中国科学: 化学 2016 年 第 46 卷 第 10 期: 1119 ~ 1125
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
专题论述 中国科学院化学研究所成立60周年专刊

小分子物质的MALDI分析及质谱成像研究进展

孙洁[①②], 何清[①②], 薛晋娟[①②], 熊彩侨[①②], 刘会会[①②], 陈素明[①②*], 聂宗秀[①②*]

① 中国科学院化学研究所, 中国科学院活体分析化学重点实验室, 北京分子科学国家实验室, 北京 100190
② 中国科学院大学, 北京 100049
*通讯作者, E-mail: chensm@iccas.ac.cn; znie@iccas.ac.cn

收稿日期: 2016-04-21; 接受日期: 2016-06-28; 网络版发表日期: 2016-09-09
国家自然科学基金(编号: 21127901, 21321003, 21475139, 21390400, 21025208, 21202171)和中国科学院资助项目

摘要 随着基质辅助激光解吸电离质谱(MALDI-MS)的广泛应用, 其对小分子物质(LMW compounds)的分析已经成为此领域的一个重要研究方向. 由于传统的小分子基质在分析小分子化合物时会在低分子量区域(m/z<1000)产生干扰及抑制效应, 使MALDI-MS在分析小分子时效果欠佳. 为了解决这一问题, 许多手段包括低背景的新基质开发以及分析物的衍生化等被提出. 本文系统综述了基质辅助激光解吸电离质谱在小分子分析及成像中的方法及应用, 并展望了其未来的发展趋势.

关键词 小分子化合物, 基质辅助激光解吸电离质谱, 质谱成像

1 引言

基质辅助激光解吸电离质谱(MALDI-MS)是20世纪80年代末由Karas和Hillenkamp引入的一种软电离质谱技术, 能够快速分析高分子量的物质, 无碎片或只有少量碎片, 具有很高的检测精度和灵敏度, 是一种重要的高通量的生物分析工具[1]. 它的工作原理是: 当用一定强度的激光(355 nm)照射样品与基质形成的共结晶薄膜时, 基质从激光中吸收能量, 提供卷流, 将样品分子送入气相, 样品分子得到基质提供的电荷或反应离子从而发生电离, 根据质荷比(m/z)的不同来进行检测并得到样品的分子量.

MALDI-MS作为一种常规的分析表征工具主要用于生物大分子的分析, 如蛋白质、多肽、多糖及核酸等. 研究表明, 不同的基质对分析物的解吸效果不同, 因此, 基质的选择对分析物的离子化起着至关重要的作用. 多种适用于大分子或聚合物的基质被开发出来. 例如, 2,4,6-三羟基苯乙酮(THAP)和3-羟基吡啶甲酸(3-HPA)对核苷酸和核酸离子化效率高, α-氰基-4-羟基肉桂酸(CHCA)和2,5-二羟基苯甲酸(DHB)对多肽和蛋白质离子化效果良好. 虽然开发的基质种类繁多, 却很难用于小分子量(m/z<1000)化合物的分析, 主要原因在于: 基质的量远大于分析物(摩尔量比至少为1000:1), 而有机小分子基质对紫外光有很强的吸收, 易发生电离, 在低分子量区产生大量的离子峰, 对小分子分析物产生抑制效应, 难以确定一个峰是信号峰还是背景峰, 不利于对待测物的分析鉴定. 另外, 一些小分子化合物由于极性低, 传统基质对其离子化效率不高. 以上因素都制约着MALDI技术在小分子分析上的应用[2]. 而小分子物质涵盖广泛, 如生命体系相关的氨基酸、多肽、代谢物、激素等, 医药领域相关的药物, 环境领域相关的污染物等, 其快速有效分析意义重大.

