析各组成的分布图, 萃取物和萃余残渣的红外图。

关键词: 高温煤焦油, 重质馏分, 萃取, 残渣

参考文献

1. 丛兴顺. 准东次烟煤与胜利褐煤的分级萃取及萃余煤的连续热溶. 中国矿业大学, 徐州, 2014.
2. 魏贤勇. 重质碳资源高效利用的理论基础和技术创新. 煤炭提质利用与减排高层论坛, 2010.

cong_xingshun@126.com, 15263298336; 1690035484@qq.com, 13629907545.

利用电喷雾质谱研究 CyMe₄-BTBP 配合物的配位及裂解规律

张琦琦¹, 谈树苹¹, 陈彦¹, 赵永刚^{1*}

1. 中国原子能科学研究院, 北京, 102413

乏燃料后处理 PUREX 流程 (Plutonium and Uranium Extraction Process) 用于回收乏燃料中的铀钚, 而长寿命的次锕系元素镎、钷、镅以及包含镧系元素在内的裂变产物被留在高放废液中。对于高放废液中放射性元素的处理, 国际上提出了分离嬗变的方法, 主要是通过将快中子、热中子等长寿命的放射性核素通过中子反应转化为稳定核素或短寿命的放射性核素, 而在高放废液中的镧系元素 (尤其是钆、钷和铯) 具有很高的中子俘获截面, 会对长寿命放射性核素的嬗变过程产生不利影响, 因此镧系元素在高放废液中的分离具有重要意义。对于高放废液中镧系元素的提取, 当前主流的研究方法是溶剂萃取法, CyMe₄-BTBP 作为一种很有前途的萃取剂, 具有镧钪分离因子高, 在酸性和高放射性环境中具有良好的稳定性等优点。其分解产物符合 CHON 原理, 即可以完全燃烧而不产生其他固体污染物。对其配位化学的研究十分有必要, 电喷雾质谱可以快速、高效、准确的反映配合物的种类和稳定性。

本研究利用电喷雾质谱对 CyMe₄-BTBP 与镧系离子 Ln³⁺ (Ln=La, Ce, Nd, Sm, Eu, Yb) 和锕系离子 (UO₂²⁺, Th⁴⁺) 的配位和裂解机理进行系统性研究。在正离子模式下, 用质谱滴定法研究了不同金属配体浓度比例下的配位反应。通过 CID 技术研究了配体和配合物的裂解途径。质谱滴定显示了 Ln³⁺ (Ln=La, Ce, Md, Eu, Sm, Yb)、UO₂²⁺和 Th⁴⁺与 CyMe₄-BTBP 在乙腈中的配合物。配合物的化学计量和丰度随着[M]/[L]配比的变化而变化。质谱图显示对于 Ln³⁺和 Th⁴⁺, 优势物种为 1:2 型配合物, 当金属离子过量时, 会出现 1:1 的配合物。而 UO₂²⁺仅形成 1:1 型配合物。CID 结果显示, 配体的裂解从配体分子两端分别展开, 依次发生烷基基团的连续性损失, 烷基环和三嗪环的开环, 最终形成二氰基化合物。由于配位关系导致配合物较配体解离程度较低, 解离途径保持一致。值得注意的是, 与没有硝酸根离子的二元配合物离子相比, 有硝酸根离子的三元配合物离子在裂解过程稍有不同, 即在配体裂解前先发生 HNO₃ 或 -NO₂ 的损失。本研究为准确分析 CyMe₄-BTBP 配合物的组成提供了一种有效的实验方法, 为 CyMe₄-BTBP 配合物的结构鉴定和定量分析提供重要的实验依据。

关键词: CyMe₄-BTBP; 镧钪元素; 萃取机理; 裂解机理

西安市降水 ^7Be 、 ^{10}Be 的变化特征与规律分析

杜欣怡^{1,4}, 付云翀^{1,2*}, 张丽^{1,2}, 刘许柯^{1,3}, 毕艳婷^{1,3}

1. 中国科学院地球环境研究所, 黄土与第四纪地质国家重点实验室, 西安 710061;
2. 西安加速器质谱中心 陕西省加速器质谱技术及应用重点实验室, 西安 710061;
3. 西安地球环境创新研究院, 西安 710061;
4. 中国科学院大学, 北京 100049

宇宙成因放射性核素 ^7Be ($t_{1/2}=53.29\text{d}$), 因来源固定、地球化学性质稳定和影响因子单一等特征, 被视为降水变化的良好指标, 可有效服务于表土侵蚀示踪、大气物质传输、生态环境评估。与此同时, 同样仅由宇宙射线生成的 ^{10}Be ($t_{1/2}=1.39\text{Ma}$), 与 ^7Be 有着相同的地球化学性质。但其半衰期远大于 ^7Be , 因此可借助其与现代降水的关系重建古降水变化。降水事件中 ^7Be 和 ^{10}Be 的共同关注, 对地球现代环境研究和古环境重建工作都有很大的意义。

^7Be 与 ^{10}Be 的季节和年际变化具有区域性特征, 因此, 多地区 ^7Be 与 ^{10}Be 示踪降水变化规律的工作, 是各领域研究的支撑。目前, 降水 ^7Be 的研究地点集中于相对湿润的华东、华南等地, 一般采用 γ 衰变法测定。西北地区因降水量少, ^7Be 信号难以化学提取并通过 γ 衰变法获得, 相关研究工作极少。而 ^{10}Be 测定完全依赖于 AMS, 相关工作在国内各地均鲜有报道。

本工作旨在分析西安市降水 ^7Be 、 ^{10}Be 的浓度和通量变化特征, 探究二者与降水的关系, 以期应用于土壤侵蚀、大气运动和古环境重建等领域。我们以降水事件为单位收集了西安市 2020 年 8 月 1 日至 2021 年 8 月 3 日的水样, 基于 AMS 获得了西安市场次降水中 ^7Be 与 ^{10}Be 的浓度和湿沉降通量。研究发现: (1) 西安降水 ^7Be 与 ^{10}Be 浓度范围分别为 $1.12\sim 10.6$ (10^4 atoms/g) 和 $1.69\sim 16.9$ (10^4 atoms/g); (2) 降水 ^7Be 和 ^{10}Be 浓度具有明显的季节性差异, 在降水量大的夏秋季节呈现低值; (3) ^7Be 与 ^{10}Be 的浓度和沉降通量间均显著相关 ($R^2=0.837$, $P<0.05$; $R^2=0.988$, $P<0.05$)。通量间的相关程度高于浓度, 反映了沉降通量影响因子相对单一。(4) ^7Be 和 ^{10}Be 的沉降通量与降水量之间显著正相关 ($R^2=0.325$, $P<0.05$; $R^2=0.482$, $P<0.05$), 表明降水清除是 ^7Be 和 ^{10}Be 沉降通量的主控因子。(5) 短时暴雨事件中, ^7Be 与 ^{10}Be 的湿沉降通量远高于其他时期, 表明 ^7Be 与 ^{10}Be 有潜力指示极端降水。

关键词: 大气降水; ^7Be ; ^{10}Be ; 示踪剂

参考文献:

1. Ishikawa Y., Murakami H., Sekine T., et al. Journal of Environmental Radioactivity, 1995, 26(1):19-36.
2. Mohan M P, D'Souza R S, Nayak S R, et al. Atmospheric Environment, 2019, 202: 281-295.
3. Priller A., Berger M., Gaggeler H. W., et al. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 2004, 223-224:601-607.
4. Zhou W. J., Priller A., Beck W. J., et al. Radiocarbon, 2007, 49(1): 137-158.

淮北煤田典型矿区多环芳烃类化合物的污染特征研究

钱雅慧^{1,2,3}, 梁汉东^{1,2*}

1. 煤炭资源与安全开采国家重点实验室, 北京 100083
2. 中国矿业大学(北京)地球科学与测绘工程学院, 北京 100083
3. 贵州医科大学环境污染与疾病监控教育部重点实验室, 贵阳 550025

烷基多环芳烃 (APAHs) 是多环芳烃类化合物 (PACs) 的重要组成部分, 近年来随着 APAHs 被证实比其母体 (16PAHs) 具有更高的生物毒性和污染持久性, 这类化合物受到了社会各界越来越多的关注。而我国作为世界上最大的煤炭生产和消费国, 考虑到煤炭生产使用过程的资源依赖的地域密集性, 煤炭芳构化结构存在的普遍性, 以及风化作用对于煤有机结构破坏的显著作用, 开展煤炭/煤矸石来源的 PACs, 特别 APAHs 对煤矿区土壤样本的影响情况以及对于生活在该区域人群的风险评估是一项具有巨大现实意义的工作。本文依托气相色谱串联三重四级杆质谱 (GC-MS/MS) 构建了固体样品中 PACs (16PAHs、APAHs 和 OPAHs) 的定量分析技术。通过对淮北典型矿区的煤、煤矸石、地表尘和地表土之间 PACs 分子组成相似性研究、空间分布关联性以及溯源研究, 从三个不同侧面证明了矿区及周边土壤中 PACs 主要来自煤和煤矸石, 揭示了煤和煤矸石是特定煤矿区潜在的有机污染源。并利用正矩阵分解模型 (PMF) 和特征比值溯源方法对土壤中 PACs 进行来源解析, 找出煤和煤矸石源对应的 PACs 特征因子和特征比值, 补充了煤和煤矸石源解析体系。主要成果如下:

首先, 本文新建的 GC MS/MS 分析测试方法可以满足固体样本中 PACs 的定性和定量分析。通过定性分析发现淮北矿区的煤、煤矸石和土壤样品 (574 件) 中含有丰富的 APAHs, 并在 PACs 中占有较高比例。再利用定量数据比较各类样品中 PACs 的浓度和组成, 发现矿区煤、煤矸石、地表尘和地表土中 PACs 组成特征具有相似性, 16PAHs 和 APAHs 主要以低环为主, 且 APAHs 是淮北煤矿区土壤中主要的 PACs 污染物, 占到 PACs 总量的 52.6%-71.7%。从分子组成方面揭示煤和煤矸石是特定矿区的重要污染源。其次, 采用 ArcGIS 软件对煤矿区及周边地表尘和地表土中的 PACs 的浓度值进行空间插值分析, 结果表明各个点位的 PACs 浓度的空间分布规律均表现出以煤矿区 (尤其煤矸石山) 污染最重并向四周逐渐减低的特征, 从空间分布的层面揭示了煤和煤矸石是典型煤矿区土壤中 PACs 的重要污染源。

最后, 利用主成分分析-多元线性回归和 PMF 模型分析 PACs 数据, 得出研究区主要污染源为成岩源 (煤和煤矸石)、煤和生物质燃烧和车辆排放。PMF 分析得出煤和煤矸石源的因子贡献较高的是萘、芴、菲和苯并[a]蒽, 及除了 C1-蒽以外的 APAHs 和 C0-C2 二苯并呋喃。此外, 还对比得出了 APAHs 比值比母体 PAHs 更适用于煤和煤矸石的溯源。因此通过计算不同基团烷基化比值推导出了六组新的适用于指示煤和煤矸石来源的特征比值, 即当 $C0/(C0-C5)$ 萘 < 0.15, $C1-菲/C0-菲 > 2$, $C0/(C0+C1)$ 菲+蒽 < 0.35, $C0/(C0+C4)$ 菲+蒽 < 0.3, $C0/(C0-C2)$ 二苯并呋喃 < 0.3, $APAHs/16PAHs > 3$ 时, 样品中的 PACs 来自煤和煤矸石。

关键词: 多环芳烃类化合物, 煤和煤矸石, 土壤, 来源分析

参考文献

1. 钱雅慧. 淮北煤田典型矿区多环芳烃类化合物的污染特征研究[D].中国矿业大学(北京),2023.
2. 梁明. 华北地区农村环境介质多环芳烃污染特征研究[D].中国矿业大学(北京),2021.
3. Qian, YH, Yuan, KY, Xu, ZP, et al. Contamination characteristics of alkyl polycyclic aromatic hydrocarbons in dust and topsoil collected from Huaibei Coalfield, China. *Environmental Geochemistry and Health*. 2022. DOI: 10.1007/s10653-022-01365-y.
4. Qian, YH, Yuan, KY, Wang, J, et al. Parent and alkylated polycyclic aromatic hydrocarbon emissions from coal seam fire at Wuda, Inner Mongolia, China: Characteristics, spatial distribution, sources, and health risk. *Environmental Geochemistry and Health*, 2023.

中国大气背景分子硫酸氢铵探源：质谱表达与证据链

梁汉东^{1, 2*}

1. 煤炭资源与安全开采国家重点实验室, 北京 100083

2. 中国矿业大学(北京)地球科学与测绘工程学院, 北京 100083

硫酸盐和铵盐是中国大陆尤其华北撇开机动车排放硝酸盐之外的最主要致霾物质。我国环境领域关于大气硫酸盐和铵盐成因，长期排它性恪守舶来品“二次成因论”，亦即，燃煤排放 SO₂ 和农业乃至鸡粪排放 NH₃ 经所谓大气二次反应机制而形成硫酸盐 (SO₄⁻) 和铵盐 (NH₄⁺)，因而把这两者笼统定义为“二次排放源”，却不去深究它们究竟有没有一次直接排放源。这种思想禁锢如不改变，中国未来欲将现有优质空气质量标准 50 μg/m³，提升到 20 μg/m³ 乃至提升到 WHO 标准 5 μg/m³，难免误入坎坷之路。简单试想，关闭一切燃煤就能够消除大气硫酸盐吗？停止一切农业和养殖就能够消除大气铵盐吗？

质谱一定意义上是终极分析检测技术。然而无论有机质谱，还是无机质谱，检测硫酸盐和铵盐乃至表达在大气中很可能相对稳定的分子形式（水合）硫酸氢铵，就会乏力。以至，目前主导它们检测的仍然是阴阳两分的离子色谱（IC），当然还有发展中的气溶胶质谱。

单独而论大气硫酸盐，中国环境领域死死盯着燃煤而事实上燃煤电厂普遍配备了脱硫和脱汞乃至脱销技术。其持续作为及其后果似乎无意间配合了美国推销页岩气？无意间欲改变既有能源格局？无意间欲改变千家万户生活方式？无意间欲制约中国必要发展？

二十年来，作者课题组以绵薄之力在多轮 NSFC 面上项目资助下专注中国煤矿区及其在人为燃烧之前的煤及煤矸石是不是存在一次排放，在汞、氟、酸、多环芳烃尤其烷基多环芳烃一次排放方面取得初步进展^[1-5]，秉持风化地球化学观。关注煤矸石是因为它长期滞留于环境并有海量积累，尤其散布于煤炭开发历史悠久的中国华北。报告将演示具体数据。

我们运用飞行时间二次离子质谱（TOF-SIMS）表征北京大气细颗粒 PM_{2.5}，发挥仪器高分辨和正负离子成像形貌可对照的综合优势，证实其存在分子硫酸氢铵（NH₄HSO₄）。综合十五年来发表文章的华北各地 PM_{2.5} 的离子色谱数据并经当量浓度转化得到一条直线，表明硫酸盐(SO₄⁻)与铵盐(NH₄⁺)趋于 1:1，支持存在硫酸氢铵，两者季节变化同步也是佐证。

我们运用 TOF-SIMS 表征典型煤矸石填埋场上方空气的 TSP 和 PM_{2.5}，从质谱成像角度证实存在 NH₄HSO₄，亦存在水合硫酸液滴和元素硫等。类似结果可追溯到典型煤矿区。

我们运用热蒸发电离-高分辨有机质谱原位分析煤矸石填埋场地表气溶胶捕集凝胶化土壤（CFS），普遍获得（超）高分辨数据清晰且无干扰地呈现出硫酸氢铵准分子离子及其分子团簇，诸如，(NH₄HSO₄)_nH⁺、(NH₄HSO₄)_nNH₄⁺、(NH₄HSO₄)_nHSO₄⁻等（其中，n=1,2,3...5,6,7...），以及关联的含硫酸氢铵分子团的双电荷和多电荷正负离子。

研究样本的 IC 及 pH 测试数据佐证了北京大气背景存在分子硫酸氢铵，尤其佐证了典型煤矸石填埋场的 TSP 和 PM_{2.5} 及 CFS 普遍存在硫酸氢铵及水合硫酸并给予了定量计量。

研究结论是：典型煤矸石填埋场作为一次排放源向大气持续直接排放致霾物质硫酸氢铵，亦直接排放雾霾成核物质硫酸。继续研究是推向散落于华北大环境介质中的煤矸石填埋场及形形色色的煤矸石聚集场。

报告将酌情揭露煤矸石引起的硫酸氢铵分子所代表的一次源排放的硫酸盐、铵盐和酸（H⁺）的物源奥秘和阐释相关风化地球化学成因机制与理论。

报告将酌情简介中国有机质谱腾飞前期亦即 1983 年作者接触有机质谱的一段人与事，关联罗怀澄（Adi loo）和李钟敏及其导师 RG Cooks。

参考文献：

1. 钱雅慧. 淮北煤田典型矿区多环芳烃类化合物的污染特征研究[D].中国矿业大学(北京),2023.
2. 梁明. 华北地区农村环境介质多环芳烃污染特征研究[D].中国矿业大学(北京),2021.
3. 李春辉. 乌达汞环境地球化学和汞同位素组成特征[D].中国矿业大学(北京),2019.
4. 梁言慈. 内蒙古乌达煤火典型污染物排放特征研究[D].中国矿业大学(北京),2018.
5. 洪秀萍. 中国典型富煤区地表氟与酸污染现状与成因[D].中国矿业大学(北京),2018.

富有机质岩石 Re-Os 同位素分析技术研究

颜妍¹, 曾远¹, 朱健铭¹, 石梦琪¹

1. 核工业北京地质研究院

Re-Os 同位素体系可以应用于富有机质沉积岩的年代学研究, 富有机质样品的 Re-Os 同位素体系存在元素丰度低、赋存形式复杂、同位素体系封闭性影响因素以及 Os 同位素组成均一机制不清等诸多难题, 进而导致其构建的等时线年龄误差相对较大。一般认为富有机质沉积岩中的 Re 和 Os 主要都富集在有机质中, 碎屑部分含有少量的 Re 和 Os 会影响其 Re-Os 等时线的准确度和精密性。因此, 进行 Re-Os 同位素分析时要尽可能地避免碎屑物质中 Re 和 Os 的溶出。碎屑部分中的 Os 主要来自于一些硅酸盐矿物与硫化物, 在选择性溶解有机质的同时, 无法完全排除硫化物的溶入可能带来的干扰, 只能尽量避免来自硅酸盐矿的 Re 和 Os 的溶出。

我们利用炭质硅质岩标准样品 GBW07730 (GSR-21) 模拟富有机质沉积岩, Re-Os 分析方法采用 carius 管铬酸法进行样品消解, 使用四氯化碳萃取与微蒸馏纯化 Os, 阴离子树脂分离 Re。Re 同位素测试采用多接收电感耦合等离子体质谱仪 (MC-ICP-MS), Os 同位素测试采用负热电离质谱 (NTIMS) 测定 OsO_3^- , $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 作为发射剂, 逐级进行氧同位素校正, Os 质量分馏采用 $^{192}\text{Os}/^{188}\text{Os} = 3.08271$ 校正。采用 GBW04436 (JDC)、GBW04435 (HLP) 标准样品检验流程的合理性, 得到的结果与推荐值在误差范围内一致 (表 1)。

表 1 本实验测定国家标准物质数据

	Re (ppm)	^{187}Os (ppb)	年龄 (Ma)
GBW04436 (JDC)	17.35	24.86	138.2
	17.22	24.84	138.2
	17.03	24.87	139.9
	17.14	24.76	138.3
平均值	17.18	24.83	138.6
推荐值	17.39	25.46	139.6
	(0.32)	(0.60)	(3.8)
GBW04435 (HLP)	278.9	643	220.7
	277.2	642	221.5
	280.2	651	222.5
	平均值	278.8	645
推荐值	283.8(6.2)	659	221.4
		(14)	(5.6)

关键词: 富有机质沉积岩; Re-Os 同位素; 三氧化铬-浓硫酸; 逆王水; 溶样方法

参考文献

- SHIREY S B, WALKER R J. Carius tube digestion for low-blank rhenium-osmium analysis[J]. Analytical Chemistry, 1995, 67(13): 2136-2141.
- SELBY D, CREASER R A. Re-Os geochronology of organic rich sediments: an evaluation of organic matter analysis methods[J]. Chemical Geology, 2003, 200(3/4): 225-240.

稳定的土壤有机质组分主导全球背景土壤中 POPs 的分布

姜璐¹, 吕继涛¹, 王亚韡^{1,*}, 江桂斌¹

1. 中国科学院生态环境研究中心 环境化学与生态毒理学国家重点实验室, 北京 100085

持久性有机污染物 (POPs) 的全球分布和循环可以通过其释放到大气中、迁移、沉积和地表介质间反复的交换过程来解释。在这一过程中, 热力学的平衡分配与长程运输、湿沉降等动力学平流相转移及转化、降解等过程存在竞争, 导致主导全球环境中 POP 长期分布的关键因素是什么, 目前尚不清楚。其中, 有机碳 (OC) 组分及其循环在影响 POPs 的区域环境持久性及全球归趋中起着重要作用。在诸多环境介质中, 土壤作为 POPs 的主要受体和环境储存库, 其内部 OC 周转的变化将导致与其存在耦合作用机制的 POPs 全球分布发生改变。

基于上述背景, 我们将土壤 POPs 的分布与 SOM 组分及周转相结合, 在南北极及青藏高原地区的背景土壤中开展了五类传统及新型 POPs 污染分布的研究。首先, 沿海螺沟冰川退缩区的土壤发育过程实施系统采样, 从连续性 SOM 的动态变化与 POPs 分布特征相结合入手, 将所发现的规律置于更广阔的三极地区进行验证, 以微缩视角和宏观尺度反映 SOM 周转与长距离大气传输 (LRAT) 叠加效应对 POPs 土壤分布的影响。

结果表明, 大多数 POPs 在背景土壤中的赋存特征与矿物结合态有机质 (MAOM) 密切相关, 而非受到温度和其它环境因素的主导。即: POPs 在背景区域的土壤积累主要与储存过程相关, 而不是 LRAT 的“供应”过程。结合 MAOM 的比例和 POPs 的理化特性可以解释大部分 POPs 在背景土壤中的分布特征。利用这一规律, 我们基于全球土壤数据库对 POPs 的背景水平进行了估算, 发现土壤对五类 POPs 的较高储存能力集中在中纬度地区, 一般分布在风带的交界处。结合中纬度地区的其他输入途径, 其 POPs 累积量将高于利用 SOM 数据估算的土壤总埋藏量, 温带地区生态系统中 POPs 的土壤负担可能比高纬度地区更加严重和直接。

基于上述工作, 我们提出了这样的设想: POPs 在稳定的土壤碳库中的积累是影响其最终全球分布的重要因素。在 LRAT 之后的沉积, 土壤碳的动态循环起到了稀释“冷捕集”效应的作用。因此, 今后可结合土壤有机碳模型进一步评估气候变化等条件下土壤中 POPs 的持久性和二次释放的风险。

关键词: 持久性有机污染物, 土壤有机质组分, 背景土壤赋存

参考文献

1. F. Wania, D. MacKay, Peer Reviewed: Tracking the Distribution of Persistent Organic Pollutants. *Environ. Sci. Technol.*, **1996**, 30, 390A-396A.
2. J. Lavallee, J. Soong, M. F. Cotrufo, Conceptualizing soil organic matter into particulate and mineral-associated forms to address global change in the 21 st century. *Glob. Change Biol.*, **2020**, 26.
3. P. Gong, H. Xu, C. F. Wang, Y. Chen, L. P. Guo, X. P. Wang, Persistent organic pollutant cycling in forests. *Nat. Rev. Earth Environ.*, **2021**, 2, 182-197.
4. X. Wang, J. Luo, W. Yuan, C. J. Lin, F. Y. Wang, C. Liu, G. X. Wang, X. B. Feng, Global warming accelerates uptake of atmospheric mercury in regions experiencing glacier retreat. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2020**, 117, 2049-2055.

基于超高效液相色谱串联质谱技术 鉴定东海沉积柱中 BHPs 及其分布特征

张薇¹, 朱舜², 周佳鸣², 靖云阁¹, 董良^{2*}

1. 上海交通大学生命科学技术学院, 微生物代谢国家重点实验室, 上海 200240

2. 上海交通大学海洋学院, 上海 200240

藿类化合物是地质体中广泛分布、种类丰富的一类生物标志物, 包括藿烷、藿烯等地质藿类及以细菌藿多醇(BHPs)为主的生物藿类^[1]。BHPs 来源于原核生物细胞膜, 是由多种细菌产生的五环三萜类化合物, 具有高度多样的侧链结构^[2]。自首次从一株醋酸杆菌(*Acetobacter xylinum*)中分离并检测到细菌藿四醇(Bacteriohopanetetrol, BHT)以来, 随着分析技术的进步, 越来越多的 BHPs 在微生物代谢产物或环境样本中被检测出来。部分 BHPs 因生物来源单一, 能记录下特定生物代谢和环境信息, 且结构稳定, 具有较高的保存潜力(在距今约 50 Ma 的泥岩样品中检测到完整 BHPs), 使其能够作为脂类生物标志物广泛应用于指示细菌来源、古生态和古环境重建等相关研究。前人已在东海表层沉积物中检测出多种 BHPs, 包括细菌藿四醇(BHT)、氨基藿三醇(aminotriol)、腺苷藿烷(adenosylhopane)等化合物^[3], 本文使用东海三根沉积柱样品, 利用超高效液相色谱串联质谱技术鉴定长时间尺度上 BHPs 的保存情况与多样性, 以探讨 BHPs 作为生物标志物的可靠性。

将样品冻干研磨后使用调整过的 B&D 法进行 BHPs 提取^[4, 5]。用甲醇(MeOH)、二氯甲烷(DCM)和磷酸盐缓冲液(2:1:0.8, v: v: v)的混合溶剂超声提取 5 g 沉积物样品; 然后在 30°C 下超声 15 min, 5000 rpm 离心 10 min。将上清液转移到另一管中, 再对样品作三次相同超声提取。收集上清液后, 在提取液中添加 DCM 和磷酸盐缓冲液至 MeOH: DCM: 磷酸盐缓冲液(1:1:0.9, v: v: v), 实现水相和有机相的分离。收集底部的 DCM 层后, 再使用 DCM 重复提取两次。将收集到的 DCM 用氮气吹干后, 提取物用 MeOH: DCM(9:1)溶剂再溶解, 经 0.45 μ m 注射器过滤器过滤后分析。

样品中加入 PAF(1-O-hexadecyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine)作为内标以获得 BHPs 半定量浓度。检测分析参考 Hopmans 等^[5]建立的非衍生 BHPs 液相色谱-质谱方法。经过滤后的提取物使用超高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱(安捷伦 UPLC1290-QTOF MS 6545)进行分析。液相流动相 A 为 MeOH/H₂O/formic acid/14.8M NH₃aq (85:15:0.12:0.04, v:v:v:v), 流动相 B 为 IPA/MeOH/formic acid/14.8M NH₃aq (50:50:0.12:0.04, v:v:v:v)。洗脱梯度 0-3 min, 5% B, 12 min 后线性增加到 40% B, 50 min 后线性增加至 100% B, 总运行时间为 80 min, 流速为 0.2 mL min⁻¹。反相色谱柱 Acquity BEH C18 column (2.1 \times 150 mm, 1.7 μ m, Waters)。ESI 源正离子模式: 毛细管温度为 300 °C; 鞘气压力为 40 AU; 辅助器压力为 10 AU; 喷雾电压 4.5 kV。BHPs 分析范围为 m/z 350-2000 (BHT-x 检测质荷比为 m/z 564.499; [M+NH₄]⁺)。通过各组分离子峰面积相对于内标峰面积的响应来计算 BHPs 半定量浓度。

在三根沉积物中共检测到 11 种 BHPs, 包括 BHT、BHT-x、2Me-BHT、BHpentol、BHhexol、anhydroBHT、Unsaturated BHT、aminotriol、aminotetrol、animopentol 以及具有复杂侧链结构的 adenosylhopane。在三根沉积柱中, BHpentol、adenosylhopane 及 aminotriol 占比最多, BHpentol 来源于蓝细菌、固氮菌, adenosylhopane 与陆源输入相关, aminotriol 则是来自好氧甲烷氧化菌^[3]。Adenosylhopane 和 BHpentol 在沉积柱中占比较高说明这三个站位受到明显的陆源物质影响, 促进了海水营养水平上升、生产力提高。Aminotriol 和 Adenosylhopane 曾在东海有过相应报道^[6, 7], 在近岸沉积物中均具有较高丰度, 随离岸距离增加而逐渐减少。综合 BHPs 丰度及多样性可以发现东海沉积物受高生产力及陆源输入影响较大。

参考文献

- [1] KUSCH S, RUSH D. Revisiting the precursors of the most abundant natural products on Earth: A look back at 30+ years of bacteriohopanepolyol (BHP) research and ahead to new frontiers [J]. *Organic Geochemistry*, 2022, 172: 104469.
- [2] OURISSON G, ROHMER M. Hopanoids. 2. Biohopanoids: a novel class of bacterial lipids [J]. *Accounts of Chemical Research*, 1992, 25(9): 403-8.
- [3] YIN M, DUAN L, SONG J, et al. Bacteriohopanepolyols signature in sediments of the East China Sea and its indications for hypoxia and organic matter sources [J]. *Organic Geochemistry*, 2021, 158: 104268.
- [4] BLIGH E G, DYER W J. A rapid method of total lipid extraction and purification [J]. *Can J Biochem Physiol*, 1959, 37(8): 911-7.
- [5] HOPMANS E C, SMIT N T, SCHWARTZ-NARBONNE R, et al. Analysis of non-derivatized bacteriohopanepolyols using UHPLC-HRMS reveals great structural diversity in environmental lipid assemblages [J]. *Organic Geochemistry*, 2021, 160: 104285.
- [6] ZHU C, TALBOT H M, WAGNER T, et al. Intense aerobic methane oxidation in the Yangtze Estuary: A record from 35-aminobacteriohopanepolyols in surface sediments [J]. *Organic Geochemistry*, 2010, 41(9): 1056-9.
- [7] ZHU C, TALBOT H M, WAGNER T, et al. Distribution of hopanoids along a land to sea transect: Implications for microbial ecology and the use of hopanoids in environmental studies [J]. *Limnology and Oceanography*, 2011, 56(5): 1850-65.

第三部分

公共安全

基于纳米基质的 MALDI 质谱技术用于小分子化合物分析检测

胡坤¹, 赵书林^{1,*}

1. 省部共建药用资源化学与药物分子工程国家重点实验室, 广西师范大学化学与药学院

构建简单、快速, 可实现复杂体系中痕量组分的精准定性定量分析方法是当今科学研究的热点和前沿问题之一^{1,2}。本课题组从抗生素和农药残留、环境污染物、顺二醇小分子等检测在公共卫生安全保障等方面的迫切需要出发, 以获取复杂体系中目标物含量、结构等信息为研究目标, 应对基质辅助激光解析质谱 (MALDI-MS) 基质的稳定性和复杂体系背景干扰的挑战, 筛选合成一系列功能型纳米基质作为质谱探针³, 构建基于纳米基质辅助的 MALDI 质谱检测新方法, 获得了可控、稳定、具有靶向功能的质谱探针用于目标物的简单、快速、特异性富集和高灵敏质谱鉴定简单实用的新技术平台, 基本原理如图 1 所示 (以合成硼酸功能化的共价有机骨架 (B-COFs) 构建 LDI MS 方法用于顺二醇小分子分析为例)。这些方法分别应用于复杂体系中全氟烷基磺酸类、双酚类、百草枯、敌百草、矮壮素、顺二醇类 (木犀草素、核酸素、邻苯二酚等) 等小分子分析检测, 具有高的离子化、低背景、良好的重现性和选择性及高的灵敏度等特点⁴。

关键词: 基质辅助激光解吸质谱; 质谱探针; 硼酸功能化的共价有机骨架; 百草枯; 邻苯二酚。

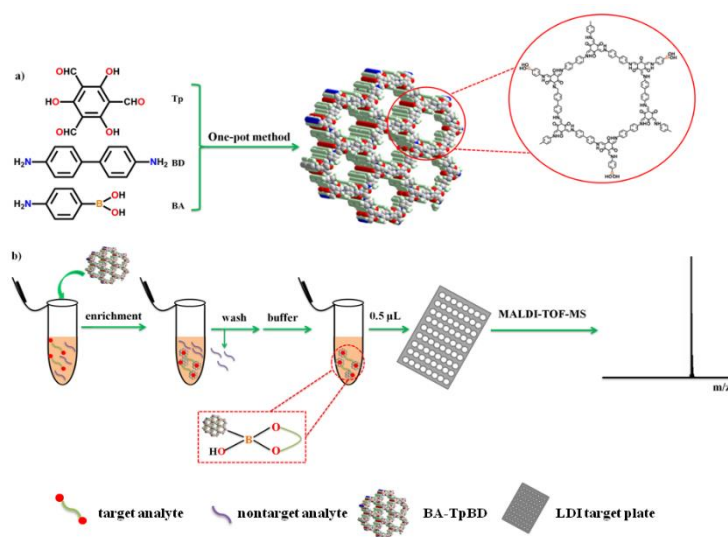


图 1 基于硼酸功能化的 COFs 构建 LDI MS 方法用于顺二醇小分子化合物分析⁴

参考文献

1. A. J. Pluchinsky, D. J. Wackelin, X. Huang, F. H. Arnold and Milan Mrksich, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 47, 19804-19808.
2. K. Horatz, M. Giampa, Y. Karpov, K. Sahre, H. Bednarz, A. Kiriy, B. Voit, K. Niehaus, N. Hadjichristidis, D. L. Michels and F. Lissel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 36, 11416-11423.
3. X. Huang, Q. Liu, J.J. Fu, Z. Nie, K. Gao and G.B. Jiang, *Anal. Chem.* **2016**, 88, 7, 4107-4113.
4. K. Hu, Y.X. Lv, F.G. Ye, T. Chen and S.L. Zhao, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 6353-6362.

芬太尼类化合物的介质阻挡放电电离-高分辨质谱研究

李冬梅^{1,2}, 李泽华¹, 徐斌¹, 陈佳¹, 郭磊^{1,*}, 谢剑炜¹

1. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京, 100850;
2. 中国科学院生态环境研究中心, 北京, 100085

近年来全球范围内的新精神活性物质制造、滥用等问题日益严重, 尤以芬太尼类化合物的高致死率引起广泛关注^[1]。针对新型毒物引发的人员中毒及社会伤亡事件, 原位、实时、灵敏的现场检测技术是应对和处置公共安全事件的关键要素。常压电离质谱技术可在敞开式环境中实现复杂基质样品的直接进样和离子化, 简化质谱分析流程, 在公共安全化学毒物的现场快检中存在独特优势^[2]。基于此, 本研究以 20 种芬太尼类似物 (fentanyl analogs, FTNs) 为研究对象, 首先, 基于介质阻挡放电电离源 (DBDI)^[3,4]结合四极杆飞行时间质谱 (Q-TOF MS/MS) 采集其一二级质谱数据, 构建高分辨质谱数据库, 并总结了 FTNs 的 DBDI 质谱碎裂规律。其次, 针对干血斑 (DBS), 构建和优化了匹配性强的热解吸途径及 3D 打印器件, 实现了微量 (5 μ L) 血浆加标 DBS 样品中 FTNs 的快速检测, 灵敏度在数十 ng/mL 水平, 检测时间 < 20 s/样本。最后, 基于所阐述的 FTNs 质谱碎裂规律, 应用于 DBS 样品测试集的筛查。本研究为进行已知 FTNs 的快速检测和潜在未知 FTNs 的非靶向筛查提供技术基础。

关键词: 芬太尼, 介质阻挡放电电离, 质谱碎裂规律, 快速检测, 筛查。

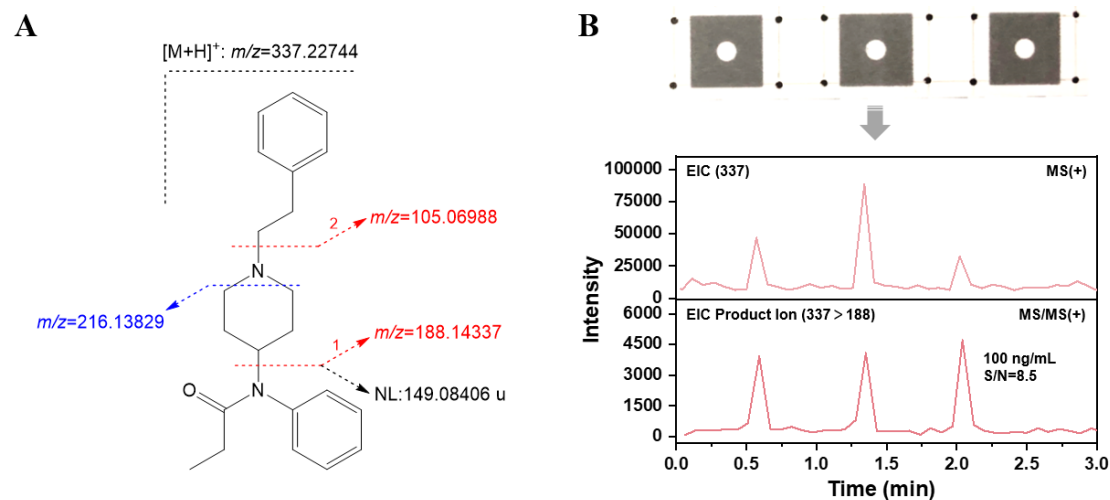


图 1 FTN 在 DBDI-Q-TOF MS/MS 中的碎裂模式 (A) 及 DBS 中 FTN 的快速检测 (B)

致谢: 感谢国家重点研发计划项目 (No.2018YFC1602600) 的资助!

参考文献

8. S. M. Burns, C. W. Cunningham and S. L. Mercer, *ACS Chem. Neurosci.*, 2018, 9, 2428-2437.
9. 朱颖洁, 李冬梅, 黄元轩, 徐斌, 郭磊, 谢剑炜. *分析测试学报*, 2021, 40, 429-439.
10. J. He, W. Wang, H. Zhang, Y. Ju, K. Yu, X. Zhang and J. Jiang, *Talanta*, 2021, 222, 121681.
11. N. Na, M. Zhao, S. Zhang, C. Yang and X. Zhang, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2007, 18, 1859-1862.

基于质谱技术的笔迹鉴定研究

胡雪雯¹, 谭英², 钟鸿英^{1,*}

1. 华中师范大学化学学院, 分子结构鉴定与精准生物医学分析质谱中心, 教育部农药与化学生物学重点实验室, 湖北省武汉市, 430079
2. 广西大学生命科学学院, 广西省南宁市, 530004;

在法医学领域, 对一份有疑问的文件中的字迹进行鉴定是备受关注和争议的问题。圆珠笔携带方便, 价格便宜, 是人们经常使用的书写工具之一, 在各类刑事案件、民事纠纷中经常涉及圆珠笔笔迹的检验和鉴定。圆珠笔种类繁多, 随着墨水配方的不断更新, 且笔迹受存放环境的影响较大, 为笔迹鉴定提供了新的挑战, 因此, 建立圆珠笔油墨字迹准确可靠的分析检测方法, 从而准确有效地鉴定圆珠笔的种类和书写形成时间, 就显得迫切重要。通过激光解吸电离质谱 (LDI-MS) 直接对纸上笔迹进行检测和鉴定, 该方法快速简便, 无复杂的样品前处理过程。同时采用相对峰面积的定量方法, 消除了油墨分布不均匀、书写力度的影响。通过 LDI-MS 可根据检测到的染料成分直接对国内外 23 种不同品牌或同品牌不同型号的蓝、黑色圆珠笔进行分类鉴定, 还研究了圆珠笔笔迹的自然老化和人工老化, 可拟合得老化曲线, 并进行重现性分析, 运用老化曲线可确定未知笔迹的书写时间。探究了光及光的波长、温度对笔迹老化的影响, 发现光对笔迹的影响较大, 温度较小。由于墨水染料大多是芳基甲烷类染料, 在光的激发下会脱去甲基或乙基发生降解作用。同时还研究了墨水中常见染料结晶紫、维多利亚蓝 B、维多利亚蓝 BO 水溶液和乙醇溶液的光降解, 结果表明, 染料水溶液降解较大, 而在乙醇溶液中几乎没有降解。

关键词: 激光解吸电离质谱、染料、笔迹鉴定

参考文献

1. Jones R W, McClelland J F. Analysis of writing inks on paper using direct analysis in real time mass spectrometry[J]. *Forensic Sci Int*, **2013**, 231(1-3): 73-81.
2. Grim D, Allison J, Siegel J. Evaluation of desorption /ionization mass spectrometric methods in the forensic applications of the analysis of inks on paper. *J Forensic Sci* **2001**;52(1):1411 - 20.

直接电离质谱技术及在毛发毒品检测中的应用

洪欢欢¹, 施露露², 章文天², 甘剑勤², 薛冰², 闻路红^{1,*}

1. 宁波大学 高等技术研究院 宁波 315211;
2. 宁波华仪宁创智能科技有限公司 宁波 315100

摘要: 针对我国毛发毒品现场快检需求, 解决实验室质谱前处理复杂、分析时间长、工作环境要求高以及传统免疫法的假阳性高、准确度低、物质识别单一、定量不正确等关键问题, 提出一种直接电离质谱技术及其在毛发毒品检测的应用方法。该方法先克服了传统离子化方法高度依赖真空与载气问题, 形成无载气直接电离离子化的探针技术; 再构建了基于毛细管-离子漏斗的旋转式离轴抗污染接口方法, 实现毛发样本离子高效抗污染传输及靶向控制; 然后给出了 Q-Trap 及低真空敞开式大气压连续进样的 3 级低真空离子传输联控系统, 满足多目标物质现场精准盲筛的质谱分析; 最终研制出新型直接电离质谱仪, 并成功应用于毛发毒品检测。该应用研究结果显示, 常见 5 种毒品检测指标达到公安部《涉毒人员毛发样本检测规范》标准, 部分指标到达实验室质谱检测水平。本研究成果促进现场快检质谱技术的应用推广, 为直接电离质谱技术在其他领域现场检测提供了有效的检测工具与方法参考, 极大提升现场检测与执法服务水平。

关键词: 直接电离质谱; 毛发毒品检测; 探针; 离轴; Q-TRAP

参考文献

1. X. C. Zhang, Q. C. Zang, H. S. Zhao, X. X. Ma, X. Y. Pan, J. X. Feng, S. C. Zhang, R. P. Zhang, Z. Abliz and X. R. Zhang, Combination of droplet extraction and Pico-ESI-MS allows the identification of metabolites from single cancer cells, *Anal. Chem.*, **2018**, 90(16), 9897-9903.
2. S. D. Hu, Q. Q. Liu, P. Zhao, H. H. Hong, Z. Z. Shi, Z. Y. Zhou and L. H. Wen, Electron elimination method based on single electrode dielectric barrier discharge ion source, *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, **2018**, 46(7), 1017-1024.
3. C. Wang, W. T. Li, Y. G. Lv, H. Bai, P. Zhao, L. H. Wen, C. H. Wang and Q. Ma, Rapid analysis of perfluorinated carboxylic acids in textiles by dielectric barrier discharge ionization-mass spectrometry, *Microchemical Journal*, **2020**, 155, 104773.
4. A. Habib, L. BI, H. H. Hong and L. H. Wen, Challenges and strategies of chemical analysis of drugs of abuse and explosives by mass spectrometry, *Frontiers in Chemistry*, **2021**, 8, 598487.
5. L. Bi, A. Habib, L. Chen, T. F. Xu and L. H. Wen, Ultra-trace level detection of nonvolatile compounds studied by ultrasonic cutter blade coupled with dielectric barrier discharge ionization-mass spectrometry, *Talanta*, **2021**, 222, 121673.

铀材料中钍同位素比值的指纹研究

徐江¹, 汪伟¹, 席瑞阳¹, 粟永阳¹, 王文亮¹, 翟利华¹, 李志明^{1,*}

1. 西北核技术研究所, 西安 710024

铀材料是核燃料与循环、核武器制造、核能利用等国防和民生体系的基石,也是核取证、核环境和核安全等领域的重要研究对象^[1]。目前核取证领域比较公认的铀材料“指纹特征”包括铀同位素组成、稀土元素含量或相对含量关系^[2]、携带地质特征的杂质元素(铅、氧、锶和钷)同位素组成以及生产年龄(核材料自最后一次化学分离纯化母子体核素至今的时间段)等。未见分析测试钍的同位素比值 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 并将其作为铀材料指纹特征的相关报道。

为理论评估封闭存放的铀材料中钍同位素比值 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 的核取证意义,假设生产完成的初始时刻,铀材料中的 ^{230}Th 和 ^{232}Th 分别是 $^{230}\text{Th}_0$ 和 $^{232}\text{Th}_0$, 封闭存放 t 年。按递次衰变规律, t 时刻的 ^{230}Th 含量为:

$$\begin{aligned} ^{230}\text{Th}_t &= ^{230}\text{Th}_0 \times e^{-\lambda_{\text{Th}230}t} + \frac{\lambda_{\text{U}234}}{\lambda_{\text{Th}230} - \lambda_{\text{U}234}} \times ^{234}\text{U}_0 \times (e^{-\lambda_{\text{U}234}t} - e^{-\lambda_{\text{Th}230}t}) \\ &\approx ^{230}\text{Th}_0(1 - \lambda_{\text{Th}230}t) + \lambda_{\text{U}234} ^{234}\text{U}_0 \times t = ^{230}\text{Th}_0 + (\lambda_{\text{U}234} ^{234}\text{U}_0 - \lambda_{\text{Th}230} ^{230}\text{Th}_0) \times t \end{aligned}$$

t 时刻铀材料中 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 的计算公式如下:

$$^{230}\text{Th}_t / ^{232}\text{Th}_t = \frac{^{230}\text{Th}_0}{^{232}\text{Th}_0} + (\lambda_{\text{U}234} \frac{^{234}\text{U}_0}{^{232}\text{Th}_0} - \lambda_{\text{Th}230} \frac{^{230}\text{Th}_0}{^{232}\text{Th}_0}) \times (T - T_0)$$

上式表明,如果在三个不同时刻对封闭存放的铀材料进行分样,并高精密度、准确地测量 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$,则可建立方程组或线性拟合,获得生产完成初始时刻铀材料中的 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 、 $^{234}\text{U}/^{232}\text{Th}$ 和生产时刻 T_0 。因生产时刻或生产年龄是铀材料的指纹特征,而初始时刻和分析时刻的 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 有反映不同材料产地、工艺和年龄,因此,钍同位素比值 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 具有重要的核取证学意义。

为获得铀材料中具有核取证意义的痕量杂质钍的 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 比值信息,项目组基于二氧化铀芯块样品和黄饼样品,建立钍钍分离纯化 TBP 流程以制备 Th 纯化液,流程本底引入的 ^{232}Th 浓度小于 3.6×10^{-11} g/g。建立了 10^{-6} 量级以上 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 比值的接收电感耦合等离子体质谱(MC-ICP-MS)分析方法,对二氧化铀芯块、黄饼 YC1、平行样黄饼 YC2 和黄饼 YC3 样品中 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 比值的分析结果分别是 (0.479 ± 0.037) 、 $(1.375 \times 10^{-4} \pm 4.8 \times 10^{-6})$ 、 $(2.8582 \times 10^{-3} \pm 2.2 \times 10^{-6})$ 和 $(2.8605 \times 10^{-3} \pm 2.1 \times 10^{-6})$ ($k=2$),不确定度的主要来源是流程本底、与样品中钍含量和样品上柱质量相关的上机样品钍浓度以及弱信号测量的不确定度。实验结果表明,二氧化铀芯块中 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 的分析结果与其他方法测量结果的参考值符合,平行样黄饼 YC2 和黄饼 YC3 的 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 分析结果在不确定度范围内一致,且与另一来源的黄饼 YC1 中的 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 分析结果存在显著差异。

理论研究和实际样品分析结果表明 $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 比值是铀材料的指纹信息,本研究建立的方法结果准确,精密度较高,可应用于铀材料数据库建设和核取证技术研究等领域。

关键词: 铀材料; 指纹特征; $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ 比值; TBP 流程; MC-ICP-MS

参考文献

1. 邵学鹏, 王昌斌, 汤磊等.核科学与工程, **2015**, 35 (4): 757-765.
2. Donard A, Pottin A C, Pointurier F, Péchyran C. *J. Anal. At. Spectrom.*, 2015, 32:2420-2428.

Email: xiruiyang@nint.ac.cn, 029-84767310.

铀颗粒物中的 $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}$ 比值及生产年龄分析

汪伟¹, 徐江¹, 席瑞阳¹, 李志明^{1*}, 沈小攀¹, 方随¹, 袁祥龙¹, 邓虎¹

1. 西北核技术研究所, 西安 710024

铀颗粒物分析是核保障监督和核取证的重要技术手段。分析的内容和目标包括形貌、铀同位素组成、杂质元素种类和含量、重点关注杂质元素同位素组成和核材料年龄等敏感信息。其中, 核材料自最后一次化学分离纯化(母子体核素完全分离)至分析时刻的时间段称为核材料的生产年龄, 铀年龄是铀材料溯源的重要依据, 铀年龄诊断已成为核保障监督和核取证研究的重要内容^[1-2]。

铀材料定年可采用 $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}$ 、 $^{231}\text{Pa}/^{235}\text{U}$ 、 $^{214}\text{Bi}/^{234}\text{U}$ 和 $^{227}\text{Th}/^{235}\text{U}$ 等母子体比值^[1-2]。其中, ^{214}Bi 和 ^{227}Th 通常采用放射性方法测量, $^{214}\text{Bi}/^{234}\text{U}$ 和 $^{227}\text{Th}/^{235}\text{U}$ 法对公斤级高浓铀年龄诊断结果的不确定度可小于 5%^[1]。相比于放射性分析方法, 质谱法灵敏度更高、探测限更低, 可获得少量样品或较短年龄样品的年龄, 质谱法一般选择 $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}$ (摩尔数之比近似等于 $2.83 \times 10^{-6} t$, t 是生产年龄, 单位年 y) 或 $^{231}\text{Pa}/^{235}\text{U}$ (摩尔数之比近似等于 $9.84 \times 10^{-10} t$)^[1]。相比于 $^{231}\text{Pa}/^{235}\text{U}$, ^{230}Th 半衰期较长 ($7.57 \times 10^4 y$)、天然丰度低 ($<10^{-5}$), 分析后残留于质谱管道和接收器中 ^{230}Th 的放射性衰变对质谱噪声本底的影响更小, 且同等年龄条件下的 $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}$ 更高, 同等精密度要求下对样品用量的要求更少, 因此, 采用高灵敏度的质谱法测量 $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}$ 是较为理想的铀颗粒物年龄判定方法, 其中, 铀钍分离纯化后同位素稀释质谱法分别定量 ^{230}Th 和 ^{234}U 的技术方法诊断年龄的不确定度可达 0.4 年^[2], 然而国内外将其应用于铀颗粒物分析的文献报道较少。

为评估铀钍分离纯化后同位素稀释质谱法分别定量 ^{230}Th 和 ^{234}U 的技术途径在铀颗粒物 $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}$ 测量及其年龄诊断中的应用潜力, 本研究首先用 MC-ICP-MS 分析钍浓度标样, 评估其作为 ^{230}Th 稀释剂的适用范围, 结果表明, ^{232}Th 强峰拖尾和极低丰度的 ^{230}Th 在质量数 230 处产生的信号强度 (^{230}I) 约几十 cps 到 1.2×10^3 cps, 在 ^{230}Th 总量较高时采用钍浓度标样中的 ^{232}Th 作为稀释剂具有可行性, 但需要扣除流程本底和强峰拖尾影响。

之后, 转移并消解不同铀丰度的 CRM124-4、GBW04234 和 GBW04238 的多个铀颗粒物以制备最初溶液, 分样后分别加入 ^{233}U 稀释剂和 ^{229}Th 稀释剂, 其中, 加入 ^{229}Th 稀释剂的 ^{230}Th 定量样品进一步分离纯化去铀, 之后采用多接收电感耦合等离子体质谱(MC-ICP-MS)分别测定 $^{238}\text{U}/^{233}\text{U}$ 和 $^{230}\text{Th}/^{229}\text{Th}$ 比值, 由同位素稀释质谱法得到最初溶液中的 ^{238}U 浓度和 ^{230}Th 浓度。由于待测铀颗粒物中 $^{238}\text{U}/^{234}\text{U}$ 比值已知, 进一步计算 ^{234}U 浓度以及 $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}$ 比值, 最后诊断出颗粒物的生产年龄。

结果表明, $6.1 \times 10^{-5} \sim 3.8 \times 10^{-4} \text{ g}$ (等效于单个粒径百微米级铀颗粒物)量级 CRM124-4、GBW04234 和 GBW04238 铀颗粒物中 $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}$ 比值测量值的相对实验标准不确定度分别好于 2.7%、6.1%和 1.8% (2σ), CRM124-4、GBW04234 和 GBW04238 所含铀材料的生产年龄诊断结果分别是 (56.84 ± 1.6) 年、(23.0 ± 1.4) 年和 (22.62 ± 0.39) 年, 精密度达到国际同等先进水平。

本研究通过测定百微米级单个铀颗粒物模拟样品或亚毫克级铀材料中的 $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}$ 比值, 并诊断铀材料的生产年龄, 可为核保障监督和核取证提供技术支持。

关键词:铀颗粒物分析; $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}$ 比值; 生产年龄; 同位素稀释质谱法

参考文献

1. 黄声惠, 常利, 陈彦,等.核化学与放射化学, **2017**, 39 (5): 368-372.
2. M.G.Amy, H.Amélie, S.K. Willian, et al. *J Radioanal Nucl Chem* ., **2016**, 307:2055–2060.

甲基苯丙胺中常见稀释剂的分离方法研究

李彭^{1,*}, 闻武¹

1. 公安部物证鉴定中心, 北京, 100038

毒品泛滥是全球面临的一大危害, 如何快速准确地检测毒品, 是目前刑侦部门一直关注的问题。我中心每年收到近千起涉及含甲基苯丙胺成分的毒品案例。近年来, 在工作中发现, 越来越多的涉毒案件中, 纯品毒品越来越少, 大量是掺杂稀释剂的缴获样本, 包括异丙基苄胺、苯乙胺、二甲基砜等。我中心根据查获的百余起贩卖毒品或运输毒品的案件中的异丙基苄胺掺杂和制售甲基苯丙胺的案件进行综合串并, 并采用试纸条检测、试剂盒检测、尿检板检测、红外光谱法、气相色谱质谱联用对它们进行了分别分析, 结果表明, 由于稀释剂与甲基苯丙胺结构类似, 因此在气相色谱中出峰时间极为接近。因此, 在大量掺入稀释剂的样本中, 会出现峰拖尾现象。因此, 尝试在碱性条件下, 用有机试剂提取, 然后上机检测, 发现混合物的色谱峰形得到了改善, 各组分达到了很好的分离效果。借用此研究成果, 我课题组计划将更为复杂的植物样本-天然大麻中的大麻素类化合物进行精细分离。

关键词: 甲基苯丙胺, 稀释剂, 气相色谱-质谱.

参考文献

1. R.M. Sanderson, *Microgram Journal*, **2008**, 6, 1-2.
2. R.M. Sanderson M. *Microgram Bulletin*, **2007**, 40, 79-80.

新型合成大麻素质谱碎裂信息研判

闻武^{1,*}, 李彭¹

1. 公安部物证鉴定中心, 北京, 100038

公安部、国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局联合发布《关于将合成大麻素类物质和氟胺酮等 18 种物质列入〈非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录〉的公告》，决定正式整类列管合成大麻素类新精神活性物质。合成大麻素类新精神活性物质近年来在中国泛滥，案件屡有报道。由于毒品更新迭代快，而标准物质缺乏，这给案件检验环节带来诸多困难。但通过气相色谱-质谱的碎片峰，其实可以发现诸多信息，并可以进行初步研判^[1, 2]。近期我单位发现的 ADB-BUTINACA 合成大麻素，通过质谱碎片分析可以看出其裂解规律，同时我们在此进行初步分析。

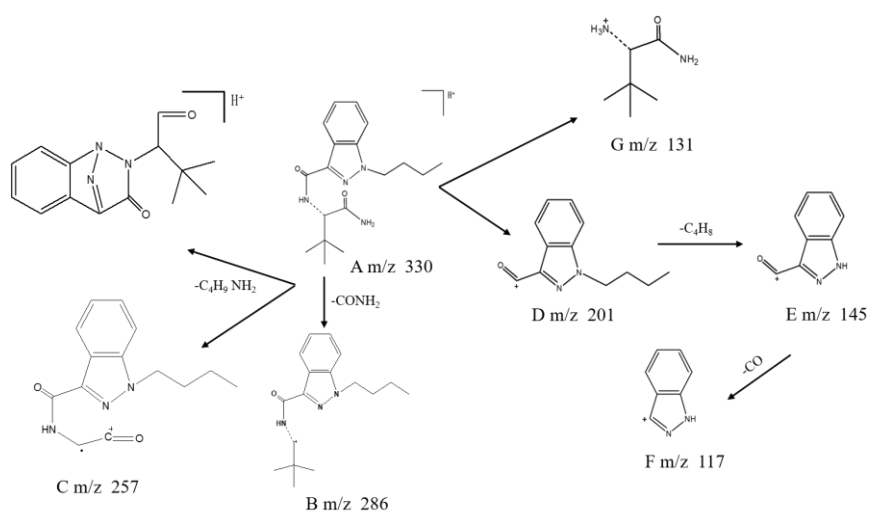


图 1 ADB-BUTINACA 质谱碎裂图

如图 1 所示，合成大麻素类化合物裂解较为简单，很少出现重排。合成大麻素通常会呈现 E m/z 145 的峰，如是吡啶环，则会出现 m/z 144 的峰。目前合成大麻素种类众多，但其核心还是吡啶和吡唑环，所以一旦发现 m/z 144、m/z 145 的质谱碎片时候就必须引起注意。综合其他碎裂信息进行综合研判。

关键词：合成大麻素，碎裂信息，气相色谱-质谱。

参考文献

1. 刘俊亭. 合成大麻素构效关系与新结构预测 [J]. *中国法医学杂志*, 2021, 36(1):
2. CARSON R, HARRIS M, ASHLEY BROWN, PHARMD. SYNTHETIC CANNABINOID INTOXICATION: A CASE SERIES AND REVIEW [J]. *The Journal of Emergency Medicine*, 2013, 44(2): 360-6.

基于超高效液相色谱-质谱(UHPLC-MS)鉴定血样组织来源

罗群¹, 石慧霞², 章一鸣¹, 汪福意^{1,*}

1. 中国科学院化学研究所, 北京市海淀区北一街 2 号, 100190
2. 中国公安部物证鉴定中心, 北京市西城区木樨地南里 17 号, 100038

对犯罪现场遗留的体液斑组织来源的准确鉴定, 有助于案件现场重建, 是案件定性及侦破的关键技术。¹ 物证鉴定中对外周血与月经血的区分和鉴定难度大, 是案件侦破中的技术挑战, 亟待于建立精准可靠的鉴定新方法。不同体液其组织来源、生物功能及代谢差异, 其小分子种类及含量会有显著差异, 因此, 体液中的特征小分子也是区分体液的重要依据。质谱以其高分辨、高准确及高灵敏的特点,² 尤其是与色谱技术相结合, 在代谢组学研究中表现出独特的优势³, 能对体内内源性小分子高效分离富集与准确鉴定。我们建立了基于 UHPLC-MS 联用技术的区分与鉴定外周血与月经血分析方案(Figure 1, Left)。PCA 统计分析中, 正、负离子模式下的外周血(peripheral blood, PB)与月经血(menstrual blood, MB)及月经血的载体(MB-Ctrl)可以很好的区分(Figure 1, Right)。结合数据筛选结果、主成分分析 PCA 结果和标准化归一化的丰度进行综合分析, 筛选推断出外周血 7 种特征化合物(PB)、月经血 4 种特征化合物(MB), 并基于 HMDB 数据库, 提出特征分子可能的结构。将建立的 LC-MS 分析方法应用到实际盲样的分析与检测中, 实现了对血液斑迹组织来源的准确鉴定, 为案件准确性与快速侦破提供了技术支撑和科学依据。

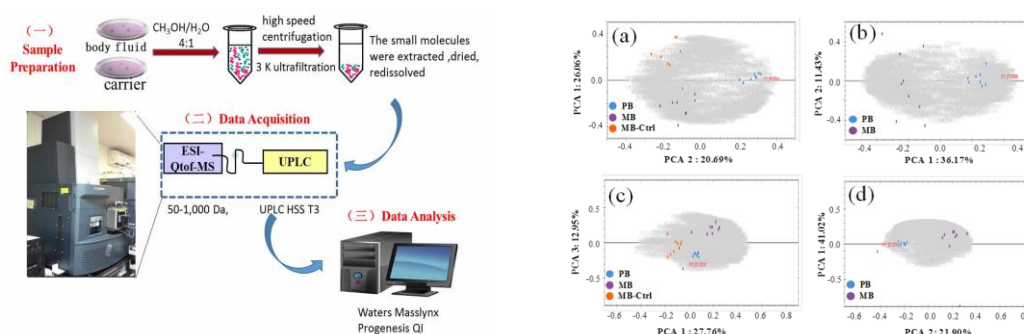


Figure 1. (Left) Schematic illustration of the UPLC-MS method for identification of blood tissue source ;(Right) PCA analysis of UPLC-MS data of peripheral blood (PB), menstrual blood (MB) and carrier (MB-Ctrl) (a)- (b) in ESI(+) mode, (c)- (d) in ESI(-).respectively.

关键词: 超高效液相色谱-质谱, 外周血, 月经血, 鉴定, 特征小分子

参考文献

1. F. Zapata, O. Fernández and C. García-Ruiz, *TRAC-Trend. Anal. Chem.*, **2015**, 64, 53-63.
2. Y. Jiang, J. Sun, Z. Nie, *et al.*, *Analyst*, **2019**, 144(23), 7017-23.
3. S. S. Shen, R. Weng, H. W. Liu, *et al.*, *Sci. Rep.*, **2016**, 6.

高分辨质谱-多种采集后数据挖掘技术揭示芬太尼体内代谢物谱

李泽华¹, 李冬梅^{1,2}, 徐斌¹, 陈佳¹, 郭磊^{1,*}, 谢剑炜¹

1. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京, 100850;
2. 中国科学院生态环境研究中心, 北京, 100085

芬太尼是 μ 阿片受体的强效激动剂, 在临床上多被用于镇痛及麻醉。其镇痛的不良反应之一为欣快感, 导致其在国际上部分地区的滥用问题, 致死案例逐年攀升, 对公众健康、社会安全造成了严重威胁。全面认识掌握芬太尼的代谢转化规律特征, 对实现其暴露中毒后的精准溯源具有重要意义^[1]。高分辨质谱具有高灵敏度、高准确度的特点, 可获得代谢产物分子离子和碎片离子的精确质荷比信息。将液相色谱高分辨质谱联用技术与多重采集后数据处理技术结合, 可实现药物代谢产物的快速发现和结构鉴定^[2]。本研究采用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱 (UHPLC-Q Exactive Orbitrap MS) 技术结合多种采集后数据挖掘技术 (质量亏损过滤、差异分析后诊断离子过滤及中性丢失过滤、母离子过滤) 对芬太尼在大鼠体内的代谢产物进行分析与鉴定。共鉴定出芬太尼的 31 个代谢产物, 其中 5 个为首次报道。本研究扩充了芬太尼体内代谢物谱, 提示芬太尼的羧酸化、葡萄糖醛酸化等代谢产物可能是良好的候选暴露生物标记物。本研究可对新型芬太尼类衍生物的准确筛查鉴定、体内中毒溯源、生物标记物谱描述等提供技术及数据支持。

关键词: 芬太尼, 代谢产物, 高分辨质谱, 数据挖掘

参考文献

1. 李泽华, 王凯, 徐斌, 庄笑梅, 赵瑾, 郭磊, 谢剑炜. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35, 223-234.
2. 张丹, 王彩虹, 金滢, 王喆, 张金兰. *质谱学报*, 2017, 38, 410-416.

基于高分辨质谱技术的儿童口罩中荧光增白剂非靶向筛查鉴定

罗忻¹, 王振聚², 汤志旭¹, 叶曦雯¹, 牛增元^{1,*}

1. 青岛海关技术中心, 青岛 266109

2. 中国海洋大学化学化工学院, 青岛 266100

荧光增白剂 (fluorescent whitening agents, FWAs) 是一类荧光染料, 具有增白效果, 广泛应用于纺织品、纸张、洗涤剂、化妆品、塑料玩具、食品接触材料等产品。鉴于其对人体和环境的危害, 我国及欧盟等国家和地区已经制定了相关的标准及法规, 如: GB 9685-2016、2002/72/EC、(EU) No 10/2011 等。在疫情大流行的背景下, 口罩已成为日常生活的必需品, 由于其与面部长时间紧密贴合, 使得人体具有接触潜在危险化学物质的风险。2020年5月, 我国正式发布并实施了 GB/T 38880-2020《儿童口罩技术规范》, 对儿童口罩做了详细的技术要求, 其在内在指标质量部分中规定: “不得检出可迁移性荧光增白物质”。

目前, FWAs 的分析方法主要有紫外分光光度法、荧光分光光度法、高效液相色谱法 (HPLC)、高效液相色谱-串联质谱法 (HPLC-MS/MS) 等^[1-3]。现有方法存在选择性低、灵敏度低、分析通量低、方法开发难等问题, 如 GB/T 38880 中推荐的检测标准 FZ/T 01137-2016^[4], 需要三相流动相, 梯度洗脱 48 min, 才能分析 9 种荧光增白剂。由于 GB/T 38880 中并未列明荧光增白剂所包含的具体物质, 且在儿童口罩中规定为“不得检出”, 需要建立一个高通量、高灵敏度的测试方法, 以满足法规要求, 发现潜在风险, 保障儿童健康。

本文建立了基于高效液相色谱-高分辨质谱技术非靶向筛查鉴定 18 个不同品牌儿童口罩中 6 大类 31 种 FWAs 的方法, 以甲醇: 水 (3:1, v/v) 混合溶液为提取溶剂, 超声辅助萃取儿童口罩中的 FWAs, 流动相为甲醇和 5 mmol/L 乙酸铵溶液, 梯度洗脱分离, 采用“全扫描+数据依赖性扫描模式”进行高分辨质谱检测。基于化合物精确分子量、母离子同位素丰度比、预测保留时间、预测碎片离子等多维信息进行定性确证, 使用 Xcalibur、Mass Frontier 和 ACD/MS Fragmenter 软件对检出的 3 个儿童口罩中的 4 种 FWAs 进行裂解途径及碎片结构推导。按照相关文献^[5]对化合物在质谱上确认的最高级别 (Level 1), 本研究购置 4 种 FWAs 的标准物质进行了最终确证, 并同时定量。本方法的非靶向快速筛查无需标准品, 无需复杂的方法开发, 可以快速、高通量的筛查数十种荧光增白剂, 在满足儿童口罩的相关标准限制要求的同时, 实现了非目标物的风险识别, 特别是在疫情防控期间, 为口罩质量把关, 保障儿童健康起到了有效的技术支撑作用。

关键词: 高效液相色谱-高分辨质谱; 荧光增白剂; 儿童口罩; 非靶向筛查

参考文献

1. 韩晓鸥, 李延升, 陈曦, 高岩, 姜汉硕. *化学分析计量*, **2017**, 26(4), 36-40.
2. 吴晓琼, 丁友超, 汤娟, 徐振东. *印染助剂*, **2018**, 35(5), 55-60.
3. 汤娟, 丁友超, 齐琰, 石睿, 钱凯. *分析测试学报*, **2014**, 33(9), 1031-1037.
4. FZ/T 01137-2016. 纺织品 荧光增白剂的测定.
5. SCHYMANSKIE L, JEON J, GULDE R, FENNER K, RUFF M, SINGER H P, HOLLENDER J. *Environ Sci Technol*, **2014**, 48(4), 2097-2098.

衍生化-气质联用法测定婴幼儿纺织产品中多类别酚类化合物

牛增元^{1*}, 罗忻¹, 陈静¹, 高永刚¹, 连素梅², 叶曦雯¹, 尹桂林¹

1. 青岛海关技术中心, 山东 青岛 266114,
2. 石家庄海关技术中心, 河北 石家庄 050051

酚类化合物主要包括苯酚、邻苯基苯酚、烷基苯酚和双酚类等, 可作为防腐剂、杀菌剂、阻燃剂及染料中间体等, 广泛应用于婴幼儿纺织产品加工和生产领域。这些物质大多具有生殖毒性, 严重影响人类健康。我国和欧盟等国家、地区都制定了相关法规, 对纺织品中非含氯酚类化合物的使用进行限制, 如 GB/T 18885-2020 和 OEKO-TEX® STANDARD 100 等。其中 GB/T 18885-2020《生态纺织品技术要求》中规定婴幼儿用品中的辛基苯酚、壬基苯酚、戊基苯酚、庚基苯酚总量 < 10 mg/kg、双酚 A 限量 < 0.1%, 并将婴幼儿用品中的邻苯基苯酚限量由 < 50 mg/kg 调整为 < 10 mg/kg, 该标准已于 2021 年 5 月 1 日实施, 其对婴幼儿纺织产品的禁用物质限制更为严格。

目前婴幼儿纺织产品中酚类化合物的检测存在以下问题: 一是随着法规的不断更新, 及新法规不断出台, 其中涉及的酚类化合物呈现种类和数量不断增多的趋势, 而现有相关检测标准或方法中的化合物范围已远不能覆盖法规要求。二是传统方法对婴幼儿纺织产品中酚类化合物的测定采用的多是分类检测模式, 样品分析流程长、成本高, 化合物通量低, 而建立一个适合不同类别、性质差异较大的酚类化合物的高灵敏度高选择性检测方法也是一个难点和挑战。本文采用“多类别一同分析”模式对三大类(烷基酚类、双酚类、其他类)共 17 种酚类化合物进行同时测定, 大幅提高检测效率、降低检测成本, 完全覆盖国内外法规关于婴幼儿纺织品中酚类化合物的苛刻限制, 填补国内外空白。

本文建立了婴幼儿纺织产品中苯酚、2-甲基苯酚、3-甲基苯酚、4-甲基苯酚、4-叔丁基苯酚、4-叔戊基苯酚、4-戊基苯酚、邻苯基苯酚、4-叔辛基苯酚、4-正庚基苯酚、壬基苯酚、4-正辛基苯酚、4-正壬基苯酚、双酚 AF、双酚 F、双酚 A、双酚 S 等 17 种酚类化合物的同时分析方法。样品用氢氧化钾溶液超声提取, 乙酸酐衍生, 衍生物用乙酸乙酯萃取, 气相色谱-质谱仪测定, 选择离子模式扫描, 外标法定量。结果表明: 通过酚羟基与乙酸酐发生乙酰化反应生成酯, 对各种酚类化合物及其同分异构体都能较好地分离, 并得到较好的定量灵敏度。经过对提取条件、衍生化条件、SIM 离子选择、亚磷酸三壬基苯酯(TNPP)干扰等多组参数的对比优化, 所建的方法性能为: 1.0~12.5 mg/L 范围内线性关系良好($r^2 > 0.9990$), 回收率为 80%~110%, 相对标准偏差(n=6)为 1.0%~8.6%, 定量限为 1.0 mg/kg。采用本方法检测了 10 余个品牌 30 余件婴幼儿纺织产品, 如儿童短袖、儿童围兜等, 检出的化合物主要为双酚类物质(包括双酚 A、双酚 F、双酚 S), 含量范围 7.7mg/kg~35.9 mg/kg。

关键词: 婴幼儿纺织产品; 酚类化合物; 乙酰衍生化; 气相色谱-质谱法

参考文献

1. GB/T 18885-2020 生态纺织品技术要求.
2. 朱峰, 涂貌贞, 王丽莉, 等, J. 分析测试学报, 2013, 32, 336-340.
3. Patrick L, Rainer M, Shuiwang D., et al., J. Marine Chemistry, 2010, 118, 85-97.
4. The International Association for Research and Testing in the Field of Textile Ecology (OEKO-TEX®). OEKO-TEX® Standard 100.(国际生态纺织品标签)
5. BS EN ISO 21084:2019 Textiles-Method for determination of alkylphenols(AP).

化学战剂相关物氧代烷基磷酸酯质谱裂解规律解析

尤巍, 陈佳, 刘勤, 刘玉龙, 徐斌*, 谢剑炜*

军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京 100850

背景: 自 1997 年《禁止化学武器公约》正式生效以来, 全球在禁止和销毁化学武器方面取得了巨大成就, 但近十年来国际上化学威胁风波不断, 随着 2020 年诺维乔克类新型神经性毒剂增补入列, 清单总体数量已达千万级别。氧代烷基磷酸酯类化合物 (清单 2.B.04) 作为神经性毒剂的重要前体与降解产物, 是化武核查与法证溯源的关键对象, 但因其结构多样、数量众多, 目前靶向的气相色谱-质谱联用 (GC-MS) 筛查方法已无法满足核查需求, 亟需建立合适的分析策略实现清单物的高通量筛查。

方法: 针对氧代烷基磷酸酯类化合物的核心骨架特征结构、共性官能团等关键指征, 采用“核心砌块”的拼接式微合成技术快速合成实体参考品 50 个, 构建包含精确质量数、保留指数、特征碎片、谱图等特征信息在内的 GC-MS/MS 靶向分析数据库, 挖掘质谱裂解规律中基于特征母核结构的“警示离子”等关键信息。

结果: 当两个 O 原子相连的 R_2 , R_3 基团均为甲基时, 化合物不易碎裂, 形成 m/z 125, 139, 153 的 $[M+H]^+$ 准分子离子; 当 R_2 , R_3 基团仅有一个为甲基时, 首先断裂不为甲基的烷基, 依次形成 m/z 111, 125, 139 的特征碎片离子, 而后继续断裂酯键形成 m/z 93, 107, 121 的特征碎片离子; 当 R_2 , R_3 基团均不为甲基时, 则同时两个烷基, 依次形成 m/z 97, 111, 125 的特征碎片离子, 而后继续断裂一个酯键形成 m/z 79, 93, 107 的特征碎片离子。

结论: 本研究基于质谱裂解规律共总结 9 对特征离子, 可实现氧代烷基磷酸酯类化合物的快速准确筛查, 同时发现甲基基团空间位阻较小, 碰撞几率低、不易碎裂, 从而改变整个分子的质谱裂解行为。

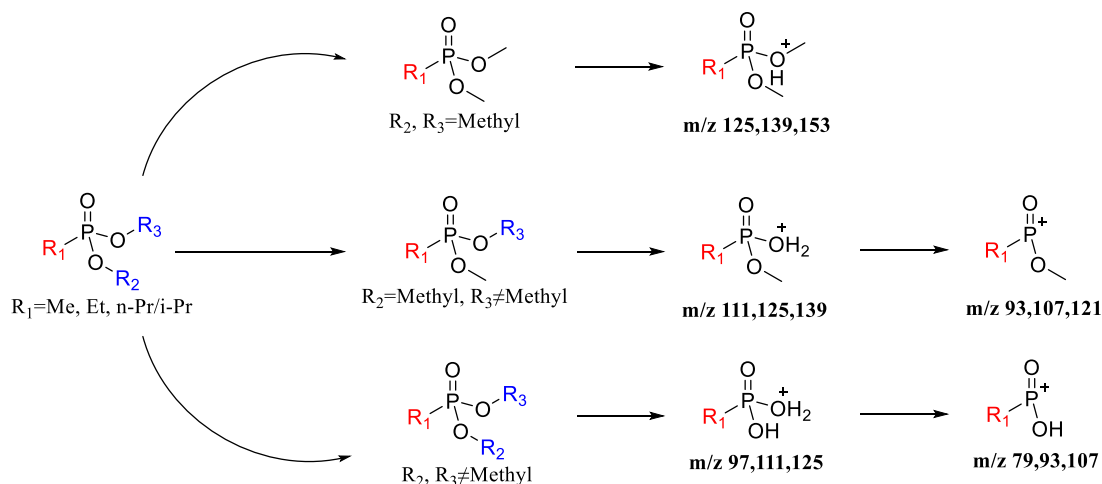


图 1 氧代烷基磷酸酯类化合物质谱裂解规律及特征碎片离子

关键词: 化学战剂相关物; 氧代烷基磷酸酯; 气相色谱-质谱联用技术

通讯作者: 谢剑炜, 邮箱: xiejw@bmi.ac.cn, 电话: 010-66931649

色谱质谱技术助力儿童用品质量安全

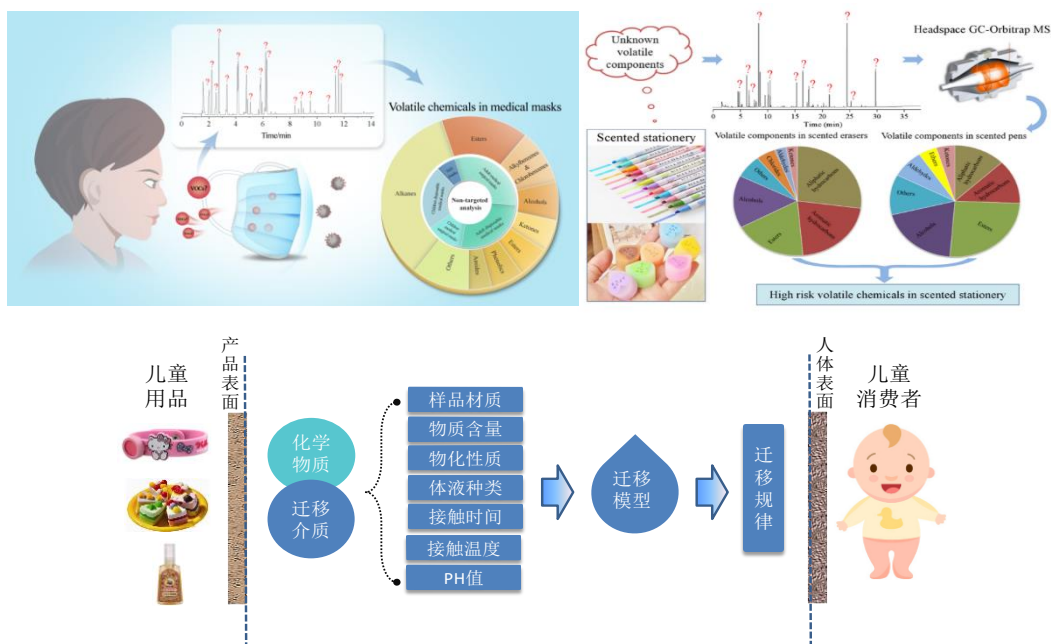
吕庆*, 赵茜莹, 王志娟, 张庆, 马强, 白桦

中国检验检疫科学研究院, 工业与消费品安全研究所, 北京 100176

我国是世界最大的儿童用品生产国和消费国, 2020 年儿童用品行业总产值 9000 亿元, 是我国工业支柱产业之一。儿童用品的质量安全与儿童健康息息相关, 受到全社会的高度关注。国务院《中国儿童发展纲要(2021—2030 年)》将“提升儿童用品质量安全水平”作为主要目标之一, 并且明确提出“预防和减少产品引发的儿童伤害”。

在儿童用品质量安全检测与风险评估领域, 我们近几年开展了下列研究: 1. 建立了覆盖国内外儿童用品多项法规的高通量检测方法、适用于 SVOC 快速检测的全蒸发顶空方法并形成国家标准 GB/T 39181; 2. 开发了成人和儿童口罩、香味文具、婴儿牙胶等产品的非靶向检测方法, 为未知化学风险识别、异构体区分等提供了解决方案; 3. 建立了木制儿童用品中木材防腐剂、塑料玩具中聚合物单体的迁移模型, 根据产品类别和物质迁移特征, 提出了分别应用暴露模型和应用迁移模型的化学物质限量定值方法。部分成果在市场监管总局开展全国层面的“儿童和学生用品安全守护行动”、“网售消费品风险评估”等专项工作中应用, 一定程度上减少和预防了儿童用品质量安全事件的发生, 保障消费安全和公共安全。

关键词: 质谱, 儿童用品, 质量安全, 迁移模型。



参考文献

1. Y. Liu, Z. Wang, W. Wang, J. Xing, Q. Zhang, Q. Ma and Q. Lv, *Environ. Int.*, **2022**, 161, 107122.
2. H. Li, Y. Liu, Z. Wang, Q. Zhang, J. Xing, H. Bai and Q. Lv, *Talanta*, **2022**, 242, 123285.
3. Z. Wang, Y. Liu, T. Li, Q. Zhang, H. Bai, Y. Cai and Q. Lv, *Ecotox. Environ. Safe.*, **2021**, 209, 111786.
4. R. Li, Y. Liu, Z. Wang, Q. Zhang, H. Bai and Q. Lv, *Microchem. J.*, **2021**, 162, 105878.

Email: Lvqing2009@126.com, Tel: 010-53897468

细菌应急形变相关细菌耐药机制研究

张冬雪¹, 乔亮^{1,*}

1. 复旦大学化学系, 复旦大学生物医学研究院, 上海市口腔病防治院

细菌耐药性严重影响全球公共卫生安全。抗生素错用和滥用不仅没有达到治疗细菌感染性疾病的效果, 反而会刺激细菌细胞发生 SOS 反应, 加剧细菌耐药性的进化和耐药菌的传播。细菌形态成丝状是 SOS 反应在表型上的一种体现。多核的丝状细菌细胞可以在丝状体尖端发生不对称的分裂, 产生更加耐药的丝状的非丝状的子代细胞。¹ 而且, 细菌的形态变化能够降低细菌对抗生素的摄取, 是一种帮助细菌恢复到快速生长状态的反馈策略。² 因此, 在分子水平揭示抗生素引发的 SOS 反应的机制对于抑菌新方法的开发至关重要。

本研究利用微流控质谱技术, 研究细菌耐药相关应急形变的分子机制, 挖掘耐药相关蛋白酶, 开发抑菌新方法。本研究设计制作了三明治结构的微流控芯片, 其包含两层 PDMS 通道层, 中间为一层 PET 多孔膜, 整个芯片再由两片 PMMA 固定。首先将产超广谱 β 内酰胺酶大肠杆菌培养在三明治结构芯片上层通道中, 使用头孢曲松钠培养刺激细菌, 观察其形态变化 (图 1)。使用电喷雾芯片将微流控芯片与质谱相连接, 实现细菌内代谢物的实时在线检测 (图 1)。或收集芯片内的形变细菌, 进行蛋白质组学的分析研究。

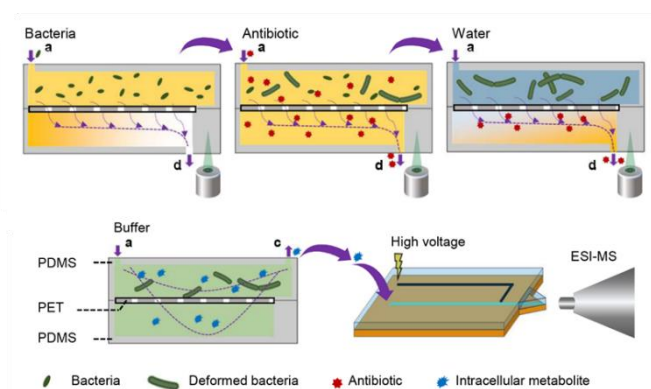


图 1 微流控芯片内细菌培养、刺激、观察及代谢物在线检测。

综合蛋白和代谢的结果, 发现辅酶 A 生物合成和核苷酸代谢在细菌受抗生素刺激发生形态变化过程中发生显著变化。来源于核苷酸代谢通路的代谢物 c-di-GMP 与细菌耐药性、生物被膜形成、及细菌耐受性紧密相关。通过使用化学抑制剂依布硒抑制 c-di-GMP 的合成酶, 即双鸟苷酸环化酶, 发现头孢曲松 (CEF) 对该耐药大肠杆菌菌株 (CH) 的最小抑菌浓度下降至少 4 倍 (图 2)。该依布硒联合抗生素抑菌新方法的抑制效果在针对其他的产超广谱 β 内酰胺酶大肠杆菌菌株 (CICC), 或使用其他 β 内酰胺类抗生素如氨苄西林 (AMP) 也同样有效 (图 2)。

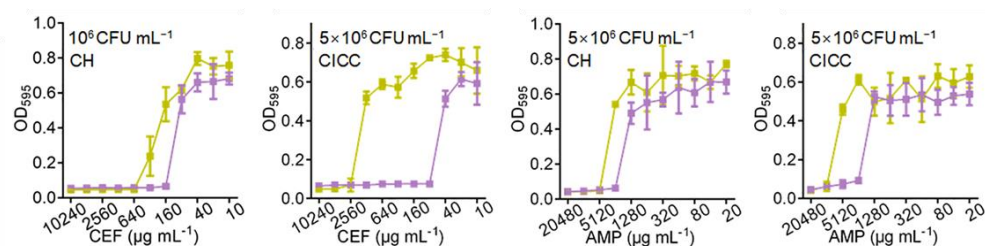


图 2 依布硒结合抗生素 (紫色) 及抗生素 (黄色) 对产超广谱 β 内酰胺酶大肠杆菌菌株 (CH 和 CICC) 的最小抑菌浓度。

因此,本研究提出了一种结合抗生素和细菌受抗生素刺激发生应急形变过程中与耐药相关蛋白酶抑制剂的联合抑菌新方法。该研究为细菌耐药性相关的药物靶点挖掘及新药开发提供理论参考,推动临床细菌感染性疾病的诊断与治疗。此外,该微流控质谱组学技术还可应用于细菌对其他压力的生理响应研究,细菌-细菌/宿主细胞相互作用机制研究,药物筛选,细菌相关疾病机制研究等。

关键词: 细菌耐药性, 细菌应急形变, 微流控质谱, 蛋白质组学, 代谢组学

参考文献

1. J. Bos, Q. Zhang, S. Vyawahare, E. Rogers, S. M. Rosenberg and R. H. Austin, *P. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2015**, 112(1), 178-183.
2. S. Banerjee, K. Lo, N. Ojkic, R. Stephens, N. F. Scherer and A. R. Dinner, *Nat. Phys.*, **2021**, 17, 403-409.

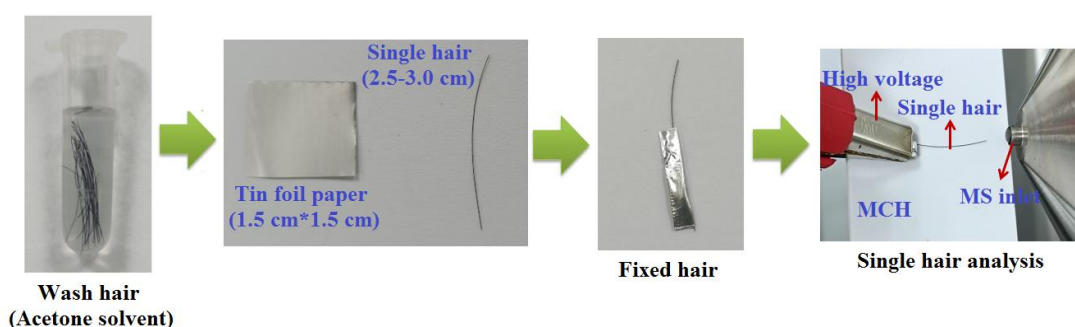
单根毛发中毒（药）物的热解吸直接电离质谱分析

孔然, 赵君博

1. 司法鉴定科学研究院, 上海 200063

单根毛发的直接质谱分析一直是法医毒理学面临的一个挑战。本研究基于热解吸原理, 在其基础上发展了一种热解吸直接电离质谱 (TDDI-MS) 技术实现单根毛发中毒 (药) 物及其代谢物的快速准确鉴定与筛查。随后采用传统技术 LC-MS/MS 对 TDDI-MS 快速筛查结果做了进一步论证。并借助基质辅助激光解吸离子化质谱成像 (MALDI-MSI) 技术对实验结果进行阐明, 这些结果均验证了 TDDI-MS 技术在分析单根毛发中毒 (药) 物方面的可行性与准确性。该技术的研究与应用, 不仅能够节约毛发检材, 还能大大缩短分析时间, 为公检法司研究人员研究毛发中毒 (药) 物及其代谢物提供一种新的研究思路和技术手段。

关键词: 单根毛发; 热解吸直接离子化; 毒 (药) 物分析



参考文献

- (1) Wada, M. Nakashima, K. *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, 385, 413–415.
- (2) Pragst, F. Balikova, M. A. *Clin. Chim. Acta* **2006**, 370, 17–49.
- (3) Wada, M. Ikeda, R. Kuroda, N. Nakashima, K. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, 397, 1039–1067.
- (4) Kraemer, T. Paul, L. *Anal. Bioanal. Chem.* **2007**, 388, 1415–1435.
- (5) Villain, M. Cirimele, V. Kintz, P. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2004**, 42, 1265–1272.
- (6) Vincenti, M. Salomone, A. Gerace, E. Pirro, V. *Bioanalysis* **2013**, 5, 1919–1938.
- (7) Miki, A. Katagi, M. Kamata, T. Zaitso, K. Tatsuno, M. Nakanishi, T. Tsuchihashi, H. Takubo, T. Suzuki, K. *J. Mass Spectrom.* **2011**, 46, 411–416.
- (8) Miki, A. Katagi, M. Shima, N. Kamata, H. Tatsuno, M. Nakanishi, T. Tsuchihashi, H. Takubo, T. Suzuki, K. *Forensic Toxicol.* **2011**, 29, 111–116.
- (9) Wiedfeld, C, Skopp, G, Musshoff, F. *Drug Test Anal.* **2021**, 13, 817– 832.
- (10) Kamata, T. Shima, N. Sasaki, K. Matsuta, S. Takei, S. Katagi, M. Miki, A. Zaitso, K. Nakanishi, T. Sato, T. Suzuki, K. *Anal. Chem.* **2015**, 87, 5476–5481.
- (11) Wilco F. Duvivier, Marc R. van Putten, Teris A. van Beek, and Michel W. F. Nielen *Anal. Chem.* **2016**, 88, 2489–2496.
- (12) Michael Poetzsch, Andrea E. Steuer, Andreas T. Roemmelt, Markus R. Baumgartner, Thomas Kraemer, *Anal. Chem.* **2014**, 86, 11758–11765.
- (13) Zhao, J. Yan, H. Shi, Y. Sheng, B. Xiang, P. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2021**, 32, 969–976.

新型血液兴奋剂 Voxelotor 的人肝微粒体代谢轮廓分析

梁雪琪¹, 田甜¹, 单圆鸿^{1,*}

1. 上海体育学院上海兴奋剂检测实验室

Voxelotor 作为一种可逆的血红蛋白共价聚合抑制剂, 于 2019 年获 FDA 批准用于镰刀性细胞贫血病的治疗。因其可增加人体细胞携氧能力从而提高运动员体能水平, 妨碍比赛公平, Voxelotor 被世界反兴奋剂机构 (World Anti-Doping Agency, WADA) 纳入 2023 年禁用清单。然而, Voxelotor 在人体中的代谢规律及尿液中的代谢轮廓研究尚不充分, 难以对其实施有效的反兴奋剂监控。鉴于该药物在国内并未批准上市, 并且涉及安全性和伦理限制, 致使体内代谢研究难以实施。肝脏作为药物体内代谢的重要器官, 富含参与药物代谢的细胞色素 P450 混合功能氧化酶系统, 因此, 以肝脏为基础的体外代谢模型受到代谢研究人员的广泛青睐, 其中肝微粒体体外孵育法因高效快速、代谢物数量多的优势被研究人员普遍采纳。本研究通过构建人肝微粒体 I 相和 II 相孵育模型, 结合 UHPLC-Orbitrap Exploris 480 高分辨质谱, 探究该物质在人肝微粒体中的代谢轮廓, 为建立 Voxelotor 及其代谢物的兴奋剂检测方法提供参考。实验设置 Voxelotor 加标组, 酶缺失和目标物缺失对照组, 以磷酸缓冲液模拟生理环境, 分别添加 I 相和 II 相代谢反应启动因子后, 37 °C 孵育 60 min, 经乙腈沉淀蛋白后上机分析。采用 C18-PFP 色谱柱进行分离, Full MS 结合 PRM 扫描模式进行数据采集。基于高分辨数据提供的精确质荷比及靶标二级质谱裂解规律分析, 除原型药物外, 共筛查出 7 种 Voxelotor 体外代谢产物, 其中 I 相代谢产物 5 种, 分析推测代谢途径为 3 种单羟基化 (+O)、1 种脱烷基化 (-C₃H₆)、1 种水解 (-C₇H₄O₂); II 相代谢产物 1 种, 分析推测为葡萄糖醛酸结合 (+C₆H₈O₆), 另一种代谢途径暂时未知 (代谢物 *m/z* 为 617.1903, 原型药物 *m/z* 为 338.1499), 该结果为体内代谢研究提供一定的参考。根据 7 种代谢产物的质谱绝对响应强度, 推测水解代谢物、葡萄糖醛酸结合代谢产物以及羟基化代谢物为其体外代谢的主要产物, 可能是检测血液兴奋剂 Voxelotor 的潜在重要目标物, 有望用于该禁用物质的兴奋剂检测工作, 促进兴奋剂检测能力的提升。

关键词: Voxelotor; 血液兴奋剂; 体外代谢; UHPLC-HRMS.

参考文献

1. R. M. Savic, M. L. Green, K. Jorga, M. Zager, C. B. Washington, *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.*, **2022**, 11, 687-697.
2. S. Rzeppa, S. C. Voss, D. Thieme and A. M. Keiler, *Drug Test Anal.*, **2023**.
3. P. Judák, S. Esposito, G. Coppeters, P. V. Eenoo, K. Deventer, *J Chromatogr B.*, **2021**, 15, 1173:1225.
4. WADA, Prohibited List., **2023**. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-05/2023list_en_final_9_september_2022.pdf.

Mass spectrometric characterization of the *in vitro* metabolic profile of a novel peptide doping BPC-157 with stable isotope labeling-based strategy and implementation of the drug in routine doping controls

Tian Tian¹, Jing Jing¹, Yuanyuan Li¹, Yang Wang¹, Xiaojun Deng¹, Yuanhong Shan^{1*}

1. Shanghai Anti-doping Laboratory, Shanghai University of Sport, 200000, China

ABSTRACT: Knowledge about the metabolic processes and the produced metabolites is an essential element in successful doping controls due to the effective design of analytical assays under consideration of optimal analytical targets. Although pharmacokinetic studies on healthy volunteers are valuable, they are often difficult considering safety reasons and ethical constraints. Hence, suitable *in vitro* models and efficient analytical strategies to investigate the metabolism of prohibited substances are in necessary. Here, an isotope labeling-based nontargeted analysis strategy combined with liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS) was developed for the *in vitro* metabolic profile of a novel doping peptide BPC-157 published in the 2022 Prohibited List. Using ¹³C/¹⁵N-labeled BPC-157, based on differences in the characteristic behaviors of the light and heavy isotopes on LC and MS, 7 metabolites plus the prototype drug were screened out in human liver microsomes incubation system and the main five were identified by synthetic standards. Furthermore, a sensitive and specific method for the screening and confirmation of BPC-157 and the main five metabolites in human urine sample was developed by LC-HRMS with LOD 0.01-0.1 ng/mL and LOI 0.03-0.7 ng/mL, which meets the testing requirements of World Anti-Doping Agency (WADA). Meanwhile, the method was validated for quantification analysis and showed good linearity (0.01~50 ng/mL with $R^2 > 0.995$), excellent accuracy and precision (RE% < 10% and RSD% < 5% at 1, 5 and 20 ng/mL), high recovery (>90%), and slight matrix effects (ion suppression effect: 21%~30%). This is the first systematic *in vitro* metabolic profile study for BPC-157 with human liver microsomes, and the first to establish a high sensitive and accurate method for this prohibited substance and its major metabolites. The isotope labeling method can be used as an effective tool for screening metabolites in doping control and the *in vitro* metabolic profile may provide insight into the change process of BPC-157 in organisms. The identified metabolites could serve as promising targets for the detection of BPC-157 misuse in future anti-doping applications.

KEY WORDS: Doping metabolism; Isotope labeling; BPC-157; LC-HRMS

REFERENCES

1. P. Judák, S. Esposito, G. Coppieters, P. V. Eenoo and K. Deventer, *J. Chromatogr. B.*, **2021**, 15:1225.
4. World Anti-Doping Agency (WADA), Prohibited List, **2022**. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2022list_final_en.pdf.
5. J. Breuer, A. Thomas, P. Delahaut, W. Schanzer, H. Geyer and M. Thevis, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2023**, 415: 669-681.

Yuanhong Shan*: shanyuanhong@sus.edu.cn, 15316092806.

Ambient Ionization Mass Spectrometry for Rapidly On-line

Detection of Biological Warfare Agents and its Simulants

Meng Chen¹, Cuiping Li^{1*}

1. State Key Laboratory of NBC Protection for Civilian, Beijing 102205, China

ABSTRACT: In the context of current international conflicts and localized terrorist operations, the threat of attack by unconventional warfare agents is ever-present. Among them, biological agents include both pathogenic microorganism and toxins deserve special attention because of their ease of production and dissemination. Fast, precise, and reliable analytical methods for screening and determination of targeted and unknown biological weapons are desired to evaluate the changing field site situations and potential bioterrorism threats. The rapid development of ambient ionization mass spectrometry (AIMS) renders good opportunities to on-site, on-line, real-time, and accurate analysis for trace emerging pathogenic microorganism and toxins with minimal or no sample pretreatment. In this review article, several exemplary applications of AIMS in biodefense for rapid biological weapons detection, identification have been overviewed and the further perspectives of AIMS in battlefield detection field have been discussed in the end.

KEY WORDS: Biological weapons; Ambient ionization mass spectrometry; Proteins; Microorganism; On-line

REFERENCES

1. N. Khardori, T. Kanchanapoom, *Clin. Microbiol. Newsl.*, **2005**,27:1-8.
2. H. J. Jansen, F.J. Breeveld, *Clin. Microbiol. Newsl.*, **2014**,20:488-496.
3. M. Oliveira, G. Mason-Buck, *Forensic Sci. Int.*, **2020**,314:110366.
4. A.R.K. Gollakota, S. Gautam, *Gondwana Res.*, **2021**,99:178-203.
5. A.A. Zasada, K. Formińska, *Lett. Appl. Microbiol.*, **2015**,60:409-413.

基于气相色谱-高分辨质谱法的化学战剂相关物非靶向筛查策略研究

尤巍¹, 陈佳¹, 刘勤¹, 刘玉龙¹, 徐斌^{1*}, 谢剑炜^{1*}

1. 军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京 100850

化学战剂 (Chemical warfare agents, CWAs) 是对人体具有毒害作用而具有作战使用价值的化学品, 曾多次被制成化学武器应用于军事战争和非军事恐怖活动中, 对化学战剂及相关物的快速准确筛查对实现化学武器的有效防控尤为重要。烷基磷酸酯类化合物作为神经性毒剂的重要前体与降解产物, 是化武核查与法证溯源的关键对象, 但因其结构多样、数量众多, 目前基于气相色谱-质谱联用 (GC-MS) 的靶向筛查方法已无法满足核查需求, 亟需建立合适的分析策略实现清单物的高通量筛查。

本研究基于烷基磷酸酯类化合物的核心骨架结构、共性官能团等关键指征, 采用“核心砌块”的拼接式微合成技术快速合成实体参考品 50 个, 通过气相色谱-静电场轨道阱高分辨质谱构建包含精确质量数、保留指数、特征碎片等信息在内的高分辨质谱数据库。在深入研究各类化合物质谱裂解规律基础上, 发现 6 种特定结构的碎片结构可作为“警示离子”快速筛查未知物母核结构。

该研究同时考察了不同离子源、不同反应气及流速条件下各化合物特征离子与分子离子碎片强度, 结果发现 EI 源条件下特征离子灵敏度高, 适合利用“警示离子”快速筛查未知物母核; CI 源 (异丁烷 0.6 mL/min) 条件下分子离子峰强度大, 适合利用精确分子质量、二级碎片等信息进一步解析结构, 最终构建了基于气相色谱-高分辨质谱的“双离子源”结合式非靶向筛查策略, 可实现烷基磷酸酯类化合物的快速筛查与结构确证。

关键词: 化学战剂; 烷基磷酸酯; 气相色谱-高分辨质谱

禁化武组织中央分析数据库及近年质谱数据特点分析

刘石磊^{1*}

1. 国民核生化灾害防护国家重点实验室, 北京, 102205

介绍了国际禁止化学武器组织 (Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons, OPCW) 用于化武相关化合物的实验室分析和现场分析的中央数据库 (OPCW Central Analytical Database, OCAD), 包括历史沿革、数据库组成、数据审核和升级程序, 重点对质谱数据的技术组成、谱图审核标准、数据的使用等进行了介绍, 对近年的化合物数据特点、高分辨质谱数据审核标准等进行了分析, 为化武履约分析、公共安全分析领域提供参考。

关键词: 禁止化学武器组织; 中央分析数据库; 质谱数据库; 质谱谱图标准; 高分辨质谱数据

参考文献

1. OPCW 程序文件 S/1686/2018, ROCEDURES FOR THE EVALUATION OF DATA TO BE INCLUDED IN THE OPCW CENTRAL ANALYTICAL DATABASE
2. 许大年, 刘石磊. 色谱-质谱自动处理与鉴定系统 AMDIS 简介[J]. 现代科学仪器, 2002, 6: 42-44.

第四部分

环境与食品

Online SPE LC-MS/MS 测定水中 95 种抗生素

王智聪^{1,*}, 吉建国

1. 安捷伦科技(上海)有限公司

抗生素被广泛应用于人类和动物疾病的预防与治疗,在畜牧业和水产养殖中也被作为促生长药物而广泛使用^[1]。抗生素残留及其引起的细菌耐药性问题已引起国际和国内社会的高度重视,已成为全球性环境与人体健康问题;中国必须立即采取行动,要合理使用抗生素和减少抗生素耐药性^[2-4]。在抗生素专项监测与评估中,虽然不同水域重点监测的抗生素类别可能有区别,各自有针对性的测试项目;但是,针对各地实情及具体分析任务,在抗生素筛查及常规预警监测中,需要尽可能的覆盖多数抗生素,并且统一分析检测方法,尽可能减小采样、储样、分析过程带来的误差,在数据评估中提高统计分析的准确性。

本方法使用在线固相萃取-液相色谱-串联四级杆质谱法 (online SPE LC-MS/MS),测定水中 95 种抗生素,包含 24 个磺胺类、19 个喹诺酮类、15 个四环素类、11 个大环内酯类、12 个头孢类、8 个青霉素类和 6 个其他类化合物。本方法采用在线固相萃取法,进样体积 1.8 mL,一个样品全流程分析小于 30 min;与离线固相萃取法或液液萃取法相比,样品前处理时间大大减少;另外,在线固相萃取法分析成本低,溶剂消耗也大大减少,如萃取使用的溶剂、各种溶剂瓶清洗使用的溶剂等;同时,也显著减少样品采集、运输、储存的成本等。在 1~500 ng/L 的线性范围内,各化合物根据实际情况进行调整,选择各自适当的线性范围,所有化合物的线性相关系数 R^2 均大于 0.99;所有化合物方法的测定下限 LOQ 都小于 6 ng/L,其中大部分化合物在 1 ng/L 的水平。

本方法具有如下特点:(1)一针进样测定 95 种中国高风险抗生素;(2)方法灵敏度高,检出限低至 1 ng/L;(3)自动化程度高,全程无人参与;(4)节省分析成本,绿色环保;(5)仪器配置灵活,一键切换在线固相萃取模式与直接进样模式。本方法可用于中国环境水域抗生素的大规模筛查和重点监测抗生素的常规预警分析。

关键词: Online SPE, LC-MS/MS, 抗生素

参考文献

12. 叶必雄, 张岚. 环境水体及饮用水中抗生素污染现状及健康影响分析. 环境与健康杂志. **2015**, 32(2): 173-178.
13. Zhang QQ, Ying GG, Pan CG, Liu YS, Zhao JL. *Environ. Sci. Technol.* **2015**, 49: 6772-6782.
14. Bu QW, Wang B, Huang J, Deng SB, Yu G. *J. Hazard. Mater.* **2013**, 262: 189-211.
15. Li Z, Li M, Zhang ZY, Li P, Zang YG, Liu X. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2020**, 199: 110668.

机器学习驱动的暴露组学研究环境内分泌干扰物与妊娠期之间关联

栾合密¹, 李九凤², 周艳秋², 方菁², 张文勇¹, 徐顺清³, 蔡宗苇^{2,*}

1. 医学院, 前沿与交叉科学研究院, 南方科技大学, 深圳, 中国
2. 环境与生物分析国家重点实验室, 化学系, 香港浸会大学, 香港, 中国
3. 公共卫生学院, 华中科技大学, 武汉, 中国

暴露组学旨在研究从妊娠开始贯穿整个生命的环境暴露因素及其累积, 研究对象不仅包括内部表观遗传、蛋白组、代谢组等暴露因素, 还包括了外部环境暴露, 以及生命内部环境与外部环境的相互作用等。内分泌干扰物是广泛存在的环境暴露来源, 越来越多的证据显示内分泌干扰物与孕妇不良妊娠过程相关。然而, 传统分析方法缺乏对内分泌干扰物-内分泌干扰物的相互作用效用的有效解析, 内分泌干扰物在孕妇体妊娠过程的作用影响被显著的低估了。内分泌干扰物的动态浓度和内源性激素之间的相互作用对胎龄和分娩时间的相互作用仍不清楚。为了描绘妊娠期间内分泌干扰物和内源性激素之间的动态规律, 我们采用液相色谱-串联质谱联用方法全面、无偏见、定量分析分析了 2317 名孕妇尿液中的 33 种内分泌干扰物和 14 种内源性激素, 并且利用内分泌干扰物和内源性激素的动态浓度信息建立了机器学习模型, 能够精准的预测孕妇在整个妊娠周期的孕龄 (AUROC > 0.9)。进一步通过递归特征消除选择内分泌干扰物和内源性激素的最佳组合可以预测性分娩时间 (两周和四周内分娩的时间, AUROC 为 0.82)。我们发现, 以往被认为弱效应的双酚类和邻苯二甲酸盐对孕周或分娩时间影响要强于部分内分泌激素的效应。本项目利用液相色谱-质谱联用技术精准、全面的分析妊娠相关的暴露物质时间动态规律, 并且基于机器学习的暴露组学方法能够发现对妊娠周期作用的重要性暴露因子, 有助于推动揭示环境暴露的内分泌干扰物对人体健康影响。

基于微波辅助提取和 IC-ICP-MS 联用技术大米中镉的生物可及性研究

陈倩¹, 陈剑娜¹, 付凤富^{1*}

¹福州大学化学学院食品安全分析与检测教育部重点实验室, 福州市大学城学园路 2 号, 350116

不同食品中金属元素存在的形态不同, 其毒性和生物可及性都不同。只有同时考虑食品中重金属元素的形态以及它们在不同食品基质下的生物可及性, 才能对食品中重金属元素的健康风险做出正确的评估。本研究以大米中的镉为研究对象, 探索研究大米中镉的存在形态特征和生物可及性, 以期正确评估大米中镉的健康风险效应提供理论依据和数据支撑。本研究的主要内容包括: 建立了大米样品中 Cd^{2+} 的微波辅助提取方法和 IC-ICP-MS 联用技术分析。所建立的微波辅助提取方法可以完全提取大米样品中的 Cd、提取率达到 95%, 且不改变其形态; 所建立的 IC-ICP-MS 联用分析方法可快速分析检测大米中的 Cd^{2+} 。利用所建立的 IC-ICP-MS 联用技术和 MALDI-TOF-MS 技术, 确认了大米中只存在无机镉 (Cd^{2+}) 一种镉形态。利用 IC-ICP-MS 联用技术结合体外模拟肠胃消化模型, 我们分析检测了 22 份不同产地的大米(籼稻)中 Cd^{2+} 的生物可及性, 发现大米经过模拟肠胃消化过程所释放出来的镉、其形态不会发生改变, 仍然为 Cd^{2+} 。22 份不同产地大米样品中 Cd^{2+} 的生物可及性随着大米基质的不同变化较大、在 18%至 100%之间变化、平均值为 50%、中位数为 47%。对照不同产地大米中总镉量和大米中蛋白质含量, 发现大米中 Cd^{2+} 的生物可及性和大米中总镉含量以及大米中蛋白质含量没有存在明显的相关关系。

关键词: 镉; 大米; 形态分析; 生物可及性.

参考文献

1. Worsfold P J. Chemical Speciation in the Environment[J]. *Analytica Chimica Acta*, 1996, 319(3): 393.
2. Elless M P, Blaylock M J, Huang J W. Plants as a natural source of concentrated mineral/nutritional supplements[J]. *Food Chemistry*, 2000, 71(2): 181-188

海产品中不同形态汞的精准分析研究

金鑫¹, 陈世龙¹, 付凤富^{1,*}

¹福州大学化学学院食品安全分析与检测教育部重点实验室, 福州市大学城学园路2号, 350108

汞的存在形态不同, 毒性也大不相同, 例如有机汞的毒性就远高于无机汞, 而有机汞中又以甲基汞的毒性最高^[1-3]。所以仅用总汞的含量来评估海产品中汞的健康风险是远远不够的, 需要进一步对海产品中汞的形态进行分析, 才能更加客观、科学的评价海产品中汞的健康风险。本研究利用微波辅助提取技术建立了适用于藻类和鱼类等不同海产品中不同形态汞化合物的提取方法, 并利用离子色谱-电感耦合等离子体质谱 (IC-ICP-MS) 联用技术建立了海产品中不同形态汞化合物的精准分析方法, 以期科学、准确的评估海产品中汞的健康风险提供技术支撑。所建立的微波辅助提取方法可以实现对藻类和鱼类海产品中各形态汞的完全提取且不改变其形态, 提取效率在90%以上。所建立的IC-ICP-MS分析方法使用阳离子保护柱为分析柱, 在300s内可以实现对 Hg^{2+} 、 CH_3Hg^+ 和 $\text{C}_2\text{H}_5\text{Hg}^+$ 的分离检测, 仪器检测限分别为0.10 ng/g、0.12 ng/g和0.18 ng/g。利用所建立的提取方法和分析方法, 成功实现对霞浦鳊鱼中各形态汞化合物的分离检测, 结果表明霞浦鳊鱼中含有 Hg^{2+} 和 CH_3Hg^+ 两种汞形态, Hg^{2+} 和 CH_3Hg^+ 的含量分别为0.026 $\mu\text{g/g}$ 干重和0.094 $\mu\text{g/g}$ 干重, Hg^{2+} 、 CH_3Hg^+ 和 $\text{C}_2\text{H}_5\text{Hg}^+$ 的加标回收率分别为94%、92%和95%, 3次测定的相对标准偏差 (RSD) 均小于3%。本方法的建立为更加科学、客观评估海产品中汞的健康风险效应提供了可靠的技术支撑。

关键词: IC-ICP-MS, 汞形态, 海产品, 微波辅助提取

参考文献

1. P. Lay and A. Levina. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 6704-6714.
2. R. E. O'Carroll, G. Masterton, N. Dougall, K. P. Ebmeier and G. M. Goodwin. *Br. J. Psychiatry.*, **1995**, 167, 95-98.
3. L.E. Davis, M. Kornfeld, H.S. Mooney, K.J. Fiedler, K. Y. Haaland, W. W. Orrison, E. Cernichiari, T.W. Clarkson. *Ann. Neurol.*, **2010**, 35, 680-688.

基于 IC-ICP-MS 联用技术分析检测煤炭型城市气溶胶中不同形态砷化合物的研究

孙颖¹, 付凤富^{1,*}

1. 福州大学化学学院食品安全分析与检测教育部重点实验室, 福建省福州市福州大学城学园路 2 号, 350108

基于 IC-ICP-MS 联用技术, 构建了煤炭型城市气溶胶中不同形态砷化合物的分离分析以及砷化合物来源分析。建立的 IC-ICP-MS 联用技术可实现气溶胶样品中各形态砷化合物的基线分离和准确测定。利用所建立的提取和检测方法对太原市 2018 年全年的气溶胶样品进行分析检测。结果表明, 太原市气溶胶样品中, 总砷含量在 8-140 $\mu\text{g/g}$ 之间; 其中可溶态砷含量在 5-115 $\mu\text{g/g}$ 之间。形态分析结果表明, 太原市气溶胶中砷化合物主要以无机形态存在, 其中以 As^{5+} 为主, 部分月份样品中 As^{3+} 含量低于检测限。测定了气溶胶样品中的其他重金属元素以及水溶性阴、阳离子含量, 并进行相关性分析。结果表明, 在 Hg 和 SO_2 浓度高的月份, As^{3+} 的浓度高, 说明气溶胶中存在的 As^{3+} 可能与煤炭燃烧有关。另一方面, Cl^- 浓度高的月份, 总砷和可溶态砷的浓度高, 说明砷的另一来源可能是矿物质和土壤颗粒。本文建立的砷形态分析方法及其来源分析有望为评估气溶胶中砷化合物的健康效应提供重要的数据支撑。

关键词: 气溶胶, 重金属, IC-ICP-MS, 砷, 形态分析

参考文献

1. Tziaras T, Pergantis S A, Stephanou E G, *Environmental Science and Technology*, **2015**, 49(19): 11640-11648.
2. Mao X, Hu X, Wang Y, Xia W, Zhao S, Wan YJ, *Environmental Science and Pollution Research*, **2020**, 27(17): 21654-21665.
3. Johnson D L, Braman R S, *J. Chem. Inf. Model.*, **1975**, 4(6): 333-338.
4. Sanchez de la Campa A M, Sanchez-Rodas D, Gonzalez Castanedo Y, *J. Hazard. Mater.*, **2015**, 291: 18-27.

纳米基材压印的高空间分辨质谱成像研究与应用

殷志斌^{1,*}, 晏石娟¹, 伍欣宙², 徐汉虹², 张文洋¹

1. 广东省农作物种质资源保存和利用重点实验室, 农业生物基因研究中心, 广东省农业科学院, 广东广州, 510640
2. 绿色农药全国重点实验室, 植物保护学院, 华南农业大学, 广东广州, 510642

传统的植物代谢组学旨在阐释特定条件下植物含有的代谢物种类和含量的全局特征。然而, 对植物组织中代谢物进行精准空间定位, 在阐明代谢物的合成、转运及调控机制方面具有重要意义。质谱成像 (MSI) 技术以其无需探针标记、非特异性检测、可一次分析同时获得多个代谢物分子的空间分布等优势, 为传统代谢组学分析提供了全新的可视化视角¹⁻²。其中, MSI 分析的关键在于样品制备³。虽然冷冻切片已成为动/植物组织 MSI 主流的前处理方法, 但对于表面具有蜡质层和厚度极薄的植物叶片和花瓣, 以及含水量多的果蔬来说, 难以直接采用冷冻切片进行制样。目前, 多种敞开式 MSI 技术的兴起, 如解吸电喷雾电离质谱成像 (DESI-MSI)⁴ 和激光溅射电喷雾电离质谱成像 (LA-ESI-MSI)⁵ 技术, 为植物 MSI 分析提供了一种新思路, 但仍受限于植物组织表面的起伏不平蜡质层保护、以及有限的空间分辨率 (~100 μm) 等难题。因此, 针对性地开发快速压印 MSI 技术, 填补现有研究手段中缺失的空间分布信息, 将推动 MSI 技术在植物和食品中的广泛应用。

为此, 我们开发了一系列纳米基底材料, 并基于此开发了压印质谱成像技术, 实现了糖类、生物碱类、黄酮类、核苷酸类、脂肪酸类和多肽类等多种小分子代谢物的高灵敏检测。相比于传统的 MALDI 技术, 该方法不仅大幅降低了背景干扰, 还表现出优越的分析性能和检测限。由于其表面独特的纳米级结构和组织印迹能力, 我们成功实现了长春花及叶片、银杏叶片、草莓果实、违禁品指纹中小分子代谢物和脂质的可视化成像, 为阐明植物和食品中代谢物的合成、积累和调控机理提供理论依据。此外, 民以食为天, 食以安为先。农药不仅在病虫害防治时进行施用, 在后期果蔬的成熟、贮藏和运输过程中也发挥重要作用。现有的快速检测方法常依赖于表面采样分析, 但很少有研究关注农残是否会进入果蔬内部和影响其迁移速率的可能因素。因此, 获得药物在果蔬体内的时空分布和迁移规律, 对促进食品安全具有重要意义。基于此, 我们进一步对农药在苹果、草莓、黄瓜等多种果蔬中的时空分布进行可视化压印成像, 揭示了农药的油水分分配系数和果蔬含水量会影响其向果蔬内部迁移的速率, 为农药科学使用和食品安全分析提供科学依据。

关键词: 质谱成像; 压印成像; 表面辅助激光解吸/电离; 复合纳米基材;

本研究得到国家自然科学基金、广东省科协青年科技人才培养计划和广州市青年科技人才托举工程项目资助。

参考文献

- [1] Ma, S.; Leng, Y.; Li, X.; Meng, Y.; Yin, Z.; Hang, W. *TRAC Trends Anal. Chem.* **2023**, *159*, 116902.
- [2] Yin, Z.; Huang, W.; Fernie, A.R.; Yan, S. *Trends Plant Sci.* **2023**, *28*, 250-251.
- [3] Dong, Y.; Li, B.; Aharoni, A. *Trends Plant Sci.* **2016**, *21*, 686-698.
- [4] Wu, L.; Qi, K.; Liu, C.; Hu, Y.; Xu, M.; Pan, Y. *Anal. Chem.* **2022**, *94*, 15108-15116.
- [5] Meng, Y.; Song, X.; Zare, R. N. *Anal. Chem.* **2022**, *94*, 10278-10282.

通讯作者: 殷志斌, E-mail: zbyin@agrogene.ac.cn

大气细颗粒物新危害组分筛选识别

邱兴华^{1,*}, 史咲頔¹, 程振¹

1. 北京大学环境科学与工程学院

大气细颗粒物即 PM_{2.5} 是危害公众健康的重要因素，而化学组成是影响 PM_{2.5} 健康危害的主要因素。识别 PM_{2.5} 危害组分尤其新组分是建立污染源和健康效应证据链的关键环节，这是对污染进行精细化控制以保护公众健康的关键。

PM_{2.5} 来源众多、尤其经历了复杂的大气化学转化，化学组成繁多，但超过 90% 组分的分子结构未知。针对 PM_{2.5} 基质复杂、浓度极低、尤其是未知物种的挑战，由吸电子官能团切入，开发以电子捕获负电离（ECNI）为核心的气相色谱-飞行时间质谱/串联质谱“全有机组分”表征技术，针对北京 PM_{2.5} 中典型的潜在危害组分进行系统的筛选识别和鉴定：①基于 ECNI 产生碘负离子的精确质量，识别出 41 种有机碘化物，鉴定出其中 37 种，由碘取代位特征揭示了颗粒相亲电取代二次反应的生成机制；②依据有机硝酸酯（ONs）的特征碎裂和重排规律，从全有机组分数据中识别出 78 种 ONs，发现其主要来源于烯烃等人为源 VOCs 前体物，硝酸酯基团取代位特征显示白天 OH 自由基引发的加成反应是主要生成机制，贡献约 70%；③由硝基多环芳烃（NPAHs）的吸电子-共轭特征切入，开发基于 ECNI 的串联质谱技术，实现超高通量且无需标样的同时定性和定量分析，从 PM_{2.5} 中识别出 1047 种 NPAHs，包括二硝基 PAHs、烷基 NPAHs、以及硝基芳香酮/醌/内酯等含氧 NPAHs 新物种，大气二次生成包括夜间生成的增长趋势值得进一步关注。

关键词：电子捕获负电离，质谱，大气细颗粒物，吸电子官能团，新组分。

小型质谱在农残检测中的应用及数据评价

曹进¹, 金绍明¹, 宁霄^{1,*}

1. 中国食品药品检定研究院

质谱小型化及便携性检测为快速检测提供了一种多组分、灵敏检测的技术途径。在目前的应用研究中, 采用了小型离子阱和中分辨飞行时间两种质量分析器, 对从市场上抽取的 300 余份食用农产品进行了多种农残的测定, 并利用实验室大型质谱进行了对标检验, 结果表明, 两种小型质谱数据队列匹配性达到 80% 以上, 小型质谱与大型质谱数据队列匹配性达到 60% 以上, 并且在除个别指标外, 阳性准确性的匹配指数可以达到 80% 以上。该结果为小型质谱在快速检测上提供了一定的依据, 并为后期的小型质谱现场检测要求提供了基础数据。

关键词: 小型质谱; 农药残留; 快速检测.

基于 IC-ICP-MS 研究评估不同鱼类/贝类中不同形态砷的生物可及性

林晨¹, 王绪盛¹, 付凤富^{1,*}

1. 福州大学化学学院和食品安全与生物分析教育部重点实验室;

海洋生物可以从海洋环境中摄入无机砷、并通过生物转化把毒性较强的无机砷转化为低毒性的有机砷^[1]。因此,海产品中通常都含有多种不同的砷形态。由于不同的海洋生物对砷的生物富集和生物转化能力不同,因此不同种类或个体的鱼类和贝类海产品中所含有的砷形态和浓度都大不相同^[2]。传统上,对于海产品源砷的内暴露水平和健康风险的评估都是基于海产品中总砷含量和假定海产品中的砷在肠胃消化过程中可以被完全释放(即生物可及性为100%)。这种评估方法过高估计了海产品源砷的内暴露水平和健康风险,因为海产品中的砷在肠胃消化过程中可能无法被完全释放、且不同形态砷化合物的毒性也大不相同^[3]。因此,为了更加客观、科学评估海产品源砷的内暴露水平和健康风险,必须考虑海产品中不同形态砷化合物的含量(而不是总砷含量)以及海产品中不同形态砷化合物的生物可及性。

在本研究中,我们利用 IC-ICP-MS 结合体外肠胃模拟模型详细研究了不同鱼类和贝/虾类海产品中砷的形态和浓度特征、以及不同鱼类和贝/虾类中各形态砷化合物的生物可及性。研究结果表明:(1)不同鱼类和贝/虾类中的部分三价无机砷(As^{3+})在肠胃消化过程中会被氧化形成五价无机砷(As^{5+}),因此很难单独评估 As^{3+} 和 As^{5+} 的生物可及性,更加合理的方法应该是评估无机砷(iAs, As^{3+} 和 As^{5+} 总和)的生物可及性;(2)虽然不同种类或个体的鱼类和贝/虾类海产品所含有的砷形态和浓度大不相同,但是不同种类或个体的鱼类和贝/虾类中 iAs 的生物可及性相似,平均为 92%。(3)砷甜菜碱(AsB)作为鱼类和贝/虾类体内主要砷形态,虽然不同种类或个体的鱼类和贝/虾类所含有的 AsB 浓度大不相同,但是不同种类或个体的鱼类和贝/虾类中 AsB 的生物可及性相似,平均为 87%。(4)比起鱼类海产品,贝类海产品中一甲基砷(MMA)和二甲基砷(DMA)的生物可及性更高。本研究结果为更加客观、科学评估海产品源砷的内暴露水平和健康风险提供了有价值的支撑。

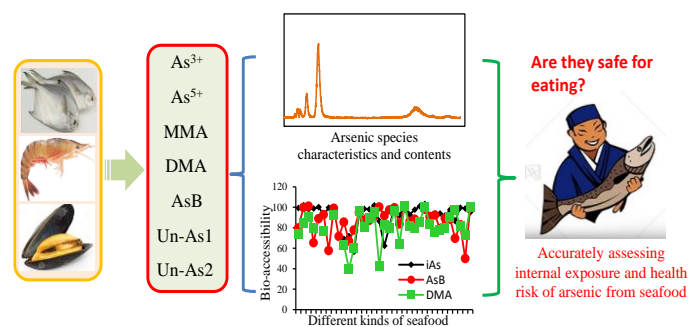


图 1: 研究的图解摘要

关键词: 海产品, 砷, 形态分析, 风险评估

参考文献

1. B. Wei, J. Yu, L. Yang, H. Li, Y. Chai, Y. Xia, K. Wu, J. Gao, Z. Guo, N. Cui, *Environ. Geochem. Health*, **2017**, 39, 89-98.
2. Z. Ma, L. Lin, M. Wu, H. Yu, T. Shang, T. Zhang, M. Zhao, *Aquaculture*, **2018**, 497, 49-55.
3. J. Moreda-Piñeiro, E. Alonso-Rodríguez, V. Romarís-Hortas, A. Moreda-Piñeiro, P. López-Mahía, S. Muniategui-Lorenzo, D. Prada-Rodríguez, P. Bermejo-Barrera, *Food Chem.*, **2012**, 130, 552-560.

重金属危废资源化处置的晶相调控原理与技术

林璋^{1,*}

1. 中南大学

减量、减容、降险是当前重金属危废处置的根本出路。本报告介绍了引起资源化处置难题的三类典型重金属危废中重金属赋存关键晶相的精准辨析研究及共存晶相定向转化分离重金属的基本原理，并结合实际体系致力于解决污染控制工程中的科学问题，最终有效实现了多类典型危废中重金属的深度释放与分离回用。报告主要包括 1) 针对吸附掺杂型危废，探究了含重金属污泥晶相选择性生长分离重金属原理并形成相关技术，突破了吸附夹杂型重金属危废资源化处置难题；2) 针对固溶包裹型危废，探究了含重金属熔炼渣气氛强化解离原理并形成相关技术，实现了固溶包裹型重金属危废多金属资源化回收；3) 针对含重金属低值残渣，探究了含重金属低值残渣仿天然矿物重构固化重金属原理并形成相关技术，突破了易相变释放重金属危废低增容深度稳定难题。相关技术在多所大型危废处置企业、冶炼生产企业建立工程示范应用。

脂肪酸的深度结构解析及异构体定性定量分析

赵婧¹, 房梦璇^{1, 2}, 瑕瑜^{1,*}

1. 清华大学化学系, 北京 100084, 中国;

2. 墨尔本大学化学学院, 墨尔本 VIC 3010, 澳大利亚;

脂肪酸是哺乳动物生理活动的常见代谢物, 超过一半的脂肪酸含有不饱和碳链。不饱和脂肪酸的合成与去饱和酶 SCD 家族及 FADS 家族相关, 研究人员近年来发现其含量和分布与癌症、免疫疾病等有潜在联系。因此, 对碳碳双键位置的准确鉴定和对脂肪酸位置异构体的定量分析具有重要意义。采用丙酮作为 Paternò-Büchi (PB) 试剂, 可利用在线光反应对碳碳双键进行特异性修饰, 从而在串联质谱 (MS/MS) 中生成相应的诊断离子, 经济兼容^[1]。但是, 将其应用于脂肪酸分析时, 丙酮 PB-MS/MS 存在包括多种化学干扰、碎裂效率低、电离响应弱等一些问题, 且不适用于对饱和脂肪酸的定量分析^[2]。因此需要优化设计电荷标记 PB 试剂^[3,4], 并发展适用于饱和及不饱和脂肪酸的定性定量分析流程。

在此工作中, 我们首先测试了一系列含吡啶环的羰基化合物, 探究其作为电荷标记 PB 试剂针对碳碳双键的衍生化效率和碎裂模式, 结合液相色谱串联质谱平台, 建立了针对脂肪酸碳碳双键位置异构体定性定量的分析流程。研究发现, 使用 2-乙酰吡啶 (2-acpy) 作为电荷标记 PB 试剂, 可以明显提高检测灵敏度, 实现对单不饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸以及共轭脂肪酸低于纳摩尔每升 (nM) 的检测限, 并对双键位置异构体含量进行相对定量。同时, 使用 AMPP 试剂修饰脂肪酸羧基端, 提高电离响应的同时可以利用特征碎片 m/z 183, 实现饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸在脂肪酸链层面上的相对定量^[5]。我们将该工作流程应用于复杂样品分析, 测定了牦牛奶粉中游离的共轭亚油酸含量, 包括 FA 18:2 (n-7, n-9) 和 FA 18:2 (n-6, n-8); 也实现了对人血浆中的共计 8 种饱和脂肪酸和 37 种不饱和脂肪酸定性和定量分析。初步的小样本 (N = 6) 实验发现糖尿病病人血浆中 FA 18:1 和 FA 16:1 的 n-10 双键异构体含量相比正常人有所上升。上述结构表明该方法具有广泛应用于脂质组学研究的潜力, 可用于挖掘未知的疾病标记物。

关键词: 串联质谱, 脂质组学, 糖尿病.

参考文献

1. W. Zhang, D. Zhang, Q. Chen, J. Wu, Z. Ouyang, and Y. Xia, *Nat. Commun.* **2019**, 10, 79.
2. X. Ma, X. Zhao, J. Li, W. Zhang, J.-X. Cheng, Z. Ouyang, and Y. Xia, *Anal. Chem.* **2016**, 88, 8931-8935.
3. P. Esch, and S. Heiles, *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*, **2018**, 29, 1971-1980.
4. X. Xie, J. Zhao, M. Lin, J.-L. Zhang, and Y. Xia, *Anal. Chem.* **2020**, 92, 8487-8496.
5. M. Wang, R. H. Han, and X. Han, *Anal. Chem.*, **2013**, 85, 9312-9320.

高分辨质谱直接分析方法探究室内空气中人为源新型污染物

李雪^{1*}, 曾嘉发^{1,2}, 许昕¹, Sasho Gligorovski³, Majda Mekic^{3,4}, 刘江平^{3,4}, Gwendal Loise³, 王康毅¹, 周振¹

- 暨南大学质谱仪器与大气环境研究所, 广州, 510632;
- Department of Biomedical Engineering, Basel University, Allschwil, 4123;
- 中国科学院广州地球化学研究所, 广州, 510640;
- 中国科学院大学, 北京, 10069

人一生约 90%时间在室内度过, 室内空气污染对人体健康影响甚大。我们采用高分辨直接质谱分析新方法获得实时监测数据, 首次报道了因室内人类活动(如烹饪)或存在(如皮肤油脂、呼气中 VOCs 和颗粒物)产生的数百种新型一次污染物以及一次污染物通过室内化学反应(如 O_3 、 $\bullet OH$)生成的羰基、亚胺类等健康风险更大的二次产物^[1,2,3], 并通过化学反应机理阐释了二次产物的形成机制^[1,2]。

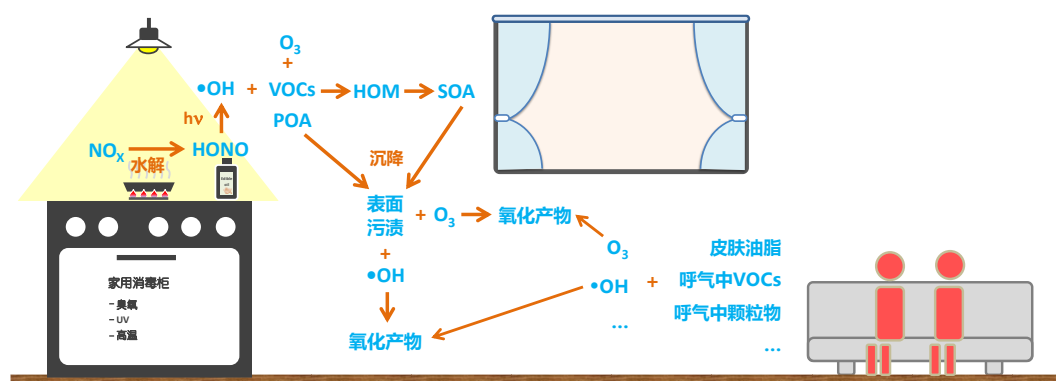


图 1 室内空气中由于人类活动或存在产生的一次和二次污染物。

关键词: 室内空气, 臭氧, 人为源, 新型污染物, 直接高分辨质谱分析

参考文献

- Zeng JF, Yu ZJ, Mekic M, Liu JP, Li S, Loisel G, Gao W, Gandolfo A, Zhou Z, Wang XM, Herrmann H, Gligorovski S, Li X. Evolution of Indoor Cooking Emissions Captured by Using Secondary Electrospray Ionization High-Resolution Mass Spectrometry, *Environ. Sci. Tech. Lett.*, **2020**, 7:76–81.
- Zeng JF, Mekic M, Xu X, Loisel G, Zhou Z, Gligorovski S, Li X. A Novel Insight into the Ozone–Skin Lipid Oxidation Products Observed by Secondary Electrospray Ionization High-Resolution Mass Spectrometry, *Environ. Sci. Tech.*, **2020**, 54:13478–13487.
- Chen X, Zhang KD, Yin ZH, Fang ML, Pu WD, Liu ZN, Li L, Sinues P, Dallmann R, Zhou Z, Li X. Online Real-Time Monitoring of Exhaled Breath Particles Reveals Unnoticed Transport of Nonvolatile Drugs from Blood to Breath, *Anal. Chem.*, **2021**, 93:5005–5008.

基于质谱技术的复杂水污染场景认知与深度水处理方法创新

汪舒¹, 潘丙才^{1,*}

1. 南京大学环境学院, 南京, 210023

深度水处理是实现水资源回用、保障受纳水体水质安全、推进生态文明建设的重大国家需求。总体来说, 由于水中基质组成复杂, 目标污染物浓度低、形态多样, 相关总量性控制指标难以有效支撑深度水处理技术创新。质谱技术是复杂水污染场景认知的重要工具, 根据深度水处理的实际场景需求, 发展基于质谱技术的污染物形态分析方法, 对于指导深度水处理方法创新具有基础性意义。

电子电镀等工业废水深度处理过程中重金属往往以络合态存在, 赋存形态复杂, 传统氧化破络技术选择性较差、药剂消耗量大。我们发展了高效液相色谱(HPLC)-电感耦合等离子体质谱联用与 HPLC-高分辨质谱(HRMS)联用等分析方法, 建立了化学镀镍废水中 Ni 的形态分析方法, 继而提出了污染物形态适配的的臭氧自催化破络技术, 发展了“臭氧氧化破络-纳米复合材料选择性吸附”组合工艺, 实现了化学镀镍废水生化尾水的深度处理¹。

磷是水体富营养化的关键因子, 深度除磷对于水体富营养化控制具有重要意义。传统水处理技术重点关注正磷酸盐等无机磷的去除, 而对于有机磷的形态认知与处理技术十分匮乏。总体来说, 有机磷酸和有机磷酸酯是水中有机磷的主要存在形式。我们开发了基于离子交换-固相萃取-甲基化衍生的 HPLC-MS/MS 高灵敏分析方法, 成功实现了水中六种常见有机磷酸的分离检测², 进而探究了印染废水处理全流程体系中的有机磷酸赋存与转化规律³。此外, 我们建立了基于 HRMS 和特征碎片筛查的有机磷酸酯非靶向分析策略, 对中国 25 个省市的市政污水进行了可疑和非靶向筛查, 鉴定出多种新型有机磷酸酯, 并探究了有机磷酸酯在中国市政污水中的赋存和去除规律。在深入认知有机磷形态的基础上, 我们进一步发展了基于 Fe(III)/UV/共沉淀高效去除有机磷酸络合物⁴和 Cu(II)/H₂O₂ 选择性降解有机磷酸的高级氧化方法, 以及基于纳米复合材料的有机磷酸高效选择性吸附方法, 为实现水中磷的深度处理提供了关键技术支持。

关键词: 深度水处理; 真实场景认知; 质谱技术; 重金属; 磷

参考文献

1. C. Shan, B. Yang, B. Xin, D. Wang, P. Huang, Z. Chen, Z. Wei, M. Hua*, W. Zhang, D. D. Dionysiou and B. Pan, *Water Res.*, **2020**, 115211.
2. S. Wang, S. Sun, C. Shan and B. Pan*, *Water Res.*, **2019**, 161, 78-88.
3. S. Wang, B. Zhang, C. Shan, X. Yan, H. Chen and B. Pan*, *Water Res.*, **2021**, 184, 116173.
4. S. Sun, S. Wang, Y. Ye and B. Pan*, *Water Res.*, **2019**, 153, 21-28.

环境污染物干扰生物小分子代谢的毒理效应及机制

万祎^{1,*}

1. 北京大学

有毒有害环境污染物能在低浓度下能影响生物的正常生理功能并产生多种毒理效应。生物代谢小分子处于生物功能调控的末端，适用于指示环境生物长期累积暴露的生态毒理效应。本研究针对环境污染物和生物代谢小分子的相互作用和毒性效应开展研究，首先开发了建立了环境污染物和生物内源代谢小分子的高通量扫描鉴定方法，可视化解析了内源小分子的关键代谢通路，可以快速识别出污染物暴露影响的代谢分子；还发现了酚类污染物普遍存在成醚代谢途径，并能经由该途径和内源代谢分子相互作用，干扰内源代谢分子的稳态平衡，产生毒性效应；进一步通过内外源分子的高灵敏扫描分析，发现一系列污染物影响的重要代谢分子，通过代谢表型的分析结合基因组分析，识别了污染物干扰代谢紊乱的毒理机制。

气液界面增强的光化学蒸气发生

余莹^{1,2}, 陈瀚蛟³, 高英^{1,2*}

¹ 地质灾害防治与地质环境保护国家重点实验室, 四川 成都 610059; ² 成都理工大学地球科学学院, 四川 成都 610059; ³ 四川大学分析测试中心, 四川 成都 610064

摘要 由于气-液界面固有的不对称环境使该区域与均相体系之间具有不同的物理和化学性, 可使该区域的化学反应和传质过程增强。近年来的研究表明界面光化学是全球范围内挥发性有机化合物的主要非生物来源, 其排放量与海洋生物相关的生物过程相当。因此, 关于微界面过程的研究是目前相关领域的热点和重点问题。然而, 关于重金属污染物的界面光化学蒸气发生 (PVG) 还未见相关的报道, 界面效应在其中的作用机制是未知的。

研究发现在 PVG 体系中引入气-液界面会带来增强和(或)抑制效应, 其程度强烈依赖于所应用的 PVG 条件, 元素和 PVG 的中间体/产物的性质。通过 EPR 首次检测到含有气液界面的 PVG 体系中有更多的自由基生成(图 1.4)。气液界面的存在和由此带来的温度的提升促进了元素的 PVG 反应和传质过程。此外, 还考察了混合酸体系中过渡金属辅助元素 PVG 的界面效应, 首次发现了多维协同增强作用过程。利用气-液界面增强 PVG 体系作为 ICP MS 的进样技术, 与之前的文献报道相比包括 As、Sn、Os、和 Sb 等 13 种元素信号响应提高了 1.1 至 7.3 倍, 光化学反应体系的稳定性也有很好的改善 (Sn 的精密度从 8.6% 降至 3.0%)。预期会有更多关于元素界面增强的光化学反应报道。相关研究 (特别是多维协同增强机制的发现) 有助于认识自然界中元素的气-液界面光化学还原/氧化过程和元素界面间的迁移、转化过程, 也为系统研究光化学反应过程中的同位素分馏机制提供科学证据。

关键词 气液界面, 光化学蒸气发生, 自由基, 电感耦合等离子体质谱。

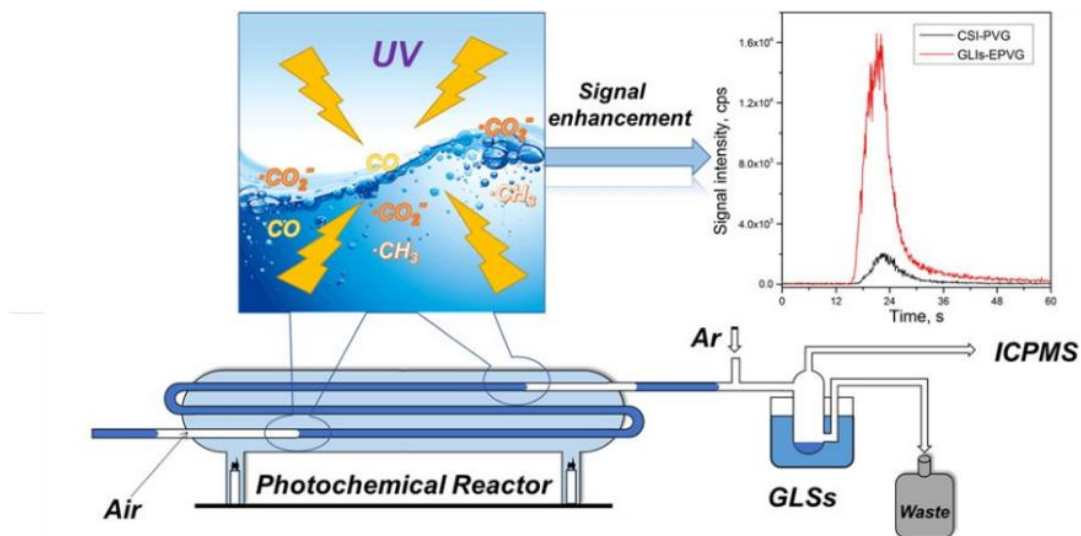


Figure 1. Schematic diagram of the proposed system.

参考文献:

1. X.M. Guo; R.E. Sturgeon; Z. Mester; G.J. Gardner. *Anal. Chem.*, **2004**, 76, 2401-2405.
2. R.E. Sturgeon. *J. Anal. At. Spectrom.*, **2017**, 32, 2319-2340.
3. Y. Gao, M. Xu, R.E. Sturgeon, Z. Mester, Z. Shi, R. Galea, P. Saull, L. Yang. *Anal. Chem.*, **2015**, 87, 4495-4502.

面向环境污染物分析和毒理研究的质谱新技术

栾天罡^{1,*}, 邓洁薇², 梁晓萍², 杨运云³

1. 中山大学生命科学学院, 广州, 510275;
2. 广东工业大学生物医药学院, 广州, 510006;
3. 广东省科学院测试分析研究所, 广州, 510070

步入 21 世纪, 环境分析科学研究的一项重要任务就是如何从更痕量更微观的层面上获取更多更真实的环境污染物信息, 复杂环境和生物介质中痕量污染物的原位分析, 尤其是微尺度原位分析也就成为了环境分析科学领域研究的一个重要方向, 其对于研究和评价污染物的分布特征、致毒机理和生态毒理效应等方面均具有重要的意义^[1-3]。研究团队以分析技术作为切入点, 设计合成了对多种有机污染物具有选择性富集能力的新型材料并应用于研制微尺度固相微萃取 (SPME) 探针, 开发了探针原位电离质谱微尺度分析方法, 以解决微尺度层面痕量污染物及代谢物的原位分析和准确定量的技术难题。在此基础上, 开发微尺度生物组学新方法, 阐明污染物暴露与生物健康的相关性。为了进一步研究污染物的毒理效应, 课题组还开发了基于液滴萃取表面分析质谱 (LESA-MS) 和基质辅助激光解吸电离质谱 (MALDI-MS) 的生物成像方法, 通过获取生物组织样本连续切片的质谱图像, 并利用数据专业处理软件将其进行叠加, 构建了多种分析物在目标器官或整体动物中的三维空间分布图像, 提供了更为真实全面的生物体内目标物三维空间分布信息, 为研究和评价环境污染物的生物毒性和健康风险提供新的方法学基础。

关键词: 质谱; 微尺度; 固相微萃取; 环境污染物; 三维成像.

参考文献 (5 篇以内)

1. Stephen M. Rappaport, Martyn T. Smith, *Science*, **2010**, 330, 460.
2. J. Qiu, T. Zhang, F. Zhu, G. Ouyang, *J. Hazard. Mater.*, **2020**, 399, 123013.
3. J. Deng, Y. Yang, Y. Liu, L. Fang, L. Lin, T. Luan, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 4592-4599.

新型共价有机框架材料用于水中全氟及多氟化合物的分析与去除

邓洁薇¹, 何财¹, 杨运云², 栾天罡^{1, 3*}

1. 广东工业大学生物医药学院, 广州, 510006;
2. 广东省科学院测试分析研究所, 广州, 510070
3. 中山大学生命科学学院, 广州, 510275;

作为一种新型的晶形多孔材料, 共价有机框架 (COFs) 是通过各种构筑单元以共价键连接而成^[1], 因具有多孔性质和界面特性, 在吸附、分离和纯化等领域发挥着重要作用。COFs 具有比表面积大、孔隙结构丰富、化学性质稳定、易功能化和结构多样可调等优点, 在环境化学领域受到广泛关注^[2-3]。本研究针对全氟及多氟化合物 (PFASs), 设计合成了一种壳聚糖包覆氟官能化共价有机骨架 (chitosan/F-COF), 并将其作为一种高效的吸附剂, 用于环境水中高氟和多氟烷基物质 (PFASs) 的去除。室温下通过席夫碱反应制备了结晶性好、孔道规整的 chitosan/F-COF, 然后通过交联聚合反应将壳聚糖包覆在共价有机框架材料表面。研究了 chitosan/F-COF 对全氟辛烷磺酸 (PFOS)、全氟辛酸 (PFOA) 和全氟 (2-甲基-3-氧代己酸) 酸铵 (GenX) 等典型 PFASs 及其替代物的吸附性能。结果表明, chitosan/F-COF 具有良好的亲水性和表面润湿性, 通过通道尺寸选择、氟-氟相互作用、静电相互作用和氢键相互作用, 对 PFASs 在环境基质上表现出极为理想的吸附性能, 最大吸附量 Q_{\max} 为 4~5 g/g。此外, chitosan/F-COF 具有良好的耐溶剂性、热稳定性和可重复利用性。研究结果表明, chitosan/F-COF 材料在污染物去除和环境修复方面具有广阔的应用前景。

关键词: 共价有机框架; 壳聚糖; 氟功能化; 全氟及多氟化合物; 污染物去除.

参考文献 (5 篇以内)

1. H. Wang, H. Wang, Z. Wang, L. Tang, G. Zeng, P. Xu, M. Chen, T. Xiong, C. Zhou, X. Li, D. Huang, Y. Zhu, Z. Wang, J. Tang, *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, 49, 4135-4165.
2. Y. J. Hou, J. Deng, K. He, C. Chen, Y. Yang, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 10213-10217.
3. W. Ji, L. Xiao, Y. Ling, C. Ching, M. Matsumoto, R. P. Bisbey, D. E. Helbling, W. R. Dichtel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 12677-12681.

氨基功能化 sp^2 碳共轭 COF 在全氟化合物检测中的应用

宋鑫¹, 纪文华^{1,*}

1. 齐鲁工业大学 (山东省科学院), 山东省分析测试中心, 药学院, 济南, 250014

全氟化合物 (PFASs) 作为一类持久性有机污染物, 因其对环境和人类健康的潜在威胁而引起较多关注¹。然而, 食品中全氟化合物的检测仍然面临很大的技术难题。本文中, 我们以对苯二甲醛、(苯-1,3,5-三酰基)三乙腈为单体, 通过 Knoevenagel 反应合成氰基功能化共价有机框架 (COF-CN), 然后用 LiAlH_4 还原 COF-CN 得到氨基功能化 COF (COF-NH₂)²。采用 SEM、IR、PXRD、BET 等技术对材料的结构和形貌进行了详细表征。通过等温吸附、动态吸附实验, 以及相关理论计算发现, 相比非氨基功能化 COF 材料, COF-NH₂ 对 PFASs 具有更强的吸附能力³。基于此, 我们将其应用于固相微萃取 (SPME) 涂层, 在优化萃取时间、样品 pH、样品盐浓度、脱附溶剂以及脱附时间等 SPME 条件之后, 结合高效液相色谱/质谱联用技术实现了鱼类食品中全氟化合物的检测 (图 1)。在最优实验条件下, 该方法的线性范围宽、检出限低并且具有良好的精密度与再现性, 成功实现了不同海鱼中八种 PFASs 的定量分析。

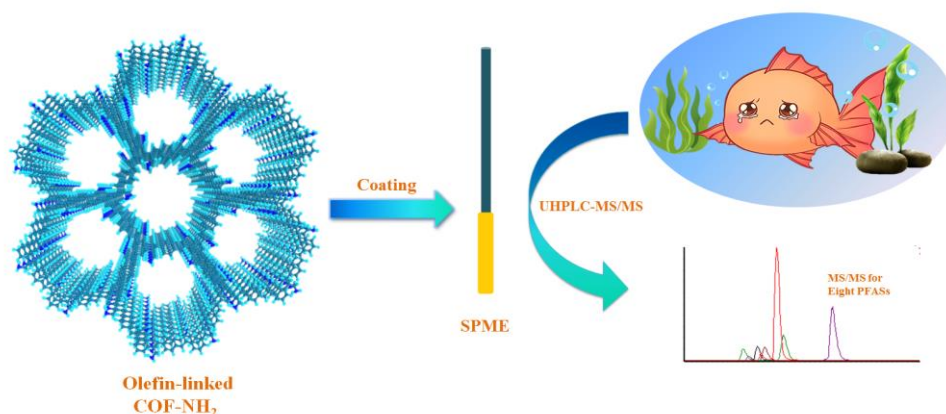


图 1 COF-NH₂ 用于固相微萃取 PFASs

关键词: 共价有机框架; 氨基功能化; 全氟化合物; 固相微萃取

参考文献

1. C. Dassuncao, X. Hu, F. Nielsen, P. Weihe, P. Grandjean and E. Sunderland, *Environ. Sci. Technol.*, **2018**, 52, 3738-3747.
2. X. Guan, H. Li, Y. Ma, M. Xue, Q. Fang, Y. Yan, V. Valtchev and S. Qiu, *Nat. Chem.*, **2019**, 11, 587-594.
3. W. Ji, L. Xiao, Y. Ling, C. Ching, M. Matsumoto, R. Bisbey, D. Helbling and W. Dichtel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 12677-12681.

基于 MOFs 材料对水中多种农药残留高灵敏检测

李先江^{1,*},

1. 食品安全实验室, 中国计量科学研究院, 北京, 100029

金属有机骨架材料 (MOFs), 是一类新兴的有机无机杂化的多孔材料, 具有孔隙度高, 比表面积大, 孔道结构规整, 孔道表面可修饰, 空间结构多样, 化学和热稳定性高等优点。其超大的比表面积是 MOFs 材料的天然优势, 因此它们是一类非常有应用前景的样品前处理材料。本文采用分散固相萃取方法, 将 MIL-101 用于饮用水中三嗪类农药的高效富集, 并结合 DART-MS 进行快速分析。经过系统的条件优化, 建立了对水中 5 种三嗪类农药的快速检测方法。萃取富集倍数大于 100, 检出限达到 0.1-0.2 ng/mL。本文还将 MIL-101-NH₂ 材料用于应用水中双酰胺类农药的高效富集, 并结合 LC-MS 方法进行准备定量。经过系统的条件优化, 建立了对水中 5 种双酰胺类农药的高灵敏检测方法, 检出限达到 0.01-0.03 ng/mL。我们还将建立的方法用于北京地区饮用水源分析, 有阳性样品检出。

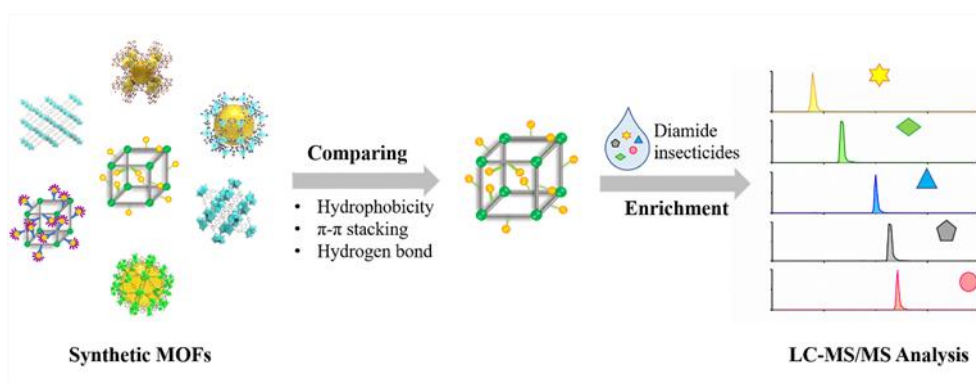


图1 方法示意图

关键词: 金属有机骨架材料, 三嗪类农药, 双酰胺类农药, 固相萃取

基金 本项目受到国家自然科学基金资助 (项目号 22004004)。

参考文献:

1. Li, X.; Xing, J.; Chang, C.; Wang, X.; Bai, Y.; Yan, X.; Liu, H. *J. Sep. Sci.* **2014**, 37 (12), 1489-1495.
2. Li, X.; Ma, W.; Li, H.; Bai, Y.; Liu, H., *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 397, 1-13.
3. Ma, W.; Li, X.; Bai, Y.; Liu, H., *Trends Anal. Chem.* **2018**, 109, 154-162.

固相微萃取与高分辨质谱联用快速筛查水样中的多溴联苯醚

梁瑀晨¹, 韩晔华^{1,*}

1. 中国石油大学(北京), 重质油国家重点实验室, 北京, 102249

多溴联苯醚(Polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)是环境中一类重要的新型有机污染物, 由于具有良好的阻燃性能, 广泛应用于纺织材料、电子设备、建筑和塑料材料等领域^[1]。作为一种添加型溴代阻燃剂, PBDEs与基体没有化学键连接, 很容易进入环境带来危害。此外, PBDEs进入生物体后容易富集, 具有潜在的致癌性和致畸性, 对人类健康造成了一定的威胁^[2]。由于PBDEs的水溶性低, 在多数地区环境中浓度较低, 而且环境样品通常基体复杂、成分多样, 因此通过仪器分析之前需要选择合适的前处理技术提取和富集环境样品中的PBDEs, 降低基质效应, 提高检测的灵敏度和准确度。常用的样品前处理技术有液液萃取和固相萃取, 液液萃取需要消耗大量有机溶剂, 固相萃取虽然能够减少有机溶剂的消耗, 但是萃取流程耗时较长, 且需要的样品量较多。为了克服传统前处理方法存在的不足, 本研究采用固相微萃取(Solid phase microextraction, SPME)富集水样中的PBDEs, 无需溶剂, 将萃取、浓缩、样品导入融为一体, 是一种环境友好、简单、快速的前处理方法。PBDEs经SPME装置萃取后, 将SPME装置与静电场轨道阱高分辨质谱(Orbitrap Fusion MS)联用分析PBDEs, 在满足对PBDEs精准定性的基础上缩短分析时间, 有助于大面积环境样品的普查分析。

本研究通过优化SPME过程的萃取时间、萃取温度和搅拌强度, 以及Orbitrap Fusion MS的仪器分析条件, 使多数PBDEs的萃取效率和解吸效率均在50%以上, 进一步建立SPME-Orbitrap Fusion MS分析PBDEs的工作曲线, 实现样品中目标物的定量分析, 并根据精密度和回收率评估了方法的稳定性和可靠性, 图1为SPME与Orbitrap Fusion MS联用分析8种PBDEs的全扫描谱图, 根据谱图结果可以很好地识别8种PBDEs。

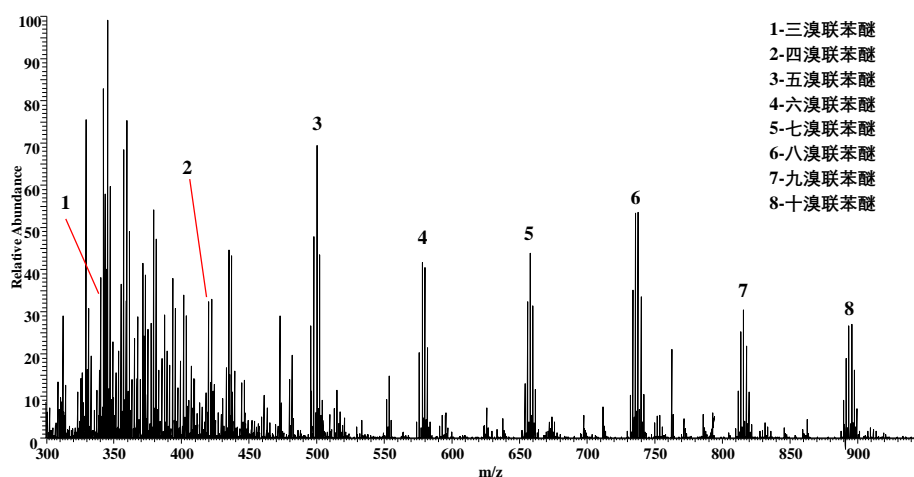


图1 SPME-Orbitrap Fusion MS 分析 PBDEs 的全扫描谱图

关键词: 多溴联苯醚, 固相微萃取, 高分辨质谱, 快速筛查

感谢国家自然科学基金面上项目(编号: 21874153), 对本课题的支持。

参考文献

1. Portoles T, Sales C, Gomara B, et al. *Anal. Chem.*, **2015**, 87 (19), 9892-9899.
2. Smielowska M, Zabiegała B. *Trends Anal. Chem.*, **2020**, 132.

Email: hanyehua@cup.edu.cn

大气中碱性气体污染物在线检测质谱技术研究

董丰硕¹, 李杭², 刘兵¹, 刘瑞东¹, 侯可勇^{1*}

1. 山东大学, 环境研究院, 青岛, 山东;
2. 中国科学院大连化学物理研究所, 大连, 辽宁

氨 (NH₃) 以及有机胺在大气化学中起着重要作用, 是大气中的主要碱性气体, 它可以影响大气气溶胶的酸度, 进而改变气溶胶颗粒的化学成分、反应性、吸湿性和光学性质¹⁻³。检测大气中碱性气体的浓度水平对于研究气溶胶的成核和新粒子的形成具有重要意义。目前, 使用放射源试剂离子源和湿度对灵敏度和稳定性的干扰是化学电离质谱仪 (CIMS) 在分析大气碱性气体中面临的两大问题。

本工作采用真空紫外 (VUV) Kr 灯代替放射源⁴, 发展了一种试剂分子辅助大气压光电离源, 在常压下首先利用 VUV 灯对丙酮进行电离, 得到质子化的丙酮试剂离子, 试剂离子电离氨和有机胺。电离源设计为分离式三区结构, 即使是 90% 的高湿样品, 也能以亚 ppbv 的灵敏度直接进样分析。针对碱性气体定量分析不稳定这一难题, 设计了信号归一化处理办法, 采用这种新方法, 仪器的定量相对标准偏差 (RSD) 从 17.5% 降低到 9.1%, 定量的线性系数从 0.8340 提高到 0.9856。仪器的湿度校正参数是根据不同的湿度计算得到的, 将不同湿度下得到的氨浓度用这些校正参数换算成零湿度条件下的氨浓度, 这种方法将不同仪器之间的湿度差异归一化到零湿度, 利于进行不同仪器之间比对试验。单个气体样品的分析时间仅为 60 s, 检测限 (LOD) 为 8.59 pptv (信噪比 S/N=3)。2021 年 1 月在青岛沿海岸使用这种新设计的 CIMS 进行的环境大气测量, 氨的浓度范围为 1 - 130 ppbv。

针对海水中的有机胺, 设计了鼓泡法动态吹扫-释放装置, 利用上述的发展了一种试剂分子辅助大气压光电离源和三区差分装置, 有效减小湿度对光电离的影响, 提高了大气压光电离的电离效率。系统在 2 min 时间内, 仅消耗 2 mL 海水样品的条件下定量限低至 59 ng L⁻¹。该方法成功应用于海水中三甲胺的检测。

关键词: 真空紫外光软电离, 在线质谱, 有机胺, 氨气

参考文献

1. L. Katrianne, D. Lubna, B. Federico, X. Mao, W. Robert, *Sci. Adv.*, 2018, 4, eaau5363.
2. Wu, Y., Gu, B., Erisman, J.W., Reis, S., Fang, Y., Lu, X et al., *Environ. Pollut.*, 2016, 218, 86-94.
3. A. Pozzer, A.P. Tsimpidi, V.A. Karydis, A. de Meij and J. Lelieveld, 2017. *Atmos. Chem Phys.*, 17(20), 12813-12826.
4. H. Yu and S.-H. Lee, *Environ. Chem.* 2012.9(3).190-201

新冠肺炎疫情对武汉市地表水中药物残留的影响研究

冯通¹, 陶丹阳¹, 彭月娥^{1,*}

1. 中国地质大学(武汉)材料与化学学院, 生物地质与环境地质国家重点实验室, 武汉, 430074

药物是人类预防、诊断及治疗疾病的主要工具之一, 被广泛应用于社会生产生活中, 成为地球化学循环的一部分, 残留在各种环境介质中的药物可能通过生物累积效应进入人体产生负面影响。监测环境中的残留含量对药物的健康风险评估及溯源追踪极其重要, 尤其是在重大卫生事件发生后。武汉市解封后, 课题组对国家卫健委发布的新冠肺炎诊疗方案^[1]中的 6 种新冠用药(磷酸氯喹、洛匹那韦、利托那韦、可的松、泼尼松、甲泼尼龙)和以及课题组于新冠疫情之前在武汉市地表水中筛查出的 29 种常规药物^[2]进行了监测。通过固相萃取-液相色谱串联高分辨质谱(SPE-LC-HRMS)定量分析地表水中的药物残留含量, 仪器检出限在 0.01 $\mu\text{g/L}$ ~2.5 $\mu\text{g/L}$ 之间, 定量限在 0.03 $\mu\text{g/L}$ ~8.33 $\mu\text{g/L}$ 之间, 加标回收率在 70%~106%之间, 方法重现性良好。2020 年 4、7、12 月份分别采集的武汉市 5 个湖泊与河流(包括府河、青菱河、东湖、黄家湖、菱角湖)水样并进行了药物残留检测。结果表明:(1)武汉市地表水中新冠用药残留量在 4 月份新冠疫情期间明显偏高, 7 月份逐渐降低, 到 12 月份基本物检出。磷酸氯喹和可的松 4 月份仅在东湖、黄家湖有检出, 最高检出浓度达 19148.00 ng/L 和 21006.25 ng/L; 7 月份仅有磷酸氯喹有检出, 其在 5 个湖泊与河流均有检出, 检出率为 100%, 最高浓度降至 483.00 ng/L; 12 月新冠用药各采样点均无检出。说明武汉市地表水中的药物残留与人类疾病和医院用药密切相关。(2)与新冠用药残留相比, 其他 29 种常规药物中尼古丁、咖啡因、副黄嘌呤这三种与人类社会生活密切相关的药物浓度呈逐渐上升趋势, 且连接不同水域间的河流检出浓度相对较高。此外, 这三种药物在湖泊不同采样点丰水期药物残留浓度差异较小, 但枯水期差异较明显。丰水期, 武汉各湖泊水经过泵站排入长江, 药物在水体中被稀释且具有流动性。而枯水期泵站关闭, 湖泊水相对静止, 更容易根据湖泊采样点药物残留差异确定点源污染位置。其余药物波动相对较小没有出现明显的空间差异, 丰水期含量有微弱的增加。

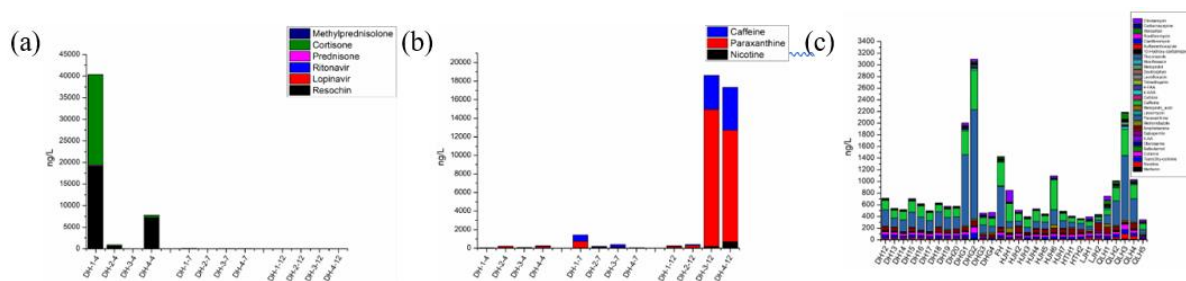


图 1 地表水中药物在不同时间的检出浓度, 4、7、12 月东湖 (DH) 新冠用药 (a) 及副黄嘌呤等药物 (b) 的检出浓度, (c) 7 月府河 (FH)、青菱河 (QLH)、东湖 (DH)、黄家湖 (HJH)、菱角湖 (LJH) 29 种药物的检出浓度

关键词: 药物残留, 固相萃取, 定量分析, 质谱

本研究系国家自然科学基金(编号: 21775141), 武汉市新型冠状病毒感染的肺炎应急技术攻关专项(编号: 2020020101010020)资助项目

参考文献

1. 国家卫生健康委医政医管局. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知. www.nhc.gov.cn. 2020.
2. M.A. Asghar., Zhu, Q., Sun, S., Peng, Y., & Shuai, Q. *Sci. Total Environ.*, 2018, 635, 828-837.

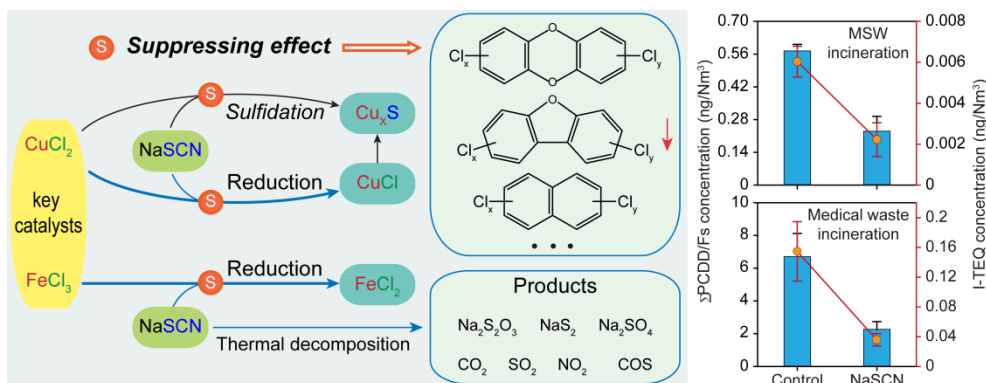
基于 HRGC/HRMS 技术探究 NaSCN 对固废焚烧源二噁英类的化学阻滞效应

任美慧^{1,2}, 张海军^{1,*}, 李海洋^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023

固体废物焚烧热处理过程中高毒性二噁英类的产生和排放是环境领域亟待解决的问题。为减少二噁英 (PCDD/Fs) 的大气排放, 大型工业固废焚烧系统通常采用“3T + E”技术, 安装活性炭注射模块和布袋除尘器等烟气净化装置, 但 PCDD/Fs 的排放水平仍有可能超过国家或当地政府规定的排放限值。同时, 多氯联苯 (PCBs) 和多氯萘 (PCNs) 等二噁英类似物尚未被列为污染排放监管对象, 它们的排放也会有较高的环境和健康风险。固废焚烧系统中二噁英类的源头削减和协同减排意义重大。

基于同位素稀释-高分辨气相色谱/高分辨质谱 (HRGC/HRMS) 分析技术建立了焚烧烟气和飞灰中二噁英类的同时精准定量分析方法。通过改进样品净化分离程序、优化仪器分析方法, 实现了同一样品中二噁英母体芳构化合物、210 个 PCDD/Fs 异构体、209 个 PCBs 异构体和 75 个 PCNs 异构体的同时精准定量分析。基于该方法首先在 2 个大型现代垃圾焚烧系统调查了硫氰酸钠 (NaSCN) 溶液喷入对 PCDD/Fs 生成的阻滞效果。进一步, 在实验室模拟条件下检验了 NaSCN 对模式芳构化合物萘亲电氯化物的阻滞效应。这是首次推荐 NaSCN 作为二噁英生成阻滞剂用于固废焚烧处理领域。在固体废物焚烧高温烟气中注入 NaSCN 溶液可以使烟囱气中 $\Sigma\text{Cl}_{4-8}\text{DD/Fs}$ 的浓度降低 60%。在实验室模拟条件下 NaSCN 对于萘氯化生成多氯萘的阻滞效率可以高达 99% 以上。NaSCN 阻滞焚烧烟气中二噁英类生成的主要机制: (1) NaSCN 作为还原剂使高活性的氯化铜和氯化铁还原为低活性的氯化亚铜和氯化亚铁; (2) NaSCN 促使氯化铜硫化生成铜硫化物 (Cu_xS)。



关键词: 固废焚烧, 二噁英, NaSCN, 化学阻滞剂, 阻滞机制.

参考文献

1. Y. Fan, H. Zhang, D. Wang, M. Ren, X. Zhang, L. Wang, J. Chen, *Anal. Methods*, **2017**, 35(9): 5198-5203.
2. M. Ren, H. Zhang, Y. Fan, H. Zhou, R. Cao, Y. Gao, J. Chen, *Sci. Total Environ.*, **2021**.

Email: hjzhang@dicp.ac.cn, Tel.: 0411-84379972

Email: hli@dicp.ac.cn, Tel.: 0411-84379509

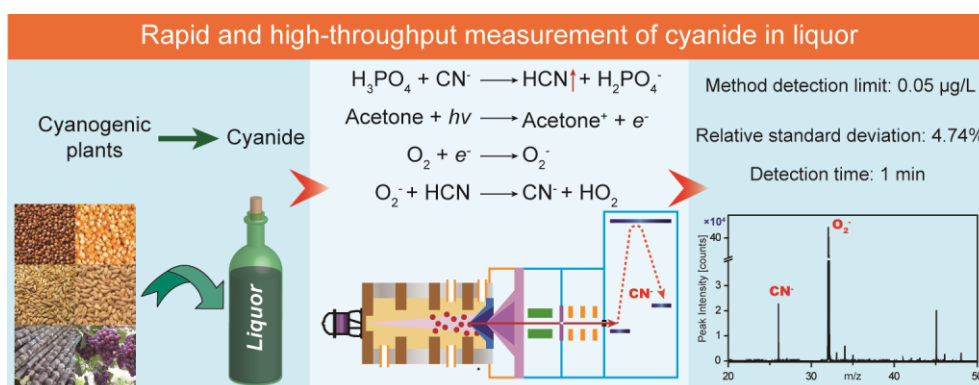
负离子光电离质谱技术用于快速灵敏检测白酒中氰化物

任美慧^{1,2}, 蒋吉春^{1,2}, 花磊^{1,2}, 李海洋^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
2. 质谱与快速检测研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023

酒中氰化物主要由原料(如木薯、豆类及其他野生植物或果核)中含有的氰甙类配糖体在发酵过程中水解产生(如 HCN 等)。食品安全国家标准 GB 2757-2012 《食品安全国家标准蒸馏酒及其配制酒》要求: 蒸馏酒及其配制酒中氰化物限量值为 8.0 mg/L (以 HCN 计, 按照 100%vol 酒精度折算)。目前, 针对食品中氰化物的检测, GB 5009.36-2016《食品安全国家标准食品中氰化物的测定》中的定量方法只有分光光度法(对酒的检出限为 0.004 mg/L)和气相色谱法(对酒的检出限为 0.02 mg/L), 其中分光光度法操作繁琐, 需要蒸馏显色, 耗时较长(> 60 min), 且对反应体系 pH 要求较严, 对用来调节 pH 的酸、碱使用量又限制得非常小(不到 0.8 mL), 在实际操作时常常会超出所限体积, 导致实验失败; 而按国标中气相色谱法前处理进行检测白酒的结果与分光光度法存在较大差距, 且同样存在样品前处理复杂、检测周期长的问题, 难以满足氰化物在白酒生产过程中快速分析及海量样品检测的迫切需求。

本工作发展了一种白酒中氰化物高灵敏检测的负离子光电离质谱方法, 基于氰根离子在酸性条件下易转化形成氰化氢的原理, 在磷酸作用下将氰化物转化为氰化氢, 利用 dopant 辅助的负离子光电离飞行时间质谱, 对产生的氰化氢进行分析, 从而实现白酒中氰化物高灵敏检测。通过优化酸碱用量、作用时间、载气流速和仪器分析参数建立了蒸馏酒中微量氰化物的直接快速测定方法。结果显示, 白酒中的氰化物在 0.1-100 $\mu\text{g/L}$ 线性范围内线性关系良好, 回归系数 $r^2=0.9987$, 方法检出限(MDL)低至 0.05 $\mu\text{g/L}$, 检测时间仅需 1min, 加标回收率在 94.28-115.85%之间, 相对标准偏差(RSD)为 4.74%。应用该方法对某品牌同一周期不同蒸馏轮次共 200 个白酒样品中的氰化物进行分析检测, 定量结果与离子色谱法相一致。所发展方法无需对样品进行蒸馏处理和衍生化, 具有操作简单、干扰小、分析速度快、灵敏度高、准确度好、实用性强等优势, 适用于白酒生产过程海量样品的质控。



关键词: 白酒, 氰化物, 高通量分析, 负离子光电离, 飞行时间质谱.

参考文献

1. Wu, W., Xiao, Q., Zhang, P., Ye, M., Wan, Y., & Liang, H. *Food Chem*, **2015**, *172*, 681-684.
2. Xie, Y., Li, Q., Hua, L., Chen, P., Hu, F., Wan, N., & Li, H. *Anal Chim Acta*, **2020**, *1111*, 31-39.

鲜桃中 16 种农药残留的超高效液相色谱-串联质谱分析

陆皓茜¹, 刘腾飞^{1*}, 杨代凤¹, 何芳²

1. 江苏太湖地区农业科学研究所, 苏州 215100;
2. 焦作大学, 化工与环境工程学院, 焦作 454000

桃树在生长过程中易发生病虫害, 由于当前仍以化学农药防控为主, 不可避免地在桃中造成残留问题, 使其食用安全性受到影响。基于农药残留的危害性, 我国 GB 2763—2021《食品安全国家标准 食品中农药最大残留限量》规定了桃中 50 余种农药的最大残留限量, 但针对这些农药的多残留检测方法仍未建立。因此, 围绕鲜桃中农药多残留的检测方法研究受到大家的广泛重视。

基于超高效液相色谱-串联质谱技术(ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS), 我们已经建立了针对桃风险监测中 13 种高关注农药残留的测定方法。本文建立了鲜桃中 13 种高关注农药及赤霉素、多菌灵、5-硝基愈创木酚钠等农药残留的分析方法, 研究表明: 鲜桃中 16 种农药经 1%乙酸-乙腈溶液超声辅助提取, 以 N-丙基乙二胺和石墨化炭黑分散固相萃取净化后, 采用串联质谱电喷雾正负离子同时扫描, 多反应监测模式检测, 溶剂外标法定量, 方法结果准确可靠, 而且快速、灵敏、选择性好, 在大批量样品检测的情况下, 减少了已有方法对检测系统进样器、色谱柱、离子源锥孔等部件污染严重问题, 为更好地开展桃中农药残留日常检测和风险监测提供了参考。

关键词: 鲜桃, 农药残留, 分散固相萃取, 超高效液相色谱-串联质谱法

参考文献

1. Z. X. Li, J. Y. Nie, Z. Yan, Y. Cheng, F. Lan, Y. N. Huang, Q. S. Chen, X. B. Zhao and A. Li, *Regul. Toxicol. Pharm.*, **2018**, 97, 152-162.
2. 李海飞, 聂继云, 徐国锋, 等. *分析测试学报*, **2019**, 38(9): 1066-1072.
3. T. Yaseen, H. B. Pu and D. W. Sun, *Talanta*, **2019**, 196: 537-545.
4. A. Samad, S. Akhtar, M. M. Shahid and K. Ahad, *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, **2019**, 99(14):1446-1458.

高性能光电离 TOFMS 的研制及其在烟气在线监测中的应用

蒋吉春^{1,2}, 于艺^{1,2,3}, 龚丽芳⁴, 张释义⁴, 郭光召⁴, 花磊^{1,2,*}, 李海洋^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学, 北京市玉泉路 19 号, 北京 100049
4. 瀚蓝绿电固废处理(佛山)有限公司, 南海区狮山林场大榄分场, 广东 佛山 528225

目前我国已在运行的垃圾焚烧处理厂已达到 400 余座, 烟气中有毒有害挥发性有机物(VOCs), 特别是二噁英类化合物的排放危害人民生命健康, 科学的监测体系是控制 VOCs 排放的关键。然而烟气 VOCs 具有浓度分布范围广、成分复杂等特点, 对 VOCs 监测技术提出新挑战, 亟需发展高分辨、高灵敏在线监测技术, 以指导优化控制措施, 促进垃圾焚烧企业烟气减排工作。

本工作基于真空紫外(VUV)光电离及飞行时间质谱(TOFMS)技术, 研制了一款 VOCs 在线监测高性能光电离 TOFMS, 并将其用于实际垃圾焚烧烟气中 VOCs 现场监测。离子源方面, 本工作通过将离子源内气压提升至数百帕并且充分利用离子分子反应, 发展了一种新型高灵敏光电离/化学电离(PI/CI)复合离子源, 对常见 VOCs 如苯、甲苯、氯苯、二氯苯、二甲基硫等检测限低至 10 pptv; 质量分析器方面, 本工作通过对离子传输系统及 TOF 分析器仿真设计及优化调试, 仪器最终体积仅为 0.5 m×0.5 m×1 m, 质量分辨率优于 8000 (FWHM, m/z@98), 质量精度小于 10 ppm。研制的仪器在实际垃圾焚烧企业进行示范应用, 结果显示, 正常工况下日处理量 500 吨的炉排炉排放烟气中苯系化合物如苯、甲苯、二甲苯、苯酚等浓度在 5~100 ppbv, 多环芳烃如萘、甲基萘、二甲基萘等浓度在 0.2~2 ppbv, 氯苯氯酚类如一氯苯、二氯苯、三氯苯、一氯酚等浓度在 0.01~0.5 ppbv; 另外, 仪器对活性炭速率调节工况显示出良好的相关性, 并且 2 周的连续监测信号强度相对标准偏差(RSD)小于 5%, 具有较好的长期工作稳定性。本工作研制的 PI/CI-TOFMS 由于具备高灵敏、高分辨、高稳定性的特点, 在环境监测领域具有广阔的应用前景。

关键词: 光电离, 飞行时间质谱, 垃圾焚烧烟气, 挥发性有机物, 环境监测。

参考文献

1. Gullett, B. K.; Oudejans, L.; Tabor, D.; Touati, A.; Ryan, S. *Environ Sci Technol* **2012**, *46*, 923-928.
2. Wang, Y.; Jiang, J.; Hua, L.; Hou, K.; Xie, Y.; Chen, P.; Liu, W.; Li, Q.; Wang, S.; Li, H. *Anal Chem* **2016**, *88*, 9047-9055.
3. Jiang, J.; Wang, Y.; Hou, K.; Hua, L.; Chen, P.; Liu, W.; Xie, Y.; Li, H. *Anal Chem* **2016**, *88*, 5028-5032.
4. Wan, N.; Jiang, J.; Hu, F.; Chen, P.; Zhu, K.; Deng, D.; Xie, Y.; Wu, C.; Hua, L.; Li, H. *Anal Chem* **2021**, *93*, 2207-2214.
5. Li, H.; Jiang, J.; Hua, L.; Chen, P.; Xie, Y.; Fan, Z.; Tian, D.; Li, H. *Talanta* **2021**, *235*.

基于磁性炭化共价有机骨架材料的表面辅助激光解吸离子化质谱及环境污染物的分析

黄欢¹, 欧阳丹¹, 林子俺^{1,*}

1. 福州大学化学学院, 食品安全与生物分析教育部重点实验室 福建福州 350116

目前的环境污染物分析主要依赖于色谱质谱联用技术, 通常需要复杂的样品前处理步骤, 耗时耗力, 且分析通量较低, 难以满足实际应用的需求。基质辅助激光解吸离子化质谱 (MALDI-MS) 作为一种高通量的软电离质谱, 在大分子的检测中扮演着不可或缺的角色。然而由于有机基质会在低分子量区域 (<600 Da) 产生严重的背景干扰, 竞争和抑制小分子的电离, 影响测定结果, 故限制了其在小分子检测中的应用^[1]。表面辅助激光解吸离子化质谱 (SALDI-MS) 使用能起到能量转移作用的纳米材料, 在低分子量区间几乎不会产生背景干扰峰, 可以将分析对象由大分子扩展到小分子, 并且具有信噪比高、耐盐性好、信号重现性好及可实现定量分析等优点^[2]。基于此, 本文开发了基于磁性炭化共价有机骨架材料的表面辅助激光解吸离子化质谱新技术, 并应用于环境污染物的分析。

本文以四氧化三铁为磁性核, 2,4,6-三羟基-1,3,5-苯三甲醛 (Tp) 和对苯二胺 (Pa) 作为共价有机骨架的构建基元^[3], 合成 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{TpPa}$ 后在氮气下高温煅烧制备 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{cTpPa}$, 通过 SEM、TEM、UV-Vis、FTIR、XPS等手段对材料进行了表征, 并将该材料作为SALDI新基质。与 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{TpPa}$ 相比, 目标物质谱信号峰显著增强, 且无明显的背景干扰; 此外, 以双酚A作为探针, 分别以 Fe_3O_4 、cTpPa、 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{TpPa}$ 作为基底, 正负模式下的检测结果显示 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{cTpPa}$ 具有更强的能量传递能力与离子解吸效率, 表现出 Fe_3O_4 和cTpPa的协同作用, 可应用于多环芳烃、三苯甲烷类、农药、醛类、胺类、酸类等环境污染物的分析, 有望在环境污染物筛查中得到广泛应用。

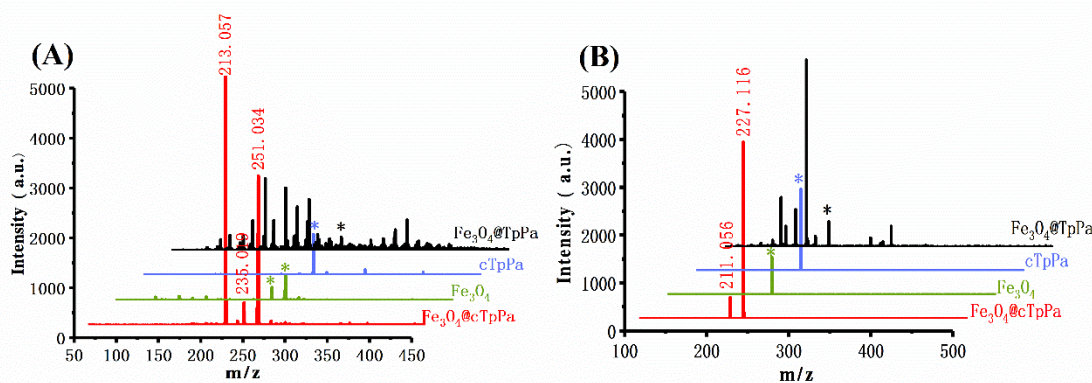


Figure 1. SALDI-MS spectrum of BPA using $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{cTpPa}$, Fe_3O_4 , cTpPa and $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{TpPa}$ substrate in positive (A) and in negative (B).

关键词: 表面辅助激光解吸离子化质谱, 炭化材料, 环境污染物

参考文献:

1. Z. Guo, Q. C. Zhang, H. F. Zou, B. C. Guo and J. Y. Ni, *Anal. Chem.*, **2002**, 74, 1637-1641.
2. Z. A. Lin and Z. W. Cai, *Mass Spectrom. Rev.*, **2018**, 37, 681-696.
3. M. Y. Zhang, J. Li, C. Zhang, Z. F. Wu, Y. X. Yang, J. G. Li, F. F. Fu and Z. Lin, *J. Chromatogr. A*, **2020**, 1615.

高压光电离质谱在垃圾焚烧二噁英前驱物现场监测中的应用

于艺^{1,2,3}, 蒋吉春^{1,2*}, 王祯鑫^{1,2}, 花磊^{1,2}, 李海洋^{1,2*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连, 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连, 116023
3. 中国科学院大学, 北京市玉泉路 19 号, 北京, 100049

垃圾焚烧过程高毒性二噁英的产生和排放, 是环境领域亟待解决的问题。常规的二噁英离线分析方法需要经过复杂的预处理过程, 耗时且成本高昂。近年来, 氯苯等二噁英指示物的在线监测技术受到了广泛关注。然而, 色谱方法会大大增加分析时间, 难以指导垃圾焚烧工况的快速调整; 共振增强多光子电离源 (REMPI) 需要价格昂贵且体积庞大的激光器作为光源, 不利于现场长期在线监测。^{1,2}

本实验室自主研发的高气压光电离飞行时间质谱 (HPPI-TOFMS), 采用商品化真空紫外 (VUV) Kr 灯作为电离源, 体积小巧, 价格低廉。通过提高电离区的气压至百 Pa 量级, 增大了分子数密度, 结合高效的四极和静电离子传输系统, 灵敏度高达 pptv 量级, 非常适合痕量物质的长时间在线监测。³

聚氯乙烯 (PVC) 是一种用途广泛的塑料, 其燃烧过程可以通过多种反应途径生成二噁英。本工作首先优化了 HPPI-TOFMS 的参数, 氯苯类物质线性范围 0.1-100 ppbv, 检出限可达 4 pptv。然后在实验室研究了 PVC 的模拟燃烧过程, 除氯苯、氯酚外, 还检测出萘、蒽、葱/菲、芘、荧蒽等美国环境保护署 (EPA) 优先控制的多环芳烃 (PAHs), 这些 PAHs 对生态环境和人类健康会造成严重的危害, 同时也是二噁英指示物。进一步地, 使用 HPPI-TOFMS 对国内某生活垃圾焚烧炉产生的烟气中的氯苯、氯酚、PAHs 等二噁英指示物进行了 12 天的连续监测, 仪器运行稳定性良好。高灵敏、快速、低成本的 HPPI-TOFMS 分析方法, 可以指导企业调整和优化垃圾焚烧工况和焚烧系统, 从而实现二噁英减排, 展现出广阔的应用前景。

关键词: 高压光电离质谱, 二噁英前驱物, 现场监测

参考文献

1. Gullett, B. K.; Oudejans, L.; Tabor, D.; Touati, A.; Ryan, S. *Environ. Sci. Technol.*, **2012**, *46*, 923-928.
2. Cao, X.; Stevens, W. R.; Tang, S.; Lu, S.; Li, X.; Lin, X.; Tang, M.; Yan, J. *Environ. Pollut.*, **2019**, *244*, 202-208.
3. Wang, Y.; Jiang, J.; Hua, L.; Hou, K.; Xie, Y.; Chen, P.; Liu, W.; Li, Q.; Wang, S.; Li, H. *Anal. Chem.*, **2016**, *88*, 9047-9055.

GCMSMS 法测定土壤中的溴代二噁英含量

尹戈^{1,*}, 周衍霄^{2,3}, 李沐霏², 朱国华², 范军¹, 黄涛宏¹, 刘劲松^{2,*}

1. 岛津企业管理中国有限公司, 上海, 200233

2. 浙江省生态环境监测中心, 杭州, 310012

3. 浙江工业大学, 杭州, 310014

背景: 多溴二苯并-对-二噁英和多溴二苯并呋喃(溴代二噁英, PBDD/Fs)是一类潜在的持久性有机污染物。因其结构与多溴联苯醚(PBDEs)和多氯二苯并-对-二噁英和多氯二苯并呋喃(PCDD/Fs)非常相似,有75种PBDDs和135种PBDFs同系物,受到愈来愈多的关注。PBDD/Fs的来源多样,包括溴代阻燃剂生产过程中的副产物、电子垃圾拆解、金属冶炼和自然生成等^[1]。HRGC-HRMS作为分析二噁英的金标准,其极高的灵敏度和选择性同样适合PBDD/Fs的分析^[2]。近年来随着三重四极杆技术的发展,灵敏度有了很大的提升,同样可以用来分析二噁英、溴代二噁英等痕量污染物。本研究使用同位素稀释法结合GCMSMS测定土壤中的14种溴代二噁英。

实验方法: 样品前处理方法参考EPA 1613B方法。取大约10g土壤样品,样品萃取前加入净化内标,采用加速溶剂萃取(ASE)法提取后经过复合硅胶柱,活性炭分散硅胶柱净化分离样品,仪器上机分析前加入进样内标。仪器采集方法使用MRM模式,并采用三嗪高质量数调谐液进行调谐。

结果与讨论: 本实验采用Rtx-5Sil MS 15 x 0.25 mm x 0.1 μ m色谱柱,通过使用柱长较短、膜厚较薄的色谱柱,可以有效的减少高沸点组分(OBDD/Fs)的保留,降低其在GC系统热降解,同时提高分析灵敏度。考察校准曲线在CS2-CS5(参考Cambridge Isotope Laboratories EDF-5407、EDF-5408系列)标准曲线范围内,各组分相关系数大于0.995,平均相对响应因子(RRF)0.74-1.27,RRF的相对标准偏差(RSD)均在20%以下,符合EPA-1613B的要求。对标线最低点CS2的标准样品重复分析7次,考察重复性,各组分定量结果的RSD均在15%以内。从浙江省各地采集了多个土壤样品,并分析其浓度和赋存形态。PBDD/Fs土壤中浓度与文献报道相比,处于中间水平^[3]。从单体分布看,PBDFs含量明显高于PBDDs,可能是由于人为因素如垃圾填埋场焚烧、溴代阻燃剂的降解产生。

结论: 该分析方法具有非常高的灵敏度,良好的线性和回收率。可用于土壤中新型污染物PBDD/Fs的检测分析。

关键词: GCMSMS, PBDD/Fs, 同位素稀释, 高质量数调谐。

参考文献

1. Y. J. Lin, S. Y. Le, C. Feng, D. S. Lu et al, *Environ. Pollut.*, **2021**, 268, 115121.
2. Y. X. Zhou, J. J. Sun, L. Wang and G. Yin., *Sci. Total Environ.*, **2021**, 752, 141924.
3. Y. X. Zhou and J. S. Liu, *Environ. Sci. Pollut. Re.*, **2018**, 25, 33082-33102.

食品中肌醇六磷酸酯的液质联用分析研究

蒋可志^{1,*}, 俞赛赛¹

1. 杭州师范大学, 材料与化学化工学院, 有机硅化学及材料技术教育部重点实验室, 杭州

肌醇六磷酸酯(又称植酸, 结构见图 1 中 PA) 是植物中磷的主要储存形式, 也是一种重要的食品添加剂。同时, 植酸与钙、铁、锌等多价金属离子产生沉淀, 过多的植酸摄入则影响人体对矿物元素吸收。因此, 准确、简便的植酸定量方法是食品安全风险防控所必须的。然而, 植酸含有 12 个磷酸基团, 具有强极性、强酸性和金属离子螯合能力, 无法直接进行液质联用分析。目前, 其检测方法仍为光谱法, 它无法实现植酸与低级肌醇磷酸酯的各自准确定量, 也难以排除食品中基质对检测的干扰。

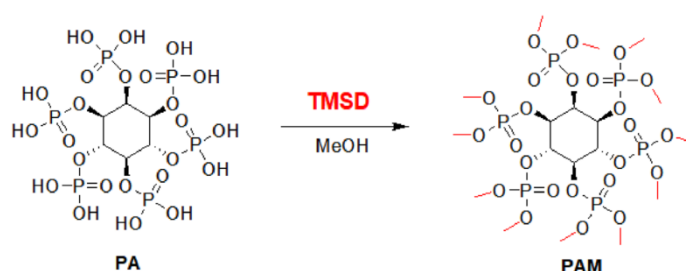


图 1 植酸的完全甲基化反应

本工作采用三甲基硅基重氮甲烷(TMSD)为甲酯化试剂, 实现植酸结构中所有磷酸基团的甲酯化(图 1), 结合液质联用技术实现对植酸高灵敏和高选择性检测。实验发现, 在待测物中通过使用离子交换树脂去除溶液中微量的高价金属离子可以大大提高植酸的甲酯化效率。同时, 在待测溶液中添加少量的 EDTA 也可以提高植酸的液质检测灵敏度。衍生化产物在二级质谱中容易连续丢失 3 个磷酸二甲酯, 形成芳构化的产物离子 m/z 451。在优化条件下, 植酸分析定量限为 0.25 $\mu\text{g/L}$, 工作曲线的线性范围为 0.5–100 ng/mL , 加标回收率为 81.3–119.7%。

研究发现, 饮料中植酸浓度从 2.2 ng/mL (水蜜桃汁) 到 1686 ng/mL (橙汁)。即使是橙汁, 最低浓度也只有 4.1 ng/mL ; 饼干中植酸浓度从 153.5 $\mu\text{g/g}$ (某雪饼) 到 17.3 $\times 10^3 \mu\text{g/g}$ (某饼干); 婴儿食品中植酸从 13.6 $\mu\text{g/g}$ (某奶粉) 到 1.02 $\times 10^4 \mu\text{g/g}$ (某碎面)。上述浓度范围非常广, 这说明植酸作为食品添加剂用量没有严格的限制。

综上所述, 本研究采用 TMSD 甲酯化结合液质联用分析, 建立了食品中植酸的高灵敏高选择性定量方法, 并对各类食品中植酸的含量进行检测。结果发现, 食品中植酸含量差非常大, 说明需要限定食品中合理的植酸添加用量范围。

关键词: 肌醇六磷酸酯; 甲酯化; 液相色谱-质谱联用; 精准定量

参考文献 (5 篇以内)

1. P. Wu, J.-C. Tian, C. E. Walker and F.-C. Wang, *Int. J. Food Sci. Tech.*, **2009**, 44, 1671-1676.
2. M. Sajid and J. Płotka-Wasyłka, *Trends Anal. Chem.*, **2018**, 102, 16-31.
3. S. Yu, Z. Chen, Y. Wang, C. Sheng, H. Zhang and K. Jiang, *J. Sep. Sci.*, **2021**, 44, 1–6.

应用 21T 傅里叶转换离子回旋共振质谱 (21 T FT-ICR) 识别饮用水中高毒性未知消毒副产物

董慧峪¹, 强志民^{1,*}

1. 中国科学院生态环境研究中心, 中国科学院饮用水科学与技术重点实验室, 北京 100085

氯胺消毒模式当前在饮用水厂被普遍采用以控制受控类消毒副产物 (DBPs) 的生成。尽管氯胺消毒生成的三卤甲烷类、卤乙酸类与总有机卤素 (TOX) 浓度较低, 然而其近 80% TOX 分子组成处于未知状态, 其分子组成、生成特性、毒性效应有待明确。本研究对同一水源、不同消毒模式 (氯、氯胺) 下两水厂出水中的已知、未知 DBPs 进行了定量、定性分析。发现氯胺消毒模式下, 六类已知 DBPs (三卤甲烷类、卤乙酸类、卤乙醛类、卤代乙腈类、卤代乙酰胺、卤代硝基甲烷等) 生成量低于氯消毒模式。细胞毒性与遗传毒性测试表明, 分子量小于 1000 Da 的组分是氯、氯胺消毒生成 DBPs 中的高致毒组分。通过 21 T 傅里叶转换离子回旋共振 (21 T FT-ICR) 高分辨质谱对分子量小于 1000 Da 的组分进行了非靶向识别, 共识别出 1847 个 CHOC_1 、1243 个 CHOC_2 、509 个 CHOC_3 未知 DBPs, 氯胺消毒生成更多的未知氯代 DBPs; 氯化生成的未知 DBPs 中, 约有 90% 的 CHOC_1 、 CHOC_2 、 CHOC_3 在氯胺化 DBPs 中检出; 氯胺弱氧化性造成氯代小分子 DBPs 生成量低, 大分子 DBPs 生成量高; 检出的 CHOC_1 、 CHOC_2 、 CHOC_3 中, 随着取代氯原子个数增多, O/C 呈上升趋势, 表明高 O/C 比的 NOM 更易生成多氯代 DBPs。21 T FT-ICR 的超高分辨率使其成为识别饮用水中未知高毒性副产物的利器。

关键词: 傅里叶转换离子回旋共振质谱; 饮用水消毒副产物; 氯/氯胺消毒模式

气溶胶颗粒中硅烷化合物的快速质谱分析研究

张智平^{1*}, 郑亚君¹, 牛志逢¹

1. 西安石油大学化学化工学院, 西安, 710065

近年来我国雾霾灾害性天气已对人们的生活和社会发展造成了严重危害, 而雾霾最主要危害物是其中的气溶胶固体颗粒, 因此分析气溶胶固体颗粒中不同化合物含量及分布特征对于雾霾研究具有重要的指导作用。质谱技术由于具有灵敏度高、选择性好、特异性强等优点, 现今已被广泛应用于气溶胶中有机化合物的检测分析。但是采用通常的质谱分析方法, 需在样品分析前进行繁琐的预处理, 不利于批量时空段样品的快速分析。常压电离源^[1]的出现极大简化了复杂样品分析过程, 提高了分析效率。纸喷雾电离源作为一种常压电离源^[2], 由于具有操作简单、分析速度快、价格低廉、无需样品预处理等优点, 已广泛应用于多种复杂体系样品的分析。尽管如此, 利用纸喷雾电离源一般是将复杂样品直接滴加在纸基质表面进行分析检测, 如果将气溶胶样品收集起来再滴加到纸基质表面, 不仅将增加样品的处理工序, 同时处理过程也会引起样品损耗。为了克服如上缺陷, 最近本课题组提出了一种操作简单的真空抽滤涂覆法来制备不同吸附剂涂覆纸基质^[3-5], 采用制备的纸基质作为采集气溶胶颗粒滤膜, 不仅可有效提高大气中有机化合物的富集效率, 同时将采集有气溶胶的滤纸作为纸喷雾基质直接加载喷雾溶剂和喷雾电压, 可极大提高质谱的分析性能。为了验证如上想法, 本研究制备了不同系列的涂覆纸基质, 将其作为气溶胶颗粒收集滤膜, 发现相比于传统商品有机聚合物滤膜, 制备的涂覆纸基质不仅具有柔韧性好、富集效率高, 同时可直接作为纸喷雾基质用于收集气溶胶样品的快速质谱分析。进而系统考察了采样参数、纸喷雾分析条件等对气溶胶中硅烷化合物分析性能的影响, 深入探究了气溶胶颗粒中硅烷化合物的含量分布与采样温度、风向、风速、湿度等的相关性, 发现硅烷化合物含量与如上因素密切相关($R^2 = 0.7924 - 0.9559$), 可采用如上参数很好预测大气中硅烷化合物的变化趋势。该研究的开展将为高效采集大气中硅烷化合物提供了一种有效方法, 也为通过气候参数来预测大气中硅烷化合物的变化提供了良好思路。

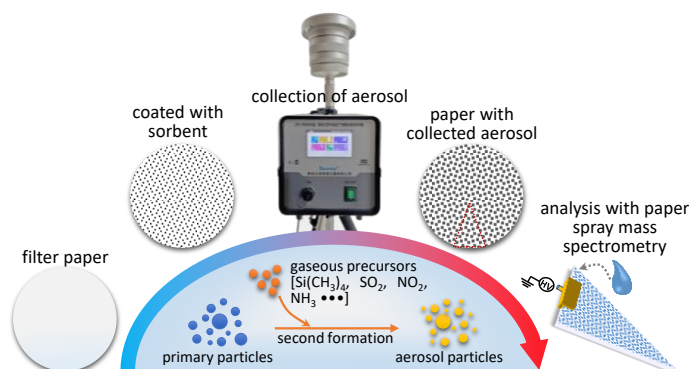


图 1. 气溶胶中有机化合物的采集和直接质谱分析过程.

关键词: 气溶胶; 硅烷化合物; 质谱; 纸喷雾; 气候参数

参考文献

1. R.G. Cooks, Z. Ouyang, Z. Takats and J. M. Wiseman, *Science*, **2006**, 311, 1566-1570.
 2. H. Wang, J. Liu, R.G. Cooks and Z. Ouyang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49, 877-880.
 3. Q. Wang, Y. Zheng, X. Zhang, X. Han, T. Wang and Z. Zhang, *Analyst*, **2015**, 140, 8048 - 8056.
 4. Y. Zheng, Q. Wang, X. Wang, Y. Chen, X. Wang, X. Zhang, Z. Bai, X. Han and Z. Zhang, *Anal. Chem.*, **2016**, 88, 7005-7013.
 5. T. Wang, Y. Zheng, X. Wang, D. E. Austin and Z. Zhang, *Anal. Chem.*, **2017**, 89, 7988-7995.
- Email: zhipingzhang@xysu.edu.cn

CO₂ 转化为 CO 反应机理的质谱研究

张智平*, 郑亚君, 吴雨华, 李伟杰

1. 西安石油大学化学化工学院, 西安, 710065

二氧化碳等温室气体排放量逐年增多是引起全球气候变暖最主要的因素之一, 因此减排和综合利用二氧化碳具有重要的战略与现实意义[1,2]。将二氧化碳直接转化为高附加值的化学品长期以来是催化领域中一大挑战, 而从分子水平深入了解二氧化碳还原过程对于提高其转化率和选择性极其关键。质谱技术由于具有选择性好、灵敏度高、特异性强等特点, 现今已被广泛地应用于不同化合物的定性和定量分析[3], 同时也被应用于各种化学反应机理的研究[4]。尽管现有质谱技术也被应用于 CO₂ 还原反应机理的研究, 但是已有技术几乎都是采用电子轰击电离源质谱对 CO₂ 还原产物进行分析, 一方面这将不能实时监测 CO₂ 还原过程生成的低含量、亚稳态中间体, 而只能分析稳定的反应产物; 另一方面现有的电化学-质谱技术多在水体中对 CO₂ 进行还原, 当待测化合物到达质谱电离源时, 大量的 H₂O 分子也随之进入, 其将对电子轰击电离源灯丝表面造成严重干扰, 不利于 CO₂ 还原产物的精准分析。为了深入探究二氧化碳转化为一氧化碳过程中的反应机制, 本研究利用常压电离源可实时、连续电离化合物的特点, 借助三重四极质谱仪第一级四极杆可对特定离子实时分离、第二级四极杆可作为二氧化碳还原为甲醇的微反应器、第三级四极杆可将反应涉及的中间体和产物在线传递到检测器等优点, 采用同位素标记化合物作为反应的示踪剂, 通过对质谱仪气路系统的特殊设计, 系统考察了水分子在二氧化碳还原为一氧化碳过程中的作用, 通过同位素比对实验, 发现还原生成一氧化碳结构中的氧氧原子来源于反应过程中的水分子, 而非二氧化碳本身[5]。同时发现, 水在二氧化碳还原过程中的作用不仅适用于质谱微观反应体系, 同时适用于电化学反应和水煤气逆反应过程。该研究为深入阐述二氧化碳还原机理提供了方法学基础, 也为采用质谱技术解决环境、能源催化领域的难题提供实验依据和理论支撑。

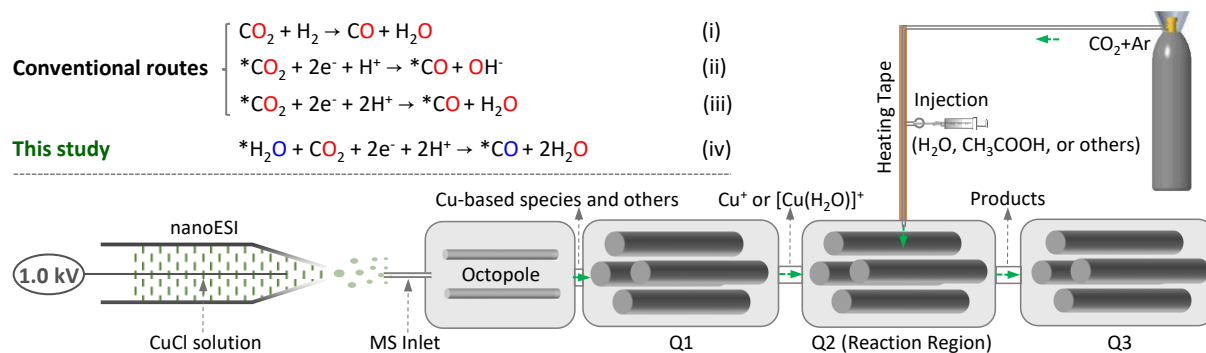


图 1. CO₂ 转化为 CO 反应机理的质谱分析过程

关键词: 质谱; 二氧化碳; 一氧化碳; 水; 反应机制

本研究系国家自然科学基金资助项目 (批准号: 22274128)

参考文献

- [1] Wu, Y.; Jiang, Z.; Lu, X.; Liang, Y.; Wang, H. *Nature* **2019**, *575*, 639-642.
- [2] Jiang, X.; Nie, X.; Guo, X.; Song, C.; Chen, J. G. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 7984-8034.
- [3] Zheng, Y.; Huang, Y.; Zuo, Q.; Zhang, Y.; Wu, Y.; Zhang, Z., *Anal. Chem.*, **2023**, *95*, 6163-6171.
- [4] Wang, X.; Zheng, Y.; Shi, J.; Gong, X.; Ji, Y.; Han, W.; Jiang, Y.; Austin, D. E.; Fang, X.; Zhang, Z., *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 11138-11145.
- [5] Zheng, Y.; Yao, H.; Di, R.; Xiang, Z.; Wang, Q.; Lu, F.; Li, Y.; Yang, G.; Ma, Q.; Zhang, Z. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 2577.

Email: zhipingzhang@xsyu.edu.cn

用于大气氨实时测量的质子化丙酮离子化学电离飞行时间质谱 (PPACI-TOFMS)

董丰硕¹, 侯可勇^{1,*}

1. 山东大学环境研究院

氨 (NH₃) 在大气中无处不在, 它能影响二次气溶胶和颗粒物的形成, 并通过沉降引起土壤富营养化^[1-3]。目前化学电离质谱仪 (CIMS) 在分析大气氨时面临的两个主要问题是放射性初级试剂离子源的使用和湿度对灵敏度和稳定性的干扰^[4]。本工作采用真空紫外 (VUV) Kr 灯代替放射源, 在常压下电离丙酮, 得到质子化丙酮试剂离子化学电离氨气。该电离源设计为分离的三区结构, 即使 90 % 的高湿度样品仍然可以直接分析, 灵敏度为亚 ppbv 级别。设计了一种信号归一化处理办法, 使仪器的定量相对标准偏差 (RSD) 由 17.5% 降至 9.1%, R² 从 0.8340 提高到 0.9856。从不同湿度计算出仪器的湿度校正参数, 利用这些校正参数将不同湿度条件下得到的氨浓度转换为零湿度条件下的氨浓度。单个样品的分析时间只有 60 秒, 检测限 (LOD) 是 8.59 pptv (S/N = 3)。2021 年 1 月通过这种新设计的 CIMS 对中国青岛沿海地区大气氨的日浓度变化进行了五天的连续监测, 结果表明氨的浓度从 1 - 130 ppbv 不等。

关键词: 氨气 化学电离质谱 真空紫外灯 单光子电离 在线分析

参考文献

1. F. Bianchi, J. Dommen, S. Mathot and U. Baltensperger, *Atmos. Meas. Tech.*, **2012**, 5(7), 1719-1725.
2. L. Katrianne, Y. Chao, D. Lubna, et al., *Sci. Adv.*, **2018**, 4, eaau5363.
3. X. Ge, A. S. Wexler and S. L. Clegg, *Atmos. Environ.*, **2011**, 45(3), 524-546.
4. D. R. Hanson, P. H. McMurry, J. Jiang, D. Tanner and L. G. Huey, *Environ. Sci. Technol.*, **2011**, 45(20), 8881-8.

共价有机聚合物分离富集介质在食品安全分析中的应用研究

梁瑞钰¹, 陈彦龙¹, 胡玉玲¹, 李攻科^{1,*}

1. 中山大学化学学院, 广州, 510275

分离富集介质在复杂样品前处理中占重要地位。共价有机聚合物由碳、氢、氧、氮等轻质元素组成的二维或三维骨架结构材料, 适合于设计稳定功能多孔富集介质。本文研制了高效快速、高选择性共价有机聚合物前处理介质, 发展了色谱/质谱分析食品中痕量物质方法。

1. 开展了磁性碳纳米管复合共价有机骨架材料作为磁性固相萃取吸附剂, 结合超高效液相色谱/质谱联用技术分析加工食品中杂环胺含量的研究。利用光化学合成法制备了层层包覆状的磁性碳纳米管复合共价有机骨架材料, 制备方法简单高效、条件温和。复合材料增强了硼酸类共价有机骨架的稳定性, 有效避免了材料的聚集, 材料的比表面积从 93.73 m²/g 提高到 429.79 m²/g。以复合材料作为富集介质, 建立的方法线性范围宽, 灵敏度高, 检出限在 0.0058-0.025 ng/g 之间。采用该方法成功应用于炸鸡和烤牛排中杂环胺的测定, 检出量在 0.10-0.96 ng/g 和 0.16-2.6 ng/g 范围之内。

2. 开展了柱^[5]芳烃基共价有机聚合物应用于在线固相萃取柱, 连接 HPLC 分析食品接触材料迁移液中抗氧化剂的研究。柱^[5]芳烃基共价有机聚合物合成方法简单, 只需要通过两次升温过程则可实现材料的一锅法合成。通过优化合成方法, 制备得到的材料具有单分散的规则球形结构, 粒径分布均匀, 稳定性好。将制备得到的聚合物微球作为在线固相萃取吸附剂, 展现出对抗氧化剂较强的吸附能力, 建立的方法线性范围宽, 灵敏度较现行的行业标准高, LOD 值在 0.03-0.20 μg/L 范围之内。本研究将建立的方法成功应用于聚丙烯材质食品接触材料迁移液中抗氧化剂的含量分析。

3. 开展了新型空心棒状共价有机骨架材料膜片式固相萃取/UHPLC-MS/MS 联用分析食品接触材料中紫外光稳定剂的研究。通过聚醚键构建 CTC-TFPN-COF 表现出分散的空心棒和海胆状空心棒组装体两种复合结构, 具有较大的比表面积和较强的化学稳定性, 在强酸强碱条件下仍然保持稳定的化学结构。将 CTC-TFPN-COF 应用于萃取富集膜的制备并实现对紫外光稳定剂的萃取富集。膜片式固相萃取技术可以通过加压或抽真空的方式实现对样品的快速处理, 在大体积样品的高效、快速分析方面展现出较好的应用潜力, 可应用于食品接触材料迁移液中痕量紫外光稳定剂的快速筛查和准确分析。

4. 制备了环糊精和氟功能的共价有机多孔 (MCD-F-COF) 固相萃取剂, 将其应用于双酚类 (BPs) 和全氟烷基化合物 (PFASs) 的同时富集。利用 MCD-F-COF 结合高效液相串联质谱 (HPLC-MS/MS) 建立了同时富集和检测食品接触材料及其食品中 BPs 和 PFASs 的分析方法。该方法操作简便、灵敏度高等特点, 在复杂样品中 BPs 和 PFASs 的定量分析方面有良好的应用前景。

关键词: 共价有机聚合物; 样品前处理; 色谱/质谱; 食品安全分析.

参考文献

1. Chen Yanlong, Xia Ling, Liang Ruiyu, Lu Zicheng, Li Liang, Huo Bingyang, Li Gongke, Hu Yuling. Advanced materials for sample preparation in recent decade. *Trends in Analytical Chemistry*, **2019**, 120, 115652.
2. Liang Ruiyu, Hu Yuling, Li Gongke. Photochemical synthesis of magnetic covalent organic framework /carbon nanotube composite and its enrichment of heterocyclic aromatic amines in food samples. *Journal of Chromatography A*, **2020**, 1618,460867.

Email: cesgkl@mail.sysu.edu.cn.

基于深度学习分子网络模型的中药中吡咯里西啶生物碱筛查策略研究

徐亚平¹, 李洁^{1,2}, 徐斌^{1,*}, 谢剑炜^{1,*}

1. 军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京, 100850;
2. 北京中医药大学中药学院, 北京, 102488

吡咯里西啶生物碱(Pyrrolizidine alkaloids, PAs)是一种广泛存在于植物中的天然毒素, 其中 1,2 位形成不饱和双键的烯丙醇脂类的 PAs 经体内水解或经 CYP450 酶系活化生成毒性代谢产物。这些代谢产物会进攻结合体内的各种酶、蛋白质、DNA 和 RNA 造成多种毒性作用。它们不仅可以引发肝脏毒性, 还会产生基因毒性导致癌变和致畸作用。在我国含有 PAs 的中药药材应用范围广泛, 这导致中药安全性的问题, 给临床应用带来了安全隐患。目前, 中国药典仅对千里光药材进行了阿多尼弗林碱的含量限定, 规定其含量不得超过 0.004%, 然而也未对千里光成方制剂进行单独的含量限定^[1]。同时, 大部分中药制剂也未标注 PAs 中毒风险。因此, 推动含 PAs 中药的安全使用仍需要大量的基础研究。

中药中有毒化学成分的筛查方法主要包括靶向筛查、后靶向筛查和非靶向筛查等, 高效液相色谱串联高分辨质谱技术为筛查鉴定工作提供了有效的技术手段, 尤其是在非靶向筛查分析中具有优势。然而如何在大量质谱数据中获得有效信息判定 PAs 的存在成为一个难点。随着机器学习的发展, 质谱数据的挖掘得到了创新性的推动, 其中基于液质联用技术的分子网络在天然产物筛查策略中引起广泛关注。分子网络是基于 MS² 质谱数据形成的网络节点图, 根据 MS² 质谱碎片的相似性进行归类总结并可视化。

本文针对 UHPLC-Q Exactive MS 采集的 MS² 数据进行了深度学习分子网络模型的构建与优化, 建立了一种筛查和鉴定中药千里光 PAs 化学成分的研究策略, 以期从中药成分中快速提取确定 PAs 系列成分。我们采用 Full-MS/dd MS² 数据采集模式, 利用 MZmine2 软件进行质谱峰提取分子式预测。同时考察了两种不同算法对质谱数据构建分子网络: 一是通过 GNPS 网络开源平台基于 MS-Cluster 和 Liner regression 算法^[2]构建特征峰分子网络; 二是利用 MetGem 软件的 t-SNE 算法构建分子网络^[3]。通过这种筛查策略, 我们迅速筛查出千里光中 25 种 PAs 化学成分, 包括 11 种 RE 型, 1 种 HE 型, 5 种 P 型和 8 种 P-O 型。另外比较两种算法的分析结果, 两者构成与 PAs 化学成分相关的节点有 27 个。在比对分析时发现 MetGem 由于采用了 t-SNE 算法可有效排除假阳性结果, 更适用于 PAs 化学成分的筛查。此外, PAs 的公共质谱谱库的谱图种类不全面, 这可能导致我们借助公共谱库搜索 PAs 化学成分不全面。我们还通过 MetGem 构建了 10 种 PAs 标准品谱库, 可实现高效、分类的筛查鉴定 PAs 化学成分。因此, 本研究建立基于 t-SNE 算法构建分子网络筛查鉴定中药 PAs 化学成分的研究策略, 对于含 PAs 的中药临床应用安全性评价具有重要意义。

关键词: 吡咯里西啶生物碱; 分子网络; MS-Cluster; Liner regression; t-SNE

参考文献

1. 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
2. L. F. Nothias, D. Petras, R. Schmid, et al. *Nat. Methods.*, 2020, 17, 905-915.
3. F. Olivon, N. Elie, G. Grelier, et al. *Anal. Chem.*, 2018, 90, 13900-13908.

Email: binxu@bmi.ac.cn; Tel.: 13241764433.

Email: xiejw@bmi.ac.cn; Tel.: 13501189022.

基于质谱碎裂特征的兽药及其代谢物非靶向筛查方法

梁雯莹^{1,2}, 郑福建^{1,2}, 陈田田^{1,2}, 赵春霞¹, 许国旺^{1,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023;
2. 中国科学院大学, 北京 100049

食品安全与人类健康息息相关¹。药物滥用及非法添加是目前食品安全领域中存在的突出问题²。其中, 针对食品中未知或新型药物及其代谢物的筛查, 是食品安全工作面临的一项重要挑战³。为了解决这类问题, 亟需构建有效的非靶向筛查技术来实现复杂食品基质中已知/未知药物及其代谢物的全面筛查, 从而为食品安全评估提供必要的技术手段^{4,5}。

在本研究中, 通过超高效液相色谱-高分辨质谱建立了一种基于质谱碎裂特征的兽药及其代谢物非靶向筛查方法。首先, 构建了一个兽药及其代谢物的质谱数据库, 共包含了 3710 个兽药及其代谢物。其次, 基于自建数据库及网络数据库, 研究并归纳了多类母药及其代谢物的质谱特征, 包括母药及其代谢物共有的碎裂特征、药物代谢物独有的碎裂特征等。最后, 基于总结的碎裂特征构建了针对已知/未知兽药及其代谢物的非靶向筛查流程, 该流程包括非靶向数据采集、食品内源性物质及干扰物质去除、基于碎片特征匹配的自动化筛查等。将该方法应用于实际鸡蛋样本的药物残留非靶向筛查, 发现并鉴定了 4 个兽药和 3 个兽药代谢物。

以上结果表明, 本研究建立的方法可以实现复杂食品基质中已知/未知药物及其代谢物的非靶向筛查, 为食品安全评估提供了很好的技术支撑。

关键词: 液相色谱-质谱; 非靶向筛查; 碎裂特征; 药物及其代谢物

参考文献

1. W. Mu, E. D. Asselt and H. J. Fels-Klerx, *Food Control*, **2021**, 125, 107953.
2. C. Miossec, T. Mille, L. Lanceleur and M. Monperrus, *Food Chem.*, **2020**, 322, 126765.
3. W. Jia, L. Shi, X. G. Chu, J. Chang, Y. Chen, F. Zhang, *Food Chem.*, **2018**, 262, 110-117.
4. Y. Fu, Y. Zhang, Z. Zhou, X. Lu, X. Liu, C. Zhao and G. Xu, *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 8454-8461.
5. A. M. Knolhoff, J. A. Zweigenbaum and T. R. Croley, *Anal. Chem.*, **2016**, 8, 3617-3623.

食用油中塑料添加剂的高通量检测方法研究

吴景杰¹, 夏伊宁^{1,*}

1. 中国农业科学院农业质量标准与检测技术研究所北京市海淀区中关村南大街 12 号,
100081

近年来, 基于液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 的危害物高通量检测方法在食品安全领域得到广泛应用。检测对象涵盖农药、兽药、食品添加剂等食品中常见有毒有害物质, 为保障食品安全发挥了重要作用。然而, 针对食品中塑料添加剂的高通量检测方法还十分少见。塑料添加剂是食品包装材料成型加工时为改善材料加工性能和理化性质而添加的化合物, 包括抗氧化剂、增塑剂、润滑剂、紫外吸收剂、荧光增白剂等。这些添加剂通常为脂溶性, 可通过迁移作用进入食品, 尤其是油性食品, 威胁食品安全。考虑到与油性食品接触的包装材料种类繁多, 必然会有众多种类和数量的添加剂通过迁移作用进入食品。因此, 有必要建立油性食品中塑料添加剂的高通量检测方法, 涵盖尽可能多的添加剂种类和数量, 为相关风险监测提供技术手段。

本研究以橄榄油为油性食品模拟物, 建立 180 种塑料添加剂的高通量检测方法。第一步, 建立基于改进 QuEChERS 的样品前处理方法, 考察不同乙腈 (萃取液) 使用量, 甲酸或乙二胺使用量, 二氯甲烷 (稀释剂及辅助萃取剂) 使用量对添加剂提取效果的影响。样品经涡旋后离心, 取上清液过玻璃管 (6-mL) 装填的 C18 净化柱去除油脂 (控制流速约 5 秒/滴), 之后再用 2mL 乙腈洗脱。滤液经氮气吹干后用乙醇复溶上机分析。第二步, 建立基于 LC-MS/MS 的仪器分析方法。采用 Waters Aquity C18 柱 (3.0 x 150mm, 1.7 μ m), 梯度洗脱方式分离不同化合物, 时间不超过 30min。采用 ESI 离子源在动态多反应监测 (dMRM) 模式下扫描所有化合物, 优化质谱参数以达到最佳检测效果。

实验结果表明, 当橄榄油的重量为 0.5g 时, 加入 0.1mL 二氯甲烷稀释橄榄油, 采用 10mL 乙腈为萃取剂 (含 0.1%乙二胺), 净化柱填料量为 250mg 时, 效果最好。180 个添加剂的检测限均在 10ppb 以内。当添加浓度为 200ppb 时, 130 个添加剂的回收率在 70~120% 之间, 占添加剂总数的 72%。剩余添加剂大部分回收率未达到 70%, 主要原因有两个。一是添加剂在萃取液中溶解性较差, 很难被萃取出来。二是净化柱里的 C18 填料对部分添加剂有较强吸附作用, 很难被洗脱下来。

本研究建立了基于改进 QuEChERS 和液相色谱-串联质谱的橄榄油中 180 种塑料添加剂的高通量检测方法。该方法可用于食用油以及油性食品中常见塑料添加剂的筛查识别与定量检测, 为相关风险监测提供技术支撑, 以确保包装材料使用安全及食品安全。

关键词: 食用油, 塑料添加剂, 高通量检测, LC-MS/MS

参考文献

1. ML Gómez-Pérez, R Romero-González, Plaza-BolaOs P, et al. Wide-scope analysis of pesticide and veterinary drug residues in meat matrices by high resolution MS: detection and identification using Exactive-Orbitrap, *J. J MASS SPECTROM*, **2014**, 49, 27-36.
2. 林勤保, 李小梅, 宋欢, 等. 旋涡振荡萃取-超高效液相色谱法检测脂肪食品模拟物橄榄油中 6 种抗氧化剂, *J. 食品科学*, **2010**, 12, 233-238.

大气压激光溅射介质阻挡放电电离质谱成像在研究农药转运机理中的应用

游学¹, 陆桥¹, 关孝康¹, Zenobi Renato^{1,2*}

1. 厦门大学化学化工学院谱学分析与仪器教育部重点实验室, 厦门 361005
2. 苏黎世联邦理工学院化学和应用生物科学系, 苏黎世 8093

本研究报道了一种将激光溅射 (LA) 采样、介质阻挡放电电离源 (DBDI) 和质谱相耦合的大气压质谱成像 (AP-MSI) 技术在探究农药在植物中转运机理的研究。该技术具有样品前处理简单、原位检测的优势, 成像分辨率可达 25 μm 。本文应用大气压激光溅射介质阻挡放电电离质谱成像技术¹ (LA-DBDI-MSI) 实时监测通过根部和叶面两种施药方式的农药在番茄植株中吸收和转运。将内吸性农药苯醚甲环唑与番茄植株共同培养, 在选定的时间间隔内, 选取未直接施药的番茄叶片, 通过冲洗、干燥、压平三步简单样品前处理后, 直接利用 LA-DBDI-MSI 对其成像。我们发现培养 6 天后, 苯醚甲环唑主要分布在叶脉上; 而培养 10 天后, 苯醚甲环唑已经分布在了整个叶面, 并在叶缘处有少量积累。此外, 我们发现番茄叶片上 $m/z = 70$ 的内源性物质主要分布在叶肉上, 而在叶脉上基本不存在。同时我们也利用该技术揭示了中药黄芩中各种内源性有效成分的时空差异分布。本文阐明了农药在植物体中的吸收和转运机制, 这对于减少农药用量、提高病虫害防治效果具有重要意义。这些结果表明 LA-DBDI-MSI 在农业和生命科学领域有着巨大的应用潜力。

关键词: 激光溅射; 介质阻挡放电电离源; 大气压质谱成像; 农药转运机理

参考文献:

1. Q. Lu, Z. Y. Xu, X. You, and R. Zenobi. *Anal Chem.*, **2021**, 93, 6232-6238.

核壳纳米材料在昆虫质谱成像中的应用

杜明义¹, 陈东¹, 马连连¹, 殷志斌², 伍欣宙^{1,*}

1. 天然农药与化学生物学教育部重点实验室, 华南农业大学植物保护学院, 广东广州, 510642
2. 农业生物基因研究中心, 广东省农业科学院, 广东广州, 510640

基质辅助激光解吸/电离质谱成像 (Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging, MALDI-MSI) 技术因其具有无标记、非靶向、高灵敏度等优势, 而被广泛应用于各类组织中蛋白、多肽、小分子的成像分析中。然而, 传统 MALDI 基质 (如 DHB、CHCA) 在小分子 m/z 区域有较多的背景干扰信号, 且与分析物的重结晶不均匀易造成成像假象。为此, 基于纳米基底和纳米材料的表面辅助激光解吸/电离 (Surface-assisted laser desorption/ionization, SALDI) 技术相继出现^[1], 极大地推动了 LDI-MSI 的发展。核壳纳米粒子因其具有高吸光性、大小和形貌可控、易于与生物分子功能化、低比热容和高比表面积等特点^[2], 近年来被广泛应用于医学等领域^[3-5]。然而, 核壳纳米材料在小分子代谢物检测及其在昆虫组织成像等领域应用仍有待进一步探究。

为此, 本文通过一些试验方法的改进, 合成了具有高灵敏度、谱图干净、易于合成的 $\text{SiO}_2@Au$ 核壳结构纳米材料。前期试验结果表明, $\text{SiO}_2@Au$ 核壳纳米材料对于脂类、糖类、胺类、氨基酸类和农药等均具有很好的响应, 同时基质的存在不会产生谱峰干扰, 有利于小分子代谢物的检测。随后, 本文也将 $\text{SiO}_2@Au$ 核壳纳米材料应用于蜜蜂等昆虫组织中内源性和外源性物质的成像应用, 展示了核壳纳米材料在质谱成像领域的应用前景。

关键词: 纳米粒子, 核壳结构, 代谢物, 质谱成像.

参考文献

1. K. P. Law and J. R. Larkin, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2011**, 399, 2597-622.
2. V. Vedarethinam, L. Huang, M. C. Zhang, H. Y. Su, H. Q. Hu, H. P. Xia, W. Liu, J. Ma and K. Qian. *Adv. Funct. Mater.*, **2020**, 30, 35.
3. M. S. Rana, L. Xu, J. Cai, V. Vedarethinam, Y. Tang and Q. Guo, *Small*, **2020**, 16, 2003902.
4. V. Vedarethinam, L. Huang, W. Xu, R. Zhang, D. D. Gurav and X. Sun, *Small*, **2019**, 15, 1803051.
5. J. Gan, X. Wei, Y. Li, J. Wu, K. Qian and B. Liu. *Nanomedicine*, **2015**, 11, 1715-1723.

基于质谱成像的昆虫组织样品制备优化研究

马连连¹, 陈东¹, 杜明义¹, 殷志斌², 伍欣宙^{1,*}

1. 天然农药与化学生物学教育部重点实验室, 华南农业大学植物保护学院, 广东广州, 510642
2. 农业生物基因研究中心, 广东省农业科学院, 广东广州, 510640

质谱成像因其具有无标记、非靶向和多物质同时分析的优势, 已经被广泛应用于各种动物和植物组织甚至单个细胞中内外源性化合物^[1]。然而, 合适的样品制备是质谱成像实验中至关重要的一步, 它与样品的可重现性以及可靠性等密切相关^[2-3]。如何在保持组织结构完整性的同时, 尽可能降低内源性物质的位移和降解十分重要^[4]。目前, 关于植物和哺乳动物组织的质谱成像样品制备具有一定的标准化, 但与哺乳动物的组织相比, 昆虫因其内外组织密度和不规则性等, 给冷冻切片的工作带来了一定的挑战^[5]。因此, 用于质谱成像分析的昆虫组织样品制备的系统研究和条件优化仍然较少。

本研究选择了几种重要的靶标和非靶标昆虫作为组织样本, 如橘小实蝇、蜜蜂、小菜蛾和草地贪夜蛾等, 系统地探究了组织厚度、切片温度、包埋剂等条件对这些昆虫组织冷冻切片的最佳条件。并结合基质辅助激光解吸/电离 (Matrix-assisted laser desorption/ionization, MALDI) 质谱成像技术对不同昆虫进行成像分析。结果表明, 由于昆虫组织密度等条件不同, 会导致不同昆虫之间存在差异性, 从而使组织最佳切片条件也不同。因此, 针对特定昆虫体系选择合适的温度、切片厚度、包埋剂和基质, 是获得高质量的质谱成像结果的关键。本项研究将为后续昆虫组织和其他生物体的样品制备提供了参考, 拓展 MALDI-MSI 技术在昆虫组织成像中的应用, 并挖掘该技术在农业和环境科学中的潜力。

关键词: 质谱成像, 样品制备, 昆虫, 蜜蜂。

参考文献

1. K. A. Nelson, G. J. Daniels, J. W. Fournie and M. J. Hemmer. *J. Biomol. Tech.*, **2013**, 24, 119-127.
2. B. K. Kaletas, I. M. van der Wiel, J. Stauber, J. D. Lennard, C. Guzel, J. M. Kros, T. M. Luider and R. M. Heeren. *Proteomics*, **2009**, 9, 2622-2633.
3. B. Li, Y. Zhang, J. H. Ge, K. H. Liu and P. Li. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2018**, 410, 7449-7456.
4. R. J. A. Goodwin, *J. Proteomics*, **2012**, 75, 4893-4911.
5. Y. H. Dong, B. Li, S. Malitsky, I. Rogachev, A. Aharoni, F. Kaftan, A. Svatos and P. Franceschi. *Front. Plant Sci.*, **2016**, 7, 60.

车载 VOCs 走航监测系统在化工园区污染管控中的应用

戴娇娇¹, 牛红志¹, 麦泽彬², 谭国斌², 高伟^{3*}

1. 暨南大学质谱仪器与大气环境研究所, 广东 广州

2. 广州禾信仪器股份有限公司, 广东 广州

3. 广东省大气污染在线源解析系统工程技术研究中心, 广东 广州

化工园区内的部分企业对于大气污染防治的管理混乱, 存在偷排、乱排工业气体等现象, 且废气处理工艺欠缺, 造成废气泄露¹, 排放出的 VOCs 成分复杂²。传统的离线 VOCs 检测技术的样品预处理过程繁琐、分析耗时长³, 不适用于化工园区 VOCs 的快速排查和管控。本文应用了一种车载 VOCs 走航监测系统, 结合气象参数和地理信息参数, VOCs 走航图上可以实时显示各组分、 Σ VOCs 的浓度和空间分布, 无需样品预处理, 在秒级时间内实现全谱检测, 将采样、检测和分析一体化, 操作简便, 在时间和空间上提高了污染排查的效率。

基于该方法对某化工园区进行走航监测, 如图 1 所示分别为某化工园区在管控前、管控后的走航路线以及 Σ VOCs 排放浓度的空间分布情况示意图, 图 2 所示为管控前后主要污染物质的浓度变化情况。管控前监测到的 Σ VOCs 浓度平均值为 $432 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 仪器报警次数共计 682 次, 对报警点位进行排查, 发现主要有以下几种情况导致 VOCs 浓度异常: 装有废水的储罐放置于露天场所, 废水池入口未密封, 废气风机内压不足, 废气管道存在跑冒滴漏的问题, 使用喷淋方式处理排放后的废气去除率未达到排放要求, 工艺车间的集气罩位置不合理, 车间的卸料设备落后, 无废气收集措施等。对相应企业提出整改意见后, 并在整改后使用走航监测设备对该化工园区的大气进行复测。仪器的报警次数为 406 次, 监测到的 Σ VOCs 浓度均值为 $322 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 整体浓度呈现下降的趋势, 浓度下降 25.5%, 管控效果明显。



图 1 管控前、后的走航路线以及 Σ VOCs 排放浓度的空间分布情况示意图

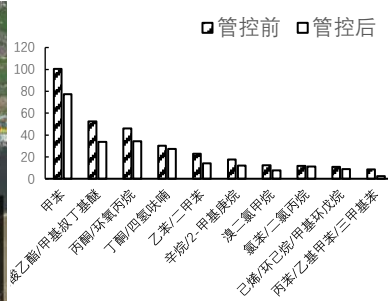


图 2 管控前后主要污染物质浓度变化图

关键词: 走航监测, 飞行时间质谱仪, 化工园区, 挥发性有机物, 管控

参考文献

1. 阮君, *J. 广东化工*, **2020**, 47, 147-158.
2. 栾志强, 郝郑平, 王喜芹, *J. 环境科学*, **2011**, 32, 3476-3486.
3. H. Zheng, S. F. Kong, Y. Y. Yan, N. Chen, L. Q. Yao, X. Liu, F. Q. Wu, Y. Cheng, Z. Z. Niu, S. R. Zheng, X. Zeng, Q. Yan, J. Wu, M. M. Zheng, D. T. Liu, D. L. Zhao, S. H. Qi, *J. Sci. total environ.*, **2020**, 703, 5.

液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用仪定性筛查及定量检测植物源性

食品中多种农药残留

高慧^{1,*}, 孙亮¹, 李长坤¹, 李月琪¹

1. 岛津企业管理(中国)有限公司, 北京, 100020

日前, 农业农村部与国家卫生健康委员会和国家市场监督管理总局三部委联合发布 GB 2763-2021《食品安全国家标准 食品中农药最大残留限量》, 将于 2021 年 9 月 3 日起正式实施。新标准规定了 564 种农药在 376 种(类)食品中 10092 项最大残留限量, 标准数量首次突破 1 万项。随着农药最大残留限量标准数量的增加, 检测的农药品种、农产品种类更多, 农产品质量安全监管的覆盖面就会更广。本文利用岛津 LCMS-9030 超高效液相色谱四极杆飞行时间质谱联用仪, 建立了一种快速定性筛查及定量检测植物源性食品中农药残留的方法。一针进样, 使用 MS 模式采集得到 MS1 精确质量数谱图, MS/MS(DDA)模式同时采集得到可疑化合物的 MS2 精确质量数质谱图。通过与岛津农药高分辨数据库中的保留时间、MS1 精确质量数、同位素峰及其丰度、MS2 质谱图等信息匹配, 得到了可靠的化合物筛查鉴定结果, 同时得到了准确的定量结果。结果显示: 该方法分析速度快, 定性能力强, 质量数准确性优异, 一级质谱质量数准确度小于 2 ppm, 同位素分布真实准确, 二级谱库匹配度高; 定量灵敏度高, 可检出浓度水平为 ng/L 级别的农药及其代谢物。该方法通过一针进样, 同时完成目标物的定性筛查和定量检测, 有效地提升了植物源性食品中农药筛查的检测效率, 具有较强的实际应用价值。

关键词: 植物源性食品 农药残留 筛查 四极杆飞行时间质谱仪

参考文献

1. GB 2763-2021《食品安全国家标准 食品中农药最大残留限量》
2. GB 23200.121-2021《食品安全国家标准 植物源性食品中 331 种农药及其代谢物残留量的测定 液相色谱—质谱联用法》

Polyvinyl alcohol-coated cellulose paper for the extraction of aminoglycosides in milk

Xiaoqi Zhang¹, Guangming Huang^{1,*}

1. Department of Chemistry, School of Chemistry and Materials Science, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230026, P. R. China

ABSTRACT: Aminoglycoside antibiotics are widely used in veterinary and animal husbandry because of their high antibacterial performance, human ingestion of aminoglycoside antibiotics through food will produce many irreversible adverse reactions such as ototoxicity and nephrotoxicity. Many countries have set maximum residue limits for aminoglycoside antibiotics in food such as egg, milk and honey. Therefore, it is necessary to develop a highly selective and sensitive method for the isolation and determination of aminoglycoside antibiotics in real food.

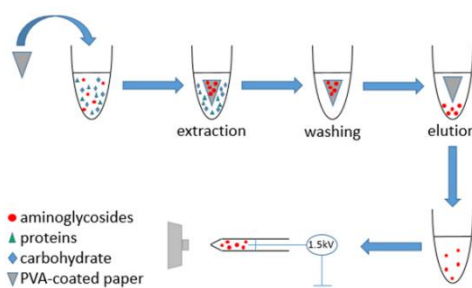


Figure. 1. Schematic diagram of the PVA-coated cellulose paper based microextraction combined with nESI-MS/MS analysis procedure. First, the PVA-coated cellulose paper was immersed in milk and ultrasonic for 10 minutes. After, the analyte was isolated from the milk, and subsequently washed 3 times with distilled water. Finally, the paper was immersed in the 1% FA-20% ACN solution for 5 minutes of ultrasonic desorption, and the obtained eluent was directly loaded into nESI emitters for MS/MS analysis.

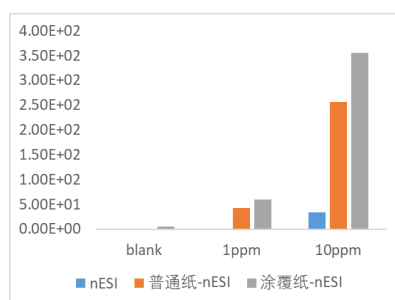


Figure. 2. Compared with the method of loading milk samples directly into nESI needles for mass spectrometry and using cellulose paper for microextraction, the signal strength of aminoglycoside antibiotics obtained by the method of polyvinyl alcohol coated paper microextraction combined with nESI was higher.

For the first time, the polyvinyl alcohol-coated cellulose paper based microextraction was combined with nESI to realize the rapid extraction and determination of aminoglycoside antibiotics in milk. The signal strength of aminoglycoside antibiotics was increased several times in this way.

Email: gmhuang@ustc.edu.cn

高效液相色谱四极杆飞行时间质谱鉴定白酒中口味物质

冀峰¹, 程劲松², 杨晓春¹, 张晓磊², 李春扬², 王晨慧², 岛圭介¹, 李晓东^{1,*}, 曹磊¹

1. 岛津企业管理(中国)有限公司, 北京, 100020

2. 中轻食品检验认证有限公司, 北京, 100015

中国白酒特有的固态蒸馏工艺, 使得白酒组成非常复杂。白酒特有的空杯留香现象表明白酒中存在大量非挥发成分, 是影响白酒口感的重要物质, 共同构成了白酒口味的骨架成分, 而这些成分用气相色谱仪的手段是难以分析的。相比于挥发性成分, 白酒中非挥发性成分含量低, 无论在提取、定性与定量等方面都存在一定的困难。

岛津企业管理(中国)有限公司与中轻食品检验认证有限公司合作研发, 联合推出白酒口味物质鉴定分析系统。该系统包括以下组成: LCMS-9030 四极杆飞行时间高分辨质谱白酒口味物质鉴定系统和三重四极杆液质白酒口味物质分析系统, 两者配套的辅助工具分别为白酒高分辨质谱库和 MRM 检测方法包。白酒鉴定系统可对白酒样品进行高分辨质谱数据采集和定性识别, 可与白酒高分辨质谱库进行匹配。白酒分析系统可对口味物质进行定量检测。MRM 检测方法包采用内标法, 使用者仅需购买两种内标物即可实现半定量, 降低了检测成本。并且每种化合物下提供 1~6 个 MRM 离子对条件, 供不同香型白酒检测时进行优选。

白酒高分辨质谱库包括白酒中 45 种口味物质的中英文名称、分子式、结构式、CAS 编号、保留时间和二级质谱图。白酒口味物质分析系统使用岛津 LCMS/MS 配备 ESI 电离源, 建立上述口味物质的定量测定方法, 包括化合物的分离条件、色谱柱和 MRM 质谱检测条件。本方法包及数据库丰富了白酒口味物质的评价手段。

关键词: 白酒 口味物质 四极杆飞行时间质谱

参考文献

1. 王戎, 廖勤俭, 安明哲, 等. 白酒中酚酸及酚酸酯检测方法的研究[J]. *酿酒科技*, 2019, 7 (301): 110.
2. 王喆, 曹倩雯, 韩娇, 等. 高分辨质谱及组学分析在小曲白酒风味成分差异鉴别上的应用[J]. *酿酒科技*, 2019, 3 (297): 110.

质谱成像和环境毒理研究

蔡宗苇^{1,*}

1.环境与生物分析国家重点实验室, 香港浸会大学, 香港, 中国

大气细颗粒物(空气动力学直径 $\leq 2.5\mu\text{m}$, $\text{PM}_{2.5}$)组成极为复杂, 可通过多种方式进入肺泡并产生沉积, 继而通过肺细胞渗透至血液循环系统进入全身, 甚至可穿过胎盘和胎儿血脑屏障影响子代的生长发育。流行病学研究已证实 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露可增加神经退行性疾病的发病风险。然而, 妊娠期 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露对子代行为的影响以及作用机制尚不清楚。本文突破传统的环境毒理学思路, 将2D/3D质谱成像、脂质组学、组织形态学和分子生物学技术相结合, 以妊娠期暴露于 $\text{PM}_{2.5}$ 的动物模型为研究对象, 分析了妊娠期 $\text{PM}_{2.5}$ 对子代认知和情绪发展的影响, 为探索跨代际 $\text{PM}_{2.5}$ 毒性与神经退行性相关疾病的研究提供了重要信息。

本研究选取小鼠子代海马区、胎儿脑部、胎盘和胎儿性腺进行质谱和质谱成像研究, 并对完整小鼠胎儿进行3D质谱成像。与组织形态学结果比较, 质谱成像分析能够精确鉴定出 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露相关的靶器官, 包括胎儿脑部的背侧大脑皮层和海马形成微区, 子代海马体和胎盘的迷宫和连接微区。所得到的结果通过分析阿尔兹海默症相关的转基因小鼠模型加以验证。

$\text{PM}_{2.5}$ 暴露对特殊人群神经系统的影响及其分子机制还有待进一步探索, 这对于揭示其对人群健康造成的致命伤害和后代缺陷、改善人群生活质量并制定大气污染控制策略等都具有非常重要的意义。

关键词: 质谱成像; $\text{PM}_{2.5}$ 暴露; 孕鼠暴露; 小鼠行为变化

参考文献

1. Zhao, C.; Xie, P.; Yong, T.; Huang, W.; Liu, J.; Wu, D.; Ji, F.; Li, M.; Zhang, D.; Li, R.; Dong, C.; Ma, J.; Dong, Z.; Liu, S.; Cai, Z. *Science Bulletin*, **2020**, DOI: 10.1016/j.scib.2020.08.036.

食品中化学污染物残留微流控芯片与质谱联用 分析方法的研究

许丹科^{1,*}

1. 南京大学生命分析国家重点实验室, 南京大学化学化工学院

微流控芯片可以实现微量化、自动化与快速的检测, 利用微流控芯片可以将常规分析实验室中样本分离与富集的功能转移到便携的分析设备中, 是个性化医学、个性化基因组技术等发展的重要技术基础。质谱是基于分子的特征谱学, 同时具有高特异性和高灵敏度, 可以得到准确的分子量信息。本文通过将微流控芯片与质谱检测联用, 发挥两者的协同优势, 对食品中化学污染物残留进行了快速识别与定量分析。我们利用微流控芯片对食品样品进行了在线富集与分离功能的设计, 制备的微流控芯片包括三个单元部分, 第一部分是微柱过滤单元, 将样品和预处理试剂同时引入芯片并使二者在通道内混合, 利用芯片微柱阵列单元实现对样本中杂质残留物的过滤去除; 第二部分是通过微混合器的设计对样本酸碱性等进行自动化调整; 第三部分为在线富集通道, 通过在芯片中填充抗体修饰的磁珠或填料颗粒, 实现捕获并富集样品中的化学污染物残留。最后通过将微流控芯片与质谱联接, 使待测污染物残留通过溶剂洗脱, 采用质谱仪可实现快速定性和定量监测分析。

关键词: 微流控芯片; 质谱; 食品检测; 药物残留;

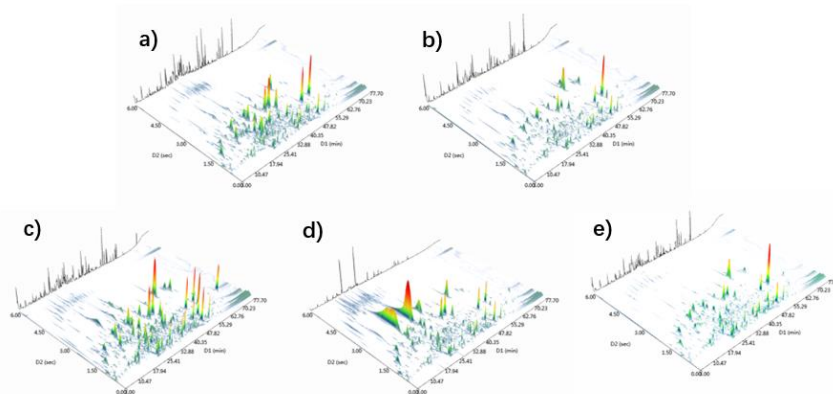
HS/SPME-GC×GC-TOFMS 结合化学分析方法鉴别中宁枸杞

刘子聪¹, 曹焰文¹, 黄正旭^{1,*}

1. 暨南大学质谱仪器与大气环境研究生所

枸杞是一款具有保健功效的药食同源食品, 目前市场上存在着真假混卖的情况。利用顶空固相微萃取-全二维气相色谱-飞行时间质谱对中宁、精河、西宁、靖远、乌拉特前旗 5 地枸杞的挥发性有机物进行定性, 并结合主成分分析 (HCA)、聚类分析 (HCA) 和正交偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-DA) 进行多元统计分析, 找出找出中宁枸杞与其他产地枸杞的差异性化合物, 达到区分中宁与其他产地枸杞的目的。结果表明, 每个枸杞样品可检测到约 800 种化合物, 相比于传统 GC-MS 展现出更强大的物质分离能力。通过主成分分析 (PCA) 和聚类分析 (HCA), 可以区分开五个产地的枸杞, 再利用偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-DA) 得到中宁枸杞与其他地区枸杞的 15 种潜在差异化合物, 其中 3, 5-二羟基甲苯、(R)-3, 5, 5-三甲基-3-环己烯-1-醇、N-(邻茴香基) 甲酸乙酯等 10 种仅在中宁枸杞中被检出, 说明这 10 中化合物是宁夏中宁枸杞的潜在标志物。本研究为宁夏枸杞产地特征鉴别提供了有价值的参考依据。

关键词: 全二维气相色谱, 飞行时间质谱, 中宁枸杞, 产地鉴别



参考文献

1. Weiyang L, Qianqian J, Haiming S, Yuge N, Boyan G, Lucy YL, *J Agric Food Chem*, **2014**, 62(37)
2. Zhang S, Wei Y, Wei S, Liu H, Guo B, *Int J Food Sci Technol*, **2017**, 52(2)
3. Meng J, Liu Z, Gou C-l, Rogers KM, Yu W-J, Zhang S-S, et al, *J Chromatogr B 1105*, **2018**, 1105
4. P. KN, Natalia M, Erwin R, A. ZG, Adamantini P, Victoria S, *Food Chem*, **2021**, 363
5. Yossa Nzeuwa IB, Xia Y, Qiao Z, Feng F, Bian J, Liu W, et al, *J Sep Sci*, **2017**, 40(6):1234-43

北极冰川和海洋沉积物中有机磷酸酯赋存和来源及传输研究

符杰^{1,2}, 傅科涵¹, 黄凯², 周伟², 王美林¹, 张爱茜^{1,2}, 傅建捷^{1,2*}

¹中国科学院生态环境研究中心, 北京, 100085

²国科大杭州高等研究院环境学院, 杭州, 310024

近年来, 随着有机磷酸酯 (organophosphate esters, OPEs) 使用和排放的增加, 其已在全球大气中被检测到¹。而且最近的一些研究表明, 极地和海洋地区多种基质中OPEs的污染水平已超过了多溴二苯醚 (poly-brominated diphenyl ethers, PBDE)²⁻⁴。然而, 目前关于北极OPEs污染来源和传输机制的研究仍然匮乏。

本研究采集了北极斯瓦尔巴群岛的新奥尔松和王湾地区冰川和海洋沉积物, 并基于分散固相萃取 (d-SPE) 结合高效液相色谱-串联质谱法 (HPLC-MS/MS) 对样品中的OPEs污染水平和组成特征进行了研究。如图1所示, 冰川沉积物中OPEs总浓度 (\sum OPEs) 为487.3 ng/g (干重, dw), 显著低于海洋沉积物中 \sum OPEs (1691.6 ng/g dw)。Tris(2-chloroisopropyl) phosphate (TCIPP)、triphenyl phosphate (TPhP)和tris(2-chloroethyl) phosphate (TCEP)是冰川沉积物中最主要的OPE单体, 分别占 \sum OPEs的55.7%、26.2%和9.8% (图1); 而海洋沉积物中TPhP、TCIPP、trimethyl phosphate (TMP)和TCEP为最主要的OPE单体, 分别占 \sum OPEs的46.0%、33.3%、12.6%和5.2% (图1)。一方面, 冰川和海洋沉积物中的OPE单体均以三种结构类型OPEs中分子量较低单体占主导, 表明长距离大气传输对北极两种沉积物中OPEs的赋存都有重要影响。另一方面, 氯代型OPEs在北极冰川沉积物中占主导, 而芳香基型OPEs在北极海洋沉积物中占主导 (图1), 结合二者浓度水平的显著差异, 表明两种沉积物中的OPEs具有不同的污染来源。主成分分析结果表明海洋沉积物中的OPEs同时受到长距离传输、冰川融化以及当地的人类活动等因素的共同影响。基于OPEs具有多种毒副作用和偏远地区特有物种对污染物的高度敏感性, 后续研究应更加关注OPEs在偏远地区潜在的生态风险。

关键词: 有机磷酸酯; 北极; 冰川沉积物; 海洋沉积物; 污染来源

参考文献:

1. C. Rauert, J. K. Schuster, A. Eng, T. Harner, *Environ. Sci. Technol.*, **2018**, 52 (5), 2777-2789.
2. J. Fu, K. Fu, K. Gao, H. Li, Q. Xue, Y. Chen, L. Wang, J. Shi, J. J. Fu, Q. Zhang, A. Zhang, G. Jiang, *J. Hazard. Mater.*, **2020**, 396, 122742.
3. A. Salamova, M. H. Hermanson, R. A. Hites, *Environ. Sci. Technol.*, **2014**, 48 (11), 6133-6140.
4. O. Aznar-Aleman, B. Sala, S. Plon, H. Bouwman, D. Barcelo, E. Eljarrat, *Chemosphere*, **2019**, 226, 791-799.

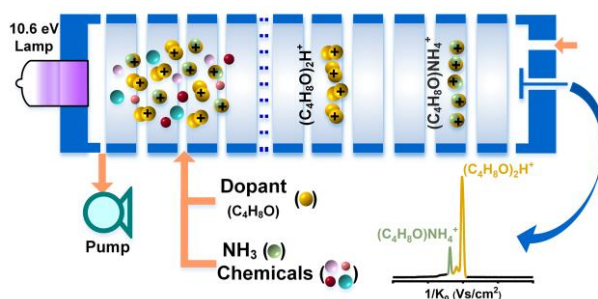
试剂分子辅助光电离离子迁移谱在高选择、高灵敏原位监测大气氨气中的应用

厉梅^{1,2,3}, 黄卫^{1,2}, 陈创^{1,2}, 李海洋^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学, 北京市玉泉路19号, 北京 100049

氨气是大气环境中至关重要的一种恶臭气体,它能够促进大气气溶胶形成,从而对环境 and 公共健康造成严重危害¹,因此,在线监测环境中氨气动态浓度变化具有重要意义。大气中氨气监测存在较大的挑战性:一方面,氨气吸附性极强且极易溶于水²,传统的除水方法(如Nafion管脱水)无法适用于氨气除湿,并且环境相对湿度变化范围为0-100%;另一方面,环境背景中存在的化学物质以及用于除臭的空气清新剂均有可能对氨气的检测造成干扰。因此,发展适用于复杂环境的高选择、高灵敏氨在线测量方法具有重要意义。在众多测氨方法中,离子迁移谱由于分析速度快、操作简单、体积小、功耗低、灵敏度高优势,非常适合原位、在线、高灵敏检测^{3,4}。

本工作发展出一种基于丁酮辅助光电离的离子迁移谱方法(DAPI-IMS),利用新型反应试剂离子 $(C_4H_8O)_2H^+$ 与氨气的特异性置换反应,获得氨气产物离子 $(C_4H_8O)NH_4^+$,从而实现高湿(RH100%)、化学背景复杂(空气清新剂、醇、酮、苯系物、卤代烃等同时存在)的气氛中ppb_v浓度氨气的特异性灵敏检测。本方法的线性范围为20-800 ppb_v,检测下限达到4.0 ppb_v。目前,该方法成功用于对卫生间中氨气的日间原位在线监测,进一步表明DAPI-IMS有望成为原位在线监测氨气领域强有力的仪器和方法。



关键词: 试剂分子辅助光电离; 离子迁移谱; 大气氨气; 在线检测; 高选择性

参考文献 (3~5 篇)

1. Behera, S. N.; Sharma, M.; Aneja, V. P.; Balasubramanian, R. *Environ Sci Pollut Res Int* **2013**, *20* (11), 8092-80131.
2. Shen C.Y., Hsu C.L., Hwang R.C., Jeng J.S., *Actuators B Chem.*, 122(2007) 457-460.
3. Peng, L.; Jiang, D.; Wang, Z.; Liu, J.; Li, H., *Sci Rep* **2016**, *6*, 23095.
4. Jiang, D.; Li, E.; Zhou, Q.; Wang, X.; Li, H.; Ju, B.; Guo, L.; Liu, D.; Li, H., *Anal Chem* **2018**, *90* (8), 5280-5289.
5. Li, M.; Huang, W.; Chen, H.; Jiang, D.; Wang, W.; Xiao, Y.; Chen, C.; Li, H., *Sensors and Actuators B: Chemical* **2021**, 330.

Email: hli@dicp.ac.cn; Tel.: +86-411-84379509.

基于色谱保留行为的非靶向代谢分子分析方法

王任其¹, 冯钰琦^{2,*}

1. 陕西科技大学 食品与生物工程学院 710021 西安 中国

2. 武汉大学 化学与分子科学学院 430072 武汉 中国

SWATH 是最常用的一种非依赖数据采集(DIA)液质联用分析技术,可高通量采集到所有非靶向母离子的子离子信息,在环境、食品、医药、临床分析中有巨大的应用潜力。但是,DIA 分析数据的解析具有很高的难度,而从海量的液质分析数据中解析出分子的化学信息是实现分析数据向生物学意义转化的关键步骤。高质量的数据解析方法既要有高灵敏度,即:最大限度地提高非靶向母离子的覆盖度,又要有高选择性,即:解析出高纯度的非靶向母离子的二级质谱图,从而准确地注释非靶向母离子的分子信息、最终确认其分子结构。

常规的 DIA 数据解析方法依靠“峰型匹配”的策略(例如:XCMS, MS-DIAL, mzMine 等)¹。这一策略具有两项缺陷:第一,当非靶向母离子的色谱峰峰型质量很差时,无法捕获该母离子的信息。我们发现很多强度很低的非靶向离子色谱峰,由于基底噪声的干扰,峰型质量很差。另外,很多酸性分子在亲水接触色谱分离条件下,由于色谱柱硅羟基的氢键作用,色谱峰严重拖尾。这些峰型质量差的非靶向离子色谱峰难以通过常规的峰型匹配方法提取。第二,峰型质量良好的色谱峰大多符合正态分布峰特征,彼此差异不明显,因此当多个峰型质量高的母离子同时出峰时,峰型匹配方法不能将彼此的子离子拆分开。因此,依据峰型匹配方法得到的各个非靶向母离子的二级质谱图实际上包含了其它母离子的子离子。二级质谱纯度低,会降低其与数据库中依据标准品采集到的标准二级谱的匹配成功率。

鉴于现有DIA数据解析方法的瓶颈问题,我们提出基于色谱保留行为的DIA数据解析方法(CRB-SWATH)。其原理是:分子在一系列变化的色谱梯度条件下,色谱保留行为遵循色谱保留规律,而噪声不具备这一特征,据此可将非靶向母离子的色谱峰从背景噪声中提取出。由于CRB-SWATH无视峰型质量的好坏,因此可高灵敏度提取峰强度极低(< 400 cps)或峰型质量很差的非靶向离子色谱峰(例如:锯齿峰、拖尾峰等)。另外,非靶向母离子对应的子离子应具有与母离子一致的色谱保留行为。来自不同母离子的子离子可能在某一梯度条件下,具有相同的保留时间,但是在一系列变化的梯度条件下,它们在每一个梯度条件下都具有相同保留时间的概率将大大降低。因此,我们可以得到更高纯度的二级质谱图。实验结果证实,依据CRB-SWATH方法提取非靶向离子二级质谱图的选择性更高,其与数据库匹配的成功率也更高。最后,CRB-SWATH可以提供非靶向代谢分子的色谱保留行为特征,这是其它数据解析方法无法提供的。由于色谱保留行为反映了非靶向代谢分子的化学特征,因此我们可以根据色谱保留行为对非靶向代谢分子作化学归类。由于代谢分子的化学特征与其生物活性或毒性紧密相关,因此依据色谱保留行为化学归类的方法可能在多个学科方向的非靶向分子分析中具有巨大的潜在应用价值。

关键词: 非靶向; 液质联用; 色谱; 保留行为; 非依赖数据采集

参考文献

1. H. Tsugawa H, T. Caika, T. Kind, Y. Ma, B. Higgins, K. Ikeda, M. Kanazawa, J. Vanderghenst, O. Fiehn, M. Arita, *Nat. Methods.* **2015**, 12, 523-526.

固相萃取在线结合高效液相色谱和电感耦合等离子体质谱同时富集 pg L⁻¹ 级铅和汞的无机和有机物种

宋移焕¹, 马清芳³, 程和勇^{1,3*}, 刘金华^{1,2}, 王园朝^{1,3*}

1. 杭州师范大学材料与化学化工学院
2. 杭州师范大学钱江学院
3. 杭州师范大学有机硅化学与材料技术重点实验室

未受污染的环境水中铅和汞的超痕量无机和有机物质的定量对于评估其流动性、毒性和生物利用度以及相互作用至关重要。在 pg L⁻¹ 水平上同时预浓缩 Pb 和 Hg 物种, 并进行多元素形态分析对于大量不稳定样品非常有意义。为此, 本文通过在线固相萃取结合高效液相色谱和电感耦合等离子体质谱法 (SPE-HPLC-ICP-MS) 开发了水中超痕量铅和汞的同时富集和形态分析。在 0-1 和 4-15 分钟内引入 5 mM L-半胱氨酸 (Cys) pH 2.5, 在 1-4 分钟内引入 5 mM Cys + 0.5 mM 四丁基氢氧化铵溶液 (pH 2.5)。在该梯度洗脱程序下, Pb(II)、三甲基铅 (TML)、三乙基铅 (TEL)、Hg(II)、甲基汞 (MeHg) 和乙基汞 (EtHg) 可在 11 分钟内基线分离。将 10 mL 环境水样中的铅和汞物质吸附在 1 cm C₁₈ 富集柱上, 该柱用 10 mL 1 mM 2-巯基乙醇以 10 mL min⁻¹ 进行预处理, 随后流动相作为内部洗脱剂将富集后的铅和汞物质洗脱。该方法获得了高富集因子 (Pb(II) 为 459, TML 为 1248, TEL 为 1627, Hg(II) 为 2485, MeHg 为 1984, EtHg 为 1866), 具有良好的相对标准偏差 (<5%), 以及较低的检测限 (0.001-0.011 ng L⁻¹) 和 定量限 (0.004-0.036 ng L⁻¹)。该方法的良好准确性得到了水中总铅 (GBW08601) 和水中总汞 (GBW08603) 两种认证标准物质以及加标回收率 (90-93%) 的验证。该方法已被应用于分析河流、湖泊、自来水和雨水以及纯净水和矿泉水中的痕量铅和汞。在所采集的 9 个水样中检测到了 13-68 ng L⁻¹ 的 Pb(II) 和 21-49 ng L⁻¹ 的 Hg(II), 而未检测到 TML、TEL 和 MeHg, 仅在一个河水样品和自来水样品中检测到 2-5 ng L⁻¹ 的 EtHg。

关键词: 铅形态, 汞形态, 多元素形态, 固相萃取, HPLC-ICP-MS, 水

参考文献

1. N.S. Duzgoren-Aydin, Sources and characteristics of lead pollution in the urban environment of Guangzhou, *Sci. Total. Environ.*, **2007**, 385, 182-195.
2. P. Mitra, S. Sharma, P. Purohit, P. Sharma, Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update, *Crit. Rev. Cl. Lab. Sci.*, **2017**, 54, 506-528.
3. M. Andoni, G.S. Balint, V. Vlaia, R.A. Popovici, H.T. Stanca, The Effect of Mercury Contamination on Human Health and a Comparative Method of Extracting Hg(II) from Water Solution, *Rev. Chim.*, **2017**, 68, 925-927.
4. E. Beceiro-González, A. Guimaraes., M.F. Alpendurada., Optimisation of a headspace-solid-phase micro-extraction method for simultaneous determination of organometallic compounds of mercury, lead and tin in water by gas chromatography-tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A*, **2009**, 1216, 5563-5569.
5. T. Syversen, P. Kaur, The toxicology of mercury and its compounds, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **2012**, 26, 215-226.
6. J. Terán-Baamonde, S. Bouchet, E. Tessier, D. Amouroux, Development of a large volume injection method using a programmed temperature vaporization injector-gas chromatography hyphenated to ICP-MS for the simultaneous determination of mercury, tin and lead species at ultra-trace levels in natural waters, *J. Chromatogr. A*, **2018**, 1547, 77-85.

E-mail: hycheng@hznu.edu.cn (H.-Y. Cheng); ycwang@hznu.edu.cn (Y.-C. Wang), Tel: +86-571-28866903.

PREPARATION AND UNCERTAINTY EVALUATION OF NCRM: SULFADIAZINE SOLUTION IN METHANOL

Yin XU^{1,2}, WeiNan FANG^{1,2}, YanLi YANG^{1,2}, QingLong TONG^{1,2}, Lei ZHANG^{1,2*}

1. Alta Scientific Co., Ltd, Tianda S&T Park, Suite C6-301, 80 The Fourth Street, TEDA, Tianjin 300457, China.
2. Alta Institute of Reference Materials, Tianda S&T Park, Suite C5-405, 80 The Fourth Street, TEDA, Tianjin 300457, China.

ABSTRACT: Sulfonamides are synthetic antimicrobial veterinary drugs. Testing of sulfonamide residues in meat, milk, eggs, honey and other animal source consumables is essential to ensure the food safety. There are up to 13 and 23 sulfonamides in GB methods of HPLC and LCMS/MS, respectively. Sulfadiazine, one important member of sulfonamides, is included in all these GB methods. Therefore, a CRM of sulfadiazine is urgently needed in the market. Herein, we report the preparation and uncertainty evaluation of a national CRM - sulfadiazine solution in methanol.

The sulfadiazine solution in methanol was prepared by gravity-volumetric method using a NCRM as raw material which was re-characterized by ¹HNMR, LCMS, etc. The analytical methodology was thoroughly investigated on HPLC to guarantee complete chromatographic separation and accurate quantification. The quantified concentration is 100µg/mL. Homogeneity, long-term and short-term stability research were performed following national standards^[1-2]. Univariate Anova was used to analyze the homogeneity results, and the F value is 1.64, which is less than the critical value of $F_{0.05}(14,30)$ 2.04. There is no significant difference between inside-unit and between-unit homogeneity. Stability testing results reveal that there is no unidirectional degradation trend.

KEY WORDS: Sulfadiazine; NCRM; Uncertainty Evaluation; Stability; Homogeneity

REFERENCES

1. CNAS-CL04, Accreditation Criteria for the Competence of Reference Material Producers. *S. 2017*.
2. JJF1343-2012, General and Statistical Principles for Characterization of Reference Materials. *S. 2012*.

STUDIES ON THE SYNTHESIS OF METHENOLONE-D₆

Shuang QIN¹, Shilei HAN^{1,2}, Lei ZHANG^{1,2*}

1. Alta Scientific Co., Ltd, Tianda S&T Park, Suite C6-301, 80 The Fourth Street, TEDA, Tianjin 300457, China.
2. Alta Institute of Reference Materials, Tianda S&T Park, Suite C5-405, 80 The Fourth Street, TEDA, Tianjin 300457, China.

ABSTRACT: Stable isotope internal standard reagent combined with isotope dilution mass spectrometry can offer a feasible method with accuracy and precision for the detection of Methenolone. Stable isotope labeling Methenolone was synthesized directly from Natural abundance Methenolone via hydrogen-deuterium exchange with high purity and good isotopic abundance. The novel synthetic route has the advantages of short route, easy operation, mild conditions. The deuterium-labeled product was confirmed by nuclear magnetic resonance (¹H NMR) and mass spectrometry (ESI-MS) characterization, which can be used as MS internal standards in the field of dope detection.

KEY WORDS: Isotope Dilution Mass Spectrometry (IDMS); internal standard reagent; Methenolone-D₆; Hydrogen-Deuterium exchange

REFERENCES

1. Zhang H. Y., Fan J. C., Huang L., Synthesis of Methenolone Acetate, Fudan Univ. *J. Med. Sci.*, **2002**, 29, 311.
2. Masse R., Goudreault D., Studies on anabolic steroids-11,18-Hydroxylated metabolites of mesterolone, methenolone and stenbolone: New steroids isolated from human urine. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, **1992**, 42, 399.
3. John M., Barbara P., Synthesis of 1 α -Hydroxytestosterone. *J. Tetrahedron*, **1989**, 45, 1549.

质谱法分析热带水果中农药残留的基质效应研究

王美然^{1,2}, 赵婧¹, 韩丙军^{1,*}

1. 中国热带农业科学院分析测试中心, 海南海口 571101
2. 海南大学植物保护学院, 海南海口 570228

质谱法是农药残留分析最常用的方法之一, 电喷雾 (ESI) 和实时直接分析 (DART) 离子源可分别用作目标物在色谱分离或直接分析后进行电离, 但是其用于农药残留分析时均存在基质效应, 对农药残留分析结果产生影响。本研究以 7 种典型热带水果 (香蕉、芒果、菠萝、哈密瓜、龙眼、木瓜、番石榴) 为研究对象, 系统研究了热带水果的基质效应对 10 种农药 (噻唑磷、毒死蜱、啉菌酯、氯虫苯甲酰胺、戊唑醇、螺虫乙酯、甲萘威、福美双、苯醚甲环唑、吡唑醚菌酯) 残留检测的影响, 通过调节样品的 pH 值和含糖量, 来研究不同 pH 值和含糖量样品的基质效应的变化。主要实验结果如下:

(1) 实验分别利用液相色谱-电喷雾-串联质谱法 (LC-ESI-MS/MS) 和实时直接分析-四极杆轨道离子阱-高分辨质谱法 (DART-Orbitrap-HRMS) 研究了 7 种典型热带水果对常规农药残留检测的影响, 测定了热带水果样品中的基质效应, 并对样品进行了不同 pH 值和含糖量的调整, 以探究基质效应的变化。

(2) 在不同热带水果基质中, 不同农药会产生不同程度的基质增强或基质抑制作用, 通过调节样品的 pH 值和含糖量可以显著改变基质效应, 但基质效应不能被完全消除, 其产生的抑制或增强作用仍然存在。在使用 LC-ESI-MS/MS 或 DART-Orbitrap-HRMS 分析农药时, 根据农药种类和样品的不同, 需要注意 pH 值和含糖量对实验结果的影响。

关键词: 液相色谱-电喷雾-串联质谱法; 实时直接分析-四极杆轨道离子阱-高分辨质谱法; 基质效应; 农药残留

参考文献

1. Zhao J., Pu J. J., Wu X. P., et al. *Microchem. J.*, **2021**, 168, 106375.

污水处理厂中氯代有机物的高通量非靶向筛查和鉴定

王昆^{1,2}, 陈宝梁^{1,2,*}

1. 浙江大学环境科学系, 浙江 杭州, 310058;
2. 浙江省有机污染物过程控制重点实验室, 浙江 杭州, 310058

氯代有机物因其难生物降解、高毒性等特征引起了广泛关注, 其复杂的化学结构是一直研究的重点和难点。传统的可吸附有机卤素方法只能从宏观总浓度上评价污水处理厂对氯代有机物的削减效率¹, 缺乏分子水平的认知; 而通过监控模型化合物来表征氯代有机物的迁移、转化², 无异于“管中窥豹”。氯的质量平衡结果大部分氯代有机物的化学结构尚未得到解析, 因此十分必要建立一种能较全面筛查和鉴定环境未知氯代有机物的非靶向方法。

为了梳理市政污水处理工艺在分子尺度上对氯代有机物分布及转化的影响, 本文基于氯代有机物的特征结构碎片, 结合液相色谱-飞行时间高分辨质谱(LC Q-ToF MS)的非信息依赖型采集模式, 构建了一种高通量、非靶向的氯代有机物筛查、鉴定方法。本方法仅需单次进样即可完成全部数据的采集工作, 同时能够提供保留时间、准确分子量、同位素丰度比、分子式及特征结构等多维信息。本研究在实际污水处理厂中筛查出87种氯代有机物, 并完成其中22种氯代有机物的(初步)鉴定。结果表明, 氯代苯磺酸、氯酚、氯苯二酚及氯代苯甲酸是污水处理工艺中几类典型的氯代有机物。本文进一步解析了氯代有机物在污水处理工艺中的变化。结果表明, 物理、生物与化学工艺对氯代有机物的影响不同。物理处理(沉淀)主要发挥去除部分氯代有机物的功能。而生物处理(以厌氧工艺段为典型)在去处理部分氯代有机物的同时, 会生成新型氯代有机物, 且多为二氯或三氯取代; 化学处理(次氯酸消毒处理³)会生成大量次生氯代有机物, 且成为了终端出水的主要氯代有机物。本研究从分子水平认知未知氯代有机物在污水处理厂分布及转化特征; 此外, 本文构建的分析方法也可应用土壤、大气等多种复杂介质的高通量筛查。

关键词: 氯代有机物; 特征离子基非靶向筛查; 污水处理工艺; 氯代苯磺酸.

参考文献

1. Xu, R. Y.; Xie, Y. W.; Tian, J. P. and Chen, L. J., *Journal of Cleaner Production*, **2021**, 283, 124645.
2. Li, Z. G.; Liu, X. Y.; Huang, Z. J.; Hu, S. Y.; Wang, J. J.; Qian, Z. Y.; Feng, J. F.; Xian, Q. M. and Gong, T. T., *Water Research*, **2019**, 157, 247-257.
3. Wang, K.; Zhu, X. Y. and Chen, B. L., Multiple Roles of Humic Acid in the Photogeneration of Reactive Bromine Species Using a Chemical Probe Method. *Environmental Pollution*, **2021**, 286, 117658.

基于非靶向分析的氟聚厂周边土壤代谢组研究

吴恩惠^{1,2}, 陈宝梁^{1,2*}

1. 浙江大学环境科学系, 浙江 杭州

2. 浙江省有机污染物过程控制重点实验室, 浙江 杭州

健康的土壤是维持生态系统可持续性的重要因素。氟聚厂排放的污染物会导致无机氟化物和有机单氟、多氟、全氟化物进入土壤环境, 从而威胁土壤健康。本研究在某氟聚厂 0-11 km 范围内采集了 12 份土壤样本, 研究了氟化物浓度水平、分布及氟聚厂影响下的土壤微生物代谢组扰动。基于 UPLC-QTOF 平台和 MZmine2 软件, 对土壤中的微生物代谢物进行非靶向分析^[1]。利用 MassBank of North America (MoNA) 提供的 LC-MS/MS 数据库, 共识别出 2358 种化合物, 其中 315 种被鉴定为微生物代谢物。在定性和定量分析这些代谢物的基础上, 进行主成分分析(PCA)、偏最小二乘判别分析(OPLS-DA), 并结合变量重要性投影与单因素方差分析, 对重要的差异性代谢物进行标记。结果表明, 与上风向土壤相比, 下风向土壤中的代谢组多样性下降, 且与氟聚厂距离越近, 多样性越低。从代谢物丰度来看, 有机酸、脂肪酸和脂质代谢受到的影响最显著, 相关代谢物整体下调, 可能是由于氟化物直接造成的细胞氧化损伤^[2]。以上结果证明了氟化物主要通过大气沉降进入土壤, 且通过细胞氧化损伤等途径抑制了土壤微生物代谢。本研究也证明了非靶向代谢组学是探索污染胁迫下土壤健康影响的有用工具。

关键词: 微生物组; 代谢谱; 生物标志物; QTOF

参考文献 (5 篇以内)

1. Withers, E.; Hill, P. W., Chadwick, D. R., Jones, D. L. *Soil. Biol. Biochem.*, **2020**, 143: p. 107758.
2. Wang, H., Zhang, Y., Tan, P., Jia, L. *Environ. Pollut.*, **2019**, 255: p. 113359.

8:2 氟调聚醇在猪和鸡上的比较代谢研究

陈敏^{1,2,3}, 杨钮钮^{1,2,3}, 谢书宇, 陈冬梅^{1,2,3*}

1 国家兽药残留基准实验室 (华中农业大学), 2 农业农村部畜禽产品质量安全风险评估实验室 (武汉), 3 华中农业大学动物医学院 湖北 武汉 430070

作为一种广泛使用的表面活性剂, 含氟调聚物醇 (FTOH), 尤其是 8:2 FTOH, 是应用和研究最广泛的。它在环境中的难降解性、食物链中的富集效应以及生物体内的高生物蓄积性, 引起了人们对其环境和健康相关风险的广泛关注。有研究报道 8:2 FTOH 的毒性与其代谢相关, 其代谢产物比其自身具有更大的毒性作用, 从而加大了 8:2 FTOH 的生物学毒性作用。因此了解 8:2 FTOH 的代谢程度和代谢过程对全面评估其在人类和动物体内的生物蓄积及其他有害作用具有十分重要的意义。食物摄取作为人接触 8:2 FTOH 的主要途径, 食品动物理应受到更大的关注。本研究通过建立和优化 8:2 FTOH 及其代谢产物的液相色谱-串联质谱方法, 优化体外猪和鸡肝微粒体孵育体系中的微粒体浓度、孵育时间以及 8:2 FTOH 浓度, 对 8:2 FTOH 在猪和鸡上的代谢过程进行比较。并通过 CYP450 酶抑制剂法初步确定与 8:2 FTOH 代谢相关的 CYP450 酶。从代谢酶的角度进一步阐述 8:2 FTOH 在猪和鸡上的种属代谢差异。并评估 8:2 FTOH 的微粒体消除动力学。经优化, 8:2 FTOH 及其代谢产物的液相色谱-串联质谱检测方法中流动相确定为甲醇和 5 mmol/L 乙酸铵, 离子源温度为 300°C。化合物通过电喷雾离子化 (ESI) 后, 采用负离子模式, 多选择检测模式进行监测分析。结果显示该方法特异性和灵敏度良好, 猪和鸡微粒体中 8:2 FTOH 及其 8 种代谢产物的响应值和浓度具有良好的线性关系。8:2 FTOH 及其 8 种代谢产物的定量限范围在 0.3-5 $\mu\text{g/L}$ 。8:2 FTOH 在猪和鸡微粒体中的比较代谢结果显示, 8:2 FTOH 在鸡体内代谢更快, 半衰期更短。同时鸡更倾向于生成中间产物 7:3 氟调聚酸 (7:3 FTCA) 以及全氟辛酸 (PFOA) 和全氟庚酸 (PFHpA) 等更长碳链的全氟化物。猪则正相反。与此同时, 在鸡孵育体系中能够检测到全氟壬酸 (PFNA), 这在猪上没有检测到。这意味 8:2 FTOH 在猪和鸡体内有着不同的代谢途径。CYP450 酶抑制剂试验也发现了其主要代谢酶的差异。猪体内主要为 CYP1A 参与 8:2 FTOH 的代谢过程, 而鸡体内则是 CYP2C。随后通过 8:2 FTOH 在猪和鸡体内的消除动力学得到, 米氏常数 K_m (鸡) 小于 K_m (猪)。因此猜测 8:2 FTOH 在猪和鸡体内代谢速率的差异是因其自身与猪和鸡上的主要代谢酶的亲和力不同导致。本试验所建立的 8:2 FTOH 及其 8 种代谢产物的液质检测方法以及猪和鸡微粒体孵育体系可用于 8:2 FTOH 的比较代谢研究。该方法具有制备简单、重复性好、特异性好、精确度高等优点。本研究第一次从体外比较了 8:2 FTOH 在食品动物猪和鸡上的代谢差异。并发现了 8:2 FTOH 在猪和鸡上的代谢存在代谢速率、代谢途径、代谢产物以及主要代谢酶的差异。其中代谢酶的差异可能就是影响 8:2 FTOH 在猪和鸡上代谢快慢的主要原因。这为 8:2 FTOH 在猪和鸡上的种属间代谢差异以及代谢机制提供了新策略, 同时为人类食品安全风险评估提供理论依据。

关键词: 8:2 FTOH; 猪; 鸡; 比较代谢; CYP450 酶

参考文献:

1. 陈红瑞, 张昱, 杨敏. 全氟化合物前体物氟调醇的检测方法, 环境分布及转化研究进展. [J]. *环境化学*. 2015, 34(12): 2170-2178.
2. Butt C M, Berger U, Bossi R, et al. Levels and trends of poly- and perfluorinated compounds in the arctic environment. [J]. *Science of The Total Environment*. 2010, 408 (15): 2936-2965.

Mass spectrometry imaging-based multi-modal technique: The powerful analysis strategy for environmental toxicology

Chao Zhao^{1,2*}, Jiyang Dong³, Zongwei Cai^{2*}

1 Institute of Biomedical and Health Engineering, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, China

2 State Key Laboratory of Environmental and Biological Analysis, Department of Chemistry, Hong Kong Baptist University, Hong Kong SAR, China

3 National Institute for Data Science in Health and Medicine, Department of Electronic Science, Xiamen University, Xiamen, China

ABSTRACT: A majority of the biological and chemical imaging techniques depend on “inherent properties” to visualize the target compounds and their interactions from different forms of samples. However, no single technique to date is capable of capturing the overall chemical and biological information simultaneously from complex biological processes. Multi-modal strategy, which intends to overcome the limitation of individual technique and to acquire more “hidden” information, provides a fresh and valuable perspective on investigating the biological processes with higher spatial or spectral resolutions. Therefore, comprehensive methodologies with two or more analytical techniques display a great attraction. By integrating mass spectrometry imaging (MSI) and others multiplex analytical techniques, MSI-based multi-modal technique is able to help us clarify the metabolic pathway of environmental pollutants, as well as disease progress.

KEY WORDS: Mass spectrometry imaging; Tumor heterogeneity; Environmental toxicology.

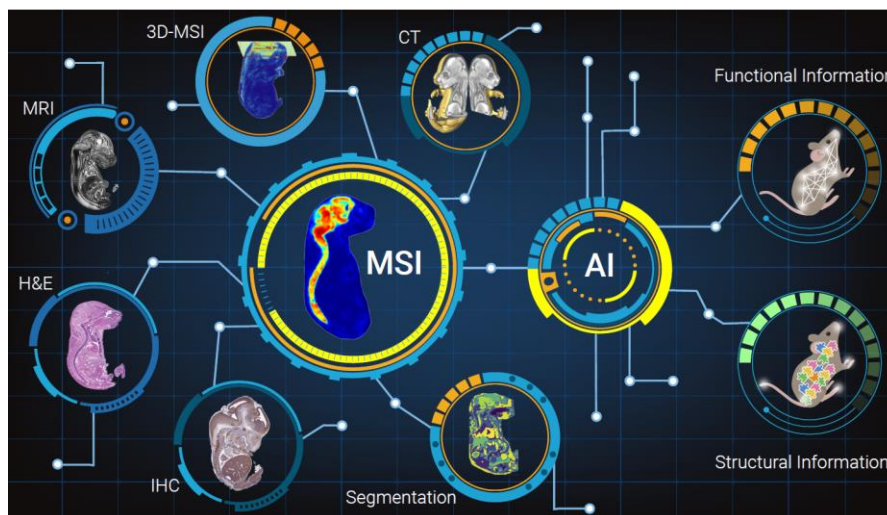


Fig.1. Take a typical mouse fetus imaging for example to clarify the characteristics of MSI-based multi-modal technique

REFERENCES

6. C. Zhao, et al., *Science Bulletin*, **2021**, 66, 578-591.
7. B. Thienpont, et al., *Nature*, **2016**, 537, 63-68.
8. D. Calligaris, et al., *P.N.A.S.*, **2014**, 111, 15184-15189.

Email: chao.zhao@siat.ac.cn, zwcai@hkbu.edu.hk

应用 ICP-MS/MS 检测微塑料的等效球体粒径分布

董硕飞^{1*}

1.安捷伦科技(中国)有限公司, 北京, 100102

微塑料(microplastics, MPs)是一种近些年被关注的环境新污染物, 由于其存在于各类水体、大气颗粒物、陆生环境、生物体中, 从而引起了对其生物毒理风险的关切。通常认为微塑料的尺寸范围在 1 微米到 5 毫米之间, 但小于 1 微米的纳塑料也大量存在。现有的定量分析微塑料尺寸的方法, 对于检测 10 微米以下的微塑料存在较大的挑战。单颗粒电感耦合等离子体质谱 (single particle ICP-MS, spICP-MS)法近些年被应用到定量分析含金属纳米颗粒物的粒径, 由于 ICP-MS 是可以检测碳元素的, 因此用 spICP-MS 法检测微塑料颗粒中的碳元素, 并进行定量, 从而计算微塑料、纳塑料的等效球体粒径是可行的。

本文探索了应用 ICP-MS/MS 通过 spICP-MS 法定量分析模拟海水(artificial sea water, ASW)中的聚苯乙烯(polystyrene, PS)微塑料、纳塑料的可行性, 以及定量分析其等效球体粒径的方法。初步研究结果表明, 酸化过的 ASW 中添加的平均粒径为 0.8 微米, 1.0 微米, 1.8 微米, 3 微米, 5 微米的 PS 微塑料颗粒可以被检测到, 并且 PS 微塑料颗粒的体积和其中检测到的 C 元素的含量呈线性关系。但是 ASW 直接进样会对其中的碳信号有较强的抑制作用, 因此需要定量用去离子水稀释再进样, 以保证小粒径的微塑料颗粒可以被检测到。由于环境样品中的 C 含量较高, 会对定量检测 C 元素产生较强干扰, 由此造成微塑料的检出粒径下限有一定的不确定性。现有结果表明该方法可以检测 ASW 中的微塑料颗粒的等效球体粒径分布, 但对于纳塑料的定量检出受 C 元素的背景干扰影响较大。今后也将进一步探索应用 ICP-MS/MS 检测不同尺寸、形貌、材质的微塑料在水体中的等效球体粒径分布。

关键词: 微塑料, 纳塑料, ICP-MS/MS, 等效球体粒径, 粒径分布

环境大数据实验室端的无人化高效积累方案思考

安捷伦 胡子豪

环境健康已成为当今社会高关注的话题。而环境监测的数据往往需要较高的时效性和连续性，以便展开大数据的积累和分析。但除部分较为简单的指标外，大多数的数据仍需要繁琐的人为操作和处理，尚无法真正做到高效的无人化。安捷伦尝试采用“积木式”的创新，将不同现有标准模块进行整合，以实现高效的无人化环境大数据积累。同时，将展开对未来实验室自动化方案的思考。

人体中卤代持久性有机污染物及色谱质谱联用技术的演变和发展

宋淑玲^{1*,2}, 佟玲¹, 潘萌¹

1. 北京海淀区皇后店东路1号;
2. 北京西城区红莲南路55号;

以滴滴涕 (DDT) 为代表的有机氯农药 (OCPs) 是人类最早使用、最早发现的持久性有机污染物 (POPs), 也是典型的卤代持久性有机污染物 (HPOPs)。尽管全球已经禁用和限用 DDT 等 OCPs 四十多年, 但 OCPs 的持久性以及其它类作为阻燃剂使用的 HPOPs 产品的不断推成出新, 人类围绕 DDT 等 HPOPs 的研究从未停止, 研究数量和研究成果颇丰。研究者一方面开展 HPOPs 的毒理学研究, 一方面调查、监测、评价环境中 HPOPs 的种类、残留水平和迁移转化, 但最关心、最重要的往往是 HPOPs 在人体健康的危害和影响, 既 HPOPs 在人体中的蓄积水平和潜在的暴露风险。而以上众多的研究中, 都与色谱质谱联用分析技术及其发展密不可分。本文将结合以往的研究工作, 以 DDT 为代表的 OCPs 在土壤、蔬菜和水果残留分析方法研究为切入点, 进一步通过水体、土壤和沉积物中其他类 HPOPs 的调查和监测, 最后到人体中 HPOPs 近 20 年残留种类和残留水平的研究结果, 介绍环境和人体中 HPOPs 的浓度、种类的演变以及色谱质谱联用技术从单极四极杆、离子阱、三重四极杆、高分辨磁质谱和飞行时间质谱的发展过程。我们的研究表明: 1) 人体中 HPOPs 蓄积水平和暴露风险, 以北京居民为例, 母乳中反应的人体中 HPOPs 的谱带越来越复杂, 各种 HPOPs 浓度及相同 HPOPs 在不同个体间差异较大; 2) 饮食和呼吸暴露是人体中 HPOPs 的主要摄入途径; 3) 尽管每种 HPOPs 蓄积或每日摄入量在 WHO 和 FAO 的建议值下, 但综合评价多种 HPOPs 复合或累加暴露风险是众望所归; 4) 高灵敏度和高分辨色谱质谱联用技术是环境和生物等样品中 HPOPs 快速筛查、准确定性和定量的重要手段; 5) 为此要建立生物样品中 HPOPs 浓度标准分析方法和人体暴露风险的评价方法。

关键词: 人体; HPOPs; 质谱; 残留特征

参考文献

1. S.L. Song, X.D. Ma, L. Tong, Q. Tian, Y. Huang, S.Q. Yin and H.B. Sun, *Environ. Monit. Assess.*, **2013**, 185:7225-7229.
2. S.L. Song, X.D. Ma, C.J. Li, *Anal. Lett.*, **2007**, 40: 183-197.
3. M. Pan, X.D. Ma, S.L. Song, J.X. Zhang, C. Liu & X.C. Guo, *Anal. Lett.*, **2014**, 47:13, 2173-2182.
4. P.P. Zhou, Y.N. Wu, S.A. Yin, J.G. Li, Y.F. Zhao, L. Zhang, H.J. Chen, Y.P. Liu, X. Yang, X.W. Li, *Environ. Pollut.* **2011**, 159:524-531.

中国西南岩溶地区芒果体内钙循环过程及适应性分析

朱帅^{1, 2}, 杨慧², 曹建华^{2*}

1. 国家地质实验测试中心;

2. 中国地质科学院岩溶地质研究所

袁道先院士曾将岩溶生态系统解释为受岩溶环境约束的生态系统,它包括喀斯特环境对生命的影响以及生命对喀斯特环境的反馈^[1]。因为岩溶环境造成植被和生态的特殊性,高钙的地球化学背景造成岩溶森林植物的喜钙性,岩石裸露导致植物岩生性,岩溶干旱使森林生态表现为旱生性。目前不少研究都集中在岩溶植被对岩溶干旱的适应上,但对于岩溶区植物适应高钙环境的机制研究还很少。本研究选取我国南方岩溶区具有代表性食用植物芒果为研究对象,对比分析岩溶区和非岩溶区整个发育过程芒果表土(块土)、根际土、根、茎、叶、果,探讨Ca在芒果植物体内的循环过程以及适应性分析。

如图1所示,通过测定发现岩溶区表层土壤钙含量比非岩溶区表层土壤钙含量高,是非岩溶区表层土壤钙含量的2.5倍,与文献报道相符,同时岩溶区和非岩溶区都存在根际土钙含量低于非根系土钙含量,对于土壤中的微量金属元素而言,主要是通过扩散和质流两个过程由土体土壤向根土界面迁移,一般植物会呈现出微量金属元素在根际的累积现象,芒果的根际土壤呈现不同于其它植物的Ca富集现象,可能是芒果对钙的强吸收能力,致使非根际土向根际土的Ca迁移能力低于芒果对根际土壤中Ca的吸收能力。在整株芒果中,钙含量从高到底依次为叶>茎>根>果>果籽,其中芒果叶片钙含量11348-40677ug/g,根据文献朱敏洁根据叶片划分的嗜钙植物>1120 mg/kg的标准,芒果属于嗜钙植物,适于在岩溶区生长。地上部Ca的浓度明显高于地下部,芒果对Ca较强的向上转移能力,这类植物根系持续不断的从土壤中吸收钙,并将钙储存于植物地上茎干部分,根是输送组织。高含量的Ca在植物生理活动最为活跃的地上部积累,可通过叶片脱落等方式解毒。

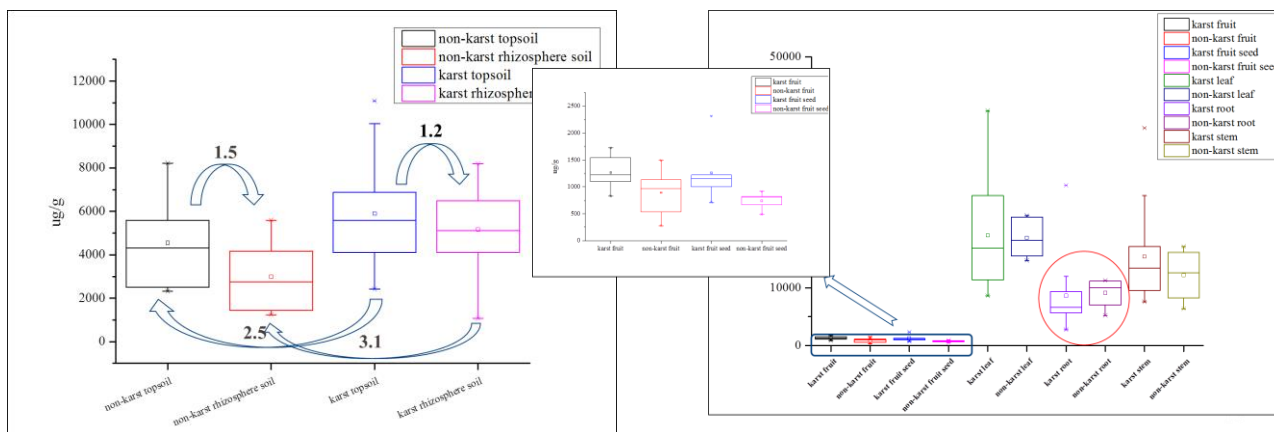


图1 Ca在根际土、表层土、根、茎、叶、果和果籽中的分布

关键词: 钙, 芒果, 岩溶.

参考文献

[1] Daoxian Y. On the Karst Ecosystem[J].Acta Geologica Sinica - English Edition,2001, 75(3):336-338.

具有光热效应酶催化材料的制备及其应用研究

郝赞¹, 谢孟峡^{1,*}

1. 北京师范大学分析测试中心, 北京 100875, 中国

生物酶可以特异性的对环境中的抗生素进行降解, 但生物酶的活性易受酸碱性和有机溶剂、酶抑制剂等外部因素的影响^[1], 且在一定的温度条件下, 生物酶才能达到最佳催化活性。因此, 提高生物酶的催化活性和增强其稳定性成为人们关注的科学问题^[2]。

本工作采用“一锅法”原位共沉淀策略^[3], 将头孢菌素酶 (AmpC) 和普鲁士蓝纳米颗粒 (PB NPs) 同时封装到 ZIF-8 金属有机框架材料 (MOFs) 中, 制备了一种具有近红外光热效应的 AmpC/PB @ZIF-8 MOFs (APZ) 生物催化材料, 用于环境中头孢菌素类抗生素的催化降解。该材料中的普鲁士蓝纳米颗粒在近红外光的照射下, 可以使降解反应体系的温度快速从室温提升到 37 °C 左右, 从而大幅地提高了头孢菌素酶的催化活性, 进而提升了其对抗生素的降解效率。同时, APZ 催化材料在极端的条件下 (高温、不同 pH 值溶液、有机溶剂和酶抑制剂) 具有良好的稳定性, 并且可以循环利用。

采用质谱分析技术建立了头孢菌素类抗生素的定性和定量检测方法, 在此基础上评估了 APZ 材料对头孢菌素类抗生素的降解性能。以头孢呋辛 (CFM) 作为降解底物, APZ 催化材料在近红外光照射下 1h 内对于 CFM 的降解效率可达 96%; 与不加光照的 APZ 材料和游离酶相比, 降解效率分别提高了约 16% 和 33%, 降解速率分别提升了 1.5 和 3.0 倍。利用该催化材料对不同代头孢菌素进行了催化降解, 结果显示该催化材料对它们均有非常高的催化降解活性, 且不同代头孢菌素的降解途径存在差异。

综上所述, 本工作提供了一种可行的同时提高酶稳定性和酶催化活性的方法, 构建的酶催化材料实现了酶活性的双重增强, 其一是对酶和 PB 的固定有效地提高了催化材料与底物的亲和力和电荷转移效率, 其二是该催化材料的光热性能可调节催化反应体系的温度, 从而提升了酶的活性。该酶催化材料可对环境中抗生素进行高效的去除, 具有潜在的实际应用价值。

关键词: 生物酶固定 金属有机骨架材料 光热效应 质谱分析 抗生素降解

参考文献

1. Yang, L. N.; Hu, D. H.; Liu, H. L.; Wang, X. F.; Liu, Y.; Xia, Q. S.; Deng, S. M.; Hao, Y.; Jin, Y. H.; Xie, M. X. Biodegradation pathway of penicillins by β -lactamase encapsulated in metal-organic frameworks. *J. Hazard. Mater.* **2021**, 414, 125549.
2. Liang, S.; Wu, X. L.; Xiong, J.; Zong, M. H.; Lou, W. Y. Metal-organic frameworks as novel matrices for efficient enzyme immobilization: An update review. *Coordin. Chem. Rev.* **2020**, 406, 213149.
3. Chen, G. S.; Kou, X. X.; Huang, S. M.; Tong, L. J.; Shen, Y. J.; Zhu, W. S.; Zhu, F.; Ouyang, G. F. Modulating the Biofunctionality of Metal-Organic-Framework-Encapsulated Enzymes through Controllable Embedding Patterns. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2020**, 59 (7), 2867-2874.

固相萃取-气相色谱-四极杆/飞行时间质谱法快速筛查奶牛饮用水中

121 种农药残留

全凯旋¹, 谢瑜杰¹, 李铁梅¹, 吴兴强¹, 吕肖楠², 王雯雯³, 吕美玲³, 陈辉^{1*}

1. 中国检验检疫科学研究院, 北京市亦庄荣华南路 11 号, 100176
2. 黑龙江飞鹤乳业有限公司, 黑龙江省齐齐哈尔市克东县庆祥街, 164800
3. 安捷伦科技(中国)有限公司, 北京市朝阳区望京北路 3 号, 100102

摘要: 基于固相萃取结合气相色谱-四极杆/飞行时间质谱技术, 建立了一种快速筛查奶牛饮用水中 121 种农药残留的分析方法。本文重点对 pH 值、萃取柱活化溶剂、上样体积、洗脱溶剂和洗脱体积等前处理参数进行了优化, 最终确定了奶牛饮用水中农药残留前处理最佳条件为: pH=5 的 250 mL 饮用水经 HLB 固相萃取柱(甲醇活化)富集, 用 10 mL 二氯甲烷: 甲醇(1:1, v/v)进行洗脱。奶牛饮用水在最佳条件下富集, 氮吹至近干, 1 mL 乙酸乙酯复溶后, 用气相色谱-四极杆/飞行时间质谱进行测定。该方法在 1.25-125 $\mu\text{g/L}$ 范围内线性关系良好, 121 种农药的筛查限和定量限均在 0.005-0.05 $\mu\text{g/L}$ 范围内。在 1 倍、2 倍和 5 倍 LOQ 三个水平下进行添加回收验证, 回收率在 60-120%范围内的农药分别有 110、109 和 120 种, 三个水平下的相对标准偏差均在 20%以下。结果表明, 该方法快速、简便, 具有较高的准确度和灵敏度, 适用于奶牛饮用水中多种农药残留的风险监测。将该方法应用于实际牧场提供的 11 个奶牛饮用水样品中农药残留的筛查, 均未发现农药残留。

关键词: 气相色谱/四极杆-飞行时间质谱; 奶牛饮用水; 固相萃取; 农药残留

参考文献:

1. M. Shamsipur, N. Yazdanfar, M. Ghambarian, *Food chem.*, **2016**, 204, 289-297.
2. X. Y. Xu, J. Q. Ye, J. Nie, Z. G. Li and M. R. Lee, *Anal. Methods.*, **2015**, 7, 1194-1199.
3. P. Gago-Ferrero, A. A. Bletsou, D. E. Damalas, R. Aalizadeh, N. A. Alygizakis, H. P. Singer and N. S. Thomaidis, *J. Hazard. Mater.*, **2020**, 387, 121712.

基于 GC-MS 非靶代谢组学揭示手性三唑类杀菌剂氟环唑

对土壤微生物的立体选择性响应

薛鹏飞¹, 刘潇威¹, 王雯雯², 吕美玲², 贺泽英^{1*}

1. 农业农村部农产品质量安全环境因子控制重点实验室, 天津, 300191; 农业农村部环境保护科研监测所, 天津, 300191

2. 安捷伦科技有限公司, 北京, 100102

摘要: 三唑类杀菌剂如顺式氟环唑在农业生产中的使用不断增加, 其在土壤微环境的残留对土壤微生物的立体选择性和毒性反应在外源污染物的风险评估问题上未见报道^{1, 2}。本研究采用气相色谱三重四极杆串联质谱全扫描模式结合非靶向代谢组学对氟环唑的农业环境风险进行评估, 通过土壤暴露氟环唑及其不同对映体 4 周后整体代谢变化, 旨在从代谢层面探究农田土壤微生物对氟环唑的立体选择性响应。结果表明, 氟环唑及其对映体暴露显著改变了土壤代谢池及其代谢调控途径, 并表现出明显的立体选择性差异。PLS-DA 模型显示相对于控制组的显著分离, 变化依次为 2R, 3S-(+)-对映体>外消旋体>2S, 3R-(-)-对映体。经 PLS-DA 模型 (VIP >1) 筛选的显著差异代谢物主要包括小分子有机酸, 氨基酸, 糖类, 醇类等。结合 KEGG 代谢通量分析, 6 条被显著改变的代谢途径包括淀粉和蔗糖代谢, 不饱和脂肪酸的生物合成, 半乳糖代谢, 精氨酸生物合成, 甘油酯代谢, 谷胱甘肽代谢。氟环唑暴露对土壤微生物代谢存在显著的立体选择性影响。鉴于土壤环境在农业生产中的重要性, 土壤微生物代谢组的表征可以为暴露于手性三唑类农药如顺式氟环唑所带来的生态风险提供新的见解。

关键词: GC-MS 非靶代谢组学; 氟环唑; 立体选择性; 土壤微生物; 土壤代谢组

参考文献:

1. Kaziem, A. E.; Gao, B.; Li, L.; Zhang, Z.; He, Z.; Wen, Y.; Wang, M.-h., Enantioselective bioactivity, toxicity, and degradation in different environmental mediums of chiral fungicide epoxiconazole. *J. Hazard. Mater.* **2020**, *386*, 121951.
2. Xu, C.; Lin, X.; Yin, S.; Zhao, L.; Liu, Y.; Liu, K.; Li, F.; Yang, F.; Liu, W., Enantioselectivity in biotransformation and bioaccumulation processes of typical chiral contaminants. *Environ. Pollut.* **2018**, *243*, 1274-1286.

液相色谱-四极杆飞行时间质谱快速筛查洋葱中 173 种农药残留

全凯旋¹, 盖丽娟², 霍思宇¹, 谢瑜杰¹, 吴兴强¹, 吕美玲³, 陈辉^{1*}

1. 中国检验检疫科学研究院, 北京市亦庄荣华南路 11 号, 100176;
2. 北京合众恒星检测科技有限公司, 北京市亦庄宏达中路 16 号, 100176;
3. 安捷伦科技(中国)有限公司, 北京市朝阳区望京北路 3 号, 100102

摘要: 应用液相色谱-四级杆飞行时间质谱 (LC-QTOF/MS) 建立了洋葱中 173 种农药的快速筛查技术。洋葱样品经 1% (v/v) 乙酸乙腈溶液提取, 盐析震荡离心, Carbon/NH₂ 净化, 采用 LC-QTOF/MS 在电喷雾全离子二级质谱 (All Ions MS/MS) 扫描正模式下进行检测。选择定性筛查时较为重要的离子个数选择模式, 共流出得分以及峰高阈值等参数进行了定性筛查的方法优化, 最终确定了对采集结果进行分析的最佳筛查参数。同时, 应用该方法对洋葱基质中 173 种农药的定性和定量方法学参数进行了考察。结果表明, 167 种农药的筛查限和定量限分别在 1-5 μg/kg 和 1-10 μg/kg 范围内, 其余 6 种化合物的筛查限和定量限分别在 10-25 μg/kg 和 20-50 μg/kg 范围内。这些农药化合物在测试浓度范围内线性关系良好。三个浓度水平添加回收实验 (n=5) 结果显示, 三个添加水平分别有 151、168 和 165 种农药的平均回收率在 70-120% 范围内, 相对标准偏差均在 20% 以内。将本文建立的筛查方法应用于 2020 年欧盟组织的水果蔬菜中农药残留检测能力验证 (EUPT-FV22), 准确筛查出了组织方在洋葱样品中添加的农药, 而且定量结果满意, 表明本文所建立的 LC-QTOF/MS 筛查方法准确、可靠, 适用于蔬菜和水果中农药残留快速筛查和准确定量。

关键词: 液相色谱-四极杆-飞行时间质谱; 筛查; 农药残留; 洋葱; 欧盟能力验证

参考文献

1. L. Rajska, M. J. Martínez-Bueno, C. Ferrer and A. R. Fernández-Alba, *Trac. Trend Anal. Chem.*, **2019**, 118, 587-596.
2. J. Wang, W. Chow, J. W. Wong, D. Leung, J. Chang and M. Li, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2019**, 411, 1421-1431.
3. F. Wang, S. Li, H. Feng, Y. Yang, B. Xiao and D. Chen, *Food Chem.*, **2019**, 275, 530-538.

基于激光剥蚀-电感耦合等离子体质谱技术的小鼠组织钷、铀元素成像研究

李晓云¹, 王晓梅², 张林娟^{1*}, 王建强¹

1. 中国科学院上海应用物理研究所, 上海市嘉定区嘉罗公路 2019 号, 201800
2. 苏州大学放射医学与防护学院, 苏州市苏州工业园区仁爱路 199 号, 215127

钷和铀是地壳中普遍存在的原始放射性元素, 为核工业的基本原料。一般情况下, 钷和铀对人体是无害或影响很微小的。在特殊情况下, 放射性元素钷、铀泄漏到环境中会通过各种途径在环境中进行扩散转移, 可能通过动物或植物富集而污染食品, 对人类身体健康产生危害^[1-3]。由于其化学毒性和放射性特性, 与钷、铀的接触可能会造成人类健康风险。目前, 对钷、铀毒性机制了解较少, 其在组织器官内的分布规律尚不够明确。如果它们分布不均匀, 则应重新考虑对它们在器官中浓度的评价。因此, 了解它们在组织中的分布和浓度至关重要。

鉴于此, 本研究采用激光剥蚀-电感耦合等离子体质谱技术 (LA-ICP-MS) 对小鼠组织钷、铀元素成像。首先将钷、铀溶液经尾静脉注射到小鼠体内, 经过 3 小时后, 取小鼠肾脏组织冷冻切片粘附于载玻片上, 然后采用 LA-ICP-MS 进行元素成像分析。本实验采用明胶制备基体匹配实验室参考物质, 对明胶参考物质进行了准确性和均匀性表征。此外, 为了获得最佳元素成像, 对激光剥蚀条件进行了优化。结果显示, 在优化的实验条件下, 利用 LA-ICP-MS 以明胶参考物质为校准能够实现小鼠肾脏中钷和铀的定量成像, 钷和铀在小鼠肾脏内的分布不均匀, 钷和铀在皮质区浓度高于髓质区。此外, 我们还发现, 小鼠肾脏内的铁、铜、锌也分布不均匀。

关键词: LA-ICP-MS, 钷, 铀, 元素成像, 小鼠肾脏

参考文献

1. Pourcelot L., Masson O., Renaud P., et al. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2015, 141:1-7.
2. Kubalek D., Sersa G., Strok M., et al. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2016, 155-156:97-104.
3. Méndez-García, Carmen Grisel, Romero-Guzmán, et al. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2017, 314: 1767-1775.

通讯作者邮箱: zhanglinjuan@sinap.ac.cn

基金项目: 中国科学院战略性先导科技专项变革性洁净能源关键技术与示范 (XDA21000000)

共价有机骨架材料功能化固相微萃取探针用于不同环境介质中持久性有机污染物的快速检测研究

杨媛¹, 王源成¹, 卫晓慧¹, 张文芬^{2, 3, *}, 张路源², 张书胜^{1*}

1. 郑州大学化学学院;
2. 郑州大学生态与环境学院;
3. 中国烟草总公司郑州烟草研究院

邻苯二甲酸酯(PAEs)和有机氯农药(OCPs)是环境中普遍存在的有机污染物,两者均为脂溶性化合物,对富含脂肪的组织具有特殊亲和力,长时间的接触或暴露会导致其在人体内富集,影响人类的身体健康。因此对环境中痕量、超痕量的 PAEs 和 OCPs 的检测具有重要的研究意义。

然而,环境基质复杂,有机污染物含量低,发展高效的样品前处理技术是解决这一问题的关键。近年来,新材料的发展也为这一问题带来了契机。在该工作中,我们选取系列功能化后修饰策略,制备了一系列热稳定好、化学性稳定高、比表面积大、选择性强的功能共价有机骨架材料,结合固相微萃取-气相色谱-质谱联用(GC-MS/MS)技术,通过优化采样时间、采样速率、解析时间和解析温度、质谱检测条件等参数,开发建立了环境水体中 PAEs 和 OCPs 富集和分析检测的系列新方法。研究表明,所开发系列方法稳定性好、灵敏度高、选择性强,在环境污染物分析中具有良好的应用前景。

关键词: 共价有机骨架; 固相微萃取; 探针装置; 邻苯二甲酸酯; 有机氯农药

飞行时间质谱用于 PM_{2.5} 有机气溶胶成分的非靶标筛查

杨毓珏^{1,2}, 杨莉莉^{1,2}, 郑明辉^{1,2}, 刘国瑞^{1,2,*}

¹中国科学院生态环境研究中心, 环境化学与生态毒理学国家重点实验室, 北京, 100085; ²中国科学院大学, 资源与环境学院, 北京, 100049

大气颗粒物中的化学成分尤其是有机组分可能与人体多种疾病相关, 然而目前已有研究中的污染物仅占暴露接触污染物的极小一部分。非靶标筛查能够从复杂样品基质中发现未知或非目标化合物¹。目前最常用于非靶标筛查的一种方法是高分辨质谱法²。为发现不同天气 PM_{2.5} 中的有机气溶胶成分的差异性, 进行分子解析表征, 本研究采用便携式的个体暴露仪模拟人体 PM_{2.5} 的暴露吸入, 采用气相色谱-四级杆飞行时间串联质谱 (GC Q-TOF MS) 和傅里叶变换离子回旋共振质谱仪 (FT-ICR MS)^{3,4} 对不同天气情况 PM_{2.5} 中的有机气溶胶成分进行非靶标筛查。研究发现, 与晴天样品对比, 沙尘天气样品筛查出的多环芳烃及类二恶英物质显著增多。

在后续研究中, 将结合不同电离技术和高分辨、高通量质谱技术, 为复杂基质环境样品的非靶标筛查提供更全面的数据集, 并利用 ToxCast 数据库对筛查物质进行毒性预测, 进一步对非靶标筛查环境样品的分析方法进行验证和优化。

关键词: 非靶标筛查; PM_{2.5}; 暴露模拟; 高分辨质谱

参考文献

1. Hollender, J., et al., Nontarget Screening with High Resolution Mass Spectrometry in the Environment: Ready to Go? *Environ Sci Technol*, 2017. 51(20): p. 11505-11512.
2. Lacalle-Bergeron, L., et al., Chromatography hyphenated to high resolution mass spectrometry in untargeted metabolomics for investigation of food (bio)markers. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2021. 135: p. 116161.
3. Li, C., et al., Identification of emerging organic pollutants from solid waste incinerations by FT-ICR-MS and GC/Q-TOF-MS and their potential toxicities. *J Hazard Mater*, 2022. 428: p. 128220.
4. Xu, C., et al., Nontarget Screening of Polycyclic Aromatic Compounds in Atmospheric Particulate Matter Using Ultrahigh Resolution Mass Spectrometry and Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography. *Environ Sci Technol*, 2021. 55(1): p. 109-119.

大气中微/纳塑料检测及成像

张立武^{1,*}

1. 复旦大学环境科学与工程系, 上海, 200433

纳米微塑料具有与微塑料完全不同的特性, 它们的输运性能、与天然胶体的相互作用、表面相互作用、生物利用性和塑料添加剂的释放及扩散时间都与微塑料有显著区别。因其粒径更小, 纳米塑料更容易穿过生物屏障并在不同组织间易位, 具有更高的被吸收到细胞和组织中的可能性。已有研究表明, 200 nm 的塑料颗粒可以通过细胞内吞等依赖能量消耗的运输方式进入细胞, 50 nm 的塑料颗粒可以通过细胞旁途径穿越体外上皮细胞。此外, 更大的比表面积使得它们更加容易吸附和释放化学物质。吸附了污染物质的不同粒径纳米塑料对线虫进行毒理学实验表明, 越小的粒径表现出越高的毒性和物理损伤作用。纳米塑料本身也会导致生物组织的功能障碍和损伤。例如, 鱼体内的纳米塑料会造成鱼类的大脑损伤和行为异常。一旦吸入, 空气中的纳米塑料甚至会穿过肺上皮组织组织细胞, 产生难以估计的毒理学影响。微塑料污染是全球范围内最受关注的科学问题, 它不仅局限于环境这个领域, 而是与人体健康、生态安全以及人类命运共同体的生存和发展都有密不可分的联系。当前, 我们迫切需要克服检测和分析方法上的局限, 识别在空气、土壤、水、生物基质乃至人体中的微米及纳米塑料。

质谱、热分析及其与其他方法的结合也已应用于微/纳塑料的检测。热解气相色谱/质谱 (Py/GC-MS)、高效液相色谱-串联质谱联用 (HPLC-MS/MS)、基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF-MS), 热解吸质子转移反应质谱法 (TD-PTR-MS) 和其他方法已用于定性和定量检测河水、雪水、沉积物和水生组织中的微米和纳米塑料颗粒。环境中的塑料碎片通常被发现为常见市场商品, 包括聚苯乙烯 (PS)、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 和聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 等, 塑料颗粒的检测限低至 1ng。然而, 由于塑料材料具有相似的骨架结构, 不同材料的聚合物的热裂解可能会产生可比较的产品, 当使用该方法推断聚合物种类时, 可能会造成分类错误。此外, 开裂产物不提供关于微塑料的尺寸和形态的信息。由于需要破坏样品, 这种技术应作为分析测试的最后一步, 以确保样品损失最小。质谱和光谱的结合可以获得微纳塑料质量浓度、数浓度、化学组成、形貌特征等全面信息。本研究开发了大气中微纳塑料的分离及检测方法, 通过光谱与质谱结合的方法获得了大气中的微纳塑料污染特征。

关键词: 微塑料; 纳米塑料; 质谱; 拉曼光谱.

参考文献

1. Xu, Guanjun; Cheng, Hanyun; Jones, Robin; Feng, Yiqing; Gong, Kedong; Li, Kejian; Fang, Xiaozhong; Tahir, Muhammad Ali; Valev, Ventsislav Kolev; Zhang, Liwu*; **Environmental Science & Technology**, 2020, 54(24): 15594-15603.

