

无需样品预处理的药物质谱分析技术

龚轩¹, 王姜², 刘思敏¹, 陈煥文^{1*}

1. 江西中医药大学, 恶性肿瘤中医诊疗与康复江西省重点实验室, 南昌 330004

2. 江西中医药大学院士工作站, 南昌 330004

* 联系人, E-mail: chw8868@gmail.com

2025-07-03 收稿, 2025-09-12 修回, 2025-11-07 接受, 2025-11-19 网络版发表

国家自然科学基金(22376084)、中央本级重大增减支项目(2060302)和江西中医药大学校级科技创新团队发展项目(CXTD22005)资助

摘要 药物是人类对抗疾病、维护健康的重要保障. 药物分析在药物质量控制、疗效评价等过程中发挥着关键的作用. 广泛采用的经典药品分析方法包括光谱法、高效液相色谱-质谱法(HPLC-MS)、气相色谱-质谱法(GC-MS)、核磁共振波谱(NMR)、电化学方法等. 在实际生产中, 相关分析方法存在易受多组分干扰、样品预处理时间长、整体分析效率低等缺点. 近年来, 直接质谱分析技术因具有无需样品预处理、分析速度快、灵敏度高、适用性强等特点, 可在保持色谱-质谱联用技术性能的同时直接分析各种常见样品, 极大地缩短分析时间, 提高分析速率, 在药物分析领域中发挥着重要的作用. 本文主要介绍了不同类别的直接质谱分析技术及其在药物分析中的应用, 旨在为研究人员介绍不同直接质谱分析技术的分析特点, 在药代动力学分析、化药分析、中药分析等方面提供参考.

关键词 直接质谱分析技术, 药物分析, 电喷雾电离, 等离子体

药物分析学在与生物学、医学、化学等多学科交叉融合发展过程中, 已不仅仅是药物质量检验的工具, 还在支撑药物源头发现、开发、临床评价及临床合理用药监测等领域发挥着重要作用.

广泛采用的经典药品分析方法包括光谱法、色谱-质谱联用、核磁共振波谱(nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR)、电化学方法等. 其中高效液相色谱-质谱联用技术(high performance liquid chromatography mass spectrometry, HPLC-MS)^[1]、气相色谱-质谱联用技术(gas chromatography mass spectrometry, GC-MS)^[2]等凭借其精准的分析能力、高标准化、灵敏度高等特点, 被广泛地应用于药代动力学分析、化学药品和中药分析. 但这些检测方法往往需要复杂的样品预处理过程, 导致检测周期较长, 不利于高通量和快速的分析筛选. 同时, 预处理过程可能存在样品损失、样

品污染、活性药物组分失活等风险, 导致这些质谱技术在应用于分析样品时存在很大的限制. 因此, 无需样品预处理、快速灵敏的分析方法对药物研究有着积极的作用. 直接质谱分析技术作为无需样品预处理的快速分析方法在药物分析领域已得到较为广泛的应用.

因此, 本文对不同类型的直接质谱分析技术基本原理及其在药物的药代动力学、中药和化学药品三个方面的分析应用进行了综述, 并简要展望了直接质谱分析技术在药物分析领域中的发展趋势.

1 常压离子化技术的基本原理

质谱仪仅对带电粒子产生响应, 中性分子只有转化成离子后才能进行质谱分析. 如何将一定量的能量与电荷转移到目标分子中, 使目标分子获得电荷, 一直是质谱学研究的基础与核心问题^[3]. 常压离子化技术通过控

引用格式: 龚轩, 王姜, 刘思敏, 等. 无需样品预处理的药物质谱分析技术. 科学通报, 2026, 71: 5780–5802

Gong X, Wang J, Liu S, et al. Mass spectrometry techniques for pharmaceutical analysis without sample pretreatment (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 5780–5802, doi: [10.1360/CSB-2025-5197](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5197)

制能量与电荷的传递过程,可以实现样品中目标分子的有效选择性电离,从而减少样品基体对目标分子电离的影响,实现样品的直接质谱分析.常压离子化技术的能荷转移过程可分为两个步骤:(1)制备能荷载体;(2)能荷转移,将能量源的能量转移到目标分子中^[4].

根据能荷的转移空间过程的不同,常压离子化技术总体而言可归纳为(图1(a))二维和三维^[3-5]两类模型.在二维模型中,不同类型的能量源(如电场、激光等)通过步骤(1)作用于特定载体(如试剂、特定气体等)上,形成具有一定能量的带电体(如初级试剂离子、带电液滴等),然后采用一定手段将此电荷和能量的载体与二维表面样品直接作用即步骤(2),在相对开放的空间内把能量和电荷传递给待测物分子,完成待测分子的离子化.二维模型中涉及能荷在液-固-气三相之间的转移,最终使固相的样品分子进入气相,再进入质谱仪中进行后续分析.与二维模型不同的是,三维模型中能量与电荷的传递以及中性物质的萃取和离子化过程均在三维空间内完成.在三维模型中发生液-液微萃取过程,此过程能荷从一种液相转移到另一种液相,溶液去溶剂化后形成离子进入气相,再进入质谱仪中进行后续分析.

根据产生初级能荷载体的方式不同,常压电离技术初级能荷载体产生方式主要有电喷雾和等离子体等(图1(b)).电喷雾产生的初级能荷载体具有更低的能量,其对生物分子分析更加友好^[6],比如典型的电喷雾萃取电离(extractive electrospray ionization, EESI)^[7].相对于

电喷雾,等离子体作为初级能荷载体制备方式,其制备的初级能荷载体所具有的能量相对较高,因此其对极性较弱的分子可以得到较好的电荷转移效果.整体而言,这两种能荷载体都能够很好地实现对样品的电离分析.本文主要介绍以上两类初级能荷载体制备方式对应的主要常压电离技术及其在药物分析领域中的应用情况,并通过表格的形式对两类常压电离技术中代表性离子化技术的适用分析类型、已应用样本类型、各自特点等方面进行了对比(表S1).

2 基于电喷雾的常压电离离子化技术

电喷雾离子化技术(electrospray ionization, ESI)^[8](图2(a))作为一种可对生物分子进行有效电离的离子化技术,被广泛地应用于质谱分析中.电喷雾电离基本原理为:在高压作用下,溶液在毛细管末端形成带电液滴.随着溶剂不断蒸发,液滴体积逐渐缩小,表面电荷密度不断增大,当达到雷利极限时,液滴会发生分裂,形成更小的带电液滴.这一过程不断重复,最终溶剂完全蒸发形成气相离子,从而实现对样品的电离.以此,电喷雾过程中的样品溶液替换成试剂溶液,可以制备有效的初级试剂离子,为样品直接质谱分析提供能荷来源.

2.1 解吸电喷雾电离技术

解吸电喷雾电离(desorption electrospray ionization, DESI)是电喷雾电离(ESI)和解吸电离(DI)两大离子化

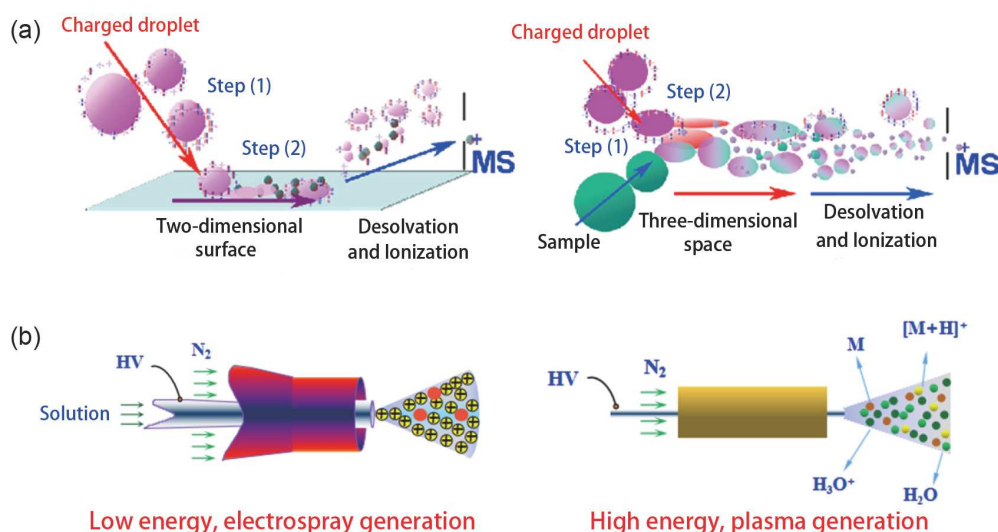


图1 (网络版彩色)常压离子化的关键技术。(a)二维和三维模型^[5];(b)不同能荷载体的制备

Figure 1 (Color online) Key technologies for ambient ionization. (a) Two-dimensional and three-dimensional models^[5]; (b) preparation of different energy-loaded carriers

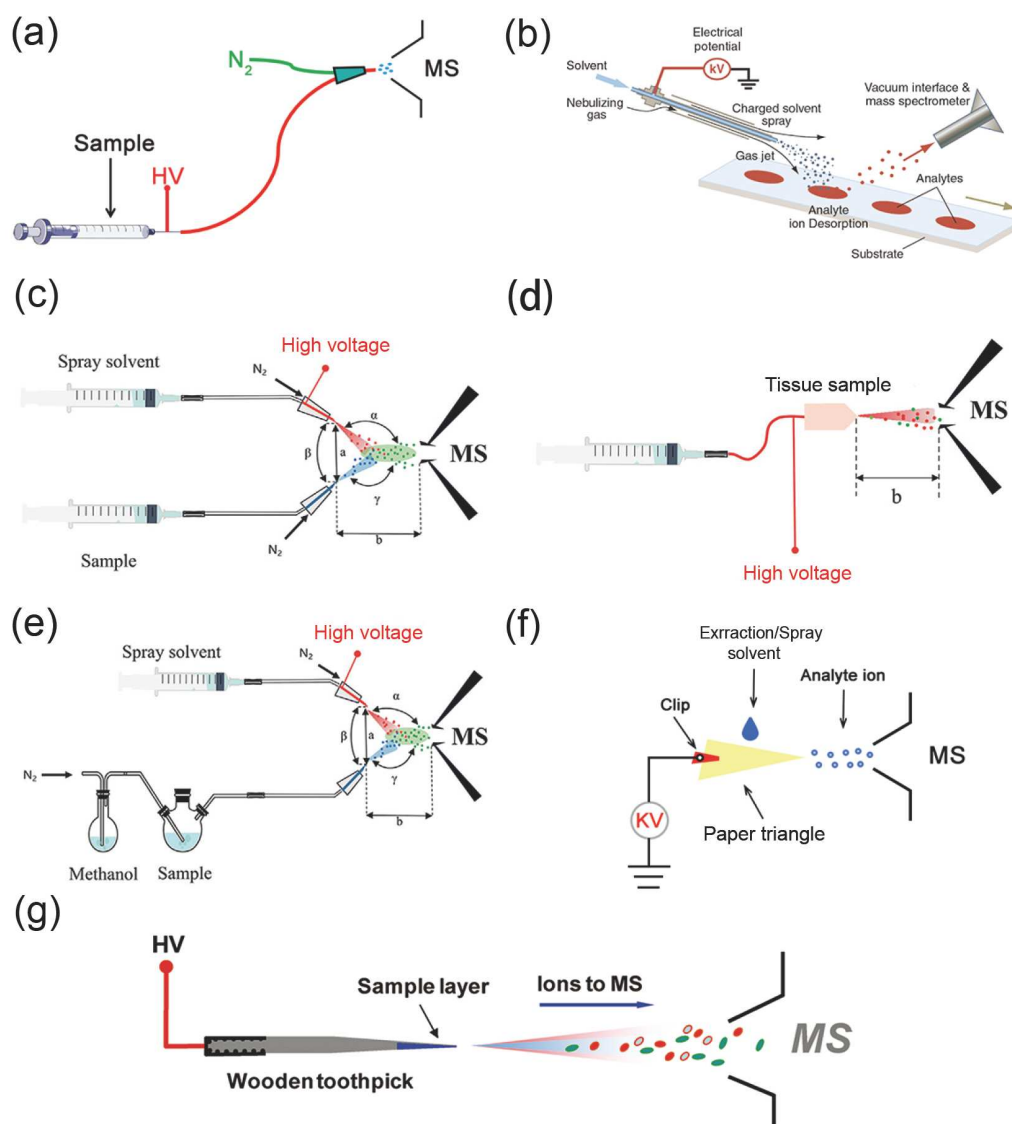


图2 (网络版彩色)电喷雾类质谱技术结构示意图。(a) ESI-MS; (b) DESI-MS^[9]; (c) EESI-MS^[10]; (d) iEESI-MS^[10]; (e) ND-EESI-MS^[10]; (f) PS-MS; (g) WT-ESI-MS^[11]

Figure 2 (Color online) Schematic diagrams of electrospray-based mass spectrometry techniques. (a) ESI-MS; (b) DESI-MS^[9]; (c) EESI-MS^[10]; (d) iEESI-MS^[10]; (e) ND-EESI-MS^[10]; (f) PS-MS; (g) WT-ESI-MS^[11]

技术的结合(图2(b)). 基本原理是利用电喷雾, 将电场的能量转移到带电的微小液滴中, 这些负载了能量和电荷的液滴被喷射到样品表面上, 在样品表面发生萃取、溶解, 液滴从表面反弹后形成更加细小的液滴, 加快溶剂蒸发, 发生由液相转变为气相(即相转移)过程, 电荷残留在溶剂内的待测分子中, 从而完成了待测物分子的离子化过程, 最后沿着离子传输管迁入质谱进行分析. DESI-MS因灵敏度高、样本适应性强、样品破坏小等特点, 在药物分析领域得到了广泛应用^[12]. DESI的离子化效率可能会受到多方面的因素影响如: (1) 挥

发性化合物; 待测物中存在非目标分子的挥发性化合物, 在目标分子形成气相离子进入质谱分析时, 挥发性化合物与目标离子相混合, 通过减少样品中非目标挥发性化合物的含量, 可以有效地提高分析效率. (2) 空间参数; DESI-MS结构为二维模型, 在分析过程中通过调节电喷雾的角度、与质谱口的距离等参数, 使样品中的目标离子更多地进入质谱中, 从而获得更好的分析结果. (3) 分析物的沉积; DESI的萃取过程主要发生在样品的表面, 在分析液体、粉末等需混合均匀的样品时, 需要使分析样品充分混合避免分析物沉积在底

