

对质谱仪的教学拓展

石荣彦

在大学物理的电磁学教学中，基本上都会涉及电力和磁力在科学技术中的应用，质谱仪作为一例必不可少。由于教材中篇幅较小，往往不把它作为重要知识点，导致部分学生出现认识上的模糊。又由于质谱仪被广泛的应用于各个领域，人们需要对质谱仪有所了解，而通常见到的相关资料内容单一，如果对此有所拓展，就需要查找大量文献，费时费力，为了方便教学和科普的需用，本人对此进行了深入研究，现将部分结果叙述如下。

1. 质谱仪的发展历程

1897年英国著名的物理学家约瑟夫·约翰·汤姆逊在阴极射线的定性和定量研究中发现了电子。1898年德国物理学家维恩又发现，不仅阴极射线在磁场和静电场中会发生偏转现象，某些正离子流也同样受磁场和静电场的影响。1905年汤姆逊转而开始研究阳射线。在研究中他发现，把氖充入放电管做实验时，在磁场和静电场作用下，出现了两条阳射线的抛物线轨迹。由于他对同位素的概念持否定的态度，错过了这次重大发现。

毕业于英国伯明翰大学的阿斯顿思想活跃，勇于接受新事物。他不同于汤姆逊，当他仔细地研读了素迪的同位素假说后，立即认为这一假说是可以成立的。他采用了同位素的概念，用以解释阳射线在电磁场作用下出现两条抛物线轨迹，表明同位素确实存在。由于同位素的质量不同，所以扩散时的速度也不同，固而出现两条抛物线。为了更清楚地证实这点，他先用分馏技术，然后又用扩散法，将氖同位素进行分离，最后再精确地测定它们的原子量，证实了 ^{20}Ne 和 ^{22}Ne 的存在。1913年在全英科学促进会的会议上，阿斯顿宣读了由这些工作而撰写的论文，并做了实验演示，展示了两种氖同位素的试样。对于他的这项研究，同行们给予很高的评价。他也由此而获得了麦克斯韦奖。

1919年阿斯顿与丹麦斯特分别发展曲形轨道质谱仪成功。首次制成了聚焦性能较高的质谱仪，阿斯顿设想假若能发明一种仪器，可以测定各种元素均有同位素的存在。那么他的研究就可以有新的突破。根据他原先改进的测定阳射线的气体放电装

置，又参照了当时光谱分析的原理，设计出一个包括有离子源、分析器和收集器三个部分组成的，可以分析同位素并测量其质量及丰度的新仪器。这就是质谱仪。离子源部分使用来研究其同位素的物质形成离子，然后将离子流经过分析器，在恒定的电场和磁场作用下，各同位素的离子由于质量不同，各循不同的路径到达收集器，从它们到达收集器的位置和强度，可测得各同位素的质量和丰度。并用此来对许多元素的同位素及其丰度进行测量，从而肯定了同位素的普遍存在。同时根据对同位素的研究，他还提出了元素质量的整数法则。因此他荣获了1922年的诺贝尔化学奖。随后，阿斯顿对质谱仪作了进一步的改进和完善，相继制成了三台质谱仪，其倍率达两千倍，精度达十万分之一。测定了几乎所有元素的同位素。实验结果表明，放射性元素和非放射性元素都存在同位素，事实上几乎所有的元素都存在着同位素。最早素迪和里查兹都是根据放射性元素的衰变产物来证实同位素的存在，现在在质谱仪的帮助下，发现同位素的存在是个普遍的现象。阿斯顿在71种元素中发现了202种同位素。目前已测出地球上存在的同位素达489种，其中稳定同位素有264种，天然放射性同位素有225种。此外还发现人工放射性同位素达2000多种。长期以来，元素一直是化学研究的主要对象，直到今天，由于阿斯顿的杰出工作，人们才发现元素具有这么丰富的内容。

