



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107530064 A

(43)申请公布日 2018.01.02

(21)申请号 201680025672.5

(22)申请日 2016.03.07

(30)优先权数据

1503879.7 2015.03.06 GB

1503876.3 2015.03.06 GB

1503864.9 2015.03.06 GB

1503877.1 2015.03.06 GB

1503867.2 2015.03.06 GB

1503863.1 2015.03.06 GB

1503878.9 2015.03.06 GB

1516003.9 2015.09.09 GB

1518369.2 2015.10.16 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.02

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2016/050612 2016.03.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/142683 EN 2016.09.15

(71)申请人 英国质谱公司

地址 英国威姆斯洛

(72)发明人 埃姆里斯·琼斯 塔马斯·卡兰斯

史蒂文·德里克·普林格尔

茱莉亚·巴洛格 丹尼尔·西蒙

拉约什·高迪尔海兹

丹尼尔·绍洛伊 佐尔坦·塔卡茨

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事务
所(普通合伙) 11201

代理人 宋融冰

(51)Int.Cl.

A61B 10/00(2006.01)

A61B 10/02(2006.01)

A61B 17/00(2006.01)

A61B 17/32(2006.01)

A61B 18/00(2006.01)

A61B 18/14(2006.01)

A61B 18/20(2006.01)

G01N 3/00(2006.01)

G01N 9/00(2006.01)

G01N 33/68(2006.01)

G01N 33/92(2006.01)

H01J 49/00(2006.01)

H01J 49/04(2006.01)

H01J 49/06(2006.01)

H01J 49/16(2006.01)

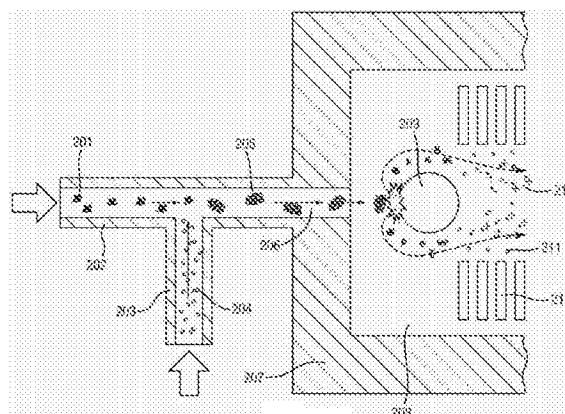
权利要求书12页 说明书49页 附图89页

(54)发明名称

气态样品的改进电离

(57)摘要

披露一种质谱法或离子迁移谱法,包括:提供分析物201;将基质204化合物供应到所述分析物201以使得所述分析物201溶解在所述基质204中;形成该溶解的分析物205的第一液滴;以及将所述这些第一液滴205与碰撞表面209碰撞。基质的使用改进了该分析物离子信号。



1. 一种质谱法和/或离子迁移谱法,包括:
提供一种分析物;
将基质化合物供应至所述分析物,以使得所述分析物由所述基质稀释、溶解在所述基质中或者与所述基质形成第一簇;并且
将所述第一簇或所述稀释或溶解的基质的第一液滴与碰撞表面碰撞。
2. 如权利要求1所述的方法,其中将所述这些第一簇或液滴与该碰撞表面碰撞的该步骤将这些第一簇或液滴破裂成多个第二更小簇或液滴。
3. 如权利要求1或2所述的方法,其中提供该分析物的该步骤包括提供气相分析物、气溶胶、蒸气、烟雾或液体形式的该分析物;和/或其中在所述分析物是气相分析物、气溶胶、蒸气、烟雾、固体或液体形式时所述基质被供应至所述分析物。
4. 如权利要求1、2或3所述的方法,包括经由在该分析物是气溶胶、蒸气或烟雾形式时并且在所述基质是气溶胶、固体或蒸气形式时将该基质供应至该分析物来形成这些第一液滴。
5. 如任一前述权利要求所述的方法,其中将该基质供应至该分析物的该步骤包括在所述基质是气相形式或者是气溶胶、固体或蒸气形式时将基质分子供应至所述分析物并将所述这些基质分子与所述分析物相互混合。
6. 如权利要求5所述的方法,其中所述分析物和所述基质的该混合物从高压区域转移到低压区域,以使得所述气相基质冷却并冷凝成液体并且所述分析物溶解在所述液体基质中以便形成所述这些第一液滴。
7. 如任一前述权利要求所述的方法,其中所述基质选自下组,该组由以下各项组成:
(i) 用于所述分析物的溶剂; (ii) 有机溶剂; (iii) 挥发性化合物; (iv) 极性分子; (v) 水; (vi) 一种或多种醇; (vii) 甲醇; (viii) 乙醇; (ix) 异丙醇; (x) 丙酮; (xi) 乙腈; (xii) 1-丁醇; (xiii) 四氢呋喃; (xiv) 乙酸乙酯; (xv) 乙二醇; (xvi) 二甲亚砜; (xvii) 醛; (xviii) 酮; (Xiv) 非极性分子; (Xx) 己烷; (xxi) 氯仿; (xxii) 丁醇; 以及 (xxiii) 丙醇。
8. 如任一前述权利要求所述的方法,其中该基质和/或该分析物掺杂一种或多种添加剂以用于增强该分析物在该基质中的溶剂化或者用于增强该分析物的电离。
9. 如权利要求8所述的方法,其中该基质或该分析物掺杂酸性或碱性添加剂。
10. 如任一前述权利要求所述的方法,其中该基质引起该分析物的衍生化。
11. 如任一前述权利要求所述的方法,包括将校准物添加到该基质和/或该分析物中或选择该基质和/或该分析物中的化合物作为校准物并使用该校准物校准该质谱法和/或该离子迁移谱法。
12. 如任一前述权利要求所述的方法,其中将所述第一簇或第一液滴与所述碰撞表面碰撞的所述步骤包括将所述第一簇或第一液滴加速落到所述碰撞表面上。
13. 如权利要求12所述的方法,其中将所述第一簇或第一液滴加速落到所述碰撞表面上的所述步骤包括使用压差将所述第一簇或第一液滴加速落到所述碰撞表面上。
14. 如任一前述权利要求所述的方法,包括从这些第二簇或第二液滴中的该分析物蒸发该基质,以便提供与所述基质分离的分析物离子。
15. 如任一前述权利要求所述的方法,包括任选地使所述分析物或所述这些分析物离子在所述碰撞表面下游经历电离,其中所述电离经由选自下组的电离源执行,该组由以下

各项组成：

电晕放电电离源；试剂离子电离源；光致电离源；化学电离源；电子冲击（“EI”）电离源；场电离（“FI”）源；场解吸（“FD”）电离源；电感耦合等离子体（“ICP”）电离源；快速原子轰击（“FAB”）电离源；液体二次离子质谱（“LSIMS”）电离源；解吸电喷雾电离（“DESI”）电离源；镍-63放射性电离源；热喷雾电离源；大气压取样辉光放电电离（“ASGDI”）电离源；辉光放电（“GD”）电离源；冲击器电离源；实时直接分析（“DART”）电离源；激光喷雾电离（“LSI”）源；声波喷雾电离（“SSI”）源；基质辅助性入口电离（“MAII”）源；溶剂辅助性入口电离（“SAII”）源；解吸电喷雾电离（“DESI”）源；解吸电流聚焦电离（“DEFFI”）源；激光消融电喷雾电离（“LAESI”）源；以及表面辅助性激光解吸电离（“SALDI”）源。

16. 如权利要求14或15所述的方法，包括在离子阱中捕获这些分析物离子和/或使用离子导向件引导这些分析物离子。

17. 如任一前述权利要求所述的方法，包括加热所述碰撞表面。

18. 如权利要求17所述的方法，包括将所述碰撞表面加热至选自下组的温度，该组由以下各项组成：(i) 约<100℃；(ii) 约100℃-200℃；(iii) 约200℃-300℃；(iv) 约300℃-400℃；(v) 约400℃-500℃；(vi) 约500℃-600℃；(vii) 约600℃-700℃；(viii) 约700℃-800℃；(ix) 约800℃-900℃；(x) 约900℃-1000℃；(xi) 约1000℃-1100℃；以及(xii) 约>1100℃。

19. 如任一前述权利要求所述的方法，包括经由基质引入导管将所述基质供应至所述分析物并使用安排在所述基质引入导管的出口下游的离子分析器分析该分析物的离子。

20. 如权利要求19所述的方法，其中在所述基质引入导管的所述出口与所述离子分析器的入口之间的距离x选自下组，该组由以下各项组成：(i) 约0.1至0.5mm；(ii) 约0.5-1.0mm；(iii) 约1.0-1.5mm；(iv) 约1.5-2.0mm；(v) 约2.0-2.5mm；(vi) 约2.5-3.0mm；(vii) 约3.0-3.5mm；(viii) 约3.5-4.0mm；(ix) 约4.0-4.5mm；(x) 约4.5-5.0mm；(xi) 约5.0-5.5mm；(xii) 约5.5-6.0mm；(xiii) 约≤6mm；(xiv) 约≤5.5mm；(xv) 约≤5mm；(xvi) 约≤4.5mm；(xvii) 约≤4mm；(xviii) 约≤3.5mm；以及(xix) 约≤3mm。

21. 如权利要求19或20所述的方法，其中该基质引入导管具有基本上面向或背向所述离子分析器的入口的出口开口；和/或其中该基质引入导管的该出口开口与所述离子分析器的该入口基本上同轴。

22. 如权利要求19、20或21所述的方法，其中该基质引入导管的该出口和该离子分析器的该入口由取样管互连，该取样管在其圆周中具有开口以用于穿过该开口接收该分析物。

23. 如权利要求22所述的方法，包括穿过样品转移导管递送该分析物，其中该分析物被安排成用于冲击该取样管的上游侧并且然后在该取样管的外部周围流动并流入到该取样管的下游侧中的所述开口中。

24. 如权利要求23所述的方法，其中该样品转移导管的纵轴与穿过该基质引入导管的该出口的纵轴和/或穿过所述离子分析器的该入口的纵轴和/或该取样管的纵轴基本上正交。

25. 如任一前述权利要求所述的方法，其中该基质在所述离子分析器的该入口上游的距离y处或在其中安排该碰撞表面的真空腔室上游的距离y处引入到该分析物中，其中y选自下组，该组由以下各项组成：(i) 1.5-2.0mm；(ii) 约2.0-2.5mm；(iii) 约2.5-3.0mm；(iv) 约3.0-3.5mm；(v) 约3.5-4.0mm；(vi) 约4.0-4.5mm；(vii) 约4.5-5.0mm；(viii) 约5.0-

5.5mm; (ix) 约5.5–6.0mm; (x) 约 ≥ 6 mm; (xi) 约 ≥ 7 mm; (xii) 约 ≥ 8 mm; (xiii) 约 ≥ 9 mm; (xiv) 约 ≥ 10 mm; (xv) 约 ≥ 12 mm; (xvi) 约 ≥ 14 mm; (xvii) 约 ≥ 16 mm; (xviii) 约 ≥ 18 mm; (xix) 约 ≥ 20 mm; (xx) 约 ≥ 25 mm; (xxi) 约 ≥ 30 mm。

26. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中该分析物穿过样品转移导管供应并且该基质直接供应到该样品转移导管中; 或者该基质穿过基质引入导管供应并且该分析物直接供应到该基质引入导管中。

27. 如权利要求26所述的方法, 其中该样品转移导管和/或该基质引入导管直接连接至离子分析器的入口或其中安排该碰撞表面的真空腔室。

28. 如权利要求1–25中任一项所述的方法, 其中该分析物穿过样品转移导管供应并且该基质供应到该样品转移导管的出口下游的该分析物中。

29. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中该基质穿过具有选自下组的内部直径的基质引入导管供应, 该组由以下各项组成: (i) 约 $\leq 450\mu\text{m}$; (ii) 约 $\leq 400\mu\text{m}$; (iii) 约 $\leq 350\mu\text{m}$; (iv) 约 $\leq 300\mu\text{m}$; (v) 约 $\leq 250\mu\text{m}$; (vi) 约 $\leq 200\mu\text{m}$; (vii) 约 $\leq 150\mu\text{m}$; (viii) 约 $\leq 100\mu\text{m}$; (ix) 约 $\leq 50\mu\text{m}$; 以及 (x) 约 $\leq 25\mu\text{m}$ 。

30. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中该基质穿过基质引入导管供应并且其中该基质引入导管的该出口端可呈锥形以便在下游方向中缩窄。

31. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中所述基质经由基质引入导管并以选自下组的流速供应至所述分析物, 该组由以下各项组成: (i) 约50–100 $\mu\text{L}/\text{min}$; (ii) 约100–150 $\mu\text{L}/\text{min}$; (iii) 约150–200 $\mu\text{L}/\text{min}$; (iv) 约200–250 $\mu\text{L}/\text{min}$; (v) 约250–300 $\mu\text{L}/\text{min}$; (vi) 约300–350 $\mu\text{L}/\text{min}$; (vii) 约350–400 $\mu\text{L}/\text{min}$; (viii) 约400–450 $\mu\text{L}/\text{min}$; (ix) 约450–500 $\mu\text{L}/\text{min}$; (x) 约500–550 $\mu\text{L}/\text{min}$; (xi) 约550–600 $\mu\text{L}/\text{min}$; (xii) 约600–650 $\mu\text{L}/\text{min}$; (xiii) 约650–700 $\mu\text{L}/\text{min}$; (xiv) 约700–750 $\mu\text{L}/\text{min}$; (xv) 约750–800 $\mu\text{L}/\text{min}$; (xvi) 约800–850 $\mu\text{L}/\text{min}$; (xvii) 约850–900 $\mu\text{L}/\text{min}$; (xviii) 约900–950 $\mu\text{L}/\text{min}$; (xix) 约950–1000 $\mu\text{L}/\text{min}$; (xx) 约50 $\mu\text{L}/\text{min}$ 至1 mL/min ; (xxi) 约100–800 $\mu\text{L}/\text{min}$; (xxii) 约150–600 $\mu\text{L}/\text{min}$; 以及 (xxiii) 约200–400 $\mu\text{L}/\text{min}$ 。

32. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中该方法生成分析物离子并且包括分析所述这些分析物离子。

33. 如权利要求32所述的方法, 其中分析所述这些分析物离子的所述步骤包括: (i) 质量分析所述这些分析物离子; (ii) 分析所述这些分析物离子的离子迁移率或微分离离子迁移率; (iii) 分析所述这些分析物离子的离子横截面或碰撞横截面; (iv) 根据所述这些分析物离子的离子迁移率或微分离离子迁移率分离所述这些分析物离子; (v) 在质量分析所述这些分析物离子之前根据其离子迁移率或微分离离子迁移率分离所述这些分析物离子; 或者 (vi) 基于所述这些分析物离子的离子迁移率或微分离离子迁移率排除或丢弃分析物离子。

34. 如权利要求32或33所述的方法, 包括用离子分析器分析这些分析物离子以获得分析物离子数据, 从而分析锁定质量、锁定迁移率或校准离子并基于由分析所述锁定质量、锁定迁移率或校准离子获得的数据校准所述离子分析器或调整该分析物离子数据。

35. 如任一前述权利要求所述的方法, 包括使用第一装置提供所述分析物; 其中所述第一装置包括或形成环境离子或电离源的一部分; 或者其中所述第一装置从待被分析的目标生成所述气溶胶、烟雾或蒸气并且所述目标含有离子和/或随后由环境离子或电离源或其他电离源电离。

36. 如权利要求35所述的方法,其中所述目标包括天然或未修饰靶材料。

37. 如权利要求36所述的方法,其中所述天然或未修饰目标是未经由添加基质或试剂来修饰的。

38. 如权利要求35-37中任一项所述的方法,其中所述第一装置被安排并适配成用于在所述目标不需要前期制备的情况下由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸气。

39. 如权利要求35-38中任一项所述的方法,其中所述第一装置包括或形成选自下组的装置或离子源的一部分,该组由以下各项组成:(i)快速蒸发电离质谱法(“REIMS”)离子源;(ii)解吸电喷雾电离(“DESI”)离子源;(iii)激光解吸电离(“LDI”)离子源;(iv)热解吸离子源;(v)激光二极管热解吸(“LDTD”)离子源;(vi)解吸电流聚焦(“DEFFI”)离子源;(vii)电介质阻挡放电(“DBD”)等离子体离子源;(viii)大气压固体分析探头(“ASAP”)离子源;(ix)超声波辅助性喷雾电离离子源;(x)简单环境声波喷雾电离(“EASI”)离子源;(xi)解吸大气压光致电离(“DAPPI”)离子源;(xii)纸喷雾(“PS”)离子源;(xiii)射流解吸电离(“JeDI”)离子源;(xiv)触摸喷雾(“TS”)离子源;(xv)纳米-DESI离子源;(xvi)激光消融电喷雾(“LAESI”)离子源;(xvii)实时直接分析(“DART”)离子源;(xviii)探头电喷雾电离(“PESI”)离子源;(xix)固体探头辅助性电喷雾电离(“SPA-ESI”)离子源;(xx)超声手术吸引刀(“CUSA”)装置;(xxi)混合CUSA-透热装置;(xxii)聚焦或未聚焦超声波消融装置;(xxiii)混合聚焦或未聚焦超声波消融和透热装置;(xxiv)微波谐振装置;(xxv)脉冲等离子体RF切除装置;(xxvi)氩等离子体凝固装置;(xxvii)混合脉冲等离子体RF切除和氩等离子体凝固装置;(xxviii)混合脉冲等离子体RF切除和JeDI装置;(xxix)手术水/盐水射流装置;(xxx)混合电外科和氩等离子体凝固装置;以及(xxx)混合氩等离子体凝固和水/盐水射流装置。

40. 如权利要求35-39中任一项所述的方法,其中使用所述第一装置由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸气的所述步骤进一步包括将所述目标与一个或多个电极接触。

41. 如权利要求40所述的方法,其中该一个或多个电极包括以下任一种:(i)单极性装置,其中所述方法任选地进一步包括提供单独的返回电极;(ii)双极性装置;或者(iii)多相RF装置,其中所述方法任选地进一步包括提供一个或多个单独的返回电极。

42. 如权利要求40或41所述的方法,其中所述一个或多个电极包括或形成快速蒸发电离质谱(“REIMS”)装置的一部分。

43. 如权利要求40、41或42中任一项所述的方法,进一步包括将AC或RF电压施加于所述一个或多个电极以便生成所述气溶胶、烟雾或蒸气。

44. 如权利要求43所述的方法,其中将所述AC或RF电压施加于所述一个或多个电极的该步骤进一步包括将所述AC或RF电压的一个或多个脉冲施加于所述一个或多个电极。

45. 如权利要求43或44所述的方法,其中将所述AC或RF电压施加于所述一个或多个电极的所述步骤引起热量消散到所述目标中。

46. 如权利要求35-39中任一项所述的方法,其中使用所述第一装置由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸气的所述步骤进一步包括用激光辐照所述目标。

47. 如权利要求35-46中任一项所述的方法,其中所述第一装置被安排并适配成用于通

过经由焦耳加热或透热法从所述目标直接蒸发或汽化靶材料来由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶。

48. 如权利要求35-47中任一项所述的方法, 其中使用所述第一装置由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸气的所述步骤进一步包括将超声波能量引导到所述目标中。

49. 如权利要求35-48中任一项所述的方法, 其中所述气溶胶包括不带电荷水性液滴, 任选地包含细胞物质。

50. 如权利要求35-49中任一项所述的方法, 其中由所述第一装置生成并形成所述气溶胶的质量或物质的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%是液滴形式。

51. 如权利要求35-50中任一项所述的方法, 其中所述第一装置被安排并适配成用于生成气溶胶, 其中所述气溶胶的索特平均直径("SMD", d_{32}) 是在以下范围内: (i) $<5\mu\text{m}$; (ii) $5-10\mu\text{m}$; (iii) $10-15\mu\text{m}$; (iv) $15-20\mu\text{m}$; (v) $20-25\mu\text{m}$; 或 (vi) $>25\mu\text{m}$ 。

52. 如权利要求35-51中任一项所述的方法, 其中所述气溶胶横穿具有以下范围的雷诺数(Re)的流动区域: (i) <2000 ; (ii) $2000-2500$; (iii) $2500-3000$; (iv) $3000-3500$; (v) $3500-4000$; 或 (vi) >4000 。

53. 如权利要求35-53中任一项所述的方法, 其中基本上在生成所述气溶胶时, 所述气溶胶包含具有选自下组的韦伯数(We)的液滴, 该组由以下各项组成: (i) <50 ; (ii) $50-100$; (iii) $100-150$; (iv) $150-200$; (v) $200-250$; (vi) $250-300$; (vii) $300-350$; (viii) $350-400$; (ix) $400-450$; (x) $450-500$; (xi) $500-550$; (xii) $550-600$; (xiii) $600-650$; (xiv) $650-700$; (xv) $700-750$; (xvi) $750-800$; (xvii) $800-850$; (xviii) $850-900$; (xix) $900-950$; (xx) $950-1000$; 以及 (xxi) >1000 。

54. 如权利要求35-53中任一项所述的方法, 其中基本上在生成所述气溶胶时, 所述气溶胶包含具有以下范围的斯托克斯数(S_k)的液滴: (i) $1-5$; (ii) $5-10$; (iii) $10-15$; (iv) $15-20$; (v) $20-25$; (vi) $25-30$; (vii) $30-35$; (viii) $35-40$; (ix) $40-45$; (x) $45-50$; 以及 (xi) >50 。

55. 如权利要求35-54中任一项所述的方法, 其中基本上在生成所述气溶胶时, 所述气溶胶包含具有选自下组的平均轴向速度的液滴, 该组由以下各项组成: (i) $<20\text{m/s}$; (ii) $20-30\text{m/s}$; (iii) $30-40\text{m/s}$; (iv) $40-50\text{m/s}$; (v) $50-60\text{m/s}$; (vi) $60-70\text{m/s}$; (vii) $70-80\text{m/s}$; (viii) $80-90\text{m/s}$; (ix) $90-100\text{m/s}$; (x) $100-110\text{m/s}$; (xi) $110-120\text{m/s}$; (xii) $120-130\text{m/s}$; (xiii) $130-140\text{m/s}$; (xiv) $140-150\text{m/s}$; 以及 (xv) $>150\text{m/s}$ 。

56. 如权利要求35-55中任一项所述的方法, 其中所述目标包括生物组织、生物物质、细菌菌落或真菌菌落。

57. 如权利要求56所述的方法, 其中所述生物组织包括人类组织或非人类动物组织。

58. 如权利要求56或57所述的方法, 其中所述生物组织包括体内生物组织。

59. 如权利要求56或57所述的方法, 其中所述生物组织包括离体生物组织。

60. 如权利要求56或57所述的方法, 其中所述生物组织包括体外生物组织。

61. 如权利要求56-60中任一项所述的方法, 其中所述生物组织包括肾上腺组织、阑尾组织、膀胱组织、骨、肠组织、脑组织、乳腺组织、支气管、冠状组织、耳组织、食管组织、眼组织、胆囊组织、生殖器组织、心脏组织、下丘脑组织、肾组织、大肠组织、肠道组织、喉组织、肝

样品、肺组织、淋巴结、口腔组织、鼻组织、胰腺组织、甲状旁腺组织、脑下垂体组织、前列腺癌、直肠组织、唾液腺组织、骨骼肌组织、皮肤组织、小肠组织、脊髓、脾组织、胃组织、胸腺组织、气管组织、甲状腺组织、软组织、结缔组织、腹膜组织、血管组织、脂肪组织、输尿管组织、尿道组织；I级、II级、III级或IV级癌组织；转移性癌组织；混合级癌组织；次级癌组织；健康或正常组织；或者癌组织或异常组织。

62. 如权利要求35-61中任一项所述的方法，其中所述第一装置包括床旁检测（“POC”）、诊断或手术装置。

63. 如权利要求35-62中任一项所述的方法，包括电离所述气溶胶、烟雾或蒸气中的至少一些以便生成分析物离子。

64. 如权利要求35-63中任一项所述的方法，包括将所述气溶胶、烟雾或蒸气中的至少一些引导或抽吸到质谱仪的真空腔室中。

65. 如权利要求64所述的方法，包括在所述质谱仪的真空腔室或所述真空腔室内将至少一些所述气溶胶、烟雾或蒸气电离以便生成多个分析物离子。

66. 如权利要求63、64或65所述的方法，进一步包括使所述气溶胶、烟雾或蒸气冲击在任选地位于所述质谱仪的真空腔室内的该碰撞表面上，以便生成该多个分析物离子。

67. 如权利要求63-66中任一项所述的方法，包括质量分析所述分析物离子或来源于所述气溶胶、烟雾或蒸气的离子，以便获得质谱数据。

68. 如权利要求67所述的方法，包括分析所述谱数据，以便进行以下任一项：(i) 区分健康组织与患病组织；(ii) 区分潜在癌组织与非癌组织；(iii) 区分不同类型或级别的癌组织；(iv) 区分不同类型或类别的靶材料；(v) 确定在所述目标中是否存在一种或多种希望或不希望的物质；(vi) 确认所述目标的身份或真实性；(vii) 确定在所述目标中是否存在一种或多种杂质、非法物质或不希望的物质；(viii) 确定人类或动物患者是否处于遭遇不良结局的增加了的风险下；(ix) 进行或帮助进行诊断或预后；以及(x) 告知外科医生、护士、医师或机器人医学、手术或诊断结局。

69. 如权利要求67或68所述的方法，其中分析该谱数据的该步骤包括分析一个或多个样品谱以便对气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类。

70. 如权利要求69所述的方法，其中分析该一个或多个样品谱以便对该气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类包括使用以下一种或多种：(i) 单变量分析；(ii) 多变量分析；(iii) 主分量分析(PCA)；(iv) 线性判别分析(LDA)；(v) 最大边缘准则(MMC)；(vi) 基于库的分析；(vii) 软独立建模分类类比(SIMCA)；(viii) 因子分析(FA)；(ix) 递归分区(决策树)；(x) 随机森林；(xi) 独立组分分析(ICA)；(xii) 偏最小二乘判别分析(PLS-DA)；(xiii) 对潜在结构的正交(偏最小二乘)投影(OPLS)；(xiv) OPLS判别分析(OPLS-DA)；(xv) 支持向量机(SVM)；(xvi) (人工)神经网络；(xvii) 多层感知机；(xviii) 径向基函数(RBF)网络；(xix) 贝叶斯分析；(xx) 聚类分析；(xxi) 核心化方法；以及(xxii) 子空间判别分析；(xxiii) k-最近邻算法(KNN)；(xxiv) 二次判别分析(QDA)；(xxv) 概率主分量分析(PPCA)；(xxvi) 非负矩阵因式分解；(xxvii) k-平均值因式分解；(xxviii) 模糊c-平均值因式分解；以及(xxix) 判别分析(DA)。

71. 如权利要求69或70所述的方法，其中分析该一个或多个样品谱以便对该气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类包括使用一个或多个参考样品谱开发分类模型或库。

72. 如权利要求69-71中任一项所述的方法,其中分析该一个或多个样品谱以便对该气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类包括手动地或自动地根据一种或多种分类或聚类准则在分类模型或库内定义一个或多个类别。

73. 用于执行质谱法和/或离子迁移谱法的设备,包括:

一个分析物入口,该分析物入口用于接收分析物;

一个基质入口,该基质入口用于接收基质化合物;

一个混合区域,该混合区域用于将所述分析物与所述基质化合物混合以使得在使用中所述分析物由所述基质稀释、溶解在所述基质中或者与所述基质形成第一簇;

一个碰撞表面;以及

一个装置,该装置被安排并适配成用于使该稀释或溶解的分析物的所述第一簇或第一液滴与所述碰撞表面碰撞。

74. 如权利要求73所述的设备,其中所述装置被安排并适配成用于使第一簇或第一液滴与该碰撞表面碰撞并且破裂成多个第二更小簇或液滴。

75. 如权利要求73或74所述的设备,其中该设备被配置成用于将所述第一簇或第一液滴加速落到所述碰撞表面上。

76. 如权利要求75所述的设备,其中该设备被配置成用于在第一区域与第二区域之间形成压差以用于在该两个区域之间加速第一簇或第一液滴并将第一簇或第一液滴加速到该碰撞表面上。

77. 如权利要求76所述的设备,包括具有安排在该第一区域与该第二区域之间的大气压接口的一个质谱仪和/或离子迁移谱仪,其中该第二区域可包括连接至该真空泵并容纳该碰撞表面的真空腔室。

78. 如权利要求73-77中任一项所述的设备,包括用于捕获分析物离子的离子阱和/或用于引导分析物离子的一个离子导向件。

79. 如权利要求73-78中任一项所述的设备,包括用于加热所述碰撞表面的一个加热器。

80. 如权利要求73-79中任一项所述的设备,包括用于将所述基质供应至所述分析物的一个基质引入导管和安排在所述基质引入导管的出口下游以用于分析该分析物的离子的一个离子分析器。

81. 如权利要求80所述的设备,其中在所述基质引入导管的所述出口与所述离子分析器的入口之间的距离 x 选自下组,该组由以下各项组成:(i) 约0.1至0.5mm;(ii) 约0.5-1.0mm;(iii) 约1.0-1.5mm;(iv) 约1.5-2.0mm;(v) 约2.0-2.5mm;(vi) 约2.5-3.0mm;(vii) 约3.0-3.5mm;(viii) 约3.5-4.0mm;(ix) 约4.0-4.5mm;(x) 约4.5-5.0mm;(xi) 约5.0-5.5mm;(xii) 约5.5-6.0mm;(xiii) 约 ≤ 6 mm;(xiv) 约 ≤ 5.5 mm;(xv) 约 ≤ 5 mm;(xvi) 约 ≤ 4.5 mm;(xvii) 约 ≤ 4 mm;(xviii) 约 ≤ 3.5 mm;以及(xix) 约 ≤ 3 mm。

82. 如权利要求80或81所述的设备,其中该基质引入导管具有基本上面向或背向所述离子分析器的入口的出口开口;和/或其中该基质引入导管的该出口开口与所述离子分析器的该入口基本上同轴。

83. 如权利要求80、81或82所述的设备,其中该基质引入导管的该出口和该离子分析器的该入口由取样管互连,该取样管在其圆周中具有开口以用于穿过该开口接收该分析物。

84. 如权利要求83所述的设备,包括用于递送该分析物的一个样品转移导管,并且其中该样品转移导管可被安排成使得在使用中该分析物冲击该取样管的上游侧、在该取样管的外部周围流动并流入到该取样管的下游侧中的所述开口中。

85. 如权利要求84所述的设备,其中该样品转移导管的纵轴与穿过该基质引入导管的该出口的纵轴和/或穿过所述离子分析器的该入口的纵轴和/或该取样管的纵轴基本上正交。

86. 如权利要求80-85中任一项所述的设备,其中该基质在所述离子分析器的该入口上游的距离 y 处或在其中安排该碰撞表面的真空腔室上游的距离 y 处引入到该分析物中,其中 y 选自下组,该组由以下各项组成:(i) 1.5-2.0mm; (ii) 约2.0-2.5mm; (iii) 约2.5-3.0mm; (iv) 约3.0-3.5mm; (v) 约3.5-4.0mm; (vi) 约4.0-4.5mm; (vii) 约4.5-5.0mm; (viii) 约5.0-5.5mm; (ix) 约5.5-6.0mm; (x) 约 ≥ 6 mm; (xi) 约 ≥ 7 mm; (xii) 约 ≥ 8 mm; (xiii) 约 ≥ 9 mm; (xiv) 约 ≥ 10 mm; (xv) 约 ≥ 12 mm; (xvi) 约 ≥ 14 mm; (xvii) 约 ≥ 16 mm; (xviii) 约 ≥ 18 mm; (xix) 约 ≥ 20 mm; (xx) 约 ≥ 25 mm; (xxi) 约 ≥ 30 mm。

87. 如权利要求73-86中任一项所述的设备,包括用于供应该分析物的一个样品转移导管和用于将该基质直接供应到该样品转移导管中的基质引入导管;或者包括用于供应该基质的一个基质引入导管和用于将该分析物直接供应到该基质引入导管中的一个样品转移导管。

88. 如权利要求87中任一项所述的设备,其中该样品转移导管和/或该基质引入导管直接连接至离子分析器的入口或其中安排该碰撞表面的真空腔室。

89. 如权利要求73-88中任一项所述的设备,包括用于供应该基质的一个基质引入导管,其中该基质引入导管具有选自下组的内部直径,该组由以下各项组成:(i) 约 $\leq 450\mu\text{m}$; (ii) 约 $\leq 400\mu\text{m}$; (iii) 约 $\leq 350\mu\text{m}$; (iv) 约 $\leq 300\mu\text{m}$; (v) 约 $\leq 250\mu\text{m}$; (vi) 约 $\leq 200\mu\text{m}$; (vii) 约 $\leq 150\mu\text{m}$; (viii) 约 $\leq 100\mu\text{m}$; (ix) 约 $\leq 50\mu\text{m}$; 以及 (x) 约 $\leq 25\mu\text{m}$ 。

90. 如权利要求73-89中任一项所述的设备,包括用于供应该基质的一个基质引入导管,其中该基质引入导管的该出口端呈锥形以便在下游方向中缩窄。

91. 如权利要求73-90中任一项所述的设备,包括配置成用于穿过基质引入导管将所述基质以选自下组的流速供应至该分析物的一个泵,该组由以下各项组成:(i) 约50-100 $\mu\text{I}/\text{min}$; (ii) 约100-150 $\mu\text{I}/\text{min}$; (iii) 约150-200 $\mu\text{I}/\text{min}$; (iv) 约200-250 $\mu\text{I}/\text{min}$; (v) 约250-300 $\mu\text{I}/\text{min}$; (vi) 约300-350 $\mu\text{I}/\text{min}$; (vii) 约350-400 $\mu\text{I}/\text{min}$; (viii) 约400-450 $\mu\text{I}/\text{min}$; (ix) 约450-500 $\mu\text{I}/\text{min}$; (x) 约500-550 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xi) 约550-600 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xii) 约600-650 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xiii) 约650-700 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xiv) 约700-750 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xv) 约750-800 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xvi) 约800-850 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xvii) 约850-900 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xviii) 约900-950 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xix) 约950-1000 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xx) 约50 $\mu\text{I}/\text{min}$ 至1 mI/min ; (xxi) 约100-800 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xxii) 约150-600 $\mu\text{I}/\text{min}$; 以及 (xxiii) 约200-400 $\mu\text{I}/\text{min}$ 。

92. 如权利要求73-91中任一项所述的设备,包括用于分析分析物离子的一个质量分析器和/或离子迁移率分析器。

93. 如权利要求73-92中任一项所述的设备,包括用于提供所述分析物的一个第一装置;其中所述第一装置包括或形成环境离子或电离源的一部分;或者其中所述第一装置被配置成用于从待被分析的目标生成气溶胶、烟雾或蒸气或所述气溶胶、烟雾或蒸气,并且所

述气溶胶、烟雾或蒸气含有离子和/或随后由环境离子或电离源或其他电离源电离。

94. 如权利要求93所述的设备,其中所述第一装置或设备包括选自下组的装置或离子源,该组由以下各项组成:(i)快速蒸发电离质谱法(“REIMS”)离子源;(ii)解吸电喷雾电离(“DESI”)离子源;(iii)激光解吸电离(“LDI”)离子源;(iv)热解吸离子源;(v)激光二极管热解吸(“LDTD”)离子源;(vi)解吸电流聚焦(“DEFFI”)离子源;(vii)电介质阻挡放电(“DBD”)等离子体离子源;(viii)大气压固体分析探头(“ASAP”)离子源;(ix)超声波辅助性喷雾电离离子源;(x)简单环境声波喷雾电离(“EASI”)离子源;(xi)解吸大气压光致电离(“DAPPI”)离子源;(xii)纸喷雾(“PS”)离子源;(xiii)射流解吸电离(“JeDI”)离子源;(xiv)触摸喷雾(“TS”)离子源;(xv)纳米-DESI离子源;(xvi)激光消融电喷雾(“LAESI”)离子源;(xvii)实时直接分析(“DART”)离子源;(xviii)探头电喷雾电离(“PESI”)离子源;(xix)固体探头辅助性电喷雾电离(“SPA-ESI”)离子源;(xx)超声手术吸引刀(“CUSA”)装置;(xxi)混合CUSA-透热装置;(xxii)聚焦或未聚焦超声波消融装置;(xxiii)混合聚焦或未聚焦超声波消融和透热装置;(xxiv)微波谐振装置;(xxv)脉冲等离子体RF切除装置;(xxvi)氩等离子体凝固装置;(xxvii)混合脉冲等离子体RF切除和氩等离子体凝固装置;(xxviii)混合脉冲等离子体RF切除和JeDI装置;(xxviii)手术水/盐水射流装置;(xxix)混合电外科和氩等离子体凝固装置;以及(xxx)混合氩等离子体凝固和水/盐水射流装置。

95. 如权利要求93或94所述的设备,其中所述第一装置或设备包括一个或多个电极并且被安排并适配成用于经由将所述目标与所述一个或多个电极接触来由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸气。

96. 如权利要求95所述的设备,其中所述一个或多个电极包括以下任一种:(i)单极性装置,其中任选地提供单独的返回电极;(ii)双极性装置;或者(iii)多相RF装置,其中任选地提供至少一个单独的返回电极。

97. 如权利要求95或96所述的设备,其中所述一个或多个电极包括快速蒸发电离质谱(“REIMS”)装置。

98. 如权利要求95、96或97中任一项所述的设备,进一步包括被安排并适配成用于将AC或RF电压施加于所述一个或多个电极以便生成所述气溶胶、烟雾或蒸气的一个装置。

99. 如权利要求98所述的设备,其中将所述AC或RF电压施加于所述一个或多个电极的所述装置被安排成用于将所述AC或RF电压的一个或多个脉冲施加于所述一个或多个电极。

100. 如权利要求93或94所述的设备,其中所述第一装置或设备包括用于辐照所述目标的一个激光器。

101. 如权利要求93-100中任一项所述的设备,其中所述第一装置或设备被安排并适配成用于通过经由焦耳加热或透热法从所述目标直接蒸发或汽化靶材料来由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶。

102. 如权利要求93-101中任一项所述的设备,其中所述第一装置或设备被安排并适配成用于将超声波能量引导到所述目标中。

103. 如权利要求93-102中任一项所述的设备,其中所述第一装置或设备包括床旁检测(“POC”)、诊断或手术装置。

104. 如权利要求73-103中任一项所述的设备,其中该碰撞表面是基本上球形、线圈形、螺旋形、螺旋状、圆柱形、管形、杆形、半球形、泪珠形、板形、凹形、碟形或圆锥形的;或者其

中该碰撞表面是中空碰撞组件的内表面。

105. 一种质谱仪和/或离子迁移谱仪, 包括如权利要求73-104中任一项所述的设备。

106. 如权利要求105所述的谱仪, 包括用于分析分析物离子的一个分析器。

107. 如权利要求106所述的谱仪, 其中所述分析器包括: (i) 用于质量分析所述这些分析物离子的一个质量分析器; (ii) 一个离子迁移率或微分离离子迁移率分析器; (iii) 用于分析所述这些分析物离子的离子横截面或碰撞横截面的一个分析器; (iv) 用于根据所述这些分析物离子的离子迁移率或微分离离子迁移率分离所述这些分析物离子的一个分离器; (v) 用于在质量分析所述这些分析物离子之前根据其离子迁移率或微分离离子迁移率分离所述这些分析物离子的一个分离器; 或者 (vi) 被安排并适配成用于基于所述这些分析物离子的离子迁移率或微分离离子迁移率排除或丢弃分析物离子的一个装置。

108. 一种手术或电外科方法, 包括如权利要求1-72中任一项所述的步骤, 其中该方法包括:

将生物组织与手术或电外科工具接触并启动所述工具以便生成含有所述分析物的烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

抽吸所述烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

将所述基质与所述抽吸的烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气混合;

使所述抽吸的烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气与所述基质的组合冲击在位于质谱仪的真空腔室内的所述碰撞表面上以便形成分析物离子; 以及

质量分析和/或离子迁移率分析所述这些分析物离子。

109. 一种手术或电外科设备, 包括:

一种手术或电外科工具, 该工具包括一个或多个电极;

一个装置, 该装置被安排并适配成用于在所述工具在使用中与生物组织接触时启动所述工具以便生成分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

一个装置, 该装置被安排并适配成用于抽吸所述分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

一个装置, 该装置被安排并适配成用于将基质与所述抽吸的分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气混合; 以及

一个质谱仪和/或离子迁移谱仪, 该质谱仪和/或离子迁移谱仪包括: (i) 位于所述谱仪的真空腔室内的一个碰撞表面, 其中在使用中分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气被安排成用于冲击在所述碰撞表面上以便形成分析物离子; 以及 (ii) 一个质量和/或离子迁移率分析器, 该分析器用于质量分析和/或离子迁移率分析所述这些分析物离子。