部,以保证电离出来的物质中有所需要的目标离子。(4)离子源温度和气体流速:离子源温度主要影响喷雾液滴的蒸发速率,温度过低时,液滴蒸发缓慢,离子从液滴中释放效率低,导致信号强度弱;温度过高则液滴过快蒸发,可能在到达样品表面前已失去解吸能力,对于大分子物质,温度过高可能会破坏其结构,使离子化效率显著降低;气体流速过低时,液滴动能不足,无法有效解吸样品表面的分子,且液滴易扩散,降低空间分辨率;流速过高则液滴撞击力过强,可能破坏样品表面,因此选择合适的离子源温度和气体流速对于样品的离子化至关重要。为了进一步提高空间分辨率,研究人员在DESI-MS的基础上,通过减小探针尺寸、优化溶剂传输与定位精确度,发展出了纳升解吸电喷雾电离质谱(nanospray desorption electrospray ionization mass spectrometry, nanoDESI-MS)。NanoDESI-MS相较于DESI-MS不同在于,其分析过程在初级毛细管中,萃取剂在高电压下形成带电溶液,然后带电溶液与待测样品在初级毛细管出口处接触,并萃取待测样品中的待测分子,然后经次级毛细管通过自吸气喷雾进入质谱进行分析。NanoDESI-MS具有更高的电离效率和灵敏度,样品消耗量更少,操作也更为简单。此外,在DESI-MS基础上,通过与高精度二维移动平台、专业成像软件相结合,发展出了DESI-MS成像技术,该技术能够高效实现各类组织器官中药物代谢成像,在药代动力学研究中展现出来很大的潜力^[13]。

DESI XS,是WatersTM推出的新一代商业化的DESI-MS成像技术。与开放式DESI离子源相比,这款离子源设计包括部分密封的外壳,从而提高环境稳定性并减少样品分析过程中的大气干扰;与之前的自上而下的视图方式不同,该离子源还提供了相机,用于查看DESI喷雾器和样品的侧面,提升了观测的性能;还对离子源进行了整体的升级改造,极大地提升了离子源的稳定性和可用性。DESI XS是一种离体离线检测技术,需将组织样本转移至样品台或基底上再进行解吸/萃取与电离操作,而另一种商业化的技术—MasSpec Pen,是一种用于局部化、在线在体组织分析的技术^[14]。MasSpec Pen是一种创新型的手持设备,通过将单个水滴送到组织表面,实现对生物分子进行采样;然后,小液滴被MasSpec Pen轻轻吸起,送入质谱仪;最后,质谱仪根据样品中的蛋白质、脂类和代谢物绘制出分子图谱。MasSpec Pen具有无损、在线、便携、快速分析等特点,在临床的疾病诊断中具有很大的潜力^[15]。

2.2 电喷雾萃取电离技术

电喷雾萃取电离技术(extractive electrospray ionization, EESI)^[16,17]是一种在三维空间进行能荷转移的直接质谱分析技术,其由两个独立的喷雾通道组成:一个试剂喷雾通道,该通道主要通过电喷雾的形式产生初级试剂能荷载体;另一个通道为样品通道,该通道主要是产生样品中性液滴(图2(c))。EESI工作过程是试剂喷雾通道产生初级能荷载体,能荷载体(小液滴)与样品喷雾通道所喷出的中性样品液滴在离子源空间发生碰撞,样品中的待测分子被萃取到带电试剂液滴中,完成去溶剂化,从而产生待测离子进入质谱进行分析^[18]。该方法适合于快速的检测气体、液体、气溶胶等形态分析物,具有高灵敏度、抗复杂基质干扰等特点。在EESI的基础上,发展出了中性-解吸萃取电喷雾电离技术(neutral desorption-extractive electrospray ionization, ND-EESI)(图2(e)),该技术通过中性解吸(ND)采样气体束(如N₂)撞击样品表面,将样品中的待测分子解吸出来,解吸后的待测分子被引入到EESI源的样品通道,与电喷雾产生的带电液滴发生碰撞和萃取,实现电荷转移,使待测分子电离,电离的待测分子被传输到质谱仪中进行分析^[19]。

2.3 内部电喷雾萃取电离技术

内部电喷雾萃取电离技术(internal extractive electrospray ionization, iEESI)在萃取、分离、电喷雾电离3个过程中与时间和空间上紧密相连(图2(d))。该技术的基本原理是将带电溶液体注入样品内部,直接电离提取内源性分析物,通过在样品边缘形成离子羽流,产生类似于电喷雾的气相离子^[20]。该方法相较于EESI和DESI具有如下特点:(1)操作更为简单,不需要载气和两个独立的喷雾;(2)不需要对被测样品进行捣碎或研磨,对样品的整体性影响较小,也减少了复杂的前处理过程;(3)萃取过程主要发生在样品的内部,不局限于样品表面,灵敏度高;(4)可对批量生物样本中的化学物质进行高灵敏度定性分析;(5)可随时更换合适的萃取剂,对目标化合物进行选择性的萃取,离子化过程可控性强。iEESI-MS凭借操作简单、对样品破坏性小、灵敏度高等特点,实现了多种组织样品的质谱分析^[21]。

2.4 纸喷雾电离技术(paper spray ionization, PSI)

2010年,Wang等人^[22]首次报道了纸喷雾电离技术

(paper spray ionization, PSI)(图2(f)), 该技术作为一种新型常压电离离子化技术, 首次应用于分析血液中的伊马替尼. 其工作过程是将少量样品沉积在三角形的纸质基片上, 再向纸质基片上滴加适宜的溶剂用来萃取和提取样品中待测分子, 然后在高电压的作用下溶剂将待测分子运送到纸质基片的尖端, 产生类似于ESI的电喷雾, 被电离的待测分子进入质谱仪中进行分析^[23]. PSI具备如下特点: (1) 不需要载气, 操作较为简便; (2) 不需或仅需简单的样品制备便可直接进行分析, 分析速度快; (3) 纸质基片成本不高且对环境友好; (4) 每次分析使用新的纸质基片, 最大限度地减少了样品之间的残留. 该技术已广泛应用于药物筛查、体内药物监测、组织药物分析领域^[24,25].

由于PSI需要将样品沉积在纸张上再用溶剂进行萃取电离, PSI的离子化效率会受到多方面因素影响^[26], 例如, (1) 纸张的形状; 三角形纸张较方形纸张更适合于PSI, 因为三角形纸张相比于方形纸张更容易使分析物向同一个尖端聚集, 不会扩散, 以便更好地产生喷雾; (2) 纸张的孔隙率; 纸张的孔隙率会影响目标分子的电离, 当目标分子较小, 选用的纸张孔隙率较大, 目标分子会难以向纸喷雾的尖端移动并电离. 根据目标分子的大小, 选用合适孔隙率的纸张不仅可以减少样品中非目标成分的干扰, 也能够实现目标分子的快速电离; (3) 溶剂的选择; 根据样品中目标分子的性质, 采用极性或非极性的溶剂从而实现目标分子的快速溶解电离; (4) 电离电压的大小; 电离电压的大小会影响纸质尖端产生喷雾效果, 通过调节电压以获得最佳的喷雾, 从而实现样品高效电离分析.

基于PSI, 目前已发展出砂纸电喷雾电离(sandpaper spray ionization, SPSI)^[27]、毛细管纸喷雾电离(capillary paper spray ionization, CPSI)^[28]等多种纸喷雾电离技术, 它们都有不同的优势, SPSI具有更高的表面覆盖率、更少的样品消耗, 对各种不同物质具有经济可行性和广泛适用性. CPSI能够显著阻断大分子, 从而提高小分子的电离效率, 并且与传统PSI相比对生物流体具有更好的抗复杂基质干扰能力.

2.5 木尖电喷雾电离

木尖电喷雾电离(wooden-tip electrospray ionization, WT-ESI)(图2(g))基本原理与ESI非常相似, 不同的是WT-ESI以木尖作为样品载体, 利用木材的多孔结构和毛细作用将样品溶液(如血清、尿液)吸附至木尖, 通

过对木尖施以高电压, 形成电喷雾, 进入质谱仪进行分析^[29]. 由于木制材料的亲水性和多孔性等特性, 这使得样品能够有效地黏附在木制尖端的表面, 无需对其进行处理就能直接应用, 且木尖载体的价格很低, 使用起来非常方便. WT-ESI具有高灵敏度、高特异性、可直接用于复杂样品的分析等特点, 广泛应用于生物样本的分析.

WT-ESI在分析原始样本时, 由于样品中多组分干扰, 可能存在复杂基质干扰和竞争性电离, 会导致电离过程中存在明显的离子抑制现象, 导致灵敏度降低或无法观测到所需要的离子峰. 因此, 研究人员通过对木质尖端表面进行功能化修饰, 功能化木质尖端通过表面修饰引入特定基团, 提升了对目标物检测性能^[30]. 该尖端兼具ESI发射体与提取探针双重功能, 可富集痕量分析物并抑制基质干扰, 实现复杂原始样本的灵敏检测.

2.6 其他电喷雾类电离技术

电喷雾类电离技术发展迅速, 除上述技术外, 还包括毛细管拭子电喷雾电离(swab capillary electrospray ionization, SC-ESI)^[31]、探针电喷雾电离(probe electrospray ionization, PESI)^[32]、脉冲直流电喷雾电离(pulsed direct current electrospray ionization, PDE-SI)^[33]等, 这些技术能够降低分析成本、提高分析灵敏度、减少样品消耗、具有更快的分析速度以及更好的重现性等, 使得ESI类技术在药物分析领域能够发挥出更大的优势. 此外, 还可以利用激光解吸与ESI两种技术结合, 构成“解吸-电离”分步机制. 激光解吸实现样品表面分子的释放, 电喷雾羽流则完成分子离子化, 这一方案具有高灵敏度和分子结构保留能力. 这类技术包括激光解吸电喷雾电离(electrospray-laser desorption/ionization, ELDI)^[34]、激光烧蚀电喷雾电离(laser ablation electrospray ionization, LAESI)^[35]等, 它们能够实现对样品进行快速、实时原位监测, 同时也支持药物在组织或制剂中的原位分布成像. 通过特定的采样方式, 能够精确实现对特定部位的待测物采样分析, 如液体微界面表面采样探针(liquid micro junction surface sampling, LMJ-SSP)^[36], 由两根同轴毛细管组成, 外部管路的溶剂在流动的同时萃取样品表面分子, 然后依靠文丘里效应将溶液通过内部管路转移到特定离子源(如ESI、APCI等)实现实时质谱分析. LMJ-SPP可显著减少与MS分析相关的冗长样本制备要求, 样本可以通过

直接接触、插入和液滴注射引入,从而实现从药物发现和表面分析到组织分析和代谢绘图的应用^[37]。除使用高压电作为喷雾电离能量方式外,与电喷雾形式相似,但供能方式不同的电离技术也被应用,如声波喷雾电离(sonic-spray ionization, SSI)^[38],该技术只需在毛细管的同轴方向施加一个高速气流,毛细管中的溶液被喷雾带出,当气体速度达到一定值时,喷雾中便产生了带电小液滴和气态离子,通常气体在气体流速接近声速时离子化效率最高。该技术无需施加高压或加热,在常温常压条件下即可产生带电小液滴,被认为是最简单的离子化技术。此外,还有结晶-溶剂蒸发电离(crystallization and solvent evaporation ionization, CSEI)^[39],是一种基于溶剂蒸发和结晶物理过程的、常压下的、无需外加电压的解吸/电离技术,具有较强的耐盐性、结构简单等特点;辅助双中性喷雾电离(heat-assisted dual neutral spray ionization, HADSI)^[40],一种通过将样品溶液喷雾与溶剂喷雾投射至加热板,实现在线脱盐与高效电离。

基于ESI的常压离子化技术的快速发展,本质上是向高效、精准、原位化方向转变的重要体现。然而,技术发展的挑战仍不容忽视,在分析过程中存在的离子抑制效应、对样品分析的局限性以及分析的自动化程度等,都会影响分析结果的重现性和稳定性等。

3 基于等离子体的常压离子化技术

在常压条件下,向惰性气体(He、Ar)施加高压电场(直流/交流/射频),气体分子碰撞电离形成等离子体。等离子体可作为能量和电荷的载体,用于质谱的离子源。等离子体在放电过程中会产生大量的活性粒子,包含激发态原子(He^{*}、Ar^{*})、离子(H₃O⁺、O₂⁺)、自由基(OH[·])及高能电子等,这些活性粒子与待测分子发生碰撞,使待测分子发生电离^[41]。活性粒子所具有的能量相对较高,因此适合于对极性较弱的物质进行分析。相较于电喷雾电离,该技术减少了有机溶剂的使用,可直接对样品检测,在现场检测与原位分析中优势更为显著^[41]。

3.1 表面解吸常压化学电离

表面解吸常压化学电离(desorption atmospheric pressure chemical ionization, DAPCI)技术^[42]结合了大气压化学电离(atmospheric pressure chemical ionization, APCI)和解吸电喷雾电离(DESI)的特点,将DESI的表面

解吸和APCI的高电离效率结合起来。以常压电晕放电所得到的初级离子作为初级能荷载体,通过气-固-气或液-固-气三相进行能荷传递,实现固体组织表面分子的高效电离(图3(a))^[43]。电晕放电是DAPCI离子源进行组织样品直接离子化的基础,影响电晕放电的主要因素包括放电电压(V)、放电针尖端到质谱进样口的距离(d)、入射角(α)和反射角(β)。DAPCI对样品中待测物的电离需要大致分为三个过程:(1)放电针电晕放电产生初级离子;(2)待测物分子从样品表面被解吸附出来;(3)待测物分子与初级离子在电晕放电的迁移区域内发生分子离子反应,进行能量的转移和电荷的交换,从而完成对待测物分子的电离。该技术具有快速、无创、实时,能够分析复杂基质样本等特点。相较于电喷雾类技术,DAPCI技术适合于挥发性和非挥发性物质,并且对检测低极性和较小质量的化合物非常敏感^[42]。

3.2 实时直接分析质谱

2005年,Cody等人^[44]开发了一种实时直接分析质谱(direct analysis in real time mass spectrometry, DART-MS)技术(图3(b), (c)),图3(b)为DART-MS横截面示意图^[44],图3(c)为DART-MS平面示意图^[45]。DART电离过程可分为气体等离子体的制备和待测物的电离两步^[48]。其基本原理是气体(He或N₂等)经过放电室,与放电室中的放电针(电压1~5 kV)接触后,形成辉光放电,产生离子、电子、激发态原子和分子,气流进入到加热腔室后,再流过穿孔透镜或格栅过滤后,大部分的带电粒子被除去,最后从离子源中喷出,进一步与环境中的介质作用或直接与待测物作用,使待测分子带电,再进入质谱仪进行分析^[51]。该技术无需繁琐的样品前处理,可在常压环境下实现原位、实时检测,适用于快速筛查和高通量分析,在多种类型的样本(固体、液体或气体)分析中都适用^[52]。

