

## 前 言

液相色谱-质谱联用技术 (LC-MS) 集 HPLC 高分离能力与 MS 高灵敏度和高选择性于一体, 为当今最强有力的分离分析检测方法之一, 其在药物或生物分析方面的两个主要瓶颈 - 冗繁耗时的样品净化和繁琐的色谱分离, 迄今仍然是药物研究中 ADME 性质筛选或药品分析及临床检验中的限速步骤。另外, LC-MS 中的电喷雾离子化 (ESI) 和大气压化学电离 (APCI) 依赖溶液化学, 样品可能会在溶剂引入过程发生降解, 或在离子化过程中存在严重的离子抑制和生物基质抑制效应。

体液的代谢组指纹图谱能够揭示许多代谢异常相关性疾病的发病原因, 从而成为疾病诊断和治疗愈后诊断的潜在工具。寻找并研究体内生物标志物并将其应用于疾病的诊断筛查、病程分级、疾病早期预测以及疾病的治疗具有非常重要的意义。由于生物标志物含量微少, 且往往都存在于复杂生物基质 (血浆、尿液、唾液、胆汁等) 当中, LC-MS 检测受生物基质本身的干扰较大。

实时直接分析 (DART) 为新型原位电离新技术, 是继电喷雾离子化 (ESI) 及大气压化学电离 (APCI) 成功解决了生物和有机分子的分析之后, 又一个具有革命性的当代质谱离子化技术, 用以满足实验室对样品高通量分析的要求和对现场、无损、快速、低碳、原位、直接分析的需求。该技术由美国的 Robert Cody 博士和 Jim Laramee 博士于 2002 年发明, 于 2005 年由 JEOL 和 IonSense 公司商品化并获得当年匹兹堡仪器博览会撰稿人金奖和美国 R&D 100 创新大奖。DART 实时直接分析技术不需要引入其他溶剂来影响离子的形成过程, 其原理是在环境空气条件下, 载气 (如氮气、氦气或氩气) 经放电产生的激发态原子解吸并离子化样品中的分子, 进而以质谱或串联质谱检测。溶剂、基质 (如蛋白质)、盐类对 DART 离子化过程不产生抑制效应, 因而使用该技术对样品基质不需要进行特殊的前处理或繁琐、冗长、耗溶剂的色谱分离, 适合用于复杂的生物基质样本分析。

近年来, DART-MS 联用技术在药品质量控制、药物合成反应监测、药代动力学研究和中药制剂过程分析、保健品及药品掺假检测等药物分析方面的应用越来越广泛。也有研究人员开始尝试将此联用技术应用于临床疾病诊断和筛查。其中, 已在苯丙酮尿症 (PKU) 新生儿筛查、肝素及多硫酸软骨素污染的快速识别、人血清代谢组指纹图谱分析等方向的研究中取得了突破。

除此之外, DART 自 2005 年商品化以来也已经在其他行业如包括顶尖制药企业、政府

实验室、大学、研究院及生物技术公司等 600 多家实验室广泛应用，并依此发表高端学术论文 300 多篇。本文集摘选编译了其中涉及关于药物及临床分析领域的部分摘要，以飨读者。由于编译者水平有限，不妥与错误之处在所难免，敬请批评指正！

华质泰科生物技术（北京）有限公司

编译

2015 年 4 月

**DART**<sup>®</sup>

实时直接分析  
绿色检测科技

**实时直接分析—质谱系统**



▶ 3 秒钟实现原位分析，无需样品制备，绿色、广谱、无损



**DART<sup>®</sup> 产品优势**

- 快速—几秒钟定性和定量分析
- 简便—几乎无需样品处理和制备
- 灵敏—亚 pg 级检出下限
- 高效—全自动、高通量、操作简易
- 无损—原位、非接触、直接分析
- 广谱—可检测液、气、固态样品
- 绿色—无溶剂、色谱柱、试剂瓶等消耗

**DART<sup>®</sup> 升级您的现代质谱**



**ASPEC** 华质泰科生物技术(北京)有限公司  
ASPEC TECHNOLOGIES LIMITED

邮编: 100101  
电话: (010) 6439-9078  
电邮: info@aspectechnologies.com  
网址: www.aspectechnologies.com

上海办事处  
邮编: 201203  
电话: (021) -58385315  
电邮: info@aspectechnologies.com

## DART<sup>®</sup> : 质谱的梦想!



### DART<sup>®</sup> 主要技术指标

- 与各种类型的质谱仪如飞行时间、离子阱、三级四级杆及串联质谱联用
- 不需要冗长的样品制备,或仅需要简单的处理,几秒内完成样品分析
- 不需要引入其他化学溶剂,仅以氮气或氦气等做载气,无外来污染源
- 无需流动相、色谱分离设备及色谱柱、试管等耗材
- 在常压下分析液体、固体、气体样品,或不规则形状样品如纤维、玩具、包材等
- 抗盐抗溶剂,四氢呋喃、二甲基亚砜及非挥发性盐类不抑制离子化过程
- 无加合盐离子,离子信号仅组分的单电荷离子或去质离子,分析和谱图解析简单
- 载气为氦气,4.7级以上(99.997%),或氮气:4.8级以上(99.998%)
- 载气流速:2.0-3.5 L/分;待机状态不耗气,表头出口气体压力80 psi
- 载气可加热至25℃--500℃
- 大口径陶瓷离子传输管辅助离子聚焦,增加灵敏度,防止污染。不停机清洗和维护
- 正交抽气泵加速离子和背景分离,保护质谱仪离子采样区和质谱仪间的压差,提高灵敏度和动态范围
- 工作电压:230V, ± 10V;操作温度:10-40℃
- 兼容质谱品牌:安捷伦、岛津、热电、布鲁克、AB SCIEX、JEOL、沃特世,等等

## 目 录

1. 用实时直接分析质谱法 (DART-MS) 快速筛选姜黄根茎的化学成分及进行姜黄素的空 间定位 .....	1
2. 实时直接分析质谱: 一种植物药生产中实时过程监测的过程分析技术工具 .....	1
3. 使用实时直接分析飞行时间质谱识别野生与人工栽培沉香 .....	2
4. 使用 GC-MS 和 ID-CUBE DART-HRMS 表征厚叶岩白菜 ( <i>Bergenia crassifolia</i> L) 绿叶和发酵叶中的挥发性和半挥发性化合物 .....	3
5. 以实时直接分析质谱为过程分析技术工具用于色谱过程的快速过程开发 .....	3
6. 基于代谢组学的 DART-TOF-MS 方法用于研究中韩两地当归地源性的判别分析 .....	4
7. 柴胡的己烷馏分通过介导通路刺激胰高血糖素样肽-1 的分泌 .....	4
8. 实时直接分析-高分辨质谱作为药物开发的宝贵工具 .....	5
9. 通过实时直接分析 (DART) 质谱快速鉴定中国传统中草药 .....	6
10. 实时直接分析质谱响应的质量设计研究 .....	6
11. 使用实时直接分析 TOF/MS 免提取原位衍生知母皂苷 AIII .....	7
12. 使用实时直接分析 (DART) 质谱鉴别糖类 .....	8
13. 用 DART 电离与飞行时间质谱分析芥菜籽和芥菜产品的表征 .....	8
14. 用实时直接分析质谱法快速检测肠道细菌中乌头碱的代谢产物 .....	9
15. 用实时直接分析质谱 (DART-MS) 检测微量钡 .....	9
16. 使用实时直接分析质谱和多变量分析监测批次再现性: 对沉淀的个案研究 .....	10
17. 一种用 DART-MS 和 MALDI-MS 对内源皮肤表面化合物识别的新取样方法 .....	10
18. 基于质谱的代谢组学指纹识别用于筛选拟南芥种类中的耐寒性 .....	11
19. 使用实时直接分析 (DART) 质谱筛查新生儿苯丙酮尿症 .....	11
20. 使用实时直接分析质谱 (DART-MS) 快速定性筛查含甘油产品中的乙二醇类成分 ..	12
21. 使用实时直接分析 (DART) 离子化作为质谱指纹图谱快速筛查和表征黑升麻 ( <i>Actaea racemosa</i> ) 的工具 .....	12
22. 评估实时直接分析离子化-质谱 (DART-MS) 应用于鱼类代谢组学, 旨在评价对膳食 补充剂的反应 .....	13

23. 使用实时直接分析 (DART) 研究查尔酮的裂解行为 .....	13
24. 透射型实时直接分析质谱用于非特定代谢指纹的识别 .....	14
25. 使用高温裂解质谱高通量区分肝素与其它葡糖氨基葡聚糖 .....	15
26. 封闭 DART (实时直接分析) 离子源在人体呼吸气体原位在线分析中的应用.....	16
27. 实时直接分析电离/四极杆飞行时间质谱在快速鉴别热毒宁注射液中环烯醚萜和咖啡酰奎宁酸中的应用 .....	16
28. 使用实时直接分析质谱 (DART-MS) 分析紫外线 B 诱导小鼠的皮肤代谢组变化.....	17
29. 在天然来源原料 (IV) [1 (a-c) ]混合物分析中的应用: 实时直接分析质谱鉴别甘草种类 (II) .....	17
30. 使用实时直接分析 (DART) 质谱对制川乌进行快速质量评价 .....	18
31. 可重复使用的固相微萃取涂层用于直接浸入全血分析和萃取血斑取样结合 LC-MS/MS 和 DART-MS/MS .....	18
32. 实时直接分析-串联质谱法 (DART-MS/MS) 快速检测吐根中生物碱 .....	19
33. 实时直接分析质谱和多元数据分析: 一种快速识别标记物实现传统中药制备质量控制的方法.....	19
34. DART-QTOF-MS/MS 用于表征和定量分析热毒宁注射剂中栀子苷 .....	20
35. 通过 DART-TOF/MS 谱图分析对伞型科中草药形态学进行统计分类 .....	20
36. 利用 ID-CUBE 实时直接分析-高分辨率质谱系统识别厚叶岩白菜绿叶中酚类成分..	21
37. 西博决明根皮中的表阿夫儿茶精: DART-MS 测定, 光谱表征、抗氧化性研究 .....	22
38. 利用 DART-MS/MS 进行血浆中的小分子定性分析, 无需样品制备和液相分离.....	22
39. 偏最小二乘法主成分分析结合核磁共振和质谱在代谢组学中的应用: 乳腺癌的检测 .....	23
40. 使用离子迁移谱和 DART-MS 对 1 mg 阿西替尼药片中的 AG-013736 进行快速鉴定..	24
41. 微波辅助液相合成和 DART-MS 监测具有潜在抗分枝杆菌活性的吡啶-2, 3-二酮希夫碱化合物库.....	24
42. 实时直接分析与干斑取样结合用于药物开发中的生物分析 .....	25
43. DART-MS 指纹谱图结合 PCA 分析鉴别草莓果实 .....	25
44. 利用实时直接分析质谱鉴别甘草种类 .....	26
45. 透射型实时直接分析 (DART) 和解析电喷雾离子化 (DESI) 质谱检测控疟蚊帐中的杀虫剂.....	26

46. 使用血清的快速质谱代谢轮廓法高精度检测卵巢癌 .....	27
47. 使用实时直接分析质谱检测腺嘌呤释放测定蓖麻毒素活性 .....	28
48. 大气压解吸电离质谱用于临床药物开发 .....	28
49. 利用实时直接分析飞行时间质谱快速进行血清代谢物指纹识别的方法优化 .....	29
50. 使用 DART-MS 和 TLC 配合识别草药中的标志化合物 .....	29
51. 利用 DART-MS 直接分析姜黄中的姜黄素 .....	30
52. 通过实时直接分析质谱分析不同样品中的药物和似药化合物 .....	30
53. 利用 DART-TOF MS 简单快速筛选天然产物类精神药物 .....	31
54. 软电离还是硬电离? 关于亚稳态气体温度影响伏立康唑实时直接分析的研究 .....	31
55. 二维有序扩散核磁共振质谱、成像解吸附电喷雾离子化质谱和 DART-MS 联用进行假药的研究 .....	32
56. 不经样品净化和色谱的生物分析: 对实时电离质谱直接分析进行生物基质中药物定量测定的初步实验和评价 .....	33
57. 荨麻 (大荨麻) 提取物中抗过敏性和抗炎性活性物的药代动力学分析 .....	34
58. 利用新颖的离子化技术快速分析常见药物和生物起源的样品 .....	34
59. 泰国-缅甸边境药物 “yaa chud” 的表征: 一种处理耐药性疟疾和公共健康威胁的选择 .....	35
60. 实时直接分析技术用于新药研发中的反应监测 .....	35

1. 用实时直接分析质谱法 (DART-MS) 快速筛选姜黄根茎的化学成分及进行姜黄素的空间定位

**Spatial localisation of curcumin and rapid screening of the chemical compositions of turmeric rhizomes (*Curcuma longa* Lin n.) using Direct Analysis in Real Time-Mass Spectrometry (DART-MS)**

作者: Rahman; Motiur, A.; Angawi, R. F.; and Kadi, A. A.