110. 一种质谱法和/或离子迁移谱法, 包括:

提供一种分析物;

将基质化合物供应至所述分析物, 以使得所述分析物由所述基质稀释、溶解在所述基质中或者与所述基质形成第一簇; 以及

将所述第一簇或所述稀释或溶解的基质的第一液滴破裂或崩解成多个第二更小簇或液滴。

111. 如权利要求110所述的方法, 其中这些第一簇或液滴经由施加激光辐照、经由施加超声波能量、经由辉光放电技术或经由光致电离来破裂或崩解。

112. 如权利要求110或111所述的方法,包括使所述这些第二更小簇或液滴中的或者来源于所述这些第二更小簇或液滴的分析物经历电离;任选地,其中所述电离由选自下组的电离源进行,该组由以下各项组成:

电晕放电电离源;试剂离子电离源;光致电离源;化学电离源;电子冲击(“EI”)电离源;场电离(“FI”)源;场解吸(“FD”)电离源;电感耦合等离子体(“ICP”)电离源;快速原子轰击(“FAB”)电离源;液体二次离子质谱(“LSIMS”)电离源;解吸电喷雾电离(“DESI”)电离源;镍-63放射性电离源;热喷雾电离源;大气压取样辉光放电电离(“ASGDI”)电离源;辉光放电(“GD”)电离源;冲击器电离源;实时直接分析(“DART”)电离源;激光喷雾电离(“LSI”)源;声波喷雾电离(“SSI”)源;基质辅助性入口电离(“MAII”)源;溶剂辅助性入口电离(“SAII”)源;解吸电喷雾电离(“DESI”)源;解吸电流聚焦电离(“DEFFI”)源;激光消融电喷雾电离(“LAESI”)源;以及表面辅助性激光解吸电离(“SALDI”)源。

113. 一种用于执行质谱法和/或离子迁移谱法的设备,包括:

一个混合区域,该混合区域用于将分析物与基质化合物混合以使得在使用中所述分析物由所述基质稀释、溶解在所述基质中或者与所述基质形成第一簇;以及

一个装置,该装置被安排并适配成用于将所述第一簇或所述稀释或溶解的基质的第一液滴破裂或崩解成多个第二更小簇或液滴。

114. 一种质谱仪和/或离子迁移谱仪,包括如权利要求113所述的设备。

115. 一种手术或电外科方法,包括如权利要求110-112中任一项所述的方法,其中该方法包括:

将生物组织与手术或电外科工具接触并启动所述工具以便生成含有所述分析物的烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

抽吸所述烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

将所述基质与所述抽吸的烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气混合;

将该混合物的第一簇或液滴破裂或崩解以形成多个第二更小簇或液滴;

由这些第二簇或液滴形成分析物离子;以及

质量分析和/或离子迁移率分析所述这些分析物离子。

116. 一种手术或电外科设备,包括如权利要求113所述的设备,其中该手术或电外科设备包括:

一种手术或电外科工具,该工具包括一个或多个电极;

一个装置,该装置被安排并适配成用于在所述工具在使用中与生物组织接触时启动所述工具以便生成含有该分析物的烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

一个装置,该装置被安排并适配成用于抽吸所述分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

一个装置,该装置被安排并适配成用于将该基质与所述抽吸的分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气混合;以及

一个装置,该装置被安排并适配成用于将该混合物的第一簇或液滴破裂或崩解以形成这些第二更小簇或液滴;

一个装置,该装置被安排并适配成用于电离该分析物以由这些第二簇或液滴形成分析物离子;以及

一种质量和/或离子迁移率分析器,该分析器用于分析所述这些分析物离子。

气态样品的改进电离

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年3月6日提交的英国专利申请号1503876.3、2015年3月6日提交的英国专利申请号1503864.9、2015年10月16日提交的英国专利申请号1518369.2、2015年3月6日提交的英国专利申请号1503877.1、2015年3月6日提交的英国专利申请号1503867.2、2015年3月6日提交的英国专利申请号1503863.1、2015年3月6日提交的英国专利申请号1503878.9、2015年3月6日提交的英国专利申请号1503879.7以及2015年9月9日提交的英国专利申请号1516003.9的优先权和权益。这些申请的完整内容通过引用结合在此。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及质谱法,并且具体地涉及用于改进对样品的电离的设备。实施例涉及快速蒸发电离质谱法、质谱仪、离子迁移谱仪、混合离子迁移质谱仪、快速蒸发电离质谱(“REIMS”)方法、质谱方法、离子迁移率方法、混合离子迁移率质谱方法、电外科方法以及电外科装置。

背景技术

[0004] 快速蒸发电离质谱法(“REIMS”)是最近开发用于实时鉴别底物、例如用于在手术治疗期间鉴别生物组织的技术。生物组织的REIMS分析已显示产生具有高组织学和组织病理学特异性的磷脂曲线,该分析类似于基质辅助激光解吸电离(“MALDI”)、二次离子质谱法(“SIMS”)和解吸附电喷雾电离(“DESI”)成像。

[0005] REIMS技术与手持式取样装置结合产生智能刀(iKnife)取样技术,该技术可以提供手术中组织鉴别。此技术使外科医生在手术中更有效地切除靶组织诸如肿瘤,这是经由提供可辅助外科医生在帮助切除靶组织时使所去除的健康组织的量最小化的信息来实现。智能刀取样技术也可在非手术程序中由非手术操作者用于从体外基质分离靶物质。

[0006] 在已知智能刀取样系统中,质谱信号经由使基质经历射频交变电流来获得,该射频交变电流引起局部焦耳加热和细胞破裂以及带电荷颗粒和中性颗粒的解吸。将所得气溶胶(例如,“手术烟雾”)直接引入到大气压电离质谱仪的大气压接口中以进行在线质谱分析。气溶胶含有足以对生物组织进行直接质谱指纹识别的数目的电离分子。

[0007] 样品中的中性分子的蒸发后电离可用于增强离子产率。在这一点上,对电喷雾和电离后电晕放电方法进行测试。二次电喷雾电离、熔融液滴电喷雾电离和萃取电喷雾电离已用于增加离子产率。这三种技术在以下方面是类似的:将带电荷溶剂液滴与气相气溶胶颗粒融合并使所得融合液滴经历电喷雾样电离过程。然而,这些技术的难点在于电喷雾设置的精巧性、由DESI样现象引起的样品遗留效应、对溶剂类型和流速的电喷雾相关性限制以及人类干预环境中由于这些技术中所涉及的高电压而引起的患者安全性考虑。

[0008] 还可能在质谱仪的真空区域中经由促进气溶胶颗粒与碰撞表面碰撞来增强电离。开发一种碰撞离子生成器方法并且该方法披露于WO 2013/098642 (Medimass)中,在该文献中气溶胶颗粒在大气压接口处进入分析器并且以自由射流方案加速进入分析器的真空区

域。然后将由自由射流加速的气溶胶颗粒引导到碰撞表面,从而引起REIMS方法的离子产率增强。

[0009] 然而,尽管有此增强,仍然存在许多问题。例如,此技术的电离产率仍相对较低。而且,当以凝固模式使用电外科透热法时可能缺乏电离或抑制分析物离子形成。而且,当切除具有高中性脂质含量诸如甘油三酯或甘油二酯的组织(例如脂肪组织或乳腺组织)时可能缺乏电离。

[0010] 因此需要提供一种改进的方法和设备。

发明内容

[0011] 根据第一方面,提供一种质谱法和/或离子迁移谱法,该方法包括:

[0012] 提供一种分析物;

[0013] 将基质化合物供应至所述分析物,以使得所述分析物稀释或溶解在所述基质中或者与所述基质形成第一簇;以及

[0014] 将所述第一簇或所述稀释或溶解的基质的第一液滴与碰撞表面碰撞。

[0015] WO 2013/098642描述一种生成并分析气溶胶样品的方法。所生成的气溶胶样品包含用极性脂质覆盖的液滴。在分析期间,这些液滴在质谱仪的大气压入口中由自由射流膨胀加速,以使得液滴达到高速度并且然后冲击到碰撞表面上。这导致极性脂质分子的气态离子的产生。然而,此技术的电离产率相对较低。

[0016] 已认识到此方法的离子产率由于液滴转换为个别分子种类的转换率较差而相对较低,该较差转换率大部分由分析物分子之间的强分子间键引起。

[0017] 根据本发明的实施例,将分析物由基质稀释或将分析物溶解到基质中。例如,分析物可以液滴、气溶胶或液体形式提供并且可与基质融合或聚结或者溶解到基质中。基质当与分析物接触时可以是液滴、固体、气溶胶或液体形式。将分析物稀释或溶解在基质中可基本上消除或减少分析物分子之间的分子间键合。这样,当稀释或溶解的分析物液滴随后与碰撞表面碰撞时,该分析物液滴破裂成更小液滴,其中任何给定的更小液滴可能含有比在基质不存在的情况下更少的分析物分子。这使得分析物离子更有效的生成。

[0018] 认为分析物的电离主要由于溶液相中分析物的离子解离、由于与正在分析的样品中存在的抗衡离子的相互作用而发生。在基质中稀释或溶解分析物减小每个液滴中的分析物的浓度并促进溶液相中的离子解离,从而最终导致更大比例的分析物电离。因此,可使用溶解或稀释分析物的任何基质。

[0019] 根据在此所述的各个实施例,将所述这些第一簇或液滴与该碰撞表面碰撞的步骤可将这些第一簇或液滴破裂成多个第二更小簇或液滴。然而,考虑其他实施例,其中使用其他形式的液滴解离或崩解,例如像激光辐照、超声能量、辉光放电或光致电离等。

[0020] 提供分析物的步骤可包括提供气相分析物、气溶胶、蒸气、烟雾或液体形式的分析物;和/或在所述分析物是气相分析物、气溶胶、蒸气、烟雾、固体或液体形式时所述基质可供应至所述分析物。

[0021] 该方法可经由在该分析物是气溶胶、蒸气或烟雾形式时并且在该基质是气溶胶、蒸气或固体形式时将该基质供应至该分析物来形成这些第一液滴。

[0022] 将该基质供应至该分析物的步骤可包括在所述基质是气相形式或者是气溶胶、蒸

气或固体形式时将基质分子供应至所述分析物并将所述这些基质分子与所述分析物相互混合。

[0023] 所述分析物和所述基质的混合物可以从高压区域转移到低压区域,以使得所述气相基质冷却并冷凝成液体并且所述分析物溶解在所述液体基质中或由所述液体基质稀释以便形成所述这些第一液滴。

[0024] 可替代地,该基质可作为液体供应至该分析物并与该分析物相互混合。

[0025] 如果该分析物和/或该基质是液体形式,那么该分析物和/或该基质可例如经由喷雾或雾化来转换成液滴或蒸气。例如,如果该分析物和该基质作为液体混合,那么该混合物随后可例如经由喷雾或雾化转换为第一分析物液滴。

[0026] 该基质最初可作为固体(例如,粉末)供应并升华或熔化并蒸发以便形成与该分析物相互混合的蒸气相或气相基质。例如,固体基质可与该分析物混合。如果该分析物以液体形式混合,则可使该混合物干燥,例如以形成晶体。然后可加热该混合物以升华和/或蒸发该基质和/或该分析物。适合基质的实例包括MALDI基质和其他基质,诸如香豆素;9-氨基吡啶;2,5-二羟基苯甲酸;THAP;CHCA;以及槲皮素。

[0027] 该基质可选自下组,该组由以下各项组成:(i)用于所述分析物的溶剂;(ii)有机溶剂;(iii)挥发性化合物;(iv)极性分子;(v)水;(vi)一种或多种醇;(vii)甲醇;(viii)乙醇;(ix)异丙醇;(x)丙酮;(xi)乙腈;(xii)1-丁醇;(xiii)四氢呋喃;(xiv)乙酸乙酯;(xv)乙二醇;(xvi)二甲亚砜;(xvii)醛;(xviii)酮;(xix)非极性分子;(xx)己烷;(xxi)氯仿;(xxii)丁醇;以及(xxiii)丙醇。

[0028] 作为实例,对于包含极性脂质的分析物,可使用低分子量醇作为基质(例如,甲醇、乙醇、异丙醇)或酮(例如,丙酮)。这些基质已显示增强在基质蒸气不存在下以较低强度另外检测的类型的电离。

[0029] 可使用质子基质溶剂,例如以用于分析脂质或甘油三酯。可替代地,可使用非质子或质子惰性基质溶剂,例如以用于分析蛋白质。

[0030] 分析物和基质的混合物可以是均匀的或异质的混合物。

[0031] 该基质和/或该分析物可掺杂一种或多种添加剂以用于增强该分析物在该基质中的溶剂化或者用于增强该分析物的电离。

[0032] 该基质或该分析物可掺杂酸性或碱性添加剂。例如,该基质可掺杂甲酸、二乙胺。

[0033] 该基质可引起分析物衍生化。例如,该基质可引起该分析物中的胆固醇或类固醇的衍生化。这可使得该分析物更易电离。

[0034] 该方法可包括将校准物添加到该基质和/或该分析物中或选择该基质和/或该分析物中的化合物作为校准物并使用该校准物校准质谱法和/或离子迁移谱法。这特别适用于环境电离技术诸如REIMS技术,其中可能难以引入根据常规技术的校准物。

[0035] 该方法可包括例如经由将锁定质量物质添加到基质和/或分析物中来分析锁定质量物质。然后可使用锁定质量校正分析物的质量。可替代地或另外地,该方法可包括例如经由将锁定迁移率物质添加到基质和/或分析物中来分析锁定迁移率物质。然后可使用锁定迁移率物质校正分析物的迁移率或漂移时间。

[0036] 将所述第一簇或第一液滴与所述碰撞表面碰撞的步骤可包括将所述第一簇或第一液滴加速落到所述碰撞表面上。

[0037] 将所述第一簇或第一液滴加速到所述碰撞表面的步骤可包括使用压差将所述第一簇或第一液滴加速落到所述碰撞表面上。

[0038] 可使用真空泵在第一区域与第二区域之间形成压差以用于在该两个区域之间加速第一簇或第一液滴并将第一簇或第一液滴加速到该碰撞表面上。该设备可包括具有安排在该第一区域与该第二区域之间的大气压接口的质谱仪和/或离子迁移谱仪,其中该第二区域可以包括连接至该真空泵并容纳该碰撞表面的真空腔室。

[0039] 在第一区域与第二区域之间的气流(例如,到谱仪中)与基质流的组合可雾化该基质,从而产生具有适当直径/体积的液滴。雾化气流可在基质上产生剪切力,从而产生进入样品转移管的液滴。

[0040] 该方法可包括从第二簇或液滴中的该分析物蒸发该基质,从而产生与所述基质分离的游离分析物离子。

[0041] 将第一簇或第一液滴与该碰撞表面碰撞的步骤可经由将分析物和基质的动能转换为热量来从分析物蒸发该基质。

[0042] 将第一簇或第一液滴碰撞的步骤引起这些第二更小簇或液滴生成,这些第二更小簇或液滴中的至少一些可在其中仅具有单一分析物分子。这增强了电离过程。

[0043] 基质的介电常数可以是足够高的,以使得分析物在基质中的溶剂化涉及离子解离,从而产生存在于凝聚相中的分析物的溶剂化离子。在这些情况下,对该碰撞表面的冲击更可能产生气相溶剂化离子,这些溶剂化离子可最终产生由去质子化形成的离子(处于负离子模式下,即 $[M-H]^-$)、由质子化形成的离子(处于正离子模式下,即 $[M+H]^+$)和/或分子离子。可替代地或另外地,离子可由以下任一种方式形成:脱水、脱酰胺基或碱金属加合物。

[0044] 该方法可包括使所述这些分析物或分析物离子在所述碰撞表面下游经历电离。任选地,电离由选自下组的电离源进行,该组由以下各项组成:电晕放电电离源;试剂离子电离源;光致电离源;化学电离源;电子冲击(“EI”)电离源;场电离(“FI”)源;场解吸(“FD”)电离源;电感耦合等离子体(“ICP”)电离源;快速原子轰击(“FAB”)电离源;液体二次离子质谱(“LSIMS”)电离源;解吸电喷雾电离(“DESI”)电离源;镍-63放射性电离源;热喷雾电离源;大气压取样辉光放电电离(“ASGDI”)电离源;辉光放电(“GD”)电离源;冲击器电离源;实时直接分析(“DART”)电离源;激光喷雾电离(“LSI”)源;声波喷雾电离(“SSI”)源;基质辅助性入口电离(“MAII”)源;溶剂辅助性入口电离(“SAII”)源;解吸电喷雾电离(“DESI”)源;解吸电流聚焦电离(“DEFFI”)源;激光消融电喷雾电离(“LAESI”)源;以及表面辅助性激光解吸电离(“SALDI”)源。

[0045] 该方法可包括在离子阱中捕获分析物离子和/或使用离子导向件引导分析物离子。

[0046] 该方法可包括加热所述碰撞表面。

[0047] 该方法可包括将所述碰撞表面加热至选自下组的温度,该组由以下各项组成:(i) 约 $<100^{\circ}\text{C}$; (ii) 约 100°C – 200°C ; (iii) 约 200°C – 300°C ; (iv) 约 300°C – 400°C ; (v) 约 400°C – 500°C ; (vi) 约 500°C – 600°C ; (vii) 约 600°C – 700°C ; (viii) 约 700°C – 800°C ; (ix) 约 800°C – 900°C ; (x) 约 900°C – 1000°C ; (xi) 约 1000°C – 1100°C ; 以及 (xii) 约 $>1100^{\circ}\text{C}$

[0048] 该方法可包括经由基质引入导管将所述基质供应至所述分析物,以及使用安排在所述基质引入导管出口下游的离子分析器分析该分析物的离子。

[0049] 在所述基质引入导管的所述出口与所述离子分析器的入口之间的距离 x 可选自下组,该组由以下各项组成:(i)约0.1至0.5mm;(ii)约0.5-1.0mm;(iii)约1.0-1.5mm;(iv)约1.5-2.0mm;(v)约2.0-2.5mm;(vi)约2.5-3.0mm;(vii)约3.0-3.5mm;(viii)约3.5-4.0mm;(ix)约4.0-4.5mm;(x)约4.5-5.0mm;(xi)约5.0-5.5mm;(xii)约5.5-6.0mm;(xiii)约 ≤ 6 mm;(xiv)约 ≤ 5.5 mm;(xv)约 ≤ 5 mm;(xvi)约 ≤ 4.5 mm;(xvii)约 ≤ 4 mm;(xviii)约 ≤ 3.5 mm;以及(xix)约 ≤ 3 mm。

[0050] 可以考虑,该距离 x 可选自下组,该组由以下各项组成:约6.0-6.5mm;约6.5-7.0mm;约7.0-7.5mm;约7.5-8.0mm;约8.0-8.5mm;约8.5-9.0mm;约9.0-9.5mm;约9.5-10.0mm;约0.1-10mm;约0.1-7.5mm;约0.1-5.1mm;约0.5-5.1mm;以及约0.5-5.0mm。

[0051] 该离子分析器可包括入口朝向其打开的真空腔室。离子分析器的入口可被确定为处于该真空腔室的压力下的区域。例如,如果由细长管提供入口,那么该距离 x 可被确定为从该管中处于真空腔室的压力下的位置开始。可替代地或另外地,该入口可被确定为入口管或孔口的入口处和/或出口。

[0052] 基质引入导管可具有基本上面向或背向所述离子分析器的入口的出口开口;和/或该基质引入导管的出口开口可以与所述离子分析器的入口基本上同轴。

[0053] 该基质引入导管的出口和所述离子分析器的出口可以间隔开并且不由完全封闭导管连接。

[0054] 该基质引入导管的出口和该离子分析器的入口可由取样管互连,该取样管在其圆周中具有开口以用于穿过该开口接收该分析物。

[0055] 该方法可包括穿过样品转移导管递送该分析物,其中该分析物被安排成用于冲击该取样管的上游侧并且然后在该取样管的外部周围流动并流入到该取样管的下游侧中的所述开口中。

[0056] 该样品转移导管的该出口可与该基质引入导管的该出口和/或所述离子分析器的该入口和/或该取样管间隔开;并且不由封闭导管连接至这些元件。

[0057] 该样品转移导管的纵轴可与穿过该基质引入导管的该出口的纵轴和/或穿过所述离子分析器的该入口的纵轴和/或该取样管的纵轴基本上正交。

[0058] 可在所述离子分析器的该入口上游的距离 y 处或在其中安排碰撞表面的真空腔室上游的距离 y 处将基质引入到分析物中,其中 y 选自下组,该组由以下各项组成:(i)1.5-2.0mm;(ii)约2.0-2.5mm;(iii)约2.5-3.0mm;(iv)约3.0-3.5mm;(v)约3.5-4.0mm;(vi)约4.0-4.5mm;(vii)约4.5-5.0mm;(viii)约5.0-5.5mm;(ix)约5.5-6.0mm;(x)约 ≥ 6 mm;(xi)约 ≥ 7 mm;(xii)约 ≥ 8 mm;(xiii)约 ≥ 9 mm;(xiv)约 ≥ 10 mm;(xv)约 ≥ 12 mm;(xvi)约 ≥ 14 mm;(xvii)约 ≥ 16 mm;(xviii)约 ≥ 18 mm;(xix)约 ≥ 20 mm;(xx)约 ≥ 25 mm;(xxi)约 ≥ 30 mm。

[0059] 该分析物可穿过样品转移导管供应并且该基质可直接供应到该样品转移导管中;或者该基质可穿过基质引入导管供应并且该分析物可直接供应到该基质引入导管中。

[0060] 该样品转移导管和/或该基质引入导管可直接连接至离子分析器的入口或其中安排该碰撞表面的真空腔室。

[0061] 可替代地,该分析物可穿过样品转移导管供应并且该基质被供应至该样品转移管的出口下游的该分析物。

[0062] 例如,可设置执行提供该分析物的步骤的样品转移导管并且可在样品转移导管圆

周周围的位置处设置该基质引入导管的该出口。气流可被安排来将该基质从分析这些离子的离子分析器的该出口扫入到该分析物中并且至该入口。

[0063] 该基质可穿过具有选自下组的内部直径的基质引入导管供应,该组由以下各项组成:(i) 约 $\leq 900\mu\text{m}$; (ii) 约 $\leq 800\mu\text{m}$; (iii) 约 $\leq 700\mu\text{m}$; (iv) 约 $\leq 600\mu\text{m}$; 以及 (v) 约 $\leq 500\mu\text{m}$ 。

[0064] 可替代地,该基质可穿过具有选自下组的内部直径的基质引入导管供应,该组由以下各项组成:(i) 约 $\leq 450\mu\text{m}$; (ii) 约 $\leq 400\mu\text{m}$; (iii) 约 $\leq 350\mu\text{m}$; (iv) 约 $\leq 300\mu\text{m}$; (v) 约 $\leq 250\mu\text{m}$; (vi) 约 $\leq 200\mu\text{m}$; (vii) 约 $\leq 150\mu\text{m}$; (viii) 约 $\leq 100\mu\text{m}$; (ix) 约 $\leq 50\mu\text{m}$; 以及 (x) 约 $\leq 25\mu\text{m}$ 。

[0065] 具有更小内部直径的基质引入导管倾向于产生更好的且噪声更小的光谱。然而,可以考虑,该基质引入导管具有内部直径 $\geq 450\mu\text{m}$ 、 $\geq 500\mu\text{m}$ 或 $\geq 1\text{mm}$ 。

[0066] 该基质可穿过基质引入导管供应并且该基质引入导管的出口端可呈锥形以便在下游方向中缩窄。

[0067] 该基质可经由基质引入导管并以选自下组的流速供应至所述分析物,该组由以下各项组成:5-50 $\mu\text{I}/\text{min}$; (i) 约50-100 $\mu\text{I}/\text{min}$; (ii) 约100-150 $\mu\text{I}/\text{min}$; (iii) 约150-200 $\mu\text{I}/\text{min}$; (iv) 约200-250 $\mu\text{I}/\text{min}$; (v) 约250-300 $\mu\text{I}/\text{min}$; (vi) 约300-350 $\mu\text{I}/\text{min}$; (vii) 约350-400 $\mu\text{I}/\text{min}$; (viii) 约400-450 $\mu\text{I}/\text{min}$; (ix) 约450-500 $\mu\text{I}/\text{min}$; (x) 约500-550 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xi) 约550-600 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xii) 约600-650 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xiii) 约650-700 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xiv) 约700-750 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xv) 约750-800 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xvi) 约800-850 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xvii) 约850-900 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xviii) 约900-950 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xix) 约950-1000 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xx) 约50 $\mu\text{I}/\text{min}$ to 1 mI/min ; (xxi) 约100-800 $\mu\text{I}/\text{min}$; (xxii) 约150-600 $\mu\text{I}/\text{min}$; 以及 (xxiii) 约200-400 $\mu\text{I}/\text{min}$ 。

[0068] 可使用相对低的基质流速以使得该基质是无毒性的和/或不会污染仪器。

[0069] 该方法可生成分析物离子并且包括分析所述这些分析物离子。

[0070] 分析所述这些分析物离子的步骤可包括:(i) 质量分析所述这些分析物离子;(ii) 分析所述这些分析物离子的离子迁移率或微分离离子迁移率;(iii) 分析所述这些分析物离子的离子横截面或碰撞横截面;(iv) 根据所述这些分析物离子的离子迁移率或微分离离子迁移率分离所述这些分析物离子;(v) 在质量分析所述这些分析物离子之前根据其离子迁移率或微分离离子迁移率分离所述这些分析物离子;或者(vi) 基于所述这些分析物离子的离子迁移率或微分离离子迁移率排除或丢弃分析物离子。

[0071] 该方法可包括用离子分析器分析这些分析物离子以获得分析物离子数据,从而分析锁定质量、锁定迁移率或校准离子并基于由分析所述锁定质量、锁定迁移率或校准离子获得的数据校准所述离子分析器或调整该分析物离子数据。

[0072] 锁定质量、锁定迁移率或校准化合物可以在该基质中用于生成该锁定质量、锁定迁移率或校准离子。

[0073] 该锁定质量、锁定迁移率或校准化合物/离子可引入到该基质引入导管、该分析物引入导管中或可以在单独导管中供应。

[0074] 该方法可包括使用第一装置提供所述分析物;其中所述第一装置可包括或形成环境离子或电离源的一部分;或者其中所述第一装置可从待被分析的目标生成所述气溶胶、烟雾或蒸气并且所述气溶胶、烟雾或蒸气含有离子和/或随后由环境离子或电离源或其他电离源电离。

[0075] 目标可包含天然或未修饰靶材料。

[0076] 该天然或未修饰目标可以是未经由添加基质或试剂修饰的(即没有修饰)。

[0077] 该第一装置可以被安排并适配成用于在所述目标不需要前期制备的情况下由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸气。

[0078] 该第一装置可包括或形成选自下组的装置或离子源的一部分,该组由以下各项组成:(i)快速蒸发电离质谱(“REIMS”)离子源;(ii)解吸电喷雾电离(“DESI”)离子源;(iii)激光解吸电离(“LDI”)离子源;(iv)热解吸离子源;(v)激光二极管热解吸(“LDTD”)离子源;(vi)解吸电流聚焦(“DEFFI”)离子源;(vii)电介质阻挡放电(“DBD”)等离子体离子源;(viii)大气压固体分析探头(“ASAP”)离子源;(ix)超声波辅助性喷雾电离离子源;(x)简单环境声波喷雾电离(“EASI”)离子源;(xi)解吸大气压光致电离(“DAPPI”)离子源;(xii)纸喷雾(“PS”)离子源;(xiii)射流解吸电离(“JeDI”)离子源;(xiv)触摸喷雾(“TS”)离子源;(xv)纳米-DESI离子源;(xvi)激光消融电喷雾(“LAESI”)离子源;(xvii)实时直接分析(“DART”)离子源;(xviii)探头电喷雾电离(“PESI”)离子源;(xix)固体探头辅助性电喷雾电离(“SPA-ESI”)离子源;(xx)超声手术吸引刀(“CUSA”)装置;(xxi)混合CUSA-透热装置;(xxii)聚焦或未聚焦超声波消融装置;(xxiii)混合聚焦或未聚焦超声波消融和透热装置;(xxiv)微波谐振装置;(xxv)脉冲等离子体RF切除装置;(xxvi)氩等离子体凝固装置;(xxvii)混合脉冲等离子体RF切除和氩等离子体凝固装置;(xxviii)手术水/盐水射流装置;(xxix)混合电外科和氩等离子体凝固装置;以及(xxx)混合氩等离子体凝固和水/盐水射流装置。

[0079] 使用所述第一装置由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸气的步骤可进一步包括将所述目标与一个或多个电极接触。

[0080] 该一个或多个电极可包括以下任一种:(i)单极性装置,其中所述方法任选地进一步包括提供单独的返回电极;(ii)双极性装置;或者(iii)多相RF装置,其中所述方法任选地进一步包括提供一个或多个单独的返回电极。

[0081] 该一个或多个电极可包括或形成快速蒸发电离质谱法(“REIMS”)装置的一部分。

[0082] 该方法可包括将AC或RF电压施加于所述一个或多个电极以便生成所述气溶胶、烟雾或蒸气。

[0083] 将所述AC或RF电压施加于所述一个或多个电极的步骤可包括将所述AC或RF电压的一个或多个脉冲施加于所述一个或多个电极。

[0084] 将所述AC或RF电压施加于所述一个或多个电极的步骤可引起热量消散到所述目标中。

[0085] 使用所述第一装置由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸气的步骤可包括用激光辐照所述目标。

[0086] 该第一装置可被安排并适配成用于通过经由焦耳加热或透热法从所述目标直接蒸发或汽化靶材料来由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶。

[0087] 透热法可由以下三种技术之一产生:超声波(超声波透热法);射频透热法(例如,在例如1-100MHz范围内的短波射频);或微波透热法(例如,在915MHz或2.45GHz带内)。透热方法主要不同之处在于其穿透能力。

[0088] 使用所述第一装置由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸气的步骤

可包括将超声波能量引导到所述目标中。

[0089] 气溶胶可包含不带电荷的水性液滴,任选地包含细胞物质。

[0090] 由所述第一装置生成并形成所述气溶胶的质量或物质的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%可以是液滴形式。

[0091] 该第一装置可被安排并适配成用于生成气溶胶,其中所述气溶胶的索特尔平均直径(“SMD”, d_{32})是在以下范围内:(i) $<5\mu\text{m}$; (ii) $5-10\mu\text{m}$; (iii) $10-15\mu\text{m}$; (iv) $15-20\mu\text{m}$; (v) $20-25\mu\text{m}$; 或 (vi) $>25\mu\text{m}$ 。

[0092] 该气溶胶可横穿具有以下范围的雷诺数(Reynolds number, Re)的流动区域:(i) <2000 ; (ii) $2000-2500$; (iii) $2500-3000$; (iv) $3000-3500$; (v) $3500-4000$; 或 (vi) >4000 。

[0093] 基本上在生成所述气溶胶时,所述气溶胶可包含具有选自下组的韦伯数(Weber number, We)的液滴,该组由以下各项组成:(i) <50 ; (ii) $50-100$; (iii) $100-150$; (iv) $150-200$; (v) $200-250$; (vi) $250-300$; (vii) $300-350$; (viii) $350-400$; (ix) $400-450$; (x) $450-500$; (xi) $500-550$; (xii) $550-600$; (xiii) $600-650$; (xiv) $650-700$; (xv) $700-750$; (xvi) $750-800$; (xvii) $800-850$; (xviii) $850-900$; (xix) $900-950$; (xx) $950-1000$; 以及 (xxi) >1000 。

[0094] 基本上在生成所述气溶胶时,所述气溶胶可包含具有以下范围的斯托克斯数(Stokes number, Sk)的液滴:(i) $1-5$; (ii) $5-10$; (iii) $10-15$; (iv) $15-20$; (v) $20-25$; (vi) $25-30$; (vii) $30-35$; (viii) $35-40$; (ix) $40-45$; (x) $45-50$; 以及 (xi) >50 。

[0095] 基本上在生成所述气溶胶时,所述气溶胶可包含具有选自下组的平均轴向速度的液滴,该组由以下各项组成:(i) $<20\text{m/s}$; (ii) $20-30\text{m/s}$; (iii) $30-40\text{m/s}$; (iv) $40-50\text{m/s}$; (v) $50-60\text{m/s}$; (vi) $60-70\text{m/s}$; (vii) $70-80\text{m/s}$; (viii) $80-90\text{m/s}$; (ix) $90-100\text{m/s}$; (x) $100-110\text{m/s}$; (xi) $110-120\text{m/s}$; (xii) $120-130\text{m/s}$; (xiii) $130-140\text{m/s}$; (xiv) $140-150\text{m/s}$; 以及 (xv) $>150\text{m/s}$ 。

[0096] 该目标可包括生物组织,诸如健康组织或患病组织。

[0097] 该生物组织可包括人类组织或非人类动物组织。

[0098] 该生物组织可包括体内生物组织。

[0099] 该生物组织可包括离体生物组织。

[0100] 该生物组织可包括体外生物组织。

[0101] 该生物组织可包括肾上腺组织、阑尾组织、膀胱组织、骨、肠组织、脑组织、乳腺组织、支气管、冠状组织、耳组织、食管组织、眼组织、胆囊组织、生殖器组织、心脏组织、下丘脑组织、肾组织、大肠组织、肠道组织、喉组织、肝样品、肺组织、淋巴结、口腔组织、鼻组织、胰腺组织、甲状旁腺组织、脑下垂体组织、前列腺癌、直肠组织、唾液腺组织、骨骼肌组织、皮肤组织、小肠组织、脊髓、脾组织、胃组织、胸腺组织、气管组织、甲状腺组织、软组织、结缔组织、腹膜组织、血管组织、脂肪组织、输尿管组织、尿道组织; I级、II级、III级或IV级癌组织; 转移性癌组织; 混合级癌组织; 次级癌组织; 健康或正常组织; 或者癌组织或异常组织。

[0102] 该第一装置可包括床旁检测(“POC”)、诊断或手术装置。

[0103] 该方法可包括电离所述气溶胶、烟雾或蒸气中的至少一些以便生成分析物离子。

[0104] 该方法可包括将所述气溶胶、烟雾或蒸气中的至少一些引导到或抽吸到质谱仪和/或离子迁移谱仪的真空腔室中。

[0105] 该方法可包括在所述质谱仪和/或离子迁移谱仪的真空腔室或所述真空腔室内将

所述气溶胶、烟雾或蒸气中的至少一些电离以便生成多个分析物离子。

[0106] 该方法可包括引起所述气溶胶、烟雾或蒸气冲击在该碰撞表面上,该碰撞表面任选地位于所述质谱仪和/或离子迁移谱仪的真空腔室内,以便生成该多个分析物离子。

[0107] 该方法可包括质量和/或离子迁移率分析来源于所述气溶胶、烟雾或蒸气的所述这些分析物离子或离子,以便获得质量和/或离子迁移率谱数据。

[0108] 该方法可包括分析所述谱数据,以便进行以下任一种:(i) 区分健康组织与患病组织;(ii) 区分潜在癌组织与非癌组织;(iii) 区分不同类型或级别的癌组织;(iv) 区分不同类型或类别的靶材料;(v) 确定在所述目标中是否存在一种或多种希望或不希望的物质;(vi) 确认所述目标的身份或真实性;(vii) 确定在所述目标中是否存在一种或多种杂质、非法物质或不希望的物质;(viii) 确定人类或动物患者是否处于遭遇不良结局的增加了的风险下;(ix) 进行或帮助进行诊断或预后;以及(x) 告知外科医生、护士、医师或机器人医学、手术或诊断结局。

[0109] 该方法可以是手术方法或非手术方法的一部分。例如,该方法可以是一种手术方法,其中该样品可以是含有该分析物的人类或动物组织。该样品可经历电外科透热蒸发或其他形式的快速蒸发,以便形成气相分析物、蒸气分析物或气溶胶。仅作为实例,该装置和方法可用于在乳腺手术中识别人类组织。经由分析这些分析物离子,可以确定这些组织是否是癌性的。

[0110] 可替代地,该方法可包括非手术方法。例如,可以分析不是人类或动物身体的一部分的人类或动物组织(即先前切下的、存放或去除的),或者可以分析除人类或动物组织之外的样品或生物组织。再者,经由分析这些分析物离子,可以确定该样品的特性或成分,诸如确定它们是否含有癌性组织。

[0111] 该方法可用于其他非手术方法中,诸如来源鉴定、药物测试、食品安全测试(例如,乳制品)、化妆品测试、军事应用、空气污染测试、死后分析、微生物鉴别(例如,细菌)以及自动化取样的领域。

[0112] 该方法可用于分析非生物样品和化合物。由该样品形成的分析物可以是部分带电的和/或可具有相对高的有机物含量。

[0113] 分析该谱数据的步骤可包括分析一个或多个样品谱以便对气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类。

[0114] 分析该一个或多个样品谱以便对该气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类可包括无监测地分析该一个或多个样品谱(例如,用于维数约减)和/或监测地分析该一个或多个样品谱(例如,用于分类)。

[0115] 分析该一个或多个样品谱可包括无监测分析(例如,用于维数约减)接着监测分析(例如,用于分类)。

[0116] 分析该一个或多个样品谱可包括使用以下一种或多种:(i) 单变量分析;(ii) 多变量分析;(iii) 主分量分析(PCA);(iv) 线性判别分析(LDA);(v) 最大边缘准则(MMC);(vi) 基于库的分析;(vii) 软独立建模分类类比(SIMCA);(viii) 因子分析(FA);(ix) 递归分区(决策树);(x) 随机森林;(xi) 独立组分分析(ICA);(xii) 偏最小二乘判别分析(PLS-DA);(xiii) 对潜在结构的正交(偏最小二乘)投影(OPLS);(xiv) OPLS判别分析(OPLS-DA);(xv) 支持向量机(SVM);(xvi) (人工)神经网络;(xvii) 多层感知机;(xviii) 径向基函数(RBF)网

络；(xix) 贝叶斯分析；(xx) 聚类分析；(xxi) 核心化方法；以及 (xxii) 子空间判别分析；(xxiii) k-最近邻算法 (KNN)；(xxiv) 二次判别分析 (QDA)；(xxv) 概率主分量分析 (PPCA)；(xxvi) 非负矩阵因式分解；(xxvii) k-平均值因式分解；(xxviii) 模糊c-平均值因式分解；以及 (xxix) 判别分析 (DA)。

[0117] 分析该一个或多个样品谱以便对该气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类可包括使用一个或多个参考样品谱开发分类模型或库。

[0118] 分析该一个或多个样品谱以便对该气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类可包括在进行主分量分析 (PCA) (例如,用于维数约减)之后进行线性判别分析 (LDA) (例如,用于分类)。

[0119] 分析该一个或多个样品谱以便对该气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类可包括在进行主分量分析 (PCA) (例如,用于维数约减)之后进行最大边缘准则 (MMC) 过程 (例如,用于分类)。

[0120] 分析该一个或多个样品谱以便对该气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类可包括在分类模型或库内定义一个或多个类别。

[0121] 分析该一个或多个样品谱以便对该气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类可包括手动地或自动地根据一种或多种分类或聚类准则在分类模型或库内定义一个或多个类别。

[0122] 用于每个类别的该一种或多种分类或聚类准则可以是基于以下一种或多种:在模型空间内参考样品的一对或多对参考点之间的距离;在模型空间内参考样品谱的参考点组之间的方差值;以及在模型空间内参考样品谱的参考点组内的方差值。

[0123] 该一种或多种类别可各自由一种或多种类别定义限定。

[0124] 该一种或多种类别定义可包括以下一种或多种:模型空间内参考样品谱、值、边界、线、平面、超平面、方差、体积、沃罗诺伊单元 (Voronoi cell) 和/或位置的一个或多个参考点的集合;以及类层次结构内的一个或多个位置。

[0125] 分析该一个或多个样品谱以便对该气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类可包括使用分类模型或库对一个或多个未知样品谱分类。

[0126] 分析该一个或多个样品谱以便对该气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类可包括手动地或自动地根据一种或多种分类准则对一个或多个样品谱进行分类。

[0127] 该一种或多种分类准则可包括以下一种或多种:

[0128] 在模型空间内一个或多个样品谱的一个或多个样品投影点与在该模型空间内一个或多个参考样品谱、值、边界、线、平面、超平面、体积、沃罗诺伊单元和/或位置的一个或多个参考点的集合之间的距离是低于距离阈值或是最低的此类距离;

[0129] 在模型空间内一个或多个样品谱的一个或多个样品投影点的位置是在该模型空间内一个或多个参考样品谱、值、边界、线、平面、超平面或位置的一个或多个参考点的一侧或另一侧;