GCMS 法检测环境空气中消耗臭氧层物质和含氟温室气体

杜世娟^{1,*}, 田菲菲¹, 李月琪¹, 范军², 黄涛宏²

1. 岛津企业管理(中国)有限公司北京分公司, 北京朝阳区朝外大街16号中国人寿大厦;
2. 岛津企业管理(中国)有限公司上海分公司, 上海市徐汇区宜州路180号华鑫天地

摘要: 消耗臭氧层物质 (Ozone Depleting Substances, 简称 ODS) 是一类能够穿越对流层进入平流层破坏臭氧层的卤素化合物。ODS 种类很多, 包括全氯氟烃 (CFCs)、含氢氯氟烃 (HCFCs)、含氢溴氟烃 (HBFCs)、四氯化碳 (CTC)、甲基氯仿 (TCA)、溴氯甲烷 (BCM)、哈龙 (Halon) 等。含氟温室气体 (Fluorinated Greenhouse Gases, 简称 F-GHG) 指含有氟原子的温室气体, 包括氢氟碳化物 (HFCs)、全氟碳化物 (PFCs)、六氟化硫 (SF₆) 和三氟化氮 (NF₃)。ODS 和 F-GHG 都会对人类的生存环境产生重要影响, 我们需要对其含量进行检测, 为保护臭氧层和减少温室效应提供支撑。本文使用岛津 GCMS-QP2020 NX 气相色谱质谱联用仪结合电子制冷型大气浓缩仪 UNITY-xr 建立了环境空气中 16 种 ODS 和 12 种 F-GHG 的分析方法。环境空气样品置于内壁惰性化处理的不锈钢罐中, 经 UNITY-xr 除水、除二氧化碳、富集和脱附后, 进入 GCMS 进行分析, 以 SIM 方式进行采集, 外标法定量。结果显示: 28 种化合物在 10 pmol/mol 的浓度下, 连续进样 7 次, 峰面积 RSD% 为 0.72-5.26%, 在 5~100 pmol/mol 的浓度范围内线性相关系数均大于 0.995, 检出限为 0.06-1.83 pmol/mol。本方法简单易操作、重复性好、检出限低, 为环境空气中 ODS 和 F-GHG 的准确测定提供有力的技术支持。

关键词: GCMS 大气预浓缩仪 环境空气 ODS F-GHG.

参考文献

1. 单丹滢, 张焯, 曹冠, 汤卡, 陈春榕, 杜桢宇等, *环境化学*, **2022**, 41, 398-404.
2. 周伟峰. *能源与环保*, **2021**, 43, 23-27.
3. 生态环境部. 环境空气中消耗臭氧层物质和含氟温室气体手工监测技术规范.

超高效液相色谱-四极杆静电场轨道离子阱质谱法对茶花中酚胺类化合物的鉴定与表征

刘洪霞¹,张丹阳¹,刘颖颖¹,柴云峰^{1*},陈红平^{1*}

1. 中国农业科学院茶叶研究所, 农业农村部茶叶质量安全控制重点实验室, 杭州, 310008

酚胺是一类广泛存在于植物体内的次生代谢物^{1,2}, 它们在植物发育和防御方面具有重要的功能, 酚胺也是一种新兴的功能活性分子, 相关研究表明其具有多种药理活性。酚胺生物合成的前体物质为羟基肉桂酸和多胺, 因其前体物质的化学结构多样性, 酚胺种类理论上可达 5000 种³。目前茶花中酚胺类化合物的研究还很少, 已被分离鉴定的酚胺只有 4 种^{4,5}。在本研究中, 我们基于超高效液相色谱-四极杆静电场轨道离子阱质谱 (UPLC-Q-Exactive orbitrap MS) 建立了 In-silico 理论数据库构建-酚胺靶向筛查-特异性质谱离子鉴定-化学合成酚胺异构体比对确证的定性流程 (图 1), 对茶花中的酚胺进行鉴定和表征。研究结果表明茶花中共含有 21 类酚胺, 根据共轭胺的不同, 可将其分为亚精胺类酚胺、胍丁胺类酚胺及腐胺类酚胺, 每类酚胺都有两种以上的位置异构体或顺反异构体, 单体酚胺总数超过 60 种。本研究为茶花中酚胺类化合物的开发利用奠定了基础。

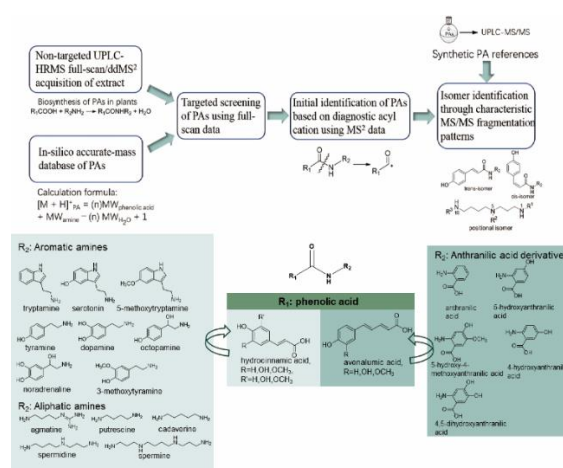


图 1. 茶花中酚胺鉴定流程图

关键词: 酚胺; 茶花; 同分异构体; 质谱

本研究得到中国农业科学院创新工程 (CAAS-ASTIP-2020) 和国家自然科学基金 (21775164) 资助

参考文献

- [1] Bassard, J.-E.; Ullmann, P.; Bernier, F.; Werck-Reichhart, D., *Phytochemistry* 2010, 71 (16), 1808-1824.
- [2] Edreva, A. M.; Velikova, V. B.; Tsonev, T. D., *Russian Journal of Plant Physiology* 2007, 54 (3), 287-301.
- [3] Roumani, M.; Besseau, S.; Gagneul, D.; Robin, C.; Larbat, R., *Journal of Experimental Botany* 2021, 72 (7), 2334-2355.
- [4] Chen, Y.; Zhou, Y.; Zeng, L.; Dong, F.; Tu, Y.; Yang, Z., *Molecules* 2018, 23 (4), 790.
- [5] Yang, Z.; Dong, F.; Baldermann, S.; Murata, A.; Tu, Y.; Asai, T.; Watanabe, N., *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2012, 92 (10), 2128-2132.

面向现场应急分析的无人机微萃取质谱分析技术

陈伟妮, 胡斌*

暨南大学 质谱仪器与大气环境研究所, 广东广州, 510632

在有毒有害挥发成分的应急现场, 例如, 大气环境污染物、燃爆现场, 有毒有害气体的泄露场地, 毒剂残留现场等, 通常急需快速判断这些挥发成分的化学组成, 准确评价其对环境健康的危害及影响, 从而制定相应的应对措施。应急现场分析亟需灵敏度高、响应速度快、准确性好的分析方法。在前期工作, 我们发展了现场采样与微萃取质谱方法, 实现环境健康的快速分析[1-5]。

在本工作中, 我们进一步发展了基于无人机微萃取采样的现场质谱分析技术, 实现了在植物挥发代谢物、大气污染物、爆炸物、燃烧物和有毒有害物质等五个应用场景的分析, 并考察了分析性能, 包括样品采集时间, 微萃取探针选择, 质谱耦合方法等。研究结果显示, 无人机微萃取质谱技术能实现大气中挥发性和半挥发性有机物的检测, 在公安刑侦、消防救援、环境检测、农业科学等领域具有广阔应用前景。

关键词: 无人机; 微萃取; 质谱分析; 公共安全; 应急分析

参考文献:

1. Z. C. Yuan, W. Li, L. Wu, D. Huang, M. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 11543-11547.
2. P. K. So, B. C. Yang, W. Li, L. Wu. and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 9430-9434.
3. Y. N. Yao, D. Di, Z. C. Yuan, L. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 6207-6212.
4. L. Wu, Z. C. Yuan, B. C. Yang, Z. Huang and B. Hu, *Anal. Chim. Acta*, **2021**, 1164, 338510-338516.
5. L. Wu, Z. C. Yuan, Z. M. Li, Z. Huang and B. Hu, *Anal. Chim. Acta*, **2020**, 1124, 71-77.

HPLC-ICPMS 测定土壤六价铬及三价铬

吴济舟^{1*}, 刘永¹, 栾建文^{1,2}

1 国检测试控股集团京诚检测有限公司, 广东省广州市番禺区一横西路 6 号

2 中国国检测试控股集团股份有限公司, 北京市朝阳区管庄东里 1 号

摘要: 目前土壤六价铬的提取方法主要参考 HJ 1082-2019《土壤和沉积物六价铬的测定 碱溶液提取-火焰原子吸收分光光度法》碳酸钠-氢氧化钠溶液提取法。该方法难度大、耗时长、试剂多,并不适用于日益增加的大批量检测工作。因此,为快速应对土壤污染风险评价及修复工作,急需建立一种快速便携的测试方法。同时,通过总铬减去六价铬间接测定三价铬含量。总铬采用 HJ 491-2019《土壤和沉积物 铜、锌、铅、镍、铬的测定 火焰原子吸收分光光度法》进行测定。土壤样品采用 0.1 mol/L 磷酸氢二钾溶液 (pH 约为 8.0) 进行浸提,先后采用摇床、超声进行提取,离心、过滤后待测。浸提液中铬的形态为铬酸根,经高效液相色谱分离、电感耦合等离子体质谱检测,并依据 HJ 168-2020《环境监测分析方法标准制订技术导则》完成方法验证。结果表明,土壤六价铬在 0.5~10 μ g/L 范围内线性相关系数 \geq 0.999,方法检出限 0.05mg/kg,有证标物测量结果均符合标准值要求,加标回收率 90~110% (高中低三种浓度, n=7),相对标准偏差 7~8%。与 HJ 1082-2019 相比,本研究保持六价铬原始形态稳定,操作简便、提取效率高、灵敏度高、重现性好,更适用于大批量土壤六价铬检测分析,可为土壤污染防治攻坚战提供“真准全快新”的数据。

关键词: HPLC-ICPMS, 土壤, 六价铬, 三价铬

参考文献

- [1] Elliott M. Hamilton, Scott D. Young, Elizabeth H. Bailey, et al., *Environ. Sci. Technol.*, 2021, 55(4): 2422-2429
- [2] Shin-Ichi Ohira, Koretaka Nakamura, C. Phillip Shelor, et al., *Anal. Chem.*, 2015, 87(22): 11575-11580
- [3] Letsoalo Mokgehle R., Mamo Messai A., Ambushe Abayneh A., *Phys. Chem. Earth*, 2021, 124(P1)
- [4] Zhang Zhaoxue, Lu Yi, Li Haipu, et al., *Anal. Lett.*, 2021, 54(6) : 919-934
- [5] 花中霞,马辉,王小青, *理化检验-化学分册*, 2022, 58(11): 1249-1253

基于多功能铋钴共掺杂的氮化碳纳米抗菌剂用于快速杀灭金黄色葡萄球菌的机理探究

汪蓉, 王建龙*

食品科学与工程学院, 西北农林科技大学, 陕西杨凌

光催化杀菌技术作为一种理想的能源利用和微生物污染治理技术,能高效利用太阳能杀灭微生物、实现自清洁,在食品安全领域中显现出巨大潜力和广阔的应用前景。本研究利用氮化碳在可见光范围内有明显的吸收且来源丰富、制备工艺简单等优点,采用构建前驱体的方法对氮化碳进行纳米改性和掺杂纳米颗粒,合成具有泡沫状结构的多功能氮化碳包覆的铋/钴纳米颗粒(Bi@Co@CN)。该纳米抗菌剂显示出较好的磁和光转换效果,可用于高效杀灭金黄色葡萄球菌。在20分钟内,该材料能在模拟可见光下产生大量活性氧(ROS)和热能,可有效杀死99.999%的金黄色葡萄球菌。此外,Bi@Co@CN还显示出较高的结构稳定性:其抗菌效率经历了五个循环的快速光动力学失活后仍能维持较好的结构晶型。体外实验结果表明,活性氧和光热转化可以严重破坏细菌细胞膜,抑制细菌代谢产生的毒力因子,最终导致金黄色葡萄球菌死亡。此外,伤口体内评估实验显示该材料对于细菌引起的伤口愈合非常有效,并且不会对小鼠主要器官造成损伤。因此,Bi@Co@CN作为一种安全的纳米抗菌剂在控制微生物污染中展现出巨大潜力,为保障食品安全提供了新思路和技术手段。

关键词: 氮化碳, 光动力学杀菌, 机理机制

参考文献

1. R. Wang, B.W. Zhang, Z. C. Liang, Y. X. He, Z. H. Wang, X. F. Ma, X. L. Yao, J. Sun, J. L. Wang, Appl. Catal. B: Environ., 2019, 241: 167-177.

基于高分辨质谱的发酵羊乳物质演化规律及控制方法探究

张荣¹, 贾玮^{1,*}

¹陕西科技大学食品与生物工程学院, 陕西 西安 710021

摘要: 随着疫情下的健康诉求增加, 富含蛋白质、益生菌、氨基酸和微量营养素等营养成分的发酵乳成为消费者增强体质的主要选择。本研究基于空间多组学技术, 比较了羊乳经传统发酵与磁场-褐变联合发酵后, 在代谢活动和网络拓扑结构等方面的差异, 以揭示发酵羊乳物质演化规律及控制机制。在羊乳传统发酵前后, 鉴定出 1298 种代谢物与 488 种脂质分子, 经化学计量学及生物信息学分析后, 发现部分极性脂质(鞘磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和己糖苷神经酰胺)、中性脂质(甘油二酯和甘油三酯)、多不饱和脂肪酸与大部分氨基酸含量显著上调, 且苦味成分同步增加, 影响了羊乳的风味感知。利用设计的新型羊乳发酵模型, 通过对碳水化合物代谢、甘油磷脂代谢、三羧酸循环等与能量代谢相关的生物事件进行系统调节, 增强了发酵羊乳风味, 并降低了中性脂质含量。研究结果为发酵羊乳风味及营养品质的有效调控提供了科学依据, 并对羊乳加工新技术的优化开发具有重要参考价值。

关键词: 空间多组学, 高分辨质谱, 发酵, 磁场

参考文献

1. L. Cantini, P. Zakeri, C. Hernandez, A. Naldi, D. Thieffry, E. Remy, and A. Baudot, *Nat Commun.*, **2021**, 12(1), 124.
2. R. Zhang, Z. B. Zhu, W. Jia, *Food Chem.*, **2022**, 366, 130554.
3. R. Lordan, N. P. Vidal, T. Huong Pham, A. Tsoupras, R. H. Thomas, and I. Zabetakis, *Food Chem.*, **2020**, 332, 127384.
4. S. Alseekh, A. Aharoni, Y. Brotman, K. Contrepolis, J. D'Auria, J. Ewald, C. E. J, P. D. Fraser, P. Giavalisco, R. D. Hall, M. Heinemann, H. Link, J. Luo, S. Neumann, J. Nielsen, L. Perez de Souza, K. Saito, U. Sauer, F. C. Schroeder, S. Schuster, G. Siuzdak, A. Skirycz, L. W. Sumner, M. P. Snyder, H. Tang, T. Tohge, Y. Wang, W. Wen, S. Wu, G. Xu, N. Zamboni and A. R. Fernie, *Nat Methods*, **2021**, 18, 747-756.
5. W. Jia, A. Du, Z. B. Fan, L. Shi, *Food Chem.*, **2022**, 389, 133110.

基于 MALDI-TOF MS 的微纳米塑料检测

吴鹏飞¹, 蔡宗苇^{2*}

1 南京林业大学林学院, 南京, 210008, 中国

2 香港浸会大学环境与生物分析国家重点实验室, 香港特别行政区, 中国

塑料的不断增长使用导致微塑料 (MP; ≤ 5 mm) 和纳米塑料 (NP; ≤ 1 mm) 污染引起了对其对全球地球系统的不利影响的越来越多的关注 (1,2)。最近的数据报告称, 2020 年生产了约 3.67 亿吨的塑料 (3)。考虑到 COVID-19 大流行, 个人防护用品的广泛使用不可避免地会导致其年增长率约为 10.0% (4,5)。在使用后, 约 79% 的塑料垃圾在现有管理下被不当处理 (6)。这么多的废弃物在气候作用下会进一步分解为微塑料, 并且其中的 10% 最终会持久存在于水生环境中 (6,7)。目前的出版物广泛报道了水圈、大气圈和生物圈中微塑料的存在 (8)。例如, 在极地地区和马里亚纳海沟中发现了微塑料 (9)。通过水-气交换, 微塑料的浓度可以高达 917 个物品 \cdot m⁻² \cdot d⁻¹ (10)。陆地环境也是微塑料的汇, 含有约 300 至 67,500 mg \cdot kg⁻¹ 的微塑料 (11)。

微塑料的广泛存在导致人类不可避免地摄入微塑料, 最终引发一系列不利反应, 包括炎症、免疫受损和其他生化后果 (12-14)。Cox 等人 (15) 报告了微塑料进入人体的主要方式是摄入。其中, 食品中含有的微塑料丰度引起了很多关注。根据美国成年人和儿童的消费数据, 预计年摄入微塑料的范围在 81,000 到 123,000 之间。另一项研究估计, 一个欧洲消费者的微塑料数量可能达到每年 11,000 个物品 (16)。我们之前的研究全面评估了通过海产品、饮用水、塑料包装和其他食品物品暴露在人体中的微塑料 (2)。例如, 通过贻贝摄入的年度微塑料暴露量可达到 $\sim 8.92 \times 10^4$ 个物品, 而通过鱼和食盐摄入的微塑料范围在 518 至 4600 个物品 \cdot 年⁻¹ 之间。该数据比贻贝的数据低一个数量级。这种巨大的差异可能是由于当前检测技术的差异造成的, 这表明在我们考虑进一步

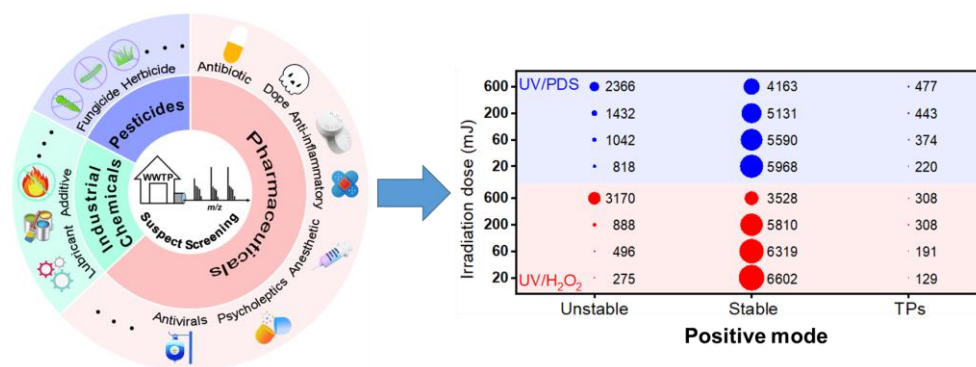
质谱法是一种用于分子检测、材料结构和组成确定的复杂分析策略。它在各个领域, 特别是化学、药学、生命科学和许多相关领域中都有革命性的应用 (21)。质谱法具有快速检测速度、简单操作、高灵敏度、高通量分析和可靠结果等优点, 因此已吸引越来越多的关注, 以进行聚合物结构的直接鉴定 (14,22)。原则上, 一旦 MPs 被离子化并按 m/z 分离, 质谱结果进一步通过确定重复单元质量、端基和化学式来识别它们的类型 (23)。在这个过程中挑战应该在于如何离子化高分子量的 MPs。因此, 有必要了解如何通过质谱法检测 MPs 的最新方法, 以及在食品矩阵中找到它们的示例。在此基础上, 我们首先介绍了在食品矩阵中应用质谱法鉴定 MPs 的现状。此外, 还应研究食品矩阵中的多模式分析, 例如尺寸、形状或其他物理化学特性。最后, 我们还概述和讨论了通过质谱法方法检测 MPs 的挑战和进一步展望。通过探索这些内容, 本文将有助于更深入地了解准确评估人体中 MPs 暴露水平的方法, 这也可能有助于建立监测研究和毒理学领域之间的桥梁。

Comparison of the hydroxyl and sulfate radical-based oxidation of wastewater effluent by high resolution mass spectrometry

Lushi Lian^{1,*}

1. School of Ecological and Environmental Sciences, East China Normal University, Shanghai, 200241, P. R. China

ABSTRACT: Advanced oxidation processes (AOPs), used highly reactive species, are attractive advanced techniques to attenuate organic micropollutants (OMPs) in wastewater effluents. While little is known in the systematic comparison of the reaction kinetics and pathway of effluent organic matters in different AOPs¹. In this study, nontargeted analysis (NTA) based on the HRMS information were applied to investigate the HO[•] (UV/H₂O₂) and SO₄^{•-} (UV/PDS)-based AOPs. A total of 9543 nontarget features were extracted from the effluents, which were classified into stable, unstable and transformation products based the ratio of peak areas before and after AOPs treatment. The results show that there were approximately 1668 unstable features exclusively present in the UV/H₂O₂, and 681 unstable features exclusively present in the UV/PDS. Additionally, there were 2793 unstable features shared by both systems. In terms of removal rate, the K_{obs} distribution of the SR system was relatively dispersed, with approximately 1140 compounds degraded at a faster rate in comparison to the UV/H₂O₂, while the degradation rate of the compounds in the HR system was more concentrated. UV/PDS showed higher selectivity towards OMPs removal than UV/H₂O₂. With the summary of TPs detected in UV/H₂O₂ (735) and UV/PDS (1151), 542 features were classified as same TPs in both systems. Linkage analysis² was performed to investigate the links between the unstable features and TPs, oxygen addition, electron transformation and dealkyl group reactions were the most common reaction types identified in the AOPs. Overall, high-resolution mass spectrometry coupled with NTA was applied here to understand the AOPs behavior of the unknown features in wastewater effluents.



KEY WORDS: wastewater effluents, UV-AOPs, HRMS, Kinetics

REFERENCES

- 1 Schollée, J. E.; Bourgin, M.; von Gunten, U.; McArdell, C. S.; Hollender, J. *Water Res* **2018**, 142, 267–278.
- 2 Lian, L.; Yan, S.; Zhou, H.; Song, W. Overview of the *Environ. Sci. Technol.* **2020**, 54 (3), 1816–1826.

Corresponding author email
llian@des.ecnu.edu.cn

界面萃取气-液界面质谱法用于磷脂臭氧化中 Criegee 中间体的捕获和鉴定

何静^{1,2,3}, 张洪^{1,3}, 姜杰^{1,3*}

1. 哈尔滨工业大学(威海), 海洋科学与技术学院, 威海, 264209
2. 哈尔滨工业大学, 化工和化学学院, 哈尔滨, 150001
3. 哈尔滨工业大学, 城市水资源与水环境国家重点实验室, 哈尔滨, 150090

Criegee 中间体 (Criegee intermediates, CIs) 是一种具有双自由基中心/两性离子特性的特殊羰基氧化物, 在化学合成、大气化学以及细胞免疫等领域中起重要作用。最新研究表明, CIs 能够介导磷脂分子中不饱和组分的氧化^[1], 与人体器官损伤、癌症等相关疾病的发生与发现相关^[2-4]。然而, 由于 CIs 活性高、存活时间短, 其极易与气-液界面处的水分子反应, 因此, 目前针对 CIs 的表征仅仅集中在气相, 尚未有直接证据能够证明气-液界面处 CIs 的存在, 导致 CIs 与体内病理性细胞死亡及相关疾病之间的联系模糊不清或尚未建立。

本课题以液滴为气-液界面反应器, 构建界面萃取气-液界面质谱分析方法^[5], 并通过对臭氧与磷脂 POPG 的气-液界面进行实时、在线、全过程监测, 成功在气-液界面处实现了瞬态 CIs 的直接观测, 并基于高分辨技术, 对该瞬态 CIs 的分子量以及元素组成进行了分析。此外, 通过改变反应体系的溶剂体系, 发现降低溶剂体系中的水含量有利于 CIs 的直接观测。采用自旋捕获剂 DMPO 对该 CIs 进行定向捕获, 通过 DMPO-CI 加合物 m/z 766.5 的 EIC 及其二级质谱的碎裂特性, 进一步证明了 CIs 在气-液界面处的存在。基于密度泛函理论, 通过计算生成和消耗 *anti*-CI 及 *syn*-CI 所需的能垒, 证明了在磷脂的气-液界面臭氧化过程中 *anti*-CI 的产率和反应活性均大于 *syn*-CI, 揭示了 *anti*-CI 在生物体细胞膜等磷脂层过氧化进程中的重要性。

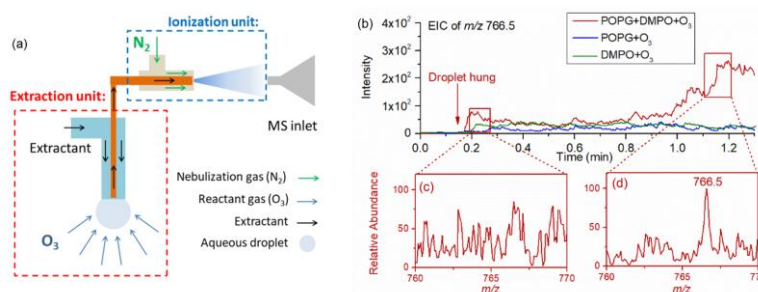


Fig. 1 (a) Schematic of interfacial extraction air-water interfacial mass spectrometry method; (b) EIC of the m/z 766.5 obtained from CIs capture experiments using DMPO. Mass spectra of ozonolysis of hanged droplets containing mixture of POPG and DMPO (c) when droplet just hanged and (d) at reaction time of 1.15 min.

关键词: Criegee 中间体; 气-液界面; 质谱; 磷脂过氧化

参考文献

1. Zeng M, Heine N, Wilson K R. *PNAS*, **2020**, 117(9): 4486-4490.
2. Yin H, Xu L, Porter N A. *Chem. Rev.*, **2011**, 111(10): 5944-5972.
3. Adibhatla R M, Hatcher J F. *Antioxid. Redox. Sign.*, **2010**, 12(1): 125-169.
4. Barnham K J, Masters C L, Bush A I. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2004**, 3(3): 205-214.
5. He J, Zhang H, Liu Y Q, Ju Y, He Y W, Jiang Y X, Jiang J. *Anal. Chem.*, **2023**, 95: 5018-5023.

食品包装材料有害物质谱数据库的构建及应用

夏伊宁

中国农业科学院农产品加工研究所

民以食为天，食以安为先。食品安全始终是社会关注的热点。影响食品安全的因素方方面面，其中一个重要因素是食品包装材料。作为重要的食品相关产品，包装材料安全与食品安全息息相关。众所周知，食品包装材料的潜在风险主要来源于包装材料内的危害物通过迁移作用进入食品，从而影响食品安全。对这些危害物进行筛查识别，是保障食品安全的重要前提。本研究旨在对食品包装材料中的未知危害物进行识别，在此基础上构建食品包装材料有害物质谱数据库，并在我国食品包装安全检测领域得到实际应用。

本研究采用液相高分辨质谱开展食品包装材料有害物质谱数据库的构建工作。数据库中的化合物来源主要有两类。第一类是 GB9685-2016《食品安全国家标准食品包装材料及制品用添加剂使用标准》中所列出的添加剂。从 GB9685-2016 的肯定列表中筛选出约 400 种添加剂，用于质谱数据库的构建。在对添加剂标准品进行分析的同时，也关注与目标物相关的其他物质，如原料、中间产物、副反应产物、降解产物等，并添加到数据库中。第二类是来自真实包装材料中的化合物。这部分化合物在通过对市场上各类食品包装材料开展大规模筛查的过程中获得。筛查的材料包括单层膜、复合膜、纸包装、纸塑包装、塑料瓶、一次性餐具、食品罐、食品接触用硅胶/橡胶、食品接触用回收塑料等。所筛查出的化合物包括有意添加物（和第一类重叠），以及非有意添加物和低聚物（来自高分子材料本体、以及涂料、油墨、粘合剂等），通过结构解析确定其化学结构。

随着筛查工作的持续，数据库的规模在不断扩大。目前，数据库已包含各类化合物 1221 个，命名为间接食品添加剂数据库，或 IFA (Indirect Food Additive) Database。数据库下设 4 个子数据库，分别为：（1）添加剂库 (IFA_Additives)，包含了食品包装材料中可能出现的添加剂，包括有意添加物和非有意添加物；（2）低聚物库 (IFA_Oligomers)，包含了食品包装材料中可能出现的低聚物，以及含低聚物结构的化合物；（3）辐解产物库 (IFA_RPs)，包含了选定添加剂在食品模拟液中的辐照降解产物；（4）回收塑料库 (IFA_rPlastics)，包含了食品接触用回收塑料 (rPET、rHDPE 和 rPP) 中出现的化合物。

食品包装材料有害物质谱数据库的构建是为了更好地服务于我国食品包装材料科研和监管工作。数据库自构建以来，已在我国主要海关单位和质检单位开展应用示范，服务于日常检测和风险监测工作，取得良好应用效果，有效解决了长期以来我国食品包装材料危害物底数不清、检测能力不足的问题，大幅提升了我国食品包装材料风险管控能力和技术水平。

关键词：食品包装材料，未知危害物，高分辨质谱，筛查识别，质谱数据库

参考文献

1. H. Zhang, Y. Wang, J. Wu, L. Zhu and Y. Xia. *Food Packaging and Shelf Life*, **2022**, 31, 100799.
2. Y. Wang, J. Wu, B. Liu, Y. Xia and Q. Lin. Migration of polymer additives and radiolysis products from irradiated PET/PE films into a food simulant. *Food Control*, **2021**, 124, 107886.
3. Y. Wang, X. Gao, B. Liu, Q. Lin and Y. Xia. *Journal of Chromatography A*, **2020**, 1625, 461274.

飞行时间质谱用于 PM_{2.5} 有机气溶胶成分的非靶标筛查

杨毓珏^{1,2}, 刘国瑞^{1,2,*}, 郑明辉^{1,2}, 王雯雯³

1. 中国科学院生态环境研究中心, 环境化学与生态毒理学国家重点实验室, 北京, 100085;
2. 中国科学院大学, 资源与环境学院, 北京, 100049;
3. 安捷伦科技有限公司, 北京, 100102

近年来极端天气多发, 急需对各类极端天气事件加强认识, 关注大气中的化学组分特别是有机污染物, 科学分析其污染特征。非靶标筛查能够从复杂样品基质中发现未知或非目标化合物¹, 可有效提高污染物检测覆盖度。

目前最常用于非靶标筛查的一种方法是高分辨质谱法²。本研究将围绕污染物的污染程度和精确识别关键致毒物两个科学问题展开研究。使用便携式的个体暴露仪模拟人体 PM_{2.5} 的暴露吸入, 采样后的滤膜经加速溶剂萃取 (ASE) 提取后使用气相色谱-四级杆飞行时间串联质谱 (GC Q-TOF MS)^{3,4} 进行非靶标筛查。

研究发现, 与晴天样品对比, 沙尘天气样品筛查出的多环芳烃及类二恶英物质显著增多。在筛查过程中发现多种杂环及稠环化合物。利用 ToxCast 数据库对筛查物质进行毒性预测发现此类芳烃衍生物比起相应母体化合物毒性更大。该研究使用高分辨质谱技术, 为复杂基质环境样品的非靶标筛查提供更全面的数据集, 进一步对非靶标筛查环境样品的分析方法进行验证和优化。

关键词: 非靶标筛查; PM_{2.5}; 暴露模拟; 高分辨质谱。

参考文献

1. Hollender, J., et al., Nontarget Screening with High Resolution Mass Spectrometry in the Environment: Ready to Go? *Environ Sci Technol*, 2017. 51(20): p. 11505-11512.
2. Lacalle-Bergeron, L., et al., Chromatography hyphenated to high resolution mass spectrometry in untargeted metabolomics for investigation of food (bio)markers. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2021. 135: p. 116161.
3. Li, C., et al., Identification of emerging organic pollutants from solid waste incinerations by FT-ICR-MS and GC/Q-TOF-MS and their potential toxicities. *J Hazard Mater*, 2022. 428: p. 128220.
4. Xu, C., et al., Nontarget Screening of Polycyclic Aromatic Compounds in Atmospheric Particulate Matter Using Ultrahigh Resolution Mass Spectrometry and Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography. *Environ Sci Technol*, 2021. 55(1): p. 109-119.

二氧化碳催化转化中的原位质谱分析技术

汪乐余*

北京化工大学, 化工资源有效利用国家重点实验室, 化学学院, 北京市朝阳区北三环东路 15 号, 100029

大量使用化石燃料排放的CO₂导致一系列气候与环境问题已引起各国政府高度关注, 将CO₂催化转化为高附加值或大宗化学品, 进行资源化利用, 是保护生态环境、坚持绿色可持续发展、实现“碳达峰、碳中和”双碳战略目标的重要途径, 也是环境、化学和化工等相关领域研究的热点与难点。为实现CO₂高效催化转化, 不仅需要设计和制备一系列高性能催化材料, 还需对催化转化机理进行深入探究, 进而优化催化剂的设计和催化转化反应路径。为此, 需设计和构建能用于“气液固”三相体系的异相催化转化原位质谱-红外分析系统, 便于实时原位捕获底物分子在催化剂表面的活化过程、反应中间体、反应产物, 并推演其反应路径。为高性能催化剂设计和二氧化碳高值资源化利用、双碳战略目标的实现提供理论和技术支撑。

关键词: 质谱分析; 纳米催化; 二氧化碳转化

参考文献

- [1] Zhou, J.; Gao, Z.; Xiang, G.; Zhai, T.; Liu, Z.; Zhao, W.; Liang, X.; Wang, L., *Nat. Commun.* **2022**, **13**, 327.
[2] Jiang, R.; Li, L.; Sheng, T.; Hu, G.; Chen, Y.; Wang, L., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, **140**, 11594.

有机污染物环境转化产物的筛查与识别

张洪瑞^{2,3}, 刘稷燕^{1,2,3,*}, 侯兴旺^{2,3}, 江桂斌^{1,2,3}

1. 国科大杭州高等研究院环境学院, 杭州, 310000; 2. 中国科学院生态环境研究中心, 北京, 100085; 3. 中国科学院大学, 资源与环境学院, 北京, 100049

有机污染物的生物和非生物环境转化对其归趋研究有着重要意义。如何有效筛查和发现潜在的环境转化产物是研究有机污染物环境行为的关键科学问题。传统的有机污染转化产物的分析依赖于已知的标准品, 通过色谱-质谱联用技术进行定性和定量分析, 无法识别未知的转化产物。高分辨质谱的发展为未知转化产物的识别提供了有力手段。

我们应用疑似靶向分析以及特征同位素识别等数据处理方法, 实现了溴酚、短链氯化石蜡和四溴双酚 A 等卤代有机物环境转化产物的筛查。对水稻进行溴酚的水培暴露后, 根据已知的其他酚类外源化合物的生物甚至非生物转化途径, 预测 2,4,6-三溴苯酚在水稻植株中代谢产物和途径, 列出 123 种可疑代谢物、其分子式和其用于可疑筛查的母离子清单。通过软件处理筛查疑似代谢物的(疑似)分子离子, 最终鉴定出包括甲基化, 偶联反应, 硫酸化和糖基化等反应类型的 40 种溴酚转化产物^[1]。

为了提高筛查效率, 我们基于成对质量差(PMD)和分子网络技术建立了疑似靶标分析方法。基于不同反应的不同 PMD 值, 利用 R 语言相应程序快速识别可能的代谢途径。再结合卤代化合物的特征识别信息(稳定同位素比值, 源裂解等), 进一步利用 MS² 碎片确定产物结构信息, 水稻悬浮细胞离体暴露体系中氯化石蜡的转化行为, 鉴定出包括(多)羟基化, 脱氯, HCl 消除和硫酸化等反应类型的 65 种转化产物^[2]。

疑似靶标筛查的方法实现了对已知的反应类型转化产物的快速筛查, 而对发现未知的意料之外的转化产物则存在一定的局限性。因此, 我们进一步开发了基于特征同位素的非靶标筛查方法, 在南瓜幼苗暴露体系中, 识别出了 20 余种四溴双酚 A 的代谢产物^[3]。

上述的质谱数据方法为有机污染物的转化产物筛查提供了新的思路。这些方法主要针对含氯、溴的有机污染物。在后续的研究中, 我们将继续围绕转化产物筛查方法, 开发快速、易于操作和高通量的筛查研究方法, 为研究有机污染物的环境转化行为和环境归趋提供方法支撑。

关键词: 植物代谢, 产物筛查, 高分辨质谱

参考文献

1. Q. Zhang, Y. W. Liu, Y. F. Lin, W. Q. Kong, X. C. Zhao, T. Ruan, J. Y. Liu, J. L. Schnoor, G. B. Jiang. *Environ. Sci. Technol.*, **2019**, 53, 7473-7482.
2. W. F. Chen, M. Yu, Q. Zhang, X. W. Hou, W. Q. Kong, L. F. Wei, X. W. Mao, J. Y. Liu, J. L. Schnoor, G. B. Jiang. *Environ. Sci. Technol.*, **2020**, 54, 9990-9999.
3. X. W. Hou, M. Yu, A. F. Liu, X. Y. Wang, Y. L. Li, J. Y. Liu, J. L. Schnoor, G. B. Jiang. *Environ. Sci. Technol.*, **2019**, 53, 8805-8812.

全氟化合物的代谢毒性分析策略

张睿佳¹, 陈保卫², 栾天罡^{1, 3,*}

¹ 中山大学生命科学学院, 广州, 510275;

² 中山大学海洋科学学院, 珠海, 519082;

³ 广东工业大学环境生态工程研究院, 广州, 510006

环境化学污染物—全氟辛酸 (PFOA) 严重损害人体健康, 但是 PFOA 对人体健康的危害常常具有组织、器官、细胞和分子水平上的差异。因此, 理解 PFOA 造成不同器官来源的细胞毒性, 对揭示 PFOA 引起健康危害的毒性作用机理和制定特异的防护策略均具有重要意义。运用非靶向代谢组学技术研究 PFOA 对人肠道 (DLD-1)、人肺 (A549) 和人肝脏 (L-02) 细胞造成的毒性, 从分子水平上揭示 PFOA 引起不同细胞毒性差异的作用机制。生物信息学分析结果显示 PFOA 优先干扰小鼠肝脏的代谢过程, 表明 PFOA 引起的代谢紊乱可能是 PFOA 毒性的重要生化特征。PFOA 诱导 L-02 细胞的白介素产生, 导致 L-02 细胞炎症, 是通过促进 L-02 的亚油酸代谢, 导致花生四烯酸的水平升高; 然而, PFOA 引起 A549 细胞炎症, 是通过抑制 A549 细胞的亚油酸代谢, 促进组氨酸代谢, 增加组胺的产生。并且, A549 细胞能促进维生素 B6 的合成抵抗 PFOA 造成的炎症效应。在 DLD-1 细胞方面, PFOA 抑制细胞的嘌呤代谢, 扰乱细胞周期的分布。结果表明, 对细胞的代谢谱分析可以从分子水平上阐明 PFOA 引起不同细胞的毒性差异。

关键词: 毒性差异, 非靶向代谢组, 全氟辛酸

参考文献

1. Zhang RJ, Yao Y, Tu LY, Luan TG, Chen BW. Non-targeted metabolomics of multiple human cells revealing differential toxic effects of perfluorooctanoic acid, *J. Hazard. Mater.*, 2021, 409:125017.
2. Zhang RJ, Zhang H, Chen BW, Luan TG. Fetal bovine serum attenuating perfluorooctanoic acid-inducing toxicity to multiple human cell lines via albumin binding, *J. Hazard. Mater.*, 2020, 389:122109.
3. Zhang RJ, Chen BW, Zhang H, Tu LY, Luan TG. Stable isotope-based metabolic flux analysis: A robust tool for revealing toxicity pathways of emerging contaminants, *TrAc-Trend Anal. Chem.*, 2023, 159:116909.

质谱成像研究环境污染物对健康的影响

罗茜*, 李芳, 郭昂, 杨致一, 陈志宇

中国科学院深圳先进技术研究院, 518055, 中国深圳

污染物不仅对生态环境造成损害, 而且通过饮食、水、空气或者直接皮肤接触等方式进入人体, 对人类健康造成巨大风险, 如增加患病风险、免疫和炎症反应、氧化应激、遗传损伤和代谢紊乱。暴露于不同类型的污染物可能产生不同的生物效应, 基于质谱的代谢组学分析可以为污染物对生物体造成的影响提供更深入的分子机制的理解。质谱技术、质谱成像和AI 数据解析的发展, 可对污染物暴露引发的小分子代谢异常、脂质代谢异常和代谢通路异常进行非靶向、拟靶向和靶向的检测分析, 进一步获得空间原位代谢信息。现代质谱技术可以从时间和空间水平, 筛选环境污染暴露引起健康效应或毒理效应的典型化学标志物, 并解析其内在的调控机制及代谢异质性问题[1]。

针对典型环境污染物诱导机体代谢紊乱产生毒性效应和影响健康, 我们发展质谱活体进样系统、分段控温解吸电喷雾电离源和细胞微流控质谱等新技术和新方法, 发现环境因素引发机体代谢紊乱致病的可能机制是脂肪酸和胆碱类的脂代谢异常[2], 典型污染物暴露引起分子在体内的赋存状态具有空间分布规律, 如PM_{2.5}暴露致小鼠海马、丘脑和皮层处代谢轮廓存在差异, 揭示污染物暴露相关肿瘤演进和子代脑疾病发生发展过程中代谢差异, 发现其与胆碱和色氨酸代谢密切相关[3], 基于物质化学分子阐明细胞微环境中化学物质的变化规律, 将暴露导致代谢差异信息扩展至二维和三维[4]。

关键词: 暴露组学, 质谱成像, 空间代谢组学, 毒理代谢组学, 污染物暴露。

参考文献 (5 篇以内)

1. C. Zhao, Z. Cai, *Mass Spectrom Rev.* **2022**, 41,469-487.
2. Z. Chen, L. Fu, X. Liu, Zh. Yang, F Li, Q Luo, *Chinese Chemical Letters*, **2022**, 33, 3101-3105.
3. F. Li, B. Xiang, Y. Jin, Ch. Li, S. Ren, Y. Wu, J. Li, Q. Luo. *Environment International*, **2019**, 105000.
4. A. Guo, Zh. Chen, F. Li, Q. Luo, *GigaScience*, **2023**, 12, giad021.

Corresponding author email, Tel.

qian.luo@siat.ac.cn, 0755-86392421

环境样品中人工放射性核素 Pu、Am 及 ⁹⁹Tc 的质谱测量方法研究

卜文庭^{1*}, 熊珂¹, 杨亮¹, 古梅¹

1. 中国工程物理研究院核物理与化学研究所

核试验、核事故及核废物处置等过程会释放大量人工放射性核素进入环境中, 给人来健康带来辐射安全风险。Pu (²³⁹Pu、²⁴⁰Pu)、²⁴¹Am 及 ⁹⁹Tc 三种放射性核素半衰期较长, 在环境样品中含量极低, 要实现其常规监测具有较大挑战。质谱测量方法具有灵敏度高、探测限低、分析效率高等特点, 从原理上看是适合用于以上三种核素测量的方法。但三种核素的质谱测量也面临基质效应影响、同重核素干扰等难题, 需要开展相关研究尽可能消除干扰影响, 降低测量探测限, 提升分析能力。我们基于 ICP-MS/MS 测量平台, 分别开发了三种核素的质谱测量方法。首先分别建立了环境样品中三中核素的高效化学分离方法, 实现了目标核素与主要基质及干扰元素的分离, 制备可供质谱测量的样品。然后针对性地开发了三种核素质谱测量方法。在 Pu 的测量方法中, 通过 NH₃ 的引入来降低 ²³⁸UH 复合离子对 ²³⁹Pu 测量的影响, 在合适的条件下将该影响降低了一个量级以上。在 ²⁴¹Am 的测量方法中, 通过 O₂ 引入和 AmO⁺复合离子的测量模式, 有效抑制了同重复合离子对 ²⁴¹Am 测量的干扰, 同时实现了 Pu/Am 在质谱端的分离, 消除了 ²⁴¹Pu 对 ²⁴¹Am 的干扰。在 ⁹⁹Tc 的测量方法中, 同样引入 O₂, 利用 Mo 和 Tc 与 O₂ 反应活性的差异, 将 Mo 对 Tc 测量的干扰降低了 3 个量级以上, 解决了一直困扰 ⁹⁹Tc 同位素稀释测量的干扰难题。在以上方法中, 我们进一步在质谱进样端使用了膜去溶进样装置, 将质谱测量灵敏度提升了 1 个量级以上。通过本研究, 方法对 Pu、²⁴¹Am 及 ⁹⁹Tc 的探测限降低至 fg 量级以下, 具备了环境样品中三种核素的分析能力。同时, 我们也开展了相关环境监测应用研究。

关键词: Pu、Am、⁹⁹Tc、质谱测量

参考文献 (5 篇以内)

1. W. Bu, Y. Ni, G. Steinhauser, W. Zheng, J. Zheng and N. Furuta, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2018**, 33, 519-546.
2. W. Bu, L. Yang, L. Tang, K. Xiong, Y. Ni, C. Yang and S. Hu, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2022**, 37, 1174-1178.
3. L. Yang, W. Bu, K. Xiong, Y. Yang, T. Yang, *Spectrochim. Acta B*, **2022**, 198, 106564.
4. K. Xiong, W. Bu, Y. Ni, X. Liu, J. Zheng, T. Aono, C. Yang and S. Hu, *Microchem. J.*, **2023**, 190, 108581.

面向危化环境现场分析的机器人质谱技术

胡斌

暨南大学 质谱仪器与大气环境研究所

危险化学品突发事件的快速应急响应关系到公共安全和生态环境。在有毒有害挥发成分的应急现场，例如，大气环境污染物、燃爆现场、化学品泄露场地、毒剂释放、或农药残留现场等，通常急需快速判断这些挥发成分的化学组成，准确评价其对环境健康的危害及影响，从而制定相应的应对措施。因此，危化环境的现场分析亟需灵敏度高、响应速度快、准确性好的分析方法。特别是在有毒有害或者未知化学品风险的环境中，人员不宜直接进入危险场地作业，亟需远程控制的遥控机器采样和现场分析，为现场处置做出科学决策。

在前期工作中，我们发展了面向现场采样和超痕量分析物检测的新型质谱分析方法，为环境与生命健康分析提供了新方法[1-5]。在本工作中，面向危险化学环境的现场分析，我们发展基于各种机器人采样的新技术，并耦合便携式质谱仪器，探索了高空大气、陆地、以及水体中有毒有害污染物的现场环境分析；实验考察了危化环境污染物的分析性能，包括灵敏度、重现性、线性范围、样品采集时间等。结果表明，机器人质谱方法能够在数分钟内快速采集和鉴定危化品的成分。

该方法应用与环境中有毒有害物质的远程监控采样和现场分析，避免人员暴露在危险产地，在公安刑侦、消防救援、环境检测、农业科学等领域具有广阔应用前景

关键词: 危化环境，机器人，质谱分析，环境分析，微萃取

参考文献

1. B Hu. *TrAC-Trend. Anal. Chem.*, **2022**, 151, 116600.
2. W Chen, Y Zou, W Mo, D Di, B Wang, M Wu, Z Huang, B Hu. *Environ. Sci. Technol.*, **2022**, 56, 17080-17089.
3. B. Hu, G Ouyang, *TrAC-Trend. Anal. Chem.*, **2021**, 143, 116368.
4. SH Cai, D Di, ZC Yuan, W Chen, B Hu. *Anal. Chem.* **2021**, 93, 13743-13748.
5. ZC Yuan, W Li, L. Wu, D Huang, M Wu, B Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 11543-11547.

使用 GC-APGC-QToF 筛查解决方案针对某城市水体进行全氟化合物监测

甄云鹏^{1,*}, 孙文军¹

1. 沃特世科技(北京)有限公司; 北京市经济开发区经海产业园 C1 栋

摘要: 全氟化合物 (Per- and polyfluoroalkyl substances, PFAS), 它诞生于上世纪三十年代, 主要包括全氟羧酸类 (PFCAs)、全氟磺酸类 (PFSAAs)、全氟磺酸盐类 (PFASs) 以及全氟调聚物类等。PFAS 具有两亲性质, 使它在纺织、润滑、表面活性剂、食品包装、不粘涂层、电子产品、灭火泡沫等领域广泛应用。

全氟化合物具有高热稳定性和化学稳定性, 可在环境中持久存在, 并且几乎不被生物降解, 已被列入新型持久性有机污染物。研究表明, 全氟化合物在生物体内的蓄积水平远高于已知的有机氯农药和二恶英等持久性有机污染物。此外, 它还具有生殖毒性、神经毒性和致癌性等。

本实验使用了 APGC (大气压气相色谱) 电离源连接 Xevo QToF 高分辨质谱, 针对某城市水体使用 Waters 全氟化合物筛查解决方案, 同时进行近五千种全氟化合物快速筛查监测。

关键词: APGC, 全氟化合物, 水体污染物。

某城市水体样品中丰富的化合物色谱信息 (图 1):

城市水体样品中添加两种已知全氟化合物标准物质 (QC 样品) 叠加色谱图 (图 2):

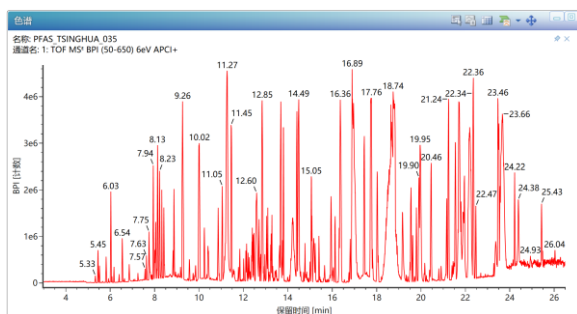


图 1

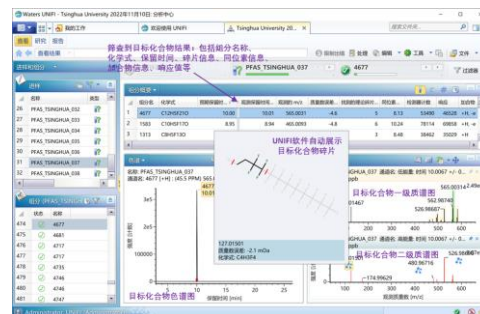


图 2

全氟化合物 APGC-QToF 筛查解决方案优势总结:

1. 该全氟化合物筛查解决方案数据库包括近五千种化合物信息, 都是环境研究领域近期报道全氟化合物, 本方案样品采集时间能够在 30 分钟内完成, 能够满足实验室日常的全氟化合物快速、准确、全面监测需求。

2. 本方案中全氟化合物筛查解决方案借助 APGC 离子源, 该技术属于“软电离”技术 (区别常规 GC-MS/MS 的 EI 电离源), 能够得到明显的化合物分子离子峰, 从而能够极大提升质谱的仪器灵敏度。

3. 同时, 借助 APGC 离子源还可以与电喷雾离子源 (ESI) 进行自由切换, 同一台质谱即可“气质”又可“液质”的想法得以完美实现。结合了大气压电离技术与高分辨质谱的双重优势的 GC-APGC-QTOF, 克服 GC-EI-MS 的固有的缺点, 得到越来越多研究人员的广泛认可, 并应用于靶向和非靶向化合物筛查分析中 (具体应用参见: Waters 应用纪要 720007820ZH)。

Waters UPLC/GC-APGC-QToF 信息全采集系统



单细胞 ICP 质谱在环境毒理与健康研究中的应用

吴琪^{1,2}, 高婕^{1,2}, 赵静^{1,2}, 曲广波^{1,2,*}

1.中国科学院生态环境研究中心, 100085

2.国科大杭州高等研究院, 310024

水环境中的纳米材料可被水生单细胞生物摄取, 是纳米材料进入食物网的重要途径之一^[1]。研究纳米材料在单细胞水生生物体内累积, 对理解纳米材料在生态环境中的迁移、转化、归趋及其生态毒理与健康效应具有重要意义。人体暴露的纳米材料也可被单核巨噬细胞系统吞噬和累积, 导致健康风险。纳米材料的暴露浓度是决定其生物累积和效应的最重要因素之一。目前, 大多的研究中纳米材料的暴露浓度比实际环境浓度高多个数量级, 无法反映实际环境暴露特征^[2]。此外, 细胞群体中个体间的异质性也常常被忽略, 一些具有独特的生理或摄取特性的个体或单细胞无法被识别。利用有效方法, 在单细胞水平研究极低暴露浓度下纳米颗粒的累积特征和毒性效应仍然面临巨大的挑战。因此, 亟需建立一种通用、灵敏、可靠的检测手段, 实现单细胞中痕量金属和纳米颗粒的高通量检测。本研究建立了高通量单细胞水平的痕量金属与金属纳米颗粒分析方法, 利用该方法探究了环境相关剂量下四膜虫对纳米金颗粒(AuNPs)的吸收和外排特征。对于 AuNPs, 该方法的检测限为 6.67×10^{-18} g/cell。发现了四膜虫摄取 AuNPs 的单细胞异质性, 揭示了环境相关剂量下纳米材料的生物累积风险。

关键词: 单细胞 ICP 质谱、环境相关剂量、环境毒理与健康、单细胞异质性

参考文献

1. Q. Wu, L. Yao, X. Zhao, L. Zeng, P. Li, X. Yang, L. Zhang, Z. Cai, J. Shi, G. Qu, and G. Jiang, *Environ. Sci. Technol.*, **2020**, 54, 1583-1592
2. P. A. Holden, F. Klaessig, R. F. Turco, J. H. Priester, C. M. Rico, H. Avila-Arias, M. Mortimer, K. Pacpaco and J. L. Gardea-Torresdey, *Environ. Sci. Technol.*, **2014**, 48, 10541-10551.

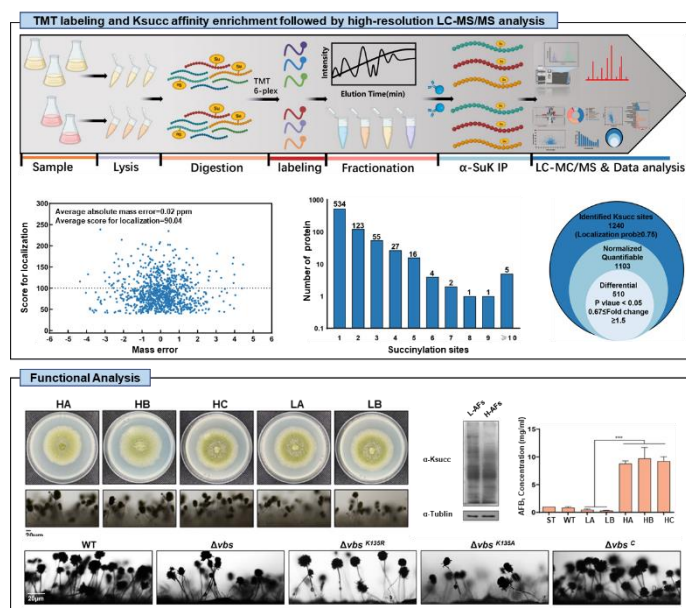
Comprehensive succinylome analysis of naturally isolated *Aspergillus flavus* strains with differential synthesis of Aflatoxin B1

Yu Wang^{1,2}, Rui Hu^{1,2*}, Yunhuang Yang^{1,2}, Maili Liu^{1,2}

1.State Key Laboratory of Magnetic Resonance and Atomic Molecular Physics, Innovation Academy for Precision Measurement Science and Technology, China

2.University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, China

ABSTRACT: *Aspergillus flavus* is a common saprophytic and pathogenic fungus, and its secondary metabolic pathways are one of the most highly characterized owing to its aflatoxin (AF) metabolite affecting global economic crops and human health¹. Different natural environments can cause significant variations in AF synthesis. Succinylation was recently identified as one of the most critical regulatory post-translational modifications affecting metabolic pathways. It is primarily reported in human cells and bacteria with few studies on fungi². In this study, we performed a TMT succinylation proteomics to explore the succinylation mechanism affecting the pathogenicity of naturally isolated strains with varying toxin production. Altogether, 1,240 lysine succinylation sites in 768 proteins were identified with 1,103 sites in 685 proteins quantified. Comparing succinylated protein levels between high and low AF-producing strains, bioinformatics analysis indicated that most succinylated proteins located in the AF biosynthetic pathway were downregulated, which directly affected AF synthesis. Versicolorin B synthase (VBS) is a key catalytic enzyme for heterochrome B synthesis during AF synthesis. Site-directed mutagenesis and biochemical studies



revealed that VBS succinylation is an important regulatory mechanism affecting sclerotia development and AF biosynthesis in *A. flavus*. In summary, our quantitative study of the lysine succinylome in high/low AF-producing strains revealed the role of lysine succinylation in regulating AF biosynthesis. We revealed novel insights into the metabolism of AF biosynthesis using naturally isolated *A. flavus* strains and identified a rich source of metabolism-related enzymes regulated by succinylation.

KEY WORDS: *Aspergillus flavus*; lysine succinylation; quantification proteome; natural environments; aflatoxin production

REFERENCES

1. Drott, M. T., Lazzaro, B. P., Brown, D. L., Carbone, I., and Milgroom, M. G. *Proc Biol Sci.*, **2017**, 284, 2017-2408.
2. Weinert, B. T., Scholz, C., Wagner, S. A., Iesmantavicius, V., Su, D., Daniel, J. A., and Choudhary, C. *Cell Rep.*, **2013**,4, 842-851

覆膜铁中危害物的筛查识别与迁移研究

冯佳宁¹ 常世敏^{1,*} 吴刚^{2,*} 仇凯² 夏伊宁³

1. 河北工程大学

2. 中国食品发酵工业研究院

3. 中国农业科学院农产品加工研究所

食品安全人人重视, 国计民生时时关注。食品包装材料的安全性与食品安全具有极大的关联性, 是控制食品安全的重要因素之一。食品包装材料的潜在风险主要来源于包装材料内的危害物通过迁移作用进入食品, 影响食品安全。近年来, 覆膜铁作为新型包装材料应用于罐头食品的包装, 可能产生新的安全风险。本研究通过对覆膜铁中的危害物进行筛查识别, 了解覆膜铁中所含化学物质的种类, 以聚酯低聚物为研究对象, 选择合适的食品模拟物, 对聚酯低聚物的迁移行为进行研究。

本研究采用液相高分辨质谱开展覆膜铁中危害物的筛查识别工作。筛查过程中使用了实验室自建的包装材料有害物质谱数据库, 涵盖包括添加剂、低聚物等在内的各类化合物约 1200 个。筛查结果显示覆膜铁中化合物的来源主要有两类。第一类是添加剂, 包括有意添加物和非有意添加物, 如润滑剂、抗氧化剂等。第二类是覆膜铁中的低聚物、包括 PET 低聚物、PBT 低聚物以及二者共聚物等, 以环状结构为主, 也有线性结构(开环水解产物)。

选取覆膜铁空罐作为样品, 食品模拟物选择异辛烷、50%乙醇、50%乙醇+2%氯化钠、50%乙醇+5 g/L 柠檬酸、50%乙醇+2%氯化钠+5 g/L 柠檬酸模拟罐头食品中高油、高盐、高酸的情况, 研究 PET 环状及线性低聚物的迁移情况。迁移实验从高温高压灭菌开始, 装有食品模拟物的覆膜铁空罐经高温高压灭菌后(121℃, 30 min)进行采样, 并计为迁移 0 时刻。然后将覆膜铁罐放置于 40℃恒温箱中 10 天, 不定期采样并进液相高分辨质谱分析。迁移实验结果表明, 聚酯低聚物在 50%乙醇中的迁移迁移量高于异辛烷, 模拟液中加入柠檬酸和氯化钠会促进聚酯低聚物的迁移。此外, 用 50%乙醇做模拟液时, 会出现环状低聚物向线性低聚物的转化, 表明环状低聚物在高温高压(121℃, 30 min)灭菌以及之后恒温储藏(40℃, 10 day)过程中会发生水解产生相应的线性低聚物。此外, 模拟液中加入柠檬酸和氯化钠可能会促进环状低聚物向线性低聚物的转化。

开展覆膜铁中危害物的筛查识别与迁移研究是评价覆膜铁材料用于罐头食品包装安全性的重要前提。此项研究的结果, 有助于了解新型覆膜铁材料中的未知危害物及其潜在风险, 为后续风险评估提供基础数据和技术支持。

关键词: 覆膜铁, 高分辨质谱, 筛查识别, 聚酯低聚物, 迁移研究

参考文献

1. T. Xu, K. Qiu, H. Gao, G. Wu, B. Zhang, Q. Zhao, Y. Zhang. *Food Control*, 2021, 130, 108396.
2. Y. Wang, J. Wu, B. Liu, Y. Xia and Q. Lin. *Food Control*, 2021, 124, 107886.

新型环境污染物的纳米 MXene 质谱探针

张岩皓^{1,*}, 彭子芳¹, 蔡宗苇³

1. 郑州大学生态与环境学院, 中国郑州, 450001
2. 香港浸会大学环境与生物分析国家重点实验室, 中国香港, 999077

新型环境污染物通常处于(超)痕量水平, 基质效应复杂, 如何实现其不同介质中的灵敏检测与快速筛查是当前环境分析化学中的重大挑战。传统分析方法依赖于色谱-质谱串联技术与复杂的样品前处理, 耗时耗力, 分析通量较低。我们发展了一系列基于纳米 MXene 材料的新型表面/基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(SALDI-/MALDI-TOF MS)探针, 可作为基质有效抑制低分子量区域干扰的同时, 利用材料本身的优异性质实现了新型环境污染物的高效分离富集, 提高了检测灵敏度。此外, 对探针进一步进行了功能化修饰并利用 3D 打印技术获得了功能化 MALDI 靶板用于目标物质谱成像分析。这些方法被成功应用于真实水体与斑马鱼中新型对苯二胺(PPDs)抗氧化剂及其醌类衍生物(PPDQs)的质谱检测与成像, 实现了该类物质的高通量筛查并获得了在生物体不同器官中的分布情况, 证明该类质谱探针在新型污染物环境监测与风险评估中有较好应用前景。

关键词: 新型环境污染物, 表面/基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱, 探针, 纳米 MXene

参考文献 (5 篇以内)

1. Z. Peng, W. Zhang, D. Yin, X. Zhang, S. Liu, W. Zhao, J. Mao, Y. Zhang and J. Xie, *Chem. Eng. J.*, **2023**, 454, 139978.
2. Y. Zhang, C. Xu, W. Zhang, Z. Qi, Y. Song, L. Zhu, C. Dong, J. Chen and Z. Cai, *Environ. Sci. Technol.*, **2021**, 56, 6914-6921.
3. Y. Zhang, Y. Song, J. Wu, R. Li, D. Hu, Z. Lin and Z. Cai, *Chem. Comm.*, **2019**, 55, 3745-3748.
4. X. Huang, Q. Liu, X. Huang, Z. Nie, T. Ruan, Y. Du, G. Jiang, *Anal. Chem.*, **2017**, 89, 1307-1314.

新型环境污染物鉴定分析与毒理学研究

曹国栋¹, 王威¹, 张岩皓¹, 蔡宗苇^{1,*}

1. 环境与生物分析国家重点实验室 (香港浸会大学)

随着社会经济的发展和人口的增长, 以及各类新兴人造化学品的发明和生产, 新型环境污染物的数量和种类逐年增加, 对环境和人类健康造成了严重的威胁。近年来由于国家逐步重视对新型污染物的调查、风险评估和管控, 鉴定分析新型污染物及其毒理研究变得愈发重要。

新型污染物的鉴定分析是研究其环境特征及暴露风险的基础。由于新型污染物拥有种类多样、痕量浓度、基质复杂和缺乏标准品等特点, 使得其鉴定分析具有很大的难度。因此需要采用现代化高效、精准、灵敏的分析技术, 如气相/液相色谱-高分辨质谱联用等, 对其结构特征和环境浓度进行深入研究。

2020年, 《科学》杂志揭示了北美“城市径流死亡综合症”, 即在降雨时河流中的银鲑鱼 (coho salmon) 出现急性和大量死亡的原因。作为广泛采用的轮胎橡胶添加剂 6PPD 的氧化产物 6PPQ (6PPD 醌) 被确认能在较低的剂量下引起银鲑鱼的急性死亡 (24 小时半致死浓度 95 ng/L)。这一研究引发了环境科学学界对于该类新型污染物的特别关注。我们近期的研究通过应用基于高分辨质谱的疑似筛选策略, 首次识别到疑似包含 6PPQ 在内的一系列新型 PPD 醌类污染物。我们通过化学合成 6PPQ 标准物质包括其同位素标记标准物, 确认了该类新型污染物在水体, 土壤和大气在内的多种环境介质的广泛分布。同时, 通过高灵敏度的三重四极杆质谱, 我们对其环境浓度水平进行了准确定量, 并依据定量结果对不同人群, 不同场景下的多途径暴露风险进行了评估。

新型污染物的毒理学研究是评估其对环境和人类健康影响的重要手段。许多新型污染物如 6PPQ 的毒性机制尚未完全了解。我们通过现代生物学技术和细胞学技术等手段, 探究其对生物体的毒性作用机制。此外也深入研究被人类使用多年而造成环境污染的化学物质的新毒性。例如, 三氯生 (TCS) 作为一种广谱杀菌剂, 已经被大量生产和使用, 其广泛的毒性效应如干扰内分泌系统, 引发结肠炎等也引起了人们的警惕。然而, 由其引发的人体肠道毒性机制却仍然不明。我们近期的研究发现了肠道微生物酶会发挥调节作用, 把 TCS 的无活性葡糖苷酸二相代谢物, 在人体肠道重新激活转化为有毒性的 TCS。该结果揭示肠道微生物参与 TCS 代谢和毒理的重要机制, 对这类新型污染物的毒理学研究提供了重要线索。

综上, 新型污染物的鉴定分析和毒理学研究是对其进行风险评估和控制的重要手段。需要采用现代化学分析技术和生物学技术等手段, 深入探究其组分、含量、暴露及毒性影响等方面的特征, 为新型污染物的管理和控制提供科学依据。

谷物中有机磷阻燃剂的 LC-HRMS 非靶向分析方法评价策略

李康聪¹, 高燕¹, 张燕¹, 李秀琴¹, 张庆合^{1,*}

1. 中国计量科学研究院化学所, 北京, 100029

目前的有机磷阻燃剂 (Organophosphorus flame retardants, OPFRs) 检测手段能实现一定范围目标物的定性和定量分析, 但难以对可疑和未知的 OPFRs 进行全面筛查和浓度评估, 缺乏对非靶向分析方法进行性能评价的指南和标准^[1-3]。本文基于超高效液相色谱-静电场轨道阱质谱, 建立了谷物中 OPFRs 的非靶向筛查和定量评估方法, 通过多种指标对非靶向分析方法进行评价, 并对不同地区的谷物样品进行分析。

研究中使用梯度浓度的标准溶液、大米和玉米基质匹配溶液对定性方法进行验证, 根据文献及 EURACHEM/CITAC 指南得到 13 项定性指标^[4], 发现在三种溶液中, TNR (True negative rate, TNR)、FPR (False positive rate, FPR)、NPV (Negative predictive value, NPV) 和 Accuracy 与浓度的相关性较低; TPR (True positive rate, TPR)、MCC (Matthew's Correlation Coefficient, MCC)、PPV (Positive predictive value, PPV)、F1 Score 和 Youden Index 随浓度的增大而明显增加, FNR (False negative rate, FNR) 和 FDR (False Discovery Rate, FDR) 随浓度的增加而明显下降; 通过比较不同基质下的性能指标, 发现在低浓度下, 基质对 TPR、FNR、FDR、F1 Score、Youden Index、MCC 和 PPV 均有显著影响, 随着浓度的增加, 产生的影响逐渐减小, 但对于 LR(+)(阳性结果的似然比), 随着浓度增加, 基质产生的影响有所增强; 基质和浓度对 FPR、TNR 和 NPV 的影响不明显。对于分析过程中的不确定度: 灵敏度 SS (Sensitivity, SS) 或特异性 SP (Specificity, SP) 的置信区间值表明, SS 的真实值可能与估计值大不相同; 在 95% 的置信区间内, 随着浓度增加, SS 和 TP 的置信上限值和置信下限值之间的范围减小, 玉米样品中存在明显的基质效应; SP 或 TN 的置信上限值和置信下限值结果相对接近, 浓度和基质没有显著差异。

非靶向定量分析方面: 建立了拟合标准曲线和响应因子 (Response Factor, RF) 估计两种方法, 并使用斜率相对不确定度及浓度预测偏差倍数对方法进行评价, 两种基质匹配溶液下单个化合物标准曲线的相对不确定度在 0.6%~8.1% 之间; 将多目标化合物数据汇总, 拟合标准曲线的相对不确定度在 12.2%~26.1% 之间。使用响应因子 (Response Factor, RF) 估计法对两种基质匹配溶液中的化合物浓度范围进行预测, 发现使用所有化合物的 RF 共同预测时的偏差在 0.1 至 118.8 倍之间, 将化合物分为烷基、卤代和芳香三类进行校准, 偏差在 0.2 至 39.5 倍之间, 分类校准降低了化合物浓度预测的误差, 增加了对未知 OPFRs 浓度范围预测的准确性。对不同地区的谷物样品进行分析, 在 9 种不同来源的谷物样品中共检出 7 种 OPFRs, 其中靶向筛查中检出 4 种, 含量范围在 0.1~33.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之间; 可疑和非靶向筛查中检出 3 种, 预测的浓度范围在 3.2~17.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之间, RF 浓度预测范围为 0.1~78.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 在几种谷物样品中, TEP、TPHP 和 triphenyl phosphite 的出现频率最高。

关键词: 有机磷阻燃剂, 液相色谱-高分辨质谱, 非靶向分析, 方法评价

参考文献:

1. Yang J, Zhou X, Li X, et al. Simultaneous determination of 21 organophosphorus flame retardants in rice by gas chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *Talanta*, **2023**, 253: 124103.
2. Ye L, Meng W, Huang J, et al. Establishment of a target, suspect, and functional group-dependent screening strategy for organophosphate esters (OPEs): "Into the Unknown" of OPEs in the sediment of Taihu Lake, China[J]. *Environmental Science & Technology*, **2021**, 55(9): 5836-5847.
3. Groff L C, Grossman J N, Krueve A, et al. Uncertainty estimation strategies for quantitative non-targeted analysis[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **2022**, 414(17): 4919-4933.
4. Emily Parry, Thomas M. Young. Comparing targeted and non-targeted high-resolution mass spectrometric approaches for assessing advanced oxidation reactor performance[J]. *Water Research*, **2016**, 104:72-81.

基于 MALDI 质谱成像的百草枯毒代动力学研究

覃露媛¹, 黄家栋^{1,2}, 冯元州¹, 赵宝全¹, 郭磊^{1*}, 谢剑炜¹

1. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京 100850
2. 中国人民公安大学, 侦查学院, 北京 100038

百草枯是一种高效的季铵盐类除草剂, 但对人、畜具有剧毒, 中毒后会对人体多个脏器功能造成损伤, 其中肺损伤最为严重, 但目前百草枯肺损伤机制尚未完全明确, 且由于尚无特效解毒剂, 百草枯中毒的临床治疗一直是一个医学难题。因此, 对其毒性机制和毒代动力学进行持续深入的研究, 寻找有效解毒剂是治疗的关键。目前有关百草枯定量测定及其毒代动力学的报道大多基于色谱-质谱联用的方法, 这些方法灵敏、准确, 但通常需要繁琐的样品前处理过程, 且无法获取百草枯在中毒动物模型中的时空分布特征, 而毒物或其代谢物在靶组织中的定位和定量更能直接衡量局部药物暴露、生物分布和区域毒性。MALDI 质谱成像 (Matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging, MALDI-MSI) 是一种无标记、快速、高通量的新型分子成像技术, 可以同时实现定性、定量和定位分析, 近年来在毒理学研究领域显示出巨大的发展前景。斑马鱼由于个体小、实验周期短、通量高、基因和信号通路与人类高度保守等优点, 近年来广泛应用于毒理学研究, 其既可用于行为学观测, 又能用于分析毒物在体内的吸收、代谢、分布过程。

因此, 本研究首次基于 MALDI-MSI 技术对百草枯在斑马鱼体内的分布特征进行可视化研究, 通过建立稳定同位素内标的 MALDI-MSI 定量方法, 进行了百草枯染毒斑马鱼的毒代动力学研究。结果表明百草枯在斑马鱼体内吸收迅速并广泛靶向分布于鳃、肝脏、肾脏、肠、大脑等组织器官中, 其中大脑分布与其神经毒性相关, 鳃、肝脏、肾脏、肠均为其主要代谢和排泄器官。各个组织器官中的百草枯浓度在 30 min 内达到峰值 (鳃在 1 h 达到峰值), 浓度在 6 h 二次达峰并再次靶向分布于各个毒物代谢和排泄的主要器官, 百草枯经肾脏以原型排出, 以及通过粪便排出体外, 之后浓度迅速下降, 但半衰期较长, 消除速度慢。与其他方法相比, 该方法增加了百草枯在机体内空间分布和积累过程的信息, 进一步促进对其毒代动力学特征的理解。还基于 MALDI-MSI 的方法, 从定位分布和定量分析两个维度验证了水杨酸钠对百草枯的潜在解毒作用, 说明基于 MALDI-MSI 进行毒物量-效研究的可行性和适用性, 为百草枯中毒的临床救治和研究提供更多有价值的信息和新的分析技术手段。此外, 本研究发现不添加任何 MALDI 基质时, 百草枯也能有效电离, 说明其或可作为一种新型的 MALDI 基质。

关键词: MALDI 质谱成像; 百草枯; 斑马鱼; 毒代动力学研究; 解毒剂

参考文献

1. R. Dinis-Oliveira, J. Duarte, A. Sánchez-Navarro, F. Remião, M. Bastos and F. Carvalho, *Crit. Rev. Toxicol.*, 2008, 38, 13-71.
2. R. Dinis-Oliveira, C. Sousa, F. Remião, J. Duarte, A. Sánchez-Navarro, M. Bastos and F. Carvalho, *Free Radical Biol. Med.*, 2007, 42, 1017-1028.
3. S. Ntshangase, A. Shobo A, H. Kruger, A. Asperger, D. Niemeier, P. Arvidsson, T. Govender and S. Baijnath, *Xenobiotica.*, 2018, 48, 938-944.

宿舍灰尘和人体尿液中的邻苯二甲酸酯：大学生暴露特征和风险研究

华俐婷¹, 赵洪芝^{1,*}

1. 南开大学环境科学与工程学院, 环境污染过程与基准教育部重点实验室, 天津, 300350;

邻苯二甲酸双酯作为一种广泛应用的塑化剂¹, 在环境中普遍存在, 其进入人体后会代谢为邻苯二甲酸单酯, 并通过尿液排出体外。但邻苯二甲酸酯具有内分泌干扰效应, 可对人体健康带来潜在风险²。然而, 目前还缺乏使用外暴露(灰尘)及内暴露(尿液)相结合的策略来探索人体内邻苯二甲酸酯可能的暴露途径及健康风险的研究。本研究收集了 101 名大学生尿液样本以及其中 36 名学生所在宿舍的灰尘。采用气相色谱串联质谱测定了灰尘中邻苯二甲酸酯双酯的浓度, 并采用超高效液相色谱串联三重四极杆质谱测定了学生尿液样本中邻苯二甲酸单酯的浓度。结果表明, 邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)是灰尘中主要的双酯, 而邻苯二甲酸单乙酯是尿液中含量最高的邻苯二甲酸单酯。女性宿舍灰尘中的邻苯二甲酸酯双酯和尿液中的单酯水平均高于男性, 表明女性的邻苯二甲酸酯暴露量较高。生活方式的差异(每日在宿舍时间及塑料制品使用频率等)也可能影响人类暴露邻苯二甲酸酯的量。此外, 通过使用灰尘中邻苯二甲酸双酯浓度(EDI_D)和尿液中单酯浓度(EDI_U)计算所得的邻苯二甲酸酯的估算日摄入量(EDI)之间存在显著的正相关关系, 表明灰尘中的邻苯二甲酸双酯可能是人类暴露邻苯二甲酸酯的重要来源。低分子量邻苯二甲酸酯(主链中有 3-6 个碳原子)的 EDI_D/EDI_U 值低于高分子量邻苯二甲酸酯。各种暴露途径对邻苯二甲酸酯暴露的贡献率表明, 非饮食摄入(87.8%)是人类暴露灰尘中邻苯二甲酸酯的主要途径。另外, 约 4.95% 的大学生对 DEHP 的危险系数 > 1, 这表明邻苯二甲酸酯中的 DEHP 可能存在潜在的健康风险, 建议采取措施来减少 DEHP 的生产和应用。

关键词: 邻苯二甲酸酯; 室内灰尘; 尿液; 生物监测

参考文献

1. L. Hua, S. Guo, J. Xu, X. Yang, H. Zhu, Y. Yao, L. Zhu, Y. Li, J. Zhang, H. Sun, H. Zhao, *Sci. Total Environ.*, **2022**, 845, 157251.
2. Y. Duan, L. Wang, L. Han, B. Wang, H. Sun, L. Chen, L. Zhu, Y. Luo, *Environ. Int.*, **2017**, 109, 53-63.

Quantification of Nanoplastics by Size Classification Using Rate Zonal Centrifugation Coupled with Pyrolysis-Gas Chromatography-Mass Spectrometry

Siyuan Jing^{1, 2, 3*}, Yanting Wang⁴, Weiping Liu⁴, Thomas C. Wanger^{2, 3}

1. Department of Environmental Science and Engineering, Fudan University, 200438, Shanghai, China.
2. Sustainable Agricultural Systems & Engineering lab, School of Engineering, Westlake University, 310024, Hangzhou, Zhejiang Province, China.
3. Key Laboratory of Coastal Environment and Resources of Zhejiang Province, School of Engineering, Westlake University, 18 Shilongshan Road, 310024, Hangzhou, Zhejiang Province, China.
4. MOE Key Laboratory of Environmental Remediation and Ecosystem Health, Institute of Environmental Health, College of Environmental and Resource Sciences, Zhejiang University, 310058, Hangzhou, China.

ABSTRACT: Particle size is an important indicator to evaluate the environmental toxicity of nanoplastics (NPs, particle diameter < 1,000 nm). The methods available to determine size classes of NPs in environmental samples are few and are unable to achieve high-resolution separation. Here, we show that rate-zonal centrifugation (RZC) can quickly and efficiently collect NPs of different sizes based on their sedimentation coefficients. In theory, our method can separate and recover NPs with a particle size ratio (d_1/d_2) of 1.03. When combined with pyrolysis–gas chromatography–mass spectrometry (Py-GC-MS), this method can quantify three NPs particle-size classes separately (including 100 nm, 300 nm, and 600 nm) in aqueous samples with high recovery (81.39 % - 89.42 %), low limits of detections (LODs, 33.5 - 53.4 $\mu\text{g/L}$), and low limits of quantifications (LOQs, 110.6 – 167.2 $\mu\text{g/L}$). Our method can effectively track the fate and determine size-dependent differences of NPs in environmental risk assessments. Overall, our RZC method has the potential to refine health risk estimates of different-size NPs for various organisms and the human body.

KEY WORDS: Scalability; Nanoparticles; Size-dependence; Separation; Density-dependence.

REFERENCES.

1. Wick, P.; Malek, A.; Manser, P.; Meili, D.; Maeder, -Althaus Xenia; Diener, L.; Diener, P.-A.; Zisch, A.; Krug, H. F.; von, M. U. *Environ. Health Perspect.* **2010**, *118* (3), 432–436.
2. Gu, W.; Liu, S.; Chen, L.; Liu, Y.; Gu, C.; Ren, H.; Wu, B. *Environ. Sci. Technol.* **2020**, *54* (6), 3417–3427.
3. Chen, G.; Wang, Y.; Tan, L. H.; Yang, M.; Tan, L. S.; Chen, Y.; Chen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (12), 4218–4219.
4. Cai, H.; Chen, M.; Du, F.; Matthews, S.; Shi, H. *Water Res.* **2021**, *203*, 117509.
5. Ghosh, S.; Bachilo, S. M.; Weisman, R. B. *Nat. Nanotechnol.* **2010**, *5* (6), 443–450.

无机助催化芬顿水污染控制化学

邢明阳^{1,*}

1 华东理工大学, 上海, 200237

我国拥有世界上最大的化工产业, 而化工废水量大面广, 其含有的芳香族化合物、硝基化合物、多环芳烃等有毒有害有机分子毒性强, 具有致癌、致畸、致突变作用, 对人体健康造成极大威胁。传统芬顿反应降解有机废水仍然存在铁离子易水解难循环的关键科学问题, 从而导致芬顿降解有机污染物铁泥多、最适pH范围窄且氧化剂利用率低。为了解决上述难题, 我们1) 利用MoO₂、MoS₂等无机助催化剂表面暴露的≡Mo⁴⁺金属还原中心, 促进了均相芬顿处理被硝基苯类有机分子污染地下水的过程中铁离子的高效循环, 显著抑制了铁泥的生成, 提高了COD的去除率; 2) 通过化学复合MoS₂、Zn(OH)₂等无机助催化剂对非均相芬顿催化剂表面进行微环境调控, 抑制了表面铁离子与OH⁻发生水解反应, 实现了3.0~11.0宽pH范围内30天以上长效降解磺胺嘧啶等有机污染物; 3) 利用催化剂表面¹O₂与•OH_{ads}协同作用促进苯环及杂环开环, 显著提高了CoS_{2-x}、钼粉等无机助催化芬顿体系中H₂O₂降解苯酚、卡马西平等有机污染物的利用率。在以上研究成果的基础上, 我们利用自主研发的无机助催化芬顿技术完成了现场处理土壤修复工程产生的热脱液有机废水, 以及现场处理核工业激光染料废水的实际应用。

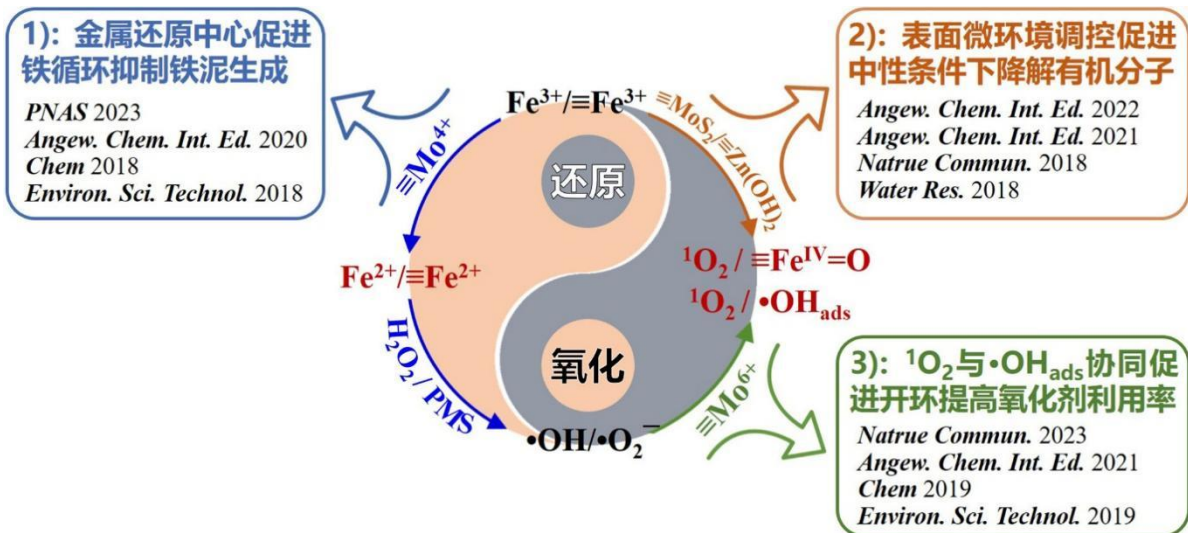


图. 1 无机助催化芬顿降解有机污染物

关键词: 芬顿; 助催化; 铁循环; 活性氧物种; 开环降解

参考文献:

- [1] Xing, M.* et al. Efficient hydrogen production from wastewater remediation by piezoelectricity coupling advanced oxidation processes, *PNAS*, 2023, 120, e2218813120.
- [2] Xing, M.* et al. Constructing an Acidic Microenvironment by MoS₂ in Heterogeneous Fenton Reaction for Pollutant Control, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 17155-17163.
- [3] Xing, M.* et al. Tuning Redox Reactions via Defects on CoS_{2-x} for Sustainable Degradation of Organic Pollutants, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 2903-2908.
- [4] Xing, M.* et al. Designing 3D-MoS₂ Sponge as Excellent Cocatalysts in Advanced Oxidation Processes for Pollutant Control, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59, 13968-13976.
- [5] Xing, M.* et al. Singlet Oxygen Triggered by Superoxide Radicals in a Molybdenum Cocatalytic Fenton Reaction with Enhanced REDOX Activity in the Environment. *Environ. Sci. Technol.* 2019, 53, 9725-9733

多功能化 COF 材料固相微萃取全氟与多氟化合物

韩浩月¹, 孙晓玮¹, 宋鑫¹, 纪文华^{1,2,*}

1. 齐鲁工业大学, 药学院, 济南, 250014

2. 山东省分析测试中心, 济南, 250014

全氟与多氟化合物(per- and polyfluoroalkyl substances, PFASs)是一类具有重要应用价值的含氟有机物, 广泛应用于工业和民用领域。然而, PFASs 含有键能极高的 C-F 共价键, 导致难以光解、水解与生物降解, 已被证实为全球性新型化学污染物。环境与食品样本基质复杂, 且 PFASs 一般处于痕量水平, 仪器直接检测的灵敏度无法满足污染监控需求。因此, 建立高灵敏度、高选择性的 PFASs 样品前处理技术已成为其污染监控及标准建立的关键问题之一。近几十年来发展起来多种新型样品前处理方法, 如固相萃取, 固相微萃取和微-固相萃取等^[1], 其核心部分是起到富集作用的吸附材料^[2]。共价有机框架(covalent organic framework, COF)由 Yaghi 于 2005 年首次设计合成^[3], 现已发展为重要的有机功能材料, 在催化、特殊分离、光电导、电化学、能量存储等领域具有广阔应用前景^[4]。基于孔道结构高度有序及孔径可调, 并结合构筑单体改性和孔壁修饰, 可制备性能各异的 COF 样品前处理材料。本文中, 我们基于静电作用、氢键作用、疏水作用、“氟-氟”亲和作用等分子间作用力, 采用单体功能化及后修饰合成策略, 制备了具有不同结构与吸附性能的 COF 材料, 并系统评价了吸附作用位点、合成条件及富集分离体系对高选择性富集 PFASs 的影响。在最优实验条件下, 采用固相微萃取结合质谱联用技术实现了对不同食品样本中 PFASs 的灵敏检测(图 1), 该方法的线性范围宽、检出限低并且具有良好的精密度与再现性。



Fig. 1 SPME of PFASs by multifunctional COFs

关键词: 全氟与多氟化合物, 共价有机框架, 固相微萃取.

参考文献

1. S. Huang, G. Chen, N. Ye, X. Kou, F. Zhu, J. Shen, G. Ouyang, *Anal. Chim. Acta*, **2019**, 1077, 67–86.
2. Y. Zhao, D. Chen, H. Duan, P. Li, W. Wu, X. Wang, A. Poapolathep, S. Poapolathep, A. F. Logrieco, M. Pascale, C. Wang, Z. Zhang, *Trac-Trends. Anal. Chem.*, **2023**, 160, 116962.
3. Q. Guan, L.-L. Zhou, Y.-B. Dong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145, 1475–1496.
4. C. Yuan, W. Jia, Z. Yu, Y. Li, M. Zi, L.-M. Yuan, Y. Cui, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144, 891–900.

SO₂在气液界面上以自旋禁阻跃迁方式引发的硫酸盐形成： 揭示隐藏的雾霾成因

苑旭¹，张新星^{1,*}

¹南开大学化学学院，天津市南开区卫津路94号，300071

二氧化硫氧化产生硫酸是大气化学中的关键过程。尽管已有大量旨在了解硫酸根形成原因的研究，但在雾霾中观测到的硫酸根浓度和现存所有的模拟值加合之间仍然存在巨大差距，这表明雾霾中仍存在有未知的二氧化硫氧化成硫酸根的途径。南开大学张新星研究员课题组和美国宾夕法尼亚大学Joseph Francisco教授课题组通过新型质谱技术FIDI-MS与MRCI-QM/MM理论方法相结合的手段，发现二氧化硫在气液界面处可以吸收UVA光子，以自旋禁阻的方式跃迁到其三线态，然后与氧气和水反应，并快速形成硫酸根。这一交叉了分析化学、量子化学和大气化学的综合发现填补了对二氧化硫激发态氧化化学反应认知的空白，说明在气液界面处太阳光引起的二氧化硫的光化学氧化可能是雾霾中硫酸根的重要来源。[1]

关键词：质谱学；大气污染；场致液滴电离

参考文献

[1] Chu Gong; Xu Yuan; Dong Xing; Dongmei Zhang; Marilia T. C. Martins-Costa; Josep M. Anglada; Manuel F. Ruiz-López; Joseph S. Francisco; Xinxing Zhang; Fast Sulfate Formation Initiated by the Spin-Forbidden Excitation of SO₂ at the Air–Water Interface, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*(48),22302-22308.

微液滴活化转化 CO₂ 新策略

陈欢¹, 张新星^{1,*}

¹南开大学化学学院, 天津市南开区卫津路 94 号, 300071

人类活动释放的二氧化碳 (CO₂) 的不断增加, 严重扰乱生物圈、土壤、空气和水四个储层之间的碳平衡, 对人类生存造成了巨大威胁。如何捕获 CO₂ 并加以利用是降低 CO₂ 排放量以应对气候变化的关键性技术问题, 也是目前最重要的科学问题之一。尽管已有大量捕获 CO₂ 并将其转化为高附加值产物的研究, 但贵金属催化剂的使用 (如含 Pd 催化剂)、复杂的合成路线和二次污染严重阻碍了其进一步的应用。因此, 开发简单、高效和绿色的 CO₂ 捕获和转换方法对环境的可持续发展具有重要意义[1-2]。

近几年, 人们对微液滴的研究揭开了微液滴奇特的物理化学性质, 微液滴化学也成为了当下最热门的研究领域之一[3-5]。已有报道证实了微液滴的气液界面存在极高的电场 (10⁹ V/m), 该电场可以撕裂氢氧根, 生成羟基自由基和自由电子。从而可以利用微液滴使某些物质发生自发的氧化和还原反应。在本研究中, 在手套箱中将 C₆F₅I 水溶液喷洒成微液滴, 用质谱检测到其生成的 C₆F₅I[•], 并与 CO₂ 反应, 生成五氟苯甲酸 (C₆F₅CO₂H)。

关键词: 微液滴; 质谱学; 二氧化碳

参考文献

- [1] Hartfield, G. et. al. State of the Climate in 2017. *Bull. Am. Meteorol. Soc.* **2018**, 99: Si-S310.
- [2] Brown, P. T.; Caldeira, K. Greater Future Global Warming Inferred from Earth's Recent Energy Budget. *Nature* **2017**, 552: 45-50.
- [3] Lee, J. K.; Walker, K. L.; Han, H. S.; Kang, J.; Prinz, F. B.; Waymouth, R. M.; Nam, H. G.; Zare, R. N. Spontaneous Generation of Hydrogen Peroxide from Aqueous Microdroplets. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2019**, 116: 19294-19298.
- [4] Zhang, D.; Yuan, X.; Gong, C.; Zhang, X. High Electric Field on Water Microdroplets Catalyzes Spontaneous and Ultrafast Oxidative C-H/N-H Cross-Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144: 16184-16190.
- [5] Mehrgardi, M. A.; Mofidfar, M.; Zare, R. N. Sprayed Water Microdroplets Are Able to Generate Hydrogen Peroxide Spontaneously. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144: 7606-7609.

基于在线化学离子化质谱研究大气天然源高含氧有机分子的生成机制

沈鸿儒¹, 罗灏², Luc Vereecken², Sungah Kang², Iida Pullinen², Hendrik Fuchs²,
Thomas F. Mentel², 赵德峰^{1,*}

1. 复旦大学大气与海洋科学系/大气科学研究院

2. Institute of Energy and Climate Research, IEK-8: Troposphere, Forschungszentrum Jülich
GmbH, 52425, Jülich, Germany

二次有机气溶胶 (SOA) 是大气气溶胶的重要成分, 其恶化区域空气质量, 并通过散射吸收太阳辐射和作为云凝结核影响成云从而影响全球气候。SOA 由挥发性有机物 (VOC) 作为前体物通过大气氧化反应转化生成, 其中高含氧有机分子 (HOM) 是 VOC 转化生成 SOA 中的关键中间物种, 但其生成机理认识尚不完善, 许多在大气中观测到 HOM 无法解释其生成过程。而在全球范围内, 天然源 VOC (主要是海洋和陆地植被排放的单萜烯及异戊二烯) 因其排放量远大于人为源 VOC, 是全球 SOA 的主要贡献者。

针对天然源 VOC 中的主要类别之一单萜烯, 本研究选择全球排放量最大的 α -蒎烯和柠檬烯为代表, 研究了其在日间 HOM 的生成过程。与之前研究普遍假设的单萜烯在日间光氧化生成 HOM 由 OH 加成途径贡献不同, 本研究通过在接近真实大气的反应条件和时间尺度上模拟这一反应过程, 使用化学离子化质谱表征了 HOM 产物分布, 发现在初始反应仅占比 10% 的 H 摘除途径却对 HOM 生成有着主要贡献。结合量子化学计算提出了由 H 摘除途径生成 HOM 的详细机理, 并评估了该途径在大气环境中的重要意义。同时发现氢摘除途径的重要贡献与过氧自由基 (RO₂•) 与大气中 NO 反应生成的烷氧自由基 (RO•) 的分子内反应并生成新的过氧自由基密切相关, 强调了烷氧自由基在 HOM 生成中的重要作用。

关键词: 二次有机气溶胶, 挥发性有机物, 高含氧有机物, 化学离子化质谱, 自氧化

参考文献:

Shen, H., Vereecken, L., Kang, S., Pullinen, I., Fuchs, H., Zhao, D., Mentel, T. F.: Unexpected significance of a minor reaction pathway in daytime formation of biogenic highly oxygenated organic compounds, *Science advances*, 8, eabp8702, 10.1126/sciadv.abp8702, 2022.

PFAS 检测新应用进展

Waters 食品与环境市场高级经理 黄峥

全/多氟化合物检测要求日益严格，目前 LCMSMS 对其检测的方式也日趋完善。但由于其含量低干扰大，在面对不同基质是收到的制约也是很明显的。本报告采用了成像技术对复杂基质中的 PFAS 进行了检测，从另一个角度丰富了 PFAS 的检测方式。

关键词：PFAS；全氟化合物；质谱。

IgE recognition and structural analysis of disulfide bonds rearrangement and chemical modifications in allergen aggregations in roasted peanuts

Zhang Ying^{1,2}, Zhihua Wu^{1,3,*}

1. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China.
2. College of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang, 330031, China.
3. Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang 330047, China.

ABSTRACT : Given that roasting changes the structure and allergenicity of peanut allergens¹, the structural information of peanut allergens must be expounded to explain the alteration in their allergenicity. Some studies have observed the appearance of allergen aggregations in roasted peanuts,²⁻³ the differing profiles of reduced and unreduced proteins prove the existence of disulfide bonds (DBs) and other covalent protein cross-linkages². Only a few studies have analyzed DBs rearrangement and allergen aggregations during thermal processing. This work focused on DBs rearrangement and chemical modifications of allergen aggregations (AAs) in roasted peanuts. In this study, IgE recognition capability was assessed via Western blot analysis, disulfide linkages in AAs were located combining liquid chromatography–tandem MS (LC–MS/MS)⁴ with pLink2 software, chemically modified peptides were identified by using LC-MS/MS and Protein Discovery software. Then, the crosslinked structures of allergens were simulated through molecular dynamic simulation software (GRONINGEN MACHINE FOR SIMULATIONS, GROMACS), the chemical modified peptides were displayed by PyMOL software. Finally, the structural changes in aggregations after roasting and their effects on IgE recognition were explored. Results showed that AAs were strongly recognized by IgE and cross-linked mainly by DB. The types of DBs rearrangement in AAs included interprotein (98 peptide pairs), intraprotein (22 peptide pairs), and loop-linked (6 peptides) DBs. Among allergens, Ara h 2 and Ara h 6 presented the most active cysteine residues to crosslinked with others or itself. DBs rearrangement involved IgE epitopes and induced structural changes. Ara h 1 and Ara h 3 were predominantly chemically modified. Moreover, chemical modification altered the local structures of proteins, which may change the allergenic potential of allergens.

KEYWORDS: peanut protein; roast; aggregation; disulfide bond rearrangement; chemical modification

REFERENCES:

1. Zhang, Y.; Wu, Z. H.; Li, K.; Li, X.; Yang, A. S.; Tong, P.; Chen, H. B., Allergenicity assessment on thermally processed peanut influenced by extraction and assessment methods. *Food Chem* **2019**, *281*, 130-139.
2. Hebling, C. M.; McFarland, M. A.; Callahan, J. H.; Ross, M. M., Global Proteomic Screening of Protein Allergens and Advanced Glycation Endproducts in Thermally Processed Peanuts. *J Agr Food Chem* **2013**, *61* (24), 5638-5648.
3. Chang, X.; Zhou, X.; Tang, Y.; Zhang, Y.; Yuan, J.; Li, X.; Yang, A.; Tong, P.; Wu, Z.; Chen, H., Effect of Processing on the Structure and Allergenicity of Peanut Allergen Ara h 2 Roasted in a Matrix. *J Agric Food Chem* **2022**, *70* (2), 626-633.
4. Lu, S.; Fan, S. B.; Yang, B.; Li, Y. X.; Meng, J. M.; Wu, L.; Li, P.; Zhang, K.; Zhang, M. J.; Fu, Y.; Luo, J.; Sun, R. X.; He, S. M.; Dong, M. Q., Mapping native disulfide bonds at a proteome scale. *Nat Methods* **2015**, *12* (4), 329-31.

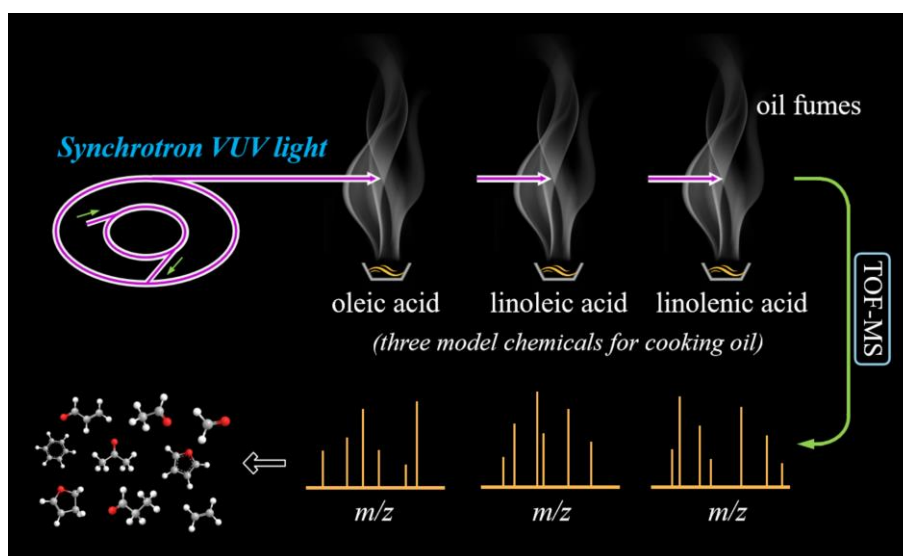
Comprehensive Fingerprint Study of Oil Fumes from Thermal Oxidation of Three Unsaturated Fatty Acids by Synchrotron Radiation Photoionization Mass Spectrometry

钱兵, 许鸣皋, 杨玖重, 刘成园*, 潘洋*

中国科学技术大学国家同步辐射实验室 (安徽合肥, 230029)

Abstract: Cooking oil fumes are an incredibly complicated mixture containing multiple hazardous and carcinogenic chemicals, which are generally assumed to originate from the thermal oxidative decomposition of unsaturated fatty acids (UFAs). Nevertheless, the sources of these noxious chemicals remain obscure and more conjectural. In this study, three UFAs (oleic, linoleic and linolenic acids) were selected as model compounds for cooking oils, and then ~100 thermal oxidation volatile and semi-volatile products, including aldehydes, alkenes, furans and aromatic hydrocarbons, etc., were characterized online via two modes (fixed and scanning photon energies) of tunable synchrotron radiation vacuum ultraviolet photoionization time-of-flight mass spectrometry (SR-VUV-PI-TOFMS). Comprehensive and explicit product fingerprints of oleic acid, linoleic acid and linolenic acid were successfully attained, which is pivotal for accurate back-tracking of species in real oil fumes. Noteworthy is the identification of 11 new substances using photoionization efficiency curve (PIE) simulation method, including short-lived ketene, owing to an online sampling strategy without pretreatment. Furthermore, real-time emissions of acrolein from these three UFAs were monitored at different heating temperatures, demonstrating that linolenic acid may be the main source of acrolein formed during the heating of vegetable oils. Overall, our results provide new insights into the complex chemistry of oil fumes and highlight the importance of identifying the sources of these harmful chemicals to minimize exposure and promote public health.

Keywords: oil fumes, photoionization mass spectrometry, unsaturated fatty acid, oleic acid, linoleic acid, linolenic acid, thermal oxidation



Corresponding Author 1: panyang@ustc.edu.cn, 0551-65141078

Corresponding Author 2: lcy2012@ustc.edu.cn, 0551-65141078

新雪中新型对苯二胺抗氧化剂及其醌类衍生物的 质谱测定与污染特征分析

张许¹, 彭子芳^{2, 3}, 孙倩楠^{2, 3}, 侯士姣^{2, 3}, 张岩皓^{1,*}

1. 郑州大学生态与环境学院, 中国郑州, 450001

2. 郑州大学化学学院, 中国郑州, 450001

3. 郑州大学现代分析与基因测序中心, 中国郑州, 450001

由于对苯二胺 (PPDs) 抗氧化剂在轮胎、管道等众多橡胶制品中的大量使用, 在水、大气等介质中均检测到了 PPDs 及其醌类衍生物 (PPDQs), 是一类新型环境污染物。雪作为一种环境基质, 多数工作关注地表积雪中污染物, 鲜有研究检测分析新鲜降雪 (落于地表之前直接采集) 中的 PPDs 与 PPDQs。本研究中, 我们开发了基于液相色谱-电喷雾串联质谱 (LC-ESI-MS/MS) 的新雪中 PPDs 与 PPDQs 的分析方法。该方法检出限较低 ($LOD \leq 59 \text{ pg mL}^{-1}$) 且重现性良好 ($RSD = 9.6\text{-}17.9\%$), 被成功应用于河南省多个城市冬季新雪中七种 PPD 与五种 PPDQ 的含量测定与污染特征分析, 发现平顶山市新雪中 PPDs (520 pg/g) 与 PPDQs (265 pg/g) 平均总浓度最高, 可能和当地橡胶工厂较多有关。该工作所采样品不在地表长时间堆积, 避免了二次污染, 可切实反应雪中 PPDs 与 PPDQs 的污染状况, 证明该类新型污染物广泛存在于降雪中。

关键词: PPDs, PPDQs, LC-ESI-MS/MS, 新雪, 污染特征

参考文献

1. P. Casal, G. Casas, M. Vila-Costa, A. Cabrerizo, M. Pizarro, B. Jimenez, and J. Dachs, *Environ. Sci. Technol.*, **2019**, 53, 15, 8872-8882.
2. B. Seiwert, M. Nihemaiti, M. Troussier, S. Weyrauch, and T. Reemtsma, *Water Res.*, **2022**, 212, 118122.
3. Z. Tian, H. Zhao, T. Peter Katherine, M. Gonzalez, J. Wetzal, C. Wu, X. Hu, J. Prat, E. Mudrock, R. Hettinger, E. Cortina Allan, G. Biswas Rajshree, C. Kock Flávio Vinicius, R. Soong, A. Jenne, B. Du, F. Hou, H. He, R. Lundeen, A. Gilbreath, R. Sutton, L. Scholz Nathaniel, W. Davis Jay, C. Dodd Michael, A. Simpson, K. McIntyre Jenifer and P. Kolodziej Edward, *Science.*, **2021**, 371, 185-189.
4. Z. Peng, W. Zhang, D. Yin, X. Zhang, S. Liu, W. Zhao, J. Mao, Y. Zhang and J. Xie, *Chem. Eng. J.*, **2023**, 454, 139978.
5. Y. Zhang, C. Xu, W. Zhang, Z. Qi, Y. Song, L. Zhu, C. Dong, J. Chen, and Z. Cai, *Environ. Sci. Technol.* **2022**, 56, 11, 6914-6921.

液相色谱高分辨质谱（LC-HRMS）定量分析婴儿奶粉中的全氟化合物

费婉钰¹, 彭月娥^{1,*}

1. 中国地质大学（武汉），生物地质与环境地质国家重点实验室；
2. 中国地质大学（武汉），材料与化学学院

全氟化合物（per and polyfluoroalkyl substances, PFASs）是指碳链上的碳氢键被碳氟键取代，在尾端连接不同官能团的一类有机化合物，也是一种新型有机污染物。大量含 PFASs 商品的研发、生产、使用和处置会使其通过多种途径迁移至环境介质和生物体中，最终进入人体内^[1]。PFASs 具有生物毒性，与人类多种疾病有关，如甲状腺疾病、哮喘、肝肿瘤、行为障碍和免疫障碍等^[2]。近年来，我国愈加重视 PFASs 在水体环境中存在的污染残留问题，在最新发布的《生活饮用水卫生标准》（GB 5749-2022）中添加了全氟辛酸（PFOA）和全氟辛烷磺酸（PFOS）的限值分别为 0.08 $\mu\text{g/L}$ 和 0.04 $\mu\text{g/L}$ 。奶粉是婴幼儿的主要辅助食品，其中 PFASs 残留直接影响着婴幼儿健康。因此，本文建立了基于 LC-HRMS 的奶粉中 20 种 PFASs 定量分析的方法，对样品前处理条件进行了优化，对方法可靠性进行验证，并将方法应用于市售婴儿奶粉样品中。从购买的 13 种市售知名品牌奶粉样品中检测出 PFOA、PFBS 两种 PFASs，样品中总 PFASs 浓度范围为 Nd~0.226 ng/g，未发现 PFOS 残留。但根据欧盟食品安全局针对 PFOA、PFOS 提出的每日参考计量（RfD）进行暴露量评估^[3]，奶粉中 PFOA 已经超出了欧盟规定的婴儿日摄入量的标准，可能对婴儿产生潜在危害。2009 年以来 PFOA 和 PFOS 的相继被纳入斯德哥尔摩公约，我国也在逐渐使用 PFOA 和 PFOS 短链替代物 PFBA 和 PFBS，总之，这些奶粉检出的 PFASs 及其暴露评估值得进一步关注。

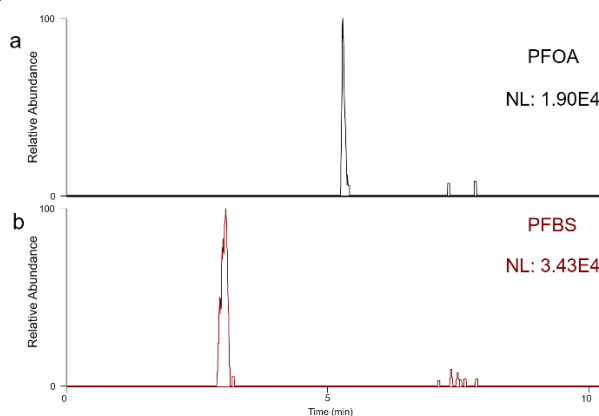


图 1 某品牌奶粉中检出 PFASs 的 EIC 图 (a) PFOA (b) PFBS

关键词：液相色谱高分辨质谱；全氟化合物；奶粉；

参考文献

- [1] Clarke D B, Bailey V A, Routledge A et al. *Food Additives & Contaminants: Part A*, **2010**,27(4).
- [2] Fang Y, Ellis A, Choi Y J, et al. *Environmental Science & Technology*, **2021**, 55(8): 5001-5011.
- [3] Knutsen H K, Alexander J, Barregård L, et al. *EFSA Journal*, **2018**,16(12).

Establishment of analytical platform for steroidal saponins in yam and fenugreek by UHPLC-MS

Zhi-Yue Wang¹, Pei-Yin Lin², Ting-Jang Lu^{1*}

1. Institute of Food Science and Technology, National Taiwan University, Taipei 10617, China;

2. College of Bioresources and Agriculture, National Taiwan University, Taipei 10617, China

ABSTRACT: *Dioscorea* (*Dioscorea* spp.) and Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*.) are traditional Chinese food and medicinal materials. The differences in their physiological activities are due to the complex structures of their main active substance, steroidal saponins, making it essential to establish an analysis platform for identifying their composition. This study used ultra-high performance liquid chromatography tandem high-resolution mass spectrometry (UHPLC-HRMS) to identify 47 steroidal saponins. The high-resolution mass spectrometry platform could identify 35 furostanol-type saponins and 12 spirostanol-type saponins based on compound chromatographic properties, precise molecular weight, isotope distribution, and molecular fragmentation patterns, including 10 pairs of isomers. Thirty-nine of these saponins were used for quantitative or semi-quantitative analysis. The contents of saponins in edible *Dioscorea* were much lower than those in medicinal *Dioscorea* and Fenugreek, and the most common saponin in the samples was protodioscin. Only 43.6% of the saponins in Fenugreek and Yam were the same. Fenugreek bud (HLB_Bu) had 29 steroidal saponins, with furostanol-type saponins being the main component, accounting for more than 95% of the total saponins. Diosgenin, trillin, deltonin, and protodeltonin were present only in certain samples, while zingiberenoside B was a unique ingredient in *D. zingiberensis*. Among the three types of Bixie, only *D. collettii* var. *hypoglauca* contained trigoneoside XIIIb and *zingiberensis* New Saponin. Trigoneoside XVIIa, trigoneoside XVIIb, FU5, trigoneoside IIa, and trigoneoside IIb were index compounds that distinguished Fenugreek bean from Fenugreek bud. The highest contents of saponins in Yam were found in the skin, followed by the flesh, and the least in the leaves and stems. The contents of saponins in the skin of *D. pseudojaponica* Yamam were 9.39 times higher than in the stem. Hydrolyzing the above-mentioned extracts with trifluoroacetic acid (TFA) was necessary to increase the low contents of spirostanol-type saponins, such as diosgenin diglucoside, monosaccharide saponins, and diosgenin in natural plants. The UHPLC-HRMS analysis platform established in this study can effectively select and identify steroidal saponins in Yam and Fenugreek. The platform can sensitively detect differences in saponins in samples of different varieties, and parts through quantitative and semi-quantitative analysis, which can assist in the selection of yams and process quality control requirements.

KEY WORDS: *Dioscorea*, Fenugreek, Steroidal saponins, UHPLC-HRMS

REFERENCES

1. Qi, H.; Feng, F.; Zhai, J.; Chen, F.; Liu, T.; Zhang, F.; Zhang, F., Development of an analytical method for twelve *dioscorea* saponins using liquid chromatography coupled to Q-Exactive high resolution mass spectrometry. *Talanta* **2019**, 191, 11-20.
2. Król-Kogus, B.; Głód, D.; Krauze-Baranowska, M., Qualitative and quantitative HPLC-ELSD-ESI-MS analysis of steroidal saponins in fenugreek seed. *Acta Pharm (Zagreb, Croatia)* **2020**, 70, 89-99.
3. Zhao.; Wang, Y.; Sun, J.; Li, X.; Zhao, C.; Zhao, P.; Man, S.; Gao, W., Chemotaxonomic studies of 12 *Dioscorea* species from China by UHPLC-QTOF-MS/MS analysis. *Phytochem Anal* **2020**, 31, 164-182.

去伪求真：基于化学规则和数据驱动的质谱谱图去噪策略开发

王学兵¹, 高晨曦², 韦斯^{1,*}

南京大学环境学院

液相色谱-质谱 (LC-MS) 可对包括生物体内代谢物和环境介质中污染物在内的小分子物质进行全面非靶向识别, 成为代谢组学和暴露组学研究的关键技术。已有研究表明血液样品中近 50% 的实验谱图受到 10% 以上的噪声离子的干扰, 噪声离子导致谱图质量严重下降, 降低了物质鉴定的准确性和覆盖度。

目前对于谱图去噪的研究较少, 目前的研究中往往通过设置信噪比、强度阈值与空白对照进行噪声硬性去除。然而, 这种方法仅能去除部分仪器或溶剂噪声, 无法去除样品中杂质形成的化学噪声。已有研究基于精确质量数、保留时间和峰形合并一级谱图谱图中的冗余同位素峰和加合物峰。然而, 在二级谱图中缺乏同位素/加合物这样准确的冗余峰判断依据, 判断基于共流出导致的化学噪声较为困难, 共流出问题往往被忽视。此外, 相比数据依赖性采集策略 (DDA), 采用数据非依赖性采集 (DIA) 获得的谱图中来自多个前体离子的共享碎片离子与共流出离子高度嵌合, 使得谱图去噪的难度大大增加。目前针对 DIA 的解卷积方法致力于确定前体离子-碎片离子之间的准确性归属, 但在剔除无效碎片离子与保留有效碎片离子的权衡之中未取得较好效果。

因此, 为满足共流出噪声去除的需求, 更好生成 DDA 和 DIA 模式下的高质量 LC-MS2 谱图, 本研究提出一种组合策略: 基于判断中性丢失合理性的三个化学规则开发谱图去噪方法 MS-Purifier, 基于前体离子-碎片离子间特征相关性开发谱图解卷积算法 MS-Dec, 并组合二者搭建一个高灵敏度、特异性处理 DDA 和 DIA 模式下质谱数据的 LC-MS2 自动解析、去噪与识别平台, 促进各种应用场景下已知/未知小分子物质的准确非靶向识别。研究通过构建半合成模拟污染谱图, 成功验证本平台在不同污染水平下的谱图去噪效果; 通过对真实污水加标样品全面评估, 有效降低 LC-MS2 谱图的假阳性率, 分别在不同仪器下实现 10% 和 20% 的注释率提升。

关键词: 液相色谱-质谱; 谱图去噪; 数据依赖性采集; 物质注释

参考文献 (5 篇以内)

1. Stancliffe E, Schwaiger-Haber M, Sindelar M, et al. DecoID improves identification rates in metabolomics through database-assisted MS/MS deconvolution[J]. *Nature Methods*, Berlin: Nature Portfolio, 2021, 18(7): 779+.
2. Houel S, Abernathy R, Renganathan K, et al. Quantifying the Impact of Chimera MS/MS Spectra on Peptide Identification in Large-Scale Proteomics Studies[J]. *Journal of Proteome Research*, Washington: Amer Chemical Soc, 2010, 9(8): 4152–4160.
3. Tada I, Chaleckis R, Tsugawa H, et al. Correlation-Based Deconvolution (CorrDec) To Generate High-Quality MS2 Spectra from Data-Independent Acquisition in Multisample Studies[J]. *Analytical Chemistry*, Washington: Amer Chemical Soc, 2020, 92(16): 11310 – 11317.
4. Xing S, Yu H, Liu M, et al. Recognizing Contamination Fragment Ions in Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Data[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, Washington: Amer Chemical Soc, 2021, 32(9): 2296 – 2305.

基于非靶向质谱筛查技术对大气细颗粒物中大量存在的三(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯的意外发现

史经春^{1,2}, 蔡宗苇^{1*}

1. 香港浸会大学, 环境与生物分析国家重点实验室, 中国香港
2. 香港浸会大学, 中药创新研发中心, 中国香港

空气污染, 主要通过大气细颗粒物($PM_{2.5}$)的暴露威胁着人类的健康和发展。 $PM_{2.5}$ 是复杂的混合污染物, 里面富含各种各样的毒性成分。各种新兴的质谱筛查手段是甄别毒性成分的利器。本研究针对大城市采集的 $PM_{2.5}$, 采用非靶向质谱筛查手段识别了各种新兴的有毒污染物, 并首次发现了三(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯这种新型的有机磷酸酯污染物。在中国两个相距甚远的典型城市(太原和广州)采集的所有样本中均检测到了它。利用质谱分析定量得到它的浓度高达 851 ng/m^3 , 表明它是大气中广泛存在且含量丰富的污染物。基于质谱的溯源分析表明, 不同于常规的有机磷酸酯污染物, 它并不是人类有意生产和使用的。我们通过室内和室外的模拟研究进一步证实了它是来自于塑料制品添加的抗氧化剂的降解产物。遇热、遇水、燃烧、日照(紫外线辐射)和氧化等均可将亚磷酸酯抗氧化剂等转变为三(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯。而高温会进一步将它蒸发到空气中, 吸附在 $PM_{2.5}$, 造成更广泛的污染。此外, 它的暴露可能会给人群带来可观的健康风险。

关键词: 非靶向质谱筛查; 大气细颗粒物; 有机磷酸酯; 抗氧化剂; 新兴污染物

参考文献:

1. Shi, J., Xu, C., Xiang, L., Chen, J. and Cai, Z., 2020. Tris (2, 4-di-tert-butylphenyl) phosphate: an unexpected abundant toxic pollutant found in $PM_{2.5}$. *Environmental Science & Technology*, 54(17), 10570-10576.
2. Wang, L., Xiao, Q., Yuan, M. and Lu, S., 2022. Discovery of 18 Organophosphate Esters and 3 Organophosphate Antioxidants in Food Contact Materials Using Suspect and Nontarget Screening: Implications for Human Exposure. *Environmental Science & Technology*, 56(24), 17870-17879.

Covalent modification of histones by genipin dialdehyde intermediate decreases its interaction with DNA and global acetylation and increases susceptibility to DNA damage

Xu Wang¹, Lingwen Dong¹, Yuyang Liu¹, Weiwei Li^{2,*}, Ying Peng^{1,*}, and Jiang Zheng^{1,2,*}

¹Wuya College of Innovation, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, 110016, P.R. China

²State Key Laboratory of Functions and Applications of Medicinal Plants, Key Laboratory of Pharmaceutics of Guizhou Province, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550025, P.R. China

The extracts of gardenia fruit are widely used in Asia as a natural colorant in frozen desserts, candies and baked goods, jams, noodles, beverages, wine and liqueurs, processed seafood and agricultural products. Genipin (GNP, a major component in the extracts) is a natural dye for textiles, cosmetics, and foods, and serves as a naturally occurring crosslinking agent widely used in many medical applications, but GNP has been proved to be genotoxic. This study aimed to investigate the covalent modification of histones by GNP dialdehyde intermediate and the following epigenetic effects. Adduction at asparagine (Asn), lysine (Lys), glutamine (Gln), and arginine (Arg) residues induced by GNP was observed *in vitro* and *in vivo*. Site mapping work showed the modification of Lys, Arg, Gln, and Asn at various sites of histones in HepG2 cells after exposure to GNP. GNP exposure resulted in reduced global histone acylation, decreased compatibility and stability of nucleosomes, and increased cellular susceptibility to DNA damage. The observed alterations could disrupt epigenetic regulation and lead to epigenetic toxicity.

新污染物氟化液晶单体的膳食暴露与健康风险

杨润晖¹, 牛宇敏², 邵兵^{1,2,*}

1. 中国农业大学动物医学院, 北京, 100193;
2. 北京市疾病预防控制中心, 食品中毒诊断与溯源技术北京市重点实验室, 北京, 100013

氟化液晶单体 (FLCMs) 广泛应用于液晶显示器, 其被认为是新一代的持久性、生物累积性和有毒污染物¹。它们已经在环境中被广泛检测到²。然而, 迄今为止, 人们对该类化合物在食物中的残留情况以及人类的摄入量知之甚少。在此, 我们根据第五次和第六次总膳食研究 (TDSs), 对中国成年人群中 FLCMs 的膳食暴露和健康风险进行了评估。在这两次调查中, FLCMs 的检出率分别为 90.5% 和 99.5%, 浓度范围分别为未检测到 (ND) ~72.6 μg/kg 湿重和 ND~74.7 μg/kg 湿重。所有的膳食样品都含有多种 FLCMs。第五次和第六次 TDS 的 FLCMs 的平均估计日摄入量 (EDI) 分别为 172.86 和 163.10 ng/kg bw/day。肉类、蔬菜和谷物对 FLCMs 的 EDI 贡献最大。根据毒理学关注阈值 (TTC) 方法, 1-氟-4-[2-(4-丙基苯基) 乙炔基]苯 (FPEB) 的 EDIs (4.56 和 3.26 ng/kg bw/day) 和 2-氟-4-[4'-丙基-1,1'-双(环己基)-4-基]苯基三氟甲基醚 (FPrBP) (3.12 和 3.28 ng/kg bw/day) 高于其 TTC 值 (2.5 ng/kg bw/day)³, 表明它们有潜在的健康风险。这是首次针对 FLCMs 的全国膳食暴露的综合评估。

关键词: 氟代液晶单体, 总膳食, 每日估计摄入量, 风险评估。

参考文献

1. Li, J.; Su, G.; Letcher, R. J., et al., *Environ. Sci. Technol.*, **2018**, 52(9), 5005-5006.
2. Su, H.; Shi, S.; Zhu, M.; Crump, D.; Letcher, R.J.; Giesy, J.P.; Su, G, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2019**, 116(52), 26450-26458.
3. Kroes, R.; Renwick, A.; Cheeseman, M., *Food and Chemical Toxicology*, **2004**, 42, 65-83.

在线智能成分组合气味测试新方法研究及应用

向章敏¹

1. 广东省科学院测试分析研究所, 中国广州分析测试中心

气味广泛存在于食品、环境、材料、药品、化妆品和制造业的各种产品中, 而气味活性物质是直接通过人体气味结合蛋白, 与纤毛外表面的受体结合, 并激活嗅觉上皮上的受体, 从而被人体所感知的这类化学物质。目前的气味活性物质测试方法通常采用分子感官测试法, 其中的气味重组和缺失试验, 一般是先通过气相色谱-质谱结合感官测试方法找出单个气味活性物质, 然后再采用对照品或标准品根据不同成分和浓度进行离线组合或缺失验证, 这一过程通常需要花费较长时间和较高的费用, 急需一种可在线组合不同成分的综合感官测试方法, 快速验证成分组合后的综合气味特征。鉴于此, 我们通过整合不同功能的仪器设备, 通过反复研究和验证, 成功研制了一种可在线智能组合不同成分的综合感官测试新方法, 既可实现单个成分的精确气味测试, 又可以自由选择多个不同成分进行在线组合, 实现成分组合后综合气味测试, 解决了离线气味重组和缺失试验的繁琐过程, 极大提高工作效率和节约成本, 有效解决了气味分析的难点问题。该方法方便、快速, 构建后操作简单, 易实现, 并应用于部分食品香气分析, 取得了较好的分析效果。

关键词: 气味; 在线; 成分组合; 感官

参考文献:

- [1] Dallüge, J., J. Beens, and U. A. Brinkman. 2003. Comprehensive two-dimensional gas chromatography: a powerful and versatile analytical tool. *Journal of Chromatography. A* 1000(1-2): 69-108.
- [2] Drakula, S., N. Č. Mustač, D. Novotni, B. Voučko, M. Krpan, M. Hruškar, and D. Čurić. 2022. Optimization and Validation of a HS-SPME/GC-MS Method for the Analysis of Gluten-Free Bread Volatile Flavor Compounds. *Food Analytical Methods* 15: 1155-1170.
- [3] Egea, M. B., M. R. V. Bertolo, J. G. Oliveira Filho, and A. C. Lemes. 2021. A Narrative Review of the Current Knowledge on Fruit Active Aroma Using Gas Chromatography-Olfactometry (GC-O) Analysis. *Molecules (Basel, Switzerland)* 26(17): 5181.
- [4] Ma, L., W. Gao, F. Chen, and Q. Meng. 2020. HS-SPME and SDE combined with GC-MS and GC-O for characterization of flavor compounds in Zhizhonghe Wujiapi medicinal liquor. *Food Research International* 137: 109590.
- [5] Xiang, Z., X. Chen, C. Qian, K. He, and X. Xiao. 2020. Determination of volatile flavors in fresh navel orange by multidimensional gas chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Analytical Letters* 53(4): 614-626.
- [6] Yang, P., M. Yu, H. Song, Y. Xu, Y. Lin, and M. Granvogl. 2022. Characterization of Key Aroma-Active Compounds in Rough and Moderate Fire Rougui Wuyi Rock Tea (*Camellia sinensis*) by Sensory-Directed Flavor Analysis and Elucidation of the Influences of Roasting on Aroma. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 70(1): 267-278.
- [7] Yu, H., T. Xie, J. Xie, L. Ai, and H. Tian. 2019. Characterization of key aroma compounds in Chinese rice wine using gas chromatography-mass spectrometry and gas chromatography-olfactometry. *Food chemistry* 293: 8-14.
- [8] Li, J., C. Qian, T. Duan, T. Cai, and Z. Xiang. 2021. Determination of the Volatiles in *Rosa chinensis* Cultivars by Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography (GC × GC) and Quadrupole Time-of-Flight (QTOF) Mass Spectrometry (MS). *Analytical Letters* 54(4): 573-589.

Discrimination of non-volatile compounds of new and aged Wuyi Rock tea by combing UHPLC-Q-TOF-MS^E with multivariate statistical analysis

Liang Haizhen^{1,#}, Han Shasha^{1,#}, Nan Yi¹, Zheng Wei¹, Song Juan¹, Chen Xiaojuan¹, Zhang Jie¹,
Ma Baiping^{1,*}

1. Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing, 100850, China

ABSTRACT: The aroma and taste of Wuyi Rock tea (WRT), one kind of oolong tea, fluctuates during the long-term storage [1-3]. To date, the effect of storage time on non-volatile chemicals of WRT is still obscure. In the present study, the chemical composition of two types of WRT, new tea (storage time < 5 years) and aged tea (storage time ≥15 years), were comparatively evaluated by combining ultraperformance liquid chromatography-quadrupole time of flight mass spectrometry (UHPLC-Q-TOF/MS^E) with multivariate statistical analysis. Finally, a total of 83 compounds were identified from WRT. The chemometrics results showed that new and aged WRT were clearly divided into two categories and 37 differential markers were screen out. Compared with new tea, the abundances of catechins, theasinensins, theaflavins and procyanidins obviously decreased in the aged tea. Conversely, *N*-ethyl-2-pyrrolidinone substituted flavan-3-ols (EPSFs), phenolic acids and sulfolipids exhibited a pronounced accumulation during the long-term storage. Furthermore, the possible transformation process during the storage were proposed. This study provides a valuable reference for the discrimination of new and aged WRT.

KEY WORDS: Wuyi Rock tea; New tea; Aged tea; Non-volatile compounds, UHPLC-Q-TOF/MS^E.

REFERENCES

1. P. C. Kuo, Y. Y. Lai, Y. J. Chen, W. H. Yang, and J. T. Tzen, *J. Sci. Food Agr.*, **2011**, 91, 293-301.
2. Y. T. Shi, S. L. Zheng, X. Y. Li, S. L. Weng, Y. H. Li, and B. Zhang, *Food Sci. Tech.*, **2020**, 45, 46-51.
3. J. J. Gao, D. Chen, J. K. Peng, Z. Wang, W. L. Wu, Z. Lin, and W. D. Dai, *China Tea*. 2021, 43, 1-10.

光热响应生物酶复合催化材料的构建及其应用研究

郝赟¹, 谢孟峡^{1*}

1. 北京师范大学分析测试中心, 北京 100875, 中国

生物酶可以特异性的对环境中的抗生素进行降解, 但生物酶的活性易受酸碱性和有机溶剂、酶抑制剂等外部因素的影响^[1], 且在一定的温度条件下, 生物酶才能达到最佳催化活性。因此, 提高生物酶的催化活性和增强其稳定性成为人们关注的科学问题^[2]。

本工作采用“一锅法”原位共沉淀策略^[3], 将头孢菌素酶 (AmpC) 和普鲁士蓝纳米颗粒 (PB NPs) 同时封装到 ZIF-8 金属有机框架材料 (MOFs) 中, 制备了一种具有近红外光热效应的 AmpC/PB @ZIF-8 MOFs (APZ) 生物催化材料, 用于环境中头孢菌素类抗生素的催化降解。该材料中的普鲁士蓝纳米颗粒在近红外光的照射下, 可以使降解反应体系的温度快速从室温提升到 37 °C 左右, 从而大幅地提高了头孢菌素酶的催化活性, 进而提升了其对抗生素的降解效率。同时, APZ 催化材料在极端的条件下 (高温、不同 pH 值溶液、有机溶剂和酶抑制剂) 具有良好的稳定性, 并且可以循环利用。

采用质谱分析技术建立了头孢菌素类抗生素的定性和定量检测方法, 在此基础上评估了 APZ 材料对头孢菌素类抗生素的降解性能。以头孢呋辛 (CFM) 作为降解底物, APZ 催化材料在近红外光照射下 1h 内对于 CFM 的降解效率可达 96%; 与不加光照的 APZ 材料和游离酶相比, 降解效率分别提高了约 16% 和 33%, 降解速率分别提升了 1.5 和 3.0 倍。利用该催化材料对不同代头孢菌素进行了催化降解, 结果显示该催化材料对它们均有非常高的催化降解活性, 且不同代头孢菌素的降解途径存在差异。

综上所述, 本工作提供了一种可行的同时提高酶稳定性和酶催化活性的方法, 构建的酶催化材料实现了酶活性的双重增强, 其一是对酶和 PB 的固定有效地提高了催化材料与底物的亲和力和电荷转移效率, 其二是该催化材料的光热性能可调节催化反应体系的温度, 从而提升了酶的活性。该酶催化材料可对环境中抗生素进行高效的去除, 具有潜在的实际应用价值。

关键词: 生物酶固定 金属有机骨架材料 光热效应 质谱分析 抗生素降解

参考文献

1. Yang, L. N.; Hu, D. H.; Liu, H. L.; Wang, X. F.; Liu, Y.; Xia, Q. S.; Deng, S. M.; Hao, Y.; Jin, Y. H.; Xie, M. X. Biodegradation pathway of penicillins by β -lactamase encapsulated in metal-organic frameworks. *J. Hazard. Mater.* **2021**, 414, 125549.
2. Liang, S.; Wu, X. L.; Xiong, J.; Zong, M. H.; Lou, W. Y. Metal-organic frameworks as novel matrices for efficient enzyme immobilization: An update review. *Coordin. Chem. Rev.* **2020**, 406, 213149.
3. Chen, G. S.; Kou, X. X.; Huang, S. M.; Tong, L. J.; Shen, Y. J.; Zhu, W. S.; Zhu, F.; Ouyang, G. F. Modulating the Biofunctionality of Metal-Organic-Framework-Encapsulated Enzymes through Controllable Embedding Patterns. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2020**, 59 (7), 2867-2874.

茶汤中手性氨基酸的测定

冯昕韡*, 李军, 胥颖, 余申

可口可乐饮料(上海)有限公司亚太技术中心

茶叶当中除了茶多酚, 咖啡因, 黄酮类化合物之外, 还含有大量的氨基酸(含量可达到茶叶干重的 5%)。这些氨基酸不仅具有生理和药理活性, 本身对茶叶的感官特征也具有较大贡献: 比如谷氨酸和茶氨酸被认为是茶汤当中鲜味“umami”的主要来源, 而在茶叶的加工和存储过程中, 氨基酸通过美拉德或氧化反应, 也会产生大量的香气物质, 形成不同类型茶的独有风味感官特征。

除甘氨酸外, 蛋白来源氨基酸拥有一个手性碳原子, 可以形成一对 L 型和 D 型构型的对映体。D 型氨基酸在自然界中很少发现, 因此一直被认为在生物系统中不重要。而近年来, 人们逐渐认识到 D 型氨基酸在生物过程中有特定的功能, 比如参与了内分泌功能的发展, 激素的合成和分泌, 以及影响哺乳动物大脑的学习、记忆和行为^[1]。同时, D 型氨基酸的感官特性不同于其 L 型。据报道, D-谷氨酸具有甜味, 许多其他 D-氨基酸也比其异构体甜得多^[2]。

新鲜茶叶中只有 L-茶氨酸^[3]。从鲜叶到茶饮料产品, 不同类型的茶叶经历了多个加工阶段和不同条件的存储, 这个过程中可能会发生氨基酸的消旋化。例如, 经过碱处理的速溶红茶粉, D-茶氨酸的浓度大大增加。同样, 茶叶中其他手性氨基酸在加工过程中都有可能发生不同程度的异构化反应。如果 D 型氨基酸的转换可以被检测和量化, 那么它可以作为评价茶叶质量, 茶饮料产品加工工艺和存储条件的重要指标。

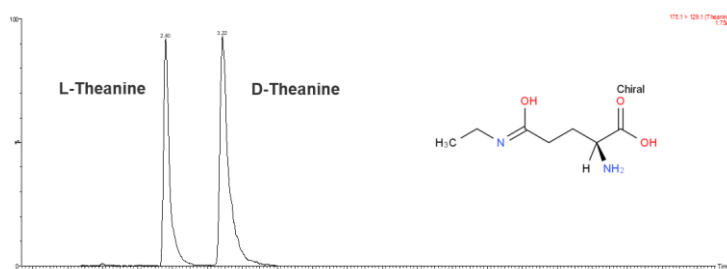


图 1. MRM 通道中 L-茶氨酸和 D-茶氨酸的分离

在本工作中, 经过手性色谱柱分离后, 先借助高分辨质谱对茶汤进行非目标性扫描, 通过一级和二级高分辨质谱谱库检索, 标准品对照, 确认了 8 对手性氨基酸(包括茶氨酸, 谷氨酸, 天冬氨酸等)。然后利用三重四极杆单位分辨质谱建立相应的多反应监测方法(MRM), 实现了对上述 L 和 D 型氨基酸的定量。经过手性分离, 结合高分辨质谱丰富的定性信息和单位分辨质谱的高灵敏度定量能力, 最终建立了可靠的测定茶汤中手性氨基酸的方法。

关键词: 液相色谱, 质谱, 茶, 手性氨基酸分离

参考文献

1. Genchi, Giuseppe. "An overview on D-amino acids." *Amino acids* 49 ,2017: 1521-1533.
2. Bassoli, A., et al. *Food chemistry* 150 ,2014: 27-33.
3. Horanni, Rouba, and Ulrich H. Engelhardt. *Euro. Food Res. and Tech.* 240 ,2015: 61-70.

烘焙花生蛋白高聚物中 Ara h 2 断裂模式的研究

宋敏^{1,2}, 吴志华^{1,3,*}

1. 食品科学与资源挖掘全国重点实验室;
2. 南昌大学食品学院;
3. 南昌大学中德联合研究院

背景:

花生过敏发病率高, 反应严重。作为花生的常见加工方法, 烘焙会导致花生致敏原出现断裂和聚集现象, 影响其结构和致敏性。Ara h 2 作为主要致敏原之一, 分子量约为 17kDa, 可以被 90% 以上的花生过敏患者血清 IgE 所识别。本研究旨在对烘焙产生的高聚物中 Ara h 2 的断裂模式进行分析, 为揭示烘焙对花生致敏性的影响提供结构基础。

方法:

新鲜花生晒干后, 烤箱 170℃ 烘焙 12min, 研磨后进行脱脂; 采用 Tris-HCl 浸提法得到烘焙花生粗蛋白; 通过 SDS-PAGE 电泳对蛋白条带进行分离, 切取 140kDa 以上的高聚物条带; 采用胰蛋白酶对烘焙花生蛋白高聚物进行酶切; 利用质谱法对高聚物酶切多肽进行检测, 使用 Byonic 软件将质谱结果与 Uniprot 数据库中花生致敏原信息进行检索匹配; 对匹配结果得分 300 以上的高置信多肽进行分析, 找出 N 端断裂的位置; 用 PyMOL 软件将 N 端断裂的氨基酸标注在 Ara h 2 的三级结构上。

结果:

烘焙加工导致 Ara h 2 发生断裂, 发生 N 端断裂的氨基酸为 Q34, Q36, R43, M50, N105, L121, P149。Q34 和 Q36 紧邻 C33-C116 构成的二硫键处; R43 和 M50 位于 C45-C103 构成的二硫键周围; N105 紧邻 C104-C152 构成的二硫键处; L121 和 P149 位于 C118-C160 构成的二硫键周围; 所有的断点都位于 α 螺旋。Ara h 2 是由二硫键连接的 5 个 α 螺旋结构组成, 这些断裂全部位于二硫键连接处, 该结果再次印证烘焙加工会对 Ara h 2 的结构和稳定性产生影响。

烘焙加工导致 Ara h 2 的线性表位被破坏。肽段 C·Q³⁴SQLER³⁹·A 和肽段 S·Q³⁶LERANL⁴²·R 所示断口破坏了表位 DRRCQSQLER, 该表位为 Ara h 2 的主要线性表位之一; 肽段 R·A⁴⁰NLRPCEQHL⁴⁹·M 所示断口破坏了表位 LRPCEQHLMQKIQ; 肽段 L·P¹⁴⁹QCGLRAPQR¹⁵⁹·C 所示断口破坏了两个线性表位: KRELRLNPQQ 和 QRCDLDVESG。Ara h 2 作为花生最重要的致敏原之一, 能被 90% 以上的花生过敏患者血清 IgE 所识别, 线性表位的破坏可能会影响其潜在致敏性。

结论:

烘焙加工有规律地导致了花生致敏原 Ara h 2 的肽键断裂。烘焙加工导致的酰胺键断裂发生在 α 螺旋处, 分布在二硫键周围, 且破坏了 Ara h 2 的线性表位。

关键词: 烘焙花生, Ara h 2, 断裂

参考文献

1. Geng Q, Zhang Y, Song M, et al. Allergenicity of peanut allergens and its dependence on the structure. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* **2023**;22(2):1058-1081.
2. Geng Q, Zhang Y, Song M, et al. Allergenicity of peanut allergens and its dependence on the structure. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* **2023**;22(2):1058-1081.
3. Bernard H, Guillon B, Drumare MF, et al. Allergenicity of peanut component Ara h 2: Contribution of conformational versus linear hydroxyproline-containing epitopes. *J Allergy Clin Immunol.* **2015**;135(5):1267-74.e748.

GCMSMS 结合岛津香味数据库分析浓香型白酒的气味成分

王道^{1,*}

1. 成都市锦江区创意产业商务区三色路 38 号

香气作为评价白酒品质的重要感官因素之一,也是决定白酒香型的主要依据。本文采用岛津三重四极杆气相色谱质谱联用仪 GCMS-TQ8050 NX 结合 AOC-6000 多功能自动进样器 SPME 进样模式,利用 Smart Aroma Database 香味数据库建立了 503 种气味成分的 Scan 分析方法。使用此方法筛查 8 种浓香型白酒样品中气味成分,共检出 110 种气味成分,包括醇类化合物 20 种、醛类化合物 16 种、酸类化合物 12 种、酮类化合物 7 种、酯类化合物 48 种、酚类化合物 5 种、其他化合物 2 种。数据分析结果表明,正交偏最小二乘法能够较好的区分不同品牌浓香型白酒,筛选出样品间差异贡献 VIP>1 的 38 种气味成分。本方法适用于浓香型白酒气味成分分析,筛选差异贡献气味成分,有效区分浓香型白酒品牌。

关键词:GCMS-TQ8050NX 气相色谱质谱联用仪 浓香型白酒 香味数据库

参考文献

1. H. Yingxia, L. Zhipeng, Q. Michael, Y. Xiaowei. *Food Chemistry*, **2020**, 331,127-335.
2. L. Hehe, Q. Dan, W. Ziyang, S. Baoguo, *Food Chemistry*, **2019**, 284,100-107.

基于光电离质谱的卷烟抽吸过程中烟气气相成分的变化研究

崔华鹏¹, 刘瑞红¹, 刘巍², 杜文², 谢复炜^{1,*}

1. 中国烟草总公司郑州烟草研究院, 郑州高新区枫杨街2号, 河南 郑州 450001
2. 湖南中烟工业有限责任公司, 长沙市劳动中路386号, 辽宁 大连 116023

吸烟者在抽吸卷烟时, 烟气经人体口腔进入呼吸道并经口腔呼出, 该过程中烟气的粒相成分由于挥发会部分转移至气相中, 各种成分由于沸点、极性 etc 差异, 通常会呈现出不同的粒相/气相变化规律, 使吸入烟气和呼出烟气中各气相成分的比例发生变化^[1]。由于烟气中各气相成分直接关系到吸烟者的生理感受^[2], 掌握烟气中各气相成分的比例变化对与研究人体抽吸卷烟过程具有重要意义。

本工作基于光电离飞行时间质谱, 结合烟气气相成分的直接取样装置, 发展了在线检测人体吸入和呼出烟气气相成分的方法, 考察了吸烟者吸入和呼出烟气中各气相成分的差异以及相互比例的变化情况。将卷烟插入剑桥滤片捕集器后, 通过硅胶管与吸烟机相连, 质谱取样毛细管插入硅胶管内, 完成吸入烟气气相成分的取样; 将呼气喇叭口插入剑桥滤片捕集器后, 通过硅胶管与抽吸泵相连, 吸烟者呼出烟气依次经过剑桥滤片和硅胶管, 由质谱取样毛细管完成呼出烟气气相成分的取样。采用光子能量为 10.3 eV 的光电离飞行时间质谱, 对吸入和呼出烟气气相成分进行直接分析, 连续采集信号, 基于吸入质谱图和呼出质谱图的质谱峰响应(图 1), 考察分析各气相成分的比例变化。结果显示: 吸入和呼出烟气气相成分的质谱图存在差异, 呼出烟气气相成分的质谱响应明显低于吸入烟气, 且各气相成分的相互比例发生变化; 相较于吸入烟气, 呼出烟气气相成分中的二甲基呋喃/糠醛 (m/z 92)、丁酮/丁醛 (m/z 72)、苯甲醛/二甲苯 (m/z 106)、邻甲酚 (m/z 108) 等成分的相对比例升高, 而环戊二烯 (m/z 66)、2-甲基丙烯/丁烯 (m/z 56)、丙酮/丙醛 (m/z 58) 等成分的相对比例则降低。通过光电离质谱法测得的卷烟抽吸过程中各烟气气相成分的变化, 结合各成分的性质, 将为探究烟气成分在粒相/气相的转变规律提供重要的参考依据。

关键词: 光电离飞行时间质谱, 吸入烟气, 呼出烟气, 气相成分, 变化

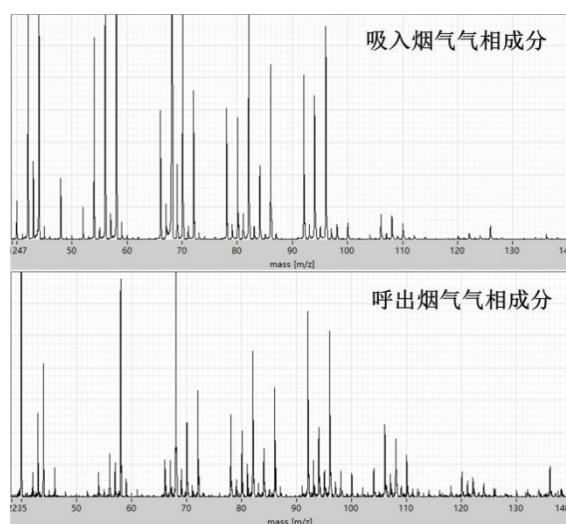


图 1. 光电离飞行时间质谱检测吸烟者吸入和呼出烟气气相成分的质谱图

参考文献

1. Serban, C.M., F. Kelley, S.C. *Contributions to Tobacco Research*, **2007**, 22, 290-302.
2. Marco, E., Grimail, J.O. *J Chromatogr A*, **2015**, 1410, 51-59.

GC-MS/MS 法测定清香型酒醅蒸馏过程中的酯类变化

刘志景, 刘俊桃, 张鹏飞, 赵志军, 张荷丽

河南牧业经济学院, 郑州市郑东新区龙子湖北路6号, 河南 郑州 450046

清香型白酒通常采用“清蒸二次清”, 地缸、分离、固态发酵工艺相结合, 具有清香纯正、绵甜柔和、自然协调等特点^[1]。“生香靠发酵, 提香靠蒸馏”, 其中蒸馏是指从固态发酵酒醅或液态发酵醪中分离、提纯乙醇及其他香味成分的操作^[2]。清香型白酒在蒸馏过程中, 各种香味成分由于沸点、极性差异, 往往具有的不同蒸馏馏出时间^[3]。酯类是白酒中的重要一类香味成分^[3], 掌握不同馏出时段酒中酯类物质的含量及相互比例变化, 对于清香型白酒的科学调制至关重要。

本工作应用液液萃取技术结合气相色谱-串级质谱(GC-MS/MS), 发展了针对酒醅蒸馏馏分中酯类物质的分析方法, 研究考察了某清香型白酒酒醅蒸馏过程中不同馏出时段(5个馏分: A, B, C, D, E)酒中多种酯类物质的变化情况。样品前处理方法: 取馏分酒样0.5g于50 mL离心管内, 加入10 mL的质量浓度为15%的NaCl溶液, 加入10 mL的CH₂Cl₂, 加入100 μL质量浓度为1 mg/mL氘代苯乙酮内标溶液, 涡旋5min, 高速离心, 取离心管下层的CH₂Cl₂ 1 mL于色谱瓶内, 待分析。仪器分析方法: DB-5色谱柱, 初温40℃, 以10℃/min升至150℃, 再以15℃/min升至250℃; GC-MS/MS采用EI电离, MRM扫描模式。采用各酯类物质的MRM峰面积与内标MRM峰面积的比值作为各酯类物质的质谱响应, 各酯类物质以其在A馏分中的质谱响应为基准, 获得其余馏分的含量变化比例, 得到各酯类物质在5个馏出时段酒中的含量变化情况。结果显示: 1) GC-MS/MS方法共检测到了乙酸乙酯、己酸乙酯、乳酸乙酯、丁酸乙酯、戊酸乙酯、辛酸乙酯等酯类物质12种; 2) 乳酸乙酯随蒸馏时间呈现升高-降低-升高的趋势; 乙酸乙酯、己酸乙酯、丁酸乙酯等其余酯类物质均呈现出先降低-基本持平-升高-降低的趋势; 3) 各酯类物质在不同馏分中的含量比例发生了明显变化, 如B馏分中戊酸乙酯/乙酸乙酯的比例相较于A馏分下降了20.8%。基于GC-MS/MS法测得的酒醅蒸馏过程中酯类变化数据, 将为不同馏分酒的合理使用和科学调配提供重要的参考。

关键词: 液液萃取, GC-MS/MS, 酒醅蒸馏, 酯类物质, 变化规律

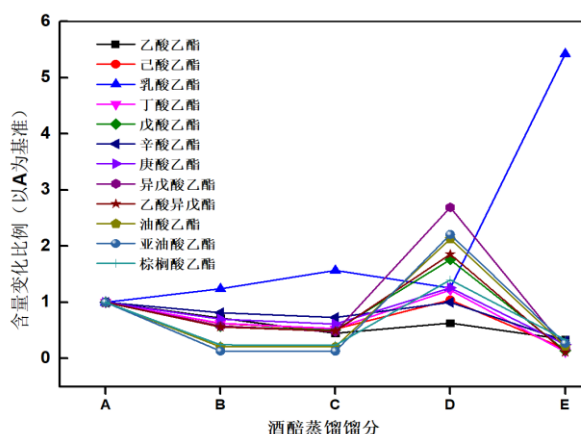


图 1. 酒醅蒸馏馏分中酯类物质的含量变化规律图

参考文献

1. 刘永峰, 王强. 酿酒, 2022, 49, 82-86.
2. 陈磊, 杨长牛, 黄文权, 等. 食品工业, 2016, 37, 222-225.
3. 汪茜, 张良, 黄志久, 等. 中国酿造, 2021, 40, 60-65.

我国工业品中氯化石蜡组成分析

高伟^{1*}, 余莉华¹

¹ 青岛大学, 青岛, 266071

氯化石蜡 (chlorinated paraffins, CPs) 是应用广泛的卤代阻燃剂, 广泛添加于电缆皮、地板、软管、橡胶等制品中, 在我国年生产使用量超过 100 万吨, 是一类重要的新污染物。CPs 工业品是复杂的混合物, 包括短链氯化石蜡 (C₁₀₋₁₃, SCCPs)、中链氯化石蜡 (C₁₄₋₁₇, MCCPs) 和长链氯化石蜡 (C_n ≥ 18, LCCPs)。其中 SCCPs 由于具有长距离迁移性和毒性已于 2017 年被列入《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》进行管控, 目前也已被列入我国新污染物重点管控清单。本研究中对目前市场上的来自麦克林、鲁西化工等五家工厂生产的 7 种 CPs 工业品进行了分析。

分析方法: 仪器采用 Thermo Fisher Scientific 公司的 Orbitrap Exploris 480 质谱; 电离方式为氯增强模式下的负电喷雾电离 (CI-ESI-N), 质谱分辨率为 120000, 扫描方式为全扫描, 通过检测 [M+Cl]⁻ 特征离子峰簇, 对 CPs 同族体进行定性定量分析。

主要结论: 鲁西化工的 MCCP 产品和广州某公司的 SCCP 与 MCCP 产品, 链长控制较好, 存在的非目标 CPs 占比小于 5%。CP42 和 CP52 两种典型的 CPs 工业品中 CPs 同族体分布如图 1 所示。

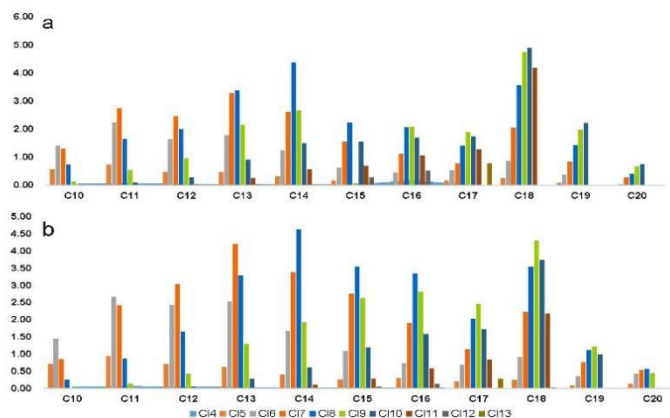


图 1. (a) MK-CP52 中 CPs 同族体分布图; (b) MK-CP42 中 CPs 同族体分布图。

高精密度 Pu 同位素比值分析及其在核污染溯源中的应用

郭思琪¹, 席瑞阳¹, 汪伟¹, 王亚龙¹, 徐江¹, 李志明^{1,*}

1. 西北核技术研究所, 陕西 西安 710024

钚是一种人工放射性核素, 因其具有易裂变、放能高等特点, 被广泛用于核武器、核反应堆或核动力设施中, 其同位素比值分析测试是核环境监测和核取证等领域的重要研究内容^[1], 特别是福岛核事故以来, 重点关注设施周围环境样品中 $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 、 $^{241}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 及 $^{242}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 等同位素比值的联合表征, 可提供环境核污染来源、核污染范围等重要信息^[2]。在钚同位素比值分析方法中, 多接收电感耦合等离子体质谱 (MC-ICP-MS) 具有分析精密度高、基体耐受度高、分析速度快等特点, 应用较为广泛^[3]。

本研究开展基体效应研究, 采用 ^{233}U - ^{236}U 双稀释剂校正质量分馏, 建立了基于 Neptune XT 型 (MC-ICP-MS) 测定钚同位素组成的分析方法。研究结果表明:

(1) 在基体效应方面, 溶液中 ppm 级别铅的存在会对痕量 Pu 的分析 (纳克及其以下) 产生明显的干扰, 盐酸或大量氯离子的存在将加重质量数 241、242 处的干扰。

(2) 以 IRMM209-F1 为模拟样品, 使用不同添加量的 IRMM3636 校正质量分馏, $^{242}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 测量结果与参考值在不确定范围内一致, 证明 ^{233}U 与 ^{239}Pu 浓度比值在 0.2~5 之间, 均可采用 IRMM3636 有效校正钚的质量分馏效应, 获得准确的测量结果。以部级四水硫酸钚标样作为核环境模拟样品, $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 同位素比值测量的 RSD 达到 0.005%, 是目前文献可见的 $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 测量精密度最高的质谱分析测试方法。

(3) 对于低丰度的 ^{241}Pu 和 ^{242}Pu , 受丰度和样品量限制, 信号较弱, 采用配置 $10^{13}\Omega$ 前置放大器的法拉第杯接收离子流, 对于 1 mV 左右的信号采用 8s、140 次参数测量的精密度最高, 达到 0.043%。当信号强度低于 0.5 mV 时, 使用离子计数器接收离子流进行测量。

本研究建立的多接收电感耦合等离子体质谱测量 Pu 同位素比值的方法, 对 $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 、 $^{241}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 和 $^{242}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 测量的 RSD 分别达到 0.005%、0.05% 和 0.4%, 可为核环境监测、核污染溯源、事故评估和政策制定等提供有力技术支撑, 也可为乏燃料燃料分析、后处理和核取证数据建设等领域提供借鉴。

关键词: Pu 同位素比值; 核取证; MC-ICP-MS; 乏燃料

参考文献

1. Corcho J.A., Rollin S., Sahli H., McGinnity P. Journal of Environmental Radioactivity, 2022, 242, 106795.
2. 李力力, 李金英, 赵永刚, 常志远, 张继龙, 王同兴. 多接收电感耦合等离子体质谱法精确测量铀中痕量钚同位素方法研究. 质谱学报, 2009,30(6):327-333.
3. 应浙聪, 熊超杰, 张丽华, 李辉波, 郝小娟. 热电离质谱全蒸发技术在钚同位素丰度测量中的应用. 质谱学报, 2021,42:305-313.

核材料中杂质元素的 ICP-QQQ-MS 多元素定量分析方法研究

王亚龙¹, 汪伟¹, 徐江¹, 郭思琪¹, 席瑞阳¹, 李志明^{1,*}

1. 西北核技术研究所, 陕西 西安 710024

“核取证”是针对核材料来源进行监测、获得核材料特征信息的重要学科。铀材料中的元素含量,尤其是微量痕量元素特征是揭示核材料来源及相关工艺流程的重要手段之一。电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)因其分析速度快、灵敏度高、线性范围宽等特点已成为无机元素含量分析的重要测试手段之一。但由于质谱干扰的存在,对于复杂基体样品(如铀材料初步溶解样品)的多元素准确、可靠分析是目前的难点问题。电感耦合等离子体串联质谱仪(ICP-MS/MS)的问世,进一步提高了ICP-MS的丰度灵敏度(达到 10^{-10})以及其消除质谱干扰的能力,有望成为复杂核取证样品分析的最有利分析手段。针对高含量铀基体样品中痕量多元素杂质定量分析的需求,研究了进样方式、碰撞池条件、以及测量积分时间等参数对于测量的影响,建立了一种能快速准确测量核材料中多元素杂质含量的方法,采用多元标准物质验证了该方法的准确性。具体研究结果如下:

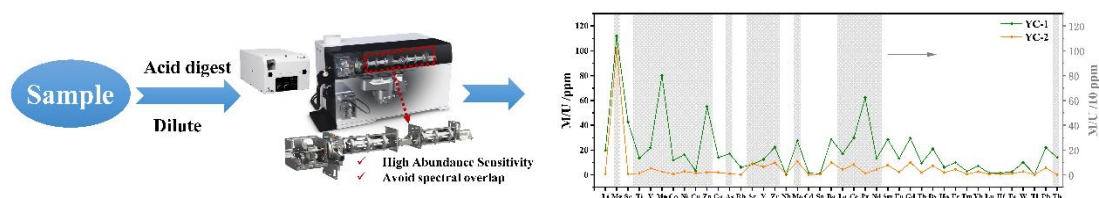
(1) 杂质元素含量较低,为提高ICP-QQQ-MS的灵敏度且降低H复合概率,联用膜去溶进样装置(DSN-Ardius II),优化参数后,将铀的灵敏度从 2×10^5 cps/ppb提高至约 2×10^6 cps/ppb。

(2) 为降低溶液中符合离子对多元素杂质含量分析的影响,采用He碰撞池,优化相关池参数及碰撞池流速,在池流速为0.7 mL/min时,对符合离子的碰撞效果最好且对系统灵敏度影响较小。

(3) 将测量时积分时间由0.1s增加至0.3s后,能有效降低测试标样时的相对标准偏差(由15%降低至5%)。对多元素混标的重复测定中所有待测元素的加标回收率在93.19%~108.74%之间,相对标准偏差小于4.72%,表明该方法具有良好的准确度和精密度。

(4) 利用建立的多元素分析方法对实验室现存黄饼的初步溶解液进行了多元素分析,成功获得多元素全谱数据,为进一步开展杂质分离纯化和同位素比值分析测试奠定基础。

本研究建立的核材料中微量杂质定量分析方法,成功实现了高基体存在下微量元素的定量分析,不确定度小于5%,该技术有望为核取证样品快速分析、后续分析方案优化(如杂质锶、钆、铅、铈、钍等元素同位素测量分析,材料定年、稀土相对模式分布)提供有力技术支持,也可用于乏燃料后处理,核保障监督等领域。



术支持,也可用于乏燃料后处理,核保障监督等领域。

关键词: 核取证; 核材料; 多元素定量分析; ICP-QQQ-MS; 碰撞池

参考文献:

1. 邵学鹏, 王昌斌, 汤磊, 等; 核科学与工程, 2015(4):757-765.

低温等离子体质谱的单细胞分析

莫汶政¹, 胡斌^{1,*}

1. 暨南大学质谱仪器与大气环境研究所, 广东, 广州

在单细胞水平探索环境污染对细胞代谢的影响在生命科学与环境科学领域具有重要的意义。质谱技术由于具有灵敏度高、特异性好、信号响应速度快等特点在单细胞代谢分析具有重要的应用前景。在本研究中, 我们通过使用修饰改性的钨针, 实现对单细胞的代谢物的吸附微萃取采样, 并建立了热辅助低温等离子体质谱(LTP-MS)分析方法, 实现对单细胞代谢物的精准分析, 研究考察了气流、距离、电压等条件对单细胞质谱分析的影响, 以及考察了LTP-MS的分析性能如灵敏度、重现性、准确性。采用植物单细胞对LTP-MS进行了表征, 并与钨针直接电喷雾电离质谱分析单细胞代谢物进行了对比, 发现LTP-MS在检测低极性代谢物方面具有新的特色。此外, 我还采用LTP-MS应用于单细胞对各种有机污染物的代谢反应分析。

关键词: 单细胞; 低温等离子体; 质谱分析; 环境污染; 代谢分析

参考文献:

1. R. Zenobi. *Science*, **2013**, *342*, 1243259.
2. D. Wang, S. Bodovitz. *Trends Biotechnol.*, **2010**, *28*, 281-290.
3. X. Gong, Y. Zhao, S. Cai, S. Fu, C. Yang, S. Zhang and X. Zhang. *Anal Chem*, **2014**, *86*, 3809-3816.
4. S. Cai, W. Chen, D. Di, Z. Yuan, R. Jiang, W. Gao and B. Hu. *Int J Mass Spectrom*, **2022**, *473*, 116793.

质谱技术在新污染物检测的应用进展

王斌¹

1. 广东省麦思科学仪器创新研究院 应用研究部

近两年新污染物这个“新”名词出现的次数越来越多，国家、地方等有关部门针对新污染物出台的政策也在不断增加，由此可见新污染物已经在环境工作中占据一定地位，已然是不可忽视的问题之一。

本报告结合新污染物的种类和特点，以国产质谱为检测和监测平台，开展气相色谱-质谱、液相色谱-质谱应用方法开发研究，开发了国务院重点管控新污染物清单（2023 年版）中十四类新污染物的检测方法，并与暨南大学合作，对西江流域中进行新污染物靶向检测和非靶向筛查研究，实现质谱应用技术在环境保护、水体质量监测等方面的良好实践。

大气二次棕碳的分子多样性与成因机制

李菲菲¹, 唐珊珊¹, 王亚韡^{1,2,3*}, 江桂斌^{1,2}

1. 中国科学院生态环境研究中心;
2. 国科大杭州高等研究院
3. 江汉大学环境与健康学院

棕碳被定义为大气有机气溶胶中的光吸收部分,能够通过有效吸收太阳辐射来影响气候变化。¹与地球上大多数的有机气溶胶类似,棕碳也主要由二次反应过程产生。²但由于大气中二次反应过程的复杂性,我们缺乏对棕碳形成机理与化学成分的深入了解,为大气污染控制和大气气候建模带来了巨大挑战。

我们选取了大气暗反应过程中生成棕碳的两种经典途径——羰基化合物与无机铵/有机胺之间的美拉德反应和铁催化酚类前体的反应作为研究目标,结合光学仪器和傅里叶变换离子回旋共振质谱,表征了二次反应过程生成棕碳的光学性质和化学组成。利用反应网络分析和理论计算等手段进一步探究了棕碳的形成机制。通过实验模拟和现场采样联合解析了二次棕碳对大气气溶胶化学多样性的潜在贡献。

羰基和氨基化合物之间的类美拉德反应已被确定为形成二次棕碳的重要途径。³研究表明,利用傅立叶变换离子回旋共振质谱法在模拟实验系统中确定了超过 14000 个有机分子,其中二羰基化合物比单羰基化合物贡献了更多的光吸收产物,有机胺诱导形成了比无机铵更强的光吸收产物。美拉德反应的棕碳产物主要是含氮杂环,在真实大气气溶胶中检测到模拟棕碳分子式占比为 35-64%,与大气中 NH_4^+ 浓度显著相关。

铁诱导氧化大气中普遍存在的酚类化合物是棕碳形成的另外一个潜在途径。⁴在所有模拟棕碳产物中鉴定出了 764 个独特的分子式,其中 80% 以上的分子都存在于大气有机气溶胶中。类邻苯二酚、类愈创木酚和类紫丁香醇结构前体的棕碳产物可以通过其光学参数和分子特征区分,这表明酚类前体的棕碳形成依赖于结构。有机配体-铁电荷转移形成苯氧自由基和随后的自由基偶联反应被确定为棕碳形成的主要机制,并排除了氧和活性氧的作用。

该研究首次解析了二次棕碳的分子多样性,分子反应网络印证了棕碳产物的分子之间可以通过连续聚合反应产生。二次棕碳的光吸收特征和分子特性都与有机前体的结构高度相关,羰基前体和酚类前体中羟基的活性在确定棕碳的分子多样性中起着更重要的作用。这些结果将提高我们对棕碳分子多样性及成因机制的理解,并进一步帮助管理二次气溶胶前体的排放。

关键词: 二次棕碳, 傅里叶变换离子回旋共振质谱, 吸光性。

参考文献

1. Y. Zhang, H. Forrister, J. Liu, J. Dibb, B. Anderson, J. P. Schwarz, A. E. Perring, J. L. Jimenez, P. Campuzano-Jost, Y. Wang, A. Nenes and R. J. Weber, *Nature Geosci.*, 2017, 10, 486–489.
2. Q. Zhang, Z. Shen, L. Zhang, Y. Zeng, Z. Ning, T. Zhang, Y. Lei, Q. Wang, G. Li, J. Sun, D. Westerdahl, H. Xu and J. Cao, *Environ. Sci. Technol.*, 2020, 54, 3803–3813.
3. L. N. Hawkins, A. N. Lemire, M. M. Galloway, A. L. Corrigan, J. J. Turley, B. M. Espelien and D. O. De Haan, *Environ. Sci. Technol.*, 2016, 50, 7443–7452.
4. H. A. Al-Abadleh, *Environ. Sci.: Atmos.*, 2021, 1, 297–345.

ICP-MS 方法测定食品中总磷

许曦*, 王乔婉, 李军, 余申

上海市闵行区紫月路 1188 号 可口可乐饮料(上海)有限公司

在使用电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)氢气模式下测定样品中的总磷时多原子离子硅氢($^{30}\text{SiH}^+$)会对磷($^{31}\text{P}^+$)离子产生干扰。测试总磷时应对多原子离子干扰的一种策略是使用氧气作反应气将 $^{31}\text{P}^+$ 转变成受干扰较少的 $^{31}\text{P}^{16}\text{O}^+$ 离子然后测定质荷比为 47 离子的信号(Bandura et al., 2002)。另一种策略是使用高分辨率质谱来区分磷离子和其他干扰离子(Siethoff et al., 1999)。高纯度氧气的使用将给实验室带来安全风险;而高分辨率质谱往往价格不菲。因此本研究尝试使用现有的 ICP-MS(Agilent, 7900)配置,利用常见的氦气碰撞气结合动能歧视,建立测定食品中总磷的方法。

在碰撞模式下,多原子离子在碰撞池中与惰性气体发生碰撞的概率高于待测物离子。离开碰撞池时多原子离子的动能分布将整体低于待测物离子。同时在碰撞池和四极杆之间设置适当的动能歧视电势差可使得尽可能多的多原子离子被拦截而保留一部分待测物离子通过从而进入检测器(Yamada, N., 2015)。因此可以利用与惰性气体碰撞和动能歧视,减少来自 $^{30}\text{SiH}^+$ 、 $^{15}\text{N}^{16}\text{O}^+$ 和 $^{14}\text{N}^{16}\text{OH}^+$ 的干扰。将 5%稀硝酸溶液中质荷比 31 的信号当作干扰离子的信号。用去离子水稀释 1000 mg/L 的磷元素标准溶液成 10 至 1000 $\mu\text{g/L}$ 的标准溶液。使用元素钪(Sc)作内标。依次调整线圈射频功率、采样深度、雾化气流速、碰撞池八级杆偏转电压、动能歧视电势差和氦气流速以获得较高的信噪比(S/B)和较低的背景等效浓度(BEC)。

经过方法优化,当仪器参数设置为线圈射频功率 1600 W、采样深度 8 mm、雾化气流速 1.1 L/min、碰撞池八级杆偏转电压 -100 V、动能歧视电势差 7 V 和氦气流速 7 mL/min 时,和 10 $\mu\text{g/L}$ 的标准溶液相比背景等效浓度为 3.8 $\mu\text{g/L}$,信噪比为 3.6。浓度范围在 10 至 1000 $\mu\text{g/L}$ 内有良好的线性。同时硅元素以二氧化硅计 20 mg/L 的浓度水平不会带来明显的质谱干扰。

使用氦气碰撞结合动能歧视的 ICP-MS 方法能满足常规食品样品中总磷测试。且在常见的浓度范围内不受 $^{30}\text{SiH}^+$ 、 $^{15}\text{N}^{16}\text{O}^+$ 和 $^{14}\text{N}^{16}\text{OH}^+$ 的干扰。

关键词: 电感耦合等离子体质谱、总磷、氦气模式、动能歧视、多原子离子干扰。

参考文献

1. Bandura, D.R., Baranov, V.I. and Tanner, S.D., 2002. Detection of ultratrace phosphorus and sulfur by quadrupole ICPMS with dynamic reaction cell. *Analytical chemistry*. 74(7), pp.1497-1502.
2. Siethoff, C., Feldmann, I., Jakubowski, N. and Linscheid, M., 1999. Quantitative determination of DNA adducts using liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry and liquid chromatography/high-resolution inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of mass spectrometry*. 34(4), pp.421-426.
3. Yamada, N., 2015. Kinetic energy discrimination in collision/reaction cell ICP-MS: Theoretical review of principles and limitations. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 110, pp.31-44.

几种氯代苯酚类化合物激发态和离子态结构及简谐振动研究

秦晨^{1*}, 萨拉麦提·吾麦尔¹, 马鸿轩¹, 张敏¹

1.新疆师范大学, 物理与工程学院, 新疆发光矿物与功能材料研究重点实验室, 乌鲁木齐 830054

优先控制污染物中的氯代苯酚类化合物 (Chlorophenols, CPs), 尤其是 2-氯酚、2,4-二氯酚和五氯酚, 因其具有毒性、致突变作用和致癌作用而日益受到人们的密切关注。对这类分子的光物理和光化学性质进行深入研究, 可对环境中此类分子的残留检测和光降解提供研究基础。本文利用密度泛函理论 (DFT) 计算得到了 2-氯酚、2,4-二氯酚和五氯酚这三种优先控制污染物分子在基态 (S_0 态)、第一电子激发态 (S_1 态) 和离子基态 (D_0 态) 的几何构型和简谐振动频率, 并对各能级的简谐振动进行了振动模式的标识。通过分析可进一步得到这些分子在激发和电离过程中分子构型和简谐振动频率的变化情况。将计算得到的这三个分子激发态简谐振动的标识结果与实验得到的激发态共振增强多光子电离光谱相结合, 可以得到这三个分子的“指纹”光谱, 为利用激光质谱技术对环境中的这三个分子进行检测提供研究基础。通过分析这些分子在激发和电离过程中分子构型和简谐振动的变化情况, 为进一步深入研究分子的光解离和光电离提供理论依据, 进而为消除各类环境介质中的此类分子残留提供研究基础。计算结果表明, 这些分子分别在 S_0 、 S_1 和 D_0 各能级时, 随着取代基 Cl 原子个数的增加, C-Cl 键的键长逐渐减小, 同时苯环上 C-C 键的平均键长逐渐增大, 键长的变化表明 $\pi^* \leftarrow \pi$ 的激发使得苯环发生了扩张。同时, 不论 Cl 原子个数是多少, C-OH 键的键长在分子被激发时变短, CO-H 键的键长在分子被激发时变长, 证实了在 $S_1 \leftarrow S_0$ 跃迁时, 在 C-O-H 结构中, O 原子的孤对 p 电子云和苯环的大 π 电子云有所重叠, 使 O 原子上的 p 电子云向苯环转移, O-H 原子间的电子云向 O 原子方向转移, 使得 C-O 键更牢固, O-H 键更易断裂。此外, 通过分析这些分子在不同能级的简谐振动模式及其对应的频率值可以看到, 在激发和电离过程中, 分子同一振动模式在 S_1 态和 D_0 态的频率值普遍低于其在 S_0 态时的频率值, 说明这些分子的结构在 S_0 态的刚性强于其在 S_1 和 D_0 态的刚性。

关键词: 2-氯酚; 2,4-二氯酚; 五氯酚; 几何构型; 简谐振动

参考文献

6. Y. T. Huo, Y. J. Wan, Q. Z. Huang, A. Z. Wang, G. G. Maha, Z. Y. He, S. Q. Xu, W. Xia, *Sci. Total Environ.*, **2022**, 831, 154889.
7. I. Kraševc, N. Nemeček, M. L. Štamcar, I. K. Cigić, H. Prosen, *Polymers*, **2021**, 13, 1052.
8. J. N. Chen, X. H. Xia, P. Z. Li, H. Yu, Y. F. Xie, Y. H. Guo, W. R. Yao, H. Qian, Y. L. Cheng, *Food Chem.*, **2022**, 405, 134802.
9. F. S. Arghavan, A. H. Panahi, N. Nasseh, M. Ghadirian, *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2021**, 28, 7462.

*【通讯作者】秦晨 (1980-), 女, 汉族, 博士研究生, 副教授, 主要从事激光质谱研究, Email: qinc@xjnu.edu.cn, Tel: 09914333264.

【基金项目】新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2022D01A222); 新疆师范大学新疆发光矿物与光功能材料研究重点实验室招标课题 (XJDX2002202202)。

第五部分

临床质谱

对鞘糖脂具有高覆盖及深度结构解析能力的脂质组分析流程

王紫丹¹, 瑕瑜^{1,*}

1. 清华大学化学系, 北京 100084, 中国

组织及血液中游离鞘糖脂的含量变化与心血管疾病, 神经退行性疾病以及多种癌症有关。而鞘糖脂具有丰度低 (pM-nM), 动态范围广, 结构复杂 (糖环头基, 碳链长度、不饱和度以及羟基的个数和位置具有多样性), 和离子化效率易受到抑制等分析难点。目前对鞘糖脂的分析通常采用液相色谱-质谱联用 (LC-MS/MS) 的分析流程。例如, 利用亲水相互作用 (HILIC) 色谱分离不同类别的脂质, 避免糖脂受高含量的磷脂干扰, 然后结合串联质谱分析, 可实现鉴定浓度在 5 nM 以上丰度相对较高的糖脂。¹⁻² 但此分析方法仅可鉴定鞘糖脂链的碳数, 而无法确定羟基个数。另外, 糖脂类在 HILIC 中共流出, 其准分子离子峰受同位素峰和自身失水峰干扰, 严重影响了鉴定的准确性。因此, 发展特异于鞘糖脂的高效分离及富集方法将极大的提高后 LC-MS/MS 对糖脂结构定性、定量的能力。

鞘糖脂具有独特的多羟基结构, 其可与二氧化钛发生强配位作用。³ 在此工作中, 我们发展了磁性二氧化钛纳米材料对鞘糖脂的快速分离富集策略。纳米维度的 TiO₂ 具有高比表面积, 可增大脂质负载量; 而磁性基底有利于实现快速分离, 有效加快实验操作, 降低分析物损失。通过优化各步缓冲液的成分, 我们将鞘糖脂的检测限降低至 100 pM, 同时除去了脂质组中大量的磷脂干扰, 选择性 1: 100, 回收率 80 %。经富集分离后的鞘糖脂再由反相色谱分离-串联质谱 (RPLC-MS/MS) 在正离子模式下对其链组成进行分析。在猪脑样品中, 我们发现了多种碳链组成的中性鞘糖脂类 (HexCer, Hex2Cer), 以及大量的酸性鞘糖脂 (ShexCer), 共 300 余个。在血浆样品中, 我们鉴定了 200 余个 HexCer, Hex2Cer, Hex3Cer, ShexCer, Shex2Cer 脂质分子, 以及低丰度含两个硫酸化修饰的 Hex2Cer 脂质分子。猪脑和血浆中糖脂的不饱和度分别在 0-5 和 0-4 个范围内。值得一提的是, 我们发现在猪脑及血浆中均有存在一种具有 208 Da 特殊中性丢失的鞘脂结构, 初步推测其为具有甲基化的糖醛酸头基的鞘糖脂。我们进一步结合 2-乙酰吡啶 Paternò-Büchi 反应对不饱和鞘糖脂进行双键位置鉴定,⁴ 发现其脂肪酸链上的不饱和双键位置多样, 具有多种双键位置异构体。该方法有效的实现糖脂的深度分析, 将已报道的血浆里中性糖脂碳链结构种类 (已报道的鞘糖脂链结构 HexCer:17, Hex2Cer:14, Hex3Cer:1)² 提高了 9 倍, 同时, 多种不饱和糖脂被发现, 部分糖脂的不饱和链双键位置首次得到鉴定。鉴于鞘糖脂的重要生物功能, 对其结构的准确深度解析对后续疾病标志物及发病机制的研究具有重要意义。

关键词: 鞘糖脂、磁性二氧化钛纳米材料、血浆

参考文献

10. Wee Siong Chew, Federico Torta, Shanshan Ji, Hyungwon Choi, Husna Begum, Xueling Sim, Chin Meng Khoo, Eric Yin Hao Khoo, Wei-Yi Ong, Rob M. Van Dam, Markus R. Wenk, E. Shyong Tai, and Deron R. Herr, *JCI Insight*. **2019**, 4, 13: e126925.
11. Karel Hořejší, Robert Jirásko, Michaela Chocholoušková, Denise Wolrab, David Kahoun and Michal Holčapek, *Metabolites*, **2021**, 11, 140.
12. Zehui Huang, Qian Wu, Hongmei Lu, Yang Wang, and Zhimin Zhang. Rowan, *Anal. Chem.* **2020**, 92, 16, 11250–11259.
13. Xiaobo Xie, Jing Zhao, Miao Lin, Jin-Lan Zhang, and Yu Xia, *Anal. Chem.* **2020**, 92, 12, 8487–8496.

低背景高覆盖 SALDI-MS 技术及其在高通量临床代谢组中的应用

姜欣荣¹, 曲雪彤¹, 刘星月¹, 邬建敏^{1,*}

1. 浙江大学 化学系分析化学研究所, 杭州, 310058

摘要: 人体内代谢物组成及通路异常与多种疾病的发生发展密切相关。与基因组、转录组学和蛋白组学比较, 代谢组学具有以下特点: 1) 基因和蛋白表达在功能水平上的微小变化会在代谢物上得到放大, 从而使检测更容易; 2) 许多基因和蛋白的非功能性变化不会在代谢物上反映出来, 从而起到了上游信息向下游传递过程中“噪音过滤”的效果。因此, 基于代谢组学信息的疾病生物标志物发现已经成为生物学及临床诊断领域的研究热点。著名的 Warburg 效应表明癌症也是一种代谢异常疾病。挖掘肿瘤在发生发展过程中代谢组信息的变化对于肿瘤筛查及精准诊断具有重要的意义。质谱和核磁共振技术是代谢组研究的两大主要工具。对于复杂临床样本中痕量代谢物的发现和测量, 质谱技术更具显著的优势。目前, LC-MS 平台的靶向质谱技术已经用于新生儿代谢异常等领域的临床筛查与诊断。然而, 因分析通量的限制, LC-MS 平台在非靶向临床代谢组领域会有一定的挑战。鉴于此, 分析通量极高的 MALDI-TOF 平台在非靶向组学的研究中受到关注。对于低分子量代谢物的检测, 克服 MALDI 基质带来的背景干扰至关重要。为消除低分子量区间的背景, SALDI-MS 技术应运而生。吸附于纳米材料表面的小分子物质, 无需添加有机基质, 即可在激光照射下产生解吸与离子化。然而, 大多数纳米材料在激光照射下, 会产生不同程度的离子簇信号, 对小分子代谢物的检测仍有干扰。此外, 不同纳米材料的表面对不同结构特征的代谢物具有偏向性, 导致某些代谢物的质谱峰信号受到抑制。本课题组提出了分子在硅纳米材料表面的激光解析离子化 (LDI) 机理。其中包括电荷转移机理[1], 热驱动及电荷驱动解吸机理等[2]。基于对上述 LDI 机理的理解, 我们调控了硅纳米材料的形貌及表面化学, 获得了对小分子代谢物检测兼具低背景、高灵敏度、高覆盖率的 SALDI-MS 基底材料。结果表明, 采用金属辅助刻蚀技术获得的垂直硅纳米线 (VSiNWs) 对激光能量具有极佳的吸收效果。时域有限差分法 (FDTD) 模拟表明光电场主要集中在 VSiNWs 顶端, 因而对吸附于顶端的代谢分子具有 LDI 增强作用。在负离子模式下, 观察到了光电子从纳米线顶端转移到代谢物的光致电荷转移 (PET) 现象。这种 PET 现象在贵金属及二维材料修饰的纳米线表面还能导致电荷驱动的 LDI。上述机理不仅提升了代谢物在正负离子模式下的检测灵敏度, 还显著提高了代谢物出峰的覆盖率。例如, 基于本文构建的 SALDI-MS 平台对血清脂类的非靶向检测, 可同时获得 236 个归属于 8 大类脂质的信息, 其中可鉴定到 107 个脂质代谢物。此外, 在 SiNWs 材料表面修饰氟聚乙烯 (FEP) 及聚多巴胺可进一步降低质谱背景信号。基于 FEP 优异的代谢物萃取能力, 我们还构建了一种顶端接触萃取质谱技术 (TCE-MS), 有效克服了高盐样本中盐结晶对质谱信号稳定性产生的影响。基于上述工作构建的质谱技术, 成功地实现了组织[3]、血清、细胞、唾液、尿液等生物样本中代谢物的高通量检测。基于特征代谢物信息构建的机器学习诊断模型在对多种肿瘤的诊断中取得了较高的敏感性和特异性。

关键词: 代谢组, 生物标志物, 质谱, 激光解析离子化, 纳米材料。

参考文献 (5 篇以内)

1. X. Chen, T. Wang, L. Lin, F. Wo, Y. Liu, X. Liang, H. Ye, J. Wu*, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2018**, 10, 14389-14398.
2. X. Li, X. Chen, J. Tan, X. Liang, J. Wu*, *Analyst*, **2017**, 142, 586.
3. X. Chen, J. Gao, T. Wang, X. Jiang, J. Chen, X. Liang, J. Wu*, *Anal. Chem.* **2019**, 91, 10376-10380.

单颗粒 ICP-MS 同时测定乳腺癌病人血清中的 CEA 与 CA15-3

何永昱¹, 曹玉嫔¹, 邓必阳^{1,*}

1. 广西师范大学化学与药学学院 省部共建药用资源化学与药物分子工程国家重点实验室, 广西桂林, 541004

癌症是当今世界上最致命的疾病之一^[1]。癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)是一种糖蛋白,是多种癌症中最重要的肿瘤标志物之一。目前,CEA 已被证实与结直肠癌有关,并被认为是乳腺癌、卵巢癌和口腔癌的重要生物标志物。糖类抗原 15-3(Carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)是一种来自 muc1 家族的 400 kDa 糖蛋白,它是一种与乳腺癌高度相关的生物标志物,常用于乳腺癌患者的早期诊断、进展和复发诊断。由于检测单个 CEA 或者 CA15-3 存在准确度不高的局限性,同时检测 CEA 和 CA15-3 可更大程度地提高相关癌症早期诊断准确性。ICP-MS 与元素标记相结合已成为一种极具潜力的检测肿瘤标记物的方法,尤其是在大规模生物检测和临床诊断中具有多重分析的潜力^[2]。纳米粒子由于粒径小、表面容易修饰、生物兼容性好等优点,在生物标记研究中呈现良好的应用前景^[3]。等离子体离子化过程中离子放电产生的时间分辨瞬态信号可以反映纳米粒子的浓度,因此,可通过瞬态信号的频率来量化纳米粒子标记免疫复合物的浓度。多种金属纳米颗粒已被广泛应用于 ICP-MS 的生物分析中^[4]。上转换纳米粒子(UCNPs)因其具有良好的生物相容性和化学性质稳定已广泛应用于生物标记、生物传感和细胞检测。 $\text{CeO}_2\text{-SiO}_2\text{NPs}$ 中的 ^{140}Ce 原子在 ICP-MS 检测中几乎不受分子离子的光谱干扰,并具有较低的背景。本研究通过自主合成羧基功能化 UCNPs 和氨基功能化二氧化铈沉积的二氧化硅纳米颗粒($\text{CeO}_2\text{-SiO}_2\text{NPs}$),并将其用于免疫标记检测抗体。同时还制备了具有良好分散性和水溶性的氨基功能化四氧化三铁磁纳米颗粒(AMNPs),用于包被抗体和高效快速的磁分离。夹心免疫反应完成后,通过单颗粒 ICP-MS 同时检测纳米颗粒中的 ^{140}Ce 和 ^{174}Yb ,间接测定 CEA 和 CA15-3。本方法已成功应用于测定乳腺癌病人血清中 CEA 和 CA15-3。

关键词: 磁免疫分析; 单颗粒模式; CEA; CA15-3; ICP-MS

致谢

本文得到国家自然科学基金(No.21765004)及广西自然科学基金(2019GXNSFAA245076)资助,特致感谢。

参考文献

1. Torre L A, Bray F, Siegel R L, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. *Ca Cancer J. Clin.*, **2015**, 65: 87-108.
2. Liu Z, Li X, Xiao G, Chen B, He M, Hu B. *TRAC-Trend Anal. Chem.*, **2017**, 93:78-101.
3. Cao Y, Mo G, Feng J, He X, Tang L, Yu C, Deng B. *Anal. Chim. Acta*, **2018**, 1028:22-31.
4. Cao Y, Feng J, Tang L, Mo G, Mo W, Deng B. *Spectrochim. Acta Part B*, **2020**, 166:105797.

临床术中呼出气麻醉剂实时监测的新型离子迁移谱仪器研究

蒋丹丹^{1,2}, 陈创^{1,2}, 王新^{1,2}, 刘宜平³, 李恩有³, 李海洋^{1,2*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
3. 哈尔滨医科大学附属第一医院, 哈尔滨市南岗区邮政街 23 号, 黑龙江 哈尔滨 150001

由于诱导起效快、目前 80% 手术均使用静脉麻醉剂丙泊酚, 主要通过计算机控制的 TCI 靶控输注来实施静脉麻醉, 临床由于缺乏实时监测血药浓度技术, 需要医生的经验麻醉, 麻醉过浅术中知晓, 过深呼吸抑制甚至死亡。研究发现肺泡呼出末端气麻醉剂浓度反映了真实血药浓度水平, 而且呼出气丙泊酚的浓度 (0-35 ppbv) 与术中患者麻醉深度密切相关, 为实施精准麻醉发展呼出气丙泊酚监测仪器及分析监测方法具有重要的临床意义。德国等研究团队发展 MCC 色谱预分离方法和迁移谱联用, 用以解决呼出气高湿度的影响, 但是单次分析时间较长, 只能监测呼出气混合气浓度, 此外放射性电离源的使用限制其在临床大面积推广。为此我们研发了新型光电离子迁移谱仪器用于围手术期呼出气痕量丙泊酚的实时浓度监测, 不需要任何的样品前处理, 时间分辨 0.2 s, 检测限达到 pptv 量级, 均满足临床需求。

由于呼出气湿度高达 6% 严重干扰呼出气中痕量 ppb 浓度丙泊酚的检测, 我们首先发展了试剂辅助增强光电离技术, 通过试剂离子的高效产生引入, 以及丙泊酚专一的电荷转移反应, 实现丙泊酚高灵敏选择电离, 在静吸复合麻醉呼出气几万个 ppm 水汽和吸入麻醉剂七氟烷存在下, 实现了单呼吸周期 5 秒内复杂基质浓度变化下痕量丙泊酚 ppb 浓度的实时校正定量监测, 分析时间和定量范围均满足临床需求。研制的新型离子迁移谱呼出气丙泊酚麻醉深度监护仪, 与哈尔滨医科大学附属第一医院开展了胸外科等几百例临床手术研究, 并在肝移植静吸复合麻醉过程中, 临床首次发现了: 无肝期-丙泊酚麻醉剂浓度使用过量, 通过降低吸入麻醉剂七氟烷的浓度, 实现了平衡精准麻醉, 这为麻醉医生制定优化围手术期麻醉方案, 实施个性化精准麻醉提供了技术支持。

关键词: 围手术期, 呼出气麻醉剂, 离子迁移谱, 实时监测, 临床精准麻醉

参考文献

1. D. Jiang, C. Chen, W. Wang, W. Wang, M. Li, X. Wang, Y. Liu, E. Li, H. Li, *Anal. Chim. Acta*, **2021**, 1150, 338223.
2. D. Jiang, C. Chen, X. Wang, M. Li, Y. Xiao, Y. Liu, E. Li, H. Li, *Talanta*, **2020**, 211, 120712.
3. D. Jiang, X. Wang, C. Chen, W. Wang, L. Guo, Y. Lv, E. Li, H. Li, *Anal. Chim. Acta*, **2018**, 1032, 83-90.
4. D. Jiang, E. Li, Q. Zhou, X. Wang, H. Li, B. Ju, L. Guo, D. Liu, H. Li, *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 5280-5289.

LC-MS/MS-based hair zidovudine concentrations strongly predict virological suppression in PLWH

Yan WU^{1,2}, Liuxi CHU^{1,2}, Jin YANG³, Haoran YANG^{1,2}, Wei WANG^{1,2} and Huihua DENG^{1,2,*}

1. School of Biological Science & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China

2. Institute of Child Development and Education, Southeast University, Nanjing 210096, China

3. School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China

ABSTRACT: Hair antiretroviral concentrations as a noninvasive measure of cumulative antiretroviral drug exposure strongly predicts virological suppression in people living with HIV (PLWH)[1-3]. Zidovudine as a mainstream antiretroviral drug in China has not been reported its strong prediction to virological suppression. Therefore, the present study aimed to estimate the association of hair zidovudine concentrations with virological outcomes (i.e., HIV-1 RNA) in Chinese PLWH. In total, 564 PLWH using zidovudine were randomly recruited as participants from the Guangxi Zhuang Autonomous Region. Hair zidovudine concentrations were determined via a sensitive and newly-developed LC-ESI⁺-MS/MS method[4]. Wilcoxon rank sum test, ROC curve and multivariate logistic regression model were used to estimate the strong prediction of hair zidovudine concentrations to virological suppression (HIV-1 RNA<50 copies/ml). Wilcoxon rank sum test exhibited that, in virological suppression group, the median hair zidovudine concentrations were significantly lower than that in the virological failure group (241 vs 342 pg/mg, $Z=-2.587$, $p=0.011$). ROC curve showed that hair zidovudine concentrations can predict virological suppression (AUC=0.603, $p=0.011$) with a cut-off value at 187 pg/mg. In multivariate regression models including demographic, medication durations and HIV-1 RNA, hair zidovudine concentrations (>187 pg/mg) also were strong predictor of virological suppression (adjusted odds ratio=3.551, 95 % confidence interval=1.901-6.632, $p<0.001$). These results indicated that hair zidovudine concentrations might be potential biomarker for virological diagnosis in clinic.

KEY WORDS: LC-MS/MS, zidovudine, hair antiretroviral concentrations, virological suppression, people living with HIV.

REFERENCES

1. M. Gandhi, P. Bacchetti, I. Ofokotun, C. Jin, H.J. Ribaldo, D.W. Haas, A.N. Sheth, H. Horng, N. Phung, K. Kuncze, H. Okochi, R.J. Landovitz, J. Lennox, J.S. Currier, A.C.T.G.S. Team, *Clin. Infect. Dis.*, 68 (2019) 1044-1047.
2. Z.J. Tabb, B.T. Mmbaga, M. Gandhi, A. Louie, K. Kuncze, H. Okochi, A.M. Shayo, E.L. Turner, C.K. Cunningham, D.E. Dow, *AIDS*, 32 (2018) 1115-1123.
3. J. Pintye, P. Bacchetti, S. Teeraananchai, S. Kerr, W. Prasitsuebsai, T. Singtoroj, K. Kuncze, A. Louie, C.A. Koss, C. Jin, N. Phung, H. Horng, A.H. Sohn, M. Gandhi, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 76 (2017) 367-371.
4. Y. Wu, L. Chu, H. Yang, W. Wang, Q. Zhang, J. Yang, S. Qiao, X. Li, Z. Shen, Y. Zhou, S. Liu, H. Deng, *Therapeutic Drug Monitoring*, DOI 10.1097/FTD.0000000000000878(2021).

人体呼出气溶胶原位活体微萃取质谱的多维分析

袁子程¹, 胡斌^{1,*}

1. 暨南大学 质谱仪器与大气环境研究所, 广东 广州, 510632

人体呼出气溶胶含有大量与人体生理、疾病及行为有关的代谢物。人体呼气分析可为人体健康评估和疾病诊断提供丰富的分子和临床信息。在前期工作中, 我们建立了基于无创采样及微萃取技术的质谱分析技术[1-4], 并发展了口罩微萃取质谱技术, 实现了人体呼出气溶胶的可穿戴式样品采集与高灵敏度分析[5]。

本工作基于固相微萃取 (SPME) 和口罩的采样方法, 建立人体呼出气溶胶模型, 考察了不同探针及不同分析条件对呼出气溶胶检测的影响。采用挥发性有机物、不挥发的药物和生物大分子作为样品, 采用实时直接分析质谱 (DART-MS)、气相色谱质谱 (GC-MS) 和液相色谱质谱 (LC-MS) 对呼出气溶胶的分子组成进行了多维的分析。初步结果表明, 人体呼出气溶胶中的分析物能被选择性的检测, 为进一步发展口罩微萃取质谱技术用于口鼻及呼吸疾病的精准分析提供了方法学基础。

关键词: 呼出气溶胶、口罩微萃取、质谱分析、多维分析、人体健康

参考文献

1. Z. Huang, Y. N. Yao, W. Li and B. Hu, *Anal. Chim. Acta*, **2019**, 1050, 105-112.
2. P. K. So, B. C. Yang, W. Li, L. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 9430-9434.
3. L. Wu, Z. C. Yuan, Z. M. Li, Z. Huang and B. Hu, *Anal. Chim. Acta*, **2020**, 1124, 71-77.
4. Y. N. Yao, D. Di, Z. C. Yuan, L. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 6207-6212.
5. Z. C. Yuan, W. Li, L. Wu, D. Huang, M. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 11543-11547.

便携式飞行时间质谱实时监测呼气中的麻醉剂七氟烷

刘兵¹, 侯可勇^{1,*}

1. 山东大学环境研究院

七氟烷(氟甲基-六氟-异丙基醚, $C_4H_3F_7O$)是一种新型医用吸入性麻醉剂,麻醉诱导时间快、可按剂量快速调节麻醉深度,血气分配系数低至0.69¹且用药量与性别无关²,是一种理想的吸入性麻醉剂。术中使用七氟烷进行全身麻醉部分患者苏醒期会出现躁动症状,其中,学龄前儿童术后躁动的发病率超过30%。实时监测患者苏醒期呼出气中七氟烷浓度变化,对不同患者七氟烷代谢情况与出现躁动症状的关系进行分析,可以更好地指导麻醉的诱导并减轻患者不适。七氟烷为医疗环境主要的VOCs,尽管手术室具有良好的新风系统,但医护人员不可避免的接触未知浓度的七氟烷,从而对身体造成损害。目前没有相关的实时监测仪器来进行七氟烷浓度预警。医疗场所使用BeneVision N监护仪监测呼出气中七氟烷浓度,但其检出限仅为2000ppmv,无法满足对术后患者呼出气以及环境中七氟烷的实时监测要求。因此,本研究中我们发展便携式飞行时间质谱³,重点解决样品前处理、仪器电离源以及仪器性能优化方面的难题,并将其应用于连续实时在线监测七氟烷浓度。利用仪器腔体与大气压的真空压力差进行呼出气气体样品实时进样,解决了呼出气中样品直接进样分析难题。使用便携式飞行时间质谱结合光电子电离源(PEI)解决了水蒸气对检测影响的问题。研究并解决了仪器分析的稳定性和灵敏度问题。针对医疗环境中七氟烷的检测以及呼出气中七氟烷浓度与患者术后躁动症关系的问题,进行临床病人实时监测,分析术后七氟烷代谢与发生躁动症的关系。各国通过8小时工作日的时间加权平均值(TWA-S)定义了七氟烷职业暴露限值(OEL),其中不同国家推荐的TWA-S值介于2到50ppmv之间。⁴根据不同国家推荐的TWA-S值的标准,检测手术室排气管附近不同距离七氟烷浓度,评估呼出气中七氟烷的影响范围。术中BeneVision N监护仪与便携式TOFMS选择相同呼吸机管道的相同位置同时进行检测,二者得到的结果一致,证明便携式TOFMS法用于检测术中七氟烷浓度是可行的,也证明了便携式TOFMS连续运行两个小时信号的稳定性。本研究选择了36名患者作为志愿者在术后到送出手术室期间的呼出气进行实时监测。结果表明出现躁动的患者苏醒时七氟烷浓度均高于500ppmv,其余患者苏醒时七氟烷浓度均低于400ppmv。证明了术后躁动症状与七氟烷代谢之间存在的关系,术后可以通过术后对七氟烷的实时监测,来人为干预患者在七氟烷浓度低于400ppmv范围内苏醒,对减轻患者痛苦以及优化麻醉方式具有十分重要的意义。我们在常规手术室进行环境监测,发现BeneVision N示数为15000ppmv时,在距管路160cm处浓度为2.18ppmv仍高于TWA-S健康标准。本研究提供了一种实时监测环境中七氟烷浓度的方式,可将便携式TOFMS放置在任何重点区域,连续实时监测七氟烷浓度并进行风险提示,可较好的避免医护人员因暴露于七氟烷污染的环境中而对健康受到威胁。

关键词: 七氟烷监测、术后躁动、环境中的七氟烷。

参考文献 (5篇以内)

1. J.E. Hall, J. Stewart and M. Harmer, *Anaesthesia*, **1997**, 52, 410-415.
2. M. Kodaka, J.W. Johansen and P.S. Sebel, *Anesth. Analg.*, **2005**, 101, 377-381.
3. K.H. Hoerauf, C. Koller, K. Taeger and J. Hobbhahn, *Int. Arch. Occ. Env. Hea.*, **1996**, 69, 134-138.
4. Y. Huang, J. Li, B. Tang, L. Zhu, K. Hou and H. Li, *Int. J. Anal. Chem.*, **2015**, 2015, 581696.

定制化生物亲和阵列偶合常压质谱用于多肽/蛋白质的高通量分析

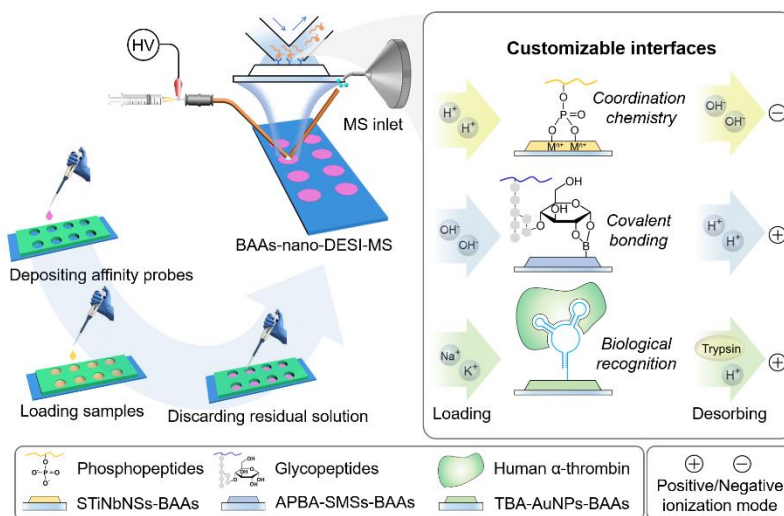
张雪萌¹, 王伟¹, Richard N. Zare^{2,*}, 闵乾昊^{1,*}

1. 南京大学化学化工学院, 生命分析化学国家重点实验室, 南京, 210023

2. 斯坦福大学化学系, CA 94305

体液样品(血清、唾液、尿样)作为临床化验中最容易采集的样品,常用于疾病的快速筛查和诊断。开发针对体液样品中的疾病相关多肽/蛋白质的质谱分析方法,对于批量临床样本的快速、免标记、高通分析具有重要意义^[1, 2]。随着质谱分析技术的发展,电喷雾电离质谱(ESI-MS)和基质辅助激光解吸质谱(MALDI-MS)成为生命分析领域中多肽和蛋白质直接检测的重要工具^[3]。然而,这两种技术对样品的纯度以及进样条件要求严苛,对样品预处理工序依赖性强,这限制了其分析的通量和速度^[4]。而常压电离质谱技术无需或只需少量样品前处理工序,为批量临床生物样品的快速、高通量分析创造了条件。

鉴于此,我们构建了一种整合定制化生物亲和阵列(Customizable bio-affinity arrays)和常压离子化技术(Nano-DESI-MS)的通用质谱平台,对生物样品中多肽/蛋白质标志物实施高通量快速分析。通过定制具有不同亲和相互作用的阵列,该平台实现了复杂样品中磷酸肽、顺式邻二羟基化合物以及凝血酶的快速捕获以及高通量分析。基于该质谱平台,我们成功对胰腺癌病人血清中的内源性磷酸肽进行了相对定量分析。结果显示,与健康人血清样品相比,四种来自磷酸化纤维蛋白原(Fibrinogen)降解产物的内源性磷酸肽呈现出了不同程度的上调和下调,体现了该方法作为床旁检测工具在临床质谱应用领域的巨大潜力。



关键词: 常压质谱, 生物亲和阵列, 多肽/蛋白质, 生物样品。

参考文献

1. L. Wu and X. Qu, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 2963–2997.
2. X.-P. He, Y. Zang, T. D. James, J. Li and G.-R. Chen, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 4239–4248.
3. Y. Wang, W. Zhang and Z. Ouyang, *Chem. Sci.*, **2020**, 11, 10506–10516.
4. K. A. Brown, T. Tucholski, A. J. Alpert, C. Eken, L. Wesemann, A. Kyrvasilis, S. Jin and Y. Ge, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 15726–15735.

Metabolomic Profiling of Lung Cancer Patient Serum Using

MALDI-MS with Traditional 2,5-Dihydroxybenzoic Acid Matrix

Xiaopin Lai¹, Kunbin Guo², Wei Huang¹, Yang Su¹, Siyu Chen¹, Qiongdan Li¹, Xiaolong Wei², Xin Wang², Yuping Chen^{2,*}, Hongbiao Wang², Wen Lin^{2,*}, Wenxiu Ni³, Daizhi Jiang⁴, Kwan-Ming Ng^{1,*}

1. Department of Chemistry and Key Laboratory for Preparation and Application of Ordered Structural Materials of Guangdong Province, Shantou University, Guangdong, 515063, P. R. China

2. The Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Guangdong, 515041, P. R. China.

3. Department of Medical Chemistry, Shantou University Medical College, Guangdong, 515041, P. R. China

4. Department of Computer Science, College of Engineering, Shantou University, Guangdong, 515063, P. R. China.

ABSTRACT:

The traditional 2,5-dihydroxybenzoic acid (DHB) is one of the popular MALDI matrices for the analysis of small biomolecules. Although DHB has less matrix interference effect in the low mass region, its inhomogeneous co-crystallization can lead to large MS signal fluctuation and ultimately poor spot-to-spot reproducibility. To minimize the unfavorable fluctuation of MS ion signal, various data pre/post-processing procedures, such as preparation of quality control (QC) samples and data normalization techniques, should be employed.^[1] Here, we applied similar approach to MALDI-MS with DHB matrix to discover biomarkers of low mass range (<1500 Da) in serum from 53 lung cancer patients compared with 37 healthy controls. To validate the stability of this method, samples were combined together to prepare a QC sample which provide a measure of the repeatability within the batch, and Log₂ transformation and MS Total Useful Signal (MSTUS) normalization were employed to reduce unfavorable variations arising from sample preparation procedures, biological fluctuations and MALDI matrix sweet spot effect. The results showed that 10.3% of the featured peaks derived from the QC sample have the relative standard deviation (RSD) smaller than 10%. When Log₂ transformation and MSTUS normalization were applied sequentially, 92.7% of the featured peaks have the RSD below 10%. After the data processing, 11 feature peaks with statistical difference (*p* value < 0.05) between the lung cancer patients and healthy controls were identified by orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) and extreme gradient boosting (XGBoost). This study has proven that with post-acquisition normalization techniques to minimize the signal fluctuation of DHB matrix, MALDI-MS can combine with machine learning methods to discover lung cancer biomarkers.

KEY WORDS: MALDI, 2,5-dihydroxybenzoic acid, Lung cancer biomarkers, Machine learning

REFERENCES

1. Y. Wu and L. Li, *J. Chromatogr. A.*, **2016**, 1430, 80-95.
2. Y. Liu, A. Xue, L. Ding, Y. Hao, H. Liu, M. Cui, L. Liu, Z. Nie and L. Luo, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2020**, 412, 3091-3101.

Email: kwanming@stu.edu.cn;

Email: stchenyp@hotmail.com;

Email: x195@21cn.com

单一蛋白糖组变化与肺癌预后

周中煜¹, 赖治臻¹, 杜钰莹¹, 李智立^{1,*}

1. 中国医学科学院基础医学研究所/北京协和医学院基础学院, 北京市东城区东单三条 5 号

目的: 肺癌是世界范围内死亡率最高的恶性肿瘤之一, 严重危害患者生命健康, 尽早监测到肺癌患者的疾病进展至关重要。在肿瘤患者疾病进展过程中免疫球蛋白 G (IgG) 是免疫系统的关键糖蛋白, 其糖基化修饰变化与抗炎活性、免疫能力和生理病理状态密切相关¹⁻²。本研究旨在探究肺癌患者 IgG 糖肽变化与疾病进展的关系, 为肺癌预后评估提供一新型的策略。方法: 本研究从 125 例肺癌患者随访血清中分离出 IgG³, 进而采用具有环境友好材料富集分离出糖肽⁴, 采用高分辨基质辅助激光解吸电离-傅里叶变换离子回旋共振质谱技术对 IgG 的糖基化修饰进行定性和定量分析, 绘制糖肽-时间变化曲线, 建立个体化的 IgG 糖肽变化与肺癌进展的模型。结果: 研发的技术平台可一次性检测多种 IgG 糖肽, 实现一种技术平台可个体化监测肺癌复发。研究结果揭示在 125 例肺癌患者中有 117 例患者可在临床影像学发现复发前检测到肺癌患者疾病进展, 成功率高达 93.6%。结论: IgG 糖基化修饰是肺癌患者疾病进展早期监测的潜在个体化标志物, 为可为患者分层、精准医疗、治疗方案选择、预后评估提供新的判别依据。

关键词: 蛋白糖基化修饰, 肺癌, 质谱法。

参考文献

1. D. Zhang, X. O. Li, X. F. Liu, Y. M. Wang, M. Zhang, Q. Wang, T. J. Chen and Z. L. Li, *Proteom. Clin. Appl.*, **2020**, 14 (1).
2. D. Zhang, B. C. Chen, Y. M. Wang, P. Xia, C. Y. He, Y. J. Liu, R. Q. Zhang, M. Zhang and Z. L. Li, *Sci. Rep.*, **2016**, 6.
3. Y. Wang, G. Song, L. Qiu, X. Qin, H. Liu, F. Li, X. Wang, S. Guo, Y. Zhang and Z. Li, *J. Proteome. Res.*, **2014**, 13 (2), 710-719.
4. M. Zhang, Q. Wang, Y. P. Xu, L. Guo, Z. Z. Lai and Z. L. Li, *Anal. Chim. Acta*, **2020**, 1095, 204-211.

新型混合基质提高 MALDI-TOF MS 对细菌的准确鉴定

赵楠¹, 国新华^{1,*}

1. 吉林大学化学学院, 长春, 130012

细菌感染是全球公共卫生最常见的威胁之一。细菌作为病原体可以通过呼吸道、消化道或直接接触进入人体, 可能引起破伤风、伤寒、肺炎、肺结核等疾病。全球每年有无数人死于细菌感染, 因此快速和准确鉴定细菌以确保正确有效的给药对于患者的临床治疗非常重要。目前, 虽然许多厂家的基质辅助激光解吸离子化质谱 (MALDI-TOF MS) 获得临床使用证书用于微生物自动检测, 但这些仪器使用常规基质和单一操作程序对细菌检测有一定的局限性, 例如: 无法检测混合细菌, 无法区分相似细菌等。

我们课题组前期合成了一种 α -氰基-4-羟基肉桂酸 (CHCA) 的羧基酯化衍生物(E)-丙基 α -氰基-4-羟基肉桂酸酯 (CHCA-C3)^{[1][2]}, 将其作为 MALDI-TOF MS 基质用于细菌的检测, 可以得到比传统基质 CHCA 拥有更多质量峰的细菌指纹图谱。将待测细菌培养后直接涂在 MALDI 靶板上, 在风干后的细菌上覆盖一层基质液, 室温干燥后放入 MALDI 中进行检测, 该方法操作简单, 快速。由于 CHCA-C3 对疏水性蛋白质的亲和力更强, 而 CHCA 则是对亲水性蛋白更有利, 通过研究单独使用 CHCA 和 CHCA-C3 作为基质得到的细菌指纹图谱发现两种基质检测的质量峰有很大不同, 所以将 CHCA 和 CHCA-C3 按比例混合, 发现混合基质得到的指纹图谱拥有更多的质谱峰, 不仅包含 CHCA 和 CHCA-C3 单独检测到的质谱峰, 还检测到更多的峰值。最终我们得出结论, 使用混合基质对大肠杆菌进行 MALDI-TOF MS 检测可以得到更多的质谱峰, 实现了质谱图的优化。充分体现混合基质在 MALDI-MS 细菌鉴定方面拥有巨大的潜力, 有望达到区分相似细菌的目的。

关键词: MALDI-TOF-MS, 细菌, 新基质

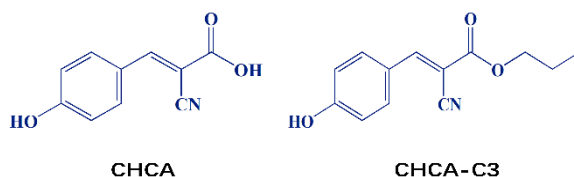


图 1. CHCA 和 CHCA-C3 结构

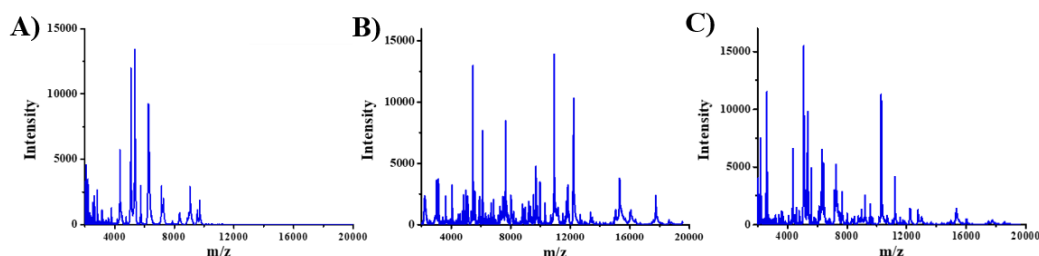


图 2. 使用 A) CHCA, B) CHCA-C3, C) 混合基质检测的大肠杆菌 MALDI 指纹谱图

参考文献

1. Wang, S.; Xiao, Z.; Xiao, C.; Wang, H.; Wang, B.; Li, Y.; Chen, X.; Guo, X. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2016**, 27(4),709-718.
2. Wang, S.; Xiao, C.; Jiang, L.; Ling, L.; Chen, X.; Guo, X. *Anal. Chim. Acta.*, **2018**, 999,114.

基于直接进样高分辨质谱的高通量代谢组学新方法及其在 2 型糖尿病中的应用

孙晓珊^{1,2}, 夏悦怡^{1,2}, 赵欣捷¹, 路鑫¹, 许国旺^{1,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023;
2. 中国科学院大学, 北京 100049

目前,大规模代谢组学分析技术已成为分子流行病学、精准医学以及代谢组全基因组关联研究等领域的重要支撑技术,对理解复杂疾病(病理)生理机制以及疾病的诊断、预防治疗等有重要作用。传统色谱-质谱联用技术的分析通量受色谱分离时间制约,且长时间运行会引起色谱保留时间漂移、重复性差等问题,限制了其在大规模代谢组学研究中的应用。直接进样高分辨质谱方法(Direct injection HRMS, DI-HRMS)没有色谱预分离,分析时间、有机试剂消耗大大降低,适合高通量代谢组学分析。另一方面,nESI-HRMS采用纳升级流速,基质效应较低,且灵敏度较高。

我们发展了基于 DI-HRMS 的血清代谢组高通量检测新方法,主要包括两部分:1)高覆盖、高质量准确度的血清代谢物数据库构建:以血清为分析对象,采用超高磁场 15 T FTICR MS 结合分段采集方式,通过优化 FTICR MS 分辨率、飞行时间、累加时间等对混合血清样本进行检测,获取尽可能全面的血清代谢物分子式信息,并建数据库;2)基于 DI-nESI Orbitrap MS 的高通量代谢组分析方法构建:建立了基于 DI-nESI Orbitrap MS 谱图拼接质谱数据采集方法,用于血清代谢组的高通量分析,并根据上述自建分子式数据库基于 MS1 检索分子式。以 2 型糖尿病患者的血清代谢组为例,在最优条件下,在血清混合样本中可检测到约 3000 多个唯一分子式。所建立的 DI-nESI Orbitrap MS 质谱拼接方法对约 70 例 2 型糖尿病患者及其健康对照的血清样本进行高通量检测,共获得磷脂类、氨基酸等在内的约 40 个差异代谢物。进一步通过串联质谱对差异代谢物分子式匹配的准确度进行验证,并确定其结构。

与传统基于 DI-HRMS 的高通量检测方法相比,所建立的方法通过两步采集的策略,以高可靠、高覆盖代谢组分子库为桥梁,兼顾了通量、覆盖度及可靠性的问题。方法的可靠性更高、代谢组覆盖范围更广,适合大规模代谢组数据分析。

关键词: 高分辨质谱,高通量,代谢组学,2 型糖尿病

参考文献

1. X. Y. Liu, L. N. Zhou, X. Z. Shi⁴⁵ and G. W. Xu, *Trends Analy. Chem.*, **2019**, 121, 115665.
2. A. D Southam, R. J M Weber, J. Engel, M. R Jones and M. R Viant, *Nat. Protoc.*, **2016**, 12, 255-273.

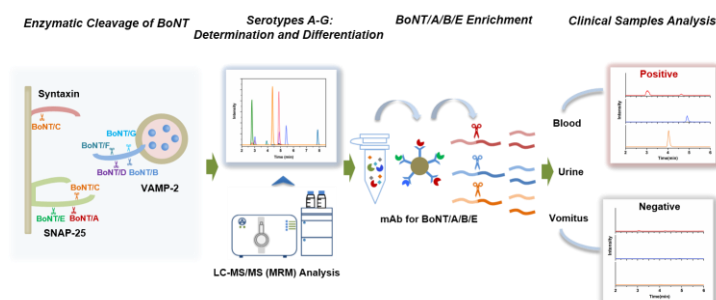
Multiplex Detection of Botulinum Neurotoxin A-G by Immunocapture and Endopeptidase-Mass Spectrometry: A Real Clinical Application in Acute Poisoning Event

Jiang Wang, Hua Xu*, Jia Chen, Lei Guo, Jianwei Xie*

State Key Laboratory of Toxicology and Medical Countermeasures and Laboratory of Toxicant Analysis, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, 100850, Beijing

ABSTRACT: Botulinum neurotoxin (BoNT) is the most potent biotoxin known to humankind. There are eight serotypes of BoNT (A-G and FA), of which serotypes A, B and E are responsible for most cases of human botulism. Serotype determination and differentiation of BoNT A-G is crucial for botulism diagnose both in humans and animals, so that antitoxin treatment can be timely and properly administered. Here an isotope dilution Endopep-MS method for simultaneously detection of BoNT A-G was developed, and the methodological verification results satisfy the requirements. Furthermore, serotypes A, B and E detection in clinical samples using a specific antibody to simultaneously capture the three types was constructed. Sensitivities of BoNT/A, B and E detection in serum were 0.6 U/mL, 1.5 U/mL and 1.8 U/mL, respectively. The established Endopep-MS method was applied in diagnosing the mixed BoNT/A, B and E foodborne botulism of four people from one family. The serotypes and concentrations of BoNT in specimens were accurately identified and monitored in a clinically and therapeutically relevant timeframe. BoNT/A, B and E were detected in serum, vomitus, urine, or gastric mucosa samples of these four cases, of which serotype E was the dominant one. The serotypes and concentrations of BoNT in specimens revealed a good correlation with symptoms and progresses of disease of the patients, demonstrating that the multiplex Endopep-MS method is suitable and helpful for early diagnosis and treatment of botulism, especially mixed botulism, with high specificity and efficiency.

KEY WORDS: botulinum neurotoxin; serotype; differentiation; endopeptidase-mass spectrometry assay (Endopep-MS); clinical samples



REFERENCES

- O. Rosen, L. Feldberg, T.S. Yamin, et al., *Sci Rep.*, **2017**, 7, 14859.
- D. Wang, J. Baudys, Y. Ye, et al., *Anal Biochem.*, **2013**, 432, 115-123.
- D. Wang, J. Krilich, J. Baudys, J.R. Barr, S.R. Kalb, *Biorg Med Chem.*, **2015**, 31, 3667-3673.

Email: huarxu@163.com;

Email: xiejw@bmi.ac.cn

基于单细胞簇质谱技术的胚胎碎片发生的蛋白组学研究

谭敏捷¹, 王冠博^{1,2*}, 黄岩谊^{1,2*}

1. 深圳湾实验室细胞分析研究所, 广东深圳, 518107
2. 北京大学生物医学前沿创新中心, 北京, 100871

胚胎在发育过程中受到自身或环境影响会排出胚胎碎片。通常情况下, 碎片越多的胚胎, 其着床能力就越差, 这直接影响到胚胎移植的成功率。因此该表征已成为临床上判断胚胎发育潜力的一个主要标志。通过对单个胚胎进行蛋白组学分析可以获得准确的个体信息, 对于研究胚胎发育的信号传导及早期诊断具有重要意义。本研究开发了一项适合单细胞簇(胚胎)的高灵敏度蛋白组学质谱技术, 并以小鼠体外培养胚胎为研究材料去探索影响胚胎碎片化的蛋白组学及磷酸化修饰位点信息, 从而筛选出影响该生理机制的重要调节蛋白和信号通路。研究初期结果表明, 通过技术优化, 可以从单个胚胎细胞中检测到数量可观的胚胎表达蛋白。通过蛋白组学分析, 发现了不同等级碎片胚胎中特异性差异表达蛋白。该研究为填补理论空缺, 提高临床胚胎移植的成功率打下坚实的基础。

关键词: 单细胞簇质谱; 胚胎碎片; 蛋白组学.

基于新冠母乳的蛋白组学研究

谭敏捷¹, 郭娟娟², 朱婧^{3*}, 张元珍², 杨月欣⁴, 王建斌⁵, 黄岩谊⁶, 王冠博^{6*}

1. Institute for Cell Analysis, Shenzhen Bay Laboratory, Shenzhen 518132, China

2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hubei Clinical Research Center for Prenatal Diagnosis and Birth Health, Wuhan 430071, China

3. Institute of Biotechnology and Health, Beijing Academy of Science and Technology, Beijing 100089, China

4. National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

5. School of Life Sciences, Tsinghua-Peking Center for Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China

6. Biomedical Pioneering Innovation Center, Peking University, Beijing 100871, China

在新冠感染者中, 产妇群体不可忽视。尽管世界卫生组织提出了支持新冠产妇母乳喂养的指导建议, 该建议依然缺乏分子层面的理论支持。针对这一问题, 深圳湾实验室细胞分析研究所质谱团队与武汉大学中南医院及北京市科学技术研究院开展合作研究, 针对新冠感染产妇及健康产妇的初乳及成熟乳样本进行了蛋白质组、糖基化组、抗体以及外泌体的相关研究。初期研究成果表明, 较之健康产妇母乳, 新冠产妇初乳中抗体显著增加。此外, 新冠产妇母乳中以抗体为代表的糖蛋白的糖基化多样性显著提高。这些结果在分子层面揭示了新冠产妇母乳可为新生儿提供营养及免疫支持。基于该前期研究基础, 申请人进一步对母乳抗体表达以及外泌体进行了系统分析, 进而从多个层面揭示感染对于母乳影响的分子机制。该研究不仅能为新冠的治疗提供可靠的方案及依据, 同时为病毒感染后的母婴健康问题提供相关理论支持。

关键词: 新冠母乳; 蛋白组学; 糖基化组学; 外泌体。

外周血单个核细胞蛋白质组分析方法与结核诊断标志物发现研究

杨丽¹, 王明超^{1,2}, 应万涛^{1,2,*}

1. 国家蛋白质科学中心;
2. 军事科学院军事医学研究院

通过开发制备微量外周血 PBMC 的 PBMC-mCap 装置, 能提取 50 微升到 1 毫升的外周血的 PBMC 提取方法并开发蛋白组学样品前制备方法, 从而用于临床发现疾病诊断的生物标志物。较大程度上减少了所需临床新鲜外周血样本体积和病患负担。目前结核诊断困难, 运用蛋白组学能增加诊断准确率, 提高效率。2) 提供一种以封闭底部尖头的装置 (PBMC-mCap) 作为提取 PBMC 的分离容器, 根据血中不同细胞密度不同的特点, 先加入密度稍大于 PBMC 但小于 WBC 的密度梯度离心液, 离心时实现血液中血细胞的分层, 使得 PBMC 能吸附在 PBMC-mCap 上, 从而满足微量样品制备 PBMC 的需求。再对微量细胞进行超声碎裂提取蛋白, 优化 Mann 团队的方法进行 TFE 溶液酶切。3) 已申请提取微量新鲜外周血有核细胞蛋白的方法发明专利。完成结核病人与健康人 PBMC 蛋白组学并发现生物标志物但尚未验证。4) 微量外周血 PBMC 制备方法可用于临床诊断生物标志物的研究发现。

关键词: PBMC 生物标志物 PBMC-mCap 蛋白组学

参考文献

1. Coscia F., Doll S., Bech J. M., *J. The Journal of Pathology*, **2020**, 251, 1.

MALDI-TOF MS 加速临床细菌感染诊断

易佳¹, 刘珂源¹, 沈悦卿¹, 乔亮^{1,*}

1. 复旦大学化学系, 上海市口腔病防治院, 上海 200000

细菌感染是当今世界高发病率和死亡率的疾病之一, 给全球公共卫生带来了巨大威胁¹。据悉, 全球每年死于耐药性细菌感染的有 70 万人, 如果没有实施有效的措施减少耐药性的传播和发明新的抗生素, 在 2050 年, 这个数字将达到 1000 万²。因此迫切需要对现有细菌感染诊断方法进行改进, 通过加速细菌鉴定和药物敏感性测试 (AST) 过程, 进一步缩短细菌感染诊断所需的时间、提高诊断的准确性, 以促进患者个性化治疗的实施和限制抗生素耐药性的传播。基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF MS) 技术是一项革新的微生物鉴定技术, 其分析通量高、速度快, 单次测试成本低, 在临床微生物实验室中有取代传统生化鉴定的趋势³。而临床微生物实验室中 MALDI-TOF MS 的引入将细菌感染诊断中的两个重要部分 (细菌鉴定和 AST) 剥离, 细菌鉴定需在 MALDI-TOF MS 进行, AST 需在全自动微生物生化鉴定系统 (例如: 梅里埃 VITEK 2 Compact) 中进行。且经过平板纯化得到的用于 MALDI-TOF MS 鉴定的单菌落还需经过继代培养才能进行 AST, 使得 AST 往往滞后于细菌鉴定 6~24 小时。针对进一步加速细菌鉴定及 AST 这一问题, 需要提供新的思路: 绕开 MALDI-TOF MS 鉴定前细菌需要经过较长时间培养的问题; 将细菌鉴定和药敏测试两个过程统一在 MALDI-TOF MS 实现, 即发展基于 MALDI-TOF MS 的 AST 新方法。本研究 (1) 将免疫球蛋白 G 修饰的 Fe₃O₄ 磁珠与 MALDI-TOF MS 联用鉴定人血中的病原菌, 采用临床上 6 种常见病原菌阐明了该方法的有效性。结果表明该材料能够高效捕获样品中浓度低至 10 CFU/mL 的细菌; 与 MALDI-TOF MS 联用, 对水样中细菌的检出限低至 10³ CFU/mL, 人全血中细菌的检出限为 10⁵ CFU/100 μ L。(2) 发展了一种集成万古霉素修饰磁珠的人字形微流控芯片, 联合 MALDI-TOF MS 鉴定尿液中病原菌的方法。该微芯片通过产生微涡流显著增强了细菌与万古霉素修饰磁珠之间的相互作用, 与管内提取相比, 可实现更为高效的富集。采用尿路感染中的 4 种常见病原菌对该方法进行验证, 捕获率高达 90%。该方法从富集到鉴定耗时 1.5 小时, 显示出缩短临床细菌感染诊断周转时间的潜力。(3) 创新地结合氘水孵育和 MALDI-TOF MS 分析 (D₂O-MALDI) 进行快速细菌 AST。在含氘水的液体培养基中孵育细菌, 细菌会通过自身代谢将氘掺入到新合成的蛋白中, 使用 MALDI-TOF MS 对孵育后的细菌指纹图谱进行表征。该方法可以检测在抗生素/无抗生素存在下的细菌的代谢活性, 并在 2 h 内测得抗生素的最小抑菌浓度。经验证, 该方法对于多种细菌的药物敏感性均能进行有效测定, 所得结果与临床金标准——微量肉汤稀释法的结果一致, 是一种较为通用、快速的 AST 方法。其拓宽了 MALDI-TOF MS 在临床微生物实验室中的应用, 实现了不需要平台转换就能快速完成细菌鉴定和 AST 过程, 进一步降低了临床细菌感染诊断所需的仪器成本、检测成本。

关键词: 基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱, 细菌感染, 细菌鉴定, 药敏测试

参考文献

1. B. C. Cowie and G. J. Dore, *New Engl. J. Med.*, **2012**, 367, 89-89.
2. C. Nathan C and O. Cars, *New Engl. J. Med.*, **2014**, 371, 1761-1763.
3. N. Singhal, M. Kumar, P. K. Kanaujia, et al., *Front. Microbiol.*, **2015**, 6, 791.

Email: liang_qiao@fudan.edu.cn

基于苹果酸增敏 HILIC-MS/MS 技术的 RNA 甲基化修饰研究及应用

方志豪¹, 胡一秋¹, 郭成^{1*}

1. 浙江大学肿瘤研究所, 恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室, 浙江杭州, 310009

RNA 甲基化在多种生命活动中有着重要的调控作用, 并逐渐成为近十年来表观转录组学的研究热点。2'-O-甲基腺苷 (Am)、2'-O-甲基鸟苷 (Gm)、2'-O-甲基胞苷 (Cm)、2'-O-甲基尿苷 (Um)、*N*⁶-甲基腺苷 (m⁶A)、*N*¹-甲基鸟苷 (m¹G)、5-甲基胞苷 (m⁵C) 和 5-甲基尿苷 (m⁵U) 是代表性的 2'-O-甲基化和碱基甲基化修饰的 RNA 表观遗传标记分子。大量研究表明, 这些甲基化修饰核苷的异常水平与包括癌症在内的各种疾病的起病和发展有关^{1,2}。我们原先的研究结果表明苹果酸对于胞嘧啶核苷修饰的质谱检测具有明显的增敏效果³。本研究中, 我们将其应用到多种类型 RNA 甲基化修饰的质谱分析上, 并且也获得了较好的增敏效果。此外, 我们通过对比两种不同类型的亲水相互作用色谱柱对八种核苷修饰的分离效果, 开发出一种新的亲水相互作用液相色谱串联质谱 (HILIC-MS/MS) 方法来同时、准确、高灵敏地测定人样本中八种单甲基化核糖核苷修饰的含量。通过应用这种新的测定方法, 我们首次证明了人血清中 Gm、Cm、Um 和 m⁵U 的存在以及尿液中 Um 的存在。我们发现乳腺癌患者血清中的 m⁶A、Gm、m¹G、Cm、Um 和 m⁵U 水平以及尿液中的 Am、m⁶A、Gm、m¹G、Cm 和 m⁵U 水平与正常健康人均存在显著性差异。这些结果表明, 甲基化核糖核苷修饰可能具有成为乳腺癌早期诊断生物标志物的巨大潜力。此外, 该研究也将有利于研究 RNA 甲基化在乳腺癌发生和发展中的调控机制。

关键词: HILIC-MS/MS; RNA 甲基化; 苹果酸; 乳腺癌; 生物标志物

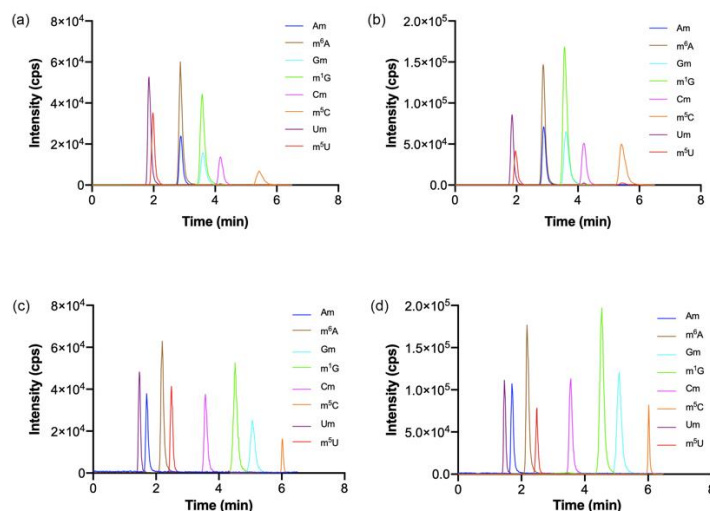


图 1. 不同条件下的 MRM 质谱图 (a) HILIC 色谱柱且未添加苹果酸, (b) HILIC 色谱柱且添加苹果酸, (c) Amide 色谱柱且未添加苹果酸, (d) Amide 色谱柱且添加苹果酸。

参考文献

1. Roundtree IA, Evans ME, Pan T, He C. *Cell*. **2017**, 169, 1187-1200.
2. Huang H, Weng H, Chen J. *Cancer Cell*. **2020**, 37, 270-288.
3. Guo C, Xie C, Chen Q, Cao X, Guo M, Zheng S, Wang Y. *Anal Chim Acta*. **2018**, 1034, 110-118.

Email: cheng_guo@zju.edu.cn; Tel.: 15088689007.

岛津临床液质助力精准医疗

彭蜀莹^{1,*}

1. 岛津企业管理（中国）有限公司 上海市徐汇区宜州路 180 号 B2 栋

随着“精准医疗”的提出，质谱作为 IVD 领域的七大技术创新之一，越来越被广泛地用于临床诊断领域。和传统免疫法相比，三重四极杆液质仪具有高灵敏度、高特异性等优势。2010 年，岛津发布首款三重四极杆液质仪后，相继又推出了多款型号。其中两款在 2018 年通过 NMPA 认证，取得了中华人民共和国医疗器械注册证，可以用于体外诊断，如新生儿筛查，维生素检测，毒物筛查，治疗药物监测（TDM），其他生物标志物分析等。治疗药物监测是在临床治疗过程中运用高灵敏性的现代分析技术对生物样本中的药物及相关活性代谢物的浓度进行定量分析，以帮助医护人员拟定个性化给药方案，在达到满意疗效的同时也避免毒副作用的发生。是否能“因人给药”，是精准医疗最为直接的体现，也是精准医疗的基础。岛津公司的三重四极杆液质仪在小分子药物和大分子抗体类药物的治疗药物监测应用领域都有特色的方案。

关键词：岛津 临床液质 治疗药物监测

利用类风湿关节炎自身抗原谱建立新型诊断模型

韩芑¹, 栗占国^{1*}

1. 北京大学人民医院风湿免疫科

本研究旨在绘制类风湿关节炎 (RA, rheumatoid arthritis) 血清抗原图谱, 并利用无标签质谱联合机器学习算法的方式, 寻找生物标志物的组合作为诊断模型。

纯化 RA 抗瓜氨酸化蛋白抗体 (ACPA, anti-citrullinated protein antibody) 阳性患者、RA ACPA 阴性患者、骨关节炎 (OA, osteoarthritis) 患者和健康人各 10 人的血清免疫球蛋白 G (IgG, immunoglobulin G)。将 4 组纯化出的等量 IgG 分别偶联到 Sepharose 4B 树脂上。将 RA 患者 60 人, 其中 ACPA 阳性患者 45 人, ACPA 阴性患者 15 人, 性别、年龄相匹配的 OA 和健康人各 30 人的血清通过各组的 IgG 柱, 得到各组的血清抗原溶液。将以上共 120 份抗原溶液进行无标签蛋白质谱检测。通过分析质谱结果及结合机器学习算法, 建立了 3 个可以将 RA、ACPA 阳性 RA 和 ACPA 阴性 RA 区分出的诊断模型, 并在队列内进行了验证。

结果显示 1. 除去 IgG 信号, 在 RA ACPA 阳性组、RA ACPA 阴性组、OA 组和健康人组分别鉴定出 461 个、409 个、427 个和 422 个蛋白。其中, 28 个蛋白仅在 RA ACPA 阳性组, 8 个蛋白仅在 RA ACPA 阴性组出现。2. 与 OA 和健康人组比较, 我们分别在 RA 组、RA ACPA 阳性组和 RA ACPA 阴性组鉴定出了 62 个、71 个和 49 个差异蛋白, 并对这些差异蛋白进行了通路富集和蛋白相互作用分析。3. 基于差异蛋白, 我们利用随机森林这种机器学习算法, 在 60% 的病例中进行训练, 在 40% 的病例中进行验证, 重复 500 次。在 RA 组、RA ACPA 阳性组合 RA ACPA 阴性组中各挑选出前 15 名的蛋白建立了诊断模型, 在验证队列中得到的曲线下面积 (AUC, area under the curve) 分别为 0.9949 (95% 置信区间 0.9792-1)、0.991 (95% 置信区间 0.9563-1) 和 1.0 (95% 置信区间 1-1)。结论: 1. 本研究绘制了 RA 血清抗原组图谱。2. 在 RA、RA ACPA 阳性和 RA ACPA 阴性组中均构建了诊断模型, 各由 15 个差异蛋白组成, 具有很好的诊断价值。

关键词: 类风湿关节炎; 无标签蛋白质谱; 抗原组; 随机森林; 诊断模型

参考文献

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* (London, England). **2016**,388. 2023-2038.
2. van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-ccp antibodies: the past, the present and the future. *Nature reviews. Rheumatology*. **2011**, 7, 391-398.
3. Swan AL, Mobasher A, Allaway D, Liddell S, Bacardit J. Application of machine learning to proteomics data: classification and biomarker identification in postgenomics biology. *Omics : a journal of integrative biology*. **2013**, 17, 595-610.
4. Xiao Q, Zhang F, Xu L, Yue L, Kon OL, Zhu Y, et al. High-throughput proteomics and ai for cancer biomarker discovery. *Adv Drug Deliver Rev*. **2021**, 113844.

超高效液相色谱-质谱法测定青光眼患者房水中色氨酸及其 9 种代谢物

李霖¹, 李科成¹, 黄红浪¹, 刘文娜¹, 张婷¹, 程余恒¹, 汪海波¹, 传良敏¹, 蒋黎^{1,*}

1. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 临床医学检验中心, 成都 610072

色氨酸 (Trp) 是人体必需的一种氨基酸, 其代谢产物对人体健康具有重要意义。既往研究表明色氨酸的失调与癌症、神经退行性疾病 (如青光眼) 和自身免疫疾病相关[1]。本研究的目的是测量原发性开角型青光眼 (POAG) 和原发性闭角型青光眼 (PACG) 房水中色氨酸及其代谢物的水平, 以帮助阐明这些代谢物在疾病病理中的作用。

采用超高效液相色谱-串联质谱 (UPLC-MS/MS) 测定 50 例 POAG、50 例 PACG 和 50 例白内障患者房水中色氨酸及其 9 种主要代谢物, 即犬尿氨酸 (Kyn)、犬尿喹啉酸 (KYNA)、3-羟基犬尿氨酸 (3-HK)、黄尿酸 (XANA)、3-羟基苯甲酸 (3-OHAA)、甲基吡啶酸 (PICA)、喹啉酸 (QUIA)、5-羟色胺 (5-HT) 和褪黑素 (Mel) 的浓度。采用 Waters ACQUITY UPLC HSS T3 (100×2.1mm, 1.8 μm) 色谱柱, 梯度洗脱。以 Trp-d5、Kyn-C13、KYNA-d5、3-OH Kyn-C13N15、XANA-d4、3-OHAA-d3、PICA-d3、QUIA-d3、5-HT-d4、Mel-d4 为内标进行定量。

Trp、Kyn (5.40-1080.00 ng/mL)、KYNA (0.38-76.88 ng/mL)、3-OH Kyn 和 XANA (5.24-1048.00 ng/mL)、3-OH AA (5.63-1125.00 ng/mL)、PICA (9.42-1884.00 ng/mL)、QUIA (5.22-1044.00 ng/mL)、5-HT (5.30-10600.00 ng/mL)、Mel (0.22-44.04 ng/mL) 在浓度范围内呈良好的线性关系。Trp、Kyn、KYNA、3-OH Kyn、XANA、3-OH AA、PICA、QUIA、5-HT 和 Mel 在 3 个浓度水平下的平均回收率均在 91.3~107.4% 之间。日内精度参数小于 6.4%。采用该方法研究了 POAG、PACG 和白内障患者 (n=50) 房水 Trp、Kyn、KYNA、3-OH Kyn、XANA、3-OH AA、PICA、QUIA、5-HT 和 Mel 的水平。结果显示, 青光眼患者组 (尤其是 PACG 组) 中 Kyn、KYNA、3-OH-Kyn 水平显著高于白内障患者组 ($P<0.05$), 而其他指标在 POAG、PACG 和白内障患者组间差异无统计学意义。

本研究成功建立了一个检测 POAG、PACG 和白内障患者房水中色氨酸及其 9 种主要代谢物的 UPLC-MS/MS 方法。

关键词: 超高效液相色谱-串联质谱; 色氨酸代谢物; 犬尿氨酸通路

参考文献

1. S. K. Pulkool, S. Bhagavatham, V. Kannan, P. Sukumar, R. Dandamudi, S. Ghaisas, H. Kunchala, D. Saiesh, A. Naik, A. Pargaonkar, A. Sharma and V. Sivaramakrishnan, *Sci. Rep.*, **2021**, 11, 9766.

使用两性离子固定相色谱柱 Z-HILIC™ 和超高效液相色谱-串联四极杆质谱法测定生物检材中的百草枯和敌草快

房爽¹, 仇文丽^{1,*}, 袁汉成¹, 赵蒙²

1. 沃特世科技(北京)有限公司, 北京 100176
2. 最高人民检察院检察技术信息研究中心, 北京 100144

本研究使用两性离子固定相色谱柱 Z-HILIC™ 建立了超高效液相色谱-串联四极杆质谱法检测中毒事件中常见生物检材(血液)中百草枯和敌草快的分析方法。样品使用 Waters Oasis WCX 固相萃取柱进行前处理。采用 Waters Atlantis Premier BEH Z-HILIC(1.7 μm, 2.1×100 mm)色谱柱分离, 以 100 mmol/L 甲酸铵溶液(pH = 3) (A)- 乙腈(B)为流动相梯度洗脱, 多反应监测模式检测。百草枯和敌草快分别以 m/z 93 ($[M]^{2+}$) → 85 和 m/z 183 ($[M^{2+} - H]^+$) → 157 为定量离子对。在 0.5~200 ng/mL 质量浓度范围内百草枯和敌草快的线性关系良好, 相关系数分别为 0.9986 和 0.9965。百草枯和敌草快的检出限(S/N ≥ 3)分别为 0.1 ng/mL 和 0.1 ng/mL, 定量限(S/N ≥ 10)分别为 0.5 ng/mL 和 0.5 ng/mL, 精密度(RSD, n=6)分别为 1.95%和 2.87%。本方法灵敏度高, 重现性好, 基质干扰小, 能很好地应用于生物检材中百草枯和敌草快的痕量检测。

关键词: 两性离子固定相, Z-HILIC, 百草枯, 敌草快, 质谱

参考文献

1. T. H. Walter, B. A. Alden, K. Berthelette, J. A. Field, N. L. Lawrence, J. McLaughlin, A. V. Patel, *J. Sep. Sci.*, **2022**, 1-11.

无标样式单磁性微球分析平台的构建及其在前列腺疾病分型中的应用

黄自立¹, 吕弋^{1*}

1. 四川大学

从前列腺癌的精确诊断和分型被攻克起,这一全球男性第二常见的恶性肿瘤其不同阶段的不同分子表达被逐一揭示。在前列腺疾病的早期筛查中,总前列腺特异性抗原(tPSA)的普查通常被视为优先选择,其表达与前列腺疾病的严重程度呈正相关。然而,由于PSA分子亚型的高度异质性,临床上不仅前列腺恶性肿瘤,在良性前列腺疾病中也发现血清tPSA水平的异常升高。tPSA表达水平存在诊断假阳性率高的不足,且单一tPSA标志物对前列腺疾病的判别特异性不强的问题使得用tPSA普测用于前列腺疾病诊断存在争议。因此,明确揭示不同前列腺阶段PSA亚型的不同表达无疑具有重要意义。临床上,血清中游离PSA(free PSA, fPSA)与tPSA的比值(%fPSA)与被报道与前列腺疾病的严重程度呈负相关。然而,目前基于标志物的准确检测方法和双组分检测结果比例计算的可靠性受到两个主要因素的挑战:一是目前的商用试剂盒普遍采用分别对fPSA和tPSA进行独立的检测,并将检测结果用于%fPSA的计算。这类策略会因为不同试剂盒和不同的测试过程而提供fPSA和tPSA之间相对结果的不一致,导致%fPSA计算结果出现过低或超过100%,对前列腺的疾病状况的提供错误的判定结果;二是目前仍缺乏普适性的标准化方案,这导致实验人员或实验室的对于用%fPSA判断前列腺疾病严重程度的临床阈值设定存在偏差,使得不同地区对于%fPSA阈值的设定没有统一的标准。因此,开发能够同时评估fPSA、tPSA和%fPSA的标准化和通用化方法在技术上从未过时。

绝对定量分析能对生物标志物的检测提供准确的结果。绝对定量分析依赖检测总探针浓度的绝对强度,然而,总探针浓度的获取在检测过程中不可避免的受到物理因素的影响,如不良的冲洗或不均匀的结合,进而导致绝对强度的检测出现信号波动,读数不准。此外,由于总探针的浓度在计量学上难以实现精确确定,因此目前大多数绝对定量方法仍需使用标准溶液进行标准曲线的绘制以进行准确定量。作为上述不足的有效解决方案的一种,无标样式策略(其中生物标志物亚型的固有比例可以通过探针信号的比率直接揭示)引起了人们的极大关注。在分析方法学上构建一种有统一标准的稳定数据采集和处理平台是一个日益增长的需求。

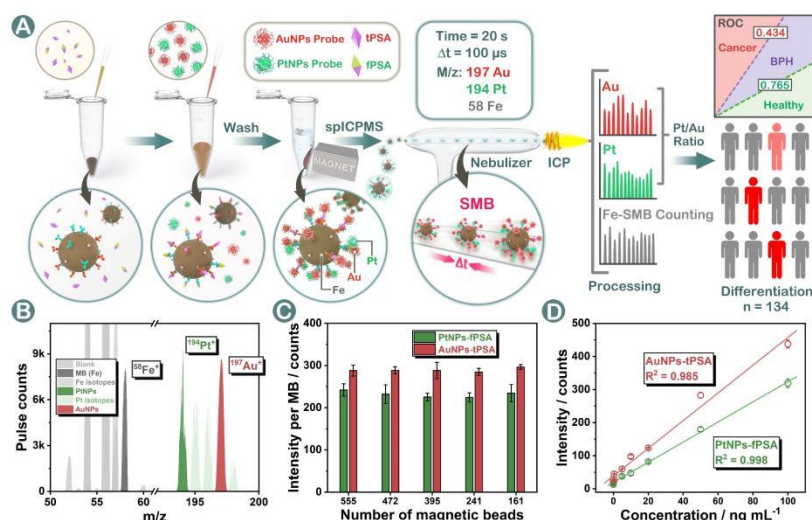


图 1. A 单磁性微球分析平台示意图; B 相应纳米颗粒质荷比图; C 单个磁性微球上纳米颗粒探针强度的变化图; D 单磁性微球分析平台对 tPSA 和 fPSA 同时检测示意图

本课题构建了一种基于单颗粒电感耦合等离子体质谱(sp-ICP-MS)的无标样式单磁性微球分析平台,用于前列腺疾病的有效分型。在图 1A 所示,本课题中 31 nm 的金纳米颗粒

(AuNPs) 和 36 nm 的铂纳米颗粒 (PtNPs) 分别被用作 tPSA 和 fPSA 的捕获探针。在课题的设计中, 通过控制每次测量中相同数量的磁性微球, 以单个磁性微球为中心, 通过 sp-ICP-MS 分析单个磁性微球上通过免疫识别富集的 AuNPs 和 PtNPs 探针的平均强度, 实现了 $^{194}\text{Pt}^+$ 和 $^{197}\text{Au}^+$ 信号的稳定获取 (图 1B 所示)。单个磁性微球上的探针信号仅受其捕获的探针数量的影响 (图 1C 所示), 有效降低了因为不可抗物理因素引起的总探针绝对信号的波动, 保证了生物测定的一致性和稳定性。在最佳条件下, 单磁性微球分析平台在 fPSA 和 tPSA 的同时检测中实现了五个数量级的线性范围以及低的检测限 (图 1D 所示)。在前列腺疾病分型中, fPSA 和 tPSA 之间固有的生物学比例 (%fPSA) 可以通过单磁性微球上 Pt/Au 强度的比值直接评估, 而无需引入标液绘制标准曲线计算浓度。本课题通过 Pt/Au 比值分别产生的对前列腺疾病程度 (正常人, 良性前列腺增生病人, 前列腺癌病人) 的判断优于单一 fPSA 或 tPSA 对疾病的判断 (图 2 所示), 有望进一步建立无需标样的前列腺诊断通用方法。

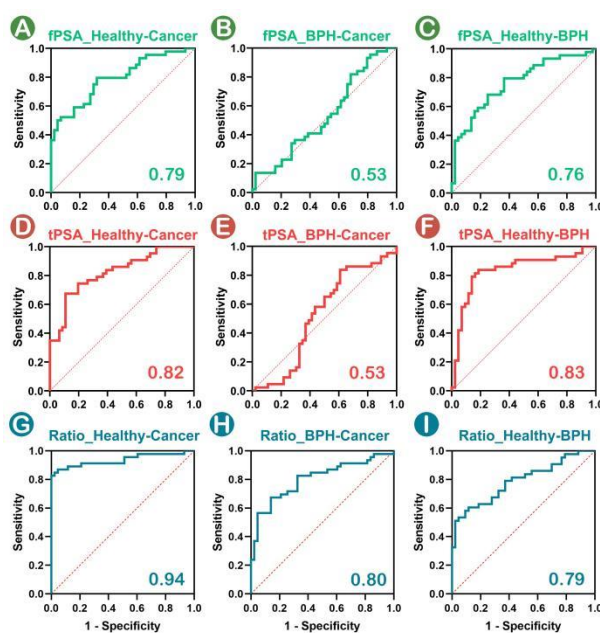


图 2. A 单一 fPSA 水平判定正常人和前列腺癌病人结果; B 单一 fPSA 水平判定良性前列腺增生病人和前列腺癌病人结果; C 单一 fPSA 水平判定正常人和良性前列腺增生病人结果; D 单一 tPSA 水平判定正常人和前列腺癌病人结果; E 单一 tPSA 水平判定正常人和前列腺癌病人结果; F 单一 tPSA 水平判定正常人和前列腺癌病人结果; G Pt/Au 强度比值水平判定正常人和前列腺癌病人结果; H Pt/Au 强度比值水平判定良性前列腺增生病人和前列腺癌病人结果; I Pt/Au 强度比值水平判定正常人和良性前列腺增生病人结果

组织原位化学衍生化结合敞开式质谱成像可视化食管癌移植瘤氧化脂质时空异质性代谢特征

刘佳琳¹, 臧清策¹, 张瑞萍¹, 再帕尔·阿不力孜^{1,2,*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京, 100050
2. 中央民族大学 质谱成像与代谢组学国家民委重点实验室, 北京, 100081
3. 中央民族大学 生物成像与系统生物学研究中心, 北京, 100081

组织原位化学衍生化 (on-tissue chemical derivatization, OTCD) 能有效提高低丰度、难电离内源性代谢物的电离效率, 从而增强其质谱成像 (mass spectrometry imaging, MSI) 检测灵敏度和覆盖率。氧化脂质在机体的生命活动中有着重要调控作用, 包括炎症反应、免疫防御、内分泌调节, 以及代谢应激等, 与肿瘤的发生发展密切相关, 表征其在肿瘤组织中的时空特征具有挑战性。我们通过结合 OTCD 与空气动力辅助离子化质谱成像技术 (air flow-assisted desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging, AFADESI-MSI) 提出了一种可视化肿瘤内氧化脂质代谢异质性的方法。本研究建立食管癌皮下移植瘤小鼠模型, 收集 100 mm³、300 mm³、500 mm³ 和 800 mm³ 不同体积的肿瘤组织以模拟肿瘤进程; 采用吉拉德试剂 P 作为衍生化试剂, 通过缩合反应将易电离的酰肼和季铵基团引入羰基代谢物中; 继而, 比较衍生化前后 AFADESI-MSI 对肿瘤组织氧化脂质的检测能力; 最后通过整合 t-分布邻域嵌入 (t-distribution stochastic neighbor embedding, t-SNE) 和随机森林 (random forest, RF) 以实现 MSI 图中微区的精准分割。结果发现 OTCD 能可视化肿瘤组织中 127 个脂肪醛和 71 个羰基脂肪酸, 显著提高了 AFADESI-MSI 对肿瘤组织氧化脂质的检测灵敏度。t-SNE 与 RF 用于定义肿瘤核心与外周区域间的边界, 并观察到 162 个氧化脂质呈现肿瘤核心区域上调且 11 个氧化脂质随肿瘤进展上调的趋势。通过计算不同体积肿瘤的核心区域面积占肿瘤总面积的比值, 我们发现该比值随肿瘤进展而增大。本研究揭示了氧化脂质随肿瘤进展的时空异质性代谢特征, 体现出 OTCD 结合 MSI 在深入探究肿瘤代谢方面的意义与价值。

本研究得到国家自然科学基金委国家重大科研仪器设备研制专项 (No. 21927808), 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (No. 2022-I2M-2-002) 资助。

关键词: 组织原位化学衍生化, 敞开式质谱成像, 氧化脂质, 食管癌, 代谢异质性

参考文献

1. C. Harkin, K. W. Smith, F. L. Cruickshank, C. Logan Mackay, B. Flinders, R. M. A. Heeren, T. Moore, S. Brockbank, D. F. Cobice, *Mass Spectrom. Rev.*, **2022**, 41, 662-694.
2. Zang Q, Wang M, Zhu Y, Wang L, Luo Z, Li X, He J, Zhang R and Zeper A, *Anal Chem.*, **2021**, 93(46), 15373-15380.

E-mail: zeper@imm.ac.cn, zeper@muc.edu.cn (Z.A.)

MS-IDF 智能软件工具助力临床诊疗生物标志物的发掘

王苏萍¹, 姜晓娟¹, 丁蓉¹, 陈彬彬², 吕海燕², 刘峻阳³, 朱春艳¹, 沈蓉⁴, 陈佳云¹,
洪响¹, 吴云龙¹, 董继扬^{5*}, 吴彩胜^{1*}

1. 厦门大学药学院
2. 厦门市仙岳医院
3. 成都迈景医药科技有限公司
4. 厦门大学医学院
5. 厦门大学电子科学与技术学院

液质联用与稳定性同位素标记技术组合使用是代谢组学定量和表征生物样品中小分子化合物所采用的一种重要策略。然而, 庞大的数据量和生物基质的干扰给后期数据处理分析带来了巨大挑战。为了提高目标内源性代谢物的搜索效率, 基于窄范围质量亏损过滤原理 (NMDF, Narrow mass defect filter), 我们研发了全新的非靶向代谢组学数据处理软件工具 MS-IDF (包括 IsoFinder 和 MDFinder 两个功能模块)。该工具巧妙地运用了稳定同位素之间质量亏损的准确差异设计了 MDFinder 功能, 旨在峰提取过程中根据稳定同位素之间的准确质量亏损差异, 设置合适的过滤间隔, 有效筛选出目标代谢物, 同时消除其他内源性成分的干扰。

将健康人和精神病患者血清样本用邻苯二醛 (O-phthalaldehyde, OPA) 和氘代邻苯二醛 (O-phthalaldehyde-D₄, OPA-D₄) 衍生化试剂处理后, 利用高分辨液质联用技术采集 UPLC-HRMS 数据, 应用 MDFinder 功能设置稳定同位素之间的准确质量亏损差值 (25.11 mDa), 非靶向筛选精神分裂症患者潜在的伯胺生物标志物。结果表明, 与传统的 IsoFinder 方法相比, 使用 MDFinder 模块进行化合物鉴定的效率几乎提升一倍 (从 259 种增加到 423 种化合物)。最终, 发现了 4 个潜在的生物标志物, 包括 N,N-二甲基甘氨酸、S-腺苷-L-蛋氨酸、DL-同型半胱氨酸和亚精胺。

基于 MS-IDF 软件工具, 构建了一种从非靶向到靶向代谢组学研究的新颖有效的方法, 并将其成功应用于精神分裂症患者潜在的伯胺生物标志物的探索。与现有软件或平台相比, 具有显著提升内源性代谢物的搜索效率、简化总离子流图谱、准确发现目标代谢物的准分子离子峰等优势。基于该软件建立的非靶向内源性代谢物识别策略, 可高效全面的挖掘目标内源性代谢物, 有助于临床诊疗生物标志物的寻找。

关键词: 稳定化学同位素标记; 窄质量亏损过滤; 高分辨率质谱; 生物标志物; 精神分裂症。

参考文献

1. Zhao, S.; Luo, X.; Li, L. *Anal. Chem.*, **2016**, 88 (21), 10617–10623.
2. An, N.; Zhu, Q. F.; Wang, Y. Z.; Xiong, C. F.; Hu, Y. N.; Feng, Y. Q. *Anal. Chem.*, **2021**, 93 (32), 11321–11328.
3. Hao, L.; Zhu, Y.; Wei, P.; Johnson, J.; Buchberger, A.; Frost, D.; Kao, W. J.; Li, L. *Anal. Chim. Acta.*, **2019**, 1088, 99–106.
4. Lkhagva, A.; Shen, C. C.; Leung, Y. S.; Tai, H. C. *J. Chromatogr. A.*, **2020**, 1610, 460536.
5. Plyushchenko, I. V.; Fedorova, E. S.; Potoldykhova, N. V.; Polyakovskiy, K. A.; Glukhov, A. I.; Rodin, I. A. *J. Proteome Res.* **2021**, na.

Corresponding author Tel. 13581718791

Email wucsh@xmu.edu.cn

基于谱图预测的靶向组学新方法及其在挖掘肝细胞癌血清标志物中的临床应用研究

熊悦婷^{1,2}, 袁权^{1,*}, 刘晓慧^{2,*}

1. 翔安创新实验室, 公共卫生学院, 厦门大学

2. 生物医学研究院, 复旦大学

肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 是一种致命的恶性肿瘤, 目前缺乏有效的诊治方法。研发高灵敏度的生物标志物有助于患者的早诊和干预, 从而提高存活率。靶向组学技术在缩小靶标发现与临床实用性转化之间的差距方面具有相当大的潜力, 但其通量受限于并行监测的特征分子数量。我们前期研究中基于给定质谱 (LC-MS/MS) 生成的谱图进行深度学习建立了一个特定于仪器的数据模型。基于此, 我们拟利用该数据模型预测目标蛋白/代谢物的可检测性和保留时间来精确控制靶向采集策略中的监测窗口, 进而大幅提高靶向组学的分析通量。然后将这种新型智能的靶向监测技术应用于 HCC 的血清诊断标志物分析中, 以期筛选到一组与 HCC 高度相关的蛋白-代谢联合诊断标志物并建立诊断模型, 开展临床验证同时评估其诊断效果。本研究将创建一种高灵敏度、高特异性的靶向组学新方法, 为揭示疾病进程变化和早期诊断提供有力的技术支持。

关键词: 质谱; 谱图预测; 靶向组学技术; 肝细胞癌; 血清标志物

参考文献

1. Belczacka I, Latosinska A, Metzger J, et al. *Mass Spectrom Rev*, **2019**, 38(1): 49-78.
2. Luo P, Yin P, Hua R, et al. *Hepatology*, **2018**, 67(2): 662-675.
3. Hartl J, Kurth F, Kappert K, et al. *EMBO Mol Med*, **2023**, 15: e16061.
4. Lu T, Wang Y, Guo T. *Cell Rep Med*, **2022**, 3(3): 100580.
5. Xiong Y, Zheng Y, Yan Y, et al. *EMBO Mol Med*, **2022**, 14(2): e14713.

Application of multisite recognition composite nanomaterials combined with LC-QTOF-MS for trastuzumab biotransformation analysis

Chengyi Zuo¹, Li Lu¹, Yutian Lei¹, Yuan Shen¹, Qiqin Wang^{1,*}, Zhengjin Jiang^{1,*}

1. Institute of Pharmaceutical Analysis, College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou
510632, China

ABSTRACT: Therapeutic monoclonal antibodies have been successfully used in the treatment of malignant tumors, autoimmune diseases and other serious diseases due to their characteristics of excellent targeting, good efficacy and slight side effects. Post-translational modifications (PTMs) usually occur in antibodies during production, storage, transportation in vitro and after administration in vivo, thus affecting the safety and efficacy of the drugs. Therefore, dynamic monitoring of antibody biotransformation is of great significance for drug research and development, safety evaluation and clinical precision therapy. However, some obstacles, including low in vivo concentrations of mAb and complex biological matrices containing IgGs, could seriously interfere with mAb bioanalysis. The antigen ligands are always difficult to obtain, costly to manufacture and unstable. In addition, the occurrence of PTMs may affect the binding of antigens to antibodies, resulting in the omission of some key PTMs variants during the enrichment process. In this study, the capture efficiency and the modification ratios of target trastuzumab were compared between the dual-ligand affinity material and two mono-ligand affinity materials. It was found that the dual-ligand affinity material not only possessed higher capture efficiency, but also could capture more PTMs variants, which indicated that the dual-ligand affinity material could achieve dual-site collaborative capture and make up for the omission of critical analytes by mono-site recognition technologies, providing innovative ideas for accurate recognition of antibodies and clinical biotransformation analysis. Based on the above, a novel bioanalytical platform which combined the multisite recognition composite nanomaterial with LC-QTOF-MS was developed for studying the degradation trends of trastuzumab in vitro and in vivo, such as deamidation of asparagine, aspartic acid isomerization, oxidation of methionine and pyroglutamic acid cyclization. Finally, this platform was applied to the degradation analysis of trastuzumab in HER2-positive breast cancer patients' serum, which revealed the metabolic process of trastuzumab after administration in actual patients, and was meaningful for the early development and biotransformation research of therapeutic monoclonal antibodies and related products.

KEY WORDS: Therapeutic monoclonal antibody, multisite recognition, degradation analysis, LC-QTOF-MS, breast cancer patient serum

REFERENCES:

1. N. Yang, Q. Tang, P. Hu, M. J. Lewis. *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 7896–7902.
2. K. Chen, J. Zhou, Z. Shao, J. Liu, J. Song, R. Wang, J. Li, W. Tan. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 12079–12086.
3. L. Lu, X. Liu, C. Zuo, J. Zhou, C. Zhu, Z. Zhang, M. Fillet, J. Crommen, Z. Jiang, Q. Wang, *Anal. Chim. Acta.*, **2022**, 1225, 340199.

qiqinxu@163.com (Q. Wang), jzjackson@hotmail.com (Z. Jiang)

液相色谱质谱法对 63 例急性白血病患者血浆代谢组学特征分析

李梦², 王磊¹, 孙文利¹, 刘瑞¹, 王红春², 卢光泽¹, 赵颖¹, 郭进艳¹, 刘红星^{1,2,3*}

1.河北燕达陆道培医院检验医学科,河北 廊坊 065201

2.北京陆道培医院检验医学科,北京 100176

3.北京陆道培血液病研究院,北京 100176

采用液相色谱质谱(LC-MS)的代谢组学分析方法,研究63例急性白血病患者是否有独特的血清代谢组学特征,寻找与急性白血病患者相关的潜在标志物,初步探讨其涉及的相关代谢通路。**方法:**采用基于LC-MS的代谢物分析方法,分析63名AML与ALL患者和59名健康供者血清中小分子代谢物,利用多变量数据分析及t检验筛选差异代谢物,并通过MetaboAnalyst 4.0分析平台探讨差异代谢物相关的代谢通路。**结果:**应用LC-MS代谢组学分析方法可以区分急性白血病患者和健康供者。结合变量权重重要性(VIP)值及t检验筛选到29种差异代谢物,相对于健康供者,急性白血病患者代谢异常,主要涉及亚油酸代谢与苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸以及精氨酸等氨基酸生物合成代谢通路。**结论:**LC-MS代谢组学可以找到急性白血病患者具有独特的血清内源性差异代谢物,筛选出的差异代谢物对急性白血病患者临床诊断和预测急性白血病发生风险具有潜在的临床应用价值。

关键词: 代谢组; 白血病; 液相色谱质谱; 代谢通路

参考文献

- [1] 孙于谦,黄晓军.我国血液肿瘤治疗待解决的问题及对策[J].中华内科杂志,2021,60(10):857-859.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood,2016,127(20):2375-90.
- [3] 田鹤,税光厚.基于质谱技术的代谢组学分析方法研究进展[J].生物技术报,2021,37(1):24-31.
- [4] Syed GM, Amna JS, Tahir S, et al. Serum metabolomics of acute leukemia using nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. Scientific Reports,2016,6 (1):1-9.
- [5] Giovanni C, Martino D, Antonio N, et al. Metabolomic analysis of patients with chronic myeloid leukemia and cardiovascular adverse events after treatment with tyrosine kinase inhibitors[J]. Journal of clinical medicine, 2020,9(4):1180-1189.

Development and validation of a bioanalytical method for rapid and simultaneous analysis of four direct oral anticoagulants in human plasma and urine by UPLC-MS/MS

Ren Jian-wei¹, Zheng Xin¹, Han Xiao-hong^{1,*}

1. Clinical Pharmacology Research Center, Peking Union Medical College Hospital, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, NMPA Key Laboratory for Clinical Research and Evaluation of Drug, Beijing Key Laboratory of Clinical PK & PD Investigation for Innovative Drugs, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, 1 Shuaifuyuan, Wangfujing, Dongdan, Beijing, 100730, China

ABSTRACT: Due to predictable pharmacological response, the new direct oral anticoagulants (DOACs) are usually administered in fixed-dose without routine laboratory monitoring. However, drug monitoring and analysis may be valuable in some special scenarios. This study aimed to develop generic methods for rapid and simultaneous analysis of four DOACs in human plasma and urine. Protein precipitation and one-step dilution were used to prepare plasma and urine, respectively. Chromatographic separation was performed on an Acquity™ UPLC BEH C₁₈ column (2.1 x 50 mm, 1.7 μm) with acetonitrile containing 0.1% ammonia solution and 0.1% ammonia solution as the mobile phase. The gradient elution was performed as follows: 0–2.5 min, 42% B; 2.5–2.6 min, from 42% B to 72% B; 2.6–5.0 min, 72% B; 5.0–5.1 min, from 72% B to 42% B; 5.1–6.0 min, 42% B. A triple quadrupole tandem mass spectrometer with an electrospray ionization source was employed to analyze DOACs in positive ion mode. The methods showed great linearity in plasma (1~500 ng/mL) and urine (10~10000 ng/mL) for all analytes ($R^2 \geq 0.99$). Intra- and inter-day precision and accuracy were within acceptance criteria. Matrix effect and extraction recovery were 85.0%~115.0% in plasma and urine. Stability of samples during routine preparation and storage were within the acceptance criteria of less than ±15%. The methods were accurate, reliable, and simple for rapid and simultaneous measurement of four DOACs in human plasma and urine, and successfully applied to patients and subjects with DOACs therapy for anticoagulant activity assessment.

KEY WORDS: DOACs; Human plasma; Urine; UPLC-MS/MS; Protein precipitation

REFERENCES

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* **2016**;118:1340-7.
12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *The Lancet* **2015**;385:2288-2295.
13. Paré G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation* **2013**;127:1404-1412.

UPLC-MS/MS 检测生物体内抗癌药多柔比星及代谢产物

金智琳¹, 陆桥^{2*}

1. 湖北医药学院湖北省胚胎干细胞重点实验室, 十堰 442000
2. 湖北医药学院, 十堰 442000

乳腺癌的发病率已超过肺癌, 成为世界上最常见的肿瘤, 同时也是全球女性癌症死亡的主要原因之一, 已经严重威胁女性的健康问题。化疗药物治疗成为一种临床常见的治疗手段。多柔比星(DOX)广泛应用于临床乳腺癌患者的治疗中, 但其强烈的不良反应(恶心、食欲减退、心脏毒性、骨髓抑制)使患者不堪重负。随着体内药物浓度监测技术的深入研究, 发现超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)新技术提供了一种快速、灵敏度高、特异性强、准确性好的方法, 研究小鼠体内血浆和组织(心、肝、肾、肺、脾和肿瘤)多柔比星的药物动力学, 从而优化临床给药方案。

关键词: UPLC-MS/MS、多柔比星、药动学

HPLC-MS/MS 法测定血液病患者体内 BTK 抑制剂的血药浓度

孙文利¹, 郭进艳¹, 肖然¹, 刘瑞¹, 卢光泽¹, 赵颖¹, 刘红星^{1,2,3}, 王磊^{1*}

1 河北燕达陆道培医院 河北廊坊 065201; 2. 北京陆道培医院 北京 100176; 3. 北京陆道培血液病研究院 北京 100176

布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 是 B 细胞抗原受体信号转导通路中的关键激酶, 在多种 B 细胞恶性肿瘤的发生、发展中起着重要作用。BTK 抑制剂的出现明显改善慢性淋巴白血病患者生存和预后, 包括依鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼和奥布替尼。由于患者对 BTK 抑制剂药物毒性的耐受性差, 易产生毒副作用, 而且当 BTK 抑制剂与强 CYP3A 抑制剂或强 CYP3A 诱导剂同时服用时, 其暴露量将会受到影响, 严重影响 BTK 抑制剂在临床中的使用, 因此通过监测 BTK 抑制剂血药浓度, 调整药物剂量, 进而提高疗效和减轻不良反应, 达到个体化精准用药目的。本实验室建立了同时检测 4 种 BTK 抑制剂的 HPLC-MS/MS 法, 用于血液病患者 BTK 抑制剂浓度的测定。

采用 AB Sciex 4000Qtrap 质谱仪, 配有岛津 20A 高效液相色谱系统, 血浆样品采用甲醇 (同位素内标混合液) 沉淀蛋白处理, 色谱柱为 Ultimate XB-C18(4.6×50mm, 5 μ m), 流速为 0.8 ml·min⁻¹, 柱温 60°C, 流动相为含 0.1% 甲酸及 2 mMol·L⁻¹ 乙酸铵的水溶液和含 0.1% 甲酸的甲醇溶液, 梯度洗脱。质谱检测方式为电喷雾离子阱正离子模式, MRM 扫描。

血浆中没有物质干扰 4 种 BTK 抑制剂的测定, 出峰时间依次为 2.06min, 1.39min, 1.95min 和 1.70min, 峰型良好。采用内标定量, 该 4 种物质在各自的检测浓度范围内线性关系好 ($r \geq 0.99$); 日内及日间相对标准偏差均小于 10%, 相对回收率在 90.0%~110% 之间。

本研究建立的 HPLC-MS/MS 测定 BTK 抑制剂血药浓度方法特异性强, 重现性好, 能准确、灵敏、快速的检测血浆 BTK 抑制剂浓度。适用于临床上 BTK 抑制剂的药浓度监测及药动学研究。

关键词: 布鲁顿酪氨酸激酶; HPLC-MS/MS; 血药浓度

基金项目: 河北省医学研究课题 (编号: 20210319)

参考文献

- [1] Wen T, Wang J, Shi Y, et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia*. 2021 Feb;35(2):312-332.
- [2] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 淋巴瘤专家委员会. 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂治疗 B 细胞恶性肿瘤中国专家共识[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2022, 31(9):513-526.
- [3] 赵东陆, 马军. 新型 Bruton 酪氨酸激酶抑制剂在 B 细胞淋巴瘤中的应用进展[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2020, 29(2):79-82.

基于质谱的蛋白质组学预测 MTH1 蛋白作为胶质瘤潜在预后靶点

兰春燕^{1,2}, 左恒通³, 高华方^{1,2*}

1. 国家卫生健康委科学技术研究所;
2. 北京协和医学院研究生院;
3. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所;

研究表明负责清理氧化损伤碱基的酶-MTH1 可能是抗癌分子靶点¹, 为了探究 MTH1 蛋白在胶质瘤组织中的表达及其与预后的关系, 本研究拟应用蛋白质组学技术检测相关蛋白在胶质瘤的表达情况, 探讨其在临床诊断及治疗方面的应用价值。 **方法** 收集广东省三九脑科医院收治的术后诊断为胶质瘤的患者 96 例, 其中 WHO I 级 7 例, WHO II 级 34 例, WHO III 级 15 例, WHO IV 级 40 例, 采用 DIA 蛋白质组学技术检测 MTH1 蛋白在胶质瘤的表达情况, 并基于 TCGA 数据库在基因层面验证 MTH1 基因在不同级别胶质瘤的表达量, 同时采用 GEPIA 数据库分析 MTH1 基因与预后的关系。 **结果** 通过采用 ANOVA 分析, 发现 MTH1 蛋白在 4 个级别胶质瘤中表达具有统计学差异, 并且表达量随胶质瘤恶性程度递增而增高。TCGA 基因表达分析显示, 与正常组织相比, 胶质瘤组织 MTH1 基因表达量明显增高, 并且高级别胶质瘤组织中的 MTH1 基因含量明显高于低级别胶质瘤, 这在一定程度上验证了蛋白质组学的发现。生存分析显示, MTH1 高表达组中位生存期明显短于低表达组。 **结论** 结合蛋白质及基因数据表明, 胶质瘤组织中 MTH1 蛋白高表达, 可能作为潜在的预后及抗癌药物靶点。

关键词: 蛋白质组学 胶质瘤 MTH1

参考文献 (5 篇以内)

1. H. Gad, T. Koolmeister, A. S. Jemth, S. Eshtad, S. A. Jacques, C. E. Strom, L. M. Svensson, N. Schultz, T. Lundback, B. O. Einarsdottir, A. Saleh, C. Gokturk, P. Baranczewski, R. Svensson, R. P. Berntsson, R. Gustafsson, K. Stromberg, K. Sanjiv, M. C. Jacques-Cordonnier, M. Desroses, A. L. Gustavsson, R. Olofsson, F. Johansson, E. J. Homan, O. Loseva, L. Brautigam, L. Johansson, A. Hoglund, A. Hagenkort, T. Pham, M. Altun, F. Z. Gaugaz, S. Vikingsson, B. Evers, M. Henriksson, K. S. Vallin, O. A. Wallner, L. G. Hammarstrom, E. Wiita, I. Almlöf, C. Kalderen, H. Axelsson, T. Djureinovic, J. C. Puigvert, M. Haggblad, F. Jeppsson, U. Martens, C. Lundin, B. Lundgren, I. Granelli, A. J. Jensen, P. Artursson, J. A. Nilsson, P. Stenmark, M. Scobie, U. W. Berglund and T. Helleday, *Nature*, 2014, **508**, 215-221.

HPLC-MS/MS 法在血液病患者 Methylprednisolone 血药浓度测定中的应用

郭进艳¹, 孙文利¹, 刘红星¹, 王磊^{1*}

1. 河北燕达陆道培医院检验医学科, 河北, 廊坊 065201

甲泼尼龙 (Methylprednisolone) 为人工合成的中效糖皮质激素, 可用于高危急性淋巴细胞白血病、难治复发性慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤、再生障碍性贫血等的治疗, 也用于预防器官移植排斥反应与细胞色素 CYP3A4 抑制药 (免疫抑制剂和三唑类抗真菌药) 合用时, 易发生药物相互作用, 导致 Methylprednisolone 血药浓度升高, 不良反应增加。通过对血液病患者进行 Methylprednisolone 血药浓度监测, 调整 Methylprednisolone 用量, 获得较好疗效的同时可减轻不良反应, 达到个体化用药的目的。目前, 国内尚未有报道检测人血浆中甲泼尼龙的定量方法, 因此, 本文建立了人血浆中甲泼尼龙浓度的液相色谱串联质谱 (HPLC-MS/MS) 法, 并应用于临床甲泼尼龙血药浓度监测, 为临床合理用药提供可靠依据。

采用 AB Sciex 4000Qtrap 质谱仪, 配有岛津 20A 高效液相色谱系统, 血浆样品采用甲醇沉淀蛋白处理, 采用同位素甲泼尼龙-d₃ 作为内标, 色谱柱为 Ultimate XB-C₁₈ (4.6×50mm, 5μm), 流速为 0.8 ml·min⁻¹, 柱温 60℃, 流动相为含 0.1% 甲酸及 2 mMol·L⁻¹ 乙酸铵的水溶液和含 0.1% 甲酸的甲醇溶液, 梯度洗脱。质谱检测方式为电喷雾离子阱负离子模式, MRM 扫描, 用于定量分析甲泼尼龙 m/z 375.400→357.300, 内标甲泼尼龙-d₃ m/z 378.200→360.300。

血浆中的杂质不干扰甲泼尼龙的检测。甲泼尼龙浓度在 10~1000 ng·mL⁻¹ 范围内线性良好 $y=0.00155x+0.000308$ ($r=0.9973$), 日内及日间精密度均小于±10%, 甲泼尼龙在低、中、高浓度的方法回收率在 90~100%。基质效应为 85~110%。

本研究建立的 HPLC-MS/MS 测定甲泼尼龙血药浓度方法特异性强, 重现性好, 能准确、灵敏、快速的检测血浆甲泼尼龙浓度。适用于临床上甲泼尼龙的血药浓度监测及药动力学研究。

关键词: Methylprednisolone; HPLC-MS/MS; 治疗药物监测; 方法学

原位液体萃取-质谱成像探针及其空间脂质组学应用研究

赵治皓¹, 吴倩^{1,*}

1.中南大学化学化工学院

质谱成像 (MSI) 是一种新型的具有空间分辨能力的质谱检测技术。要实现质谱成像, 具有空间分辨能力的采样电离技术至关重要, 包括基于真空条件下的二次离子质谱 (SIMS)、基质辅助激光解吸电离质谱成像技术 (MALDI-MSI), 基于常压条件下的质谱成像例如解吸电喷雾电离 (DESI)、直接液体萃取技术等。其中, 常压敞开式电离技术在质谱成像中越来越受欢迎, 因为它们无需样品处理, 可在原位环境下甚至活体环境下对样品表面进行分析。目前常见的常压敞开式电离技术有很多种, 包括解吸电喷雾电离 (DESI)、实时直接分析技术 (DART)、激光烧灼电喷雾电离 (LAESI) 等。原位液体萃取技术是指利用溶剂从样品表面提取或解吸分子的方法, 其技术核心是不同结构的原位液体萃取探针, 它决定了原位液体萃取的空间分辨率、成像稳定性以及检测灵敏度, 对于此技术的发展至关重要。目前随着空间脂质组学领域对质谱成像空间分辨率以及成像质量的要求, 以及对单细胞分析的前沿探索, 同时具有高稳定性、小的管路内分子扩散、高空间分辨率的探针急需开发。

本工作通过将传统微液结点采样探针 (flow probe) 尖端进行拉制得到的微液结点探针具有目前空间分辨率最高的单探针相似的空间分辨率, 同时又保留了微液结点探针流路结构扩散小、死体积小以及液结点稳定的优势, 并将新的采样探针和质谱成像系统应用于阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 疾病的空间脂质组学研究中。为了探究新探针的特点与优势, 我们将新探针与目前高空间分辨率的单探针进行采样动力学曲线以及组织成像的比较, 并通过调节新探针内外套管的间距, 研究探针结构对成像性能的影响。实验结果表明, 新型套管探针的信号强度比单探针高了 1.5 倍~20 倍, 在稳定性方面, 新型套管探针计算出的相对标准偏差 (RSD) 比单探针降低 6 倍。

综上所述, 新型套管探针的灵敏度和稳定性均优于单探针, 并且已经将该探针应用于 AD 对不同年龄小鼠影响的研究中, 利用新型套管探针检测出模型组和对照组中的 31 种差异代谢物, 其中包括 12 中磷脂 (PC)、5 种糖酯 (GC)、3 种甘油二酯 (DG)、3 种溶血磷脂 (LPC) 等。

关键词: 微液流萃取, 质谱成像, 脑组织切片, 空间脂质组学

参考文献:

1. C. Wu, A. L. Dill, L. S. Eberlin, R. G. Cooks and D. R. Ifa, *Mass Spectrometry Reviews* **2013**, *32*, 218-243.
2. L. S. Eberlin, C. R. Ferreira, A. L. Dill, D. R. Ifa and R. G. Cooks, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* **2011**, *1811*, 946-960.
3. X. Li, H. Hu, R. Yin, Y. Li, X. Sun, S. K. Dey and J. Laskin, *Anal Chem* **2022**, *94*, 9690-9696.
4. X. Pang, S. Gao, M. Ga, J. Zhang, Z. Luo, Y. Chen, R. Zhang, J. He and Z. Abliz, *Anal Chem* **2021**, *93*, 6746-6754.
5. W. Rao, N. Pan and Z. Yang, *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* **2015**, *26*, 986-993.

空间分辨的心脏蛋白表达谱和机器学习预测

扩张型心肌病血清诊断标志物

林灵^{1, 2}, 刘姗姗², 谢娟娟², 钱菊英¹, 杨芃原², 申华莉^{2,*}

¹ 复旦大学附属中山医院, 上海, 200032

² 复旦大学生物医学研究院, 上海, 200032

扩张型心肌病 (DCM) 是一种以左心室扩张和收缩功能障碍为主要特征的心肌病, 也是心力衰竭和心脏移植的主要原因之一。鉴于 DCM 发病机理的分子机制尚待进一步研究, 我们试图阐明健康和 DCM 心肌组织之间的转录组和蛋白质组差异。我们对健康心脏和终末期 DCM 心脏组织 4 个腔室进行了空间分辨的深度蛋白质组学和转录组学分析, 获得包含 7,605 个蛋白质和 19,880 个转录本的数据集。健康心脏的核心蛋白质组显著富集于能量产生、细胞骨架组装和生物合成等生物学功能。标记定量蛋白质组学策略在终末期 DCM 心脏中揭示了腔室特异的蛋白质组改变, 其中细胞外基质组装、线粒体功能和肌肉收缩是最相关的生物学过程。此外, 在 53 位 DCM 患者和 35 位健康对照的队列中验证了 8 种分泌蛋白的表达改变。基于机器学习模型, 开发出新的血清标志物组合 (包含 CTSB、vWF、C9 和 MFGE8), 该组合为早期诊断和靶向治疗 DCM 提供新的机会。

关键词: 扩张型心肌病, 定量蛋白质组学, 转录组学分析, 机器学习模型, 血清诊断标志物组合

参考文献:

1. M. Chaffin, I. Papangelis, B. Simonson, A. D. Akkad, M. C. Hill, A. Arduini, *et al. Nature*, **2022**, 608, 174.
2. U. Tayal, J. A. J. Verdonchot, M. R. Hazebroek, J. Howard, J. Gregson, S. Newsome, *et al. J. Am. Coll. Cardiol.*, **2022**, 79, 2219.
3. A. Kalyanasundaram, N. Li, M. L. Gardner, E. J. Artiga, B. J. Hansen, A. Webb, *et al. Circulation*, **2021**, 144, 126.

金纳米粒子阵列的堆积程度对其检测灵敏度的影响研究

苏洋, 吴坤明*

汕头大学化学系, 广东省有序结构材料的制备与应用重点实验室, 广东省汕头市, 515063

金纳米粒子因其独特的局部表面等离子共振特性被作为一种表面辅助激光解析电离 (SALDI) 基质已经得到了广泛研究。其中密堆积金纳米粒子之间会产生等离激元耦合作用, 对其检测灵敏度具有特定的影响, 受到了研究人员的广泛关注。因此开发了诸多方法来制备金纳米粒子阵列, 如利用环糊精-聚轮烷超分子来控制金纳米粒子阵列中粒子间距;^[1]在液-液界面进行金纳米粒子的自组装得到了粒子间距为 3nm 的金纳米粒子阵列;^[2]以及采用带有相反电荷的金纳米粒子和二氧化硅纳米粒子进行自组装得到了密堆积金纳米粒子。^[3]这些制备金纳米粒子阵列的方法都是利用自组装或用超分子进行隔绝得到粒子间距小的金纳米粒子溶液, 但是采用自组装以及超分子隔绝的方法会导致金纳米粒子之间使用有机配体或者无机纳米材料进行连接, 各金纳米粒子之间并不是完全独立存在的。金纳米粒子受激光激发后会产生大量激发电子, 而且在金纳米粒子阵列中等离激元耦合产生后, 单个粒子的共振开始杂化, 并且会受粒子表面电荷分布的影响。有研究表明, 有机物在某些情况下也会传导电子^[4], 所以依靠自组装和超分子隔绝方式制备的金纳米粒子阵列受到激光激发后单个粒子表面的电荷分布可能会受到粒子表面起连接作用的有机配体的影响。因此, 制备完全独立存在的金纳米粒子阵列对于研究其作为 SALDI 基质的应用及其在激光解析电离过程中的机理问题具有重要作用。我们使用半胱胺 ($\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$) 双官能团配体对金纳米粒子进行表面修饰, 使其表面带有易于进行电荷调节的氨基基团, 同时给体系提供一定的酸度, 使部分 -NH_2 基团变成 -NH_3^+ , 这样就可以通过调节金纳米粒子表面 -NH_3^+ 的多少来调节不同粒子间的库伦排斥力大小达到控制距离的目的, 同时未质子化的 -NH_2 基团可与预先环氧基化的玻片反应从而将金纳米颗粒固定在玻璃上, 这样就能制备单个纳米粒子完全独立的金纳米粒子阵列。通过向金纳米溶液中加入不同浓度的 KCl 来改变体系的离子强度, 改变胶体金表面的双电层厚度, 从而调节金纳米粒子之间的距离。研究发现随着体系的盐度逐渐增强 (0.0005mM、0.005mM、0.05mM、0.5mM、5mM KCl), 溶液中金纳米粒子之间的距离也会减小, 从而将其固定在玻璃上会得到密度更大的金纳米粒子阵列。同时, 我们将得到的不同堆积程度的金纳米粒子基质用于黄连素 (336Da)、亮氨酸脑啡肽 (555Da)、人血管紧张素 II (1046Da) 等药物和多肽的分析, 发现随着金纳米粒子阵列堆积程度的提高, 检测灵敏度也随之增强。综上, 可以通过调节金纳米粒子间库伦排斥力的大小来制备单个金纳米粒子完全独立的并且粒子间距可控的金纳米粒子阵列, 并且随着金纳米粒子间距的减小, 其检测灵敏度得到增强。

关键词: SALDI、金纳米粒子阵列、库伦排斥

参考文献

1. J. Paulo, Coelho, J. Osío, Barcina, E. Junquera, E. Aicart, G. Tardajos, S. Gómez-Graña, P. Cruz-Gil, C. Salgado, P. Díaz-Núñez, O. Peña-Rodríguez and A. Guerrero-Martínez, *Nanomaterials*, **2018**, 8(3), 168
2. Y. Wang, K. Zhang, T. Tian, W. Shan, L. Qiao and B. Liu, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 3, 4886–4893
3. K.-M. Ng, S. K.-M. Lai, Z. Chen, Y.-H. Cheng, H.-W. Tang, W. Huang, Y. Su, and J. Yang*, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2021**, 32, 815–824
4. T. Mori and T. Kawamoto, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem.*, **2007**, 103, 134–172

Email: kwanming@stu.edu.cn

In-depth urinary and exosome proteome profiling analysis identifies novel biomarkers for diabetic kidney disease

Shichun Du^{1,*,#}, Linhui Zhai^{2,3,#}, Shu Ye^{1,2,#}, Le Wang², Muyin Liu⁴ & Minjia Tan^{2,3,*}

1. Department of Endocrinology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China
2. State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China
3. Zhongshan Institute for Drug Discovery, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Guangdong 528400, China
4. Department of Cardiology, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Contribute equally to this work

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD) is a major microvascular complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Monitoring the early diagnostic period and disease progression plays a crucial role in mitigating the risk of T2D in clinical practice, particularly for patients with a long course of DKD. In this study, to comprehensively elucidate the molecular characteristics of urinary proteins and urinary exosome proteins in type 2 DKD, we performed large-scale urinary proteomics (n = 144) and urinary exosome proteomics (n = 44) analyses on patients with T2DM in varying degrees of albuminuria. The dynamics analysis of the urinary and exosome proteomes in our study provides a valuable resource for discovering potential urinary biomarkers in patients with DKD. A series of potential biomarkers, such as SERPINA1 and transferrin (TF), were detected and validated to be used for DKD diagnosis or disease monitoring. The results of our study comprehensively elucidated the changes in the urinary proteome and revealed several potential biomarkers reflecting the progression of DKD, which provide a reference for DKD biomarker screening.

深度代谢组研究揭示 rhGH 注射改变能量相关代谢和类固醇合成水

平

赵丹¹, 庄文倩², 徐昕^{2,*}, 乔亮^{1,*}

1. 复旦大学, 化学系;
2. 上海体育学院, 运动健康学院

生长激素 (GH) 作为一种肽类激素, 因其对纵向生长的显著影响而为人所知[1]。重组 DNA 技术为生长激素缺乏的个体提供了一种安全和相对便宜的人重组生长激素 (rhGH) 供应。然而, 许多健康人群, 特别是运动员, 通过服用生长激素试图提高运动成绩或力量[2,3]。因此, 更好、更全面地了解 rhGH 对健康个体的影响是非常迫切和必要的。在本研究中, 我们招募了 14 名健康的年轻男性, 单次注射 rhGH。收集 rhGH 注射前后的血清和尿液进行非靶向代谢组学分析。研究发现, GH 诱导氨基酸代谢、核苷酸代谢、糖酵解和 TCA 循环等能量相关通路的失调。此外, 注射 rhGH 的个体表现出不同的尿液类固醇谱, 这表明 rhGH 在能量代谢和类固醇生成中都发挥了作用。希望本研究结果将有助于为 rhGH 注射的作用提供新的证据, 并为 rhGH 注射提供潜在的生物标志物。

关键词: 生长激素; 液相色谱-串联质谱; 代谢组学; 能量代谢; 类固醇合成。

参考文献

1. MH Aguiar-Oliveira, A. Bartke. *Endocr. Rev.*, **2019**, 40(2), 575-601.
2. V. Gasco, M. Caputo, F. Lanfranco, E. Ghigo, S. Grottoli, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol Metab.*, **2017**, 31, 13-24.
3. M.G. Burt, J. Gibney, D.M. Hoffman, A.M. Umpleby, K.K.Y. Ho, *Growth Horm. IGF Res.*, **2008**, 18, 55-64.

心力衰竭标志物利钠肽的临床溯源与质谱检测

肖鹏^{1,2,*}, 李红梅^{1,2}

¹中国计量科学研究院, 北京市朝阳区北三环东路 18 号, 100029

²国家市场监管重点实验室(营养与健康化学计量及应用), 北京市朝阳区北三环东路 18 号, 100029

利钠肽是一类多肽类物质的总称, 当心肌细胞在外力作用下发生拉伸, 或自身发生病变从而衰竭时, 利钠肽会被快速释放到外周血中^[1]。其中, B型利钠肽(BNP)、氮末端BNP前体(NT-proBNP)已被世界各国采纳为心力衰竭临床诊断和预后的金标准。建立临床测量标准可以极大提高标志物测量准确性, 是统一测量结果的核心手段。在本研究之前, 具有计量学溯源性的利钠肽标准物质在全世界范围内仍处于空白状态。同位素稀释质谱法(ID-MS)是一种高准确度测量技术, 通过向待测样本中添加重标氨基酸以及相关标准物质的方式对未知样本进行赋值。同时, 由于氨基酸标准物质可溯源至质量的SI基本单位千克(kg), BNP和NT-proBNP的定值结果同时也具备了计量学溯源性。基于ID-MS策略^[2], 同时结合杂质蛋白的序列分析, 课题组最终研制并获批了BNP和NT-proBNP两种国家二级标准物质, 编号GBW(E)091241、GBW(E)091242, 填补了国际上无纯度标准物质溯源的现状, 为血清标准物质的研制奠定了坚实基础。

关键词: 利钠肽; 心力衰竭标志物; 同位素稀释质谱法; 国家标准物质; 计量学溯源性

参考文献

- [1] Xiao, P.; Zhang, F.; Wang, X.; Song D.; Li, H. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2021**, *59*: 217.
[2] 孙泽朋, 王洪彬, 陈金超, 宋德伟, 李红梅, 肖鹏. *分析化学*, **2023**, *51(1)*: 120

UPLC-MS/MS 检测小鼠体内抗癌药多柔比星及代谢产物

金智琳¹, 陆桥^{1,2*}, 张吉才^{1,2*},

1. 湖北医药学院附属太和医院检验部, 十堰 442000
2. 湖北医药学院湖北省胚胎干细胞重点实验室, 十堰 442000

乳腺癌的发病率已超过肺癌, 成为世界上最常见的肿瘤, 同时也是全球女性癌症死亡的主要原因之一。化疗已成为一种临床常见的治疗手段, 其中多柔比星(DOX)药物广泛应用于临床乳腺癌患者的治疗中, 但其具有强烈的不良反应(恶心、食欲减退、心脏毒性、骨髓抑制), 优化给药浓度对临床化疗具有重要意义。本文建立一种检测小鼠体内血浆和组织(心、肝、肾、肺、脾和肿瘤)中多柔比星(DOX)及其代谢产物浓度的高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)的方法。DOX 检测线性范围为 0.5~50 ng/mL, 定量下限(LLOQ)为 0.5 ng/mL。该方法简便、快速、灵敏度高、特异性强, 可用于多柔比星体内药物动力学和药物分布研究。

关键词: 高效液相色谱串联质谱、多柔比星、药物代谢动力学

基于自研液质联用系统的全血中肌酸和胍基乙酸分析研究

易可可^{1,2#}, 刘浩^{3,4#}, 李家练^{3,4}, 屈子裕¹, 张谛¹, 余青霓³, 王涵文^{3,4}, 戴新华¹
方向¹, 谢洁^{1*}, 江游^{1*}

1. 中国计量科学研究院, 国家市场监管技术创新中心(质谱), 北京, 100029;
2. 深圳中国计量科学研究院技术创新研究院, 广东, 深圳, 518107;
3. 常州磐诺仪器有限公司, 江苏, 常州, 213163;
4. 安徽砾沐医疗器械有限公司, 安徽, 六安, 237001

肌酸(CRE)和胍基乙酸(GAA)是临床诊断新生儿肌酸缺乏综合征的重要指标^[1], 临床实验室常用液相色谱-串联质谱法检测全血、血清、尿液等生物样本中的肌酸和相关代谢物^[2]。前期课题组自主研制了液相色谱串联质谱系统(QLIT-6610MD, 皖械注准 20222220215), 该装置采用独特的四极杆-线形离子阱直接轴向耦联设计, 有效降低了离子阱的空间电荷效应, 显著提升了离子阱分析复杂基质样本的定量能力, 解决了离子阱质谱定量测量中准确性差和线性范围窄的重大难题^[3-5]。本研究采用 QLIT-6610MD, 建立了全血中肌酸和胍基乙酸的同位素稀释质谱准确定量方法。色谱柱为 Agilent HILIC PIUS (4.6 × 100 mm, 3.5 μm), 流动相 A 为含 5 mmol/L 氟化铵水溶液, 流动相 B 为乙腈, 流速 0.5 mL/min, 进样量 5 μL, 柱温 35 °C, 采用梯度洗脱程序。电喷雾离子源采用正离子模式, 监测模式采用多反应监测(MRM)模式, 离子对分别为: 118.1 > 76.1 (GAA), 120.1 > 78.1 (*d*₂-GAA), 132.1 > 90.1 (CRE), 135.1 > 93.1 (*d*₃-CRE)。前处理采用市售有证试剂盒。肌酸和胍基乙酸的方法定量限(LOQ)分别优于 100 μmol/L 和 2.5 μmol/L, 线性范围分别为 100-1600 μmol/L 和 2.5-40 μmol/L, 相关系数 R² 均大于 0.9999。测定低、中、高质控品对方法进行验证, 结果均在靶值范围内。用 QLIT-6610MD 和进口有证三重四极液质联用仪测定 50 例真实临床血清样本, 经过 Deming 回归分析和 Bland-Altman 分析, 结果可比且具有良好一致性, 证明自主研制 QLIT-6610MD 的定量性能达到国际定量质谱“金标准”三重四极质谱的最好水平。综上所述, 本研究建立的方法适用于全血中肌酸和胍基乙酸的精确定量分析, QLIT-6610MD 系统具备临床质谱所需求的优异性能, 能满足我国临床质谱的日常检测需求。

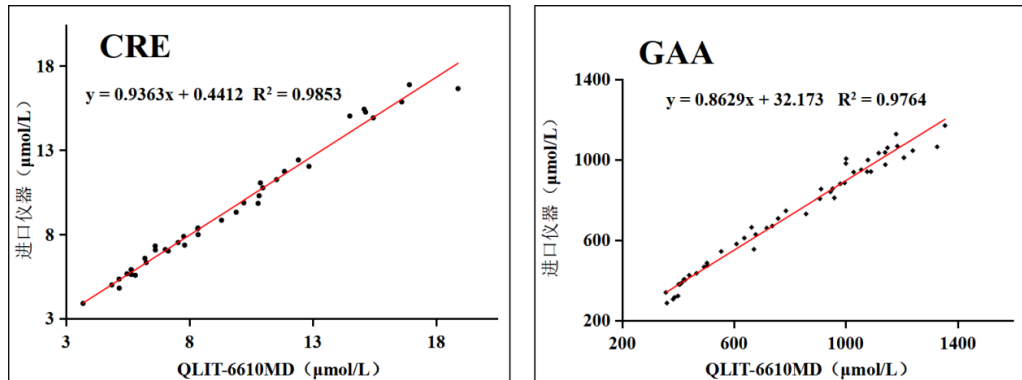


图1 实际全血样本的 Deming 回归分析

关键词: 肌酸; 胍基乙酸; 液相色谱串联质谱; 临床质谱

本研究系国家重点研发计划(2021YFC2401100, 2020YFF01014600, 2022YFF0607900)和国家自然科学基金(21927812)资助

参考文献

1. F. Nasrallah, M. Feki and N. Kaabachi, *Pediatr. Neurol.*, **2010**, 42, 163-171.
2. J. D. Sharer, O. Bodamer, N. Longo, S. Tortorelli, M. M. Wamelink and S. Young, *Genet. Med.*, **2017**, 19, 256-263.
3. 李畅, 谢洁, 刘梅英, 黄泽建, 戴新华, 江游, 方向, 田地. *分析化学*, **2023**, 2, 269-275.
4. C. LI, Y. Jiang, S. Chu, X.C. Yin, S.Y. Tan, Z.J. Huang, X.H. Dai, X.Y. Gong, X. Fang and D. Tian. *Rapid Commun Mass Spectrom.*, **2022**, 36, e9276.
5. X. Fang, J. Xie, S.Y. Chu, Y. Jiang, Y.T. An, C. Li, X.U. Gong, R. Zhai, Z.J. Huang, C.L. Qiu and X.H. Dai, *Engineering.*, **2022**, 16, 56-64.

*通讯作者: 江游, jiangyou@nim.ac.cn, 010-64526389; 谢洁, xiejie@nim.ac.cn, 010-64526389.

共同第一作者

血浆中同型半胱氨酸的同位素稀释质谱法研究

刘粮泽^{1,2#}, 刘浩^{3,4#}, 李家练^{3,4}, 屈子裕¹, 张谛¹, 俞晓平², 余青霓³, 王涵文^{3,4},
戴新华¹, 方向¹, 谢洁^{1*}, 江游^{1*}

1. 中国计量科学研究院, 国家市场监督管理总局技术创新中心(质谱), 北京 100029;
2. 中国计量大学生命科学学院, 浙江 杭州 310018;
3. 常州磐诺仪器有限公司, 江苏 常州 213163;
4. 安徽砾沐医疗器械有限公司, 安徽 六安 237001

同型半胱氨酸(Hcy)是参与叶酸代谢的一种含硫非必需氨基酸。当体内代谢出现障碍时,会导致血浆中Hcy浓度升高,即高Hcy血症。高Hcy血症是引发神经退行性疾病、动脉粥样硬化与心脑血管疾病的一个重要危险因素,其水平的高低与疾病的危险程度呈正相关^[1,2]。近年来,随着临床检测技术的不断发展,液相色谱-串联质谱法成为检测血浆中Hcy含量的常用手段^[2]。本研究采用前期课题组自主研制的液相色谱串联质谱系统(QLIT-6610MD, 皖械注准 20222220215),建立了血浆中Hcy的同位素稀释质谱精确定量检测方法。该方法采用正离子模式,选择离子监测扫描模式;电喷雾电压 4500 V,离子源温度 350°C,大气压接口温度 300°C;雾化气 45 psi,辅助加热气 23 psi,气帘气 0.8 psi;以 Hcy m/z 136→90 与同位素内标 d4-Hcy m/z 140→94 为定量离子对,离子化时间分别为 300 ms (Hcy) 与 100 ms (d4-Hcy),碎裂 q 点为 0.37,碎裂能量均为 30%。采用 Agilent HILIC PIUS (4.6*100 mm, 3.5 μm) 色谱柱,流动相为 0.1%甲酸水溶液(A)和 0.1%甲酸乙腈溶液(B),流速 0.5 mL/min,柱温 50 °C,等度洗脱 0-4.5 min (40%B)。前处理采用市售有证试剂盒。通过测定低、中、高质控品对方法进行验证,结果均在靶值范围内。QLIT-6610MD 针对离子阱质谱定量测量中准确性差和线性范围窄的问题,采用气相离子同步分离、富集、碎裂和准确测量的质谱新技术,有效降低了空间电荷效应,克服了杂质离子对目标离子稳定存储和精确操控的干扰,从而显著提升离子阱分析复杂基质样本的定量能力^[3-5]。使用 QLIT-6610MD 和进口有证三重四极液质联用仪测定 50 例真实临床血浆样本,经过 Deming 回归分析、Pearson 相关性分析和 Bland-Altman 分析,结果可比且具有良好一致性,证明自主研制 QLIT-6610MD 的定量性能达到国际定量质谱“金标准”三重四极杆质谱的最好水平。综上所述,基于 QLIT-6610 MD 液质联用系统可精确定量血浆中 Hcy 含量,可为实时临床诊断提供一种新型国产仪器方案。

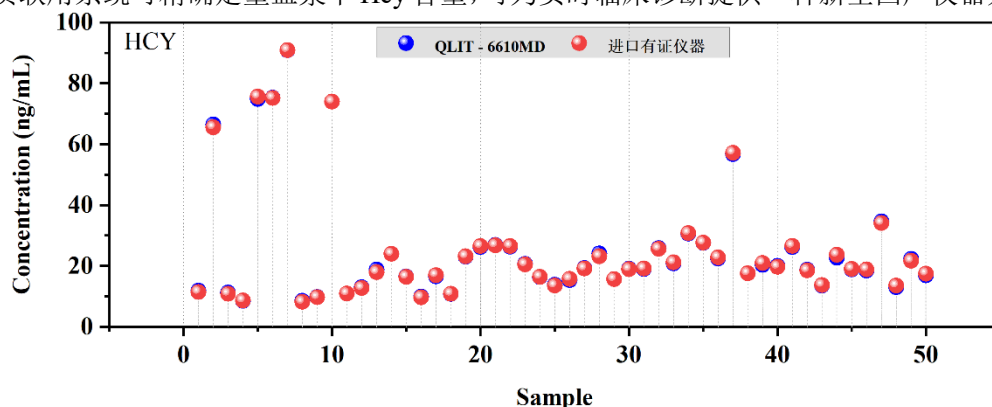


图 1 50 例临床血浆样本比对结果

关键词: 同型半胱氨酸; 液相色谱串联质谱; 临床质谱。

本研究系国家重点研发计划(2020YFF01014600, 2021YFC2401100, 2022YFF0607900)和国家自然科学基金(21927812)资助

参考文献

1. Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, Racay P, Lehotsky J. *Int J Mol Sci.*, **2020**, 21, 7698.
2. Yuan L, Sharer JD. *Curr Protoc Hum Genet.*, **2016**, 89, 17.21.1-17.21.10.
3. X. Fang, J. Xie, SY. Chu, Y. Jiang, YT. An, C. Li, XU. Gong, R. Zhai, ZJ. Huang, CL. Qiu and XH. Dai, *Engineering.*, **2022**, 16, 56-64.
4. 李畅, 谢洁, 刘梅英, 黄泽建, 戴新华, 江游, 方向, 田地. *分析化学*, **2023**, 51, 269-275.
5. Li C, Jiang Y, Chu S, Yin X, Tan S, Huang Z, Dai X, Gong X, Fang X, Tian D. *Rapid Commun Mass Spectrom.*, **2022**, 36, e9276.

通讯作者: 江游, jiangyou@nim.ac.cn, 010-64526389; 谢洁, xiejie@nim.ac.cn, 010-64526389

共同第一作者

LC-ID-MS/MS 法测定尿液中香草扁桃酸

万薇^{1,2#}, 刘浩^{3,4#}, 李家练^{3,4}, 屈子裕¹, 张谛¹, 叶子弘², 余青霓³, 王涵文^{3,4},
戴新华¹, 方向¹, 谢洁^{1*}, 江游^{1*}

1. 中国计量科学研究院, 国家市场监管技术创新中心(质谱), 北京 100029;

2. 中国计量大学生命科学学院, 浙江 杭州 310018;

3. 常州磐诺仪器有限公司, 江苏 常州 213163;

4. 安徽砾沐医疗器械有限公司, 安徽 六安 237001

香草扁桃酸(Vanillamandelic acid, VMA), 是肾上腺素和去甲肾上腺素的终末端代谢产物, 主要由尿液排出体外^[1]。尿液中 VAM 化学性质较其它肾上腺激素更加稳定, 且疾病早期或肿瘤复发前期 VMA 含量会升高, 因此准确、快速、方便的检测尿液中 VAM 的含量, 对嗜铬细胞瘤的早期诊断及病情检测具有重要意义^[2]。本文基于自主研发的四极杆-线形离子阱液相色谱-质谱联用仪(QLIT-6610MD), 建立了准确测量尿液中 VMA 的同位素稀释质谱法。VAM (m/z 为 197.1>138.1) 和 d_3 -VAM (m/z 为 200.1>141.1) 在电喷雾电离负离子选择反应监测模式下测定, 离子化时间 0.2s, 碎裂 q 点 0.32, 碎裂能量 40%, 离子源温度为 350 °C, 大气压接口温度为 300 °C。目标物经 ChromCore AQ C18 (1.8 μ m, 2.1 \times 100 mm) 色谱柱分离, 流动相为 0.5 mmol/L 氟化铵水溶液(A)和甲醇溶液(B), 流速 0.2 mL/min, 柱温 40 °C, 梯度洗脱。1000 μ L 尿液样本离心后, 取 50 μ L 离心过的样本加入 20 μ L 的内标和 1000 μ L 的超纯水, 振荡混匀 1 min, 转移 500 μ L 混匀的溶液至 96 孔接收板进样。采用自主研发的 QLIT-6610MD 和进口有证三重四极液质联用仪测定 50 例人尿液样品, 结果示于图 1, VMA 含量在 0.39~92.41 μ g/mL 范围内, 数据界外点数百分比 \leq 6% ($n=3$), 表明数据具有良好的一致性。本团队设计开发的 QLIT-6610MD, 用于检测复杂样品中小分子疾病标志物, 通过四极杆筛选功能, 分离目标物的母离子, 消除背景干扰, 从而减少进入线形离子阱的离子数量, 减弱了空间电荷效应, 提高了灵敏度^[3-5]。综上所述, QLIT-6610MD 所建立的检测方法适用于人体尿液中香草扁桃酸的定量, 两台仪器所测结果一致, 表明了 QLIT-6610MD 能够满足临床诊断的需求。

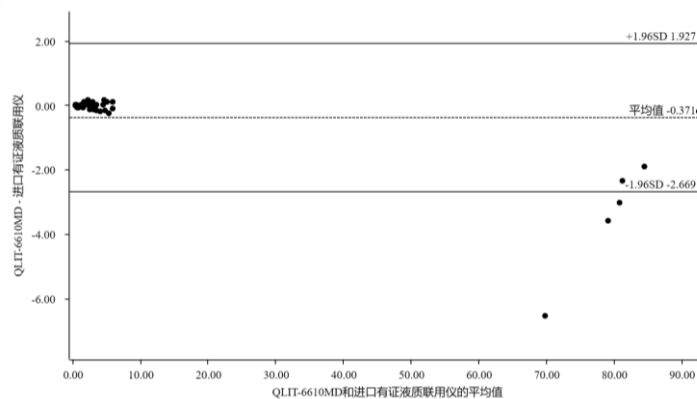


图 1 实际尿液样品的 Bland-Altman 分析

关键词: 香草扁桃酸; 液相色谱串联质谱; 尿液

本研究系国家重点研发计划(2020YFF01014600, 2021YFC2401100, 2022YFF0607900)和国家自然科学基金(21927812)资助

参考文献

1. Y. Tanaka, K. Isobe, E. Ma, T. Imai, T. Matsuda and Y. Maeda, *Endocr J.*, **2014**, 61, 667-673.
2. M. Lefebvre and W. D. Foulkes, *Curr Oncol.*, **2014**, 21, e8-e17.
3. X. Fang, J. Xie, SY. Chu, Y. Jiang, YT. An, C. Li, XU. Gong, R. Zhai, ZJ. Huang, CL. Qiu and XH. Dai, *Engineering.*, **2022**, 16, 56-64.
4. 李畅, 谢洁, 刘梅英, 黄泽建, 戴新华, 江游, 方向, 田地. *分析化学*, **2023**, 51, 269-275.
5. Li C, Jiang Y, Chu S, Yin X, Tan S, Huang Z, Dai X, Gong X, Fang X, Tian D. *Rapid Commun Mass Spectrom.*, **2022**, 36, e9276.

通讯作者: 江游, jiangyou@nim.ac.cn, 010-64526389; 谢洁, xiejie@nim.ac.cn, 010-64526389

共同第一作者

同位素稀释质谱法测量血清中丙戊酸

李姿颖^{1,2#}, 刘浩^{3,4#}, 李家练^{3,4}, 屈子裕¹, 张谛¹, 俞晓平², 余青霓³, 王涵文^{3,4},
戴新华¹, 方向¹, 谢洁^{1*}, 江游^{1*}

1. 中国计量科学研究院, 国家市场监督管理总局技术创新中心(质谱), 北京 100029;
2. 中国计量大学生命科学学院, 浙江 杭州 310018;
3. 常州磐诺仪器有限公司, 江苏 常州 213163;
4. 安徽砾沐医疗器械有限公司, 安徽 六安 237001

丙戊酸是临床中应用最为广泛的抗癫痫药, 可用于治疗失神发作、肌阵挛发作、强直阵挛发作等, 对局部癫痫发作和双相情感障碍相关的躁狂症也有一定疗效^[1,2]。丙戊酸治疗窗较窄, 且患者服药后个体间药代动力学和疗效差异较大。该药与血浆蛋白结合率高, 在临床上易受患者病理状态和多药联用时的相互作用影响, 因此在给药后需要密切监测患者的血药浓度。基于四极杆-线形离子阱(quadrupole-linear ion trap, Q-LIT)串联质谱技术^[3], 研制了液相色谱串联质谱系统, 型号 QLIT-6610MD, 目前已取得我国医疗器械注册证(皖械注准20222220215)。本研究采用 QLIT-6610MD, 建立了人血清中丙戊酸的同位素稀释质谱法。电喷雾离子源, 负离子模式, 选择反应监测, 电喷雾电压 3500 V, 大气压接口温度 300 °C, 离子源温度 350 °C, 鞘气 45 psi, 辅助气 23 psi, 反吹气 0.8 psi。丙戊酸定量离子对 m/z 143 → 143, 丙戊酸-d4 定量离子对 m/z 149 → 149, 离子化时间分别为 10 ms 和 15 ms。液相色谱柱 Thermo Hypersil Gold aQ (2.1 mm × 100 mm, 1.9 μm), 流量 0.4 mL/min, 柱温 35 °C, 采用梯度洗脱, 单个样品色谱运行时间为 6 min。样本前处理采用市售有证试剂盒。丙戊酸线性范围为 5-150 μg/mL, 线性回归系数 $R^2 \geq 0.9998$ 。测定低、中、高质控品, 其结果均在靶值范围内。使用 QLIT-6610MD 测定 50 例临床样本, 并将其定量结果与有证液质联用仪进行 Deming 回归分析比对(图 1), 两台仪器的测定结果呈现出高度一致性。本团队研制的四极杆-线形离子阱系统结构精巧, 其中四极杆筛选并分离目标母离子, 线形离子阱捕获目标母离子后进行碎裂, 避免三维离子阱只能使离子聚集在一点的缺陷, 有效降低空间电荷效应, 大大提高了离子捕获效率, 并消除基质背景干扰^[4,5]。综上所述, QLIT-6610MD 液相色谱串联质谱系统可用于准确定量复杂基质样本中的丙戊酸, 可为临床质谱分析提供一种新选择。

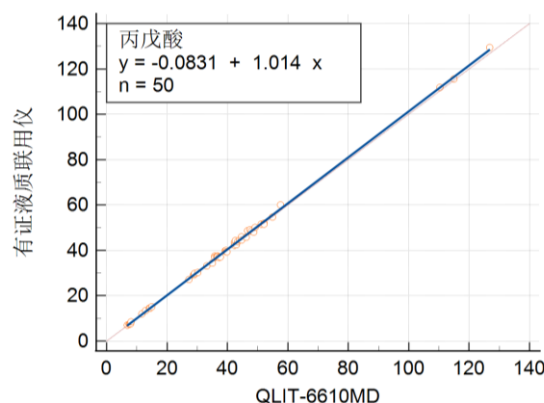


图 1 临床血清样本的 Deming 回归分析

关键词: 丙戊酸; 血清; 液相色谱串联质谱; 临床质谱

本研究系国家重点研发计划(2021YFC2401100, 2020YFF01014600, 2022YFF0607900)和国家自然科学基金项目(21927812)资助

参考文献

1. Yang X, Jiang Z, Jiang Y, Ling J, Dong L, Zou S, Chen R and Hu N. *Biomed. Chromatogr.*, **2023**, 37(3).
2. Wang Z, Yun Y, Xie X, You C, Miao H, Zhang F, Gao S and Chen W. *J. Clin. Lab. Anal.*, **2018**, 32(1): e22157.
3. Fang X, Xie J, Chu S, Jiang Y, An Y, Li C, Gong X, Zhai R, Huang Z, Qiu C and Dai X. *Engineering.*, **2022**, 16: 56-64.
4. 李畅, 谢洁, 刘梅英, 黄泽建, 戴新华, 江游, 方向, 田地. *分析化学*, **2023**, 51, 269-275.
5. Li C, Jiang Y, Chu S, Yin X, Tan S, Huang Z, Dai X, Gong X, Fang X and Tian D. *Rapid Commun Mass Spectrom.*, **2022**, 36(10).

通讯作者: 江游, jiangyou@nim.ac.cn, 010-64526389; 谢洁, xiejie@nim.ac.cn, 010-64526389

共同第一作者

基于大人群人血清中疾病特异性触珠蛋白糖基化修饰探索炎症疾病 和癌症间炎症反应差异及其疾病诊断能力

赖治臻¹, 王志刚¹, 袁钟浩¹, 张继匀¹, 李丹¹, 李娜¹, 张丹¹, 张沫¹, 周巾煜¹, 田洪涛¹, 张仁俊¹, 周江^{2,*}, 李智立^{1,*}

1. 中国医学科学院基础医学研究所, 北京市东城区东单三条 5 号

2. 北京大学化学与分子工程学院分析仪器中心, 北京市海淀区成福路 292 号

目的: 蛋白质糖基化修饰在致癌和癌症进展中发挥关键作用^{1,2}, 研究疾病特异及相关的蛋白质糖基化修饰的变化, 阐明癌症发生和发展中的潜在机制以及临床诊断和治疗是必要的。有研究表明癌症与慢性炎症有关^{3,4}。触珠蛋白 (haptoglobin, Hp) 在体内促炎和抗炎中发挥重要作用, 其 N-糖基化修饰与机体病理状态密切相关⁵。本研究旨在研究疾病特异性触珠蛋白 (disease-specific haptoglobin, DSHp) 糖基化修饰与不同疾病类型的不同病理状态的关系, 包括女性内生殖系统 (宫颈、子宫和卵巢)、乳腺、肺、消化系统 (食管、胃、肝、胰腺、结肠和直肠)、甲状腺和前列腺疾病中其良性疾病和癌症间炎症反应的差异, 筛选潜在的生物标志物以区分不同疾病类型的癌症及其良性疾病。

方法: 本研究首先利用自主开发的磁性聚苯胺纳米材料首次在 96 孔板中实现了 DSHp-β N-糖肽的特异性、简便及高通量富集分离, 利用基质辅助激光解吸电离-傅立叶变换离子回旋共振质谱技术进行糖肽的检测和鉴定。本研究分析了 9465 份血清样本, 包括 5724 例涵盖 13 种癌症 (女性内生殖系统: 子宫癌、宫颈癌、卵巢癌; 消化系统癌症: 食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌和直肠癌; 肺癌; 乳腺癌; 甲状腺癌和前列腺癌) 及 3741 例对照的良性疾病患者的血清样本中 DSHp 糖基化修饰的差异。运用 LASSO 回归和 Fold change 算法, 从不同癌症和良性疾病分组中分别筛选出 DSHp 差异 N-糖肽, 而后采用支持向量机 (support vector machines, SVM) 方法分别构建不同疾病中区分癌症和良性疾病疾病诊断模型, 最后进行 ROC 分析考察 DSHp 差异 N-糖肽对不同疾病中肿瘤和良性的炎症疾病间的诊断能力。

结果: 利用该方法共检测到 95 种 DSHp-β N-糖肽, 其中 55 种位于 Asn207/211 位点, 19 种位于 Asn241 位点, 21 种位于 Asn184 位点。在各类疾病组中, 基于不同位点的 DSHp 差异 N-糖肽构建的疾病诊断模型显示出不同的区分癌症和良性疾病诊断能力。其中, 宫颈癌和宫颈炎、胃癌和慢性胃炎以及肺癌和肺结节的 DSHp 差异 N 糖肽在其疾病诊断模型中区分癌症和良性疾病诊断能力较好 (AUC 大于 0.85)。此外, 其他疾病组的诊断模型也有一定诊断能力 (AUC 大于 0.7)。

结论: 本研究建立了高通量分析人血清中 DSHp N-糖肽的质谱分析方法, 可满足临床大人群血清样本快速分析的要求。运用该方法, 在大人群血清样本中获得了区分不同病理状态的 DSHp N-糖基化修饰潜在的标志物, 揭示了在不同器官疾病的不同病理状态下 DSHp 炎症反应的差异, 为疾病特异性的炎症反应的差异提供了新的见解。

关键词: 触珠蛋白、糖基化修饰、炎症反应、病理状态、MALDI-FT ICR MS.