文献来源: *Food Chemistry*, 173(0):489--494. April 2015.

关键词: 姜黄, 姜黄素

**摘要:**

姜黄素是具有多种生物活性的强效抗氧化剂, 存在于姜黄根茎 (姜黄) 中。姜黄根茎粉末在世界各地特别是在亚洲地区, 通常作为辛辣的咖喱使用。在这项研究中, 我们证明生物活性姜黄素及其去甲氧基类似物主要集中在其髓部而非姜黄根茎的其它部分, 这是用现代大气压电离源“实时直接分析”(DART) 离子源结合离子阱质谱法发现的。此外, 姜黄根茎中存在的所有主要成分是使用 DART 在正和/或负离子模式下检测出来的。

2. 实时直接分析质谱: 一种植物药生产中实时过程监测的过程分析技术工具

**Direct analysis in real time mass spectrometry, a process analytical technology tool for real-time process monitoring in botanical drug manufacturing**

作者: Wang, L.; Zeng, S.; Chen, T.; and Qu, H.

文献来源: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 91:202--209. 2014.

关键词: 植物药, 过程分析技术

**摘要:**

一种很有前景的过程分析技术 (PAT) 工具已经被引入到了批处理监测之中。我们采用了实时直接分析质谱 (DART-MS), 一种快速指纹图谱分析技术, 对一种抗癌植物药生产中多组物质的渗漉过程进行监测。共制备了 15 批样品, 其中 10 批正常产品和 5 批人造的非正常产品。得到的多变量数据用多路偏最小二乘法 (MPLS) 模式进行了分析。对照组来自 8 个正常批次, 用 R2 和 Q2 进行定量分析。然后用剩下的批次对批模型进行准确性和诊断能力的验证。在高效液相色谱 (HPLC) 测定的辅助下, 用相应的变量贡献对过程错误进行了解释。而且, 建立批量模型, 以用于对模型性能进行比较和评估。本研究表明, DART-MS 在植物药生产的过程监测中极具应用前景。与一般的 PAT 工具相比, DART-MS 提供了有效成分的具体含量, 特别在提高复杂基质中样品批次质量和过程一致性中, 具有应用前景。



### 3. 使用实时直接分析飞行时间质谱识别野生与人工栽培沉香

**Distinguishing wild from cultivated agarwood (*Aquilaria* spp.) using direct analysis in real time and time of-flight mass spectrometry**

作者: Espinoza, E. O.; Lancaster, C. A.; Kreitals, N. M.; Hata, M.; Cody, R. B.; and Blanchette, R. A.

文献来源: *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 28(3):281--289. 2014.

关键词: 沉香, 色酮

#### 摘要:

原理: 确定市场上的沉香 (*Aquilaria* 和 *Gyrinops* 属的一种多脂木材), 是来源于种植园中可持续生产的人工栽培, 还是从原始森林中非法砍伐, 对 CITES 条约的执行非常重要。

方法: 我们用实时直接分析源 (DART) 与飞行时间质谱 (TOF) 对木材进行了直接分析。沉香来源于 5

个国家, 采集了 150 份样品。沉香的质谱图中含有独特的 5,6,7,8-四羟基-2 (2-苯乙基) 色酮离子峰, 以及许多其它离子峰。采用核判别分析和核主成分分析进行数据处理。对未知沉香样品进行了来源可能性估算 (野生或人工栽培)。

结果: 对比 DART-TOF 数据的分析显示, 人工栽培和野生沉香样品中发现的许多色酮都很相似, 但还是可以用特殊色酮的明显差异来进行区分。在某些实例中, 分析这些色酮还可以推断来源于哪个国家。

用 Mass Mountaineer 软件可以对判别模型准确度进行估算, 并将未知样品归为人工栽培还是野生类。

我们对 13 个验证样品中的 11 个 (85%) 正确地判定了其各自地理种源, 是人工栽培还是野生类。每种归类的准确性可以用基于 Z 分数的概率进行估算。

结论: 用 DART-TOFMS 直接分析木材中的色酮并结合判别分析, 在区分野生和人工栽培沉香中具有足够的耐用性, 为沉香源性判别提供了强有力的证据。

4. 使用 GC-MS 和 ID-CUBE DART-HRMS 表征厚叶岩白菜 (*Bergenia crassifolia* L) 绿叶和发酵叶中的挥发性和半挥发性化合物

**Letter: Characterization of volatile and semi-volatile compounds in green and fermented leaves of *Bergenia crassifolia* L. by GC-MS and ID-CUBE DART-HRMS**

作者: Chernetsova, E.; Shikov, A.; Crawford, E.; Grashorn, S.; Laakso, I.; Pozharitskaya, O.; Makarov, V.; Hiltunen, R.; Galambosi, B.; and Morlock, G.

文献来源: *European Journal of Mass Spectrometry*, 20(2):199--205. 2014.

关键词: 厚叶岩白菜, DART

摘要:

我们研究了厚叶岩白菜 (*Bergenia crassifolia* L) 绿叶和发酵叶中的挥发与半挥发性化学成分。用气相色谱和高分辨质谱联用, 以及配置 ID-CUBE 离子源的实时直接分析 (DART) 高分辨质谱, 对叶子的成分进行了鉴定。确定了叶绿醇、橙花叔醇、牻牛儿醇、芳樟醇、 $\alpha$ -没药醇、 $\alpha$ -红没药醇氧化物 B、 $\alpha$ -杜松醇、 $\delta$ -杜松萜烯、 $\alpha$ -萜品醇, 和其它几种特别感兴趣的标志化合物, 发酵过程对其在叶子中的含量变化有显著影响。我们认为, 低分辨 EI GC-MS 和 ID-CUBE DART-HRMS 是两种互补的方法, 可以提供不同信息, 有助于提高鉴定的可信度。

5. 以实时直接分析质谱为过程分析技术工具用于色谱过程的快速过程开发

**Rapid Process Development of Chromatographic Process Using Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry as a Process Analytical Technology Tool**

作者: Yan, B.; Chen, T.; Xu, Z.; and Qu, H.

文献来源: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 94:106--110. 2014.

关键词: 过程分析技术, 质量设计, 银杏内酯

摘要:

质量设计 (QbD) 的概念正广泛应用于药物的过程开发。但是额外的费用和时间的耗费在某种程度上阻碍了 QbD 的实施。本工作提出了一种快速过程开发的方法, 以此作为一种可能的解决方案, 我们以银杏 (*Ginkgo biloba* L.) 的色谱方法研究为例, 将实时直接分析质谱 (DART-MS) 作为一种过程分析技术 (PAT) 手段。我们用 DART-MS 现场快速测定了穿透曲线。银杏内酯 A 用 DART-MS 和 HPLC 测定的浓度之间存在高度的相关性 (相关系数为 0.9520)。用这一 PAT 工具, 我们迅速发现了过程参数对吸附容量的影响, 结果表明, 吸附容量随流速增大而减少。本工作显示出了将 PAT 结合到 QbD 实施中进行快速过程开发, 具有灵活性和很大的优势。

6. 基于代谢组学的 DART-TOF-MS 方法用于研究中韩两地当归地源性的判别分析

**DART-TOF-MS based metabolomics study for the discrimination analysis of geographical origin of *Angelica gigas* roots collected from Korea and China**

作者: Kim, H.; Seo, Y.; Park, S.; Jeong, S.; Kim, M.; and Jang, Y.

文献来源: *Metabolomics*, . May 2014.

关键词: 代谢组学, 当归

**摘要:**

用基于代谢组学分析的实时直接分析飞行时间质谱 (DART-TOF-MS) 方法, 快速而高效地鉴别当归地源性。DART-TOF-MS 作为一种大气压解吸附/电离技术, 几乎不用样品制备即可提供样品的软电离和快速分析, 因而在高通量代谢组学分析中极具优势。为了开发有效的分辨工具, 特别是对于草药原料地源性的鉴别, 我们用 DART-TOF-MS 对韩国和中国市场上的当归进行了指纹图谱分析。DART-TOF-MS 指纹图谱的主成分分析, 对 *A. gigas* 和 *A. sinensis* 两个种类之间给出了特异性的聚类信息, 因此, 我们只使用 *A. gigas* 类进行后续试验。对 *A. gigas* 样品的隐变量正交投影判别分析显示, 在两个国家种植样品之间存在区别。主要的鉴别成分为紫花前胡素/紫花前胡醇当归酯, 未鉴定分子离子  $m/z$  247 (分子式  $C_{14}H_{14}O_4$  的质子化离子), 和另一个分子离子  $m/z$  432。基于 DART-TOF-MS 的化学指纹图谱分析和多变量分析表明, 这是鉴别其中韩两地当归地源性的高效而准确的途径。

7. 柴胡的己烷馏分通过介导通路刺激胰高血糖素样肽-1 的分泌

**Hexane Fractions of *Bupleurum falcatum* L. Stimulates Glucagon-Like Peptide-1 Secretion through  $\beta$ -Mediated Pathway**

作者: Shin, M.; Choi, E.K.; Kim, K.; Kim, K.; Jang; Pyo, Y.; Ahn; Seok, K.; Chung, W.; Cha; Hyun, N.; and Jang, H.

文献来源: *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014. 2014.

关键词: 柴胡, GLP-1

**摘要:**

柴胡是韩医学中沿用的一种草药。用实时直接分析质谱 (DART-MS) 对 BF 己烷提取馏分 (HFBF) 进行了轮廓分析, 该馏分对 NCI-H716 细胞中胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的分泌具有明显的刺激作用。我们通过微阵列分析和 GLP-1 ELISA 检测, 以及与抑制剂的钙图像实验, 研究了 HFBF 的作用机制。通过微阵列分析, 我们发现编码 1,4,5-三磷酸肌醇 (IP3) 受体的 *ITPR2* 基因发生了上调, 而 BF 通过抑制 NCI-H716 细胞中电压门控通道的表达诱导了去极化。另外, 我们还发现, 用焦酚酞、U73122 和 2APB 作为抑制剂时, NCI-H716 细胞中的细胞内钙减少。这些结果均显示, HFBF 通过内分泌细胞经 HFBF 处理后的通路激活了 GLP-1 的分泌。

## 8. 实时直接分析-高分辨质谱作为药物开发的宝贵工具

**Direct analysis in real time – High resolution mass spectrometry as a valuable tool for the pharmaceutical drug development**

作者: Srbek, J.; Klejdus, B.; Douša, M.; Břicháč, J.; Stasiak, P.; Reitmajer, J.; and Nováková, L.