1943年美国加州统一工程中心制成第一部商业质谱仪售予大西洋炼油公司以作分析石油成分之用。随着电子技术发展，质谱仪制造日益精确完备，不但成为化学分析之必备工具，而且广泛应用于核物理，生物医药，以及地质冶金，环境科学等，如能降低制造成本，简化操作技术，其发展将更不可限量。尤其是20世纪80年代以后出现了很多软电离技术，如ESI、APCI、FAB、MALDI等，基本上都只有准分子离子，没有结构信息，更需要串联质谱法得到结构信息。

1993年英国VG公司（现为Micromass公司）推出Zabspec高分辨质谱仪系列，有电子轰击源

(EI)、快原子轰击源(FAB)等电离方式。检测质量范围是2~10000U,分辨率是100000(10%谷),仪器准确度为 $\pm 0.5U$ (分辨率为1000)。离子光学系统和检测器分别是VG公司的专利E-B-E三扇形设计和光电倍增管。数据系统是DEC3000工作站,系统运行速度快,操作方便简单。

2000年推出了世界首台商品化的气溶胶“飞行时间”质谱仪,它的出现填补了实时分析气溶胶化学成分的空白,彻底开拓了一个全新的气溶胶科研方向。它能够提供粒径为0.3~3 μm 的单个粒子的尺寸测量和成分分析。它使用空气动力学单颗粒粒径测量技术,对进入仪器的0.3~3 μm 的粒子进行粒径测量,得到其粒径分布。粒子飞行时间数据作为计时触发器,精确计算每个粒子飞行至电离激光的焦点区域时激光发射并电离粒子,电离后的粒子进入后段的双极飞行时间质谱仪,它将对激光离子化的粒子进行化学成分分析,双极探测器可以获得每个粒子的正极和负极质谱。它可以鉴别组成颗粒物的特殊化合物,以新视角来考察粒子与周围气体以及其他颗粒物之间的动态化学过程。实时化学组分分析可以消除传统的滤膜或碰撞器气溶胶采样方法的固有问题,比如二次化学反应或者半挥发性化合物的损失。

今天的质谱仪历经长时间的发展和完善,它测定原子质量的精度已远远超过化学测量方法,大约2/3以上的原子的精确质量是用质谱方法测定的。由于质量和能量的当量关系,可得到有关核结构与核结合能的知识。有关质谱仪的应用领域也在快速的扩展,想说清质谱仪的发展历程谈何容易,这里介绍的内容只能说是举一漏万。

2. 质谱仪性能指标及测试方法

现代质谱仪基本由进样系统、真空系统、离子源(离子枪)、偏转磁场发生器、离子收集器和放大显示装置组成。由于用途不同,仪器的原理也不完全相同,图1给出的仅是质谱仪原理示意图。虽然经过不断改进,仍然利用电磁学原理,使离子束按荷质比分离。主要装置放在真空中,将不同形态的样品(气、液、固相)导入质谱仪,气化后电离成离子束,经电压加速和聚焦,然后通过磁场电场区,不同质量的离子受到磁场电场的偏转不同,聚焦在不同的位置,从而获得不同同位素的质量谱。在工业生产过程控制中,质谱仪可用于流程分析,称为

流程质谱仪。为了提高对复杂试样的分析能力,已研制出分离和分析联用式的质谱仪,并应用电子计算机实现程序、操作、数据处理的自动化。衡量一台质谱仪性能好坏的指标很多,现将主要的指标及测试方法说明如下。