[0130] 在模型空间内一个或多个样品谱的一个或多个样品投影点的位置是在该模型空间内的一个或多个体积或沃罗诺伊单元内;以及

[0131] 概率或分类得分超过概率或分类得分阈值或者是最高的此概率或分类得分。

[0132] 质谱仪和/或离子迁移谱仪可获得仅负离子模式、仅正离子模式或正离子和负离子两种模式的数据。正离子模式谱数据可以与负离子模式谱数据组合或级联。负离子模式可提供特别有用的谱以用于对气溶胶、烟雾或蒸气样品,诸如来自包含脂质的目标的气溶

胶、烟雾或蒸气样品进行分类。

[0133] 离子迁移率谱数据可使用不同离子迁移率漂移气体获得,和/或掺杂物可添加到该漂移气体中以诱导一种或多种物质的漂移时间变化。此数据然后可以组合或级联。

[0134] 本发明的第一方面还提供用于执行质谱法和/或离子迁移谱法的设备,该设备包括:

[0135] 一个分析物入口,该分析物入口用于接收分析物;

[0136] 一个基质入口,该基质入口用于接收基质化合物;

[0137] 一个混合区域,该混合区域用于将所述分析物与所述基质化合物混合以使得在使用中所述分析物由所述基质稀释、溶解在所述基质中或者与所述基质形成第一簇;

[0138] 一个碰撞表面;以及

[0139] 一个装置,该装置被安排并适配成用于使该稀释或溶解的分析物的所述第一簇或第一液滴与所述碰撞表面碰撞。

[0140] 该装置可被安排并适配成用于引起第一簇或第一液滴与该碰撞表面碰撞并且破裂成多个第二更小簇或液滴。

[0141] 该设备可被配置成用于提供气相分析物、气溶胶、蒸气、烟雾或液体形式的分析物;和/或在所述分析物是气相分析物、气溶胶、蒸气、烟雾或液体形式时将该基质供应至所述分析物。

[0142] 该设备可被配置成用于在该分析物是气溶胶、蒸气或烟雾形式时并且在该基质是气溶胶、蒸气或固体颗粒形式时将该基质供应至该分析物。

[0143] 该设备可被配置成用于在所述基质是气相形式或者是气溶胶、蒸气或固体颗粒形式时将基质分子供应至所述分析物并将所述这些基质分子与所述分析物相互混合。

[0144] 该设备可包括一个高压区域和一个低压区域并且可被配置成用于将所述分析物和所述基质的该混合物从该高压区域转移到该低压区域,以使得在使用中所述气相基质冷却并冷凝成液体并且所述分析物溶解在所述液体基质中以便形成所述这些第一液滴。

[0145] 可替代地,该设备可被配置成用于将该基质作为液体供应至该分析物并与该分析物相互混合。

[0146] 如果该分析物和/或该基质是液体形式,那么该设备可被配置成用于例如经由喷雾或雾化来将该分析物和/或该基质转换成液滴或蒸气。例如,如果该分析物和该基质作为液体混合,那么该混合物随后可例如经由喷雾或雾化转换为第一分析物液滴。

[0147] 该基质最初可作为固体(例如,粉末)供应并升华或熔化并蒸发以便形成与该分析物相互混合的蒸气相或气相基质,以形成分析物和基质的簇。

[0148] 该基质可选自下组,该组由以下各项组成:(i)用于所述分析物的溶剂;(ii)有机溶剂;(iii)挥发性化合物;(iv)极性分子;(v)水;(vi)一种或多种醇;(vii)甲醇;(viii)乙醇;(ix)异丙醇;(x)丙酮;(xi)乙腈;(xii)1-丁醇;(xiii)四氢呋喃;(xiv)乙酸乙酯;(xv)乙二醇;(xvi)二甲亚砜;(xvii)醛;(xviii)酮;(xix)非极性分子;(xx)己烷;(xxi)氯仿;(xxii)丁醇;以及(xxiii)丙醇。

[0149] 作为实例,对于包含极性脂质的分析物,可使用低分子量醇作为基质(例如,甲醇、乙醇、异丙醇)或酮(例如,丙酮)。这些基质已显示增强在基质蒸气不存在下以较低强度另外检测的类型的电离。

[0150] 可使用质子基质溶剂,例如以用于分析脂质或甘油三酯。可替代地,可使用非质子或质子惰性基质溶剂,例如以用于分析蛋白质。

[0151] 分析物和基质的混合物可以是均匀的或异质的混合物。

[0152] 该基质和/或该分析物可掺杂一种或多种添加剂以用于增强该分析物在该基质中的溶剂化或者用于增强该分析物的电离。

[0153] 该基质或该分析物掺杂酸性或碱性添加剂。例如,该基质可掺杂甲酸、二乙胺。

[0154] 该基质可引起分析物衍生化。例如,该基质可引起该分析物中的胆固醇或类固醇的衍生化。这可使得该分析物更易电离。

[0155] 可将校准物添加到该基质和/或该分析物中或者可选择该基质和/或该分析物中的化合物作为校准物并使用该校准物校准质谱法和/或离子迁移谱法。这特别适用于环境电离技术诸如REIMS技术,其中可能难以引入根据常规技术的校准物。

[0156] 该设备可被配置成用于将所述第一簇或第一液滴加速落到所述碰撞表面上。

[0157] 该设备可被配置成用于使用压差将所述第一簇或第一液滴加速落到所述碰撞表面上。

[0158] 该设备可被配置成用于在第一区域与第二区域之间形成压差以用于在该两个区域之间加速第一簇或第一液滴并将第一簇或第一液滴加速到该碰撞表面上。

[0159] 该设备可包括具有安排在该第一区域与该第二区域之间的大气压接口的一个质谱仪和/或离子迁移谱仪,其中该第二区域可包括连接至该真空泵并容纳该碰撞表面的真空腔室。

[0160] 该设备可被配置成用于从这些第二液滴中的该分析物蒸发该基质,以便提供与所述基质分离的分析物离子。

[0161] 将第一簇或第一液滴与该碰撞表面碰撞的步骤可经由将分析物和基质的动能转换为热量来从分析物蒸发该基质。

[0162] 将第一簇或第一液滴碰撞的步骤引起这些第二更小簇或液滴生成,这些第二更小簇或液滴中的至少一些可在其中仅具有单一分析物分子。这增强了电离过程。

[0163] 将所述基质从所述分析物蒸发的步骤可导致电荷转移至所述分析物或从所述分析物转移,以便电离所述分析物以形成分析物离子。

[0164] 该设备可包括用于捕获分析物离子的离子阱和/或用于引导分析物离子的一个离子导向件。

[0165] 该设备可包括用于加热所述碰撞表面的一个加热器。

[0166] 该加热器可被配置成用于将所述碰撞表面加热至选自下组的温度,该组由以下各项组成:(i) 约 $<100^{\circ}\text{C}$; (ii) 约 100°C - 200°C ; (iii) 约 200°C - 300°C ; (iv) 约 300°C - 400°C ; (v) 约 400°C - 500°C ; (vi) 约 500°C - 600°C ; (vii) 约 600°C - 700°C ; (viii) 约 700°C - 800°C ; (ix) 约 800°C - 900°C ; (x) 约 900°C - 1000°C ; (xi) 约 1000°C - 1100°C ; 以及 (xii) 约 $>1100^{\circ}\text{C}$

[0167] 该设备可包括用于将所述基质供应至所述分析物的一个基质引入导管和安排在所述基质引入导管出口下游以用于分析该分析物的离子的一个离子分析器。

[0168] 在所述基质引入导管的所述出口与所述离子分析器的入口之间的距离x可选自下组,该组由以下各项组成:(i) 约0.1至0.5mm; (ii) 约0.5-1.0mm; (iii) 约1.0-1.5mm; (iv) 约1.5-2.0mm; (v) 约2.0-2.5mm; (vi) 约2.5-3.0mm; (vii) 约3.0-3.5mm; (viii) 约3.5-4.0mm;

(ix) 约4.0–4.5mm; (x) 约4.5–5.0mm; (xi) 约5.0–5.5mm; (xii) 约5.5–6.0mm; (xiii) 约 $\leq$ 6mm; (xiv) 约 $\leq$ 5.5mm; (xv) 约 $\leq$ 5mm; (xvi) 约 $\leq$ 4.5mm; (xvii) 约 $\leq$ 4mm; (xviii) 约 $\leq$ 3.5mm; 以及(xix) 约 $\leq$ 3mm。

[0169] 该离子分析器可包括入口朝向其打开的真空腔室。离子分析器的入口可被确定为处于该真空腔室的压力下的区域。例如, 如果由细长管提供入口, 那么该距离x可被确定为从该管中处于真空腔室的压力下的位置开始。可替代地或另外地, 该入口可被确定为入口管或孔口的入口处和/或出口。

[0170] 基质引入导管可具有基本上面向或背向所述离子分析器的入口的出口开口; 和/或其中该基质引入导管的该出口开口与所述离子分析器的该入口基本上同轴。

[0171] 该基质引入导管的出口和所述离子分析器的出口可以间隔开并且不由完全封闭导管连接。

[0172] 该基质引入导管的出口和该离子分析器的入口可由取样管互连, 该取样管在其圆周中具有开口以用于穿过该开口接收该分析物。

[0173] 该设备可包括用于递送该分析物的一个样品转移导管, 其中该样品转移导管可被安排成使得在使用中该分析物冲击该取样管的上游侧、在该取样管的外部周围流动并流入到该取样管的下游侧中的所述开口中。

[0174] 该样品转移导管的该出口可与该基质引入导管的该出口和/或所述离子分析器的该入口和/或该取样管间隔开; 并且不由封闭导管连接至这些元件。

[0175] 该样品转移导管的纵轴可与穿过该基质引入导管的该出口的纵轴和/或穿过所述离子分析器的该入口的纵轴和/或该取样管的纵轴基本上正交。

[0176] 可在所述离子分析器的该入口上游的距离y处或在其中安排碰撞表面的真空腔室上游的距离y处将基质引入到分析物中, 其中y选自下组, 该组由以下各项组成: (i) 1.5–2.0mm; (ii) 约2.0–2.5mm; (iii) 约2.5–3.0mm; (iv) 约3.0–3.5mm; (v) 约3.5–4.0mm; (vi) 约4.0–4.5mm; (vii) 约4.5–5.0mm; (viii) 约5.0–5.5mm; (ix) 约5.5–6.0mm; (x) 约 $\geq$ 6mm; (xi) 约 $\geq$ 7mm; (xii) 约 $\geq$ 8mm; (xiii) 约 $\geq$ 9mm; (xiv) 约 $\geq$ 10mm; (xv) 约 $\geq$ 12mm; (xvi) 约 $\geq$ 14mm; (xvii) 约 $\geq$ 16mm; (xviii) 约 $\geq$ 18mm; (xix) 约 $\geq$ 20mm; (xx) 约 $\geq$ 25mm; (xxi) 约 $\geq$ 30mm。

[0177] 该设备可包括用于供应该分析物的一个样品转移导管和用于将该基质直接供应到该样品转移导管中的基质引入导管; 或者可包括用于供应该基质的一个基质引入导管和用于将该分析物直接供应到该基质引入导管中的一个样品转移导管。

[0178] 该样品转移导管和/或该基质引入导管可直接连接至离子分析器的入口或其中安排该碰撞表面的真空腔室。

[0179] 可替代地, 该分析物可穿过样品转移导管供应并且该基质被供应至该样品转移管的出口下游的该分析物。例如, 可设置执行提供该分析物的步骤的样品转移导管并且可在样品转移导管圆周周围的位置处设置该基质引入导管的该出口。气流可被安排来将该基质从分析这些离子的离子分析器的该出口扫入到该分析物中并且至该入口。

[0180] 该设备可包括用于供应该基质的一个基质引入导管, 其中该基质引入导管具有选自下组的内部直径, 该组由以下各项组成: (i) 约 $\leq$ 450 μ m; (ii) 约 $\leq$ 400 μ m; (iii) 约 $\leq$ 350 μ m; (iv) 约 $\leq$ 300 μ m; (v) 约 $\leq$ 250 μ m; (vi) 约 $\leq$ 200 μ m; (vii) 约 $\leq$ 150 μ m; (viii) 约 $\leq$ 100 μ m; (ix) 约 $\leq$ 50 μ m; 以及(x) 约 $\leq$ 25 μ m。

[0181] 具有更小内部直径的基质引入导管倾向于产生更好的且噪声更小的光谱。

[0182] 该设备可包括用于供应该基质的一个基质引入导管,其中该基质引入导管的出口端呈锥形以便在下游方向中缩窄。

[0183] 该设备可包括配置成用于穿过基质引入导管将所述基质以选自下组的流速供应至该分析物的一个泵,该组由以下各项组成:5-50 μ I/min;(i)约50-100 μ I/min;(ii)约100-150 μ I/min;(iii)约150-200 μ I/min;(iv)约200-250 μ I/min;(v)约250-300 μ I/min;(vi)约300-350 μ I/min;(vii)约350-400 μ I/min;(viii)约400-450 μ I/min;(ix)约450-500 μ I/min;(x)约500-550 μ I/min;(xi)约550-600 μ I/min;(xii)约600-650 μ I/min;(xiii)约650-700 μ I/min;(xiv)约700-750 μ I/min;(xv)约750-800 μ I/min;(xvi)约800-850 μ I/min;(xvii)约850-900 μ I/min;(xviii)约900-950 μ I/min;(xix)约950-1000 μ I/min;(xx)约50 μ I/min至1ml/min;(xxi)约100-800 μ I/min;(xxii)约150-600 μ I/min;以及(xxiii)约200-400 μ I/min。

[0184] 可使用相对低的基质流速以使得该基质是无毒性的和/或不会污染仪器。

[0185] 该设备可包括用于分析分析物离子的一个质量和/离子迁移率分析器。

[0186] 该设备可包括用于提供所述分析物的一个第一装置;其中所述第一装置包括或形成环境离子或电离源的一部分;或者其中所述第一装置被配置成用于从待被分析的目标生成气溶胶、烟雾或蒸气或所述气溶胶、烟雾或蒸气,并且所述气溶胶、烟雾或蒸气含有离子和/或随后由环境离子或电离源或其他电离源电离。

[0187] 目标可包含天然或未修饰靶材料。

[0188] 该天然或未修饰靶材料是未经由添加基质或试剂修饰的。

[0189] 该第一装置或设备被安排并适配成用于在所述目标不需要前期制备的情况下由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸气。

[0190] 该第一装置或设备可包括或形成选自下组的装置或离子源的一部分,该组由以下各项组成:(i)快速蒸发电离质谱(“REIMS”)离子源;(ii)解吸电喷雾电离(“DESI”)离子源;(iii)激光解吸电离(“LDI”)离子源;(iv)热解吸离子源;(v)激光二极管热解吸(“LDTD”)离子源;(vi)解吸电流聚焦(“DEFFI”)离子源;(vii)电介质阻挡放电(“DBD”)等离子体离子源;(viii)大气压固体分析探头(“ASAP”)离子源;(ix)超声波辅助性喷雾电离离子源;(x)简单环境声波喷雾电离(“EASI”)离子源;(xi)解吸大气压光致电离(“DAPPI”)离子源;(xii)纸喷雾(“PS”)离子源;(xiii)射流解吸电离(“JeDI”)离子源;(xiv)触摸喷雾(“TS”)离子源;(xv)纳米-DESI离子源;(xvi)激光消融电喷雾(“LAESI”)离子源;(xvii)实时直接分析(“DART”)离子源;(xviii)探头电喷雾电离(“PESI”)离子源;(xix)固体探头辅助性电喷雾电离(“SPA-ESI”)离子源;(xx)超声手术吸引刀(“CUSA”)装置;(xxi)混合CUSA-透热装置;(xxii)聚焦或未聚焦超声波消融装置;(xxiii)混合聚焦或未聚焦超声波消融和透热装置;(xxiv)微波谐振装置;(xxv)脉冲等离子体RF切除装置;(xxvi)氩等离子体凝固装置;(xxvii)混合脉冲等离子体RF切除和氩等离子体凝固装置;(xxviii)手术水/盐水射流装置;(xxix)混合电外科和氩等离子体凝固装置;以及(xxx)混合氩等离子体凝固和水/盐水射流装置。

[0191] 该第一装置或设备可包括一个或多个电极并且可被安排并适配成用于经由将所述目标与所述一个或多个电极接触来由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸

气。

[0192] 该一个或多个电极可包括以下任一种：(i) 单极性装置，其中任选地提供单独的返回电极；(ii) 双极性装置；或者(iii) 多相RF装置，其中任选地提供至少一个单独的返回电极。

[0193] 该一个或多个电极可包括快速蒸发电离质谱(“REIMS”)装置。

[0194] 该设备可包括被安排并适配成用于将AC或RF电压施加于所述一个或多个电极以便生成所述气溶胶、烟雾或蒸气的一个装置。

[0195] 用于将所述AC或RF电压施加于所述一个或多个电极的装置可被安排成用于将所述AC或RF电压的一个或多个脉冲施加于所述一个或多个电极。

[0196] 将所述AC或RF电压施加于所述一个或多个电极可引起热量消散到所述目标中。

[0197] 第一装置或设备可包括用于辐照所述目标的一个激光器。

[0198] 该第一装置或设备可被安排并适配成用于通过经由焦耳加热或透热法从所述目标直接蒸发或汽化靶材料来由所述目标的一个或多个区域生成气溶胶。

[0199] 该第一装置或设备可被安排并适配成用于将超声波能量引导到所述目标中。

[0200] 气溶胶可包含不带电荷的水性液滴，任选地包含细胞物质。

[0201] 由所述第一装置或设备生成并形成所述气溶胶的质量或物质的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%可以是液滴形式。

[0202] 该第一装置可被安排并适配成用于生成气溶胶，其中所述气溶胶的索特尔平均直径(“SMD”， d_{32})是在以下范围内：(i) $<5\mu\text{m}$ ；(ii) $5\text{--}10\mu\text{m}$ ；(iii) $10\text{--}15\mu\text{m}$ ；(iv) $15\text{--}20\mu\text{m}$ ；(v) $20\text{--}25\mu\text{m}$ ；或(vi) $>25\mu\text{m}$ 。

[0203] 该气溶胶可横穿具有以下范围的雷诺数(Reynolds number, Re)的流动区域：(i) <2000 ；(ii) $2000\text{--}2500$ ；(iii) $2500\text{--}3000$ ；(iv) $3000\text{--}3500$ ；(v) $3500\text{--}4000$ ；或(vi) >4000 。

[0204] 基本上在生成所述气溶胶时，所述气溶胶可包含具有选自下组的韦伯数(Weber number, We)的液滴，该组由以下各项组成：(i) <50 ；(ii) $50\text{--}100$ ；(iii) $100\text{--}150$ ；(iv) $150\text{--}200$ ；(v) $200\text{--}250$ ；(vi) $250\text{--}300$ ；(vii) $300\text{--}350$ ；(viii) $350\text{--}400$ ；(ix) $400\text{--}450$ ；(x) $450\text{--}500$ ；(xi) $500\text{--}550$ ；(xii) $550\text{--}600$ ；(xiii) $600\text{--}650$ ；(xiv) $650\text{--}700$ ；(xv) $700\text{--}750$ ；(xvi) $750\text{--}800$ ；(xvii) $800\text{--}850$ ；(xviii) $850\text{--}900$ ；(xix) $900\text{--}950$ ；(xx) $950\text{--}1000$ ；以及(xxi) >1000 。

[0205] 基本上在生成所述气溶胶时，所述气溶胶可包含具有以下范围的斯托克斯数(Stokes number, St_k)的液滴：(i) $1\text{--}5$ ；(ii) $5\text{--}10$ ；(iii) $10\text{--}15$ ；(iv) $15\text{--}20$ ；(v) $20\text{--}25$ ；(vi) $25\text{--}30$ ；(vii) $30\text{--}35$ ；(viii) $35\text{--}40$ ；(ix) $40\text{--}45$ ；(x) $45\text{--}50$ ；以及(xi) >50 。

[0206] 基本上在生成所述气溶胶时，所述气溶胶可包含具有选自下组的平均轴向速度的液滴，该组由以下各项组成：(i) $<20\text{m/s}$ ；(ii) $20\text{--}30\text{m/s}$ ；(iii) $30\text{--}40\text{m/s}$ ；(iv) $40\text{--}50\text{m/s}$ ；(v) $50\text{--}60\text{m/s}$ ；(vi) $60\text{--}70\text{m/s}$ ；(vii) $70\text{--}80\text{m/s}$ ；(viii) $80\text{--}90\text{m/s}$ ；(ix) $90\text{--}100\text{m/s}$ ；(x) $100\text{--}110\text{m/s}$ ；(xi) $110\text{--}120\text{m/s}$ ；(xii) $120\text{--}130\text{m/s}$ ；(xiii) $130\text{--}140\text{m/s}$ ；(xiv) $140\text{--}150\text{m/s}$ ；以及(xv) $>150\text{m/s}$ 。

[0207] 该目标可包括生物组织。

[0208] 该生物组织可包括人类组织或非人类动物组织。

[0209] 该生物组织可包括体内生物组织。

[0210] 该生物组织可包括离体生物组织。

[0211] 该生物组织可包括体外生物组织。

[0212] 该生物组织可包括肾上腺组织、阑尾组织、膀胱组织、骨、肠组织、脑组织、乳腺组织、支气管、冠状组织、耳组织、食管组织、眼组织、胆囊组织、生殖器组织、心脏组织、下丘脑组织、肾组织、大肠组织、肠道组织、喉组织、肝样品、肺组织、淋巴结、口腔组织、鼻组织、胰腺组织、甲状旁腺组织、脑下垂体组织、前列腺癌、直肠组织、唾液腺组织、骨骼肌组织、皮肤组织、小肠组织、脊髓、脾组织、胃组织、胸腺组织、气管组织、甲状腺组织、软组织、结缔组织、腹膜组织、血管组织、脂肪组织、输尿管组织、尿道组织；I级、II级、III级或IV级癌组织；转移性癌组织；混合级癌组织；次级癌组织；健康或正常组织；或者癌组织或异常组织。

[0213] 该第一装置或设备可包括床旁检测(“POC”)、诊断或手术装置。

[0214] 该碰撞表面可以是基本上球形、线圈形、螺旋形、螺旋状、圆柱形、管形、杆形、半球形、泪珠形、板形、凹形、碟形或圆锥形的；或者其中该碰撞表面是中空碰撞组件的内表面。

[0215] 本发明提供一种包括如在此所述的设备的质谱仪和/或离子迁移谱仪。

[0216] 该质谱仪和/或离子迁移谱仪可包括一个谱仪主壳体或组件并且源壳体可以在使用中连接至所述谱仪主壳体。

[0217] 该质谱仪和/或离子迁移谱仪可包括一个离子阱和/或一个离子导向件；任选地其中该离子导向件被配置成用于施加将离子与中性物质分离的电场。

[0218] 该质谱仪和/或离子迁移谱仪可包括用于分析分析物离子的一个分析器。

[0219] 该分析器可包括：(i) 用于质量分析所述这些分析物离子的一个质量分析器；(ii) 一个离子迁移率或微分离离子迁移率分析器；(iii) 用于分析所述这些分析物离子的离子横截面或碰撞横截面的一个分析器；(iv) 用于根据所述这些分析物离子的离子迁移率或微分离离子迁移率分离所述这些分析物离子的一个分离器；(v) 用于在质量分析所述这些分析物离子之前根据其离子迁移率或微分离离子迁移率分离所述这些分析物离子的一个分离器；或者(vi) 被安排并适配成用于基于所述这些分析物离子的离子迁移率或微分离离子迁移率排除或丢弃分析物离子的一个装置。

[0220] 该设备和谱仪可被安排并配置成用于执行任一种在此所述的方法。

[0221] 本发明还提供一种手术或电外科方法，该方法包括在此所述的方法步骤中的任一个，其中该方法包括：

[0222] 将生物组织与手术或电外科工具接触并启动所述工具以便生成含有所述分析物的烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气；

[0223] 抽吸所述烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气；

[0224] 将所述基质与所述抽吸的烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气混合；

[0225] 使所述抽吸的烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气与所述基质的组合冲击在位于质谱仪和/或离子迁移谱仪的真空腔室内的所述碰撞表面上以便形成分析物离子；以及

[0226] 质量分析和/或离子迁移率分析所述这些分析物离子。

[0227] 本发明还提供一种手术或电外科设备，该设备包括：

[0228] 一种手术或电外科工具，该工具包括一个或多个电极；

[0229] 一个装置，该装置被安排并适配成用于在所述工具在使用中与生物组织接触时启动所述工具以便生成分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气；

[0230] 一个装置,该装置被安排并适配成用于抽吸所述分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

[0231] 一个装置,该装置被安排并适配成用于将基质与所述抽吸的分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气混合;以及

[0232] 一个质谱仪和/离子迁移谱仪,该质谱仪和/离子迁移谱仪包括:(i)位于所述谱仪的真空腔室内的一个碰撞表面,其中在使用中分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气被安排成用于冲击在所述碰撞表面上以便形成分析物离子;以及(ii)一个质量和/或离子迁移率分析器,该分析器用于质量分析和/或离子迁移率分析所述这些分析物离子。

[0233] 该手术或电外科设备可被配置成用于执行任一种在此所述的方法。

[0234] 尽管该基质和该分析物的混合物已在上文中描述为冲击在该碰撞表面上,但是已发现可改进对该分析物的电离而无需将该混合物冲击在该碰撞表面上。例如,可使用除将该混合物与碰撞表面碰撞之外的技术来使该混合物雾化。因此,将该第一簇或稀释或溶解的基质的第一液滴与该碰撞表面碰撞的步骤不是本发明的必需特征。

[0235] 因此,由第二方面,本发明还提供一种质谱法和/或离子迁移谱法,该方法包括:

[0236] 提供一种分析物;

[0237] 将基质化合物供应至所述分析物,以使得所述分析物由所述基质稀释、溶解在所述基质中或者与所述基质形成第一簇;以及

[0238] 将所述第一簇或所述稀释或溶解的基质的第一液滴破裂或崩解成多个第二更小簇或液滴。

[0239] 第一簇或第一液滴可经由施加激光辐照、经由施加超声波能量、经由辉光放电技术或经由光致电离来破裂或崩解。

[0240] 第二方面的方法可包括与本发明的第一方面相关地描述的任何特征,除了其中该混合物未碰撞在该碰撞表面上。

[0241] 例如,该方法可包括使所述这些第二更小簇或液滴中的或者来源于所述这些第二更小簇或液滴的分析物经历电离。任选地,所述电离由选自下组的电离源进行,该组由以下各项组成:电晕放电电离源;试剂离子电离源;光致电离源;化学电离源;电子冲击(“EI”)电离源;场电离(“FI”)源;场解吸(“FD”)电离源;电感耦合等离子体(“ICP”)电离源;快速原子轰击(“FAB”)电离源;液体二次离子质谱(“LSIMS”)电离源;解吸电喷雾电离(“DESI”)电离源;镍-63放射性电离源;热喷雾电离源;大气压取样辉光放电电离(“ASGDI”)电离源;辉光放电(“GD”)电离源;冲击器电离源;实时直接分析(“DART”)电离源;激光喷雾电离(“LSI”)源;声波喷雾电离(“SSI”)源;基质辅助性入口电离(“MAII”)源;溶剂辅助性入口电离(“SAII”)源;解吸电喷雾电离(“DESI”)源;解吸电流聚焦电离(“DEFFI”)源;激光消融电喷雾电离(“LAESI”)源;以及表面辅助性激光解吸电离(“SALDI”)源。

[0242] 本发明的第二方面还提供一种用于执行质谱法和/或离子迁移谱法的设备,该设备包括:

[0243] 一个混合区域,该混合区域用于将分析物与基质化合物混合以使得在使用中所述分析物由所述基质稀释、溶解在所述基质中或者与所述基质形成第一簇;以及

[0244] 一个装置,该装置被安排并适配成用于将所述第一簇或所述稀释或溶解的基质的

第一液滴破裂或崩解成多个第二更小簇或液滴。

[0245] 该设备可包括用于接收分析物的一个分析物入口和/或用于接收基质化合物的一个基质入口。

[0246] 根据第二方面的设备可包括与第一方面相关地描述的任何特征,除了其中该设备不需要包括该碰撞表面或被安排并适配成用于使该稀释或溶解的分析物的所述第一簇或第一液滴与该碰撞表面碰撞的该装置。

[0247] 本发明还提供一种包括此设备的质谱仪和/或离子迁移谱仪。

[0248] 本发明还提供一种手术或电外科方法,该方法包括第二方面的方法,其中该方法包括:

[0249] 将生物组织与手术或电外科工具接触并启动所述工具以便生成含有所述分析物的烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

[0250] 抽吸所述烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

[0251] 将所述基质与所述抽吸的烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气混合;

[0252] 将该混合物的第一簇或第一液滴破裂或崩解以形成多个第二更小簇或液滴;

[0253] 由这些第二簇或液滴形成分析物离子;以及

[0254] 质量分析和/或离子迁移率分析所述这些分析物离子。

[0255] 本发明还提供一种手术或电外科设备,该设备包括第二方面的设备,其中该手术或电外科设备包括:

[0256] 一种手术或电外科工具,该工具包括一个或多个电极;

[0257] 一个装置,该装置被安排并适配成用于在所述工具在使用中与生物组织接触时启动所述工具以便生成含有该分析物的烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

[0258] 一个装置,该装置被安排并适配成用于抽吸所述分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

[0259] 一个装置,该装置被安排并适配成用于将基质与所述抽吸的分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气混合;以及

[0260] 一个装置,该装置被安排并适配成用于将该混合物的第一簇或液滴破裂或崩解以形成多个第二更小簇或液滴;

[0261] 一个装置,该装置被安排并适配成用于电离该分析物以由这些第二簇或液滴形成分析物离子;以及

[0262] 一种质量和/或离子迁移率分析器,该分析器用于分析所述这些分析物离子。

[0263] 根据一方面,提供一种快速蒸发电离质谱("REIMS")方法。该方法包括提供一种分析物;将基质化合物供应至该分析物,以使得该分析物溶解在该基质中并且形成第一溶解的分析物液滴;以及将这些第一溶解的分析物液滴与碰撞表面或气体碰撞,以使得这些第一溶解的分析物液滴破裂成多个第二更小溶解的分析物液滴。

[0264] 背景部分中描述的碰撞离子生成器REIMS技术涉及生成气溶胶液滴样品,这些气溶胶液滴包含被极性脂质覆盖的水性液滴。这些水性液滴在质谱仪的大气压入口中由自由射流膨胀加速,以使得高速液滴冲击到碰撞表面或其他气态颗粒上,从而产生极性脂质分子的气态离子。然而,此技术的电离产率相对较低。

[0265] 已认识到常规方法的离子产率由于液滴转换为个别分子种类的转换率较差而相

对较低,该较差转换率大部分由分析物分子之间的强分子间键引起。

[0266] 一个实施例涉及将分析物溶解在基质中,从而基本上消除这些分析物分子之间的分子间键合。这样,当该稀释的分析物随后与该碰撞表面或气体碰撞以便破裂成液滴时,任何给定的液滴可以含有比在基质不存在的情况下更少的分析物分子。

[0267] 根据一个实施例的方法因此当每个液滴中的基质蒸发时引起离子更有效地生成。

[0268] 将这些第一溶解的分析物液滴与该碰撞表面或气体碰撞的步骤引起经由将该分析物 and 该基质的动能转换为热量来从该分析物蒸发该基质的步骤。

[0269] 将这些第一溶解的分析物液滴碰撞的步骤可使得生成这些更小溶解的分析物液滴,这些更小溶解的分析物液滴中的至少一些可在其中仅具有单一分析物分子。这增强了电离过程。

[0270] 该分析物例如可包含极性脂质并且该蒸气或气溶胶可包含被这些极性脂质覆盖的水性液滴。

[0271] 该分析物可包含甘油三酯。

[0272] 该基质所供应至的该分析物可包含电离的分析物分子。

[0273] 该方法可进一步包括由待被分析的样品生成该气相分析物、蒸气分析物、气溶胶或液体的步骤。

[0274] 该气相分析物、蒸气分析物或气溶胶可经由加热含有该分析物的样品,可经由对该样品进行透热蒸发来生成。

[0275] 该方法可以是手术方法或非手术方法的一部分。例如,该方法可以是一种手术方法,其中该样品可以是含有该分析物的人类或动物组织。该样品可经历电外科透热蒸发或其他形式的快速蒸发,以便形成气相分析物、蒸气分析物或气溶胶。仅作为实例,该装置和方法可用于在乳腺手术中识别人类组织。经由分析这些分析物离子,可以确定这些组织是否是癌性的。

[0276] 可替代地,该方法可包括非手术方法。例如,可以分析不是人类或动物身体的一部分的人类或动物组织(即先前切下的、存放或去除的),或者可以分析除人类或动物组织之外的样品或生物组织。再者,经由分析这些分析物离子,可以确定该样品的特性或成分,诸如确定它们是否含有癌性组织。

[0277] 该实施例可用于其他非手术方法中,诸如来源鉴定、药物测试、食品安全测试(例如,乳制品)、化妆品测试、军事应用、空气污染测试、死后分析、微生物鉴别(例如,细菌)以及自动化取样的领域。

[0278] 该方法可用于分析非生物样品和化合物。

[0279] 由该样品形成的分析物可以是部分带电的和/或可具有相对高的有机物含量。

[0280] 该方法可进一步包括从这些第二更小溶解的分析物液滴中的该分析物蒸发该基质,以便提供基本上与该基质分离的分析物离子。

[0281] 从该分析物蒸发该基质的步骤可使得离子解离的分析物离子与该基质分离以便形成气相分析物离子。

[0282] 在从该分析物蒸发该基质的步骤之后,该方法可进一步包括在离子阱中捕获分析物离子和/或使用离子导向件引导分析物离子。

[0283] 该方法可进一步包括分析这些分析物离子。

[0284] 分析这些分析物离子的步骤可进一步包括：(i) 质量分析这些分析物离子；(ii) 分析这些分析物离子的离子迁移率或微分离子迁移率；(iii) 分析这些分析物离子的离子横截面或碰撞横截面；(iv) 根据这些分析物离子的离子迁移率或微分离子迁移率分离这些分析物离子；(v) 在质量分析这些分析物离子之前根据其离子迁移率或微分离子迁移率分离这些分析物离子；或者(vi) 基于所述这些分析物离子的离子迁移率或微分离子迁移率排除或丢弃分析物离子。

[0285] 在该分析物是气相、蒸气形式、气溶胶形式或液相时，可将该基质供应至该分析物。

[0286] 将基质化合物供应至该分析物的步骤可包括在该基质是气相时将基质分子供应至该分析物并将这些基质分子与该分析物相互混合。

[0287] 该分析物和该基质的混合物可以从高压区域转移到低压区域，以使得该气相基质冷却并冷凝成液体并且该分析物溶解在该液体基质中以便形成这些第一溶解的分析物液滴。

[0288] 该基质可选自下组，该组由以下各项组成：(i) 用于该分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气的溶剂；(ii) 有机溶剂；(iii) 挥发性化合物；(iv) 极性分子；(v) 水；(vi) 一种或多种醇；(vii) 甲醇；(viii) 乙醇；(ix) 异丙醇；(x) 丙酮；以及(xi) 乙腈。

[0289] 将这些第一溶解的分析物液滴与该碰撞表面或该气体碰撞的步骤可包括将这些第一溶解的分析物液滴加速到该碰撞表面上或加速到该气体中。

[0290] 将这些第一溶解的分析物液滴加速到该碰撞表面或该气体中的步骤可包括使用压差将这些第一溶解的分析物液滴加速到该碰撞表面上或加速到该气体中。

[0291] 该方法可进一步包括使用包括与真空腔室相邻的大气压接口的质谱仪分析这些分析物离子，其中这些第一溶解的分析物液滴经由跨该大气压接口的压差加速到该碰撞表面或气体中。

[0292] 该方法可进一步包括加热该碰撞表面(或者可替代地为碰撞气体)。

[0293] 该方法可进一步包括将该碰撞表面(或者可替代地为碰撞气体)加热至选自下组的温度，该组由以下各项组成：(i) 约 $<100^{\circ}\text{C}$ ；(ii) 约 100°C - 200°C ；(iii) 约 200°C - 300°C ；(iv) 约 300°C - 400°C ；(v) 约 400°C - 500°C ；(vi) 约 500°C - 600°C ；(vii) 约 600°C - 700°C ；(viii) 约 700°C - 800°C ；(ix) 约 800°C - 900°C ；(x) 约 900°C - 1000°C ；(xi) 约 1000°C - 1100°C ；以及(xii) 约 $>1100^{\circ}\text{C}$

[0294] 该基质可经由基质引入导管供应至该分析物。

[0295] 该方法可进一步包括使用安排在该基质引入导管的出口下游的离子分析器分析分析物离子。

[0296] 在该基质引入导管的该出口与该离子分析器的入口之间的距离x可选自下组，该组由以下各项组成：(i) 约0.1至0.5mm；(ii) 约0.5-1.0mm；(iii) 约1.0-1.5mm；(iv) 约1.5-2.0mm；(v) 约2.0-2.5mm；(vi) 约2.5-3.0mm；(vii) 约3.0-3.5mm；(viii) 约3.5-4.0mm；(ix) 约4.0-4.5mm；(x) 约4.5-5.0mm；(xi) 约5.0-5.5mm；(xii) 约5.5-6.0mm；(xiii) 约6.0-6.5mm；(xiv) 约6.5-7.0mm；(xv) 约7.0-7.5mm；(xvi) 约7.5-8.0mm；(xvii) 约8.0-8.5mm；(xviii) 约8.5-9.0mm；(xix) 约9.0-9.5mm；(xx) 约9.5-10.0mm；(xxi) 约0.1-10mm；(xxii) 约0.1-7.5mm；(xxiii) 约0.1-5.1mm；(xxiv) 约0.5-5.1mm；以及(xxv) 0.5-5.0mm。

[0297] 该基质可经由基质引入导管以选自下组的流速供应至该分析物,该组由以下各项组成:(i)约50-100 μ l/min;(ii)约100-150 μ l/min;(iii)约150-200 μ l/min;(iv)约200-250 μ l/min;(v)约250-300 μ l/min;(vi)约300-350 μ l/min;(vii)约350-400 μ l/min;(viii)约400-450 μ l/min;(ix)约450-500 μ l/min;(x)约500-550 μ l/min;(xi)约550-600 μ l/min;(xii)约600-650 μ l/min;(xiii)约650-700 μ l/min;(xiv)约700-750 μ l/min;(xv)约750-800 μ l/min;(xvi)约800-850 μ l/min;(xvii)约850-900 μ l/min;(xviii)约900-950 μ l/min;(xix)约950-1000 μ l/min;(xx)约50 μ l/min至1ml/min;(xxi)约100-800 μ l/min;(xxii)约150-600 μ l/min;以及(xxiii)约200-400 μ l/min。

[0298] 该基质引入导管的出口可与离子分析器的入口相反或同轴。

[0299] 该方法可进一步包括用离子分析器质量分析和/或离子迁移率分析分析物离子以获得分析物离子数据,并且其中该方法进一步包括分析锁定质量、锁定迁移率或校准离子,并且可基于由分析该锁定质量、锁定迁移率或校准离子获得的数据校准该离子分析器或调整分析物离子数据。

[0300] 根据另一方面,提供一种质谱法和/或离子迁移谱法,该方法包括如上文所述的方法。

[0301] 根据另一方面,提供一种用于执行快速蒸发电离质谱法(“REIMS”)的设备,该设备包括:

[0302] 一个分析物入口,该分析物入口用于接收分析物;

[0303] 一个混合区域,该混合区域用于将该分析物与基质化合物混合,以使得该分析物在使用中溶解在该基质中并且形成第一溶解的分析物液滴;

[0304] 一个碰撞表面或一个气体;以及

[0305] 一个装置,该装置被安排并适配成用于引起这些第一溶解的分析物液滴与该碰撞表面或该气体碰撞以使得这些第一溶解的分析物液滴破裂成多个第二更小溶解的分析物液滴。