参考文献

1. Cristiano, S., A. Leal, J. Phallen, J. Fiksel, V. Adleff, D. C. Bruhm, SØ Jensen, J. E. Medina, C. Hruban, J. R. White, D. N. Palsgrove, N. Niknafs, V. Anagnostou, P. Forde, J. Naidoo, K. Marrone, J. Brahmer, B. D. Woodward, H. Husain, K. L. van Rooijen, M. W. Ørntoft, A. H. Madsen, C. J. H. van de Velde, M. Verheij, A. Cats, C. J. A. Punt, G. R. Vink, N. C. T. van Grieken, M. Koopman, R. J. A. Fijneman, J. S. Johansen, H. J. Nielsen, G. A. Meijer, C. L. Andersen, R. B. Scharpf, and V. E. Velculescu. **2019**, *Nature*, 570, 385-89.
2. Crusz, S. M., and F. R. Balkwill. **2015**, *Nat Rev Clin Oncol*, 12, 584-96.
3. Eiró, N., and F. J. Vizoso, *World J Gastrointest Surg*, **2012**, 4: 62-72.
4. Fujimura, T., Y. Shinohara, B. Tissot, P. C. Pang, M. Kurogochi, S. Saito, Y. Arai, M. Sadilek, K. Murayama, A. Dell, S. Nishimura, and S. I. Hakomori. **2008**, *Int J Cancer*, 122, 39-49.
5. Naryzhny, S. N. Legina, O. K., *Biomed Khim*, **2021**, 67, 105-118.5

血清触珠蛋白 N-糖基化修饰研究及其在糖尿病视网膜病变早期诊断中的应用

袁钟浩¹, 赖治臻¹, 张艺馨², 张继匀¹, 周巾煜¹, 李丹¹, 周江^{3*}, 于伟泓^{4*}, 李智立^{1*}

1. 中国医学科学院基础医学研究院, 北京协和医学院基础学院, 北京市东城区东单三条 5 号;
2. 遵义医科大学附属医院眼科, 贵州省遵义市汇川区大连路 149 号;
3. 北京大学分析测试中心, 北京市海淀区成府路 292 号;
4. 北京协和医学院北京协和医院眼科, 北京市东城区帅府园 1 号。

背景: 糖尿病视网膜病变 (DR) 是一种非常常见的糖尿病微血管并发症, 是成年人群主要的视力损失原因之一。[1]DR 在发病早期通常无明显症状, 患者在被诊断时通常处于疾病晚期, 预后较差, 因此临床实践中急需提高 DR 的早期诊断能力。近期有研究发现, 触珠蛋白基因型与糖尿病微血管病变如糖尿病肾病和 DR 等, 有着非常紧密的联系。[2]

方法: 本研究通过二维凝胶电泳从 100 名 II 型糖尿病患者及 156 名不同程度的 DR 患者血清中分离得到疾病特异的触珠蛋白 β 链, 经过胶内酶解和糖肽富集, 使用质谱检测完整触珠蛋白 N-糖肽。[3]

结果: 相较于非 DR 患者, 在早期 DR 患者中岩藻糖修饰的触珠蛋白呈现升高的趋势, 而唾液酸修饰的触珠蛋白显著降低, 在训练组和验证组中的 AUC 值为 0.801 和 0.829, 相较于已有的糖化血红蛋白指标有着明显的优势 ($AUC \leq 0.691$)。此外, 相较于早期 DR 患者, 晚期 DR 患者唾液酸修饰的触珠蛋白显著升高, 具有很高的区分能力 ($AUC=0.828$)。

结论: 不同阶段的 DR 患者体内触珠蛋白 N-糖基化修饰有所不同, 并且可以用于 DR 的早期诊断。随着对触珠蛋白糖基化修饰认识的不断提高, DR 的发生发展可能也可以精准预测并指导临床实践。

关键词: 触珠蛋白, N-糖基化修饰, 糖尿病视网膜病变

参考文献:

1. T.Y. Wong, C.M.G. Cheung, M. Larsen, S. Sharma and R. Simó, *Nat Rev Dis Primers*, **2016**; 2:16012.
2. A.P. Levy, A. Roguin, I. Hochberg, P. Herer, S. Marsh, F.M. Nakhoul and K. Skorecki, *N Engl J Med*, **2000**, 343(13):969-70.
3. Y. Wang, G. Song, Y. Wang, L. Qiu, X. Qin, H. Liu, F. Li, X. Wang, F. Li, S. Guo, Y. Zhang and Z. Li, *J Proteome Res*, **2014**, 13(2):710-9.

第六部分

生命科学与医药

结构特异 N-糖蛋白质组学及应用

田志新^{1,*}, 杨海伦¹, 卢皓然¹, 毕明¹, 张自涵¹, 秦姗姗¹, 向梦辉¹, 郭瑞婕¹, 覃随登¹

1. 上海市四平路 1239 号同济大学化学馆 545 室, 200092

人体中 50% 的蛋白质是糖蛋白; 这些广泛存在, 结构异常复杂多样的糖蛋白在细胞信号传导, 宿主与病原体相互作用, 免疫应答和疾病 (包括癌症), 甚至目前正在流行 COVID-19 新冠肺炎中起着重要的作用。N-糖基化是丰度相对较高的一类糖基化修饰; 其功能与修饰位点及 N-连接糖的序列和链接结构一一对应。本文报道我们所发展的位点和结构特异定量 N-糖蛋白质组学及其应用。位点和结构特异分别由完整 N-糖肽中多肽骨架和 N-连接糖部分在高、低能量下解离产生的位点决定性碎片离子和结构诊断碎片离子来实现; 定量可以通过非标、二重同位素标记或多重等重标记来实现。该方法被成功地应用于癌细胞、癌症干细胞、耐药癌细胞、肝癌及胰腺癌 (临床成对组织) 等癌症体系潜在 N-糖蛋白标志物的高准确度和深度表征。

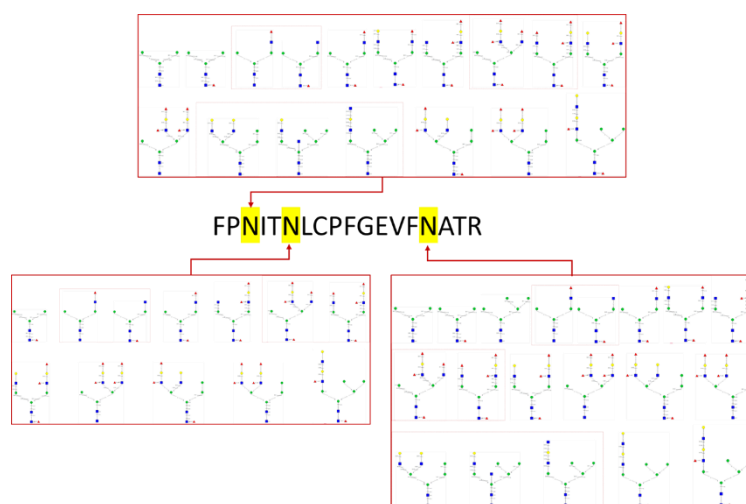


图 1. Sf9 昆虫细胞中表达的新冠病毒重组疫苗 S 糖蛋白受体结合区域的位点和结构特异性鉴定。

随着这些研究的逐步深入, 越来越多的精准糖蛋白标志物、靶点以及大分子药物将应用于临床。

关键词: 蛋白质 N-糖基化, N-糖蛋白质组学, 结构特异, 差异表达 N-糖基化, 潜在生物标志物

参考文献

14. K. Xiao, Z. Tian*. *J. Proteome Research*, 2019, 18, 2885-2895
15. Y. Wang, F. Xu, K. Xiao, Y. Chen* and Z. Tian*. *Chem. Comm.*, 2019, 55, 7934-7937H. Yang, F. Xu, Y. Chen*, Z. Tian*, *Talanta*, **2021**, 10.1016/j.talanta.2021.122437.
16. H. Lu, K. Xiao, Z. Tian*, *Glycoconjugate Journal*, **2021**, 38, 213-231.
17. Y. Wang, F. Xu, Y. Chen*, Z. Tian*. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2020**, 412, 2423-2432.

石蒜碱抗肝癌作用机制的定量蛋白质组学研究

张永丽^{1,2,3}, 陈桂林^{1,2,3}, 郭明全^{1,2,3*}

1. 中国科学院武汉植物园,植物种质创新与特色农业重点实验室, 武汉 430074;
2. 中国科学院中非联合研究中心, 武汉 430074;
3. 中国科学院药物创新研究院, 上海 201203

在我国,肝癌是死亡率第二位的恶性肿瘤^[1]。石蒜碱在体内和体外实验中显示出显著的抗肝癌活性,但是石蒜碱抗肝癌的靶点和具体分子机制还尚未完全明确^[2-4]。因此,我们利用磷酸化蛋白质组学的方法探究石蒜碱抗肝癌的作用机制。前期研究结果显示,石蒜碱以时间和浓度依赖的方式抑制肝癌细胞 HepG2 的增殖,并且诱导 HepG2 的细胞周期阻滞在 G₂/M 期。此外,石蒜碱可以刺激 HepG2 细胞内的活性氧水平。为进一步揭示石蒜碱抗肝癌的具体分子机制,我们采用了 TMT 标记的高通量定量磷酸化蛋白质组学方法,筛选石蒜碱作用于 HepG2 细胞后的磷酸化修饰变化明显的蛋白。我们共鉴定到 3366 个可定量的磷酸化蛋白,以变化倍数 1.3 和 1/1.3 为筛选差异基因的标准,得到 1191 个上调蛋白,706 个下调蛋白。经生物信息学分析,差异蛋白主要涉及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)通路, mTOR 通路和 G₂/M 细胞周期调控。我们的研究结果初步揭示了石蒜碱抗肝癌的分子机制,为阐释石蒜碱治疗肝癌作用机制提供了一定的基础。

关键词: 石蒜碱; 肝癌; 磷酸化蛋白质组

参考文献

1. J. Zhou, H. Sun, Z. Wang, W. Cong, J. Wang, M. Zeng, W. Zhou, P. Bie, L. Liu, T. Wen, G. Han, M. Wang, R. Liu, L. Lu, Z. Ren, M. Chen, Z. Zeng, P. Liang, C. Liang, M. Chen, F. Yan, W. Wang, Y. Ji, J. Yun, D. Cai, Y. Chen, W. Cheng, S. Cheng, C. Dai, W. Guo, B. Hua, X. Huang, W. Jia, Y. Li, Y. Li, J. Liang, T. Liu, G. Lv, Y. Mao, T. Peng, W. Ren, H. Shi, G. Shi, K. Tao, W. Wang, X. Wang, Z. Wang, B. Xiang, B. Xing, J. Xu, J. Yang, J. Yang, Y. Yang, Y. Yang, S. Ye, Z. Yin, B. Zhang, B. Zhang, L. Zhang, S. Zhang, T. Zhang, Y. Zhao, H. Zheng, J. Zhu, K. Zhu, R. Liu, Y. Shi, Y. Xiao, Z. Dai, G. Teng, J. Cai, W. Wang, X. Cai, Q. Li, F. Shen, S. Qin, J. Dong and J. Fan, *Liver Cancer*, **2020**, 9, 682-720.
2. W. Y. Liu, Q. Tang, Q. Zhang, C. P. Hu, J. B. Huang, F. F. Sheng, Y. L. Liu, M. Zhou, W. J. Lai, G. B. Li and R. Zhang, *Front. Pharmacol.*, **2019**, 10, 651.
3. W. Liu, Q. Zhang, Q. Tang, C. Hu, J. Huang, Y. Liu, Y. Lu, Q. Wang, G. Li and R. Zhang, *Oncol. Rep.*, **2018**, 40, 2298-2306.
4. H. Yu, Y. Qiu, X. Pang, J. Li, S. Wu, S. Yin, L. Han, Y. Zhang, C. Jin, X. Gao, W. Hu and T. Wang, *Mol. Cancer Ther.*, **2017**, 16, 2711-2723.

Gold Clusters: Lung Tumor Diagnostics

Liang Gao¹, Xueyun Gao^{1,*}

1. Department of Chemistry and Biology, Beijing University of Technology, 100124, Beijing

Abstract: Bridging the gap between atoms and nanoparticles, noble metal clusters with atomic precision continue to attract considerable attention due to their important applications in catalysis, energy transformation, biosensing and biomedicine. Among them, peptide-protected Au Cs (peptid-Au Cs) possesses a great deal of exceptional advantages such as sub-nanometer dimension, high photostability, good biocompatibility, accurate chemical formula and specifically protein targeting capacity. Under mild conditions, multifunctional peptides containing metal capture, reactive and targeting groups are rationally designed and elaborately synthesized to fabricate atomically precise peptid-Au Cs. We focus on the recent advances on potential theranostic fields by introducing the rising progress of peptide-Au Cs for biological imaging, biological analysis and therapeutic applications for advanced tumor theranostics. The interactions between Au Cs and biological systems as well as potential mechanisms are also our concerned theme. We expect that the rapidly growing interest in Au Cs-based theranostic applications will attract broader concerns across various disciplines.

Keywords: gold clusters, nanomedicine, probe, tumor theranostics

References

1. Zhai, J.; Jia, Y.; Zhao, L.; Yuan, Q.; Gao, F., Zhang, X., Cai, P.; Gao, L.; Guo J.; Yi, S.; Chai, Z.; Zhao, Y., Gao, X.* Turning On/Off the Anti-Tumor Effect of the Au Cluster via Atomically Controlling Its Molecular Size. *ACS nano*, **2018**, DOI: 10.1021/acsnano.8b00027.
2. Zhang, X.; Yuan, Q.; Gao, X.* Assessment of the MT1-MMP Expression Level of Different Cell Lines by the Naked Eye. *Science China Life Sciences* **2018**, 1-9.

金属稳定同位素标记均相免疫分析

蒋珉¹, 黄自立¹, 刘睿^{1*}, 吕弋²

1. 四川大学化学学院, 成都 610064;

2. 四川大学分析测试中心, 成都 610064

均相免疫分析在蛋白质定量检测中拥有巨大潜力, 相较于异相免疫分析, 具有无洗涤、无分离特点的均相免疫操作简便, 并且能够避免多次操作带来的误差。单颗粒电感耦合等离子体质谱 (SP-ICP-MS) 对纳米颗粒的具有优异识别能力,^{1,2} 已经成为均相免疫检测的强有力工具。

本课题组近年来基于金属稳定同位素标记开展了一系列均相免疫分析研究。抗体标记的金纳米颗粒在抗原抗体的特异性结合后会通过夹心结构形成 AuNPs 的二聚或者低聚体, 同时伴随着颗粒数目减少, 导致 SP-ICP-MS 的强度和频率信号的变化。得益于 SP-ICP-MS 同时提供的两种参数, 单次分析能够获得两条工作曲线, 建立了一种自验证机制, 有效提高了分析结果的准确性。基于此原理, 分别建立了癌症标志物 CEA³ 和 CA199⁴ 免疫分析方法, 并且在患者血清中标志物检测中展现出良好的分析性能。同时, 基于 SP-ICP-MS 对金属元素的高分辨能力, 提出了一种多组分均相免疫分析方法。⁵ 通过不同抗体标记的 AuNPs、AgNPs、PtNPs 可以实现三种胰腺癌相关标志物 (CA125、CEA、CA199) 的同时检测。该均相免疫方法展现了可观的线性范围和检出限, 其结果与临床常规方法所测得的结果良好吻合, 为胰腺癌的早期诊断和预后提供了重要技术支持。基于目前开发的单颗粒均相免疫分析, 结合核酸适配体分子识别方法, 可以实现信号放大, 进一步提升蛋白质检测的灵敏度。

关键词: 单颗粒, 均相免疫分析, 金属稳定同位素, 无机质谱.

参考文献

1. R. Liu, S. Zhang, C. Wei, Z. Xing, S. Zhang and X. Zhang, *Accounts Chem. Res.*, 2016, **49**, 775-783.
2. S. H. Hu, R. Liu, S. C. Zhang, Z. Huang, Z. Xing and X. R. Zhang, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2009, **20**, 1096-1103.
3. Z. Huang, C. Wang, R. Liu, Y. Su and Y. Lv, *Anal. Chem.*, 2020, **92**, 2876-2881.
4. M. Jiang, Z. Huang, X. Zhao, R. Liu and Y. Lv, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2021, **36**, 279-284.
5. Z. Huang, Z. Li, M. Jiang, R. Liu and Y. Lv, *Anal. Chem.*, 2020, **92**, 16105-16112.

等离激元辅助的激光解吸/电离质谱用于聚糖及其异构体鉴定

贺晖¹, 刘震^{1,*}

1. 南京大学化学化工学院, 生命分析化学国家重点实验室, 南京 210093

聚糖及其异构体的质谱分析与鉴定在生物、医学等领域中相当重要, 但目前还面临着挑战。等离激元效应为解决该挑战性任务提供了新的可能。我们已经发展出一种称为金纳米粒子 (AuNPs) 辅助的源内阳离子加合解吸 (isCAD) 的便捷新颖的激光解吸/电离质谱方法, 用于聚糖的高效质谱鉴定^[1]。最近, 我们又发展出一种称为等离激元增强构形依赖解吸 (PECDD) 的激光解吸/电离质谱新方法, 应用与聚糖异构体的高效鉴定^[2]。本报告将介绍这两种方法的原理和应用。

参考文献

1. H.He, Y. Wen, Zh. Guo, P. Li, Z. Liu. Efficient Mass Spectrometric Dissection of Glycans via Gold Nanoparticle-Assisted In-Source Cation Adduction Dissociation. *Anal. Chem.* **2019**, 91, 8390-8397.
2. H. He, Z. Guo, Z. Liu. Plasmon-Enhanced Conformation-Dependent Dissociation-Mass Spectrometry for Efficient Identification of Carbohydrate Isomers. *Chem. Sci.* submitted.

基于多种金属纳米颗粒标记与杂交链式反应扩增相结合的电感耦合等离子体质谱法同时检测多种癌细胞

李佩佩¹, 何叶², 付凤富^{1,*}

¹福州大学化学学院食品安全分析与检测教育部重点实验室, 福州市大学城学园路2号, 350108

²福建医科大学公共卫生学院卫生检验与检疫学系, 福州市大学城学府北路1号, 350108

为了准确定量外周血中的循环肿瘤细胞 (CTC), 从而用于癌症的早期诊断, 我们构建了一种基于 ICP-MS、金属纳米粒子标记和杂交链式反应 (HCR) 扩增同时检测两种肿瘤细胞的方法。方法利用修饰在磁珠上的两种癌细胞适配体分别识别 SMMC-7721 和 A549 癌细胞, 用 AuNPs-DNA 和 AgNPs-DNA 多联体分别标记两种癌细胞以获得 ICP-MS 检测信号, 同时基于杂交链式反应产生“一个癌细胞-到-大量金/银纳米粒子”的放大作用, 通过 ICP-MS 检测 ^{197}Au 和 ^{108}Ag 的浓度变化实现对两种细胞的高灵敏、高特异性的检测。利用本方法, 我们已成功检测了血清样品中的 SMMC-7721 和 A549 癌细胞, 样品加标回收率分别为 92-107%和 84-113%, 5 次重复测定的 RSD 分别小于 6%和 5%。本方法具有灵敏度高, 样品消耗少等优点, 有望为临床诊断中癌症的早期快速筛查提供一种新思路。

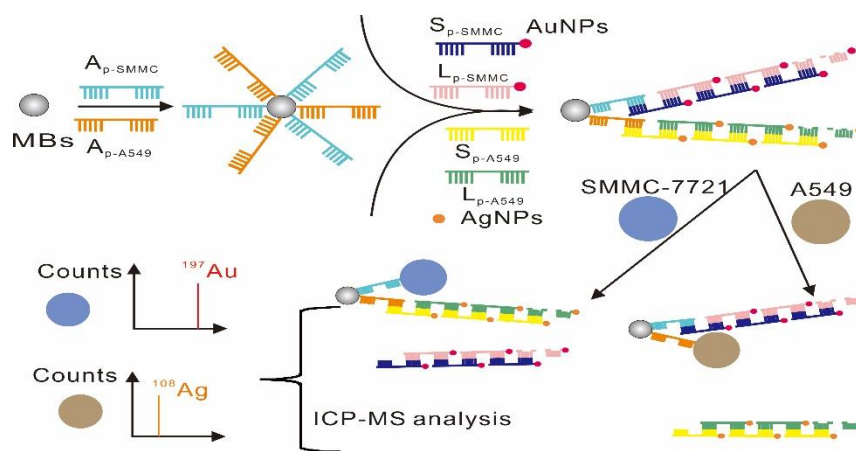


图1 基于多种金属纳米颗粒标记与杂交链式反应扩增相结合的电感耦合等离子体质谱法同时检测多种癌细胞的研究原理图

关键词: ICP-MS, 纳米金, 纳米银, 杂交链式反应, 癌细胞

参考文献

1. Han G, Zhang S, Xing Z, et al. Absolute and relative quantification of multiplex DNA assays based on an elemental labeling strategy. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(5):1466.
2. Zhang Y, Chen B, He M, et al. Immunomagnetic separation combined with inductively coupled plasma mass spectrometry for the detection of tumor cells using gold nanoparticle labeling. *Analytical Chemistry*, 2014, 86(16):8082.

Email: fengfu@fzu.edu.cn; Tel : 13338252906

精神分裂血清中差异表达 N-糖基化的定性定量研究

毕明¹, 田志新^{1,*}

1. 同济大学化学科学与工程学院

随着生活节奏的加快和生活压力的加大, 心理健康备受关注, 精神疾病也困扰了许多人群。目前, 精神分裂的诊断主要依赖于对照行为标准、心理状态和认知状况评判病例情况, 缺乏准确生物学标志物进行诊断, 同时精神分裂亚型众多, 各个亚型病症之间缺乏共性¹, 因此, 精神分裂的病理亟需“组学”解决。虽然精神分裂是高度遗传病症, 基因组学的研究更加吸引科学家的关注, 但是环境对精神分裂的影响更为明显, 糖蛋白组学能够更好的揭示发病机理。

本文采用 RPLC-ESI-MS/MS 的方法研究三个精神分裂病人血清和健康混合血清中完整 N-糖肽的差异表达。在两类样本中各取 15uL 血清, 还原烷基化后经 trypsin 酶切, ZIC-HILIC 富集完整 N-糖肽, 二乙基标记²后混合, 利用 GPSeeker³对 N-糖肽进行定性定量分析。在 3 组实验 (每组实验 3 个技术重复) 中, 共鉴定到 3305 个完整 N-糖肽, 包含 492 种聚糖结构 (141 种单糖组成), 涉及 697 个糖基化位点。在定量结果中, 66 个完整 N-糖肽在两类血清中差异表达 (fold change \geq 1.5, P-value $<$ 0.05), 其中 64 个上调, 2 个下调, 来源于 24 个糖蛋白。以凝血酶原为例, GHVNITR 上 N121 位点上单糖组成为 N4H5FOS1 的糖肽在精神分裂血清中高表达, 上调倍数为 5.45 倍, 如图 1 所示。

血清 N-糖基化蛋白位点和结构特异的表征, 有助于寻找到精神分裂的诊断标志物, 让精神分裂病患能够更快更准确的接受治疗。

关键词: 精神分裂, 血清, 结构特异 N-糖蛋白质组学, GPSeeker

参考文献

1. Kahn, R. S.; Sommer, I. E.; Murray, R. M.; Meyer-Lindenberg, A.; Weinberger, D. R.; Cannon, T. D.; O'Donovan, M.; Correll, C. U.; Kane, J. M.; van Os, J.; Insel, T. R., Schizophrenia. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2015**, *1*, 23.
2. Wang, Y.; Xiao, K. J.; Tian, Z. X., Quantitative N-glycoproteomics using stable isotopic diethyl labeling. *Talanta* **2020**, *219*, 7.
3. Xiao, K. J.; Tian, Z. X., GPSeeker Enables Quantitative Structural N-Glycoproteomics for Site- and Structure-Specific Characterization of Differentially Expressed N-Glycosylation in Hepatocellular Carcinoma. *J. Proteome Res.* **2019**, *18* (7), 2885-2895.

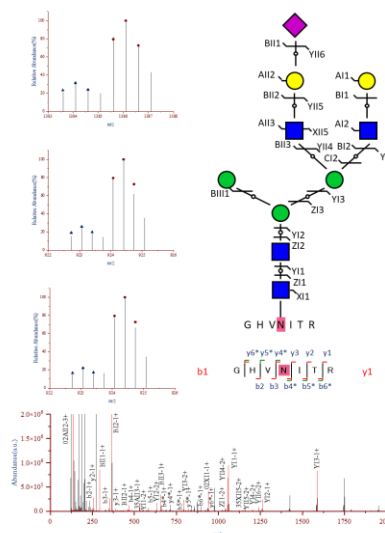


图 1 精神分裂血清上调的完整 N-糖肽 GHVNITR_N4H5FOS1; 对应为凝血酶原蛋白 (THRB_HUMAN, P00734) N121 上的 N-糖基化修饰; (A, B, C) 三个技术重复中的成对前体离子; (D, E) N-连接糖和多肽骨架的图形解离图;

乳腺癌血清中差异表达完整 O-糖肽的定性定量研究

张自涵¹, 田志新^{1,*}

1. 同济大学化学科学与工程学院

常见的蛋白质糖基化有 N-糖基化和 O-糖基化, 与 N-糖基化相比, O-糖基化没有一定规律的蛋白质序列, 且不像 N-糖基化一样具有五糖核心结构, 光是 O-GalNAc 糖基化就有 8 种核心结构¹, 同时蛋白质中有大量的 Ser 和 Thr 残基, 这些导致完整 O-糖肽的数据库的大小是完整 N-糖肽数据库大小的 100 倍以上。另外, O-糖肽的丰度相对于 N-糖肽来说是比较低的, 难以检测到且离子化效率低², 这些困难给完整 O-糖肽数据搜索和解析带来了难度。乳腺癌是女性患者最常见的一种恶性肿瘤, 乳腺癌

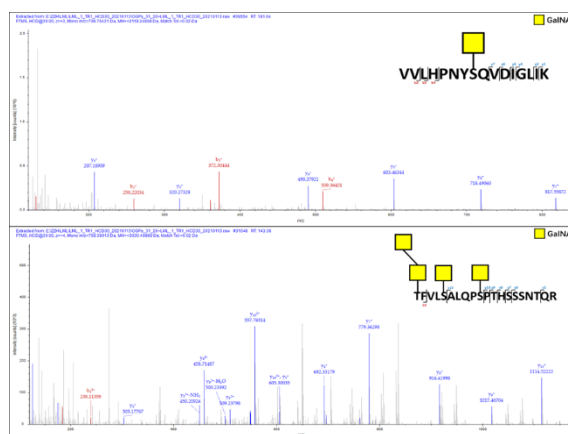


图1 两条典型完整O-糖肽IDs图形解离图。

的早发现可以有效降低死亡率, 但目前已发现的乳腺癌生物标志物均不能用于预测早期阶段的乳腺癌。在癌症发展的过程中, 肿瘤或其微环境会分泌一些特殊蛋白质进入外周血, 这些特殊蛋白质可以成为检测肿瘤的生物标志物, 而通过分泌途径运输的蛋白质中超过 80% 的蛋白质都发生了 O-糖基化³。因此以血清蛋白质 O-糖基化为切入点, 寻找高特异高选择性的检测指标来实现这个目标, 有十分重要的意义。本实验对 10 对乳腺癌血清和正常人血清进行了完整 O-糖肽的鉴定, 血清经过变性还原烷基化后, 用 PNGase F 切去 N-连接糖, 然后用 Trypsin 进行酶切, RAX 富集后用 C18 柱进行除盐, 接着用二乙基标记⁴后送入质谱进行分析, 最后使用 Proteome discoverer 对完整 O-糖肽进行定性分析。在六对血清样本中一共鉴定到了来自 605 条 O-糖蛋白的 1573 条完整 O-糖肽。

关键词: 完整 O-糖肽, 乳腺癌, 血清, 液质联用

参考文献

1. Jin, C.; Harvey, D. J.; Struwe, W. B.; Karlsson, N. G., Separation of Isomeric O-Glycans by Ion Mobility and Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Anal Chem* **2019**, *91* (16), 10604-10613.
2. Zhao, X.; Zheng, S.; Li, Y.; Huang, J.; Zhang, W.; Xie, Y.; Qin, W.; Qian, X., An Integrated Mass Spectroscopy Data Processing Strategy for Fast Identification, In-Depth, and Reproducible Quantification of Protein O-Glycosylation in a Large Cohort of Human Urine Samples. *Anal Chem* **2020**, *92* (1), 690-698.
3. King, S. L.; Joshi, H. J.; Schjoldager, K. T.; Halim, A.; Madsen, T. D.; Dziegiel, M. H.; Woetmann, A.; Vakhrushev, S. Y.; Wandall, H. H., Characterizing the O-glycosylation landscape of human plasma, platelets, and endothelial cells. *Blood Advances* **2017**, *1* (7), 429-442.
4. Wang, Y.; Xiao, K.; Tian, Z., Quantitative N-glycoproteomics using stable isotopic diethyl labeling. *Talanta* **2020**, *219*.

N-糖蛋白质组的唾液酸链接特异鉴定

覃随登¹, 田志新^{1,*}

1. 上海市四平路 1239 号同济大学化学馆 545 室, 200092

蛋白质糖基化是一种普遍的翻译后修饰, 人体中超过 50% 的蛋白具有糖基化修饰。糖基化修饰在细胞间信号传导、免疫应答、癌细胞的识别等生理或病理过程中行使着重要功能; 其中 N-糖基化丰度高、结构特异性强、生物功能丰富, 是生物标志物和精准医学重点关注的研究对象。在人类 N-连接糖中存在着两种不同链接方式的唾液酸寡糖, 其在生物功能上具有链接特异性; 这两种链接方式分别为 α -唾液酸的 2 号碳连接在半乳糖 3 号碳的 α 2,3 链接和连接在半乳糖 6 号碳的 α 2,6 链接。由唾液酸的 α 2,3 和 α 2,6 链接不同产生的 N-连接糖的结构异构, 称为唾液酸链接异构。本文报道我们所发展的唾液酸链接异构特异的 N-糖蛋白质组学。通过化学衍生的方法实现在两种不同链接方式的唾液酸上连接两种特定的基团作为标签, 两种标签具有不同的分子量, 因而可将原本在质谱中无法区分的两种链接方式进行结构特异性的区分。我们将此法应用于人类肺癌组织样本的唾液酸链接特异鉴定, 进而发展基于唾液酸链接异构的肺癌完整 N-糖肽的差异表达分析, 推进精准医学和肺癌生物标志物的研究。

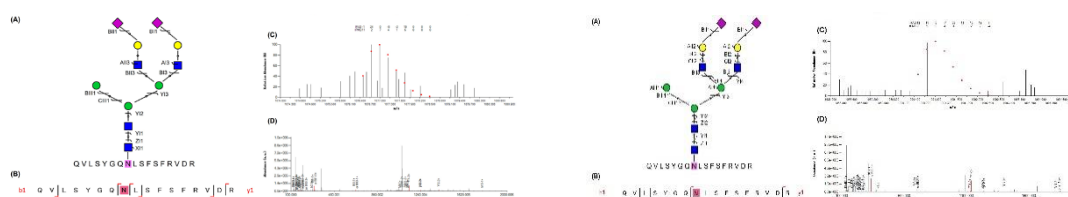


图 1

图 1 (左). 层粘连蛋白伽马 1 单元第 576 号 N-糖基化位点完整 N-糖肽 QVLSYGQNL SFSFRVDR 01Y41Y41M(31M)61M(21Y41L32S)61Y41L32S 链接异构体 α 2,3- α 2,3 的鉴定 (第 35740 张 MS/MS 谱图, 保留时间 132.28 分钟); (A) N-连接糖部分图形解离图; (B) 多肽骨架图形解离图; (C) 前体离子同位素轮廓指纹比对图; (D) 带匹配碎片离子注释的二级质谱图。

图 1 (右). 层粘连蛋白伽马 1 单元 (P11047, LAMC1_HUMAN) 第 576 号 N-糖基化位点完整 N-糖肽 QVLSYGQNL SFSFRVDR 01Y41Y41M(31M)61M-(21Y41L32S)61Y41L32S 链接异构体 α 2,6- α 2,6 的鉴定 (第 35993 张 MS/MS 谱图, 保留时间 133.31); (A) N-连接糖部分图形解离图; (B) 多肽骨架图形解离图; (C) 前体离子同位素轮廓指纹比对图; (D) 带匹配碎片离子注释的二级质谱图。

关键词: 蛋白质 N-糖基化、唾液酸衍生化反应、N-连接糖唾液酸链接异构特异鉴定

参考文献

1. L. Jia et.al. *Int J Cancer* **145**, 450-460 (2019).
2. M. Wuhler et.al. *Anal Chem* **87**, 8284-8291 (2015).
3. K. Xiao, Z. Tian*. *J Proteome Res*, **2019**, 18, 2885-2895.
4. B. Xue, K. Xiao, Y. Wang, Z. Tian*. *Journal of Proteomics*, **2020**, 212.
5. H. Lu, K. Xiao, Z. Tian*. *Glycoconjugate Journal*, **2021**, 38, 213-231.

完整糖肽的高重现富集及高效谱图解析方法研究

叶明亮^{1,*}

1. 中科院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 邮编: 116023

蛋白质的糖基化修饰与疾病的发生发展密切相关, 对其进行分析是化学测量学研究的一个热点和难点。蛋白质糖基化的特点是高度异质性, 一个蛋白质有多个糖基化位点, 一个位点有很多糖型, 甚至多达100多个。因此, 在组学层次对其全面表征非常困难。目前主要有两种组学技术分析蛋白质糖基化, 一种是糖基化蛋白质组技术, 其主要分析去掉糖链的肽段, 因此只能鉴定糖基化蛋白质及其位点, 而不能提供糖链的信息; 另外一种糖组学技术, 主要分析从糖蛋白质上释放下来的糖链, 一般不能揭示糖基化的蛋白质。完整的糖基化蛋白质鉴定信息应同时包含三部分信息: 蛋白质、糖基化位点和相连接的糖链结构。这些传统的技术不能提供蛋白质糖基化的全面信息, 因此需要发展基于完整糖肽的位点特异型糖型的蛋白质组分析方法。针对目前基于固相微萃取的 N-连接糖基化肽段富集步骤繁琐、重现性差的问题, 我们发展了基于高效液相色谱的自动富集方法。虽然目前已经有多种完整糖肽的解析软件, 但是鉴定灵敏度还较低, 谱图的解析效率不足10%, 因此有很大的提升空间。为此, 我们利用谱图拓展策略和半开放检索方法分别发展了N糖基化和O糖基化的谱图解析软件O-search和Glyco-dechiper, 显著提高了谱图解析率。

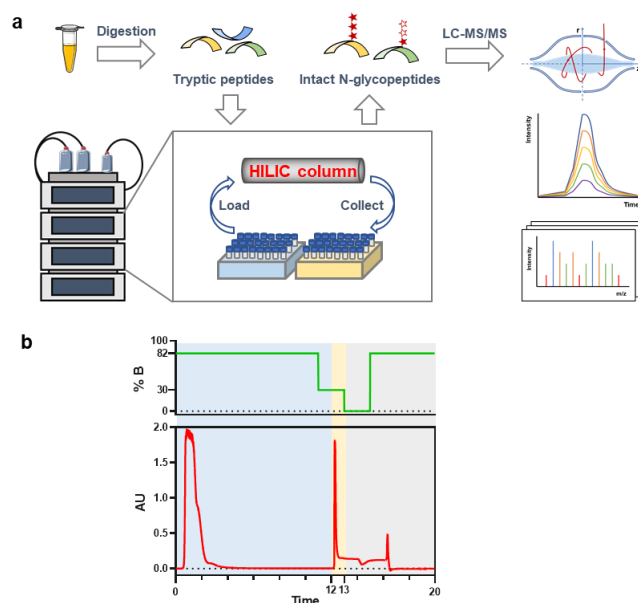


Figure 1. (a) Workflow for site specific serum N-glycoproteomic analysis using HPLC-based enrichment method. (b) The overall elution gradient program and the obtained chromatogram.

关键词: 蛋白质糖基化; 位点特异型糖型; 自动富集; 谱图解析

从人的尿蛋白质组中发现疾病标志物

高友鹤^{1,*}

1. 北京师范大学 生命科学学院

疾病的早期诊断是医学最重要的问题。早期诊断可以给医生有效治疗的机会。尿液不像血液那样受身体稳态效应的控制，能够汇集大量的疾病相关变化，因此尿液能够更好地反映早期微小的变化，是生物标志物的更好体液来源。以往很多研究集中在动物模型上证明疾病的早期，在尿液中有相应的反映。这些动物模型研究证明了尿液作为早期标志物来源的潜力。也有一些研究利用临床样本的研究，但是很多研究没有认真考虑可以影响尿液的大量各种混杂因素。我们提出如果疾病引起的变化足够大足够独特的时候，才能利用疾病对健康人群分组的方式发现疾病尿液标志物。我们还提出，如果能利用同一个人的前后对照，可以解决大量混杂影响因素的对照问题，让尿液标志物更早地用于临床。这个报告还将讨论如何从临床的角度分析当今诊断困难的病例，为医生提供线索。这个应用模式，符合个体化精准医学的未来前景。

关键词：早期诊断；尿液标志物；个体化；精准医学。

参考文献

1. Y. Gao. Urine - an untapped goldmine for biomarker discovery? *Sci China Life Sci*, **2013**, 56,1145-1146
2. J. Wei and Y. Gao. Early disease biomarkers can be found using animal models urine proteomics. *Expert Rev Proteomics*. **2021**, 7,1-16.
3. 孟文书, 郇宇航, 高友鹤. 自闭症儿童尿液蛋白质组的研究[EB/OL]. 北京: 中国科技论文在线 **2020**, <http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/202001-124>.
4. J. Wu, J. Zhang, J. Wei, Y. Zhao, Y. Gao. Urinary biomarker discovery in gliomas using mass spectrometry-based clinical proteomics *Chin Neurosurg J*. **2020**, 6, 11
5. 张亚萌, 衡姊琦, 魏静, 王颖轶, 高友鹤. 晚期肺癌患者药物治疗前后尿蛋白质组的变化 [EB/OL] 北京: 中国科技论文在线 **2020**, <http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/202003-251>.

RNA 结合蛋白的质谱分析及其在肿瘤研究中应用

赵冬晴¹, 严帅¹, 王春晴¹, 陈瑞冰^{1,*}

1. 天津大学药物科学与技术学院

长非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于 200 nt 的非编码 RNA, 它们不翻译成蛋白质而是以 RNA 的形式在多种层面上发挥生理功能。近年来 lncRNA 成为生命科学研究领域最为热门的分子之一。过去人们将 lncRNA 视为基因组中的噪音, 而近期研究显示 lncRNA 与许多重要的基本生命过程相关, 包括转录调控、胚胎发育、细胞生长、凋亡、分化等, lncRNA 的功能异常与疾病密切相关, 尤其是肿瘤的调控。LncRNA 在基因组中占 4-9%, 其数量远远超过编码基因, 然而, 目前大部分 lncRNA 的功能与机制仍未知。研究真核细胞中 lncRNA 的功能可能发掘调控生理过程的新规律和新机制, 将从不同于蛋白质编码基因的角度注释和阐明基因组的结构与功能, 深入解析生命活动的本质。lncRNA 与蛋白质相互作用是其发挥功能的重要分子基础, 研究 lncRNA 与蛋白质相互作用是探索其未知功能和机制的重要途径, 对了解 lncRNA 未知的生理功能和相关分子机制至关重要。然而, lncRNA 相互作用蛋白的鉴定存在很大挑战, 一直是该领域的瓶颈问题。

我们在本研究当中建立了基于质谱分析的细胞内 lncRNA 互作蛋白检测的新方法 TOBAP-MS (Tobramycin Affinity Purification – Mass Spectrometry), 并利用该技术发现了 lncRNA-HULC 直接作用于细胞糖酵解代谢通路、调控肝癌增殖的新机制。该方法采取的策略是将适配体 J6f1 连接在目标 lncRNA 上, 并使其在细胞内表达。接下来, 将细胞裂解液与结合 tobramycin 的磁珠进行孵育, 以实现细胞内 lncRNA 相互作用蛋白的富集。最后, 通过定量质谱分析的方法排除背景蛋白的干扰, 鉴定潜在的 lncRNA 结合蛋白。该方法具有很高的纯化效率 (>90%), 并且不影响目标 lncRNA 分子的生物功能, 能够实现细胞环境内 lncRNA 互作蛋白的鉴定。我们利用该方法构建了肝癌特异性 lncRNA-HULC 的互作蛋白网络, 并在此基础上结合细胞生物学与分子生物学研究方法, 发现 HULC 直接结合糖酵解代谢酶调控肿瘤细胞代谢重编程的分子机制。该研究成果创新性地提出 lncRNA 分子直接作用于代谢酶调控肿瘤细胞代谢的新机制, 并提示 lncRNA-HULC 可能作为一种新的肝癌治疗靶点。

除了针对某一特定 RNA 分子的靶向 RNA 结合蛋白鉴定技术, 我们还结合紫外交联、核质分离、双相萃取及定量蛋白质谱分析, 建立一种新的 RNA 结合蛋白的提取与质谱鉴定方法 SFABE (Subcellular Fractionation and Biphasic Extraction), 实现对细胞中所有 RNA 结合蛋白的系统性分析鉴定与空间定位的归类, 为认知 RNA 与蛋白质这两种生物大分子的功能与相互调控关系提供了重要信息。

关键词: 生物质谱, RNA 与蛋白质相互作用, 长非编码 RNA, 肿瘤, 细胞代谢

参考文献

1. Wang C, Li Y, Yan S, Wang H, Shao X, Xiao M, Yang B, Qin G, Kong R, Chen R, Zhang N. Interactome analysis reveals that lncRNA HULC promotes aerobic glycolysis through LDHA and PKM2. *Nat Commun.* 2020;11(1):3162.
2. Yan S, Zhao D, Wang C, Wang H, Guan X, Gao Y, Zhang X, Zhang N, Chen R. *Anal Chim Acta.* Characterization of RNA-binding proteins in the cell nucleus and cytoplasm. 2021; 1168:338609.

纳米材料生物组织亚器官质谱成像研究

聂宗秀^{1,*}

1. 中国科学院化学研究所

纳米材料作为有保护药物小分子在血液循环中不被快速清除、克服生理屏障、特异性地在肿瘤区域蓄积等，成为药物载体研究的热点。传统的分析技术存在空间分辨率有限、贴标过程复杂、难以同时跟踪纳米载体和药物等问题。我们发展了一种通用、免标记纳米颗粒在生物组织中的质谱成像及药物原位释放新方法，使用激光脱附电离质谱成像（LDI-MSI）方法，通过在生物组织内同时追踪纳米载体和药物的质谱信号，实现纳米材料及药物释放行为的研究。在激光剥蚀下同时产生的质谱指纹峰来追踪纳米载体和药物在体内的分布，无需任何标签，且不受生物体内源性的分子干扰，通过原位监测纳米载体和药物的质谱指纹峰强度比值的变化得到定量测量，发现了在正常和肿瘤模型小鼠中，药物在组织间和组织内的释放呈现组织依赖性。

关键词： 纳米材料、生物组织、质谱成像

参考文献

1. X. Huang, H.H. Liu, D.W. Lu, Y. Lin, J.F. Liu, Q. Liu*, **Z.X. Nie*** and G.B. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* 2021, **50** 5243-5280.
2. J. Han, X. Huang, H.H. Liu, C.Q. Xiong*, and **Z.X. Nie***, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 10958-10962.
3. J. Xue, H. Liu, S.M. Chen*, C.Q. Xiong*, L. Zhan, and **Z.X. Nie***, *Science Advances*, 2018, **4**, eaat9039.
4. C.Q. Xiong, Q.He, X. Huang, W.-P. Peng, H.-C. Cheng, and **Z.X. Nie***, *Anal. Chem.* 2016, **88**, 11913.
5. S.M. Chen, C.Q. Xiong, H.H. Liu, Q.Q. Wan, J. Hou, Q. He, A. Badu-Tawiah, and **Z.X. Nie***, *Nature Nanotech.* 2015, **10**, 176.

色谱质谱联用分析核酸修饰

程名玉¹, 游雪娇¹, 袁必锋^{1,*}, 冯钰琦¹

1. 武汉大学化学与分子科学学院, 武汉, 430072

近年来, 表观遗传学的重点研究内容之一为RNA化学修饰, 这些修饰可以调控RNA稳定性、细胞增殖、细胞分化以及细胞代谢等多种生理过程。目前, RNA的化学修饰已经发现150多种, 主要存在于细胞的mRNA、tRNA和rRNA上。其中, RNA甲基化是哺乳动物细胞中最普遍的修饰形式之一, 这些修饰在调节细胞增殖、细胞分化和细胞凋亡等过程中有重要的生物学功能。目前, 哺乳动物中3-甲基胞苷(3-methylcytidine, m³C)、N⁴-甲基胞苷(N⁴-methylcytidine, m⁴C)和5-甲基胞苷(5-methylcytidine, m⁵C)这三种互为同分异构体的RNA单甲基胞苷修饰已被报道。除了单甲基胞苷修饰以外, 生物体中还存在核糖和碱基均被甲基化的双甲基胞苷修饰, 包括N⁴,2'-O-二甲基胞苷(N⁴,2'-O-dimethylcytidine, m⁴Cm)和5,2'-O-二甲基胞苷(5,2'-O-dimethylcytidine, m⁵Cm)。m⁴Cm存在于大肠杆菌的16S rRNA中; m⁵Cm存在于嗜热古细菌和哺乳动物的tRNA中。但是, 3,2'-O-二甲基胞苷(3,2'-O-dimethylcytidine, m³Cm)在生物体中仍未被发现。

本研究建立了液相色谱-电喷雾电离串联质谱(liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry, LC-ESI-MS/MS)方法来测定RNA双甲基胞苷修饰, 包括m³Cm、m⁴Cm和m⁵Cm。在优化的分离条件下, 能很好的区分m³Cm、m⁴Cm和m⁵Cm。利用所建立的分析方法, 我们发现并鉴定了哺乳动物RNA中存在的新修饰, 即m³Cm。m³Cm是一种全新的RNA修饰类型, 尚未在三域系统(古细菌、细菌和真核生物)中报道。通过进一步的研究发现, m³Cm主要存在于哺乳动物的小RNA(<200 nt)中。此外, 我们确定了哺乳动物细胞的18S rRNA中存在新的修饰类型, 即m⁴Cm。基于质谱监测的稳定同位素示踪实验结果表明, S-腺苷-L-甲硫氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAM)是RNA双甲基胞苷修饰的甲基供体, 包括m³Cm、m⁴Cm和m⁵Cm(Figure 1)。m³Cm的发现扩大了生物体中RNA修饰的多样性。此外, 哺乳动物中m³Cm和m⁴Cm的发现为理解RNA修饰介导的RNA加工和基因表达调控提供了新的角度。

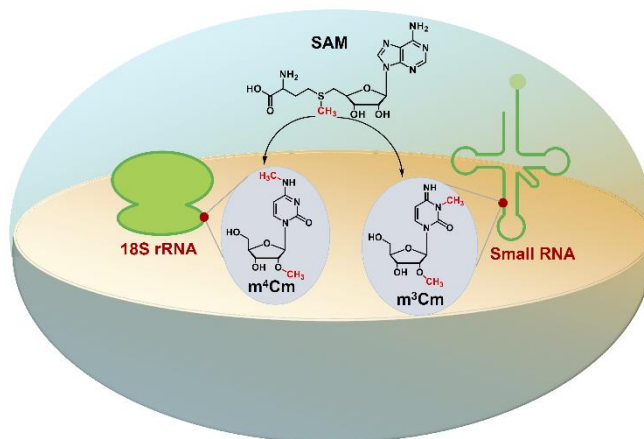


Figure 1. 利用LC-ESI-MS/MS分析, 我们发现并鉴定了哺乳动物RNA中存在的新修饰, 即m³Cm。m³Cm主要存在于哺乳动物的小RNA(<200 nt)中。此外, 我们确定了哺乳动物细胞的18S rRNA中存在新的修饰类型, 即m⁴Cm。

关键词: 色谱-质谱分析; RNA 修饰

致谢: 本研究工作得到国家自然科学基金(22074110, 21635006)资助。

Email: bfyuan@whu.edu.cn

基于新型标记方法的蛋白质糖基化质谱分析

张莹^{1,2}, 孙珍钰¹, 陆豪杰^{1,2*}

1. 复旦大学化学系和生物医学研究院, 上海市东安路 131 号
2. 卫健委糖复合物重点实验室, 上海市东安路 131 号

糖基化是真核生物蛋白质发生的一种复杂的蛋白质修饰形式, 影响蛋白质的结构和功能, 在疾病发生发展, 病原宿主识别等方面发挥重要作用。为了高效、灵敏地分析蛋白质N-糖基化, 我们开展了一系列蛋白质糖基化新型标记方法及质谱分析研究。

在早期的工作中, 我们发现利用糖链氧化后的醛基和羟胺发生高效点击反应可以对复杂体系中的糖蛋白进行分离并提高质谱分析灵敏度[1]。近期, 基于肟点击反应, 我们进一步设计了一种多功能蛋白质组学探针, 对活体细菌表面的聚糖和糖蛋白进行标记, 然后通过紫外线照射使细菌与其宿主相互作用蛋白发生体实时共价交联并可以利用探针对这些相互作用分子进行分离纯化和定量蛋白质组分析, 从而发展了一种时间分辨的化学蛋白质组学策略 (HAPTIP), 跟踪沙门氏菌, ZIKV等进入宿主细胞过程并报道了其中重要的相互作用糖蛋白[2,3]。进一步地, 我们发展了稳定同位素甲基化标记的完整糖肽定量方法, 揭示了ZIKV感染前后宿主细胞中位点特异的糖基化变化[4]。

此外, 针对更精准的位点特异性N-糖基化的分析需求, 我们开发了一种化学标记策略, 通过对完整糖肽的羧基进行小分子衍生以提高完整糖肽的电荷数, 从而提升其电子转移解离效率, 实现了无需基于抗体的预分离即可通过质谱对序列高度相似的IgG3和IgG4完整N-糖肽的鉴别。结合稳定同位素二甲基化标记, 我们在糖肽位点特异和IgG亚型特异的层面上揭示了肝癌发生发展过程中的糖基化变化[5]。

总之, 我们在蛋白质糖基化的质谱分析方面发展了一系列新的标记和质谱分析方法, 有助于低丰度蛋白质糖基化的高灵敏度和特异性质谱分析, 实现了其位点, 糖型, 相互作用等的精准分析。

关键词: 糖基化; 标记; 质谱

参考文献

1. Zhang, Y.; Zhang, C.; Jiang, H. C.; Yang, P. Y.; Lu, H. J.* *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 8260-8287.
2. Zhang, Y.*; Kao, D. S.; Gu, B.; Bomjan, R.; Srivastava, M.; Lu, H. J.; Zhou, D. G.; Tao, W. A.* *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 2235-2240.
3. Kuhn, R. J.; Tao, W. A.* *Nat. Comm.*, **2020**, 11, 3896
4. Yang, L. J.; Sun, Z. Y.; Zhang, L.; Cai, Y.; Peng, Y.; Cao, T.; Zhang, Y.*; Lu, H. J.* *Chem. Sci.* **2019**, 10: 9302.
5. Sun, Z. Y.; Ji G. H.; Wang, G. L.; Wei, L.; Zhang, Y.*; Lu, H. J.* *Chem. Commun.*, **2021**, 57, 4154-4157

蛋白质糖基化的质谱精准分析

程孟霞¹, 陆豪杰^{1,*}

1. 复旦大学化学系和生物医学研究院, 上海市东安路 131 号

N-糖基化是一种重要的蛋白质翻译后修饰, 参与了生物体内很多的生物学过程。 α -2,3 和 α -2,6 唾液酸化 N-糖连接异构体在不同的生理学和病理学过程中含量变化不同。因而, 唾液酸连接异构体有望成为某些疾病的潜在标志物或新型的药物靶标, 具有重要的研究价值。然而, 由于唾液酸化 N-糖丰度较低, 且目前用于唾液酸化 N-糖连接异构体分离检测的技术存在局限性。基于此, 我们筛选出了一种唾液酸衍生试剂并结合基于芯片电泳质谱的电荷敏感性的分离方法, 实现了对唾液酸化 N-糖的特异性检测, 且实现了 10 min 内连接异构体的快速高效的分离。最终, 我们将该方法用于分析宫颈癌患者血清中的唾液酸化 N-糖, 成功鉴定到了 52 个唾液酸糖, 筛选出 6 个有望成为潜在肿瘤标志物的唾液酸糖, 大多数高丰度唾液酸糖的连接异构体能够有效分离。

关键词: 质谱, 唾液酸, N-糖

参考文献

1. M. X. Cheng, H. Shu, Y. Peng, X. X. Feng, G. Q. Yan, L. Zhang, J. Yao, H. M. Bao and H. J. Lu*, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 5537-5546.
2. F. F. Zhu, J. C. Trinidad, D. E. Clemmer, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2015**, 26, 1092-1102.
3. X. M. Zhou, G. L. Yang and F. Guan, *Cells*, **2020**, 9, 273.

灯盏生脉调节线粒体能量代谢效应物质分析研究

郑浩¹, 生宁¹, 李梦林¹, 张金兰^{1,*}

1. 中国医学科学院药物研究所

慢性脑缺血是各种脑血管原因引发的长期脑血流灌注不足, 引起神经退行性认知障碍, 导致血管性痴呆、老年性痴呆、衰老等多种神经系统疾病的发生与发展, 由于人口老龄化和脑血管危险因素的流行, 我国居民慢性脑缺血疾病患病率逐年增长。灯盏生脉胶囊对慢性脑缺血有着确切的临床疗效, 是为数不多的具有最高等级(A级)循证医学证据的卒中二级预防中成药, 已入2018版国家基本药物目录。但灯盏生脉对慢性脑缺血治疗作用的物质基础和机制尚不明确, 已有一些研究提示慢性脑缺血病理机制与线粒体能量代谢密切相关, 为了深入揭示灯盏生脉调节慢性脑缺血能量代谢的可能物质基础和作用机制, 我们开展灯盏生脉对慢性脑缺血大鼠脑线粒体功能影响研究。采用TMT标记和Label-free非标记两种定量蛋白质组学技术, 对假手术组、模型组、灯盏生脉给药组的脑线粒体样本进行蛋白质组和磷酸化蛋白质组分析。脑线粒体蛋白质组学分析结果发现, 有29种差异线粒体蛋白质和6种差异线粒体磷酸化蛋白质在慢性脑缺血造模, 灯盏生脉给药治疗过程中呈现“转归”现象, 主要与氧化磷酸化、三羧酸循环、氧化应激等信号通路有关。接着采用基于平行反应监测技术的靶向蛋白质组定量技术, 对差异线粒体蛋白质进行了高通量的验证, 发现灯盏生脉给药组有17种线粒体蛋白质的表达趋势与TMT定量蛋白质组学结果一致, 且具有显著性差异($p < 0.05$)。有5种线粒体蛋白质在慢性脑缺血造模, 灯盏生脉给药治疗过程中呈现“转归”现象, 具有重要的病理生理学意义。采用超高效液相色谱联用三重四极杆质谱分析方法进行灯盏生脉在大鼠脑组织及脑组织线粒体暴露成分的分析, 在大鼠脑组织中共发现和鉴定到5种原型成分和6种代谢产物, 采用叠氮钠诱导线粒体损伤的SK-N-SH人神经母细胞瘤细胞模型, 研究灯盏生脉在脑线粒体中暴露成分五味子甲素、五味子乙素和灯盏乙素对叠氮钠诱导的线粒体损伤的保护作用和机制。利用活细胞能量代谢分析技术, 评价叠氮钠诱导损伤的线粒体能量代谢特点以及3种成分调节受损线粒体能量代谢特征和机理, 结果表明, 五味子甲素、五味子乙素和灯盏乙素均可以提高叠氮钠诱导线粒体损伤的SK-N-SH细胞的基础有氧呼吸、最大有氧呼吸、空余有氧呼吸能力以及线粒体ATP产生能力, 此外, 五味子甲素、五味子乙素和灯盏乙素还可以提高叠氮钠诱导线粒体损伤的SK-N-SH细胞实时ATP产生的速率, 包括线粒体ATP产生速率和糖酵解ATP产生速率, 采用蛋白免疫印迹法对关键线粒体蛋白质的表达进行了验证。基于以上研究揭示灯盏生脉调节线粒体能量代谢的活性成分和效应靶点

关键词: 线粒体 蛋白组学 色谱质谱联用技术 活细胞能量代谢

参考文献

1. Zhang W J, Wang S, Kang C, et al. Pharmacodynamic material basis of traditional Chinese medicine based on biomacromolecules: a review. *Plant Methods*, **2020**, 16(1): 1-28.
2. Chen W W, Freinkman E, Wang T, et al. Absolute quantification of matrix metabolites reveals the dynamics of mitochondrial metabolism. *Cell*, **2016**, 166(5): 1324-1337.

基于深度学习的谱图预测及其在蛋白质组学分析中的应用

乔亮^{1,*}, 杨奕¹, 沈诚频²

1. 复旦大学化学系

2. 上海易算生物科技有限公司

近年来, 深度学习在高度复杂的蛋白质组数据解析中展现出了越来越强大的应用潜力。Zhou 等人在 2017 年即采用深度神经网络 (BiLSTM 模型) 对肽段二级质谱进行预测[1], Gessulat 等将肽段数据库拓展到 55 万个肽段(以胰蛋白酶酶切得)和 2100 万个二级质谱图, 成功训练了高质量深层神经网络模型 ProSIT, 实现了对保留时间和碎片离子强度的高精度预测[2]。Tran 等提出 DeepNovo-DIA 方法, 同样使用神经网络采集碎片离子质荷比、保留时间、强度等信息并与肽段序列相结合, 可实现对人类抗体和抗原中新肽段的鉴定[3]。

我们设计了基于卷积神经网络和循环神经网络的深度神经网络模型 (DeepDIA) 来预测肽段的二级质谱图 (MS/MS)、归一化保留时间 (iRT)、离子迁移率、一级质谱可检测性等信息, 并将其用于数据非依赖采集模式 (DIA) 下获取的数据的解析[4]。由数据依赖采集模式 (DDA) 鉴定得到的肽段列表生成 DIA 分析所需的谱图库, 并在 HeLa 细胞数据集上将 DeepDIA 与 ProSIT 进行了比较测试。结果表明, 与使用通用模型来生成谱图库相比, 使用 DeepDIA 构建专用于特定仪器的模型预测生成的谱图库质量更好, DIA 数据分析检测到的肽段和蛋白数量更多, 重复性更好, 效果接近 DDA 构建的谱图库。我们还实现了由蛋白序列构建预测谱图库。从 SwissProt 物种数据出发, 预测蛋白的理论酶切肽段的可检测性, 筛选可检测性分数达到一定阈值的肽段来构建谱图库。在 HeLa 细胞和小鼠组织样品数据集上的测试结果表明, 与考虑全部理论肽段相比, 可检测性筛选能降低 DIA 分析的假阳性率并提高蛋白鉴定量。最终实现了完全不需要 DDA 实验, 从 SwissProt 蛋白序列数据库出发的 DIA 数据直接解析。将 DeepDIA 用于未去高峰蛋白的血清样品的 DIA 数据直接分析, 与传统方法相比, DeepDIA 检测到蛋白的数量为 DDA 建库的两倍以上。

基于深度学习谱图预测, 我们还实现了磷酸化肽段位点的准确评估[5]。我们首先利用上述深度学习模型预测非磷酸化肽段的二级谱图, 之后通过质量迁移、中性丢失等手段实现对磷酸化肽段二级谱图的预测。对于一条存在多种可能位点的磷酸化肽段, 通过预测每一个可能位点的磷酸化肽段的二级谱图, 并将预测的谱图与实测谱图进行相似性匹配打分, 可以得到与实测谱图匹配度最高的磷酸化肽段, 从而实现磷酸化位点评估。与传统概率打分法相比, 我们的方法可以检出更多的磷酸化肽段。

关键词: 深度学习, 蛋白质组, 磷酸化, 数据非依赖采集.

参考文献

1. X. Zhou, W. Zeng, H. Chi, C. Luo, C. Liu, J. Zhan, S.-M. He, Z. Zhang, *Anal. Chem.*, **2017**, 89, 12690–12697.
2. S. Gessulat, T. Schmidt, D. P. Zolg, P. Samaras, K. Schnatbaum, J. Zerweck, T. Knaute, J. Rechenberger, B. Delanghe, A. Huhmer, U. Reimer, H.-C. Ehrlich, S. Aiche, B. Kuster, M. Wilhelm, *Nat. Methods.*, **2019**, 16, 509–518.
3. N. H. Tran, R. Qiao, L. Xin, X. Chen, C. Liu, X. Zhang, B. Shan, A. Ghodsi, M. Li, *Nat. Methods.*, **2019**, 16, 63–66.
4. Y. Yang, X. Liu, C. Shen, Y. Lin, P. Yang, L. Qiao, *Nat. Commun.*, **2020**, 11, 146
5. Y. Yang, P. Horvatovich, L. Qiao, *J. Proteome Res.*, **2021**, 20, 634–644

基于正交酶切的新生蛋白质富集新方法

蒙佩怡¹, 包慧敏^{1*}, 陆豪杰^{1,2*}

1. 复旦大学化学系, 上海 200433

2. 复旦大学生物医学研究院和 NHC 糖复合物重点实验室, 上海 200032

蛋白质的生成和降解对生物体稳态、应对外部压力或刺激响应的研究有着重要意义。¹ 传统的新生蛋白质富集方法基于生物素-链霉亲和素的相互作用进行纯化, 但由于存在目标物洗脱困难等问题, 导致了蛋白的富集选择性和灵敏度较低。² 我们设计了一种基于正交酶切裂解的树脂材料, 结合固相共价作用实现蛋白层面上特异性富集新生蛋白。本方法首先对新生蛋白进行代谢标记引入甲硫氨酸类似物叠氮高丙氨酸, 利用合成的树脂材料基于点击化学反应直接捕获目标蛋白, 再结合胰蛋白酶和病毒蛋白酶³的串联正交酶切实现新生蛋白的富集。正交酶切分别提供了胰蛋白酶和病毒蛋白酶两个数据集的信息, 病毒蛋白酶切数据集中含富集标签的肽段, 可用于新生蛋白质的确认; 胰蛋白酶的数据集含更丰富的肽段信息, 可提供准确的非标记定量信息, 二者结合提高了新生蛋白鉴定可信度和定量准确度。本方法在 HEK293 细胞中共鉴定 2392 个新生蛋白, 三次重复实验中两次的交盖率为 85.2%, 新生蛋白的富集选择性为 80.6%。进而, 我们利用该方法研究了 Rapamycin 诱导的自噬条件下的 HEK293 细胞的新生蛋白质, 定量比较不同时间点的新生蛋白变化, 发现自噬降解的底物蛋白以及自噬通路相关的功能蛋白, 为自噬机制的研究提供技术和数据支持。

关键词: 新生蛋白质, 富集方法, 正交酶切, 化学蛋白组学

参考文献

1. Nissley, D. A.; O'Brien, E. P., Timing Is Everything: Unifying Codon Translation Rates and Nascent Proteome Behavior. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (52), 17892-17898.
2. Dieterich, D. C.; Link, A. J.; Graumann, J.; Tirrell, D. A.; Schuman, E. M., Selective identification of newly synthesized proteins in mammalian cells using bioorthogonal noncanonical amino acid tagging (BONCAT). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2006**, *103* (25), 9482-9487.
3. Waugh, D. S., An overview of enzymatic reagents for the removal of affinity tags. *Protein Expr. Purif.* **2011**, *80* (2), 283-293.

基于质谱的精准靶向代谢组学及其生物医药转化应用研究

胡龙龙¹, 刘京净², 王天宇², 罗夏琳², 吕海涛^{1,*}

1. 上海交通大学系统生物医学研究院; 教育部系统生物医学重点实验室;
2. 上海交通大学功能代谢组科学实验室

针对多基质代谢研究的方法学挑战, 以及从代谢角度高分辨认知疾病分子诊断和治疗发现的客观需求, 我们首先基于具有重要生理功能的代谢物标准品, 优化开发建立广谱覆盖200+种内源性细胞代谢物的精准靶向代谢组学方法, 已经将该方法策略成功应用于如下生物医药领域关键科学问题的解决: 1) **胰腺癌诊断新标志物¹**: 精准发现和鉴定若干代谢生物标志物可用于胰腺癌的初步诊断和预警胰腺癌的多器官转移, 其可为胰腺癌未来的精准分子诊断与转移预警提供重要的科学基础。2) **生物膜形成的新机理²**: 原创性鉴定五个微生物功能代谢物, 通过铁离子介导, 与不同类型铁载体生物合成进行功能互作, 以调控致病性大肠杆菌生物膜的形成 的机制, 阐明金属元素(铁、锰和镁)以共性作用方式, 靶向特征功能代谢物的生物合成, 调控生物膜形成。3) **天然产物治疗新发现^{3,4}**: 基于该策略对小檗碱抗胰腺癌的潜在治疗价值进行了全新解析, 获得全新靶点“柠檬酸的代谢与转运”; 基于肠道菌群与宿主功能共代谢(色氨酸代谢)阐明小檗碱防治肠炎性疾病的新机理。总之, 实验验证该方法可用于多生物基质多维度的靶向代谢组分析与转化应用研究, 助推相关领域关键科学问题的全新解决。

关键词: 质谱, 精准靶向代谢组学, 诊断标志物, 微生物生物膜, 功能天然产物

参考文献

1. X. Luo, J. Liu, H. Wang and H. Lu, *Pharmacol. Res.*, **2021**, 156, 104805
2. R. Guo, X. Luo, J. Liu and H. Lu, *Anal. Chim. Acta.*, **2021**, 1145, 26-36.
3. J. Liu, X. Luo, R. Guo and H. Lu, *J. Proteome Res.*, **2020**, 19, 3825–3836.
4. W. Jing, X. Luo and H. Lu, *et al*, *Pharmacol. Res.*, **2021**, 164, 105358.

顶端接触萃取技术的构建及其在膀胱癌尿液检测中的应用

姜欣荣¹, 邬建敏^{1,*}

1. 浙江大学化学系分析化学所, 浙江省杭州市西湖区余杭塘路 866 号, 310058

膀胱癌是一类高复发, 难检测, 生存率低的癌症, 临床检测主要依赖于侵入性的膀胱镜检查, 因此开发出一种高灵敏度, 快速可应用于人群筛查的无创膀胱癌检测手段是十分必要的。尿液中的代谢物主要包括氨基酸、脂肪酸、尿素、葡萄糖以及胆碱及其衍生物, 反映了人体氨基酸代谢、脂质代谢、糖酵解以及胆碱代谢等代谢活动水平。并且由于尿液样本无创易于收集, 且无交叉感染的风险, 因此基于人体尿液的疾病诊断研究日益受到重视。

基质辅助激光解吸电离 (MALDI) 质谱是现阶段最有希望走进临床诊断领域的平台性质谱技术, 已广泛应用于复杂临床生物样本的检测。然而, 在 MALDI-TOF MS 的平台下实施尿液检测首要解决的是真实尿液样本中尿素、尿酸等盐类对小分子代谢物的干扰作用。为了解决这一问题, 我们提出了顶端接触萃取 (TCE, tip-contact extraction) 技术。利用倒扣硅纳米线的亲水性, 聚全氟乙丙烯 (FEP) 的两亲性, 对尿液中的小分子代谢物进行吸附萃取, 萃取完全后, 用 N_2 缓速将表面剩余液滴吹干, 将表面萃取吸附代谢分子的 FEP@SiNWs 芯片进靶检测。具体实验流程如图 1 所示。

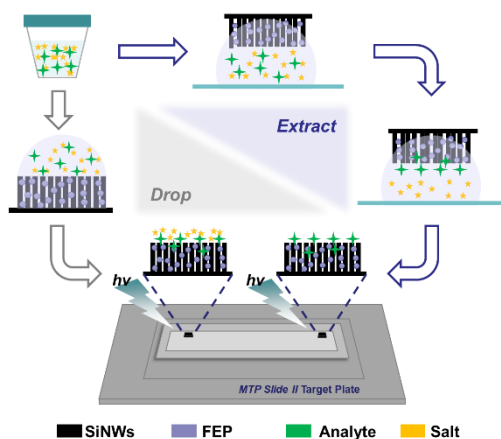


图 1 顶端接触萃取技术的构建

实验结果表明, 基于 FEP@SiNWs 的顶端接触萃取技术可以有效地从接触到的尿液样本中吸附萃取代谢物, 获得丰富的代谢信息。即使在加入不同浓度尿素溶液进行干扰的情况下, TCE 技术仍能获得稳定一致的尿液代谢谱, 证明了该技术的高耐盐性。同时, 对尿液样本进行不同倍数的稀释, 仍可获得稳定且可重复的质谱。为了探究 TCE 技术在尿液疾病诊断上的可行性, 一共收集了 41 例膀胱癌患者以及 50 例健康对照的尿液样本并进行检测。基于 t 检验筛选出来的 13 个具有显著差异的潜在代谢标志物, 实现了无监督的 PCA 和有监督的 OPLSDA 判别分析, 并揭示了膀胱癌病人体内扰动的代谢通路。

关键词: 免基质激光解析离子化质谱; 硅纳米线芯片; 顶端接触萃取技术; 尿液; 膀胱癌诊断

参考文献

1. Chen, X.; Gao, J.; Wang, T.; Jiang, X. *Anal. Chem.* **2019**, 91, 10376-10380.
2. Jiang, X.; Chen, X.; Wang, T.; Li, Y.; Pan, A.; Wu, J. *Talanta* **2021**, 225, 122022.

通过快速化学交联和质谱分析揭示蛋白质去折叠过程中的构象变化

王建华^{1,2,#}, 唐毓良^{3,#}, Rohit Jain⁴, 龚洲⁵, 肖凡³, 周宇^{1,2}, 谭丹¹, 李强³, 董旭⁵, 黄牛^{1,2}, 柳树群⁶, 叶克穷^{7,8}, 唐淳^{3,5}, 董梦秋^{1,2,*}, 雷晓光^{3,*}

1. National Institute of Biological Sciences (NIBS), Beijing 102206, China;
2. Tsinghua Institute of Multidisciplinary Biomedical Research, Tsinghua University, Beijing 102206, China;
3. Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Engineering of Ministry of Education, Synthetic and Functional Biomolecules Center, College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking-Tsinghua Center for Life Science, Peking University, Beijing 100871, China;
4. University of Massachusetts Medical School, Worcester MA 01605, USA;
5. Wuhan Institute of Physics and Mathematics, Chinese Academy of Sciences (CAS), Wuhan 430071, China;
6. State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Bio-Resources in Yunnan, Yunnan University, Kunming 650091, Yunnan, China;
7. Key Laboratory of RNA Biology, CAS Center for Excellence in Biomacromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;
8. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Equal contribution

ABSTRACT: Chemical cross-linking of proteins coupled with mass spectrometry analysis (CXMS) has become a widely used method for protein structure analysis. Central to this technology are chemical cross-linkers. The most popular cross-linkers are N-hydroxysuccinimide (NHS) esters, which react with protein amino groups relatively slowly over 10 minutes or more while in competition with the hydrolysis reaction of NHS esters. To improve the speed of cross-linking, we developed a new class of amine-selective and non-hydrolyzable *di-ortho-phthalaldehyde* (DOPA) cross-linkers. DOPA can cross-link proteins in 10 seconds under near physiological conditions, which is ~60 times faster than the NHS ester cross-linker DSS. The test results on six model proteins showed that 80% or more of the DOPA cross-links are compatible with protein crystal structures. Besides, DOPA works at low pH, low temperature, or in the presence of high concentrations of denaturants such as 8 M urea or 6 M guanidine hydrochloride. These properties enabled DOPA to capture the dynamic conformational changes associated with RNase A unfolding.

KEY WORDS: CXMS, cross-linker, mass spectrometry, protein structures

REFERENCES

1. B. Yang, Y. J. Wu, M. Zhu, S. B. Fan, J. Lin, K. Zhang, S. Li, H. Chi, Y. X. Li, H. F. Chen, S. K. Luo, Y. H. Ding, L. H. Wang, Z. Hao, L. Y. Xiu, S. Chen, K. Ye, S. M. He and M. Q. Dong, *Nat Methods*, **2012**, 9(9), 904-906.
2. C. L. Tung, C. T. Wong, E. Y. Fung and X. Li, *Org Lett*, **2016**, 18, 2600-2603.
3. Z. L. Chen, J. M. Meng, Y. Cao, J. L. Yin, R. Q. Fang, S. B. Fan, C. Liu, W. F. Zeng, Y. H. Ding, D. Tan, L. Wu, W. J. Zhou, H. Chi, R. X. Sun, M. Q. Dong and S. M. He, *Nat Commun*, **2019**, 10, 3404.

药物载体递送系统体内时空命运研究

顾景凯^{1, 2*}

1. 吉林大学药物代谢研究中心, 长春市前进大街 2699 号
2. 北京现代药物代谢研究院, 北京市北清路宏福创业园

药物载体递送系统 (CDDS) 天文数字般的人财物投入, 仅仅产生了数十个上市产品, 成功率非常低, 究其原因在于对其体内过程缺乏最基本的认知。我们选择阿霉素长循环脂质体、mPEG-PCL 聚合物纳米粒为研究对象, 采用 LC-MS/MS、小动物活体荧光成像与激光共聚焦技术, 准确测定生物基质中的载体粒子、游离/包裹两种状态的药物和高分子材料, 进行 CDDS 药代动力学的对比分析, 研究其在体内的药物释放和载体解聚等关键信息, 本研究对于阐明 CDDS 作用机制具有重大意义, 藉此可指导 CDDS 处方设计与工艺优化, 将大大提高其转化成功率。

关键词: 药物载体; 体内命运; 药物动力学.

参考文献

1. X. Zhou, X. Meng, L. Cheng, C. Su, Y. Sun, L. Sun, Z. Tang, J.P. Fawcett, Y. Yang, J. Gu, *Analytical Chemistry*, **2017**, 89, 5193-5200.
2. L. Yin, C. Su, T. Ren, X. Meng, M. Shi, J. Paul Fawcett, M. Zhang, W. Hu, J. Gu, , *Analyst*, **2017**, 142, 4279-4288.

活体微透析质谱联用技术开发及应用

李拓¹, 李娜¹, 赵镇文^{1,*}

1. 中国科学院化学研究所, 北京中关村北一街二号, 100190

活体状态下组分的实时分析可以反映生命体的生理病理状态, 可以研究生命体对外来刺激的即时响应, 有助于疾病机理、药效机制的研究。微透析技术可以在几乎不影响生命过程的情况下对动物进行持续的活体原位采样。质谱技术具有灵敏度高、免标记、可同时检测多种化合物等优点。将二者结合起来有望实现对代谢物的活体原位实时在线分析。然而, 通过微透析获得的样品中往往有非常高浓度的盐, 这些盐会污染质谱离子源, 同时对于待测物的质谱信号有强烈的抑制效应, 导致质谱检测的灵敏度及重现性很差。发展新的活体微透析和质谱联用技术的耐盐接口, 实现高盐样品的实时分析, 有助于提高该联用技术在活体分析中的应用。另外, 就微透析技术而言, 当前的微透析探针难以收集脂质样品。脂质是生命体的四大基本物质之一, 实现活体中脂质取样及实时分析毫无疑问, 有助于更深入地理解复杂的生命过程。基于此, 我们开展了活体微透析与质谱联用技术新接口、新透析探针的开发及应用研究。我们开发了 Co 掺杂的介孔碳材料 (Co-NC) 作为新型激光解吸电离 (LDI) 质谱基质, 并利用其构建了 LDI 离子源作为质谱与活体微透析联用的在线分析接口, 以及在线萃取电喷雾离子源 (oeESI) 接口, 用于活体生命体内代谢小分子的实时在线分析。我们也构建了开放式微灌注探针, 避免了传统微透析对脂质采样回收率低的问题, 实现了对活体小鼠肝脏中脂质的原位采样并进行了实时的脂质组分析。

关键词: 活体微透析, Co 掺杂的介孔碳材料 (Co-NC), 在线萃取电喷雾离子源 (oeESI), 质谱。

参考文献

1. Na Li, Shumu Li, Tuo Li, Hui Yang, Yangyang Zhang, Zhenwen Zhao*, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 5482-5491.
2. Li Tuo, Yang Hui, Li Xing, Hou Yin Zhu, Zhao Yao, Wu Wenjing, Zhao Lingyu, Wang Fuyi, Zhao Zhenwen*. *Analyst*, **2021**, 146, 1915-1923.

A novel method for rapid and efficient enrichment of early glycation products

Linlin Wu¹, Caiyun Fang¹ and Haojie Lu^{1,2*}

1. Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200032, P. R.China

2. Institutes of Biomedical Sciences and NHC Key Laboratory of Glycoconjugates Research, Fudan University, Shanghai 200032, P. R.China

ABSTRACT: The research of glycated proteins plays an important role in promoting biology, aging, and translational medicine, particularly for the early detection of obesity, diabetes, cardiovascular disease, renal failure, neurological disorders, and cancer.¹ The development of qualitative and quantitative analysis methods based on mass spectrometry contributes to our understanding of protein glycation.² However, glycated proteins tend to be low in abundance and are susceptible to mass spectrometric detection by interference from other non-glycated peptides. At present, the enrichment methods of early glycated proteomics analysis in complex samples are based on the reversible binding of boric acid and cis-dihydroxy group,³ which is not strong, and the enrichment time is often long and specificity needs to be improved. Thanks to the development of thiazolidine chemistry,⁴ we have proposed an innovative method to enrich early glycated products efficiently and rapidly. Firstly, the reduced glycated products were oxidized by sodium periodate, and then enriched with 1,2-aminothiol functionalized magnetic nanoparticles. The method achieved a detection limit of 1 fmol/ μ L and a selectivity of 1:100 molar ratio, and three technical replicates identified 1134 glycated peptides corresponding to 168 glycated proteins in exogenously glycated mouse plasma, with overlap of up to 82.84% for glycated peptides and 89.65% for glycated proteins in two technical replicates.

KEY WORDS: Early glycation products Reversible enrichment Thiazolidines

REFERENCES.

1. N. Rabbani, A. Ashour, P. J. Thornalley, *Glycoconj. J.*, **2016**, 33, 553-68.
2. S. D'Aronco, S. Crotti, M. Agostini, P. Traldi, N. C. Chillelli, A. Lapolla, *Mass Spectrum. Rev.* **2018**, 38, 112-146
3. Q. H. Tong, T. Y. Yan, T. Tao, L. Zhang, L. Q. Xie, H. J. Lu, *Anal. Chem.* **2018**, 90, 3752-3758
4. G. Mann, G. Satish, R. Meledin, G. B. Vamisetti, A. Brik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 2-12

One step carboxyl group isotopic labeling for quantitative analysis of intact N-glycopeptide by Mass Spectrometry

Zhenyu Sun¹, Guanhui Ji², Guoli Wang¹, Lei Wei², Ying Zhang^{1,*}, Haojie Lu^{1,2*}

1. Shanghai Cancer Center and Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032 China.
2. Department of Chemistry and NHC Key Laboratory of Glycoconjugates Research, Fudan University, Shanghai 200032 China.

ABSTRACT: Glycosylation is one of the most common and important post-translational modifications. ¹ Quantitative analysis of intact N-glycopeptides is critical to understand the role of protein glycosylation in physiological and pathological processes. ² Mass spectrometry (MS) has shown great promise in characterization and quantitation of glycoproteome. ³ Here, we developed a novel approach termed methylamine stable isotope labeling (MeSIL) to relatively quantify intact N-glycopeptides through one step isotopic labeling. Isotopic methylamine was employed to label the carboxyl groups on both sialic acid residues of glycans and the peptide moiety, and followed by MS analysis. ⁴ The relative abundance of intact N-glycopeptides between two samples was obtained by comparing the signal of the peak pairs with a 3*N Da mass shift (N is an integer correlating with the number of carboxylic acids within the glycopeptides). The MeSIL strategy was of high labeling efficiency, high reproducibility (CV < 20%), and good linearity (R² > 0.99) within two orders of magnitude of dynamic range. Additionally, the number of sialic acids within glycopeptides can be distinguished easily through the mass difference after labeling. It was successfully applied to the analysis of N-glycosylation of complex biological samples like human IgG and HepG2 cell lines. Finally, it is the first time that we successfully applied this strategy to measure the intact N-glycopeptides changes in huh7 cells after Zika virus infection. Eventually, 23 differentially expressed intact N-glycopeptides mapping to 18 proteins were found with the decrease of sialylated glycopeptides after infection. The remarkable decrease of sialylated glycopeptides after infection was also detected. Overall, we provide here a new quantitative glycoproteome method for N-glycoproteomic analysis, which can identify and relatively quantify intact N-glycopeptides by one step.

KEY WORDS: Mass spectrometry; Glycoproteome; Intact N-glycopeptides; Quantitation;

REFERENCES

1. S. S. Pinho and C. A. Reis, *Nat. Rev. Cancer*, **2015**, 15, 540-555
2. J. Pan, Y. Hu, S. Sun, L. Chen, M. Schnaubelt, D. Clark, M. Ao, Z. Zhang, D. Chan, J. Qian and H. Zhang, *Nat. Commun.*, **2020**, 11, 6139.
3. H. J. Lu, Y. Zhang and P. Y. Yang, *Natl. Sci. Rev.*, **2016**, 3, 345-364.
4. L. Wei, Y. Cai, L. Yang, Y. Zhang and H. Lu, *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 10442-10449.

Integrated Proteomics Sample Preparation for Nanoscale Proteomics

Ruijun Tian^{1,*}

1. Department of Chemistry and Guangdong Provincial Key Laboratory of Cell Microenvironment and Disease Research, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, 518055 China.

ABSTRACT: Mass spectrometry (MS)-based proteomics is the method of choice for high-throughput identification and quantification of proteins on a global level. Generally, relatively large amounts of biological materials are needed for the proteomic analysis. Unfortunately, in many instances for biomedical research, the amount of starting material is limited, which make the proteomic analysis much more challenging. Furthermore, current proteomic analysis based on bulk tissue samples and plasma samples often loss cell type and spatial resolution, especially for tumor samples with cell heterogeneity. New sample preparation and MS analysis workflow are therefore needed for significantly increasing the analysis sensitivity and selectivity.

A Simple and Integrated Spintip-based PROteomics Technology (termed SISPROT) was developed in this study for identifying and quantifying trace amount of proteins from various cancerous samples. All requisite steps for proteomic sample preparation, including reduction, alkylation, digestion, desalting, 2D fractionation, and glycopeptide enrichment are fully integrated in a simple spintip device. By combining with fluorescence-activated cell sorting (FACS) and laser capture microdissection (LCM), we could routinely collect and process limited amount of rare cell types from various clinical samples. Further development of the spintip device allows us to explore the glycoproteome from these limited amount of samples.

LCM is a powerful technology for exploring tumor heterogeneity and local cell populations without losing spatial information. We designed an immunohistochemistry (IHC)-based workflow for cell type-resolved proteome analysis. Firstly, targeted cell type was marked by IHC using antibody targeting cell-type specific marker to improve accuracy and efficiency of LCM. Secondly, to increase protein recovery from chemically crosslinked IHC tissues, we optimized a decrosslinking procedure. Using 5 mm² and 12 μm thickness of hepatocellular carcinoma tissue section, 6660 and 6052 protein groups were quantified from cancer cells and cancer-associated fibroblasts (CAFs) by the optimized SISPROT and single-shot DIA-based proteomic analysis. By further integrating the hydrazide chemistry- and HILIC-based glycoprotein and intact glycopeptide enrichment, we have extended the SISPROT application to spatial glycoproteome profiling. Region-resolved N-glycoproteome profiling of four mouse brain regions, including isocortex, hippocampus, thalamus, and hypothalamus, was achieved, with 1875, 1794, 1801, and 1417 N-glycosites identified, respectively.

T cells play crucial roles in our immunity against hematological tumors, such as multiple myeloma (MM), by inducing sustained immune responses. Recently, by combining FACS with carefully optimized SISPROT, we systematically characterize the proteome of primary T cell subtypes in the peripheral blood (PB) from single MM patients. Eight subtypes of T cells, including Treg, Th1, Th2, Th17, T8naive, T8CM, T8EM and T8EMRA, were sorted from about 4 mL PB of single MM patients, and the individual subtype-specific proteomes with coverage among 1702 and 3699 proteins were obtained from as low as 70 ng and up to 500 ng of cell lysates.

In this study, we presented our continuous efforts for developing the integrated proteomics sample preparation technology SISPROT toward high-sensitive and cell-type resolved proteome profiling in various clinical tumor and blood samples. Spatiotemporal heterogeneity within the tumor microenvironment has been proven to play a critical role in cancer biology. The SISPROT-based proteomic approaches would be helpful for systematically characterizing this intricate network and deciphering the ecological and evolutionary nature of cancer. We would expect the presented technologies would also be useful for developing effective therapies. Majority of the results presented in this abstract has not been published.

KEY WORDS: Mass spectrometry, sample preparation, SISPROT, LCM, FACS.

rp-SILAC 揭示阿司匹林调控的可溶性和不可溶性蛋白质降解及相关机制

高婧¹, 刘洋^{1,2}, 司晨芳^{1,2}, 郭瑞¹, 候守巧^{1,2}, 刘笑松^{1,2}, 龙厚芳¹, 扈献艳¹, 许代超¹, 张在荣¹, 刘聪¹, Christoph W. Turck^{3,4}, 何凯雯¹, 张耀阳^{1,5*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所; 中国科学院生物与化学交叉研究中心
2. 中国科学院大学
3. 中国科学院昆明动物研究所
4. 德国马克斯-普朗克精神病学研究所
5. 衰老研究上海市重点实验室

阿司匹林是一种强效的赖氨酸乙酰化诱导剂, 但其对赖氨酸泛素化和泛素化介导的蛋白降解的影响尚不清楚。为此, 我们开发了反向脉冲稳定同位素标记 (reversed-pulsed-SILAC, rp-SILAC) 策略, 该策略可以准确地、系统地研究阿司匹林对蛋白质降解组的影响。整合蛋白质降解组、乙酰化组和泛素化组的分析数据, 我们发现阿司匹林在整体上抑制蛋白质的降解, 但该抑制作用并不是由阿司匹林介导的乙酰化和赖氨酸泛素化直接竞争而产生的, 而是通过抑制蛋白酶体活性来实现阻碍可溶性蛋白质的降解。此外, 我们发现阿司匹林增加了与溶酶体降解相关的 K63 泛素化。据此, 我们数据进一步表明阿司匹林能够减少细胞系、原代神经元和帕金森病模型小鼠中不可溶性蛋白质 α -syn 聚集体, 并提高了帕金森病模型小鼠的运动能力, 并证明这种 α -syn 聚集体清除的机制是由阿司匹林诱导的 K63 泛素化介导的。该研究的发现揭示了阿司匹林调节可溶性和不可溶性蛋白质降解的两种互补机制, 为其多样化的药理效应提供了新的理论支撑, 可以极大促进未来相关药物的开发。

关键词: 阿司匹林, 乙酰化, 泛素化, 蛋白质降解, 蛋白酶体, K63 泛素化, α -syn

内源性代谢物质谱数据库建立及其在代谢组学研究中的应用

唐煜¹, 韦芳¹, 付玮彬¹, 商世瑛^{1,*}

1. 药学技术中心, 清华大学, 北京, 100084

代谢组学是研究生物体受外部刺激后所产生的所有代谢物变化的科学, 能够全面揭示生物体受到扰动后机体代谢网络的变化。代谢组学的典型工作流程包括生物样品前处理、质谱数据采集、质谱数据分析、统计学分析、生物标志物寻找以及代谢通路分析。现有的代谢组学工作流程在代谢产物鉴定方面采用的公共数据库中内源性代谢物质谱数据来源于各类仪器和实验室, 质量参差不齐, 鉴定准确度受各实验室仪器状态和数据采集方法影响很大, 存在遗漏关键代谢物信息及假阳性鉴定等问题, 导致后续的统计学分析及生物标志物寻找困难, 结果难以聚焦到关键代谢通路上。基于此, 本研究采用 Thermo QE plus 高分辨质谱对 600 余种内源性代谢物高质量标准品逐一进行色谱和质谱数据采集, 手动确认和标注信息后, 录入数据库并导入 Compound discover 等数据处理软件进行代谢组学数据处理。建立适用于仪器共享平台工作模式的代谢组学工作流程, 进行代谢产物鉴定时, 在质量偏差和 MS² 碎片信息匹配的基础上, 加入色谱保留时间作为高维度确证指标, 提高了非靶向代谢组学代谢产物鉴定的准确度。

关键词: 液质联用技术, 内源性代谢物, 代谢组学

基于正交衍生的氨基磷脂组深度分析策略

林巧红¹, 李鹏运², 张东晖³, 瑕瑜^{1,*}

1. 清华大学化学系, 北京
2. 军事医学研究院毒物药物研究所, 北京
3. 清华大学精密仪器系, 北京

磷脂酰乙醇胺 (PEs) 和磷脂酰丝氨酸 (PSs) 是两类甘油磷脂 (GPs), 它们的极性头基中均含有氨基, 被统称为氨基磷脂。除了作为哺乳动物细胞膜的重要结构及功能组分, 氨基磷脂还参与调节多种生物学过程, 如信号传导、细胞凋亡等。醚磷脂酰乙醇胺 (ether PEs) 是 PEs 的一个独特的亚类, 其甘油骨架的 *sn*-1 位置是以烷基醚键或烯醚键连接碳链。Ether PEs 被证实是影响膜流动性方面起重要作用。研究表明, 氨基磷脂的水平紊乱与糖尿病、神经退行性疾病及癌症的发生、发展密切相关。在利用质谱对氨基磷脂进行“鸟枪法”分析时, 氨基磷脂容易受到带有固定正电荷的脂质 (如磷脂酰胆碱, PCs) 的离子抑制, 从而导致检测灵敏度和动态检测范围不佳。此外, PSs 的色谱-质谱联用 (LC-MS) 分析也常存在色谱峰拖尾和分离效果差的问题。

本研究基于两种正交衍生反应, 开发了一种针对脂质组中的氨基磷脂进行深度分析的 LC-MS/MS 工作流程。其主要步骤包括: 1) 特异性衍生氨基磷脂中的氨基, 从而改善 LC 分离效果、提高电离效率; 2) 利用 Paternò-Büchi (PB) 反应对 C=C 进行衍生, 实现不饱和氨基磷脂中 C=C 的位置鉴定及异构体相对定量。我们使用 4-trimethylammoniumbutyryl-*N*-hydroxysuccinimide (TMAB-NHS) 标记氨基, 然后进行亲水相互作用色谱 (HILIC) 分离、在线丙酮 PB 反应和串联质谱 (MS/MS) 分析。我们以猪脑脂质提取物为模型验证了该流程的深度分析能力, 一共鉴定出 74 种 PS、59 种 PE 以及 87 种 ether PE; 相较于此前报道过的 EIEIO, 鉴定数目增加了四倍。最后, 我们用该分析流程探究了正常乳腺上皮细胞和三阴性乳腺癌细胞中氨基磷脂 C=C 位置异构体的组成变化, 发现癌细胞中 *n*-10 C=C 的比例相较于正常乳腺上皮细胞显著增加。

关键词: 氨基磷脂; 化学衍生; 串联质谱; 结构鉴定

参考文献

1. X. Ma and Y. Xia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 2592-2596.
2. W. Zhang, D. Zhang, Q. Chen, J. Wu, Z. Ouyang, Y. Xia, *Nat. Commun.*, **2019**, *10*, 79.
3. R. Zhang, C. S. Sioma, R. A. Thompson, L. Xiong and F. E. Regnier, *Anal. Chem.*, **2002**, *74*, 3662-3669.

糖蛋白质谱研究

李雪¹, 迟连利^{2*}, 谭忠平^{1*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京, 100050
2. 山东大学国家糖工程技术研究中心, 山东, 266237

人体中超过一半的蛋白都是糖蛋白。糖蛋白总是以带有不同糖的混合物的形式存在。由于缺乏适合深入研究的糖蛋白样品和明确的研究方法, 糖蛋白的组成对性能是否有影响, 以及有什么影响一直没有得到很好的研究。为了填补糖蛋白研究上的这个缺失, 我们使用组成均一的糖蛋白作为模式分子在这个方向上进行探索。我们的研究证明, 使用质谱法对组成均一的糖蛋白进行细致的分析和比较, 可以找到区分、鉴定和定量在氨基酸和糖结构具有细微差别的分子的方法。我们的这一探索工作证明了对糖蛋白进行研究的可行性和重要性, 同时为将来研究更多更复杂的糖蛋白奠定了基础。

二硫键-烯炔反应在多肽蛋白二硫键鉴定中的应用

杨晓月¹, 张龙飞¹, 瑕瑜^{1,*}

1. 北京市海淀区清华大学化学系

二硫键在蛋白质的结构稳定及功能调节中发挥着重要的作用。因此, 鉴定二硫键的连接方式是蛋白鉴定中不可或缺的一部分。此前, 本课题组发展了一种快速可控的二硫键还原方法, 即在 1:1 (v:v) 异丙醇 (IPA) 和水的溶剂体系中加入 1% 丙酮作为光引发剂。光反应器可直接连接质谱仪^[1]或接入 LC-MS 分析平台上^[2], 满足蛋白质鉴定的各种需求。对于含一个或多个二硫键的肽, 还原程度可以从部分还原到完全还原自由调节。然而, 蛋白质和肽通常是带有多个电荷的离子。在进行部分还原时, m/z 变化较小, 不利于后续串联质谱分析。

硫醇-烯反应 (Thiol-ene) 作为点击化学反应的一种, 具有反应条件简单、选择性好、反应速度快等特点, 广泛应用于有机合成和高分子化学^[3]。有机小分子的二硫键-烯炔反应近期被报道^[4], 然而其在生物体系中应用鲜有报道。在本项工作中, 我们拟发展一个能运用于生物体系的可控的在线光化学还原反应——二硫键-烯炔反应, 它可以在秒级的时间尺度上同时实现二硫键的还原和烷基化。二硫键-烯炔反应将二硫键断裂和硫醇-烯反应整合为一个体系, 显著提高了二硫键断裂和修饰的效率。与普通的二硫键还原反应相比, 二硫键-烯炔反应可以通过添加烯炔快速分离出不同还原程度的产物, 便于后续的串联质谱结构鉴定。同时, 烯炔能很好地阻断游离巯基进一步反应, 有效地降低错配概率。我们将此反应在线连接 RPLC-MS/MS 平台, 并应用于“自上而下”和“自下而上”两种分析流程。在“自上而下”流程中, 串联质谱对溶菌酶 (含 4 个二硫键) 的序列覆盖率达 70%, 相对于二硫键还原的序列覆盖率 (58%)^[5]有显著提高, 且只需使用常见 CID 技术。对牛血清白蛋白的“自下而上”分析结果表明二硫键部分还原及烷基化修饰促进了二硫键连接方式的鉴定。我们确定了 17 个二硫键中的 11 个二硫键并缩小了 2 个二硫键的位置范围, 此结果相对于只使用光还原 (确定了 17 个二硫键中的 9 个)^[2]可比且略有提升。

关键词: 二硫键-烯炔反应, 二硫键鉴定, 自由基反应, 光反应, 质谱

参考文献

1. S. Adhikari, X. Yang, Y. Xia, *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 13036-13043.
2. X. Yang, Y. Xia, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2021**, *32*, 307-314.
3. H. Shih, A. K. Fraser, C.-C. Lin, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2013**, *5*, 1673-1680.
4. M. Teders, C. Henkel, L. Anhäuser, F. Strieth-Kalthoff, A. Gómez-Suárez, R. Kleinmans, A. Kahnt, A. Rentmeister, D. Guldi, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 981-988.
5. S. Adhikari, Y. Xia, S. A. McLuckey, *Int. J. Mass spectrom.* **2019**, *444*, 116173.

双硫仑及其铜络合物在 A549 细胞中蓄积的质谱评价

卢新岭¹, 王勇^{1,*}, 林金明^{2,*}

1. 天津大学理学院化学系; 2. 清华大学化学系

正如许多正在进行和已完成的临床试验所表明, 著名的戒酒药二硫仑 (DSF) 是一种很有希望用于癌症治疗的药物, 现有的研究主要集中在证明铜离子增强了 DSF 的抗癌活性, 解决了 DSF 在水中易分解而失活的问题。然而, 其最终抗癌代谢产物 DDC-Cu (二乙基二硫代氨基甲酸铜) 细胞中的代谢动力学及其抗癌机制尚不清楚。本工作利用质谱评价手段研究了 DSF 及其铜络合物在细胞内外的累积行为, 结合细胞毒性试验、染色分析和流式细胞术, 我们发现 DDC-Cu 易通过 A549 细胞膜, 在细胞内长期积累。这一过程可导致细胞形态发生改变, ROS 含量增加, 细胞周期阻滞于正常状态 G0/G1 期, 甚至细胞凋亡。此外, 还进一步探讨了 DDC-Cu 在癌细胞中与肿瘤相关的分子靶点讨论。本研究探讨了 DDC-Cu 的细胞毒作用机制, 对其在癌症治疗中的应用具有重要的临床意义。

关键词: 质谱、双硫仑、药物累积、铜络合物

参考文献:

1. Z. Skrott, M. Mistrik, K.K. Andersen, S. Friis, D. Majera, J. Gursky, T. Ozdian, J. Bartkova, Z. Turi, P. Moudry, M. Kraus, M. Michalova, J. Vaclavkova, P. Dzubak, I. Vrobel, P. Pouckova, J. Sedlacek, A. Miklovcova, A. Kutt, J. Li, J. Mattova, C. Driessen, Q.P. Dou, J. Olsen, M. Hajduch, B. Cvek, R.J. Deshaies, J. Bartek, Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4, *Nature*, **2017**, 552 (7684) 194–199.
2. S. Wang, S. Mao, M. Li, H. Li, J.M. Lin, Near-physiological microenvironment simulation on chip to evaluate drug resistance of different loci in tumour mass, *Talanta*, **2019**, 191, 67–73.
3. I. Hassan, A.A. Khan, S. Aman, W. Qamar, H. Ebaid, J. Al-Tamimi, I.M. Alhazza, A.M. Rady, Restrained management of copper level enhances the antineoplastic activity of imatinib in vitro and in vivo, *Sci. Rep.* **2018**, 8, 1682.

Preserved Protein Structure in Native Electrospray Ionization

Revealed by Molecular Dynamics Simulations

Moujun Luan¹, Zhuanghao Hou^{1,*}, and Guangming Huang^{1,*}

1. Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale, National Synchrotron Radiation Laboratory, School of Chemistry and Materials Science, University of Science and Technology of China (USTC), Hefei, 230026 P. R. China

Biological mass spectrometry, especially the emergence of native-electrospray ionization, has enabled rapid analysis of protein structures. Increasing experimental evidence illustrated that the secondary and tertiary structure would change dramatically while protein transfer from solution-phase to gas-phase, especially in the presence of additional acid. However, detailed protein unfolding process remains quite unclear during that transition. Herein, we conducted molecular dynamics simulations to investigate the protein structure variation during electrospray ionization using native ubiquitin. In aqueous solution as acid as pH 2, folded ubiquitin structure was found to be retained in the 3 nm droplet, which is in accordance with previous reports. Moreover, we found the compact protein structure would not collapse until the last 10 ns prior to final desolvation, which revealed the detailed acid-induced protein unfolding during electrospray ionization process. The present study might demonstrate that our simulation provides new insight into studying the

We tried to provide new insight into the microscopic biomolecular events via: 1) acid-induced protein unfolding occurs within the last 10 ns before the desolvation is complete. There would be transient intermediate states during the unfolding process. 2) Unfolding was accompanied by the collapse of secondary structures. And the unfolding degree gradually increased with decreasing pH.

REFERENCES

1. Grimm, R. L.; Beauchamp, J. L., *J. Phys. Chem. A* **2010**, 114, 1411-1419.
2. Chowdhury, S. K.; Katta, V.; Chait, B. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9012-9013.
3. Konermann, L.; Douglas, D. J., *Biochemistry* **1997**, 36, 12296-12302.
4. Loo, J. A.; Loo, R. R. O.; Udseth, H. R.; Edmonds, C. G.; Smith, R. D., *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1991**, 5, 101-105.
5. Lee, J. W.; Kim, H. I., *The Analyst* **2015**, 140, 661-669.
6. Fenn, J. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3871-3894.
7. Kebarle, P.; Verkerk, U. H., *Mass Spectrom. Rev.* **2009**, 28, 898-917.
8. Loo, J. A., *Mass Spectrom. Rev.* **1997**, 16, 1-23.
9. Breuker, K.; McLafferty, F. W., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2008**, 105, 18145-18152.

结合红外多光子解离和紫外光解离对完整蛋白质的光解离质谱研究

焦鲁杨¹, 张凯林^{1,2}, 杜梦颖¹, 许一澄¹, 孔祥蕾^{1,*}

1.南开大学化学学院元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071;

2. 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072

自顶向下 (Top-down) 质谱分析方法是完整蛋白质分子离子化, 在分析过程中减少对样品的处理, 减少引入人工修饰的风险^{1,2}。将低能红外多光子解离 (IRMPD) 和高能 210nm 紫外光解离 (UVPD) 与傅里叶变换离子回旋共振质谱仪 (FT-ICR) 相结合, 利用 Top-down 方法研究不同电荷态泛素蛋白离子的光解离质谱。实验结果表明: 将两束激光连续引入傅里叶变换质谱仪离子回旋共振池, 可以实现蛋白离子的最大化解离。对于 +11 电荷态的泛素蛋白离子, IRMPD、UVPD 以及双光束解离碎片覆盖率分别为 8%、65% 和 73%。+12~+7 价的泛素蛋白离子也得到类似的结果。双光束解离方式对于丰富完整蛋白离子的碎片种类, 提高碎片覆盖率有着显著的作用。

关键词: 自顶向下; 红外多光子解离; 紫外光解离; 泛素

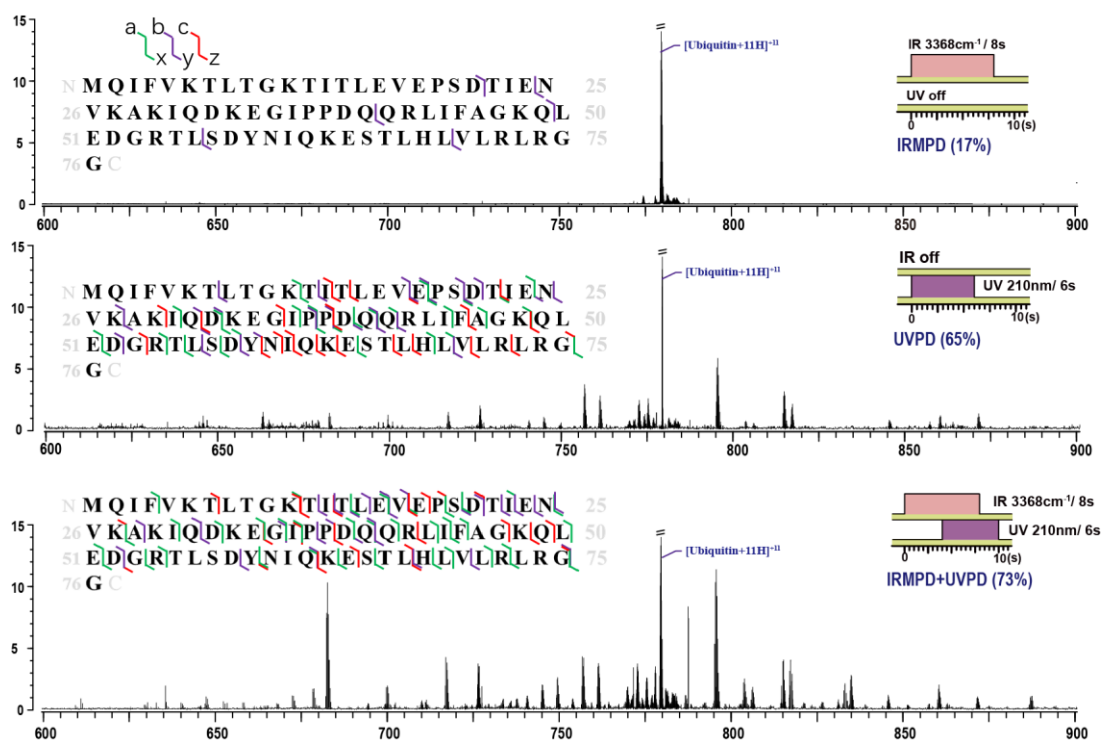


Figure 1. IRMPD, UVPD and dual-beam photodissociation spectra of the +11 ubiquitin ions ($m/z = 779.6$). The insets demonstrate cleavage sites, and the sequence coverages are indicated in brackets.

参考文献

1. H. Zhou, Z. Ning, A. E. Starr, M. Abu-Farha, D. Figeys, *Anal. Chem.*, **2012**, 84 (2), 720-34.
2. J. B. Shaw, W. Li, D. D. Holden, Y. Zhang, J. Griep-Raming, R. T. Fellers, B. P. Early, P. M. Thomas, N. L. Kelleher, J. S. Brodbelt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135 (34), 12646-51.
3. K. Zhang, Y. Shi, M. Du, Y. Xu, Y. Wang, X. Kong. *Anal. Chem.* **2021**, <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c00248>

ESI-IM-MS 结合光谱法研究糖尿病相关多肽的聚集及其天然抑制剂

宋凤瑞^{1,*}, 庞博¹, 边新宇¹, 刘舒¹, 刘志强¹

1. 中国科学院长春应用化学研究所长春质谱中心&吉林省中药化学和质谱重点实验室, 长春, 130022

人胰岛素淀粉样多肽 (hIAPP) 是胰岛中淀粉样纤维沉积的主要成分。也是目前已知聚集倾向最强的多肽之一。hIAPP 纤维化过程中形成的聚集体可以通过破坏细胞膜的完整性, 造成线粒体损伤, 诱导细胞内氧化应激和内质网应激等方式诱导胰岛 β -细胞凋亡, 从而破坏胰岛的正常功能, 引发或加剧 2 型糖尿病的病理发展。因此, 深入研究 hIAPP 的聚集过程及影响聚集的因素, 寻找并发现抑制其聚集的天然抑制剂十分重要。

本文利用电喷雾离子淌度质谱 (ESI-IM-MS) 结合荧光光谱法等多种手段, 从影响 hIAPP 聚集的相关因素和抑制 hIAPP 聚集方面进行研究。发现 Cu^{2+} 可以改变 hIAPP 的聚集途径; Cu^{2+} 可能通过与 hIAPP 的伸展构象结合从而干扰 hIAPP 正常的聚集途径, 最终影响 hIAPP 淀粉样纤维的形成。同时发现 H_2O_2 和 Cu^{2+} 的协同作用可使 hIAPP 氧化, 形成二酪氨酸交联的二聚体。荧光和圆二色谱结果表明, 形成的二酪氨酸交联二聚体不能聚集形成 β -折叠结构的淀粉样纤维, 表明 hIAPP 发生二酪氨酸交联后聚集行为或途径可能发生改变。

分别从 hIAPP 的构象变化、聚集动力学的影响、聚集中疏水区域的暴露等多方面考察了紫草酸对 hIAPP 聚集的抑制作用。发现紫草酸与 hIAPP 结合形成的复合物可以改变 hIAPP 单体紧实构象和伸展构象的相对丰度, 从而维持 hIAPP 构象的稳定性。光谱分析证明了紫草酸能够有效抑制 hIAPP 聚集, 减少纤维生成。此外, 紫草酸还对 hIAPP 诱导的细胞毒性具有潜在的保护作用。上述研究结果为筛选潜在的 hIAPP 聚集抑制剂, 以及 2 型糖尿病相关新药的研发提供了新的思路。

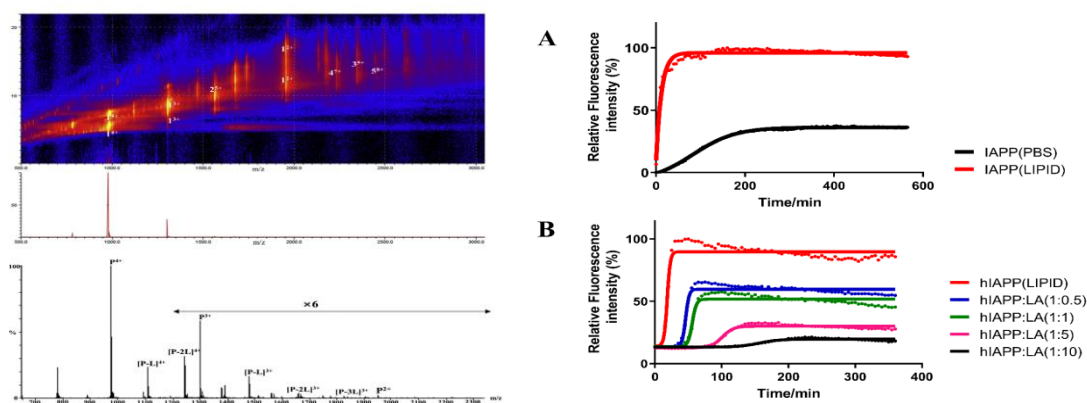


图 1 hIAPP 的 ESI-IM-MS 图 (左), hIAPP 及其与紫草酸 (LA) 共同孵育的聚集动力学曲线 (右)

关键词: 人胰岛素淀粉样多肽, 电喷雾离子淌度质谱, 构象, 天然抑制剂。

本研究系国家自然科学基金资助项目 (批准号: 21673219)

参考文献

1. A. Mukherjee, D. Morales-Scheihing, P.C. Butler, C. Soto, *Trends Mol. Med.*, 2015, 21, 439–449.
2. P. Velander, L. Wu, F. Henderson, S. Zhang, D.R. Bevan, B. Xu, *Biochem. Pharmacol.*, 2017, 139, 40–55.
3. N.F. Dupuis, C. Wu, J.E. Shea, M.T. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 18283–18292.
4. X.Y. Zhuang, X.X. Li, B. Zhao, Z.Q. Liu, F.R. Song, J. Z. Lu, *ACS Chem. Neurosci.* 2020, 11, 184–190

Email: songfr@ciac.ac.cn Tel: 0431-85262044.

辛夷挥发油分离及质谱结构鉴定

谭英¹, 刘燕平², 钟鸿英^{1,*}

1. 华中师范大学化学学院, 分子结构鉴定与精准生物医学分析质谱中心, 教育部农药与化学生物学重点实验室, 湖北省武汉市, 430079
2. 广西大学生命科学学院, 广西省 南宁市, 530004

挥发油又名精油, 广泛存在于植物体中, 是一种复杂的天然产物混合物, 是许多中草药发挥重要治疗作用不可或缺的有效成分, 因此对挥发油进行分离和纯化来提高治疗效果以及阐明其治疗作用机制是有必要的。挥发油中的化学成分在理化性质具有相似性, 想要实现挥发油各种成分的良好分离具有很高的挑战性。目前已有的分离技术, 冷冻析晶法、分馏法、化学分离法、色谱分离法。有文献报道通过柱层析技术的方法可以从挥发油中分离高纯度组分, 但是该方法不仅非常繁琐耗时, 而且需要大量的有毒溶剂。因此本文旨在开发出新型、环保、高效和可重复使用的分离纯化技术, 以从挥发油中分离得到高纯度组分。本研究主要内容总结如下: 1) 程序升温常压共水蒸馏总挥发油提取。挥发油在常温下就会挥发, 传统的共水蒸馏技术在长时间高温提取过程中会导致挥发油热敏性成分的损失。针对这个问题, 本文建立了一种改进的连续程序升温常压共水蒸馏的方法, 用于增强辛夷挥发油的提取及质谱结构鉴定。发现挥发油提取率比固定高温(200℃)传统的一步式常压共水蒸馏显著提高, 特别有助于热敏性化合物的提取。结果表明辛夷挥发油组分复杂, 结构多样。2) 程序升温液-固吸附解吸共水蒸馏。挥发油在 100℃下, 除了桉树脑的干扰外, 还会因为共洗脱导致其他化合物干扰。针对这个问题, 本文利用材料的吸附解吸特性, 结合程序升温吸附解吸常压共水蒸馏, 能够将挥发油分为烯醇/酮/醚、醇和长链脂肪酸三个亚组组分。

关键词: 辛夷; 挥发油; 分离; 结构鉴定

参考文献

1. Zhang Q W, Lin L G, Ye W C. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. *Chin. Med.*, **2018**, 13(1):20.
2. Wang X F, Sun Y K, et al. Review: Separation and pharmacology of chiral compounds in traditional Chinese medicine. *Anal. Lett.*, **2016**, 50(1):33-49.
3. Raut J S, Karuppayil S M. A status review on the medicinal properties of essential oils. *Ind. Crops Prod.*, **2014**, 62(62): 250-264.

IM-MS to investigate the effect of isoflavones on structure and aggregation of metal deficient SOD1

Xinyu Bian^{1,2}, Junpeng Xing¹, Shu Liu¹, Zhiqiang Liu¹, Fengrui Song^{1,2,*}

1. Jilin Province Key Laboratory of Chinese Medicine Chemistry and Mass Spectrometry, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun, 130021,

2. School of Applied Chemistry and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei, 230029

ABSTRACT: The deficiency or wrong combination of metal ions in Cu, Zn-superoxide dismutase (SOD1) was regarded as one of the main factors causing the aggregation of SOD1 and then inducing amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [1-3]. By native electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS), daidzin, sophoricoside, glycitin and genistin were screened out from eight soybean isoflavone compounds and proved to interact with different copper metalated SOD1. The structure and conformation stability of abnormal SOD1 and complexes with the four glycosides was investigated by collision induced dissociation (CID) and collision induced unfolding (CIU). Copper ion was found to enhance the binding strength of the glycosides and stabilize the dimer and folding structure of SOD1 together with the glycosides. Additionally, these glycosides could inhibit the toxic aggregation of the zinc or all metal deficient SOD1. The molecular docking indicated that glycitin binds with SOD1 between β -sheet 6 and loop IV. In short, this study proved the potential druggability in treating ALS from soybean isoflavones and provided much understanding in the relationship of metal ion, inhibitor and SOD1.

KEY WORDS: Superoxide dismutase, isoflavones, ion mobility-mass spectrometry, amyotrophic lateral sclerosis, aggregation.

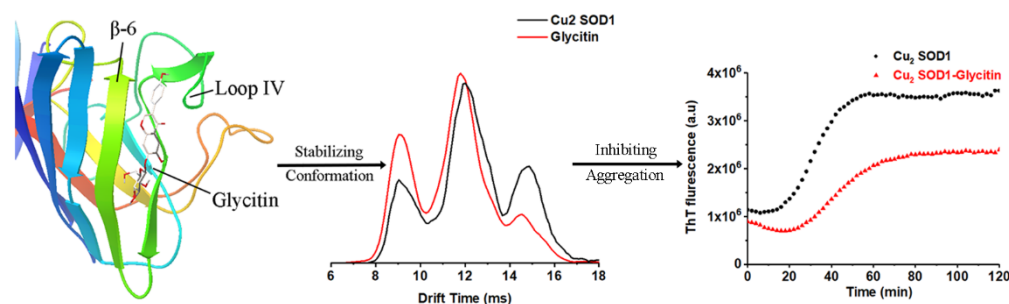


Fig.1 The binding at special site makes isoflavone glycosides stabilize the conformation and inhibit the aggregation of metal deficient SOD1.

Acknowledgements: This work was funded by the National Natural Science Foundation of China (No. 21673219).

REFERENCES.

1. B. Trist, J. Hilton, D. Hare, P. Crouch and K. Double, *Angewandte Chemie - International Edition*. 2021, 133, 9299–9330.
2. J. Hilton, A. White and P. Crouch, *Journal of Molecular Medicine*. 2015, 93, 481-487.
3. R. Strange, S. Antonyuk, M. Hough, P. Doucette, J. Rodriguez, P. John Hart, L. Hayward, J. Valentine and S. Hasnain, *Journal of Molecular Biology*. 2003, 328, 877-891.

大蒜与 MCF-7 细胞相互作用的质谱分析

杨笑宇¹, 胡雪雯², 钟鸿英^{1,*}

1. 华中师范大学化学学院, 分子结构鉴定与精准生物医学分析质谱中心, 教育部农药与化学生物学重点实验室, 湖北省武汉市, 430079
2. 广西大学生命科学学院, 广西省 南宁市, 530004

乳腺癌是全世界女性最常见的恶性肿瘤之一, 现如今主要的治疗方法有手术、化疗、放疗、激素治疗、靶向治疗等。最近天然产物与化疗药物的结合引起了人们的广泛关注, 因为人们发现天然化合物可以提高标准癌症化疗药物的疗效, 并减少了副作用的产生。对于大蒜这一常见的食物调味剂: 因其含硫化合物、高微量矿物质和酶, 所以大蒜已经证明其具有抗病毒、抗菌、抗真菌和抗氧化的能力; 大蒜的药用作用可以帮助或预防的疾病包括阿尔茨海默氏病、癌症、心血管疾病(包括动脉粥样硬化、中风、高血压、血栓形成和高脂血症)、儿童疾病、皮肤病等; 也有一些研究指出大蒜素对糖尿病、慢性根尖周炎也有一定的好处; 甚至越来越多的证据表明大蒜中的有机硫化物对人类癌症有显著的抗增殖作用。本研究通过对大蒜采取不同的提取方式: 蒸馏、溶剂提取, 加热干燥; 得到三种不同的大蒜制品, 并利用 GC-MS 分析其成分及含量。由于大蒜素是一种难挥发的硫化物, 也是大蒜具有刺激性气味的主要原因, 因此采用了紫外分光光度法来测定大蒜中大蒜素的含量; 并培养了 MCF-7 (管状 A 型) 细胞, 研究了三种制品对 MCF-7 细胞活力的影响, 从显微镜中可以清楚的观察到正常人乳腺癌 MCF-7 细胞排列密集呈梭形, 细胞与细胞之间的界限在显微镜下不明显, 在分别添加了三种大蒜制品培育 24h 之后细胞间排列疏松, 呈现分离状态、细胞逐渐变圆, 折光性增强、漂浮细胞增加, 甚至趋向死亡。本研究进一步阐明了葱属植物衍生物抑制细胞增殖的机制, 探索了其在癌症防治中的应用潜力。

关键词: MCF-7 细胞; 大蒜; GC-MS 分析

参考文献

1. 麦榆桦, 包娟, 邱雪梅, 李翎玮, 汪静杰. [J]. *食品工业科技*, 2020, 41(22): 335-341.
2. Arumai Selvan D, Mahendiran D, Senthil Kumar R, Kalilur Rahiman A. *J. Photochem. Photobiol., B*, 2018, 180.
3. Wei Zhang, Hang Xiao, Kirk L. Parkin. *Food Chem. Toxicol.*, 2014, 68.
4. Joharman J J, Poerwono H, Sukardiman S S. *Pharmacogn. J.*, 2021, 13(1): 226-229.

Proteomics/Phosphoproteomics Deciphered Molecular Mechanism of Action of Anticancer Drug Cisplatin

Luyu Qi^{1,2}, Fuyi Wang^{1,2*}

1. Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, 100190, Beijing, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, 100049, Beijing, China

ABSTRACT: Following the genome-wide mapping of cisplatin damaged gene loci reported recently by our group, to address further the relationship between the cisplatin induced gene lesions and pharmacological functions and toxic side effects of the drug, we have most recently completed a global proteomics and phosphoproteomics study on the human testicular NCCIT cell line subjected to cisplatin treatment. Testicular cancer is commonly accepted to be the most sensitive solid tumor to cisplatin.

Using the mass spectrometry (MS) based quantitative proteomics/phosphoproteomics approach combining bioinformatics analysis, we obtained interesting results as follows. (i) In NCCIT cells treated with cisplatin, the downregulation of ca. 75% differentially expressed proteins (DEPs) is attributed to cisplatin induced damage on genes, suggesting that cisplatin induced gene lesions are the main factor modulating protein expression; (ii) The DEPs induced by cisplatin significantly inhibits EIF2 signaling and NER pathways, but activated oxidative phosphorylation; (3) Subjected to cisplatin treatment, 345 and 350 phosphoproteins in NCCIT cells were upregulated and downregulated with a fold-change of >1.2, or <-1.2, respectively. The significantly regulated phosphoproteins (SRPPs) induced by cisplatin activated the G2/M DNA Damage Checkpoint Regulation pathway and ATM Signaling pathway, of which both cause cell arrest on G2/M phase.

Collectively, we concluded that cisplatin activated the G2/M DNA damage checkpoint regulation and ATM signaling pathway, arresting the cells at G2/M phase for nucleotide excision repair (NER). However, because the NER pathway was also inhibited by cisplatin, NER failure would trigger cell apoptosis/cell death, which was facilitated by inhibition of EIF2 signaling and protein synthesis by cisplatin.

KEY WORDS: Mass spectrometry-based proteomics; Phosphoproteomics; Cisplatin; Mechanism of Action.

REFERENCES

1. Luyu Qi, Qun Luo, Yan Xu, Wanchen Yu, Xingkai Liu, Yanyan Zhang, Feifei Jia, Tiantian Fang, Shijun Wang, Xiangjun Li, Yao Zhao, Fuyi Wang, *BioRxiv*, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.27.222752>

药物分析“芯”方法

Pharm-lab on a chip

Qionglin Liang^{1,*}

1. Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China

ABSTRACT: The major bottlenecks of pharmacy science such as R&D of new drugs lie in the low prediction of pharmacological models and low throughput of analytical tools. The progress of microfluidic technologies and its coupling with pharmacy science may open up a new frontier, pharm-lab on a chip, which will enable the combination of pharmaceutical test and pharmacological test with the ability to integrate the pharmacological model construction and the drug molecules detection into a chip platform (Fig. 1). Development of pharm-lab on-a-chip may consist of all aspects of chip-based principles, techniques and devices for pharmacy application. Here we'd like to focus our presentation on the development of organ on a chip as pharmacological model and the development of chip-MS as pharmaceutical analysis platform.

KEY WORDS: pharm-lab on a chip, chip-MS, pharmaceutical test, pharmacological test, organ on a chip

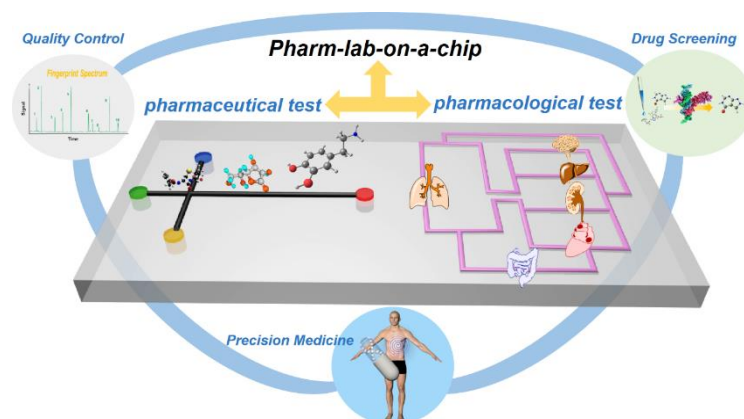


Fig. 1. Scheme illustration of pharm-lab-on-a-chip

REFERENCES

- Xie RX, Liang Z, Ai YJ, Zheng WC, Xiong JL, Xu PD, Ding MY, Gao JY, Wang Jiaping and Liang QL. *Nature Protocols* **2021**, 16 (2), 937–964
- Xie RX, Zheng WC, Guan LD, Ai YJ and Liang QL. *Small* **2020**, 16, 1902838.
- Xie RX, Korolj A, Liu C, Song X, Lu R, Zhang BY, Ramachandran A, Liang QL, Radisic M. *ACS Central Science* **2020**, 6 (6), 903-912
- Xie RX, Xu PD, Liu YP, Li LL, Ding MY and Liang QL. *Advanced Materials*, **2018**, 30, 1705082.
- Xu PD, Xie RX, Liu YP, Li LL, Ding MY and Liang QL. *Advanced Materials*, **2017**, 29, 1701664.

甘草在类风湿性关节炎大鼠体内的代谢轮廓和药代动力学研究

程晓旭^{1,2}, 皮子凤^{1,3*}, 刘舒¹, 宋凤瑞^{1,2}, 刘志强^{1,2*}

1. 中国科学院长春应用化学研究所长春质谱中心&吉林省中药化学和质谱重点实验室, 长春, 130022;

2. 中国科学技术大学, 合肥, 230026

3. 长春中医药大学, 长春, 130117

甘草作为常用中药, 被广泛应用于医药、食品等领域, 其药理作用十分广泛, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、缓急止痛和调和诸药的作用^[1]。甘草的化学成分丰富多样, 黄酮类和三萜类化合物是其主要的活性成分^[2]。精准辨识甘草体内原型成分及代谢物, 构建甘草的体内代谢轮廓, 深入研究关键成分的药代动力学过程, 对于阐明甘草的药效物质基础十分必要。

类风湿性关节炎作为一种自身免疫性疾病, 常伴有滑膜炎症和全身炎症, 甘草经常配伍在复方中治疗类风湿性关节炎^[3], 但是甘草治疗类风湿性关节炎的药效物质基础尚未有报道。本研究基于液相色谱-质谱联用技术, 分析并构建甘草在类风湿性关节炎大鼠的体内代谢轮廓, 对主要活性成分进行药代动力学研究, 从而明确甘草治疗类风湿性关节炎的药效物质基础。首先, 对甘草在体内的原型成分和代谢物进行鉴定, 共发现 16 种原型成分和 36 种代谢物。其中甘草苷的代谢产物 10 种, 甘草素代谢产物 12 种, 甘草酸代谢产物 10 种, 芹糖甘草苷代谢产物 2 种, 甘草皂苷 A3 代谢产物 2 种。研究对比了甘草中甘草苷、异甘草苷、甘草素、异甘草素、甘草酸、甘草次酸和芹糖甘草苷在正常和类风湿性关节炎大鼠体内药代动力学过程的差异, 结果表明甘草在类风湿性关节炎大鼠体内的达峰浓度和药时曲线下面积增加。本研究明确了甘草治疗类风湿性关节炎的药效物质基础, 证明了甘草在类风湿性关节炎大鼠体内的口服生物利用度增加。

关键词: 甘草; 类风湿性关节炎; 代谢轮廓; 药代动力学研究

本研究系国家自然科学基金(81774009)与吉林省科技发展计划(20190902020TC)资助项目

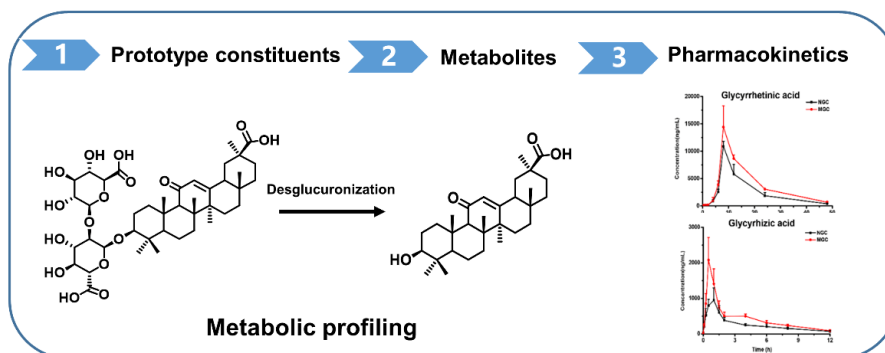


图 1. 甘草药效物质鉴定及药代动力学实验流程图

参考文献:

1. M. Y. Jiang, S. J. Zhao, S. S. Yang, X. Lin, X. G. He, X. Y. Wei, et al, *J Ethnopharmacol*, **2020**. 249: p. 112439.
2. M. Z. Cheng, J. Q. Zhang, L. Yang, S. J. Shen, P. Li, S. Yao, et al, *Fitoterapia*, **2021**. 149: p. 104803.
3. Y. Xie, C. T. Mai, D. C. Zheng, Y. F. He, S. L. Feng, Y. Z. Li, et al, *Phytomedicine* **2021**;85:153522.

利用气相反应提升对完整糖蛋白及其复合物分析的可靠性

王冠博^{1,*}

1. 南京师范大学, 南京, 210023

糖蛋白在生命过程中发挥重要作用,对糖蛋白的结构和功能分析不但对于生命科学基础研究具有重要意义,也是对糖基化蛋白质药物生物物理学表征的重要方面。由于糖基化修饰的高度异质性(heterogeneity),糖蛋白及其复合物在蛋白型分布上呈现较为复杂的分布,为在完整蛋白或复合物层面进行质谱分析带来很大挑战。我们为此开发了异质性稀释策略,利用具有通用性的生化反应,在不破坏原有糖基化图样的前提下减少因异质性分布引入的干扰;并以多种气相化学反应引入用于数据分析的约束条件,可大幅提升对完整糖蛋白分子量、糖基化程度及结合计量关系分析的可靠性。对于由糖蛋白构成的复合物,我们利用新型气相解离反应,可对亚基解离方式进行定向调控,从而实现对复杂复合物拓扑结构的深度分析。此外,我们也探究了如何利用气相反应,在氢/氘交换等蛋白高级结构分析技术中提升结果的准确性。这些技术方法已在细胞表面高度糖基化抗原等蛋白体系的结构和功能研究中发挥了独到作用。

关键词: 完整蛋白, 糖蛋白, 非变性质谱, 自上而下分析, 氢/氘交换.

参考文献

1. G. Wang, et al, *Anal. Chem.*, **2017**, 89, 4793-4797.
2. Y. Shen, et al, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 3805-3809.
3. G. Wang, et al, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 15799-15805.

高通量测量酰基转移酶活性常数的方法及其在 疾病标志物发现中的应用

赵雪¹, 梁家琦², 张文鹏³, 王云芳⁴, 尹航^{2*}, 瑕瑜^{1*}

1. 北京市海淀区清华大学化学系
2. 北京市海淀区清华大学药学院
3. 北京市海淀区清华大学精密仪器系
4. 北京清华长庚医院

甘油磷脂是细胞膜和细胞器膜的重要组成部分,它们在细胞膜的两叶分布具有不对称性。由于经历细胞内脂质重塑过程,脂肪酸链在甘油磷脂骨架上的分布也具有不对称性和多样性。例如,饱和或单不饱和脂肪酸链倾向于位于 *sn*-1 位置,而多不饱和脂肪酸链大多数位于 *sn*-2 位置。脂质重塑通过 PLA1 或 PLA2 酶水解甘油骨架上 *sn*-1 或 *sn*-2 位置的脂肪酸链,再由酰基转移酶(LPLAT)连接新的酰基辅酶,合成最终的甘油磷脂分子^[1]。目前,酰基转移酶对甘油骨架上 *sn* 位置的选择性数据缺乏,亟须发展高灵敏、高通量的测量方法。

本课题组发展了基于质谱的气相自由基化学来鉴定胆碱磷脂(PC)中 *sn* 位置异构体的方法。PC 的碳酸氢根加合物在串联质谱下发生的自由基诱导解离,使 *sn*-2 位置的脂肪酸链以自由基的形式离开,仅保留了和 *sn*-1 位置脂肪酸链相关的诊断离子(“*sn*-1 frag.”)^[2]。在此研究中,我们将碳酸氢铵引入液相色谱-串联质谱,通过对 PC 碳酸氢根加合物产生“*sn*-1 frag.”的定量分析,建立了高通量测量 LPCAT1 *sn*-位置选择性的方法。该方法采用多种酰基辅酶(Acyl-CoA)的混合物为脂肪酸链供体,1-LPC 和 2-LPC 的混合物作为底物。反应后的多种产物可以被同时定量,因此可以高通量测量 LPCAT1 对 Acyl-CoA 以及 *sn*-位置的选择性。

初步测量结果显示,LPCAT1 高选择性地 将 18:1-CoA, 17:0-CoA 以及 20:4-CoA 连接到 LPC 0:0/16:0 的 *sn*-1 位置,合成 PC 17:0/16:0, PC 18:1/16:0 和 PC 20:4/16:0。LPCAT1 的米氏常数 K_m 值分别为 0.36 μM (17:0-CoA), 0.66 μM (18:1-CoA) 和 0.49 μM (20:4-CoA), 最大反应速率值分别为 6.75 nmol/min/mg (17:0-CoA), 5.58 nmol/min/mg (18:1-CoA) 和 1.45 nmol/min/mg (20:4-CoA)。我们对正常肝组织和癌症组织中 PC 16:0_18:1 的 *sn* 异构体进行 DESI-成像分析和 LC-MS/MS 分析,结果显示 PC 18:1/16:0 在癌症组织中的含量显著升高。肝癌细胞系中 LPCAT1 敲降对比实验进一步验证肝癌中 PC 18:1/16:0 含量的上升与 LPCAT1 的高表达相关。以上的结果展示测量 PC 18:1_16:0 *sn*-异构体比例可以直接反应 LPCAT1 的活性,为发现疾病标志物提供新的思路。

关键词: 酰基转移酶, *sn* 位置选择性, 基于液相色谱-串联质谱的高通量测定

参考文献

1. B. Wang, and P. Tontonoz, *Annu. Rev. Physiol.*, **2019**, 81, 165-188.
2. X. Zhao, W. Zhang, D. Zhang, X. Liu, W. Cao, Q. Chen, Z. Ouyang and Y. Xia, *Chem. Sci.*, **2019**, 10, 10740-10748.

基于质谱的单细胞蛋白质组和代谢组分析新方法研究

秦伟捷^{1*}, 李圆圆^{1,2}, 李航¹, 于永亮², 王建华²

1. 军事医学研究院生命组学研究所, 国家蛋白质科学中心(北京), 北京蛋白质组研究中心
2. 东北大学, 理学院

同一机体或组织中存在着种类不同, 功能各异的多种细胞及其亚型, 具有显著的异质性, 是生物系统和组织的普遍特征, 决定着细胞的不同功能和发展轨迹。因此发展单细胞分辨的分析技术已经成为国际生命科学研究的热点和发展趋势。细胞是一个由 DNA、RNA、蛋白质组和代谢物等各种分子组成的, 依循中心法则运行的有机整体。将各种组学方法有机结合在一起的单细胞多组学技术, 能够更有效全面地反应细胞在特定时空状态下各组学间的复杂联系, 因此成为解析生命进程的有力工具。在本工作中我们研发了一种基于微孔芯片的单细胞样本前处理技术, 通过对微孔内壁进行亲水改性并结合有机相萃取实现了对同一单细胞中代谢物和蛋白质的分步提取, 进而通过质谱分析对所得代谢物/脂质和蛋白质酶解肽段进行定性定量解析。采用该单细胞分析策略我们在 HeLa 细胞中鉴定到 100 余种化合物, 并结合数据非依赖质谱采集策略达到了 >1200 种蛋白质/细胞的鉴定水平。在此基础上, 我们开展了不同细胞周期的单细胞蛋白组和代谢组研究, 发现细胞同步化处理可降低细胞异质性。为单细胞多组学研究提供了新的工具。

关键词: 单细胞、质谱、蛋白质组、代谢组

基于化学交联质谱的蛋白质原位结构和相互作用解析

赵丽丽¹, 高航¹, 安雨馨¹, 赵群¹, 梁振¹, 张丽华^{1,*}, 张玉奎¹

1. 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号

蛋白质作为生命活动的执行者在诸多生物学过程中发挥重要的作用。由于细胞内拥挤效应等微环境会对蛋白质的构象和形成的复合体产生巨大影响,因此在活细胞内研究蛋白质的原位结构和相互作用对于深入理解其生物学功能至关重要。

近期我们设计合成了一系列具有透膜性好、生物相容性高、反应活性强和带有可富集基团的化学交联试剂。在对蛋白质组扰动可以忽略的前提下,实现了活细胞内蛋白质的快速交联。通过高选择性富集,显著提高了交联肽段鉴定的可信度和覆盖度,进而构建了肿瘤细胞中规模化蛋白质相互作用网络。相对传统细胞裂解液水平的交联,不仅获得了更多的低丰度、易解离、结合力弱的蛋白质相互作用信息,而且实现了蛋白质复合物空间分布的动态变化解析。此外,基于化学交联位点的距离约束,还可以获得高可信的蛋白质原位结构信息。

活性小分子体内和体外靶标的蛋白质组学分析

杨常美¹, 刘宗元¹, 陈宇凌², 邓海腾^{1,2*}

1. 清华大学教育部生物信息学重点实验室; 合成与系统生物学中心, 北京, 100084
2. 清华大学蛋白质研究技术中心, 北京, 100084

通过对活性小分子体内和体外靶标的鉴定可以建立活性小分子与靶标蛋白以及细胞表型之间的联系, 从而阐明活性小分子的功能和作用机理, 对小分子药物的研发具有重要意义。本研究应用热蛋白组学 (Thermal proteome profiling, TPP) [1] 和定量蛋白质组学分析的结合鉴定了黄酮类化合物 4, 4'-二甲氧基查尔酮 (DMC) 的体内和体外靶标, 阐明了 DMC 的抗肿瘤功能和作用机制。

TPP 是基于蛋白-配体结合可以增加蛋白热稳定性这一原理发展的鉴定活性小分子靶标蛋白的新技术, 相较于其它小分子靶点鉴定方法, 其最大的优点是不需要对活性小分子进行化学修饰。研究方案包括细胞培养、细胞裂解物的提取以及应用蛋白质免疫印迹分析优化 TPP 的实验条件。在此基础上开展了基于 TMT 标记的定量蛋白质组学分析, 搜库结果通过最低温度条件作为参照来计算不同温度点蛋白量的倍数变化, 基于 R 语言进行 S 型曲线的拟合 [1-2], 并筛选出 DMC 的靶标蛋白。为了确定 DMC 对细胞表型和细胞过程的影响, 我们对 DMC 处理的细胞进行了表型分析, 并通过定量蛋白质组学分析, 鉴定了 DMC 对蛋白表达谱和信号通路的影响。

我们应用 TPP 方法, 鉴定了 DMC 的多个目标, 包括 ALDH1A3、ALDH2 和 PTGES2。通过微量热分析, 我们确定了 DMC 和 ALDH1A3 的解离常数 (K_d) 为 2.8 μM , 表明 DMC 可以抑制 ALDH1A3 活性和增加细胞氧化应激。进一步的研究表明 DMC 处理显著提高了细胞中活性氧水平, 抑制了癌细胞的生长。定量蛋白质组学分析表明, DMC 处理降低与细胞周期相关的蛋白, 同时上调了细胞内质网应激蛋白。上述结果表明 TPP 是鉴定活性小分子靶标的重要工具, TPP 和定量蛋白质组学的结合可以广泛应用于解析活性小分子的生物学功能。DMC 通过抑制 ALDH1A3, 引起氧化应激来抑制的细胞增殖, 有可能成为一类抗肿瘤抑制剂。

关键词: 热蛋白组学; 定量蛋白质组学; 二甲氧基查尔酮; 靶标蛋白鉴定。

参考文献

1. Mikhail M Savitski .et al. Tracking cancer drugs in living cells by thermal profiling of the proteome. *Science*, **2014**, 346 (6205) :12557-12584.
2. Childs, D. et al. Nonparametric Analysis of Thermal Proteome Profiles Reveals Novel Drug-binding Proteins. *Mol Cell Proteomics* **2019**, 18, 2506-2515.

Discovery of Lipid Biomarkers for Colorectal Cancer by In-Capillary Extraction Nanoelectrospray Ionization Mass Spectrometry

Yunyun Yang^{1,*}, Jiewei Deng², Tiangang Luan^{2,*}

1. Guangdong Provincial Engineering Research Center for Ambient Mass Spectrometry, Guangdong Provincial Key Laboratory of Emergency Test for Dangerous Chemicals, Institute of Analysis, Guangdong Academy of Sciences (China National Analytical Center, Guangzhou), Guangzhou 510070, China
2. School of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China

ABSTRACT: Discovering cancer biomarkers is of significance for clinical medicine and disease diagnosis. Here we develop an in-capillary extraction nanoelectrospray ionization mass spectrometry (ICE-nanoESI-MS) method to rapid and *in situ* investigate human colorectal cancer for discovering of lipid biomarkers. ICE-nanoESI-MS is performed by using a tungsten microdissecting probe for *in situ* microsampling of surgical human colorectal cancer tumors and their paired distal noncancerous tissues during/after surgery. After sampling, the tungsten probe and the adhered tissues are inserted into a nanospray tip prefilled with some solvent for simultaneous in-capillary extraction and nanoESI-MS detection under ambient and open-air conditions. Online coupling Paternò-Büchi reaction and radical-direct fragmentation with ICE-nanoESI-MS is easily realized, which provides the opportunity to precise determinate carbon-carbon double bond (C=C) locations and stereospecific numbering (*sn*)-positions for lipid biomarkers. By using our proposed ICE-nanoESI-MS method, a series of lysophospholipids and ceramides biomarkers related to the formation and pathogenesis of human colorectal cancer are discovered.

KEY WORDS: Mass spectrometry; In-capillary extraction; Lipid biomarkers; Paternò-Büchi reaction; Radical-direct fragmentation.

REFERENCES

1. X. Ma, L. Chong, R. Tian, R. Shi, T.Y. Hu, Z. Ouyang, Y. Xia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2016**, 113, 2573-2578.
2. W. Zhang, D. Zhang, Q. Chen, J. Wu, Z. Ouyang, Y. Xia, *Nat. Commun.*, **2019**, 10, 79.
3. X. Zhao, W. Zhang, D. Zhang, X. Liu, W. Cao, Q. Chen, Z. Ouyang, Y. Xia, *Chem. Sci.*, **2019**, 10, 10740-10748.

应用蛋白质测序仪 PPSQ-53A 定量分析醋酸格拉替雷 N 端相对氨基酸水平

顿俊玲^{1*}, 郝红元¹, 黄涛宏¹

1. 岛津企业管理（中国）有限公司上海分公司,分析仪器事业部分析中心,上海, 200233

醋酸格拉替雷（Glatiramer acetate, 简称为 GA）是一种人工合成的复杂多肽混合物，由 Glu(谷氨酸)、Ala(丙氨酸)、Tyr(酪氨酸)和 Lys(赖氨酸)等四种氨基酸随机聚合而成，由以色列药厂 TEVA 研发制造（商品名 Copaxone），用于治疗多发性硬化症（MS）。随着醋酸格拉替雷的专利到期，给国内厂商醋酸格拉替雷仿制药的开发推出，提供了市场机会。

醋酸格拉替雷在生产过程中，通过聚合及解聚反应，可以将分子量控制在一个较窄的范围。生产工艺的改变以及所用试剂的变化都有可能使药物的组分比例发生变化。由于醋酸格拉替雷是一种具有一系列分子量和氨基酸序列的合成多肽混合物，对每种成分进行精确分析既无可能也无必要，因此为对醋酸格拉替雷仿制药与原研药进行一致性评价，需要采用特定的表征技术对全部组分进行整体表征。

在合成多肽及重组蛋白类药物的理化性质均一性表征中，采用 Edman 降解法的蛋白质测序仪常用来对多肽/蛋白质的 N 端氨基酸序列进行测定。蛋白质测序仪由液相系统和可执行自动化 Edman 降解反应的主机组成，可将氨基酸从多肽链的 N 端依次切割下来，通过色谱的保留时间判定氨基酸种类，结果直接可靠。除了对 N 端氨基酸序列进行定性分析外，利用液相色谱稳定的定量能力，也可以对多肽的上样量或特定循环的氨基酸组成进行定量分析。应用蛋白质测序仪对醋酸格拉替雷的 N 端相对氨基酸水平进行分析，不同批次间相对氨基酸水平的变化可能提示生产工艺过程是否发生了改变。本文采用蛋白质测序仪 PPSQ-53A 测试了三个不同批次的 Copaxone N 端前六个循环的相对氨基酸水平，为仿制药的开发及生产质控提供参考，醋酸格拉替雷 N 端相对氨基酸水平分析亦可作为醋酸格拉替雷仿制药与原研药一致性评价的依据。

关键词：蛋白质测序仪 N 端相对氨基酸水平 定量分析 醋酸格拉替雷

蛋白质组学和肽组学新技术新方法研究与应用

舒清博^{1,2}, 舒莲^{1,2}, 李娜^{1,2}, 张青^{1,2}, 吴博雯^{1,2}, 蔡潭溪^{1,2}, 王继峰¹, 丁翔^{1,2}, 谢振声^{1,2}, 牛丽丽¹, 郭晓静^{1,2}, 陈秀兰^{1,2}, 杨福全^{1,2*}

¹中国科学院生物物理研究所, 北京市朝阳区大屯路 15, 邮编 100101

²中国科学院大学, 北京市石景山区玉泉路 19 号, 邮编 100049

蛋白质糖基化是最重要的蛋白质翻译后修饰之一, 与蛋白质的生物学功能密切相关。异常的蛋白质糖基化修饰通常与许多疾病发生和发展有关, 大多数糖蛋白质是潜在的药物作用靶标和疾病诊断生物标志物。人血浆/血清中含有多种糖基化蛋白质, 由于血浆/血清中蛋白丰度的动态范围较宽和糖基化蛋白质丰度低, 使得血浆/血清糖蛋白质组学研究极具挑战性。血浆/血清中的低丰度小蛋白和多肽具有重要的生理功能, 是潜在的疾病诊断生物标志物, 具有较高的研究和应用价值。血浆/血清中的细胞外囊泡富含 RNA、蛋白质、多肽和脂质, 具有重要的生理功能, 和疾病的发生和发展密切相关, 具有较高的研究和应用价值。LncRNA 编码小蛋白和多肽也是新出现的研究领域。本研究聚焦人血浆/血清 N-链接糖蛋白质组的深度鉴定、小蛋白和肽组的富集和鉴定、细胞外囊泡的分离纯化和组学研究, 以及 lncRNA 编码多肽的系统发现和鉴定, 开展了相关方法学研究并取得重要结果。

本研究发展和建立人血清中高丰度和低丰度蛋白质有效分离方法、基于 HILIC 的 N-链接完整糖肽富集方法、完整的 N-糖型库和基于谱库检索策略, 成功实现了人血清 N-链接糖蛋白质组深度鉴定; 发展了基于有机溶剂沉淀去除高丰度蛋白质和有机溶剂萃取脱脂原理的顺序沉淀和脱脂 (SPD) 的人血清/血浆中小蛋白和多肽的富集分析方法; 发展了基于不对称场流分配 (AF4) 技术分离纯化人血浆/血清中细胞外囊泡的新方法, 并开展相关组学研究; 建立了 lncRNA 编码多肽的富集和鉴定策略与方法。

本研究从健康人血清中共鉴定到 526 个 N-链接糖蛋白、1036 个 N-链接糖基化位点、22,677 个完整 N-链接糖肽和 738 个 N-糖型, 使得血清 N-链接蛋白质组学研究达到空前的深度, 研究也展现了转铁蛋白等一些蛋白质的糖基化修饰的高度微观不均一性。发明的 SPD 方法为深入开展人血浆/血清小蛋白、肽组学和脂质组学研究奠定了基础。证明不对称场流分配 (AF4) 技术是分离纯化人血浆/血清中细胞外囊泡的有效方法之一。系统从不同的人源和鼠源的不同细胞系和组织中发现和鉴定了 700 多条 lncRNA 编码多肽, 为开展其功能研究奠定基础。首次发现和验证了细胞外囊泡中含有 lncRNA 编码多肽, 且有可能作为肿瘤诊断的潜在生物标志物。

关键词: N-链接糖蛋白质组学; 肽组学; lncRNA 编码多肽; 不对称场流分配技术; 细胞外囊泡

参考文献 (5 篇以内)

1. Wu B., Chen X., Wang J., Qing X., Wang Z., Ding X., Xie Z., Niu L., Guo X., Cai T., Guo X. Q., **Yang F. Q.**, *Anal Chim Acta*, 2020, 1127, 234-245.
2. Li N, Zhou Y, Wang J, Niu L, Zhang Q, Sun L, Ding X, Guo X, Xie Z, Zhu N, Zhang M, Chen X, Cai T.X., **Yang F.Q.**, *J Proteome Res*. 2020,19, 3340-3351.
3. Shu Q, Li M, Shu L, An Z, Wang J, Lv H, Yang M, Cai T, Hu T, Fu Y, **Yang F.**, *Mol Cell Proteomics*, 2020, 19, 672-689.
4. Zhang Q, Wu E, Tang Y, Zhang L, Wang J, Hao Y, Zhang B, Zhou Y, Guo X, Luo J, Cai T, Chen R, Yang F., Deeply Mining a Universe of Peptides Encoded by Long Noncoding RNAs, *Mol Cell Proteomics*, 2021, Jun 12:100109. doi: 10.1016/j.mcpro.2021.100109.

拟南芥 N-糖基化的结构特异性鉴定

秦姗姗¹, 覃随登¹, 田志新^{1,*}

1. 同济大学, 化学科学与工程学院

糖基化是重要的蛋白质翻译后修饰, 在细胞间通讯和识别中发挥重要的作用并且广泛存在于各物种中¹。质谱是助力蛋白质糖基化研究的突出技术¹。然而, 目前利用高分辨质谱技术分析植物完整 N-糖肽结构信息的研究较少²。肖开捷等在人肝癌细胞中观察到在相同的糖基化位点上存在一类差异表达的聚糖, 它们具有相同的单糖组成, 但具有不同序列或链接异构, 这说明聚糖结构信息表征的重要性³。与哺乳动物相比, 植物蛋白的糖基化生物合成路径具有保守性, 但也有物种特异性, 例如在靠近天冬酰胺的 N-乙酰葡萄糖胺处存在 α 1,3-岩藻糖而不是 α 1,6-岩藻糖, 而这一结构变化导致 PNGase F 不能再切除位于天冬酰胺上的 N-连接糖, 进一步说明糖的结构可以精细调节其性质。本文以模式植物拟南芥为例, 使用 HILIC SPE 富集完整 N-糖肽, 采用高效液相色谱-质谱联用技术 (HCD 模式) 进行样品分析, 并通过课题组自主研发的 GPSeeker³ 进行位点和结构特异性的数据库搜索和鉴定, 最终全面表征了拟南芥完整 N-糖肽的结构信息。本研究共鉴定到 2672 条完整 N-糖肽, 1352 条多肽骨架, 1175 个糖蛋白以及 1338 个 N-糖基化位点, 45 种聚糖组成和 72 种聚糖结构, 涵盖了 26 种高甘露糖型、14 种杂合型和 32 种复杂型聚糖结构。Figure 1 展示了一种含杂合型聚糖的完整 N-糖肽的定性鉴定信息。

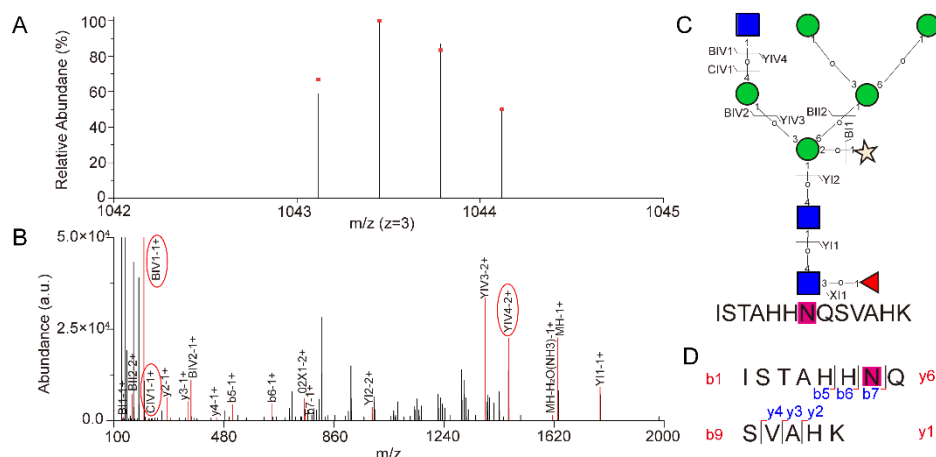


Figure 1 完整 N-糖肽 ISTAHHNQSVAHK_N3H5F1X1 的定性表征。A, 前体离子的一级质谱同位素轮廓指纹比对图谱。B, 带有 N-连接糖和多肽骨架匹配离子注释的二级质谱图。其中红色圆圈标出的是 N-连接糖的诊断离子。C, 带有匹配离子注释的 N-连接糖图形解离图。D, 带有匹配离子注释的多肽骨架图形解离图。

关键词: 完整 N-糖肽; 拟南芥; 高效液相色谱-质谱联用; GPSeeker; 结构特异性

参考文献

1. A. Illiano, G. Pinto, C. Melchiorre, A. Carpentieri, V. Faraco and A. Amoresano, *Cells*, **2020**, 9, 1986.
2. W. Zeng, K. L. Ford, A. Bacic, and J. L. Heazlewood, *Mol. Cell. Proteomics*, **2018**, 11, 413-421.
3. K. Xiao and Z. Tian, *J. Proteome Res.*, **2019**, 18, 2885-2895.

Email: zhixintian@tongji.edu.cn, Tel.: 18601733248.

Efficient new glycoproteomic methods enable precise and comprehensive analysis of site-specific glycosylation for functional exploration

Wei-qian Cao^{1#*}, Chao Liu^{2,3#*}, Wen-feng Zeng^{2#*}, Ming-qi Liu^{1#}, Si-yuan Kong^{1#}, Simin He^{2*}, Peng-yuan Yang^{1*}.

¹ Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai, China

² Key Lab of Intelligent Information Processing of Chinese Academy of Sciences (CAS), Institute of Computing Technology, CAS, Beijing, China

³ Beijing Advanced Innovation Center for Big Data-Based Precision Medicine, School of Medicine and Engineering, Beihang University, Beijing

ABSTRACT: Protein glycosylation is a heterogeneous posttranslational modification that generates great proteomic diversity and gives rise to functional variances. Precise and comprehensive characterization of protein glycosylation at site-specific level and the proteome scale is critical for understanding the biological functions. LC-MS/MS is a dominant tool for large-scale, site-specific glycoproteomic study. Efficient mass spectrometry-based methods for comprehensive analysis of intact glycopeptides are coveted. Recently, we proposed a series of strategies for site-specific glycosylation qualitative and quantitative analysis. Based on our previously developed pGlyco2.0 (Nat Commun. 2017,8,438.), which is a one-step tandem MS strategy for intact N-glycopeptide identification with optimized stepped-energy fragmentation and a dedicated search engine, we then developed pGlyco3 that can comprehensively analyze intact N- and O-glycopeptides, including glycopeptides with modified saccharide units. To expand the discovery of pGlyco3.0, we developed pGlycoNovo, a glycan database-free algorithm, and achieved generic and largest identification of intact N-glycopeptides in seven diverse model organisms with 45,503 site-specific glycans on 7856 glycoproteins. We further developed a generic software tool, pGlycoQuant for accurate and convenient quantitative intact glycopeptide analysis, supporting both primary and tandem mass spectrometry quantitation for multiple quantitative strategies. pGlycoQuant enables intact glycopeptide quantitation with minuscule missing value via a deep residual network and includes a quantitative bioinformatics analysis module. A pGlycoQuant-based site-specific N-glycoproteomic study conducted by us quantifies 6435 intact N-glycopeptides in three hepatocellular carcinoma cell lines with different metastatic potentials, and together with invitro molecular biology experiments illustrate core fucosylation on the site 979 of L1 cell adhesion molecular (L1CAM) as a potential regulator of HCC metastasis. Besides, we developed several enrichment methods and glycopeptide sample preparation pipelines to facilitate mass spectrometry-based glycoproteomic analysis. We have demonstrated the above methods as powerful tools for site-specific glycosylation exploration in biological and clinical samples and expect further application in glycoproteomic studies.

KEY WORDS: Site-specific glycoproteomic study, LC-MS/MS analysis, Intact glycopeptide quantification and quantitation, Glycosylation functional exploration.

REFERENCES

1. Liu, M. Q., et al., *Nat. Commun.*, **2017**, 8, 438.
2. Cao, W. Q. et al., *Mol Cell Proteomics*, **2021**, 20, 100060.
3. Zeng, W. F. et al., bioRxiv 2021.02.06.430063; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.06.43006>

利用超高效液相色谱仪连接荧光检测器和四极杆飞行时间质谱仪对 曲妥珠单抗游离 N 糖进行分离与鉴定

宋洋^{1,*}, 刘巧霞¹, 郝红元¹, 黄涛宏¹

1. 岛津企业管理(中国)有限公司上海分公司, 分析仪器事业部分析中心, 上海, 200233

在众多的蛋白质翻译后修饰中, 糖基化修饰是最重要和最复杂的修饰之一, 也是评价抗体的关键质量属性之一。根据糖基化的修饰位点可将糖基化分为 N 位糖基化和 O 位糖基化。动物细胞分泌的免疫球蛋白中 N 位的糖基化是最普遍的糖基化修饰, 同时也是研究最多的一种糖基化修饰。以 IgG1 为例, 其重要的糖基化修饰位点位于 Fc 端, 且根据其末端精细结构(长度、分支及单糖排列)的不同又可分为复合型、杂合型和高甘露糖型。

单抗药物功能的实现与其糖基化修饰密切相关, 糖基化修饰会影响蛋白的性能, 如构象、稳定性、溶解度、药物代谢动力学、活性及免疫原性等。2020 版《中国药典》第三部新增了《3130-单抗 N 糖谱测定法》, 作为指导原则, 进一步完善了生物制品全过程质量控制的要求。

按照药典规定的前处理方法对曲妥珠单抗上连接的 N 糖进行酶切, 酶切下来的游离 N 糖进行分析, 对仪器的连续进样差异性进行评估, 连续进样 6 针, 所有峰的峰面积和保留时间的 RSD 均小于 3%, 仪器及方法重复性良好, 可用于对 N 糖的相对定量。对主要的色谱峰使用高分辨质谱进行结构确认, 鉴定出包括 G0-GN, G0F-GN, G0, G0F, G1Fa/b, G2F 等七种标记的 N 糖, 质量误差均在 2ppm 以内, 质量数准确度符合要求。使用高分辨质谱对糖型进行表征后, 可对荧光检测器中的各峰进行归属, 并通过峰面积确认各个糖型的丰度比, 结果表明, 在所有糖型中, G0F 是占比最高的糖型, 比例约为 61%。

本文利用岛津超高效液相色谱仪 Nexera LC-40XR 连接荧光检测器 RF-20A XS 以及四极杆飞行时间质谱 LCMS-9030 建立了单抗游离 N 糖的分离与鉴定方法, 对曲妥珠单抗的 N 糖进行了定性与定量分析, 方法稳定可靠, 峰面积和保留时间重复性及质量数准确度均符合要求, 分析检测方法供相关检测人员参考。

关键词: 曲妥珠单抗; N 糖分析; 荧光检测器; 四极杆飞行时间质谱仪

Cholesterol was Identified as a Biomarker in Human Melanocytic Nevi using DESI and DESI/PI Mass Spectrometry Imaging

Keke Qi¹, Yongmei Lv², Chengyuan Liu^{1,*} and Yang Pan^{1,*}

1. National Synchrotron Radiation Laboratory, University of Science and Technology of China, Hefei 230029, China
2. Department of Dermatology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

ABSTRACT: The rapid differentiation between diseased tissue and healthy normal tissue is of great importance for the intraoperative diagnosis. Herein, desorption electrospray ionization (DESI) and DESI/post-photoionization (DESI/PI) mass spectrometry imaging were combined to in situ visualize the distribution of biochemicals within the tissue regions of human melanocytic nevi under the ambient condition with a spatial resolution of around 200 μm . Plenty of polar and nonpolar lipids were found to be specifically distributed in melanocytic nevi with statistical significance and could be used to differentiate the healthy normal tissue and melanocytic nevi. Cholesterol was further confirmed to be a potential biomarker for melanocytic nevi diagnosis by multivariate statistical analysis and immunohistochemistry of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) and translocator protein (TSPO) enzymes. This work provides a visual way for the diagnosis of human melanocytic nevi by lipid profiling, which benefits the understanding of the pathological mechanism of melanocytic nevi and provides a new insight to control melanin growth from the synthesis, transport, and metabolism of cholesterol.

KEY WORDS: DESI and DESI/PI MSI, Cholesterol, Intraoperative diagnosis, Immunohistochemistry, Melanocytic nevi.

REFERENCES

1. T.H. Nasti, J.B. Cochran, Y. Tsuruta, N. Yusuf, K.M. McKay, M. Athar, L. Timares, C.A. Elmetts, *Mol. Carcinogen.*, **2016**, 55, 646-58.
2. A. Alkhalifah, F. Fransen, F. Le Duff, J.P. Lacour, A. Wolkerstorfer, T. Passeron, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2020**, 83, 1606-1615.
3. N.S.N. Malladi, S.B. Chikhalkar, U. Khopkar, V. Kharkar, *J. Dermatol. Venereol.*, **2020**, 86, 251-261.
4. K. Margulis, A.S. Chiou, S.Z. Aasi, R.J. Tibshirani, J.Y. Tang, R.N. Zare, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2018**, 115, 6347-6352.
5. C. Liu, K. Qi, L. Yao, Y. Xiong, X. Zhang, J. Zang, C. Tian, M. Xu, J. Yang, Z. Lin, Y. Lv, W. Xiong, Y. Pan, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 6616-6623.

光电离质谱原位分析复杂基质样品

刘成园^{1,*}, 戚可可¹, 潘洋^{1,*}

1. 中国科学技术大学, 国家同步辐射实验室, 合肥, 230029

光电离是一种光与待测物相互作用并使其发生电离的“软”电离技术, 具有抗基质效应强和无电离极性歧视的优点。近年来, 原位、快速、不依赖色谱分离的直接质谱分析方法已经发展成为质谱分析测试领域最新的研究方向¹, 基于光电离人们已经开发了一系列适用于气、液、固不同形态复杂样品直接分析的原位质谱分析技术, 并广泛应用于环境、药物、食品、反应监测、活体和生物组织成像等领域(图1)。本文主要介绍我们近期利用光电离开展的质谱分析研究工作: 1) 卷烟侧流烟气²和食品烘焙中 VOC³的在线分析, 我们利用毛细管将气相混合物直接引入光电离室(10^{-1} Pa), 结合同步辐射光源, 通过扫描光子能量, 无需色谱分离即可通过电离能差别对混合物进行定性并区分同分异构体, 还可通过拟合绝对光电离截面的方法对每个 m/z 信号峰中的同分异构体相对含量进行定量。2) 黑色素细胞痣中生物标志物的发现及生成机制⁴。基于之前我们开发的解析电喷雾/二次光电离(DESI/PI)的常压质谱成像分析方法⁵, 该方法可用于生物组织表面极性与非极性化合物的同时分析, 在 DESI 与 DESI/PI 两种模式下对 9 例黑色素细胞痣样本扫描成像, 结合多元统计分析方法(如 Box-plot、T-Test 和 PCA)发现胆固醇可作为黑素细胞痣的生物标志物用来对黑素细胞痣进行诊断, 并初步探讨了胆固醇在黑色素细胞痣中的富集机制。

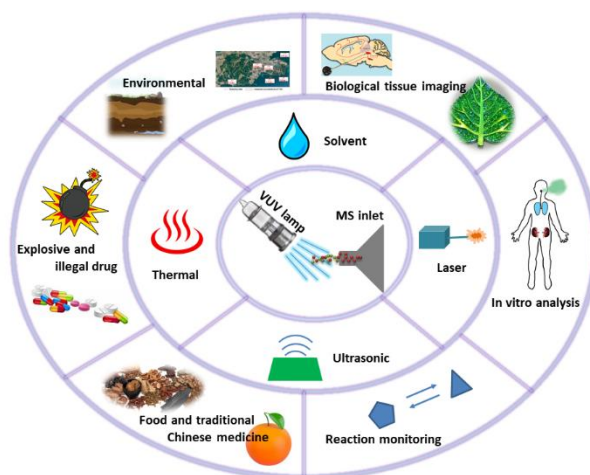


图 1. 光电离质谱技术在复杂基质样品分析中的应用

关键词: 光电离; 复杂基质; 原位; 质谱

参考文献 (5 篇以内)

1. T. Kuo,[†] E. Dutkiewicz,[†] J. Pei,^{*} C. Hsu,^{*} *Anal. Chem.* **2020**, 92, 2353-2363.
2. Y. Hu,^{†,*} C. Liu,[†] Y. Xu, J. Yang, Y. Pan^{*}, *Anal. Chem.* **2021**, 93 (14), 5718-5726.
3. K. Qi, M. Xu, H. Yin, L. Wu, Y. Hu, J. Yang, C. Liu,^{*} Y. Pan,^{*} *J. Am. Soc. Mass Spectr.* **2021**, 32 (6), 1402-1411.
4. K. Qi,[†] Y. Lv,^{†,*} Y. Ren, X. Wang, L. Wu, J. Wang, X. Zhang, Y. He, C. Zhang, C. Liu,^{*} Y. Pan,^{*} *Talanta* **2021**, 231, 122380.
5. C. Liu, K. Qi, L. Yao, Y. Xiong, X. Zhang, J. Zang, C. Tian, M. Xu, J. Yang, Z. Lin, Y. Lv, W. Xiong,^{*} Y. Pan^{*}, *Anal. Chem.*, **2019**, 91(10): 6616-6623.

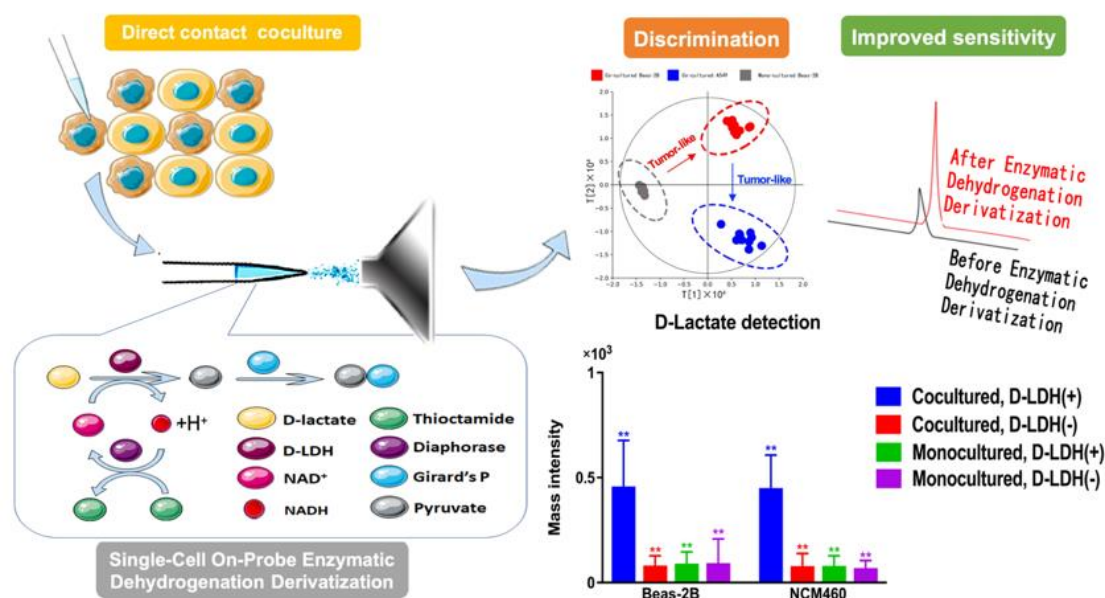
Email: lcy2012@ustc.edu.cn; panyang@ustc.edu.cn

细胞直接共培养-探针内原位酶催化-衍生化-单细胞质谱分析

李瑜玲¹, 周博文¹, 曹宇奇¹, 张菁¹, 张立^{1,*}, 郭寅龙^{1,*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所上海有机质谱中心

体内代谢改变广泛存在于肿瘤细胞与正常细胞间, 以满足肿瘤自身恶性增殖、侵袭、转移和免疫逃逸的需要。不断有研究指出, 小分子代谢物在诊断效能上更有优势。随着各种检测技术, 尤其是质谱技术的发展, 使得精确测量小分子代谢物成为可能。对于具有手性的小分子代谢物, 如氨基酸, α -羟基酸等, 其绝对构型的测定可以通过电泳等手段实现。但是, 这些检测手段对分析微量样本十分受限。本文中开发了一种探针内原位酶催化-衍生化-单细胞质谱分析, 结合肿瘤-正常细胞直接接触式共培养模型的方法, 旨在更准确模拟体内环境, 从代谢水平上发现肿瘤细胞对正常细胞产生的影响, 找寻潜在的信号分子, 并准确区分其绝对构型。将此方法用于肺癌细胞和正常肺细胞模型中, 我们发现肿瘤细胞分泌的 D-乳酸会改变正常细胞的代谢行为, 而 2-氮杂联苯烯等 D-乳酸代谢通路相关药物能减弱这一影响。



关键词: 直接接触式共培养, 单细胞分析, 衍生化, 手性识别, 乳酸。

参考文献

1. Y. Q. Cao, L. Zhang, J. Zhang, Y. L. Guo, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 8378–8385.
2. Y. L. Li, B. W. Zhou, J. Cheng, F. Zhang, J. Zhang, L. Zhang, Y. L. Guo, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 14517–14527.
3. J. B. Zhao, F. Zhang, Y. L. Guo, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 2752–2758.

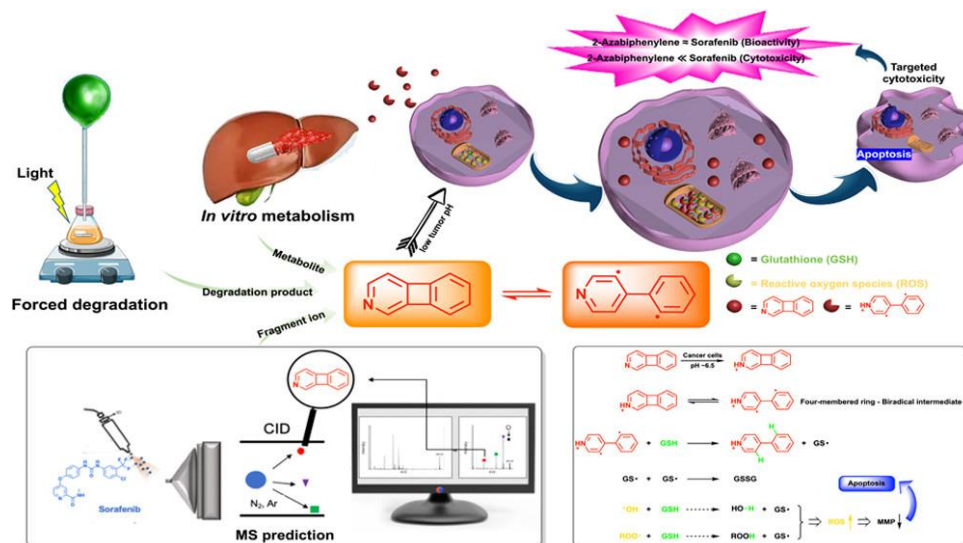
基于质谱预测低丰度特殊药物降解产物及代谢物方法的开发与应用

李瑜玲¹, 周博文¹, 程颀¹, 张芳¹, 张菁¹, 张立¹, 郭寅龙^{1,*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所上海有机质谱中心

2.

在新药的发展中, 先导化合物的开发一直是其中重要的关注点和难点。常规开发方法都不可避免的存在一些缺陷, 比如: 周期长、花费大、失败率高等。因此, 开发一种不同于传统先导化合物发现途径, 具有高通量、高灵敏度及低成本的策略十分必要。本文建立了一种全新的有望应用于新药开发的策略: 基于质谱预测药物降解产物或代谢物并从中发现非传统的潜在生物活性分子。该策略不同于传统先导化合物的发现途径, 其基于质谱的特性, 以电喷雾离子化时形成的酸性微滴模拟并加速药物降解或代谢。首先在 ESI 过程中初步活化待分析物及形成少量酸降解产物等, 再结合碰撞诱导解离使得活化分子在碰撞池内发生重排或其他自由基反应, 在碰撞池中使药物降解或代谢得更完全, 有利于发现药物的低丰度特殊降解产物和代谢物。通过对一系列激酶抑制剂抗肿瘤药物进行考察, 发现了一类具有双自由基性质的化合物——(氮杂)联苯烯, 其具有潜在的抗肿瘤生物活性。结合电子顺磁共振、化学捕获以及理论计算等实验结果, 推测 2-氮杂联苯烯的作用机理是: 给药后, 靶向肿瘤的微酸性环境, 在肿瘤微环境中发生质子化, 随后四元环-双自由基平衡右移, 产生高度活泼的质子化的(氮杂)联苯烯双自由基中间体, 该活泼中间体和肿瘤细胞内的还原性物质发生反应, 从而改变癌细胞的氧化还原态, 诱导产生大量活性氧自由基, 线粒体膜势能降低, 最终导致细胞凋亡。除此之外, 我们对该策略的可行性和一致性进行了评估, 通过体外肝微粒体药物代谢、过氧化氢氧化降解以及光降解实验, 证实了该策略的可行性和一致性, 使得其成为一种有潜在应用价值的策略。



关键词: 质谱, 电喷雾离子化, 碰撞诱导解离, 新药发现, 双自由基化合物。

参考文献

1. Wang, H. Y., Guo, Y. L. *Anal. Lett.* **2004**, 37, 2151-2161.
2. M. Yang, S. Zhang, X. Zhang, H. Wang, F. Zhang, Y. Hou, Y. Su, Y. Guo, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 2163-2166.
3. Y. Li, Y. Liu, H. Gao, R. Helmy, W. P. Wuelfing, C. J. Welch, R. G. Cooks, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 7349-7353.

液相色谱-串联质谱法测定体外辅助生殖技术用液中多种氨基酸组分

郑国灿^{1*}, 李放¹, 秦世江¹, 戴甌², 侯国宾²

1. 重庆大学分析测试中心, 重庆, 400044
2. 成都艾伟孚生物科技有限公司, 四川 成都, 610000

人类体外辅助生殖技术用液(ART用液)是指与人类配子或胚胎发生直接或间接接触,以准备、培养、转移或存储人类配子或胚胎的液体类医疗器械产品。目前,ART用液在我国被作为第三类医疗器械进行管理,其安全性和有效性是生产者和监管部门关注的重点。ART用液主要成分有糖类、氨基酸、蛋白质及抗生素等,基质非常复杂。氨基酸作为胚胎培养过程中重要的调控因子,不仅是胚胎生长所需的重要组分,同时还参与碳水化合物代谢、细胞内pH及渗透压及的调节等^[1],其含量的准确检测对ART用液具有非常重要的意义。

目前测定氨基酸的分析方法有氨基酸分析法、高效液相色谱法、阴离子交换色谱-积分脉冲安培法、毛细管电泳法、气相色谱法、液相色谱-串联质谱法等^[2]。液相色谱-三重四级杆串联质谱的多反应监测模式(MRM)适合于复杂基体中多种组分化合物的同时测定,其选择性和灵敏度要优于其它方法,然而MRM模式普遍存在基质效应,从而影响检测结果的准确性。本研究针对配子缓冲液、配子胚胎冷冻液、配子胚胎解冻液等ART用液复杂基质特性,详细考察了各种ART用液的基质效应。研究发现,ART用液基质对20种氨基酸组分具有不同的基质效应,基质效应范围在1%~600%之间,个别氨基酸组分由于存在强烈的基质抑制效应而无法检测。为了排除基质效应的影响,根据ART用液中氨基酸组分的理论含量范围,详细考察了不同稀释倍数基质的基质效应情况,根据检测结果的准确度优化基质稀释程度,最后采用稀释基质标准曲线,建立了ART用液中20种氨基酸的液相色谱-三重四级杆串联质谱检测方法。详细考察了方法的线性范围、检出限、定量限、准确度、精密性等指标。结果表明,所建立的方法快速、准确,可用于ART用液的日常质量监控。

关键词: 氨基酸, 辅助生殖技术用液, 液相色谱-三重四级杆质谱, 基质效应

参考文献

1. Wale PL, Gardner D. *Human Reproduction update advanced*, 2015, 22(1): 1-21
2. ElifÖztürk Er, Belma Özbeka, Sezgin Bakırdere. *Journal of Chromatography A*. 2021, 1641: 461970

脂质碳碳双键位置异构体代谢通路分析

张东晖¹, 林巧红², 李鹏运³, 欧阳证¹, 瑕瑜^{2,*}

1. 北京市海淀区清华园1号清华大学精密仪器系
2. 北京市海淀区清华园1号清华大学化学系
3. 北京市军事医学研究院毒物药物研究所

脂质代谢通路分析是研究脂质代谢网络及脂质功能的重要工具。其分析方法包括首先获取实验/对照组中脂质定量数据, 发现具有显著富集效应的脂质合成通路, 再通过多组学分析的方法, 研究与这些合成通路有显著相关性的转录组、蛋白组信息, 从而发现疾病细胞中代谢异常的机制。^{1, 2} 本课题组发展了 Paternò-Büchi 反应与串级质谱相结合的脂质碳碳双键位置异构体定性定量分析策略。³ 研究结果表明脂质脂肪酸链碳碳双键异构体, 如 18:1(Δ 9)/18:1(Δ 11)的比例, 在癌症/正常样本间具有显著性差异。⁴ 脂质碳碳双键位置异构体的合成路线迥异, 而目前的代谢通路分析缺乏对双键位置异构体的研究。本工作旨在发展对脂质碳碳双键位置异构体的代谢通路分析方法, 并将其应用于研究疾病细胞中脂质双键位置异构体受到异常调节的通路, 以及与此相关的蛋白、转录组学信息。

在本工作中, 我们首先将游离脂肪酸碳碳双键定量结果与合成中相关的转录组学和蛋白组学信息结合, 找到在疾病样本中具有显著性变化的游离脂肪酸合成通路以及引起通路异常调节的多组学信息。进一步地, 对不同种类的脂质分别水解, 通过分析碳碳双键位置异构体在不同种类脂质中的分布差异, 获得某一种碳碳双键位置异构体在合成某类或某几类脂质的通路中的富集效应, 根据不同脂质完成生物学功能的差异获得脂质碳碳双键异构体与其生物学功能的联系, 最后结合通路中相关转录、蛋白组信息, 捕捉疾病细胞中异常调节脂质合成过程。我们通过对膀胱癌/正常样本间总脂肪酸碳碳双键位置异构体的定量分析发现, 从 16:0 到 16:1(Δ 6)到 18:1(Δ 8)这一合成通路具有显著富集效应, 这可能与 FADS2 去饱和酶的活性增加有关。我们将进一步研究 FADS2 等酶在对比实验中的表达差异, 从而分析细胞在双键位置异构体层面的调节机制。

关键词: 代谢通路分析, 脂质, 碳碳双键异构体, 游离脂肪酸。

参考文献

1. S. Han, E. A. Schroeder, C. G. Silva-García, K. Hebestreit, W. B. Mair, and A. Brunet, *Nature*, **2017**, 544, 185-190.
2. J. Lu, S. M. Lam, Q. Wan, L. Shi, Y. Huo, L. Chen, X. Tang, B. Li, X. Wu, K. Peng, M. Li, S. Wang, Y. Xu, M. Xu, Y. Bi, G. Ning, G. Shui and W. Wang, *Diabetes Care*, **2019**, 42, 2117-2126.
3. J. Zhao, X. Xie, Q. Lin, X. Ma, P. Su and Y. Xia, *Analytical Chemistry*, **2020**, 92, 13470-13477.
4. W. Zhang, D. Zhang, Q. Chen, J. Wu, Z. Ouyang, & Y. Xia, *Nature communications*, **2019**, 10, 1-9.

Ion Mobility-based Sterolomics Reveals Spatially and Temporally Distinctive Sterol Lipids in the Mouse Brain

Tongzhou Li^{1,2}, Yandong Yin¹, Zhiwei Zhou^{1,2}, Jiaqian Qiu^{1,2}, Wenbin Liu¹, Xueting Zhang^{1,2}, Kaiwen He¹, Yuping Cai¹, and Zheng-Jiang Zhu^{1*}

1. Interdisciplinary Research Center on Biology and Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200032 P. R. China
2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100049 P. R. China

ABSTRACT: Aberrant sterol lipid metabolism is associated with physiological dysfunctions in the aging brain and aging-dependent disorders such as neurodegenerative diseases¹⁻³. There is an unmet demand to comprehensively profile sterol lipids spatially and temporally in different brain regions during aging. Here, we develop an ion mobility-mass spectrometry based four-dimensional sterolomics technology leveraged by a machine learning-empowered high-coverage library (>2000 sterol lipids) for accurate identification. We apply this four-dimensional technology to profile the spatially resolved landscapes of sterol lipids in ten functional regions of the mouse brain, and quantitatively uncover ~200 sterol lipids uniquely distributed in specific regions with concentrations spanning up to 8 orders of magnitude. Further spatial analysis pinpoints age-associated differences in region-specific sterol lipid metabolism, revealing changes in the numbers of altered sterol lipids, concentration variations, and age-dependent coregulation networks. These findings will contribute to our understanding of abnormal sterol lipid metabolism and its role in brain diseases.

KEY WORDS: Ion mobility- mass spectrometry; Sterolomics; Aging brain; Functional region.

REFERENCES

1. Han, X. Lipidomics for studying metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* **12**, 668-679 (2016).
2. Griffiths, W. J., Wang, Y. Sterolomics in biology, biochemistry, medicine. *Trends Anal. Chem.* **120**, 115280 (2019).
3. Luo, J., Yang, H., Song, B. L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **21**, 225-245 (2019).

基于荧光导向的单细胞超光谱和质谱自动采样与检测系统研究

钟欢¹, 刘道学¹, 谢卓颖^{1*}

1. 东南大学生物科学与医学工程学院

单细胞分析可以揭示细胞物质组成、生理行为的多样性和差异性,然而单细胞分析存在严峻的挑战,主要由于细胞体积小、样品量少、胞内组分复杂和前处理复杂等问题。质谱具有飞摩尔的灵敏度,并且无需标记就可以检测出多种不同物质,具备单细胞分析灵敏度高、选择性好的要求,但质谱成像存在检测时间长、检测具有破坏性导致无法进行其他检测和质谱信息复杂难以有效利用等问题。

因此,本研究在此设计一种基于荧光导向的单细胞超光谱和质谱自动采样与检测系统。方法如下:

1. 通过搭建倒置成像系统并用发光二极管激发紫外宽场光,应用于荧光宽场成像;
2. 通过紫外激光器激发激光耦合进倒置荧光系统,应用于激发与检测微区超光谱;
3. 通过微探针与高压供液系统来连接,应用于解析与电离单细胞样本。
4. 通过宽场成像图对单细胞进行分割、分类和定位,并对定位的单细胞进行有目标地超光谱和质谱检测。

宽场荧光成像的视野大小在 700x500 平方微米,能够快速扫描待检测样本区域,而深度神经网络对宽场成像图可进行高精度的单细胞识别分割、分类和定位,能够极大地提高对样本中单细胞的检测速度和效率。此外,超光谱对单细胞进行 2048 波段的光谱信息采集,而纳升解吸电喷雾电离(nano-DESI)对原位单细胞进行质谱信息采集,我们可通过合理的数据处理对单细胞进行多模态的分析并用宽场成像来指导质谱成像。总之,本研究中提出的基于荧光导向的单细胞超光谱与质谱自动采样与检测系统对单细胞研究具有长远的意义。

关键词:nano-DESI, 超光谱, 荧光成像, 细胞分割定位, 自动采样检测仪器。

参考文献

1. Comi TJ, Makurath MA, Philip MC, Rubakhin SS, Sweedler JV, *Analytical chemistry*, **2017**, 89(14):7765-72.
2. Hsu CC, White NM, Hayashi M, Lin EC, Poon T, Banerjee I, Chen J, Pfaff SL, Macagno ER, Dorrestein PC, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2013**, 110(37):14855-60.
3. Si, Tong, Bin Li, Troy J. Comi, Yuwei Wu, Pingfan Hu, Yuying Wu, Yuhao Min, Douglas A. Mitchell, Huimin Zhao, and Jonathan V. Sweedler, *Journal of the American Chemical Society*, **2017**, 139(36):12466-73.
4. Yin, R., Burnum-Johnson, K. E., Sun, X., Dey, S. K., & Laskin, J, *Nature protocols*, **2019**, 14(12), 3445-3470.

适用于仪器共享平台的生物大分子色谱质谱表征方法开发

田国芳¹, 唐煜^{1,*}

1. 清华大学药学技术中心 北京 100085

抗体药物是目前发展最为迅速的生物大分子药物之一, 因其相比于传统小分子具有更好的安全性和有效性, 现已广泛的应用于心血管疾病、癌症、自身免疫病等治疗中。抗体药物本身分子量大, 一般在 150kD 左右, 约由 1200 个氨基酸构成。氨基酸位点会发生各种修饰, 造成微观的异质性。抗体药物生产加工过程复杂, 涉及细胞系构建、上游表达及下游纯化等多个过程, 质量控制较传统小分子药物难度更高。主要包括抗体药物分子表征、产品相关杂质、工艺相关杂质和抗体生物学功能的质量控制。质谱 (MS) 技术因高灵敏度、选择性、特异性和分辨率的特性, 已经成为单抗结构表征的重要工具。基于 MS 的结构表征方法包括完整质量分析, Middle-down 分析, 肽图分析及聚糖分析, 每种方法都不可避免地受到样品完整性、液相色谱分离效率、MS 电离效率和质量范围的限制。因此整合上述四种结构表征方法能够提供全面、互补、可靠的单抗一级结构信息。

本研究旨在开发能够快速表征生物大分子的液质联用方法, 包括完整水平和亚基水平的生物大分子一级结构表征, 糖基化表征及肽图分析, 获得生物大分子分子量、二聚体、糖基化、氨基酸修饰、翻译后修饰、错配二硫键等核心结构信息的分析方法, 基于 Masslynx 软件和 Unifi 软件建立高通量质谱数据采集及数据处理方法, 解决现有技术依赖纳升液相、肽图分析方法时间长、数据处理流程难以标准化等技术难题。

完整蛋白表征方法总分析时间为 6 分钟, 无需复杂样品前处理, 只需采用常规蛋白 buffer, 如 Tris-HCL 等溶解即可, 上样 100ng 即可得到高质量的多电荷分布质谱图, 经过软件解卷积计算后, 得到蛋白完整水平分子量, 用于确定分子组成、鉴定糖基化模式等, 实现对于抗体药物完整水平上的快速表征, 具有高通量、高分辨率和高灵敏度等突出优点。该方法同样可以应用于 ADC 药物和双特异性抗体的完整蛋白水平表征, 具有突出的普适性和实际应用价值。抗体药物亚基水平的表征相比于完整水平表征, 能提供基于轻链和重链的更丰富的结构信息, 更加准确定位糖基化、C 端赖氨酸和双氧化等翻译后修饰位点。抗体药物经过还原处理后, 采用液质联用方法进行分析。该方法可将轻链和重链分别进行色谱分离和多电荷质谱信息采集, 在采用 Unifi 软件进行解卷积处理后, 得到轻重链质量数, 获得更丰富的修饰位点信息。该方法同样可以应用于 ADC 药物和双特异性抗体的亚基水平表征。肽图分析流程包括样品制备、分离检测、软件处理及肽图信息分析等过程, 本研究采用 CSH C18 色谱柱实现复杂肽段的色谱分离, 采用 Unifi 软件进行序列覆盖度分析, 对于长度不同的生物大分子, 覆盖度均可达到 90% 以上, 通过软件分析, 即可得到肽段归属、翻译后修饰定性定量、二硫键连接模式等信息。本研究实现了合成纯化蛋白、抗体药物、合成核酸及多肽等生物大分子的快速、准确表征, 提高共享服务平台生物大分子表征的技术能力。

参考文献

1. Biopharmaceutical Platform Solution with Unifi: Key Applications, *Waters*, 2016, Biopharma PLATFORM SOLUTION.
2. 朱文文, 李梦林, 张金兰. 单克隆抗体药物质量分析质谱技术研究进展. *药学报*, 2020, 55(12): 2843-2853.
3. 唐煜, 王相阳, 马晓慧, 等. 抗体偶联药物内吞作用机制的研究进展. *中国新药杂志*, 2017, 26(10): 1130-1136.

Baihe Dihuang Tang Improves PCPA-Induced Insomnia Mice through Modulating the Gut Microbiota in the Colon and Regulating the Neuroendocrine Systems in the Brain

Liuxi Chu^{1,2}, Qin Lu³, Yan Wu^{1,2}, Lin Yuan^{1,2}, Minhui Zhu^{1,2}, He Zhang^{1,2}, Deyi Qi^{1,2}, Huihua Deng^{1,2*}

¹ Department of Brain and Learning Science, School of Biological Sciences & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China

² Key Laboratory of Child Development and Learning Science (Southeast University), Ministry of Education, Nanjing 210096, China.

³ Department of Prescription Science, School of Basic Medical Sciences, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China.

ABSTRACT: Baihe Dihuang Tang (BDT), a traditional Chinese medicine formula, has a wide therapeutic spectrum and is used especially in the management of insomnia. However, the anti-insomnia mechanisms of BDT remains obscure. The imbalances of gut microbiota and the neuroendocrine systems play a crucial role in the mental disorders such as insomnia¹⁻³. Therefore, this study aims to investigate the underlying anti-insomnia mechanisms of BDT through the gut microbiota and neuroendocrine system pathways. The insomnia mice model was established by intraperitoneally injecting with *p-chlorophenylalanine* (PCPA) (350 mg/kg·d) for two days. Then, mice were randomly assigned into two groups that were treated with BDT (4.5 g/kg) and saline solution (wt., 0.9%), respectively. The open field test and tail suspension test, pentobarbital-induced falling asleep rate, latency of sleeping time, and duration of sleeping time experiments were used to evaluate the behavior of mice. The contents of neurosteroids in mice brain were analyzed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). Primary structure of BDT was identified by HPLC-ESI-QqTOF-MS/MS. *16S rDNA* was used to analyze the gut microbiota. Behavioral analyses showed that, compared to mice in the control group, motion activities of mice with insomnia were significantly reduced, sleep latency was prolonged while sleep duration was shortened. Compared to control mice, corticosterone (CORT) and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels were decreased, whereas the diversity and richness of gut microbiota were also reduced in the insomniac mice. BDT intervention, PCPA-induced mice showed a change in body weight and an improvement in depressive and anxious behaviors. Moreover, the gut flora diversity was significantly improved. BDT increased the CORT levels in brain of mice. Moreover, BDT increased the abundance of *Lachnospiraceae* in insomnia mice and decreased that of *Bacteroidaceae*. These findings indicated that BDT ameliorated the symptoms of insomnia, and its effects may be obtained through recovering of the neurosteroids' levels and gut microbiota composition.

KEY WORDS: BDT, Insomnia, Neurosteroids, gut microbiota, HPLC-MS/MS.

REFERENCES

1. L. H. Morais, H. L. Schreiber, S.K. Mazmanian, *J. Nat. Rev. Microbiol.*, **2020**, 19, 241-255
2. A. W. DuPont, H. L. DuPont, *J. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **2011**, 8, 523-531.
3. C. M. Morin, C. L. Drake, A.G. Harvey, A.D. Krystal, R. Manber, D. Riemann, K. Spiegelhalter, *J. Nat. Rev. Dis. Primers.*, **2015**, 1, 15026.

通过电荷标记 Paternò-Büchi 反应和超高压液相色谱-离子淌度质谱

对甘油酯进行深度结构解析

施恒学¹, 谭镇枢¹, 瑕瑜^{1*}

1. 清华大学化学系, 北京市海淀区, 100084

甘油酯是中性脂质中重要的一类, 在能量储存、细胞内信号传递等生命过程中均发挥不可替代的作用¹。甘油酯代谢异常, 已被证明与糖尿病²、心血管疾病³等疾病的发生表现出明确的相关性。因此, 甘油酯的结构鉴定, 对研究疾病发生机理、寻找潜在的疾病生物标志物均具有重要意义。

甘油酯由于酰基链长度、甘油骨架上酰基链的 sn 位置以及 C=C 双键的数量、位置和顺式/反式构型的不同组合, 在结构上是极其多样的。常见的甘油酯结构鉴定方法, 是产生甘油酯的加铰离子后对其进行串联质谱分析。但是, 上述方法只能提供甘油酯中酰基链长度和 C=C 双键数目信息, 无法提供 C=C 位置信息。

近期, 我们小组以 2-乙酰吡啶作为反应试剂, 基于离线 Paternò-Büchi 衍生化以及超临界流体色谱平台, 建立了详细的甘油酯分析流程⁴。鉴于超临界流体色谱平台难以推广到大多数分析实验室, 我们小组将此分析流程扩大应用至超高压液相色谱平台。

此外, 在串级质谱中, PB 衍生的甘油酯的加钠离子峰表现出优异的碎裂模式⁵, 相较于加氢峰, 可提供碳链信息、链特异性的 C=C 位置信息, 显著提高结构鉴定的精确性与便利性。

因此, 在本项目中, 生物样本中的甘油酯与 2-乙酰吡啶进行 PB 衍生化, 经反相色谱分离, 以柱后添加的形式得到衍生化产物的加钠离子。随后, 利用 Snaft 仪器平台的时间对齐的平行碎裂 (time aligned parallel fragmentation) 模式, 以高通量方式对 PB 衍生甘油酯进行多阶段 MS/MS 分析, 得到甘油酯特定链的 C=C 位置信息, 从而实现 C=C 定位异构体的灵敏鉴定和定量。

关键词: 甘油酯 Paternò-Büchi 反应 超高压液相色谱

参考文献 (5 篇以内)

1. Prentki, M.; Madiraju, S. M. *Endocr. Rev.* **2008**, *29* (6), 647–676.
2. Lu, J.; Lam, S. M.; Wan, Q.; Shi, L.; Huo, Y.; Chen, L.; Tang, X.; Li, B.; Wu, X.; Peng, K.; Li, M.; Wang, S.; Xu, Y.; Xu, M.; Bi, Y.; Ning, G.; Shui, G.; Wang, W. *Diabetes Care* **2019**, *42* (11), 2117.
3. Angelantonio, E.; Sarwar, N.; Perry, P.; Kaptoge, S.; Ray, K. K.; Thompson, A.; Wood, A. M.; Lewington, S.; Sattar, N.; Packard, C. J.; Collins, R.; Thompson, S. G.; Danesh, J. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **2009**, *302* (18), 1993–2000.
4. Xia, T.; Yuan, M.; Xu, Y.; Zhou, F.; Yu, K.; Xia, Y. *Anal. Chem.* **2021**, *93* (23), 8345–8353.
5. Cao, W.; Cheng, S.; Yang, J.; Feng, J.; Zhang, W.; Li, Z.; Chen, Q.; Xia, Y.; Ouyang, Z.; Ma, X. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 1–11.

基于共价有机骨架纳米膜的激光解吸离子化质谱及小分子检测

欧阳丹¹, 黄欢¹, 林子俺^{1,*}

1. 福州大学化学学院, 食品安全与生物分析教育部重点实验室 福建福州 350116

基质辅助激光解吸离子化质谱 (MALDI-MS) 具有高通量, 高准确度, 高灵敏度及良好的分辨率等优点, 因其软电离过程而受到广泛关注^[1]。然而, 由于严重的电离抑制和基质干扰, 使用传统有机酸作为 MALDI 基质为直接分析小分子带来了挑战。其次, 由于样品/基质共混结晶不均匀, 信号重现性差, 难以用于定量分析。基于纳米材料的表面辅助激光解吸离子化质谱 (SALDI-MS) 的出现能够很好地避免有机基质引起的背景干扰, 并在一定程度上提高了重现性。然而, 由于传统的点样和干燥策略无法准确控制基质的空间分布, 纳米材料在板上的不均匀分布而导致一定程度的重现性差是不可避免的。因此, 基质预涂技术及基于薄膜结构的 LDI-MS 技术逐渐兴起^[2,3]。

共价有机骨架材料 (COFs) 具有比表面积高、孔隙率高、介孔结构规则、孔径可调节、稳定性好等优点。基于这样的研究背景, 本文设计并成功在氧化烟锡 (ITO) 玻璃板上合成了一种均匀, 厚度可控的 COF 纳米膜, 并首次将其作为 SALDI-MS 的基底, 展示出低背景干扰和优良的重现性, 成功实现了对氨基酸、双酚类、药物小分子和不同分子量 PEG 的检测。同时, 由于膜的稳定性和均匀性, 可成功用于 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 的药代动力学研究, 证明了 COF 纳米膜作为 SALDI-MS 基底的实用性及潜力。COF 纳米膜的高重现性、稳定性和量产性使其在分析过程中尽可能减少不同人员的主观差异, 而不需要进行基质的点样。

Fig.1. The top view SEM image of COF nanofilm coated ITO glass.

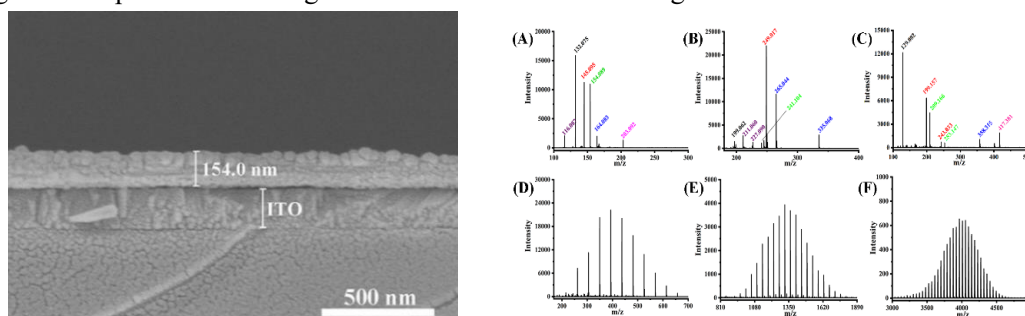


Fig.2. Mass spectra of (A) amino acids (valine ((Val), aspartic acid (Asp), glutamine (Gln), histidine (His), phenylalanine (Phe), and tryptophan (Try)), (B) BPs (bisphenol F (BPF), bisphenol A (BPA), bisphenol B (BPB), bisphenol S (BPS), and bisphenol AF (BPAF)), (C) Small drug molecules (ketoprofen, capecitabine, nimodipine, flurbiprofen and 5-FU), (D) PEG-400, (E) PEG-1500, (F) PEG-4000 with COF nanofilm-based LDI-MS.

关键词: 激光解吸离子化质谱, 共价有机骨架, 纳米膜

参考文献

- Lin, Z.; Cai, Z., Negative ion laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometric analysis of small molecules by using nanostructured substrate as matrices. *Mass Spec. Rev.* 2018, 37 (5), 681-696.
- Yang, J.; Caprioli, R. M., Matrix Precoated Targets for Direct Lipid Analysis and Imaging of Tissue. *Anal. Chem.* 2013, 85 (5), 2907-2912.
- Chen, Y.; Huang, A.; Zhang, L.; Bie, Z., Crystalline MOF nanofilm-based SALDI-MS array for determination of small molecules. *Microchim. Acta* 2020, 187 (6), 326.

细胞膜质谱传感——新型细胞膜锚定探针原位检测多种细胞分泌酶

冯楠¹, 李毅然¹, 鞠焯先^{1,*}

1. 南京大学生命分析化学国家重点实验室, 南京市栖霞区仙林大道 163 号, 210023

基质金属蛋白酶 (MMP) 是一类锌、钙离子依赖的蛋白酶, 在细胞分泌的过程中被激活, 可以降解细胞外基质, 因此与肿瘤的侵袭和转移高度相关^[1]。灵敏准确地测定细胞分泌的 MMP 活性有助于了解疾病机制及实施早期治疗。质谱技术由于具有高通量和免标记的优势, 被广泛应用于酶活性分析测定, 但是此方法往往需要碎裂式的细胞处理或检测相应的细胞培养液^[2-4], 这就需要较长的酶反应时间, 因此我们需要发展一种简单易行的原位检测酶活性的质谱方法。在前期工作中, 我们设计了基于生物识别和质量信号位移的质谱检测芯片, 并提出了“质谱传感”的概念^[2,4,5], 在此基础上, 我们将传感器直接应用在细胞膜表面, 结合 MALDI-TOF 质谱技术测定细胞分泌的 MMP 活性 (图 1A)。

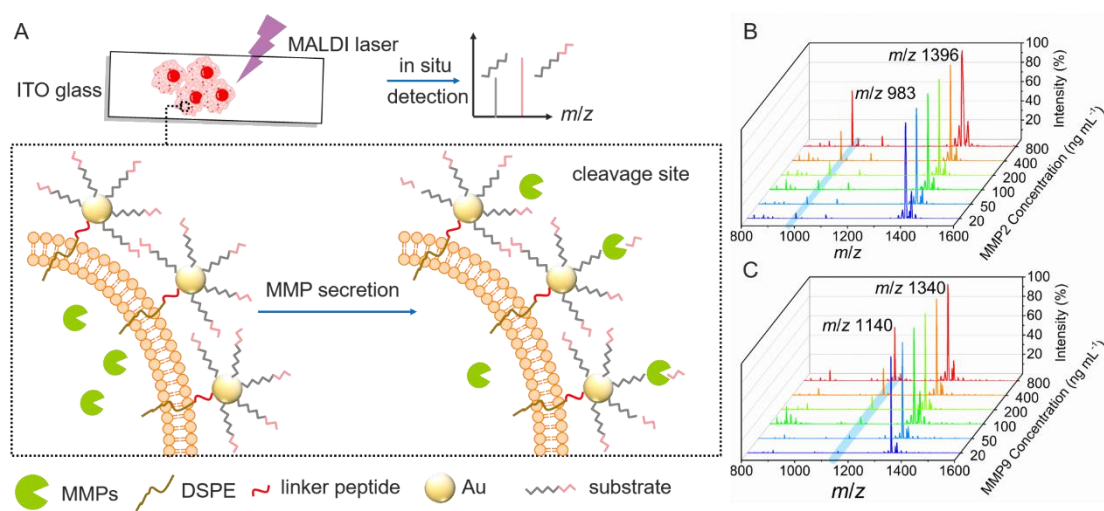


图1 (A) 细胞膜传感器用于原位检测MMP活性方案图;
质谱检测固定细胞上不同浓度的 (B) MMP2, (C) MMP9活性

如图1A所示, 我们首先构建了细胞膜锚定探针, 将相应底物多肽与二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺组装到金纳米粒子上。该探针锚定在细胞表面后, 在目标酶的作用下, 底物被剪切, 质量位移被MALDI-TOF质谱捕捉到。插到细胞膜表面的检测探针更有利于捕捉从细胞内分泌出的蛋白酶, 增强探针与酶的相互作用, 酶活性可通过质谱图中产物与底物的比例反映出来。图1B, C分别为锚定探针的固定细胞表面孵育不同浓度MMP2, MMP9的质谱图, 通过计算得到的标准曲线相关系数较高, 证明了该细胞膜传感器的在生命分析领域的潜在应用价值。

关键词: MALDI-TOF 质谱传感, 质量位移, 酶活性, 原位检测.

参考文献

1. Y. Y. Fang, Y. T. Li, Y. Y. Li, R. He, Y. Zhang, X. B. Zhang, Y. Liu, and H. X. Ju, *Anal. Chem.* **2021**, 93, 7258-7265.
2. J. J. Hu, F. Liu, and H. X. Ju, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6667-6670.
3. J. J. Hu, F. Liu, N. Feng, and H. X. Ju, *Anal. Chim. Acta* **2019**, 1064, 1-10.
4. N. Feng, J. J. Hu, Q. L. Ma, and H. X. Ju, *Biosens. Bioelectron.* **2020**, 157, 112159.
5. Q. L. Ma, Y. L. Chen, N. Feng, F. Yan, and H. X. Ju, *Sci. China Chem.* **2021**, 64, 151-156.

Email: hxju@nju.edu.cn, Tel.: 86-25-89683593(O)

肝细胞癌和肝内胆管癌的 N-糖蛋白质组学差异分析

李俊¹, 赵婷¹, 李静¹, 申洁晨¹, 朱伯婧¹, 胡良硕², 孙士生^{1,*}

1. 生命科学学院, 西北大学, 西安, 陕西, 710069

2. 肝胆外科, 西安交通大学第一附属医院, 西安, 陕西

原发性肝癌是全球发病率第六位常见恶性肿瘤及第三位肿瘤致死病因, 严重威胁人类的生命健康 [1]。原发性肝癌主要包括肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 和肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC), 其发病率分别占肝脏原发性恶性肿瘤的 75-85% 和 10-15% [1]。肝细胞癌发生在肝细胞, 而肝内胆管细胞癌发生在肝脏二级胆管及其分支上皮。由于形态、转移能力和对治疗的反应不同, ICC 和 HCC 的管理和预后存在显著差异, 然而它们之间的区别, 尤其是它们之间的分子差异很大程度上尚不清楚, 因此临床上很难区分。探索 ICC 与 HCC 之间的分子异质性, 对于鉴别诊断、靶向临床治疗以及理解其发病机制至关重要。本研究通过对 ICC 和 HCC 的肿瘤和癌旁组织进行 N-糖蛋白质组学和蛋白质组学分析, 探讨 ICC 和 HCC 肿瘤异常位点特异性 N-糖基化的差异。首先通过对完整糖肽的富集分离, 并结合本实验室新建立的基于 LC-MS/MS 的糖蛋白质组学方法和 StrucGP 分析软件[2]对来自 ICC 和 HCC 患者的临床组织进行了完整糖肽鉴定, 同时鉴定到 4741 个完整 N-糖肽, 486 种 N-糖链结构, 1235 个 N-糖基化位点和 894 个 N-糖蛋白。然后通过稳定同位素标记 (TMT) 定量方法对四组肿瘤和癌旁组织完整 N-糖肽进行相对定量, 我们发现 ICC 和 HCC 肿瘤在糖肽、糖蛋白表达和位点特异性糖基化三个水平上都存在显著差异。结果显示虽然一些位点特异性二天线 N-糖链和平分型 N-糖链在 ICC 和 HCC 肿瘤中共同上调, 但我们在 ICC 肿瘤中观察到更广泛和深刻的位点特异性 N-糖链变化。值得注意的是, 核心岩藻糖基化的 N-糖链、三天线 N-糖链和具有 LacdiNAc (GalNAc β 1-4GluNAc) 结构的 N-糖链在 ICC 肿瘤中特异性上调, 而这些特异性 N-糖链在 HCC 肿瘤中没有发生变化。KEGG 分析结果显示这些特异性变化的 N-糖链修饰的糖蛋白主要参与细胞黏附、ECM-受体相互作用、PI3K-Akt 信号通路等。这些发现为今后 ICC 和 HCC 的进一步研究, 尤其是 ICC 患者的靶向治疗、癌变机制以及生物标志物的发现提供了坚实的基础和有价值的资源。

关键词: 质谱, N-糖蛋白质组学, 完整糖肽, 肝细胞癌, 肝内胆管癌。

参考文献

1. H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, *CA Cancer J Clin.*, **2021**, *71*, 209-249.
2. J. Shen, L. Jia, L. Dang, Y. Su, J. Zhang, Y. Xu, B. Zhu, Z. Chen, J. Wu, R. Lan, Z. Hao, C. Ma, T. Zhao, N. Gao, J. Bai, Y. Zhi, J. Li, J. Zhang, S. Sun, *Nature Methods.*, *Accepted*.

在线碱性强阳离子交换色谱法高选择性富集甲基化肽段

李宙显^{1,2} 王麒¹ 张维冰^{2,*} 叶明亮^{1,*}

1. 中国科学院大连化学物理研究所,中科院分离分析化学重点实验室
2. 华东理工大学化学与分子工程学院,上海市功能材料化学重点实验室

蛋白质甲基化是一类生物体内动态变化的蛋白质翻译后修饰类型,参与了众多的生物学过程。由于甲基化修饰对氨基酸残基的物理化学性质影响很小,因此蛋白质甲基化修饰的富集与鉴定依然存在很大的挑战,目前发展的基于抗体和结构域识别等富集策略对甲基化修饰的富集和鉴定仍存在一定缺陷。针对这一问题,我们利用甲基化修饰的赖氨酸和精氨酸残基对胰蛋白酶酶切的抑制作用,分别采用直接多酶酶切策略以及蛋白层次羧基封闭的多酶酶切策略分别对蛋白裂解液进行样品前处理,再结合在线碱性强阳离子交换色谱法实现对甲基化肽段的高效富集。直接多酶酶切策略单针可以鉴定到 403 条甲基化肽段,其富集特异性可以达到 28.5%。而且两种前处理策略具有很好的互补性,共同鉴定到的甲基化位点的占比仅为 11.4%。该方法在甲基化蛋白质组的研究中具有很好的应用前景。

关键词: 赖氨酸甲基化; 精氨酸甲基化; 在线碱性阳离子交换色谱法; 质谱分析

新型贵金属/半导体复合材料的制备及其在表面辅助激光解吸/电离 质谱成像中的应用

孙瑞阳¹, 汤维维¹, 李彬^{1,*}

1. 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 中国药科大学, 南京, 210009

表面辅助激光解吸/电离质谱成像 (SALDI-MSI) 可以有效地降低传统基质辅助激光解吸/电离质谱成像 (MALDI-MSI) 中的基质干扰和离子抑制效应^[1-2]。将组织融裱在基底上, 不需要额外添加基质, 就可直接进行质谱成像分析。因此, 本文开发了适用于 SALDI-MSI 的新型贵金属/半导体复合材料, 并用于分析生物组织中不同种类代谢物的空间分布特征。

与常用 MALDI 基质 2,5-二羟基苯甲酸 (DHB) 相比, 新型 Au-TiO₂@GANSs 材料在正离子模式下具有更高的检测灵敏度、更低的背景干扰、更广的分子覆盖范围。Au-TiO₂@GANSs 不仅可以检测动物组织中的极性脂质和中性脂质, 也可用于植物组织中天然产物分子的空间分布可视化分析。本工作为生物组织中多种分子的质谱成像提供了一种高效、高兼容性的新型 SALDI 基底。

关键词: 质谱成像; 纳米复合材料; 免基质; 脂类; 天然产物

参考文献

1. W. H. Muller, A. Verdin, E. De Pauw, C. Malherbe, G. Eppe, *Mass Spectrom Rev.* **2020**, 1.
2. X. N. Wang, W. W. Tang, A. Gordon, H. Y. Wang, L. R. Xu, P. Li, B. Li, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2020**, 12, 42567.

基于液相色谱串联质谱同时检测人血浆中的葡萄糖、果糖和 1,5 脱氧葡萄糖醇

李卫峰¹, 李梦娜², 许蕴¹, 阎德文³, 刘玉兰^{1,*}

1. 深圳市第二人民医院, 医学遗传与分子诊断中心, 深圳;
2. 广州医科大学, 广州;
3. 深圳市第二人民医院, 内分泌科, 深圳

糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 是临床上以高血糖为主要症状的常见慢性疾病, 发病率逐年上升, 已经成为继心脑血管疾病、恶性肿瘤之后第三位严重危害着人民的健康, 给家庭和社会带来了沉重的负担¹。因此, 对糖尿病患者或高危人群早期诊断、早期干预和早期治疗显得尤为重要。越来越多的研究表明, 除了血糖外, 1,5 脱氧葡萄糖醇 (1,5-AG) 和果糖水平也与糖尿病的发生发展有着密切的关系。1,5-AG 能反映 2 天-2 周的血糖状态², 而果糖会导致人体肝脏合成脂肪的能力明显提升进而导致肥胖, 而肥胖易引发胰岛素抵抗及非酒精脂肪肝^{3,4}。鉴于血糖、1,5-AG 和果糖均与糖尿病密切相关, 同时进行三种糖类化合物的检测将为糖尿病的发生发展提供丰富的科学信息。本研究采用 Waters ACQUITY UPLC BEH Amide 1.7 μm , 3.0 \times 150 mm, 流速为 0.3 mL/min, 柱温为 35 $^{\circ}\text{C}$; 等度洗脱, 流动相为含 0.1% 氨水的 75% 乙腈水溶液方法, 建立了人血浆中血糖、1,5-AG 和果糖液相色谱三重四级杆串级质谱的检测方法。血糖、1,5-AG 和果糖的最小检测限分别为 43.8 ng/mL、1.4 ng/mL 和 9.0 ng/mL, 浓度在 3 个数量级的线性范围内可获得良好的线性 ($r^2 > 0.99$), 平均回收率在 87.5%-120%, 日内、日间精密度 RSD 为 5% ($n=6$)。结果表明, 该方法具有前处理简单、方法灵敏准确, 可适用于人血浆中血糖、1,5-AG 和果糖同时分析。

关键词: 液相色谱串联质谱, 糖尿病, 血糖, 果糖, 1,5 脱氧葡萄糖醇

参考文献

1. J. Long, H. Yang, Z. Yang, Q. Jia, L. Liu, L. Kong, H. Cui, S. Ding, Q. Qin, N. Zhang, X. Feng, S. Yan, J. Tang, S. Chen, Y. Han, T. Jiang, Z. Wen, N. Qi, K. Deng, Z. Sun, H. Lin and D. Yan, *Clinical and Translational Medicine*, **2021**, 11, e432.
2. C. Jian, A. Zhao, X. Ma, K. Ge, W. Lu, W. Zhu, Y. Wang, J. Zhou, W. Jia and Y. Bao, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **2020**, 105.
3. Y. Chen, H. Lin, L. Qin, Y. Lu, L. Zhao, M. Xia, J. Jiang, X. Li, C. Yu, G. Zong, Y. Zheng, X. Gao, Q. Su and X. Li, *Diabetes care*, **2020**, DOI: 10.2337/dc19-2494.
4. A. M. Buziau, J. L. J. M. Scheijen, C. D. A. Stehouwer, N. Simons, M. C. G. J. Brouwers and C. G. Schalkwijk, *Journal of Chromatography B*, **2020**, 1155, 122299.

基于 MALDI MSI 探究脑缺血/再灌注损伤后 小分子代谢物的空间变化特征

李克宁¹, 郭帅², 李彬^{1,*}

1. 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 中国药科大学, 南京, 210009

小分子代谢物如神经递质是脑中重要的信号分子, 其变化水平与神经性疾病的发生与发展密切相关。本研究利用激光辅助组织转移 (laser-assisted tissue transfer, LATT) 衍生技术, 选用氨基特异性衍生试剂 4-hydroxy-3-methoxycinnamaldehyde (CA), 对脑组织中的多种含伯胺基团的代谢物进行了高效原位衍生^[1]。MALDI MSI 结果显示, 大脑中动脉阻塞 (Middle Cerebral Artery Occlusion, MCAO) 模型大鼠脑内^[2-3], 胺类, 氨基酸, 神经递质, 肽类以及腺嘌呤和油酰胺的空间分布和相对含量均发生了显著的变化。其中, 与脑缺血/再灌注密切相关的小分子代谢物有 γ -氨基丁酸, 谷氨酸, 苯丙氨酸, 天冬氨酸, 多巴胺等。本文通过 LATT 技术实现了低丰度、难电离代谢物的原位衍生, 提高了内源性小分子代谢物的 MALDI MSI 检测灵敏度, 可视化了它们在 MCAO 大鼠正常脑组织和梗死区的特异性分布与变化特征, 为发现脑缺血/再灌注损伤的潜在生物标志物, 以及阐明脑缺血/再灌注后的机制提供理论和科学依据。

关键词: 激光辅助组织转移技术, 脑缺血/再灌注损伤, 小分子代谢物

参考文献:

1. Guo S, Tang W, Hu Y, et al. *Anal Chem* **2020**, 92 (1), 1431-1438.
2. Li B, Sun R, Gordon A, et al. *Anal Chem* **2019**, 91 (13), 8221-8228.
3. Liu H, Zhou Y, Wang J, et al. *Anal Chem* **2018**, 90 (1), 729-736.

G-四链体稳定剂吡啶抑素通过靶向 *SUB1* 基因提高反式噻唑铂配合物的细胞毒性

侯垠竹^{1,2}, 甘铁梁², 赵耀^{1*}, 罗群¹, 刘星凯^{1,2}, 戚鲁豫^{1,2}, 张燕燕¹, 贾菲菲¹, 房田田¹, 韩娟娟¹, 李书沐¹, 汪福意^{1,2*}

1. 中国科学院化学研究所, 北京市海淀区中关村北一街2号, 100190

2. 中国科学院大学, 北京市石景山区玉泉路19号甲, 100049

吡啶抑素(PDS)是一种常见的G-四链体(G4)诱导剂和稳定剂,其基因靶点尚不清楚。本工作中,我们应用定量蛋白质组学方法对人类宫颈癌细胞HeLa中的PDS基因靶标进行了分析。结果表明,PDS显著下调21个蛋白质的表达。编码这些蛋白质的基因在启动子和/或表达区域均存在很多G4潜在序列。在PDS靶向的编码基因中,*SUB1*表达的转录共激活因子PC4蛋白的表达降低了4.76倍。本课题组此前的工作揭示PC4作为一种DNA损伤应答蛋白,可以特异性识别 $trans$ -[PtCl₂(NH₃)(thiazole)](化合物1)损伤的DNA。本工作的体外细胞毒性实验证明,PC4的下调显著提升化合物1对HeLa细胞的增殖抑制活性,使化合物1的细胞毒性与顺铂相当。这一结果给设计多靶点铂类抗癌药物提供了新的思路和策略。

关键词: G-四链体; 吡啶抑素; 基因靶标; *SUB1*; 蛋白质组学

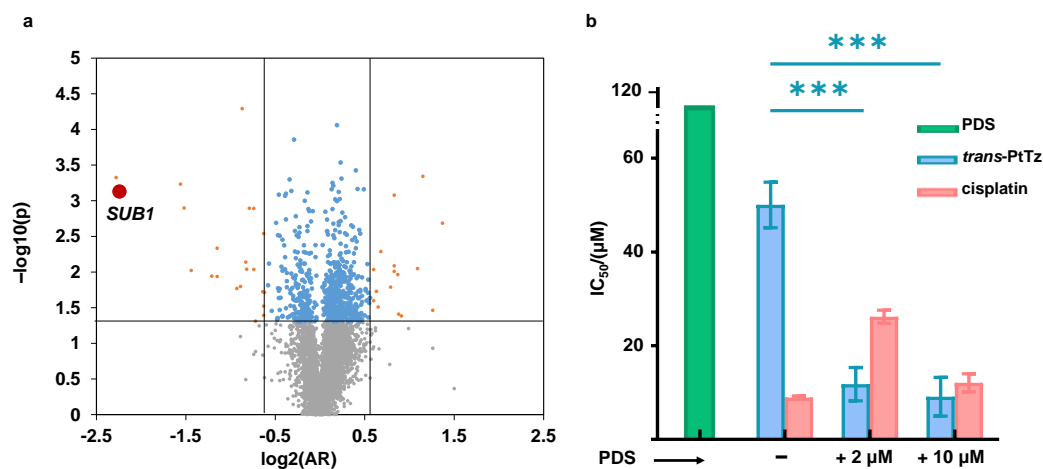


Figure a. Volcano map of the detected proteins. Gray represents proteins with $p > 0.05$, blue represents proteins with $p < 0.05$ and $-1.50 < \text{change fold} < 1.50$, and orange represents proteins with $p < 0.05$, $\text{change fold} < -1.5$ or > 1.50 . b. The 24h IC_{50} value of PDS (green), $trans$ -PtTz (blue) and cisplatin (red) to HeLa without PDS treatment (-), 2uM PDS treatment (+ 2uM), and 10uM PDS treatment (+ 10uM).

参考文献

1. Z. F. Du; Q. Luo; L. P. Yang; T. Bing; X. C. Li; W. Guo; K. Wu; Y. Zhao; S. X. Xiong; D. H. Shangguan; F. Y. Wang. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 2948-2951.

基于 MALDI 质谱成像技术探究阿尔茨海默病转基因小鼠

脑与外周血代谢变化特征

陈燕文¹, 汤维维¹, 赵李莎¹, 李彬^{1*}

1. 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 中国药科大学, 南京, 210009

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发生发展与中枢和外周系统的代谢异常密切相关, 揭示脑与血清代谢紊乱特征的异同, 对于发现 AD 相关的潜在生物标志物具有重要意义。基质辅助激光解吸/电离质谱成像 (MALDI MSI) 是一种无标记成像技术, 已广泛用于多种神经退行性疾病的空间代谢组学研究^{1,2}。本文采用 MALDI MSI 对 AD 小鼠脑和血清中的代谢紊乱情况进行了全面分析。MALDI MS 结果显示: 93 种代谢物在 AD 小鼠的全脑或局部脑区出现代谢异常; 81 种代谢物在 AD 小鼠的血清样本中出现异常变化。其中, 与正常小鼠相比, PS(40:6) 在 AD 小鼠的脑和血清中均显著升高, 而 PA(40:1) 主要在 AD 小鼠的脑中呈现显著减低的趋势, PIP₂(34:0) 仅在 AD 小鼠的血液中有显著升高的趋势。

综上所述, 基于 MALDI MSI 技术可视化分析了小鼠脑与外周血中各种代谢物的空间变化特征, 促进了 AD 早期诊断相关生物标志物发现, 有助于进一步阐明 AD 发病机制。

关键词: 阿尔茨海默病; 质谱成像; MALDI MS; 代谢紊乱

参考文献

1. B. Li, R. Sun, A. Gordon, J. Ge, Y. Zhang, P. Li, H. Yang, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 8221-8228.
2. J. H. Hong, J. W. Kang, D. K. Kim, S. H. Baik, K. H. Kim, S. R. Shanta, J. H. Jung, I. Mook-Jung, K. P. Kim, *J. Lipid Res.*, **2016**, 57, 36-45.

眼部疾病泪液的 Schirmer 试纸无创采样与纸喷雾电离质谱分析

狄丹丹¹, 蔡深回¹, 陈伟妮¹, 袁子程¹, 胡斌^{1,*}

1. 暨南大学 质谱仪器与大气环境研究所, 广东广州, 510632

人体泪液是一种复杂的体液, 包含丰富的生理和病理信息。人体泪液的无创采集与直接分析为人眼部疾病的快速、准确诊断提供科学方法。在前期工作中, 我们建立了人体代谢物的无创采集与直接质谱分析方法[1-4], 并成功实现了对烟草烟雾环境暴露下人泪液中的尼古丁进行检测[5]。

在本工作中, 我们进一步地发展了Schirmer试纸喷雾电离质谱, 首先通过向人类眼泪中加入尼古丁和精氨酸来研究不同温度下Schirmer试纸的泪液储存能力, 并结合多变量分析在人类眼泪中筛选不同眼部疾病(过敏性结膜炎, 老年性白内障, 睑板腺功能障碍)的潜在疾病标志物。结果表明, Schirmer试纸在较低温度下储存泪液的能力更好, 并根据VIP值(截止值 >1.0), 筛查出41个正离子和53个负离子是潜在的疾病标志物候选物。这些结果表明, 使用Schirmer试纸喷雾电离质谱具有安全无创、操作方便快捷、高灵敏度的等优点, 在眼病检验与诊断方面具有应用潜力。

关键词: Schirmer 试纸; 纸喷雾电离; 直接质谱分析; 眼部疾病; 泪液

参考文献

1. L. Wu, Z. C. Yuan, Z. M. Li, Z. X. Huang and B. Hu, *Anal. Chim. Acta*, **2020**, 1124, 71-77.
2. P. K. So, B. C. Yang, W. Li, L. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 9430-9434.
3. Z. C. Yuan, W. Li, L. Wu, D. Huang, M. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 11543-11547.
4. Y. N. Yao, D. D. Di, Z. C. Yuan, L. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 6207-6212.
5. 狄丹丹, 王昭涵, 胡斌, *质谱学报*, **2021**, DOI: 10.7538/zpxb.2021.0025.

基于 MALDI 质谱成像的巴戟天根中寡糖的分布研究

柳威¹, 胡德俊¹, 李彬^{1,*}

1. 天然药物活性组分与药效国家重点实验室中国药科大学

巴戟天为茜草科植物巴戟天 *Morinda officinalis* 的干燥根, 主要生长在中国东南部的潮湿地区, 如广东、福建和广西, 常用于治疗阳痿、骨质疏松、抑郁症、类风湿性关节炎和皮炎等[1]。糖类成分是其主要的药效成分, 约占药材干重的 49.79-58.25%, 大量研究表明巴戟天中的低聚糖类成分具有较强的药理活性[2]。

基质辅助激光解吸电离质谱成像技术 (MALDI MSI) 作为一种新型可视化技术, 可直接获得植物组织切片表面分子的组成、丰度及其空间分布信息, 是药用植物空间代谢组学研究不可或缺的关键技术[3][4]。为深入研究巴戟天根部所含低聚糖成分的种类及其空间分布特征, 首先利用尺寸排阻色谱法分离得到聚合度 (DP) 为 2-16 的低聚糖单体, 用于低聚糖的 HPLC 定量分析。然后, 利用 MALDI MSI 对巴戟天根中的低聚糖进行原位表征。通过优化样品制备方法, 明确了低聚糖在巴戟天根部的相对含量及其空间分布特征, 得到 DP2-13 的低聚糖在巴戟天根横切面中的相对含量及其空间分布特征。MALDI MSI 结果显示, 低聚糖在巴戟天根中呈现特异性的组织分布, 随着聚合度的不断增加, 此类化合物逐渐集中分布于韧皮部, 表明与其生物功能具有紧密的关联性。

综上所述, 该工作利用质谱成像技术从分子水平可视化呈现了巴戟天根中低聚糖的组织分布特征, 为植物中低聚糖类化合物生物合成途径的研究提供重要科学依据。

关键词: MALDI MSI; 巴戟天; 低聚糖; 空间分布

参考文献

1. Z. Yang, J. Hu, M. Zhao, *Carbohydr. Polym.*, **2010**, 83(4), 1997-2004.
2. Zhang, J. H., Xin, H. L., Xu, Y. M., Shen, Y., He, Y. Q., et al. (2017). *J. Ethnopharmacol.*, **2018**, 213, 230-255.
3. Li, B.; Neumann, E. K.; Ge, J. Y.; Gao, W.; Yang, H.; Li, P.; Sweedler, J. V., *Plant Cell Environ.*, **2018**, 41, 2693–2703.
4. Li, B., Ge, J., Liu, W., Hu, D. and Li, P. *New Phytol.*, **2021**, 231, 892-902.

印迹-免基质激光解吸离子化质谱成像技术在肺癌组织判别的应用

刘星月¹, 邬建敏^{1,*}

1. 浙江大学化学系, 浙江省杭州市西湖区余杭塘路 866 号, 310058

肺癌是全世界癌症发病率和死亡率最高的疾病¹。鉴定其驱动癌症发生和发展的关键生物标志性脂质是肺癌研究的一个重要领域。基于基质辅助激光解吸电离(matrix-assisted laser desorption ionization, MALDI)的质谱成像(mass spectrometry imaging, MSI)已广泛用于癌症生物标志物的发现。然而, 免基质激光解吸电离质谱成像(LDI-MSI)已成为低分子量物质, 如脂质等成像的强大技术²。功能化的 LDI 基板结合组织印迹的采样方法, 提供了一种实用的方法来避免在 LDI-MS 中组织厚度的影响³。

我们通过在 SiNW 上自组装 NGQD@MoS₂ 纳米片开发了一种复合材料, 作为印迹 LDI-MSI 基板, 用于肺癌组织的判别。首先通过各种模型分子研究了 LDI 过程中 NGQD@MoS₂/SiNWs 复合材料的协同效应及其机制。然后使用大鼠肺组织来探索 NGQD@MoS₂/SiNWs 在印迹 LDI-MSI 上的优势。随后, 通过检测 30 个肺癌组织和 30 个邻近正常组织的磷脂丰度和分布, 应用于肺癌组织和邻近正常组织的区分。

NGQD@MoS₂/SiNWs 基板显示出相比于 SiNWs 极大提高的 LDI 效率和脂质分子成像能力。在大鼠肺组织中, 通过 NGQD@MoS₂/SiNWs 底物获得的不同脂质种类的峰数量是 SiNWs 基板的 4 倍, 而这些信号的平均强度提高了 2 倍。基于 60 个临床肺癌样本的结果, 我们通过机器学习算法构建了一个预测模型, 以区分肺癌组织和相邻正常组织, 建模队列的准确率为 100%, 独立验证队列的准确率为 91.7%。

总的来说, 该研究推进了印迹 LDI-MSI 基板的设计, 并展示其在肺癌组织识别上的应用, 未来也可以扩展到其他临床应用中。

关键词: 组织印迹; 免基质激光解吸离子化质谱成像; 肺癌; 脂质组学

参考文献

1. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, A. Jemal, *CA Cancer J Clin*, **2018**, 68, 394-424.
18. W. H. Müller, A. Verdin, E. D. Pauw, C. Malherbe, G. Eppe, *Mass. Spec. Rev.*, **2020**, 1-48.
19. S. A. Iakab, P. Rafols, G. A. María, O. Yanes, X. Correig, *Adv. Fun. Mater.*, **2019**, 29, 1903609.

定量质谱成像方法的建立及其在药物肠道空间分布研究中的应用

张悦捷¹, 汤维维¹, 李彬^{1,*}

1. 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 中国药科大学, 南京 210009

肠道是大多数口服药物的主要吸收部位, 分析给药后药物在肠道不同部位(如黏膜层或粘膜下层)的分布特征有助于揭示药物的吸收行为¹。本研究建立定量质谱成像(q-MSI)方法, 以小檗碱(BBR)为研究对象, 对BBR的肠道空间分布进行可视化分析²。通过优化样品前处理方法, 合理选择内标, 选取“替代组织”构建定量标准曲线³。结果表明: 内标校正法能显著降低背景信号的干扰, 线性范围宽, 相关系数大于0.99, 能够显著提高MALDI MSI成像的准确性。此外, 结合内源性小分子的空间分布信息, 采用“共定位”方法揭示了BBR在肠道的空间分布特征。

综上所述, 本研究建立的内标校正定量质谱成像方法能运用于药物肠道空间分布研究, 为药物的体内过程研究提供新方法。

关键词: MALDI MSI, 小檗碱, 药物组织分布, 定量成像, 内标校正

参考文献:

1. Strindberg S, Plum J, Bagger C, et al. *Mol. Pharm.*, **2021** Jun 7;18(6):2189-2197.
2. Tanaka M, Hong SM, Akiyama S, et al. *Mol. Nutr. Food Res.*, **2015** Aug;59(8):1541-9.
3. Huizing LRS, McDuffie J, Cuyckens F, et al. *Anal. Chem.*, **2021** Feb 2;93(4):2144-2151.

A Particle Silicon Nanowire for Serum Lipids SALDI Analysis

Xuetong Qu¹, Jianmin Wu^{1,*}

1. Department of Chemistry, University of Zhejiang, 310058, China

ABSTRACT: Lipids play an important role in the metabolism of matter and energy in living organisms. Metabolic dysregulation of lipids are one of the characteristics of human diseases and even malignant tumors.¹ Multi-dimensional analysis of lipid metabolites in serum can reveal abnormal lipid metabolism that is closely related to the development of disease, and help to identify potential biomarkers, which will be of great significance in non-invasive early diagnosis of tumors. Here, we developed a novel nanomaterial-particle silicon nanowire (PSiNW) that can accomplish surface-assisted desorption ionization (SALDI) of small molecules. This material shows excellent performance in the SALDI-MS analysis of lipids, with good reproducibility and low background interference. In particular, it improves the peak signal of triglycerides in serum and achieves 117 effective lipid peaks ($S/N \geq 5$) detection in positive ion mode, which is much higher than the detection level of 57 effective lipid peaks in SiNW. Therefore, the use of this material to screen the serum lipid fingerprint of a large cohort will hopefully discover more potential markers and play an important role in the early diagnosis of the disease, the prediction of the disease process, and the prognosis.

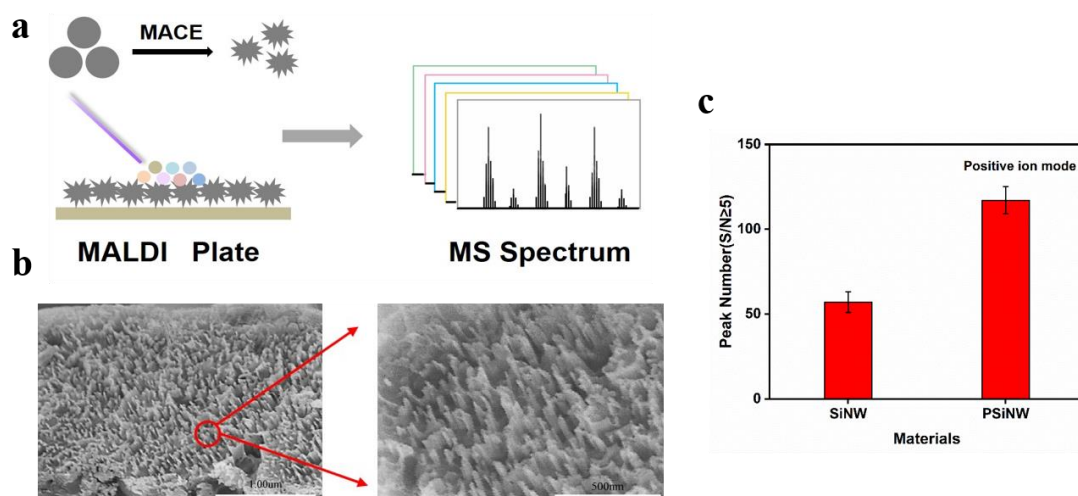


Figure 1. (a) Scheme Illustration of the preparation of particle silicon nanowires and SALDI-MS detection. (b) SEM image of particle silicon nanowires, with an enlarged view on the right. (c) In positive ion mode, the number of effective peaks detected in serum compared with PSiNW and SiNW.

KEY WORDS: particle silicon nanowire, SALDI-MS, serum lipids.

REFERENCES

1. Wolrab, D, Jirasko, R, Chocholouskova, M, Peterka, O, Holcapek, M, *Trac.*, **2019**, 120, 115480.

单细胞代谢组学揭示吉非替尼调控非小细胞肺癌代谢重编程

朱桂珍¹, 邵云龙¹, 汪夏燕¹, 郭广生^{1,2,*}

1. 北京工业大学化学与生物系, 环境安全与生物效应卓越中心, 绿色催化与分离北京市重点实验室, 北京 100124
2. 中央民族大学, 北京 100124

肺癌是世界上癌症发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌(NSCLC)占所有肺癌患者的大约 80%^[1]。吉非替尼可有效的治疗表皮生长因子受体突变的 NSCLC 患者, 但患者往往会产生耐药性, 吉非替尼治疗 NSCLC 的分子机制也尚未完全阐明。研究吉非替尼治疗 NSCLC 的分子机制将有助于找寻耐药的原因^[2]。细胞异质性使得同一细胞内代谢物种类和含量具有一定的差异^[3], 单细胞代谢组学研究可以真正提供单个细胞的化学信息, 从而有效地研究吉非替尼调控 NSCLC 的代谢重编程。我们利用完整活细胞电发射电离质谱法在浓度依赖性实验中检测吉非替尼治疗后 PC9 细胞的代谢物。通过统计分析方法揭示了吉非替尼主要影响甘油三酯(TG)和磷脂酰胆碱(PC)相关的代谢途径来调控 PC9 细胞的代谢重编程, 为解决耐药性提供了新的方向。

关键词: 非小细胞肺癌, 吉非替尼, 单细胞, 代谢重编程

参考文献

1. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre and A. Jemal, *CA Cancer J. Clin.*, **2018**, 68, 394-424.
2. A. Alhoshani, F. E. Alanazi, M. R. Alotaibi, M. W. Attwa, A. A. Kadi, A. Aldhfyhan, S. Akhtar, S. Hourani, A. Agouni, A. Zeidan and H. M. Korashy, *Chem. Res. Toxicol.*, **2020**, 33, 1719-1728.
3. R. Liu and Z. Yang, *Anal. Chim. Acta.*, **2021**, 1143, 124-134.

融合植物代谢组学和分子网络技术的桔苓与子苓功效差异物质基础比较研究

谢媛媛^{1,2,3,*}, 徐镜荣^{1,2,3}, 陈娟^{1,2,3}, 王淑美^{1,2,3}

1. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006

2. 广东省中药质量工程技术研究中心, 广东 广州 510006

3. 国家中医药管理局中药数字化质量评价技术重点实验室, 广东 广州 510006

黄苓为唇形科植物黄苓 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根, 始载于《神农本草经》, 具有清热燥湿, 泻火解毒, 止血等功效, 现代临床上常用于治疗温热证、肺热咳嗽、血热出血等病症, 还具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、保肝、神经元保护等药理作用, 是常用大宗中药材之一。自南北朝开始至上世纪 70 年代, 黄苓药材按照性状及功效可分为桔苓与子苓两种规格: 根据黄苓生长规律, 生长至三年以上者, 其根部上段(老根)木心出现中空、腐朽, 称为桔苓, 善清肺胃上焦之火; 下段仍然致密、坚实, 称为子苓, 善清大肠下焦之火^[1-3]。

本研究旨在通过植物代谢组学比较研究不同性状黄苓药材(桔苓和子苓)化学物质基础的异同, 揭示桔苓与子苓功效各异的科学内涵。本研究所用 75 批黄苓药材均来源于山东、河北、内蒙古、甘肃、山西等不同产区的黄苓药材种植基地。采用基于超高效液相色谱-四级杆-静电场轨道阱质谱(UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap/MS)的分子网络技术, 通过将碎片离子可视化, 清晰地展现碎片离子的聚集与分布, 直观地寻找各分子之间的相互联系, 对子苓和桔苓药材中的化学成分进行快速鉴别; 通过植物代谢组学比较了桔苓和子苓药材横切面不同显微构造不同部位(枯心与皮质)差异标志物, 以揭示“枯心”的化学物质基础; 建立“一测多评”的分析方法, 定量表征桔苓与子苓差异标志物; 结合 ABTS+抗氧化活性与灰色关联度分析法建立了基于生物活性的黄苓质量综合评价模式, 为建立符合中药自身特色的质量标准提供了新的思路和方法。

通过上述研究, 将黄苓提取物的 MS/MS 数据在全球天然产物社会分子网络(Global Nature Products Social Molecular Networking)^[4]平台上进行数据转换, 根据碎片离子的相似性建立簇, 得到分子网络。结合色谱保留时间、精确分子质量、特征碎片离子、MS/MS 裂解规律和文献报道等, 在分子网络中识别出 5 个黄酮类型的粒子簇, 并分别鉴定了各化合物的化学结构。在不同性状黄苓药材中共鉴定了 129 个黄酮类化合物。通过植物代谢组学比较分析, 发现黄酮苷元和黄酮苷类成分是桔苓和子苓的差异成分, 其中, 桔苓中黄芩素、汉黄芩素和千层纸素 A 的含量显著高于子苓, 而黄芩苷和汉黄芩苷的含量显著低于子苓。整合多指标成分含量测定与抗氧化活性, 发现黄苓药材中总黄酮苷和总黄酮苷元含量比值(G/A)可区分不同商品规格、不同生长年限的黄苓药材, 为建立基于生物活性的黄苓质量综合评价模式提供了数据基础, 也为建立符合中药自身特色的质量标准提供了新的思路和方法。

关键词: 桔苓, 子苓, 植物代谢组学, 液相色谱-质谱联用, 抗氧化。

参考文献

1. T. T. Zhao, H. L. Tang, L. Xie, *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2019**, 71(9), 1353-1369.
2. C. K. Bai, J. J. Yang, B. Cao, *et al.*, *Ind. Crop. Prod.*, **2020**, 158, 112985.
3. Z. W. Yang, F. Xu, X. Liu, *et al.*, *RSC Adv.*, **2017**, 7, 54682-54695.
4. M. Wang, J. J. Carver, V. V. Phelan, *et al.*, *Nature Biotech.*, **2016**, 34, 828-837.

基于 γ -H2AX 质谱定量的药品基因毒性杂质的通量筛查方法及其致癌性评估

瞿敏敏¹, 陈佳¹, 徐华¹, 谢剑炜^{1,*}

1. 军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京 100850

受空气、水和食物等污染, 人类不可避免地接触到有毒物质。基因毒性物质属于这些有毒物质中的一类, 它们能够直接或间接损伤 DNA, 导致多种疾病如不育症及畸形等, 且有致癌的可能^[1]。体外基因毒性试验是物质安全性评估的关键组成部分, 可以用于初步预测物质对人类的基因毒性及致癌性^[2], 包括 Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验、染色体畸变试验和微核试验等。但是, 这些试验都存在低通量、假阳性和灵敏度低的缺陷^[3]。

组蛋白 H2AX 的 139 位丝氨酸 (Ser-139) 磷酸化 (γ -H2AX) 是 DNA 损伤的潜在生物标志物, 已被明确为基因毒性化合物特异性效应指标。目前国内外研究 γ -H2AX 的手段主要局限于免疫学方法, 这些方法具有良好的特异性, 但它们受 γ -H2AX 抗体的限制, 其质量因来源而异。此外, 这些方法只能对物质的基因毒性进行定性判断, 而不能实现对基因损伤及修复具体过程的定量评估^[4]。鉴于物质的基因毒性机制是癌症风险评估的重要组成部分, 本研究利用质谱技术, 建立了基于 Ser-139 的特异性靶标肽段的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法, 该方法具有较高的特异性和灵敏度 (H2AX 为 1 ng/mL; γ -H2AX 为 2 ng/mL)。应用该评价方法, 我们分析了欧洲替代方法验证中心 (ECVAM) 推荐的 69 种化合物^[5] (包括基因毒性化合物和非基因毒性化合物) 与受试细胞 HepG2 中 γ -H2AX/H2AX 的量时效关系。

量效关系表明, 基因毒性化合物在低浓度时诱导细胞中 γ -H2AX 增加, 且在一定范围内, γ -H2AX 水平呈剂量依赖性特点; 非基因毒性化合物即使在高浓度亦不影响细胞中 γ -H2AX 表达水平。另一方面, 基因毒性化合物时效关系阐明, 在 DNA 损伤初期, γ -H2AX 呈现上升的趋势, 表明 DNA 损伤速度比修复速度要快; 在 DNA 损伤中期, γ -H2AX 呈现下降的趋势, 且 γ -H2AX 下降速度是先快后慢, 表明细胞修复机制已完全激活。而在 DNA 损伤后期, γ -H2AX 呈现上升的趋势, 此时细胞修复达到饱和状态。考虑到 DNA 修复能力与化合物致癌级别存在密切联系, 我们基于数学模型, 使用两个关键参数 k 及 t_{50} 对基因毒性化合物的 DNA 修复动力学进行定量建模, 同时提供一个在线网络服务器计算每种基因毒性致癌物的参数 (<http://ccb1.bmi.ac.cn:81/shiny-server/sample-apps/prediction/>)。将时效数据绘制成热图, 其颜色变化深浅可清晰体现 γ -H2AX 与基因毒性化合物致癌性关系紧密相关。与目前的基因毒性评价方法相比较, 本方法不仅能够快速定量评估物质的基因毒性, 且能进一步对基因毒性物质的致癌级别进行初步判断, 进而为癌症风险评估提供新思路。

关键词: 基因毒性物质; γ -H2AX; LC-MS/MS; HepG2; 致癌级别

参考文献:

1. S. Wu, S. Powers, W. Zhu and Y. A. Hannun, *Nature*, **2016**, 529, 43-47.
2. M. N. Jacobs, A. Colacci, R. Corvi, et al., *Arch. Toxicol.*, **2020**, 94, 2899-2923.
3. R. Stöber, *Arch. Toxicol.*, **2018**, 92, 2405.
4. B. Kopp, L. Khoury and M. Audebert, *Arch. Toxicol.*, **2019**, 93, 2103-2114.
5. D. Kirkland, P. Kasper, H. Martus, L. Müller, J. Benthem, F. Madia and R. Corvi, *Mutat. Res.*, **2016**, 795, 7-30.

Systematic Identification of Protein Lysine 2-hydroxyisobutylation and Its Regulatory Enzymes by HPLC-MS/MS

Hanyang DONG¹, Xue BAI¹, Guijin ZHAI¹, Shanshan TIAN¹, and Kai ZHANG^{1,*}

1. Tianjin Key Laboratory of Medical Epigenetics, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

ABSTRACT: Lysine 2-hydroxyisobutyrylation (Khib) has recently been thought to be an evolutionarily conserved and widespread histone mark. Here we report the separation and analysis of protein lysine 2-hydroxyisobutyrylation and its regulatory enzymes. We first identified the specific affinity binding of CobB to Khib by integrating a novel self-assembled multivalent photoaffinity probes with HPLC-MS/MS analysis. Next we revealed that CobB can catalyze lysine de-2-hydroxyisobutyrylation both in cell and in vitro, and the R97 of CobB is essential for lysine de-2-hydroxyisobutyrylation. Using mass spectrometry-quantitative proteomics, we quantified 99 endogenous substrates that are targeted by CobB for de-2-hydroxyisobutyrylation in 5799 Khib sites. Finally, our results showed that CobB can regulate catalytic activities of ENO by reducing the K343hib and K326ac of ENO simultaneously, which may underlie the changes of cell growth. In brief, our study reveals a CobB-catalyzed, Khib-dependent molecular mechanism for the regulation of cellular glycolysis and bacterial growth.

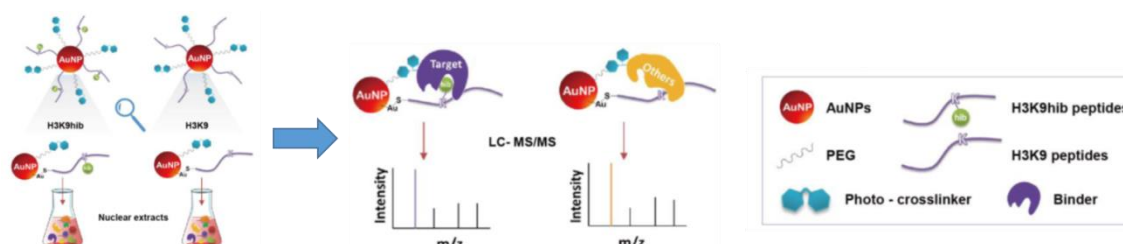


Fig. 1 The capture and enrichment of binding proteins of Khib

KEY WORDS: HPLC-MS/MS, Proteomics, Post-translational modifications, Lysine 2-hydroxyisobutylation

REFERENCES

1. H. Y. Dong, G. J. Zhai, C. Chen, X. Bai, S. S. Tian, D. Q. Hu, E. G. Fan and K. Zhang, *Sci. Adv.*, **2019**, 5, eaaw6703.
2. X. Bai, C. C. Lu, J. Jin, S. S. Tian, Z. C. Guo, P. Chen, G. J. Zhai, S. Z. Zheng, X. W. He, E. G. Fan, Y. K. Zhang and K. Zhang, *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2016**, 55 (28), 7993-7997.
3. G. Zhai, H. Dong, Z. Guo, W. Feng, J. Jin, T. Zhang, C. Chen, P. Chen, S. Tian, X. Bai, L. Shi, E. Fan, Y. Zhang and K. Zhang, *Anal. Chem.*, **2018**, 90, (19), 11385-11392.
4. H. Y. Dong, Z. C. Guo, W. Feng, et al. *Mol. Cell. Proteomics*, **2018**, 17, 482-494

CCND1 串联 G-四链体的形成与识别及转录抑制研究

谭伟¹, 袁谷¹, 周江^{1,*}

1. 北京大学化学与分子工程学院, 北京市海淀区, 100871

细胞周期蛋白 1 (CCND1) 基因是一种重要的原癌基因, 其异常高表达能够导致多种人类癌症的发生。生物信息学检索发现, 在 CCND1 转录起始位点上游存在一段含有八个 G-tract 的富 G 序列, 其中包含三个 Sp1 转录因子和一个 Egr1 转录因子的结合位点。

本研究采用 ESI-MS、CD 和 DMS 等分析技术发现 CCND1 富 G 序列在 KCl 条件下可以折叠形成稳定的串联 G-四链体结构, 该串联 G-四链体结构由两个独立的三层平行链 G-四链体组成, 中间以 12 个碱基组成的 linker 相连, 其中每个 G-四链体均含有两个单碱基螺旋桨 loop 及其形成的中等尺寸沟区, 是潜在的防己诺林碱高亲和力和高选择性结合位点。CCND1 G-四链体的形成对 CCND1 基因的转录活性具有抑制作用, 并且防己诺林碱不仅对 CCND1 G-四链体具有高亲和力的体外结合, 还能够在细胞环境中进一步抑制 *wt* 质粒中 CCND1 启动子的转录活性, 并有效下调细胞内源性的 CCND1 mRNA 和蛋白水平。此外, 染色质免疫共沉淀实验 (ChIP) 结果显示, 防己诺林碱能够抑制 Sp1 转录因子与 CCND1 富 G 序列中的转录因子结合位点的结合水平, 从而揭示了防己诺林碱抑制 CCND1 基因活性的机理。

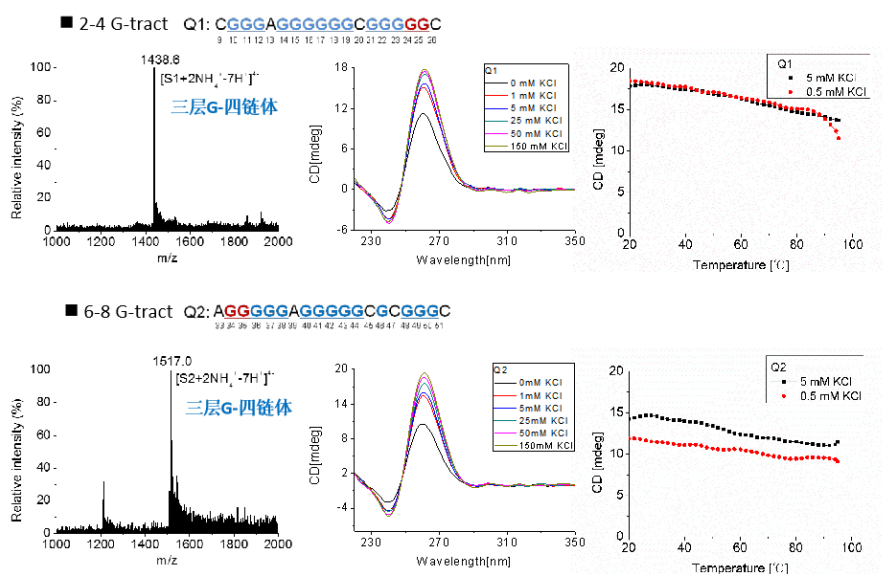


图 1. 两个独立的三层平行链 G-四链体的质谱及圆二色谱图

关键词: G-四链体; CCND1; 分子识别; 电喷雾质谱.

参考文献

1. W. Tan, H. Chen, J. Zhou, M. Xu and G. Yuan, *Anal. Methods*, **2014**, 6, 8476-8481.
2. M. Xi, Y. Li and J. Zhou, *Talanta*, **2020**, 211, 120708.
3. F. Li, J. Zhou, M. Xu and G. Yuan, *Inter. J. Biol. Macromol.*, **2018**, 107, 1474-1479.

天然质谱研究不稳定的蛋白质-配体相互作用

杜杨^{1,2}, 赵凤娇^{1,2}, 崔勐^{1,2,*}, 刘志强¹

1. 中国科学院长春应用化学研究所长春国家质谱中心;
2. 中国科学技术大学, 安徽 合肥 230029

在药物发现和疾病治疗中, 蛋白质 (P) 和小分子配体 (L) 之间的非共价相互作用发挥了重要作用, 而且研究 P-L 相互作用还有利于深入了解蛋白质的生理功能¹。近些年来, 电喷雾电离质谱 (ESI-MS) 发展迅速, 已经广泛地应用于分析 P-L 的非共价相互作用²。然而, 人们在研究分析中发现, 由于某些 P-L 复合物在电离过程中发生解离³, 无法采用 ESI-MS 直接检测。

我们结合直接进样质谱与数学计算的方法, 发展了不稳定的非共价 P-L 复合物亲和力的 ESI-MS 方法, 并通过荧光实验进一步验证。ESI-MS 分析发现, 溶菌酶-ICA 复合物会部分解离, 而溶菌酶-BBR 复合物完全解离。我们进行了与参照配体 (L_{ref}) 的竞争实验, 得到了摩尔比为 1:1 和 1:2 的 P-L 配合物的数学公式如下:

$$\frac{R_{PL_{ref},app}}{R_{PL_{ref}}} = \frac{1 + \alpha \cdot K_{a,PL} \cdot [L]_{eq}}{1 + K_{a,PL} \cdot [L]_{eq}}$$

$$\frac{R_{PL_{ref},app}}{R_{PL_{ref}}} = \frac{1 + \alpha \cdot K_{a,PL} \cdot [L]_{eq} + \beta \cdot K_{a,PL_2} \cdot [L]_{eq}^2}{1 + K_{a,PL} \cdot [L]_{eq} + K_{a,PL_2} \cdot [L]_{eq}^2}$$

$R_{PL_{ref},app}$ 为表观 PL_{ref} 的 R 值, R 值为复合物与蛋白质的质谱峰强度的比值, α , β 为参数, $[L]_{eq}$ 为平衡时 L 的浓度, K_a 为亲和力。

由上述公式计算并拟合得到了不稳定溶菌酶-淫羊藿苷 ($K_a = 2.8 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$) 和溶菌酶-小檗碱复合物 ($K_a = 6.2 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$) 的亲和力。 K_a 结果与荧光实验结果一致。

本文采用了 native 质谱方法, 结合数学计算的策略, 成功地测定了部分或完全解离的 P-L 复合物的 K_a 值。该方法可用于其他小分子与蛋白质之间的非共价相互作用的研究。

关键词: ESI-MS; 不稳定的复合物; 结合亲和力.

参考文献

1. F. Chen, B. Gulbakan, S. Weidmann, S. R. Fagerer, A. J. Ibanez and R. Zenobi, *Mass Spectrom. Rev.*, **2016**, 35 (1), 48-70.
2. V. Ugone, D. Sanna, G. Sciortino, D. C. Crans and E. Garribba, *Inorg. Chem.*, **2020**, 59, 14, 9739-9755
3. D. Cubrilovic, A. Biela, F. Sielaff, T. Steinmetzer, G. Klebe and R. Zenobi, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2012**, 23 (10), 1768-1777.

Precise Delineation of Latent Lesion Area by Functional Pathway

Enriched Data-driven Mass Spectrometry Imaging

Zixuan Wang¹, Xin Li^{1, *}, Zeper Abliz^{1,2}

1. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, P. R. China.
2. Center for Imaging and Systems Biology, Minzu University of China, Beijing 100081, P. R. China.

ABSTRACT: Mass spectrometry imaging, which quantifies the underlying chemistry with molecular spatial information, represents an emerging tool for functional exploration of pathological progression¹. Abundant ion features from MSI coupled with unsupervised machine learning approaches give overall interpretation of structure-related histological patterns. However, the latent lesion relevant features are always submerged by those of anatomical heterogeneity, which hinders delineation of valuable latent lesion areas².

Here we report a data-driven MSI analysis approach, which use the functional enriched unsupervised recognition for latent lesion delineation and detailed spatially mapping/annotating of metabolic signatures. The high throughput mass spectrometry imaging data acquired by air flow-assisted desorption electrospray ionization (AFADESI)¹ ion source coupled to an Orbitrap mass spectrometer are identified and annotated in functional metabolic pathways through Mummichog algorithm³. Ion features in enriched functional pathways are further undergone t-SNE-k-means segmentation, which enables delineation of latent lesion areas in spite of the existence of heterogeneous anatomical structures. In rat focal cerebral infarction models, the tissue is segmented into three subpopulations: ischemic core, healthy tissue and a middle area—penumbra, the detection of which is a challenge in conventional histopathological examination. The robustness of proposed method was also demonstrated on ischemic brain tissue samples with different cutting planes, rat species, MCAO models and ischemic time. This study demonstrates the significant potential of MSI to spatially map of functional signatures precisely in brain injury independent of traditional histology-guide approach. By enabling more detailed lesion segmentation at earlier stage of stroke and concurrent in-situ metabolomics information, the proposed data-driven MSI approach provides unique opportunities in disease early diagnosis, damage evaluation and therapeutic monitoring.

KEY WORDS: Mass spectrometry imaging; Unsupervised pattern recognition; Metabolic annotation; Stroke

REFERENCES

1. He J, Sun C, Li T, Luo Z, Huang L, Song X, Li X, Abliz Z, *Adv Sci (Weinh)*, **2018**, 5(11),1800250.
2. Murta T, Steven RT, Nikula CJ, Thomas SA, Zeiger LB, Dexter A, Elia EA, Yan B, Campbell AD, Goodwin RJA, Takáts Z, Sansom OJ, Bunch J, *Anal Chem.*, **2021**, 93(4), 2309-2316.
3. Li S, Park Y, Duraisingham S, Strobel FH, Khan N, Soltow QA, Jones DP, Pulendran B, *PLoS Comput Biol.*, **2013**, 9(7), e1003123.

基于激光剥蚀-电感耦合等离子体质谱的单细胞分析和生物成像

郑令娜¹ 王萌^{1,*} 汪冰¹ 丰伟悦¹

1. 中国科学院高能物理研究所, 中科院纳米生物效应与安全性重点实验室, 北京
100049

最近几年原子光谱的仪器、方法和应用等方面取得了重要进展,特别是电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)及其联用技术。新一代商品化的电感耦合等离子体飞行时间质谱仪(ICP-TOF-MS)具有更快的分析速度,适合分析瞬时信号(如单细胞);新一代的激光剥蚀(LA)系统,配备了更高频率的激光器(可达500Hz)和快速洗脱样品池(洗脱时间~2ms),使得基于LA-ICP-MS元素成像速度提高了大约两个数量级。此外,用于ICP-MS分析的金属标签已经商品化,并成功应用于单细胞分析和多标免疫成像。

这里将汇报我们最近利用LA-ICP-MS在单细胞分析和生物元素成像两方面的一些探索。在单细胞分析方面,我们利用喷墨打印机制备了类似单细胞基体的皮升级的液滴,作为单细胞的定量标准,分析了单细胞中的金纳米颗粒^[3]和金团簇标记的整合素 $\alpha\text{IIb}\beta_3$ ^[4];利用微流控芯片技术,得到了规则排布的单细胞阵列^[5],从而提高了分析通量;我们还建立了单细胞同位素稀释方法,定量分析了单细胞中的银纳米颗粒。在元素成像分析方面,我们利用LA-ICP-MS研究了不同化学修饰的金纳米颗粒在肝脏、肾脏中的分布、转运、清除,初步阐明了通过对纳米材料的表面化学进行调控,可改变其在器官内的分布模式、清除途径和生物学效应;利用La和Ce双重标记氧化石墨烯,通过元素成像的方法,研究了氧化石墨烯在小鼠体各脏器内的分布和清除;将LA-ICP-MS与免疫分析技术相结合,实现了同一鼠脑切片中多种蛋白质的原位成像,研究了药物对缺血大鼠模型的治疗效果;还尝试利用LA-ICP-TOF-MS和解析电喷雾电离质谱(DESI-MS),得到了相邻整体动物切片的元素和分子原位成像。

关键词 :

参考文献

1. Wang M, Zheng LN, Wang B, Chen HQ, Zhao YL, Chai ZF, Reid HJ, Sharp BL, Feng WY, *Anal Chem*, **2014**, 86,10252–10256.
2. Zhai J, Wang YL, Xu C, Zheng LN, Wang M, Feng WY, Gao L, Zhao LN, Liu R, Gao FP, Zhao YL, Chai ZF, Gao XY, *Anal Chem*, **2015**, 87,2546–2549.
3. Zheng LN, Sang YB, Luo RP, Wang B, Yi FT, Wang M, Feng WY, *J Anal At Spectrom*, **2019**, 34,915–921.
4. Zheng LN, Feng LX, Shi JW, Chen HQ, Wang B, Wang M, Wang HF, Feng WY, *Anal Chem*, **2020**, 92,14339–14345.
5. Li X, Wang B, Zhou S, Chen W, Chen HQ, Liang SS, Zheng LN, Yu HY, Chu RX, Wang M, Chai ZF, Feng WY, *J Nanobiotechnology*, **2020**, 18,45.

基于核酸修饰组模式识别策略的化学毒剂表观遗传毒性因子

何唯唯¹, 徐斌^{1,*}, 徐华¹, 瞿敏敏¹, 郭磊¹, 王晨钰^{1,2}, 谢剑炜^{1,*}

3. 军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京, 100850;

4. 中央民族大学药学院, 民族医学教育部重点实验室, 北京, 100081

核酸的表观遗传修饰可在不改变遗传密码或 DNA 序列的情况下, 通过对基因表达的控制, 改变 DNA 或 RNA 的结构、生物化学性质并通过发育、增殖过程将此种控制进行稳定遗传¹, 从而实现细胞与个体的多样性, 与细胞分化、基因组印记、X 染色体失活等多种复杂生物过程有关。由于核酸修饰在体内的极低丰度, 特异性强、选择性良好且灵敏度高的质谱已发展为最具潜力的 DNA、RNA 修饰分析鉴定及定量技术, 特别是液相色谱-质谱联用技术, 已广泛应用于核酸修饰的检测中。外源性毒物接触可使机体形成稳定的表观遗传图谱, 且具有毒物暴露特征性, 可作为有效的暴露标志物。本课题组针对真核生物 DNA 及 RNA 上的 48 种核苷类化合物建立灵敏、稳定及特异性的超高效液相色谱串联三重四极杆质谱 (UPLC-MS/MS) 分析方法, 并结合核酸共提取及酶解策略, 可实现 5 h 内全基因组及总 RNA 中核酸修饰组的准确定量分析, 单个样品的检测时间仅为 5 min, 可从 DNA、RNA 修饰角度揭示人源样本的毒物暴露, 用于化学毒剂暴露预警。

现已列入国际禁止化学武器公约和禁止生物毒素武器公约禁控品清单的蓖麻毒素 (Ricin), 是从分布广泛的工业油料作物蓖麻中提取的一种 II 型核糖体失活蛋白, 可通过作用于真核细胞核糖体 60S 大亚基的 28S rRNA 使 A4324 位点的腺嘌呤因 N-糖苷键水解脱落, 导致整个核糖体失活, 造成蛋白合成障碍, 最终引起细胞死亡。其毒性作用极强, 24 h 细胞半数抑制浓度低至 20 pmol/L。有报道称 Ricin 也会导致 DNA 发生脱嘌呤, 最终介导细胞的 DNA 损伤, 并抑制 DNA 修复过程²。基于 Ricin 的 DNA、RNA 损伤效应, 我们以其为例, 研究特定化学毒剂暴露后的核酸修饰组轮廓特征。

将此方法应用于三种不同浓度、三个时间点 Ricin 暴露后的敏感人源化细胞 HLF 中全基因组及总 RNA 中核酸修饰组检测, 结合多元统计分析方法模型, 可用于评价蓖麻毒素多水平暴露后的 18 种 DNA、RNA 修饰变化。研究结果显示: Ricin 暴露后, 细胞内典型氧化损伤及非氧化损伤标志物 (oxo⁸G、5-hmU) 变化不显著, 与前期研究中芥子气 (SM) 及其氧化代谢产物二乙烯砷 (DVS) 的结果不同, 指征 Ricin 并不是通过氧化应激方式导致细胞损伤; 此外, DNA 上应激损伤标志物 6-mA 及 RNA 上 m⁵C、m¹G 均在蓖麻毒素暴露后呈现显著上调趋势, 且在 48 h 持续暴露后服从浓度-效应关系。结合前期研究中关于 SM、DVS 的结果, 通过比较及联合分析, 基于 UPLC-MS/MS 的核酸修饰组定量技术及模式识别策略可从一定程度上反映出不同化学毒物暴露后核酸修饰组的变化规律及趋势, 形成 SM、DVS、Ricin 特异的表观遗传核酸修饰组轮廓。此策略可用于其他类型化学毒剂的核酸修饰轮廓研究, 从而比较基于表观核酸修饰特征的不同类型化学毒物模式, 并为深入研究表观遗传毒理学机制奠定前期基础。

关键词: 核酸修饰组, 表观遗传, 超高效液相色谱串联三重四极杆质谱, 蓖麻毒素

参考文献 (

1. T. Liu, C.J. Ma, B.F. Yuan, Y.Q. Feng. *Sci. China Chem.* **2018**, 61, 381–392.
2. P. Sestili, R. Alfieri, D. Carnicelli, C. Martinelli, L. Barbieri, F. Stirpe, M. Bonelli, P.G. Petronini, and M. Brigotti. *DNA Repair*, **2005**, 4(2), 271–277.

Email: binxu@bmi.ac.cn; Tel.: 13241764433.

Email: xiejw@bmi.ac.cn; Tel.: 13501189022.

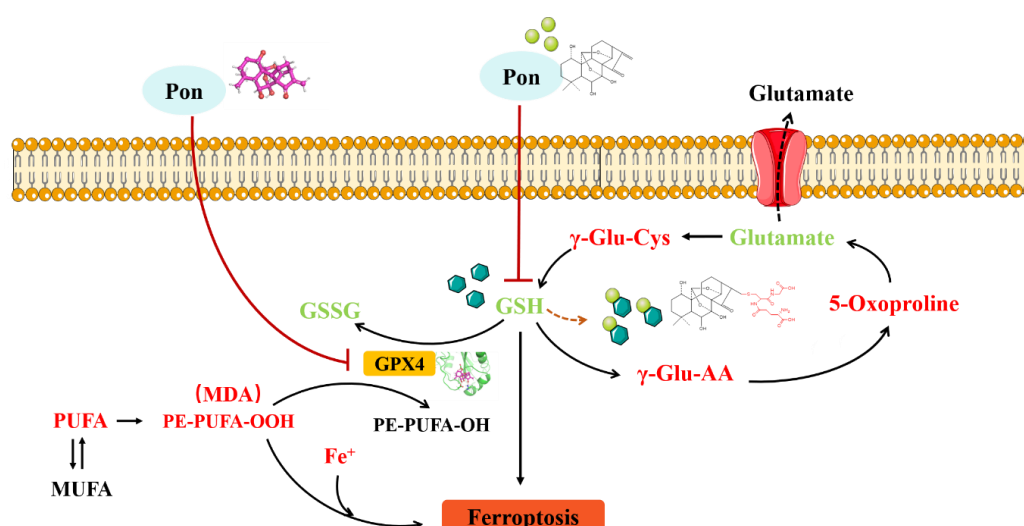
基于组学技术的冬凌草乙素抑制胰腺癌细胞增殖作用的分子机制研究

崔伟琪¹, 张俊伟¹, 吴德巧¹, 徐霞^{1,*}, 陈迪^{1,*}

1. 郑州大学药学院, 河南省郑州市科学大道 100 号, 450001

胰腺癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 五年生存率低于 10%^[1]。冬凌草是我国传统中草药, 冬凌草乙素 (Ponicidin, Pon) 是冬凌草中的二萜类化合物之一, 是冬凌草抗肿瘤的主要活性成分^[2], 尤其是对消化道恶性肿瘤^[3]。目前, 冬凌草乙素对胰腺癌细胞的抑制作用及机制尚不明确。本研究基于 UPLC-MS/MS 的细胞代谢组学技术, 研究冬凌草乙素对胰腺癌 SW1990 细胞增殖的影响及其分子机制。细胞毒实验结果显示冬凌草乙素对 SW1990 细胞的 IC₅₀ 为 20 μM。组学结果显示冬凌草乙素作用后的 SW1990 细胞内 γ-谷氨酰半胱氨酸、5-氧脯氨酸、谷氨酸、还原型谷胱甘肽 (GSH)、氧化型谷胱甘肽 (GSSG) 以及花生四烯酸等内源性小分子含量发生显著变化。代谢通路分析结果显示, 主要的差异化合物参与胰腺癌细胞株的 γ-谷氨酰循环等代谢通路。采用 UPLC-MS/MS 靶向代谢组学分析发现, 冬凌草乙素可与 SW1990 细胞中 GSH 发生共价结合形成结合物 Pon-GSH, 使细胞内游离的 GSH 含量降低, 其可降低谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 的活性。分子对接模拟实验结果发现, 冬凌草乙素可通过形成氢键与 GPX4 进行结合, 抑制该酶的活性。本研究分析发现冬凌草乙素作用后的 SW1990 细胞内铁离子、丙二醛以及活性氧的水平呈剂量依赖性上升, 且采用铁死亡抑制剂可显著减弱冬凌草乙素对 SW1990 细胞增殖的抑制作用, 表明冬凌草乙素可通过影响 γ-谷氨酰基循环, 降低游离的 GSH 含量, 与 GPX4 结合并降低其活性, 增加细胞的氧化应激水平, 诱导细胞发生铁死亡。

关键词: γ-谷氨酰循环; 铁死亡; 冬凌草乙素; 胰腺癌; UPLC-MS/MS。



参考文献

1. Friess H, Scheufele F. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:32.
2. Hou G, Jia A, Yang L, Zhao Y, Hu Y, Zhao W, Zhao W, Liu HM, Lu Z. *Mol Cell Biochem*. 2020;472(1-2):219-230.
3. Zhang X, Tan Z, Jia K, Zhang W, Dang M. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47(1):2171-2178.

Email: xuxia@zzu.edu.cn; Tel.: 15936261626.

Curcumin reverses doxorubicin resistance in colon cancer cells at the metabolic level

Ming Gao¹, Junwei Zhang², Dejiào Wu³, Qingfeng Tian⁴, Nan Zhang*

Key Laboratory of Advanced Drug Preparation Technologies, Ministry of Education, Co-innovation Center of Henan Province for New Drug R&D and Preclinical Safety, School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, 100 Kexue Avenue, Zhengzhou, Henan 450001, China

ABSTRACT: Doxorubicin (Dox) is commonly used for the treatment of malignant tumors, including colon cancer[1]. However, the development of multidrug resistance (MDR) in tumor chemotherapy has seriously reduced the therapeutic efficacy of Dox[2]. Studies have shown that the natural product curcumin (Cur) was an effective MDR reversal agent, which can increase the sensitivity of tumor cells to chemotherapeutic drugs[3]. Here, we examined the MDR reversal capability of Cur in drug sensitive-(SW620) and resistant-(SW620/Ad300) colon cancer cells, and elucidated the underlying molecular mechanisms at the metabolic level. It was found that Cur reversed resistance in SW620/Ad300 cells by increasing the cell death in collaboration with Dox. Metabolomics analysis based on UPLC-MS/MS showed that the MDR phenomenon in SW620/Ad300 cells was closely correlated with the glutathione synthesis and unsaturated fatty acids metabolism. Further mechanistic studies indicated that Dox combined with Cur significantly inhibited the biosynthesis of glutathione and upregulated unsaturated fatty acids metabolism, which in turn decreased the anti-oxidative stress ability and increased the lipid peroxidation of SW620/Ad300 cells, eventually caused ferroptosis. The MDR mechanistic studies of Cur was elucidated at the metabolic level, which helps to understand the mechanism of action of Cur, which might be served as a template compound to potentially develop new MDR reversal modulators in cancer chemotherapy.

KEY WORDS: Curcumin; Colon cancer; multidrug resistance; Metabolomics; Mechanism of action

REFERENCES

1. W. Bi, C.N. He, X.X. Li, L.Y. Zhou, R.J. Liu, S. Zhang, G.Q. Li, Z.C. Chen, P.F. Zhang, Ginnalin A from Kujin tea (*Acer tataricum* subsp *ginnala*) exhibits a colorectal cancer chemoprevention effect via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway, *Food & Function.*, **2018**, 9, 2809-2819.
2. Y. Xu, S.J. Ohms, Z. Li, Q. Wang, G.M. Gong, Y.Q. Hu, Z.Y. Mao, M.F. Shannon, J.Y. Fan, Changes in the Expression of miR-381 and miR-495 Are Inversely Associated with the Expression of the MDR1 Gene and Development of Multi-Drug Resistance, *PLoS One.*, **2013**, 8, e82062.
3. Y.M. Wei, X.L. Pu, L. Zhao, Preclinical studies for the combination of paclitaxel and curcumin in cancer therapy, *Oncology Reports.*, **2017**, 37, 3159-3166.

基于高分辨质谱实时在线分析方法探究快速无创流感诊断技术

尹志红¹, 黄文博², Kapil Dev Singh³, 陈钊铭², 陈星¹, 周振¹, 杨子峰², Pablo Sinues³, 李雪^{1*}

1. 暨南大学质谱仪器与大气环境研究所, 广州, 510632;

2. 广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室, 广州, 511436;

3. Department of Biomedical Engineering, University of Basel, Allschwil, 4123;

流感是世界范围内最常见的病毒传染性疾​​病之一, 每年给公共卫生保健系统和社会经济造成巨大损失。快速准确的无创流感诊断技术对及时有效地遏制流感病毒的传播、开展针对性治疗、缓解流感大流行具有重大意义。我们采用二次电喷雾电离高分辨质谱 (Secondary electrospray ionization high resolution mass spectrometry, SESI-HRMS) 实时在线采集分析甲型 H1N1 流感病毒感染小鼠的气味 (采集气体主要为小鼠呼气^[1]) 中挥发性有机化合物。结果表明 SESI-HRMS 可以有效地捕集小鼠气味中由痕量挥发性代谢物形成的千余种离子; 进一步, 筛选出 423 个特异性化合物 ($P < 0.05$), 这些化合物不仅可以有效区分地感染组和对​​照组 (健康小鼠), 且可在流感病毒感染后的第一天准确预测病毒感染。MetaboAnalystR 分析表明, 与流感病毒感染密切相关的前五个代谢通路为: 1) 乙醛酸和二羧酸代谢; 2) 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢; 3) 氮代谢; 4) 嘌呤代谢; 5) 精氨酸生物合成^[2]。本研究初步探索了呼气中挥发性代谢物无创表征流感病毒感染过程的可行性, 为流感呼气实时无创诊断技术开发提供了理论依据。此外, 本方法也有望推广应用于其它感染性疾病诊断 (如 COVID-19)。

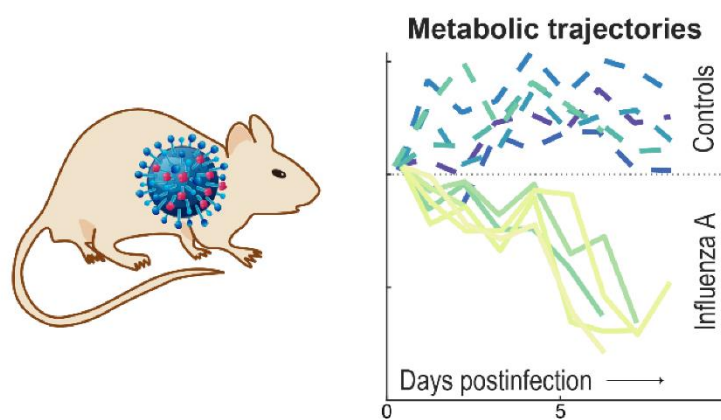


图 1 实时在线监测流感小鼠释放气味中挥发性代谢物随时间的变化轨迹。

关键词: 流感、挥发性代谢物、快速诊断、呼气分析、实时在线高分辨质谱监测

参考文献

1. X. Li, P. Martinez-Lozano Sinues, R. Dallmann, L. Bregy, M. Hollmén, S. Proulx, S. A. Brown, M. Detmar, M. Kohler, and R. Zenobi, Drug pharmacokinetics determined by real-time analysis of mouse breath. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54: 7815-7818.
2. Z. H. Yin, W. B. Huang, K. D. Kapil, Z. M. Chen, X. Chen, Z. Zhou, Z. F. Yang*, P. Sinues*, and X. Li*. In vivo monitoring of volatile metabolic trajectories enables rapid diagnosis of Influenza A infection. *Chem. Commun. (Camb.)*, **2021**, 57, 4791-4794.

Email: tamylee@jnu.edu.cn

基于代谢组学研究艾叶精油对金黄色葡萄球菌的抑菌机制

吴德巧¹, 崔伟琪¹, 张俊伟¹, 徐霞^{1,*}

1. 郑州大学药学院, 河南省郑州市科学大道 100 号, 450001

艾叶是一种菊科植物艾的叶片, 是常用中药, 具有药源丰富、药效显著、安全性高、副作用小等特点。已有大量研究表明艾叶提取物对多种细菌有抗菌活性, 但是鲜有对抗菌机制深入探究¹。金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*) 是临床上主要的病原菌之一, 可引起多种感染, 如胃肠道疾病、皮肤感染、败血症等²。本文旨在深入研究艾叶精油对金黄色葡萄球菌的抑菌作用及机制。该研究首先发现艾叶精油对 *S. aureus* 和临床分离的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 都具有较强抑菌活性; 气相色谱-质谱联用仪对精油成分进行检测, 结果显示其含有桉叶油醇、4-叔萘酚、 α -松油醇、左旋樟脑、2-萘酮等成分。运用 UPLC-MS/MS 的代谢组学技术对金黄色葡萄球菌胞内代谢物进行分析, 结果显示, 精油作用后胞内多种代谢物发生显著变化, 其中棕榈酸、缬氨酸、腺嘌呤、天冬氨酸等含量升高, 而鸟氨酸、谷氨酸、2-脱氧腺苷等含量下降, 干扰了精氨酸合成、缬氨酸亮氨酸与异亮氨酸的合成与代谢、嘌呤代谢通路, 对脂肪酸生物合成与代谢影响尤为明显。结合多种实验³进一步分析艾叶精油抑菌机理, 为艾叶精油在临床上的使用提供一定的理论基础。

关键词: 艾叶精油; 金黄色葡萄球菌; 代谢组学; 抑菌机制

表 1. 艾叶精油对供试菌的最低抑菌浓度 (MIC)

菌号	艾叶精油 MIC(μ L/mL)	万古霉素 MIC(μ g/mL)
ATCC29213	2	2
MRSA-12	1	1
MRSA-13	1	0.5
MRSA-14	1	1
MRSA-15	2	1
MRSA-16	2	1
MRSA-17	2	0.5
MRSA-18	1	1
MRSA-20	1	1
MRSA-22	2	0.5
MRSA-23	2	1

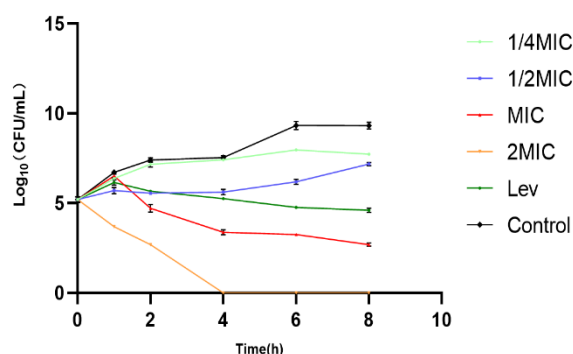


图 1. 不同浓度艾叶精油处理 ATCC29213 的生长曲线

参考文献

1. Song X, Wen X, He J, Zhao H, Li S, Wang M. Phytochemical components and biological activities of *Artemisia argyi*. *Journal of Functional Foods*. **2019**,52,648-662.
2. Kane TL, Carothers KE, Lee SW. Virulence Factor Targeting of the Bacterial Pathogen *Staphylococcus aureus* for Vaccine and Therapeutics. *Curr Drug Targets*. **2018**,19(2),111-127.
3. Cui H, Zhang C, Li C, Lin L. Antimicrobial mechanism of clove oil on *Listeria monocytogenes*. *Food Control*. **2018**,94,140-146.

空间分辨代谢组学发现肿瘤脆弱性用于抗肿瘤靶向药设计

王相宜¹, 张锦¹, 郑凯露², 臧清策¹, 黄建鹏¹, 张瑞萍¹, 李燕², 贺玫明^{1*}, 再帕尔·阿不力孜^{1,3}

1. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所,天然药物活性物质与功能国家重点实验室,北京 100050;
2. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所,新药作用机制研究与药效评价北京市重点实验室,北京 100050;
3. 中央民族大学,生物成像与系统生物学研究中心,北京 100081

在癌症发生发展过程中,肿瘤细胞通过代谢重编程来满足恶性生长的大量物质和能量需求。靶向肿瘤代谢脆弱性是改善癌症治疗的新策略¹。然而肿瘤间和肿瘤内的代谢异质性为探索肿瘤代谢表型以及利用代谢脆弱点治疗癌症带来巨大挑战²。质谱成像技术可以同时获得组织表面数千种代谢物的含量和空间分布信息,能准确表征肿瘤组织微区的代谢特征,是研究肿瘤异质性的有力工具³。本研究通过 AFADESI-MSI 技术对 Lewis 肺癌、EMT6 乳腺癌、C26 结肠癌和 H22 肝癌四种不同肿瘤组织开展空间分辨代谢组学研究,发现胆碱类代谢物上调是四种肿瘤的广泛代谢特征,并且根据肿瘤细胞胆碱转运蛋白表达上调,增强胆碱摄取的特点⁴,提出了一种靶向药设计策略,用胆碱及其类似物修饰紫杉烷类化合物,开发了一系列新型紫杉烷类抗肿瘤化合物,并通过体内外抗肿瘤活性评价实验,筛选出高效低毒的候选化合物 PTX-R。PTX-R 水溶性好,靶向性强,通过 CTL1、OCT1/2 转运体进入肿瘤细胞后,经羧酸酯酶水解,释放紫杉醇,进而发挥药效。实验结果表明,将高极性且具有肿瘤靶向特性的小分子代谢物胆碱与紫杉醇偶联,改善了紫杉醇的活性和成药性。通过基于质谱成像技术的空间分辨代谢组学发现肿瘤代谢关键节点,为肿瘤靶向药物设计提供新思路。

关键词: 质谱成像, 肿瘤代谢, 代谢组学, 靶向药

参考文献

18. B. Faubert, A. Solmonson and R. J. Deberardinis, *Science*, **2020**, 368, eaaw5473.
19. J. Kim and R. J. Deberardinis, *Cell Metab.*, **2019**, 30, 434-446.
20. B. Balluff, M. Hanselmann and R. M. A. Heeren, *Adv. Cancer. Res.*, **2017**, 134, 201-230.
21. K. Glunde, Z. M. Bhujwalla and S. M. Ronen, *Nat. Rev. Cancer*, **2011**, 11, 835-848.

Email: hejiuming@imm.ac.cn

Email: zeper@imm.ac.cn

锌指蛋白-钌复合物共价和非共价相互作用的质谱研究

侯壮豪¹, 盛亚平¹, 刘扬中¹, 黄光明^{1,*}

1. 化学系, 化学与材料科学学院, 中国科学技术大学, 合肥, 安徽 2300026

钌-芳烃配合物是一类具有治疗效果的有机金属化合物, 本研究借助利用电喷雾质谱对 Ru-cymene 与锌指蛋白 NCp7 的复合物的分析研究, 对各种配体对复合物的反应进行探究。对五种不同的钌配体的结合实验中发现, 钌化合物可以通过共价和非共价结合与蛋白质形成蛋白-配体复合物。非共价相互作用可以促进配位 Ru(II) 与 NCp7 的结合, 产生不同配体的协同效应。Ru-芳烃配合物与 NCP7 的结合导致了蛋白结构的扰动及功能的紊乱, 表明钌配合物的反应性可以通过配体进行调节且可能产生不同的治疗效果。

关键词 锌指蛋白 钌-芳烃配合物 相互作用 结合位点

参考文献

1. Temboot P, Rfs L, Menin L, et al. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **2017**, 488(2).
2. Mendes F, Groessl M, Nazarov A A, et al. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, 54(7):2196-2206.
3. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, et al. *Cell*, **2002**, 108(1):17-29.
4. Call K M, Glaser T, Ito C Y, et al. *Cell*, **1990**, 60(3):509-520.
5. Y. Sheng, Z. Hou, S. Cui, K. Cao, S. Yuan, M. Sun, J. Kljun, G. Huang, I. Turel, Y. Liu, *Chemistry - A European Journal*, 2019, DOI: 10.1002/chem.201902434

Identification and Quality Control Strategy of Impurity in

Zhengqingfengtongning Injection

Yuru Chen^{a, b 1#}, Honggen Wu^{a, b 1#}, Zhiyong Zhang^{a, b}, Yongbo Zhu^c, Ping Qiu^c, Wenlong Li^{a, b *},
Zheng Li^{a, b *}

^a College of Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 301617, China;

^b State key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 301617, China

^c Hunan Zhengqing Pharmaceutical Group Co., Ltd, Huaihua Hunan 418005

ABSTRACT: Impurities are recognized as a key factor affecting drug quality. However, impurities in Zhengqing Fengtongning injection were not reported. In this work, an approach of ultra-high performance liquid chromatography - quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-QTOF/MS) was developed to analyze impurities in Zhengqing Fengtongning injection and active pharmaceutical ingredient (API). The separation was used a Waters Acquity UPLC~@BEH C₁₈ (18) column (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm), the mobile phase consisted of acetonitrile (containing 0.1 % formic acid, A) and 10 mM ammonium acetate (B), the gradient elution procedure is performed as follows: 0-2 min, 2 % A; 2-30 min, 2 % A to 12 % A, the flow rate was set at 0.2 mL/min, and the column temperature was 35 °C. A total of 6 related impurities were found. Results MS parameters and fragmentation pathways of API and impurity 1 beyond the quality control limit were summarized in detail, and the uncertain structure of the impurity 1 was given. impurity 1 was produced by the reaction of excipients and API. Finally, the structure of impurity 1 was successfully resolved using NMR after the synthesis. In addition, based on related processes and structural characteristics of the related substances, we put forward some reasonable suggestions on the control of related substances.

KEY WORDS: Zhengqing Fengtongning injection; impurity; UPLC-QTOF/MS; Identification

REFERENCE

1. W. W. Liu, X. Qian, W. Ji, Y. Lu, G. Wei, Y. Wang, *J. Tradit. Chin. Med.*, **2016**, 36, 564-577.
2. Y. Y. Xie, H. Y. long, N. C. Peng, Y. Zhao. *China Pharmacist*, **2017**, 20, 940-943.
3. H. Z. Jin, X. L. Wang, H. B. Wang, Y. B. Wang, L. P. Lin, J. Ding, G. W. Qin, *J. Nat. Prod.*, **2008**, 71, 127- 129.

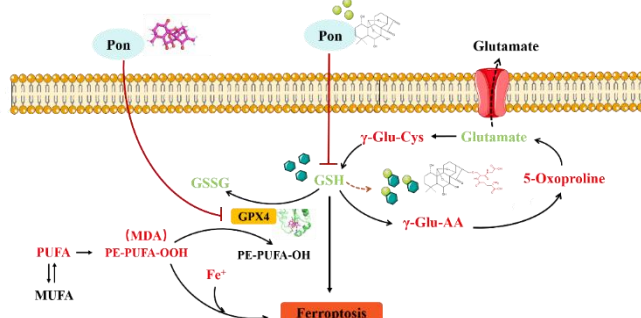
Study on the molecular mechanism of ponicedin inhibiting the proliferation of pancreatic cancer cells based on metabonomics technology

Weiqli Cui¹, Junwei Zhang¹, Deiqiao Wu¹, Xia Xu^{1,*}, Di Chen^{1,*}

1. School of Pharmacy, Zhengzhou University, 100 Science Avenue, Zhengzhou City, Henan Province, 450001

ABSTRACT: Pancreatic cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive tract, with a five-year survival rate of less than 10% [1]. Rubescens is a traditional Chinese herbal medicine. Ponicedin (Pon) is one of the diterpenoids and the main active ingredient of Rubescens for anti-tumor [2], especially for malignant tumors of the digestive tract [3]. However, the inhibitory effect and mechanism of ponicedin on pancreatic cancer cells is still unclear. This study was based on the cell metabolomics technology of UPLC-MS/MS to study the effect of ponicedin on the proliferation of pancreatic cancer SW1990 cells and its molecular mechanism. The results of cytotoxicity experiments showed that the IC₅₀ of ponicedin on SW1990 cells was 20 μM. Metabolomics results showed that the content of γ-glutamylcysteine, 5-oxoproline, glutamic acid, GSH, GSSG, linolenic acid and arachidonic acid in cells had changed significantly. Metabolic pathway analysis results showed that the main differential compounds were involved in the γ-glutamyl cycle and other metabolic pathways of pancreatic cancer cell lines. Surprisingly, UPLC-MS/MS targeted metabolomics analysis found that ponicedin could covalently bind with GSH in SW1990 cells to form a conjugate Pon-GSH, which reduces the free GSH content in the cell, thereby affecting the activity of glutathione peroxidase 4 (GPX4). The results of molecular docking simulation experiments found that ponicedin could bind to GPX4 by forming hydrogen bonds to inhibit the activity of the enzyme. The analysis of this study found that after treatment with ponicedin in SW1990 cells, the content of iron ions, malondialdehyde and reactive oxygen species in the cells increased in a dose-dependent manner, and the use of ferroptosis inhibitors could significantly reduce the effects of ponicedin on the proliferation of SW1990 cells. In summary, this study showed that ponicedin could reduce the content of free GSH by affecting the γ-glutamyl cycle, and combined with GPX4 to reduce its activity, thereby increasing the oxidative stress level of the cells and inducing the ferroptosis of SW1990 cells.

KEY WORDS: glutathione, ferroptosis, ponicedin, GPX4, UPLC-MS/MS.



REFERENCES

1. H. Friess and F. Scheufele, *Transl Gastroenterol Hepatol.*, **2020**, 5:32.
2. G. Hou, A. Jia, L. Yang, Y. Zhao, Y. Hu, W. Zhao, W. Zhao, H. M. Liu and Z. Lu, *Mol Cell Biochem.*, **2020**, 472(1-2):219-230.
3. X. Zhang, Z. Tan, K. Jia, W. Zhang and M. Dang, *Artif Cells Nanomed Biotechnol.*, **2019**, 47(1): 2171- 2178.

Email: xuxia@zzu.edu.cn; Tel.: 15936261626.

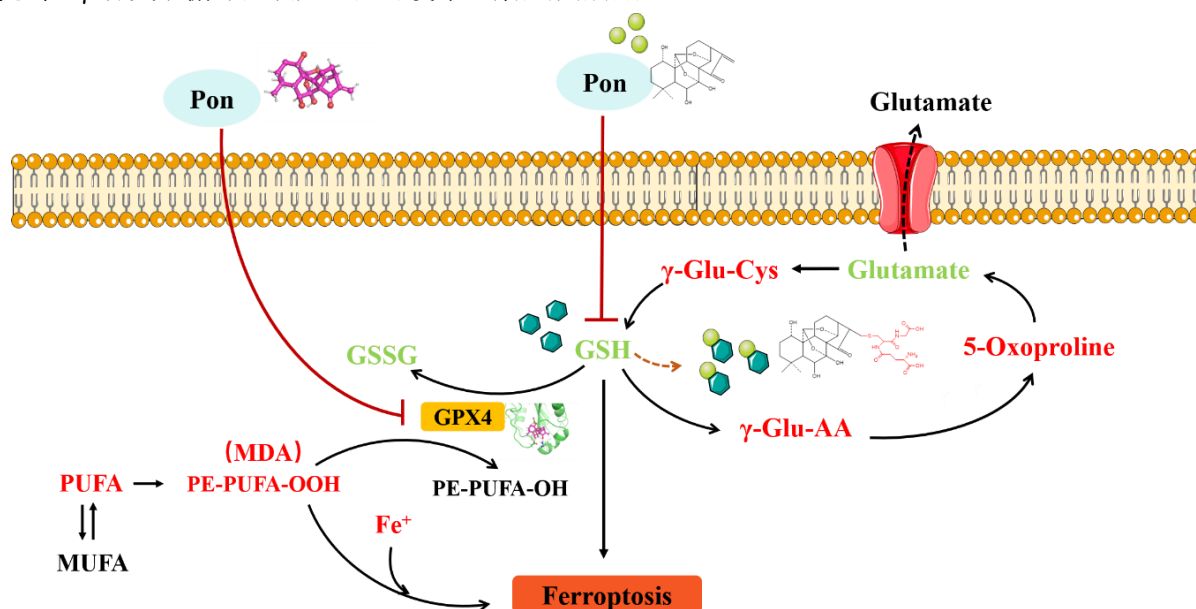
基于组学技术的冬凌草乙素抑制胰腺癌细胞增殖作用的分子机制研究

崔伟琪¹, 张俊伟¹, 吴德巧¹, 徐霞^{1,*}, 陈迪^{1,*}

1 郑州大学药学院, 河南省郑州市科学大道 100 号, 450001

胰腺癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 五年生存率低于 10%^[1]。冬凌草是我国传统中草药, 冬凌草乙素 (Ponicidin, Pon) 是冬凌草中的二萜类化合物之一, 是冬凌草抗肿瘤的主要活性成分^[2], 尤其是对消化道恶性肿瘤^[3]。目前, 冬凌草乙素对胰腺癌细胞的抑制作用及机制尚不明确。本研究基于 UPLC-MS/MS 的细胞代谢组学技术, 研究冬凌草乙素对胰腺癌 SW1990 细胞增殖的影响及其分子机制。细胞毒实验结果显示冬凌草乙素对 SW1990 细胞的 IC₅₀ 为 20 μM。代谢组学结果显示冬凌草乙素作用后的 SW1990 细胞内 γ-谷氨酰半胱氨酸、5-氧脯氨酸、谷氨酸、还原型谷胱甘肽 (GSH)、氧化型谷胱甘肽 (GSSG) 以及花生四烯酸等内源性小分子含量发生显著变化。代谢通路分析结果显示, 主要的差异化合物参与胰腺癌细胞株的 γ-谷氨酰循环等代谢通路。采用 UPLC-MS/MS 靶向代谢组学分析发现, 冬凌草乙素可与 SW1990 细胞中 GSH 发生共价结合形成结合物 Pon-GSH, 使细胞内游离的 GSH 含量降低, 其可降低谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 的活性。分子对接模拟实验结果发现, 冬凌草乙素可通过形成氢键与 GPX4 进行结合, 抑制该酶的活性。本研究发现冬凌草乙素作用后的 SW1990 细胞内铁离子、丙二醛以及活性氧的水平呈剂量依赖性上升, 且采用铁死亡抑制剂可显著减弱冬凌草乙素对 SW1990 细胞增殖的抑制作用, 表明冬凌草乙素可通过影响 γ-谷氨酰基循环, 降低游离的 GSH 含量, 与 GPX4 结合并降低其活性, 增加细胞的氧化应激水平, 诱导细胞发生铁死亡。

关键词: γ-谷氨酰循环; 铁死亡; 冬凌草乙素; 胰腺癌; UPLC-MS/MS。



参考文献

1. Friess H, Scheufele F. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:32.
2. Hou G, Jia A, Yang L, Zhao Y, Hu Y, Zhao W, Zhao W, Liu HM, Lu Z. *Mol Cell Biochem*. 2020;472(1-2):219-230.
3. Zhang X, Tan Z, Jia K, Zhang W, Dang M. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47(1):2171-2178.

Email: xuxia@zzu.edu.cn, Tel.: 15936261626.

丙烯酰胺肝损伤 ICR 小鼠肝脏中 N-糖肽差异表达的研究

向梦辉¹, 田志新^{1,*}

1. 同济大学, 化学科学与工程学院

丙烯酰胺 (Acrylamide, AA) 是一种 2A 类致癌物, 广泛存在于经高温处理 (>120 °C) 的高碳水化合物食物中¹, 环境和食物中的 AA 暴露严重影响着人类健康。AA 具有多种毒性, 主要在肝脏代谢, 易引起肝损伤。目前对 AA 肝毒性的研究主要停留在基因组学和蛋白质组学的分子水平上²⁻⁴, 在糖蛋白质组学水平上未见有相关研究报道。本文通过构建 AA 肝损伤 ICR 小鼠模型 (伦理号: TJAC00220101), 对经过 AA 处理及空白对照的 ICR 小鼠肝脏进行样品制备, 使用 ZIC-HILIC SPE 来富集完整 N-糖肽, 采用 RPLC-MS/MS 技术 (HCD 模式) 进行了样品分析。然后, 借助本课题组自主研发的 GPSeeker 进行结构和位点特异性的数据库搜索与鉴定⁵, 全面表征了正常及 AA 肝损伤 ICR 小鼠肝脏中完整 N-糖肽的结构信息, 并对两者的差异表达进行了研究, 为筛选介导 AA 肝毒性作用的糖蛋白分子奠定了研究基础。Figure 1 为本研究的实验流程示意图。

关键词: 丙烯酰胺; 肝损伤; N-糖肽; RPLC-MS/MS; GPSeeker.

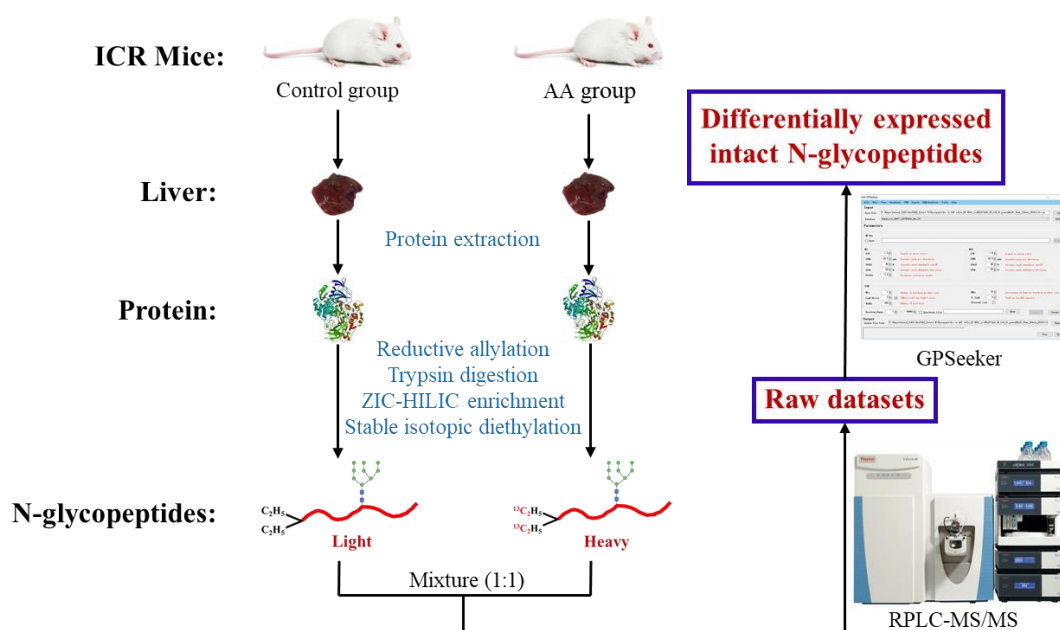


Figure 1 丙烯酰胺肝损伤 ICR 小鼠肝脏中 N-糖肽差异表达研究的实验流程示意图。

参考文献

1. J. H. Exon, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, **2006**, 9, 397-412.
2. D. Chen, H. Liu, E. Wang, H. Yan, H. Ye and Y. Yuan, *Gen. Physiol. Biophys.*, **2018**, 37, 175–184.
3. A. de Conti, V. Tryndyak, L. S. VonTungeln, M. I. Churchwell, F. A. Beland, A. M. M. Antunes and I. P. Pogribrry, *Chem. Res. Toxicol.*, **2019**, 32, 869–877.
4. F. A. Al-Salmi, *Int. J. Pharmacol.*, **2019**, 15, 166–176.
5. K. Xiao and Z. Tian, *J. Proteome Res.*, **2019**, 18, 2885-2895.

Email: zhixintian@tongji.edu.cn; Tel.: 18601733248.

针对蛋白质高级结构及动力学研究的微流芯片-质谱联用技术探究

柴胡玲潇^{1,2}, 李雯³, 门涌帆^{3,*}, 王冠博^{4,*}

1. 南京师范大学化学与材料科学学院, 江苏南京, 210023
2. 深圳湾实验室细胞分析研究所, 广东深圳, 518107
3. 生物医学光学与分子影像研究中心, 深圳先进技术研究院, 中国科学院
4. 北京大学生物医学前沿创新中心, 北京, 100871

蛋白质是生命活动的主要承担者, 其生物功能由其高级结构决定。质谱 (MS) 由于具有超高的灵敏度和分辨率, 被广泛地应用于蛋白质分析当中, 提供蛋白质的结构、相互作用以及翻译后修饰等信息。与将蛋白酶解分析的 bottom-up 质谱方法不同, top-down 方法从完整蛋白层面分析, 能够保留更多的蛋白质结构信息。通常使用标记的手段使不同结构的蛋白质之间呈现出质量差异, 然后使用质谱检测, 如氘交换质谱法 (HDX-MS) 等。这种质谱分析前的样品处理通常需要耗时耗力的准备流程, 样品消耗量大, 难以进行在线的实时分析, 尤其给珍贵样本蛋白质高级结构的动力学分析带来了难题。微流控芯片作为一种小型的、集成化的设备, 具有低消耗、自动化、可整合多功能模块等优势, 为蛋白质高级结构的质谱分析提供了一种便捷方案。在本项工作中, 我们探究了适用于蛋白质 top-down 分析的微流芯片设计方案及相应的质谱联用方法, 原型芯片具有混合效率高、灵敏度高、平衡速度快、操作灵活等特点, 可灵活方便地与质谱仪连接; 其针对 HDX 应用进行的设计可为 top-down HDX-MS 分析提供具有独到优势的普适性方案。

关键词: 蛋白质, 质谱, top-down, 氘交换, 微流控芯片.

参考文献

1. E. B. Erba and C. Petosa, *Protein Sci*, 2015. 24(8): 1176-1192.
2. X. Feng, B. Liu, J. Li and X. Liu, *Mass Spectrom Rev*, 2015. 34(5): 535-557.
3. D. Gao, H. Liu and Y. Jiang, J. Lin, *Lab Chip*, 2013. 13(17): 3309-3322.
4. E. A. Hodge, M. A. Benhaim and K.K. Lee, *Protein Sci*, 2020. 29(4): 843-855.
5. I. A. Kaltashov, C. E. Bobst and R.R. Abzalimov, *Protein Sci*, 2013. 22(5): 530-544.

质谱技术揭示间充质干细胞成骨分化过程脂质的动态变化

程思敏¹, 马潇潇^{1,*}

1. 北京市海淀区清华园 1 号, 清华大学, 精密仪器系

间充质干细胞 (Mesenchymal stem cells, MSCs) 是一类来源广泛的未成熟前体细胞, 具有自我更新和多向分化的能力, 具有重要临床应用价值。本研究旨在利用深度脂质组学技术, 在线 Paternò-Büchi 光化学反应结合液质联用系统 (LC-PB-MS/MS), 对间充质干细胞成骨分化过程中的脂质分布及含量进行多维度、深层次定性定量分析, 用以获得潜在的脂类分化信号并揭示分化过程中错综复杂的生物调控机理。本研究初步结果表明, 在分化的过程中, 脂质轮廓的变化随分化的进行逐渐改变, 主要表现为长链多不饱和磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC) 增多, 而长链多不饱和磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 减少; 在脂肪酸链组成的维度上, 主要表现为含有 C18:2 脂肪酸链的脂质相对增加; 在脂质 C=C 位置异构体的分布上, 体现为含有 C18:1 链和 C16:1 链的脂质中 n-9 位 C=C 异构体逐渐增多, 以及多不饱和脂质中 ω -6 系列脂质增多。上述结论说明在 MSCs 成骨分化过程中脂质稳态发生改变, Lands' 循环可能被激活, 并伴随脂肪酸脱氢酶活性的改变。

关键词: 质谱, 脂质组学, 间充质干细胞, 成骨分化。

参考文献

1. A. Uccelli, L. Moretta and V. Pistoia, *Nature Reviews Immunology*, **2008**, 8, 726-736.
2. W. Zhang, D. Zhang, Q. Chen, J. Wu, Z. Ouyang and Y. Xia, *Nature communications*, **2019**, 10, 79.
3. C. Silva, L. Barretto, E. Turco et al., *Chemistry and Physics of Lipids*, **2020**, 232(1):104964.

压力超负荷下血管平滑肌细胞应激分子响应研究

林灵¹, 康乐², 乔亮³, 杨芑原^{3,*}

1. 厦门大学附属心血管病医院;
2. 复旦大学附属中山医院;
3. 复旦大学化学系

冠状动脉旁路移植术(又称冠脉搭桥术)是治疗冠心病有效的方法之一,能有效缓解心绞痛和减少冠心病死亡风险。但是冠脉搭桥术后的几个月至几年,静脉桥血管再狭窄发生率相对较高,严重影响患者的预后和远期生存率。静脉桥血管再狭窄是多因素、多环节共同作用的结果,本研究利用仿生器官芯片技术在体外重构压力超负荷下原代血管平滑肌细胞模型,对多影响因素进行拆分和逐个模拟,发掘压力模型下原代细胞关键信号通路变化。通过模拟静脉血管平滑肌(VSMCs)在体内动脉环境下所承受的压力负荷,合理调控压力参数,采用液相色谱-串联质谱联用技术检测冠心病病人来源的原代细胞在压力负荷下的蛋白表达谱改变。采用数据非依赖采集(data independent acquisition, DIA)蛋白质组学技术,在VSMCs中共鉴定到4,526个非冗余蛋白;多元变量统计方法可以显著区分VSMCs受压前后的蛋白分布;上游转录调控分析提示,压力负荷通过影响能量平衡与细胞迁移加速血管重构;western blot实验表明压力应激调控VSMCs内质网应激通路。综上,本研究挖掘原代VSMCs在压力负荷下发生差异表达的蛋白质和信号通路,试图阐明病人术后桥血管病变的起因,为预防和治疗冠脉搭桥术后桥血管再狭窄提供可靠依据。

关键词:冠状动脉旁路移植术,桥血管再狭窄,微流控压力系统,平滑肌细胞,内质网应激。

参考文献

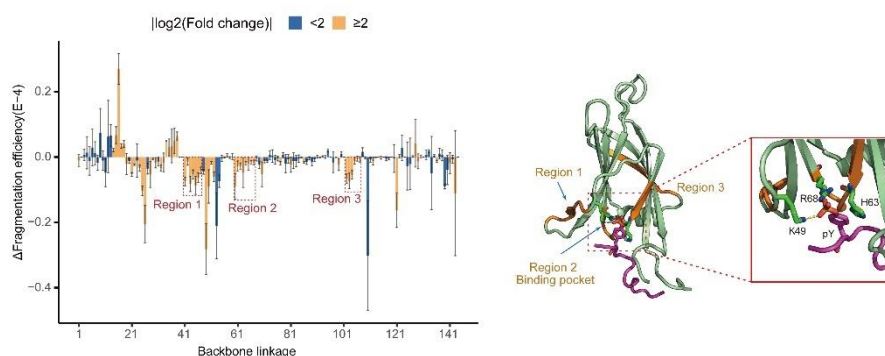
1. W. Wu, D. Zhang, K. Chen, P. Zhou, M. Zhao, L. Qiao and B. Su, *Anal Chem*, **2018**, 90, 14395-14401.
2. L.Y. Sun, M. Gaudino, R.J. Chen, A. Bader Eddeen and M. Ruel, *JAMA Cardiol*, **2020**, 5, 631-641.
3. C. Hetz, *Nat Rev Mol Cell Biol*, **2012**, 13, 89-102.

基于紫外光解离质谱的蛋白质结构分析

刘哲益¹, 陈雄², 王小磊³, 赵恒¹, 肖春雷³, 田瑞军², 王方军^{1,*}

1. 中国科学院大连化学物理研究所, 分离分析化学重点实验室, 大连, 116023
2. 南方科技大学, 深圳, 518055
3. 中国科学院大连化学物理研究所, 分子反应动力学国家重点实验室, 大连, 116023

蛋白质的生物学功能与其三维结构息息相关, 其生物学功能的调控依赖于结构构象和相互作用的动态调整。基于质谱的蛋白质结构分析方法在近年来得到了快速发展。通过将蛋白质-小分子或者蛋白质-蛋白质复合物在保持生物学构象的条件下, 电喷雾离子化后引入质谱并测定其精确分子量, 可以获取蛋白质复合物的组成信息¹。非变性条件下蛋白质的二级质谱解离特征图谱与其结构相关, 如何在保持蛋白质结构的条件下对其进行高效质谱解离是蛋白质结构质谱分析的关键。在常规的碰撞诱导解离 (CID 和 HCD) 过程中, 蛋白质离子主要发生变构过程, 产生的碎片离子少, 以 b, y 离子为主, 且碎片离子无结构信息。紫外光解离 (UVPD) 是一种新兴的二级质谱解离技术, 其采用高能紫外光子激发并诱导生物分子解离。相对常规的质谱解离策略, UVPD 具有高能快速的特点, 能够在纳秒的时间尺度上实现对蛋白质的高效解离, 在保持蛋白质离子构象的同时可产生丰富的结构相关碎片离子²。本研究中, 我们搭建了 193 nm 紫外光解离-高分辨质谱平台, 并将该质谱平台用于蛋白质-小分子相互作用的结构分析。通过对蛋白质标准品的测定, UVPD 可以实现对分子量为 30 kDa 以下的蛋白质的高效质谱解离, 单脉冲 (脉宽 5 ns, 1.5 mJ) 的紫外光可以碎裂蛋白质中 80% 以上的肽键, 并产生丰富的碎片离子 (包括 a, b, c, x, y, z 等碎片离子类型), 而常规的 HCD 仅能对蛋白质 N 端和 C 端的肽键进行解离。随后, 我们将该系统用于 PKC θ 的 C2 结构域与 CD28 酪氨酸磷酸化肽段的相互作用分析, 两者的结合具有修饰和序列的双重相关性。对比 C2 结构域结合酪氨酸磷酸化肽段前后紫外光解离效率的变化, 我们找到了 3 个解离效率显著下降的区域, 包括理论计算获得的 pY 结合口袋。如图所示, 区域 1 与结合口袋 (区域 2) 空间上接近, 推测为酪氨酸磷酸化肽段骨架的结合区域。



关键词: 紫外光解离, 蛋白质, 质谱.

参考文献

1. Heck, A. J., Native mass spectrometry: a bridge between interactomics and structural biology. *J. Nat Methods*, **2008**, 5, 927-33.
2. Brodbelt, J. S.; Morrison, L. J.; Santos, I., Ultraviolet photodissociation mass spectrometry for analysis of biological molecules. *J. Chem Rev.*, **2019**, 120, 3328-3380.

