

## 综述

## 电感耦合等离子体飞行时间质谱仪器的发展与应用

王德华<sup>1</sup> 孙传强<sup>2</sup> 汪 曦<sup>1\*</sup>

(1. 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072; 2. 天津大学天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津 300072)

**摘要:** ICP-MS 作为痕量元素分析仪器, 已经在核材料、食品、环境等多个领域得到应用。近 10 年来, ICP-MS 的最新应用大多来源于 ICP-TOFMS 这一分支中, ICP-TOFMS 将电感耦合等离子体离子源的高温电离特性与飞行时间质量分析器的全谱检测的特性结合起来, 使得其具有离子电离效率高、全谱同时检测和分析速度快的优点。目前 ICP-TOFMS 的主要应用领域有免疫方法分析疾病标志物、微量复杂样品的元素组成分析、地质样品或生物组织的质谱元素成像、单颗粒和单细胞分析等。本文主要对 ICP-TOFMS 仪器的原理、发展以及主要应用进行综述。

**关键词:** 质谱 电感耦合等离子体 飞行时间质谱 原理 发展 应用

DOI:10.3969/j.issn.1001-232x.2021.04.001

**Development and application of inductively coupled plasma time-of-flight mass spectrometer.** Wang Dehua<sup>1</sup>, Sun Chuanqiang<sup>2</sup>, Wang Yan<sup>1\*</sup> (1. School of Precision Instrument and Optoelectronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Biomedical Detection Technology and Instrument, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract:** As a trace element analysis instrument, ICP-MS is widely used in nuclear materials, food and environment fields. A lot of latest applications of ICP-MS come from the branch of ICP-TOFMS in the past 10 years. ICP-TOFMS combines the high temperature ionization characteristics of the inductively-coupled-plasma ion source with the full spectrum detecting characteristics of the time-of-flight mass spectrometer. The advantages of ICP-TOFMS are high ion ionization efficiency, full spectrum simultaneous detection and high analysis speed. At present, the main application fields of ICP-TOFMS include immunoassay for disease markers, single particle analysis, single cell analysis, analysis of small amounts of complex samples, mass spectral element imaging of geological samples and biological tissues. The principle, development and main application of ICP-TOFMS are also reviewed.

**Key words:** Mass spectrometry; ICP; TOF; Theory; Development; Application

电感耦合等离子体质谱 (Inductively coupled plasma mass spectrometer, ICP-MS) 是 20 世纪 80 年代发展起来的痕量元素分析技术<sup>[1]</sup>。具有敏度高、检测限低、动态范围宽等优点<sup>[2]</sup>。近年来, 像纳米单颗粒分析<sup>[3]</sup>和单细胞分析<sup>[4]</sup>这类信号持续时间短、元素组成复杂的应用, 对 ICP-MS 仪器的分析速度提出了更高的要求。

四极杆电感耦合等离子体质谱 (ICP-QMS) 和扇形磁场电感耦合等离子体质谱 (ICP-SFMS) 的质量分析器是分段记录的, 目前他们的最高分析速度分别为每秒钟 20 万<sup>[5]</sup>和 10 万<sup>[6]</sup>个质量数。分段记录的 ICP-QMS 和 ICP-SFMS 的分析速度虽然可以满足单元素短瞬态信号的分析要求, 但他们目前的分析速度并不能及时、完整的记录短瞬态信号中

基金项目: 中国科学院苏州医工所科研装备研制项目“金属/荧光双模免疫标记高通量细胞亚群精准分析系统”。

的多种元素信息<sup>[7,8]</sup>。而飞行时间电感耦合等离子体质谱(ICP-TOFMS)具有全谱同时检测的优点,它每次脉冲提取均可以记录样品中的多种元素信息。目前 ICP-TOFMS 的分析速度为 3.3 万张质谱图,在这个速度下可以完整的记录纳米颗粒产生的多元素信号<sup>[9]</sup>。而且相比于分段记录的质量分析器它还可以节省样品的消耗。ICP-TOFMS 现已在纳米单颗粒<sup>[3]</sup>、单细胞<sup>[4]</sup>、微量样品<sup>[10,11]</sup>的分析中发挥着极其重要的作用。本文主要对 ICP-TOFMS 的原理、发展现状和主要应用进行综述。

## 1 ICP-TOFMS 的基本原理

ICP-TOFMS 仪器由 ICP 离子源、真空接口、离子光学系统、飞行时间质量分析器、离子检测器、控制系统和数据采集处理系统等部分组成。样品在 ICP-TOFMS 仪器中检测过程为:在 ICP 离子源的高温作用下样品被电离为离子,随后离子通过真空接口进入真空腔中。在真空腔中,离子在透镜系统中受到电场力的作用,经过离子偏转、离子聚焦等过程进入到飞行时间质量分析器中。飞行时间质量分析器根据不同质荷比的离子到达检测器的时间不同将离子区分开来。离子检测器将接收到离子信息转换成电信号,然后经过数据系统的处理最终呈现为质谱图。

### 1.1 ICP 离子源的原理

ICP 离子源的基本原理是利用高频电感线圈产生高频磁场,通过火花引燃使部分工作气被电离,产生的电子和氩气离子在高频电磁场中被加速,与氩原子发生强烈碰撞,通过碰撞产生更多的带电粒子,从而形成等离子体。样品被引入到等离子体中,经历了去溶剂化、离子化等过程形成样品离子(图 1)。

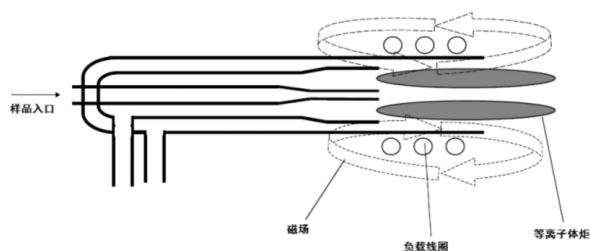


图 1 ICP 离子源原理图

### 1.2 飞行时间质量分析器的原理

飞行时间质谱(TOF)的基本原理如图 2 所示。

在离子带有相同电荷  $e$  的条件下,不同质荷比的离子经过同一电场的作用,获得了相同的动能:

$$\frac{m v^2}{2} = eV \quad (1)$$

质量为  $m$  的离子在无场飞行区中飞行的速度为:

$$v = \left( \frac{2eV}{m} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2)$$