引用格式: 孙洁, 何清, 薛晋娟, 熊彩侨, 刘会会, 陈素明, 聂宗秀. 小分子物质的MALDI分析及质谱成像研究进展. 中国科学: 化学, 2016, 46: 1119–1125
Sun J, He Q, Xue J, Xiong C, Liu H, Chen S, Nie Z. Review of matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry in analysis and imaging of small molecules. *Sci Sin Chim*, 2016, 46: 1119–1125, doi: 10.1360/N032016-00088

© 2016 《中国科学》杂志社

近年来, 针对小分子的基质辅助激光解吸电离的分析和应用, 质谱学家们进行了大量的尝试和研究, 本文将对此进行总结和展望, 包括: (1) 新型基质如各种无机、有机材料的开发; (2) 小分子分析物的衍生化; (3) 小分子物质的MALDI质谱成像. 此外, 对小分子化合物的激光解吸附还包括基于多孔硅等非金属、金属或各类纳米材料表面的解吸电离方法, 这类解吸电离通常被称为表面辅助激光解吸电离(surface assisted laser desorption/ionization, SALDI)或者免基质的激光解吸电离技术(matrix-free laser desorption/ionization). 本文重点介绍适用于小分子化合物的MALDI分析的一些重要工作, 而不涉及SALDI等其他相关方法.

2 新型低背景或无背景基质的开发

2.1 有机小分子基质

相对于传统基质, 新型的有机基质不存在干扰峰或干扰峰极少, 对多组分小分子混合物的检测和分析有良好效果.

传统基质如2,5-二羟基苯甲酸(DHB)[3]、α-氰基-4-羟基肉桂酸(CHCA)和4-羟基-3,5-二甲氧基肉桂酸(SA)等多是酸性化合物, 本身可作为质子供体, 对分析物的激光解吸电离主要是质子转移的过程. 而研究发现, 一些有机碱性化合物可用于分析小分子化合物的负离子. 2002年, Hercules等[4]用9-氨基吖啶(9-aminoacridine, 9-AA)分析了羧酸、苯酚、胺和醇等小分子化合物. 9-AA背景干净, 除了$[M-H]^-$ (*m*/*z* 192.94)和$[M+Cl]^-$ (*m*/*z* 228.88), 无其他基质相关峰. 随后, Kennedy等[5]用9-AA作为基质分析了大肠杆菌和朗格汉斯细胞的代谢物. 此外, 9-AA也被用来定量分析代谢物[6,7]和脂类化合物[8].

有机盐类是近年来兴起的有效分析小分子物质的成盐类基质. 2011年, 聂宗秀等设计了盐酸萘乙二胺(*N*-(1-naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride, NEDC)[9], 此基质具有很强的紫外吸收和极高的耐盐性, 在小分子质量区域背景干净(图1). 研究发现, NEDC对葡萄糖有着很好的检出效果, 在负离子模式下形成$[glucose+Cl]^-$ (*m*/*z* 215.03)离子, 背景只有$[Cl]^-$ (*m*/*z* 34.97)和$[HCl+Cl]^-$ (*m*/*z* 70.75). 由于其极高的耐盐性, 无需前处理即可对鼠脑透析液中的葡萄糖含量进行测定, 在126 mM NaCl溶液中检测限可达10 μM. 在此基础上, 聂宗秀等[10]又设计了硝酸萘乙二胺(*N*-(1-naphthyl) ethylenediamine dinitrate, NEDN), NEDN本身具有很强的紫外吸收发色团和较强的氢键结合能力, 同时又是硝酸根离子供体, 与分析物结合后可形成较强氢键, 对MALDI-源后裂解(PSD)结构解析很有帮助. NEDN在负离子模式下背景十分干净, 只有两个背景峰: $[NO_3]^-$ (*m*/*z* 61.98) 和$[HNO_3+NO_3]^-$ (*m*/*z* 124.98). NEDN作为基质可分析寡糖、多肽、爆炸物以及小分