3.3 大气固体分析探针技术

2005年,McEwen等人开发了一种大气固体分析探针(atmospheric solids analysis probe, ASAP)^[46],ASAP是一种以辅助气体加热为基础的电离源,该离子源可由电喷雾或大气压化学电离离子源轻微改造得到。其结构主要包括ASAP探针、放电针、气体导入及加热部件(图3(d))。基本原理为分析样品由加热的氮气流或者直接加热分解,然后经电晕放电使样本蒸汽带电并进入质谱进行分析。对于ASAP电离源,最关键的参数是

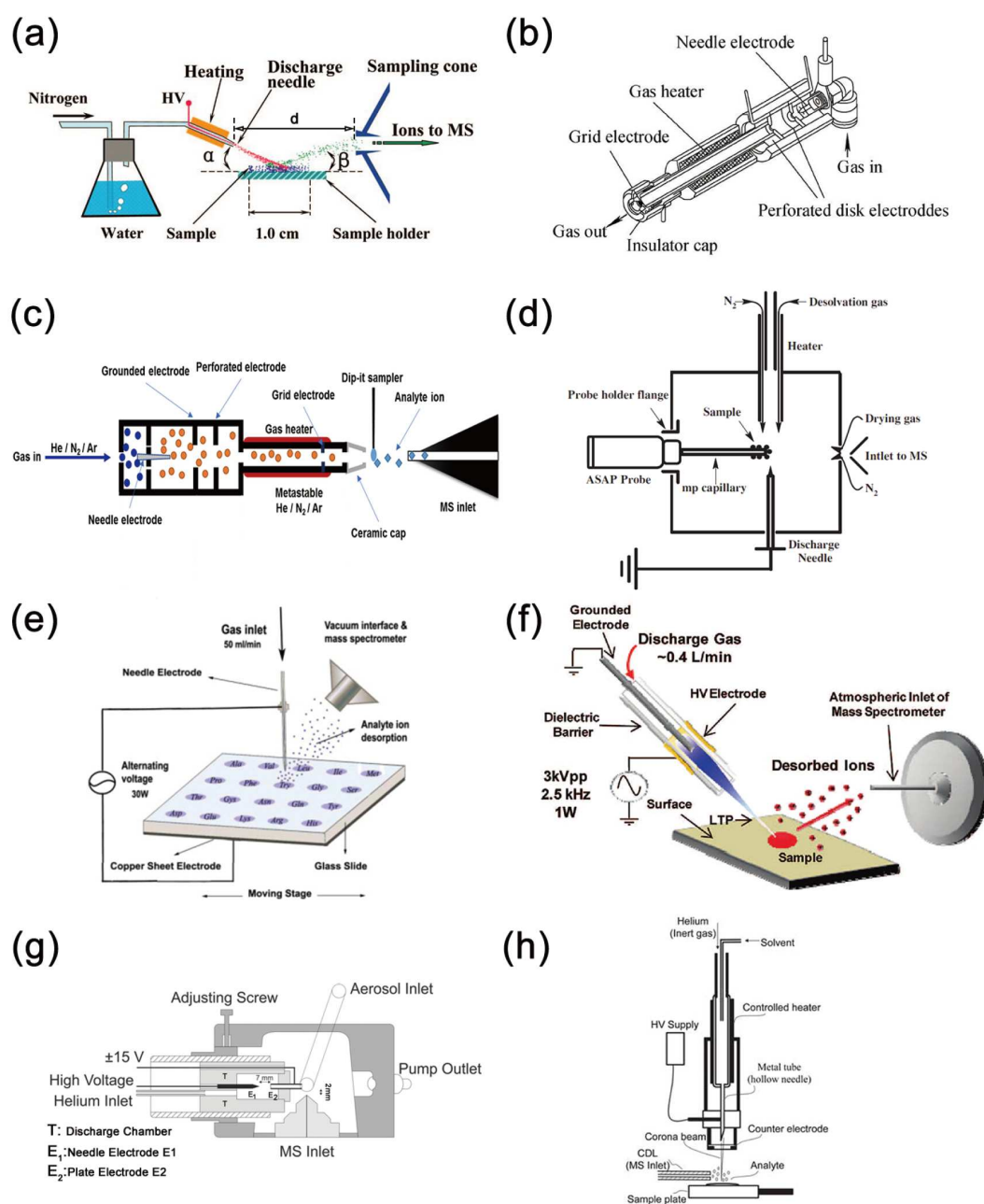


图 3 (网络版彩色)离子体类质谱技术示意图. (a) DAPCI-MS结构示意图^[43]; (b) DART-MS横截面示意图^[44]; (c) DART-MS平面示意图^[45]; (d) ASAP-MS结构示意图^[46]; (e) DBDI-MS结构示意图^[47]; (f) LTP-MS结构示意图^[48]; (g) FA-APGD-MS结构示意图^[49]; (h) DCBI-MS结构示意图^[50]

Figure 3 (Color online) Schematic diagrams of ambient plasma mass spectrometry techniques. (a) Schematic diagram of DAPCI-MS^[43]; (b) cross-sectional schematic diagram of DART-MS^[44]; (c) planar schematic diagram of DART-MS^[45]; (d) schematic diagram of ASAP-MS^[46]; (e) schematic diagram of DBDI-MS^[47]; (f) schematic diagram of LTP-MS^[48]; (g) schematic diagram of FA-APGD-MS^[49]; (h) schematic diagram of DCBI-MS^[50]

离子源去溶剂化温度^[53], 可根据目标化合物的特性, 在分析过程中选择合适的温度以获得最佳的谱图. ASAP离子源基于自身的分析特点, 特别适合于快速分析挥发性或半挥发性液体或固体材料, 在分析假冒伪劣药品方面有很大的优势^[54].

DART与ASAP的离子化方式存在差异. DART是一种辉光放电电离方法, 主要以彭宁电离为主. 根据使用载气(He/N₂)的不同分别产生亚稳态的氦原子(He*, 19.8 eV)或氮气分子(N₂*, 8.5~11.5 eV), 这些粒子直接与待测分子发生碰撞, 若待测分子的离子化能低于亚

稳态的氦原子或氮气分子的内能, 会直接发生彭宁电离, 生成分子离子。因为亚稳态氦原子(He^*)的能量显著高于氮气分子(N_2^*), 更有利于待测分子的电离, 所以DART-MS中使用He作为载气的灵敏度大于 N_2 。ASAP其离子形成主要由电晕放电产生, 主要以化学电离为主。使用 N_2 作为载气时, 产生 N_2^{2+} 、 $\text{H}_3\text{O}^+(\text{H}_2\text{O})$ 、 O_2^+ 等电荷载体, 与待测分子发生质子转移或电荷交换, 使样品离子化; 当使用He作为载气时, 会直接形成高能态的 He^* 原子, 作用于待测分子时, 会使其碎片化, 导致不能检测到待测分子。所以ASAP-MS中使用 N_2 作为载气的效果要比He更好。

3.4 介质阻挡放电电离技术(dielectric barrier discharge ionization, DBDI)

2007年, Na等人^[47]开发了一种基于介电阻挡放电的新型离子源, 其最显著的特点是能够在大气压下产生稳定的低温等离子体。该电离源由铜片电极、放电电极和中间作为介电阻挡层的载玻片以及样品板组成, 其结构如图3(e)所示^[47]。该离子源基本原理为放电电极之间施加交流电压时, 放电电极尖端与载玻片表面之间形成稳定的低温等离子体, 沉积在载玻片表面上的待测分子被等离子体脱附和离子化, 生成的待测离子被引入到质谱中进行分析^[55]。该离子源结构简单、成本低、易操作和重现性好, 适于小分子的分析, 同时可以通过阵列芯片实现样品的高通量直接质谱分析^[56]。放电电极电压是影响介质阻挡放电电离源性能的重要参数之一^[56], 当施加的电压超过一定数值(一般为所使用气体的击穿电压值)会引起工作气体的辉光放电。以He为放电气体的介质阻挡放电为例, 其放电模式会随着工作电压的改变在均匀放电与细丝放电之间相互切换。当工作电压小于4 kV时, 介质阻挡放电以均匀放电模式存在; 当工作电压大于4 kV时, 则以细丝放电模式存在。均匀放电模式更有利于等离子体的产生, 更有利于提高介质阻挡放电的电离性能。

2008年, Harper等人^[48]在介质阻挡放电的基础上, 开发出了一种常压解吸电离源, 为低温等离子体(low-temperature plasma, LTP)探针的形式。介质阻挡放电产生的等离子体在气流的载带下可以延伸到离放电区域较远的地方, 形成等离子体尾焰, 利用等离子体尾焰使样品从物体表面解吸附离子化, 由于LTP探针所形成的等离子体的温度很低, 故称为低温等离子体探针(图3(f))^[48]。LTP探针利用等离子体尾焰使样品从物体表面

解吸附离子化, 样品不经过放电区域, 这使其可应用于各种类型样品的离子化。LTP探针离子源适合大面积表面取样, 电离更加温和, 不需要反应混合物中的基质进行能量传递, 也不需要激光进行解吸, 结构简单、功率消耗较小、可用空气作为放电气体且气体的流速小, 特别适用于便携式质谱仪。

3.5 流动余辉大气压辉光放电技术

流动余辉大气压辉光放电技术(flowing afterglow-atmospheric pressure glow discharge, FA-APGD)^[49]是一种结合流动余辉(flowing afterglow)与常压辉光放电(APGD)的常压电离离子化技术, 是2008年Andrade等人^[57,58]首次提出, 并用于气态样品的研究以及直接从固体基质中对不同分析物进行解吸、电离质谱分析。结构如图2(g)所示, 主要由针状电极E1、板状电极E2、放电室T三部分构成, E1通常为钨针安装在可通过移动调节电极间距钢棒中, 用作阴极, 产生高电场强度促进辉光放电, E2为一个中心带孔的黄铜圆盘, 用作阳极, 引导放电气体(He)流动并形成稳定的等离子体, 放电室的主体(T)由聚四氟乙烯制成, 具有化学惰性和绝缘性, 适合高电压操作, 并设有适合放电气体(He)进入的入口孔^[57,58]。该方法具有高灵敏度、快速响应、宽适用性等特点, 能够在大气压的条件下实现直接对复杂样品快速、准确的分析。

3.6 解吸附电晕束电离技术

2010年, Wang等人^[50]开发了一种用于直接分析表面样品的解吸电晕束电离源(desorption corona beam ionization, DCBI)。DCBI探头主要由氦气管道、气体加热器、空心针电极(放电电极)和金属环电极(反电极)组成(图2(h))。该空心针电极由注射器针头改造而成, 其出口端具有尖锐的锥形尖端。向金属管施加1~5 kV的直流电压以产生电晕束。金属管另一端通过气体管路和氦气源相连, 气体在进入金属管前经加热器预热。基本原理为氦气通过空心针电极转移并受到加热器加热, 对空心针施加高直流电压, 在其尖端形成电晕放电, 产生的发光电晕束用于解吸、电离待测分子, 再进入质谱仪中进行分析^[50]。这里产生的电晕束是作为一种低温等离子体, 可以引起分析物的直接或间接电离, 基于其空心针结构产生的可见细电晕束进行电离, 使得分析的过程中有利于对采样区域的精准定位^[59]。

3.7 其他等离子体类质谱技术

除已详细描述以上的等离子体质谱技术以外,还包括常压电弧电离(ambient electric arc ionization, AEAI)^[60]、等离子体辅助解吸电离(plasma-assisted desorption/ionization, PADI)^[61]、解吸常压光电离(desorption atmospheric pressure photoionization ionization, DAPPI)^[62]及微波等离子体炬(microwave plasma torch, MPT)^[63]等,这些技术通过独特的电离机制与装置设计,进一步拓展了药物分析的适用场景与性能边界。例如,AEAI对极性和非极性待测分子均适用。PADI适用于复杂分子和混合物的研究,能够直接应用于固体和液体样品的分析。DAPPI是一种多功能的表面分析技术,适用于各种分析物,特别是中性和非极性分析物。MPT则以元素分析为核心。

等离子体类直接质谱分析技术凭借其常压电离及原位检测能力,显著推动了药物分析领域的进步。但此类技术发展也有一定的缺陷,技术的标准化、重现性和便携性等方面存在一定的挑战,在未来技术的微型化、自动化、标准化流程建立方面值得进一步的研究与发展。

4 直接质谱分析技术在药物分析中的应用

4.1 在药物代谢方面的应用

体内的药物代谢过程分析是药物疗效评价的重要内容。药物在体内主要包括吸收、分布、代谢和排泄四个过程,通过对不同的组织器官分析,研究药物在体内动态变化规律,在药物研发、合理用药及个体化治疗等方面具有重要意义^[64]。在采样分析过程中,对各种生物基质分析通常需要复杂的样品前处理过程,而直接质谱分析技术对于复杂生物基质中的痕量目标物可进行准确分析^[4,65]。目前,该技术在药代动力学领域研究非常广泛,比如用于血液、尿液、器官组织、毛发等多种生物基质中药物及代谢产物测定分析,在分析过程中,各种类型的直接质谱分析技术均展现出了良好的性能,各种技术的相对标准偏差(RSD%)普遍小于20%,表S2为直接质谱分析技术在药物代谢分析中的部分应用。

4.1.1 血液样本

血液作为体内药物分析较易采集的检测样品之一,对其分析可较好地了解药物浓度与治疗作用关系等,

可为临床用药提供重要的参考。

Liu等人^[31]通过使用SC-ESI-MS实现了全血中伊马替尼(定量范围100~5000 ng/mL)和血清中氯氮平(定量范围100~2000 ng/mL)的快速定量分析,且具有良好的准确度和精密度,单次分析全程不超过2 min,为治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)提供了一种强大的工具。PS-MS作为一种分析生物体液(血液、尿液等)的强大工具,在TDM中发挥了重要作用。Skaggs等人^[66]成功开发了首个可快速同步定量血浆中5种三唑类抗真菌药物的PS-MS检测方法,通过显著缩短检测周期来提升对患者诊疗效率,同时也可应用于临床研究领域。Saatchi等人^[67]通过使用PS-MS对患者血清样品中的具有严重剂量依赖性副作用的非典型抗精神病药氯胺酮及其代谢物甲氯氮平进行分析,该方法检出限分别为1.4和4.1 ng/mL,与传统的LC-MS检测结果相比,相关性良好,符合临床要求且无异常值,可替代传统LC-MS方法测定血药浓度。此外,在环境条件下,在PS-MS纸张上的血清样品至少可储存五天,可重复测量。为了提高现场分析能力,将纸喷雾电离与微型质谱仪相结合, Pandey等人^[68]成功实现了对血液中的HIV治疗药卡博特韦和利匹韦林的分析,其定量限分别为750和20 ng/mL; Chen等人^[69]实现了对血液和尿液中的2型糖尿病治疗药二甲双胍、西格列汀的快速定量检测,定量限分别为20 ng/mL,该技术的联用提高了床旁检测(point-of-care testing, POCT)能力,使PS-MS更好地应用于临床场景。PSI分析速度快,无需载气辅助,仅需对纸制基片施加一个低电压便可实现待测分子的分析,且纸质基片简单易得,成本较低,通过与微型质谱联用,极大地提高了PSI的现场检测能力;基于以上特点,在POCT场景中,PSI可在现场快速对患者的血液、尿液等样品进行检测,为临床辅助诊断提供帮助。Liu等人^[70,71]采用DART-MS对大鼠血浆中的地西洋和西格列汀进行了高通量分析,DART-MS技术具有最小化样本体积和较短的分析时间,在药物的药代动力学研究方面具有广阔的前景。TDM对于实现抗心律失常药物的精准给药至关重要,采用DART-MS快速同步检测人血清中的5种抗心律失常药物及其代谢物^[72],该方法获得了满意的线性($R^2 \geq 0.9906$)、准确度(86.1%~109.9%)和精密度($\leq 14.3\%$),与LC-MS检测所得到的结果相比,相对误差(RE)在 $\pm 13\%$ 以内。DART-MS无需层析分离,样品耗量低于2 μL ,单个样品分析时间约为30 s, DART-MS应用于临床TDM样本的日常分析,准确

度可接受;但在实际应用于临床分析时,DART-MS存在一定的不足,其工作过程需要载气的辅助,成本较高,离子源和质谱检测器体积大,不利于现场检测,这些也限制了DART-MS在POCT场景中的应用.干血浆斑样本作为直接电离质谱法的分析难点,Li等人^[73]采用热解吸DBDI-MS直接对干血浆样本进行分析,成功地定量出了样本中的八种芬太尼类似物,证明了其实现大规模常规分析的可行性.