故飞过距离  $D$  所需的时间为:

$$t = \left( \frac{m}{2eV} \right)^{\frac{1}{2}} D \quad (3)$$

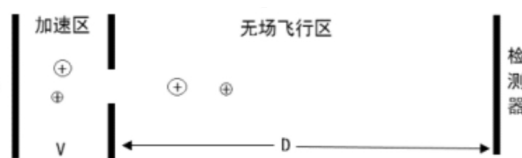


图 2 飞行时间质量分析器原理图

将离子飞行时间经过质荷比校正后,最终得到由离子的质荷比与对应信号强度构成的质谱图。

## 2 电感耦合等离子体飞行时间质谱仪器发展

### 2.1 ICP 离子源技术

ICP 离子源具有高温高能量、样品解离效率高、能产生高产率的单电荷离子、成本低等优点。Reed<sup>[12]</sup>第一个报道了在管内流动的气流可以产生电感耦合等离子体,然后通过设计切向气流稳定的三重同心炬管,解决了等离子体的稳定性问题。随后,电感耦合等离子体被用作发射光谱分析的等离子体光源<sup>[13]</sup>,在这期间,Fassel<sup>[14-17]</sup>等对炬管结构进行了改进并形成了今天通用的炬管结构。随后,R. S. Houk<sup>[1]</sup>等设计了从电感耦合等离子体中进行离子提取的接口装置,实现了 ICP 离子源与质谱的结合。

### 2.2 飞行时间质量分析器技术

1948 年,A. E. Cameron 和 D. F. Eggers 研制出世界上第一台飞行时间质谱仪<sup>[18]</sup>。飞行时间质谱经过了 70 多年发展<sup>[19,20]</sup>可主要概括为 4 种关键技术突破。第一,双场加速聚焦技术,它有效解决了由于离子初始空间分散而造成的分辨率降低问题<sup>[21]</sup>。第二,反射器技术,它不但实现了离子动能分散的补偿,而且增加了飞行距离,使质谱的分辨

率提升了一个量级<sup>[22]</sup>。第三,垂直引入技术,不仅减小初始能量发散的影响,而且降低了仪器的背景干扰,更为重要的是使得飞行时间质谱能够与电热蒸发(Electrothermal Vaporizer, ETV)、ICP、电喷雾离子源(Electron Spray Ionization, ESI)等连续产生离子的电离源结合,极大的拓展了飞行时间质谱的应用领域<sup>[23]</sup>。第四种是为解决MALDI源初始动能发散问题而提出的脉冲延时提取技术,脉冲延时提取技术的引入使得MALDI-TOFMS的分辨率得到极大的提高<sup>[24]</sup>。

## 2.3 ICP离子源与飞行时间技术的结合

### 2.3.1 仪器的离子光学结构

脉冲式离子源与飞行时间质量分析器能够很好的匹配,而连续型离子源如ICP、ESI等在与飞行时间质谱结合时,需要将连续的离子流转换为离散的离子包,然后对每个离子包进行分析。从仪器的离子光学结构来讲,ICP离子源与飞行时间质量分析器有两种结合方式,分别是垂直提取(图3)和轴向提取(图4)。

Myers团队在1993年报道了世界上第一台ICP-TOFMS<sup>[25]</sup>,并在随后的两年做出了进一步的优化和改进<sup>[26,27]</sup>。该设备采用了垂直提取的方式将ICP离子源与飞行时间质量分析器耦合。仪器的结构如图3所示,离子在通过接口锥之后,采用了2组工作在离子导引模式下的四极杆作为离子传输装置(图3中L1, L2)。为降低离子的初始位置分散,在L2后加入静电四极杆L3,调节L3对杆上的电压可实现离子束型的调制。飞行时间质量分析器的入口与离子束的飞行方向相垂直,通过在提取

透镜E1上施加高频率的高压脉冲实现对连续离子流的提取。Myers团队的一系列研究结果表明,垂直提取比轴向加速离子提取灵敏度更高、分辨率更好、占空比更佳。此外,双场加速技术和反射器也被应用于该设备中,使得仪器的分析性能进一步提高<sup>[28]</sup>。

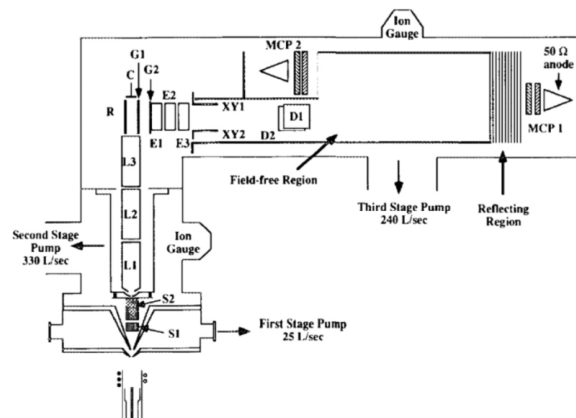


图3 垂直提取型 ICP-TOFMS 原理图<sup>[27]</sup>

轴向提取的基本原理如图4所示,通过接口的离子束,经过调制区域的调制,然后经透镜阵列的提取与加速,进入到飞行时间质量分析器中。基于轴向提取ICP-TOFMS的首个也是唯一的一款商用仪器是Renaissance(美国LECO公司),文献<sup>[29,30]</sup>对该仪器的分辨率、检测限、和同位素比率精度等分析性能进行了评价,该设备仅在同位素测量速度和测量精度上具备优势。而在检测限和分辨率等能方面,它不及同时期的四极杆ICP-MS,如今它已停止生产。