[0306] 该设备可进一步包括被安排并适配成用于从这些第二更小溶解的分析物液滴中的该分析物蒸发该基质以便提供与该基质分离的分析物离子的一个装置。

[0307] 该设备可进一步包括被安排并适配成用于从该分析物蒸发该基质以便引起电荷转移至该分析物或电荷从该分析物转移从而电离该分析物以形成分析物离子的一个装置。

[0308] 该设备可进一步包括一个离子阱和/或一个离子导向件。

[0309] 该设备可进一步包括被安排并适配成用于在该基质已在使用中从该分析物蒸发之后在该离子阱中捕获分析物离子和/或使用该离子导向件引导分析物离子的一个装置。

[0310] 该设备可进一步包括用于分析这些分析物离子的一个分析器。

[0311] 该分析器可包括:(i)用于质量分析这些分析物离子的一个质量分析器;(ii)一个离子迁移率或微分离离子迁移率分析器;(iii)用于分析这些分析物离子的离子横截面或碰撞横截面的一个分析器;(iv)用于根据这些分析物离子的离子迁移率或微分离离子迁移率分离这些分析物离子的一个分离器;(v)用于在质量分析这些分析物离子之前根据其离子迁移率或微分离离子迁移率分离这些分析物离子的一个分离器;或者(vi)被安排并适配成用于基于所述这些分析物离子的离子迁移率或微分离离子迁移率排除或丢弃分析物离子的一个装置。

[0312] 在该分析物是气相、蒸气形式、气溶胶形式或液相时,可在使用中将该基质供应至该分析物。

[0313] 该设备可进一步包括被安排并适配成用于在该基质是气相时将基质分子供应至该分析物并将这些基质分子与该分析物相互混合的一个装置。

[0314] 该设备可进一步包括被安排并适配成用于将该分析物和该基质的混合物从高压区域转移到低压区域,以使得该气相基质冷却并冷凝成液体并且该分析物溶解在该液体基质中以便形成这些第一溶解的分析物液滴的一个装置。

[0315] 该基质可选自下组,该组由以下各项组成:(i)用于该分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气的溶剂;(ii)有机溶剂;(iii)挥发性化合物;(iv)极性分子;(v)水;(vi)一种或多种醇;(vii)甲醇;(viii)乙醇;(ix)异丙醇;(x)丙酮;以及(xi)乙腈。

[0316] 根据另一方面,提供一种质谱仪和/或离子迁移谱仪,该质谱仪和/或离子迁移谱仪包括如上文所述的设备。

[0317] 该质谱仪和/或离子迁移谱仪可进一步包括被安排并适配成用于将这些第一溶解的分析物液滴加速到该碰撞表面或该气体中的一个装置。

[0318] 该谱仪可进一步包括被安排并适配成用于维持压差以将这些第一溶解的分析物液滴加速到该碰撞表面或该气体中的一个装置。

[0319] 该谱仪可进一步包括被安排成用于分析这些分析物离子的一个分析器,其中该谱仪进一步包括与真空腔室相邻的大气压接口,其中这些第一溶解的分析物液滴经由穿过该大气压接口的压差加速到该碰撞表面或该气体中。

[0320] 该谱仪可进一步包括用于加热该碰撞表面(或者可替代地为碰撞气体)的一个加热器。

[0321] 该加热器可被安排成用于将该碰撞表面(或者可替代地为碰撞气体)加热至选自下组的温度,该组由以下各项组成:(i)约 $<100^{\circ}\text{C}$;(ii)约 100°C - 200°C ;(iii)约 200°C - 300°C ;(iv)约 300°C - 400°C ;(v)约 400°C - 500°C ;(vi)约 500°C - 600°C ;(vii)约 600°C - 700°C ;(viii)约 700°C - 800°C ;(ix)约 800°C - 900°C ;(x)约 900°C - 1000°C ;(xi)约 1000°C - 1100°C ;以及(xii)约 $>1100^{\circ}\text{C}$

[0322] 该光谱仪可进一步包括用于将该基质供应至该分析物的一个基质引入导管。

[0323] 该光谱仪可进一步包括用于分析这些分析物离子的一个离子分析器,其中该离子分析器被安排在该基质引入导管的出口下游。

[0324] 在该基质引入导管的该出口与该离子分析器的入口之间的距离x可选自下组,该组由以下各项组成:(i)约0.1至0.5mm;(ii)约0.5-1.0mm;(iii)约1.0-1.5mm;(iv)约1.5-2.0mm;(v)约2.0-2.5mm;(vi)约2.5-3.0mm;(vii)约3.0-3.5mm;(viii)约3.5-4.0mm;(ix)约4.0-4.5mm;(x)约4.5-5.0mm;(xi)约5.0-5.5mm;(xii)约5.5-6.0mm;(xiii)约6.0-6.5mm;(xiv)约6.5-7.0mm;(xv)约7.0-7.5mm;(xvi)约7.5-8.0mm;(xvii)约8.0-8.5mm;(xviii)约8.5-9.0mm;(xix)约9.0-9.5mm;(xx)约9.5-10.0mm;(xxi)约0.1-10mm;(xxii)约0.1-7.5mm;(xxiii)约0.1-5.1mm;(xxiv)约0.5-5.1mm;以及(xxv)约0.5-5.0mm。

[0325] 该光谱仪可进一步包括用于经由基质引入导管将该基质以选自下组的流速供应至该分析物的一个泵,该组由以下各项组成:(i)约 $50\mu\text{l}/\text{min}$;(ii)约 $100\mu\text{l}/\text{min}$;(iii)约 $150\mu\text{l}/\text{min}$;(iv)约 $200\mu\text{l}/\text{min}$;(v)约 $250\mu\text{l}/\text{min}$;(vi)约 $300\mu\text{l}/\text{min}$;

min; (vii) 约350-400 μ l/min; (viii) 约400-450 μ l/min; (ix) 约450-500 μ l/min; (x) 约500-550 μ l/min; (xi) 约550-600 μ l/min; (xii) 约600-650 μ l/min; (xiii) 约650-700 μ l/min; (xiv) 约700-750 μ l/min; (xv) 约750-800 μ l/min; (xvi) 约800-850 μ l/min; (xvii) 约850-900 μ l/min; (xviii) 约900-950 μ l/min; (xix) 约950-1000 μ l/min; (xx) 约50 μ l/min to 1ml/min; (xxi) 约100-800 μ l/min; (xxii) 约150-600 μ l/min; 以及 (xxiii) 约200-400 μ l/min。

[0326] 该基质引入导管的出口可与离子分析器的入口相反或同轴。

[0327] 该质谱仪可进一步包括用于分析这些分析物离子以获得分析物离子数据的一个质量分析器, 并且其中该质量分析器可进一步被安排成用于分析锁定质量、锁定迁移率或校准离子, 并且基于由分析该锁定质量、锁定迁移率或校准离子获得的数据校准该离子分析器或调整分析物离子数据。

[0328] 根据另一方面, 还提供一种电外科方法, 该方法包括:

[0329] 将生物组织与电外科工具接触并启动该电外科工具以便生成分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

[0330] 抽吸该分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

[0331] 将基质与该抽吸的分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气混合;

[0332] 引起该抽吸的分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气与该基质的组合冲击在可位于质谱仪的真空腔室内的碰撞表面(或者可替代地为碰撞气体)上以便形成分析物离子; 以及

[0333] 质量分析和/或离子迁移率分析这些分析物离子。

[0334] 根据另一方面, 还提供一种电外科设备, 该设备包括:

[0335] 包括一个或多个电极的快速蒸发电离质谱法(“REIMS”)电外科工具;

[0336] 一个装置, 该装置被安排并适配成用于在该电外科工具在使用中与生物组织接触时启动该电外科工具以便生成分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

[0337] 一个装置, 该装置被安排并适配成用于抽吸该分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气;

[0338] 一个装置, 该装置被安排并适配成用于将基质与该抽吸的分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气混合; 以及

[0339] 一个质谱仪和/离子迁移谱仪, 该质谱仪和/离子迁移谱仪包括: (i) 可位于该质谱仪的真空腔室内的一个碰撞表面(或者可替代地为碰撞气体), 其中在使用中分析物、烟雾、烟气、液体、气体、手术烟雾、气溶胶或蒸气被安排成用于冲击在该碰撞表面(或者可替代地为碰撞气体)上以便形成分析物离子; 以及 (ii) 用于质量分析这些分析物离子的一个质量分析器。

[0340] 根据一个实施例, 该基质最初可作为固体(例如, 粉末)供应并升华或熔化并蒸发以便形成与该分析物相互混合的蒸气相或气相基质。

[0341] 可替代地, 该基质可作为液体、气溶胶或蒸气供应至该分析物并与该分析物相互混合。如果该分析物和/或该基质是液体形式, 那么分析物和/或基质的该混合物可能需要随后例如经由喷雾来转换成第一溶解的分析物液滴。

[0342] 该基质的介电常数可以是足够高的, 以使得分析物的溶剂化涉及离子解离, 从而产生存在于凝聚相中的分析物的溶剂化离子。在这些情况下, 对该碰撞表面(或者可替代地

为碰撞气体)的冲击更可能产生气相溶剂化离子,这些溶剂化离子可最终产生由去质子化形成的离子(处于负离子模式下,即 $[M-H]^-$)、由质子化形成的离子(处于正离子模式下,即 $[M+H]^+$)和/或分子离子。

[0343] 异丙醇是使用的特别有利的基质,例如用于脂质物质。

[0344] 作为实例,对于包含极性脂质的分析物,该基质可以是或者可包含低分子量醇(例如,甲醇、乙醇、异丙醇)或酮(例如,丙酮)。这些基质已显示增强否则在这些基质蒸气不存在下以较低强度检测的所有或某些物质的电离。

[0345] 分析物和基质的混合物可以是均匀的或异质的混合物。

[0346] 电压可以施加至该离子阱或离子导向件以便分别捕获或引导这些离子。然后可将这些离子从该离子阱或离子导向件递送至离子分析器以用于分析这些离子的质量和/或离子迁移率。

[0347] 这些离子可在进行质量分析之前根据离子迁移率进行分离。然后可基于离子的离子迁移率排除或丢弃离子。

[0348] 任一个上文提及的范围可与距离x的范围列表中的任一个范围组合。

[0349] 该离子分析器的该入口可以是将该离子分析器的真空腔室与该离子分析器上游的较高压区域分开的孔或孔口。例如,该入口可以是大气压接口。

[0350] 根据一个替代性实施例,该基质引入导管可将基质直接递送至执行提供该分析物的步骤的样品转移导管内。

[0351] 可替代地,可设置执行提供该分析物的步骤的样品转移导管,并且可在样品转移导管圆周周围的位置处设置该基质引入导管的该出口。气流可被安排来将该基质从分析这些离子的该离子分析器的该出口扫入到该入口。

[0352] 用于蒸发该样品的装置可包括一个电外科工具,诸如透热装置。

[0353] 该装置可具有用于插入到样品上以蒸发该样品的端、点或区域并且其中该分析物入口与该端、点或区域相邻。

[0354] 该设备可包括用于将该基质化合物供应至该导管的基质化合物源。

[0355] 加速装置可包括用于在第一区域与第二区域之间形成压差以用于在该两个区域之间加速这些第一溶解的分析物液滴并将这些分析物液滴加速到该碰撞表面(或者可替代地为碰撞气体)上的一个真空泵。

[0356] 该设备可包括具有安排在该第一区域与该第二区域之间的大气压接口的一个质谱仪,其中该第二区域可包括连接至真空泵并容纳该碰撞表面(或者可替代地为碰撞气体)的真空腔室。

[0357] 该设备可包括用于捕获或引导这些分析物离子的一个离子阱或离子导向件。

[0358] 该离子分析器可包括一个质量和/或离子迁移率分析器或谱仪。

[0359] 该设备可被安排并配置成用于执行任一种在此所述的方法。

[0360] 该混合区域可设置在该离子分析器的该入口上游,或者该混合区域可至少部分设置在该离子分析器下游。

[0361] 该离子分析器的该入口可以是将该离子分析器的真空腔室与该离子分析器上游的较高压区域分开的孔或孔口。例如,该入口可包括大气压接口。

[0362] 该基质引入导管可将基质直接递送至执行提供该分析物的步骤的样品转移导管

内。

[0363] 可替代地,可设置执行提供该分析物的步骤的样品转移导管并且可在样品转移导管圆周周围的位置处设置该基质引入导管的该出口。气流可被安排来将该基质从分析这些离子的该离子分析器的该出口扫入到该入口。

[0364] 该设备可包括一个锁定质量、锁定迁移率或校准化合物或离子的源。

[0365] 该锁定质量、锁定迁移率或校准化合物/离子可引入到该基质引入导管、该分析物引入导管中或可以在单独导管中供应。

[0366] 根据该多个实施例,含有分析物(或气相分析物分子)的气溶胶颗粒可连同可作为有机溶剂的挥发性基质化合物一起引入到质谱仪中。该挥发性基质化合物可作为固体(例如,粉末)、液体、气溶胶或蒸气引入到该分析物中。分析物和基质的该混合物可经由跨到该质谱仪的该入口的压差抽入到该质谱仪中。该质谱仪内部的较低压力产生携带分析物和基质扩张物的气体,从而引起自由射流区域中的温度下降。这引起气态或气化的分析物和/或基质冷凝,以使得该分析物溶解在该基质中。该基质化合物的作用可以是产生含有超过这些分析物分子的基质并结合溶剂化形式的这些分析物分子的气溶胶颗粒。溶剂化作用基本上消除这些分析物分子之间的分子间次级结合力,因为每个溶解的分析物分子被这些基质分子完全包围。凝聚相中的分析物分子的分离增加以下概率:当这些气溶胶颗粒冲击在该碰撞表面上时,它们将形成各自仅含有单一分析物分子的簇。该基质分子可具有高介电常数和/或高蒸气压。

附图说明

[0367] 现将仅借助实例并参照附图来描述各个实施例,在附图中:

[0368] 图1示出一种快速蒸发电离质谱("REIMS")方法,其中RF电压被施加于两极钳,从而导致生成气溶胶或手术卷流,该气溶胶或手术卷流经由两极钳的冲洗口被捕获并且然后转移到质谱仪中以用于电离和质量分析;

[0369] 图2示出其中分析物和基质可以气体或气相提供的一个实施例;

[0370] 图3示出其中分析物和基质可以液相提供的另一个实施例;

[0371] 图4A示出在未使用基质的情况下获得的质谱并且图4B示出使用基质获得的质谱;

[0372] 图5A示出包括用于将分析物气溶胶和基质引入到质谱仪中的文丘里装置(Venturidevice)的质谱仪接口的一个实施例,图5B示出图5B的展开图,并且图5C示出接口中的取样装置的近视图;

[0373] 图6示出使用图5的实施例检测的离子信号如何根据基质导管的出口与离子分析器的入口之间的距离而改变;

[0374] 图7示出使用图5的实施例检测的离子信号如何根据基质的流速而变化;

[0375] 图8A-图8I示出使用不同异丙醇基质流速获得的质谱;

[0376] 图9A示出使用锁定质量化合物获得的质谱并且图9B示出在未使用锁定质量化合物的情况下获得的质谱;

[0377] 图10示出在使用和未使用锁定质量离子的两种情况下对在不同天内获得的数据进行的主分量分析的结果;

[0378] 图11示出在使用和未使用锁定质量离子的两种情况下对于获得的关于不同组织

类型的数据进行的主分量分析的结果；

[0379] 图12A示出其中碰撞表面为球形的一个实施例并且图12B示出其中碰撞表面为线圈形的一个实施例；

[0380] 图13A示出使用未加热的碰撞表面获得的质谱并且图13B示出使用加热的碰撞表面获得的质谱；

[0381] 图14A示出当分析样品时获得的质谱，其中1PA基质被引入加热的碰撞表面上游，图14B示出由相同分析获得的质谱，除了在未使用基质时之外，并且图14C示出由相同分析获得但在未加热碰撞表面并且未使用基质时的质谱；

[0382] 图15A示出对于在具有250 μm 内部直径的基质引入导管的出口与质谱仪真空腔室的入口之间的若干不同距离检测的总离子电流，并且图15B-图15F示出在图15A的不同距离处获得的质谱；

[0383] 图16A示出对于在具有100 μm 内部直径的基质引入导管的出口与质谱仪真空腔室的入口之间的若干不同距离检测的总离子电流，并且图16B-图16I示出在图16A的不同距离处获得的质谱；

[0384] 图17A示出对于在具有50 μm 内部直径的基质引入导管的出口与质谱仪真空腔室的入口之间的若干不同距离检测的总离子电流，并且图17B-图17I示出在图17A的不同距离处获得的质谱；

[0385] 图18A-图18C分别示出对于具有50 μm 、100 μm 和250 μm 的内部直径的基质引入导管获得的三个谱；

[0386] 图19A示出对于在具有250 μm 内部直径的基质引入导管的出口与质谱仪入口管的同轴入口之间的若干不同距离检测的总离子电流，并且图19B-图19H示出在图19A的不同距离处获得的质谱；

[0387] 图20A示出对于在具有100 μm 内部直径的基质引入导管的出口与质谱仪入口管的同轴入口之间的若干不同距离检测的总离子电流，并且图20B-图20G示出在图20A的不同距离处获得的质谱；

[0388] 图21示出对于在具有50 μm 内部直径的基质引入导管的出口与质谱仪入口管的同轴入口之间的若干不同距离检测的总离子电流，并且图21B-图21I示出在图21A的不同距离处获得的质谱；

[0389] 图22A示出在负电子模式中在未将基质引入到分析物流中并未使用碰撞表面的情况下获得的质谱，图22B示出在将基质引入到分析物流中并未使用碰撞表面的情况下获得的质谱，并且图22C示出在将基质引入到分析物流中并使用碰撞表面的情况下获得的质谱；

[0390] 图23A示出在正电子模式中在未将基质引入到分析物流中并未使用碰撞表面的情况下获得的质谱，图23B示出在将基质引入到分析物流中并未使用碰撞表面的情况下获得的质谱，并且图23C示出在将基质引入到分析物流中并使用碰撞表面的情况下获得的质谱；

[0391] 图24A示出在未使用基质的情况下由分析正常乳腺组织获得的质谱，并且图24B示出在使用基质的情况下由分析正常乳腺组织获得的质谱；

[0392] 图25示出一种分析方法，该方法包括根据各个实施例建立分类模型；

[0393] 图26示出由两类已知参考样品获得的参考样品质谱集合；

[0394] 图27示出具有由强度轴限定的三维的多变量空间，其中该多变量空间包括多个参

考点,每个参考点对应于由参考样品质谱推导的三个峰强度值的集合;

[0395] 图28示出PCA模型的累积方差与组分数目之间的一般关系;

[0396] 图29示出具有由主分量轴限定的两个维度的PCA空间,其中该PCA空间包括多个变换参考点或得分,每个变换参考点对应于图27的参考点;

[0397] 图30示出具有单一维度或轴的PCA-LDA空间,其中LDA基于图29的PCA空间来进行,PCA-LDA空间包括多个其他变换参考点或类别得分,每个其他变换参考点对应于图29的变换的参考点或得分;

[0398] 图31示出一种分析方法,该方法包括根据各个实施例使用分类模型;

[0399] 图32示出由未知样品获得的样品质谱;

[0400] 图33示出图30的PCA-LDA空间,其中该PCA-LDA空间进一步包括由图32的样品质谱的峰强度值推导的PCA-LDA投影的样品点;

[0401] 图34示出一种分析方法,该方法包括根据各个实施例建立分类库;并且

[0402] 图35示出一种分析方法,该方法包括根据各个实施例使用分类库。

具体实施方式

[0403] 现在将在下文中更详细地描述各个实施例,这些实施例一般涉及使用环境电离离子源由目标(例如,体内组织)的一个或多个区域生成气溶胶、手术烟雾或蒸气。

[0404] 然后将该气溶胶、手术烟雾或蒸气与基质混合并且将其抽吸到质谱仪的真空腔室中。使混合物冲击碰撞表面,从而使得该气溶胶、烟雾或蒸气被冲击电离所电离,从而导致生成分析物离子。

[0405] 然后对所得分析物离子(或来源于这些分析物离子的片段或产物离子)进行质量分析和/或离子迁移率分析,并且然后可使所得质谱和/或离子迁移率谱数据经历多变量分析,以便实时确定该目标的一个或多个特性。

[0406] 例如,多变量分析可以能够对目前切割的组织部分是否是癌性的做出判断。

[0407] 环境电离离子源

[0408] 根据各个实施例,使用一种装置由目标(例如,体内组织)的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸气。该装置可包括环境电离离子源,其特征在于例如由天然或未修饰目标生成分析物气溶胶、烟雾或蒸气的能力。然后可将该气溶胶、烟雾或蒸气与基质混合并且将其抽吸到质谱仪和/或离子迁移谱仪的真空腔室中。可引起混合物冲击碰撞表面,从而使得该气溶胶、烟雾或蒸气被冲击电离电离,从而导致分析物离子的生成。然后可对所得分析物离子(或来源于这些分析物离子的片段或产物离子)进行质量分析和/或离子迁移率分析,并且然后可使所得质谱和/或离子迁移率谱数据经历多变量分析或其他数学处理,以便例如实时确定该目标的一个或多个特性。例如,多变量分析可以能够对目前切割的组织部分是否是癌性的做出判断。

[0409] 将清楚的是,将基质或试剂直接添加到样品中的要求妨碍了执行体内组织分析的能力,并且还更一般地妨碍了提供对靶材料的快速简单分析的能力。

[0410] 因此,相比之下,环境电离技术是特别有利的,首先因为它们不需要将基质或试剂添加到样品中(并且因此适用于分析体内组织)并且其次因为它们能够对靶材料执行快速简单分析。例如,其他类型的电离离子源诸如基质辅助激光解吸电离(“MALDI”)离子源需要

在电离之前将基质或试剂添加到样品中。

[0411] 许多不同环境电离技术是已知的并且旨在落入本发明的范围内。作为历史记录，解吸电喷雾电离(“DESI”)是有待开发的第一环境电离技术并且在2004年披露。自2004年起，已开发许多其他环境电离技术。这些环境电离技术的不同之处在于其精确电离方法，但是它们共享直接由天然(即未处理或未修饰)样品生成气相离子的相同整体能力。旨在落入本发明的范围内的各种环境电离技术的具体优点是各种环境电离技术不需要任何前期样品制备。因此，各种环境电离技术能够使体内组织和离体组织样品在无需将基质或试剂添加到组织样品或其他靶材料的时间和费用的情况下进行分析。

[0412] 旨在落入本发明的范围内的环境电离技术列表给出在下表中：

首字母缩略词	电离技术
DESI	解吸电喷雾电离
DeSSI	解吸声波喷雾电离
DAPPI	解吸大气压光致电离
EASI	简单环境声波喷雾电离
JeDI	射流解吸电喷雾电离
[0413] TM-DESI	传输模式解吸电喷雾电离
LMJ-SSP	液体微连接点表面取样探头
DICE	经由电荷交换进行解吸电离
Nano-DESI	纳米喷雾解吸电喷雾电离
EADESI	电极辅助性解吸电喷雾电离
APTDCI	大气压热解吸化学电离
V-EASI	文丘里简单环境声波喷雾电离

[0414]

AFAI	气流辅助性电离
LESA	液体萃取表面分析
PTC-ESI	吸管尖柱电喷雾电离
AFADESI	气流辅助性解吸电喷雾电离
DEFFI	解吸电流聚焦电离
ESTASI	静电喷雾电离
PASIT	基于等离子体的环境取样电离传输
DAPCI	解吸大气压化学电离
DART	实时直接分析
ASAP	大气压固体分析探头
APTDI	大气压热解吸电离
PADI	等离子体辅助性解吸电离
DBDI	电介质阻挡放电电离
FAPA	流动大气压余辉
HAPGDI	氦大气压辉光放电电离
APGDDI	大气压辉光放电解吸电离
LTP	低温等离子体
LS-APGD	液体取样-大气压辉光放电
MIPDI	微波感应的等离子体解吸电离
MFGDP	微制造的辉光放电等离子体
RoPPI	机器人等离子体探头电离
PLASI	等离子体喷雾电离
MALDESI	基质辅助性激光解吸电喷雾电离
ELDI	电喷雾激光解吸电离
LDTD	激光二极管热解吸
LAESI	激光消融电喷雾电离
CALDI	电荷辅助性激光解吸电离
LA-FAPA	激光消融辉光大气压余辉
LADESI	激光辅助性解吸电喷雾电离
LDESI	激光解吸电喷雾电离
LEMS	激光电喷雾质谱法
LSI	激光喷雾电离
IR-LAMICI	红外激光消融亚稳态感应性化学电离
LDSPI	激光解吸喷雾后电离 (post-ionization)
PAMLDI	等离子体辅助性多波长激光解吸电离
HALDI	高电压辅助性激光解吸电离

	PALDI	等离子体辅助性激光解吸电离
	ESSI	萃取电喷雾电离
	PESI	探头电喷雾电离
	ND-ESSI	中性解吸萃取电喷雾电离
	PS	纸喷雾
	DIP-APCI	直接入口探头-大气压化学电离
	TS	触摸喷雾
	木制尖 (Wooden-tip)	木制尖电喷雾
	CBS-SPME	涂层刮刀喷雾固体相微萃取
	TSI	组织喷雾电离
	RADIO	射频声解吸电离
	LIAD-ESI	激光感应性声解吸电喷雾电离
	SAWN	表面声波雾化
	UASI	超声波辅助性喷雾电离
[0415]	SPA-nanoESI	固体探头辅助性纳米电喷雾电离
	PAUSI	纸辅助性超声喷雾电离
	DPESI	直接探头电喷雾电离
	ESA-Py	电喷雾辅助性热解电离
	APPIS	环境压力热电离子源
	RASTIR	远程分析物取样运输和电离继电
	SACI	表面活化的化学电离
	DEMI	解吸电喷雾亚稳态感应性电离
	REIMS	快速蒸发电离质谱法
	SPAM	单颗粒气溶胶质谱法
	TDAMS	基于热解吸的环境质谱法
	MAII	基质辅助性入口电离
	SAII	溶剂辅助性入口电离
	SwiFERR	开关式铁电等离子体电离器
	LPTD	莱顿弗罗斯特现象(Leidenfrost phenomenon) 辅助性热解吸

[0416] 根据一个实施例,环境电离离子源可包括快速蒸发电离质谱(“REIMS”)离子源,其中RF电压被施加至一个或多个电极以便经由焦耳加热生成气溶胶或手术烟雾卷流。

[0417] 然而,将了解的是,也可以利用其他环境离子源,包括上文提及的那些。例如,根据另一个实施例,环境电离离子源可包括激光电离离子源。根据一个实施例,激光电离离子源可包括中-IR激光消融离子源。例如,存在若干激光发射接近于2.94 μm 或在2.94 μm 处的辐射,其与水吸收谱中的峰相对应。根据各个实施例,环境电离离子源可包括基于在2.94 μm 处的高水吸收系数具有接近于2.94 μm 的波长的激光消融离子源。根据一个实施例,激光消融

离子源可包括发射在 $2.94\mu\text{m}$ 处的辐射的Er:YAG激光器。

[0418] 考虑其他实施例,其中,中红外光参数振荡器(“OPO”)可用于产生具有比 $2.94\mu\text{m}$ 更长的波长的激光消融离子源。例如,Er:YAG泵送的ZGP-OPO可用于产生具有例如 $6.1\mu\text{m}$ 、 $6.45\mu\text{m}$ 或 $6.73\mu\text{m}$ 的波长的激光辐射。在一些情况下,可有利的是使用具有比 $2.94\mu\text{m}$ 更短或更长的波长的激光消融离子源,因为将仅消融表面层并且可引起更少热损害。根据一个实施例,可使用Co:MgF₂激光器作为激光消融离子源,其中该激光器可从 $1.75\mu\text{m}$ 调谐至 $2.5\mu\text{m}$ 。根据另一个实施例,由Nd:YAG激光器泵送的光参数振荡器(“OPO”)系统可用于产生具有 $2.9\text{--}3.1\mu\text{m}$ 之间的波长的激光消融离子源。根据另一个实施例,具有 $10.6\mu\text{m}$ 的波长的CO₂激光可用于生成气溶胶、烟雾或蒸气。

[0419] 根据其他实施例,环境电离离子源可包括超声波消融离子源或者生成液体样品(该液体样品随后作为气溶胶抽吸)的混合电外科-超声波消融源。超声波消融离子源可包括聚焦或未聚焦超声波。

[0420] 根据一个实施例,用于由目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟雾或蒸气的第一装置包括利用RF电压(诸如连续RF波形)的工具。根据其他实施例,可使用射频组织切除系统,该系统被安排成用于将脉冲的等离子体RF能量供应至工具。该工具可包括例如等离子体刀(RTM)。脉冲等离子体RF工具在比常规电外科工具低的温度(例如 40°C – 170°C ,接着 200°C – 350°C)下操作,从而减小热损伤深度。脉冲波形和占空比可经由沿着薄绝缘电极的切割边缘诱导等离子体来用于切割和凝固的操作模式两者。

[0421] 根据一个实施例,第一装置包括手术水/盐水射流装置(诸如切除装置)、此装置与在此的任何其他装置的混合装置、电外科氩等离子体凝固装置、混合氩等离子体凝固以及水/盐水射流装置。

[0422] 考虑其他实施例,其中用于由目标生成气溶胶、烟雾或蒸气的第一装置可包括氩等离子体凝固(“APC”)装置。氩等离子体凝固装置涉及使用经过探头引导的电离氩气(等离子体)的射流。该探头可穿过内窥镜。氩等离子体凝固大致上是非接触过程,因为探头被放置在距离目标一定距离处。氩气从探头中发射出来并且然后由高电压放电(例如, 6kV)电离。然后将高频电流传导穿过气体射流,从而使得目标在射流另一端凝固。凝固深度通常仅为数毫米。

[0423] 于在此的任一方面或实施例中披露的第一装置、手术或电外科工具、装置或探头或其他取样装置或探头可包括非接触性手术装置,诸如以下一种或多种:水力外科(hydrosurgical)装置、手术水射流装置、氩等离子体凝固装置、混合氩等离子体凝固装置、水射流装置以及激光装置。

[0424] 非接触性手术装置可被定义为一种手术装置,该手术装置被安排并适配成用于切除、破裂、液化、抽吸、电灼或以其他方式破坏生物组织而无需物理接触该组织。实例包括激光装置、水力外科装置、氩等离子体凝固装置以及混合氩等离子体凝固装置。由于非接触性装置可不与组织物理接触,该程序可视为相对安全的并且可用于治疗具有低细胞内结合的精细组织,诸如皮肤或脂肪。

[0425] 快速蒸发电离质谱(“REIMS”)

[0426] 图1示出一种快速蒸发电离质谱(“REIMS”)方法,其中两极钳1可与患者3的体内组织2接触。在图1所示的实例中,两极钳1可在对患者大脑进行手术操作过程期间与患者3的

大脑组织2接触。来自RF电压发生器4的RF电压可施加于两极钳1,从而引起对组织2的局部焦耳加热或透热加热。因此,生成气溶胶或手术卷流5。然后可经过两极钳1的冲洗口捕获或以其他方式抽吸气溶胶或手术卷流5。因此将两极钳1的冲洗口再次用作抽吸口。气溶胶或手术卷流5然后可从两极钳1的冲洗(抽吸)口传到管6(例如,1/8"或3.2mm直径的特氟龙(RTM)管)。管6被安排成用于将气溶胶或手术卷流5转移至质谱仪8的大气压接口7。

[0427] 根据各个实施例,可在大气压接口7处将包含有机溶剂诸如异丙醇的基质添加到气溶胶或手术卷流5中。然后气溶胶3和有机溶剂的混合物可被安排成用于冲击质谱8的真空腔室内的碰撞表面上。根据一个实施例,可加热该碰撞表面。使气溶胶在冲击碰撞表面时电离,从而生成分析物离子。生成分析物离子的电离效率可经由添加有机溶剂(即,基质)来改进。

[0428] 然后使经由使气溶胶、烟雾或蒸气5冲击碰撞表面上而生成的分析物离子穿过质谱仪或离子迁移谱仪的后续级并且在质量和/或离子迁移率分析器中经历质量和/或离子迁移率分析。质量分析器可例如包括四极杆质量分析器或飞行时间质量分析器。

[0429] 图2示出一个实施例的示意图。该装置可包括离子分析器207,该离子分析器具有入口206、真空区域208、碰撞表面209以及安排在真空区域208内的离子光学件212诸如梯阶波(RTM)离子导向件。该装置也可包括样品转移管202和基质引入导管203。样品转移管202具有用于接收来自所研究样品的气溶胶样品201(其可对应于关于图1所述的气溶胶或手术卷流5)的入口和连接至离子分析器207的入口206的出口。基质引入导管203具有用于接收基质化合物的入口和与样品转移管202相交以便允许基质204在样品转移管202中与气溶胶样品201相互混合的出口。可在管202、203和206之间的接合部处提供T-接合部件。管202、203和206可以可拆卸地插入到T-接合部中。

[0430] 现在将描述一种操作图2的装置的方法。可使样品诸如生物样品经受REIMS技术。例如,可使用透热装置从样品中蒸发生物组织以便形成气溶胶,例如如上文关于图1所述的。然后将气溶胶颗粒201引入到样品转移管202的入口中。将基质化合物204引入到基质引入导管203的入口中。经由处于比管202、203的入口更低的压力下的真空腔室208引起的压差,将气溶胶颗粒201和基质化合物204朝向离子分析器207的入口206抽吸。气溶胶颗粒201可在样品转移管202与基质引入导管203交叉的区域中并在该区域下游碰到基质化合物204的分子。气溶胶颗粒201与基质204相互混合,以便形成含有基质分子205的气溶胶颗粒,所述气溶胶颗粒中存在气溶胶样品201和基质化合物204的两种分子成分。基质分子204可以与气溶胶样品201的分子成分相比过量。

[0431] 颗粒205可离开样品转移管202并进入离子分析器207的入口206。颗粒205然后进入降压区域208并且由于从样品转移管202进入真空区域208的气体绝热膨胀并由于相关自由射流形成而获得大致线性速度。加速颗粒205可以冲击碰撞表面209,其中该冲击事件使颗粒205破裂,从而导致最终形成气溶胶样品201的分子成分的气相离子210并形成基质分子211。碰撞表面209可以被控制并维持在大大高于环境温度的温度下。

[0432] 基质204可包括用于分析物201的溶剂,以使得分析物201可以溶解在基质204中,从而消除分析物分子201之间的分子间键合。这样,当该溶解的分析物205随后与该碰撞表面209碰撞时,溶解的分析物205将破裂成液滴并且任何给定的液滴可能含有比在基质不存在的情况下更少的分析物分子。这进而在每个液滴中的基质被蒸发时导致更有效的分析物

离子210生成。基质可包括有机溶剂和/或挥发性化合物。基质可包括极性分子、水、一种或多种醇、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮或乙腈。异丙醇是特别受关注的。

[0433] 基质分子211可自由扩散到真空中。相比之下,气溶胶样品201的分子成分的气相离子210可由离子光学件212转移至离子分析器207的分析区域(未示出)。离子210可经由向离子光学件212施加电压来引导至分析区域。然后这些离子由离子分析器分析,该离子分析器可包括质谱仪102或离子迁移谱仪或两者的组合。作为分析的结果,可获得关于样品201的化学信息。

[0434] 图3示出基本上类似于关于图2所示和所述的实施例的示意图,除了样品201由流体/液体转移泵或文丘里泵240递送并且基质204可以液体形式递送。这允许基质化合物204在引入到离子分析器207之前作为蒸气或液体混合到气溶胶201中。

[0435] 文丘里泵240可包括入口管242,该入口管可连接至装置或探头(例如,如在此所述的REIMS装置或探头)并且可被配置成用于将气溶胶颗粒或液体从样品(例如,生物组织)运输至文丘里泵240。

[0436] 文丘里泵可包括气体入口244,该气体入口可被安排并适配成用于将气体(例如,氮气或标准医学空气)引入到气溶胶颗粒201或液体的流动路径,该气溶胶颗粒或液体由入口管242运输到文丘里泵240中。文丘里泵240可因此促进对含有分析物的气溶胶颗粒201或其他气态样品的抽吸。文丘里泵还包括用于将文丘里气体从系统中排出以使得它不被引导到质谱仪207的真空腔室208中的排出口246。

[0437] 文丘里泵240可包括样品转移部分或毛细管202,所述样品转移部分或毛细管可被安排并适配成用于将由文丘里泵240产生的样品和气体混合物朝向接合部248引导。基质引入导管203被安排并适配成用于将基质或基质化合物204引入到接合部248并将基质化合物204的流朝向入口管206引导。

[0438] 气溶胶颗粒201和基质204可在接合部248处相互混合并且所得气溶胶颗粒205可经由来自真空腔室208的吸力被携带到入口管206中。较大气溶胶颗粒201可能太重而不能被携带到入口管206中并且可行进通过接合部248并经由排出口246离开设备。

[0439] 虽然在图3中示出为连续的,但是样品转移部分202可以是来自接合部248和入口管206的单独部件。接合部248可包括用于连接至单独样品转移部分202的连接器或连接部分(未示出)。接合部248与样品转移部分206之间的连接可以是流体密封的和/或可包括环形夹。

[0440] 如上文所述的,重要特征是形成含有初始分析物气溶胶成分201和基质化合物204的分子簇205,接着对这些簇205进行表面诱导解离。根据一个实施例使用基质204的益处可从图4A和图4B中可见。

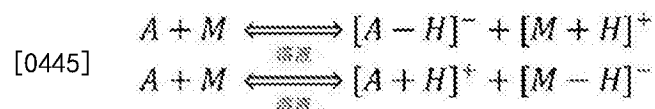
[0441] 图4A示出经由使样品经历REIMS技术获得的质谱,其中气溶胶由目标生成,该气溶胶与加热的碰撞表面碰撞并且对由此生成的所得离子进行质量分析。图4B中的质谱经由使相同样品经历相同分析技术来获得,除了气溶胶在与碰撞表面碰撞之前与基质(异丙醇)混合并且然后进行质量分析。由图4A和图4B中的两个质谱可看出,使用基质大大增加了所检测离子的强度。

[0442] 认为存在若干种机制,经由这些机制,添加该基质可改进分析物的电离。例如,可发生导致分析物质子化或去质子化的机制。可替代地或另外地,可发生涉及从分析物去除

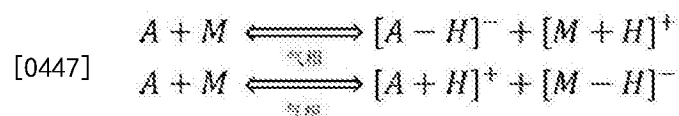
水和/或氨的反应。可替代地或另外地,金属离子诸如钠的加合可在机制中起作用。最可能的质子化或去质子化机制类似于MALDI方法。

[0443] 认为添加基质来改进分析物的电离的主导机制是通过稀释或溶解分析物以便经由离子解离促进分析物在溶液相中的形成。正在分析的样品可含有抗衡离子,诸如 Na^+ 、 K^+ 、 H_3O^+ 等,这些抗衡离子与分析物相互作用以便促进溶液相分析物离子的形成。所得分析物离子然后在与表面碰撞后、经由去溶剂化作用或经由所谓MALDI幸运残存物机制与气相中的基质分离(例如,在与碰撞表面碰撞和/或蒸发之后)。

[0444] 认为根据基质特征,以环境电离技术如REIMS进行电离的可能基质增强机制涉及在溶液中形成基质(M)离子和分析物(A)离子,如下。



[0446] 可替代地,在气相中发生分析物的电离,例如,如生物物理学报(Biochimica et Biophysica Acta) 1458 (2000) 6-27中所述的。然而,认为此机制在能量方面不太有利。气相中基质(M)离子和分析物(A)离子的形成可如下进行:



[0448] 在气相或液相中可发生电离。由于含有基质和分析物分子的液滴在与碰撞表面接触后快速去溶剂化,这使得它们以极为贴近的高浓度进入气相中。

[0449] 质子交换可以经由两种不同类型的转变发生。由于存在对转移的潜在势垒,经由过势垒(over barrier)转变或下势垒(under barrier)(隧穿)转变可发生质子交换。下势垒转变的概率取决于势垒的形式并且取决于有待隧穿的颗粒的能量(E)。能量依赖性非常强并且大约是 $\exp(E/\Delta E)$ 形式的指数,其中 ΔE 是给定势垒的能量特性。考虑到质子处于能量水平E下的概率,需要‘纯’隧穿概率乘以玻尔兹曼因子(Boltzmann factor) $\exp(-E/kT)$ 。因此,水平E的总贡献与 $\exp(E/\Delta E - E/kT)$ 成比例。

[0450] 因此,存在两种有限情况。如果 $\Delta E \gg kT$,那么该概率倾向于是 $\exp(-E/kT)$,并且最可能的机制是通过从基态隧穿进行的量子行为。可替代地,如果 $\Delta E \ll kT$,那么质子最可能处于最高可能的E水平下,即处于势垒顶部,并且因此最可能的转移机制是过势垒转变。对于第一种限制情况,质子转移的概率强烈取决于其振动波功能的重叠,因此经由引入基质观察到的电离增强程度对于给定的分析物和给定的基质M而言将是特定的。这是例如参考图4A-图4B所观察到的内容,其中清楚的是由于基质添加而对质量766.6Da的离子的电离增强大于对质量885.6Da的离子的电离增强。