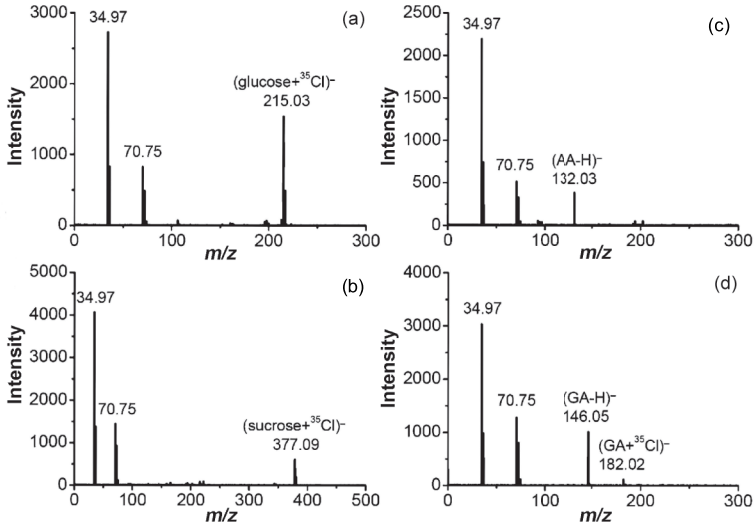


图 1 NEDC对几种分析物的激光解吸附质谱[9]. (a) 葡萄糖*m*/*z* 215.03, $[M+Cl]^-$; (b) 蔗糖*m*/*z* 377.09, $[M+Cl]^-$; (c) 天门冬氨酸*m*/*z* 132.03, $[M-H]^-$; (d) 谷氨酸*m*/*z* 146.05, $[M-H]^-$; *m*/*z* 182.02, $[M+Cl]^-$. 样品浓度均为1 mM.

子代谢物等, 其对于寡糖的检测限可达500 amol. 另外, NEDN可实现寡糖的结构解析, 麦芽七糖的PSD数据表现出了丰富的环内裂解信息. 聂宗秀等还设计合成了盐酸萘肼(1-naphthylhydrazine hydrochloride, NHHC)[11]以及盐酸1,5-萘二胺[12]基质, 其中前者对糖检测灵敏度很高, 可达1 amol. 小分子糖类的结构解析尤其是同分异构糖的区分一直是一个较难解决的命题, 以上基质在分析小分子尤其是寡糖类物质上的杰出表现为小分子糖类结构解析提供了空间.

早在2009年, Svatos课题组[13]就提出基于Brönsted-Lowry理论的基质选择方案, 并成功用于分析动植物中的小分子代谢物. 此方案指出, 适用于负离子模式的基质需满足3点要求: 在激光波长处有较强吸收; 较强碱性(pK_a>10); 不含酸性质子. 而适用于正离子模式的基质则应具有较强酸性, 在气相条件下很难质子化. 基于此理论, Svatoš课题组[14]将强碱性物质—质子海绵(1,8-双二甲氨基萘, DMAN)成功用于分析酸性小分子物质. 2012年, 聂宗秀等[15]合成了Brönsted-Lowry酸—羟基苯噻吩(2,3,4,5-tetrakis(3′,4′-dihydroxylpheny) thiophene, DHPT), 成功实现了对碱性胺类物质的选择性检测.

2.2　纳米材料基质

相对于有机小分子基质, 无机纳米材料基质本身不易电离, 近年来越来越多的无机纳米材料如硅材料、碳材料以及金属材料等被用于小分子化合物的MALDI分析.

自1999年多孔硅表面的解吸电离(DIOS)[16]技术报道以来, 大量的硅材料被应用于激光解吸附, 其中很多是用于SALDI (如多孔硅及其衍生物[16~22]、硅胶(silica gel)[23]、硅膜(silica film)[24]等). 相对于传统基质, 纳米硅所需要的激光强度更低, 耐盐性更强, 因此纳米硅材料如硅纳米线[25]、硅纳米粉、硅纳米晶体[26]和介孔二氧化硅、介孔硅铝酸盐、介孔硅酸盐等[27]被相继用作MALDI基质.