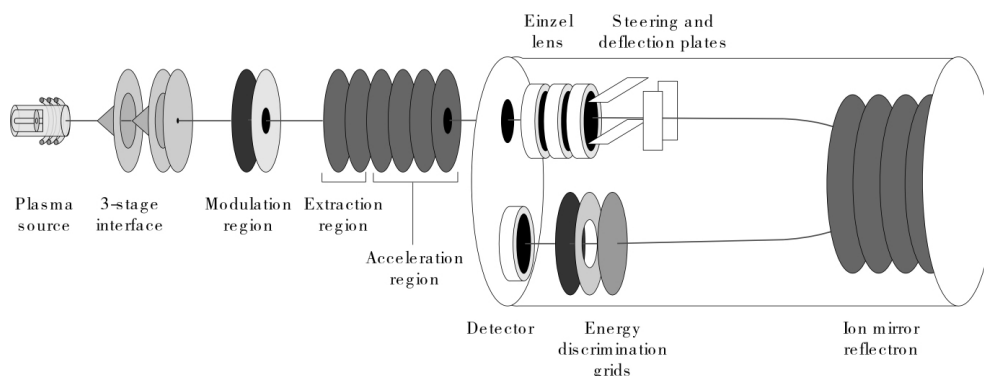


图4 轴向提取型 ICP-TOFMS 原理图<sup>[29]</sup>

### 2.3.2 干扰粒子的去除技术

在ICP-TOFMS中,随样品离子一同进入质谱

系统的干扰粒子有高强度的 $^{40}\text{Ar}^+$ 和 $^{80}\text{Ar}_2^+$ 离子、不带电荷的中性粒子(例如光子、Ar原子和未电离的

样品分子)、多原子离子或加合物离子(例如 $^{28}\text{N}_2^+$ 、 $^{41}\text{ArH}^+$ 和 $^{41}\text{ArO}^+$ )<sup>[31]</sup>。这些干扰粒子会严重影响仪器的分析性能,比如高强度的 $^{40}\text{Ar}^+$ 离子会造成检测器的饱和。所以,要在仪器的离子光路上加入离子光学器件将这些干扰粒子去除。

对于未电离的中性粒子和光子等不带电的粒子,早期的 ICP-TOF MS 采用飞行时间离子反射器或是垂直提取技术去除这类不带电的粒子<sup>[25,29]</sup>。现今的 ICP-TOF MS 采用离轴或偏转透镜的方式将这类干扰去除<sup>[32]</sup>。在 Dmitry R. B. 的流式质谱样机和 Tofwerk 公司的商品化仪器 icpTOF 中,均在接口锥后引入静电四极偏转离子透镜。它可以有效去除不带电荷的中性粒子,降低这些干扰粒子在离子传输光路中对样品离子的影响。此外,它还可以在需要数据采集时才激活离子偏转透镜系统,从而减少离子对光学器件和检测器的冲击<sup>[33-35]</sup>。

Myers 团队在最初的研究中发现高强度的 $^{40}\text{Ar}^+$ 离子信号会造成检测器饱和。为了解决该问题,他们在无场飞行区径向方向设计了一对平板电极(图 3 中 D1、D2),当 $^{40}\text{Ar}^+$ 离子飞过施加脉冲电压使其偏离。在平板电极上施加幅值为-75V 宽度为 550ns 的脉冲使得 $^{40}\text{Ar}^+$ 离子的脉冲高度降低了 98%,但是,同时也造成了 $^{40}\text{Ar}^+$ 离子附近 39amu 和 41 amu 离子的损失<sup>[29]</sup>。GBC 公司的商品仪器 OptiMass 8000 是以 Myers 团队仪器为原型发展而来,其最新的离子门技术具有更高的质量筛选精度(可达小于 1 amu 的水平),可覆盖 10~22amu、28~42amu、75~85amu 多个质量段,在测量过程中尽可能的消除 $^{14}\text{N}^+$ 、 $^{16}\text{O}^+$ 、 $^{17}\text{OH}^+$ 、 $^{18}\text{H}_2\text{O}^+$ 、 $^{28}\text{N}_2^+$ 、 $^{30}\text{NO}^+$ 、 $^{32}\text{O}_2^+$ 、 $^{40}\text{Ar}^+$ 、 $^{41}\text{ArH}^+$ 和 $^{80}\text{Ar}_2^+$ 的影响<sup>[36]</sup>。Renaissance(美国 LECO 公司)也采用了同样的方法去除上述干扰粒子<sup>[37]</sup>。Tofweak 公司的 icpTOF 型产品采用了与上述离子门截然不同的方式来去除上述干扰粒子。在进入飞行时间质量分析器接口之前,它在离子的传输路径中引入了一个长的四极杆作为陷波质量过滤器(Notch filter)。Notch filter 上可施加多达 4 个辅助 RF 频率,以选择性地去除(即衰减) $^{16}\text{O}^+$ 、 $^{28}\text{N}_2^+$ 、 $^{32}\text{O}_2^+$ 、 $^{40}\text{Ar}^+$ 四种离子,而对于未选定的离子,长四极杆仅起到离子导引的作用<sup>[9]</sup>。Dmitry R. B. <sup>[8]</sup>的质谱流式系统在离子导向器之后加入一根四极杆,并将该四极杆的低质荷比截止值设置为 80,因此质荷比小于 80 的干扰离

子( $\text{O}^+$ 、 $\text{OH}^+$ 、 $\text{O}_2^+$ 、 $\text{Ar}^+$ 、 $\text{ArH}^+$ 、 $\text{ArO}^+$ )在射频场中因不稳定而被移除。

碰撞/反应池技术是消除质谱中多原子离子干扰的有效方法<sup>[31]</sup>。其中四极杆碰撞反应池具有一定的质量筛选功能,可将碰撞/反应后的碎片离子剔除。六极杆和八极杆由于各个电极之间相互耦合而不具有质量筛选功能,但是它具有更宽的离子质量范围。首个具有碰撞反应池的 ICP-TOFMS 是 Tofwerk 公司的 icpTOF<sup>[33]</sup>,它在四极杆 Notch filter 之前采用了四极杆碰撞反应池,icpTOF 在碰撞模式下的操作可以通过碰撞池中的氦气碰撞冷却离子以提高质量分辨率,或者通入反应气体(例如  $\text{H}_2$  或  $\text{O}_2$ )通过化学反应消除干扰离子。GBC 公司在其最新型号的 ICP-TOFMS 仪器 OptiMass 9600 的离子光路中加入了八极杆碰撞/反应池,可有效减少样品分析过程中干扰离子的影响<sup>[38]</sup>。此外,为抑制由于等离子体与采样锥之间二次放电形成多原子离子的现象。ICP 离子源在减少干扰离子产生的方面,主要有冷等离子体技术和由其改进而来的屏蔽炬技术<sup>[31]</sup>。屏蔽炬技术(图 5)是在等离子体工作线圈和 ICP 炬管之间插入一个接地的薄的屏蔽板,这个屏蔽板可有效地降低等离子体与采样锥之间的电势差。屏蔽炬技术可以在使用较高的 ICP 输出功率(900~1000W)的同时消除二次放电现象,使得多原子碎片无法再离子化,从而大大降低了仪器的背景噪声。