文献来源: *Talanta*, 130(0):518--526. December 2014.

关键词: 药物制剂, 阿托伐他汀

### 摘要:

在本研究中, 评估了用实时直接分析质谱法 (DART-MS) 分析各种药物制剂的效果, 目的在于总结其在常规药物开发上可能的应用。由于 DART 是一种原位电离技术, 它允许直接分析固体或液体的药物样品, 且无需复杂的样品制备, 而样品制备通常是分析方法中最耗时的部分。这就使得该技术适用于许多应用领域, 其中包括药物开发。近几年 DART 质

谱法应用于超过 20 种选定的片剂和其他常见的药物制剂, 即注射溶液、软膏和在制药工业中开发的栓剂。此外, 由于薄层色谱法 (TLC) 仍常在合成化学中用于反应的监测, 几种物质被直接从 TLC 板分析出来, 以证明该技术的简单性。将纯物质溶液点样到 TLC 板, 然后用 DART 不经分离进行分析。这是使用 DART-轨道阱组合对药物剂型的第一次 DART-MS 研究。用 DART-MS 技术进行样品分析的时间持续了几秒钟, 可以有足够的时间来收集足够的数据点进行化合物鉴定。实验设置提供了优良的质量精确度和质谱的高分辨率, 可以明确地识别感兴趣的化合物组成。最后, DART 质谱也被用于阿托伐他汀片剂中监控选定的杂质分布。这些测量证明了 DART 是一项强大的离子化技术, 为大量的化合物提供了容易解释的质谱信息。DART 在各种类型药物的分析上具有高通量的潜力, 也因此减少了样品净化和色谱分离的时间。

### 9. 通过实时直接分析 (DART) 质谱快速鉴定中国传统中草药

**Rapid identification of traditional Chinese herbal medicine by direct analysis in real time (DART) mass spectrometry**

作者: Wang, Y.; Li, C.; Huang, L.; Liu, L.; Guo, Y.; Ma, L.; and Liu, S.

文献来源: *Analytica Chimica Acta*, (0). 2014.

关键词: 生物碱, 人参皂苷, 黄酮

#### 摘要:

实时直接分析质谱 (DART-MS) 作为一种新型快速的方法用于鉴定中国传统中草药 (TCHM)。为了获得高品质的质谱图, 为每一种样品优化了电离温度。在最小的或没有样品预处理的情况下, TCHM 的主要成分, 包括生物碱、黄酮和一些人参皂苷, 可以直接在几秒钟内检测到, 而 13 种人参皂苷需要衍生, 以获得良好的质谱图。拟人参皂苷 F11, 化合物 K, 原人参三醇 (PPT) 和原人参二醇 (PPD) 是第一次未经衍生就检测到的。在八种测试过的中草药中, 延胡索、浙贝母、槟榔、钩藤和黄芩等五种草药, 是用 DART-MS 首次鉴定出来的。此外, 我们还对生物碱类、黄酮类和人参皂苷等草药的主要成分的电离机制进行了详细的讨论。我们的研究结果表明, DART-MS 可以为 TCHM 的快速鉴定提供迅速、可靠和环保的方法, 并且可以适用于其它植物。

### 10. 实时直接分析质谱响应的质量设计研究

**Quality by Design Study of the Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry Response**

作者: Wang, L.; Chen, T.; Zeng, S.; and Qu, H.

文献来源: *Journal of The American Society for Mass Spectrometry*, 25(2):278--285. February 2014.

关键词: 质量设计, 分析方法开发

#### 摘要:

我们用质量设计 (QbD) 原理对质谱方法进行了开发。采用实时直接分析质谱 (DART-MS) 对药物处方进行了分析。用 DART-MS 鱼骨图和 Plackett-Burman 设计对影响方法性能的几个因素进行了评估。多变量回归和帕累托排序分析表明, 温度、测定距离和取样速度具有统计学显著性 ( $P < 0.05$ )。然后, 用 Box-Behnken 设计与响应表面分析相结合, 研究了这三个因素与 DART-MS 分析质量的关系。接下来, 我们构建了 DART-MS 的分析设计空间, 并对其耐用性进行了验证。在这一方法中, 方法性能被描述为关键质量参数 (CQAs) 的混合期望函数。在运行工作点上, 对两个方法验证参数, 分析重现性和方法耐用性, 进行了测定。最后, 我们将验证后的方法成功地用于不同生产批次的药物质量保证中。结果表明, QbD 的概念在 DART-MS 方法开发中是可行的。同时, 测定的质量由分析设计空间控制。本文提出的策略为建立耐用的符合 QbD 要求的工业质量控制质谱方法提供了指导。

## 11. 使用实时直接分析 TOF/MS 免提取原位衍生知母皂苷 AIII

### Extraction-free In situ Derivatisation of Timosaponin AIII Using Direct Analysis in Real Time TOF/MS

作者: Kim; Jin, H.; Park; Ri, S.; Jang; and Pyo, Y.

文献来源: *Phytochemical Analysis*, 25(4):373--377. 2014.

关键词: 原位衍生, 全甲基化, 知母皂苷 AIII

#### 摘要:

介绍: 实时直接分析 (DART) TOF/MS 已经用于获取各种原料中非极性植物化学成分的质量信息, 而无需样品处理。但是, 因包括皂苷在内的极性化合物的低离子化效率, 限制了其在植物化学成分分析领域中的应用。

目的: 建立用原位衍生检测极性皂苷的直接分析方法, 提高亲水性皂苷的离子化效率。

方法: 将知母作为用 Dip-It 模块检测知母皂苷 AIII

的样品植物。将粉末原料与 DART 离子源前面的四甲基氢氧化铵反应进行全甲基化。我们将 DART-TOF 与全甲基化结合应用于知母皂苷 AIII 标准溶液, 得到方法的检测限 (LOD)。

结果: 我们成功地将知母皂苷 AIII 和知母原料的原位甲基化用于皂苷的电离。全甲基化知母皂苷 AIII 的 LOD 为 2.4~4.8 ng, 该结果与未衍生分析相比提高了 4 倍。还从知母中成功地直接分析了全甲基化的知母皂苷。

结论: 我们建立简便快速的四甲基氢氧化铵衍生方法, 直接鉴定了植物组织中的亲水性皂苷。原位全甲基化得到了更高的离子化效率, 可以使植物组织中的知母皂苷 AIII 分子全部电离。这一简便的分析方法为从组织中直接提取非极性和亲水性天然产物, 而不经繁琐的样品制备步骤, 提供了解决方案。

## 12. 使用实时直接分析 (DART) 质谱鉴别糖类

**Identification of saccharides by using direct analysis in real time (DART) mass spectrometry**

作者: Wang, Y.; Liu, L.; Ma, L.; and Liu, S.

文献来源: *International Journal of Mass Spectrometry*, 357(0):51--57. January 2014.

关键词: 糖类, 人参提取物

### 摘要:

我们用实时直接分析 (DART) 与四极杆飞行时间质谱 (QTOF MS) 联用, 以最少的样品前处理, 研究了包括人参寡糖在内的不同类型的糖类。通过调节进入 DART 离子源的氦气温度, 以 50°C 增幅从 50°C 升高到 450°C, 优化葡萄糖的最佳电离温度。我们观察到气体温度对 DART 质谱图的信号强度有显著影响。葡萄糖的电离温度至少应在 150°C, 在 250°C 下信号强度达到最佳电离状态。随着糖链增加, 糖类电离所需要的气体温度越高。有趣的是, 450°C 条件下可以观察到二糖和三糖糖簇的形成。我们发现, 即使在 450°C 下, 如果没有任何衍生很少能够形成三糖和人参寡糖的  $[M + NH_4]^+$  离子。除五碳单糖外的所有样品, 都可以产生  $m/z$  198 离子, 因此, 很难确定  $m/z$  198 离子是否是葡萄糖的  $[M + NH_4]^+$  离子, 或者很有可能是加氨单糖碎片的样品碎片离子。

## 13. 用 DART 电离与飞行时间质谱分析芥菜籽和芥菜产品的表征

**Characterization of mustard seeds and paste by DART ionization with time-of-flight mass spectrometry**

作者: Prchalová, J.; Kovařík, F.; Ševčík, R.; Čížková, H.; and Rajchl, A.

文献来源: *Journal of Mass Spectrometry*, 49(9):811--818. 2014.

关键词: 芥菜籽, 白芥子硫苷

### 摘要:

实时直接分析 (DART) 是一种在快速筛选分析上有着巨大潜力的新技术。DART 离子化方法结合高分辨率飞行时间质谱 (TOF-MS) 已用于芥菜籽和芥菜的表征分析。在测定白芥子硫苷 (4-羟基苯基芥子油苷) 时证实了用 DART 分析芥子油苷的可能性。DART-TOF-MS 方法已经进行了优化和验证。对一组芥菜籽和芥菜产品的样本进行了分析。将高效液相色谱法和 DART-TOF-MS 用于在芥菜籽中确定芥子油苷, 并且对两种方法进行了比较。这些方法之间的相关性方程为  $DART = 0.797 * HPLC + 6.987$ ,  $R^2 = 0.972$ 。DART 技术似乎是评估芥菜籽和芥菜产品质量的一个更合适的方法。

#### 14. 用实时直接分析质谱法快速检测肠道细菌中乌头碱的代谢产物

**Direct Analysis in Real Time-Mass Spectrometry for the Rapid Detection of Metabolites of Aconite Alkaloids in Intestinal Bacteria**

作者: Li, X.; Hou, G.; Xing, J.; Song, F.; Liu, Z.; and Liu, S.

文献来源: *Journal of The American Society for Mass Spectrometry*, 1--4. September 2014.

关键词: 乌头碱, 代谢产物

##### 摘要:

在本工作中, 实时电离直接分析结合多极串联质谱 (DART-MSn) 用来研究乌头碱在大鼠肠道细菌中的新陈代谢。用 DART-MSn 从 3 种乌头碱中共鉴定出 36 个代谢产物, 并对这些分析物定量分析的可行性进行了检验。对 DART 离子源的关键参数, 如氮气的温度和压力、离子源-MS 的距离和自动进样器的速度, 进行了优化, 以实现分析的高灵敏度, 提高再现率, 并减少碎片的出现。这种方法可让一个样品的仪器分析时间小于 10 秒。与 ESI-MS 和 UPLC-MS 相比, 直接检测新陈代谢的样品时 DART-MS 更高效, 并具有简单、快速、高通量的优点。

#### 15. 用实时直接分析质谱 (DART-MS) 检测微量钯

**Detection of trace palladium by direct analysis in real time mass spectrometry (DART-MS)**

作者: Zhang, Q.; Bethke, J.; and Patek, M.

文献来源: *International Journal of Mass Spectrometry*, 374(0):39--43. December 2014.