Email: wangfj@dicp.ac.cn

基于 UPLC-MS 联用技术鉴别体液斑迹组织来源

章一鸣¹, 罗群¹, 汪福意^{1,*}

1. 中国科学院化学研究所, 北京市海淀区北一街 2 号, 100190

体液斑组织来源的鉴定是案件定性及侦破的关键, 因此建立准确可靠的方法实现体液斑组织来源的鉴定至关重要。随着分析及检测技术的发展, 质谱以其高分辨、高准确及高灵敏的特点越来越多地被应用于刑侦领域, 不同体液的组成成分由于其来源、功能及代谢差异而有很大的区别。本实验以超高效液相色谱与质谱联用 (UPLC-MS) 技术检测不同体液中的特征小分子。

以液相萃取为手段从五种体液: 唾液, 精液, 外周血, 月经血, 阴道分泌物提取内源性小分子。采用超高效液相色谱与质谱联用技术对体内内源性小分子进行高效分离富集与准确鉴定。利用主成分分析, 归一化丰度差异性对比筛选出特异性强的小分子, 结合 HMDB 数据库归属出可能结构。

鉴定到 18 个特征小分子, 其中唾液 (5), 精液 (4), 外周血 (3), 月经血 (3), 阴道分泌物 (3)。基于特征小分子的检测, 应用于第三方提供的 5 类体液盲样 (共 25 份) 组织来源的鉴定, 判断结果准确无误, 这说明所建立的分析方法及体液特征小分子在对体液斑迹组织来源的判断是可行且可靠的。

关键词: 超高效液相色谱-质谱, 体液, 鉴定, 特征小分子

参考文献

4. Zapata F, Fernández de la Ossa MÁ, García-Ruiz C. Emerging spectrometric techniques for the forensic analysis of body fluids, *J. Trends in Analytical Chemistry*. **2015**, 64, 53-63.
5. Jiang Y, Sun J, Nie Z, *et al.* Direct identification of forensic body fluids by MALDI-MS, *J. Analyst*. **2019**, 144(23), 7017-23.
6. Shen SS, Weng R, Liu HW, *et al.* Metabolomic Analysis of Mouse Embryonic Fibroblast Cells in Response to Autophagy Induced by Acute Starvation, *J. Scientific Reports*. **2016**, 6.

抗菌药物临床质谱检测项目开发及应用

肖冰心¹, 王春静¹, 王翠竹¹, 孙念¹, 张红¹, 周立^{1,*}, 栗琳^{1,2,3,*}

1. 北京豪思生物科技有限公司,
2. 清华大学
3. 西湖大学

目前, 各种抗菌药物在临床中的应用极为广泛。合理应用抗菌药物, 对于改善抗感染治疗的临床疗效、缩短患者治疗时间、减少医疗费用至关重要。滥用抗菌药物, 会导致耐药细菌的增加和细菌耐药性的增强, 进一步加剧感染性疾病对人类健康的威胁。

本研究拟通过建立血浆样本中多种抗菌药物的 LC-MS/MS 测定方法, 开发多种抗菌药物联合测定试剂盒 (LC-MS/MS), 并应用于临床治疗药物监测, 为指导临床合理应用抗菌药物提供更多依据。

首先, 建立了一种选择性强、准确度高、灵敏度好、稳定可重现的 LC-MS/MS 方法, 用于测定人血浆中多种抗菌药物的浓度, 包括利奈唑胺、美罗培南、氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑、伊曲康唑、卡泊芬净、莫西沙星、左氧氟沙星、头孢他啶、头孢吡肟、头孢噻肟、头孢哌酮、哌拉西林、舒巴坦、他唑巴坦。采用蛋白沉淀法进行样本前处理, 取 100 μL 血浆样本, 加入 10 μL 同位素内标及 300 μL 沉淀剂, 经蛋白沉淀后, 取上清液进行 LC-MS/MS 分析。色谱洗脱采用 Thermo Hypersil C18 色谱柱, 流动相为: 0.1%甲酸甲醇, 2 mM 甲酸铵, 0.1%甲酸水溶液; 流速为 0.4-0.6 mL/min; 质谱仪为配备 ESI 离子源的三重四极杆串联质谱仪 (AB sciex Triple quad 4500^{MD}, AB sciex, 美国), 采用正负离子切换扫描方式, 在多反应监测(MRM)模式下检测, 单个样本检测时间为 3 分钟。按照液相色谱串联质谱临床应用系列指导原则, 对血浆样品的分析方法进行了完整的方法学确认, 分别对线性、特异性、精密度、准确度、残留效应、基质效应、回收率及稳定性进行了考察, 结果显示各指标均符合验证标准, 可满足临床生物样本分析的要求。

基于该分析系统, 进一步开发多种抗菌药物联合测定试剂盒 (LC-MS/MS), 试剂盒包含校准品 (血基质冻干品, 含稳定剂, 6 个水平, 可溯源至有证参考物质), 质控品 (血基质冻干品, 3 个水平), 内标准品 (缓冲溶液, 包含稳定剂) 以及沉淀剂; 可用于体外定量测定人血浆或血清样本中多种抗菌药物的含量, 以为临床用药提供参考。抗菌药物及其内标准品溶液的稳定性差, 难以保存。本产品通过添加稳定剂, 同时采用冻干工艺, 有效改善储存稳定性。本试剂盒于 2°C-8°C 长期储存稳定性为 12 个月; 校准品和质控品复溶稳定性为 1 个月, 可满足临床使用需求。

结论: 本研究建立了一种准确, 可靠的 LC-MS/MS 方法, 用于测定人血浆中多种抗菌药物的浓度, 同时研发了一种稳定, 简便的体外诊断产品, 用于临床测定人血浆中 16 种抗菌药的含量, 检测特异性和灵敏度高, 分析速度快, 可用于大量人血浆样品中抗菌药的分析, 为临床合理应用抗菌药物提供有力的支持。



图 1 多种抗菌药物校准品及质控品的冻干品制备

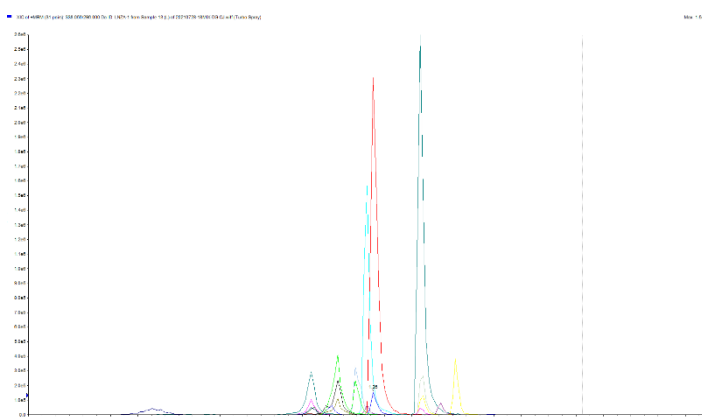


图 2 多种抗菌药校准品的 LC-MS/MS 检测图谱

参考文献:

1. M. Roberts, M.S. Ulldemolins, B. Roberts, J. McWhinney, D.L. Ungerer, J. Paterson, Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept, *J. Int. J. Antimicrob. Agents*, **2010**, 36, 332–339.
2. D. Legrand, N. Vodovar, N. Tournier, A. Khoudour, Simultaneous determination of eight β -Lactam antibiotics, amoxicillin, cefazolin, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, cloxacillin, oxacillin, and piperacillin, in human plasma by using ultra-HighPerformance liquid chromatography with ultraviolet detection. *antimicrob, J. Agents Chemother*, **2016**, 60, 4734–4742.
3. M.C. Verdier, O. Tribut, P. Tattevin, Y. Le Tulzo, C. Michelet, D. Bentué-Ferrer, Simultaneous determination of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection: application to therapeutic drug monitoring, *J. Antimicrob. Agents. Chemother*, **2011**, 55, 4873–4879.
4. R. Denooz, C. Charlier, Simultaneous determination of five beta-lactam antibiotics (cefepim ceftazidim, cefuroxim, meropenem and piperacillin) in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection, *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.*, **2008**, 864, 161–167

Email: zhouli@skyray-instrument.com

Global analysis of site-specific glycosylation in serum reveals novel candidate biomarker pattern with atypical N-glycosites for diagnosis of hepatocellular carcinoma

Siyuan Kong¹, Mengxi Wu¹, Xiangmin Zhang¹, Pengyuan Yang¹&, Weiqian Cao^{1,*}

1. Institutes of Biomedical Sciences and Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai, China

&This study is dedicated to the memory of Professor Pengyuan Yang, who passed away during the conducting the work

ABSTRACT: Protein glycosylation, a widely distributed posttranslational modification, plays an important role in biological processes. Many diseases are associated with protein glycosylation alteration.¹ The role of glycosylation could be better understood through site-specific glycan characterization. Hepatocellular carcinoma (HCC) ranks fourth in leading causes of cancer-related death worldwide. To understand the function of site-specific glycosylation and discover candidate glycosyl-biomarkers for diagnosing HCC, a global analysis of intact glycopeptide is essential.

In this study, both intact N-glycopeptides and O-glycopeptides were enriched from three groups of serum samples, including healthy controls (HC), primary hepatic carcinoma patients (PHC), and metastatic hepatic carcinoma patients (MHC) (each n = 10), identified by LC-MS/MS with stepped-energy fragmentation, interpreted by pGlyco3 software² and quantified by pGlycoQuant software. A total of 3055 unique intact N-glycopeptides with 405 N-glycans mapping to 561 N-glycosites from 339 N-glycoproteins and 1202 unique intact O-glycopeptides with 128 O-glycans mapping to 428 O-glycosites from 142 O-glycoproteins were identified and quantified in quadruplicate experimental analyses. It was shown that PHC and MHC patients could be differentiated from healthy controls based on the up-regulated expression of N-glycopeptides, especially for the glycopeptides with both sialylation and fucosylation. In addition, among the 561 N-glycosites, we found 216 atypical glycosites without the common motifs of N-X-S/T/C (X≠P), which belong to 767 intact glycopeptides. N-glycopeptides with atypical glycosites were proved to be present in human serum for the first time by synthesis of the same standard N-glycopeptides and adding into serum as internal references.

The global characterization of both intact N-glycopeptides and intact O-glycopeptides in normal and HCC serum in this study identifies atypical glycosites on N-glycopeptides, reveals novel candidate biomarker pattern for diagnosis of HCC, and provides novel insights for the role of site-specific glycosylation in HCC

KEY WORDS: intact glycopeptides, hepatocellular carcinoma, human serum, biomarker, atypical glycosylation site

REFERENCES

1. L. Oliveira-Ferrer, K. Legler, K. Milde-Langosch, *Semin. Cancer Biol.*, **2017**, 44, 141-152.
2. WF Zeng[#], WQ Cao[#], MQ Liu, SM He and PY Yang^{*}, *bioRxiv*, **2021**, doi:10.1101/2021.02.06.43006

Email: wqcao@fudan.edu.cn

实时在线监测呼出气颗粒物揭示非挥发性药物从血液进入呼出气中被忽视的跨膜转运过程

陈星¹, 张柯达², 尹志红¹, 方明亮³, 蒲唯丹⁴, 刘哲宁⁴, 周振¹, 李雪^{1*}

1. 暨南大学, 广州, 510632; 2. 深圳科技大学, 深圳, 518118; 3. 南洋理工大学, 新加坡, 639798; 4. 中南大学湘雅医院, 长沙, 410011.

无创呼气分析治疗药物监测具有重要的科学和现实价值。近年来, 在呼出气中可检出的药物逐渐增加, 但研究中极少采用治疗药物, 这部分药物多为非挥发性化合物, 存在于呼出气颗粒物中, 对方法灵敏度要求更高; 其次, 非挥发性药物从血液进入呼出颗粒物的迁移机制以及迁移过程对呼气监测药物体内代谢过程的影响还知之甚少。对此, 本研究以非挥发性抗抑郁药文拉法辛 (venlafaxine, VEN) 为模型, 经腹腔注射方式给药, 通过二次电喷雾电离高分辨质谱 (Secondary electrospray ionization high resolution mass spectrometry, SESI-HRMS) 对小鼠呼出气中的 VEN 进行实时在线监测。采用血脑屏障模型来模拟血液-肺组织屏障, 并通过线性自由能关系 (linear free-energy relationship, LFER) 方程计算影响 VEN 及其代谢产物跨膜转运的因素。结果显示呼出气 VEN 的药代动力学曲线与血液药代动力学曲线几乎一致。在线颗粒物采集实验结果证明呼出气 VEN 是以颗粒物形式存在, 而非气体分子。LFER 计算结果证实 VEN 在生理条件下几乎完全电离, 无法以气相形态从肺内衬液直接进入呼出气中, 呼出气 VEN 是在气道重开过程中伴随着颗粒物的产生而被带出体外。另外, 通过与 VEN 代谢产物的低呼气信号比较, 被动膜渗透性和肺/血分配系数是影响呼出气药物颗粒物质谱响应的主要因素。本研究深入探究了非挥发性药物从血液进入呼出气的跨膜转运机制, 为基于呼气分析的临床治疗药物监测提供了重要的理论指导。

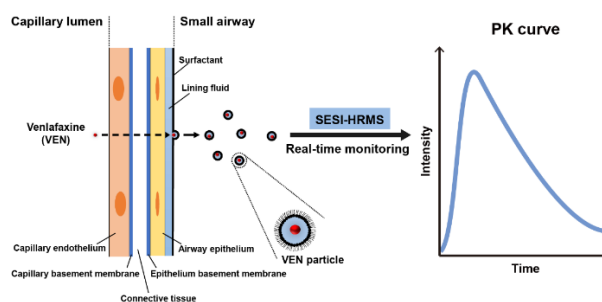


图 1. 实时在线监测呼出气 VEN 药代动力学过程

关键词: 治疗药物监测, 呼气分析, 呼出气颗粒物, 肺内衬液, 实时在线监测

参考文献

- Li, X.; Sinues, P. M. L.; Dallmann, R.; Bregy, L.; Hollmen, M.; Proulx, S.; Brown, S. A.; Detmar, M.; Kohler, M.; Zenobi, R., Drug pharmacokinetics determined by real-time analysis of mouse breath. *Angew Chem Int Edit* **2015**, *54* (27), 7815-7818.
- Xu, X.; Zeng, J. F.; Jin, D. D.; Huang, Z. X.; Li, L.; Wexler, A. S.; Chan, M. N.; Zhou, Z.; Li, Y. J.; Li, X., Insights on the working principles of secondary electrospray ionization high-resolution mass spectrometry for quantitative analysis of aerosol chemical composition. *Aerosol Science and Engineering* **2021**.
- Li, X.; Huang, D. D.; Du, R.; Zhang, Z. J.; Chan, C. K.; Huang, Z. X.; Zhou, Z., Video article real-time breath analysis by using secondary nanoelectrospray ionization coupled to high resolution mass spectrometry. *Jove-J Vis Exp* **2018**, (133), 56465.
- Bake, B.; Larsson, P.; Ljungkvist, G.; Ljungström, E.; Olin, A. C., Exhaled particles and small airways. *Respir Res* **2019**, *20* (1), 8.
- Zhang, K.; Abraham, M. H.; Liu, X., An equation for the prediction of human skin permeability of neutral molecules, ions and ionic species. *Int J Pharmaceut* **2017**, *521* (1), 259-266.

蛋白质与天然有机小分子的非共价相互作用的质谱研究

崔勳^{1,*}

1. 中国科学院长春应用化学研究所

天然有机小分子具有广泛的药理活性,其与蛋白质之间的相互作用不仅直接影响着天然有机化合物在体内的吸收、转运和分布,而且与其生物学功能及作用机制密切相关。因此研究天然有机分子与蛋白质之间相互作用不仅对了解天然有机分子的作用机理有重要意义,并且还可以对新药的设计和研发提供理论指导。目前在天然有机分子与蛋白质相互作用的研究领域应用最为广泛的两种技术有电喷雾质谱(ESI-MS)和基质辅助激光解吸质谱(MALDI-MS)。然而,在质谱研究过程中发现,某些蛋白质-小分子复合物在分析的过程中不稳定,会发生解离,无法检测到或观察到蛋白质与天然有机小分子复合物。因此,本文发展了蛋白质与天然有机小分子相互作用的 native 质谱研究策略。不仅可以准确地识别蛋白质与配体的特异性加合,确定化学计量比,而且还能够提供蛋白质与配体的结合常数,以及结合位点等结构信息,从分子水平上揭示天然有机小分子与蛋白质相互作用。本项目的研究不仅搭建了天然有机小分子与蛋白质相互作用的质谱分析平台,拓展了质谱的应用范围,而且对于揭示天然有机小分子的药物作用机制以及开发新的治疗药物有着重要意义。

关键词: 蛋白质, 天然有机小分子, 质谱.

Host Cell Metabolic Shift During Systemic *Salmonella* Infection

Revealed by Comparative Proteomics

Shanshan Jia¹, Yulei Yang¹, Chunmei Wu¹, Wangmin Hu¹, Mei Zhang^{1,*}

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China.

ABSTRACT: *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (*S. Typhimurium*) is a food-borne bacterium that causes acute gastroenteritis in humans and typhoid fever in mice. *Salmonella* pathogenicity island II (SPI-2) is an important virulence gene cluster responsible for *Salmonella* survival and replication within host cells, leading to systemic infection. Previous studies have suggested that SPI-2 function to modulate host vesicle trafficking and immune response to promote systemic infection. However, the molecular mechanism and the host responses triggered by SPI-2 remain largely unknown. To assess the roles of SPI-2, we used a differential proteomic approach to analyze host proteins levels during systemic infections in mice. Our results showed that infection by WT *S. Typhimurium* triggered the reprogramming of host cell metabolism and inflammatory response. *Salmonella* systemic infection induces an up-regulation of glycolytic process and a repression of the tricarboxylic acid (TCA) cycle. WT-infected tissues prefer to produce adenosine 5'-triphosphate (ATP) through aerobic glycolysis rather than relying on oxidative phosphorylation to generate energy. Moreover, our data also revealed that infected macrophages may undergo both M1 and M2 polarization. In addition, our results further suggest that SPI-2 is involved in altering actin cytoskeleton to facilitate SCV biogenesis and perhaps even the release of bacteria later in the infection process. Results from our study provide valuable insights into the roles of SPI-2 during systemic *Salmonella* infection and will guide future studies to dissect the molecular mechanisms of how SPI-2 functions *in vivo*.

体液样本中甲基化核苷修饰的质谱鉴定及定量研究

胡一秋¹, 方志豪¹, 洪秀娟¹, 张笑笑¹, 郭成^{1,*}

1. 浙江大学肿瘤研究所, 恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室, 杭州, 310009

RNA 转录后修饰在许多生理活动中起着重要的调节作用。在众多的化学修饰中, RNA 甲基化修饰倍受关注。越来越多的证据表明 RNA 甲基化在诸多疾病的发生发展过程中发挥着十分重要的调控作用^{1,2}。体液样本中甲基化核苷修饰水平的异常变化通常与肿瘤等疾病的发生密切相关, 对体液中这些核苷修饰进行定性定量分析将有可能发现新颖的肿瘤标志物, 对肿瘤的早期筛查和预后评估有着重要的意义。

尿液、血清等体液样本虽然相对容易获得, 但其成分复杂, 基质干扰效应严重。此外, 某些核苷修饰在电喷雾离子源中具有较弱的离子化效率。这些因素导致一些低丰度甲基化核苷修饰在常规的质谱分析中难以被检测到。前期, 我们开发了一种高灵敏的亲水相互作用色谱串联质谱(HILIC-MS/MS)方法, 成功实现了人尿液中多种甲基化、羟甲基化胞苷的鉴定及定量检测³。最近, 我们开发了一种基于磁性分散固相萃取、苹果酸增敏和同位素稀释的分析方法, 并在人尿液中鉴定到了多种低丰度的甲基化核苷修饰如 2'-O-甲基腺苷 (Am)、N⁶,2'-O-二甲基腺苷(m⁶Am)、N⁶,N⁶-二甲基腺苷(m⁶₂A)等。其中 Am 和 m⁶Am 在之前众多的基于硼酸亲和富集方法的报道中并未被鉴定到。该研究也对结直肠癌、胃癌患者尿液中这些甲基化核苷修饰进行了准确的定量分析。此外, 我们在对血清中多种甲基化核苷修饰的质谱分析中, 首次在人血清中鉴定到 m⁶Am, 并且 N⁶-甲基腺苷(m⁶A)和 m⁶Am 的含量在不同癌种的肿瘤患者血清中都显著升高, 该研究不仅提示 m⁶A 和 m⁶Am 有可能作为肿瘤筛查的标志物, 同时也将有助于揭示 m⁶A 和 m⁶Am 在肿瘤发生中的调控作用及机制。

关键词: 体液; 甲基化核苷修饰; HILIC-MS/MS; 肿瘤.

参考文献:

1. S. Delaunay and M. Frye, *Nat. Cell Biol.*, **2019**, 21, 552-559.
2. Z. H. Fang, Y. Q. Hu, J. J. Hu, Y. Q. Huang, S. Zheng and C. Guo, *Cell Biosci.*, **2021**, 11, 72.
3. C. Guo, C. Xie, Q. Chen, X. J. Cao, M. Z. Guo, S. Zheng and Y. S. Wang, *Anal. Chim. Acta.*, **2018**, 1034, 110-118.

整合结构质谱技术揭示组蛋白去乙酰化酶 8 (HDAC8) 抑制剂的 作用机制

罗宇翔¹, 李惠琳^{1,*}

1. 中山大学, 药学院, 广东省广州市大学城外环东路 132 号, 510006

组蛋白去乙酰化酶 8 (Histone deacetylases 8, HDAC8) 是重要的表观遗传学调控子, 同时也是癌症、神经系统疾病以及免疫相关疾病的重要靶点¹。经典的 HDACs 广谱抑制剂 (pan-inhibitors, 例如 SAHA, TSA 等) 对该家族多个成员均具有抑制作用、选择性差, 从而在临床中表现出诸多副作用。因此, 高效、高选择性抑制剂的开发是目前 HDACs 药物研发的重点。尽管 HDAC8 选择性抑制剂如 PCI-34051、NCC-149 等在 T 细胞淋巴瘤、神经母细胞瘤等疾病的治疗中表现出良好的潜力, 但其作用的分子机制仍亟待阐明, 这也成为限制 HDAC 选择性抑制剂开发的重要环节。

常见的结构表征手段例如 X-射线晶体学、核磁共振波谱 (NMR) 和冷冻电镜 (cryo-EM) 等在蛋白高阶结构 (HOS) 的表征中发挥关键作用, 但同时具有一定的方法局限性。近年来, 结构质谱新技术已广泛应用于蛋白质的 HOS 研究, 在打破了主流结构研究方法的局限的同时, 与其形成了很好的互补与验证。例如, native top-down MS 可以在完整蛋白复合物的层面同时获取序列和高阶结构信息², 而氘氘交换质谱 (HDX-MS) 则可以表征蛋白-配体结合位点和蛋白结构动态变化信息等³。本工作中, 我们整合了 native MS、HDX-MS 分子动力学 (MD) 模拟信息, 针对 HDAC8 非选择性抑制剂 SAHA 和选择性抑制剂 PCI-34051 的作用机制进行了深入研究。

通过 HDX-MS 实验, 我们发现两个抑制剂均结合在活性口袋区, 但 PCI-34051 的结合更为紧密。结合 MD 模拟结构, 我们推测活性位点表面的 FFY 三联体是 PCI-34051 产生选择性的原因, 同时其也稳定了蛋白-配体复合物结构。此外, native MS 显示 PCI-34051 的结合破坏了 HDAC8 与催化辅因子 Zn²⁺ 的结合, 而 SAHA 不存在这一现象。这也解释了为何 PCI-34051 对 HDAC8 活性的抑制能力强于 SAHA。本研究揭示了广谱性抑制剂 SAHA 以及 HDAC8 选择性抑制剂 PCI-34051 的作用机制, 解析了 PCI-34051 的选择性机理, 补充了蛋白-抑制剂复合物的金属结合信息。此外, 我们还发现了与活性位点相关的远端调控或结构动态变化, 为开发新型 HDAC8 选择性抑制剂甚至别构抑制剂提供了思路。

关键词: HDX-MS, Native MS, Histone deacetylases, SAHA, PCI-34051

参考文献

1. A. Chakrabarti, I. Oehme, O. Witt, G. Oliveira, W. Sippl, C. Romier, R. Pierce and Manfred Jung, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2015**, 36, 481-92.
2. H. Li, H. Nguyen, R. Loo, I. Campuzano and J. Loo, *Nat. Chem.*, **2018**, 10, 139-148.
3. X. Liu, M. Zhang, M. Gross, *Chem. Rev.*, **2020**, 120, 4355-4454.

雷帕霉素靶向 STAT3 抑制肿瘤生长

孙乐^{1,2}, 闫雨^{1,4}, 吕恒¹, 李建龙¹, 王志远¹, 王锬¹, 王林³, 李云霞¹, 蒋洪¹, 张耀阳^{1,5*}

1. 中国科学院生物与化学交叉研究中心
2. 中国科学院大学
3. 上海科技大学
4. 德国马克斯普郎克研究所

雷帕霉素被广泛认为是 mTOR 的抑制剂, 并已被批准作为免疫抑制剂临床使用。它在抗癌、抗衰老和神经退行性疾病方面的效力正在逐渐确立。对雷帕霉素其他靶点的探索将进一步阐明其潜在的作用机制。在这项研究中, 我们使用化学蛋白质组学策略, 确定了 STAT3, 一个被认为不可成药的转录因子, 作为雷帕霉素的直接功能蛋白靶点。结合其他多维蛋白质组学数据, 我们发现细胞培养中雷帕霉素处理显著抑制 c-myc 调控的基因表达。此外, 我们发现在肝细胞癌的活体移植小鼠模型中, 雷帕霉素抑制肿瘤生长, 并降低 STAT3 和 c-myc 的表达。我们的数据表明, 雷帕霉素直接作用于 STAT3, 降低其转录活性, 为肿瘤治疗中 STAT3 抑制剂的药理和药物开发提供了重要信息。

关键字: 雷帕霉素 化学生物学 STAT3 c-Myc 肿瘤生长

摘要

1.Cai, Z., and Yan, L.J. (2013). Rapamycin, Autophagy, and Alzheimer's Disease. *Journal of biochemical and pharmacological research* 1, 84-90.

2.Hong, S.M., Park, C.W., Cha, H.J., Kwon, J.H., Yun, Y.S., Lee, N.G., Kim, D.G., Nam, H.G., and Choi, K.Y. (2013). Rapamycin inhibits both motility through down-regulation of p-STAT3 (S727) by disrupting the mTORC2 assembly and peritoneal dissemination in sarcomatoid cholangiocarcinoma. *Clinical & experimental metastasis* 30, 177-187.

3.Dang, C.V., Le, A., and Gao, P. (2009). MYC-induced cancer cell energy metabolism and therapeutic opportunities. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 15, 6479-6483.

SEC-RPLC-QTOF 系统鉴定头孢类抗生素中的聚合物杂质

冀峰¹, 陈振贺¹, 董静¹, 杨晓春¹, 岛圭介¹, 李晓东^{1,*}, 曹磊¹

1. 岛津企业管理(中国)有限公司, 北京, 100020

抗生素是临床用量较大且较易发生不良反应的药物, 其中最常见的不良反应是过敏反应。据文献报道, 在 β -内酰胺类抗生素引起的过敏反应中, 药物中高分子杂质是引发速发型过敏反应主要的过敏原。因此严格控制抗生素中高分子杂质的含量有着重要的意义。

由于高分子聚合物杂质对照品难以制备, 药典通常采用高效凝胶色谱法对聚合物总量进行控制, 例如2020年版《中国药典》收载头孢米诺、头孢地嗪等品种中高分子聚合物杂质检查方法。高效凝胶色谱法通常采用TSK G2000 SW(硅胶基质)和TSK GEL PWXL(聚合物基质)色谱柱, 两者均存在高分子聚合物杂质检测专属性不足的问题。除尺寸排阻作用外, 还存在吸附、疏水等相互作用, 导致小分子杂质在主峰前出峰。因此业内普遍认可的研究思路是将高效凝胶色谱法与高分辨质谱联用, 进行高分子聚合物杂质峰的确证。

基于上述抗生素药物研发和申报中存在的问题, 岛津企业管理(中国)有限公司推出《抗生素杂质数字化标准品数据库》。本数据库收录《欧洲药典》 β -内酰胺类抗生素相关杂质对照品基于岛津高分辨质谱仪 LCMS-9030 采集的 ESI 正/负双模式, 7 个不同碰撞能量下二级质谱图, 以及化合物的中文名称、分子式、结构式、CAS 号、色谱条件、色谱柱类型和《中国药典》流动相条件下的保留时间等。此外, 还收录了由岛津 SEC-RPLC-QTOF 二维系统鉴定出的高分子聚合物杂质可能的结构和二级质谱图。本数据库包含头孢甲肟、头孢呋辛钠、头孢曲松钠、头孢他啶、头孢吡肟、头孢唑林钠、阿莫西林、头孢呋辛酯、头孢哌酮钠、头孢克肟、头孢泊肟酯和头孢地尼等十余种 β -内酰胺类抗生素品种, 153 种主成分和杂质对照品, 以及 50 余种高分子聚合物杂质的共计 1483 张质谱图。

使用者在《中国药典》有关物质条件下进行实验, 无需改变原有流动相条件, 通过一维色谱分离, 将目标杂质组分导入样品环; 然后采用中心切割在线除盐进行二维色谱分离目标杂质, 并通过 LCMS-9030 飞行时间高分辨质谱鉴定, 获得准确的一级和二级质谱数据达到鉴定杂质的目的。当一维保留时间和二级质谱图匹配度均通过确证时, 鉴定为该杂质检出。为方便使用者从高分辨质谱方法向低分辨质谱方法的转化, 本数据库还提供登录了与各抗生素品种相对应的 MRM 检测方法文件。

关键词: 头孢 抗生素 四极杆飞行时间质谱 聚合物杂质

参考文献

1. 冀峰, 赵辰辰, 高慧, 等. 在线体积排阻色谱-反相液相色谱-飞行时间质谱法鉴定注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠中聚合物杂质[J]. *中国药学杂志*, 2021, 56 (2): 140.
2. 姜俊, 冀峰, 陈振贺, 等. 阿莫西林胶囊热降解聚合物杂质的 2D-HPLC 分析及质谱裂解机理探讨[J]. *药物分析杂志*, 2021, 41 (7): 1262.

基于稳定碳同位素分析技术的板蓝根和大青叶产地溯源方法研究

闫峻^{1*}, 金贵善¹, 刘汉彬¹, 崔建勇¹, 郭冬发¹

1. 核工业北京地质研究院, 北京, 100029

稳定碳同位素组成是生物体的自然属性, 是物质的一种“自然指纹”, 不同来源的物质“指纹”互不相同, 具有唯一性, 可看作是外部环境在生物体内留下的“印记”。因此, 它可以为中药材、食品等溯源提供一种科学的、不可改变的独立身份信息。利用同位素的自然分馏原理和特点, 使得鉴别中药材、食品等成分掺假与追溯食品的产地来源具有科学性和可行性^[1]。

本研究采用元素分析仪和气体同位素质谱仪, 建立了中药板蓝根和大青叶中稳定碳同位素的分析方法。元素分析仪的 He 载气流量为 100 ml/min, 氧气流量为 150 ml/min, 通氧时间 3 s, 反应炉温度为 960 °C, 色谱柱温度为 45 °C。CO₂ 参考气离子流强度 (质量数为 44) 约为 2.0 V, Conflo IV 中的 He 载气压力为 1.01×10⁵ Pa。

聚类分析结果表明, 陕西省商洛市洛南县、商州区、丹凤县和山阳县四个不同产地距离较近, 可聚为一类; 山东省的三个产地中, 莱芜市莱城区和临沂市沂水县距离较近, 可聚为一类; 北京市房山区、河南省郑州市郑东新区、山西省晋中市太谷县、山东省济南市长清区、江苏省南京市江宁区、河北省辛集市和吉林省长春市南关区七个产地距离较近, 可聚为一类; 广东省广州市番禺区和四川省成都市温江区与其他各产地距离较远, 故单独聚为一类。因此, $\delta^{13}\text{C}_{\text{大青叶}}-\delta^{13}\text{C}_{\text{板蓝根}}$ 聚类分析共聚为五类, 即陕西省各产地聚为一类, 山东省两个产地聚为一类, 北京市、河南省、山西省、山东省的一个产地、江苏省、河北省和吉林省聚为一类, 广东省和四川省各单独聚为一类。

本研究解决了现行中药板蓝根和大青叶产地溯源方法说服力不足的问题。同时, 基于本研究成果, 构建了基于同位素溯源和微量元素示踪技术的中药质控新模式。本项目研究成果可为中药质量控制和营养转运模式研究提供新思路。

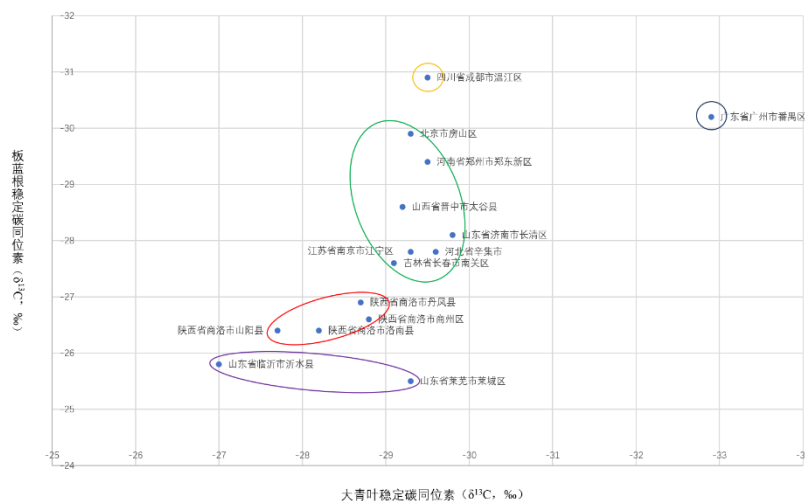


图 $\delta^{13}\text{C}_{\text{大青叶}}-\delta^{13}\text{C}_{\text{板蓝根}}$ 聚类分析坐标图

关键词: 稳定碳同位素; 板蓝根; 大青叶; 产地溯源

参考文献

1. 王黎明, 吴浩, 林光辉. 稳定同位素技术在中药产地溯源方面的应用研究进展 [J]. 同位素, 2015, 28(4): 225-232.

Email: cnncyanjun@163.com; Tel.: 010-64963044.

A Mass-Tagged Probe Set for *in Situ* Quantification of Protein

Heterodimer EGFR-HER2 via Mass Spectrometry

Yun Chen^{1,2,3,*}, Xiaoxu Li¹

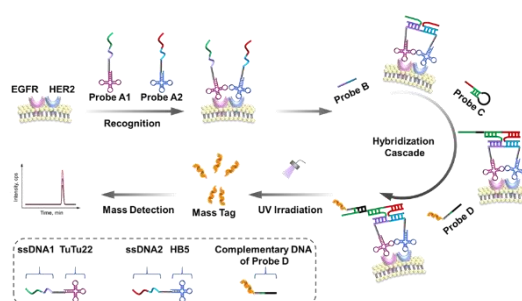
1. Nanjing Medical University, School of Pharmacy, Nanjing 211166, China;

2. State Key Laboratory of Reproductive Medicine, Nanjing 210029, China;

3. Key Laboratory of Cardiovascular and Cerebrovascular Medicine, Nanjing 211166, China

ABSTRACT: Protein dimerization, as the most common form of protein-protein interaction, can manifest more significant roles in cellular signaling than individual monomers.^{1,2} For example, excessive formation of the EGFR-HER2 dimer has been implicated in cancer development and therapeutic resistance in addition to the overexpression of EGFR and HER2 proteins.³ Thus, quantitative evaluation of these heterodimers may provide insight into clinical cancer management. Herein, we constructed a mass-tagged probe set for quantification of the EGFR-HER2 dimer *in situ*. The probe set included two targeting probes, a connector probe, a hairpin probe, and a photocleavable mass-tagged probe. Specifically, each targeting probe was composed of an aptamer for recognizing EGFR/HER2 and a single-stranded DNA sequence for initiating the subsequent hybridization cascade. After targeting probe recognition, an initiator strand formed with the addition of the connector probe and then opened the hairpin probe. The untied hairpin probe thus hybridized with the mass-tagged probe. Finally, the mass tag was released from the probe in response to UV light and then detected by mass spectrometry. In this way, the expression level of the EGFR-HER2 dimer can be converted into the signal of the mass tag. The linear range was obtained at 10~50 pM. The lower limit of quantification (LLOQ) of mass tag was 10 pM. This method was also successfully used for quantitatively detecting EGFR-HER2 in three human breast cancer cell lines. We are among the first to obtain the absolute level of protein heterodimers, and this quantitative information may be vital in understanding the molecular basis of cancer.

KEY WORDS: protein heterodimerization, mass-tagged probe set, hybridization cascade, mass spectrometry quantification *in situ*, EGFR-HER2 dimer



REFERENCES

1. D. E. Scott, A. R. Bayly, C. Abell, J. Skidmore, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2016**, 15, 533-550.
2. S. Cheng, G. J. Yang, W. Wang, H. C. Leung, D. L. Ma, *J. Hematol. Oncol.*, **2020**, 13, 26.
3. Saxena, A. Dwivedi, *Med. Res. Rev.*, **2012**, 32, 166-215.

Email: yuchen@njmu.edu.cn; Tel.: 86-25-86868326

基于定量蛋白质组学的青蒿素及其衍生物抗非小细胞肺癌机制研究

肖若璇¹, 丁春勇¹, 朱洪文¹, 刘霞¹, 高婧¹, 刘倩¹, 鲁大运¹, 张乃霞^{1,*}, 张翱^{1,*}, 周虎^{1,*}

1. 中国科学院上海药物研究所

非小细胞肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。青蒿素 (Artemisinin, ART) 及其衍生物 SOMCL-14-221 (221) 已被证明具有抗肿瘤活性, 但其作用机制尚不明确。我们通过一系列体外药效评价实验, 证明 ART 及其衍生物 SOMCL-14-221 (221) 均具有体内抗肿瘤活性。我们采用基于 TMT 标记的定量蛋白质组学技术, 对溶剂对照、ART 或 221 处理后的 A549 细胞中的蛋白质表达谱进行鉴定和定量, 共鉴定到 8,226 种蛋白质。通过差异蛋白质筛选, 发现 114 种蛋白质在 ART 及 221 组中表达量均显著上调, 228 种蛋白质在 ART 及 221 组中表达量均显著下调。GO 富集与 KEGG 信号通路富集结果显示, ART 组与 221 组的共有上调差异蛋白质与内质网应激、细胞内氨基酸代谢过程密切相关, 且天冬酰胺合成酶 (asparagine synthetase, ASNS) 同时参与以上两个生物学过程, 是关键节点蛋白。后续实验证明, ART 及 221 通过激活内质网应激抑制肿瘤细胞增殖并上调 ASNS 表达量, 而敲低 ASNS 可显著提高 ART 及 221 的体内外抗肿瘤活性, 且 ART 及 221 处理导致 A549 细胞氨基酸代谢异常。综上, 本研究表明 ART 及 221 通过激活内质网应激抑制肿瘤生长, 抑制 ASNS 可增强 ART 及 221 的抗肿瘤活性, 为肿瘤治疗联合用药提供了新策略。

Email: nxzhang@simmm.ac.cn;

Email: aozhang@simmm.ac.cn;

Email: zhouhu@simmm.ac.cn

Heme-induced ferroptosis promotes human nucleus pulposus degeneration analyzed by MALDI-TOF MS

Shan Liang^{1,2}, Xu Ximing³, Zhang Jing², Cai Pen⁴, Gao Han⁵, Lu Yingjie¹, Shi Jiangang³, Guo Yinlong², Su yue^{1,*}

1. Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203, P.R. China.
2. National Center for Organic Mass Spectrometry in Shanghai, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200032, P.R. China.
3. Department of Orthopedics, Spine Surgery Section, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200003, P.R. China.
4. Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200032, P.R. China.
5. Department of Encephalopathy, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200071, P.R. China.

ABSTRACT: Neovascularization is characteristic of herniated lumbar discs, in which extruded nucleus pulposus is prone to heme iron-induced cytotoxicity (increased oxidative stress causing ferroptosis). However, recent analyses of neovascularization are very complicated, and the mechanism of action is rarely reported. Matrix-assisted laser desorption/ionization – time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) was performed to analyze human herniated and nonherniated nucleus pulposus. Then, the clinical relevance of the MALDI-TOF MS results and Pfirrmann classification of the degenerative nucleus pulposus were analyzed. To explore the mechanism, the heme-induced ferroptosis effect was evaluated at both the tissue and cell levels using high-resolution MALDI-TOF MS and molecular biology methods. The spectra revealed that hemoglobin (Hb) and heme signals were greatly increased, thus serving as predictors of vasculogenesis in herniated nucleus pulposus. The clinical relevance analysis demonstrated that the intensity of Hb and heme peaks was closely related to the Pfirrmann classification of degenerative nucleus pulposus. Mechanistically, increased heme catabolism and downregulation of glutathione peroxidase 4 (GPX4) levels were detected in herniated nucleus pulposus, reflecting iron-dependent cell death or ferroptosis. Iron levels were also increased in herniated nucleus pulposus compared with that in nonherniated nucleus pulposus. Furthermore, accuracy mass measurements confirmed that the levels of ferroptosis-related metabolites, such as glutathione, arachidonic acid (AA), sphinganine, polyunsaturated fatty acid (PUFA), and tricarboxylic acid (TCA) cycle metabolites, were significantly different between herniated and nonherniated tissues, indicating that the interior of the herniated tissues is a pro-oxidant environment. Moreover, heme-induced ferroptosis was verified in human nucleus pulposus cells (HNPCs), and the underlying mechanism might be associated with the Notch pathway. In Conclusions, neovascularization in herniated nucleus pulposus may expose tissues to high levels of heme, which can induce cytotoxicity and ferroptosis within tissues and accelerate the progressive degeneration of herniated nucleus pulposus. This study is beneficial for understanding the pathological mechanism of herniated nucleus pulposus and facilitating the development of nonoperative interventions for treating lumbar disc herniation (LDH). **KEY WORDS:** Lumbar disc herniation, disc degeneration, heme iron, ferroptosis, vasculogenesis, MALDI-TOF MS.

REFERENCES.

1. M. Yao, B. P. Xu, Z. J. Li, S. Zhu, Z. R. Tian and D. H. Li, *Health Qual Life Outcome.* , **2020**, 18, 175-177.
2. L. Ala-Kokko, *Ann Med.*, **2002**, 34, 42-47.
3. E. Nagy, J. W. Eaton, V. Jeney, M. P. Soares, Z. Varga and Z. Galajda, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* , **2010**, 30, 1347-1353.
4. R. P. Grant and A. N. Hoofnagle, *Clin Chem.* , **2014**, 60, 941-944.

单细胞原位研究抗肿瘤药物与蛋白质相互作用

房田田¹, 赵耀¹, 汪福意^{1,*}

1. 中国科学院化学研究所, 北京市海淀区中关村北一街2号, 100190

在单细胞水平对蛋白质进行原位分析有助于探究蛋白质-蛋白质以及蛋白质-小分子之间的相互作用。飞行时间-二次离子质谱 (ToF-SIMS) 可以用于单细胞水平的成像分析, 一次检测能够获得所有组分的碎片离子峰或分子离子峰信号, 但复杂的信号不利于对目标物的分析。氘、氟等元素已被用作二次离子质谱成像的标签, 在生物分析方面具有巨大的发展潜力。铂基药物作为广泛使用的化疗药物, 其在细胞中的运输过程以及耐药发生的机理仍不明确。在本课题中, 选择与铂药运输相关的蛋白质作为检测目标物, 通过遗传密码子扩展技术将含氟非天然氨基酸作为化学标签插入到 ATP7B 蛋白质中, 同时对 ATP7B 的伴侣蛋白 Atox1 进行同位素 D 标记。对氟、氘两种元素标签进行 ToF-SIMS 成像, 间接实现对目标蛋白质的单细胞成像。在此基础上, 结合 ToF-SIMS 对抗肿瘤药物顺铂的成像, 在单细胞水平原位研究顺铂通过 ATP7B 和 Atox1 介导的药物运输过程, 阐明细胞对顺铂耐药性产生的分子机制。本课题预期研究成果也将为单细胞原位研究药物分子与蛋白质靶标的相互作用提供新的解决方案。

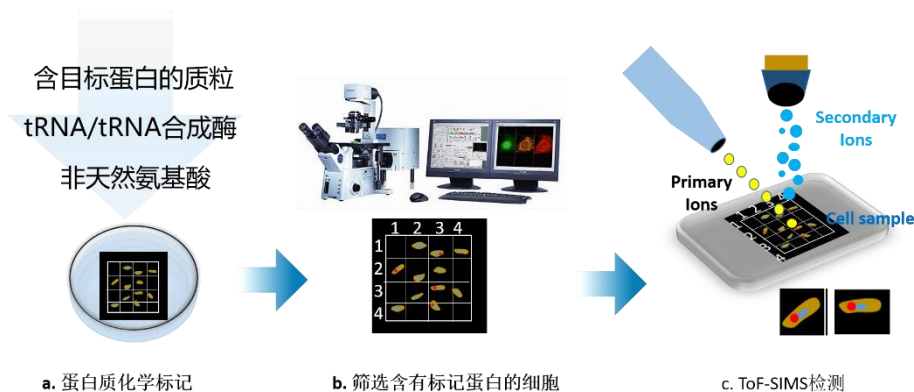


图 1. 实验流程图

关键词: 单细胞; 原位分析; 二次离子质谱; 铂类药物.

参考文献

1. F Jia,; J Wang; Y Zhao; Y Zhang; Q Luo; L Qi; Y Hou; J Du; F Wang. *Anal. Chem.* **2020**, 92, 15517.
2. S Liu; W Zheng; K Wu; Y Lin; F Jia; Y Zhang; Z Wang; Q Luo; Y Zhao; F Wang. *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 4136.
3. 邵长芳, 赵耀, 吴魁, 贾菲菲, 罗群, 刘哲, 汪福意. *分析化学*, **2018**, 46, 1005.
4. Y Lin; K Wu; F Jia; L Chen; Z Wang; Y Zhang; Q Luo; S Liu; L Qi; N Li; P Dong; F Gao; W Zheng; X Fang; Y Zhao; F Wang. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 5419.

基于生物质谱技术的肿瘤分子分型和精准治疗策略研究

刘志伟¹, 刘瓔珞¹, 黄敏¹, 谭敏佳^{1,*}

¹中国科学院上海药物研究所, 祖冲之路 555 号, 201203

随着基于质谱的蛋白组学技术的发展, 使得利用蛋白组技术大规模表征肿瘤样本特征和鉴定新型治疗策略成为可能。KRAS是人类癌症中突变率最高的致癌基因之一, 约占所有肿瘤患者的20%, 是肺癌、结直肠癌、胰腺癌等高死亡率肿瘤的重要癌驱动基因。然而, 由于KRAS蛋白自身的难靶向性和下游信号通路的复杂代偿和反馈调节效应, 目前针对KRAS突变肿瘤的精准治疗仍存在极大挑战。全景描绘KRAS突变肿瘤的蛋白质组和磷酸化修饰信号通路, 有望带来此类研究分子分型研究的突破, 并指导新精准治疗策略的发现。运用生物质谱技术, 我们对不同组织起源的43个KRAS突变癌细胞系的蛋白质组学和磷酸化修饰组学全景进行了全景分析。通过整合多组学分析, 我们确定了具有不同生物学、临床和治疗特征三个亚型。进一步通过的整合分析, 首次提出了基于蛋白磷酸化组学和药敏数据的“信号通路互补策略”的联合用药预测方法, 据此发现了一系列潜在的具有协同抗肿瘤作用药物联用组合。进一步, 结合贴近临床的肿瘤研究模型, 证实联合抑制组蛋白甲基转移酶DOT1L和磷酸酶SHP2能协同治疗KRAS突变肿瘤, 特别是对恶性程度最高的肿瘤亚型效果显著。此工作揭示了KRAS突变肿瘤在蛋白质组和磷酸化组学层面的分子特征, 发现了亚型特异性的精准治疗新策略, 为深入理解KRAS突变肿瘤的异质性、实现精准治疗提供了思路。

关键词: KRAS突变肿瘤, 蛋白质组学, 磷酸化组学, 分子分型, 个性化治疗。

参考文献:

1. Liu ZW, Liu YL, Qian LL, Jiang SW, Gai XM, Ye S, Chen YH, Wang XM, Zhai LH, Xu J, Pu CY, Li J, He FC, Huang M*, and Tan M*. A proteomic and phosphoproteomic landscape of KRAS mutant cancers identifies combination therapies. *Molecular Cell*, **2021** doi: 10.1016/j.molcel.2021.07.021
2. Xu JY#, Zhang CC#, Wang X#, Zhai LH#, Ma YM#, Mao YS, Qian K, Sun CQ, Liu ZW, Jiang SW, Wang MH, Feng L, Zhao L, Liu P, Wang B, Zhao X, Xie H, Yang XY, Zhao LY, Chang YF, Jia JY, Wang XJ, Zhang YM, Wang YR, Yang YK, Wu ZX, Yang LH, Liu B, Zhao T, Ren SG, Sun AH, Zhao Y, Ying WT, Wang F, Wang GS, Zhang Y, Cheng SJ, Qin J, Qian XH, Wang Y*, Li J*, He FC*, Xiao T*, Tan M*. Integrative proteomic characterization of human lung adenocarcinoma. *Cell*, **2020** 182: 245-261

极微量代谢分析及生物学应用

李自帅¹, 钱耀¹, 曹文波¹, 程思敏¹, 马潇潇^{1*}

1. 清华大学精仪系, 北京 100084

单细胞分析技术是揭示生物发育代谢动态变化和癌细胞异质性等重要生物学问题的关键手段。然而, 由于单个细胞的体积极小, 所含代谢物绝对量极低, 因此单细胞代谢分析面临代谢物检测灵敏度不足、覆盖率低、定量分析能力差和结构表征能力不足等问题。

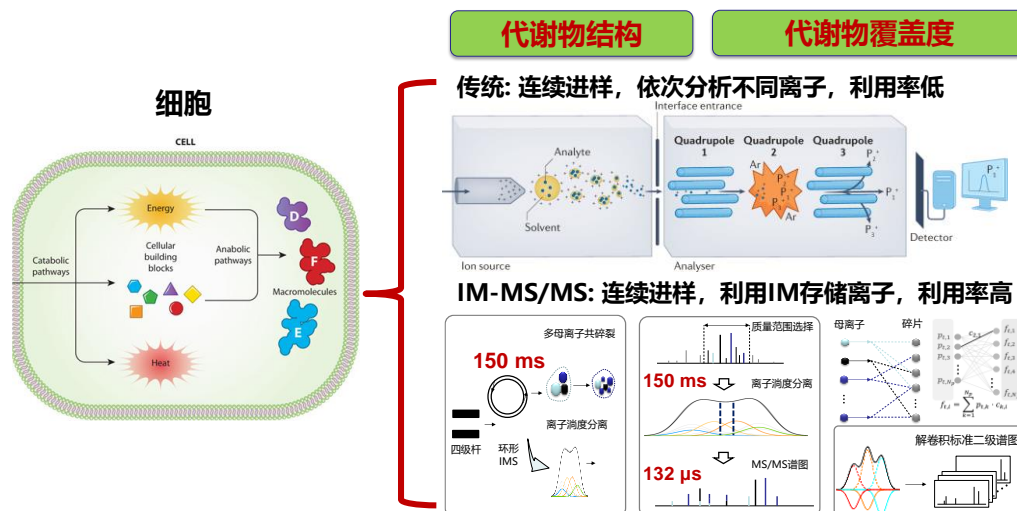


图 1. 离子淌度-多离子同时碎裂技术用于高通量、高覆盖度单细胞代谢质谱分析。

此前, 在代谢物结构鉴定方面, 我们通过将脂质化学衍生与多级质谱分析相结合¹⁻⁵, 发展了单细胞结构脂质组学分析技术, 实现了细胞内脂质碳碳双键异构体和 sn 异构体的鉴定及定量, 从而提高了所能获取代谢信息的维度, 提高了生物医学分析的准确度。在此基础上, 为了进一步提高细胞分析的通量和代谢物分析覆盖度, 提出将离子淌度 (ion mobility) 技术引入单细胞分析。在传统单细胞质谱分析中, 代谢物只能在时间上依次通过多级质谱碎裂完成结构鉴定, 离子利用率很低, 导致仅能对少数物质开展分析。通过将离子淌度技术与多离子同时碎裂技术融合, 利用谱图解卷积算法, 可在显著提升样品利用率的前提下 (~100%), 大幅提高代谢物分析的覆盖度及结构鉴定能力。实验结果表明, 利用该方法可从单细胞中完成结构鉴定的代谢物数量比传统方法提升了一个数量级。技术从技术上而言, 细胞中的代谢物经离子化后进入离子淌度池被存储及分离, 分离时间 150 ms, 经分离的离子经多离子同时碎裂后, 对所产生的子离子做质量分析。由于不同淌度分离时刻母离子的组成不同, 二级谱图也会随时间变化; 利用淌度时间对齐原理建立的谱图解卷积算法可获得代谢物的标准二级谱图 (图 1)。该技术有望推动高通量、无标记单细胞有机质谱分析技术在生命科学和医学领域的应用和发展。

关键词: 代谢组学, 脂质组学, 有机质谱, 结构鉴定

参考文献 (5 篇以内)

1. Cao, W., Cheng, S., Yang, J., Feng, J., Zhang, W., Li, Z., Chen, Q., Xia, Y., Ouyang, Z., & Ma, X. (2020). Large-scale lipid analysis with C=C location and sn-position isomer resolving power. *Nature Communications*, 11(1), 375. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14180-4>
2. Cheng, S., Zhang, D., Feng, J., Hu, Q., Tan, A., Xie, Z., Chen, Q., Huang, H., Wei, Y., Ouyang, Z., & Ma, X. (2023). Metabolic Pathway of Monounsaturated Lipids Revealed by In-Depth Structural Lipidomics by Mass Spectrometry. *Research*, 6, 0087. <https://doi.org/doi:10.34133/research.0087>
3. Li, Z., Cheng, S., Lin, Q., Cao, W., Yang, J., Zhang, M., Shen, A., Zhang, W., Xia, Y., Ma, X., & Ouyang, Z. (2021). Single-cell lipidomics with high structural specificity by mass spectrometry. *Nature Communications*, 12(1), 2869. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23161-5>
4. Ma, X., Chong, L., Tian, R., Shi, R., Hu, T. Y., Ouyang, Z., & Xia, Y. (2016). Identification and quantitation of lipid C=C location isomers: A shotgun lipidomics approach enabled by photochemical reaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(10), 2573-2578. <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.1523356113>
5. Ma, X., Zhang, W., Li, Z., Xia, Y., & Ouyang, Z. (2021). Enabling High Structural Specificity to Lipidomics by Coupling Photochemical Derivatization with Tandem Mass Spectrometry. *Accounts of Chemical Research*, 54(20), 3873-3882. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00419>

利用超临界流体色谱技术同时测定硫酸庆大霉素中的十种生物胺

段巧莲^{1,2}, 施海蔚^{2,3,*}, 谭力^{2,3}, 唐盛⁴, 黄青^{2,3}, 沈薇⁴, 曹玲^{2,*}, Hian Kee Lee^{5,*}

1. 南京中医药大学, 药学院, 江苏南京 210046;
2. 江苏省食品药品监督检验研究院, 江苏南京 210019;
3. 化学药品杂质谱研究重点实验室, 江苏南京 210019;
4. 江苏科技大学, 环境与化学工程学院, 江苏镇江 212003;
5. 新加坡国立大学, 化学系, 新加坡 117543

摘要:生物胺是通过氨基酸脱羧作用生成的一类具有生物活性、含氨基的生物碱, 具有极性较强, 分子量小的特点^[1]。少量生物胺有利于人体的正常生理活动, 但大量摄入会引起诸多不良反应, 如恶心、皮疹、头痛、高血压等^[2]。虽然目前已经有许多研究针对食品中生物胺的测定提出了可行的方法, 但是对于在复杂的发酵过程中易产生潜在有害物质生物胺的氨基糖苷类抗生素而言, 国内外对其中生物胺限量方面的研究并不深入, 并且生物胺的检测方法尚未形成标准。为了解决这个问题, 建立了柱前衍生化超高效合相色谱(UPC²)法同时测定发酵类抗生素硫酸庆大霉素中10种生物胺。该方法以丹磺酰氯为衍生化试剂对庆大霉素水溶液进行衍生化, 采用Acquity UPC² BEH色谱柱, 以CO₂(A)-甲醇+20 mM 乙酸铵(B)为流动相, 柱温为30 °C, 梯度洗脱。同时在紫外检测器(254 nm)和质谱检测器下(QDa)进行检测。在此条件下, 十种生物胺分离完全, 质谱峰形良好, 解决了未经衍生化的精胺和亚精胺在高效液相色谱串联质谱(HPLC-MS/MS)法下峰形差, 无法定量的问题, 而且在经过方法学验证后发现, 十种生物胺在10-1000 ng/mL范围内具有良好的线性, 平均回收率在93.7%-104.8%之间, 验证了方法的可行性。在测定的十批硫酸庆大霉素样品中有两批含有组胺和胍丁胺, 有五批含有腐胺, 且测定的结果与在HPLC-MS/MS法下测定的结果一致。

本研究对硫酸庆大霉素中生物胺的测定提供了一种可靠的方法, 这是超临界流体色谱技术首次应用于药品中生物胺的测定, 也是第一次提出了同时测定硫酸庆大霉素中十种生物胺的方法, 有望对后续发酵类抗生素中生物胺的测定提供一定的参考。

关键词: 生物胺, 硫酸庆大霉素, 超临界流体色谱, 含量测定

参考文献

- [1] Shalaby A R. Significance of biogenic amines to food safety and human health[J]. *Food Research International*, **1996**, 29(7): 675-690.
- [2] Ahmad W, Mohammed G I, Al-Eryani D A, et al. Biogenic Amines Formation Mechanism and Determination Strategies: Future Challenges and Limitations[J]. *Crit Rev Anal Chem*, **2020**, 50(6): 485-500.

Mapping Microproteins and ncRNA-Encoded Polypeptides in Different Mouse Tissues

Ni Pang¹, Zhiwei Wang¹, Bing Wang¹, Jian Wan¹, Cuihong Wan^{1,*}

1. Hubei Key Laboratory of Genetic Regulation and Integrative Biology, School of Life Sciences,
Central China Normal University, Wuhan, 430079, China

ABSTRACT: Small open reading frame encoded peptides (SEPs), also called microproteins, play a vital role in biological processes¹. Plenty of their open reading frames are located within the non-coding RNA (ncRNA) range². Recent research has demonstrated that ncRNA-encoded polypeptides have essential functions and exist ubiquitously in various tissues. To better understand the role of microproteins, especially ncRNA-encoded proteins, expressed in different tissues, we profiled the proteomic characterization of five mouse tissues by mass spectrometry, including bottom-up, top-down, and de novo sequencing strategies. Bottom-up and top-down with database-dependent searches identified 811 microproteins in the OpenProt database. *De novo* sequencing identified 290 microproteins, including 12 ncRNA-encoded microproteins that were not found in current databases. In this study, we discovered 1,074 microproteins in total, including 270 ncRNA-encoded microproteins. From the annotation of these microproteins, we found that the brain contains the largest number of neuropeptides, while the spleen contains the most immunoassociated microproteins. This suggests that microproteins in different tissues have tissue-specific functions. These unannotated ncRNA-coded microproteins have predicted domains, such as the macrophage migration inhibitory factor domain and the Prefoldin domain. These results expand the mouse proteome and provide insight into the molecular biology of mouse tissues. The abstract should briefly state the problem or purpose of the research, indicate the theoretical or experimental plan used, summarize the principal findings or the significant results, and point out major conclusions.

KEY WORDS: *de novo* sequencing; mouse tissue; non-coding RNAs; small open reading frame; top-down.

REFERENCES

1. M. C. Frith, A. R. Forrest, E. Nourbakhsh, K. C. Pang, C. Kai, J. Kawai, et al. *PLoS Genet.* **2006**, 2:e52.
2. R. Jackson, L. Kroehling, A. Khitun, W. Bailis, A. Jarret, A. G. York, et al. *Nature* **2018**, 434-438.

Proteogenomic Discovery of sORF-encoded Peptides Associated with Bacterial Virulence in *Yersinia pestis*

Shiyang Cao ^{1,#}, Xinyue Liu ^{2,#}, Yin Huang ^{2,#}, Yanfeng Yan ^{1,#}, Congli Zhou ², Chen Shao ², Ruifu Yang ¹, Weimin Zhu ^{2,*}, Zongmin Du ^{1,*} and Chenxi Jia ^{2,*}

1. State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology, Beijing 100071, China

2. State Key Laboratory of Proteomics, Beijing Proteome Research Center, Beijing Institute of Lifeomics, National Center for Protein Sciences (The PHOENIX Center, Beijing), Beijing 102206, China

ABSTRACT: Plague caused by *Yersinia pestis* is one of the deadliest diseases. However, many molecular mechanisms of bacterial virulence remain unclear. This study engaged in the discovery of small open reading frame (sORF)-encoded peptides (SEPs) in *Y. pestis*. An integrated proteogenomic pipeline was established, and an atlas containing 76 SEPs was described. Bioinformatic analysis indicated that 20% of these SEPs were secreted or localized to the transmembrane and that 33% contained functional domains. Two SEPs, named SEPs-yp1 and -yp2 and encoded in noncoding regions, were selected by comparative peptidomics analysis under host-specific environments and high-salinity stress. They displayed important roles in the regulation of antiphagocytic capability in a thorough functional assay. Remarkable attenuation of virulence in mice was observed in the SEP-deleted mutants. Further global proteomic analysis indicated that SEPs-yp1 and -yp2 affected the bacterial metabolic pathways, and SEP-yp1 was associated with the bacterial virulence by modulating the expression of key virulence factors of the *Yersinia* type III secretion system. Our study provides a rich resource for research on *Y. pestis* and plague, and the findings on SEP-yp1 and SEP-yp2 shed light on the molecular mechanism of bacterial virulence.

KEY WORDS: proteogenomics, mass spectrometry, microbiology, sORFs

REFERENCES

1. Yang R. Plague: Recognition, Treatment, and Prevention. *J Clin Microbiol* 56, (2018).
2. Ditchburn J-L, Hodgkins R. *Yersinia pestis*, a problem of the past and a re-emerging threat. *Biosafety and Health*, (2019).
3. Cui Y, Schmid BV. Evolutionary selection of biofilm-mediated extended phenotypes in *Yersinia pestis* in response to a fluctuating environment. 11, 281 (2020).

Metabolomics characterized concentration-dependent metabolic influence of magnesium on biofilm formation in *Escherichia coli*

Tianyu Wang^{1,2}, Rui Guo^{1,2}, Longlong Hu^{1,2}, Jingjing Liu^{1,2}, Huiyu Xia^{1,2}, Haitao Lu^{1,2*}

1. Key Laboratory of Systems Biomedicine (Ministry of Education), Shanghai Center for Systems Biomedicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China
2. Laboratory for Functional Metabolomics Science, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

ABSTRACT: Biofilms are broadly formed by a diversity of microorganisms that enable them to adapt stressful environments. Biofilms often impose harmful influences in many niches, as they can cause food contamination, antibiotics resistance, and environmental issues. However, eradicating biofilms remains difficult since the formation mechanism of biofilms are still incompletely clarified. In this study, we aimed at exploring the regulatory role of magnesium (Mg^{2+}) on biofilm formation in *Escherichia coli* (*E. coli*) using phenotype visualization combined with targeted metabolomics method. We found that Mg^{2+} could exert significant influence on biofilm formation in a concentration-dependent manner by regulating phenotypic morphology and triggering metabolic modifications of biofilm. Phenotypic imaging revealed that increasing concentration of Mg^{2+} gradually inhibited biofilm formation, Mg^{2+} was observed to restore the microstructure of *E. coli* strain in biofilms to that in the relevant planktonic cells. In addition, our metabolomics analysis characterized 20 differential metabolites and associated 2 metabolic pathways including nucleotide metabolism and amino acid metabolism that were notably modified during biofilm formation under the treatments of different concentrations of Mg^{2+} . Altogether, our work provides a novel insight into the influence of Mg^{2+} on biofilm formation at a metabolic level, which are implicated in the novel solution to disturb biofilm formation through the regulation of Mg^{2+} and functional metabolite interaction, then biofilms associated harmful impacts in different niches could be well tangled accordingly.

KEY WORDS: Biofilms, Magnesium, Precision-Targeted Metabolomics, Metabolic Modifications, *Escherichia coli*

REFERENCES

1. Gouveia D, Pible O, Culotta K, et al. *NPJ Biofilms Microbiomes*. **2020**; 6(1):23.
2. Srey S., Jahid I. K., Ha S. *Food Control*. **2013**, 31(2), 572-585.
3. Luo X., Zhang A., Wang X., Lu H. *bioRxiv*. **2019**.

Mass spectrometry-based targeted metabolomics deciphered siderophore biosynthesis regulates the pathogenicity of uropathogenic *Escherichia coli*

Longlong Hu^{1,2}, Jingjing Liu^{1,2}, Tianyu Wang^{1,2}, Huiyu Xia^{1,2}, Haitao Lu^{1,2*}

1. Key Laboratory of Systems Biomedicine (Ministry of Education), Shanghai Center for Systems Biomedicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China
2. Laboratory for Functional Metabolomics Science, Shanghai Center for Systems Biomedicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China;

ABSTRACT: Siderophores are endogenous secondary metabolites secreted by microorganisms such as bacteria, virus and fungi to chelate and scavenge iron (Fe^{3+}). The biosynthesis of siderophore is a virulence factor of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC), although the mechanism underlying the role of siderophores in bacterial pathogenicity are unknown. Using liquid chromatography mass spectrometry-based metabolomics integrated with bacterial genetics approach, we found that siderophores regulate the pathogenicity of *E. coli* by altering the expression of functional metabolites in an iron-dependent manner, as iron is recruited into the bacterial cells through the siderophores, wherein iron regulates the biosynthesis of functional metabolites in a concentration-dependent manner. Siderophore biosynthesis regulates the virulence of UPECs by targeting primary metabolism, which holds target potential for virulence-based diagnosis and therapy against different pathogens causing infections. Taken together, our findings provide novel insights into the role of siderophore biosynthesis on the pathogenicity of *E. coli* from the regulation of metabolic pathways, which holds the capacity to innovate diagnosis and therapy of infectious diseases caused by siderophores produced microbes.

KEY WORDS: Metabolomics; Siderophore; Mass spectrometry; *Escherichia coli*; Pathogenicity

REFERENCES

1. Su, Q.; Guan, T.; He, Y.; Lv, H., *Journal of Proteome Research* **2016**, 15, 1323-1332.
2. Lv, H.; Hung, C. S.; Henderson, J. P., *Journal of proteome research* **2014**, 13, 1397-404.
3. Guo, R.; Luo, X.; Liu, J.; Lu, H., *Analytica Chimica Acta* **2021**, 1145, 26-36.
4. Robinson, A. E.; Heffernan, J. R.; Henderson, J. P., *Future microbiology* **2018**, 13, 745-756.

Cell Metabolomics Reveals Berberine-Inhibited Pancreatic Cancer

Cell Viability and Metastasis by Regulating Citrate Metabolism

Jingjing Liu¹, Longlong Hu², Tianyu Wang³, Huiyu Xia⁴, Haitao Lv*

Shanghai Jiaotong University, Shanghai, China

ABSTRACT: Pancreatic cancer (PC) is becoming one of the deadliest cancers, with mortality among the highest worldwide because of its pathogenic latency and the lack of efficient drugs in the clinic^{1, 2}. Considering that cancer cells undergo proliferation and differentiation at substantial metabolic costs, as indicated by dysregulated glycolysis and an abnormal TCA cycle induced by mitochondrial damage, we investigated the therapeutic capacity of berberine (BBR) in pancreatic cancer using a cell metabolomics method^{3, 4, 5}. A phenotypic assay revealed the significant inhibitory role of BBR in PC cell viability and metastasis. In addition, a precision targeted metabolome assay showed that BBR profoundly dysregulated the energy metabolism of PC cells, and phenotypic observations based on imaging indicated that PC cell mitochondria were markedly damaged after BBR treatment. Notably, citrate metabolism and transportation in cell mitochondria were significantly influenced by BBR, which led to the blocked biosynthesis of the defined fatty acids (FAs) through the regulation of ACLY, ACO1, and SLC25A1. Therefore, the regulatory effects of FAs on PC cell proliferation and metastasis may be regulated by BBR through targeting citrate metabolism. Collectively, our in vitro data preliminarily reveals the therapeutic potential of BBR against pancreatic cancer by targeting citrate metabolism, citrate might be a new target for drug development and the treatment against PC, but further experimental verification will be required subsequently. Moreover, our study demonstrated that the cell metabolomics method pertains to the capacity to rapidly explore biochemical functions of natural products.

Key words: Pancreatic Cancer, Berberine, Cell Metabolomics, Citrate Metabolism, Mitochondrial Damage

REFERENCES

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R. L.; Torre, L. A.; Jemal, A. *Ca-Cancer J. Clin.* **2018**, 68, 394-424.
2. Canivet, C.; Gourgou-Bourgade, S.; Napoleon, B.; Palazzo, L.; Flori, N.; Guibert, P.; Piessen, G.; Farges-Bancel, D.; Seitz, J.; Assenat, E.; et al. *BMC Cancer* **2018**, 18, 986.
3. Luo X, Liu J, Wang H, Lu H. *Pharmacol Res* **2020**, 156:104805.
4. Hu L, Liu J, Zhang W, Wang T, Zhang N, Lee YH, Lu H. *Mass Spectrom Rev* **2020**, 39:417-433.
5. Li, K.; Yao, W.; Zheng, X.; Liao, K. *Cell Res.* **2009**, 19, 1006-1017.

Metabolomics identified new biomarkers for the precise diagnosis of pancreatic cancer and associated tissue metastasis

Xialin Luo¹, Huiyu Xia¹, Jingjing Liu¹, Longlong Hu¹, Tianyu Wang¹, Haitao Lv*

1. Shanghai Jiaotong University, Shanghai, China

ABSTRACT: Pancreatic cancer (PC) is one of the most aggressive malignancies with high mortality due to a complex and latent pathogenesis leading to the severe lack of early diagnosis methods. To improve clinical diagnosis and enhance therapeutic outcome, we employed the newly developed precision-targeted metabolomics method to identify and validate metabolite biomarkers from the plasma samples of patients with pancreatic cancer that can sensitively and efficiently diagnose the onsite progression of the disease. Many differential metabolites have the capacity to markedly distinguish patients with pancreatic cancer (n = 60) from healthy controls (n = 60). To further enhance the specificity and selectivity of metabolite biomarkers, a dozen tumor tissues from PC patients and paired normal tissues were used to clinically validate the biomarker performance. We eventually verified five new metabolite biomarkers in plasma (creatinine, inosine, beta-sitosterol, sphinganine and glycocholic acid), which can be used to readily diagnose pancreatic cancer in a clinical setting. Excitingly, we proposed a panel biomarker by integrating these five individual metabolites into one pattern, demonstrating much higher accuracy and specificity to precisely diagnose pancreatic cancer than conventional biomarkers (CA125, CA19-9, CA242 and CEA); moreover, this plasma panel biomarker used for PC diagnosis is also quite convenient to implement in clinical practice. Using the same metabolomics method, we characterized succinic acid and gluconic acid as having a great capability to monitor the progression and metastasis of pancreatic cancer at different stages. Taken together, this metabolomics method was used to identify and validate metabolite biomarkers that can precisely and sensitively diagnose the onsite progression and metastasis of pancreatic cancer in a clinical setting. Furthermore, such effort should leave clinicians with the correct time frame to facilitate early and efficient therapeutic interventions, which could largely improve the five-year survival rate of PC patients by significantly lowering clinical mortality.

Key words: Pancreatic Cancer, Metabolite biomarkers, Precision-targeted metabolomics method, Clinical diagnosis

REFERENCES

1. C.L. Wen, et al., An allosteric PGAM1 inhibitor effectively suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 116 (46) (2019).
2. X. Luo, A. Zhang, X. Wang, H. Lu, UHPLC/MS Based Large-Scale Targeted Metabolomics Method for Multiple-Biological Matrix Assay, *bioRxiv* (2019), p. 642496.
3. L. Cui, H. Lu, Y.H. Lee, Challenges and emergent solutions for LC–MS/MS based untargeted metabolomics in diseases, *Mass Spectrom. Rev.* 37 (2018) 772–792.
4. A. Cartier, T. Hla, Sphingosine 1-phosphate: lipid signaling in pathology and therapy, *Science* (New York, N.Y.) 366 (2019).
5. B. Ogretmen, Sphingolipid metabolism in cancer signalling and therapy, *Nat. Rev. Cancer* 18 (2018) 33–50.

Mass spectrometry-based metabolomic signatures of coral bleaching under thermal stress

Ji-Ying Pei¹, Jing-Jing Zhang¹, Ting-Hao Kuo³, Hsin-Hsiang Chung³, Jun-Jie Hua¹, Jia-Yuan Liang¹, Ke-Fu Yu^{2,*}, Cheng-Chih Hsu^{3,*}

1. Coral Reef Research Center of China, Guangxi Laboratory on the Study of Coral Reefs in the South China Sea, School of Marine Sciences, Guangxi University, Nanning, Guangxi 530000, P.R. China
2. Southern Marine Science and Engineering Guangdong Laboratory, Zhuhai, Guangdong 519080, P.R. China
3. Department of Chemistry, National Taiwan University, Taipei 10617, Taiwan

Abstract: Coral bleaching induced by global warming has resulted in large-scale coral reef decline worldwide. Understanding the biochemical response of coral holobiont to high temperature stress is crucial to coral reef ecosystem protection and restoration. Here, an untargeted mass spectrometry-based metabolomics method combining with Global Natural Product Social Molecular Networking (GNPS) was used to investigate the physiological response of the coral species *Pavona decussata* to thermal stress. The bleaching model of *Pavona* sp. was built by heating from 26°C to 35°C in the aquarium, and the extract was analyzed by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole-orbitrap mass spectrometry. Multivariate statistical analysis was used to screen the potential biomarkers of coral bleaching, and GNPS assisted to identify the unknown metabolites. A wide variety of metabolites, including lipids, fatty acids, peptides, cofactors, and amino acids, were identified as the potential biomarkers, which involved with the metabolic pathways of lipid metabolism, peptide metabolism, amino acid and cofactor metabolism, et. al. Among them, lipid metabolism was effected most severely since the majority of coral bleaching biomarkers were storage and structural lipids, accompanying with the up-regulation of pantothenate and panthenol, two essential intermediates in tricarboxylic acid cycle (TCA) cycle. This study provides insight into the potential roles of metabolic pathways in coral thermal acclimation.

Keywords: metabolomics; bleaching; thermal stress; mass spectrometry; lipid metabolism

1. T. N. F. Roach, J. Dilworth, C. H. Martin, A. D. Jones, R. A. Quinn, C. Drury, *Nature Ecology & Evolution*, **2021**, 5, 495-503.
2. A. Williams, E. N. Chiles, D. Conetta, J. S. Pathmanathan, P. A. Cleves, H. M. Putnam, et al. *Science Advances*, **2021**, 7, eabd4210.

安捷伦在疾病及药物研究中的解决方案

——从高效筛选到机制研究

胡楠^{1*}

1. 安捷伦科技（中国）有限公司

生命与健康研究是近些年诸多领域关注的热点，安捷伦也致力于通过仪器研发、软件及数据分析、分析流程的优化等方面，持续产生创新性的解决方案，推动疾病、代谢、药物研究等方向的发展。本次报告将介绍基于多组学平台的系统生物学解决方案，侧重分享脂质组学、代谢组学等在疾病及药物研究中的应用，包括疾病研究、药物筛选、作用机制研究等。

关键词：安捷伦，疾病研究，药物筛选，作用机制

In-depth and accuracy characterization of *N*-linked protein glycosylation by mirror-cutting based digestion strategy

Yao Chen^{1,2}, Zheng Fang^{1,2}, Jiahua Zhou^{1,2}, Hongqiang Qin^{1,*}, Mingliang Ye^{1,*}

1. CAS Key Lab of Separation Sciences for Analytical Chemistry, Dalian Institute of Chemical Physics, CAS, Dalian, 116023, China;
2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100049, China;

ABSTRACT: *N*-linked protein glycosylation plays important roles in multiple physiological and pathological processes, while the analysis coverage is still limited, due to the insufficient digestion of glycoproteins, as well as incomplete ion fragments for intact glycopeptide determination. Herein, a mirror-cutting digestion strategy was proposed to characterize the macro- and micro-heterogeneity of protein glycosylation by combining two orthogonal proteases, LysargiNase and trypsin, to respectively enhance the *b*- or *y*-ion series in MS/MS, generating the complementary spectra for peptide sequence identification. More than 27% (489/1,778) of site-specific glycoforms in LysargiNase results were not covered by trypsin, suggesting the elevated coverage of protein sequences and site-specific glycoforms by the mirror-cutting method. Totally, 10,935 site-specific glycoforms were identified from mouse brain tissues in the 18 h MS analysis, in which 27 mannose-6-phosphate (M6P) glycoforms were found with core fucosylation, and 23 of them were determined with the “Y-HexNAc-Fuc” ions by manual check. This is hitherto the first report of M6P and fucose co-modifications of glycopeptides. The mirror-cutting digestion strategy also has great application prospects in the exploration of missing glycoproteins from other complex samples.

KEY WORDS:

N-linked glycosylation
LysargiNase
In-depth characterization
Site-specific glycoforms
Mannose-6-phosphate modification

REFERENCES

1. K. Ohtsubo and J. D. Marth, *Cell*, **2006**, 126, 855-867.
2. P. F. Huesgen, P. F. Lange, L. D. Rogers, N. Solis, U. Eckhard, O. Kleifeld, T. Goulas, F. X. Gomis-Rueth and C. M. Overall, *Nat. Method.*, **2015**, 12, 55-58.
3. R. Chen, D. Seebun, M. Ye, H. Zou and D. Figeys, *J. Proteomics*, **2014**, 103, 194-203.
4. M. Liu, W. Zeng, P. Fang, W. Cao, C. Liu, G. Yan, Y. Zhang, C. Peng, J. Wu, X. Zhang, H. Tu, H. Chi, R. Sun, Y. Cao, M. Dong, B. Jiang, J. Huang, H. Shen, C. C. L. Wong, S. He and P. Yang, *Nat. Commun.*, **2017**, 8, DOI:10.1038/s41467-017-00535-2.
5. J. F. Huang, J. Dong, X. D. Shi, Z. W. Chen, Y. S. Cui, X. Y. Liu, M. L. Ye and L. J. Li, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 11589-11597.

多金属氧酸盐功能化的复合材料选择性分离富集糖蛋白

夏玉香¹, 冉茜茜¹, 舒杨^{1,*}

1. 东北大学理学院化学系分析科学研究中心, 沈阳 辽宁 110819

摘要 蛋白质糖基化的改变与病理生理调节等密切相关^[1-2]。在复杂的生命样品中, 由于高丰度干扰物质的存在, 糖蛋白组学的研究受到限制。因此, 生物样品中糖蛋白的选择性分离纯化是蛋白组学研究的重要步骤^[3]。本实验通过 Preyssler 型多金属氧酸盐 $[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]^{14-}$ (P_5W_{30}) 负载于氨基化的 SiO_2 ($\text{SiO}_2\text{-NH}_2$) 上形成表面负电性的复合材料 ($\text{SiO}_2\text{-NH}_2\text{-P}_5\text{W}_{30}$), 用于糖蛋白的选择性分离。结果显示, SiO_2 , $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ 和 $\text{SiO}_2\text{-NH}_2\text{-P}_5\text{W}_{30}$ 的 Zeta 电位分别为 -32.2 ± 1.1 mV, 25.2 ± 1.3 mV 和 -34.6 ± 0.3 mV, 说明负电性的多金属氧酸盐 P_5W_{30} 成功负载于 $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ 上 (Figure 1a)。吸附结果表明, 在 pH 8.0 条件下, $\text{SiO}_2\text{-NH}_2\text{-P}_5\text{W}_{30}$ 对糖蛋白丙种球蛋白 ($\gamma\text{-Glo}$) 和卵清蛋白 (Ova) 的吸附效率分别为 98.5% 和 85.0%, 而对非糖蛋白牛血清白蛋白 (BSA) 的吸附效率只有 13.3% (Figure 1b)。并且 $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ 表面负载多金属氧酸盐 P_5W_{30} 后, 明显提高了糖蛋白的吸附效率和选择性 (Figure 1c)。

关键词: 多金属氧酸盐; SiO_2 ; 糖蛋白

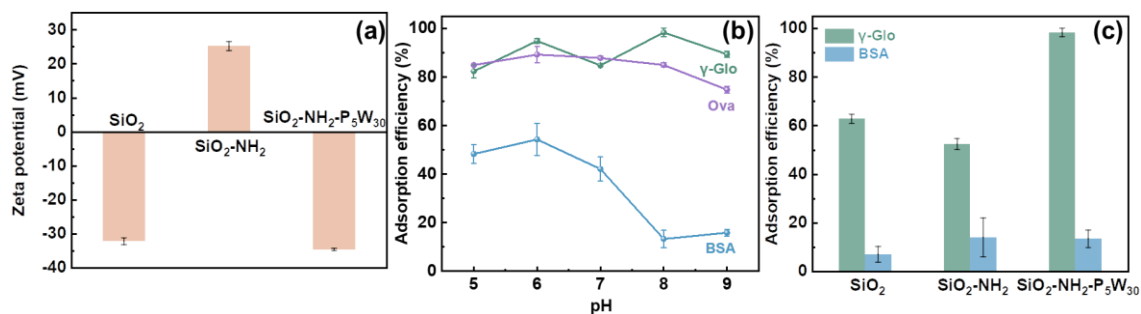


图 1. SiO_2 , $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ 和 $\text{SiO}_2\text{-NH}_2\text{-P}_5\text{W}_{30}$ 的 Zeta 电位 (a); 优化 $\text{SiO}_2\text{-NH}_2\text{-P}_5\text{W}_{30}$ 对糖蛋白和非糖蛋白吸附效率的 pH 值 (b); SiO_2 , $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ 和 $\text{SiO}_2\text{-NH}_2\text{-P}_5\text{W}_{30}$ 对糖蛋白和非糖蛋白的吸附效率 (c)。蛋白质吸附溶液: $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, $200 \mu\text{L}$; 吸附材料: 0.1 mg ; 吸附时间: 30 分钟; BR 缓冲液: 40 mmol L^{-1} 。

参考文献

1. R. Xie, L. Dong, R. B. Huang, S. L. Hong, R. X. Lei and X. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, 53, 14082–14086.
2. C. Reily, T. J. Stewart, M. B. Renfrow and J. Novak, *Nat. Rev. Nephrol.*, **2019**, 15, 346–366.
3. S. Suttapitugsakul, F. X. Sun and R. H. Wu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 1, 267–291.

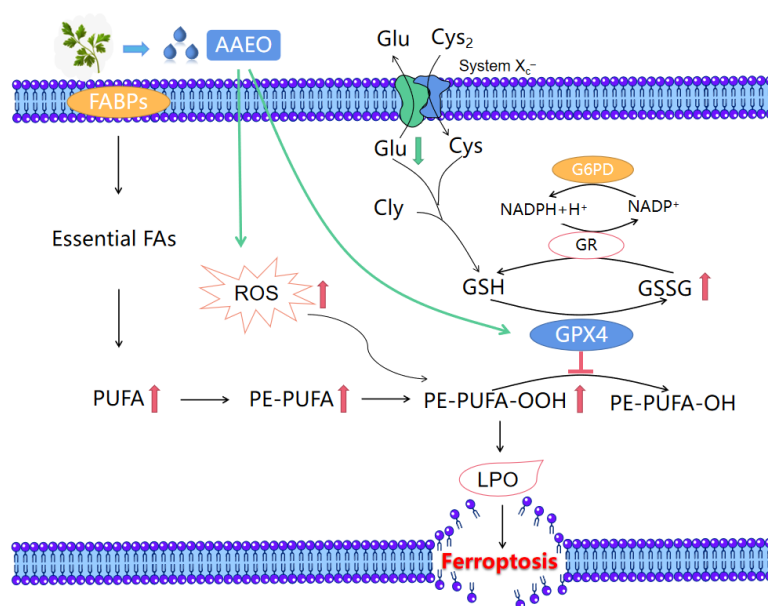
基于代谢组学和网络药理学的艾叶精油抑制胰腺癌细胞增殖作用及其分子机制研究

张俊伟¹, 崔伟琪¹, 吴德巧¹, 徐霞^{1,*}

1. 郑州大学药学院, 河南省郑州市科学大道 100 号, 450001

胰腺癌的发病率呈逐年上升态势, 临床治疗困难^[1]。艾叶为菊科植物艾的干燥叶, 最早作为药物记载于医书《五十二病方》中, 精油是艾叶的主要用药形式之一, 具有抗菌、抗虫、抗炎等多种药理作用。为了进一步开发其抗肿瘤作用, 本研究运用 UPLC-MS/MS 代谢组学结合网络药理学技术研究艾叶精油抑制胰腺癌细胞增殖作用及其分子机制。网络药理学结果显示艾叶精油与胰腺癌的交集靶点共有 92 个, 其中存在铁死亡标志性基因 PTGS2^[2]、脂肪酸代谢相关基因如 FABP4、PLA2、IDH2、G6PD 和 PPAR 等。组学结果显示艾叶精油作用 SW1990 细胞后, 存在棕榈酸、二十烷酸、亚油酸、花生四烯酸、肾上腺酸、5-氧脯氨酸、谷氨酸、 γ -谷氨酰半胱氨酸和 GSSG 等内源性小分子差异化合物。通路分析显示, 艾叶精油作用后不饱和脂肪酸的生物合成和谷胱甘肽代谢等通路发生显著变化。通过铁离子、活性氧以及丙二醛的水平和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 的活性实验发现, 艾叶精油以剂量依赖性方式增加细胞内铁离子、活性氧以及丙二醛的水平, 同时降低 GPX4 活性。铁死亡抑制剂去铁胺可显著减弱艾叶精油对 SW1990 细胞的抑制作用。网络药理学联合代谢组学技术分析表明艾叶精油可以增加多不饱和脂肪酸含量以及抑制 GPX4 活性, 促进脂质过氧化, 诱导细胞发生铁死亡^[3]。本研究为艾叶精油用于胰腺癌的治疗提供了基础理论支撑。

关键词: 艾叶精油; 网络药理学; 脂肪酸代谢; 铁死亡; UPLC-MS/MS



参考文献:

1. Yang, Y., et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China (2021). *Journal of Pancreatology*, **2021**. 4(2): p. 49-66.
2. Yang, W.S., et al., Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, **2014**. 156(1-2): p. 317-331
3. Mou, Y., et al., Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. *J Hematol Oncol*, **2019**. 12(1): 34

Email: xuxia@zzu.edu.cn

Quality assessment and differentiation of Succus Bambusae oral liquids from different manufacturers based on GC-MS fingerprints and chemometrics analysis

Huimin Feng^{1,2}, Shunan Li^{1,2}, Yunfei Hu^{1,2}, Xiyao Zeng³, Ping Qiu³, Yuanxiang Li⁴, Wenlong Li^{1,2*}, Zheng Li^{1,2*}

1. College of Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 301617, China;
2. State key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 301617, China;
3. Hunan Zhengqing Pharmaceutical Group Co., Ltd, Huaihua 418005, Hunan, China;
4. College of Chemistry and Materials Engineering, Huaihua University, Huaihua 418008, Hunan, China

ABSTRACT: Succus Bambusae is consumed as a kind of herbal medicine and natural beverage in China. However, the current quality standards of Succus Bambusae are low and lack of safety indicators, which makes it difficult to effectively guarantee its quality. Therefore, it is of great significance to study the identification and quality control technology for the product. In this research, A set of qualitative and quantitative methods based on gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) was developed for the analysis of volatile components in Succus Bambusae oral liquid (SBOL). 29 volatile components were preliminarily identified from 40 batches of SBOL samples from 6 manufacturers, and 6 potential effective components were quantitatively determined. Combining GC-MS fingerprint analysis and related chemometrics algorithms, with similarity evaluation, Hotelling T² and distance to Model X (DModX) as criteria, the quality consistency of different batches was evaluated, and the SBOL samples from different manufacturers were differentiated. The results showed that the quality of the SBOL samples of different batches and different manufacturers fluctuated greatly, which suggested that the researches of raw materials and manufacturing techniques should be strengthened to improve the quality of SBOL and ensure its quality consistency.

KEY WORDS: Succus Bambusae oral liquid; GC-MS; Fingerprint analysis; Manufacturer identification; Quality control

REFERENCES

1. B. H. Fei, Bamboo Industry Promote Human Life Better. *World Bamboo and Rattan.*, **2019**, (4), 1-4.
2. A. Emamverdian, Y. L. Ding, F. Ranaei and Z. Ahmad, Application of Bamboo Plants in Nine Aspects. *ScientificWorld Journal.*, **2020**: 7284203.
3. H. M. Feng, Y. F. Hu, X. Y. Zeng, P. Qiu, Z. Li and W. L. Li, Research progress on chemical constituents and quality control methods of fresh bamboo juice. *China Journal of Chinese materia medica.*, **2021**, (prepublish).
4. H. F. Cai, Experimental study on antitussive and expectorant effects of xianzhuli. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae.*, **2007**, 13(5), 43-44.

MALDI-MS 使用纳米四氧化三铁基质分析小分子成分

赵玥祯¹ 徐杨¹ 龚灿^{1,*} 鞠钰蕊¹ 刘兆鑫¹ 许旭^{1,*}

1. 上海应用技术大学, 化学与环境工程学院, 上海 201418

纳米材料(如碳基纳米材料、二氧化硅和量子点等)作为 MALDI-MS 基质, 可以消除由于“共结晶薄膜”所造成的“甜点”效应, 以及大的结晶体所引起样品分析时点与点之间峰强度重复性较差的问题, 还可以消除由有机基质引起的低质量范围($m/z < 500$)内的背景峰, 具有背景干扰低、耐盐性高以及在高真空下的低挥发性等优势。

本实验通过共沉淀法合成制备了纳米 Fe_3O_4 颗粒, 并使用多种方法对其进行了表征。选择 8 种小分子分析物 (D-(+)-蔗糖、棉子糖、三棕榈酸甘油酯、三油酸甘油酯、D,L-焦谷氨酸($\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_3$)、D,L-天冬酸($\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_4$)、L-脯氨酸($\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$)和 L-苯丙氨酸($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$)) 作为 MALDI-MS 分析的样品, 结果纳米 Fe_3O_4 基质检测响应均优于实验中的其它纳米基质 (氮掺杂碳点、石墨氮化碳和二氧化钛) 及其与有机基质混合的二元基质, 并且 Fe_3O_4 基质的背景信号基本不会对被测物产生干扰。考察了实验条件的影响, 选择纳米 Fe_3O_4 浓度为 2.0mg/mL , 点样方式为先加基质再加分析物的方法, 激光能量为 70%。用于 MALDI-MS 分析糖类、甘油三酯和氨基酸等不同类型的小分子化合物。 Fe_3O_4 纳米基质具有同时增强检测信号强度和降低背景噪声的特性, 并且点内和点间重复性较好。进一步评价了线性范围和灵敏度, 显示纳米 Fe_3O_4 可较好地用于检测氨基酸、糖类和甘油三酯, 具有定量分析的潜力。

将合成的 Fe_3O_4 作为纳米基质成功用于 MALDI-MS 在正离子模式下分析糖类、甘油三酯和氨基酸等小分子成分, 与传统有机基质比较, 纳米材料明显降低了背景噪音, 提高了质谱峰强度和重复性。

关键词: 基质辅助激光解吸电离质谱(MALDI-MS), 纳米 Fe_3O_4 , 小分子成分

利用毛细管电泳-氘代交换-自上而下质谱技术分析含二硫键蛋白质

姚泉鹏^{1,2}, 王冠博^{3,2*}

1. 南京师范大学化学与材料科学学院, 江苏南京, 210023
2. 深圳湾实验室细胞分析研究所, 广东深圳, 518055
3. 北京大学生物医学前沿创新中心, 北京, 100871

蛋白质空间构象与其生物功能息息相关。但是由于蛋白质构象的瞬态性和高度异质性, 在分子水平上对其进行针对性表征难度很大。氘代交换-质谱 (HDX-MS) 技术能够研究蛋白质的多层次结构。它利用氘原子对蛋白质构象进行标记, 通过分析氘代后蛋白质碎片定位出标记位点, 进而表征蛋白质的高级结构。在传统的 bottom-up MS 方法中, 完整蛋白在质谱分析前先进行酶解, 导致不同构象的肽段难以区分。而 top-down MS 方法能够保留完整蛋白的空间结构和翻译后修饰信息, 同时具有更高的空间分辨率, 对 bottom up MS 方法形成了有力的补充。但是蛋白质中二硫键的存在显著影响 top-down 分析中的裂解效率, 限制了该技术的应用。近年来研究发现特定辅助试剂有利于促进气相碎裂反应中的二硫键断裂, 从而提高蛋白碎裂效率。然而这类试剂均会影响蛋白在溶液中的原有构象。本项工作中, 我们使用毛细管电泳-质谱联用 (CE-MS) 技术, 在毛细管中引入氘代交换反应, 在高效分离的同时对蛋白质的不同构象进行标记, 同时借助 CE-MS 接口的特殊设计在标记完成后快速引入二硫键碎裂的辅助试剂, 从而避免其对蛋白构象的影响; 之后再继续进行气相解离反应, 实现二硫键的断裂。结果表明这一策略在对含二硫键蛋白质的高级结构分析中具有独特的优势。

关键词: 蛋白质构象; 氘代交换; top-down; 毛细管电泳-质谱联用; 二硫键.

参考文献

1. J. Zhang, R. R. O. Loo and J. A. Loo, *Int. J. Mass. Spectrom.*, **2015**, 377, 546-556.
2. G. Wang, et al, *PNAS*, **2013**, 110, 20087-20092.
3. R. G. Jayo, et al, *Anal. Chem.*, **2014**, 86, 6479-6486.

基于质谱成像空间分辨代谢组学方法揭示镇静催眠候选新药的作用

机制

金波¹, 逢雪超¹, 臧清策¹, 贺玖明^{1,*}, 再帕尔·阿不力孜^{1,2,3,*}

1. 中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050
2. 中央民族大学药学院, 北京 100081
3. 中央民族大学生物成像与系统生物学研究中心, 北京 100081

YZG-331 是天麻提取物经结构修饰得到的镇静催眠候选新药。本研究采用敞开式空气动力辅助离子化质谱成像 (AFADESI-MSI) 技术和空间分辨代谢组学方法, 试图揭示药物的作用机制。首先, 使用基于质谱成像的非靶向空间分辨代谢组学, 在与睡眠紧密关联的鼠脑微区-松果体微区和上、下丘脑区, 共获得 8 种具有显著差异的内源性代谢物。 γ -氨基丁酸 (GABA)、组胺、褪黑素在睡眠功能相关微区 (如松果体, 上、下丘脑) 中发生了显著升高, 而腺苷则在上述微区中发生明显的降低, 随后分别在松果体微区和下丘脑微区逐步回调; 五羟色胺 (褪黑素前体代谢物) 在松果体微区下调, 甲基组胺 (组胺下游代谢产物) 在上、下丘脑微区上调。结合以上差异代谢物及其上下游物质的时空分布信息, 以及药物强度与内源性代谢物的相关性, 确定 γ -氨基丁酸 (GABA)、组胺和甲基组胺是药物作用的关键内源性差异代谢物。进一步通过稳定同位素标记的组胺联合 YZG-331 经尾静脉注射给药后, 对大鼠的脑组织进行 AFADESI-MSI 分析, 发现 YZG-331 能够刺激中枢神经系统和外周系统组胺的释放, 促进外周系统中组胺透过血脑屏障入脑, 并在丘脑区加速组胺代谢转化成甲基组胺。此外, YZG-331 已被证明在体内可以增加谷氨酸脱羧酶 (GAD) 的活性来产生更多的 GABA, 而 GABA 是睡眠的关键神经递质。GABA 在效应上可能超过组胺而总体呈现镇静催眠作用。

关键词: 敞开式空气动力辅助离子化质谱成像 药物作用机制 镇静催眠 脑微区

LC-MS/MS detection of steroids in hair from schizophrenic patients

Deyi Qi¹, Liuxi Chu¹, Weiliang Wang², Huihua Deng^{1,*}

1. Department of Brain and Learning Science, School of Biological Sciences & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China
2. Department of mental and psychological nursing, School of Nursing, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

ABSTRACT: Dysfunction in the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is a biological characteristic of schizophrenia (SZ)¹. However, extant studies concerning the activity of the HPA axis in schizophrenia were inconsistent. The inconsistencies were attributed to the following reasons. Firstly, the previous studies mostly utilized the steroids' levels from blood, saliva or urine, which reflect the short-term activity of the HPA axis. Secondly, previous studies mostly used single biomarker, which could not fully reflect the HPA activity². In addition, the above biomarkers might be influenced by demographic variables or other factors. In order to overcome the above limitations, this study detected five hormones and three ratios in the hair to evaluate the HPA activity, including cortisol (F), cortisone (E), dehydroepiandrosterone (DHEA), testosterone (T), progesterone (P), and the F/E ratio, the F/DHEA ratio, and the F/T ratio. High performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) were used to detect five hormones in the hair from SZ and the healthy controls(HC). The differences in the eight biomarkers between SZ and HC were tested with two independent sample *t* test and analysis of covariance (COANOVA). Additionally, whether genetic factors, antipsychotic drugs, perceived stress and social readjustment have an impact on the biomarker's levels among SZ patients were examined with two independent sample *t* test, COANOVA and partial correlation analysis.

The results revealed that SZ patients showed significantly higher levels than the controls in cortisone, DHEA and the F/T ratio, and significantly lower levels in the F/E ratio, testosterone and progesterone after inter-individual differences being controlled. Additionally, there were significant differences in the other seven biomarkers except for the F/DHEA ratio between the positive and negative groups which were catalogued according to whether they have a family genetic history of mental illness. These findings gave an implication that the hormones and ratios related to the HPA activity may be potential biological markers for auxiliary diagnosis of schizophrenia.

KEY WORDS: Schizophrenia, Hair, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, Steroids, LC-MS/MS

REFERENCES

1. E. F. Walker, V. Mittal and K. Tessner, *J. Ann. Rev. Clin. Psycho.*, **2008**, 4, 189-216.
2. Z. Chen, Q. Zhang, S. Chen, W. Wang, G. Liu and H. Deng, *J. Steroids*, **2019**,149, 108418.

Target discovery of functional small molecules by chemical proteomics

Ning Wan¹, Yang Tian², Nian Wang¹, Qiuyu Bao², Yinxue Zhu², Dexiang Wang¹, Chang Shao², Haiping Hao^{2,*}, Hui Ye^{1,*}

1 Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, State Key Laboratory of Natural Medicines, 2 School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009, China

ABSTRACT: Endogenous metabolites are known to impact directions and rates of metabolic enzymatic reactions, and recently have been shown to have a large cohort of target proteins in *E. coli*. Here we aim to elucidate the metabolite-binding protein network in mammalian cells. We believe the newly identified interactions allow a better understanding of the mechanism of metabolic reprogramming in cells and open new perspectives in drug discovery that targets cell metabolism. Specifically, we developed a new chemical proteomics approach Target Responsive Accessibility Profiling (TRAP) to probe the target proteins of functional small molecules. We applied the TRAP approach to map the targetome for a natural product celastrol in macrophages, and elucidates its anti-inflammatory mechanism. Further, we used TRAP to map the functional targetome for glycolytic metabolites in cancer cells, and provide novel perspectives regarding why glycolysis is hyperactivated and why it gains growth advantages for cancer cells. Lastly, mining the targetome for the end product of glycolysis, lactate, led us to discover heretofore uncovered target proteins for this multifunctional small molecule. Collectively, we believe the knowledge gained via TRAP holds promise for future applications in drug discovery and mechanistic elucidation.

Email: haipinghao@cpu.edu.cn;

Email: cpuyehui@cpu.edu.cn

Label-free proteomic dissection on *dptP*-deletion mutant uncovers *dptP* involvement in strain growth and daptomycin tolerance of *Streptomyces roseosporus*

Dan Zhang^{1#}, Xixi Wang^{1#}, Yang Ye¹, Yu He¹, Fuqiang He¹, Yongqiang Tian², Yunzi Luo^{3*},
Shufang Liang^{1*}

1. State Key Laboratory of Biotherapy and Cancer Center, Collaborative Innovation Center for Biotherapy, WestChina Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China;
2. Key Laboratory of Leather Chemistry and Engineering, Ministry of Education and College of Light Industry, Textile and Food Engineering, Sichuan University, Chengdu, 610065, China;
3. Key Laboratory of Systems Bioengineering (Ministry of Education), School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin, 300072, China.

ABSTRACT: Daptomycin (DAP) is a novel microbial lipopeptide antibiotic synthesized by the DAP biosynthetic gene cluster *dpt* of *Streptomyces roseosporus* (*S. roseosporus*)¹. *DptP* gene locates upstream of *dpt* and confers DAP resistance to *Streptomyces ambofaciens* (*S. ambofaciens*)². So far, the biological functions of *dptP* gene for *S. roseosporus* growth are still completely uncovered. We performed label-free quantification proteomic dissections with loss- and gain-of-function experiments to decipher *dptP*-involved functions. Deletion of *dptP* gene activated energy metabolism and metabolism of secondary metabolites pathways and enhanced the transcription levels and protein abundance of key members of the *dpt* cluster. Whereas *dptP* deletion inhibited transport/signal transduction, drug resistance pathways and protein abundance of cell division relative proteins, subsequently decreased mycelia cell growth rate. *S. roseosporus* strain with *dptP* deletion was more sensitive to DAP treatment compared to the wild type. In contrast, overexpression of *dptP* gene decreased transcription levels of DAP biosynthetic genes and enhanced growth rate of *Streptomyces* strain upon elevated culture temperature and DAP supplementation. Taken together, *dptP* gene contributes to *Streptomyces* primary growth under elevated temperature and DAP treatment, whereas it plays negative roles on metabolism of secondary metabolites and transcription of DAP biosynthetic genes.

KEY WORDS: Daptomycin, label-free quantification proteomic, *dptP*, metabolism

REFERENCES

1. Y. Ye, Z. J. Xia, D. Zhang, Z. H. Sheng, P. Zhang, H. X. Zhu, N. Z. Xu and S. F. Liang, *Biomed. Res. Int.*, **2019**, 2019, 8609218.
2. R. H. Baltz, Biosynthesis and genetic engineering of lipopeptide antibiotics related to daptomycin. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2008**, 8 (8), 618-638.

基于等离子体质谱的单细胞分型分析

刘美君¹, 魏星¹, 杨婷^{1*}, 王建华¹

1. 东北大学理学院化学系分析科学研究中心, 辽宁 沈阳, 110819

循环肿瘤细胞(CTC)是从肿瘤原位脱落并进入循环系统的癌细胞, 在肿瘤转移中起关键作用, 有望作为潜在的液体活检靶标应用于癌症诊断和个性化治疗。电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)因具有极高的灵敏度、对目标元素的高选择性、强抗干扰能力以及高时间分辨能力, 在单细胞分析领域极具竞争力。在各种类型的 ICP-MS 质谱仪中, ICP-TOF-MS 能够同时测定多种元素, 因而可以用于细胞表面蛋白的元素标记分析, 然而 ICP-TOF-MS 价格昂贵, 在商业和实验室研究中并不常见。已有研究表明四级杆 ICP-MS 也可以进行双质量分析, 在分析过程中质量分析仪在两个质荷比之间来回切换。

本研究在基于四级杆的 ICP-MS 中使用双质量模式进行单细胞分型分析。首先合成 MUC1 适配体标记的金纳米粒子和 CD133 标记的银纳米粒子, 组装适配体以特异性识别癌细胞膜表面的两种蛋白 MUC1 和 CD133 并对其标记, 然后引入 ICP-MS 进行单细胞的双质量检测, 通过设置合适的驻留时间, 即能达到在一个细胞的离子羽时间内完成两种元素的分别检测及四级杆转换。随后结合实验室已有的高通量单细胞分选系统对乳腺癌癌症患者血液样品进行分析, 血细胞不被标记不产生信号, 普通 CTC 被 纳米金标记产生 ^{197}Au 信号, 而干细胞化 CTC 则产生双响应而生成 $^{197}\text{Au}/^{107}\text{Ag}$ 双信号, 由此实现 CTC 亚型分析。该研究为基于四极杆的 ICP-MS 在生物医学研究中的应用开辟了更多的可能性。

关键词: ICP-MS; 单细胞分析; 双质量检测; 循环肿瘤细胞

参考文献

1. L. Wu, Y. Wang, X. Xu, Y. Liu, B. Lin, M. Zhang, J. Zhang, S. Wan, C. Yang and W. Tan, *Chem Rev*, **2021**, 121, 12035-12105.
2. S. Naasz, S. Weigel, O. Borovinskaya, A. Serva, C. Cascio, A. K. Undas, F. C. Simeone, H. J. Marvin and R. J. Peters, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2018**, 33, 835-845.
3. X. Zhang, X. Wei, X. Men, C. X. Wu, J. J. Bai, W. T. Li, T. Yang, M. L. Chen and J. H. Wang, *ACS Appl Mater Interfaces*, **2021**, 13, 43668-43675.

A Novel Strategy for Impurity Original Position Analysis of Adriamycin by both Online and Offline 2D-LC Mode Combined with Q-TOF MS

Wang Jing¹, Zhang Daokang¹, Wang Feng^{1,*}

1. Waters Technologies (Beijing)

Introduction:

LC-MS has become a powerful analytical tool for detection and identification of impurities in drug research due to its advantages of high sensitivity and high selectivity. However, due to the incompatible mobile phase system used in many LC methods, the identification of impurities by MS has brought great difficulties. A novel strategy for impurity original position analysis by both online and offline 2D-LC mode combined with Q-TOF MS can help us solve this problem. Taking adriamycin as an example, we use this new strategy to comprehensively analyze the impurities.

Methods:

Online 2D LC mode: ACQUITY UPLC 2D system was used for online mode analysis. The original HPLC method of adriamycin was performed in the first dimension, and the target impurities were automatically transferred to the second dimension using heart-cutting mode.

Offline 2D LC mode: ACQUITY UPLC H-Class combined with WatersTM Fraction Manager Analytical (WFM-A) used for offline mode analysis. WFM-A was used to collect the target impurities continuously, and the UPLC-Q/TOF was used to analyze the collected samples.

Xevo G2-XS and MassLynx 4.2 were used to data acquisition and processing.

Preliminary Data:

There are four target impurities in the sample, namely IM-I, IM-II, IM-III and IM-IV. Taking IM-I as an example, the target impurity was determined by both online and offline 2D-LC mode combined with Q-TOF MS, and the results were consistent. The heaviest peak in MS-TOF spectrum was noted at m/z 530.1661 in positive ion mode, which was assigned as its parent ion peak. An even molecular mass of M-I suggested an odd number nitrogen atom. Hence, the single nitrogen atom in amino sugar component of adriamycin was intact in IM-I. The mass difference of 14.0158 Da between M-I and adriamycin was found to correspond to molecular formula CH_2 (14.0157 Da). The molecular formula of the impurity was determined as $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}$ by Elemental composition analysis, and the mass deviation was 0.1 mDa. Hence, IM-I was proposed to form by the loss of CH_2 from adriamycin. The TOF spectrum of IM-I showed product ions at m/z 383.0770, 355.0664, 347.0549, and 321.0765. The fragments of m/z 383.0770, 355.0664 and 347.0549 were all 14 Da different from the corresponding three ions of adriamycin (397.0911, 379.0807, 361.0677). The fragment of m/z 321.0765 was consistent with fragments of adriamycin, and $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{O}_5$ was intact in IM-I. The other three impurities were characterized as $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_7$, $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_6$, and $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_7$. IM-II and IM-IV 4 are a pair of isomers.

Correct and consistent experimental results can be obtained for both modes, and the experimental results can complement and verify each other, providing guarantee for obtaining accurate, rich and in-depth data.

KEY WORDS: Adriamycin, Impurity, Original Position Analysis, 2D-LC, Q-TOF

REFERENCES

1. D. Kaushik, G. Bansal, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2015, 5, 285-295.

Study on the molecular mechanism of the photosensitizer bergapten oxidizing phospholipids using field-induced droplet ionization mass spectrometry

Dong Xing¹, Xinxing Zhang^{1,*}

1. College of Chemistry, Key Laboratory of Advanced Energy Materials Chemistry (Ministry of Education) Nankai University, Tianjin, 300071, China.

ABSTRACT: The combination of furanocoumarin molecules and ultraviolet light has achieved good results in the treatment of skin diseases such as psoriasis. As a typical furanocoumarin derivative, bergapten is considered to be potentially harmful to human cells in recent reports. In this article, by using our self-developed field-induced droplet ionization mass spectrometry and cryo-EM methodologies, we propose the oxidation and additional product of monolayer lipid membranes at air-water interface and observe the damage in the bilayer on the liposome surface due to the incorporation of psoralen under UV light. The results reveal that the bergapten mainly undergoes type I photosensitized oxidation mechanism, and that is because psoralen can diffuse into the double bonds of the cell membrane. The detection of [2+2] cycloaddition products is also one of the supporting evidences. We anticipate that the molecular-level mechanistic study of the bergapten potential harm to the cell membrane will bring more comprehensive understanding of what role do photosensitive molecules play in the treatment of diseases.

KEY WORDS: Bergapten, oxidation mechanism, field-induced droplet ionization mass spectrometry

REFERENCES

1. Bethea D, Fullmer B, Syed S, et al. Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine[J]. *Journal of dermatological science*, 1999, 19(2): 78-88.
2. Pathak M A. Mechanisms of psoralen photosensitization reactions[J]. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1984, 66: 41-46.
3. Dall'Acqua F, Martelli P. Photosensitizing action of furocoumarins on membrane components and consequent intracellular events[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 1991, 8(3): 235-254.
4. Zarębska Z. New trends in photobiology: Cell membrane, a target for PUVA therapy[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 1994, 23(2-3): 101-109.

基于 AFADESI-MSI 技术的 2936-Na 治疗 T2D 小鼠

空间分辨代谢组学研究

朱颖¹, 付雅馨¹, 李新竹¹, 刘率男¹, 申竹芳¹, 臧清策¹, 张瑞萍¹, 再帕尔·阿不力孜^{1,2,*}

1. 中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室;
2. 中央民族大学生物成像与系统生物学研究中心

2 型糖尿病 (T2D) 是最常见的代谢疾病, 近 50 年来患病率不断上升, 目前有效的 T2D 治疗药物有限, 2936-Na 是一种新的作用于肝脏果糖-1,6-二磷酸酶 (FBPase) 的抗糖尿病候选药物, 可显著降低血糖和血脂水平^[1,2]。但 2936-Na 的脂质代谢调控机制尚不明确, 且对于 2936-Na 在体内多器官中代谢作用认识较少。因此我们基于空气动力辅助解吸电喷雾离子化质谱成像技术 (AFADESI-MSI) 建立了整体动物空间分辨代谢组学方法, 以探究 2936-Na 药物代谢及药物作用机制。本研究采用 KKay 小鼠作为 T2D 动物模型, 分别对 T2D 模型对照组, 2936-Na 给药组小鼠的整体动物进行质谱成像分析, 首先研究 2936-Na 体内分布, 发现药物的肝脏靶向性; 接着研究 2936-Na 药物代谢产物及分布, 发现药物 3 种特异性代谢产物和肠道分布特征。然后我们进行空间分辨代谢组学分析, 应用无监督模式识别主成分分析 (PCA) 和正交偏最小二乘分析 (OPLS-DA) 分别比较小鼠的脑, 肝, 肾, 心和脾 5 种器官, 在肝脏中 2936-Na 给药后葡萄糖, 己糖-6-磷酸水平降低, 与已知 2936-Na 抑制 FBPase 降低糖异生通路活性一致; 此外在心, 肾, 肝分别发现 48, 38 和 36 个差异代谢物, 包括脂肪酸, 氨基酸, 嘌呤等, 远多于脑和脾, 推测 2936-Na 可能主要作用于这三种器官调控器官特异性代谢变化。进一步分析代谢通路发现 2936-Na 给药后甘油磷脂代谢, 丙氨酸, 天冬氨酸和谷氨酸代谢, 精氨酸生物合成, 牛磺酸和次牛磺酸代谢的代谢通路在至少两个器官发生紊乱, 其可能与 2936-Na 作用机制密切相关。我们针对脂质代谢, 靶向分析了脂肪酸类代谢物在 2936-Na 给药组小鼠中的水平, 发现脂肪酸在靶器官肝脏的特异性变化, 饱和脂肪酸 (SFA) 和单不饱和脂肪酸 (MUFA) 显著上调, 多不饱和脂肪酸 (PUFA) 显著下调, 因此我们推测 2936-Na 通过激活 FA 从头合成, 降低 FA 外源吸收发挥脂质代谢调控作用。本研究利用基于 AFADESI-MSI 技术的空间分辨代谢组学方法探究了 2936-Na 的体内药物代谢及其引起全身多器官的特征代谢变化, 并为进一步阐明 2936-Na 的脂质代谢调控机制提供了依据。

本研究得到国家自然科学基金委国家重大科研仪器设备研制专项 (No. 21927808), 天然药物活性物质与功能国家重点实验室 A 类自主课题 (No. GTZA201807), 北京高校卓越青年科学家计划项目 (No. BJJWZYJH01201910023028) 资助。

关键词: 抗糖尿病候选药物; 脂质代谢; 整体动物; 空间分辨代谢组学

参考文献

1. M. Roden, G. I. Shulman, *Nature* **2019**, 576, 51.
2. J. Zhou, J. Bie, X. Wang, Q. Liu, R. Li, H. Chen, J. Hu, H. Cao, W. Ji, Y. Li, S. Liu, Z.-f. Shen, B. Xu, *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**.

基于 LC-MS/MS 的代谢组学结合稳定同位素示踪分析揭示胶质瘤多细胞肿瘤球的代谢特征

温善敬¹, 臧清策¹, 朱颖¹, 李丽美¹, 张瑞萍^{1,*}, 再帕尔·阿不力孜^{1,2}

1. 中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室;
2. 中央民族大学, 生物成像与系统生物学研究中心

多细胞肿瘤球模型 (MCTS) 的生理特征与体内无血管肿瘤结节、肿瘤微转移灶和肿瘤血管间区域非常相似^[1-2]。当肿瘤球生长到直径 > 500 μm 时, MCTS 能够模拟实体瘤的许多病理生理特征。与传统的二维细胞培养模型相比, MCTS 具有不同的基因和蛋白质表达谱, 并与体内实体瘤观察到的基因与蛋白表达模式相当^[3]。由于这些特性, MCTS 目前广泛用于细胞生物学研究, 以弥合临床前和临床结果之间的差距^[4]。然而, 我们对这些差异背后的功能或代谢机制的了解仍然非常有限。因此本研究以胶质瘤细胞为研究对象, 通过静态代谢组学和动态代谢流分析相结合的手段, 全面探讨胶质瘤细胞的代谢特征。

利用超低吸附 U 型 96 孔板对人恶性胶质瘤细胞 U87MG 进行 MCTS 培养与常规二维贴壁培养后, 进行 LC-MS/MS 代谢组学分析, 比较两种模型的代谢轮廓差异。采用 BEH Amide 柱和 HSS T3 柱对代谢物进行分离检测, 确保可以全面检测高极性与中等极性代谢物以及脂类代谢物, 结合多变量统计分析的数据处理方法, 寻找两种模型之间的差异代谢物。进一步利用 ¹³C₆-葡萄糖作为示踪剂绘制了 MCTS 中心碳代谢和从头核苷酸合成的代谢通量, 以更好地理解 MCTS 代谢的动态变化规律。

采用多变量与单变量统计分析相结合的方式进行了差异代谢物的筛选与鉴定, 共获得 113 个差异代谢物。采用聚类热图对其进行可视化表征, 结果发现, 与 2D 细胞相比, MCTS 中大多数代谢物水平降低。采用了 MetaboAnalyst 5.0 对 113 个差异代谢物进行了代谢通路富集分析, 在两种胶质瘤细胞模型中改变的关键代谢途径包括嘌呤和嘧啶代谢, 谷胱甘肽代谢, 氨基酸代谢等, 这些代谢途径均与能量代谢密切相关, 表明 MCTS 中能量代谢发生了显著变化, 并且线粒体呼吸在 MCTS 中可能趋于减弱。进而对糖酵解与 TCA 循环进行分析, 结果表明糖酵解中间体在 MCTS 中显著低于 2D 细胞。此外, TCA 循环中的代谢物水平在 MCTS 中也呈现下调趋势。这可能是 MCTS 具有三维结构不与外部营养环境直接接触而导致代谢缓慢, 并且细胞球内部的缺氧环境导致了有氧糖酵解和氧化磷酸化途径发生紊乱。同时开展了两种细胞模型的脂质组学分析, 最终获得 39 个在 2D 细胞和 MCTS 组间发生显著变化的脂质分子, 主要包括甘油脂类 (GL)、甘油磷脂类 (GP)、鞘脂类 (SP) 等。有趣的是, 所有脂质水平在 MCTS 中均呈现上调趋势, 表明 3D 微环境条件可能会影响细胞合成脂质的能力, 有助于 MCTS 中总脂质水平的增加。本研究进一步通过 ¹³C₆-glucose 示踪了糖酵解途径、三羧酸循环途径与核苷酸从头合成途径。结果表明, MCTS 中糖酵解的代谢速率升高, 反之, TCA 循环和核苷酸从头合成的代谢速率降低。这可能是由于 MCTS 缺氧区域的存在限制了线粒体呼吸, 导致细胞对营养物质的氧化不完全, 迫使癌细胞上调糖酵解途径代谢活性, 以作为 MCTS 能量供应的主要途径。

我们的研究表明, 胶质瘤 MCTS 在静态代谢组和动态代谢通量方面与 2D 细胞均存在显著差异。这些结果强调了模型选择在识别癌症代谢靶点中的重要性, 有望为研究人员在临床前研究中发现代谢靶点提供依据。

关键词: 多细胞肿瘤球; 代谢组学; 脂质组学; 稳定同位素示踪

参考文献

1. Zaroni, M.; Cortesi, M.; Zamagni, A.; Arienti, C.; Pignatta, S.; Tesi, A., Modeling neoplastic disease with spheroids and organoids. *J. Hematol. Oncol.* **2020**, 13 (1), 97.
2. Sutherland RM. Cell and environment interactions in tumor microregions: the multicell spheroid model. *J. Science.* **1988**, 240(4849), 177-184.
3. Nunes, A. S.; Barros, A. S.; Costa, E. C.; Moreira, A. F.; Correia, I. J., 3D tumor spheroids as in vitro models to mimic in vivo human solid tumors resistance to therapeutic drugs. *J. Biotechnol. Bioeng.* **2019**, 116 (1), 206-226.
4. Yang, J.; Cheng, J.; Sun, B.; Li, H.; Wu, S.; Dong, F.; Yan, X., Untargeted and stable isotope-assisted metabolomic analysis of MDA-MB-231 cells under hypoxia. *J. Metabolomics.* **2018**, 14 (4), 40.

Email: rpzhang@imm.ac.cn

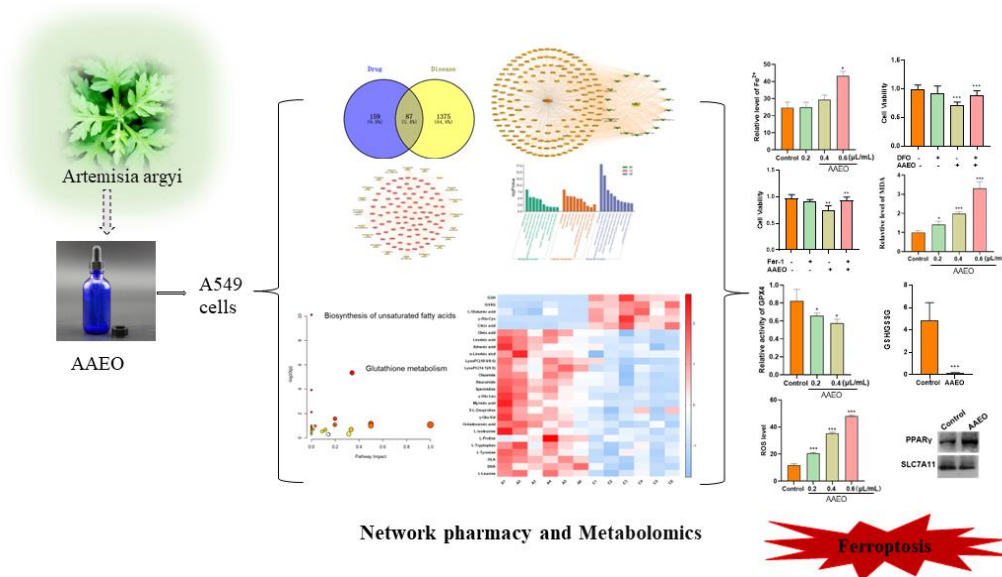
基于网络药理学和代谢组学研究艾叶精油抑制 A549 细胞增殖的作用机制

张婧娴¹, 荣影¹, 刘芳琳¹, 徐霞^{1*}

¹郑州大学药学院, 河南省郑州市科学大道 100 号, 450001

摘要: 背景与目的: 艾叶精油 (*Artemisiae argyi* essential oil, AAEO) 是提取自菊科植物艾叶, 研究表明, AAEO 具有抗肿瘤、抗炎、抗菌等多种药理活性, 但其抗非小细胞肺癌 (NSCLC) 的作用及其机制尚不明确。因此, 本研究采用网络药理学结合代谢组学的方法研究 AAEO 抑制 A549 细胞增殖作用及其分子机制。**方法:** 应用 GC-MS 分析 AAEO 的主要成分; 通过 MTT、细胞周期以及细胞凋亡等实验研究 AAEO 对 A549 细胞增殖的影响; 通过基于 UPLC-MS/MS 的代谢组学、网络药理学技术研究艾叶精油 A549 细胞内的差异代谢物及代谢通路进行研究; 通过试剂盒测定细胞内 Fe^{2+} 含量、丙二醛 (MDA)、活性氧 (ROS) 及谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 的活性, 以及 Western Blot 技术测定溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 蛋白的表达, 进而确定 AAEO 对 A549 细胞发生铁死亡的诱导作用。**结果:** MTT、细胞周期等实验结果显示 AAEO 具有抑制 A549 细胞增殖的药理作用; 网络药理学分析结果显示 AAEO 可能通过影响 A549 细胞内谷胱甘肽代谢、花生四烯酸代谢等代谢通路来影响 A549 细胞增殖。非靶代谢组学结果分析显示 AAEO 降低细胞内谷胱甘肽 (GSH) 水平, 升高不饱和脂肪酸的含量, 代谢通路富集分析主要关联到谷胱甘肽代谢和不饱和脂肪酸的生物合成等代谢通路; AAEO 显著升高了细胞内 Fe^{2+} 、MDA 和 ROS 的水平, 同时显著降低了 GPX4 活性。此外, AAEO 还显著降低 SLC7A11 的表达。**结论:** 艾叶精油通过调控谷胱甘肽代谢, 抑制 GPX4 活性, 降低 GSH 水平, 降低 SLC7A11 的表达, 诱导 A549 细胞发生铁死亡, 从而发挥抑制 A549 细胞增殖的作用。本研究为 AAEO 用于非小细胞肺癌的治疗提供了基础理论支撑。

关键词: 艾叶精油; 非小细胞肺癌; 代谢组学; 网络药理学; 铁死亡



参考文献:

[1] Xia JX, Zhao BB, Zan JF, Wang P, Chen LL. *J Pharm Biomed Anal.* 2019 25;175:112734.

Corresponding author email: xuxia@zzu.edu.cn, Tel: 15936261626

外泌体多组学技术在胰腺癌新辅助治疗中的应用

王洪*, 宋林珍, 江南, 凌欢君, 刘邱宇, 高俊莉, 高峻顺

杭州广科安德生物科技有限公司

浙江省杭州市萧山区启迪路 198 号 D 座 5 层

本工作建立外泌体多组学技术并应用于胰腺癌的早期诊断和指导个性化精准治疗方案, 监察患者精准治疗过程并评估其预后, 探讨胰腺癌新辅助治疗敏感性的分子机制, 为开发新型靶向治疗药物奠定基础。

我们分别从胰腺癌细胞株培养液和胰腺癌患者血浆中分离提取外泌体用于外泌体蛋白质组学和基因组学分析。通过对完整外泌体膜蛋白和外泌体表面蛋白进行生物素标记并通过与链霉亲和素的亲和作用, 实现对外泌体膜蛋白质组的富集与分离提取。通过比较胰腺癌细胞株培养液外泌体膜蛋白质组与胰腺癌患者血浆外泌体膜蛋白质组学, 鉴定发现一组胰腺癌特异性外泌体膜蛋白。将该组蛋白的单克隆抗体包被在纳米磁珠上并用于富集分离提取胰腺癌患者血浆中来自胰腺癌细胞分泌到血液中的外泌体, 然后对该外泌体进行 ddPCR 和靶向 NGS 分析, 分析得到 *KRAS* 等位基因突变频率 (MAF) 和靶向基因的突变并用于指导个性化精准治疗方案的制订和监察患者个性化精准治疗全过程。

通过对胰腺癌细胞株外泌体和胰腺癌患者血浆外泌体的多组学分析, 得到如下结果:

1. 胰腺癌血浆外泌体结合着一组胰腺癌特异性自抗体, 该组自抗体是由胰腺癌细胞分泌到血液中的外泌体膜蛋白和表面蛋白诱发机体免疫反应所致。

2. 检测胰腺癌患者血中与胰腺癌相关的自抗体, 实现对胰腺癌的早期诊断。

3. 胰腺癌特异性抗体对胰腺癌血液外泌体的富集分离与提取, 实现对胰腺癌患者血浆中来自胰腺癌细胞分泌的外泌体的 ddPCR 与靶向 NGS 分析。

4. 相对于常规血浆外泌体提取方法, 胰腺癌细胞分泌到血液中外泌体中的 *KRAS* 的 MAF 检测率得到大幅度提高: ① 可手术患者: 32% vs 71%; ② 局部进展患者: 50% vs 72%; ③ 发生转移患者: 52 vs 77%。

5. 发现原发肿瘤中未曾出现的 *BRCA2* 基因继发性突变。该继发性突变紧邻 *BRCA2* (L583*) 突变基因的第 10 外显子, 允许全外显子的剪接和完整 mRNA 的转录。*BRCA2* 的继发性突变是在 PARP-1 抑制剂靶向治疗过程中发生的, 从而在分子水平上揭示了 PARP-1 抑制剂靶向治疗耐药机制, 有助于指导治疗分层。

对胰腺癌患者血中胰腺癌细胞分泌的外泌体进行 ddPCR 和 NGS 分析, 提高 *KRAS* 的 MAF 检出率, 有助于靶向治疗方案的精准制订。胰腺癌细胞分泌到血液中的外泌体在体内的循环一方面诱发体内的免疫反应并产生自抗体, 另一方面通过检测血液中胰腺癌细胞外泌体 *KRAS* 的 MAF 可以有效地实现对患者的精准治疗和对治疗过程的监察。所发现 *BRCA2* 基因继发性突变有助于治疗敏感性分子机制的研究和治疗分层。

关键词: 外泌体, 外泌体膜蛋白质组学, 外泌体基因组学, 新辅助治疗, 胰腺癌

参考文献:

1. J. Castillo, V. Bernard, F. A. San Lucas, K. Allenson, M. Capello, D. U. Kim, P. Gascoyne, F. C. Mulu, B. M. Stephens, J. Huang, H. Wang, A. A. Momin, R. O. Jacamo, M. Katz, R. Wolff, M. Javle, G. Varadhachary, I. I. Wistuba, S. Hanash, A. Maitra, & H. Alvarez, *Ann Oncol.*, **2018**, 29, 223-229.
2. G. Mandili, L. Follia, G. Ferrero, H. Katayama, H. Wang, A.A Momin, M. Capello, D. Giordano, R. Spadi, M.A. Satolli, A. Evangelista, S.M. Hanash, F. Cordero, F. Novelli, *Cancers (Basel)*, **2020**, 12, 746

Impaired monosaccharide transport across blood brain barrier affects N-glycosylation and endophenotype in Alzheimer's disease

Xia Gao¹, Ling Lin¹, He-Yu Zhao¹, Peng-Yuan Yang¹, Hua-Li Shen^{1*}

¹ Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, P. R. China.

The manuscript is dedicated to Professor Pengyuan Yang (1949-2021).

Abstract:

N-glycosylation is one of most prominent post-translational modifications of proteins, regulating the protein quality control system, and its aberrant levels are associated with the progression of Alzheimer's disease (AD), and understanding the mechanism of N-glycosylation regulation may help to elucidate the biological underpinnings. We determined the relationship between N-glycosylation levels and endophenotype within AD in vitro, as evidenced by abnormal protein aggregation and activation of endoplasmic reticulum stress and autophagy pathways were related with downregulation of N-glycosylation. Cell type-resolved proteomics atlas in blood brain barrier revealed the molecular changes in AD, notably, impaired glucose transport function owing to endothelium dysfunction characterizing by restricted cell proliferation in blood-brain barrier could be the potential culprit, and were further validated in monosaccharide-supplemented APP/PS1 mice. Collectively, impaired glucose transport was a 'driver' of abnormal N-glycosylation in AD, which in turn contributes to disease progression.

Keyword: blood-brain barrier (BBB); Glucose transport; Alzheimer's disease (AD); N-glycosylation; endoplasmic reticulum stress;

References

1. E. C. B. Johnson, E. K. Carter, E. B. Dammer, et al. *Nat. Neurosci.*, **2022**, 25(2), 213-225.
2. Pan Fang, JuanJuan Xie, Shaoming Sang, et al. *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 867-874.
3. E. B. Johnson, E. B. Dammer, D. M. Duong, et al. *Nat. Med.*, **2020**, 26(5): 769-780.

G-四链体结合蛋白的蛋白组学鉴定与功能分析

张承文¹, 符纯清¹, 李腾蛟¹, 李林^{1,*}

1. 上海交通大学药学院

G-四链体(G4)广泛存在于真核和原核生物基因组中,它们在DNA复制转录、端粒维持、DNA损伤修复等过程中发挥着至关重要的作用。靶向G4结构功能的化学干预手段是一种新型的基因功能调控策略,然而关于G4在衰老与疾病中的基因表达调控机制及其致病机理还不清楚,极大限制了靶向G4干预策略研发的有效性和精准性。该研究开发了基于稳定同位素标记技术(Stable Isotope Labeling By Amino Acids In Cell Culture, SILAC)的定量蛋白组学方法对G4结合蛋白进行筛选鉴定,使用三个5'-生物素标记的G4序列作为探针,富集能够稳定结合G4结构的细胞内蛋白质,通过高分辨质谱对潜在靶标蛋白进行分析鉴定。后续采用蛋白组学、基因组学、转录组学等多层次多角度的研究方法,发现并证实了转录因子NGBP1与DNA G4结构的直接相互作用,揭示了NGBP1蛋白质的锌指结构域介导了其G4结构的直接作用,并且其与不同G4结构的结合常数 K_d 均小于100 nM,同时NGBP1与G4的相互作用介导了下游基因的转录调控,在免疫调节中发挥了重要功能。本研究揭示了G4结构-NGBP1蛋白质相互作用参与调控基因转录的机制,为了解疾病的发生发展进程提供了新的理论基础,为新型靶向治疗方法的研发提供了新的途径。

关键词: G-四链体; 蛋白质组学; G4结合蛋白; 核酸-蛋白相互作用。

参考文献

1. Li, L.; Williams, P.; Ren, W.; Wang, M.; Gao, Z.; Miao, W.; Huang, M.; Song, J.; and Wang, Y. YY1 Interacts with Guanine Quadruplexs to Regulate DNA Looping and Gene Expression. *Nat Chem Biol.* 2021 Feb; 17(2):161-168.
2. Li, L.; Williams, P.; Gao, Z.; and Wang, Y. VEZF1-Guanine Quadruplex DNA Interaction Regulates Alternative Splicing. *Nucleic Acids Res.* 2020 Dec 2;48(21):11994-12003
3. Williams, P.#; Li, L.#; Dong, X.; and Wang, Y. Identification of SLIRP as a G Quadruplex-Binding Protein. *J. Am. Chem. Soc.* 2017;139:12426-12429.
4. Varshney, D.; Spiegel, J.; Zyner, K.; Tannahill, D.; Balasubramanian, S. The regulation and functions of DNA and RNA G-quadruplexes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020. **21**(8).
5. Kosiol, N.; Juranek, S.; Brossart, P.; Heine, A.; Paeschke, K. G-quadruplexes: a promising target for cancer therapy. *Mol Cancer*, 2021. **20**(1).

金纳米颗粒辅助激光解吸电离质谱成像揭示单细胞内源性物质分布

吴杰义¹, 王彤彤¹, 杭纬^{1*}

1.厦门大学化学系, 谱学分析与仪器教育部重点实验室, 厦门, 361005

激光解吸电离质谱被广泛用于揭示各类生物样品中物质的空间分布。近年来, 质谱成像在生物医药领域研究的核心目标是实现内源性生物分子在其自然环境中的空间分布可视化, 利用其无靶向性、高灵敏度、空间分辨率较高和化学特异性的优势, 将分子结构与生物功能和起源联系起来¹。因此, 在单细胞尺度下实现内源性生物分子的空间分布可视化具有重要意义。目前, 实验中所采用的空间分辨率受到样品制备、基质的选择和使用方法、靶上激光束光斑大小和所需灵敏度等多种因素的影响^{2,3}。缩小激光束光斑和正确使用基质辅助手段是实现单细胞内源性物质成像的关键。

本文采用实验室自行研制并搭建的微透镜光纤激光解吸电离飞行时间质谱(Micro-Lensed Fiber Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry, MLF-LDI MS)进行实验。质谱仪所使用的微透镜光纤可以将激光束光斑缩小至 500 nm, 以实现亚细胞水平的分辨率。同时, 该实验使用了金纳米颗粒(gold nanoparticles, AuNPs) 作为基质, 辅助电离过程。AuNPs 作为辅助电离的基质, 具有较高的摩尔系数, 可以有效吸收激光能量; 同时, 纳米颗粒尺寸较小, 比表面积大, 有助于增强分析物的电离; 此外, 相比于有机基质, 其在样品表面均匀性较好, 避免了基质共结晶不均匀导致的信号强度不稳定的情况。

本实验结合微透镜光纤和 AuNPs 基质, 成功揭示了单细胞中内源性脂质分子的分布, 实验成像步距为 1 μm 。成像结果如图 1 所示, a-k 分别为不同质量数离子的质谱成像图, l 为 HeLa 细胞的光学图。从图中可以看到, 引入 AuNPs 基质之后可以得到(C₃H₁₂N)⁺(m/z=86.1)、(C₃H₁₄NO)⁺(m/z=104.1)、(C₃H₁₅PO₄N)⁺(m/z=184.1) 标准磷脂碎片, 如 g, h, k 成像图所示。同时, 除了标准磷脂碎片成像图外, 还有揭示了其他内源性小分子在单细胞内的分布情况, 都较好的呈现出了细胞的轮廓。该技术有助于从单细胞层面了解生物体内物质分布和代谢情况, 在生物医药领域具有广泛的应用前景。

关键词: 激光解吸; 微透镜光纤; AuNPs; 单细胞; 内源性;

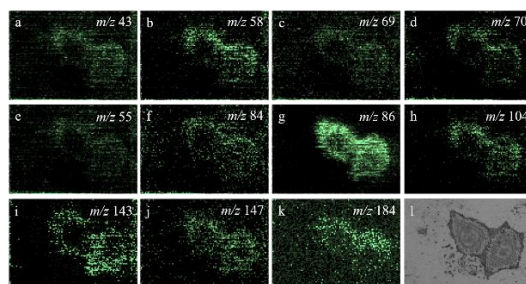


图 1. a-k)HeLa 细胞中内源性生物分子碎片质谱成像图, l)细胞形貌光学图。

参考文献

- Swales, J. G. *et al.* Quantitation of Endogenous Metabolites in Mouse Tumors Using Mass-Spectrometry Imaging. *Analytical Chemistry* **2018**,90, 6051-6058, 7b05239.
- Zavalin, A. *et al.* Direct imaging of single cells and tissue at sub-cellular spatial resolution using transmission geometry MALDI MS. *Journal of Mass Spectrometry* **2012**,47, 1473-1481, 3108.
- Kompauer, M., Heiles, S. & Spengler, B. Atmospheric pressure MALDI mass spectrometry imaging of tissues and cells at 1.4- μm lateral resolution. *Nature Methods* **2017**,14, 90-96, 4071.

Pan-Targeted Quantification of the Deep and Comprehensive Cancer Serum Proteome Improves Cancer Detection

Jiayi Zhang¹, Huali Shen^{1*}

1. Fudan University

ABSTRACT: The serum/plasma proteome analysis can be well applied to monitor the physiological and pathological changes in populations. In addition to the proteins secreted by tissues, the common blood proteins, including some inherently high-abundance proteins, also play an important role in the process of the physiological process of organisms. Herein, we established a Common Serum Protein database (1090 proteins, 1727 peptides) and integrate it with the Cancer Serum Atlas (www.cancerserumatlas.com) we built before to construct the deep and comprehensive cancer serum protein atlas (DCCSP Atlas), which contains over 2700 proteins and the targeted MS assays and spectra of corresponding unique peptides. With the support of DCCSP Atlas and pan-targeted proteomic strategy, we simultaneously targeted 539 proteins in 29 serums of two hardly distinguishable cancer types (breast and lung) and non-tumor control, and achieved the area under the receiver operating characteristic curve of more than 0.96 for cancer detection and classification. In conclusion, the DCCSP Atlas would enable the pan-targeted analysis of both common serum proteins and cancer-secreted proteins which improve the sensitivity and specificity of proteomics-based multi-cancer detection and classification.

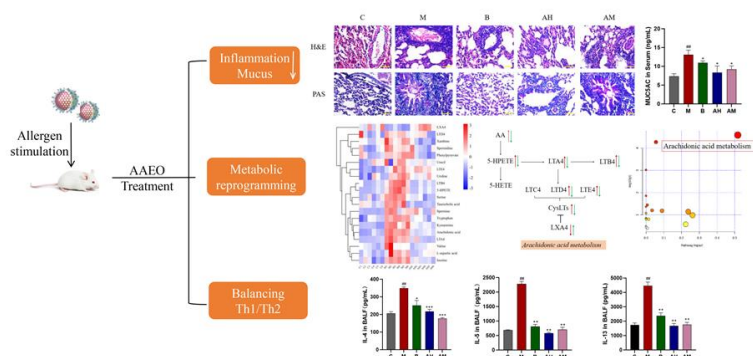
基于 UPLC-MS/MS 的艾叶油对哮喘保护作用的分子机制研究

荣影¹, 刘芳琳¹, 周慧¹, 于童¹, 徐霞^{1,*}

¹郑州大学药学院, 河南省郑州市科学大道 100 号, 450001

目的: 本研究旨在考察艾叶油对哮喘小鼠的保护作用及其分子机制研究, 以期为艾叶油的临床应用提供基础理论。**方法:** 以卵清蛋白联合氢氧化铝佐剂致敏 BALB/C 小鼠建立急性哮喘模型。BALB/C 雌性小鼠 50 只, 随机分为空白组、模型组、阳性对照组、艾叶油高剂量组、艾叶油低剂量组, 每组 10 只。各组于第 0、7、14 天腹腔注射 0.2mL 致敏液 (含 OVA 50 μ g、氢氧化铝 2mg) 致敏, 第 21-27 天采用 2%OVA 雾化激发诱导急性哮喘模型; 空白组用生理盐水代替。每次激发前 30min, 各组以雾化给药方式进行治疗。末次激发 24h 后, 各组小鼠支气管肺泡灌洗液 (BALF) 沉淀重悬后显微镜下直接计数 WBC 总数; ELISA 法测定各组小鼠 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-13 及血清中 OVA-sIgE 含量; HE 染色观察各组小鼠肺组织病理损伤情况; PAS 染色观察各组小鼠杯状细胞增生、黏液分泌情况; UPLC-MS/MS 代谢组学技术对各组小鼠肺组织样本的内源性小分子差异代谢物及差异代谢通路进行分析。**结果:** 雾化期间观察到模型组小鼠出现明显的面部瘙痒、站立不稳、腹肌抽搐、抓耳、大小便失禁等症状, 小鼠出现的这些症状表示建模成功。与模型组相比, 各给药组小鼠上述症状明显减轻, 而空白组小鼠各项表现均正常。各组小鼠 BALF 中 WBC 计数结果显示, 与空白组相比, 模型组 WBC 总数显著升高; 与模型组相比, 艾叶油给药组及阳性对照组 WBC 总数显著降低 ($P < 0.05$)。ELISA 结果显示, 模型组较空白组显著升高了小鼠血清中 OVA-sIgE 以及 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-13 水平 ($P < 0.05$), 而艾叶油给药组及阳性对照组较模型组显著降低了小鼠血清中 OVA-sIgE 以及 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-13 水平 ($P < 0.05$)。HE 染色结果显示, 模型组支气管及血管周围可见大量炎性细胞浸润; 空白组炎性细胞较少; 艾叶油给药组以及阳性对照组与模型组相比, 支气管及血管周围炎性细胞明显减少, 且小鼠肺组织病理学形态基本恢复至空白组水平。PAS 染色结果显示, 模型组气道上皮有大量杯状细胞增生, 气道内可见大量黏液分泌。空白组气道内无明显黏液分泌, 艾叶油给药组及阳性对照组小鼠肺组织杯状细胞增生以及黏液分泌情况与模型组相比明显降低。UPLC-MS/MS 代谢组学结果显示, 花生四烯酸代谢中 CysLTs 炎症通路被重编程。基于已经确定的 20 种差异代谢化合物, 采用 ELISA 试剂盒对 CysLTs 炎症通路中关键酶和蛋白进行验证, 深入研究表明, AAEO 可能通过抑制 5-脂氧化酶 (5-LOX) 的活性, 抑制 CysLT R1 的表达, 并降低 CysLTs 的水平来治疗哮喘。**结论:** 本研究证明, 艾叶油雾化吸入给药可以缓解哮喘的临床症状, 通过调控小鼠体内的花生四烯酸代谢、色氨酸代谢等通路调节 Th1/Th2 平衡, 抑制 Th2 型炎性细胞因子及黏液的产生发挥艾叶油对哮喘疾病的保护作用, 为艾叶油治疗哮喘的临床应用提供了理论基础, 同时为更多天然植物精油的开发和应用开拓新思路。

关键词: 艾叶油; 雾化吸入; 哮喘; 花生四烯酸代谢; UPLC-MS/MS 代谢组学



组织表面化学氧化辅助衍生化实现生物组织中含一级和二级羟基代谢物的质谱成像可视化

王灵芝¹, 臧清策¹, 朱颖¹, 刘佳琳¹, 李新竹¹, 涂欣怡¹, 厉欣¹, 再帕尔·阿不力孜^{1,2,3}, 张瑞萍^{1,*}

- 1 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 天然药物生物活性物质与功能国家重点实验室, 北京, 100050, 中国。
- 2 国家民族事务委员会质谱成像与代谢组学重点实验室(中央民族大学) 北京 100081, 中国。
- 3 中央民族大学生命与环境学院影像与系统生物学中心, 北京, 100081, 中国。

组织表面化学衍生化结合质谱成像是实现组织内低丰度或难电离代谢物可视化的有效方法¹。由于生物组织表面缺乏有效的化学反应环境, 所以目前组织表面的衍生化方法很有限。本文开发了一种化学氧化辅助衍生化的新方法, 该方法包括两步, 首先采用化学氧化剂将羟基氧化为醛或酮, 然后用吉拉德 P 试剂与醛或酮反应引入高质谱响应的官能团²。该方法通过空气动力辅助解吸电喷雾离子化质谱成像 (AFADESI-MSI) 平台相结合, 成功实现生物组织中多种含一级和二级羟基代谢物的可视化。

首先采用添加标准品的组织匀浆条对氧化剂种类, 氧化剂浓度, 氧化反应时间和温度等进行优化, 并最终确定用 48 mmol/L 的琼斯试剂水凝胶 25°C 处理 10 min。然后分别在溶液中和匀浆条表面进行标准品的化学氧化辅助衍生化, 统一采用 LC-MS/MS 对其检测, 通过与理论的 HRMS¹, 同位素丰度比和 HRMS² 比较进行该方法验证。此外, 将该方法应用于正常 SD 大鼠探究含一级和二级羟基代谢物的空间分布。在脑、肾和肝组织中至少检测到 160 个含一级和二级羟基代谢物, 这些代谢物在没有组织原位衍生化的情况下不能被检测到。最后将该方法应用于糖尿病大鼠 (ZDF (fa/fa)), 发现单甘油酯 (16:0), 单甘油酯 (18:1) 和单甘油酯 (18:2) 在糖尿病大鼠肝肾组织含量明显升高。61 个含一级和二级羟基代谢物在糖尿病肝组织含量明显升高 ($p < 0.05$); 且大约 70% 主要是 C6-C12 羟基脂肪酸和 C6-C12 脂肪醇。羟基脂肪酸和脂肪醇的代谢紊乱揭示了糖尿病可能与氧化应激相关。本文开发的化学氧化辅助衍生化的方法反应条件简单且用时短, 通过两步反应间接实现含一级和二级羟基代谢物的质谱信号提高, 或许能为间接衍生化提供新思路。

关键词: 化学氧化, 衍生化, 含一级和二级羟基代谢物, 质谱成像。

参考文献

1. Harkin, C.; Smith, K. W.; Cruickshank, F. L.; Logan Mackay, C.; Flinders, B.; Heeren, R. M. A.; Moore, T.; Brockbank, S.; Cobice, D. F., On-tissue chemical derivatization in mass spectrometry imaging. *Mass Spectrom Rev* **2021**.
2. Zang, Q.; Wang, M.; Zhu, Y.; Wang, L.; Luo, Z.; Li, X.; He, J.; Zhang, R.; Abliz, Z., Enhanced On-Tissue Chemical Derivatization with Hydrogel Assistance for Mass Spectrometry Imaging. *Analytical Chemistry* **2021**, *93* (46), 15373-15380.

E-Mail: rpzhang@imm.ac.cn

Tel: +010-63165218

碳酸氢铵介导的双硫键无序交联调控胰岛素寡聚的质谱发现研究

秦伟达¹, 李功玉^{1, 2, *}

1. 南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室,
天津, 300071, Email: ligongyu@nankai.edu.cn

2. 物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192

摘要: 疾病的发生往往跟蛋白质的功能改变有关, 蛋白质的高阶结构是其在体内功能的关键决定因素, 据报道 Hofmeister 盐对蛋白质的高阶结构具有稳定的作用。此外, 双硫键的无序结合会促进蛋白质的淀粉样聚集, 改变蛋白质的高阶结构和功能。胰岛素是由胰脏内的胰岛 β 细胞受内源性或外源性物质如葡萄糖等刺激而分泌的一种蛋白质, 是机体内唯一能降低血糖的激素。作为一种重要的蛋白质, 外源性胰岛素还可用来治疗糖尿病。而这些功能的实现和胰岛素蛋白本身的寡聚密切相关, 这种寡聚往往与其骨架双硫键有关, 然而目前仍然缺乏直接的分子证据证实骨架双硫键与寡聚之间的关联。前期, 我们基于离子淌度质谱(IM-MS)证实, 碳酸氢铵缓冲液介导的双硫键交联可调控蛋白质的高阶结构。在此基础上, 本研究致力于通过离子淌度质谱技术揭示碳酸氢铵缓冲液介导的双硫键无序交联与胰岛素寡聚之间的关联。该研究方法利用三(2-羧乙基)膦(TCEP)试剂彻底还原胰岛素中的双硫键, 通过加入不同浓度的碳酸氢铵缓冲溶液, 在不同温度加热不同的时间, 利用非变性电泳表征碳酸氢铵缓冲液对胰岛素中双硫键无序结合的影响以及形成新的胰岛素寡聚体; 利用离子淌度质谱鉴定还原后的 A 链和 B 链, 并解析碳酸氢铵介导形成的新型寡聚体形式。初步结果表明, 碳酸氢铵缓冲液通过介导双硫键的形成调控胰岛素的高级结构及其聚集趋势。本研究将为未来基于双硫键交联定向调控胰岛素的结构和功能提供初步的分子基础。

关键词: 离子淌度质谱; 碳酸氢铵; 胰岛素; 双硫键; 蛋白质高级结构; 构象分辨质谱。

参考文献 (5 篇以内)

1. Arthur Laganowsky, Eamonn Reading, Timothy M. Allison, Martin B. Ulmschneider, Matteo T. Degiacomi, Andrew J. Baldwin, Carol V. Robinson. *Nature*. **2014**;510(7503):172-175.
 2. Linjie Han, Suk-Joon Hyung, Brandon T. Ruotolo. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**;51(23):5692-5695.
 3. Gongyu Li, Junfeng Huang, Zhen Zheng, Qinjingwen Cao, Yuwei Tian, Guangming Huang, Lingjun Li, Brandon T. Ruotolo. *Int J of Mass Spectrom.* **2021**;469:116687.
 4. Mu Yang, Colina Dutta, Ashutosh Tiwari. *J Phys Chem B.* **2015**;119(10):3969-3981.
- Corresponding author: Prof. Gongyu Li, ligongyu@nankai.edu.cn, Tel: 159-5513-1043.

基于质谱成像技术的空间分辨脂质组学注释方法研究

李新竹¹, 臧清策¹, 朱颖¹, 涂欣怡¹, 刘佳琳¹, 张瑞萍^{1,*} 再帕尔·阿不力孜^{1,2}

1. 中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室;
2. 中央民族大学生物成像与系统生物学研究中心

脂类代谢物是影响机体生长和维持生命活动的关键物质, 研究脂质的空间分布对于探索其作用机制至关重要^[1]。质谱成像 (Mass spectrometry imaging, MSI) 是一种免标记、高覆盖的分子水平原位可视化技术, 但目前对于 MSI 的数据处理, 尚难以实现脂类物质的高效、准确识别^[2,3]。因此, 本研究提出了一种器官特异性、数据库驱动的脂质鉴定策略。首先利用液相色谱-串联质谱的数据依赖采集 (Data-dependent Acquisition, DDA) 方式, 分别于正负离子模式下获得了小鼠脑、肝脏、肾脏、心脏、脾脏、肺、肌肉、胰腺 8 个器官和血清的离子信息, 借助公共数据库, 共鉴定出涵盖 18 种主要类别的 3062 个脂质分子。基于课题组自主开发的空气动力辅助解吸电喷雾离子化质谱成像技术 (AFADESI-MSI), 进一步对 LC-MS 和 MSI 技术中脂质离子的加合物形式进行考察, 并据此建立了一个由 14,123 个加合物离子组成的 MSI 器官特异性脂质组学数据库。将其应用于 C57 小鼠整体动物组织样本中, 分别在脑、肝脏、心脏、肾脏、脾脏中注释到 479、355、351、442、531 个离子, 共计 954 种物质, 提高了注释的覆盖度。研究同时发现了多种器官特异性脂质, 例如磷脂酰胆碱类 PC (32:0) 在脑组织中的比例明显高于其他组织。此外, 我们绘制了糖尿病 db/db 小鼠的空间脂质组学图谱, 发现约 20% 的脂质分子发生显著变化 ($p < 0.05$)。通路分析显示, 脑中的甘油酯类代谢增加, 而肝脏、肾脏中的脂肪酸及固醇类物质的生物合成出现不同程度的紊乱。本研究提出了一种高效、准确地注释 MSI 脂质类化合物的方法, 它不仅有助于实现系统水平的脂类代谢物注释和可视化, 而且还为深入探究潜在的器官特异性机理奠定基础。

本研究得到国家自然科学基金项目 (No. 21874156), 北京高校卓越青年科学家计划项目 (No. BJJWZYJH01201910023028), 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (No. 2022-I2M-2-002) 资助。

关键词: 质谱成像; 脂质数据库; 注释方法; 整体动物; 空间分辨脂质组学

参考文献

1. Han, X., *Nat Rev Endocrinol.*, **2016**, 12, 668-679.
2. He J, Sun C, Li T, Luo Z, Huang L, Song X, Li X, Abliz Z. *Adv Sci*, **2018**, 5(11):1800250.
3. Chen L, Lu W, Wang L, Xing X, Chen Z, Teng X, Zeng X, Muscarella AD, Shen Y, Cowan A, McReynolds MR, Kennedy BJ, Lato AM, Campagna SR, Singh M, Rabinowitz JD. *Nat Methods*. **2021**,18(11):1377-1385.

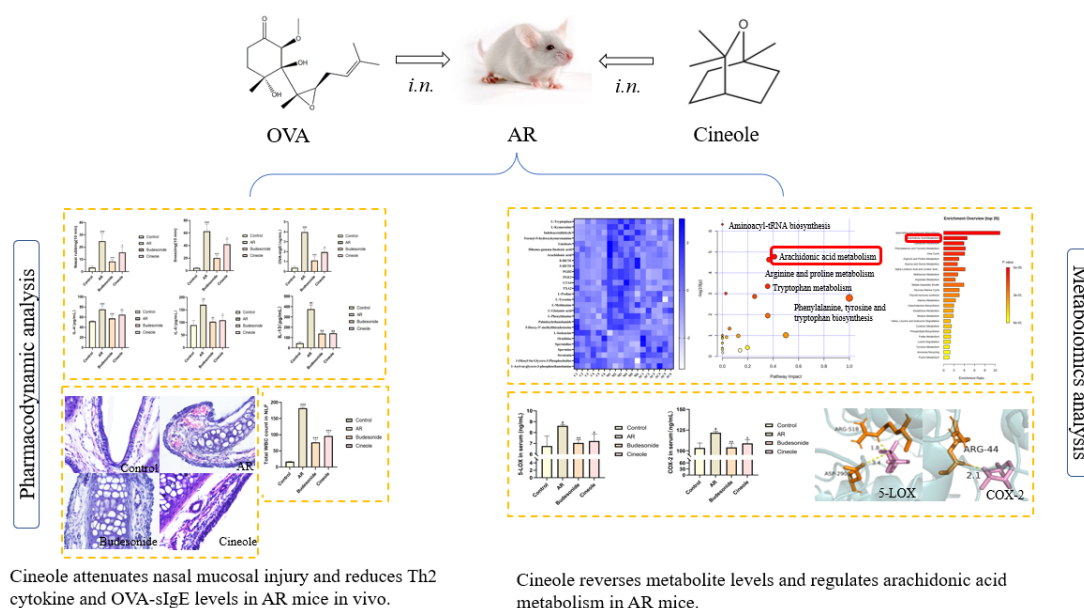
通讯作者: 张瑞萍*, rpzhang@imm.ac.cn

基于代谢组学技术研究桉油精对变应性鼻炎缓解作用的分子机制

刘芳琳¹, 荣影¹, 周慧¹, 于童¹, 曹倩文¹, 刘璐瑶¹, 秦兆隆¹, 徐霞^{1*}

¹ 郑州大学药学院, 河南省郑州市科学大道 100 号, 450001

摘要: 背景与目的: 变应性鼻炎 (AR) 是一种常见的变态反应性疾病, 以鼻黏膜肿胀充血和黏液高分泌为主要特征, 表现为鼻塞、鼻漏和喷嚏。桉油精是广泛存在于各种挥发油中的一种单萜类化合物, 有着广泛的药理活性, 如抗炎、抗菌、抗氧化、抗黏液, 尤其以抗炎和抗黏液生成能力在过敏性气道疾病中得到关注。然而, 桉油精对变应性鼻炎小鼠的保护作用及其潜在的机制尚未得到很好的研究。本研究基于 UPLC-MS/MS 代谢组学技术旨在考察桉油精对变应性鼻炎 (AR) 小鼠的保护作用及其分子机制, 以期对桉油精的临床应用提供理论基础。方法: 本研究以卵清蛋白 (OVA) 联合氢氧化铝佐剂致敏雌性 BALB/C 小鼠建立 AR 模型, 将小鼠随机分为对照组、AR 组、桉油精 (30 mg/kg) 组、布地奈德 (38.83 μg/kg) 组。采用 HE 染色观察各组小鼠鼻腔黏膜的组织病理学变化; 采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测各组小鼠体内 IL-4、IL-5、IL-13、OVA-sIgE 水平及 5-脂氧合酶 (5-LOX)、环氧合酶-2 (COX-2) 活性; 采用基于 UPLC-MS/MS 的代谢组学技术分析桉油精发挥对 AR 作用的差异代谢物及代谢通路。结果: 滴鼻激发后可观察到 AR 组小鼠出现搔鼻, 打喷嚏等症状且评分大于 5, 而空白对照组小鼠无明显异常, 表明造模成功。HE 结果显示, 桉油精处理明显改善 AR 小鼠鼻黏膜结构损伤、炎症细胞浸润及毛细血管充血现象; ELISA 结果显示, 桉油精可显著降低 AR 小鼠 Th2 型细胞因子和 OVA-sIgE 水平以及 5-LOX、COX-2 活性的升高; 代谢组学结果显示, 花生四烯酸代谢、色氨酸代谢等代谢通路在花生四烯酸、5-HETE、色氨酸、犬尿氨酸、亚油酸等 27 种差异显著的代谢物基础上发生了重编程。结论: 本研究证明, 桉油精通过抑制 AR 小鼠体内 5-LOX 和 COX-2 活性调控花生四烯酸代谢, 减少促炎脂质介质 LTs 和 PGs 的产生, 抑制 Th2 细胞因子产生、炎症细胞浸润和黏液分泌发挥 1, 8-桉叶油对变应性鼻炎的缓解作用, 为 1, 8-桉叶油治疗变应性鼻炎的临床应用提供了理论基础, 同时为更多天然产物的开发和应用开拓新思路。
关键词: 桉油精; 变应性鼻炎; 代谢组学; 花生四烯酸代谢



[1] Yuan Y, Wang C, Wang G, et al. *Front Immunol.* 2022;12:771136. Published 2022 Jan 5.

外泌体蛋白质与代谢物的多组学质谱表征

胡良海*

吉林大学, 长春, 130012

外泌体是一种细胞分泌的囊泡状结构小体^[1], 广泛存在于血浆、尿液等各种体液中, 外泌体蛋白质组成及其翻译后修饰与疾病的发生发展有着密切的联系。由于受到磷脂双分子层的保护, 外泌体中蛋白质的修饰形态更为稳定, 因此能够更精确反应机体的生理和病理状态, 是疾病标志物筛选的理想来源。

我们近期发展了基于超分子探针^[2]和分子印迹^[3]的外泌体精准识别新方法, 通过基于高分辨质谱的蛋白质组学与代谢组学表征和膜阵列的高通量验证, 为体液外泌体中疾病标志物筛选提供了全新的解决方案。

关键词: 分子印迹、磷脂分子、外泌体、蛋白质组学、代谢组学

参考文献:

1. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020; 367(6478): eaau6977.
2. Feng X, Iliuk A, Zhang X, Jia S, Shen A, Zhang W, Hu L, Tao WA. Supramolecular Exosome Array for Efficient Capture and In Situ Detection of Protein Biomarkers. *Anal Chem*. 2023; 95(5):2812-2821.
3. Zhou J, Cheng X, Guo Z, Ali MM, Zhang G, Tao WA, Hu L, Liu Z. Epitope Imprinting of Phospholipids by Oriented Assembly at Oil/Water Interface for the Selective Recognition of Plasma Membranes. *Angew Chem Int Ed*. 2023: e202213938.

Site-specific identification and quantitation of endogenous SUMOylation based on SUMO-specific protease and strong anion exchange chromatography

Yang Li^{1,2,3}, Yichu Shan^{1,*}, Mingwei Sun¹, Zhigang Sui¹, Baofeng Zhao¹, Lihua Zhang^{1,*}, Yukui Zhang¹

¹ CAS Key Laboratory of Separation Science for Analytical Chemistry, National Chromatographic R. & A. Center, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Science, Dalian, 116023

² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100039

³ Institute of Drug Discovery Technology, Ningbo University, Ningbo, 315211

ABSTRACT: Small ubiquitin-like modifier (SUMO) modification regulates various eukaryotic cellular processes and plays a pivotal role in interferon (IFN)-mediated signaling pathway and antiviral defense. Proteome-wide profiling of endogenous SUMOylation would facilitate the understanding of SUMO's function in physiology and pathology. So far, only antibody-based enrichment strategies have been applied for proteome-wide identification of endogenous SUMOylation. However, using antibody alone cannot uncover the global landscape of all SUMO forms in human cells. Previously, strong anion exchange (SAX) chromatography has been used by us to enrich endogenous SUMO1/2/3-modified peptides simultaneously. While successful, the co-enriched peptides containing multiple acidic amino acids would interfere with the detection of low-abundance SUMOylated peptides, limiting its application in in-depth identification of endogenous SUMOylation. Here, to enable global profiling of endogenous SUMOylation, we proposed a novel enrichment method based on SUMO-specific protease and SAX chromatography that could efficiently deplete the co-enriched peptides via double SAX enrichment. In combination with the stable isotope labeling with amino acids in cell culture (SILAC) quantitation method, the global changes of endogenous SUMOylation in A549 cells stimulated by IFN- γ were studied. Totally, 226 SUMOylated sites on 146 proteins were quantified with high confidence, among which multiple up-regulated sites were involved in IFN-mediated antiviral defense, demonstrating the great promise of our method to discover endogenous SUMOylation with significant biological functions. (unpublished).

KEY WORDS: endogenous SUMOylation; site-specific enrichment; SAX chromatography; SUMO-specific protease.

REFERENCES

1. Li, Y., Sun, M., Hu, Y., Shan, Y., Liang, Z., Zhang, L., Zhang, Y., *Anal. Chim. Acta*, **2021**, 1154: 338324.
2. 李洋, 单亦初, 梁振, 张丽华, 张玉奎. *分析测试学报*, **2022**, 41 (1): 58-62.

Identification of Cancer-associated Phosphopeptides Using CID and ETD Tandem Mass Spectrometry (MS/MS)

Qianqian Shao¹, Jeffrey Shabanowitz², Donald F. Hunt^{*1,2}

1. Department of Chemistry, University of Virginia, Charlottesville, VA 22904, USA

2. Department of Pathology, University of Virginia, Charlottesville, VA 22908, USA

ABSTRACT:

Phosphorylation is essential for regulating cell processes like growth, signaling, and gene expression.¹ Phosphopeptides presented on class I and class II Major Histocompatibility Complex (MHC) molecules are potentially immunogenic.² Normally, phosphopeptides presented on class I MHC molecules are rapidly dephosphorylated, but in diseased states, inhibition of the protein phosphatase 2A (PP2A) by SET and cancerous inhibitor of PP2A (CIP2A) leads to unregulated cell proliferation and extended half-life of phosphopeptides,² allowing their detection on MHC molecules.

Previous research has identified antigenic MHC class I phosphopeptides in breast cancer, colorectal cancer, esophageal cancer, lung cancer, cervical cancer, liver cancer, leukemia, and melanoma.² Therefore, **we hypothesized that** the same antigenic MHC class I phosphopeptides found in these tumor cells can also be found in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) cells.

To investigate this hypothesis, class I MHC molecule-peptide complexes from HNSCC cells were isolated using immunoprecipitation, and peptides from MHC molecules were extracted using acid elution. The resulting peptide sample was then cleaned up using the hydrophilic interaction chromatography (HILIC) with polyhydroxyethyl aspartamide (PHEA) to remove contaminants. The phosphopeptides were enriched using the iron(III)-NTA immobilized metal affinity chromatography (IMAC) before LC-MS/MS analysis. Sequence analysis was performed using collision induced dissociation (CID) and electron transfer dissociation (ETD) fragmentation techniques. These sample preparation and analysis techniques enabled detection of phosphopeptides at the **attomole** level. To categorize human leukocyte antigen (HLA) type-associated phosphopeptides, HLA allele types of donors were determined by aligning the sequence of all class I MHC peptides in the sample. A total of 27 phosphopeptides were identified in one HNSCC sample (P01127B), and 24 of them were also found in multiple other tumor cells, virus or bacteria-infected cells, indicating their potential as vaccine candidates against various cancers and infectious diseases.

KEY WORDS: PP2A, ETD, MHC-associated phosphopeptides proteomics, immunopeptidomics

REFERENCES

1. Ubersax, J., Ferrell Jr, J. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8, 530–541 (2007).
2. Mahoney, KE., Shabanowitz, J., Hunt, DF. *Mol Cell Proteomics*.20:100112 (2021)

极微量代谢分析及生物医学应用

李自帅¹, 钱耀¹, 曹文波¹, 程思敏¹, 马潇潇^{1*}

1. 清华大学精仪系, 北京 100084

单细胞分析技术是揭示生物发育代谢动态变化和癌细胞异质性等重要生物学问题的关键手段。然而, 由于单个细胞的体积极小, 所含代谢物绝对量极低, 因此单细胞代谢分析面临代谢物检测灵敏度不足、覆盖率低、定量分析能力差和结构表征能力不足等问题。

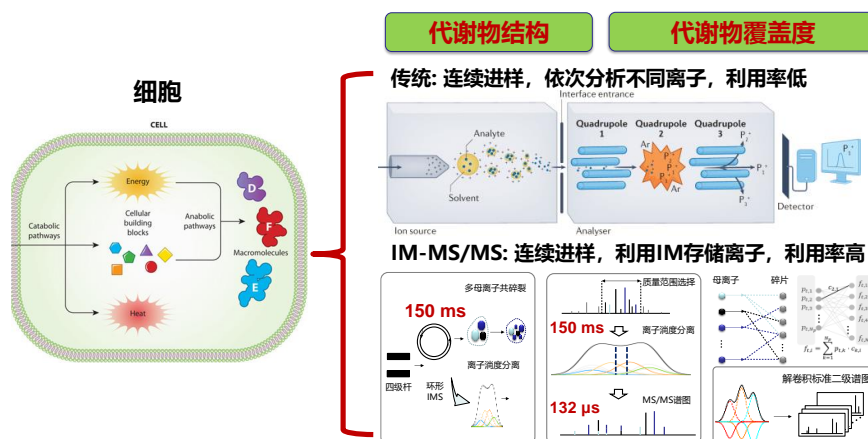


图 1. 离子淌度-多离子同时碎裂技术用于高通量、高覆盖度单细胞代谢质谱分析。

此前, 在代谢物结构鉴定方面, 我们通过将脂质化学衍生与多级质谱分析相结合¹⁻⁵, 发展了单细胞结构脂质组学分析技术, 实现了细胞内脂质碳碳双键异构体和 sn 异构体的鉴定及定量, 从而提高了所能获取代谢信息的维度, 提高了生物医学分析的准确度。在此基础上, 为了进一步提高细胞分析的通量和代谢物分析覆盖度, 提出将离子淌度 (ion mobility) 技术引入单细胞分析。在传统单细胞质谱分析中, 代谢物只能在时间上依次通过多级质谱碎裂完成结构鉴定, 离子利用率很低, 导致仅能对少数物质开展分析。通过将离子淌度技术与多离子同时碎裂技术融合, 利用谱图解卷积算法, 可在显著提升样品利用率的前提下 (~100%), 大幅提高代谢物分析的覆盖度及结构鉴定能力。实验结果表明, 利用该方法可从单细胞中完成结构鉴定的代谢物数量比传统方法提升了一个数量级。技术从技术上而言, 细胞中的代谢物经离子化后进入离子淌度池被存储及分离, 分离时间 150 ms, 经分离的离子经多离子同时碎裂后, 对所产生的子离子做质量分析。由于不同淌度分离时刻母离子的组成不同, 二级谱图也会随时间变化; 利用淌度时间对齐原理建立的谱图解卷积算法可获得代谢物的标准二级谱图 (图 1)。该技术有望推动高通量、无标记单细胞有机质谱分析技术在生命科学和医学领域的应用和发展。

关键词: 代谢组学, 脂质组学, 有机质谱, 结构鉴定

参考文献

1. *Nature Communications* 2020, 11(1), 375.
2. *Research* 2023, 6, 0087.
3. *Nature Communications* 2021, 12(1), 2869.
4. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016, 113(10), 2573-2578.
5. *Accounts of Chemical Research* 2021, 54(20), 3873-3882.

Email: maxx@tsinghua.edu.cn; Tel: 18810960531

单细胞代谢物的质谱流式分析

张四纯¹, 姚欢¹, 潘星宇¹, 沈子征, 张新荣^{1,*}

1. 清华大学化学系, 北京, 100084

代谢物作为新陈代谢的终产物, 是细胞生化活性的直接特征, 直观地反映了细胞的表型。但是, 目前还缺少能够高通量获得单细胞中高覆盖度代谢物信息的分析手段。

我们课题组提出了一种单细胞代谢物质谱流式方法, 通过质谱检测得到单个细胞的代谢图谱, 命名为 CyESI-MS¹。该方法与传统的荧光流式细胞术类似, 采用压力进样引入单细胞样品, 通量可以达到 38 个细胞/min。单个细胞在极短时间内离子化, 保证了单个细胞代谢物不会发生明显的扩散, 可检测到单个哺乳动物细胞中上百种代谢物, 包含核苷酸, 氨基酸, 碳水化合物和脂类等。我们成功利用代谢异质性实现了不同类型的癌细胞、乳腺癌细胞的亚型、肝癌细胞的亚型等的表型分型。结合统计学分析, 我们建立了快速筛选细胞潜在代谢标志物的方法, 成功利用细胞小分子代谢物的含量差异区分了五种白血病细胞, 并可鉴别混合在健康人外周血白细胞中的白血病细胞, 有望成为血液病分子诊断的新工具²。

在此基础上, 我们还建立一种高通量、多组学的单细胞质谱流式分析方法, 将荧光流式和免标记质谱流式分析技术联用, 利用多色荧光流式检测单个细胞上多个蛋白质标志物, 用质谱检测单个细胞中的小分子代谢物, 实现了单个细胞中的蛋白质和代谢物的同时检测。该工作有望实现高通量的单细胞蛋白及代谢多组学分析, 建立免疫分型和代谢分型间的联系, 研究特定免疫表型中的代谢异质性以及研究蛋白调控和代谢水平变化的相关性, 在临床个性化治疗以及药物筛选等方面具有广泛的应用潜力。

关键词: 质谱流式细胞术; 单细胞代谢物分析; 细胞分型.

参考文献:

1. H. Yao, H. S. Zhao, X. Zhao, X. Y. Pan, J. X. Feng, F. J. Xu, S. C. Zhang, X. R. Zhang, *Anal. Chem.* **2019**, *91* (15), 9777-9783.
2. H. Yao, H. S. Zhao, X. Y. Pan, X. Zhao, J. X. Feng, C. D. Yang, S. C. Zhang, X. R. Zhang, *Anal. Chem.* **2021**, doi 10.1021/acs.analchem.1c01746.

基于 HILIC-MS/MS 的肿瘤代谢分析解析榄香烯抗前列腺癌的 药效机制

周建良^{1,2,*}

1. 杭州师范大学药学院, 浙江 杭州 311121

2. 浙江省榄香烯类抗癌中药研究重点实验室, 浙江 杭州 311121

肿瘤代谢重编程是支持肿瘤细胞快速增殖及形成放化疗抗性的关键。主要包括有氧糖酵解、PPP、谷氨酰胺分解和从头脂肪酸合成^[1-2]。因此, 靶向分析肿瘤代谢重编程中代谢物的变化情况对了解肿瘤发生发展、发现诊断或预后生物标志物、以及探究药物治疗机制具有重要价值。但是, 代谢重编程中的代谢物具有强极性、低含量及多同分异构体等特点, 使用同一分析方法高选择、高灵敏地分析肿瘤代谢重编程的极性代谢产物仍具有挑战性。我们以前列腺癌为肿瘤模型, 构建了基于 HILIC-MS/MS 的代谢重编程极性代谢物靶向定量分析方法, 涉及代谢重编程中有氧糖酵解、TCA 循环、PPP 和谷氨酰胺分解途径中 21 种关键极性代谢物。建立的方法应用于检测正常人和前列腺癌患者血浆样本中的极性代谢物, 以研究前列腺癌的代谢谱差异。此外, 我们也将建立的方法用于分析前列腺癌 PC3 细胞中加入代谢酶抑制剂后细胞内极性代谢物的变化情况, 以探讨建立的方法能否用于药物靶向肿瘤代谢重编程的作用环节/靶点发现^[3]。

我们研究发现榄香烯在体外和体内均具有显著抗前列腺癌作用, 为揭示榄香烯抗前列腺癌的药效机制, 我们将构建的 HILIC-MS/MS 极性代谢物靶向定量分析新方法用于探究榄香烯靶向肿瘤代谢重编程的潜在作用环节/靶点。根据 HILIC-MS/MS 分析结果, 我们发现并验证了榄香烯抗前列腺癌的作用靶点是糖酵解的关键代谢酶, 进一步研究证实榄香烯是通过调控 P53 和 FZR1 的表达水平从而下调该代谢酶的表达。通过基因敲低和过表达证实榄香烯的作用靶点与前列腺癌细胞活性密切相关。综上, 榄香烯通过干预前列腺癌细胞糖酵解的关键代谢酶的表达, 抑制肿瘤细胞的糖酵解, 达到抑制肿瘤细胞增殖和促进凋亡的效果, 从而发挥抗前列腺癌作用。

关键词: 前列腺癌, 代谢重编程, HILIC-MS/MS, 榄香烯, 作用机制

参考文献:

1. B. Faubert, A. Solmonson and R. J. DeBerardinis, *Science*, **2020**, 368(6487), eaaw5473.
2. G. Bergers and S. M. Fendt, *Nat. Rev. Cancer*, **2021**, 21(3), 162-180.
3. X. M. Dong, P. Wu, L. H. Cheng, L. Shou, H. Dong, X. Y. Chen, H. J. Gao, J. X. Chen, F. Xiang, Q. Zhang, D. H. Zhang, J. L. Zhou and T. Xie, *J. Chromatogr. A*, **2022**, 1686, 463654.

高异质性糖蛋白及其复合物的非变性质谱分析

邵心阳^{1,2}, 陈清蓉^{2,3}, 朱彦熹^{1,2}, 代荣荣^{2,3}, 柴胡玲潇^{2,3}, 黄岩谊^{1,2}, 王建斌⁴, 王冠博^{1,2,*}

1. 北京大学生物医学前沿创新中心, 北京, 100871
2. 深圳湾实验室细胞分析研究所, 深圳, 518132
3. 南京师范大学化学与材料科学学院, 南京, 210023
4. 清华大学生命科学学院, 北京, 100084

糖蛋白在生命过程中发挥重要作用,对糖蛋白的结构和功能分析不但对于生命科学基础研究具有重要意义,也是对糖基化蛋白质药物生物物理学表征的重要方面。质谱技术因其独到原理可突破经典蛋白结构表征手段的局限,其中非变性质谱策略可保持非共价作用、直接分析完整复合物结构及其动态学。由于糖基化修饰的高度异质性,糖蛋白及其复合物在蛋白型分布上呈现较为复杂的分布,由其异质性造成的分子量分布展宽和信号卷积随糖基化程度增大而影响愈显,不同糖型蛋白因离子化差异造成各价态信号轮廓不同、传统分子量测定算法的基本假设不再成立,现有方法难以准确测定完整糖蛋白分子量及其复合物结合关系。此外,对于由多种糖蛋白亚基构成的多层级复合物,现有技术难以触及内部亚基信息。这些问题为完整糖蛋白及其复合物的质谱分析带来很大挑战。我们为此开发通用型“价态稀释”策略,一方面引入异质性稀释体降低异质性成分占蛋白体系整体质量的比例,另一方面利用兼顾准确性和通用性的气相反应提升价态计算准确度,解决高异质性完整蛋白分子量及其复合物结合关系难以准确测定的问题;提出“重排解离”方案,通过调控碰撞解离中的能量分布实现对复杂多元复合物内部亚基的信息获取。此外,我们也设计了新型纯化策略用于高效纯化生物样本中的天然蛋白复合物,摆脱非变性质谱常规情况下对于重构蛋白复合物的依赖。基于上述策略,我们得以实现对生物样本中高异质性复杂蛋白复合物结合关系和拓扑结构的动态分析,并可由临床样本获取天然蛋白复合物体系具有个体特异性的结构和相互作用信息,应用于生命健康相关的分子机制研究。

关键词: 蛋白质复合物, 糖蛋白, 蛋白质结构, 临床样本, 非变性质谱

参考文献

1. G. Wang, et al, *Mol. Cell.* 2016, 63: 135.
2. G. Wang, et al, *Anal. Chem.*, 2020, 92: 15799.
3. Q. Chen, et al. *Anal. Chem.* 2022, 43: 697.

AI-driven Data Analysis for Mass Spectrometry

Hongmei Lu*, Zhimin Zhang, Qiong Yang, Ting Xie, Hailiang Zhang, Yuxuan Liao
College of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083,
China

ABSTRACT: Mass spectrometry (MS) is a convenient, highly sensitive, and reliable method for the analysis of complex mixtures, which is vital for life sciences fields such as metabolomics and proteomics, and organic synthesis in chemistry. The identification of small molecules from chromatography-mass spectrometry data remains a major challenge in complex matrices, due to the enormous chemical and compositional diversity of small molecules and the limit of standard mass spectra in databases. Over the past years, we developed several data and artificial intelligence (AI) approaches to enable small molecule identification by improving coverage and accuracy, such as FastEI, DeepMASS, GNN-RT and SigmaCCS so on. They include molecular fingerprint prediction, in-silico mass spectral prediction, mass spectral match and scoring algorithms, retention time (RT) prediction and collision cross-section (CCS) prediction approaches. These methods take advantage of big data of public databases or datasets, and multidimensional orthogonal information of modern instrumental data. The latest research methods of deep learning have been introduced to build relevant models, including DNN, GCN, Transformer, etc. Finally, we open source all our algorithms and softwares.

KEY WORDS: Big data; Artificial intelligence; Processing; Identification

REFERENCES

1. H. Zhang, Z. Xu, X. Fan, et al. *Anal. Chem.*, **2023**, 95, 612-620.
2. Q. Yang, H. Ji, H. Lu, et al. *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 2200-2206.
3. H. Ji, H. Deng, H. Lu, et al. *Anal. Chem.* **2020**, 92, 8649-8653.
4. H. Ji, Y. Xu, H. Lu, et al. *Anal. Chem.* **2019**, 91, 5629-5637.

The effect of Liangyi paste on Gut Microbiota of mice with hyp immunity

Jing Luo¹, Li-Ting Ma¹, Mei-Yu Zhang¹, Fei Zheng^{1*}.

1. Jilin Ginseng Academy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, P. R. China.

ABSTRACT: Liangyi paste(LY) is composed of Ginseng and Rehmanniae radix praeparata, which are traditional Chinese medicines. The present study aimed to investigate the effects of Liangyi paste(LY) on gut microbiota diversity in immunocompromised mice. A total of 59 compounds (including 9 iridoids, 6 oligosaccharides, 19 protopanaxatriols, 21 protopanaxadiols, 2 OLE, 1 Ionone and 1 phenylethanamide) were identified and analyzed from the LY extract by UPLC-Q-Orbitrap-MS/MS. By using 16S rRNA, at the phylum level, the LY extract significantly increased the relative abundance of *Firmicutes* in immunocompromised mice but decreased that of *Proteobacteria* and *Actinobacteria*. At the genus level, the LY extract significantly increased the relative abundance of *Clostridium_sensu_stricto_1*, *Lactobacillus* and *Limosilactobacillus* in immunocompromised mice but decreased that of *Enterococcus* and *Escherichia Shigella* in immunocompromised mice. Furthermore, α -diversity and β -diversity analysis revealed LY improved microbial community diversity. In addition, the LY extract influenced nucleotide and amino acid metabolism. In summary, the results showed that the LY extract changed the structure and diversity of gut microbiota in immunocompromised mice and balanced the metabolic process.

KEY WORDS: Liangyi paste. Components analysis. Intestinal flora. intestinal bacteria. 16S rRNA

REFERENCES

1. Elderman Marlies, de Vos Paul, Faas Marijke. Role of Microbiota in Sexually Dimorphic Immunity[J]. *Frontiers in immunology*, 2018, 9:1018.
2. Ying, M., Yu, Q., Zheng, B., et al. (2020). Cultured Cordyceps sinensis polysaccharides modulate intestinal mucosal immunity and gut microbiota in cyclophosphamide-treated mice. *Carbohydrate Polymers*, 115957.
3. Wang Rui, Tang Ruqi, Li Bo, et al. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases.[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2020, 18(1):4-17.
4. Zhou B, Yuan Y, Zhang S, Guo C, Li X, Li G, Xiong Wand Zeng Z. (2020) Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract. *Front. Immunol.* 11:575.
5. Pan Jie, Liu Laihao, Mou Jianwei. Research progress in intestinal flora and human health.[J]. *Journal of Shandong Normal University (Natural Science Edition)*, 2021, 36 (04): 337-365

Rapid profiling of nanoparticles protein corona by using an optimized density gradient centrifugation combined label-free quantitative proteomics method

Wenjia Lai¹, Dan Li¹, Xiaohui Nan², Yanjun Guo^{1,*}

1. National Center for Nanoscience and Technology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China
2. Institute of Drug Discovery and Development, Center for Drug Safety Evaluation and Research, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

ABSTRACT: Engineered nanoparticles constitute potential materials for use in biomedical and biotechnological fields due to their unique physicochemical properties and diverse functional advantages. For example nanoparticles have been developed for bioimaging, targeted drug delivery and therapeutics.[1] Upon administration into the circulatory system, nanoparticle carriers encounter an environment rich in proteins. These proteins may adsorb to the particle's surface to form the protein corona which influences the particle's surface properties and potentially governing the interactions of the nanoparticles with tissues, cells, as well as immune systems which may leading to immunostimulation or immunosuppression.[2] Understanding about the composition and relative abundance of the protein corona can help to design nanoparticles *in vivo* applications. In this work, we presented density gradient centrifugation combined label-free quantitative proteomics using LC-MS/MS method, which enabled rapid separation of nanoparticles from plasma or serum and identification of the protein corona on nanoparticles. Furthermore, in order to analyze the micro-protein level from corona, a special designed in solution two-step protein extraction and digestion process using reverse phase tip was developed to concentrate the peptide sample from nanoparticle's protein corona. This protocol enabled to process 1~3 μg corona proteins from about 100 μg nanoparticles amount, and led to the identification of about 200 unique proteins for relative quantification, showing the superior recovery rate and sensitivity of the approach. The method was applied to analyze the protein corona composition on synthetic silver, gold, Fe_3O_4 nanoparticles with different surface modifications, and bacterial synthesized magnetosomes[3] after incubated with human plasma. Various serum proteins were found to be selectively adsorbed on the surface of the different kind of nanoparticles following plasma exposure. The predicted downstream biological impacts of the abundant corona proteins also revealed the potential immune-related response/process of the nanoparticles, suggesting that corona proteins from silver and gold with BPEI modified surface, and magnetosomes were significantly enriched in the complement activation process. Further complement activation assay analysis validated these nanoparticles could enhance the complement system activation. Our findings demonstrated the protocol to be time-saving, and resulted in good sensitivity and quantification of corona proteins which could provide insights into nanoparticles' corona formation, composition, and physiological response.

KEY WORDS: LC-MS/MS, Label free, Nanoparticle, Protein corona

REFERENCES

1. R. Z. Liang, M. Wei, D. G. Evans and X. Duan, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 14071-81.
2. J. Li, X. Gao, Y. Wang, T. Xia, Y. Zhao and H. Meng, *Matter.*, **2022**, 5, 1162-91.
3. A. Dieudonné, D. Pignol and S. Prévéral. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2019**, 103, 3637-49.

Functional metabolomics Deciphered the therapeutic targets and mechanism of Osthole Against Pulmonary Hypertension

Yuan Li, Min Fu, Jiaoxia Wei, Junjie Liu, Li Yao *

Department of Medicinal Chemistry and Natural Medicine Chemistry, College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Abstract: Pulmonary hypertension (PH) is a pulmonary vascular disease or syndrome characterized with pulmonary vascular contraction and remodeling. We have employed functional metabolomics to determine that Osthole has the capability to reduce pulmonary hypertension and alleviate pulmonary vascular remodeling by multiple pharmacological mechanism, including (1) Osthole relaxes pulmonary vascular through PI3K/Akt/eNOS/NO signal pathway; (2) Therapeutic targets discovery of Osthole against pulmonary hypertension by global proteomics; (3) Osthole attenuates pulmonary arterial hypertension by the regulation of sphingosine 1-phosphate in rats; (4) Osthole alleviates pulmonary vascular remodeling by modulating microRNA-22-3p mediated lipid metabolic reprogramming. Our previous studies have determined that decadienyl-L-carnitine (C10:2) is the metabolic intervention target of Osthole against PH, but its function and mechanism of C10:2 in PH is still unclear. We further explored the function of C10:2. The level of C10:2 is positive correlated to PASMCs proliferation in a way of time dependent, inhibition or increase of C10:2 could influence the expression of proliferation and apoptosis related protein in PASMCs, as well as energy metabolism, suggested that Osthole modulated C10:2 mediated PASMCs proliferation to alleviate pulmonary vascular remodeling. Therefore, functional metabolomics is an effective strategy to found novel function of therapeutic target and delineate novel mechanism of Osthole against pulmonary hypertension.

Key words: Osthole; Pulmonary hypertension; functional metabolomics; therapeutic target; therapeutic mechanism.

基于质谱技术的暴露组学研究与应用

刘心昱¹, 由蕾¹, 王宇婷¹, 管朋维¹, 杨军¹, 周丽娜¹, 许国旺^{1,*}

1. 中国科学院大连化学物理研究所, 116023, 大连, 中国

E-mail: xugw@dicp.ac.cn

人类健康由遗传和环境决定, 80%疾病的成因与环境有关。据估计, 全球约16%的癌症死亡与环境风险因素有关, 且与环境污染因素相关的疾病发病率还在持续增高。因此, 环境污染带来的长期的、慢性的健康危害不容忽视, 环境暴露已成为影响公众健康的重要风险因素。

暴露组是指贯穿整个生命周期的环境暴露的总和, 暴露组学是揭示环境暴露与疾病的关系的重要手段。质谱技术具有高覆盖、高灵敏、高分辨的特点, 已成为复杂样品中暴露组分析最有潜力和最有效的工具。人体内暴露组种类多、浓度低, 暴露物比内源性代谢物低2-3个数量级, 且为数众多的暴露物进入人体后被代谢, 并非原型形式存在, 因此人体内暴露组的全景分析仍面临挑战。

针对上述人体暴露组分析的难点与挑战, 我们首先构建保留机理互补的双色谱柱分析系统, 拓宽色谱分离窗口, 结合高分辨质谱的质量分辨能力, 实现血清中不同极性暴露物的高覆盖、高分辨筛查。在此基础上, 建立了血中高频检出的暴露物的靶向分析方法, 覆盖了10类外源物质的精准定量, 扩大了人血清中外源性物质的监测范围。另一方面, 血清中暴露组的检测, 难以避免内源性代谢物的干扰, 现有研究对非靶向高分辨质谱数据中暴露组信息利用与注释程度有限。鉴于此我们开发了计算暴露组学的方法, 有效识别高分辨质谱原始数据中的低丰度暴露组信号, 并对质谱信号的真实性的评价, 充分提取传统方法中极易丢失的微弱信号质谱特征(feature), 减少假阳性和假阴性, 提升暴露组信息覆盖度。将该方法体系示范性用于环境暴露与疾病风险关系的研究中, 结合代谢组学技术, 利用代谢组-暴露组关联研究策略, 在代谢水平上揭示环境暴露与疾病的关系及相关机制。

关键词: 质谱, 暴露组学, 高覆盖, 精准定量

Fast cross-linking promotes the capturing of a stereospecific protein complex over nonspecific encounter complexes

Jian-Hua Wang^{1,2}, Zhou Gong³, Xu Dong³, Shu-Qun Liu⁴, Yu-Liang Tang⁵, Xiaoguang Lei⁵, Chun Tang^{5,*}, Meng-Qiu Dong^{1,2,*}

¹ National Institute of Biological Sciences, Beijing

² Tsinghua Institute of Multidisciplinary Biomedical Research, Tsinghua University

³ Innovation Academy for Precision Measurement Science and Technology, CAS

⁴ Yunnan University

⁵ College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University

ABSTRACT: Transient and weak protein-protein interactions are essential to many biochemical reactions, yet are technically challenging to study. Chemical cross-linking of proteins coupled with mass spectrometry analysis provides a powerful tool in the analysis of such interactions. Central to this technology are chemical cross-linkers. Here, using two transient heterodimeric complexes EIN/HPr and EIIAGlc/EIIBGlc as our model systems, we evaluated the effects of two amine-specific homo-bifunctional cross-linkers with different reactivities. We showed previously that DOPA2 (di-*ortho*-phthalaldehyde with a di-ethylene glycol spacer arm) cross-links proteins 60–120 times faster than DSS (disuccinimidyl suberate)¹. We found that though most of the intermolecular cross-links of either cross-linker are consistent with the encounter complexes (ECs), an ensemble of short-lived binding intermediates, more DOPA2 intermolecular cross-links could be assigned to the stereospecific complex (SC), the final lowest-energy conformational state for the two interacting proteins. Our finding suggests that faster cross-linking captures the SC more effectively and cross-linkers of different reactivities potentially probe protein–protein interaction dynamics across multiple timescales.

KEY WORDS: protein dynamics, mass spectrometry, cross-linking, CXMS, XL-MS.

REFERENCES

1. Wang JH, Tang YL, Gong Z, Jain R, Xiao F, Zhou Y, Tan D, Li Q, Huang N, Liu SQ, Ye K, Tang C, Dong MQ, and Lei X. *Nat Commun.*, **2022**, 13, 1468.

微型质谱在数智中医药中的应用

张玫^{1,*}, 代倩倩², 张晓雨³, 胡王敏¹, 商洪才^{2,*}

1. 北京中医药大学, 中药学院, 北京 102488;
2. 中医内科学教育部/北京市重点实验室, 北京中医药大学, 东直门医院, 北京 100700;
3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

质谱分析已被广泛用于中医药领域。目前被普遍使用的常规质谱仪在灵敏度、分辨率、样品用量等方面都已公认具有很好的分析性能。但常规质谱仪通常体积大、能耗高, 尤其是大型质谱对实验室环境要求高, 一般需要由专业人员来操作。因此, 尽管目前常规质谱分析已经成为中医药分析的有效手段, 但人们也非常需要操作简便、成本低廉、可便携的质谱仪器, 微型质谱 (mini-MS) 满足了这些需求。微型质谱既具有质谱分析普遍性的优点, 又因其体积小、功耗低、便携且操作简便, 可用于现场快速检测。本团队近期发展了一系列微型质谱的分析应用, 主要包括:

- 1) 中药制药实时在线质量评价: 将微型质谱集成于中药制药生产线中对中药制药过程实现实时动态监测。解决了近红外等光谱类方法在线分析无法针对混合物中特定目标物进行定性、定量分析的问题¹;
- 2) 中医智能闻 (嗅) 诊: 将微型质谱现场快检与大数据分析相结合, 用于中医智能诊疗。围绕中医药与肠道健康, 尝试用现代科学语言将中医药诊疗原理“说明白、讲清楚”²。
- 3) 中药材现场快速质量评价: 基于微型质谱分析对中药材常见质量问题进行快速鉴定, 包括入药种属混用、入药部位混用、非法掺杂等;
- 4) 本科生实验教学: 将可拆卸的微型质谱引入本科生教学, 不仅锻炼了学生的实操能力, 还让学生亲眼看到了质谱仪的内部组件构成, 使质谱分析的过程不再是“黑箱”。这极大地激发了学生的学习兴趣, 取得了很好的教学效果³。

此外, 我们还建立有糖类快速鉴别⁴、中药农残快检⁵等质谱分析方法, 微型质谱关键技术研发也在进行之中。本团队瞄准“数智中医药”的重要科学问题, 致力于发展理工科“技术-方法-仪器”, 服务于中医药前沿科研及临床应用。

关键词: 微型质谱; 数智中医药; 中医药新技术新方法

参考文献:

1. W. Hu, J. Hou, W. Liu, X. Gu, Y. Yang, H. Shang and M. Zhang. *J. Pharm. Anal.*, **2023**, in press.
2. Y. Wang, C. Wu, J. Gao, X. Du, X. Chen, M. Zhang. *Emerg. Microbes. Infect.*, **2021**, 10, 1849-1861.
3. M. Zhang, W. Hu, W. Liu, C. Lei, J. Guo, H. Shang and J. Hou. *J. Chem. Educ.*, **2022**, 99, 3578-3584.
4. W. Hu, T. Li, Y. Yang, S. Jia and M. Zhang. *Chin. Chem. Lett.*, **2022**, 33, 4808-4816.
5. C. Wu, T. Li, D. Li, S. Jia, J. Huang, H. Lei and M. Zhang. *Chin. Chem. Lett.*, **2021**, 32, 2174-2178.

Co-corresponding authors:

Prof. Mei Zhang, meizhang@bucm.edu.cn; Prof. Hongcai Shang, shanghongcai@foxmail.com

ADP-ribosylation 修饰组学发现应激颗粒形成新机制

张沁馨¹, 冼伟¹, 刘小云^{1*}

1.北京大学基础医学院, 北京市海淀区学院路 38 号, 100191

在应激条件下（如病原体感染），细胞内mRNA会发生翻译停滞并与相关RNA结合蛋白通过液-液相分离，在细胞质中聚集形成应激颗粒；在压力条件消失后，应激颗粒可以迅速解聚并重启蛋白质翻译过程。这一过程的失调会导致许多病理变化，如神经退行性疾病。目前，许多报道阐释了不同病毒如何调控应激颗粒的形成或解聚，但病原菌能否劫持这一重要的生命过程以及其中的机制仍不甚清楚。我们通过高通量蛋白质修饰组学发现福氏志贺菌三型效应蛋白OspC家族能够通过ADP-ribosylation修饰靶向宿主翻译起始因子eIF3复合体，导致蛋白质翻译停滞，从而促进应激颗粒的形成和感染宿主细胞的生存。

关键词： 应激颗粒；修饰组学；志贺氏菌；效应蛋白；ADP-ribosylation

参考文献

[1] Li Z., Liu X*, Ding J, Shao F*. *Nature* **2021**, 599, 290-295.

利用单细胞蛋白质组学方法发现 小鼠卵母细胞发育过程的生物标志物

李倩¹, 牟璐², 张华^{2,*}, 李溱^{1,*}

1. 植物抗逆高效全国重点实验室, 中国农业大学生物学院, 北京
2. 畜禽育种与前沿生物技术全国重点实验室, 中国农业大学生物学院, 北京

细胞的质量与具有调节功能的生物标志物的含量有关¹。定量蛋白质组学是解析这些生物标志物的首选方法。卵母细胞是哺乳动物中最独特的细胞群体之一, 其发育过程受到严格的调控。单个发育成熟的卵母细胞就可以实现生产后代的生物学功能²。基于当前研究现状^{3,4}, 开发一种以最少的卵母细胞用量实现深度覆盖定量蛋白质组学的方法是十分必要的。我们建立了一种有效且简化的单细胞蛋白质组学分析流程 (ES-SCP), 以极少样品消耗构建了小鼠卵母细胞成熟阶段的蛋白质组数据库, 并成功鉴定了 6238 种蛋白质, 48291 条肽段。依托建立的数据库, 我们使用非数据依赖模式仅用 15 个卵母细胞, 在 GV、GVBD 和 MII 三个发育阶段鉴定和定量到超过 4000 种蛋白质; 在单个卵母细胞中, 则鉴定和定量了超过 2000 种蛋白质。我们发现母源性因子 ZAR1、TLE6 和 mRNA 调节因子 BTG4 等标志物在卵母细胞成熟过程中的丰度有显著变化。此外, 单卵母细胞蛋白质组学结果显示, 在卵巢衰老过程中, 抗氧化因子、母体因子、mRNA 稳定和能量代谢发生剧烈变化, 是影响卵母细胞质量的重要因素。综上所述, 我们开发了在单个卵母细胞水平实现深度蛋白覆盖的定量蛋白质组学方法, 为研究卵母细胞成熟和衰老提供了丰富的资源, 进一步为未来辅助生殖的创新奠定了基础。

关键词: 卵母细胞发育蛋白质组图谱, 单卵母细胞蛋白质组学

参考文献:

1. Xu JY, Zhang C, Wang X, Zhai L, Ma Y, Mao Y, Qian K, Sun C, Liu Z, Jiang S, Wang M, Feng L, Zhao L, Liu P, Wang B, Zhao X, Xie H, Yang X, Zhao L, Chang Y, Jia J, Wang X, Zhang Y, Wang Y, Yang Y, Wu Z, Yang L, Liu B, Zhao T, Ren S, Sun A, Zhao Y, Ying W, Wang F, Wang G, Zhang Y, Cheng S, Qin J, Qian X, Wang Y, Li J, He F, Xiao T, Tan M, *Cell*, **2020**, 182, 245-261.
2. Krisher RL, *J Anim Sci.*, **2004**, 82, E14-E23.
3. Wang S, Kou Z, Jing Z, Zhang Y, Guo X, Dong M, Wilmut I, Gao S, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **2010**, 107, 17639-17644.
4. Virant-Klun I, Leicht S, Hughes C, Krijgsveld J, *Mol Cell Proteomics.*, **2016**, 15, 2616-2627.

非靶向代谢组学全局注释算法发现新代谢物

Li Chen^{1,2}, Wenyun Lu^{2,3}, Lin Wang^{2,3}, Xi Xing^{2,3}, Ziyang Chen^{1,4}, Xin Teng², Xianfeng Zeng^{2,3}, Antonio D. Muscarella², Yihui Shen², Alexis Cowan^{2,4}, Melanie R. McReynolds^{2,3}, Brandon J. Kennedy⁵, Ashley M. Lato⁶, Shawn R. Campagna⁶, Mona Singh^{2,7}, Joshua D. Rabinowitz^{2,3,4,#}

¹ 复旦大学代谢与整合生物化学研究院, 上海, 200438

²Lewis-Sigler Institute for Integrative Genomics, Princeton University, Princeton, NJ, 08544, USA. ³Department of Chemistry, Princeton University, Princeton, NJ, 08544, USA.

⁴Department of Molecular Biology, Princeton University, Princeton, NJ, 08544, USA.

⁵Lotus Separations, LLC, Department of Chemistry, Princeton University, Princeton, NJ, 08544, USA.

⁶Department of Chemistry, The University of Tennessee at Knoxville, Knoxville, TN, 37996, USA. ⁷Department of Computer Science, Princeton University, Princeton, NJ, 08544, USA.

代谢是一切生命活动的基础。代谢组学技术通过检测代谢物在生命体中的含量, 反映出个体在基因与环境共同作用下的生化特征, 尤其是新代谢物的发现将有助于探索生命活动的未知机制。

分子网络分析利用离子峰之间的关系来扩大离子峰标注的广度并提高准确性, 是近年来代谢组学数据分析的一个新趋势。我们将网络分析算法与代谢组学分析结合, 开发了 NetID 算法, 可从非靶向代谢组学数据中系统的对代谢物进行标注, 并用于发现未知代谢物。

将 NetID 算法应用于酵母和小鼠的非靶向代谢组学数据中, 对约 3/4 的非背景离子峰进行了标注, 并成功鉴定出了五种未知代谢物, 其中包括硫胺素衍生物和 N-葡萄糖基-牛磺酸。同位素示踪的实验证实了小鼠体内的这些新代谢物的代谢过程。

参考文献: Metabolite Discovery through Global Annotation of Untargeted Metabolomics Data. *Nat Methods* **2021**, *18* (11), 1377–1385.

关键词: 非靶代谢组学; 新代谢物发现

质谱成像技术在医药研究领域的应用

狄双双^{1,2}, 王光熙³, 郭丽梅³, 毛宏梅⁴, 王文军⁵, 李娜^{1,2}, 胡文娅⁶, 韩晔华⁶, 聂洪港^{1,2}

1. 北京大学化学与分子工程学院, 北京分子科学国家研究中心, 北京, 100871;
2. 北京大学分析测试中心, 北京, 100871;
3. 北京大学医学部病理学系, 北京, 100091;
4. 中国疾病预防控制中心营养与健康研究所, 北京, 102211;
5. 北京君飞科技有限公司, 北京, 100081;
6. 中国石油大学重油工程国家重点实验室, 北京, 102249。

质谱成像技术是一种结合质谱检测与分子成像的可视化技术,通过对样品切片逐点或逐行连续采集质谱信号,将某一质荷比离子的相对强度用以亮度的形式在对应的空间位置展现出来,从而得到不同离子在样品切片中分子的空间分布和含量变化信息。质谱成像技术通常不需要标记,就可以实现生物组织中成百上千中物质的定性、定量和定位分析,结合生物信息学分析,发展为空间代谢组学方法,可从生物组织原位发现差异代谢物,并识别其生物学功能。本工作主要介绍了本实验室近两年采用常压基质辅助激光解析电离质谱成像技术在研究肺癌¹(图1)、胰腺癌²、高脂血症³(图3-4)等多种疾病的过程中的具体应用,以及在中药、中药、木材⁴(图2)研究中的应用情况。

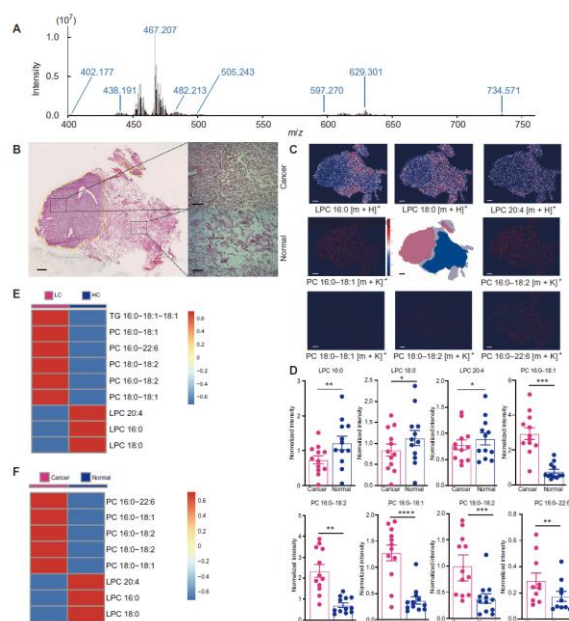


图1. 早期肝癌组织质谱成像相关结果

(A) 肝癌组织质谱图; (B) 肝癌组织切片染色图; (C) 肝癌组织质谱成像图; (D) 质谱成像中脂质分子的t检验结果($n = 12$). t . $*P \leq 0.05$; $**P \leq 0.01$; $***P \leq 0.001$; $****P \leq 0.0001$; (E) 脂质组学数据热图; (F) 质谱成像数据热图。

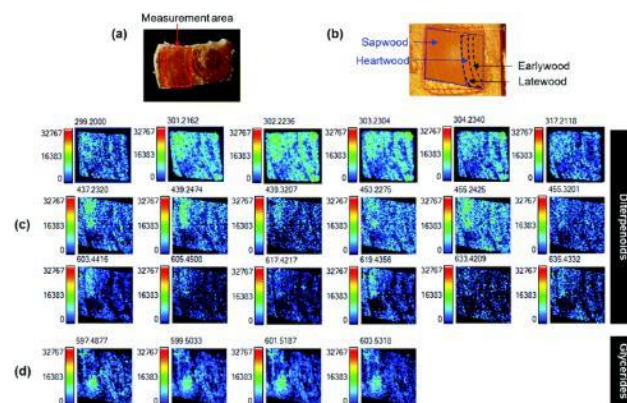


图2. 机械损伤的油松木质部质谱成像结果

(a) 油松木质部的横切片; (b) 油松木质部切片光学图像; (c) 油松正常区域和(d) 受损区域的质谱成像图

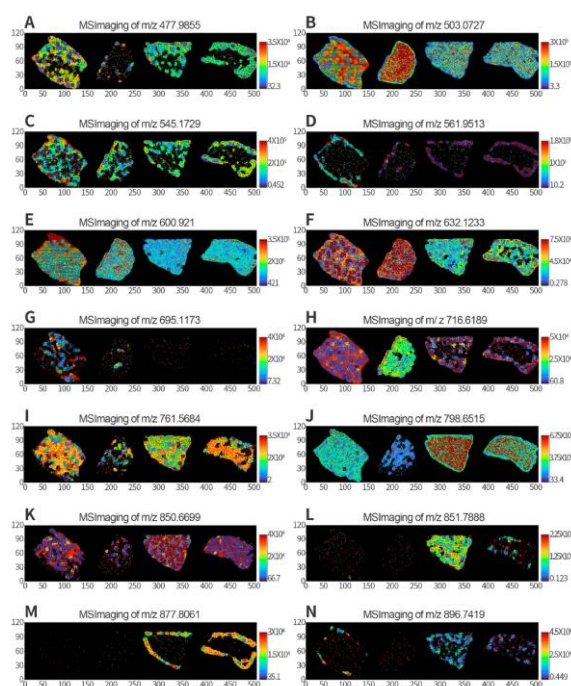


图3. 对照鼠与高脂血症鼠肝脏质谱成像结果。

(A - N) 分别是 m/z of 477.9855, 503.0727, 545.1729, 561.9513, 600.921, 632.1233, 695.1173, 716.6189, 761.5684, 798.6515, 850.6699, 851.7888, 877.8061和 896.7419的代谢物质谱成像结果。(所有图中由左至右分别为对照14周、对照8周、高脂14周和高脂8周鼠的肝组织)

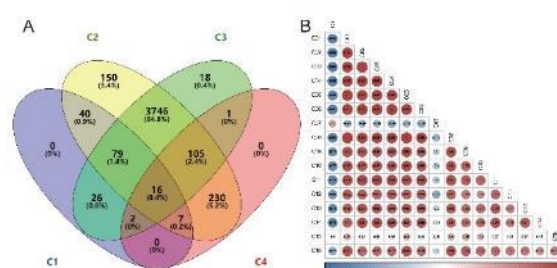


图4. 4组代谢物的韦恩图和相关图

(A) 四组数据的韦恩图, 其中 C1、C2、C3、C4 分别是 control_8W vs. HL_8W, Control_14W vs. Control_8W, Control_14W vs. HL_14W, and HL_14W vs. HL_8W。

(B) TG 与 16 种代谢物的相关图。其中蓝色为负相关, 红色为正相关; 圈中数字为相关系数; 相关系数 >0.6 为正相关, 相关系数 <-0.6 为负相关。

参考文献:

1. Wang GX, Qiu MT, Xing XD, Zhou JT, Yao HT, Li MR, et al. Lung cancer scRNA-seq and lipidomics reveal aberrant lipid metabolism for early-stage diagnosis. *Sci Transl Med.* 2022;14(630):14.
2. Wang GX, Yao HT, Gong Y, Lu ZP, Pang RF, Li Y, et al. Metabolic detection and systems analyses of pancreatic ductal adenocarcinoma through machine learning, lipidomics, and multi-omics. *Sci Adv.* 2021;7(52):13.
3. Mao H, Wang W, Xiang X, Li Y, Zhao J, Huang Y, et al. Analysis of Metabolite Distribution in Rat Liver of High-Fat Model by Mass Spectrometry Imaging. *Metabolites.* 2023;13(3):411.
4. Hu WY, Nie HG, Wang YH, Li N, Di SS, Pan Q, et al. Tracing the migration and transformation of metabolites in xylem during wood growth by mass spectrometry imaging. *Analyst.* 2022;147(8):1551-8.

应用 LC-HCD-PRM-MS 研究肝癌病人血清蛋白的糖基化修饰

殷海娣^{*1}, 朱剑辉², 王蒙蒙², 姚钟平³, David Lubman^{*2}

1. 深圳医学科学院 (筹)
2. 密歇根大学
3. 香港理工大学

血清糖蛋白的糖基化修饰和疾病的发生发展密切相关, 因此可被用于疾病的诊断。本研究开发了一种质谱扫描方法 LC-HCD-PRM-MS, 用于肝癌病人血清蛋白 A1AT 的位点特异性糖基化修饰研究。

研究首先采用免疫沉淀的方法将 A1AT 从血清中分离纯化, 然后进行酶解脱盐并进行 LC-MS 分析。上机分析分两个步骤进行: 1) 非靶向扫描分析用于糖肽的鉴定和 2) 靶向扫描分析用于糖肽的定量。其中, pGlyco 软件被用于糖肽的鉴定而 Skyline 软件被用于靶向定量。非靶向扫描策略中共鉴定 10 个 A1AT 蛋白的糖肽, 其中 7 个糖肽在大多数样品中被鉴定到, 因此 7 个糖肽被用于后续的靶向扫描分析。

研究结果发现, 该策略可以鉴定到多个糖肽都存在同分异构体, 并且某一糖肽的不同价态比例可以显著区分早期肝癌和肝硬化病人 (AUC=0.9)。进一步验证实验表明该糖肽的不同价态很可能与其糖链上唾液酸-半乳糖酸的连接键不同相关。

关键词: α -抗胰蛋白酶、蛋白的糖基化修饰、LC-MS/MS、PRM

参考文献

1. Liu MQ, Zeng WF, Fang P, Cao WQ, Liu C, Yan GQ, Zhang Y, Peng C, Wu JQ, Zhang XJ, Tu HJ, Chi H, Sun RX, Cao Y, Dong MQ, Jiang BY, Huang JM, Shen HL, Wong CCL, He SM, Yang PY, Nat. Commun., **2017**, 8 (1), 438
2. Qin HQ, Dong XF, Mao JW, Chen Y, Dong MM, Wang LM, Guo ZM, Liang XM, Ye MJ, Proteome Res. **2019**, 18 (9), 3439
3. MacLean B, Tomazela DM, Shulman N, Chambers M, Finney GL, Frewen B, Kern R, Tabb DL, Liebler DC, MacCoss MJ, Bioinformatics **2010**, 26 (7), 966
4. Yin H, Zhu J, Wu J, Tan Z, An M, Zhou S, Mechref Y, Lubman DM, Electrophoresis **2016**, 37 (20), 2624.
5. In Essentials of Glycobiology, 2nd ed.; Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, Hart GW, Etzler ME, Eds.; Cold Spring Harbor Laboratory Press: New York, **2008**, p107.

SNO-Proteome Profiling of Alzheimer's Disease and Lewy Body Dementia Brains Reveals Aberrant S-nitrosylation of Key Proteins

Hongmei Yang^{1,2,*}

1. Northeast Asia Institute of Chinese Medicine, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, China
2. Department of Biological Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) and Lewy body dementia (LBD) are characterized by synaptic and neuronal loss. The mechanisms by which these losses occur, however, are not well understood. S-nitrosylation (SNO) is a NO driven, post-translational protein modification involved in diverse physiological and pathological processes. Here, we used a method, SNO trapping by triaryl phosphine (SNOTRAP), combined with mass spectrometry, to identify SNO-proteins present in post-mortem brain samples. Following analysis of SNO-proteins in samples of 51 human brains from deceased patients with AD, LBD, and controls, we detected 1,643 SNO-proteins and 2,964 SNO-sites, covering a wide range of the SNO proteome. Based on male AD, female AD, and LBD-datasets, integrative protein ranking revealed the top 10 increased SNO-proteins: these included p62, PLD3, and complement C3. Increased levels of S-nitrosylated C3 were present in female over male AD brains. Mechanistically, we show that formation of SNO-C3 is dependent on falling β -estradiol levels, leading to increased synaptic phagocytosis and thus synapse loss, and consequent cognitive decline. Collectively, we demonstrate robust alterations in the S-nitrosoproteome that contribute to AD pathogenesis in a sex-dependent manner. Here, using human induced pluripotent stem cell (hiPSC)-derived neurons with mutation in the gene encoding α -synuclein (α Syn), we report the presence of aberrantly S-nitrosylated proteins, including tricarboxylic acid (TCA) cycle enzymes, resulting in activity inhibition assessed by carbon-labeled metabolic flux experiments. Notably, human LBD brain manifests a similar pattern of aberrantly S-nitrosylated TCA enzymes, indicating the pathophysiological relevance of these results. Our new evidence indicates that redox-mediated inhibition of the TCA cycle via aberrant protein S-nitrosylation contributes to this bioenergetic failure.

KEY WORDS: S-nitrosylation, SNOTRAP, Alzheimer's disease, Lewy body dementia, Human brain.

REFERENCES

5. H. Yang, C. K. Oh, H. Amal, J. S. Wishnok, S. Lewis, E. Schahrer, D. Trudler, T. Nakamura, S. R. Tannenbaum and S. A. Lipton, *Sci. Adv.*, **2022**, 8, eade0764.
6. U. Seneviratne, L. C. Godoy, J. S. Wishnok, G. N. Wogan and S. R. Tannenbaum, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 7693–7704.
7. U. Seneviratne, A. Nott, V. B. Bhat, K. C. Ravindra, J. S. Wishnok, L. H. Tsai and S. R. Tannenbaum, **2016**, 113, 4152–4157.

新一代 DESI XS 在非靶向成像和靶向成像的应用

Waters 高级应用工程师 贾晓飞

DESI 作为一种无需喷雾基质、无需标记的相对无损分析方法，可覆盖更广泛的化合物类型。新一代的 DESI XS 具有高性能喷雾器和加热型传输管，不仅仅提升灵敏度、成像速度，在易用性和耐用性更好。DESI 与 QTOF 相连广泛用于成像研究，在法医毒理、DMPK、化工、中药、临床病理、合成生物学有很成熟的应用。同时 DESI 又可以与三重四极杆相连做靶向研究。DESI 串联三重四极杆检测具有更高特异性，更高的采集速度实现更高效的成像分析。

关键词：DESI；解吸电喷雾；质谱；成像。

聚乙烯亚胺类高分子材料的细胞内蛋白吸附的质谱研究

高雨茜^{1,2} 王浩^{*2} 国新华^{*1} 宋万通^{*2,3} 陈学思^{1,2,3}

1. 吉林大学化学学院超分子结构与材料国家重点实验室, 长春, 130012

2. 中国科学院长春应用化学研究所高分子生态材料重点实验室, 长春, 130022

3. 吉林省生物医学高分子工程实验室, 长春, 130022

高分子纳米材料由于其独特的理化性质, 在生物组织材料, 药物载体, 基因载体, 疾病诊断相关领域有巨大的转化潜力^[1], 然而纳米材料表面理化性质的变化(如高分子结构可以通过主链, 侧链以及不同官能团修饰来调整其亲疏水性, 带电性)^[2], 对其与生物体内的蛋白分子的相互作用有重要影响, 从而进一步干扰其在生物体内的行为以及其最终命运^[3, 4]。因此, 探究高分子纳米粒子结构与生物体内蛋白吸附及其相关作用的关联对了解纳米粒子机制作用及临床应用至关重要。在这项研究中, 基于我们之前的工作, 我们设计并合成了 Au-PEI, Au-PEI-4BIImi (苯并咪唑), Au-PEI-4Imi (咪唑) 等材料, 将其分别与肿瘤细胞裂解蛋白共孵育制备蛋白冠, 通过质谱蛋白组学的方法分析不同结构材料在细胞内的蛋白冠差异。初步研究显示: 小分子末端修饰的支化 PEI 材料吸附的蛋白种类大大减少, 其中 Au-PEI 可吸附 1168 种蛋白, Au-PEI-4BIImi 可吸附 427 种, Au-PEI-4Imi 可吸附 72 种。我们将进一步开展定量蛋白组学研究, 探究高分子材料的结构与所吸附的蛋白之间的联系。

关键词: 高分子纳米材料, 蛋白质组学, 蛋白冠, 电喷雾质谱

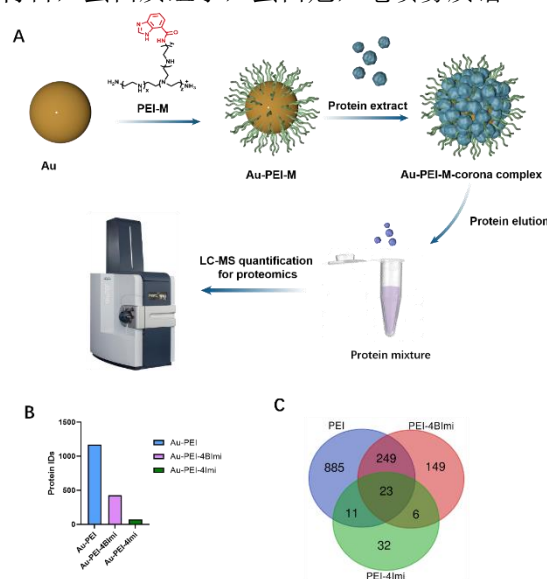


Figure 1. (A) Au-PEI-M 纳米粒子蛋白冠的制备和质谱检测示意图 (B) Au-PEI, Au-PEI-4BIImi 和 Au-4Imi 已鉴定出来的蛋白质数量 (C) Au, Au-PEI, Au-PEI-4BIImi 和 Au-4Imi 表面上已鉴定蛋白质数量的维恩图。

[1] WILHELM S, TAVARES A J, DAI Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours [J]. *Nature Reviews Materials*, 2016, 1(5).

[2] SU L, FENG Y, WEI K, et al. Carbohydrate-Based Macromolecular Biomaterials [J]. *Chemical Reviews*, 2021, 121(18): 10950-1029.

[3] WANG Y L, CAI R, CHEN C Y. The Nano-Bio Interactions of Nanomedicines: Understanding the Biochemical Driving Forces and Redox Reactions [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2019, 52(6): 1507-18.

[4] REN J, CAI R, WANG J, et al. Precision Nanomedicine Development Based on Specific Opsonization of Human Cancer Patient-Personalized Protein Coronas [J]. *Nano Letters*, 2019, 19(7): 4692-701.

蛋白质赖氨酸乳酸化修饰组的系统鉴定和调控机制研究

张建基¹, 董瀚阳¹, 王爱源¹, 陈晨¹, 翟贵金¹, 柏雪¹, 田姗姗¹, 张锴^{1,*}

¹天津医科大学, 天津市医学表观遗传学重点实验室, 天津, 300070

*Email: kzhang@tmu.edu.cn

赖氨酸乳酸化 (Kla) 是一种在真核细胞上发现的新型蛋白质翻译后修饰形式, 参与转录调控。然而, 其在原核细胞中的分布情况, 功能和调控机制尚不清楚。我们在前期工作中发现, 赖氨酸酰化修饰对原核细胞的转录、代谢具有重要的调控的功能[1-3]。基于此, 我们采用基于色谱-质谱的蛋白质组学技术, 在大肠杆菌发现了赖氨酸乳酸化修饰, 表征了其组学特征和调控机制。通过系统筛选, 我们发现 YiaC 是赖氨酸乳酸化转移酶, 证明了 YiaC 催化 Kla 的添加机制; 而 CobB 在体外和细胞内都具有去除 Khib 的活性。此外, 我们发现 YdiF 可以催化乳酰辅酶 A 的形成, 为 Kla 提供乳酸化修饰基团。进一步, 通过定量蛋白质组学鉴定了大肠杆菌中 446 个 CobB 靶向的内源性 Kla 位点, 以及 79 个 YiaC 靶向的修饰位点。并且, 我们还发现 Kla 可以影响代谢酶的活性, 特别是, 我们揭示了 CobB 可以通过调控丙酮酸激酶 K382la, 影响糖酵解和细菌生长的分子机制。我们的研究确定了 Kla 在大肠杆菌中组学特征, 解析了 Kla 调控的分子机制, 为蛋白质乳酸化功能研究, 以及翻译后修饰在原核细胞中的生物学意义提供了新视角。

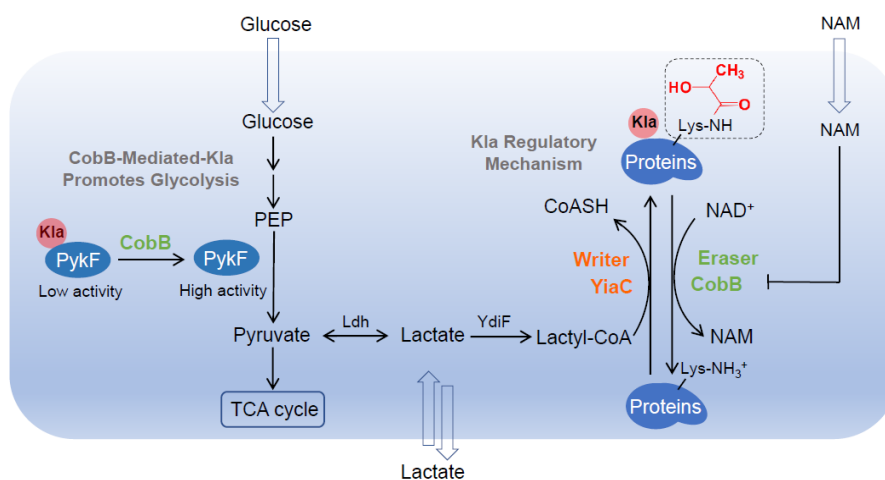


Fig. 1 YiaC and CobB regulated Kla in *E. coli* and influence bacterial growth by regulating PykF activity.

关键词: 质谱; 色谱; 蛋白质组学; 蛋白质翻译后修饰; 赖氨酸乳酸化

REFERENCES

- [1] Dong, H. Y.; Zhao, Y. J.; Bi, C. F.; Han, Y.; Zhang, J. J.; Bai, X.; Zhai, G. J.; Zhang, H.; Tian, S. S.; Hu, D. Q.; Xu, L. Y.; Zhang, K. *Nat Chem Biol* **2022**, *18*: 142.
- [2] Dong, H. Y.; Zhang, J. J.; Zhang, H.; Han, Y.; Lu, C. C.; Chen, C.; Tan, X. X.; Wang, S. Y.; Bai, X.; Zhai, G. J.; Tian, S. S.; Zhang, T.; Cheng, Z. Y.; Li, E. M.; Xu, L. Y.; Zhang, K. *Nat Commun* **2022**, *13*: 6628.
- [3] Dong, H. Y.; Zhai, G. J.; Chen, C.; Bai, X.; Tian, S. S.; Hu, D. Q.; Fan, E. G.; Zhang, K. *Sci Adv* **2019**, *5*: eaaw670.

kzhang@tmu.edu.cn

Live-cell Deciphering the Interactome of Histone Modifications by Genetic Code Expansion Combined with Proximity Labeling

Yepei HUANG¹, Guijin ZHAI¹, Siyu WANG¹, Shanshan TIAN¹, and Kai ZHANG^{*1}

2. Tianjin Key Laboratory of Medical Epigenetics, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

ABSTRACT: Deciphering the endogenous interactors of histone post-translational modifications (hPTMs) is essential to understand the mechanisms of epigenetic regulation. However, most of analytical methods to determine hPTM interactomes are in vitro settings, lacking of interrogating native chromatin. Herein we present a general approach relying upon genetic code expansion system, APEX2 (engineered peroxidase)-mediated proximity labeling, and quantitative proteomics to profile interactomes of selected hPTMs in living cells. We genetically fused APEX2 to the recombinant histone H3 with a crotonyl lysine inserted site-specifically, to generate APEX2-H3K9cr that incorporated into native chromatin. Upon activation, APEX2 triggered in vivo biotin-labeling of H3K9cr in-teractors that can then be enriched with streptavidin beads and identified by mass spectrometry. Proteomic analysis further revealed the endogenous interactomes of H3K9cr and confirmed the reliability of the method. Moreover, DPF2 was identified as a potential interactor, and the binding interaction of DPF2 to H3K9c was further characterized and verified. This study provides a novel strategy for identification of hPTM interactomes in living cells, and we envision that this is key to elucidating epigenetic regulatory pathways.

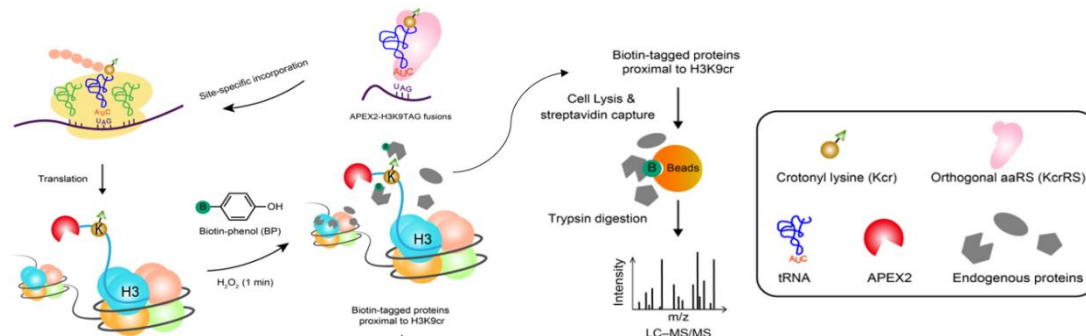


Fig. 1 Schematic illustration of the workflow for proteomic mapping of hPTM interactors

KEY WORDS: HPLC-MS/MS, Proteomics, Post-translational modifications, Histone

REFERENCES

1. Dong, H.Y.; Zhai, G. J.; Chen, C.; Bai, X.; Tian, S. S.; Hu, D.Q.; Fan, E. G.; Zhang, K. *Science Advances*, **2019**, 5: eaaw6703.
2. Dong, H.Y.; Zhao, Y.J.; Bi, C.F.; Han, Y.; Zhang, J.J.; Bai, X.; Zhai, G.J.; Zhang, H.; Tian, S. S.; Hu, D.Q.; Xu, L.Y.; Zhang, K. *Nat Chem Biol*, **2022**, 18: 142-151.
3. Huang, Y.P.; Zhai, G. J.; Li, Y.A.; Han, Y.; Chen, C.; Lu, C.C.; Zhang, K. *Analytical Chemistry*, **2022**, 94 (30), 10705-10714.

Integrative Metabolomics and Spatially Resolved Mass Spectrometry Imaging Reveals Reprogramming of Oxidative Lipids Metabolism in Gastric Cancer Genesis and Metastasis

Yanhua Chen¹, Xian Ding², Jun Zhou³, Yunhai Fu, Ruiping Zhang, Qingce Zang, Jiuming He, Fen Yang^{3,*}, Zeper Abliz^{1,2,*}

1. Key Laboratory of Mass Spectrometry Imaging and Metabolomics (Minzu University of China), State Ethnic Affairs Commission, Beijing 100081, P. R. China

2. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing, 100050, P. R. China

3. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Gastrointestinal Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing, P. R. China

ABSTRACT: Gastric carcinoma (GC) is the fourth most lethal malignant tumor in the world, with poor prognosis and high mortality, especially in advanced metastatic gastric carcinoma. Recent evidence suggests that metabolomics has brought new perspectives for diagnosing, prognoses, and precise medical management of refractory cancer. However, the metabolic landscape of gastric cancer genesis and metastasis remains poorly understood. An integrative untargeted metabolomics method and spatial-resolved metabolomics was performed with plasma and the paired tissues of healthy, non-distal metastatic, and metastatic gastric cancer patients, to decipher the metabolic cross-talk between the blood and primary tumors of clinical gastric cancer. The abnormal expressions of metabolic enzymes in the critical altered metabolic pathways were discovered by combining mass spectrometry imaging (MSI) and immunohistochemistry (IHC) analysis. The plasma metabolomics and spatial-resolved metabolomics described the metabolic molecular characterization of locally invasive and invasive gastric cancer. Two circulating biomarker panels were identified by machine-learning for gastric cancer diagnosis and metastasis prediction. The results showed that the persistent unidirectional change of oxidative lipid metabolites in both plasma and tumor tissues in the course of cancer progression was the most striking metabolic alteration. High-resolution MSI analysis on primary tumor tissues showed that the ratio of GSSG to GSH was up-regulated with gastric cancer progression, indicating increased oxidative stress in metastatic gastric cancer. In addition, IHC discovered the over-expressions of CYP2E1, GPX4, and GGT in metastatic tumors, and further confirmed the reprogramming of oxidative lipids and glutathione metabolism at the molecular level, which provided a theoretical foundation for the research of metastatic gastric cancer's sensitivity to ferroptosis.

KEY WORDS: Metabolomics, Mass Spectrometry Imaging, Gastric Cancer, Oxidative Lipids Metabolism

REFERENCES

1. Tanaka, Y.; Chiwaki, F.; Kojima, S.; Kawazu, M.; Komatsu, M.; Ueno, T.; Inoue, S.; Sekine, S.; Matsusaki, K.; Matsushita, H.; Boku, N.; Kanai, Y.; Yatabe, Y.; Sasaki, H.; Mano, H., Multi-omic profiling of peritoneal metastases in gastric cancer identifies molecular subtypes and therapeutic vulnerabilities. *Nat Cancer* **2021**, *2* (9), 962-977.

基于质谱技术探究中药远志镇静催眠药效物质及对神经递质的调控

李乾^{1,3}, 白金鹏^{1,2}, 马玉雪^{1,3}, 孙昱^{1,2}, 范冬莹^{1,2}, 刘畅^{1,2}, 仝悦扬^{1,2}, 陈艳华^{1,2*}, 再帕尔·阿不力孜^{1,2,3*}

1. 质谱成像与代谢组学国家民委重点实验室(中央民族大学);
2. 中央民族大学生命与环境科学学院生物成像与系统生物学研究中心
3. 中央民族大学药学院

远志具有显著的镇静催眠、抗抑郁作用,但其药效物质基础和镇静催眠作用机制尚不明确^[1]。本研究采用靶向代谢组^[2]与空间分辨代谢组学^[3,4]分析方法,通过远志入血入脑成分,其在脑组织中的空间分布,以及其对神经递质的调控研究,揭示了远志中镇静催眠的药效物质基础及其作用机制。在大鼠血浆及脑组织匀浆中共发现了 28 个入血成分和 28 个入脑成分,其中 17 个成分在血浆和脑匀浆中均被检测到,包括寡糖酯类化合物 9 个,皂苷类化合物 6 个,远志口山酮类化合物 2 个^[5]。针对其中含量较高的成分进行脑组织质谱成像分析,远志口山酮 III 其主要分布于松果体、小脑与延髓间隙,以及纹状体和下丘脑;细叶远志皂苷主要分布于松果体及周围间隙。脑匀浆内神经递质的代谢组学分析结果表明,远志提取物主要影响色氨酸/腺苷、天冬氨酸/GABA、多巴胺等代谢通路,脑组织中酪氨酸、左旋多巴、高香草酸、5-HT、褪黑素及褪黑素前体化合物 N-乙酰基-5-羟色胺等含量升高,而 L-犬尿氨酸、肾上腺素、乙酰胆碱等含量降低。其中褪黑素和褪黑素前体化合物 N-乙酰基-5-羟色胺升高最为显著,结合药物在松果体中的特异性分布,单体组中细叶远志皂苷提升褪黑素及 N-乙酰基-5-羟色胺以及降低 L-犬尿氨酸最为显著,提示远志可能通过远志口山酮 III 和细叶远志皂苷作用于松果体,提高褪黑素及褪黑素前体化合物 N-乙酰基-5-羟色胺在脑组织的含量发挥镇静催眠效果。本研究揭示了远志镇静催眠的药效物质基础及其空间分布,调节褪黑素等神经递质产生药效作用的分子机制,为中药复杂体系的药效物质基础及其作用机制提供了一种行之有效的分析方法。

关键词: 质谱成像; 远志; 靶向代谢组学; 神经递质; 药效物质基础

参考文献:

- [1] CAO Q, JIANG Y, CUI S Y, et al. Tenuifolin, a saponin derived from Radix Polygalae, exhibits sleep-enhancing effects in mice [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(14): 1797-805.
- [2] Chen Y, Pu Q, Yu F, et al. Comprehensive quantitative method for neurotransmitters to study the activity of a sedative-hypnotic candidate using microdialysis and LC×LC-MS/MS[J]. *Talanta*, 2022, 245:123418.
- [3] Xuechao Pang, Shanshan Gao, Man Ga, et al. Mapping Metabolic Networks in the Brain by Ambient Mass Spectrometry Imaging and Metabolomics. *Analytical Chemistry*, 2021, 93(17): 6746-6754.
- [4] Liu D, Huang J, Gao S, et al. A temporo-spatial pharmacometabolomics method to characterize pharmacokinetics and pharmacodynamics in the brain microregions by using ambient mass spectrometry imaging[J]. *药学报:英文版*, 2022, 12(8):13.
- [5] LI T, ZHOU Z, ZHANG K, et al. Direct infusion-tandem mass spectrometry combining with data mining strategies enables rapid chemome characterization of medicinal plants: A case study of Polygala tenuifolia[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 204: 114281.

Corresponding author email: chenyanhua@muc.edu.cn; zeper@muc.edu.cn.

All in One: Direct Site-specific Detailed Glycan Characterization by Higher Energy Electron Activated Dissociation Tandem Mass Spectrometry

Ruiqing Li,¹ Chaoshuang Xia,² Haowei Tong,³ Weiwei Wang,¹

Catherine E. Costello,² Cheng Lin,² Juan Wei^{1,*}

1. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 800 Dongchuan Road, Shanghai, 200240, China

2. Center for Biomedical Mass Spectrometry, Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine, 670 Albany Street, Boston, MA 02118, United States

3. School of Life Science, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 800 Dongchuan Road, Shanghai, 200240, China

ABSTRACT: Glycosylation is recognized as the most complex post-translational modification due to the presence of macro- and micro-heterogeneities, with its biological function influenced by the glycosylation site and the glycan fine structure. Site-specific detailed glycan characterization remains a major challenge by existing tandem mass spectrometry (MS/MS) methods, where collision-based dissociation produces predominantly glycosidic cleavages and electron capture or transfer dissociation generates mostly peptide backbone cleavages. Alternative approaches are therefore needed to achieve simultaneous site localization and glycan structural assignment at the intact glycopeptide level. Here, higher energy electron activated dissociation (heExD) MS/MS, in particular electronic excitation dissociation (EED), demonstrated extraordinary potential for in-depth N-glycopeptide sequencing by providing information on the glycosylation site, peptide sequence, glycan topology and linkages in one analysis. Higher energy collision-induced dissociation (HCD) and electron-transfer/higher-energy collisional dissociation (EThcD) MS/MS spectra were acquired on an Orbitrap Lumos mass spectrometer (Thermo Scientific). All other ExD MS/MS experiments were performed on a Q Exactive HF instrument (Thermo Scientific) modified with an Omnitrap platform (Fasmatech). Manual data interpretation was achieved using the Glycoworkbench software and a home-built program. In this work, we have performed a systematic investigation of the effect of electron energy and charge carriers on the ExD fragmentation behaviors of N-linked glycopeptides bearing different glycan structures, including high-mannose glycans and sialylated glycans. Overall, we have found that, for site-specific glycopeptide analysis, EED outperforms all other fragmentation methods tested here, including HCD, sceHCD, ETD, EThcD, and low-energy ECD, as it can reveal the peptide sequence, determine the glycosylation site, and elucidate the glycan topology and the linkages, in a single MS/MS experiment. The exceptional EED efficiency achieved on the Omnitrap instrument, with a typical irradiation time of under two hundred milliseconds, makes EED MS/MS compatible with on-line LC separation, which could provide a powerful tool for structure-focused glycoproteomics studies.

KEY WORDS: Glycosylation, MS/MS, EED, site-specific glycopeptide analysis.

双功能纳米探针用于多路复用 LDI-MS 分析两种酶

孙家慧, 冯楠, 安英, 王梦琛, 鞠焯先*

南京大学生命分析化学国家重点实验室, 南京市栖霞区仙林大道 163 号, 210023

许多生物标志物参与调控关键生物过程, 可以在细胞、生化或分子水平上表现出生理功能的变化^[1]。伴随质谱在临床医学中的发展, 它有望检测与癌症和其他疾病相关的各种生物标志物^[2]。因此, 设计能够定量检测多种生物标志物的智能纳米探针对于精确的生物医学研究是非常需要的。为提高电离效率和检测灵敏度, 不同的纳米材料被用来增强激光能量的吸收, 可在低分子量范围避免传统的有机基质带来的背景峰干扰^[3,4]。本工作构建了一个双功能的纳米探针, 用于激光解吸电离质谱 (LDI-MS) 检测端粒酶和基质辅助激光解吸电离质谱 (MALDI-MS) 检测分析细胞凋亡酶。

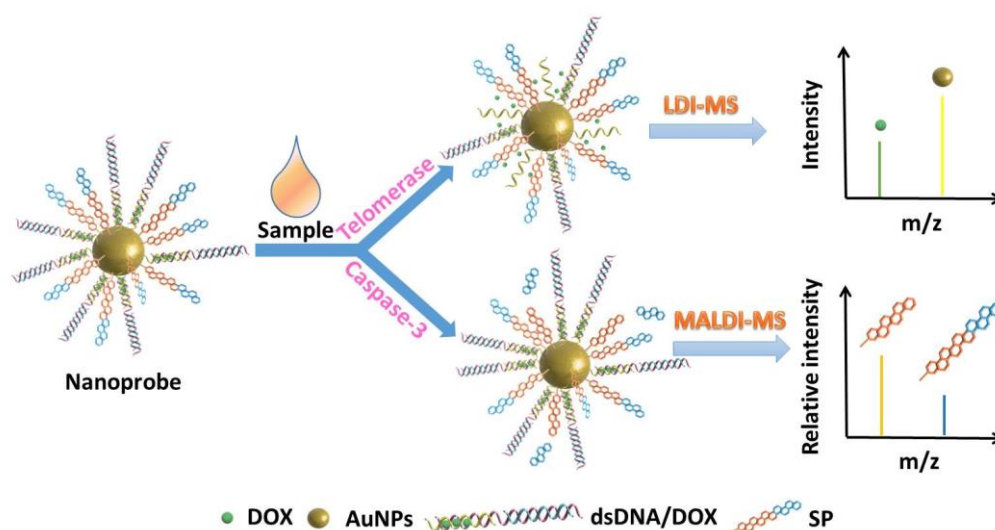


图1 双功能纳米探针用于多重激光解吸电离质谱分析两种酶的示意图

如图1所示, 端粒酶的检测是通过在纳米探针中加载阿霉素 (DOX) 作为质谱信号分子来实现的, 该纳米颗粒表面修饰含有独立的端粒酶引物的双链DNA, 它可以被控制地延长以释放封装的DOX。此外, 通过纳米探针中共修饰特定底物肽的水解催化作用实现了对caspase-3的分析, 多肽片段的切割释放导致相应肽链的质谱峰位移。通过在一个纳米探针上结合两种质量标签, 我们所提出的方法提供了对单一复杂样品中不同酶进行多重LDI-MS分析的可能性。

关键词: LDI-MS, 多路复用, 酶活性, 复杂样品。

参考文献

1. J. Pellico, P. J. Gawne, R. T. Rosales, *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, 50, 3355-3423.
2. Y. N. Wang, B. Li, T. T. Tian, Y. J. Liu, J. X. Zhang, K. Qian, *Trac. Trend. Anal. Chem.*, **2022**, 149, 116565.
3. W. Ma, J. Li, X. J. Li, Y. Bai, H. W. Liu, *Small. Methods.*, **2021**, 5, 2100762.
4. H. M. Xu, X. D. Huang, Z. Z. Zhang, X. M. Zhang, Q. H. Min, J. J. Zhu, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 5280-5288.

*Email: hxju@nju.edu.cn Tel: 86-25-89683593(O)

Functional Analysis of Anti-aging Molecules

Yingying Ma¹, Tianxiang Wang¹, Ting Li¹, Yuling Chen¹, Haiteng Deng¹

MOE Key Laboratory of Bioinformatics, Center for Synthetic and Systematic Biology,
School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract: World's elderly population grows at an unprecedented rate. The quest to slow ageing and to increase healthspan has become the frontier in biomedical research. It has been amply documented that intervention in biological systems can delay the onset and progression of chronic diseases. Herein, we examined the biological functions of two promising interventions: NAD⁺ enhancers and senolytics.

We recently used comparative proteomics analysis to profile age-associated changes in proteome in mouse organs. We found that nicotinamide mononucleotide (NMN) restores redox homeostasis via the Sirt3–Nrf2 axis and protects aged mice from oxidative stress-induced liver injury. We have showed for the first time that nicotinamide mononucleotide (NMN) stabilizes tumor suppressors, such as 15-PGDH, DHFR and STAT1, which prevent aging associated inflammation, liver fibrosis and tumors. On the other hand, we applied thermal proteome profiling to identify targets of known senolytics such as quercetin. We further revealed that Flavonoid 4,4'-dimethoxychalcone (DMC) induced ferroptosis to eliminate senescent cells by synergistically activating Keap1/Nrf2/HMOX1 pathway and inhibiting FECH.

In summary, the present study demonstrated that aging-associated oxidative stress degraded tumor suppressors via protein sulfation. NMN is an effective molecule for tumor chemoprevention. Our data provides a valuable resource for understanding the age-associated changes, and reaffirms that mass spectrometry is a powerful tool in aging studies.

- (1) Yingying Ma, et al., Oxidative degradation of dihydrofolate reductase increases CD38-mediated ferroptosis susceptibility, *Cell Death & Disease*, 2022, 13(11): 944-953
- (2) Yi M, et al., Comparative proteomic analysis identifies biomarkers for renal aging. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 6;12(21):21890-21903.
- (3) Wang W, et al., ROS-Mediated 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase Degradation via Cysteine Oxidation Promotes NAD⁺-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cell Chemical Biol*. 2018 Mar 15; 25(3):255-261.
- (4) Yang, Changmei, et al., Flavonoid 4,4'-dimethoxychalcone induced ferroptosis in cancer cells by synergistically activating Keap1/Nrf2/HMOX1 pathway and inhibiting FECH, *Free Radic Biol Med*. 2022 Aug 1;188:14-23.
- (5) Luo C, et al., Nicotinamide Mononucleotide Administration Restores Redox Homeostasis via the Sirt3-Nrf2 Axis and Protects Aged Mice from Oxidative Stress-Induced Liver Injury. *J Proteome Res*. 2022 Jul 1;21(7):1759-1770.

基于质谱的功能代谢物发现策略

林树海^{1,*}

1. 厦门大学生命科学学院, 福建省厦门市翔安区, 361102

小分子代谢物不仅仅提示代谢表型, 往往也作为重要的信号分子发挥功能, 但内源性代谢物的定性定量分析以及代谢物的功能研究都是代谢组学领域中所面临的挑战。因此, 质谱技术在代谢标志物的发现以及代谢调控研究中发挥着重要作用。一方面, 我们针对代谢组学数据开展人工智能算法, 提高代谢物的鉴定准确率, 从而有助于鉴定出功能代谢物, 并更为深入地理解小分子代谢物作为信号分子在新冠肺炎或肿瘤等疾病中的作用机制。最近我们在新冠肺炎康复者中发现抗体消退者比携带抗体者的血浆中甘氨酸脯氨酸更为显著累积, 进一步研究发现甘氨酸脯氨酸可以抑制免疫细胞亚群而促进新冠抗体的消退。另一方面, 我们也采用稳定同位素标记, 开展基于质谱的代谢流量分析, 为癌症等疾病的代谢重编程网络提供动态的视角。最近我们在腹膜后脂肪肉瘤的血清代谢组学分析中发现一个胆汁酸可以促进脂肪肉瘤细胞铁死亡。总之, 我们通过运用和开发质谱技术、人工智能、代谢通路分析以及功能研究, 不仅仅获得代谢表型的轮廓, 更发现功能代谢物的作用效能, 将更好理解人类疾病的代谢稳态与治疗策略。

关键词: 质谱技术; 小分子代谢物; 鉴定; 功能

参考文献

1. Z. Yang, D. Wu, S. Lu, Y. Qiu, Z. Hua, F. Tan, C. Zhang, L. Zhang, D.Y. Zhang, X. Zhou, Z. Cai, Y. Shang, **S.H. Lin***, *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2022**, 119, e2117089119.
2. Z. Shi, G. Gan, X. Xu, J. Zhang, Y. Yuan, B. Bi, X. Gao, P. Xu, W. Zeng, J. Li, Y. Ye, A. Zhou, N. Zhang, W. Liu, **S.H. Lin***, J. Mi, *J Hematol Oncol.* **2021**, 14, 153.
3. N. Jin, A. Bi, X. Lan, J. Xu, X. Wang, Y. Liu, T. Wang, S. Tang, H. Zeng, Z. Chen, M. Tan, J. Ai, H. Xie, T. Zhang, D. Liu, R. Huang, Y. Song, E.L. Leung, X. Yao, J. Ding, M. Geng, **S.H. Lin***, M. Huang, *Nat Commun.* **2019**, 10, 2701.

基于色谱质谱技术的肠道菌群功能代谢物发现研究

周丽娜¹, 郑思佳¹, 欧阳润泽¹, 刘心昱¹, 许国旺^{1,*}

1. 中国科学院大连化学物理研究所, 116023, 大连, 中国

一系列研究表明肠道菌群结构失调与肥胖、糖尿病、免疫及中枢系统疾病等密切相关, 且菌群主要通过菌群代谢物(由菌群产生或经菌群进一步修饰的菌群相关代谢物, 简称菌群代谢物)来发挥功能以维持系统稳态或促进疾病发生发展。肠道菌群基因数量比人类基因组高出 50-100 倍, 可编码产生众多活性小分子以影响宿主生理病理状态。因此, 面向功能潜力巨大的菌群代谢物组挖掘菌群代谢物与疾病的因果关联, 有望发现新的促疾病发生发展的功能菌群代谢物, 对疾病防控具有重要的意义。

基于人群样本开展菌群代谢组高覆盖分析获得疾病相关的菌群代谢物, 是发现功能菌群代谢物、阐明菌群-宿主互作机制的重要手段和先决条件。目前基于 LC-MS 非靶向代谢组分析可以获取丰富代谢物信息, 但一些重要菌群代谢物的色谱保留和峰形亟待改善。同时, 菌群与宿主间存在复杂的共代谢, 给通过单次分析来全面检测和提取菌群代谢物信息造成了巨大挑战。

针对上述菌群代谢组信息高效获取的难题, 我们首先面向菌群已知代谢物开发了一个稳健的基于五氟苯(PFP)柱的液相色谱-质谱非靶向数据采集方法, 以改善色谱保留、峰形等。进一步构建了综合数据库, 包含文献报道的菌群代谢物和经由无菌(GF)/抗生素(ABX)模型新界定的菌群代谢物, 用于实际生物样本中的目标物提取和注释。联合上述高覆盖数据采集和菌群代谢物数据库构建, 建立了高效的菌群代谢组信息获取策略, 并用于发现与糖尿病相关的潜在肠道菌群功能代谢小分子。结合典型样本发现和大规模人群验证, 从中筛选潜在的促糖尿病功能小分子, 经细胞实验进行了初步锁定。

这一菌群代谢组信息高效获取方法学, 为疾病相关功能菌群代谢物筛查研究提供了方法学支撑; 在促糖尿病的功能小分子发现的示范应用, 证实了该策略在探索新的疾病-菌群互作中的有用性。

关键词: 色谱, 质谱, 肠道菌群, 代谢组学, 功能代谢物

基于 3-硝基苯肼对 N-酰基甘氨酸进行衍生化的靶向代谢组学分析 及其在糖尿病小鼠发病进展研究中的应用

向丽¹, 茹翌¹, 黄聿^{2*}, 蔡宗苇^{1*}

3. 香港浸会大学, 环境与生物分析国家重点实验室, 中国香港

4. 香港城市大学, 生物医学系, 中国香港

N-酰基甘氨酸 (NAGlys) 是人体解毒系统中一类重要的代谢产物。它们已被用于诊断多种代谢疾病。液相色谱-质谱联用仪 (LC-MS) 是最常用的 NAGlys 检测平台。在本研究中, 我们开发了一种通过 LC-MS 在血液和尿液样本中检测 NAGlys 的简便而灵敏的方法。该方法选择 3-硝基苯肼为衍生化试剂对 NAGlys 进行衍生化前处理。该方法可以在水溶液中进行, 反应迅速, 并且无需淬灭步骤。标准品的缺乏一直是困扰代谢组学化合物覆盖度的瓶颈, 为了极大地扩大检测覆盖度, 我们首先利用高分辨轨道阱 (Orbitrap) LC-MS 的定性优势, 结合 3-硝基苯肼衍生化后 NAGlys 的特征二级碎片信息, 从尿液和血液中总共鉴定出了 41 种 NAGly。随后我们在三重四极杆 LC-MS 上对这类化合物进行定量。在缺乏标准品的情况下, 本方法能极大地扩展对 NAGlys 这类化合物的检测覆盖度。除此之外, 经 3-硝基苯肼衍生化后 NAGlys 的色谱分离效果得到了明显的改善, 检测灵敏度也得到了极大地提高。随后我们采用本方法对糖尿病 *db/db* 小鼠的血液和不同疾病阶段的尿液中的 NAGlys 进行了定量分析, 发现这类化合物在 *db/db* 糖尿病和非糖尿病 *db/m+* 小鼠血液和尿液中都发生了显著的变化, 具有很高的疾病区分能力。其中琥珀酰/甲基丙二酰甘氨酸和丙二酰甘氨酸都是首次在糖尿病小鼠尿液中被检测到, 并且随着疾病的发展, 它们在末期糖尿病小鼠尿液中急剧升高, 可以作为糖尿病发展末期的潜在生物标志物。而羟基化的短链酰基甘氨酸在早期糖尿病小鼠尿液中显著降低, 可以作为糖尿病发展初期的潜在生物标志物。本研究在糖尿病小鼠尿液和血液中 NAGlys 类化合物的新发现具有很高的临床应用价值。

关键词: N-酰基甘氨酸; 代谢组学; 糖尿病; 3-硝基苯肼; 化学衍生化

参考文献:

3. Li Xiang, Yi Ru, Jingchun Shi, Li Wang, Hongzhi Zhao, Yu Huang*, and Zongwei Cai*. Anal. Chem. 2023, 95, 4, 2183–2191.
4. Li Xiang, Lin Zhu, Yu Huang, Zongwei Cai*. Small Methods 2020, 2000160.
5. Li Xiang, Juan Nie, Li Wang, Yu Wang, Jingchun Shi, Juntong Wei, Chi-Wai Lau, Zongwei Cai*, Yu Huang*. Chinese Chemical Letters 32 (2021) 2197–2202.

非靶向代谢组学研究 IPF 中的代谢节律变化规律

孙维^{1, 2}, 任久强¹, 贾子娴¹, 曹英豪¹, 宋美月¹, 李盛熙¹, 王琳^{1*}, 王婧¹, 王辰¹

1.中国医学科学院 北京协和医学院, 北京 (100730)

2.吉林大学白求恩第二医院呼吸与危重症科, 长春 (130012)

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种以肺泡上皮细胞损伤为特征的慢性进展性疾病。由于其发病机理尚不明确, 目前仍缺乏有效的治疗药物^[1]。据报道, 节律基因表达的下调与 IPF 进展的严重程度和药物治疗效果具有相关性^[2]。同时, 已发现代谢的节律变化在 IPF 发病机制中发挥重要作用^[3]。但由于目前代谢组学存在数据库不完善、代谢物结构复杂、代谢物变化迅速等问题, 应用代谢组学技术系统性研究 IPF 节律变化规律仍具有一定挑战。本研究首先应用碳、氮同位素标记的培养基培养酵母, 应用 APCI、ESI 两种离子源, 对全标的酵母进行代谢组学分析并建立非靶向代谢物的数据库。通过应用此数据库对正常 C57 小鼠和 IPF 小鼠的代谢节律分析发现, 在生理状态下, 苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸代谢通路呈现显著的节律摆动。而在 IPF 中, 组氨酸、硫辛酸相关代谢通路则具有明显的节律变化特征。结合肺转录组及代谢组数据联合分析显示, 相比于其他时间点, 正常小鼠与 IPF 小鼠肺中 ZT0、ZT12 时间点的代谢节律差异显著, 其中组氨酸、硫辛酸代谢通路富集最为显著且呈现相反的代谢变化趋势。提示通过靶向组氨酸、硫辛酸代谢通路并且在不同时间点进行给药有可能逆转代谢改变, 为 IPF 治疗提供了潜在的治疗策略。研究表明, 通过优化昼夜节律、采取时间疗法等方式, 将涉及昼夜节律生物学的分子机制整合到医学中, 在治疗和管理慢性肺部疾病中具有潜在的应用价值。

关键词: IPF; 非靶向代谢组学; 节律变化

参考文献

[1] Richeldi L, Collard HR, Jones MG. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1941-1952.

[2] Giri A, Wang Q, Rahman I. *Trends Mol Med*. 2022 Jun;28(6).

[3] Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. *Annu Rev Pathol*. 2022 Jan 24;17:515-546.

过氧化物还原酶 2 的外消旋化的 LC-MS 分析

李博¹朱昌龙¹

1.中国药科大学药物分析系, 南京

蛋白质中 L-氨基酸残基向 D 型转化称为外消旋化 (racemization, AAR), AAR 的发生可导致蛋白质理化特性及功能活性的变化^{1, 2}。白内障、AD 等疾病的发生也被证实与 AAR 的异常程度具有相关性。AAR 分析对疾病的机理研究, biomarker 的发现具有重要意义。但由于外消旋化修饰的蛋白质丰度较低, 且发生外消旋化的氨基酸其分子量并未发生改变, 其质谱、色谱等行为与未经外消旋化修饰的蛋白质非常接近, 给定性及定量分析带来了巨大挑战。

目前已经应用了不同的方法来定性和定量 AAR 修饰, 包括免疫学、酸水解法³、酶水解法⁴和质谱法。本报告中, 我们建立了糜蛋白酶与氨肽酶 M 两步酶解和 LC-MS/MS 法鉴定过氧化物还原酶 2 的 AAR 修饰; 糜蛋白酶解 LC-MS/MS 法测定 AAR 修饰比例。所建立的方法专属性强、灵敏度高, 能够简便、快速地实现特定位点氨基酸外消旋化的定性定量检测。其中基于常规蛋白酶与氨肽酶 M 结合的 LC-MS/MS 法不仅可以用来检测蛋白特定位点的 AAR 修饰, 而且能广泛地用于其他蛋白的非特定位点的 AAR 修饰, 对发现未知的蛋白 AAR 修饰具有促进作用。

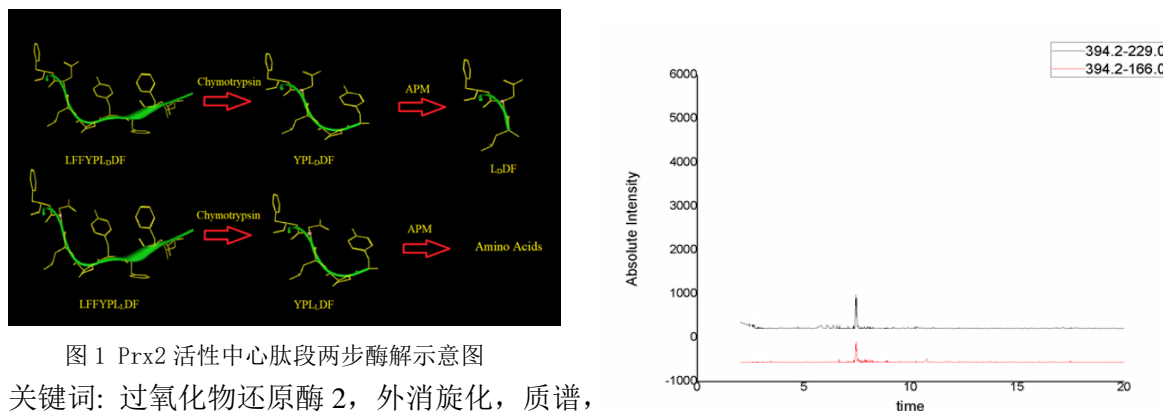


图 1 Prx2 活性中心肽段两步酶解示意图

关键词: 过氧化物还原酶 2, 外消旋化, 质谱,

参考文献

1. Drane SB, Robinson SD, MacRaid CA, et al. Structure and activity of contryphan-Vc2: Importance of the d-amino acid residue [J]. *Toxicol*, 2017,129:113-122.
2. Muller MM. Post-Translational Modifications of Protein Backbones: Unique Functions, Mechanisms, and Challenges [J]. *Biochemistry*, 2018,57(2):177-185.
3. Kroeff EP, Pietrzyk DJ. High-Performance Liquid Chromatographic Study of the Retention and Separation of Short Chain Peptide Diastereomers on a C8 Bonded Phase [J]. *Analytical Chemistry*, 1978,50(9):1353-1358.
4. Miyamoto T, Homma H. Detection and quantification of D-amino acid residues in peptides and proteins using acid hydrolysis [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 2018,1866(7):775-782.

单个免疫细胞代谢质谱在肝癌自然杀伤细胞失去抗肿瘤功能研究中的应用

侯壮豪¹, 郑小虎², 魏海明², 黄光明^{1*}

1. 化学与材料科学学院, 中国科学技术大学, 合肥, 安徽 2300026
2. 生命与科学学院, 中国科学技术大学, 合肥, 安徽 2300026

免疫细胞在肿瘤微环境中起着重要的作用, 针对免疫细胞体积小、代谢物成分复杂, 代谢变化快等挑战, 本研究开发了单个免疫细胞代谢质谱平台, 采用免疫分选的方式实现高纯度的NK细胞, 采用显微取样结合负压抽取的方式, 将NK细胞的细胞内物质和细胞膜组分同时抽取, 采用感应电喷雾进行代谢物与基质的超快分离与离子化, 实现了免疫细胞内小分子化合物与脂质等代谢物的同时快速检测。对正常肝组织、正常人外周血和癌患者肝癌肿瘤内的NK细胞进行单细胞代谢质谱分析, 发现癌组织中的NK细胞内鞘磷脂的水平显著降低。结合扫描电镜、透射电镜及生物学功能实验, 发现癌组织中的NK细胞内鞘磷脂的降低与NK细胞的突触丢失及抗癌能力减弱有关。对NK细胞的单细胞代谢质谱分析, 发现肿瘤内NK细胞的鞘磷脂降低与细胞内丝氨酸代谢通路有关, 抑制肿瘤内NK细胞的鞘磷脂的降解能够有效恢复NK细胞的抗癌能力。

关键词: 单细胞代谢 质谱分析 免疫细胞 自然杀伤细胞

参考文献

1. Gerriets V A, Rathmell J C, *Trends in Immunology*, **2012**, 33, 168-173.
2. Butler, A, Hoffman, P, Smibert, P, Papalexi, E, Satija, R, *Nature Biotechnology*, **2018**.
3. Zheng X., Hou Z., Qian Y., Zhang Y., Cui Q., Wang X., Shen Y., Liu Z., Zhou Y., Fu B., Sun R., Tian Z., Huang G., Wei H, *Nat Immunol*, **2023**.

基于新型标记方法的蛋白质糖基化质谱分析

张莹^{1, 2}, 孙珍钰, 陆豪杰^{1, 2*}

1. 复旦大学化学系和生物医学研究院, 上海市东安路 131 号
2. 卫健委糖复合物重点实验室, 上海市东安路 131 号

糖基化是真核生物蛋白质发生的一种复杂的蛋白质修饰形式, 影响蛋白质的结构和功能, 在疾病发生发展, 病原宿主识别等方面发挥重要作用。为了高效、灵敏地分析蛋白质N-糖基化, 我们开展了一系列蛋白质糖基化新型标记方法及质谱分析研究。

在早期的工作中, 我们发现利用糖链氧化后的醛基和羟胺发生高效点击反应可以对复杂体系中的糖蛋白进行分离并提高质谱分析灵敏度[1]。近期, 基于肟点击反应, 我们进一步设计了一种多功能蛋白质组学探针, 对活体细菌表面的聚糖和糖蛋白进行标记, 然后通过紫外线照射使细菌与其宿主相互作用蛋白发生体实时共价交联并可以利用探针对这些相互作用分子进行分离纯化和定量蛋白质组分析, 从而发展了一种时间分辨的化学蛋白质组学策略 (HAPTIP), 跟踪沙门氏菌, ZIKV等进入宿主细胞过程并报道了其中重要的相互作用糖蛋白[2,3]。进一步地, 我们发展了稳定同位素甲胺化标记的完整糖肽定量方法, 揭示了ZIKV感染前后宿主细胞中位点特异的糖基化变化[4]。

此外, 针对更精准的位点特异性N-糖基化的分析需求, 我们开发了一种化学标记策略, 通过对完整糖肽的羧基进行小分子衍生以提高完整糖肽的电荷数, 从而提升其电子转移解离效率, 实现了无需基于抗体的预分离即可通过质谱对序列高度相似的IgG3和IgG4完整N-糖肽的鉴别。结合稳定同位素二甲基化标记, 我们在糖肽位点特异和IgG亚型特异的层面上揭示了肝癌发生发展过程中的糖基化变化[5]。

总之, 我们在蛋白质糖基化的质谱分析方面发展了一系列新的标记和质谱分析方法, 有助于低丰度蛋白质糖基化的高灵敏度和特异性质谱分析, 实现了其位点, 糖型, 相互作用等的精准分析。

关键词: 糖基化; 标记; 质谱

参考文献

- [1] Zhang, Y.; Zhang, C.; Jiang, H. C.; Yang, P. Y.; Lu, H. J.* *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 8260-8287.
- [2] Zhang, Y.*; Kao, D. S.; Gu, B.; Bomjan, R.; Srivastava, M.; Lu, H. J.; Zhou, D. G.; Tao, W. A.* *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 2235-2240.
- [3] Srivastava, M.; Zhang, Y.*; Chen, J.; Miller, A.; Sirohi, D.; Zhang, Y.; Lu, H. J.; Xu, J. Q.; Kuhn, R. J.; Tao, W. A.* *Nat. Comm.*, **2020**, 11, 3896
- [4] Yang, L. J.; Sun, Z. Y.; Zhang, L.; Cai, Y.; Peng, Y.; Cao, T.; Zhang, Y.*; Lu, H. J.* *Chem. Sci.* **2019**, 10: 9302.
- [5] Sun, Z. Y.; Ji G. H.; Wang, G. L.; Wei, L.; Zhang, Y.*; Lu, H. J.* *Chem. Commun*, **2021**, 57, 4154-4157

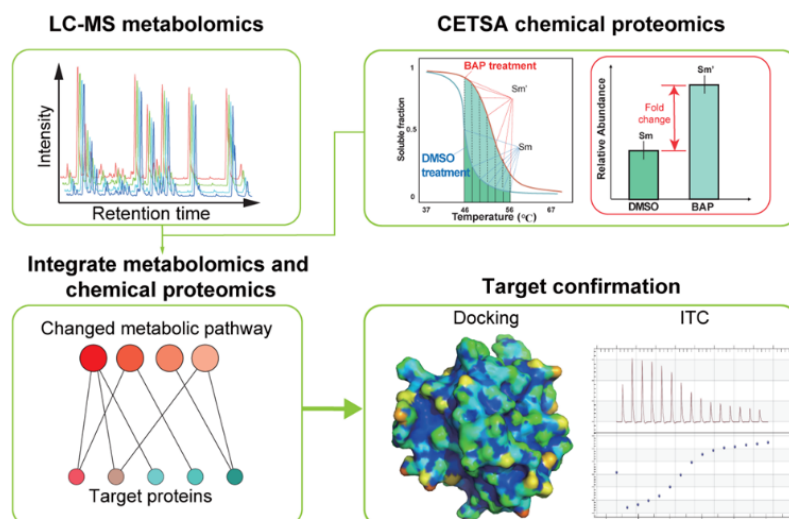
基于高分辨质谱通过代谢组学和化学蛋白质组学鉴定小分子新靶点

王延伟¹, 陶慈民¹, 徐腾飞¹, 曾苏^{1*}

1. 浙江大学药学院 邮箱: tfxu@zju.edu.cn

本研究利用高分辨质谱, 通过整合代谢组学和无标记化学蛋白质组学方法, 鉴定了一些不易进行结构修改化合物的潜在蛋白靶点。包括塑化剂中主要成分 Monoethylhexyl phthalate (MEHP) 导致细胞毒性、诱发肥胖的内在机理, 苯并芘 (Benzo[a]pyrene, Bap) 诱导的肝毒性机制。代谢组学结果表明, Bap 诱导了肝细胞氧化还原稳态相关的代谢物, 通过细胞热位移分析 (Cellular Thermal Shift Assay, CETSA) 发现, Bap 可以直接靶向超氧化物歧化酶 3 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 蛋白, 而这两种蛋白均与细胞氧化稳态密切相关。发现 MEHP 诱导脂肪堆积的主要原因是由于 MEHP 通过结合并抑制 HADH, HSD17B10 等脂肪酸 β -氧化相关蛋白酶的活性, 从而导致脂肪的堆积。随后通过等温滴定量热法 (Isothermal Titration Calorimetry, ITC) 测量 Bap 或 MEHP 与潜在靶蛋白的相互作用, 显示了纳摩尔水平的 Kd 值。我们发现 Bap 通过破坏 SOD3 和 GPX4 的活性来削弱肝细胞的抗氧化能力; MEHP 通过竞争性抑制细胞周期相关调控蛋白活性, 降低了细胞增殖。将目标分子的蛋白组变化和代谢组变化相结合, 利用开发的平台适用于加速目标分子新靶点的发现并且可以减少假阳性结果。

关键词: 苯并芘; 超氧化物歧化酶 3; MEHP; 代谢组学; 化学蛋白质组学



参考文献:

- [1] T. Xu, Y.T. Lim, L. Chen, H. Zhao, J.H. Low, Y. Xia, R.M. Sobota, M. Fang, A Novel Mechanism of Monoethylhexyl Phthalate in Lipid Accumulation via Inhibiting Fatty Acid Beta-Oxidation on Hepatic Cells, *Environ Sci Technol*, 54 (2020) 15925-15934.
- [2] T. Xu, L. Chen, Y.T. Lim, H. Zhao, H. Chen, M.W. Chen, T. Huan, Y. Huang, R.M. Sobota, M. Fang, System Biology-Guided Chemical Proteomics to Discover Protein Targets of Monoethylhexyl Phthalate in Regulating Cell Cycle, *Environ Sci Technol*, 55 (2021) 1842-1851.
- [3] L. Hu, E.D. Zachariae, U.G. Larsen, F. Vilhardt, S.V. Petersen, The dynamic uptake and release of SOD3 from intracellular stores in macrophages modulates the inflammatory response, *Redox biology*, 26 (2019) 101268.

Conformational dynamics of inhibitory interactions between β -Lactamase and inhibitory protein investigated by hydrogen–deuterium exchange mass spectrometry

Liwen Huang^{1,2}, Zhongping Yao^{1,*}

1. State Key Laboratory of Chemical Biology and Drug Discovery, Food Safety and Technology Research Centre and Department of Applied Biology and Chemical Technology, The Hong Kong Polytechnic University, Hung Hom, Kowloon, Hong Kong Special Administrative Region, China

2. Jinhua Institute of Zhejiang University, Jinhua, Zhejiang, China

ABSTRACT: β -Lactamase inhibitory protein (BLIP) can effectively inactivate class A β -lactamases, but with very different degrees of potency. Understanding the different roles of BLIP in class A β -lactamases inhibition can provide insights for inhibitor design. However, this problem was poorly solved on the basis of the static structures obtained by X-ray crystallography. In this work, hydrogen–deuterium exchange mass spectrometry and molecular dynamics simulation revealed the conformational dynamics of three class A β -lactamases with varying inhibition efficiencies by BLIP and its mutants. Localized dynamics differed in several important loop regions, that is, the protruding loop, H10 loop, Ω loop, and SDN loop. Upon binding with BLIP, these loops cooperatively rearranged to enhance the binding interface and to inactivate the catalytic sites. E73M and K74G mutations of BLIP in the interdomain region improved binding affinity toward SHV1 and PC1 β -lactamases, respectively, showing significantly increased flexibility of the interdomain region compared to the wild-type and favorable conformational changes upon binding. In contrast, more rigidity of the interfacial loop 135–145 was observed in these BLIP mutants in both free and bound states. Our findings provided unique and explicit insights into the conformational dynamics of β -lactamases and their bindings with BLIP. This work can be extended to other β -lactamases of interest and inspire the design of novel inhibitors.

KEY WORDS: Conformational Dynamics; β -Lactamases; β -Lactamase inhibitory protein; hydrogen exchange mass spectrometry.

REFERENCES

1. Huang, L.; So, P.-K.; Chen, Y. W.; Leung, Y.-C.; Yao, Z.-P. *J Am Chem Soc* **2020**, *142* (32), 13756–13767.
2. Huang, L.; So, P.-K.; Chen, Y. W.; Leung, Y.-C.; Yao, Z.-P. *J Biol Chem* **2021**, *297* (2), 100980.
3. Huang, L.; So, P.-K.; Yao, Z.-P. *Rapid Commun Mass Spectrom* **2018**, *33* (S3), 83–89.

二维超高效液相色谱-串联四极杆质谱法进行寡核苷酸药物的高通量和高灵敏度检测

房爽^{1*}, 仇文丽¹

1. 沃特世科技(北京)有限公司, 北京 100176

随着寡核苷酸药物研发需求和监管要求的与日俱增, 精确高效的定量分析方法对寡核苷酸药物研究及临床应用愈发重要。本研究使用二维超高效液相色谱-串联四极杆质谱, 开发了反义寡核苷酸药物福米韦生(Fomivirsen)^[1]的高通量高灵敏度分析方法。采用 Waters 二维 ACQUITY PREMIER 超高效液相色谱和两根 PREMIER Oligonucleotide C18 (1.7 μ m, 2.1 \times 50 mm) 寡核苷酸色谱柱进行循环进样分离, 分析时间为 2.5 min。流动相为六氟异丙醇/N,N-二异丙基乙胺水溶液和甲醇, 流速 0.3 mL/min, 进行梯度洗脱。质谱检测采用电喷雾负离子(ESI⁻)多反应监测(MRM)模式。福米韦生峰型良好, 在 0.2~1000 ng/mL 浓度范围内线性相关系数(R²)为 0.9952。定量下限(LLOQ, S/N \geq 10)为 0.2 ng/mL, 相对标准偏差(RSD, n=6)4.06%, 准确度(n=6)100 \pm 10%。本方法灵敏度高, 检测通量高, 适合应用于生物基质中寡核苷酸药物的检测。

关键词: 寡核苷酸, 二维色谱, 质谱, 福米韦生

参考文献

[1] B. Roehr, *J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care*, **1998**, 14-6.

多维糖蛋白质组学分析揭示全氟辛烷磺酸 (PFOS) 暴露小鼠肝毒性新机制研究

李大鹏^{1, 2}, 蒋骊龙¹, 洪燕君¹, 蔡宗菁^{1*}

1. 香港浸会大学化学系环境与生物分析国家重点实验室, 中国香港
2. 靶向药物与释药系统教育部和四川省重点实验室, 四川省植物来源工程实验室和四川省小分子药物精准化工程技术研究中心, 四川大学华西药学院, 610041, 成都, 中国

全氟辛烷磺酸 (PFOS) 是应用和分布最广的全氟化合物之一。近年来, 随着研究的深入, PFOS 的难降解性、生物蓄积性、环境持久性等特点备受关注¹, 具有神经、心脏、肝脏、免疫、生殖发育毒性等多种毒性效应。由于 PFOS 进入生物体内后除了与血浆蛋白结合, 其余主要分布在肝脏、肾脏等组织中。因此, PFOS 的肝毒性²研究一直是重点和热点。虽然, 前期毒理基因组学和蛋白质组学研究已为 PFOS 的毒理学提供了深入的见解, 但在蛋白翻译后修饰 (PTMs) 层面, 解析 PFOS 肝毒性的分子机制尚未阐明³。蛋白糖基化 (Glycosylation) 是与多种细胞功能密切相关的最普遍的 PTM 之一, 对蛋白糖基化的分析有助于阐明 PFOS 暴露诱导的多种生物学过程改变和毒性机制⁴。因此, 本研究基于高分辨质谱糖蛋白质组学, 多维度定量分析了 PFOS 暴露和野生型小鼠肝脏中的蛋白质表达水平、糖基化位点和糖蛋白水平。结果鉴定到 2439 个蛋白质、1292 个糖肽和 799 个糖蛋白, 其在 PFOS 暴露小鼠肝脏中表现出复杂的异质性。定量结果显示, PFOS 暴露小鼠肝脏中有 241 种失调蛋白 ($FC \geq 2$, $p < 0.05$) 参与脂质和外源性代谢。而 16 种过表达的糖蛋白仅与中性粒细胞脱颗粒、细胞应激反应、内质网中的蛋白质加工有关。此外, 蛋白相互作用分析和功能分析筛选出 HP 和 HSP90AA1 两个潜在的 PFOS 肝毒性糖蛋白生物标志物。这些结果为深入阐明 PFOS 诱导的肝毒性和肝病的机制提供了独特的见解, 且该多维糖蛋白质组学分析策略也可以用于不同的生态毒理学领域的研究。

关键词: PFOS、蛋白质组学、糖蛋白质组学、肝毒性

参考文献

1. Zeng, Z., Song, B., Xiao, R., Zeng, G., Gong, J., Chen, M., Yi, H. Assessing the human health risks of perfluorooctane sulfonate by in vivo and in vitro studies. *Environment international*, **2019**, 126, 598-610.
2. Gallo, V., Leonardi, G., Genser, B., Lopez-Espinosa, M. J., Frisbee, S. J., Karlsson, L., Fletcher, T. Serum perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure. *Environmental health perspectives*, **2012**, 120(5), 655-660.
3. Qiao, T., Wang, X. A new light of proteomics in cell biology and toxicology. *Cell Biology and Toxicology*, **2019**, 35, 289-291.
4. Reily, C., Stewart, T. J., Renfrow, M. B., Novak, J. Glycosylation in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, **2019**, 15(6), 346-366.

基于在线可调光化学反应鉴定蛋白质二硫键的质谱分析方法

周柯江¹, 瑕瑜^{1*}

1. 清华大学化学系, 北京市海淀区, 100084。

阐明二硫键的连接模式是蛋白质鉴定的重要环节^[1]。本课题组已报道了紫外光产生自由基还原二硫键的反应体系^[2,3], 随后进一步建立了多肽二硫键-烯炔反应^[4], 通过在线光反应实现二硫键的还原和烷基化, 将含多根二硫键的多肽还原至仅含一根二硫键, 通过串联质谱分析获得二硫键的连接方式。然而, 在已建立的平台中, 二硫键被部分还原的产物产率较低, 多肽气相碎裂时无法有效产生二硫键相关的序列离子, 从而限制了二硫键的鉴定能力。在本项工作中, 我们发展了新的二硫键-烯炔反应, 并建立了新的二硫键鉴定平台, 通过在线调控光反应体系, 提高对蛋白质二硫键的鉴定能力, 以至最终实现单克隆抗体中的二硫键连接方式鉴定。

我们基于微纳流超高压液相色谱-质谱搭建在线反应平台, 相较于高效液相色谱, 可以有效提高检测灵敏度; 蛋白质酶解物由色谱柱分离后, 与辅助泵输入的丙酮/异丙醇的溶液进行混合, 流经微流反应器时, 由紫外光引发还原烷基化反应。通过调控流速、反应液的比例, 使含多根二硫键的多肽反应至仅含单根二硫键, 通过串联质谱分析, 获得二硫键的连接位点。辅助泵的流速可通过色谱方法控制, 因此可针对每个含二硫键多肽进行反应条件优化, 以此提高部分还原产物的产率。基于此, 目前已利用核糖核酸酶, 牛血清白蛋白, 人转铁蛋白对平台的鉴定能力进行了评估, 随后将进一步验证该平台在单克隆抗体二硫键检测中的应用。

关键词: 二硫键-烯炔反应, 二硫键鉴定, 自由基反应, 光反应, 串联质谱

参考文献:

- [1] Yu, C.; Zhang, F.; Xu, G.; Wu, G.; Wang, W.; Liu, C.; Fu, Z.; Li, M.; Guo, S.; Yu, X.; Wang, L., *Anal. Chem.* **2020**, 92, 3161-3170.
- [2] Adhikari, S.; Yang, X.; Xia, Y., *Anal. Chem.* **2018**, 90, 13036-13043.
- [3] Yang, X.; Xia, Y., *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* **2021**, 32, 307-314.
- [4] Yang, X.; Zhang, L.; Xia, Y., *Anal. Chem.* **2021**, 93, 15231-15235.

离子淌度质谱技术在非靶向代谢组学的应用

李欣¹, 贾晓飞¹, 杨学欣¹, 王峰^{1,*}

1. 北京市亦庄经济技术开发区经海四路 156 号经海产业园 C1, 沃特世科技(上海)有限公司

背景: 离子淌度的分离原理是离子在一定电场强度作用下, 在惰性载气介质中的漂移时间不同。离子淌度质谱 (ion mobility spectrometry, IMS) 通过测定漂移时间计算得到碰撞横截面积 (Collision Cross Section, CCS), CCS 值仅与化合物大小、形状和电荷数相关, 不依赖于实验测定条件, 具有极好的稳定性¹。IMS 技术广泛应用于药物的代谢物鉴定、天然产物的筛查, 以及代谢组学、脂质组学和蛋白组学的生物标志物发现等方面。非靶向代谢组学具有样品基质复杂, 浓度范围广的特点, 代谢物鉴定的覆盖度和准确度仍存在一定挑战。IMS 不仅在淌度方向上增加了新的分离维度, CCS 值的引入也为代谢物的鉴定增加了可信度, 降低了假阳性的概率, 对非靶向代谢组学的研究有重要的意义。

方法: 本实验中, 采用 Waters 新一代 ACQUITY Premier 液相串联基于 IMS 技术的 SYNAPT XS 高分辨率质谱仪, 分别在 MS^E 和 HD MS^E 模式下采集同批次大鼠血浆样本, 数据导入 Progenesis QI 软件分析。通过搜索 HMDB 数据库和 METLIN 数据库 (含 CCS 值和二级碎片信息), 考察 IMS 技术对代谢物鉴定的价值。

结果: (1) 数据导入 Progenesis QI 软件后, 自动进行峰提取、峰对齐、归一化和解卷积, 淌度模式下共提取到 4190 个质谱峰, 而非淌度模式仅提取出 2673 个质谱峰, 淌度模式的质谱丰度约为非淌度模式的 1.5 倍; (2) 淌度模式下, 通过漂移时间对齐, 减少了共流出色谱峰的质谱干扰, 通过搜索数据库鉴定得到代谢物的一级和二级质谱图更加“清晰”, 典型的代谢物如腺嘌呤单核苷酸磷酸 (AMP)、腺嘌呤二核苷酸磷酸 (ADP) 和腺嘌呤三核苷酸磷酸 (ATP); (3) 传统代谢物鉴定, 主要依据精确质量数、二级碎片、同位素分布和标准品的保留时间。CCS 值的引入, 使得 Progenesis QI 鉴定化合物的总分从 80 分提高至 100 分。结合含有二级碎片和 CCS 值的 METLIN 数据库检索时, 疑似代谢物的得分更高, 简化了筛选目标代谢物的时间, 提高了鉴定的准确性。

结论: 超高效液相色谱技术与 IMS 技术连用, 在保留时间、分子量、峰强度和漂移时间四个维度上分离化合物, 增加峰容量, 简化质谱图, 提升鉴定结果的可信度, 大大提高了非靶向代谢组学相关生物标志物鉴定的覆盖度和准确度。

关键词: 离子淌度质谱, 非靶向代谢组学, Progenesis QI

参考文献

1. G. Paglia, J. Williams, L. Menikarachchi, J. Thompson, R. Tyldesley-Worster, S. Halldórsson, O. Rolfsson, A. Moseley, D. Grant, J. Langridge, B. Palsson and G. Astarita, *Anal. Chem.*, **2014**, 86, 3985-3993.

萃取电喷雾电离质谱法检测高盐环境中的代谢物

王新晨¹, 黄光明^{1*}

¹ 化学系, 化学与材料科学学院, 中国科学技术大学, 合肥, 安徽, 230026

生物组织样品中含有丰富的代谢物信息, 研究代谢物的组成与含量变化有利于阐明生物体的代谢过程和变化机制。然而, 组织中的高盐环境在电喷雾过程中会产生严重的盐效应, 不利于代谢物的定性与定量检测。为降低盐效应的影响, 本研究采用纳升萃取电喷雾电离质谱法 (nanoEESI-MS) 直接检测高盐环境中的代谢物。为探究 nanoEESI-MS 的去盐能力, 配制含有梯度浓度谷胱甘肽的人工细胞内液样品 (KCl 130 mM), 分别采用 nanoESI-MS 与 nanoEESI-MS 分析对比谷胱甘肽出峰情况。实验结果表明, nanoEESI-MS 一级质谱图中基质离子峰更少, 其灵敏度约为 nanoESI-MS 的 10^3 倍, 具有良好的去盐能力。此外, 采用 nanoEESI-MS 直接分析细胞裂解液中的代谢物, 得到了氨基酸及其衍生物、糖类、肉碱、肌酸等几十种代谢物。纳升萃取电喷雾电离质谱法为高盐环境中代谢物的快速检测提供了有效的定性定量分析手段。

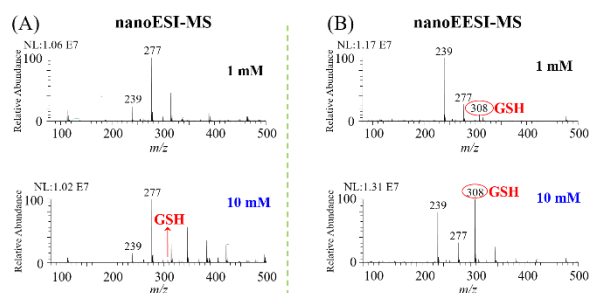


Fig. 1 nanoESI-MS 与 nanoEESI-MS 检测人工细胞内液中的谷胱甘肽。(A) nanoESI-MS 分别检测 1 mM 与 10 Mm GSH 的一级质谱图; (B) nanoEESI-MS 分别检测 1 mM 与 10 Mm GSH 的一级质谱图。

关键词: 代谢物, 敞开式质谱, 除盐

参考文献:

1. J. Liu, H.Y Lu, X.Y. Hua, Y. Gu, W.H Pan, D.M. Dong and D.P. Liang*. Direct analysis of metabolites in the liver tissue of zebrafish exposed to fiproles by internal extractive electrospray ionization mass spectrometry. *Analyst*, 2021, 146: 4480-4486.
2. D.P. Liang, X.W. Fang, M. Li*, K. Chingin, H.M. Li. Direct Determination of Creatinine in Urine and Analysis of Pure Aniline by Extractive Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Analytical letters*, 2015, 48: 2002-2010.

尿液蛋白质组试点研究揭示了睡眠剥夺所引起的昼夜节律紊乱的广泛影响

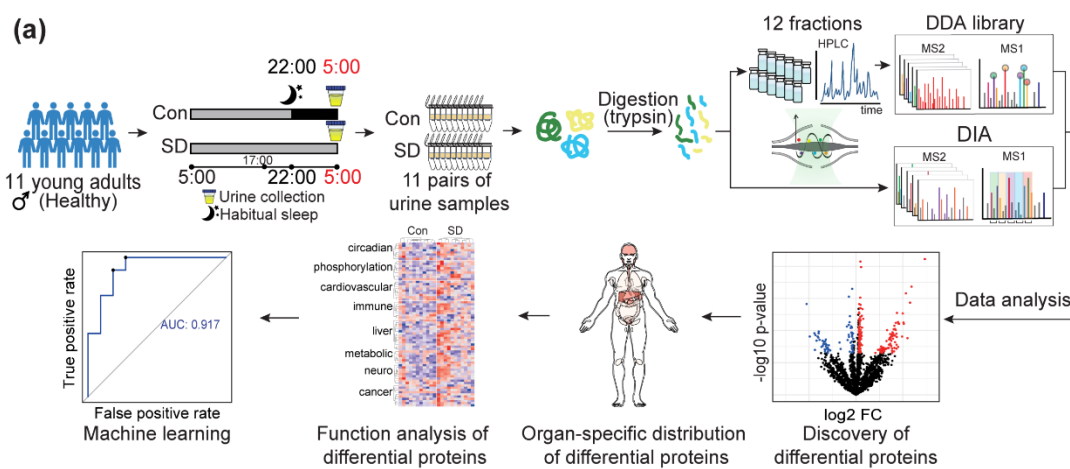
周立¹, 陆新宇², 王晓玲¹, 黄之玺², 吴昀喆², 周礼扬², 孟丽媛¹, 付勤¹, 夏立^{1*},
孟爽^{1*}

1 上海市黄浦区重庆南路 280 号上海交通大学医学院基础医学公共技术平台

2 上海市黄浦区重庆南路 227 号上海交通大学医学院

人们普遍认为, 昼夜节律紊乱会对健康造成短期或长期的不利影响。尽管以前的许多研究都集中在分子机制的探索上, 但没有快速, 方便和非侵入性的方法来揭示打破昼夜节律对健康的影响。在这里, 我们进行了基于高分辨率质谱数据非依赖性采集 (DIA) 的定量尿液蛋白质组学研究, 以探索尿液是否可以揭示睡眠剥夺后昼夜节律紊乱带来的压力变化。睡眠剥夺后, 与常规睡眠组相比, 受试者的收缩压和舒张压均显着升高。尿液蛋白组定量了 2000 多种蛋白质, 其中含有全身多个器官的特异性蛋白质。睡眠剥夺后共获得 177 个显著上调蛋白和 68 个显著下调蛋白。这些差异表达蛋白 (DEP) 与多个器官和信号通路有关, 尤其是代谢和免疫通路, 这反映了睡眠剥夺给机体带来的广泛影响。此外, 机器学习还确定了一组由五个差异蛋白 (CD300A, SCAMP3, TXN2, EFEMP1 和 MYH11) 所组成的分类器, 可以有效地区分个体是否经历了昼夜节律打破事件。综上所述, 我们的结果验证了尿蛋白质组在预测和诊断昼夜节律紊乱变化方面的价值。

关键词: 昼夜节律紊乱; 睡眠剥夺; 尿液蛋白质组; 非数据依赖性采集 (DIA); 质谱



REFERENCES

1. Bass, J. and J.S. Takahashi, Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*, 2010. 330(6009): p. 1349-54.
2. Allada, R. and J. Bass, Circadian Mechanisms in Medicine. *N Engl J Med*, 2021. 384(6): p. 550-561.
3. Bass, J. and M.A. Lazar, Circadian time signatures of fitness and disease. *Science*, 2016. 354(6315): p. 994-999.

气相色谱—串联质谱法分析多肽中三氟乙酸残留

梁梓洋¹, 罗辉泰^{1*}, 周熙¹, 马叶芬¹, 黄芳¹

1. 广东省科学院测试分析研究所(中国广州分析测试中心), 广东省化学测量与应急检测技术重点实验室, 广东省中药质量安全工程技术研究中心

三氟乙酸(TFA)在合成多肽生产中, 常被用于去除侧链保护基以及反相高效液相色谱纯化时的流动相添加剂, 由于 TFA 具有一定的毒性, 因此需要严格控制其在多肽中的残留量。本文采用气相色谱—串联质谱法(GC-MS/MS), 样品用少量水溶解后以乙腈沉淀, 取上清液加入苯甲醇作为衍生剂, 在硫酸介质及 80°C 条件下将 TFA 衍生化成三氟乙酸苄酯(BzTFA), 结束后加入水和正己烷进行液液萃取, 取正己烷层在多反应监测(MRM)下测定 BzTFA。TFA 经苄酯化后具有较高强度的分子离子峰, 提高了分析的灵敏度, 方法的检出限为 0.25 mg/kg, 定量限为 1 mg/kg, 样品加标回收率为 88.2%~109%。使用该方法对 12 个多肽样品进行检测, 其中 5 个样品检出了 TFA, 其含量分布在 3.8~44 mg/kg 之间。本法具有所需样品量少、灵敏度高、专属性强、结果准确的优点, 适用于多肽样品中残留 TFA 的测定, 可为合成多肽的质量安全提供技术支撑。

关键词: 三氟乙酸(TFA); 多肽; 气相色谱—串联质谱法(GC-MS/MS); 衍生化; 三氟乙酸苄酯

参考文献

1. A.I. Ruiz-Matute, O. Hernández-Hernández, S. Rodríguez-Sánchez, M.L. Sanz and I. Martínez-Castro. *Journal of Chromatography B*, **2011**, 879(17): 1226-1240.
2. C.T. Mant, Y.X. Chen, Z. Yan, T.V. Popa, J.M. Kovacs, J.B. Mills, B.P. Tripet and R.S. Hodges. *Methods in Molecular Biology*, 386:3-55.
3. S.E. Lopez and J. Salazar. *Journal of Fluorine Chemistry*, **2013**, 156:73-100.
4. T.M. Cahill, J.A. Benesch, M.S. Gustin, E.J. Zimmerman, J.N. Seiber. *Analytical Chemistry*, **1999**, 71:4465-4471.
5. 张剑波, 胡建信, 曾铮, 朱燕. *分析化学*, **2005**, 4:549-552.

共价有机框架固相微萃取-敞开式电离质谱平台构建及生物体内雄性激素检测

李赫铭¹, 林子俺^{1,*}

1. 福州大学化学学院, 食品安全与生物分析教育部重点实验室 福建福州 350108

生物样品具有采样量少、待测物浓度低、内源性物质干扰强等特点, 传统的检测往往耗时较长, 操作步骤复杂, 无法满足对痕量样品快速、准确分析的需求, 因此迫切需要发展一种简便、快速、灵敏的分析方法。敞开式质谱又称为原位电离质谱 (ambient ionization mass spectrometry, AIMS), 它可以在大气压条件下将样品直接进行解吸和离子化, 不受样品大小、形态、状态等条件影响。尽管敞开式质谱已经在分析应用研究中取得了不少进展, 但该技术复杂生物样品的直接应用分析中仍然存在基质干扰严重、离子传输效率低、灵敏度低等瓶颈¹。因此, 将敞开式质谱与样品前处理技术联用, 能够有效解决上述问题。固相微萃取 (Solid phase microextraction, SPME) 是在固相萃取技术基础上发展的一种更为高效的萃取技术, 具备高效、选择性好、操作简单等优点。固相微萃取与敞开式电离质谱联用可以避免常规的色谱-质谱分析流程需要的长时间的分离纯化步骤, 实现原位、实时、低损耗和高通量分析。但目前商业化 SPME 涂层往往机械强度低, 热稳定性差, 选择性和吸附能力有限, 不能满足日益增长的分析需求²。共价有机框架 (Covalent Organic Frameworks, COFs) 因其比表面积大、稳定性好、可调节设计的结构、粒径及孔径等优点, 是用于高效富集 SPME 涂层的可行方案。因此, 构建共价有机框架材料固相微萃取-敞开式电离质谱平台具有诱人的前景, 探索并构建该平台有助于为生物体内药物分析提供新颖有效的分析方法。

基于上述思路, 本实验构建了 SPME 探针与敞开式电离质谱的联用分析平台, 并通过室温分步合成的策略在不锈钢丝基底上原位合成了一种新颖的 COF-SPME 探针, 实现了复杂生物介质中痕量雄性激素的快速、灵敏、准确鉴定。研究设计的 COF-SPME 探针涂层厚度约为 3.17 μm (图 1), 所合成的 COF 材料具有较高比表面积 (407 m^2/g), 良好的疏水性 (水接触角 110.3 $^\circ$), 能够通过疏水作用直接从样品中高效富集雄性激素。实验结果表明, 构建的 SPME 探针与敞开式电离质谱的联用分析平台可以实现快速分析样品 (进样仅需 0.5 min), 富集后信号强度、信噪比有明显提升 (图 2), 该方法具有较宽的线性范围 (0.2-100 $\mu\text{g}/\text{L}$)、良好的相关系数 ($R^2 \geq 0.9904$) 以及低检测限 (0.2-0.5 $\mu\text{g}/\text{L}$)。此外, 该分析方法还成功应用于小鼠血浆样品中雄性激素的高灵敏度检测。基于以上优点, 构建的固相微萃取-敞开式电离质谱平台有望在生命科学领域中取得更广泛的应用。

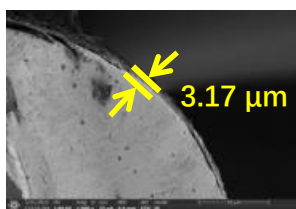


图 1 COF-SPME 探针截面扫描电镜图

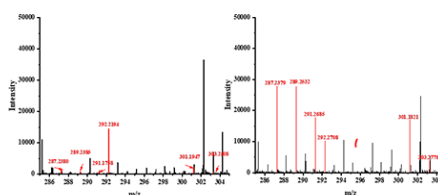


图 2 雄性激素标准溶液经 COF-SPME 探针富集前后的解吸液 ESI/MS 图

关键词: 原位电离质谱, 固相微萃取, 共价有机框架, 雄性激素

参考文献

1. Takáts, Z.; Wiseman, J. M.; Gologan, B.; Cooks, R. G., Mass Spectrometry Sampling Under Ambient Conditions with Desorption Electrospray Ionization. *Science* **2004**, *306*, 471-473.
2. Llompарт, M.; Celeiro, M.; García-Jares, C.; Dagnac, T., Environmental applications of solid-phase microextraction. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2019**, *112*, 1-12.

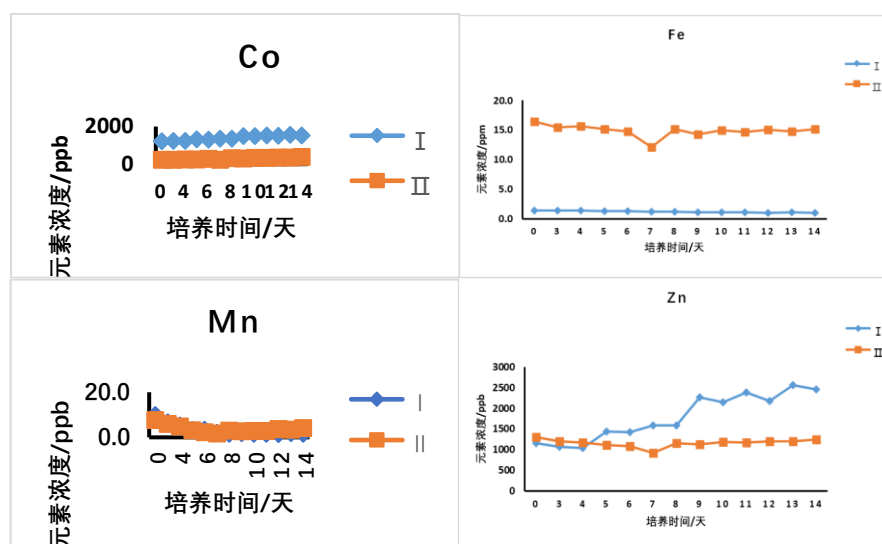
利用 ICP-MS 监控细胞培养上清液中无机元素含量变化

刘洁^{1*}, 李东阳¹, 孙友宝¹, 黄涛宏¹

1. 岛津企业管理(中国)有限公司, 上海市徐汇区宜州路180号, 200233

细胞培养基是人工模拟细胞在体内生长的营养环境, 为促进细胞生长增殖提供物质基础, 是培养细胞生长和繁殖的生存环境。细胞培养基主要包含糖类、氨基酸、维生素等有机成分, 还有微量及痕量无机元素。培养基中无机元素的变化对细胞生长会产生一定影响, 如细胞生长形态、分裂速度等。严格把控培养基中无机元素含量, 优化细胞培养工艺对于提高蛋白类药物的产率, 保证细胞培养批次之间的一致性、稳定关键质量属性等因素至关重要^[1-2]。

本文采用直接稀释法处理细胞培养上清液样品, 使用岛津 ICPMS-2030 系列电感耦合等离子体质谱仪测定了 CHO 细胞培养上清液中多种元素含量, 同时考察了 CHO 在 2 种不同培养工艺过程中不同时间点细胞培养上清液无机元素含量变化情况, 并绘制出时间变化趋势图。两种不同培养工艺中, 元素 Fe、Co、Ni 等元素含量随着时间的变化, 均趋于平稳状态, Zn 等元素呈现上升趋势, 元素 Mn、Se、Mo 等元素呈现下降趋势。不同培养工艺中, I 中元素 Co、Zn、Se 等含量明显高于 II, Fe、Ni、Mo 等元素明显低于 II, 根据无机元素含量随着时间的变化有助于相关研究人员判断不同条件下细胞的生长状态, 为培养基配方优化提供指导意义。



关键词: ICPMS-2030 CHO 细胞培养上清液 无机元素

参考文献:

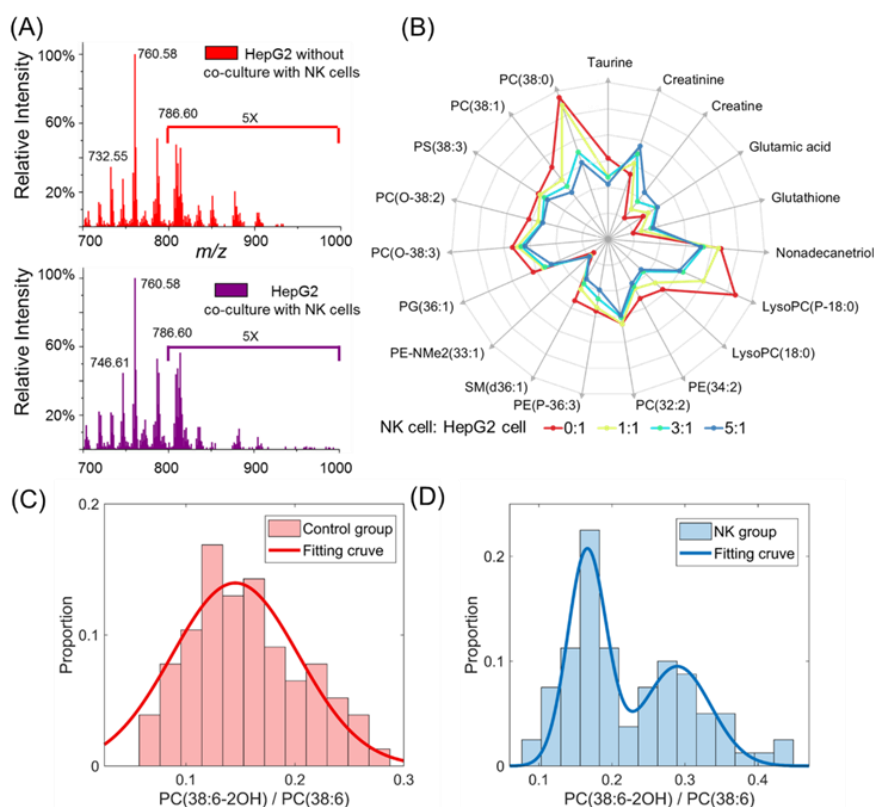
1. S. Chung, J. Tian, Z. J. Tan, J. Chen, J. C. Lee, M. Borys, Z. J. Li. *Biotechnol. Bioeng.* **2018**, 1-20.
2. Ryan J. Graham, H. Bhatia, S. Yoon. *Biotechnol. Bioeng.* **2019**, 1-11.

NK 细胞免疫治疗中肿瘤单细胞代谢物的变化

沈子征¹, 姚欢¹, 赵瀚森¹, 潘星宇¹, 杨金磊¹, 张四纯¹, 张新荣^{1,*}

1. 清华大学 化学系

自然杀伤细胞 (NK 细胞) 是一种重要的免疫的细胞, 在免疫治疗中发挥着越来越重要的作用, 但在单细胞水平评价 NK 细胞的毒性一直是一个难题。NK 细胞杀伤肿瘤细胞的过程中存在着“代谢重编程”现象, 肿瘤细胞代谢物的显著变化为单细胞水平评价 NK 细胞毒性提供了可能。我们使用免标记质谱流式细胞术, 从被 NK 细胞杀伤的单个癌细胞中, 获取了 330 余个代谢物相关的离子峰。被杀伤前后的癌细胞的指纹图谱变化明显 (图 1A) 且能够被分为明显的两类。我们指认出 19 种存在显著性差异的代谢物 (图 1B) 以及 69 种脂质及其氧化物。细胞内典型的还原型物质谷胱甘肽, 多不饱和脂肪酸组成的磷脂 (如 PC(38:6)) 以及氧化磷脂 (如 PC(38:6-2OH)), 随着 NK 细胞数量的增加, 都产生了明显变化。根据谷胱甘肽、PC(38:6)、PC(38:6-2OH) 等代谢物含量的高低可将被杀伤后的肿瘤细胞分为敏感型与抵抗型两类 (图 1C D), 显示着 NK 细胞杀伤肿瘤细胞的异质性。聚类分析两类的细胞的中心距离、代谢物的平均含量、单细胞中的代谢物含量均可用来评价 NK 细胞的毒性强弱, 为从代谢物角度评价 NK 细胞毒性提供了新思路。



关键词: NK 细胞、免疫治疗、代谢物、细胞分型.

参考文献:

1. Z. Shen, H. Zhao, H. Yao, X. Pan, J. Yang, S. Zhang, G. Han and X. Zhang, *Chem. Sci.*, **2022**, 13,1641-1647.
2. Z. Shen, H. Yao, J. Yang, X. Pan, H. Zhao, G. Han, S. Zhang, and X. Zhang. *Analyst*, **2022**, 147: 5754-5763.

rxzhang@mails.tsinghua.edu.cn 010-62787678

基于 GC-MS/MS 香味数据库的川芎药材特征性气味研究

包晓明^{1*}, 黄世伟², 吕光华², 李强³, 范军³, 黄涛宏³

1. 岛津企业管理(中国)有限公司, 四川 成都 610063;
2. 成都中医药大学, 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137;
3. 岛津企业管理(中国)有限公司, 上海 200233;

本文利用三重四极杆气质联用仪(GC-MS/MS)结合顶空固相微萃取(HS-SPME)进样方式建立了川芎药材中 509 种气味化合物半定量分析方法。该方法采用正构烷烃 C₉-C₃₀ 调整 509 种气味化合物保留时间, 3 种内标物校正气味化合物标准曲线, 无需气味化合物对照品, 自动建立 509 种气味化合物的半定量分析方法。利用此方法, 获得了川芎药材中特征性气味化合物含量, 并使用正交偏最小二乘判别分析(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA)比较了四种川芎(川芎、日本川芎、金芎和抚芎)中特征性气味化合物差异性, 结果表明: 桉烯等 8 种含量较高气味化合物可能是区分四种川芎药材的关键化合物。本研究开发的方法是基于 HS-SPME 技术在相对较低的加热温度下从草药粉末中富集挥发性气体, 然后将挥发性气体导入至 GCMSMS 中进行泛靶向分析, 并半定量测定芳香中药材中特征性气味化合物。为四种川芎药材品质区分提供了科学依据, 也为其他中药材的特征气味鉴别提供了方法参考。

关键词: 三重四极杆气质联用仪、川芎、特征性气味化合物、半定量分析、

参考文献:

- [1] 谭鹏, 朱薇, 包晓明, 等. 基于 HS-SPME/GC-QQQ-MS/MS 的冬虫夏草“腥气”辨识方法建立与应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7):100-111.
- [2] 胥敏, 杨诗龙, 张超, 等. 基于气味客观化的黄连及其炮制品鉴别研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(01): 89-93.
- [3] 刘晓梅, 张存艳, 刘红梅, 等. 基于电子鼻和 HS-GC-MS 研究地龙腥味物质基础和炮制矫味原理[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12):154-161
- [4] 张涛, 邓亚羚, 陈西勇, 等. 基于 HS-GC-MS 考察建昌帮炆法对何首乌气味形成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14):134-141
- [5] 李燕敏, 杨克玉, 孙洁雯, 等. SPME-GC-MS 分析不同产地干黄芪中挥发性风味成分[J]. 中国酿造, 2016, 35(5):175-181

全谱二维液相色谱-质谱联用快速分析化妆品中 195 种禁用物质

李芷如¹, 申玲玲^{1,*}

1. 岛津企业管理(中国)有限公司, 广州 510656

本文利用岛津全谱二维液相与三重四极杆质谱联用系统建立了快速分析化妆品中 195 种禁用物质的方法。通过将亲水性色谱(HILIC)与反相色谱(C18)组合,可以实现一次进样覆盖适用两种分离模式的化合物快速分析。利用该系统同时分析 195 种化妆品风险物质,其目标物线性良好,相关系数 $R \geq 0.994$ 。不同浓度水平的样品连续 6 针重复进样,保留时间 RSD<0.6%,峰面积 RSD<6%。相较于普通一维液相方法,该方法可显著改善死时间附近的共洗脱现象及峰形问题,不在显著增加分析时间和不损失灵敏度的情况下扩大分析覆盖范围。

关键词: 化妆品 禁用物质 全谱二维液相 三重四级杆质谱

参考文献

1. ZM Ren, DD Zhang, Z Gao, Sustainable design strategy of cosmetic packaging in China based on life cycle assessment, *Sustainability* 14 (2022), doi:10.3390/su14138155.
2. B Desmedt, P Courselle, JO De Beer, V Rogiers, M Grosber, E Deconinck, K De Paepe, Overview of skin whitening agents with an insight into the illegal cosmetic market in Europe, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 30 (2016) 943–950, doi:10.1111/jdv.13595.
3. B Desmedt, P Courselle, JO De Beer, V Rogiers, E Deconinck, K De Paepe, Illegal cosmetics on the EU market: a threat for human health? *Arch. Toxicol.* 88 (2014) 1765–1766, doi:10.1007/s00204-014-1317-4.
4. Announcement of the National Medical Products Administration of China on updating the Catalogue of Prohibited Raw Materials of Cosmetics (No.74, 2021). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210528174051160.html>, 2022 (accessed 2022/2/16).
5. R Porra, S Berri, L Gagliardi, P Chimenti, A Granese, D De Orsi, I Carpani, D Tonelli, Development of an HPLC method for the identification and dosage of non-allowed substances in cosmetic products. Part I: local anaesthetics and antihistaminics, *Anal. Bioanal. Chem.* 380 (2004) 767–772, doi:10.1007/s00216-004-2807-7.

质谱成像技术在肿瘤治疗方面的应用探索

王婷^{1*}, 胡西学¹, 甘雅玲¹, 郭宏博¹

¹ 国家纳米科学中心

质谱成像 (Mass Spectrometry Imaging, MSI) 越来越受到人们的关注, 该技术可以原位测定待测样本切片表面, 单次实验可获得多个目标化合物相对含量分布的可视化图像。与其他生物成像技术相比, 质谱成像具有更高的空间分辨率, 同时待测物质不需要荧光标记, 避免了可能引起改变待测样品原始状态情况的发生。质谱成像技术因其具有灵敏度高、无标记、无需复杂的样品前处理, 便可提供分析物质的空间分布信息的优势成为成像研究领域的一个新热点^[1]。随着生命科学领域研究的发展, 作为遗传信息的载体, 核酸纳米结构具有显著增强的内吞作用、优异的结构可编程性和内在生物相容性的独特优势, 是肿瘤治疗方面较好的药物递送平台之一^[2]。因其递送平台具有刺激响应释放的能力优势, 可促进多个功能部分的共同递送, 在靶向、智能和组合癌症治疗等生物医药研发领域等方面已得到广泛的应用。然而, 药物靶向递送的量化效果以及代谢途径的研究成为关注的重点, 肿瘤治疗药物在生物组织中的空间分布有助于更好的理解生物系统中分子的作用机理, 其中高效率、高质量地分离纯化制备、定性定量分析以及空间分布等关键性技术研究是需要突破的方向, 亟待进行更加深入和广泛的研究。现阶段质谱成像技术已在代谢组学中得到广泛应用, 无需样品前处理, 无需基质辅助离子化, 可以有效避免基质干扰, 在活体原位代谢组学研究方面极具潜力, 最终实现活体水平上的精准治疗, 为开发新颖的疾病治疗模式提供了新策略。

本研究采用实验室自行合成具有靶向、载药、刺激响应释放功能的 DNA 纳米载药结构, 将其尾静脉注射至小鼠体内, 建立液质联用分析方法以及质谱成像技术用于追踪递送药物在小鼠各脏器的生物分布及其代谢过程, 提供了相应的测算方法基础和理论依据。

方法 (1) 小鼠血浆、组织脏器前处理方法。前期本室在生物类样品前处理进行了一定的研究探索, 样品前处理的目的是由于生物类样品的基质、内源性物质以及代谢产物相对复杂, 排除其它基质对目标分析物的干扰, 保证分析测定结果的准确性和可靠性。实验给药后, 取小鼠血浆, 加入乙酸乙酯, 离心后转移上清液, 并置于快速真空干燥仪中, 取样, 甲醇溶解。脏器组织精密称重后置于匀浆器中, 加入生理盐水, 匀浆, 加入乙酸乙酯, 离心后转移上清液, 置于真空干燥仪中, 取样, 甲醇溶解。(2) 建立并优化定性定量分析条件。利用液质联用建立测定肿瘤治疗药物定性定量分析方法, 为快速准确测定肿瘤治疗药物在小鼠体内生物学分布提供可靠的分析技术。(3) 药物代谢与分布的探索。了解药物在体内摄取、转移、代谢和积累是重要环节之一, 利用液质联用方法考察并优化小鼠血液及脏器中的药物代谢时间趋势走向, 了解药物在组织中的定量信息, 便于药物 ADME 研究的深入研究^[3]。研究药物在小鼠体内蓄积率和代谢率。(4) 质谱成像方法。研究药物代谢的时间和空间信息, 对其进行准确的定性、定量和空间定位。通过此技术还可以优化药物剂量和用药时间, 比较不同药物作用效果、作用组织脏器以及作用效果来进行药物筛选。

结果 本室前期在 DNA 纳米结构合成方面以及肿瘤治疗药物分析方法有一定的研究进展, 体系稳定, 分离效果较好, 准确度高, 是一种理想的定性定量分析方法。本研究拟建立了通过以液质联用分析方法为基础, 与质谱成像技术相结合, 探索肿瘤治疗药物的空间组织分布、药物靶向递送的量化效果及其代谢途径的研究。

意义 本研究质谱成像技术为肿瘤治疗药物的研发提供了理论依据及方法技术, 初步的研究结果也为准确的药物定量分析方法研究提供了技术支撑, 利用此技术后续可为肿瘤分子分型诊断以及相关肿瘤药物的筛选提供新的思路和方向。

关键词: 核酸纳米结构, 药物递送, 质谱成像, 肿瘤治疗

参考文献

1. J. L. Norris, R. M. Caprioli, *Chem. Rev.*, 2013, 113, 2309-2342.
2. T. Gerling, K. F. Wagenbauer, A. M. Neuner, H. Dietz, *Science*, 2015, 347, 1446-1452.
3. I. Lanekoff, M. Thomas, J. P. Carson, J. N. Smith, C. Timchalk, J. Laskin, *Anal. Chem.*, 2013, 85(2): 882-889.