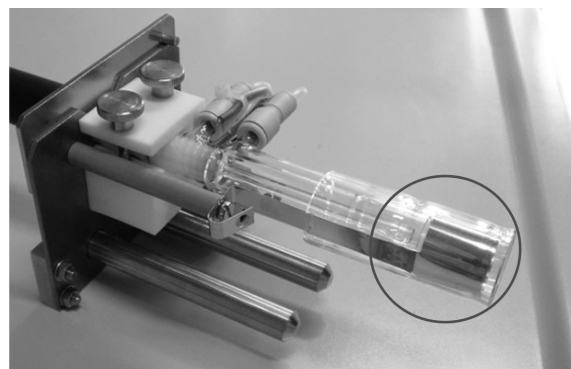


图 5 屏蔽炬技术

## 2.4 仪器分析速度的提高

目前对于短瞬态信号样品的分析需求促使 ICP-TOFMS 朝着更快速的方向发展。影响飞行时间质量分析器分析速度的因素有待测离子的质荷比范围、脉冲提取频率、数据处理和数据记录速度。

在 ICP 离子源中质荷比最大值为 238。脉冲提取频率的提高不但可以对来自离子源的离子信号更加详细的记录,而且可以降低仪器的信噪比<sup>[39]</sup>。1993 年 Myers<sup>[26]</sup> 的第一台 ICP-TOFMS 仪器的脉冲提取频率为 5~10kHz,现今的 ICP-TOFMS 中 GBC optimass<sup>[40]</sup> 为 30kHz, Tofwerk icpTof<sup>[41]</sup> 为 33kHz, Bandura<sup>[8]</sup> 的流式质谱更是高达 76.8 kHz。

模数转换器是数据采集与处理系统的核心,可分为模拟数字转换器(Analog to Digital converter, ADC)和时间数字转换器(Time to digital converter, TDC),在早期的飞行时间质量分析器中,由于 ADC 的速度较慢,故多采用 TDC 将离子信号转换成电信号。但 TDC 的死区时间限制了离子计数范围上限<sup>[42]</sup>。而经过 20 多年的发展,现今商用的高速 ADC 数据采集板卡实时采样速度已经可以达到 1~4Gsp/s。现今的 ICP-TOFMS 都采用 ADC 作为模拟数字转换器,例如 Tofwerk<sup>[43]</sup> 采用美国 Acquiris 公司 1~2Gsp/s 的 AP240 型 ADC。Bandura<sup>[8]</sup> 的实验样机采用加拿大 Signatec 公司的 8 位 1Gsp/s 的 PDA1000 型 ADC 数据采集卡。

飞行时间质量分析器的每张质谱图来源于单次或多次脉冲提取累计的信号总和。例如在 10kHz 的脉冲推斥频率,飞行长度为 1m 情况下,质荷比为 238 离子,若以每秒钟一张质谱图的扫描速度,大约有 10000 个离子团信号被记录下来整合成一张谱图。在这样的时间下可满足一般的分析要求。但若完整记录短瞬态信号中的信息,例如纳米颗粒(存在时间为 200 $\mu$ s~300 $\mu$ s),则每秒钟需要完成 3000~5000 张独立的质谱图的数据采集、数据处理与存储。在现有报道中,数据采集速度最快的是 Bandura<sup>[8]</sup> 的流式质谱。在该仪器的原始数据记录模式中,它将每次脉冲提取的离子信号记录下来,2 分钟内生成的  $9.216 \times 10^6$  张质谱图。

### 3 ICP-TOFMS 仪器的应用

ICP-TOFMS 具有快速、准确、多元素同时分析的特性。脉冲激光剥蚀技术(Laser Ablation, LA)如图 6,在密闭腔体中采用高强度的激光脉冲聚集于样品表面使之融蚀气化,然后通过载气将样品微粒载入等离子体中。对于 LA 产生的瞬态、多元素信号,TOF 系统的高速和全谱同时检测特性与 ICP 离子源的高温电离特性使其成为分析 LA 元素分析的

理想平台。LA-ICP-TOFMS 法主要用于测定地质、生物组织等领域固态样品中的元素二维<sup>[11]</sup>、三维<sup>[44]</sup>分布。

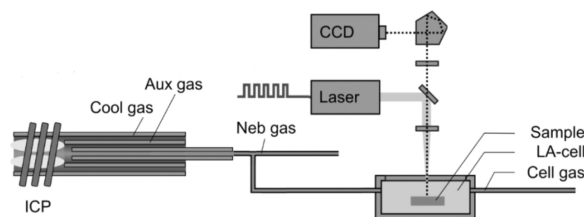


图 6 脉冲激光剥蚀技术

在地质分析方面,可以使用 LA-ICP-TOFMS 法获得各地理环境中岩石样品的元素的分布情况,从而有效地刻画岩石的质地,进而推论出岩石的形成过程以及各地区的地质运动情况。Alexander<sup>[11]</sup> 采用 LA-ICP-TOFMS 法对厄尔巴岛上断裂带的岩石样品进行了高空间分辨率的多元素成像。V. Balaram<sup>[45]</sup> 使用 LA-ICP-TOFMS 法测定了东印度洋阿凡纳西中钴结壳的化学特征。Hao<sup>[46]</sup> 用 LA-ICP-TOFMS 法对蓝宝石的痕量元素和同位素进行分析。