4.1.2 尿液样本

尿药测定常用于评估药物的物质平衡、清除率及其代谢特征等生物利用度指标,并在血药浓度检测受限时作为药物生物利用度研究的替代方法.

Luo等人^[74]建立了一种硼酸亲和纸喷雾质谱法来测定尿液中的儿茶酚胺,尿液中的儿茶酚胺含量可作为嗜铬细胞瘤等激素分泌型肿瘤的临床诊断指标,分析过程如图4(a)所示,利用硼酸在碱性条件下可与含邻二羟基化合物特异性结合的属性,开发了纸尖改性及儿茶酚胺富集方案,实现了目标物的选择性结合、富集与解吸,尿液中儿茶酚胺的检测限为0.027~0.12 $\mu\text{g/mL}$,与传统的HPLC-MS相比具有快速、廉价和易于操作的优点,可实现健康受试者与患者尿液样本的快速区分,用于临床上嗜铬细胞瘤筛查.Fan等人^[75]采用APGD-MS分析了来自肝癌患者和健康对照参与者的90份尿液样本,分析过程如图4(b)所示,通过与机器学习模型相结合,成功地筛选出了11种潜在的肝癌尿液生物标志物,该方法经济高效、检测快速、无创无痛且准确性高,能为肝癌的辅助诊断提供依据.生物蝶呤(biopterin, Bio)和新蝶呤(neopterin, Neo)是高苯丙氨酸血症临床诊断的重要标志物,Yang等人^[76]采用一种高通量聚合物尖端ESI-MS,分析尿液中的生物蝶呤和新蝶呤比值以用于临床上诊断高苯丙氨酸血症,每个样本分析时间约为40 s,定量限为5 ng/mL ,该技术有望成为临床样本快速分析方法应用于该种疾病的辅助诊断.Ji等人^[77,78]采用DART-MS技术快速检测尿液和血液中的10种苯二氮卓类药物及其代谢物和9种合成卡西酮,分析结果都展现出了DART-MS技术的强大分析能力.Jiang等人^[79]采用热辅助PS-MS分析原始尿液中的抗肥胖药物,该方法明显地降低了复杂基质的干扰、提高了分析灵敏度,分析出了尿液中15种抗肥胖药,检测限在1~500 ng/mL 之间.尿液作为一种易于获取的体内毒品检材,Xiong等人^[80]采用PESI与便携式质谱仪联用,检测尿液中5种常规毒品,检出限为

0.5~30 ng/mL ,并对40份阳性和110份阴性实际尿液样本进行检测,样品分析时间在20 s内且可同时分析多种毒品,准确率接近99%,该技术可作为现场吸毒人员快速筛查的有力工具.

总体而言,在分析液体样本方面,PESI-MS、SC-ESI-MS、PS-MS等电喷雾类离子化技术展现出了良好的性能,在临床疾病诊断、药物检测等方面可提供较大的帮助.另外,研究人员通过对离子源进行改进、与微型质谱联用,进一步加强了电喷雾类离子化技术的实际应用能力.基于等离子体类离子化技术中,DART-MS凭借所需样本量少、分析速度快、准确的度高等特点,在液体样本分析中展现了很大的潜力;DBDI-MS、APGD-MS、DCBI-MS等技术采用电晕放电的方式来产生初级离子,减少了有机试剂的使用,对环境友好.

4.1.3 器官组织样本

组织中药物浓度与药效、安全性关联,并为药物的靶向递送提供支撑.常用的胃、肝、脑、肾等器官组织,传统分析方法需经匀浆处理、药物萃取等步骤.而直接质谱分析技术可以实现直接对完整的组织进行分析,保留了样品完整性的同时也极大地提高了分析的效率.

DESI-MS技术是检测生物组织上的小分子的有效方法,可提供表面分子空间分布的信息.(R)-沙丁胺醇作为 β 2-AR激动剂具有治疗帕金森病(Parkinson's disease, PD)的潜力,Zhang等人^[81]采用DESI-MS技术分析鼻腔和静脉给药后(R)-沙丁胺醇在大鼠脑中的空间分布,结果表明鼻途径给药比静脉途径给药在大鼠大脑中药物剂量暴露更多,证明该技术可作为比较不同给药途径给药效果的工具.DESI-MS成像技术是一种高效、高灵敏度的技术,可用于生物组织中的脂质和代谢物成像.Kim等人^[82,83]采用DESI-MS成像技术实现了大鼠脑组织中药物分布成像.研究发现,通过颈动脉向大鼠注射三油酸甘油酯乳剂可显著增强替莫唑胺在大鼠脑组织中的递送效率;此外,颈动脉注射含不饱和游离脂肪酸(包括油酸、亚油酸和亚麻酸)的乳剂,也能促进阿霉素和替莫唑胺向大鼠大脑的靶向输送.DESI-MS成像适合于脑中阿霉素和替莫唑胺的成像分析,也为药物的疗效评估提供了一种检测方法.Luo等人^[84]采用气流辅助解吸电喷雾电离成像质谱技术(air flow-assisted ionization desorption electrospray ionization imaging mass spectrometry, AFADESI-IMS)成功地实现

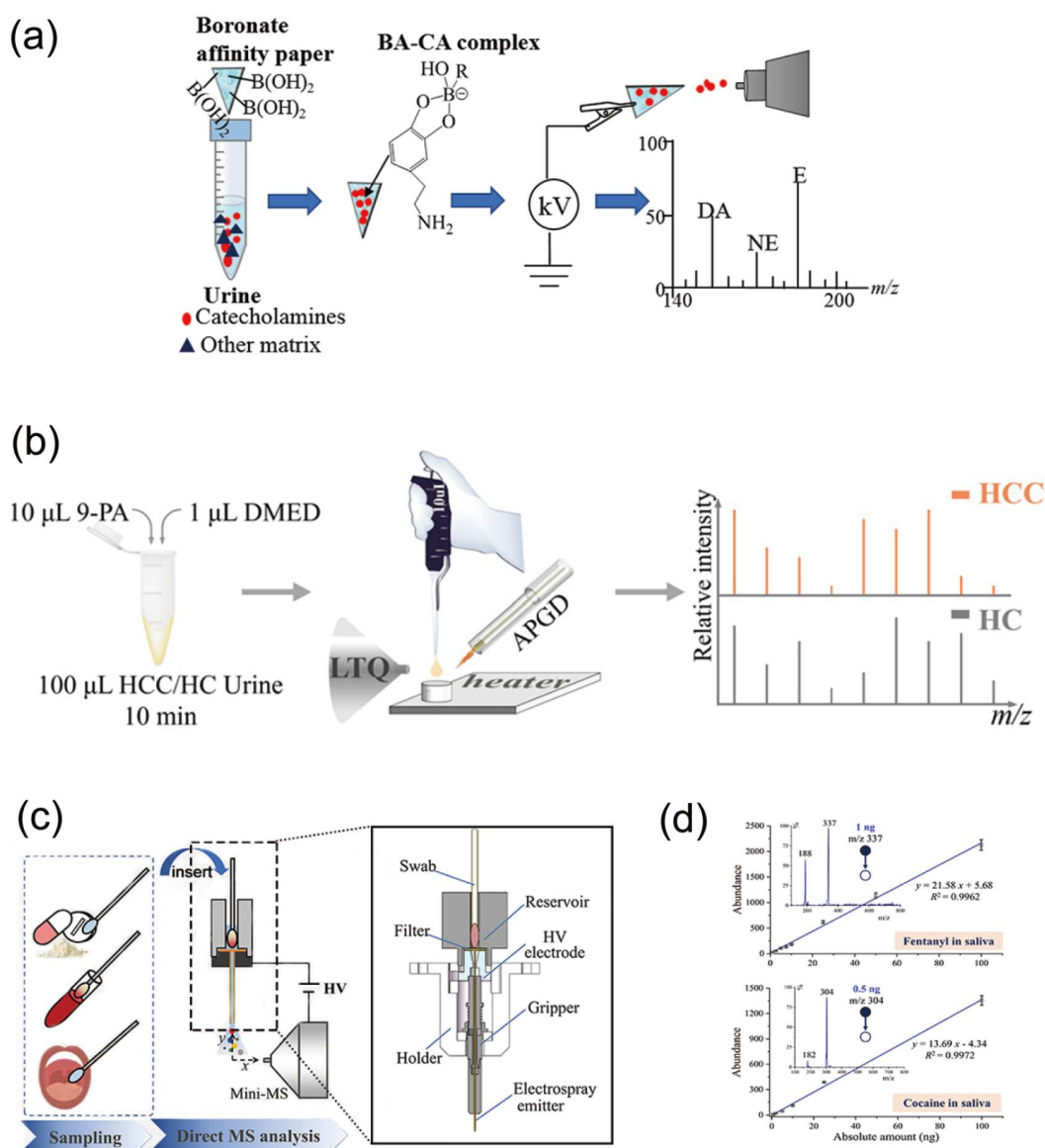


图 4 (网络版彩色)直接质谱分析技术在药代动力学中的应用。(a) 硼酸亲和和PS-MS分析尿液中儿茶酚胺类物质流程图^[74]；(b) APGD-MS分析肝癌患者和健康对照参与者尿液流程图^[75]；(c) SC-ESI-MS分析片剂、血液、口腔液三种不同类型样本^[31]；(d) SC-ESI-MS分析唾液中芬太尼和可卡因的校准曲线^[31]

Figure 4 (Color online) Applications of ambient mass spectrometry in pharmacokinetics. (a) Workflow of boronic acid affinity PS-MS for analysis of catecholamines in urine^[74]; (b) APGD-MS analysis workflow comparing urine samples from hepatocellular carcinoma patients and healthy control participants^[75]; (c) SC-ESI-MS analysis of three different sample types: tablets, blood, and oral fluid^[31]; (d) calibration curves for fentanyl and cocaine in saliva using SC-ESI-MS^[31]

了抗癌候选药物S-(+)-deoxytylophorinidine (CAT)在大鼠体内的分布成像, 获得了药物在大鼠体内分布的全景可视化信息, 该技术能够直接发现候选药物的靶向器官, 并可预测抗癌药物的敏感肿瘤谱, 有望成为预测药理活性和潜在毒性的强大工具。DESI-MS也可以用于临床诊断, 用于评估人类胶质瘤中异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)的突变状态, 未来或可

于术中对切除范围(尤其是肿瘤边缘区域)的区分提供支持^[85]。皮肤样本进行成像分析可以提供有关药物空间分布或渗透途径的细节信息。Quartier等人^[86]采用猪皮肤模型对比了硝酸益康唑(econazole nitrate, ECZ)生物等效乳膏与基于D-α-生育酚琥珀酸聚乙二醇1000(D-α-tocopheryl succinate polyethylene-glycol 1000, TPGS)胶束制剂的渗透途径, 两种制剂具有临床生物等效性,

DESI-MS成像技术成功实现了40 μm 厚的皮肤水平切面与垂直切面中ECZ和TPGS的跨维度空间分布成像,对了解药物渗透途径提供支持. King等人^[12]采用MasSpec Pen分析了157例人体组织样本(包括胰腺导管腺癌、胰腺组织及胆管组织),在区分正常胰腺组织与癌组织方面,与病理学诊断结果的总体符合率为91.5%,灵敏度达95.5%,特异性为89.7%;将MasSpec Pen应用于手术室,对18台胰腺手术中获得的活体及离体数据进行实时预测,其结果与术后病理报告的总体符合率达到93.8%. iEESI-MS技术因其强大的组织分析功能,在临床诊断方面展现了较大潜力. Lu等人^[87]采用iEESI-MS技术分析了小鼠和人肝癌前后磷脂组学的变化,在小鼠和人肝脏组织中均识别出了超过50个变量在肝癌后发生了显著的强度变化,其中仅有27个信号在小鼠和人类组织中共同存在.

在组织器官分析中, DESI-MS因其能够实现二维平面的扫描成像,能够适用于各类组织器官的分析. 通过与成像技术联用,可以更加直观地看到器官组织中药物的分布状态,在临床用药和诊断方面都能够提供一定的指导. MasSpec Pen通过对组织样品的单个点位进行快速分析,每次接触采样和数据分析可在10~20 s内完成,非常适合在临床手术中可疑点位进行诊断. iEESI-MS凭借强大的原位内萃取能力,在器官组织分析中很受欢迎. 在样品分析中,这三种技术在空间分辨率与通量方面各有其优势, DESI-MS成像能够实现对精细切片的组织进行成像分析,空间分辨率高,可实现对组织的精细分析,但由于在分析过程中需要对切片组织进行逐点扫描,导致分析耗时长,难以实现高通量分析,但该技术的精细分析能力适合为药物代谢等研究提供有效支撑; MasSpec Pen虽是单点分析,但其分析速度较快,通量较DESI-MS成像高,但空间分辨率由其探头尖端与组织的接触面积决定,通常单个取样点直径为1.5~2.0 mm; iEESI-MS可通过对组织样品单点取样分析,取样速度快,单个样品分析仅需数秒至数十秒,使用iEESI一次性取样装置可实现取样和检测同一时间分开进行,从而达到高通量分析, iEESI与小型质谱结合将更适合临床检测需求.