富勒烯[28]、富勒烯衍生物[29]、碳纳米管[30]、氧化碳纳米管[31]、石墨烯[32,33]、氧化石墨烯[34]、功能化石墨烯[35]、掺氮石墨烯[36]以及石墨相氮化碳[37]等均可用作MALDI基质. 纳米碳材料除了解吸附效果良好, 也是较好的固相吸附剂. 2013年, 聂宗秀等[38]合成了碳量子点, 可同时在正离子和负离子模式下进行检测(图2), 分别得到$[M+Na]^+$、$[M+K]^+$离子峰和$[M-H]^-$离子峰. 并定量分析了尿样中的葡萄糖和尿酸, 线性范围分别为0.5~9和0.1~1.8 mM (R^2>0.999).

金属纳米颗粒具有很大的比表面积, 可以高效地对分析物进行离子化, 1988年Tanaka等[39]将Co纳米颗粒应用于解吸附生物大分子, 到目前已有大量的金属和金属氧化物纳米颗粒用作基质, 如Ag[40]、Mo、Mn、Si、Sn、TiO_2、W、WO_3[41]、Au[42]、磁性材料Fe_3O_4[43]等. 此外, 近期钟鸿英等[44~47]发展了LAET法, 提出了光电子俘获软电离原理, 未配对单电子引发的特异性化学键裂解机理等, 此法采用在低分子量区无背景干扰的半导体膜材料作为样品基底, 在激光照射下产生光电子, 在固相中将样品分子电离, 克服了激光热效应对实际解离面积的影响, 显著提高了空间分

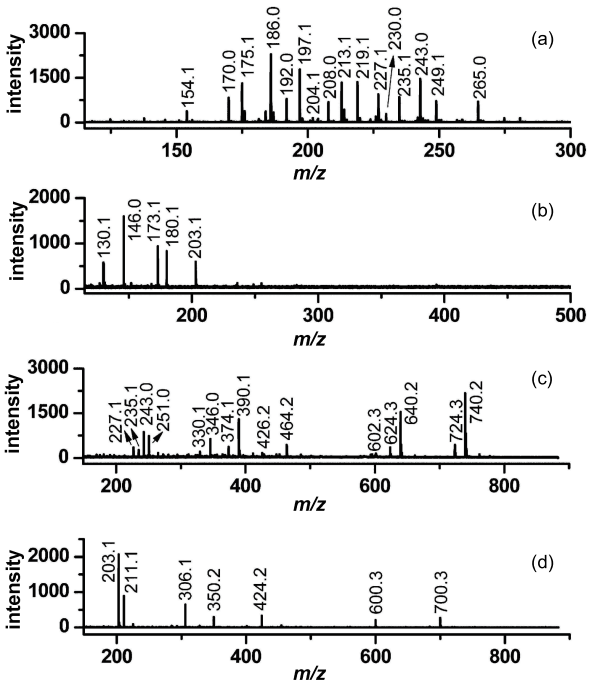


图 2　碳量子点对氨基酸和多肽混合物的激光解吸附质谱[38]. (a) 5种氨基酸混合样: Leu (MW 131.1)、Glu (MW 147.0)、Arg (MW 174.1)、Tyr (MW 181.1)和Trp (MW 204.1), 正离子模式; (b) 5种氨基酸混合样, 负离子模式; (c) 7种多肽混合样: Gly-Glu (MW 204.1)、Gly-His (MW 212.1)、GSH (MW 307.1)、Gly-Leu-Tyr (MW 351.2)、Gly-Pro-Arg-Pro (MW 425.2)、Gly-Arg-Gly-Asp-Thr-Pro (MW 601.3)和Tyr-Leu-Glu-Asp-Tyr (MW 701.3), 正离子模式; (d) 7种多肽, 同(c), 负离子模式. 样品量为500 pmol.

辨率.

以上为适用于小分子分析的两大主流基质类型, 另外还有其他一些类型基质也可用于分析小分子物质, 如金属酞菁、高分子量基质卟啉、聚合物聚噻吩以及离子液体等, 种类繁多, 在此不做赘述.