关键词: 钯, 钯螯合物

##### 摘要:

本研究开发了一种用实时直接分析 (DART-MS) 检测钯的方法。该方法被用于化合物样品中钯的半定量分析和检测, 其中钯用于早期药物开发过程中化合物集合的合成。含钯的样品与螯合剂 4-甲基-哌嗪-1-二硫代羧酸混合, 随后形成了钯螯合物, 并用 DART-MS 检测。观察了钯的独特同位素模式, 并用于其定性鉴别。半定量分析是在四个最丰富的同位素峰  $m/z$  456、457、459、461 提取的离子流的峰面积基础上完成的。我们观察到该方法的检测限是  $1.2 \mu\text{M}$  (120 ppb)。通过 DART 离子化, 可以实现每个样品 18 秒的快速分析及低污染。不同的溶剂和螯合剂也用此方法进行了测试, 并且用挥发性和非挥发性的溶剂获得了满意的信号强度。



16. 使用实时直接分析质谱和多变量分析监测批次再现性：对沉淀的个案研究

**Monitoring batch-to-batch reproducibility using direct analysis in real time mass spectrometry and multivariate analysis: A case study on precipitation**

作者: Zeng, S.; Chen, T.; Wang, L.; and Qu, H.

文献来源: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 76(0):87--95. March 2013.

关键词: 多变量控制图, 中药, 制造过程监控

**摘要:**

中医药的批次间变化严重限制了这个行业的发展。本研究介绍了一种快速的新方法, 即通过使用实时直接分析质谱 (DART-MS) 和多元统计分析对 TCM 制造过程进行监控。用丹参碱沉淀法作为一个操作单元的例子验证这种新方法的有效性。在生产操作条件下运行总共 15 个批次得出参考的主成分分析模型, 然后建立了多变量控制图。用 Hotelling T<sup>2</sup> 和 DModX 图表检测 12 个测试批次的批次间重现性。鉴定出包括起始物料改变和过程故障等人工变化, 这与传统分析结果是一致的。通过调查反常批次的贡献图对偏差进程行为有了进一步的认识。结果显示: DART-MS 结合多变量分析为成型工艺提供了有用的信息, 并且给我们提供了一种 TCM 制造过程监控的新视角。

17. 一种用 DART-MS 和 MALDI-MS 对内源性皮肤表面化合物识别的新取样方法

**A novel sampling method for identification of endogenous skin surface compounds by use of DART-MS and MALDI-MS**

作者: Mess, A.; Enthaler, B.; Fischer, M.; Rapp, C.; Pruns, J. K.; and Vietzke, J.

文献来源: *Talanta*, 103(0):398--402. January 2013.

关键词: 皮肤表面化合物, MALDI-MS

**摘要:**

在皮肤比较研究中, 识别内源性皮肤表面化合物是一个有趣的挑战。本文主要关注小分子化合物的分析, 例如天然保湿因子 (NMF) 成分和脂类, 以及用 12-DIP-It 进样模块对人类皮肤表面进行无创式检查的新取样方法。结果表明, 上述新方法可以取代传统的用多种溶剂从皮肤表面直接提取分析物的方式。无需其他样品预处理, 用实时直接分析质谱 (DART-MS) 可以筛查待测化合物。使用不同溶剂溶解分析物, 经 12-DIP-It 进样模块进样分析补充了结果, 随后用基质辅助激光解吸电离质谱 (MALDI-MS) 测定。本文进行了一个有趣的比较, 用上述 MS 技术对质量范围在 50-1000 Da 的皮肤表面化合物分别进行测定。

### 18. 基于质谱的代谢组学指纹识别用于筛选拟南芥种类中的耐寒性

**Mass spectrometry-based metabolomic fingerprinting for screening cold tolerance in *Arabidopsis thaliana* accessions**

作者: Vaclavik, L.; Mishra, A.; Mishra, K.; and Hajslova, J.

文献来源: *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(8):2671--2683. January 2013.

关键词: 耐寒性, 拟南芥, 代谢组学指纹识别

#### 摘要:

研究耐寒作物培养的前提是有一种快速可靠的实用工具检测植物耐寒性。因此, 我们测试了基于代谢组学的用超高效液相色谱 (UHPLC) -质谱和实时直接分析-质谱进行高通量筛查 8 个品种拟南芥的耐寒性的能力。测试了下列种类的叶片组织甲醇提取物的代谢组学指纹图谱: (1) 在室温下生长 6 周的未适应作物, (2) 6 周大的未适应作物在 4°C 下适应两周, (3) -4°C 缓慢冷却 8h 的冷适应作物。用主成分分析 (PCA) 和线性判别分析对产生的色谱和质谱谱图进行多元统计分析。代谢组学指纹识别的 PCA 将被研究的冷适应和零下温度处理的拟南芥分为低, 中, 高耐寒性三种类型。这表明相对于现在使用的方法, 代谢组学指纹识别测定冷适应状态下, 即无低温处理作物的抗寒性上具有潜在应用。另外, 我们使用 UHPLC 与四极杆飞行时间质谱结合鉴定 ACC 状态下的特征代谢物, 然后在冷敏感和耐寒作物中分别发现葡萄糖酸盐和 flavon-3-ol glycosides。

### 19. 使用实时直接分析 (DART) 质谱筛查新生儿苯丙酮尿症

**Newborn screening of phenylketonuria using direct analysis in real time (DART) mass spectrometry**

作者: Wang, C.; Zhu, H.; Cai, Z.; Song, F.; Liu, Z.; and Liu, S.

文献来源: *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(10):3159--3164. February 2013.

关键词: 苯丙酮尿症, 干血斑, 苯丙氨酸,

#### 摘要:

苯丙酮尿症 (PKU) 是新生儿筛查表中常见的项目, 需要多种技术定量检测 1-苯丙氨酸 (Phe)。为了在新生儿筛查中尽快诊断 PKU, 发展出一种快速简单的分析方法。通过实时直接分析 (DART) 离子化与三重四极杆串联质谱 (TQ-MS/MS) 联用, 在正离子模式下分析 PKU 新生儿的干血斑 (DBS) 样品。MRM 模式下用不含氘内标 N,N-二甲基苯丙氨酸测得 Phe 的浓度。对新生儿 DBS 样品的分析结果显示 DART-TQ-MS/MS 分析快速、精确且重现性好。结果证明这种新生儿 PKU 筛查方法可以在 18 秒内对一个 DBS 样品中的 Phe 进行定量检测。这种创新技术可快速且有效地应用在 PKU 新生儿筛查和 PKU 患者监测中大量样品的分析。

## 20. 使用实时直接分析质谱 (DART-MS) 快速定性筛查含甘油产品中的乙二醇类成分

**Direct analysis in real time-mass spectrometry (DART-MS) for rapid qualitative screening of toxic glycols in glycerin-containing products**

作者: Self, R. L.

文献来源: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 80:155--158. 2013.

关键词: 二甘醇, 乙二醇, 甘油

### 摘要:

2007年,美国食品药品监督管理局发布了在规定消费品中检测甘油的指导方法,例如止咳糖浆制剂、牙膏、其他药物和食品,为了检查有毒化合物乙二醇和二甘醇。监管实验室用经典的气相色谱方法进行甘油和含甘油或相关的有毒乙二醇化合物的常规检测,以确保这些产品的安全性。这里描述了常规 GC-FID 分析的补充方法,即通过实时直接分析离子化和轨道阱质谱定性筛查这些样品,可在五秒钟内得到结果,并且无需样品预处理。它可以将更多的时间和资源密集的方法用于那些稀有案例,可以显著提高实验室效率。评估并与 GC-FID 方法比较了这种方法的定性灵敏度和重复性。此方法在这些方面表现良好。

## 21. 使用实时直接分析 (DART®) 离子化作为质谱指纹图谱快速筛查和表征黑升麻 (*Actaea racemosa*) 的工具

**Direct Analysis in Real Time (DART®) Ionization as a Tool for Rapid Screening and Characterization of Black Cohosh (*Actaea racemosa*) by MS Fingerprints**

作者: Crawford, E.; Goguen, R.; LaPointe, J.; and Musselman, B.

文献来源: *Planta Med*, 79(05):P117. 2013. P117

关键词: 黑升麻, MS 指纹图谱, 阿魏酸, 咖啡酸

### 摘要:

对植物保健品的表征得到监管部门的日益重视。在这个研究中我们使用实时直接分析 (DART) 原位电离质谱方法表征黑升麻中的主要可电离成分。对天然产物和标明含黑升麻的商品的分析表明它们的质谱图有很大不同。为了可以均匀取样,我们选择调查了用 0.1 N 酸, 0.1 N 碱的快速提取方法以及一种出版的黑升麻样品制备方法。DART-MS 实验包括使用温控技术对每个提取物使用不同加热温度 (150°C, 250°C 和 350°C) 解吸离子化, 以及分别进行正/负离子模式的检测。阿魏酸和咖啡酸在 250°C 负离子模式达到最优条件。在 150°C 和 250°C 正离子谱中发现植物原材料的糖类。然而, 所有商品中均没有检测到这些物质。250°C 正离子和负离子谱产生了大量离子峰, 这些谱图定义为 MS 指纹图谱数据。这些 MS 指纹图谱随后用统计学光谱匹配程序进行自动化学统计学分析, 用来区分这些样品。

## 22. 评估实时直接分析离子化-质谱 (DART-MS) 应用于鱼类代谢组学, 旨在评价对膳食补充剂的反应

**Evaluation of direct analysis in real time ionization-mass spectrometry (DART-MS) in fish metabolomics aimed to assess the response to dietary supplementation**

作者: Cajka, T.; Danhelova, H.; Vavrecka, A.; Riddelova, K.; Kocourek, V.; Vacha, F.; and Hajslova, J.

文献来源: *Talanta*, 115:263--270. 2013.

关键词: 饲料, 鲤鱼, 代谢指纹图谱

### 摘要:

使用实时直接分析 (DART) 离子源与中-高分辨/精度质量分行时间质谱 (TOFMS) 联用的原位质谱是一种快速工具, 用于代谢组学指纹识别, 研究鲤鱼 (*Cyprinus carpio* L.) 肉代谢物成分以探索谷物 (黑小麦) 补饲的影响。首先, 优化样品提取物和 DART-TOFMS 仪器条件以最大可能的获得鲤鱼肉提取物中存在的可电离化合物。为了这个目的, 开发了一种用水和环己烷混合物做提取溶剂的一体化提取步骤。在这种条件下, 通过一个简单的提取步骤分离了极性和非极性代谢物。接下来获得了鲤鱼肉提取物的大量代谢组学指纹图谱 (质谱) 集合。最后, 用主成分分析 (PCA) 和正交偏最小二乘判别分析 (OPLS-DA) 从统计学上分析实验数据。使用这种方法, 区分鲤鱼肉对食物补充剂 (用或者不用谷物饲养) 的反应变得可行。根据极性和非极性提取物指纹图谱得到了正确的分类。这个研究显示 DART-TOFMS 代谢组学指纹图谱是一种快速有力的分析方法, 根据大气压质谱条件下记录可电离成分的代谢组学指纹图谱, 可以区分不同喂养历史的鲤鱼肉。

## 23. 使用实时直接分析 (DART) 研究查尔酮的裂解行为

**Fragmentation Behavior Studies of Chalcones Employing Direct Analysis in Real Time (DART)**

作者: Rahman, M.; Attwa, M.; Ahmad, P.; Baseeruddin, M.; and Kadi, A. .