用于癌症治疗评估的深度脂质组学策略

张皓悦¹, 刘易昆¹, 张东晖¹, 张文鹏^{1,*}, 欧阳证^{1,*}

1. 清华大学精密仪器系精密测试技术及仪器国家重点实验室, 北京 100084

新辅助治疗 (NAT) 广泛应用于乳腺癌的治疗, 以提高乳腺保留手术成功率并增加总体生存率。在 NAT 中, 病理学完全缓解 (pCR) 是乳腺癌患者的最佳治疗终点, 通常依赖于侵入性组织活检来检测。然而, 侵入性组织活检对患者而言具有风险、疼痛且昂贵的问题。迫切需要通过液体活检等非侵入性方法动态评估 NAT 治疗的疗效。

我们收集了 119 名患者的治疗前后配对对人类血浆脂质提取物, 其中包括 34 名 pCR 患者和 85 名非 pCR 患者。应用三步液相色谱-质谱 (LC-MS) 工作流程, 包括脂质亚类信息的 LC-MS, sn 信息的 LC-MS/MS, 以及 C=C 同分异构体水平的在线 LC-Paternò - Büchi (PB)-MS/MS。使用数据分析工具 Lipid0A 进行鉴定和定量分析。在亚类水平上鉴定出 268 种脂质, 包括甘油磷脂、中性脂质等共计 10 类。其中, 在 C=C 同分异构体水平上通过相对定量分析在血浆样本中鉴定出 113 种甘油磷酸胆碱 (PC) 和甘油磷酸乙醇胺 (PE), 以及 58 种 C=C 同分异构体水平的脂质。经过单变量和多变量统计分析, 不同的脂质亚类和几种 C=C 同分异构体比例在 pCR 和非 pCR 患者中存在显著差异。我们还在脂质亚类水平进行了相关性分析, 发现对于 pCR 患者在 NAT 前, 三酰甘油 (TG) 与其他 9 种亚类有较高的相关性。我们使用了集成机器学习方法, 将包括亚类和 C=C 同分异构体的相对定量数据以及临床病理特征作为输入, 对乳腺癌患者进行 NAT 反应预测。预测准确性通过受试者工作特征曲线 (ROC) 和曲线下面积 (AUC) 值进行评估。结果显示, 仅使用脂质亚类作为特征可以达到 82.4% 的 AUC, 添加 C=C 同分异构体特征可以提高预测准确性至 89.0%, 与临床病理特征相结合的 AUC 为 92.3%。该模型在 80 个样本上进行了外部验证, 并展示出良好的预测能力。此外, 在双键水平上, 一些脂质在治疗后有增加的趋势, 如 PC 16:0_18:1 ($\Delta 9$) 和 PC 14:0_18:1 ($\Delta 9$), 而一些脂质则相反,

如 PE 16:0_18:1 ($\Delta 11$)、PE 18:1 ($\Delta 8$)_18:1 ($\Delta 8$) 等。我们还构建了 Cox 比例风险模型进行了预后评估。发现低风险评分患者的总生存率和无病生存率较高。目前正在进行前瞻性临床试验的验证。

本研究我们对脂质分子进行了深层结构鉴定, 开发了一种用于动态评估 NAT 治疗疗效的深度血浆脂质组学方法, 发现更可靠的外周生物标志物, 能够非侵入性评估乳腺癌患者 NAT 治疗的疗效。

关键词: 深度脂质组学、机器学习、乳腺癌新辅助治疗

参考文献

1. Zhang W, Zhang D, Chen Q, Wu J, Ouyang Z, Xia Y, *Nat Commun.* **2019**, 10, 79.
2. Szostakowska M, Trębińska-Stryjewska A, Grzybowska EA, Fabisiwicz A, *Breast Cancer Res Treat.* **2019**, 173, 489-497.
3. Karagiannis GS, Pastoriza JM, Wang Y, Harney AS, Entenberg D, Pignatelli J, Sharma VP, Xue EA, Cheng E, D'Alfonso TM, Jones JG, Anampa J, Rohan TE, Sparano JA, Condeelis JS, Oktay MH, *Sci Transl Med.* **2017**, 9, 397.

基于靶向质谱的肿瘤 72 种蛋白生物标志物定量分析指导 ADC 精准用药

李晓丹¹, 赵凤毅², 陈利民^{1,*}

1. 天津市滨海高新区高新六路 39 号渤龙湖总部基地 2 区 32 号楼

1) 研究的意义

抗体偶联药物 (ADC) 是肿瘤治疗领域发展最快的一类强大的抗肿瘤药物, 其机制是精确靶向肿瘤细胞的单克隆抗体与高活性的小分子化疗药物有机结合, 实现对靶肿瘤细胞高选择性、高有效性的杀伤作用, 同时又能极大地减少药物对人体正常细胞的毒副作用。由于 ADC 的独特机制, 患者选择不仅要筛选抗体靶点的存在, 还要筛选对有效载荷抵抗或反应标记¹。我们在 CAP 认证/CLIA 认证实验室建立了基于靶向质谱肿瘤 72 种蛋白质生物标志物检测分析平台, 并建立一个多路 ADC 生物标志物组合, 可量化抗体靶点的蛋白质水平和有效载荷标记。该方法对于精确指导临床 ADC 用药和临床实验患者分层, 对提高新抗癌药物临床成功率和肿瘤伴随诊断产品的研发意义重大。本文将云检集团从 2020-2023 年在美国出席 ASCO 和 AACR 学术大会发言作一小结, 与同道分享²⁻⁵。

2) 研究的方法以及实验方案

选用 2-3 张 10 μm 福尔马林固定石蜡包埋组织 (FFPE), 采用激光显微切割技术, 准确切割肿瘤细胞区域。胰蛋白酶裂解肿瘤细胞, 提取多肽。将 1 μg 肽与同位素标记的内标肽混合, 质谱选择反应监测 (MS-SRM) 定量肿瘤 72 个蛋白生物标志物。随机对结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌等 FFPE 样本中 ADC 蛋白生物标志物表达状态进行深入研究。

3) 获得的主要实验结果或新的发现;

随机 1140 例多癌种的 FFPE 进行 MS-SRM 检测, 发现 TROP2 蛋白在多癌种中表达, 乳腺癌约占 95%、卵巢癌为 85%、肺癌为 79%、头颈部肿瘤为 89%和胃癌为 88%, 但在胶质母细胞瘤中表达率很低, 仅为 10%。

在 363 例结直肠癌 (CRC) FFPE 进行 MS-SRM 检测发现, CRC 中 HER2 蛋白有 1.4%存在过表达, 同时检测到不同表达水平的抗体靶标: EGFR (83%)、HER2 (52%)、HER3 (21.5%)、Axl (3.7%)、Mesothelin (26.5%)、FRalpha (3.7%) 和 Trop2 (59.8%)。

185 例胰腺癌 FFPE 样本中, 88%检测到 EGFR 表达, 但高表达仅有 3% ($> 1000 \text{ amol}/\mu\text{g}$)。52%样本检测到 HER2 表达 (52%), 但高表达仅有 5% ($> 750 \text{ amol}/\mu\text{g}$)。Trop2 蛋白表达约有 91%, 还检测到其他 ADC 生物标志物, 包括: HER3 (55%, 5 倍)、AXL (24%, 12 倍)、MSLN (65%, 58 倍) 和 FR α (10%, 17 倍)。靶抗原阳性患者中 TUBB3 (77%、8 倍) 和 TOPO1 (92%、8 倍) 均有表达, 提示对有效载荷敏感或耐药。

对 107 例乳腺癌 FFPE 的 HER2 表达蛋白量化分析, 免疫组化 (IHC) 分别为 HER2 0、1+、2+或 3+。在 IHC 0 的样本中有 73%检测到 HER2 蛋白表达, 但均 $< 623 \text{ amol}/\mu\text{g}$, 还发现在 IHC 0 样本中有 15% (7/47) HER2 蛋白表达高于 IHC 1+组中位数。

4) 研究工作的主要结论

1. 该方法具备从 2-3 个张肿瘤 FFPE 切片中多重提取 72 种蛋白质生物标志物的能力, 实现绝对定量 ($\text{amol}/\mu\text{g}$), 为临床治疗或临床实验患者分层提供大量可操作信息。
2. 该技术方法具备识别多种 ADC 靶抗原和有效载荷相关生物标志物的能力, 对提高新抗癌药物和肿瘤伴随诊断产品的研发以及临床成功率都很重要。

关键词: 质谱 蛋白标志物 抗体偶联药物 定量。

参考文献

1. J. Z. Drago, S. Modi and S. Chandarlapaty, *Nat Rev Clin Oncol.*, **2021**, 18, 327-344.
2. S. Thyparambil, W. L. Liao, R. Heaton, G. L. Zhang, A. Strasbaugh, M, Melkie and X. F. Ling, *Cancer Res.*, **2022**, 82, Abstract nr 4099.
3. S. Thyparambil, W. L. Liao, E, An, Y. Tian, R. Heaton, K. G. Sylvester and X. F. Ling, *Journal of Clinical Oncology.*, **2020**, 38, 17-17.
4. S. Thyparambil, W. L. Liao, R. Heaton, K. G. Sylvester A. Strasbaugh, M, Melkie and X. F. Ling, *Journal of Clinical Oncology.*, **2023**, 41, 671-671.
5. F. Cecchi, M. Guatavson, D. Carroll, S Sridhar, S. Coats, A. Bhalkikar, S. Thyparambil, W. L. Liao and T, Hembrough, *Cancer Res.*, **2020**, 80, Abstract nr 5128.

脱碱基位点交联加合物的含量测定及毒性测试应用研究

武海江¹, 张雅姣¹, 袁舒妍², 徐华¹, 徐斌¹, 陈佳¹, 赵玉梅¹, 郭磊¹, 谢剑炜^{1*}

1. 军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学重点实验室, 北京 海淀 100850
2. 沈阳药科大学无涯创新学院, 辽宁 沈阳 110016

DNA 脱碱基位点交联加合物 (AP-base) 是 DNA 中一条链上的脱碱基位点和其互补链上的碱基发生反应形成 DNA 链间交联的产物, 其结构稳定, 难以被修复¹⁻⁵, 有望作为一种潜在的新型 DNA 损伤标志物用于毒性物质筛查以及毒性测试方法构建。本文基于高灵敏 UPLC-MS/MS 定量 AP-base 交联化合物的方法, 尝试通过对细胞内 AP-base 交联化合物的定量测定以考察其作为潜在 DNA 损伤生物标志物的能力。

本文基于已构建的多反应监测模式 (MRM) 的脱碱基位点交联加合物的高灵敏 LC-MS/MS 分析方法, 在细胞中首次鉴定了三种新型 AP-bases, 通过合成制备两种高丰度 AP-dA 和 AP-dG 加合物, 并进行了结构确证。将该方法应用于三种贴壁或悬浮培养细胞系中的 AP-base 本底值及其异构体比例的研究; 进而选取经典烷化剂芥子气 (SM) 毒性化合物, 考察了其 AP-base 的量效/时效关系和损伤修复变化。结果表明: 在细胞传代后 0-2 h AP-base 本底含量出现峰值, 在 2-24 h 快速下降, 24-48 h 较慢下降并于 72 h 达到基本稳定。细胞酶解体系中 AP-base 各同分异构体占比与溶液体系相比存在显著不同。经不同剂量 SM 分别暴露 24 与 48 h 后, HepG2 细胞中 AP-base 含量呈现显著剂量效应关系; 细胞经 SM 化合物高剂量持续暴露 1 h 时, 加合物含量降低, 且呈现明显剂量依赖关系, 暴露时间延长至 12-24 h 时, 加合物含量呈现增加趋势。初步损伤修复实验证实, 染毒 1 h 是 SM 化合物高剂量急性暴露细胞染毒模型的关键时间点。上述实验首次测定了细胞中 AP-base 本底值及其异构体比例, 并考察了 AP-base 的量效/时效关系和损伤修复变化, 提示 AP-base 加合物可作为一种新的 DNA 损伤标志物用于指示、评价 DNA 损伤与修复过程。

关键词: 脱碱基位点, DNA 交联加合物, 质谱, 毒性测试

参考文献

1. Catalano, M. J.; Liu, S.; Andersen, N.; Yang, Z.; Johnson, K. M.; Price, N. E.; Wang, Y.; Gates, K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 3933-3945.
2. Price, N. E.; Catalano, M. J.; Liu, S.; Wang, Y.; Gates, K. S., *Nucleic Acids Res.*, **2015**, 43, 3434-3441.
3. Yang, Z.; Price, N. E.; Johnson, K. M.; Gates, K. S., *Biochemistry*, **2015**, 54, 4259-4266.
4. Varela, J. G.; Pierce, L. E.; Guo, X.; Price, N. E.; Johnson, K. M.; Yang, Z.; Wang, Y.; Gates, K. S., *Chem. Res. Toxicol.*, **2021**, 34, 1124-1132.
5. Huskova, A.; Landova, B.; Boura, E.; Silhan, J., *DNA Repair (Amst)*, **2022**, 113, 103300.

基于呼出气构建的质谱分析检测技术

吉婧^{1,2,*}

1. 浙江省杭州市钱塘区下沙路 300 号 浙江省计量科学研究院
2. 浙江省杭州市西湖区余杭塘路 866 号 浙江大学

呼出气体中的代谢物可动态反映全身代谢状况并用于健康管理和疾病的筛查,对人体呼出气及其冷凝液中重要代谢物进行快速、准确检测具有重要的生物学意义。然而,目前对呼出气样本往往需经过复杂的预处理和富集步骤才能对低含量代谢物进行检测,难以实现样本中代谢物的快速临床分析。

本项目通过构建利用表面修饰后的硅纳米线 (SiNWs) 芯片采集呼出气体并直接进行表面辅助激光解吸离子化 (SALDI) 质谱检测的技术,在质谱分析中实现呼出气样品中代谢物的快速分析。通过表面修饰过的 SiNWs 芯片,实现了对呼出气样本的快速冷凝采集,采集时间可缩短至 1 分钟以内,同时代谢物的捕获、富集效率得到了提升,在 SALDI 质谱检测中,激光解吸离子化效率增强、检测覆盖率得到提高。

通过本项目,研究团队发现,基于 SALDI 质谱检测技术,可获取呼出气样本在硅纳米线芯片上的质谱分析结果,得到特征分子的结构及相对含量信息,后续可在此基础上为呼吸道疾病或新冠疫情的临床诊断提供依据。

关键词: 质谱检测 硅纳米线 呼出气体 激光解吸离子化.

参考文献

1. D. J. Ryan, *et al. Thorax*, **2021**, 76,86–88.
2. S. Das, M. Pal, *J. Electrochem. Soc.*, **2020**,167, 037562.
3. H. Tai, S. Wang, Z. Duan, Y. Jiang, *Sensors and Actuators B: Chemical*, **2020**,318, 128104.
4. Y. Zhou, C. Peng, K. D. Harris, R. Mandal, D. J. Harrison, *Anal. Chem.*, **2017**,89, 3362–3369.

基于质谱成像技术的心衰大鼠心脏能量代谢转换异质性研究

许悦, 臧清策, 杨柳, 朱时雨, 郭聪聪, 朱浩文, 张瑞萍, 王映红*

1.天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京 100050

心力衰竭(Heart failure, HF)是各种心血管事件的最终结果和各种心脏异常的累积效应, 最终导致心脏泵功能下降, 从而引起的一组复杂的临床综合征。由于其具有复杂的病理机制以及高异质性的特点, 基于组织匀浆的传统代谢组学研究难以体现 HF 心脏的组织异质性。本研究采用空气动力辅助离子化质谱成像技术(Air flow-assisted desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging, AFADESI-MSI)对 HF 大鼠的心脏组织进行原位成像和空间分辨代谢组学研究, 探讨 HF 大鼠心脏组织不同部位的代谢变化。采用左前降支结扎术建立大鼠心衰模型, 术后超声心动检查结果显示, 手术成功建立 HF 模型。造模 8 周后, 取心脏组织进行冷冻切片, 在负离子条件下, 进行 AFADESI-MSI 分析。与假手术组相比, 质谱成像结果显示, 模型组梗死部位长链脂肪酸、AMP、ADP、苹果酸、富马酸、葡萄糖、支链氨基酸等代谢物发生显著改变。差异代谢物通路富集结果显示, 模型组心脏组织脂肪酸氧化降低, 糖酵解升高以及氨基酸代谢发生显著改变, 表明心衰迫使心脏对能量利用的底物切换。此外, 脂肪酸氧化在梗死区、梗死边缘和非梗死区呈现梯度变化, 这种异质性反映了 HF 发生时, 心脏从采用葡萄糖氧化作为能量获得的方式代偿脂肪酸氧化的不足, 到随着 HF 的进展, 代谢灵活性的丧失, 导致失代偿现象的产生。模型组梗死区 AMP、ADP 急剧降低表明了这种代偿性变化的失败。本研究利用基于 AFADESI-MSI 的代谢组学, 获得了 HF 后心脏代谢物质的空间信息, 揭示了 HF 大鼠心脏能量代谢转换的异质性, 体现出质谱成像技术在深入探究 HF 病理机制方面的意义与价值。

关键词: 心力衰竭, 质谱成像, 代谢异质性

参考文献

3. G.D. Lopaschuk, Q.G. Karwi, R Tian, A.R. Wende, E.D. Abel. *Circ Res.* ,**2021**,128(10),1487-1513.
4. Wu H, Liu X, Gao Z, Dai Z, Lin M, Tian F, Zhao X, Sun Y, Pu X. *Int J Mol Sci.* ,**2019**, 20(19),4837.

基于 UPLC-Q-Orbitrap-HRMS 技术的护心胆中异喹啉生物碱类化学成分的快速识别

周熙¹, 罗辉泰¹, 赖晓娜¹, 黄芳¹, 吴惠勤^{1*}

1.广东省科学院测试分析研究所(中国广州分析测试中心), 广东省化学测量与应急检测技术重点实验室, 广东省中药质量安全工程技术研究中心

紫堇属植物护心胆(*Corydalis suaveolens* Hance)是我国常用的中药材,具有清热解毒、消肿止痛等功效。异喹啉生物碱是其重要的活性成分,但其具体的化学构成尚不清楚。本实验利用超高效液相色谱-四极杆静电场轨道阱高分辨质谱(UPLC-Q-Orbitrap HRMS)对护心胆中异喹啉生物碱类化学成分进行了分析。护心胆药材甲醇/水提取物经 Agilent Eclipse Plus C18 RRHD (150×2.1 mm, 1.8 μm) 色谱柱分离,以乙腈-0.1%甲酸水进行梯度洗脱。使用电喷雾离子源,正离子模式下采集数据。通过异喹啉生物碱类化合物的分子式特征、质谱裂解规律,结合对照品与文献信息,以及特征离子碎片、中性丢失的数据处理方式,准确鉴定出护心胆中 55 个异喹啉生物碱,包括 15 个四氢小檗碱类,12 个苜基异喹啉类,4 个普罗托品类、3 个阿朴菲类、13 个原小檗碱类、6 个苯并菲啶类与 2 个二氢苯并菲啶类化合物。通过 UPLC-Q-Orbitrap HRMS 首次对护心胆中异喹啉生物碱类化学成分进行了较为系统而全面的分析,为其药效物质基础研究质量控制提供了科学依据。

关键词: 超高效液相色谱-四极杆静电场轨道阱高分辨质谱, 护心胆, 异喹啉生物碱, 药效物质基础

参考文献

1. L. Lin, X. Y. Li, S. S. Liu, Z. X. Qing, X. B. Liu, J. G. Zeng and Z. Y. Liu, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2020**, 34, e8715.
2. Z. X. Qing, Y. Q. Xu, L. Y. Yu, J. H. Liu, X. Q. Huang, Z. S. Tang, P. Cheng and J. G. Zeng, *Sci. Rep.*, **2020**, 10, 733.
3. J. F. Chen, Q. Zhao, D. D. Si, A. Z. Nie, Y. Y. Wang, Z. F. Deng, Y. Wen, F. M. Chen, L. Zhang, B. W. Dong and J. H. Yang, *J. Pharmaceut. Biomed.*, **2020**, 185, 113225.

UPLC-MS/MS 检测小鼠体内抗癌药多柔比星及代谢产物

金智琳¹, 陆桥^{1,2*}, 张吉才^{1,2*},

1. 湖北医药学院附属太和医院检验部, 十堰 442000
2. 湖北医药学院湖北省胚胎干细胞重点实验室, 十堰 442000

乳腺癌的发病率已超过肺癌, 成为世界上最常见的肿瘤, 同时也是全球女性癌症死亡的主要原因之一。化疗已成为一种临床常见的治疗手段, 其中多柔比星(DOX)药物广泛应用于临床乳腺癌患者的治疗中, 但其具有强烈的不良反应(恶心、食欲减退、心脏毒性、骨髓抑制), 优化给药浓度对临床化疗具有重要意义。本文建立一种检测小鼠体内血浆和组织(心、肝、肾、肺、脾和肿瘤)中多柔比星(DOX)及其代谢产物浓度的高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)的方法。DOX 检测线性范围为 0.5~50 ng/mL, 定量下限(LLOQ)为 0.5 ng/mL。该方法简便、快速、灵敏度高、特异性强, 可用于多柔比星体内药物动力学和药物分布研究。

关键词: 高效液相色谱串联质谱、多柔比星、药物代谢动力学

基于界面质谱技术在碳纳米材料生物膜界面的研究

慕超男¹, 张新星^{1*}

1. 南开大学

碳纳米材料在现代纳米技术中的广泛应用增加了其进入环境的可能性, 对人类的生命健康存在一定的风险。生物膜是碳纳米管进入生物体系遇到的第一道屏障, 碳纳米管与生物膜的界面过程直接关系到碳纳米管在体内的迁移和安全性。然而, 膜结构微环境的特异性和材料理化性质的差异性促使界面相互作用复杂多变, 并且由于膜结构的特殊表面性质, 常规实验手段较难在不受体相干扰的情况下特异性、原位地监测膜上分子的变化。

我们利用场致液滴电离质谱 (FIDI-MS) 技术构造气液相界面, 从分子层面上实时监测碳纳米材料 (氧化石墨烯、碳纳米管等材料) 与生物膜在界面处相互作用的反应产物、中间产物和由此引发的生物学效应。研究结果发现, 静电吸引力是碳纳米材料吸附到磷脂膜上的主要驱动力。在吸附插入到磷脂单/双层膜上后产生的 OH 自由基攻击不饱和磷脂分子的双键位置, 引发持续氧化的发生, 生成一系列氧化产物, 造成膜结构的破坏。结合冷冻电镜技术, 可真实重现碳纳米材料作用下膜结构的变化。相关工作作为评估碳纳米材料的生物学效应提供理论和基础指导, 有望在碳纳米材料与生物膜分子作用机制和调控机制方面取得前沿开拓性进展。

申请者近五年的代表性成果如下:

1. **Chaonan Mu**, Wei Wang, Jie Wang, Chu Gong, Dongmei Zhang, Xinxing Zhang,* Probe-Free Direct Identification of Type I and Type II Photosensitized Oxidation Using Field-Induced Droplet Ionization Mass Spectrometry. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59, 21515.
2. **Chaonan Mu**, Jie Wang, Kevin M. Barraza, Xinxing Zhang,* J. L. Beauchamp,* Mass Spectrometric Study of Acoustically Levitated Droplets Illuminates Molecular-Level Mechanism of Photodynamic Therapy for Cancer involving Lipid Oxidation. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 58, 8082 .
3. **Chaonan Mu**, Dong Xing, Dongmei Zhang, Chu Gong, Jie Wang, Lingling Zhao, Danyang Li, Xinxing Zhang,* Mass Spectrometry and Cryogenic Electron Microscopy Illuminate Molecular-Level Mechanisms of the Oxidative and Structural Damage to Lipid Membranes by Radical-Bearing Graphene Oxide. *Journal of Physical Chemistry Letters*, 2022, 13, 2638.

基于 LMs 代谢网络的神香草提取物抗哮喘作用机制研究

铁偲^{1*}

1. 煤炭资源与安全开采国家重点实验室
中国矿业大学（北京），化学与环境工程学院

哮喘是一类慢性气道疾病，患者多、危害大、影响广。特别是近年来伴随着我国人口结构以及生活方式的变化，哮喘逐渐成为现阶段重要的公共卫生挑战之一。哮喘病因众多，机制复杂，涉及多个不同层面的调控过程。目前临床一线用药多用于症状的缓解，控制，尚无有效的治疗方案，且长期用药副作用巨大。以神香草为代表的传统中药虽然已经在哮喘疾病控制上得到了一定的临床应用，但是由于起效机制尚不清晰，进一步的推广与开发亦受到了不小的限制。

近年来研究表明，以前列腺素、白三烯等为代表的饱和脂肪酸氧化产物——酯媒介（lipid mediators, LMs）在哮喘发生、发展过程中起到了非常重要的作用。本研究采用 UPLC-MRM LMs 靶向代谢组学分析方法，开展了哮喘模型小鼠靶器官、血浆中 LMs 代谢全网络的定量表征，结合细胞因子、血清学、病理学等指标，探索中药神香草提取物（SXCF）对模型小鼠 LMs 调控的影响。

结果表明，SXCF 具有显著的抗哮喘药效。经 SXCF 干预的哮喘模型小鼠，血清中 IgE 和 BALF 中炎性细胞因子明显下调，靶器官周围的炎症细胞浸润减少，造模引起的 LMs 代谢网络（包括 PGD₂, TXB₂, 5-HETE 等）紊乱也得到了显著回调。通过对与药效关联紧密的 LMs 生物功能分析，表明这一改善很可能是通过调节与炎症有关的 LMs 实现的。本研究探索了 LMs 在哮喘疾病发生、发展与治疗过程中的调控规律，发现了可能与药效密切相关的 LMs 调控通路，为以科学方法解释中药药效机制开展了有益的探索，为神香草进一步开发提供新的数据支撑。

深度异构体分辨脂质组分析平台

夏天¹, 张东辉², 瑕瑜^{1,*}

1. 清华大学化学系, 北京 100084, 中国
2. 清华大学精密仪器系, 北京 100084, 中国

脂质组通常包含数以千计的脂质分子, 浓度跨越 6 到 8 个数量级, 并伴随着多种结构异构体或同重体。脂质组的分析通常需要液相色谱 (LC) 通常与串联质谱联用。然而, 即使经过最先进的分离技术, 仍有很大一部分不可分离的脂质物种, 增加了后续串联质谱 (MS/MS) 鉴定脂质的不准确性, 也降低了灵敏度。在此项工作中, 我们将亲水作用液相色谱法 (HILIC)、捕获离子迁移谱法 (TIMS) 和异构体解析 MS/MS 方法整合到一个统一的工作流程中, 实现了对给定脂质体的高通量和深入分析。

我们首先根据 MS 灵敏度、TIMS 分离和结构识别三个方面对磷脂 (GPLs) 的电离分析模式进行评估。在流动相中加入碳酸氢铵 (NH_4HCO_3) 将 PC 和 SM ($[\text{M}+\text{HCO}_3]^-$) 在负离子模式的离子强度相对传统使用的醋酸或甲酸加合物负离子提高了 10 倍。^[1, 2] 因此, 在负离子模式下, HILIC-MS²-CID 可直接分析每一类 GPLs 并获得脂类的脂肪酰/醚链信息。对于 PC, sn-异构体的识别和定量也可以通过 sn-1 碎片离子的相对离子强度来实现。与连续采集模式 (TIMS-off) 相比, TIMS 分离导致信噪比 (S/N) 至少增加 10 倍。我们用牛肝脏的极性脂质提取物测试了 HILIC-TIMS-MS/MS 的分析性能。与 TIMS off 相比, 所有主要类脂的脂肪酰水平的鉴定覆盖率显著增加。耦合 Paternò-Büchi (PB) 反应对 C=C 定位分析的流程也已经取得成功, 并提高了对不饱和脂质的双键位置及异构体的深度分析。^[3] 在牛肝脂质提取物中在 C=C 位置层面上鉴定了 422 种脂质分子。我们将以上的分析平台应用于人膀胱癌临床样品的深度脂质组分析, 展示癌症中脂质重塑的多样性, 发现多种脂质异构体比例在癌组织中有显著变化, 为研究脂质代谢通路以及发现脂质标志物提供了实验依据。

关键词: 脂质异构体, 亲水作用色谱, 离子淌度, 串联质谱。

参考文献

1. X. Zhao, G. Wu, W. Zhang, M. Dong and Y. Xia, *Anal. Chem.*, 2020, **92**, 14775-14782.
2. X. Zhao, W. Zhang, D. Zhang, X. Liu, W. Cao, Q. Chen, Z. Ouyang and Y. Xia, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 10740-10748.
3. J. Zhao, X. Xie, Q. Lin, X. Ma, P. Su and Y. Xia, *Anal. Chem.*, 2020, **92**, 13470-13477.

第七部分

新方法与新技术

多标签化学同位素标记试剂设计、合成与质谱分析方法

朱树芸¹, 高硕¹, 朱云芝¹, 赵先恩^{1*}, 刘虎威²

1. 曲阜师范大学, 化学与化工学院, 山东 曲阜 273165

2. 北京大学, 化学与分子工程学院, 北京 100871.

多环芳烃 (PAHs) 在人体中转化为羟基代谢产物, 游离羟基多环芳烃 (OH-PAHs) 或其结合态存在于血液、尿液或粪便中。研究表明, OH-PAHs 比 PAHs 对人体健康的危害更大。1-羟基芘 (1-OH-Pyr) 是一种典型的生物标志物, 但仅检测 1-OH-Pyr 不能反映 PAHs 整体暴露水平。本工作选取 7 种重要的 OH-PAHs 生物标志物 (2-OH-Nap, 1-OH-Nap, 2-OH-Flu, 3-OH-Phe, 9-OH-Phe, 4-OH-Phe, 1-OH-Pyr), 建立超高效液相色谱-串联质谱 (UHPLC-MS/MS) 分析方法, 用于评估人类多环芳烃暴露水平 [1]。

已报道的 OH-PAHs 分析方法几乎需要对样品进行水解以获得更大浓度的 OH-PAHs, 费时、不能完全水解、需消耗大量酶等。直接检测 OH-PAHs 存在以下挑战: 浓度低、干扰严重、灵敏性差等。本课题组开发的多标签化学同位素标记策略 (multiplex tags chemical isotope labeling, MTCIL) 能够解决上述问题 [1,2]。首次设计、合成了一系列基于吡啶酸母体结构的稳定同位素质量差异标签 (SIMT-332/338/346/349/351/354/360/363/374/377), 其中 SIMT-346 标记的 7 种 OH-PAHs 标准品衍生产物作为内标物, 其余 9 种 SIMT 标签分别标记 9 个不同实际样品, 10 种标记产物溶液混合后经磁性氧化石墨烯萃取净化, 进行 UHPLC-MS/MS 分析 (图 1)。结果显示, 分析方法在灵敏度、准确度、分析通量等方面具有显著优势, 血液和尿液检出限达 0.1-0.5 pg/mL 水平。本课题组亦开发几种 MTCIL-UHPLC-MS/MS 分析策略并应用于生命分析、生物标志物高通量监测、药代动力学等 [3-5]。

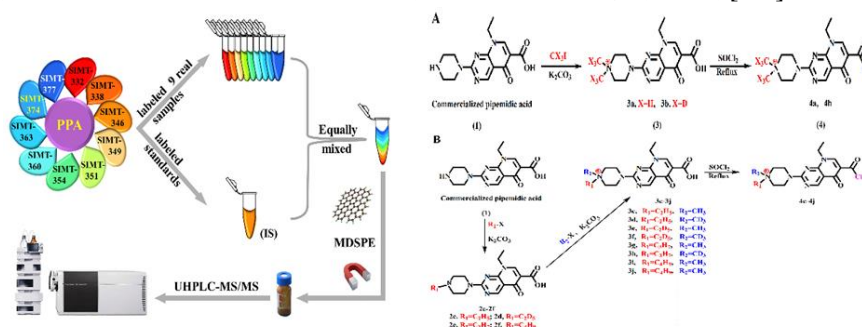


图 1 多标签化学同位素标记试剂合成及其 MSILD-MDSPE-UHPLC-MS/MS 分析策略

关键词: 多标签同位素标记试剂; 衍生化; 标志物; 液-质联用; 分析方法

参考文献

1. Sun, L.P.; Zhu, S.Y.; Zheng, Z.J.; Sun, J.; Zhao, X.-E.; Liu, H.W. *J. Chromatogr. A*, **2020**, 1623: 461182.
2. Chen, S.E.; Zhu, S.Y.; Hu, J.W.; Sun, J.; Zheng, Z.J.; Zhao, X.-E.; Liu, H.W. *Anal. Chim. Acta*, **2020**, 1124: 40-51.
3. Zhu, S.Y.; Zheng, L.F.; Sun, L.P.; Jia, W.H.; Sun, J.; Zhao, X.-E.; Liu, H.W. *Anal. Chim. Acta*, **2020**, 1127: 57-68.
4. Hu, J.W.; Chen, S.E.; Zhu, S.Y.; Jia, W.H.; Sun, J.; Zhao, X.E.; Liu, H.W. *J. Am. Soc. Mass. Spectr.*, **2020**, 31(9): 1965-1973.
5. Chen, S.E.; Hu, J.W.; Yan, P.; Sun, J.; Jia, W.H.; Zhu, S.Y.; Zhao, X.-E.; Liu, H.W. *Talanta*, **2021**, 224: 121788.

基于光化学反应结合高分辨质谱的双键化黏菌素的结构解析策略

张含智^{1,*}, 刘浩¹

1. 上海市食品药品检验研究院, 上海市浦东新区张衡路 1500 号, 201203

细菌耐药已经成为全球性问题, 黏菌素因对多重耐药革兰阴性菌感染具有良好的临床疗效而重新被人使用。黏菌素 (Colistin) 是经非核糖体生物合成的具有多种结构类似组分的多肽类抗生素, 通常仅有氨基酸或脂肪链取代基的差异, 对其结构分析存在一定的难度。本研究建立了基于高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱的分析方法, 提出了基于精确分子量、特征碎片离子、氨基酸残基离子的系统的结构解析策略。共解析了 54 种组分的结构, 极大地丰富了对黏菌素组分及其结构的认识, 首次揭示了黏菌素中普遍含有双键化黏菌素组分。通过光化学反应将双键化黏菌素组分转化为环氧化及二羟基化产物, 再结合二级质谱特征离子推断和验证了双键位于脂肪链的 2'/3' 位, 相应的环氧化及二羟基化产物被命名为 2', 3'-环氧黏菌素及 2', 3'-二羟基黏菌素, 见图 1。本研究为双键化黏菌素组分的结构鉴定提供了解决方法, 也为提高黏菌素的质量标准奠定了研究基础, 并且该研究思路可应用于其他抗菌肽的结构分析中。

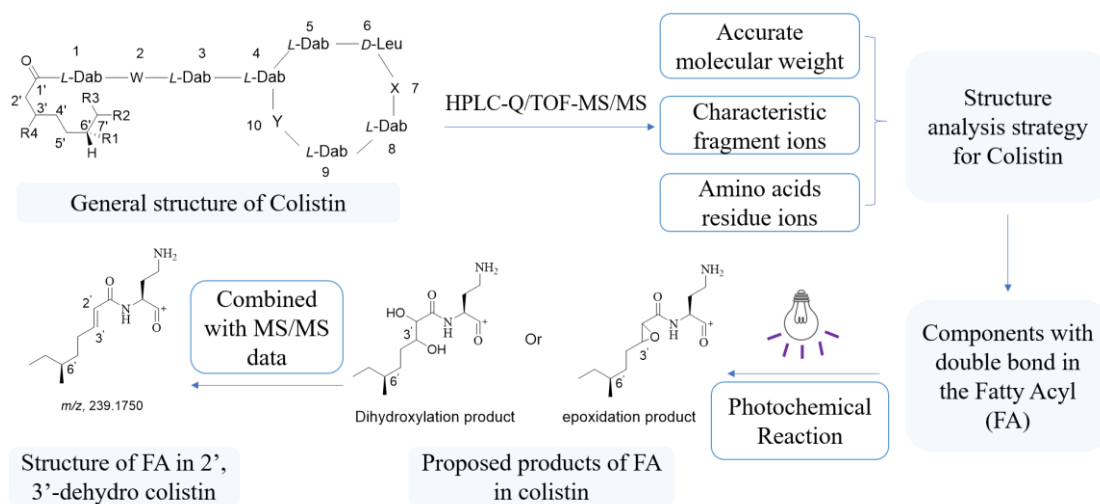


Fig. 1 The strategy of structure analysis of colistin and the vinyl-colistin combined with photochemical reaction.

关键词: 黏菌素, 高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱, 光化学反应, 2', 3'-环氧黏菌素, 2', 3'-二羟基黏菌素.

参考文献

- H. Z. Zhang, N. Sun, W. Y. Luo, H. Liu, *Int. J. Mass. Spectrom.*, **2021**, 461, 116499.
- F. Qin, H. Z. Zhang, H. Liu, X. M. Zhang, *Chromatographia*, **2020**, 83, 647-662.
- H. Z. Zhang, N. Sun, F. Qin, W. Y. Luo, J. D. Zhao, Y. Qiu, H. Liu, M. Liu, *Chin. Pharm. J.*, **2021**, 1, 54-62.
- H. Z. Zhang, N. Sun, X. F. Liu, F. Qin, W. Y. Luo, Z. H. Huang, X. C. Bian, J. G. Ding, H. Liu, *World Note. on Antibiotic.*, **2020**, 41, 475-481.
- H. Z. Zhang, F. Qin, H. Liu, *Chin. Pharm. J.*, **2018**, 11, 918-924.

3-氯-1, 2-丙二醇-D5 和 1, 3-二氯-2-丙醇-D5

同位素丰度的检测方法

徐敏^{1,*}

1. 上海安谱实验科技股份有限公司

建立一种气相色谱-三重四极杆串联质谱 (GC-MS/MS) 测定 2 种氯丙醇类同位素标记物 3-氯-1, 2-丙二醇-D5 (3-MCPD-D5) 和 1, 3-二氯-2-丙醇-D5 (1, 3-DCP-D5) 的同位素丰度的方法。方法: 3-MCPD-D5 和 1, 3-DCP-D5 样品, 最小取样量为 1mg, 采用 MSTFA [N-甲基-N-(三甲基硅烷)三氟乙酰胺] 衍生, 全扫描定性, 选择离子定量, “质量簇”法计算同位素丰度。结果: 3-MCPD-D5 和 1, 3-DCP-D5 衍生化后的响应值高, 同位素丰度均达到 98% 以上, 相对标准偏差小于 $\pm 0.06\%$, 产品广泛应用于检测行业。结论: 该方法解决了液质联用检测氯丙醇类产品响应值低以及非衍生化无法检测同位素丰度的问题, 实现氯丙醇-D5 的同位素丰度的检测。

关键词: 氯丙醇-D5; 同位素丰度; 气质联用

参考文献

1. Xu X M, He H L, Yan Z, et al. *Anal Chim Acta*, 2013, 760, 93-99.
2. Sadowska-Rociak A, Cieřlik E, Sieja K. *Food Anal Methods*, 2016, 9, 2906-2916.
3. Koning S D. *Chempluschem*, 2014, 79, 776-780.

微尺度代谢组学研究

朱洪影

¹ 中国科学技术大学生命科学学院，安徽省合肥市蜀山区黄山路 443 号，230026

细胞/细胞器中代谢小分子的稳态及自身调控与机体的稳态以及疾病的发生发展息息相关。传统的方式都是在匀浆水平对其进行研究，缺乏细胞特异性的信息。在单细胞/单细胞器等微尺度水平研究代谢小分子，存在体积小、物质种类广以及基质干扰等问题，针对上述问题我们课题组开展了系统性的研究，目前已经：1) 自主构建了一套可用原位单细胞质谱技术，为研究单细胞代谢小分子提供新技术 (PNAS, 2017); 2) 利用原位单细胞质谱技术，发现脑内全新的谷氨酸合成通路，证明该方法在研究单细胞代谢小分子调控的可行性 (Cell, 2018); 3) 自主开发了一套单溶酶体质谱技术，基于代谢组对溶酶体进行了分类，并研究了各类溶酶体在衰老、肿瘤等病变中的特异性代谢改变 (Nature Methods, 2021)。代表性成果以第一作者身份发表于 Cell、Nature Methods、PNAS 等国际高水平期刊。研究获得“中国生命科学十大进展”。

关键词：单细胞（器）；质谱；代谢物（五号宋体，关键词个数不超过5个）

参考文献

[1] Zhu, H.Y. et.al, *Nature Methods*, 2021.

[2] Zhu, H.Y. et.al, *Cell*, 2018, 173: 1716.

[3] Zhu, H.Y. et.al, *PNAS*, 2017, 114: 2586.

Microscale metabonomics studies

Hongying Zhu

¹ School of Life Sciences, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China

The homeostasis and self-regulation of metabolites in cells are related to the homeostasis of the body and the occurrence of diseases. Traditional methods to study the cellular metabolites are always at the homogenate level, which lacks cell-specific information. The difficulty of single-cell metabolism research mainly lie in the small volume of cell (pL level), the biocompatibility of sampling methods, the wide variety of metabolites and the matrix interference. To solve the above problems, our research group has carried out systematic research. At present, we have: 1) constructed the single-cell mass spectrometry (SCMS) technology, which provides a new way for the study of single-cell metabolites; 2) found a novel glutamate synthesis pathway in the neuron using SCMS, demonstrating the feasibility of this method in studying the regulation of small molecules at single-cell level; 3) developed a single-lysosome mass spectrometry (SLMS) technique. Further analysis classified lysosomes into five major subpopulations including autolysosomes and endolysosomes based on their chemical and biological divergence. Cellular senescence altered the metabolic profiles of lysosomes in a type-specific manner. As the first author, I have published these works in the journals such as Cell, Nature Methods and PNAS.

Email: zhuhy62@ustc.edu.cn

蛋白手性修饰的构象分辨质谱解析

李功玉^{1, 2, *}

1. 南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津 300071
2. 物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192

大多数老年疾病的发病机制与蛋白分子基础尚不明确, 阻碍了该类疾病的早期精准诊疗。因此, 老年疾病中关键蛋白质及其新型翻译后修饰的构效关系研究至关重要, 而疾病关联蛋白的结构解析及其新型翻译后修饰的位点鉴定则是构效关系研究的重要基础。蛋白质手性修饰, 是指其氨基酸骨架的中心碳原子发生手性翻转。前期研究发现, 在多种老年疾病模型中都存在手性修饰。作为一种低丰度翻译后修饰, 由于其不改变序列和分子量, 且传统的免疫组化技术对手性异构体的识别特异性及灵敏度均较低, 蛋白质手性修饰的规模化鉴定仍充满挑战。针对老年疾病蛋白的手性化学修饰“位点-结构-功能”三维关系这一关键科学问题和蛋白手性修饰规模化鉴定的技术挑战, 本课题将重点解决同分异构型翻译后修饰的质谱检测难题, 核心思路是通过发展多维高阶、高通量构象分辨质谱策略和高特异性蛋白手性修饰化学识别探针, 系统解析蛋白手性修饰结构。将以发现“新位点”、解析“新结构”和阐述“新功能”为出发点, 针对性开发手性位点非靶向鉴定、手性结构多维解析以及标志物蛋白手性构效研究的新型质谱策略与方法。由此, 依次从“一级结构”、“高级结构”及“生物功能”三个角度, 层层递进式构建老年疾病的蛋白手性修饰多维高阶数据库并绘制人类蛋白手性修饰“位点-结构-功能”全景图谱, 探究手性修饰对疾病相关底物蛋白的结构和功能调控作用规律。该报告将介绍课题组在蛋白手性修饰的构象分辨质谱方向上的最新研究进展。

关键词: 构象分辨质谱; 蛋白手性修饰; 离子淌度质谱; 神经退行性疾病; 同分异构型翻译后修饰。

参考文献 (5 篇以内)

1. Xia Xu, Li Han, Zhen Zheng*, Rui Zhao, Lingjun Li, Xueguang Shao and **Gongyu Li***. *Anal. Chem.* 2023, 95, 4, 2221–2228.
2. Ashley Phetsanthad, **Gongyu Li***, Chae Kyung Jeon, Brandon T. Ruotolo, and Lingjun Li*. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2022, 33, 6, 944–951.
3. **Gongyu Li***, Ashley Phetsanthad, Min Ma, Qinying Yu, Ashita Nair, Zhen Zheng, Kellen DeLaney, Fengfei Ma, Seungpyo Hong, Lingjun Li*. *Anal. Chem.* 2022, 94, 4, 2142–2153.
4. **Gongyu Li**, Daniel Delafield, and Lingjun Li*. *Trends Anal. Chem.* 2020, 124, 115546.
5. **Gongyu Li**, Kellen DeLaney, and Lingjun Li*. *Nat. Commun.* 2019, 10, 5038.

元素质谱在金属形态与疾病标志物分析中的应用

张晓¹, 张学伟¹, 温云¹, 陈帅¹, 于永亮^{1*}, 王建华¹

1. 东北大学 分析科学研究中心, 沈阳市和平区文化路三巷 11 号, 110819

元素质谱 (ICP-MS) 在涉及金属相关的分析中发挥着不可替代的作用, 广泛应用于金属含量、金属形态、金属组学以及疾病标志物分析。金属及其形态在生命体系中扮演着十分重要的生物学作用, 与人体健康及特定疾病密切相关。为实现全血中砷形态的简单、快速、高效提取和分离, 我们设计了集磁辅助分散萃取与超声雾化分离为一体的新型预处理装置, 并将其应用于离子色谱-电感耦合等离子体质谱 (IC-ICP-MS) 实现全血砷形态分析。该装置可以使离心管中的磁力搅拌棒在磁场作用下进行三维旋转, 从而促进血液与试剂的混合来辅助砷形态的提取。然后, 利用覆盖滤片和超滤膜的超声喷雾片将砷形态从复杂基质中原位分离。对于 100 μL 血液样品, 整个预处理操作可在 10 min 内完成。以血液中 As(III)、As(V)、MMA 和 DMA 为分析对象, 采用现有的预处理装置几乎不会导致砷形态的损失和转化, 总砷的提取效率可达 96% 以上。将预处理装置与 IC-ICP-MS 联用, 四种砷形态的检出限为 0.017-0.023 $\mu\text{g L}^{-1}$, 精确度为 2.3-4.2%。相较血液检测, 干血点 (DBS) 具有采血量小 (80 μL)、样品稳定且利于保存的优势 (4 $^{\circ}\text{C}$ 稳定保存 30 天), 为此设计了集磁力混合与离心分离于一体的简易预处理装置, 结合 IC-ICP-MS 实现了 DBS 中五种砷形态分析。DBS 中 AsB、As(III)、DMA、MMA、As(V) 的检出限为 0.09-0.15 $\mu\text{g L}^{-1}$, 精密度 < 11%。

ICP-MS 凭借其高灵敏、多组分同时检测的优势, 应用于生物分子的定量分析, 将对疾病的早期诊断与治疗提供极大的帮助。我们通过构建用于信号转导的 DNA 编程 UCNP-AuNP 纳米卫星组装体, 实现了 ICP-MS 同时检测外泌体表面的多种蛋白以及癌症鉴定。三种核酸适配体连接金纳米颗粒 (AuNPs) 作为纳米卫星的核, 适配体互补链连接三种不同稀土元素 (Y、Eu、Tb) 掺杂的上转换纳米颗粒 (UCNPs) 作为卫星, 通过碱基互补配对形成三种纳米卫星组装体。当外泌体与纳米卫星组装体孵育时, 适配体识别外泌体上特定的蛋白质, 释放相应的 UCNPs。随后, ICP-MS 检测 UCNPs 的稀土元素信号实现多目标蛋白的同时分析。此方法能够在 40 min 内同时检测出三种外泌体蛋白, 外泌体的检出限为 4.7×10^3 颗粒/mL。通过线性判别分析可 100% 准确区分来自 7 种不同细胞系 (L-02、HepG2、GES-1、MGC803、AGS、HeLa 和 MCF-7) 的外泌体, 并可区分胃癌患者与健康个体。为进一步提高多组分分析能力, 设计了 10 种镧系纳米粒子元素标签, 实现一份样品中 ICP-MS 同时检测外泌体十种 miRNA, 通过药物刺激-外泌体 miRNA 高表达谱验证了方法准确性, 结合 LDA 算法, 能准确分类正常和五种癌症血样。

关键词: ICP 质谱; 预处理装置; 金属形态; 元素标记; 疾病标志物

参考文献

1. X. Zhang, X.-Y. Jiang, S. Chen, Y.-L. Yu and J.-H. Wang. *Anal. Chem.*, 2023, 95, 2375-2381.
2. X. Zhang, S. Liu, X. Wei, Y.-L. Yu and J.-H. Wang. *Anal. Chem.*, 2021, 93, 10577-10583
3. X.-W. Zhang, M.-X. Liu, M.-Q. He, S. Chen, Y.-L. Yu and J.-H. Wang. *Anal. Chem.*, 2021, 93, 6437-6445.
4. Y. Wen, X.-W. Zhang, Y.-Y. Li, S. Chen, Y.-L. Yu and J.-H. Wang. *Anal. Chem.*, 2022, 94, 16196-16203.

质谱——纳米材料表征新工具

刘倩^{1,*}, 林悦¹, 黄秀¹, 闵可¹, 江桂斌¹

1. 中国科学院生态环境研究中心, 环境化学与生态毒理学国家重点实验室, 北京 100085

科学评价纳米材料的环境和生物安全性的关键在于正确认识纳米材料在环境条件下的物理与化学形态转化及其生物效应。与传统污染物不同, 纳米材料在真实环境中是高度动态的, 这给传统的分析和表征技术提出了极大的挑战。质谱技术为复杂介质中纳米材料的定量与表征提供了一个强大的新平台。基于多种质谱技术, 可以获取复杂环境及生物介质中的纳米材料的多维化学信息, 包括化学组成、晶体结构、微观形态、尺寸分布、稳定同位素组成等, 这些信息可以视作纳米材料的多维化学指纹, 可以指征环境中纳米材料的来源和成因。目前, 多维化学指纹分析技术已被用于定量、表征和溯源环境中多种纳米材料 (PM_{2.5}、黑碳、磁性纳米颗粒、碳纳米材料等), 并已被应用于多种复杂环境介质分析中 (水、大气、动物、植物、人体等)。质谱技术为阐明纳米材料的环境归趋和毒性机制提供了重要的方法学支撑, 未来将在认识和防控环境纳米颗粒物的健康危害中发挥重要作用。

关键词: 纳米材料, 质谱, 激光电离解吸, 表征, 成像

参考文献

1. Huang, X.; Liu, H.; Lu, D.; Lin, Y.; Liu, J.; Liu, Q.*; Nie, Z.*; Jiang, G., *Chemical Society Reviews* 2021, 50, 5243-5280.
2. Lu, D.; Liu, Q.*; Zhang, T.; Cai, Y.; Yin, Y.; Jiang, G.*, *Nature Nanotechnology* 2016, 11 (8), 682-686.
3. Yang, X.; Liu, X.; Zhang, A.; Lu, D.; Li, G.; Zhang, Q.; Liu, Q.*; Jiang, G.*, *Nature Communications* 2019, 10, 1620.
4. Liu, L.; He, B.; Liu, Q.*; Yun, Z.; Yan, X.; Long, Y.; Jiang, G.*, *Angewandte Chemie International Edition* 2014, 53 (52), 14476-14479.
5. Lin, Y.; Huang, X.; Liu, Y.; Cao, D.; Lu, D.; Feng, Z.; Liu, Q.*; Lin, Z.*; Jiang, G., *Analytical Chemistry* 2021, 93, 6665-6672.

迁移电泳-非变性质谱用于蛋白质分子立体结构分析

张文静¹, 吴海媚¹, 洪杰¹, 徐伟^{1,*}

1. 北京理工大学, 生命学院, 中关村南大街 5 号

针对生理条件下微量生物分子三维结构及功能研究这个科学问题, 首先发展了具有高稳定性、高重复性的液相离子迁移电泳技术与仪器, 该方法利用 Laminar flow 取代了传统的电渗流, 通过引入 Taylor 扩散实现了样品分子的分离、半径和分子有效带电量的同时测量¹。为了获取生物大分子较全面的立体结构, 课题组进一步将离子迁移电泳与非变性质谱技术相结合, 通过气相非变性质谱实验获得了分子的溶液可及表面积、通过液相迁移电泳实验获取了分子体积, 再结合流体力学 Stokes Flow 方程, 最终获取了蛋白及蛋白复合体的三维几何尺寸信息², 该方法可应用于蛋白-小分子复合体结构研究和蛋白质内部几何结构解析。基于液相离子迁移原理, 课题组进而开发了液相离子阱装置, 在液相条件下实现了离子的富集、选择性传输与顺序弹射分析。通过该装置, 不仅可以实现复杂样品的分离, 也可以将质谱仪器的检测灵敏度提升 100 倍以上³。

关键词: 非变性质谱; 迁移电泳; 蛋白质立体结构.

参考文献

1. Wenjing Zhang, Haimei Wu, Rongkai Zhang, Xiang Fang and Wei Xu*, *Chemical Science*, **2019**, 10, 7779-7787.
2. Haimei Wu, Rongkai Zhang, Wenjing Zhang, Jie Hong, Ye Xiang* and Wei Xu*, *Chemical Science*, **2020**, 11, 4758-4765.
3. Jie Hong, Chenyue Hou, Zuqiang Xu, Muye He and Wei Xu*, *Analytical Chemistry*, **2020**, 92, 13, 9065-9071.

以液质联用技术为核心的高校仪器共享服务平台建设及应用开发

唐煜¹

1. 药学技术中心, 清华大学, 北京, 100084

仪器共享服务平台是近年来在科研院校兴起的一种融合性、系统性、跨学科, 服务于科研及教学的支撑平台, 逐渐成为高校共享资源的重要组成部分, 并在高校“双一流”建设中发挥着重要的作用。本报告聚焦于以液质联用技术为核心的高校仪器共享服务平台建设及应用开发工作, 采用液质联用技术基于平台的仪器配置开发包括小分子药物分析、中药复杂体系纵贯式研究、生物大分子表征、代谢组学分析在内的应用方法开发。并进行具体的核心应用案例分析, 包括采用 Mass Frontier 和 Compound discover 软件实现对于药物杂质及代谢产物的快速、准确鉴定; 中药材提取物及制剂的有效成分进行快速鉴定, 采用三重四极杆进行入血成分及处置规律研究, 阐明传统中药复杂体系的体内作用机制; 采用高分辨质谱对复杂表达蛋白体系进行表征及制备; 内源性代谢物质谱数据库建立及应用等。

关键词: 液质联用技术, 仪器共享服务平台, 分析新方法

应用于不饱和脂质分析的可见光催化 Paternò-Büchi 反应

施恒学¹, 郭翔宇², 任翰林¹, 谭镇枢¹, 瑕瑜^{1,*}

1. 清华大学化学系, 北京市海淀区, 100084
2. 清华大学精密仪器系, 北京市海淀区, 100084

质谱是脂质定性定量分析的主要手段,也是支撑脂质组学发展的重要工具。本课题通过将双键衍生 Paternò-Büchi 反应和串联质谱联用 (PB-MS/MS), 发展了脂质双键位置异构体定性定量的分析流程, 极大地提高了质谱对脂质组的精细结构分析和定量能力。而 PB-MS/MS 的进一步发展亟需突破 PB 反应产率普遍不高 (约 30%) 的瓶颈。根据其反应机理, 提高 PB 试剂 $n\pi^*$ 三线态的量子产率是提高产率最根本的途径。最近的有机合成文献也表明能量转移光催化可以有效提高 [2+2] 环加成产率 (70-90%)¹⁻³。在此项目中, 我们旨在将这种能量转移策略扩展到脂质的精细结构鉴定。我们首先挑选了有机光催化反应中经典的 Ir (III) 配合物为三线态能量转移催化剂, 在可见光照 (420-450 nm) 下根据三线态能级匹配的原则, 筛选了一系列激发态能量在 2.0-2.7eV 范围内的羰基化合物为候选 PB 试剂。⁴⁻⁵ 在此条件下, 苯乙醛酸酯对多类脂质表现出较好的反应效率 (60-80%), 更低的 Norrish II 副产物, 而且 PB-MS/MS 可提供多层次、丰富的脂质结构信息。以上的结果为拓展脂质衍生反应提供了新的思路, 也将有利于发展以蓝光 LED 为光源的新型低能耗微流反应器。

关键词: 可见光催化反, Paterno-Buchi 反应, 脂质分析, 串联质谱

参考文献

1. F. Strieth-Kalthoff, F. Glorius, *Chem*, **2020**, 6, 1888-1903.
2. J. Zheng, X. Dong, T. P. Yoon, *Org. Lett.*, **2020**, 22, 6520-6525.
3. K. A. Rykaczewski, C. S. Schindler, *Org. Lett.*, **2020**, 22, 6516-6519.
4. H. Li, W. Cao, X. Ma, X. Xie, Y. Xia, Z. Ouyang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 3499-3505
5. G. Feng, Y. Hao, L. Wu and S. Chen, *Chem. Sci.*, **2020**, 11, 7244-7251.

基于等离子体技术的锑元素及同位素分析方法

朱振利^{1*}, 杨春¹, 李舒扬¹, 程果¹, 刘星¹

1. 中国地质大学(武汉)生物地质与环境地质国家重点实验室,湖北武汉 430078

锑是一种人体非必需的有毒元素,即使在低浓度下也可能导致肝、皮肤、呼吸系统和心血管系统方面的疾病。另一方面,人类对锑化合物越来越广泛的使用导致锑的环境污染日益加剧,逐渐引起了人们的普遍关注。而锑污染的监控与治理都迫切需要更好的方法和技术来快速的获得样品中锑的浓度,研究锑的迁移转化过程。针对现有锑分析方法的不足,本课题组开发了基于常压辉光放电、液体阳极放电、喷雾介质阻挡放电等微等离子体技术,在低功耗、低能耗下实现了 Sb 的灵敏分析,特别是液体阳极辉光放电激发源可以实现亚 ppb 的锑灵敏检测,从而为发展便携式或者现场灵敏分析锑的仪器提供了技术保障。

锑同位素在污染溯源及过程示踪方面潜力巨大,但目前分析方法报道较少,而且存在一定不足,难以满足实际分析需要。因此我们建立了一种新的基于巯基硅胶柱的高精度锑同位素分析纯化方法,并应用于受采矿活动影响的天然水样中锑同位素组成的测定。该方法锑回收率大于 95.2%,空白值 < 0.1 ng,在纯化过程中没有观察到锑同位素分馏。与常规的 TCF 法相比,该方法简单、快捷,避免了制作 TCF 的繁琐工序以及可能产生的基体效应;与阴阳离子树脂法相比也有着价格低廉、流程简便、回收率高等优势。此外,针对常规手动过柱分离劳动强度大、耗时、易出现误操作等问题,我们还开发了一款新型同位素样品自动柱色谱分离提纯的装置。不同于其他采用蠕动泵或注射泵等作为动力的自动色谱分离装置,该装置以虹吸效应为动力,以红外液滴计数为定量原理,结构简单、造价低廉,具有相当显著的优势,可成功用于不同同位素体系的批量分离富集。

关键词: 液体阳极放电, 等离子体蒸气发生, 非传统稳定同位素, 分离与富集

参考文献

1. X. Liu, Z. L. Zhu*, Z.Y. Bao, D. He, H.T. Zheng, Z.F. Liu, and S.H. Hu. *Anal. Chem.*, **2019**, 91(1), 928-934.
2. S.Y. Li, Y.L. Deng, H.T. Zheng, X. Liu, P.D. Tang, J. W. Zhou and Z. L. Zhu*, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2021**, 36, 157-164
3. C. Yang, G. Chan, D. He, Z.F. Liu, Q.S. Deng, H.T. Zheng, S.H. Hu, and Z. L. Zhu*, *Anal. Chem.*, 2019, 91 (3), 1912-1919.
4. F.Y. Zhou, D. He, X. Miao, C. Yang, J.H. Dong, H.T. Zheng, Z. Cheng, X. Liu, and Z. L. Zhu*, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 7196-7203

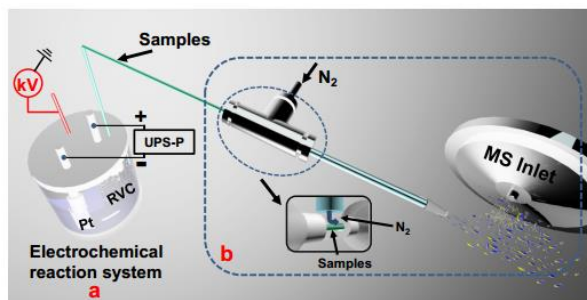
基于常压质谱的 TEMPO 电催化 THQ 无受体脱氢反应的研究

张晟曦¹, 李卫祥¹, 欧阳津¹, 那娜^{1,*}

1. 北京师范大学化学学院, 北京, 100875

氮杂环化合物是一类重要的有机化合物, 其脱氢反应不仅能生成许多重要化学反应的前体物质, 也可以产生氢气, 从而解决氢能运输及储存不便等问题。然而, 通常的催化脱氢反应条件苛刻, 产物复杂, 副反应多, 难以实现大规模的批量生产, 且反应机理难以确定。氮氧自由基是一类拥有自旋单电子的有机氮氧化合物, 具有良好的稳定性。TEMPO 是常用的氮氧类氮氧自由基, 稳定性好, 对反应体系要求较低且具有良好的氧化还原性能。以 TEMPO 电化学催化氮杂环有机储氢的无受体脱氢过程只需加入适量催化剂即可发生反应, 反应条件温和且产物分离纯化比较简单。通常来说, 反应物应该具有比 TEMPO 更高的氧化电位, 从而实现 TEMPO/TEMPO⁺的转变, 然而, 有时氧化电位低于 TEMPO 的底物也可以发生反应, 且反应过程中产生的自由基寿命极短, 难以实现实时监测, 为阐明 TEMPO 氧化机理带来了困难。环境质谱由于其灵敏度高而被广泛应用于电化学检测。目前设计的电极与质谱耦合装置有车轮电极, 碳混合超微电极等, 然而此类设计往往只能对电极表面瞬时反应进行监测, 实现长时间的动态监测仍然是一个挑战。

本工作中, 我们基于常压质谱技术[1-5], 建立了原位萃取电喷雾和质谱串联装置, 对氧化电位低于 TEMPO 的底物四氢喹啉 (THQ) 脱氢反应过程中反应物、催化剂和产物的动力学变化进行了实时动态监测, 提供了可能的反应机理的分析和推导。通过本方法, 我们发现了反应过程中 THQ 阳离子自由基、二氢喹啉和二氢喹啉阳离子自由基的生成, 同时也发现 THQ 在被氧化后与 TEMPO 结合生成二氢喹啉和 TEMPOH, 并进一步在电极表面氧化生成 TEMPO⁺, 从而与 THQ 反应重新转化为 TEMPOH, 实现催化过程。基于电化学数据和质谱结果, 我们对 TEMPO 催化 THQ 的脱氢机理进行了完善, 为后续含氮杂环化合物的脱氢反应的设计和完美提供了指导。



关键词: 氮氧自由基; 电喷雾质谱; 原位监测; 脱氢反应; 机理研究.

参考文献

1. J. H. Sun, X. C. Fan, H. Lu, H. W. Tan, Y. Zhang, Y. Wang, Y. L. Zhao, J. Ouyang and N. Na*, *Chem. Commun.*, **2021**, 57, 3921-3924.
2. Y. Wang, M. Sun, J. P. Qiao, J. Ouyang and N. Na*, *Chem. Sci.*, **2018**, 9, 594-599.
3. J. H. Sun, Y. Y. Yin, W. X. Li, J. Ouyang and N. Na*, *Mass. Spectrom. Rev.*, **2021**, DOI:10.1002/mas.21668.
4. Y. Wang, J. H. Sun, J. P. Qiao, J. Ouyang and N. Na*, *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 14095-14099.
5. N. Zeng, Z. Long, Y. Wang, J. H. Sun, J. Ouyang and N. Na*, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 15763-15768.

无机质谱生物样品元素成像分析方法研究

孙绮璇¹, 刘金辉¹, 王宇¹, 吴成新¹, 陈明丽^{1*}, 王建华^{1*}

1. 东北大学, 理学院, 化学系, 分析科学研究中心, 辽宁沈阳, 110819

激光剥蚀电感耦合等离子体质谱(LA-ICP-MS)是一种可直接用于分析固体材料中元素的分析技术,已经广泛应用于生物组织切片和单细胞中的元素分析。我们基于 LA-ICP-MS 技术:1) 构建了钆基金属有机骨架和罗丹明 B 以及抗体构建元素-荧光双功能标签,对同一细胞进行荧光成像和元素成像,罗丹明 B 提供激光共聚焦荧光成像信号,钆提供 LA-ICP-MS 的信号。研究了 I 型铜转运蛋白(CTR1)的运动,描述了铜/顺铂在细胞中的转运过程,研究了 CTR1 对细胞耐受金属离子/金属药物的影响。双模式成像策略实现了 CTR1 迁移运动的可视化,同时提供了细胞在摄取铜离子和顺铂时 CTR1 的再分布信息。2) 首次实现了小鼠无机汞、甲基汞和硒暴露后,其脑、肾、肝和脾中的汞的原位质谱成像。小鼠无机汞暴露后,汞主要分布于肾脏,少量分布于肝脏,脾脏和大脑中几乎没有分布。小鼠甲基汞暴露后,少量汞分布于肾脏、肝脏和脾脏,大脑中几乎没有分布。硒和汞联合给药后,小鼠各器官汞水平明显升高,说明硒促进了小鼠器官对汞的吸收。小鼠组织器官酸消解后采用 ICP-MS 分析,得到汞在小鼠各器官中的定量分布,其结果与 LA-ICP-MS 分析结果一致。采用 HepG2 细胞研究体外细胞对汞的摄取,对比单一汞暴露,硒和汞联合给药后,单个 HepG2 摄取了更多的汞,这与硒和汞在小鼠器官中的分布行为是一致的。该研究结果为动物器官和单细胞水平上汞和硒的相互作用提供了新的数据。3) 设计了一种方便拆卸的自组装激光剥蚀冷冻样品台,实现了植物组织的冷冻剥蚀成像。温度的实时检测结果显示,冷冻样品台可在 4min 内使温度骤降至-20°C,在 10h 内温度变化小于 0.1°C,实现了植物样品的快速冷冻和温度稳定。NIST 612 标准品的剥蚀结果显示,冷冻剥蚀可以获得比常温剥蚀更低的相对标准偏差和低的分馏效应。对新鲜香菜叶子的冷冻剥蚀成像结果表明,冷冻剥蚀成像具有更好的分辨率。实验说明冷冻剥蚀作为一种剥蚀成像的新技术,可以很好地解决新鲜植物组织水分在剥蚀过程中蒸发的问题,减少了剥蚀过程中产生的热效应,还原了新鲜植物组织原始的状态。另外,基于 ICP-MS 与激光诱导荧光(LIF)技术,我们研制了一种高灵敏、高时间分辨率的二维流式细胞仪平台(CytoLM),用于单粒子和单细胞的高通量进样及分析。对产生的单细胞原始数据进行峰识别和积分处理,可以同时得到峰面积、峰高、峰宽、峰间距等统计结果,进而可以对细胞的浓度和元素定量信息进行评价。我们搭建的 CytoLM 具有高通量、多维、多参数等特点,在生命科学分析中具有广阔的应用前景。

关键词: LA-ICP-MS; ICP-MS; 质谱成像; 单细胞。

参考文献

- 1 Qi-Xuan Sun†, Xing Wei†, Shang-Qing Zhang, Ming-Li Chen*, Ting Yang, Yong-Liang Yu, and Jian-Hua Wang*. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2021**, 413, 1353-1361.
- 2 刘金辉,郑令娜,汪冰,陈明丽*, 王萌*, 丰伟悦,激光剥蚀电感耦合等离子体质谱在生物样品定量分析中的研究进展. *分析科学学报*,**2020**,36, 443-448.
- 3 M. Jarosova,D. Walaszek, B. Wagner*, D. Milde and E.Bulska.*J. Anal. At. Spectrom.***2016**, 31, 2089-2093.
- 4 C. X. Wu, X. Wei, X. Men, X. Zhang, Y. L. Yu, Z.R. Xu, M. L. Chen* and J. H. Wang*, Two-Dimensional Cytometry Platform for Single-Particle/Cell Analysis with Laser-Induced Fluorescence and ICP-MS. *Anal. Chem.***2021**, 93, 8203-8209.

Email: chenml@mail.neu.edu.cn; jianhuajrz@mail.neu.edu.cn.

毛细管电泳/电色谱-质谱联用技术及其应用

陈子林^{1,*}, 周韦¹, 刘易昆¹

1. 武汉大学药学院

毛细管电泳/电色谱-质谱联用技术是结合了毛细管电泳/电色谱的高选择性与高效分离与质谱高灵敏度与强结构解析能力两者优点的联用技术。毛细管电色谱柱技术及电喷雾离子化接口技术是该联用技术的关键技术。开发新型具有特性分离选择性毛细管电色谱柱技术及其与质谱检测接口技术具有极其重要意义。本报告将介绍本课题组近年来在毛细管电泳/电色谱-质谱联用技术及其在药物分析等领域中应用最新进展^[1-5]。

关键词: 毛细管电泳, 电色谱, 质谱, 药物分析, 毛细管电泳-质谱

致谢: 国家自然科学基金项目 (81872828, 82073803, 81573384) 资助,

参考文献 (5 篇以内)

1. Y Liu, W Zhou, W Sun, Z Chen*, *J. Chromatogr. A*, 2021, 1645:462123.
2. Y Liu, W Zhou, Z Mao, Z Chen*, *J. Chromatogr. A*, 2019, 1602: 474-480.
3. W Zhou, Y Liu, X Liao, Z Chen*, *J. Chromatogr. A*, 2019, 1593: 156-163.
4. W Zhou, W Zhang, Y Liu, X Yu, Z Chen*, *Anal. Chim. Acta*, 2017, 987, 64-71.
5. Y Liu, W Zhou, Z Mao, X Liao, Z Chen*, *J. Sep. Sci.* 2017, 40, 4628-4635.

Relative Quantification of N-glycopeptide Sialic Acid Linkage

Isomers by Ion Mobility Mass Spectrometry

Xiaoxiao Feng^{1,2‡}, Hong Shu^{3‡}, Ye Peng^{1,2}, Shu Zhang⁴, Xinyi Cao^{1,2}, Liming Wei^{1,2*}, Haojie Lu^{1,2*}

1. Institutes of Biomedical Sciences & Shanghai Cancer Center, Fudan University, Shanghai 200032, People's Republic of China.
2. Department of Chemistry & NHC Key Laboratory of Glycoconjugates Research, Fudan University, Shanghai 200032, People's Republic of China.
3. Department of Clinical Laboratory, Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, People's Republic of China.
4. Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion (Ministry of Education), Fudan University, Shanghai 200032, People's Republic of China

ABSTRACT: Sialic acids decorate the glycoproteins surface and play important roles in a variety of pathological process.¹ Although mass spectrometry (MS) based linkage-specific quantification of sialylated N-glycopeptide is developing rapidly, isomers analysis is still challenging due to their intrinsic same in molecular weight.² Ion mobility (IM) spectrometry coupled to MS (IM-MS) has become a promising approach to separate the α 2,6- and α 2,3-linked sialic acids of isomeric N-glycopeptides.³ Herein, we demonstrate a novel quantitative strategy that can unambiguously identify and relatively quantify sialyl-linkage isomers of N-glycopeptides via IM-MS analysis of diagnostic fragment ions. High accuracy ($R^2 > 0.99$) of relative quantification within a dynamic range of 2 orders of magnitude and high reproducibility (coefficient of variation (CV) $< 10\%$, $n = 3$) were demonstrated using standard multisialylated N-glycopeptides. The robustness and efficiency of this rapid strategy upon analysis of complex sample, without assistance of derivatization, are demonstrated during profiling of N-glycopeptide sialyl-linkage isomers of Haptoglobin (Hp). Furthermore, our results illustrate the aberrant sialylation of Hp in hepatocellular carcinoma (HCC), where six sialyl-linkage isomeric N-glycopeptides were found to be significantly altered ($p < 0.001$) in HCC individuals ($n = 27$) compared with healthy controls ($n = 27$). Therefore, the novel method has a great potential for the discovery of novel biomarkers in clinical samples.

KEY WORDS: Ion mobility (IM), sialic acids, sialyl-linkage isomers, mass spectrometry (MS)

REFERENCES

1. S. S. Pinho and C. A. Reis. *Nat. Rev. Cancer*, **2015**, 15: 540-555.
2. Y. Peng, L. M. Wang, Y. Zhang, H. M. Bao and H. J. Lu. *Anal. Chem.*, **2019**, 91: 15993-16001.
3. M. Guttman and K. K. Lee. *Anal. Chem.*, 2016, 88: 5212-5217.

热电离质谱测定单个铀微粒同位素比的改进方法

高捷¹, 徐常昆¹, 赵永刚^{1,*}

1. 中国原子能科学研究院, 北京, 102413

环境擦拭样品中单个铀微粒同位素比的测定对核保障监督至关重要。为了提高铀的电离效率, 本文提出一种新型发射剂对实验条件进行优化, 利用扫描电镜 (SEM) 结合热电离质谱 (TIMS) 测定了已知同位素丰度的标准物质中的单个铀微粒的同位素比。结果表明, 测得的同位素比值与参考值吻合较好。对于 1.3 ~ 4.7 μm 的铀微粒, 所测 $^{234}\text{U}/^{238}\text{U}$ 、 $^{235}\text{U}/^{238}\text{U}$ 和 $^{236}\text{U}/^{238}\text{U}$ 同位素比的相对误差分别为 2.7%、1.1%和 4.5%, 相对标准偏差分别为 1.6%、0.5%和 3.3%。该方法有望成为测定铀同位素比的一种新方法。

关键词: 核保障, 铀微粒, 同位素比, 扫描电镜, 热电离质谱

An improved method for determination of isotope ratios in individual uranium particles by thermal ionization mass spectrometry

Jie Gao¹, Changkun Xu¹, Yonggang Zhao^{1,*}

1. China Institute of Atomic Energy, Beijing, 102413

ABSTRACT: The determination of isotope ratios of individual uranium particles in environmental swipe samples is very important for nuclear safeguards. The experimental condition was optimized by using a new kind of thermal ion emitter to enhance the ionization efficiency of uranium in this work. Several individual uranium particles from certified reference materials of known isotopic abundance were measured by scanning electron microscope (SEM) combined with thermal ionization mass spectrometry (TIMS). The results show that the measured isotope ratios were in good agreement with the reference values. The relative errors of particles between 1.3 and 4.7 μm were within 2.7% for $^{234}\text{U}/^{238}\text{U}$, 1.1% for $^{235}\text{U}/^{238}\text{U}$ and 4.5% for $^{236}\text{U}/^{238}\text{U}$ isotope ratios, respectively, and the relative standard deviation (RSD) were within 1.6% for $^{234}\text{U}/^{238}\text{U}$, 0.5% for $^{235}\text{U}/^{238}\text{U}$ and 3.3% for $^{236}\text{U}/^{238}\text{U}$, respectively. It is expected that this method will become a promising alternative technique for determining uranium isotope ratios in particle analysis.

KEY WORDS: Nuclear safeguards, Uranium particle, Isotope ratio, SEM, TIMS

REFERENCES

1. A. Axelsson, D.M. Fischer, M.V. Peñkin, Use of data from environmental sampling for IAEA safeguards Case study: uranium with near-natural ^{235}U abundance, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2009**, 282, 725–729.
20. D.L. Donohue, Strengthened nuclear safeguards, *Anal. Chem.* **2002**, 74, 28A–35A.
21. D.L. Donohue, Strengthening IAEA safeguards through environmental sampling and analysis, *J. Alloy Compd.*, **1998**, 271–273, 11–18.

超敏质谱探针的开发及在生物质柴油分析中的应用

徐秋会¹, 麻春风¹, 王献^{1*}

1. 中南民族大学化学与材料科学学院, 湖北 武汉 430070

C₁-C₈ 短链脂肪酸 (SCFAs) 极性高、热不稳定、易溶于水, 直接使用电喷雾电离 (ESI) 电离效率低。SCFAs 与其他含羟基化合物相比, 在 LC-MS 检测过程中通常也具有极低的电离效率, 方法的特异性还受到短链脂肪醇中羟基低化学反应性的限制。生物柴油和橡胶籽油 (RSO) 中痕量游离的短链脂肪酸 (SCFAs) 和短链脂肪醇 (SCFAs) 会显著影响生物柴油的质量, 而同时确定橡胶籽油和生物柴油中的多种短链脂肪酸及短链脂肪醇的组成也是一个挑战^[1]。在此工作中, 我们开发了一种新的电荷衍生-直接注射质谱法 (CD-DIMS) 分析检测生物柴油中 C₁-C₈ 短链脂肪酸, 以及稳定同位素标记结合高效液相色谱-串联质谱法 (SIL-LC-MS) 分析检测老化生物柴油和橡胶籽油中的短链脂肪醇^[2, 3]。

在生物柴油的 C₁-C₈ 短链脂肪酸 CD-DIMS 分析中, 1-环己基-2-吗啉乙基碳二亚胺 (CMCT) 被作为短链脂肪酸的固定化衍生试剂, 可以将 SCFAs 转化为阳离子衍生物, 离子化效率高, 无需液相分离, 检测速度快, 如图 1(a) 所示。短链脂肪酸的检测限范围为 0.0002–0.001 μg/mL, 回收率在 85.1%–101.9% 之间。此方法应用于检测橡胶籽油 (RSO) 和不同催化剂 (包括 NaOH、TiO₂ 和碳二亚胺) 生产的生物柴油中的 C₁-C₈ 脂肪酸, MS 分析可在 1.2 分钟内完成, SIL-LC-MS 分析检测老化生物柴油和橡胶籽油中的短链脂肪醇^[2, 3], 如图 1(b) 所示, 吡啶 (Py) 和 [²H₅]吡啶 ([²H₅]Py) 作为短链脂肪醇的衍生化试剂, 可以将其转化为阳离子吡啶, 提高了检测的灵敏度。短链脂肪醇检测限范围在 0.2–0.5 ng/mL, 线性良好 (R²>0.99), 精密密度在 4.9–18.1% 范围内, 平均回收率为 80.3%–115.4%。本工作开发的化学衍生辅助质谱分析方法为生物柴油的检测与质量控制提供了新的途径^[4]。

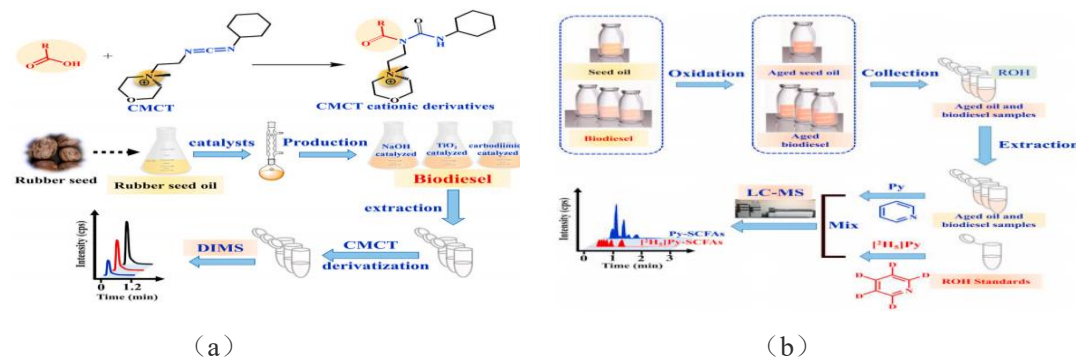


图 1 (a) 电荷衍生-直接注射质谱法分析检测橡胶籽油中 C₁-C₈ 脂肪酸; (b) 稳定同位素标记结合高效液相色谱-串联质谱法分析老化生物柴油中短链脂肪醇

关键词: 电荷衍生-直接注射质谱法 (CD-DIMS); 稳定同位素标记结合高效液相色谱-串联质谱法 (SIL-LC-MS); 生物柴油; 短链脂肪酸; 短链脂肪醇

参考文献

1. A. L. de Carvalho, E. A. Cardoso, G. O. da Rocha, L. S. G. Teixeira, I. M. Pepe and D. M. Grosjean, *Fuel*, **2016**, 173, 29-36.
2. J. Guo, Y. You, M. Yin, C. Ren, J. Zhan and W. Huang, *J. Chromatogr. B*, **2018**, 1099, 73-82.
3. E. Marlina, W. Wijayanti, L. Yuliati and I. N. G. Wardana, *Renew. Energ.*, **2020**, 145, 596-603.
4. J. Viidanoja, *J. Chromatogr. A*, **2015**, 1383, 96-103.

基于完整活单细胞电发射的单细胞代谢组学质谱分析及应用

刘元星¹, 赵瑶瑶¹, 汪夏燕¹, 郭广生^{1,2,*}

1. 北京市, 北京工业大学化学与生物系

2. 北京市, 中央民族大学

单细胞质谱 (SC-MS) 能够揭示细胞异质性和细胞内生化反应的分子机制, 但目前 SC-MS 的发展由于基质干扰、样品稀释和样品浪费而受到检测灵敏度不足的阻碍。为了克服这些问题, 本研究提出建立一种完整活单细胞电发射电离质谱 (ILCEI-MS) 方法, 以显著提高单细胞检测的灵敏度。该方法使用窄内径毛细管 (内径略小于细胞系的平均细胞直径) 来实现有效的单细胞分离和运输, 同时避免引入大量流动相而造成样品稀释和基质干扰。通过自行设计并构建的在线可视化高速显微摄像平台用来探究 ILCEI 技术的离子化机理。ILCEI-MS 采用的等内径薄壁石英毛细管质谱喷针可产生连续的单细胞液滴, 该液滴包含一个完整活细胞和包裹于细胞外围的缓冲液薄层, 保证了单细胞质谱进样过程中细胞成分几乎不被稀释; 细胞在脱离发射器进入质谱进样口的过程中保持了完整和存活, 并在质谱离子传输管内发生了胞内组分的离子化, 消除了样品离子在大气环境中的损失, 显著提高了单细胞样品的利用率, 这也是与传统电喷雾离子化技术的明显差异。在提高检测灵敏度的同时, ILCEI-MS 实现了约 51 个细胞/分钟的高通量单细胞检测。使用 ILCEI-MS 方法, 在一次检测中从 A549 细胞中鉴定了 368 种代谢物, 提高了单细胞分析的代谢物覆盖度。该方法对来自多个细胞系的 2800 多个活细胞进行了快速的单细胞代谢指纹谱分析并成功实现了不同细胞系的细胞区分。此外, 使用该方法对来自非小细胞肺癌荷瘤小鼠模型的心脏、肝脏、肺脏等多个小鼠器官的 4072 个原代单细胞进行了高通量分析, 并研究了肺肿瘤组织细胞和正常肺组织细胞的单细胞代谢组差异, 说明了该方法对于实际复杂体系的单细胞样品具有普适性, 且具有发现新标志物的潜力。

关键词: 单细胞质谱, 单细胞代谢组学, 原代细胞, 非小细胞肺癌

参考文献:

1. F. J. Hartmann, D. Mrdjen, E. McCaffrey, D. R. Glass, N. F. Greenwald, A. Bharadwaj, Z. Khair, S. G. S. Verberk, A. Baranski, R. Baskar, W. Graf, D. Van Valen, J. Van den Bossche, M. Angelo and S. C. Bendall, *Nat. Biotechnol.*, **2021**, 39, 186–197.
2. C. Seydel, *Nat. Methods*, **2021**, 18, 1452–1456.
3. Y. L. Shao, Y. Y. Zhou, Y. X. Liu, W. M. Zhang, G. Z. Zhu, Y. Y. Zhao, Q. Zhang, H. Yao, H. S. Zhao, G. S. Guo, S. C. Zhang, X. R. Zhang, X. Y. Wang, *Chem. Sci.*, **2022**, DOI: 10.1039/D2SC02569H.

基质辅助激光解吸离子化质谱及小分子成像研究

林子俺^{1,*}

1. 福州大学化学学院,食品安全与生物分析教育部重点实验室,福州,350116

基质辅助激光解吸离子化质谱(MALDI-MS)是一种高效的软电离新型有机质谱,近年来已成为生物大分子分析不可或缺的工具之一。基于MALDI-MS的组织成像技术(MALDI-MSI)是一门新兴的一种分子成像技术,它在生物标志物的发现、组织结构研究和药物代谢等领域展现出良好的应用前景。但是由于传统的MALDI基质在低分子量范围内($m/z < 700$ Da)会产生大量的碎片离子,严重干扰小分子物质的测定。其次,由于样品/基质共混结晶不均匀,信号重现性差,难以用于定量分析。对于MALDI-MSI,最大的挑战来自于基质效应,即由于基质对样品的溶解而引起被测组分的移位现象,导致空间匹配错误等问题。基于纳米材料的表面辅助激光解吸离子化质谱(SALDI-MS)有效解决了上述问题。SALDI-MS分析中使用的起到能量转移作用的纳米材料在低分子量区间不会产生背景干扰峰,可以将分析对象由大分子扩展到小分子。此外,SALDI-MS还具有样品制备简单、信噪比高、耐盐性好、信号重现性好及可实现定量分析等优点,显示出良好的应用前景。当前,开发适用于SALDI的新型纳米基质以及发展相应的成像技术已成为该研究领域的热点之一。近年来,我们课题组在这一领域的开展了系统的研究,并取得了一系列可喜的进展,具体包括:

(1)建立了一种以4-巯基苯甲酸(MBA)为MALDI新基质的方法,用于金属离子的检测。研究表明,与传统基质相比,该方法展现出了良好的金属分析性能,已成功用于41种金属离子的分析。此外,由于灵敏度高,该方法还可直接用于PM_{2.5}样品中Hg₂⁺和Cd₂⁺的快速检测^[1];在此基础上,采用巯-炔点击的方法合成了一种巯基功能化的共价有机框架材料(COFs),由于其均匀的介孔结构及高含S量,对Hg₂⁺展现出了优异的吸附性能,大大提高了对Hg₂⁺检测的灵敏度,结合以MBA为MALDI基质的方法,可成功用于工业废水中Hg₂⁺的检测^[2]。(2)基于金属离子和多酚之前的螯合作用,开发了基于金属有机框架UIO-66/没食子酸协同效应的SALDI-MS方法,用于增强激光解吸电离的过程。研究表明,该基底表现出无基质背景干扰、高灵敏度等优点,效果远超有机基质,成功检测了多种生物小分子和多种聚乙二醇(200-10000 Da),实现了大分子与小分子的无差别检测。最后,该方法成功实现了复杂生物样品中痕量PFOS的检测^[3]。(3)室温下合成了一种乙烯基COF(COF-V),因其具有极佳的均一性、分散性和紫外光吸收能力,可作为SALDI基质用于多种小分子分析,并实现了糖尿病人尿液中痕量葡萄糖的高灵敏度检测^[4];在此基础上,进一步对合成方法进行改进,于ITO板上直接生长COF纳米膜,可用于多种分子的检测。同时,由于膜的均匀性和稳定性,可成功用于5-氟尿嘧啶(5-FU)的药代动力学研究,并对5-FU在肝脏中的分布进行了成像分析。(4)室温下合成了一种新型的Fe₃O₄@COFs纳米球,既可作为一种吸附剂用于BPs的富集,同时又可作为SALDI基质直接用于BPs的检测^[5]。(5)采用新颖的合成方法制备了N,S-掺杂的碳量子点(N,S-doped CDs)。因其具有良好的水溶性、电子特性、光学性能和尺寸特性,N,S-doped CDs可作为SALDI基质用于双酚类组分的检测。此外,建立了基于N,S-doped CDs基质的SALDI-MSI技术,并成功地实现了双酚S及其代谢物的组织分布成像分析^[6]。

关键词: 基质辅助激光解吸离子化质谱; 小分子; 质谱成像;

本研究系国家自然科学基金资助项目(批准号: 21375018、21675025)

参考文献

- [1] Sun, Q., Zhang, S., Huang, W., Wang, R., Chen, Z., Cai, Z., Lin, Z*. *Analyst*, 2021, 146, 1543-1547.
- [2] Sun, Q., Ma, W., Ouyang, D., Li, G., Yang, Y., Yan, X., Su, H., Lin, Z*, Cai, Z*. *Analyst*, 2021, 146, 2991-2997.
- [3] Wu, J., Ouyang, D., He, Y., Su, H., Yang, B., Li, J., Sun, Q., Lin, Z*, Cai, Z*. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2019, 11, 38255-38264.
- [4] Ouyang, D., Luo, K., Ma, W., Wu, J., Li, J., He, Y., Cai, Z., Lin, Z*. *Analyst*, 2020, 145, 3125.
- [5] Sun, Q., Gao, C., Ma, W., He, Y., Wu, J., Luo, K., Ouyang, D., Lin, Z*, Cai, Z*. *Microchim Acta.* **187**, 370 (2020).
- [6] Lin, Z*, Wu, J., Dong, J., Xie, P., Zhang, Y., Cai, Z*. *Anal. Chem.* 2018, 90, 18, 10872-10880.

The Design and Application of a Double-Beam Confocal Laser System Combined with FT ICR MS

Xianglei Kong^{1,2*}, Yan Wang³, Kailin Zhang^{1,3}, Mengying Du¹, Luyang Jiao¹, Yicheng Xu¹

1. State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Collage of Chemistry, Nankai University; Tianjin 300071, China
2. Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering, Nankai University, Tianjin 300071, China
3. School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China

ABSTRACT: Infrared multiphoton dissociation (IRMPD) and ultraviolet photodissociation (UVPD) play different roles in tandem mass spectrometry and the action spectroscopy of organic and biological molecules. A flexible combination of the two methods may provide researchers with more versatile and powerful ion activation/dissociation choices for structural characterization and spectroscopic studies. Here, we report the integration of two tunable lasers with an FT-ICR mass spectrometer in a confocal mode that offers multiple capabilities for photon activation/dissociation experiments. The two overlapped beams can be introduced into the cell individually, sequentially, or simultaneously, providing highly flexible and diverse activation schemes. Applications of the setup in measuring the UVPD or IRMPD action spectra of fragment ions generated by previous tandem mass spectrometric processes, and in multi-stage tandem-in-time mass spectrometry performance up to MS₄, were demonstrated.

KEY WORDS: Double-beam confocal laser system, photodissociation spectroscopy, tandem mass spectrometry, activation methods.

REFERENCES

1. Y. Shi, M. Du, J. Ren, K. Zhang, Y. Xu, X. Kong. *Molecules*. **2020**, 25(21), 5152.
2. K. Zhang, L. Ma, M. Zhou, Y. Shi, S. Li; Y. Wang, X. Kong. *J. Phys. Chem. A* **2020**, 124, 5280-5287.
3. K. Zhang, Y. Shi, M. Du, Y. Xu, Y. Wang, X. Kong. *Anal. Chem.* **2021**, <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c00248>

先进光源-生物质谱创新仪器装置及应用进展

王方军^{1*}, 刘哲益¹, 肖春雷², 杨学明²

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连, 116023.
2. 分子反应动力学国家重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连, 116023.

目前生物质谱技术已经从生物分子的序列、修饰组成分析向相互作用和结构分析的非变性质谱 (Native MS) 发展, 如何对气相非变性蛋白质进行结构特异性解离从而获取蛋白质的结构和相互作用相关碎片信息仍然面临巨大挑战。理论推测, 采用极紫外激光进行生物分子骨架原位解离时可以在碎片离子中保留部分非共价相互作用的结构信息。现有的同步辐射光源在波长、脉宽、光强等方面无法满足极紫外激光-蛋白质激发解离和应用研究的需求。大连相干光源是目前世界上唯一运行在 50-150 nm 极紫外波段的自由电子激光大科学装置, 为生物大分子气相解离和结构变化分析新技术的发展提供了历史性机遇。我们搭建了世界首套极紫外自由电子激光-高分辨质谱装置, 实现了多肽、蛋白质、蛋白质复合物、脂质、多糖等生物分子高效解离和序列、修饰、结构变化分析。研究表明, 极紫外激光与生物分子的相互作用与光子的能量、激光强度、脉冲宽度密切相关; 通过激光参数的改变可以实现生物分子光电离和光解离的精确调控。蛋白质骨架在皮秒脉冲极紫外激光解离中以 c, z 系列碎片离子为主, 是光电离后自由基参与的解离过程; 解离产生碎片具有序列、结构特征, 肌红蛋白位点覆盖率 >90%, 显著优于 xFEL 结果 (以单氨基酸解离碎片为主)。我们进一步将极紫外激光解离应用于研究位点突变对蛋白质结构的影响机制, 发现 RhoA 蛋白在发生 C16V, C20S, C83V 和 C159T 位点突变后, 主要解离效率变化位点分布于 loop1 和 loop2 区域, 位于配体的结合域中, 是位点突变主要影响的结构区域。

关键词: 极紫外自由电子激光、先进光源-生物质谱、非变性质谱、蛋白质结构变化分析。

参考文献

1. B.W. Sun, Z.Y. Liu, X. Fang, X.L. Wang, C. Lai, L. Liu, C.L. Xiao*, Y. Jiang*, **F.J. Wang***, Improving the performance of proteomic analysis via VAILase cleavage and 193-nm ultraviolet photodissociation. *Anal. Chim. Acta* **2021**, 338340.
2. Z.Y. Liu, Z.M. Li, G.N. Li, Z.P. Wang, C. Lai, X.L. Wang, E. A. Pidko, C.L. Xiao*, **F.J. Wang***, G. Li*, X.M. Yang, Single-Atom Pt+ Derived from the Laser Dissociation of a Platinum Cluster: Insights into Nonoxidative Alkane Conversion. *J. Phys. Chem. Lett.* **2020**, 11, 5987-5991.
3. Z.Y. Liu, Y. Jiang, C.L. Xiao*, X.C. Xiong, T. Wang, J.N. Li, **F.J. Wang***, X. Fang*, X.M. Yang, Elucidating the various multi-phosphorylation statuses of protein functional regions by 193-nm ultraviolet photodissociation. *Chin. Chem. Lett.* **2018**, 29, 694-698.

植物激素在应答反应中含量变化的原位实时质谱分析

沈宝洁¹, 杨笑宇², 贾珊珊³, 杨晓婕⁴, 亓英华⁵, 万昱辰⁶, 钟鸿英^{1,*}

¹. 华中师范大学化学学院, 分子结构鉴定与精准生物医学分析质谱中心,

教育部农药与化学生物学重点实验室, 湖北 武汉, 430079

广西大学生命科学学院, 广西 南宁, 530004

植物激素, 在植物的生长发育、新陈代谢和应答反应过程中具有重要调控作用。在应答反应中植物激素含量的动态变化情况, 能够评估植物激素对外界胁迫的调控能力。质谱技术, 具有高灵敏度、高准确度和高分辨率等优点, 并结合设计的原位采样探针, 使其成为植物激素含量变化实时动态分析的有效工具。

为了动态分析植物激素在应答反应中含量变化, 本研究设计了一种“双通道”的原位采样探针, 一个通道进行精准定位和药物给予; 另一通道进行实时采样和样品输送。通过对采样探针的设计、测试以及最佳参数的优化, 并结合 MALDI-TOF-MS 质谱技术, 动态分析盐胁迫和农药等不同逆境胁迫下脱落酸、赤霉素、茉莉酸和水杨酸等植物激素含量的动态变化, 为植物的种植和生长发育调节机制具有指导意义。

本研究的创新点在于设计并优化的“双通道”原位采样探针。通过对设计的原位采样探针进行性能评估, 该探针具有较高的时空分辨率, 微小的探针管径使其对植物损伤小; 可实现药物刺激、原位采样、在线富集、动态分析的自动化、一体化; 可与 GC-MS、HPLC-MS、ESI-MS、MALDI-MS 等多种质谱设备联用。高分辨质谱结合原位采样探针极大程度提高了质谱技术的实时原位分析能力, 不仅可以精准监测植物激素在外界胁迫下含量变化, 还可广泛应用于监测细胞和活体应答反应、化学反应实时监测和临床实时监测等研究领域。

关键词: 植物激素; 应答反应; 含量变化; 原位实时; 质谱分析

参考文献

1. Xiaojie Yang, Xiebin Leng, Yinghua Qi, Juan Zhang Ruowei Jiang, Weidan Li, Hongying Zhong. *Analytica Chimica Acta* 1130 (2020)10-19.
2. Tangh, X.; Huang, L.; Zhang, W.; Jiang, R.; Zhong, H. *Sci. Rep.* 2015, 5, 8893.

靶向鼠脑中谷氨酸受体的质量标签设计评估与质谱定量分析

贾珊珊¹, 姜若葳¹, 张娟¹, 钟鸿英^{2,*}

1. 华中师范大学化学学院, 分子结构鉴定与精准生物医学分析质谱中心, 教育部农药与化学生物学重点实验室, 湖北省 武汉市, 430079
2. 广西大学生命科学学院, 广西省 南宁市, 530004

谷氨酸受体及其配体的结合对于大脑功能的正常运行至关重要, 谷氨酸受体的失调会导致一些神经退行性疾病的发生。由于谷氨酸受体类型复杂且分子量大, 质谱直接检测谷氨酸受体具有相当大的挑战性。但是, 与谷氨酸受体相结合的配体小分子的分布状态, 可以很大程度的反映出谷氨酸受体亚型的时空分布和药理学特性, 因此, 质谱成像方法检测谷氨酸受体靶向小分子的分布状态是一种很好的替代方式。然而, 由于不同分子的挥发度和离子化效率不同, 给质谱成像的定量带来了挑战。为解决上述问题, 我们设计了共价结合于谷氨酸、天冬氨酸及其叔丁基衍生物的质量标签——苄基基团, 在激光的照射下, 苄基基团捕获光生电子引发共价键发生断裂, 从而使不同的分子产生相同的苄基离子。

谷氨酸配体分子共价结合苄基基团之后是否仍与谷氨酸受体具有亲和力是该质量标签能否应用于质谱定量分析的先决条件, 因此, 我们使用理论计算和实验相结合的方式对衍生化的配体分子和谷氨酸受体之间的亲和力作用进行了评估。首先, 使用 *discovery studio* 对谷氨酸受体 iGluN2A 亚型和带有质量标签的配体分子进行了亲和作用力评估, 计算结果表明苄基基团的共价结合和叔丁基衍生化不会导致结合亲和力的丧失。此外, 我们对其亲合力作用进行了实验验证, 由于苄基基团具有荧光性质, 我们使用荧光分光光度法结合 *Scatchard* 方程, 证明了连接有苄基基团的化合物与谷氨酸受体具有亲和力, 实验结果表明, 共价连接苄基基团的谷氨酸分子在鼠大脑中对谷氨酸受体的结合亲和力最强, 叔丁基衍生化作用会降低配体分子对谷氨酸受体的亲和作用力。因此, 我们设计的质量标签——苄基基团, 可用于解决在质谱分析中不同谷氨酸受体的配体小分子离子化效率差异引起的定量难题, 为质谱成像中不同分子的定量分析提供了可能。

关键词: 质谱定量; 质量标签; 谷氨酸受体-配体; 亲和作用力

参考文献

1. N. Carruthers, T. Lovenberg, S. Traynelis, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2018**, 9, 398–399.
2. R. Jiang, J. Zhang, S. Zou, S. Jia, H. Zhong, *ACS Chem. Neurosci.*, **2019**, 10, 757–767.

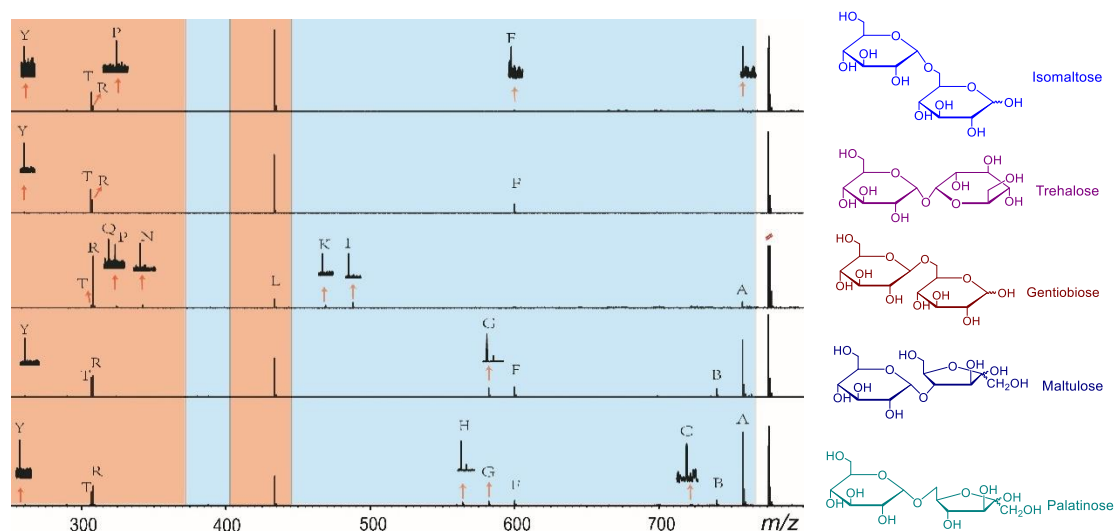
双光束光解离质谱技术对二糖异构体的区分

杜梦颖¹, 张凯林^{1,2}, 焦鲁杨¹, 许一澄¹, 孔祥蕾^{1,*}

- 南开大学化学学院元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071;
- 天津大学精密仪器与光电工程学院, 天津 300072

碳水化合物异构体的生物学功能可能有很大的不同,使其鉴定在生命科学的许多应用中不可或缺。为了区分组成异构、构型异构与连接异构类型的糖类异构体,本研究利用红外多光子解离(IRMPD)¹、紫外光解离(UVPD)^{2,3,4}以及双光束光解离方法对10种二糖异构体进行了比较与分析。当单一光解离方法无法获得有效的异构体区分效果时,我们实验室新开发的双光束光解离技术可以快速、准确地区分所有异构体。本研究的实验结果突出了双光束光解离技术结合质谱作为快速区分碳水化合物异构体方法的潜力。

关键词: 二糖异构体; 红外多光子解离; 紫外光解离; 双光束光解离



参考文献

- B. Schindler, L. Barnes, C. J. Gray, S. Chambert, S. L. Flitsch, J. Oomens, R. Daniel, A. R. Allouche, I. Compagnon, *J Phys Chem A.*, **2017**, 121(10), 2114-2120.
- E. Saparbaev, V. Kopysov, V. Aladinskaia, V. Ferrieres, L. Legentil, O. V. Boyarkin, *Anal Chem.*, **2020**, 92(21), 14624-14632.
- R. Murtada, K. Fabijanczuk, K. Gaspar, X. Dong, K. Z. Alzarini, K. Calix, E. Manriquez, R. M. Bakestani, H. I. Kenttamaa, J. Gao, *Anal Chem.*, **2020**, 92(20), 13794-13802.
- J. S. Brodbelt, L. J. Morrison, I. Santos, *Chem Rev.*, **2020**, 120(7), 3328-3380.
- K. Zhang, Y. Shi, M. Du, Y. Xu, Y. Wang, X. Kong. *Anal. Chem.* **2021**, <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c00248>

激光溅射法产生 Cu_mP_n^+ 团簇

许一澄¹, 杜梦颖¹, 焦鲁杨¹, 孔祥蕾^{1,*}

1. 南开大学化学学院元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071;

基于磷的新材料及其在能源、催化、生物和医学的应用中研究在过去几年成为研究热点^[1], 而对金属与磷的复合团簇结构和性质的研究将能更好地促进对相关过程的理解。在此类研究中, 质谱学发挥着非常重要的作用。在过去的二十年中, 人们对过渡金属与磷的二元团簇在理论和实验上进行了广泛的研究^[2], 揭示了此类结构的复杂性和多样性。但到目前为止, 对于 Cu 和 P 的二元团簇的实验研究, 却鲜有报道。在本研究中, 通过在 FTICR MS 上使用激光溅射法烧蚀红磷和 CuI 的混合物产生了 Cu_mP_n^+ 团簇 ($m = 1-4$)。其中主要为 CuP_n^+ ($n = 8-110$) 团簇离子, 且当 n 为偶数时其信号强度显著高于 n 为奇数时的信号强度。在产生的 CuP_n^+ 团簇中, CuP_8^+ 和 CuP_{34}^+ 的强度明显高于其它团簇离子, 显示出它们结构上的独特性。进一步的实验和理论计算正在进行中。

关键词: 激光溅射; Cu-P 团簇; 过渡金属; FTICR MS

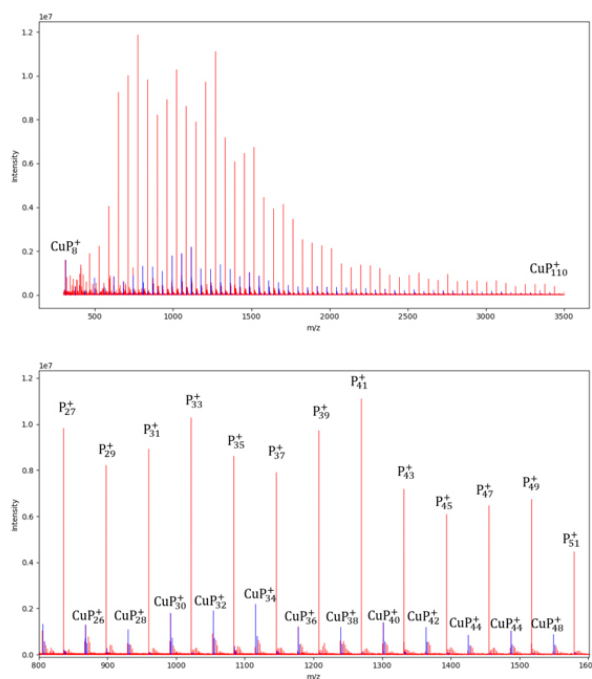


图 1 激光溅射产生的 CuP_n^+ 离子

参考文献

1. X. hang, H. M. Xie, Z. D. Liu, C. L. Tan, Z. M. Luo, H. Li, J. D. Lin, L. Q. Sun, W. Chen, Z. C. Xu. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3653-3657.
2. A. Biswas, S. K. Das, P. A. Sahoo. *Mater Today: Proc.* **2019**, 19, 403-408.
3. X. Kong, L. Mu, M. Zhou, S. M. Yang. Phosphorus clusters and quantum dots, in *Fundamentals and Applications of Phosphorous Nanomaterial*, ACS Symposium Series volume, New York: ACS Books. **2019**, 79-102.

MALDI 质谱电子转移和光化学反应

钟鸿英^{1,*}

1. 广西大学生命科学与技术学院

广西南宁西乡塘区大学东路 100 号, 邮政编码 530004

基质辅助激光解析电离质谱 (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization, MALDI) 是广泛用于有机分子结构鉴定的重要分析手段, 质子化和去质子化是最常见的离子化机理。以 Nd³⁺:YAG 第三谐波 (355 nm, 3 ns) 脉冲激光为研究手段, 我们系统探索了激光辐射诱导的半导体纳米颗粒表面光电子转移及光化学反应, 主要研究内容包括: (1) 有机小分子光电子俘获软电离、自由基级联反应及分子成像。(2) 纳米材料表面光电子转移及光催化活性成像。(3) 靶向蛋白受体分子的光电子俘获及质量标签。(4) 卟啉及其中心金属离子介导的生物体系多电子转移。(5) 基于氨基酸侧链原位光化学衍生的 *de novo* 蛋白质氨基酸序列分析。研究表明, 光电子转移及光化学反应是质谱分析的重要新兴研究方向, 为生命化学和光电材料研究提供了重要手段。

关键词: 光电子转移; 光化学反应; 质谱质量标签; 生物体系多电子转移; 光化学衍生。

参考文献

1. X. Tang, L. Huang, W. Zhang, H. Zhong, *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 2693-2701.
2. L. Huang, X. Tang, W. Zhang, R. Jiang, H. Zhong, *Anal. Chem.* **2016**, *88*, 732-739.
3. H. Zhong, J. Zhang, A. Deutman, X. Tang, W. Zhang, R. Jiang, R. Li, D. Chen, P. Wang, Z. Yuan, *Nat. Commun.*, **2017**, *8*, 14524.
4. R. Jiang, J. Zhang, S. Zou, S. Jia, X. Leng, Y. Qi, X. Zou, B. Shen, W. Li, W. Lu, H. Zhong, *ACS Chem. Neurosci.* **2019**, *10*, 757-767.
5. J. Zhang, S. Jia, W. Lu, W. Li, X. Zou, R. Jiang, Y. Liu, X. Yang, S. Zou, H. Zhong, *Anal. Chim. Acta* **2020**, *1100*, 1-11.

化学计量学数学分离策略增强 LC-MS 用于复杂体系精准定量

吴海龙^{1*}, 俞汝勤¹

1. 湖南大学化学生物传感与计量学国家重点实验室, 长沙, 410082

液相色谱-质谱联用仪已成为当前分析工作者在定量复杂体系目标分析物时的首选仪器, 根据其检测器结构不同大致可分为两类: 液相色谱单级质谱仪 (LC-MS) 和液相色谱串级质谱仪 (LC-MS/MS)。然而在实际应用中 LC-MS 容易受到诸如色谱峰/基线漂移、背景干扰、噪声干扰、灵敏度低等因素的影响而使其应用受限, 这就迫使分析工作者不得不求助于选择性和灵敏度更高的 LC-MS/MS。但我们必须认识到一个事实: LC-MS/MS 仪器设备结构复杂且价格昂贵, 往往需要专业的操作技能、严格的色谱及串级质谱条件优化。因此, 如何充分利用 LC-MS 的优势并克服其既有的不足, 使其能像 LC-MS/MS 那样应用于复杂体系目标分析物的定量分析已成为一个非常重要的研究课题。基于上述情况, 本小组利用化学计量学数学分离的“二阶优势”, 做了如下几点尝试: (1) 建立了基于 LC-MS 的定量分析新策略, 创造性地借助“数学分离”的软策略代替串级质谱的硬策略, 降低了复杂分析体系定量分析对高成本分析仪器的依赖程度, 并将其成功应用于人体液、环境、食品等复杂体系中感兴趣多组分的同时直接快速定量分析; (2) 研究了不同背景 (基体) 对该策略的影响; (3) 针对 LC-MS 信号随时间不稳定的情况, 提出了可替代重校正策略的 PDS/ATLD 新方法。初步研究结果表明: “数学分离”的引入弥补了 LC-MS 方法选择性差的弱点, 同时又兼顾其成本较低, 无需复杂的色谱质谱条件优化等优势; 具有操作简单、快速, 灵敏度高、选择性好等优点, 有望发展为与 LC-MS/MS 方法效果相当的现代高效绿色分析新策略。

关键词: 化学计量学; 多维校正; 数学分离; 液相色谱单级质谱; 二阶优势

本研究得到 NSFC (No. 21775039) 资助, 特此感谢!

参考文献

1. HL Wu, M. Shibukawa, K. Oguma. *J. Chemom.*, **1998**, **12**, 1.
2. HW Gu, H.L. Wu*, X.L. Yin, *et al. Anal. Chim. Acta*, **2014**, **848**, 10.
3. HW Gu, H.L. Wu*, X.L. Yin, *et al. J. Chromatogra. A*, **2015**, **1407**, 157.
4. HLWu*, T. Wang, R.Q. Yu*. *Trends Anal. Chem.*, **2020**, **130**: 115954.
5. HL Wu*, W.J. Long, T. Wang*, *et al. Microchem. J.*, **2020**, **159**: 105575.
6. T. Wang, Q. Liu, W.J. Long, *et al. Spectrochim. Acta A*, **2021**, **246**: 118988.
7. HL Wu*, T Wang, RQ Yu*. *Trends Anal. Chem.*, **2020**, **130**: 115954
8. HL Wu*, WJ Long, T Wang*, *et al. Microchem. J.*, **2020**, **159**: 105575.
9. YZ Ouyang, HL Wu*, H Fang, *et al. Spectrochim. Acta A*, **2020**, **224**: 117458;

质谱传感：生物分子多通道定量检测的新途径

鞠焜先^{1,*}

1. 南京大学，生命分析化学国家重点实验室，南京 210023

由于实际的生物样品是组成复杂的混合物，发展多种生物分子的特异性、高灵敏质谱分析方法至关重要。我们将分子识别手段与质谱分析方法相结合，提出质谱传感新概念，发展了系列蛋白质及其水解产物的新型特异性标记与质谱分析新策略，提出了两种 MALDI 质谱定量的原理。

用适配体功能化单壁碳纳米管替代传统有机基质，发展了基于功能化 SWNHs 的表面辅助激光解吸离子化飞行时间质谱 (SALDI-TOF MS) 分析生物小分子的新方法，由于适配体的识别能力，该方法具有高的检测灵敏度与特异性^[1]。将硼酸功能化磁性碳纳米管^[2]、低密度巯基苯硼酸修饰的金纳米粒子用于糖肽的选择性识别，通过富集，提高了蛋白质水解产物中糖肽质谱的灵敏性。提出苯醌类化合物对含半胱氨酸肽的选择特异性标记新技术，并利用该标记技术建立了含半胱氨酸肽的 MALDI 定量分析新方法^[3]。设计并制得便携式“多肽编码微孔板”，利用“质量编码”，提出“蛋白酶身份证 (Protease ID)”的概念，实现了蛋白酶种类及其活性的分析^[4]。同时，为验证该定量技术，基于多肽编码策略发展了多种蛋白酶活性的高分辨质谱 (HRMS) 分析方法^[5]。为获得更为直观的高通量酶活性分析结果，以磷脂分子修饰多肽底物构建了酶活性检测的阵列芯片，并选择含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶家族 (Caspase-1, -2, -3 和 -8) 为模型，将酶切产物的质荷比进行颜色编码，发展了 MALDI-MS 成像分析技术，由此实现了多种酶活性的便捷可视化定量 MALDI 检测，为耐药性细胞鉴别及抗癌药物筛选提供了有力工具^[6]。

为简化复杂体系中酶反应产物的鉴定并获取较高可信度的分析数据，将硒代蛋氨酸引入多肽底物，通过比较同位素峰面积比的实验值与理论值排除微小质量差异的干扰，提高定量分析的可信度，由此发展了含硒多肽-高分辨质谱方法，有望成为高通量酶活性分析的新工具^[7]。以氟亲和作用研制成识别目标物的芯片，提出用质谱检测识别信号的“质谱生物传感”概念，并用单一质量探针作为相应靶酶的肽底物，建立了一种基于芯片上不同物种信号强度比值的多酶活性 MALDI-MS 定量分析方法^[8]。通过对抗癌药物治疗后细胞裂解物中不同酶的监测，证明了这种生物传感技术的应用前景。另外，我们还在 ITO 玻片表面修饰末端带有生物素化的 PEG 链，进一步组装链霉亲和素和生物素化的磷酸肽，制备了一种酸性磷酸酶的质谱传感芯片，实现了对复杂样品中酸性磷酸酶的定量检测^[9]。

关键词：质谱，质谱定量，质谱传感，分子识别，质谱成像，多肽，酶活性。

参考文献

1. R. N. Ma, M. H. Lu, L. Ding, H. X. Ju and Z. W. Cai, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 102-108.
2. R. N. Ma, J. J. Hu, Z. W. Cai and H. X. Ju, *Nanocatal.*, **2014**, 6, 3150-3156.
3. R. N. Ma, J. J. Hu, Z. W. Cai and H. X. Ju, *Anal. Chem.*, **2014**, 86, 8275-8280.
4. J. J. Hu, F. Liu and H. X. Ju, *Anal. Chem.*, **2015**, 87, 4409-4414.
5. J. J. Hu, F. Liu, N. Feng and H. X. Ju, *Rapid Commun. Mass Spectr.*, **2016**, 30, 196-201.
6. J. J. Hu, F. Liu and H. X. Ju, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6667-6670.
7. J. J. Hu, F. Liu, N. Feng and H. X. Ju, *Anal. Chim. Acta*, **2019**, 1064, 1-10.
8. N. Feng, J. J. Hu, Q. L. Ma and H. X. Ju, *Biosens. Bioelectron.*, **2020**, 157, 112159.
9. Q. L. Ma, Y. L. Chen, N. Feng, F. Yan and H. X. Ju, *Sci. China Chem.*, **2021**, 64, 151-156.

激光探针质谱 - 干法分析的新标杆

杭纬^{1,*}

1. 厦门大学化学化工学院, 谱学分析与仪器教育部重点实验室, 厦门 361005

在无机质谱技术中, 辉光放电、火花放电、激光溅射电感耦合等离子体、激光溅射/电离、二次离子质谱技术可用于固体的直接分析。辉光放电和火花放电离子源质谱技术通常要对样品进行预处理。例如, 直流辉光放电无法分析非导体, 需要通过样品粉碎掺杂等处理过程, 也可使用二次阴极技术将直流辉光放电用于非导体的溅射; 射频辉光放电可直接对非导体进行溅射, 但溅射量较小, 且对样品平整度要求较高。火花放电源也通常要求样品粉碎掺杂等处理。二次离子源具有最高的横向分辨率, 但谱图较为复杂, 基体效应严重, 对定量分析造成较大的困难; 此外, 由于电荷积累效应, 对信号的稳定性有一定的影响。相对而言, 基于激光的溅射较适合于固体的直接分析。只要所分析的样品能对吸收一定的激光能量, 即可产生溅射。激光溅射/电离通常在真空或低真空氛围中进行, 空气成分对谱图的干扰相对较小; 但高真空中的激光溅射/电离会产生多价离子的干扰, 而且, 大范围的离子动能分布会严重降低谱图分辨率。而惰性气体辅助低真空氛围中进行的激光溅射/电离能通过三体碰撞有效抑制多价离子的干扰, 离子源中频繁的弹性碰撞可有效减小离子动能分布, 可达到较为理想的分析性能; 但由于使用低真空源, 仪器结构较为复杂。本报告将对上述的一些技术进行比较, 并汇报本实验室在固体样品直接分析领域的最新进展。

关键词: 干法分析; 激光溅射电离质谱技术; 二次离子质谱技术; 辉光放电质谱技术

参考文献:

1. Zhouyi Xu, Le Hang, Qiao Lu, Ning Guo, Wei Hang*, *Spectrochimica ACTA B*, **2020**, 167, 105824.
2. Le Hang, Zhouyi Xu, Zhibin Yin, Wei Hang*, *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 13222–13228.
3. Zhouyi Xu, Le Hang, Qiao Lu, Wei Hang*, Benli Huang, *At. Spectros.*, **2020**, 41, 141-147.

MALDI 质谱成像新技术的开发及其在空间代谢研究中的应用

李彬^{1,*}

1.天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 中国药科大学, 南京, 210009

基质辅助激光解吸电离 (MALDI) 质谱成像 (MSI) 是一种新型的分子成像技术, 正在受到日益广泛的关注。MALDI MSI 具有免标记、高分辨等优点, 能够非靶向分析目标化合物的空间分布, 在内源性代谢物组织分布、药物组织代谢研究等领域的应用前景广阔 [1]。然而, MALDI MSI 技术仍面临着许多挑战, 如传统基质在低分子量区产生的基质峰, 严重干扰低丰度、难电离小分子分析物的测定和成像, 限制了 MALDI MS 在小分子成像中的应用。针对以上问题, 我们开发了多种新型双极性、高覆盖有机小分子基质和无机纳米材料基质, 可在正、负离子模式下高灵敏检测组织中的小分子代谢物和脂质分子, 用于生物样本和中药中的复杂化学成分的原位质谱成像分析。此外, 开发了基于激光辅助组织转移技术的高效原位衍生化方法, 显著提高组织中目标分析物的原位衍生化效率, 实现组织中胺类代谢物的高特异、高敏感 MALDI MSI 分析。

综上所述, 通过开发新基质、新衍生化方法, 能够极大的提高小分子代谢物的 MALDI MSI 检测灵敏度和分子覆盖范围, 推进 MALDI MSI 技术在空间代谢研究中的应用, 成为生物学、医学、药学等领域的重要研究工具。

关键词: 质谱成像; 空间代谢; 新基质; 新材料; 原位衍生化

参考文献

1. Li, B., Dunham, S. J. B., Dong, Y. H., Yoon, S., Zeng, M. M., Sweedler, J. V., *Trends Food Sci. Tech.* **2016**, 47, 50-63.

基于孔道限域的飞行时间-二次离子质谱电化学原位测量

龙亿涛^{1,*}

1. 南京大学, 化学化工学院, 生命分析化学国家重点实验室, 南京, 210023

电化学反应的核心是电极表面的电子转移过程。研究电极-电解质界面上的电子转移过程, 有助于深入理解电活性物质在电极界面处的电化学反应行为, 并推断电极-电解质界面的演变机理。电化学技术是研究界面电子转移过程最直接的方法, 其本质是基于宏观模型探讨电子转移过程, 通过定量分析电极表面电子转移过程, 理解电化学反应机理。但电化学传统检测技术难以直接提供关于电极-电解质界面的相关分子碎片信息。在电化学检测的基础上, 直接探究电化学反应过程中电极界面组成及动态变化过程, 有助于深入理解电极表面电化学反应机理。电化学-质谱联用技术综合了电化学技术对界面电化学反应行为的分析优势及质谱获取分子水平信息的能力, 通过监测电化学反应过程中反应物, 中间体以及产物的相对变化趋势, 直接反映电极-电解质界面组成及状态变化, 探索电化学反应机理。通过设计可在高真空环境中工作的限域微孔电化学液池, 结合飞行时间-二次离子质谱检测技术, 克服高真空环境中原位检测电解质溶液的难题, 原位监测电极-电解质界面组成与动态变化。此外, 飞行时间-二次离子质谱可对样品表面进行实时化学成像, 从分子水平实时监测电极-电解质界面的动态变化过程, 进一步助力能源环境和生命分析等研究领域。

关键词: 飞行时间-二次离子质谱; 原位限域测量; 界面组成; 能源环境; 生命分析

参考文献

1. X. Hua, H.-L. Xia, Y.-T. Long, *Chem Sci.* **2019**, 10, 6215-6219.
2. Y. Y. Liu, S. Z. Zhang, Y.-L. Ying, H.-L. Xia, X. Hua, Y.-T. Long, *J. Phys. Chem. Lett.* **2019**, 10, 4935-4941.
3. J. G. Wang, X. Hua, H.-L. Xia, Y.-T. Long, *Anal. Chem.* **2019**, 91, 3195-3198.
4. X. Hua, L.-J. Zhao, Y.-T. Long, *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* **2018**, 29, 1569-1570.

整合结构质谱技术的构建及其在蛋白复合物结构研究中的应用

黄静¹, 徐爱静¹, 罗宇翔¹, 英语佳¹, 刘蕊洁¹, 张颖¹, 李惠琳^{1,*}

1. 中山大学药学院, 广州大学城外环东路 132 号

蛋白多以复合物的形式发挥作用, 因此获取蛋白复合物的高分辨率结构和动态信息是在分子水平阐明其结构与功能间关系、药物作用机制以及寻找靶向新药的关键。然而, 蛋白复合物间的相互作用中存在的动态性、结构柔性、异质性等都是影响生物物理学方法实现蛋白复合物高分辨结构获取的共性因素。相对于核磁、晶体、冷冻电镜技术, 质谱具有灵敏、快速、高通量、适用于复杂样品分析、不受复合物分子量大小限制等优势, 除可以提供复合物体系的化学计量比、蛋白序列等信息外, 当与交联、表面标记等方式联用时, 还可以捕捉动态相互作用, 提供结构中柔性区域、相互作用界面、交联距离、形状及大小等高级结构信息, 在蛋白结构研究中已经成为生物物理学方法的重要互补手段¹。

为了提供更丰富、更高分辨率的结构信息, 在 native top-down MS 的基础上², 我们进一步整合了氘交换质谱、限制性酶切-native MS、交联-质谱以及计算机模拟等方法, 构建了整合结构质谱技术 (integrated structural mass spectrometry) 用于蛋白复合物 (蛋白-蛋白、蛋白-药物) 结构研究。整合结构质谱技术可以有效补充生物物理学方法中缺失的结构信息³, 在蛋白酶变构调节机制、小分子抑制剂靶向作用机制以及蛋白-底物特异性识别等研究提供丰富的结合、动态及变构信息等, 有望提高结构生物学信息整合的准确性、精度和可靠性, 推动结构生物学的发展和新药研发。

关键词: 整合结构质谱技术, native MS, HDX-MS, 蛋白复合物, 药物作用机制,

参考文献 (5 篇以内)

1. Lossel, P.; van de Waterbeemd, M.; Heck, A. J. R., The diverse and expanding role of mass spectrometry in structural and molecular biology. *Embo J.* **2016**, *35* (24), 2634-2657.
2. Li, H.; Nguyen, H. H.; Ogorzalek Loo, R. R.; Campuzano, I. D. G.; Loo, J. A., An integrated native mass spectrometry and top-down proteomics method that connects sequence to structure and function of macromolecular complexes. *Nature Chemistry* **2018**, *10*, 139.
3. Marcoux, J.; Cianfèrani, S., Towards integrative structural mass spectrometry: Benefits from hybrid approaches. *Methods* **2015**, *89*, 4-12.

高覆盖蛋白质组分析技术与肿瘤精准医学探索

应万涛^{1,*}, 王明超¹, 赵洋¹, 翁爽¹, 钱小红¹

1. 国家蛋白质科学中心-北京; 蛋白质组学国家重点实验室; 北京蛋白质组研究中心
102206

近年来, 蛋白质组学核心技术包括色谱分离、质谱分析和生物信息学获得快速发展, 在疾病标志物发现、疾病分子机制探索及药物开发等方面展现巨大的潜力。临床基于组织病理学的肿瘤诊断方案, 面临着相同诊断、预后效果迥异的巨大挑战, 对患者的分层甄别可以指导更为精准的治疗策略。基于胰腺导管腺癌和早期肝细胞癌临床组织标本, 本研究系统展开了基于蛋白质组表达谱分析、磷酸化修饰组学、全基因组及转录组测序等多组学数据采集。基于多组学数据分析和特征分子挖掘, 将患者划分为预后不同的组别, 从而实现肿瘤患者的分子分型。其中, 在肝细胞癌分型结果中, 发现S-III型具有显著的不良预后效果, 其预测能力显著优于临床生理特征和已知的生物标志物甲胎蛋白。对S-III型SOAT1高表达的人源肿瘤异种移植模型(PDX)验证结果显示, SOAT1高表达的患者, 响应药物靶向干预治疗的效果更佳。综上, 基于生物质谱技术和大规模蛋白质组学数据分析, 可以实现重大疾病的分子分型、发现生物标志物和干预靶点, 为疾病精准干预提供可能。

关键词: 蛋白质组学, 生物质谱, 磷酸化修饰, 精准医学.

参考文献:

1. Y. Jiang, A. Sun, Y. Zhao, W. Ying, et al, J. Fan, X. Qian, F. He, *Nature*, **2019**, 567 (7747), 257-261.
2. C. Ding, J. Jiang, J. Wei, W. Liu, et al, F. He, X. Qian, J. Qin, *Mol. Cell. Proteomics*, **2013**, 12(8), 2370-80.
3. S. Weng, M. Wang, Y. Zhao, W. Ying, X. Qian, *J. Proteomics*, **2021**, 238, 104152. doi: 10.1016/j.jprot.2021.104152.

MALDI 质谱新基质和新方法的研究和应用

林夕¹, 郭黎明¹, 赵楠¹, 国新华^{1,*}

1. 吉林大学化学学院, 长春市前进大街 2699 号

基质辅助激光解吸离子化质谱 (MALDI-MS) 以其检测灵敏度高、操作简单、分析速度快、耐盐性好和高通量分析的优点被广泛应用于各种组学研究及有机和生物分子分析。然而, 过量使用的有机小分子基质在低质量区形成大量离子, 干扰小分子化合物的检测; 基质与待测物形成不均匀的结晶, 影响分析的重现性。针对这些问题, 近年来我们课题组发展了用于疏水性蛋白和多肽分析的 C H C A - C 3 的基质,¹ 选择性地与寡糖反应的 PAPAN² 和 2 H Q 基质, 以及选择性识别分子中巯基基团的质谱标签。³ 这些基质和标签有效提高了 MALDI 质谱对疏水性多肽、寡糖和含巯基小分子化合物的定性定量分析能力。本报告将介绍这些新基质及质谱标签的设计原理、功能及分别在啤酒中多糖快速分析、⁴ 细菌微生物鉴定及细胞中谷胱甘肽—还原型谷胱甘肽, 半胱氨酸—高半胱氨酸分析中的应用。

关键词: 基质辅助激光解吸离子化质谱, 新基质, 质谱标签, 生物分子分析

参考文献

1. S, Wang, C. Xiao, L. Jiang, L. Ling, X, Chen and X, Guo. *Analytica Chimica Acta*. **2018**, 999, 114-122.
2. L. Ling, C. Xiao, Y. Ma, L. Jiang, S. Wang, L. Guo, S. Jiang and X. Guo. *Anal. Chem.* **2019**, 91, 8801-8807.
3. L, Guo, C. Xiao, S. Wang, T. Gao, L. Ling and X. Guo. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2019**, 30:625 Y 633
4. L. Ling, L. Jiang, Q. Chen, B. Zhao, Y. Li and X. Guo. *Food Chemistry*, **2021** 340, 128208.

基于 ICP-MS 的生物医学分析策略

胡斌^{1,*}

1. 武汉大学化学与分子科学学院, 武汉, 430072

电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)是目前痕量元素定性、定量分析最有力的研究手段之一。随着金属组学研究的不断深入,发展基于 ICP-MS 的生物医学分析新方法为 ICP-MS 技术的蓬勃发展注入了新的活力,同时为深入探索解决生物医学分析中的前沿问题提供了高效可靠的技术平台。本课题组近十几年来,一直致力于研究和发新型 ICP-MS 生物医学分析新策略,建立了一系列针对少量/单个细胞中痕量元素及其形态分析、以及基于元素标记生物定量分析新方法。

在本课题组的最新进展中,我们构建了新型液滴芯片-ICP-MS 单细胞分析平台。在液滴生成体系中,采用正己醇作为油相,成功地将液滴芯片与 ICP-MS 在线联用,实现了单个 HepG2 细胞中痕量锌的分析[1]。采用全商品化部件搭建 3D 液滴微流体装置,并将其与 TRA-ICP-MS 联用,建立了分析单细胞中银的新方法,所搭建的液滴微流体装置易于制作、成本低廉[2]。还进一步构建了对 ICP-MS 仪器更友好的气包水型液滴微流体装置,完全避免了有机相造成的 ICP 不稳定和碳沉积等问题[3]。最近,设计了含有通道液滴生成区、细胞裂解区和液滴分裂区的集成化芯片,建立了液滴分裂微流控芯片与 ICPMS 检测体系在线联用分析方法并用于单细胞中 Fe/Pt 的组形态分析,从单细胞水平上研究了 FePt-Cys NPs 的降解行为[4]。

设计并制备了多种新型多功能元素标签,结合放大技术/多模式检测,建立了元素标记 ICP-MS 生物分析新方法。构建了一种肿瘤治疗及疗效自监测一体化纳米平台,该纳米平台以金属有机框架化合物材料作为载体负载喜树碱药物,同时修饰有叶酸与金纳米团簇(AuNCs),利用 AuNCs 作为元素/荧光双功能标签,所构建的方法既可以对肿瘤化疗过程中细胞内的活性 caspase-3 进行实时荧光成像,同时也可以利用 ICP-MS 测定活性 caspase-3 的准确含量,实现了抗肿瘤药物的靶向传输及成像/定量双模式疗效自监测[5]。类似地,还构建了一种新型的双功能探针(AgNC@MoS₂),实现了细胞内 ATP 的荧光成像及 ICP-MS 定量检测[6]。另外,基于适配子识别和酶切放大反应建立了一种新型的多功能平台用于循环肿瘤细胞的捕获、释放和 ICP-MS 无损定量[7]。最近,提出了一种基于 MNAzyme 放大技术的镧系元素标记 ICP-MS 生物分析策略,并将其成功用于多种 miRNA 的同时定量分析[8]。利用 ICP-MS 单颗粒分析的特点和 MNAzyme 序列可调的优势,还提出了一种基于 MNAzyme 放大技术的单颗粒-ICP-MS 均相生物分析策略,并将其用于不同核酸分子的通用型定量检测[9]。

关键词: ICP-MS; 生物医学分析; ICP-MS; 单细胞; 元素标记

参考文献

1. H. Wang, B.B. Chen, M. He, B. Hu, *Anal. Chem.*, **2017**, 89: 4931-4938.
2. X. Yu, B. Chen, M. He, H. Wang, B. Hu, *Anal. Chem.*, **2019**, 91: 2869-2875.
3. X. Yu, B. Chen, M. He, B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92: 13550-13557.
4. Z. Chen, B. Chen, M. He, B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92: 12208-12215.
5. X. Yin, B. Yang, B. Chen, M. He, B. Hu, *Anal. Chem.*, **2019**, 91: 10596-10603.
6. Y. Xu, Q. Kang, B. Yang, B. Chen, M. He, B. Hu, *Anal. Chem. Acta*, **2020**, 1134: 75-83.
7. X. Yin, B. Chen, M. He, B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92: 10308-10315.
8. Q. Kang, M. He, B. Chen, G. Xiao, B. Hu, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 737-744.
9. X. Yin, B. Chen, M. He, B. Hu, *Anal. Chem.*, **2021**, 93: 4952-4959.

酰基转移酶活性的高通量分析方法及其在疾病检测中的应用

赵雪¹, 梁家琦², 张文鹏³, 郭志英⁴, 王韞芳⁴, 尹航^{2*}, 瑕瑜^{1,*}

1. 北京市海淀区清华大学化学系
2. 北京市海淀区清华大学药学院
3. 北京市海淀区清华大学精密仪器系
4. 北京市昌平区北京清华长庚医院

甘油磷脂是细胞膜和细胞器膜的重要组成部分,它们在细胞膜的两叶分布具有不对称性。由于经历细胞内脂质重塑过程,脂肪酸链在甘油磷脂骨架上的分布也具有不对称性和多样性。例如,饱和或单不饱和脂肪酸链倾向于位于 *sn*-1 位置,而多不饱和脂肪酸链大多数位于 *sn*-2 位置。脂质重塑通过 PLA1 或 PLA2 酶水解甘油骨架上 *sn*-1 或 *sn*-2 位置的脂肪酸链,再由酰基转移酶(LPLAT)连接新的酰基辅酶,合成最终的甘油磷脂分子^[1]。目前,酰基转移酶对甘油骨架上 *sn* 位置的选择性数据缺乏,亟须发展高灵敏、高通量的测量方法。

本课题组发展了基于质谱的气相自由基化学来鉴定胆碱磷脂(PC)中 *sn* 位置异构体的方法。PC 的碳酸氢根加合物在串联质谱下发生的自由基诱导解离,使 *sn*-2 位置的脂肪酸链以自由基的形式离开,仅保留了和 *sn*-1 位置脂肪酸链相关的诊断离子(“*sn*-1 frag.”)^[2]。在此研究中,我们将碳酸氢铵引入液相色谱-串联质谱,通过对 PC 碳酸氢根加合物产生“*sn*-1 frag.”的定量分析,建立了高通量测量 LPCAT1 *sn*-位置选择性的方法。该方法采用多种酰基辅酶(Acyl-CoA)的混合物为脂肪酸链供体,1-LPC 和 2-LPC 的混合物作为底物。反应后的多种产物可以被同时定量,因此可以高通量测量 LPCAT1 对 Acyl-CoA 以及 *sn*-位置的选择性。

初步结果显示,LPCAT1 高选择性地 将 18:1-CoA, 17:0-CoA 以及 20:4-CoA 连接到 LPC 0:0/16:0 的 *sn*-1 位置,合成 PC 17:0/16:0, PC 18:1/16:0 和 PC 20:4/16:0。实验测得 LPCAT1 的米氏常数 K_m 值分别为 0.36 μM (17:0-CoA), 0.66 μM (18:1-CoA) 和 0.49 μM (20:4-CoA), 最大反应速率值分别为 6.75 nmol/min/mg (17:0-CoA), 5.58 nmol/min/mg (18:1-CoA) 和 1.45 nmol/min/mg (20:4-CoA)。在此基础上,对肝癌组织和癌旁组织中 PC 16:0_18:1 的 *sn* 异构体进行 DESI-成像分析和 LC-MS/MS 分析,结果显示 PC 18:1/16:0 在癌症组织中的含量显著升高。肝癌细胞系中 LPCAT1 敲降对比实验进一步验证肝癌组织中 PC 18:1/16:0 含量的上升与 LPCAT1 的高表达相关。上述结果表明检测 PC 18:1_16:0 *sn*-异构体比例可以直接反应 LPCAT1 的活性,可为高通量酶活性评价、以为发现疾病标志物提供新的思路。

关键词: 酰基转移酶, *sn* 位置选择性, 基于液相色谱-串联质谱的高通量测定

参考文献

1. B. Wang, and P. Tontonoz, *Annu. Rev. Physiol.*, **2019**, 81, 165-188.
2. X. Zhao, W. Zhang, D. Zhang, X. Liu, W. Cao, Q. Chen, Z. Ouyang and Y. Xia, *Chem. Sci.*, **2019**, 10, 10740-10748.

基于可见光催化还原二硫键的蛋白二硫键质谱分析方法

杨晓月¹, 周柯汀¹, 瑕瑜^{1*}

2. 清华大学化学系, 北京市海淀区, 100084。

阐明二硫键的连接模式是蛋白质鉴定的重要环节^[1]。本课题组已报道紫外光产生自由基, 进而还原二硫键的反应体系^[2,3]。在此项工作中, 我们致力于开发可见光催化的二硫键还原反应, 以减少紫外光引起的副反应, 并应用于含多个二硫键蛋白质的质谱鉴定。有机小分子中二硫键的可见光还原反应已有文献报道^[4], 但这些反应体系很少被应用于肽和蛋白质中二硫键的还原。

我们建立了以有机酮类分子为光催化剂, 烯醚为助催化剂, 基于单电子转移机理的可见光催化肽和蛋白质中二硫键还原为硫醇的新型反应。通过对反应机理的探究, 我们认为其反应机理可能包含如下几个步骤: 在 420 nm 可见光照射下, 光催化剂被激发到三线态 ($E_{\text{Red}}^{\text{T}} = 0.97 - 1.77 \text{ V vs. SCE}^{[5]}$)。然后, 其从烯醚 ($E_{\text{Red}} = 1.26 - 1.46 \text{ V vs. SCE}$) 处夺取电子, 被还原成酮阴离子自由基。酮阴离子自由基 ($E_{\text{Red}} = -1.62 \sim -0.80 \text{ V vs SCE}$) 与二硫键 ($E_{\text{Red}} = -0.31 \text{ V vs SCE}$) 发生单电子转移反应, 还原二硫键生成二硫阴离子自由基, 而自身被氧化为酮中性分子, 完成催化循环。二硫阴离子自由基快速裂解并从体系中攫取氢, 最终被还原生成两个巯基。在此过程中, 硫醇也可以与过量的烯醚进一步发生二硫键-烯 (Thio-ene) 反应生成硫醚。通过自由基捕获实验和纳电喷雾离子源在线反应, 我们证实了主要中间体, 如二硫阴离子自由基、硫自由基和烯醚自由基的存在。此外, 在该反应机制的指导下, 我们筛选出了几种反应性能优良的光催化剂和助催化剂, 进一步证实了我们推测的反应机制。作为概念验证测试, 我们将此反应用于溶菌酶 (lysozyme, 含 4 个二硫键, 14 kDa) “自上而下” 的串联质谱分析。结果表明, 可见光二硫还原可获得显著提高的序列覆盖率 (47%)。在后续实验中, 此反应将被应用于二硫键连接方式的分析流程中。

关键词: 二硫键还原, 单电子转移, 可见光催化, 质谱

参考文献:

1. Yu, C.; Zhang, F.; Xu, G.; Wu, G.; Wang, W.; Liu, C.; Fu, Z.; Li, M.; Guo, S.; Yu, X.; Wang, L., *Anal. Chem.* **2020**, 92, 3161-3170.
2. Adhikari, S.; Yang, X.; Xia, Y., *Anal. Chem.* **2018**, 90, 13036-13043.
3. Yang, X.; Xia, Y., *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* **2021**, 32, 307-314.
4. Teders, M.; Henkel, C.; Anhäuser, L.; Strieth-Kalthoff, F.; Gómez-Suárez, A.; Kleinmans, R.; Kahnt, A.; Rentmeister, A.; Guldi, D.; Glorius, F., *Nat. Chem.* **2018**, 10, 981-988
5. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A., *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075-10166

集成亲水相互作用色谱-捕集离子淌度谱-异构体分辨串联质谱的深度脂质组分析平台

夏天¹, 周峰², 张东辉³, 瑕瑜^{1,*}

1. 清华大学化学系, 北京 100084, 中国
2. 字节跳动科技有限公司, 上海 201103, 中国
3. 清华大学精密仪器系, 北京 100084, 中国

脂质组通常包含数千种脂质分子种类, 并伴随着多种同分异构体或同重分析物。为了分析复杂的脂质组, 液相色谱 (LC) 通常与串联质谱 (MS/MS) 联用。即使在长时间 LC 分离之后, 仍然有很大一部分无法分离的脂质, 为随后的 MS/MS 进行脂质鉴定和定量增加困难。在此工作中, 我们将亲水相互作用色谱法 (HILIC), 捕集离子淌度 (TIMS) 和异构体分辨 MS/MS 方法的正交分离功能集成到单个工作流程中, 以实现高通量高灵敏度脂质组分析。

我们首先评估了甘油磷脂 (GP) 的电离分析模式, 目的是在 MS 灵敏度、TIMS 分离和结构鉴定方面取得良好的性能。前期工作表明向流动相中添加碳酸氢铵 (NH_4HCO_3), 磷脂酰胆碱 (PC) 和鞘磷脂 (SM) 形成碳酸氢根加合物 ($[\text{M}+\text{HCO}_3]^-$), 可提高 PC 和 SM 在负离子模式下的电离响应。^[1,2] 此外, PC 碳酸氢根加合物的气相自由基碎裂会产生特异于 *sn*-1 位置脂肪酸链的诊断离子。^[1] 而 SM 碳酸氢根加合物的气相自由基碎裂会产生和脂肪酸链相关的诊断离子。^[2] 因此在负离子模式下, 从 HILIC-MS/MS 数据可直接获得对每一类 GP 和 SM 脂肪酰基/酰链组成信息。此外我们发现, 与正离子模式下检测到的 GP 离子相比, 阴离子形式的 GP 具有更窄的离子淌度峰, 可进一步改善其在 TIMS 的分辨率。由于峰值压缩效应, 相对于连续采集模式, TIMS 至少提高质谱信噪比 10 倍以上。

通常一种脂质的 ^{13}C $\text{M} + 2$ 同位素与另一种相差一个双键的脂质的单同位素峰 M 不仅在 HILIC 谱柱上共洗脱, 且两者在质谱维度上重叠。通过 TIMS 可实现这两种同重分析物的气相分离, 从而有助于解决这种质谱复杂性。此外, TIMS 可分离共洗脱二酰基磷脂和醚磷脂这两种同重分析物, 从而提供干净的 MS/MS 谱图, 进而准确鉴定脂质分子的脂肪酰基链组成。我们使用牛肝的极性脂质提取物测试了 HILIC-TIMS-MS/MS 的分析性能。未使用 TIMS 分离, 仅在脂肪酰基水平上鉴定的 205 种脂质。而使用 TIMS 分离后, 则在脂肪酰基水平上鉴定了 421 种脂质, TIMS 可帮助我们鉴定更多低丰度脂质。

目前脂质组分析平台大多数局限于脂质子类的层面, 而脂质的细微结构解析还尚不全面。前期研究筛选出新一代 Paternò-Büchi (PB) 反应试剂 2',4',6'-三氟甲基苯乙酮 (triFAP), 并建立了相关液质联用脂质分析流程。^[3] 我们采用 triFAP 离线 PB 衍生方法, 并与 HILIC-TIMS-MS/MS 联用, 增加一维淌度分离可提高了峰容量, 并且降低了噪声, 得到信噪比更高的 PB-MS/MS 谱图, 从而实现多种不饱和脂类 C=C 位置测定及 C=C 位置异构体定量。最终在牛肝脂质提取物中在 C=C 位置层面上鉴定了 422 种脂质分子。此外, 我们也开发了脂质数据处理软件, 可根据高分辨质谱数据和对应的二级谱图结果鉴定出脂质的酰基/烷基链组成, 以及酰基链连接方式 (*sn*-位置) 和碳碳双键 (C=C) 位置。

关键词: 亲水作用色谱, 捕集离子淌度, 串联质谱。

参考文献 (5 篇以内)

1. X. Zhao, G. Wu, W. Zhang, M. Dong and Y. Xia, *Anal. Chem.*, 2020, **92**, 14775-14782.
2. X. Zhao, W. Zhang, D. Zhang, X. Liu, W. Cao, Q. Chen, Z. Ouyang and Y. Xia, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 10740-10748.
3. J. Zhao, X. Xie, Q. Lin, X. Ma, P. Su and Y. Xia, *Anal. Chem.*, 2020, **92**, 13470-13477.

基于衍生化技术的 LC-MS 分析方法

冯钰琦^{1,2,3,*}

1. 武汉大学化学与分子科学学院
2. 武汉大学健康学院
3. 武汉大学免疫与代谢前沿科学中心

生命体中低含量代谢物的定性和定量分析是分析化学面临的挑战之一。近 10 多年来,作者所在课题组将化学衍生化技术与液相色谱-质谱联用技术相结合,利用衍生化技术对低丰度代谢的质谱分析增敏和产生特征性的质谱裂解。基于此,开展了一系列分析研究工作。

(1) 内源性植物激素分析:开发了多种衍生化试剂,实现了赤霉素和油菜素甾醇高灵敏检测,并发展了多类植物激素的同时测定,最终构建了内源性植物激素的分析平台,为植物学家提供了高质量的测定服务。

(2) 代谢物深度筛查与发现:通过设计具有特征性质谱规律的衍生化试剂,我们开发了双中性/双母离子扫描、衍生化辅助源内裂解、交替式双碰撞能量扫描等代谢物筛查新方法。近期,利用所开发的双中性丢失方法,在拟南芥中发现了一种新的脱落酸(ABA)分解代谢物,并对相应的酶和基因进行了探讨,完善了 ABA 的代谢路径。类似地,利用该方法,我们在多种植物中检测到多种赤霉素的 C16,17 碳碳双键的水加成产物,说明这种加成产物广泛存在于植物中。

(3) 色谱保留规律辅助鉴定:利用衍生化技术,构建了亚代谢组的 LC-MS 保留指数系统,建立了包括保留指数在内的化学标记代谢物的数据库(<https://clmdb.com/>),为代谢物的定性分析提供了参考数据。在低丰度代谢物鉴定方面,我们发现并建立了脂肪酸羟基脂肪酸酯(FAHFA)的酯键位置、脂肪链碳数与保留时间(保留指数)之间的线性关系,为低丰度 FAHFA 的异构体的鉴定提供了一条新途径。此外,我们还发现了羟基脂肪酸异构体在 C18 柱上的保留符合两套碳数规律,应用该规律,成功实现了饱和羟基脂肪酸的羟基位置定位。

上述研究工作表明,化学衍生化结合的 LC-MS 技术是解决代谢物定性和定量分析问题的有效途径。化学衍生化技术一方面可以提高代谢物的质谱响应,另一方面,利用衍生化试剂特有的选择性,可以建立一系列高效的亚代谢组筛查和鉴定方法,这为新型代谢物/天然产物的发现提供重要的工具。

关键词: LC-MS, 衍生化, 代谢物, 定性定量分析.

参考文献 (5 篇以内)

1. Cai, W.J.; Yu, L.; Wang, W.; Sun, M.; Feng, Y.Q., *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 3492-3499.
2. Zhu, Q.-F.; An, N.; Feng, Y.-Q., *Anal. Chem.* **2020**, *92*, 14528-14535.
3. Xiong, C.-F.; Ding, J.; Zhu, Q.-F.; Bai, Y.-L.; Yin, X.-M.; Ye, T.-T.; Yu, Q.-W.; Feng, Y.-Q., *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 3002-3009.
4. Zhu, Q. F.; Yan, J. W.; Zhang, T. Y.; Xiao, H. M.; Feng, Y. Q., *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 10056-10063.
5. Zheng, S. J.; Liu, S. J.; Zhu, Q. F.; Guo, N.; Wang, Y. L.; Yuan, B. F.; Feng, Y. Q., *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 8412-8420.

In-depth profiling of di(2-ethylhexyl) phthalate metabolic footprints in rats using click chemistry-mass spectrometry probes

Yu-Ning Hu, Quan-Fei Zhu,* & Yu-Qi Feng*

1. Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan, 430072, China

2. School of Public Health, Wuhan University, Wuhan, 430071, China

ABSTRACT: Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), the most widely used plasticizers in the world, has been regarded as an endocrine disrupting chemical with serious adverse health outcomes^[1]. Accumulating evidence strongly suggests that the undesirable biological effects of DEHP are mediated by its metabolites rather than itself. However, the metabolic footprints of DEHP in vivo are still unclear. Here we developed a click chemistry-assisted mass spectrometry (CC-MS) strategy for in-depth profiling DEHP metabolites in rats. An alkyne-modified DEHP analogue (alkyne-DEHP) was synthesized as a tracer for in vivo tracing, and a pair of MS probes (4-azidophenylbenzamide, 4-ANPA, and its deuterated reagent d₅-4-ANPA) were prepared to specifically label the alkyne-DEHP metabolites, and prominently improve their detection sensitivity and selectivity. Using the CC-MS strategy, we successfully screened 247 alkyne-DEHP metabolites from rat urine, feces, and serum, including many unrevealed metabolites, such as oxidized phthalate diester metabolites and glucuronides of phthalate monoester metabolites. The discovery of new DEHP metabolites provides additional insights for understanding the metabolism of DEHP, which may be beneficial in exploring the mechanism underlying DEHP induced-toxicity in the future.

KEY WORDS: DEHP, Alkyne analogue, Derivatization, LC-MS, Metabolic tracing

REFERENCES

1. L.D. Martínez-Razo, A. Martínez-Ibarra, E.R. Vázquez-Martínez, M. Cerbón, *Environ. Int.* 2021, 146, 106228.
2. T.-Y. Zhang, S. Li, Q.-F. Zhu, Q. Wang, D. Hussain, Y.-Q. Feng, *TrAC, Trends Anal. Chem.* 2019, 119, 115608.

基于信号放大的高灵敏质谱分析新方法及其应用

徐姝婷¹, 马雯¹, 艾万鹏¹, 白玉^{1,*}, 刘虎威¹

1. 北京大学化学与分子工程学院, 北京, 100871

生物标志物与疾病的诊断、治疗和预后密切相关, 在临床中应用广泛, 因此, 对生物标志物的灵敏、准确、高效检测成为临床应用的重要基础。近年来, 随着患者友好和床旁诊断的需求加剧, 单滴血, 甚至体积仅为 pL 的单个细胞成为备受关注的分析对象, 这使得极小体积样本中生物标志物的检测越来越具挑战性。常压离子化技术可以进行原位取样、几乎无需样品前处理, 装置搭建形式灵活多样, 与质谱的高灵敏、高分辨、可提供丰富的结构信息等优势结合, 在原位、实时和高通量检测领域发挥重要作用[1]。将常压质谱技术和质谱增敏策略结合我们在单滴血和单细胞中生物标志物的分析方面开展了一系列研究工作:

利用多种质谱标签结合多重放大策略, 构建了高灵敏常压质谱免疫分析平台。基于新型电喷雾加速的基底电喷雾离子化装置, 实现了 zmol 的标准凝血酶蛋白质检出限。与芯片阵列式快速检测结合, 可实现微升级血清中 CA125 肿瘤标志物的快速筛查 [2]; 通过激光诱导质谱标签解离结合 MALDI-MS 检测, 实现了细胞表面聚糖的分析以及肿瘤组织表面聚糖的可视化质谱成像[3]; 利用纸芯片作为识别和反应基底, 设计质谱标签的在线高效解离装置, 实现了 10 微升血清单次分析 6 种肿瘤标志物, 且结果与临床报告吻合度良好 [4]; 利用基于迪恩流的微流控单细胞排列技术, 结合纳升电喷雾-高分辨质谱, 搭建了多维度有机质谱流式细胞分析平台。该平台能够高通量地同时获取单细胞中蛋白质和代谢物等多维度的分子信息, 利用获取的多重信息开展肿瘤细胞分型, 提高了分型特异性和灵敏度; 相关结果为肿瘤耐药相关机制研究提供重要的分子基础 [5]。

关键词: 生物标志物, 高灵敏, 血清, 单细胞, 质谱

参考文献:

1. W. P. Ai, H. G. Nie, S. Y. Song, X. Y. Liu, Y. Bai, H. W. Liu, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2018**, 29, 1408-1415.
2. S. T. Xu, W. Ma, Y. Bai, H. W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 72-75.
3. S. T. Xu, M. X. Liu, J. Feng, G. T. Yan, Y. Bai and H. W. Liu, *Chem. Sci.*, **2021**, 2021, 12, 4916 - 4924.
4. W. Ma, S. T. Xu, H. G. Nie, B. Y. Hu, Y. Bai*, H. W. Liu, *Chem. Sci.*, **2019**, 10, 2320-2325.
5. S. T. Xu, M. X. Liu, Y. Bai and H. W. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 1806-1812.

本研究受国家自然科学基金(21874003, 21527809 和 22074003)和北京市自然科学基金重点项目(Z170002)资助。

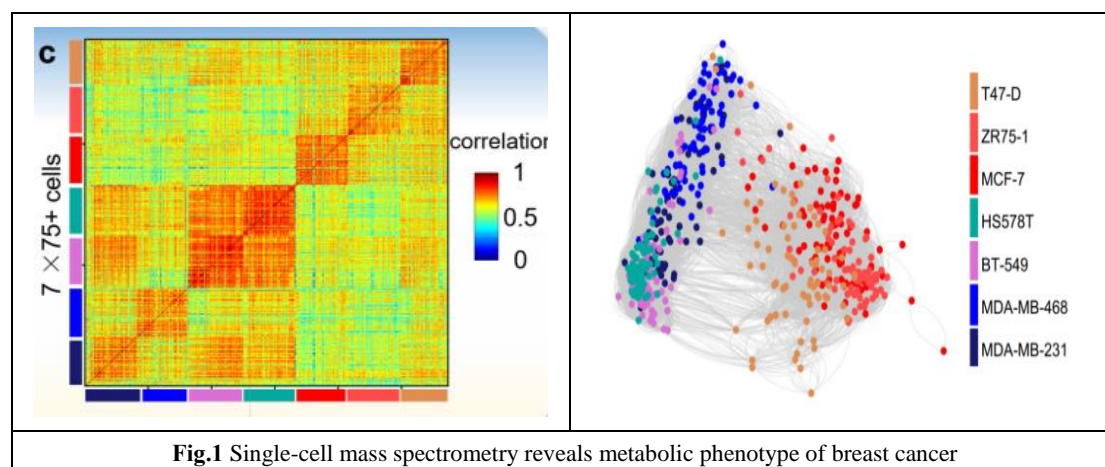
基于质谱分析的单细胞代谢组学方法研究

黄光明^{1,*}

1. 化学与材料科学学院, 中国科学技术大学, 合肥, 安徽 2300026

在单细胞代谢组学研究方面, 受限于灵敏度, 传统代谢组学研究中得到广泛应用的色谱质谱联用以及核磁技术难以直接应用。而由于扩增技术带来灵敏度的大幅提高, 基于RNAseq的多种技术目前被广泛应用于单细胞代谢组学中。然而, 转录组直接检测的对象为mRNA, 其水平变化只能间接表征直接参与代谢行为的蛋白酶的变化, 进而间接表征代谢行为的变化。

针对单细胞代谢组学分析面临的几个挑战: 1)细胞内干扰物质众多; 2)样品量极小, 我们进行了一系统深入的研究, 构建了感应电喷雾质谱分析平台, 实现了: 1)毫秒量级超快电泳原位分离; 2)将喷雾流速降低至皮升/分钟。进而, 我们突破质谱仪器的离子采样极限, 将分析的时间分辨率提高到亚毫秒量级, 从而实现更精细的超快分离和后续质谱检测, 大幅提高了单细胞代谢物的覆盖率和准确率。在以上研究基础之上, 继续展开其在生命科学中的应用, 最终发现可以从单细胞代谢组学的层面, 利用少量细胞即可对乳腺癌细胞的亚型进行准确鉴定。结合人工智能和机器学习技术, 可在几小时内即可完成耐药性预判, 有望推动新型质谱分析方法在临床医学等领域的广泛应用。



关键词: 单细胞代谢组; 超快电泳分离; 感应式电喷雾离子源; 非靶向分析

参考文献

1. YT Chen, GY Li, SM Yuan, YZ Liu, GM Huang*, *Anal. Chem.*, **2019**, 91: 10441-10447.
2. MH Zhuang, ZH Hou, PY Chen, GL Liang, GM Huang*, *Chem. Sci.*, **2020**, 11(1): 7308-7312.
3. YT Chen, GY Li, SM Yuan, YZ Liu, GM Huang*, *Anal. Chim. Acta*, **2021**, 1141: 120-126.

基于激光解吸质谱技术的生物小分子原位分析及成像新方法研究

马雯^{1,*}, 白玉^{2,*}, 刘虎威²

1. 天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京大学药学院, 北京, 100191
2. 北京分子科学国家研究中心, 北京大学化学与分子工程学院, 北京, 100871

内源性生物小分子包括氨基酸、脂质、有机酸、寡糖、小分子肽等参与了生物体内一系列重要的生命活动, 并在炎症, 退行性疾病, 肿瘤等疾病的发生发展中扮演重要的角色¹。开发针对这些生物小分子的质谱原位分析及成像方法对于医学诊断, 临床治疗和预后具有重要意义²。基质辅助激光解吸质谱广泛应用于生物大分子的检测, 然而传统的有机基质在小于 700Da 的低质量范围产生严重的背景干扰, 极大限制了其对于小分子, 特别是肿瘤相关生物小分子的检测。一方面, 对于新型基质的研究大多停留在对已有报道材料的新应用上, 通过不断尝试已有材料“挑选”出符合要求的作为质谱基质, 这导致基质的选择呈现随机性, 耗时费力; 另一方面, 针对与肿瘤密切相关的糖苷类化合物, 目前较缺乏质谱原位分析及成像方法^{3,4}。为了解决上述问题, 我们设计开发了多种纳米材料作为激光解吸质谱的基质, 如后修饰金属有机骨架材料和功能化金纳米粒, 开发的纳米材料在质谱低质量端背景干扰小, 耐盐性高, 普适性好, 实现了脂质, 氨基酸, 药物, 寡糖, 小分子肽段等的高灵敏度检测。其中, 功能化金纳米粒将对糖苷的检测转化为对大量质谱报告基团的检测, 从而克服糖的离子化效率低, 检测灵敏度低, 谱图解析困难的问题。该纳米粒亦可直接用于癌和癌旁组织、同一组织不同病理区域以及组织不同微观结构中糖苷的质谱成像研究, 有助于揭示各类肿瘤发生发展中糖苷含量的变化, 也有望应用于临床诊断和肿瘤标志物筛选当中。

关键词: 质谱成像, 生物分析, 纳米材料, 糖苷

参考文献:

1. W. Ma, S. T. Xu, H. W. Liu, Y. Bai, *Small Methods*, **2019**, 1900407.
2. M. A. Hollingsworth, B. J. Swanson, *Nat. Rev. Cancer*, **2004**, 4, 45-60.
3. Z. C. Xiong, L. Zhao, F. J. Wang, J. Zhu, H. Q. Qin, R. A. Wu, W. B. Zhang, H. F. Zou, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 8138-8140.
4. W. Lin, Y. F. Du, Y. T. Zhu, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 679-687.

Rosin Analysis in Pressure Sensitive Adhesives Using APC Column and Time-of-flight Mass Spectrometry

Cuilan Chang^{1,*}; Jessie Liu¹, Chen Zheng¹, Sensen Shen¹, Haiting Shi¹, Gina Wang¹

1. Dow Chemical Company (China) Investment Co., Ltd, Shanghai 201203, China.

ABSTRACT: Waterborne adhesives are conceived as environmentally friendly and healthier alternatives to solvent-based adhesives. As with other adhesive technologies, waterborne polymer alone usually cannot impart the optimum adhesion to the adhesive. Tackifier resins are required for improving the adhesion to many different substrates. Rosin resins, hydrocarbon resins and terrene resins are three commonly used tackifier. Among them, rosin resins are the most widely used ones in poly acrylic pressure sensitive adhesive (PSA) systems¹⁻². However, quantification of rosin in the PSA formulation is not easy due to the molecular structure complexities of rosin. In this report, a coupling technique of APC (Advanced Polymer Chromatography) and TOF MS (Time-of-Flight Mass Spectrometry) was developed, which combined the good separation efficiency of APC column and the accurate structure identification capability of mass spectrometer. By using this online APC-MS method, we successfully identified the rosin resin type used in acrylic PSA system, and further quantified rosin content by using extracted ion chromatograms (EICs). The limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) of this method was 0.4 ppm and 1.5 ppm for rosin standard, which equal to ~0.4 wt% and 1.5 wt% of rosin in PSA systems considering the dilution factor of ~10000. The R² for rosin standard in the range of 1.5 -93.7 ppm was 0.9996 with an RSD% of response factors of 4.6%. The recoveries of rosin resins content in model poly acrylic systems were in the range of 89.6-103.7%. All results demonstrated the successful method establishment for rosin tackifier analysis in PSA application by APC-MS.

KEY WORDS: Rosin, APC column, Quantitative Analysis, TOF MS

REFERENCES

1. F. Simal, M. Jeusette, P. H. Leclere, R. Lazzaroni, P. Roose, *J. Adhes. Sci. Technol.*, **2007**, 21, 559-574.
2. Y. Nakamura, Y. Sakai, K. Imamura, K. Ito, S. Fujii, Y. Urahama, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2012**, 123, 2883-2893.

基于质谱成像的木质部代谢物的迁移转化探究

胡文娅¹, 韩晔华^{1*}, 聂洪港², 刘继坤¹

1. 中国石油大学(北京), 重质油国家重点实验室, 北京, 102200

2. 北京大学, 化学与分子工程学院

树木生长过程中, 木质部中的代谢物会随外界环境变化经历各种迁移转化, 其分子组成和分布可以反映树木所经历的环境变化。随着时间积累, 最内层边材转化为心材, 同时伴随着大量次生代谢物沉积在心材中¹; 受外力损伤后, 木材会分泌创伤性树脂, 其来源和分布均与树木正常生长过程中分泌的树脂不同²。为了原位分析木质部代谢物随时间增长和受外力损伤时转化的规律, 本文开发了针对硬木组织分析的基质辅助激光解吸电离质谱成像(MALDI MSI)方法。通过优化切片厚度、基质种类和涂覆方式获得高质量响应以及高空间分辨率成像; 所开发质量差值关联数据解析方法建立基于分子量差值的化合物关系, 结合二级质谱结构解析, 提高定性分析效率且保证准确性。最终创新性地实现了木质部横截面上代谢物的原位检测。不仅观测到了心材边材差异性分布化合物(图1), 更重要的是, 在无形态及颜色差异的木质部表面检测到了两类具有差异性分布的树脂(图2)。

为了追溯心材的形成规律和树脂来源, 将质谱成像分析结果结合树木生长学背景信息。研究表明:(1)随时间推移, 边材中的甘油酯类化合物转化为心材中的萜类化合物;(2)结合分子组成和分布信息, 推测出两种树脂分别为正常树脂和创伤型树脂。前者来自树脂管道, 主要成分为双萜类, 且受季节影响, 主要集中在晚材; 后者来自创伤型树脂管道, 主要成分是甘油酯类。本工作为揭示木材生长过程中木质部代谢物迁移转化机制提供了一种原位分析方法。

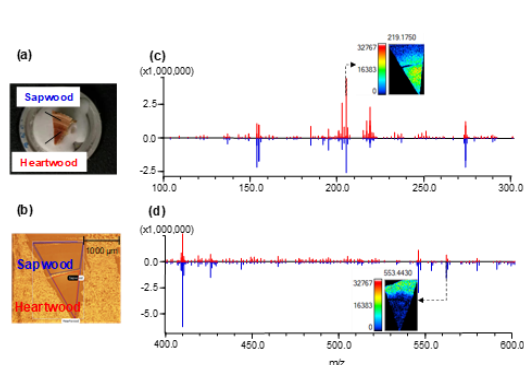


图1 (a) 雪松木质部样品, (b) 雪松木质部切片光学图, (c) m/z 100-300 Da 与 (d) m/z 400-600 Da 心材边材质谱对比图

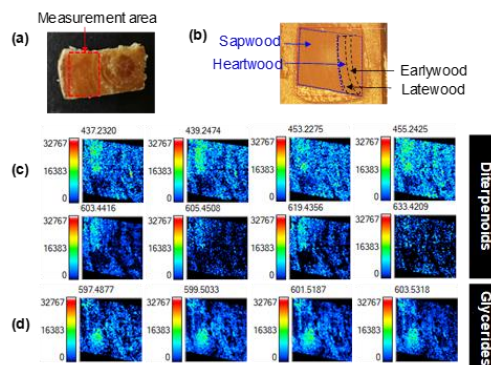


图2 (a) 油松木质部样品, (b) 油松木质部切片光学图, (c) 正常树脂与 (d) 创伤型树脂分子成像图(部分)

关键词: 质谱成像, 木质部代谢物, 树脂, 分子转化, 心材形成

参考文献

1. Taylor, A. M.; Gartner, B. L.; Morrell, J. J., *Wood and Fiber Science*, **2002**, 34 (4), 587-611.
2. Solheim, H., *Mycological Research*, **1991**, 95 (12), 1387-1392.

致谢

感谢国家自然科学基金面上项目(编号: 21874153), 对本课题的支持。

DBE 线性方程辅助石油中烃类化合物结构解析

董成龙¹, 韩晔华^{1*}

1. 中国石油大学(北京), 重质油国家重点实验室, 北京, 102200

目前, 超高分辨率质谱在石油组学中的应用日益成熟, 搭配不同类型电离源可以得到各馏分段尤其是重馏分段油品中化合物的精确分子组成。对于化合物结构分析一般通过 DBE 碳数图(Double-Bond Equivalence versus Carbon Number plot)中典型的特征分布进行分析^[1, 2]。例如, 在+ESI 模式下, 吡啶、喹啉、吲哚类化合物表现为 DBE 为 4、7、10 的 N1 类化合物; +APCI/APPI 模式下, 噻吩、苯并噻吩、二苯并噻吩类化合物表现为 DBE 为 3、6、9 的 S1 类化合物。由于烃类化合物不具备类似噻吩环和吡啶环的稳定结构, 因此常通过芳香环的个数及其对应 DBE 大小判断烃类化合物结构, 认为 DBE 为 4、7、10 的烃类化合物为单环、双环、三环芳烃的同系物, 然而当碳数足够大到可以形成相当 DBE 大小的环烷结构时, 在同一质量点会存在不同芳香环数的同分异构体, 以上解析方法不再适用。而清晰认知烃类化合物的分子组成及结构类型对炼化过程催化剂的设计和机理分析、工艺过程转化规律、炼化过程分子走向与分布等具有重大指导意义。因此亟需一种符合石油中烃类化合物结构组成规律的分析方法用于烃类化合物的结构解析。

本文基于 DBE 碳数图, 提出 DBE 线性方程的概念, 建立不同芳香环数烃类化合物的分布界限, 描绘出不同芳香环数烃类化合物在 DBE 图中的区域分布图, 纠正以往仅通过一维 DBE 大小来判断烃类化合物结构的误区, 并结合液相色谱高分辨质谱串联技术验证区域分布图符合石油中烃类化合物的分布规律。其次通过 DBE 线性方程斜率大小, 将 DBE 方程划分为同系物方程, 环烷系方程, 芳香系方程, 通过三种方程的组合可以实现 DBE 图中任意一点的结构推断, 基于推断的结构类型, 可以指导高分辨二级质谱图的谱图解析。

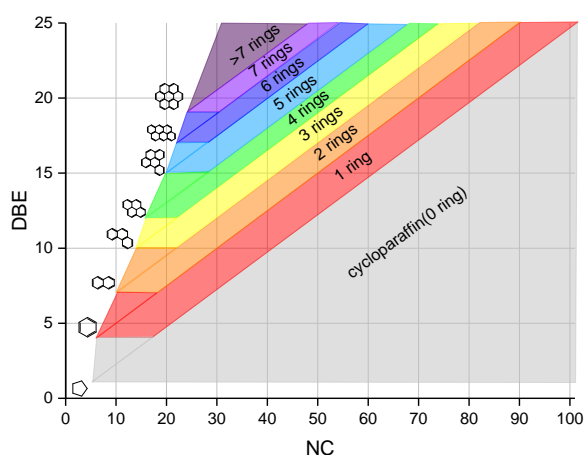


图 1 不同芳香环数烃类化合物分布区域重合图

关键词: 石油组学, DBE 碳数图, 结构解析

致谢: 感谢国家自然科学基金面上项目(编号: 21874153), 对本课题的支持。

参考文献

[1] Bae, E. J.; Yeo, I. J.; Jeong, B., *Analytical Chemistry*, **2011**; 83(11): 4193-4199.

[2] Kim, Y. H.; Kim, S., *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **2010**; 21(3): 386-392.

Email: hanyehua@cup.edu.cn Tel.: 86-10-89739036

数据非依赖性采集糖蛋白质组分析新进展

杨奕^{1,2,*}, 乔亮², 曹伟倩², 晏国全², 孔思远², 吴梦溪², 杨芑原²

1. 浙江大学杭州国际科创中心, 杭州 311215;
2. 复旦大学化学系, 生物医学研究院, 附属口腔医院, 上海市第五人民医院, 上海 200000

完整糖肽的大规模分析是糖蛋白质组学中一项至关重要但极具挑战性的任务。数据非依赖性 (DIA) 是蛋白质组学的一项新兴技术, 具有蛋白深度覆盖和准确定量的能力。然而, 目前 DIA 在糖蛋白质组学中的方法和应用还非常原始, 特别是对于完整糖肽 DIA 数据分析, 糖肽鉴定的质控问题值得深入研究探索。

本研究开发了完整糖肽 DIA 数据分析工具 GproDIA¹, 基于以肽段为中心的概念^{2,3}从 DIA 谱图中提取糖肽的特征, 通过二维错误发现率方法和糖型推断算法对所提取的特征进行全面的统计分析和质控, 实现宽 DIA 隔离窗口条件下的糖肽准确鉴定。GproDIA 在酵母和人血清 N-糖肽样品 DIA 数据上得到测试, 结果表明 GproDIA 在糖肽鉴定数、数据完整性、定量准确度和精密度等方面均优于现有基于数据依赖性采集的完整糖肽分析方法^{4,5}。

谱图库不完整是 DIA 分析覆盖范围受到的主要限制。为此, 本研究还提出了糖肽二级质谱图预测方法。预测谱图可以作为实验谱图库的补充, 扩大糖肽的鉴定范围。

关键词: 数据非依赖性采集, 完整糖肽, 二维错误发现率, 糖型推断

参考文献

1. Y. Yang, W. Cao, G. Yan, S. Kong, M. Wu, P. Yang and L. Qiao, *bioRxiv*, **2021**, doi:10.1101/2021.03.20.436117.
2. G. Rosenberger, I. Bludau, U. Schmitt, M. Heusel, C. L. Hunter, Y. Liu, M. J. MacCoss, B. X. MacLean, A. I. Nesvizhskii, P. G. A. Pedrioli, L. Reiter, H. L. Röst, S. Tate, Y. S. Ting, B. C. Collins and R. Aebersold, *Nat. Methods*, **2017**, 14, 921-927.
3. G. Rosenberger, Y. Liu, H. L. Röst, C. Ludwig, A. Buil, A. Bensimon, M. Soste, T. D. Spector, E. T. Dermitzakis, B. C. Collins, L. Malmström and R. Aebersold, *Nat. Biotechnol.*, **2017**, 35, 781-788.
4. M.-Q. Liu, W.-F. Zeng, P. Fang, W.-Q. Cao, C. Liu, G.-Q. Yan, Y. Zhang, C. Peng, J.-Q. Wu, X.-J. Zhang, H.-J. Tu, H. Chi, R.-X. Sun, Y. Cao, M.-Q. Dong, B.-Y. Jiang, J.-M. Huang, H.-L. Shen, C. C. L. Wong, S.-M. He and P.-Y. Yang, *Nat. Commun.*, **2017**, 8, 438.
5. W.-F. Zeng, W.-Q. Cao, M.-Q. Liu, S.-M. He and P.-Y. Yang, *bioRxiv*, **2021**, doi:10.1101/2021.02.06.430063.

原位电离质谱检测技术研究与应用

马强^{1,*}

1. 中国检验检疫科学研究院, 北京 100176

质谱技术是现代众多分析测试技术中同时兼备灵敏度高、特异性好、响应速度快等优点的普适性技术和化学分析的“金标准”。在质谱检测中, 从待测物离子产生到质谱获取离子响应信号仅仅需要毫秒级的时间。然而传统质谱分析方法需要经过繁琐费时的样品前处理过程以及色谱分离后, 才能进行后续的质谱检测, 无法在较短时间内完成对样品的质谱分析。原位电离是近年来发展迅猛的离子化技术, 该技术无需或极大简化了样品前处理步骤, 且仅需要少量样品即可完成原位质谱分析, 具有分析速度快、简便高效、绿色环保等优势。

本研究开发了基于纸喷雾、实时直接分析、介质阻挡放电电离、快速蒸发电离、声波喷雾离子化、基质辅助离子化等原位电离质谱技术的快速检测方法, 并将微萃取、小型便携式质谱等原位电离技术紧密融合, 实现目标分析物的原位采样、萃取、富集、电离和检测, 免除繁琐耗时的样品前处理和色谱分离过程, 实现样品快速高效、实时原位和灵敏特异的分析检测。

关键词: 原位电离质谱; 微萃取; 小型便携式质谱

参考文献

1. Q. Ma^{*}, et al. *Analytical Chemistry*, **2021**, DOI: 10.1021/acs.analchem.1c01117.
2. Q. Ma^{*}, et al. *Analytical Chemistry*, **2021**, 93: 1771-1778.
3. Q. Ma^{*}, et al. *Analytical Chemistry*, **2019**, 91: 6661-6668.
4. Q. Ma^{*}, et al. *Analytica Chimica Acta*, **2020**, 1136: 106-114.
5. Q. Ma^{*}, et al. *Analytica Chimica Acta* **2020**, 1098: 66-74.

基于离子淌度质谱分析三氟甲基磺酸金属配合物的结构特征

傅达理¹, 韩晔华^{1,*}

1. 中国石油大学(北京), 重质油国家重点实验室, 北京, 102200

三氟甲基磺酸金属盐被视为绿色化学反应中重要的Lewis酸性催化剂^[1], 其具有反应条件温和、转化效率高特点。三氟甲基磺酸阴离子配位能力较低, 导致金属阳离子的亲电能力增强, 是影响其催化性能的主要原因。目前表征这一类化合物的手段^[2]包括电喷雾质谱及各类分子光谱等, 这些方法虽然能够获得化合物的分子组成与配位数等信息, 但无法得知构象结构与配位形式, 进而影响对催化过程的研究。

通过离子淌度质谱(IM MS)可以得到化合物的碰撞截面积, 其与化合物的大小形状、电荷分布密切相关。理论计算^[3]可以通过构建分子模型, 结合轨迹法求得离子的理论碰撞截面积。本课题通过对比实验值与理论值, 从而获得更为丰富的离子构象结构与配位形式。研究表明相同配位数同价态的不同金属盐气相配合物结构相似, 碰撞截面积相差不大。而不同配位数形式下的配体配位形式不同, 与二级质谱的判断结果一致。这一结果建立了对三氟甲基磺酸金属盐化合物的构象结构与配位形式认识, 对催化剂合成与设计、研究催化反应机理具有重要意义。

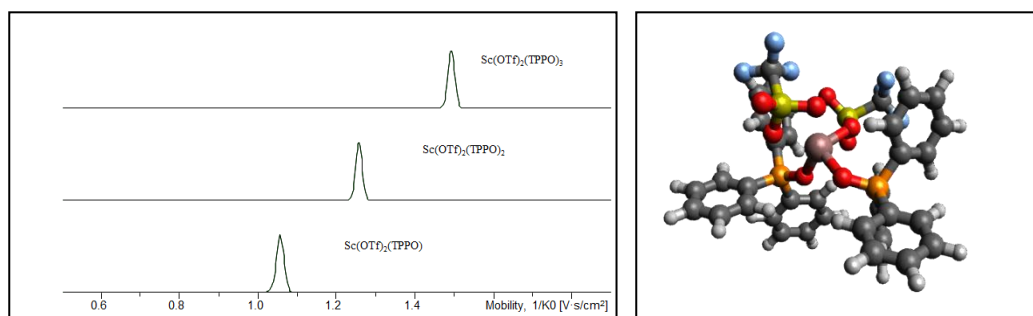


图1 不同配位数三氟甲基磺酸盐的淌度分析(左) 三氟甲基磺酸盐的分子模型(右)

关键词: 离子淌度质谱; 金属配合物; 碰撞截面积

感谢国家自然科学基金面上项目(编号: 21874153)对本课题的支持。

参考文献

1. T. Kitanosono, K. Masuda, P. Xu, S. Kobayashi, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 679–746.
2. J. F. Gal, C. Iacobucci, I. Monfardini, L. Massi, E. Duñach, S. Olivero, *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 87–97.
3. I. Czerwinska, J. Far, C. Kune, C. Larriba-Andaluz, L. Delaude, E. De Pauw, *Dalt. Trans.* **2016**, *45*, 6361–6370.

基于电弧等离子体的质谱解离技术的开发与应用

朱苏珍¹, 张立¹, 张菁¹, 郭寅龙^{1,*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所, 上海市零陵路 345 号

质谱解离技术对提供分析对象的结构信息至关重要, 然而现有解离技术往往需要高真空条件, 且很多解离模式局限。我们开发了一种基于电弧等离子体的新型解离技术(arc plasma-based dissociation device, APD), 利用施加有约 20 千伏高压的两个电极, 即能在常压环境下产生稳定的高温、高能、独特等离子体化学反应性的热等离子体。

APD 优异的解离性能首先在包括精神活性类化合物、毒品类化合物、激素类药物以及 ESI 离子源响应差的黄酮类化合物、萜烯类化合物、酚酸类化合物等多种类别小分子化合物中得到验证。这些小分子的解离质谱图不仅含有准分子离子信号, 同时含有数量众多的奇偶电子碎片离子, 能提供该化合物 ESI-CID 及 EI 综合结果的丰富结构信息, 实现分析对象的指纹图谱分析; 由于等离子体的特殊反应性, 在 APD 引起的解离模式中, 存在小分子“逸出”和芳构化等特殊过程, 这一特殊性能被成功应用于同分异构体的区分; APD 成功与纳升电喷雾离子源和零压纸喷雾电离源两种经典 API 技术联用, 实现了复杂生物样本的分析, 这极大地解决了大气压离子化技术质谱图重现性低、缺失图谱标准化、代表离子可选性窄等一系列问题。同时, APD 装置对聚醚、聚酯、聚酰胺、聚烯烃、树脂类、含氟高分子等高分子聚合物的也显示出了良好的解离分析效果。所得质谱图规律性极强, 不仅能从等间隔质量数的信号峰中获得高聚物单体分子量信息, 在低分子质量区的多种碎片离子能反映出单体内部结构, 甚至对简单聚醚类高聚物, 能从谱图中直接“读出”各重复单元以及连接方式, 且谱图稳定性好, 具备数据库构建的基础。

APD 解离技术有望实现与液相色谱等技术联用, 并成为一个系统的数据库平台, 在分析工作以及海关, 法医等鉴定领域发挥重要作用。

关键词: 质谱分析, 电弧等离子体, 解离, 常压, 指纹图谱

参考文献

1. Weinmann, W.; Wiedemann, A.; Eppinger, B.; Renz, M.; Svoboda, M. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 1999, 10, 1028–1037.
2. Fouquet, T. N. J.; Cody, R. B.; Nakamura, S.; Sato, H.; Ohmura, T.; Kotani, M.; Naito, Y., *Anal. Chem.* 2020, 92, 7399–7403.

非均匀场增强源内解离光电离/光致化学电离源质谱及应用

万宁波^{1,2,3}, 蒋吉春^{1,2}, 花磊^{1,2,*}, 李海洋^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学, 北京市玉泉路19号, 北京 100049

光电离质谱 (PI-MS) 技术具有灵敏度高、分析速度快、分子离子产率高等优势, 适用于痕量挥发性有机物 (VOCs) 的高灵敏在线分析。然而, 由于受到不同化合物光电离截面差异大以及光子能量的限制, 基于真空紫外 (VUV) 灯的光电离质谱对一些光电离截面低和电离能 (IEs) 高的 VOCs 电离能力有限。通过提高电离区气压, 以及引入不同试剂离子的方式, 借助离子-分子反应能够提高可电离物质分子的种类和效率。然而, 随之带来产生大量的团簇离子的问题, 例如 $[MH]^+ \cdot (H_2O)_n$ ($n=1, 2$), 会增加谱图解析以及定量的困难。

在本项研究中, 我们发展了一种非均匀场高气压光电离/光致化学电离复合电离源 (NEF-HPPI/PICI), 通过水分子的光电子电离 (PEI) 产生大量的 H_3O^+ 试剂离子, 再与待测物分子通过离子-分子反应而获得待测物离子。本研究工作的亮点在于: 其一, 设计了三区结构的电离区, 在后端形成场强逐渐增强的非均匀场, 通过调节非均匀场的电场强度, 可以调控团簇离子的解离程度; 其二, 使用高纯氦作为载气, 不仅可以有效减少团簇离子的产生, 而且也极大的提高了离子传输效率。将该分析系统应用于甲烷催化转化反应和甲醇制烯烃催化反应产物的原位、实时、连续检测, 成功解决了两个催化反应过程中团簇离子或碎片离子对谱图定性的干扰问题, 而且捕捉到甲烷催化转化反应的不稳定过氧化中间体, 如: 甲基过氧化氢和羟甲基过氧化氢, 使监测更加准确地反映真实条件下反应产物的化学变化信息, 展示出该分析系统在过程监测、反应机理研究和在线质量控制等方面广阔的应用潜力。

关键词: 高气压光电离, 光致化学电离, 源内解离, 原位过程监测

参考文献

1. Wan, N.; Jiang, J.; Hu, F.; Chen, P.; Zhu, K.; Deng, D.; Xie, Y.; Wu, C.; Hua, L.; Li, H. *Anal. Chem.* **2021**, 93, 2207-2214.
2. Jiang, J.; Wang, Y.; Hou, K.; Hua, L.; Chen, P.; Liu, W.; Xie, Y.; Li, H. *Anal. Chem.* **2016**, 88, 5028-5032.
3. Hua, L.; Hou, K.; Chen, P.; Xie, Y.; Jiang, J.; Wang, Y.; Wang, W.; Li, H. *Anal. Chem.* **2015**, 87, 2427-2433.
4. Koss, A. R.; Warneke, C.; Yuan, B.; Coggon, M. M.; Veres, P. R.; de Gouw, J. A. *Atmos. Meas. Tech.* **2016**, 9, 2909-2925.
5. Lammert, S. A.; Wells, J. M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1996**, 10, 361-371.

铀同位素测量的改进的全蒸发热电离质谱法研究

魏兴俭^{1,*}, 熊鹏辉¹, 许杰¹, 秦震¹, 廖俊生¹

1. 中国工程研究院材料研究所, 绵阳 621900

铀材料中的铀同位素丰度决定了其用途和危害性。因此, 铀同位素丰度的精确测量是核燃料循环、核材料、核环境监测等领域必不可少的分析项目。目前, 高精度测量铀同位素丰度的方法主要有热电离质谱法 (TIMS)、多接收-电感耦合等离子体质谱法 (MC-ICP-MS)、UF₆ 气体同位素质谱法三种。但是, 限于样品的形态, 多采用 TIMS 和 MC-ICP-MS。这其中铀的高丰度同位素 (²³⁵U 和 ²³⁸U) 的测量方法较成熟, 而低丰度同位素 (²³⁴U 和 ²³⁶U) 的测量存在不确定度较大的问题。近年来发展起来的铀同位素测量的改进的全蒸发热电离质谱法^[1-4] (MTE-TIMS) 较好地解决了这个问题。本项目意图通过建立 MTE-TIMS 来实现铀中所有同位素的高精度测量。

不同于较为成熟的铀同位素测量的全蒸发热电离质谱法 (TE-TIMS), MTE-TIMS 为发展中的技术, 商业化质谱仪均没有将这种方法集成到仪器测控软件中。而这种方法的实现又高度依赖于自动化的测控软件, 因此, 对商业化质谱仪器的软件进行二次开发, 添加 MTE-TIMS 测量模块就成为实现这种方法的关键技术和难点。而从文献看, 国外均依靠仪器厂商来完成软件的二次开发。显然, 国内不具备此项条件。因此, 为建立 MTE-TIMS, 首先研究确定了方法的流程。在此基础上, 分析哪些步骤可以用原测控软件的, 哪些步骤需要自己开发。最终, 成功地完成了软件的二次开发, 建立了铀同位素测量的 MTE-TIMS。

为验证方法的效果, 应用建立的 MTE-TIMS 测量 GBW04492 铀同位素标准物质, 结果显示 MTE-TIMS 同时实现了铀中不同丰度同位素比的高精度测量, 对低至 0.0005 的低丰度铀同位素比的测量相对标准不确定度从目前的 0.2% 减小到 0.05%, 同时高丰度铀同位素比的测量相对标准不确定度也减小到了 0.02%。将测量值与标准物质的标称值进行对比, 得到该方法对铀同位素比 $n(^{234}\text{U})/n(^{238}\text{U})$ 、 $n(^{235}\text{U})/n(^{238}\text{U})$ 和 $n(^{236}\text{U})/n(^{238}\text{U})$ 测量值的系统误差校正因子分别为 0.999854、0.999924 和 0.999845, 也就是将仪器测量值的系统误差由常规 TIMS 的 0.3% 左右缩小到了 0.02% 以内, 是一种较为完美的铀同位素测量方法。方法唯一的不足之处是单个样品的测量时间较长 (1~3 小时)。

关键词: 热电离质谱法, 铀同位素, 测量。

参考文献

1. Richter S, Goldberg S A. *International journal of mass spectrometry*, **2003**, 229: 181~197.
2. Richer S, Kühn H, Aregbe Y, et al. *J. anal. at. spectrom.* **2011**, 26: 550~564.
3. Mathew K J, Essex R M, Haoszbek A, et al. *International journal of mass spectrometry*, **2014**, 369: 48~58.
4. Mathew K J, Haoszbek A. *J Radioanal Nucl Chem*, **2016**, 307: 1681~1687.

In-depth glycosylation characterization by Electronic Excitation Dissociation Tandem Mass Spectrometry

Juan Wei,^{1,2*} Dimitris Papanastasiou,³ Mariagela Kosmopoulou,³ Athanasios Smyrnakis,³ Yang Tang,² Joseph Zaia,² Pengyu Hong,⁴ Catherine E. Costello,^{2,5} Cheng Lin^{2*}

1. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China

2. Center for Biomedical Mass Spectrometry, Boston University School of Medicine, Boston, MA 02118, United States

3. Fasmatech Science and Technology, 15310 Athens, Greece

4. Department of Computer Science, Brandeis University, Waltham, MA 02454, United States

5. Department of Chemistry, Boston University, Boston, MA 02215, United States

ABSTRACT: *de novo* glycan sequencing and site-specific glycan structural characterization remain the major challenges in glycosylation analysis. Conventional collision-based dissociation (CID/HCD) MS² analysis often fails to provide sufficient glycan structural details for linkage and complete topology interpretation, and sequential tandem mass spectrometry (MSⁿ) is typically the method of choice on in-depth glycan sequencing. Electronic excitation dissociation (EED) MS² has recently demonstrated the efficiency in producing informative glycan structural details in a single stage of MS² experiment. Here, we present results from glycan analysis by EED MS² on a novel Q Exactive-Omnitrap (QE-Omnitrap) platform, showing improved sensitivity and speed. The QE-Omnitrap combination offers the unique capability to perform EED MS²-guided CID-EED MS³ analysis for automated and *de novo* glycan sequencing. In addition, initial EED MS/MS study on glycopeptides produces comprehensive structural information of the glycan and the peptide backbone, revealing the potential of EED MS/MS on site-specific glycan structural characterization.

KEY WORDS: Glycosylation, glycan structure, electronic excitation dissociation

基于离子淌度质谱的多维代谢组学技术

朱正江^{1,*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心, 上海, 201210

生命过程中产生的代谢物数目众多、结构复杂, 且存在多种同分异构体, 因此需要发展适用于复杂体系代谢组分析的新技术, 提高代谢物检测的分辨率, 并解决代谢物结构鉴定难的瓶颈。离子淌度质谱能对代谢物和脂质离子进行高效的气相分离, 相比于传统的分离方法, 可以有效提高分离效率, 增加峰容量, 提高信噪比, 并能增加对同分异构体的区分。此外, 离子淌度质谱还能够提供碰撞截面积 (Collision cross section, CCS) 用于代谢物和脂质的鉴定。碰撞截面积是化合物的一种物理化学性质, 具有良好的重现性, 能够提高代谢物和脂质鉴定的可靠度。然而, 由于缺乏足够的碰撞截面积数据库, 相应的数据处理流程和工具, 当前离子淌度质谱在代谢组学和脂质组学领域中的应用相当有限。

在此工作中, 我们发展了第二代碰撞截面积预测算法 (AllCCS), 并基于此发展基于离子淌度质谱的多维代谢物注释技术用于已知代谢物和未知代谢物的鉴定。首先, 我们开发了首个标准化的 AllCCS 平台来存储和分享实验和预测 CCS 值 (<http://allccs.zhulab.cn/>)。基于这个平台, 我们开发了第二代的 CCS 预测算法。该算法显著提升了预测精度和覆盖度 (0.5-2%), 并发展了结构相似性得分 (RSS) 用于评估 CCS 预测的可靠性。最终, AllCCS 包含了超过 5000 个实验 CCS 和 1200 万个预测 CCS 值 (>160 万个小分子)。在此基础上, 我们结合预测 CCS 和 MS/MS 发展了多维代谢物鉴定方法。相比于常规的代谢物鉴定方法, 能够提升超过 80% 已知代谢物的鉴定准确性。同时, 我们利用生物化学反应, 利用已知代谢物扩展生成超过 10 万个未知代谢物, 从而将多维代谢物鉴定方法用于未知代谢物鉴定, 为生物学信息的研究提供了新的途径。

关键词: 离子淌度质谱, 碰撞截面积, 代谢组学, 脂质组学

参考文献

1. Z. Zhou, M. Luo, X. Chen, Y. Yin, X. Xiong, R. Wang, and Z.-J. Zhu*, Ion Mobility Collision Cross-Section Atlas for Known and Unknown Metabolite Annotation in Untargeted Metabolomics, *Nature Communications*, **2020**, 11: 4334.
2. Z. Zhou, X. Shen, J. Tu, and Z.-J. Zhu*, Large-Scale Prediction of Collision Cross-Section Values for Metabolites in Ion Mobility - Mass Spectrometry, *Analytical Chemistry*, **2016**, 88, 11084-11091.

本项目受国家自然科学基金的资助 (22022411, 31971356)

Email: jiangzhu@sioc.ac.cn

rf-GD-MS 深度分析半导体薄膜材料新方法研究

钱荣^{1*}, 卓尚军¹, 黄蕾¹, 王梦莉¹, 沈世音¹, 朱月琴¹

1. 国家大型科学仪器中心上海无机质谱中心, 中国科学院上海硅酸盐研究所, 上海市和硕路 585 号, 201899

辉光放电质谱 (GD-MS) 是目前对固体材料直接进行痕量元素分析最有效的手段之一, 具有检出限低 ($\mu\text{g-ng}$)、灵敏度高、分析元素范围宽、不同元素响应差异小、基体效应小等优势, 已经成功应用于材料、地质、环境等领域。随着新材料及质谱技术的飞速发展, 射频辉光放电质谱 (rf-GD-MS) 逐渐应用于薄膜、涂层等新型复合材料体系的研究, 为材料提供由表及里的元素含量与分布信息, 指导新材料的研发与应用。

本文围绕半导体薄膜材料中关键元素浓度及分布的均匀性直接影响材料性能的问题, 基于理论模拟研究开发了 rf-GD-MS 慢溅射深度分析新方法, 应用于铝和不锈钢基体上的二硫化钼 (MoS_2) 薄膜以及氧化锌 (ZnO) 薄膜的元素深度分布研究, 并对辉光放电质谱仪的慢溅射深度分析方法进行考察与完善。通过优化辉光放电条件获得了理想的平坦凹坑和有效信号强度, GD-MS 深度分析铝和不锈钢基片上的 MoS_2 膜层时分别获得 $0.55\ \mu\text{m}$ 和 $0.70\ \mu\text{m}$ 的深度分辨率; 测定的 MoS_2/Al 样品的界面为 $4.46\ \mu\text{m}$, $\text{MoS}_2/\text{Steel}$ 样品的界面为 $4.55\ \mu\text{m}$, 结果与场发射扫描电子显微镜测定的接近; 用高碳钢标准样品 (NIST SRM 1264a) 验证了该方法的可靠性和准确性, 元素的相对误差小于 12%, 相对标准偏差 (RSD, $n=20$) 小于 10%, 表明 rf-GD-MS 慢溅射深度分析技术是一种高效可靠的深度分析方法, 并为 MoS_2 薄膜和 ZnO 薄膜在高性能气体传感器中的应用提供技术保障。

关键词: 辉光放电质谱, 慢溅射, 深度分析, 半导体薄膜

参考文献

1. M. Wang, B. Zhao, S. Zhuo, Y. Zhu, L. Huang and R. Qian*, *At. Spectrosc.* **2021**, 42, 183-189.
2. W. Yang, S. Zhuo, Z. Zhu, R. Qian*, Q. Chen and J. Dong, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2021**, 36, 932-937.
3. M. Wang, R. Qian*, S. Zhuo, Q. Chen, Z. Li, B. Zhao, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 9528-9535.
4. L. Zhou, R. Qian*, S. Zhuo, Q. Chen, Z. Wen, and G. Li, *J. Saudi Chem. Soc.*, **2020**, 24, 364-373.

Unravelling Melatonin's Varied Antioxidizing Protection of Membrane Lipids Determined by its Spatial Distribution

Dongmei Zhang¹, Chu Gong¹, Jie Wang¹, Dong Xing¹, Lingling Zhao¹, Danyang Li¹, Xinxing Zhang^{1,*}

1. College of Chemistry, Key Laboratory of Advanced Energy Materials Chemistry (Ministry of Education), Renewable Energy Conversion and Storage Center (ReCAST), Nankai University, Tianjin, 300071, China.

ABSTRACT: The antioxidantizing capability of membrane antioxidants is strongly affected by the submolecular regions of the membrane that they locate. However, the concurrent determination of their location in the membranes and the consequent antioxidantizing effect remains difficult. Using our field-induced droplet ionization mass spectrometry methodology, here we show the rapid determination of the antioxidation effect and the spatial distribution of melatonin in POPC membranes. Melatonin effectively protects the membrane lipids against hydroxyl radicals originating from the Fenton reactions in the water phase, but cannot protect the lipids against singlet oxygen generated by a lipophilic photosensitizer in the lipid tail region (oil phase). These varied antioxidantizing behaviors indicate that melatonin dwells at the headgroup sub-region of the membranes. We anticipate that the methodology in this study can be widely utilized in the screening of antioxidants' spatial distribution and antioxidantizing efficiency, and eventually in designing novel antioxidants that could deliver specific functions.

KEY WORDS: Antioxidants, Lipid membrane, Melatonin, Field-induced droplet ionization, Mass spectrometry.

REFERENCES

1. X. Zhang, K. M. Barraza, K. T. Upton and J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 17492-17498.
2. X. Zhang, Mass Spectrometry at the Air-Water Interface. *Int. J. Mass Spectrom.* **2021**, 462, 1-7.
3. D. Zhang, C. Gong, J. Wang, D. Xing, L. Zhao, D. Li and X. Zhang, *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, 12, 7387-7393

基于纳喷雾高分辨质谱的单细胞代谢物鉴定策略

彭月娥^{1*}, 时长志¹, 常卿¹

¹中国地质大学(武汉)材料与化学学院,生物地质与环境地质国家重点实验室,武汉, 430074

高分辨质谱在未知物鉴定方面发挥着重要作用。高分辨质谱结合敞开式离子化技术已被不少学者用于单细胞等小体积样本中代谢物的鉴定^{1,2}。一种方式是基于一些衍生化技术进行代谢物精细结构鉴定,例如单细胞脂质组学³。另一种方式是采用 fullMS-ddMS² 模式进行数据采集,然后基于商用的数据库(一级或二级库)通过匹配母离子、子离子、同位素峰分布来给出相应的检索结果。由于缺乏保留时间,即使采用二级库检索,鉴定结果的级别只能达到 MSI (Metabolomics Standards Initiative) 定义的 3 级,并且同一个母离子对应多个代谢物。

本课题组基于毛细管采样-纳喷雾高分辨质谱技术(nanospray HRMS)建立了单细胞中未知代谢物的鉴定策略,包括子离子筛查方法、数据库检索法以及氢/氘交换优化法。利用子离子筛查技术成功鉴定了萝卜单细胞种的 16 种有机硫酸酯以及土豆芽单细胞中的 3 种甾族生物碱,其中 14 种是新发现的有机物⁴。利用数据库检索法,从洋葱单细胞质谱图中识别出 270 个前体离子,但是每一个前体离子对应一个或多个代谢物,总共 1000 多个代谢物。由于代谢物中活泼氢易被氘取代,将氢/氘交换结合 nanospray HRMS 对以上结果进一步分析,利用代谢物活泼氢数量差异,排除了不可能的代谢物,进一步缩减了鉴定结果中代谢物数量。

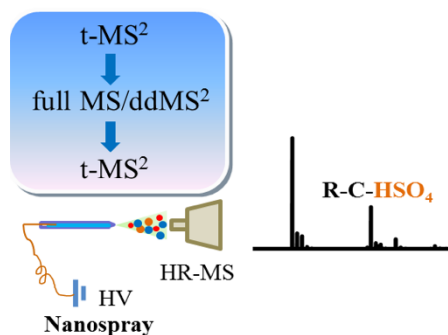


图 1. 有机硫酸酯鉴定方法示意图

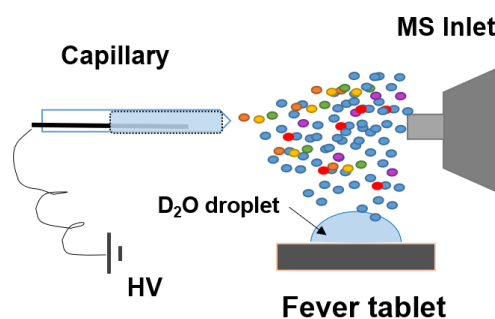


图 2. H/D 交换结合 nanospray HRMS 装置图

关键词:单细胞, 代谢物, 高分辨质谱, 鉴定策略

本研究系国家自然科学基金资助项目(批准号: 21775141, 42042053)

参考文献

1. Wei, Z.; Xiong, X.; Guo, C.; Si, X.; Zhao, Y.; He, M.; Yang, C.; Xu, W.; Tang, F.; Fang, X.; Zhang, S.; Zhang, X. *Anal. Chem.*, **2015**, 87, 11242-11248.
2. Q.Chang, Y.Peng, L.Yun, Q.Zhu, S. Hu, Q. Shuai, *Anal. Chem.*, **2017**, 89, 4147-4152.
3. Z. Li, S. Cheng, Q. Lin, W. Cao, Z. Ouyang, *Nat. Commun.*, **2021**, 12, 2869.
4. Q. Chang, Y.Peng, B. Shi, S. Hu, Q. Shuai et al. *Anal. Methods-UK.*, **2019**, 11.5359-5365.

Email: ye.peng@cug.edu.cn

细胞表面糖基化的 ICP-MS 研究

刘珍¹, 周阳¹, 梁勇¹, 杨利民¹, 严晓文¹, 王秋泉^{1,*}

¹厦门大学化学化工学院, 谱学分析与仪器教育部重点实验室, 厦门 361005

电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 是元素分析的最有力工具之一。我们在发展元素化学选择性和生物特异性标记方法的基础上, 不断尝试生物标志分子和细胞/细菌和病毒的 ICP-MS 分析可能性[1,2]。特别是最近我们发展了生物代谢机制介导的细胞表面糖基化 ICP-MS 分析策略, 应用于单细胞表面唾液酸和岩藻糖糖基化的检测[3,4], 以期理解它们在癌症发生和转移过程中所扮演的角色, 探索癌症早期诊断和及时治疗的可能性。

致谢: 感谢国家自然科学基金 (21535007 和 21874112) 对本研究的资助

参考文献

1. Yuan, R; Ge, FC; Liang, Y; Zhou, Y; Yang, LM; Wang, QQ. Viruslike Element-Tagged Nanoparticle Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry Signal Multiplier: Membrane Biomarker Mediated Cell Counting. *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 4948-4952
2. Zhou, Y; Chen, ZQ; Zeng, JX; Zhang, JX; Yu, DX; Zhang, B; Yan, XW; Yang, LM; Wang, QQ. Direct Infusion ICP-qMS of Lined-up Single-Cell Using an Oil-Free Passive Microfluidic System. *Anal. Chem.* **2020**, *92*, 5286-5293
3. Liang, Y; Jiang, X; Yuan, R; Zhou, Y; Ji, CX; Yang, LM; Chen, HF; Wang QQ. Metabolism-Based Click-Mediated Platform for Specific Imaging and Quantification of Cell Surface Sialic Acids. *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 538-543
4. Liu, Z; Liang, Y; Zhou, Y; Ge, FC; Yan, XW; Yang, LM; Wang QQ. Single-cell fucosylation breakdown: Switching fucose to europium. *iScience* **2021**, *24*, 102397

吡啶基共价有机框架材料在醚类全氟化合物检测中的应用

韩浩月¹, 纪文华^{1,*}

1. 齐鲁工业大学(山东省科学院), 山东省分析测试中心, 药学院, 济南, 250014

醚类全氟化合物(PFECAs)作为一种性能优良的新型化合物, 在工业上广泛应用, 但因其强毒性和生物累积性对人类健康和环境造成影响, 受到人们特别的关注, 且在鱼类中 PFECAs 的检测仍面临着新的挑战¹。对此, 本文我们以 4-乙烯基吡啶为单体, Pd(OAc)₂ 为催化剂², 在 COF-Br 结构上进行后修饰功能化, 通过 IR、PXRD、SEM、BET 等表征证明 COF-Py 的结构和性质。因 COF-Py 具有较高的比表面积, 并从理论计算中比较出 COF-Py 与 PFECAs 之间的强路易斯酸碱作用力较强³, 所以将其用于固相微萃取的涂层, 有利于对 PFECAs 的吸附。经过优化萃取时间、样品盐浓度、样品 pH、脱附时间以及脱附溶剂等 SPME 条件, 结合超高液相质谱联用技术用于检测鱼类食品中的 PFECAs(图 1)。在最佳实验条件下, 该方法的线性范围宽、检出限低并且具有良好的精密性与再现性。

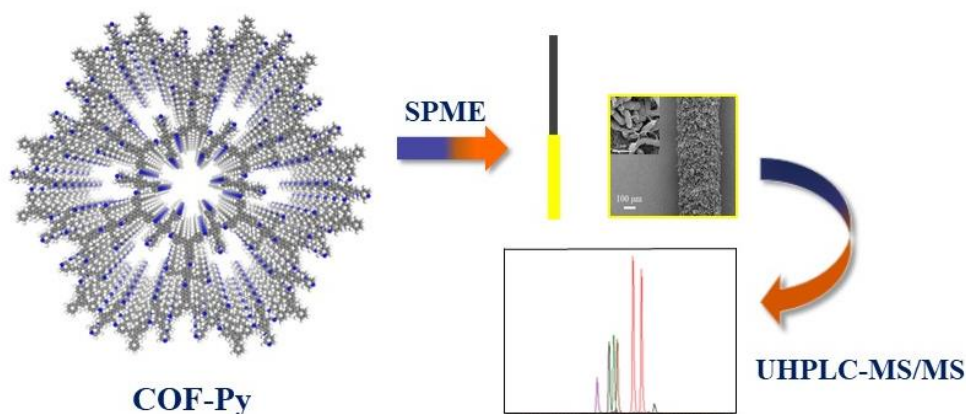


图 1 COF-Py 用于固相微萃取 PFECAs

关键词: 共价有机框架; 固相微萃取; 功能化; 醚类全氟化合物

参考文献

1. Y. Bao, G Cagnetta, J. Huang and Y. Gang, *Chem. Eng. J.*, **2019**, 382, 122866.
2. Q. Liao, C. Ke, X. Huang, D. Wang, Q. Han, Y. Zhang, Y. Zhang and K. Xi. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 60, 1411-1416.
3. A. Gero, J. Markham. *J. Org. Chem.*, **1951**, 16, 1835-1838.

光致二溴甲烷阳离子化学电离质谱的研究

花磊^{1,2,*}, 万宁波^{1,2,3}, 蒋吉春^{1,2}, 李海洋^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学, 北京市玉泉路19号, 北京 100049

真空紫外光电离 (VUV-PI) 是一种高效的软电离技术, 可将化合物分子电离为分子离子而极少解离, 得到的质谱图简单, 易于解析, 有效解决了传统电子轰击电离质谱 (EI-MS) 在分析混合物样品时, 因碎片化程度高而产生的谱峰重叠问题, 使其能够用于复杂体系的快速定性和定量分析。基于低气压惰性气体放电的 VUV 灯体积小、操作方便、功耗低, 是最为简单和便捷的 VUV 光源, 如发射光子能量为 10.0/10.6 eV 的氙气 (Kr) 放电灯, 在现场、在线光电离质谱检测中得到广泛应用。然而, VUV 灯的输出光强相对不高, 且发射光子能量受限, 对一些光电离截面低和电离能高的样品分子电离能力不足。

本研究中, 通过提高电离源气压, 并向 VUV-PI 源中通入二溴甲烷 (CH_2Br_2) 作为试剂气体, 开发出光致二溴甲烷阳离子化学电离 (PDCI) 源。首先二溴甲烷分子经 VUV-PI 产生稳定且充足的 CH_2Br_2^+ 试剂离子, 再利用 CH_2Br_2^+ 与样品分子间的电荷转移和离子缔合等分子-分子反应使样品分子高效电离, 对硫化氢 (H_2S)、甲硫醇 (CH_3SH) 等高电离能挥发性硫化物 (VSCs) 的检测灵敏度提升 1 个量级以上。针对乙二醛的检测, 采用了新型的三区电离区结构设计, 试剂气体与样品气体分区进样, 有效降低了样品气中水汽等基质对 CH_2Br_2^+ 试剂离子的影响。进一步研究发现, 当乙醇作为溶剂与乙二醛共同进样时, 可在电离区内部形成乙醇-乙二醛 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$) 双分子团簇, 其电离能显著低于乙二醛单体, 利用 CH_2Br_2^+ 试剂离子与 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$ 双分子团簇之间的高效化学电离, 可使乙二醛的检测灵敏度提高将近 2 个量级, 检出限低至 sub-ppbv。光致二溴甲烷阳离子化学电离技术, 可大幅提高光电离在线质谱仪器的检测灵敏度, 同时有效拓宽仪器可电离和检测的样品种类, 在多组分痕量物种在线检测中具有广阔的应用前景。

关键词: 真空紫外光电离, 光致化学电离, 二溴甲烷试剂离子, 真空紫外灯

参考文献

1. L. Hanley, and R. Zimmermann, *Anal. Chem.*, **2009**, 81, 4174-4182.
2. T. Adam, and R. Zimmermann, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2007**, 389, 1941-1951.
3. J. Jiang, Y. Wang, K. Hou, L. Hua, P. Chen, W. Liu, Y. Xie and H. Li, *Anal. Chem.*, **2016**, 88, 5028-5032.
4. N. Wan, J. Jiang, F. Hu, P. Chen, K. Zhu, D. Deng, Y. Xie, C. Wu, L. Hua and H. Li, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 2207-2214.

非连续大气压质谱接口的摩擦电离现象及应用

徐楚婷^{1, 2, 3}, 阮慧文^{1, 2, 3}, 王卫国^{1, 2}, 李海洋^{1, 2, *}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学单位, 北京市玉泉路19号, 北京, 100049

基于非连续大气压接口(DAPI)的微型质谱具有体积小、便携等优点, 被广泛应用于毒品、爆炸物和环境污染物的现场检测。近年来, 用于微型质谱的大气压化学电离源受到越来越多的关注。我们发展了试剂分子辅助的大气压化学电离源, 并与离子阱质谱联用实现了毒品、爆炸物、农药等的痕量检测。近期, 我们发现了一个有趣的现象: 在没有外加电离源时仍然观测到了明显的离子信号。

我们对该现象进行了系统的研究, 分别考察了DAPI的硅胶管材质、内壁粗糙度、摩擦次数和频率等对离子信号的影响。结果显示: 当硅胶管由导电硅胶管更换为非导电硅胶管后, 信号明显提升; 将非导电硅胶管用锉刀摩擦内壁后, 相比内壁光滑的硅胶管信号强度增强近20倍。初步推断该离子信号是由夹管阀开闭过程中硅胶管内表面摩擦引起的摩擦电离。为了研究硅胶管相互挤压的次数和频率对摩擦电离信号的影响, 我们将两个夹管阀相连研究硅胶管上的电荷累积对摩擦电离的影响。实验表明随着摩擦频率和次数的增加, 摩擦电离信号强度也随之增强。此外, 随着硅胶管内壁湿度增加, 摩擦电离信号强度增加, 具有高质子亲和力的分析物信号强度的增强趋势更为明显。最后, 我们将该摩擦电离技术应用于酮类水溶液流过后的硅胶管, 可以检测到管内壁残留的酮类化合物, 初步展现这种不需要热、光、辐射、辅助气体或溶液的摩擦电离在表面检测方面的潜力。

关键词: 摩擦电离, 非连续大气压质谱接口, 离子阱质谱

参考文献

1. Gao, L.; Cooks, R. G.; Ouyang, Z., *Anal. Chem.* **2008**, 80 (11), 4026-32
2. Wang, W.; Wang, S.; Xu, C.; Li, H.; Xing, Y.; Hou, K.; Li, H., *Anal. Chem.* **2019**, 91 (15), 10212-10220.
3. Sugimura, N.; Watabe, Y.; Shibue, T., *J Am Soc Mass Spectrom.* **2019**, 30 (8), 1503-1511.
4. Trimpin, S., *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2019**, 33, 96-120.
5. Pandey, R. K.; Ao, C. K.; Lim, W.; Sun, Y.; Di, X.; Nakanishi, H.; Soh, S., *ACS Cent Sci.* **2020**, 6 (5), 704-714.

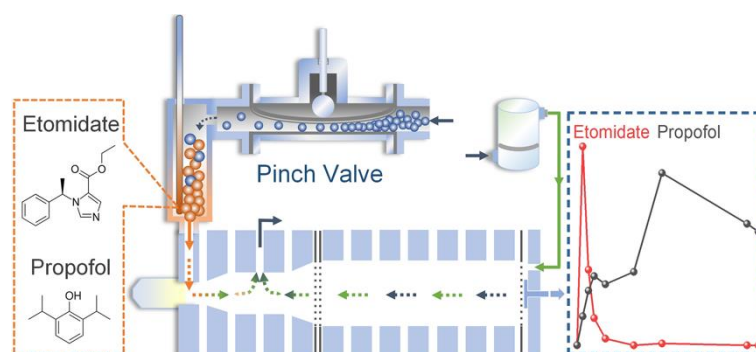
脉冲吹扫热解吸离子迁移谱用于快速灵敏检测血中依托咪酯

肖瑶^{1,2,3}, 陈创^{1,2}, 王祯鑫^{1,2}, 王新^{1,2,*}, 李海洋^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学, 北京市玉泉路19号, 北京 100049

依托咪酯是目前临床中常用的静脉麻醉药之一, 尤其适用于血流动力学不稳定的儿童和老年患者。临床中, 依托咪酯的血药浓度范围为 $1.25\text{-}3.75\text{ ng }\mu\text{L}^{-1}$ 。快速、灵敏地测定依托咪酯的血药浓度, 有利于麻醉医生及时调控患者的麻醉深度, 大幅降低术后不良反应的发生率。然而, 目前可用于检测血中依托咪酯的方法主要基于高效液相色谱法, 不算预处理操作的单次分析平均时长为 9 min , 无法满足临床上快速、高通量的检测需求。

本文研制了一种新型的正离子光电离离子迁移谱, 通过在漂气中添加丙酮试剂离子有效提高了离子-分子反应的反应效率, 进而提高了血中依托咪酯的检测灵敏度。此外, 设计并使用脉冲吹扫热解吸的进样系统, 既实现了依托咪酯的高效进样, 又在双向气流模式下成功消除了由于气压波动对定量准确性的干扰。血中依托咪酯在 $0.1\text{-}10\text{ ng }\mu\text{L}^{-1}$ 的浓度范围呈良好的线性关系, 最低检测浓度为 $0.017\text{ ng }\mu\text{L}^{-1}$, 且单次分析时长仅需 1 min 。最终, 本文提出的方法应用于扁桃体摘除术和功能性鼻内窥镜手术中, 实现了对患者们依托咪酯血药浓度的快速、灵敏检测。未来, 离子迁移谱与其他临床技术的结合能有效评估患者的麻醉深度及恢复情况, 大大提高手术安全性, 且有利于依托咪酯药代动力学研究。



关键词: 离子迁移谱, 脉冲吹扫热解吸, 依托咪酯, 血药浓度, 定量分析

参考文献

1. M. Chung, P. Santer, D. Raub, Y. Zhao, T. Zhao, J. Strom, T. Houle, C. Shen, M. Eikermann, R.W. Yeh, *Br. J. Anaesth.*, **2020**, 125, 943-952.
2. Y. Xiao, X. Wang, E. Li, H. Chen, C. Wang, Y. Zhang, D. Jiang, C. Chen, H. Li, *Anal. Chim. Acta*, **2020**, 1098, 47-55.
3. Y. Xiao, X. Wang, E. Li, Y. Liu, D. Jiang, M. Li, C. Chen, H. Li, *Anal. Chim. Acta*, **2021**, 1142, 118-126.

功能化 TiO₂ 纳米复合材料的制备及其在表面辅助激光解吸/电离质谱中的应用

王贤娜¹, 李彬^{1,*}

1. 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 中国药科大学, 南京, 210009

基质辅助激光解吸/电离质谱 (MALDI MS) 因其高通量、高灵敏度等优点成为蛋白、多肽及代谢组学研究中的不可或缺的工具。然而, MALDI MS 中常用的有机基质在低分子量区 ($m/z < 500$) 会产生严重的基质峰干扰¹⁻²; 基质与待测物结晶不均匀则会降低分析结果的重现性, 较难实现定量分析; 对于复杂样品分析, 则存在离子化歧视和离子抑制等问题, 从而限制了小分子化合物的检测³。

基于纳米/微米材料的表面辅助激光解吸/电离质谱 (SALDI MS), 以活性表面取代了有机小分子基质, 可以有效避免基质背景干扰, 为小分子化合物分析提供新方法⁴。本研究设计了适用于 SALDI MS 的功能化 TiO₂ 纳米复合材料, 并成功用于氨基酸、脂肪酸、神经递质和天然产物等多种小分子的双模式检测和成像, 原位检测中药中的复杂化学成分, 大大提高了 SALDI MS 的检测性能。此外, 采用 SALDI MS 测定了大鼠血糖水平, 以及正常雄性大鼠血清中的其他生物标志物。

综上所述, 功能化 TiO₂ 纳米复合材料具有出色的 SALDI 性能, 能够极大的提高 SALDI MS 的检测灵敏度和成像能力, 具有广泛的应用前景。

关键词: 表面辅助激光解吸/电离质谱; 小分子化合物, 双模式, 成像

参考文献

1. Li, B., Sun, R. Y., Gordon, A., Ge, J. Y., Zhang, Y., Li, P. and Yang, H., *Anal. Chem.*, **2019**, 91 (13), 8221-8228.
2. Tang, W. W., Gordon A., Wang F, Chen Y. W. and Li, B., *Anal. Chem.*, **2021**, DOI: 10.1021/acs.analchem.1c00498.
3. Northen, T. R., Yanes, O., Northen, M. T., Marrinucci, D., Uritboonthai, W., Apon, J. and Siuzdak, G., *Nature*, **2007**, 449(7165), 1033-1036.
4. Müller, W. H., Verdin, A., De Pauw, E., Malherbe, C. and Eppe, G., *Mass Spectrom. Rev.*, **2020**, Online ahead of print.

调制方波相位提高离子阱-飞行时间质谱分辨率的方法研究

曹艺雪^{1,2,3}, 陈懿^{1,2,3}, 文字轩^{1,2,3}, 花磊^{1,2}, 陈平^{1,2,*}, 李海洋^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学, 北京市玉泉路 19 号, 北京 100049

离子阱-飞行时间质谱(QIT-TOFMS)兼具飞行时间质谱的分析速度快、高分辨的优点和离子阱富集、调控离子的功能^[1]。QIT-TOFMS 已被广泛应用于蛋白质组分析^[2]和环境监测^[3]等诸多复杂基质环境。复杂基质中化合物分子量的确定要求 QIT-TOFMS 具有高分辨本领。QIT-TOFMS 系统的分辨率不仅取决于 TOFMS 离子光学的校正能力,而且依赖于离子初始速度、空间的分布条件。离子阱不仅是离子富集区域,也是 TOF 的脉冲加速区,离子提取时离子阱中离子云的相空间分布会影响 QIT-TOFMS 分辨率。从微观、动态的角度掌握离子存储阱中离子云的空间和速度分布,对于提高离子阱-飞行时间串联质谱的质量分辨率非常重要。

本工作设计了基于线性四极离子阱-飞行时间质谱系统。利用离子门控和函数发生器实现对方波射频相位的调控,基于此研究了联用质谱灵敏度和分辨率随方波射频提取相位的变化规律。利用 SIMION 软件仿真了不同方波相位下离子云在线性离子阱中的相空间。结果表明,经过充分冷却后,不同射频相位下离子的空间位置和速度发散很小,然而离子的飞行方向角度的发散程度在不同相位之间具有差异变化,且仰角发散程度越大,半峰宽越宽。在光电离模式下,研究了对二甲苯 m/z 106、四氯乙烯 m/z 164 和 1,3-六氯丁二烯 m/z 258 质谱峰半峰宽随方波射频相位的变化趋势。通过方波相位调制的方法,三种质荷比离子的分辨率分别有 166%, 160%和 210%的提升。

关键词: 离子阱-飞行时间质谱、方波、相位调制

参考文献

1. S.M. Michael, M. Chien and D.M. Lubman, *Review of Scientific Instruments*, **1992**, 63, 4277-4284.
2. T. Nakanishi, I. Ohtsu, M. Furuta, E. Ando and O. Nishimura, *Journal of Proteome Research*, **2005**, 4, 743-747.
3. D.M. Chambers, L.I. Grace and B.D. Andresen, *Analytical Chemistry*, **1997**, 69, 3780-3790.

Liquid SIMS Technique for In Situ Molecular Investigations of Liquids and Solid-Liquid Interfaces

Yanyan Zhang^{1,*}, Fuyi Wang^{1,2}

1. Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, 100190, Beijing, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, 100049, Beijing, China

ABSTRACT: Tackling the long-existing limitation of characterizations on solid surfaces and interfaces by traditional SIMS, an innovative in situ liquid SIMS approach has been recently invented and shed new light into the molecular analysis of liquids and solid-liquid interfaces, which is vital to understand the related mechanisms of many important chemical, environmental and biological processes. [1-5] The key design is an aperture with a diameter of 2-3 microns on a thin silicon nitride membrane, and through such a molecular eye liquids and solid-liquid interfaces can be examined using cluster primary ions.

Recently, we successfully utilized it to investigate ion-solvent interactions in both non-aqueous electrolytes in Li ion batteries and a series of aqueous salt halide solutions, and evaluate the preferential solvation and the coordination numbers on a molecular level. Surprisingly, by comparing with the regular electrospray ionization (ESI)-MS technique, our in situ liquid SIMS is soft enough to maintain solvated structures, while regular ESI-MS only provides salt clusters. Furthermore, as in situ liquid SIMS can provide molecular information at solid-liquid interfaces with very decent depth resolution, it possesses unique advantages in coupling with electrochemistry (EC) for the in situ mechanism studies of electrochemical or electrocatalytic reactions under operando conditions. It tackles the challenge that exists in the conventional EC-MS coupling methods and could monitor evolution of electric double layer as well as real-time information of electrode surface and electrolyte simultaneously. In traditional EC-MS methods, electrolytes or gases close to the electrode need to be introduced into the mass spectrometer for analysis which is hard to detect the ultra-thin double layer that is in nanometer range near electrode surfaces and could not provide evolution information of electrode surfaces themselves.

In summary, as a versatile molecular “eye”, we anticipate that in situ liquid SIMS will be a very promising technique for investigations of various weak ion-solvent interactions, molecular structure of complex liquids, initial nucleation of nanoparticle formation, and electrochemical/electrocatalytic reaction mechanisms.

KEY WORDS: In situ liquid SIMS; Ion solvation; Electrode-electrolyte interfaces.

REFERENCES

1. Y. Zhang, F. Wang*, Z. Zhu*, et al. *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 3341-3348.
2. Y. Zhang, F. Wang*, Z. Zhu*, et al. *Anal. Chem.* **2019**, 91(11), 7039-7046.
3. Z. Wang#, Y. Zhang#, Z. Zhu*, F. Wang*, et al. *Anal. Chem.*, **2017**, 89 (1), 960-965.
4. Y. Zhang, F. Wang*, Z. Zhu*, et al. *ACS Energy Lett.*, **2019**, 4 (1), 215-221.
5. Y. Zhang, Z. Zhu*, F. Wang*, et al. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2021**, 12, 5279-5285.

基于热裂解-质谱的微塑料快速检测技术及应用

史可^{1,2},张向楠^{1,2},于凯^{1,2},张洪^{1,2},姜杰^{1,2*}

1. 哈尔滨工业大学 城市水资源与水环境国家重点实验室 哈尔滨 150090

2. 哈尔滨工业大学(威海) 海洋科学与技术学院 威海 264209

微塑料作为新兴的海洋污染物,在海洋环境中的分布、迁移、来源、归趋和生态毒理等方面都需要深入研究^[1,2],而建立准确、高效的检测技术与分析方法被认为是微塑料研究的重要基础和工具。

鉴于此,课题组建立了热裂解-质谱(Pyr-MS)技术,研制了便携式热裂解-质谱仪,开发定性定量分析方法,为微纳塑料的研究提供新工具和新方法;基于该技术及方法开展了海洋微塑料污染研究及源汇分析^[3],开展输液瓶老化过程中微纳塑料的丰度评估研究,检验了技术的实用性,为环境中微纳塑料的研究提供参考。研究发现聚合物的特征离子的峰面积成比例(简称“指纹”),可以用于定性分析,通过对几种常见塑料的指纹分析,验证了指纹的可靠性;绘制了定量分析标准曲线,提供微纳塑料的质量统计信息,实现了微塑料的定性定量同时分析^[4]。基于开发的电磁加热-热裂解-质谱(Eh-Pyr-MS)装置,证实了注射液中的微纳塑料来自老化后的塑料瓶表面;构建了质量和数量两个维度的微纳塑料丰度评估模型,验证了该技术在微纳塑料分析的可靠性,为微纳塑料的研究提供了有用的参考。揭示了医用输液塑料制品由于存储不当等原因的可能造成微纳塑料污染的风险,亟需得到重视^[5]。

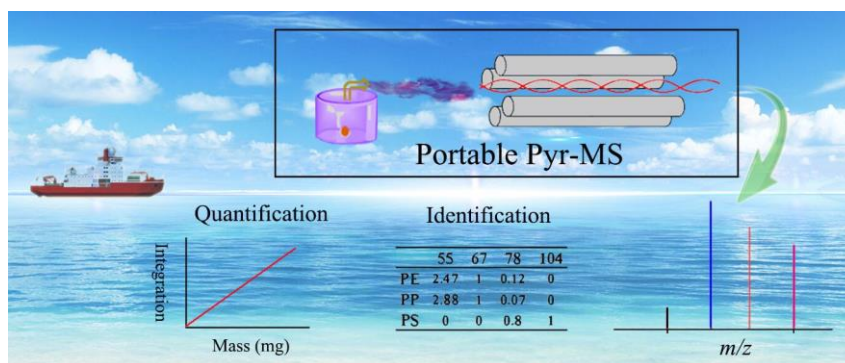


图1 基于热裂解-质谱对聚乙烯,聚丙烯和聚苯乙烯的快速检测技术

关键词: 微塑料; 纳塑料; 热裂解-质谱; 快速检测。

参考文献

1. L. Weiss, W. Ludwig, S. Heussner, M. Canals, J. F. Ghiglione, C. Estournel, M. Constant and P. Kerhervé, *Science*, **2021**, 373, 107-111.
2. M. MacLeod, H. Peter H. Arp, M. B. Tekman and A. Jahnke, *Science*, **2021**, 373, 61-65.
3. X. Zhang, S. Li c, Y. Liu, K. Yu, H. Zhang, H. Yu and Jie Jiang, *Sci. Total Environ.*, **2021**, 768, 14484.
4. X. Zhang, H. Zhang, K. Yu, N. Li, Y. Liu, X. Liu, H. Zhang, B. Yang, W. Wu, J. Gao, and J. Jiang, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 4656-4662.
5. X. Zhang, K. Shi, Y. Liu, Y. Chen, K. Yu, Y. Wang, H. Zhang and J. Jiang, *J. Hazard. Mater.*, **2021**, 419, 126506.

电化学-质谱联用及中性再电离技术用于监测反应瞬时中间体

刘吉林^{1,2,3}, 于凯^{1,3}, 姜杰^{1,2,3,*}

1. 哈尔滨工业大学(威海) 海洋科学与技术学院 威海 264209
2. 哈尔滨工业大学 化工和化学学院 哈尔滨 150001
3. 哈尔滨工业大学 城市水资源与水环境国家重点实验室 哈尔滨 150090

精确而有效地捕捉反应过程中的一系列产物与中间体, 有助于准确推导其电化学反应机理, 提高反应效率。检测电化学反应过程中寿命极短的自由基中间体一直是反应监测技术的一大挑战, 我们采用一种新颖的电化学-质谱联用法配合中性再电离方法监测了低电压三丙胺-三联吡啶钌电化学发光体系的反应过程。我们首先用电化学-质谱联用法检测了该反应过程中三丙胺直接氧化生成的三丙胺阳离子自由基(TPrA^{•+})及其水解产物。随后, 我们采用中性再电离技术, 首次检测到三丙胺中性自由基(TPrA[•])的生成, 使用自制的离子偏转装置将所有的带电粒子从反应溶液喷雾中除去, 使用一个额外的ESI离子源将喷雾中未被除去的中性物质电离并引入质谱检测, 我们使用该技术首次直接监测了本在质谱中没有信号的TPrA[•], 随后我们使用该技术对自由基捕获剂(DMPO)捕获TPrA[•]后的分子进行了检测, 排除了TPrA^{•+}对检测结果的影响, 通过间接检测的方式进一步验证我们成功检测到了TPrA[•]的生成。

关键词: 电化学; 质谱; 反应监测; 电化学发光; 中性自由基检测

人体呼出与吸入气溶胶的穿戴式吸附微萃取质谱分析

蔡深回¹, 狄丹丹¹, 袁子程¹, 陈伟妮¹, 胡斌^{1,*}

1. 暨南大学 质谱仪器与大气环境研究所, 广东广州, 510632

人体呼出与吸入气溶胶的成分分析是疾病诊断和环境健康研究的关键途径。由于气溶胶中标志物成分含量低, 直接分析人体呼吸气溶胶仍然是一个挑战。口罩是一种安全的、可穿戴的设备, 可用于过滤呼出和吸入的空气。在前期工作中, 我们发展了口罩采样技术和微萃取采样技术用于痕量标志物的富集与质谱检测[1-5]。

在本研究中, 我们进一步发展了基于口罩的穿戴式吸附微萃取质谱分析方法, 用于直接分析人体呼出和吸入的空气。将多孔纸条固定在口罩的内侧和外侧, 分别用于人体呼出气溶胶和吸入空气的吸附; 吸附样品后, 纸条直接进行纸喷雾电离质谱分析。本工作考察了样品采集时间、采样位置、纸张性质和定量检测等分析性能, 以及考察了本方法对不同环境下的呼出或吸入的挥发性有机化合物、气溶胶和烟雾颗粒的适用性。结果表明, 该方法能够实现人体呼出气溶胶和环境吸入物的快速检测, 有望成为疾病诊断、环境暴露与健康科学等领域的一种新方法。

关键词: 穿戴式采样; 纸喷雾电离; 直接质谱分析; 呼出气溶胶; 环境暴露

参考文献

1. Z. C. Yuan, W. Li, L. Wu, D. Huang, M. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 11543-11547.
2. P. K. So, B. C. Yang, W. Li, L. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 9430-9434.
3. L. Wu, Z. C. Yuan, Z. M. Li, Z. Huang and B. Hu, *Anal. Chim. Acta*, **2020**, 1124, 71-77.
4. Y. N. Yao, D. Di, Z. C. Yuan, L. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 6207-6212.
5. L. Wu, Z. C. Yuan, B. C. Yang, Z. Huang and B. Hu, *Anal. Chim. Acta*, **2021**, 1164, 338510-338516.

光电离质谱用于火灾调查人员呼吸防护用品 VOCs 防护效果的研究

杨明^{1,2,3}, 蒋吉春^{1,2}, 花磊^{1,2,*}, 李海洋^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
3. 环境与化学工程学院, 大连大学, 大连市学府大街 10 号, 辽宁 大连 116622

火灾调查现场环境复杂,其中有毒有害挥发性有机化合物(VOCs)往往对火灾调查人员的伤害最大。火灾调查过程中,佩戴有效的呼吸防护用品一定程度上可以减少有毒有害物质对人体的侵袭。然而目前市面上呼吸防护用品种类繁多,质量参差不齐,并且对有毒有害挥发性气体过滤能力的测试和评价研究很少,因此发展一种针对火灾调查过程中有毒有害气体简单有效的呼吸防护用品有效性评价的技术和方法具有重要的价值和意义。

本研究发展了一种光电离飞行时间质谱技术,可实现火灾现场气体 VOCs 和人体呼出气快速在线分析,火灾调查现场的气体中含有苯、甲苯、二甲苯、丁酮、丙酮、环戊二烯、苯乙烯等有毒有害物质,同时在火灾调查人员的呼出气中检测到一些外源性 VOCs(苯、甲苯等),分别评价了 6 种呼吸防护用品对火灾现场气体中常见的 8 种 VOCs(己烯、己烷、苯、甲苯、苯乙烯、二甲苯、氯苯、四氯乙烯)的防护效果。结果显示,6 种呼吸防护用品对 VOCs 表现出不同的防护效果,其中呼吸防护半面具的防护效果最好,对 VOCs 的过滤效率在 98.25% 以上。实验结果表明,本研究方法可以满足呼吸防护用品 VOCs 防护效果评估,可为后续呼出气检测进行健康风险评估和火灾调查人员健康风险评估等相关研究提供科学参考。

关键词: 光电离质谱, 火灾调查人员, 呼吸防护用品, VOCs

参考文献

1. Austin, C. C., D. Wang, D. J. Ecobichon and G. Dussault, *J. Toxicol. Environ. Health A*, **2001**, 63(3): 191-206.
2. Hua, L., Q. H. Wu, K. Y. Hou, H. P. Cui, P. Chen, W. G. Wang, J. H. Li and H. Y. Li, *Anal. Chem.*, **2011**, 83(13): 5309-5316.
3. Wang, Y. Jiang, J. C. Hua, L. Hou, K. Y. Xie, Y. Y. Chen, P. Liu, W. Li, Q. Y. Wang, S. Li, H. Y., *Anal. Chem.*, **2016**, 88(18): 9047-9055

面向现场应急分析的无人机微萃取质谱分析技术

陈伟妮¹, 胡斌^{1,*}

1. 暨南大学 质谱仪器与大气环境研究所, 广东广州, 510632

在有毒有害挥发成分的应急现场, 例如, 大气环境污染物、燃爆现场, 有毒有害气体的泄露场地, 毒剂残留现场等, 通常急需快速判断这些挥发成分的化学组成, 准确评价其对环境健康的危害及影响, 从而制定相应的应对措施。应急现场分析亟需灵敏度高、响应速度快、准确性好的分析方法。在前期工作, 我们发展了现场采样与微萃取质谱方法, 实现环境健康的快速分析[1-5]。

在本工作中, 我们进一步发展了基于无人机微萃取采样的现场质谱分析技术, 实现了在植物挥发代谢物、大气污染物、爆炸物、燃烧物和有毒有害物质等五个应用场景的分析, 并考察了分析性能, 包括样品采集时间, 微萃取探针选择, 质谱耦合方法等。研究结果显示, 无人机微萃取质谱技术能实现大气中挥发性和半挥发性有机物的检测, 在公安刑侦、消防救援、环境检测、农业科学等领域具有广阔应用前景。

关键词: 无人机; 微萃取; 质谱分析; 公共安全; 应急分析

参考文献:

1. Z. C. Yuan, W. Li, L. Wu, D. Huang, M. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 11543-11547.
2. P. K. So, B. C. Yang, W. Li, L. Wu. and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 9430-9434.
3. Y. N. Yao, D. Di, Z. C. Yuan, L. Wu and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 6207-6212.
4. L. Wu, Z. C. Yuan, B. C. Yang, Z. Huang and B. Hu, *Anal. Chim. Acta*, **2021**, 1164, 338510-338516.
5. L. Wu, Z. C. Yuan, Z. M. Li, Z. Huang and B. Hu, *Anal. Chim. Acta*, **2020**, 1124, 71-77.

高灵敏离子存储-多次反射飞行时间二次离子质谱技术研究

陈平^{1,2,*}, 曹艺雪^{1,2,3}, 文字轩^{1,2,3}, 陈懿^{1,2,3}, 花磊^{1,2}, 李海洋^{1, 2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学, 北京市玉泉路19号, 北京 100049

飞行时间二次离子质谱 (TOF-SIMS) 具有高灵敏、亚微米空间分辨率以及并行记录全部 m/z 离子的优势, 已成为表面分析的有力工具, 广泛应用于生物单细胞成像、地学、天体化学等研究^[1,2]。在未知复杂体系下, 相同名义 m/z 的离子存在众多化学干扰物, 同质异素体如 $^{48}\text{Ca}^+ / ^{48}\text{Ti}^+$, 质子化干扰物如 $^{92}\text{Zr}^+ / ^{91}\text{ZrH}^+$, 氧化物如 $^{56}\text{Fe}^+ / ^{40}\text{Ca}^{16}\text{O}^+$, 烃类 $^{56}\text{Fe}^+ / ^{12}\text{C}_4\text{H}_8^+$ 以及团簇 $^{56}\text{Fe}^+ / ^{28}\text{Si}_2^+$ 。发展高分辨质量分析器, 对于消除谱峰中的化学干扰、提高二次离子质谱定性定量准确性至关重要。常规的 TOF-SIMS 均采用单次反射分析器, 质量分辨率受到一次束脉宽影响通常仅几千水平, 成像模式下更低。多次反射二次离子飞行时间质谱 (MRTOF-SIMS) 在有限空间内折叠路径, 可将飞行距离从米级增大至千米级, 多圈飞行后质量分辨本领可达到 10^5 级³。我们之前工作中研制的多次反射二次离子质谱, 22 圈飞行后 Zr 分辨率超过 30000⁴。然而, 多次反射二次离子质谱随着飞行圈数增大, 占空比变得极低 $10^{-5} \sim 10^{-6}$, 导致离子利用率低、分析周期变长。占空比是制约多次反射二次离子质谱新技术发展的瓶颈。

本工作提出两个线性四极阱串联的双级离子阱富集方法, 结合多次反射质谱技术, 研制了一套双级离子阱-多次反射飞行时间质谱装置。利用离子阱串联富集功能解决多次反射质谱占空比低的问题, 实现超高灵敏度和高分辨分析目的。一级阱和二级阱之间由离子门隔离, 分别用于实现离子的预富集和离子存储、再脉冲化的功能。离子存储阱的气压由外部通入的高纯 He 维持。待分析离子经过离子传输系统进行提取、整形和准直, 注入至离子存储阱中冷却和富集, 然后引出至多次反射质量分析器中测量精确 m/z 。结果表明, 样品离子信号强度在 7 ms 内随富集时间线性增长, 之后会出现饱和现象, 离子的容量可达到 10^5 个/秒。0.2 ppb 甲苯样品电离后经过 2 ms 离子富集, 甲苯离子 $S/N > 160$, 质量分辨率达到 34000, 可以有效区分 C_6H_7^+ 对 $^{13}\text{CC}_5\text{H}_6^+$ 的干扰。常压下利用激光解析微区样品分析方法, 成功的检出了铜靶表面 0.2 ng 爆炸物 HMTD 的残留, 并以 0.1 s 采样速度跟踪监测 HMTD 的动态解吸过程。

关键词: 离子存储, 多次反射质谱, 占空比, 二次离子, 高分辨

参考文献

1. Griffiths, J, *Anal. Chem.*, **2008**, 80, 7194-7197.
2. Vickerman, J.C., Winograd, N. *Int. J. Mass Spectrom.*, **2015**, 377, 568-579
3. Ebata, S., Ishihara, M., Kumondai, K., Mibuka, R., Uchino, K., Yurimoto, H, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2013**, 24, 222-229
4. Jichun Jiang, Lei Hua, Yuanyuan Xie, Yixue Cao, Yuxuan Wen, Ping Chen*, Haiyang Li*, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2021**, 32(5), 1196-1204.

Email: pingchen@dicp.ac.cn; Tel.: +86-411-84379510.

Email: hli@dicp.ac.cn; Tel.: +86-411-84379509.

小型质谱分析方法及其临床应用研究

张文鹏^{1,*}, 王宇晨¹, 吴俊涵¹, 欧阳证^{1,*}

1. 精密测试技术及仪器国家重点实验室, 清华大学精密仪器系, 北京, 100084

质谱是重要的生物医学分析仪器技术, 相比于免疫分析方法, 质谱的突出特点在于对复杂生物样品中不同浓度的待测物分子具有广泛的适用性和良好的定量分析性能。质谱提供的特异性分析结果不仅有助于疾病诊断, 还可用于治疗过程监控。然而, 目前多数基于商业质谱仪的分析流程需专业化操作、仪器体积庞大、样品前处理及色谱分离复杂、耗时长, 不利于质谱技术在临床检测中的应用。质谱的临床应用转化依赖于仪器系统的小型化、以及复杂样品预处理及分离过程简化及集成化。

聚焦于小型质谱分析系统发展及其临床应用研究, 我们发展了若干生物样本直接采样电离方法、集成化样品处理技术、及小型质谱分析方法与系统: 1) 提出了转移富集的方法, 在微管内“液-固-液”三相间进行反复、不连续的物质传递, 实现生物体液中目标分子在特定溶剂中的富集。开发了聚合涂覆转移富集的直接采样-质谱分析技术, 将生物体液的有效富集或提取时间缩短至 1 分钟内。结合一体化的内标引入和光化学衍生方法和装置, 实现了血液中脂质异构体生物标志物的直接鉴定与高灵敏质谱定量。2) 发展了基于弱酸水解的高热微反应体系, 实现了蛋白质的无酶、快速、特异性水解, 对含二硫键的大蛋白可一步实现多肽水解和二硫键的还原。基于此建立了蛋白质的快速 ESI-MS 解析方法。该方法无需盐及其他试剂的引入, 通过高热水解微反应器与 nanoESI-MS 进行集成, 可直接对蛋白及其多肽片段进行快速解析, 有利于蛋白标志物现场、快速检测的实现。3) 发展了针对脑组织的直接采样技术及小分子标志物的小型质谱相对定量分析方法, 实现了脑胶质瘤标志物 2-HG 的术中快速鉴定。这些方法显著提升了质谱对复杂生物体系中生物活性分子的鉴定及定量分析的速度、准确性和可靠性, 结合集成化的小型质谱系统, 有助于质谱向医学应用场景的转化, 促进药物监控、新型生物标志物检测等在临床诊疗中的应用。

关键词: 小型质谱, 快速分析, 生物标志物, 脂质异构体, 临床检测.

参考文献

1. J. Wu, W. Zhang, Z. Ouyang, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 6003-6007.
2. Y. Wang, W. Zhang, Z. Ouyang, *Chem. Sci.*, **2020**, 11, 10506-10516.
3. W. Zhang, S. Chiang, Z. Li, Q. Chen, Y. Xia, Z. Ouyang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 6064-6069.
4. R. Zou, W. Cao, L. Chong, W. Hua, H. Xu, Y. Mao, J. Page, R. Shi, Y. Xia, T.Y. Hu, W. Zhang, Z. Ouyang, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 1157-1163.

Email: zhangwp@tsinghua.edu.cn;

Email: ouyang@tsinghua.edu.cn

On Chip-Nano ESI 源的构建及其在 PFOS 毒理研究中的应用

邵云龙¹, 刘颖颖¹, 汪夏燕¹, 郭广生^{1,2,*}

1. 环境安全和生物效应卓越中心, 北京工业大学化学与生物系, 北京, 100124

2. 中央民族大学, 北京, 100081

电喷雾离子源作为质谱分析中的关键组件, 其离子化性能的优劣直接影响代谢组学方法的检测结果。与液-质联用匹配的电喷雾离子源(ESI 源), 通常需在高流速下($> 100 \mu\text{L}/\text{min}$)运行, 且具有样品消耗量大、离子化效率低等缺点, 不适用于对低流速、小体积样品的电离分析; 适合于低流速($< 1 \mu\text{L}/\text{min}$)、小体积进样的纳升电喷雾离子源(Nano ESI 源), 具有更高的电离效率和灵敏度¹, 并且装置结构也更加简单, 但具有信号稳定性差, 毛细管喷针尖端易污染堵塞等问题。在实际的生物样品质谱分析中, 常根据分析需要而不得不在两种离子源间切换, 反复的离子源切换不仅为实验操作带来了麻烦而且会影响系统稳定性和仪器状态。我们构建了一种基于芯片的鞘气辅助微-纳升电喷雾质谱离子源(On Chip-Nano ESI)。此离子源由自行设计并制造的离子源硬件平台, 集成化的芯片主体和毛细管等内径质谱喷针组成, 具有装置结构简单、电离信号稳定、宽流速范围(几百微升至几十纳升)检测的特点。其中, 通过芯片施加的鞘气不仅可以大幅提升质谱信号稳定性还可以增强去溶剂化效果, 提升电喷雾离子化效率, 从而提高质谱检测灵敏度。等内径毛细管喷针因不存在堰塞效应, 从而克服了喷针堵塞问题, 延长了喷针使用寿命, 提升了系统稳定性。将 On Chip-Nano ESI 离子源应用于对全氟辛酸磺酸(PFOS)干扰 A549 细胞代谢的差异代谢物质谱分析, 结果证明该离子源相较传统 ESI 源具有更高的代谢物检测覆盖度。

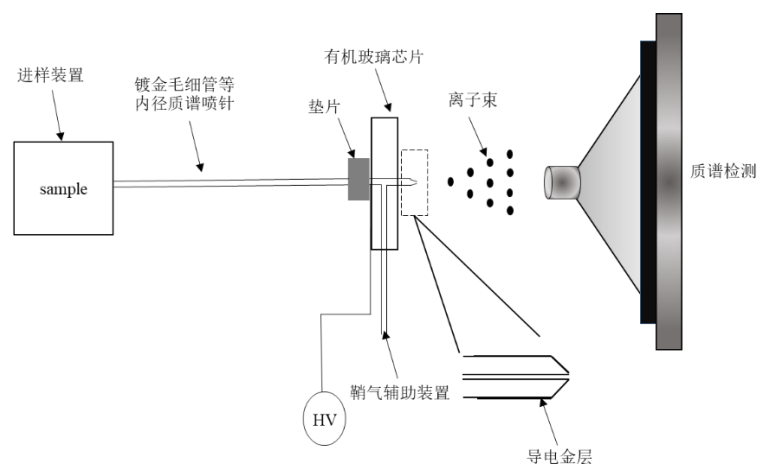


图 1. On Chip-Nano ESI 源结构示意图。

关键词: 电喷雾离子源, 芯片, PFOS, 代谢物

参考文献

1. I. Marginean, K. Tang, R. D. Smith, R. T. Kelly, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2014**, *25*, 30-36.

基于强极性反相色谱的前列腺癌细胞“糖-脂”靶向代谢组学

方法构建与应用

董雪漫^{1,2}, 武璞^{1,2}, 宋高谦¹, 谢恬¹, 周建良^{1,*}

1. 杭州师范大学药学院, 中国杭州, 311121;
2. 上海中医药大学创新中药研究院, 中国上海, 201203

异常活跃的有氧糖酵解和脂肪酸从头合成代谢（以下简称“糖-脂”代谢）是肿瘤代谢的显著性标志^[1,2]，在肿瘤细胞增殖、侵袭及放疗化疗抗性中起关键作用。因此，监测“糖-脂”代谢产物在肿瘤细胞中的变化对了解和治疗肿瘤至关重要。本文建立了基于强极性反相色谱串联质谱（CN-RPLC-MS/MS）的靶向代谢组学方法来实现“糖-脂”代谢产物的同时绝对定量分析。采用建立的方法研究了雄激素非依赖性前列腺癌细胞（PC3）和雄激素依赖性前列腺癌细胞（LNCaP）的代谢差异。在此基础上研究了从中药温郁金中发现的抗癌天然药物榄香烯^[3,4]对 PC3 细胞中“糖-脂”代谢产物的干预作用。结果显示，葡萄糖、3-磷酸甘油醛、3-磷酸甘油酸、乳酸、棕榈酸、油酸和硬脂酸在两种细胞系中的含量有较大差异。榄香烯干预后 PC3 细胞内的 3-磷酸甘油醛含量升高、3-磷酸甘油酸含量降低，根据上下游代谢物含量变化情况，我们推测了榄香烯的作用靶点并经体外酶抑制活性进行了验证。

关键词：强极性反相色谱；糖酵解；脂肪酸从头合成；靶向代谢组学；榄香烯

参考文献

1. X. Liu, I. Romero, L. Litchfield, et al. *Cell Metab.*, **2016**, 728-739.
2. L. M. Phan, S. C. J. Yeung and M. H. Lee. *Cancer Biol. Med.*, **2014**, 11(1), 1.
3. Y. Pan, W. Wang, S. Huang, et al. *J. Cell. and Mol. Med.*, **2019**, 23 (10), 6846-6858.
4. M. Deng, B. Liu, H. Song, et al. *Phytomedicine*, **2020**, 25 (3), 105-111.

单碱基 m⁶A 质谱定位分析及其功能研究

陈茜¹, 李海娟¹, 孙强^{1,*}, 郭梦喆^{1,*}

1. 徐州医科大学, 铜山路 209 号, 徐州, 江苏

在中心法则中, mRNA 具有承上启下的重要功能。然而, 一些基因的蛋白表达水平与 mRNA 水平并不相等, 这说明 mRNA 上的表观修饰对基因的表达具有调节作用。N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 是 mRNA 中丰度最高且被研究最多的修饰类型。在体内水平的变化参与调控多种细胞过程¹。为了进一步阐明 m⁶A 修饰的生物学功能, 有必要对其在 mRNA 上的修饰位点进行精准定位, 并以此为基础, 探索修饰位置介导的 mRNA 功能变化。目前对于 m⁶A 修饰的位置分析最成熟的方法是 m⁶A 抗体免疫沉淀测序法 (MeRIP)², 但该方法仅能确定 m⁶A 的修饰范围。其他基于测序的 m⁶A 的定位方法需要非测序方法的互补验证。质谱技术是一种高灵敏、高准确度的分析手段, 通过二级质谱碎裂技术, 可以准确区分 m⁶A 的修饰碱基 (分子量差异 14 Da)。目前基于质谱技术的单碱基 m⁶A 修饰位点分析尚未被发展, 其原因是 mRNA 分子量过大, 很难通过二级质谱碎裂得到完整的序列信息。我们开发了基于 m⁶A 抗体---RNase T 和 RNase A 联合的二次富集技术, 同时利用针对 m⁶A 修饰位置的互补探针富集 m⁶A 修饰的 mRNA 进行剪切, 得到 25 nt 的 mRNA 特异性片段进行质谱分析。该方法可以准确的确定 mRNA 上 m⁶A 的位置, 并且在生物样本中---293T 细胞、人源胃癌、肺癌和结肠癌组织中得到验证。验证结果发现了多个已报道的癌基因 mRNA 中 m⁶A 修饰位点在癌和癌旁组织里存在明显差异, 可能揭示在肿瘤发展过程中癌基因的 m⁶A 修饰位点可能对 mRNA 表达和功能产生影响。本研究的意义在于可以通过质谱分析准确的得到 mRNA 中 m⁶A 修饰的位点, 为其下游功能研究提供新思路。

关键词: m⁶A, 质谱定位, 糖尿病肾病

参考文献 (5 篇以内)

1. M. Guo, D. Liu, Q. Sha, H. Geng, J. Liang, et al. *J. Pharmaceut. Biomed.*, **2019**, 164, 309-316.
2. L. Zhao, J. Song, Y. Liu, C. Song and C. Yi, *Protein & Cell*, **2020**, 11, 792-808.

热解吸碳纤维电离质谱的开发和定性定量分析

张强^{1,2}, 时秋娜¹, 苏越^{3,*}, 郭寅龙^{2,*}

1. 河南警察学院刑事科学技术系, 河南郑州 450046;

2. 中国科学院上海有机化学研究所, 上海有机质谱中心, 上海 200032

3. 上海中医药大学交叉科学研究院, 中医方证与系统生物学研究中心, 上海 201203

本研究开发一种热解吸碳纤维电离质谱 (TD-CFI-MS), 目的是实现降低常压电离质谱技术定量分析时产生的基质效应。在 TD-CFI-MS 装置中, 首先采用金属陶瓷加热器(MCH)对分析物热解吸, 随后 CFI-MS 实现对分析物的离子化, 以降低分析物电离过程中的基质干扰, 同时增强分析物的信号响应。简单前处理的多种复杂固体和液体基质样品 (包括饼干、花生酱、膏药贴、葵花籽油、酞剂等), 采用 TD-CFI-MS 建立了上述样品中辣椒素含量测定的分析方法, 考察基质效应其分析结果在 93.3-97.6% 之间, 表明 TD-CFI-MS 对复杂基质中基质干扰对辣椒素的定量影响甚微。另外, TD-CFI-MS 还可以实现对糖类化合物的快速分析, 并应用于多种未经前处理的实际样品中糖类化合物的快速测定, 其分析结果类似于实时直接分析质谱 (DART-MS)。TD-CFI-MS 实现了降低常压电离质谱技术定量分析时产生的基质效应, 另外还实现了多种实际样品中糖类化合物的原位快速检测。

关键词: 热解吸; 碳纤维电离质谱; 基质效应; 定量

参考文献

1. M. Najarro, M. E. Davila Morris, M. E. Staymates, R. Fletcher and G. Gillen, *Analyst*, **2012**, 137, 2614-2622.
2. M. X. Wu, H. Y. Wang, J. T. Zhang and Y. L. Guo, *Anal. Chem.*, **2016**, 88, 9547-9553.
3. H. Ma, Q. Jiang, D. Dai, H. Li, W. Bi and D. Chen, *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 3628-3636.
4. 张强, 苏越, 郭寅龙, *质谱学报*, **2021**, 42, 118-128.

基于纳米碳预涂基质的 MALDI-MS 成像

许旭¹

1. 上海应用技术大学, 化学与环境工程学院, 上海 201418

影响质谱成像结果的主要因素是基质种类和基质沉积方法。选择正确的基质以及好的基质沉积方式均会影响实验结果。预涂基质是事先在导电玻璃表面涂好基质, 切片直接放在预涂好的基质上面, 不需要在切片上喷涂, 可以减少样品组份扩散, 提高重复性, 简化实验步骤。已有预涂 DHB、DAN 和 CHCA 等小分子基质用于 MALDI-MS 分析的报道。而使用纳米基质有助于降低 MALDI 背景干扰和改善信噪比, 正在引起广泛关注。

我们使用单层氧化石墨烯 (SLGO) 作为基质, 将其制作成分布均匀的薄膜作为预涂基质。方法简便, 无需特殊设备。MALDI-MS 实验中, 生物样品或者切片直接放于薄膜上, 可以减少样品的扩散和组分的迁移、改善重复性。实验中, 覆有 SLGO 薄膜的导电玻璃可以保存月余之久, 且可以在每次实验时直接使用、无需再喷涂基质。在保证重复性的情况下还能简化实验步骤。最后将 SLGO 预涂基质用于大鼠脑组织成像, 揭示大鼠脑组织内部磷脂和一些小分子成分的分布。

还研究墨汁作为新型预涂基质用于 MALDI-MS 分析和成像的方法。MALDI-MS 实验证实墨汁中起到基质作用的是墨汁中的碳纳米材料, 并对其进行了表征。考察了大豆和小鼠组织切片包埋及厚度、基质的预涂方式、激光能量及飞行时间等实验参数对质谱分析的影响。在选定条件下分析添加葡萄糖、蔗糖和蜜三糖样品的明胶模拟组织印迹切片, 得到使用明胶模拟切片时质谱峰强度的重复性较好, 在 2.5-25 mg/g 范围内测定三种样品质谱峰强度与浓度具有较好的线性相关。用 MALDI-MS 成像分析大豆中的寡糖和甘油三酯等小分子成分。

最近, 我们还进一步研究了基于纳米碳-SDS 以及纳米碳-聚多巴胺两种预涂基质的 MALDI-MS 分析和成像的方法。

关键词: 基质辅助激光解吸电离质谱, 质谱成像, 氧化石墨烯, 纳米碳

致谢: 国家自然科学基金 (31671928)

参考文献

1. K. J. Grove, S. L. Frappier, R. M. Caprioli. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2011**, 22(1), 192-195.
2. J. Yang, R. M. Caprioli, *Anal. Chem.*, **2013**, 85(5), 2907-2912.
3. Y. Xu, Y. Deng, R. Ye, C. Gong, Z. Liu, Y. Zhao, Y. Lu, J. Liu, X. Xu*, *Intern. J. Mass Spectrom.*, **2021**, 464: 116573

高分辨质谱探究反应机理路径

韩娟娟¹, 赵镇文^{1,*}

1. 北京市海淀区中关村北一街2号

随着电喷雾离子化质谱法(ESI-MS)和基质辅助激光解析离子化质谱法(MALDI-MS)的出现, 质谱实时在线监测的应用逐渐进入到化学领域, 在有机合成物质的测定、化学反应中间体的监测及化学反应机理的研究中发挥重要的作用。我们利用高分辨质谱表征 Ru-Rh 的双金属催化剂($\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 和 RhI_3)和 Li 盐添加剂(LiI 和 LiBF_4)催化体系中的不同活性物种, 分析反应过程中催化剂的真实存在形式, 推测其可能的反应机理。

为了探索可能的反应途径, 进行了同位素标记反应。通过几次预实验, 推测出了 Ru 和 Rh 的一系列配合物中间体的存在, 最终经过高分辨的精确质量数和同位素峰模拟对比, 确定了一些配合物的元素组成; 发现反应过程中, 金属 Ru 和 Rh 催化剂与 $[\text{BMIm}]^+$ 、CO 和 I 配形成配位化合物。为了验证中间体中 CO 的来源, 做了 $^{13}\text{CO}_2$ 标记的体系的 ESI-MS 测试, 最终确认与 Ru/Rh 配位的 CO 部分来自 CO_2 , 体系产生的 CO 主要起到与金属配位从而活化金属的作用, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 中的 CO 主要起到一个引发剂的作用。

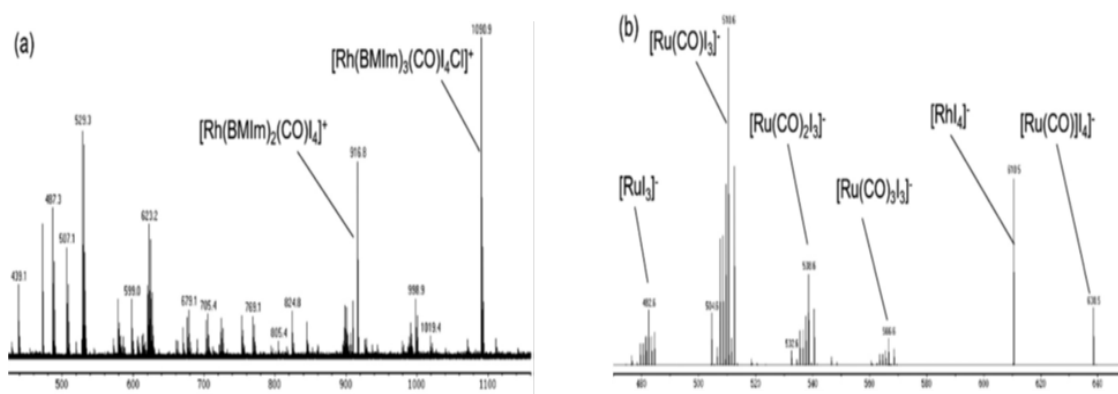


图1. 反应液的HR-ESI质谱图

高分辨 ESI 质谱不需要把中间体或产物分离出来, 这对于监测有机金属物质参与的反应和过渡态难以分离的反应都十分有利, 可以实时观察到反应进行过程中生成的中间物质及其随时间的变化(这是传统 TLC 所观察不到的), 从而用于研究反应机理, 具有广阔的应用前景。

关键词: 高分辨 ESI-MS, 反应机理, 实时监测反应。

参考文献

1. H. Wang, Y. Zhao, Z. Ke, B. Yu, R. Li, Y. Wu, Z. Wang, J. Han and Z. Liu, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 3069-3072.
2. 裴妙荣, 谢宗波, 石云峰, 乐长高, *化学通报*, **2015**, 78, 1-16.

A Fast Lysine Cross-linker DOPA Enables Mass Spectrometry Analyses of Protein Unfolding and Weak Protein-protein Interactions

Jian-Hua Wang^{#,1,2}, Yu-Liang Tang^{#,3}, Zhou Gong⁴, Rohit Jain⁵, Fan Xiao³, Yu Zhou^{1,2}, Dan Tan¹,
Qiang Li³, Niu Huang^{1,2}, Shu-Qun Liu⁶, Keqiong Ye^{7,8}, Chun Tang^{*,3,4}, Meng-Qiu Dong^{*,1,2},
Xiaoguang Lei^{*,3}

1. National Institute of Biological Sciences (NIBS), Beijing 102206, China;
2. Tsinghua Institute of Multidisciplinary Biomedical Research, Tsinghua University, Beijing 102206, China;
3. Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Engineering of Ministry of Education, Synthetic and Functional Biomolecules Center, College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking-Tsinghua Center for Life Science, Peking University, Beijing 100871, China;
4. Wuhan Institute of Physics and Mathematics, Chinese Academy of Sciences (CAS), Wuhan 430071, China;
5. University of Massachusetts Medical School, Worcester MA 01605, USA;
6. State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Bio-Resources in Yunnan, Yunnan University, Kunming 650091, Yunnan, China;
7. Key Laboratory of RNA Biology, CAS Center for Excellence in Biomacromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;
8. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

ABSTRACT: Chemical cross-linking of proteins coupled with mass spectrometry (CXMS) is widely used in protein structural analysis. Central to this technology are chemical cross-linkers. In this study we develop a new class of non-hydrolyzable amine-selective *di-ortho-phthalaldehyde* (DOPA) cross-linkers, one of which is DOPA2. Cross-linking of proteins with DOPA2 is 60-120 times faster than that with the N-hydroxysuccinimide ester cross-linker DSS. Compared with DSS cross-links, DOPA2 cross-links have a higher degree of agreement with the crystal structures of tested proteins. More importantly, DOPA2 has unique advantages of working at low pH, low temperature, or in the presence of denaturants such as 8 M urea or 6 M guanidine hydrochloride. These properties enabled DOPA2 to capture the dynamic conformational changes associated with RNase A unfolding. Further, using two heterodimeric complexes of weakly interacting subunits, we demonstrated that DOPA outperformed DSS at capturing weak but specific protein-protein interactions. Therefore, DOPA not only provides a powerful tool for CXMS to identify weak protein-protein interactions, but also introduces CXMS to new application areas such as studying the conformational changes during protein unfolding.

KEY WORDS: CXMS, cross-linker, mass spectrometry, protein structures

REFERENCES

1. B. Yang, Y. J. Wu, M. Zhu, S. B. Fan, J. Lin, K. Zhang, S. Li, H. Chi, Y. X. Li, H. F. Chen, S. K. Luo, Y. H. Ding, L. H. Wang, Z. Hao, L. Y. Xiu, S. Chen, K. Ye, S. M. He and M. Q. Dong, *Nat. Methods*, **2012**, 9(9), 904-906.
2. C. L. Tung, C. T. Wong, E. Y. Fung and X. Li, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 2600-2603.
3. Z. L. Chen, J. M. Meng, Y. Cao, J. L. Yin, R. Q. Fang, S. B. Fan, C. Liu, W. F. Zeng, Y. H. Ding, D. Tan, L. Wu, W. J. Zhou, H. Chi, R. X. Sun, M. Q. Dong and S. M. He, *Nat. Commun.*, **2019**, 10, 3404.

Email: dongmengqiu@nibs.ac.cn

Email: xglei@pku.edu.cn

Email: Tang_Chun@pku.edu.cn

大气压激光溅射介质阻挡放电电离质谱成像

陆桥¹, 游学¹, 关孝康¹, Renato Zenobi^{1,2,*}

1. 厦门大学化学化工学院谱学分析与仪器教育部重点实验室, 厦门 361005

2. 苏黎世联邦理工学院化学和应用生物科学系, 苏黎世 8093

大气压质谱成像由于其原位实时分析的特性, 已经在生命科学、材料科学、地质学、考古学等领域得以广泛应用。尽管基于激光溅射 (LA) 采样的质谱技术可实现高分辨成像, 然而激光直接解吸电离的离子产率低导致检测灵敏度低, 难以实现较高的空间分辨率。因此, 我们将 LA 系统与用于后电离的大气压离子源相结合, 以提高总的分子电离效率, 从而提高系统灵敏度。本文我们将使用实验室开发的一种具有“主动采样毛细管”结构的介质阻挡放电电离源 (DBDI), 它可以与任何具有大气压接口的质谱耦合, 具有较高的离子传输效率^[1]。本研究基于 LA 采样、DBDI 后电离源、二维样品台以及一台大气压质谱仪构建了激光溅射介质阻挡放电电离质谱成像系统 (LA-DBDI-MSI), 并将其应用于传统中草药有效药物分子和斑马鱼体内抗疟疾药物分子成像, 横向分辨率为 20 μm ^[2]。结果表明, 该 LA-DBDI-MSI 系统无需样品复杂样品前处理过程, 能够实时原位分析, 且具有高通量、高空间分辨的优点。

关键词: 激光溅射; 介质阻挡放电电离源; 大气压质谱成像

参考文献

1. Q. Lu, R. K. Lin, C. Du, Y. F. Meng, M. Q. Yang, R. Zenobi and W. Hang, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 5921-5928.
2. Q. Lu, Z. Y. Xu, X. You, S. Y. Ma and R. Zenobi, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 6232-6238.

高分辨光纤探针激光溅射介质阻挡放电电离质谱成像

陆桥¹, 关孝康¹, 游学¹, Zenobi Renato^{1,2,*}

1. 厦门大学化学化工学院谱学分析与仪器教育部重点实验室, 厦门 361005
2. 苏黎世联邦理工学院化学和应用生物科学系, 苏黎世 8093

大气压质谱成像 (AP-MSI) 是探究许多领域的有力工具, 然而 AP-MSI 实现高空间分辨率仍然存在一些困难, 例如如何获得小的激光溅射弹坑。这里我们介绍一种低成本光纤探针激光溅射 (FPLA) 系统, 该系统使用带有尖端外径 200 nm 的刻蚀光纤探针将激光脉冲传送到样品表面, 无需复杂且昂贵的光学器件。使用具有亚微米精度的步进电机将尖端到样品的距离调整为 10 μm 。激光烧蚀的中性物质通过自制的介质阻挡放电离子源 (DBDI) 进行后电离, 该离子源可以连接到任何带有大气压接口的质谱仪。最后我们用 FPLA-DBDI-MSI 系统以 5 μm 空间分辨率对条纹图案的标准样品和用甲基绿氯化锌盐处理的指甲切片进行了质谱成像。由于不需要复杂的装置, 这种简单、可靠和经济的 FPLA 系统能适用于大多数基于激光的 MSI 系统, 并以此获得高空间分辨率。

关键词: 光纤探针; 介质阻挡放电电离源; 大气压质谱成像

参考文献

1. Q. Lu, Z. Xu, X. You, S. Ma and R. Zenobi, *Anal. Chem.*, **2021**, 93 (15), 6232-6238.
2. Q. Lu, R. Lin, C. Du, Y. Meng, M. Yang, R. Zenobi and W. Hang, *Anal. Chem.*, **2020**, 92 (8), 5921-5928.
3. Q. Lu, Y. Hu, J. Chen and S. Jin, *Anal. Chem.*, **2017**, 89 (16), 8238-8243.

交联质谱数据的比较分析揭示蛋白质 STY 残基很少与 NHS 酯交联剂反应

曹勇^{1,*}, 刘欣桐¹, 毛鹏志², 陈镇霖², 谭永卿², 贺思敏², 董梦秋^{1,*}

1. 北京生命科学研究所, 北京 102206
2. 中国科学院计算技术研究所, 北京 100190

蛋白质化学交联结合质谱 (CXMS) 是研究蛋白质结构和蛋白质相互作用的有力工具。目前, 大多数 CXMS 实验使用基于 N-羟基丁二酰亚胺 (NHS) 酯的交联剂, NHS 酯主要与蛋白质的游离 N 端和赖氨酸 (K) 的侧链氨基发生反应。也有报道称, 在某些条件下, NHS 酯可以与丝氨酸 (S)、苏氨酸 (T) 和酪氨酸 (Y) 的羟基反应。一些流行的交联搜索引擎, 如 MeroX 和 xiSearch, 默认将 STY 设置为除了 K 之外的可交联位点。然而, 在常规的 CXMS 实验条件下, NHS 酯交联剂与 STY 的反应情况不清楚, 鉴定到的 STY 交联的可靠性也没有得到验证。我们通过将化学惰性的氨基酸, 如甘氨酸 (G)、缬氨酸 (V) 和亮氨酸 (L) 设置为可交联位点作为阴性对照, 并与交联位点设置为 KSTY 的搜索结果进行比较, 发现鉴定到的 STY 交联在数量和谱图质量上并不比 GVL 交联更有优势, 这表明鉴定到的 STY 交联十分可疑。使用已发表的合成肽段数据集, 我们进一步证实 STY 交联确实有很高假阳性率。深入分析发现, 根据所使用的数据和搜索引擎的不同, 高达 65% 的 STY 交联是肽段对相同的 K-K 交联, 高达 61% 是 K 单端交联, 其余部分结果则包含鉴定错误率较高的短肽。

关键词: 化学交联剂, 交联质谱, pLink, xiSearch, MeroX

参考文献

1. Chen, Z.-L., Meng, J.-M., Cao, Y., Yin, J.-L., Fang, R.-Q., Fan, S.-B., Liu, C., Zeng, W.-F., Ding, Y.-H., Tan, D., Dong M.-Q., He S.-M., *Nature Communications* **2019**, 10, 3404.
2. Gotze, M.; Iacobucci, C.; Ihling, C. H.; Sinz, A., A Simple Cross-Linking/Mass Spectrometry Workflow for Studying System-wide Protein Interactions. *Anal Chem* **2019**, 91 (15), 10236-10244
3. Mendes, M. L.; Fischer, L.; Chen, Z. A.; Barbon, M.; O'Reilly, F. J.; Giese, S. H.; Bohlke-Schneider, M.; Belsom, A.; Dau, T.; Combe, C. W.; Graham, M.; Eisele, M. R.; Baumeister, W.; Speck, C.; Rappsilber, J., An integrated workflow for crosslinking mass spectrometry. *Mol Syst Biol* **2019**, 15 (9), e8994.

Mapping the Modification Sites of Ubiquitin-like Proteins (UBLs)

Guang-Can Shao^{1,2}, Zhen-Lin Chen³, Qing-Cui Wu², Shan-Lu², Si-Min He³, Li-Lin Du²,
Meng-Qiu Dong^{2,*}

1. College of Life Science, Peking University, Beijing, CHINA
2. National Institute of Biological Sciences, Beijing, Beijing, CHINA
3. Institute of Computing Technology, Chinese Academy of Sciences, Beijing, CHINA

Ubiquitin-like proteins (UBLs) play important roles in many biological processes such as DNA repair, inflammation, autophagy, and oxidative stress response. The best-known examples of UBLs are small ubiquitin-related modifiers (SUMOs). This study aims to develop a high-throughput mass spectrometry (MS) method to identify modification sites of UBLs on substrate proteins.

To achieve this goal, we developed pLink-SUMO, a customized software suite, to identify SUMO-modified peptides based on our previous work of pLink (software to identify chemically cross-linked peptide pairs (Yang B. et al., *Nature Methods*, 2012)). We optimized pLink-SUMO by 3530 Higher-energy Collisional Dissociation (HCD) spectra generated from 492 synthetic peptides.

To test the performance of pLink-SUMO, we evaluated pLink-SUMO, pLink1, pLink2 and MaxQuant using different datasets, including simulated dataset, annotated dataset, synthetic dataset, a published dataset from 293T cell and a dataset from fission yeast. We also tested the effect of database size on the performance of pLink-SUMO. In all datasets we tested, pLink-SUMO had a best performance in precision, sensitivity and time cost compared with pLink1, pLink2 and MaxQuant. In the complex datasets from 293T cell and fission yeast, pLink-SUMO covered more than 75% sites of that from MaxQuant, and the unique site number from pLink-SUMO is 4.4-11.5 times than that from MaxQuant. Importantly, pLink-SUMO is 4.2-11.8 times faster than MaxQuant.

Our result showed that we have established an effective high-throughput MS method to map UBL modification sites from simple or complex samples. The method we developed can also be extended to identify other UBL modification sites.

KEY WORDS: UBLs, Modification, Mass spectrometry, SUMO

REFERENCES

1. B. Yang, Y. J. Wu, M. Zhu, et al., *Nat. methods*, **2012**, 9(9), 904-906.

Simultaneous LC-MS/MS quantification of glucocorticoids, melatonin and its metabolites in hair

Minhui Zhu^{1,2}, Lin Yuan^{1,2}, Yan Wu^{1,2}, Liuxi Chu^{1,2}, Wei Wang^{1,2}, Wanying Liao³, Huihua Deng^{1,2,*}

1. Department of Brain and Learning Science, School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China
2. Key Laboratory of Child Development and Learning Science (Southeast University), Ministry of Education, Southeast University, Nanjing, 210096, China
3. School of Psychology, Shenzhen University, Shenzhen, 518060, China.

ABSTRACT: Sleep problems are common among Chinese college students, accompanying their harmful effects on the physical and mental health. The Pittsburgh sleep quality index and the morningness/eveningness questionnaire are effective tools for measuring sleep quality and chronotype, and melatonin and cortisol are endogenous hormones exhibiting marked circadian secretion^[1]. Exploring the relationship between subjective reports and the long-term accumulation of these hormones may facilitate for understanding the underlying physiological mechanisms of sleep problems^[2]. Biomarkers based on hair matrix show high stability with no influences from the affected factors such as rhythm and stress since they could faithfully record the long-term history of hormones' secretion. However, so far there is no study reporting the method for simultaneously measuring both types of biomarkers in hair. The present study aimed to develop a method for the simultaneous quantification of cortisol, cortisone, melatonin and its three metabolites (N-acetylserotonin, 6-hydroxymelatonin and 6-sulfatoxymelatonin^[3]) in hair based on high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method, and then explore the relationship between the contents of the six analytes and subjectively reported sleep parameters. Six analytes were extracted in methanol and analyzed in a mobile phase of 95% methanol and 5% water and identified with an electrospray ionization source in positive ion mode. Method is validated according to FDA standards. The method showed good stability and sensitivity, such as the quantification limits of all six analytes between 0.4-1.0 pg/mg. Population analysis revealed that the content of cortisol in hair was significantly correlated with sleep quality, indicating that the HPA axis related to stress might be a underlying factor influencing sleep quality. However, melatonin and its metabolites are not related to sleep quality or chronotype, which may be due to the large inter-individual variation in the melatonin secretion.

Key Words: Melatonin, N-acetylserotonin, glucocorticoids, hair, LC-ESI-MS/MS

References:

1. A. Adan, S. N. Archer, M. P. Hidalgo, L. D. Milla, V. Natale and C. Randler, *Chronobiol. Int.*, **2012**, 29, 1153-1175.
2. Y. Ito, T. Iida, Y. Yamamura, M. Teramura, Y. Nakagami, K. Kawai, Y. Nagamura and R. Teradaira, *Int. J. Trp. Res.*, **2013**, 6, 75-85.
3. X. Ma, J. R. Idle, K. W. Krausz and F. J. Gonzalez, *Drug. Metab. Dispos.*, **2004**, 33, 489-494.

Email: dengrcls@seu.edu.cn

CHCA 作为反应性基质用于破碎细胞中的谷胱甘肽分析

郭黎明¹, 国新华^{1,*}

1. 吉林大学化学学院, 长春, 130012

谷胱甘肽 (GSH) 是生物体中一种主要的低分子量且含有巯基的生物活性物质; 其在胱氨酸贮积症、肝损伤、胸腺癌和乳腺癌等疾病中扮演了重要角色。半胱氨酸是谷胱甘肽的前驱体。[1]由于谷胱甘肽具有抗氧化和防止细胞内自由基介导损伤的能力, 所以通常被用来评估生物体内的氧化还原状态和解毒能力。[2]因此建立一种能够应用于临床检测谷胱甘肽的有效方法具有重要意义。

近期, 我们把传统基质 CHCA 作为反应性基质, 通过 Michael 加成反应使含有肉桂酸结构的传统基质 CHCA 与含有游离巯基的谷胱甘肽特异性结合, 并运用布鲁克的 MALDI-TOF-TOF 质谱仪, 实现了对小分子谷胱甘肽的 MALDI-MS 检测。进而我们将本方法应用于细胞破碎产物中的谷胱甘肽进行成像分析, 成功地对 HepG2 细胞破碎产物中的谷胱甘肽进行了质谱成像实验(图 1)。数据结果显示: 使用 CHCA 作为反应性基质特异性识别谷胱甘肽时具有如下优点: 1. CHCA 和谷胱甘肽中游离的巯基发生的 Michael 加成反应效率高、速度快、且条件温和; 2. CHCA 作为反应性基质时比较稳定, 在质谱检测中不易碎裂、与巯基的结合力强, 在检测过程中标签不易脱落; 3. CHCA 作为反应性基质可以提高谷胱甘肽的离子化效率、提高检测的灵敏度、降低质谱的检测限。4. CHCA 作为反应性基质检测谷胱甘肽时, 可以有效避免 CHCA 自身在低分子量区的信号干扰, 使谷胱甘肽可以被有效检测, 并成功地进行成像分析。基于以上优点, 生物小分子谷胱甘肽通过反应性基质实现了在基质干扰严重的低分子量区域的检测和质谱成像分析。通过反应性基质的特异性选择能力, 使得 MALDI 质谱可以对谷胱甘肽进行高通量检测, 为临床上检测谷胱甘肽提供了新途径。

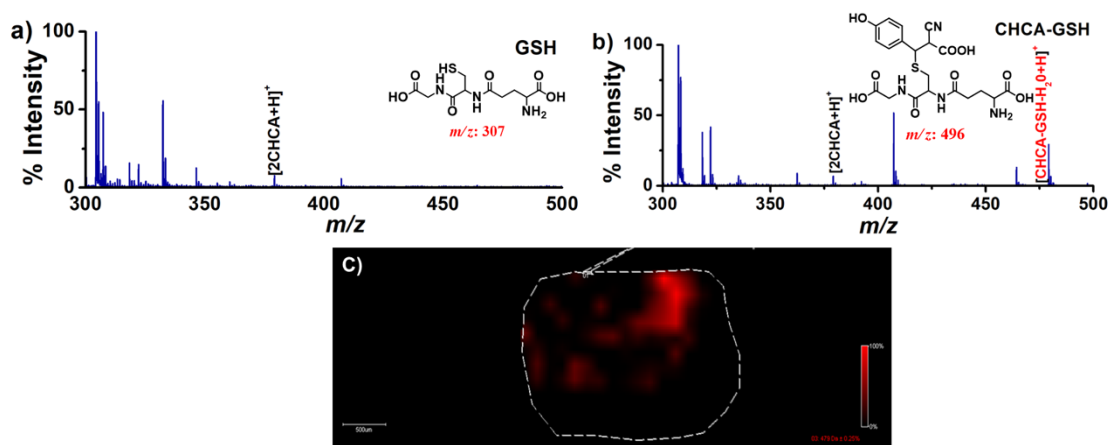


图 1.a. CHCA 直接检测谷胱甘肽的质谱图; b. CHCA 作为反应性基质检测谷胱甘肽的质谱图. c. CHCA 作为反应性基质时, HepG2 细胞破碎产物中的谷胱甘肽的质谱成像图。

关键词: 反应性基质; 谷胱甘肽; MALDI; 质谱成像

参考文献

1. B. D. Paul, J. I. Sbodio, R. Xu, M. S. Vandiver, J. Y. Cha, A. M. Snowman and S. H. Snyder, *Nature*, **2014**, 509, 96.
2. Y. Yoshida, Y. Ohiwa, M. Shimamura, T. Izumi, S. Yoshida, K. Takahashi, S. Miyairi, M. Makimura and A. Naganuma, *J. Health Sci.*, **2003**, 49, 527.

Email: guoxh@jlu.edu.cn.

高分辨率离子迁移谱关键技术与仪器特性探究

唐科奇^{1,*}

1. 宁波大学, 质谱技术与应用研究院, 材料科学与化学工程学院

生物大分子在生物体系的功能通常是由其特定的分子构成和结构决定。利用高性能质谱技术可以有效的确定各类生物大分子的构成, 但对其高通量, 高分辨结构分析还缺乏有效的技术和方法。目前最有希望解决上述问题的技术是离子迁移谱和高性能质谱相结合的复合技术。这项复合技术中的离子迁移谱包括了弱电场离子迁移谱(IMS)和高场非对称离子迁移谱(FAIMS), 目前已被国际上各大质谱公司采用并开发出了相应的商用产品, 在分析化学, 生命科学等多个领域里得到了广泛应用。

目前商用飞行时间离子迁移谱的分辨率大都在 50 至 250 的范围内。而商用的高场非对称波形离子迁移谱的分辨率更低, 大体只在 10 至 50 的范围内。分辨率不足是离子迁移谱和高性能质谱复合技术发展中的最大问题, 也在很大程度上限制了这项复合技术有效的应用于生物大分子的分子构成和结构分析。要实现生物大分子在不同生理或病理条件下的复杂结构和结构变化的有效检测, 离子迁移谱部分的分辨率至少要提高 10 到 100 倍。本报告将对如何实现超高分辨率离子迁移谱的关键技术和方法从机理出发进行深入的探讨, 着重探讨将高场非对称离子迁移谱和弱电场离子迁移谱复合组成二维迁移谱的可行性, 并以近期初步实验数据展示这项复合技术所特有的高分辨率分子构成和结构分析能力。

关键词: 离子迁移谱, 高场非对称离子迁移谱, 质谱, 分辨率, 分子构成和结构分析

Characterization of higher-energy collisional dissociation of deprotonated peptides using high-resolution mass spectrometry

Mei-Qing Zuo^{1,2}, Rui-Xiang Sun², Meng-Qiu Dong^{2*}

1. College of Biological Sciences, China Agricultural University, Beijing, 100193, China
2. National Institute of Biological Sciences, Beijing, 102206, China

ABSTRACT

Mass spectrometry (MS) analysis of peptides has traditionally been conducted in the positive ion mode on protonated peptides, although negative ion-mode analysis of deprotonated peptides can provide complementary and sometimes critical structural information. This is partly due to insufficient understanding of the fragmentation behaviors of deprotonated peptides. To study the fragmentation behaviors of deprotonated peptides, we characterized the fragmentation patterns of 118 synthetic peptides fragmented by higher-energy collisional dissociation (HCD). We found that y-, c- and z- type ions are the most abundant fragments, always accompanied by abundant neutral loss (NL) peaks. Precursor charge state is found to be an important effect on spectra qualities and peptides with lower charge states tend to produce better spectra. Besides, a highly basic peptide was surprisingly detected and fragmented well in the negative ion mode. For disulfide-bonded peptides and C-terminally amidated peptides, unusual fragmentation is observed in the negative ion mode. Those findings will promote further investigation of the fundamental mechanisms and facilitate the algorithm development for peptide sequencing in the negative mode.

KEYWORDS: deprotonated peptides, HCD, fragmentation behaviors

REFERENCE

1. Zuo, M. Q., Sun, R. X., Fang, R. Q., He, S. M., & Dong, M. Q. (2019). *International Journal of Mass Spectrometry*, 445, 116186.
2. Bowie, J. H., Brinkworth, C. S., & Dua, S. (2002). *Mass Spectrometry Reviews*, 21(2), 87-107.
3. Liang, Y., Neta, P., Yang, X., & Stein, S. E. (2017). *Journal of The American Society for Mass Spectrometry*, 29(3), 463-469.
4. Mallick, P., Schirle, M., Chen, S. S., Flory, M. R., Lee, H., Martin, D., ... & Aebersold, R. (2007). *Nature biotechnology*, 25(1), 125-131.

A system-wide spatiotemporal characterization of ErbB receptor complexes by subcellular fractionation integrated quantitative mass spectrometry

Shujuan Wang¹, Cunjie Zhang², Mansheng Li¹, Chao Zhao³, Yong Zheng^{1,*}

1.State Key Laboratory of Proteomics, Beijing Proteome Research Center, National Center for Protein Sciences (Beijing), Beijing Institute of Lifeomics, Beijing 102206, China

2.The Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, 600 University Ave., Toronto, ON, Canada M5G 1X5

3.Bionic Sensing and Intelligence Center, Institute of Biomedical and Health Engineering, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China

ABSTRACT: Precise spatiotemporal regulation of protein complex assembly is essential for cells to achieve a meaningful rely of information flow via intracellular signaling networks in response to extracellular cues, whose disruption would lead to disease. Although various attempts had been made for spatial and/or temporal analysis of protein complexes, it is still a challenge to track cell-wide dynamics of a particular protein complex under physiological conditions. Here we describe a workflow that combines endogenous expression of tagged proteins, organelle marker distribution-directed subcellular fractionation, scaffold protein-mediated receptor complex purification and targeted proteomics for spatiotemporal quantification of protein complexes in whole cell scale. We applied our method to investigate the assembly kinetics of EGF-dependent ErbB receptor complexes. After fractionation using the density gradient centrifugation and organelle assignment based on organelle markers, endogenous ErbB complex in different subcellular fractionation was efficiently enriched. By using targeted mass spectrometry, ErbB complex components that expressed medium to low level was precisely quantified with in-depth coverage, simultaneously in time and subcellular spaces. Our results revealed a sophisticated scheme of complex behaviors characterized by multiple subcomplexes with distinct molecular composition formed across subcellular fractions enriched with cytosol, plasma membrane, endosome or mitochondria, implying organelle-specific ErbB functions. Remarkably, our results demonstrated for the first time that activated ErbB receptors might increase their signaling range through promoting a cytosolic, receptor-free subcomplex, consisting of Shc1, Grb2, Arhgef5, Garm1 and Lrrk1. These findings emphasize the potential of our strategy as a powerful tool to study spatiotemporal dynamics of protein complexes.

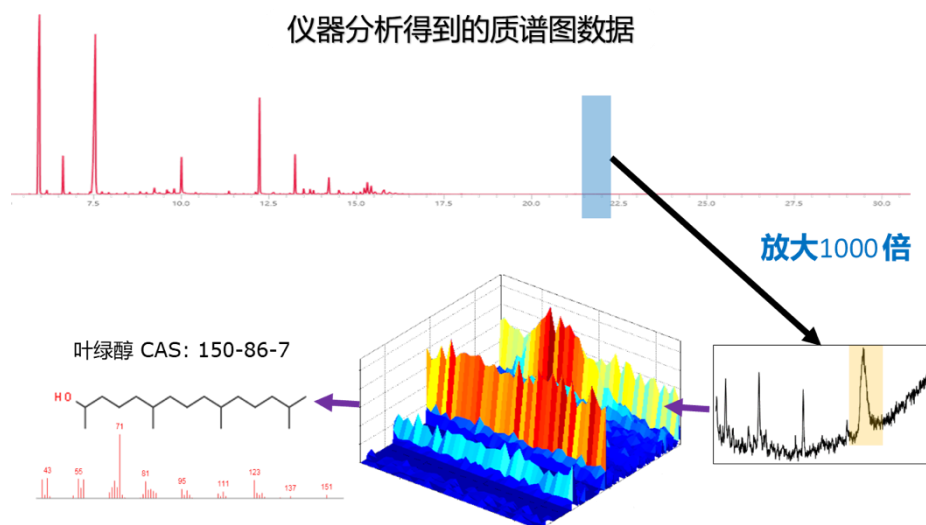
基于熵最小算法的质谱解谱技术

张华俊 *

1. 广州分子信息科技有限公司, 浙大学华南工业技术研究院

2. Molecular Info-Tech Joint Lab, A*Star, Singapore

质谱分析中, 其分析数据包含非常多的成分信息, 但现有的分析方法和数据解谱技术对未知物和痕量成分无能为力, 就是对于高丰度的共流出的成分, 得到假阳性结果的几率非常大。由于采用了完全不同的底层理论, 基于 Matrix 型的熵最小算法技术, 能对高度重合的共流出, 未知物和极痕量成分做解谱分析。在同样的数据上做全成分分析, 熵最小算法比现有技术快 100 多倍, 实用灵敏度也提高 100 多倍; 并且适用于各种气相和液相质谱数据的分析。该技术能大大减少复杂体系的分析难度。



关键词: 熵最小, 共流出, 痕量, 未知物, 全成分分析

参考文献 (5 篇以内)

1. H. Zhang, W. Chew, P. Wu, M. Garland, *Applied Spectroscopy*, **2007**, 61, 1295-1305.
2. H. Zhang, M. Garland, Y. Zeng, P. Wu, *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **2003**, 14, 1295-1305.
3. C. Chua, Y. Lv, W. Zhao, Y. Ren, H. Zhang, *International Journal of Mass Spectrometry*, **2020**, 451, 116321.
4. H. Zhang, Y. Lv, C. Chua, T. Guo, Z. Sun, Z. Zhan, **2020**, 454, 116359.
5. C. Chua, B. Lu, Y. Lv, X. Gu, A. Thng, H. Zhang, **2018**, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 410, 6549-6560.

气相色谱-质谱法测定锂离子电池中的环三磷腈类阻燃剂

徐铮^{1*}, 方小青¹, 史婉君¹

1. 浙江省化工研究院有限公司, 杭州, 310000

锂离子电池作为一种新型的清洁能源, 被广泛运用到人们的生活中。但锂离子电池在使用过程中存在易燃烧、易爆炸等特点, 因此, 向锂离子电池的电解液中添加高沸点、高闪点、电化学稳定性良好的阻燃剂, 成为了解决上述问题的方法。其中, 含有不同基团的环三磷腈类阻燃剂因其优异的性能, 受到了越来越多研究者的关注。但是, 环三磷腈类阻燃剂的检测方法多为液相色谱法和气相色谱法, 鲜有气相色谱-质谱法的报道。

本文通过气相色谱-质谱联用技术(GC-MS), 建立了锂离子电池电解液中环三磷腈类阻燃剂的定性分析方法, 并采用外标法对环三磷腈类阻燃剂进行了定量分析。离子源采用电子轰击离子源(EI); 色谱柱采用 DB-1301 色谱柱(60m×0.25mm×1 μ m); 载气(He)流速为 1.0mL/min; 进样口温度为 260 $^{\circ}$ C; 进样量为 1 μ L; 柱温为 70 $^{\circ}$ C保持 5min, 然后以 15 $^{\circ}$ C/min 升温至 175 $^{\circ}$ C, 再以 30 $^{\circ}$ C/min 升温至 250 $^{\circ}$ C, 并在此温度下保持 5.5min。

结果显示: 在该条件下, 通过 1, 4-二氧六环提取, 可以鉴别出六氟环三磷腈、六氯环三磷腈、乙氧基五氟环三磷腈等三类环三磷腈。并且以上三种磷腈在 1~10000 mg/kg 范围内呈良好的线性, 相关系数(r^2)不低于 0.9996, 检出限(S/N=3)为 0.07~1mg/kg。空白样品在 10 mg/kg、100 mg/kg、1000 mg/kg 加标水平下的回收率为 65.14%~105.1%, 相对标准偏差(RSD, n=3)为 1.32%~11.72%。该方法操作简便、样品需求量少、分析速度快、灵敏度高, 适用于锂电池电解液中环三磷腈类阻燃剂的检测。

关键词: 气相色谱-质谱联用, 环三磷腈, 定性定量

参考文献

1. 吴成英, *有机氟工业*, 2020,01,10-13.
2. 项文勤,张勇耀,高鹏飞等, *浙江化工*, 2018, 49(10),15-19.
3. 靳霏霏,李战雄,陈国强, *印染助剂*, 2008, 05, 31-33.

离子阱质谱技术及其在毒品检测中的应用

王卫国¹, 徐楚婷^{1,2}, 厉梅^{1,2}, 阮慧文^{1,2}, 李海洋^{1,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学单位, 北京市玉泉路 19 号, 北京, 100049

日趋严重的毒品问题已成为全球性的灾难。毒品的泛滥直接危害人民的身心健康,并给经济发展和社会进步带来巨大的威胁。研发适用于毒品、易制毒化学品查缉、取证及鉴定的现场检测设备是实现毒品稽查的关键之一。质谱是目前公认的定性分析的“金标准”。离子阱质谱具有结构简单、易于小型化和串级质谱分析能力等特点而成为现场应用的首选。

围绕毒品的现场检测,我们研究组开展了大量的研究工作:(1)研制开发了用于毒品现场检测的大气压化学电离离子阱质谱,实现了 37 种典型毒品的检测分析,且通过了公安部刑事技术产品质量监督检验中心的认证;(2)针对沸点高、挥发性低的新型芬太尼系列毒品的痕量检测,基于红外灯热解吸,构建了用于毒品脉冲闪蒸热解吸、同步脉冲吹扫的进样技术,显著提升了高沸点毒品的热解吸效率和检测灵敏度,难挥发的毒品那可汀的灵敏度提高了约 60 倍;(3)通过溶剂辅助来提高热解析效率,改善质谱分析灵敏度的方法,灵敏度可提高 6 倍以上:甲醇适用于强极性的芬太尼系列样品,而氯仿适用于弱极性的四氢大麻酚等样品。(4)构建了共用电离源的并联式离子迁移谱-离子阱质谱联用装置,利用离子迁移谱实现高通量快速筛查,发现疑似样品后触发离子阱质谱进行确认,从而实现了毒品的高通量现场定性和定量检测。

关键词: 离子阱质谱, 离子迁移谱, 毒品, 灵敏度, 脉冲闪蒸

参考文献

1. 联合国,《2019 年世界毒品问题报告》. 2019.
2. Xu C., Wang, W.; Wang, S.; Hou, K.; Li, H., *TrAC Trends in Anal. Chem.* **2019**, 120, 115649.
3. Wang, W.; Wang, S.; Xu, C.; Li, H.; Xing, Y.; Hou, K.; Li, H., *Anal. Chem.* **2019**, 91 (15), 10212-10220.
4. Wang, S.; Wang, W.; Li, Hong.; Xing Y.; Hou, K.; Li, H., *Anal. Chem.* **2019**, 91 (6), 3845-3851.
5. Li M., Wang S., Xu C., Ruan H., Wang W*, Chen C*, Li H*, submitted to *Anal. Chem.*

次氯酸引发的磷脂气-液界面氧化反应与机理探究

刘卓^{1,2}, 何静^{1,2}, 杨苗^{1,2}, 张诗敏^{1,2}, 张洪^{1,2,*}, 姜杰^{1,2,*}

1. 哈尔滨工业大学(威海)海洋科学与技术学院,威海,山东 264209

2. 哈尔滨工业大学城市水资源与水环境国家重点实验室,哈尔滨,黑龙江 150001

次氯酸钠由于其价格低廉,安全性高,杀菌效果好被用作最常用的消毒剂。新冠疫情期间,次氯酸钠消毒剂被大量使用,据报道,我国2020年84消毒液产量达到了57.5万吨,同比增长16.63%。次氯酸钠溶于水产生次氯酸气体,在高通风的室内次氯酸的浓度仍可达到ppb水平^[1],使其成为室内环境中主要污染物之一。次氯酸具有很强的氧化和氯化作用,可以杀灭细菌和病原体等,同时还可以破坏膜结构完整性,引起组织损伤等,影响人体健康。人肺部肺泡表面含有大量肺表面活性剂(如磷脂等),次氯酸通过呼吸作用进入肺部后,首先与肺泡表面的肺表面活性剂在气-液界面处进行反应,该反应对呼吸作用及肺部氧化应激反应具有重要作用。本文基于自主研发的气-液界面质谱分析方法,以不同磷脂为模型,将其暴露在次氯酸下反应,探究次氯酸与磷脂的气-液界面反应过程及机理^[2]。磷脂结构多种多样,以分子内不含C=C的DPPE,含一个C=C的POPG以及含有两个C=C的DOPG为模型磷脂,探究次氯酸对不同类型磷脂反应的差异性。结果表明,次氯酸对饱和烷烃链不敏感,HOCl攻击DPPE(m/z 690.5)时,主要作用于其头部氨基,并生成单氯胺(m/z 724.4)和二氯胺(m/z 758.4)(图1a);对于POPG(m/z 747.6)和DOPG(m/z 773.6),HOCl通过加成反应攻击C=C生成氯醇,且对于含有多个不饱和键的磷脂,该加成反应根据双键的位置有序进行(图1b和1c),该反应导致氯代链亲水性增加,使其更易接近/进入水相(图1d),进一步导致细胞死亡。

关键词: 次氯酸; 磷脂; 气-液界面; 质谱

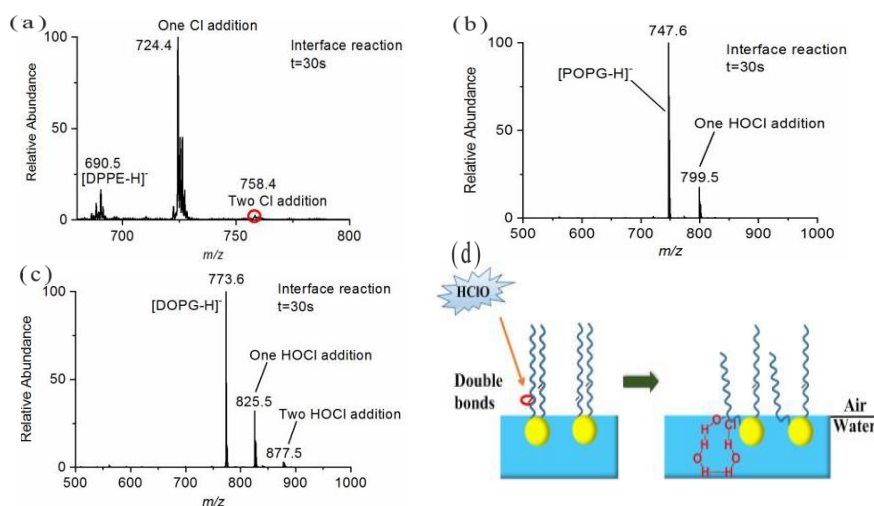


图1: HOCl与DPPE (a); POPG (b)和DOPG (c)反应质谱图; HOCl与不饱和磷脂反应机理示意图 (d)。

参考文献

1. Lawler, M. J. Sander, R. Carpenter, L. J. Lee, J. D. Glasow, V. R. Sommariva, R. Saltzman, E.S. *Atmos Chem Phys.*, **2011**, 11, 7617-7628.
2. C. L. Guo, M. Yang, J. He, G. F. Kan, K. Yu, Z. Liu, S. F. Lin, H. Zhang and J. Jiang, *Sci Total Environ.*, Accepted.

Email: hongzh@hit.edu.cn

Email: jiangjie@hit.edu.cn

基于毛细管微探针取样-纳升电喷雾直接进样的拼接式高分辨质谱采集方法的 20 个哺乳动物细胞的脂质谱分析

徐天润^{1,2}, 李杭¹, 丰迪生^{1,2}, 窦鹏¹, 石先哲¹, 胡春秀^{1,*}, 许国旺^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023;
2. 中国科学院大学, 北京 100049

细胞是生命体的基本结构和功能单位。了解细胞水平上的代谢变化有助于揭示潜在分子机制。传统的研究细胞代谢的分析方法通常需要群体细胞（如数百万个细胞），以期实现代谢组的广泛覆盖¹。这些方法不仅费时费力，而且不适用于数量受限的细胞样本，如循环肿瘤细胞^{2,3}、原代肿瘤细胞^{4,5}、干细胞等。因此，开发高通量、高灵敏检测数十个细胞代谢组的分析方法是必要的。

本研究建立了基于毛细管微探针取样结合纳升电喷雾直接进样的拼接式高分辨质谱采集分析方法，实现了 20 个哺乳动物细胞中脂质组的高通量、高灵敏检测。本研究首先建立了基于毛细管微探针的细胞取样方法，实现了数十个细胞的快速、精准和可重复取样；在 96 孔板中使用喷雾溶剂在线提取脂质后进行纳升电喷雾的直接进样质谱分析；采用拼接式质谱采集实现了 3 分钟内检测包括 19 个脂质亚类的 500 多个脂质。方法在不同癌细胞类型和亚类及不同病理组织样本靶细胞分类的示范性应用显示了其实用性和巨大的临床潜力。所建立的数十个细胞代谢组学分析方法，具有高通量、高灵敏的技术优势，适用于循环肿瘤细胞等数目受限的稀有细胞的代谢组学研究。

关键词: 数十个细胞；毛细管微探针取样；拼接式采集；纳升电喷雾直接进样；高分辨质谱。

参考文献

1. T. M. Domenick, E. L. Gill, V. Vedam-Mai and R. A. Yost, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 546-566.
2. M. Aoki, H. Shoji, A. Kashiro, K. Takeuchi, Y. Shimizu and K. Honda, *Cancers*, **2020**, 12, 1135.
3. S. Nagrath, L. V. Sequist, S. Maheswaran, D. W. Bell, D. Irimia, L. Ulkus, M. R. Smith, E. L. Kwak, S. Digumarthy, A. Muzikansky, P. Ryan, U. J. Balis, R. G. Tompkins, D. A. Haber and M. Toner, *Nature*, **2007**, 450, 1235-1239.
4. A. Mitra, L. Mishra and S. Li, *Trends Biotechnol.*, **2013**, 31, 347-354.
5. G. Peng, S. Suo, G. Cui, F. Yu, R. Wang, J. Chen, S. Chen, Z. Liu, G. Chen, Y. Qian, P. P. L. Tam, J.-D. J. Han and N. Jing, *Nature*, **2019**, 572, 528-532.

LC–MS/MS determination of thyroid and steroid hormones in hair

Lin Yuan^{1,2}, Yan Wu^{1,2}, Liuxi Chu^{1,2}, Minhui Zhu^{1,2}, He Zhang^{1,2}, Jin Yang^{2,3}, Huihua Deng^{1,2*}

1. Department of Brain and Learning Science, School of Biological Science & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China

2. Institute of Child Development and Education, Southeast University, Nanjing 210096, China

3. School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China

ABSTRACT: The hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axes regulates growth, development and basal metabolism, and the downstream endocrine glands interact strongly to ensure body homeostasis through the secretion of the thyroid hormones (THs). The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axes could negatively affect the HPT activity through releasing steroids [1], such as cortisol (F) and so on. Therefore, developing a method on the simultaneous detection of hormones from the HPT and HPA axes would provide a valuable tool to explore the interaction between the HPT and HPA axes. However, there are few studies on the simultaneous detection of hormones from the two axes, especially for in hair matrix. This may be mainly attributed to three flaws in the existing research. Firstly, the HPT and HPA axes have mostly been studied in isolation due to the large difference in polarity between THs and steroids. Secondly, the vast majority of previous studies on the HPT axes have focused on thyroxine (T4) and 3,3',5-triiodothyronine (T3), but a minority of studies on other THs, such as 3,3',5'-triiodothyronine (rT3), 3,3'-diiodothyronine (3,3'-T2) and L-thyronine (T0). Establishing a multi-indicator system that incorporates T4 and its metabolites and the ratio of THs to T4 would enable a more comprehensive and accurate evaluation of the HPT function. Thirdly, the concentration of endogenous hormones in serum is a short-term biomarker of the HPA axes rather than a long-term biomarker because it shows the obvious circadian characteristics. Alternatively, the hormone content in hair samples whose collection is simple and non-invasive can reliably assess the HPA axes over a long-time period. This study aimed to not only detect a single class of hormones, but also commit to the simultaneous detection of steroids and THs in hair.

In this study, a rapid, sensitive and reliable method based on liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) was developed for the simultaneous determination of thyroid and steroid hormones in human hair, including T4, T3, rT3, 3,3'-T2, T0, E and F and cortisone (E). The seven endogenous compounds were extracted from 20-mg hair samples incubated in the mixture solution of methanol and ammonia (v/v, 95/5) for 24 hours at 40°C, and then analyzed by LC-MS/MS under a mobile phase of 80/20 methanol/water and with an electrospray ionization source in multiple reaction monitoring and positive mode. The method exhibited good linearity ($R^2 > 0.99$) in the desired range for all 7 hormones. The detection limit was 3, 3, 2, 4, 2, 0.6 and 0.5 pg/mg for T4, T3, rT3, 3,3'-T2, T0, E and F, and the quantification limits was 10, 10, 7, 13, 7, 2 and 2 pg/mg, respectively. Furthermore, the other validation parameters (ie, selectivity, matrix effect, stability, and carryover) met the acceptance criteria stipulated by guidelines of the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency.

KEY WORDS: thyroid hormones, steroid hormones, human hair, LC-MS/MS

REFERENCES

1. Diana C. Castañeda Cortés, Valerie S. Langlois, Juan I. Fernandino, *Front. Endocrinol.*, **2014**, 5, 139.

Email: dengrcls@seu.edu.cn.

LC-MS/MS Determination of Endocannabinoids and Glucocorticoids in the Hair from HIV Patients

He Zhang^{1,2}, Wei Wang^{1,2}, Yan Wu^{1,2}, Liuxi Chu^{1,2}, Jin Yang^{2,3}, Huihua Deng^{1,2*}

1. Department of Brain and Learning Science, School of Biological Sciences & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China

2. Key Laboratory of Child Development and Learning Science (Southeast University), Ministry of Education, Nanjing 210096, China.

3. School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China

ABSTRACT: The contents of glucocorticoids and endocannabinoids in human hair as long-term biomarkers were increasingly applied in chronic stress, neuroendocrine and clinical research. Among those, cortisol (F), cortisone (E), dehydroepiandrosterone (DHEA), anandamide (AEA), 2-arachidonoylglycerol (2AG), palmitoyl ethanolamide (PEA), oleoylethanolamide (OEA) and stearoylethanolamide (SEA) play important roles in human cognition, mood regulation, stress and immune responses. However, there is still a lack of methods for simultaneously detecting the eight endogenous compounds in hair. The present study aimed to develop a method to simultaneously detect the eight endogenous compounds mentioned above and to explore the status of the endocannabinoid system of HIV-infected persons and its relationship with the HPA axis.

Methods: Analytes were extracted from 20-mg hair samples incubated in methanol for 24 hours at 40°C and then analyzed by liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) under gradient elution and with an atmospheric pressure chemical ionization (APCI) source in multiple reaction monitoring and positive mode. Participants were HIV patients from Guangxi Province and non-HIV patients were recruited as controls. Two independent samples *t* test was done to the differences between HIV patients and the non-HIV healthy controls and between HIV patients with different illness severity.

Results: The LC-APCI⁺-MS/MS method showed that the limits of detection and quantification were 0.4-10 and 1.0-25 pg/mg. The other validation parameters (ie, intra-day and inter-day coefficients of variation, selectivity, matrix effect, stability, and carryover) met the acceptance criteria stipulated by guidelines of FDA and EMA. Population analyses revealed that there were significant differences between HIV patients and non-HIV healthy controls in F content and the ratio of F to DHEA ($R_{F/DHEA}$) ($p < 0.05$). Moreover, the significant differences were observed between two groups mild and heavy illness severity in AEA content and $R_{AEA/POSEA}$ ($p < 0.05$).

Conclusions: The methods were robust and comprehensive for quantifying eight endogenous hormones in hair from HIV population.

KEY WORDS: LC-MS/MS, Hair, Glucocorticoid, Endocannabinoid, HIV

REFERENCES:

1. M. E. Gregory, E. Chen and E. S. Zhou, *Psychological Bulletin.*, **2007**, 133(1), 25-45.
2. M. Clerici, T. Daria, P. Stefania, et al, *Psychoneuroendocrinology.*, **1997**, 221, S27-S31.
3. H. N. Matthew, P. Sachin, C. Patrizia, et al, *J Neurosci.*, **2010**, 30(45), 14980-14986.
4. S. Darren, J. Kent-Olov, V. SeÂverine, et al, *British Journal of Pharmacology.*, **2002**, 136(3), 452-458.

基于分子结构关联网络的规模化代谢组定性方法

王鑫欣^{1,3}, 李超^{1,2,3}, 李在芳^{1,3}, 林晓慧^{2,*}, 路鑫^{1,3,*}, 许国旺^{1,3,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023;
2. 计算机与科学学院 大连理工大学, 辽宁 大连 116023;
3. 中国科学院大学, 北京 100049;

随着高分辨率质谱 (HRMS) 的快速发展, 可从生物样本的非靶向代谢组学分析中获取丰富的代谢组学信息。近年来, 大量研究集中于非靶向代谢组学结构注释。但仍存在二级谱图缺乏, *in silico* 工具预测准确性低, 代谢反应网络信息缺乏等问题, 仅 1.8~20% 的代谢特征被注释。因此, 亟待开发大规模、自动化注释新方法。

本研究提出了一种分子结构关联网络策略 (SGMNS), 对基于超高效液相色谱-高分辨率质谱 (UHPLC-HRMS) 的非靶向代谢组学数据进行深度注释。与目前基于网络的代谢物注释方法不同, SGMNS 基于全局连通性分子网络 (GCMN) 进行注释, 该网络通过代谢组数据库中化学结构的分子指纹相似性构建。基于网络中相邻代谢物可以产生相似二级谱图这一前提, 利用已知代谢物作为种子进行网络传播注释。将种子代谢物的实验二级谱图赋给 GCMN 中相应的相邻代谢物作为其“伪”二级质谱, 设定阈值, 比对预测保留时间, MS¹ 和“伪”二级质谱, 对非靶向代谢组学数据中的代谢特征进行注释。然后将注释成功的代谢物作为新种子进行传播注释。SGMNS 分别从细胞、粪便、血浆 (NIST SRM 1950)、组织、尿液及其混合样本中注释 701、1557、1147、1095、1237 和 2041 个代谢物, 注释准确率大于 83%, RSD 小于 2%。

本研究开发 SGMNS 作为一种非靶向代谢组学自动化、大规模注释新范式。GCMN 网络拓扑结构分析和方法性能评价都显示了其在代谢组结构注释方面的独特优势。该方法将在代谢物结构注释中发挥重要作用。

关键词: 代谢组学, 分子网络, 结构相似性, 质谱, 结构注释

参考文献 (5 篇以内)

1. da Silva, R. R.; Dorrestein, P. C.; Quinn, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2015**, *112*, 12549-12550.
 2. Wang, M.; Carver, J. J.; Phelan, V. V.; et al. *Nat. Biotechnol.* **2016**, *34*, 828-837.
- Xing, S.; Shen, S.; Xu, B.; et al. *Nat. Methods* **2023**, <https://doi.org/10.1038/s41592-023-01850-x>

臭氧暴露下全氟化合物对磷脂气-液界面行为影响及作用机制

何玉炜^{1,2}, 何静^{1,2}, 王文昕^{1,2}, 张诗敏^{1,2}, 张洪^{1,2,*}, 姜杰^{1,2,*}

1. 哈尔滨工业大学(威海)海洋科学与技术学院,威海,山东 264209

2. 哈尔滨工业大学城市水资源与水环境国家重点实验室,哈尔滨,黑龙江 150001

随着氮氧化物和挥发性有机化合物浓度的增加,臭氧等二次污染物的浓度逐年升高,截止到2020年,我国臭氧浓度达 $138\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。通过流行病学研究,地面臭氧暴露被证实与人体健康特别是呼吸系统的健康有关。全氟化合物(PFASs)因其独特的亲水亲油性而被广泛使用,但其对动物及人体存在毒害作用^[1]。目前,虽然已经禁止PFASs使用,但其持久性导致其在大气中的浓度仍能够达到 $9.08\text{-}107\text{ng}/\text{L}$ 。因此,探究臭氧及PFASs等作用于人体器官的机理和炎症引发的机制具有重要意义。人体中肺泡表面充满表面活性剂,是一个典型的气-液界面系统,臭氧及PFASs进入人体后首先与肺泡表面的磷脂发生气-液界面反应,并进一步导致肺部氧化应激反应。因此,研究臭氧及PFASs与肺表面活性剂在气-液界面处的反应机理对于明确大气污染物对人体肺部的作用机制具有重要意义。

本文基于实验室自主研发的气-液界面质谱分析系统,对臭氧协同全氟辛酸(PFOA)作用于磷脂POPG,气-液界面反应进行实时、在线监测,探究PFOA对臭氧氧化POPG的影响及作用机制。通过探究不同浓度全氟辛酸对臭氧氧化POPG的影响发现,低浓度($10^{-7}\text{mol}/\text{L}$)全氟辛酸促进了臭氧对POPG的氧化(图1b),而高浓度($10^{-4}\text{mol}/\text{L}$)全氟辛酸抑制了臭氧对POPG的氧化(图1c)。究其原因在于全氟辛酸的引入改变了表面POPG的排布方式,低浓度的PFOA分散了POPG,增大了POPG与 O_3 的有效接触面积(图1d, e),因此导致 O_3 氧化POPG的效率升高;而高浓度的PFOA与POPG存在过强的界面空间竞争导致表面POPG量减少,进而导致被 O_3 氧化的POPG的量减少。此外,还对比探究了从外界引入和内部存在的全氟辛酸对臭氧氧化POPG的影响。结果表明,通过雾化从外界引入的PFOA可以改变臭氧氧化POPG的路径,改变两种克里奇中间体的生成比例(图1f),这是内部PFOA所不具备的效果。

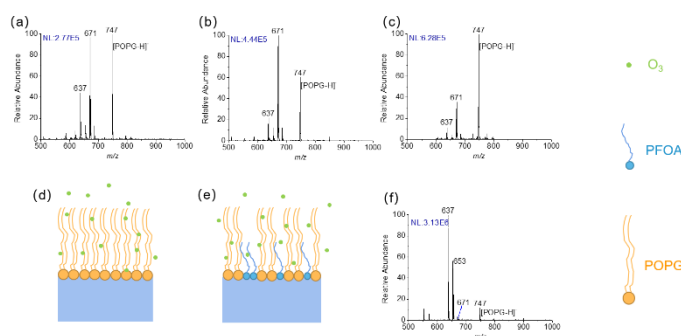


图1: (a)POPG及(b)其与低浓度PFOA、(c)高浓度PFOA混合物的臭氧氧化质谱图; (d)POPG液滴及(e)其与PFOA混合物的界面分布示意图; (f)从外界引入PFOA对臭氧氧化POPG影响的质谱图。

关键词: 全氟化合物、臭氧、磷脂、气-液界面、质谱

参考文献

1. S.Valsecchi, D.Conti, R.Crebelli, S.Polesello, M.Rusconi, M.Mazzoni, E.Preziosi, M. Carere, L.Lucentini, E.Ferretti, S.Balzamo, M.G.Simeone, F.Aste, *J. Hazard. Mater.*,**2017**,323,84-98.
2. N.J.M.Fitzgerald, A.Wargenau, C.Sorenson, J.Pedersen, N.Tufenkji, P.J.Novak, M.F.Simcik, *Environ. Sci. Technol.*,**2018**,52,10433-10440.
3. S.Zhou, S.Joudan, M.W.Forbes, Z.Zhou, J.P. D. Abbott, *Environ. Sci. Technol. Lett.*, **2019**, 6, 243-250.