3 分析物衍生化

除了新型基质的选择, 也可通过对小分子分析物进行衍生化以达到分析目的, 其优点包括: (1) 使用合适的衍生试剂可以有效避免传统基质背景信号的干扰; (2) 对于一些难电离的弱极性化合物, 可以通过易电离基团的引入提高其电离强度, 如对于糖类和类固醇类, 可以采用吉拉尔特试剂T或P对其衍生, 在分析物上引入季铵盐中心, 从而获得强烈的样品峰信号[48~50]; (3) 分析物被衍生后可具有更高的挥发性和电离效率, 信号强度提高; (4) 灵敏度和检测限也会相应提高. 关于衍生化方法, Tholey等[51]对于不同类型的小分子进行了研究, Bergquist等[52]进行了详细的综述, 总结了对于不同类型的小分子物质包括酮类、醛类、醇类、一级胺和二级胺等的衍生手段.

4 小分子物质的MALDI质谱成像研究进展

基于MALDI生物质谱的组织成像技术(MALDI-mass spectrometry imaging, MALDI-MSI)是一门新兴的分子成像技术. MALDI-MSI起初用于研究组织中的多肽和蛋白分布, 近年来研究对象涵盖到了脂类和小分子等, 它在生物标志物的发现, 组织结构研究和药物代谢等领域具有重要前景[53]. 然而, 目前在MALDI-MSI中除了存在基质效应[48], 即由于基质对样品的溶解而引起被测分子的移位现象, 导致空间匹配错误等问题, 以及由于基质喷洒不均匀而可能导致的重现性不好的问题外, 最大的挑战还是基质对小分子分析的影响. 近年来质谱学家为发展适合小分子物质MALDI成像的基质做了大量努力, 基于第2、3节内容, 我们对目前为止小分子物质MALDI成像基质进行了归纳(表1).

这些新型基质的共同特点是背景较干净. 其中, 聂宗秀等[12,62,63]成功地将开发的基质NEDC和1,5-DAN hydrochloride应用到小分子代谢物的MALDI成像中, 分别研究了结直肠癌肝转移模型(图3)和局灶性脑缺血模型(图4)中小分子代谢物的时空分布.

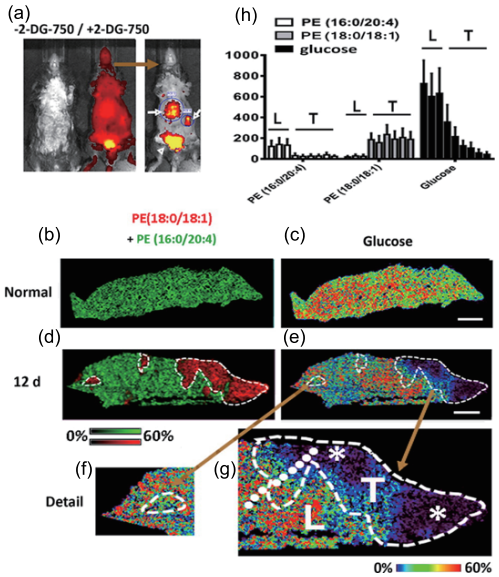


图 3 原位呈现肿瘤和荷瘤肝之间的葡萄糖竞争[62]. (a) 葡萄糖的信号在荷瘤肝和脾中显著累计; (b, c) 正常肝中磷脂酰胆碱和荷瘤肝葡萄糖; (d, e) SL4注射12 d后的PE含量以及荷瘤肝NEDC辅助LDI-TOF质谱成像(其荷瘤肝葡萄糖的相对丰度是正常肝的1/1.5~1/2.0); (f, g) 图(e)所示区域的放大图像; (h) 图(g)中L和T区域PE和葡萄糖的信号强度(网络版彩图)