文献来源: *Mass Spectrometry Letters*, 4:30--33. 2013

关键词: 查尔酮, 裂解行为

### 摘要:

查尔酮是天然存在的生物活性分子, 在其广泛应用中都受到了关注, 包括合成方法开发、生物活性研究和其裂解模式的研究。在本文中, 我们合成了一系列查尔酮, 并用现代原位电离技术实时直接分析 (DART) 对其裂解行为进行了研究。我们将 DART 离子源与离子阱质谱仪联用, 对各种取代的查尔酮进行裂解分析。查尔酮不经样品制备步骤, 用一支玻璃毛细管直接导入 DART 离子源。所有查尔酮都出现了与其结构相对应的分子离子峰  $[M]^+$ 。我们对所有研究的查尔酮都采集了多级质谱数据  $MS_n$  ( $MS_2$  和  $MS_3$ )。3, 4 和 5 位取代的查尔酮都通过基团引发的  $\alpha$ -裂解得到了丢失苯基 ( $Ph\bullet$ ) 的子离子, 而 A 环 2 位上取代的查尔酮则产生丢失取代的苯乙烯基 ( $PhCH = CH\bullet$ ) 的子离子。如果查尔酮在 A 和 B 环的 4 位取代, 将有两种类型的裂解模式。总而言之, 用现代 DART 接口可以在非常短的时间内有效地轻松表征查尔酮, 而不需要任何繁琐的样品前处理。

## 24. 透射型实时直接分析质谱用于非特定代谢指纹的识别

### Transmission mode direct analysis in real time mass spectrometry for fast untargeted metabolic fingerprinting

作者: Jones, C. M.; and Fernández, F. M.

文献来源: *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 27(12):1311--1318. June 2013.

关键词: 代谢组学分析, 代谢指纹分析, 血浆

#### 摘要:

原理: 非靶标式的代谢指纹分析是一种探索工具, 利用它能够更好的理解检测和表征疾病的状态和对环境压力反馈时的生物化学过程。虽然当前的质谱方法很有用, 但目前明显需要一种更快, 高通量的质谱方法进行代谢组学研究。

方法: 现在有一种用于人类血浆的快速代谢指纹识别方法, 使用新的透射型实时直接分析(TM-DART) 取样技术与四极杆飞行时间质谱(QTOFMS) 联用。

在这种方法中, 将样品直接放置于一个不锈钢网上, 用一个定制模块把这个网放在离子化区域。然后, 在流动模式下 DART 离子化气流与样品反应, 它能够最大化样品与电离物质的反应, 最小化样品的位置变化。

结果: TM-DART 参数的优化直接影响代谢物解吸和离子化, 例如样品位置和离子化气体解析温度, 对取得高灵敏度和发现大质量范围代谢物有决定性作用。在这种大气压方法中, 增加一个简单的分离以及提高离子化气体的温度, 可以进一步加强分析能力。根据重现性结果, TM-DART 比传统的探针模式(PM-) DART 分析更优秀, 变化系数低至 16%。持久的 TM-DART 信号能够在简单的实验中获得代谢物全扫描和产物离子的高精度质谱图, 从而提高代谢物分析的可信度。

结论: TM-DART 被证明是一种有力的分析技术, 可以用于人类血浆的快速代谢组学分析。

## 25. 使用高温裂解质谱高通量区分肝素与其它葡糖氨基葡聚糖

### High-throughput differentiation of heparin from other glycosaminoglycans by pyrolysis mass spectrometry

作者: Nemes, P.; Hoover, J, W.; and Keire, D. A.

文献来源: *Analytical Chemistry*, 85(15):7405--7412. July 2013.

关键词: OSCS, Heparin, Glycosaminoglycans

#### 摘要:

具有高化学特异性的传感器和高通量样品分析, 对筛查农产品和医疗设备中有可能威胁到公共健康的化学和生物污染至关重要。例如, 肝素中多硫酸软骨素 (OSCS) 的快速检测, 可以防止 2007-2008 掺杂物引起几百例严重副作用甚至死亡的事件再次发生。在此, 我们将快速高温裂解与实时直接分析 (DART) 质谱联用, 对肝素、硫酸软骨素 A、硫

酸皮肤素和 OSCS 等葡糖氨基葡聚糖进行快速筛查。结果表明, 与传统的基于液相色谱的分析相比, 高温裂解质谱法的样品通量至少提高了 250 倍, 而且还可以分析低至 300 nL 左右体积的样品。高温裂解产生了大量碎片离子(如 50 个不同  $m/z$  的离子), 其中许多离子对母化合物都有特异性。通过多变量和统计数据分析模型, 从这些数据中可以高通量地找到葡糖氨基葡聚糖的差异。方法开发完成后, 我们以随机方式, 对 FDA 在肝素危机中得到的实际污染样品进行了 OSCS 污染分析。区分和检测的最低限度分别为肝素中 0.1% (w/w) OSCS, 和水中 100 ng/ $\mu$ L (20 ng) OSCS。为便于定量分析, 线性动态范围扩展到约 3 个数量级。而且成功地将该化学结果用于在生产用于监管的肝素样品中查找线索。本文所报导的技术和数据分析方案, 也可以用于其它化学和生化试剂, 以及体积有限的样品。

## 26. 封闭 DART (实时直接分析) 离子源在人体呼吸气体原位在线分析中的应用

**Applications of Confined DART (Direct Analysis in Real Time) Ion Source for Online in vivo Analysis of Human Breath**

作者: Li, Y.

文献来源: *Analytical Methods*, 5:6933--6940. 2013.

关键词: 人体呼吸气体, 原位在线分析

### 摘要:

人体呼吸气体中含有许多挥发性代谢物, 可以提供人体健康状态的信息。用灵敏方法鉴别这些挥发性有机化合物, 将其作为许多疾病早期检测的标志物, 非常理想而且重要。但是, 由于呼吸气体中相关化合物的浓度很低, 用质谱对呼吸气体进行在线分析诊断非常困难。实时直接分析 (DART) 离子源是一种新型的大气压电离技术, 可以高通量地有效电离气态、液态和固态样品。气态样品分析的主要问题在于, 由于是开放气体取样, 灵敏度较低。最近, 开发了一种封闭的 DART 离子源 (cDART), 通过大气压辉光放电产生的等离子体, 使 T 形管而不是开放空气中的气态分子电离, 显著提高了气态样品的电离效率。在本研究中, 我们对 cDART 源进行了改进, 并用于呼出气的在线分析。改进后 cDART 源的检测限测定为亚 ppb 水平。我们用该 cDART 离子源对口服麻醉药进行了实时监测。获得了呼出气体中两种活性成分, 薄荷脑和苯佐卡因的浓度变化和随时间代谢物。结果表明, cDART 离子源为人体呼吸气体中的挥发性有机化合物提供了高灵敏度和高通量分析, 可以发现在临床诊断和治疗中的潜在应用, 是一种有力的分析工具。

## 27. 实时直接分析电离/四极杆飞行时间质谱在快速鉴别热毒宁注射液中环烯醚萜和咖啡酰奎宁酸中的应用

**Direct analysis in real time ionization/quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry for rapid identification of iridoids glycosides and caffeoylquinic acids in Re Du Ning Injections**

作者: Li, Y.; Wang, Z.; Bi, Y.; Ding, G.; Sheng, L.; Brian, M.; Zhang, C.; Chen, J.; and Xiao, W.

文献来源: *Analytical Methods*, 5:7081--7089. 2013.

关键词: 环烯醚萜, 咖啡酰奎宁酸, 热毒宁注射液

### 摘要:

我们报导了通过实时直接分析电离源 (DART) 与四极杆飞行时间串联质谱 (QTOF MS/MS) 联用, 定量分析热毒宁注射液中环烯醚萜和咖啡酰奎宁酸 (CQAs) 的快速分析方法。在本方法中, 我们采用负离子和正离子模式模式下的 DART-MS 和 DART MS/MS 分析, 对标准溶液和热毒宁注射液中的两种环烯醚萜和 6 种 CQAs 进行了鉴定。总结了两种类型天然化合物的裂解途径。DART-MS 断裂了二-CQAs 中的某些不稳定键, 二-CQAs 在负离子质量扫描图谱中产生了大量碎片离子。我们用碰撞诱导解离技术使母离子和子离子裂解。同时, 我们用相对峰丰度和 MS/MS 图谱中的特征离子碎片, 对 CQAs 异构体进行了区分。我们还用 DART-MS 得到了热毒宁注射液的化学图谱, 用于对这种中药制剂进行快速定量分析。DART/Q-TOF MS/MS 在热毒宁注射液的实时检测中具有应用潜力。

## 28. 使用实时直接分析质谱 (DART-MS) 分析紫外线 B 诱导小鼠的皮肤代谢组变化

**Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry (DART-MS) Analysis of Skin Metabolome Changes in the Ultraviolet B-Induced Mice**

作者: Park; Min, H.; Kim; Jin, H.; Jang; Pyo, Y.; Kim; and Yeou, S.

文献来源: *Biomolecules and Therapeutics*, 21(6):470--475. 2013.

关键词: 胆固醇, 脂肪酸, 棕榈酸视黄酯, 皮肤光老化

### 摘要:

紫外线 (UV) 照射是导致皮肤急性和慢性反应的主要环境因素。UV 暴露可引发皱纹形成、DNA 损伤和生成反应性氧化物 (ROS)。与皮肤 UV 照射相关的皮肤生理和药学方面的大多数机理研究, 都集中在蛋白质及其相关的基因表达, 或单个目标小分子上。本研究采用实时直接分析 (DART) 飞行时间质谱 (TOF-MS) 多变量分析, 对裸鼠 UVB 照射和棕榈酸视黄酯 (RP, 5%) 局部处理后皮肤代谢的变化进行了鉴定和分析。在负离子模式下, DART 离子源成功地电离了包括棕榈酸和亚麻酸在内的各种脂肪酸。在用正离子模式测定的 DART-TOF-MS 指纹图谱中, 所有三个组中都有胆固醇的主要脱水离子峰 ( $m/z$  369,  $M+H-H_2O$ )。用正交偏最小二乘判别法 (OPLS-DA) 对三个组进行区分, 正离子模式下比负离子模式更清楚。DART-TOF-MS 可以电离活体组织中的各种有机小分子, 是无需样品制备即能获取活体组织化学指纹全谱的另一种有效分析工具。结果表明, 用 DART-MS 多变量分析对皮肤组织进行测量, 是各种皮肤病学实验模型中判别实验组别之间差异, 发现生物标志物的有力工具。

## 29. 在天然来源原料 (IV) [1 (a-c)] 混合物分析中的应用: 实时直接分析质谱鉴别甘草种类 (II)

**Application of mixture analysis to crude materials from natural resources (IV)[1 (a-c)]: identification of Glycyrrhiza species by direct Analysis in real time mass spectrometry (II)**

作者: Fukuda, E.; Uesawa, Y.; Baba, M.; and Okada, Y.

文献来源: *Natural product communications*, 8(12):1721--1724. December 2013.

关键词: 化学指纹图谱, 甘草, 光果甘草

### 摘要:

为了用化学指纹图谱对甘草种类进行鉴别, 我们用 DART (实时直接分析) -MS 对甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fischer) 和光果甘草 (*G. glabra* Linné) 根和根茎的皮进行了分析。通过火山图统计测定了两个类型甘草的特征峰。总结了各组样品值的级数差异和统计检验的  $p$  值。在这个实验中,  $t$  检验  $p$  值  $<0.05$  的和具有  $Z2$  绝对差异的峰定义为特征峰。结果, 甘草的特征峰位于  $m/z$  299、315、341 和 369, 而光果甘草的特征峰则在  $m/z$  323、325、337、339 和 391。总而言之, 我们发现了几个用 DART-MS 火山图区分甘草和光果甘草的特征峰。可以用这一方法对甘草种类进行鉴别。



### 30. 使用实时直接分析 (DART) 质谱对制川乌进行快速质量评价

**Rapid quality assessment of Radix Aconiti Preparata using direct analysis in real time (DART) mass spectrometry**

作者: Zhu, H.; Wang, C.; Qi, Y.; Song, F.; Liu, Z.; and Liu, S.

文献来源: *Analytica Chimica Acta*, 752:69--77.

2012.