有机生物组织分析方面,生物组织中元素分布的可视化可以提供有关生物学和医学相关性的多种有价值的信息,ICP-TOFMS 通常与激光剥蚀(LA)技术联用,用于生物组织的二维元素成像。Narukawa T.<sup>[47]</sup> 对可溶性生物组织干沉积物进行了痕量的金属测定。Jorg<sup>[10]</sup> 首次开发了通过将低温冷却的消融腔室与 LA-ICP-TOFMS 耦合,对软组织中痕量元素进行分析的方法。其后 S. Mark<sup>[48]</sup> 使用该方法对毒理学肾脏组织样品进行研究,获得了肾组织样品痕量金属二维分布信息。Kamil<sup>[49,50]</sup> 对冷冻切片的大鼠脑组织进行微量元素生物成像,建立了标准基质匹配样品的制备方法和大鼠脑组织微量元素生物成像的校准程序,它预测元素生物成像的趋势是进行超快速和高空间分辨率的分析。Oliver<sup>[51]</sup> 将气溶胶快速导入系统与 LA-ICP-TOFMS 结合,可实现高通量和全谱的超快速生物成像方法。

LA-ICP-TOFMS 法在痕量样品检测方面也具有一定的优势,Scadding C.<sup>[52]</sup> 报道了在法医学领域 LA-ICP-TOFMS 法在微碎屑样品分析中的潜力。他们开发了一种基于 LA-ICP-TOFMS 用于分析经

氧-乙炔切割后犯罪现场中遗留的金属颗粒的新方法,结果表明:通过该方法所得犯罪现场回收的金属小球数据与罪犯衣物上的金属小球数据相匹配,新方法的使用克服了传统方法由于犯罪现场样品量少无法监测的问题。Ursula<sup>[53]</sup>使用 LA-ICP-TOFMS 法对由喷墨打印机产生的皮升液滴的干燥残留物样品进行测定,结果表明:采用该方法可以得出该微量样品的元素组成信息,根据这些信息可以识别和区分不同生产商的墨粉。

此外,ICP-TOFMS 还可以与气相色谱(Gas chromatography, GC)联用,用于对紫外线照射条件下,低分子量羧酸介质中亚砷酸盐水溶液产生的挥发性砷物质<sup>[54]</sup>的快速检测。与液相色谱(Liquid Chromatography, LC)联用,用于对贻贝中金属硫蛋白样蛋白相关的微量元素的多元素形态学研究<sup>[55]</sup>。

在食品分析方面,使用 ICP-TOFMS 法可以快速获取食品中的化学计量学信息,从而实现食品的产地溯源,并可以进一步整合化学计量学数据,建立食品产地信息的数据库。R. Fragni<sup>[56]</sup>使用 ICP-TOFMS 对不同产地的番茄进行多元素化学计量分析,并在随后的研究中根据分析数据建立了当地番茄化学计量信息数据库<sup>[57]</sup>。Lenka<sup>[58]</sup>开发了草酸和硝酸沉淀钙和蛋白质后 ICP-TOFMS 对牛奶进行的多元素分析方法,用于确定牛奶的产地来源。此外 Ellen M.<sup>[59]</sup>使用 LA-ICP-TOFMS 法鉴定香草的元素组成,通过判别函数与数据库中的信息进行对比,确定了香草的地理来源。与之类似的,在同位素分析方面,ICP-TOFMS 在一张谱图上可同时获得多种同位素的比率,Ohata<sup>[60]</sup>通过同位素稀释质谱法(IDMS)评估 icpTOF 和 Optimass 9500 两种商用仪器同时测定多种元素的可行性。结果表明:icpTOF 可以同时进行多元素的同位素分析,并且获得的结果与参考值相一致,可以采用该方法快速的获得多种同位素的比值信息。

纳米颗粒分析是 ICP-TOFMS 近些年来新兴的一个重要的应用方向。Tofwerk 公司报道了一系列的应用<sup>[61-64]</sup>,文献<sup>[61]</sup>在使用相同 ICP 离子源与真空接口的情况下,比较了 ICP-QMS 与 ICP-TOFMS 对液体单个小液滴和纳米颗粒的分析性能,结果表明:根据单个液滴和颗粒的响应结果,ICP-TOFMS 对 Ag 和 Au 的检测效率与基于四极杆的仪器相似,

最小的可检测到的 Ag、Au 和 U 金属纳米颗粒的大小估计为 46 nm、32 nm 和 22 nm;Hendriks<sup>[63]</sup>综述了 ICP-TOFMS 在分析环境样品中纳米颗粒(Nano Particles, NP)的潜力,结果表明:ICP-TOFMS 具有为单个 NP 提供完整的元素质谱图的能力,从而可以对天然基质中分散的 NP 进行高通量、无目标的定量分析。Gondikas<sup>[62]</sup>和 Praetorius<sup>[64]</sup>基于 ICP-TOFMS 分别建立了区分环境中纳米颗粒(NNP)与工程化纳米颗粒(ENP)的分析方法。Gondikas 将 spICP-TOFMS 与其他常规分析技术结合使用,成功区分了防晒产品释放到地表水中的 TiO<sub>2</sub> ENP 与自然中的含钛 NNP。Praetorius 通过运行单粒子模式的 ICP-TOFMS,并将机器学习用于对 CeO<sub>2</sub> ENP 和天然含 Ce 纳米颗粒(Ce-NNPs)的独特元素指纹对其进行分类和量化,该方法可在低环境基质下鉴定出天然土壤样品中的 ENP。

在单细胞分析方面,基于 ICP-TOFMS 发展出了实时单细胞多靶点免疫测定技术。该技术克服了传统荧光流式细胞仪荧光标签通量小且易发生谱峰重叠的问题。在 S. D. Tunner<sup>[34,65]</sup>等人研究的基础上,加拿大富鲁达公司推出了的商用 Helios 流式质谱。它能够提供 40 种不同的镧系金属同位素标签,高性能的 ICP-TOFMS 确保了最低的背景以及最小的信号重叠。现今,它已是疾病诊断<sup>[66,67]</sup>、免疫学<sup>[68,69]</sup>、干细胞研究<sup>[70]</sup>和肿瘤研究<sup>[71]</sup>的强有力工具。