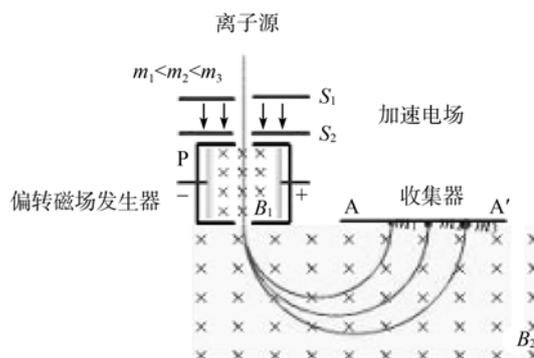


图1 质谱仪原理示意图

灵敏度 GC-MS(气相色谱-质谱联用仪,简称气-质联用法)结合了气相色谱和质谱的优点,弥补了各自的缺陷,具有灵敏度高、分析速度快、鉴别能力强等特点,可同时完成待测组分的分离和鉴定,特别适用于多组分混合物中未知组分的定性定量分析、化合物的分子结构判别、化合物分子量测定。其中气相色谱法(GC)是20世纪50年代发展起来的,由于其具有分离效率高、分析速度快、选择性好、样品用量少、检测灵敏度较高等优点,因此广泛应用于分离气体和易挥发或可转化为易挥发的液体及固体样品。灵敏度表示对某一样品(如八氟萘或六氯苯),在一定的分辨率下,产生一定信噪比的分子离子峰所需的样品量。具体测量方法如下:通过GC进标准测试样品(八氟萘)1pg,质谱采用全扫描方式从m/z 200扫到m/z 300,扫描完成后,用八氟萘的分子离子m/z 272做质量色谱图并测定m/z 272离子的信噪比,如果信噪比为20,则该仪器的灵敏度可表示为1pg八氟萘(信噪比20:1)。有的仪器用六氯苯作测试样品,那么测量时要改用六氯苯的分子离子m/z 288。如果仪器灵敏度达不到1pg,则要加大进样量,直到有合适大小的信噪比为止。用此时的进样量及信噪比规定灵敏度指标。LC-MS(液相色谱-质谱联用法,简称液-质联用法)成为目前发展最迅速的分析手段之一。对于需要高灵敏度、宽适用范围、复杂基质的多残留快速筛选工作而言,液质联用是首选的最佳检测手段。在生

命科学、医学、食品、环境研究等方面更显示出无与伦比的优越性，可作为一种简捷、灵敏、准确的痕量分析方法。其中液相色谱法（LC）逐步成为一种主要的分析方法。它具有分离效率高、分析速度快、检测灵敏度高和应用范围广泛的特点，特别适合于非挥发性、大分子、强极性和热稳定性差的农药的分离分析。但在测定特定样品时有一定的局限性。LC-MS 灵敏度测定常采用利血平作为测试样品，测试方法如下：配置一定浓度的利血平（如 10pg/μl），通过 LC（液相色谱仪）进一定量样品，以水和甲醇各 50% 为流动相（加入 1% 醋酸），全扫描，做利血平质子化分子离子峰 m/z 609 的质量色谱图。用进样量和信噪比规定灵敏度指标。

分辨率 质谱仪的分辨率表示质谱仪把相邻两个质量分开的能力。常用 R 表示。其定义是，如果某质谱仪在质量 M 处刚刚能分开 M 和 $M+\Delta M$ 两个质量的离子，则该质谱仪的分辨率为 $R=M/\Delta M$ 。还有一种定义 ΔM 的方式，质量为 M 的质谱峰，其峰高 50% 处的峰宽（半峰宽）为 ΔM 。目前，FT-MS（傅里叶转核质谱仪）和 TOF-MS（飞行时间质谱仪）采用这种分辨率表示方式。对于磁质谱仪，质量分离是不均匀的，在低质量端离子分散大，高质量端离子分散小，或者说 M 小时 ΔM 小， M 大时 ΔM 也大。因此，仪器的分辨率数值基本不随 M 变化。在四极质谱仪中。质量排列是均匀的，若在 $M=100$ 处， $\Delta M=1$ ，则 $R=100$ ，在 $M=1000$ 时，也是 $\Delta M=1$ ，则 $R=1000$ ，分辨率随质量变化。为了对不同 M 处的分辨率都有一个共同的表示法，四极质谱仪的分辨率一般表示为 M 的倍数，如 $R=1.7M$ 或 $R=2M$ 等。如果是 $R=2M$ ，表示在 $M=100$ 时， $R=200$ ； $M=1000$ 时， $R=2000$ 。现代质谱仪的分辨率已达 $10^5\sim 10^6$ 量级，可测量原子质量精确到小数点后 7 位数字。