4.1.4 其他组织样本

除了上述组织样本外,还有毛发、唾液、呼气等样本. 毛发易于储存、非侵入性且没有感染风险,可作为其他分析的补充(如血液、尿液分析). Mi等人^[88]利用脉冲直流电喷雾电离(PDESI)与便携式质谱仪联用,

建立了毛发中4种苯丙胺类药物的快速检测方法,可在20 s内完成4种供试药物的同时检测,四种苯丙胺类药物的检出限为0.1~0.2 ng/mg,定量限为1 ng/mg,该方法提升了缉毒现场快速检测能力.

唾液作为一种易于获取且具有无创性和实时性的生物液体,已成为快速筛查和现场分析的最理想选择之一. LTP-MS用于快速和高度特异性分析口腔液中11种新型精神活性物质,检测限在3.0~15.2 ng/mL之间,灵敏度与最常用的分析口腔液的免疫分析技术相当,但提高了选择性,证明了LTP-MS在现场快速检测和法医样本筛查等实际应用中的适用性^[89]. Liu等人^[31]采用SC-ESI-MS技术对唾液中的芬太尼与可卡因进行分析,分析流程如图4(c)所示,芬太尼与可卡因的校准曲线(图4(d)),绝对检测限达到1和0.5 ng,从采样到数据收集整个过程不到两分钟,在边境药物筛查和临床治疗药物监测方面展现出了巨大的潜力.

呼出气体作为一种药物代谢分析的样本,具有完全无创、可实现实时动态监测等特点. Gamez等人^[90]通过使用EESI-MS技术对呼出气体分析,成功实现人体内丙戊酸摄入与清除过程的监测,整个分析过程直接、简单、无创、无痛,对于实现个体化治疗具有重要意义,这一成功案例也表明EESI-MS技术能够作为一种体内药物代谢监测的工具. 呼气样本作为一种独特的样本,在体内药物代谢分析中具有很大的潜力.

在药代动力学分析过程中,可以根据样品的类型选择合适的分析方法. 对于液体样品(血液、尿液、唾液等), PS-MS、DART-MS、APGD-MS、EESI-MS等技术展现出了强大的分析性能,对于固体样品(各类器官组织)可采用DESI-MS、iEESI-MS等技术进行分析. DESI-MS凭借独特的二维表面解吸电离能力,在质谱成像领域发挥着重要的作用. 对于不同的样品,选用更为合适的直接质谱分析技术,能够让我们省时省力地获得最好的分析结果. 另外,由于分析过程中各种器官组织和生物体液的样本复杂性,在分析过程中会存在较大的复杂基质干扰,影响分析结果. 因此,也可以通过对所采用的直接质谱分析技术进行改进,针对特定的分析物,采用不同的分析条件,以获得满意的结果.

4.2 在药物有效成分分析方面的应用

4.2.1 在中药有效成分分析方面的应用

中药可以根据其加工和使用形式的不同,主要分为中药材、中药饮片和中成药三大类. 这三类中药在

临床应用中各有特点,共同构成了中医药体系的重要组成部分。

对中药材和中药饮片中有有效成分的分析为鉴别中药真伪、保证中药质量提供了重要依据。中药材和中药饮片的质量优劣直接关系到中医临床处方的效果与安全性。iEESI-MS能够实现中药材的高通量以及内部萃取分析, Zhang等人^[91]通过该技术分析来自不同生长条件下中药三七,鉴定出了35种化学成分,对所得的数据进行多元分析,将含量差异明显的化合物作为区分不同生长条件下三七的特征指标。Yang等人^[92]采用iEESI-MS对不同产地炮制前后的枳壳粉末进行分析,发现炮制前后黄酮类化合物化学成分差异显著,能够作为区分枳壳产地和品质的重要质量标志性化合物。iEESI-MS还用于人参^[93]、侧柏仁^[94]、地黄^[95](图5(a))等中药材的质量评价。凭借iEESI-MS的快速性和高准确性,其在传统草药质量评价方面将发挥较大作用。Xiao等人^[96]利用激光解吸-介电阻挡放电电离质谱成

像(laser desorption dielectric barrier discharge ionization mass spectrometry imaging, LD-DBDI-MSI)实现了两种不同来源(野生与栽培)掌叶大黄根茎的原位代谢物成像分析(图5(b))。该研究发现野生样本比栽培样本多检出5种内源性代谢分子,这一发现为阐明栽培品与野生品的代谢组学差异提供了重要依据。PS-MS能有效地分析中药提取物, do Nascimento等人^[97]采用PS-MS技术对具有降血糖作用的中药红毛草甲醇提取物的化学成分进行分析,采用正负离子模式,共成功鉴定35种化合物,并对其表征分析,进一步验证了红毛草提取物的降糖生物活性特性。Zhang等人^[98]基于PS-MS技术建立了一种简单快速鉴别广防己和粉防己的方法,即在正离子模式的质谱轮廓中,利用粉防己标志性成分(粉防己碱 m/z 623和防己诺林碱 m/z 609)进行快速区分粉防己和广防己,也为粉防己药材的质量控制提供了新方法。Yun等人^[99]采用DART-MS对麻黄整个地上部分中生物碱进行分析,并成功地实现了这个部分的生物成

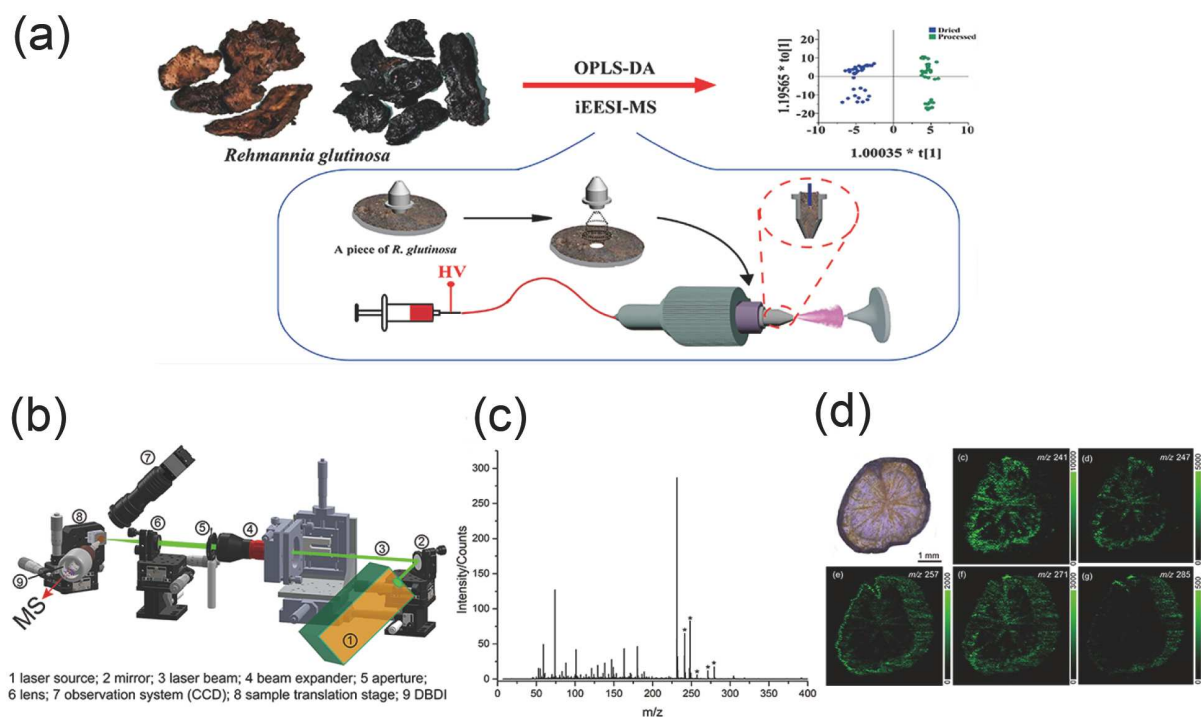


图5 (网络版彩色)直接质谱分析技术用于中药分析。(a) iEESI-MS结合正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)分析中药地黄^[95]; (b) LD-DBDI-MSI结构示意图^[96]; (c) LD-DBDI-MS分析掌叶大黄质谱图(标有*的 m/z 241、247、271、285峰对应内源性特征成分)^[96]; (d) 掌叶大黄根横截面的光学显微镜图像以及内源性特征成分(m/z 241、247、271、285)的质谱成像图^[96]

Figure 5 (Color online) Application of ambient mass spectrometry in traditional Chinese medicine analysis. (a) iEESI-MS combined with orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA) for *Rehmanniae Radix* analysis^[95]; (b) schematic diagram of LD-DBDI-MSI configuration^[96]; (c) LD-DBDI-MS mass spectrum of *Rheum palmatum* (peaks marked with * at m/z 241, 247, 271, and 285 correspond to endogenous characteristic components)^[96]; (d) optical microscope image of *Rheum palmatum* root cross-section and mass spectrometry imaging of endogenous characteristic components (m/z 241, 247, 271, 285)^[96]

像,帮助我们更好地了解活性成分在药用植物中的分布.此外,DART-MS还用于鉴定不同五味子属植物^[100],评价不同溶剂用于提取抗惊厥中药钩藤、天麻、僵蚕中抗惊厥活性化合物^[101],定量不同产地铁皮石斛中的多糖含量^[102]等.

中成药则是以中药材或中药饮片为原料,经过提取、浓缩、成型等工艺制成的成品药,如片剂、丸剂等.附子类中成药中主要活性成分与毒性成分均为生物碱类物质,其中双酯型生物碱的毒性强度尤为显著,Qiu等人^[103]开发了一种在线萃取电喷雾电离质谱(on-line extraction electrospray ionization mass spectrometry, oEESI-MS)技术,在全程整体定量策略的基础上,成功对20种不同剂型附子类中成药(包括片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂和液体制剂)中的9种乌头类生物碱定量测定,建立了20种附子类中成药中有毒乌头类生物碱的限量标准,表明oEESI-MS具有更高的准确性和灵敏度.该方法具有高通量、定量准确、样品和溶剂消耗量少等优点,有望在中成药分析方面得到广泛应用.Zhang等人^[104]采用DART-MS技术成功实现了制马钱子及其10种复方制剂中马钱子生物碱类成分的定量分析,两种不同的马钱子生物碱成分马钱子碱和土的宁的含量范围分别为0.03~9.07、0.14~20.25 mg/g, DART-MS技术分析速度快、操作简单、试剂消耗少,适合于中药及其制剂中有效成分含量的快速分析.

4.2.2 在化学药品有效成分分析方面的应用

化学药品常以片剂、胶囊及液体制剂等形式存在,由于辅料的存在,使得传统质谱技术难以实现实际药物的直接分析,存在前处理繁琐、检测周期长的局限性.直接质谱技术凭借其无需样品预处理、分析速度

快、灵敏度高、可实现多种组分同时分析等特点,在不同形态的药品直接分析中展现出了强大的分析能力.

Liu等人^[31]采用SC-ESI-MS直接分析片剂、胶囊剂以及液体形式的制剂(图6),该技术在快速识别活性药物成分方面展现出其良好的性能,但拭子获得的样本量难以精确控制,因此无法实现这些药物的准确定量,使得SC-ESI-MS只适合在某些情况下进行初步和快速药物筛选. PS-MS作为一种简单、快速、非破坏性的方法,能够直接用于分析不同的药物制剂中的活性成分, Diniz等人^[105]采用PS-MS技术直接分析药片中的新精神活性物质(new psychoactive substances, NPS),只需利用三角纸对药片轻轻摩擦采样,便可进行检测并获得良好的分析结果.该方法极大程度上保证了样品的完整性,在法医分析中具有重要意义. Rodrillo等人^[24]开发了砂纸喷雾质谱(SPS-MS)方法用于直接分析药物片剂,通过药物表面与砂纸摩擦,对降压药、降胆固醇药、降糖药、治疗勃起功能障碍药物以及大麻硬糖进行取样,即可对各制剂中的活性药物成分(active pharmaceutical ingredients, APIs)进行分析,并初步鉴定出作为辅料添加的其他组分.该技术可用于药片的快速筛查,有望成为检测假冒药品及非法产品的有效工具.成像技术可以帮助我们了解活性成分在药物中的分布,采用激光解吸电喷雾电离质谱成像(ELDI-MSI)技术对含有不同结晶度对乙酰氨基酚(活性药物成分, API)的片剂进行分析,发现随着结晶度越高, API团聚现象越明显^[106]. ELDI-MSI技术能够在无样本预处理的情况下解析药片中各成分的存在形态信息.