## 4 总结

ICP-TOFMS 的应用虽然没有四极杆 ICP-MS 那样广泛,但作为 ICP-MS 的一个重要分支,近些年来,对于多元素短瞬态信号的分析需求促进了 ICP-TOFMS 仪器的发展。尤其体现在仪器的分析速度上,在常规 ICP-TOFMS 上已能够每秒采集 3000~5000 张质谱图。

ICP-TOFMS 具有快速,全谱检测的特点。它在地质、生物组织、食品和纳米颗粒等领域均有所应用。但作为一种较新型的仪器,目前的大多数研究为实验方法的开发,在短瞬态多元素样品信号的检测中,ICP-TOFMS 具有极大的优势。值得注意的是,在单细胞的检测中,基于 ICP-TOFMS 开发的流式质谱系统已成为生物医学领域研究中的重要

工具。

### 参考文献

- [1] Houk R S, Fassel V A, Flesch G D, et al. Inductively coupled argon plasma as an ion source for mass spectrometric determination of trace elements[J]. *Anal Chem.* 1980, 52(14):2283-2289.
- [2] Robert Tohmas. ICP-MS 实践指南[M]. 李金英译. 北京:原子能出版社,2006. 12.
- [3] Naasz S, Weigel S, Borovinskaya O, et al. Multi-element analysis of single nanoparticles by ICP-MS using quadrupole and time-of-flight technologies[J]. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2018, 33(5): 835-845.
- [4] Abdelaal T, Unen V V, Höllt T, et al. Predicting cell populations in single cell mass cytometry data[J]. *Cytometry* 2019,95: 769 – 781.
- [5] I. Strenge, C. Engelhard. Capabilities of fast data acquisition with microsecond time resolution in inductively coupled plasma mass spectrometry and identification of signal artifacts from millisecond dwell times during detection of single gold nanoparticles[J]. *Royal society of chemistry*, 2016, 31, 135-144.
- [6] Managh A. J., David N. D., Cowen K. M. et al. Acquisition of fast transient signals in ICP-MS with enhanced time resolution[J]. *Journal of analytical atomic spectrometry*. 2016, 31, 1688-1692.
- [7] Wan Waan Lee, Wing Tat Chan. Calibration of single-particle inductively coupled plasma-mass spectrometry (SP-ICP-MS)[J]. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 2015, 30, 1245 – 1254.
- [8] Bandura D R, Baranov V I, Ornatsky O I, et al. Mass Cytometry: Technique for Real Time Single Cell Multi-target Immunoassay Based on Inductively Coupled Plasma Time-of-Flight Mass Spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2009, 81(16): 6813-6822.
- [9] Hendriks, Gundlach-Graham, Hattendorf et al. Characterization of a new ICP-TOFMS instrument with continuous and discrete introduction of solutions[J]. *Analytical Atomic Spectrometry*,2017,1(24):1-22.
- [10] Feldmann J R, Kindness A, Ek P. Laser ablation of soft tissue using a cryogenically cooled ablation cell[J]. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2002, 17(8): 813-818.
- [11] Gundlach-Graham A, Garofalo P S, Schwarz G, et al. High-resolution, Quantitative Element Imaging of an Upper Crust, Low-angle Cataclasite (Zuccale Fault, Northern Apennines) by Laser Ablation ICP Time-of-Flight Mass Spectrometry[J]. *Geostandards and Geo-analytical Research*, 2018, 42(4): 559-574.
- [12] Reed T B. Induction Coupled Plasma Torch[J]. *Journal of Applied Physics*, 1961, 32(5):821-824.
- [13] Dennis D. Miller, Michael A. Rutzke. Atomic Absorption Spectroscopy, Atomic Emission Spectroscopy and Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry[M]. Cornell University, Ithaca, 2010.
- [14] Scott R H, Fassel V A, Kniseley R N, et al. Inductively coupled plasma-optical emission analytical spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 46(1), 75-80.
- [15] Wendt R H, Fassel V A. Induction-Coupled Plasma Spectrometric Excitation Source. [J]. *Analytical Chemistry*, 1965, 37(7).
- [16] Dickinson G W, Fassel V A. Emission-spectrometric detection of the elements at the nanogram per milliliter level using induction-coupled plasma excitation[J]. *Analytical Chemistry*, 1969, 41(8):1021-1024.
- [17] Fassel V A. Quantitative elemental analyses by plasma emission spectroscopy[J]. *Science*, 1978, 202(4364): 183-91.
- [18] Mirsaleh Kohan N, Robertson W D, Compton R N, et al. Electron ionization time-of-flight mass spectrometry: Historical review and current applications [J]. *Mass Spectrom. Rev.* 2008, 27(3):237-285.
- [19] Kim Y P, Shon H K, Shin S K, et al. Probing nanoparticles and nanoparticle conjugated biomolecules using time of flight secondary ion mass spectrometry[J]. *Mas Spectrom.* 2015, 34(2):237-247.
- [20] Wollnik H. History of mass measurements in time of flight mass analyzers [J]. *Int. J. Mas spectrum.* 2013, 349:38 46.
- [21] Wiley W C, McLaren I H. Time of flight mass spectrometry with improved resolution[J]. *Rev. Sci. Instrum.* 1955, 26(12): 1150-1157.
- [22] Mamyrin B A, Karataev V I, Shmikk D V, et al. The mass reflection. a new non-magnetic time of flight mass spectrometry with high resolution [J]. *Soviet Physics JETP.* 1973, 37(1):45-48.
- [23] Dodonov A F, Kozlovski V I, Soulimenkov I V, et al. High resolution electrospray ionization orthogonal injection time of flight mass spectrometer[J]. *Eur. J. Mas Spectrom.* 2000, 6(6): 481 490.
- [24] Guilhaus M, Selby D, Mlynski V. Orthogonal acceleration time of flight mass spectrometry [J]. *Mass Spec-*