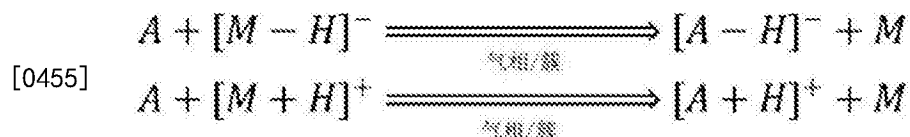
[0451] 再次类似于MALDI机制的另一种可能的机制是两步过程。第一步骤是在基质-分析物溶液中形成主要基质(M)离子,如下:



[0453] 根据克诺克慕斯(Knockenmuss)(分析者(Analyst) 2006, 131966-986),这将保持两步过程的最有争议的方面。

[0454] 该过程的第二步骤可涉及卷流中的离子-分子反应,所述卷流形成为液滴而打击

碰撞表面(可经加热或不加热),如下:



[0456] 在簇形成情况下,进一步去溶剂化可导致带电荷分子离子的分离。

[0457] 图5A示出用于将分析物气溶胶和基质引入到质谱仪中的质谱仪接口的另一个实施例。该仪器包括文丘里泵501。文丘里泵501可包括管502,该管可连接至装置或探头(例如,如在此所述的REIMS装置或探头)并且可被配置成用于将气溶胶颗粒从样品(例如,生物组织)运输至文丘里泵501。文丘里泵501可包括气体入口503,该气体入口可被安排并适配成用于将气体(例如,文丘里气体)引入到气溶胶颗粒的流动路径,该气溶胶颗粒由管502运输到文丘里泵501中。文丘里泵501可包括细长样品转移管504,该细长样品转移管可被安排并适配成用于经由样品转移管504的出口端506将样品和气体混合物从管502转移到取样装置510上。

[0458] 取样装置510可广泛地包括中空管或汽笛512、基质引入导管530和入口管540。基质引入导管530可被安排并适配成用于穿过基质引入导管530内的通道534(图5B)引入液体形式的基质。基质穿过设置或位于汽笛512内的端534离开基质引入导管530,并且其可由抽吸到入口管540中的气体雾化。基质雾化品质可由取样装置510的各部件之间的大小和/或相对距离进行控制并受其影响,如下文更详细描述。

[0459] 入口管540形成离子分析器或质谱仪的入口并且可被安排并适配成使得样品、气体和基质的混合物穿过设置或位于汽笛512内的入口管540的一端542并且穿过通路544以转移到离子分析器或质谱仪中。在这些安排中,碰撞表面209被安排在入口管540下游。

[0460] 图5C示出取样装置510的近视图。

[0461] 汽笛512可以以任选地具有第一侧522和第二相反侧524的中空管的形式提供,该第一侧可被安排成面向样品转移管504的出口端506,该第二相反侧任选地背离样品转移管504的出口端506。

[0462] 汽笛512可包括第一端518,该第一端可同心地位于入口管540周围并且可与其密封接合。汽笛可包括第二端520,该第二端可同心地位于基质引入导管530周围并且可与其密封接合。

[0463] 空隙、孔口或切口514可提供在汽笛512的第二侧524上,并且切口514可形成一个入口以使得从样品转移管504的出口端506流过汽笛512的样品和气体混合物可转移到汽笛512内部。

[0464] 排出样品转移管504的出口端6的样品和气体混合物可冲击汽笛512的第一侧522,并且然后行进在外部表面周围并行进入切口514。一旦样品和气体混合物处于汽笛的内部,则其可与从基质引入导管530中出现的雾化基质混合,之后样品、气体和基质的混合物穿过入口管540的端542任选地转移到入口管540中。样品、气体和基质的混合物然后可经由通路544转移到离子分析器或质谱仪中。

[0465] 将切口514定位在汽笛512的第二侧524上意味着样品和气体混合物最初冲击在未直接暴露于质谱仪的真空中的表面上。因此,在各个实施例中,取样装置510被安排并适配成使得样品和气体混合物最初冲击在未直接暴露于质谱仪的真空中的表面上。

[0466] 当汽笛512以横截面查看(例如,如图5A和图5B所示)时,切口514可具有基本上半圆形的轮廓。这将意味着切口514的边缘517当从面向汽笛512的第二侧524的方向查看时是椭圆形的(参见图5C)。可替代地,当汽笛512以横截面查看时切口514可具有不同形状的轮廓,例如正方形、三角形或不规则形状的轮廓。当然后从面向汽笛12的第二侧524的方向查看汽笛512时切口514的边缘517也可以是正方形、三角形或不规则形状(参见图5C)。

[0467] 汽笛512的位置和取向可以影响转移至质谱仪中的样品的数量和品质。切口514可以包括可以与样品转移管504的纵向中心线508一致的中心点516。图5C示出汽笛512的第二侧524的视图(汽笛512单独示出在图5C中),并且中心点516可被看作椭圆的中心点。

[0468] 汽笛512可被取向成使得汽笛的纵向轴526与切口514的对称轴重合。中心点516可位于汽笛512的纵轴526上和/或切口的对称轴上。切口的对称轴可以包括纵向对称轴,其中纵向方向可被定义为沿着纵向轴526的方向。

[0469] 取样装置510的各部件的位置也可以影响转移至质谱仪中的样品的数量和品质。

[0470] 现在参考图5B,距离x被定义为基质引入导管530的端534与入口管540的端542之间的距离(例如,最短距离)。

[0471] 距离y被定义为切口514的中心点516与入口管540的端542之间的距离(例如,最短距离)。

[0472] 距离z被定义为样品转移管504的出口端506与汽笛512(例如,汽笛512的第一侧522)之间的距离(例如,最短距离)。

[0473] 基质引入导管530的直径a也可以影响转移至质谱仪的样品的数量和品质,并且也可以在基质离开基质引入导管530的一端时影响基质的雾化。

[0474] 入口管540的直径b和样品转移管504的直径c也可以影响转移至质谱仪中的样品的数量和品质。

[0475] 直径a、b和c可分别对应于在基质引入导管530的端532处、在入口管的端542处和在样品转移管504的出口端506处的直径。

[0476] 直径a、b和c中的任一个或所有可以大于、小于或基本上等于0.2mm、0.4mm、0.6mm、0.8mm、1mm、1.2mm、1.4mm、1.6mm、1.8mm、2mm、2.2mm、2.4mm、2.6mm、2.8mm、3mm、3.2mm、3.4mm、3.6mm、3.8mm、4mm、4.2mm、4.4mm、4.6mm、4.8mm或5mm。

[0477] 可以改变直径/距离a、b、c、x、y以及z中的任一个或所有来优化转移至质谱仪中的样品的数量和品质。

[0478] 本披露的各方面可延伸至优化取样装置510的方法,这些方法包括鉴别与取样装置相关的一个或多个参数(例如离子丰度或离子信号强度)并改变距离a、b、c、x、y以及z中的一个或多个直到一个或多个参数得到优化或处于最大值或最小值。

[0479] 文丘里泵501可以用于将气溶胶颗粒引入到样品转移管504中。可提供取样装置510,以对气溶胶进行取样。基质引入导管530可被安排成用于将基质(诸如异丙醇)引入到取样装置510中并且入口管540可被安排成用于将气溶胶颗粒和基质的混合物向前引导到离子分析器或质谱仪上。

[0480] 文丘里泵501可有利于抽吸含有分析物的气溶胶或其他气态样品并且可由氮气或标准医学空气驱动。气溶胶取样可被安排成用于与文丘里泵501的出口端506正交地发生,如由图1A和图1B所示的。基质引入导管530的出口532可与离子分析器或质谱仪的入口管

540间隔开距离 x 。距离 x 可按要求修改以实现最佳离子信号强度。

[0481] 改变距离 x 的值可以改变气体吸入到入口管540中的速度并且可对雾化条件具有影响。如果雾化条件不太有利,那么基质液滴可能不具有用于与分析物气溶胶相互作用的正确大小和/或当气溶胶与碰撞表面碰撞时不能有效破裂。

[0482] 图6示出当基质流速被设定至约0.2ml/min时由离子分析器207针对在基质引入导管530的出口532与入口540之间的不同距离 x 获得的离子信号的强度。图6示出以下值时的离子信号: $x=0\text{mm}$ 、 $x=1\text{mm}$ 、 $x=2\text{mm}$ 、 $x=4\text{mm}$ 、 $x=4.5\text{mm}$ 、 $x=5\text{mm}$ 以及 $x=5.2\text{mm}$ 。可以看出,当距离 x 是约0mm(即,基质导管530的出口接触入口540)时,那么未检测到离子信号。当距离 x 增加至约1mm时,检测到离子信号。当距离 x 从约1mm增加至约2mm时,离子信号的相对强度增加。当距离 x 从约2mm增加至约4mm时,离子信号的相对强度进一步增加。当距离 x 从约4mm增加至约4.5mm时,离子信号的相对强度降低。当距离 x 从约4.5mm进一步增加至约5mm时,离子信号的相对强度显著降低。当距离 x 从约5mm增加至约5.2mm时,基本上未检测到离子信号。这表明所检测的离子信号可经由选择适当的 x 值来优化。

[0483] 随着基质204离开基质引入导管530,该基质可由抽入到离子分析器入口240中的气体雾化。据信改变距离 x 的值会改变气体抽入到离子分析器入口240中的速度并且因此影响雾化条件。如果雾化条件十分不利,那么基质液滴可能不具有用于与分析物气溶胶201相互作用的正确大小和/或当与碰撞表面209碰撞时不能很好地破裂。

[0484] 测试不同基质204(例如,异丙醇)流速对谱外观的影响。

[0485] 图7示出当基质引入导管230的出口232与至离子分析器207的入口240之间的间隔 x 设定为约2.5mm时由离子分析器207针对基质204的不同流速获得的离子信号的强度。在流速约0.2ml/min时测量离子信号。然后将流速增加至约0.4ml/min,从而导致离子信号强度增加。将流速进一步增加至约0.8ml/min,从而导致离子信号强度降低。然后将流速降低至约0.1ml/min,从而导致离子信号强度降低。然后将流速进一步降低至约0.05ml/min,从而导致离子信号强度进一步降低。然后将流速进一步降低至约0.025ml/min,从而导致离子信号强度进一步降低。又然后将流速进一步降低至约0.01ml/min,从而导致离子信号强度进一步降低。这表明离子信号不必简单地经由增加基质204的流速来改进,而是流速可被优化来产生最佳离子信号强度。

[0486] 图8A-图8I示出使用0.01至0.25mL/min之间的流速获得的不同异丙醇流速对脆弱拟杆菌的REIMS谱轮廓的影响。图8A-图8I示出覆盖磷脂分析物的质量范围500-900的谱。在此样品的分析中存在的异丙醇的影响在极低速率(例如,从0.02mL/min开始)下是可检测,并且由谱中的 m/z 590(神经酰胺物质)和 m/z 752(α -半乳糖酰基鞘氨醇)的外观而清楚可见的。发现当进一步增加异丙醇流速时这些物质的相对丰度增加。

[0487] 尽管在图5中基质已被描述为被背向入口240引入到离子分析器207和样品转移管504的下游,但是该基质可以可替代地引入到样品转移管504中。

[0488] 可替代地,基质可被引入在转移管504圆周周围的位置处并且可由气流扫向离子分析器207的入口240并扫入到该入口中。

[0489] 校准/锁定质量/锁定迁移率化合物可于在此所述的各种技术中用于校准离子分析器或者向离子分析器提供参考质量。校准、锁定质量或锁定迁移率化合物可经由基质引入导管203、经由样品转移管202或在另一个位置中引入。

[0490] 图9A和图9B示出根据一个实施例经由分析猪肌肉样品获得的两个质谱。图9A的质谱是当经过基质导管203将锁定质量化合物(脑啡肽)引入到分析器207中时获得的。锁定质量化合物的峰可被观察为质谱中的第一峰。锁定质量离子的质荷比是预先已知的并且可用于校准质量分析器207,以使得可以更准确地确定所检测的其他离子的质荷比。图9B中所示的质谱是使用与图9A中的谱相同的方法获得的,除了在分析中未使用锁定质量化合物。可以看出两个质谱基本上是相同的,除了在图9A的质谱中检测到锁定质量离子。因此清楚的是技术中锁定质量化合物的引入不会影响由离子分析器207测量的质谱。

[0491] 图10示出由在四天内对猪脑的主分量分析获得的图。在未使用锁定质量化合物的情况下获得第1天和第4天的数据,而第2天和第3天的数据通过使用锁定质量化合物来获得。在600-900质量单位范围内进行分析并且因此在图中未示出锁定质量离子,因为锁定质量离子是处于此范围之外(参见图9A)。主分量分析显示通过使用锁定质量化合物获得的数据不可与未使用锁定质量化合物的情况下获得的数据分离,并且由于来自不同天数的数据获得的方差显著大于由于包含锁定质量化合物而获得的任何方差。

[0492] 图11示出用于分析从猪肾皮质、猪肝、猪脑、猪心肌肉以及其他猪肌肉获得的数据的主分量分析的结果。一些数据使用锁定质量化合物获得并且一些数据在未使用锁定质量化合物的情况下获得。然而,每种类型的组织的数据在图的特定区域中很好地群集,这表明锁定质量化合物的使用不会影响分析和组织分类。

[0493] 已确定可使用超过一种不同的已知锁定质量化合物而不会不利地影响样品的分析。可以使用一种或多种精确的锁定质量化合物和/或可以使用一种或多种外部锁定质量化合物。

[0494] 图12A和图12B示出本发明中可用的碰撞表面的示例性配置的示意图。图12A对应于图2和图3所示的碰撞表面209。例如,碰撞表面209可以是球形的不锈钢碰撞表面209a并且可从入口毛细管206的端安装到分析器207中约6mm。图12B示出可使用的替代性碰撞表面209,该替代性碰撞表面209可为线圈形的碰撞表面209b的形式。离子可通过离子光学件212转移至离子分析器207的分析区域(未示出)。如上文所讨论的,离子光学件212可包括梯阶波(RTM)离子导向件。

[0495] 可以考虑,该碰撞表面可以是其他形状,诸如基本上圆柱形、管形、杆形、半球形、泪珠形、板形、凹形、碟形或圆锥形。还可以考虑,该碰撞表面可由具有入口和出口的中空碰撞组件的内表面形成。气溶胶可穿过入口进入并且然后冲击到碰撞组件的内表面上以便形成或释放分析物离子。这些分析物离子然后可经由所述出口从所述碰撞组件中发出。碰撞组件的内横截面面积可以是基本上恒定的或者在从入口到所述出口的方向上减小,即碰撞组件可以是漏斗形的、管形的或圆柱形的。还已发现与中空漏斗形碰撞组件或中空圆柱形碰撞组件相关的实施例产生高离子产率(或改进的电离效率)以及信噪比方面的显著改进。另外,还已发现这些实施例使得非在分析上受关注的背景簇对碰撞组件和下游离子光学件的污染较少。

[0496] 已认识到REIMS机制可导致对带正电荷离子和带负电荷离子的基本上相等的生成,这随后可形成具有中性电荷的相对大的分子簇。这些中性簇不能由分析器或谱仪内的电场良好操作,并且因此可例如被仪器离子光学件212消除。在此所述的碰撞表面209用于打碎分子簇205,从而释放离子,以使得这些离子由分析器或谱仪内的电场引导。然而,还已

认识到碰撞表面209的提供可诱导不同样品测量之间的交叉污染。例如,发现某些细菌代谢物在仅少量重复测量之后诱导相对强的记忆作用,这些细菌代谢物例如由拟杆菌属产生的某些鞘脂类或者由某些芽孢杆菌属产生的脂多肽诸如表面活性肽和地衣素。此交叉污染可在每次分析之前经由清洁大气压接口来减轻。然而,这是不希望的,尤其是在自动化仪器中。为了避免对碰撞表面209的污染,可将该表面加热至例如几百摄氏度。例如,加热碰撞表面209可使碰撞表面209上的碳化物沉积物与穿过入口毛细管206引入的氧反应。这些碳化物沉积物然后将转化成CO₂气体,这些气体可离开碰撞表面209并且因此在随后的分析过程中不会污染仪器。图12B的线圈形碰撞表面209b提供尤其可再现的热分布。

[0497] 碰撞元件或表面209可由一种材料构造,该材料可经由使电流穿过其,例如经由施加热量图12B中的电压V来加热,从而使其能够在分析期间被容易地加热。例如,碰撞表面209可由耐热性铁-铬-铝(FeCrAl)合金诸如铬铝钴耐热钢(kanthal)制造出来。使用此加热的碰撞表面209显著减小了记忆作用并且因此可极大地减少仪器清洁频率。例如,能够记录数以千计的数据库条目而无任何记忆作用并且甚至延长对脂多肽的暴露不会导致任何观察到的遗留物。

[0498] 在一些情况下,使用加热的碰撞表面209获得的谱曲线可能不同于使用未加热的碰撞表面209获得的谱曲线,例如,如图13A和图13B所示的。

[0499] 图13A和图13B示出经由分别使用未加热的碰撞表面和加热的碰撞表面分析脆弱拟杆菌而获得的谱曲线。这指示并非所有谱成分是热稳定到足以使用这种类型的加热的表面技术进行分析。例如,加热的表面的影响似乎对于磷脂酸(其在例如真菌诸如白色念珠菌中常见)和鞘脂物质(其在例如拟杆菌门中常见)是尤其强的,而该加热的表面大体上对于所观察到的磷脂酰甘油和磷脂酰乙醇胺(其例如是奇异变形杆菌中的主要磷脂物质)的谱外观几乎不具有影响。

[0500] 如上文所述的,已发现在碰撞表面209上游引入基质化合物204诸如异丙醇(1PA)改进了分析物电离和仪器灵敏度。还已发现引入基质化合物204可恢复经由使用加热的碰撞表面而非未加热的碰撞表面会另外丧失的谱特征。例如,图13A和图13B表明已发现使用加热的碰撞表面消除谱特征诸如脆弱拟杆菌中的神经酰胺。已发现在将取样气溶胶201引入到质量分析器207或谱仪中之前将异丙醇引入到取样的气溶胶中会恢复这些谱特征并且生成与在使用未加热碰撞表面情况下的大气压接口的质谱指纹类似的质谱指纹。另外,将基质204(例如,异丙醇)添加到样品气溶胶201中引起与直接气溶胶引入相比类似或更高的信号强度,并且因此能够使用文丘里泵213进行气溶胶运输。

[0501] 图14A-图14C示出经由分析白色念珠菌(酵母)的样品获得的三个质谱。图14A的质谱是在根据一个实施例将异丙醇(1PA)基质引入到加热的碰撞表面上游时获得的。图14B的质谱是使用与图14A的谱相同的方法获得的,除了没有引入异丙醇(1PA)基质。图14C的质谱是使用与图14B的谱相同的方法获得的,除了没有加热碰撞表面。图14A-图14C示出使用加热的表面和异丙醇基质对白色念珠菌(酵母)的谱外观的影响。这些实例显示使用加热的碰撞表面代替未加热的碰撞表面导致谱外观显著改变,其中白色念珠菌中的许多谱特征在相对强度方面显著减少或者总体消失。将异丙醇引入到具有加热的碰撞表面的系统中有助于避免此问题并且产生与使用未加热的碰撞表面获得的谱更类似的谱。

[0502] 如先前所述的,可使用锁定质量化合物(诸如脑啡肽)。在此可以考虑,锁定质量化

合物峰的强度可例如经由引入锁定质量化合物连同基质204来监测并用于确定基质204是否以希望的速率流动。这可用于确定基质化合物204一致地流动并且不是变速流。

[0503] 为了校准在此所述的仪器,可将校准物引入到仪器中并进行分析。例如,可在样品(例如,组织)分析之前和之后校准仪器,以确定是否存在任何质量偏移。可使用基质(例如,异丙醇)注射管203将校准物(例如,甲酸钠)引入到仪器中。然而,已发现基质注射管230的出口232与质量分析器207或谱仪的入口240之间用于校准的最佳距离可以比用于样品分析(例如,组织分析)的最佳距离 x 更短。为了解决此问题,在校准和组织分析期间可使用不同1PA毛细管长度。对于校准,可使用相对长的毛细管,而对于组织分析,可使用较短的毛细管。

[0504] 如上文所述的,基质引入导管可被安排在各种不同配置中。例如,基质引入导管可与质谱仪的入口管同轴并且被安排在该入口管内部。已发现从基质引入导管的出口到质谱仪的入口管的下游出口(即,真空腔室的入口)的距离十分重要。据信越大的距离允许分析物与基质之间越好的相互作用。

[0505] 图15A示出对于基质引入导管的出口与到质谱仪真空腔室的入口之间的几种不同距离,作为时间的函数检测到的总离子电流。正距离表示在质谱仪真空腔室入口的下游方向中的距离,而负距离表示质谱仪真空腔室入口的上游的距离。所分析的样品是猪肝并且基质是异丙醇。基质毛细管由石英玻璃制成,具有360 μm 的外径和250 μm 的内径。当基质引入导管的出口被安排在质谱仪真空腔室的入口上游(例如,在负距离处)时观察到相对强的背景噪声和强1PA信号。

[0506] 图15B-图15F示出在图15A的不同距离处获得的质谱。图15B-图15F分别示出在-10mm、-20mm、-24mm、0mm以及+2mm的距离处获得的质谱。可以看出,当基质引入管的出口被安排在真空腔室的入口处或该入口下游(即,0mm和+2mm的距离)时,基质的影响相对低。相比之下,基质引入管的出口被安排在真空腔室入口上游越远(即,负距离越大),基质所具有的影响越大。已确认在0mm距离处,增加基质流速不会改进所观察到的总离子电流。

[0507] 图16A示出与图15A的数据对应的数据,除了其中数据是使用具有100 μm 的内径的基质引入导管获得并且其中使用与图15A不同的距离。与图15A一样,基质引入管的出口被安排在真空腔室入口上游越远(即,距离越负),所观察到的离子信号增加越多。

[0508] 图16B示出在图16A的不同距离处获得的质谱。图16B-图16F分别示出在0mm、+2mm、-1mm、-10mm、-20mm、-30mm、-40mm以及-50mm的距离处获得的质谱。可以看出,当基质引入管的出口被安排在真空腔室的入口处或该入口下游(即,0mm和2mm的距离)时,基质的影响相对低。相比之下,基质引入管的出口被安排在真空腔室入口上游越远(即,负距离越大),基质所具有的影响越大。该质谱的噪声也比图15B-图15F的谱的噪声更小并且该基质具有更强的影响。已确认在0mm距离处,增加基质流速不会改进该质谱。

[0509] 图17A示出与图15A的数据对应的数据,除了其中数据是使用具有50 μm 的内径的基质引入导管获得并且其中使用与图15A不同的距离。与图15A一样,基质引入管的出口被安排在真空腔室入口上游越远(即,距离越负),图17A中观察到的离子信号增加越多。

[0510] 图17B-图17I示出在图17A的不同距离处获得的质谱。图17B-图17I分别示出在0mm、+2mm、-2mm、-10mm、-20mm、-30mm、-40mm以及-50mm的距离处获得的质谱。可以看出,当基质引入管的出口被安排在真空腔室的入口处或该入口下游(即,0mm和2mm的距离)时,基

质的影响最小。相比之下,基质引入管的出口被安排在真空腔室入口上游越远(即,负距离越大),基质所具有的影响越大。

[0511] 已发现基质导管的位置对离子信号的影响超过基质的流速。

[0512] 图18A-图18C示出当每个导管的出口被安排在真空腔室入口上游20mm并使用0.2ml/min的基质流速时对于分别具有50 μ m、100 μ m和250 μ m的内径的基质引入导管获得的三个谱。这些谱显示基质引入导管的内径越小,谱越好并且谱噪声越小。

[0513] 还已发现使基质引入导管的出口端呈锥形改进所检测到的离子信号强度。

[0514] 如上文例如结合图5B所述的,可使用汽笛安排进行取样。在此安排中,基质引入导管可与质谱仪的入口管同轴。如上文所述的,已发现从基质引入导管的出口到质谱仪的入口管的入口的距离x十分重要。

[0515] 图19A示出在汽笛安排中,对于基质引入导管的出口与质谱仪入口管的入口之间的几种不同距离,作为时间的函数检测到的总离子电流。所分析样品是猪肝并且基质是异丙醇。基质毛细管由石英玻璃制成,具有360 μ m的外径和250 μ m的内径。可以看出,对于基质导管出口与质谱仪管入口之间的不同距离而言,离子信号强度是大致相同的,直到约3-4mm的距离为止。

[0516] 图19B至图19H示出在图19A的不同距离处获得的质谱。图19B-图19F分别示出在6mm、5mm、4mm、3mm、2mm、1mm以及0mm的距离处获得的质谱。可以看出,这些谱在至多约3mm的距离处是非常类似的。

[0517] 图20A示出与图19A的数据对应的数据,除了其中数据是使用具有100 μ m的内径的基质引入导管获得。可以看出,对于基质导管出口与质谱仪管入口之间的不同距离而言,离子信号强度是大致相同的,直到约3mm的距离为止(尽管大部分强度是在约2mm的距离处)。在大于3mm的距离处,离子信号强度下降。

[0518] 图20B至图20G示出在图20A的不同距离处获得的质谱。图20B-图20G分别示出在5mm、4mm、3mm、2mm、1mm以及0mm的距离处获得的质谱。

[0519] 图21A示出与图19A的数据对应的数据,除了其中数据是使用具有50 μ m的内径的基质引入导管获得并且其中示出另外距离的数据。可以看出,对于基质导管出口与质谱仪管入口之间的不同距离而言,离子信号强度是大致相同的,直到约4mm的距离为止。在大于4mm的距离处,离子信号强度下降。

[0520] 图21B至图21I示出在图21A的不同距离处获得的质谱。图21B-图21I分别示出在7mm、6mm、5mm、4mm、3mm、2mm、1mm以及0mm的距离处获得的质谱。

[0521] 使用根据本发明的各个实施例的方法和技术分析各种生物样品。这些分析表明使用碰撞表面和/或基质改进由分析物获得的离子信号。

[0522] 图22A-图22C各自示出使用REIMS技术以负离子模式对羊肝进行分析而获得的质谱。每个谱表示由五种样品获得的数据。图22A的谱是在未将基质引入到分析物流中并且未使用碰撞表面的情况下获得的。图22B的谱是在将基质(异丙醇,速率为0.2mL/min)引入到分析物流中并且未使用碰撞表面的情况下获得的。图22C的谱是在将基质(异丙醇,速率为0.2mL/min)引入到分析物流中并且使用碰撞表面的情况下获得。通过比较这些谱可以看出,基质的使用增加了分析物离子信号强度,甚至是在未使用碰撞表面的情况下也如此,并且基质和碰撞表面的组合使用显著增加了分析物离子信号的强度。

[0523] 图23A-图23C各自示出使用REIMS技术以正离子模式对羊肝进行分析而获得的质谱。每个谱表示由五种样品获得的数据。图23A的谱是在未将基质引入到分析物流中并且未使用碰撞表面的情况下获得的。图23B的谱是在将基质(异丙醇,速率为0.2mL/min)引入到分析物流中并且未使用碰撞表面的情况下获得的。图23C的谱是在将基质(异丙醇,速率为0.2mL/min)引入到分析物流中并且使用碰撞表面的情况下获得的。与图22A-图22C所示的负离子模式一样,通过比较图23A-图23C的正离子模式谱可以看出,使用基质增加了分析物离子信号强度,甚至在未使用碰撞表面的情况下也如此,并且基质和碰撞表面的组合使用显著增加了分析物离子信号的强度。

[0524] 还发现在未使用基质的情况下对高脂肪组织诸如正常乳房组织的分析可生成很少或不生成离子信号。

[0525] 图24A示出在未使用基质的情况下由分析正常乳房组织获得的质谱。图24B示出在使用异丙醇作为基质的情况下由分析正常乳房组织获得的质谱。通过比较这些谱可以看出,基质的使用显著改进了分析物离子的信号强度。

[0526] 分析样品谱

[0527] 旨在落入本发明的范围内的一系列分析技术给出在下表中:

	分析技术
	单变量分析
	多变量分析
	主分量分析 (PCA)
	线性判别分析 (LDA)
	最大边缘准则 (MMC)
	基于库的分析
	软独立建模分类类比 (SIMCA)
	因子分析 (FA)
	递归分区 (决策树)
	随机森林
	独立组分分析 (ICA)
	偏最小二乘判别分析 (PLS-DA)
	对潜在结构的正交 (偏最小二乘) 投影 (OPLS)
[0528]	OPLS 判别分析 (OPLS-DA)
	支持向量机 (SVM)
	(人工) 神经网络
	多层感知机
	径向基函数 (RBF) 网络
	贝叶斯分析
	聚类分析
	核心化方法
	子空间判别分析
	k-最近邻算法 (KNN)
	二次判别分析 (QDA)
	概率主分量分析 (PPCA)
	非负矩阵因式分解
	k-平均值因式分解
	模糊 c-平均值因式分解
	判别分析 (DA)

[0529] 也可使用以上分析方法的组合, 诸如PCA-LDA、PCA-MMC、PLS-LDA等。分析样品谱可包括用于维数约减的无监测分析接着用于分类的监测分析。作为实例, 现在将更详细描述许多不同的分析技术。

[0530] 多变量分析-开发用于分类的模型

[0531] 作为实例, 现在将描述一种使用对多个参考样品谱的多变量分析来建立分类模型

的方法。

[0532] 图25示出一种使用多变量分析建立分类模型的方法1500。在此实例中,该方法包括获得参考样品谱的多个强度值的多个集合的步骤1502。该方法然后包括无监测主分量分析(PCA)的步骤1504接着监测线性判别分析(LDA)的步骤1506。此方法在此可称为PCA-LDA。可使用其他多变量分析方法,诸如PCA-MMC。在步骤1508中,然后输出PCA-LDA模型,例如用以储存。

[0533] 多变量分析诸如此分析可提供一种分类模型,该分类模型允许使用由气溶胶、烟雾或蒸气样品获得的一种或多种样品谱对气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类。现在将参考简单实例更加详细地描述多变量分析。

[0534] 图26示出由两类已知参考样品获得的参考样品谱集合。这些类别可以是在此所述的目标的类别中的任何一种或多种。然而,为了简化,在此实例中,这两个类别将称为左手类别和右手类别。

[0535] 已对每个参考样品谱进行预处理以便推导所述参考样品谱中相应质荷比的三个参考峰强度值的集合。尽管仅示出三个参考峰强度值,但是将了解的是,可针对每个参考样品谱中的质荷比的对应数值推导许多更多的参考峰强度值(例如,约100个参考峰强度值)。在其他实施例中,参考峰强度值可对应于:质量;质荷比;离子迁移率(漂移时间);和/或操作参数。

[0536] 图27示出具有由强度轴限定的三个维度的多变量空间。维度或强度轴中的每一者对应于特定质荷比下的峰强度。而且,将了解的是,在多变量空间内可存在许多更多的维度或强度轴(例如,约100个维度或强度轴)。多变量空间包括多个参考点,其中每个参考点对应于参考样品谱,即每个参考样品谱的峰强度值提供多变量空间内的各参考点的坐标。

[0537] 参考样品谱的集合可由参考矩阵D表示,该参考矩阵D具有与相应参考样品谱相关的行、与相应质荷比相关的列,并且矩阵的元素是相应参考样品谱的相应质荷比的峰强度值。

[0538] 在许多情况下,多变量空间中的大量维度和矩阵D可能使得难以将参考样品谱分组成不同类别。可因此对矩阵D进行PCA,以便计算限定PCA空间的PCA模型,该PCA空间具有由主分量轴限定的减少数目的一个或多个维度。主分量可被选择为包括或“解释”矩阵D中的最大方差并累积地解释矩阵D中方差的阈值量。

[0539] 图28示出累积方差可以如何作为PCA模型中主分量的数目n的函数而增加。方差的阈值量可按需要选择。

[0540] PCA模型可使用非线性迭代偏最小二乘(NIPALS)算法或奇异值分解而由矩阵D计算,该算法或该奇异值分解的细节是技术人员已知的并且因此将不会在此详细描述。可使用其他计算PCA模型的方法。

[0541] 所得PCA模型可由PCA得分矩阵S和PCA负荷矩阵L限定。PCA也可产生误差矩阵E,其含有PCA模型不能解释的方差。D、S、L与E之间的关系可以是:

$$[0542] \quad D = SL^T + E \quad (1)$$

[0543] 图29示出图26和图27的参考样品谱的所得PCA空间。在此实例中,PCA模型具有两个主分量PC₀和PC₁,并且PCA空间因此具有由两个主分量轴限定的两个维度。然而,在PCA模型中可按需要包括更小或更大数目的主分量。通常希望的是,主分量的数目比多变量空间

中的维度数目至少一个。

[0544] PCA空间包括多个变换参考点或PCA得分,其中每个变换参考点或PCA得分对应于图26的参考样品谱并因此对应于图27的参考点。

[0545] 如图29所示,PCA空间的减小的维度使得更容易将参考样品谱分组成两个类别。可鉴定任何异常值并在此阶段将这些异常值从分类模型中去除。

[0546] 可在PCA空间中进行其他监测的多变量分析,诸如多类别LDA或最大边缘准则(MMC),以便定义各类别并任选地进一步减小维度。

[0547] 如技术人员将了解的,多类别LDA寻求使各类别之间的方差与各类别内的方差的比率最大化(即,以便获得在可能最紧凑类别之间的最大可能距离)。LDA的细节是技术人员已知的并且因此将不会在此详细描述。

[0548] 所得PCA-LDA模型可经由变换矩阵U限定,该变换矩阵可经由解决广义本征值问题由PCA得分矩阵S和其中含有的每个变换谱的类别分配推导。

[0549] 得分S由初始PCA空间到新LDA空间的变换然后可由以下给出:

$$[0550] \quad Z = SU \quad (2)$$

[0551] 其中矩阵Z含有变换到LDA空间中的得分。

[0552] 图30示出具有一个维度或轴的PCA-LDA空间,其中LDA在图29的PCA空间中进行。如图30所示,LDA空间包括多个其他变换参考点或PCA-LDA得分,其中每个其他变换参考点对应于图29的变换参考点或PCA得分。

[0553] 在此实例中,PCA-LDA空间的进一步减小的维度使得甚至更容易将参考样品谱分组成两个类别。PCA-LDA模型中的每个类别可由其变换类别平均值和协方差矩阵或一个或多个超平面(包括点、线、平面或更高级超平面)或PCA-LDA空间中的超曲面或沃罗诺伊单元定义。

[0554] PCA负荷矩阵L、LDA矩阵U和变换的类别平均值和协方差矩阵或超平面或超曲面或沃罗诺伊单元可以是到随后用于对气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类的数据库输出。

[0555] 类别g的LDA空间 V'_g 中变换的协方差矩阵可由以下给出

$$[0556] \quad V'_g = U^T V_g U \quad (3)$$

[0557] 其中 V_g 是PCA空间中的类别协方差矩阵。

[0558] 类别g的变换类别平均值位置 z_g 可由以下给出

$$[0559] \quad s_g U = z_g \quad (4)$$

[0560] 其中 s_g 是PCA空间中的类别平均值位置。

[0561] 多变量分析-使用用于分类的模型

[0562] 作为实例,现在将描述一种使用分类模型对气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类的方法。

[0563] 图31示出一种使用分类模型的方法2100。在此实例中,该方法包括获得样品谱的强度值集合的步骤2102。该方法然后包括将样品谱的强度值集合投影到PCA-LDA模型空间内的步骤2104。可使用其他分类模型空间,诸如PCA-MMC。然后在步骤2106处基于投影位置对样品谱进行分类并且然后在步骤2108中输出该分类。

[0564] 现在将参考上文所述的简单PCA-LDA模型更详细地描述气溶胶、烟雾或蒸气样品的分类。

[0565] 图32示出由未知的气溶胶、烟雾或蒸气样品获得的样品谱。已对样品谱进行预处理以便推导相应质荷比的三个样品峰强度值的集合。如上文所提及的,尽管仅示出三个样品峰强度值,但是将了解的是,可在样品谱的许多更多的对应质荷比下推导许多更多的样品峰强度值(例如,约100个样品峰强度值)。而且,如上文所提及的,在其他实施例中,样品峰强度值可以对应于:质量;质荷比;离子迁移率(漂移时间);和/或操作参数。

[0566] 样品谱可由样品向量 d_x 表示,其中该向量的元素是相应质荷比的峰强度值。样品谱的变换的PCA向量 s_x 可如下获得:

$$[0567] \quad d_x L = s_x \quad (5)$$

[0568] 然后,样品谱的变换的PCA-LDA向量 z_x 可如下获得:

$$[0569] \quad s_x U = z_x \quad (6)$$

[0570] 图33再次示出图30的PCA-LDA空间。然而,图33的PCA-LDA空间进一步包括投影的样品点,该点对应于变换的PCA-LDA向量 z_x ,由图32的样品谱的峰强度值推导。

[0571] 在此实例中,投影的样品点是各类别之间的超平面的涉及右手类别的一侧,并且因此气溶胶、烟雾或蒸气样品可被分类为属于右手类别。

[0572] 可替代地,可使用从LDA空间中的类别中心开始的马氏距离(Mahalanobis distance),其中从类别 g 的中心开始的点 z_x 的马氏距离可由以下平方根给出:

$$[0573] \quad (z_x - z_g)^T (V_g')^{-1} (z_x - z_g) \quad (8)$$

[0574] 并且数据向量 d_x 可被分配给此距离最小的类别。

[0575] 另外,将每个类别处理为多变量高斯函数(multivariate Gaussian),可以计算每个类别的数据向量的属关系的概率。

[0576] 基于库的分析-开发用于分类的库

[0577] 作为实例,现在将描述一种使用多输入参考样品谱来建立分类库的方法。

[0578] 图34示出一种建立分类库的方法2400。在此实例中,该方法包括获得多输入参考样品谱的步骤2402和由每个样品类别的多输入参考样品谱推导元数据的步骤2404。该方法然后包括将每个样品类别的元数据储存为单独的库条目的步骤2406。在步骤2408中,然后输出分类库,例如以进行电子储存。

[0579] 分类库诸如此分类库允许使用由气溶胶、烟雾或蒸气样品获得的一种或多种样品谱对气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类。现在将参考实例更详细地描述基于库的分析。

[0580] 在此实例中,分类库中的每个条目由代表一个类别的多预处理参考样品谱形成。在此实例中,根据以下程序对一个类别的参考样品谱进行预处理:

[0581] 首先,执行重分箱过程。在此实施例中,将数据重新取样到具有横坐标的对数网络上:

$$[0582] \quad x_i = \left\lfloor N_{chan} \log \frac{m}{M_{min}} / \log \frac{M_{max}}{M_{min}} \right\rfloor$$

[0583] 其中 N_{chan} 是所选值并且 $\lfloor x \rfloor$ 表示低于 x 的最近整数。在一个实例中, N_{chan} 是 2^{12} 或4096。

[0584] 然后,执行背景减除过程。在此实施例中,然后构造具有 k 节点的三次样条,以使得每对节点之间的数据位于曲线下方。然后从该数据中减去此曲线。在一个实例中, k 是32。在一个实例中, p 是5。然后从每个强度减去与强度减去数据的 $q\%$ 分位数相对应的恒定值。保

留正值和负值。在一个实例中,q是45。

[0585] 然后,执行归一化过程。在此实施例中,将数据归一化以具有平均 $\bar{y}_i$ 。在一个实例中,

[0586] $\bar{y}_i = 1$ 。

[0587] 库中的条目然后由谱中每个 N_{chan} 点的中值谱值 μ_i 和偏差值 D_i 形式的元数据组成。

[0588] 第i个通道的似然度由以下给出:

$$[0589] \quad Pr(y_i|\mu_i, D_i) = \frac{1}{D_i} \frac{C^{C-1/2} \Gamma(C)}{\sqrt{\pi} \Gamma(C-1/2)} \frac{1}{\left(C + \frac{(y_i - \mu_i)^2}{D_i^2} \right)^C}$$

[0590] 其中 $1/2 \leq C < \infty$ 并且其中 $\Gamma(C)$ 是伽马函数。

[0591] 以上等式是广义柯西分布 (Cauchy distribution), 其减小至 $C=1$ 的标准柯西分布并且变成作为 $C \rightarrow \infty$ 的高斯 (正常) 分布。参数 D_i 控制分布宽度 (在高斯限度中 $D_i = \sigma_i$ 是简单的标准偏差) 而总值 C 控制尾部的大小。