表 1 适用于生物组织小分子物质成像的MALDI基质

基质	分析物[a)]	文献
9-氨基吖啶(9-AA)	代谢物、脑脂类	[8,54,55]
1,5-二氨基萘(1,5-DAN)	代谢物、脂类	[56~58]
4-苯基-α-氰基肉桂酸酰胺(ph-CCA-NH_2)	脑脂质	[59]
羟基黄酮	脂类	[60]
槲皮黄酮	脂类	[61]
盐酸1,5-萘二胺(1,5-DAN hydrochloride)	小分子代谢物	[12]
盐酸萘乙二胺(NEDC)	小分子代谢物	[60]

a) 分析物为已报道的相应基质取得较好效果的物质类型

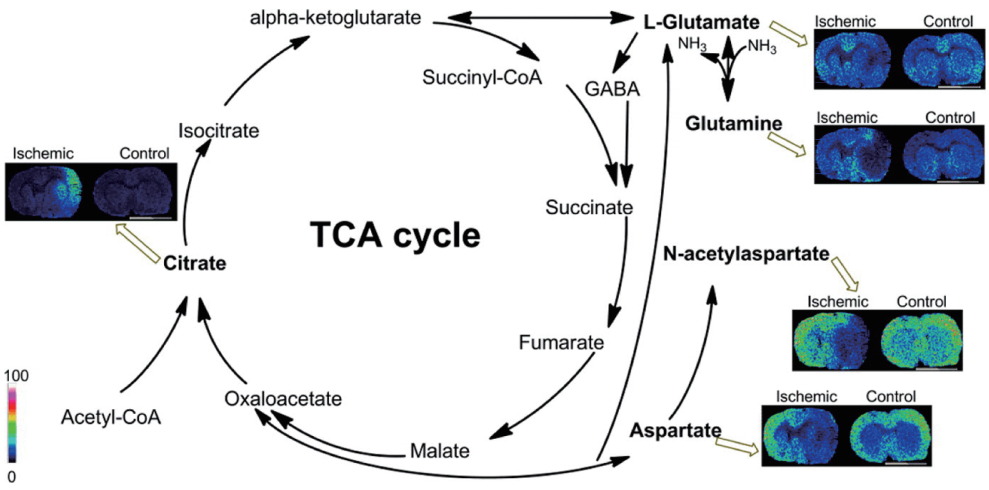


图 4　局灶性脑缺血24 h后三羧酸循环、谷氨酸-谷氨酰胺循环以及苹果酸天冬氨酸穿梭中相关小分子代谢物的变化情况(MALDI-MSI检测)[12] (网络版彩图)

5　总结及展望

本文所总结的方法有效地拓展了MALDI技术以及MALDI成像技术在小分子领域的应用, 使其在材料科学、生命科学以及环境科学等领域发挥了重要作用. 但是MALDI质谱在小分子领域还有许多可以提升的空间, 如实用性更强的新型基质的开发、小分子物质定量问题的解决、质谱成像分析物种类的扩充以及质谱活体成像技术等均有待深入研究.

参考文献

1　Karas M, Hillenkamp F. *Anal Chem*, 1988, 60: 2299–2301
2　张森, 倪彧, 李树奇, 孔祥蕾. 化学进展, 2013, 26: 158–166
3　Zhang YD, Li HF, Ma Y, Lin JM. *Sci China Chem*, 2014, 57: 442–446
4　Vermillion-Salsbury RL, Hercules DM. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2002, 16: 1575–1581
5　Edwards JL, Kennedy RT. *Anal Chem*, 2005, 77: 2201–2209
6　Vaidyanathan S, Goodacre R. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21: 2072–2078
7　Shroff R, Muck A, Svatoš A. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21: 3295–3300
8　Cerruti CD, Benabdellah F, Laprévote O, Touboul D, Brunelle A. *Anal Chem*, 2012, 84: 2164–2171
9　Chen R, Xu W, Xiong C, Zhou X, Xiong S, Nie Z, Mao L, Chen Y, Chang HC. *Anal Chem*, 2012, 84: 465–469
10　Chen R, Chen S, Xiong C, Ding X, Wu CC, Chang HC, Xiong S, Nie Z. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2012, 23: 1454–1460
11　He Q, Chen S, Wang J, Hou J, Wang J, Xiong S, Nie Z. *Clinica Chim Acta*, 2013, 420: 94–98
12　Liu H, Chen R, Wang J, Chen S, Xiong C, Wang J, Hou J, He Q, Zhang N, Nie Z, Mao L. *Anal Chem*, 2014, 86: 10114–10121
13　Shroff R, Rulisek L, Doubsky J, Svatos A. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 10092–10096
14　Shroff R, Svatoš A. *Anal Chem*, 2009, 81: 7954–7959
15　Chen S, Chen L, Wang J, Hou J, He Q, Liu J, Wang J, Xiong S, Yang G, Nie Z. *Anal Chem*, 2012, 84: 10291–10297
16　Buriak JM, Wei J, Siuzdak G. *Nature*, 1999, 399: 243–246
17　Go EP, Prenni JE, Wei J, Jones A, Hall SC, Witkowska HE, Shen Z, Siuzdak G. *Anal Chem*, 2003, 75: 2504–2506
18　Thomas JJ, Shen Z, Crowell JE, Finn MG, Siuzdak G. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 4932–4937
19　Shen Z, Thomas JJ, Averbuj C, Broo KM, Engelhard M, Crowell JE, Finn MG, Siuzdak G. *Anal Chem*, 2001, 73: 612–619
20　Kruse RA, Li X, Bohn PW, Sweedler JV. *Anal Chem*, 2001, 73: 3639–3645
21　Mengistu TZ, DeSouza L, Morin S. *Chem Commun*, 2005, 5659–5661
22　Trauger SA, Go EP, Shen Z, Apon JV, Compton BJ, Bouvier ESP, Finn MG, Siuzdak G. *Anal Chem*, 2004, 76: 4484–4489