质量范围 它是质谱仪所能测定的离子质荷比的范围。对于多数离子源，电离得到的离子为单电荷离子。这样，质量范围实际上就是可以测定的分子量范围；对于电喷雾源，由于形成的离子带有多电荷，尽管质量范围只有几千，但可以测定的分子量可达 10 万以上。质量范围的大小取决于质量分析器。四极杆分析器的质量范围上限一般在 1000 左右，也有的可达 3000，而飞行时间质量分析器可达几十万。由于质量分离的原理不同，不同的分析

器有不同的质量范围。彼此间比较没有任何意义。同类型分析器则在一定程度上反映质谱仪的性能。当然，了解一台仪器的质量范围，主要为了知道它能分析的样品分子量范围。不能简单认为质量范围宽仪器就好。对于 GC-MS 来说，分析的对象是挥发性有机物，其分子量一般不超过 500，最常见的是 300 以下。因此，对于 GC-MS 的质谱仪来说，质量范围达到 800 应该就足够了，再高也不一定就肯定好。如果是 LC-MS 的质谱仪，因为分析的很多是生物大分子，质量范围宽一点会好一些。

质量精度 是指质量测定的精确程度。常用相对百分比表示，例如，某化合物的质量为 1520473u，用某质谱仪多次测定该化合物，测得的质量与该化合物理论质量之差在 0.003 u 之内，则该仪器的质量精度为百万分之二十（20ppm）。质量精度是高分辨质谱仪的一项重要指标，对低分辨质谱仪没有太大意义。

一般的有机元素分析仪只能分析 C、H、N、S 元素；而运用双聚焦质谱仪，可以精确地测出有机分子的分子量并定出分子式（几乎覆盖整个元素周期表），或定出若干碎片的元素组成，可以找出分子与碎片以及碎片与碎片之间的关系，从而提出有机分子的裂解方式，进而可以推断有机分子的部分结构，乃至全部结构。测定原子质量的精度超过化学测量方法，大约 2/3 以上的原子的精确质量是用质谱方法测定的。由于质量和能量的当量关系，由此可得到有关核结构与核结合能的知识。对于可通过矿石中提取的放射性衰变产物元素的分析测量，可确定矿石的地质年代。质谱方法还可用于有机化学分析，特别是微量杂质分析，测量分子的分子量，为确定化合物的分子式和分子结构提供可靠的依据。由于化合物有着像指纹一样的独特质谱，质谱仪在工业生产中也得到广泛应用。

3. 质谱仪主要应用领域

如今高分辨质谱仪已广泛应用于有机化学、生物学、材料科学、医药卫生及食品、考古、石油化工等领域。对合成或天然有机化合物及药物等纯化合物的相对及精确分子质量的测定与鉴定都是快捷的。它作为一种最具有市场应用潜力的新兴科技，其潜在的重要性毋庸置疑，一些发达国家不断加大投入进行研究和开发。新产品不断问世，应用范围不断扩大，与国计民生的关系更加密切。下面仅从

主要应用领域略谈几点。

应用于医药、临床 可检测胃部不适正常情况下，胃壁有一系列完善的自我保护机制，能抵御经口而入的千百种微生物的侵袭。自从在胃黏膜上皮细胞表面发现了幽门螺杆菌(HP)以后，才认识到 Hp 几乎是能够突破这一天然屏障的唯一元凶。采用让患者口服同位素标记的尿素，利用 Hp 产生尿素酶能分解尿素的原理，使其分解胃内及核素标记的尿素，产生 CO_2 和 NH_3 ， CO_2 被吸收后经肺呼出，可收集呼气样本，用气体同位素质谱仪检测同位素标记 CO_2 的量来分析呼气中的 $^{13}\text{CO}_2$ 或 $^{14}\text{CO}_2$ 即可诊断 Hp 的存在。尿氮排出试验是根据类似呼气试验原理创立的，其方法是用 ^{15}N 标记尿素让患者口服，然后收集尿液检出其 ^{15}N 尿氮的排出率，以判断胃内 Hp 感染程度。这一试验具有 $^{13}\text{CO}_2$ 呼气试验同样的优点，不需作胃镜，无放射性损伤，采集样本比呼气试验方便，测定准确性较高，用气体同位素质谱仪检测。以上介绍是属于同位素示踪剂方法，无论人是否感到胃部不适，只要怀疑胃内感染 Hp，就可以用质谱仪来检测。