- trom. Rev. 2000, 19(2): 65-107.
- [25] Myers D P, Hiertje G M. preliminary design considerations and characteristics of an inductively coupled plasma-time-of-flight mass spectrometer[J]. Microchemical Journal, 1993; 259-277.
- [26] Myers D P, Li G, Yang P, et al. An inductively coupled plasma time-of-flight mass spectrometer for elemental analysis. Part I: Optimization and characteristics[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 1994, 5(11): 1008-1016.
- [27] Myers D P, Li G, Mahoney P P, et al. An inductively coupled plasma-time-of-flight mass spectrometer for elemental analysis. Part II: Direct current quadrupole lens system for improved performance[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 1995, 6(5): 400-410.
- [28] Myers D P, Li G, Mahoney P P, et al. An inductively coupled plasma-time-of-flight mass spectrometer for elemental analysis. Part II: Direct current quadrupole lens system for improved performance[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 1995, 6(5): 400-410.
- [29] Xiaodan Tian, HaEkan Emteborg, Freddy C. Adams. Analytical performance of axial inductively coupled plasma time of flight mass spectrometry (ICP-TOFMS)[J]. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 1999, 8(19) 1807-1814
- [30] Vanhaecke F, Moens L, Dams R, et al. Evaluation of the Isotope Ratio Performance of an Axial Time-of-Flight ICP Mass Spectrometer[J]. Analytical Chemistry, 1999, 71(15): 3297-3303.
- [31] 王小如. 电感耦合等离子体质谱应用实例[M] 北京: 化学工业出版社, 2005: 8
- [32] 余兴. 电感耦合等离子体四极杆质谱离子光学系统的现状与进展[J]. 冶金分析, 2011, 31(01): 23-29.
- [33] Hendriks, Gundlach-Graham, Hattendorf et al. Characterization of a new ICP-TOFMS instrument with continuous and discrete introduction of solutions[J]. Analytical Atomic Spectrometry, 2017, 1(24): 1-22.
- [34] Bandura D R, Baranov V I, Ornatsky O I, et al. Mass Cytometry: Technique for Real Time Single Cell Multi-target Immunoassay Based on Inductively Coupled Plasma Time-of-Flight Mass Spectrometry[J]. Analytical Chemistry, 2009, 81(16): 6813-6822.
- [35] Olga Borovinskaya, a Bodo Hattendorf, a Martin Tanner. A prototype of a new inductively coupled plasma time of-flight mass spectrometer providing temporally resolved, multi-element detection of short signals generated by single particles and droplets [J]. The Royal Society of Chemistry. 2012, 12(7)
- [36] Sturgeon R E, Lam J W H, Saint A. Analytical characteristics of a commercial ICP orthogonal acceleration time-of-flight mass spectrometer (ICP-TOFMS) [J]. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 15 (6): 607-616.
- [37] Cameron A E, Effers D F. An ion velocitron [J]. Rev. Sci. Instrum. 1948, 19(9): 605-607.
- [38] GBC Scientifiche OptiMass 9600. ICP-MS is the World's only SIMULTANEOUS Time of Flight ICP-MS [EB/OL]. 2020-12. <http://www.gbesci.com/optimass-9600/>.
- [39] PATRICK P. M, TEVEN J. R, GARY M. H. Time-of-Flight Mass Spectrometry for Elemental Analysis [J]. DEPARTMENT OF CHEMISTRY. 1997 (1): 16A-21A.
- [40] Husáková L, Urbanová I, šrámková et al, Analytical Capabilities of Inductively Coupled Plasma Orthogonal Acceleration Time-Of-Flight Mass Spectrometry (ICP-TOF-MS) for Multi-Element Analysis of Food and Beverages [J]. FOOD CHEM, 2011, 129 (3): 1287-1296.
- [41] Olga Borovinskaya, a Bodo Hattendorf, a Martin Tanner. A prototype of a new inductively coupled plasma time of-flight mass spectrometer providing temporally resolved, multi-element detection of short signals generated by single particles and droplets [J]. The Royal Society of Chemistry. 2012, 12(7)
- [42] J Fjeldsted. accurate mass measurements with orthogonal axis time of flight mass [R/OL]. 2003, 12 <http://www.agilent.com/chem>.
- [43] Martin Tanner, Detlef Günther. A new ICP-TOFMS. Measurement and readout of mass spectra with 30 $\mu$ s time resolution, applied to in-torch LA-ICP-MS [J]. Anal Bioanal Chem (2008) 391: 1211-1220.
- [44] Burger M, Gundlach-Graham A, Allner S. High-Speed, High-Resolution, Multielemental LA-ICP-TOFMS Imaging: Part II. Critical Evaluation of Quantitative Three-Dimensional Imaging of Major, Minor, and Trace Elements in Geological Samples. Analytical Chemistry [J]. 2015 87(16), 8259-8267.
- [45] Balaram V, Satyanarayanan M, Murthy P K, et al. Chemical Characterization of Cobalt Crust from Afanasy-Nikitin Seamount in the Eastern Indian Ocean by Inductively Coupled Plasma Time-of-Flight Mass Spec-