关键词: 制川乌, 生物碱, 化学标记物

#### 摘要:

本研究提出了一种新颖和快速的方法来识别化学标记物, 用来对广泛使用的传统草药-制川乌进行质量控制。本方法中, 快速提取后的样品使用实时直接分析质谱 (DART-MS) 结合多元数据统计进行分析。目前, 制川乌的质量评估方法是基于记录在中国药典的两种处理方法, 目的在于减少川乌的毒性, 并确保其临床治疗效果。为了确保在临床使用中的安全性和有效性, 川乌的处理程度应该严格控制和评估。图中显示的最具影响的主要化学标记物是一些单酯二萜乌头碱和二酯二萜乌头碱, 例如: 苯甲酰新乌头原碱、次乌头碱、新乌头碱、尼奥林、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、附子宁碱、乌头碱和 10-OH-新乌头碱等。确立的 DART-MS 方法结合多变量数据分析提供了一种非常灵活和可靠, 可用于有毒中药质量评价的方法。

### 31. 可重复使用的固相微萃取涂层用于直接浸入全血分析和萃取血斑取样结合 LC-MS/MS 和 DART-MS/MS

**Reusable Solid Phase Microextraction Coating for Direct Immersion Whole Blood Analysis and Extracted Blood Spot Sampling Coupled with LC-MS/MS and DART-MS/MS**

作者: Mirnaghi, F.; and Pawliszyn, J.

文献来源: *Anal. Chem.*, 84(19):8301--8309.

August 2012.

关键词: SPME, 干血斑, 全血

#### 摘要:

测试和评估了三种不同的生物相容性聚合物, 以改善先前开发的 C<sub>18</sub>-聚丙烯腈 (C<sub>18</sub>-PAN) 薄膜固相微萃取涂层的全血生物相容性。所有修饰方法中, 紫外干燥薄膜 PAN-- over C<sub>18</sub>-PAN 产生了最好的结果。从全血中直接提取地西洋至少 30 次, 这种涂层呈现了其可重用性和可再生的提取效率 (使用外部校准, 相对标准偏差为 [RSD]=12%, 用同位素稀释为 4%)。用 SPME-LC-MS/MS 法进行直接全血分析的定量限为 0.5ng/mL。然后, 涂层的优化修饰被用到提取血斑 (EBS) 的采样方法中, 这是一种新的采样方法, 用于克服干血斑采样的限制。使用液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 和直接分析实时-MS/MS 评估 EBS, 其中对于一个 5 μL 的血斑, 二者提取地西洋的定量限分别为 0.2μg/mL 和 1μg/mL。

32. 实时直接分析-串联质谱法 (DART-MS/MS)

快速检测吐根中生物碱

**Rapid detection of alkaloids in Ipecac by direct analysis in real time tandem mass spectrometry (DART-MS/MS)**

作者: Sun, L.; Hu, X.; Liu, L.; Jin, H.; and Lin, R.

文献来源: *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 37:1426-30. 2012.

关键词: 吐根, 生物碱

摘要:

目的: 在未经前处理和色谱分离的情况下应用实时直接分析-串联质谱法检测吐根生物碱。

方法: 在优化的条件下全扫描采集药材, 茎及叶的 DART-MS 特征图谱, 并对生物碱进行二级质谱确证, 采用多反应监测模式通过测定样品表面待测物的质谱峰强度来计算其在样品中的平均含量。

结果: 药材和茎的图谱中均有明显的吐根碱和吐根酚碱的质子化离子峰  $m/z$  481, 467, 叶中  $m/z$  479, 465 为其他生物碱的质子化离子峰, 定量方法的重复性和线性良好。

结论: 该模式或在药材、饮片的快速鉴别及实时对中间体或成品的快速定量分析中发挥作用。

33. 实时直接分析质谱和多元数据分析: 一种快速识别标记物实现传统中药制备质量控制的方法

**Direct analysis in real time mass spectrometry and multivariate data analysis: A novel approach to rapid identification of analytical markers for quality control of traditional Chinese medicine preparation**

作者: Zeng, S.; Wang, L.; Chen, T.; Wang, Y.; Mo, H.; and Qu, H.

文献来源: *Analytica Chimica Acta*, 733:38--47. 2012.

关键词: 丹参注射液, 主成分分析

摘要:

本文提出一种 DART-MS 技术, 可快速分析传统中药制备 (TCMP) 中的标记物。利用常用的 TCMP—丹参注射液作为模型。通过评价质谱上不同实验参数产生的影响, 找到最佳的分析条件。每次分析仅需 1 分钟, 且可同时检测丹酚酸和糖类。利用主成分分析 (PCA) 分析五个厂家提供的丹参注射剂液谱图。可以很明显的在 PCA 得分图上看到聚类, 也能够从 PCA 分布图上识别候补标记物。通过与传统分析方法结果对比可确认潜在标记物的适用性。利用此方法, 可快速识别果糖、葡萄糖、蔗糖、原儿茶醛和丹酚酸等可以作为丹参注射液的标记物。DART-MS 和 PCA 联用能够提供一种可靠方法, 能够识别 TCMP 质量控制的分析标记物。

### 34. DART-QTOF-MS/MS 用于表征和定量分析热毒宁注射剂中栀子苷

**The evaluation and implementation of direct analysis in real time quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry for characterization and quantification of geniposide in Re Du Ning Injections**

作者: Li, Y.; Wang, Z.; Bi, Y.; Ding, G.; Sheng, L.; Qin, J.; Xiao, W.; Li, J.; Wang, Y.; and Wang, X.

文献来源: *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 26(11):1377--1384. 2012.

关键词: 热毒宁注射剂, 栀子苷

#### 摘要:

原理: 不需要样品处理或色谱分离, DART-QTOF-MS/MS 技术可以从复杂的中药制剂样品中直接解吸分析物。

方法: 一种基于 DART-QTOF-MS/MS 的方法可用于快速检测中药制剂—热毒宁注射剂中栀子苷。此方法已被用来对热毒宁中的栀子苷进行定性和定量分析。

结果: 实验研究了条件变量, 包括离子检测的极性、DART 加热温度、基质效应和进样速度。利用外标和内标法, 通过线性关系、灵敏度、重现性、精密度和准确度来验证此定量方法。通过分析 4 批热毒宁样品中栀子苷, 将此基于 DART 的方法得到的结果与用传统 HPLC/DAD 方法得到的结果进行了比较。

结论: DART-QTOF-MS/MS 提供了一种快速有效强大的方法来分析复杂传统中药中的化合物, 同时, 无需复杂样品制备, 因此可以大大缩短分析时间和简化对这些材料进行质量控制流程。

### 35. 通过 DART-TOF/MS 谱图分析对伞形科中草药形态学进行统计分类

**Chemometric Classification of Morphologically Similar Umbelliferae Medicinal Herbs by DART-TOF-MS Fingerprint**

作者: Lee; Min, S.; Kim, H.; Jang; and Pyo, Y.

文献来源: *Phytochemical Analysis*, 23(5):508--512. 2012.

关键词: 多变量分析, OPLS-DA, 代谢组学, 伞形科植物

#### 摘要:

通过感官进行植物原材料的区分需要多年专业知识的积累, 而即使作为专业人士, 由于伞形科植物的相似外观, 往往也很难对其加以区分。DART-TOF/MS 分析方法的出现, 实现了伞形科草药与其他草药之间的区分。本文对极细当归、朝鲜当归、白芷以及日本川芎 4 种植物进行了研究, 从韩国的不同市场购买了每个品种的十个样品用作分析。利用 DART-TOF 质谱得到每个原料粉末的化学指纹图谱, 并用正交偏最小二乘判别分析方法 (OPLS-DA) 进行多变量分析。根据 DART-TOF-MS 指纹图谱特征, 所有样品都与其他样本实现了完全区分。紫花前胡素 (紫花前胡醇当归酯) 和白当归脑被确定为朝鲜当归和白芷的标记分子。使用 OPLS 分析方法, 极细当归和日本川芎被明显地分成两组, 极细当归的特点是川芎内酯以及  $m/z$  239 and 283 的不明分子离子的存在, 日本川芎的标记化合物特点是川芎内酯具有  $m/z$  387 和 389 双信号。结果表明, 可以通过 DART-TOF/MS 进行相似的伞形科植物的分析以及产品的控制, 同样适用于其他原料药的提取物。

### 36. 利用 ID-CUBE 实时直接分析-高分辨率质谱系统识别厚叶岩白菜绿叶中酚类成分

**ID-CUBE direct analysis in real time high-resolution mass spectrometry and its capabilities in the identification of phenolic components from the green leaves of *Bergenia crassifolia* L.**

作者: Chernetsova, E. S.; Crawford, E. A.; Shikov, A. N.; Pozharitskaya, O. N.; Makarov, V. G.; and Morlock, G. E.

文献来源: *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 26(11):1329--1337. 2012

关键词: *Bergenia crassifolia* L, ID-CUBE, Phenolic components

#### 摘要:

原理: 厚叶岩白菜是一种广泛应用于中草药中的植物, 但是关于其化学成分的研究却相对较少, 也没有通过高分辨率质谱进行研究的报道。由于酚类物质在医药以及化妆品行业中的应用, 该植物中的酚类物质也逐渐引起了关注, ID-CUBE 是一种便捷的实时直接分析 (DART) 离子源, 作为一种配合质谱

进行液体样品检测的方法, 无需复杂的样品制备, 也为该植物样本的检测提供了一种新方法。ID-CUBE 实时直接分析与高分辨率质谱系统结合, 提供了一种对提取物识别的新方法。

方法: 类黄酮柚昔配基作为模型溶液用于条件优化和识别厚叶岩白菜绿叶中酚类成分。样品通过样品卡的金属网格表面导入到 ID-CUBE 离子阱质谱仪。点样 5  $\mu\text{L}$  于样品卡网格上, 20 秒内通过离子源释放的带电 He 气体作用, 对金属网格上的样品分子进行解吸附, 样品溶出物离子成分进一步进入质谱进行检测。

结果: 主要的酚类成分以阴离子的形式被证实, 同时发现了 36 种其他标记物, 其中 30% 草药浸出物主要成分被检出。

结论: ID-CUBE-轨道阱质谱系统可以快速精确的定性草药溶出物中的酚类以及其他成分。化合物的进一步确认可以通过串联质谱 (MS/MS) 等其他结构确认方法进行, 这也是我们下一步研究的重点。

37. 西博决明根皮中的表阿夫儿茶精: DART-MS 测定, 光谱表征、抗氧化性研究

**Epiafzelechin from the Root Bark of *Cassia sieberiana*: Detection by DART Mass Spectrometry, Spectroscopic Characterization, and Antioxidant Properties**

作者: Kpegba, K.; Agbonon, A.; Petrovic, A. G.; Amouzou, E.; Gbeassor, M.; Proni, G.; and Nesnas, N.

文献来源: *Journal of Natural Products*, 74(3):455-459. 2011.

关键词: 西博决明, 光谱表征, 抗氧化性, 黄酮

摘要:

利用实时直接分析质谱分析西博决明 (*Cassia sieberiana*) 的根皮, 发现一种主要的黄酮类成分, 其分子离子峰[M+H]<sup>+</sup> 为 275。对该黄酮(表阿夫儿茶精)成分进行分离, 并通过核磁共振, 圆二色谱, 旋光仪进行充分的表征, 也使用了电子圆二色谱和旋光度 TDDFT 计算, 他们的测试结果与 DART-MS 实验结果一致, 确认了分离出的天然产物为表阿夫儿茶精对映体化合物。我们对该化合物的抗氧化性也进行了研究。

38. 利用 DART-MS/MS 进行血浆中的小分子定性分析, 无需样品制备和液相分离

**Quantification of small molecules in plasma with direct analysis in real time tandem mass spectrometry, without sample preparation and liquid chromatographic separation**

作者: Zhao, Y.; Lam, M.; Wu, D.; and R., M.