Email: hongzh@hit.edu.cn

Email: jiejiang@hitwh.edu.cn

High-Efficiency Native Protein Purification and Analysis Strategy

Basing on Native Mass Spectrometry

Xinyang Shao¹, Meng Tian², Yanyi Huang^{1,3}, Guanbo Wang³ and Jianbin Wang^{2,*}

1. Peking-Tsinghua Center of Life Science, Peking University, Beijing, China

2. School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing, China.

3. Biomedical Pioneering Innovation Center (BIOPIC), Peking University, Beijing, China

ABSTRACT: The advances in protein analysis techniques have enabled studies of protein complexes' higher-order structure and interactions in their native conditions. However, a major bottleneck of such studies is the match between low-efficient native protein purification and analysis methods. Here we describe a high-efficiency Native Protein Purification and analysis strategy (NAPP) based on bio-functionalized dissolvable hydrogel microbeads affinity purification coupling with native mass spectrometry characterization. Hydrogel surface shows higher bait protein modification efficiency than commercial magnetic beads, which permits high recovery yield of target proteins to fit the concentration requirements of native analysis. The ability to dissolve the beads matrix alleviates the necessity for sample elution, which permits the use of highest affinity purification tags like biotin-avidin and guarantees high sensitivity. The NAPP strategy is capable of rapid purifying target protein complexes with small reaction scale directly from small volume of cell lysate and analyzing the assembly states with native mass spectrometry. Downstream top-down proteomics characterization and post translation modifications (PTMs) analysis make it become an ideal rapid identification method of subunits. Also, the purification strategy shows the potential to become widely applied in the techniques of native protein interaction analysis and structure determination.

KEYWORDS: Native Protein Purification, Native mass spectrometry, Protein higher-order structure; Top-Down proteomics.

REFERENCES

1. Heck AJ. Native mass spectrometry: a bridge between interactomics and structural biology. *Nat Methods*. **2008**, 5(11), 927-933.
2. Tong W, Wang G. How can native mass spectrometry contribute to characterization of biomacromolecular higher-order structure and interactions? *Methods*. **2018**, 144, 3-13.

Email: xyshao@pku.edu.cn;

Email: jianbinwang@tsinghua.edu.cn

Identifying Transient Arylnitrenium and Aryloxygenium Ions Generated in Electrooxidation by Mass Spectrometry

Ting Wang¹, Jun Hu¹, Jing-Juan Xu^{1,*}, Hong-Yuan Chen¹

1. State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science School of Chemistry and
Chemical Engineering Nanjing University Nanjing 210023 PR China

ABSTRACT: Arylnitrenium and aryloxygenium ions have long been proposed as the key intermediates in many useful umpolung synthetic reactions (e.g., electrochemical or chemical oxidation of arylamines ^[1], alkanes ^[2] and phenols ^[3-5]). Despite the significance, in-situ identification of these intermediates is often limited due to their short lifetimes, which usually ranges from nano- to pico-seconds. Mass spectrometry (MS) is a powerful tool for simultaneously discriminating various chemical species by measuring their mass-to-charge ratios. However, the lack of low-delay sampling and ionization interfaces is still the major impediment in capturing such short-lived intermediates. By simply integrating a thin-layer metal electrode into the tip of a conventional ion emitter, we demonstrate a new method for on-line mass spectrometric identifying the electrogenerated short-lived intermediates could be achieved. In particular, we showed for the first time that the electrochemically generated the arylnitrenium ions with lifetime on the order of nanoseconds and aryloxygenium ions with lifetime on the order of picoseconds are readily captured and identified by means of mass spectrometry.

KEY WORDS: Short-lived intermediate, Electrochemistry, Mass spectrometry

REFERENCES

1. D. Serve, *Journal of the American Chemical Society.*, 97, 432-434(1975) D. Serve, *Journal of the American Chemical Society.*, **1975**, 97, 432-434.
2. G. A. Olah and Á. Molnár, *Hydrocarbon Chemistry*, Wiley, **2003**.
3. L. L. Williams and R. D. Webster, *Journal of the American Chemical Society.*, **2004**, 126, 12441-12450.
4. H. M. Peng and R. D. Webster, *The Journal of Organic Chemistry.*, **73**, 2169-2175(2008)
5. F. Troisi, T. Pierro, C. Gaeta and P. Neri, *Organic Letters.*, **2009**, 11, 697-700.

真空紫外激光解吸电离质谱 (VUVDI-MS) 在单细胞纳米级三维成像中的应用

牟含章¹, 邢蕾¹, 潘建斌¹, 刘峰², 王佳², 莫宇翔², 徐静娟^{1,*}, 陈洪渊^{1,*}

1. 南京大学化学化工学院生命分析化学国家重点实验室

2. 清华大学物理系低维量子物理国家重点实验室

从纳米尺度上对单细胞中的物质进行三维成像对研究相关的生理活动具有重要意义。多通道质谱成像技术在获得细胞物质信息的同时, 也可获得物质的分布信息。¹与普通单层扫描成像相比, 对单细胞进行三维质谱成像能更深入地了解细胞中物质的组成²。本文提供了一种基于真空紫外激光光源的解吸电离质谱方法, 其最高分辨率可达到 350 nm, 深度分辨率可达 15 nm。利用该方法, 我们分别绘制了单个空白 HeLa 细胞以及葱氮类抗癌药物阿霉素共孵育的 HeLa 细胞中内源性代谢物的三维成像图, 清晰的观察到主要位于细胞质中的磷脂分子碎片随着扫描层数的增加信号逐渐减弱, 而主要位于细胞核中的 DNA 分子碎片则信号逐渐增强。与空白 HeLa 细胞相比, 阿霉素孵育后的细胞中, 两类代谢物磷脂分子碎片 m/z 184 以及 m/z 75 在核膜附近聚集。这是因为阿霉素的使用引起核孔亚细胞结构的改变, 从而导致磷脂等物质在核膜处聚集。同时通过多层扫描, 发现在较低深度成像时, 丙氨酸和半胱氨酸碎片(m/z 44)在空白 HeLa 细胞质中富集, 但因阿霉素药物作用, 导致核膜的通透性降低, 两种氨基酸在用药细胞中分布均匀; 随着深度的加深, 这种差异消失。这一结果将对癌细胞的给药治疗具有指导意义。相比于单层扫描成像, 本方法为在纳米尺度上探究细胞不同深度的代谢物提供更多可能, 并将成为获得更完整, 更深入的单细胞化学信息的新工具。

关键词: VUVDI-MS, 单细胞, 多层扫描成像

参考文献

1. Schaepe, K.; Bhandari, D.; Werner, J.; Henss, A.; Pirkl, A.; Kleine-Boymann, M.; Rohnke, M.; Wenisch, S.; Neumann, E.; Janek, J.; Spengler, B., *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 15, 8856–8864.
2. Kuznetsov, I.; Filevich, J.; Dong, F.; Woolston, M.; Chao, W.; Anderson, E. H.; Bernstein, E. R.; Crick, D. C.; Rocca, J. J.; Menoni, C. S., *Nat. commun.*, **2015**, 6 (1), 6944.

Email: xujj@nju.edu.cn

Email: hychen@nju.edu.cn

利用反应性基质 2-胍喹啉和 MALDI 质谱分析人乳中的寡聚糖

林夕¹, 国新华^{1,*}

1. 吉林大学化学学院, 长春, 130012

人乳寡聚糖 (HMOs) 在婴儿的生长发育过程中发挥着多种生物学作用, 如促进神经系统发育、免疫调节、维持肠道菌群平衡等¹。因此, 对 HMOs 进行分析有助于更好的理解糖的功能与结构之间的关系。由于基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF-MS) 具有高灵敏度、高通量、高耐盐、软电离和产生单电荷离子等特点, 非常适合用于分析复杂体系中生物分子混合物²。然而, 由于糖的离子化效率低, 亲水性强, 丰度低等特点, 并且人乳中含有的大量乳糖会抑制寡聚糖的信号, 因此其在 MALDI 质谱分析中仍然存在很大挑战³。在本研究中, 我们首先对人乳进行一系列前处理, 对 HMOs 进行富集, 然后利用反应性基质 2-胍喹啉 (2-HQ) 对 HMOs 进行衍生化, 再进行 MALDI 质谱分析。该方法可以去除大量的乳糖, 衍生化反应后大大提高了 HMOs 的离子化效率。结果表明, 与传统基质 DHB 相比, 使用 2-HQ 作为基质时, 对于标准麦芽六糖 (DP6) 的检测限降低了 100 倍。对于人乳实际样品来说, 检测到了更多数量的 HMOs, 为人乳寡聚糖进一步的结构鉴定奠定了基础。

关键词: 人乳寡聚糖, 反应性基质, 2-胍喹啉

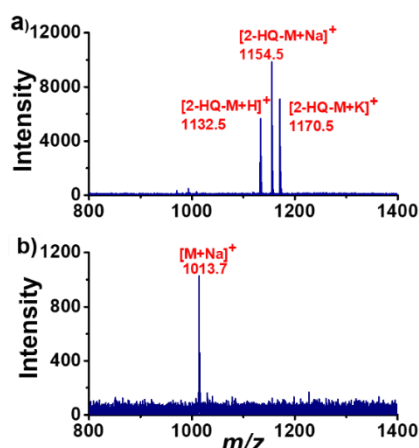


图 1. a) 2-HQ 做基质时 DP6 的质谱和 b) 用 DHB 做基质时 DP6 的质谱图

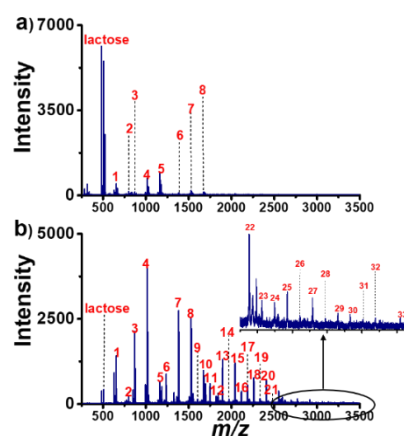


图 2. a) 未洗脱的人乳寡聚糖质谱图和 b) 洗脱后的人乳寡聚糖质谱图

本研究系国家自然科学基金(批准号:21874054), 吉林省科技发展重点项目 (20200404196YY) 资助项目。

References

1. L. J. Bode, *Nutr.*, **2006**, 136, 2127-2130.
2. D. J. Harvey, *Mass Spectrom. Rev.*, **2017**, 36, 255-422
3. X. Gao, Y. Lu, M. Wei, M. Yang, C. Zheng, C. Wang, Y. Zhang, L. Huang, Z. Wang, *J. Agric. Food Chem.* **2019**, 67, 8958-8966.

Email: guoxh@jlu.edu.cn

基于直接进样高分辨质谱的高通量代谢组学新方法及其在 2 型糖尿病中的应用

孙晓珊^{1,2}, 夏悦怡^{1,2}, 赵欣捷¹, 路鑫¹, 许国旺^{1,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023;
2. 中国科学院大学, 北京 100049

目前,大规模代谢组学分析技术已成为分子流行病学、精准医学以及代谢组全基因组关联研究等领域的重要支撑技术,对理解复杂疾病(病理)生理机制以及疾病的诊断、预防治疗等有重要作用。传统色谱-质谱联用技术的分析通量受色谱分离时间制约,且长时间运行会引起色谱保留时间漂移、重复性差等问题,限制了其在大规模代谢组学研究中的应用。直接进样高分辨质谱方法(Direct injection HRMS, DI-HRMS)没有色谱预分离,分析时间、有机试剂消耗大大降低,适合高通量代谢组学分析。另一方面,nESI-HRMS 采用纳升级流速,基质效应较低,且灵敏度较高。

我们发展了基于 DI-HRMS 的血清代谢组高通量检测新方法,主要包括两部分:1)高覆盖、高质量准确度的血清代谢物数据库构建:以血清为分析对象,采用超高磁场 15 T FTICR MS 结合分段采集方式,通过优化 FTICR MS 分辨率、飞行时间、累加时间等对混合血清样本进行检测,获取尽可能全面的血清代谢物分子式信息,并建数据库;2)基于 DI-nESI Orbitrap MS 的高通量代谢组分析方法构建:建立了基于 DI-nESI Orbitrap MS 谱图拼接质谱数据采集方法,用于血清代谢组的高通量分析,并根据上述自建分子式数据库基于 MS1 检索分子式。以 2 型糖尿病患者的血清代谢组为例,在最优条件下,在血清混合样本中可检测到约 3000 多个唯一分子式。所建立的 DI-nESI Orbitrap MS 质谱拼接方法对约 70 例 2 型糖尿病患者及其健康对照的血清样本进行高通量检测,共获得磷脂类、氨基酸等在内的约 40 个差异代谢物。进一步通过串联质谱对差异代谢物分子式匹配的准确度进行验证,并确定其结构。

与传统基于 DI-HRMS 的高通量检测方法相比,所建立的方法通过两步采集的策略,以高可靠、高覆盖代谢组分子库为桥梁,兼顾了通量、覆盖度及可靠性的问题。方法的可靠性更高、代谢组覆盖范围更广,适合大规模代谢组数据分析。

关键词: 高分辨质谱,高通量,代谢组学,2 型糖尿病

参考文献

1. X. Y. Liu, L. N. Zhou, X. Z. Shi⁴⁵ and G. W. Xu, *Trends Analy. Chem.*, **2019**, 121, 115665.
2. A. D Southam, R. J M Weber, J. Engel, M. R Jones and M. R Viant, *Nat. Protoc.*, **2016**, 12, 255-273.

基于真空紫外单光子后电离技术应用于植物组织切片的质谱分子成像

聂武艺¹, 胡勇军^{1,*}, 陆桥¹, 陈家新¹

1. 华南师范大学生物光子学研究院激光生命科学教育部重点实验室, 广州, 510631

对植物组织中的药物成分分析的传统方法, 都需要对样品进行复杂的前处理, 包括萃取、离心、浓缩等。这些过程不仅浪费时间, 而且破坏了植物组织原本的结构难以实现原位检测。本文中所介绍的真空紫外单光子后电离质谱(LDPI-MS)为这一难题的解决展示了很好的应用前景。在真空紫外单光子后电离技术中, 解析和电离过程在空间和时间上是相互独立的, 这样可以方便的对每一过程进行单独优化。本课题组自主搭建的质谱仪配备一个三维进样平台, 可对生物组织进行质谱成像。在实验中, 样品杆在电机的带动下缓缓的在质谱仪中的电离区进行移动。三维平台可以实现 XYZ 三维方向上随意速度步长的精密移动。如图 1 所示, 成像时, 三维平台采取往返扫描模式, 直到整个样品表面被扫描完。对于在本论文中的成像实验, 样品大小为 $6 \times 6 \text{ mm}^2$, 三维平台在 Y 轴方向上的移动速度为 $25 \mu\text{m/s}$, 在 X 轴上的步长为 $300 \mu\text{m}$ 。成像数据经过 Matlab 软件处理获得质谱成像图。

本课题组已经成功将这一技术应用于中草药植物组织成分原位检测, 我们通过真空紫外单光子后电离技术获取到黄姜根茎中姜黄素的原位成像图(如图 2 所示), 我们在成熟的黄姜根茎中, 姜黄素主要富集在接近表皮的部分。我们的真空紫外单光子后电离分子成像方法对医学药理领域具有潜在的应用价值。

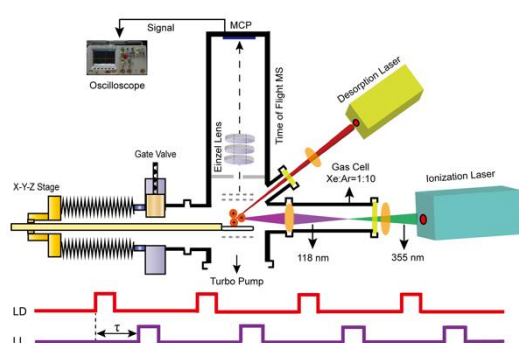


Fig. 1 Schematic drawing of the LDPI-MSI apparatus and the sample hold with an X-Y-Z stage. The lower panel illustrates the laser trigger sequence.

Fig. 2 LDPI-MS images of the tissue sections. The image (a) shows curcumin of the tissue section and (b) depicts spatial distribution of curcumin inginger

关键词: 真空紫外单光子后电离; 质谱; 成像; 药物分析

1. 参考文献

1. G. L. Gasper, L. K. Takahashi, J. Zhou, M. Ahmed, J. F. Moore, L. Hanley. *Anal. Chem.* **2010**, 82, 7472-7478.
2. J Chen, Y Hu, Q Lu, P Wang, H Zhan. *Analyst*, **2017**, 142, 1119-1124.
3. J Chen, Y Hu, Q Lu, P Wang, H Zhan. *Anal. Bioanal. Chem.* **2017**, 409, 2813-2819.
4. Q Lu, Y Hu, J Chen, S Jin. *Anal. Chem.* **2017**, 89, 8238-8243.

Email: yjhu@scnu.edu.cn

小型化单极型加速器质谱测量 ^{14}C 的本底形成机制研究

庞义俊^{1,2}, 何明^{1,*}, 姜山^{1,3}, 赵庆章¹, 王小明²

1. 中国原子能科学研究院 北京 102413
2. 中国辐射防护研究院 山西太原 030006
3. 启先核科技有限公司 北京 102413

加速器质谱是基于加速器技术和离子探测器技术的高能质谱,属于一种同位素质谱。在近30年的发展中,加速器质谱仪器由最初依托大型的加速器装置(端电压 $\geq 10\text{ MV}$)建立终端分析平台到目前小型化(端电压 $\leq 500\text{ kV}$)专用仪器,加速器质谱装置正向着小型化发展。尤其在基于加速器质谱测量 ^{14}C 的研究中,基于 200 kV 串联型与 250 kV 单极型加速器的加速器质谱系统已实现 ^{14}C 同位素比值为 10^{-15} 水平的高灵敏分析。与传统大型的加速器质谱系统相比,小型化系统的探测丰度灵敏度还与之存在差异。本论文从实验上推断并论证了小型化单极型加速器质谱测量 ^{14}C 的本底形成机制,即在离子束流由低能注入磁铁到离开加速管的过程中存在因管道真空质量不佳引起的离子剥离现象,在此过程中 $^{13}\text{CH}^+$ 在稀薄氦气的作用下碎裂为 $^{13}\text{C}^+$ 与 H^+ ,由此产生的 $^{13}\text{C}^+$ 与 $^{14}\text{C}^+$ 拥有相同或者相近的能量,而由于靶样($^{12}\text{CH}^+ + ^{13}\text{C}^+$)/ $^{12}\text{C}^+$ 值较高的靶样在通过剥离气体后碎裂产生的 H 原子数量也相对较多,在加速管中的高能 $^{13}\text{C}^+$ 离子与 H 原子结合通过高能分析磁铁,随后在管道稀薄氦气作用下失去 H 原子并通过静电分析器,对最终的测量形成干扰,该过程与样品($^{12}\text{CH}^+ + ^{13}\text{C}^+$)/ $^{12}\text{C}^+$ 特征值的差异性密切相关。本工作为进一步提高小型化单极型加速器质谱探测灵敏的相关研究奠定实验基础。

电化学-微米电喷雾-质谱技术用于间甲苯胺电化学氧化机理研究

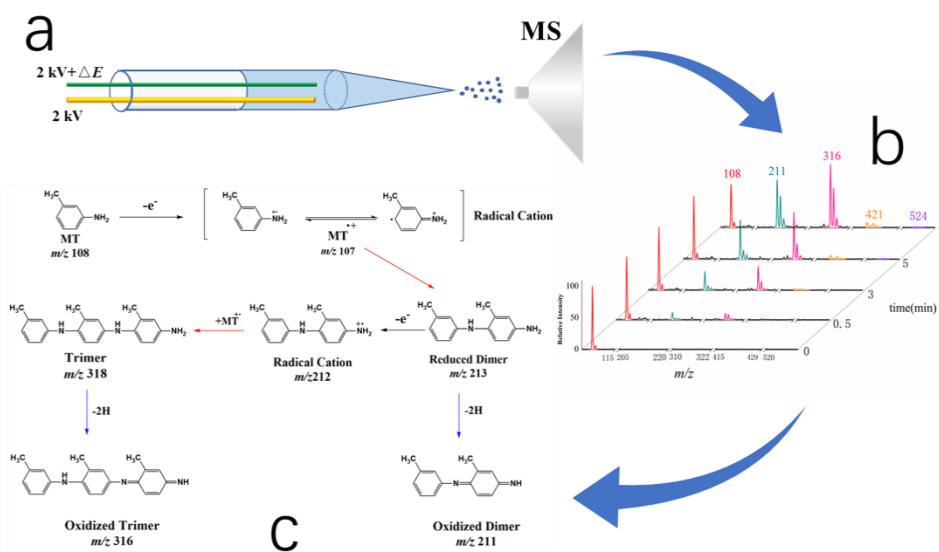
张铭旺^{1,2}, 洪子英^{1,2}, 卞晓园^{1,2}, 于凯^{1,2,*}, 姜杰^{1,2,*}

1. 哈尔滨工业大学(威海)海洋科学与技术学院,威海,山东 264209

2. 哈尔滨工业大学城市水资源与水环境国家重点实验室,哈尔滨,黑龙江 150001

间甲苯胺属于苯胺环烷基取代衍生物, 可通过化学氧化或电化学氧化生成聚间甲苯胺[1], 由于具有良好的导电性能, 聚间甲苯胺常被用于电极改性和传感器材料[2-3]。目前, 对于间甲苯胺的研究主要是聚合物的合成与应用, 而关于其氧化机理的报道较少。采用微米毛细管作为电化学电解池和电喷雾离子源, 内置两根铂金丝分别作为工作电极和辅助电极, 通过连接自制的电化学工作站, 同时向样品溶液施加电化学反应电压和电喷雾电压, 实现电化学反应的实时、在线质谱分析。基于该技术, 研究了间甲苯胺(m-Toluidine, MT)的电化学氧化机理。在 0.39 V 恒电位条件下, 捕捉到了间甲苯胺在 pH=7 的乙腈/水溶液中生成的一系列氧化产物, 并记录了它们在反应过程中随时间变化的趋势。首次通过质谱观测到了间甲苯胺单体阳离子自由基 m/z 107, 以及从二聚体到五聚体等低聚物。基于串联质谱数据, 发现同类低聚物存在苯环和醌环两种结构。此外, 发现 pH 值对间甲苯胺的电化学氧化反应具有较大影响, 在酸性环境中会抑制反应速率, 随着溶液 pH 值的升高, 反应速率随即增加, 然而, 碱性条件下会导致具有共轭结构的二聚体大量生成, 进而阻碍三聚体以上低聚物的产生效率。

关键词: 电化学-微米电喷雾-质谱技术; 间甲苯胺; 电化学氧化机理



图一: 电化学-微米电喷雾-质谱装置(a); 间甲苯胺电化学氧化产物随时间变化质谱图(b); 间甲苯胺电化学氧化机理推导图(c)

参考文献

1. Vijayanand. P. S, Vivekanandan. J, Jeeva. A, Prasath.R.A. *Polymer Science Series B*. **2016**; 58(5): 580-586.
2. Kalkan, Erdogan. M, Karakisla.M, Sacka. M, *Turk J Chem*. **2020**;44(3):775-790.
3. Mathudewaran. A, Jeeva. A, Chandrasekaran. J, Vijayanand. P. S. *Materials Science-Poland*. **2019**;37(4):526-534.

Email: yukai@hit.edu.cn

Email: jiangjie@hit.edu.cn

整合型质谱技术在生命科学研究中的应用

吴萍¹, 田晓旭¹, 殷跃¹, 苏晨¹, 李沂霖¹, 李静雯¹, 王蔚倩¹, 徐宁¹, 彭超^{1,*}

1. 中国科学院上海高等研究院国家蛋白质科学研究上海设施, 上海市海科路 333 号

随着 MALDI 以及 ESI 解离技术的发现, 质谱技术在生命科学领域起着越来越重要的作用。特别是随着 21 世纪以来, 基因组学以及基因编辑技术的持续发展, 带来了蛋白质组学以及精准医疗等方向的长足发展。但是, 在生物学的研究, 特别是结构生物学中, 还是存在着很多难以解决的问题: 蛋白质-蛋白质相互作用界面的快速解析手段, 蛋白质动态结构解析技术手段的缺乏, 无法结晶的小分子与蛋白质复合物弱相互作用的解析, 冷冻电镜复合物结构的区域分辨率低下等等。为了解决生物学家在研究中遇到的实际问题, 本团队建立了基于质谱技术的整合型质谱解析技术平台, 包含了限制性酶解质谱解析技术 (Lip-MS)、交联质谱技术 (CX-MS)、氘气交换质谱解析技术 (HDX-MS)、非变性质谱解析技术 (Native-MS) 等等。通过不同前沿质谱技术的特点, 综合性解决生物学研究的一系列问题, 包括, 结合 CX-MS 与 Cryo-EM 技术解析了 PA28 $\alpha\beta$ -iCP 复合物的精确结构; 利用 Lip-MS 筛选并阐述了中药来源 hyperforin 在肥胖症中的靶蛋白质以及调控机制; CX-MS 与 HDX-MS 技术的联合使用揭示证实了 RIPK1 的新的药物结合位点等等。这些研究结果充分显示了前沿质谱技术的综合性应用以及与其他技术的融合使用, 将会大大促进推动生物学各个方面研究的发展。

关键词: 非限制性酶解质谱技术, 交联质谱技术, 氘气交换质谱技术, 结构生物学, 药物筛选。

参考文献

1. Chen S, Liu X, Peng C, Tan C, Sun H, Liu H, Zhang Y, Wu P, Cui C, Liu C, Yang D, Li Z, Lu J, Guan J, Ke X, Wang R, Bo X, Xu X, Han J, Liu J. The phytochemical hyperforin triggers thermogenesis in adipose tissue via a Dlat-AMPK signaling axis to curb obesity. *Cell Metab.* **2021** Mar 2;33(3):565-580.e7.
2. Meng H, Wu G, Zhao X, Wang A, Li D, Tong Y, Jin T, Cao Y, Shan B, Hu S, Li Y, Pan L, Tian X, Wu P, Peng C, Yuan J, Li G, Tan L, Wang Z, Li Y. Discovery of a cooperative mode of inhibiting RIPK1 kinase. *Cell Discov.* **2021** Jun 1;7(1):41. doi: 10.1038/s41421-021-00278-x. PMID: 34075030; PMCID: PMC8169668.
3. Chen J, Wang Y, Xu C, Chen K, Zhao Q, Wang S, Yin Y, Peng C, Ding Z, Cong Y. Cryo-EM of mammalian PA28 $\alpha\beta$ -iCP immunoproteasome reveals a distinct mechanism of proteasome activation by PA28 $\alpha\beta$. *Nat Commun.* **2021** Feb 2;12(1):739.
4. Xu M, Xu HH, Lin Y, Sun X, Wang LJ, Fang ZP, Su XH, Liang XJ, Hu Y, Liu ZM, Cheng Y, Wei Y, Li J, Li L, Liu HJ, Cheng Z, Tang N, Peng C, Li T, Liu T, Qiao L, Wu D, Ding YQ, Zhou WJ. LECT2, a Ligand for Tiel1, Plays a Crucial Role in Liver Fibrogenesis. *Cell.* **2019** Sep 5;178(6):1478-1492.e20.

纳米探针辅助多元原位质谱分析

续红妹¹, 张雪萌¹, 张珍珍¹, 王伟¹, 闵乾昊^{1*}

1. 南京大学化学化工学院, 生命分析化学国家重点实验室, 南京, 210023

相比于光谱、色谱、电化学等分析方法, 质谱最显著的技术优势在于其特有的多组分同时分析与未知物定性分析能力。然而, 传统的质谱分析方法往往难以实现复杂体系中多元目标物活性信息以及特定限域时空内分子信息的获取。鉴于此, 近年来我们利用质量编码纳米探针与亲和分离介质, 开发了一系列针对细胞内多种酶活性的同步质谱定量方法以及组织、体液等生物样本的原位电离质谱分析技术。

在多酶活性质谱评估方面, 我们致力于解析细胞凋亡过程中级联激活的 Caspase 活性与细胞凋亡机制的内在关联。基于质量条形码策略, 我们以目标蛋白酶底物肽作为连接链构筑了 Fe₃O₄ 纳米球-质量标签修饰金纳米颗粒“核-卫星”结构纳米翻译器, 实现了对细胞凋亡过程中 Caspase-3、-8、-9 活性的同时定量评估。由于细胞内目标酶切割连接肽段链导致修饰质量条形码的卫星金纳米颗粒解离脱落, 通过对携带有目标酶反应活性信息的纳米翻译器进行质谱解码分析, 最终将细胞内多种蛋白酶的活性信息转化为对应质量标签离子信号的变化。这一方法是首例基于质谱的细胞内多目标物活性同时定量分析策略, 为更全面地了解细胞过程、阐明药物作用机制提供了可靠的技术手段。此外, 我们将质量编码纳米探针系统的适用范围拓展到胞内多元 miRNA 的定量, 通过构建质量/荧光双重编码纳米探针, 集成催化夹来自组装反应, 最终实现细胞内多元 miRNA 的高灵敏荧光成像与质谱定量分析。

在基于纳米探针的原位电离质谱分析方法开发方面, 我们发展了基于可定制生物亲和微阵列的纳喷解吸电喷雾电离质谱 (BAAs-nano-DESI-MS) 分析技术。通过微阵列纳米分离介质的预定制, 结合 nano-DESI 萃取溶剂酸碱性调节, 在常压敞开体系下一步完成目标蛋白/多肽的快速捕获、萃取、解吸、电离。基于该方法, 我们分别实现了生物样品中磷酸肽、糖肽、凝血酶的捕获以及相应肽段信息的直接读取。这一质谱前端装置未来可匹配于小型化质谱仪器, 体现了该装置作为床旁检测工具在临床质谱应用领域的巨大潜力。

关键词: 纳米探针, 质量编码, 多酶活性质谱分析, 原位电离质谱

参考文献 (5 篇以内)

1. S. McComb, P. K. Chan, A. Guinot, H. Hartmannsdottir, S. Jenni, M. P. Dobay, J.-P. Bourquin, B. C. Bornhauser, *Sci. Adv.*, **2019**, 5: eaau9433.
2. P. J. Roach, J. Laskin and A. Laskin, *Analyst*, **2010**, 135, 2233-2236.
3. H. Xu, X. Huang, Z. Zhang, X. Zhang, Q. Min and J.-J. Zhu, *Chem. Sci.*, **2020**, 11, 5280-5288.
4. X. Zhang, W. Wang, R. N. Zare and Q. Min, *Chem. Sci.*, **2021**, DOI: 10.1039/d1sc02311j.

同位素标记结合质谱碎裂原理追踪元素反应轨迹

王振鹏¹, 刘健安¹, 李书沐¹, 魏金超¹, 韩娟娟¹, 辛斌¹, 汪福意¹, 赵镇文^{1*}

1、中科院化学所,北京质谱中心,活体分析化学重点实验室,北京,100190

在有机反应机理研究中,同位素示踪是经常被采用的方法。在本工作中,我们借助该技术,并结合 GC-EI-MS 产生的碎片离子,研究了苯甲醚、二氧化碳、氢气反应的机理,探讨了该反应产物乙酸的碳来源。研究表明:这种方法可以用于化学反应机理的研究,提供元素溯源数据。实验使用质谱仪为日本岛津公司 GCMS-QP2010 Ultra 气相色谱质谱联用仪,载气为氦气(纯度 99.999%)。在 Ru-Rh 双金属离子液体催化下,苯甲醚、二氧化碳、氢气发生反应(见图 1)。用 GC-EI-MS 气质联用仪分析该反应体系,并对每个色谱峰进行 NIST 标准质谱图库检索后,反应产物为乙酸与苯酚以及乙酸苯酯(苯酚与乙酸进一步反应的产物)。通过深入分析乙酸实际质谱图和标准质谱图发现:分子离子峰和两个主要碎片离子峰都发生了[M+1]⁺质量数位移(见图 2),从而可以推出乙酸羧基官能团碳原子被 ¹³C 同位素标记。已知反应物二氧化碳含有 ¹³C 同位素,从而能够确定乙酸羧基上的碳原子来自于反应物二氧化碳。



图1 被测反应体系反应方程式

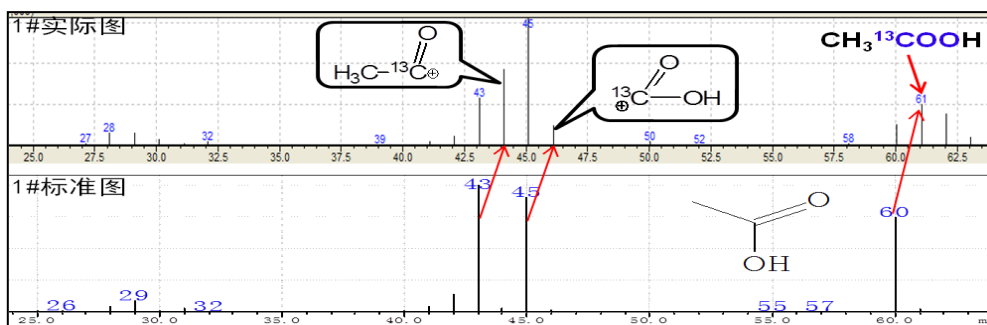


图2 乙酸实际质谱图与标准质谱图

同位素标记结合EI质谱碎裂理论示踪元素反应轨迹的方法是一种非常准确便捷的方法,为研究化学反应机理、溯源元素来源提供了很大帮助。

关键词: 质谱, 同位素标记, 质谱碎裂原理, 反应机理

防晒霜有效成分光敏氧化性质的气液界面质谱学研究

李丹阳¹, 张新星^{1,*}

1. 南开大学化学学院先进能源材料化学重点实验室

当人体长期暴露于紫外线下时, 皮肤容易被晒伤, 造成提前老化, 甚至诱发皮肤癌等一系列问题, 因此科学合理的防晒措施至关重要^[1]。对此, 科研人员对防晒霜进行了大量研究, 有机防晒成分(如 Avobenzene, Octocrylene, Oxybenzone 等)通过吸收紫外线 A(320–400 纳米)或紫外线 B(290–320 纳米)的辐射^[2], 以减少对人体皮肤的伤害, 但防晒成分在吸收紫外线时可能会氧化皮肤, 对皮肤造成一定损伤。因此, 我们采用场致液滴电离-质谱技术在气液界面上对防晒霜中的有效成分进行了研究, 以实时、原位、准确地了解其在防晒过程中的光敏氧化性质。

关键词: 防晒霜; 光敏氧化; 气液界面

参考文献

1. Abdul Rahman Abid, Bronisław Marciniak, Tomasz Pędziński, Muhammad Shahid, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, **2017**, 332, 241-250.
2. Jennifer Brescoll Mancuso, Rohit Maruthi, Steve Q Wang, Henry W Lim, *Am. J. Clin. Dermatol.*, **2017**, 18, 643-650.

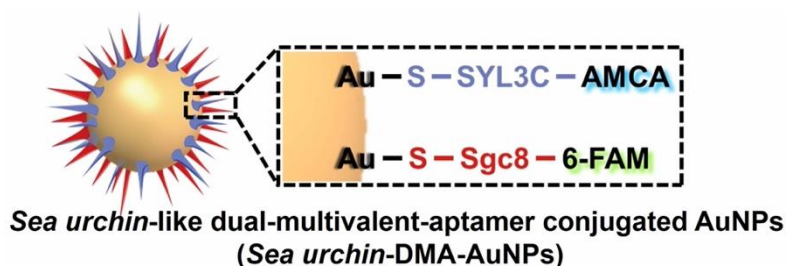
双重多价适配体纳米探针-ICPMS 法用于高效识别循环肿瘤细胞

张璇¹, 王宇¹, 白俊杰¹, 魏星^{1*}, 陈明丽¹, 王建华¹

1. 东北大学理学院化学系, 沈阳 110819

电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 由于其具有低检出限、高灵敏度等优势, 在金属分析中应用广泛。适配体由于其易于获取、经济友好、且对目标物具有高度特异性等优势, 在生物样品识别研究方面应用广泛。利用不同适配体自身的特殊结构, 将其设计为具有特定功能的适配体探针, 可以有效识别血液中的循环肿瘤细胞 (Circulating tumor cell, CTC)。然而, 在实际生物样品基质中, 适配体的稳定性和亲和力受到显著阻碍。受海胆利用多重管足和内骨骼的高效捕食机制启发, 在此, 我们通过将两种适配体 (Sgc8 和 SYL3C) 与金纳米粒子 (AuNPs) 结合, 构建了类海胆状双重多价适配体纳米探针。每个金纳米粒子上修饰了约 490 条 Sgc8 适配体和约 1230 条 SYL3C 适配体, 它们可以选择性地与 CTC 表面表达的生物标志物蛋白 PTK7 和 EpCAM 结合, 对临床样品中的 CTC 实现了 100% 的捕获效率。相对于传统单种适配体的纳米探针或纳米界面而言, 该探针提高了超过 200% 的结合效率 ($K_d < 0.35$ nM)。因此, 结合类海胆状双重多价适配体纳米探针特异识别、微流控芯片高效单细胞分离纯化和 ICP-MS 高灵敏度时间分辨检测, 我们可以实现对血液中循环肿瘤细胞的精确识别和分析, 这将为生物纳米探针及其生物医学应用的发展提供数据支撑和理论依据。

关键词: 适配体, 纳米探针, 循环肿瘤细胞, ICP-MS.



类海胆状双重多价适配体纳米探针的原理

参考文献

1. K. Pantel, R. H. Brakenhoff, B. Brandt, *Nat. Rev. Cancer*, **2008**, *8*, 329-340.
2. X. Zhang, X. Wei, X. Men, Z. Jiang, W.-Q. Ye, M.-L. Chen, T. Yang, Z.-R. Xu, J.-H. Wang, *Anal. Chem.*, **2020**, *92*, 6604-6612.
3. Y. Song, Y. Shi, M. Huang, W. Wang, Y. Wang, J. Cheng, Z. Lei, Z. Zhu, C. Yang, *Angew. Chem.-Int. Edit.*, **2019**, *58*, 2236-2240.
4. L. Qu, J. Xu, X. Tan, Z. Liu, L. Xu, R. Peng, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2014**, *6*, 7309-7315.

基于液相色谱-高分辨串联质谱的糖苷化合物规模化定性方法研究

张秀琼^{1,2}, 李在芳^{1,2}, 郑福建^{1,2}, 赵春霞¹, 赵欣捷¹, 路鑫¹, 许国旺^{1,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023;
2. 中国科学院大学, 北京 100049

糖苷类化合物是一类重要的次生代谢产物, 在植物生长发育过程中起着关键作用。从植物样品中全面注释已知和未知糖苷可加快糖苷类成分相关功能和活性的研究, 具有重要的研究意义。尽管目前已从植物中鉴定出了众多糖苷类成分, 但由于其结构的复杂性和多样性, 对糖苷类化合物的规模化结构注释和表征仍存在巨大困难。液相色谱-高分辨质谱方法已广泛用于植物中糖苷类成分的分析 and 鉴定, 但主要针对已知糖苷类成分。由于市售糖苷类化合物的标准品有限, 价格昂贵, 且数据库收录的糖苷类化合物二级质谱规模十分有限, 难以满足糖苷类化合物的全面注释。现有糖苷类化合物的质谱定性方法主要包括基于糖基中性丢失以及基于苷元数据库的糖基理论中性丢失方法。前者鉴定结果存在大量假阳性和假阴性, 且难以给出准确结构候选; 后者基于穷举计算法, 易产生大量冗余且特异性较差, 准确性不高。发展全面、准确的糖苷类化合物质谱定性方法十分必要。

本研究发展了一种基于液相色谱-高分辨串联质谱 (LC-HRMS/MS) 的糖苷类化合物规模化定性方法。具体过程如下: 首先, 构建具有植物种属特异性的包含 1370 个候选苷元的 *in silico* 苷元库。然后, 建立糖基/酰基-糖基的 *in silico* 碎裂模式库。接着, 通过糖苷标准品优化出可最大化苷元离子检出率的 LC-HRMS/MS 分析条件, 并在此基础上建立了苷元离子的高通量筛选方法以及构建候选糖苷去冗余方法。最后, 通过候选糖苷-苷元的质谱相似性去除假阳性候选结果。采用 MoNA 数据库收录的参考二级质谱对方法进行评价, 结果显示定性准确率可达 98%。

本研究发展了基于液相色谱-高分辨串联质谱的糖苷类化合物规模化定性方法, 该方法可实现植物糖苷类化合物的大规模注释, 有效提高了糖苷类化合物的鉴定效率及可靠性。提供了一种新颖、可靠的方法, 为高效、可靠地注释糖苷类化合物提供了新思路。

关键词: 糖苷, 高分辨二级质谱, 注释, *in silico*

参考文献 (5 篇以内)

1. PlantMAT: A Metabolomics Tool for Predicting the Specialized Metabolic Potential of a System and for Large-Scale Metabolite Identifications[J]. *Anal. Chem.* **2016**, 88, 23, 11373–11383
2. V. Viktoria, G. Andra's, Structural characterization of flavonoid glycosides by multi-stage mass spectrometry. *Mass Spectrom. Rev.* **2010**, 29(1): 1-16.
3. J. Qu, Q. Liang, G. Luo, Y. Wang. Rapid screening and identification of glycosides in biological samples using energy-gradient neutral loss scan and liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Anal. Chem.* **2004**, 76(11): 3249-3249.

用于新鲜生物组织代谢物敞开式质谱检测的原位采样离子化源研制

张雅馨¹, 韩晶¹, 厉欣^{1*}, 再帕尔·阿不力孜^{1,2}

1. 中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050
2. 生物成像与系统生物学研究中心, 中央民族大学, 北京 100081

敞开式离子化质谱 (Ambient Mass Spectrometry, AMS) 技术是一种可在常压下对样品进行解吸和离子化的新型质谱技术, 已成为当前质谱学领域的研究热点。AMS 技术无需复杂样品前处理, 可对生物样品进行直接化学分析, 有望在采样现场实现快速的即时检测 (point-of-care testing, POCT) [1,2]。但是现有离子化技术的采集效率较低和样品到质谱仪的传输距离较短, 因此新鲜生物组织的原位采样及远距离的质谱分析受到限制[3]。

在本课题组前期研发的空气动力辅助离子化技术 (Air Flow Assisted Ionization, AFAI) 基础上, 开发了一种敞开式质谱原位采样离子化源。该离子化源包含采样、传输、离子化等部件。该离子化源采用电热组织汽化原理对新鲜生物组织进行解吸采样, 所生成的样品气溶胶经传输管并在传输管中高效地传输携带至质谱进样口端, 经电晕放电以化学电离的方式实现离子化并进入质谱仪中完成检测。

在本研究中对用于新鲜生物组织代谢物敞开式质谱检测所开发的原位采样离子化源进行了性能测试。首先, 在长距离传输和检测的测试中, 使用 5 米的长距离传输管连接离子源和样品两端对 1 $\mu\text{g/mL}$ 代谢物标准品进行分析, 结果显示谷氨酰胺、丙酰肉碱、组胺等代谢物在 5 米的传输距离下信噪比大于 10。进而采用新鲜的动物组织器官作样品进行原位在线分析。选用 1.0 米的传输管, 将处死的新鲜 SD 大鼠置于传输管样品端, 对其不同组织进行在体采样和在线分析, 能够检测到代谢物 200 余种, 其中脂质及类脂分子占 69%。应用正交信号校正技术偏最小二乘分析 (Orthogonal Projections to Latent Structures Discriminant Analysis, OPLS-DA), 能够实现对健康 SD 大鼠的心、肝、脾、肺、肾、脑等不同组织器官的有效区分。以 Lewis 肺癌人源异种移植瘤小鼠为样品时还能够实现对其肿瘤组织及其他正常器官组织进行有效区分。使用该原位采样离子化源对新鲜生物组织中的代谢物进行敞开式质谱检测, 无需对样品进行任何前处理, 可实现对待测物直接进行在体的原位采样、长距离传输以及在线质谱检测; 采样过程耗时少, 可操作性强; 检测灵敏度和代谢物覆盖度较好。该装置的研制为敞开式离子化质谱技术在生物医学领域应用提供了有力的工具。

关键词: 敞开式质谱, 原位采样, 快速检测

参考文献

1. C. R. Ferreira, K. E. Yannell, A. K. Jarmusch, V. Pirro, Z. Ouyang and R. G. Cooks, *Clin. Chem.*, **2016**, 62, 99-110.
2. J. Balog, L. Sasi-Szabó, J. Kinross, M. R. Lewis, L. J. Muirhead, K. Veselkov, R. Mirnezami, B. Dezsó, L. Damjanovich, A. Darzi, J. K. Nicholson and Z. Takáts, *Sci. Transl. Med.*, **2013**, 5, 194-193.
3. S. Garimella, W. Xu, G. Huang, J. D. Harper, R. G. Cooks and Z. Ouyang, *J. Mass Spectrom.*, **2012**, 47, 201-207.

加热卷烟烟气中高沸点化合物的快速检测

孙悦¹, 吴称心², 王爽^{1*}, 张柯¹, 李斌¹, 蒋吉春², 花磊^{2*}, 李海洋²

1. 中国烟草总公司郑州烟草研究院 郑州 450001
2. 中国科学院分离分析化学重点实验室 中国科学院大连化学物理研究所 大连 116023

加热卷烟作为近年在世界范围内兴起的一种新型烟草制品,其产品属性与传统卷烟差异明显。加热卷烟是通过外部热源对烟草物料进行加热,使其在非燃烧状态下释放烟雾供消费者吸食的一类新型烟草制品。与传统卷烟相比,加热卷烟的有害成分和侧流烟气释放量明显减少。加热卷烟烟气成分的准确检测,对于保护消费者健康和维持卷烟产品质量均具有重要意义。

光电离质谱可直接获得样品的分子量信息,分析速度快,定性能力强,适合用于卷烟烟气组分的在线监测。前期的研究多集中于易挥发组分的在线监测,对于加热卷烟烟气中重要的高沸点组分,如烟碱、丙三醇(发烟剂)等研究较少。本研究针对加热卷烟烟气中的高沸点组分,利用低气压光电离飞行时间质谱,通过合理的进样、传输和电离策略的改进,有效地解决了烟碱、丙三醇检测过程中存在的基质效应及其记忆效应,实现了加热卷烟样品中烟碱、丙三醇的快速在线检测,该检测结果与加热卷烟产品的感官评吸结果相一致。该方法在高沸点不易挥发化合物的快速在线检测方面具有广阔应用前景。

关键词: 烟气, 烟碱, 丙三醇, 光电离, 飞行时间质谱.

参考文献

1. F. Mühlberger, T. Streibel, J. Wieser, A. Ulrich and R. Zimmermann. *Anal. Chem.*, **2005**, 77, 7408-7414.
2. M. S. Eschner, I. Selmani, T. M. Gröger and R. Zimmermann. *Anal. Chem.*, **2011**, 83, 6619-6627.
3. R. Zimmermann, R. Hertz-Schünemann, S. Ehlert, C. Liu, K. McAdam, R. Baker and T. Streibel, *Anal. Chem.*, **2015**, 87, 1711-1717.
4. Y. Hu, C. Liu, Y. Xu, J. Yang and Y. Pan. *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 5718-5726.

基于共价有机骨架材料/液相色谱-串联质谱联用技术分析植物激素

林舒婷^{1,2}, 卢巧梅^{1,2*}

1. 福州大学福建省高校测试中心;
2. 福州大学环境与安全工程学院

植物激素对植物的生长发育具有重要调控作用。细胞分裂素 (CKs) 是一类能调节植物细胞分裂、芽萌发和生长、叶片衰老、养分吸收等生长发育过程的植物激素^[1]。内源性 CKs 浓度较低、基质干扰严重, 导致对痕量 CKs 进行定量分析依旧十分困难^[2]。共价有机骨架材料 (COFs) 作为目前热门的新兴材料^[3], 具有化学稳定性好、比表面积大、孔洞可调等优势, 植物激素的样品预处理上应用较少。

实验自制 COF-1-GO 复合材料, 比表面积为 220.6 m²/g, 富含微介孔结构, 通过 COF-1 和 GO 有序掺杂, 增大了吸附材料和目标物的接触面积, 提高了样品前处理效率, 整个吸附-萃取过程在 1 h 内完成。考察不同萃取溶剂、洗脱剂、吸附剂用量、洗脱时间等因素对萃取效率的影响。结合高灵敏度的三重四级杆串联质谱技术, 在最优条件下, 分析常见的 4 种细胞分裂素 (异戊烯基腺嘌呤 ip、激动素 KT、二氢玉米素 DL-DHZ 和 6-苄氨基嘌呤 BA), 方法线性范围介于 1-1000 ng/L, 最低检测限为 0.5 ng/L。最后成功用于几种新鲜蔬菜样品中 CKs 分析, 测得 ip 以及 BA 的含量在 pg/g 级。

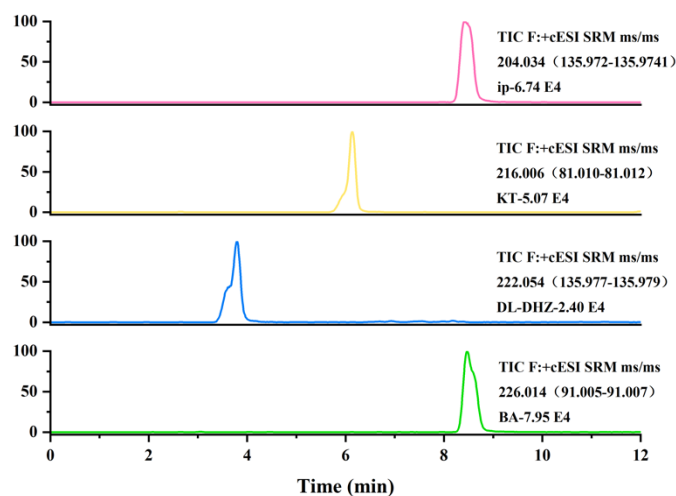


图 1 4 种植物激素的质谱分析图

关键词: 共价有机骨架材料; 液相色谱-串联质谱; 植物激素; 细胞分裂素.

参考文献

27. B. Qi, C. Wu, H. Liang, K. Cui, S. Fahad, M. Wang, B. Liu, L. Nie, J. Huang and H. Tang, *Sustainability*, **2021**, 13, 6889.
28. Z. Cheng, F. Du, Q. Qin, L. Sun, Q. Zeng, G. Ruan and J. Li, *J SEP SCI*, **2018**, 41, 2386-2392.
29. W. Ma, Q. Zheng, Y. He, G. Li, W. Guo, Zian Lin and Lan Zhang, *Journal of the American Chemical Society*, **2019**, 141, 18271-18277.

Glycopeptide *de novo* Sequencing by Deep Learning

Ngoc Hieu Tran¹, Baozhen Shan^{2*}, Ming Li^{1*}

1. David R. Cheriton School of Computer Science, University of Waterloo, Waterloo, N2L 3G1, Canada.

²Bioinformatics Solutions Inc., Waterloo, N2L 6J2, Canada.

ABSTRACT: Glycolysation is a common modification of proteins that is associated with a wide range of diseases and therapies. Recent advances in mass spectrometric analysis of intact glycopeptides have produced large-scale glycoproteomics datasets, but interpreting these data remains challenging. Database search or library search for glycopeptides identification have been reported^{1, 2}. Here, we first report *de novo* sequencing of intact glycopeptides from MS/MS spectra which can simultaneously determine the peptides, the glycolysation sites, and the glycans without assisting databases or libraries. GNN-Glycan constructs the glycan tree of an intact N-linked glycopeptide from root to leaves, starting from the peptide (root) and iteratively adding monosaccharides (leaves) to the tree. At each iteration, the model predicts the next monosaccharide based on the MS/MS spectrum and the partial tree obtained from the previous iteration. Each of nine monosaccharide classes is added to the partial tree to create a pool of candidate trees, and then two neural networks are applied to select the best candidate. The first one captures the similarity between the MS/MS spectrum and the theoretical fragment ions of candidate trees. The second one, a graph neural network, captures the structure of candidate trees. Their outputs are combined to produce a probability distribution over the monosaccharide classes, from which the best monosaccharide and its corresponding tree are selected and fed to the next iteration. Testing with several public data sets showed that our *de novo* sequencing model was able to identify 71% correct fragment ions and 41% correct glycans. We also found that the tree structure information captured by the graph neural network could substantially improve the prediction of *de novo* glycans, resulting in 26% more accurate glycans than using the fragment ion information alone. **Conclusions** The tree structures of glycans can be learned by graph neural networks, adding an extra dimension of information to improve glycan *de novo* sequencing.

KEY WORDS: Glycopeptides / Glycosylation / *de novo* sequencing / LC-MS/MS / Deep learning.

REFERENCES

1. D. A. Polasky, F. C. Yu, C. T. Guo and A. I. Nesvizhskii, *Nature Methods*, **2020**, 17, 1125-1132.
2. Z. L. Ye, Y. Mao, H. Clausen and S. Y. Vakhrushev, *Nature Methods*, **2019**, 16, 902-910.

基于 AFADESI-MSI 的多细胞肿瘤球空间分辨代谢组学研究

李丽美¹, 臧清策¹, 张瑞萍^{1*}, 再帕尔·阿不力孜^{1,2}

1. 中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室;
2. 中央民族大学生物成像与系统生物学研究中心

多细胞肿瘤球 (Multicellular tumor spheroids, MCTS) 代谢表型的原位可视化表征对深入了解肿瘤代谢机制、药物代谢动力学特征和肿瘤细胞对药物的反应性等具有重要意义^[1,2]。然而, 如何实现微小体积 MCTS 中代谢物的高灵敏、高覆盖的质谱成像分析是当前需要解决的关键科学问题。本研究以 HepG2 细胞为研究对象, 考察了 HepG2 MCTS 的培养方法; 探索优化了 MCTS 冰冻切片制备方法; 利用本课题组自主开发的空气动力辅助解吸电喷雾离子化质谱成像技术 (Air flow assisted desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging, AFADESI-MSI), 针对 MCTS 切片系统考察优化了喷雾探针内径、喷雾流速、移动平台速度等关键参数。结果表明, 采用超低吸附法能够获得稳定性高、重复性好、可长期培养的 HepG2 MCTS 模型。基于冷冻包埋技术成功建立了微小体积 MCTS (直径 0.5~1 mm) 的冰冻切片制备方法, 该方法操作简单、成功率高, 可以有效减少 MCTS 变形和破损, 适用于 MCTS 质谱成像检测及组织学染色等研究。基于 AFADESI-MSI 技术所开发的 MCTS 空间代谢组学方法可以实现氨基酸类、有机胺类、胆碱类、有机酸类、核苷及核苷酸类、脂肪酸类、磷脂类等数十类约 820 个内源性代谢物的高覆盖成像分析, 不同种类的代表性内源性代谢物, 如: 谷氨酰胺、组氨酸、精胺、FA 18:1、PC 34:1 等在 6 个不同细胞球切片外周区域响应强度的 RSD 值均 < 20%, 表明该方法具有较好的重复性。此外, 一些代谢物如: 黄嘌呤、PI 38:5、PI 38:4 等代谢物在 MCTS 的不同微区呈现不同的分布, 揭示了 HepG2 细胞在不同增殖状态下的代谢异质性。本研究建立了基于 AFADESI-MSI 技术的 MCTS 空间分辨代谢组学新方法, 为 MCTS 在生理病理条件下的代谢表型研究提供了一种新的分析手段。

关键词: AFADESI-MSI; 空间分辨代谢组学; 多细胞肿瘤球; 代谢异质性.

参考文献

1. Q. Zang, C. Sun, X. Chu, L. Li, W. Gan, Z. Zhao, Y. Song, J. He, R. Zhang and Z. Abliz, *Analytica Chimica Acta*, **2021**, 1155: 338342.
2. P. Xie, X. Liang, Y. Song and Z. Cai, *Analytical Chemistry*, **2020**, 92(16):11341-11348.

高通量高灵敏度蛋白质组学样品制备技术和分离方法

张振宾^{1,*}, 赵玉芬¹, Norman J Dovichi²

1. 宁波大学新药技术研究院, 浙江, 宁波, 315211

2. Department of Chemistry and Biochemistry, University of Notre Dame, Notre Dame, Indiana 46556, United States

样品制备和分离方法是高通量高灵敏度蛋白质组学领域的重要研究内^[1]。传统的样品制备方法样品损失严重, 不适用于处理微量样品。为了解决这一问题, 我们发展了一种微型滤膜辅助样品制备(MICROFASP)方法^[2], 滤膜与样品的接触面积小于 0.1mm², 样品处理过程中只有两次样品转移步骤, 因此, 大大减少了微量样品处理过程中的损失。MICROFASP 方法还可以与分级方法无缝连接, 实现低损失、快速分级, 提高对微量样品的蛋白质鉴定数目。采用 MICROFASP 方法能够同时处理 192 个样品, 提高了样品处理通量。毛细管电泳-质谱联用技术(CZE-MS)在高通量高灵敏度蛋白质组学研究中具有很大的优势^[3]。但 CZE 具有浓度检测限高、分离窗短的限制性, 阻碍了 CZE-MS 在高灵敏度蛋白质组学领域的广泛应用。为了解决这些问题, 首先, 我们开发了一种基于强阳离子交换整体材料的在线样品浓缩平台, 大大降低了 CZE 的浓度检测限^[4]。其次, 我们开发了一种基于可逆加成-断裂链转移自由基聚合方法的新涂层技术^[5], 提高了涂层的均匀性, 增加了分离窗口, 为 CZE-MS 在高通量高灵敏度蛋白质组学研究领域的广泛应用铺平了道路。

关键词: 蛋白质组学 样品制备方法 毛细管电泳-质谱技术 高通量 高灵敏度.

参考文献

1. A. F. M. Altelaar and A. J. R. Heck, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2012**, *16*, 206-213.
2. Z. Zhang, K. M. Dubiak, P. W. Huber and N. J. Dovichi, *Anal. Chem.*, **2020**, *92*, 5554-5560.
3. Z. Zhang, Y. Qu and N. J. Dovichi, *TrAC Trends in Anal. Chem.*, **2018**, *108*, 23-37.
4. Z. Zhang, L. Sun, G. Zhu, X. Yan and N. J. Dovichi, *Talanta*, **2015**, *138*, 117-122.
5. Z. Zhang, E. H. Peuchen and N. J. Dovichi, *Anal. Chem.*, **2017**, *89*, 6774-6780.

多接收电感耦合等离子体质谱法测定锂同位素组成

沙顺萍¹ 谈树萍^{1,*} 白雪¹ 赵胜洋¹ 赵立飞¹

1. 中国原子能科学研究院, 北京 102413

锂的两种稳定同位素 ${}^6\text{Li}$ 和 ${}^7\text{Li}$ 在核能源领域具有重要应用。高纯度的 ${}^6\text{Li}$ 是核聚变堆必不可少的燃料; 而 ${}^7\text{Li}$ 则可用于钚堆熔盐介质、核聚变反应堆的冷却剂和载热剂^[1]。因此, 对锂的两种稳定同位素进行分离具有重要意义。以冠醚为萃取剂, 离子液体为溶剂的萃取分离法是一种绿色高效的锂同位素分离方法^[2], 该方法是将冠醚和锂盐分别溶解于互不相溶的有机相和水相, 利用 ${}^6\text{Li}$ 和 ${}^7\text{Li}$ 在两相间的不同分配, 经反复萃取获得锂同位素富集的方法。准确、快速测定该体系水相和有机相样品中的锂同位素比值为工艺提供重要技术参数。

多接收电感耦合等离子体质谱法 (MC-ICP-MS) 以其分析用量少、分析精度高、操作流程短和分析省时等优点是现阶段精密测定锂同位素组成的常用方法^[3]。仪器质量歧视是影响其结果精密度和准确度的重要因素, 必须予以校正。

本研究以冠醚/离子液体萃取分离锂同位素工艺中的水相样品为研究对象, 利用 MC-ICP-MS, 在湿等离子体、低分辨条件下, 采用外标法校正仪器质量歧视效应, 建立了 MC-ICP-MS 法测定锂同位素分离工艺水相样品中锂同位素组成的分析方法。考察了方法中 Na 含量、硝酸浓度、样品检测浓度、标准物质丰度差异、锂盐阴离子差异对锂同位素比值测定的影响, 评估了仪器分析精密度和准确度, 测定了实际样品中的锂同位素组成。

结果表明, 当 $\text{Na}/\text{Li} \leq 3$ 时, ${}^6\text{Li}/{}^7\text{Li}$ 测量值和参考值间的相对误差 $\leq 0.4\%$; 为避免浓度差异和酸度差异对锂同位素测试的影响, 样品与标准溶液之间浓度差异 $< 12.5\%$ 且硝酸浓度保持一致; 当用低同位素丰度比的标准去校正高同位素丰度比的样品时, 测定值向负向偏移, 校正结果相对误差达 -12% ; 锂盐阴离子对锂同位素测定无显著影响。在优化条件下, 对标准物质在 6h 内, 分析次数为 50 次所获得 ${}^6\text{Li}/{}^7\text{Li}$ 的相对标准偏差 RSD 为 0.1% , 标准偏差 (2SD, $n=50$) 为 0.02% 。用热电离质谱 (TIMS) 对实际样品的测试进行了比对, 测试结果在误差范围内一致。方法结果可靠、测量精度高。

关键词: 多接收; 电感耦合等离子体质谱; 锂同位素.

参考文献

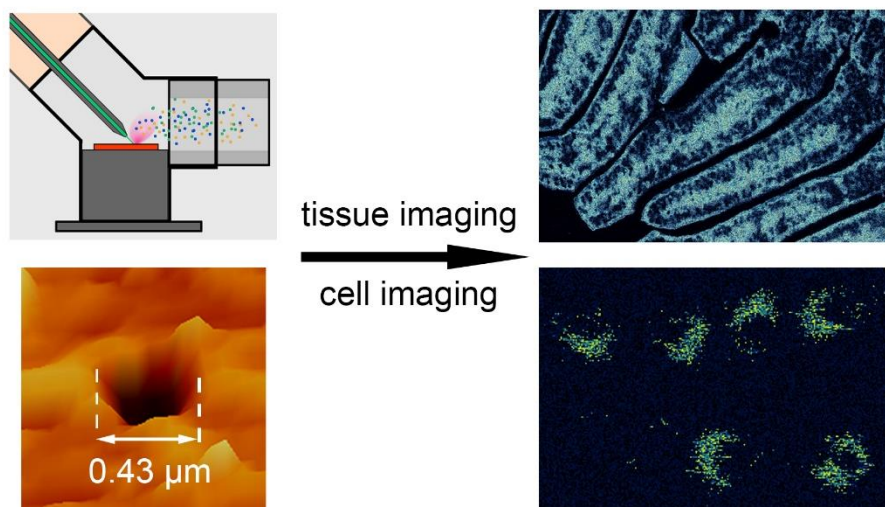
1. 顾志国, 李在均, 杨杰. *化学进展*, **2011**, 23 (9): 1892-1905.
2. 束玉珍, 吴继宗, 邓惟勤, 钱红娟. *核化学与放射化学*, **2017**, 39 (2): 151-157.
3. R. Millot, C. Guerrot and N. Vigier, *Geostandards and Geoanalytical Research*, **2004**, 28: 153-159.

基于激光的单细胞质谱成像

孟一凡¹, 杭纬^{1,*}

1. 厦门大学化学系, 谱学分析与仪器教育部重点实验室, 福建, 厦门, 361005

随着科学研究的逐渐深入, 人们不再满足于对宏观世界的观察, 而是将视野聚焦在了更加奇妙的微观世界, 例如纳米材料、半导体芯片、生物组织和单细胞等领域。探索化学组成是科学家了解微观世界的主要途径之一。而质谱成像 (MSI) 技术基于其无需标记、高通量、高灵敏度等优势, 在化学识别的检测技术中脱颖而出, 特别是高空间分辨的质谱成像技术引起了极大的关注¹。激光作为一种常见的质谱成像采样技术和电离源, 在多种质谱方法中发挥着重要的作用。但是由于光学衍射极限以及激光聚焦透镜的像差等因素, 激光质谱在纳米级空间分辨的成像领域始终面临着重重困难²。为此, 我们摒弃了传统的激光聚焦模式, 首次提出了使用微透镜光纤 (micro-lensed fiber) 作为激光的传输和聚焦工具。使用这种方法, 我们可以实现激光采样的亚细胞分辨率的组织和单细胞成像 (图 1)。



关键词: 激光采样; 微透镜光纤; 质谱成像; 亚细胞分辨率.

参考文献

1. M. Niehaus, J. Soltwisch, M. E. Belov and K. Dreisewerd, *Nat. Methods*, **2019**, 16 (9), 925-931.
2. T.Wang, X. Cheng, H. Xu, Y. Meng, Z. Yin, X. Li and W. Hang, *Anal. Chem.*, **2020**, 92 (1), 543-553.

暗环境下光动力学药物亚甲基蓝对单细胞的毒性作用

邢蕾¹, 牟含章¹, 潘建斌¹, 刘峰², 王佳², 莫宇翔², 徐静娟^{*1}, 陈洪渊^{*1}

1. 南京大学化学化工学院, 生命分析化学国家重点实验室
2. 清华大学物理系, 低维量子物理国家重点实验室

光动力学疗法是控制恶性肿瘤疾病的一种有前景的替代治疗方法, 可以作为化疗和手术治疗癌症的辅助手段。亚甲基蓝 (MB) 作为一种吩噻嗪衍生物, 具有高效的光动力学治疗效果, 因此常用于恶性肿瘤疾病的光动力学治疗, 但是其与单细胞的相互作用以及对单细胞内源性物质影响还没有进行系统性的研究。本文结合荧光以及真空极紫外光源解吸电离飞行时间质谱仪, 对单个 HeLa 细胞和 MB 的相互作用进行荧光质谱共成像。结果表明, 传统认知的安全低浓度的 MB 在暗环境中实际对单细胞依然有一定的毒性作用。MB 并不是特异性的位于细胞质或细胞核, MB 位于细胞质时, 对细胞核的影响较小, 而当 MB 进入细胞核后会和 DNA 相互作用, 导致其无法复制以及核膜破损。这一结果将对未来光动力学药物的其作用机理以及光动力学给药治疗具有指导意义。

关键词: 光动力学疗法; 亚甲基蓝; 暗环境; 单细胞.

参考文献

1. A. L. G. Silva, N. V. Carvalho¹, L. G. Paterno, L. D. Moura, C. L. Filomeno, E. Paula and S. N. Báo, *Cancer Nano.*, **2021**, 12, 11.
2. P. T. Wu, C. L. Lin, C. W. Lin, N. C. Chang, W. B. Tsai and J. S. Yu, *Nanomaterials*, **2019**, 9, 14.
3. C. W. Hsu, N. C. Cheng, M. Y. Liao, T. Y. Cheng and Y. C. Chiu, *Nanomaterials*, **2020**, 10, 1351.

Email: xujj@nju.edu.cn

Email: hychen@nju.edu.cn

Improving the Accuracy of MALDI-TOF based Tandem Mass Spectrometry Analysis Using Synthetic Peptide-based Calibrants

Lingpeng Zhan¹, Guanbo Wang^{1,2*}, Yanyi Huang^{1,2*}

1. Institute of Cell Analysis, Shenzhen Bay Laboratory, Shenzhen 518132, China;
2. Biomedical Pioneering Innovation Centre, Peking University, Beijing 100871, China;

ABSTRACT: MALDI-TOF based tandem mass spectrometry is widely utilized for characterization of biomolecules. However, the calibration of MALDI-TOF instruments in tandem MS (MS²) mode is relatively difficult. Here we proposed a calibration approach for both MALDI-TOF/TOF and MALDI-MS/MS, by applying rationally designed peptide standards. Based on the peptide fragmentation mechanism in MALDI-TOF based MS², we designed and synthesized peptides that allow preferential production of a series of abundant evenly spaced fragment calibrants in MALDI-TOF/TOF in both positive and negative modes. Moreover, MALDI-MS/MS of these peptides results in mass spectra dominated by evenly spaced c ions. Employment of the prototype synthetic peptides as calibrants in the MALDI-MS/MS analysis of monoclonal antibodies improved the accuracy of de novo sequencing of antibodies' termini. Compared with the commercial peptide standard kit, this peptide designing strategy makes the calibration of MALDI-TOF measurements much easier and more accurate.

KEY WORDS: MALDI-TOF; tandem mass spectrometry; calibration; internal standard.

REFERENCES

1. A. Resemann, D. Wunderlich, U. Rothbauer, B. Warscheid, H. Leonhardt, J. Fuchser, K. Kuhlmann and D. Suckau, *Analytical chemistry*, **2010**, *82* (8), 3283-3292.
2. D. Asakawa, N. Smargiasso, L. Quinton and E. D. Pauw, *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **2014**, *25* (6), 1040-8.
3. L. Zhan, Y. Liu, X. Xie, C. Xiong and Z. Nie, *Analytical chemistry*, **2018**, *90* (18), 10670-10675.

Email: gawang@biopic.pku.edu.cn;

Email: yanyi@pku.edu.cn

婴幼儿纺织品中 290 种有害化学因子高通量分析技术

罗忻¹, 王振聚², 叶曦雯¹, 汤志旭¹, 张丽³, 牛增元^{1,*}

1. 青岛海关技术中心, 青岛 266109

2. 中国海洋大学化学化工学院, 青岛 266100

3. 自然资源部第四海洋研究所, 北海 536007

婴幼儿纺织用品,如婴幼儿纺织服装和婴幼儿纺织玩具等是国内外高度重视的消费产品,在其加工过程中经常使用大量化学助剂,其中包含诸多有毒有害物质,这些化合物的残留可干扰人体正常内分泌功能,并具有不同程度的致癌、致敏、致畸变和生殖毒性。在相关法规中,婴幼儿纺织品中的有害物质限制数量范围和最大要求残留限量均格外严格,其不仅关系进出口贸易,更密切联系民生,与百姓生活息息相关,因此迫切需要开展婴幼儿纺织用品中禁限用物质的高效识别关键技术研究。

婴幼儿纺织品中化学残留分析的传统方法多为逐一检测或逐类检测,检测效率低,缺少多类别高通量的快速筛查技术^[1,2]。本研究针对 REACH、OEKO-TEX、RSL 等国内外十余项限制法规^[3,4],基于高效液相色谱-高分辨质谱技术,建立了婴幼儿纺织品中 11 大类 290 种有害化学因子的高通量分析方法,化合物具体包括:有害染料、邻苯二甲酸酯、全氟多氟化合物、酚类化合物、表面活性剂、阻燃剂、紫外线稳定剂、荧光增白剂、农药、芳香胺、亚硝胺等。以甲醇为提取溶剂,超声辅助萃取婴幼儿纺织品中的有害化学物质,提取液加氢氧化钠溶液后,氮吹浓缩,用甲醇-水(3:7, v/v)复溶,流动相为甲醇-乙腈(1:1, v/v)和 5 mmol/L 乙酸铵溶液,梯度洗脱分离,采用“全扫描+数据依赖性扫描模式”进行高分辨质谱检测。结果表明:化合物线性关系良好,线性相关系数 $R^2 > 0.99$,基质效应在 65.6%~124.3% 之间,添加回收率在 65.2%~117.2% 之间, RSD < 12.7%。采用本方法分析了 100 余件实际样品,主要检出了 DEHP、DBP、DIBP、NP(EO)、NP 等物质。利用本研究建立的高通量方法,样品一次处理、一次进样,可同时实现多类别禁限用物质的快速筛查和确证分析,满足婴幼儿纺织品的法规限制要求,为保障婴幼儿健康起到了有效的技术支撑作用。

关键词: 高效液相色谱-高分辨质谱; 婴幼儿; 纺织品; 筛查.

参考文献

1. 周利英, 常云芝, 戴璐, 骆海清. *化学研究与应用*, **2020**, 31, 118-122.
2. 朱磊, 黄楠, 高俊伟, 叶平, 陈妍. *印染*, **2017**, 43, 47-49.
3. REACH, Regulation on concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals.
4. OEKO-TEX® Standard 100, International association for research and testing in the field of textile and leather ecology.

反相超高效液相色谱-高分辨质谱法测定自来水中 9 种卤代乙酸

赵璇¹, 杨觅¹, 骆春迎², 罗新月¹, 赵心悦¹, 高炯², 邹晓莉^{1*}

1. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 卫生检验与检疫系, 成都, 610041
2. 成都市疾病预防控制中心 理化中心实验室, 成都, 610047

卤代乙酸 (halogenated acetic acids, HAAs) 是饮用水消毒过程中产生的一类消毒副产物, 多项研究证明 HAAs 对人体有害。目前受国家标准管控的 HAAs 种类较少, 而未受管控的 HAAs 也存在慢性毒性和致癌的风险^[1], 亦需对其进行监测。高分辨质谱法的发展进一步提高了定性的准确性, 为 HAAs 广泛筛查提供了强力的技术支持。样品的基质效应往往会影响质谱测定的准确度^[2]。为了消除余氯的影响, HAAs 分析时常需加入浓度较高的脱氯剂, 基质效应的解决成为检测的关键^[3,4]。本实验通过详细的条件优化, 建立了 HAAs 的反相超高效液相色谱-四极杆-轨道阱高分辨质谱法, 可为快速分离、准确定性饮用水中 HAAs 提供有力的技术支持。**方法:** 水样加入 0.70 g/L 抗坏血酸作脱氯剂, 过滤后进样分析。采用 1.0 mm 内径的五氟苯基 (PFP) 色谱柱, 以比窄径柱常规流速更高的线流速和更低的体积流速洗脱, 电喷雾电离源负离子模式下电离, 一级质谱全扫描和数据依赖的二级质谱全扫描采集数据。为校正基质效应, 采用基质匹配校准曲线法进行定量分析。**结果:** 9 种卤代乙酸在各自的线性范围内线性关系良好, 方法检出限和定量限分别为 0.020~1.0 µg/L 和 0.060~3.0 µg/L, 回收率为 69.8%~119%。**结论:** 所建方法分离快速、定性准确, 无需复杂的前处理步骤, 可满足自来水管的分析要求。

关键词: 超高效液相色谱法; 四极杆-轨道阱; 高分辨质谱法; 卤代乙酸。

参考文献

1. S. Evans, C. Campbell and O. V. Naidenko. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **2020**, 17(6): 2149.
2. J. Zhou and Y. Kang. *Journal of Separation Science*, **2013**, 36(3): 564-571.
3. 任月明, 赵洪宾, 张德明等. *哈尔滨工业大学学报*, **2003**, 12: 1510-1513.
4. 冯月超, 贾丽, 冯海静等. *中国给水排水*, **2017**, 33(04): 96-99.

生物检材中 34 种常见毒品及代谢物的液相色谱轨道阱质谱筛查方法研究

杨觅¹, 赵璇¹, 骆春迎², 罗新月¹, 徐布一³, 任建伟¹, 邹晓莉^{1,*}

1. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 (成都 610041)

2. 成都市疾病预防控制中心 (成都 610041)

3. 四川省公安厅 (成都 610041)

生物检材中毒品及其代谢物的检测方法主要采用质谱检测,常以三重四极杆质谱完成靶向毒品成分的检测^[1]。然而一些吸毒者常常滥用多种毒品^[2],若单纯采用靶向分析,易漏检,加之新型毒品不断涌现^[3],给毒品鉴定带来了挑战。近年来,高分辨质谱多目标筛查成为毒品分析的利器,本文以常用的生物检材为研究基质,建立 34 种常见毒品及其代谢物的液相色谱-四极杆串联静电场轨道阱高分辨质谱筛查方法。目标毒品包括单乙酰吗啡、吗啡、可待因、甲基苯丙胺、苯丙胺、3,4-亚甲双氧甲基苯丙胺、可卡因、氯胺酮、9-四氢大麻酚、哌替啶、硝西洋、地西洋、阿普唑仑、劳拉西洋、美沙酮、氯氮平、海洛因、氟硝西洋、曲马多、芬太尼、甲卡西酮、麻黄碱、艾司唑仑、苯巴比妥、巴比妥、异戊巴比妥、3,4-亚甲二氧基安非它明、罂粟碱、麦角酸二乙基酰胺、 γ -羟基丁酸、苯甲酰爱康宁、氯硝西洋、咪达唑仑、咖啡因。将尿样和血样经乙酸乙酯提取后,浓缩和复溶;毛发样品依次用水和丙酮振荡洗涤后剪成 1 mm,置冷冻研磨仪中粉碎,甲醇提取,上清液供仪器分析。色谱分析采用 Hypersil Gold PFP 色谱柱 (2.1 mm \times 100 mm, 3 μ m) 色谱柱分离,甲醇-5mmol/L 乙酸铵溶液作为流动相,梯度洗脱,流速为 400 μ L/min。质谱分析采用电喷雾正负离子交替模式,使用一级母离子全扫描和数据依赖的二级子离子扫描模式,采用 Xcalibur 4.0 软件分别对仪器和数据进行控制和采集,利用 TraceFinder 3.3 软件进行筛查识别。血样、尿样和发样的 34 种常见毒品及其代谢物方法检出限分别为 3.30~1.07 \times 10⁴ ng/L, 4.43~5.44 \times 10³ ng/L 和 0.0350~4.21 μ g/kg。在 5.0、10、20 μ g/L 加标水平下,日内精密度为 3.50%~6.00%,日间精密度为 4.18%~9.90%。采集了尿样、血样和发样共 1125 份生物检材,采用该方法进行筛查分析,阳性样本中有 87.9%为男性,96.7%的吸毒者吸食单一毒品,3.31%吸毒者吸食混合毒品,吸毒毒品种类从高到低依次为甲基苯丙胺 (75.8%)、海洛因 (18.5%)、氯胺酮 (2.4%)、其他毒品 (3.3%),其他毒品主要有 MDMA、美沙酮、THC、氯硝西洋、麻黄碱、可待因、曲马多。所建立的筛查方法快速简便、灵敏度良好,能同时识别出更多毒品、实现回顾性分析,为毒品非靶向筛查提供技术支持和数据基础。

关键词: 高分辨质谱; 筛查; 生物检材; 毒品.

参考文献

1. S. Oliveira, A. Zucoloto, C. Oliveira, E. Hernandez, L. Fruchtengarten, T. Oliveira and M. Yonamine, *J Mass Spectrom*, **2019**, 54(7):600-611.
2. 吕金峰. 新精神活性物质类新型毒品相关问题研究[D]. 甘肃:甘肃政法学院, 2019.
3. L. Liu, S. E. Wheeler, R. Venkataramanan *et al.*, *Am J Clin Pathol*, **2018**, 149(2):105-116.

气体辅助激光电离飞行时间质谱在金属样品元素无标样半定量分析中的应用

杭乐¹ 徐周毅¹ 杭纬^{1,*}

1. 厦门大学化学化工学院化学系谱学分析与仪器教育部重点实验室, 厦门, 361005

固体样品的元素分析在电子、冶金、地质、环境、国防等领域占有着极其重要的地位。固体直接分析法相比于其他分析方法, 因不需要样品前处理, 有更快的分析速度, 而拥有巨大的优势。¹激光探针质谱技术是一种常用的固体直接分析方法。²该技术中采用高能激光作为电离源, 有原位, 实时, 高空间分辨率, 适用于多种形态物质及难溶高硬材料等优点。³本实验采用自制的 BGA-LI-TOFMS, 如图 1A 所示, 质谱分辨率可达 6000。在激光电离源中引入的氦气作为辅助气体, 对降低离子动能起到了关键作用; 垂直引入式飞行时间质量分析器赋予该仪器不俗的检测能力, 检测速度和分辨率。我们使用铝、铁和铜系列金属样品, 评估该技术的各项指标。

实验结果表明, 高功率密度的激光极大的抑制了基体效应和分馏效应, 辅助气体的引入很大程度上降低了多价离子和多原子离子的干扰, 如图 1B 所示的铁基体样品 SRM 1762a 的质谱图。不同基体的样品都可以获得简洁、准确的谱图, 除 C、N、O 这类易于存在于气体中的杂质元素, 样品中绝大部分的元素都拥有一致的相对灵敏因子, 可获得准确的定量结果, 说明本仪器具有较强的无标样半定量分析能力。

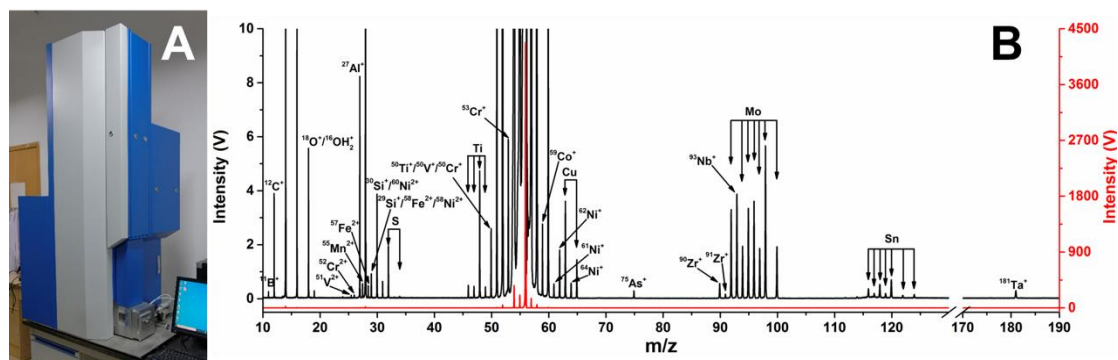


图 1. 气体辅助激光电离飞行时间质谱仪 (A) 和铁基体样品 SRM 1762a 的质谱图 (B)

参考文献

1. A. Bierstedt, H. Kersten, R. Glaus, I. Gornushkin, U. Panne, J. Riedel, *J. Anal. Chem.* **2017**, *89*, 3437-3444.
2. V. Grimaudo, P. Moreno-García, A. Riedo, M. B. Neuland, M. Tulej, P. Broekmann, P. Wurz, *J. Anal. Chem.* **2015**, *87*, 2037-2041.
3. V. Grimaudo, P. Moreno-García, A. Riedo, S. Meyer, M. Tulej, M. B. Neuland, M. Mohos, C. Gütz, S. R. Waldvogel, P. Wurz, *J. Anal. Chem.* **2017**, *89*, 1632-1641.

Three-dimensional mass spectrometry imaging of drug distribution in single cells

Xiaoping Li¹, Le Hang¹, Tongtong Wang¹, Wei Hang^{1,*}

1. Ministry of Education (MOE) Key Laboratory of Spectrochemical Analysis and Instrumentation, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen, 361005, China.

ABSTRACT: Exploring drug distribution within single cells in three dimensions at nanoscale resolution is crucial, yet it remains great challenges for mass spectrometry imaging techniques due to the limited lateral resolution, detection sensitivity and reconstruction problems. Herein, we employed a micro-lensed fiber laser desorption post-ionization time-of-flight mass spectrometer for imaging anticancer drug within single cells at a $500 \times 500 \times 500 \text{ nm}^3$ voxel resolution via the analysis of multiple serial cell sections. Nanoscale craters were obtained on the cell sections with the micro-lensed fiber desorption, and a vacuum ultraviolet laser with wavelength of 157 nm was introduced as the post-ionization source to enhance the ionization yield. Meanwhile, a new type of alignment method was developed for the 3D reconstruction based on embedded uniform circular polystyrene microspheres. Our findings demonstrate that the developed imaging technique has the potential to provide information on the three-dimensional distributions of specific molecules at the nanoscale level, which would be used for the advanced interpretation of the spatial context of molecular images.

KEY WORDS: Nano-scale mass spectrometry imaging, single cell, 3D reconstruction.

REFERENCES

1. L. A. McDonnell, R. M. A. Heeren, *J. Mass. Spectrom. Rev.*, **2007**, 26, 606-643.
2. K. Dreisewerd, J. Y. Yew, *J. Nat. Methods*, **2017**, 14, 1139-1140.
3. E. H. Seeley, R. M. Caprioli. *J. Anal. Chem.*, **2012**, 84, 2105-2110.

激光电离飞行时间质谱数据自动化处理的开发

黄珍欣¹, 徐周毅², 杭纬^{1,*}

1. 厦门大学化学化工学院谱学分析与仪器教育部重点实验室, 福建厦门, 361001

激光电离飞行时间质谱 (Laser ionization mass spectrometry, LIMS) 是固体直接分析中重要的一员, 由于其作原理简单、质量范围宽、分辨本领高及分析速度等特点^{1,2}, 在工业生产、环境化学、考古、冶金等各个领域得到了广泛的应用³。基于本课题组自主搭建的气体辅助激光电离飞行时间质谱 (BGA-LI-TOF), 我们开发了一种在线式数据采集与处理程序, 首先, 通过 Savizky-Golay 滤波器进行滤波降噪, 保证了峰位置及峰强度不发生明显变化后, 再进行基线校正 (流程如图 1) 和双通道累加, 以小量程通道为基准, 先通过导数寻峰同时将大小信号的峰左右索引点寻出, 对高于一定阈值的小量程信号, 用同样索引处的大量程通道进行替换, 最后获得一张峰信息及含量完整准确的谱图, 再根据元素的同位素丰度来对峰进行归属, 完成以上步骤后便可实现固体样品的无标半定量分析。为了评估程序的分析效果, 我们采集了四种不同类型样品 (金属、粉末压片、陶瓷和矿石) 的质谱数据进行分析, 结果显示不仅谱图中的谱峰都被检测出来了, 而且还成功地对它们进行了解谱处理, 各个谱峰可能代表的成分也都列了出来。质谱数据自动化处理的开发使得操作人员无需花费琐碎的时间来处理数据, 即可快速准确地获取固体样品的元素含量 (图 2)。

关键词: 激光电离飞行时间质谱; 在线式数据采集; 质谱数据自动化处理;

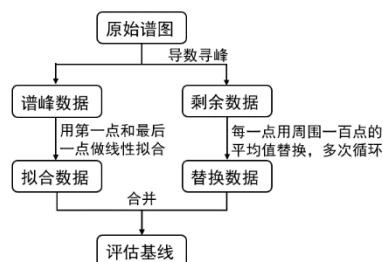


图 1 基线校正流程图

峰位置	可能的成分	峰高	峰面积	元素	原始浓度 (ppm)
51.966000	52Cr+	36.403000	274.101733	H	146.72
52.970000	53Cr+	3.670000	28.425000	He	76.36
53.625000		18.374000	2179.007067	C	936.51
53.970000	54Fe+	129.750000	807.754667	N	3496.35
54.973000	55Mn+	50.189000	896.696800	O	2451.13
55.966000	56Fe+	2086.339000	29062.029000	Al	2553.24
56.445000		-1.737000	88.704867		
56.525000		-0.835000	61.448000		
56.960000	57Fe+	47.346000	608.199133		
57.950000	58Ni+, 58Fe+	12.472000	234.176667	Fe	931774.819102
58.968000	59Co+	1.147000	10.491733	Mn	20224.794656
59.962000	60Ni+, 61Ni+	2.503000	23.087333	Cr	16251.108108
62.935000	63Cu+	9.953000	116.925000	Cu	7670.565687
64.959000	65Cu+	5.073000	49.973933	Ni	5752.607558
65.965000		1.869000	16.112800	V	3901.777759
				N	3173.970859

图 2 信息显示系统的用户界面

参考文献

1. D. T. W. Wollenberg, S. Pengelley, J. C. Mouritsen, D. Suckau, C. I. Jørgensen and T. J. D. Jørgensen, *J. Anal. Chem.*, **2020**, 92, 7453-7461.
2. B. A. Mamyry, *J. Int. Mass Spectrometry.*, **2001**, 206, 251-266.
3. Y. Meng, X. Cheng, T. Wang, W. Hang, X. Li, W. Nie, R. Liu, Z. Lin, L. Hang, Z. Yin, B. Zhang and X. Yan, *J. Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 17864-17871.

Email: weihang@xmu.edu.cn; Tel.: (0592) 2184618

用于质谱成像的温控气凝原位化学衍生装置的研制

韩晶¹, 王子璇¹, 厉欣^{1,*}, 再帕尔·阿不力孜^{1,2}

1. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京, 100050
2. 中央民族大学 生物成像与系统生物学研究中心, 北京, 100081

质谱成像技术 (Mass spectrometry imaging, MSI) 是一种新兴的高通量获取组织样品中化合物空间分布信息的分析技术, 在疾病机制、药物药效研究中应用前景巨大。生物组织中存在低丰度、低电离效率的化合物, 直接获取其空间位置以及含量变化信息具有较大难度。组织化学衍生化 (On-tissue Chemical Derivatization, OTCD) 利用化学反应向待测物中引入易离子化基团, 增强产物的质谱响应从而完成目标化合物的检测¹⁻⁴, 是解决组织中低丰度、难电离化合物成像分析难题的一种策略。

常用衍生化试剂施加方法包括旋涂法²、喷涂法³与升华法⁴等。其中, 旋涂法与喷涂法向组织样品施加液滴形式的衍生化试剂, 提高反应产率的同时会引起明显的化合物离域, 且难以保证衍生化试剂施加的均匀性和可重复性; 此外有学者提出采用升华法向组织样品施加固态衍生化试剂, 也存在反应产率低、通用性差的问题。本研究基于物质可控相变原理, 研制出温控气凝沉降的组织衍生化施加装置, 并成功应用于生物组织中通常情况下难检测的脂肪醛类化合物的质谱成像分析。

本研究所研制的组织衍生化装置包括有半导体制冷的样品控温平台、衍生化试剂雾化器、反应室、温控模块、载气管路、电源等部件。在施加衍生化试剂时, 组织切片置于样品平台上保持低温状态, 将衍生化试剂雾化引入反应室, 雾化气微滴在接触到低温组织时可轻柔、均匀地沉降在样品表面。为了表征所研制装置用于组织化学衍生的性能, 对其施加衍生化试剂的均匀性、重复性、试剂适用性以及量化施加等方面进行了考察。首先, 采用易于可视化评价的伊文思蓝试剂和薄层色谱板模拟衍生化试剂与组织切片, 将伊文思蓝甲醇溶液的雾化气引入反应室, 低温沉降 5min 即可在薄层色谱板上均匀铺覆伊文思蓝。在大面积 (10 x 10 cm) 薄层色谱板进行试剂施加, 结果显示板内沉降伊文思蓝的均匀性良好, 多批次沉降的批次间重复性同样良好。采用水溶液制备的伊文思蓝同样显示出较好的沉降均匀性。进一步在该装置上采用 Girard T 试剂作为衍生化试剂, 对肾组织切片中的脂肪醛进行组织原位衍生化和质谱成像检测。质谱成像结果显示经 Girard T 试剂衍生化, 在肾组织切片上可有效地检出脂肪醛 6: 0、8: 0、9: 0 以及 10: 0 等代谢物的反应生成物离子信号, 并成功地获取其空间分布信息, 验证了利用该装置对组织切片进行试剂施加和原位衍生的可行性。本研究所研制的组织衍生化装置基于温控进行反应试剂施加和衍生反应, 具有施加均匀性和重复性好, 反应过程可控, 试剂适用面广等特点, 有望为质谱成像研究中的组织化学衍生以及基质辅助激光解吸电离质谱的基质施加提供便利工具。

关键词: 气凝沉降, 化学衍生, 质谱成像, 组织衍生化装置

参考文献

1. Bednařík. A, Bölsker. S, Soltwisch. J, Dreisewerd. K, *Angew Chem Int Ed Engl.*, **2018**, 57, 12092-12096.
2. Manier. M. L, Reyzer. M. L, Goh. A, Dartois. V, Via. L. E, 3rd. C. E. B, Caprioli. R. M, *J. Am. Soc. J. Mass Spectrom.*, **2011**, 22, 1409-1419.
3. Fülöp*. A, Bausbacher. T, Rizzo. S, Zhou. Q, Gillandt. H, Hopf. C, Rittner. M, *J. Anal. Chem.*, **2020**, 92, 6224-6228.
4. Gemperline. E, Rawson. S, Li. L, *J. Anal. Chem.*, **2014**, 86, 10030-10035.

Email: xinli@imm.ac.cn

Mask Spray: Direct Analysis of Exhaled Breath Aerosol by Mass Spectrometry

Zhenghua Zhao¹, Guangming Huang^{1,*}

1. Department of Chemistry, School of Chemistry and Materials Science, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230026, P. R. China

ABSTRACT: Development of direct and rapid methods are highly beneficial to analysis of exhaled breath aerosol. The disposable mask could be used as a good non-invasive exhaled breath aerosol collection device. Herein, we describe mask spray, a new ambient ionization method applicable to direct and rapid analysis of exhaled breath aerosol.

Figure 1. Schematic diagram of mask sampling and direct MS analysis of exhaled breath aerosol. Cut to a point from melt-blown fabric layer of disposable masks, wetting with a spray solvent, and then clamp it with a copper clip. A high voltage is applied to produce charged droplets carrying aerosol chemicals toward the inlet of a mass spectrometer.

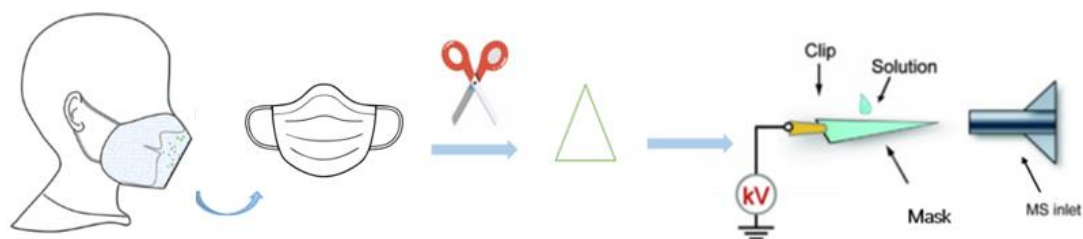
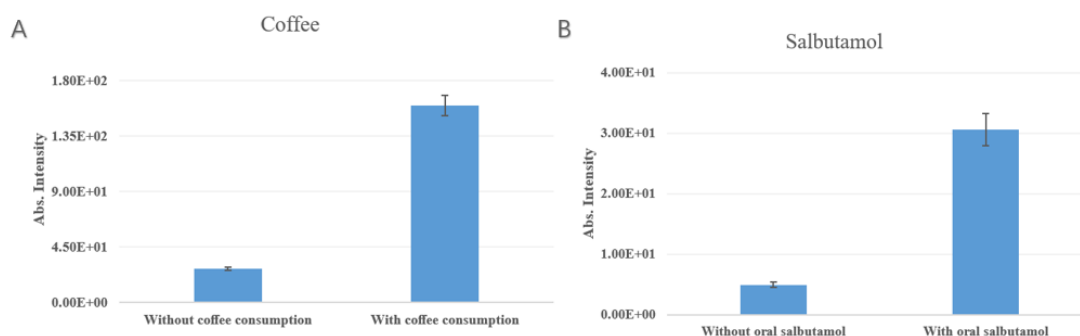


Figure 2. Blank EBA samples of healthy volunteers were sampled with a mask. EBA samples were sampled after healthy volunteers drank a cup of coffee and a spray of aerosol drug salbutamol was directly sprayed into volunteers' oral cavity, mask spray direct analysis of EBA after wearing 2 h. The S/N of caffeine and salbutamol was 4.8 and 5.2, respectively, compared with unconsumed of coffee and salbutamol.



We report a simple method that the mask can serve both as the means for sample collection and ionization for direct and rapid analysis of human exhaled breath aerosol.

微透镜光纤激光解吸电离飞行时间质谱用于单细胞成像分析

王彤彤¹, 杭纬^{1,*}

1. 厦门大学化学化工学院谱学分析与仪器教育部重点实验室

纳米颗粒 (NPs) 具有独特的物理化学性质, 可以进入细胞并与细胞机制相互作用, 在诊断、生物标记、细胞标记、抗菌药物、药物传递、癌症治疗等诸多领域获得广泛应用, 近年来受到了相当多的关注^{1,2}。由于 NPs 在细胞内的空间分布及位置变化与疾病或者治疗的生理学过程相关, 且能够为其功能和性质提供非常有价值的信息。因此, 了解这些 NPs 在细胞内的分布具有重要的意义。高空间分辨质谱成像技术由于非靶向、无需标记以及可以实现多组分同时分析等优势成为实现单细胞成像极具潜力的技术³。本文采用实验室自行研制并搭建的微透镜光纤激光解吸电离飞行时间质谱 (Micro-Lensed Fiber Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry, 图 1) 对二氧化钛纳米颗粒 (TiO₂-NPs) 培养的 Raw264.7 小鼠巨噬细胞进行了成像, 可以同时实现对 Na⁺、K⁺、Ti⁺、TiO⁺ 的单细胞成像 (图 2), 成像步距为 500 nm。通过质谱成像分析可以看出 Na⁺ 和 K⁺ 在整个细胞中均有分布, 与细胞轮廓重合; 而 Ti⁺ 和 TiO⁺ 的信号则主要分布在细胞质中, 说明 TiO₂-NPs 在细胞内主要分布在细胞质中。该微透镜光纤激光解吸电离技术可以实现亚细胞空间分辨率, 为 NPs 在细胞水平的研究提供新的解决途径。该技术同时具有高空间分辨率以及多物质同时检测的优势, 在药物研发领域展现了广阔的应用前景。

关键词: 激光, 微透镜光纤, 质谱成像, 单细胞

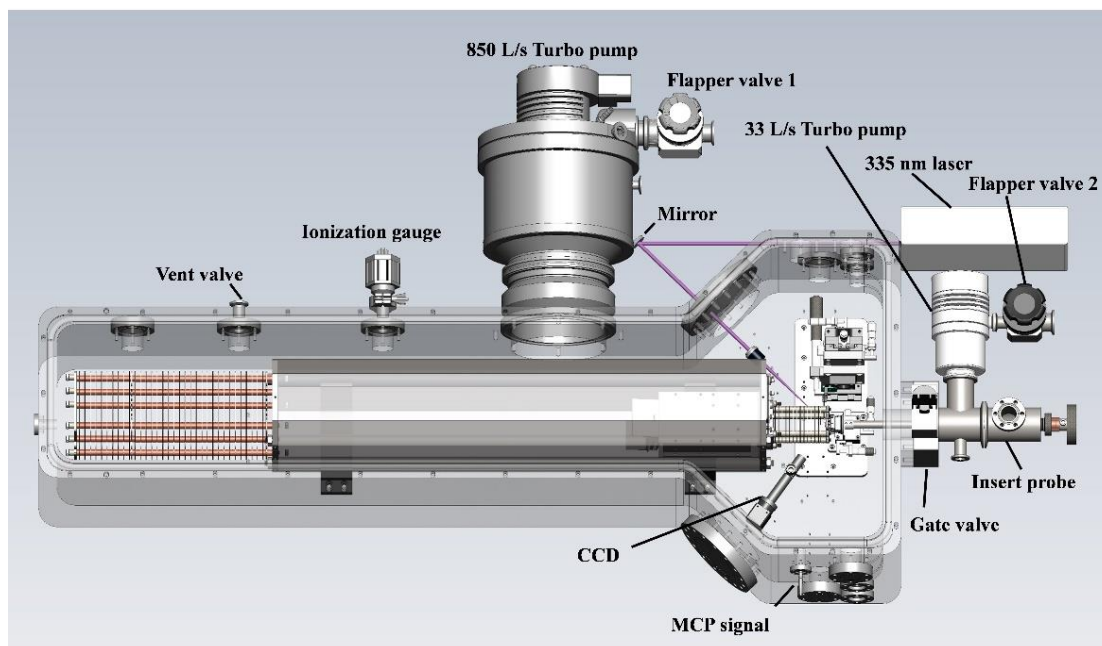


图 1. 微透镜光纤激光解吸电离飞行时间质谱装置图

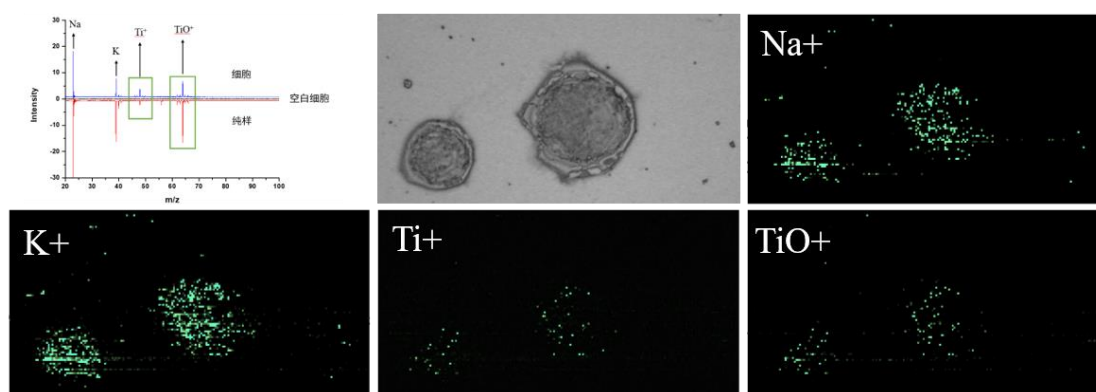


图 2. TiO_2 -NPs 喂药细胞质谱信号图, 细胞光学图以及 Na^+ 、 K^+ 、 Ti^+ 、 TiO^+ 的质谱成像图
参考文献

1. Murugan, K.; Dinesh, D.; Kavithaa, K.; Paulpandi, M.; Ponraj, T.; Alsalhi, M. S.; Devanesan, S.; Subramaniam, J.; Rajaganesh, R.; Wei, H.; Kumar, S.; Nicoletti, M.; Benelli, G, *J. Parasitol. Res.*, **2016**, 115, 1085-1096.
2. Lopes, V. R.; Loitto, V.; Audinot, J.-N.; Bayat, N.; Gutleb, A. C.; Cristobal, S., *J. Nanobiotechnol.*, **2016**, 14, 22.
3. Wang, T.; Cheng, X.; Xu, H.; Meng, Y.; Yin, Z.; Li, X.; Hang, W., *J. Anal. Chem.*, **2020**, 92, 543-553.

激光电离飞行时间质谱数据处理校正方法的建立

毕梦香¹, 杭纬^{2,*}

1. 厦门大学化学化工学院谱学分析与仪器教育部重点实验室

在激光电离飞行时间质谱的定量中, 绘制标准曲线虽然可以实现准确定量, 但是与基体匹配的标样难以获得¹。而半定量结果的差值主要体现在不同元素对仪器的响应差异, 元素间的响应差异主要表现为元素分馏效应²和基体效应³, 评价指标为相对灵敏系数 RSC 值⁴。所以若要使半定量的差值减小, 可通过优化仪器参数, 降低元素间的响应差异, 在此基础上对半定量结果进行 RSC 校正, 可使无标半定量的准确度大大提升。本文使用实验室自行搭建的高分辨氦气辅助激光电离飞行时间质谱仪 (High resolution buffer-gas-assisted laser ionization time-of-flight mass spectrometry, HR-BGA-LI-TOF (图 1) 对 Cu、Al、Fe 三基体标准样品进行测定分析。通过系列实验参数优化, HR-BGA-LI-TOF 的固体无标半定量结果控制在一个数量级, 满足无标半定量的要求。在半定量的基础上, 建立了一种以 RSC 为校正系数的数据处理方法, 结果显示 (图 2), 在 Cu、Al、Fe 三基体中, 其主要元素的校正结果和标准值相对百分差均不超过 20%, 且元素 RSC 偏差不超过 37%, 表明三种基体的 RSC 具有一定的普适性, 故可建立全元素 RSC 数据库, 实现无标一键浓度校正。建立的 HR-BGA-LI-TOF 半定量校正方法无需标准样品且其结果接近于标曲定量, 准确度较高。

关键字: 固体样品直接分析 无标半定量 RSC 校正

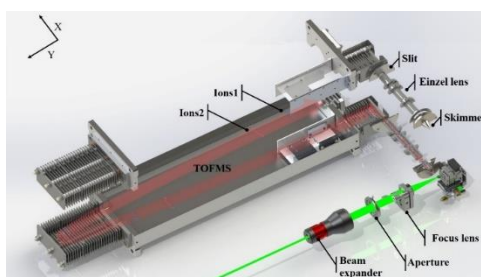


图 1 HR-BGA-LI-TOF 原理图

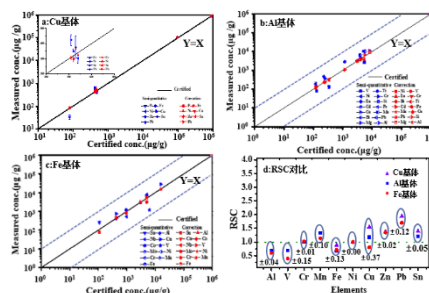


图 2 a 为 Cu 基体各元素校正前后对比图; b 为 Al 基体各元素校正前后对比图; c 为 Fe 基体各元素校正前后对比图; d 为 Cu、Al、Fe 三基体各元素 RSC 对比。

参考文献:

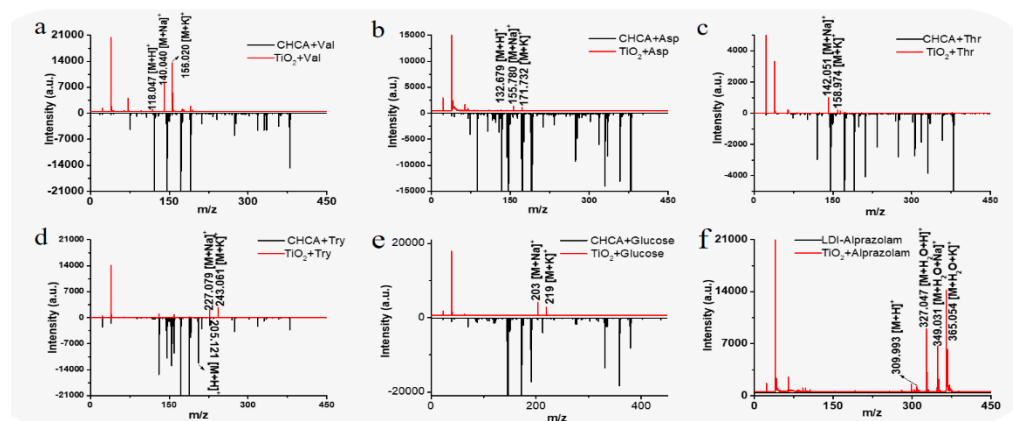
1. P. Arrowsmith, *J. Anal. Chem.*, **1987**, 59, 1437-1444.
2. F. Claverie, B. Fernández, C. Pécheyran, J Alexis, and OFX Donard, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2009**, 24, 891-902.
3. A. B. Whitehead and H. H. Heady, *J. Appl. Spectrosc.*, **1968**, 22, 7-12.
4. E. R. Denoyer, *J. Anal. At. Spectrom.*, **1992**, 7, 1187-1193.

二氧化钛纳米片辅助激光解吸电离质谱用于小分子的定性分析

高超鸿¹, 杭纬^{1,*}

1. 厦门大学化学化工学院谱学分析与仪器教育部重点实验室

基质辅助激光解吸电离质谱 (MALDI-MS) 被广泛用于生物分析, 由于它具有超高灵敏度、准确度和通量¹⁻²。但是, MALDI-MS 在小分子检测方面有很大的挑战, 通常很多代谢物小分子质荷比 m/z 小于 600, 有机基质的使用对小分子的定性分析会产生严重的背景干扰, 基质和分析物共结晶的不均匀性导致定量分析困难³。无机纳米材料由于特定光谱范围有紫外吸收、晶型有序和离子化效率高, 可用于取代有机基质辅助激光解吸电离。本文发展了单分散的二氧化钛纳米片基质辅助激光解析电离的方法, 通过直接点样法形成均一、紧密堆积的二维纳米薄层并将其用于辅助氨基酸、内源性小分子、药物的离子化和质谱分析, 对照有机基质 HCCA(α -氰基-4-羟基肉桂酸)的分析结果, 有机基质 HCCA 对小分子分析具有选择性且背景干扰严重, 而采用二氧化钛纳米片基质辅助激光解吸电离质谱图谱清晰, 主要为分析物的加钠峰和加钾峰, 谱图背景 ($m/z < 600$ Da) 干扰低、对所有小分子分析具有普适性。



(a-f) TiO_2 纳米片辅助激光解吸电离质谱检测氨基酸、内源性小分子和药物的MOLDI TOF质谱图

关键词: 基质 质谱 小分子 定性

参考文献

1. Y. Zhu, H. Pick and N. Gasilova, *J. Chem*, **2019**, 5, 1318-1336.
2. Y. Wang, R. Du and L. Qiao, *J. Chem. Commun.*, **2018**, 54, 9659-9662.
3. L. Samarah and A. Vertes, *J. View*, **2020**, 1, 20200063.

锡激光共振电离质谱分析中的激光参数优化

王文亮¹, 冯磊¹, 沈小攀¹, 邓虎¹, 翟利华¹, 李志明^{1,*}

1. 西北核技术研究所, 陕西 西安 710024

锡同位素比值的准确、高精度测量在地质成因研究、乏燃料后处理等领域具有重要的意义。通常采用电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 和热表面电离质谱 (TIMS) 测量时, 受到同量异位素和复合离子的干扰, 严重影响锡同位素比值的准确度, 采用加速器质谱 (AMS), 可一定程度上降低了上述干扰, 但由于该方法对应的制样过程复杂, 成本过高, 不便于作为锡同位素比值测量的常规方法。激光共振电离质谱 (LRIMS) 以其高元素选择性, 可有效避免上述干扰, 实现复杂基体中锡的同位素分析, 但由于同位素位移以及超精细结构的存在, 使得同等激光条件下不同同位素获得电离效率不同, 从而影响同位素比值测量的准确度, 通常称之为同位素歧视效应。利用速率方程组表征激光与原子的相互作用过程, 数值分析了激光波长、强度、带宽等参数对锡同位素比值测量结果的影响; 实验获得了锡三色三光子共振电离中各步对应的饱和功率曲线, 并计算得各步的吸收截面; 通过优化激光参数, 实现了锡同位素比值的准确测量。结果表明: 共振电离方案中各步的总角动量变化为 1, 可使原子超精细结构能级的所有磁简并能级均被激励, 从而减小同位素歧视效应; 相较于后两步, 第一步激发激光的中心波长值对锡同位素比值测量结果的影响最大, 实验中对其波长稳定性提出较高要求; 由于第三步对应的光子吸收截面较第二步小一个量级, 较第一步小约三个量级, 为使锡原子完全电离, 第三步激光功率要大于 15 mJ/cm^2 ; 第一步激发激光的带宽对锡同位素比值测量结果的影响较大, 为了尽量减小同位素歧视效应, 第一步激光的带宽要大于 5 GHz 。通过上述优化, 同位素歧视效应对锡同位素比值测量结果的影响小于 1%。

关键词: 激光共振电离质谱; 锡; 激光参数; 同位素歧视效应

参考文献:

1. Letokhov V S. *Laser Photoionization Spectroscopy*, M., London: ACADEMIC PRESS INC, **1987**.
2. Shen H, Jiang S, He M, et al. Study on measurement of fission product nuclide ^{126}Sn by AMS, *J. Nuclear Instruments & Methods in Physics Research*, **2011**, 269, 392-395.
3. Scheerer F, Albus F, Ames F, et al. An efficient excitation scheme for resonance ionization of tin in a laser ion source, *J. Spectrochimica Acta Part B Atomic Spectroscopy*, **1992**, 47, 793-797.
4. Hasegawa S, Suzuki A. Effects of the laser parameters on the determination of the Sn isotope ratio *J. Physical Review A*, **1993**, 48(6): 4588-4593.
5. 沈小攀, 李志明, 王文亮, 等. 激光共振电离质谱法测量锡的同位素比, *J. 分析化学*, **2017**, 45, 342-347.

空气本底水平氙定量分析技术

韦冠一¹, 李雪松¹, 方随¹, 汪伟¹, 李萌¹

1. 西北核技术研究所, 陕西 西安 710024

氙是环境监测中的重要元素, 其在空气中的体积比含量仅为 8.7×10^{-8} , 极小的变化量即可对其含量或同位素丰度造成显著变化, 因此以氙作为监测目标时具有极高的灵敏度。同时由于大气中氙的含量极低, 对测试仪器及方法的灵敏度提出了较高的要求。

本文发展了一种同位素稀释测量方法, 使用集成在线同位素稀释剂添加技术的样品处理系统及四极杆质量分析器¹, 使用 ^{126}Xe 浓缩同位素作为稀释剂, 基于快速同位素稀释定量分析方法², 使用约 6mL 样品, 经在线添加同位素稀释剂和纯化后进样分析, 每个样品的单次定量分析流程耗时约 0.5 小时。

本分析方法具有灵敏度高、准确性高、可一次进样实现多种同位素定量等优点, 比常规分析方法有较大优势³⁻⁴。本方法对空气本底水平氙的定量不确定度约为 3%, 当样品中氙的体积比含量较高时, 定量不确定度可以降低至 1% 以下。

关键词: 同位素稀释法, 氙, 定量, 四极质谱

参考文献

1. Zhang Zibin, Goetz A, Wei Guanyi, Li Xuesong, Gerken H, Chang Yongfu. Bench top Quadrupole Mass Spectrometer System for Accurate Analysis of Trace Noble Gas. *J. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society*, **2004**, 25, 203-204.
2. 方随, 李志明, 徐江, 汪伟, 翟利华, 邓虎, 韦冠一. 一种快速同位素稀释定量方法及其在示踪方面的应用, *J. 分析化学*. **2020**, 11, 1542-1549.
3. 刘蜀疆, 陈占营, 常印忠, 王世联, 李奇, 樊元庆. 气相色谱微体积热导检测器测量氙, *J. 分析化学*. **2012**, 7, 1130-1134.
4. 罗艳, 吴晓斌, 王魁波. 高精度四极质谱检测限测试和影响因素分析, *J. 分析测试技术与仪器*, **2019**, 4, 211-218.

三重四极杆电感耦合等离子体质谱法测定土壤样品超痕量钚同位素

方随^{1,*}, 张伟超¹

1. 西北核技术研究所, 西安 710024

三重四极杆电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS/MS)已成为测定长寿命放射性核素的一种有效方法,但其丰度灵敏度、同质异位素和多原子离子干扰等严重制约了该方法的应用。 ^{238}U 的强峰拖尾及铀氢符合离子($^{238}\text{UH}^+$ 、 $^{238}\text{UH}_2^+$)严重影响 ^{239}Pu 、 ^{240}Pu 的准确测量,尤其是对高含量铀样品中超痕量Pu同位素的定量。为了解决上述问题,本文提出一种新的测量方法,在仪器的质量转移模式下,利用碰撞反应气体与化学分离相结合方式测定待测核素。由于 O_2 容易与 Pu^+ 反应产生 PuO_2^+ ,不易与干扰元素(例如,U、Pb、Hg、Tl等)结合形成干扰多原子离子,因此,如果在超过270的质量数 PuO_2^+ 处检测 Pu^+ ,就可以完全消除来自于上述元素的干扰。选择 O_2 作为反应气,通过MS/MS质量转移模式,可显著抑制 ^{238}U 的峰拖尾,其丰度灵敏度可降低到 5×10^{-12} 以下。并且, $^{238}\text{UO}_2\text{H}^+ / ^{238}\text{UO}_2^+$ 减小到 4.82×10^{-9} ,该值明显低于其他气体作反应气获得的比值。因此,针对 $^{239}\text{Pu} / ^{238}\text{U}$ 浓度之比低至 10^{-9} 的高浓度铀样品,以 $0.15\text{ mL/min O}_2 / \text{He}-12\text{ mL/min He}$ 为碰撞反应气体,对样品溶液中超痕量Pu进行准确测定,同时结合单一UTEVA树脂柱进行化学分离,可获得高达 10^{14} 的去除铀干扰效率。该方法可用于大型深层海水、深层土壤、沉积物和核燃料中的铀碎片等高铀样品中fg量级水平的 ^{239}Pu 的准确测定。

关键词: 电感耦合等离子体质谱, 碰撞反应池, 质量转移模式, 钚.

参考文献

1. Hou, X., Zhang, W., Wang, Y., *J. Analytical Chemistry*, **2019**, 91, 11553-11561.
2. Xing, S., Zhang, W., Qiao, J., Hou, X., *J. Talanta*, **2018**, 187, 357-364.

超微平行全在线多维色谱蛋白质组学平台

王影¹, 周峰^{1,*}

1. 复旦大学, 生物医学研究院, 上海, 200032

随着生物技术的迅猛发展, 人们开始意识到即使来源相同的单个细胞, 由于随机生物过程和环境扰动的原因, 彼此在许多方面也存在差异, 即细胞的各项异性。要对细胞的功能进行更加精确的分型, 找到那些在疾病中扮演重要角色的细胞类型, 对了解重大疾病的发生进展有巨大的帮助。单细胞的蛋白质组学势在必行。单一细胞从样品量上面来说, 样品量仅仅有 1-200 皮克, 远远低于起始地组织样品的样品量, 给今天的蛋白质组学带来了严峻的挑战。超低流速的 15-25 微米的毛细管色谱柱系统能够提高整套系统的绝对灵敏度, 这是提高单细胞蛋白质组学覆盖率的重要方法。目前 15 微米的毛细管色谱柱系统已经得到稳定的应用。超低的流速一方面提高了电喷雾质谱的效率, 另一方面也加长了上样的时间以及色谱柱清洗平衡的时间。通过全自动阀门切换, 我们构建了双路平行超微色谱柱系统, 并整合自动控制的程序。使用的时候无需干预, 能够完全在自动化的情况下, 自动进行切换, 在一根柱子进行清洗, 平衡和上样的同时, 另一根色谱柱进行液质联用分析。实验数据表明, 平行双超微柱系统, 整合在线碱性反相, 强阴离子交换, 酸性反相的三维色谱系统, 在实现对少量, 微量样品的高灵敏度检测的同时, 将目前的总实验时间缩短了一半。在整合了 8 通道的 iTRAQ 技术之后, 我们能够对 8 个单细胞样品进行处理。并通过与 Sciex TripleTOF 5600 的联用, 最终能够鉴定到 323 条单一肽段, 对应 135 个蛋白。

关键词: 高灵敏度, 高通量, 单细胞。

参考文献

1. Zhou, F., Lu, Y., Ficarro, S. B., Adelmant, G., Jiang, W., Luckey, C. J., & Marto, J. A. *Nature communications*, **2013**, 4.

Reanalysis of large-scale mass spectra of intact glycopeptides with GlycoTool platform

Mengxi Wu¹, Siyuan Kong¹, Pengyuan Yang^{1&}, Weiqian Cao^{1,*}

1. Department of Chemistry and Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai
200032, China

&This study is dedicated to the memory of Professor Pengyuan Yang, who passed away during the conducting the work.

ABSTRACT: Glycosylation has long been known as one of the most common and important protein modification processes in organisms and has a great influence on many biological processes. Aberrant protein glycosylation is directly related to multiple diseases, such as cancer, neurodegenerative disorders, pulmonary diseases, blood disorders, and genetic diseases. Currently, mass spectrometry (MS)-based analytical methods have provided ideal ways to globally analyze protein glycosylation. However, there are still unexplored information from original MS data such as atypical glycosylation sites, glycopptides with modified saccharide and unassigned mass spectra. To fully understand the relation between glycosylation and all kinds of physiological phenomena, deep analysis of MS data is necessary.

In this work, we designed and built up a glycoproteome analysis platform called GlycoTool (<https://project.omicsolution.com/GlycoTool/dashboard/>), which can assist in analyzing and exploring searching results from pGlyco, pGlycoquant or pFind and can output relevant reports. There are optional analyses including glycosylation analysis, quantification analysis, function analysis and clinical analysis. As demonstration, we used 9 groups of intact glycopeptide MS data, uploaded their pGlyco 3.0¹ results to GlycoTool and got the analysis reports which includes glycosite motifs, atypical glycosylation sites, glycopeptides with phosphorylated saccharide, etc. . Meanwhile, we explored the unassigned O-glycopeptide spectra in N-glycopeptide MS data. After analysis, we confirmed that fragment intensities of N-glycopeptides and O-glycopeptides have distinct differences². Furthermore, we have conducted large scale of O-glycopeptide and N-glycopeptide MS data, and we will mining the distinctive fragment patterns of O-glycopeptide or N-glycopeptide with the help of machine learning technique. These patterns may help distinguish O-glycopeptide spectra from N-glycopeptide spectra before searching and could help promote the searching efficiency of many glycopeptide searching software tools.

KEY WORDS: intact glycopeptides, mass spectrometry, data reanalysis, analysis website

REFERENCES

1. WF Zeng[#], WQ Cao[#], MQ Liu, SM He and PY Yang^{*}, *biorxiv*, **2021**, doi:10.1101/2021.02.06.430063.
2. Riley, N. M.; Malaker, S. A.; Driessen, M. D.; Bertozzi, C. R. *, *Journal of Proteome Research* **2020**, 19 (8), 3286-3301.

基于微透镜光纤激光解析后电离技术对核壳微球三维质谱成像

孟一凡¹, 马思源¹, 张振建¹, 杭纬^{1,*}

1. 厦门大学

与单组分粉末相比, 具有核壳结构的微球通常表现出优异的物理化学性能。例如在铝粉表面涂一层金属可有效改善其燃烧性能[1]。目前常用的质谱技术检测手段有电感耦合等离子质谱, 因该方法是对整体进行分析, 其结果代表整个组分的平均值。而二次离子质谱虽具有极高的分辨率及良好的检测灵敏度, 却存在严重的基体效应和复杂的谱图干扰[2]。

近年来, 基于激光质谱成像高灵敏度, 高通量的优点。我们见证了其在地质生命科学等许多领域的应用。但由于衍射极限和透镜相差的存在, 成像分辨率始终未知, 通常只有几十个微米[3]。因此我们设计并首次提出以微透镜光纤作为激光采样的离子源的概念, 激光通过光纤传输并聚焦到样品表面进行微区采样。为了进一步提高离子化效率, 引入了第二束后电离激光。同时配合实验室自制的飞行时间质谱进行检测(图1)。通过这项技术。我们达到了350nm的横向分辨率以及300nm的成像分辨率。最终, 我们将其用于核壳微球的三位质谱成像并得到不错的结果(图2)。

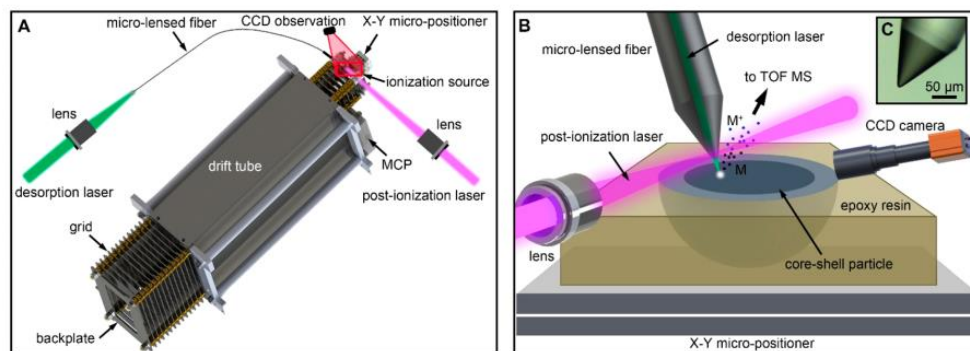


图 1

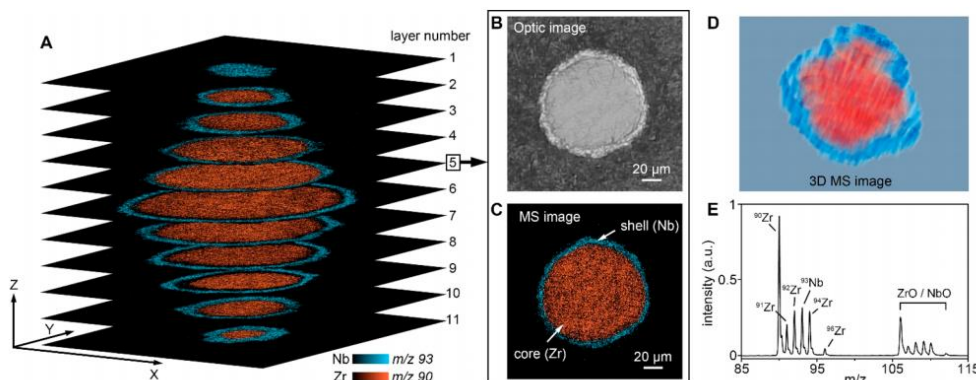


图 2

关键词: 核壳微球, 三维质谱成像, 微透镜光纤

参考文献:

- [1] Wang, C. P.; Liu, X. J.; Ohnuma, I.; Kainuma, R.; Ishida, K. *Science* 2002, 297 (5583), 990–993.
 [2] Chen, H.; Hu, T.; Li, M.; Zhao, Z. *IEEE T POWER ELECTR* 2017, 32 (1), 441–451.
 [3] Hu, T.; Chen, H.; Wang, C.; Huang, M.; Zhao, F. *Surf. Coat. Technol.* 2017, 319, 230–240.

Email: <mailto:weihang@xmu.edu.cn>

微液滴质谱技术在早期生命起源与演化中的研究

鞠昀^{1,2}, 张洪^{1,2}, 王文昕^{1,2}, 姜杰^{1,2*}

1. 哈尔滨工业大学 城市水资源与水环境国家重点实验室 哈尔滨 150090

2. 哈尔滨工业大学(威海) 海洋科学与技术学院 威海 264209

生命前体物质的合成(氨基酸、多肽、核苷酸等)、传递及关键合成代谢途径是早期地球生命中必不可少的化学过程^[1, 2]。与生命体精确的酶促反应不同, 早期地球生命体的关键物质及循环途径主要通过非生物合成实现^[3, 4]。因此, 研究早期地球重要物质的合成、传递及循环对阐明早期生命的起源十分重要。

鉴于此, 课题组以广泛存在于大气中的气溶胶模拟早期地球物质合成场所, 建立了微液滴-质谱法。微液滴(~1-100 μm) 不仅广泛存在于早期大气, 还可通过海浪破碎等方式形成。微液滴的气-水界面为反应物提供了特殊的环境, 具有浓缩反应前体、改变物质电离状态、克服反应热力学限制等优点。此外, 相比于早期水体环境, 还可以有效避免合成物质的水解, 更加兼容早期生命起源的场所。基于建立的微液滴-质谱法, 在常温常压条件下, 已成功在微液滴中自发合成了多肽^[5]、核苷酸等重要前体物质, 实现了单体物质的自组装过程, 揭示了生命体关键途径三羧酸循环中重要物质间的转化机制。该方法兼容多种反应类型如氧化、还原、脱羧等, 产物产率在几毫秒内可高达 70%。该方法为研究早期生命关键物质的非生物合成、传递、循环提供了一种新方法, 同时还为合成化学的研究提供支持。

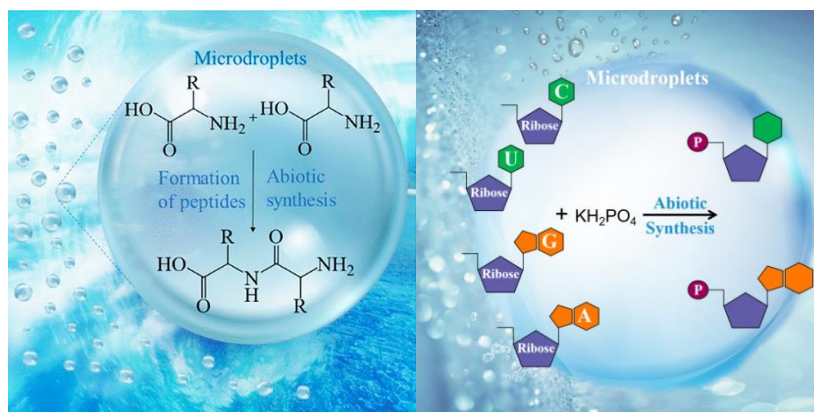


图 1. 微液滴中多肽(左)和核苷酸(右)的自发合成机制

关键词: 微液滴; 界面; 生命起源; 非生物合成。

参考文献

1. H. J. M. Eric Smith*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004**, 101(36), 13168–13173
2. K. B. Muchowska, S. J. Varma, E. Chevallot-Beroux, L. Lethuillier-Karl, G. Li and J. Moran*, *Nat. Ecol. Evol.*, **2017**, 1 (11), 1716-1721.
3. C. E. Song*, S. J. Park, I. S. Hwang, M. J. Jung, S. Y. Shim, H. Y. Bae, J. Y. Jung, *Nat. Commun.*, **2019**, 10, 1-9.
4. I. Nam, J. K. Lee, H. G. Nam, R. N. Zare*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2017**, 114 (47), 12396-12400.
5. W. Wang, L. Qiao, J. He, Y. Ju, K. Yu, G. Kan, C. Guo, H. Zhang*, J. Jiang*, *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, 12, 5774–5780.

Email: jjiejiang@hitwh.edu.cn; Tel.: 13573745350.

集成式单细胞有机质谱流式系统用于细胞内容物深度检测

徐姝婷¹, 严秀平^{1,*}

1. 江南大学食品学院, 分析食品安全学研究所, 无锡, 江苏, 214122

有机质谱流式技术结合了有机质谱和流式细胞术, 是单细胞中代谢物小分子的高通量检测的有力工具。然而, 现有装置中细胞在电喷雾前及电喷雾中的裂解程度和细胞裂解程度还十分有限, 使得单细胞中的检出物质大部分为细胞膜中的脂质类化合物, 且数量有限。为提高有机质谱流式分析中的细胞裂解程度和检出物质的覆盖深度, 我们设计了具备在线细胞裂解作用的集成式有机质谱流式系统。在线细胞裂解通过简单的氧化锌纳米刺修饰的在线细胞裂解膜来实现。我们以铜网为基底, 在其表面修饰了一层致密的氧化锌纳米刺。细长且尖锐的纳米刺能够在细胞流过时高效地刺破细胞膜, 实现了细胞的裂解及细胞内容物的释放。这种修饰后的裂解膜被垂直放置在电喷雾喷针之前, 与整个单细胞进样、细胞分散、电喷雾喷针装置具有良好的兼容性。在以 *Hela* 细胞为样品的测试中, 膜的加入使得单细胞胞质内代谢物 (腺苷, 谷氨酰胺, 亮氨酸等) 的信号响应提高了 2-8 倍, 还能有效实现细胞核内代谢物 (四氢生物蝶呤、环鸟苷一磷酸等) 的检出与串联质谱鉴定。我们制备了多种孔径的细胞裂解膜 (5 μm , 9 μm 和 17 μm), 不同尺寸的膜表现出明显的尺寸效应, 特别是 5 μm 和 9 μm 两种裂解膜尺寸表现出对细胞质及细胞核中物质进行亚细胞级区分的潜在能力。除内源性代谢物分析外, 该系统还被应用于单细胞水平的药物摄入分析, 实现了主要作用于细胞核及细胞质的多种小分子抗癌药物, 如阿霉素、氟尿嘧啶、紫杉醇和藤黄酸在单细胞内的相对定量。为单细胞的药物摄入异质性行为研究、耐药研究、亚细胞水平的药代动力学研究提供了大量信息。该系统有望成为单细胞深度代谢组学、药物相关代谢组学分析的有力工具, 用于细胞生物研究、癌症研究等领域。

关键词: 单细胞; 有机质谱流式; 在线裂解; 代谢物; 抗癌药.

参考文献

1. H. Yao, H. Zhao, X. Zhao, X. Pan, J. Feng, F. Xu, S. Zhang and X. Zhang, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 9777-9783.
2. S. Xu, M. Liu, Y. Bai and H. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 1806-1812.

高分辨质谱非靶向代谢组学数据的深度注释

郑思佳^{1,2}, 郑福建^{1,2}, 李在芳^{1,2}, 王鑫欣^{1,2}, 张秀琼^{1,2}, 王利超^{1,2}, 于迪^{1,2}, 胡春秀^{1,2},
赵欣捷^{1,2}, 路鑫^{1,2}, 许国旺^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室 中国科学院大连化学物理研究所, 大连 116023;
2. 中国科学院大学, 北京 100049

代谢组学旨在对生物系统内的所有代谢物进行无偏分析, 并揭示代谢物与表型之间的关系。基于超高效液相色谱-高分辨率串联质谱 (UPLC-HR MS/MS) 的非靶向代谢组学是代谢组学研究的主要工具之一, 已被广泛应用于代谢组学研究。尽管 UPLC-HR MS/MS 可以获得数千~几万个质谱特征, 但这些特征中的大多数是未注释的。基于 MS 的非靶向代谢组学数据中代谢物的定性成为主要瓶颈之一。迫切需要新的深度注释方法。

在本研究中, 我们提出了一种新的非靶向 UPLC-HR MS/MS 代谢组学数据的全景式深度注释策略。经数据采集和去卷积算法获取信息丰富的 HR MS/MS 数据后, 3 个关键步骤被整合, 包括: 1) MS1、MS2 信息匹配; 2) 分子结构信息挖掘, 定量结构保留关系模型和碎片特征是关注的重点; 3) 基于代谢路径和分子网络信息的大数据利用和机器学习。结果表明, 所发展的策略对于大规模代谢组学注释和从非靶向代谢组学数据中发现暗物质都非常有用。

关键词: 代谢组学; 高分辨质谱; 定性; 深度注释.

参考文献

1. S. Wang, Z. Wang, L. Zhou, X. Shi*, G. Xu, *Anal. Chem.*, **2017**, 89(23), 12902-12908
2. D. Yu, L. Zhou, Q. Xuan, L. Wang, X. Zhao, X. Lu, G. Xu, *Anal. Chem.*, **2018**, 90(9), 5712-5718.
3. Q. Xuan, C. Hu, D. Yu, L. Wang, Y. Zhou, X. Zhao, Q. Li, X. Hou, G. Xu, *Anal. Chem.*, **2018**, 90(12), 7608-7616
4. X. Zhao, Z. Zeng, A. Chen, X. Lu, C. Zhao, C. Hu, L. Zhou, X. Liu, X. Wang, X. Hou, Y. Ye, G. Xu, *Anal. Chem.*, **2018**, 90(12), 7635-7643.

加热卷烟烟气中高沸点化合物的快速检测

孙悦¹, 吴称心², 王爽^{1*}, 张柯¹, 李斌¹, 蒋吉春², 花磊^{2*}, 李海洋²

1. 中国烟草总公司郑州烟草研究院 郑州 450001;
2. 中国科学院分离分析化学重点实验室 中国科学院大连化学物理研究所 大连 116023

加热卷烟作为近年在世界范围内兴起的一种新型烟草制品,其产品属性与传统卷烟差异明显。加热卷烟是通过外部热源对烟草物料进行加热,使其在非燃烧状态下释放烟雾供消费者吸食的一类新型烟草制品。与传统卷烟相比,加热卷烟的有害成分和侧流烟气释放量明显减少。加热卷烟烟气成分的准确检测,对于保护消费者健康和维持卷烟产品质量均具有重要意义。

光电离质谱可直接获得样品的分子量信息,分析速度快,定性能力强,适合用于卷烟烟气组分的在线监测。前期的研究多集中于易挥发组分的在线监测,对于加热卷烟烟气中重要的高沸点组分,如烟碱、丙三醇(发烟剂)等研究较少。本研究针对加热卷烟烟气中的高沸点组分,利用低气压光电离飞行时间质谱,通过合理的进样、传输和电离策略的改进,有效地解决了烟碱、丙三醇检测过程中存在的基质效应及其记忆效应,实现了加热卷烟样品中烟碱、丙三醇的快速在线检测,该检测结果与加热卷烟产品的感官评吸结果相一致。该方法在高沸点不易挥发化合物的快速在线检测方面具有广阔应用前景。

关键词: 烟气, 烟碱, 丙三醇, 光电离, 飞行时间质谱

参考文献 (5 篇以内)

1. F. Mühlberger; T. Streibel; J. Wieser; A. Ulrich; R. Zimmermann. *Anal. Chem.* **2005**, 77, 7408-7414.
2. Markus S. Eschner; Ismailhaki Selmani; Thomas M. Gröger; Ralf Zimmermann. *Anal. Chem.* **2011**, 83, 6619-6627.
3. Ralf Zimmermann; Romy Hertz-Schünemann; Sven Ehlert; Chuan Liu; Kevin McAdam; Richard Baker; Thorsten Streibel. *Anal. Chem.* **2015**, 87, 1711-1717.
4. Yonghua Hu; Chengyuan Liu; Yingbo Xu; Jiuzhong Yang; Yang Pan. *Anal. Chem.* **2021**, 93, 5718-5726.

^{13}C 代谢标记内标结合同位素稀释质谱法揭示三角褐指藻

在缺氮/磷条件下的脂质组重塑

吴邦富¹, 谢亚¹, 徐淑玲¹, 吕昕¹, 龚阳敏¹, 魏芳^{1,*}, 陈洪¹

1. 中国农业科学院油料作物研究所, 农业部油料加工重点实验室, 农业部油料作物生物学与遗传育种重点实验室, 油料脂质化学与营养湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430062

脂质作为重要的生物分子, 在微藻响应外界非生物胁迫过程中发挥着重要作用, 因此对微藻胞内脂质组成和含量等信息的实时动态监测对于理解其生理生化功能至关重要。然而, 由于生物体内脂质种类繁多、结构复杂且丰度差异大, 脂质的绝对定量分析一直都是脂质组学研究的挑战之一。本研究利用生物代谢标记技术制备了大量 ^{13}C 全位标记脂质, 并将其作为定量内标, 结合基于 UPLC-Q-TOF-MS 的同位素稀释质谱法, 建立了一种准确可靠的全脂质 (包括糖脂) 的绝对定量方法。结果表明获得的 18 大类共 344 种标记脂质的 ^{13}C 标记效率在 97.50-99.90% 之间; 与传统的外标法相比, 以 ^{13}C 全位标记脂质为内标建立的同位素稀释质谱绝对定量方法线性范围更广 (0.001-100 μM)、 R^2 相关系数均在 0.99 以上且定量结果更准确。最后, 建立的方法应用于三角褐指藻缺磷/氮胁迫下脂质代谢研究过程中, 定性定量分析了 436 种脂质。同时发现在氮/磷缺乏胁迫下, 三角褐指藻甘油酯 (TAG) 中含 EPA 脂质显著下降, 而含 EPA 的糖脂 (SQDG、MGDG 和 DGDG) 含量显著上升, 表明在这种不利条件下, 三角褐指藻可能会增加 EPA 从细胞质转运到叶绿体中的过程。本研究可为定量生物学研究中生物脂质代谢动力学精准建模分析提供方法指导和思路。

关键词: 代谢标记技术, 定量脂质组学, UPLC-Q-TOF-MS, 绝对定量, 三角褐指藻

参考文献

1. E. Rampler, Y. Abiead, H. Schoeny, M. Ruzs, G. Koellensperger, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 519-545.
2. A. Triebel, Markus R. Wenk, *Biomolecules*, **2018**, 8, 151.
3. S. Schatschneider, S. Abdelrazig, L. Safo, A. Henstra, T Millat, D. Kim, K. Winzer, N. Minton, D. Barrett, *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 4470-4477.

Comprehensive Identification Strategy of Oxylipins Based on the LC

Retention rules combining with special MS² Fragments

Zongyuan Wu¹, Xin Lv¹, Bangfu Wu¹, Ya Xie¹, Shulin Xu¹, Xinghao Tu¹, Fang Wei^{1,*} Hong Chen^{1,*}

1. Key Laboratory of Oilseeds Processing of Ministry of Agriculture, Hubei Key Laboratory of Lipid Chemistry and Nutrition, Oil Crops Research Institute of the Chinese Academy of Agricultural Sciences, Wuhan, People's Republic of China

ABSTRACT: Oxylipins are a group of hydroperoxyl, hydroxy, oxo and epoxy lipid mediators derived from polyunsaturated fatty acids (PUFA) playing a key role in various biological processes.¹ However, the detection is obstructed by the low contents, high structural similarity, and limited availability of the authentic standards.² Here, we present a strategy for the identification of oxylipins via the combination of chemical labling based LC retention index calibration and MS² fragments. Under the optimal conditions, N,N-Diethyl-1,3-diaminopropane (DEPA) was selected to facilitate label oxylipins within 30 second at room temperature. After derivatization, the detection sensitivities of DEPA labeled improved by 3–5112 folds compared with unlabeled compounds. Retention time (RT) is one of the most important factors for the identification of oxylipins, but it could vary greatly in LC-MS analysis.^{3,4} In order to make the method have better reproducibility and accuracy, a series of DEPA-labeled saturated fatty acids were used as calibrants to establish retention index (RI) for DEPA-labeled oxylipins. This provides a prerequisite for the following predicting work. Sixty-one authentic oxylipin-standards were used to investigate their retention rule on a C18 column of LC, and we found that their retention partly follows a linear relationship with the group position of the isomer and simultaneously follows the retention time reported in the references or databases. Particularly, by investigating the MS² fragmentation of oxylipins under collision-induced dissociation (CID), we found that the intensity ratio of the characteristic fragment ions ($[M - 18]^+$, $[M - 73]^+$ and $[M - 91]^+$) is closely related to the position of the functional group on oxylipins structure, which is helpful to further confirm the corresponding isomers. The established method provided substantial sensitivity (limit of quantification at low femtogram level), high specificity, and broad linear dynamics range (at most 5 orders of magnitude). Overall, this strategy was demonstrated to be a promising method to facilitate the identification of oxylipins.

KEY WORDS: Oxylipins, Chemical labling, Retention index, Prediction

REFERENCES (Word Style "Times New Roman", size 10.5).

1. Zongyuan Wu, Bangfu Wu, Xin Lv, Ya Xie, Shuling Xu, Congcong Ma, Jiqu Xu, Xinghao Tu, Fang Wei, and Hong Chen, *J. Agric. Food Chem.*, **2021**.
2. Ivan Liakh, Alicja Pakiet, Tomasz Sledzinski and Adriana Mika, *Molecules* **2019**, 24, 1639.
3. Quan-Fei Zhu, Tian-Yi Zhang, Lin-Lin Qin, Xin-Ming Li, Shu-Jian Zheng, and Yu-Qi Feng, *Anal. Chem.*, **2019**, 91(9): 6057-6063.
4. Shu-Jian Zheng, Shi-Jie Liu, Quan-Fei Zhu, Ning Guo, Ya-Lan Wang, Bi-Feng Yuan, and Yu-Qi Feng, *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 8412–8420.

基于微流控芯片的固液气三相界面构建及二次离子质谱原位检测

华鑫*, 龙亿涛

1. 东南大学化学化工学院, 江苏省南京市江宁区东南大学路 2 号, 211189
2. 南京大学化学化工学院, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 163 号, 210023

物质的表界面是区别于物质本体而存在的一种特殊形式。在物质的表界面, 由于其原子和电子的连续性遭到破坏, 使得物质表界面的组成成分、微观结构、相组成、化学键、电子状态等特征与物质本体具有很大的差异。一些重要的表界面现象, 例如电极-电解质界面物质的吸附与电子传递、溶液表面离子的富集等, 背后隐藏着大量未知的科学问题, 而如何在微观层面测量这些表界面现象, 则成了研究这些科学问题的首要挑战。本文中, 我们利用微流控芯片结合二次离子质谱方法构建了一种固液气三相界面模型, 并实现了界面的原位质谱检测 (Liquid ToF-SIMS 方法)。由于二次离子质谱高真空下液体实验的限制, 首先利用理论计算指导微流控芯片设计, 利用有限元模拟研究了微流控芯片结合 ToF-SIMS 方法中的微孔临界尺寸、液面形貌、压力场、浓度场及电场分布, 然后利用动态电化学扫描下的信号曲线与各界面模拟信号变化趋势进行匹配, 反推出信号来源位置, 由匹配结果可知 Liquid ToF-SIMS 方法检测信号主要来源于气液界面及电极-电解质界面的总和。¹ 建立方法后, 将此技术用于电化学界面电极与电解质相互作用研究, 观察到电化学反应中间体并揭示了其随电位变化的规律及原因。² 进一步, 还利用此方法研究了气液界面离子与水的相互作用, 构建了气液界面离子对水结构短程与长程影响检测模型, 通过 $(\text{H}_2\text{O})_n\text{X}^-$ 反映短程影响, 通过 $(\text{H}_2\text{O})_n\text{OH}^-$ 反映长程影响, 结果表明, 卤素离子对水结构同时存在长程和短程影响, 且卤素离子越大, 其影响越大, 这主要与离子的电荷密度及核量子效应有关。³ 以上结果表明, 所构建的固液气三相界面结合 Liquid ToF-SIMS 方法可获得微观层面界面反应的原位质谱信息, 可为电化学、环境科学等领域重要科学问题的研究提供重要方法。

关键词: 微流控; 二次离子质谱; 界面分析; 电化学; 水团簇

参考文献:

1. Wang, J.-G.; Hua, X.; Xia, H.-L.; Long, Y.-T., Pore Confined Liquid-Vacuum Interface for Charge Transfer Study in an Electrochemical Process. *Analytical Chemistry* **2019**, *91* (5), 3195-3198.
2. Hua, X.; Xia, H.-L.; Long, Y.-T., Revisiting a classical redox process on a gold electrode by operando ToF-SIMS: where does the gold go? *Chemical Science* **2019**, *10* (24), 6215-6219.
3. Liu, Y.-Y.; Zhang, S.-Z.; Ying, Y.-L.; Xia, H.-L.; Hua, X.; Long, Y.-T., Ion-Specific Effects on Hydrogen Bond Network at a Submicropore Confined Liquid-Vacuum Interface: An in Situ Liquid ToF-SIMS Study. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2019**, *10* (17), 4935-4941.

Photochemical Vapor Generation of Halides in Organic-Acid-Free

Media: Mechanism Study and Analysis of Water Samples

Jing Hu¹, Hanjiao Chen¹, Xiaoming Jiang^{1,*}, Xiandeng Hou^{1,2*}

1. Analytical & Testing Center, Sichuan University, Chengdu 610064 Sichuan, China

2. Key Laboratory of Green Chemistry & Technology of MOE at College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064 Sichuan, China

ABSTRACT: Due to the high first ionization potentials and the possibility to form isobaric or polyatomic interferences, halogens are normally difficult to be determined even by the well-established inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Progress has been made by converting halides in the solution to gaseous alkyl halides via photochemical vapor generation (PCVG) in the media of organic acids followed by ICP-MS detection. However, loading of organic acid vapor into plasma has aroused problems such as carbon deposition and signal fluctuation. We found that organic acids were actually dispensable for the PCVG of halides, methyl halides can be generated in organic acid-free media simply by exposing solutions of copper acetates and halides to the UV light, achieving figures of merit comparable to those in classical acetic acid medium. A variety of metal acetates, copper salts, as well as the mixtures of different acetates and copper salts, were evaluated regarding their performance in facilitating PCVG of halides, the formation of copper-acetate complexes turned out to play a crucial role. Several important intermediate species, including cuprous ions (Cu^+), methyl ($\cdot\text{CH}_3$) and hydroxyl ($\cdot\text{OH}$) free radicals, were identified by UV-vis, GC-MS, LC-MS and fluorescence spectroscopy. The ligand to metal charge transfer (LMCT) between acetate and copper, and the charge transfer to solvent (CTTS) excitation of halides, were thus proven to account for the generation of methyl halides in organic acid-free media. Moreover, the method was applied to the analysis of bottled water and seawater, achieving desirable spike recoveries between 92% and 101%.

KEY WORDS: Halides; inductively coupled plasma mass spectrometry; photochemical vapor generation; organic acid-free media.

REFERENCES

1. R. E. Sturgeon, *Anal. Chem.*, **2015**, 87, 3072-3079.
2. J. Hu, R. E. Sturgeon, K. Nadeau, X. D. Hou, C. B. Zheng, L. Yang, *Anal. Chem.* **2018**, 90, 4112-4118.
3. R. E. Sturgeon, *J. Anal. At. Spectrom.* **2020**, 35, 1720-1726.
4. R. M. de Oliveira, D. L. G. Borges, P. Grinberg, Z. Mester, R. E. Sturgeon, *J. Anal. At. Spectrom.* **2021**, 36, 1235-1243.

岛津 SPE-LC-ICP-MS 在线汞富集系统的典型应用

石欲容^{1,*}, 王颖², 阴永光², 郭彦丽¹

1. 岛津企业管理(中国)有限公司, 北京市朝阳区朝外大街 16 号, 100020
2. 中国科学院生态环境研究中心, 环境化学与生态毒理学国家重点实验室, 北京市海淀区双清路 18 号, 100085

汞是一种有毒元素, 不同的汞赋存形态其毒性存在较大差异, 通常有机汞的毒性显著高于无机汞。为了更好地了解环境、食品等基质中低浓度不同形态汞的赋存与毒性, 需要将其进行有效富集、分离、定量。本文采用在线固相萃取, 结合 HPLC 进行在线分离, ICPMS 进行高灵敏度检测, 同时将无机汞、有机汞进行有效富集、分离与定量测定。相较于其他手动前处理方法, 该方案自动化程度与效率更高, 且可同时分离测定无机汞和有机汞。甲基汞、乙基汞定量限优于 0.5 ppt, 样品加标回收率在 87-114% 之间。该方法适用于环境、食品等介质中痕量汞形态的测定。

关键词: 在线富集, 汞形态, 有机汞, SPE, LC-ICP-MS.

参考文献 (5 篇以内)

1. Yin Yongguang, Li Yanbin, Ma Xu, Liu Jingfu, Jiang Guibin, *Progress In Chemistry*, **2013**, 25, 2169-2174.

Unbiased identification of phosphor-histidine proteins by strong cation exchange combining dimethylation labeling

Fangfang Cui, Wantao Ying*

State Key Laboratory of Proteomics, National Center for Protein Sciences (Beijing), Beijing Proteome Research Center, Beijing Institute of Lifeomics, Beijing, 102206, China

ABSTRACT: Histidine phosphorylation (pHis) is an unusual phosphorylation modification that plays a key role in the cascade of signal transduction in bacteria and lower eukaryotes, and has been shown to play an important role in tumorigenesis recently¹. Compared with phosphoester amino acids, the chemical instability and substoichiometric properties of pHis caused the conventional enrichment approaches for O-phosphoproteome were unsuitable to explore the histidine phosphorylation. Using the stable analogs of pHis to develop anti-pHis mAbs², and enrichment by Fe³⁺-IMAC³, strong anion exchange⁴ or novel media⁵, which accelerated the progress of pHis recently. In these enrichment strategies, pHis-sites were provided by LC-MS/MS, these methods or reagents generally covered all types of phosphopeptides rather than specifically focusing on pHis-peptides. Besides, of the reported identification on pHis proteome of Hela, limited overlap was found for different reagents. This may due to difference on binding selectivity, or the false assignment due to gas-phase intermolecular phosphate transfer. Therefore, there are still challenges to achieve high coverage, specificity and unbiased enrichment of the histidine phosphorylation. In our study, an integrated strategy which combining stable isotope dimethyl labeling, SCX chromatography separation and selective enrichment of the His-peptides by Cu-IDA beads was established to achieve unbiased profiling of pHis proteome. Using the integrated strategy, more than 500 pHis-sites from 386 proteins were identified from milligram of Hela lysates and this method could be a choice for the unbiased coverage of the histidine phosphoproteome.

KEY WORDS: Histidine phosphorylation, Strong cation exchange chromatography, Cu-IDA beads enrichment, Stable isotope dimethyl labeling

REFERENCES

1. Hindupur, S. K.; Colombi, M.; Fuhs, S. R.; Matter, M. S.; Guri, Y.; Adam, K.; Cornu, M.; Piscuoglio, S.; Ng, C. K. Y.; Betz, C.; Liko, D.; Quagliata, L.; Moes, S.; Jenoe, P.; Terracciano, L. M.; Heim, M. H.; Hunter, T.; Hall, M. N., *Nature* **2018**, 555, 678-682.
2. Fuhs, S. R.; Meisenhelder, J.; Aslanian, A.; Ma, L.; Zagorska, A.; Stankova, M.; Binnie, A.; Al-Obeidi, F.; Mauger, J.; Lemke, G.; Yates, J. R., 3rd; Hunter, T., *Cell* **2015**, 162, 198-210.
3. Potel, C. M.; Lin, M. H.; Heck, A. J. R.; Lemeer, S., *Nat Methods* **2018**, 15, 187-190.
4. Hardman, G.; Perkins, S.; Brownridge, P. J.; Clarke, C. J.; Byrne, D. P.; Campbell, A. E.; Kalyuzhnyy, A.; Myall, A.; Evers, P. A.; Jones, A. R.; Evers, C. E., *EMBO J* **2019**, 38, e100847.
5. Hu, Y.; Jiang, B.; Weng, Y.; Sui, Z.; Zhao, B.; Chen, Y.; Liu, L.; Wu, Q.; Liang, Z.; Zhang, L.; Zhang, Y. *Nat Commun* **2020**, 11, 6226.

等离子体-原子光谱/质谱分析研究

侯贤灯^{1,2*}, 蒋小明¹, 胡静¹

1. 四川大学分析测试中心, 成都, 610064
2. 四川大学化学学院, 成都, 610064

原子光谱和原子质谱分析是目前痕量元素分析最常用最重要的方法, 具有灵敏、高效等优势。各种等离子体在原子光谱和原子质谱分析中可以作为样品的前处理装置、进样技术、原子化器、激发源和离子化源, 对分析结果的准确性和可靠性起着关键作用。针对不同样品及分析检测需求, 开发合适的样品前处理方法, 如等离子诱导蒸气发生进样技术等; 探索新型的样品引入方法, 提高进样效率和分析方法性能, 如化学蒸气发生进样 (CVG) 和光化学蒸气发生; 以及对 ICP-MS 检测中普遍存在的基质和谱线干扰进行校正或消除; 原子光谱多参数同时测量等都是原子光谱/质谱分析中的重要研究课题。在本次会议中, 我们重点汇报课题组近期在以上各方面的工作进展。

关键词: 等离子体, 质谱分析, 光谱分析, 进样技术, 同时测量

参考文献

1. Deng, D. Y.; Zhang, S.; Chen, H.; Yang, L.; Yin, H.; Hou, X. D.; Zheng, C. B. *J. Anal. At. Spectrom.* **2015**, 30, 882-887.
2. Xu, F. J., Zou, Z. R., He, J., Li, M. T., Xu, K. L., Hou, X. D. *Chem. Commun.* **2018**, 54 (38), 4874-4877.
3. Hu, J.; Chen, H. J.; Hou, X. D.; Jiang, X. M. *Anal. Chem.* **2019**, 91, 5938-5944.
4. Deng, Y. J., Wu, X., Tian, Y. F., Zou, Z. R., Hou, X. D., Jiang, X. M. *Microchem. J.* **2017**, 132, 401-405.
5. Hu, J.; Chen, H. J.; Jiang, X. M.; Hou, X. D. *Anal. Chem.* **2021**, <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c01639>

新型光化学蒸气发生-ICP MS 法检测痕量钨

何昱静¹, 蒋小明², 胡静², 侯贤灯^{1,2*}

1. 四川大学化学学院, 四川 成都 610064;
2. 四川大学分析测试中心, 四川 成都 610064

样品引入方式对电感耦合等离子体质谱仪(ICP MS)的分析性能有极其重要的影响。传统的气动雾化进样方式容易将基体过多地引入到 ICP 中, 从而影响分析结果的稳定性, 且存在样品基体干扰。将非挥发性的分析物通过化学反应转化为其易挥发形态再引入到 ICP 中, 可达到与样品基体预分离, 实现高效的气体进样的目的。光化学蒸气发生 (Photochemical Vapor Generation, PVG)¹⁻² 是其中一种绿色的化学蒸气发生方法, 它无需使用传统的还原剂, 试剂成本低、环境污染小; 反应过程中产生的氢气量很少, 利于等离子体的稳定³⁻⁴。因此, 光化学蒸气发生有望成为一种理想的无机质谱进样方式, 可用于准确检测在工业生产中被广泛应用的钨(W)元素, 有利于进行健康潜在威胁评价及了解其在环境中的迁移转化过程。但 W 的 PVG 效率较低, 限制了其在分析领域的广泛应用。本研究发现, 在 W 的光化学还原体系中加入一定量的铁离子能够有效提高其 PVG 效率, 且加快反应速率; 基于此建立了新型光化学蒸气发生-ICP MS 法用于检测钨。在优化的实验条件下, W 的 PVG 效率可提升 82 倍, 方法的检出限可达 0.04 ng mL⁻¹。相比传统的气动雾化进样, 其准确度、稳定性和抗干扰能力都大大增强。因此, 该方法可用于复杂基体样品中 W 的直接、准确测定, 具有操作简便、灵敏度高等特点。

关键词: ICP-MS; 光化学蒸气发生; 进样方式

参考文献

1. Wu P, He L, Zheng CB, Hou XD, Sturgeon RE, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2010**, 25: 1217-1246.
2. Hu J, Chen HJ, Hou XD, Jiang XM, *Anal. Chem.*, 2019, 91: 5938-5944.
3. Guo XM, Sturgeon RE, Mester Z, Gardner GJ, *Anal. Chem.*, **2003**, 75: 2092-2099.
4. Yin YG, Liu JF, Jiang GB, *Trac-Trends Anal. Chem.*, **2011**, 30: 1672-1684.

蛋白质琥珀酸化修饰的化学标记和质谱检测

刘莹¹, 程洁², 陈煜楠¹, 沈旭洋¹, 周颖琳¹, 张新祥^{1,*}

1. 北京分子科学国家研究中心, 生物有机与分子工程教育部重点实验室, 北京大学化学与分子工程学院;
2. 清华大学生命科学学院

琥珀酸化修饰是富马酸通过非酶促反应修饰到蛋白质某些半胱氨酸残基上的过程, 其修饰产物称为 S-(2-琥珀酸)半胱氨酸 (S-(2-succino) cysteine, 2SC)。该修饰丰度低, 且缺乏与其他常见氨基酸相区分的特征性反应基团和理想的抗体, 限制了分析方法的开发和深入的功能研究。^{1,2}

在本工作中, 我们利用琥珀酸化修饰的结构特点, 开发了基于化学标记的高效检测方法, 通过化学标记对 2SC 的三个羧酸基团进行衍生化, 增加疏水性, 提高离子化效率, 使检测灵敏度降至 0.885 fmol, 并将方法运用于不同激活状态的免疫细胞中 2SC 整体含量的检测。我们开发了一种基于活性分子探针的富集鉴定方法, 利用带有点击化学反应基团的探针模拟琥珀酸化修饰, 通过质谱鉴定到 1584 种修饰蛋白及关键蛋白的修饰位点, 揭示了富马酸抑制免疫细胞激活的作用机制。通过质谱技术实现了琥珀酸化修饰整体丰度的检测、修饰蛋白和修饰位点鉴定, 拓展化学标记方法的应用领域, 并为生物学意义研究提供技术支持。

关键词: 琥珀酸化修饰; 质谱; 化学标记; 活性分子探针

参考文献 (5 篇以内)

1. Merkle, E. D., Metz, T. O., Smith, R. D., Baynes, J. W. & Frizzell, N. The succinated proteome. *Mass Spectrom. Rev.* **2014**, 33, 98-109.
2. Kulkarni, R. A. *et al.* A chemoproteomic portrait of the oncometabolite fumarate. *Nat. Chem. Biol.* **2019**, 15, 391.

全氟化合物的代谢毒性分析

张睿佳¹, 姚瑶¹, 涂蓝尹¹, 陈保卫², 栾天罡^{1, 3,*}

¹ 中山大学生命科学学院, 广州, 510275;

² 中山大学海洋科学学院, 珠海, 519082;

³ 广东工业大学环境生态工程研究院, 广州, 510006

环境化学污染物—全氟辛酸 (PFOA) 严重损害人体健康, 但是 PFOA 对人体健康的危害常常具有组织、器官、细胞和分子水平上的差异。因此, 理解 PFOA 造成不同器官来源的细胞毒性, 对揭示 PFOA 引起健康危害的毒性作用机理和制定特异的防护策略均具有重要意义。这里, 运用非靶向代谢组学技术研究 PFOA 对人肠道 (DLD-1)、人肺 (A549) 和人肝脏 (L-02) 细胞造成的毒性, 从分子水平上揭示 PFOA 引起不同细胞毒性差异的作用机制。生物信息学分析结果显示 PFOA 优先干扰小鼠肝脏的代谢过程, 表明 PFOA 引起的代谢紊乱可能是 PFOA 毒性的重要生化特征。PFOA 诱导 L-02 细胞的白介素产生, 导致 L-02 细胞炎症, 是通过促进 L-02 的亚油酸代谢, 导致花生四烯酸的水平升高; 然而, PFOA 引起 A549 细胞炎症, 是通过抑制 A549 细胞的亚油酸代谢, 促进组氨酸代谢, 增加组胺的产生。并且, A549 细胞能促进维生素 B6 的合成抵抗 PFOA 造成的炎症效应。在 DLD-1 细胞方面, PFOA 抑制细胞的嘌呤代谢, 扰乱细胞周期的分布。我们的结果表明, 对细胞的代谢谱分析可以从分子水平上阐明 PFOA 引起不同细胞的毒性差异。

关键词: 毒性差异, 非靶向代谢组, 全氟辛酸

参考文献

1. Zhang RJ, Yao Y, Tu LY, Luan TG, Chen BW. Non-targeted Metabolomics of Multiple Human Cells Revealing Differential Toxic Effects of Perfluorooctanoic Acid, *J. Hazard. Mater.*, **2021**, 409:125017.
2. Zhang RJ, Zhang H, Chen BW, Luan TG. Fetal Bovine Serum Attenuating Perfluorooctanoic Acid-inducing Toxicity to Multiple Human Cell Lines via Albumin Binding, *J. Hazard. Mater.*, **2020**, 389:122109.

光化学蒸气发生-电感耦合等离子体质谱法检测痕量锇

杨庆^{1,2}, 胡静³, 黄科², 侯贤灯^{1,3,*}

1. 四川大学化学学院
2. 四川师范大学化学与材料科学学院
3. 四川大学分析测试中心

锇是地球化学研究中的一种重要贵金属元素。然而, 由于锇在岩石和大陆地壳中的丰度极低, 对其实现精确测定仍然是一个挑战。在锇的分析方法中, 为了实现目标元素与样品基体的分离, 通常需要使用大量的强氧化剂(如 HNO_3 , H_2O_2 和 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) 将其转化为挥发性的 OsO_4 , 这一过程比较耗时并且带入较大的程序空白。光化学蒸气发生(PVG)是近年来发展的一种简单、绿色并高效的常用于原子光谱/质谱分析的进样技术。本研究发现在甲酸体系中可成功实现锇的光化学蒸气发生, Co^{2+} 和 Cd^{2+} 的协同催化作用可显著增强锇的 PVG 效率。基于此, 将光化学蒸气发生作为电感耦合等离子体质谱分析的进样技术, 建立了检测 Os 的高灵敏分析新方法。在优化的实验条件下, 该法的检出限可达 0.03 ng L^{-1} 。与传统的气动雾化进样相比, 分析灵敏度提高约 10 倍。该法可望用于环境样品中痕量 Os 的分析, 且具有操作简便、灵敏度高等特点。

关键词: 电感耦合等离子体, 无机质谱分析, 光化学蒸气发生, 锇

参考文献 (5 篇以内)

1. Zhu, Z., He, D., Huang, C., Zheng, H., Zhang, S., Hu, S. *J. Anal. At. Spectrom.*, 2014, 29, 506-511.
2. Gao, Y., Li, S., He, H., Li, T., Yu, T., Liu, R., Ni, S., Shi, Z. *Microchem. J.*, 2017, 130, 281-286.
3. Hu, J., Chen, H., Hou, X., Jiang, X. *Anal. Chem.*, 2019, 91, 5938-5944.

Proteomic analysis strategy of peripheral blood mononuclear cells and application

Li Yang^{1,3}, Mingchao Wang^{1,2}, Wantao Ying^{1,2*}

1. National Center for Protein Sciences (Beijing), Beijing, China;
2. Military Academy of Sciences, Beijing, China;
3. Anhui Medical University, Hefei, China;

ABSTRACT: PBMCs play crucial roles in our immunity against immune diseases by inducing sustained immune responses. Density gradient centrifugation of specific protein markers has been routinely applied for basic research and clinical investigation in this area. In this study, we develop a PBMC-mCap device for extracting PBMCs from 100 μ L peripheral blood (PB) and choose a SepMateTM separation tube for extracting PBMCs from 1mL PB, also optimize and improve the preparation method of PBMC proteomics samples. Achieving the purpose of rapid preparation of trace PBMC in PB, and preliminarily explore the feasibility of using the newly developed method PBMCs proteomics as a method to identify men and women by using SepMateTM device. To explore the differential genes of proteomics after vaccination with 2019 novel coronavirus(COVID-19) vaccine by using PBMC-mCap device. We first established a high-coverage human PBMCs spectral library containing 8780 protein groups, 121956 peptides. Furthermore, PBMCs were isolated from 100 μ L PB successfully and about 6000 proteins were identified by one-shot data-independent acquisition (DIA); PBMCs were isolated from 1 ml PB and about 6500 proteins were identified by one-shot DIA. Complete the proteomic identification of PBMCs and the discovery of differential genes between men and women, and complete the search for differential genes after vaccination with COVID-19 vaccine. The preparation methods of microliter and milliliter PBMCs in PB are helpful to the discovery of clinical diagnostic biomarkers.

KEY WORDS: PBMCs PBMC-mCap Proteomics

REFERENCES (Word Style "Times New Roman", size 10.5).

1. Coscia F, Doll S, Bech J M, et al. A streamlined mass spectrometry-based proteomics workflow for large-scale FFPE tissue analysis[J]. *The Journal of pathology*, 2020, 251(1): 100-112.
2. Coscia, F., Doll, S., Bech, J. M., Schweizer, L., Mund, A., Lengyel, E., ... & Mann, M. (2020). A streamlined mass spectrometry-based proteomics workflow for large-scale FFPE tissue analysis. *The Journal of pathology*, 251(1), 100-112.
3. Y. Jiang, A. Sun, Y. Zhao, W. Ying, H. Sun, X. Yang, B. Xing, W. Sun, L. Ren, B. Hu, C. Li, *Nature.*, **2019**,567, 257–261.
4. Ye X, Yang Y, Zhou J, et al. Combinatory strategy using nanoscale proteomics and machine learning for T cell subtyping in peripheral blood of single multiple myeloma patients[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2021: 338672.
5. Turner Ross J, Geraghty Nicholas J, Williams Jonathan G et al. Comparison of peripheral blood mononuclear cell isolation techniques and the impact of cryopreservation on human lymphocytes expressing CD39 and CD73.[J]. *Purinergic Signal*, 2020, 16: 389-401.

DI-MRM 实现阿胶中多肽和小分子类成分的快速同步检测

张珂¹, 李婷¹, 宋月林^{1,*}

1. 北京中医药大学 中药学院 中药现代研究中心, 北京 100029

本研究将具备高通量优势的直接注射 (Direct Infusion, DI) 与高选择性的多反应监测模式 (Multiple Reaction Monitoring, MRM) 结合, 提出 DI-MRM 分析策略, 应用于阿胶和其他物种来源的胶类 (马皮胶、牛皮胶、猪皮胶和羊皮胶) 成分组成差异的研究中。首先确定目标多肽和小分子化合物的前体离子、碎片离子和驻留时间等质谱参数, 构建包含 188 个离子对的 DI-MRM 分析方法; 样品注入 Qtrap-MS, 获取各分析物定量数据集, 用于后续多元统计分析和差异代谢物确认。同时, 利用 LC-Qtrap-MRM 策略, 采集各样品中目标化合物响应值, 用于验证 DI-MRM 结果。结果显示阿胶与其他胶类样品的化学组成存在显著差异, GPPGAAGPPGPGR、GEAGPAGPAGPGR、GETGPAGPAGPVGPGAR、GETGPSGPAGPTGAR 等多肽和脯氨酸、亮氨酸等小分子是区分阿胶的关键化合物, 并且 DI-MRM 与 LC-MRM 结果较为一致。与 LC-MRM 相比, DI-MRM 策略可增加离子对驻留时间 (100 ms vs. 5 ms) 以提高数据采集质量, 缩短分析时间 (4.3 min vs. 23 min) 以提高分析通量, 并可实现多肽和小分子代谢物的同步检测, 为阿胶等中药的质量控制提供有效手段。

关键词: 直接注射, 多反应监测模式, 阿胶, 多肽, 氨基酸。

参考文献

1. K. Zhang, W. J. Liu, Q. Q. Song, J. B. Wan, J. Yu, X. C. Gong, L. B. Cao, D. D. Si, P. F. Tu, J. Li and Y. L. Song, *Anal. Chem.*, **2021**, 93(4), 2541-2550.
2. X. Xu, W. Li, T. Li, K. Zhang, Q. Q. Song, L. Liu, P. F. Tu, Y. T. Wang, Y. L. Song and J. Li, *Anal. Chem.*, **2020**, 92(11), 7646-7656.
3. H. S. Dong, J. X. Zhang, Q. Hu, J. Sun, R. Feng, S. Zhang, H. Yu and S. Ji, *Chin. Tradit. Herb. Drugs*, **2018**, 49(13), 3166-3173.

微纳尺度含硅细颗粒的溯源方法研究

杨学志¹, 刘倩^{2,*}, 江桂斌^{1,2}

1. 国科大杭州高等研究院;
2. 中国科学院生态环境研究中心

在工业化快速发展的背景下, 细颗粒污染(如大气颗粒物 PM_{2.5} 和纳米颗粒物)已成为全球性的环境污染问题。识别环境中细颗粒的来源是其健康效应评价和污染防控的重要前提, 然而, 开发高效的细颗粒物的来源甄别方法仍面临较多困难, 如人为源和天然源的细颗粒在形貌和组成方面具有较高的相似性。考虑到含硅细颗粒污染物在环境中的普遍性, 本文以纳米(SiO₂ NPs)和微米(PM_{2.5})尺度含硅细颗粒为模型, 探索开发细颗粒污染物的新型溯源技术。

自然界中物质的同位素组成与其生物地球化学循环过程(如来源和迁移转化过程等)密切相关, 因此, 基于物质的同位素组成和分馏机理可以对物质的来源和迁移转化过程进行示踪。目前, 在环境科学领域, 稳定同位素技术已被广泛应用于重金属污染物(如 Pb、Hg 和 Zn 等)的来源示踪研究, 然而在细颗粒污染物的来源甄别研究中却鲜有报道。为了探究稳定同位素技术在细颗粒溯源研究中的应用潜力, 我们基于多接收器电感耦合等离子体质谱(MC-ICP-MS)开发了硅稳定同位素的高精度分析方法, 用以识别 SiO₂ NPs 和 PM_{2.5} 的来源。

我们开发了 Si-O 二维同位素指纹技术, 用以甄别 SiO₂ NPs 的人为来源和天然来源。¹通过分析天然来源(石英和硅藻土)和人为来源(气相法白炭黑、凝胶法白炭黑和沉淀法白炭黑) SiO₂ NPs 中的 Si 和 O 同位素组成, 我们发现天然同位素指纹可以为 SiO₂ NPs 的来源甄别提供一种可行的方法。进一步, 我们开发了机器学习模型用以定量识别 SiO₂ NPs 的不同来源, 识别准确率达到了 93.3%。此外, 该技术还可用于识别工程 SiO₂ NPs 的合成工艺和生产厂商。

我们还开发了新型的二维 Si 指纹技术, 用以解析 2013-2017 年北京地区 PM_{2.5} 来源的年际变化。²我们采集了 2013-2017 年冬季北京地区 PM_{2.5} 样品, 分析了其中的 Si 同位素组成($\delta^{30}\text{Si}$)和 Si 丰度(Si%, Si 元素占 PM_{2.5} 的质量分数)。基于此, 我们构建了新型二维 Si 指纹技术($\delta^{30}\text{Si}$ 和 Si%的组合), 其中, PM_{2.5} 中 $\delta^{30}\text{Si}$ 值可以示踪 PM_{2.5} 的一次来源, 而 Si%的变化可以反映二次气溶胶的贡献。对于一次污染源而言, 2015-2017 年 PM_{2.5} 中 $\delta^{30}\text{Si}$ ($>-0.5\text{‰}$)显著高于 2013 年的 $\delta^{30}\text{Si}$ (-1.24‰), 说明从 2013 到 2017 年富集轻同位素的排放源(即燃煤燃烧源和工业排放源)的贡献显著下降。对于二次气溶胶而言, 平均 Si%从 2013 年的 1.2%上升到 2017 年的 4.6%, 经模型估算, 二次气溶胶的贡献从 2013 年的 83%降到了 2017 年的 42%。

关键词: 细颗粒污染物, 二氧化硅纳米颗粒 (SiO₂ NPs), 大气细颗粒物 (PM_{2.5}), 溯源

参考文献

1. Yang X., Liu X., Zhang A., Lu D., Li G., Zhang Q., Liu Q.*, Jiang G.*, Distinguishing the sources of silica nanoparticles by dual isotopic fingerprinting and machine learning, *Nat. Commun.*, **2019**, 10, 1620-1628.
2. Yang X., Lu D., Tan J., Sun X., Zhang Q., Zhang L., Li Y., Wang W., Liu Q.*, Jiang G., Two-dimensional silicon fingerprints reveal dramatic variations in the sources of particulate matter in Beijing during 2013-2017, *Environ. Sci. Technol.*, **2020**, 54, 7126-7135.

Email: qianliu@rcees.ac.cn

基于真空紫外单光子后电离技术应用于植物组织切片的质谱分子成像

聂武艺¹, 胡勇军^{1,*}, 陆桥¹, 陈家新¹

1. 华南师范大学生物光子学研究院激光生命科学教育部重点实验室, 广州, 510631

对植物组织中的药物成分分析的传统方法, 都需要对样品进行复杂的前处理, 包括萃取、离心、浓缩等。这些过程不仅浪费时间, 而且破坏了植物组织原本的结构难以实现原位检测。本文中所介绍的真空紫外单光子后电离质谱(LDPI-MS)为这一难题的解决展示了很好的应用前景。在真空紫外单光子后电离技术中, 解析和电离过程在空间和时间上是相互独立的, 这样可以方便的对每一过程进行单独优化。本课题组自主搭建的质谱仪配备一个三维进样平台, 可对生物组织进行质谱成像。在实验中, 样品杆在电机的带动下缓缓的在质谱仪中的电离区进行移动。三维平台可以实现XYZ三维方向上随意速度步长的精密移动。如图1所示, 成像时, 三维平台采取往返扫描模式, 直到整个样品表面被扫描完。对于在本论文中的成像实验, 样品大小为 $6 \times 6 \text{ mm}^2$, 三维平台在Y轴方向上的移动速度为 $25 \text{ }\mu\text{m/s}$, 在X轴上的步长为 $300 \text{ }\mu\text{m}$ 。成像数据经过Matalab软件处理获得质谱成像图。

本课题组已经成功将这一技术应用于中草药植物组织成分原位检测, 我们通过真空紫外单光子后电离技术获取到黄姜根茎中姜黄素的原位成像图(如图2所示), 我们在成熟的黄姜根茎中, 姜黄素主要富集在接近表皮的部分。我们的真空紫外单光子后电离分子成像方法对医学药理领域具有潜在的应用价值。

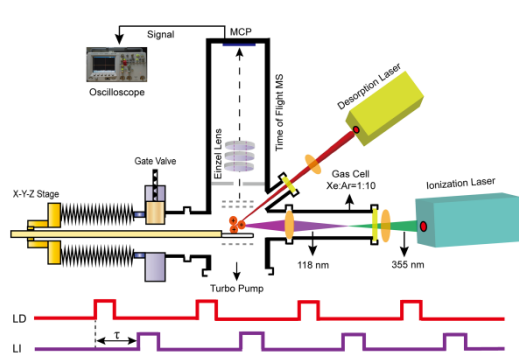


Fig. 1 Schematic drawing of the LDPI-MSI apparatus and the sample hold with an X-Y-Z stage. The lower panel illustrates the laser trigger sequence.

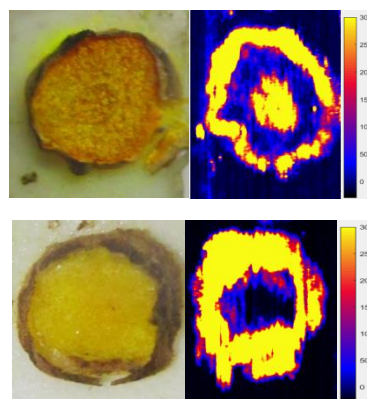


Fig. 2 LDPI-MS images of the tissue sections. The image (a) shows curcumin of the tissue section and (b) depicts spatial distribution of curcumin inginger

关键词: 真空紫外单光子后电离; 质谱; 成像; 药物分析

参考文献

1. G. L. Gasper, L. K. Takahashi, J. Zhou, M. Ahmed, J. F. Moore, L. Hanley. *Anal. Chem.* **2010**, 82, 7472-7478.
2. J Chen, Y Hu, Q Lu, P Wang, H Zhan. *Analyst*, **2017**, 142, 1119-1124.
3. J Chen, Y Hu, Q Lu, P Wang, H Zhan. *Anal. Bioanal. Chem.* **2017**, 409, 2813-2819.
4. Q Lu, Y Hu, J Chen, S Jin. *Anal. Chem.* **2017**, 89, 8238-8243.

Email: yjhu@scnu.edu.cn

Derivatization-LC-MS metabolomic study and its application on asthma-mycoplasma pneumoniae infection overlap disease

Xiqing Bian¹, Jian-Lin Wu^{1,*}

1. State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Avenida Wai Long, Taipa, Macau SAR, China, 999078

ABSTRACT: Asthma is a prevalent disease which would influence the quality of life and impart the economic burden on society. Asthma-*Mycoplasma pneumoniae* infection overlap (AMPO) has rarely been studied and the potential biomarkers for monitoring asthma-*M. pneumoniae* infection overlap disease were also rarely reported. Metabolomics was utilized for the discovery of new biomarkers and analyzing disease pathophysiology of AMPO. Carboxylic acids are the essential components for life. They are closely related to various of diseases, such as asthma, arthritis, cancer, inflammation, and gastrointestinal microbiota diseases. However, the enormous polarity differences, structural diversity, high structural similarity, and poor ionization efficiency limited their detection through mass spectrometry. Herein, 5-(diisopropylamino)-amylamine (DIAAA) derivatization coupled with liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS) was developed for mapping carboxylic acids in AMPO. Through the characteristic MS/MS fragment ions (m/z 86.09, 128.14, and 187.21), 534 carboxylic acids were identified in AMPO serum samples. After further elucidation the variations of these metabolites, we found the differential metabolites were mainly enriched in arachidonic acid metabolism, bile acids metabolism, amino acids metabolism, and TCA cycle. Finally, the metabolites from arachidonic acid metabolic pathway, such as PGE₂, PGD₂, 13,14-dihydro-15-keto PGE₂, 13,14-dihydro-15-keto PGD₂, PGB₂, 5(S)-HETE, 12(S)-HETE, and 15(S)-HETE, were determined as the potential biomarkers after statistical analysis via t test, ROC curve and their fold change. These metabolites were further quantified through DIAAA-derivatization UHPLC-QQQ-MS method. After quantification, we found that the contents of prostaglandins were between 0.01-40 ng/ml, while the contents of HETEs were between 1-1236 ng/mL. Especially, the content of 12(S)-HETE was the highest (1236 ng/mL). The above results collectively indicated that these metabolites could be the targets for biological indicators to diagnose and predict AMPO.

KEY WORDS: DIAAA derivatization; asthma-*M. pneumoniae* infection overlap disease; Biomarkers; Metabolomic study.

Multiplexed Analysis of Endogenous Guanidino Compounds with Applications in Lung Cancer via Isotope-Coded Double-Charged Labeling

Li Liu ^{1#}, Yan-Zhen Chen ^{1#}, Shu-Sheng Zhang ¹, Xiu-Ping Chen ¹, Guo-Qiang Lin ¹, Hang Yin ^{2*},
Chen-Guo Feng ^{1*}, Fang Zhang ^{1*}

1. The Research Center of Chiral Drugs, Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China
2. Department of Thoracic Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200127, P.R China

ABSTRACT: Endogenous guanidino compounds (GCs), as nitrogen-containing metabolites, have very important physiological activities and participate in a series of biochemical processes. Therefore, accurately characterizing the distribution of endogenous GCs and monitoring their concentration variations are of great importance. In this work, a new derivatization reagent, 4,4'-bis[3-(dimethylamino)propyl]benzyl (BDMAPB), with isotope-coded reagents for double-charged labeling of GCs was designed and synthesized. The reagents provided a great improvement in the liquid chromatography and mass spectrometry of GCs. Based on this reagent, an isotope-coded double-charged labeling (ICDCL) strategy was developed for endogenous GCs using high-resolution liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-QTOF MS). At the core of this methodology is a 4-fold multiplexed set of [d₀]-/[d₄]-/[d₈]-/[d₁₂]-BDMAPB that yields isotope-coded derivatized GCs. The derivatized GCs exhibit stable double-charged [M+2H]²⁺ in single-stage MS (MS¹) and rich fragments in two-stage MS (MS²) that support qualitative and quantitative analysis. Following a methodological evaluation, the developed method was applied successfully for the simultaneous analysis of endogenous GCs in four types of lung tissues (solid adenocarcinoma, solid squamous-cell carcinoma, ground-glass carcinoma, and paracancerous tissues) for absolute quantification, nontargeted screening and metabolic difference analysis. It is strongly believed that ICDCL combined with isotope-coded BDMAPB will benefit analyses and studies of endogenous GCs in biomedicine, pathophysiology, pharmacological effect, etc.

KEY WORDS: Endogenous guanidino compounds (GCs); Isotope-coded double-charged labeling (ICDCL); Lung cancer; 4,4'-Bis[3-(dimethylamino)propyl]benzyl (BDMAPB); Liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry (LC-TOF MS)

REFERENCES

1. R. J. Fan, Q. Guan, F. Zhang, J. P. Leng, T. Q. Sun and Y. L. Guo, *Anal. Chim. Acta.*, **2016**, 908, 132-140.
2. R. Gatti and M. G. Gioia, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2006**, 42, 11-16.
3. N. Bar, T. Korem, O. Weissbrod, D. Zeevi, D. Rothschild, S. Leviatan, N. Kosower, M. Lotan-Pompan, A. Weinberger, C. I. Le Roy, C. Menni, A. Visconti, M. Falchi, T. D. Spector, I. D. consortium, J. Adamski, P. W. Franks, O. Pedersen and E. Segal, *Nature*, **2020**, 588, 135-140.
4. T. Huang, J. M. Rabus, B. J. Bythell and J. L. Edwards, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2019**, 30, 1158-1162.
5. A. T. Iavarone and E. R. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 2319-2327.

新型纸喷雾质谱法在定量检测血液样品中的应用

杨燕美¹, 陈蓁蓁¹, 唐波¹

1. 山东师范大学, 化学化工与材料科学学院, 济南市历下区文化东路 88 号 邮编:250014

疾病标志物的检测对于疾病的预防、确诊、治疗和预后判断有着非常重要的作用和临床应用价值, 可以评估疾病发生的风险, 减少疾病的治疗成本, 甚至避免疾病的发生。基于质谱技术的血液检测方法, 是一种方便、无创或微创的患者友好型检测方法, 在临床上应用前景广阔。然而, 在用常规的质谱技术分析样品时, 通常需要复杂的样品预处理, 对操作人员的技术水平要求高, 且成本高、耗时长。因此, 研发一种操作简单、灵敏有效、成本低的疾病标志物定量分析技术, 以满足临床检测的需要。

基于纸喷雾电离质谱技术 (PS-MS), 提出了多种不同的质谱方法, 用于血液中疾病标志物的分析检测。通过 3D 打印技术, 实现酶催化反应、或者链置换反应、分析物转移、纸喷雾检测和温度控制的一体化集成。在对丁酰胆碱酯酶 (BuChE, 肝病和有机磷中毒的标志物) 的检测中, 获得了与商品化的 Ellman 方法一致的检测结果。之后, 在对 miRNA-141 (前列腺癌患者异常表达) 的检测中, 我们将改进的技术与链置换反应 (Toehold-mediated strand displacement reaction, TSDR) 结合, 采用纳米粒子信号放大和链置换信号放大的方式, 实现了对血清和全血 miRNA-141 的定量检测。实验结果显示该方法能够准确检测早期病人血液中的 miRNA-141, 其结果与 qRT-PCR 趋势一致。该方法首次将纸喷雾质谱技术应用于全血中 miRNA 的高灵敏定量检测, 拓展了纸喷雾质谱的应用范围。通过与临床使用的检测方法进行比较, 本论文提出的反应器纸喷雾质谱法具有相同甚至更高的准确性, 同时有效降低了检测成本和检测难度, 表现出良好的实际应用前景。此外, 本方法对于其他基于体液的疾病标志物检测亦具有重要的参考价值。

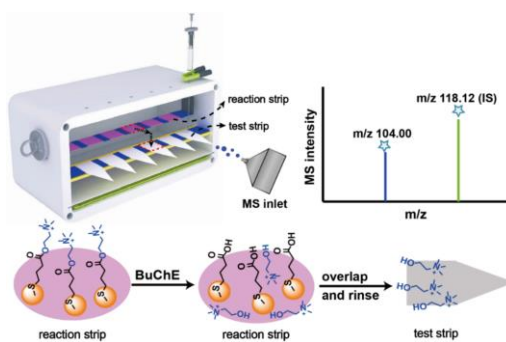


图 1: 酶反应器纸喷雾质谱法结构示意图

关键词: 疾病标志物、纸喷雾质谱、链置换反应、丁酰胆碱酯酶、miRNA

参考文献

1. Y. Yang, H. Liu, Z. Chen*, T. Wu, Z. Jiang, L. Tong and B. Tang*, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 12874–12881.
2. Y. Yang, W. Niu, W. Wang, S. Qi, L. Tong, X. Mu, Z. Chen*, W. Li and B. Tang*, *Chem. Commun.*, **2021**, 57, 6612–6615.
3. Y. Yang, W. Wang, H. Liu, L. Tong, X. Mu, Z. Chen* and B. Tang*, *Submitted*.

Email: yym@sdu.edu.cn, Tel.: 1325412208

Investigation of the Acid-Mediated Photosensitized Reactions of Amphiphilic α -Keto Acids at the Air-Water Interface Using Field-Induced Droplet Ionization Mass Spectrometry

Chu Gong¹, Xinxing Zhang^{1,*}

1. College of Chemistry, Advanced Energy Materials Chemistry (Ministry of Education), State Key Laboratory and Institute of Elemento-Organic Chemistry, Renewable Energy Conversion and Storage Center (ReCAST), Nankai University, Tianjin 300071, China.

ABSTRACT: The photochemistry of α -keto acids has been of great interest due to its implications in atmospheric and prebiotic chemistries. α -Keto acids with long alkyl chains are amphiphilic in nature, and they tend to partition at the air-water interface of atmospheric water droplets and add to the complexity of the chemistries therein. The air-water interface is a unique environment that plays a vital role in overall atmospheric processes. However, existing studies mostly focus on the photochemistry of α -keto acids in the bulk solution and neglect the reactions that occur at the interface. In this study, using the field-induced droplet ionization mass spectrometry methodology that is capable of selectively sampling amphiphilic molecules that reside at the air-water interface, we show that the acid-mediated photochemistry of 2-oxooctanoic acid and 2-oxoheptanoic acid is highly different from those of previously reported reactions in the bulk and contributes to the formation of humic-like substances (HULIS). This work emphasizes the uniqueness of the photochemistry at the air-water interface. We anticipate that studies of atmosphere-relevant photochemistry at the air-water interface will be an avenue rich with opportunities.

KEY WORDS: α -keto acid, photochemistry, air-water interface, field-induced droplet ionization mass spectrometry, HULIS.

REFERENCES

1. C. Gong, Y. Zhao, D. Zhang, J. Wang, C. Mu, W. Wang, S. Zhu and X. Zhang, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2021**, 32, 2306-2312.

优化的 QuEChERS 结合气相色谱-质谱法快速测定粮谷中多氯联苯

刘腾飞¹, 陆皓茜¹, 杨代凤^{1*}, 徐广春²

1. 江苏太湖地区农业科学研究所, 苏州 215100;
2. 江苏省农业科学院植物保护研究所, 南京 210014

多氯联苯曾作为优质工业添加剂在印刷、化工、电力等领域广泛应用。该类物质高毒, 具有难降解、易迁移、高生物累积等特性, 尽管在全球范围内禁用多年, 在多介质环境(水、土壤、空气、灰尘、沉积物等)及食物样品(牛奶、鱼、牡蛎、蔬菜、茶叶等)中仍不断检出, 已成为一种全球性的污染物而备受关注。一些国家和国际组织针对多氯联苯制定了严格的限量标准。粮谷是居民膳食的重要组成部分和能量来源, 根据已有监测数据显示, 在国内外大米、小麦、玉米等粮谷中均存在不同程度的多氯联苯检出, 如巴基斯坦旁遮普省 4 个地区(奥卡拉、萨希瓦尔、谢赫布拉、拉合尔)稻米中多氯联苯含量为 4.31~29.68 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 北京市东南郊灌区玉米中多氯联苯含量为 0.17~0.47 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 中国浙江省路桥和平桥两地大米中多氯联苯浓度为 41.13~132.39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。基于多氯联苯的毒性和累积风险, 建立精准、可靠、快速地检测粮谷中多氯联苯的方法, 加强粮谷中多氯联苯的监测分析, 对保证粮谷质量安全具有重要意义。

目前, 粮谷中多氯联苯的检测方法主要有气相色谱-电子捕获检测器法和气相色谱-质谱法。这些方法主要采用索氏提取、加速溶剂萃取等方法结合柱层析、固相萃取、凝胶渗透色谱、浓硫酸磺化净化进行测定, 提取检测过程繁琐, 耗时长, 溶剂消耗大, 有些需要昂贵的专用设备, 成本较高, 不利于推广应用。本文建立了一种基于优化的 QuEChERS 前处理技术和气相色谱-质谱联用同时测定玉米、小麦、大米等粮谷中 18 种多氯联苯的方法, 研究表明: 粮谷试样经丙酮-正己烷(1:2, 体积比)溶液超声辅助提取, 以新型碳纳米材料羧基化多壁碳纳米管和乙二胺-N-丙基硅胶为净化剂分散固相萃取净化, 在气相色谱质谱选择离子监测模式下测定, 以保留时间和特征离子丰度比定性, 溶剂外标法定量分析, 所有待测物均表现为弱基质效应, 对检测结果的影响可以忽略不计, 方法操作简单, 分析快速, 准确度高, 稳定性好, 解决了现有粮谷中多氯联苯检测方法存在的试剂用量大、前处理繁琐、耗时长等问题, 为粮谷中多氯联苯的快速测定提供了新的方法手段。

关键词: QuEChERS, 气相色谱-质谱, 多壁碳纳米管, 多氯联苯, 粮谷

参考文献

1. M. Mumtaz, A. Mehmood, A. Qadir, A. Mahmood, R. N. Malik, A. M. Sabir, J. Li and G. Zhang. *Sci. Total Environ.*, **2016**, 543: 620-627.
2. G. Barone, R. Giacomini-Stuffler and M. M. Food Chem. Toxicol., **2016**, 87: 113-119.
3. 曹艳平, 姜大峰, 李凤华, 等. *色谱*, **2018**, 36(7): 685-692.
4. S. B. Fang, Q. Cui and X. Y. Dai. *Environ. Sci. Pollut. R.*, **2020**, 27: 8835-8845.

一种活性蓖麻毒素的 LC-TUV-QDa 分析检测新方法

王晨钰^{1,2}, 杨捷威¹, 龚莹¹, 唐丽², 郭磊^{1,*}

1. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所抗毒药物与毒理学国家重点实验室;
2. 民族医药教育部重点实验室(中央民族大学), 中央民族大学药学院

蓖麻毒素(ricin)是一种高毒性的 II 型核糖体失活蛋白(RIP II),是唯一列于《国际禁止化学武器公约》和《国际禁止生物及毒素武器公约》的蛋白质毒素。蓖麻毒素来源广泛、易于制备且缺乏合适的解毒剂,但仅活性蓖麻毒素产生威胁。在公共安全、应急响应、中毒检测中,快速准确地筛查检测活性蓖麻毒素非常重要。

蓖麻毒素是一种 N-糖苷酶,能针对胞内核糖体的 28S rRNA 中的特定 α -SRL 区域,特异性切割其 5'-GAGA-3' 结构序列,切割下一分子腺嘌呤,导致核糖体失去 RNA 酶抗性而被水解,无法与延长因子 2 结合,继而干扰核糖体、延长因子 2 和鸟嘌呤三磷酸腺苷复合物的形成,核糖体失活,最终致使细胞死亡。蓖麻毒素被称作细胞生命活动的“阿喀琉斯之踵”,1 个毒素分子可以使 1500 个核糖体失活。

基于蓖麻毒素作为 N-糖苷酶致使底物脱嘌呤的活性,可发展多种活性蓖麻毒素的检测方法,亦可作为研制解毒剂的基础。可直接测定所释放的腺嘌呤,但体外核酸底物自发脱嘌呤现象或体系背景干扰等经常会导致假阳性结果。最近,我们课题组报道了^[1]针对寡核苷酸(Oligo)底物的 MALDI-MS 测定方法,有效的避免了上述干扰,并基于酶动力学测定,发现脱氧核糖杂化的 RNA 底物(Rd)较之 RNA、DNA 型 Oligo,更适宜蓖麻毒素在体外发挥酶切活性。

在此基础上,为进一步提高定量测定的准确度,本工作建立了 LC-TUV-QDa 的新型分离分析和光谱-质谱测定方法。我们选择了九条 RNA、DNA 和 Rd 型 Oligo,首先在 pH 4.0(体外条件)和 pH 7.4(体内条件)下和蓖麻毒素进行了分子对接^[2]。另外,我们创建了一套简捷的 Stagetip 前处理方法,有效的分离了酶反应体系中的毒素蛋白和 Oligo 底物。继而,我们优化建立了 LC-TUV-QDa 方法,实现了对蓖麻毒素作用时的 Oligo 底物、脱嘌呤(A) Oligo 产物和腺嘌呤产物的同时高灵敏监测。该方法对蓖麻毒素的最低检出限低至 1 ppb。结构相似的 RIP II 无显著干扰。

基于所建立的方法,我们还可实现对优选底物(Rd12/14/16)的酶动力学测定。以及对修饰底物(RNA12-6, 8dA、RNA12-8dA 等)进行评价,判断其是否为合适的底物或抑制剂。

综上所述,本研究建立了新型的 LC-TUV-QDa 方法,实现了高灵敏的蓖麻毒素准确测定,并支撑了其底物或抑制剂筛选评价工作。不同底物酶动力学参数的差异为更好理解蓖麻毒素的活性反应机制提供了数据支持。本方法可望对其它 RIP II 蛋白的活性(毒性)测定、以及洗消评价提供新的技术思路。

关键词: 蓖麻毒素, 寡核苷酸底物, 质谱, 活性测定

致谢

国家自然科学基金面上项目(21974152)

参考文献

1. J. Yang, C. Wang, L. Luo, Z. Li, B. Xu, L. Guo, J. Xie. *Analyst* **2021**, 146(9):2955-2964.
2. Y. Yan, D. Zhang, P. Zhou, B. Li, S. Huang. *Nucleic Acids Res.* **2017**, 45(W1):W365-W373.

远距离多通道 SPI-MS 结合 CPF 方法精准定位化工园区 VOCs 排放源

韦啸¹, 王沛涛², 高伟^{2,3*}

1. 暨南大学质谱仪器与大气环境研究所, 广东 广州, 510632

2. 广州禾信仪器股份有限公司, 广东 广州, 510530

3. 广东省大气污染在线源解析系统工程技术研究中心, 广东 广州, 510632

近年来, 各类化工园区发展迅速, 在带来经济收益的同时, 其污染问题也日益凸显^[1]。化工园区环境空气污染物主要来源于挥发性有机物 (volatile organic compounds, VOCs) 的无组织排放, 具有排放不规则、排放量大和物质种类多等特点^[2]。并且化工园区企业相对集中, 企业间的污染因子交叠, 污染气体成分复杂, 单一的在线监测点位难以区分排放源的所在区域, 需要在园区内布置多个在线监测点位以实现对于园区内各个企业的精细化管理。同时, 应考虑多点位方案采用多台仪器布设的方式对经济投入的要求。另外, 监测点位的监测浓度来自于多种范围尺度的污染源贡献, 仅通过质谱监测数据无法准确识别污染源的地理信息^[3]。本文研究了一种远距离多通道 SPI-MS 以实现对于化工园区 VOCs 无组织排放的监管与溯源。

远距离多通道 SPI-MS 主要由远距离多通道 VOCs 连续采样装置与真空紫外灯单光子电离源飞行时间质谱仪 (single photon ionization mass spectrometry, SPI-MS) 组成, 结构与原理见文献^[2], 远距离多通道 VOCs 连续采样装置采集多个点位的环境样品, 并交替送往 SPI-MS 监测, 可实现用一台质谱主机通过多通道分布采样的方式进行多个点位的在线监测, 能同时监测大范围内上百种 VOCs, 灵敏度达到体积分数 $\times 10^{-9}$ 量级, 质谱主机可实现秒级响应。本文将远距离多通道 SPI-MS 应用于化工园区, 并对园区内各企业内部和厂界进行多个在线监测点位连续监测, 实现对 VOCs 的无组织排放污染源的初步识别, 另外在各个点位布置单独的气象五参数仪获取各个点位的实时气象数据, 使用条件概率函数 (conditional probability function, CPF) 方法处理质谱数据和气象数据, 可以识别出污染源相对于各个监测点位的方向信息, 进而区分园区的本地污染源和外部污染源, 并识别园区的本地污染源的具体位置和外部污染源的传输方向。

关键词: VOCs; 飞行时间质谱仪; 化工园区; CPF; 排放源

参考文献

1. 高松, 崔虎雄, 伏晴艳, 高爽, 田新愿, 方方, 衣学文, *J. 环境科学*, **2016**, 37(11), 4094-4102.
2. 曹迅, 陈伟章, 杜华忠, 洪义, 吕金诺, 莫婷, 马琳, 黄正旭, 高伟, *J. 环境工程学报*, **2021**, 15(02), 737-745.
3. W. Javed, M. Iakovides, R. Garaga, E. G. Stephanou, S. H. Kota, Q. Ying, J. M. Wolfson, P. Koutrakis, B. Guo, Bing, *J. Journal of the Air & Waste Management Association*, **2019**, 69(11), 1277-1292.

基于深海铁锰结壳的 ^{26}Al 年代学方法初探

董克君^{1,*}, 胡滢¹, 崔丽峰¹, 张佳琪¹, 徐胜¹

1. 天津大学地球系统科学学院, 天津大学表层地球系统科学研究院, 天津 300072

深海铁锰结壳 (DSFC) 是海洋沉积物中最常见的一种自生矿物集合体, 其形成受控于古海洋、古环境、古气候、古沉积等多种因素。由于 DSFC 产于大洋深处, 没有受到后期宇宙射线的干扰, 处于一个相对封闭的环境, 所以是记录新生代海洋物理和化学过程、全球气候变迁、环境变化、宇宙演化等历史的天然档案。通过分析相关元素 (核素) 在 DSFC 剖面上含量的变化特征, 不仅可以为海底矿产资源的开采提供重要的参考数据, 而且可以为追溯千百万年来自然界演化的历史提供非常有意义的年代信息。大气宇宙成因放射性核素 ^{10}Be 、 ^{26}Al 形成机制相似, 尽管它们各自的产率会因原始宇宙线通量、太阳活动强度以及地球磁场强度的改变而变化, 但是它们的产率比值却相对固定。随着加速器质谱 (AMS) 技术的发展, $^{10}\text{Be}/^9\text{Be}$ 方法已成功被应用于 DSFC 定年研究。虽然早在上个世纪 60 年代就有科学家提出了利用 $^{26}\text{Al}/^{10}\text{Be}$ 比值的衰变特征进行沉积物定年的想法, 但由于测量技术、自生矿物结合能力以及环境变迁等因素的影响, 深海沉积物中与 ^{26}Al 年代学相关的研究迄今未见系统报道。本工作选定了一个具有代表性 DSFC 样品, 依托天津大学的小型低能 AMS 系统分析了不同层位自生相中的 ^{26}Al 和 ^{10}Be , 并采用 ^{10}Be 方法作为对照, 对 ^{26}Al 应用于 DSFC 年代学的方法进行了初步探索。结果表明: 无论是 ^{26}Al 比活度还是 $^{26}\text{Al}/^{27}\text{Al}$ 比值法, 均具有应用于 DSFC 年代学研究的可行性。

关键词: 深海铁锰结壳; ^{26}Al ; ^{10}Be ; 定年

基于银离子络合的燃料中烯烃化合物高分辨质谱分析

张莹¹, 黄琛¹, 孔繁格¹, 张霖宙^{1,*}

1. 中国石油大学(北京)重质油国家重点实验室, 北京, 102249

烯烃化合物广泛存在于石油和煤产品中, 其存在影响油品的氧化安定性及热稳定性, 石油中烯烃的分子组成表征可为改善油品质量及烯烃的高效利用提供建议。目前, 气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)¹被广泛应用于油品烯烃化合物的表征。但进行分析前需将烷烃和烯烃进行完全的分离, 且对于沸点较高的大分子烯烃, 无法实现有效表征。一些金属离子的空轨道可与烃类的不饱和键作用, 如 Ag^+ 可与烯烃和芳烃发生 π -络合², 通过这种络合作用, 可实现对不饱和烃类选择性的分离³与检测⁴。本文将 Ag^+ 络合与正离子电喷雾电离源(+ESI)电离源结合, 并通过高分辨质谱(HR MS)的检测, 实现油品中烯烃高效便捷的分子组成表征。

为得到不同烃类化合物的 Ag^+ 络合规律, 选用多种烃类模型化合物, 包括链烷烃、环烷烃、烯烃以及芳香烃。烯烃和芳香烃类化合物由于不饱和键的存在, 可与 Ag^+ 生成络合物, 在+ESI HR MS 实验中被检测到。不存在不饱和双键的环烷烃和链烷烃则不会被检测到, 或响应极低。选用不含烯烃的直馏柴油与含有烯烃的焦化柴油进行对比实验, 结果表明通过 Ag^+ 络合与+ESI HR MS 的方法解析烯烃分子组成时, 环烷烃所存在的干扰可以忽略。并将煤焦油饱和分的 Ag^+ 络合与+ESI HR MS 结果与 GC MS 结果进行对比, 结果的一致验证了 Ag^+ 络合+ESI HR MS 表征烯烃的正确性。将建立的方法应用于焦化柴油、煤焦油及费托蜡体系, 可简单快捷地获得其所含烯烃类化合物的详细分布信息。

关键词: 烯烃; Ag^+ 络合; 电喷雾电离源; 高分辨质谱。

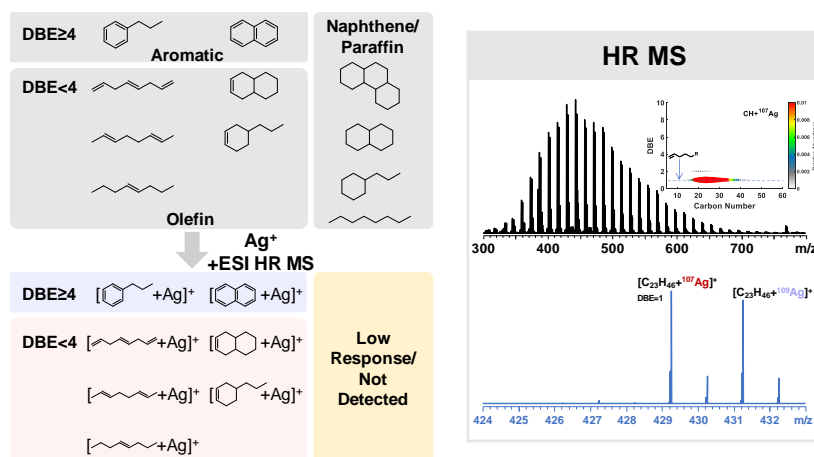


图 1 Ag^+ 络合与+ESI HR MS 结合实现燃料中烯烃的高效表征

参考文献

- 徐延勤; 祝馨怡; 刘泽龙; 田松柏, 固相萃取-气相色谱-飞行时间质谱测定柴油中烯烃的碳数分布. 石油学报(石油加工), **2010**, 26 (3), 431-436.
- Yang, R. T.; Kikkinides, E. S., New sorbents for olefin/paraffin separations by adsorption via π -complexation. AIChE Journal, **1995**, 41(3): 509-517.
- Ni, H.; Chang, S. H.; Chao, M.; Shi, Q.; Xu, C., Separation and Characterization of Olefin/Paraffin in Coal Tar and Petroleum Coker Oil. Energy & Fuels, **2013**, 27 (5), 5069-5075.
- Roussis, S. G.; Proulx, R., Molecular weight distributions of heavy aromatic petroleum fractions by Ag^+ electrospray ionization mass spectrometry. Analytical Chemistry, **2002**, 74 (6), 1408-14.

Email: Lzz@cup.edu.cn, Tel.: 010-89739036.

^{10}Be 和 ^7Be 的加速器质谱测量方法学研究

付云翀^{1,2,3*}, 张丽^{1,2}, 刘许柯^{1,2,4}, 赵国庆^{1,2}, 周卫健^{1,2,3}

1. 中国科学院地球环境研究所, 黄土与第四纪地质国家重点实验室, 西安, 710061
2. 西安加速器质谱中心, 陕西省加速器质谱技术及应用重点实验室, 西安, 710061
3. 西安交通大学, 西安, 710049
4. 中国科学院大学, 北京, 100049

摘要: $^{10}\text{Be}/^7\text{Be}$ 比值是平流层-对流层相互交换的灵敏示踪剂, 实现 ^{10}Be 、 ^7Be 的高精度分析十分必要^[1,2]。 ^{10}Be 一直基于加速器质谱 (AMS) 方法进行分析, 而 ^7Be 的常规分析基于其衰变产生 γ 射线计数的方法(高纯锗探测器), 分析效率和精度都较低且需要大样品量支持。而对于需要同时关注 ^{10}Be 和 ^7Be 的应用, 二者均以 AMS 方法进行测定, 不仅便利, 更为重要的是大大提高了 ^7Be 的探测灵敏度与精度, 也大大降低了样品用量^[3]。 ^7Be 以全剥离价态进行 AMS 分析, 可完全剔除同量异位素 ^7Li 的干扰, 但是必须基于能量较高的 AMS 开展测量工作; 但是, 对于难于获得 Be 全剥离价态的低能量设备而言, 非全剥离价态 ^7Be 的测量更有普遍适用意义。本工作, 首先建立了 BeO 形式的 ^7Be 和 ^{10}Be 同靶样制备的化学流程。利用 Si_3N_4 作为二次剥离膜进行 Be 全剥离, 实现了 ^7Be 的全剥离价态 3MV AMS 分析, 获得 $^7\text{Be}/^9\text{Be}$ 本底 $< 2 \times 10^{-16}$, 并用同靶样、同方法进行了 ^{10}Be 测定。首次, 系统研究了以非全剥离价态进行 ^7Be 测量的方法, 分析了同量异位素 ^7Li 在各阶段的抑制程度, 及另一干扰因素 ^{14}N 的来源与含量, 建立了普遍适用于各种能量 AMS 的 ^7Be 分析方法。详细讨论了 ^7Be 的内标校正方法和 AMS 方法的质量控制。最后, 简要介绍通过此方法在地面上直接获得高分辨率的 $^{10}\text{Be}/^7\text{Be}$ 比值, 从而揭示的平流层-对流层的快速交换事件的应用实例。

关键词: $^{10}\text{Be}/^7\text{Be}$, 加速器质谱, 同量异位素抑制、平流层-对流层交换事件

参考文献:

- [1] Jordan C. E., Dibb J. E., and Finkel R. C., *J Geop. Rese. Atmo.*, **2003**, 108, (D8).
- [2] Raisbeck G. M., Yiou F., Fruneau M., Loiseaux J. M.; Lieuvin M. and Ravel, J. C., *Geop. Rese. Lett.*, **1981**, 8, (9), 1015-1018.
- [3] Raisbeck G. M. and Yiou, F., *Earth. Plan. Sci. Lett.*, **1988**, 89, (1), 103-108.

基于氢/氘交换结合纳喷雾高分辨质谱的洋葱单细胞异蒜氨酸的研究

时长志¹, 贾贺天¹, 陈思思¹, 彭月娥^{1*}, 郭伟¹

1. 中国地质大学(武汉)生物地质与环境地质国家重点实验室, 材料科学与化学学院, 武汉, 430074

近年来, 越来越多的方法被用于单细胞蛋白质组学和代谢组学的分析¹, 以实现细胞亚型的研究。利用毛细管微采样纳喷雾高分辨质谱(HRMS)技术, 对洋葱不同层鳞片叶的中部下表皮细胞采样, 质谱数据结合主成分分析(PCA)可以很好的区分不同鳞片叶上的细胞亚群, 且火山图(Volcano Plot)中部分代谢物的叶间差异明显。然而利用质谱(MS)对这些单细胞中的差异代谢物进行鉴定是具有挑战性的。纳喷雾结合氢/氘交换为单细胞中代谢物鉴定及相关研究提供了新的思路, 可交换氢的数目信息可以佐证代谢物的鉴定。本研究在洋葱鳞片叶下表皮的单个细胞中, 成功鉴定到了含硫活性物质——异蒜氨酸(Isoalliin)。异蒜氨酸的相对含量存在由外到内递减的趋势, 这可能与外层鳞片叶受到更多紫外线照射发生异蒜氨酸的聚集有关²。洋葱细胞被破坏后, 异蒜氨酸的降解过程非常迅速, 单细胞采样后10~15分钟, 降解产物C₃H₆OS中的不稳定氢数量从2个变成了1个。而理论不稳定氢的数量在磺酸(Sulfonic acid)和硫代丙醛氧化物(Propanthial S-oxide)分子中分别为2个和1个, 这说明存在C₃H₆OS同分异构体间的转化, 此发现与前人研究一致³。这对单细胞中生物活性成分及快速转化中间体的相关研究具有意义, 特别是涉及同分异构体转化的生化反应。

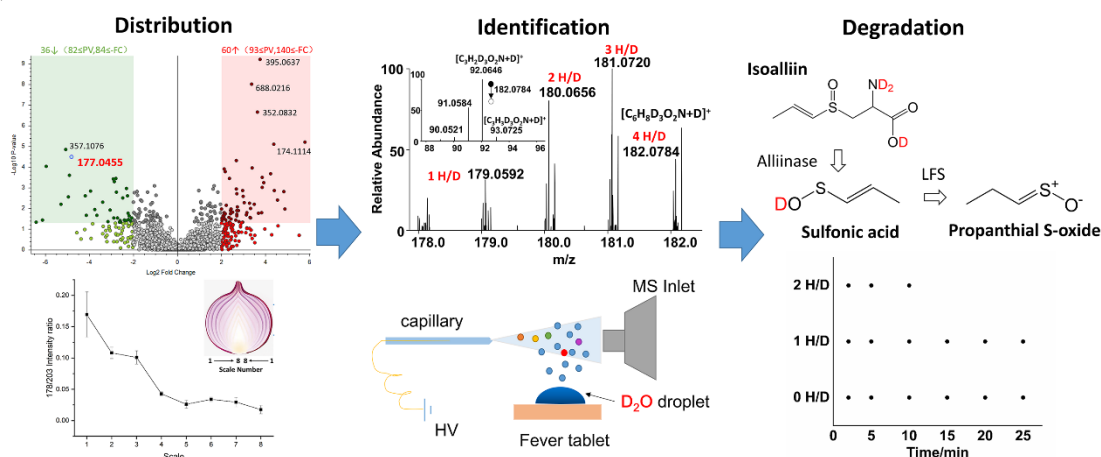


图1 基于氢/氘交换结合纳喷雾高分辨质谱的洋葱单细胞异蒜氨酸的分布及降解规律研究

关键词: 氢氘交换; 异蒜氨酸; 单细胞; 分布; 降解

本研究系国家自然科学基金资助项目(批准号: 21775141, 42042053)

参考文献

1. M. Heinemann, R. Zenobi, *Curr. Opin. Biotechnol* **2011**, *22*, 26-31.
2. B. Shrestha, J. M. Patt, A. Vertes, *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 2947-2955.
3. S. Imai, N. Tsuge, M. Tomotake, Y. Nagatome, H. Sawada, T. Nagata, H. Kumagai, *Nature* **2002**, *419*, 685.

UPLC-MS/MS 法同时测定牛大力中刺桐碱、芒柄花素和高丽槐素的含量

马博凯¹, 钱冲¹, 刘珊珊¹, 黄雯雯¹, 王尉¹, 勾新磊¹, 张梅^{1*}

1. 北京市科学技术研究院分析测试研究所, 有机材料检测技术与质量评价北京市重点实验室, 北京 100094

采用 Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm) 的色谱柱分离; 以甲醇-0.1% 甲酸水溶液为流动相, 进行梯度洗脱; 采用 ESI 负离子源, 多反应监测模式, 外标法定量的分析方案, 实现了刺桐碱、芒柄花素和高丽槐素同时分离和检测。3 种活性成分在各自的线性范围内线性关系良好, 线性相关系数 (R²) 均大于 0.999, 检出限分别为刺桐碱 2 μg/g、芒柄花素 0.02 μg/g、高丽槐素 30 μg/g。考察了该方法的准确度和重复性 (n=6), 3 种活性成分的加标回收率在 92.1% ~ 105.5% 之间, 相对标准偏差为 3.74 ~ 4.56 %。结果表明本方法简单、快速、分离效果好, 可用于牛大力中 3 种活性成分的检测。

关键词: UPLC-MS/MS; 牛大力; 刺桐碱; 芒柄花素; 高丽槐素.

参考文献

1. 曹海丽, 曾聪彦, 戴卫波, 等. 牛大力化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药导报*, 2019, 25(11): 135-137.
2. 杜顺霞, 蒙雪芳, 王柳萍, 等. HPLC 测定苦牛大力根部和甜牛大力不同部位中芒柄花素和高丽槐素的含量[J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(8): 1237-1240.
3. 陈明权, 彭富全, 何风雷, 等. HPLC 同时测定牛大力中刺桐碱和高丽槐素的含量[J]. *中国现代中药*, 2018, 20(1): 39-41.

基于传质动力学模型的定量型质谱成像新方法的研究

吴倩^{1*}, 罗时芬¹, 李优梅¹, 卢红梅¹

1. 中南大学, 湖南, 长沙

质谱成像 (Mass Spectrometry Imaging, MSI) 目前广泛应用于小分子药物、代谢物、多肽和蛋白等物质在生物组织样品表面的空间定位。这种多通道的分子成像技术可以为药物筛选、疾病诊断与治疗、生命过程机理研究等领域的研究提供重要而丰富的生物信息。然而, 质谱成像技术在样品表面定量上一直存在问题, 使得其所提供的分子空间分布的准确性和可靠性难以保证, 且难以应用于需要得到分析物绝对浓度的生物应用。质谱成像的定量主要存在的问题是样品不同位置的表面离子化效率和采样萃取效率随样品表面形貌和组成的变化而发生变化, 使得组织与组织、区域与区域、甚至采样点与点之间的定量校正系数差别很大。近十年来发展的定量质谱成像方法多采用样品表面加标的方法来进行定量校正, 但在样品表面进行加标总是存在加标均匀性、加标浓度难以准确定义、以及标样的状态与内源性分析物的差异等问题, 使得定量准确性特别是内源性分析物逐像素点绝对定量的准确性难以保证。

我们课题组在近两年内开发了多个电离采样新方法, 并结合传质动力学理论开发了新的定量校正方法, 无需样品表面加标就有效的解决了质谱成像或原位质谱定性定量难的问题。这里所说的传质动力学指的是成像过程中样品表面萃取的传质动力学过程, 这个过程决定了分析物的采样萃取效率。大部分定量方法都通过样品表面加标来得到不同组织区域的采样萃取效率差别, 从而进行定量校正。而我们提出利用分析物采样萃取的动力学数据和动力学传质模型来预测不同区域的萃取效率, 从而无需表面加标, 且可得到更为准确的萃取效率差别。这个概念分别应用于基质辅助激光解析质谱成像 (MALDI-MSI) 以及原位液体萃取质谱成像 (ambient liquid extraction based MSI) 两个成像技术中。

MALDI-MSI 中, 我们以多巴胺修饰的 TiO_2 整体材料制作涂层用于脑组织磷脂以及神经酰胺的选择性印记萃取 (tissue imprint) - TiO_2 辅助 LDI 成像, 再在印记前在涂层表面进行加标, 利用标样从涂层到组织的解析动力学曲线与分析物从组织到涂层的吸附动力学曲线对称 (又称动力学校正法) 来得到分析物在不同位置的准确萃取效率, 实现了组织样品中神经酰胺的绝对定量 (图 1), 有效的解决了 MALDI 质谱成像对内源性化合物难以定量的问题。相关工作已发表在 *Analytical Chemistry* 杂志上[1] (2020, 92, 6613–6621)。

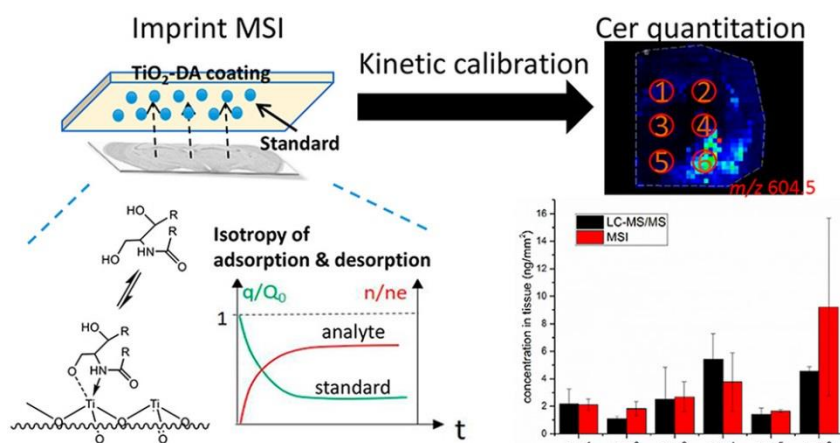


图 1 用于印迹质谱成像中绝对定量的动力学校正法的原理示意图及定量结果验证

除了组织印记 LDI 成像之外, 基于原位液体萃取的采样技术的传质动力学过程同样被推导研究并通过实验数据进行了验证。验证的传质动力学模型被用来通过少量实验数据估测分析物在不同样品位置的萃取效率, 从而进行无组织上加标的定量校正, 得到分析物在样品表面的绝对浓度 (图 2)。这种无样品上加标的定量校正概念被用来开发了两种动力学校正方法, 两篇论文连续发表在 *Talanta* 杂质上, 分别为用于样品快速原位定量的两点动力学校正法[2] (2020, 216, 121017) 和用于质谱成像逐像素点定量的动力学模型拟合法[3] (2021,

234, 122654)。目前两种方法已授权两项发明专利(专利公布号: CN110568056A, CN112198217A)。此定量质谱成像技术还被用于与湘雅医院进行合作研究大鼠颅脑损伤和治疗过程中脑组织中脂质组的定量空间分布变化,为颅脑损伤病变以及治疗研究变化提供了准确可靠的代谢脂质组学信息。相关论文发表于 *ACS Chemical Neuroscience* 杂质[4](2021, 12, 1363-1375)。

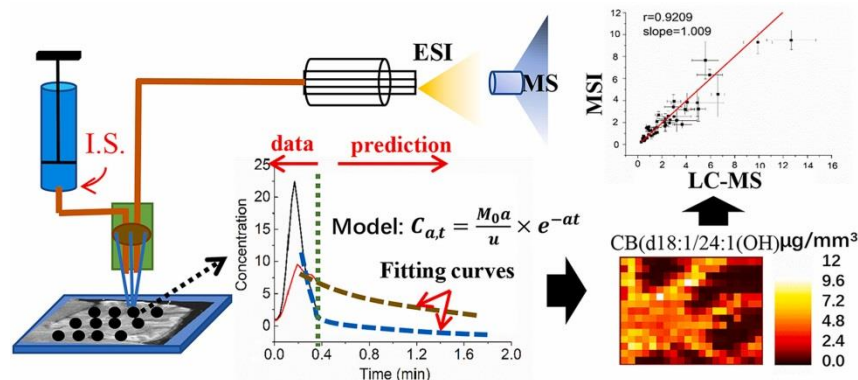


图2 利用动力学传质模型预测的逐像素点定量质谱成像法的原理示意图及定量结果验证

总的来说,我们通过利用动力学传质理论建立动力学模型来预测质谱成像中逐点的萃取采样效率,从而实现无需组织表面加标的动力学定量校正,也提高了质谱成像定量的准确性。这个概念在MALDI-MSI中的应用需要依赖组织印记过程,应用范围相对较小,而在原位液体萃取质谱成像技术中的应用更为广泛有效。

关键词: 质谱成像, 绝对定量, 动力学校正, 代谢物, 脑组织

参考文献

- (1) Qian Wu;Stanislav S. Rubakhin;Jonathan V. Sweedler*, *Analytical Chemistry*, **2020**, 92(09): 6613-6621.
- (2) Yu Mei;Qian Wu*;Shiwen Zhou;Zhiguo Wang;Qiuju Liang;Youmei Li;Hongmei Lu, *Talanta*, **2020**, 216(2020): 121017.
- (3) Shifen Luo;Qian Wu*;Youmei Li;Hongmei Lu, *Talanta*, **2021**, 234(01): 122654.
- (4) Youmei Li#;Qian Wu*#;En Hu;Yang Wang;Hongmei Lu*, *ACS Chemical Neuroscience*, **2021**, 12(08): 1363-1375.

国家自然科学基金项目 批准号 22074159, 21804142

DIA tensor for exploring understudied proteins using data-independent acquisition mass spectrometry-based proteomics

Fangfei Zhang¹, Tiannan Guo^{1,*}

1. Zhejiang Provincial Laboratory of Life Sciences and Biomedicine, Key Laboratory of Structural Biology of Zhejiang Province, School of Life Sciences, Westlake University, Hangzhou

ABSTRACT: Proteomic big data are being accumulated at accelerating pace. Data-independent acquisition (DIA) mass spectrometry (MS) generates comprehensive ion maps for proteomes, however, the thus obtained highly convoluted DIA maps requires identification of peptides and proteins, which is limited to a prior knowledge without the ability to identify unknown proteins. We developed a novel tensor-centric analysis strategy as well as a new data format, namely, DIA tensor (DIAT) to analyze the complete DIA-MS map without the need for peptide precursor identification. DIAT as a tensor format minimizes the storage space and can be directly fed into a deep neural network on GPUs to predict phenotypes. This prediction framework was validated in a variety of DIA-MS schemes, including Scanning SWATH, diaPASEF and DI-SPA. We have also developed feature interpreting module to identify peptides from a selected region of the DIAT file. DIAT represents a novel analytics for DIA-based proteomic big data with the potential to characterize the involvement of unexplored and understudied proteins in biology and diseases.

等离子体质谱单细胞分析研究

魏星¹, 陈明丽¹, 王建华^{1,*}

1. 东北大学理学院化学系分析科学研究中心, 沈阳 110819

对细胞中生命相关物质的分析具有重要科学意义。细胞群体分析可获得胞内物质的平均浓度水平, 但无法给出细胞个体间的差异, 而这种差异对于阐释相关物种在细胞内的迁移转化、及其与健康或疾病的关联十分重要。因此, 近年来单细胞分析备受关注。对于金属及其形态分析, ICP-MS 当属最佳选择, 在单细胞检测方面发挥了关键性作用。相关研究包括:

基于流式进样, 用时间分辨 ICP-MS 分析单细胞中微量铬。HeLa 细胞、MCF-7 细胞与 Cr(VI) 或 Cr(III) 溶液孵育后, 细胞中的铬与培养液中 Cr(III) 或 Cr(VI) 的浓度密切相关。Cr(III) 孵育使单细胞内铬的浓度呈线性增加, 而 Cr(VI) 孵育后则呈指数增加。三维微交叉液滴发生系统与 ICP-MS 联用, 有效降低进样和测定过程中的多细胞事件概率(多细胞事件的概率小于十万分之五)。测定单 MCF-7 细胞中金纳米粒子的结果显示, MCF-7 细胞在摄取金纳米粒子时存在明显异质性。

细胞内金属荧光成像难以提供金属/纳米粒子的定量信息。设计了比率荧光探针对细胞内的锌进行荧光成像分析的方法, 同时用 ICP-MS 对成像后细胞中的锌进行定量。将 ICP-MS 的定量信息与荧光成像信息相关联, 可实现荧光成像法直接测定细胞内金属锌的方法, 对于研究细胞内金属形态的变化具有重要意义。用类似方法还可研究 HeLa 细胞中 CuNPs 的代谢及其转化。

利用惯性流辅助单细胞操控, 实现高通量 ICP-MS 单细胞进样。通常微流体在流道中心线附近的流速高于壁面处。粒子在垂直于流向处受惯性升力的作用而发生惯性迁移。在弯道处, 离心力和径向压力使中心线处的流体向外流动, 致使壁面处的流体沿流道上下底面回流, 在垂直于主流的方向上产生两个旋转方向相反的 Dean 涡。流体中粒子受 Dean 涡产生的拽力及惯性升力的共同作用, 使其平衡位置发生变化。借助流体的惯性效应, 可操控粒子的运动路径, 从而实现单细胞/颗粒排列。我们通过平面和三维螺旋通道-惯性流辅助, 实现高通量单细胞进样, 结合 ICP-MS 分析单细胞对金属纳米粒子的摄取及分布。

关键词: ICP-MS; (单) 细胞分析; 高通量单细胞聚焦; 金属形态; 纳米粒子

参考文献

1. X. Wei, L.-L. Hu, M.-L. Chen, T. Yang, J.-H. Wang, *Anal. Chem.*, **2016**, 88, 12437-12444.
2. X. Wei, D.-H. Zheng, Y. Cai, R. Jiang, M.-L. Chen, T. Yang, Z.-R. Xu, Y.-L. Yu, J.-H. Wang, *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 14543-14550.
3. X. Wei, X. Zhang, R. Guo, M.-L. Chen, T. Yang, Z.-R. Xu, J.-H. Wang, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 15826-15832.
4. X. Zhang, X. Wei, X. Men, Z. Jiang, W.-Q. Ye, M.-L. Chen, T. Yang, Z.-R. Xu, J.-H. Wang, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 6604-6612.
5. X. Zhang, X. Wei, X. Men, C.-X. Wu, J.-J. Bai, W.-T. Li, T. Yang, M.-L. Chen, J.-H. Wang, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 13, 43668-43675.

Atom trap trace analysis of ^{41}Ca samples at 1E-16 abundance level

Wei-Wei Sun¹, Tong-Yan Xia¹, Sven Ebser¹, Wei Jiang¹, Tian Xia^{1,*}, Zheng-Tian Lu^{1,*}

1. University of Science and Technology of China, 230027, Hefei, China

ABSTRACT: Calcium is an abundant element in the Earth's crust and minerals. It also exists extensively in organisms, like bones, teeth and shells. Research on the long-lived radioactive Ca-41 ($t_{1/2}=9.94\times 10^5$ yr[1], $^{41}\text{Ca}/\text{Ca}=2\times 10^{-15} \sim 3\times 10^{-14}$) contributes to investigating kinetic processes in geoscience and biomedical science. Ca-41 is a candidate for dating samples ranging from 5×10^4 to 1×10^6 years of age, expected to cover the gap between the dating ranges of C-14 and Cl-36.

Accelerator Mass Spectrometry (AMS) is the most common and sensitive method to analyze Ca-41 samples at present. For samples with Ca-41 abundance below 1×10^{-13} , the usage of CaH_2 is necessary, which must be under careful treatment during production and storage, and the terminal voltage of accelerator must be raised over 3MV, to eliminate the interference of K-41 – the isobar and decay product of Ca-41. Consequently, only several AMS systems can reach this sensitivity.

Atom trap trace analysis (ATTA) is an atomic optics technique for rare isotopes trace measurement [2]. It has been successfully applied on radioactive Kr-81, Kr-85 and Ar-39 dating[3]. In an ATTA apparatus, atoms of interest can be selectively cooled and trapped by laser resonant to their characteristic electron transitions in magnetic fields. This operation isolates all other elements or isotopes by laser frequency tuning. The atoms in the trap are detected by measuring fluorescence with sensitivity of single atom counting.

In our Ca-ATTA apparatus, reference samples of abundance ranging from 3×10^{-13} to 6×10^{-16} have been measured to check its repeatability and linearity. Blinding test has also been conducted to check its accuracy. Besides, several natural calcium samples have been trialed, which are extracted from goat bone, cod bone, fossil and rock. It takes 20 hours to analyze a $^{41}\text{Ca}/\text{Ca}=1\times 10^{-15}$ sample with statistical uncertainty of 10%, consuming 100mg Ca. The metallic calcium samples are prepared by reducing CaO with aluminum from CaCO_3 , produced from Ca^{2+} solutions through CaC_2O_4 , with yield of 55%.

KEY WORDS: ^{41}Ca ; atom trap trace analysis; metal calcium preparation

REFERENCES

1. G, Jorg. ,et al.(2012). *Geochimica et Cosmochimica Acta* 88, 51–65.
2. Chen, Y. ,et al.(1999). *Science* 286(5442), 1139–1141.
3. Yoseph, Y. ,et al.(2019). *Earth and Planetary Science Letters* 507 (2019) 21–29.

解析电喷雾电离源 (DESI) 结合串联四极杆质谱的目标药物成像

杨学欣¹, 贾晓飞¹, 王峰^{1,*}

1. 北京市亦庄经济技术开发区经海四路 156 号经海产业园 C1, 沃特世科技 (北京) 有限公司

解析电喷雾电离质谱成像 (DESI-MSI) 是一种非常适合直接从组织切片中获得分子空间分布的技术。目前已应用于制药行业的药物发现和开发的药代动力学和毒理学研究。但由于样品复杂性以及 MSI 之前有限的样品净化和分离, 因此需要高度特异性的分析方法。在制药行业 LC-MS (ESI) MRM 实验方法已经成为行业标准做法。最近, 也有报道将 DESI 和 MRM 实验方法的优势相结合的工作¹。

在本次实验工作中, 我们采用了一种基于 Xevo™ TQ-XS 串联四极杆质谱仪结合 DESI XS 源的更具选择性和高通量的分析方法。并用此方法对大鼠肝组织中的目标药物吡非尼酮进行成像分析, 将系列浓度吡非尼酮标准品加到空白肝组织切片考察其线性和检测限; 对给药后组织进行不同仪器平台和同一样品多次扫描分析, 对比灵敏度和重复扫描重现性。

结果显示, 吡非尼酮在肝组织上的校准曲线在 10.0 到 10000.0 pg 范围内线性相关系数 $R^2 > 0.99$, 吡非尼酮在肝组织切片上的检测限 (LOD) 为 10 pg。为了进一步证实这种 MSI 方法的可信度, 我们比较了 LC-MS (ESI) MRM 和 DESI MRM 实验中吡非尼酮的离子比 ($185.9 > 91.9 / 186 > 158$), 它们的值分别为 5.5 和 4.8。同时从标准品和组织中得到了相同的吡非尼酮 DESI 检测的离子比结果。此外, 与安装在 Xevo™ G2-XS QToF 上的相同电离源相比, 对于相同的样品, 当 DESI XS 安装在 Xevo™ TQ-XS 串联四极杆质谱仪系统上时, 显示出更高的灵敏度。同一肝脏组织切片连续扫描 3 次, 目标物响应 RSD=6.6%, 显示良好的稳定性。

Waters 新一代解析电喷雾电离源与串联四极杆质谱的结合使得 DESI 与 MRM 方法完美融合。使用串联四极杆质谱进行质谱成像实验具有高特异性、高灵敏度、采集速度快、操作简单、稳定和相对无损等优势, 为靶向药物化合物成像分析提供了非常可靠的方法。

关键词: 质谱成像, 靶向成像, DESI MRM, 肝脏组织.

参考文献

1. L. Lamont, D. Hadavi, B. Viehmann, B. Flinders, R.M.A. Heeren, R. Vreeken, T. Porta Siegel; Quantitative mass spectrometry imaging of drugs and metabolites: a multiplatform comparison; *Analytical and Bioanalytical Chemistry*; **2021**, 413, 2779 - 2791

Metabolomics analysis and rapid classification of Astragali Radix from different regions based on UPLCTM-QTOF/MS and REIMSTM

Technology

Xin-guang Sun^{1,*}, Yi-sheng Xu^{2,3}, Zhong-zhi Qian^{3,*}

1. Beijing ZhendongGuangming Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Beijing, 100085, China
2. Waters cooperation, Beijing, 100085, China;
3. Chinese Pharmacopeia/Waters Joint Open Lab, Beijing, 100085, China

ABSTRACT: Herbal Medicines (HMs)-based products are becoming more and more popular over the world. Elucidating the chemical component and rapid discrimination of HMs is still challenging, due to the structural diversity of bioactive constituents in HMs, as well as the various materials that originate from them. Herein, we developed an integrated platform based on metabolite profiling and chemometrics analysis to characterize their chemical components and rapidly discriminate Radix Astragali (RA) from different geographical regions. A total of 59 compounds were identified by a non-targeted UPLC-Q/TOF-MS approach based on the rules summarized from the known standards or literature data. Furthermore, a clear separation of RA from three four geographical regions was achieved by pattern recognition analysis, and a total of 6 compounds were screened as the valuable variables for separation discrimination. In addition, a Rapid Evaporative Ionization Mass Spectrometry (REIMS) method was developed for the identification of RA from three geographical regions. The classification of RA from three geographical regions was achieved by the proposed principal component analysis-linear discriminate analysis (PCA-LDA). The real-time recognition by the REIMS-based approach obtained near-instantaneously well distinguished RA samples from different geographical regions. A non-targeted UPLC-QTOF/MS based metabolomics approach was established for characterization and classification of RA from different geographical regions. In conclusion, REIMS can serve as a rapid, efficient and real-time approach for authentication of RA samples from different geographical regions. This comprehensive approach integrated UPLC-QTOF/MS and REIMS as an effective and feasible method for chemical profiling and classification of MHs based on their cultivars, complementing each other.

Keywords: Radix Astragali; geographical origin; classification; REIMS; PCA-LDA; UPLC-QTOF/MS

基于ToF-SIMS技术对急性 β -AR激活引起的心源性猝死的代谢研究

曹玥^{1*} 华鑫² 陈峰^{1*}

1. 南京医科大学, 211166, 中国
2. 东南大学, 211189, 中国

SCD (sudden cardiac death, 心源性猝死) 是指突发的、出乎意料的自然死亡。在全球范围内, SCD 占有所有死因的比例约为 10%-20%[1]。在成年人, SCD 主要发生在有结构性心脏疾病的患者中, 特别是患有心肌病的人群[2, 3]。然而 SCD 也会发生在一些无明显心脏结构异常的患者中, 这些患者往往是由于心电异常或其他未知的原因引起 SCD, 这部分患者占了 SCD 患者的 1-10%[4]。在法医病理检案过程中, 该种由不明原因引起的猝死通常难以明确其根本死因, 这也成为了法医学学科中的难点问题。因此, 寻找到有效的 SCD 的标记物对 SCD 的死后诊断具有重大意义。本研究采用 ToF-SIMS (Time-of-flight secondary ion mass spectrometry, 飞行时间二次离子质谱) 和 PCA (principle component analysis, 主成分分析) 结合 PLS-DA (partial least squares discriminant analysis, 偏最小二乘分析) 法, 比较正常对照组和 β -肾上腺素能刺激诱导的 SCD 小鼠模型的心肌组织脂质分布。PCA 与 PLS-DA 被用来发掘潜在的生物标志物。然后我们应用 ToF-SIMS 成像技术将 SCD 小鼠心肌的化学成分和结构变化联系起来。最后, 扫描了肾上腺素注射致人 SCD 的案例中的心肌组织, 并与小鼠模型的脂质类代谢物质的变化相比较。本工作首次证明了 ToF-SIMS 在 SCD 案例中检测生物化学变化的可行性。这些结果可能为寻找新的 SCD 生物标志物和潜在的死后诊断 SCD 提供新的见解。

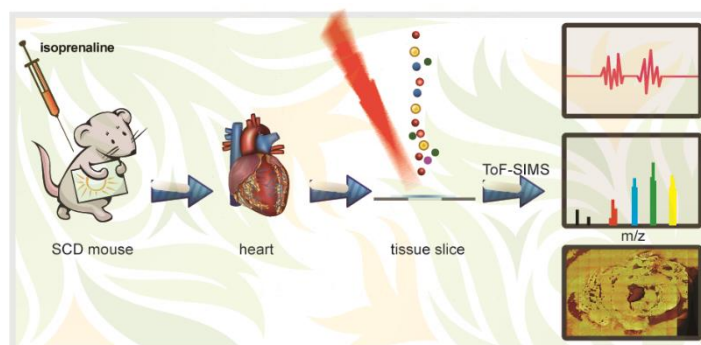


图 1: ToF-SIMS 进行急性 β -AR 激活引起的心源性猝死的代谢研究示意图

关键词: 心源性猝死、飞行时间二次离子质谱、脂质代谢变化、法医学。

参考文献

1. European Heart Rhythm A, Heart Rhythm S, Zipes DP, *Journal of the American College of Cardiology.*, **2006**, 48, e247-346.
2. Kadakia RS, Link MS, Dominic P, Morin DP, *Progress in cardiovascular diseases.*, **2019**, 62, 235-241.
3. Rizzo S, Carturan E, De Gaspari M, Pilichou K, Thiene G, Basso C, *Forensic sciences research.*, **2019**, 4, 202-210.
4. McElwee SK, Velasco A, Doppalapudi H, *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology.*, **2016**, 23,1368-1379.

基金项目: 国家自然科学基金资助(21904068); 江苏省科技厅面上项目 (BK20201351)

Email: ycao@njmu.edu.cn Tel.: fchen@njmu.edu.cn

使用 RADIAN ASAP™ 和 LiveID™ 快速筛查防晒化妆品中防晒剂

张伟清¹, 房爽², 邢占磊², 仇文丽², 葛伟^{1, 3}, 刘慧锦¹, 孙磊^{1,*}

1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050;
2. 沃特世科技(北京)有限公司, 北京 100176;
3. 北京工商大学, 北京 100048

本研究利用 RADIAN ASAP 建立了防晒类化妆品中 21 种防晒剂的快速筛查方法。Radian ASAP 是基于单四极杆质谱技术和专用的大气压固相分析探头离子源, 用玻璃毛细管蘸取防晒剂样品, 无需前处理即可直接进入质谱分析。使用全扫描模式在 m/z 50~1000 的范围内, 同时采集四种不同的锥孔电压(5 V、15 V、30 V 和 50 V)下的质谱图。利用 Waters LiveID 2.0 软件处理数据, 建立了 21 种防晒剂的质谱特征离子数据库, 将采集的样品质谱数据与数据库进行匹配, 并计算匹配得分。方法用于测定 2 个不同品牌的防晒类化妆品, 检出的化学防晒剂种类与化妆品成分表标识一致。该方法简便、快速、准确, 无需样品前处理, 测定结果立等可取, 可用于防晒类化妆品中化学防晒剂的快速筛查。

关键词: 防晒剂, Radian ASAP, LiveID, 快速筛查

参考文献

1. B. J. McCullough, K. Patel, R. Francis, P. Cain, D. Douce, K. Whyatt, S. Bajic, N. Lumley and C. Hopley, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2020**, 31, 386-393.

基于 ASAP™ 离子源质谱及多元统计学模型快速鉴别口红品牌真伪

陈云霞¹, 郑君¹, 王聪¹, 仇文丽², 邢占磊², 房爽², 苏宁^{1,*}

1. 中国检验检疫科学研究院化妆品中心
2. 沃特世科技(北京)有限公司

原位电离是目前用质谱检测器进行快检分析常用的电离源。大气压固相萃取探头(ASAP)电离源具有电离化合物范围广,前处理简单,取样量少的特点。本研究用 ASAP 电离源加单四极杆质谱(RADIAN™ ASAP™ 系统)进行品牌口红真伪识别,该方法仅需 mg 级口红样品,经过简单处理或者无需前处理,可以满足口红的快速检测要求。利用多元统计学模型软件 LiveID™ 对经过溯源的口红建立模型,可实现对标有相同色号的口红样品进行品牌真伪鉴别。使用该方法进行口红鉴别,可大大减少样品用量,并提高鉴别效率和结果准确度。

关键词: RADAIN ASAP, LiveID, 快速检测, 口红, 真伪鉴别

参考文献

1. N. M. HEPP, W. R. MINDAK, and J. CHENG, *J. Cosmet. Sci.*, 2009, 60, 405 - 414.
2. L. X. Loh, H. H. Lee, S. Stead, Daniel H. J. Ng, *Journal of Food Composition and Analysis*, 2022, 105, 1-6, 104254.

阱离子迁移谱中离子行为的仿真模拟应用

杨其穆^{1,2,3}, 李海洋^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学, 北京市玉泉路 19 号, 北京 100049

阱离子迁移谱 (TIMS) 是一种可以实现离子富集储存、超高分辨分离的迁移谱装置, 它利用轴向电场和气流共同对离子作用, 当二者的作用力平衡时离子在特定位置实现驻留; 扫描轴向电场强度实现不同离子的分离。目前市场上的 TIMS 主要是 Bruker 公司开发的 TIMS-MS 联用仪器, 已经广泛应用在大分子的碰撞截面测量与构象分析中, 我国尚未有自研的 TIMS 仪器。

本实验室目前在开发国产 TIMS 仪器。基于数值仿真软件 Comsol, 对 TIMS 仪器建立了数值仿真模型。该仿真模型得到了与文献报道中相符合的物理场数据, 已经应用于如下方面的研究: (1) 改变仪器的电极片间距, 研究电场与流体场的畸变规律, 并从中分析出轴向电场可以保持均匀的电极片间距范围, 得出物理场精度允许的范围内加工难度可以降低的程度 (2) 该模型得出了不同压力条件下流体场的变动情况, 以及这些流体场的变动对于离子行为的影响 (3) 研究获取不同的待测离子所需要的射频电场条件 (4) 研究离子受到库伦斥力影响下的行为变化

关键词: 阱离子迁移谱, Comsol 模拟仿真.

参考文献

6. J. A. Silveira et al. / J. Am. Soc. Mass Spectrom. (2016) 27:585Y595
7. M.E. Ridgeway et al. / International Journal of Mass Spectrometry 425 (2018) 22–35
8. Melvin A. Parkb and Francisco Fernandez-Lima, Analyst, 2014, 139, 1913.
9. J.A. Silveira et al. / International Journal of Mass Spectrometry 413 (2017) 168–175.
10. Jonas M. Will et al. /Anal. Chem. 2021, 93, 878–885

变气压离子迁移谱中试剂离子形成机理及应用研究

徐一任^{1,2,3}, 李海洋^{1,2,*}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学, 北京市玉泉路19号, 北京 100049

离子迁移谱是基于气相离子在电场中离子迁移率的差异进行分离检测的技术,近年来随着离子迁移谱的不断发展,其不仅被广泛应用于毒品、爆炸物、化学战剂以及危化品的现场快速检测,在生物样品的大分子构象分析领域中也受到越多的青睐。目前,大气压和低气压条件下工作的IMS技术均有大量的研究及应用,但是当工作气压从大气压向低气压变化时,还没有相关的研究技术对该过程下离子的信号强度及其离子-分子反应能力的变化进行检测。

本工作基于真空紫外(VUV)光电离及迁移时间离子迁移谱(DTIMS)技术,研制了一款可以在10~100 kPa气压范围内工作的变气压迁移时间离子迁移谱(VP-DTIMS)。通过降低IMS的工作气压,试剂离子的密度降低,碰撞频率下降,运动速度加快,离子-分子反应被大大抑制。因此反应步骤较多的离子的信号强度会大大降低,反应步骤较少的离子的信号强度会得到提升。此外,工作气压下降之后,离子结合的水团簇分子也会被解离,因此可以在相对湿度较高的复杂环境下无需预处理即可检测出目标化合物,这将为IMS带来新的机遇与挑战。

关键词: 光电离, 迁移时间离子迁移谱, 变气压, 挥发性有机物.

参考文献

1. Seto, Y.; Hashimoto, R.; Taniguchi, T.; et al Ohrai, Y.; Nagoya, T. *Anal Chem* **2019**, *91*, 5403-5414.
2. Jody.; May, C.; John; Mclean, A. *Anal Chem* **2015**, *87*, 1422-1436.
3. Schlottmann, F.; Kirk, A. T.; Allers, M.; Bohnhorst, A.; Zimmermann, S. *J Am Soc Mass Spectr* **2020**, *31*, 1536-1543.
4. Eiceman, G. A.; Karpas, Z.; Hill, H. H.; *crc press* **2013**
5. Allers, M.; Schaefer, C.; Ahrens, A.; Schlottmann, F.; Hitzemann, M.; Kobelt, T. *Anal Chem* **2022** *94*, 1211-1220.

锆石中 $[^{207}\text{Pb}]/[^{206}\text{Pb}]$ 比例测量的新方法：真空紫外激光电离/解附-时间飞渡质谱方法 (VUVDI-TOF)

史昊宇¹, 刘峰¹, 李轶轩¹, 莫宇翔^{1,*}

1. 清华大学物理系

真空紫外激光电离解吸飞行时间质谱 (VUVDI-TOF), 可对有机或者无机样品做到解吸、电离^[1-3]。与较长波长激光的解附-电离和激光剥蚀电感耦合等离子体质谱 (LA-ICP-MS) 等方法相比, 该方法具有较高的空间分辨率和样品利用率。对于单个激光脉冲, 其打洞孔径为: $\phi 500\text{ nm}$, 深 1 nm 。因此, 该方法在矿物的原位及微区元素分析上有潜在的应用。

锆石在地质学年代测定中有非常重要的意义, 主要是通过测量 $[^{206}\text{Pb}]/[^{238}\text{U}]$ 及 $[^{207}\text{Pb}]/[^{206}\text{Pb}]$ 的比例实现的。利用 VUVDI-TOF 质谱方法, 我们实现了锆石样品中 $[^{207}\text{Pb}]/[^{206}\text{Pb}]$ 比例的测量。对同等采样体积, 该方法的精度可接近二次离子质谱 (SIMS) 方法。

利用波长 130 nm 的 VUV 脉冲激光和反射式 TOF 质谱, 我们对清湖、Tem2、M127、M257 和 91500 等 5 种锆石参考样品的 $[^{207}\text{Pb}]/[^{206}\text{Pb}]$ 比例进行了测量。实验结果表明: VUVDI-TOF 对铅的离子化效率可以达到铀的数倍, 这有利于准确测量 $[^{207}\text{Pb}]/[^{206}\text{Pb}]$ 比例。利用 VUV 激光, 对参考样品在 $20*10\mu\text{m}^2$ 区域进行扫描, 共 50 次, 使用的脉冲激光数为: $20*10*50$ 个。激光溅射总深度约为 25 nm 。实验结果表明: 对于 Tem2、M127、M257 等铅含量较高的样品, $[^{207}\text{Pb}]/[^{206}\text{Pb}]$ 比例的测量值与标样参考值的偏差稳定小于 2%, 其它样品的偏差也在 5% 以内。相较于其它锆石定年方法, VUVDI-TOF 方法样品消耗量较少, 空间分辨率较高。另外, 在测量 Pb-Pb 比例的同时, 我们也可实现对 Pb/U 比例的测量。

关键词: 真空紫外质谱; Pb-Pb 定年; 同位素年代学

致谢: 本研究系国家自然科学基金资助项目 (批准号: 21327902)。感谢北京离子探针中心龙涛及核工业北京地质研究院何升博士提供参考样品。

参考文献

1. J. Wang, F. Liu, Y. Mo, Z. Wang, S. Zhang, and X. Zhang, *Rev. Sci. Instrum.* 88, 114102 (2017).
2. J. Wang, Z. Wang, F. Liu, Y. Mo, L. Cai, C. Sun, S. Zhang, R. Zhang, Z. Abliz, and X. Zhang, *Int. J. Mass. Spectrometry*, 432, 9 (2018).
3. J. Wang, Z. Wang, F. Liu, L. Cai, J. B. Pan, S. Zhang, H-Y. Cheng, X. Zhang, and Y. Mo, *Anal. Chem.* 90, 10009 (2018).

Isomer-specific fragmentation and cryogenic IR spectroscopy of glycans

Lei YUE¹*, Thomas Rizzo²

¹State Key Laboratory of Chemo/Biosensing and Chemometrics, Department of Pharmacy,
College of Biology, Hunan University, Changsha, Hunan, China

²Laboratoire de chimie physique moléculaire (LCPM), EPFL, CH G0 591 (Bâtiment CH) Station
6, CH-1015, Lausanne, Switzerland

ABSTRACT: Glycans play important roles in a wide variety of biological processes. However, owing to the isomeric nature of the monosaccharide building blocks, the stereochemistry of the glycosidic bonds connecting them, and the possibility of branching, the unambiguous identification of glycans remains challenging.^{1,2}

Herein, we present the design and performance of a new ion-mobility tandem spectrometer for isomer-specific fragmentation and cryogenic IR spectroscopy of glycans. A SLIM-based IMS³ separation module with a 7.5 m single-pass pathlength and a planar PCB-based ion guide have been designed and mounted on the front end of a home-built, tandem, quadrupole mass spectrometer^{4,5}, thus enabling the ultrahigh-resolution mobility separation of glycan ions, isomer-specific fragmentation, and characterization of both the parent molecules and their fragments via cryogenic IR spectroscopy.

KEY WORDS: Glycan, High resolution ion mobility, CID, Cryogenic ion spectroscopy, Mass spectrometry

REFERENCES

1. Taniguchi, N.; et al. *Glycoscience: biology and medicine*; Springer, **2015**.
2. Sheridan, C.: Commercial interest grows in glycan analysis. Nature Publishing Group, **2007**.
3. Hamid, A. M.; et al. *Anal. Chem.* **2015**, 87, 11301-11308.
4. Warnke, S. et al. *Faraday discussions*, **2019**, 217, 114-125.
5. Ben Faleh, A.; Warnke, S.; Rizzo, T. R. *Anal. Chem.* **2019**, 91, 4876-4882.

基于激光剥蚀-电感耦合等离子体质谱技术的小鼠组织钷、铀元素成像研究

李晓云¹, 王晓梅², 张林娟^{1*}, 王建强¹

3. 中国科学院上海应用物理研究所, 上海市嘉定区嘉罗公路 2019 号, 201800
4. 苏州大学放射医学与防护学院, 苏州市苏州工业园区仁爱路 199 号, 215127

钷和铀是地壳中普遍存在的原始放射性元素, 为核工业的基本原料。一般情况下, 钷和铀对人体是无害或影响很微小的。在特殊情况下, 放射性元素钷、铀泄漏到环境中会通过各种途径在环境中进行扩散转移, 可能通过动物或植物富集而污染食品, 对人类身体健康产生危害^[1-3]。由于其化学毒性和放射性特性, 与钷、铀的接触可能会造成人类健康风险。目前, 对钷、铀毒性机制了解较少, 其在组织器官内的分布规律尚不够明确。如果它们分布不均匀, 则应重新考虑对它们在器官中浓度的评价。因此, 了解它们在组织中的分布和浓度至关重要。

鉴于此, 本研究采用激光剥蚀-电感耦合等离子体质谱技术 (LA-ICP-MS) 对小鼠组织钷、铀元素成像。首先将钷、铀溶液经尾静脉注射到小鼠体内, 经过 3 小时后, 取小鼠肾脏组织冷冻切片粘附于载玻片上, 然后采用 LA-ICP-MS 进行元素成像分析。本实验采用明胶制备基体匹配实验室参考物质, 对明胶参考物质进行了准确性和均匀性表征。此外, 为了获得最佳元素成像, 对激光剥蚀条件进行了优化。结果显示, 在优化的实验条件下, 利用 LA-ICP-MS 以明胶参考物质为校准能够实现小鼠肾脏中钷和铀的定量成像, 钷和铀在小鼠肾脏内的分布不均匀, 钷和铀在皮质区浓度高于髓质区。此外, 我们还发现, 小鼠肾脏内的铁、铜、锌也分布不均匀。

关键词: LA-ICP-MS, 钷, 铀, 元素成像, 小鼠肾脏

参考文献

1. Pourcelot L., Masson O., Renaud P., et al. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2015, 141:1-7.
2. Kubalek D., Sersa G., Strok M., et al. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2016, 155-156:97-104.
3. Méndez-García, Carmen Grisel, Romero-Guzmán, et al. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2017, 314: 1767-1775.

通讯作者邮箱: zhanglinjuan@sinap.ac.cn

基金项目: 中国科学院战略性先导科技专项变革性洁净能源关键技术与示范 (XDA21000000)

多级在线能量分辨质谱法的建立及在定量胆汁酸组学中的应用

曹妍¹, 宋月林^{1,*}

1. 中药学院, 北京中医药大学

胆汁酸类成分作为胆固醇代谢的最终产物和内分泌调控的信号分子, 已经作为急慢性肝炎、胆汁淤积及酒精性肝病等多种肝胆系统疾病的生物标志物。胆汁酸类同分异构体众多, 给胆汁酸组的定量表征带来了极大的挑战。为了提高胆汁酸结构鉴定的准确度, 本文首次建立了多级在线能量分辨质谱法 (ER²-MS), 并进一步结合全面定量表征策略, 建立定量胆汁酸组研究方法。三重四极杆-线性离子阱复合质谱 (Qtrap) 系统特有的双碰撞池体系 (q2 和线性离子阱) 为多重能量分辨质谱法的建立提供了可能。一维 ER-MS 基于多反应离子监测 (MRM) 模式构建相关离子丰度与碰撞能的关系曲线, 揭示基团结合位点信息。二维 ER-MS 基于三级质谱 (MS³) 模式构建相关离子丰度与激发能的关系曲线, 表征胆汁酸分子的母核骨架信息。因此, ER²-MS 可以增加化合物结构鉴定的质谱维度, 逐步将“质谱图”转化为“结构”。作为 ER²-MS 方法的验证, 首先混合一些富含胆汁酸类成分的基质样品构建模式样品 (UMS), 然后应用 ER²-MS 对 UMS 中所有胆汁酸类成分构建相关裂解曲线, 分别通过与商业购买或经过肝脏 S9 组分体外孵育获得的胆汁酸代谢物对照品裂解曲线进行比对, 最终实现了 201 个胆汁酸类成分的准确鉴定, 结合本课题组前期建立的“拟浓度”概念, 定量表征了石胆酸对 HepG2 细胞胆汁酸谱的影响。本文系统证实了 ER²-MS 可以提高结构鉴定的准确度, 为胆汁酸组的全面定量表征提供了可靠方法。

基于 MALDI-TOF MS 的皮肤癌检测新方法

朱莹娣^{1,*}, 乔亮², Hubert H. Girault^{1,*}

1. 瑞士洛桑联邦理工学院 EPFL, 化学与化工学院, 瑞士, 洛桑 CH-1015

2. 复旦大学, 化学系, 上海 200433

摘要: 随着科技的进步以及民众健康意识的提升, 传统的疾病标志物检测方法因其在准确度等方面的限制, 已经越来越无法满足人类对于疾病诊断的需求。利用软电离生物质谱、数据库以及机器学习等技术, 我们探索了质谱技术在皮肤癌早期筛查与无创诊断方面的潜在应用。我们将目标分析对象由外泌体转为皮肤的表层细胞组织。利用 MALDI-TOF 质谱直接分析粘在胶带上的皮肤表皮细胞, 可以在几分钟内快速获得表皮的蛋白质组分图谱。在不同的皮肤状态下, 建立表皮蛋白质组分图谱数据库; 之后利用图谱相似度计算以及机器学习算法, 可以实现对皮肤状态的智能分析。通过对 117 份病人样品进行验证, 该平台对皮肤癌检测的准确度被证实为高达 100%, 并可以实现早期、无创、快速诊断以及区分癌症发展阶段。该智能平台理论上可应用于其他各类常见皮肤问题, 从而方便对皮肤的健康状态进行实时监测, 在临床实践中极具应用价值。

关键词: MALDI-TOF 质谱; 皮肤癌; 癌症早筛; 无创诊断。

参考文献

1. Y. Zhu, A. Lesch, X. Li, N. Gasilova, T.-E. Lin, M. Jović, H. Pick, P.-C. Ho, H. H. Girault, Rapid Noninvasive Skin Monitoring by Surface Mass Recording and Data Learning, *JACS Au*, **2021**, 1, 598-611.
2. Y. Zhu, H. Pick, N Gasilova, X Li, T.-E. Lin, H. P. Laeubli, A. Zippelius, P.-C. Ho, H. H. Girault, MALDI Detection of Exosomes: A Potential Tool for Cancer Studies, *Chem*, **2019**, 5, 1318-1336.

新型电离源质谱检测技术及初步实验探索

许博¹, 周益帆¹, 莫兆军¹, 李振兴², 张麟德², 沈俊², 高新强^{1,*}

1. 中国科学院赣江创新研究院, 341119

2. 北京理工大学, 100081

目前在分子结构分析领域的商业化质谱仪上, 常见的电离源包括电子轰击源 (Electron Impact, EI), 电喷雾电离源 (Electro-Spray Ionization, ESI), 大气压化学电离源 (Atmosphere Pressure Chemical Ionization, APCI) 和基质辅助激光解析电离源 (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization, MALDI)。上述四种不同的电离源主要用于分析分子结构, 对于离子类型, 尤其是无机离子类型的定量分析, 这些电离源往往面临能量不足所导致的离子产率太低; 又或是只能允许气态样品的分析。定量分析要求的离子产率要尽可能的高, 而无机离子大多是以固态无机盐的形式存在, 常规的电离源无法满足这类需求, 严重地制约了 ICP-MS 准确分析。

针对上述问题, 本文新设计了一种基于表面等离子体耦合的新型电离源质谱检测技术, 其工作流程如图 1 所示。采用新型电离源, 得到的等离子体原子温度约为 10^3 - 10^5 K, 等离子体转化效率可以达到 70% 以上。具有这样特性的等离子体, 能够直接使电离能 $> 10^5$ eV 的元素完全电离, 从而解决 ICP 对这些元素电离度偏低的问题。此外, 极高的等离子体原子温度, 将引起分子离子的离解与原子离子的二次电离, 例如氮分子离 N_2^+ 离解为 N 与 N^+ , 其中的 N^+ 将进一步离解为 N^{2+} 。对于 ICP 环境而言, 这意味着检测环境中一些重元素的质荷比下降, 更易得到检出。另外, 虽然这类等离子体的原子温度极高, 足以使任何分子离解为对应的原子离子, 但通过保护气稀释与高流速控制, 可以使这类等离子体实际传递待测样品分子的能量具有极宽的调节范围, 从而实现对待测样品具有更宽的工作范围, 推动我国质谱领域的发展, 提高国产质谱仪在高端质谱仪市场的竞争力。

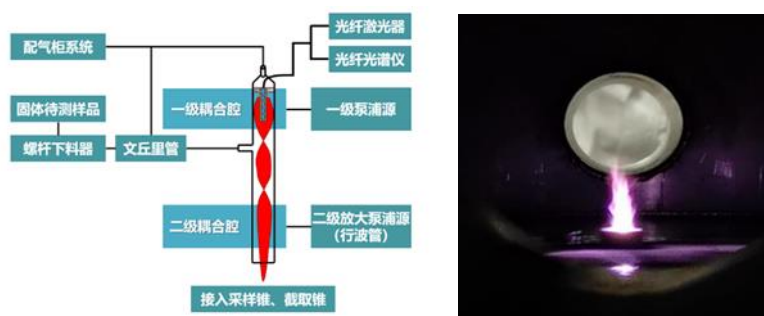


图 2 新型电离源等离子体工作流程图及其产生的表面耦合等离子体

关键词: 表面等离子体耦合; 新型电离源; 质谱检测

参考文献

1. 徐贞林, 汪瞧. 质谱仪器, 北京: 机械工业出版社, 1995, 1-4.
2. Benoit Landais, Claude Beaugrand, Laure Capron-Dukan, Varying the radio frequency: a new scanning mode for quadrupole analyzers, *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 1998, 12(6):302-306.

A novel spatially resolved metabolomics method for mapping global molecular landscape of whole-body zebrafish

Yue Sun,¹ Zhi Zhou,^{1,*} Zeper Abliz,¹

1. Key Laboratory of Mass Spectrometry Imaging and Metabolomics (Minzu University of China), National Ethnic Affairs Commission, Beijing 100081, P. R. China

Zebrafish is an excellent biological material for human disease research, especially for oncology research.¹ Thus, it is essential to understand its molecular information systematically. At present, a great progress of genome reference sequence and global proteomic profiles of zebrafish had been achieved.²⁻³ However, there still lack of deep insight into zebrafish metabolome from a global and intuitive perspective.

Air flow-assisted desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging (AFADESI-MSI) had been proved to be an effective tool for untargeted investigations into the spatial distribution of molecular species in a variety of samples.⁴ Because of the small size and internal structure complexity of zebrafish, and that AFADESI-MSI technology had not been used to detect this kind of sample, analytical conditions of AFADESI platform were optimized systematically with two sets of indicators taking into consideration, i.e., number and intensity of ions could be detected, intensity of representative metabolites. Then, based on the above new method, (\pm)AFADESI-MSI analyses of the maximum sagittal section of whole-body zebrafish were performed.

According to the results, the optimum cryosection thickness, embedding medium, spray voltage, spray solvent composition & flow rate, and spray gas pressure were finally set at 12 μm (-)/15 μm (+), H_2O , ± 3 kV, MeOH- H_2O (8:2, v/v), 7 $\mu\text{L}/\text{min}$ and 0.6 MPa, respectively. On this basis, this method could provide visual distribution information of >1000 functional metabolites with high-quality, including lipids, choline, polyamines, carnitines, amino acids, nucleosides, nucleotides, organic acids, carbohydrates, cholesterol and cholic acids. These global metabolite data that generated from both positive and negative ion modes had commendable complementarity and allowed metabolite specific characterization of nine functional regions, including eyes, brain, gill, heart, liver, kidney, intestine, muscle, and spinal cord.

KEY WORDS: Whole-body zebrafish; Mass spectrometry imaging; Spatially resolved metabolomics; Organ-specific metabolites

REFERENCES:

1. M. Astone, E.N. Dankert, S.K. Alam, *et al.* Fishing for cures: The aLURE of using zebrafish to develop precision oncology therapies. *npj Precis. Oncol.* 2017,1:39
2. K. Howe, M.D. Clark, C.F. Torroja, *et al.* The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature* 2013,496(7446):498-503
3. H. Nolte, A. Konzer, A. Ruhs, *et al.* Global protein expression profiling of zebrafish organs based on in vivo incorporation of stable isotopes. *J Proteome Res.* 2014,13(4):2162-2174
4. J. He, C. Sun, T. Li, *et al.* A Sensitive and Wide Coverage Ambient Mass Spectrometry Imaging Method for Functional Metabolites Based Molecular Histology. *Adv. Sci. (Weinheim, Ger.)* 2018,5(11):1800250

Corresponding author. zhouzhi@muc.edu.cn

免标记质谱流式细胞代谢分型方法的建立与应用

姚欢¹, 潘星宇², 沈子征², 张四纯², 张新荣^{2,*}

1. 中国计量科学研究院, 北京, 100013

2. 清华大学化学系, 北京, 100084

细胞表型分析具有重要的临床价值, 能够鉴别人体正常细胞中的异常细胞来推断疾病状态。现阶段医学检验中常用到的是基于流式细胞术的免疫表型分析, 对细胞表面抗原表达进行多参数分析, 具有快速、灵敏度高、重复性好的特点。然而一些实验结果表明细胞免疫表型有时会出现异常表达, 并且标记细胞的分析前处理过程会不可避免地引入误差, 可能影响到临床诊断。因此, 目前仍缺少免标记、高灵敏的细胞表型分析技术用于表征细胞间的差异。

细胞内的小分子代谢物和脂质几乎参与了全部的细胞生命活动, 能够更敏感地反映机体的真实状态。研究结果已证明可以利用细胞代谢表型间的差异来区分不同的细胞类型。单细胞质谱技术是现阶段表征细胞间代谢异质性的主要手段, 然而由于检测通量低及缺乏匹配的大数据分析平台等技术难点, 细胞代谢分型仍难以广泛应用。因此, 我们提出了一种结合流式细胞进样原理和电喷雾质谱分析的免标记质谱流式分析方法, 命名为 CyESI-MS, 能够高通量地获得包含上百种代谢物信息的单细胞代谢图谱。基于 Matlab 搭建了流式单细胞质谱数据处理平台, 能够实现单细胞代谢图谱的提取、数据前处理及统计学分析等。我们用该方法成功区分了不同亚型的乳腺癌细胞、肝癌细胞、白血病细胞及对应的正常细胞, 并筛选出具有显著性差异代谢物及脂类作为潜在分型标志物。实验结果证明细胞特征代谢图谱及筛选出的特征代谢物均能用于鉴别混合在健康人外周血中的白血病细胞。本工作提供了用代谢表型进行细胞分型的新思路, 有望应用于更多细胞代谢相关的疾病临床诊断, 包括疾病早期检测、判断治疗预后等。

关键词: 代谢表型; 细胞分型; 单细胞质谱分析, 免标记质谱流式。

参考文献:

1. H. Yao, H. S. Zhao, X. Zhao, X. Y. Pan, J. X. Feng, F. J. Xu, S. C. Zhang, X. R. Zhang, *Anal. Chem.* **2019**, *91* (15), 9777-9783.
2. H. Yao, H. S. Zhao, X. Y. Pan, X. Zhao, J. X. Feng, C. D. Yang, S. C. Zhang, X. R. Zhang, *Anal. Chem.* **2021**, *93* (29), 10282-10291.

通讯作者: 张新荣 教授, xrzhang@mail.tsinghua.edu.cn

本研究系国家自然科学基金(批准号: 21974078, 21727813 and 22074077)资助项目。

电化学反应过程中活泼中性自由基的探寻

罗海

北京大学化学与分子工程学院, 100871

作为无数反应过程中的关键中间体, 自由基常常以其难以捉摸的性质令执着的研究人员魂牵梦绕、苦苦追寻、却难觅其踪, 主要原因是传统的表征自由基的策略和工具(例如电子自旋共振波谱等)有时无法实现快速、在线、高灵敏的检测, 或者不能直接、高选择性、准确地分析复杂反应体系中活泼的中性自由基。在这里, 我将简单介绍近期的一些科研团队, 为了在线检测和表征电化学反应过程中产生的短寿命的反应中间体(包括离子型的和中性的物质)、进一步阐明有关电化学反应的机理, 所发展的电化学-质谱分析新技术和新方法¹⁻³。我将着重讲述在低氧化电位(LOP)下(~ 0.8 V vs Ag/AgCl)的电化学发光(ECL) - 三丙胺(TPrA)反应体系中, 针对反应过程中产生的两种关键的自由基中间体: 阳离子自由基 TPrA^{•+}和中性自由基 TPrA[•], 用我们所发展的电化学-质谱新方法, 结合自旋捕获剂的使用, 对它们成功进行在线检测、区分和确证的故事¹。

关键词: 电化学反应, 电化学-质谱, 三丙胺自由基, 自旋捕获剂, 质谱分析

参考文献

1. J. Liu, K. Yu, H. Zhang, J. He, J. Jiang and H. Luo, *Chem. Sci.*, **2021**, 12, 9494-9499.
2. J. Hu, N. Zhang, P. Zhang, Y. Chen, X. Xia, H. Chen and J. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 18244-18248.
3. R. Qiu, X. Zhang, H. Luo and Y. Shao, *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 6684-6688.
4. W. Miao, J. Choi and A. Bard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14478-14485.

ICP-MS/MS 高效快速分析少量沉积物样品中的 ^{241}Am

熊珂¹, 卜文庭^{1,*}, 倪有意¹, 刘雪梅¹, 杨楚汀¹, 胡胜¹

1. 中国工程物理研究院核物理与化学研究所, 中国四川省绵阳市绵山路 64 号

环境样品中 ^{241}Am 的分析在地质和辐射防护领域具有重要意义。三重四极杆电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS/MS) 对长半衰期放射性核素具有很强的分析和干扰去除能力。在本研究中, 进一步探讨了 ICP-MS/MS 测定环境样品中超痕量级 ^{241}Am 的能力。通过采用 APEX- Ω 高效进样系统, 仪器对 Am 的检测灵敏度得到了显著提高 (约 20 倍)。向反应池通入 O_2 和 He 气体以消除干扰, 检测 AmO^+ 离子以测定 Am。通过 ICP-MS 的化学拆分, 在适当的气体流速下获得了 Am 和 Pu 的高分离系数 (>2000)。同时, ^{241}Am 和 ^{243}Am 的同重多原子离子干扰引起的背景信号被充分地减少。开发了一种简单而快速的萃取色谱分离方法, 有针对性地实现 ^{241}Am 与基质及干扰元素的有效分离。总的化学回收率约为 68%, 建立的方法对 ^{241}Am 的检测限为 0.18 fg g^{-1} (对 1 克沉积物样品)。为了验证该方法, 对一些海洋沉积物参考物质进行了分析, 结果表明该方法适用于固体环境样品中 ^{241}Am 的测定。该方法最终被应用于福岛核事故后在北太平洋西部采集的真实海洋沉积物样品。

关键词: ^{241}Am 活度, 环境样品, ICP-MS/MS, 反应池, 萃取色谱法

参考文献

1. S.K. Aggarwal, *Mass Spec. Rev.*, **2018**, 37(1), 43–56.
2. Z. Wang, J. Zheng, K. Tagami and S. Uchida, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2017**, 312, 151–160.
3. S.D. Tanner, C. Li, V. Vais, V.I. Baranov and D.R. Bandura, *Anal. Chem.*, **2004**, 76, 3042–3048.
4. W. Bu, M. Gu, X. Ding, Y. Ni, X. Shao, X. Liu, C. Yang and S. Hu, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2021**, 36, 2330–2337.
5. W. Bu, J. Zheng, Q. Guo, T. Aono, H. Tazoe, K. Tagami, S. Uchida and M. Yamada, *Environ. Sci. Technol.*, **2014**, 48, 534–541.

Rational design of high-performance ISD matrix to improve MALDI-MS based top-down analysis of protein

Xiaoyun Wei^{1,2¶}, Lingpeng Zhan^{1¶}, Li Yi¹, Peiqi Luo², Yanyi Huang^{*,1,3}, Guanbo Wang^{*,1,3}, and Yanyi Huang^{1,3}

1. Institute for Cell Analysis, Shenzhen Bay Laboratory, Shenzhen 518132, China

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Guangxi University, Nanning 530000, China

3. Biomedical Pioneering Innovation Centre, Peking University, Beijing 100871, China

ABSTRACT: The Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization In-Source Decay (MALDI-ISD) is a potent ion activation method for determining the sequence of protein termini and long peptides, offering high sequence resolution and fragmentation efficiency. While 1,5-diaminonaphthalene (1,5-DAN) is widely utilized as the matrix in ISD analysis and possesses the greatest fragmentation efficiency on proteins, it still exhibits limitations, including instability in matrix solution and significant interference peaks in the low mass range (below 1000 Da). In this study, we proposed a comprehensive ISD matrix model rationally designing novel matrices that overcomes the limitations of 1,5-DAN by displaying reduced interference peaks in the low mass range and heightening signals of peaks in the high mass range, facilitating more efficient pseudo-MS3 analysis and a more stable stock solution. In this way, we select 2-MAB, 3-MAB and other analogues for ISD analysis. Our research provides a novel ISD matrix design strategy and broadens the application of ISD analysis while deepening the understanding of the ISD mechanism.

KEY WORDS: Matrix-assisted laser desorption/ionization; in-source decay; top-down analysis.

REFERENCES

1. Suckau, D., et.al. *Analytical chemistry* 2003, 75 (21), 5817-5841.
2. Resemann, A., et.al. *Analytical chemistry* 2010, 82 (8), 3283-3292.
3. Nicolardi, S., et.al. *Analytical chemistry* 2022, 94 (12), 4979-4987.
4. Birukou, I., et.al. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2021, 69 (35), 10358-10370.
5. Asakawa, D., et.al. *Mass spectrometry reviews* 2016, 35 (4), 535-56.
6. Srzentic, K., et.al. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* 2020, 31 (9), 1783-1802.

低温激光电离质谱定量成像人类牙齿中氟元素揭示抗龋药物的吸收

马思媛¹, 张振建¹, 徐周毅², 邱雄文³, 杭纬^{1,*}

1. 厦门大学化学系, 谱学分析与仪器教育部重点实验室, 福建, 厦门 361005

2. 厦门大学航空航天工程学院仪器与电气工程系, 福建, 厦门 361102

3. 福建医科大学附属龙岩第一医院口腔科, 福建, 龙岩 364000

氟元素可视化技术的缺乏阻碍了人们对抗龋氟化物作用效果的全面认知¹。氟的反应活性强、电离电位高、且在可检测的光谱范围内缺乏较强的谱线等特点, 使其检测面临巨大挑战²。激光电离质谱(LIMS)是一种强大的元素和分子成像技术, 而轻元素的检测易受到多电荷离子和背景气体的干扰。本研究在激光电离源中引入液氮冷却装置, 结合惰性气体辅助构建了一种新型低温激光电离质谱(Cryo-LIMS)成像平台用于氟元素成像。 -25°C 的低温离子源壁使源内的水蒸气凝结, 抑制了水在 m/z 19 的干扰³。源内高纯氦气通过“三体复合”的形式有效降低了多电荷离子对轻元素的干扰⁴。基于此, 本研究开发了一种氟元素的直接定量成像技术, 获得了 $20\ \mu\text{m}$ 的空间分辨率, 并利用相对灵敏度系数(RSC)以获得更准确的定量结果。如图1所示, 通过对人体牙齿中氟在内的9种金属和非金属元素的定量成像分析揭示了牙齿的组成和矿化环境。对三种外用抗龋药物作用不同时间后的牙齿中氟元素的空间分布确定了药物作用的部位和时间, 更为外用抗龋药物研究提供了坚实的基础和广阔的前景。

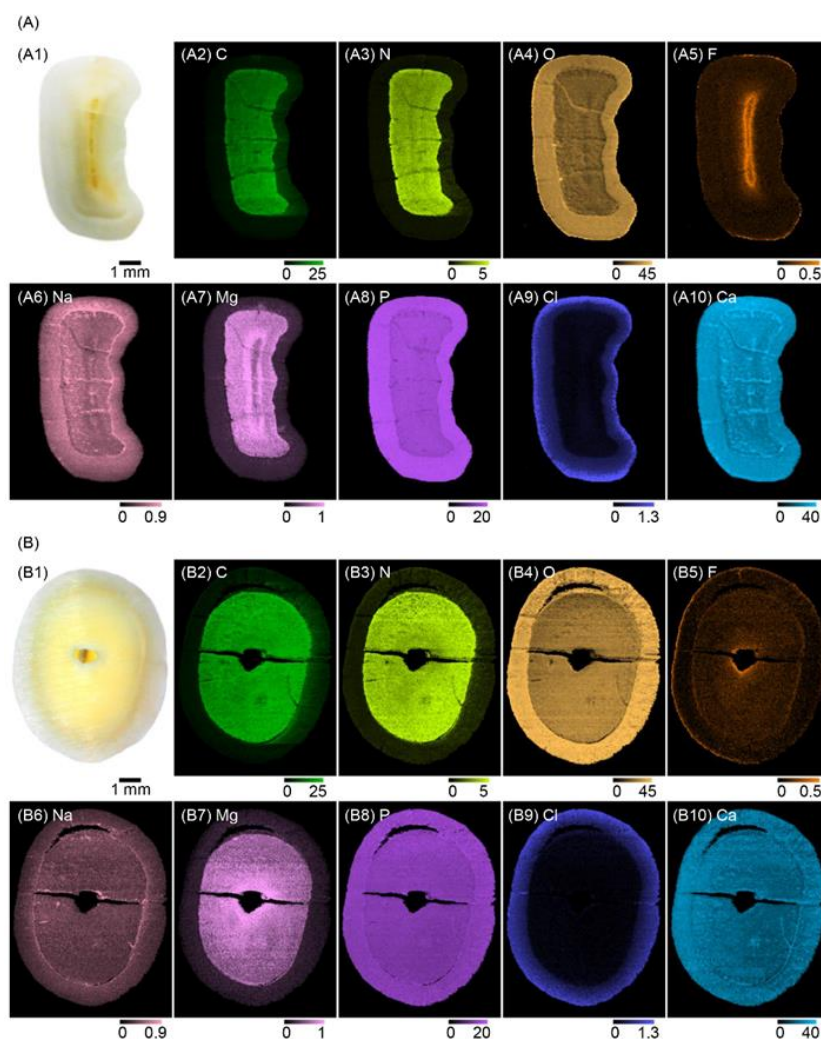


图1. 健康的门牙和前磨牙中 C、N、O、F、Na、Mg、P、Cl 和 Ca 等 9 种元素质谱成像

通讯作者联系方式: 0592-2184618 weihang@xmu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (22027808)

图。(A1) 成像区域的门牙光学图, (A2) - (A10) 依次为门牙中 C、N、O、F、Na、Mg、P、Cl 和 Ca 的质谱成像图; (B1) 成像区域的前磨牙光学图, (B2) - (B10) 依次为前磨牙中 C、N、O、F、Na、Mg、P、Cl 和 Ca 的质谱成像图; 色标单位为 wt%。

关键词: 氟定量成像; 人类牙齿; 抗龋药物研究; 低温冷却激光电离; 质谱成像

参考文献

- 1.P. Grandjean, *Environ. Health-Glob.*, 2019, **18**, 1-17.
- 2.S. Dehnen, L. L. Schafer, T. Lectka and A. Togni, *Inorg. Chem.*, 2021, **60**, 17419-17425.
- 3.S. K. Ohorodnik and W. W. Harrison, *Anal. Chem.*, 1993, **65**, 2542-2544.
- 4.R. F. Huang, Q. Yu, L. F. Li, Y. M. Lin, W. Hang, J. He and B. L. Huang, *Mass Spectrom. Rev.*, 2011, **30**, 1256-1268.

Three-dimensional construction of mouse brain protein atlas based on spatial multi-omics data

Shuang Yang¹, Jing Yuan^{2,*}, Huali Shen^{1,*}, Xiaohui Liu^{1,*}

¹ Institute of Biomedical Science, Fudan University, 200032, Shanghai

² Wuhan National Laboratory for Optoelectronics, Huazhong University of Science and Technology, 430074, Wuhan

ABSTRACT: Mass spectrometry (MS)-based proteomics has become a powerful technology to quantify the entire complement of proteins in cells or tissues¹. However, it remains a challenge for single-cell proteomics due to the loss of analytes caused by traditional preparation methods. In addition, phosphoproteomic analyses often require greater than 100 times more starting material than whole-proteome profiling², which limits the multi-omic analysis for trace samples. Based on our previous works^{3,4}, we developed an integrative phosphoproteomic and proteomic pre-treatment method for mini-scale samples and even single cells. Further application was carried on three-dimensional (3D) ChAT-Cre mouse brain protein atlas construction for heterogeneity study. Our data provided a resource to explore the relationships between different brain regions and proteomic or phosphoproteomic variation. Additionally, by optimized single-cell proteomic technology, the unique protein profile of dopaminergic neurons in each region was verified.

KEY WORDS: Proteomic; Phosphoproteomic; Mouse brain; Three-dimensional construction

REFERENCES

1. A. Mund, A.D. Brunner and M. Mann, *Mol. Cell.* **2022**, 82, 2335-2349.
2. T.Y. Low, M.A. Mohtar, P.Y. Lee, N. Omar, H. Zhou and M. Ye, *Mass Spectrom. Rev.*, **2021**, 40, 309-333.
3. S. Yang, Y. Xiong, Y. Du, Y.J. Wang, L. Zhang, F. Shen, Y.J. Liu, X. Liu and P. Yang, *Anal. Chem.*, **2022**, 94, 768-776.
4. F. Shen, Y. Xiong, L. Zhang, H. Li, H. Zhao, X. Liu, P. Yang, *Anal. Chem.*, **2022**, 93, 1578-1585.

多克隆抗体药物的结构稳定性与异质性的构象分辨质谱快速解析

赵瑞¹, 李功玉^{1, 2, *}

- 南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津, 300071, Email: ligongyu@nankai.edu.cn
- 物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192

摘要: 抗体药物, 即动物接种相应抗原产生的人造抗体, 近年来已成为大分子医学领域的热门治疗药物。其中, 由单一 B 淋巴细胞合成的单克隆抗体 (mAb) 因特异性高、批次间一致性高, 是目前疾病诊断和治疗中的主要药物类型。然而, 与 mAb 相比, 由不同免疫细胞合成可结合多种抗原的多克隆抗体 (pAb) 具有显著特点, 包括更低的成本、更短的生产周期、更强的亲和力和更低的抗原变化敏感性等。此外, pAb 能够与特定病原体上的不同结构相互作用, 已被证明在消除病原体方面比 mAb 更有效。因此, 对 pAb 的结构稳定性表征以促进其在临床中的应用同样重要。然而, 由于缺乏针对抗体混合物稳定性分析的有效工具, 目前对 pAb 稳定性与异质性关联分析的研究较少, 因此也缺乏相关调控的分子基础。本研究基于结构质谱的核心构象操控手段, 碰撞诱导去折叠 (CIU), 发展出一种无需电荷选择的高通量、非靶向构象操控新方法, 即全离子去折叠 (AIU) 方法。在此基础上, 发展出一种全局性的构象表征参数, 即累积型碰撞横截面积 (CCSacc)。这种方法整合了观测到的所有电荷态对应的结构数据, 解决了传统电荷依赖型 CCS 值测定结构以偏概全的问题, 可以提供更全面、更准确的溶液相蛋白结构信息。通过将 AIU 与 CCSacc 两者相结合, 我们系统采集了从不同物种 (破伤风免疫球蛋白、狂犬病免疫球蛋白、乙型肝炎人免疫球蛋白和静脉注射人免疫球蛋白) 获得的 4 种治疗性 pAb 的构象分辨质谱图及其构象去折叠图谱。结果表明, AIU-CCSacc 新方法可以定量表征四种结构相似的 pAb 之间构象稳定性和异质性的细微差异。本工作以 pAb 为例, 呈现了一种面向复杂大分子混合物的稳定性和异质性快速表征的新型构象分辨质谱方法, 在抗体药和疫苗等的生产过程中的质量控制领域具有一定的潜在应用价值。

关键词: 多克隆抗体; 离子淌度质谱; 全离子去折叠; 碰撞诱导去折叠; 构象分辨质谱。

参考文献 (5 篇以内)

- Ashley Phetsanthad, Gongyu Li,* Chae Kyung Jeon, Brandon T. Ruotolo and Lingjun Li*. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2022**, 33, 944
- Daniel D. Vallejo, Jukyung Kang, Jill Coghlan, Carolina Rojas Ramírez, Daniel A. Polasky, Ruwan T. Kurulugama, John C. Fjeldsted, Anna A. Schwendeman and Brandon T. Ruotolo*. *Anal. Chem.* **2021**, 93, 16166.
- Xuejiao Liu, Zhenyu Sun, Zhonghua Li, Ying Zhang, Haojie Lu*. *Int. J. Mass Spectrom.* **2022**, 474, 116799
- Kai Zheng*, Christopher Bantog, Robert Bayer. *mAbs.* **2011**, 10, 568.

基于分散固相微萃取技术的新生蛋白组快速深度鉴定新方法

黄元宇¹, 张权青², 杨麓洁¹, 林灵¹, 谢娟娟¹, 姚璠¹, 周新文¹, 张磊

¹, 申华莉^{1,*}, 杨芃原^{1,*}

¹ 复旦大学化学系和生物医学研究院, 中国上海市, 200032

² 加利福尼亚大学河滨分校化学系, 美国加利福尼亚州洛杉矶市, 92521

*Email: shenhuali@fudan.edu.cn

pyyang@fudan.edu.cn

新生蛋白质组, 又称正在翻译中的蛋白质组, 可以在翻译水平上直接揭示基因表达过程是如何被调控的。对于新生蛋白质的鉴定, 利用嘌呤霉素进行的新生蛋白捕获反应是一种常用的新生蛋白质提取与分析的方法。针对这一反应, 我们课题组首次提出了一种嘌呤霉素修饰的二氧化硅微球 (PMS) 的合成, 作为分散固相微萃取 (DSPME) 的吸附剂, 并将其应用于新生蛋白质组的快速深度鉴定, 建立了PMSNP分析方法。通过点击化学反应, 嘌呤霉素基团在二氧化硅微球上的修饰效率达到91.8%。在对PMSNP方法进行条件优化处理后, 分别在13.5小时内HeLa细胞和小鼠大脑中鉴定到3500和3900多个新生蛋白质。最终PMSNP方法被成功应用于探索生物应激模型中翻译过程的变化, 即脂多糖 (LPS) 刺激下诱导的HeLa细胞的抗菌与炎症反应。生物学功能分析揭示了新生蛋白质组的独特特征, 并显示了PMSNP方法在鉴定低丰度和分泌新生蛋白质方面的优越性, 从而证明了PMSNP方法对于新生蛋白质组的高效与高灵敏鉴定。

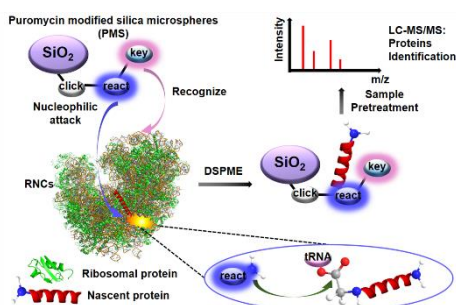


Fig. 1 Schematic illustration of the puromycin modified silica microspheres-associated nascent proteomics (PMSNP) method.

关键词: 嘌呤霉素; 新生蛋白质组; 分散固相微萃取; 质谱; 翻译

参考文献

[1] Huang, Y.Y.; Zhang, Q.Q.; Liu Y.C.; Jiang B.Y.; Xie, J.J.; Gong, T.Q.; Jia B.; Liu X.H.; Yao J.; Cao W.Q.; Shen H.L.; Yang, P.Y. *Talanta*. 2020, 207: 120340.

应用于蛋白高级结构质谱分析的前处理芯片模块

朱重亲^{1,2}, 李雯³, 门涌帆³, 黄岩谊^{2,4}, 王冠博^{2,4,*}

1. 南京师范大学化学与材料科学学院, 江苏南京, 210023
2. 深圳湾实验室细胞分析研究所, 广东深圳, 518132
3. 中国科学院深圳先进技术研究院生物医学与健康工程研究所, 广东深圳, 518000
4. 北京大学生物医学前沿创新中心, 北京, 100871

非变性质谱 (Native Mass Spectrometry, MS) 可以保留蛋白质的溶液相结构, 使用接近生理条件的缓冲溶液能够得到蛋白质及蛋白质复合物的天然结构信息。经表达和纯化后的蛋白通常处于非挥发性盐离子缓冲液中, 其中的盐离子及溶液中可能含有的其它添加剂会严重干扰蛋白质的质谱信号, 并对质谱仪器造成污染。因此在常规操作中, 在进行质谱分析之前, 需要将样本的原始溶液置换为仅含挥发性盐的溶液^[1,2]。经典置换方法中, 透析操作方便但需要耗费大量时间; 固相萃取中有机试剂的加入会改变蛋白的原始结构; 离心超滤过程操作步骤较多且会造成样品损失。为了对微量样本实现便捷快速的溶液置换, 我们开发了一种新型芯片式装置, 综合利用电泳及透析原理, 在交变电压的作用下将原始溶液中的非挥发性阴阳离子交替去除, 实现充分的溶液置换。基于当前使用的设计结构和操作条件, 本装置可在 30 分钟内完成与经典方法效果相当的溶液置换, 流程可自动化完成。本装置也可作为一个前处理模块, 与应用于蛋白质质谱分析的芯片^[3]整合。

关键词: 蛋白质质谱; 非变性质谱; 微流控芯片; 溶液置换

参考文献

1. W, Wu, D. Zhang, K. Chen, et al, *Anal. Chem.*, **2018**, 90, 14395-14401.
2. A. Susa, Z. Xia, and E. Williams, *Angew. Chem, Int. Ed.*, **2017**, 56, 7912-7915.
3. W. Li, L. Chaihu, G. Wang, et al, *Anal. Chem.*, **2022**, 94, 7520-7527.

Automated structural analysis for real unknown compounds by using GC-HRTOFMS with artificial intelligence (AI) technology

Koji Okuda^{1*}, Azusa Kubota², Ayumi Kubo², Kenji Nagatomo², Masaaki Ubukata²

1. JEOL(BEIJING)CO.,LTD., 2F-BC Mingji Plaza A, 207 Songhong Rd, Changning, Shanghai, 200335, China

2. JEOL Ltd., 3-1-2 Musashino, Akishima, Tokyo, 196-8558, Japan

ABSTRACT:

Electron ionization (EI) is the most popular ionization technique used in gas chromatograph - mass spectrometer (GC-MS) in which compounds are identified by mass spectral database search using EI mass spectra. Because the molecular ions are often weak intensity or absent in EI mass spectra, identification of unknowns can be difficult by EI alone. We have a newly developed automated structural analysis method using artificial intelligence (AI) technology to predict EI mass spectra from chemical structures. We have already created a predicted EI mass spectra database for around 100 million compounds using our AI model. Also, we are using chemical composition formula obtained by the soft ionization techniques such as chemical ionization and accurate mass spectrum from GC- high resolution time of flight MS (GC-HRTOFMS). Then we can predict unknown compounds structural formula by using the combination of predicted EI mass spectrum database and calculated chemical composition formula. In this study, we will introduce this automated structural analysis method and show the structural analysis results of unknown compounds among the pyrolysis products of acrylic resin, which are not registered in the NIST library database, to determine whether this method can be applied to polymer analysis.

KEY WORDS:

Artificial intelligence (AI), Structural analysis, high resolution, GC-TOFMS, soft ionization

REFERENCES

1. M. Ubukata, A. Kubo, K. Nagatomo, T. Hizume, H. Ishioka, A. J. Dane, C. Cody and Y. Ueda, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2020**, 34(15), e8820.

双向激发数字离子阱质谱在挥发性危化品检测中的应用

段昌炫¹, 张佳树¹, 李灵锋^{1*}, 李鹏^{1*}

1. 苏州大学电子信息学院, 江苏, 苏州 215006

挥发性危化品往往具有易燃易爆有毒等风险, 实现对其快速的监测与识别具有重要的意义。基于大气压化学电离源的便携式质谱仪在对此类小分子危化品样品进行测试时, 其电离产物往往容易形成二聚体离子。此时进行二级谱分析只能得到样品的分子离子峰, 导致在二级谱中无法分辨出同分异构体的危化品, 因此需要进行多级谱分析。而传统的正弦波形射频源的离子阱质谱在进行三级谱分析时, 如果采用单向激发的方式, 需要在二级谱下进行离子引入、冷却、隔离、激发、扫描等阶段的基础上再添加隔离、激发等过程, 使得质谱工作流程较为繁琐。目前已经出现采用双向激发的方式来实现三级谱分析, 通过对离子阱两对电极同时施加不同的偶极激发信号^[1,2], 其中一个方向用来激发母离子, 同时在另一个方向激发母离子碎裂产生的子离子, 实现了直接三级谱分析而无需增加离子阱工作流程。然而一些挥发性危化品的直接三级谱产生的子离子质量较小, 导致这些离子在激发阶段处在离子阱不稳定区, 使得无法被离子阱检测到, 出现了低质量截止(LMCO)现象。本文基于双向激发数字离子阱质谱技术, 简化了三级谱的流程。同时, 利用数字离子阱具有更深的赕势阱深的优势, 实现了在更低的 q 值下进行挥发性危化品的直接三级谱分析。通过乙酸正丁酯以及乙酸异丁酯的实验表明, 在数字离子阱质谱仪中采用双向激发的方法实现直接三级谱可以有效地分辨两种物质。利用双向激发数字离子阱质谱仪的方法可以在更低的 q 值下实现直接三级谱分析, 有利于各类挥发性危化品尤其是同分异构体物质的现场快速分析检测。

关键词: 双向激发; 数字离子阱质谱; 危化品检测

参考文献

1. D. T. Snyder and R. G. Cooks, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2017**, 28, 1929-1938.
2. L. J. Szalwinski, D. T. Snyder, J. M. Wells and R. G. Cooks, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2020**, 31, 1123-1131.

亚染色质结构下的 DNA 表观遗传修饰分析与表征

赖玮毅、张蕊、汪海林*

中国科学院生态环境研究中心，环境化学与生态毒理学国家重点实验室

*Email: hlwang@rcees.ac.cn

细胞内 DNA 缠绕于组蛋白形成一种生理上极为重要的染色质结构。染色质可简单分为两种，即常染色质和异染色质。当在光学显微镜下染色和观察时，常染色质是浅色条带，而异染色质是深色条带。较深的染色表明 DNA 包装更紧密。因此，异染色质是比常染色质具有更紧密的 DNA 包装。细胞内超过 90% 的 DNA 处于异染色质中。由于组蛋白中多个氨基酸（如精氨酸、赖氨酸）可被特定的表观酶修饰，染色质也因此可形成多种精细结构，如与转录开放状态相关的 H3K4me、H3K36me 以及与转录关闭状态相关的 H3K9me、H3K27me。过去质谱分析可对 DNA 表观遗传修饰全基因组平均水平的分析与表征，是各种分析（包括测序定量分析）中的金标准。在此我们提出将亲和富集、盐析作用与微量质谱分析技术相结合，突破技术瓶颈，实现对染色质精细结构下 DNA 表观遗传修饰的分析与表征。我们利用高盐可将染色质中的基质附着区(Matrix attachment regions (MARs)分级分离与富集，结合超高效液相色谱分离、重稳定同位素稀释以及高灵敏的质谱分析，可对基质附着区 DNA 的两种典型表观遗传修饰 (5-甲基胞嘧啶和 5-羟甲基胞嘧啶) 实现准确、灵敏的定量。我们的研究发现，与全基因组平均水平相比，基质附着区 DNA 的 5-羟甲基胞嘧啶水平显著降低，而 5-甲基胞嘧啶水平无显著改变。该结果意味中基质附着区 DNA 的 5-羟甲基胞嘧啶的降低对其区域的关闭特性起着重要作用。环境中的多种污染物暴露、疾病状态、毒性作用都有可能改变了亚染色质结构下的 DNA 表观遗传修饰的分布与水平，这将是以后研究的一个重要关注点。

参考文献:

1. Zhang, R.; Lai, W.; Wang, H. Quantification of epigenetic DNA modifications in the subchromatin structure matrix attachment regions by stable isotope dilution UHPLC-MS/MS analysis. *Anal. Chem.* 2021, 93: 15567–15572.
2. Lyu, C.; Niu, Y.; Lai, W.; Wang, Y.; Wang, Y.; Dai, P.; Ma, C.; Chen, S.; Li, Y.; Jiang, G.; Liang, Z.; Ma, W.; Gao, Z.; Tong, W.-M.; Wang, H. Rare and misincorporated DNA N6 -methyladenine is a hallmark of cytotoxic stresses for selectively stimulating the stemness and proliferation of glioblastoma cells. *Cell Discov.*, 2022, 8: 39.
3. Luo, Q.; Mo, J.; Chen, H.; Hu, Z.; Wang, B.; Wu, J.; Liang, Z.; Xie, W.; Du, K.; Peng, M.; Li, Y.; Li, T.; Zhang, Y.; Shi, X.; Shen, W. H.; Shi, Y.; Dong, A.; Wang, H.; Ma, J. Structural insights into molecular mechanism for N6 -adenosine methylation by MT-A70 family methyltransferase METTL4. *Nature Comm.*, 2022, 13: 5636
4. Kong, Y.; Cao, L.; Deikus, G.; Fan, Y.; Mead, E. A.; Lai, W.; Zhang, Y.; Yong, R.; Sebra, R.; Wang, H.; Zhang, X. S.; Fang, G. Critical assessment of DNA adenine methylation in eukaryotes using quantitative deconvolution. *Science*, 2022, 375: 515-522.

界面萃取气-液界面质谱法用于磷脂臭氧化中 Criegee 中间体的捕获和鉴定

何静^{1,2,3}, 张洪^{1,3}, 姜杰^{1,3*}

1. 哈尔滨工业大学(威海), 海洋科学与技术学院, 威海, 264209
2. 哈尔滨工业大学, 化工和化学学院, 哈尔滨, 150001
3. 哈尔滨工业大学, 城市水资源与水环境国家重点实验室, 哈尔滨, 150090

Criegee 中间体 (Criegee intermediates, CIs) 是一种具有双自由基中心/两性离子特性的特殊羰基氧化物, 在化学合成、大气化学以及细胞免疫等领域中起重要作用。最新研究表明, CIs 能够介导磷脂分子中不饱和组分的氧化^[1], 与人体器官损伤、癌症等相关疾病的发生与发现相关^[2-4]。然而, 由于 CIs 活性高、存活时间短, 其极易与气-液界面处的水分子反应, 因此, 目前针对 CIs 的表征仅仅集中在气相, 尚未有直接证据能够证明气-液界面处 CIs 的存在, 导致 CIs 与体内病理性细胞死亡及相关疾病之间的联系模糊不清或尚未建立。

本课题以液滴为气-液界面反应器, 构建界面萃取气-液界面质谱分析方法^[5], 并通过对臭氧与磷脂 POPG 的气-液界面进行实时、在线、全过程监测, 成功在气-液界面处实现了瞬态 CIs 的直接观测, 并基于高分辨技术, 对该瞬态 CIs 的分子量以及元素组成进行了分析。此外, 通过改变反应体系的溶剂体系, 发现降低溶剂体系中的水含量有利于 CIs 的直接观测。采用自旋捕获剂 DMPO 对该 CIs 进行定向捕获, 通过 DMPO-CI 加合物 m/z 766.5 的 EIC 及其二级质谱的碎裂特性, 进一步证明了 CIs 在气-液界面处的存在。基于密度泛函理论, 通过计算生成和消耗 *anti*-CI 及 *syn*-CI 所需的能垒, 证明了在磷脂的气-液界面臭氧化过程中 *anti*-CI 的产率和反应活性均大于 *syn*-CI, 揭示了 *anti*-CI 在生物体细胞膜等磷脂层过氧化进程中的重要性。

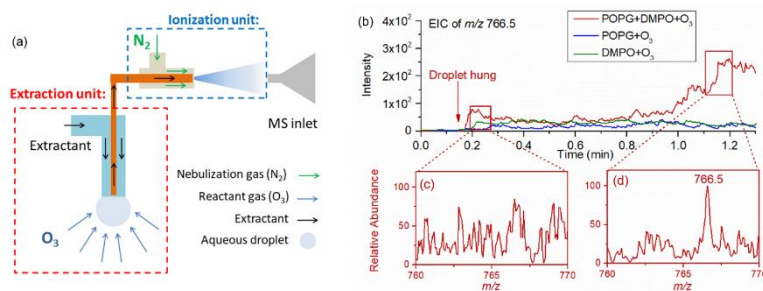


Fig. 1 (a) Schematic of interfacial extraction air-water interfacial mass spectrometry method; (b) EIC of the m/z 766.5 obtained from CIs capture experiments using DMPO. Mass spectra of ozonolysis of hanged droplets containing mixture of POPG and DMPO (c) when droplet just hanged and (d) at reaction time of 1.15 min.

关键词: Criegee 中间体; 气-液界面; 质谱; 磷脂过氧化

参考文献

1. Zeng M, Heine N, Wilson K R. *PNAS*, **2020**, 117(9): 4486-4490.
2. Yin H, Xu L, Porter N A. *Chem. Rev.*, **2011**, 111(10): 5944-5972.
3. Adibhatla R M, Hatcher J F. *Antioxid. Redox. Sign.*, **2010**, 12(1): 125-169.
4. Barnham K J, Masters C L, Bush A I. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2004**, 3(3): 205-214.
5. He J, Zhang H, Liu Y Q, Ju Y, He Y W, Jiang Y X, Jiang J. *Anal. Chem.*, **2023**, 95: 5018-5023.

低丰度蛋白超灵敏提取新方法开发及其应用研究

许霞¹, 孔娟¹, 刘安安¹, 庞代文^{1,2}, 李功玉^{1,2,*}

1. 南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津, 300071, Email: ligongyu@nankai.edu.cn
2. 物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192

摘要: 作为基因表达的直接产物, 机体的各项功能由蛋白质直接调控, 研究以蛋白质为主要研究对象的蛋白组学对于理解机体功能尤为重要。过滤辅助样品制备 (FASP) 作为一种流行的样品制备方法, 已广泛应用于蛋白质组学分析中。然而 FASP 也存在一些不可忽视的缺点, 过滤过程中样品容易丢失且重复的高速离心步骤易导致过滤膜破裂, 尤其不适合低丰度蛋白的检出。为了解决 FASP 存在的缺点同时进一步提高低丰度蛋白的检测, 本研究在传统提蛋白的基础上, 提出了无需除盐的新型蛋白提取方法, 进一步整合四种不同的蛋白提取方式, 最大程度覆盖低丰度蛋白及其翻译后修饰的提取, 实现低丰度蛋白的交叉互补鉴定。四种提蛋白方法包括以下四类: 1) 基于尿素 (Urea) 的提蛋白方法, 该方法属于传统的提蛋白方法, 技术相对比较成熟, 主要用于提取水溶性蛋白; 2) 基于十二烷基硫酸钠 (SDS) 表面活性剂提蛋白方法, 该方法采用表面活性剂和促溶剂辅助的顺序萃取技术去除 SDS, 应用比较广泛, 可以很好的提取膜蛋白; 3) 基于 Trizol 试剂的蛋白提取方法, Trizol 试剂可以将蛋白、RNA 及 DNA 分层, 选择性的将蛋白萃取出来, 消除核酸对部分低丰度不稳定蛋白的干扰; 4) 基于 BT 试剂的蛋白提取方法, BT 是一种阴离子表面活性剂, 无需除盐操作, 可通过调节 pH 实现快速、绿色降解, 大大提高蛋白丰度。本研究以大肠杆菌为研究对象, 通过对比四种方法提取蛋白和多肽的数量以及差异蛋白的分子量、等电点以及亲疏水性等性质, 证明了新方法的有效性。我们将该方法应用到硒蛋白组学对比研究中, 成功实现了空白组、有机硒组 (Sec)、无机硒组 (Seo) 3881 个蛋白组的高效检出, 并对 2148 个蛋白进行定量分析。对 974 个差异蛋白的通路分析结果表明, Seo 的加入对细胞产生的影响更大, 与氧化还原相关的蛋白显著下调。本研究所提出的蛋白制样新平台, 为低丰度蛋白的有效提取提供了新的解决方案, 可作为常规蛋白组学提取方法的补充。

关键词: 蛋白质提取; 蛋白组学; SCAD; BT 试剂; 质谱。

参考文献 (5 篇以内)

1. Li Z H, Tremmel D M, Ma F F. et al. Proteome-wide and matrisome-specific alterations during human pancreas development and maturation. *Nat. Commun.* **2021**, 12(1): 1020.
2. Alevra M, Mandad S, Ischebeck T, et al. A mass spectrometry workflow for measuring protein turnover rates in vivo. *Nat. Protoc.* **2019**, 14(12): 3333.
3. Kluever V, Russo B, Mandad S, et al. Protein lifetimes in aged brains reveal a proteostatic adaptation linking physiological aging to neurodegeneration. *Sci. Adv.* **2022**, 8(20): 4437.

Metabolomics analysis and rapid classification of *Astragali Radix* from different regions based on UPLCTM-QTOF/MS and REIMSTM Technology

Yi-sheng Xu^{1,2}, Xin-guang Sun^{2*}, Zhong-zhi Qian^{3*}

1 Waters cooperation, Beijing, 100085, China;

2 Beijing ZhendongGuangming Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Beijing, 100085, China;

3 Chinese Pharmacopeia/Waters Joint Open Lab, Beijing, 100085, China

ABSTRACT

Herbal Medicines (HMs)-based products are becoming more and more popular over the world. Elucidating the chemical component and rapid discrimination of HMs is still challenging, due to the structural diversity of bioactive constituents in HMs, as well as the various materials that originate from them. Herein, we developed an integrated platform based on metabolite profiling and chemometrics analysis to characterize their chemical components and rapidly discriminate *Radix Astragali* (RA) from different geographical regions. A total of 59 compounds were identified by a non-targeted UPLC-Q/TOF-MS approach based on the rules summarized from the known standards or literature data. Furthermore, a clear separation of RA from three four geographical regions was achieved by pattern recognition analysis, and a total of 6 compounds were screened as the valuable variables for separation discrimination. In addition, a Rapid Evaporative Ionization Mass Spectrometry (REIMS) method was developed for the identification of RA from three geographical regions. The classification of RA from three geographical regions was achieved by the proposed principal component analysis-linear discriminate analysis (PCA-LDA). The real-time recognition by the REIMS-based approach obtained near-instantaneously well distinguished RA samples from different geographical regions. A non-targeted UPLC-QTOF/MS based metabolomics approach was established for characterization and classification of RA from different geographical regions. In conclusion, REIMS can serve as a rapid, efficient and real-time approach for authentication of RA samples from different geographical regions. This comprehensive approach integrated UPLC-QTOF/MS and REIMS as an effective and feasible method for chemical profiling and classification of MHS based on their cultivars, complementing each other.

Keywords: *Radix Astragali*; geographical origin; classification; REIMS; PCA-LDA; UPLC-QTOF/MS

References

- [1] Zhang Y, Nie M, Shi S, You Q, Guo J, Liu L. Integration of magnetic solid phase fishing and off-line two-dimensional high-performance liquid chromatography-diode array detector-mass spectrometry for screening and identification of human serum albumin binders from *Radix Astragali*. *Food Chem.* 2014 Mar 1;146:56-64. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.09.030.
- [2] Van Meulebroek L, Cameron S, Plekhova V, De Spiegeleer M, Wijnant K, Michels N, De Henauw S, Lapauw B, Takats Z, Vanhaecke L. Rapid LA-REIMS and comprehensive UHPLC-HRMS for metabolic phenotyping of feces. *Talanta.* 2020; 217:121043.

多肽自组装寡聚机制的构象分辨质谱解析

王宁¹, 郭若宸², 余志林^{2,*}, 李功玉^{1,3,*}

1. 南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津, 300071, E-mail: ligongyu@nankai.edu.cn
2. 南开大学化学学院, 功能高分子材料教育部重点实验室, 天津, 300071, E-mail: yzh026@nankai.edu.cn
3. 物质绿色创造与制造海河实验室, 天津, 300192

错误折叠的蛋白质异常聚集并沉积在大脑的特定区域会阻碍其正常功能, 由此产生的疾病称为蛋白质聚集性疾病^[1], 比如阿尔茨海默症等神经退行性疾病。这些人类老年神经疾病的一个典型特征是蛋白质聚集体的形成和积累。尽管目前仍缺乏统一的认识, 一般认为高分子量的聚集物本身并无毒性, 而一些较低分子量的可溶性聚集物(寡聚物)才是引发神经元死亡的主要物种。淀粉样寡聚物由几个单体分子非共价组装而来^[2], 往往有多种共存结构和形态, 是丝状聚集物形成过程中的关键中间体^[3], 也是细胞毒性的主要来源。一般来说, 两个或两个以上的单体聚集成为寡聚物, 然后一定数量的寡聚物又会转化为纤维状或其他纳米结构聚集物^[4], 然而受限于寡聚物分辨水平的表征手段, 仍缺乏寡聚物在多肽自组装过程中作用机制的直接证据。针对此现状, 本研究基于离子淌度质谱技术, 发展了一套面向多肽自组装寡聚机制的构象分辨质谱解析策略。离子淌度质谱^[5]基于对分析物质量、电荷和尺寸的多维分离, 可以有效解决常用分析方法无法鉴定寡聚物的这一难题, 在毫秒时间量级上实现对寡聚物的构象分辨识别。我们使用离子淌度质谱的方法分离和定量表征关键寡聚中间体, 通过建立碰撞横截面积与其寡聚度之间关联, 从而探究多肽的分子组装路径。此外, 通过记录不同浓度条件下寡聚物的信号强度变化, 可推算出多肽的临界寡聚浓度(Critical Oligomerization Concentration), 进而研究寡聚物所涉及的热力学性质及其组装途径。初步数据表明, 组装形成的最终结构取决于初期寡聚物的形态和寡聚路径, 未来有望通过寡聚干预实现多肽自组装纳米结构的精细调控。

关键词: 多肽自组装; 离子淌度质谱; 淀粉样蛋白; 构象分辨质谱; 神经退行性疾病。

参考文献:

1. Kumar, V.; Sami, N.; Kashav, T.; Islam, A.; Ahmad, F.; Hassan, M. I., Protein aggregation and neurodegenerative diseases: From theory to therapy. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, 124, 1105-1120.
2. Ahmed, M.; Davis, J.; Aucoin, D.; Sato, T.; Ahuja, S.; Aimoto, S.; Elliott, J. I.; Van Nostrand, W. E.; Smith, S. O., Structural conversion of neurotoxic amyloid-beta(1-42) oligomers to fibrils. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2010, 17 (5), 561-7.
3. Narayan, P.; Orte, A.; Clarke, R. W.; Bolognesi, B.; Hook, S.; Ganzinger, K. A.; Meehan, S.; Wilson, M. R.; Dobson, C. M.; Klenerman, D., The extracellular chaperone clusterin sequesters oligomeric forms of the amyloid- β (1-40) peptide. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2011, 19 (1), 79-83.
4. Michaels, T. C. T.; Šarić, A.; Curk, S.; Bernfur, K.; Arosio, P.; Meisl, G.; Dear, A. J.; Cohen, S. I. A.; Dobson, C. M.; Vendruscolo, M.; Linse, S.; Knowles, T. P. J., Dynamics of oligomer populations formed during the aggregation of Alzheimer's A β 42 peptide. *Nat. Chem.* 2020, 12 (5), 445-451.
5. Bernstein, S. L.; Dupuis, N. F.; Lazo, N. D.; Wytenbach, T.; Condrón, M. M.; Bitan, G.; Teplow, D. B.; Shea, J. E.; Ruotolo, B. T.; Robinson, C. V.; Bowers, M. T., Amyloid- β protein oligomerization and the importance of tetramers and dodecamers in the aetiology of Alzheimer's disease. *Nat. Chem.* 2009, 1 (4), 326-31.

A novel isotope-labeled derivatization strategy for the simultaneous analysis of fatty acids and fatty alcohols and its application in idiopathic inflammatory myopathies

Qianlun Pu¹, Manjiangcuo Wang¹, Na Jiang¹, Yubin Luo², Dan Du^{1*}

1 Advanced Mass Spectrometry Center, Research Core Facility, Frontiers Science Center for Disease-related Molecular Network, West China Hospital/ West China Medical School, Sichuan University, Chengdu 610041, China

2 Laboratory of Rheumatology & Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract

Fatty acids (FAs) and fatty alcohols (FOHs) are a group of essential lipid metabolites that have been connected to illnesses like cancer, inflammatory, and a number of devastating hereditary diseases^{1,2}. Due to the inherent poor ionization efficiency, low abundance, and complex matrix effect, such metabolites are challenging to precisely quantify and explore deeply³. In this study, a pair of novel isotope derivatization reagents known as d0/d5-1-(2-oxo-2-(piperazin-1-yl) ethyl) pyridine-1-ium (d0/d5-OPEPI) were designed and synthesized, and an in-depth screening strategy for FAs and FOHs was established based on d0/d5-OPEPI coupled with liquid chromatography-tandem high resolution mass spectrometry (LC-HRMS/MS). Using this approach, a total of 332 metabolites were identified and annotated (some of the FAs and FOHs were reconfirmed by standards). Our results demonstrated the OPEPI labeling could significantly enhance MS response of FAs and FOHs via the introduction of permanently charged tag. The detection sensitivities of FFAs were increased by 200–2345 fold compared with the nonderivatization method. At the same time, FOHs that absence of ionizable functional groups achieved sensitive detection utilizing OPEPI derivatization. One-to-one internal standards are provided by using d5-OPEPI labeling to minimized the errors in quantitation. Moreover, the method validation results showed that the method was stable and reliable. Finally, the established method was successfully applied to the study of the FAs and FOHs profile of inflammatory myopathies. In short, this study developed an effective chemical labeling strategy based on a pair of novel isotope derivatization reagents and achieved FAs and FOHs in biological samples were simultaneously tagged and characterized for the first time. It would improve our understanding of the pathological and metabolic mechanisms of FAs and FOHs for heterogeneous severe clinical diseases.