[0592] 在一个实例中, C 是 $3/2$,其位于柯西分布与高斯分布之间,使得似然度变得:

$$[0593] \quad Pr(y_i|\mu_i, D_i) = \frac{3}{4} \frac{1}{D_i} \frac{1}{\left(3/2 + (y_i - \mu_i)^2 / D_i^2 \right)^{3/2}}$$

[0594] 对于每个库条目,参数 μ_i 被设定为在输入参考样品谱的第i个通道内的值列表的中值,而偏差 D_i 被认为是除以 $\sqrt{2}$ 的这些值的四分位差。此选择确保第i个通道的似然度具有与输入数据相同的四分位差,其中分位数的使用提供对异常数据的一些防护。

[0595] 基于库的分析-使用用于分类的库

[0596] 作为实例,现在将描述一种使用分类库对气溶胶、烟雾或蒸气样品进行分类的方法。

[0597] 图35示出一种使用分类库的方法2500。在此实例中,该方法包括获得多样品谱集合的步骤2502。该方法然后包括使用分类库中的分类条目的元数据计算每个样品类别的多样品谱的集合的概率或分类得分的步骤2504。然后在步骤2506处对样品谱进行分类并且然后在步骤2508中输出该分类。

[0598] 现在将参考上文所述的分类库更详细地描述气溶胶、烟雾或蒸气样品的分类。

[0599] 在此实例中,未知的样品谱 y 是多样品谱的集合的中值谱。获得中值谱 y 可以在逐通道的基础上防止异常数据。

[0600] 给出库条目 s ,则输入数据的似然度 L_s 然后由以下给出:

$$[0601] \quad L_s = Pr(y|\mu, D) = \prod_{i=1}^{N_{chan}} Pr(y_i|\mu_i, D_i)$$

[0602] 其中 μ_i 和 D_i 分别是通道i的库中值和偏差值。该似然度 L_s 可被计算为数值安全性的对数似然度。

[0603] 似然度 L_s 然后在所有候选类别' s '中进行归一化以给出概率,以假设在各类别中具有均匀的先验概率。类别 s 的所得概率由以下给出:

$$[0604] \quad Pr(\hat{s}|y) = \frac{L_s^{(1/F)}}{\sum_s L_s^{(1/F)}}$$

[0605] 指数 (1/F) 可以软化可能另外太明确的概率。在一个实例中, F=100。这些概率可被表示为百分比, 例如在使用者接口中。

[0606] 可替代地, RMS分类得分 R_s 可使用来自库的相同中值样品值和偏差值计算:

$$[0607] \quad R_s(y, \mu, D) = \sqrt{\frac{1}{N_{chan}} \sum_{i=1}^{N_{chan}} \frac{(y_i - \mu_i)^2}{D_i^2}}$$

[0608] 再次, 在所有候选类别 's' 上对得分 R_s 进行归一化。

[0609] 然后可将气溶胶、烟雾或蒸气样品分类为属于具有最高概率和/或最高RMS分类得分的类别。

[0610] 医学治疗、手术和诊断的方法以及非医学方法

[0611] 考虑各种不同的实施例。根据一些实施例, 可对体内、离体或体外组织执行上文所披露的方法。该组织可包括人类组织或非人类动物组织。

[0612] 考虑各种手术、治疗、医学治疗和诊断方法。

[0613] 然而, 可设想其他实施例, 这些实施例涉及不能对体内组织执行的质谱仪的非手术方法和非治疗方法。可设想其他相关实施例, 这些实施例以身体外方式执行, 以使得这些方法在人类或动物身体之外执行。

[0614] 可设想进一步实施例, 其中这些方法例如作为验尸程序的一部分对非活体人类或动物执行。

[0615] 在此所述的各个实施例提供一种用于使用质谱仪或其他气相离子分析模式对含有分析物的气溶胶和气态样品进行化学分析的设备和相关方法。该方法通过将含有分析物的气溶胶或其他气态样品201引入到封闭空间中来开始, 其中样品201与低分子量基质化合物204混合。然后经由入口206将此均匀或异质混合物引入到质谱仪102或离子迁移谱仪的大气压接口中。在将混合物引入到分析仪器的低压部分中后, 形成含有样品的分子组成和基质化合物的气溶胶颗粒, 这些气溶胶颗粒经由自由射流膨胀来加速。随后经由与固体碰撞表面209碰撞来分解混合组合物气溶胶颗粒205。解离事件产生中性和带电荷物质, 包括样品的化学组成的分子离子210。离子210可经由使用电场, 例如经由使用离子导向件212诸如梯阶波 (RTM) 离子导向件以便在不同于中性物质的路径上引导离子210来与中性物质分离。然后使分子离子210经历质量或迁移率分析。这提供一种用于以在线方式分析气溶胶的分子组成而无需施加高电压或激光的简单解决方案。

[0616] 该方法和装置提供一种用于对气相或气溶胶型样品进行在线质谱和离子迁移率谱分析的解决方案。

[0617] 根据各个实施例, 可在将样品引入到离子分析器装置207中之前的任一点, 将基质化合物204作为蒸气或作为液体混合到样品气溶胶201中。

[0618] 尽管上文所述的实施例涉及用于执行表面诱导的簇解离的特定固体碰撞表面几何结构, 但是将了解的是可以实施其他几何结构(条件是这些簇以足以诱导解离的高速度冲击碰撞表面209)。