文献来源: *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 22(20):3217--3224. 2008.

关键词: 生物样本, 血浆

摘要:

最近, 一种新的离子源, 实时直接分析 (DART) 离子源已经面世, 该技术可以将生物样品直接导入质谱 (MS) 系统中。按照惯例, 在质谱分析之前是需要样品制备和利用 HPLC 分离, 而该技术免除了上述步骤, 大大缩短了周转时间、减轻了对环境的影响, 也降低了经济成本与人工成本。这一新技术在直接检测固体表面、液体和气体中的各种化合物得到广泛应用。本研究中, 我们把 DART 离子源直接安装在 Sciex 4000 串联质谱上, 将血浆样品直接导入 DART-MS/MS 系统中进行分析。所测生理液体中各种化合物均获得了良好的精密度和准确度 (%CV 和 %Error, 都小于 10%)。此外, 80% 所测化合物的最低检测限均达到 5 ng/mL 或更低, 完全可以支持药物开发研究。最后, 我们对明显影响分析性能的实验条件进行了优化和限定。我们认为 DART 简单实用、数据获取速度快 (3-5 秒) 以及低成本, 将在生物基质的定量药物分析中发挥重要作用。

### 39. 偏最小二乘法主成分分析结合核磁共振和质谱在代谢组学中的应用：乳腺癌的检测

**Principal component directed partial least squares analysis for combining nuclear magnetic resonance and mass spectrometry data in metabolomics: Application to the detection of breast cancer**

作者：Gu, H.; Pan, Z.; Xi, B.; Asiago, V.; Musselman, B.; and Raftery, D.

文献来源: *Analytica Chimica Acta*, 686(1-2):57--63. 2011.

关键词: 核磁共振, 乳腺癌, 主成分分析, 偏最小二乘法

#### 摘要:

核磁共振 (NMR) 谱和质谱 (MS) 是代谢组学中最常用的分析工具, 它们的互补性使得联合使用特别有吸引力。一种联合分析途径很有潜力, 可以提供可靠的方法来检测生物流体和组织内由于疾病、中毒等造成的新陈代谢改变。本文用核磁共振氢谱和

实时直接分析 (DART) -MS 进行血清样品的代谢组学分析, 血清分别来自乳腺癌患者和健康对照组。NMR 数据主成分分析 (PCA) 显示第一主成分 (PC1) 分数可以用来从正常样品中分离癌症样品。然而, 尽管 DART-MS 可以提供信息丰富的新陈代谢图, 但是 DART-MS 数据的 PCA 得分图中不能看到明显的聚类。通过一种改进的多元统计方法, DART-MS 数据用偏最小二乘法预处理的正交信号校正 (OSC), 其中回归分析的 Y 矩阵设定在 NMR 数据分析中 PC1 分值。这种方法和类似的使用 NMR 数据中 PLS-DA 的第一潜变量的方法使得分离疾病样品盒正常样品的能力显著提升, 并且能够从 DART-MS 数据中提炼出乳腺癌相关的新陈代谢图。与二进法相反, 这种新方法可以连续进行疾病分类, 因此可以更好的描绘患病和健康的区别。用这种方法联合使用 MS 和 NMR 得到的新陈代谢图可以用于更精确的疾病检测, 并且可以更深入的了解疾病发病机理和生物学上的相关信息。

40. 使用离子迁移谱和 DART-MS 对 1 mg 阿西替尼药片中的 AG-013736 进行快速鉴定

**Rapid identification and absence of drug tests for AG-013736 in 1 mg Axitinib tablets by ion mobility spectrometry and DART™ mass spectrometry**

作者: Likar, M. D.; Cheng, G.; Mahajan, N.; and Zhang, Z.

文献来源: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 55(3):569--573. 2011.

关键词: 离子迁移谱, 阿西替尼

摘要:

阿西替尼 (AG-013736) 是一种有效的试验药物, 它在转移性肾癌和其他类型癌症患者身上具有抗肿瘤活性。本研究中, 使用离子迁移谱和实时直接分析 (DART) 质谱快速鉴定样品药片和 1 mg 阿西替尼药片中的 AG-013736。样品溶液的等离子体图显示一个主峰和较小的离子迁移率, 与含 AG-013736 的外部参考标准溶液比在  $\pm 0.0002 \text{ cm}^2/\text{Vs}$  以内。

DART 离子源与飞行时间质谱和低分辨离子阱质谱联用。用本方法分析仅仅需要 5s, 而且几乎不需要样品处理。AG-013736 质子化的二聚物离子的同位素质量用于鉴定活性药片中的 AG-013736。这些技术也用于开发低限制水平的测试, 用于快速检测双盲临床试验的阿西替尼活性药片和安慰剂片中 AG-013736 是否存在。

41. 微波辅助液相合成和 DART-MS 监测具有潜在抗分枝杆菌活性的吡啶-2, 3-二酮希夫碱化合物库

**Microwave-Assisted Solution-Phase Synthesis and DART-Mass Spectrometric Monitoring of a Combinatorial Library of Indol in-2,3-dione Schiff Bases with Potential Antimycobacterial Activity**

作者: Aboul-Fadl, T.; Abdel-Aziz, A, H.; Kadi, A.; Ahmad, P.; Elsaman, T.; Attwa, W, M.; Darwish; and A, I.

文献来源: *Molecules*, 16(6):5194--5206. 2011.

关键词: 微波辅助液相合成, 吡啶-2,3-二酮, 抗分枝杆菌活性

摘要:

设计了由 11 种酰肼类 A-K 和 11 种吡啶-2,3-二酮衍生物 1-11, 它们构成了由 121 希夫碱 A-K (1-11) 组成的含 22 种混合物, M1-M22, 的化合物库。采用液相和微波辅助技术合成设计化合物库。用实时直接分析 (DART) 作为离子源与离子阱质量检测器连接, 用来确认每种混合物中的单个化合物。通过 4 种分枝杆菌 (*M. intercellulari*, *M. xenopi*, *M. cheleneoi* and *M. smegmatis*) 评价合成的混合物的抗分枝杆菌活性。被研究的混合物显示出不同的抗分枝杆菌活性, M8, M10, M11 和 M15 显示出最大的活性, MIC 值是 1.5, 3.1, 6.2 和  $0.09 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。对这些活性混合物应用指示剂法显示化合物 D8, D10 和 D11 对被测混合物的活性贡献最大。

#### 42. 实时直接分析与干斑取样结合用于药物开发中的生物分析

**Direct analysis in real time coupled with dried spot sampling for bioanalysis in a drug-discovery setting**

作者: Crawford, E.; Gordon, J.; Wu, J.; Musselman, B.; Liu, R.; and Yu, S.

文献来源: *Bioanalysis*, 3(11):1217--1226. 2011.

关键词: PK/TK, 干血斑, 生物分析

##### 摘要:

背景: 传统的小鼠或大鼠药代动力学/毒物动力学研究常常需要牺牲或使用大量动物, 用于全部时相变化以取得足够的血量。目前应用的 LC-MS/MS 分析需要长时间的样品预处理和大量血样, 因此, 需要一种生物分析方法, 用更少的动物, 更少的样品量, 无需样品预处理的取血样方式。

结果: 我们开发出一种方法, 将实时直接分析(DART)原位电离源和 MS/MS 联用直接分析从低容量全血样本的玻璃上的干血斑(DBS), 无需额外的样品准备或者对干血斑处理。对于 DART-MS/MS 一只小鼠 serial bleeding 足够完成样品收集, 并把结果与用传统 terminal bleeding 方法的 LC-MS/MS 结果做对比。

结论: DART-MS/MS 方法用于 DBS 样品的 PK/TK 研究, 也可用于药物体外吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 研究。DART-MS/MS 方法的结果与 LC-MS/MS 分析相比一样好。

#### 43. DART-MS 指纹谱图结合 PCA 分析鉴别葶苈茄果

**Identification of ambiguous cubeb fruit by DART-MS-based fingerprinting combined with principal component analysis**

作者: Kim; Jin, H.; Baek; Sook, W.; Jang; and Pyo, Y.

文献来源: *Food Chemistry*, 129(3):1305--1310. 2011.

关键词: 葶苈茄果, 山苍子, 主成分分析

##### 摘要:

自中世纪以来, 葶苈茄果常被用作香料以及草药。在中国, 山胡椒(樟科)已经被指定为葶苈茄树。在其他国家, 胡椒属葶苈茄(胡椒科)被认为是葶苈茄。由于大多数韩国市场的葶苈茄浆果是从中国进口, 所以有必要开发一种有效的分析方法识别它的起源。我们从中国、韩国及印尼等国家收集到 32 个市售的葶苈茄果样本, 通过 DART-MS 分析得到每个样品的化学指纹图谱并用于多元分析。葶苈茄烯被定义为 *P. cubeba* 的标记物质, 同时, 来自于韩国市场的所有葶苈茄果样品被鉴定为 *L. cubeba*。DART-MS 指纹谱图结合主成分分析将是快速识别和/或定量分析葶苈茄果的一种非常有前途的方法。



## 44. 利用实时直接分析质谱鉴别甘草种类

**Identification of Glycyrrhiza species by direct analysis in real time mass spectrometry**

作者: Fukuda, E.; Baba, M.; Iwasaki, N.; Uesawa, Y.; Arifuku, K.; Kamoe, O.; Tsubono, K.; and Okada, Y.

文献来源: *Natural product communications*, 5(11):1755--1758. 2010.

关键词: 甘草, 胀果甘草, 光果甘草

**摘要:**

DART 是一种新型的质谱离子源, 可以在大气压和地电位下对大多数化合物进行分析, 得到分子离子  $[M+H]^+$ 。我们用这一方法对几种甘草的特征化合物进行了检测。对胀果甘草 (*Glycyrrhiza inflata* Batalin) 的分析显示,  $m/z$  339 峰主要来源于种属特异性化合物甘草查尔酮 A (LA) 的  $[M+H]^+$ 。而在光果甘草 (*G. glabra* Linné) 和甘草 (*G. uralensis* Fischer) 则几乎没有检测到该峰。这些结果表明, 用 DART-MS 分析可以将胀果甘草与其它两种甘草进行区分。

## 45. 透射型实时直接分析 (DART) 和解析电喷雾离子化 (DESI) 质谱检测控疟蚊帐中的杀虫剂

**Transmission-mode direct analysis in real time and desorption electrospray ionization mass spectrometry of insecticide-treated bednets for malaria control**

作者: Perez, J. J.; Harris, G. A.; Chipuk, J. E.; Brodbelt, J. S.; Green, M. D.; Hampton, C. Y.; and Fernandez, F. M.

文献来源: *Analyst*, 135(4):712--719. 2010.