检测肝脏储备功能，胰腺外分泌功能，胃排空功能及疑有幽门螺旋杆菌 (HP) 感染者；某些情况下，能替代胃镜进行胃病检查，不仅减少病人痛苦，且能提高精确度；许多医院的同位素室、肠胃室、核医学科等科室已经使用。

可对头发、血样、尿样、药物强化样品分析；对药品和中药材的质量控制、药物代谢、室内空气质量管理、气溶胶-药物释放及吸入毒理学研究等方面都起着关键性的作用。能进行药物和有机化合物的低分辨和高分辨电子轰击质谱和快原子轰击质谱分析。在研究人体血液中有有机氯和有机磷浓度与中毒程度之间的关系方面进展较快。

应用于刑事科技 法医、公安在分析案件时需要质谱仪的介入，如射击残留物分析，特征材料的定性定量及来源和毒性分析等；自从 1919 年问世以来，于 20 世纪 50 年代形成一种质谱技术，专门从事物质成分分析，在不同的案例中会涉及不同的领域，比如在原子核物理、核能技术、半导体技术、地质科学、石油化学工业、医药、农业等方面广泛的借助于质谱仪分析案例。在案例中采用照相术和电学方法的质谱分析更为普遍。

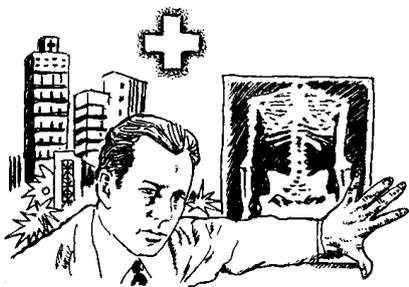
应用于考古 南京汤山古猿人头盖骨化石发

现于 1993 年，其化石眉骨突出、相连，骨壁较厚，额骨较低。这些外形特征与北京周口店猿人化石十分接近，但该化石年代一直没有得到精确测定。如今，南京直立人综合研究组、南京师范大学、美国以及澳大利亚研究机构采用目前国际上最先进的高精度电离质谱仪，比较系统地采集了可供铀系测年的钙板和石笋样品进行测年，再结合其周边十多种动物化石的年代，最终科学家们给出了最终数据：50~60 万年之间。这一发现表明汤山猿人与周口店猿人同处一个时期或稍晚一些时候，两者都已学会使用工具。这表明它们属于从猿进化到人之间的同一个物种。

近 10 年来国际上用热电离质谱仪测定不平衡铀系样品的年龄，在造礁珊瑚、洞穴堆积物、年轻火山岩和湖泊沉积物等领域已取得了显著的成果。该技术有明显的优点，如样品用量少，测试时间短，测量精度高，测年范围宽，是新世纪以来有效的测年方法之一，可为全球变化研究提供高精度和高灵敏度的年龄谱。所谓放射性年代测定法，是以一个自然现象为基础，就是在稳定的条件下，应该有一定比例的放射性元素（母元素）会衰变成另一种非放射性元素（子元素）。比如我们知道铀 238 会衰变成稳定的铅 206，在一个原始样品中，用概率来计算，四亿五千万年后，应该有一半的铀会衰变成铅（这就是铀 238 的半衰期）。所以我们若计算一个样品中母子元素的比例，就可以猜测它存在的年龄了。

应用于地质、空间研究、有机化学 对岩石、土壤、污泥、废弃物、自来水、地表水、地下水、海水等多种样品的 40 余种微量元素分析；固体样品的微区成分分析；Pb、U 等同位素组成分析；钢铁、合金、玻璃、陶瓷和矿冶等样品分析；石油化工样品分析等。尤其可准确测定稀土元素，测定元素的同位素比值，进行同位素稀释准确测定元素含量，能与色谱、毛细管电泳等方法联用，作为色谱检测器。