23 Zhang Q, Zou H, Guo Z, Zhang Q, Chen X, Ni J. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2001, 15: 217–223
24 Cuiffi JD, Hayes DJ, Fonash SJ, Brown KN, Jones AD. *Anal Chem*, 2001, 73: 1292–1295
25 Go EP, Apon JV, Luo G, Saghatelian A, Daniels RH, Sahi V, Dubrow R, Cravatt BF, Vertes A, Siuzdak G. *Anal Chem*, 2005, 77: 1641–1646
26 Wen X, Dagan S, Wysocki VH. *Anal Chem*, 2007, 79: 434–444
27 Zhang Y, Wang X, Shan W, Wu B, Fan H, Yu X, Tang Y, Yang P. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 615–617
28 Michalak L, Fisher KJ, Alderdice DS, Jardine DR, Willett GD. *Org Mass Spectrom*, 1994, 29: 512–515
29 Shiea J, Huang JP, Teng CF, Jeng J, Wang LY, Chiang LY. *Anal Chem*, 2003, 75: 3587–3595
30 Xu S, Li Y, Zou H, Qiu J, Guo Z, Guo B. *Anal Chem*, 2003, 75: 6191–6195
31 Ren S, Guo Y. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19: 255–260
32 Dong X, Cheng J, Li J, Wang Y. *Anal Chem*, 2010, 82: 6208–6214
33 Lu M, Lai Y, Chen G, Cai Z. *Anal Chem*, 2011, 83: 3161–3169
34 Liu Y, Liu J, Yin P, Gao M, Deng C, Zhang X. *J Mass Spectrom*, 2011, 46: 804–815
35 Zhang J, Zhang L, Li R, Hu D, Ma N, Shuang S, Cai Z, Dong C. *Analyst*, 2015, 140: 1711–1716
36 Min Q, Zhang X, Chen X, Li S, Zhu JJ. *Anal Chem*, 2014, 86: 9122–9130
37 Lin Z, Zheng J, Lin G, Tang Z, Yang X, Cai Z. *Anal Chem*, 2015, 87: 8005–8012
38 Chen S, Zheng H, Wang J, Hou J, He Q, Liu H, Xiong C, Kong X, Nie Z. *Anal Chem*, 2013, 85: 6646–6652
39 Tanaka K, Waki H, Ido Y, Akita S, Yoshida Y, Yoshida T, Matsuo T. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 1988, 2: 151–153
40 Lai EPC, Owega S, Kulczycki R. *J Mass Spectrom*, 1998, 33: 554–564
41 Kinumi T, Saisu T, Takayama M, Niwa H. *J Mass Spectrom*, 2000, 35: 417–422
42 McLean JA, Stumpo KA, Russell DH. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 5304–5305
43 Lin PC, Tseng MC, Su AK, Chen YJ, Lin CC. *Anal Chem*, 2007, 79: 3401–3408
44 Tang X, Huang L, Zhang W, Jiang R, Zhong H. *Sci Rep*, 2015, 5: 8893
45 Tang X, Huang L, Zhang W, Zhong H. *Anal Chem*, 2015, 87: 2693–2701
46 Huang L, Tang X, Zhang W, Jiang R, Chen D, Zhang J, Zhong H. *Sci Rep*, 2016, 6: 24164
47 Huang L, Tang X, Zhang W, Jiang R, Zhong H. *Anal Chem*, 2016, 88: 732–739
48 Galesio M, Rial-Otero R, Capelo-Martínez JL. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, 23: 1783–1791
49 Griffiths W, Alvelius G, Liu S, Sjövall J. *Eur J Mass Spectrom*, 2004, 10: 63–88
50 Gouw JW, Burgers PC, Trikoupis MA, Terlouw JK. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2002, 16: 905–912