等离子体类质谱技术在药品分析领域发挥着重要的作用. Kimani等人^[107]采用DART-MS技术快速筛查假

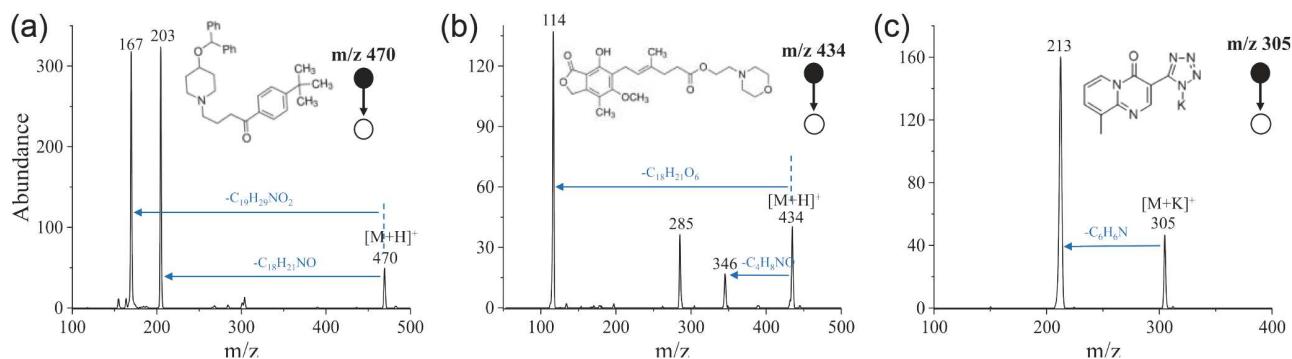


图6 (网络版彩色)SC-ESI-MS直接分析不同形态药品中的有效成分质谱图^[31]. (a) 依巴斯汀片剂; (b) 吗替麦考酚酯胶囊; (c) 吡嘧司特钾滴眼液

Figure 6 (Color online) Direct analysis of active pharmaceutical ingredients in different drug formulations using SC-ESI-MS^[31]. (a) Ebastine tablets; (b) mycophenolate mofetil capsules; (c) pemirolast potassium eye drops

冒片剂中的2-苄基苯并咪唑类硝噻类似物(药效被认为与芬太尼相当甚至更强), DART-MS展现出良好的响应. Mathias等人^[108]采用ASAP-MS技术对高纯度的对乙酰氨基酚和低纯度的氯雷他定药物片剂粉碎后进行纯度分析, 所得到的结果与“金标准”LC-MS一致, 由此建立了一种适用于药物成分鉴定与定量的通用快速分析方法. Smillie等人^[50]利用ASAP-MS技术与实时样品识别软件相结合来鉴别假冒或不合格药品, 成功实现了对五份未知来源的药片的准确鉴定, 该方法可在现场快速获取检测结果并实现对不合格药品的筛查. Guć等人^[109]采用分子印迹固相萃取(molecularly imprinted solid-phase extraction, MISPE)与常压流动余辉解吸/电离质谱(flowing atmospheric pressure afterglow -mass spectrometry, FAPA-MS)联用, 成功地实现了对非甾体抗炎药萘普生、双氯芬酸和布洛芬的直接、快速分析, 检测限均为0.2 μg, 该方法极大减少有机溶剂用量, 在满足分析效能要求的同时, 更符合绿色化学原则. Gao等人^[60]采用AEAI-MS实现了高浓度盐溶液中利血平和磷酸盐缓冲眼药水中左氧氟沙星的直接检测, AEA作为新型、便捷常压离子化技术, 具有高盐耐受性和低电离抑制特性. Chen等人^[39]使用CSEI-MS技术实现了多种药物在含盐溶液、土壤等复杂基质中的直接检测, 分析结果展现出良好的线性关系、精密度和灵敏度, CSEI凭借卓越的脱盐性能与盐耐受性, 能实现对复杂基质(如土壤等固体基质)中的样品进行脱盐检测.

直接质谱分析技术在药物有效成分分析中展现出了强大的分析能力, 其无需样品预处理、高通量、高灵敏度的特性, 适用于不同类型的中药和化学药品分析. 然而, 在实际应用中, 复杂基质干扰对定量准确性仍可能存在影响, 部分技术对痕量成分的检测限仍低于传统质谱技术, 且标准化方法体系尚未完全建立、自动化程度不够, 这些都是真实存在的挑战.

4.3 在药物杂质分析方面的应用

4.3.1 中药毒性非有效成分

中药中本身存在一些与治疗作用无关且具有一定毒性的物质, 对这些物质进行分析对保障中药的安全性至关重要. 吡咯里西啶生物碱(pyrrolizidine alkaloids, PAs)是一类天然植物毒素, 过量摄入可导致严重肝损伤. Chen等人^[110]采用DART-MS对中药菊三七中PAs进行定性定量分析(图7(a))^[111], 为含有PAs的中草药安全

性评估提供了一种简便的方式, 为中药的合理利用提供了依据. 乌头属药材中的双酯型生物碱在用药不当可能引发致命的心脏毒性和神经毒性, Qiu等人^[112]建立了一种实时萃取电喷雾电离质谱(EESI-MS)研究中附子在煎制过程中完整的分子机制的方法, 对附子煎制过程中的成分进行了实时定性, 发现并验证了脂肪酸在保留药效的同时可定向降低附子毒性, 作为一种绿色、廉价且高效的催化剂, 通过促进有毒双酯型生物碱分解为无毒且具活性的苯甲酰单酯型生物碱, 促进中药附子在全球范围内的合理利用.

4.3.2 中药外源性污染物

为了提高中药的治疗效果, 中药中可能会存在非法添加化学药物成分. Moser等人^[113]采用ASAP-MS对12种具有治疗勃起功能障碍的草药产品(片剂、胶囊剂、糊剂)中西地那非进行快速筛查, 发现12种草药产品中有3种含有0.5%~18%的西地那非, 检测限为0.5 mg/kg, ASAP-MS能有效区分未掺假样本与西地那非掺假样本, 实现快速检测草药产品中西地那非成分.

4.3.3 化学药物降解产物分析

化学药品在生产、加工、储存过程中受到各方面因素影响可能会发生降解, 产生对人体有危害的非有效成分. 任何在生产过程中使用到胺类原料和亚硝化试剂的化学药品生产过程可能会生成一类致癌物质N-亚硝胺类化合物(N-nitrosamines, NAMs), 因此, 对药品中NAMs的快速筛查和定量分析对保障公众用药安全和药物生产过程监测都至关重要^[114]. Batista Junior等人^[111]采用DART-MS技术直接分析6种不同品牌的市售药物片剂中的NAMs(图7(b)), 即使在低浓度条件下, 该方法也能准确地检测出关键亚硝胺类杂质. 将药物研磨后溶于甲醇溶液中, 对溶液中的NAMs进行定量, 定量限约为1.00 ng/mL, DART-MS无论是对片剂直接分析还是溶液分析均展现出优异的适用性. McDaniel等人^[115]采用纸喷雾电离(PSI)与滤纸锥喷雾电离(filter cone spray ionization, FCSI)质谱技术对市售的处方药与非处方药片剂分析, 在2分钟内可快速获取质谱数据, 且能稳定检出目标NAMs. Chen等人^[40]采用HADSI-MS直接分析了溶解于多种常用缓冲体系中的8种药物化合物. 所建立的方法在正离子模式下展现出高灵敏度, 检测限在0.01~10 nmol/L之间, 所有分析物均呈现良好线性关系($R^2 > 0.99$), 同时, 通过液相色谱分离罗红霉素粗产品, 利用HADSI-MS进行分析, 成功检测出7种未知杂质和9种已知杂质.

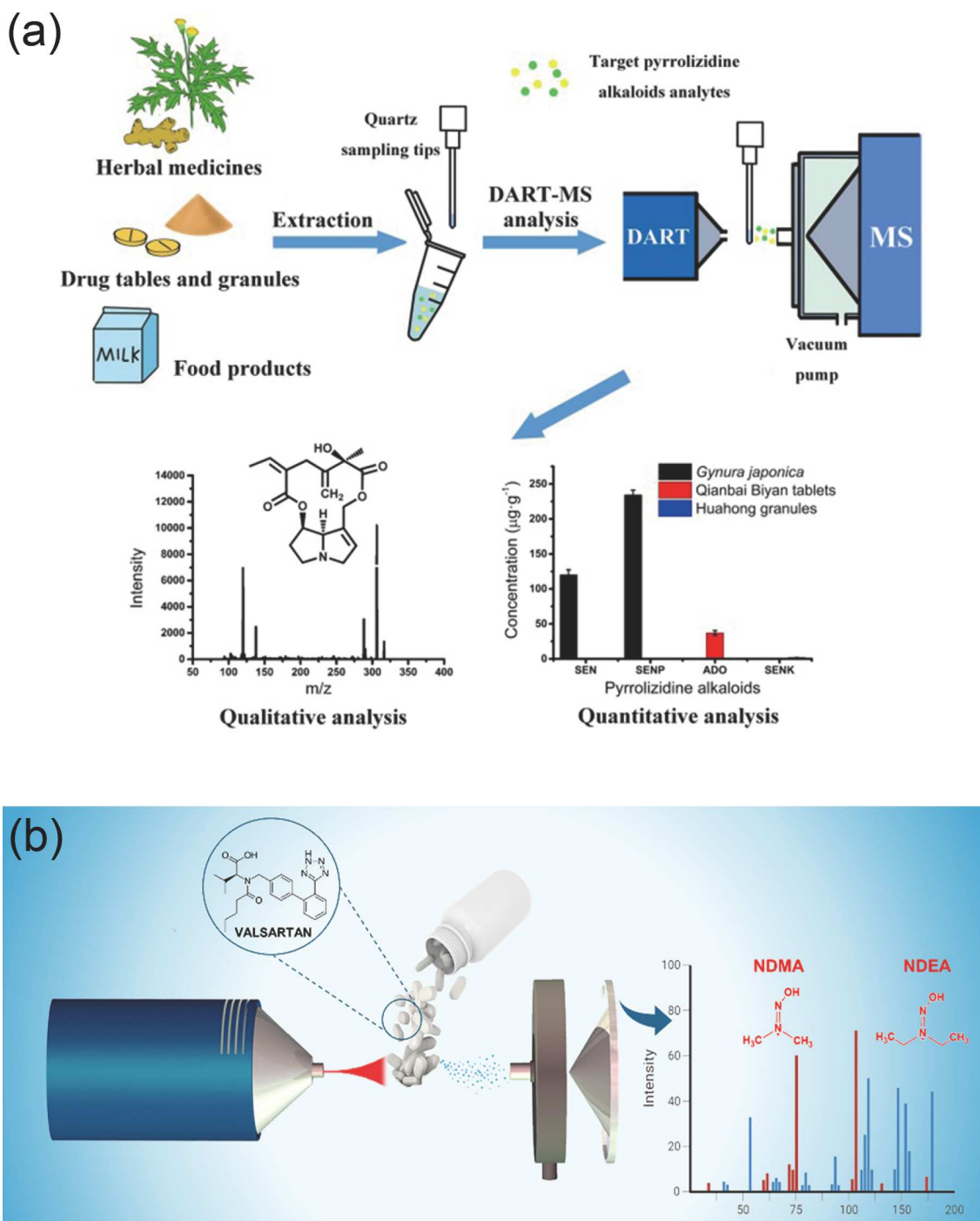


图 7 (网络版彩色)DART-MS的杂质分析. (a) DART-MS对中草药、化学药品、食品中吡咯里西啶生物碱(PAs)的定性和定量分析^[110]; (b) DART-MS直接分析片剂中的N-亚硝胺类化合物^[111]

Figure 7 (Color online) Impurity analysis using DART-MS. (a) Qualitative and quantitative analysis of pyrrolizidine alkaloids (PAs) in traditional Chinese herbs, chemical drugs, and food products by DART-MS^[110]; (b) direct detection of N-nitrosamine compounds in tablets using DART-MS^[111]

4.3.4 化学药品中外源性污染

化学药品在生产、加工、储存过程中可能会引入一些外源性污染物质,如添加剂、非有效成分等.对羟

基苯甲酸酯类化合物通常作为药品、化妆品和食品工业中的防腐剂,长期摄入可能引发肠道菌群紊乱、过敏反应或增加慢性疾病等风险.对产品中的防腐剂进

行快速筛查和定量对于保证产品的安全和公众健康十分重要。Bartella等人^[116]采用纸喷雾串联质谱(PS-MS)结合多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)模式与标记内标物的方法,成功实现了止咳糖浆、抗酸药、化妆霜和抗衰老霜中对羟基苯甲酸酯类防腐剂的定性与定量分析,并通过与LC-UV数据对比验证,证实了PS-MS方法的可靠性。Chen等人^[110]采用DART-MS技术成功地实现了6种典型PAs的分析,并通过对千柏鼻炎片、花红颗粒等样品分析(图7(a)),证明了该技术的可行性,与传统的HPLC-MS相比,结果具有一致性,而分析时间被极大地缩短,该方法为药物产品中PAs的分析提供了一种新策略。

5 结论与展望

直接质谱分析技术凭借其无需复杂前处理、原位快速分析、高灵敏度及高通量等特性,已成为药物分析领域的革命性工具。随着更多新型常压离子化技术的出现,常压离子化技术在直接药品分析、药物代谢动力学等体内外药物分析领域得到广泛应用。本文对电喷雾类和等离子体类质谱技术的基本原理和特点,以及在化学药品、中药及药物的药代动力学三方面分析进行了综述,展现了这两类技术分析性能和应用价值,但其发展仍然有着较大的挑战,特别是在以下三方面:

(1) 基质效应与多组分的相互干扰: 直接质谱分析

技术虽然能够快速分析样品,但在复杂样品中,部分性质相近的干扰物可能对目标化合物的分析产生干扰,导致灵敏度下降或定量不准确。在未来的发展中,开发更高效的离子源和检测器,以提高灵敏度和分辨率,或者结合新型技术(如微流控芯片、固相萃取),进一步优化复杂样品的分析流程。

(2) 仪器的自动化: 在分析过程中由人为调控各种参数(如喷雾角度等)存在差异,导致分析结果重现性和稳定性较差。在未来,通过实现分析仪器的自动化,最大程度减少分析过程中的人为影响,同时也能提高分析效率,提高分析结果的重现性和稳定性。

(3) 便携化和现场应用: 直接质谱分析技术在药物分析领域展现出了强大的分析能力,但由于设备便携性,导致其现场分析存在挑战。在未来,开发便携式的离子源或与微型质谱仪联用,在海关筛查、毒品快检、法医学检查、环境应急监测等方面实现现场快速检测,在临床上也能提高床旁检测(POCT)能力,进一步地提高直接质谱技术的应用价值。同时,提高直接质谱技术的便携化和现场应用,是应对快速响应需求、突破传统实验室限制、深化技术场景适配性的核心策略。

随着机械、电子和软件等领域的发展和支持,直接质谱分析技术将进一步突破传统分析的局限性,朝着更快速、更便捷、更精准、更智能的方向演进,为药物筛查、临床用药监测、临床辅助诊断等领域提供更大的支持。

参考文献

- Al-Sabti B, Harbali J. Development and validation of an analytical method for quantitative determination of three potentially genotoxic impurities in vildagliptin drug material using HPLC-MS. *J Separation Sci*, 2021, 44: 2587–2595
- Selaya S D, Abrigo N, Brown D G, et al. A headspace GC-MS method to quantify nitrosamine impurities and precursors in drug products: method validation and product testing. *BioMed Chromatogr*, 2024, 39: e6040
- Chen H W, Zhang H, Wang H D, et al. The molecular view of energy and charge transfer among the ambient molecules (in Chinese). *Sci Sin-Chim*, 2014, 44: 789–794 [陈焕文, 张华, 王海东, 等. 常压下能量与电荷在分子间的传递机制. *中国科学: 化学*, 2014, 44: 789–794]
- Zhang X L, Zhang H, Wang X C, et al. Advances in ambient ionization for mass spectrometry. *Chin J Anal Chem*, 2018, 46: 1703–1713
- Chen H W, Hu B, Zhang X. Principle and application of ambient mass spectrometry for direct analysis of complex samples. *Chin J Anal Chem*, 2010, 38: 1069–1088
- Chingin K, Frankevich V, Balabin R, et al. Direct access to isolated biomolecules under ambient conditions. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 2358–2361
- Chen H, Yang S, Li M, et al. Sensitive detection of native proteins using extractive electrospray ionization mass spectrometry. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 3053–3056
- Fenn J B, Mann M, Meng C K, et al. Electrospray ionization—principles and practice. *Mass Spectrometry Rev*, 2005, 9: 37–70
- Takáts Z, Wiseman J M, Gologan B, et al. Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization. *Science*, 2004, 306: 471–473
- Qin M, Qian Y, Huang L, et al. Extractive electrospray ionization mass spectrometry for analytical evaluation and synthetic preparation of