Keywords: FAs/FOHs; d0/d5-OPEPI; derivatization; inflammatory myopathies

References

1. Cheng, J.; Li, Y.; Wang, Y.; Zhang, J.; Sun, T.; Zhang, L.; Guo, Y. *Anal Chem* **2022**, 94 (32), 11185-11191.
2. Cao, Y.; Guan, Q.; Sun, T.; Wang, H.; Leng, J.; Guo, Y. *Anal Chim Acta* **2014**, 849, 19-26.
3. Jiang, R.; Jiao, Y.; Zhang, P.; Liu, Y.; Wang, X.; Huang, Y.; Zhang, Z.; Xu, F. *Anal Chem* **2017**, 89 (22), 12223-12230.

Integrated spatial metabolomics profiling of acute pancreatitis and pancreatic cancer

Manjiangcuo Wang¹, Qianlun Pu¹, Shan Yang², Dan Du¹, Na Jiang¹, Xia Li², Huiming Lu², Chenggong Hu^{2*}

1 Advanced Mass Spectrometry Center, Research Core Facility, Frontiers Science Center for Disease-related Molecular Network, West China Hospital/ West China Medical School, Sichuan University, Chengdu 610041, China

2 Department of Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract

pancreatitis and pancreatic cancer (PC) are the two most lethal disease branches among severe pancreatic diseases. PC may be diagnosed with pancreatitis of similar the pathological features, which may interfere with the appropriate assessment of early PC and postpone the time of diagnosis, and acute pancreatitis (AP) is also an important risk factor for the development of PC^{1,2}. The spatial metabolomics based on mass spectrometry imaging is a powerful method for revealing disease-related metabolic pathways and classifying biomarkers in complex biological samples^{3,4}. However, there is no spatial metabolomics research report on AP and PC at the same time. This study reports the simultaneous spatial metabolomics analysis of AP and PC based on AFADESI-MSI combined with machine learning. Metabolites associated with the course and pathology of severe pancreatic disorders were screened with machine learning to successfully identify pancreatitis and various stages of pancreatic cancer. Localization and visualization of the differential metabolic pathways of AP and PC by in situ imaging analysis of differential metabolites provides basic information on the transition of molecular pathological mechanisms between AP and PC. The screened differential metabolites have good clinical diagnostic value and are expected to become a potential biomarker group for distinguishing AP and different stages of pancreatic cancer, providing a molecular basis for the precise treatment of severe pancreatic diseases, it offers a fresh analytical perspective and molecular foundation for further research on the relationship between AP and PC.

Keywords: pancreatic cancer; acute pancreatitis; mass spectrometry imaging; spatial metabolomics

References

1. Kirkegård, J.; Cronin-Fenton, D.; Heide-Jørgensen, U.; Mortensen, F. V. *Gastroenterology* **2018**, 154 (6), 1729-1736.
2. Rijkers, A. P.; Bakker, O. J.; Ahmed Ali, U.; Hagenaars, J.; van Santvoort, H. C.; Besselink, M. G.; Bollen, T. L.; van Eijck, C. H. *Pancreas* **2017**, 46 (8), 1018-1022.
3. Barbacci, D. C.; Roux, A.; Muller, L.; Jackson, S. N.; Post, J.; Baldwin, K.; Hoffer, B.; Balaban, C. D.; Schultz, J. A.; Gouty, S.; Cox, B. M.; Woods, A. S. *ACS Chem Neurosci* **2017**, 8 (10), 2266-2274. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00189>.
4. Pietkiewicz, D.; Plewa, S.; Zaborowski, M.; Garrett, T. J.; Matuszewska, E.; Kokot, Z. J.; Matysiak, J. *Cancer Cell International* **2022**, 22 (1), 1-21.

Site-specific identification and quantitation of endogenous SUMOylation based on SUMO-specific protease and strong anion exchange chromatography

Yang Li^{1,2,3}, Yichu Shan^{1,*}, Mingwei Sun¹, Zhigang Sui¹, Baofeng Zhao¹, Lihua Zhang^{1,*}, Yukui Zhang¹

¹ CAS Key Laboratory of Separation Science for Analytical Chemistry, National Chromatographic R. & A. Center, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Science, Dalian, 116023

² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100039

³ Institute of Drug Discovery Technology, Ningbo University, Ningbo, 315211

ABSTRACT: Small ubiquitin-like modifier (SUMO) modification regulates various eukaryotic cellular processes and plays a pivotal role in interferon (IFN)-mediated signaling pathway and antiviral defense. Proteome-wide profiling of endogenous SUMOylation would facilitate the understanding of SUMO's function in physiology and pathology. So far, only antibody-based enrichment strategies have been applied for proteome-wide identification of endogenous SUMOylation. However, using antibody alone cannot uncover the global landscape of all SUMO forms in human cells. Previously, strong anion exchange (SAX) chromatography has been used by us to enrich endogenous SUMO1/2/3-modified peptides simultaneously. While successful, the co-enriched peptides containing multiple acidic amino acids would interfere with the detection of low-abundance SUMOylated peptides, limiting its application in in-depth identification of endogenous SUMOylation. Here, to enable global profiling of endogenous SUMOylation, we proposed a novel enrichment method based on SUMO-specific protease and SAX chromatography that could efficiently deplete the co-enriched peptides via double SAX enrichment. In combination with the stable isotope labeling with amino acids in cell culture (SILAC) quantitation method, the global changes of endogenous SUMOylation in A549 cells stimulated by IFN- γ were studied. Totally, 226 SUMOylated sites on 146 proteins were quantified with high confidence, among which multiple up-regulated sites were involved in IFN-mediated antiviral defense, demonstrating the great promise of our method to discover endogenous SUMOylation with significant biological functions. (unpublished).

KEY WORDS: endogenous SUMOylation; site-specific enrichment; SAX chromatography; SUMO-specific protease.

REFERENCES

1. Li, Y., Sun, M., Hu, Y., Shan, Y., Liang, Z., Zhang, L., Zhang, Y., *Anal. Chim. Acta*, **2021**, 1154: 338324.
2. 李洋, 单亦初, 梁振, 张丽华, 张玉奎. *分析测试学报*, **2022**, 41 (1): 58-62.

高精度 MC-ICP-MS 测定钾同位素

贺茂勇^{1,2*}, 邓丽¹, 程原原¹

1. 中国科学院 地球环境研究所 黄土与第四纪地质国家重点实验室, 陕西 西安 710061
2. 青海师范大学 高原科学与可持续发展研究院, 青海 西宁 810016

K 有两个稳定同位素 ^{39}K (93.258%)、 ^{41}K (6.730%), 以及丰度较低的可以衰变成为 ^{40}Ar 和 ^{40}Ca 的放射性同位素 ^{40}K (0.012%)。K 的两个稳定同位素 ^{39}K 、 ^{41}K 有着较大的质量差, 这导致了在不同储库中的 K 同位素比值有着明显差异。随着二十世纪多接收电感耦合等离子体质谱仪 (MC-ICP-MS) 的革命性突破, 包括 K 在内的很多同位素的测定精度有了极大的提高, K 同位素的分析精度从 SIMS 测得的 0.5% 提高到目前的 0.05%。从此, K 同位素广泛应用在地球科学、生物科学、环境科学等领域。

目前 K 同位素高精度测定主要在 MC-ICP-MS 完成, 需要使用氩气 (Ar) 作为工作载气、冷却气和辅助气。然而 $^{40}\text{Ar}^+$ 、 $^{40}\text{ArH}^+$ 以及 $^{38}\text{ArH}^+$ 由于其质量数与 ^{39}K 和 ^{41}K 一致, 因此会对 K 同位素的测定产生严重的拖尾或质量干扰。“冷”等离子体法是通过降低射频功率 (RF 600W 左右), 形成低温等离子体, 显著降低 $^{40}\text{ArH}^+$ 以及 $^{38}\text{ArH}^+$ 的产率, 因为在低射频功率 (600W) 下, Ar^+ 和 ArH^+ 由于其形成需要较高的电离能而被抑制。本文在 MC-ICP-MS 上采用“冷等离子体+低分辨”方法进行测定。标准物质 (岩石标样、煤标样和生物质标样) 的测试结果与前人分析结果一致, $\delta^{41}\text{K}$ 值的长期精度均好于 0.06%, 且重现性较高。为钾同位素的测定提供技术支持。

关键词: K 同位素; MC-ICP-MS; 测定

参考文献

1. 李文君, 崔梦萌, 潘旗旗, 王静, 高炳宇, 刘善科, 袁梦, 苏本勋*, 赵野, 滕方振, 韩贵琳. 碰撞反应池 MC-ICP-MS(Nu Sapphire)高精度钾同位素分析. 中国科学: 地球科学, 2022, 52(9): 1800-1812.
2. 王昆, 李伟强, 李石磊. 钾稳定同位素研究综述. 地学前缘, 2020, 27(03): 104-122.

基金项目: 中国科学院战略性先导科技专项 B(XDB40000000); 国家自然科学基金 (41991252、42173023); 陕西省杰出青年科学基金(2022JC)和黄土与第四纪地质国家重点实验室培育项目 (SKLLQGPY2101) 联合资助

†作者简介: 贺茂勇 (1979~), 男 (汉族), 湖北人, 研究员, 同位素地球化学。E-mail: hemy@ieccas.cn

单细胞代谢物的质谱流式分析

张四纯¹, 姚欢¹, 潘星宇¹, 沈子征, 张新荣^{1,*}

1. 清华大学化学系, 北京, 100084

代谢物作为新陈代谢的终产物, 是细胞生化活性的直接特征, 直观地反映了细胞的表型。但是, 目前还缺少能够高通量获得单细胞中高覆盖度代谢物信息的分析手段。

我们课题组提出了一种单细胞代谢物质谱流式方法, 通过质谱检测得到单个细胞的代谢图谱, 命名为 CyESI-MS¹。该方法与传统的荧光流式细胞术类似, 采用压力进样引入单细胞样品, 通量可以达到 38 个细胞/min。单个细胞在极短时间内离子化, 保证了单个细胞代谢物不会发生明显的扩散, 可检测到单个哺乳动物细胞中上百种代谢物, 包含核苷酸, 氨基酸, 碳水化合物和脂类等。我们成功利用代谢异质性实现了不同类型的癌细胞、乳腺癌细胞的亚型、肝癌细胞的亚型等的表型分型。结合统计学分析, 我们建立了快速筛选细胞潜在代谢标志物的方法, 成功利用细胞小分子代谢物的含量差异区分了五种白血病细胞, 并可鉴别混合在健康人外周血白细胞中的白血病细胞, 有望成为血液病分子诊断的新工具²。

在此基础上, 我们还建立一种高通量、多组学的单细胞质谱流式分析方法, 将荧光流式和免标记质谱流式分析技术联用, 利用多色荧光流式检测单个细胞上多个蛋白质标志物, 用质谱检测单个细胞中的小分子代谢物, 实现了单个细胞中的蛋白质和代谢物的同时检测。该工作有望实现高通量的单细胞蛋白及代谢多组学分析, 建立免疫分型和代谢分型间的联系, 研究特定免疫表型中的代谢异质性以及研究蛋白调控和代谢水平变化的相关性, 在临床个性化治疗以及药物筛选等方面具有广泛的应用潜力。

关键词: 质谱流式细胞术; 单细胞代谢物分析; 细胞分型.

参考文献:

1. H. Yao, H. S. Zhao, X. Zhao, X. Y. Pan, J. X. Feng, F. J. Xu, S. C. Zhang, X. R. Zhang, *Anal. Chem.* **2019**, *91* (15), 9777-9783.
2. H. Yao, H. S. Zhao, X. Y. Pan, X. Zhao, J. X. Feng, C. D. Yang, S. C. Zhang, X. R. Zhang, *Anal. Chem.* **2021**, doi 10.1021/acs.analchem.1c01746.

基于电喷雾常压质谱技术的催化反应研究及应用开发

那娜^{a*}, 孙江晖^a, 张晟曦^a, 尹伊颜^a, 欧阳津^b

^a北京师范大学化学学院, 北京, 100875

^b北京师范大学珠海校区, 文理学院化学系, 珠海, 519087

催化反应在化学生产、能源工业、生命过程、环境保护等各个领域都占有重要的地位, 对其机理进行详细研究, 不仅对于催化反应本身的过程认识、条件优化、方法改进等方面具有重要推进作用, 也能够促进多领域技术的协调发展。然而, 对于该类反应机理的直接研究仍存在一些挑战, 如非均相光催化体系复杂、颗粒物多、背景干扰大; 均相光催化包含大量自由基中间体, 难以直接捕捉和检测。相比于其他分析手段, 电喷雾常压质谱技术能在不进行样品预处理的情况下, 在毫秒到亚毫秒时间尺度上捕获不同极性和分子量的瞬态中间体, 并获取其结构信息, 可直接、快速实现液体样品的抽提和离子化, 从而在原位监测和离子化质谱检测中具有独特优势, 有助于进行反应动力学和反应机理的研究[1, 2]。本课题组针对催化反应研究中反应速度快、中间体寿命短、在线信息难获取等问题, 在基于电喷雾技术的非均相催化反应研究中开展了系列研究。开发和设计不同的基于电喷雾技术的原位催化反应研究装置[3-5], 在实现非均相催化反应体系中物质的原位提取、增强离子化的同时, 有效避免了反应体系中催化剂及盐类物质对离子化检测的干扰, 并有效避免了喷雾尖端的盐析结晶现象对检测的阻碍。基于相关设计, 有效再现催化反应的同时, 借助常压质谱技术对酶催化反应、光催化反应、电催化反应等多种体系开展了综合研究, 在捕捉和获取重要中间体的基础上, 对物质进行了在线监测, 研究了其动力学变化趋势。并进一步结合计算化学, 开展了催化反应的机理研究[6]。此外, 电喷雾技术不仅能够实现物质快速离子化, 还能够赋予反应物更高的反应性能和催化剂更强的催化活性。基于此本课题组开发了基于电喷雾技术的快速纳米材料合成新方法, 快速合成了耐水型钙钛矿量子点, 在保证钙钛矿量子点在水相体系中良好的光学性质的同时, 利用半包裹特征形成了多种及异质结材料, 并进一步探索了该类材料在水相的催化反应应用[7]。该系列工作为催化反应的研究、改进、应用和发展提供了有力实验工具。

关键词: 电喷雾技术, 常压质谱, 非均相催化反应, 在线监测, 机理研究

参考文献

1. Y. Wang, M. Sun, J. P. Qiao, J. Ouyang and N. Na*, *Chem. Sci.*, **2018**, 9, 594-599.
2. J. H. Sun, Y. Y. Yin, W. X. Li, J. Ouyang and N. Na*, *Mass. Spectrom. Rev.*, **2022**, 41, 70-99.
3. W. X. Li, J. H. Sun, Y. X. Gao, Y. Zhang, J. Ouyang, N. Na*, *Trends Anal. Chem.* **2021**, 135, 116180-116194.
4. N. Zeng, Z. Long, Y. Wang, J. H. Sun, J. Ouyang and N. Na*, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 15763-15768.
5. J. H. Sun, X. C. Fan, H. Lu, H. W. Tan, Y. Zhang, Y. Wang, Y. L. Zhao, J. Ouyang and N. Na*, *Chem. Commun.*, **2021**, 57, 3921-3924.
6. X. Y. Ge, Y. Y. Yin, J. H. Sun, J. Ouyang and N. Na*, *Chem. Sci.*, **2023**, 14, 2229-2236.
7. Y. X. Gao, X. Su, J. W. Zhang, H. W. Tan, J. H. Sun, J. Ouyang and N. Na*, *Small*, **2021**, 2103773.

致谢: 感谢国家自然科学基金项目(22274012, 21975014)的支持。

nana@bnu.edu.cn; Tel.: 01058805373.

单细胞液滴微萃取-质谱技术研究四氧化三铁的细胞毒性

欧阳津^a, 张心莲^b, 那娜^b

^a北京师范大学珠海校区, 文理学院化学系, 珠海, 519087

^b北京师范大学化学学院, 北京, 100875

近年来, 液滴技术与质谱检测技术的结合成为推动液滴技术发展新的方向, 在单细胞分析领域具有潜在的应用前景。在前期的工作中, 我们课题组在利用单细胞液滴微萃取-质谱检测方面已经做了一些研究, 例如利用液滴微萃取-电喷雾质谱用于单细胞代谢物分析[1-2], 提出了一种加入甘露糖作为刺激剂, 促进骨肉瘤细胞和正常人成骨细胞分型的方法, 提升了骨肉瘤细胞与正常人成骨细胞分型的效果[3]。磁性纳米粒子因其具备的磁性以及良好的生物相容性而具有广泛的应用。本研究使用液滴微萃取质谱技术, 提出了一种新型的判定纳米材料毒性的方法, 实现了在单细胞水平上对于细胞毒性的检测。本方法选取不同基团修饰的四氧化三铁纳米粒子作为模型, 检测其对于 HepG2 细胞的毒性。基于聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 的良好生物相容性, 我们选取了聚乙二醇修饰的四氧化三铁纳米粒子开展研究工作, 并选取了不同电荷 (羧基、氨基、甲氧基) 修饰的 Fe_3O_4 纳米粒子, 对比开展细胞毒性研究。该方法能够有效地将被四氧化三铁刺激的细胞和未被刺激的细胞区分开, 证明了四氧化三铁对细胞会产生毒性作用。同时我们还利用 MATLAB 开展主成分分析 (principal components analysis, PCA), 比较了不同基团修饰的四氧化三铁纳米粒子的细胞毒性, 结果表明羧基修饰的四氧化三铁纳米粒子毒性最大, 氨基次之, 甲氧基最小, 这说明纳米粒子所带电荷的不同会影响细胞毒性。该方法检测速度快, 能够在短时间内检测大量单细胞, 并得到丰富的代谢物信息, 对细胞毒性的判断具有潜在的应用前景。

关键词: 液滴微萃取, 质谱技术, 细胞毒性, 在线监测

参考文献

1. Zhang, Xinlian; Na, Na; Ouyang, Jin* Droplet-based extraction mass spectrometry, *TrAC Trends Anal. Chem.* 2021, 143, 116366.
2. Ruihua Wang, Hansen Zhao, Xiaochao Zhang, Xu Zhao, Zhe Song, and Jin Ouyang*, Metabolic Discrimination of Breast Cancer Subtypes at the Single-Cell Level by Multiple Microextraction Coupled with Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* 2019, 91, 3667-3674.
3. Zhuyin Fang, Ruihua Wang, Hansen Zhao, Huan Yao, Jin Ouyang*, Xinrong Zhang, Mannose Promotes Metabolic Discrimination of Osteosarcoma Cells at Single-Cell Level by Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* 2020, 92, 3, 2690-2696.

致谢

感谢国家自然科学基金项目 (21975014, 22274012) 的支持。

原子光谱/质谱分析中的分离技术

侯贤灯

四川大学分析测试中心/化学学院, 成都, 610064

原子光谱/质谱分析目前仍然是痕量元素分析最有效最常用的分析方法, 原子光谱/质谱仪也是痕量元素形态分析的高灵敏高分辨的检测器。在基于原子光谱/质谱的痕量元素分析中, 分离富集与进样技术仍然是目前研究的一个热点。在此主要汇报如下几个方面的工作:

(1) 光化学蒸气发生: 包括新方法和仪器部件(图1), 以及信号增强方法; (2) 氢化物发生进样, 特别是新型氢化物发生技术和信号增感; (3) 二维信号分离: 原子光谱/质谱同时检测的仪器装置及应用; (4) 分离富集技术在原子光谱/质谱分析中的应用。这些方法和技术在环境和生物分析中具有应用前景。

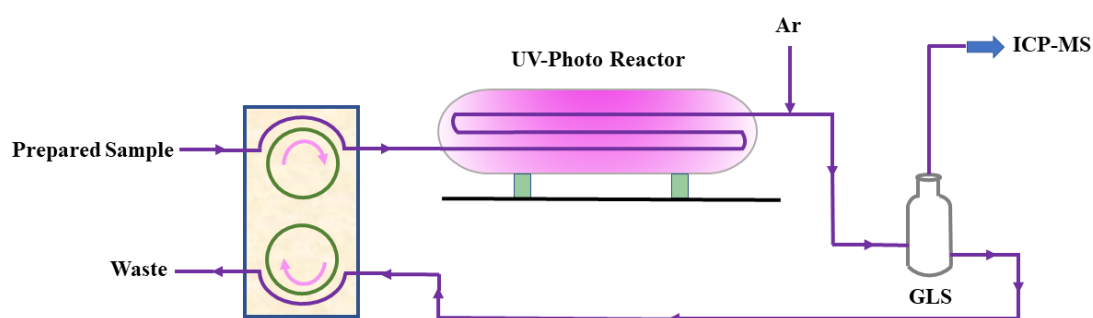


图1. 光化学蒸气发生-等离子体质谱分析法

关键词: 原子光谱, 原子质谱, 光化学蒸气发生, 同时测量, 分离富集

参考文献

1. Y. F. Zhen, T. Lin, H. J. Chen, J. Hu and X. D. Hou, *Anal. Chem.*, **2022**, 94, 15176-15182.
2. J. Hu, C. H. Li, Y. F. Zhen, H. J. Chen, J. He and X. D. Hou, *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2022**, 116677.
3. J. Hu, H. J. Chen, X. M. Jiang and X. D. Hou, *Anal. Chem.* **2021**, 93 (32), 11151-11158.
4. Y. J. Deng, X. Wu, Y. F. Tian, Z. R. Zou, X. D. Hou and X. M. Jiang, *Microchem. J.* **2017**, 132 401-405.

新型常压敞开式质谱离子化新技术在疾病标志物检测中的应用

杨燕美¹, 陈蓁蓁¹, 唐波¹

1. 山东师范大学, 化学化工与材料科学学院, 济南市历下区文化东路 88 号 邮编:250014

疾病标志物的检测对于疾病的预防、确诊、治疗和预后判断有着非常重要的作用和临床应用价值, 可以评估疾病发生的风险, 减少疾病的治疗成本, 甚至避免疾病的发生。基于质谱技术的血液检测方法, 是一种方便、无创或微创的患者友好型检测方法, 在临床上应用前景广阔。然而, 在用常规的质谱技术分析样品时, 通常需要复杂的样品预处理, 对操作人员的技术水平要求高, 且成本高、耗时长。因此, 研发一种操作简单、灵敏有效、成本低的疾病标志物定量分析技术, 以满足临床检测的需要。

基于常压敞开式质谱技术 (AIMS), 提出了多种不同的进样方式, 用于多种疾病标志物的分析检测。通过 3D 打印技术, 实现酶催化反应、或者链置换反应、分析物转移、纸喷雾检测和温度控制的一体化集成。在对丁酰胆碱酯酶 (BuChE, 肝病和有机磷中毒的标志物) 的检测中, 获得了与商品化的 Ellman 方法一致的检测结果。之后, 在对 miRNA-141 (前列腺癌患者异常表达) 的检测中, 我们将改进的技术与链置换反应 (Toehold-mediated strand displacement reaction, TSDR) 结合, 采用纳米粒子信号放大和链置换信号放大的方式, 实现了对血清和全血 miRNA-141 的定量检测。实验结果显示该方法能够准确检测早期病人血液中的 miRNA-141, 其结果与 qRT-PCR 一致。通过与临床使用的检测方法进行比较, 本文提出的质谱检测技术具有相同甚至更高的准确性, 同时有效降低了检测成本和检测难度, 表现出良好的实际应用前景。

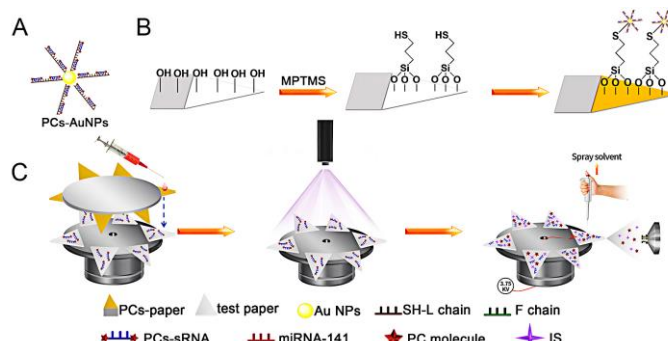


图 1: 基于链置换反应的纸喷雾方法检测疾病标志物 miRNA-141。

关键词: 疾病标志物、纸喷雾质谱、链置换反应、丁酰胆碱酯酶、miRNA

参考文献

1. Y. Yang, H. Liu, Z. Chen*, T. Wu, Z. Jiang, L. Tong and B. Tang*, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 12874–12881.
2. Y. Yang, W. Wang, H. Liu, L. Tong, X. Mu, Z. Chen* and B. Tang*, *Angewandte Chemie International Edition*, **2022**, 61(9): e202113051.
3. W. Wang, Y. Yang*, Z. Chen* and B. Tang*, *Submitted*.

基于质谱分析的非靶向代谢流组学技术 MetTracer

王若鸿^{1,2}, 尹岩东¹, 蔡玉萍¹, 朱正江^{1,*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所
2. 中国科学院大学

代谢是生命体的基本特征, 代谢紊乱跟多种重大疾病密切相关。目前基于质谱技术的非靶向代谢组学研究大多是“静态分析”, 难以测定生物体内代谢物合成和降解等动态变化规律。代谢流分析技术通常采用稳定同位素示踪 (Stable-isotope tracing) 实验, 通过质谱技术来追踪稳定同位素在代谢物中的流向, 进而通过测定代谢网络中代谢物的同位素分布来计算代谢物合成和降解等动态变化规律。但是, 当前代谢流分析大多只靶向分析特定的代谢通路, 难以全面地对整个代谢组的动态变化进行大范围检测和解析。为了对生命体的整个代谢组进行全面的代谢流动态分析, 我们利用液相-高分辨质谱联用技术, **结合大规模代谢物结构鉴定方法 MetDNA 和稳定同位素标记代谢物检测技术, 发展了基于稳定同位素标记的非靶向代谢流组学技术 MetTracer**。该技术具有以下特点: 1, 追踪覆盖范围高, 能够对上千个代谢物同时进行稳定同位素标记的追踪; 2, 对稳定同位素标记代谢物的定量准确性高且可重复性好; 3, 大规模数据分析的假阳性低。进一步地, 我们将 MetTracer 技术应用于果蝇衰老的基于高分辨质谱的非靶向代谢流组学分析研究中, 在果蝇脑组织和肌肉组织中我们分别鉴定到 390 个和 597 个稳定同位素标记的代谢物。通过多个时间点标记程度的聚类分析表征了代谢物可以根据标记速率分为高、中、低标记速率三类, 并进一步系统性地揭示了果蝇衰老过程中代谢反应活性的变化, 为衰老相关的代谢调控研究提供了新的思路和潜在干预手段。

关键词: 质谱技术; 稳定同位素标记; 非靶向代谢流组学; 衰老代谢

参考文献 (5 篇以内)

1. R. Wang, Y. Yin, J. Li, H. Wang, W. Lv, Y. Gao, T. Wang, Y. Zhong, Z. Zhou, Y. Cai, X. Su, N. Liu*, and Z.-J. Zhu*, Global Stable-isotope Tracing Metabolomics Reveals System-wide Metabolic Alternations in Aging *Drosophila*, *Nature Communications*, **2022**, 13: 3518.
2. Z. Zhou†, M. Luo†, H. Zhang, Y. Yin, Y. Cai, and Z.-J. Zhu*, Metabolite Annotation from Knowns to Unknowns through Knowledge-guided Multi-layer Metabolic Networking, *Nature Communications*, **2022**, 13: 6656.
3. X. Shen, R. Wang, X. Xiong, Y. Yin, Y. Cai, Z. Ma, N. Liu, and Z.-J. Zhu*, Metabolic Reaction Network-based Recursive Metabolite Annotation for Untargeted Metabolomics, *Nature Communications*, **2019**, 10: 1516.
4. Y. Cai, N. Liu*, and Z.-J. Zhu*, Stable-isotope Labeled Metabolic Analysis in *Drosophila melanogaster*: From Experimental Setup to Data Analysis, *Bio-protocol*, **2018**, 8: e3015.

纳米毛细管电喷雾质谱生物分析及瞬态中间体鉴定

胡军, 徐静娟*

生命分析化学国家重点实验, 南京大学化学化工学院, 南京, 中国, 210023

电喷雾离子化质谱 (ESI-MS) 分析中最大的挑战是在复杂基质中实现目标分子的高效离子化。通常可以使用各种前处理操作对目标分子进行分离和纯化, 以减轻基质对目标分子离子化的不利影响。由于体积的限制, 单细胞样品难以直接使用常规的前处理操作。此外, 非变性质谱分析中还要求使用不破坏生物大分子及其复合物的构象和组装状态的缓冲溶液和去溶剂条件。针对这些复杂基质生物样品质谱分析中面临的挑战, 我们通过调控电离行为以提升电喷雾质谱分析性能的策略, 发展了一系列面向单细胞质谱分析、生物大分子及其复合物的非变性质谱分析的离子化增强方法, 实现了对复杂基质生物样品的免前处理质谱分析, 为单细胞化学分析研究和气相结构生物学研究提供了新途径。另外我们通过在超微玻璃毛细管的尖端构建了的薄层电化学反应池, 实现了双极电极电化学与电喷雾电离质谱的联用, 质谱检测的延迟时间能被极大地缩短。实现了三正丙胺 (TPrA)、多巴胺 (DA) 等经由单电子转移氧化生成的自由基中间体的质谱鉴定; 并利用液滴碰撞融合构建了中间体超快反应过程的原位质谱监测方法。

关键词: 单细胞分析, 纳米毛细管, 质谱, 非变性质谱

参考文献

1. W. Lei, J. Hu, H.Y. Chen, J.J. Xu, *Anal. Chem.*, 2022, 94, 17972.
2. W. Lei, J. Hu, H.Y. Chen, J.J. Xu, *Anal. Chim. Acta*, 2022, 1220, 340146.
3. X.J. Xi, J. Hu, H.Y. Chen, J.J. Xu, *Chem. Commun.* 2022, 58, 10233.
4. J. Hu, T. Wang, W.J. Zhang, H. Hao, Q. Yu, H. Gao, N. Zhang, Y. Chen, X.H. Xia, H.Y. Chen, and J.J. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60, 18494-18498.
5. J. Hu, N. Zhang, P. K. Zhang, Y. Chen, X. H. Xia, H. Y. Chen, and J.J. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 59, 18244-18248.
6. J. Hu, W. Lei, J. Wang, H.Y. Chen, J.J. Xu, *Anal. Chem.*, 2019, 91, 7858.
7. J. Hu, W. Lei, J. Wang, H.Y. Chen, J.J. Xu, *Chem. Commun.* 2019, 55, 310.
8. J. Hu, Q.Y. Guan, J. Wang, X.X. Jiang, Z.Q. Wu, X.H. Xia, J.J. Xu, H.Y. Chen, *Anal. Chem.*, 2017, 89, 1838.
9. J. Hu, X.X. Jiang, J. Wang, Q.Y. Guan, P.K. Zhang, J.J. Xu, H.Y. Chen, *Anal. Chem.*, 2016, 88, 7245.

质谱驱动的代谢组规模化、精准结构定性技术 MetDNA

周智伟¹, 罗名都^{1, 2}, 尹岩东¹, 朱正江^{1, *}

1. 中国科学院上海有机化学研究所, 生物与化学交叉研究中心, 上海, 201210
2. 中国科学院大学, 北京, 100049

生命过程中产生的代谢物数目众多、结构复杂。代谢物的鉴定是基于 LC-MS 的非靶向代谢组学中的瓶颈。传统的代谢物鉴定方法依赖于与代谢物标准品采集的信息进行匹配。然而目前代谢物标准品成本高、覆盖度低, 在不同仪器平台与采集条件下也存在差异, 限制了代谢物的大规模鉴定。针对此问题, 我们开发了基于代谢反应网络的代谢组规模化、精准化结构鉴定技术 MetDNA。代谢反应中产物和底物存在结构相似性, 其二级谱图之间通常也会存在一定相似性。基于该原理, MetDNA 算法利用样本中鉴定出的代谢物作为种子, 在由已知代谢反应建立的代谢反应网络中进行递归传递, 从而不断鉴定网络中的邻近代谢物, 突破谱图数据库的限制, 在生物样本中能够实现约 2000 个代谢物的大规模鉴定 (Nature Communications, 2019)¹。

个体代谢组不仅仅包含内源性产生的已知代谢物, 还包含微生物菌群、植物、食物和其他外源性来源的未知代谢物。这些未知代谢物可能对生命活动起到至关重要的调节作用。对此, 我们进一步开发了基于知识驱动的多层代谢网络技术的第二代算法 MetDNA2 (Nature Communications, 2022)²。该算法的鉴定过程包含了 3 层网络: 1) 知识驱动的代谢反应网络; 2) 知识引导的谱图相似性网络; 3) 代谢峰相关性网络。利用理论代谢反应对于已知的代谢反应网络进行扩展, 我们构建了未知代谢物的代谢反应网络。进一步, 基于未知物代谢反应网络构建好的反应路径, MetDNA2 能够从谱图数据库鉴定的种子代谢物出发, 将代谢物的注释从种子代谢物递归传递至已知和未知代谢物, 实现谱图相似性网络的构建。对于谱图相似性网络中注释到的所有可能代谢物, MetDNA2 会利用色谱保留相关性, 进一步注释并连接所有相关的冗余质谱特征峰, 构建代谢峰相关性网络。基于上述技术, MetDNA2 的鉴定准确性提升至 >99%。同时, 在不同的生物样本中, MetDNA2 还能够鉴定 ~100-300 个未知代谢物。

关键词: 代谢组学, 代谢物鉴定, 代谢反应网络, 未知代谢物

参考文献

1. X. Shen, R. Wang, X. Xiong, Y. Yin, Y. Cai, Z. Ma, N. Liu and ZJ. Zhu. *Nat Commun.*, **2022**, 10(1), 1516.
2. Z. Zhou, M. Luo, H. Zhang, Y. Yin, Y. Cai and ZJ. Zhu. *Nat Commun.*, **2022**, 13(1):6656.

基于离子淌度质谱的高覆盖四维脂质组学技术

陈曦^{1,2}, 尹岩东¹, 蔡玉萍¹, 朱正江^{1,*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所, 生物与化学交叉研究中心, 上海, 200032
2. 中国科学院大学, 北京, 100049

脂质在广泛的生物学过程, 如信号转导、运输作用以及生物大分子分选过程中扮演着重要角色。由于脂质结构的多样性以及存在数量众多的同分异构体, 对复杂生物样本进行高覆盖和高准确的脂质组学分析仍然存在挑战。近年来, 离子淌度质谱技术逐步兴起, 其分离原理是在电场作用下, 不同离子与惰性气体碰撞时具有不同的迁移速度。离子淌度质谱还能够提供碰撞截面积 (CCS) 用于脂质的鉴定, 为脂质结构鉴定提供多一维度的信息。基于此, 我们发展了基于液相-捕集离子淌度质谱联用 (LC-TIMS-MS) 的四维非靶向脂质组学方法。捕集离子淌度质谱具有较高的淌度分辨率, 同时配备双捕集离子淌度, 更有利于提高占空比和灵敏度。基于捕集离子淌度质谱的四维脂质组学分析显著提升了同质物与同分异构体的分离, 在 MS1 层面提高了同位素保真度, 在 MS2 层面降低二级谱图复杂性, 提高了母离子分离的纯度以及二级谱图的质量。捕集离子淌度质谱与平行累积连续碎裂技术 (PASEF) 的联用, 显著提升了二级谱图的覆盖度。我们进一步证明了使用捕集离子淌度质谱获得的脂质的碰撞截面积与漂移管离子淌度质谱的结果高度一致。结合 Lipid4DAnalyzer 中四维数据库匹配与规则精简的联合策略, 该方法在多种生物样本中展现出高覆盖度与高准确的脂质鉴定。标准生物样本 NIST SRM 1950 human plasma 的脂质鉴定和定量结果也通过实验室间结果进行了验证。最后, 我们应用该方法来表征小鼠大脑中 1,397 种不同脂质的空间分布, 并证明大脑区域之间不同的脂质分布和成分有助于大脑区域的不同功能。

关键词: 离子淌度质谱, 四维脂质组学, 碰撞截面积, 脂质鉴定

参考文献

1. Zhou, Z.; Tu, J.; Xiong, X.; Shen, X.; Zhu, Z. J., *Anal Chem* **2017**, *89* (17), 9559-9566.
2. Zhou, Z.; Shen, X.; Chen, X.; Tu, J.; Xiong, X.; Zhu, Z. J., *Bioinformatics* **2018**.
3. Chen, X.; Yin, Y.; Zhou, Z.; Li, T.; Zhu, Z. J., *Anal Chim Acta* **2020**, *1136*, 115-124.
4. Chen, X.; Yin, Y.; Luo, M.; Zhou, Z.; Cai, Y.; Zhu, Z. J., *Anal. Chim. Acta* **2022**, *1210*, 339886.

基于离子淌度质谱的四维代谢组学精准分析技术 Met4DX

罗名都^{1,2}, 尹岩东¹, 朱正江^{1,*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所, 生物与化学交叉研究中心, 上海, 200032
2. 中国科学院大学, 北京, 100049

离子淌度质谱相较于传统质谱增加了根据离子尺寸、形状以及电荷分离的离子淌度, 有效提升了质谱的分离能力, 特别是代谢物同分异构体的分辨能力, 其跟液相色谱联用形成多维分离分析技术, 能进一步提高复杂生物样本分析的分离度和峰容量。一次四维代谢组学分析能够同时对代谢物离子进行四个维度的表征, 包括精确质量数、二级质谱图、色谱保留时间和离子淌度碰撞截面积, 能有效提升对复杂生物样品中代谢物定性和定量分析的覆盖度和准确度。然而, 四维代谢组数据的高度复杂性对数据的高效精准分析提出了巨大的挑战, 尤其是四维质谱峰的检测仍然是难点。因此, 四维代谢组数据分析技术和工具相对有限。目前少量工具, 如 MS-DIAL¹与MZmine²等, 均采用了自上而下压缩数据的降维策略进行峰检测。该降维策略可以降低数据的维数和复杂性, 但降维过程也不可避免地引入了信号掩蔽以及干扰, 显著降低了四维峰检测的灵敏度。

针对上述问题, 我们开发了从一张质谱图出发的自下而上峰组装算法用于四维代谢组学数据中四维峰检测的技术 (*Nature Communications*, 2023)³。该算法的特点是将每一张质谱图作为四维数据中的最小数据单元, 采用逆向工程的策略依次构建其在离子淌度和液相色谱上的峰形。自下而上的峰组装算法避免了数据压缩与降维, 有效地提高了四维峰检测的覆盖度与灵敏度。以上述算法为核心, 我们进一步开发了适用于四维代谢组学的端到端的精准数据分析技术 Met4DX, 通过二级谱图去冗余模块、自下而上的峰组装模块、四维峰对齐以及分组模块、代谢物的多维匹配与鉴定模块等实现了四维复杂代谢组的精准定性和精确定量分析。Met4DX 技术能够实现高覆盖的四维质谱峰检测, 定量精密度高。与同类技术相比, Met4DX 能够提升四维峰检测的覆盖度 2-3 倍, 提升准确定量代谢物的数目 2-5 倍。Met4DX 在代谢物同分异构体识别上具有优异的性能, 以在小鼠肝脏代谢组为例, Met4DX 精准识别代谢物同分异构体数目高达 3033 对, 比同类技术显著提升 3.6 倍, 并且可准确识别出 CCS 差异为 1% 的共流出同分异构体。同时, 本文还收集了 HMDB 和 KEGG 中的超过 13 万个代谢物, 建立了目前最全面的四维代谢物数据库用于代谢物的多维匹配与鉴定。

关键词: 离子淌度质谱; 四维代谢组; 四维峰检测; 代谢物四维匹配; 代谢物同分异构体

参考文献

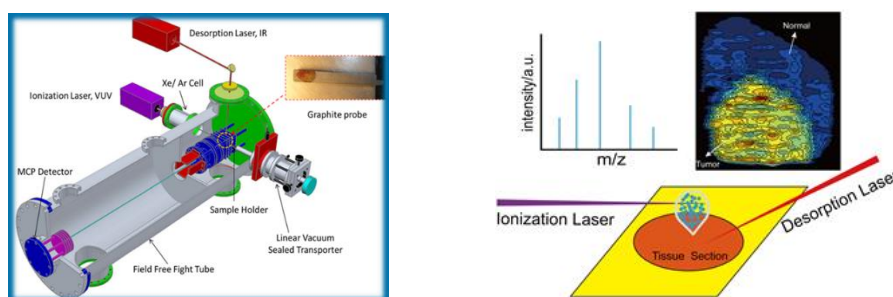
1. Tsugawa H, Ikeda K, Takahashi M, et al., *Nature Biotechnology*, 2020, 38, 1159-1163.
2. Schmid R, Heuckeroth S, Korf A, et al., *Nature Biotechnology*, 2023.
3. Luo, M., Yin, Y., Zhou, Z. et al., *Nature Communications*, 2023, 14, 1813.

激光解析-真空紫外后电离质谱成像技术及其最新进展

胡勇军¹

1. 激光生命科学教育部重点实验室&光谱分析与功能探针广州市重点实验室
生物光子学研究院, 华南师范大学, 510631

质谱分子成像技术可实现对复杂样品中的化学成分空间分布的可视化分析,在质谱分析研究领域是一个研究热点。近年来,本课题组应用真空紫外(VUV)单光子电离技术系统开展了激光解析-激光后电离质谱生物组织分子成像技术的研究和应用。该技术中,应用一束红外/可见激光来解析气化生物样品,另一束真空紫外光(118 nm)对解析出的中性气体进行单光子电离。该方法所使用的解吸激光能够提供足够的解析能量,可将非挥发性有机分子单光子“软”电离,不易使分子发生解离,对于低相对分子质量的化学物质具有独特的优势。通过与飞行时间质谱仪和电控三维进样平台联用,实现了对小分子物质(药物分子)在生物组织中的质谱分子成像,最终实现对生物组织中化学成分的二维成像。课题组应用该技术,成功实现了对正常组织中肿瘤组织边界的确认。另外,我们还开展了天然植物根茎中有效成分的二维成像以及叶片表面残留农药的高灵敏检测。



关键词: 生物组织分子成像, 飞行时间质谱, 真空紫外, 单光子电离, 生物质谱

参考文献:

1. W. Nie, Q. Lu*, Yongjun Hu* et al, *Analyst*, (2023), 148, 175.
2. Q. Lu, Y. J. Hu*, J. Chen, and S. Jin, *Anal. Chem.*, 2017, 89, 8238.
3. Q. Lu, Y.J. Hu*, Jiixin Chen, et al, *Talanta*, (2018) 187, 106.

叔胺电化学氧化 α -C(sp³)-H 功能化的脆性中间体鉴定及反应性阐明

高煦峰¹, 张冬梅¹, 胡军³, 张新星^{1,*}, 雷爱文^{2,*}

¹南开大学化学学院, 天津市南开区卫津路 94 号, 300071

²武汉大学化学与分子科学学院, 湖北省武汉市武昌区八一路 299 号, 430072

³江南大学生命科学与健康工程学院, 江苏省无锡市蠡湖大道 1800 号, 214122

叔胺的直接 α -C(sp³)-H 功能化使快速构建结构复杂的胺成为了可能。近年来, 氧化剂、光氧化还原催化和电化学氧化通过电子转移和质子转移激活 C(sp³)-H 键的各种反应受到广泛关注。由于这些反应周期极短, 直接捕获并表征关键反应中间体在技术上很困难, 而质谱法由于其检测速度快、灵敏度高, 在探测电化学反应中间体的各种方法中脱颖而出。我们利用电化学质谱方法对叔胺电化学氧化 α -C(sp³)-H 官能化过程中的短寿命中间体进行了检测, 成功地检测到了中间体 α -氨基阳离子和亚胺鎓阳离子。此外, α -氨基 C(sp³)基团加成到苯基反式苯乙烯基砜的双键上, 产生另一个 C(sp³)基团, 导致最终形成双键。本墙报介绍了一种基于质谱的电化学自由基乙烯化方法, 并总结了目前通过该方法合成的多种烯丙基胺。

关键词: 反应中间体; 质谱学; 纳米电喷雾

参考文献

1. J. Hu, N. Zhang, P. K. Zhang, Y. Chen, X. H. Xia, H. Y. Chen, J. J. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**, 18244–18248.
2. X. Zhang, W. Lu, C. Ma, T. Wang, J.-J. Zhu, R. N. Zare and Q. Min, *Chem. Sci.*, 2022, **13**, 6244–6253.
3. K. L. Liang, D. M. Zhang, Y. M. Su, L. J. Lu, J. Hu, Y.-H. Chen, X. X. Zhang, A. W. Lei, H. Yi. *Chem. Sci.*, 2023.

基于质谱技术的团簇离子分子反应研究

孙晓岩*

中国科学院青岛生物能源与过程研究所, 266101 青岛, 中国.

液体燃料与基础化学品的制备与应用是人类社会快速发展的重要基石。将甲烷、一氧化碳等化学性质相对稳定的分子催化转化为高附加值的燃料和化学品, 已成为学术界和工业界的研究重点。目前活性较好的催化剂主要是稀有且昂贵的贵金属, 通常需要较高温度来提供反应活化能, 难以满足工业中对规模性和经济性的要求。如何设计高活性低成本的催化体系来实现在低温乃至室温条件下高选择性转化能源小分子是当前催化领域的研究热点和难点。其中, 揭示这些小分子在温和条件下的转化机理与规律是关键。

我们利用基于质谱的气相团簇化学手段, 结合理论计算, 针对能源小分子在催化转化过程中的关键科学问题, 在化学键和分子结构水平对反应的微观机理和活性位结构进行了系统研究, 为高效催化体系设计提供反应模型和指导信息: 1) 针对钌体系催化转化甲烷的活性和选择性, 提出了钌金属中心氧化态、自旋轨道相互作用等关键因素对反应的调控作用; 基于对硅氧团簇转化甲烷生成甲醛、甲基自由基和甲醇的气相反应路径, 提出了构筑高活性非金属催化剂的新思路。2) 针对一氧化碳和氮氧化物的转化, 开发了非金属气相催化 CO/N₂O 氧化还原反应新体系; 发现了金属氮化物团簇中氮配体室温活化 CO 的新机制, 建立了金属氮化物催化研究的新策略。3) 首次实验探究了高价态 Fe(V)物种与甲烷反应的本征活性, 并揭示生成甲二醇的微观机理。4) 合成不同配体的凝聚相铜基团簇催化剂, 并利用气相质谱技术进行筛选和反应机理的精准解析。

参考文献

- [1] M. D. Guo, S. D. Zhou, X. Y. Sun, *J. Phys. Chem. Lett.* **2023**, *14*: 1633.
- [3] L. L. Zhang, M. D. Guo, J. Zhou, C. Fang, X. Y. Sun, *Small* **2023**, in revision.
- [4] X. Y. Sun, S. D. Zhou, L. Yue, C. Guo, M. Schlangen, H. Schwarz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*: 3635.
- [5] X. Y. Sun, S. D. Zhou, L. Yue, M. Schlangen, H. Schwarz. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*: 3550.
- [6] X. Y. Sun, S. D. Zhou, L. Yue, M. Schlangen, H. Schwarz. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*: 5934.
- [7] X. Y. Sun, S. D. Zhou, L. Yue, M. Schlangen, H. Schwarz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*: 9990.
- [8] X. Y. Sun, S. D. Zhou, M. Schlangen, H. Schwarz, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*: 1498.
- [9] X. Y. Sun, S. D. Zhou, M. Schlangen, H. Schwarz, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*: 14257.
- [10] X. Y. Sun, S. D. Zhou, M. Schlangen, H. Schwarz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*: 13345.

新型常压敞开式质谱离子化技术在疾病标志物检测中的应用

杨燕美¹, 陈蓁蓁¹, 唐波¹

1. 山东师范大学, 化学化工与材料科学学院, 济南市历下区文化东路 88 号 邮编:250014

疾病标志物的检测对于疾病的预防、确诊、治疗和预后判断有着非常重要的作用和临床应用价值, 可以评估疾病发生的风险, 减少疾病的治疗成本, 甚至避免疾病的发生。基于质谱技术的血液检测方法, 是一种方便、无创或微创的患者友好型检测方法, 在临床上应用前景广阔。然而, 在用常规的质谱技术分析样品时, 通常需要复杂的样品预处理, 对操作人员的技术水平要求高, 且成本高、耗时长。因此, 研发一种操作简单、灵敏有效、成本低的疾病标志物定量分析技术, 以满足临床检测的需要。

基于常压敞开式质谱技术 (AIMS), 提出了多种不同的进样方式, 用于多种疾病标志物的分析检测。通过 3D 打印技术, 实现酶催化反应、或者链置换反应、分析物转移、纸喷雾检测和温度控制的一体化集成。在对丁酰胆碱酯酶 (BuChE, 肝病和有机磷中毒的标志物) 的检测中, 获得了与商品化的 Ellman 方法一致的检测结果。之后, 在对 miRNA-141 (前列腺癌患者异常表达) 的检测中, 我们将改进的技术与链置换反应 (Toehold-mediated strand displacement reaction, TSDR) 结合, 采用纳米粒子信号放大和链置换信号放大的方式, 实现了对血清和全血 miRNA-141 的定量检测。实验结果显示该方法能够准确检测早期病人血液中的 miRNA-141, 其结果与 qRT-PCR 一致。通过与临床使用的检测方法进行比较, 本文提出的质谱检测技术具有相同甚至更高的准确性, 同时有效降低了检测成本和检测难度, 表现出良好的实际应用前景。

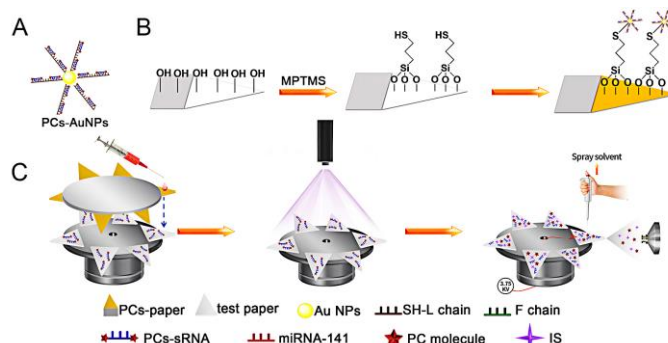


图 1: 基于链置换反应的纸喷雾方法检测疾病标志物 miRNA-141。

关键词: 疾病标志物、纸喷雾质谱、链置换反应、丁酰胆碱酯酶、miRNA

参考文献

1. Y. Yang, H. Liu, Z. Chen*, T. Wu, Z. Jiang, L. Tong and B. Tang*, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 12874–12881.
2. Y. Yang, W. Wang, H. Liu, L. Tong, X. Mu, Z. Chen* and B. Tang*, *Angewandte Chemie International Edition*, **2022**, 61(9): e202113051.
3. W. Wang, Y. Yang*, Z. Chen* and B. Tang*, *Submitted*.

杨燕美, 山东师范大学, yym@sdu.edu.cn, 13205412208

基于离子淌度质谱的四维代谢组学技术分析小鼠脑中的 N-酰基乙醇胺类代谢物

刘文斌^{1,2}, 张伟东², 蔡玉萍¹, 朱正江^{1,*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所, 生物与化学交叉研究中心, 上海, 200032

2. 吉林大学, 长春, 130021

N-酰基乙醇胺 (NAE) 类代谢物是一类重要信号脂类, 参与多种生理过程, 如能量稳态、抗炎反应和神经功能等。N-酰基乙醇胺类代谢物在功能上有所不同, 但结构相似, 并且在生物样本中通常浓度较低。因此, 在复杂的生物基质中全面分析 N-酰基乙醇胺是非常具有挑战性的。离子淌度质谱技术 (IM-MS) 可以通过改善分离提高峰容量并降低化学噪音, 还可以根据分子结构的碰撞截面积 (CCS) 的差异快速区分化合物。这有助于生物样品中的结构相似的代谢物的分离和鉴定。重要的是, 将离子淌度质谱与液相色谱质谱串联技术 (例如 LC-IM-MS/MS) 相结合可以实现四维非靶向代谢组的分析, 在一次分析中同时采集 m/z 、保留时间 (RT)、碰撞截面积 (CCS) 和 MS/MS 谱图等四维信息。

基于离子淌度质谱技术的这些特点, 在本研究中, 我们开发了一种基于离子淌度质谱 (IM-MS) 的四维非靶向代谢组学技术, 全面分析复杂生物样本中 N-酰基乙醇胺类代谢物 (Analytical Chemistry, 2022)。首先, 我们通过吡啶基衍生化方法提高 N-酰基乙醇胺类代谢物的离子化效率 2-9 倍。接下来, 我们利用两步定量结构保留关系 (QSRR) 方法和 AllCCS 软件建立了一个 170 个 N-酰基乙醇胺类代谢物的数据库, 其中包含 m/z 、保留时间 (RT)、碰撞横截面积 (CCS) 和 MS/MS 谱图等四维离子淌度质谱信息。然后, 我们开发了一种四维非靶向代谢组学技术, 通过四维数据库的辅助, 可以实现 N-酰基乙醇胺类代谢物的高覆盖分析和精准鉴定。使用这种技术, 我们在不同的生物样品中识别出总共 68 个 N-酰基乙醇胺类代谢物。最后, 我们使用四维代谢组学技术全面定量了老鼠脑中十个功能区中的 47 个 N-酰基乙醇胺类代谢物, 并揭示了 N-酰基乙醇胺类代谢物在不同脑区的年龄相关变化的相关性。我们认为全面分析 N-酰基乙醇胺类代谢物将加强我们对其在调节不同生理活动中功能的理解。

关键词: 离子淌度质谱, 四维代谢组学, 碰撞截面积, 代谢物四维鉴定

参考文献 (5 篇以内)

1. Li, T.; Yin, Y.; Zhou, Z.; Qiu, J.; Liu, W.; Zhang, X.; He, K.; Cai, Y.; Zhu, Z. *J. Nat Commun*, **2021**, 12: 4343.
2. Zhou, Z.; Luo, M.; Chen, X.; Yin, Y.; Xiong, X.; Wang, R.; Zhu, Z. *J. Nat Commun* **2020**, 11: 4334.
3. Liu W., Zhang W, Li T., Cai, Y.; Zhu, Z. *J. Anal Chem* **2022**, 94: 12472-12480.

脂质组精细结构分析在疾病分型中的研究

瑕瑜^{1*}、王紫丹¹、夏天¹、赵雪¹

1. 北京市海淀区清华大学化学系

脂质组包含数以千计的脂质分子,浓度范围跨越6到8个数量级,并伴随着多种结构异构体或同重体。质谱是脂质定性定量分析的主要手段,也是支撑脂质组学发展的重要工具¹。本课题组致力于发展高效、高选择性的脂质快速衍生方法,从而提高质谱对多类别脂质的精细结构分析能力。基于 Paternò-Büchi (PB) 反应和串联质谱联用,我们发展了针对极性和非极性的18类常见脂质双键位置异构体的分析方法,筛选并优化了对应的PB反应试剂²。另外,我们发展了基于自由基诱导裂解的串联质谱,实现了磷脂酰胆碱中酰基链连接方式(*sn*-位置)异构体的鉴定与定量,鞘磷脂链组成(鞘氨醇骨架/脂肪酸酸链)和含支链及环丙烷修饰脂肪酸链的鉴定^{3,4}。

通过将亲水作用液相色谱法(HILIC)、捕获离子迁移谱法(TIMMS)和异构体解析MS/MS方法集成到一个工作流程中,我们实现了对磷脂组的高通量和深入分析。基于鞘糖脂的多羟基结构与二氧化钛存在强配位作用,我们发展了磁性二氧化钛纳米材料,实现了对复杂混合中鞘糖脂的高效分离富集及深度分析。此外,我们也开发了脂质数据处理软件,可根据高分辨质谱数据和对应的二级谱图结果鉴定出脂质的酰基/烷基链组成,以及酰基链*sn*-位置和碳碳双键位置。

以上的分析流程的发展使得脂质组层面异构体定量成为可能。我们发现疾病样本中多种磷脂的双键位置异构体和磷脂酰胆碱*sn*-异构体比例发生显著变化,这些变化可以更准确地生物和疾病样本分型。通过将脂质异构体分析方法和DESI成像技术结合,我们展示了异构体在癌症组织中分布的高度异质性。这些结果进一步证明了脂质分子精细结构分析的重要性,并为发现新的脂质分子靶标提供了新思路。

关键词: 过氧化苯甲酰自由基, 光环氧化, 串联质谱, 脂质双键异构

参考文献

1. W. Zhang, R. Jian, J. Zhao, Y. Liu, Y. Xia, *J. Lipid Res.* **2022**, 63, 100219.
2. X. Ma, W. Zhang, Z. Li, Y. Xia, Z. Ouyang, *Acc. Chem. Res.*, **2021**, 54, 3873–3882
3. X. Zhao, G. Wu, W. Zhang, M. Dong, Y. Xia, *Anal. Chem.* **2020**, 92, 14775–14782
4. X. Zhao, W. Zhang, D. Zhang, X. Liu, W. Cao, Q. Chen, Z. Ouyang, Y. Xia, *Chem. Sci.*, **2019**, 10, 10740–10748

适用于非靶向代谢组学质谱数据的数字图像编码方法 MetImage

王洪淼^{1, 2}, 尹岩东¹, 朱正江^{1,*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所, 生物与化学交叉研究中心, 上海, 200032

2. 中国科学院大学, 北京, 100049

摘要: 基于液相色谱-质谱联用的非靶向代谢组学技术为疾病临床研究提供了对小分子代谢物的全面定量分析, 在临床研究中具有重要作用。传统的临床代谢组学研究往往需要经历复杂且耗时的特征筛选, 从而只有少数代谢物可以作为生物标志物进行临床应用。基于全代谢组的疾病诊断研究是一个很有发展前景的策略, 但是存在巨大的挑战。基于此, 本工作开发了一种将高分辨质谱采集的非靶向代谢组学数据转换为多通道数字图像的方法, 名为 MetImage (*Anal. Chem.*, **2023**, 10.1021/acs.analchem.2c05079), 以实现基于全代谢组的疾病诊断。MetImage 首先将非靶向代谢组学数据转换为全代谢组图像, 然后将该图像切分成更小的图块用于后续分析。除此之外, 为了最大限度的保留图像中含有的信息, 本文使用了基于图块池化信号强度和图像熵的策略进行图块筛选, 筛选后的图块所堆叠而成的多通道图像可直接输入基于深度学习的人工智能 (AI) 模型中进行训练或后续的疾病诊断应用。通过这一方式生成的多通道图像保留了质谱数据的原始形态, 因此可以将图像数据与其中的代谢物的信息相关联。

为了验证 MetImage 在临床诊断中的效果, 本工作在一个食管鳞状细胞癌 (ESCC) 人群队列 (n=1104) 上训练了基于 AI 的 ESCC 筛查模型。该筛查模型取得了优异的性能, 模型的敏感性为 85%, 特异性为 92%, 受试者特征曲线下面积 (AUC) 为 0.95。进一步的, 该筛查模型对不同 ESCC 的进展阶段均展示出良好的判别性能。此外, 本文对该 AI 模型的可解释性进行了研究, 由于该编码策略保留了原始质谱数据的重要特征, 能够轻松对关键图块中的特征代谢物进行鉴定, 进而能对模型的诊断原理进行阐明, 证明了该 AI 模型并非“黑匣子”。这项研究为利用全代谢组信息进行 AI 辅助的临床应用提供了新的思路, 并通过可解释性的深度学习模型提升了其在临床研究中的应用价值。

关键词: 液相色谱-质谱; 非靶向代谢组学; 卷积神经网络; 图像处理; 食管鳞状细胞癌

参考文献 (5 篇以内)

1. H. Wang, Y. Yin, Z.-J. Zhu, *Anal. Chem.*, **2023**, 10.1021/acs.analchem.2c05079.
2. J. Lv, J. Wang, X. Shen, J. Liu, D. Zhao, M. Wei, X. Li, B. Fan, Y. Sun, F. Xue, Z.-J. Zhu and T. Zhang, *Clin. Transl. Med.* **2021**, 11, No. e419.

电荷启发电喷雾电离质谱法用于高通量单细胞分析

王宇^{1,2}, 陈璐^{1,2}, 夏兵¹, 周燕^{1,*}

1. 中国科学院成都生物研究所, 成都, 610041

2. 中国科学院大学, 北京, 101408

细胞间广泛存在的异质性对于生物体内的各种生理活动有重要意义, 从单细胞层面的深入分析有望揭示被组织层面研究所掩盖的生物学机制。质谱分析技术具有高灵敏度、高特异性和强大的分子结构解析能力, 正被越来越多的用于单细胞研究。然而, 单细胞质谱分析技术面临信号持续时间短的瓶颈, 通常只能采集到单个细胞短时间的一级质谱数据, 难以获得更深入的分子结构信息。我们课题组近年来从事质谱离子源的研究¹⁻³, 先后开发了微珠电喷雾离子源、探针电喷雾离子源、导电纳米材料电喷雾离子源、超声溅射解析和线质谱成像等质谱离子化新技术, 解决了商用电喷雾离子源不能直接分析含高盐生物样品, 不能分析低极性样品等缺陷, 无需复杂的样品前处理过程。最近提出了一种新的基于电荷启发的电喷雾离子化技术 (charge-initiated electrospray ionization, CIESI)。CIESI 可以达到皮升级别的样品消耗速度, 延长了单细胞样品的质谱信号持续时间, 从而获取到足量的可用于分子结构鉴定的串级质谱数据。同时首次将 CIESI 与毛细管侧孔单细胞上样技术 (capillary auxiliary inlet single-cell sampling, CAISCS) 相集成, 并结合图像识别技术, 构建了自动化、高通量的单细胞分析平台 (CAISCS-CIESI)。从 A549、HCK293T、HCCLM3、MHCC97H 和 SK-HEP-1 癌细胞获得了大量的串级质谱数据, 并成功检测鉴定到了大量脂质类化合物。利用 PCA-LDA 算法模型, 实现了不同种类癌细胞的准确区分鉴别。因此, CAISCS-CIESI 的直接、快速、兼容极低体积、自动化和高通量的优势极大的方便了单细胞中生物信息的测量, 可以广泛用于研究细胞异质性, 发现疾病生物标志物和单细胞代谢途径等研究。

关键词: 电荷启发电喷雾离子化; 毛细管侧孔辅助单细胞上样技术; 敞开式质谱; 高通量单细胞分析

参考文献

- (1) Ji, B.; Xia, B.; Gao, Y.; Ma, F.; Ding, L.; Zhou, Y. Generating Electrospray Ionization on Ballpoint Tips. *Anal. Chem.* **2016**, *88* (10), 5072–5079. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b03990>.
- (2) Fu, X.; Wang, Y.; Xia, B.; Shi, P.; Zhou, Y. Ultrasonic Sputter Desorption Mass Spectrometry Technique for Minimally Invasive Tissue Analysis. *Anal. Chem.* **2021**, *93* (30), 10502–10510. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c01448>.
- (3) Wang, Y.; Xia, B.; Deng, S.; Ye, Y.; Zhou, Y. Performing 2D–1D–2D Mass Spectrometry Imaging Using Strings. *Anal. Chem.* **2022**, *94* (3), 1661–1668. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c04181>.

基于潘宁离子阱的质谱分析技术

屠秉晟*, 王珈榕, 沈扬, 姚科, 魏宝仁, 邹亚明

Institute of Modern Physics, Key Laboratory of Nuclear Physics and Ion-Beam Application
(MOE), Fudan University, 200433 Shanghai, China

潘宁离子阱是通过静态电磁场囚禁带电粒子进而开展精密质谱分析的尖端实验装置。近年来,利用潘宁阱囚禁单个离子可以针对它的质量(电荷质量比)进行超高精度的实验定标,误差可达 10^{-11} 以下。在此基础上,可以开展基本粒子质量标度、量子电动力学检验、正反物质对称性研究、搜索暗物质等,是基础科学领域的重要研究课题[1,2]。

基于潘宁离子阱的质谱分析技术根据应用可以分为在线潘宁阱技术和离线潘宁阱技术两种。在线潘宁阱技术主要应用在放射性核素质量分析中,又细分为 ToF-ICR 和 PI-ICR 两种。其中 ToF-ICR 是通过缓冲气体冷却目标离子,再通过偶极和四极激发离子回旋运动模式,最后引出测量它的飞行时间来确定目标离子的荷质比;而 PI-ICR 则仅采用偶极激发后引出,测量离子在位置灵敏探测器上的位置,即通过测量离子回旋运动的相位分析它的质量。在线离子阱技术可以针对短寿命(ms 量级,质量数 $M/z=100$) 的元素进行较高精度的质量定标,其质量分辨能力可达 10^7 。

离线潘宁阱技术主要针对稳定元素开展超高精度的质量测量,它所依赖的质谱分析技术为基于镜像电荷探测的 FT-ICR 技术。这一技术是通过探测离子回旋运动在电极上诱导出的镜像电荷,经过放大、傅里叶分析后直接得到运动频谱,再经过计算得到目标离子的荷质比。它的质量分辨能力高达 10^{10} ,但质量数往往较低 M/Z 通常在 10 以下。如果拓展这一技术用于大质量数的分析,分辨能力会等比例下降。

目前,复旦大学正自主研发基于 FT-ICR 技术的高精密潘宁离子阱,用于高精度的原子质量分析与原子光谱测量。已经完成了用于 FT-ICR 技术的超导谐振器与低温射频放大器以及配套信号读出、混频与 FFT 数据分析系统,并且通过了低温噪声信号采集与读出的测试。

[1] K. Blaum, Yu. N. Novikov and G. Werth, *Contemporary Physics* **51**, 149–175(2010).

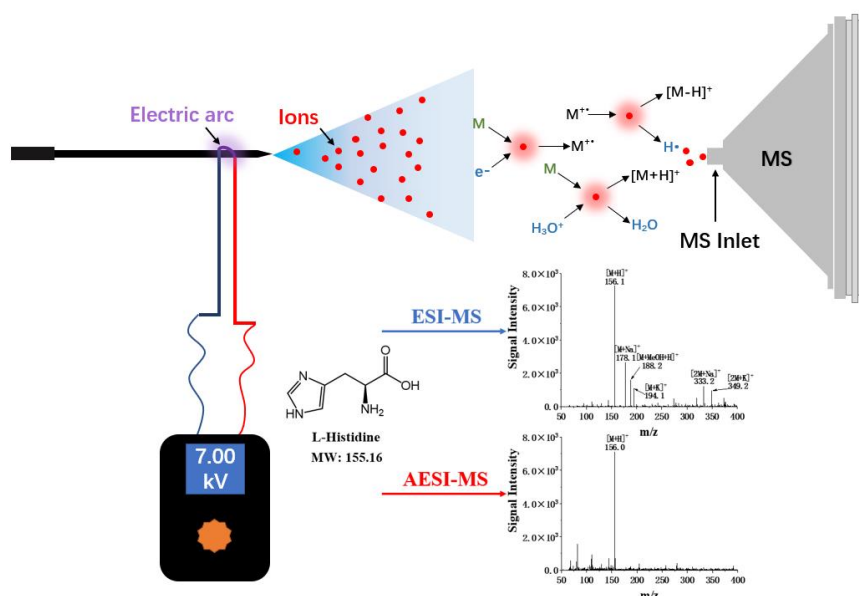
[2] K. Blaum, S. Eliseev and S. Sturm, *Quantum Sci. Technol.* **6**, 014002(2021).

新型电弧电喷雾电离源的多功能离子化质谱

黄凯能, 高元吉*

四川师范大学化学与材料科学学院, 成都, 610068

基于经典电喷雾电离 (Electrospray ionization, ESI) 源存在的适用范围窄和谱图复杂等局限性¹⁻³, 本研究利用电弧诱导策略⁴⁻⁵, 独创性地开发了一种新型的电弧诱导电喷雾电离 (Arc-induced ESI, AESI) 源。该源利用击穿空气的电弧产生电喷雾电离效果, 是一种新颖的电喷雾产生方式, 充分利用了电弧的热和电荷特性, 交流电弧产生高温等离子体, 使周围的气体发生电离和激发, 形成气溶胶颗粒, 样品分子被带入电喷雾状态, 最终形成离子流。样品分子在气溶胶颗粒中, 经过电场电离, 分子间化学键被破坏, 产生大量游离基, 形成如 $[M+H]^+$ 、 $M^{•+}$ 、 $[M+2H]^{2+}$ 、 $[M-H]^-$ 、 $[M-Cl]^-$ 等分析物特征离子。由于喷雾区域相对集中, 离子高效进入质量分析器, 提高了离子化效率。AESI 是一种软电离技术, 分析物的质子化离子 ($[M+H]^+$) 是主要的离子种类。此外, AESI 源在某些方面比经典的 ESI 源更出色: (1) 能够直接检测氨基酸并简化氨基酸的谱图; (2) 具有良好的耐盐性, 能够直接高效电离检测生理盐水中的样品; (3) 实现了不同极性化合物的多功能离子化质谱分析。综合实验数据, 阐明了 AESI 源的 ESI 和大气压化学电离复合电离机制。AESI 源对有机化合物的质谱检测, 具有一定的通用性, 丰富了 ESI 源, 为新型 ESI 源的研制提供科学依据和技术支持。



关键词: 电弧; 电喷雾; 简化谱图; 电离机制.

参考文献

1. Horan Andrew J., Gao Yuqian, IV Wiley A. Hall, et al. *Anal. Chem.* **2012**, 84(21), 9253-9258.
2. Wang, H.; Liu, J.; Cooks, R. G.; Ouyang, Z. Paper spray for direct analysis of complex mixtures using mass spectrometry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (5), 877-880.
3. Krueve, A.; Kaupmees, K.; Liigand, J.; Oss, M.; Leito, I. *Anal. Chem.* **2013**, 85 (16), 8234-8241.
4. Gao Yuanji; Li Yuan; Zhan Binpeng; et al. *Analyst.* **2021**, 146(18), 5682-5690.
5. Gao Yuanji; Chu Fengjian; Chen Weiwei; et al. *Anal. Chem.* **2022**, 94(14), 5463-5468.

MALDI 质谱新基质和新方法的研究和应用

国新华^{1,*}, 林夕¹, 郭黎明¹, 赵楠¹, 李嘉睿¹

1. 吉林大学化学学院, 长春市前进大街 2699 号

基质辅助激光解吸离子化质谱 (MALDI-MS) 以其检测灵敏度高、操作简单、分析速度快、耐盐性好、高通量分析等优点被广泛应用于各种组学研究及有机和生物分子分析。然而, 过量使用的有机小分子基质在低质量区形成大量离子, 干扰小分子化合物的检测, 而且, 基质的离子化抑制使一些目标分析物难以被检测。针对这些问题, 我们课题组开展了 MALDI-MS 新基质、质谱探针和新的分析方法研究。发展了用于疏水性蛋白和多肽分析的基质(E)-丙基 α -氰基-4-羟基肉桂酸酯 (CHCA-C3)^[1], 选择性地与寡糖反应的反应性基质 2-苯基-3 对氨基苯丙稀睛 (PAPAN)^[2]和 2-胍喹啉 (2 H Q)^[3], 以及选择性识别分子中巯基基团的质谱标签^[4]。这些基质和标签有效提高了 MALDI 质谱对疏水性多肽、寡糖和含巯基小分子化合物的定性定量分析能力。本报告将介绍这些新基质及质谱探针的设计原理、功能及在食品分析、酶的活性和微生物检测中的应用。

关键词: 基质辅助激光解吸离子化质谱, MALDI MS 基质, 质谱探针, 生物分子分析

参考文献

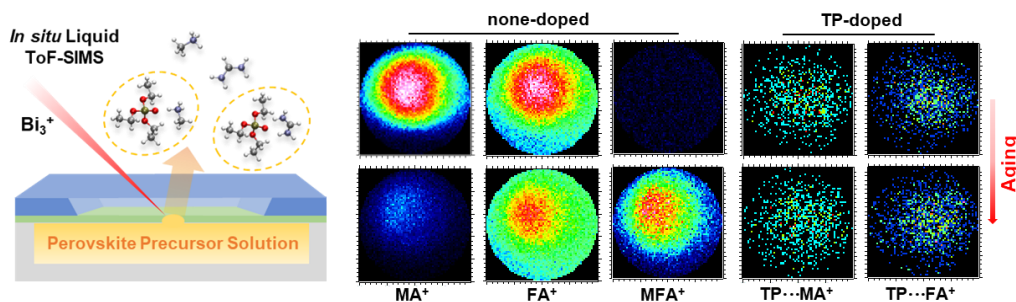
1. S. Wang, C. Xiao, L. Jiang, L. Ling, X. Chen and X. Guo. *Analytica Chimica Acta*. **2018**, 999, 114-122.
2. L. Ling, C. Xiao, Y. Ma, L. Jiang, S. Wang, L. Guo, S. Jiang and X. Guo. *Anal. Chem.* **2019**, 91, 8801-8807.
3. X. Lin, C. Xiao, L. Ling, L. Guo, X. Guo *Talanta*, **2021**, 235, 122792
4. L. Guo, C. Xiao, S. Wang, T. Gao, L. Ling and X. Guo. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2019**, 30:625 Y 633

面向动态表界面的质谱分析

张燕燕^{1,*}, 赵耀¹, 罗群¹, 汪福意¹

1. 中国科学院化学研究所活体分析化学学院重点实验室, 北京市海淀区中关村北一街2号, 100190

表界面化学是能源、环境和生命等重要领域的核心。近年来, 我们针对如何实现原位条件下在分子水平上对动态表界面化学的高界面敏感、高时间分辨的深入剖析这一科学难题, 发展了先进的原位液相二次离子质谱 (SIMS) 新技术。^[1-5] (1) 实现了多种液体表面化学原位剖析与动态监测^[1-3], 如研究水溶液中系列卤素离子水合行为, 解析锂离子电池非水溶液中锂离子溶剂化壳层结构, 揭示溶液老化化学等。最近, 我们独创性地开发原位液相 SIMS 技术研究钙钛矿太阳能电池领域饱受困扰的前驱体溶液老化之谜, 以直接分子证据揭示了钙钛矿前驱体溶液老化化学反应机理及添加剂抑制溶液老化机制, 从溶液内部弱相互作用结构与反应活性的构效关系角度提出了高化学稳定的前驱体溶液的开发新策略, 期望推动钙钛矿太阳能电池的产业化。^[3] 系列研究工作不仅彰显了原位液相 SIMS 在分析高盐浓度、高粘度溶液样品的优势, 还打破了 SIMS 是一种“硬”电离技术的刻板定义, 展示了原位液相 SIMS 在弱相互作用研究领域巨大的分析应用前景。(2) 实现了能源、环境和生命等多领域的动态固液界面结构、过程与反应机制的原位实时分析^[4-5], 如电化学界面研究 (包括监测电化学双电层结构、捕获电化学反应中间体、鉴定电催化活性位点等)、纳米孔道膜分离机制研究等。系列研究工作表明原位液相 SIMS 具有高界面敏感 (ppm)、高时间分辨 (μs)、纳米级信息深度和“软”电离行为等特性, 为多场景动态固液界面结构与性能关系的深入认知提供了独特的解决方案。



关键词: 质谱分析; 二次离子质谱; 溶液化学; 固液界面化学; 原位分析.

参考文献

1. Zhang, Y.; Wang, F.*; et al. *Anal. Chem.* **2018**, 90, 3341.
2. Zhang, Y.; Wang, F.*; et al. *Anal. Chem.* **2019**, 91, 7039.
3. Zhang, Y.; Wang, F.*; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202215799.
4. Zhang, Y.; Wang, F.*; et al. *ACS Energy Lett.* **2019**, 4, 215.
5. Zhang, Y.; Wang, F.*; et al. *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, 12, 5279.

* Email: zhangyy0816@iccas.ac.cn.

基于高分辨质谱的氘代有机分子同位素分布与同位素纯度研究

张倩¹, 韦武智¹, 王昊阳^{1,*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所

氘代有机化合物、试剂和药物被广泛应用于许多科学研究领域。同位素纯度(isotopic purity)作为氘代化合物的特征参数具有重要意义^[1]。我们系统地考虑了 ESI-HRMS 在测量同位素纯度时对准确性和分辨率的具体要求, 并探讨了使用 ESI-HRMS 和高效液相色谱(UPLC)-HRMS 的一些实际情况^[2]。同时, 对氘代化合物进行了 ESI-HRMS/MS, 以获得更多关于氘标记位置表征的信息。本工作中, 我们还梳理了同位素质量(isotopic mass)与原子质量的关系, 同位素异构体(isotopologs)与同位素异位体(isotopomers)的区别^[3], 以及由此产生的同位素分布(isotopic distribution)或同位素模式(isotopic pattern)与同位素丰度的联系。并进一步将本方法用于监测快速的 H/D 交换反应, 实现了对反应过程中的氘标记化合物的动态同位素纯度变化趋势和同位素组成种类的分析。

关键词: 高分辨质谱, 氘代有机分子, 同位素纯度.

参考文献 (5 篇以内)

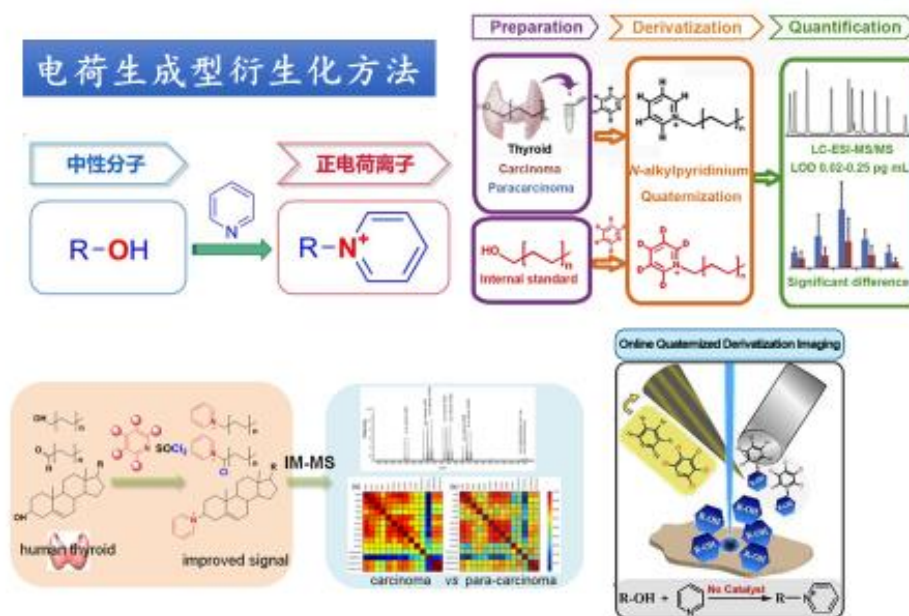
1. HG/T 5170-2017. Determination of abundance for stable isotope deuterium labeling compound-gas chromatography-mass spectrometry. Chemical Industry Standard of the People's Republic of China.
2. Q. Zhang, Y. Xia, W. Song, C. Chen, H-Y. Wang. *Rapid Commun Mass Spectrom.* **2022**; e9453.
3. Gross JH. *Mass Spectrometry: a textbook. 3rd ed.* Springer; **2017**, 86-146.

电荷标签衍生化方法的开发与应用

郭寅龙^{1,*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所金属有机化学国家重点实验室, 上海, 200032

质谱学是获得物质化学组成和结构信息的重要前沿科学, 衍生化是解决复杂体系质谱分析的重要手段之一, 有力于提高样品检测的灵敏度, 改善样品混合物的分离度。电荷生成型衍生化方法, 即正电荷是在衍生化反应过程中生成, 而衍生化试剂本身不带电荷。这一策略完美地避免了过量未反应的衍生化试剂在质谱中产生强烈信号、干扰测定的问题。结合稳定同位素标记方法, 开发了 N-烷基吡啶同位素季铵化方法, 实现了各种胆固醇、脂肪醇、脂肪醛、类固醇激素、糖类化合物的质谱定性和定量分析, 发展了组织切片和单细胞探针内原位季铵化方法, 并与激光烧蚀碳纤维离子化相结合, 实现了组织切片中多组分的直接质谱成像分析; 还开发了一种双(吡啶)四氟硼化碘类同位素标记试剂分析含碳碳双键化合物的方法, 为复杂基质样本快速、高效、准确的质谱分析提供了良好的手段。



关键词: 电荷标签衍生化; 有机质谱分析; 定量; 单细胞分析; 质谱成像分析

参考文献

1. W. Qi, Y. Wang, Y. Cao, Y. Cao, Q. Guan, T. Sun, L. Zhang, Y. Guo, *Anal. Chem.* **2020**, 92, 8644-8648.
2. Y. Cao, L. Zhang, J. Zhang, Y. Guo, *Anal. Chem.* **2020**, 92, 8378-8385.
3. Y. Lu, Y. Cao, L. Zhang, Y. Lv, Y. Zhang, Y. Su, Y. Guo, *Anal. Chem.* **2022**, 94, 3756-3761.
4. J. Cheng, Y. Li, Y. Wang, J. Zhang, T. Sun, L. Zhang, Y. Guo, *Anal. Chem.* **2022**, 94, 11185-11191.
5. Y. Lu, Y. Cao, D. Chen, Y. Zhou, L. Zhang, Y. Su, Y. Guo, *Food Chem.* **2023**, 410, 135365

Corresponding author email: ylguo@sioc.ac.cn, Tel.: 021-54925300

质谱检测的超灵敏化新策略

唐波*

山东师范大学, 化学化工与材料科学学院, 济南市历下区文化东路 88 号 邮编:250014

不同种类质谱仪的开发能够用于多尺度物质的检测, 包括小分子疾病标志物、药物等检测, 同时还可以用于蛋白质、核酸等多种生物大分子的分析。近年来, 敞开式离子源质谱技术被广泛用于生命科学、生物安全、环境检测等领域, 具有速度快、高通量等优点。然而, 在针对复杂样本中痕量物质检测时, 灵敏度和检测限是研究重点。

基于此, 我们建立了多种敞开式离子源质谱技术, 基于电喷雾电离源 (ESI), 实现多尺度物质的定量检测, 如基于 DNA 链置换多重扩增 miRNA 的方法, 并结合纸喷雾质谱, 实现全血中目标 miRNA 的高灵敏定量测定; 开发了一种将纸上化学衍生与纸喷雾电离相结合的生物硫醇检测方法, 实现半胱氨酸、半胱氨酸酰甘氨酸、N-乙酰半胱氨酸、同型半胱氨酸等生物硫醇的同时定量检测; 设计了一种新型的“硒”标签磁纳米探针, 利用搭建的内部萃取电喷雾电离质谱装置, 用于多种醛的衍生化质谱定量测定等等。这类方法的开发不仅提高了待测物的检测灵敏度, 简化了测试流程, 同时还降低了检测限。

此外, 在定量化学蛋白质组学分析方面, 我们探究了多种药物的靶标蛋白分析, 如具有优越抗癌潜能的 Au(I) 配合物金诺芬、金硫葡萄糖、金硫苹果酸钠、金硫代硫酸钠进行了靶标蛋白鉴定与位点活性分级; 利用所合成的生物素-依布硒啉探针, 结合定量化学蛋白质组学, 开发了一种用于检测依布硒啉共价靶标蛋白的蛋白活性表达谱 (ABPP) 方法; 利用 Se-N 键对巯基的特异性标记反应, 设计了多种含硒探针, 结合硒同位素特征峰, 实现对蛋白质半胱氨酸的识别和鉴定等。这类蛋白质组学方面的研究, 可实现对未知靶标蛋白与新兴键合位点进行全面剖析, 为后续的药物设计和开发提供重要的化学和生物学信息。

关键词: 多尺度物质、敞开式离子源、灵敏度、蛋白质组学、靶标蛋白

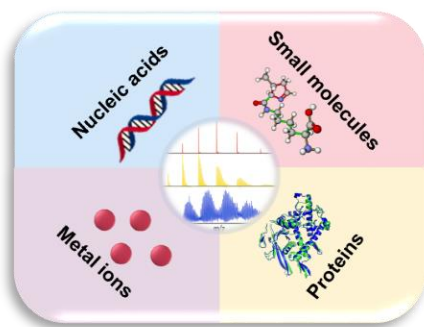


图 1: 基于多种质谱技术新策略灵敏分析多尺度物质。

参考文献

1. Y. Yang, W. Wang, H. Liu, L. Tong, X. Mu, Z. Chen* and B. Tang*, *Angewandte Chemie International Edition*, **2022**, 61(9): e202113051.
2. X. Cheng, Nan. Wang, Z. Jiang, Z. Chen*, Y. Niu, L. Tong, Y. Ting and B. Tang*, *Bioconjugate Chem.*, **2022**, 33, 1131–1137.
3. W. Wang, Y. Yang*, Z. Chen* and B. Tang*, *Submitted*.

唐波, 山东师范大学, tangb@sdu.edu.cn,

基于质谱技术的暴露组学研究与应用

刘心昱¹, 由蕾¹, 王宇婷¹, 管朋维¹, 杨军¹, 周丽娜¹, 许国旺^{1,*}

1. 中国科学院大连化学物理研究所, 116023, 大连, 中国

E-mail: xugw@dicp.ac.cn

人类健康由遗传和环境决定, 80%疾病的成因与环境有关。据估计, 全球约16%的癌症死亡与环境风险因素有关, 且与环境污染因素相关的疾病发病率还在持续增高。因此, 环境污染带来的长期的、慢性的健康危害不容忽视, 环境暴露已成为影响公众健康的重要风险因素。

暴露组是指贯穿整个生命周期的环境暴露的总和, 暴露组学是揭示环境暴露与疾病的关系的重要手段。质谱技术具有高覆盖、高灵敏、高分辨的特点, 已成为复杂样品中暴露组分析最有潜力和最有效的工具。人体内暴露组种类多、浓度低, 暴露物比内源性代谢物低2-3个数量级, 且为数众多的暴露物进入人体后被代谢, 并非原型形式存在, 因此人体内暴露组的全景分析仍面临挑战。

针对上述人体暴露组分析的难点与挑战, 我们首先构建保留机理互补的双色谱柱分析系统, 拓宽色谱分离窗口, 结合高分辨质谱的质量分辨能力, 实现血清中不同极性暴露物的高覆盖、高分辨筛查。在此基础上, 建立了血中高频检出的暴露物的靶向分析方法, 覆盖了10类外源物质的精准定量, 扩大了人血清中外源性物质的监测范围。另一方面, 血清中暴露组的检测, 难以避免内源性代谢物的干扰, 现有研究对非靶向高分辨质谱数据中暴露组信息利用与注释程度有限。鉴于此我们开发了计算暴露组学的方法, 有效识别高分辨质谱原始数据中的低丰度暴露组信号, 并对质谱信号的真实性的评价, 充分提取传统方法中极易丢失的微弱信号质谱特征(feature), 减少假阳性和假阴性, 提升暴露组信息覆盖度。将该方法体系示范性用于环境暴露与疾病风险关系的研究中, 结合代谢组学技术, 利用代谢组-暴露组关联研究策略, 在代谢水平上揭示环境暴露与疾病的关系及相关机制。

关键词: 质谱, 暴露组学, 高覆盖, 精准定量

基于质谱的异构体的分析新方法及其应用研究

陈素明^{1,*}, 冯桂芳¹, 陈默然¹, 聂文京¹, 付蓉蓉¹

1. 武汉大学高等研究院, 湖北省武汉市八一路 299 号, 430072

质谱是一种强大的分析技术手段,可以根据待测离子的精确质量以及特征碎片实现物质的定性和定量分析。然而,自然界中很多分子都存在同分异构体,如脂质分子和多肽修饰的构造异构、化学分子的立体异构等,由于它们在质谱分析时一级质量相同、二级碎片特征类似,难以进行准确的定性鉴定以及后续的定量分析。因此,我们围绕异构体定性和定量分析中的难题,以质谱分析为基础,通过多种维度的技术手段,建立多种新的分析方法,实现了化学和生物异构体的精准定性和组学水平定量分析。

针对不饱和脂质的 C=C 键在脂肪链上的顺反和位置异构,我们开发了一种可见光激发的光环化-光异构化双功能反应体系,结合液相色谱-质谱联用技术,首次在组学水平上实现了不饱和脂质双键顺反异构和位置异构的同时分析。在光催化条件下,苯甲酰甲酸甲酯可以通过光催化剂的三线态能量转移被激发到三重激发态,与不饱和脂质上双键发生[2+2]环加成反应,生成双自由基中间态。该中间态会经历两个反应历程,其一是生成氧杂环丁烷结构的产物。利用该产物结合质谱碰撞诱导解离,可以实现双键位置的鉴定。更重要的是,该碳中心自由基还会发生 β -裂解并导致烯烃异构化,生成双键构型翻转的产物,即顺式和反式构型可以发生互相转化,从而在色谱上具有差异的保留行为。据此特异性,可以为顺反异构体引入第二维度的身份标签,实现其可靠的鉴定分析。基于这种新的分析策略,我们建立了复杂生物体系中不饱和脂质双键异构的全维度分析方案。

针对蛋白质组学中多肽的序列异构和修饰异构,我们利用其在气相中的构象差异,通过离子淌度质谱对其进行定性鉴定。在这里,我们着力解决大规模的多肽碰撞横截面积(CCS)值预测及数据库的构建问题。提出通过建立基于自注意力机制的深度学习模型,对未修饰肽及磷酸化修饰肽的 CCS 值进行大规模预测的新方法。以人类蛋白质组数据库为基础,建立了一个包含 200 万个多肽的 CCS 值预测库。并以建立的深度学习模型为基础,实现了多肽二级质谱、保留时间、CCS 值以及电荷数量的多维精准预测,为不依赖实验库的数据非依赖型四维蛋白质组学分析提供了重要基础。

关键词: 质谱; 异构体; 不饱和脂质; 多肽; 磷酸化; 深度学习

参考文献 (5 篇以内)

1. G. Feng, M. Gao, L. Wang, J. Chen, M. Hou, Q. Wan, Y. Lin, G. Xu, X. Qi, S. Chen, *Nat. Commun.*, **2022**, 13, 2652.
2. M. Chen, P. Zhu, Q. Wan, X. Ruan, P. Wu, Y. Hao, Z. Zhang, J. Sun, W. Nie, S. Chen, *Anal. Chem.*, **2023**, *in press*.
3. L. Wu, Q. Wan, W. Nie, Y. Hao, G. Feng, M. Chen, S. Chen, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 14560–14567.
4. Feng, G.; Hao, Y.; Wu, L.; Chen, S. *Chem. Sci.*, 2020, 11, 7244-7251.

*Email: sm.chen@whu.edu.cn, Tel.: +86-27-68758136

质谱仪向超高分辨能力发展的趋势和技术动向

丁力 徐福兴

宁波大学质谱技术与应用研究院

分辨本领是质谱分析最重要的技术指标，它同时给予质量精度和检测灵敏度的技术支撑。质谱仪从采用四极杆、离子阱、飞行时间质谱质分析器到测量囚禁离子的镜像电荷的傅里叶变换质谱仪，分辨本领有了几个数量级的增加，从根本上改变了传统上质谱分析的应用场景。在傅里叶变换质谱 FTMS 技术中，分辨本领取决于对离子周期性运动的测量频次，靠超导磁体的巨大磁场来增加频率的 FTICR 在商业上逐步被静电阱 FTMS 取代。典型的成功代表是美国赛默飞的 Orbitrap¹。除了 Orbitrap，静电阱还存在多种结构形式，近年来相继被报导的有 Cassinian trap²，静电直线离子阱 ELIT³ 和平面静电离子阱 PEIT⁴。

平面静电轨道阱分析器采用完全轴对称的圆环电极结构⁵，离子云分布在直径约 170 mm 的整个盘面上，所以空间电荷效应相对较小。由于采用中央最小的电极作为镜像电荷采集电极，镜像电荷信号呈脉冲波形，频谱中含有丰富的高次谐波。

测试中使用样品包括药品小分子、多肽、蛋白质，连续进样 ESI 电离。结果显示质量分辨本领与谐波次数呈正比，直至 9 次以上的谐波。500 ms 采样多肽 MRFA ($m/z=524$) 的 6 次谐波分辨本领达到 155450，足以分解 M+2 同位素峰中的 ³⁴S 和 ¹³C₂ 之间的精细差别。

仅仅依靠快速傅里叶变换的强度模式已经不能满足要求。像吸收模式傅里叶变换这种利用离子运动相位信息的处理方法能进一步提高分辨本领，被逐步得到重视。对于平面静电离子阱的镜像电荷信号，直接使用傅里叶变换得到的某一个高次谐波构成的质谱在信号强度上会有所损失，而且不同次的高次谐波可能发生重迭，影响读谱。为此需要发展最小二乘法、相位解析法等一系列新的数据处理算法，消除谐波之间的干扰，并利用多个谐波强度为离子信号的强度定量。

采用新型数据处理算法，能够让各种谐波成分被和谐地利用，得到更多的质谱信息，故而我们将这种新型静电离子阱质谱称为和谐阱质谱。目前我们已在国内开展了和谐阱质谱仪研制工作，有望在电极设计、加工工艺上取得进一步的突破。

关键词：高分辨质谱，傅里叶变换质谱，静电离子阱，高次谐波

参考文献

1. A. Makarov, *Anal. Chem.* 2000, 72, 1156 – 1162.
2. C. Koster, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2015, 26 (3), 390 – 396.
3. R. T. Hilger, R.E. Santini, S. A. McLuckey, *A. Anal. Chem.* 2013, 85(10), 5226 – 5232
4. L. Ding, A. Rusinov, *Anal. Chem.* 2019, 91 (12), 7595-7602
5. L. Ding, R. Badheka, Z. Ding, H. Nakanishi, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2013, 24, 356-364

Mapping Protein Direct Interactome with Cross-linking Mass Spectrometry

Ting Wu¹, Xin Shu¹, Bing Yang^{1,*}

1. Zhejiang Provincial Key Laboratory for Cancer Molecular Cell Biology, Life Sciences Institute, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, 310058 China

ABSTRACT: Cross-linking mass spectrometry (XL-MS) is a powerful tool for the studies of protein structures and protein-protein interactions. It has advantages in capturing weak protein-protein interactions, differentiating direct and indirect protein interactions and mapping protein interaction interfaces. There are 2 types of cross-linkers: genetically encoded cross-linker and small molecular cross-linker. These cross-linkers have been widely used to detect protein direct interactions by combination with affinity purification.

Here we developed an integrated strategy to map direct interactome of proteins in live cells.¹ After expressing Uaa-incorporated target protein in live cells to crosslink unknown interacting partners, a two-step purification was designed to enrich the cross-linked peptides. A new software OpenUaa was developed to analyze Uaa-crosslinked peptides, which uniquely considers all fragment ions for high accuracy, sensitivity, and coverage. In our study, a total of 289 Uaa cross-linked peptides were identified. We used OpenUaa perform in-depth analysis and uncover new reactivity of Uaa, BprY.² Based on BprY, we developed activity based Ubiquitin/Ubiquitin-like protein probes.³

We also chemically synthesized two new cross-linkers BVSB and PDES which are mainly cysteine targeted.⁴ We applied BVSB and PDES to cross-link Trx with its substrates and direct binding proteins in live cells. Based on two-step purification or strong cation exchange (SCX) enrichment, more than 200 inter-protein cross-linked peptides were identified in single Trx pull-down experiment. This improvement made high-throughput identification of protein direct interactome with XL-MS possible.

REFERENCES

- 1 Liu, C. *et al.* Identification of Protein Direct Interactome with Genetic Code Expansion and Search Engine OpenUaa. *Advanced biology* **5**, e2000308, doi:10.1002/adbi.202000308 (2021).
- 2 Shu, X. *et al.* Uncover New Reactivity of Genetically Encoded Alkyl Bromide Non-Canonical Amino Acids. *Frontiers in chemistry* **10**, 815991, doi:10.3389/fchem.2022.815991 (2022).
- 3 Shu, X. *et al.* Detecting Active Deconjugating Enzymes with Genetically Encoded Activity-Based Ubiquitin and Ubiquitin-like Protein Probes. *Analytical chemistry* **95**, 846-853, doi:10.1021/acs.analchem.2c03270 (2023).
- 4 Wu, T. *et al.* Mapping protein direct interactome of oxidoreductases with small molecular chemical cross-linkers in live cells. *Redox biology* **61**, 102642, doi:10.1016/j.redox.2023.102642 (2023).

基于 AFADESI-MSI 的空间分辨代谢组学揭示 AD 小鼠脑区代谢改变

涂欣怡¹, 李新竹¹, 臧清策¹, 张瑞萍^{1,*}, 再帕尔·阿不力孜^{1,2}

1. 中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室;
2. 中央民族大学生物成像与系统生物学研究中心

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是进行性和退行性痴呆的最常见原因, 约占痴呆病例的三分之二^[1], 目前的 AD 诊断主要基于临床症状, 其特征是记忆和其他认知功能进行性损害的发生与日常生活活动的减少等; 然而, 越来越多的证据表明, 病理过程可能在临床 AD 诊断前 20-30 年已经开始^[2,3], 因此寻找生物标志物用于疾病的早期诊断, 在不可逆的神经退行性变发生之前进行干预, 对 AD 的防治十分重要。空气动力辅助解吸电喷雾离子化质谱成像技术 (AFADESI-MSI) 可用于检测和可视化组织中各种小分子内源性代谢物的分布, 我们基于该技术建立了空间分辨代谢组学方法以探究 AD 小鼠脑区的代谢变化, 挖掘可能的疾病生物标志物。本研究采用 APP-PS1 小鼠作为 AD 动物模型, 分别对空白对照组和 AD 模型组小鼠的脑部进行质谱成像分析, 首先考察了 AFADESI-MSI 技术对脑部小分子代谢物的检测覆盖度, 采用该方法可以对氨基酸、有机酸、核苷酸、脂质等内源性代谢物进行高灵敏、高空间分辨率的检测。然后采用 t-SNE 降维方法及 k-means 聚类算法对小鼠脑冠状切片成像数据进行微区划分, 与小鼠脑的生理结构进行对比后发现基于代谢物水平差异可以实现大脑皮层 (CTX)、海马结构 (HPF)、嗅觉区 (OLF)、丘脑 (TH)、下丘脑 (HY) 和纤维束 (Ifbs) 6 个脑微区的可视化。接着对各脑区分别进行空间分辨代谢组学分析, 应用无监督模式识别主成分分析 (PCA) 和正交偏最小二乘分析 (OPLS-DA) 分别研究不同脑区由疾病造成的代谢轮廓变化, 发现大脑皮层、海马结构和丘脑 3 个脑区在组间差异明显, 与已知 AD 病理变化趋势一致。在上述三个脑区中分别发现 83、94 和 89 个差异代谢物, 包括甘油酯、氨基酸、脂肪酸等, 从所涉及的代谢通路发现 AD 模型中甘油磷脂代谢在三个脑区中均发生紊乱, 其在 AD 发生发展机制中的作用值得进一步关注。本研究利用基于 AFADESI-MSI 技术的空间分辨代谢组学方法探究了 AD 小鼠不同脑区的代谢变化, 有望为阐明 AD 发生发展机制及发现其可能生物标志物提供依据。

本研究得到国家自然科学基金面上项目 (No. 82293684), 中国医学科学院医学与健康科技创新工程“生物医药关键核心技术研发”项目 (No. 2021-1-I2M-028, 2022-I2M-2-002-2) 资助。

关键词: 阿尔兹海默症; 甘油磷脂代谢; 空间分辨代谢组学

参考文献

1. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care[J]. *The Lancet*, 2017, 390(10113): 2673-2734.
2. Savva G M, Wharton S B, Ince P G, et al. Age, neuropathology, and dementia[J]. *New England Journal of Medicine*, 2009, 360(22): 2302-2309.
3. Shaw L M, Vanderstichele H, Knapik - Czajka M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects[J]. *Annals of neurology*, 2009, 65(4): 403-413.

通讯作者: 张瑞萍*, rpzhang@imm.ac.cn

基于质谱成像技术的空间分辨脂质组学注释方法研究

李新竹¹, 臧清策¹, 朱颖¹, 涂欣怡¹, 刘佳琳¹, 张瑞萍^{1,*} 再帕尔·阿不力孜^{1,2}

1. 中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室;
2. 中央民族大学生物成像与系统生物学研究中心

脂类代谢物是影响机体生长和维持生命活动的关键物质, 研究脂质的空间分布对于探索其作用机制至关重要^[1]。质谱成像 (Mass spectrometry imaging, MSI) 是一种免标记、高覆盖的分子水平原位可视化技术, 但目前对于 MSI 的数据处理, 尚难以实现脂类物质的高效、准确识别^[2,3]。因此, 本研究提出了一种器官特异性、数据库驱动的脂质鉴定策略。首先利用液相色谱-串联质谱的数据依赖采集 (Data-dependent Acquisition, DDA) 方式, 分别于正负离子模式下获得了小鼠脑、肝脏、肾脏、心脏、脾脏、肺、肌肉、胰腺 8 个器官和血清的离子信息, 借助公共数据库, 共鉴定出涵盖 18 种主要类别的 3062 个脂质分子。基于课题组自主开发的空气动力辅助解吸电喷雾离子化质谱成像技术 (AFADESI-MSI), 进一步对 LC-MS 和 MSI 技术中脂质离子的加合物形式进行考察, 并据此建立了一个由 14,123 个加合物离子组成的 MSI 器官特异性脂质组学数据库。将其应用于 C57 小鼠整体动物组织样本中, 分别在脑、肝脏、心脏、肾脏、脾脏中注释到 479、355、351、442、531 个离子, 共计 954 种物质, 提高了注释的覆盖度。研究同时发现了多种器官特异性脂质, 例如磷脂酰胆碱类 PC (32:0) 在脑组织中的比例明显高于其他组织。此外, 我们绘制了糖尿病 db/db 小鼠的空间脂质组学图谱, 发现约 20% 的脂质分子发生显著变化 ($p < 0.05$)。通路分析显示, 脑中的甘油酯类代谢增加, 而肝脏、肾脏中的脂肪酸及固醇类物质的生物合成出现不同程度的紊乱。本研究提出了一种高效、准确地注释 MSI 脂质类化合物的方法, 它不仅有助于实现系统水平的脂类代谢物注释和可视化, 而且还为深入探究潜在的器官特异性机理奠定基础。

本研究得到国家自然科学基金项目 (No. 82293684), 北京高校卓越青年科学家计划项目 (No. BJJWZYJH01201910023028), 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (No. 2021-I2M-1-028, 2022-I2M-2-002) 资助。

关键词: 质谱成像; 脂质数据库; 注释方法; 整体动物; 空间分辨脂质组学

参考文献 (5 篇以内)

1. Han, X., *Nat Rev Endocrinol.*, **2016**, 12, 668-679.
2. He J, Sun C, Li T, Luo Z, Huang L, Song X, Li X, Abliz Z. *Adv Sci*, **2018**, 5(11):1800250.
3. Chen L, Lu W, Wang L, Xing X, Chen Z, Teng X, Zeng X, Muscarella AD, Shen Y, Cowan A, McReynolds MR, Kennedy BJ, Lato AM, Campagna SR, Singh M, Rabinowitz JD. *Nat Methods*. **2021**,18(11):1377-1385.

原位电化学反应质谱

陈建雄¹, 崔曦¹, 魏振威^{1,*}

1. 武汉大学化学与分子科学学院, 湖北省武汉市武昌区珞珈山, 430072

在电极/溶液界面产生的电化学活性中间体通常具有浓度低、寿命短和结构未知的特点, 这就要求分析与表征方法具备三个特点: 1) 较高的分析灵敏度; 2) 良好的分析原位性; 以及 3) 对于中间体进行结构鉴定的能力。光谱学方法、电化学方法以及核磁共振法等虽然已经在电化学反应机理研究中有广泛应用, 但是一直难以兼顾电化学反应监测的原位性、多组分同时测量的需求以及中间体结构鉴定深度等问题。

质谱法通过测量分析物的质荷比, 从而确定其含量和结构信息, 非常适合用于复杂反应体系的研究。近年来, 随着敞开式离子化质谱技术的发展, 质谱分析的原位性也取得了巨大提升。在结构鉴定分析方面, 通过高分辨质谱技术, 人们可以精确匹配获得目标分析物的元素组成与化学式, 精度可达单电子分辨水平; 通过串联质谱技术, 质谱还能够对于中间体分子的结构进行鉴定。因此, 质谱是未来非常理想且强大的电化学反应研究工具。

然而, 目前的电化学质谱分析系统还有一些根本性的问题没有解决。首先, 现有的电化学质谱分析方法的**电化学过程与电喷雾离子化过程存在严重的相互干扰**。例如, 当分析对象是胺类化合物时, 应当采用正极性的电喷雾进行分析, 然而许多电化学过程中胺类物质往往是作为还原产物出现的, 因此传统电化学质谱方法要求电化学反应极性与电喷雾极性必须一致。其次, 由于电喷雾通常在千伏级的高压下工作, 而许多电化学过程是在几伏的电压下工作, 两路电压之间相互干扰, 使得**电化学质谱监测系统中电化学过程的电压值难以精确控制**, 不利于电化学机理的研究。最后, 现有的**电化学质谱监测系统中电化学的电流受到电喷雾离子化过程的限制**, 通常在 nA 级别, 造成电化学过程的效率低, 分析系统的灵敏度不足, 难以结合串联质谱进行定性和定量分析。

针对上述电化学质谱的研究现状与存在的瓶颈问题, 我们提出并开发了浮地电化学-电喷雾高分辨质谱分析系统 (FE-ESI-MS), 用于电化学反应中活性物质的追踪与结构性分析^[1]。通过构建一个在高电压环境下可以独立稳定工作的浮地电化学池, 该电化学池的电位、电流以及工作电极的极性, 可以独立于电喷雾过程得到准确控制, 从而满足电化学反应对于电化学池控制电位和电流的基本要求。该电化学池的浮地电位由一个高压直流电源控制, 使得电化学池中溶液与质谱进样接口之间能够产生持续的电喷雾, 实现电化学池内反应过程的连续监测。经过分析性能测试与表征, FE-ESI-MS 平台可以成功实现对于不同极性的电化学反应采用不同极性的电喷雾离子化的高灵敏度质谱分析。对于对甲苯硼酸-对硝基甲苯的电化学还原过程, FE-ESI-MS 平台还帮助电化学合成研究者发现了一条基于乃春中间体的全新反应通路, 体现出其强大的实用性。

关键词: 电喷雾、敞开式离子化、乃春、中间体、反应监测

参考文献 (5 篇以内)

1. Chen, J., Wang, X., Cui, X., Li, Y., Feng, Y., Wei, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, e202219302.

基于质谱技术研究核酸高级结构

李方园^{1,2}, 张录录¹, 崔晓杰^{1,3}, 谭伟¹, 陈瀚¹, 袁谷¹, 周江^{1,*}

1. 北京大学化学与分子工程学院, 北京市海淀区, 100871

2. 中国医学科学院北京协和医院, 北京市东城区, 100730

3. 中央民族大学生命与环境科学学院, 北京市海淀区, 100081

G-四链体是通过富含鸟嘌呤的 DNA 或 RNA 序列形成的非典型核酸二级结构, 存在于多种生物系统中, 发挥着调控基因表达的作用, 目前已成为潜在的药物治疗靶点。质谱技术因其灵敏度高、准确度高、样品消耗少等特点, 成为研究 G-四链体结构和 G-四链体/小分子配体结合的强大工具。本文将对 G-四链体的形成、结构、稳定化和碰撞解离行为、小分子识别及结合亲和力、化学计量比的质谱研究, RNA G-四链体结构特征的质谱研究, 以及其他用于 G-四链体构象分析的质谱技术进行综述。并重点介绍本课题组在发展质谱分析方法研究核酸的高级结构与性质及其影响因素, 特别在发展质谱法分析复杂核酸体系与外源性分子相互作用及外源与内在因素对核酸结构影响进而调控基因取得的一系列成果。

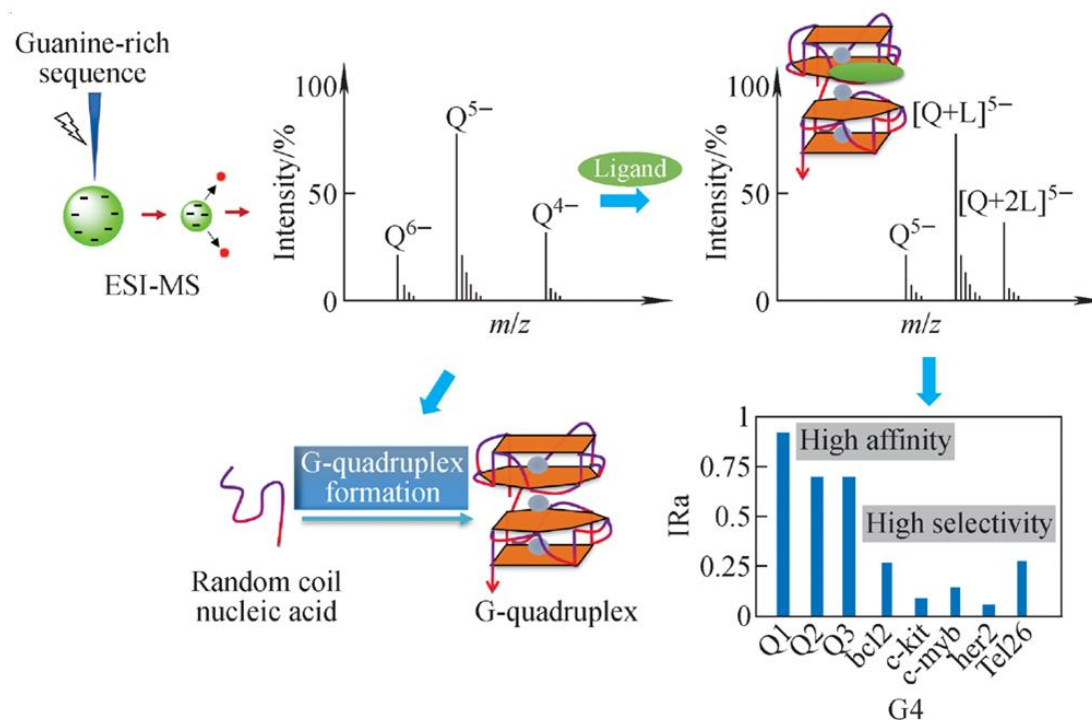


图 1. 质谱方法研究 G-四链体示意图

关键词: G-四链体; 分子识别; 质谱技术.

参考文献

1. F. Li, J. Zhou, *J. Mol. Med.*, **2023**, <https://doi.org/10.1007/S00109-023-02314-7>.
2. 谭江, 李亦舟, 周江, *质谱学报*, **2021**, 42(5), 914-925.
3. G. Yuan, Q. Zhang, J. Zhou, H. Li, *Mass Spectrom. Rev.*, **2011**, 30, 1121-1142.

zhoujiang@pku.edu.cn, 010-62756817

本研究受国家自然科学基金项目(批准号: 21976005, 32101043)支持。

LC-MS/MS 检测血浆中胰岛素类药物的定量分析要点

龚梅*、赖力、肖媛媛、胡双

成都华西海圻医药科技有限公司

四川省成都市天府国际生物城菁园路 288 号 610041

胰岛素是蛋白激素，由 A，B 两个肽链组成，通过二硫键连接起来，有典型的蛋白质性质，其分子量一般在 6000 左右，在体内主要起调节血糖的作用。LC-MS/MS 检测方法已发展成为胰岛素类药物浓度测定的主要方式，由于胰岛素类药物具有吸附和蛋白共沉淀的特征，在其方法开发的过程中与小分子药物有一定的区别。

胰岛素质谱 MRM 定量分析方法：胰岛素分子量且易带多电荷，应进行全扫描确定电荷数，根据胰岛素药物的性质提前在流动中加入酸或者碱。一般不通过母离子的响应选择电荷数，由于母离子与碎片离子所带的电荷数不一样，胰岛素的碎片离子可能比母离子的 M/Z 高，所以扫描子离子时范围一定要宽，碎片离子越大越好，太小噪音和干扰比较大，低于 200 的 M/Z 最好不要选，碎片离子比母离子高的离子一般噪音小，信噪比高。

胰岛素液相分析方法：胰岛素属于两性物质，极性比较大，在反向色谱中保留较弱，容易在色谱柱中产生残留。流动相的流速设置应比小分子药物的流速低，超高效液相色谱一般流速设置为 0.3mL/min，选择孔径大的色谱柱或胰岛素分析专用色谱柱，使胰岛素与键合相充分作用。梯度设置一般是高水相→40%~60%有机相（出峰）→90%有机相→高水相，应避免直接将有机相的浓度提高到 90%。为了得到较好的峰性，柱温可以设到 60℃，流动相中加入 0.1%甲酸。

生物样品处理方法：胰岛素类药物通常都有很强的吸附，这种吸附体现在离心管，移液的吸头、液相系统等管路中，吸附导致标准溶液不成线性，但这种吸附在血浆或血清样品中不存在。针对以上吸附的问题，可以增加溶液中有有机相的比例；在溶液中加入一定的甲酸或乙酸；在稀释液中加入 0.1%血浆；更换成玻璃瓶或低吸附聚丙烯瓶保存样品，使用生物惰性的液相系统。由于胰岛素会和基质一起共沉淀，故蛋白沉淀法不适合胰岛素类药物，一般选择固相萃取的方法。根据化合物的性质选取固相萃取的材料，如反相 SPE 柱（适合从极性基质中萃取分离非极性及中等极性的目标化合物），正相 SPE 柱（样品基质多为非极性的，极性环境会导致吸附剂和目标化合物之间的极性作用力被破坏，一般要避免用水），离子交换 SPE 柱（适合能生产阳离子或阴离子的官能团，样品基质可以是极性也可以是非极性），混合型的 SPE 柱（反向或正相 SPE 柱与离子交换 SPE 柱的结合）。由于离子交换 SPE 柱的选择性最好，一般混合型的 SPE 柱使用最为广泛，为了提高样品的回收率，2 个 PH 原则很重要。含基质的样品可以用有机溶剂按照 1:1 或 1:2 进行蛋白沉淀离心后取上清液上样，如果共沉淀的现象比较严重也可以直接加入适量酸或碱的水溶液按照 1:1 的比例稀释后直接上样。

以上是胰岛素类药物在 LC/MS/MS 定量分析的关注点。由于胰岛素类药物与小分子药物性质的差异，无论是质谱扫描、液相方法，还是样品处理上都有很多操作上不一致的地方。

基于选择性吸附分离的原位液体萃取-质谱平台及其在组织成像及单细胞分析中的应用

吴倩^{1,*}, 崔浩¹, 周永昌¹, 赵治皓¹, 罗时芬¹, 卢红梅¹

1. 中南大学, 湖南, 长沙

空间分辨的质谱技术 (spatio-resolved Mass Spectrometry), 包括质谱成像、空间分辨原位质谱、单细胞质谱等, 目前广泛应用于小分子药物、代谢物、多肽和蛋白等物质在生物组织、细胞或菌落样品表面的空间定位。这种多通道的空间分辨分析技术可以为药物筛选、疾病诊断与治疗、生命过程机理研究以及细胞分型等领域的研究提供重要而丰富的生物化学信息。要实现质谱的空间分辨分析能力, 有空间分辨能力的采样和电离技术至关重要。常用的空间分辨采样与电离技术包括基质辅助激光解析电离、二次离子质谱、解析电喷雾、激光烧蚀电喷雾电离以及原位液体萃取技术。相比于其他空间分辨电离技术而言, 原位液体萃取技术作为一种空间分辨采样技术有着更灵活和简便的装置、更易于引入在线的化学反应或吸附过程、以及更易于引入标准样品实现准确定量等优势 [1]。

然而, 空间分辨质谱发展到现在虽然在空间分辨率上有了很大的提升 (最高可到亚细胞的级别), 但在灵敏度和检测覆盖范围上仍有很大的进步空间。这主要是由于在样品表面微区直接电离或采样分析物会造成很强的离子抑制, 同时由于采样量小, 低电离能力或低含量的分析物本身就很难检出。这些问题使得目前空间分辨质谱可以很好的测定高含量或常量的高响应分析物, 却难以检测低含量或低电离能力的分析物。目前, 常用来提高空间分辨质谱灵敏度和检测覆盖范围的方法为组织原位衍生或在线衍生, 但是这些衍生方法通常只对某一类靶标分析物有效, 难以很好的应用于非靶标组学分析。

我们课题组在近两年内开发了多个基于原位液体萃取的质谱成像以及单细胞质谱分析方法, 试图将纳米材料表面的选择性吸附-解析作用引入原位液体萃取流路或样品处理过程中来, 以此在空间分辨采样过程中实时在线地消除高丰度生物分子对低丰度低电离能力分析物的抑制以及实现低丰度分析物的在线富集。开发的系列方法对提高脂质组的质谱成像或单细胞质谱分析的检测覆盖范围有显著效果。具体工作如下:

(1) 我们将选择性组织吸附印记与原位液体采样结合, 实现了低丰度甘油酯的高覆盖范围质谱成像。具体来说, 采用了高比表面积的多孔碳印记板进行组织吸附印记, 然后通过原位液体采样探针在印记板上进行逐点解析。实验结果标明吸附-解析过程对甘油酯的回收率可达 70%, 而对磷脂的回收率只有 7%。电喷雾被用于辅助组织印记过程, 实现了更高的组织印记效率, 比传统气动喷雾的成像信号提高了 2-3 倍。最终, 方法应用于大鼠小脑的组织成像, 将甘油酯的检测覆盖范围提高了 4-5 倍。论文发表在 *Anal. Chem.* 期刊上 [2], 同时已授权 1 项发明专利 (授权公告号: CN110567786B)。为传统质谱成像方法提供了针对低丰度甘油酯的互补成像策略。

(2) 在我们的前期研究中 [3], 通过实验结果首次发现了二氧化钛材料在非质子溶剂中分离磷脂、鞘脂/糖脂和甘油酯的能力。根据这个结果, 我们开发了基于二氧化钛选择性捕集的单细胞质谱平台用于分辨神经元胞体与突触的鞘脂分布差别, 利用二氧化钛的选择性吸附作用在单细胞采样期间选择性的富集鞘脂而排除磷脂。具体来说, 我们在单探针采样质谱检测系统中引入基于二氧化钛的在线选择性捕集通道, 结果显示, 脑苷脂 (CB)、神经酰胺 (Cer) 和鞘脂 (SM) 的信号显著增强, 检测覆盖率显著提高。单探针的原位采样能力以及高的空间分辨率使得方法实现了神经元胞体和突触的分辨检测, 我们观察到了正常 HT22 神经元以及 LPS 诱导的病变 HT22 神经元中胞体与突触鞘脂含量的分布差异。为细胞炎症的致病机制提

供了重要依据。工作已发表在 *Anal. Chem.* 期刊上[4]。

(3) 管内在线选择性捕集需要吸附和解析两步过程, 不利于连续长时间的质谱成像分析。所以我们后续又开发了基于二氧化钛的在线快速光催化选择性分解方法, 并同样通过二氧化钛在原位液体萃取传输管内的修饰引入成像采样系统, 实现成像过程中高峰期磷脂的实时快速选择性分解。具体来说, 被选择性吸附到二氧化钛表面的磷脂受光催化作用被实时的氧化分解成了小分子, 从而使得二氧化钛表面可以不断的更新继续进行吸附, 不需要化学脱附过程也可以不断的吸附分解磷脂。此二氧化钛催化分解过程在我的早期基质辅助激光解析电离成像研究中就发现过[5], 而这里我们做了更深入的研究, 并实现了液体环境中常规紫外光照射下的高速分解。结果表明, 在线系统可以实现 3h 以上对磷脂连续不断的完全分解。我们将二氧化钛整体材料毛细管引入原位液体萃取-质谱平台, 当脑组织萃取液实时流过紫外光照下的整体柱后, 质谱图中几乎没有磷脂信号, 而其他类脂质, 包括甘油酯、糖脂、神经酰胺都有了很大的信号以及覆盖范围的提高。最终, 新方法将糖脂的质谱成像数量提高了 20 倍, 神经酰胺和甘油酯的质谱成像数量提高了 3 倍。此工作目前已撰写初稿。

总的来说, 通过不同的方式将固相吸附分离作用引入原位液体萃取系统可以原位在线的除去采样液体中的高丰度高电离能力的基质, 且对分析物进行原位富集, 从而有效的解决空间分辨质谱分析对低丰度低电离能力的分析物检测覆盖范围低以及在样品微区进行采样检测的灵敏度低等问题。为质谱成像或单细胞质谱领域打开一扇新的窗口。

关键词: 质谱成像, 单细胞质谱, 在线选择性捕集, 脂质组学, 脑组织, 神经细胞

参考文献 (5 篇以内)

1. J. Laskin and I. Lanekoff, *Anal. Chem.*, **2016**, 88, 52–73.
2. S. Luo, Z. Zhao, Q. Wu*, Y. Wang, H. Lu, *Anal. Chem.*, **2022**, 94, 13753 – 13761.
3. Z. Huang, Q. Wu*, H. Lu, Y. Wang, Z. Zhang*, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 11250–11259.
4. H. Cui, Q. Wu,* Z. Zhao, Y. Wang, H. Lu, *Anal. Chem.*, **2022**, 94, 45, 15729 – 15737.
5. Q. Wu, J. L. Chu, S. S. Rubakhin, M. U. Gillette, J. V. Sweedler*, *Chem. Sci.*, **2017**, 8(5): 3926-3938.

基于 MALDI 质谱成像的百草枯毒代动力学研究

覃露媛¹, 黄家栋^{1,2}, 冯元州¹, 赵宝全¹, 郭磊^{1*}, 谢剑炜¹

1. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京 100850
2. 中国人民公安大学, 侦查学院, 北京 100038

百草枯是一种高效的季铵盐类除草剂, 但对人、畜具有剧毒, 中毒后会对人体多个脏器功能造成损伤, 其中肺损伤最为严重, 但目前百草枯肺损伤机制尚未完全明确, 且由于尚无特效解毒剂, 百草枯中毒的临床治疗一直是一个医学难题。因此, 对其毒性机制和毒代动力学进行持续深入的研究, 寻找有效解毒剂是治疗的关键。目前有关百草枯定量测定及其毒代动力学的报道大多基于色谱-质谱联用的方法, 这些方法灵敏、准确, 但通常需要繁琐的样品前处理过程, 且无法获取百草枯在中毒动物模型中的时空分布特征, 而毒物或其代谢物在靶组织中的定位和定量更能直接衡量局部药物暴露、生物分布和区域毒性。MALDI 质谱成像 (Matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging, MALDI-MSI) 是一种无标记、快速、高通量的新型分子成像技术, 可以同时实现定性、定量和定位分析, 近年来在毒理学研究领域显示出巨大的发展前景。斑马鱼由于个体小、实验周期短、通量高、基因和信号通路与人类高度保守等优点, 近年来广泛应用于毒理学研究, 其既可用于行为学观测, 又能用于分析毒物在体内的吸收、代谢、分布过程。

因此, 本研究首次基于 MALDI-MSI 技术对百草枯在斑马鱼体内的分布特征进行可视化研究, 通过建立稳定同位素内标的 MALDI-MSI 定量方法, 进行了百草枯染毒斑马鱼的毒代动力学研究。结果表明百草枯在斑马鱼体内吸收迅速并广泛靶向分布于鳃、肝脏、肾脏、肠、大脑等组织器官中, 其中大脑分布与其神经毒性相关, 鳃、肝脏、肾脏、肠均为其主要代谢和排泄器官。各个组织器官中的百草枯浓度在 30 min 内达到峰值 (鳃在 1 h 达到峰值), 浓度在 6 h 二次达峰并再次靶向分布于各个毒物代谢和排泄的主要器官, 百草枯经肾脏以原型排出, 以及通过粪便排出体外, 之后浓度迅速下降, 但半衰期较长, 消除速度慢。与其他方法相比, 该方法增加了百草枯在机体内空间分布和积累过程的信息, 进一步促进对其毒代动力学特征的理解。还基于 MALDI-MSI 的方法, 从定位分布和定量分析两个维度验证了水杨酸钠对百草枯的潜在解毒作用, 说明基于 MALDI-MSI 进行毒物量-效研究的可行性和适用性, 为百草枯中毒的临床救治和研究提供更多有价值的信息和新的分析技术手段。此外, 本研究发现不添加任何 MALDI 基质时, 百草枯也能有效电离, 说明其或可作为一种新型的 MALDI 基质。

关键词: MALDI 质谱成像; 百草枯; 斑马鱼; 毒代动力学研究; 解毒剂

参考文献

1. R. Dinis-Oliveira, J. Duarte, A. Sánchez-Navarro, F. Remião, M. Bastos and F. Carvalho, *Crit. Rev. Toxicol.*, 2008, 38, 13-71.
2. R. Dinis-Oliveira, C. Sousa, F. Remião, J. Duarte, A. Sánchez-Navarro, M. Bastos and F. Carvalho, *Free Radical Biol. Med.*, 2007, 42, 1017-1028.
3. S. Ntshangase, A. Shobo A, H. Kruger, A. Asperger, D. Niemeier, P. Arvidsson, T. Govender and S. Baijnath, *Xenobiotica.*, 2018, 48, 938-944.

机器学习赋能小型质谱的现场检测应用

霍新明^{1*}, 钱翔², 余泉², 鲁信琼³, 倪凯², 王晓浩²

1. 中山大学生物医学工程学院, 深圳, 518107, 中国;
2. 清华大学深圳国际研究生院, 深圳, 518055, 中国;
3. 深圳至泰仪器有限公司, 深圳, 518055, 中国。

随着现场检测需求的不断增加以及质谱技术的快速发展, 小型化质谱现场检测方法得到了越来越多的应用。但为了追求便携式的仪器设计, 小型质谱相对于传统实验室质谱在性能上大打折扣, 同时现场检测对仪器的稳定性和操作便利性也提出了更高的要求。本研究依托于小型离子阱质谱匹配相关的机器学习算法提出了多种面向现场分析检测的解决方案。首先基于真空阱内紫外离子化技术, 开发了最低重量仅 6kg 的微型气相质谱仪, 利用基于经验模式分解 (EMD) 由粗到精的基线拟合算法和基于深度学习的谱图高分辨重构技术, 提高了仪器稳定性与全扫描分辨率, 可对大气环境中挥发性有机物及化学毒气进行实时定性定量分析, 结合内置特征库和 GIS 系统, 使得仪器可搭载在走航车、无人机、AGV 等移动载体上, 开展实时在线分析和溯源监测; 另一方面开发了基于自吸式电喷雾离子源的食安快检小质谱, 利用基于特征匹配与支持向量机相结合的识别算法可以实现保健食品中 31 种非法添加物的自动快速筛查, 利用基于一级二级谱图相结合的卷积神经网络深度学习算法, 可实现瓜果蔬菜中多种农残的快速定性定量分析, 相对准确性超过 99%。通过机器学习等人工智能算法赋能的小型质谱, 为现场检测领域提供了鲁棒性更好、更加简单精准的优化方案。

关键词: 小型质谱, 机器学习, 现场检测, 环境检测, 食品安全

参考文献

1. Shi, W.; Huo, X.; Ding, X.; Zhu, P.; Wan, Y.; Lu, X.; Feng, R.; Yu, Q.; Wang, X., Rapid screening of illegally added drugs in functional food using a miniature ion trap mass spectrometer. *Food Chem* **2022**, *386*, 132808.
2. Xu, X.; Huo, X.; Qian, X.; Lu, X.; Yu, Q.; Ni, K.; Wang, X., Data-driven and coarse-to-fine baseline correction for signals of analytical instruments. *Anal. Chim. Acta* **2021**, *1157*, 338386.
3. Zhu, Y.; Zhang, Q.; Zhang, Q.; Lu, J.; Wang, K.; Zhang, R.; Yu, Q., High-Throughput Screening Using a Synchronized Pulsed Self-aspiration Vacuum Electrospray Ionization Miniature Mass Spectrometer. *Anal Chem* **2022**, *94* (20), 7417-7424.
4. Huo, X.; Zhu, X.; Tang, F.; Zhang, J.; Zhang, X.; Yu, Q.; Wang, X., Discontinuous Subatmospheric Pressure Interface Reduces the Gas Flow Effects on Miniature CAPI Mass Spectrometer. *Anal Chem* **2020**, *92* (5), 3707-3715.

新型磁性单层纳米 MXene 作为高效吸附剂和新型 SALDI-TOF-MS

基质富集和快速测定水中对苯二胺抗氧化剂

彭子芳^{1,2}, 张文芬^{1,2}, 谢剑平¹, 张岩皓^{3,*}

1. 郑州大学化学学院, 中国郑州, 450001

2. 郑州大学现代分析与基因测序中心, 中国郑州, 450001

3. 郑州大学生态与环境学院, 中国郑州, 450001

对苯二胺 (PPDs) 及其衍生物被广泛用作润滑剂、染料、聚合物中的抗臭氧剂和抗氧化剂, 其大规模应用增大了排放量, 对环境和人类健康构成了潜在威胁, 是一类新型污染物。PPDs 对一些水生生物会产生较强毒性。N-(1,3-二甲基丁基)-N'-苯基-1,4-苯二胺 (6PPD) 的一种新型剧毒氧化产物 6PPD-醌 (6PPDQ) 也被发现会造成溪流中银鲑鱼的大量死亡。为了更好地了解其在环境水体中的污染状况和生态风险, PPDs 的测定是非常重要的和必要的。目前, 环境水中 PPDs 检测主要采用色谱-质谱法, 繁琐的样品前处理与较长的仪器分析时间无法满足高通量样品分析的要求。为了实现水中 PPDs 的高通量筛查, 我们首次制备了一种新型磁性单层纳米 MXene (SNM@Fe₃O₄), 具有体积小、比表面积大、活性位点丰富、能量吸收/转移能力优异等特点。实验与理论计算表明, SNM@Fe₃O₄ 可同时作为高效富集吸附剂和新型表面辅助激光解吸/电离飞行时间质谱 (SALDI-TOF-MS) 基质, 用于快速检测中国北方和南方实际水样中 PPDs。该方法背景干扰小, 线性良好 ($R^2 \geq 0.97$), 具有较高的灵敏度 ($LOD \leq \text{ng mL}^{-1}$) 和精密度 ($RSD \leq 8.46\%$)。测定结果揭示了 PPDs 在中国水系的广泛存在, 证明了 SNM@Fe₃O₄ 在复杂样品基质中痕量小分子污染物分析方面具有相当大的潜力。

关键词: SNM@Fe₃O₄, SALDI-TOF-MS, PPDs, 吸附剂, 环境水体

参考文献 (5 篇以内)

1. Z. Tian, H. Zhao, T. Peter Katherine, M. Gonzalez, J. Wetzel, C. Wu, X. Hu, J. Prat, E. Mudrock, R. Hettinger, E. Cortina Allan, G. Biswas Rajshree, C. Kock Flávio Vinicius, R. Soong, A. Jenne, B. Du, F. Hou, H. He, R. Lundeen, A. Gilbreath, R. Sutton, L. Scholz Nathaniel, W. Davis Jay, C. Dodd Michael, A. Simpson, K. McIntyre Jenifer and P. Kolodziej Edward, *Science.*, **2021**, 371, 185-189.
2. Z. Peng, W. Zhang, D. Yin, X. Zhang, S. Liu, W. Zhao, J. Mao, Y. Zhang and J. Xie, *Chem. Eng. J.*, **2023**, 454, 139978.
3. Y. Zhang, C. Xu, W. Zhang, Z. Qi, Y. Song, L. Zhu, C. Dong, J. Chen and Z. Cai, *Environ. Sci. Technol.*, **2021**, 56, 6914-6921.
4. B. Seiwert, M. Nihemaiti, M. Troussier, S. Weyrauch and T. Reemtsma, *Water: Res.*, **2022**, 212, 118122.

通讯作者: 张岩皓, Email: yhzhang_chem@outlook.com

国家自然科学基金项目 (22106129)

基于快速变温电离源的蛋白热稳定性研究

刘军¹, 李功玉^{1, 2*}

1. 南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津, 300071
2. 物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192

蛋白质在非变性状态下的热力学稳定性是反映其构象和功能的基本性质。蛋白的热稳定度测量可以通过多种方式实现, 其中, 热诱导的蛋白去折叠分析可获取蛋白熔化温度(T_m)和不同温度下的吉布斯自由能(ΔG)等多种蛋白热稳定参数^[1,2]。相较于圆二色谱、荧光和紫外-可见分光光度法, 质谱分析在分析蛋白热稳定度方面具有通量高、灵敏度高和选择性强的优势^[2]。因此, 基于热诱导蛋白去折叠与质谱结合开发的一系列温控电喷雾技术(如温变电喷雾和激光加热电喷雾技术等)广泛应用于蛋白质热稳定性研究^[3]。然而, 以上已开发技术具有温度控制稳定性差和温变耗时长等不足之处^[4]。基于此, 本研究搭建了与质谱兼容的快速温度变化电离源, 以精确控制蛋白溶液温度。并通过数字温控模块, 快速实现适用于蛋白热稳定性研究的温度变化精准调控。初步结果表明: ①快速温度变化电离源可实现进样溶液温度范围从 1 到 99°C 的温度可控变化, 实测溶液温度与预先设定温度误差值 $< 0.2^\circ\text{C}$; ②以胞色素 C 和泛素为模型蛋白, 根据不同温度下的蛋白电荷态信息计算出的蛋白构象热稳定性相关参数 ΔG 和 T_m 数值与先前报道基本一致; ③相较于传统温控电喷雾方法, 快速温度变化电离源分析时间缩短了 10 倍以上, 单次分析样品耗样量少于 200 nL, 适用于微量样品分析。由于快速温度变化电离源具有温度可控性强、温变时间短和样品消耗量少的特点, 因此具有高通量解析组学蛋白热稳定相关构象信息的应用前景。

关键词: 快速变温电离源; 蛋白热稳定性; 蛋白质去折叠; 结构质谱; 蛋白结构分析。

参考文献 (5 篇以内)

1. Raab S A, El-Baba T J, Woodall D W, et al. Evidence for many unique solution structures for chymotrypsin inhibitor 2: A thermodynamic perspective derived from vT-ESI-IMS-MS measurements[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2020, 142(41): 17372-17383.
2. Jordan J S, Williams E R. Laser Heating Nanoelectrospray Emitters for Fast Protein Melting Measurements with Mass Spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2022, 94(48): 16894-16900.
3. Laganowsky A, Clemmer D E, Russell D H. Variable-temperature native mass spectrometry for studies of protein folding, stabilities, assembly, and molecular interactions[J]. *Annual Review of Biophysics*, 2022, 51: 63-77.
4. Alexander Harrison J, Pruška A, Oganessian I, et al. Temperature-Controlled Electrospray Ionization: Recent Progress and Applications[J]. *Chemistry—A European Journal*, 2021, 27(72): 18015-18028.

同位素标准-现状与新挑战

王军¹

1.中国计量科学研究院

同位素标准在同位素技术研究与应用中具有非常重要的作用。一方面,由于质谱分析中固有的质量歧视或分馏效应,为克服或消除影响,获得可靠的测量数据,同位素测量中必需使用相关的同位素标准。另一方面,在同位素技术应用中,与公认的同位素标准相比较是应用领域普遍采用的同位素组成表达形式。目前同位素标准主要包括具有同位素丰度绝对值的有证标准物质,具有同位素组成 δ 值的有证标准物质,以及具有同位素丰度绝对值的标准数据等。本报告介绍了同位素标准的现状、同位素标准物质研究进展情况,并针对近年同位素研究与应用的发展趋势,总结分析了同位素标准面临的新技术挑战。

目前同位素标准存在的主要问题包括:同位素标准物质涉及的元素还不多,样品形态种类少,远不能满足快速增长的同位素分析需求;应用领域普遍使用的标准大多研制时间较早,当时的仪器与技术限制了标准值的精准水平,已不能满足先进科学研究的要求,而且不少公认的标准物质已断供,有的原研制机构也不再开展复制工作;一些重要的标准因没有可靠的绝对量值而在后续应用中不断产生问题。

近年来,新型质谱仪器性能的大幅提高,新分析技术与方法的开发,以及对同位素精准测量理论认识的提高,为研制新一代具有溯源性、高精度同位素标准提供了良好的必备条件。先进的技术和条件也成就更多同位素研究的可行性,极大扩展了同位素技术的应用空间;与此同时,更多新应用场景带来了同位素标准的新需求,以及更丰富、更高的技术指标要求。如何应对新挑战,开发高质量同位素标准,满足同位素研究与应用的实际需求,提升自主研发标准的竞争力,并获得同位素科学界的广泛认可,还需要相关领域的共同关注与努力。

关键词:同位素,标准物质,标准数据

参考文献

1. Thomas Prohaska, Johanna Irrgeher, et al., *Pure Appl. Chem.*, **2022**, 94(5):573-600
2. 蒋少涌, 陈唯等, *质谱学报* 2021,42(5): 623-640
3. Jean-François Hélie, Agnieszka Adamowicz-Walczak, Paul Middlestead, et al., *Analytical Chemistry*, 2021 93 (31), 10740-10743
4. Kathrin Schilling, Adrian L. Harris, Alex N. Halliday, et al., 2021,8(746532)
5. Panshu Song, Tao Zhou, Jun Wang, et al., *Analytica Chimica Acta*, 2022, 1211(339905)

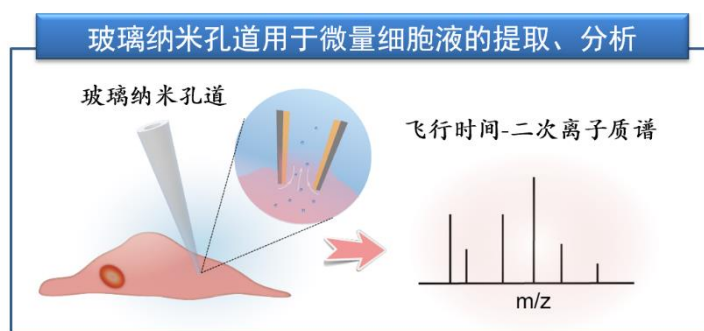
基于玻璃纳米孔道的单细胞分析

于汝佳^{1,2}, 龙亿涛^{1,*}

1. 南京大学化学化工学院 生命分析国家重点实验室 南京 210023

Email: yitaolong@nju.edu.cn

细胞是生物体结构和功能的最基本组成单位,传统细胞生物学依据细胞的来源组织、自身形态以及分泌物等特征对细胞群体进行分类和研究,获得大量细胞的平均结果,难以获得普遍存在的单细胞异质性信息,极大地影响了对生命过程的精确阐释。玻璃纳米孔道具有类似针尖形状的锥形尖端,被认为是进行单细胞分析检测最理想的手段之一^[1],其可控的纳米尺寸的孔径可大幅降低穿膜期间对细胞的扰动,维持检测过程中的细胞活性。本研究发展了基于飞行时间-二次离子质谱的单细胞脂质组学分析方法,进行主成分分析方法获得了疾病标志的特定脂质分子,获取其在单个细胞内的空间成像及分布,实现了疾病标志物的有效识别^[2];进一步利用玻璃纳米孔道实现超微量液体的精准操控,可用于单个活细胞的外源物质定向灌注以及细胞质的有效提取,实现单个活细胞的飞行时间-二次离子质谱研究^[3],从而为单细胞组学技术的发展以及环境污染单细胞毒性研究提供新方法。



关键词: 玻璃纳米孔道, 飞行时间-二次离子质谱, 单细胞分析, 单细胞组学

参考文献

1. R.-J. Yu, Y.-L. Ying, R. Gao, Y.-T. Long, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 3706-3714.
2. J. Ren, H.-W. Li, L. Chen, M. Zhang, Y.-X. Liu, B.-W. Zhang, R. Xu, Y.-Y. Miao, X.-M. Xu, X. Hua, X.-G. Sun, R.-J. Yu, Y.-T. Long, S.-S. Hu, *Research* 2023, 6, 1-10.
3. R.-J. Yu, Y.-X. Hu, K.-L. Chen, Z. Gu, Y.-L. Ying, Y.-T. Long, *Anal. Chem.* 2022, 94, 12948-12953.

基于质谱的单细胞代谢组学分析技术

胡春秀¹, 丰迪生¹, 徐天润¹, 李杭¹, 胡学森¹, 石先哲¹, 许国旺^{1*}

1. 中国科学院大连化学物理研究所, 116023, 大连, 中国

细胞是生物体形态结构和生命活动的基本单位, 具有高度异质性¹。传统的基于群体细胞的分析研究只能给出一个稳态的平均结果, 无法表征细胞间的差异性。单细胞代谢组学旨在定性定量描述单个细胞中的内源性代谢物, 能提供最接近实际表型的代谢物数据信息, 对揭示细胞间的差异性和解析生命体系更“深”层次的运作机制具有重大意义²。

由于细胞具有体积极小 (pL 级)、物质种类极多、物质含量极低 (zmol ~ fmol) 等特性, 因此, 亟需发展高灵敏、高分辨的单细胞代谢组学技术³。质谱具有高灵敏、无需标记、多组分同时检测以及能提供分子结构信息等优势, 是单细胞代谢组学的重要工具。我们前期研制了非接触式低频脉冲高压感应纳升电喷雾电离源技术及单细胞取样装置, 在此基础上, 发展了基于低频脉冲高压感应纳升电喷雾-高分辨质谱技术 (LFnanoESI-HRMS) 的高灵敏单细胞代谢组学分析方法。该方法具有高基质耐受性, 可产生适合单细胞分析的皮升级喷雾流速, 能从单个癌细胞中鉴定出 120 种代谢物。

此外, 对分子生物学和临床实际应用来说, 需要在短时间内完成对大量单个细胞的分析, 因此, 迫切需要发展高通量的单细胞代谢组学分析方法。针对这一需求, 我们开发了一种新型的非对称蛇形通道微流控芯片, 结合脉冲电场诱导电喷雾电离-高分辨质谱技术, 发展了一种基于芯片流式质谱技术的高通量单细胞代谢组学分析方法, 可实现在生理条件下的细胞排列、聚焦、破碎和代谢物离子化, 分析通量可达 80 个细胞/分钟, 单次实验可连续分析 3000 多个细胞, 从单细胞中检测 900 多个特征峰, 鉴定出 120 余种代谢物。该方法也可对有细胞壁 (如酵母细胞) 的细胞进行分析, 有望在大规模单细胞代谢组学分析中发挥重要作用。

关键词: 质谱; 单细胞代谢组学; 高灵敏; 高通量

参考文献:

1. Lu Y, Xue Q, Eisele MR, Sulistijo ES, Brower K, Han L, Amir el AD, Pe'er D, Miller-Jensen K, Fan R. Highly multiplexed profiling of single-cell effector functions reveals deep functional heterogeneity in response to pathogenic ligands. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2015**, 112(7): E607-615.
2. Suvannapruk W, Edney MK, Kim DH, Scurr DJ, Ghaemmaghani AM, Alexander MR. Single-Cell Metabolic Profiling of Macrophages Using 3D OrbiSIMS: Correlations with Phenotype. *Anal Chem* **2022**, 94(26): 9389-9398.
3. Yuan GC, Cai L, Elowitz M, Enver T, Fan G, Guo G, Irizarry R, Kharchenko P, Kim J, Orkin S, Quackenbush J, Saadatpour A, Schroeder T, Shivdasani R, Tirosh I. Challenges and emerging directions in single-cell analysis. *Genome Biol* **2017**, 18(1): 84.

MALDI-TOF MS 基于席夫碱络合反应定量检测金属离子

陈凌杉^{1,2}, 赵楠³, 国新华³, 王浩^{1*}

1. Key Laboratory of Polymer Ecomaterials, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, 5625 Renmin Street, Changchun 130022, China

2. Moorpark College, 7075 Campus Road, Moorpark, CA 93021, USA

3. College of Chemistry, Jilin University, Changchun, 130012, China

基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF MS) 通常产生单电荷离子, 并兼具检测准确度、灵敏度和通量高等优点, 已经被广泛用于高分子量的生物分子和聚合物的分析。然而, 分析低分子量 ($m/z < 600$ Da) 化合物时, 由于传统的 MALDI 小分子有机化合物基质的自行解吸和电离, 在低分子量区域产生大量的基质干扰离子峰, 使小分子目标化合物的检测存在挑战, 也很少用于金属离子的检测^[1]。本研究发现课题组前期合成的席夫碱分子能够高效识别和络合金属离子^[2], 且形成的络合物在 MALDI 中具有良好的离子化效率。基于此, 在本研究将该席夫碱作为配体和离子化探针, 开发出定量分析金属离子的含量的 MALDI-TOF MS 检测方法。初步研究表明, 席夫碱 Salen 可以分别与 Co^{2+} 离子、 Mn^{2+} 和 Zn^{2+} 高效率络合成 Salen-Co、Salen-Mn 和 Salen-Zn。在 MALDI-TOF MS 中, 无需使用任何基质的辅助可直接检测上述络合物离子, 得到的谱图简单, 清晰, 无干扰 (图 1)。使用另一种席夫碱 Salen-Phe 与 Zn^{2+} 形成的络合物作为内标, 可以定量检测 Co^{2+} 、 Mn^{2+} 和 Zn^{2+} 的含量。 Co^{2+} 、 Mn^{2+} 和 Zn^{2+} 离子的检测下限为 0.001mg/mL , 定量下线为 0.05mg/mL , 线性范围为 $0.05\sim 5\text{mg/mL}$ 。我们的结果显示: 在 MALDI-TOF MS 检测中, 使用席夫碱作为络合和离子化试剂, 具有同时、快速和高通量检测金属离子的能力, 在生物、环境和食品分析中有应用潜力。

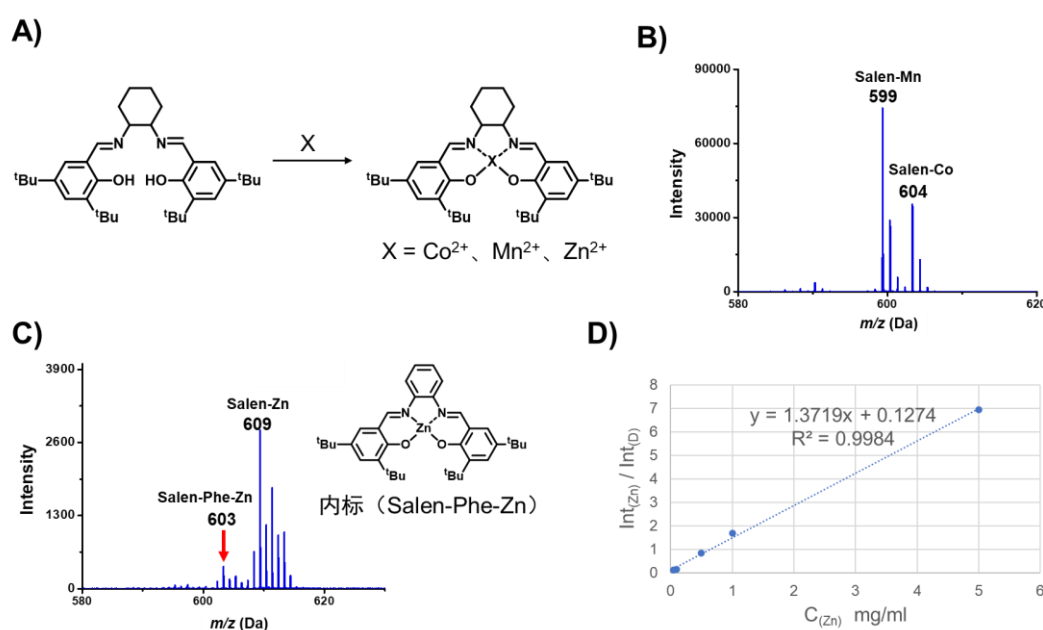


图 1. A) 席夫碱与金属离子反应示意图。B) Salen-Co、Salen-Mn 的质谱图。C) Salen-Zn 以及内标 Salen-Phe-Zn 的质谱图。D) 测定 Zn^{2+} 的定量曲线。

关键词 席夫碱、MALDI-TOF MS、金属离子、定量分析

参考文献

1. Z. Qiao and F.L. Issel, *J. Chemistry, an Asian journal*, 2021, 16(8), 868-878.
2. Y.Z. Huang, C.Y. Hu, Y.C. Zhou, R.L. Duan, Z.Q. Sun, P.Q. Wan, C.S. Xiao, X. Pang and X.S. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 9274-9278.

原位液体萃取-质谱成像探针及其空间脂质组学应用研究

赵治皓¹, 吴倩^{1*}

1.中南大学化学化工学院

质谱成像 (MSI) 是一种新型的具有空间分辨能力的质谱检测技术。要实现质谱成像, 具有空间分辨能力的采样电离技术至关重要, 包括基于真空条件下的二次离子质谱 (SIMS)、基质辅助激光解吸电离质谱成像技术 (MALDI-MSI), 基于常压条件下的质谱成像例如解吸电喷雾电离 (DESI)、直接液体萃取技术等。其中, 常压敞开式电离技术在质谱成像中越来越受欢迎, 因为它们无需样品处理, 可在原位环境下甚至活体环境下对样品表面进行分析。目前常见的常压敞开式电离技术有很多种, 包括解吸电喷雾电离 (DESI)、实时直接分析技术 (DART)、激光烧灼电喷雾电离 (LAESI) 等。原位液体萃取技术是指利用溶剂从样品表面提取或解吸分子的方法, 其技术核心是不同结构的原位液体萃取探针, 它决定了原位液体萃取的空间分辨率、成像稳定性以及检测灵敏度, 对于此技术的发展至关重要。目前随着空间脂质组学领域对质谱成像空间分辨率以及成像质量的要求, 以及对单细胞分析的前沿探索, 同时具有高稳定性、小的管路内分子扩散、高空间分辨率的探针急需开发。

本工作通过将传统微液结点采样探针 (flow probe) 尖端进行控制得到的微液结点探针具有目前空间分辨率最高的单探针相似的空间分辨率, 同时又保留了微液结点探针流路结构扩散小、死体积小以及液结点稳定的优势, 并将新的采样探针和质谱成像系统应用于阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 疾病的空间脂质组学研究中。为了探究新探针的特点与优势, 我们将新探针与目前高空间分辨率的单探针进行采样动力学曲线以及组织成像的比较, 并通过调节新探针内外套管的间距, 研究探针结构对成像性能的影响。实验结果表明, 新型套管探针的信号强度比单探针高了 1.5 倍~20 倍, 在稳定性方面, 新型套管探针计算出的相对标准偏差 (RSD) 比单探针降低 6 倍。

综上所述, 新型套管探针的灵敏度和稳定性均优于单探针, 并且已经将该探针应用于 AD 对不同年龄小鼠影响的研究中, 利用新型套管探针检测出模型组和对照组中的 31 种差异代谢物, 其中包括 12 中磷脂 (PC)、5 种糖酯 (GC)、3 种甘油二酯 (DG)、3 种溶血磷脂 (LPC) 等。

关键词: 微液流萃取, 质谱成像, 脑组织切片, 空间脂质组学

参考文献:

1. C. Wu, A. L. Dill, L. S. Eberlin, R. G. Cooks and D. R. Ifa, *Mass Spectrometry Reviews* **2013**, *32*, 218-243.
2. L. S. Eberlin, C. R. Ferreira, A. L. Dill, D. R. Ifa and R. G. Cooks, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* **2011**, *1811*, 946-960.
3. X. Li, H. Hu, R. Yin, Y. Li, X. Sun, S. K. Dey and J. Laskin, *Anal Chem* **2022**, *94*, 9690-9696.
4. X. Pang, S. Gao, M. Ga, J. Zhang, Z. Luo, Y. Chen, R. Zhang, J. He and Z. Abliz, *Anal Chem* **2021**, *93*, 6746-6754.
5. W. Rao, N. Pan and Z. Yang, *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* **2015**, *26*, 986-993.

质量纳米标签界面组装系统用于多种 RNA 的同时评估

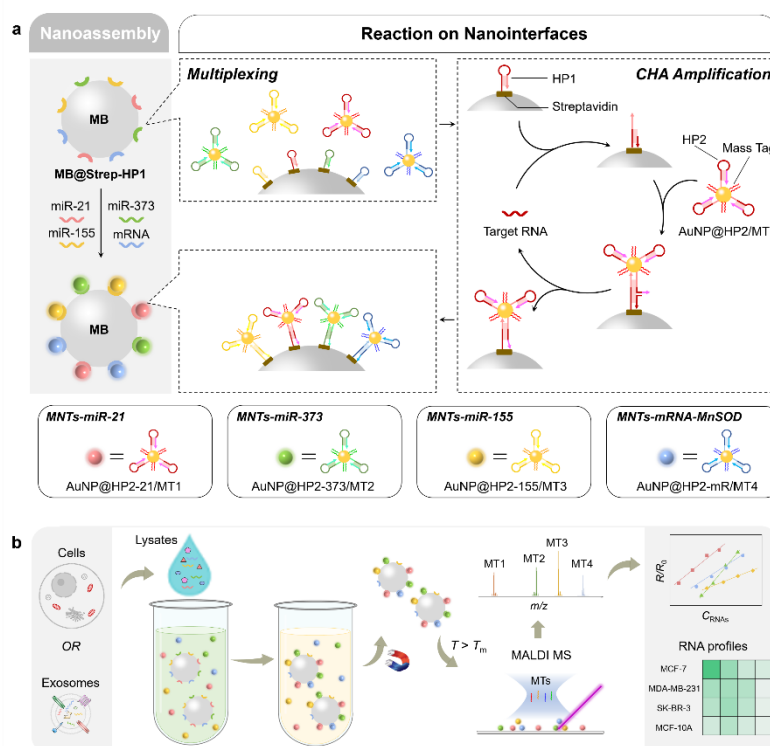
张珍珍¹, 续红妹², 樊寅寅¹, 张雪¹, 王伟¹, 朱俊杰¹, 闵乾昊^{1,*}

1. 南京大学化学化工学院, 生命分析化学国家重点实验室, 南京, 210023

2. 山西大学环境科学研究所, 太原, 030006

在肿瘤发生和发展的过程中, 基因表达往往受到多种 RNA 的异常协同调节^[1]。因此, RNA 多重分析不仅有助于全面了解癌症的生理状态和病理机制, 而且有望为癌症的精确分子诊断和分型提供技术手段。传统的光学分析方法(如荧光分析)由于标签之间的谱带重叠, 在多重分析方面受到限制^[2]。质谱(MS)则可以通过特征离子信号区分多个靶标, 为多重分析提供更宽的信号容纳窗口^[3]。然而, 由于 DNA 等生物样品自身丰度低且电离效率差, 很难直接进行质谱分析。

基于此, 我们开发了一种具有并行 DNA 扩增马达的质量纳米标签界面组装系统(MNTs-AS), 该系统能够将多重目标 RNA 的识别事件同步放大并转化为质谱中相应质量标签(MTs)的离子信号变化。我们将 MNTs-AS 应用于不同亚型乳腺癌细胞裂解液及其产生外泌体中多种 RNA 的同步质谱定量分析。结果显示 RNA 的表达水平在四种细胞亚型之间存在显著差异, 且外泌体 RNA 的含量与四种亲本细胞之间由于细胞的选择性分泌机制也存在着差异, 体现了该系统在基于 RNA 分析的病理机制探究及精准诊断和预后评价方面的巨大应用前景。



关键词: 质谱, 纳米界面, RNA, 信号放大, 多重分析。

参考文献

1. Tan, W.; Liu, B.; Qu, S.; Liang, G.; Luo, W.; Gong, C. *Oncol. Lett.* 2017, 15, 2735–2742.
2. Luthman, A. S.; Dumitru, S.; Quiros-Gonzalez, I.; *Biophotonics* 2017, 10, 840–853.
3. Wood, S. E.; Sinsinbar, G.; Gudlur, S.; Nallani, M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2017, 56, 16531–16535.

Corresponding author email: minqianhao@nju.edu.cn.

Tel. 025-89681977

一种检测 β -内酰胺酶的质谱探针

李嘉睿, 国新华*

吉林大学化学学院, 长春, 130012

β -内酰胺类抗生素是治疗细菌感染性疾病最常用的一类抗生素。长期使用这类抗生素会使细菌产生耐药性, 表达能够水解 β -内酰胺环的 β -内酰胺酶 (β -lactamases, bla), 从而导致这类抗生素失去活性进而导致细菌产生耐药性^[1]。因此, 检测细菌中 bla 的存在和活性, 可判断细菌是否对 β -内酰胺类抗生素耐药, 对临床用药和精准治疗具有重要意义。

基质辅助激光解吸离子化质谱 (MALDI MS) 是一种低成本的工具、快速且准确地鉴定临床微生物的方法。在这项研究中, 我们基于 MALDI 质谱可以检测水解形式抗生素离子峰, 从而间接检测 bla 活性的原理^[2], 同时为了提高检测的灵敏度并避免 MALDI MS 使用的小分子基质检测产生的干扰, 我们设计了质谱探针 1-苊丁酸 N-羟基琥珀酰亚胺酯 (PANHS)。如图 1A 所示, 在 bla 的作用下 PANHS 经过酶解开环形成羧酸。图 1B 和 C 分别显示了 PANHS 本身以及其与 bla 在 37°C 下共孵育 1h 后获得的 MALDI 质谱图 (DHB 作为基质)。可以观察到相应的探针离子峰以及水解形式探针离子峰 $[\text{PANHS} + \text{H}^+]^+$ ($m/z = 386.051$)、 $[\text{PANHS} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+]^+$ ($m/z = 404.027$)。初步推测 $m/z = 359.130$ 为 $[\text{PANHS} + \text{H}_2\text{O} - \text{CO}_2 + \text{H}^+]^+$, 该离子的形成途径需要进一步研究。随后我们应用此探针对经过周质提取法提取到的耐药菌中的 bla 进行检测, 如图 1D 所示, 耐药菌中可以检测到与图 1C 相同的探针、探针加水及探针加水脱羧离子峰, 证明探针在检测 bla 活性及鉴定耐药菌的潜力。

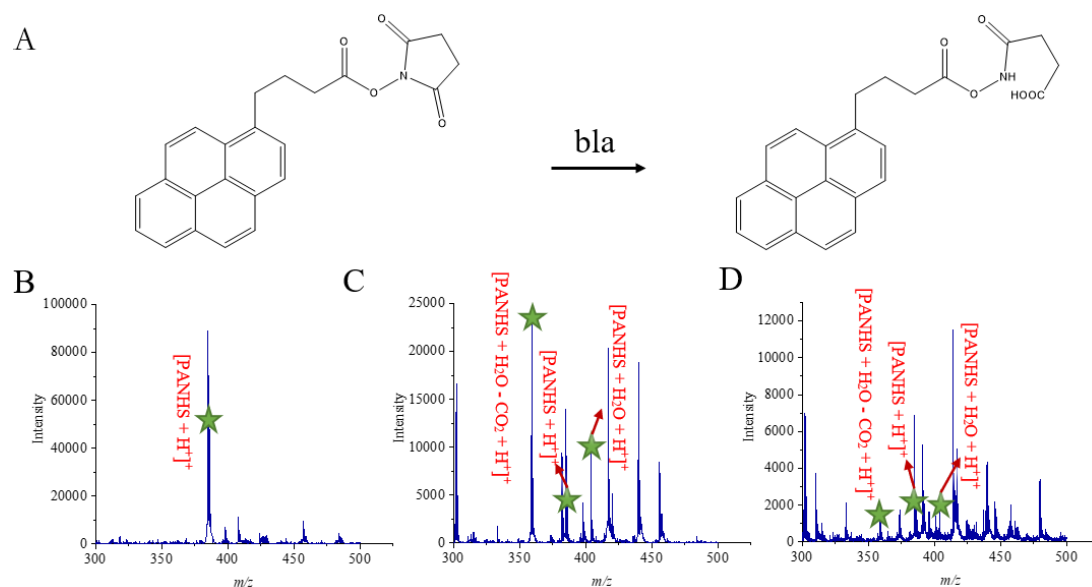


图 1. A) 探针 PANHS 的酶解示意图。B) PANHS 的质谱图。C) PANHS 与 bla 共同孵育 1h 后的质谱图。D) PANHS 与耐药菌提取物中 bla 共同孵育 1h 后的质谱图。

关键词: MALDI MS, 细菌耐药, β -内酰胺酶, 质谱探针

参考文献

1. Bush, K. (2018) Antimicrob Agents Chemother., 62, e01076–18.
2. Sparbier K, Schubert S, Weller U, Boogen C, Kostrzewa M. J Clin Microbiol. 2012;50:927e937.

一种用于快速同时检测多种巯基小分子代谢物的质谱探针

李梦娟¹, 国新华^{1,*}

吉林大学 化学学院

基质辅助激光解吸离子化 (Matrix-assisted laser desorption/ionization, MALDI) 质谱具有操作简便、分析检测通量高、灵敏度优异、耐盐、以及检测得到的离子峰通常含有单电荷等优点。因此, 在蛋白质组学、微生物鉴定、组织成像、生物标志物的筛选等研究领域发挥着重要的作用。MALDI 质谱通常需要基质分子辅助待测物离子化, 而常规有机小分子基质在 MALDI 质谱的低分子量区域会产生很强的基质背景信号干扰, 使 MALDI 质谱不利于检测小分子化合物 (≤ 600 Da) [1]。

含有巯基的生物小分子, 其中包括半胱氨酸 (Cys)、同型半胱氨酸(Hcy)、还原型谷胱甘肽(GSH)等, 是生物体中一类非常重要的化合物, 负责调节生物体内的氧化还原平衡, 同时也是许多疾病的潜在生物标志物[2]。本研究针对 MALDI 质谱检测巯基小分子的难题, 基于巯基与双键的点击反应, 研究开发出同时检测多种巯基小分子的 MALDI 质谱探针 α -[(2-氯苯基)亚甲基]-2-苯并噻唑乙腈 (α -[(2-Chlorophenyl)methylene]-2-benzothiazoleacetonitrile, oCl-BOTA)。oCl-BOTA 在 MALDI 质谱中拥有较高的离子化效率, 如图 1 所示, 与待测的 Cys、Hcy、GSH 反应共价结合后, 衍生物比待测物离子化效率提升, 检测重现性好, Cys、Hcy 和 GSH 的检测限可达到 amol。

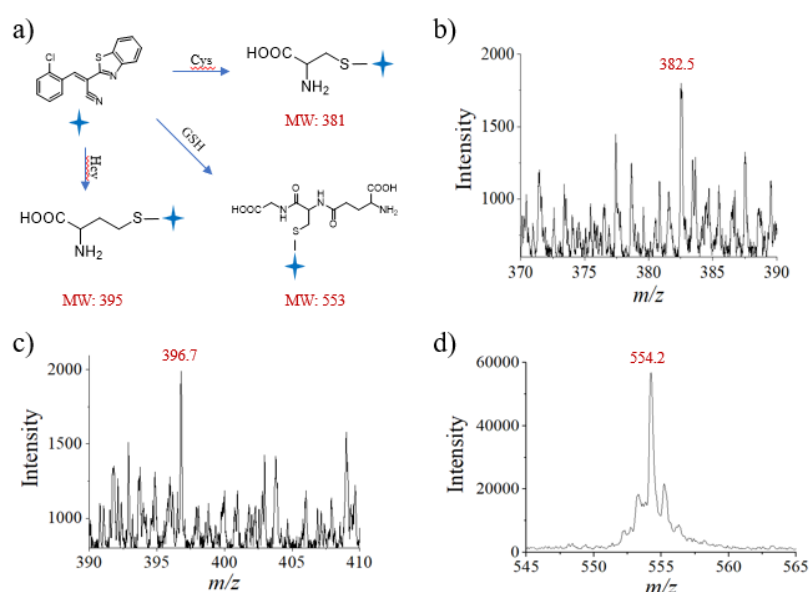


图 1. a) 探针 oCl-BOTA 与三种巯基小分子的反应示意图; b)-d) 探针 oCl-BOTA (20 μ M) 分别与 Cys (0.01 μ M)、Hcy (0.01 μ M)、GSH (0.01 μ M) 溶液等体积混合反应 30min 后的 MALDI 质谱图

关键词: 基质辅助激光解析离子化质谱, 生物小分子巯基化合物, 衍生化检测, 质谱探针
参考文献

1. C. Calvano, A. Monopoli, T. Cataldi and F. Palmisano, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2018**, *410*: 4015-4038.
2. S. Zhang, C. Ong, and H. Shen, *Cancer Lett.*, **2004**, *208*: 143-153.

液相色谱质谱定量分析单个老鼠甲状腺中的 IL- δ 和 2-IHDA

李晓洁¹, 彭月娥^{1,*}

中国地质大学(武汉), 生物地质与环境地质国家重点实验室, 材料与化学学院, 武汉

碘脂(Iodolipid)是一类存在于甲状腺中的含碘化合物, 与甲状腺激素的形成不同, 它们是由甲状腺中的碘化物与氨基酸或脂肪酸反应形成的^[错误!未找到引用源。]。人类目前已知的, 对人体具有重要生理作用的有两个碘脂, 分别为 5-羟基-6-碘-8,11,14-二十碳三烯酸- δ -碘内酯(IL- δ)^[1]和 2-碘十六醛(2-IHDA)^[3]。研究发现, IL- δ 和 2-IHDA 参与了甲状腺的自我调节, 对维持生物体内的碘平衡具有重要作用。IL- δ 和 2-IHDA 可以抑制甲状腺滤泡细胞和乳腺癌细胞的增殖并促进其凋亡, 对相关疾病可能具有潜在的治疗作用^[错误!未找到引用源。]。目前, 老鼠是疾病治疗研究常用的动物模型, 因此, 建立老鼠甲状腺中碘脂分析方法对于甲状腺疾病的治疗研究具有十分重要的意义。然而, 老鼠甲状腺体积较小, 此外, 如今市面上并无 IL- δ 和 2-IHDA 的标准品可供选购, 所以对老鼠甲状腺中 IL- δ 和 2-IHDA 的定量分析存在困难。本研究设计了一种针对 IL- δ 和 2-IHDA 的合成和纯化方法, 以获取上述化合物可用的参考标准。在此基础上, 我们建立了基于液相色谱-高分辨质谱(LC-HRMS)的单个老鼠甲状腺中 IL- δ 和 2-IHDA 的定量分析方法, IL- δ 和 2-IHDA 的仪器检测限分别为 0.01 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.30 $\mu\text{g/mL}$, 并将该方法应用于不同体外培养条件下老鼠甲状腺中碘脂的分析工作中。结果表明, IL- δ 在 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存 10 周以上的小鼠甲状腺中有检出, 浓度为 3.977 $\mu\text{g/g}$ (wet weight), 推测在 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻条件下, 小鼠甲状腺中的甲状腺过氧化物酶仍有一定的活性, 可以将甲状腺组织中的 I⁻ 氧化为 I⁺ 或 I⁰, 甲状腺细胞膜中含有的花生四烯酸随后与 I⁺ 或 I⁰ 反应, 经过碘酯化反应形成 IL- δ 。此外, 控制组和正常碘含量环境中孵育的大鼠甲状腺并未检测到 2-IHDA, 而在高碘环境中孵育的大鼠甲状腺中检测到 2-IHDA, 样本中 2-IHDA 的浓度范围为 7.430~37.658 $\mu\text{g/g}$ (wet weight), 不同大鼠甲状腺中 2-IHDA 浓度的差异可能由于不同个体之间的差异性。综上所述, 利用 LC-HRMS 建立的定量方法可以提供不同条件下单个老鼠甲状腺组织中碘脂的浓度数据, 这将有助于我们了解甲状腺中碘脂的形成机制和生理作用, 并探讨其可能的临床意义。

关键词: 液相色谱高分辨质谱; 碘脂; 甲状腺; IL- δ ; 2-IHDA;

参考文献

1. Ziros P G, Habeos I G, Chartoumpakis D V, et al. *J. Thyroid*, **2018**, 28, 780-798.
2. Boeynaems J M, Hubbard W C. *J. Journal of Biological Chemistry*, **1980**, 255, 9001-9004.
3. Pereira A, Braekman J C, Dumont J E, et al. *J. Journal of Biological Chemistry*, **1990**, 265, 17018-17025.
4. Thomasz L, Coulouval K, Salvarredi L, et al. *J. Molecular and cellular endocrinology*, **2015**, 404, 123-131.

基于光控选择性分解磷脂的低丰度代谢物原位质谱分析方法研究

周永昌¹, 吴倩^{1,*}

1. 中南大学化学化工学院

质谱成像 (Mass spectrometry imaging, MSI) 是一种以质谱检测为基础的成像方法。可以显示出组织样品中生物分子的空间分布信息。基于原位液体萃取的质谱成像 (Ambient Liquid Extraction-based MSI) 具有可在常压自然环境中进行、易结合在线化学过程、利于加标定量等优势。但是它也会受基质效应的影响, 对于低丰度低电离物质检测灵敏度低等问题。常用的前处理方法, 如组织上衍生、在线固相吸附-解析等, 虽然可以部分解决质谱成像过程中低响应分析物的检测或消除离子抑制, 但存在长的样品处理时间、或多步复杂在线过程、破坏样品表面分析物分布等问题。

光催化反应是依靠半导体材料吸收光能产生光生载流子来催化氧化还原反应的。其具有反应条件温和、选择性强、可光控等优势, 但目前具有超快反应速率且能与质谱成像兼容的光催化反应还较少。

在本工作中, 磷脂类物质在二氧化钛纳米颗粒表面受紫外光照产生的选择性分解作用被证实。通过对溶剂环境的调节与改进, 此分解反应的速率得到了极大的提高 (7s 分解 >80% 磷脂类物质)。最后, 通过将二氧化钛纳米颗粒复合的二氧化钛整体材料原位引入原位液体萃取-质谱成像系统的传输管中, 实现了在原位液体萃取-质谱成像过程中在线的进行萃取液中高丰度磷脂的去除, 以消除生物组织中高丰度磷脂对低丰度脂质所带来的离子抑制效应, 提高低丰度低电离能力脂质在成像中的检测覆盖范围。将新方法应用到小鼠小脑组织的成像中, 并与无在线光催化过程的质谱成像方法进行对比, 结果表明, 新方法可以检测并成像到小鼠脑组织中的 40 多种低丰度的脂质如: 脑苷脂 Glucosylceramide (20 种)、神经酰胺 Cer (22 种)、甘油酯 (19 种)、磷脂 (3 种), 而传统方法只能检测到 Glucosylceramide (1 种)、Cer (8 种)、甘油酯 (7 种)、磷脂 (21 种)、鞘磷脂 (3 种), 成像空间分辨率约为 200 μm 。与传统 MSI 相比, 可检测到的物质种类数量提高了 3 倍左右。

总的来说, 我们的新方法通过将原位液体萃取的质谱成像与可调控的在线光催化反应相结合, 在无需任何样品前处理的情况下极大的提高了低丰度物质的质谱成像覆盖范围, 是与传统成像方法互补的组织成像策略。

关键词: 质谱成像, 原位液体萃取, TiO_2 , 脑组织切片, 光催化

参考文献

1. Fujita, K., et al. *Applied Physics Letters*, 2004. 85(23): p. 5595-5597.
2. Konishi, J., et al. *J Chromatogr A*, 2009. 1216(44): p. 7375-83.
3. Wu, Q., S.S. Rubakhin, and J.V. Sweedler. *Anal Chem*, 2020. 92(9): p. 6613-6621.
4. Huang, Z., et al. *Anal Chem*, 2020. 92(16): p. 11250-11259.
5. Zhou, S., et al. *Anal Bioanal Chem*, 2021. 413(26): p. 6649-6660.

基于路易斯酸金属有机骨架的液体萃取质谱成像用于提高脑组织中神经酰胺和糖脂的检测覆盖

吕远霞¹, 卢红梅^{1,*}

¹中南大学化学化工学院

脂类的空间分布信息对于寻找潜在的代谢标志物和阐明疾病的发病机制具有重要意义。近年来, 质谱成像(MSI)在分子分布定位中发挥了重要作用。然而, 在直接质谱成像分析中, 低含量、电离效率低的脂质(如糖脂、神经酰胺)常受到含量丰富且易电离的脂质(如磷脂酰乙醇胺)严重的离子抑制, 目前缺乏高通量质谱成像方法。

在本工作中, 我们合成了具有Lewis酸位点的二维金属有机骨架(MOF) Zr-OTf-BTB, 用于磷脂的特异性去除。结果表明, 在含1%甲酸的甲醇溶液条件下, 具有强Lewis酸位点的Zr-OTf-BTB可在复杂环境中选择性地吸附磷脂。基于此, 我们采用红外压片机将Zr-OTf-BTB制成印记片, 将小鼠脑组织切片后进行印记。结合原位液体采样技术的质谱成像, 将1%甲酸的甲醇溶液作为孵育液和原位液体萃取成像的萃取液, 无需进行解吸步骤, 简化和缩短了实验步骤和时间, 同时减小分析物在解吸过程中的损失。最后在小鼠的大脑组织中共测得63种低丰度、难电离的脂质, 其中包括24个神经酰胺(Cers)、18个糖脂(GCs)。与直接组织质谱成像进行比较, 使用印记MSI, 神经酰胺、糖脂的覆盖范围增加了3~12倍(24 vs 2, 18 vs 5), 而且该印记方法保留了物质在组织中的空间分布。

这些结果均表明基于组织印记的原位液体萃取质谱成像技术能够实现低含量、难电离脂质的高覆盖率质谱成像分析。

关键词: 原位液体萃取技术; 质谱成像; 金属有机骨架; 组织印记

参考文献

1. H. J. Wang, C. Y. Huang, K. C. Wei, K. C. Hung, *J. Lipid Res.*, **2022**, 63: 100304.
2. T. Zullig, H. C. Kofeler, *Mass Spectrom Rev.*, **2021**, 40: 162.
3. T. Xu, C. Hu, Q. Xuan, G. Xu, *Anal. Chim. Acta*, **2020**, 1137: 156.
4. X. Feng, Y. Song, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143: 8184.

Serological Exosome Metabolic Biopsy of Hepatocellular Carcinoma via Designed Core-shell Nanoparticles

Chenyu Yang¹, Haolin Chen¹, Nianrong Sun^{1*}, and Chunhui Deng^{1*}

1. Department of Chemistry, Institutes of Biomedical Sciences, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200433, China.

Liquid biopsy features by the prominent advantage of much less invasiveness and fewer associated risks and complications compared with tissue biopsy.^[1] In addition, compared to circulating tumor cells, circulating tumor DNA, exosomes are much more detectable and more widespread that they exist in various bodily fluids. Given metabolites are produced in real-time in response to changes in the environment or metabolic processes,^[2] the exosome metabolic biopsy is much anticipated.^[3] In this work, we established a low-cost, high-throughput and rapid platform based on designed core-shell nanoparticles for serological exosome metabolic biopsy of hepatocellular carcinoma (HCC) with a view to its high incidence rate and poor prognosis worldwide.

Herein, we realized rapid and high-throughput extraction of exosome and their metabolites successively and acquire high-quality serum exosome metabolic fingerprints (SEMFs). The high heterogeneity of SEMFs among different groups, including HCC, cirrhosis, and normal, was initially demonstrated through unsupervised cluster analysis, which led to the separation of sample groups into distinct clusters. We further screened out six key metabolites for different machine learning models. Thereinto, the typical machine learning models such as random forest, support vector machine, neural network, tree can achieve high sensitivity of 87.5%~100% and accuracy of 87.5%~100%, for any pairwise classification in both discovery and validation sets. And OPLS-DA showed remarkable performance with 100% of sensitivity and accuracy in both discovery and validation sets. These are much better than the single α -fetoprotein (40% of sensitivity and 70% accuracy). The reliability of the models was confirmed by cross validation, and the reliability of the key metabolites was verified by further pathway analysis. Our platform demonstrates the feasibility of serological exosome metabolic biopsy of HCC, which may stimulate further efforts to be devoted to this field.

Keywords: liquid biopsy • diagnosis • exosome • metabolite • hepatocellular carcinoma

References:

- [1]. E. Kilgour, D. G. Rothwell, G. Brady, C. Dive, *Cancer Cell* 2020, 37, 485-495.
- [2]. A. R. Fernie, R. N. Trethewey, A. J. Krotzky, L. Willmitzer, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004, 5, 763-769.
- [3]. H. Chen, C. Huang, Y. Wu, N. Sun, C. Deng, *ACS Nano* 2022, 12952-12963.

表征模型多肽和脂膜相互作用的质谱技术研究

赵婧¹, 乔利鹏¹, 瑕瑜^{1,*}

1. 清华大学化学系, 北京 100084, 中国

脂质-蛋白相互作用在自然界中广泛存在, 对调节蛋白构象以及细胞信号传递等生理活动具有重要意义。尽管天然质谱^[1]和氢氘交换质谱^[2]可以提供结合脂质和蛋白质构象等丰富的信息, 但很难定位脂质中脂肪酰基链的相互作用信息。本研究设计了基于对苯甲酰基苯丙氨酸 (BPA) 的光活性探针^[3], 可以锚定模型肽中的赖氨酸, 在光活化时标记附近的脂质, 结合所建立的液相色谱串联质谱分析流程, 我们可由诊断离子确定脂肪酰基链上的标记位点。

以MeBPA和FAME 18:0作为模型, 紫外光照射后可实现约10%标记效率, 碳链上不同位点的标记产物可经反相色谱分离, 这些产物经碰撞诱导解离 (CID) 后能分别产生一对与标记位点相关的诊断离子, 以[D4]FAME 18:0作为对照可证实诊断离子与标记位点的对应规则。不饱和脂肪酸中, 碳碳双键烯丙基位的光标记产物占主导地位。由于磷脂自身的碎裂, 直接CID分析标记产物难以产生诊断离子, 因此需将磷脂进一步转化为FA进行分析。将MeBPA与由PC 14:0/14:0制成的脂质体混合标记, 我们发现MeBPA倾向于标记C14:0链C4-C8部分, 而在没有形成脂质双分子层时, 标记趋势相反 (C7-C12)。

所设计的可裂解探针BPA-c-NHS能够将光活性基团引入模型多肽, 并在光标记后通过皂化反应释放被标记脂肪酸链。这里使用的模型多肽借鉴了经典跨膜多肽: WALP16 (Ac-GWLALALAK*ALAWWA-NH₂) 和WALP23 (Ac-GGWWLALALALALALK*LALWWA-NH₂)^[4]。BPA修饰的WALP肽在脂质体中能够保持 α -螺旋构象。初步数据表明, WALP16倾向于标记PC 14:0/14:0中的C7, 而BPA-WALP23的首选标记位点改为C5和C7。这种差异可能是由于PC 14:0/14:0脂膜厚度和WALP23螺旋长度不匹配, WALP23在膜中呈倾斜角度。

关键词: 光活性探针, 跨膜多肽, 串联质谱。

参考文献

1. Gupta, K., Li, J., Liko, I., et al., *Nature Protocols*, **2018**, 13(5), 1106-1120.
2. Martens, C., Shekhar, M., Lau, A. M., et al., *Nature Protocols*, **2019**, 14(11), 3183-3204.
3. Dorman, G., Prestwich, G. D., *Biochemistry*, **1994**, 33(19), 5661-5673.
4. Bereau, T., Bennett, W. F. D., et al., *J. Chem. Phys.* **2015**, 143 (24), 243127

利用光化学反应和多级质谱成像揭示脂质异构体的空间分布

谭奥雷¹, 马潇潇^{1,*}

1. 清华大学精密仪器系精密测试技术及仪器国家重点实验室, 北京 100084

近年来, 质谱成像技术在生物医学和临床诊断中的应用不断深入。质谱成像技术是质量分析技术和分子成像技术的结合, 具有灵敏度高、多组分同时分析能力强的特点。现有的质谱成像技术主要侧重分子质量的测定, 而忽视了分子具体结构的解析, 这也进一步限制了对分子功能的深入研究。

脂质是生物体重要的组成成分, 在生命活动的过程中发挥着不可替代的作用。其分子结构复杂, 具有脂质种类、脂肪酰基链、C=C 双键位置在内的多级结构。生物体内脂质的主要成分是含有碳碳双键 (C=C) 的不饱和脂质, 并且不同的双键位置往往意味着截然不同的生物功能, 近期的多项研究表明: 阿尔兹海默症、癌症等的病变组织和正常组织中脂质异构体的组成有着明显差异。通过质谱技术对生物体中脂质异构体的空间分布进行成像, 在生物代谢和病理研究等领域具有重要意义。

本研究将 PB 光化学反应和多级质谱成像技术相结合, 开发了基于二苯甲酮的 PB 试剂气相沉积和温控片上衍生的实验方法, 对鼠脑和人类肝癌组织等切片中脂质分子的 C=C 双键位置进行了成像分析, 有望为疾病诊断和治疗提供重要依据。

关键词: 光化学反应、脂质异构体、DESI、质谱成像

参考文献

1. Wäldchen F, Spengler B, Heiles S. *Journal of the American Chemical Society*, **2019**, 141(30): 11816-11820.
2. Ma X, Xia Y. *Angewandte Chemie International Edition*, **2014**, 53(10): 2592-2596.
3. Cao W, Cheng S, Yang J, et al. *Nature communications*, **2020**, 11(1): 375.
4. Li Z, Cheng S, Lin Q, et al. *Nature communications*, **2021**, 12(1): 2869.
5. Ma X, Zhao X, Li J, et al. *Analytical chemistry*, **2016**, 88(18): 8931-8935.

单细胞精细脂质结构的高通量质谱分析技术

曹晨曦¹, 程思敏¹, 马潇潇^{1,*}

1. 清华大学精密仪器系精密测量技术与仪器国家重点实验室, 北京 100084

单细胞脂质组学的研究对于揭示细胞间的异质性、推动生物发育及精准医疗等领域的发展具有重要意义。由于脂质的种类多样、结构层次复杂, 在尺寸较小、样品量极其有限的单细胞内, 研究脂质的精细结构组成通常难以实现。目前的单细胞精细脂质结构研究主要采用静态取样结合纳喷雾电离质谱的方法, 步骤较为复杂、分析通量较低, 不适合对大量细胞进行分析。综合来看, 在单细胞分析中, 检测通量与代谢物鉴定覆盖度的平衡成为难题, 仍需发展高通量和高覆盖度的单细胞精细脂质分析方法。

本研究在批量细胞固定及衍生化技术的基础上, 结合电喷雾质谱流式细胞分析平台, 实现了单细胞精细脂质结构的高通量分析, 在单个细胞中实现了 6 种脂质碳碳双键异构体分子的检测, 分析通量最高可达 50 个细胞/分钟。利用此技术, 我们对乳腺上皮细胞系及乳腺癌细胞系进行分析, 研究了其在单细胞层面上脂质精细结构分布异质性及其差异。同样, 结合脂质双键代谢网络, 我们在单细胞层面验证了脂质碳碳双键位置异构体的代谢共调节, 相关结果与生物体中代谢通路吻合程度较高。

关键词: 质谱; 高通量; 单细胞; 脂质; Paternò-Büchi 反应.

参考文献

1. Yao H., Zhao H., Zhao X., Pan X., Feng J., Xu F., Zhang S., Zhang X., *Anal. Chem.*, **2019**, 91 (15), 9777–9783.
2. Ma X., Zhang W., Li Z., Xia Y., Ouyang Z., *Acc Chem Res.*, **2021**, 54(20):3873-3882.
3. Li, Z., Cheng, S., Lin, Q., Cao, W., Yang, J., Zhang, M., Shen, A., Zhang, W., Xia, Y., Ma, X., Ouyang, Z., *Nat. Commun.*, **2021**, 12 (1).

微液滴表面自发生成的羟基自由基的直接观测和 I⁻在微液滴中的自发氧化反应的研究

邢栋¹, 张新星^{1,*}

¹南开大学化学学院, 天津市南开区卫津路 94 号, 300071

水近几年来,随着人们对微液滴化学认识的逐渐深入,微液滴化学已经成为当下热门研究领域。在微液滴中,一些反应会被加速百万倍;一些原本在体相中不会发生的反应会变得可以进行。多位科学家提出,微液滴气液界面存在高达 10^9 V/m的极高电场,该电场可以撕裂氢氧根,生成羟基自由基和自由电子。因为羟基自由基不带电荷,而且反应活性极强,妨碍了它的观测,所以以往对这一结果的论证,都采取的是间接观测的方式,缺少对羟基自由基的直接观测。在本项研究中,采用鞘气喷雾的方式,产生水微液滴,在质谱中直接观测到了与水合阳离子结合的羟基自由基 ($\text{OH}\cdot\text{--H}_3\text{O}^+$),并且用两个常见的羟基自由基捕获剂咖啡因和褪黑素捕捉到了羟基自由基。在后续的研究中,利用微液滴中自发生成的羟基自由基的氧化能力,我们展示了微液滴中I⁻自发和超快速的氧化为I⁰的惊人结果,I⁰在水微滴中进一步演化为I₂⁻和I₃⁻,提出了大气中I⁰和I₂的一个以前未知的来源,如海面上喷射形成的或云中的微液滴。

关键词: 微液滴; 羟基自由基; 大气污染

参考文献

- [1] Dong Xing; Yifan Meng; Xu Yuan; Shuihui Jin; Xiaowei Song; Richard N. Zare; Xinxing Zhang; Capture of Hydroxyl Radicals by Hydronium Cations in Water Microdroplets, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, e202207587
- [2] Dong Xing; Xu Yuan; Chiyu Liang; Tianyun Jin; Shuquan Zhang; Xinxing Zhang; Spontaneous Oxidation of I⁻ in Water Microdroplets and its Atmospheric Implications, *Chem. Commun.* **2022**, 58, 12447-12450

微液滴中邻醌类的自发同时氧化还原

金水慧^{1,*}

¹南开大学化学学院, 天津市南开区卫津路 94 号, 300071

微液滴化学作为一个新兴领域, 具有大量独特的性质。其中最引人关注的是强大的氧化和还原能力。水微液滴中的氢氧根离子在气液界面分裂成一个羟基自由基和一个电子, 应该同时表现出氧化和还原的能力, 形成对立统一。然而, 现有的文献大多仅报道氧化反应或仅报道还原反应。到目前为止, 只有两个例子证明氧化和还原反应同时发生在相同的底物上, 这可能是底物本身的氧化还原性质的结果。该汇报选择了一组邻醌类化合物作为水微液滴中的底物, 发现它们既可以被羟基自由基氧化, 同时也可以被电子还原。这些结果为水微液滴中羟基自由基与电子共存提供了另一个强有力的证据, 并不断推动微液滴化学独特的氧化还原性质的极限^[1-4]。

关键词: 微液滴; 气液界面; 氧化还原; 羟基自由基

参考文献

- [1] Lingling Zhao; Xiaowei Song; Chu Gong; Dongmei Zhang; Ruijing Wang; Richard N. Zare; Xinxing Zhang; Sprayed Water Microdroplets Containing Dissolved Pyridine Spontaneously Generate the Unstable Pyridyl Radical Anion, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2022, 119, e2200991119.
- [2] Lingqi Qiu; R. Graham Cooks; Simultaneous and Spontaneous Oxidation and Reduction in Microdroplets by the Water Radical Cation/Anion Pair. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202210765.
- [3] Dong Xing; Yifan Meng; Xu Yuan; Shuihui Jin; Xiaowei Song; Richard N. Zare; Xinxing Zhang; Capture of Hydroxyl Radicals by Hydronium Cations in Water Microdroplets, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, e202207587.
- [4] Xu Yuan; Dongmei Zhang; Chiyu Liang; Xinxing Zhang; Spontaneous Reduction of Transition Metal Ions by One Electron in Water Microdroplets and the Atmospheric Implications. *J. Am. Chem. Soc.* 2023, DOI: 10.1021/jacs.3c00037.

Performing 2D-1D-2D mass spectrometry imaging using strings

Wang Yu¹, Zhou Yan¹

Abstract: The mass spectrometry imaging (MSI) technique is widely used in several fields due to its ability to provide spatial information of samples. However, for existing MSI methods, the sample is typically placed on a two-dimensional (2D) platform and is scanned back and forth. As a result, the platform size limits the imaging size. We propose a new MSI method that involves the initial imprinting of chemicals on a two-dimensional string-plane area. The string-plane was then unraveled to one-dimensional (1D) string, and the chemicals imprinted on it were ionized using a lab-made ion source. Finally, a 2D MSI image was reconstructed through data processing (2D-1D-2D mass imaging). Compared with traditional MSI methods, the imaging size is no longer limited by the platform size, making it possible to perform MSI of large samples. As a proof of concept, this method was used to image an intact seedling of *Broussonetia papyrifera*. As a result, clear and overall MS images were obtained, demonstrating the ability of this method to analyze large samples.

Keywords: Mass imaging; String sampling; Large-scale Imaging; Ambient mass spectrometry

Construction of Porous Perovskite Oxide Microrods with Au Nanoparticle Anchor for Precise Metabolic Diagnosis

Heyuhan Zhang^[a], Fangying Shi^[a], Yinghua Yan^{*[b]}, Chunhui Deng^{*[a]}, and Nianrong Sun^{*[a]}

^[a]Department of Chemistry, Institutes of Biomedical Sciences, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200433, China.

^[b] School of Materials Science and Chemical Engineering, Ningbo University

Alzheimer's disease (AD) is an incurable neurodegenerative disease. Despite the tremendous efforts made in the study of AD over the past decades, the clinical diagnostic methods are still highly subjective, time-consuming (several days or weeks), expensive, and invasive.^[1] The most widely accepted biomarkers of AD, β -amyloid and pathologic tau, are highly controversial as auxiliary diagnostic indicators with age heterogeneity and ethnic diversity. For this, we construct the Au nanoparticles (NPs) anchored porous perovskite oxide microrods (CTO@Au) with designed superior properties to build a high-throughput detection platform for AD precise metabolic diagnosis.

In this work, CTO@Au is simple to synthesize with a high yield, which has commercial value of large-scale production. The design of CTO@Au is tailored to enhance LDI selective ionization efficiency of small molecule metabolites with combining three favorable characteristics, including the semiconductor properties of CoTiO₃ for enhanced photoelectric conversion efficiency, the porous structure for enhanced electromagnetic field, and the heterogeneous structure for inhibiting surface electron-hole recombination by anchoring Au NPs.^[3] We utilized CTO@Au as matrices to record high-quality serum metabolic fingerprints (SMFs) from more than one hundred of AD and Parkinson's disease (PD) as well as over one hundred of healthy controls (HC) by LDI MS. Based on these SMFs, the high performance of diagnosing AD from PD and HC was achieved with AUC values of 1.000 in both training set and testing set. With typical machine learning model and feature selection, we identified a panel of biomarkers containing eight key metabolic features to achieve an AUC value of 1.000 when blindly diagnosing AD. Furthermore, the potential metabolic pathway and fluctuation mechanism for illustrating AD-related progression relied on these biomarkers are explored and discussed. This diagnostic strategy of CTO@Au-assisted LDI-MS coupled with machine learning provides a high throughput, non-invasive, precise and efficient tool for AD's diagnosis.

Keywords: Alzheimer's disease • CoTiO₃ microrods • diagnosis • mass spectrometry • metabolism

References:

- [1]. Alzheimer's Association. *Alzheimer's & Dementia* **2018**, 14, 367.
- [2]. C. Yang, A. Miao, C. Yang, C. Huang, H. Chen, Y. Jiang, C. Deng, N. Sun, *Adv Sci.* **2022**, 9, 2105905

基于硼酸酯裂解位点的化学选择性探针及其在亚代谢组分析的应用

王祥宇¹, 白沛蓉¹, 李紫莹¹, 朱泉菲², 魏振威^{1,*}, 冯钰琦^{1,2,*}

1. 武汉大学化学与分子科学学院;

2. 武汉大学公共卫生学院

虽然化学选择性探针在代谢组学的深度描述方面已表现出具有巨大潜力,但是相关探针存在制备繁琐费时、成本高、标记时间长等问题,制约了其在高通量和常规分析中的应用¹⁻²。为此,我们提出了一种构建新型化学选择性探针的方法,设计并制备了三种可用于羧基、氨基、巯基代谢物标记的化学选择性探针,建立了羧基代谢物的筛查以及定性和定量分析方法。所制备的探针由含有硼酸基团的标记试剂和表面含有顺式二羟基的整体材料组成。标记试剂与固相基质通过pH调控的硼酸酯反应进行固定与释放³。探针另一端的标记反应基团用于标记各类代谢物。快速可逆的硼酸酯反应简化了化学选择性探针的制备过程,提高了标记产物与固相基质之间的裂解速度。受益于整体材料独特的孔道结构,探针与代谢物的标记时间仅为10 min。此外,具有天然同位素丰度的硼元素标签允许质谱快速识别标记代谢物,无需昂贵的稳定同位素试剂⁴。该探针结合液相色谱-质谱联用技术已成功用于酵母细胞、血清和粪便样本中羧基代谢组分析。与非标记的检测方法相比,短链脂肪酸的灵敏度提高了1600倍。

关键词: 化学选择性探针; 反应加速; 快速标记; 亚代谢组分析。

参考文献

1. E. E. Carlson and B. F. Cravatt, *Nat. Methods*, **2007**, 4, 429-435.
2. W. Lin, L. P. Conway, M. Vujasinovic, J. M. Löhr and D. Globisch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 23232-23240.
3. X. Pan, Y. Chen, P. Zhao, D. Li and Z. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 6173-6176.
4. C.-F. Xiong, J. Ding, Q.-F. Zhu, Y.-L. Bai, X.-M. Yin, T.-T. Ye, Q.-W. Yu and Y.-Q. Feng, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 3002-3009.

浮地电解电喷雾质谱法原位探测与鉴定电化学反应中间体

陈建雄¹, 王祥宇¹, 崔曦¹, 黎永毅¹, 冯钰琦¹, 魏振威^{1*}

1. 武汉大学化学与分子科学学院

电化学合成机理的深入研究需要强大的分析平台,以捕获和鉴定电化学反应中短寿命中间体,质谱法是一种化学特异性强,灵敏度高的分析方法,结合串联质谱分析还可对中间体的结构进行进一步的分析。在这里,我们报告了一种浮地电解电喷雾电离法(FE-ESI)结合高分辨质谱的分析策略,该策略可以在浮地的微型电解池中进行电化学合成反应,并通过高分辨率质谱捕获和鉴定中间体。与之前的电化学-质谱联用方法相比,FE-ESI-MS的一个显著优势是它允许独立调节电解和电喷雾过程,确保其在发现中间体方面的高灵敏度和在不同情况下研究氧化还原反应的通用性。通过四个已知的电化学反应验证该平台性能,另外,该平台已成功用于研究对甲基硼酸和对硝基甲苯的电化学还原偶联机理。通过FE-ESI-MS发现并鉴定了一系列乃春相关的中间体,表明在该电化学还原耦合过程中涉及乃春形成的隐藏机制可能起关键作用。

关键词: 活性中间体表征, 浮动电位, 乃春, 反应监测, 微型电解池

参考文献 (5 篇以内)

1. B. A. Frontana-Urbe, R. D. Little, J. G. Ibanez, A. Palma, R. Vasquez-Medrano, *Green Chem.* **2010**, 12, 2099-2119.
2. A. Schmidt, M. Karas, T. Dülcks, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2003**, 14, 492-500.
3. C. Li, Z. Yang, L. Wang, Y. Guo, Z. Huang, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 6278-6283
4. W. X. Li, J. H. Sun, Y. X. Gao, Y. Zhang, J. Ouyang, N. Na, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2021**, 135, 116180.
5. Z. Yu, Y. Shao, L. Ma, C. Liu, C. Gu, J. Liu, P. He, M. Li, Z. Nie, Z. Peng, Y. Shao, *Adv. Mater.* **2022**, 34, 2106618.

High Spatial Resolution Imaging in Endometrial Carcinoma Using Nanospray Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry

Ruichuan Yin^{1,2}, Kristin Burnum-Johnson³, Xiaofei Sun⁴, Sudhansu K. Dey⁴, Julia Laskin^{1,*}

1. Department of Chemistry, Purdue University, West Lafayette, IN, 47907, United States

2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China

3. Pacific Northwest National Laboratory, Richland, WA, 99352, United States

4. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, 45229, United States

ABSTRACT: Phosphatase and tensin homologue (Pten) is the most commonly mutated gene in endometrial carcinoma (EMC). In mouse models for EMC, uterine epithelial cells become cancerous if Pten is deleted from stromal and epithelial cells (Pten^{fl/fl} Pgr^{cre/+} model) vs if Pten is expressed in the surrounding stromal cells (Pten^{fl/fl} Ltf^{cre/+} model) there is a lower risk for developing cancer. This observation raises the hypothesis that uncontrolled epithelial growth needs molecular support from stroma. Here, we characterized this symbiotic relationship between epithelial and stromal cells with high spatial resolution (better than 10 μ m) nanospray desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging (nano-DESI MSI), which provided unprecedented insight into cell-type-specific signatures in the two mouse models for EMC and the non-cancerous uterus. In this study, we developed an improved strategy for acquiring both positive and negative mode imaging data in the same experiment. This is achieved by alternating between positive and negative data acquisition mode during consecutive line scans. Using this new approach, we obtained high-resolution ion images of more than 500 distinct features in each uterine section (about 250 features in each ionization mode). Nano-DESI MSI data revealed significantly different patterns of phospholipid localization to stromal, luminal epithelial, and glandular epithelial cells of the wild-type, non-cancerous mouse uterus. For example, phosphatidylcholine (PC) 36:2, PC 36:1, PC 38:2, PC 40:3, phosphatidylinositol (PI) 36:2, Ceramide d 42:1, and sphingomyelin (SM) d42:2 are substantially enhanced in luminal epithelium; SM d34:1 are enhanced in glandular epithelium; PC 30:0, PC 32:0, lyso PC (LPC) 16:0, lyso phosphatidylethanolamine (LPE) 18:0 are dramatically suppressed in both luminal and glandular epithelium and enhanced in stroma. Importantly, we observed a significant change in the distribution of phospholipids between wild-type and Pten^{fl/fl} Pgr^{cre/+} uteri, including SM d34:1, PC 30:0, PC 32:1, PC 36:4, and PC 38:4. In particular, SM d34:1 is substantially enhanced in glandular epithelium in wild-type mice, while it is enhanced in both luminal and glandular epithelium in Pten^{fl/fl} Pgr^{cre/+} mice. Differences in lipid localization and abundance in wild-type, Pten^{fl/fl} Pgr^{cre/+}, and Pten^{fl/fl} Ltf^{cre/+} mouse uteri suggest that select phospholipids may play an important role in Pten-induced tumorigenesis. A comprehensive comparison of the localization of lipids and metabolites in the non-cancerous uterus and cancerous uterus provides insights into the etiology of EMC caused by Pten mutation.

KEY WORDS: mass spectrometry imaging, high spatial resolution, endometrial carcinoma

REFERENCES

1. R. Yin, K. Burnum-Johnson, X. Sun, S. Dey and J. Laskin, *Nat. Protoc.*, **2019**, 14, 3445-3470.

基于纳升电喷雾质谱直接进样的稳定同位素示踪代谢组学新方法

于迪¹, 郑福建¹, 王利超¹, 李超², 路鑫¹, 林晓惠², 周丽娜^{1*}, 许国旺^{1*}

1. 中科院分析化学分离科学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 中国 大连 116023
2. 大连理工大学计算机科学与技术学院, 中国 大连 116024

稳定同位素示踪代谢组学 (Stable Isotope-Resolved Metabolomics, SIRM) 能提供代谢物合成、转化和分解的动态过程, 是癌症代谢重编程研究的有力工具。常用的基于色谱-质谱联用的 SIRM 分析方法对细胞和培养基需求量大, 不适用于珍稀细胞的分析, 而且同位素标样用量大耗费高。将纳升电喷雾直接进样的高分辨质谱用于 SIRM 分析, 可减少细胞和稳定同位素试剂的用量。然而, 由于缺少色谱分离且存在复杂的不同同位素标记形式的代谢物, 数据提取十分困难, 使得代谢物的定性定量变成了难题遇到障碍。

针对上述难题, 该研究依据代谢物及其同位素标记形式之间特有的精确质量数偏移和二级谱图相似性, 提出了一种基于直接进样质谱的二级离子筛选策略, 用于目标代谢物及其同位素标记形式的准确定性定量。该策略主要包括: 二级离子的精确质量数匹配、假阳性筛选、二级离子分组。筛选出的二级离子与标准数据库匹配后, 可用于代谢物的准确定性定量。该方法一次分析仅需一万个细胞, 100 微升培养基和 2-3 分钟的分析时间, 可用于珍稀细胞的高通量 SIRM 分析。

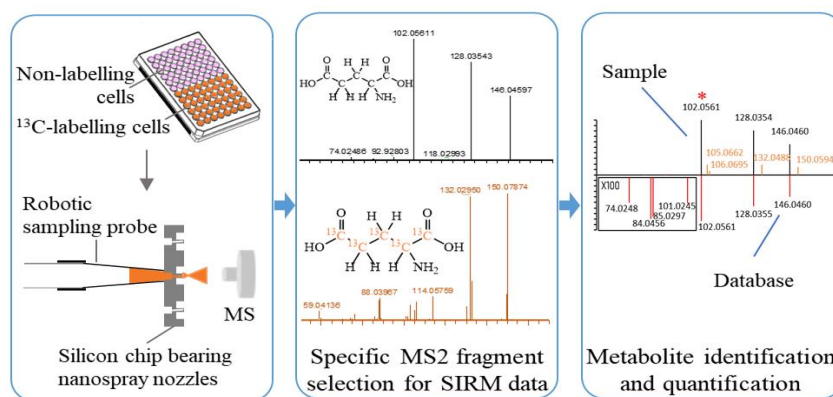


图 1. 基于直接进样质谱的 SIRM 新方法建立流程

关键词: 代谢组学、稳定同位素标记、直接进样质谱、少量细胞分析

参考文献

1. Yu D, Zheng F, Wang L, Li C, Lu X, Lin X et al. *Anal Chem*, **2021**, 93(41):13765-73.
2. Yu D, Zhou L, Liu X, Xu G. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **2023**, 160:116985-96.

氮芥 DNA 损伤效应评价质谱方法建立及初步应用

王朝霞¹, 瞿敏敏¹, 史钦鋆^{1,2}, 陈佳¹, 李治¹, 刘艳芹¹, 徐华^{1*}, 谢剑炜¹

1.军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京, 100850;

2.青岛大学, 青岛, 266071

磷酸化组蛋白 γ -H2AX 作为 DNA 损伤效应分子, 不但能动态监测 DNA 损伤修复过程, 还具有预测 DNA 损伤毒剂的致癌性的优势, 拟通过建立稳定同位素稀释-液相色谱-串联质谱 (ID-LC-MS/MS) 分析手段检测鼠源细胞 ASQASQEY 和 ASQApSQEY 肽段, 通过质谱定量分析靶标磷酸化组蛋白, 以评价氮芥的 DNA 损伤效应, 揭示氮芥致 DNA 损伤作用模式和机制。**材料方法** 利用分子生物学信息手段, 设计合成包含特定结构域序列的肽段 ASQASQEY 和 ASQApSQEY 肽段, 以稳定同位素标记的目标肽段为内标, 以液相色谱串联质谱多反应监测模式建立定量方法。将 Neuro 2a 细胞持续暴露于 20 μ M HN2, 分别在 0.08 h、0.25 h、0.5 h、1 h、3 h、6 h、12 h 及 24 h 回收并洗消毒剂, 对细胞进行收集提取组蛋白, 酶解后采用液相色谱串联质谱技术检测 Neuro 2a 细胞持续暴露于 20 μ M HN2 后的 γ -H2AX 含量变化, 对 HN2 影响 DNA 损伤与修复过程进行动态监测。**结果** 利用 LC-MS/MS 技术多反应监测模式, 以稳定同位素标记的目标肽段为内标, 针对鼠源 H2AX 蛋白 ASQASQEY 和 ASQApSQEY 肽段, 成功建立了基于鼠源 γ -H2AX 特异性靶标肽段的 LC-MS/MS (MRM) 定量监测方法, 其中 H2AX 靶标肽段的最低定量限为 1 ng/mL, 线性范围 1-500 ng/mL, 回归方程 $y=0.026x+0.003$, 相关系数 0.998; γ -H2AX 靶标肽段的最低定量限为 1 ng/mL, 线性范围 1-500 ng/mL, 回归方程 $y=0.017x+0.006$, 相关系数 0.992。细胞暴露于 20 μ M HN2 5min 内, H2AX 即发生了显著的磷酸化, 在 5 min 至 1 h 期间, 细胞的 DNA 修复机制激活, 使得 γ -H2AX 在该阶段的水平整体呈下降趋势, 随着时间的延长, DNA 修复能力渐达饱和, 而 DNA 损伤仍然存在, 细胞中磷酸化肽段比例表现为上升趋势, 到达 12 h 以后 γ -H2AX 水平进入平台期。**结论** 通过建立的 LC-MS/MS 方法, 初步实现对 HN2 暴露 Neuro 2a 细胞影响 DNA 损伤与修复过程的动态监测, 为最终实现氮芥暴露动物后的 DNA 损伤效应评价奠定基础。

关键词: γ -H2AX 试验; DNA 损伤修复; 液相色谱串联质谱; 氮芥

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.21974151)

结合 SERS 和 SALDI-MS 的双功能检测基底

杨娜, 周源浩, 霍新明*

1. 中山大学生物医学工程学院, 深圳, 518107, 中国;

结合质谱与振动光谱的检测策略对于获取更全面的分子信息和扩展适用于更广泛分子种类的重要性不言而喻。其中, 表面增强拉曼光谱 (SERS) 和表面辅助激光解吸电离质谱 (SALDI-MS) 是两种极具潜力的表面分析技术。SERS 利用纳米结构表面的局部电场增强效应, 能够实现对分子的高灵敏度检测, 并提供有关分子结构的信息。而 SALDI-MS 则利用纳米结构上形成的分子团簇, 通过激光解吸质谱技术进行分析, 具备高度选择性和灵敏度。在本研究中, 我们采用一种简单的方法, 利用柠檬酸钠还原金, 制备了负载金颗粒的多壁碳纳米管 (Au@MWCNT), 作为 SERS 和 SALDI-MS 的双功能检测基底。由于该基质材料在紫外区域具有较强的吸收能力, 相比于 MALDI 有机基质只需极低的激光能量, 在检测小分子量物质方面具备优势。我们使用 Bruker 四极杆时间飞行时间质谱和显微共聚焦拉曼仪结合该基质材料对染料以及部分药物进行检测, 验证了 Au@MWCNT 具有优秀的辅助分子电离解吸能力以及拉曼增强能力。在罗丹明、结晶紫等样品的质谱和拉曼测试中, 均实现了优于 1ng 的检出限。Au@MWCNT 双功能检测基底有效地将质谱与振动光谱的优势相结合, 该多模式的分析方法可以提供全面、多维的分子信息。

关键词: 表面辅助激光解吸电离质谱, 纳米材料, 表面增强拉曼光谱

参考文献

1. Iakab, S. A., Baquer, G., Lafuente, M., Pina, M. P., Ramírez, J. L., Ràfols, P., Correig-Blanchar, X., & García-Altares, M. (2022). SALDI-MS and SERS Multimodal Imaging: One Nanostructured Substrate to Rule Them Both. *Analytical chemistry*, 94(6), 2785–2793. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c04118>
2. Nitta, S., Yamamoto, A., Kurita, M., Arakawa, R., & Kawasaki, H. (2014). Gold-decorated titania nanotube arrays as dual-functional platform for surface-enhanced Raman spectroscopy and surface-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *ACS applied materials & interfaces*, 6(11), 8387–8395.
3. Kurita, M., Arakawa, R., & Kawasaki, H. (2016). Silver nanoparticle functionalized glass fibers for combined surface-enhanced Raman scattering spectroscopy (SERS)/surface-assisted laser desorption/ionization (SALDI) mass spectrometry via plasmonic/thermal hot spots. *The Analyst*, 141(20), 5835–5841.

An Integrated Strategy for Mass Spectrometry-Based Multi-omics

Analysis of Single-Cells

Hang Li¹, Yuanyuan Li^{1,2}, Xiaohong Qian¹, and Weijie Qin^{1,*}

¹ National Center for Protein Sciences Beijing, State Key Laboratory of Proteomics, Beijing Proteome Research Center, Beijing Institute of Lifeomics, Beijing 102206, PR China

² Research Center for Analytical Sciences, College of Sciences, Northeastern University, Shenyang 110819, P. R. China

Single-cell-based genomic and transcriptomic analysis have revealed substantial cellular heterogeneity among seemingly identical cells. Knowledge of the cellular heterogeneity at multi-omics levels is vital for a better understanding of tumor metastasis and drug resistance, stem cell differentiation and embryonic development. However, unlike genomics and transcriptomics studies, single-cell characterization of metabolites, proteins and post-translational modifications at omics level remains challenging due to the lack of amplification methods and the wide diversity of these biomolecules. Therefore, new tools that are capable of investigating these unamplifiable “omes” from the same single-cells are in high demand. In this work, a microwell-chip was prepared and the internal surface was modified for HILIC-based tandem extraction of metabolites and proteins and the subsequent protein digestion. Next, direct electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) was adopted for single-cell metabolome identification and a data independent acquisition (DIA)-MS approach was established for simultaneous proteome profiling and phosphoproteome analysis without phosphopeptide enrichment. This integrated strategy resulted in 132 putatively annotated compounds, more than 1200 proteins and the first large-scale phosphorylation dataset from single-cell analysis. Application of this strategy in chemical perturbation studies provides a multi-omics view of cellular changes, demonstrating its capability for more comprehensive investigation of cellular heterogeneity.

KEY WORDS: single cell, mass spectrometry, proteomics, metabolomics

过氧化物还原酶 2 活性中心的天冬氨酸外消旋化研究

朱昌龙¹, 李博¹

1.中国药科大学药学院, 南京

蛋白质中 L-氨基酸残基向 D 型转化称为外消旋化 (racemization, AAR), AAR 的发生可导致蛋白质理化特性及功能活性的变化^{1, 2}。白内障、AD 等疾病的发生也被证实与 AAR 的异常程度具有相关性。AAR 分析对疾病的机理研究, biomarker 的发现具有重要意义。但由于外消旋化修饰的蛋白质丰度较低, 且发生外消旋化的氨基酸其分子量并未发生改变, 其质谱、色谱等行为与未经外消旋化修饰的蛋白质非常接近, 给定性及定量分析带来了巨大挑战。目前已经应用了不同的方法来定性和定量 AAR 修饰, 包括免疫学、酸水解法³、酶水解法⁴和质谱法。本报告中, 我们基于胶上酶解和基于常规蛋白酶与氨基肽酶 M 结合的 LC-MS/MS 法来检测过氧化物还原酶 2 中活性位点的 AAR 修饰。我们的分析方法专属性强、灵敏度高、简便、快速地实现特定位点氨基酸外消旋化的定性定量检测。其中基于常规蛋白酶与氨基肽酶 M 结合的 LC-MS/MS 法不仅可以用来检测蛋白特定位点的 AAR 修饰, 而且能广泛地用于其他蛋白的非特定位点的 AAR 修饰, 对发现未知的蛋白 AAR 修饰具有促进作用。

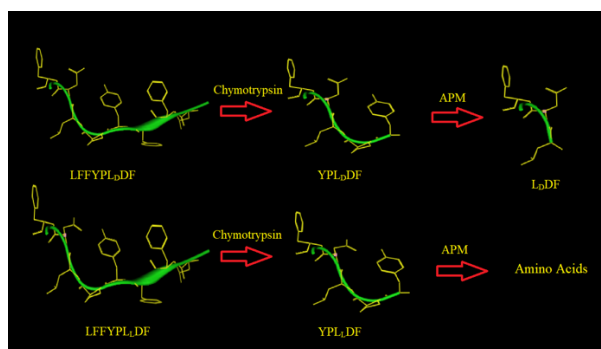


图 1 Prx2 活性中心肽段两步酶解示意图

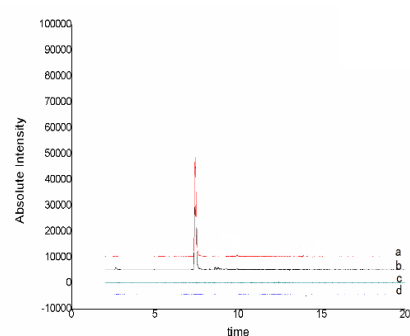


图 2, 三肽 LDF 的色谱图

关键词: 过氧化物还原酶 2, 非特定位点外消旋化, 质谱, 翻译后修饰

参考文献

- Drane SB, Robinson SD, MacRaidl CA, et al. Structure and activity of contryphan-Vc2: Importance of the d-amino acid residue [J]. *Toxicon*, 2017,129:113-122.
- Muller MM. Post-Translational Modifications of Protein Backbones: Unique Functions, Mechanisms, and Challenges [J]. *Biochemistry*, 2018,57(2):177-185.
- Kroeff EP, Pietrzyk DJ. High-Performance Liquid Chromatographic Study of the Retention and Separation of Short Chain Peptide Diastereomers on a C8 Bonded Phase [J]. *Analytical Chemistry*, 1978,50(9):1353-1358.
- Miyamoto T, Homma H. Detection and quantification of D-amino acid residues in peptides and proteins using acid hydrolysis [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 2018,1866(7):775-782.

利用电喷雾质谱研究 CyMe₄-BTBP 配合物的配位及裂解规律

张琦琦¹, 谈树苹¹, 陈彦¹, 赵永刚^{1*}

1.中国原子能科学研究院, 北京, 102413

乏燃料后处理 PUREX 流程 (Plutonium and Uranium Extraction Process) 用于回收乏燃料中的铀钚, 而长寿命的次锕系元素镎、钷、镅以及包含镧系元素在内的裂变产物被留在高放废液中。对于高放废液中放射性元素的处理, 国际上提出了分离嬗变的方法, 主要是通过将快中子、热中子等长寿命的放射性核素通过中子反应转化为稳定核素或短寿命的放射性核素, 而在高放废液中的镧系元素 (尤其是钷、钆和铈) 具有很高的中子俘获截面, 会对长寿命放射性核素的嬗变过程产生不利影响, 因此镧系元素在高放废液中的分离具有重要意义。对于高放废液中镧系元素的提取, 当前主流的研究方法是溶剂萃取法, CyMe₄-BTBP 作为一种很有前途的萃取剂, 具有镧钪分离因子高, 在酸性和高放射性环境中具有良好的稳定性等优点。其分解产物符合 CHON 原理, 即可以完全燃烧而不产生其他固体污染物。对其配位化学的研究十分有必要, 电喷雾质谱可以快速、高效、准确的反映配合物的种类和稳定性。

本研究利用电喷雾质谱对 CyMe₄-BTBP 与镧系离子 Ln³⁺ (Ln=La, Ce, Nd, Sm, Eu, Yb) 和锕系离子 (UO₂²⁺, Th⁴⁺) 的配位和裂解机理进行系统性研究。在正离子模式下, 用质谱滴定法研究了不同金属配体浓度比例下的配位反应。通过 CID 技术研究了配体和配合物的裂解途径。质谱滴定显示了 Ln³⁺ (Ln=La, Ce, Md, Eu, Sm, Yb)、UO₂²⁺和 Th⁴⁺与 CyMe₄-BTBP 在乙腈中的配合物。配合物的化学计量和丰度随着[M]/[L]配比的变化而变化。质谱图显示对于 Ln³⁺和 Th⁴⁺, 优势物种为 1:2 型配合物, 当金属离子过量时, 会出现 1:1 的配合物。而 UO₂²⁺仅形成 1:1 型配合物。CID 结果显示, 配体的裂解从配体分子两端分别展开, 依次发生烷基基团的连续性损失, 烷基环和三嗪环的开环, 最终形成二氰基化合物。由于配位关系导致配合物较配体解离程度较低, 解离途径保持一致。值得注意的是, 与没有硝酸根离子的二元配合物离子相比, 有硝酸根离子的三元配合物离子在裂解过程稍有不同, 即在配体裂解前先发生 HNO₃ 或 -NO₂ 的损失。本研究为准确分析 CyMe₄-BTBP 配合物的组成提供了一种有效的实验方法, 为 CyMe₄-BTBP 配合物的结构鉴定和定量分析提供重要的实验依据。

关键词: CyMe₄-BTBP; 镧钪元素; 萃取机理; 裂解机理

在线智能成分组合气味测试新方法研究及应用

向章敏¹

1. 广东省科学院测试分析研究所, 中国广州分析测试中心

气味广泛存在于食品、环境、材料、药品、化妆品和制造业的各种产品中, 而气味活性物质是直接通过人体气味结合蛋白, 与纤毛外表面的受体结合, 并激活嗅觉上皮上的受体, 从而被人体所感知的这类化学物质。目前的气味活性物质测试方法通常采用分子感官测试法, 其中的气味重组和缺失试验, 一般是先通过气相色谱-质谱结合感官测试方法找出单个气味活性物质, 然后再采用对照品或标准品根据不同成分和浓度进行离线组合或缺失验证, 这一过程通常需要花费较长时间和较高的费用, 急需一种可在线组合不同成分的综合感官测试方法, 快速验证成分组合后的综合气味特征。鉴于此, 我们通过整合不同功能的仪器设备, 通过反复研究和验证, 成功研制了一种可在线智能组合不同成分的综合感官测试新方法, 既可实现单个成分的精确气味测试, 又可以自由选择多个不同成分进行在线组合, 实现成分组合后综合气味测试, 解决了离线气味重组和缺失试验的繁琐过程, 极大提高工作效率和节约成本, 有效解决了气味分析的难点问题。该方法方便、快速, 构建后操作简单, 易实现, 并应用于部分食品香气分析, 取得了较好的分析效果。

关键词: 气味; 在线; 成分组合; 感官

参考文献:

- [1] Dallüge, J., J. Beens, and U. A. Brinkman. 2003. Comprehensive two-dimensional gas chromatography: a powerful and versatile analytical tool. *Journal of Chromatography. A* 1000(1-2): 69-108.
- [2] Drakula, S., N. Č. Mustač, D. Novotni, B. Voučko, M. Krpan, M. Hruškar, and D. Čurić. 2022. Optimization and Validation of a HS-SPME/GC-MS Method for the Analysis of Gluten-Free Bread Volatile Flavor Compounds. *Food Analytical Methods* 15: 1155-1170.
- [3] Egea, M. B., M. R. V. Bertolo, J. G. Oliveira Filho, and A. C. Lemes. 2021. A Narrative Review of the Current Knowledge on Fruit Active Aroma Using Gas Chromatography-Olfactometry (GC-O) Analysis. *Molecules (Basel, Switzerland)* 26(17): 5181.
- [4] Ma, L., W. Gao, F. Chen, and Q. Meng. 2020. HS-SPME and SDE combined with GC-MS and GC-O for characterization of flavor compounds in Zhizhonghe Wujiapi medicinal liquor. *Food Research International* 137: 109590.
- [5] Xiang, Z., X. Chen, C. Qian, K. He, and X. Xiao. 2020. Determination of volatile flavors in fresh navel orange by multidimensional gas chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Analytical Letters* 53(4): 614-626.
- [6] Yang, P., M. Yu, H. Song, Y. Xu, Y. Lin, and M. Granvogl. 2022. Characterization of Key Aroma-Active Compounds in Rough and Moderate Fire Rougui Wuyi Rock Tea (*Camellia sinensis*) by Sensory-Directed Flavor Analysis and Elucidation of the Influences of Roasting on Aroma. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 70(1): 267-278.
- [7] Yu, H., T. Xie, J. Xie, L. Ai, and H. Tian. 2019. Characterization of key aroma compounds in Chinese rice wine using gas chromatography-mass spectrometry and gas chromatography-olfactometry. *Food chemistry* 293: 8-14.
- [8] Li, J., C. Qian, T. Duan, T. Cai, and Z. Xiang. 2021. Determination of the Volatiles in *Rosa chinensis* Cultivars by Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography (GC × GC) and Quadrupole Time-of-Flight (QTOF) Mass Spectrometry (MS). *Analytical Letters* 54(4): 573-589.

Ion mobility-mass spectrometry for the multicomponent characterization of different parts of the medicinal plant

Gynostemma longipes

Wei Zheng¹, Gang Li¹, Guang Yang¹, Pengxin Lu¹, Qi Li¹, Mengmeng Zhang¹, Ming Yuan²,
Xiaojuan Chen¹, Haizhen Liang¹, Baiping Ma^{1,*}

1. Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing, 100850, China

2. Waters Technologies Limited, Shanghai, 201206, China

ABSTRACT: *Gynostemma longipes* C. Y. Wu belongs to the genus *Gynostemma* (family Cucurbitaceae) and possesses the noticeable lipid-lowering activity [1-3]. Its official medicinal parts are the whole plants or aerial parts in different provincial quality standards. However, the research on the chemicals of different parts of *G. longipes* is not available. Therefore, it is necessary to conduct a comprehensive compositional analysis of different parts. In this study, offline two-dimensional liquid chromatography coupled with ion mobility-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (2D-LC/IM-QTOF-MS) was used to analyze the different parts (rhizomes, stems, and leaves) of *G. longipes*. We collected the collision cross-section (CCS) values of 100 saponin standards and summarized the regularity, especially for isomers. By combining the retention times, mass fragments, CCS and information concerning literature compounds, 396 components were identified from the three parts, among which 217 components were identified or tentatively identified as new compounds. Notably, based on the measured and predicted CCS values, some isomers were identified. In the rhizomes, leaves, and stems, 240, 220, and 168 compounds, respectively, were identified. Differential analysis of the compounds in the rhizomes and aerial parts was also carried out, and 36 differential components were identified, of which 32 were more abundant in the rhizomes. The above results indicated that the rhizomes of *G. longipes* are the important part for medicinal use. In conclusion, this study contributes positively to the establishment of quality control methods for *G. longipes*.

KEY WORDS: *Gynostemma longipes*, Different parts, Ion mobility-mass spectrometry, Collision cross-section values, Characteristic mass fragments.

REFERENCES

1. F. Teng, X. W. Li, M. Li, D. D. Fan, J. J. Zhu, H. M. Gao, and Z.M. Wang, *Chin. J. Chin. Mater. Med.*, **2022**, 47, 5022-5031.
2. H. T. T. Pham, T. K. Q. Ha, H. M. Cho, B. W. Lee, J. P. An, V. O. Tran, and W. K. Oh, *J. Nat. Prod.*, **2018**, 81, 2470-2482.
3. N. H. Nguyen, T. K. Q. Ha, J. L. Yang, H. T. T. Pham, and W. K. Oh, *J. Ethnopharmacol.*, **2021**, 268, 113574.

溶液中天然单分子质量的光学散射测量方法

张鹏飞^{1*}, 陈义¹

1. 中国科学院化学研究所, 中科院活体分析化学重点实验室, 北京, 100190

生物分子质量的精准分析对于深入理解分子结构与功能具有重要意义, 然而溶液中天然生物分子的质量分析仍然具有很大的挑战性, 主要难点在于缺少可以直接对溶液环境中单分子进行直接无损分析的质量鉴定方法。为此, 我们以表面等离子体共振 (SPR) 技术为基础发展了溶液中单分子质量的光学散射测量装置, 利用蛋白质单分子瑞利散射信号与粒径成六次方的关系, 引入近场干涉条件, 获得了与粒径三次方即体积成线性关系的单分子光学图像衬度, 由此根据质量体积关系, 建立了单分子质量的光学衬度线性量化方法。得益于光学方法的动态无损特性, 该方法可以直接鉴定溶液中的单分子质量信息并追踪其运动特征。基于此, 我们发展了单分子计数策略, 动态测量了溶液中抗原、抗体与抗原抗体复合物分子在传感器表面上的撞击频率, 结合扩散模型, 获取了溶液中抗原、抗体与抗原抗体复合物分子浓度的动态变化特征, 进而通过拟合分析, 实现了溶液中抗原抗体反应动力学特征的量化解析。进一步, 我们还利用抗体修饰传感表面, 实现了表面吸附态和溶液中游离态分子相互作用动力学特征的同步解析以及测量结果的交叉验证。相关方法为深入研究溶液中单分子的质量及其相互作用性质提供了新方法, 有助于进一步推动分子质量分析方法在生理环境下物质鉴定中的应用。

关键词: 分子质量; 瑞利散射; 单分子; 分子相互作用; 表面等离子体共振

参考文献

1. P. Zhang, G. Ma, W. Dong, Z. Wan, S. Wang, N. Tao, *Nat. Methods*, **2020**, 17: 1010-1017.
2. P. Zhang, L. Zhou, R. Wang, X. Zhou, J. Jiang, Z. Wan, S. Wang, *Nat. Commun.*, **2022**, 13: 2298.
3. X. Zhou, R. Wang, Z. Wan, P. Zhang, S. Wang, *Anal. Chem.*, **2023**, 95: 1541-1548.

印迹-质谱成像技术研究烤烟叶中化学成分的空间分布

吕纯纯¹, 刘成圆², 吴刘天³, 戚可可⁴, 潘洋*

国家同步辐射实验室, 中国科学技术大学, 合肥, 230029

为更全面的了解烤烟中化学成分的空间分布规律, 本工作利用印迹-质谱成像结合后光电离技术对初烤后干烟叶进行局部成像, 以更直观的获得烤烟中不同化学成分的纵、横向含量分布规律。结果表明, 烟草化学成分中植物碱、氨基酸、糖类等物质主要分布在烟叶的近叶尖端与左右叶边缘处; 并检测出 Amadori 化合物(1-脱氧-1-L-脯氨酸-D-果糖), 其含量变化与游离氨基酸(脯氨酸)的含量变化趋势总体一致。在相同的实验条件下, 对烟草的气候斑点病进行成像研究, 进一步证明用此印迹方法研究烤后烟叶的优越性。本工作对初烤后干烟叶进行局部成像研究, 获得烤烟中非金属物质的空间分布规律, 以期为研究烟草化学成分在单片烟叶中的分布提供一种直观、准确的分析方法。

关键词:烤烟、质谱成像、光电离、印迹、化学成分

参考文献:

1. Burton HR, Dye NK, Bush LP. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 40, **1992**, 1050-1055 .
2. Liu C , K Qi, L Yao, Y Xiong, X Zhang and Pan Y . *Analytical Chemistry* 91, **2019** , 6616-6623 .
3. Wu L, Qi K, Liu C, Hu Y, Xu M, Pan Y. *Analytical Chemistry* 94, **2022**, 15108-15116 .

自由基诱导解离-串联质谱解析鞘氨醇

赵婧¹, 乔利鹏¹, 瑕瑜^{1,*}

1. 清华大学化学系

鞘氨醇 (SPH) 是鞘脂的基本结构单元, 具有丰富的链内修饰, 例如碳碳双键, 甲基支链和羟基等, 在不同物种中具有多样性。特定链内修饰的鞘氨醇与细胞增殖、分化、凋亡等生命活动密切相关。电喷雾离子化质谱结合液相色谱分离能够实现对鞘氨醇的高灵敏度的定量检测, 但基于碰撞诱导解离 (CID) 的传统串联质谱 (MS/MS) 无法准确定位链内修饰信息, 因此, 亟需开发鞘氨醇的链内修饰解析方法。自由基诱导解离 (RDD) 策略通过引入自由基产生基团, 可利用紫外光解离 (UVPD) 或 CID 释放自由基, 引发主链特征碎裂, 从而定位链内修饰。本研究设计在鞘氨醇上引入 TEMPO 衍生物 (TPN), 经 MS/MS 产生吡啶甲基自由基诱导产生 RDD 特征离子, 实现鞘氨醇的结构深度解析: 直链碳链会形成间隔 14 Da 的碎片离子, 当甲基支链存在时会产生间隔 28 Da 的碎片离子, 羟基存在时则会产生间隔 30 Da 的碎片离子, 双键存在时特征离子强度呈现“V”型分布; 并与反相高效液相色谱联用, 开发出高灵敏 (5 nM) 的鞘氨醇定性定量分析流程。我们将该分析流程应用于解析牛心脏和秀丽隐杆线虫中的鞘氨醇分布。牛心脏中, 鉴定出的鞘氨醇的碳链主要为偶数链, (C16-C20), SPH d18:1 占 85%, 检测到含有多个双键结构的 SPH d18:2(4,14); 线虫中, 所鉴定出的 15 种鞘氨醇主要为奇数链, 碳链分布在 C15-C20, SPH id17:1 占 83%, 相比于早先的线虫鞘脂组学的相关研究, 我们挖掘出 10 种低丰度鞘氨醇结构 (总占比 < 5%), 如碳链末端同时含甲基支链和碳碳双键的 SPH id17:2 和含有末端支链结构的 SPH it19:0, 为鞘脂代谢路径和组学研究提供有力工具。

关键词: 自由基诱导解离, 鞘氨醇, 串联质谱, 秀丽隐杆线虫

参考文献 (5 篇以内)

1. Hannun, Y. A.; Obeid, L. M., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2018**, *19*, 175-191.
2. Zhao, X.; Wu, G.; Zhang, W.; Dong, M.; Xia, Y., *Anal. Chem.*, **2020**, *92*, 14775-14782.
3. Jian, R.; Zhao, X.; Lin, Q.; Xia, Y., *Analyst*, **2022**, *147*, 2115-2123.
4. Lin, Q.; Li, P.; Jian, R.; Xia, Y., *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*, **2022**, *33*, 714-721.

Contigs directed gene annotation (ConDiGA) for accurate protein sequence database construction in metaproteomics

Enhui Wu^{1,†}, Vijini Mallawaarachchi^{2,3,†}, Jinzhi Zhao¹, Yi Yang¹, Hebin Liu⁴, Xiaoqing Wang⁴,
Chengpin Shen⁴, Yu Lin^{2,*}, Liang Qiao^{1,*}

¹ Department of Chemistry, Shanghai Stomatological Hospital, Fudan University, Shanghai 200000, China.

³ School of Computing, College of Engineering and Computer Science, The Australian National University, Canberra ACT 2600, Australia.

³ Flinders Accelerator for Microbiome Exploration, Flinders University, Bedford Park SA 5042, Australia.

⁴ Shanghai Omicsolution Co., Ltd., Shanghai 200000, China

Microbiota are closely associated to human health and disease. Metaproteomics can provide a direct means to identify microbial proteins in microbiota for compositional and functional characterization. However, in-depth and accurate metaproteomics is still limited due to the extreme complexity and high diversity of microbiota samples. One of the main challenges is constructing a protein sequence database that best fits the microbiota sample. Herein, we proposed an accurate taxonomic annotation pipeline from metagenomic data for deep metaproteomic coverage, namely contigs directed gene annotation (ConDiGA). We mixed 12 known bacterial species to derive a synthetic microbial community to benchmark metagenomic and metaproteomic pipelines. With the optimized taxonomic annotation strategy by ConDiGA, we built a protein sequence database from the metagenomic data for metaproteomic analysis and identified about 12,000 protein groups, which was very close to the result obtained with the reference proteome protein sequence database of the 12 species. We also demonstrated the practicability of the method in real fecal samples, achieved deep proteome coverage of human gut microbiome, and compared the function and taxonomy of gut microbiota at metagenomic level and metaproteomic level. Our study can tackle the current taxonomic annotation reliability problem in metagenomics-derived protein sequence database for metaproteomics. The unique dataset of metagenomic and the metaproteomic data of the 12 bacterial species is publicly available as a standard benchmarking sample for evaluating various analysis pipelines. The code of ConDiGA is open access at GitHub for the analysis of real microbiota samples.

Keywords: Taxonomic annotation, Database construction pipeline, Metaproteomics, Metagenomics, Gut microbiota, Deep proteome coverage

基于在线可调光化学反应鉴定蛋白质二硫键的质谱分析方法

周柯江¹, 瑕瑜^{1*}

1. 清华大学化学系, 北京市海淀区, 100084。

阐明二硫键的连接模式是蛋白质鉴定的重要环节^[1]。本课题组已报道了紫外光产生自由基还原二硫键的反应体系^[2,3], 随后进一步建立了多肽二硫键-烯炔反应^[4], 通过在线光反应实现二硫键的还原和烷基化, 将含多根二硫键的多肽还原至仅含一根二硫键, 通过串联质谱分析获得二硫键的连接方式。然而, 在已建立的平台中, 二硫键被部分还原的产物产率较低, 多肽气相碎裂时无法有效产生二硫键相关的序列离子, 从而限制了二硫键的鉴定能力。在本项工作中, 我们发展了新的二硫键-烯炔反应, 并建立了新的二硫键鉴定平台, 通过在线调控光反应体系, 提高对蛋白质二硫键的鉴定能力, 以至最终实现单克隆抗体中的二硫键连接方式鉴定。

我们基于微纳流超高压液相色谱-质谱搭建在线反应平台, 相较于高效液相色谱, 可以有效提高检测灵敏度; 蛋白质酶解物由色谱柱分离后, 与辅助泵输入的丙酮/异丙醇的溶液进行混合, 流经微流反应器时, 由紫外光引发还原烷基化反应。通过调控流速、反应液的比例, 使含多根二硫键的多肽反应至仅含单根二硫键, 通过串联质谱分析, 获得二硫键的连接位点。辅助泵的流速可通过色谱方法控制, 因此可针对每个含二硫键多肽进行反应条件优化, 以此提高部分还原产物的产率。基于此, 目前已利用核糖核酸酶, 牛血清白蛋白, 人转铁蛋白对平台的鉴定能力进行了评估, 随后将进一步验证该平台在单克隆抗体二硫键检测中的应用。

关键词: 二硫键-烯炔反应, 二硫键鉴定, 自由基反应, 光反应, 串联质谱

参考文献:

- [1] Yu, C.; Zhang, F.; Xu, G.; Wu, G.; Wang, W.; Liu, C.; Fu, Z.; Li, M.; Guo, S.; Yu, X.; Wang, L., *Anal. Chem.* **2020**, 92, 3161-3170.
- [2] Adhikari, S.; Yang, X.; Xia, Y., *Anal. Chem.* **2018**, 90, 13036-13043.
- [3] Yang, X.; Xia, Y., *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* **2021**, 32, 307-314.
- [4] Yang, X.; Zhang, L.; Xia, Y., *Anal. Chem.* **2021**, 93, 15231-15235.

解析电喷雾电离源 (DESI) 结合串联四极杆质谱的脂肪酸成像研究

贾晓飞¹, 杨学欣¹, 李欣¹, 王峰^{1,*}

1. 北京市亦庄经济技术开发区经海四路 156 号经海产业园 C1, 沃特世科技 (北京) 有限公司

解析电喷雾电离质谱成像 (DESI-MSI) 是一种无需标记、无需喷雾基质、相对无损的质谱成像技术。目前 DESI 结合高分辨质谱 QTOF 已广泛用于生物医学研究领域。随着研究的深入, 需要对生物标志物进行验证, 这也意味着需要对目标生物标志物进行成像分析。但由于样品复杂性以及 MSI 原位电离有限的样品净化, 因此需要高度特异性的分析方法。最近, 也有报道将 DESI 和 MRM 实验方法的优势相结合的工作¹。

方法: 在本次实验工作中, 我们建立一种基于 Xevo™ TQ-XS 串联四极杆质谱仪 MRM 方法结合 DESI XS 离子源更高灵敏度和更快扫描速度的分析方法。用此方法对斑马鱼组织中的三种脂肪酸进行成像研究。三种脂肪酸分别是 FFA 17_1, FFA 18_1, FFA 20_4。考察了不同扫描速度下对质谱成像灵敏度和扫描时间的影响。

结果: 扫描速度从 5Hz、10Hz、20Hz、40Hz、50Hz, 质谱信号从 $3.73e^6$ 逐渐增加至 $6.51e^6$, 总扫描时间从 52.2min 减少至 17.5min。随着扫描速度的提高, 脂肪酸灵敏度并没有降低, 总扫描时间随之减少。为了验证 DESI XS-Xevo™ TQ-XS 靶向质谱成像系统质谱灵敏度与扫描速度的关系, 采用了 10 pg FFA 20_4 标品点在玻璃片上, 结果显示质谱灵敏度不会随着扫描速度的提高而降低。

结论: DESI XS 与串联四极杆质谱的结合不仅仅由于 MRM 扫描模式大大提高灵敏度, 而且灵敏度不会随着扫描速度的提高而降低。使用串联四极杆质谱进行质谱靶向成像研究具有无与伦比的成像灵敏度、更快的分析速度、高通量、稳定和相对无损等优势, 为目标生物标志物化合物成像分析提供了非常可靠的方法。

关键词: 质谱成像, 靶向成像, DESI MRM, 斑马鱼组织。

参考文献

1. L. Lamont, D. Hadavi, B. Viehmann, B. Flinders, R.M.A. Heeren, R. Vreeken, T. Porta Siegel; Quantitative mass spectrometry imaging of drugs and metabolites: a multiplatform comparison; Analytical and Bioanalytical Chemistry; **2021**,413, 2779 - 2791

基于界面质谱技术在碳纳米材料生物膜界面的研究

慕超男¹, 张新星^{1*}

2. 南开大学

碳纳米材料在现代纳米技术中的广泛应用增加了其进入环境的可能性, 对人类的生命健康存在一定的风险。生物膜是碳纳米管进入生物体系遇到的第一道屏障, 碳纳米管与生物膜的界面过程直接关系到碳纳米管在体内的迁移和安全性。然而, 膜结构微环境的特异性和材料理化性质的差异性促使界面相互作用复杂多变, 并且由于膜结构的特殊表界面性质, 常规实验手段较难在不受体相干扰的情况下特异性、原位地监测膜上分子的变化。

我们利用场致液滴电离质谱(FIDI-MS)技术构造气液相界面, 从分子层面上实时监测碳纳米材料(氧化石墨烯、碳纳米管等材料)与生物膜在界面处相互作用的反应产物、中间产物和由此引发的生物学效应。研究发现, 静电吸引力是碳纳米材料吸附到磷脂膜上的主要驱动力。在吸附插入到磷脂单/双层膜上后产生的OH自由基攻击不饱和磷脂分子的双键位置, 引发持续氧化的发生, 生成一系列氧化产物, 造成膜结构的破坏。结合冷冻电镜技术, 可真实重现碳纳米材料作用下膜结构的变化。相关工作为评估碳纳米材料的生物学效应提供理论和基础指导, 有望在碳纳米材料与生物膜分子作用机制和调控机制方面取得前沿开拓性进展。

申请者近五年的代表性成果如下:

4. **Chaonan Mu**, Wei Wang, Jie Wang, Chu Gong, Dongmei Zhang, Xinxing Zhang, * Probe-Free Direct Identification of Type I and Type II Photosensitized Oxidation Using Field-Induced Droplet Ionization Mass Spectrometry. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59, 21515.
5. **Chaonan Mu**, Jie Wang, Kevin M. Barraza, Xinxing Zhang, * J. L. Beauchamp, * Mass Spectrometric Study of Acoustically Levitated Droplets Illuminates Molecular-Level Mechanism of Photodynamic Therapy for Cancer involving Lipid Oxidation. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 58, 8082 .
6. **Chaonan Mu**, Dong Xing, Dongmei Zhang, Chu Gong, Jie Wang, Lingling Zhao, Danyang Li, Xinxing Zhang, * Mass Spectrometry and Cryogenic Electron Microscopy Illuminate Molecular-Level Mechanisms of the Oxidative and Structural Damage to Lipid Membranes by Radical-Bearing Graphene Oxide. *Journal of Physical Chemistry Letters*, 2022, 13, 2638.

岛津 4in1 代谢组学技术方案：全谱二维+LCMS-9050

陈梦宣¹，钟启升^{1*}，黄涛宏¹，周婷¹

1. 岛津企业管理（中国）有限公司

在代谢组学领域，特别是非靶向代谢组学，因目标物极性、数量、质谱响应未知，且组学样品珍贵、样品数量多、分析时间长、基质复杂，因此对色谱、质谱仪器性能和检测方法都提出非常高的要求。

岛津 4in1 代谢组学技术方案是从代谢组学分析的特殊需求出发，将岛津色谱前端创新技术全谱二维和高分辨质谱最新产品 LCMS-9050 结合之后的特色技术方案。4in1 特色方案在代谢组学样品分析中有独到的差异化优势和特点：利用宽极性+正负极切换的优势，相比普通液相方法，有望节省 3/4 的样品量和分析时间，从而减少 3/4 的质谱污染负荷。

基于高分辨质谱技术的生长激素兴奋剂检测方法探索研究

章秀兰¹, 李圆圆¹, 田甜¹, 夏立², 单圆鸿^{1,*}

1. 上海体育学院兴奋剂检测研究院, 上海
2. 上海交通大学医学院, 上海

生长激素 (Growth hormone, GH) 及其类似物凭借其可增加人体肌肉组织比例, 提高无氧运动能力及耐力的潜在功效, 早在上个世纪九十年代即被列入兴奋剂禁用清单。但 GH 作为一种人体内源存在的肽类兴奋剂, 内外源 GH 相似度高, 且内源性 GH 含量存在节律性变化, 常规阈值难以界定, 导致其检测难度大, GH 兴奋剂检出率不够理想^[1]。为了提高检测准确度和灵敏度, 本研究采用抗体富集方式, 利用 GH-GH 抗体-生物素-链霉亲和素-磁珠组合形式^[2], 将 GH 从 200 μ L 血清中纯化, 经胰酶酶解, 通过纳流液相色谱串联高分辨静电场轨道阱质谱仪进行大分子蛋白的靶向肽段检测分析。通过该方法, 成功实现了对 GH 药物的高灵敏度检测, 22kd-GH 的特征肽段检出限为 0.05 ng/mL, 并成功在 GH 药物注射后的人体血液样本及两种阴性对照的人体血液样本 (夜间熟睡、耐力运动后即刻) 共 126 份样本中检测到 22 kd-GH 的特征肽段及各 GH 亚型的共有肽段。进一步数据分析发现, 耐力运动后人体内 GH 含量高于熟睡期, 略低于 GH 药物注射后 6 小时内的 GH 含量, 且该数据存在较大的个体差异。本研究建立的基于抗体富集-质谱检测血清中 GH 药物的方法具有良好的灵敏度和准确度, 与现阶段通用的免疫学检测方法相比, 也具备更高的检测通量, 为兴奋剂检测实验室 GH 常规筛查提供了新的思路和方向。

关键词: 兴奋剂; 生长激素; 肽段靶标检测

本研究系科技部国家重点研发计划“科技冬奥”重点专项资助项目 (批准号: 2020YFF0304500)

参考文献

1. Chunji He, Moutian Wu, Detection of doping with recombinant human growth hormone, *Bioanalysis*, **2009**, 1, 953-965.
2. Bas Sleumer, Martijn van Faassen, Michel J Vos, Selective quantification of the 22-kDa isoform of human growth hormone 1 in serum and plasma by immunocapture and LC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem*, **2022**, 414, 6187-6200.

GCNs@TNs 辅助激光解吸电离在喹诺酮类抗生素分析及成像中的应用

王儒雅^{1,2}, 马春霞^{*1}

1. 齐鲁工业大学(山东科学院)山东分析测试中心, 山东省济南市历下区科院路 19 号, 250014;

2. 吉林大学药学院, 吉林省长春市新民大街 1163 号。

喹诺酮类抗生素作为一种广谱类合成抗生素, 广泛用于人和动物细菌感染的治疗。尽管有良好的治疗效果, 但通过体内代谢和废水排放所造成的喹诺酮类抗生素残留对生态环境和人类健康构成了重大威胁。因此, 检测环境中喹诺酮类药物的残留对环境保护尤为重要。激光解吸/电离质谱法(LDI/MS)具有快速、高通量分析的优点, 是检测小分子的有效方法之一。二氧化钛纳米片(TNs)具有适当的带隙能量(3.2eV)和良好的光热转换效率, 是 LDI/MS 分析的理想基质。类石墨烯氮化碳(GCNs)具有高的光吸收效率、高的分散性和大的比表面积, 在 LDI/MS 中也有很大的潜力。本研究合成了氧空位异质结 GCNs@TNs, 并通过透射电子显微镜(TEM)、x 射线衍射仪(XRD)、紫外-可见光吸收光谱(UV-vis)和傅里叶变换红外(FT-IR)光谱进行了表征。最后, GCNs@TNs 作为基质用于 LDI/MS 的分析, 对地下水中的喹诺酮类药物进行了分析, 对丹参中的隐丹参酮(CT)进行了定量, 并对喹诺酮类药物在芦根和藕节中的分布进行了成像。所建立的方法具有良好的线性($R^2 > 0.99$)、重复性(RSD 在 15% 以内)、耐盐性和蛋白质性, 并且成像清晰, 表明合成的 GCNs@TNs 成功应用于复杂样品中小分子的分析及成像。综上, 本研究所提出的方法不仅可以应用于小分子药物的分析及成像中, 还为新型纳米基质的开发提供了新思路。

关键词: 喹诺酮类抗生素; 异质结; LDI/MS; LDI/MSI。

Development and validation of an GC-MS/MS method for stanozolol metabolites in urine

Ji Ziyi¹, Liao Lei^{1,2*}, Ge Yuqi²

1. School of Exercise and Health, Shanghai University of Sports, Shanghai 200438, China;

2. Shanghai Anti-Doping Laboratory, Shanghai 200438, China

ABSTRACT: Objective: Stanozolol is an anabolic androgenic steroid that promotes protein synthesis and stimulates hematopoiesis, and has become the most serious doping abuse in competitive sports because of its ability to enhance athletic performance^{1,2}. Long-term use of these hormones can damage liver, cause disorders of lipid metabolism and induce cardiovascular disease^{3,4}. Detection of stanozolol metabolites in urine samples is often characterised by low response and serious matrix interference by liquid-liquid extraction combined with GC-MS/MS technique, thus improving the sample preparation method is necessary. In this study, a more sensitive and reliable method for detection of stanozolol metabolites was developed by using Bond Elut Certify mixed-mode column. **Methods:** Agilent Bond Elut Certify mixed-mode solid phase extraction columns are very suitable for the extraction of stanozolol metabolites from urine matrix because of their balanced hydrophobic interactions and cation exchange interactions. Optimization of conditions such as the ratio of ammonia and methanol in the eluent and the volume of eluent was studied to verify the feasibility of the optimized method. The sample preparation was as follows: 1) 10 µL of 10 ng/µL stanozolol metabolites standard solution was evaporated to dryness under nitrogen atmosphere, then 10 mL of urine sample was added, vortexed and mixed. 2) Different amounts of Bond Elut Certify columns were prepared, activated with 2.0 mL of methanol, equilibrated with 2.0 mL of 0.1 M sodium dihydrogen phosphate solution, and then 1.0 mL of spiked urine sample was added to the columns. 3) After the sample loading, the sample was washed with 2.0 mL of 5% acetic acid and 1.0 mL of methanol, and the washing solution was collected in glass tubes. 4) Eluent was performed with different ratios of 3.0 mL eluent, and the eluent was collected in a glass tube. 5) The eluent was evaporated to dryness under nitrogen atmosphere. To the dried residues, 50 µL derivatization reagent was added and the samples were incubated at 70°C for 30 min. An Agilent 7890A-7010B GC-MS/MS was used and 2 µL was injected. The ratio of ammonia in the elution solvent (prepared separately by the following volumes): dichloromethane: methanol: ammonia (80:15:5), (80:19:1), (80:10:10). The ratio of methanol in the elution solvent: dichloromethane: methanol: ammonia (90: 5: 5), (80: 15: 5), (70: 25: 5), (60: 35: 5), (50: 45: 5). Elution volume optimization: 1.0 mL, 2.0 mL, 3.0 mL, 4.0 mL, 5.0 mL. **Result:** The peak area and response signal of the target compounds could be improved by decreasing the ammonia ratio. In conclusion, dichloromethane:methanol:ammonia (90:9:1) was determined as the elution solvent ratio for subsequent optimization experiments. By testing different volumes of elution solvents, the optimal elution solvent volume of 2.0 mL was determined, which could minimize interferences, save nitrogen blowing time and obtain the best response. **Conclusion:** In this study, a solid-phase extraction pretreatment combined with GC-MS/MS method for detection of stanozolol metabolites in urine matrix was developed and validated, and the interferences were successfully removed and the target compounds were retained by optimizing the elution process.

KEY WORDS: solid-phase extraction, stanozolol, gas chromatography-mass spectrometry

REFERENCES

1. Maughan, R. J.; Burke, L. M.; Dvorak, J.; Larson-Meyer, D. E.; Peeling, P.; Phillips, S. M.; Rawson, E. S.; Walsh, N. P.; Garthe, I.; Geyer, H.; Meeusen, R.; van Loon, L. J. C.; Shirreffs, S. M.; Spriet, L. L.; Stuart, M.; Verne, A.; Currell, K.; Ali, V. M.; Budgett, R. G.; Ljungqvist, A.; Mountjoy, M.; Pitsiladis, Y. P.; Soligard, T.; Erdener, U.; Engebretsen, L., IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br J Sports Med* **2018**, *52* (7), 439-455.
2. Wudy, S. A.; Schuler, G.; Sanchez-Guijo, A.; Hartmann, M. F., The art of measuring steroids: Principles and practice of current hormonal steroid analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2018**, *179*, 88-103.
3. Polito, M. V.; Delegrottaglie, S.; Maturro, R.; Bonadies, D.; De Rosa, R.; Galasso, G., Androgenic-anabolic steroids: the new insidious killer leading to heart failure. *MINERVA CARDIOANGIOLOGICA* **2017**, *65* (6), 663-666.
4. McCulloch, N. A.; Abbas, J. R.; Simms, M. H., Multiple Arterial Thromboses Associated With Anabolic Androgenic Steroids. *CLINICAL JOURNAL OF SPORT MEDICINE* **2014**, *24* (2), 153-154.

Simultaneous mapping of amino neurotransmitters and nucleoside neuromodulators by on-tissue chemoselective derivatization and MALDI-MSI

Dan Liu,¹ Xinxin Liu,¹ Shuai Huang,^{1,2} Xue Shen,³ Xiaozhe Zhang,¹ Lihua Zhang,^{1*} Yukui Zhang¹

1. CAS Key Laboratory of Separation Science for Analytical Chemistry, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian, 116023, PR China

2. University of Chinese Academy of Science, Beijing, 100039, PR China

3. Innovative drug research center of Shanxi Province, Northwestern University, Xian, 710127, PR China

ABSTRACT: Neurotransmitters (NTs) and neuromodulators (NMs) are two of the most important neurochemicals in the brain, and their imbalances in specific brain regions is thought to underlie certain neurological disorders. We present an on-tissue chemoselective derivatization mass spectrometry imaging (OTCD-MSI) method for simultaneous mapping of NTs and NMs on brain tissue section. Our derivatization system consists of pyridiniumyl-benzylboronic acid based derivatization reagent and pyrylium salt, which facilitate covalent charge labeling of molecules containing cis-diol and primary amino, respectively. These derivatization systems improved the detection sensitivity of matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI)-MSI, and simplified the identification of amino NTs and nucleoside NMs by the innate chemoselectivity of derivatization reagents and the unique isotopic pattern of boron-derivative reagents. We demonstrated the ability of the developed method on brain sections from hypoxia mouse model and control. The simultaneous imaging of NTs and NMs provided a method for exploring how hypoxic stress and drugs affect specific brain regions through neurotransmitter modulation.

KEY WORDS: on-tissue chemoselective derivatization, MALDI-MSI, neurotransmitter, neuromodulator

REFERENCES

1. S. Huang, S. Palanisamy, X. Yu, Y. Wang, D. Liu, W. Gong and X. Zhang, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 11072-11080.
2. S. Huang, X. Liu, D. Liu, X. Zhang, L. Zhang, W. Le, Y. Zhang, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2022**, 33, 2310-2318.

应用 ICP-MS/MS 检测微塑料的等效球体粒径分布

董硕飞^{1*}

1.安捷伦科技(中国)有限公司, 北京, 100102

微塑料(microplastics, MPs)是一种近些年被关注的环境新污染物, 由于其存在于各类水体、大气颗粒物、陆生环境、生物体中, 从而引起了对其生物毒理风险的关切。通常认为微塑料的尺寸范围在 1 微米到 5 毫米之间, 但小于 1 微米的纳塑料也大量存在。现有的定量分析微塑料尺寸的方法, 对于检测 10 微米以下的微塑料存在较大的挑战。单颗粒电感耦合等离子体质谱 (single particle ICP-MS, spICP-MS)法近些年被应用到定量分析含金属纳米颗粒物的粒径, 由于 ICP-MS 是可以检测碳元素的, 因此用 spICP-MS 法检测微塑料颗粒中的碳元素, 并进行定量, 从而计算微塑料、纳塑料的等效球体粒径是可行的。

本文探索了应用 ICP-MS/MS 通过 spICP-MS 法定量分析模拟海水(artificial sea water, ASW)中的聚苯乙烯(polystyrene, PS)微塑料、纳塑料的可行性, 以及定量分析其等效球体粒径的方法。初步研究结果表明, 酸化过的 ASW 中添加的平均粒径为 0.8 微米, 1.0 微米, 1.8 微米, 3 微米, 5 微米的 PS 微塑料颗粒可以被检测到, 并且 PS 微塑料颗粒的体积和其中检测到的 C 元素的含量呈线性关系。但是 ASW 直接进样会对其中的碳信号有较强的抑制作用, 因此需要定量用去离子水稀释再进样, 以保证小粒径的微塑料颗粒可以被检测到。由于环境样品中的 C 含量较高, 会对定量检测 C 元素产生较强干扰, 由此造成微塑料的检出粒径下限有一定的不确定性。现有结果表明该方法可以检测 ASW 中的微塑料颗粒的等效球体粒径分布, 但对于纳塑料的定量检出受 C 元素的背景干扰影响较大。今后也将进一步探索应用 ICP-MS/MS 检测不同尺寸、形貌、材质的微塑料在水体中的等效球体粒径分布。

关键词: 微塑料, 纳塑料, ICP-MS/MS, 等效球体粒径, 粒径分布

基于 ASAPTM 离子源质谱及多元统计学模型快速鉴别口红品牌真伪

陈云霞¹, 郑君¹, 刘佳媛¹, 张涛¹, 赵子俊¹, 仇文丽², 房爽², 刘娟^{1,*}

1. 中国检验检疫科学研究院化妆品中心
2. 沃特世科技(北京)有限公司

原位电离是目前用质谱检测器进行快检分析常用的电离源^[1]。大气压固相萃取探头(ASAP) 电离源具有电离化合物范围广、前处理简单、取样量少、分析速度快的特点^[3]。本研究用 ASAP 电离源加单四极杆质谱(RADIANTM ASAPTM系统)进行品牌口红真伪识别。该方法仅需 mg 级口红样品, 经过简单的溶剂分散处理或者固体口红经玻璃棒蘸取并直接进样的无前处理方法, 经四极杆质谱检测器进行检测。利用多元统计学模型软件 LiveIDTM的主成分分析算法对经过溯源的口红建立统计学模型。该模型可实现对标有相同色号的口红样品进行品牌真伪鉴别, 实现口红的快速检测。用该方法对涉及市场常见的 6 个集团, 包含 14 个品牌的 70 多个供试样品进行鉴别, 检测结果准确率为 100%。使用该方法进行口红鉴别, 可大大减少样品用量, 并提高鉴别效率和结果准确度。

关键词: RADAIN ASAP, LiveID, 快速检测, 口红, 真伪鉴别

参考文献

- [1] C.L. Feider, A. Krieger, R.J. DeHoog, L.S. Eberlin, Ambient ionization mass spectrometry: recent developments and applications, *Anal. Chem.* 91 (2019).
- [2] Li, X. L. , Lee, H. H. , Stead, S. , & Ng, D. . (2022). Manuka honey authentication by a compact atmospheric solids analysis probe mass spectrometer. *Journal of Food Composition and Analysis*, 105 (2022) 104254.

纳升电喷雾质谱技术用于复杂基质中亮氨酸和异亮氨酸的区分

零晨¹, 黄光明^{1,*}

1. 中国科学技术大学 化学与材料科学学院, 安徽 合肥 230026

支链氨基酸 (BCAAs) 包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。这些氨基酸主要通过饮食获得, 不能通过哺乳动物合成产生。有很多研究表明, 富含支链氨基酸的饮食与代谢性疾病有关, 例如胰岛素抵抗、肥胖、2 型糖尿病、结直肠癌等。

但迄今为止进行的大多数研究只调查了这三种氨基酸组合在一起的作用。然而, 最近的研究表明, 每种 BCAA 对新陈代谢的影响不同。三种 BCAAs 以不同方式激活代谢关键调节因子 mTORC1 (雷帕霉素复合物 1); 翻译后修饰不同的蛋白质; 并产生不同的中间产物和最终分解代谢产物¹。因此, 有必要研究单种氨基酸对疾病的影响。

亮氨酸和异亮氨酸是一对同分异构体, 目前现存的区分两者的技术主要有热电子捕获解离、离子迁移谱或者气相/液相色谱-质谱联用, 这些方法需要特殊的仪器和操作技术, 或需要进行衍生等复杂的前处理过程。因此需要开发一种简单、快速的区分方法。

本研究采用了纳升电喷雾质谱技术, 通过对目标物打三级的方式, 实现了对复杂基质中亮氨酸和异亮氨酸的快速区分。通过对混合溶液进行检测并绘制标曲, 成功测量出两者的相对含量。后续将应用到复杂基质 (血液、尿液) 的检测中, 从而探究这两种氨基酸对疾病的影响。该方法无需预处理, 具有简单、快速等优点。

关键词: 亮氨酸; 异亮氨酸; 质谱; 纳升电喷雾; 复杂基质

参考文献 (5 篇以内)

1. P. Cuomo, R. Capparelli, A. Iannelli, D. Iannelli, *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, 23, 4325.

Determination of trace potassium and sodium in GH4169 by automated digestion-inductively coupled plasma mass spectrometry

OUYANG Yu¹, WANG Xiaolong², HU Jingyu^{1,2,*}

1. Iron and Steel Research Institute Group, Beijing 100081, China;

2. NCS Testing Technology Co.,Ltd., Beijing 100081, China

ABSTRACT: Trace amounts of potassium and sodium in nickel-based superalloys were determined by automated digestion-inductively coupled plasma mass spectrometry. The automatic digestion procedure of superalloy samples, the influence of pretreatment environment on potassium and sodium content, the preparation of standard curves, the analysis conditions of cold flame mode, and the elimination of nickel matrix interference were studied in depth. The results show that the sealed automatic digestion process can effectively reduce the contamination that may be introduced during the pretreatment process. Under the conditions of RF power of 750W, sampling depth of 13.50 mm and carrier gas velocity of 1.15 L/min in cold flame mode, the influence of the matrix on the measurement results was corrected by using high-purity nickel priming to prepare the standard curve. The detection limits of potassium and sodium were 0.0000323% and 0.0000145 (n=11, 3 δ), respectively, and the recovery rate of spiked was between 101% ~ 109%, and the relative standard deviation was less than 5% (n=7)

KEY WORDS: Deformed superalloy GH4169, Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), Trace element, Potassium, sodium

REFERENCES

1. HU Jingyu, WANG Haizhou. The influence of spectral interferences on trace analysis of steels and alloy by inductively coupled plasma mass spectrometry, *J. Metallurgical Analysis.*, **2007**, 27(3):18-24.
2. MENG Yilin, GAO Shuai and etc. Determination of trace potassium and sodium in deformed superalloy GH4169 by flame atomic absorption spectrometry, *J. Chemical Analysis and Metrology.*, **2021**, 30(11):50-54.

Determination of Metformin, Saxagliptin and Active Metabolites of Saxagliptin in Human Plasma by HPLC-MS/MS

Qiu Lanlan

ABSTRACT: Purpose: To establish a simple, rapid, and sensitive ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of metformin, saxagliptin, and its active metabolite 5-hydroxy saxagliptin in human plasma. Method: Plasma samples were mixed with internal standard solutions, and then vortexed and heated after adding CHAPS aqueous solution. Protein precipitation was performed. Saxagliptin and 5-hydroxy saxagliptin were determined using an ACE Excel 3 Super C18 column (50×2.1mm, 5µm) with a mobile phase of 0.4% formic acid aqueous solution (adjusted to pH 3.2 with ammonia) and 0.4% formic acid methanol solution as the organic phase, and a gradient elution at a flow rate of 0.4ml/min. Metformin was determined using a Luna HILIC 200A column (100×2mm, 5µm) with a mobile phase of 0.4% formic acid aqueous solution (pH 3.2) and acetonitrile. Mass spectrometry was performed using electrospray ionization-multiple reaction monitoring (ESI-MRM). Results: Saxagliptin, 5-hydroxy saxagliptin, and metformin showed good linearity in the ranges of 0.1-50ng/ml, 0.2-100ng/ml, and 5-2500ng/ml, respectively. Linear correlation coefficients were >0.99 for all regression curves. The extraction recoveries were 99.87%, 97.68% and 102.81%, and the matrix effects were 0.85, 0.86 and 0.92. The intra-day RSDs were all less than 10% , and the inter-day RSDs were all less than 15% . The short-term stability results at 0h, 4h and 24h were good, and the stability of whole blood met the requirements without residual effects. Conclusion: The method is simple, rapid, sensitive, accurate and reproducible, and can be used for the determination of metformin, saxagliptin and 5-hydroxy-saxagliptin in human plasma.

KEY WORDS: Saxagliptin; 5-hydroxy Saxagliptin; Metformin; C18-MS/MS; HILIC-MS/MS; Human plasma

REFERENCES

- [1] Shah PA, Shah JV, Sanyal M, Shrivastav PS. LC-MS/MS analysis of metformin, saxagliptin and 5-hydroxy saxagliptin in human plasma and its pharmacokinetic study with a fixed-dose formulation in healthy Indian subjects. *Biomed Chromatogr.* 2017 Mar;31(3).
- [2] Vollmer AC, Wagmann L, Weber AA, Meyer MR. Simultaneous analysis of antihyperglycemic small molecule drugs and peptide drugs by means of dual liquid chromatography high-resolution mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med.* 2023 Apr 4.
- [3] Salem WA, Elkady EF, Fouad MA, Abdul-Azim Mohammad M. Analysis of Metformin and Five Gliptins in Counterfeit Herbal Products: Designs of Experiment Screening and Optimization. *J AOAC Int.* 2021 Dec 11;104(6):1667-1680.

离子阱多级碎裂与气体碰撞离子解离技术研究

屈子裕¹, 张谛¹, 谢洁¹, 江游¹, 戴新华^{1,*}

1. 国家市场监督管理总局技术创新中心(质谱), 前沿计量科学中心, 中国计量科学研究院

串联质谱技术已广泛应用于复杂混合物体系分析与分子结构鉴定, 正在生命科学、临床检测等领域发挥越来越重要的作用。传统的串联质谱为三重四极质谱, 其优势在于无低质量截止效应(Low Mass Cut-off), 但无法得到二级以上的碎片离子。离子阱质谱具有时间串联质量分析功能, 可得到待测物二级以上碎片离子信息。但由于其碰撞诱导的解离方式(CID)存在较严重的低质量截止效应, 无法得到质量较小的碎片离子。

针对以上问题, 我们基于中国计量科学研究院自主开发的四极杆—线形离子阱(Q-LIT)串联质谱仪¹, 通过设计离子阱工作时序, 将离子阱不同功能优化组合, 实现了多级碎裂功能 MS_n (n=1-10)。

我们通过优化离子阱内碰撞气体的种类和比例, 利用碰撞诱导解离技术, 使用氮气将利血平样品的解离效率从传统氦气的 85.47% 提高到 95.75%, 并显著缓解了低质量歧视; 此外, 我们基于 Q-LIT 质谱的四极杆离子阱空间串联的构型, 开发了高能碰撞解离技术, 利用四极杆与离子阱前端盖之间的电压差, 使离子进入离子阱时获得更高的能量, 与阱内碰撞气体相撞而产生解离。通过优化阱内碰撞气体的种类和比例, 发现在氦气中增加 1.25% 氮气, 可以同时改善氮气分辨率较差和氦气碎片种类少的缺点, 从而同时获得丰富的子离子碎片与较好的分辨率(图 1), 改善了低质量截止效应, 实现了离子阱对复杂基体中痕量目标物的高准确测量。

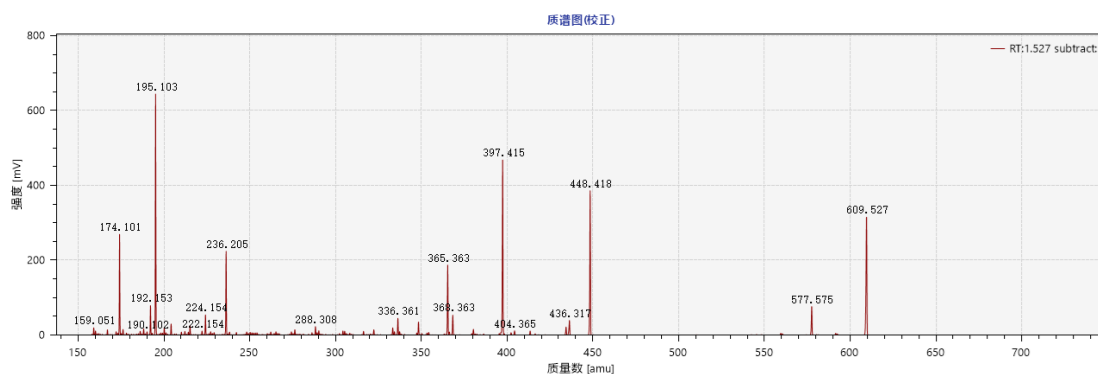


图 1 利血平的高能碰撞解离谱图 (He, 1.25%N₂)

关键词: 四极杆-离子阱质谱; 离子解离技术; 高能碰撞解离; 多种气氛

参考文献

1. Xiang Fang#,*, Jie Xie#, Shiyong Chu, You Jiang, Yuting An, Chang Li, Xiaoyun Gong, Rui Zhai, Zejian Huang, Chunling Qiu, Xinhua Dai*, Quadrupole-Linear Ion Trap Tandem Mass Spectrometry System for Clinical Biomarker Analysis [J], *Engineering*, **2022**, 16: 56-64.

基于高分辨质谱技术的生长激素兴奋剂检测方法探索研究

章秀兰¹, 李圆圆¹, 田甜¹, 夏立², 单圆鸿^{1,*}

1. 上海体育学院兴奋剂检测研究院, 上海
2. 上海交通大学医学院, 上海

摘要: 生长激素 (Growth hormone, GH) 及其类似物凭借其可增加人体肌肉组织比例, 提高无氧运动能力及耐力的潜在功效, 早在上个世纪九十年代即被列入兴奋剂禁用清单。但 GH 作为一种人体内源存在的肽类兴奋剂, 内外源 GH 相似度高, 且内源性 GH 含量存在节律性变化, 常规阈值难以界定, 导致其检测难度大, GH 兴奋剂检出率不够理想^[1]。为了提高检测准确度和灵敏度, 本研究采用抗体富集方式, 利用 GH-GH 抗体-生物素-链霉亲和素-磁珠组合形式^[2], 将 GH 从 200 μ L 血清中纯化, 经胰酶酶解, 通过纳流液相色谱串联高分辨静电场轨道阱质谱仪进行大分子蛋白的靶向肽段检测分析。通过该方法, 成功实现了对 GH 药物的高灵敏度检测, 22kd-GH 的特征肽段检出限为 0.05 ng/mL, 并成功在 GH 药物注射后的人体血液样本及两种阴性对照的人体血液样本 (夜间熟睡、耐力运动后即刻) 共 126 份样本中检测到 22 kd-GH 的特征肽段及各 GH 亚型的共有肽段。进一步数据分析发现, 耐力运动后人体内 GH 含量高于熟睡期, 略低于 GH 药物注射后 6 小时内的 GH 含量, 且该数据存在较大的个体差异。本研究建立的基于抗体富集-质谱检测血清中 GH 药物的方法具有良好的灵敏度和准确度, 与现阶段通用的免疫学检测方法相比, 也具备更高的检测通量, 为兴奋剂检测实验室 GH 常规筛查提供了新的思路和方向。

关键词: 兴奋剂; 生长激素; 肽段靶标检测

本研究系科技部国家重点研发计划“科技冬奥”重点专项资助项目 (批准号: 2020YFF0304500)

参考文献

1. Chunji He, Moutian Wu, Detection of doping with recombinant human growth hormone, *Bioanalysis*, **2009**, 1, 953-965.
2. Bas Sleumer, Martijn van Faassen, Michel J Vos, Selective quantification of the 22-kDa isoform of human growth hormone 1 in serum and plasma by immunocapture and LC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem*, **2022**, 414, 6187-6200.

神经性毒剂降解产物在模式植物体内分布特征研究

李永齐^{1,2}, 徐斌^{*}, 谢剑炜¹

1 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京 100850,

2 沈阳药科大学, 无涯创新学院, 沈阳 117004

研究目的: 神经性毒剂 (NAs) 属有机磷化合物, 其毒性大、易制备, 具有速杀效果。屡次在军事战争和非军事恐怖活动中使用, 造成大量的人员伤亡与社会恐慌。例如, 具有速杀特征的 NAs 就曾被用于“金正男暗杀事件”, “俄罗斯双面间谍遇害案”等案件中。在 2020 年, 禁止化学武器组织 (OPCW) 提出“NAs 植物生物标志物”项目, 旨在寻找 NAs 在植物中的生物标志物, 助力早期暴露指征与溯源性分析。目前, 有关 NAs 植物生物标志物方面鲜有报道。本研究系统评价了神经性毒剂水解产物对水稻苗表观的影响, 以及不同 NAs 水解产物在水稻苗体内的代谢、分布特征, 为后续 NAs 植物生物标志物的筛查与研究奠定了基础。

研究方法: 在植物培养箱中培养水稻苗 (三叶期), 培养条件为: 湿度 70%, 温度 25°C, 光照强度 116 $\mu\text{mol/s/m}^2$ 。分别用 0.1、0.3、1 $\mu\text{g/ml}$ 的甲基膦酸频哪酯 (PMPA)、甲基膦酸 (MPA) 处理水稻苗 4、7、10 天, 记录其表观数据, 包括但不限于株高、颜色等。采用液氮组织研磨的方法, 将各部位植物材料进行组织破碎, 并用 50% 甲醇水提取。采用液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS), 对水稻苗根、茎、叶不同部位 NAs 水解产物进行定量。结合表观数据与分布特征, 阐释不同 NAs 水解产物对水稻苗表观的影响。

结果讨论: (1) 对比冷冻研磨与常规研磨方法的通量、萃取率与研磨时间, 冷冻研磨具有速度快、高通量、萃取率高 (PMPA 与 MPA 分别高 9% 与 3%) 等优点; (2) 经测量不同处理组水稻苗平均重量发现, 0.1 与 0.3 ppm 处理组与空白无显著性差异, 当浓度达到 1 ppm 时, 出现显著性差异 ($p < 0.05$); (3) 经液质联用分析, 对水稻苗根、茎、叶中不同 NAs 水解产物定量后发现, PMPA 含量分布由高到低分别为叶 > 茎 > 根; 而 MPA 分布与时间成依赖关系, 4、7 天主要分布在根, 而 10 天转移至茎和叶。

结论: 几种典型的 NAs 水解产物对水稻苗长势的影响与处理浓度有关, 高浓度时出现显著差异, 低浓度时因植物抗逆性的原因, 并无显著差异; 各 NAs 水解产物在水稻苗各部位分布特征不同。相关研究结果为指导 NAs 释放现场快速采集植物样本及溯源确证分析提供了重要指导。

关键词: 神经性毒剂; 降解产物; 超高效液相色谱-串联质谱; 模式植物

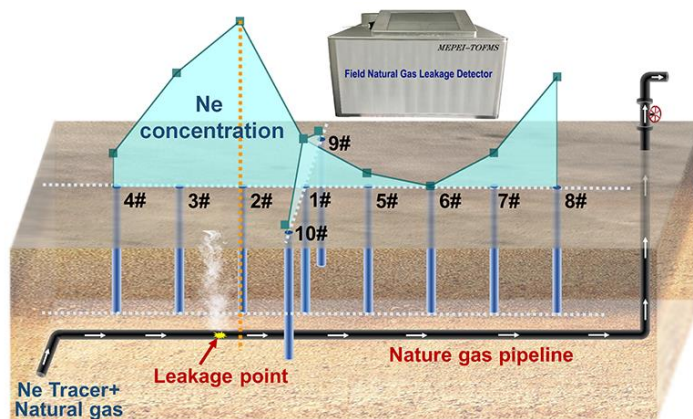
基于氖气示踪法的便携式质谱在埋地天然气管路泄漏原位检测中的应用

厉梅¹, 刘兵¹, 侯可勇^{1,*}

1. 山东大学, 山东省青岛市即墨区滨海路 72 号, 266237

2021年, 全国天然气表观消费量为3726亿立方米, 全国天然气管道总里程约11万千米¹。在某种程度上, 城市埋地天然气管网已经成为城市“生命线”的重要组成部分。然而, 由于天然或人为原因, 天然气管路难免会发生泄漏, 对人民的生命财产安全及环境造成巨大危害²。2021年, 我国天然气管网泄漏率为0.321/1000 km, 发生天然气事故455起, 造成59人死亡, 316人受伤³。天然气的爆炸极限为5%–15%⁴, 极易发生爆炸。因此, 对埋地天然气管路泄漏的原位、快速、准确定位能够有效降低危害, 防患于未然。

本工作发展了一种氖气示踪法用于对埋地天然气管路泄漏位置准确定位, 并利用便携式飞行时间质谱 (miniature time-of-flight mass spectrometry, mini-TOFMS) 对泄漏氖气进行原位、快速检测。mini-TOFMS重量仅为17 kg, 其利用毛细管直接采样, 无需样品前处理, 单个样品的分析时间为60 s, 与传统离线气相色谱法 (GC) 分析时间相比, mini-TOFMS的分析时间提高了超过16倍。mini-TOFMS检测氖气线性范围为69– 3.0×10^5 ppmv, 检测限 (LOD, S/N=3) 为19.0 ppmv。此外, mini-TOFMS与GC检测氖气的相关性为0.98, 表明了mini-TOFMS检测氖气的可靠性。利用本方法对试验场地的埋地天然气管道泄漏位置进行检测, 试验结果充分证实了本方法的可靠性, 能够为埋地天然气管路, 特别是对于铺设于同一路面下不同燃气压力的天然气管路泄漏位置的准确、快速定位提供有效的技术和方法。



关键词: 埋地天然气管道泄漏; 便携式质谱; 天然气示踪剂; 氖气

参考文献 (5 篇以内)

- 1 https://www.ndrc.gov.cn/fgsj/tjsj/jjyx/mdyqy/202202/t20220210_1314517.html?code=&state=123 (accessed September 10, 2022).
- 2 Zhang J., Lian Z., Zhou Z., Xiong M., Lian M., Zheng J., *Int. J. Press. Vessel. Pip.* **2021**, **194**
- 3 <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1736388333853061771> (accessed September 10, 2022).
- 4 Zhang Z., Zhang L., Fu M., Ozevin D., Yuan H., *Tunn. Undergr. Space Technol.* **2022**, **120**

低压气相色谱-质谱 (LPGC-MS) 技术快速检测土壤中石油烃

张彦¹, 罗倩^{2,*}, 唐鸿志^{1,2*}

1. 上海交通大学微生物代谢国家重点实验室

2. 上海交通大学生命学院

烷烃 (C₉-C₄₀ALKANE) 是石油和石油产品的主要成分, 被广泛用于燃料和化学品。近年来, 石油开采和含油废弃物不当的处理方式, 给土壤、水体和大气带来了严重污染。针对污染物中石油烃含量的检测, 多使用气相色谱法或气质联用法。为了检测长碳链高沸点痕量石油烃, 通常采用增加色谱柱长度, 增加进样量, 延长升温程序等措施, 造成耗时长, 投入大, 载气、色谱柱和进样口损耗严重等后果。低压-气相质谱 (LPGC-MS), 是一种有效的快速气相技术方法, 通过利用质谱真空来降低分析柱中压力, 同时使用限流柱来维持柱头压力, 亚真空状态能够降低待测物的沸点, 在保证分离度前提下提高流速从而缩短分析时间, 对于快速检测污染石油烃的含量有着显著优势^[1,2]。

在此, 我们开发了一套石油烃的 LPGC-MS 快速检测法。使用低压气相-质谱柱, 不分流进样, 进样温度 320°C, 炉温箱初始温度 50°C 保持 2 min, 以 50°C/min 升温至 340°C, 保持 5 min, 能够在 11 min 内检测出石油烃 (C₉-C₄₀) 的含量 (图 1), 结果显示所有 C₉-C₄₀alkane 线性拟合相关系数 $R^2 > 0.99$, RSD 均在 10% 以下, 相比国标 HJ 1021-2019 分析效率提高 58%。相比于传统的气相色谱, 该方法耗时短, 灵敏度高, 稳定性强, 延长了色谱柱寿命, 节约了仪器维护时间。

此外, 我们应用该方法检测微生物对石油污染土壤的降解效果 (图 2), 对石油污染的土壤投加一株烷烃降解菌红平红球菌 XP, 15 天后烷烃降解率达到 40%-80%。取样量为 10.0 g, 定容体积为 20 mL, 进样体积为 1.0 μ L, 测定土壤中石油烃的检测下限为 5 mg/kg, 相比国标 HJ 1021-2019 灵敏度提高 4 倍。该方法为石油烃的快速检测开辟了新的途径, 降低了环境烷烃污染修复检测的经济成本和实验成本。

关键词: 石油烃、低压气相色谱-质谱 (LPGC-MS)、微生物修复

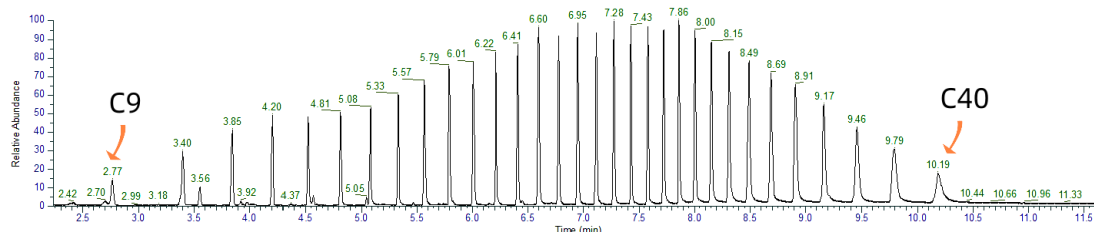


图 1. C₉-C₄₀ 的 LPGC-MS 峰图 (0-10.19 min)

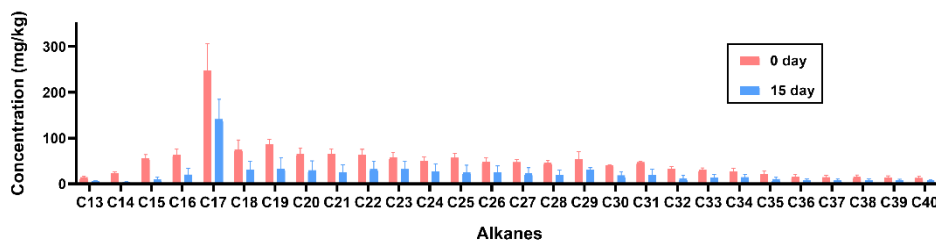


图 2. LPGC-MS 在微生物修复中的应用

参考文献

1. Y. Sapozhnikova, S. J. Lehotay, *Anal. Chim. Acta.*, **2015**, 899, 13-22.
2. L. Steven, Z. Jaap, S. Yelena, M. Nicolás, H. Jana, K. Joseph, *Lc. Gc. N. Am.*, **2020**, 38, 457-466.

qluo@sjtu.edu.cn, 021-34206834.

tanghongzhi@sjtu.edu.cn, 021-34204066.

基于 SILAC 技术的质谱方法准确定量多基质中的虾过敏原蛋白

吴一戈¹, 李会², 邵兵^{1,2,*}

2. 中国农业大学动物医学院, 北京, 100193;

2. 北京市疾病预防控制中心, 食品中毒诊断与溯源技术北京市重点实验室, 北京, 100013

在检测食物中过敏原时, 稳定同位素稀释法是一种广泛应用的质谱检测策略, 对这种策略, 选择一种合适的同位素内标是在复杂基质中实现稳定、精确定量的关键¹。理论上, 选择与待测蛋白氨基酸序列高度一致的同位素蛋白内标可以校正前处理、胰蛋白酶酶解、基质效应造成的误差, 是最理想的选择。本实验建立了一种基于同位素稀释法的检测市售食品内虾过敏原的高效液相串联质谱方法, 并基于 SILAC 技术制备原核表达的同位素重组虾原肌球蛋白作为内标²。经鉴定, 表达的内标蛋白具有高同位素氨基酸覆盖率 (>99%)、高蛋白纯度 (>98%)、与虾原肌球天然蛋白序列相似度高 (>91%) 的特点。本方法选择 IVELEELELR 作为定量肽段, ALSNAEGEVAALNR, LAEASQAADSEER 作为定性肽段, 定量限在膨化食品和酱料基质内为 1 $\mu\text{g/g}$ (虾原肌球蛋白/基质), 在丸滑食品内的定量限为 10 $\mu\text{g/g}$ 。肽段标曲的范围在 0.2-100 $\mu\text{g/ml}$ 之间, 线性相关系数高于 0.99。在三种常见空白食品基质内的加标回收率在 88%-115% 之间, 其相对标准偏差小于 12%。并对市售的实际加工食物样品进行检测, 检出率 100%, 样品浓度在 1.29-2635.64 $\mu\text{g/g}$ 之间。本实验在蛋白水平建立的使用同位素标记蛋白内标的高效液相质谱检测方法可以完成复杂基质中虾过敏原的可靠、准确、灵敏定量。

关键词: 虾原肌球蛋白, SILAC 技术, 食物过敏, 同位素稀释法, 重组同位素蛋白

参考文献

1. Planque M, Arnould T, Delahaut P, Renard P, Dieu M, Gillard N. Development of a strategy for the quantification of food allergens in several food products by mass spectrometry in a routine laboratory. *Food Chem.* 2019;274. doi:10.1016/j.foodchem.2018.08.095
2. Ong SE, Mann M. A practical recipe for stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC). *Nat Protoc.* 2007;1(6):2650-2660. doi:10.1038/nprot.2006.427

基于光致化学电离 TOFMS 的 7 种羰基化合物快速检测方法

崔华鹏¹, 刘瑞红¹, 蒋吉春², 李海洋^{2,*}

1. 中国烟草总公司郑州烟草研究院, 郑州高新区枫杨街 2 号, 河南 郑州 450001

2. 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 辽宁 大连 116023

羰基化合物是大气中的一类主要 VOCs。一方面, 羰基化合物是大气光化学反应过程的中间产物, 是许多活性自由基的重要来源, 参与光化学循环生成臭氧、过氧乙酰硝酸酯等强氧化性污染物; 另一方面, 羰基化合物对气溶胶中有机组分具有显著的贡献, 是二次有机气溶胶生成的重要前体物^[1,2]。此外, 大多数羰基化合物有强烈的刺激性和毒性, 对人体健康具有潜在的危害作用。近年来, 羰基化合物已成为大气化学、环境化学的研究热点^[3]。

本工作针对大气光化学反应中羰基化合物反应活性高、寿命短、浓度低等检测难点, 构建基于 VUV 灯的离子漏斗聚焦增强光致化学电离源 (IFPICI) 飞行时间质谱平台, 建立了大气羰基化合物高时间分辨的在线测量方法。基于 VUV-Kr 灯, 发展了离子漏斗聚焦增强光致化学电离源, N₂ 载带饱和和水蒸气分子与 VUV 光照产生的光电子碰撞, 形成 H₃O⁺ (IE = 12.62 eV) 试剂离子, 继而对待测分子进行 PTR 化学电离。射频离子漏斗聚焦设计有效地提升了电离源内的离子传输率; 同时, 射频场诱导光电子产生的光致化学电离提升了羰基化合物的电离效率; 通过结构仿真和条件优化, 探索了离子源内气压、电场等对羰基化合物检测灵敏度的影响; 针对大气中代表性羰基化合物, 研究确定了离子漏斗聚焦增强光致化学电离源最优工作条件; 配制不同浓度的甲醛、乙醛、丙酮、丁醛、戊醛、正己醛和苯甲醛 7 种羰基化合物标准气体样品, 实现了 7 种羰基化合物的直接检测 (图 1), 评估 IFPICI-TOFMS 的线性范围、LODs 等性能指标。结果显示, 7 种羰基化合物的线性范围约为 5-1000 ppbv, 对应的线性相关系数为 0.9971-0.9997, 检出限 (S/N=3) 为 0.01-0.087 ppbv。本工作发展的基于光致化学电离 TOFMS 的 7 种羰基化合物检测方法具有灵敏度高、检测时间快的优点, 在大气羰基化合物监测领域具有较好的应用前景。

关键词: 光致化学电离, 离子漏斗, 飞行时间质谱, 羰基化合物

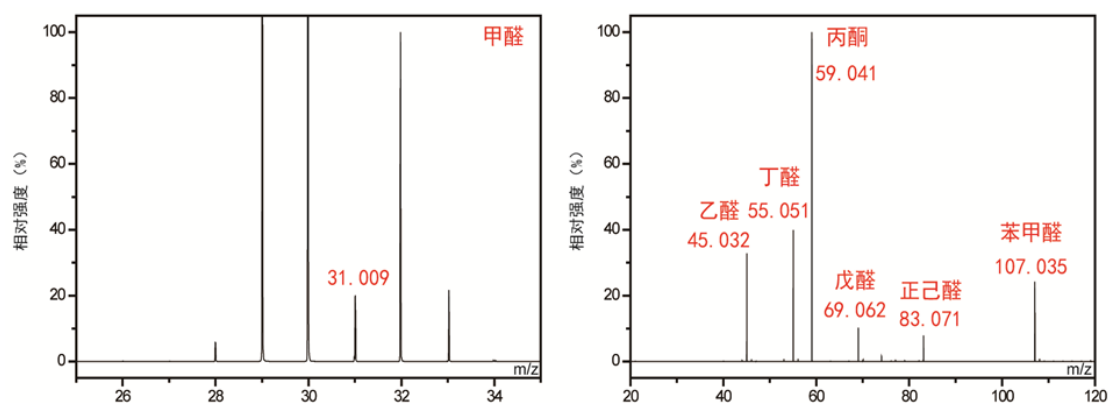


图 1. 光致化学电离 TOFMS 检测 7 种羰基化合物的质谱图

参考文献

1. Barber, V.P., Green, W.H., Kroll, J.H., et al. *J. Phys. Chem. A.*, **2021**, 125, 6772-6788.
2. Long, B., Wang, Y., Xia, Y., et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, 8402-8413.
3. Wu, Z., Zhang, Y., Pei, C., et al. *Atmos. Environ.*, **2021**, 258, 118491.

* E-mail: hli@dicp.ac.cn, lhua@dicp.ac.cn, Tel: +86-411-84379509, +86-411-84379510.

基于 DI-MRM³ 策略实现胶类中药蛋白组与代谢组快速同步分析

李婷, 张珂, 宋月林*

北京中医药大学 中药学院 中药现代研究中心, 北京 100029

阿胶、鹿胶和黄明胶等名贵胶类中药常存在其他动物来源材料掺伪行为, 需建立快速准确的分析方法对其进行质量控制。具备高选择性的多级多反应监测模式 (Multiple Reaction Monitoring cubed, MRM³) 及高通量的直接注射 (Direct Infusion, DI) 相结合, 可以实现不同类型化学成分组的快速同步测定。基于此, 本研究提出 DI-MRM³ 分析策略, 并应用于不同动物来源的胶类中药 (阿胶、黄明胶、鹿胶) 蛋白组和代谢组成分差异的研究中。首先确定目标多肽和小分子化合物的前体离子、碎片离子和碰撞能量等质谱参数, 构建包含 87 个离子对的 DI-MRM³ 分析方法, 单次采集时间约为 6.2 min; 样品采用蠕动泵连续注入 Qtrap-MS, 获取各分析物定量数据集, 用于后续多元统计分析和差异代谢物确认。同时, 与 LC-Qtrap-MRM 策略获得的定量数据集进行对比分析, 用于验证 DI-MRM³ 结果。结果显示阿胶、黄明胶、鹿胶样品的化学组成存在显著差异, SGETGASGPPGFAGEK、GPPGAAGPPGPR、GPAGPTGPVVGK、GEAGPAGPAGPIGPVGAR、GDGGPPGVTFPGAAGR、GPAGPQGPR、AGVMGPAGSR、IGQPGAVGPAGIR、GETGPAGPAGPIGPVGAR、IGQPGAVGPAGIR 等多肽是区分阿胶、黄明胶与鹿胶的关键化合物, 并且 DI-MRM³ 与 LC-MRM 结果较为一致。与 LC-MRM 相比, DI-MRM³ 策略可通过多级质谱离子筛选提高离子对的选择性, 增强灵敏度, 缩短分析时间 (6.2 min vs. 15 min) 以提高分析通量, 并可实现蛋白组和小分子代谢组的同步分析, 为阿胶、黄明胶和鹿胶等胶类中药的质量控制提供有效手段。

关键词: 直接注射, 多级多反应监测模式, 胶类中药, 多肽, 氨基酸。

参考文献

1. K. Zhang, W. J. Liu, Q. Q. Song, J. B. Wan, J. Yu, X. C. Gong, L. B. Cao, D. D. Si, P. F. Tu, J. Li and Y. L. Song, *Anal. Chem.*, **2021**, 93(4), 2541-2550.
2. X. Xu, W. Li, T. Li, K. Zhang, Q. Q. Song, L. Liu, P. F. Tu, Y. T. Wang, Y. L. Song and J. Li, *Anal. Chem.*, **2020**, 92(11), 7646-7656.
3. H. S. Dong, J. X. Zhang, Q. Hu, J. Sun, R. Feng, S. Zhang, H. Yu and S. Ji, *Chin. Tradit. Herb. Drugs*, **2018**, 49(13), 3166-3173.

便携式质谱法结合机器学习用于黄龙病的野外检测

刘希萌¹, 易曼¹, 莫汶政¹, 黄乔芸¹, 胡斌^{1*}

1. 暨南大学, 质谱仪器与大气环境研究所

黄龙病是由亚洲韧皮杆菌侵染柑橘类植物所引起的一种病害, 作为世界上最严重的柑橘病害之一, 长期阻碍了各国的农业发展¹。如何现场、快速、准确的检测柑橘黄龙病, 为实现健康、有症状和无症状柑橘叶片的分类以及制定相应的应对措施尤为重要。

在前期工作中, 我们发展了顶空固相微萃取与便携式气相色谱质谱相结合的质谱分析方法^{2, 3}。在本工作中, 我们建立了一种基于随机森林算法的机器学习方法, 对健康、有症状和无症状柑橘叶片的挥发性代谢物进行建模。通过简单的分析程序, 包括现场取样、质谱分析和数据处理, 可在6分钟内快速完成黄龙病的现场检测, 为质谱方法分析检测柑橘黄龙病提供了新方法和新思路。

结果表明, 便携式气相色谱质谱结合随机森林算法分析技术可提供较高的黄龙病现场检测准确率(健康树 100%, 有症状树 96.4%, 无症状树 93.1%)。此外, 我们还提出了影响黄龙病叶片的特征代谢物及其可能的代谢途径, 并通过主成分分析(PCA)和随机森林(RF)算法进一步验证了重要的潜在标志物。

总之, 我们的研究结果不仅提供了一种快速的黄龙病现场检测方法, 也为了解感染黄龙病的柑橘代谢变化提供了理论基础和应用前景。

关键词: 黄龙病, 质谱, 随机森林, 机器学习

参考文献

1. Li, W.; Yao, Y.-N.; Wu, L.; Hu, B., *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2019**, 67 (8), 2265-2271.
2. Chen, W.; Zou, Y.; Mo, W.; Di, D.; Wang, B.; Wu, M.; Huang, Z.; Hu, B., *Environmental Science & Technology* **2022**, 56 (23), 17100-17107.
3. Hu, B.; Ouyang, G., *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2021**, 143, 116368.

嵌套毛细管电喷雾小型质谱分析

刘思雨², 梁琼², 翟雁冰¹, 徐伟¹

1. 北京理工大学医学技术学院, 地址: 北京市海淀区中关村南大街 5 号, 邮编: 100081
2. 北京理工大学生命学院, 地址: 北京市海淀区中关村南大街 5 号, 邮编: 100081

质谱 (MS) 具有超高的分析灵敏度、特异性和分析速度, 是临床微生物鉴定、新生儿筛查、治疗药物定量等临床医学检测的重要分析手段。如今医院临床质谱分析通常采用实验室规模质谱仪, 并结合气相色谱 (GC) 或液相色谱 (LC) 技术, 样品需要经历漫长复杂的预处理环节, 分析耗时长, 且由于仪器体积和功耗限制, 无法满足即时检验 (POCT) 等原位临床分析的需求。本研究开发了一种嵌套毛细管电喷雾离子源, 利用毛细作用实现自发液体采样, 结合便携式离子阱质谱仪, 可以实现临床样品的快速取样和即时分析。装置可兼容医用采血毛细管^[1]和医用拭子, 能够实现液体、固体、复杂生物样品例如唾液、血液等样品的直接采样分析。结合连续大气压接口微型质谱平台^[2], 在碰撞诱导解离 (CID) 模式下, 伊马替尼标准品的检出限 (LOD) 为 1 ng/mL; 利用医用拭子快速采集唾液并分析其中的毒品, 芬太尼样品的检出限可达 1ng; 在多反应监控 (MRM) 模式下, 利用医用拭子采集血液, 能够实现精神类药物和抗肿瘤药物的血药浓度快速定量分析。相比于传统的 LC-MS, 本方法不需要样品预处理过程, 可以用于生物样本的直接分析, 具有便携性高、价格低廉、一次性使用防止污染等优点, 在临床应用方面有巨大潜力。

关键词: 即时检测, 嵌套毛细管, 微型质谱, 血药浓度分析

参考文献

- [1] LIANG Q, LIU S, XU W, et al. Capillary-in-Capillary Electrospray Ionization (CC-ESI) Source Enabling Convenient Sampling and Quantitative Analysis for Point-of-Care Testing [J]. *Analytical Chemistry*, 2023, 95(4): 2420-7.
- [2] JIANG T, ZHANG H, TANG Y, et al. A “Brick Mass Spectrometer” Driven by a Sinusoidal Frequency Scanning Technique [J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(10): 5578-84.

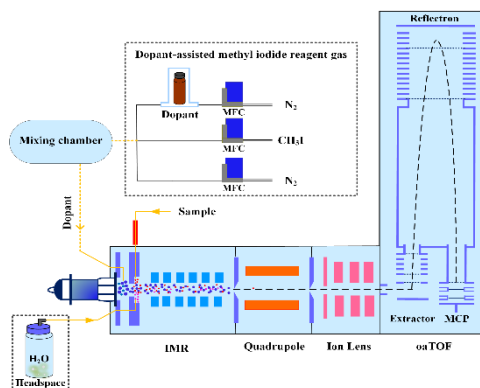
基于真空紫外灯的碘负离子化学电离质谱高灵敏监测大气小分子有机酸

张永磊¹, 刘瑞东¹, 厉梅¹, 郭英哲¹, 孔纪创¹, 侯可勇^{1,*}

¹ 山东大学, 山东省青岛市即墨区滨海路 72 号, 266237

有机酸在对流层大气中广泛存在, 是二次有机气溶胶 (SOA) 的重要前体物质^[1]。而甲酸和乙酸是大气中含量最高的气态有机酸, 对降水酸度、pH 影响的化学反应和云中 OH 自由基化学有重要影响^[2]。但最近的研究表明, 现有模型大大低估了甲酸和乙酸的大气丰度, 这意味着仍有未知的生成机制来源^[3]。因此, 快速、准确检测大气中的甲酸和乙酸浓度水平对于研究 CCN 的形成, 探索生成机制和补充模型参数具有重要意义。

本项工作发展了一种基于真空紫外灯的碘负离子化学电离质谱 (chemical ionisation mass spectrometry, CIMS) 方法用于大气中甲酸和乙酸的在线检测。CIMS 的离子分子反应区经变径电极被分隔为光电离区和化学电离区, 以减少样品中水分子对紫外灯光子的影响。经过对比实验后, 丙酮被选用为 CH₃I 的辅助气体, 为其生成 I⁻ 提供低能电子, 大大提高其利用效率。丙酮的加入使在 CH₃I 的用量减少 2/3 后, 仍保持 ppt 级灵敏度。针对化学电离中湿度干扰问题, 在化学电离区增加纯水顶空进样进行湿度补偿。此装置将甲酸和乙酸的灵敏度与湿度的线性相关系数 R² 从 0.81 提高到 0.95 以上。通过湿度校准曲线, CIMS 可以在 0~88% 的相对湿度范围内准确定量测量大气中的甲酸和乙酸。CIMS 测定甲酸和乙酸的检测限 (LOD) 分别为 10 和 50 pptv, 6 天的定量稳定性的 RSD < 10.5%。该方法成功实现了山东大学 (青岛) 校园内地下停车场气体和背景环境中的甲酸和乙酸的测量。基于甲酸浓度, 我们开发了一个的简化模型来估算停车过程机动车的燃油量。所有结果表明, 实验室基于真空紫外灯研制的 CIMS 可以作为研究大气有机酸的一个重要测量仪器。



关键词: 真空紫外灯光电离; 化学电离质谱; 甲酸; 乙酸; 在线测量

参考文献 (5 篇以内)

- [1] Zhang R, Suh I, Zhao J, et al. Atmospheric New Particle Formation Enhanced by Organic Acids[J]. *Science*, 2004, 304(5676): 1487–1490.
- [2] de Gouw J, Farmer D. Cloud droplets aid the production of formic acid in the atmosphere[J]. *Nature*, 2021, 593(7858): 198–199.
- [3] Franco B, Blumenstock T, Cho C, et al. Ubiquitous atmospheric production of organic acids mediated by cloud droplets[J]. *Nature*, 2021, 593(7858): 233–237.

宋代定窑紫金釉成像质谱表征

梁汉东^{1, 2*}

1. 煤炭资源与安全开采国家重点实验室, 北京 100083
2. 中国矿业大学(北京)地球科学与测绘工程学院, 北京 100083

世界各地还在普遍使用泥盆瓦罐的时候中国人已经使用上瓷器, 尤以国粹唐宋古瓷闻名。它又是当时中西文化交流的载体因而是中华文明和世界文明的组成部分。作者课题组近期关注世界利用煤炭的历史及其与古瓷及古陶的交织, 运用有机质谱等研究了中国及世界最早人类生活燃煤聚落遗址(1600BC)的遗煤并阐释其燃煤经验来源^[1,2]; 揭示了我国泛华北唐宋古瓷基础制胎原材料无一例外地直接取自天然出露的石炭-二叠世煤系地层的“高岭泥”---坚硬的高岭岩经百万年级风化地球化学作用的产物^[3]。然而, 唐宋古瓷之魅力所在是其迷人的釉色, 如鲁山花瓷、天青色的汝窑、青而泛红的钧窑、优雅的白定和焦糖色的紫金定(当阳峪定窑)等等, 而决定釉色的无疑是其釉的表层乃至最表层。因此, 现代表面分析技术飞行时间二次离子质谱(TOF-SIMS)有望运用于唐宋古瓷釉色研究, 表征其釉色的物质基础和认识其形成机制^[4], 这对弘扬中华国粹文化有着积极意义。本文将演示进一步采用 TOF-SIMS 与显微拉曼光谱结合共同表征宋代定窑紫金釉的主要结果。

博士生李珊和硕士生徐子琪、刘婕、王富芳和徐建业参与了本工作; 李展平高工和铁偲副教授为本工作提供了帮助或建议。

中央高校基本科研业务费资助项目“太行山东缘煤系地层出露与古窑址分布关系研究”(批准号: 2022YJSMT01) 资助

参考文献:

1. Li S, Wang Y, Zhu S, Ruan Q, Tie C, Gao X, Zhao X, Liang H. Sources of coal remains from the Jartai Pass Site in Nilka County, Xinjiang, China[J]. *The Holocene*, 2022, 32(9): 901-908.
2. Liu J, Li S, Tie C, Liang H. Coal-firing conditions and experience at the Jirentai Goukou site, Xinjiang, China[J]. *The Holocene*, 2023. (in review)
3. 刘婕, 梁汉东. 华北唐宋古瓷窑兴起的自然条件: 煤系地层出露[J]. *中原文物*, 2023. (in review)
4. 徐子琪, 赵焯赫, 梁汉东等. 宋代黑釉茶盏油滴的飞行时间二次离子质谱表征[J]. *质谱学报*, 2023, 44(01): 25-33. (封面文章)

预制铂纳米基质及其用于 MALDI-MS 成像分析植物组织中的寡糖和脂类

沈钰琳¹, 庄思佳¹, 杨帆¹, 龚灿¹, 许旭^{1*}

1. 上海应用技术大学 化学与环境工程学院 上海 201418, 中国

基质辅助激光解吸电离质谱成像 (MALDI-MSI) 是一种高效的植物代谢组学研究技术。常用的传统有机基质如 α -氰基-4-羟基肉桂酸 (CHCA)、2,5-二羟基苯甲酸 (DHB) 等, 他们容易与分析物形成非均匀结晶, 从而导致较差的重复性和对 MS 图像的误解。具有纳米级尺寸的金属颗粒由于其在可见光区域具有独特的等离子体吸收而备受关注, 较常用的金属基质为金纳米粒子 (AuNP) 和银纳米粒子 (AgNP), 但容易产生金、银团簇离子碎片。而铂纳米非常稳定, 可以减少团簇等金属纳米粒子的碎片, 是 MALDI-MS 的良好候选基质。在这项工作中, 我们提出了一种铂纳米材料作为预涂基质的成像方法, 用于可视化分析植物组织中代谢物的空间分布。使用离子溅射仪在盖玻片上制备这种铂预涂基质, 制备方法简单, 可以批量制备, 简化了实验步骤; 通过优化溅射时间, 可获得高质量的质谱图; 与传统有机基质相比, 具有良好的重复性和较高的 S/N, 检测范围更广。使用时直接将组织切片置于预涂基质层上即可进行 MALDI-MSI 实验, 使用该预涂基质获得了甜玉米与发芽小麦切片中寡糖和脂类高分辨成像图, 结果表明甘油三酯主要分布在玉米粒和发芽小麦的胚中, 糖主要分布在胚乳中。该方法也为研究植物组织中寡糖和脂质分布提供了基础技术支持。

关键词: 基质辅助激光解吸电离质谱; 铂纳米材料; 植物组织

参考文献

1. Shen Y L, Zhuang S J, Yang F, Gong C, Xu X. *Frontiers in Plant Science*, **2023**, 14: 1105374.

碳纳米-聚多巴胺复合预涂基质用于 MALDI-MS 分析生物组织切片 中的小分子化合物

沈钰琳¹, 庄思佳¹, 杨帆¹, 龚灿¹, 许旭^{1*}

1. 上海应用技术大学 化学与环境工程学院 上海 201418, 中国

基质辅助激光解吸电离质谱是一种无须复杂样品前处理、高通量的分析方法。由于传统有机基质存在干扰性基质团簇的问题, 近二十年来纳米技术的发展推动了新型纳米材料在 MALDI-MS 中作为基质的应用。碳纳米材料是碳同素异形体的统称, 由于其具有高紫外线吸收、高理论表面积、电子导电性和可修饰的官能团。因此, 在小分子的 MALDI-MS 分析中有巨大的潜力, 并在制备复合材料方面具有独特的性能优势。在这项工作中, 为减少基质的背景信号, 我们提出使用碳纳米材料作为 MALDI-MS 的预涂基质, 通过多巴胺在弱碱性条件下原位聚合形成聚多巴胺来制备碳纳米-聚多巴胺复合预涂基质, 使用浸没法在不锈钢板表面形成均匀薄膜。优化实验条件后, 聚多巴胺可以抑制碳纳米材料的团簇背景峰并提高分析物的信号强度, 同时具有较好的重复性。使用该复合预涂基质对猪肝组织切片进行分析, 共识别出 103 种化合物, 包括寡糖、脂肪酸和脂类。

关键词: 基质辅助激光解吸电离质谱; 碳纳米材料; 生物组织

参考文献

1. Han C, Li S M, Yue Q W, Li N, Yang H, Zhao Z W. *Analyst*, **2019**, 144(21): 6304-6312.
2. Fincher J A, Dyer J E, Korte A R, Yadavilli S, Morris N J, Vertes A. *Journal of Comparative Neurology*. **2019**, 527: 2101-2121.

利用环形离子淌度技术分离胆南星中的同分异构体

许译升¹, 刘蓬蓬^{2,*}

1. 沃特世科技(北京)有限公司;
2. 辽宁中医药大学药学院

胆南星是一味具有悠久历史的传统发酵制剂,目前,胆南星在生产上主要采用生天南星细粉与牛、羊或猪胆汁经发酵加工而成,胆南星中胆汁酸可能是其重要的活性成分。胆汁酸(BAs)是一类具有胆甾烷母核的复杂物质,对脂类物质的吸收和代谢具有重要作用。但是,由于胆汁酸类成分结构特征的原因,在常规的紫外检测器下其灵敏度较低,这使得质谱成为定性定量检测此类物质的重要方法。此外,由于胆汁酸类物质中同分异构体及差向异构体较多,加之有些胆汁酸成分获取困难,使得胆汁酸类成分的鉴别仍然面临很多挑战。

胆汁酸不同异构体最终的生物学作用明显不同,因此分析研究和区分不同异构体显得尤为重要。鹅去氧胆酸是人体内的初级胆汁酸,与肠道细菌发生相互作用后通过生物转化产生次级胆汁酸(例如,去氧胆酸和猪去氧胆酸)。鹅去氧胆酸水平过高会导致胆汁淤积所带来的毒性作用。猪去氧胆酸的羟基位置使这种次级胆汁酸的葡糖醛酸化速度更快,最终导致尿排泄率增加。

离子淌度技术使质谱仪能够在目标离子进入检测器之前便对其进行额外的正交分离,这使得质荷比相似的分子能够按其碰撞截面(CCS)进行分离,从而分离同分异构体、提高特异性、提升鉴定能力并得到更清晰的MS/MS谱图。本文使用SELECT SERIES Cyclic IMS 环形离子淌度质谱仪,利用多圈通过IMS_n功能明显提升了胆汁酸异构体的分离效果。本研究制备了一种含有三组异构体(鹅去氧胆酸、去氧胆酸和猪去氧胆酸)的混和标准品用于直接注射。此外,还使用单标溶液用于进一步确认。胆汁酸在环形IM池内绕行20圈后实现基线分离,200 ms内完成,IMS分辨率为290。

许多化合物天然存在不同的异构体,对潜在的生物学机制以及相关的健康状况产生不同的影响。本研究使用SELECT SERIES Cyclic IMS 质谱方法能够在环形淌度池20圈内(<200 ms)准确分离3个异构体。能够按照不同的到达时间分离异构体,并能够计算得到代表化合物空间结构大小的CCS值,从而实现准确鉴定,将分析时间缩短到ms级别,节省时间和样品量,并且无需开发新的LC方法。

关键词: 胆南星, 胆汁酸, 环形离子淌度, CCS值.

参考文献(5篇以内)

1. SHAN Guo-shun;ZHAO Qi-miao;PAN Duo;TAO Xin;GAO Hui;XU Nan;JIA Tian-zhu. Study on the Fragmentation Behavior of Bile Acids in Bile Arisaema by UHPLC-Q-TOF MS/MS[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, DOI: 10.7538/zpxb.2019.0050.
2. Giles K, Ujma J, Wildgoose J, Pringle S, Richardson K, Langridge D, et al. A Cyclic Ion Mobility-Mass Spectrometry System. Anal Chem.2019;91(13):8564-73.
3. Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal Transport and Metabolism of Bile Acids.J Lipid Res.2015;56(6):1085-99.
4. Matern H, Lappas N, S M. Isolation and Characterization of Hyodeoxycholic-acid: UDPGlucuronosyltransferase from Human Liver.European Journal of Biochemistry.1991(200):393-400.

纳米碳-SDS 复合预涂基质用于组织切片 MALDI-MS 分析与成像

庄思佳¹, 沈钰琳¹, 杨帆¹, 龚灿¹, 许旭^{1*}

1. 上海应用技术大学 化学与环境工程 上海 201418, 中国

基质辅助激光解吸电离质谱 (MALDI-MS) 是目前应用最广泛的质谱成像技术, 可用于生物组织的直接分析和定量。但常规有机基质对小分子成分存在较强的背景噪音影响, 近来纳米基质在小分子 MALDI-MS 分析方面显示出独特的优势。表面活性剂一般用于分散纳米颗粒, 但由于其成分复杂, 通常在质谱检测前去除, 避免产生干扰。

本工作使用纳米碳-表面活性剂十二烷基硫酸钠 (SDS) 复合基质作为预涂基质用于标样检测和猪脑组织 MALDI-MS 成像。利用纳米碳-SDS 复合基质与常规基质 (DHB 和 CHCA)、SDS 基质、纯纳米碳基质、纳米碳-表面活性剂 (Triton X-100、CTAB) 复合基质分别对多种标准品进行 MALDI-MS 分析。研究发现纳米碳-SDS 复合基质检测的峰强度和 S/N 最好, S/N 比其他基质提高约 1~112 倍。单独使用 SDS 作为基质检测样品时, SDS 在 m/z 311 处有强烈的 $[M+Na]^+$ 峰, 但使用纳米碳-SDS 复合基质检测时该背景峰在质谱图中不可见, 因此可判断 SDS 用于复合基质时不会对样品检测产生影响, 甚至可提高检测效果。最后将纳米碳-SDS 复合基质用于猪脑局部组织成像, 可看到猪脑白质和脑灰质中脂质的清晰分布。

关键词: 基质辅助激光解吸电离质谱; 质谱成像; 纳米碳基质; 十二烷基硫酸钠

参考文献

1. Yazdabadi S H, Farrokhpour H, Tabrizchi M. *Biophysical Chemistry*, 2021, 278: 106667.
2. Guo Z, Zhang Q, Zou H, Guo B, Ni J. *Analytical Chemistry*, 2002, 74(7): 1637-1641.

Novel sulfoxide-derived MS-cleavable bifunctional cross-linker by targeting tyrosine and lysine residues for protein structural analysis

Yan-Xin Zhang¹, Qi-Bo Yan¹, Zhong-Lin Wei^{1,*}.

1. College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130012, China;

ABSTRACT: Chemical cross-linking combined with mass spectrometry (XL-MS) is one of the key techniques for protein structure analysis and protein–protein interactions study. As far as the research is concerned, the technology remains challenging to accurately identify cross-linked peptides and identify cross-linking sites. Pointedly, we designed and synthesized [4-(2-((2-(3,5-dioxopyrazolidin-4-yl) ethyl) sulfinyl) ethyl)-1,2,4-triazolidine-3,5-dione] (SBT), which is a new type of homobifunctional cross-linker. At the same time, through further optimization, prepared a heterobifunctional cross-linker [sodium 3-((3-((2-(3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl) ethyl) sulfinyl) propanoyl) oxy) -2,4-dioxocyclopentane-1-sulfonate] (SCT) was synthesized to simplify the identification of tyrosine and lysine crosslinking products. Both of these cross-linkers contain sulfoxide structure, MS-cleavable C-S bonds, which can identify crosslinked products more accurately. SBT cross-linker can selectively react with tyrosine residues in proteins by electrochemical click reaction. The SCT cross-linker can simultaneously target multiple amino acids, including lysine and tyrosine. The strategy is the first time to apply the mass spectrum cracking method to the cross-linking of tyrosine and lysine in proteins and protein complexes. It has not only enriched the library of chemical properties of MS-cleavable cross-linkers, but also enhanced the ability to elucidate the structure of proteins and characterize the interactions between proteins.