51 Tholey A, Wittmann C, Kang MJ, Bungert D, Hollemeyer K, Heinzle E. *J Mass Spectrom*, 2002, 37: 963–973
52 Bergman N, Shevchenko D, Bergquist J. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406: 49–61
53 Norris JL, Caprioli RM. *Chem Rev*, 2013, 113: 2309–2342
54 Miura D, Fujimura Y, Yamato M, Hyodo F, Utsumi H, Tachibana H, Wariishi H. *Anal Chem*, 2010, 82: 9789–9796
55 Marsching C, Eckhardt M, Gröne HJ, Sandhoff R, Hopf C. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 401: 53–64
56 Thomas A, Charbonneau JL, Fournaise E, Chaurand P. *Anal Chem*, 2012, 84: 2048–2054
57 Thomas A, Patterson NH, Marcinkiewicz MM, Lazaris A, Metrakos P, Chaurand P. *Anal Chem*, 2013, 85: 2860–2866
58 Korte AR, Lee YJ. *J Mass Spectrom*, 2014, 49: 737–741
59 Fülöp A, Porada MB, Marsching C, Blott H, Meyer B, Tambe S, Sandhoff R, Junker HD, Hopf C. *Anal Chem*, 2013, 85: 9156–9163
60 Wang X, Han J, Chou A, Yang J, Pan J, Borchers CH. *Anal Chem*, 2013, 85: 7566–7573
61 Wang X, Han J, Pan J, Borchers CH. *Anal Chem*, 2014, 86: 638–646
62 Wang J, Qiu S, Chen S, Xiong C, Liu H, Wang J, Zhang N, Hou J, He Q, Nie Z. *Anal Chem*, 2015, 87: 422–430
63 Chen S, Xiong C, Liu H, Wan Q, Hou J, He Q, Badu-Tawiah A, Nie Z. *Nat Nanotech*, 2015, 10: 176–182

Review of matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry in analysis and imaging of small molecules

Jie Sun[1,2], Qing He[1,2], Jinjuan Xue[1,2], Caiqiao Xiong[1,2], Huihui Liu[1,2], Suming Chen[1,2*], Zongxiu Nie[1,2*]

[1] *Beijing National Laboratory for Molecular Sciences; CAS Key Laboratory of Analytical Chemistry for Living Biosystems, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China*

[2] *University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China*

**Corresponding authors (email: chensm@iccas.ac.cn; znie@iccas.ac.cn)*

Abstract: With the development and wide application of matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry (MALDI-MS), it has been an important research to analyze the small molecules in the field of mass spectrometry. Due to the suppression effects and background interference of conventional organic matrix in the low mass range, it seems powerless for MALDI to analyze small molecules. To solve this problem, many efforts including new matrix, analytes derivatization have been tried. This review presents the development of MALDI-MS in analysis of small molecules as well as MALDI-MSI of small molecules.

Keywords: small molecules, MALDI-MS, MSI

doi: 10.1360/N032016-00088