- pharmaceutical chemicals. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1110900
- 11 Hu B, So P K, Chen H, et al. Electrospray ionization using wooden tips. *Anal Chem*, 2011, 83: 8201–8207
 - 12 Cooks R G, Feng Y, Huang K, et al. Re-imagining drug discovery using mass spectrometry. *Israel J Chem*, 2023, 63: e202300034
 - 13 Wiseman J M, Ifa D R, Zhu Y, et al. Desorption electrospray ionization mass spectrometry: imaging drugs and metabolites in tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 18120–18125
 - 14 Zhang J, Rector J, Lin J Q, et al. Nondestructive tissue analysis for *ex vivo* and *in vivo* cancer diagnosis using a handheld mass spectrometry system. *Sci Transl Med*, 2017, 9: ean3968
 - 15 King M E, Zhang J, Lin J Q, et al. Rapid diagnosis and tumor margin assessment during pancreatic cancer surgery with the MasSpec Pen technology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2104411118
 - 16 Huang L, Wang J, Jiang H, et al. On-line determination of selenium compounds in tea infusion by extractive electrospray ionization mass spectrometry combined with a heating reaction device. *Chin Chem Lett*, 2025, 36: 109896
 - 17 Chen H, Venter A, Cooks R G. Extractive electrospray ionization for direct analysis of undiluted urine, milk and other complex mixtures without sample preparation. *Chem Commun*, 2006, 19: 2042–2044
 - 18 Law W S, Wang R, Hu B, et al. On the mechanism of extractive electrospray ionization. *Anal Chem*, 2010, 82: 4494–4500
 - 19 Li X, Hu B, Ding J, et al. Rapid characterization of complex viscous samples at molecular levels by neutral desorption extractive electrospray ionization mass spectrometry. *Nat Protoc*, 2011, 6: 1010–1025
 - 20 huang L, Jiang H, Li B, et al. Rapid determination of organic and inorganic selenium in poultry tissues by internal extractive electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Chem*, 2025, 97: 1837–1844
 - 21 Xu J, Chen H. Internal extractive electrospray ionization-mass spectrometry: a powerful platform for bioanalysis. *Bioanalysis*, 2018, 10: 523–525
 - 22 Wang H, Liu J, Cooks R , et al. Paper spray for direct analysis of complex mixtures using mass spectrometry. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 877–880
 - 23 Espy R D, Muliadi A R, Ouyang Z, et al. Spray mechanism in paper spray ionization. *Int J Mass Spectrometry*, 2012, 325–327: 167–171
 - 24 Kerpel dos Santos M, Araujo dos Santos N, Allochio Filho J F, et al. Paper spray ionization coupled to Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry as a tool to fight the counterfeiting of medicines. *Int J Mass Spectrometry*, 2021, 468: 116649
 - 25 Xiong L, Sun S, Lu X, et al. Detecting the therapeutic drugs in blood samples through PDMS-printed paper spray mass spectrometry. *Talanta*, 2024, 278: 126476
 - 26 Nguyen T M H, Song W Y, Kim T Y. Characterization of spray modes and factors affecting the ionization efficiency of paper spray ionization. *Front Chem*, 2022, 10: 864184
 - 27 Rodrillo K A M, Costa D M, Viana S F C, et al. Forensic application of sandpaper spray ionization mass spectrometry (SPS-MS): direct analysis of solid pharmaceutical formulations and edible cannabis products. *J Forensic Sci*, 2024, 69: 2209–2221
 - 28 Liu C, Li Y, Xiong C, et al. Development of capillary-paper spray for small-molecule analysis in complex samples. *Anal Bioanal Chem*, 2021, 413: 1099–1106
 - 29 Hu B, Yao Z P. Electrospray ionization mass spectrometry with wooden tips: a review. *Anal Chim Acta*, 2022, 1209: 339136
 - 30 Hu B, So P K, Yang Y, et al. Surface-modified wooden-tip electrospray ionization mass spectrometry for enhanced detection of analytes in complex samples. *Anal Chem*, 2018, 90: 1759–1766
 - 31 Liu S, Xu W, Zhai Y. Swab-in-capillary electrospray ionization and a miniature mass spectrometer for *in situ* drug analysis. *Anal Chem*, 2023, 95: 16987–16995
 - 32 Griffeuille P, El Balkhi S, Dulaurent S, et al. Probe electrospray ionization tandem mass spectrometry for the detection and quantification of benzodiazepines. *Ther Drug Monitoring*, 2024, 46: 522–529
 - 33 Shi Q C, Fu J Y, Chen J Y, et al. Rapid detection of 28 kinds of fentanyl new psychoactive substances in urine by pulsed direct current electrospray ionization mass spectrometry (in Chinese). *Chin J Anal Lab*, 2023, 42: 1026–1032 [时巧翠, 傅佳宇, 陈金媛, 等. 脉冲直流电喷雾电离质谱法现场快速检测尿液中28种芬太尼类新精神活性物质. *分析实验室*, 2023, 42: 1026–1032]
 - 34 Huang M Z, Jhang S S, Shiea J. Electrospray laser desorption ionization (ELDI) mass spectrometry for molecular imaging of small molecules on tissues. In: He L, ed. *Mass Spectrometry Imaging of Small Molecules*. New York, NY: Humana Press, 2015, 1203: 107–116
 - 35 Kulkarni P, Wilschut R A, Verhoeven K J F, et al. LAESI mass spectrometry imaging as a tool to differentiate the root metabolome of native and range-expanding plant species. *Planta*, 2018, 248: 1515–1523
 - 36 Van Berkel G J, Kertesz V, Koeplinger K A, et al. Liquid microjunction surface sampling probe electrospray mass spectrometry for detection of drugs and metabolites in thin tissue sections. *J Mass Spectrom*, 2008, 43: 500–508
 - 37 Simon D, Oleschuk R. The liquid micro junction-surface sampling probe (LMJ-SSP); a versatile ambient mass spectrometry interface. *Analyst*, 2021, 146: 6365–6378
 - 38 Hirabayashi A, Sakairi M, Koizumi H. Sonic spray ionization method for atmospheric pressure ionization mass spectrometry. *Anal Chem*, 1994,

66: 4557–4559

- 39 Chen W, Li Q, Luo J, et al. Crystallization and solvent evaporation ionization mass spectrometry (CSEI-MS) for rapid detection of drugs in complex matrices. *Anal Chem*, 2024, 96: 8886–8892
- 40 Chen W, Gao Z, Chu F, et al. Heat-assisted dual neutral spray ionization for high-performance online desalting in mass spectrometric analysis. *Anal Chem*, 2022, 94: 15002–15009
- 41 Wang H, Liu X, Guo Y. New plasma principle-based desorption/ionization technologies for organic mass spectrometry (in Chinese). *Sci Sin-Chim*, 2017, 47: 1424–1431 [王昊阳, 刘小潘, 郭寅龙. 基于等离子体原理的新型有机质谱离子化技术. 中国科学: 化学, 2017, 47: 1424–1431]
- 42 Chen H W, Lai J H, Zhou Y F, et al. Instrumentation and characterization of surface desorption atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *Chin J Anal Chem*, 2007, 35: 1233–1240
- 43 Yang S, Ding J, Zheng J, et al. Detection of melamine in milk products by surface desorption atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *Anal Chem*, 2009, 81: 2426–2436
- 44 Cody R B, Laramée J A, Durst H D. Versatile new ion source for the analysis of materials in open air under ambient conditions. *Anal Chem*, 2005, 77: 2297–2302
- 45 Wang Y, Liu S. Recent application of direct analysis in real time mass spectrometry in plant materials analysis with emphasis on traditional Chinese herbal medicine. *Mass Spectrometry Rev*, 2023, 43: 1150–1171
- 46 McEwen C N, McKay R G, Larsen B S. Analysis of solids, liquids, and biological tissues using solids probe introduction at atmospheric pressure on commercial LC/MS instruments. *Anal Chem*, 2005, 77: 7826–7831
- 47 Na N, Zhao M, Zhang S, et al. Development of a dielectric barrier discharge ion source for ambient mass spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2007, 18: 1859–1862
- 48 Harper J D, Charipar N A, Mulligan C C, et al. Low-temperature plasma probe for ambient desorption ionization. *Anal Chem*, 2008, 80: 9097–9104
- 49 Brüggemann M, Karu E, Stelzer T, et al. Real-time analysis of ambient organic aerosols using aerosol flowing atmospheric-pressure afterglow mass spectrometry (AeroFAPA-MS). *Environ Sci Technol*, 2015, 49: 5571–5578
- 50 Wang H, Sun W, Zhang J, et al. Desorption corona beam ionization source for mass spectrometry. *Analyst*, 2010, 135: 688
- 51 Xu J Q, Xiao Y P, Chen H W, et al. Current application status of DART-MS in China (in Chinese). *J Chin Mass Spectrom Soc*, 2018, 39: 120–128 [徐加泉, 肖义坡, 陈焕文, 等. DART-MS在中国的应用研究现状. 质谱学报, 2018, 39: 120–128]
- 52 Gross J H. Direct analysis in real time—a critical review on DART-MS. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 406: 63–80
- 53 Smith M J P, Cameron N R, Mosely J A. Evaluating Atmospheric pressure Solids Analysis Probe (ASAP) mass spectrometry for the analysis of low molecular weight synthetic polymers. *Analyst*, 2012, 137: 4524–4530
- 54 Smillie F, Glinka W, Henry C, et al. Demonstration of an end-to-end workflow using atmospheric solids analysis probe–mass spectrometry (ASAP-MS) with real-time sample recognition software for the identification of falsified and substandard pharmaceutical tablets. *Drug Testing Anal*, 2024, 17: 1096–1106
- 55 Müller S, Krähling T, Veza D, et al. Operation modes of the helium dielectric barrier discharge for soft ionization. *Spectrochim Acta Part B-Atomic Spectr*, 2013, 85: 104–111
- 56 Wang C, Meng X S, Li W T, et al. Research progress of dielectric barrier discharge ionization and its application (in Chinese). *J Chin Mass Spectrom Soc*, 2018, 39: 500–512 [王春, 孟宪双, 李文涛, 等. 介质阻挡放电电离技术及其应用研究进展. 质谱学报, 2018, 39: 500–512]
- 57 Andrade F J, Shelley J T, Wetzel W C, et al. Atmospheric pressure chemical ionization source. 1. Ionization of compounds in the gas phase. *Anal Chem*, 2008, 80: 2646–2653
- 58 Andrade F J, Shelley J T, Wetzel W C, et al. Atmospheric pressure chemical ionization source. 2. Desorption–ionization for the direct analysis of solid compounds. *Anal Chem*, 2008, 80: 2654–2663
- 59 Min K, Weng X, Long P, et al. Rapid *in-situ* analysis of phthalates in face masks by desorption corona beam ionization tandem mass spectrometry. *Talanta*, 2021, 231: 122359
- 60 Gao Y, Li Y, Zhan B, et al. Ambient electric arc ionization for versatile sample analysis using mass spectrometry. *Analyst*, 2021, 146: 5682–5690
- 61 Ratcliffe L V, Rutten F J M, Barrett D A, et al. Surface analysis under ambient conditions using plasma-assisted desorption/ionization mass spectrometry. *Anal Chem*, 2007, 79: 6094–6101
- 62 Luosujärvi L, Kanerva S, Saarela V, et al. Environmental and food analysis by desorption atmospheric pressure photoionization-mass spectrometry. *Rapid Comm Mass Spectrometry*, 2010, 24: 1343–1350
- 63 Zhang T, Zhou W, Jin W, et al. Direct desorption/ionization of analytes by microwave plasma torch for ambient mass spectrometric analysis. *J Mass Spectrom*, 2013, 48: 669–676
- 64 Teuscher N. The history and future of population pharmacokinetic analysis in drug development. *Xenobiotica*, 2024, 54: 394–400
- 65 Lu H Y, Zhang H, Xiao Y P, et al. Direct mass spectrometry techniques and their applications in tissue samples analysis (in Chinese). *J Anal Test*,