[0619] 尽管上文所述的实施例由于与碰撞表面冲击而导致气相分析物离子的生成,但是设想可在碰撞表面下游使用另外的电离技术以便生成分析物离子。

[0620] 尽管上文所述的实施例将基质和分析物的混合物冲击在碰撞表面上以便使该分析物雾化,但是应设想可使用替代性雾化技术。

[0621] 尽管已参考各个实施例来描述本发明,但是本领域技术人员将理解的是,在不背离所附权利要求书所列出的本发明的范围的情况下可以做出各种形式和细节的改变。

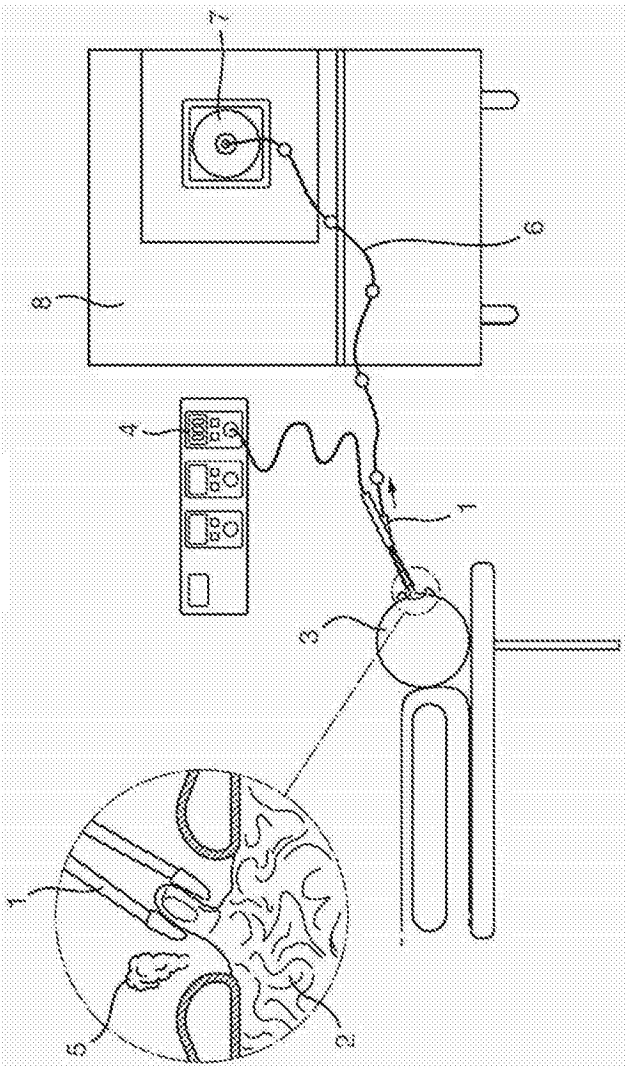


图1

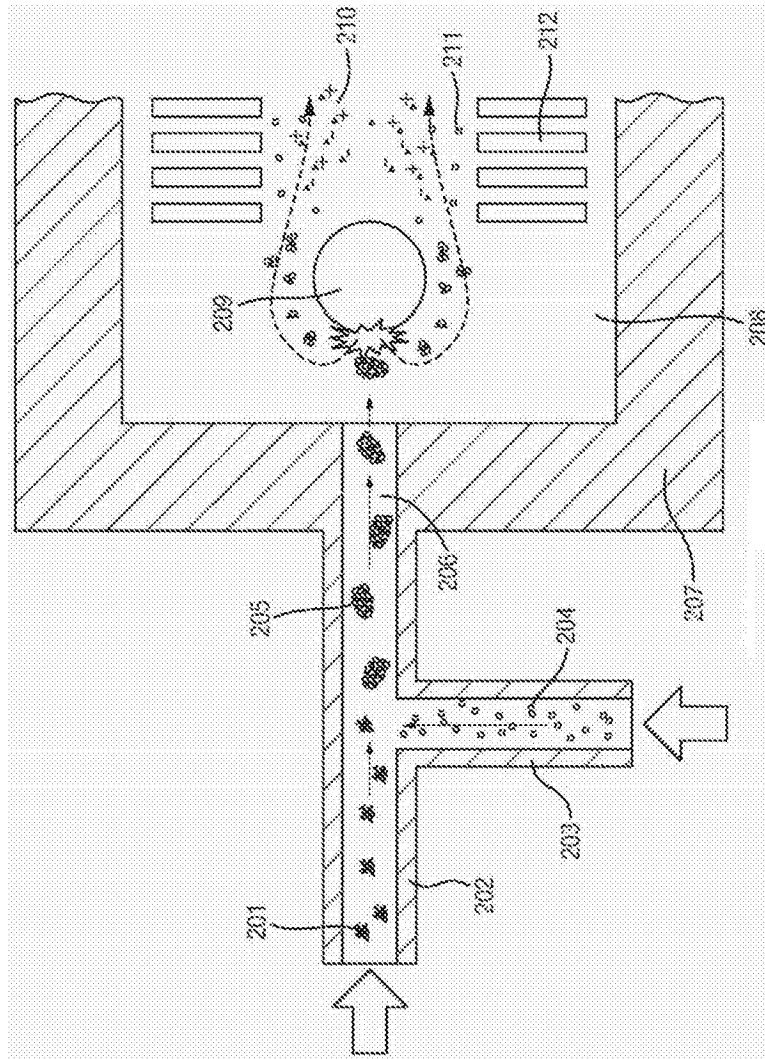


图2

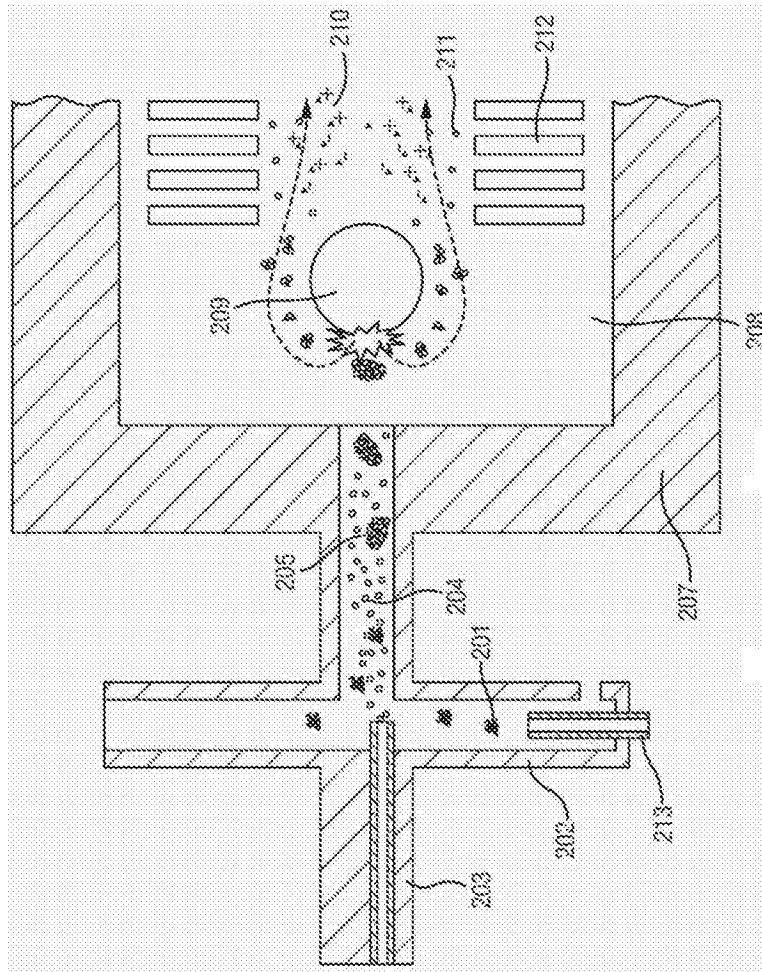


图3

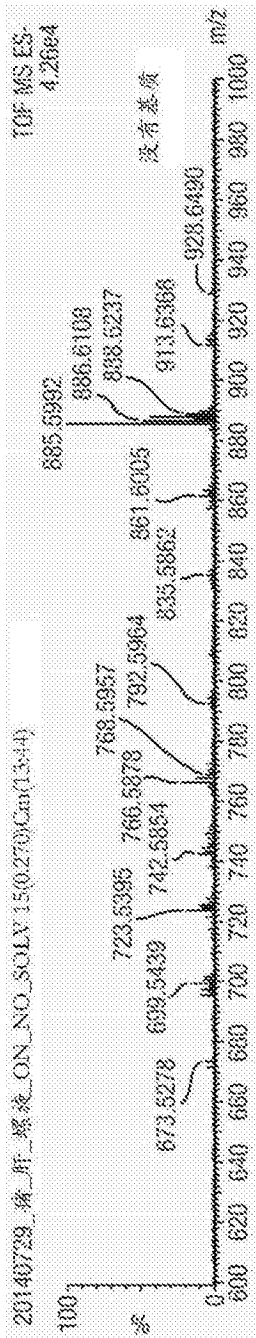


图4A

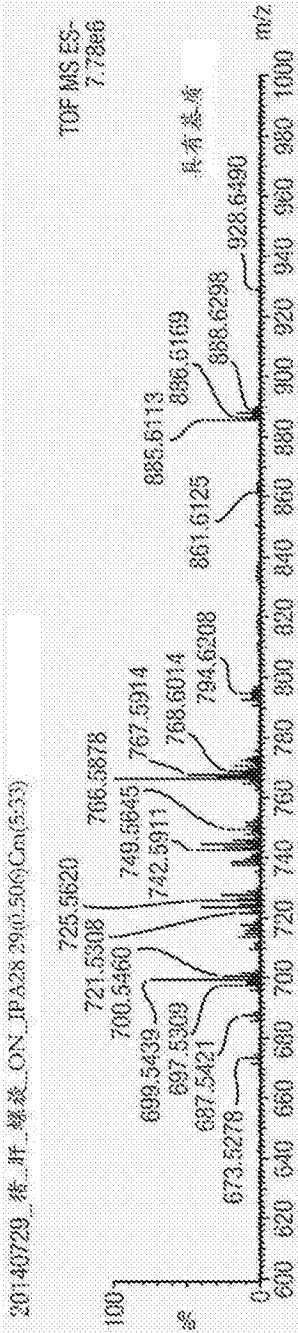


图4B

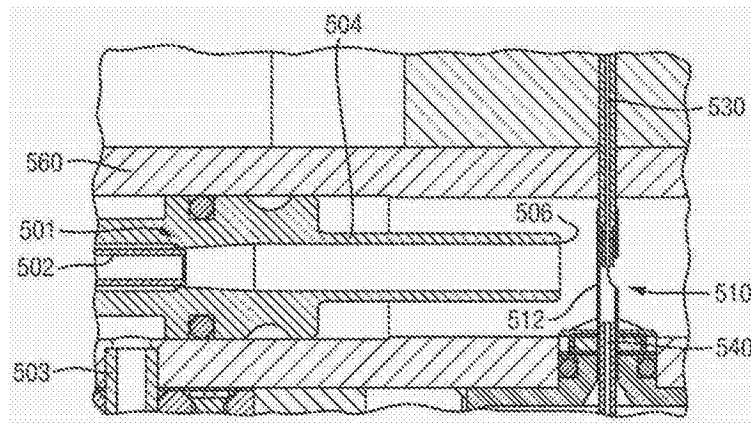


图5A

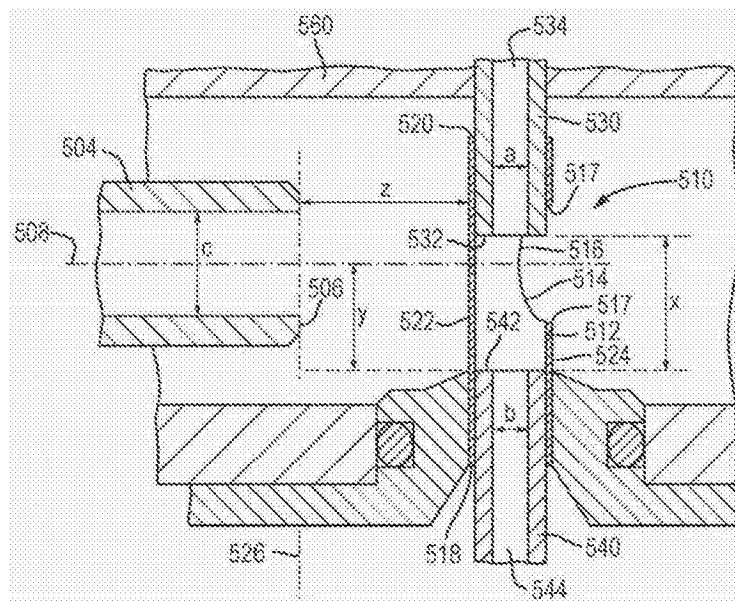


图5B

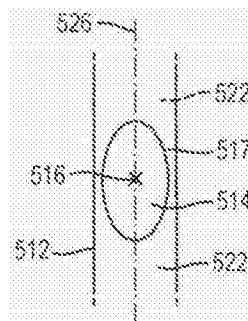


图5C

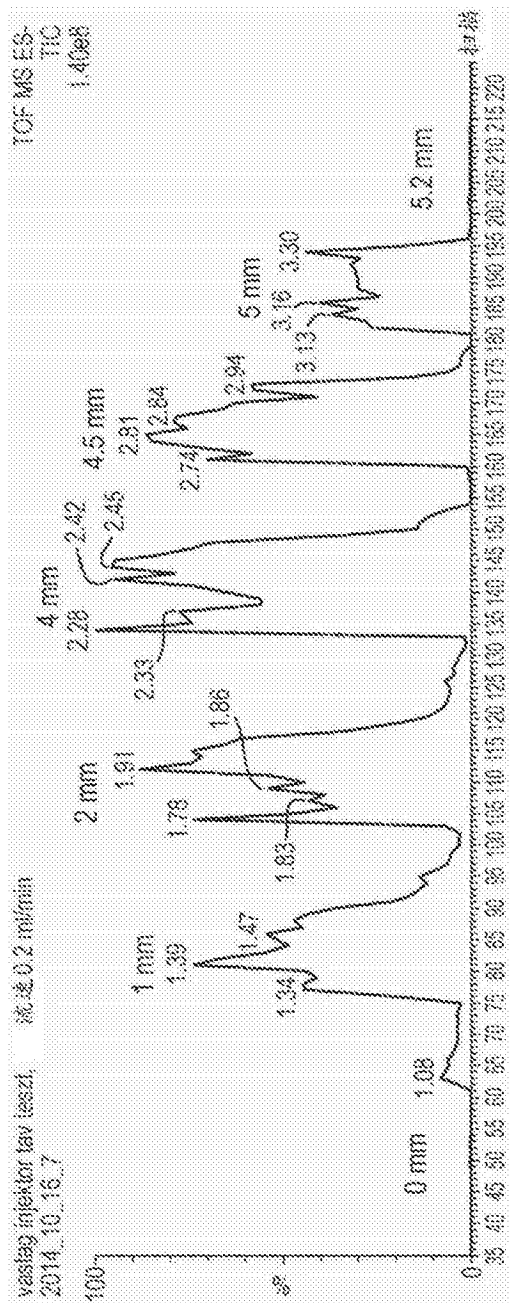


图6

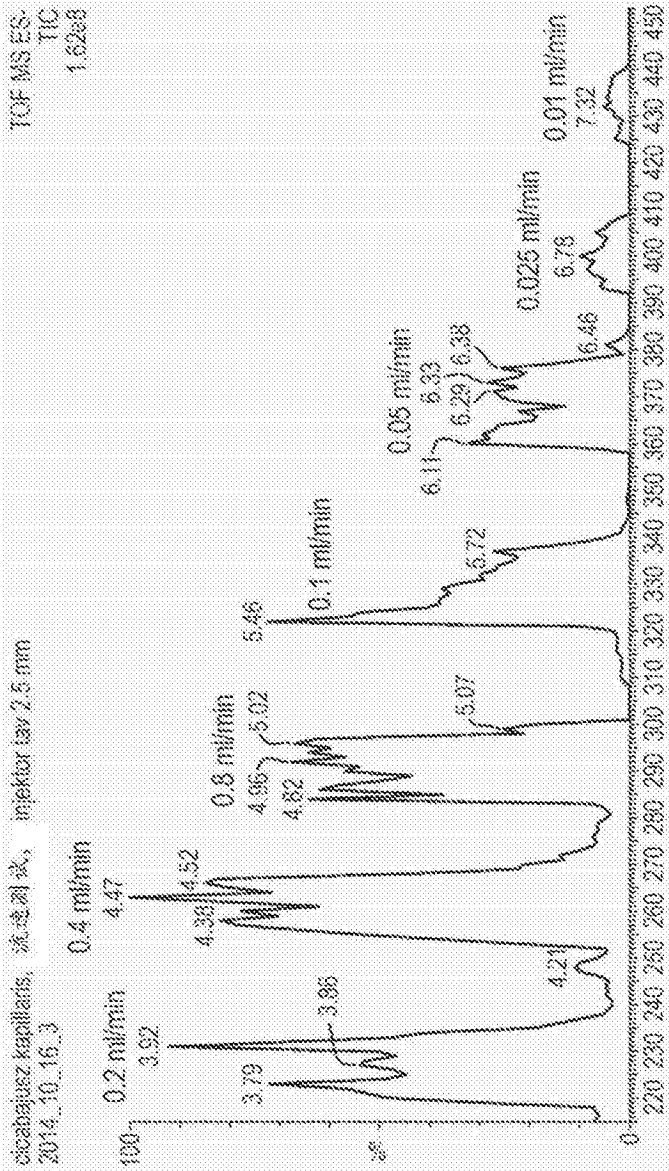


图7

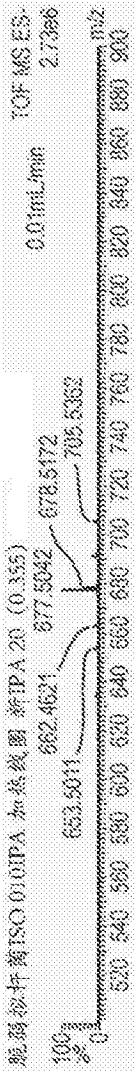


图8A

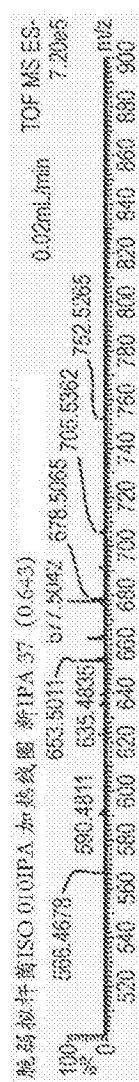


图 8B

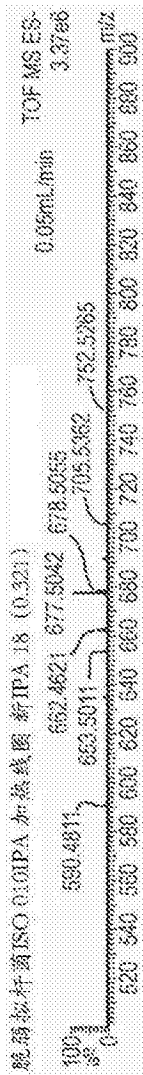


图8C

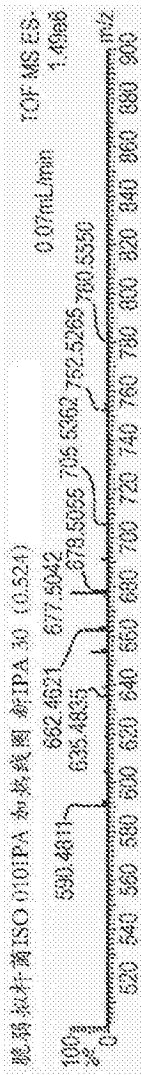


图8D

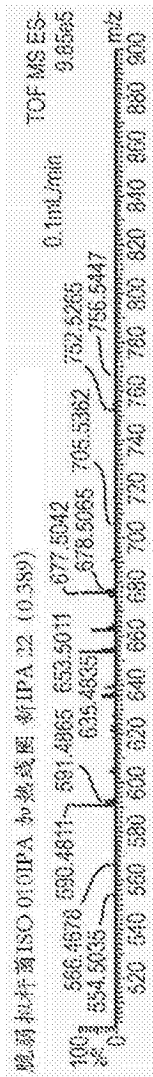


图8E

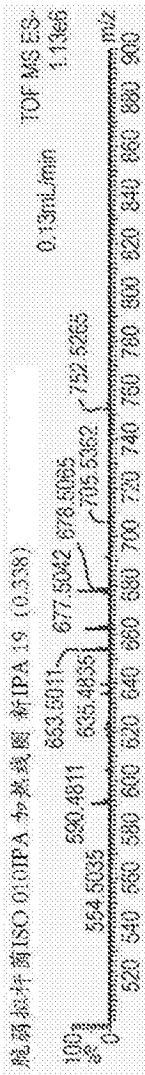


图8F

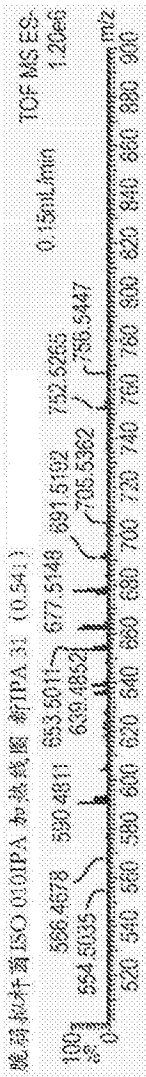


图8G

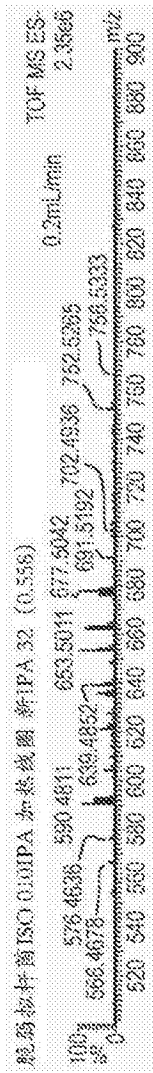


图8H

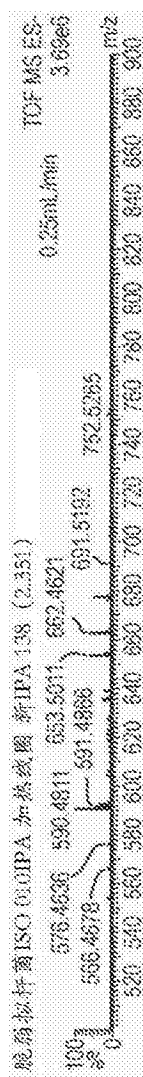


图8I

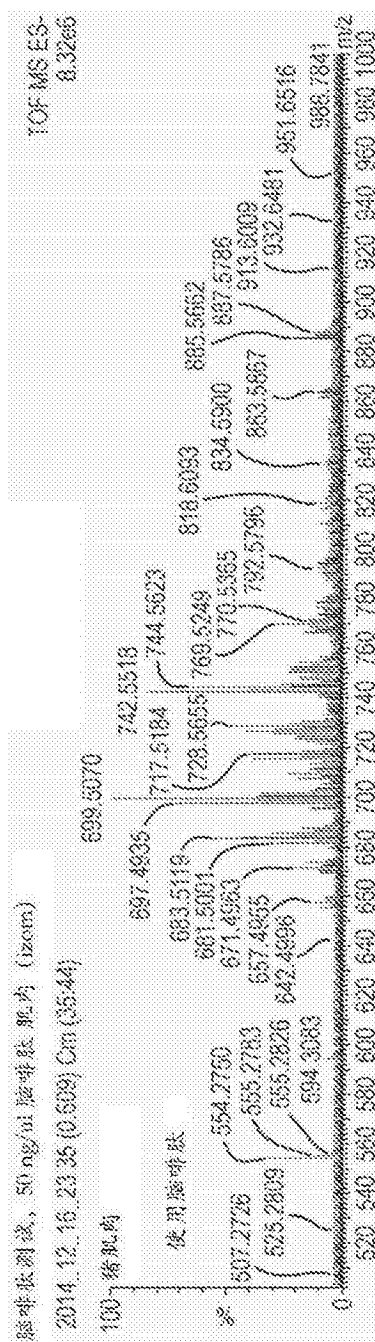


图9A

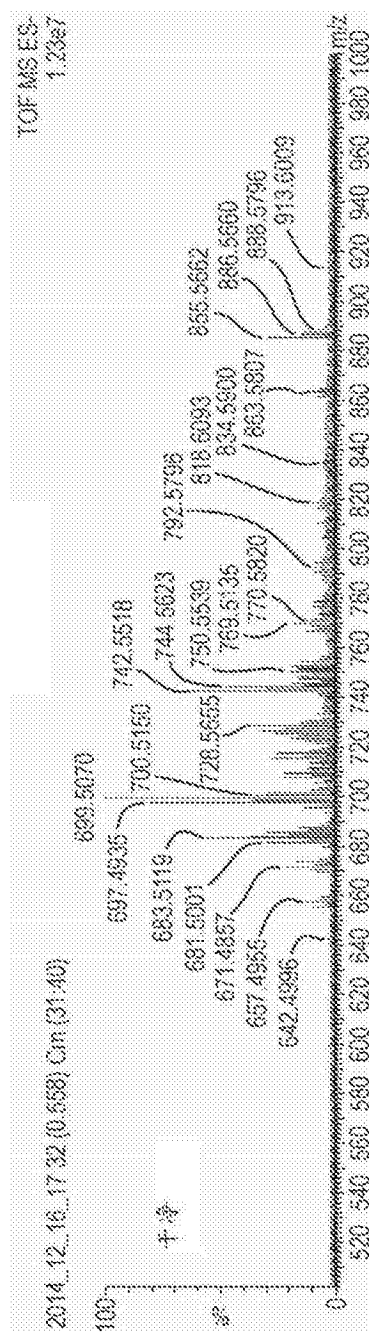


图9B

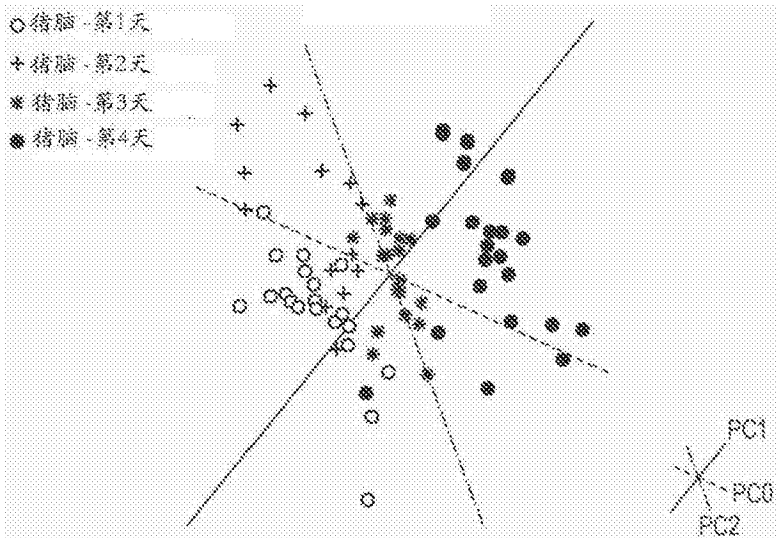


图10

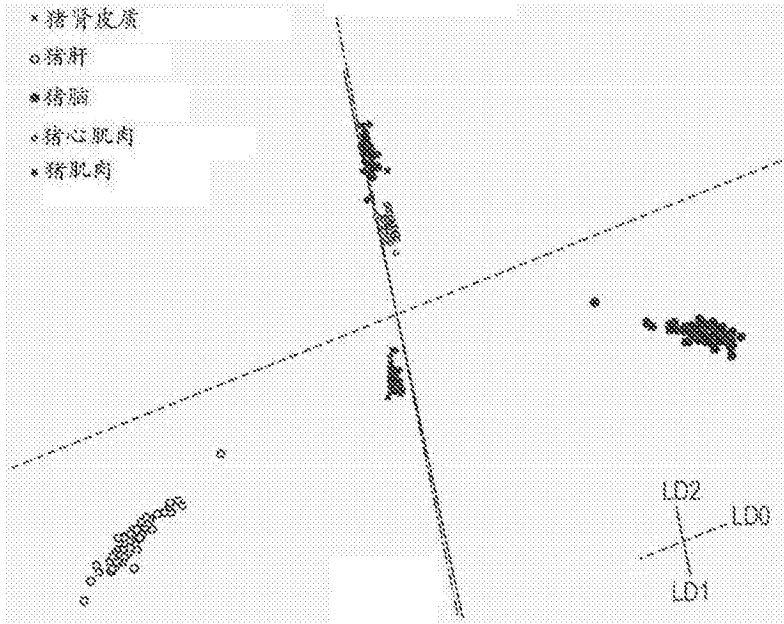


图11

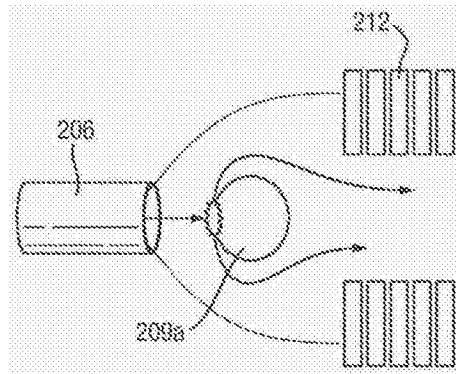


图12A

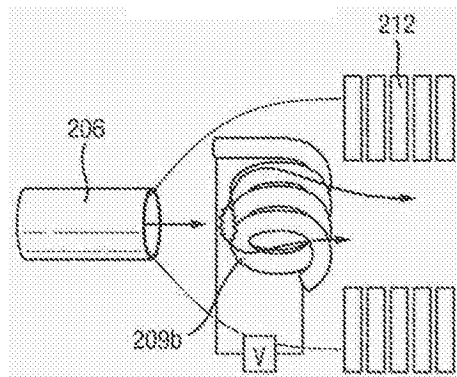


图12B

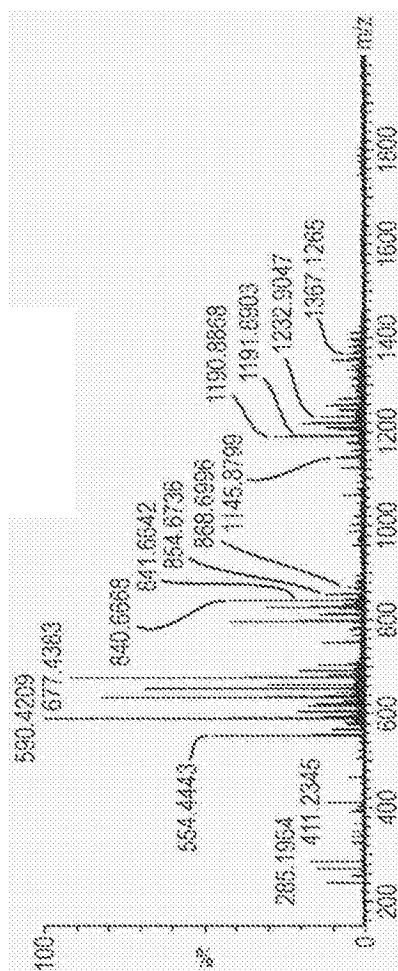


图13A

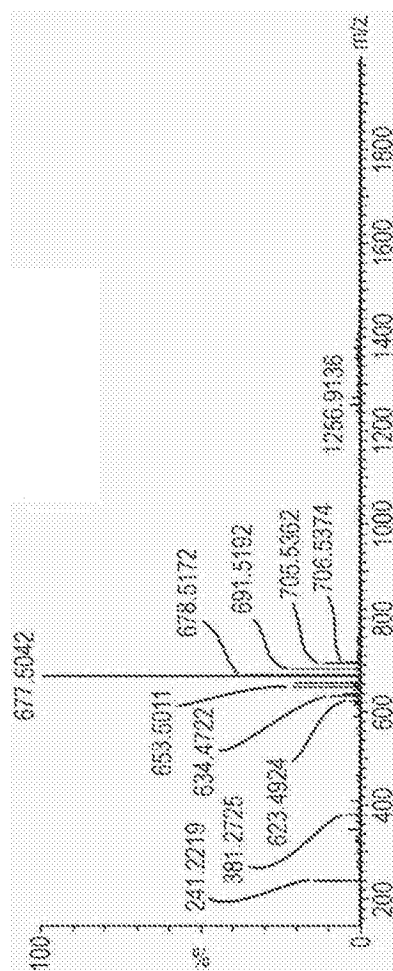


图13B

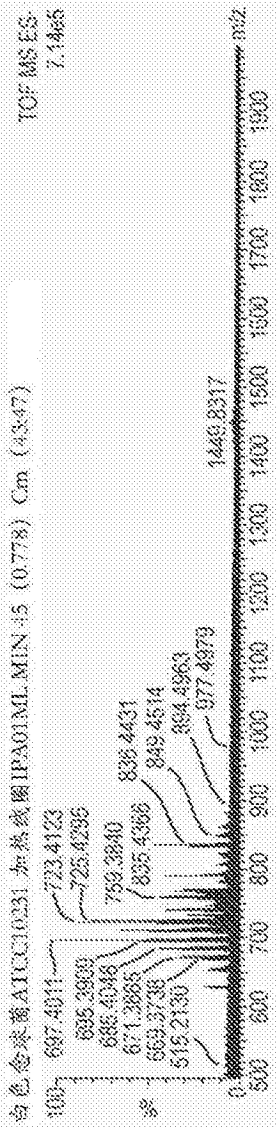


图14A

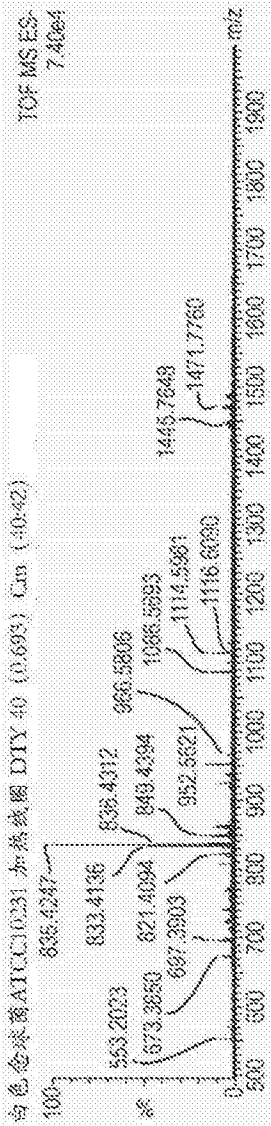


图14B

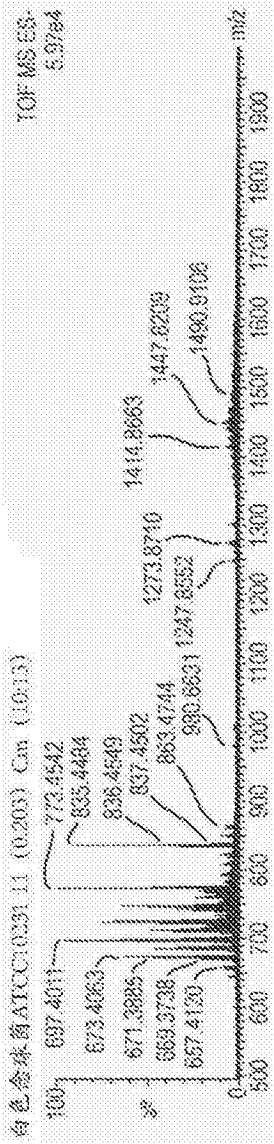


图14C

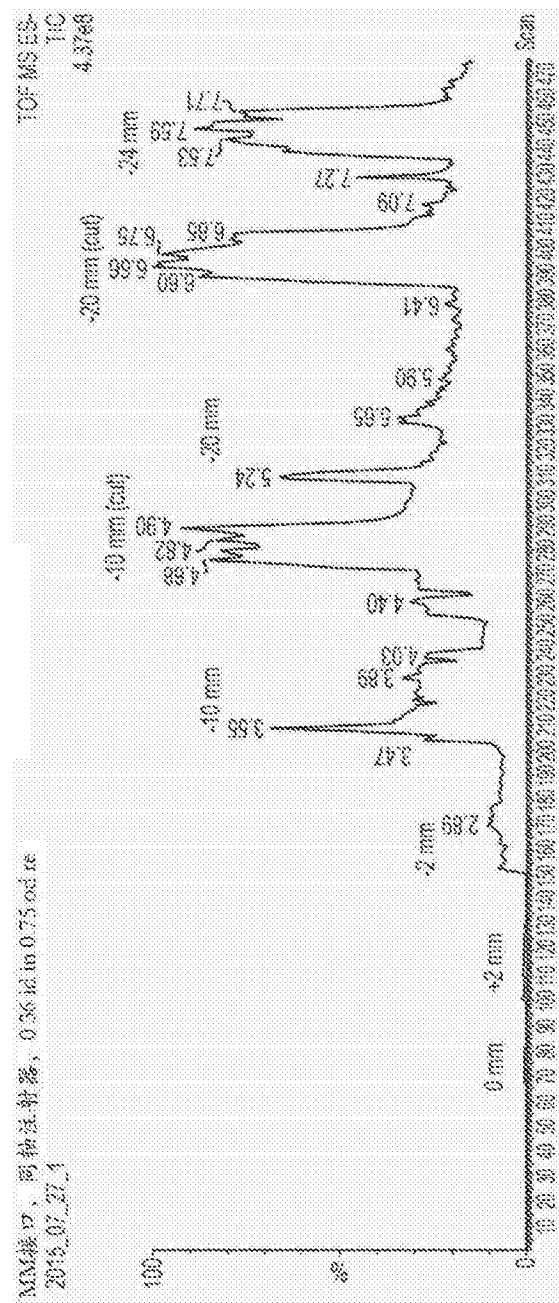


图15A

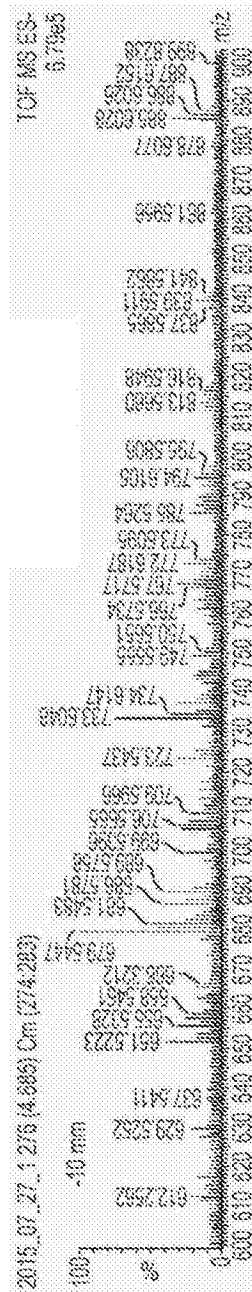


图15B

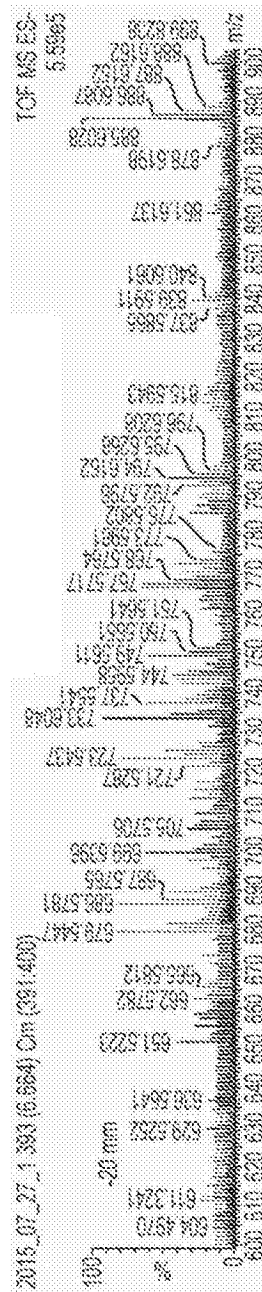


图15C

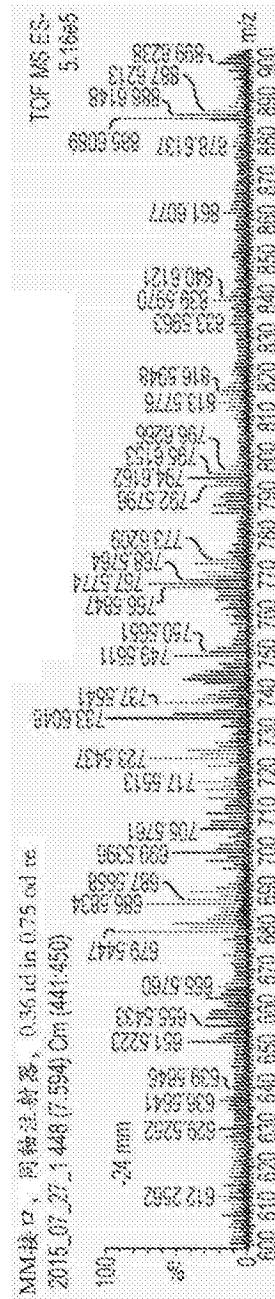


图15D

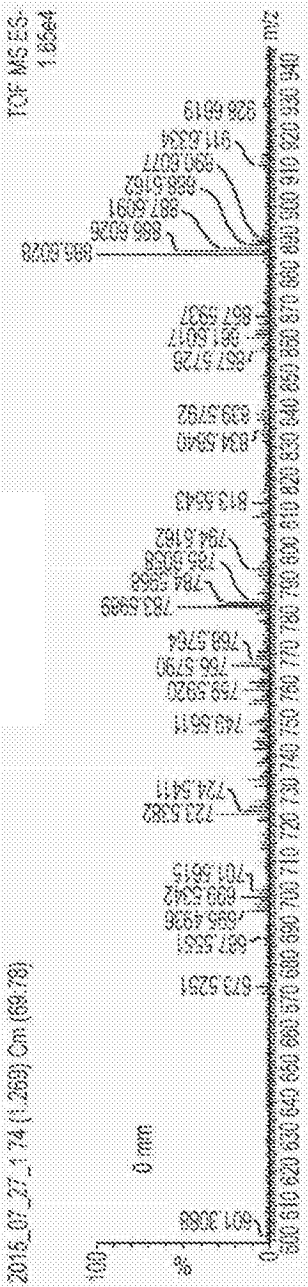


图15E

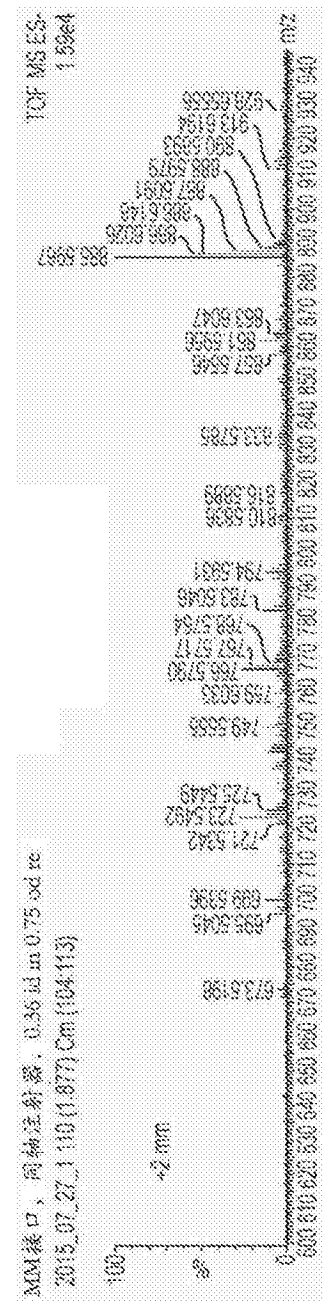


图15F

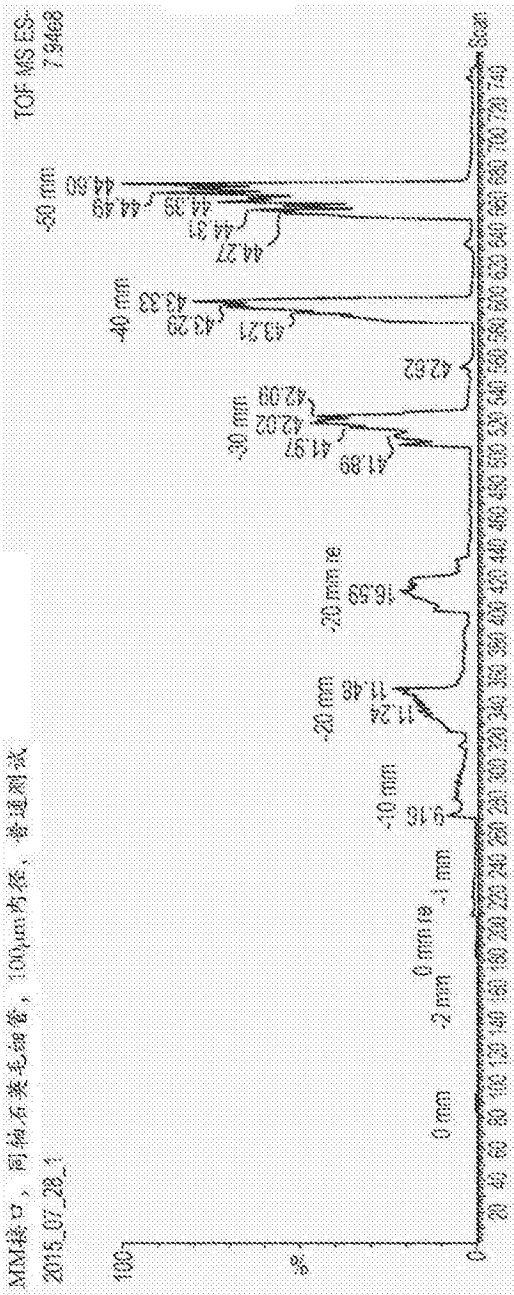


图16A

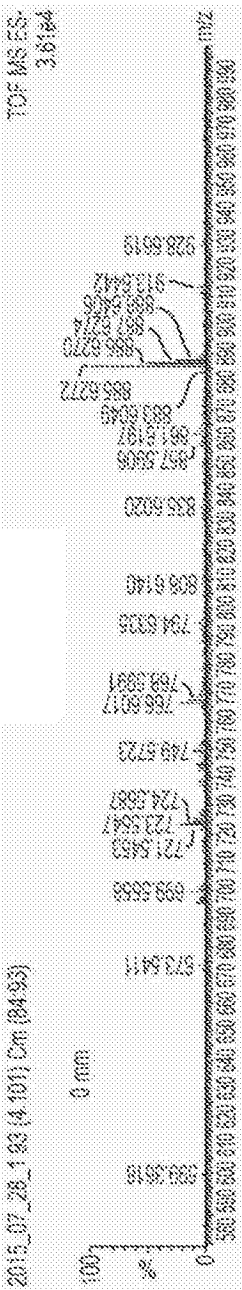


图16B

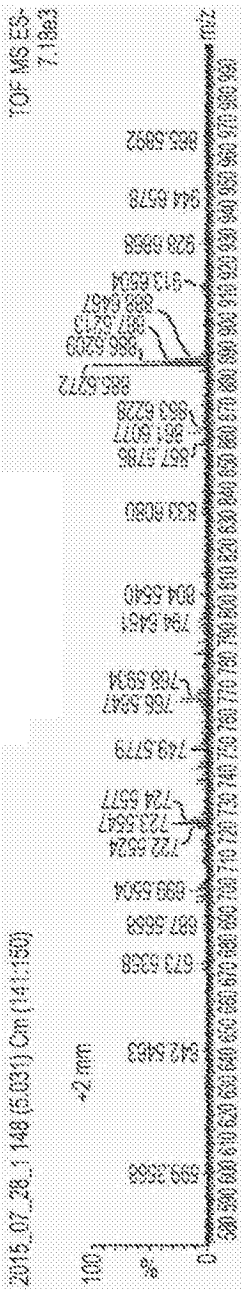


图16C

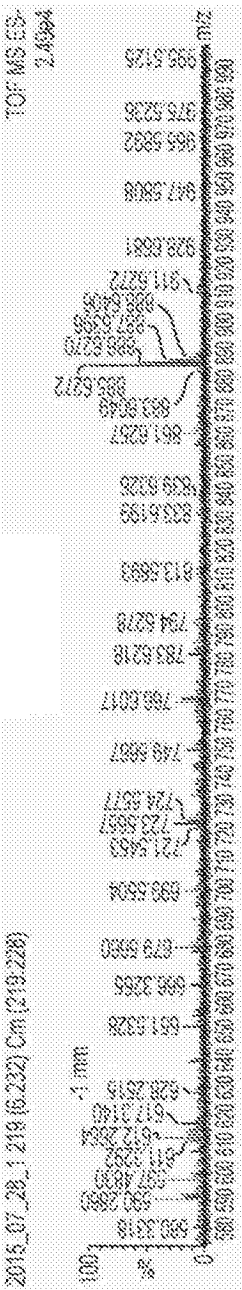


图16D

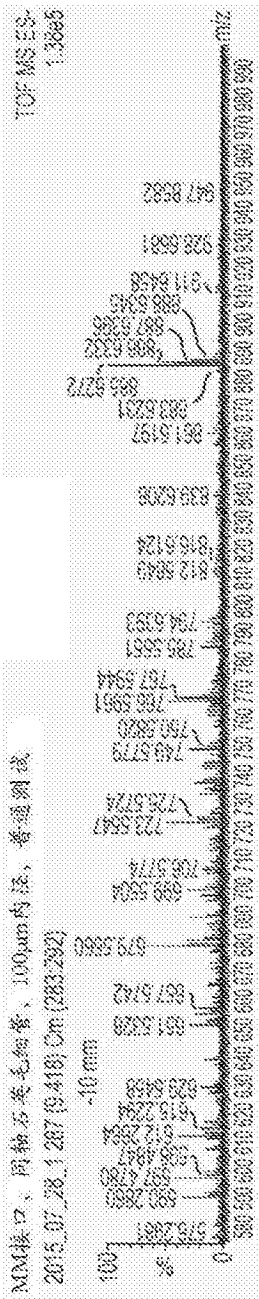


图16E

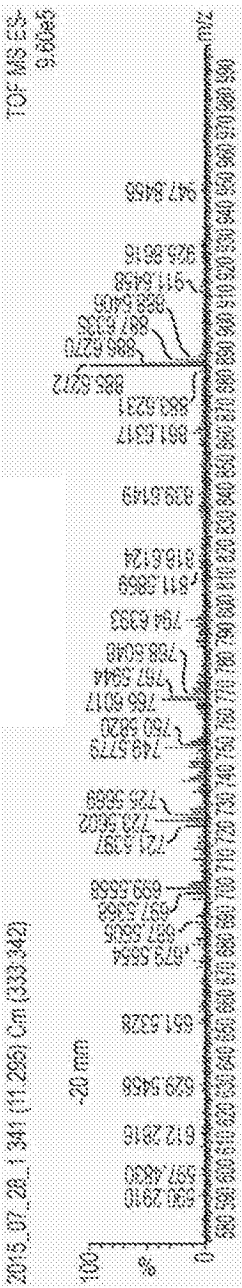
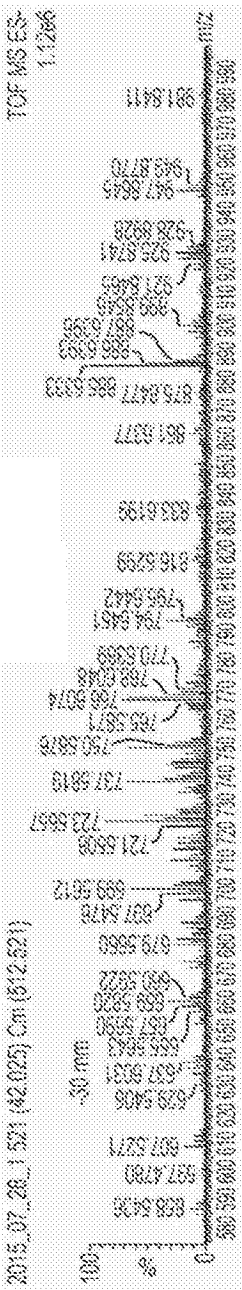


图16F



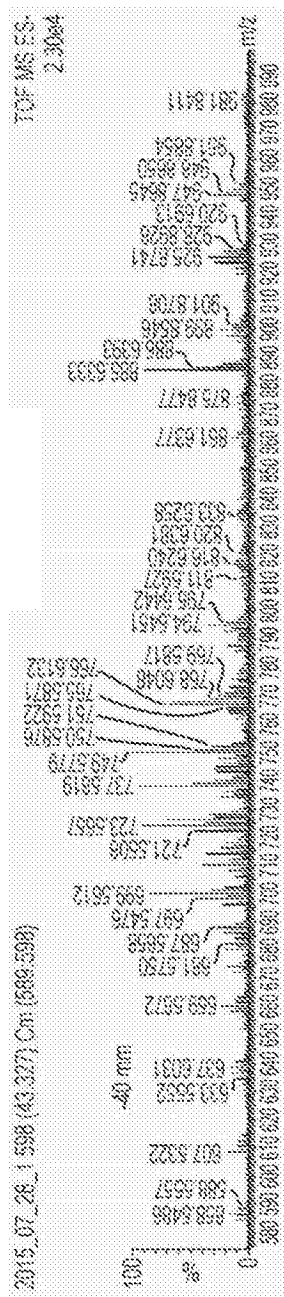


图16H

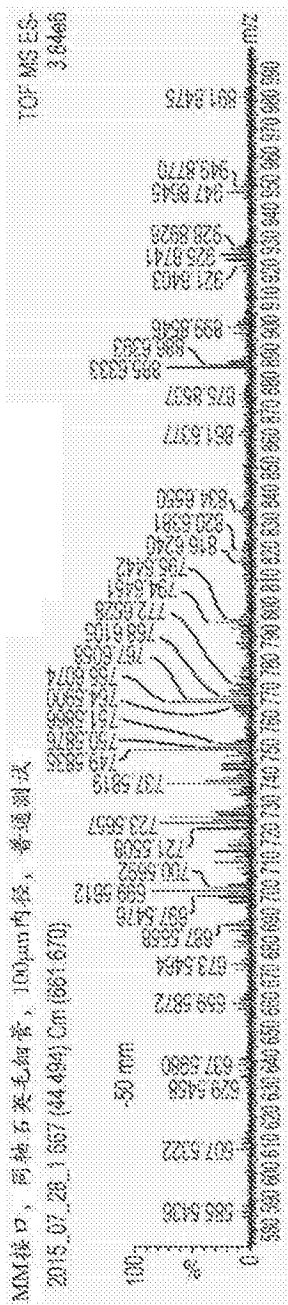


图16I

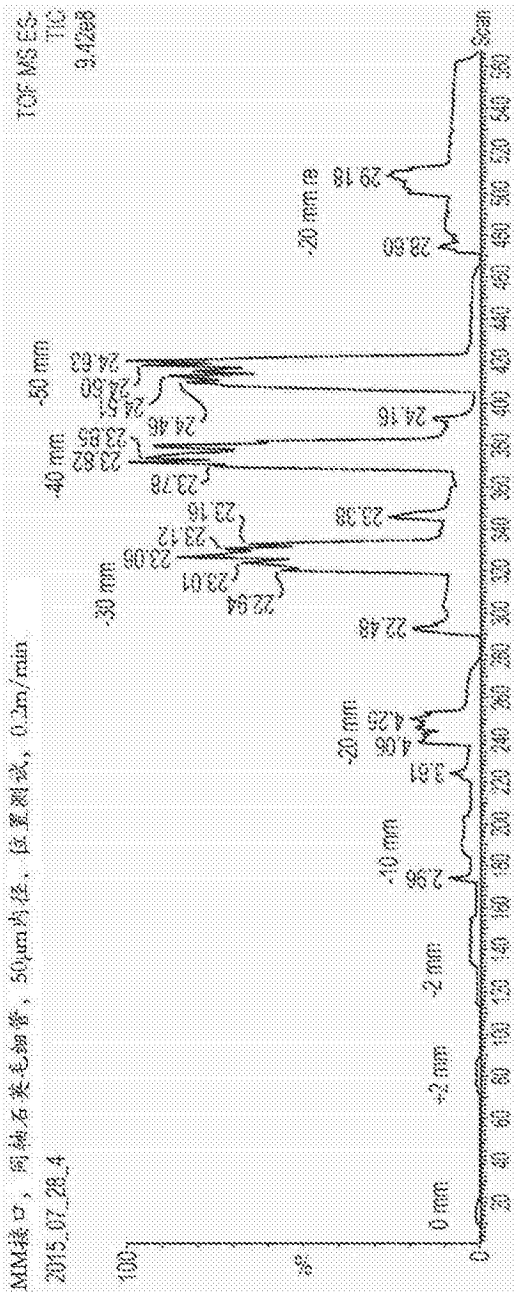


图17A

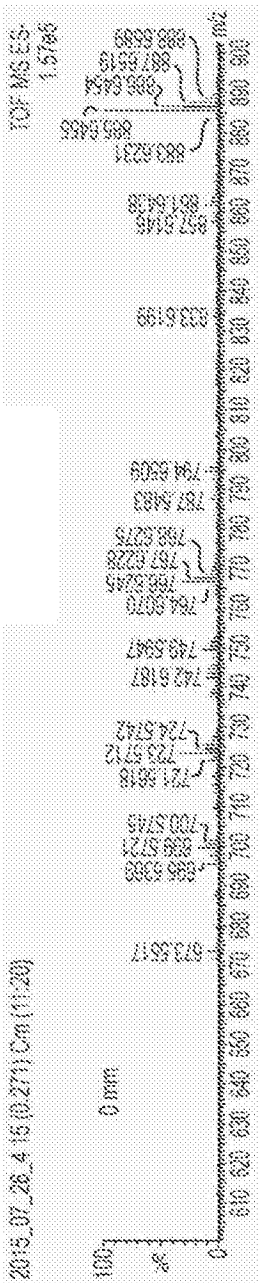


图17B

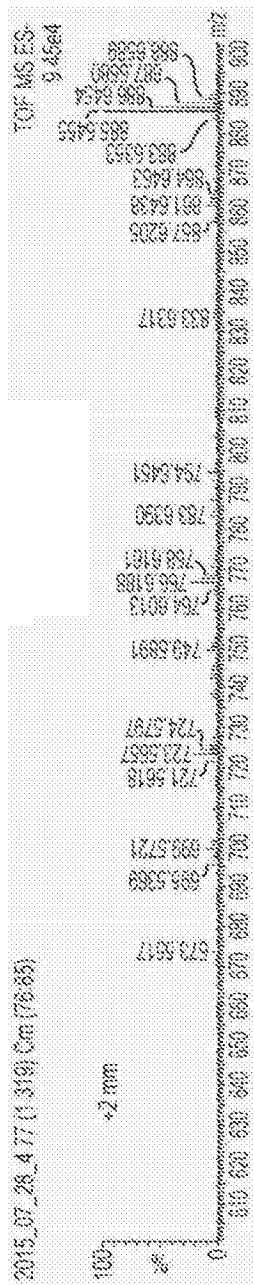


图17C

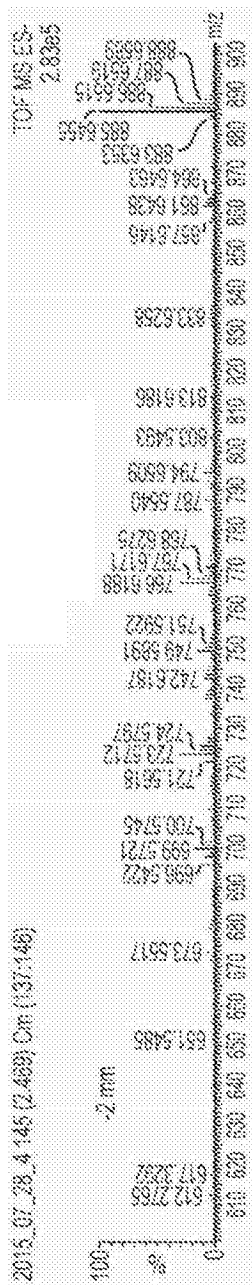


图17D

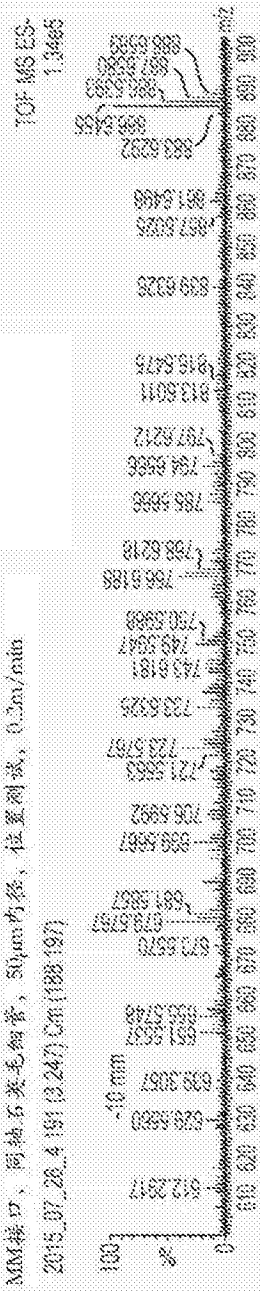


图17E

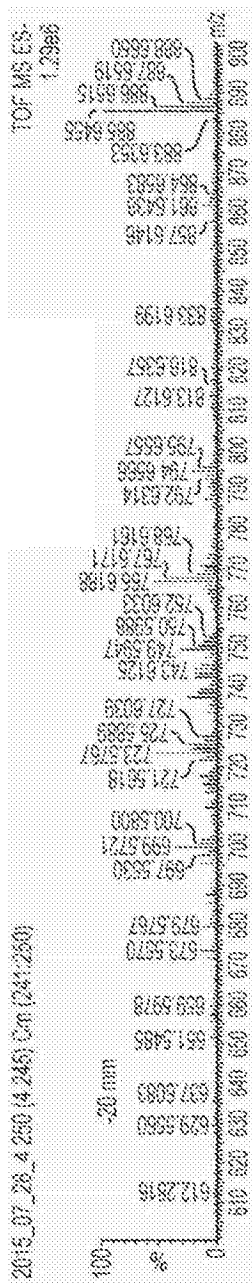


图17F

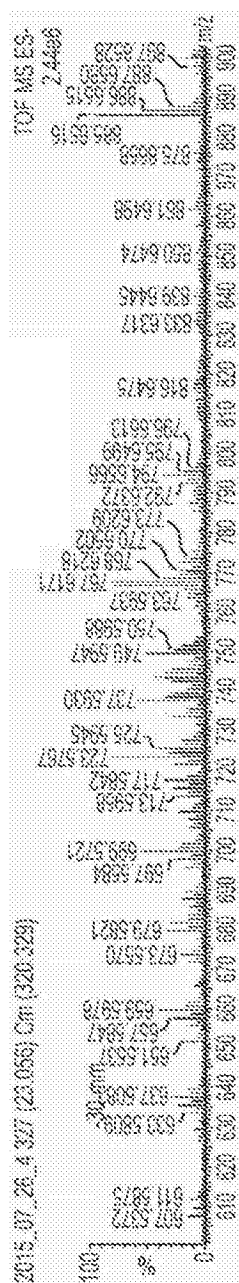


图17G

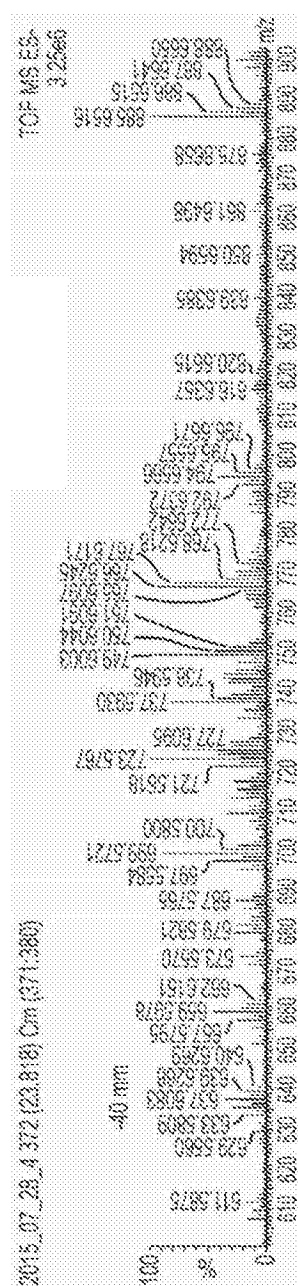
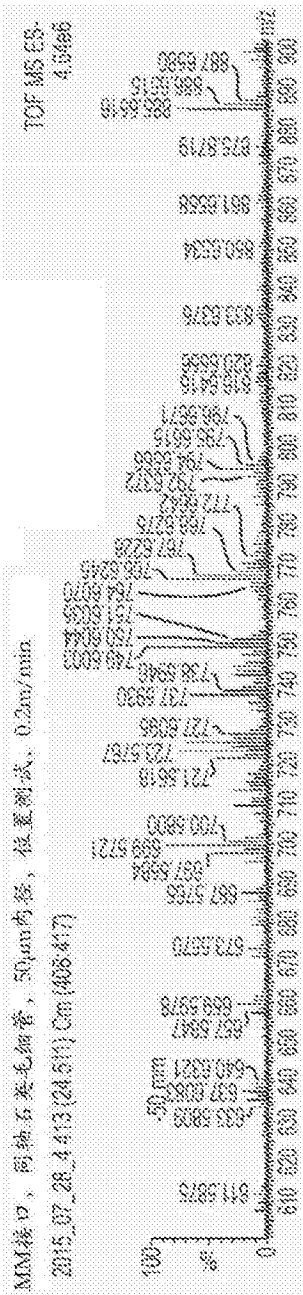


图17H



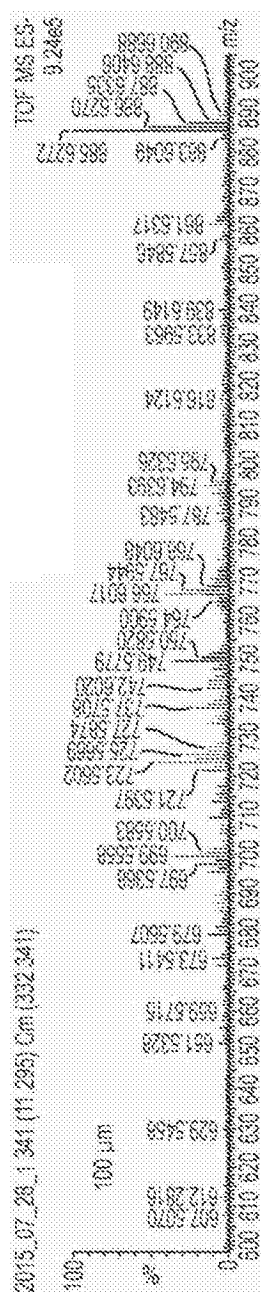


图 18B

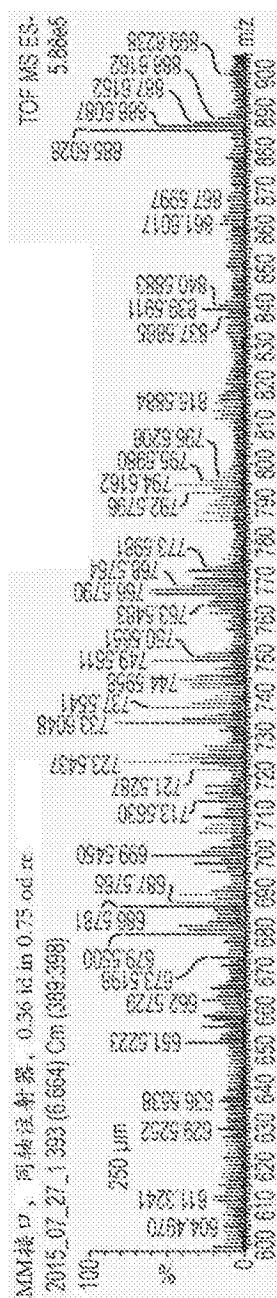


图18C

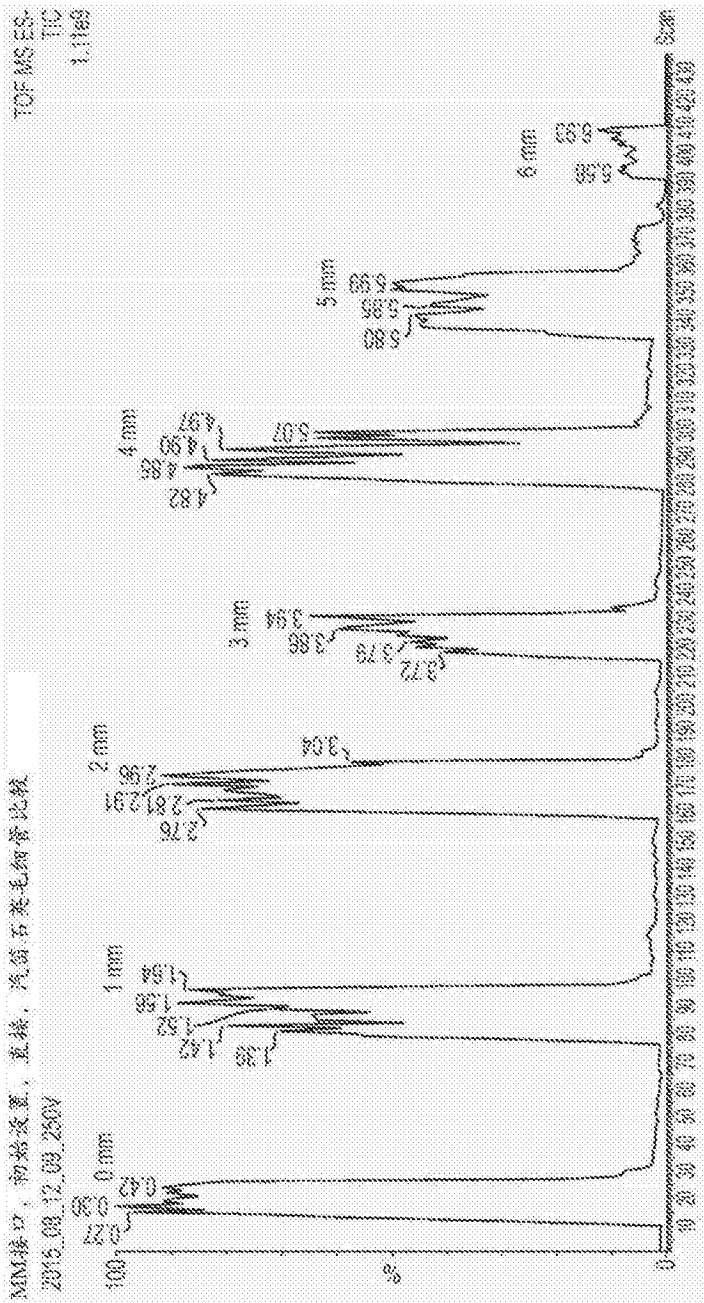


图19A

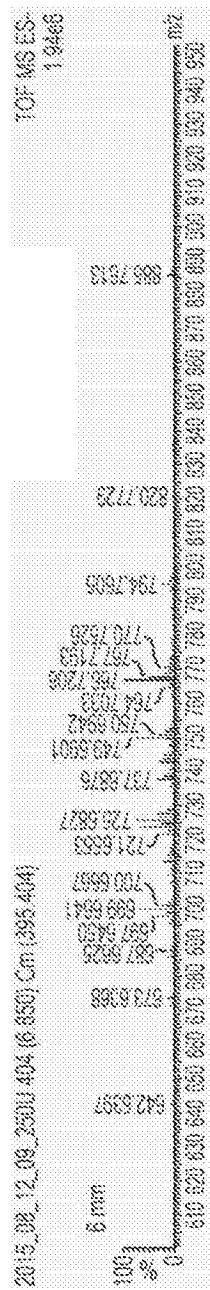


图19B

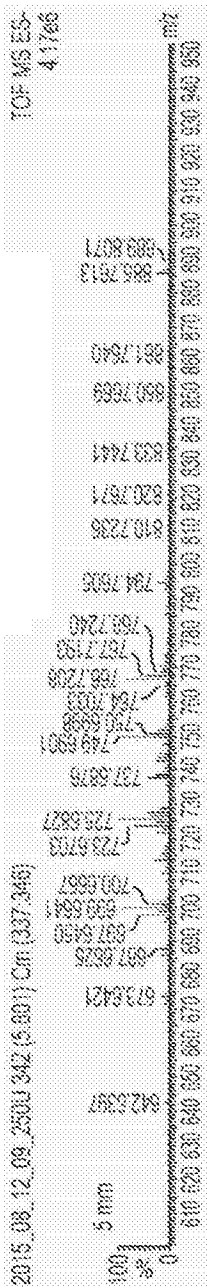


图19C

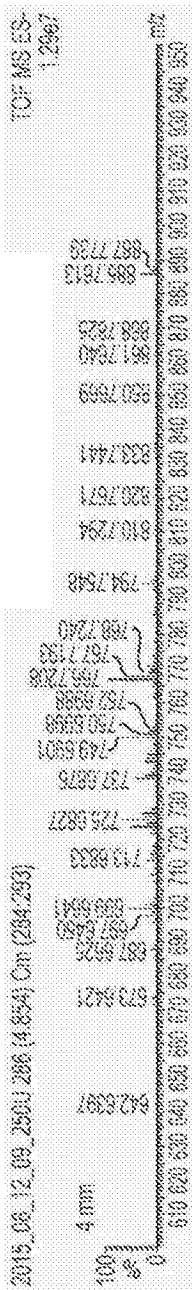


图19D

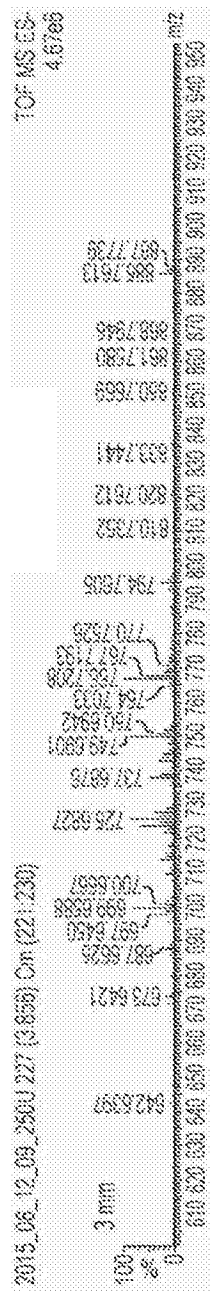
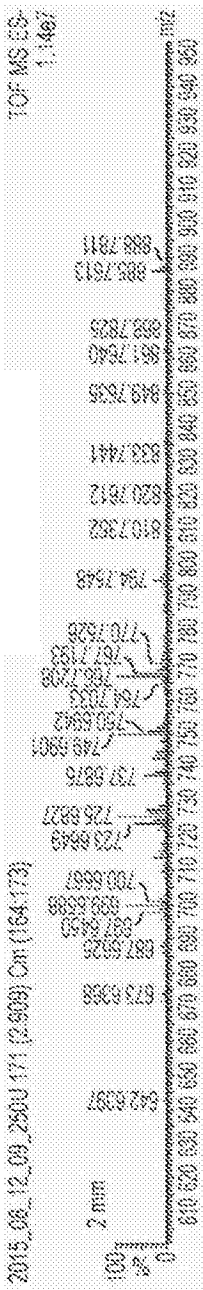