- trometry[J]. MAPAN, 2013, 28(2): 63-77.
- [46] Hao Wang, Michael S. K., Jean-Pierre Chalaïn. Simultaneous High Sensitivity Trace-Element and Isotopic Analysis of Gemstones Using Laser Ablation Inductively Coupled Plasma Time-of-Flight Mass Spectrometry [J]. Journal of Gemmology 2016. 212 – 223,
- [47] Narukawa T, Willie S. Dried deposits of biological tissues solubilized using formic acid for LA ICP-TOF-MS [J]. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 2010, 25(7): 1145.
- [48] S. Mark Monk, Steven M. Levb. Toxicological applications of cryogenic laser ablation inductively coupled plasma time of flight mass spectrometry (CLA-ICP-TOF-MS) [J]. nal. At. Spectrom., 2013, 28, 274
- [49] Jurowski K, Walas S, Piekoszewski W. A calibration strategy in bioimaging trace elements in rat brain tissue by LA ICP-TOF-MS method[J]. Talanta, 2013, 115: 195-199.
- [50] Jurowski K, Szewczyk M, Piekoszewski W, et al. A standard sample preparation and calibration procedure for imaging zinc and magnesium in rats' brain tissue by laser ablation-inductively coupled plasma-time of flight-mass spectrometry[J]. J. Anal. At. Spectrom, 2014, 29(8): 1425-1431.
- [51] Oliver Bolle Bauer<sup>1</sup>, Oliver Hachmüller<sup>1</sup>, Olga Borovinskaya. LA-ICP-TOF-MS for rapid, all-elemental and quantitative bioimaging[J]. Royal Society of Chemistry. 2019, 1(25): 1-24.
- [52] Scadding C., Watling R, Thomas A. The potential of using laser ablation inductively coupled plasma time of flight mass spectrometry (LA-ICP-TOF-MS) in the forensic analysis of micro debris[J]. Talanta, 2005, 67 (2): 414-424.
- [53] Dick D, Wegner A, Gabrielli P, et al. Rare earth elements determined in Antarctic ice by inductively coupled plasma—Time of flight, quadrupole and sector field-mass spectrometry: An inter-comparison study[J]. Analytica Chimica Acta, 2008, 621(2): 140-147.
- [54] Xuming Guo, Ralph E. Sturgeon, Zolta Mester, et al. Photochemical alkylation of inorganic arsenic Part 1. Identification of volatile arsenic species [J]. The Royal Society of Chemistry. 2005, 20, 702-708.
- [55] Infante H G, Van Campenhout K, Blust R, et al. Anion-exchange high performance liquid chromatography hyphenated to inductively coupled plasma-isotope dilution-time-of-flight mass spectrometry for speciation analysis of metal complexes with metallothionein isoforms in gibel carp (*Carassius auratus gibelio*) exposed to environmental metal pollution[J]. Journal of Chromatography A, 2006, 1121(2): 184-190.
- [56] R. Fragni, A. Trifir, A. Nucci. Towards the development of a multi-element analysis by ICP-oe-TOF-MS for tracing the geographical origin of processed tomato products [J]. Food Control, 2004, 4(24) 1-14.
- [57] Fragni R, Trifirò A, Nucci A, et al. Italian tomato-based products authentication by multi-element approach: A mineral elements database to distinguish the domestic provenance [J]. Food Control, 2018, 93: 211-218.
- [58] Husáková L, Urbanová I, šrámková J, et al. Multi-element analysis of milk by ICP-oe-TOF-MS after precipitation of calcium and proteins by oxalic and nitric acid [J]. Talanta, 2013, 106: 66-72.
- [59] Hondrogiannis E M, Ehrlinger E, Poplaski A, et al. Use of Laser Ablation – Inductively Coupled Plasma – Time of Flight – Mass Spectrometry To Identify the Elemental Composition of Vanilla and Determine the Geographic Origin by Discriminant Function Analysis [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, 61(47): 11332-11337.
- [60] Ohata M, Hagino H. Examination on simultaneous multi-element isotope ratio measurement by inductively coupled plasma time of flight mass spectrometry [J]. International Journal of Mass Spectrometry, 2018, 430: 31-36.
- [61] Gondikas A, von der Kammer F, Kaegi R, et al. Where is the nano? Analytical approaches for the detection and quantification of TiO<sub>2</sub> engineered nanoparticles in surface waters [J]. Environmental Science: Nano, 2018, 5(2): 313-326.
- [62] Hendriks L, Gundlach-Graham A, Günther D. Analysis of Inorganic Nanoparticles by Single-particle Inductively Coupled Plasma Time-of-Flight Mass Spectrometry [J]. CHIMIA International Journal for Chemistry, 2018, 72(4): 221-226.
- [63] Praetorius A, Gundlach-Graham A, Goldberg E, et al. Single-particle multi-element fingerprinting (spMEF) using inductively-coupled plasma time-of-flight mass spectrometry (ICP-TOFMS) to identify engineered nanoparticles against the elevated natural background in soils [J]. Environmental Science: Nano, 2017, 4(2):

- 307-314.
- [64] Borovinskaya O, Gschwind S, Hattendorf B, et al Simultaneous Mass Quantification of Nanoparticles of Different Composition in a Mixture by Microdroplet Generator-ICPTOFMS [J]. Analytical Chemistry, 2014, 86(16): 8142-8148.
- [65] Scott D. Tanner, Dmitry R. Bandura, Olga Ornatsky, et al. Flow cytometer with mass spectrometer detection for massively multiplexed single-cell biomarker assay [J]. Appl. Chem., 2008, 80(12), 2627 - 2641.
- [66] Halbritter, J., Diaz, K., Chaki, M. et al. High-throughput mutation analysis in patients with a nephropthisis-associated ciliopathy applying multiplexed barcoded array-based PCR amplification and next-generation sequencing [J]. Journal of Medical Genetics (2012): 756 - 67
- [67] Norsworthy, P. J., Vandrovcova, J., Thomas, E. R. A. et al. Targeted genetic testing for familial hypercholesterolaemia using next generation sequencing: a population-based study [J]. BMC Medical Genetics (2014): 70
- [68] Van Schaik, B., Klarenbeek, P., Doorenspleet, M. et al. Discovery of invariant T cells by next generation sequencing of the human T cell receptor  $\alpha$  chain repertoire [J]. Journal of Immunology (2014): 5, 338 - 44.
- [69] Boudinot, P., Mondot, S., Jouneau, L. et al. Restricting nonclassical MHC genes coevolve with TRAV genes used by innate-like T cells in mammals [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2016): e2983 - 92.
- [70] Urman, N. M., Mirza, A., Atwood, S. X. et al Tumor-Derived Suppressor of Fused Mutations Reveal Hedgehog Pathway Interactions [J]. PLoS One (2016): e0168031
- [71] Wen, W. X., Allen, J., Lai, K. N. et al. Inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 in an unselected multiethnic cohort of Asian patients with breast cancer and healthy controls from Malaysia [J]. Journal of Medical Genetics (2018): 97 - 103

收稿日期: 2020 - 10 - 13

---

作者简介: 王德华, 男, 1993 年出生, 硕士研究生, 从事 ICP-TOF MS 研究, E-mail: hua121101@foxmail.com。

\* 通讯作者: 汪曦, 男, 1955 年出生, 教授, 从事质谱仪器研究, E-mail: wangyan@tju.edu.cn。