- 2017, 38: 152–160 [卢海燕, 张华, 肖义坡, 等. 组织样品的直接质谱分析及其应用. 分析测试学报, 2017, 38: 152–160]
- 66 Skaggs C L, Ren G J, Elgieri E T M, et al. Simultaneous quantitation of five triazole anti-fungal agents by paper spray-mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58: 836–846
 - 67 Saatchi A, Zarkovic T M, Borden S A, et al. Therapeutic drug monitoring of clozapine in human serum by high-throughput paper spray mass spectrometry. *J Mass Spectrometry Adv Clin Lab*, 2024, 32: 41–46
 - 68 Pandey S, Hu Y, Bushman L R, et al. Miniature mass spectrometer-based point-of-care assay for cabotegravir and rilpivirine in whole blood. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414: 3387–3395
 - 69 Chen J, Li Y, Chen J, et al. Miniature mass spectrometer-based point-of-care assay for quantification of metformin and sitagliptin in human blood and urine. *Anal Bioanal Chem*, 2024, 416: 3305–3312
 - 70 Liu Y, Meng X, Zhang Y, et al. High-throughput bioanalysis of sitagliptin in plasma using direct analysis in real time mass spectrometry and its application in the pharmacokinetic study thereof. *J Separation Sci*, 2021, 45: 631–637
 - 71 Liu Y, Su C, Zhang Y, et al. High-throughput and trace analysis of diazepam in plasma using DART-MS/MS and its pharmacokinetic application. *Anal Biochem*, 2021, 635: 114435
 - 72 Gui Y, Lu Y, Li S, et al. Direct analysis in real time-mass spectrometry for rapid quantification of five anti-arrhythmic drugs in human serum: application to therapeutic drug monitoring. *Sci Rep*, 2020, 10: 15550
 - 73 Li D, Li Z, Xu B, et al. Thermal desorption bridged the gap between dielectric barrier discharge ionization and dried plasma spot samples for sensitive and rapid detection of fentanyl analogs in mass spectrometry. *Analyst*, 2022, 147: 4187–4196
 - 74 Luo W, van Beek T A, Chen B, et al. Boronate affinity paper spray mass spectrometry for determination of elevated levels of catecholamines in urine. *Anal Chim Acta*, 2022, 1235: 340508
 - 75 Fan J, Wang X, Yu Y, et al. Screening of hepatocellular carcinoma *via* machine learning based on atmospheric pressure glow discharge mass spectrometry. *Analyst*, 2023, 148: 337–343
 - 76 Yang X, Huang H, Lu Q, et al. High-throughput polymer tip-electrospray ionization mass spectrometry for enhanced detection of neopterin and biopterin in clinical urine samples. *J Mass Spectrom*, 2019, 54: 189–194
 - 77 Ji J, Zhang Y, Wang J. Rapid detection of nine synthetic cathinones in blood and urine by direct analysis in real-time-tandem mass spectrometry. *Rapid Comm Mass Spectrometry*, 2021, 35: e9136
 - 78 Liu F, Zhang Y, Wang J, et al. Rapid detection of 10 benzodiazepines and metabolites in blood and urine using DART-MS/MS. *Drug Testing Anal*, 2023, 16: 817–826
 - 79 Jiang S, Zhao J, Yan H, et al. Analysis of 15 anti-obesity drugs in urine using thermal-assisted paper spray mass spectrometry. *Anal Methods*, 2023, 15: 4434–4441
 - 80 Xiong S, Hong H, Wen L, et al. Detection of drugs in urine by ambient direct ionization mass spectrometry (in Chinese). *CJCSP*, 2022, 40: 677–683 [熊士领, 洪欢欢, 闻路红, 等. 基于敞开式直接电离质谱技术的尿液中毒品检测. 色谱, 2022, 40: 677–683]
 - 81 Zhang R, Wu J, Liu S, et al. Spatial distribution of (R)-salbutamol in rat brain following nasal and intravenous administration using DESI-MS. *Pharmaceutics*, 2020, 12: 35
 - 82 Kim Y, Choi S H, Choi K J, et al. Unsaturated free fatty acid emulsion infusion into carotid artery enhances drug delivery to the rat brain. *Brain Behav*, 2023, 13: e2994
 - 83 Seung W B, Cha S H, Kim H J, et al. Triolein emulsion enhances temozolomide brain delivery: an experimental study in rats. *Drug Deliver*, 2021, 28: 2373–2382
 - 84 Luo Z, He J, Chen Y, et al. Air flow-assisted ionization imaging mass spectrometry method for easy whole-body molecular imaging under ambient conditions. *Anal Chem*, 2013, 85: 2977–2982
 - 85 Shahi M, Pringle S, Morris M, et al. Detection of IDH mutation in glioma by desorption electrospray ionization (DESI) tandem mass spectrometry. *Sci Rep*, 2024, 14: 26865
 - 86 Quartier J, Rao W, Slade S, et al. DESI-MS imaging to visualize spatial distribution of xenobiotics and endogenous lipids in the skin. *Int J Pharm*, 2021, 607: 120967
 - 87 Lu H, Zhang H, Xiao Y, et al. Comparative study of alterations in phospholipid profiles upon liver cancer in humans and mice. *Analyst*, 2020, 145: 6470–6477
 - 88 Mi K, Zhang W, Wen L, et al. Rapid detection of four amphetamine-type drugs in hair by pulsed direct current electrospray mass spectrometry (in Chinese). *CJCSP*, 2023, 41: 1141–1148 [米琨, 章文天, 闻路红, 等. 脉冲直流电喷雾质谱法快速检测毛发中4种苯丙胺类药物. 色谱, 2023, 41: 1141–1148]
 - 89 Wang X, Hua Z, Yang Z, et al. Low-temperature plasma-probe mass spectrometry based method for determination of new psychoactive substances in oral fluid. *Rapid Comm Mass Spectrometry*, 2018, 32: 913–918
 - 90 Gamez G, Zhu L, Disko A, et al. Real-time, *in vivo* monitoring and pharmacokinetics of valproic acid via a novel biomarker in exhaled breath.

- Chem Commun, 2011, 47: 4884–4886
- 91 Zhang X, Chen Z Y, Qiu Z D, et al. Molecular differentiation of Panax notoginseng grown under different conditions by internal extractive electrospray ionization mass spectrometry and multivariate analysis. *Phytochemistry*, 2022, 194: 113030
- 92 Yang F X, Zhong L Y, Chen H W, et al. Research of chemical comparison of Aurantii Fructus before and after processing by internal extractive electrospray ionization mass spectrometry (in Chinese). *J Chin Mass Spectrom Soc*, 2024, 45: 763–772 [杨飞祥, 钟凌云, 陈焕文, 等. 内部萃取电喷雾电离质谱研究枳壳炮制前后的化学成分. *质谱学报*, 2024, 45: 763–772]
- 93 Yuan X, Zhang X, Xu J, et al. Metabolite fingerprinting for identification of panax ginseng metabolites using internal extractive electrospray ionization mass spectrometry. *Foods*, 2023, 12: 1152
- 94 Wang N, Xie S, Liu P, et al. Quality evaluation of Semen Platycladi samples of different origins by internal extractive electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Methods*, 2025, 17: 2254–2262
- 95 Xu J, Yu Z, Li T, et al. Combination of internal extractive electrospray ionization mass spectrometry and statistical analysis for high-throughput molecular differentiation of *Rehmannia glutinosa* samples. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2023, 34: 1342–1348
- 96 Xiao X, Guan X, Xu Z, et al. *In-situ* metabolic profiling of different kinds of *Rheum palmatum* L. by laser desorption–dielectric barrier discharge ionization mass spectrometry imaging. *Metabolites*, 2024, 14: 131
- 97 do Nascimento C D, Paula A C C F F, de Oliveira Júnior A H, et al. Paper spray mass spectrometry on the analysis of phenolic compounds in *rhynchelytrum repens*: a tropical grass with hypoglycemic activity. *Plants*, 2021, 10: 1617
- 98 Zhang C H, Chen Y Z, Chen B, et al. Rapid differentiation of *Stephania tetrandra* and *Aristolochia fangchi* by direct spray mass spectrometry (in Chinese). *Chin J Anal Chem*, 2020, 48: 1236–1243 [张朝辉, 陈应庄, 陈波, 等. 直喷离子化质谱法快速鉴别粉防己和广防己. *分析化学*, 2020, 48: 1236–1243]
- 99 Yun N, Kim H J, Park S C, et al. Localization of major ephedra alkaloids in whole aerial parts of ephedrae herba using direct analysis in real time-time of flight-mass spectrometry. *Molecules*, 2021, 26: 580
- 100 Guo Y, Chi H, Liu X, et al. Rapid characterization of Schisandra species by using direct analysis in real time mass spectrometry. *J Pharm BioMed Anal*, 2021, 192: 113648
- 101 Karin K N, Poklis J L, Peace M R. Evaluation of extraction methods for pharmacologically active compounds from anticonvulsant traditional Chinese medicines: Gou Teng, Tian Ma, Jiang Can using DART-TOF-MS. *Anal Methods*, 2021, 13: 884–893
- 102 Wang X, Jiang Q, Li H, et al. Rapid fingerprint analysis for herbal polysaccharides using direct analysis in real-time ionization mass spectrometry. *Rapid Comm Mass Spectrometry*, 2021, 35: e9139
- 103 Qiu Z D, Wei X Y, Sun R Q, et al. Limitation standard of toxic aconitines in Aconitum proprietary Chinese medicines using on-line extraction electrospray ionization mass spectrometry. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10: 1511–1520
- 104 Zhang H Y, Chen Y, Pan S H, et al. Rapid characterisation and determination of Strychnos alkaloids in processed Strychni Semen and its compound preparations by DART-MS (in Chinese). *Chin J Pharm Anal*, 2023, 43: 1692–1701 [张皓月, 陈岩, 潘斯涵, 等. 基于实时直接分析质谱技术快速鉴别及测定制马钱子及其制剂中马钱子生物碱类成分. *药物分析杂志*, 2023, 43: 1692–1701]
- 105 Diniz M C C, de Moura F, Machado Y, et al. A simple, quick and non-destructive approach for sampling drugs of abuse in tablets and blotter for qualitative analysis by paper spray mass spectrometry. *Anal Methods*, 2023, 15: 6259–6265
- 106 McVey P A, Webster G K, Galayda K J, et al. Rapid diagnosis of drug agglomeration and crystallinity in pharmaceutical preparations by electrospray laser desorption ionization mass spectrometry imaging. *J Pharm BioMed Anal*, 2020, 179: 112977
- 107 Kimani M M, Kern S, Lanzarotta A, et al. Rapid screening of 2-benzylbenzimidazole nitazene analogs in suspect counterfeit tablets using Raman, SERS, DART-TD-MS, and FT-IR. *Drug Testing Anal*, 2023, 15: 539–550
- 108 Mathias S, Burns D, Hambidge T, et al. Assessment of atmospheric solids analysis probe as a tool for the rapid determination of drug purity. *Drug Testing Anal*, 2023, 16: 807–816
- 109 Guć M, Schroeder G. Application of molecularly imprinted polymers (MIP) and flowing atmospheric-pressure afterglow mass spectrometry (FAPA-MS) to analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Appl Sci*, 2020, 10: 4217
- 110 Chen Y, Li L, Xiong F, et al. Rapid identification and determination of pyrrolizidine alkaloids in herbal and food samples via direct analysis in real-time mass spectrometry. *Food Chem*, 2021, 334: 127472
- 111 Batista Junior A C, Bernardo R A, Rocha Y A, et al. An agile and accurate approach for N-nitrosamines detection and quantification in medicines by DART-MS. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2024, 35: 1657–1668
- 112 Qiu Z D, Zhang X, Wei X Y, et al. Online discovery of the molecular mechanism for directionally detoxification of Fuzi using real-time extractive electrospray ionization mass spectrometry. *J EthnoPharmacol*, 2021, 277: 114216
- 113 Moser D, Hussain S, Yaqoob M, et al. Fast and semiquantitative screening for sildenafil in herbal over-the-counter formulations with atmospheric pressure solid analysis probe (ASAP) to prevent medicinal adulteration. *J Pharm BioMed Anal*, 2022, 214: 114720
- 114 White C M. Understanding and preventing (*N*-nitrosodimethylamine) NDMA contamination of medications. *Ann Pharmacother*, 2019, 54: 611–

614

115 McDaniel T J, Holtz J M, Bondzie E H, et al. Rapid screening of high-priority *N*-nitrosamines in pharmaceutical, forensic, and environmental samples with paper spray ionization and filter cone spray ionization-mass spectrometry. [Rapid Comm Mass Spectrometry](#), 2023, 37: e9493

116 Bartella L, Di Donna L, Napoli A, et al. Paper spray tandem mass spectrometry: a rapid approach for the assay of parabens in cosmetics and drugs. [J Mass Spectrom](#), 2020, 55: e4526

补充材料

- 表S1 电喷雾类与等离子体类直接质谱分析技术特点
- 表S2 直接质谱分析技术在药物代谢分析中的部分应用

本文以上补充材料见网络版csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “无需样品预处理的药物质谱分析技术”

Mass spectrometry techniques for pharmaceutical analysis without sample pretreatment

Xuan Gong¹, Jiang Wang², Simin Liu¹ & Huanwen Chen^{1*}¹ Jiangxi Key Laboratory for Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Cancer using Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China² Jiangxi University of Chinese Medicine Academician Workstation, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China* Corresponding author, E-mail: chw8868@gmail.com

Pharmaceuticals are a vital safeguard for human health in the prevention and treatment of diseases. The quality, safety, and rational use of pharmaceuticals are directly linked to clinical efficacy and medication safety, with their critical importance throughout the entire process from drug discovery to clinical translation. As the core technical means to ensure the safety, effectiveness and quality control of drugs, pharmaceutical analysis plays an indispensable key role in the whole chain of drug research, development and production. At present, with the ongoing advancement of interdisciplinary integration, pharmaceutical analysis is continuously incorporating cutting-edge methods and technologies from multiple disciplines such as biology, medicine, and chemistry, thereby progressively expanding its disciplinary boundaries. Pharmaceutical analysis has expanded beyond its conventional role in quality testing, and is deeply involved in key links such as drug source discovery, development and optimization, clinical evaluation and therapeutic drug monitoring. In such fields as drug metabolism studies, research on pharmacodynamic substance basis, pharmaceutical quality control, and personalized medication guidance, pharmaceutical analysis provides strong technical support for the innovative development of the pharmaceutical industry.

Classical analytical techniques, such as spectroscopy, chromatography-mass spectrometry, nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, and electrochemical methods, remain widely employed in pharmaceutical settings. Among these, hyphenated techniques such as high-performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) are extensively applied in pharmacokinetic studies, chemical drug, and traditional Chinese medicine analysis due to their high accuracy, standardization, and sensitivity. However, these methods generally involve complex sample preparation procedures, resulting in prolonged analysis time and limiting their suitability for high-throughput and rapid screening. Furthermore, sample preparation carries risks of sample loss, contamination, or degradation of active components, which significantly restricts their application. Consequently, analytical methods that are rapid, sensitive, and require no sample preparation are of great importance for pharmaceutical research. In this context, ambient mass spectrometry, with its unique advantages of requiring no sample pretreatment, rapid analysis, and high sensitivity, has emerged as an efficient rapid analysis tool. It has shown distinct advantages and gained relatively widespread application in pharmaceutical analysis.

Therefore, this review first introduces ambient mass spectrometry based on two ionization mechanisms: electrospray and plasma. It then provides a systematic review of the operational principles and technical features of different ambient mass spectrometry techniques. Subsequently, the review summarizes and discusses the applications of ambient mass spectrometry in three key areas: pharmacokinetic studies, quality assessment of traditional Chinese medicines, and chemical pharmaceutical analysis. In pharmacokinetics, this review systematically examines the application of ambient mass spectrometry in organ and tissue samples for analyzing the distribution characteristics of drugs and their metabolites and for monitoring drug metabolism processes. In traditional Chinese medicine analysis, it discusses the applications of ambient mass spectrometry for authenticity identification and overall quality control strategies of Chinese medicinal materials. In chemical drug analysis, it demonstrates the application of ambient mass spectrometry for the determination of active pharmaceutical ingredients and for the screening of illegal adulterants in drugs. Finally, this review discusses the challenges and future perspectives of ambient mass spectrometry development, which primarily focus on three key aspects: (1) matrix effects and interferences from multiple components, (2) instrument automation, and (3) portability and on-site applications. In the future, with advancements in mechanics, electronics, and software, ambient mass spectrometry will further overcome the limitations of traditional analytical methods, progressing towards faster, more convenient, more accurate, and more intelligent analysis, thereby providing greater support for critical areas such as drug screening, therapeutic drug monitoring, and clinical diagnostics.

ambient mass spectrometry, pharmaceutical analysis, electrospray ionization, plasmadoi: [10.1360/CSB-2025-5197](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5197)