应用于环境保护、食品分析 对大气粒子表征，排放源识别，发动机排放，粉末生产质量以及过程控制等进行检测；可实现分辨、定量分析未知气体，包括无极分子，稀有气体等；可控制温度的进气管道、软件控制阀门开关、室加热装置和加热的进气室，即使对于可冷凝的气体检测极限也很低；对大气或固体中的挥发性和半挥发性有机污染物进



中国与欧美国家医药类专业 物理课程设置的比较与思考

黄菊英 严华刚 郭学谦 刘志翔 王春燕
刘志成 丁库克

物理学是自然科学的基础学科,所以大学里的物理课程绝不仅仅是传授物理知识,也不是主要为专业服务。对于任何专业,大学基础物理课的目的,都是使学生对物理学的内容和方法,工作语言、概念和物理图像,以及历史、现状和前沿等方面,从整体上有个全面的了解,这是一门培养和提高学生科学素质、科学思维方法和科学研究能力的重要基础课。物理学构成所有自然科学的理论基础,其中包括医学在内。21世纪是生物科学的世纪,正如生物和医学发展历史所表明的那样,生物科学的长足发展,必定是与物理学更加密切的结合中取得的。

我们就目前医科院校的物理课程的教学内容和教学课时所做调研的基础上,与国外一些学校的医学专业物理课程设置进行了比较。针对物理学科的特点,探讨了为达到物理教学目的和目标,应如何设置物理课程的问题。

1. 国内医学院校本科物理教育课时与内容 现状分析

青岛大学医学院物理教研室调查了国内 55 所

医学院校本科物理课程设置状况,结果表明,各学校物理课的设置参差不齐。据统计结果,就理论课而言,课时量多的学校能达到 100 学时以上,课时量少的不到 30 学时,大部分学校的课时量在 40~70 之间。卫生部 1982 年颁布过五年制医学专业教学计划,医用物理学课程的总时数为 126 学时,其中理论讲授时间不少于 72 学时。目前从课时设置上看,大多数学校对物理课重视不足。

从理论课的内容安排来看,超过 70% 的学校都有绪论、流体的运动、振动与波、声波、液体表面现象、静电场、直流电、磁场、波动光学、几何光学、X 射线、原子核与放射性等章节。有一半以上的学校有刚体转动、物体的弹性、分子动理论、电磁感应、光的粒子性、激光等章节。多数学校没有质点运动、热力学、电磁波、量子力学和相对论等章节。这种内容安排反映了国内多数医学院校物理教师对医用物理教学目标的

理解。被调查学校的实验课教学更是参差不齐,不过调查也反映出许多学校因地制宜地开发了一些适合

行分子结构分析;利用同位素稀释法进行环境样品中的微量铅准确测定以及对各种环境进行综合分析。另外对卫生防疫、商检、烟及酒等食品的质量控制,鉴别真伪等都起到关键性作用。

应用于生物技术 由于电喷雾电离和基质辅助激光解吸电离的出现,使得在 fmol (10^{-15}) 乃至 amol (10^{-18}) 水平检测相对分子质量高达几十万的生物大分子成为可能,从而开拓了质谱学一个崭新的领域——生物质谱,促使质谱技术在生命科学领域获得广泛应用和发展。对蛋白质的磷酸化含量位点分析、糖基化含量位点和糖链的结构分析、结构 N-端和 C-端及侧链的修饰、非端基序列分析和二硫

键定位、高级结构和游离巯基及飞行时间质谱分子量的测定等都体现出特定的生物技术。在抗原和抗体及配基和受体等生物分子间非共价键相互作用的生物质谱分析、生物组织和核酸的分析及多肽、肽谱分析等方面都有惊奇的结论。在酶的生物机理研究、生物气溶胶检测、肽质量指纹图、肽序列标签和 De Novo 测序、寡核苷酸和糖蛋白及多糖等大分子的生物质谱研究等领域也都有实质性的进展。

在半导体生产、化学气溶胶检测,化工、发酵行业、催化技术、灯泡工业、激光技术、冶金等行业也有实质性进展,不断有新成果出现。

(江苏教育学院运河分院 221300)