KEY WORDS: Cross-linking mass spectrometry, MS-cleavable, cross-linker, sulfoxide-derived, lysine and tyrosine

REFERENCES

1. Chen, ZL., Meng, JM., Cao, Y. *et al.* Nat Commun 10, 3404 (2019).
2. Piersimoni L, Kastiris PL, Arlt C, Sinz A. Chem Rev. 2022 Apr 27;122(8):7500-7531.
3. Clinton Yu and Lan Huang. Anal Chem. 2018 90(1):144-165.
4. Kevin De Bruycker, Stijn Billiet, Hannes A. Houck, Subrata Chattopadhyay, Johan M. Winne, and Filip E. Du Prez Chemical Reviews 2016 116 (6), 3919-3974.
5. Cui, L. L.; Ma, Y. G.; Li, M.; Wei, Z. L.; Huan, Y. F.; Li, H. M.; Fei, Q.; Zheng, L. Y. Analytical Chemistry 2021, 93 (10), 4434-4440.

基于质谱的内外源促红细胞生成素 N-/O-糖肽分析

郑紫菱¹, 李圆圆¹, 单圆鸿^{1,*}

1. 上海体育学院兴奋剂检测研究院, 上海

促红细胞生成素 (EPO) 是一种人内源产生的大分子糖蛋白质激素, 可刺激红细胞的生成^[1]。重组促红细胞生成素 (recombinant human EPO, rhEPO) 因其提高人体最大摄氧量进而提升运动表现的强大作用, 成为了最受关注且几十年来屡禁不止的兴奋剂之一^[2]。然而, 目前广泛使用的抗体纯化-免疫印迹法检测通量低, 成本高昂, 难以做到运动员的高覆盖度检测。因此, 迫切需要建立一种高准确度、高通量、低成本的 rhEPO 检测方法。

随着质谱技术的高速发展, 生物质谱在 EPO 类药物的结构解析, 尤其是糖链结构分析方面得到了广泛的应用。研究发现 EPO 含 3 个 N-糖基化位点和 1 个 O-糖基化位点。当前大部分 rhEPO 主要利用基因重组技术由中国仓鼠卵巢细胞表达, 该蛋白第 126 位氨基酸的 O-糖基化修饰包含在内源性 EPO 中并不存在的 N-羟乙酰神经氨酸(N-glycolylneuraminic acid, Neu5Gc), 这为外源性 EPO 的检测提供了关键信息, 基于此可实现内外源 EPO 的绝对区分。

Yoondam Seo 等人在人尿液研究中发现, rhEPO 的 N-糖肽有特异性的三唾液酸和四唾液酸结构, 并基于此开发了一种区分人尿液样本中内外源 EPO 的检测方法^[3]。本研究中, 我们利用自下而上的质谱分析方法结合快速酶解分析了人 293T 细胞表达产生的内源性 EPO 与 rhEPO 的特异性 O-糖基化和 N-糖基化。在 0.1% 十二烷基-β-D-麦芽糖苷 (n-Dodecyl-beta-D-maltoside, DDM) 过夜活化的 10KDa 超滤管中加入 TCEP 和 CAA 对目标蛋白进行还原烷基化, 使用 Trypsin 快速酶解 1h, 获得 N-糖肽。为了减少空间位阻, 降低 N-糖肽对 O-糖肽分析的影响, 在 Trypsin 快速酶解前用 PNGase F 切除 N-糖链。基于此, 我们成功分析了完整糖肽的位点特异性糖基化, 在 rhEPO 中检测到了含有 Neu5Gc 的 O-糖肽, 人 293T 细胞表达提取的内源性 EPO 中并未检出。然而在人 293T 细胞中提取的内源性 EPO 中, 我们检测到了含三个和四个唾液酸修饰的目标 N-糖肽, 这与 Yoondam Seo 等人在人尿液样品中的发现并不一致^[3], 我们推测这可能是由于人体内血液和细胞中的 EPO 在经过代谢后, 产生了一定的结构变化, 不再含有三个或四个唾液酸修饰的 N-聚糖结构, 也有可能是由于我们使用的 Orbitrap Exploris™ 480 质谱仪的检测灵敏度较 Yoondam Seo 等人使用的 Q-Exactive plus 质谱仪更高。此外, 我们对比了有无 FAIMS 对目标 N-/O-糖肽分析的影响, 发现 FAIMS 预分离后的样本可以检测出更多的目标 N-糖肽。

关键词: 质谱; EPO; 兴奋剂检测

本研究系科技部国家重点研发计划“科技冬奥”重点专项资助项目(批准号:2020YFF0304500)

参考文献

1. Peng B, Kong G, Yang C, et al. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation[J]. *Cell Death Dis*, 2020,11(2):79.
2. Desharnais P, Naud J F, Ayotte C. Detection of erythropoiesis stimulating agents in urine samples using a capillary Western system[J]. *Drug Test Anal*, 2018,10(11-12):1698-1707.
3. Seo Y, Park J, Lee H J, et al. Development and validation of a method for analyzing the sialylated glycopeptides of recombinant erythropoietin in urine using LC-HRMS[J]. *Sci Rep*, 2023,13(1):3860.

Differentiation and Visualization of Chiral Amino Acids Using Ion Mobility Mass Spectrometry

Chengyi Xie¹; Yanyan Chen¹; Xiaoxiao Wang¹; Yuting Shen¹; Yuanyuan Song¹; Xin Diao¹; Lin Zhu¹; Jianing Wang^{*1}; Zongwei Cai^{*1}

1. State Key Laboratory of Environmental and Biological Analysis, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, China

ABSTRACT: The roles of chiral molecules in living organisms have obtained increasing attention since the discovery of the critical functions of endogenous D-form amino acids (AAs) and their connection to several neurological diseases with great concern. For instance, D-serine was found to be a co-agonist of N-methyl-D-aspartate receptors. Additionally, an alternation of D-Ser levels was linked with Alzheimer's disease and schizophrenia. However, enantiomers have highly similar physical and chemical properties. We first achieved a simultaneous chiral separation of all encoded proteinogenic amino acids in a single trapped ion mobility mass spectrometry (TIMS-MS) run. Based on the proven separation ability, the spatial information of chiral metabolites in tissues were investigated. TIMS-MS was combined with Na₂-(2,4-dinitro-5-fluorophenyl)-L-alaninamide (FDAA) derivatization for chiral amino acid analysis. Furthermore, the spatial distribution of chiral metabolites was quantitatively determined by the combination of laser microdissection (LMD) and direct-infusion TIMS-MS. All 19 pairs of chiral amino acids were investigated and could be differentiated by the combination of FDAA derivatization with direct-infusion TIMS-MS analysis. In the case of AAs with multiple substitutions with FDAA, the exact reaction site can be determined by tandem mass spectrometry (MS/MS) and TIMS. Furthermore, a simultaneous separation was achieved for all 19 pairs of chiral encoded proteinogenic AAs in a single TIMS-MS run, including four positional isomers, derivatized with FDAA in the same ion form, without the optimization of reference compounds and metal ions for specific AAs. In addition, endogenous chiral AAs were identified in mouse brain extracts and the enantiomeric ratio (er) can be determined as well. Based on the proven separation and detection ability, the spatial information of endogenous chiral metabolites was quantitatively obtained by LMD and TIMS-MS. Different mouse brain regions were divided and directly ablated with LMD. The concentration of detected chiral metabolites in these tissue regions were determined by TIMS-MS analysis. The change in relative content of chiral metabolites were directly visualized across different mouse brain regions. For the first time, the spatial information of endogenous chiral metabolites was quantitatively obtained by IMS-MS.

KEY WORDS: Ion Mobility, Mass Spectrometry Imaging; Chirality; Amino Acids

REFERENCES

1. C. Xie, Y. Chen, X. Wang, Y. Song, Y. Shen, X. Diao, L. Zhu, J. Wang, Z. Cai, *Chem Sci* **2022**, *13*, 14114–14123.
2. X. Zheng, R. D. Smith, E. S. Baker, *Curr Opin Chem Biol* **2018**, *42*, 111–118.
3. E. Christofi, P. Barran, *Chem Rev* **2023**, *123*, 2902–2949.

真空紫外激光电离/解附-飞行时间质谱(VUVDI-TOF)测量硅片中硼的浓度

史昊宇¹,李轶轩¹,莫宇翔^{1,*}

1.清华大学物理系

半导体检测是半导体制造工艺的重要组成部分,而质谱方法在半导体检测中具有广泛的应用,如:注入物计量和深度剖析、杂质控制、半导体结构分析等¹。其中,测量三种主要的硅掺杂物(硼、磷和砷)的掺杂浓度和深度分布,是质谱在半导体检测的重要应用。

我们研发了真空紫外激光电离解吸飞行时间质谱(VUVDI-TOF)装置,可对有机或者无机样品做到解吸、电离²。该装置利用一台Nd-YAG激光器泵浦两台染料激光器产生的两束激光(分别为313nm与624nm)通过200°C的恒温汞蒸气池,产生波长为125nm的高强度VUV激光(100 nJ/pulse),并通过反射式TOF质谱方法收集离子信号。

在实验中,我们对5片掺杂¹¹B浓度在30-500ppm的抛光单晶硅片进行测量,在各样品采样范围(40*20 μm^2)内,扫描20*10*60脉冲,获得了m/z=0-50的质谱。在m/z=11处,实现了M/ Δ M = 1000的分辨率。与TOF-SIMS方法对同样品的测量结果相比,VUVDI-TOF方法测得的[¹¹B⁺]/[³⁰Si⁺]误差小于5%。

关键词: VUVDI-TOF; 半导体检测; 注入物计量

参考文献

1. Wilson R G, Stevie F A and Magee C W 1989 Secondary Ion Mass Spectrometry: Practical Handbook for Depth Profiling and Bulk Impurity Analysis (New York: Wiley)
2. J. Wang, F. Liu, Y. Mo, Z. Wang, S. Zhang, and X. Zhang, *Rev. Sci. Instrum.* 88, 114102 (2017)

基于激光共振电离质谱高选择性电离 ^{236}Np

冯磊¹, 王文亮¹, 张鹏飞¹, 徐江¹, 汪伟¹, 郭思琪¹, 李志明^{1,*}

1. 西北核技术研究所, 陕西 西安 710024

镎同位素的准确、高精度测量在核取证、核保障、核环境等领域有重要的应用价值。目前国内外公开报告的 Np 测量方法主要是针对 ^{237}Np 同位素, 鲜有关于 ^{236}Np 的分析, 其主要原因有两点: 1) ^{236}Np 含量相对 ^{237}Np 低 5-8 个量级, 且 ^{236}Np 半衰期长达 1.55×10^6 年, 放射性测量方式无法有效监测; 2) ^{236}Np 含有来自同量异位素 ^{236}U 的干扰, 常规质谱方法难以有效消除同量异位素干扰。激光共振电离质谱 (LRIMS) 是激光共振电离技术与质谱技术相结合所形成的分析技术, 该技术兼具激光光谱技术和质谱技术两者的优点, 具有高元素选择性和高灵敏度的特点, 能有效避免 TIMS、ICP-MS 等分析技术中固有的同量异位素干扰。基于 LRIMS 的高丰度灵敏度特征和元素的高选择性优势, 可有效克服 ^{236}U 对 ^{236}Np 的同量异位素干扰。采用三色三光子电离方案, 三步激光中心波长分别为 587.97nm、611.10nm、576.03nm, 实验结果表明三步激光功率分别达到 160mW、250mW 和 3.6W 时, 可实现 Np 原子的过饱和电离, 此时 $^{236}\text{Np}/^{237}\text{Np}$ 比值受激光功率波动的影响较小。实验中采用 10 ng 天然铀与 40 ng Np 样品进行混合滴样, 采用法拉第杯监测 ^{237}Np 的离子信号, 二次电子倍增器监测 ^{238}U 的离子信号, 在 ^{237}Np 的离子信号达到 6V 时, ^{238}U 的离子信号仅为 11 cps, 经计算得 Np 相对于 U 的选择性电离高于 8.5×10^6 , 因此采用上述激光共振电离方案可以有效减小同量异位素 ^{236}U 对 ^{236}Np 的干扰, 该方法为在强 U 基体下准确测量 ^{236}Np 提供了技术支持。采用此方法对实验室 Np 样品进行测量, 测量结果表明在 $^{236}\text{Np}/^{237}\text{Np}$ 比值为 1.54×10^{-7} 时, 该测量方法的实验相对标准偏差为 2%。

关键词: 激光共振电离质谱; 镎; 同量异位素; 选择性电离

参考文献

1. J. Riegel, R. Deigenberger, G. Herrmann, S. Köhler, p. Sattelberger, N. Trautmann, H. Wendeler and F. Ames, *Appl. Phys. B.*, **1993**, 56, 275-280.
2. 王琛, 赵兴红, 高捷, 刘国荣, 李力力, 赵永刚, *中国核科学技术进展报告*, **2019**, 6, 208-285.(WANG Chen, ZHAO Xing-hong, GAO Jie, LIU Guo-rong, LI Li-li, ZHAO Yong-gang, *Progress Report on China Nuclear Science & Technology*, **2019**, 6, 208-285.)
3. 刘权卫, 吴继宗, 肖国平, 杨大亭, 张永震, *核化学与放射化学*, **2008**, 30, 178-183.(LIU Quan-wei, WU Ji-zong, XIAO Guo-ping, YANG Da-ting, ZHANG Yong-zheng, *Journal of Nuclear and Radiochemistry*, **2008**, 30, 178-183)

DeePB: Early stage tumour biomarker discovery using DIA-MS proteomics analysis of plasma

Ling Wang¹, Xiaoqing Wang¹, Hebin Liu¹, Shuang Yang², Xiaohui Liu², & Chengpin Shen^{1*}

¹ Omicsolution Co., Ltd, Shanghai, China

² Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai, China

Abstract: The identification of cancer protein biomarkers in blood is a common method used for early diagnosis and disease stratification, but the presence of high abundance proteins in serum and plasma can make sample preparation procedures difficult and reduce dynamic range, impacting the detection sensitivity of mass spectrometry techniques. However, using DIA mass spectrometry and graphene-enriched materials can overcome these limitations and improve sensitivity and proteomic coverage, making them valuable tools for exploring clinically relevant plasma biomarkers in oncology. In the treatment of lung cancer, pre-operative chemotherapy is often used to improve patient status due to the difficulty of starting or maintaining adjuvant chemotherapy after major surgical resection. However, clinical biomarkers commonly used for diagnosis and prognosis, such as CA 19-9 and CEA, lack specificity and cannot predict a patient's response to NAC. To address the need for specific and sensitive biomarkers in plasma proteomics, the DeePB process is used to obtain plasma samples from patients with lung adenocarcinoma before resection and after NAC to identify putative plasma biomarkers of NAC response. This method offers an easy-to-handle and simple solution to finding more accurate biomarkers for diagnosing and predicting the prognosis of lung cancer patients.

This study used the DeePB tool to take plasma samples from lung adenocarcinoma patients who received neoadjuvant chemotherapy prior to surgery and to study plasma biomarkers that may be associated with response to neoadjuvant chemotherapy. We examined changes in plasma protein levels following adjuvant chemotherapy in lung adenocarcinoma patients, who were classified as having good (> 12 months) or limited (< 12 months) overall survival. We developed a computational process that included differential feature retention (DFR), candidate feature selection and final model construction (CFS & FMC) to identify potential biomarker combinations. Specifically, we used DeePB to take proteins from plasma samples and feature extract and filter them to identify differentially expressed proteins. Next, we used computational models for candidate biomarker selection and improved the reliability of the results by combining multiple biomarkers. Finally, we assessed the specificity and sensitivity of the proposed biomarkers to neoadjuvant chemotherapy response by cross-validation and ROC curves.

The machine learning algorithm analysis revealed that logistic regression provided the highest accuracy, leading to the identification of 8 putative plasma biomarkers for NAC response. These markers demonstrated good discriminatory and predictive abilities, and provide reference for diagnosing and assessing NAC efficacy.

Overall, DeePB obtained putative plasma biomarkers for NAC efficacy in lung adenocarcinoma, which can be utilized in future larger studies or clinical applications.

Keywords: Plasma proteomics, biomarkers, machine learning algorithm, NAC response.

References:

[1] In silico spectral libraries by deep learning facilitate data-independent acquisition proteomics. *Nat Commun.* 2020 Jan 9;11(1):146.

[2] Circulating proteomic panels for risk stratification of intracranial aneurysm and its rupture. *EMBO Mol Med.* 2022 Feb 7;14(2):e14713.

[3] Noninvasive urinary protein signatures associated with colorectal cancer diagnosis and metastasis. *Nat Commun.* 2022 May 19;13(1):2757.

[4] High-throughput site-specific N-glycoproteomics reveals glyco-signatures for liver disease diagnosis. *National Science Review*, nwac059

苯基异硫氰酸酯修饰的选择性探针应用于氨基代谢物的高覆盖精准分析

田洪涛¹, 赖治臻¹, 张沫¹, 刘帅¹, 张仁俊¹, 周江^{2,*} 李智立^{1,*}

1. 中国医学科学院基础医学研究院, 北京协和医学院基础学院, 北京市东城区东单三条5号。
2. 北京大学分析测试中心, 北京市海淀区成府路292号。

人体内的氨基代谢物与其生理病理状态密切相关, 可作为疾病诊断的生物标志物。复杂的生物样品中含有大量的蛋白质、磷脂和无机盐等杂质, 对质谱检测产生干扰。固相支持的化学选择性探针将衍生试剂与固相材料相结合, 可以选择性地偶联和纯化目标代谢产物, 提高质谱检测的灵敏度。然而, 传统的探针制备复杂、效率低、价格昂贵等缺陷限制了其应用。在本工作中, 我们将苯基异硫氰酸酯固定在聚合物磁珠上, 合成了一种新的化学选择性探针 Fe₃O₄-SiO₂-Polymers-PITC(FSP-PITC)。该探针制备简单, 负载(291 μmol/g)高, 可以实现复杂生物样品中氨基代谢物的高效选择性偶联和可控释放。FSP-PITC 稳定性高和特异性强, 可以实现氨基代谢物的亚飞摩尔级超灵敏高覆盖精准定量检测。高分辨质谱结果表明, 在负离子模式下检测到 4158 个可能的代谢物信号。其中, 352 种代谢物可以从人类代谢物数据库 (HMDB) 中检索到, 包括哺乳动物细胞 (226 种)、血清 (227 种) 和小鼠样本 (274 种)。这些代谢产物参与氨基酸、生物胺、尿素循环等代谢途径, 可用于代谢通路分析。FSP-PITC 作为一种新型的化学选择性探针, 在药物代谢、生物标志物筛查以及疾病诊断等方面具有广泛的应用前景。

关键词: 氨基代谢物、苯基异硫氰酸酯、化学选择性探针。

参考文献

1. Garg, N.; Conway, L. P.; Ballet, C.; Correia, M. S. P.; Olsson, F. K. S.; Vujasinovic, M.; Löhr, J. M.; Globisch, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13805–13809.
2. Li, H.; Qin, Q.; Qiao, L.; Shi, X.; Xu, G. *Chem. Commun* **2015**, *51* (56), 11321-11324.
3. Liu, S.; Zhang, M.; Lai, Z.; Tian, H.; Qiu, Y.; Li, Z. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2022**, *14* (29), 32890-32900.
4. Zhang, M.; Lai, Z.; Zhang, R.; Liu, S.; Tian, H.; Qiu, Y.; Li, D.; Zhou, J.; Li, Z. *Small* **2022**, e2204734.
5. Lin, W.; Yang, Z.; Kaur, A.; Block, A.; Vujasinovic, M.; Löhr, J. M.; Globisch, D. *RSC Chem. Biol* **2021**, *2* (5), 1479-1483.

基于高红外活性基团标记神经性毒剂降解产物

气-红和气-质联合检测方法研究

赵美琪^{1,2}, 尤巍¹, 刘勤¹, 刘玉龙¹, 陈佳^{*1}, 谢剑炜^{*1}

¹ 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京 100850,

² 河北科技大学, 化学与制药工程学院, 河北 050091

研究目的及方法: 烷基磷酸酯类化合物是神经性毒剂最主要的降解产物, 可作为神经性毒剂使用的直接证据。气相色谱-质谱 (GC-MS) 联用技术灵敏度高、适用范围广, 气相色谱-红外光谱 (GC-FTIR) 联用技术适合异构体的结构鉴定。本研究基于烷基磷酸酯类化合物的结构特征, 在对其进行衍生化提高挥发性同时, 特征性地引入高红外活性基团, 采用先进的直接沉积技术, 提高红外光谱的检测响应。结合 GC-MS 和 GC-FTIR 两种检测方法, 考察不同衍生化试剂对烷基磷酸酯类化合物检测灵敏度和光谱特征性的影响。

结果讨论: (1) 以甲基磷酸乙酯 (EMPA)、甲基磷酸异丙酯 (IMPA)、甲基磷酸异丁酯 (iBUMPA)、甲基磷酸频哪酯 (PMPA) 和甲基磷酸环己酯 (CHMPA) 为研究对象, 考察了 N, O-双(三甲基甲硅烷基)三氟乙酰胺 (BSTFA)、N-甲基-N-(叔丁基二甲甲硅烷基)三氟乙酰胺 (MTBSTFA)、五氟苄基溴 (PFBBr)、 α -溴代-4-甲氧基苯乙酮 (PMPB)、三甲基硅烷化重氮甲烷 (TMSD) 五种衍生化试剂的系列衍生化反应, 结果表明不同衍生化试剂反应后的产物在质谱和红外光谱上的响应存在明显差异。各组分在 GC-MS 和 GC-FTIR 的气相色谱相对保留指数大致相同, 但 GC-MS 分离度及检测灵敏度明显优于 GC-FTIR。其中 BSTFA 及 MTBSTFA 的衍生化产物响应较好且相当。而 BSTFA 及 PMPB 的衍生化产物红外光谱响应最好且相当。经过优化, GC-FTIR 的检出灵敏度约为 20 ng。(2) 选取质谱信息非常相似的同分异构体甲基磷酸环戊基甲酯和 1-甲基-3-丁烯基甲基磷酸甲酯为研究对象, 结果发现二者虽然在质谱上难以区分, 在红外光谱上却存在三个差异巨大的窗口。

结论: 本研究建立了烷基磷酸酯类化合物的 GC-MS 和 GC-FTIR 联用检测方法, 将 GC-FTIR 方法的检测灵敏度显著提高了两个数量级以上并在同分异构体及同系物的鉴别中具有优势。相关研究结果可为化学武器相关化合物鉴定提供新的技术支持, 并有望用于 OPCW 效能水平测试工作中。

关键词: 神经性毒剂; 衍生化; 气相色谱-红外光谱; 气相色谱-串联质谱

聚脲磁性复合材料用于阴离子代谢物的高覆盖快速富集

张仁俊¹, 赖治臻¹, 田洪涛¹, 张继匀¹, 袁钟浩¹, 王盟¹, 张沫^{1,*}, 李智立^{1,*}

1. 中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础学院, 北京市东城区东单三条 5 号;

阴离子代谢物, 如磷酸化糖、磷酸化羧酸、羧酸、磷酸和核苷酸等, 广泛参与了生命体的能量代谢和生物合成, 与生理和病理状态密切相关^{1,2}。复杂的生物样本中, 一些低丰度或难离子化的阴离子代谢物容易受到抑制, 常规的代谢组学技术难以分析。因此, 阴离子代谢物超灵敏、高覆盖率的精准定性、定量分析具有重要的生物学和临床意义。

本工作研究了聚脲磁性复合材料(PMCM)的可控制备及其在阴离子代谢物的高效富集、分离中的应用³。PMCM 能够在分钟内实现阴离子代谢物的富集, 并在外加磁场作用下实现其高效分离和可控释放。该方法减少了复杂基质的干扰, 使阴离子代谢物进行质谱检测的信号强度提升 3-5 个数量级, 显著提高了检测灵敏度和覆盖率。应用 PMCM 前处理方法, 结合液相色谱-质谱技术分析人血清、小鼠组织和细胞三种生物样本, 获得 331 种阴离子代谢物的定量信息。该方法为研究阴离子代谢物的浓度变化与疾病之间的关系提供新思路。

关键词: 阴离子代谢物, 富集, 质谱

参考文献

1. S. Liu, Z. Lai, M. Zhang, H. Tian, J. Zhou and Z. Li, *Anal. Chim. Acta*, **2023**, 1250, 340977.
2. T. Soga, K. Igarashi, C. Ito, K. Mizobuchi, H.-P. Zimmermann and M. Tomita, *Anal. Chem.*, **2009**, 81, 6165-6174.
3. M. Zhang, Z. Lai, R. Zhang, S. Liu, H. Tian, Y. Qiu, D. Li, J. Zhou and Z. Li, *Small*, **2023**, 19, 2204734.

EasyPept Auto 100: A multi-process compatible, customizable, fully automated protein sample processing workstation

Xiaoqing Wang¹, Bingrun Tong¹, Xufei Wang¹, Chengpin Shen^{1,*}

1. Room 310, No.28, Yuanwen Road, Minhang District, Shanghai, 201199, Omicsolution Co., Ltd, Shanghai, China

ABSTRACT: For large-scale proteomics, reproducibility, robustness and sensitivity of sample preparation is one of the key steps, however these demands cannot be satisfied by routine sample processing method. Here, we introduced the EasyPept AUTO100 platform, it allows reseachers to automate sample preparation by click the button, ensuring the standardization and robustness of the process. Improved outcomes can be achieved with EasyPept kit. The workflow supported by EasyPePt AUTO100 is as follows:

Label free (0.001~0.5mg protein)

TMT labeling (10-100 μ g)

Enrichment based on magnetic beads (Serum/Plasma, saliva, cell medium etc.)

PTM enrichemnt (Phosphorylation, Glycosylation)

96 samples can be processed in 2-5 hours.

.

KEY WORDS: Sample preparation, automated, high throughput.

REFERENCES

1. Fenglin Shen, Yueting Xiong, Lei Zhang, Hengchao Li, Huanhuan Zhao, Xiaohui Liu, and Pengyuan Yang, Analytical Chemistry 2021 93 (3), 1578-1585.

基于固相萃取技术结合液相色谱串联质谱建立海水中水溶性藻毒素的富集检测新方法

王九明^{1,2}, 徐斌², 刘勤², 陈佳², 张勇^{1*}, 谢剑炜^{2*}

1. 厦门大学环境与生态学院, 厦门 361102
2. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850

水溶性藻毒素是由海洋有毒微藻产生的神经毒素, 是一类影响较大、危害较广的生物毒素。根据取代基团的不同, 可将其分为四类: ①氨基甲酸酯类毒素 (Carbamate toxins), 包括 STX、NEO、GTX1/4 和 GTX2/3; ②N-磺酰氨基甲酰基类毒素 (N-sulfocarbamoyl toxins), 包括 GTX5/6 和 C1/4; ③脱氨基甲酰基类毒素 (decarbamoyl toxins), 包括 dc-STX、dc-NEO 和 dc-GTX1/4; ④脱氧脱氨基甲酰基类毒素 (Deoxydecarbamoyl toxins), 包括 do-STX、do-GTX2 和 do-GTX3 等^[1]。由于海水中水溶性藻毒素含量较低, 故需灵敏度较高的检测方法对海水中的水溶性藻毒素进行检测。基于此, 本研究基于固相萃取技术结合液相色谱串联三重四极杆质谱, 建立了 14 种水溶性藻毒素 (STX、NEO、dc-STX、dc-NEO、GTX1/4、GTX2/3、GTX5、GTX6、C1/2 和 dc-GTX2/3) 的富集检测新方法。利用 ENVI-Carb 固相萃取柱 (500 mg, 6 mL) 对海水中的水溶性藻毒素富集、净化; 然后经 Poroshell 120 HILIC-Z 色谱柱 (2.1×100 mm, 1.9 μm) 分离; 最后在 MRM 模式下进行检测。在较优的实验条件下, 所建方法的回收率在 76.2%–98.3% 范围内, 方法的检出限为 0.3–1.0 ng/L。与已有的检测方法相比较^[2], 该方法具有更高的灵敏度。另外, 在线性范围内, 该方法具有良好的线性关系 ($R^2=0.9990$) 和精密度 ($RSD\leq 12.3\%$)。最后, 将本研究建立的新方法应用于空白海水加标样品, 加入的 14 种水溶性藻毒素均被检测到, 该方法具有良好的选择性。总之, 本方法可实现海水中水溶性藻毒素的分析, 同时可为阐明水溶性藻毒素在不同环境介质中的生消过程和环境行为提供技术支撑。

关键词: 水溶性藻毒素; 海水; 固相萃取技术; 液相色谱串联质谱

参考文献

1. L. Zhang, J. Qiu, H. Hu, F. Meng, A. F. Li, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2021**, 413(30), 7597-7607.
2. L. Pan, J. J. Huang, J. H. Chen, X. P. He, Y. N. Wang, J. M. Wang, B. D. Wang, *Sci. Total Environ.*, **2022**, 853, 158545.

使用环形离子淌度质谱 Cyclic IMS 推测未知中药提取物的药材归属 和主要化学成分鉴定

许译升¹, 沈志扬^{1,*}

1. 沃特世科技(上海)有限公司

中药是一个极其复杂的物质体系,其发挥作用的物质基础主要是药材中的化学成分。科研工作者在实际工作中往往需要对一些完全未知的样品进行化学成分分析,并要推测其中可能含有的中药材,这类工作的难度就很大,有时甚至不知从何入手。由于已知背景信息近乎于零,如何运用高灵敏度高分辨率的液质联用质谱仪获得大量数据,如何从庞大信息中缩小目标范围快速找到有用信息仍是所有科研人员共同面对的最大挑战。

本实验采用超高效液相色谱(ACQUITY Premier)与环形离子淌度质谱Cyclic IMS对未知物中药提取物的相关化学成分进行分离以及质谱数据的采集。利用UNIFI天然产物整体工作流程结合整个中药数据库进行数据处理,软件自动鉴定200多个组分,经MassFragment初步确证了其中含量较高的85个主要成分。通过网络搜索与实验数据再次比对,确证了该未知中药提取物中的85个主要成分皆来自雷公藤。

采用HDMS^E数据采集模式,一针进样,同时得到一级质谱、二级质谱和淌度数据,便于数据结构分析。使用UNIFI软件,建立了含85个化合物的雷公藤数据库,并给出相对应的CCS值。在环形离子淌度模式下,在已鉴定组分中,寻找保留时间相同、质荷比相同,但是 td/CCS 不同的 m/z ,打开离子淌度察看器,将挑选出的 m/z ,逐一察看其淌度分离热图,确认其确为同分异构现象。

本文阐述了一种应用于对未知物组分鉴定和可能药材推测的整体工作流程,该工作流程是一个从开始的无目标筛查逐步转化为有目标分析的过程。UPLC/Cyclic IMS样品分析时间只需5分钟。对完全未知的样品的组分定性工作提供了新的思路,减少该类研究的盲目性,大大提高了效率。离子淌度-质谱(IMS-MS),是离子淌度分离与质谱检测相融合的一种新型二维分析检测技术。IMS-MS技术将离子淌度灵敏、快速、离子结构关联性等特性,和串联质谱能提供化合物母离子及其碎片离子准确质量数信息的特点有机结合起来,有效增强了对化合物的定性分析能力。

关键词: 未知中药产品药材推测与确证、环形离子淌度 Cyclic IMS、Unifi、雷公藤。

参考文献(5篇以内)

1. Li Zheng, Li Yuanchao. Structural Diversity and Structure-Activity Relationship-New Drug Research and Development of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. *Progress in Chemistry*, 2009, *Progress in Chemistry--beijing*-21(12): 2483-249
2. Giles K, Ujma J, Wildgoose J, Pringle S, Richardson K, Langridge D, et al. A Cyclic Ion Mobility-Mass Spectrometry System. *Anal Chem.* 2019;91(13):8564-73.
3. ZHAI Rongrong, GAO Wen, LI Mengning, YANG Hua. Applications of ion mobility-mass spectrometry in the chemical analysis in traditional Chinese medicines[J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2022, 40(9): 782-787.

EasyDIA: a comprehensive and robust pipeline for DIA proteomics research

Xiaoqing Wang¹, Xianming Liu², Ruoyu Wu², Hebin Liu¹, Xiaoxian Du², Ling Wang¹, Chengpin Shen¹

1 Omicsolution Co., Ltd, Shanghai, China

2 Bruker Daltonics, Shanghai, China

ABSTRACT: For large-scale proteomics, long-term stability, reproducibility, identification depth, multi-center consistency, robustness and in-depth data interpretation cannot be satisfied simultaneously by routine proteomics method. Here, we introduced the EasyDIA pipeline with extensively used commercial products with most state-of-art direct DIA-PASEF method and OmicsCloud platform for data quality evaluation and bioinformatics analysis. We further generated a proteomics atlas dataset including multiple organs of mouse, serum and HeLa cell in less than four days. At most 9000+ protein groups can be quantified in a single organ with only 60 minutes gradient. In addition, we completed a set of 96 mouse tumor tissue proteome (from sample preparation to data analysis) over a period of two days, with an average of 4,779 proteins identified within individual samples and 4,853 proteins cumulatively across replicates.

KEY WORDS: proteomics, DIA-PASEF, EasyDIA.

REFERENCES

1. Fenglin Shen, Yueting Xiong, Lei Zhang, Hengchao Li, Huanhuan Zhao, Xiaohui Liu, and Pengyuan Yang, *Analytical Chemistry* 2021 93 (3), 1578-1585.

GlycAP: A Comprehensive Glycosylation Analysis Platform

Mengxi Wu ¹, Hebin Liu ², Xiaoqing Wang ², Chengpin Shen ², Weiqian Cao ¹

¹ Fudan University, Shanghai, China

² Omicsolution Co., Ltd, Shanghai, China

ABSTRACT: Cao Weiqian's team from the Biomedical Research Institute of Fudan University, in collaboration with Shanghai Omicsolution Co., Ltd. , published a research paper entitled 'GlycAP, a glycomenic analysis platform for site-specific N-glycation research' <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2022.116947> in the journal *Int J Mass Spectrum*. This article introduces a new N-glycoproteome analysis platform called GlycAP in detail. The platform is embedded with different analysis modules, including qualitative analysis, quantitative analysis, functional analysis and clinical analysis, which shortens the distance from the results of mass spectrum search to finding potential biomarkers in different glycopeptides. Even new researchers can conduct complete glycosylation analysis.

KEY WORDS: N-glycoproteome, glycosylation, GlycAP.

REFERENCES

1. Kong, S., Gong, P., Zeng, W.F. et al. pGlycoQuant with a deep residual network for quantitative glycoproteomics at intact glycopeptide level. *Nat Commun* 13, 7539 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35172-x>
2. Zeng, W.F., Cao, W., et al., Precise, fast and comprehensive analysis of intact glycopeptides and modified glycans with pGlyco3. *Nature Methods*, 2021. 18(12): p. 1515-+

岩石中硼的分离及同位素组成测定

张天睿¹, 颜妍²

1. 核工业北京地质研究院, 北京 100029

近十几年来自然环境样品中硼同位素比值的测定引起了人们极大的兴趣,因为它能给出有关地质和环境过程中非常有价值的信息。硼同位素测定常用热电离质谱法,它对样品纯度要求较高,在测量前必须对样品进行前处理,分离出高纯度的硼样品。岩石硼同位素测试影响因素较多,不仅要保证样品溶解完全,杂质元素完全去除,还需要考虑来自溶剂或者分离过程所引起的二次污染或硼损失。分离步骤复杂,会增加硼同位素分馏的概率,影响测试结果。因此我们试图寻找一种简单高效的岩石硼同位素分析方法。本实验采用氢氟酸和甘露醇在70℃超声条件下溶解岩石样品,并用阴离子交换树脂对硼进行分离和纯化,热电离质谱法测B同位素比值,过程简单,易于操作。从图1中可以看出,单独采用阴离子交换树脂可以将B与其他杂质元素分离出来。NIST 951a 硼酸标准经全流程后,与直接测定比值在误差范围内一致,说明前处理过程中硼的分馏效应可以忽略,该方法从岩石样品中提取、分离出来的硼能满足硼同位素质谱法测定的需要。单独使用阴离子交换树脂法用来处理硼含量高而杂质离子含量相对低的样品能达到理想的效果,重复处理岩石样品的精度(2RSD)在0.4‰~0.6‰之间。通过对GSR-1花岗岩标准样品重复分析,得到的 $\delta^{11}\text{B}$ 值为 $-13.4 \pm 0.4\text{‰}$ (n=7)。此结果与魏等人采用MC-ICP-MS法获得的数据($13.3 \pm 0.4\text{‰}$)非常吻合,说明该岩石样品硼分析方法是可行的。

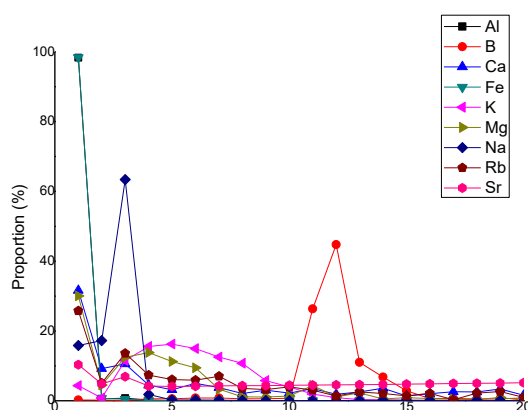


图1 GSR-1 岩石标准样品硼及主要基质元素洗脱曲线

关键词: 硼 ; 岩石分解 ; 离子交换 ; 同位素测定

参考文献

1. Tonarini S, Pennisi M, Leeman W P. Precise boron isotopic analysis of complex silicate (rock) samples using alkali carbonate fusion and ion-exchange separation[J]. *Chemical Geology*, 1997, 142:129-137.
2. Gangjian, Wei, Jingxian, et al. Measurement on high-precision boron isotope of silicate materials by a single column purification method and MC-ICP-MS.[J]. *JAAS (Journal of Analytical Atomic Spectrometry)*, 2013, 28(4):606-612.
3. Ishikawa T, Nakamura E. Origin of the slab component in arc lavas from across-arc variation of B and Pb isotopes[J]. *Nature*, 1994, 370(6486):págs. 205-208.

在线 SPME 结合原位电离质谱法高效分析卷烟烟气化学成分

耿欣¹, 李红丽^{1*}, David 陈大勇^{1,2*}

¹南京师范大学化学与材料科学学院, 江苏省生物医学功能材料协同创新中心, 江苏省生物医学材料重点实验室, 中国南京, 210023

²不列颠哥伦比亚大学化学系, 加拿大温哥华, BCV6T1Z1

香烟烟雾是高度复杂的体系, 香烟燃烧过程中高温会引发热解反应以及自由基的形成, 其中还包括有大量的对人体有毒有害的挥发性有机化合物 (VOCs), 精准分析香烟烟雾中的 VOCs 是建立与烟雾相关暴露估计的必要条件。

实时直接分析离子源 (DART) 可在大气压下瞬间离子化各种状态的化合物, 所需的进样量少, 操作简单, 分析快速, 在多个领域都表现出了良好的应用前景^[1-4]。固相微萃取 (SPME) 是一种样品提取与富集的前处理手段, 将 SPME 与 DART-MS 耦合可以更进一步提高 DART-MS 的分析性能。传统 SPME-DART-MS 为敞开放式环境下的热解吸附电离分析, 这可能会使得解吸附后的物质扩散到环境当中, 无法实现易挥发性物质的有效进样和高效电离, 导致分析的准确度、重现性差以及灵敏度低。

本研究中构建了在线 SPME 结合封闭式 DART-MS 的高效卷烟分析方法。在 DART 电离源与质谱入口之间增加了一个 T 型封闭式进样接口装置, 使得 SPME 上解离后的样品可以在封闭条件下高效传输, 且几乎不需要样品前处理步骤, 只用简单几十秒就可完成烟气样品的高效提取。该方法可对卷烟烟气进行快速高精度地分析, 可探究主流烟气和侧流烟气的物理特性和化学成分。该方法具有高质量分辨率和高质量测量精度可以为 m/z 50-200 范围内的每个检测信号分配分子式, 在质谱中可观察到多达 600 个物质信号, 其中包括多环芳烃, 烟碱, 有机酸等一系列 VOCs。将测定结果进行多维数据分析研究, 可明显区分不同类别的卷烟烟气, 并可比较主流烟气与侧流烟气中所含烟碱种类及含量差别。对于大多数物质信号, 该方法的变异系数均在 10% 以内。这种方法提供了一种准确而可靠的分析香烟烟雾中 VOCs 的手段, 可判断卷烟烟气种类, 并可为后续表征烟雾暴露提供潜在应用。

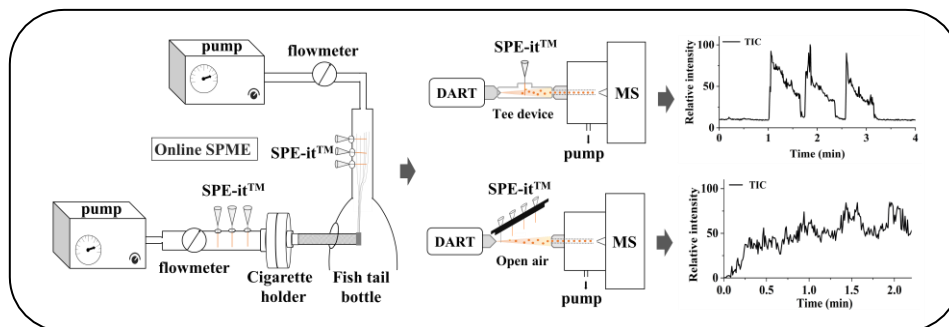


Fig. 1. Schematic diagram of the analysis of cigarette smokes by online SPME and DART-MS with Tee-shaped sampling device and without Tee-shaped sampling device.

关键词: 卷烟烟气; 实时直接分析离子源; 质谱; 封闭式接口; 固相微萃取。

参考文献

1. X. Geng, K. Zhang, H. Li and D. Y. Chen. *Talanta*. **2023**, 255, 124254.
2. X. Geng, Z. Zhao, H. Li and D. Y. Chen. *Anal. Chem.* **2021**, 93, 16813-16820.
3. Q. Jiang, D. Dai, H. Li, D. Y. Chen. *Anal. Chim. Acta*, **2019**, 1057, 70-79.
4. J. Wang, Y. Zhou, M. Wang, W. Bi et al. *Anal. Chem.* **2018**, 90, 3109-3117.

用于非法添加药物现场快速筛查的小型离子阱质谱技术研究

石文艳^{1*}, 霍新明², 周倩¹, 倪凯¹, 余泉¹, 王晓浩¹

1. 清华大学深圳国际研究生院, 深圳, 518055, 中国

2. 中山大学生物医学工程学院, 深圳, 518107, 中国

近年来,随着保健品市场的不断扩大,为了达到产品宣传的生物功效,一些具有调节血糖、减肥、改善睡眠等功能的非法添加药物被添加在保健品中,给使用者带来严重的身体健康问题。因此,保健品中非法添加药物的筛查至关重要。传统非法添加药物的检测方法耗时长,且需要专业的技术人员进行操作,常用于实验室检测。为实现保健品中多种非法添加药物的现场快速筛选,本研究开发了具有串联质谱分析功能的毛细管自吸电喷雾离子源(SACESI)小型离子阱质谱仪系统。根据现场检测需求,本研究开发了操作简便的前处理方法,能够将保健品中的非法添加药物有效地进行萃取;开发的SACESI源,利用毛细管的毛细现象实现了液体样品的自吸进样,具有结构简单、操作简便、样品消耗量少的特点。基于开发的小型质谱仪系统,本研究建立了31种非法添加药物的标准谱库,并开发了特征峰匹配结合机器学习的算法,可以实现各种基质样品中31种非法添加药物的快速、自动化筛查,且在现场检测实际样品时获得高达100%的准确率,极大提高了非法添加药物筛查的效率和准确性,减少了专业技术人员的操作,为食品安全领域提供了一种高效的分析检测方案。

关键词: 小型质谱仪, 现场检测, 机器学习, 电离源, 非法添加药物

超高分辨离子淌度质谱技术及其在生物分子结构分析中的应用

周晓煜^{1,*}, 王卓凡¹, 范菁津¹, 欧阳证¹

1.清华大学精密仪器系

生物分子的结构解析与相关生物学功能的关联研究已成为现今生命科学的前沿[1]。离子淌度 (Ion mobility, IM) 与质谱 (Mass spectrometry, MS) 联用 (IM-MS) 分析已经发展为生物分子特别是生物大分子结构分析的一种主要手段, 并成为质谱仪器发展的主要方向[2]。IM 可以区分 MS 不能区分的异构体或同重素 (Isobars), 这一独到的特性对生物分子的结构解析研究十分关键, 近年来被广泛用于糖结构、脂质结构、蛋白质结构和活性、蛋白质-分子相互作用等研究中。近年来, 多种 IM 分析方法被纷纷提出, 例如迁移时间 DTIMS (Drift time ion mobility spectrometry)、囚禁式 TIMS (Trapped ion mobility spectrometry)、行波 TWIMS (Travelling wave ion mobility spectrometry) 以及非对称场 FAIMS (Field asymmetric ion mobility spectrometry) 等。然而, 这些技术均基于低 E/N 场原理 ($E/N < 30$ Td, E 代表电场场强, N 代表中性气体数密度, Td 是 Townsend 数), 存在分辨率不足的问题, 其典型分辨率为 40-200, 不足以解决目前生物分子异构体解析研究的迫切需求。

针对以上难题, 本文提出一种超高场离子云扫描技术, 并于 Mini β 质谱仪器系统 (PURSPEC 科技(北京)有限公司) 实现分辨率超过 10,000 的高分辨 IM 分析, 提升较现有技术水平一个数量级以上[3]。超高场离子云扫描技术采用强迫振荡的物理原理, 在超高场 (约 1×10^6 Td) 条件下实现异构体离子的离子云分离, 通过扫描激发振荡电压可以获得异构体离子的高分辨 IM 谱图。对四种二糖异构体 (海藻糖、麦芽糖、纤维二糖和乳糖) 进行了结构分析。对乳糖和纤维二糖的混合物进行了离子云扫描与传统串联质谱分析方法对比, 发现乳糖和纤维二糖具有到相同的碎片模式无法通过串联质谱技术进行区分; 然而, 这两种异构体可以通过离子云扫描很清晰的分离。此外, 离子云扫描分析方法展现出很好的异构体定量分析性能。

作为总结, 离子云扫描技术对各种生物分子异构体分析均可进行高分辨离子淌度分析并展现出多种优点, 如分析部件结构简单、操作方便、强大的时间/空间串级质谱能力等。该技术可以方便的与多类质量分析器联用, 从而设计混合型串联分析质谱仪器, 对生物分子的复杂结构解析研究展现出较好的应用前景。

关键词: 生物分子; 异构体; 离子淌度质谱; 高分辨; 离子阱

参考文献

1. A. E. Saliba, I. Vonkova and A. C. Gavin, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2015**, 16, 753–761.
2. J. Hofmann, H. S. Hahm, P.H. Seeberger and K. Pagel, *Nature* **2015**, 526, 241–244.
3. X. Zhou, Z. Wang, J. Fan and Z. Ouyang, *Nat. Commun.* **2023**, 14, 1535.

流过式介质通路放电离子源快速检测有机磷农药

瞿港¹, 赵宇新¹, 杨旻^{1*}, 刘石磊^{1*}

1. 国民核生化灾害防护国家重点实验室, 北京, 102205

在面对大批量样品检测时, 传统质谱常因进样条件严苛与分析时间过长等缺点在样品检测通量问题上受到限制。流过式介质通路放电离子源(SICRIT)是一种新型常压基于等离子放电机理的敞开式离子源, 具有样品用量少、分析速度快、原位检测与易于小型化等优点, 可对目标化合物进行快速电离结合质谱技术对目标化合物进行快速的定性与定量分析。流过式介质通路放电源与轨道阱高分辨质谱联用(SICRIT-HRMS)实现了对有机磷与氨基甲酸酯类等 37 种农药的快速定性检测。流过式介质通路放电源与轨道阱高分辨质谱联用(SICRIT-HRMS)实现了对有机磷与氨基甲酸酯类等 37 种农药的快速定性检测, 其简要分析流程图如图 1 所示。每种农药在检测时无需样品制备, 将样品置于 SICRIT 进样口处 2 s 即可获得目标化合物的准确质谱结构信息, 质谱获得的[M+H]⁺离子峰可准确对应其农药结构。相较于传统的气相色谱-质谱与液相色谱-质谱技术, 该方法具有更宽泛的检测广谱性、更快速的检测时间、更高的检测通量以及分析样品的无损检测等优点, 在海关检测、毒品检测与化武核查等领域具有极大的应用潜力。

关键词: 介质阻挡放电离子源; 高分辨质谱; 有机磷类农药; 氨基甲酸酯类农药; 快速检测

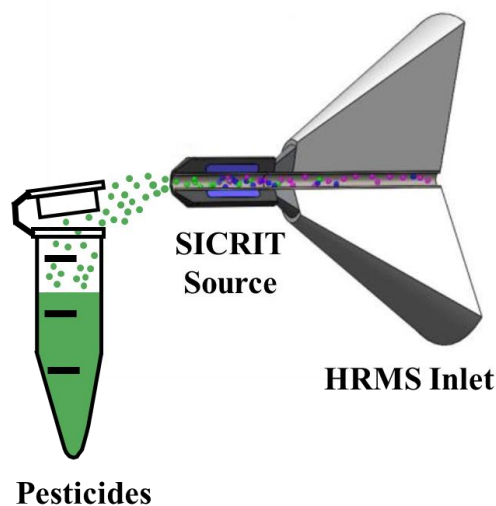


图 1 SICRIT-HRMS 快速检测农药示意图

参考文献

1. B Gilbert-López, H Geltenpoth, C Meyer, A Michels, H Hayen, A Molina-Díaz, JF García-Reyes and J Franzke. *Rapid Commun Mass Sp*, **2012**, 27(3):419-429.
2. Chantipmanee N, Furter J S and Hauser P C. *Analy chim acta*, **2022**, 9:1195-1199.
3. Junior G, Fontana K B, TA Maranh O and DLG Borges. *Anal method*, **2022**, 13:148-154

ricdyihui@163.com (Yang Yang), Tel 18518635618.

Liu_shilei@lacricd.com (Liu Shilei), Tel 13661208709.

Characterization of site-specific N-glycosylation signatures of isolated uromodulin from human urine

Tianhai Lin¹, Zhuo Chen¹, Fang Liu¹, Guisen Li¹, Hao Yang¹, Yong Zhang¹

1. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China.

2.

ABSTRACT: Uromodulin (Umod, Tamm–Horsfall protein) is the most abundant urinary N-glycoprotein produced exclusively by the kidney. This kidney-specific protein can form filaments to antagonize the adhesion of uropathogens. However, the site-specific N-glycosylation signatures of Umod in patients with IgA nephropathy (IgAN) remain poorly understood due to the lack of suitable isolation and analytical methods. In this study, we first presented a simple and fast method based on diatomaceous earth adsorption to isolate Umod from human urine samples. These isolated human urinary glycoproteins were digested by trypsin and/or Glu-C. The N-glycopeptides with or without HILIC enrichment were analyzed using our developed EThcD-sceHCD-MS/MS, which had been shown in recent years to have better accuracy and depth of identification than other methods. Based on the optimized workflow, we identified a total of 780 unique intact N-glycopeptides (7 N-glycosites and 152 N-glycan compositions) from Umod. As anticipated, these glycosites exhibited glycoform heterogeneity. Almost all N-glycosites were dressed completely by the complex type, except for one N-glycosite (N275), which was nearly entirely dressed by the high-mannose type for mediating Umod's antiadhesive activity. Then, we compared the N-glycosylation of Umod between healthy controls and IgAN patients. Finally, we profiled the most comprehensive site-specific N-glycosylation map of Umod and revealed the alterations in the N-glycosylation of urinary Umod from IgAN patients. Our method provides a high-throughput workflow for characterizing the N-glycosylation of Umod, which can aid in understanding its roles in physiology and pathology, as well as serving as a diagnostic tool for evolution of renal tubular function.

KEYWORDS: *Urine, Uromodulin, IgAN, Glycosylation, Intact N-glycopeptide, LC-MS/MS*

新型多层分子印迹-多孔板和稳定同位素衍生化方法的开发及其在 中药成分分析中的应用

刘舒^{1,†}, 赵宁宁¹, 刘志强¹

1.中国科学院长春应用化学研究所

小分子芳香酸 (ACAs) 作为药物经肠道菌代谢后的重要产物之一, 具有抗炎, 抗菌, 抗氧化, 抗癌, 抗诱变, 神经保护和降血糖等作用。但是, 由于代谢产物 ACAs 含量低、生物样本基质效应复杂、内源性物质干扰严重, 致使 ACAs 的实时监测和精定量十分困难。因此, 有必要开发一种快速、简便、高选择性、高效和高通量的方法来, 用于精准定量 ACAs 的含量, 进而阐释药物经肠道菌群的代谢规律。基于此, 本研究首次设计并开发了一种针对对羟基苯甲酸 (PBA) 和 3,4,5-三甲氧基肉桂酸 (TMA) 的新型定量策略。首先, 基于双层、双模板功能化的分子印迹和多孔微板的性能, 设计并制备了双模板分子印迹 (PBA 和 TMA) 和双层的 96 孔微孔板 (DDMIPs), 实现了复杂肠道菌群代谢样本中 PBA 和 TMA 的高效富集; 其次, 基于一对经济实用的苯胺 (AN) 和苯胺-d5 (AN-d5) 的衍生化试剂, 进一步设计了稳定同位素衍生化方法 (SILD), 实现了 ACAs 的高灵敏质谱检测 (图 1)。该策略通过对 ACAs 三次信号扩增, 使其灵敏度比传统方法提高了 1000 倍, 并成功地应用于大批量肠道菌群代谢样本中远志蔗糖酯 A (TA) 代谢产物 PBA 和 TMA 的高效、高选择性和高通量定量分析, 为 TA 的代谢机制研究提供了依据。

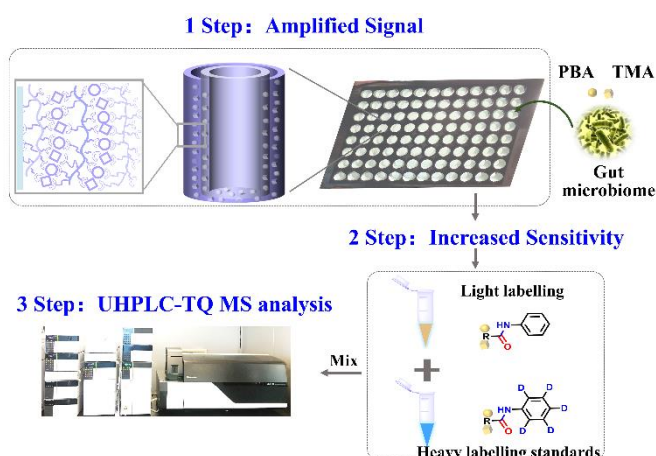


图 1 研究思路图

参考文献:

[1] Ningning Zhao, Zhiqiang Liu, Junpeng Xing, Zhong Zheng, Fengrui Song, Shu Liu. A novel strategy for high-specificity, high-sensitivity, and high-throughput study for gut microbiome metabolism of aromatic carboxylic acids, *Chinese Chem. Lett.*, 2022, 33(6): 3031-3034.

第八部分

仪器研发

单细胞电化学-质谱分析装置的构建及应用

江德臣^{1,*}

1. 生命分析化学国家重点实验室及南京大学化学化工学院

细胞的个体差异性由其内部信号通路中分子活性不同所导致,因此解析单细胞异质性生物学根源的关键在于,在单细胞层面完整分析信号通路中多种生物分子(包含小分子和大分子等),并将这些分子活性(浓度或含量)的变化与细胞行为相关联。目前荧光和质谱技术虽然可对细胞微区中多个分子进行检测,但很难高时间分辨的检测其中的小分子。基于纳米电极能对细胞微区中的小分子进行检测这一优势,课题组在纳米电极的基础上发展电化学-质谱技术及装置。通过设计新型复合纳米探针,实现电化学和质谱对一个微区中具有电化学活性的小分子和非电活性的多种生物分子的同时检测,从而可综合分析这些分子在信号通路中的含量变化。本报告将介绍课题组在单细胞电化学-质谱分析装置及方法的一些初步尝试和结果,重点简述该技术在单细胞酶活性方面的工作。

关键词: 单细胞、电化学-质谱、酶活性

质谱仪向超高分辨能力发展的趋势和技术动向

丁力^{1,*}

1. 宁波大学质谱技术与应用研究院

分辨本领是质谱分析最重要的技术指标,它同时给予质量精度和检测灵敏度的技术支撑。质谱仪从采用四极杆、离子阱、飞行时间质谱质分析器到测量囚禁离子的镜像电荷的傅里叶变换质谱仪,分辨本领有了几个数量级的增加,从根本上改变了传统上质谱分析的应用场景。在傅里叶变换质谱 FTMS 技术中,分辨本领取决于对离子周期性运动的测量频次,靠超导磁体的巨大磁场来增加频率的 FTICR 在商业上逐步被静电阱 FTMS 取代。典型的成功代表是美国赛默飞的 Orbitrap。除了 Orbitrap,静电阱还存在多种结构形式,近年来相继被报导的有 Cassinian trap,静电直线离子阱 ELIT 和平面形静电离子阱 PEIT。

我们研制的平面形静电轨道阱分析器采用完全轴对称的圆环电极结构,离子云分布在直径~170 mm 整个盘面上,所以空间电荷效应相对较小。由于采用中央最小的电极作为镜像电荷采集电极,镜像电荷信号呈脉冲波形,频谱中含有丰富的高次谐波。

测试中使用样品包括药品小分子、多肽、蛋白质,连续进样 ESI 电离。结果显示质量分辨本领与谐波次数成正比,直至 9 次以上的谐波。500 ms 采样多肽 MRFA ($m/z=524$) 的 6 次谐波分辨本领达到 155450,足以分解 M+2 同位素峰中的 18O、13C 之间的精细差别。

仅仅依靠快速傅里叶变换的强度模式已经不能满足要求。像吸收模式傅里叶变换这种利用离子运动相位信息的处理方法能进一步提高分辨本领,被逐步得到重视。对于平面轨道阱的镜像电荷信号,直接使用傅里叶变换得到的某一个高次谐波构成的质谱在信号强度上会有所损失,而且不同次的高次谐波可能发生重迭,影响读谱。为此我们发展了包括相位解析法、正交投影法等一系列新的数据处理算法,消除谐波之间的干扰,并利用多个谐波强度为离子信号的强度定量。采用新型数据处理算法,能够让各种谐波成分被和谐地利用,得到更多的质谱信息,故而我们将这种新型静电离子阱质谱称为和谐阱质谱。

关键词: 高分辨质谱, 傅里叶变换质谱, 静电离子阱, 高次谐波

参考文献

30. Makarov, A. *Anal. Chem.* 2000, 72, 1156–1162.
31. Hilger, R. T.; Santini, R. E.; McLuckey, S. A. *Anal. Chem.* 2013, 85(10), 5226–5232
32. Koster, C. J. *Am. Soc. Mass Spectrom.* 2015, 26 (3), 390–396.
33. L Ding* and A Rusinov, *Anal. Chem.* 2019, 91 (12), 7595–7602.

微量成份同位素比例分析的新实验装置:

真空紫外激光解析/电离飞行时间质谱 (VUVDI-TOF)

莫宇翔^{1*}, 史昊宇¹, 李轶轩¹

1.清华大学物理系, 100086, 北京

测量微量固体样品中 (10^{-12} L) 微量元素(1 ppm)的同位素比例在环境分析、地质、天文等学科中有重要意义, 也是对分析化学家的挑战。近年来, 在国家自然科学基金仪器项目的支持下, 我们研制成功了一套真空紫外激光解析/电离时间飞渡质谱 (VUVDI-TOF) 装置, 并利用它测量了锆石、参考玻璃、半导体中微量元素的同位素比例。这套装置具有空间分辨率好于 1 微米, 消耗样品少 (阿升量级, 10^{-15} L) 等优点。

利用一台 Nd-YAG 激光器泵浦两台 (或 1 台) 染料激光器产生的两束激光通过恒温的汞蒸气池, 四波混频产生波长为 125-130 nm 的高强度 VUV 激光。通过分光和聚焦光路, 将 VUV 光聚焦在微量样品上, 溅射孔的直径可小于 1 微米。通过反射式质谱方法采集 TOF 质谱, 可以得到样品空间分布 (质谱成像) 的同位素含量比例。

利用新的仪器和测量方法, 我们已经进行了如下样品的分析: (1) 测量了地质年代分析中锆石参考样品 M257, M127, 91500, Plésovice 和 Qinghu 等的质谱, 初步找到了一套定量分析锆石中 Pb 和 U 的含量及比例的方法; (2) 测量了 NIST 612 和 610 中的元素分布和同位素比例, 和 (3) 测量了半导体材料中的微量元素。这些实验分析表明 VUV 激光解析/电离飞行时间质谱方法在微量元素的同位素分析中有很好的发展前景。

关键词: VUV 激光; 锆石; 同位素比例、半导体掺杂。

本研究系国家自然科学基金资助项目 (批准号: 21327902), 感谢南京大学陈洪渊院士对本项目的指导和支持。

参考文献

1. J. Wang, F. Liu, Y. Mo, Z. Wang, S. Zhang, and X. Zhang, A new instrument of VUV laser desorption/ionization mass spectrometry imaging with micrometer spatial resolution and low level of molecular fragmentation, *Rev. Sci. Instrum.* **88**, 114102 (2017).

超强电离质谱学原理、仪器结构与性能

姜山^{1,3*}, 欧阳应根¹, 崔保群¹, 孙良亭²

1. 中国原子能科学研究院, 北京
2. 中科院近代物理研究所, 兰州
3. 启先核(北京)科技有限公司, 北京

按照原子分子的电离能去划分, 质谱仪的电离器可以分为强电离和软电离两类, 其中强电离用于同位素和无机质谱仪。由于强电离(+1 或-1 电荷态)存在较强分子离子干扰和同位素分馏效应等问题, 严重影响了同位素质谱和无机谱仪(AMS、MS)测量的灵敏度和测量精度的提高。为了消除这些干扰本底, 我们发明了一种基于超强电离技术的质谱学新方法和新仪器^[1], 即基于多电荷态电离器的质谱仪, 从电离器上引出多电荷态(2+, 3+, 4+, ..., 乃至全剥离)离子。超强电离技术能够消除了分子离子的干扰, 也极大地减弱了同位素分馏效应。目前, 我们采用的超强电离器是电子回旋共振(ECR)电离器^[2], 构成了 ECR 质谱仪, 包括 ECR 加速器质谱仪(AMS), ECR-AMS 和 ECR 同位素与无机 MS, ECR-MS。

原理验证试验表明: 在 ECR 质谱仪中, 不存在分子离子等干扰本底; ECR-AMS 可以将 AMS 的丰度灵敏度提高 10-100 倍, 达到 10^{-16} - 10^{-17} , 探测限为 1000-100 个原子, 测量精度提高 3-10 倍; ECR-MS 可以将无机同位素和无机 MS 的灵敏度提高 100-10000 倍, 检测线可达带 10^6 - 10^7 个原子, 测量精度提高 10-100 倍。报告中将介绍超强电离质谱学原理、仪器结构和性能指标。还将介绍 ECR-AMS/MS 能够解决的核工业、地质、考古、环境、材料以及生物医学等许多研究领域的重要科学与技术问题。

关键词: 超强电离; 电离器; 电子回旋共振(ECR); 多电荷态; 灵敏度

参考文献:

1. 国际发明专利 PCT/CN2019/007683, 中国发明授权号: 201910180677.0
2. 刘占稳, 许永兴, 魏宝文, ECR离子源原理及其磁场分析计算[J], 原子能科学技术, 1991, Vol. 25(1):38-44

新型快质谱仪器的研制及其在医学诊断中的应用

赵忠俊², 杨燕婷³, 段忆翔^{1,*}

1. 四川大学机械工程学院
2. 四川大学化学工程学院
3. 成都艾立本科技有限公司

近年来, 质谱仪器用于非侵入式医学诊断的研究越来越获得广泛关注。通过呼出气用于肺癌、乳腺癌、肝癌等各种癌症的非侵入式筛查与诊断, 已有多家研究机构报道。目前用于呼出气分析的质谱仪器还主要局限于常规的 GC-MS 商品仪器, 冗长的 GC 分离过程以及潜在的对待测样品的歧视, 使得 GC-MS 方法受到一定的限制。本工作介绍几种无需分离的快质谱技术以及相应的仪器研发进展。由于该仪器/技术无需样品的色谱分离, 响应速度大幅提升, 且无组分歧视的问题, 因而在呼出气用于医学诊断中有着广泛且实用的价值。

本文将系统讨论我们的一些前期肺癌诊断工作, 项目进展以及阶段性的研究成果, 并进一步探讨新技术、新仪器的研发进展以及用于非侵入式临床癌症诊断的可行性, 展望质谱技术, 特别是快质谱技术在临床诊断中的应用前景。

关键词: 质谱仪器、医学诊断、癌症早筛

癌症快速筛查呼气活检质谱研究

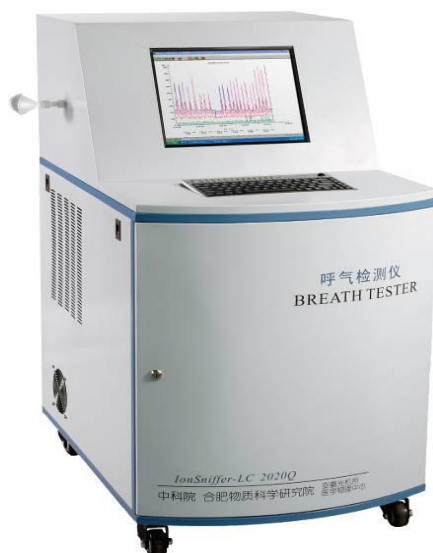
邹雪¹, 陆燕¹, 夏磊¹, 沈成银¹, 黄超群¹, 王宏志^{1,2}, 储焰南¹

1.中科院合肥物质科学研究院 健康与医学技术研究所, 医学物理与技术安徽省重点实验室, 230031, 合肥; 2.中科院合肥肿瘤医院, 230031, 合肥

呼气活检因为安全无创、简单便捷、接受度高等特点, 是组织活检、液体活检之后新的学科发展方向。发展呼气检测癌症快速筛查新技术, 对肿瘤的早发现和早治疗、提高生存率具有重要意义。

利用质子转移反应质谱(PTR-MS)原理, 研制了可进行快速在线检测的呼气质谱仪[1]; 在不同医院科室, 开展了食管癌[2]、宫颈癌[3]、肺癌等肿瘤患者呼气直接测量, 经过统计和综合分析, 获得了各种癌症的呼气质谱特征, 以及区分癌症的真阳性率和真阴性率。

本研究展示了自主研发的 PTR-MS 在呼气检测中的高灵敏度与长期稳定性, 为肺癌等肿瘤患者呼气检测的大规模试验, 发展癌症快速无创筛查与辅助诊断新技术方法, 打下了坚实基础。



研制的癌症筛查呼气质谱仪

参考文献

1. Xue Zou, Hongmei Wang, Dianlong Ge, Yan Lu, Lei Xia, Chaoqun Huang, Chengyin Shen, Yannan Chu, On-line monitoring human breath acetone during exercise and diet by proton transfer reaction mass spectrometry, *Bioanalysis*, 11(1)(2019)33-40.
2. Xue Zou, Wenzhao Zhou, Yan Lu, Chengyin Shen, Zongtao Hu, Hongzhi Wang, Haihe Jiang, Yannan Chu, Exhaled gases online measurements for esophageal cancer patients and healthy people by proton transfer reaction mass spectrometry, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31(11)(2016)1837.
3. Wenzhao Zhou, Chaoqun Huang, Xue Zou, Yan Lu, Chengyin Shen, Xiping Ding, Hongzhi Wang, Haihe Jiang, Yannan Chu, Exhaled breath online measurement for cervical cancer patients and healthy subjects by proton transfer reaction mass spectrometry, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409(23)(2017)5603.

高选择性质谱离子源：3 秒钟实现食品安全鉴别

张峰^{1,*}

1. 中国检验检疫科学研究院, 北京市大兴区荣华南路 11 号, 100176

质谱技术以其高灵敏度、高精度和准确度以及高通量越来越成为食品安全检测和鉴别中不可或缺的分析手段, 但是通常需要前端连接液相或气相色谱以进行化合物的分离, 检测速度有待提升。传统的固体基板电喷雾离子源可在大气压条件中离子化, 而后进行直接质谱分析, 具有操作简单、分析时间短的优势, 依然存在 (1) 灵敏度低, 难以检出痕量目标物; (2) 选择性差, 难以实现一种或一类目标物的选择性检测的技术瓶颈。本研究团队在敞开式质谱离子源的研制方面取得新进展, 将传统的固体基板电喷雾离子源中的惰性基板改进为导电基板, 并引入分子印迹修饰技术, 首次合成了分子印迹聚合物涂布的不锈钢片(MIPCS), 并研制出一种新型敞开式质谱离子源。该离子源应用于食品安全鉴别领域, 与常用的液相色谱串联质谱技术相比, 检测灵敏度可达到 ppb 甚至 sub-ppb 级, 而鉴别速度由几十分钟缩短至 3 秒, 离子源成本由几十万元降至几千元。高选择性质谱离子源的研发对于实现复杂食品基质中痕量食品污染物的选择性鉴别具有重要意义。

关键词: 食品安全, 敞开式质谱, 离子源, 分子印迹

参考文献 (5 篇以内)

1. Tian, H., et al., Rapid and sensitive determination of trace fluoroquinolone antibiotics in milk by molecularly imprinted polymer-coated stainless steel sheet electrospray ionization mass spectrometry. *Talanta*, **2020**. 219: 121282.
2. Wang, Y., et al., Determination of exogenous prohibited flavour compounds added in coffee using gas chromatography triple quadrupole tandem mass spectrometry and gas chromatography/combustion/isotope ratio mass spectrometry. *Food Additives & Contaminants: Part A*, **2020**. 37(12): 2011-2022.
3. Liu, L., et al., Magnetic solid phase extraction sorbents using methyl-parathion and quinalphos dual-template imprinted polymers coupled with GC-MS for class-selective extraction of twelve organophosphorus pesticides. *Microchimica Acta*, **2020**. 187(9): 1-12.
4. Wu, W., et al., An analytical strategy for accurate, rapid and sensitive quantitative analysis of isoflavones in traditional Chinese medicines using ultra-high performance supercritical fluid chromatography: Take Radix Puerariae as an example. *Journal of Chromatography A*, **2019**. 1606: 460385.

全谱二维液相系统及其在代谢组学中的应用

钟启升¹, 刘佳琪¹, 申玲玲¹, 黄涛宏¹, 周婷^{2*}

1. 岛津企业管理(中国)有限公司 广州分公司, 广州市天河区高唐路 230 号广电智慧大厦
2. 华南理工大学生物科学与工程学院, 华南理工大学大学城校区 B6 办公楼

摘要: 全谱二维液相是岛津中国公司自主研发的二维分离系统, 本系统通过将亲水作用色谱与反相色谱组合, 可以实现一次进样分离极性跨度非常大(LogP 值介于-8~26)的目标物质。该系统拥有三个关键技术, 分别是极性分流、在线稀释和双重梯度, 分别用于高极性化合物和低极性化合物的分流, 低极性化合物的在线稀释和聚焦, 以及超低极性化合物的洗脱分离。该系统适合于对复杂基质样品中全组分的分离分析, 成功应用于代谢组和脂质组中不同极性化合物的分离分析, 并且可以用于多目标物化合物数据库的分离平台。

关键词: 全谱二维液相; 代谢组学; 宽极性;

参考文献 (5 篇以内)

1. Wu, J.; Wang, X.; Wang, Q.; Lou, Z.; Li, S.; Zhu, Y.; Qin, L.; Wei, H., *Chem. Soc. Rev.* 2019, 48, 1004-1076.
2. Zang, X.; Monge, M. E.; Fernández, F. M. *Trends in analytical chemistry : TRAC* . 2019, 118, 158-169
3. Lacalle-Bergeron, L.; Izquierdo-Sandoval, D.; Sancho, J. V.; López, F. J.; Hernández, F.; Portolés, T. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* . 2021, 135, 116161, DOI: 10.1016/j.trac.2020.116161.
4. Stavriani, A. *Journal of chromatography. A* . 2020, 1609, 460501, DOI: 10.1016/j.chroma.2019.460501.

敞开式电弧电离源的构建及其电离特性研究

高元吉^{1, 2}, 李源¹, 潘远江^{1,*}

1. 浙江大学 化学系, 浙江 杭州 310027;
2. 四川师范大学 化学与材料科学学院, 四川 成都 610068

复杂样品的高通量分析需要发展具有互补特性的多重电离技术,以同时满足电离极性和非极性化合物的需求。基于此,我们研制了一种新颖、便捷的敞开式电弧电离(AEAI)源,可用于样品的多功能化分析。AEAI源是一种软电离技术,主要产生分析物的质子加合离子,几乎无源内裂解碎片产生。与高分辨率Orbitrap质谱仪联用,AEAI可实现非极性多环芳烃到高极性氨基酸化合物的高效解吸电离。AEAI在小分子质谱分析方面的优越性,使其有可能取代传统的电离源,如电喷雾电离(ESI)源、大气压化学电离(APCI)源和电子轰击电离(EI)源。此外,AEAI源的高耐盐性使其有潜力作为一种稳定的液质联用接口以替代传统的二维液相,实现高盐样品和含盐缓冲体系的一维分析。

关键词: 电弧, 等离子体, 质谱, 常压电离, 化学电离.

参考文献

1. Y. L. Li, Y. Q. Cao and Y. L. Guo, *Chin. J. Chem.*, **2020**, 38, 25-38.
2. N. Na, M. X. Zhao, S. C. Zhang, C. D. Yang and X. R. Zhang, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2007**, 18, 1859-1862.
3. S.-z. Zhu, L. Zhang, J. Zhang and Y. L. Guo, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 14633-14639.
4. J. B. Zhao, F. Zhang and Y. L. Guo, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 2752-2758.
5. Y. J. Gao, Y. Li, B. P. Zhan, Q. He, H. P. Zhu, W. W. Chen, Q. Yin, H. R. Feng and Y. J. Pan, *Analyst*, **2021**, <https://doi.org/10.1039/D1AN00872B>.

面向 nano-DESI 的新型微探针设计及其激光直写加工的研究

刘道学¹, 钟欢¹, 谢卓颖^{1,*}

1. 东南大学生物科学与医学工程学院

常压敞开式质谱技术作为一种可以实时原位检测样品分子信息的技术被广泛应用于空间蛋白质组学和空间代谢组学研究中。以解吸电喷雾电离 (DESI)^[1], 纳升解吸电喷雾电离 (nano-DESI)^[2] 为代表的离子源是常压敞开式质谱的重要组成部分。但此类离子源在使用过程中仍存在诸多问题, 例如空间分辨率不高, nano-DESI 液桥稳定性不高等^{[3][4]}。

因此, 本研究提出一种基于 nano-DESI 的、具有高设计自由度的、可一次加工成型的一体化微探针的设计和制造方法。方法如下:

1. 通过计算机三维设计软件设计一种初级毛细管和次级毛细管相结合的模式;
2. 通过双光子激光直写技术对模型进行加工制造;
3. 将加工成型的微探针与供液系统连接, 应用于生物样品分子的空间分布检测。

加工成型的微探针尺度在微米级, 供液通道 (初级毛细管) 和样品转运通道 (次级毛细管) 的一体化设计简化了繁琐的对准调整过程同时提高了扫描过程中的液桥稳定性。此外计算机建模的方法和双光子激光直写技术纳米级别的精准加工能力赋予了微探针极高加工自由度和加工上限, 我们通过合理的设计电喷雾的喷口阵列可在保证检测通量的同时提高待检测的样品离子化效率。总之, 本研究中提出的一体化微探针设计和加工方法具有良好的应用潜力。

关键词: nano-DESI, 常压敞开式质谱, 微探针, 计算机模型, 双光子激光直写加工。

参考文献

1. Zoltán Takáts, Justin M. Wiseman, Bogdan Gologan, R. Graham Cooks, *Science.*, **2004**, 5695, 471-473.
2. Patrick J. Roach, Julia Laskin and Alexander Laskin, *Analyst.*, **2010**, 135, 2233-2236.
3. Chunping Wu, Allison L. Dill, Livia S. Eberlin, R. Graham Cooks, and Demian R. Ifa, *Mass Spectrometry Reviews.*, **2013**, 32, 218-243.
4. Xiangtang Li, Ruichuan Yin, Hang Hu, Yingju Li, Xiaofei Sun, Sudhansu K. Dey, Julia Laskin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 22388-22391.

离散打拿极和雪崩二极管复合型离子检测器的开发

小林浩之^{1,*}, 守屋裕树¹, 望月俊成¹

1. 静冈县磐田市下神增314-5, 438-0193, 日本

ICP-MS可以同时测量1000ppm到10ppt的广范围浓度, 70种以上的元素。为实现如此大动态范围, 就需要使用双模式电子倍增器 (Dual mode electron multiplier)。本检测器有两种不同的增益输出, 模拟 (analog) 端口和脉冲计数 (counting) 端口。模拟 (analog) 端口的增益率是设定在 $10^3\sim 4^4$, 计数 (counting) 端口是设定在 $10^6\sim 7^7$ 这是为了得到足够强的单离子信号。通过判断要检测的样品 (离子) 的浓度不同, 使用不同的端口, 可以跨越9个数量级以上的动态范围。

ICP-MS的大部分信号检测是模拟 (analog) 方式, 为弥补低浓度的样品检出限, 就要使用计数 (counting)。所以扩大模拟 (analog) 端口的动态范围, 能减少两个端口之间的切换频率, 增加分析样品的吞吐量 (through put)。本研究是报告开发更高动态范围的计数 (counting) 端口Dual mode 方式的离子检测器。

1) 简述研究的意义或需要解决的科学问题;

输出脉冲的重叠限制了计数 (counting) 端口的动态范围上限。常规的双模电子倍增器 (Dual mode electron multiplier) 是由20段以上的离散打拿极组成, 单离子的输出脉冲的半宽度是约8纳秒。所以因为脉冲的重叠, 20Mcps以上的频率入射的离子信号无法分辨。

本研究是采用电子束检测的雪崩二极管 (Avalanche Diodes) 代替后10级的打拿极。雪崩二极管 (Avalanche Diodes) 通过电子轰击和雪崩放大, 可以相当于10数量级的放大。这减少了在10个打拿级中产生的电子的移动时间差, 并允许获得一个更窄的输出脉冲。为了评估该检测器, 使用四极质谱仪 (Q-MS) 将氮离子输出到检测器上。首先测量了单离子的输出脉冲宽度, 然后通过监测模拟端口的等效离子数量, 逐步增加离子数量来评估计数端口的计数率线性度。

2) 研究的方法以及实验方案;

单离子的输出脉冲的半宽为3ns。计数率是线性的, 最高可达30 Mcps。计数率在30 Mcps以内是线性的, 通过使用Non paralyzable detector, 计数率可以被校正到大约100 Mcps。

4) 研究工作的主要结论等:

应用雪崩二极管替代电子倍增器最后10级离散打拿极, 使得输出脉冲宽度更短, 计数率的线性度得到提升。

关键词: ICP-MS: Inductively coupled plasma mass spectrometry; Dual mode electron multiplier: 双模式电子倍增器; NonParalyzable 检测器: 非瘫痪检测器。理想的辐射检测器类型之一

Email: zxs@hamamatsu.com.cn

一种小型垂直引入反射式飞行时间质谱仪的研制

王学智¹, 牛红志¹, 孙健¹, 黄正旭^{1,2}, 高伟^{1,2}, 谭国斌*

1. 暨南大学质谱仪器与大气环境研究所, 广州;
2. 广州禾信仪器股份有限公司, 广州;

飞行时间质谱仪的优势有分析速度快、质量数上限高、分辨率高等^[1,2]。质谱仪在设计过程中要综合考虑以下因素的影响: 体积、重量、功耗、灵敏度、分辨率等。如何实现仪器小型化的同时并保持良好的性能, 是当前研究需要解决的问题^[3,4]。本文介绍了自主研制的一款小型垂直引入反射式飞行时间质谱仪, 体积为 $125 \times 125 \times 55 \text{ mm}^3$, 整机重量 11.5 kg, 结构如图 1 所示。搭载封闭式电子轰击电离源 (EI) 实现气态样品高效电离, 通过垂直加速反射式飞行时间质量分析器来实现离子二阶空间聚焦, 采用了自主研发的电控系统实现各极片之间电压可调节, 并通过采集系统对离子流信号进行记录与处理。

检测器单离子信号半峰宽 1.09 ns, 峰-峰值 8.8 mv。通过毛细管进空气、水气、酒精、氮气、无机混合气体 (Ar、CO₂、Kr、N₂) 样品来验证仪器性能。氮气样品在 $m/z=28$ 时分辨率为 200 (Full width at half maximum, FWHM); 水气样品在 $m/z=18$ 时分辨率为 162; 酒精样品在 $m/z=46$ 时分辨率为 211; 空气样品在 $m/z=28$ 时分辨率为 189; 无机气体样品中的几种物质所对应的分辨率均高于 180, 其中在 $m/z=83$ 时分辨率达到 240。

该仪器是目前国内报道最小型的垂直引入反射式飞行时间质谱仪, 上述实验结果表明该仪器在实现小型化的同时保持着较高的分辨能力。



图 1 小型质谱仪实物图

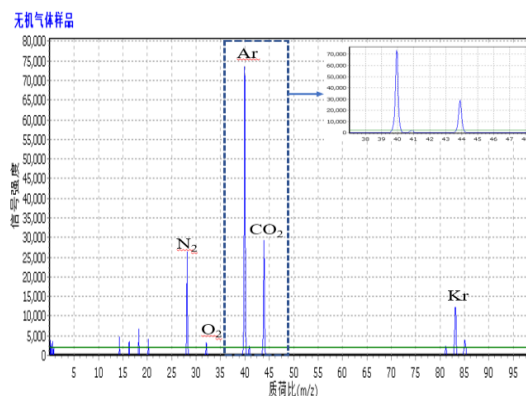


图 2 无机混合气体样品质谱图

关键词: 小型化, 飞行时间质谱仪, 垂直引入, 电子轰击源

参考文献

1. Mirsaleh-Kohan N, Robertson W D, Compton R N. Electron ionization time-of-flight mass spectrometry: Historical review and current applications[J]. *Mass Spectrometry Reviews*, **2010**, 27(3),237-285.
2. Guo-Bin TAN et al. Development of Orthogonal Acceleration Time-of-Flight Mass Spectrometer for Detection of Ions with Wide Energies Distribution[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, **2013**, 41(10),1614-1619.
3. 李玉泽, 袁震, 聂宗秀. 小型飞行时间质谱装置的构建[J]. *质谱学报*, **2020**, 41(02),147-152.
4. 何坚, 黄如俊, 李刚, 唐紫超, 林水潮. 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[J]. *分析化学*, **2012**, 40(10),1616-1621.

Email: gb.tan@hxmass.com, Tel.: 18802095033

应用于有机合成监控的小型质谱仪开发

王一鸣¹,陈赛飞¹,刘林¹,涂正坤¹,金峤¹,黄李平¹,程红兵¹,周鑫峰¹,黄明宗²,谢建台²,孙文剑^{1,*}

1. 岛津分析技术研发(上海)有限公司, 上海 201206;
2. 国立中山大学, 台湾高雄 804351

本文开发了一款应用于有机合成监控的小型质谱仪。该仪器基于岛津独有的数字离子阱技术,采用金属丝加热脱附结合 ESI 后电离的方式实现样品的快速直接分析,通过创新的三级真空结构实现了泵系统的一体化设计,全触屏软件系统在智能化方面的优化极大提高了仪器的易用性。本文对仪器的主要性能(包括灵敏度、分辨率和稳定性等)进行了评价,并给出了仪器样机在有机合成反应监控以及有机实验教学领域的应用案例。

关键词: 小型质谱仪 数字离子阱 WD-ESI.

参考文献

1. L. Ding, M. Sudakov, S. Kumashiro. *Int. J. Mass Spectrom.*, **2002**, 221, 117-138.
2. Y. Wang, Q. Jin, J. Shiea, W. Sun. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2020**, Jul 5.
3. M. Huang, C. Zhou, D. Liu, S. Jhang, S. Cheng, and J. Shiea, *Anal. Chem.*, **2013**, 85, 19, 8956–8963.

U 型淌度分析器：一种小型高分辨具有淌度过滤功能的离子淌度分析器

王珂珂¹, 曾国峯¹, 郭康¹, 刘林¹, 黄李平¹, 程红兵¹, 周鑫锋¹, 涂正坤¹, 张小强¹, 李瑜玲², 郭寅龙², 孙文剑^{1*}

1. 岛津分析技术研发(上海)有限公司, 上海市浦东新区金海路 1000 号 52 号楼 3 层

2. 中国科学院上海有机化学研究所, 上海市零陵路 345 号

本文设计了一种名为 U 型离子淌度分析仪 (UMA) 的新型逆流离子淌度装置, 用于与质谱仪耦合。该装置拥有 2 个平行的离子通道, 通道内具有方向相同的气流以及与之方向相反的电场。分析物离子可以在 UMA 装置的第一个通道中顺着气流运动, 然后在装置的第二个通道中逆着气流运动。通过在两个通道中设置不同的电场, 该装置具有多种工作模式: 过滤扫描模式、过滤选择模式、淌度选择富集模式、捕获扫描模式以及直通模式。过滤扫描模式具有高分辨和高动态范围的特点。对于单电荷有机小分子, 分辨率可达 180。对于多电荷有机大分子 (+15 价肌红蛋白), 分辨率可达 370。该扫描过滤模式可以大大提高 IMS-MS 仪器的动态范围, 特别有利于复杂基质中的目标分析。对于低丰度的分析物, 该模式相比捕获扫描模式具有更低的检出限。这种新的 UMA 装置凭借其高分辨率和动态范围可以实现许多新应用。例如手性氨基酸的分离和定量。衍生化后, 手性氨基酸可以在安装 UMA 的三重四极杆质谱 (岛津 LCMS8040) 上使用过滤扫描模式快速分离和定量, 手性比率可以达到 99.9% : 0.1%。使用淌度选择性累积模式可以提高复杂基质中目标离子的 LOD。

关键词: 高分辨淌度, 淌度过滤, 手性氨基酸分离, 淌度选择性累积。

参考文献

34. Wang K, Qiu R, Zhang X, et al. *Analytical chemistry*, **2020**, 92(12): 8356-8363.

超高分辨多次反射飞行时间质谱的参数优化算法

闫书雄^{1, 2,*}, M. Rosenbusch², 陈嗣栋^{2, 3}, 冼文多^{2, 3}, 黄正旭¹

1. 暨南大学质谱仪器与大气环境研究所, 广东广州 510632;

2. 日本高能加速器研究机构和光核科学中心 (WNSC-IPNS-KEK), 日本埼玉和光 351-0198;

3. 香港大学物理系, 中国香港 999077.

多次反射飞行时间质谱技术(Multi-reflection time-of-flight mass spectrometry, MRTOF-MS)[1,2]作为新一代的飞行时间质谱技术, 提高了仪器分辨至数十万量级, 因此也被一些机构称作“下一代的高分辨质谱技术”。

与传统飞行时间质谱采用栅网电极形成线性电场不同, MRTOF-MS 采用了无网电极形成非线性电场作为离子的飞行场, 实现了数百、上千圈反射飞行, 增加了飞行距离, 获得超高的质量分辨及质量精度。MRTOF-MS 复杂的非线性电场让仪器的设计和参数优化非常依赖数值分析方法, 且 MRTOF-MS 的相关问题通常是高精度、多维、带约束条件的无梯度优化 (Derivative-free optimization, DFO) 问题, 加上其几何模型的复杂度高, 运算耗时长。综合以上特点, 最终选择了基于比较迭代优化的 Nelder-Mead 单纯形寻优算法[3], 通过构造单纯形 (算法优化逻辑如图 1 所示), 不断迭代变换逼近局部最优解, 标准的单纯形法属于无约束的 DFO 优化算法, 因此额外使用周期函数改写变量, 对优化参数的搜索区域进行约束, 并精简了代码, 以更好地解决 MRTOF-MS 参数优化问题。

在离线调试中, 仪器参数得到优化, 同等条件下, 信号强度提升为优化前的两倍。针对 MRTOF-MS 开发的 Nelder-Mead 单纯形参数优化算法对各类质谱仪器的参数设计、参数优化、控制软件参数调谐等都具有广泛的适用性, 是一种高效、高鲁棒性的参数优化算法。

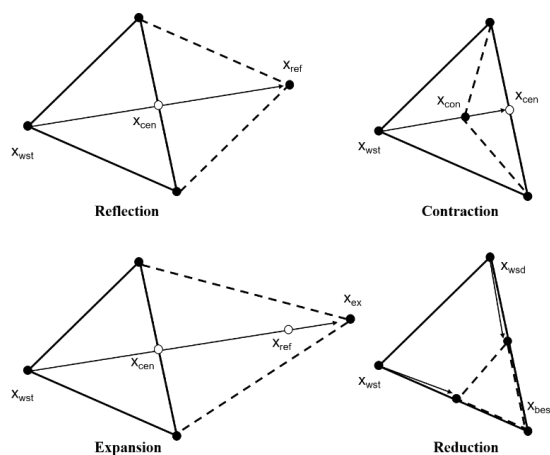


Fig.1. Nelder-Mead simplex method 中单纯形的演进策略示意图, X_{wst} , X_{wsd} , X_{cen} , X_{ref} , X_{best} 分别对应单纯形顶点值中的最差、次差、排除最差后的中心值、最差值反射后的参考值以及最优值, 算法通过单纯形的不断变形, 实现向局部极值的移动

关键词:多次反射飞行时间质谱, 非线性电场, 参数优化, Nelder-Mead 单纯形算法.

参考文献

1. H. Wollnik and M. Przewloka, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **1990**, 96, 267-274.
 2. M. Rosenbusch, M. Wada, P. Schury *et al.*, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B.*, **2020**, 463, 184-188.
 3. J.A. Nelder and R. Mead, *Comput J.*, **1965**, 7, 308-313.
- yanshx_jnu@163.com, 15625170398.

快速成像质谱仪的研制及应用

马思媛¹, 冷宜昕¹, 杭纬^{1,*}

1. 厦门大学化学化工学院化学系谱学分析与仪器教育部重点实验室, 福建, 厦门, 361005

一幅图胜过千言万语, 质谱成像技术将质谱的离子扫描过程与图像处理软件相结合, 可实现样本表面多种分子或离子的原位定性(化学组成)、定量(相对丰度)分析, 并绘制出它们的空间分布图, 在医学、生物学、药物研究等诸多领域有着巨大的价值, 已经成为质谱研究的一大热点^{1,2}。然而传统的质谱成像技术采用逐点采样扫描的方法³, 通常需要数小时才能完成扫描, 随后还需要对所得的大量数据进行处理和图像重构, 整个成像过程非常繁琐耗时, 实用性大打折扣。此外, 由于采样持续时间过长, 受点和点之间采样束能量的波动、扫描装置的移动精度以及仪器长时间工作的稳定性等因素的影响, 使得质谱图像中的化学成分含量的不确定性和空间分布的畸变性不可避免。因此, 研发可实现大面积、高通量、高空间分辨率和高质量分辨率的快速质谱成像技术成为该领域的迫切需求和发展趋势。不同于传统的质谱成像系统, 拟开展的快速质谱成像系统像照相机一样⁴, 将单次采样的离子经飞行时间质量分析器直接投影到位敏检测器上对离子的时空信息进行记录, 获得成像结果。与传统的质谱成像相比较, 该成像系统无需逐点采样、无需数据重构, 成像直接快速, 这使得高通量的快速质谱成像分析成为可能; 此外, 该系统的空间分辨率不受限于采样束斑大小, 理论上可以实现“点对点”成像。利用 SIMION 模拟样品表面采样区域产生的离子飞行轨迹, 如图 1 所示, 发现在整个过程中各离子间的“相对”空间位置保持不变, 初步从理论模拟方面证实了该成像系统的可行性, 获取了 0.8 μm 的理论空间分辨率与 1600 (m/z 100) 的理论质量分辨率。随后我们设计并搭建了快速成像质谱仪, 并对该仪器进行评估, 目前获取了 10 μm 的空间分辨率与 2800 的质量分辨率。

关键词: 激光, 飞行时间质谱, 质谱成像, 快速。

参考文献

1. K. Chughtai and R. M. A. Heeren, *Chem Rev*, **2010**, 110, 3237-3277.
2. L. A. McDonnell and R. M. A. Heeren, *Mass Spectrometry Reviews*, **2007**, 26, 606-643.
3. B. S. Andreas Römpf, *Histochemistry and Cell Biology*, **2013**, 139, 759-783.
4. B. Schueler, P. Sander and D. A. Reed, *Vacuum*, **1990**, 41, 1661-1664.

Introducing the compact Microchannel Plate-based Ion Detectors, and its Effect on performance of Time-of-Flight Mass Spectrometer

Yuto Yanagihara (柳原 悠人)¹, Etsuo Iizuka (饭塚 悦夫)¹, Masahiro Hayashi (林 雅宏)¹

ABSTRACT: Microchannel Plates (MCP) are widely used for detecting ions in time-of-flight mass spectrometers (TOF-MS) because of their large effective areas, flat surfaces, fast pulse responses, and it has a long life compared to Electron multiplier tube (EMT).

Currently, MCP is only used for some high-end TOF-MS, and in the middle class, EMT, which is relatively inexpensive and has high gain characteristics, is the majority. However, it has been pointed out that EMT has a shorter lifetime than MCP.

Therefore, in this research, we will develop MCP-based ion detectors mainly for middle-class TOF-MS equipment, utilizing the characteristics of MCP.

We think that the size of the detector is an important factor in this development. While taking advantage of the thinness of several hundred μm and the effective area of a large area, which are the characteristics of MCP, we have made it a compact shape. In addition, the structure maintains the flatness of the MCP effective area, thereby suppressing time jitter.

It has a response speed that can be sufficiently used with TOF-MS, and in addition, a bleeder circuit and a coupling circuit are built in the detector so that wiring is easy. Consideration was given to make it easier for users to handle. The detector was evaluated in two ways: a measurement system that used electrons for the input signal and a measurement system that used MALDI TOF-MS. The output signal waveform was acquired by electronic measurement, and the MS spectrum was acquired by mass spectrometer.

As a result measured by electrons, Full Width at Half Maximum (FWHM) of the output pulse was approximately 1 ns. As a result of measurement by MALDI TOF-MS, it was confirmed that the MS spectrum of Albumin (m/z : 66,000) could be observed.

We have developed an MCP detector for middle-class TOF-MS equipment. It incorporates flatness, sufficiently fast response, and ease of use in a compact shape. As the future direction, we will continue to improve it so that it will be possible to further improve the response speed, improve the dynamic range, and so on.

KEY WORDS: TOF-MS, MCP-based ion detector

通道电子倍增器研发进展

张斌婷^{1,2}, 刘术林^{1,2*}, 闫保军^{1,2}, 姚文静^{1,3}, 彭兴华^{1,2}

1.核探测与核电子学国家重点实验室

2.中国科学院大学

3.河南大学

以铅铋硅酸盐玻璃为基础配方制作的连续打拿极电子倍增器是质谱仪器中关键部件---离子检测器之一。由于各种原因, 国产高增益、合适电阻的这种通道电子倍增器, 业已在市场中销声匿迹。为了解决国产质谱仪器关键零部件的卡脖子问题, 课题组克服重重困难, 通过设计新的玻璃配方, 优化玻璃熔炼、加工成形工艺, 首先, 把由该玻璃材料制作的电子倍增器的工作电阻及其稳定性指标作为重点研究内容之一, 通过不断调整玻璃配方和熔炼工艺以及氢还原处理, 使得其体电阻率在 $10^1 \sim 10^3 \Omega \text{cm}$, 在大气环境和真空环境下, 在工作电压 $1000\text{V} \sim 3000\text{V}$ 范围内, 其电阻随电压的变化以及在高压工作时, 其电阻的稳定性与进口电子倍增器进行比较, 其稳定性与进口产品相当; 通过精确设计偏心厚壁玻璃管和多孔玻璃管, 并采用拉制的同时可旋转的工艺技术以及扩口技术, 制作出国产首款新型通道电子倍增器; 在已有的微通道板实验和测试装置中, 通过改进装夹夹具, 能够精确测试通道电子倍增在直流和计数模式下的电阻、增益、脉冲高度分布等性能, 为国产通道电子倍增益的后续工程化和批量生产奠定了前期研究基础。

基质辅助微透镜激光解吸电离质谱仪的研制 及高空间分辨质谱成像系统的搭建

章珩¹, 杭纬^{1,*}

1. 厦门大学化学化工学院谱学分析与仪器教育部重点实验室, 福建厦门, 361001;

质谱成像技术可以揭示样品表面化学组成的空间分布信息, 涉及生命科学、医药开发、冶金地质及环境分析等众多领域。二十世纪九十年代末, 基于 MALDI 的质谱成像的技术首次被提出^[1]。MALDI-MSI 能以直接、原位而且无标记的方式测定生物组织中的蛋白质、多肽、脂类以及小分子药物等化合物, 是研究生物样本内部化学分布的重要手段。

随着生命科学、纳米科学等领域的发展, 空间分辨率在质谱成像中的要求越来越高。更高的空间分辨率可以带来更清晰且精细的质谱图像^[2]。微透镜光纤是在光纤的尖端制作出类似于透镜的异形端面, 光纤尖端的曲率半径决定了聚焦光斑尺寸和距离。将激光与微透镜光纤结合, 在合适的曲率半径下, 激光光斑可以聚焦到亚微米级别, 可用于实现高空间分辨质谱成像^[3]。

如图 1 所示, 本研究将自主研发一台基于微透镜光纤原理的基质辅助激光解吸电离质谱仪, 包括真空系统、激光解吸电离源、飞行时间质量检测器、模拟/数字控制系统、信号采集系统的搭建与自动化控制系统。基于此台质谱仪本研究将搭建一套质谱成像系统, 致力于将空间分辨率推进到纳米尺度, 并结合基质辅助技术将该仪器应用到单细胞内源性物质分析及动物组织生物大分子分析中。

关键词: 微透镜光纤、质谱成像、基质辅助激光解吸电离

参考文献 (5 篇以内)

1. Karas M, Bachmann D, Bahr U, et al. Matrix-assisted ultraviolet laser desorption of non-volatile compounds[J]. *Int J Mass Spectrom Ion Processes*, 1987, 78: 53-68.
2. Wang T, Cheng X, Xu H, et al. Perspective on Advances in Laser-Based High-Resolution Mass Spectrometry Imaging[J]. *Anal Chem*, 2020, 92 (1): 543-553
3. Meng, Y., et al. Micro-Lensed Fiber Laser Desorption Mass Spectrometry Imaging Reveals Subcellular Distribution of Drugs within Single Cells[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(41):17864-17871.

脉冲辉光放电离子源及飞行时间质谱的研制

蒋毅¹, 杭纬^{1,*}

1. 厦门大学化学化工学院谱学分析与仪器教育部重点实验室, 福建厦门, 361001

针对半导体高纯材料、高纯合金等固体样品中的主成分、微量与痕量元素分析的需求日益增加。传统的溶液分析方法存在着如操作耗时繁琐、易引入污染等缺陷, 而固体直接分析不但有效克服了这些问题, 且能够进一步提供空间分布与深度分布等信息。辉光放电质谱法利用辉光放电电离产生分析样品的离子, 而后使用质谱检测, 实现对于样品元素组成的定性定量分析; 具有固体直接测量、灵敏度高、检测限低、基体效应小、可分析元素多且同时测量等优点。因此, 辉光放电质谱成为固体材料特别是半导体高纯材料、高纯合金材料元素分析的重要选择。随后发展的射频辉光放电技术与脉冲辉光放电技术进一步扩展了辉光放电源的应用。在射频辉光放电离子源中, 通过施加射频电压从而能够分析非导体样品; 在脉冲辉光放电离子源中, 可以使得瞬时功率很高而平均功率很低, 从而兼顾了离子强度与高功率带来的发热问题, 此外脉冲辉光放电层层剥蚀样品, 也可以提供较为准确的深度剖析数据。但是目前, 拥有我国自主知识产权的高性能辉光放电质谱非常欠缺, 为此我们在尝试搭建拥有自主知识产权的辉光放电质谱。本项工作中, 我们设计与制造了瞬时大功率脉冲辉光放电离子源, 在脉冲的瞬间将电流提升, 从而获得更好的离子信号; 同时, 我们也搭建了兼容脉冲辉光放电离子源的飞行时间质谱仪。结果表明这一策略在对固体样品的元素分析中具有独特的优势。

关键词: 辉光放电; 固体元素分析; 飞行时间质谱

参考文献

1. V. Hoffmann, M. Kasik, P. K. Robinson, C. Venzago, *J. Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **2005**, 381, 173-188
2. M. Wang, et al., *J. Analytical Chemistry*, **2020**, 92, 9528-9535
3. W. Hang, W. O. Walden, W. W. Harrison, *J. Analytical Chemistry*, **1996**, 68, 1148-1152

气体辅助激光电离飞行时间质谱用于土壤样品的分析

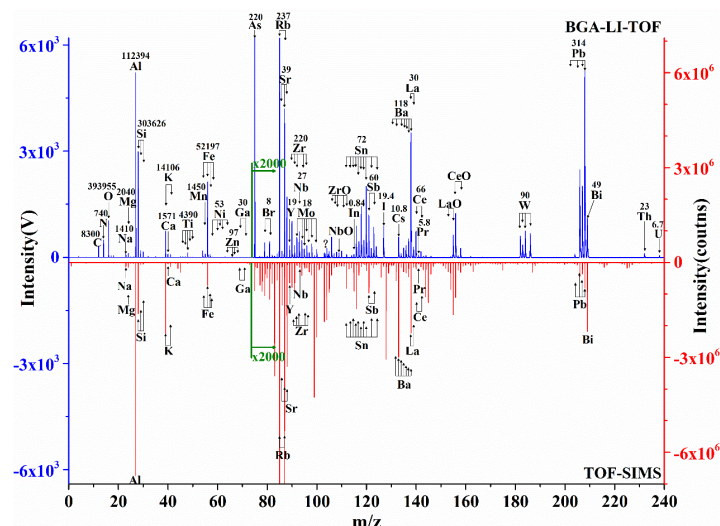
徐周毅¹, 杭乐¹, 杭纬^{1*}

1. 厦门大学化学系, 谱学分析与仪器教育部重点实验室, 福建, 厦门 361005

固体样品直接分析无需复杂的样品前处理, 且保留了样品表面的成分分布信息, 已经逐渐成为分析化学的热点, 并由此产生了各种不同的分析方法。

TOF-SIMS 由于其高空间分辨和高灵敏度等特性, 成为近年来固体样品分析领域的常用工具。而实验室自制的气体辅助激光电离飞行时间质谱 (BGA-LI-TOF) 作为固体样品直接分析质谱的能力也得到了进一步的验证¹。本研究将通过对商品化的 TOF-SIMS (TOF-SIMS 5, IONTOF GmbH) 与自制的 BGA-LI-TOF 在分析国标土壤样品时的定量能力, 来验证其无标半定量分析的能力。

通过分析国标土壤样品 GBW07406, 实验结果表明 BGA-LI-TOF 谱图中干扰峰极少, 具有覆盖 6 个数量级的动态检测范围。而对于 TOF-SIMS, 由于多原子离子等干扰峰的存在, 严重影响了谱图的结果。



GBW07406 的 BGA-LI-TOF 与 TOF-SIMS 谱图结果对比。蓝线代表 BGA-LI-TOF, 红线代表 TOF-SIMS, 各标定元素上的数字代表其质量浓度

关键词: 飞行时间质谱; 气体辅助激光电离; 土壤样品

参考文献

1. L. Hang, Z. Y. Xu, Z. B. Yin and W. Hang, *J. Analytical Chemistry*, **2018**, 90, 13222-13228.

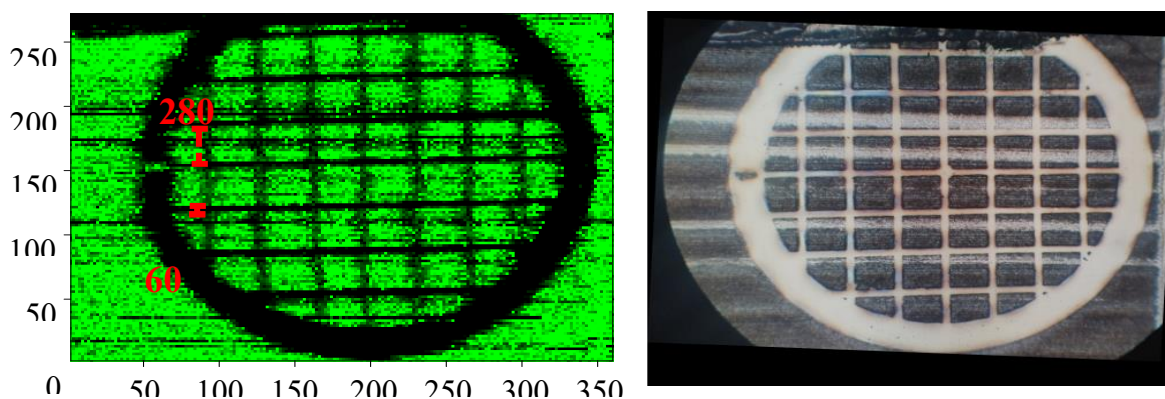
激光剥蚀-电感耦合等离子体进样系统的搭建与应用

林芷伊¹, 杭纬^{1,*}

1. 厦门大学谱学分析与仪器教育部重点实验室

质谱成像技术是一种表面原位快速分析技术,可以在不使用标记物的情况下对元素或分子进行分析,实现多种物质同时检测,这使得质谱成像在冶金地质¹、医药开发²等众多领域得到广泛应用。其中激光剥蚀-电感耦合等离子体-质谱(LA-ICP-MS)技术具有电离效率高、常压采样、同位素分析等优势,近年来的应用逐渐从地质等领域拓宽至生命科学³领域。然而由于离子源束斑直径的限制,高空间分辨的质谱成像技术一直面临很大挑战。为了在组织与细胞水平对样品进行元素的原位成像分析,我们搭建了一套激光剥蚀进样系统与 ICP-MS 仪器联用。进样系统光路简洁灵活,便于移动。剥蚀激光(波长 532 nm,脉宽 5ns)以 90°角入射到样品表面,光斑直径为 15 μm ,计算得功率密度为 $2.02 \times 10^9 \text{ W/cm}^2$ 。通过性能测试证明本套装置与液体 ICP 进样相比背景信号强度降低两个数量级,干扰峰少,对多数元素的检出限均在 10 ppb 以下。利用本套装置对镀钛网格样品进行成像,功率密度为 $1.75 \times 10^9 \text{ W/cm}^2$, Graph.1 中 a)、b)分别为镀钛网格样质谱成像图以及对应的光学图,二者吻合良好,刀锋法计算得横向分辨率为 23 μm ,满足组织水平分析需求。

Graph.1 a) 镀钛网格样品质谱成像图. b) 镀钛网格样品光学图.



关键词: 质谱成像; 激光剥蚀; 电感耦合等离子体质谱.

参考文献

1. Stijn J.M. Van Malderen, Thibaut Van Acker and Frank Vanhaecke, *J. Anal. Chem.* **2020**, 92, 5756-5764
2. H. Yamada, Y. Nakata, S. Ninomiya, T. Seki, T. Aoki, J. Tamura, J. Matsuo, *J. Surf. Interface. Anal.*, **2011**, 43, 363-366
3. María Cruz-Alonso, Beatriz Fernandez, Ana Navarro, Susana Junceda, Aurora Astudillo and Rosario Pereiro, *J. Talanta*, **2019**, 197, 413-421.

Email: weihang@xmu.edu.cn; Tel.:18959284618.

改善磁质谱丰度灵敏度的阻滞过滤器研制

袁祥龙¹, 翟利华¹, 沈小攀¹, 徐江¹, 邓虎¹, 李志明^{1,*}

1. 西北核技术研究所, 陕西 西安 710024

丰度灵敏度是衡量质谱仪器的一项重要指标, 主要描述在质谱测量过程中, 强离子流在其质量数附近拖尾强度与主离子流强度的比值。具有更高丰度灵敏度的质谱仪器能够更为准确地对低丰度同位素进行测量。强离子峰的拖尾主要是由于强峰离子与分析腔中残余气体分子、离子束限制狭缝、分析腔体等碰撞引起。由于碰撞散射离子往往伴随有飞行方向变化和能量损失, 因此可以在磁铁后端串级具有能量选择的球形静电偏转器, 以达到过滤散射离子, 提高仪器丰度灵敏度的目的¹。这一方案的缺点是显著增加仪器体积, 同时为减小该措施对离子光学像差带来的影响, 静电偏转器具体尺寸参数等应与质谱仪磁铁参数匹配, 不具有通用特性。在质谱仪探测腔体中安装体积较小, 具有能量选择特点的阻滞过滤器是一种具有较大优势的通用方案。目前, 商用磁质谱仪均开发有与仪器匹配的阻滞过滤器²⁻⁴。

本文针对实验室研制的基于磁-电双聚焦质量分析器的激光共振电离质谱仪⁵研制了匹配的阻滞过滤器。设计的阻滞过滤器由对称的5个电极组成, 总长度只有5 cm。实验测试了阻滞过滤器的能量阻滞特性曲线, 结果表明该阻滞过滤器能量阻滞特性曲线较陡, 可有效过滤能量损失大于一定阈值的杂散离子, 且该阈值可通过调节电极电压获得调整, 有利于兼顾传输效率的同时选择最佳参数。采用实验室购买的铀标样(SCP SCIENCE公司)测试了阻滞过滤器对仪器丰度灵敏度的改善性能, 结果表明, 在传输效率大于90%的条件下, 该阻滞过滤器至少可将仪器的丰度灵敏度改善20倍。

关键词: 丰度灵敏度 阻滞过滤器 散射离子 磁质谱.

参考文献 (5篇以内)

1. Zhang Zi-Bin. A High Abundance Sensitivity Mass Spectrometer with Double-Directaional Focus, *J. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, **1987**, B26, 377-380.
2. M. E. Wieser, J. B. Schwieters. The development of multiple collector mass spectrometry for isotope ratio measurementS, *J. International Journal of mass spectrometry*, **2005**, 242, 97-115.
3. S. F. Boulyga, Urs Klötzli, Thomas Prohaska. Improved abundance sensitivity in MC-ICP-MS for determination of ²³⁶U/²³⁸U isotope ratios in the 10⁻⁷ to 10⁻⁸ range, *J. Journal of analytical atomic spectrometry*. **2006**, 21, 1427-1430.
4. S. K. Sahoo, Y. Nakamura, K. Shiraishi and A. Masuda. Accurate measurement of uranium isotope ratios in soil samples using thermal ionization mass spectrometry equipped with a WARP energy filter, *J. International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, **2004**, 84, 919-926.
5. 沈小攀, 王文亮, 翟利华等, 激光共振电离质谱及其在核技术中的应用, *J. 质谱学报*, **2019**, 40, 206-213.

门控计数技术在激光共振电离质谱中的应用

翟利华¹,袁祥龙¹,邓虎¹,沈小攀¹,王文亮¹,冯磊¹

1. 西北核技术研究所, 陕西 西安 710024

激光共振电离质谱, 因其特有的元素选择性和同位素选择性, 可有效应对通用质谱仪因仪器原理和性能指标限制而无法完成的测试问题¹, 如复杂基体条件下同质异位素干扰、超低丰度同位素测量等。采用二或三波长的高重频脉冲激光是实现高效选择性电离的现实可行方案之一, 在采用磁场质量分析器时, 这种脉冲电离方式导致了质谱仪探测器端的离子信号是非连续的脉冲簇, 而非传统的连续随机脉冲, 并且脉冲簇的重复频率与激光脉冲同步。计数法是实现高灵敏度测量的首选, 但是常规的应用于连续随机脉冲的计数法²在应用于激光共振电离质谱时, 存在死时间大、测量本底高等诸多问题, 制约了仪器的超高灵敏度和丰度灵敏度指标。为此, 我们开发了适用于激光共振电离质谱的门控计数系统。

该门控计数系统主要包括快脉冲电子倍增器、前置放大/甄别器、门控计数器以及同步脉冲延迟发生器等, 系统配置 4 通道, 可扩展至 8 通道或更多。其中电子倍增器的脉冲宽度小于 2 ns, 甄别器输出采用高速 ECL 数字电路, 脉冲输出与倍增器脉冲宽度相当, 计数器的带宽达到 350 MHz 以上。在测量中, 通过调节脉延迟脉冲发生器, 计数器的门控脉冲宽度略大于激光离子信号持续时间, 其延迟时间与离子质量正相关。门控脉冲之外的杂散和本底脉冲被排除, 从而较好的满足了仪器系统的要求。

该门控计数系统应用于激光共振电离质谱, 使仪器的探测性能得到较大提升, 具有以下特性:

- 1) **低本底特性:** 在门控测量模式下 (3 μ s 脉冲宽度, 10 kHz 重复频率), 计数器通道的本底计数可低至 0.006 cps, 这对于实现仪器的超高灵敏度起到重要作用。
- 2) **较大的计数测量动态范围:** 由于共振电离的离子信号脉冲簇特点, 在门控时间内离子的堆积效应较为严重, 常用的 10 ns 脉冲在平均计数率达到 10^5 量级时, 就表现出较明显的死时间偏差, 且由于离子信号存在非均匀分布的特性, 等效的死时间参数与离子信号的分布有关。本计数系统小于 3 ns 的脉冲宽度, 有效提高了计数测量的上限, 使得计数测量的动态范围超过 10^7 。
- 3) **改善仪器的丰度灵敏度:** 在丰度灵敏度测试中, 高丰度同位素的质谱峰拖尾, 往往伴随着与空间粒子作用引起能量的损失, 即速度降低, 则其拖尾与小峰质量离子在时间上可以区分。在测试实验中发现, 适度控制门控脉冲的延迟和宽度, 可有效抑制强峰在在相邻峰位置的拖尾计数, 从而改善仪器的丰度灵敏度。

针对采用高重频脉冲激光电离的共振电离质谱系统, 开发了快脉冲门控计数技术, 满足了激光共振电离质谱高灵敏度的测试需求, 同时对于仪器丰度灵敏度的改善有一定作用。

关键词: 激光共振电离, 质谱, 门控计数

参考文献

1. 沈小攀, 李志明, 翟利华, 邓虎, 徐江, 韦冠一, 激光共振电离质谱法选择性电离铀钚混合物中的痕量钚, *J. 质谱学报*, **2013**, 34, 269-273
2. 徐江, 李志明, 朱凤蓉, 张佳梅, 翟利华, 万可友, 周国庆, 王伟, 邓虎, 徐宗浩, 王群书, MAT261 质谱计二次电子倍增器歧视效应研究和计数法建立, *J. 质谱学报*, **2011**, 32, 95-99

Email: zhailihua@nint.ac.cn

用于水中挥发性有机物检测的紫外单光子数字离子阱质谱研制

张健锋¹, 吴日伟², 牛红志¹, 黄文杰², 燕志奇², 谭国斌², 高伟^{1,3*}

1. 暨南大学质谱仪器与大气环境研究所, 广东 广州, 510632
2. 广州禾信仪器股份有限公司, 广东 广州, 510530
3. 广东省大气污染在线源解析系统工程技术研究中心, 广东 广州, 510632

水中挥发性有机物 (VOCs) 来源广泛, 成分复杂, 容易对人体健康产生直接的危害作用[1]。因此, 对水中 VOCs 进行检测分析至关重要。但传统的实验室仪器前处理繁琐、耗时长, 不具有反映污染物实时变化情况的能力, 且对工作环境较为苛刻, 不能快速地对大量环境水体样品进行分析, 无法满足现场实时监测的需要。

本项目搭建了一台真空紫外光单光子电离源线性离子阱质谱用于水中 VOCs 的检测[2-4], 可将该仪器安装于车上、船上, 前往现场进行采样分析。仪器采用膜进样接口, 样品无需前处理即可由蠕动泵引入流经膜表面进样, 可实现秒级响应。电离源部分采用真空紫外氪灯, 分子被电离后产生分子离子峰, 基本无碎片, 可有效提升信号的响应强度。采用中低压驱动离子阱, 与传统的高压驱动方式相比, 更适应于高湿度环境下使用。检测器采用打拿极-电子倍增管结构设计, 产生的信号更为稳定。经测试, 定量检测线性范围达到三个数量级, 最低检测限达到 $\mu\text{g/L}$ 水平。结果表明, 该质谱仪可满足现场在线检测水中 VOCs 的需求, 极大地拓宽了仪器的应用领域, 为突发性水体污染事故的应急监测提供有效的技术支持。

关键词: 水中挥发性有机物, 单光子电离, 数字离子阱质谱, 应急监测

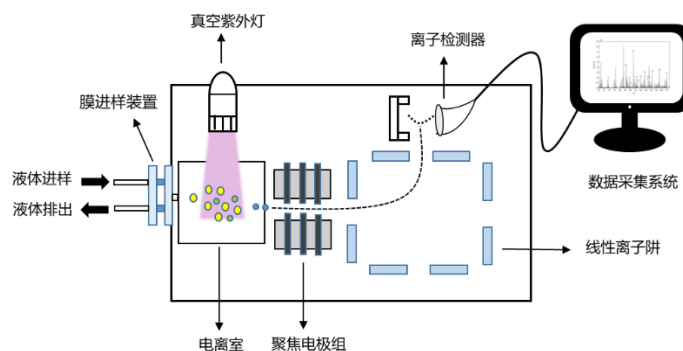


图1 紫外单光子数字离子阱质谱结构示意图

参考文献

1. P. Kuráň and L. Sojak, *J. Chromatogr. A.*, **1996**, 733, 119-141.
2. Xue, B.; Sun, L. L.; Huang, Z. X.; Gao, W.; Fan, R. R.; Cheng, P.; Ding, L.; Ma, L and Zhou, Z., *Analyst.*, **2016**, 141, 5535-5542.
3. Xue, B.; Ma, L.; Sun, L. L.; Gao, W.; Cheng, P.; Ding, L.; Huang, Z. X. and Zhou, Z., *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2016**, 30, 1985-1990.
4. Sun, L. L.; Xue, B.; Huang, Z. X.; Cheng, P.; Ma, L.; Ding, L. and Zhou, Z., *Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2018**, 29, 1386-1393.

共轴多次反射飞行时间质量分析器的模拟研究

陈政图¹, 王新宇¹, 任熠^{1,2}, 黄奇¹, 洪义², 黄正旭^{1,2*}

1. 暨南大学质谱仪器与大气环境研究所, 广东广州 510632

2. 广州禾信仪器股份有限公司, 广东广州 510530

多次反射飞行时间质量分析器 (Multi-reflection time-of-flight, MR-TOF) 是一类有潜力的超高分辨率质量分析器, 由两组无栅网反射镜、两个无栅网聚焦透镜和一段飞行管对称排布构成。通过使离子在两组反射镜间来回反射, 在有限分析器长度内实现几十甚至数百米的等效飞行距离, 极大的延长了离子的飞行时间, 从而实现离子的超高分辨率质量分析。在实际工作中, 离子需依次完成“引入”、“多次反射飞行”、“引出检测”过程[1-2]。

共轴 MR-TOF 近二十年仅有几个国外研究所研制成功, 且达到超高分辨率, 在国内仅中国科学院近代物理研究所成功研制出一台共轴 MR-TOF[3], 还需要进一步调试仪器。因为其原理复杂, 电极较多且互相影响, 直接调试难度大, 需要先进行模拟。因此本研究为了找寻更优的参数条件以及探索验证 MR-TOF 的原理进行了以下模拟研究。

本研究用一套符合理论的机械参数进行 SIMION 模拟, 机械结构图如图 1a, 结合 Nelder-Mead 单纯形算法[3]对电极电压进行多维优化模拟[4], 得到一组目前较优的电压参数, 形成的电场与离子在其中的飞行轨迹如图 1b 所示, 生成的双场反射区域和理论上[1]相符。随后对电压的稳定性需求进行模拟, 评估实际需要的电源性能指标。模拟结果显示, 在离子飞行 2000 圈, 飞行时间达 26 ms 时, 分辨率能达 560,000, 此时半峰宽为 23.7 ns。对各电极的电压误差进行模拟评估, 发现反射镜对电极对电压的稳定性要求较高, 且越靠近离子转向点 (Turn around point) 处稳定性要求越高。经模拟得到在转向点附近的反射镜至少需要 10 ppm/h 的稳定性, 聚焦透镜需 50 ppm/h 的稳定性。

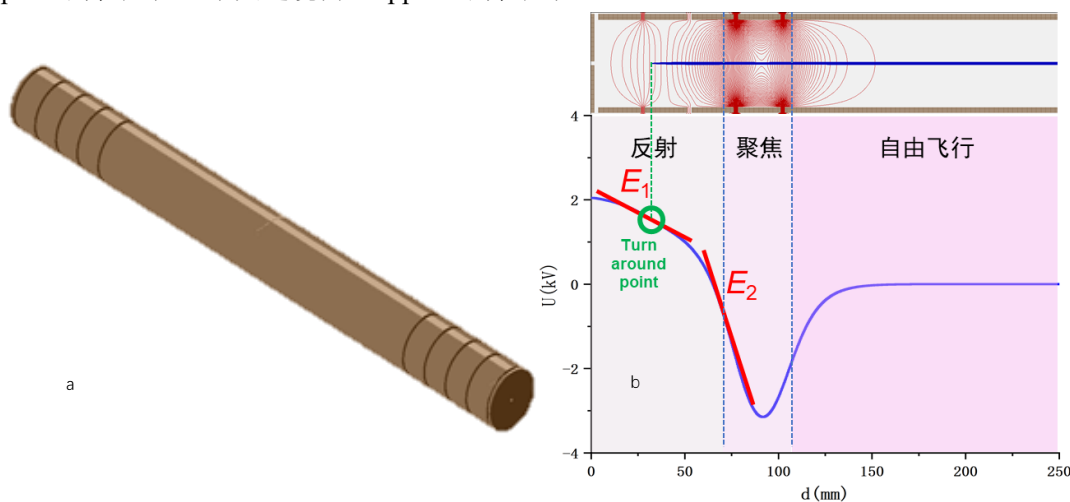


图 1 机械结构模拟图 (a) 和模拟得到的 MR-TOF 中的电场分布 (红色) 与离子运动轨迹 (深蓝色) 图 (b)

关键词:共轴多次反射飞行时间质量分析器、离子轨迹模拟、质量分辨率、电压稳定性

参考文献

1. H. Wollnik and M. Przewloka, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **1990**, 96, 267-274.
2. P. Schury, et al, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B.*, **2014**, 335, 39.
3. Y Wang, Y Tian, Wang J, et al, *Nuclear Physics Review.*, **2017**, 34(03):624-629.
4. A, Mikhail I. Yavor, et al, *International Journal of Mass Spectrometry.*, **2018**, 426, 1-11.

Email: zx.huang@hxmass.com; Tel.: 13602470069.

质谱仪器研发中“卡脖子”探究

李明^{1,*}, 耿赞玉¹, 任敏¹, 陈吉文^{1,*}

1. 北方工业大学电气与控制工程学院, 北京市石景山区晋元庄路 5 号

质谱仪器目前主要依靠进口, 属于“卡脖子”领域, 而国产质谱仪器研发亦存在诸多的“卡脖子”问题, 比如: 高速数据采集芯片, 电子倍增器, 高压电容等等, 本文从质谱仪器研发的角度一一阐述这些问题, 希望中国质谱仪器产业界和学术界一起坚持, 共同努力, 早日突破关键卡脖子技术, 实现质谱仪器国产自主可控。

关键词: 质谱仪器, 关键部件, 卡脖子技术

参考文献

1. 国家重点研发计划-2018 重大科学仪器与设备专项《高精度双曲面线性离子阱的研制与应用》
2. 国家重点研发计划-2011 重大科学仪器与设备专项《ICP 痕量分析仪的研制》

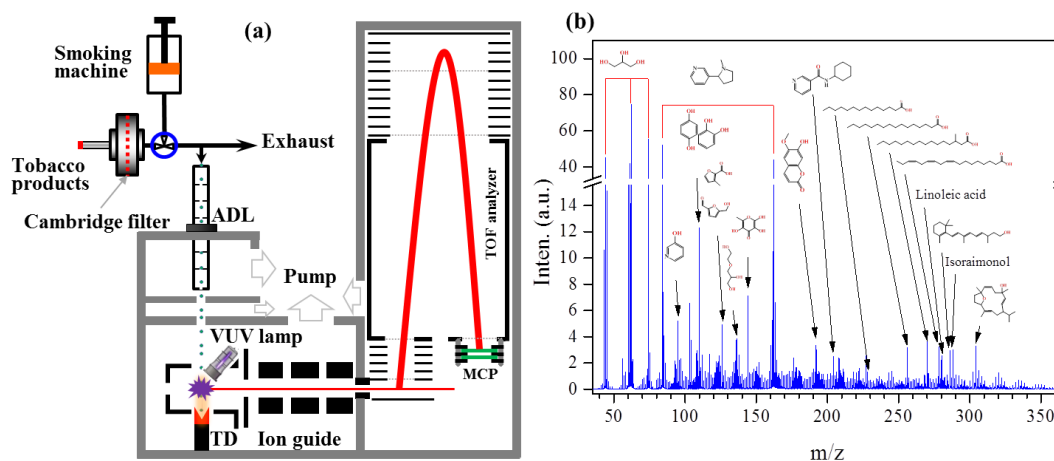
卷烟烟气气溶胶化学成分的质谱在线检测

温作赢¹, 唐小锋^{1,*}, 顾学军¹, 张为俊^{1,*}

1. 中国科学院合肥物质科学研究院

卷烟烟气气溶胶的理化特性分析是一项重要的基础性研究工作,对于优化卷烟产品设计和揭示卷烟毒理性信息等具有重要意义。然而,卷烟烟气气溶胶是一个复杂的多组分的混合体系,粒径位于纳米尺度范围,且其内部物质始终处在动态变化过程中,化学成分在线检测存在较大的技术挑战。本报告研究中,我们将介绍自行研制的真空紫外光电离气溶胶质谱仪,结合抽烟机从分子层次上实时在线检测获得了卷烟烟气气溶胶的化学成分,并在秒量级时间分辨尺度上测量了其成分的动力学变化,为快速检测分析卷烟烟气气溶胶的化学成分提供了有效手段,同时为分析烟气中的有害成分、评估烟气的环境影响等提供了技术支撑和实验数据。

关键词: 气溶胶, 卷烟, 光电离质谱, 化学成分



参考文献

1. Zuoying Wen, Xiaofeng Tang*, Christa Fittschen, and Weijun Zhang* *et al.*, *Rev. Sci. Instrum.*, **2020**, 91, 043201.
2. WEN Zuo-Ying, TANG Xiao-Feng*, WANG Tao, GU Xue-Jun, and ZHANG Wei-Jun *et al.*, *Chin. J. Anal. Chem.* **2020**, 48, 491-497.
3. Zuoying Wen, Xuejun Gu, Xiaofeng Tang*, Xiangyu Li, and Weijun Zhang* *et al.*, *Talanta*, **2021** (in revision).

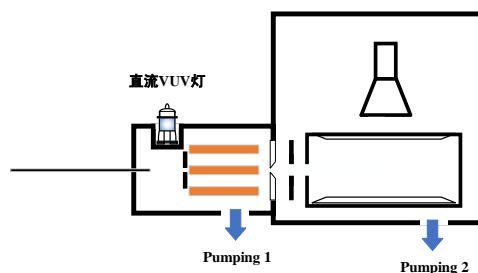
大气压连续进样光电离子阱质谱 及化学战剂在线监测应用研究

阮慧文^{1, 2, 3}, 徐楚婷^{1, 2, 3}, 王卫国^{1, 2}, 李海洋^{1, 2, *}

1. 中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
2. 快速谱学仪器科学与工程研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路457号, 辽宁 大连 116023
3. 中国科学院大学, 北京市玉泉路19号, 北京 100049

离子阱质谱具有响应速度快, 灵敏度高, 对真空度要求较低、便携等优点, 适用于现场快速检测。目前常用的微型离子阱质谱配有非连续大气压接口(DAPI), 虽然有效减小了真空系统, 但是仪器检测稳定性并不能满足实际应用需求, 且无法做到实时响应, 不适用于连续监测。

为了解决这一问题, 开发了大气压光电离连续进样离子阱质谱。利用内径250 μm , 长度10cm的金属毛细管和0.5mm内径的开孔电极(Skimmer)实现了大气压连续进样, 检测稳定性可达到RSD=5.34%。电离源为侧照VUV灯低气压光电离, 光电离由于其阈值电离的特点, 谱图背景简单, 特别适用于挥发性和半挥发性有机物的检测。光电离效率高, 且VUV灯体积小, 适合仪器的小型化。但以侧照灯低气压光电离作为电离源时, 对DMMP的灵敏度仅为10ppm。研究发现灵敏度低的主要原因是样品分子在毛细管出口超声膨胀时角度发散大, 电离产生的离子空间发散大、在传输过程中损失严重。为了提高离子传输效率, 本研究自主设计了小型六极杆, 并首次将射频六极杆引入大气压连续进样离子阱质谱进行离子聚焦。在第一级真空腔和离子阱腔气压分别为1Torr和 6×10^{-4} Torr, 实现了离子的高效传输。以两种化学战剂模拟物100ppm甲基膦酸二甲酯(DMMP)和100ppm二丙二醇甲醚(DPM)为测试对象, 利用六极杆传输能够将垂直结构光电离模式下信号强度分别提升33和16倍。初步结果显示该仪器在化学战剂在线监测中具有良好的应用潜力。



关键词:连续进样, 光电离, 离子阱质谱, 六极杆

参考文献 (5篇以内)

1. Gao, L.; Cooks, R. G.; Ouyang, Z., *Analytical chemistry* 2008, 80 (11), 4026-4032.
2. Hua, L.; Wu, Q.; Hou, K.; Cui, H.; Chen, P.; Wang, W.; Li, J.; Li, H., *Analytical chemistry* 2011, 83 (13), 5309-5316.

质谱仪器的可靠性设计与实验

李明^{1,*}, 耿赞玉¹, 任敏¹, 陈吉文^{1,*}

1. 北方工业大学 电气与控制工程学院, 北京市石景山区晋元庄路 5 号

质谱仪器目前主要依靠进口, 而国产质谱仪器亦存在诸多“可靠性”的问题, 比如: 可靠性不高, 故障率高, 稳定性差等等, 本文从质谱仪器设计和实验的角度一一阐述这些问题, 希望中国质谱仪器产业界和学术界一起坚持, 共同努力, 提高国产质谱仪器的可靠性, 打造皮实、耐用、可靠的国产质谱仪器。

关键词: 质谱仪器, 可靠性概念, 可靠性设计, 可靠性试验

参考文献 (5 篇以内)

1. 国家重点研发计划-2018 重大科学仪器与设备专项《高精度双曲面线性离子阱的研制与应用》
2. 国家重点研发计划-2011 重大科学仪器与设备专项《ICP 痕量分析仪的研制》
3. 李明, 沈璐璐, 李凯 《质谱仪器的可靠性设计研究》质谱学报 2020. (41) 1

Development and application of a portable digital ion trap mass spectrometer

Lingfeng Li^{1,*}, Peng Li¹

1. School of Electronic and Information Engineering, Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China.

ABSTRACT: Nowadays, it is a great increasing demand for on-site rapid detection techniques. The development of portable mass spectrometers is helpful to make mass spectrometry with powerful analytical capabilities move from laboratory to field detection ^[1,2]. A portable digital ion trap mass spectrometer for on-site rapid detection was developed which involved the sampling method of the direct sniff coupling with membrane based thermal desorption, ionization source based on air discharge and digital ion trap technology. Rapid and direct detection of solid, liquid and gas samples in the field without sample pretreatment could be performed by the novel sampling introduction. Two air discharge techniques which were corona discharge and dielectric barrier discharge were studied for the ionization source. A separate design of discharge and reaction regions and a method of counter-flow shielding gas were adopted which overcame the problem of unstable ionization and the interference of a large number of ozone, nitrogen oxides and other active substances generated based on air discharge. The linear ion trap based on hyperboloid electrodes was driven by a digital waveform with a low voltage (± 100 V) to cover mass range of 50-500 Da with <0.5 Da resolution at scan rate of 10000 Da/s. Over two orders of magnitude dynamic range and 10 pg (Cocaine) or 1 ppbv (DMMP) of detection limit were achieved. Some features of the tandem mass spectrometry with dipolar excitation in digital ion trap mass spectrometer were explored. Several applications of this system were carried out such as rapid detection of explosives, illegal drugs and dangerous volatile chemicals. The results showed that the developed system has powerful analytical capability without using consumables including solvent and inert gas, meeting the requirements of on-site rapid detection applications.

KEY WORDS: portable mass spectrometer; digital ion trap; On-site rapid detection.

REFERENCES

1. D. T. Snyder, C. J. Pulliam, Z. Ouyang and R. G. Cooks, *Anal. Chem.* **2015**, 88, 2-29.
2. K. Evans-Nguyen, A. R. Stelmack, P. C. Clowser, J. M. Holtz and C. C. Mulligan, *Mass Spectrom. Rev.* **2021**, 40, 628-646.

基于碳纳米管的光电效应离子源

吴天韵¹, 王妍¹, 何兴理¹, 李鹏¹, 李灵锋^{1,*}

1. 苏州大学电子信息学院, 江苏, 苏州 215006

离子源技术是质谱或离子迁移谱的核心技术之一。基于光电效应的离子源其核心是利用产生的光电子来电离样品分子。传统的光电效应离子源利用紫外灯照射金属材料产生电子以电离样品^[4], 然而此类光电效应离子源的金属材料表面易发生氧化、变性等化学变化, 导致信号的快速下降^[5]。本文研制了一种基于碳纳米管的光电效应离子源, 该离子源利用脉冲式紫外光源照射碳纳米管引发电效应, 进而产生光电子以电离样品。对碳纳米管薄层的制作工艺进行了探索, 采用旋涂法制作了性能良好的碳纳米管薄层。为了提高电子发射效率, 对附有碳纳米管薄层的透明衬底加热, 并在碳纳米管层引入电场电极, 结合背照式紫外光源的电离结构, 研制出了一种新型的光电效应离子源。与其它类型的离子源相比, 碳纳米管光电效应离子源的反应物离子种类单一, 且强度可以通过紫外灯光强进行调节。其瞬时光电子流可达 μA 量级, 在空气中产生的反应物离子流可达 10nA 以上。与金属材料相比, 碳纳米管材料具备更好的化学稳定性。将该离子源应用于离子迁移谱仪中, 可直接产生脉冲式的离子团, 无需安装结构复杂的离子门。初步的实验结果表明, 基于碳纳米管光电效应的离子源克服了以往金属材料因易被氧化、发生表面改性等原因而引起的稳定性问题, 具有反应物离子强度高、背景峰谱图简单等优点。该新型离子源对有电子亲合的化合物如硝基类爆炸物的快速检测具备很好的应用前景, 利用此方法产生的稳定的光电子流技术还有望扩展至低压及真空下的样品电离, 应用于其它便携式质谱技术中。

关键词: 碳纳米管; 光电效应; 离子迁移谱; 离子源.

参考文献

1. P. Begley, R. Corbin, B. E. Foulger and P. G. Simmonds, *J. Chromatogr.*, **1991**, 588, 239-249.
2. L. Short, R. Ewing and C. Barinaga, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2011**, 25, 2888-2896.

Email:lingfengli@suda.edu.cn, Tel:+86-13656249881.

高灵敏单光子电离/光诱导缔合电离 (SPI/PAI) 质谱技术研发与应用

魏治洋, 晏子涛, 杨波*, 束继年

中国科学院大学, 环境材料与污染控制技术研究中心, 北京, 101408, E-mail: boyang@ucas.ac.cn

挥发性有机物 (VOCs) 质谱仪是 VOCs 高灵敏在线检测的主要分析仪器之一, 在环境、医学和安全等多个领域均有重要应用。作者所在团队以自主创新的高通量真空紫外 (VUV) 灯为电离光源, 研发了系列高灵敏单光子电离飞行时间质谱仪 (SPI-TOFMS), 可用于直接、在线检测空气中的痕量 VOCs, 10 秒内对苯系物、硫醚等多种 VOCs 的检测灵敏度达到 4–105 counts pptv⁻¹, 检测限低至亚 pptv 量级^[1,2]。在此基础上, 发现了 VUV 光辐照下, CH₂Cl₂ 对极性有机物的高效质子化现象^[3], 使特定极性有机物的检测灵敏度相比光电离提高上千倍 (如图 1 所示)。通过对电离机理的系统研究, 提出了一种新的光诱导缔合电离 (PAI) 反应^[4]。缔合电离是一种利用中性物质 (激发或不激发) 碰撞产生离子的方法, 离子的产生涉及新键的生成及化学能转化为电离能的过程。虽然缔合电离是等离子体和火焰中产生离子的一种常见方式, 但由于传统缔合电离通道单一, 不能生成特异性的分子离子, 因此难以用于质谱电离技术, 直接、高效地产生待测物离子。经过大量实验验证, 新发现的光诱导缔合电离反应对包括醇、醛、酸、酮、酯等常规含氧有机物和有机硝酸酯、有机磷酸酯、硝基芳烃、萜烯、有机硫化物、苯胺类、腈类、H₂O、NH₃ 等极性物质均具有超高的离子化效率, 如对硝基甲苯的电离效率高达 28%^[5], 可用于上述物质的超灵敏在线检测。结合在线热脱附、在线顶空等进样装置, SPI/PAI 质谱已成功用于大气、土壤、粉末、气溶胶、水体等多种介质中 VOCs 的快速检测。为提高仪器对 VOCs 混合物的分析能力, 作者所在团队针对 SPI/PAI 离子源特点, 通过射频四极杆抑制高通量 H₃O⁺ 及其团簇离子, 有效抑制背景信号, 开发了 SPI/PAI 飞行时间质谱仪 (SPI/PAI-TOFMS), 在保证高灵敏度, 低检测限的同时, 使质谱分辨达到 5000 以上。

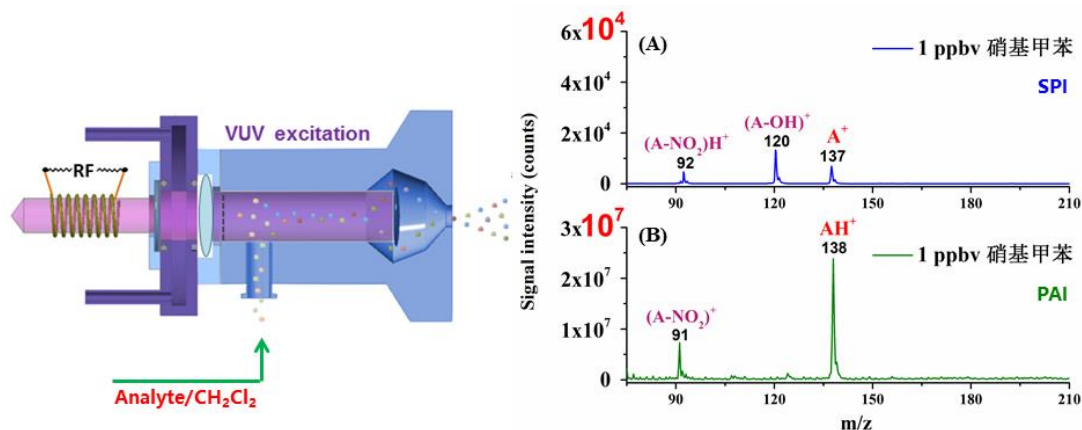


图1. 光诱导缔合电离离子源装置示意图 (左), 硝基甲苯的SPI质谱图 (A) 与PAI质谱图 (B)

关键词: 挥发性有机物; VUV 光源; 单光子电离; 光诱导缔合电离; 质谱.

参考文献

1. Zhen Li, Ce Xu, Jinian Shu*, *Anal. Chim. Acta*, 2017, 964: 134-141.
2. Yedong Guo, Bo Yang*, Jinian Shu, et al., *Talanta*, 2022, 247:123558.
3. Jinian Shu*, Yao Zou, Ce Xu, et al., *Sci. Rep.*, 2016, 6: 36820.
4. Bo Yang, Haixu. Zhang, Jinian Shu*, et al., *Anal. Chem.*, 2018, 90, 1301-1308.
5. Jingyun. Huang, Bo Yang*, Jinian Shu*, et al., *Anal. Chem.*, 2019, 91, 5605-5612.

基于商业化无极荧光灯的脉冲高通量 VUV 光源研制及质谱应用

晏子涛, 魏治洋, 杨波*, 束继年

中国科学院大学, 环境材料与污染控制技术研究中心, 北京, 101408

挥发性有机物 (VOCs) 的高灵敏在线检测在大气污染过程监测与溯源、化工园区突发事件应急监测、基于呼气检测的健康诊断以及痕量毒品和炸药的安检等多个领域均起到重要作用。单光子电离质谱仪 (SPI-MS) 由于其简单的软电离形式在 VOCs 混合物的直接、在线监测方面具有独特优势。然而, 目前常用的商业化直流 Kr 灯光通量较低 ($\sim 10^{11}$ – 10^{12} photons s^{-1}), 一定程度上限制了 SPI-MS 的检测灵敏度及仪器的广泛应用。基于实验室自制的高通量 VUV 灯的 SPI-MS 可以实现对痕量 VOCs 的高灵敏检测^[1–3], 但自制 VUV 灯存在一定的技术壁垒。为简化 VUV 光源的制作, 提高其可复制推广性, 作者最近尝试了一种基于商业无极荧光灯 (EFL) 现成的电源系统制作高通量 VUV 光源的简易方法。通过直接使用商业化无极荧光灯的 2.65 MHz 高频发生器和耦合器, 将玻璃灯泡替换为自制的 stainless steel 灯泡, 并充入 5% 的 Kr/He 作为激发气体, 成功研制了光通量超过 1.0×10^{15} photons s^{-1} 的 VUV 光源。利用其瞬时启辉的特性, 使用继电器进行时序控制使该 VUV 灯脉冲式运行, 有效解决了光源散热问题, 提高了 VUV 灯的稳定性和使用寿命。为进一步优化灯泡的尺寸设计, 首次使用 COMSOL Multiphysics 6.0 软件对 Kr/He 电感耦合等离子体产生的 VUV 辐射效果进行了数值模拟, 将灯泡半径和凹腔深度作为输入参数, 以发射 123.6 nm (10.0 eV) 和 116.5 nm (10.6 eV) 辐射的激发态 Kr 浓度作为输出值评估 VUV 光强, 模拟与实验结果吻合, 简化了灯泡尺寸设计并获得了最优光通量。将脉冲高通量 VUV 灯与 SPI-MS 耦合, 11 秒内对苯的检测限达到 pptv 量级。商业化无极荧光灯售价仅为 100 元人民币左右。因此, 该光源具有坚固、稳定、便捷、成本低、通量高、寿命长等多种优点, 有望促进 SPI 相关技术的发展和應用。

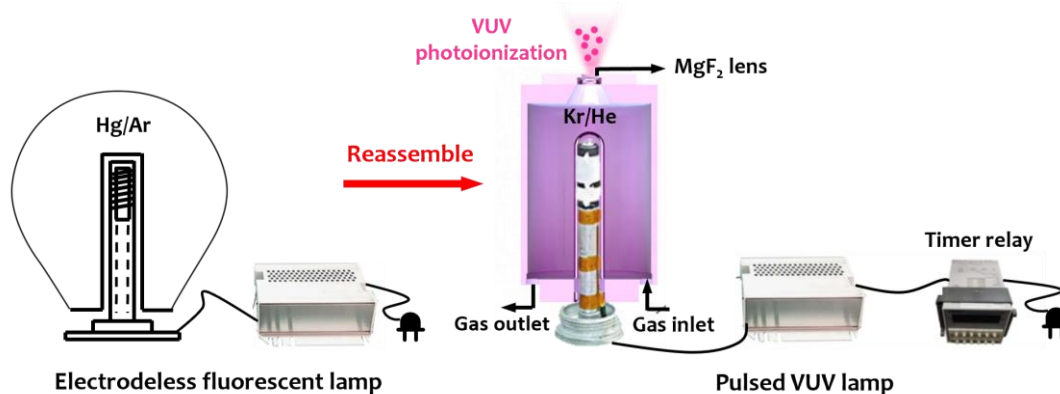


图1. 商业化无极荧光灯 (左), 脉冲高通量 VUV 灯 (右)

关键词: 挥发性有机物; VUV 光源; 单光子电离; SPI-MS.

参考文献

1. Wanqi Sun, Jinian Shu*, Peng Zhang, Zhen Li, Nana Li, Miao Liang, and Bo Yang, *Atmos. Meas. Tech.*, 2015, 8: 4637–4643.
2. Zhen Li, Ce Xu, Jinian Shu*, *Anal. Chim. Acta*, 2017, 964: 134–141.
3. Yedong Guo, Bo Yang*, Jinian Shu, Kui Jiang, Haijie Wang, Zhangqi Yu, Zuojian Zhang, Zhen Li, Jingyun Huang, and Zhiyang Wei, *Talanta*, 2022, 247:123558.

基于离子漏斗的四极杆飞行时间质谱的研制

朱晨鑫¹, 申华莉^{1*}, 杨芃原^{1*}

1. 复旦大学生物医学研究院, 上海市徐汇区东安路 130 号

在生物质谱中, 电喷雾四极杆飞行时间质谱具有分析速度快、检测灵敏度高以及分辨率高的特点, 适用于潜在疾病生物标志物的寻找。为此, 本实验室自主研制了具有中高分辨、高灵敏度以及串级功能的基于离子漏斗的四极杆飞行时间质谱(Q-TOF)。Q-TOF 主要由离子光学系统、真空系统、直流和射频供电系统以及整机控制和信号处理系统组成。其结构示意图如图 1(a)所示, 整机实物图如图 1(b)所示。

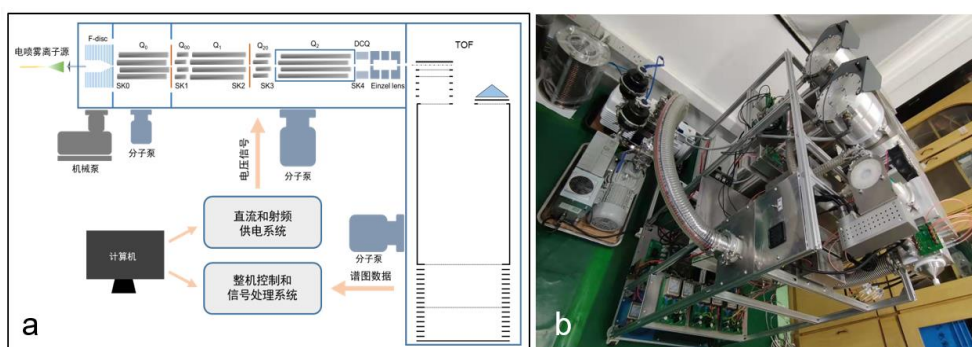


图 1 基于离子漏斗的四极杆飞行时间质谱: (a)结构示意图, (b)整机实物图

Q-TOF 整体性能: 最佳分辨率可以达到 15000 @ 609 m/z; 标准肽段(Y-Y-Y)的检测极限在 10 pg/μL; 具备离子选择功能以及串级质谱功能, 如图 2 所示。此外, 选用了采用牛血清白蛋白的酶解样品进行 Q-TOF 生物样本测试, 如图 3 所示。

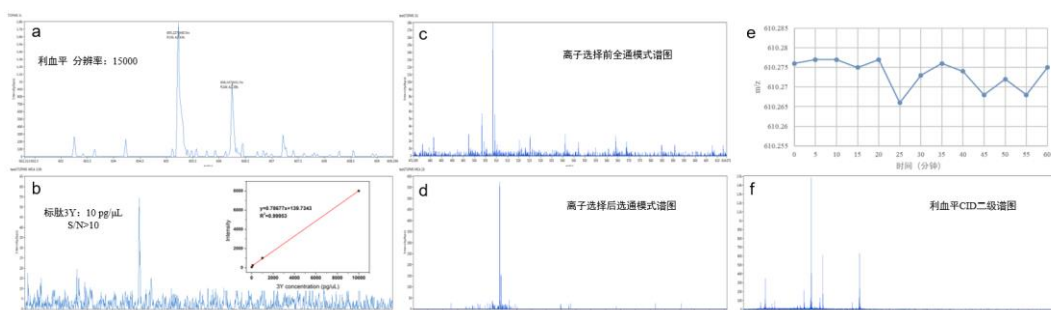


图 2 Q-TOF 整体性能测试: (a) 最佳分辨率 15000 @ 609 m/z; (b) 标准肽段(Y-Y-Y)检测极限 10 pg/μL; (c,d)四极杆进行离子选择前后谱图对比; (e) 一小时内标精度±10 ppm; (f) 利血平碰撞诱导解离串级谱图

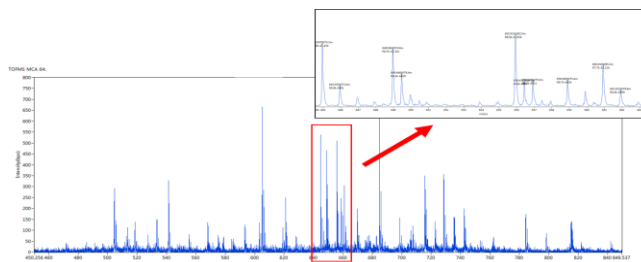


图 3 牛血清白蛋白酶解样品谱图

关键词: 离子漏斗、四极杆飞行时间质谱、碰撞诱导解离

复旦大学生物医学研究院, 复旦大学化学系, 上海, 862200433, pyyang@fudan.edu.cn, 021-31249203
临床定量蛋白质组的质谱仪及配套试剂的研发, 2017YFC0906700

基于潘宁离子阱的质谱分析技术

屠秉晟*, 王珈榕, 沈扬, 姚科, 魏宝仁, 邹亚明

Institute of Modern Physics, Key Laboratory of Nuclear Physics and Ion-Beam Application (MOE), Fudan University, 200433 Shanghai, China

潘宁离子阱是通过静态电磁场囚禁带电粒子进而开展精密质谱分析的尖端实验装置。近年来, 利用潘宁阱囚禁单个离子可以针对它的质量(电荷质量比)进行超高精度的实验定标, 误差可达 10^{-11} 以下。在此基础上, 可以开展基本粒子质量标度、量子电动力学检验、正反物质对称性研究、搜索暗物质等, 是基础科学领域的重要研究课题[1,2]。

基于潘宁离子阱的质谱分析技术根据应用可以分为在线潘宁阱技术和离线潘宁阱技术两种。在线潘宁阱技术主要应用在放射性核素质量分析中, 又细分为 ToF-ICR 和 PI-ICR 两种。其中 ToF-ICR 是通过缓冲气体冷却目标离子, 再通过偶极和四极激发离子回旋运动模式, 最后引出测量它的飞行时间来确定目标离子的荷质比; 而 PI-ICR 则仅采用偶极激发后引出, 测量离子在位置灵敏探测器上的位置, 即通过测量离子回旋运动的相位分析它的质量。在线离子阱技术可以针对短寿命(ms 量级, 质量数 $M/z=100$) 的元素进行较高精度的质量定标, 其质量分辨能力可达 10^7 。

离线潘宁阱技术主要针对稳定元素开展超高精度的质量测量, 它所依赖的质谱分析技术为基于镜像电荷探测的 FT-ICR 技术。这一技术是通过探测离子回旋运动在电极上诱导出的镜像电荷, 经过放大、傅里叶分析后直接得到运动频谱, 再经过计算得到目标离子的荷质比。它的质量分辨能力高达 10^{10} , 但质量数往往较低 M/Z 通常在 10 以下。如果拓展这一技术用于大质量数的分析, 分辨能力会等比例下降。

目前, 复旦大学正自主研发基于 FT-ICR 技术的高精密潘宁离子阱, 用于高精度的原子质量分析与原子光谱测量。已经完成了用于 FT-ICR 技术的超导谐振器与低温射频放大器以及配套信号读出、混频与 FFT 数据分析系统, 并且通过了低温噪声信号采集与读出的测试。

[1] K. Blaum, Yu. N. Novikov and G. Werth, *Contemporary Physics* **51**, 149–175(2010).

[2] K. Blaum, S. Eliseev and S. Sturm, *Quantum Sci. Technol.* **6**, 014002(2021).

新型快响应高分辨质谱技术与仪器的研发及其应用

段忆翔^{1,*}, 赵忠俊¹, 郭星², 代渐雄², 何星亮¹, 邓辅龙¹, 曾鹏宇¹, 吴斌¹, 孙红恩¹,

杨燕婷²

¹四川大学机械工程学院, 成都, 610065

²成都艾立本科技有效公司, 成都, 610064

研发具有自主知识产权的高性能先进质谱设备是解决我国高端质谱设备进口依赖“卡脖子”问题的有效途径, 是大力推进科技创新的重要支撑, 被认为是国家战略核心之一。针对“要打好科技仪器设备国产化攻坚战”的迫切需求, 团队多年来一直致力于研发高灵敏度和高分辨率兼备的高端质谱仪。紧密围绕分析科学及行业中的实际问题, 团队在质谱领域进行了系统且深入的研究, 突破了行波离子迁移率分离器、行波离子导向器、飞行时间质量分析器、常压质谱接口、常压电离源、离子漏斗及多极杆离子调制装置等多项技术难点, 解决了质谱仪工程化及产业化过程中的多个难点, 自主研制了包括有紫外光电离-飞行时间质谱(UVP-TOFMS)、质子转移反应-飞行时间质谱(PTR-TOFMS)、行波离子分子反应器-飞行时间质谱(TWIMR-TOFMS)及微波诱导等离子体-质子转移反应质谱(MWP-PTR-MS)等一系列市场需求明确的高灵敏度、高分辨率以及高响应速度的高端质谱仪器。相关成果已成功应用于非侵入式医学诊断、环境监测和食品安全等多个领域, 受到客户的高度评价, 社会效益显著, 对我国分析仪器研发水平的提升具有重要意义。

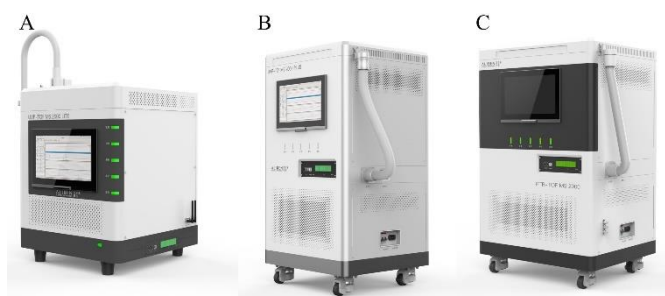


Fig. 1 Demonstration of commercialized mass spectrometers: (A) UVP-TOFMS LITE; (B) UVP-TOFMS PLUS; (C) PTR-TOFMS;

关键词: 飞行时间质谱; 质子转移反应质谱; 微波诱导等离子体; 行波分子离子反应器

国产高分辨辉光放电质谱仪关键技术及研发进展

李飞腾, 沈小攀, 翟利华, 袁祥龙, 邓虎, 徐江, 李志明*

1.西北核技术研究所, 陕西, 西安, 710024

高分辨辉光放电质谱 (HR-GDMS), 具有固体样品直接分析、高分辨率、极低检测限、宽动态范围、可同时检测 70 余种元素含量等特点, 在核工业、航空航天、半导体原材料等领域中材料的痕量杂质元素的分析具有不可替代作用。本文主要介绍国产高分辨辉光放电质谱仪器总体设计、仪器离子光学参数理论计算、测控和软件系统架构设计、低本底大动态范围离子探测等最新进展。

在高纯光伏硅材料、高纯金属溅射靶材、高温合金、高纯稀土等材料元素分析中, 低速流的辉光放电离子源因具有较低的背景噪声, 在测量结果方面表现出优越性, 但目前商品化低速流 HR-GDMS 仪器同时也存在分析时间长、分析效率低的问题, 主要体现在质量峰中心不稳定, 且尚未实现磁场的快速扫描。鉴于此, 结合相关领域需求和现有商用仪器的优缺点, 国产 HR-GDMS 仪器采用“低速流 GD 离子源+高分辨正向磁电双聚焦+单通道法拉第杯电子倍增器”技术路线。

高分辨率要求分析器具有更大的质量色散或更小的狭缝宽度, 且必须采用磁-电双聚焦质量分析器。国产 HR-GDMS 仪器整体设计采用正向尼尔-约翰逊双聚焦结构, 静电分析器半径 350 mm, 偏转角 70° , 磁分析器半径 250 mm, 偏转角 70° , 质量色散可达到 570 mm; 设计可切换狭缝为高中低三档, 其中高分辨狭缝设计 16 μm ; 在探测器结构布局方面, 采用单通道法拉第杯和双模式电子倍增器, 为进一步提高丰度灵敏度指标, 在电子倍增器前配置能量阻滞过滤器。

质谱仪系统包含离子源、真空、烘烤、高压、磁流等诸多设备, 设备之间采用 CAN 总线协议, 各设备之间可自由访问, 并集总与前端机进行数据交换。前端机采用 Linux 嵌入式系统, 支持 CAN 总线、网口、RS232/485 等协议, 并配置有 32G 容量本地硬盘, 根据需求可进行二次开发。用户通过主控机的软件界面与前端机交互。支持用户在电脑端、仪器 PAD 和手机 APP 三种方式操作/访问质谱仪。

在关键部件研发方面, 开展了辉光放电离子源设计与实验, 源区离子提取与传输透镜设计、高分辨磁-电双聚焦质量分析器结构参数计算和仿真验证, 制定了大动态范围的离子探测方案, 研制了石墨法拉第杯及前置放大器电路, 对电子倍增器甄别电路进行制板调试, 获得了纳秒级别脉冲甄别。

关键词: 辉光放电离子源、高分辨辉光放电质谱仪、磁-电双聚焦质量分析器

国产热表面电离质谱研发进展

袁祥龙, 沈小攀, 翟利华, 邓虎, 徐江, 汪伟, 方随, 李飞腾, 郭思琪, 李志明*

1.西北核技术研究所, 陕西, 西安, 710024

热表面电离质谱 (TIMS) 具有卓越的线性和稳定性, 能够为地学、核科学等许多学科提供从 Li 元素到 U 元素范围可靠的测试数据。目前, 市场上存在的热表面电离质谱主要有 Thermofisher 公司生产的 Triton 系列、Isotopx 公司生产的 Phoenix TIMS 以及 Nu 仪器公司生产的 Nu TIMS, 尚无国产化的热表面电离质谱出现。

团队基于多年在无机和同位素磁质谱仪器方面关键技术和整机集成的技术积淀, 研制了一款热表面电离质谱。该仪器克服了加速高压噪声和漂移的影响, 具有卓越的峰形系数和峰中心长期稳定性。该仪器各主要关键技术指标与上述几款商业仪器基本相当, 个别技术指标优于上述仪器。

该款热表面电离质谱仪主要由热表面电离离子源、质量分析器、变焦透镜、多接收离子检测系统等组成。其中, 热表面电离离子源采用最高 10kV 加速高压, 可以获得最佳的灵敏度。全新设计的离子源透镜对单灯丝和双灯丝的离子传输都进行了优化, 在保证最高传输效率的同时, 可使进入质量分析器的离子束具有较佳的空间状态。质量分析器采用正向 Nier-Johnson 结构, 质量色散达到 560mm; 其中, 磁分析器的偏转半径为 250mm, 静电分析器的偏转半径为 350mm。采用霍尔探头测量磁场进行闭环反馈控制, 消除磁滞效应带来的影响, 确保质量数的快速、准确设定。多接收检测系统最多可配置 16 个固定位置的法拉第杯, 4 通道的全尺寸离散打拿极电子倍增器。由双四极变焦透镜实现多质量离子的同时探测, 最大程度的满足各种质量范围的同位素比值测量需求。电子倍增器通道可选配全新设计的能量阻滞透镜 (RPQ), 可进一步降低仪器的噪声本底, 提高仪器的丰度灵敏度。法拉第杯采用石墨涂层的深杯结构, 减少二次电子的逸出, 保证一致的离子接收效率。

关键词: 热表面电离质谱 (TIMS)、峰形系数、丰度灵敏度、变焦透镜.

基于双线性离子阱质量分析器的脂质异构体分析方法研究

刘新玮¹, 焦斌¹, 曹文波¹, 马萧萧¹, 瑕瑜², Stephen Blanksby³, 张文鹏^{1,*}, 欧阳证^{1,*}

1. 清华大学, 精密仪器系

2. 清华大学, 化学系

3. 昆士兰科技大学, 化学与物理学院

脂质在生物体内平衡的紊乱与多种疾病密切相关, 潜在脂质异构体生物标志物已被用于 II 型糖尿病、乳腺癌、甲状腺癌、肺癌和髓母细胞瘤等多种疾病的诊断, 而质谱分析方法是脂质检测的有效工具, 但商业质谱仪在进行复杂脂质异构体鉴定时仍具有挑战性, 特别是对脂质中碳碳双键 (C=C) 位置与脂肪酰基 *sn* 链位置的鉴定缺少有效技术手段。本研究基于串联双线性离子阱质量分析器研发了一种具备臭氧诱导解离 (OzID) 与碰撞诱导解离 (CID) 方法的新型小型质谱分析系统, 开发了一套高效、便捷的质谱分析方法与检测流程, 突破了现有分析方法成本高、使用条件与分析过程复杂的技术瓶颈。双线性离子阱质量分析器可实现灵活的离子操控, 并最大限度地提高分析物离子利用率。本研究结合 OzID 分析方法并设计了一种微型臭氧发生器, 在双线性离子阱质量分析器上开发出单次采样-多脂质离子 OzID 分析的质谱分析方法, 提高了脂质样品利用率与分析速度。分析方法可实现在线性离子阱 2 中完成 OzID 分析, 并在线性离子阱 1 内仍囚禁其他待分析脂质离子, 依次选择不同质荷比离子进入离子阱 2 中完成 OzID 分析, 即可实现一次脂质样品采集、进样, 一组脂质异构体标志物的在线检测。应用双线性离子阱小型化质谱仪器, 开发出基于 OzID 分析方法的脂质异构体鉴定的质谱分析技术, 通过优化臭氧发生装置与离子阱 2 内部气压条件, 可在最短 10 毫秒反应时间实现对脂肪酸甲酯与磷脂的 OzID 分析, 生成特定质荷比诊断离子; 在双线性离子阱质量分析器中联合使用 CID 与 OzID 分析方法, 还可实现对负离子模式脂肪酸中 C=C 位置以及正离子模式磷脂中 *sn* 链位置的鉴定, 生成特异性诊断离子。最后, 应用上述分析方法实现了生物组织样品中多种磷脂的 C=C 与 *sn* 链位置异构体的鉴定, 并对乳腺癌与癌旁组织中磷脂 C=C 异构体相对含量进行了检测分析, 检测结果表明, 应用 OzID 分析方法的双线性离子阱小型化质谱仪器能够实现生物样本中多种脂质异构体的结构鉴定与定量分析, 具备现场即时分析脂质异构体生物标志物的检测潜力。另外, 双线性离子阱质量分析器对于质谱成像、单细胞分析这类样品量少的质谱分析技术具有独特优势, 单次离子化后的样品离子被囚禁于离子阱 1 中, 依次对不同质荷比离子进行串级质谱分析, 可大幅提升样品离子利用率, 已实现 20 种以上脂质离子的串级质谱成像和超过 40 种脂质离子的单细胞串级质谱分析。

关键词: 脂质异构体; 臭氧诱导解离; 线性离子阱; 串级质谱分析

参考文献

1. Liu X, Wang X, Bu J, Zhou X, Ouyang Z, Anal Chem. **2019**, 91(2):1391-1398.
2. Young RSE, Bowman AP, Williams ED, Tousignant KD, Bidgood CL, Narreddula VR, Gupta R, Marshall DL, Poad BLJ, Nelson CC, Ellis SR, Heeren RMA, Sadowski MC, Blanksby SJ, Cell Rep. **2021**, 34(6):108738.
3. Han X. Lipidomics for studying metabolism. Nat Rev Endocrinol. **2016**, 12(11):668-679.
4. Shen Z, Zhao H, Yao H, Pan X, Yang J, Zhang S, Han G, Zhang X, Chem Sci. **2022**, 13(6):1641-1647.
5. Wang Z, Cao M, Lam S M, Shui G, Trends Anal. Chem. **2023**, 160, 116973.

针对组织样本的单细胞蛋白质质谱采样装置

邢丽凯¹, 钟欢¹, 谢卓颖^{1,*}

1. 江苏省南京市玄武区四牌楼二号东南大学

单细胞分析可以揭示细胞物质组成差异性与生理行为的多样性, 然而由于细胞体积小、样品量少、胞内组分复杂和前处理复杂等问题, 单细胞分析存在严峻的挑战。这里, 我们设计了一种单细胞蛋白质采样装置可以利用宽场荧光成像识别与红外激光解吸完成对组织样本中单细胞的原位采样, 在线富集与离线分析。装置包括软件和硬件部分, 软件为集成的 GUI 界面, 可实现硬件装置的通信控制与单细胞识别与路径规划功能; 硬件装置包括: 激光解吸模块, 荧光成像模块, 位移模块, 液桥采样模块。其中, 荧光成像模块负责捕捉组织样本中发出特定荧光标记的单细胞, 位移模块负责移动组织样本辅助完成单细胞捕获, 并协调完成样本的扫描任务, 激光解吸模块利用 808 纳米纳秒激光将组织样本中的感兴趣单细胞解吸到液桥采样模块, 液桥采样模块负责接受激光解吸到的单细胞样品, 并利用 C4 整体柱完成对样品的在线富集。最后, 将富集单细胞蛋白质样品的整体柱接入液相色谱与质谱联用装置中进行检测分析。目前, 808 纳米红外激光分辨率为 10 微米, 与单个细胞直径相匹配, 最高在单个 HeLa 细胞中检测到 243 种蛋白质。

关键词: 单细胞蛋白质组学, 激光原位采样, 整体柱富集.

参考文献 (5 篇以内)

1. H. Y. Zhang, Y. Y. Deng, X.Y. Liu, J. Sun, L.Y. Ma, Y. J. Ding, Z. Zhan, H. Zhang, Y. C. Yang, Y.H. Gu, A. B. Iliuk, C.X. Yang and W. A. Tao, *Anal. Chem.*, 2020, 21, 14790–14797.
2. S. G. Park, and K. K. Murray, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2013, 27, 1673-1680.
3. Y. Zhu, M. W. Dou, P. D. Piehowski, Y. A. Liang, F. J Wang, R. K. Chu, W. B. Chrisler, J. N. Smith, K. C. Schwarz, Y. F. Shen, A. K. Shukla, R. J. Moore, R. D. Smith, W.J. Qian and R. T. Kelly, *Molecular & Cellular Proteomics.*, 2018, 9, 1864-1874.
4. C. Dong, F. Donnarumma and K. K. Murray, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2022, 6, 1003–1010.

新型行波离轴传输结构电源系统的研制

曾鹏宇¹, 何星亮¹, 赵忠俊^{1, 2, *}, 段忆翔^{1, 2, *}

1. 四川大学机械工程学院;
2. 成都艾立本科技

为滤除质谱系统中来自离子源的大量中性污染物和带电液滴, 提高质谱系统的灵敏度、信噪比和使用寿命, 一种基于行波堆叠环的离轴传输结构被提出并应用于电喷雾电离质谱(ESI-MS)。根据离轴堆叠环的结构特性, 研发了对应的行波射频耦合供电电源和测控系统。系统采用自定义串口通讯协议控制现场可编程逻辑门阵列(FPGA)以实现全电路的信号控制和发生, 通过12位8通道ADC以及四片16位DAC实现8路行波幅值的监控, 并设计耦合电路, 使用行波改变射频的中心参考基准, 达到程控射频的目的, 进而在堆叠环上实现提供行波轴向动能的效果。最后, 测试了硬件系统在离轴传输结构上的电参数稳定性和精度。测试结果表明: 行波电源可控电压范围为0.2-110V; 行波电源脉冲频率范围为0-400KHz; DCDC直流高压纹波小于0.03%; 行波高低电压全量程检测绝对误差小于0.03V; 行波高低电压控制输出全量程绝对误差小于0.07V; 行波波形平滑、上升下降时间均小于20ns。耦合电源及测控系统的性能稳定、可靠, 精度、量程满足设计要求, 已成功应用于多种堆叠环离子传输结构。该耦合电源系统的设计对先进高端质谱系统的研发具有重要价值。

关键词: 堆叠环; 离轴传输; 行波射频耦合电路; 测控电源系统

参考文献

1. Kevin Giles*. Applications of a travelling wave-based radio-frequency only stacked ring ion guide. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2004; 18: 2401-2414.
2. Richard D. Smith*. Traveling-Wave-Based Electrodynamic Switch for Concurrent Dual-Polarity Ion Manipulations in Structures for Lossless Ion Manipulations. *Anal. Chem.* 2019; 91: 14712-14718.
3. 郭星, 段忆翔*. 基于行波技术的离子迁移率分离器研制. 2021; 49(9): 1461-1469.
4. 李宏, 段忆翔*. 行波离子迁移谱的行波脉冲电源设计及应用. *质谱学报.* 2022; 43(5): 680-686.

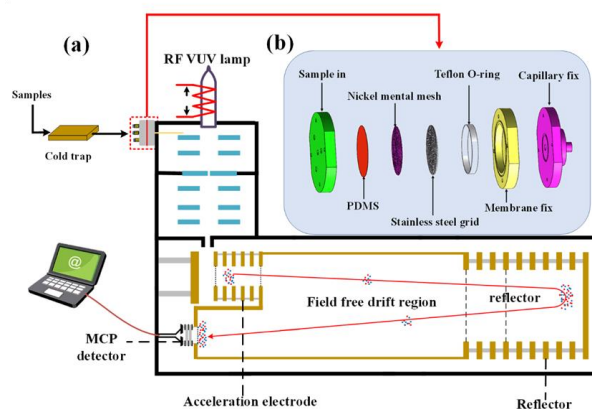
用于在线测定乙烷的均匀取样膜入口光电子电离便携式飞行时间质谱仪

李静¹, 厉梅^{1,*}, 侯可勇^{1,*}

1. 山东大学, 山东省青岛市即墨区滨海路 72 号, 266237

乙烷(C_2H_6)是天然气中仅次于甲烷(CH_4)的第二大成分, 约占5-10%[1]。与传统化石能源相比, 天然气是一种清洁、高效的能源。近年来, 天然气在我国得到广泛应用, 然而, 天然气管道泄漏引发的爆炸事故频发, 严重危害着人民群众的生命财产安全[2]。天然气中 CH_4 含量最高, 但 CH_4 极易在土壤和空气中扩散。测量 CH_4 浓度来确定天然气管道泄露点的方法只能检测泄露的大致范围, 不能准确定位泄露点[3]。 C_2H_6 在空气和土壤中扩散率低, 可作为天然气泄漏监测的目标气体。因此, 开发快速、准确的分析乙烷的仪器和方法可以用来在线检测天然气管道泄漏。

本工作开发了一种均匀取样膜进样系统, 并与自制的光电子电离便携式飞行时间质谱仪(photoelectron ionization miniature time-of-flight mass spectrometry, PEI-mini-TOFMS) 联用, 用于原位、在线和高灵敏度乙烷检测。在均匀取样膜入口系统中, 设计了一个进样口两个出样口进样模式, 有效减小了样品在膜入口装置内流动的死体积, 提升了样品在膜表面有效接触、富集面积, 使得乙烷的检测灵敏度比单口进单口出膜进样系统提高了1.4倍。当膜面积从 490 mm^2 增加到 1256 mm^2 时, 调节电离区气压从 0.6 Pa 提高到 4 Pa , 则仪器的整体灵敏度提升10倍。该MIPEI-mini-TOFMS具有优越的鲁棒性, 环境温度在 7°C 至 40°C 范围内变化时, 乙烷信号强度的相对标准偏差(RSD)小于5%; 为避免环境湿度降低乙烷检测灵敏度, 自主设计的半导体冷阱将气体样品湿度控制在10-12%, 进样流量 500 mL/min , 可直接进样进行高灵敏度分析, 单个样品的分析时间仅60 s。MIPEI-mini-TOFMS检测乙烷线性范围为1-50 ppmv, 检测限(LOD, $S/N=3$)为420 ppbv, 表明了MIPEI-mini-TOFMS检测乙烷的可靠性。该工作对于地上天然气管路泄漏的巡检存在潜在的应用价值。



关键词: 乙烷; 便携式质谱; 天然气; 膜入口.

参考文献

- [1] F. Chen, S. Jiang, W. Jin, H. Bao, H.L. Ho, C. Wang, S. Gao, *Opt. Express, OE.*, **2020**, 28, 38115–38126.
- [2] G. Menduni, F. Sgobba, S.D. Russo, A.C. Ranieri, et al, *Molecules.*, **2020**, 25, 5607.
- [3] M. Li, B. Liu, T. Chen, R. Liu, Y. Guo, K. Hou, *Talanta.*, **2023**, 254, 124170.

螺旋通道的通道电子倍增器的研制

刘术林^{1,2,*}, 闫保军², 张斌婷^{1,3}, 彭华兴²

1. 核探测与核电子学国家重点实验室, 北京, 100039; 2. 核科学与技术学院, 中国科学院大学, 北京, 100039; 3. 中子科学部, 中国散裂中子源, 东莞, 523803

经过近几年来国家的大力支持和广大科研工作者的共同努力, 国产质谱仪器的关键零部件已逐步实现国产化, 但制约质谱离子检测的关键零部件至今还依赖进口。本文针对由铅铋硅酸盐玻璃制作的技术难度最大的螺旋通道的通道电子倍增器, 从该玻璃经过氢还原后表面电阻的形成的物理机制以及二次电子发射层的形成机理来开展研究。通过正交实验方法, 在确保玻璃满足上述基本性能的前提下, 确保熔炼后易于加工和处理, 即通过加工成厚壁玻璃管或者在浇铸的玻璃棒后再打偏心孔, 然后扭转拉细, 形成螺旋形通道结构, 最后在其一端封接制作出喇叭口结构, 经过氢还原、制作电极等一系列工艺, 制作出该样品; 通过建立直流和脉冲计数两种模式下的测试系统, 全面测试所研制的螺旋通道的通道电子倍增器的全部性能, 并在 LC-MS 中试用, 获得主要性能与进口产品相当的电子倍增器; 测试结果表明: 所研制的螺旋通道的通道电子倍增器, 其在直流和脉冲计数模式下的增益与进口产品相当, 电阻在稍高, 其它性能诸如寿命、稳定性等, 基本一致。目前, 正在开展工程化研究。

关键词: 通道电子倍增器, 螺旋通道, 电阻, 增益, 寿命

参考文献:

- Adams J, Manley B W. The mechanism of channel electron multiplication[J]. IEEE Transactions on Nuclear Science, 1966, 13(3): 88-99.
- Klettke B D, Krym N D, Wolber W G. Long-term stability characteristics of commonly used channel electron multipliers[J]. IEEE Transactions on Nuclear Science, 1970, 17(1): 72-80.
- Binting Zhang, Cuiping Li, Shulin Liu, et al. Experimental study of Channel Electron Multiplier[J]. Radiation Detection Technology and Methods, 2022, 12(6), <https://doi.org/10.1007/s41605-022-003697>.
- 林焱剑. 均匀面电子源和通道式电子倍增器性能研究[D]. 广西大学, 2019: 23-26.
- LIN Yanjian. Study on the performance of homogeneous surface electron source and channeled electron multiplier[D]. Guangxi University, 2019: 23-26.
- 张斌婷, 闫保军, 刘术林, 等. 适用于电子倍增器件的电荷灵敏放大器的设计[J]. 红外技术, 2022, 44(08): 792-797.
- ZHANG Binting, YAN Baojun, LIU Shulin, et al. Design of charge-sensitive amplifiers for electron multiplier devices[J]. Infrared Technology, 2022, 44(08): 792-797.

质谱仪向超高分辨能力发展的趋势和技术动向

丁力 徐福兴

宁波大学质谱技术与应用研究院

分辨本领是质谱分析最重要的技术指标,它同时给予质量精度和检测灵敏度的技术支撑。质谱仪从采用四极杆、离子阱、飞行时间质谱质分析器到测量囚禁离子的镜像电荷的傅里叶变换质谱仪,分辨本领有了几个数量级的增加,从根本上改变了传统上质谱分析的应用场景。在傅里叶变换质谱 FTMS 技术中,分辨本领取决于对离子周期性运动的测量频次,靠超导磁体的巨大磁场来增加频率的 FTICR 在商业上逐步被静电阱 FTMS 取代。典型的成功代表是美国赛默飞的 Orbitrap¹。除了 Orbitrap,静电阱还存在多种结构形式,近年来相继被报导的有 Cassinian trap²,静电直线离子阱 ELIT³和平面静电离子阱 PEIT⁴。

平面静电轨道阱分析器采用完全轴对称的圆环电极结构⁵,离子云分布在直径约 170 mm 的整个盘面上,所以空间电荷效应相对较小。由于采用中央最小的电极作为镜像电荷采集电极,镜像电荷信号呈脉冲波形,频谱中含有丰富的高次谐波。

测试中使用样品包括药品小分子、多肽、蛋白质,连续进样 ESI 电离。结果显示质量分辨本领与谐波次数成正比,直至 9 次以上的谐波。500 ms 采样多肽 MRFA ($m/z=524$) 的 6 次谐波分辨本领达到 155450,足以分解 M+2 同位素峰中的 ³⁴S 和 ¹³C₂ 之间的精细差别。

仅仅依靠快速傅里叶变换的强度模式已经不能满足要求。像吸收模式傅里叶变换这种利用离子运动相位信息的处理方法能进一步提高分辨本领,被逐步得到重视。对于平面静电离子阱的镜像电荷信号,直接使用傅里叶变换得到的某一个高次谐波构成的质谱在信号强度上会有所损失,而且不同次的高次谐波可能发生重迭,影响读谱。为此需要发展最小二乘法、相位解析法等一系列新的数据处理算法,消除谐波之间的干扰,并利用多个谐波强度为离子信号的强度定量。

采用新型数据处理算法,能够让各种谐波成分被和谐地利用,得到更多的质谱信息,故而我们这种新型静电离子阱质谱称为和谐阱质谱。目前我们已在国内开展了和谐阱质谱仪研制工作,有望在电极设计、加工工艺上取得进一步的突破。

关键词: 高分辨质谱, 傅里叶变换质谱, 静电离子阱, 高次谐波

参考文献

1. A. Makarov, *Anal. Chem.* 2000, 72, 1156 – 1162.
2. C. Koster, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2015, 26 (3), 390 – 396.
3. R. T. Hilger, R.E. Santini, S. A. McLuckey, *A. Anal. Chem.* 2013, 85(10), 5226 – 5232
4. L. Ding, A. Rusinov, *Anal. Chem.* 2019, 91 (12), 7595-7602
5. L. Ding, R. Badheka, Z. Ding, H. Nakanishi, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2013, 24, 356-364

第九部分

质谱基础理论

质谱重排规律：从“麦氏重排”到“丛氏重排”

丛兴顺¹, 亓欣¹, 李胜¹, 麻志浩¹, 彭俊钰¹, 李敏^{1,*}

1. 枣庄学院, 化学化工与材料科学学院, 山东, 枣庄, 211760

探索有机化合物的质谱重排规律是质谱分析工作者的重要使命,也是质谱法快速鉴定某一类未知化合物的重要基础。如图 1 所示,麦氏重排是世界上著名的质谱重排规律,是美国康奈尔(Cornell)大学质谱学家麦克拉弗蒂(F. W. McLafferty)于 1956 年提出的^[1],可以解释醛、酮、酸、酯和长链烷基苯等化合物的质谱重排规律。例如长链羧酸乙酯会发生麦氏重排形成 m/z 88 的特征重排离子,这对于乙酯类化合物的鉴定具有重要意义。但是对与二元长链羧酸及其衍生物(如二元羧酸二乙酯),其质谱中具有均具有特征的 m/z 98 的离子峰,该离子的结构及其形成过程鲜有报道,我们依据高分辨率质谱的结果以及化合物的结构,提出了 m/z 98 离子的可能结构及其形成过程,重排过程简化命名为丛氏重排^[2]。

丛氏重排的过程是远程 H 重排到 O 上,然后经 i 断裂失去一个小分子(水、甲醇或乙醇),然后发生 α 断裂并环化成环。由于六元环稳定性高,因此 m/z 98 的离子丰度较高,常常也可以观察到 m/z 84(五元环),112(七元环),126(八元环),或更高的重排离子峰。



图 1 麦氏重排(左)和丛氏重排(右)

如图 2 所示,丛氏重排适用的化合物种类有:二元长链羧酸、羟基羧酸、二元羧酸单甲酯、二元羧酸单乙酯、羟基羧酸甲酯、羟基羧酸乙酯、二元羧酸二乙酯、二元羧酸二甲酯及其它们碳链上含有双键衍生物。甲酯和乙酯的麦氏重排离子质荷比不同,但是丛氏重排的质荷比一致。

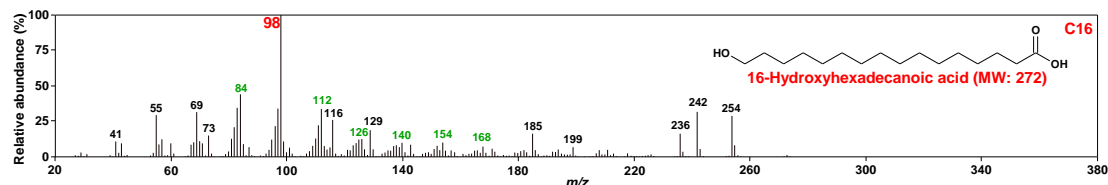
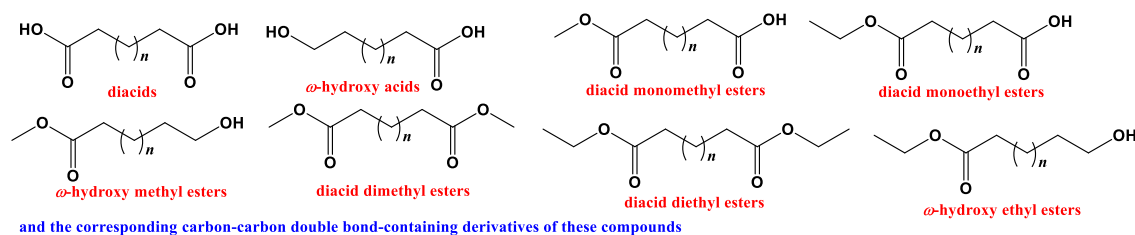


图 2 适用于丛氏重排的化合物种类(上)及代表化合物的质谱图(下)

关键词: 质谱碎裂规律, 质谱分析, 二元长链羧酸, 重排离子

参考文献

- McLafferty, F. W., *Anal. Chem.* **1956**, 28 (3), 306-316.
- Li, M.; Liu, D.; Cong, X. S.; Chen, Q. T.; Shi, N.; Wu, J. H.; Yang, Y. X.; Zhang, X. B.; Wu, C. C. *Energy Fuels* **2018**, 32 (10), 10649-10655.

气液界面质谱学

张新星^{1,*}

¹南开大学化学学院, 天津市南开区卫津路 94 号, 300071

无论是环境中占地球表面70%的海洋表面和云彩表面, 还是人体中肺部、眼睛和各种粘膜的表面, 均为气液界面。因此气液界面化学的研究对理解气候和污染的生成以及生命体内的关键生化过程都极为重要。然而, 气液界面仅有数十到数百纳米厚, 因此在技术上如何仅采样此极薄的界面层而不受到体相的干扰成为了十分关键的科学和技术问题。针对上述问题, 张新星实验室通过自主研发的场致液滴电离-质谱技术, 结合羟基自由基对气液界面分子膜的氧化化学, 攻克了上述技术难关, 系统阐述了界面膜物理行为对其化学行为的影响, 为环境化学和生物化学做出了重要的贡献^[1-4]。

此外, 为了构建完美气液界面, 张新星课题组近期又开发了一种先进的全息相控阵声镊技术, 并将其与场致液滴电离-质谱技术相结合, 实现了无容器、悬浮液滴的气液界面研究, 并借此系统阐释了一种光敏抗癌药物的微观作用机理。

关键词: 气液界面; 质谱学; 场致液滴电离

参考文献

1. Mu, C.; Wang, J.; Barraza, K.; **Zhang, X.***; Beauchamp, J.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8082-8086.
2. Geng, W.#; Zhang, D.#; Gong, C.; Li, Z.; Barraza, K.; Beauchamp, J. L.*; Guo, D.*; **Zhang, X.*** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12684-12688.
3. Wang, W.; Marshall, M.; Collins, E.; Marquez, S.; Mu, C.; Bowen, K. H.*; **Zhang, X.*** *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1170.
4. Mu, C.; Wang, W.; Wang, J.; Gong, C.; Zhang, D.; **Zhang, X.*** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 21515-21519.

基于电喷雾常压质谱技术的非均相催化反应研究

那娜^{1,*}, 孙江晖¹, 张晟曦¹, 尹伊颜¹, 欧阳津¹

1. 北京师范大学化学学院, 北京, 100875

催化反应在化学生产、能源工业、生命过程、环境保护等各个领域都占有重要的地位, 对其机理进行详细研究, 不仅对于催化反应本身的过程认识、条件优化、方法改进等方面具有重要推进作用, 也能够促进多领域技术的协调发展。然而, 对于该类反应机理的直接研究仍存在一些挑战, 如非均相光催化体系复杂、颗粒物多、背景干扰大; 均相光催化包含大量自由基中间体, 难以直接捕捉和检测。相比于其他分析手段, 电喷雾常压质谱技术能在不进行样品预处理的情况下, 在毫秒到亚毫秒时间尺度上捕获不同极性和分子量的瞬态中间体, 并获取其结构信息, 可直接、快速实现液体样品的抽提和离子化, 从而在原位监测和离子化质谱检测中具有独特优势, 有助于进行反应动力学和反应机理的研究。本课题组针对催化反应研究中反应速度快、中间体寿命短、在线信息难获取等问题, 在基于电喷雾技术的非均相催化反应研究中开展了系列研究。开发和设计不同的基于电喷雾技术的原位催化反应研究装置[3-5], 在实现非均相催化反应体系中物质的原位提取、增强离子化的同时, 有效避免了反应体系中催化剂及盐类物质对离子化检测的干扰, 并有效避免了喷雾尖端的盐析结晶现象对检测的阻碍。基于相关设计, 有效再现催化反应的同时, 借助常压质谱技术对酶催化反应、光催化反应、电催化反应等多种体系开展了综合研究, 在捕捉和获取重要中间体的基础上, 对物质进行了在线监测, 研究了其动力学变化趋势。并进一步结合计算化学, 开展了催化反应的机理研究。该系列工作为催化反应的研究、改进、应用和发展提供了有力实验工具。

关键词: 电喷雾技术, 常压质谱, 非均相催化反应, 在线监测, 机理研究

参考文献

37. Y. Wang, M. Sun, J. P. Qiao, J. Ouyang and N. Na*, *Chem. Sci.*, **2018**, 9, 594-599.
38. W. X. Li, J. H. Sun, Y. X. Gao, Y. Zhang, J. Ouyang, N. Na*, *Trends Anal. Chem.* **2021**, 135, 116180-116194.
39. N. Zeng, Z. Long, Y. Wang, J. H. Sun, J. Ouyang and N. Na*, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 15763-15768.
40. J. H. Sun, X. C. Fan, H. Lu, H. W. Tan, Y. Zhang, Y. Wang, Y. L. Zhao, J. Ouyang and N. Na*, *Chem. Commun.*, **2021**, 57, 3921-3924.
41. J. H. Sun, Y. Y. Yin, W. X. Li, J. Ouyang and N. Na*, *Mass. Spectrom. Rev.*, **2020**, DOI:10.1002/mas.21668.

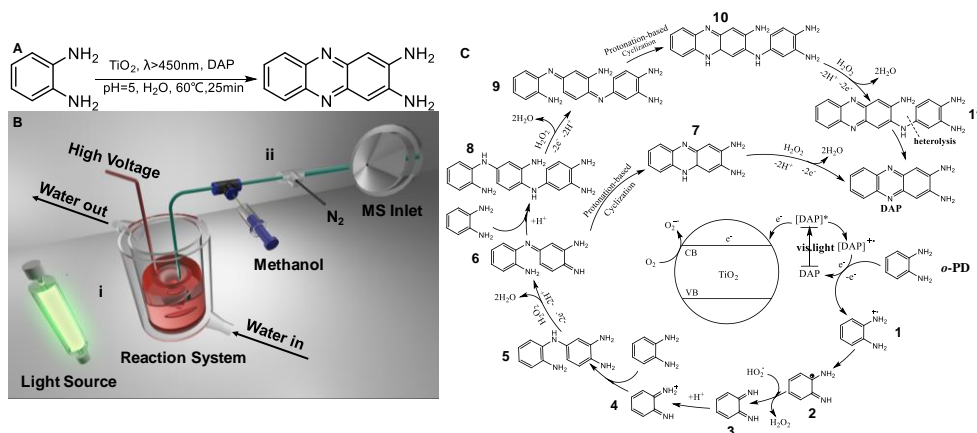
染料敏化光催化反应中间体的发现及多重反应机制研究

孙江晖¹, 尹伊颜¹, 关晓文¹, 欧阳津¹, 那娜^{1,*}

1. 北京师范大学化学学院, 北京, 100875

染料敏化光催化在发展可持续、无害、经济的有机合成技术领域具有重要作用[1]。然而, 复杂的催化剂及反应混合体系决定了该反应过程的复杂性, 故而详细揭示该非均相反应分子机理的研究相对较少。因此, 在不进行样品预处理的前提下, 对分子变化进行实时监测和对瞬态中间体进行捕捉, 对于该类反应的复杂机理研究具有重要意义。常规用于反应过程监测的方式大多是基于色谱分离技术将中间体进行分离, 往往需要复杂的样品预处理, 难于实时反映反应体系中分子结构随时间变化的信息。常压质谱技术因其灵敏度高、分析速度快、无需样品前处理等特点备受关注, 是直接获取分子结构信息的主要手段之一, 为反应实时在线监测并获得分子结构变化信息和动力学信息提供可能[2-4]。

本工作中, 催化量 2, 3-二氨基吩嗪的加入能够敏化半导体催化剂 TiO₂, 从而在可见光照射下诱导邻苯二胺的氧化偶联 (Fig. 1A)。基于前期工作[5], 将多相液流萃取电喷雾常压离子源 (MF-EESI) 用于该反应的监测研究 (Fig. 1B)。该方法基于辅助载气的自吸效应实现反应溶液的快速抽提, 并辅以辅助液流提高其离子化效率, 大大降低了背景干扰。利用该技术, 我们对反应中间体进行捕捉和动态监测, 并结合理论计算, 对反应机理进行推导 (Fig. 1C)。该方法通过在线两相微萃取过程实现了纳米粒子及盐的快速脱除, 减少了基质的影响, 为常压质谱在光催化领域的发展提供了可靠的研究平台。



关键词: 常压质谱; 染料敏化可见光催化; 多相液流萃取电喷雾常压离子源 (MF-EESI)

参考文献

1. X. J. Lang, X. D. Chen*, and J. C. Zhao*, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 473-486.
2. N. Zeng, Z. Long., Y. Wang, J. H. Sun, J. Ouyang, and N. Na*, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 15763-15768.
3. J. H. Sun, Y. Y. Yin, W. X. Li, J. Ouyang, and N. Na*, *Mass Spectrom. Rev.*, **2020**, DOI:10.1002/mas.21668.
4. W. X. Li, J. H. Sun, Y. Wang, J. P. Qiao, L. X. He, J. Ouyang, and N. Na*, *Chem. Comm.*, **2021**, 57, 2955-2958.
5. Y. Wang, M. Sun, J. P. Qiao, J. Ouyang, and N. Na*, *Chem. Sci.*, **2018**, 9, 594-599.

寡聚 RNA 的质谱裂解行为研究

孙瑞祥^{1*}, 左美晴, 董梦秋

1. 北京生命科学研究所, 北京 102206

近年来, 随着“表观转录组学”(Epitranscriptomics)的快速发展, 人们对 RNA 上发生的转录后修饰的生物学功能认识不断加深, 对 RNA 转录后修饰的系统分析鉴定产生了越来越迫切的需求。相对于传统的 RNA 测序和其他生化分析技术, 质谱具有多项潜在优势, 如灵敏度高、准确性好、可以直接确定 RNA 序列和修饰位置、可以绝对或相对定量等。质谱技术的这些优势在蛋白质和肽段的序列鉴定及修饰鉴定中表现得尤为突出。相比而言, 针对 RNA 或 DNA 的质谱分析研究非常欠缺。因此, 阐明修饰和未修饰 RNA 的质谱裂解行为成为一项亟需解决的基础研究课题。我们采用 CID/HCD 裂解方式对 40 条人工合成的 RNA oligos (包括甲基化修饰) 进行了深入系统的质谱分析。结果发现, RNA 的二级质谱图中含有的碎片离子非常复杂, 不仅有 RNA 单次断裂产生的各种类型的测序离子(Sequencing ion)、两次断裂产生的内部离子, 而且还有众多不提供 RNA 序列信息的离子, 包括碱基的中性丢失或带电丢失离子和失水母离子。本报告将重点介绍我们在 RNA 的这些质谱裂解行为研究上的最新成果。

关键词: RNA, Post-transcriptional modification, tandem mass spectrometry, fragmentation patterns, bioinformatics

串联质谱引发的酰基氮氧自由基诱导碎裂用于支链脂肪酸的鉴定

简瑞君¹, 赵雪¹, 瑕瑜^{1,*}

1. 北京市海淀区清华大学化学系

电喷雾结合串联质谱已成为分析生物分子的常规方法。然而,传统的电喷雾离子化技术引入的偶电子离子通过低能碰撞诱导解离主要导致极性键断裂,给出的碳链内修饰信息很少。相比之下,自由基诱导的解离已经成为蛋白质、多糖和脂质结构表征的有力工具¹。

脂肪酸虽然是结构最简单的脂质,但仍存在丰富的结构异构,比如双键位置、支链和官能团如羟基功能化修饰等。针对双键位置异构体的鉴定主要有双键修饰后碎裂等方法如臭氧诱导解离、Paternò-Büchi 反应后碎裂和环氧化反应后碎裂等方法²,然而对支链修饰还鲜少有电喷雾直接结合串联质谱方法实现独立鉴定。

对于脂肪酸的自由基诱导碎裂,目前主要通过引入芳基-碘键再结合紫外光解离引入苯基自由基³,低能碰撞诱导解离方法还有待发展。在本项工作中,我们引入了一种商用易购得的试剂 O-苄基羟胺产生酰基氮氧自由基。在锂离子固定电荷的情况下,低能碰撞诱导解离导致键能较低的氮氧基-苄基键(键能约 32 千卡/摩尔⁴)裂解生成酰基氮氧基自由基。自由基转移到碳链后发生的碎裂提供了碳链内的丰富的结构信息,可用于甲基支链、C=C 位置双键和羟基化修饰的识别,其中对于支链位置鉴定有较好的表现。在甲基两侧会出现 28 Da 的质量间隔并在靠近羧酸端的支链位点有明显的信号增强。我们采用反相色谱串联质谱结合柱后加锂的方法,实现了人血浆中支链脂肪酸的鉴定。由于实现了支链的鉴定,我们将人血浆中饱和脂肪酸数目由不含支链异构信息的 19 增加到含支链异构的 30 个。

然而该方法也存在一定的局限性,锂离子的使用和除自由基诱导碎裂外其它碎裂途径限制了该方法的灵敏度,柱后加锂的方法对质谱仪也不够友好。因此,我们将继续发展含固定电荷或稳定质子化位点的能引发自由基诱导碎裂的脂肪酸衍生化试剂。

关键词: 串联质谱, 自由基诱导解离, 酰基氮氧自由基, 支链脂肪酸

参考文献

5. L. Tony, and R. R. Julian, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130 (1), 351-358.
6. S. T. Porta, K. Ekroos and S. R. Ellis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 6492-6501.
7. V. R. Narreddula, N. R. Boase, R. Ailuri, D. L. Marshall, B. L. J. Poad, M. J. Kelso, A. J. Trevitt, T. W. Mitchell and S. J. Blanksby, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 9901-9909.
8. Y. Luo. CRC press, **2003**.

液相质谱理论与实验

陈义^{1,2,3,*}

1. 中国科学院化学研究所, 北京, 100190;
2. 淮阴工学院, 江苏, 223001;
3. 中国科学院大学, 北京, 100049

质谱测量一般是在真空中完成的, 个别(如离子漂移谱)会在气相中完成, 鲜见甚或未见于液相。原因可能是溶液环境过于复杂, 且溶质都溶剂化了, 不能维持原有的身份。然欲研究生命体系, 却更希望能在溶液状态下测量细胞内、体液中生物分子之质量。此乃生命研究之期待, 只是目前尚不能实现。为此, 我们尝试了毛细管电泳(CE)方法。先由淌度定义开始, 理论推演出了溶液中分子质量测量的多种关系式, 然后用现成 CE 装置试验但效果差, 达不到理论预期。我们于是依照公式, 重新设计搭建了新的测量装置, 建立了液相质谱法(LMS)。用已知质量标样进行的测试表明, LMS 确能测得精确的分子或粒子质量, 方法具有可行性。进一步, 我们发展了液相衍生多离子化技术, 利用 CE 的尺寸筛分能力, 使 LMS 能用于高分子的数均、重均等分子量测定。由此我们认为, 发展液相分子量测量方法不仅理论上是可能, 操作上也是可以实施的, 值得继续深入研究和发展。

关键词: 液相质谱, 聚合物分子量, 液相离子化, 毛细管电泳。

参考文献

42. 陈义, 电动分离统一理论, *色谱*, **2020**, 38(10), 1211-1216.
43. 陈义, 超重现毛细管电泳的理论与例证, *色谱*, **2020**, 38(10), 1217-1223.

分析用 Ar-ICP 源的多物理场数值模拟

粟永阳¹, 谢云东², 徐江¹, 兰小飞², 李志明^{1,*}

1. 西北核技术研究所, 西安市 69 信箱 14 分箱, 西安, 陕西, 710024;
2. 西华师范大学物理与空间学院, 南充, 四川, 637002

应用 ICP-MS 时, ICP 源中样品的原子化电离过程和界面处离子的拉出过程, 直接决定了样品利用效率、仪器灵敏度、质量歧视、基体效应、复合离子干扰等分析特性¹。为描述上述过程, 以往对 Ar-ICP 源的特性参数开展了大量实验测量和数值模拟²⁻⁴。然而, 以往的模拟研究多集中在温度、速度、电子密度分布, 未见等离子体电势的报道。等离子体电势是等离子体与界面耦合时, 负载线圈与等离子体放电之间由于静电耦合而产生的电势差。该电势差若过大, 会使得等离子体与采样锥之间发生二次放电, 带来离子动能分散变大、双电荷离子增加、采样锥腐蚀等不利影响。为消除二次放电, ICP-MS 仪器发展了线圈不同接地方式、界面接地或置于悬浮电位的多种设计¹。

本文利用 Comsol 商业软件, 对分析用 Ar-ICP 源开展了多物理场数值模拟, 获得了温度、速度、电子密度和电势分布, 通过与文献报道的实验值和模拟值比较以验证本文模拟方法。模拟时激活 Comsol 的 AC/DC 和 Plasma 模型, 假设 Ar-ICP 处于局部热平衡状态, 炬管和采样锥为二维轴对称结构, 几何参数和运行条件分别取自 Bogaerts and Aghaei 文⁴和 Gray 文⁵。负载线圈中射频频率为 27.12 MHz, 计算区域轴向长度 60 mm, 径向长度 80 mm, 石英炬管厚度均为 1mm。样品气、辅助气、冷却气使用速度进口, 温度均为 300 K。采样锥锥口为气压出口, 气压值为 50 kPa, 采样锥壁温设为 500 K。下游(靠近采样锥)线圈、屏蔽板、采样锥均接地。使用层流模型, 进行频域/瞬态分析。

结果表明, 本文模拟得到的等离子体温度、速度和电子密度分布云图与 Bogaerts and Aghaei 文对应条件下的模拟值和实验值吻合。观察发现: 炬管内靠近线圈位置的电流密度分布较大, 温度分布达到极大值; 远离线圈位置的功率密度降低, 在炬管末端形成等离子体衰减区; 受洛伦兹力的影响, 部分带电粒子产生径向运动, 呈现束腰状的炬焰分布; 受进样影响, 等离子体形成温度较低的中心通道。本文模拟得到的等离子体电势分布与 Gray 等采用 Langmuir 探针测得的实验值基本吻合。线圈下游 21 mm 处电势的径向分布随前向功率增大先增大后减小, 原因是: 电子数密度随功率增大, 电子数密度梯度也增大, 导致净电荷密度增大, 最终表现为电势的增大; 当功率继续增大时, 炬内的温度分布趋于均匀, 电子数密度梯度减小, 使得该处的电势反而降低。

下一步, 将利用文献报道的实验结果进一步检验本文建立的模拟方法, 为 ICP 源和界面优化设计提供工具。

(本文工作得到了国家自然科学基金项目 11975185 的资助)

关键词: 分析用 Ar-ICP、多物理场模拟、温度、速度、电子密度、电势。

参考文献

1. A. Montaser, Ed., *Inductively coupled plasma mass spectrometry*, Wiley-VCH, New York, Second., 1998.
2. S. A. Lehn, K. A. Warner, M. Huang and G. M. Hieftje, *Spectrochim. Acta - Part B At. Spectrosc.*, 2002, 57, 1739-1751.
3. C. J. Park and S. M. Noh, *J. Anal. At. Spectrom.*, 1998, 13, 715-720.
4. A. Bogaerts and M. Aghaei, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2017, 32, 233-261.
5. A. L. Gray, R. S. Houk and J. G. Williams, *J. Anal. At. Spectrom.*, 1987, 2, 13-20.

Quadruple C-H Bond Activations of Methane by Dinuclear Rhodium Carbide Cation $[\text{Rh}_2\text{C}_3]^+$

Hechen Wu¹, Xiao-Nan Wu^{1,*}, Xiaoyang Jin¹, Yangyu Zhou¹, Wei Li¹, Chonglei Ji¹, Mingfei Zhou^{1,*}

1. Department of Chemistry, Shanghai Key Laboratory of Molecular Catalysis and Innovative Materials, Fudan University, Shanghai 200438, China.

Methane is a naturally abundant molecule and is one of the most potent greenhouse gases contributing to global warming. It is extremely stable due to very high C–H bond strengths (439, 463, 443 and 339 kJ/mol for the four C–H bonds), negligible electron affinity, and low polarizability. Here we report a combined experimental and theoretical study on quadruple C–H bond activations of methane by dinuclear rhodium carbide cation $[\text{Rh}_2\text{C}_3]^+$. The $[\text{Rh}_2\text{C}_3]^+$ ion is characterized by infrared photodissociation spectroscopy and theoretical calculations to have an unsymmetrical linear $[\text{Rh}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{Rh}]^+$ structure existing in two nearly isoenergetic spin states. Mass spectrometric investigations indicate that the $[\text{Rh}_2\text{C}_3]^+$ ion reacts with CH_4 at room temperature in forming $[\text{Rh}_2\text{C}]^+$ + C_3H_4 and $[\text{Rh}_2\text{C}_2\text{H}_2]^+$ + C_2H_2 as the major products. Besides the $[\text{Rh}_2\text{C}]^+$ ion, the $[\text{Rh}_2^{13}\text{C}]^+$ ion is also formed to have about one half of the $[\text{Rh}_2\text{C}]^+$ intensity when the isotopic-labeled $^{13}\text{CH}_4$ sample is used. The production of $[\text{Rh}_2^{13}\text{C}]^+$ indicates that the linear C_3 moiety of $[\text{Rh}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{Rh}]^+$ can be replaced by the bare carbon atom of methane with all the four C–H bonds being activated.

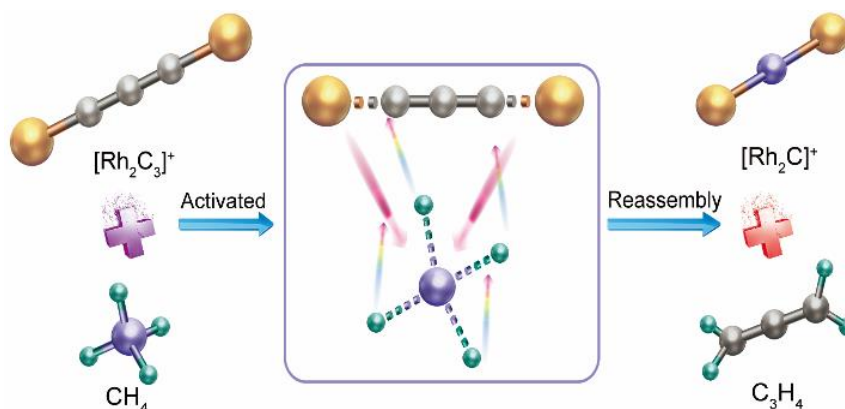


Figure 1: Schematic diagram for the reaction of $[\text{Rh}_2\text{C}_3]^+$ with CH_4

Acknowledgements: This work has the support of the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 21603037, 21688102, 21973016, and 21803013).

色谱-有机同位素稀释质谱基准方法关键因素研究

张庆合^{1,*}, 李秀琴¹, 高燕¹, 高方园¹

1. 中国计量科学研究院 北京, 100029

同位素稀释质谱法是国际物质质量咨询委员会 (CCQM) 定义的具有基准测量方法特性的方法, 是目前复杂基体样品中微量痕量成分测量的唯一具有基准测量方法特性的高准确方法。采用同位素稀释剂作为内标的同位素稀释质谱方法是目前复杂基体中有机化合物质谱检测中最准确可靠的质谱检测技术, 但是由于样品前处理技术、同位素试剂差异、质谱检测等相关重要参数的影响, 导致同位素质谱检测结果的差异。本研究从同位素试剂、样品前处理提取效率、基质效应评价等方面评价了影响有机同位素稀释质谱检测的关键因素。

有机同位素质谱分析中通常选择分析物的氘 (²H)、¹³C、¹⁵N 等取代试剂, 也可能是几种元素共同取代的化合物作为同位素, 采用三聚氰胺(mel)及其三种同位素内标 ¹³C₃-mel、¹⁵N₃-mel、¹³C₃-¹⁵N₃-mel 为研究对象, 考察离子源入口温度为 200-400℃时三聚氰胺和各同位素内标响应比值。比较了三种同位素试剂离子蒸发过程蒸发焓的变化, 分析了其离子化机理, 吉布斯自由能与实验测得的油水分配系数有一定的相关性, log(K_{ow})值越大, 蒸发焓越大。

样品中添加同位素试剂与分析物的平衡是同位素内标方法结果一致的基础, 研究了蜂蜜等样品中基质结合态、自由态分析物等不同情况下采用同位素稀释质谱评价了添加平衡条件, 监测了糖与磺胺结合物的形成与变化过程, 用于评价提取效率。

建立了基于同位素试剂内标的基质效应评价方法, 系统评价了 LC-ESI-MS/MS 中样品分离及离子化过程, 基质效应产生的机理及对结果的影响。比较了样品提取净化、流动相、分离、质谱雾化器与检测器的设计等因素变化情况想基质效应的变化。

基于色谱-有机同位素稀释质谱技术, 系统研究了同位素试剂、样品提取净化、质谱检测等关键因素对测量结果的影响, 为该方法作为基准方法进行高准确测量奠定理论和应用基础。

关键词: 有机同位素稀释质谱, 基质效应, 基准方法

参考文献

1. X.Q. Li, Z. Yang, Q.H. Zhang, and H.M. Li, *Anal. Chim. Acta*, **2014**, 807, 75–83.
2. F.Y. Gao, L.Y. Zhang, X.Q. Li, F.L. Jiao, W.B. Zhang, and Q.H. Zhang, *Chem. Lett.*, **2016**, 45, 955-957.
3. X. Zhou, Y Gao, Q Zhang, X Li, H Li, *Talanta*, **2021**, 224, 121713.

* 公益性科研院所基本科研业务费 (AKYZD1906-2)、国家质量基础的共性技术研究与应用重点专项 (2016YFF0201106) 支持。

电喷雾离子化带电机理新探

朱一心^{1,2}, 唐凯^{1,2}, 王融³, 张玉奎^{4,*}

1. 浙江好创生物技术有限公司
2. 湖州好创生物技术有限公司
3. 华大基因股份有限公司
4. 中国科学院大连化学物理研究所

该文针对电喷雾离子源产生的分子离子峰 $(M+nH)^{n+}$ 中的质子 H^+ 是如何产生的基本问题, 通过物理电子学理论分析和流动相的氘代实验证明, 电喷雾离子源产生的质子 H^+ 并非来自于流动相中的液体, 如水、甲酸、乙酸和缓冲液。

而是来自于离子源发射针 (泰勒锥) 以外的气相分子。指出了溶剂中加电解质 (如甲酸、乙酸等) 并不能提高离子信号, 甚至降低了信号强度; 加电解质的作用, 可能是有助于提高色谱的分离能力。

关键字: 电喷雾离子化; 泰勒锥; 质子; 氘离子; 电场能量密度。

Accelerating the Chemical Reaction in Microdroplets

Yuting Chen¹, Guangming Huang^{1,*}

1. Department of Chemistry, School of Chemistry and Materials Science, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230026, P. R. China

ABSTRACT: With the interfacial effect and large specific surface area, microdroplets could accelerate the chemical reactions. The initial droplets generated by electrospray are often with micron-sized diameters, so it could effectively accelerate some chemical reactions which take a long time in bulk solution. The reaction of p-nitrophenol reduced to p-aminophenol in electrospray spray process has been employed to illustrate the acceleration effect.

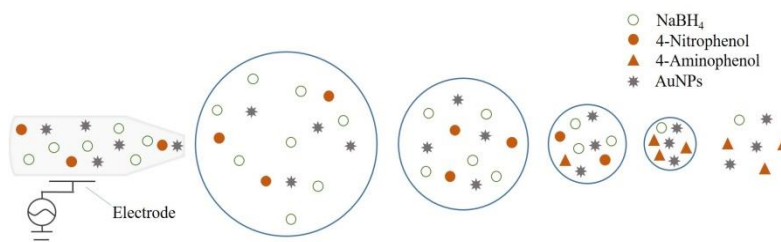


Figure 1. The mechanism of reaction acceleration in microdroplets is shown. With the evaporation of the solvent in the ionization process, the surface area expand during the droplets shrink. Additionally, the probability of collision between reactants and catalysts could be promoted because of the increase of substances concentration.

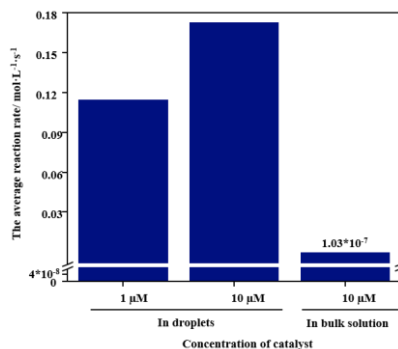


Figure 2. The reaction time in droplet was about 4.3×10^{-4} s. When the concentration of the catalyst was 1 μM and 10 μM in droplets, the average reaction rate was calculated to be 0.1448 and 0.1730 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$. Utilized ultraviolet-visible spectrophotometer to monitor the reduced reaction in bulk solution, the average reaction rate was calculated to be 1.03×10^{-7} $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$.

Comparing the reaction rate between droplets and bulk solutions, we can conclude that microdroplets generated by electrospray have greatly accelerated the reduction of p-nitrophenol around 1.68×10^6 times greater than that in the bulk solutions.

KEY WORDS: microdroplet, electrospray, chemical reaction accelerating

有机质谱中的骨架重排反应及利用质谱裂解机理实现对异构体化合物的区分鉴别

王毅^{1,*}

1. 西安瑞联新材料股份有限公司

在有机质谱裂解反应过程中，处于较高激发态的气相离子在裂解过程中常发生异常的骨架重排反应，所生成的离子很难用简单的裂解反应去解释，因而增加了有机质谱解析的难度和复杂度，因而对于骨架重排反应的理解对谱图的分析尤为重要。

利用质谱对异构体化合物进行区分鉴别一直是质谱工作者十分关注的问题，经常会遇到所得质谱图无显著差异而令人束手无策，常需借助其他的分析手段，如离子淌度质谱，或通过绘制碰撞能量曲线等手段，因而在一定程度上限制了质谱的应用。GCMS 搭载的电子电离源是应用最广泛的质谱仪器，因其能提供丰富的碎片离子信息，所以对于化合物结构的分析鉴别十分有效，通常异构体化合物的谱图可能会被理解为差异不大或没有差异因而无法通过普通的质谱进行有效的区分鉴别，但是仔细分析不同的化合物或多或少会在谱图上表现出一定的差异，我们需要结合有机质谱裂解机理对其所表现出的差异性的成因进行分析研究，本报告总结了一些利用重排产物特征离子结合离子强度差异快速地实现对各类型异构体化合物的有效区分鉴别的案例，旨在用理论结合简单有效的方法实现对异构体化合物的有效快速的解决。

光激发金纳米粒子表面电场诱导电离的研究

黄威¹, 黎健文², 吴坤明^{1,*}

1. 汕头大学化学系, 广东省有序结构材料的制备与应用重点实验室, 广东省汕头市, 515063
2. 香港大学化学系, 香港特别行政区

激光解吸电离质谱已发展成为广泛应用于医学、食品科学、环境科学等研究领域的一项重要检测技术。这一质谱技术常以小分子有机酸或无机纳米材料作为基质辅助分析物分子的解吸电离。相比于有机基质, 以无机纳米材料为基质的激光解吸电离质谱技术因具有背景干扰低的优势, 近十几年来得到了迅速发展。但直至今日, 人们对基于无机纳米材料的激光解吸电离过程机理的认识还不足^[1], 很大程度上限制了该项技术向更大质量检测范围和更高检测灵敏度的进一步发展。因此, 需对激光解吸电离过程机理有更深入的了解。本研究以核壳结构的 Au@SiO₂ 纳米粒子为基质, 利用苄基吡啶鎓离子(BP⁺)以及不同第一电离能的多环芳烃作为分析物, 提出了光激发金纳米粒子表面产生的较强电场可以吸引更多光子从而诱导表面的多环芳烃的电离。金纳米粒子表面的 SiO₂ 外壳(5-20nm)使电子传递在激光解吸电离过程中无法进行。以 BP⁺作为热化学探针^[2], 在低激光能量密度的 355nm 激光照射后 (<30mJ/cm²), 发现 Au@SiO₂ 纳米粒子远未发生相变爆炸, 分析物分子无法通过金纳米粒子的相变爆炸实现解吸。多环芳烃分子可以从低激光能量密度激发的 Au@SiO₂ 纳米粒子表面解吸电离出来。通过改变 Au 核的粒径(20-100nm), 改变光激发金纳米粒子的产生的电场强度, 再结合离散偶极近似模拟结果, 发现多环芳烃离子的强度随光激发金纳米粒子表面电场强度的升高而升高, 电场在多环芳烃的电离解吸过程中起主要作用。通过改变 SiO₂ 外壳的厚度(5-20nm), 调整 Au 核表面与分析物分子的距离, 初步发现共振能转移^[3]对多环芳烃的解吸电离并不起决定性作用。通过分析激光能量密度与多环芳烃离子强度的关系^[4], 初步发现多环芳烃是在吸收了多个光子的能量后实现电离。综合以上结果, 我们相信光激发金纳米粒子表面产生的较强电场可以吸引更多光子从而诱导表面的多环芳烃吸收多个光子的能量而发生电离解吸。

关键词: 金纳米粒子, 激光解吸电离质谱, 多光子吸收

参考文献 (5 篇以内)

44. H. He, Z. Guo, Y. Wen, S. Xu and Z. Liu, *Anal. Chim. Acta*, **2019**, 1090, 1-22.
45. H.-W. Tang, K.-M. Ng, W. Lu, and C.-M. Che, *Anal. Chem.*, **2009**, 81, 4720-4729.
46. Y. Wang, H. Li, W. Zhu, F. He, Y. Huang, R. Chong, D. Kou, W. Zhang, X. Meng and X. Fang, *Nanoscale*, **2019**, 11, 6737-6746.
47. G. Xing, S. Chakraborty, S. W. Ngiam, Y. Chan, and T. C. Sum, *J. Phys. Chem. C*, **2011**, 115, 17711-17716.

Tandem mass spectrometric fragmentation mechanism of the $[M + H]^+$ ions of glyphosate and its *N*-substituted derivatives

Yunfeng Chai^{1,3}, Hongxia Liu^{1,2}, Danyang Zhang¹, Hongping Chen^{1,3}, Chenying Lu^{1,3*}

1. Tea Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, 9 South Meiling Road, Hangzhou 310008, P. R. China;

2. Graduate School of Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, P. R. China;

3. Key Laboratory of Tea Quality and Safety Control, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, 9 South Meiling Road, Hangzhou 310008, P. R. China

ABSTRACT: Glyphosate is one of the most widely used herbicides in the world. The phenomenon of acute poisoning events caused by glyphosate had frequently occurred all over the world.¹ Liquid chromatography tandem mass spectrometry is a very important technique to qualitatively and quantitatively determine glyphosate in complex sample matrices.² Thus, understanding the fragmentation mechanism of glyphosate in tandem mass spectrometry is of fundamental importance. Glyphosate is naturally suitable for analyzing in negative ion ESI-MS and its fragmentation mechanism in MS/MS has been well studied by Keely et al.^{3,4} Some *N*-substituted glyphosate derivatives show good response in positive mode, but their fragmentation mechanism has not been reported.

In this study, fragmentation of the protonated glyphosate (m/z 170) in MS/MS mainly produces three product ions at m/z 124, 88, 60. The product ions m/z 124 and m/z 88 are formed by losses of the carboxyl group and phosphite group, respectively. DFT calculation indicates that loss of phosphite group is more favorable than that of carboxyl group, which is consistent with the experimental result (m/z 88 is more intense than m/z 124). The product ion m/z 60 cannot be directly generated from the parent ion at first glance. It has been confirmed that m/z 60 was formed from m/z 88 through hydroxyl group migration. This mechanism can be applied to annotate the fragmentation of a series of *N*-substituted glyphosate, including *N*-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)glyphosate, *N*-methylglyphosate and *N*-acetylglyphosate. This study provides a comprehensive understanding of the fragmentation of glyphosate and contributes to the identification of *N*-substituted glyphosate derivatives.

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (21775164) and the Innovative Research Team in Chinese Academy of Agricultural Sciences (CAAS-ASTIP-2017-TRICAAS).

KEY WORDS: Glyphosate; Fragmentation; Tandem mass spectrometry; Hydroxyl group migration

REFERENCES

1. J.M. Moon and B.J. Chun, *Clin. Toxicol.* **2010**, 48, 718–724.
2. D. Chen, H. Miao, Y. Zhao and Y. Wu, *J. Chromatogr. A*, **2019**, 1587, 73-78.
3. L. Goodwin, J.R. Startin, D.M. Goodall and B.J. Keely, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2003**, 17, 963-969.
4. L. Goodwin, J.R. Startin, D.M. Goodall and B.J. Keely, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2004**, 18, 37-43.

Email: lchy@mail.tricaas.com;

Email: chaiyunfeng@tricaas.com

金纳米粒子阵列的堆积程度对其检测灵敏度的影响研究

苏洋¹, 吴坤明^{1,*}

1. 汕头大学化学系, 广东省有序结构材料的制备与应用重点实验室, 广东省汕头市, 515063

金纳米粒子因其独特的局部表面等离子共振特性被作为一种表面辅助激光解析电离 (SALDI) 基质已经得到了广泛研究。其中密堆积金纳米粒子之间会产生等离激元耦合作用, 对其检测灵敏度具有特定的影响, 受到了研究人员的广泛关注。因此开发了诸多方法来制备金纳米粒子阵列, 如利用环糊精-聚轮烷超分子来控制金纳米粒子阵列中粒子间距;^[1]在液-液界面进行金纳米粒子的自组装得到了粒子间距为 3nm 的金纳米粒子阵列;^[2]以及采用带有相反电荷的金纳米粒子和二氧化硅纳米粒子进行自组装得到了密堆积金纳米粒子。^[3]这些制备金纳米粒子阵列的方法都是利用自组装或用超分子进行隔绝得到粒子间距小的金纳米粒子溶液, 但是采用自组装以及超分子隔绝的方法会导致金纳米粒子之间使用有机配体或者无机纳米材料进行连接, 各金纳米粒子之间并不是完全独立存在的。金纳米粒子受激光激发后会产生大量激发电子, 而且在金纳米粒子阵列中等离激元耦合产生后, 单个粒子的共振开始杂化, 并且会受粒子表面电荷分布的影响。有研究表明, 有机物在某些情况下也会传导电子^[4], 所以依靠自组装和超分子隔绝方式制备的金纳米粒子阵列受到激光激发后单个粒子表面的电荷分布可能会受到粒子表面起连接作用的有机配体的影响。因此, 制备完全独立存在的金纳米粒子阵列对于研究其作为 SALDI 基质的应用及其在激光解析电离过程中的机理问题具有重要作用。我们使用半胱胺 (HS-CH₂CH₂-NH₂) 双官能团配体对金纳米粒子进行表面修饰, 使其表面带有易于进行电荷调节的氨基基团, 同时给体系提供一定的酸度, 使部分-NH₂ 基团变成-NH₃⁺, 这样就可以通过调节金纳米粒子表面-NH₃⁺的多少来调节不同粒子间的库伦排斥力大小达到控制距离的目的, 同时未质子化的-NH₂ 基团可与预先环氧基化的玻片反应从而将金纳米颗粒固定在玻璃上, 这样就能制备单个纳米粒子完全独立的金纳米粒子阵列。通过向金纳米溶液中加入不同浓度的 KCl 来改变体系的离子强度, 改变胶体金表面的双电层厚度, 从而调节金纳米粒子之间的距离。研究发现随着体系的盐度逐渐增强 (0.0005mM、0.005mM、0.05mM、0.5mM、5mM KCl), 溶液中金纳米粒子之间的距离也会减小, 从而将其固定在玻璃上会得到密度更大的金纳米粒子阵列。同时, 我们将得到的不同堆积程度的金纳米粒子基质用于黄连素 (336Da)、亮氨酸脑啡肽 (555Da)、人血管紧张素 II (1046Da) 等药物和多肽的分析, 发现随着金纳米粒子阵列堆积程度的提高, 检测灵敏度也随之增强。综上, 可以通过调节金纳米粒子间库伦排斥力的大小来制备单个金纳米粒子完全独立的并且粒子间距可控的金纳米粒子阵列, 并且随着金纳米粒子间距的减小, 其检测灵敏度得到增强。

关键词: SALDI; 金纳米粒子阵列; 库伦排斥。

参考文献

48. J. P. Coelho, J. O. Barcina, E. Junquera, E. Aicart, G. Tardajos, S. Gómez-Graña, P. Cruz-Gil, C. Salgado, P. Díaz-Núñez, O. Peña-Rodríguez and A. Guerrero-Martínez, *Nanomaterials*, **2018**, 8(3), 168.
49. Y. Wang, K. Zhang, T. Tian, W. Shan, L. Qiao and B. Liu, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 3, 4886–4893.
50. K.-M. Ng, S. K.-M. Lai, Z. Chen, Y.-H. Cheng, H.-W. Tang, W. Huang, Y. Su, and J. Yang, *J. Am. Soc. Mass Spectrom*, **2021**, 32, 815–824.
51. T. Mori and T. Kawamoto, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem.*, **2007**, 103, 134–172

氦气辅助激光离子源 (BGA-LI) 对样品离子化机理的研究

王煜兵¹, 杭纬^{1,*}

1. 厦门大学化学化工学院谱学分析与仪器教育部重点实验室, 福建厦门, 361001

激光电离离子源凭借原位、实时、多组分同时分析等优势而受到广泛关注¹, 同时辅助气体范围中的激光离子源产生的离子还会发生复合反应², 减少离子电荷分布差异, 还有效的降低了离子的动能, 气体辅助激光电离离子源 (BGA-LI) 较传统激光电离源大幅提高了无标半定量分析能力。但激光能量和辅助气体气压对目标化合物的离子化过程的影响研究尚未明确; 同时不同条件下锥口距等离子体的距离对离子碰撞和复合的影响少有研究。针对上述存在的问题, 本文从以下 3 个部分展开系统研究。首先对气体辅助激光电离离子源的激光能量参数进行了比较, 阐述了不同的激光能量下样品的基体效应和分馏效应的影响; 其次, 对比不同气压条件下的谱图, 对等离子体的成分以及粒子间的反应机理进行详细的阐述, 结果表明大部分离子都被碰撞冷却到只有几个电子伏特, 大大提高了质谱的检测能力和分辨率³; 再次采用正交实验的方法, 探究不同激光能量和气体气压条件下锥口距离对离子平均自由程的影响 (图 1), 结果表明水平距离和垂直距离都约为 10mm 时, 碰撞冷却后的离子成分接近样品真实含量, 大大提高了定量分析能力。因此研究 BGA-LI 离子化机理能够为进一步优化这种离子源的性能以及提高离子化效率提供基础, 为未来的应用研究提供科学的理论依据, 对未来在其他领域的发展具有重要的理论指导意义。

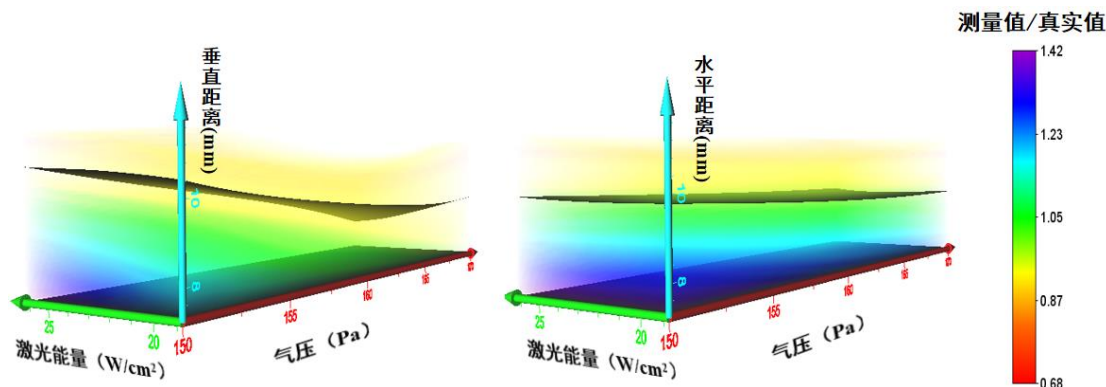


图 1

关键词: 氦气辅助激光离子源; 离子化机理; 定量分析

参考文献

- [1] R. Honig, J. Woolstron, *J. Applied Physics Letters*, **1963**, 2, 138-139.
- [2] R. Huang, Q. Yu, L. Li, Y. Lin, W. Hang, J. He, B. Huang, *J. Mass Spectrometry Reviews*, **2011**, 30, 1256-1268.
- [3] Q. Yu, R. Huang, L. Li, L. Lin, W. Hang, J. He, B. Huang, *J. Analytical Chemistry*, **2009**, 81, 4343-4348.

Email: weihang@xmu.edu.cn; Tel.: 0592-2184618.

Probing Competitive Hot Electron Transfer and Heat Transfer on Plexcitonic Systems by Laser Excitation Mass Spectrometry

Kwan-Ming Ng^{1,*}, Samuel Kin-Man Lai² and Yang Su¹

1. Department of Chemistry and Key Laboratory for Preparation and Application of Ordered Structural Materials of Guangdong Province, Shantou University, Guangdong, 515063, P. R. China

2. Department of Chemistry, The University of Hong Kong, Hong Kong S.A.R., P. R. China

ABSTRACT: Plasmonic nanomaterials have demonstrated great potential in the development of photocatalysts and photovoltaics. However, limited by the ultrafast non-radiative decay of these hot electrons into heat, the interfacial electron transfer to the nearby substrates is inefficient, which hinders the advancement of plasmon-activated photocatalysts and solar cells.^{1,2} Coupling between plasmonic and excitonic materials can be a promising way to reduce the heat dissipation of hot electrons. With the formation of microcavity polariton (i.e., Rabi state) for photo energy trapping,³ the energy is preferentially dissipated as hot charge carriers for enhancing the hot electron transfer efficiency. Probing these competitive pathways of hot electron transfer and heat transfer, and investigating the effect of the coupling strength on their transfer efficiencies, could be critical for the development of more efficient photocatalysts and photovoltaics. In this study, the laser excitation mass spectrometry (LEMS) was developed to characterize the plasmonic electrons generated in the photoexcited plasmon-exciton assemblies. The efficiencies of the two competitive energy transfer pathways were correlated to the plasmon-exciton coupling strength. The heat transfer efficiency of the assemblies was measured by the chemical thermometer, benzylpyridinium ion (BP⁺), while the electron transfer efficiency was characterized by the electron acceptor, juglone. It was found that the strongly coupled AuNP-CdS QD self-assembly generated a large amount of hot electrons with minimal heat loss, possibly attributed to the creation of the photo-induced Rabi state for energy trapping, minimizing the heat loss and increasing the lifetime of hot electrons for harvesting. Compared to AuNP-CdS QD self-assembly, the weakly coupled AuNP-TiO₂ QD self-assembly exhibited the strongest local electric field enhancement at the hot spots. However, the lack of Rabi state may result in the short lifetime of hot electrons which hinders their transfer and the majority were dissipated as heat. It is anticipated that this LEMS could conveniently provide information about the heat transfer and hot electron transfer efficiencies of nano-systems, which facilitate the design and development of nanomaterials toward novel photocatalytic and photovoltaic applications.

KEY WORDS: SALDI, Heat Transfer, Electron Transfer, Plexcitonics

REFERENCES

1. Zhan C, Chen XJ, Yi J, Li JF, Wu DY, Tian ZQ, *J. Nat. Rev. Chem.*, **2018**, 2, 216-230.
2. Besteiro LV, Kong XT, Wang Z, Hartland G, Govorov AO, *J. ACS Photonics*, **2017**, 4, 2759-2781.
3. Cao E, Lin W, Sun M, Liang W, Song Y, *J. Nanophotonics*, **2018**, 7, 145-167.

无金属催化水合反应在液滴中的加速

郑博钰¹, 金晓筱¹, 刘金华^{1, 2}, 程和勇^{1, 3*}

1. 杭州师范大学材料与化学化工学院
2. 杭州师范大学钱江学院
3. 杭州师范大学有机硅化学与材料技术重点实验室

通过水合作用将炔烃转化为酮是最基本的有机加成反应之一。传统的炔烃水合方法由于使用有毒的昂贵的金属、过量的酸、苛刻的条件和较长的反应时间, 科学家们迫切需要探索更有效和更加绿色的方法来完成这一转变。为了克服这些缺点, 本文成功地开发了一种无金属高效的微滴加速炔烃水合反应的方法。水化过程在室温下以 18 mol% 的硫酸为催化剂, 乙腈为溶剂完成。对于连有各种官能团(包括吸电子基团和供电子基团)的炔烃, 在低毫秒间液滴中进行完全转化是可行的。这与在体相中 20 分钟内微量酮或无酮形成鲜明对比。与相同条件下的本体反应相比, 微滴反应的速率常数增加了 4-5 个数量级。此外, 以 $300\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 的流速喷射 $2\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 苯乙炔, 液滴中的水合作用被放大, 苯乙酮的产量可达到 $57.2 \pm 0.1\text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}$ ($3.4 \pm 0.01\text{ g}\cdot\text{h}^{-1}$)。微滴技术具有超高速、完全转化、温和的反应条件(无金属、无光、无热)和简洁的后处理方法以及较宽的底物范围等优点, 更加符合绿色化学和可持续发展化学。

关键词: 炔烃, 微液滴, 水合作用, 酮

参考文献

1. Chalotra, N.; Sultan, S.; Shah, B. A. Recent Advances in Photoredox Methods for Ketone Synthesis. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, 9(6), 863-881.
2. Wei, Z.; Li, Y.; Cooks, R.; Yan, X. Accelerated Reaction Kinetics in Microdroplets: Overview and Recent Developments. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2020**, 71 (1), 31-51.
3. Nie, H.; Wei, Z.; Qiu, L.; Chen, X.; Holden, D. T.; Cooks, R. G. High-yield gram-scale organic synthesis using accelerated microdroplet/thin film reactions with solvent recycling. *Chem. Sci.* **2020**, 11 (9), 2356-2361.

基于 DESI-MSI 技术揭示微塑料对斑马鱼的神经毒性

张传洲^{1, 2}, 张洪^{1, 2}, 姜杰^{1, 2}, 阚光锋^{1, *}

2. 哈尔滨工业大学(威海)海洋科学与技术学院, 威海, 山东 264209

3. 哈尔滨工业大学城市水资源与水环境国家重点实验室, 哈尔滨, 黑龙江 150001

解吸电喷雾质谱成像 (DESI-MSI) 是一种常压离子化成像技术。它最大的优点在于不用在真空条件下成像, 也无需繁杂的样品制备 (如基质涂覆), 简化了工作流程[1]。DESI-MSI 的电离方式采用软电离, 使得碎片离子的产生较少。DESI 离子源对质谱仪的要求较低, 普通的离子阱质谱仪和飞行时间质谱仪都可以使用 DESI 离子源。这些优点使得 DESI-MSI 在生命科学、临床研究、药物分析、生物技术、农业等领域的创新性研究中展现出巨大的潜力。微塑料因为微小的体积和易吸附有机污染物的特性使得它比普通的塑料垃圾具有更强的危害, 且微塑料具有生物蓄积性, 可跨营养级传播, 时刻威胁着水生生物和人类的健康。鱼类作为微塑料的首要接触者, 受到的影响最为严重。已知微塑料会对斑马鱼的消化系统和肝脏产生毒性[2], 而对神经系统的影响暂不清楚。本文采用 DESI-MSI 技术可视化微塑料对斑马鱼神经系统的影响, 对斑马鱼体内的代谢物进行原位检测, 发现微塑料暴露后各个器官中的代谢物成分和丰度会发生显著变化, 其中维持神经系统稳态相关的物质 (如磷脂酰肌醇、DHA 等) 在神经系统中的丰度明显增加。解吸电喷雾电离质谱成像技术克服传统检测技术无法原位检测和空间定位的局限性, 在环境毒理学研究中展现出极大的应用潜力。

关键词: 解吸电喷雾质谱成像; 微塑料; 可视化; 原位检测; 神经系统稳态

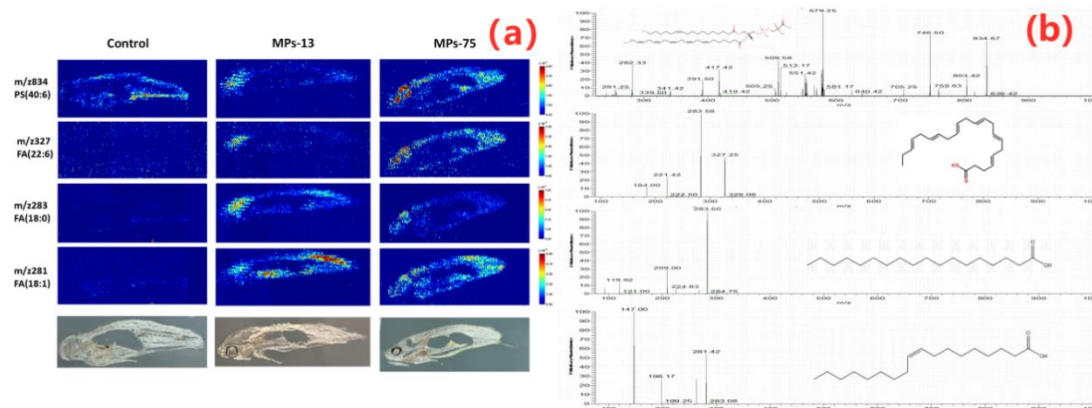


图 1 (a) 神经稳态相关物质在微塑料暴露后的丰度变化, MPs-13: 13 μm 的聚丙烯微塑料暴露 21 天, MPs-75: 75 μm 的聚丙烯微塑料暴露 21 天。(b) 各个物质对应的二级质谱图。

1. Parrot, D., et al., *Imaging the Unimaginable: Desorption Electrospray Ionization - Imaging Mass Spectrometry (DESI-IMS) in Natural Product Research*. *Planta Med*, 2018. **84**(9-10): p. 584-593.
2. Zhao, Y., et al., *Polystyrene microplastic exposure disturbs hepatic glycolipid metabolism at the physiological, biochemical, and transcriptomic levels in adult zebrafish*. *Sci Total Environ*, 2020. **710**: p. 136279.

胜利褐煤中未知大分子脂肪酮的 GC/Q-E 和 GC/APCI/Q-TOF-MS 分析

杜芬芬^{1,2}, 张兆顺^{a,*}, 卢立菊², 苗英威², 韩咏柯², 李龙², 麻志浩², 李敏², 李胜^{2*}, 丛兴顺^{2*}

1. 曲阜师范大学, 化学学院, 山东曲阜, 273165

2. 枣庄学院, 化工学院, 山东枣庄, 211760

从分子水平上揭示褐煤有机质的组成结构是煤科学及煤转化技术都亟待解决的关键科学问题, 也是实现其“清洁、低碳、高效、高附加值利用”的重要科学基础, 是一个公认的世界性难题^[1]。在煤中, 通常把分子量大于 500 *u* 以上的化合物称为大分子化合物^[2]。我们利用溶剂萃取, 硅胶和凝胶柱层析分离的方法从胜利褐煤中富集到一系列未知的大分子脂肪酮, 如图 1 所示, 利用 GC/MS, GC/Q-E 和 GC/APCI/Q-TOF-MS 等对其分析, 发现它们的分子量在 562-646 *u*, 它们是未见报道的一系列大分子长链脂肪酮。化合物 5 具有 *m/z* 43, 57, 71, 85 的峰, 是长链烷烃的特征峰, 高分辨的 GC/Q-E 可以给出峰 *m/z* 183 和 239 组成, 表明它是长链脂肪酮, 初步推测为四十二烷-12,27-二酮 (dotetracontane-12,27-dione)。化合物 5 的 GC/APCI/Q-TOF-MS 质谱图及其二级质谱图进一步证实其为酮类化合物。

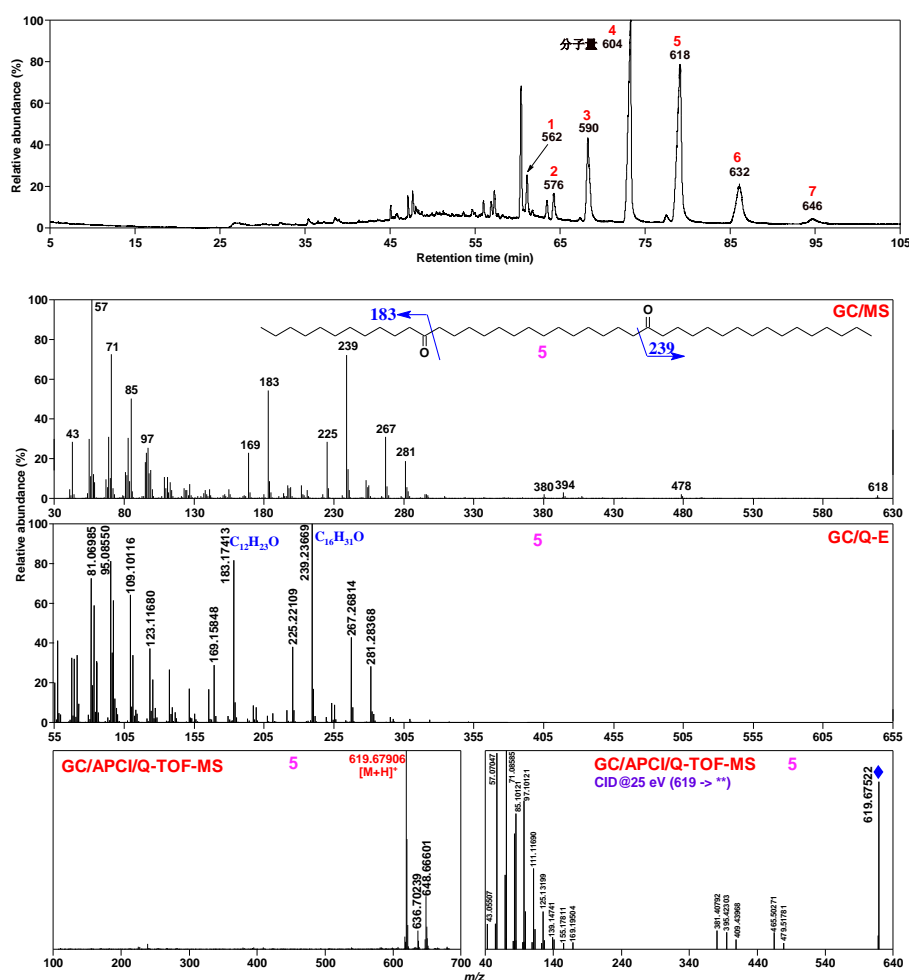


图 1 馏分的总离子流色谱图 (上), 化合物 5 的 GC/MS、GC/Q-E、GC/APCI/Q-TOF-MS 质谱图和二级质谱图 (下)

关键词: 褐煤, 高分辨率质谱分析, 长链烷二酮, 大分子未知物

参考文献

1. 丛兴顺. 准东次烟煤与胜利褐煤的分级萃取及萃余煤的连续热溶. 中国矿业大学, 徐州, 2014.
2. 魏贤勇. 重质碳资源高效利用的理论基础和技术创新. 煤炭提质利用与减排高层论坛, 2010.

高温煤焦油中重质馏分的组成与结构特征

黄贤金^{1,2}, 莫文龙^{1,*}, 卢立菊², 苗英威², 韩咏柯², 李龙², 麻志浩², 李敏², 李胜², 丛兴顺^{2*}

1. 新疆大学, 化学学院, 新疆, 乌鲁木齐, 830046

2. 枣庄学院, 化工学院, 山东, 枣庄, 211760

高温煤焦油含有较多的缩合芳烃、含氧芳烃、含氮芳烃和含硫芳烃, 其组分极其复杂。通过对高温煤焦油蒸馏获得 $>360\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的重质馏分(HD), 其分子量较大, 含有部分沥青, 难以进行有效的利用。采用二硫化碳和等体积的二硫化碳/丙酮混合溶剂对HD进行萃取, 分别获得萃取物1和2(E_1 和 E_2)以及萃余残留物1和2(R_1 和 R_2)。再次采用混合溶剂对 R_1 进行萃取, 以获得萃取物3(E_3)和萃余残渣3(R_3)。 E_1 中芳环的缩合度较高, E_2 中含氧化合物的含量较高且主要以 $>\text{C}=\text{O}$ 的形式存在。 E_3 中以含杂原子有机化合物为主, 检测到的芳烃类化合物很少, 表明混合溶剂对HD中含杂原子化合物的萃取效果更佳。 E_1 、 E_2 和 E_3 中ON化合物的相对丰度具有显著优势, 表明ON化合物是HD中的主要成分。萃取残渣 R_1 在 2100 cm^{-1} 处存在一个明显的吸收峰, 属于芳香腈- $\text{C}\equiv\text{N}$ 的伸缩振动。 R_2 和 R_3 的红外谱图相差不大, 这是因为这两种残渣均经过混合溶剂萃取, 残渣结构相差不大。

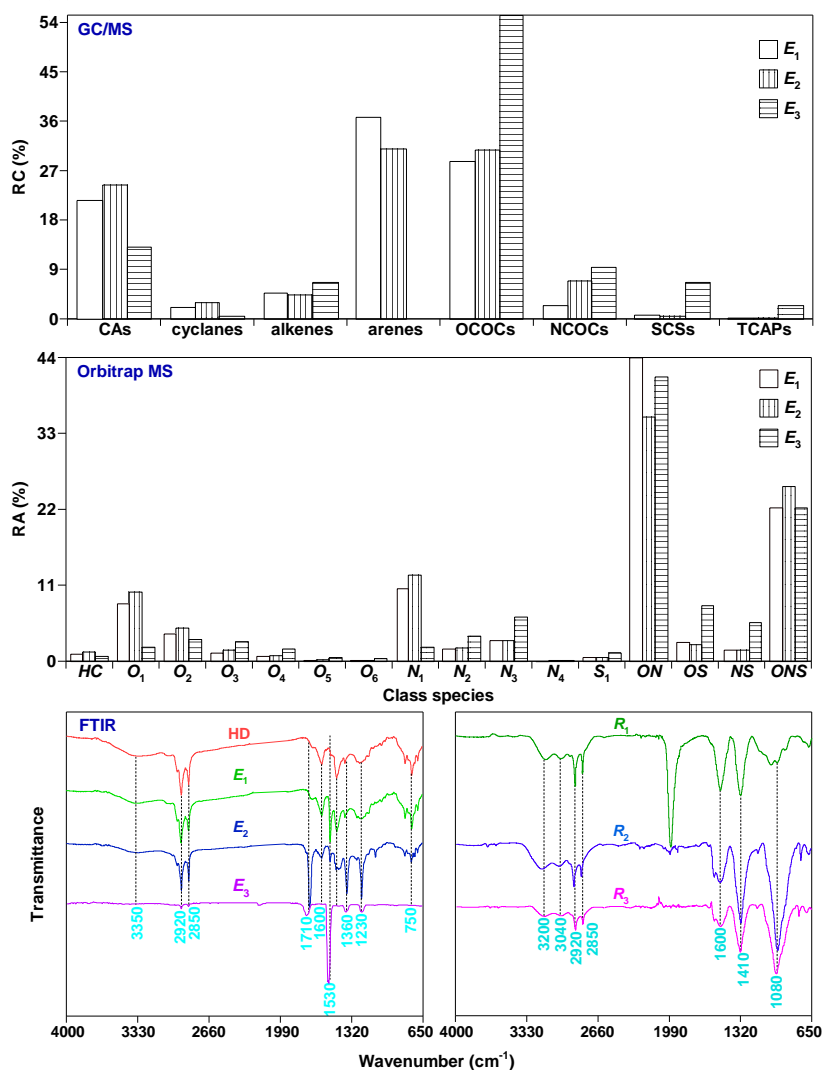


图1 重质馏分萃取物GC/MS和Orbitrap MS分析各组成的分布图, 萃取物和萃余残渣的红外图。

关键词: 高温煤焦油, 重质馏分, 萃取, 残渣

参考文献

1. 丛兴顺. 准东次烟煤与胜利褐煤的分级萃取及萃余煤的连续热溶. 中国矿业大学, 徐州, 2014.
2. 魏贤勇. 重质碳资源高效利用的理论基础和技术创新. 煤炭提质利用与减排高层论坛, 2010.

cong_xingshun@126.com. 15263298336; 1690035484@qq.com. 13629907545.

基于 UPLC-MS/MS 技术探究七味烧伤酊对烧伤创面愈合的保护作用

周慧¹, 崔伟琪¹, 张俊伟¹, 吴德巧¹, 张静娴¹, 荣影¹, 刘芳琳¹, 徐霞^{1,*}

1. 郑州大学药学院, 郑州

本研究旨在分析经典名方七味烧伤酊对烧伤小鼠创面的治疗作用及其分子机制。方法: 以水浴烙铁法建立雄性昆明小鼠的烧伤模型, 按体重随机分为 3 组 (n=7): 对照组、烧伤组和七味烧伤酊治疗组 (2 揲/次, 7 次/日), 给药 14 天后, 采用非靶向代谢组学技术分析七味烧伤酊对烧伤小鼠肝组织代谢轮廓的影响, 寻找差异代谢物, 分析七味烧伤酊对烧伤小鼠创面治疗作用的分子机制, 采用分子生物学技术对代谢组学结果进行进一步验证。结果: 与对照组相比, 烧伤组小鼠血清中 AST、ALT 和 ALP 的水平呈显著上调趋势 ($P < 0.05$), 七味烧伤酊作用后, AST、ALT 和 ALP 水平显著降低 ($P < 0.05$) 至接近对照组。HE 染色结果显示烧伤组小鼠上皮组织表皮糜烂, 大量急、慢性炎细胞浸润, 皮肤附属器结构减少, 七味烧伤酊治疗组可将小鼠烧伤皮肤组织病理学形态恢复至接近对照组水平。代谢组学结果显示, 七味烧伤酊作用后, 小鼠肝组织中谷氨酰胺、天冬氨酸、瓜氨酸、5-羟脯氨酸、牛磺酸、亚牛磺酸和谷氨酸等共 16 种内源性代谢物的含量发生显著变化。综合通路分析和富集分析结果显示, 七味烧伤酊通过逆转烧伤小鼠的精氨酸代谢、牛磺酸和亚牛磺酸代谢通路和氮素代谢的紊乱发挥治疗作用。实验结果显示, 七味烧伤酊通过上调细胞生长因子 TGF- β 1 和 FGF-2 的表达, 降低炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平, 调控精氨酸代谢、牛磺酸和亚牛磺酸代谢和氮素代谢, 抑制 ROS 的生成, 增强机体抗氧化能力及抗炎能力, 进而对烧伤发挥治疗作用。结论: 七味烧伤酊可通过调控精氨酸代谢、牛磺酸和亚牛磺酸代谢抑制 ROS 的生成, 增强体内抗氧化能力, 上调修复因子 TGF- β 1 和 FGF-2 促进烧伤皮肤修复; 通过调节氮素代谢抑制炎症因子的表达, 增强机体抗炎能力, 对烧伤创面发挥治疗作用。

关键词: UPLC-MS/MS, 创面愈合, 七味烧伤酊

参考文献:

1. Ai Y, Huang X, Chen W, Wu L, Jiang S, Chen Y, et al. UPLC-MS/MS-Based Serum Metabolomics Signature as Biomarkers of Esophagogastric Variceal Bleeding in Patients With Cirrhosis. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:839781.
2. Shahat AM, Thundathil JC, Kastelic JP. Melatonin or L-arginine in semen extender mitigate reductions in quality of frozen-thawed sperm from heat-stressed rams. *Anim Reprod Sci.* 2022;238:106934.

糖蛋白表面唾液酸化修饰构效关系的构象分辨质谱解析

贾翼菲¹, 李功玉^{*,1,2}

5. 南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津, 300071,

Email: ligongyu@nankai.edu.cn

6. 物质绿色创造与制造海河实验室, 天津(中国) 300192

摘要: 唾液酸化修饰是一类重要的端位蛋白质翻译后修饰, 化学稳定性较差, 易受周边化学环境干扰与调控, 因而能较为灵敏地反应蛋白微环境的变化。胎球蛋白 A (Fetuin A) 是一种已经被证实具备多种形式唾液酸化修饰的经典糖蛋白体系, 主要存在于哺乳动物血清中, 在胰岛素耐受、心脑血管疾病中发挥重要作用。然而, 唾液酸化修饰是否影响以及如何调控胎球蛋白 A 的结构和生理功能仍缺乏直接的分子证据。本课题中, 我们针对性开发了面向不稳定蛋白修饰的构象分辨质谱技术, 通过发展非变性非靶向的蛋白构象高通量操控策略与数据解析方案, 实现糖型分辨水平上的蛋白构象高通量与高分辨解析。我们首先利用基于电子转移碎裂 (ET_hcD) 的糖蛋白质组学质谱技术, 成功鉴定了两种不同物种来源的胎球蛋白 A 的糖基化种类与水平, 并发现牛源胎球蛋白 A 的唾液酸化修饰程度高于人源胎球蛋白 A。在此基础上, 我们利用课题组开发的全离子去折叠技术 (All Ion Unfolding, AIU), 整合去唾液酸化酶 (sialidase) 处理实验, 发现唾液酸化修饰能够提高胎球蛋白 A 的结构稳定性和构象灵活性。同时, 我们发现牛源胎球蛋白 A 的构象稳定性更高, 结合前期组学质谱发现的唾液酸化修饰水平差异的相关实验结果, 进一步证实了唾液酸化修饰能够稳定蛋白质构象。本研究提供了一种快速、高通量表征低丰度翻译后修饰调控蛋白质构象的新型结构质谱研究方法, 将有望辅助相关疾病的分子机制探究。

关键词: 唾液酸化修饰; 胎球蛋白 A; 离子淌度质谱; 全离子去折叠; 翻译后修饰; 构象分辨质谱

参考文献

1. Li G*, Phetsanthad A, Ma M, Yu Q, Nair A, Zheng Z, Ma F, DeLaney K, Hong S, Li L*. *Anal. Chem.* **2022**, 94 (4), 2142-2153.
2. Phetsanthad A, Li G*, Jeon CK, Ruotolo BT, Li L*. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2022**, 33 (6), 944-951.

金属离子介导的泛素化蛋白 RNF11 寡聚过程的构象分辨质谱解析

王晓丽¹, 李功玉^{1,2,*}

南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津, 300071, Email: ligongyu@nankai.edu.cn

物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192

摘要: 环指蛋白 11 (ring finger protein 11, RNF11) 是一种重要的泛素连接酶 E3, 能够招募特异性底物和泛素结合酶 E2 Ubc13 蛋白, 介导泛素分子转移到靶蛋白, 从而进行泛素化修饰。金属离子是人体内大多数调控酶的重要辅助因子, 在多种生命活动中发挥重要作用。虽然目前已经证实, RNF11 只有在金属离子参与下才能与 Ubc13 结合并诱导泛素化过程的发生, 但金属离子介导的 RNF11 蛋白聚集与泛素化修饰之间的关联并不明确, 缺乏化学调控的分子基础。因此本文以 RNF11-Ubc13-金属离子体系为研究对象, 利用构象分辨质谱技术, 探究金属离子的种类与浓度对 RNF11 淀粉样聚集过程的影响。目前关于 RNF11-Ubc13-金属离子的研究主要利用光谱学及热力学方法, 无法提供寡聚物分辨水平上 RNF11 的寡聚动力学和热力学信息。本研究则利用构象分辨型离子淌度质谱方法, 通过监测在金属离子和 Ubc13 共存条件下 RNF11 蛋白质单体和寡聚物的空间结构和相对丰度变化情况, 辅助解析金属离子介导 RNF11 蛋白聚集与调控泛素化过程的分子机制。离子淌度质谱初步结果显示, RNF11 与 Zn²⁺ 的结合计量学为 2:1, 并且随着 Ubc13 和 Zn²⁺ 浓度的增加, RNF11 的寡聚程度和 Ubc13 的结合率也随之增大, 说明二者的结合能显著改变 RNF11 的结构。我们同时还考察了不同金属离子对 RNF11 聚集及其与 Ubc13 的结合能力的影响。本研究初步解析了金属离子对 RNF11 结构的调控作用机制, 为未来通过金属离子调控靶蛋白泛素化途径进行降解提供了分子基础。

关键词: 蛋白质寡聚; 环指蛋白 RNF11; 泛素化; 离子淌度质谱; 构象分辨质谱。

参考文献 (5 篇以内)

1. **Gongyu Li**, Siming Yuan, Shihi Zheng, Yuting Chen, Zhen Zheng, Yangzhong Liu and Guangming Huang*. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2017, 28, 2658-2664.
2. Johanna Scheper, Baldo Oliva, Jordi Villà-Freixa* and Timothy M Thomson*. *Proteins* 2009, 74, 92-103.
3. Rhesa Budhidarmo, Jingyi Zhu, Adam J Middleton* and Catherine L Day*. *FEBS Lett.* 2018, 592, 1434-1444.
4. Yu Wang, Hongze Hu, Siming Yuan, Yunyan Li, Kaiming Cao, Hongbin Sun* and Yangzhong Liu*. *Inorg. Chem. Front.* 2022, 9, 3820-3827.

不同烹饪方法对南极磷虾 EPA、DHA 的影响

张欣彤², 谭舒萍², 唐光志², 李林秋^{1,2,*}

1. 广东医科大学海洋医药研究院南海海洋生物医药资源研发公共服务平台, 广东 湛江;
2. 广东医科大学 公共卫生学院, 广东 东莞

二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 是两种重要的海洋多不饱和脂肪酸, 具有降血脂、防止动脉粥样硬化、促进大脑发育等生理功能^[1]。一直以来, 海洋生物为人们提供了源源不断的 EPA、DHA 来源, 但近年来, 过度捕捞已使得中国近海资源日渐枯竭^[2]。在国家的“远洋战略”背景之下, 南极磷虾因其丰富的营养及其庞大的储量备受人们关注。南极磷虾 [Antarctic krill (*Euphausia superba*)] 隶属节肢动物门、甲壳纲、磷虾目, 体长从几厘米到 15 厘米不等, 能发出强烈的磷光^[3]。研究表明, 南极磷虾富含各类脂质、脂肪酸、蛋白质、氨基酸等营养物质^[4], 特别是 EPA 和 DHA 不仅含量丰富, 更是被证实是属于高生物利用度的磷脂型脂肪酸, 是优质的 ω -3 脂肪酸来源^[5]。众所周知, 不同烹饪方式对于营养物质的影响非常大, 但目前有关烹饪方式对于南极磷虾脂质影响的研究较少。因此, 本课题组建立了超高效液相色谱-三重四级杆 (UPLC-MS/MS) 检测南极磷虾 EPA、DHA 的方法, 并考察了不同烹饪方式对其含量的影响。烹饪方式比较了清蒸、微波加热、爆炒、烘烤和空气炸锅烤; 色谱柱采用 C18 柱, 流动相 A 相为水和甲酸胺 (0.1% 甲酸); B 相为乙腈 (0.1% 甲酸); 质谱部分采用电喷雾离子源 (ESI), 负离子扫描、MRM 模式, DHA 特征离子对为 327.3/283.4, EPA 特征离子对为 301.0/257.0 (图 1)。实验结果表明, 空气炸锅处理后 DHA 含量为 25 μ g/g, EPA 含量为 52 μ g/g, 空气炸锅处理和爆炒处理仅能保存生肉中约三分之一的 DHA 和 EPA。清蒸、微波加热和烘烤对于 DHA 和 EPA 的含量影响相当, 大概为生肉的 54-58%。此外, 成年磷虾中的 DHA 和 EPA 含量约为幼虾的 200 倍。近年来, 空气炸锅作为一种新兴的烹饪方式备受消费者喜爱。但本研究发现, 这种烹饪方法对于 EPA 和 DHA 有较大的破坏作用, 而微波加热和烘烤这两种方式对这两种物质的保留作用更高。

关键词: 脂质组学; DHA 和 EPA; UPLC-MS/MS; 脂质; 南极磷虾

参考文献

- [1] 徐天润, 刘心昱, 许国旺. *分析测试学报*, **2020**, 39(01), 10-18.
- [2] K. S. Jiffinvir, *Trends Plant Sci.*, **2022**, 27, 1360-1385.
- [3] R. Cappell, G. MacFadyen, A. Constable, *Mar. Policy*, **2022**, 143, 0308-597X,
- [4] K. Chareonrungrueangchai, K. Wongkawinwoot, T. Anothaisintawee, S. Reutrakul. *Nutrients*, **2020**, 15, 12(4), 1088.
- [5] 周庆新, 刘婷婷, 杨鲁. *食品研究与开发*, **2017**, 38(16), 214-219.

离子色谱串联质谱和液相色谱串联质谱测定食品中氯酸盐、高氯酸盐的方法比较

王泽林^{1,2}, 郭巧珍¹, 张昕¹, 张晶^{1,*}

1. 北京市疾病预防控制中心食物中毒诊断溯源技术北京市重点实验室;
2. 中国医科大学公共卫生学院

摘要: 为比较离子色谱-串联质谱法 (IC-MS/MS) 和液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 在测定三种基质 (鸡蛋、奶粉和菠菜) 中氯酸盐和高氯酸盐的差异。本研究利用乙腈/水 (v/v: 3/2) 提取目标物, 经 GCB 固相萃取柱净化后使用 IonPac™ AS20 色谱柱 (2.0×250 mm) 和 CSH™ Fluoro-Phenyl 色谱柱 (2.1×100 mm, 1.7 μm) 分别在离子色谱和液相色谱上分离目标物, 于同一台质谱检测器定量。结果表明: 在此条件下, 两种方法均能使目标物高效分离, 且氯酸盐 (高氯酸盐) 在质量浓度为 5-500 (0.5-50) μg/L 范围内标准工作曲线线性良好 ($R^2 > 0.999$)。IC-MS/MS (LC-MS/MS) 中高氯酸盐的检出限为 0.02 (0.03) μg/kg, 定量限为 0.1 (0.1) μg/kg; 氯酸盐的检出限为 1.7 (1.2) μg/kg, 定量限为 5.7 (4.2) μg/kg。氯酸盐和高氯酸盐于 IC-MS/MS (LC-MS/MS) 测定时保留时间的标准差分别为 0.37 (0.03) 和 0.02 (0.02)。在氯酸盐和高氯酸盐添加浓度范围为 50-500 μg/kg 和 5-200 μg/kg 内通过 IC-MS/MS (LC-MS/MS) 测得两种目标物的回收率范围为 82.3%~107.4% (94.8%~109.4%), 相对标准偏差为: 1.5%~13.6% (1.2%~9.6%)。IC-MS/MS (LC-MS/MS) 测得氯酸盐在鸡蛋、奶粉和菠菜中的基质效应分别为 12.1% (22.1%)、9.0% (27.4%) 和 -11.8% (-24.0%); 高氯酸盐的基质效应分别为 -16.8% (-18.5%)、-18.6% (-8.4%) 和 -20.2% (-21.1%)。综上所述, 在测定鸡蛋、奶粉和菠菜中的氯酸盐高氯酸盐时, LC-MS/MS 相较于 IC-MS/MS 保留时间的波动更小, 相对标准偏差 (RSD) 更低, IC-MS/MS 测定时基质效应总体上低于 LC-MS/MS。除此之外, 两种方法均符合化学检验方法验证通则, 均具有较低的检出限、良好的稳定性和重复性, 且通过统计学方法验证了两种方法良好的一致性。

关键词: 氯酸盐、高氯酸盐、离子色谱串联质谱、液相色谱串联质谱

参考文献

1. Jackson W A, Brundrett M, Böhlke J K, Hatzinger P B, Mroczkowski S J, Sturchio N C. *Chemosphere*, 2021, 274:129586.
2. Zhang H, Feng X, Liu D, Wang X, Wei J, Liu H. *Microchem. J.*, 2022, 181:107822.
3. Huertas-Pérez J F, Mottier P, Baslé Q, Tan S Y, Kopec-Durska M, Zawada P, Burton A, Griffin A, Sánchez-Calderón M G. *Microchem. J.*, 2022, 177:107281.
4. Acevedo-Barrios R, Olivero-Verbel J. *Rev Environ Contam Toxicol*, 2021:103-120.
5. Cao F, Jaunat J, Sturchio N, Cancès B, Morvan X, Devos A, Barbin V, Ollivier P. *Sci. Total Environ.*, 2019, 661:737-749.

基于 HPLC-HRMS 技术的不同溶剂下对人参皂苷 Rb1 化学转化产物的结构与途径分析

赵孟雅¹, 田璐¹, 肖禹圣¹, 王震寰¹, 刘淑莹^{1,2}, 赵幻希^{1,*}, 修洋^{1,*}

1. 长春中医药大学, 吉林省人参科学研究院, 吉林 长春 130117;

2. 中国科学院长春应用化学研究所, 吉林 长春 130022

杂多酸 (HPAs) 由于其强酸性和可调结构, 已被确定为人参皂苷化学转化的良好候选者。然而, HPAs 在催化应用中的主要缺点是比表面积低, 在极性介质中溶解度高, 这限制了它们的催化活性和分离。目前对人参皂苷化学转化的研究主要集中在结构特异性鉴定和转化产物形成的途径上, 不同溶剂对转化过程和产物结构的影响却鲜有报道。因此, 我们将 12-磷钨酸(12-HPW)固定在介孔二氧化硅(MeSi)上, 合成了固体主客体催化剂 12-HPW@MeSi, 并将其用于不同有机溶剂中化学转化人参皂苷 Rb1。MeSi 主体的介孔结构为负载的 HPW 的稳定性和不溶性提供了有利的环境, 其可以很容易地从催化体系中分离并回收。通过高效液相色谱法结合多级串联质谱法和高分辨率质谱法 (HPLC-MSn/HRMS) 可以快速鉴别和鉴定转化产物, 我们以不同比例的甲醇水溶液为转化溶剂, 利用 12-HPW@MeSi 固体催化剂化学转化人参皂苷 Rb1, 共分离和鉴定出十八种转化产物。其中, 在 C24-C25 位置与有机溶剂分子加成得到的人参皂苷衍生物首次通过化学转化生成。采用多级串联质谱法追踪了碎片的来源, 分析了人参皂苷 Rb1 的化学转化途径, 包括去糖基化、水合、脱水和差向异构化反应。此外, 对所得固体酸催化剂的可重复使用性进行了研究, 该催化剂可以通过离心反应从混合物中分离, 在四个循环反应后仍具备催化活性。本研究探讨了 12-HPW@MeSi 催化人参皂苷 Rb1 化学转化为稀有人参皂苷的潜力, 并为制备稀有人参皂苷, 特别是 C24-C25 位加成产物提供了一种新的可回收策略

关键词: 人参皂苷; 化学转化; 高效液相色谱-多级串联质谱

参考文献

1. J. Cao, C. Liu, Q. Q. Wang, Y. Z. Li and Q. Yu, *J. Sci. China: Chem.*, **2017**, 60, 748-753.
2. M. Reyes-Lopez, A. Pizarro-Luna, I. Mata, E. Molins and D. M. Carey, *J. Chil. Chem. Soc.*, **2017**, 62, 3322-3324.

基于多壁碳纳米管基质的 AP-MALDI 质谱技术快速检测农残的研究

田璐¹, 赵幻希¹, 王震寰¹, 赵孟雅¹, 刘淑莹^{1,2}, 焦丽丽^{1,*}, 修洋^{1,*}

1. 长春中医药大学, 吉林省人参科学研究院, 吉林 长春 130117;

2. 中国科学院长春应用化学研究所, 吉林 长春 130022

农药在农业生产中对提高农产品的产量和价值起着重要作用。因此, 需要高选择性和高灵敏度的分析技术同时测定多种农药。大气压基质辅助激光解吸/电离质谱 (AP-MALDI MS) 是一种敞开式的软电离质谱技术, 常用于挥发性化合物和生物大分子的分析^[1-2]。然而, 在小分子分析中, 基质在低质量区的干扰是不可避免的, 这对小分子的精确分析是一个障碍^[3]。为解决这个问题, 我们建立了一种基于多壁碳纳米管基质的 AP-MALDI MS 检测方法, 在敞开式环境下直接对有机磷类、苯胺嘧啶类、氨基甲酸酯类、三嗪类、三唑类和苯并咪唑等不同种类的农药进行分析。合成了四种基于多壁碳纳米管 (MWCNTs) 的基质, 即本征 MWCNTs、Fe₃O₄ 掺杂 MWCNTs、氧化 MWCNTs 和 β -环糊精包覆 MWCNTs, 并用于提高农药的电离效率。结果表明, 所有的基质均有助于农药的检测。相比之下, Fe₃O₄ 掺杂的 MWCNTs 比其他三种基质更能提高农药离子的强度, 可能是因为 MWCNTs 上附着的羧基和掺杂的磁性 (铁氧) 基团有助于激光能量的有效吸收和转移, 用于农药分子的解吸和电离。MWCNTs 基质辅助 AP-MALDI 质谱技术测定农残样品的重复性和灵敏度良好, 在 10.0-300 $\mu\text{g/mL}$ 范围内具有良好的线性, $R^2 > 0.996$ 。点内和点间的相对标准偏差 (RSD) 分别 $< 6.4\%$ 和 7.5% 。总而言之, 基于多壁碳纳米管基质的 AP-MALDI MS 技术避免了传统基质的基质干扰, 并且能够在不需要样品预处理的情况下对农药进行定性和定量分析, 具有潜在的应用价值。

关键词: 大气压基质辅助激光解吸电离; 多壁碳纳米管; 农残

参考文献

1. V. V. Laiko, M. A. Baldwin and A. L. Burlingame, *Anal. Chem.*, **2000**, 72, 652-657.
2. Y. Wang, B. B. Schneider, T. R. Covey and J. Pawliszyn, *Anal. Chem.*, **2005**, 77, 8095-8101.
3. K. Shrivastava and H. F. Wu, *J. Mass Spectrom.*, **2011**, 45, 1452-1460.

*通讯作者

焦丽丽, E-mail: jiaoaj@hotmail.com, Tel: 13596156652

修洋, E-mail: ys830805@sina.com, Tel: 15568850068

加速器质谱及国产化技术研究

何明^{1*}, 包轶文¹, 赵庆章¹, 李康宁¹, 张文慧¹, 游曲波¹, 苏胜勇¹, 胡畔¹

1. 中国原子能科学研究院, 北京 275 信箱 (50) 分箱

加速器质谱 (AMS) 是测量长寿命放射性核素灵敏度最高的分析技术, 在多领域得到广泛应用。本工作首先对 AMS 结构及原理、AMS 技术关键点、AMS 小型化关键技术和 AMS 技术发展趋势进行综合论述; 然后对原子能院自主研发的多台小型 AMS 装置及其性能进行介绍; 最后将 AMS 在环境 (大气环境、核环境、海洋环境)、考古、核天体物理、地质等领域的一些应用进行介绍。

Fragmentation Behaviors of RNA Oligonucleotides by Tandem Mass Spectrometry

Rui-Xiang Sun*, Mei-Qing Zuo, Ji-Shuai Zhang, Meng-Qiu Dong
National Institute of Biological Sciences, Beijing 102206, China

ABSTRACT: Last decade has witnessed the burgeoning of ‘epitranscriptomics’, concentrating on the global studies of chemical modifications harboring on RNA molecules. This has fuelled the methodological developments to enable exploring RNA post-transcriptional modifications (PTMs) in a more efficient way at the transcriptomic level. Mass spectrometry (MS) has been increasingly applied in both RNA sequencing and its PTM characterization. However, studies on MS-based transcriptomics have been largely lagged behind when compared with MS-based proteomics due to the technical bottleneck to analyze RNA molecules by MS. Specifically, our understanding to the fragmentation behaviors of RNA oligonucleotides (oligo) in a mass spectrometer is far from comprehensive. Here, we systematically investigated the fragmentation behaviors of RNA oligonucleotides using high-resolution collision-induced dissociation (CID). Our result indicated that CID fragmentation of an RNA oligo is much more complicated than that of a peptide. This complexity lies in not only there exists much more fragmentation pathways, but also the precursor charge state has a more pronounced effect on sequence coverage of RNAs than that of peptides. As the precursor charge increased from -1 to -5, the fractional intensity of sequencing ions in the CID spectra decreased, whereas the fractional intensity of precursor ions with neutral and/or charged losses of a nucleobase increased. Moreover, RNA oligos containing U, especially at the 3' terminus, tended to produce precursors that lost HNCO and/or NCO-, which presumably corresponded to isocyanic acid and cyanate anion, respectively. These findings build a strong foundation for mechanistic understanding of RNA fragmentation by MS/MS, contributing to future automated identification of RNA oligos from their CID spectra in a more efficient way.

KEY WORDS: RNA Oligonucleotides; Tandem Mass Spectrometry; Fragmentation Behaviors; Collision-Induced Dissociation

REFERENCES

22. Huang, T. Y., Kharlamova, A., Liu, J., McLuckey, S. A. Ion trap collision-induced dissociation of multiply deprotonated RNA: c/y-ions versus (a-B)/w-ions. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2008**, 19(12), 1832-1840.
23. Andersen, T. E., Kirpekar, F., Haselmann, K. F. RNA fragmentation in MALDI mass spectrometry studied by H/D-exchange: mechanisms of general applicability to nucleic acids. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2006**, 17(10), 1353-1368.

一种基于水自由基阳离子固氮的新策略

张小平¹, 李晶铃¹, Konstantin Chingin², 张兴磊¹, 陈焕文^{2*}

¹ 东华理工大学, 江西省质谱科学与仪器重点实验室, 江西南昌, 330013

² 江西中医药大学药学院, 南昌, 330004

氮是地球上所有生物的基本元素。分子氮(N_2)的体积占大气的75%以上, 它在化学上极其稳定, 不能直接利用, 除非将其氧化状态转换为生物可利用的形式。因此, 将氮气转化为高附加值的含氮化合物是备受关注且具有挑战性的研究课题。水分子结构具有特殊性, 同时具备“氢源”和“氧源”。那么, 是否可以根据水分子结构的特殊性, 设计一种新策略在常规条件下利用水将氮气活化, 同时实现氮气的还原和氧化(即歧化反应)。

本研究提出通过调控裸露的反应物分子或离子的电子云分布的策略, 利用质谱学方法原理探索氮气与水的反应, 使之成为氮气与氧气、氢气反应可相提并论的第三个反应。首先利用质谱制备了高活性的水二聚体自由基阳离子($(H_2O)_2^+$), 并进一步探究其与氮气的相互作用, 发现其会产生具有经济价值的硝酰基(HNO , m/z 32)和羟胺(NH_2OH , m/z 33)产物(图1)¹。这两种产物在多个领域(如化学工业、空间探索和生物医学应用等)都具有潜在的高经济价值。通过同位素标记实验、串联质谱实验、振动光谱实验和荧光探针实验等进行结构验证。并进一步通过理论计算表明, 该反应是由电子激发的 N_2 与两中心三电子($2c-3e$)构型²的 $(H_2O)_2^+$ 作用而发生的。通过放大装置实验可获得 NH_2OH 的法拉第效率(FE) $\approx 64\%$, NH_2OH 的产率 $\approx 1.14 \mu g cm^{-2} h^{-1}$; HNO 的FE $\approx 20\%$, 产率 $\approx 0.37 \mu g cm^{-2} h^{-1}$ 。本研究可为氮资源的高效利用开辟一种全新的途径, 有望应用于农业生产等。

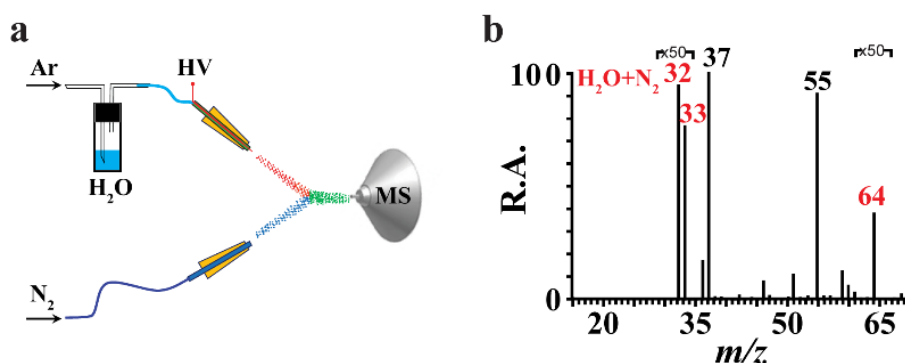


Fig. 1 **a** Experimental setup to study the interaction of N_2 with water vapor plasma by online mass spectrometry. **b** Mass spectrum of the ionic species. Red-color marks correspond to the products specific to the reaction between water vapor plasma and N_2 .

关键词: 固氮作用; 水二聚体自由基阳离子; 羟胺; HNO ; 质谱

参考文献

[1] Xiaoping Zhang, Liping Huang, Jingling Li, Wenwen Yang, Konstantin Chingin, Roman Balabin, Jingjing Wang, Xinglei Zhang, Weifeng Zhu, Rui Su, Keke Huang, Shouhua Feng, Huanwen Chen*. *under review*. **2023**.

[2] Pan, PR.; Lin, YS.; Tsai, MK.; Kuo, JL.; Chai, JD. *Phys Chem Chem Phys*. **2012**,14:10705.

苯甲酸阴离子在串联质谱中的裂解及反应研究

刘颖颖¹, 王雪¹, 张丹阳¹, 王晨¹, 陈红平^{1,*}, 柴云峰^{1,*}

1. 中国农业科学院茶叶研究所, 农业农村部茶叶质量安全控制重点实验室, 杭州, 310008

众所周知, 羧酸阴离子在串联质谱中的主要裂解方式是丢失 CO_2 ¹。然而, 当我们分别使用 QQQ 质谱仪和 Q-orbitrap 质谱仪对苯甲酸阴离子 (m/z 121) 进行分析时, 发现获得的二级质谱图截然不同 (图 1), 主要的碎片离子分别为 m/z 77 和 m/z 93。比较不同公共质谱数据库中收录的苯甲酸阴离子的二级质谱图, 也发现了类似的差异²。因此我们对苯甲酸阴离子在串联质谱中的裂解行为进行了深入研究。DFT 理论计算表明苯甲酸阴离子丢失 CO 产生苯酚负离子 (m/z 93) 的能垒高达 73.6 kcal/mol, 因此排除了这条裂解途径。对 ¹⁸O 标记的苯甲酸阴离子 (m/z 125, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}^{18}\text{O}_2^-$) 进行二级质谱分析 (图 2), 发现产生的是非标记的苯酚负离子 (m/z 93, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$), 同时还产生了非标记的苯甲酸阴离子 (m/z 121, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$), 因此可排除苯酚负离子 (m/z 93) 由苯甲酸阴离子丢失 CO 产生这一裂解途径。在一系列取代苯甲酸阴离子的二级质谱图上都观察到了比母离子小 28u 的碎片离子峰, 当对甲基苯甲酸阴离子 (m/z 135) 脱羧产生的对甲基苯阴离子 (m/z 91) 被选择 (± 0.5 u) 隔离在质量分析器中时, 能够自发地形成两个新的离子 m/z 107 (加合 O) 和 m/z 135 (加合 CO_2)。通过理论和实验研究, 苯甲酸阴离子在串联质谱中的裂解和反应行为可总结如下: 苯甲酸阴离子首先脱羧产生苯负离子, 在某些仪器条件下, 该离子能够与质谱仪中微量的 O_2 和 CO_2 反应形成苯酚负离子和苯甲酸阴离子。串联质谱中产生的碎片离子与质谱仪中残留的 O_2 和 CO_2 反应的现象在我们近期的研究中已有多个例子被报道³⁻⁵。因此, 在对苯甲酸类化合物进行质谱解析或者开发相关的结构解析程序时, 这些通过分子离子反应而形成的“意外”离子需要被考虑。

关键词: 苯甲酸; 串联质谱; 裂解; 分子离子反应

本研究得到中国农业科学院创新工程 (CAAS ASTIP-2014-TRICAAS) 资助

参考文献

1. R. S. Galaverna, G. A. Bataglion, G. Heerdt, G. F. de Sa, R. Daroda, V. S. Cunha, N. H. Morgon, M. N. Eberlin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 2189-2196.
2. M/Z cloud Advanced Mass Spectral Database, <https://www.mzcloud.org/>.
3. Y. Chai, H. Chen, C. Lu. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2020**, 34, e8893.
4. Y. Chai, L. Wang, C. Lu. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2020**, 34, e8567.
5. Y. Chai, H. Chen, X. Liu, C. Lu. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2019**, 30, 2060-2067.

电感耦合等离子体串联质谱法测定高纯钼中痕量钛

苏丹丹¹, 胡净宇^{*1,2}, 刘晓波², 杨国武², 侯艳霞², 齐荣²

1. 钢铁研究总院, 北京 100081;

2. 钢研纳克检测技术股份有限公司, 北京 100081

针对高纯钼里痕量钛的分析中较难克服的双电荷干扰, 采取氧气质量转移模式消除相关干扰, 建立了电感耦合等离子体串联质谱 (ICP-MS/MS) 测定高纯钼中的钛的分析方法。根据待测元素钛的性质分析了可能的干扰情况, 并考察了单四极杆和串联四极杆 (MS/MS) 模式下待测物质的背景等效浓度 (BEC), 以确定最佳的干扰消除方法。设置一级质量过滤器 Q₁ 的质荷比 (m/z) 为 48, ⁴⁸Ti⁺ 经过碰撞/反应池和氧气反应之后产生 ⁴⁸Ti¹⁶O⁺, 二级质量过滤器 Q₂ 的质荷比设为 64, 使其通过检测器得到检测, 避免了 ⁹⁶Mo⁺⁺ 对 ⁴⁸Ti⁺ 的干扰。实验方法优化了气体流速, 最终选择 0.225 mL/min 的氧气做反应气。本实验选择钪作为内标校正信号, 考察了基体效应, 优化了 RF 功率、采样深度等工作参数。方法线性范围为 0.00005%~0.01%, 线性相关系数为 0.9999, 检出限为 0.2397 μg/L, 定量限为 0.7269 μg/L。进行了加标回收验证和精密度试验, 对方法的准确性进行了验证, 加标回收率在 94.7%~106.6% 之间, 实际样品的测定结果与参考数值吻合较好。

关键词: 电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS); 串联质谱 (MS/MS); 高纯钼; 痕量钛

参考文献

- [1] 刘元元, 胡净宇. 电感耦合等离子体串联质谱法测定高纯钼中痕量钼[J]. 冶金分析, 2018, 38(05): 1-6. DOI: 10.13228/j.boyuan.issn1000-7571.010339.
- [2] 符靓, 施树云, 唐有根, 王海燕. 高纯钼粉中超痕量杂质的质谱分析[J]. 光谱学与光谱分析, 2018, 38(08): 2588-2594.

Spontaneous Reduction of C₆₀ by One Electron on Water Microdroplets Facilitates Transformation with CO₂

Ruijing Wang¹, Dong Xing¹, Xinxing Zhang^{1,*}

¹ College of Chemistry, Key Laboratory of Advanced Energy Materials Chemistry (Ministry of Education), Nankai University, Tianjin, 300071, China.

Carbon dioxide (CO₂) is the most important carbon source for the long-term carbon cycle in nature. However, the greenhouse effect will indirectly or directly cause harm and disaster to humans and other organisms. With the introduction of "carbon emissions peak" and "carbon neutrality" strategies, capturing and using CO₂ has become particularly important. The thermodynamic stability and kinetic inertness of CO₂ make activation or direct conversion critically challenging, normally need metal catalysts, electrochemistry or photochemistry. In the past few years, CO₂ has been captured and stored by using absorbers such as amine solvents, metal-organic frameworks and so on.^[1,2]

In recent years, microdroplets have been widely studied for their unique interfacial chemistry. The chemical reactions at the interface are 10 to 10⁶ times faster on microdroplets than in bulk water. It is worth noting that the accelerated reaction products on most microdroplets are identical to the bulk, but there are also different phenomena, such as the production of gold nanostructures, which is the first demonstration where self-assembly can be obtained without the addition of a reducing agent, template or externally applied charge.^[3] According to the above reports, in addition to accelerating the reaction, the reduction could also spontaneously occur in microdroplets. So far, there have been many studies on CO₂ reduction by microdroplets. We want to take advantage of the reducibility of microdroplets to spontaneously reduce the reactant into anion, and then attack the carbon atoms of CO₂.

The surface of C₆₀ is a large conjugated structure, and the electrons are delocalized in molecular orbitals composed of 60 carbon atomic orbitals, which can play a stabilizing role for foreign electrons. Therefore, C₆₀ has a strong electron affinity (EA) and is easy to get electrons and be reduced to C₆₀⁻. In this work, we used the C₆₀⁻ to convert CO₂ in microdroplets without the need for other external conditions.

References

- [1] G. Puxty, R. Rowland, A. Allport, Q. Yang, M. Bown, R. Burns, M. Maeder, M. Attalla, *Environ. Sci. Technol.* 2009, 43, 6427-6433.
- [2] T. M. McDonald, J. A. Mason, X. Kong, E. D. Bloch, D. Gygi, A. Dani, V. Crocella, F. Giordanino, S. O. Odoh, W. S. Drisdell, B. Vlasisavljevich, A. L. Dzubak, R. Poloni, S. K. Schnell, N. Planas, K. Lee, T. Pascal, L. F. Wan, D. Prendergast, J. B. Neaton, B. Smit, J. B. Kortright, L. Gagliardi, S. Bordiga, J. A. Reimer. *Nature*, 2015, 519, 303-308.
- [3] J. K. Lee, D. Samanta, H. G. Nam, R. N. Zare, *Nat. Commun.* 2018, 9, 1562.

基于 UPLC-MS/MS 技术探究七味烧伤酊对烧伤创面愈合的保护作用

周慧¹, 崔伟琪¹, 张俊伟¹, 吴德巧¹, 张静娴¹, 荣影¹, 刘芳琳¹, 徐霞^{1,*}

1. 郑州大学药学院, 郑州

本研究旨在分析经典名方七味烧伤酊对烧伤小鼠创面的治疗作用及其分子机制。方法: 以水浴烙铁法建立雄性昆明小鼠的烧伤模型, 按体重随机分为 3 组 (n=7): 对照组、烧伤组和七味烧伤酊治疗组 (2 揆/次, 7 次/日), 给药 14 天后, 采用非靶向代谢组学技术分析七味烧伤酊对烧伤小鼠肝组织代谢轮廓的影响, 寻找差异代谢物, 分析七味烧伤酊对烧伤小鼠创面治疗作用的分子机制, 采用分子生物学技术对代谢组学结果进行进一步验证。结果: 与对照组相比, 烧伤组小鼠血清中 AST、ALT 和 ALP 的水平呈显著上调趋势 ($P < 0.05$), 七味烧伤酊作用后, AST、ALT 和 ALP 水平显著降低 ($P < 0.05$) 至接近对照组。HE 染色结果显示烧伤组小鼠上皮组织表皮糜烂, 大量急、慢性炎细胞浸润, 皮肤附属器结构减少, 七味烧伤酊治疗组可将小鼠烧伤皮肤组织病理学形态恢复至接近对照组水平。代谢组学结果显示, 七味烧伤酊作用后, 小鼠肝组织中谷氨酰胺、天冬氨酸、瓜氨酸、5-羟脯氨酸、牛磺酸、亚牛磺酸和谷氨酸等共 16 种内源性代谢物的含量发生显著变化。综合通路分析和富集分析结果显示, 七味烧伤酊通过逆转烧伤小鼠的精氨酸代谢、牛磺酸和亚牛磺酸代谢通路和氮素代谢的紊乱发挥治疗作用。实验结果显示, 七味烧伤酊通过上调细胞生长因子 TGF- β 1 和 FGF-2 的表达, 降低炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平, 调控精氨酸代谢、牛磺酸和亚牛磺酸代谢和氮素代谢, 抑制 ROS 的生成, 增强机体抗氧化能力及抗炎能力, 进而对烧伤发挥治疗作用。结论: 七味烧伤酊可通过调控精氨酸代谢、牛磺酸和亚牛磺酸代谢抑制 ROS 的生成, 增强体内抗氧化能力, 上调修复因子 TGF- β 1 和 FGF-2 促进烧伤皮肤修复; 通过调节氮素代谢抑制炎症因子的表达, 增强机体抗炎能力, 对烧伤创面发挥治疗作用。

关键词: UPLC-MS/MS, 创面愈合, 七味烧伤酊

参考文献:

1. Ai Y, Huang X, Chen W, Wu L, Jiang S, Chen Y, et al. UPLC-MS/MS-Based Serum Metabolomics Signature as Biomarkers of Esophagogastric Variceal Bleeding in Patients With Cirrhosis. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:839781.
2. Shahat AM, Thundathil JC, Kastelic JP. Melatonin or L-arginine in semen extender mitigate reductions in quality of frozen-thawed sperm from heat-stressed rams. *Anim Reprod Sci.* 2022;238:106934.

顶空固相微萃取-高分辨 GC-MS 分析口罩中未知挥发性化合物

魏金超¹, 张元媛¹, 李书沐¹, 刘健安¹, 王振鹏¹, 韩娟娟¹, 辛斌¹, 赵镇文^{1*}

1. 北京市海淀区中关村北一街2号中科院化学研究所

新冠病毒来袭, 口罩已经变成了生活必需品, 医用口罩作为一种简单但重要的个人防护装备, 被广泛用于保护人们免受病毒感染, 鉴于口罩与人体的密切接触和频繁使用, 研究口罩中存在的未知挥发性化学物质是非常必要的。本研究建立了顶空固相微萃取结合高分辨率气相色谱-轨道阱质谱(HS-SPME-GC-Orbitrap-MS)非靶向定性方法分析口罩中未知挥发性化合物。本实验共收集49个口罩, 其中一次性医用口罩29个, N95口罩20个, 首先进行实验条件的优化, 对比6种不同萃取头检出的挥发性组分峰的个数以及峰的强度确定了最优的萃取头是CAR/PDMS, 对比不同的萃取温度, 确定最优的萃取温度是40°C, 进一步优化气相条件和质谱条件, 然后进行样品的采集以及数据的分析, 筛选出同时满足三个重要参数 $HRF\ Score \geq 90$, $SI \geq 700$, $\Delta RI \leq 100$ 的可靠的初步定性结果, 在49份口罩样本中鉴定出151种挥发性化合物, 鉴定出的化合物被分成了7类, 其中烷烃类(57%)、烷基苯类(10%)和酯类(9%)最多, 此外, 还鉴定出醇类、酮类、醚类和其它化合物。对比一次性医用口罩和N95口罩中挥发性化合物差异, 对一次性医用口罩和N95口罩做了OPLSDA分析和热图分析, 从得分图上可以看到两组数据区分度很好, 以VIP得分做了一个排序, 把得分前30化合物筛选出来, 发现一次性医用口罩里这些化合物含量明显高于N95口罩。本研究为口罩中未知挥发性化合物的鉴定提供参考。

关键字: 顶空固相微萃取; HS-SPME-GC-Orbitrap-MS 非靶向定性方法; 口罩; 挥发性成分

真空紫外激光解析/电离飞行时间质谱方法 (VUVDI-TOF) 分析 NIST SRM 610 和 612 中的微量元素

李轶轩¹, 史昊宇¹, 莫宇翔^{1*}

1. 清华大学物理系, 北京

固体样品中的微量元素分析在生物, 环境以及地质分析中有重要的意义。我们研发了真空紫外激光电离解吸飞行时间质谱 (VUVDI-TOF) 装置, 可对有机或者无机样品做到解吸、电离^[1], 该方法具有空间分辨率 (<1 μm) 和灵敏度高等优点。

该装置利用一台 Nd-YAG 激光器泵浦两台染料激光器产生的两束激光 (分别为 313nm 与 634nm) 通过 200°C 的恒温汞蒸气池, 四波混频方法产生高强度 VUV (100 nJ/pulse) 激光, 波长为 125nm, 脉宽约 5ns, 溅射孔约直径 1 μm , 离子信号通过反射式 TOF 质谱方法采集。

我们用此装置测量了 NIST 610 与 612 参考样品的 TOF 质谱。发现: 该方法能够测得样品中几乎所有的元素 (包括稀土元素), 且质量分辨率优于 1500, 灵敏度优于 EUVDI-TOF 和 TOF-SIMS 方法^[2]。我们总结了 VUVDI 方法测量不同元素的灵敏度, 为此方法将来应用于微量元素的测量打下了基础。

关键词: VUVDI-TOF; SRM 610/612; 稀土元素灵敏度

参考文献

1. J. Wang, F. Liu, Y. Mo, Z. Wang, S. Zhang, and X. Zhang, A new instrument of VUV laser desorption/ionization mass spectrometry imaging with micrometer spatial resolution and low level of molecular fragmentation, *Rev. Sci. Instrum.* **88**, 114102 (2017).

2. Green, T., Kuznetsov, I., Willingham, D., Naes, B. E., Eiden, G. C., Zhu, Z., ... & Duffin, A. M. (2017). Characterization of extreme ultraviolet laser ablation mass spectrometry for actinide trace analysis and nanoscale isotopic imaging. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 32(6), 1092-1100.

基于选择性膜富集与信号放大策略的病毒现场检测方法

陈若虹¹, 陈幸妮¹, 林里¹, 栾天罡^{1*}

¹ 中山大学生命科学院, 广州, 510275

由于病毒导致的传染性疾病具有传播迅速和致病严重等特点而受到广泛关注。因此, 开发快速可靠的原位病毒检测方法对预防病毒传播及确诊病毒引发的疾病具有重要意义。本研究采用靶向富集和信号放大探针双策略, 实现了在膜上进行预富集、免疫亲和反应及显色反应, 实现病毒快速可视化检测。膜上富集是通过在膜上搭建生物素—链霉亲和素支架, 特异识别靶标病毒(寨卡病毒)的核酸适配体, 进而捕获和富集寨卡病毒。信号放大探针则是通过在纳米金上结合寨卡病毒的另一核酸适配体和辣根过氧化物酶, 如体系中存在靶向病毒, 在加入 TMB 和过氧化氢的混合溶液后, 膜则会变成绿色, 通过目测变色确定靶向病毒。本方法的检出限可达到 5 ng/mL, 整个检测过程可在 1 小时内完成。本法用于血液和环境水样等实际样品的检测, 均获得满意的回收率, 表明此法在临床及环境等领域具有应用潜力。

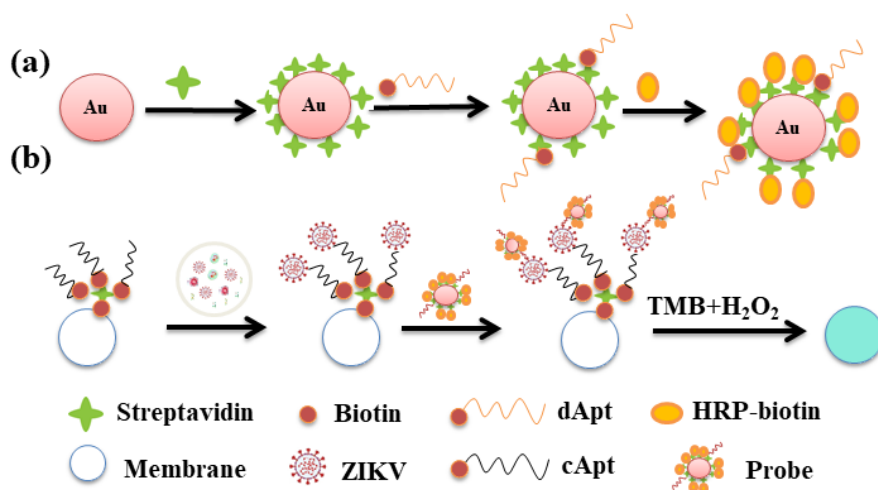


图 1 膜上富集显色测定寨卡病毒的图示。(a) 信号探针的构建; (b) 免疫结合及显色反应。

关键词: 病毒; 信号放大; 探针; 核酸适配体; 现场检测

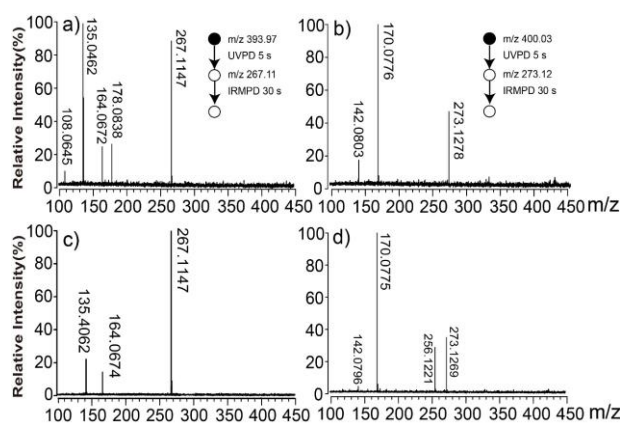
资助项目: 国家自然科学基金 (No. 22106187); 广东省自然科学基金 (No.2022A1515011619)。

气相中 Li^+ 、 Na^+ 对腺苷自由基阳离子结构的影响

寇敏, 焦鲁杨、杜梦颖、孔祥蕾*
元素有机国家重点实验室(南开大学)

近年来, 大量研究表明核苷自由基是 RNA 和 DNA 损伤机理的关键中间体^[1,2]。过量的核苷自由基可能导致细胞的损伤和疾病的发生。而锂离子和钠离子通过减少腺苷自由基的生成和氧化损伤起到保护细胞的作用。因此, 研究碱金属与核苷自由基之间的相互作用具有广泛的生物学意义。腺苷自由基是一种高度反应性的中间体, 因寿命短且不稳定等特点使得利用传统质谱技术对其结构的直接研究相对有限。本研究报告了通过双光束共聚焦质谱-光谱方法^[3]成功解决了腺苷自由基阳离子 $[\text{Ade}]^{\cdot+}$ 稳定产生这一困难, 并利用红外多光子解离 (IRMPD) 光谱对其结构进行表征发现: 相对于质子化腺苷自由基阳离子, 碱金属的存在会使腺苷自由基的 NH_2 伸缩振动发生蓝移。此外, 密度泛函理论 (DFT) 计算结果也验证了这一现象, 这表明碱金属离子的引入对腺苷自由基的结构和化学性质有显著影响。该研究的结果揭示了碱金属离子与腺苷自由基之间的相互作用, 为进一步理解核苷自由基的化学性质和生物学功能提供了重要线索。

关键词: 双光束光解离质谱法、腺苷自由基、锂离子、钠离子、DNA/RNA 损伤



参考文献

- Liwei Zheng and Marc M. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 17751–17754.
- Liwei Zheng and Marc M. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 6400–6407.
- Kailin Zhang, Yingying Shi, Mengying Du, Yicheng Xu, Yan Wang, and Xianglei Kong, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 9056–9063.

以氢气或氦气作为单四极杆质谱碰撞反应池气体时的质谱性能探讨

于宏洋¹, 王娟¹, 唐兴斌¹, 李富超¹, 李孟楠¹, 胡克^{1,*}

1. 北京莱伯泰科仪器股份有限公司

ICP-MS (电感耦合等离子体质谱) 是一种广泛应用于元素分析的高灵敏度分析技术。质谱仪在检测过程中受到样品引入方法以及机械结构的限制^[1], 离子化的样品会生成多原子离子, 而一些多原子离子例如 $^{40}\text{Ar}^{40}\text{Ar}$, 由于与 ^{80}Se 质量数相同, 从而影响 ^{80}Se 元素的检测, 使质谱检测结果受到干扰, 分析准确度受到很大影响。碰撞反应池 (Collision/Reaction Cell) 技术是在 ICP-MS 技术中的重要组成部分。它的发展历程可以追溯到 20 世纪 80 年代初^[2,3], 单四极杆质谱中, 从离子束路径来说, 碰撞反应池位于主四极杆之前, 用于处理样品中的复杂干扰物质和提高元素分析的准确性。通过引入反应气体和碰撞气体来控制 and 调节离子之间的相互作用, 以消除或减少干扰效应。本文使用莱伯泰科仪器股份有限公司生产的 LabMS 3000 系列电感耦合等离子体质谱仪, 对比通入氦气或氢气气体时二氧化铈与铈的比值 (CeO_2/Ce) 以及 ^{51}V 、 ^{52}Cr 、 ^{60}Ni 、 ^{80}Se 、 ^{115}In 、 ^{140}Ce 和 ^{208}Pb 七种元素的灵敏度, 比较两种气体对碰撞反应池性能的影响, 实验结果评价参考《JJF 1159-2006 四极杆电感耦合等离子体质谱仪校准规范》中对氧化物比值以及仪器灵敏度的要求。实验结果表明, 两种气体均可以使氧化物比值小于 3%, 符合仪器性能规范, 使用氢气时, 七种元素的灵敏度比使用氦气时高出 10 倍, 具有更优的灵敏度性能以及消除氧化物干扰能力。

关键词: 电感耦合等离子体质谱、碰撞反应池、四极杆

参考文献

1. S. D. Tanner, V. I. Baranov, D. R. Bandura, *Spectrochim. Acta, Part B*, **2002**, 57, 9, 1361-1452.
2. S. Diez-Fernández, H. Isnard, A. Nonell, C. Bresson, F. Chartier, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2020**, 35, 2793-2819
3. 李冰, 杨红霞. 电感耦合等离子体质谱原理和应用. 地质出版社, 2005.

AMDIS 在未知物鉴定数据处理及自建谱库中的应用

侯柯¹, 叶儿翠¹, 荆淑萍¹, 王晓燕^{1*}

1. 帝斯曼-芬美意 科学与研发部 分析创新中心, 上海 201203

GC-MS 技术是未知物和杂质鉴定分析的重要手段, 但是当分析基质复杂时, 目标物信号易与其他干扰物共流出造成质谱峰重迭, 引起质谱的谱库检索匹配的正确率下降, 谱峰鉴定困难等问题。

本研究探索了自动质谱去卷积定性系统(AMDIS)软件在 GC-MS 未知物和杂质鉴定分析中数据处理和自建谱库的应用。AMDIS 软件是 NIST 开发的质谱谱图去卷积处理软件, 通过对色谱峰扣减背景质谱和区分交叠质谱, 从而优化目标成分质谱。

- 1) 对于色谱共流出物干扰的问题, 当共流出物保留时间差异大于一个扫描时间时, 通过对各离子的流出峰形比对解析, 可区分来自不同化合物的质谱信号, 改善化合物的质谱谱图质量, 提高了鉴定分析的可信度。
- 2) 为痕量杂质的筛查提供了有效的分析手段, 实验表明峰面积比小于 0.001% 并被包裹在基线中的化合物, 依然获得了较高质量的质谱图, 因而减少了痕量杂质分析需要的富集, 纯化等处理过程, 简化杂质分析流程。
- 3) 通过 AMDIS 的处理也简化了自建质谱库的标准质谱图的采集工作, 从而大部分未经纯化的标准品可以直接分析, 提取质谱图建库。自建库质量的提高, 也提高了后续的谱图匹配的可靠性。

本实验室将 AMDIS 软件应用于 GC-MS 数据处理: 建立了超过 50 种化合物自建质谱库, 广泛用于三个维生素原料工厂的杂质鉴定, 实现了质量问题的成因分析; 用于工艺研发项目中反应副产物的鉴定分析, 帮助及时理解反应机理和调整反应优化方向; 以及天然来源化合物和制剂的成分分析中。

关键词: 气相色谱/质谱联用法 自动质谱去卷积定性系统(AMDIS) 未知物鉴定 杂质分析 自建谱库

参考文献:

1. Davies A N . The new Automated Mass Spectrometry Deconvolution and Identification System (AMDIS)[J]. Spectroscopy Europe, 1998, 10(3):22-26.
2. Meyer M R , Peters F T , Maurer H H . Automated mass spectral deconvolution and identification system for GC-MS screening for drugs, poisons, and metabolites in urine.[J]. Clinical Chemistry, 2010(4):575.
3. Zhang W. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2005, 26(3)
4. www.amdis.net

铀矿石浓缩物中稀土元素相对含量关系研究

席瑞阳¹, 汪伟¹, 徐江¹, 凡金龙¹, 郭思琪¹, 王亚龙¹, 王玉凤^{1*}, 李志明¹

1.西北核技术研究所, 陕西西安 710024

铀矿石浓缩物中稀土元素含量及其分布模式是核取证表征分析的重要研究内容之一。本文发展了“混酸全溶-TBP 去铀-三重四极杆电感耦合等离子质谱仪”(TBP-ICP-QQQ-MS)定量分析技术流程途径,研究了 TBP-ICP-MS 法的适用范围,蒸干回收实验表明转基体过程中稀土元素的回收率均大于 95%。通过改进积分时间和碰撞池参数,有效降低了符合离子干扰,采用 9 个浓度的系列标样有效提高不同浓度梯度元素含量测量的准确度和精密度,模拟样品(CRM124-2 和稀土多元素标样 CLMS-1 的混合物)测量结果与参考值一致,相对偏差均小于 7.3%。15 种铀矿石浓缩物的失水率在 0.5%~34.8%之间,固体中稀土元素的含量在 10^{-10}g/g ~ 10^{-4}g/g 之间,不同来源铀矿石浓缩物之间的稀土元素含量差别大。平行样和不同样品的精密度研究实验表明,受失水率、全流程回收率和定量方法不确定度等因素限制,即使是 10^{-6}g/g 级稀土元素的含量及其与 ^{238}U 的含量比,三次独立测量结果的相对偏差可达 16%。因此,本研究提出选择含量较高的 Ce 作为分母,绘制稀土元素含量相对于 Ce 含量的分布图谱,以此代替地质领域常用的相对于球粒陨石平均值的稀土分布模式。比较 15 种浓缩物分布图谱表明,稀土元素分析精密度较高,可将平行样或独立测量结果的相对偏差降至 11%以下,图谱相对变化特征显著,可为矿石浓缩物特征信息分析、数据库建设和溯源取证提供重要技术支持。

关键词: 铀矿石浓缩物; 稀土元素; TBP-ICP-QQQ-MS

Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry associated with Multivariate Data Analysis for Determining the Deposition Order of laser printing and seals

Ying Chen ¹ and Guangming Huang ^{1,*}

1. School of Chemistry and Materials Science, University of Science and Technology of China (USTC), Hefei, 230026 P. R. China

ABSTRACT: The determination of the chronological order of crossing lines is an important forensic task when evaluating questioned documents. Currently, morphological and physical-chemical analysis methods are often limited by subjective judgment, destructive nature of samples and chemical specificity due to the presence of similar functional groups in inks. Especially, there is no appropriate method to distinguish the order of crossing lines between laser ink and other ink marks. In this work, We propose a new protocol, which is using desorption electrospray ionization mass spectrometry (DESI) combined with multivariate analysis to identify the chronological order of laser printing and seals. DESI has the characteristics of excellent surface sensitivity and non-destructive which is suitable for handwriting identification, and compared with univariate analysis, multivariate analysis improves the accuracy of judgment.

KEY WORDS: Multivariate analysis, Crossing lines, laser printing, Mass spectrometry imaging

REFERENCES

1. Luo Zhigang, Wang Weixin, Pang Xuechao, Zhang Jin, Sun Chenglong, Zhou Xia, He Jiuming, Zhang Ruiping, Li Xin, Lian Zhe and Abliz Zeper. *Talanta*, **2021**, 235.
2. Camila M. Almeida, Daniele D. Sales, Flávia Tosato, Nayara A. dos Santos, João F. Allochio Filho, Clebson J. Macrino, Fernanda E. Pinto, Paulo R. Filgueiras and Wanderson Romão. *Microchemical Journal*, **2019**, 148.
3. Goacher Robyn E, DiFonzo Lauren G and Lesko Kathleen C. *Analytical chemistry*, **2017**, 89(1).

Cellulose nitrate film used as paper substrate for direct mass spectrometry of ribonucleoside

Yuhan Li¹, Guangming Huang^{1*}

1. School of Chemistry and Materials Science, University of Science and Technology of China, 230041, China

Abstract: Ribonucleoside is an important metabolite in human urine, and its current levels suggest it can be used as a marker for diseases such as cancer^[1]. At present, the detection of ribonucleoside in human urine is mostly based on the combination of high performance liquid chromatography(HPLC) and mass spectrometry(MS), but this requires a relatively complex sample processing stage, and it is difficult to detect ribonucleoside in human urine by direct mass spectrometry^[2, 3]. In this study, we used nitrocellulose membrane instead of chromatographic paper in paper spray ionization mass spectrometry(PSI-MS) to quantitatively detect ribonucleoside in human urine without sample preparation, and obtained highly sensitive and stable detection results.

Keywords: Cellulose nitrate film; Paper spray ionization mass spectrometry; ribonucleoside.

References

1. Frickenschmidt, A., H. Fröhlich, D. Bullinger, A. Zell, S. Laufer, C.H. Gleiter, H. Liebich, and B. Kammerer. *Biomarkers*, 2008. 13(4). 435-449.
2. Wan, L.Z., H.J. Zhu, Y.F. Guan, and G.M. Huang. *Talanta*, 2017. 169. 209-215.
3. Cho, S.H., B.H. Jung, S.H. Lee, W.Y. Lee, G. Kong, and B.C. Chung. *Biomedical Chromatography*, 2006. 20(11). 1229-1236.

微液滴中存在的强电场使路易斯碱对卤素的亲核置换反应成功发生

朱乘慧¹, 张新星^{1,*}

¹南开大学化学学院, 天津市南开区卫津路 94 号, 300071

²工作单位, 地址, 邮编

微液滴不仅能加速化学反应, 还能使很多在体相水中不可能发生的化学反应成为可能, 而这通常被认为是由于微液滴表面一系列奇特的性质引起的, 其中最引人注目的特性就是微液滴外围自发形成的超高电场($\sim 10^9$ V/m)。在体相反应中, 实现路易斯碱对卤素进行亲核攻击, 进而打破卤素键形成置换产物的反应被认为是不易发生的, 除非对其施加一个超高外加电场, 然而在本研究中, 无需向微液滴中添加任何催化剂或施加任何额外的强电场, 即可以成功得到吡啶与 I_2 , 以及吡啶与 Br_2 之间的亲和置换反应产物, 并且在改变路易斯碱为其他种类的碱如脂肪胺时同样也可以捕获到生成的类似产物, 进一步证明了微液滴表面超高电场的存在, 赋予了微液滴其表面存在的强大电场可以被用来作为一种实现较难发生的反应的手段的意义, 从而为化学反应动力学机理的验证打开了新思路。[1-3]

关键词: 微液滴; 质谱学; 卤素键断裂

参考文献

- [1] Dongmei Zhang, Xu Yuan, Chu Gong, and Xinxing Zhang; High Electric Field on Water Microdroplets Catalyzes Spontaneous and Ultrafast Oxidative C-H/N-H Cross-Coupling, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 16184-16190.
- [2] Chu Gong; Danyang Li; Xilai Li; Dongmei Zhang; Dong Xing; Lingling Zhao; Xu Yuan; Xinxing Zhang; Spontaneous Reduction-Induced Degradation of Viologen Compounds in Water Microdroplets and its Inhibition by Host-Guest Complexation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 3510-3516.
- [3] Lingling Zhao; Xiaowei Song; Chu Gong; Dongmei Zhang; Ruijing Wang; Richard N. Zare; Xinxing Zhang; Sprayed Water Microdroplets Containing Dissolved Pyridine Spontaneously Generate the Unstable Pyridyl Radical Anion, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2022**, *119*, e2200991119.

2-羟乙基硫乙基-N1/N3 组氨酸异构体的定向合成及其在 HD 暴露血浆中的准确鉴定

文龙¹, 舒志斌¹, 刘石磊^{1*}

1. 国民核生化灾害防护国家重点实验室, 北京, 102205

2-羟乙基硫乙基修饰的 N1/N3-组氨酸 ([N¹-HETE]-His 和 [N³-HETE]-His) 作为硫芥暴露的重要生物标志物, 由于其性质非常相近, 且标准品缺乏, 很难进行区分。基于此, 首先分别对组氨酸的不同加合位点进行修饰, 再与 2-羟乙基硫乙基选择性加合从而分别定向合成 [N¹-HETE]-His 和 [N³-HETE]-His 加合物。通过标准加入法将合成的 [N¹-HETE]-His 和 [N³-HETE]-His 参比化合物分别加入到染毒血浆经沉淀蛋白、链霉菌蛋白酶酶解后的样品中, 再分别进行 HPLC-MS 测试, 比较加入参比化合物前后的 [N¹-HETE]-His 和 [N³-HETE]-His 色谱峰的变化情况, 明确鉴定了芥子气暴露血浆中组氨酸咪唑环 N1、N3 位硫芥加合物, 证明了在液相色谱反相 C18 柱上, 先洗脱下来的同分异构体为 [N¹-HETE]-His, 后洗脱下来的同分异构体为 [N³-HETE]-His。基于本研究提出的定向合成 [N¹-HETE]-His 和 [N³-HETE]-His 的合成路线可以合成对应的氘代组氨酸加合物, 建立同位素稀释高效液相色谱-质谱 (ID-HPLC-MS) 检测 [N¹-HETE]-His 和 [N³-HETE]-His 标志物的绝对浓度, 为阐明 HD 作用机制提供参考。

关键词: 定向合成; 芥子气染毒血浆; 组氨酸加合物; 准确鉴定; 同位素稀释高效液相色谱-质谱 (ID-HPLC-MS) 定量

参考文献

55. D. Lim, D. Gründemann and F. P. Seebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 15026–15030.
56. B. Chen, Z. Ren, T. Zhang, H. Yu, Z. Shu, C. Liu, Y. Yang, P. Xu and S. Liu, *Journal of Chromatography A*, **2022**, 1678, 463354.