图19E



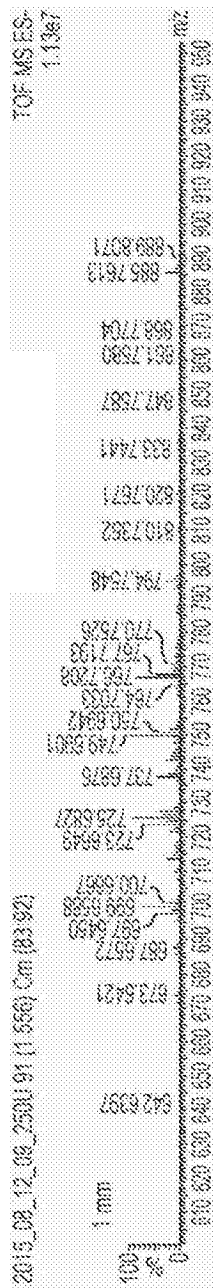


图19G

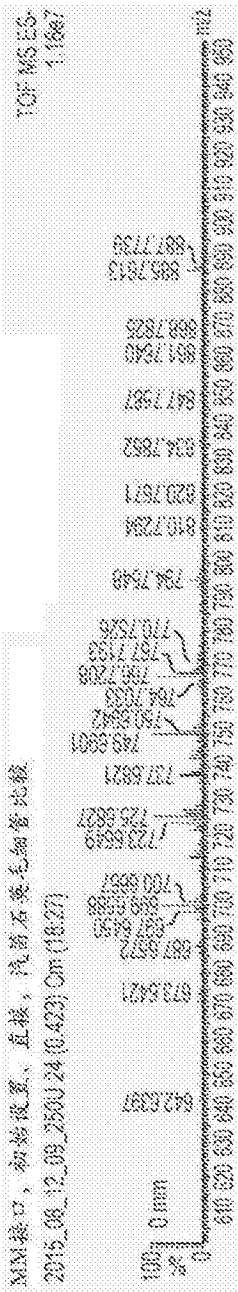


图19H

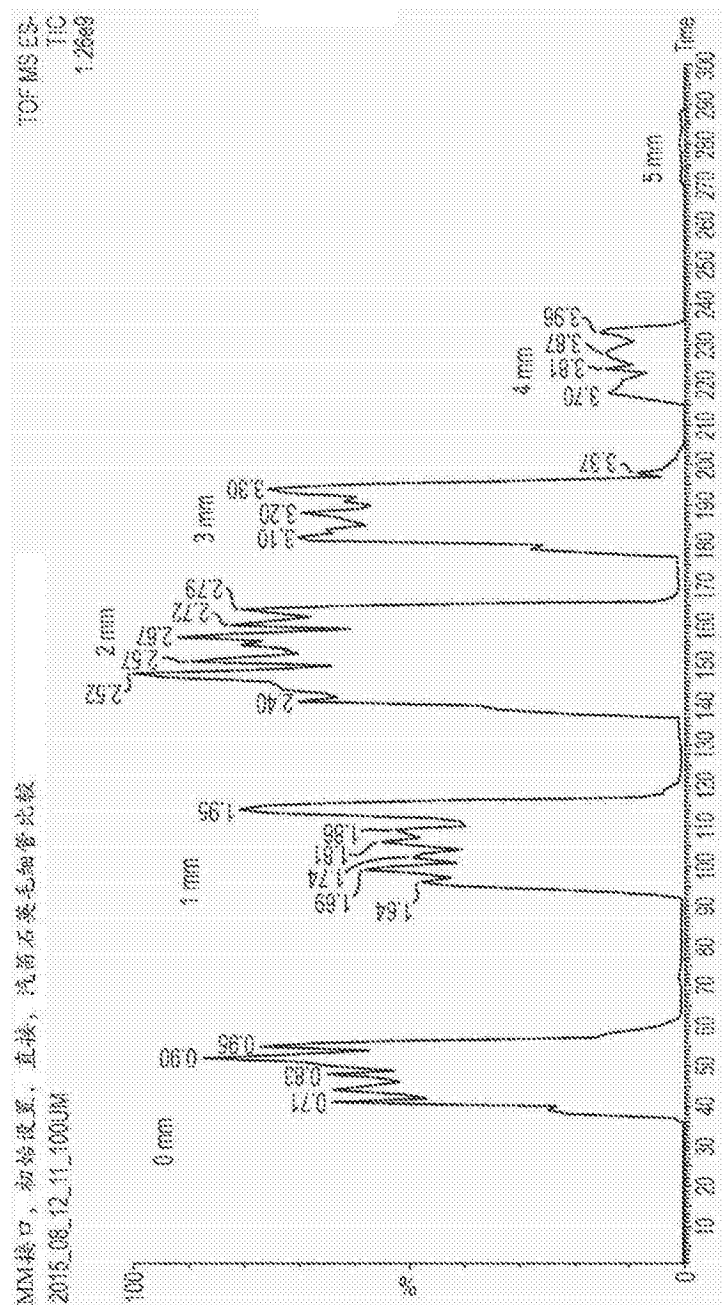


图20A

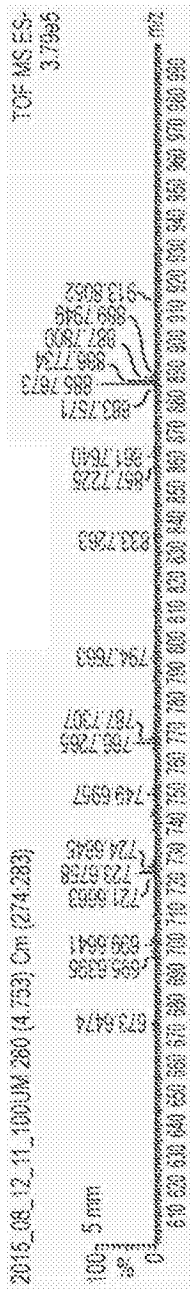


图20B

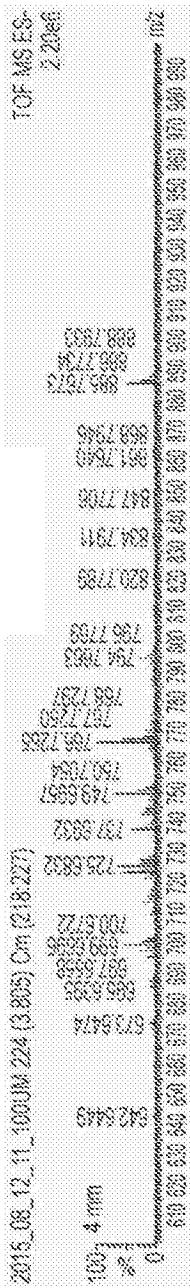


图20C

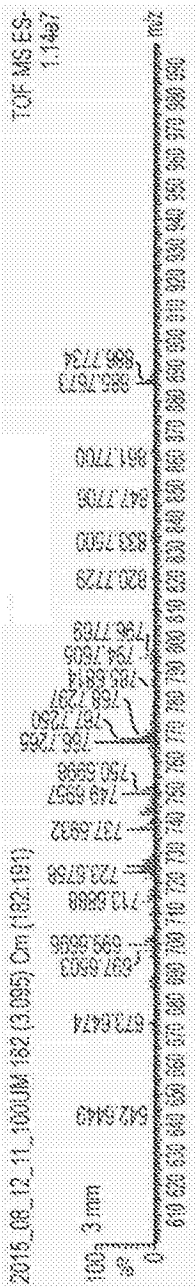


图20D

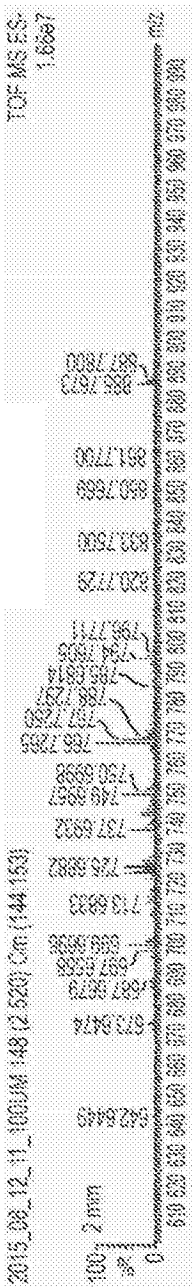


图20E

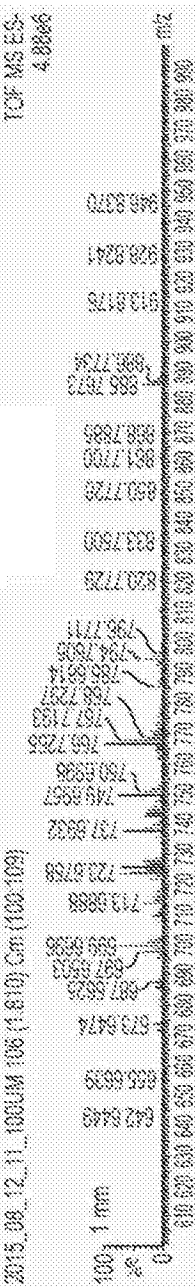


图20F

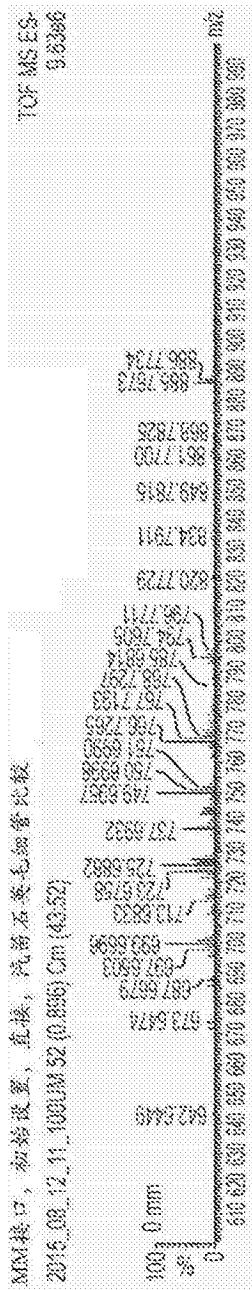


图20G

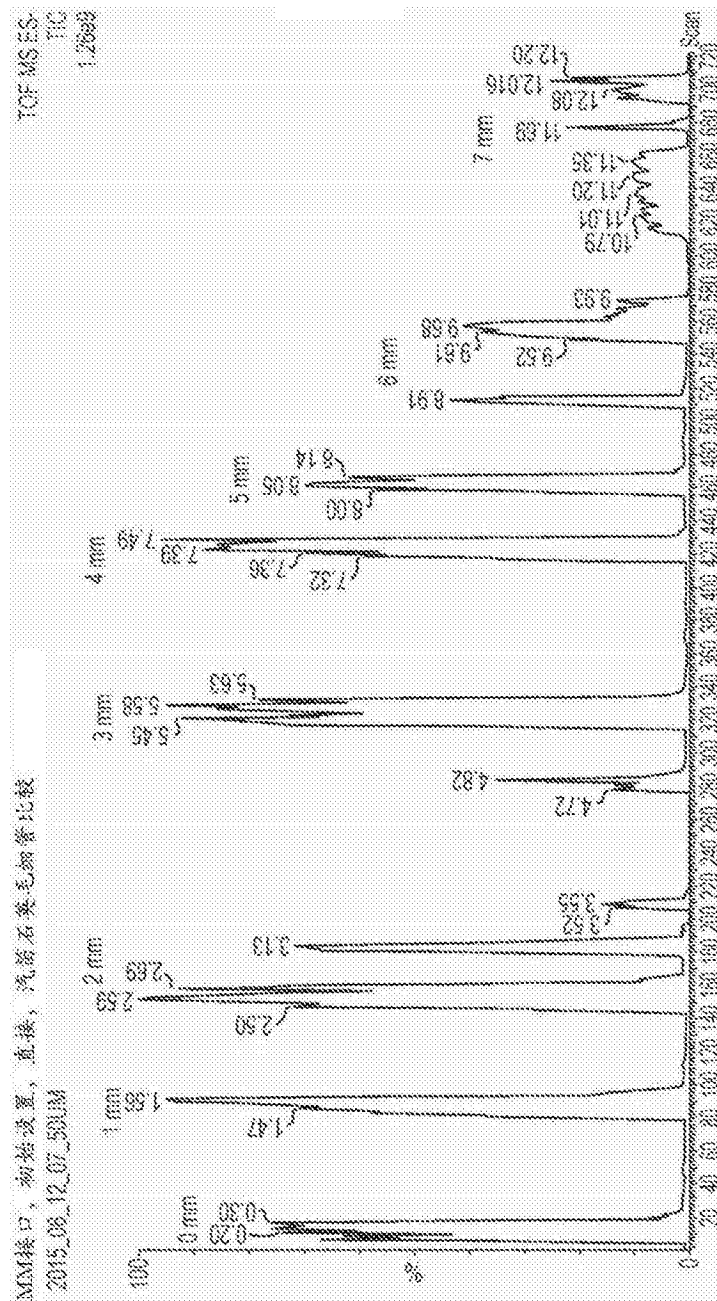


图21A

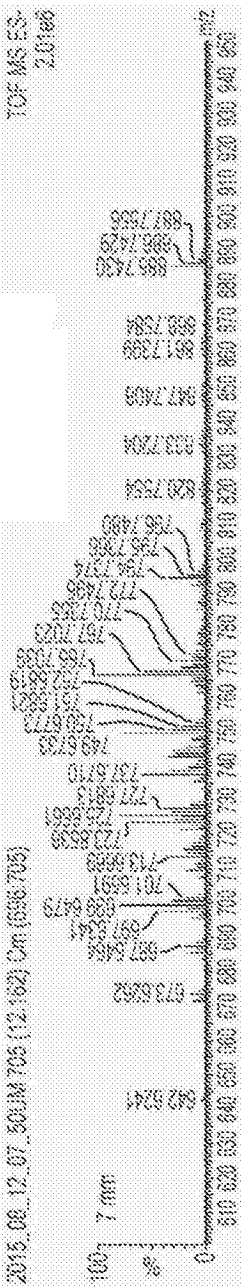


图21B

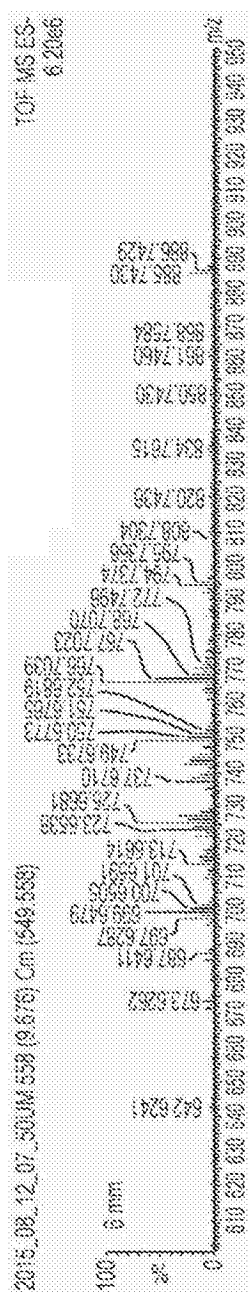


图21C

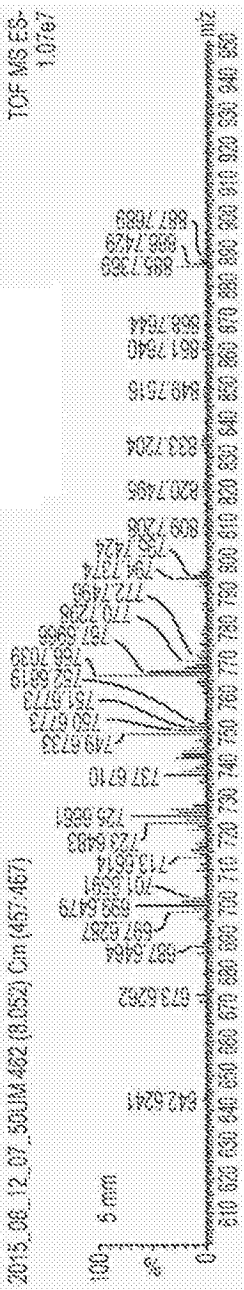


图21D

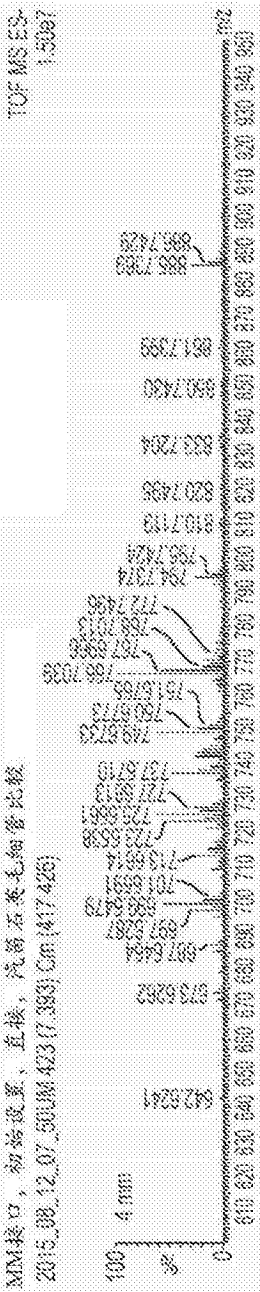


图21E

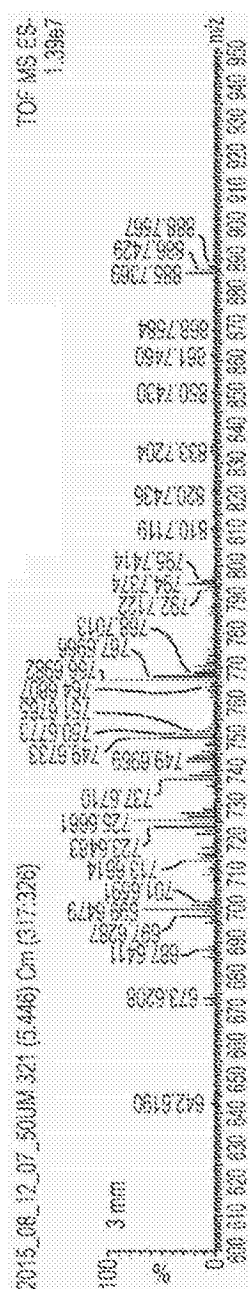


图21F

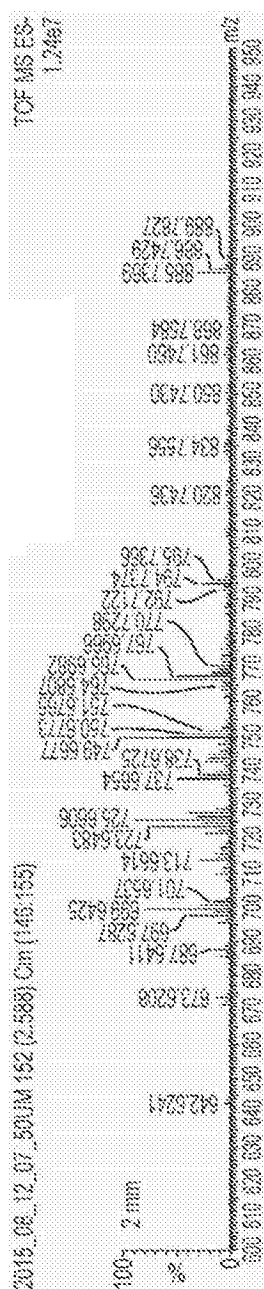


图21G

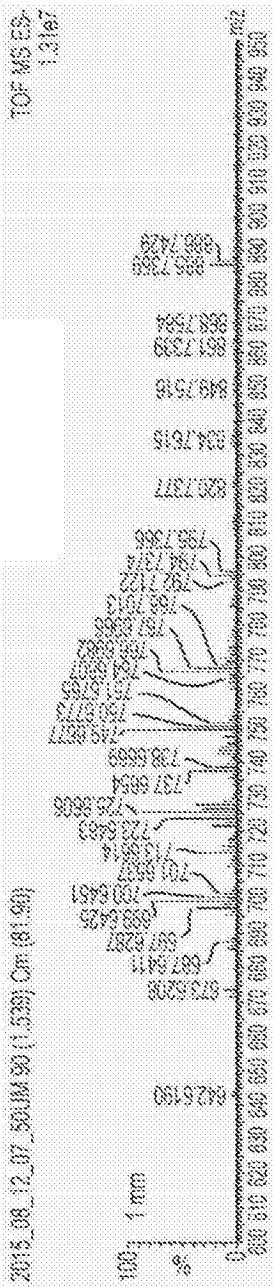


图21H

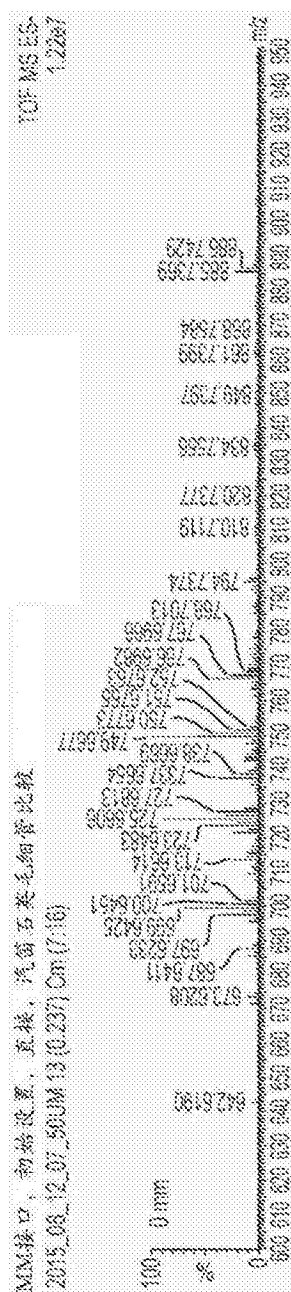
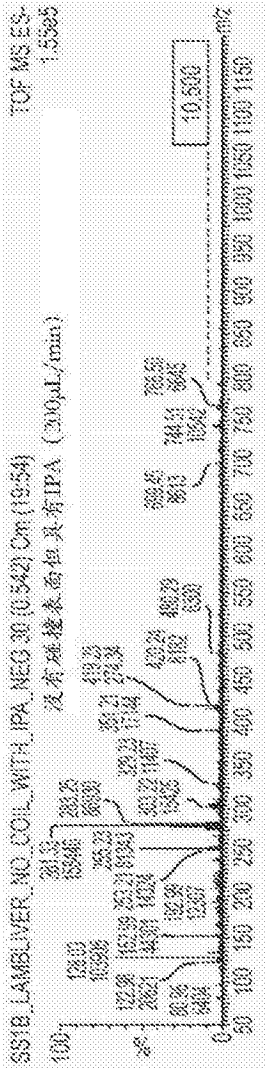


图 21 I



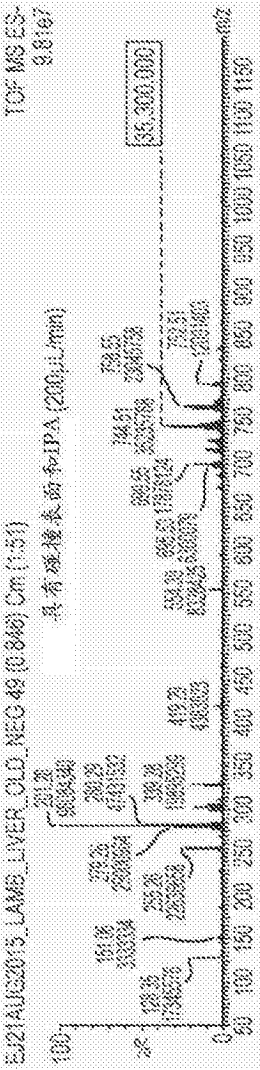


图22C

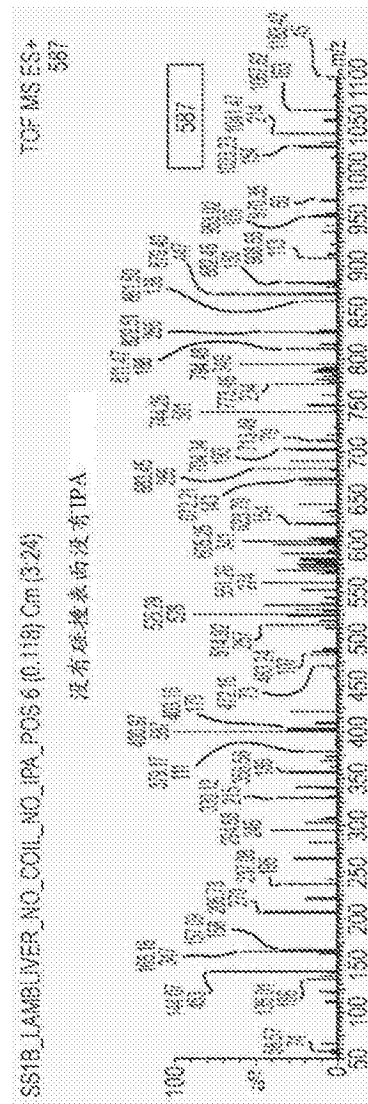


图23A

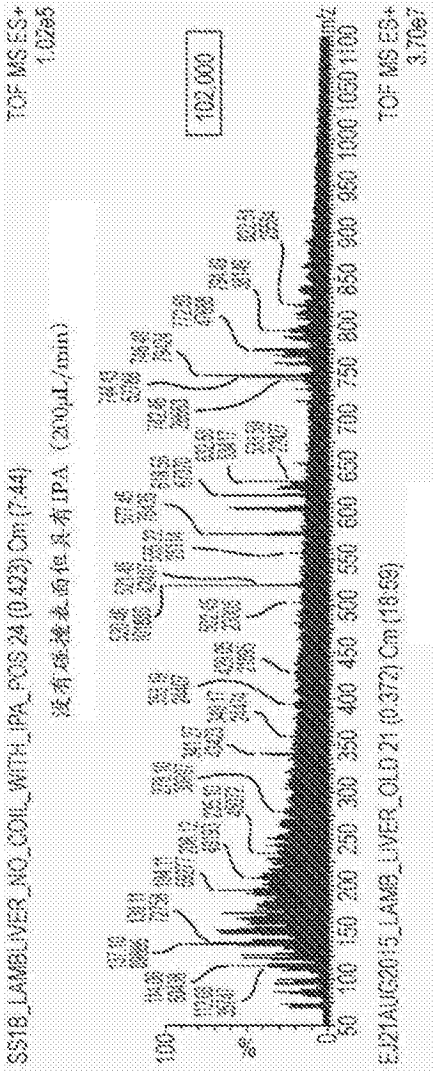


图23B

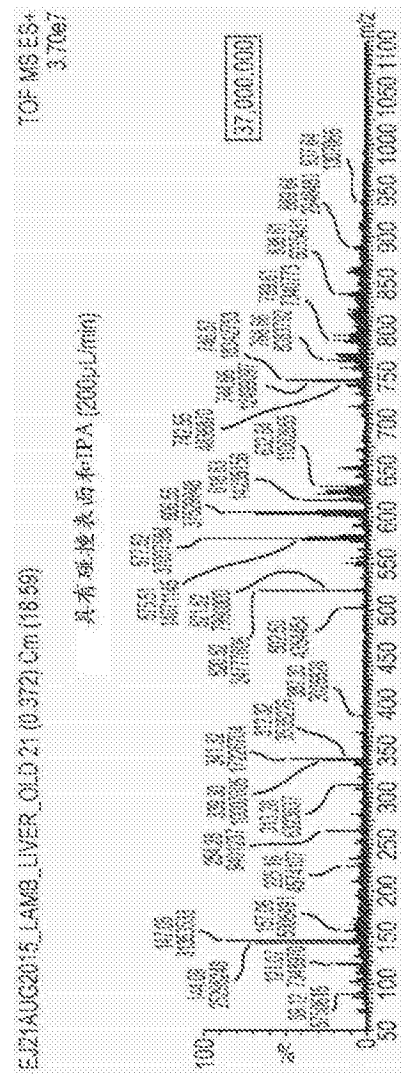


图23C

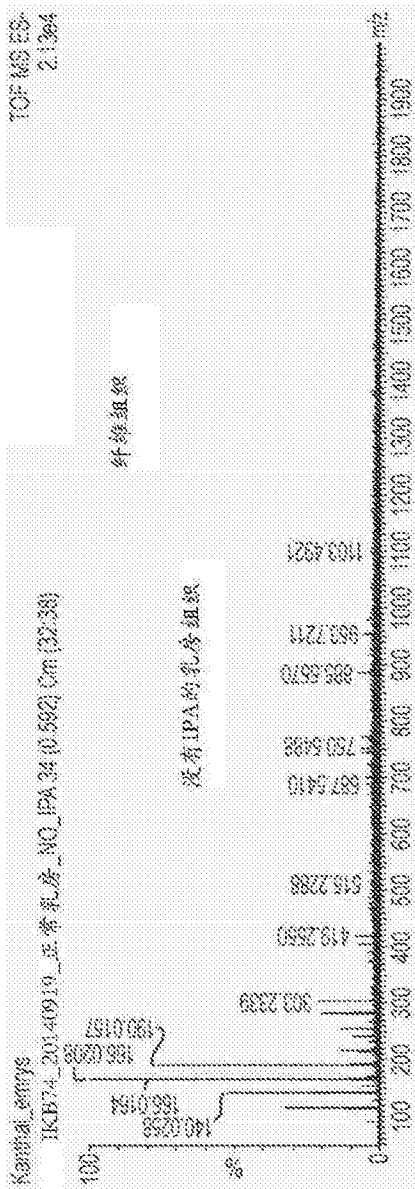


图24A

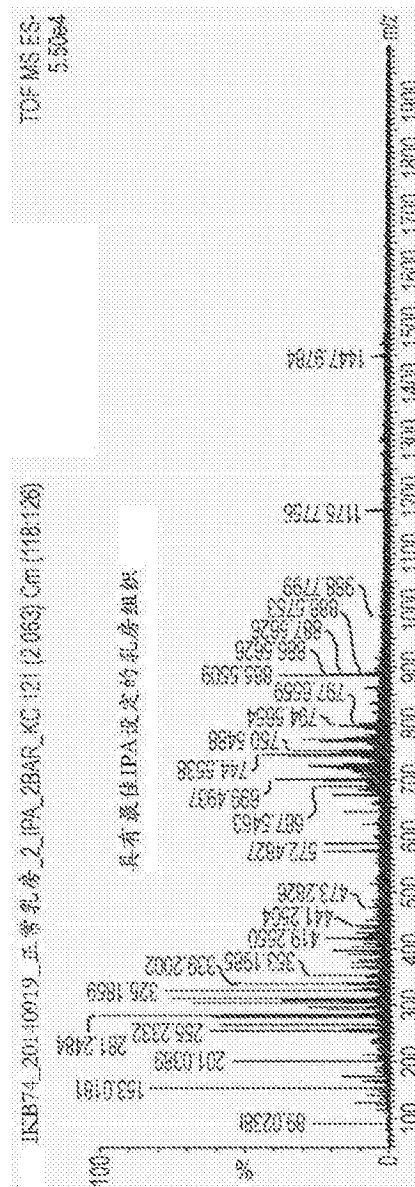


图24B

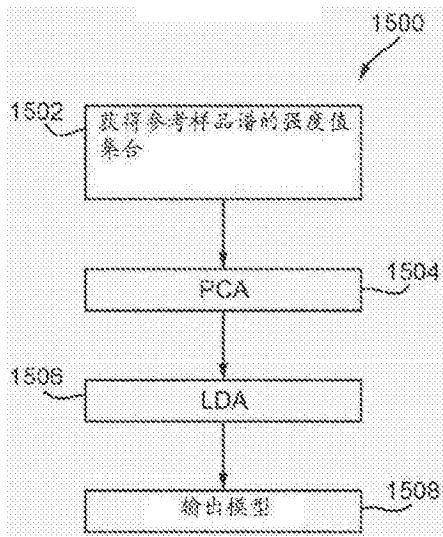


图25

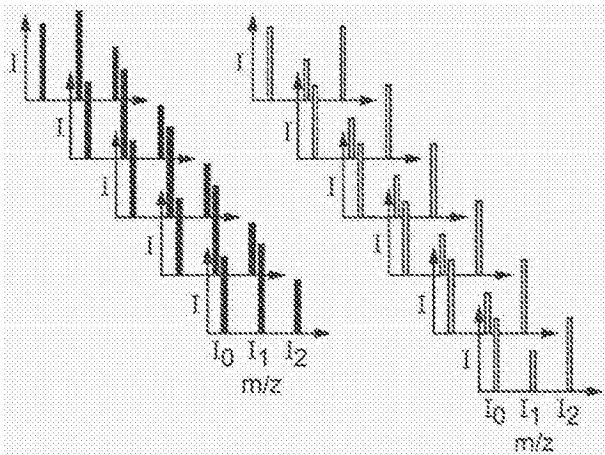


图26

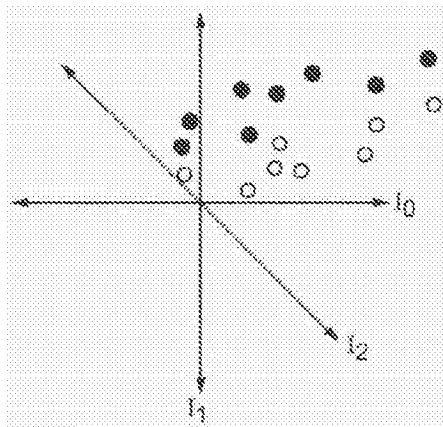


图27

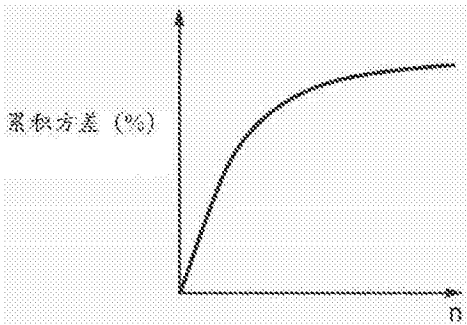


图28

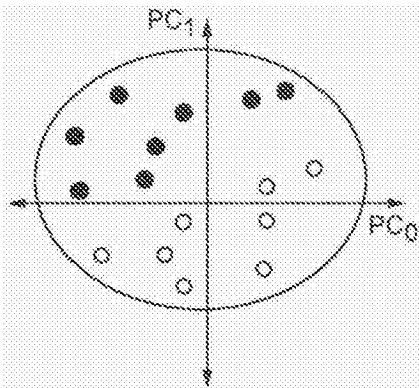


图29

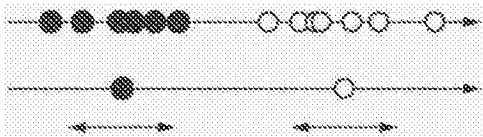


图30

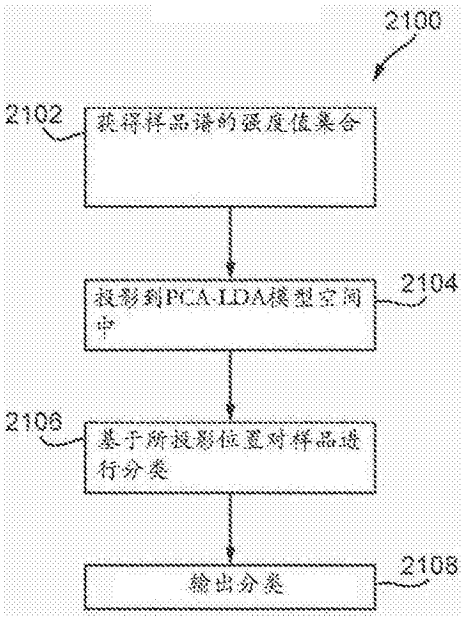


图31

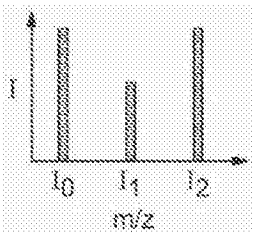


图32



图33

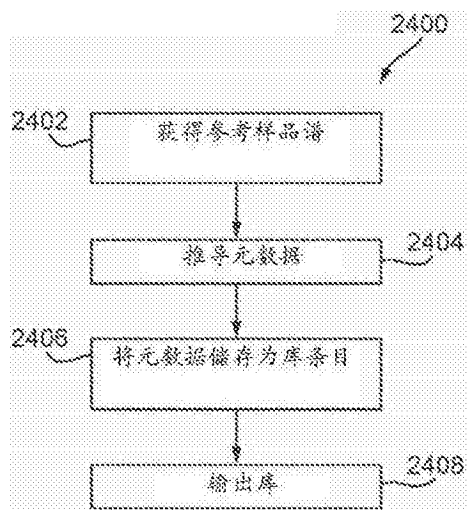


图34

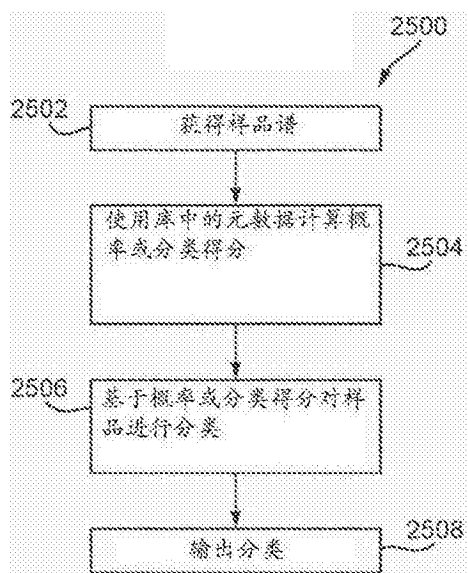


图35

专利名称(译)	气态样品的改进电离		
公开(公告)号	CN107530064A	公开(公告)日	2018-01-02
申请号	CN201680025672.5	申请日	2016-03-07
[标]申请(专利权)人(译)	英国质谱公司		
申请(专利权)人(译)	英国质谱公司		
当前申请(专利权)人(译)	英国质谱公司		
[标]发明人	埃姆里斯琼斯 塔马斯·卡兰斯 史蒂文德里克普林格尔 茱莉亚巴洛格 丹尼尔西蒙 拉约什·高迪尔海兹 丹尼尔·绍洛伊 佐尔坦·塔卡茨		
发明人	埃姆里斯·琼斯 塔马斯·卡兰斯 史蒂文·德里克·普林格尔 茱莉亚·巴洛格 丹尼尔·西蒙 拉约什·高迪尔海兹 丹尼尔·绍洛伊 佐尔坦·塔卡茨		
IPC分类号	A61B10/00 A61B10/02 A61B17/00 A61B17/32 A61B18/00 A61B18/14 A61B18/20 G01N3/00 G01N9/00 G01N33/68 G01N33/92 H01J49/00 H01J49/04 H01J49/06 H01J49/16		
CPC分类号	A61B10/00 A61B10/0041 A61B10/0233 A61B10/0283 A61B17/320068 A61B18/14 A61B18/20 A61B2010/0083 A61B2218/008 A61B18/00 G01N33/6848 G01N33/92 G01N3/00 G01N9/00 G16B20/00 H01J49/0036 H01J49/0404 H01J49/0459 H01J49/049 H01J49/068 H01J49/16 H01J49/044 A61B10/04 A61B17/32056 A61B2017/00358 A61B1/00013 A61B1/041 A61B1/2736 A61B1/31 A61B5/0066 A61B5/0075 A61B5/015 A61B5/0507 A61B5/055 A61B5/14542 A61B6/032 A61B6/037 A61B8/13 A61B17/00 A61B18/04 A61B18/042 A61B18/1445 A61B18/1815 A61B90/13 A61B2017/320069 A61B2018/00577 A61B2018/00589 A61B2018/00994 A61B2218/002 A61F13/38 C12Q1/025 C12Q1/04 C12Q1/18 C12Q1/24 G01N1/2202 G01N27/622 G01N27/624 G01N30/724 G01N33/487 G01N33/48735 G01N33/6851 G01N2001/2223 G01N2333/195 G01N2405/00 G01N2405/04 G01N2405/08 G01N2570/00 G01N2800/26 G06F19/324 G06F19/3481 G16H10/40 G16H15/00 G16H50/20 H01J49/0004 H01J49/0027 H01J49/0031 H01J49/025 H01J49/0409 H01J49/0422 H01J49/0445 H01J49/0463 H01J49/0468 H01J49/061 H01J49/10 H01J49/14 H01J49/164 H01J49/24 H01J49/26		
优先权	2015003879 2015-03-06 GB 2015003876 2015-03-06 GB 2015003864 2015-03-06 GB 2015003877 2015-03-06 GB 2015003867 2015-03-06 GB 2015003863 2015-03-06 GB 2015003878 2015-03-06 GB 2015016003 2015-09-09 GB 2015018369 2015-10-16 GB		

摘要(译)

披露一种质谱法或离子迁移谱法，包括：提供分析物201；将基质204化合物供应到所述分析物201以使得所述分析物201溶解在所述基质204中；形成该溶解的分析物205的第一液滴；以及将所述这些第一液滴205与碰撞表面209碰撞。基质的使用改进了该分析物离子信号。