关键词: 驱蚊蚊帐, 杀虫剂, TM-DART, TM-DESI

**摘要:**

本文介绍了一种 DART 质谱的新型采样方式-透射型实时直接分析(TM-DART)定性和定量分析驱蚊蚊帐中的杀虫剂。该方法采用固定的样品支架, DART 气流穿过纱布直接解吸附并离子化纱布上的杀虫剂, 自动化程度高, 重现性好。利用 DART 串联 TOF-MS 飞行时间质谱, 以正离子模式检测样品。定制设计的样品架可以快速和高重复性地定位待测驱蚊蚊帐, 使其垂直自动地摆放于 DART 气流和质谱离子入口区间。使用这种装置导入样品不需要再优化样品位置, 并可方便系统地评估如 DART 气流温度和流速等因素的影响。为进行对比, 本文同时采用了另外一种原位电离技术-透射型解析电喷雾离子化 (TM-DESI) 对驱蚊蚊帐进行相似的实验。结果发现, TM-DESI 没能在驱蚊蚊帐中检测到低浓度的溴氰菊酯。驱蚊蚊帐网格的特性严重影响了 DESI 的性能, 因此, TM-DESI 质谱的检测灵敏度受到影响。

#### 46. 使用血清的快速质谱代谢轮廓法高精度检测卵巢癌

##### **Rapid Mass Spectrometric Metabolic Profiling of Blood Sera Detects Ovarian Cancer with High Accuracy**

作者: Zhou, M.; Guan, W.; Walker, L. D.; Mezenzev, R.; Benigno, B. B.; Gray, A.; Fernandez, F. M.; and McDonald, J. F.

文献来源: *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 19:2262. 2010.

关键词: 卵巢癌, 血清代谢轮廓图, 弃一法

##### 摘要:

背景: 卵巢癌的诊断常常是不确定的, 因为这种疾病通常没有症状, 尤其是在发展和/或复发的早期阶段。我们在此报告了一个新的质谱技术的融合, 使用一种新的支持向量机计算方法诊断癌症, 并描述了该方法在卵巢癌诊断方面的应用。

方法: 我们为质谱结合了高通量原位电离技术(实时直接分析质谱)来描述 44 名被诊断为浆液性乳

头状卵巢癌(第 I-IV 阶段)的女性和 50 名健康或身体状况良好的女性的血清的相对代谢物水平的轮廓图。这些轮廓图被输入到以自定义功能支持向量机为基础的机器学习算法的诊断分类。通过 64-30 分割验证测试和一系列严格的弃一法交叉验证评估效果。

结果: 区分癌症组和对照组之间具有前所未有的 99% 至 100% 的准确度(100% 的敏感性和 100% 的特异性由 64-30 分割验证测试测定; 100% 的敏感性和 98% 的特异性通过弃一法交叉验证)。

结论: 该方法作为癌症的诊断工具具有显著的临床潜力。由于卵巢癌在一般人群中患病率较低(0.04%), 还需要进行广泛的测试来评估一般筛选应用中测试的潜在效用。然而, 更直接的应用可能是作为诊断工具应用于高风险群体或监测愈后癌症是否会复发。

影响: 能够准确和廉价地诊断卵巢癌将对卵巢癌的治疗和成效有显著的积极作用。

47. 使用实时直接分析质谱检测腺嘌呤释放  
测定蓖麻毒素活性

**Ricin Activity Assay by Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry Detection of Adenine Release**

作者: Bevilacqua, V. L.H.; Nilles; Michael, J.; Rice, J. S.; Connell, T. R.; Schenning, A. M.; Reilly, L. M.; Durst; and Dupont, H.

文献来源: *Analytical Chemistry*, 82(3):798--800. 2010.

关键词: 生物毒素活性分析, 蓖麻毒素, 腺嘌呤

**摘要:**

生物毒素活性分析一般包括样品制备、多组分反应、多步骤分析或组合分析等多个步骤。我们报导了一种单步骤、实时蓖麻毒素活性分析方法, 几乎不需要样品制备, 即可进行实时直接质谱分析。本法测定了蓖麻毒素使不同底物鲑鱼精子 DNA 释放的腺嘌呤, 每小时每皮摩尔蓖麻毒素释放  $53 \pm 2 \text{ pmol}$  腺嘌呤。本方法也可以用于监测低分子量(最大 600)反应物或产物的酶活性分析。

48. 大气压解吸电离质谱用于临床药物开发

**Ambient Pressure Desorption Ionization Mass Spectrometry in Support of Preclinical Pharmaceutical Development**

作者: Helmy, R.; Schafer, W.; Buhler, L.; Marcinko, S.; Musselman, B.; Guidry, E.; Jenkins, H.; Fleitz, F.; and Welch, C. J. .

文献来源: *Organic Process Research & Development*, 14(2):386--392. 2010

关键词: APIs, 杂质测定

**摘要:**

将大气压力解吸电离质谱用于快速分析步骤和临床开发已经得到证明。实时直接分析(DART)技术要实现能够在无需样品处理或者液相分离的情况下分析药物活性成分和中间体, 在最短的时间提供可靠的实验结果, 需要建立方法。DART 的实用性和多功能性在下面这些应用中体现出来: 降解研究, 高通量催化剂筛选分析, 制备色谱组分和杂质测定。

#### 49. 利用实时直接分析飞行时间质谱快速进行血清代谢物指纹识别的方法优化

**Optimization of a direct analysis in real time/time-of-flight mass spectrometry method for rapid serum metabolomic fingerprinting**

作者: Zhou, M.; McDonald, J. F.; and Fernández, F. M.

文献来源: *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 21(1):68--75. 2010.

关键词: 血清代谢物指纹分析, Human serum

#### 摘要:

体液的代谢组指纹图谱能够揭示许多代谢异常相关性疾病的发病原因, 从而成为疾病诊断和治疗愈后诊断的潜在工具。本文报导了一种将实时直接分析(DART)与飞行时间质谱(TOFMS)联用的快速方法, 用该方法对人血清代谢组指纹图谱进行了分析。在本研究中, 首先对血清样品进行蛋白沉淀处理, 并通过衍生化提高代谢物的挥发性, 然后进行DART-MS分析。用同体积健康人血清样品优化了电离气体温度和流速等仪器参数, 获得了DART-MS的最佳性能。实验表明这些参数对所检测代谢物全质量范围及DART质谱图信噪比有显著影响。每次DART分析只需要1.2分钟, 在此过程中可以按时间顺序观察到1500多张不同的特征图谱。使用手动取样方式得到的总离子信号重现性为4.1%到4.5%。DART-MS最令人感兴趣的特点是高通量、无记忆效应和简单性, 因此有望成为代谢组指纹图谱研究极其宝贵的工具。

#### 50. 使用 DART-MS 和 TLC 配合识别草药中的标志化合物

**Identification of marker compounds in herbal drugs on TLC with DART-MS**

作者: Kim; Jin, H.; Jee; Hye, E.; Ahn; Sung, K.; Choi; Sook, H.; Jang; and Pyo, Y.

文献来源: *Archives of Pharmacal Research*, 33(9):1355--1359. 2010.

关键词: TLC, 当归, 吴茱萸, 北五味子

#### 摘要:

本研究旨在为薄层色谱法(TLC)分析药用植物时提供更加广泛和明确的化合物信息。薄层色谱板分离草药提取物后用实时直接分析(DART)离子源分析。选择三种常见的中草药作为测试对象, 按照第六版韩国药典中预建立的方法提取并用硅胶薄层色谱板展开。将TLC薄层板放置于DART离子源和TOF-MS分析器之间, 可直接得到谱带位置的实时质谱图。TLC薄层板成功分辨出下列物质: 当归中的标志性香豆素化合物紫花前胡素和日本前胡醇, 吴茱萸中的生物碱化合物吴茱萸次碱和吴茱萸碱, 北五味子中的木酚素分子gomisin A, N和五味子素。TLC和DART-MS联用, 通过高分辨质谱实时的提供了TLC板上每一点独特和明确的关于草药的主要成分信息。

## 51. 利用 DART-MS 直接分析姜黄中的姜黄素

**Direct analysis of curcumin in turmeric by DART-MS**

作者: Kim; Jin, H.; Jang; and Pyo, Y.

 文献来源: *Phytochemical Analysis*, 20(5):372--377. 2009.

**关键词:** 姜黄, 姜黄素

**摘要:**

介绍: DART-MS 可对气体、液体和固体样品进行高分辨质量数测定。对于大多数化合物, 其可产生分子离子  $[M+H]^+$ , 甚至可获得多组分样品的简单明了的质谱图。

目的: 为了利用 DART-MS 实时分析天然原材料中的单个化合物, 我们对众所周知的具有抗氧化功效的植物药物—姜黄进行了初步分析。

方法: 利用 DART-MS 建立不同样品中姜黄素及其衍生物的分析方法, 并与传统 HPLC 方法进行工作效率比较。

结果: 不同的姜黄素可从姜黄粗颗粒样品中被直接检出。从 TLC 板上分离出姜黄素提取物, 每一条带上可产生相对应于姜黄素、去甲氧基姜黄素和二去甲氧基姜黄素的分子离子峰。检测出含有姜黄的饮料和咖喱粉中的姜黄素分子离子。除了高效的定性分析, 线性关系考察表明, DART-MS 可应用在较大范围内姜黄素的半定量分析 (5-100  $\mu\text{g/mL}$ )。

结论: DART-MS 作为一种简单的化学分析和半定量方法, 可以用于与药用植物或食品添加剂质量控制等相关领域中天然产物的分析。

## 52. 通过实时直接分析质谱分析不同样品中的药物和似药化合物

**Determination of drugs and drug-like compounds in different samples with direct analysis in real time mass spectrometry**

作者: Chernetsova, E. S.; and Morlock, G. E.

 文献来源: *Mass Spectrometry Reviews*, 30(5):875--883. 2011.

**关键词:** 药物, 似药化合物

**摘要:**

实时直接分析 (DART), 一种新出现的离子源, 无需样品预处理和色谱分离即可电离不同种类样品中的小分子成分。本文回顾了使用 DART-MS 测定不同基质中药物和似药化合物的文献, 包括定性和定量问题。并且讨论了影响离子化效率和质谱分析的因素。

### 53. 利用 DART-TOF MS 简单快速筛选天然产物类精神药物

**Simple and Rapid Screening for Psychotropic Natural Products Using Direct Analysis in Real Time (DART)-TOFMS**

作者: Kawamura, M.; Kikura-Hanajiri, R.; and Goda, Y.

文献来源: *Yakugaku Zasshi*, 129:719--725. 2009.

关键词: 精神药物, DART-TOFMS

#### 摘要:

DART 可在大气压条件下快速离子化小分子。为了调查日本出现的不受控的植物类精神药物的滥用情况, 利用 DART-TOFMS 快速筛选植物产品, 该方法不需要样品制备。利用 LC/MS 检测这些精神药物的主要成分。利用 DART-TOFMS 对 36 种产品进行分析, 结果表明: 质子化的分子离子 $[M+H]^+$ , 相应的 6 种主要致幻成分(墨司卡林、鼠尾草提炼剂、N-二甲基色胺、哈尔明碱、哈马林和麦角酰胺)可在 21 种产品中被检测到。可通过精确质量测定估计它们的精确元素构成。结果与利用 LC/MS 分析得到的结果相一致, 6 种精神药物的成分范围在 0.05 到 45  $\mu\text{g}/\text{mg}$  之间。可在大麻烟卷、鸦片和迷幻蘑菇中检测到典型的受控毒品, 如四氢大麻酚、阿片生物碱和二甲基-4-羟色胺。尽管很难评估由其它植物成分引起的基质效应, 但是 DART-TOFMS 可简单快速筛选精神药物天然产品, 因为它可提供目标化合物的分子信息, 而且不需要耗时的提取和预处理。

### 54. 软电离还是硬电离? 关于亚稳态气体温度影响伏立康唑实时直接分析的研究

**"Soft" or "hard" ionisation? Investigation of metastable gas temperature effect on direct analysis in real-time analysis of Voriconazole**

作者: Laphorn, C.; and Pullen, F.

文献来源: *European Journal of Mass Spectrometry*, 15(5):587--593. 2009.

关键词: 伏立康唑, 亚稳态气体

#### 摘要:

本文对不同亚稳态气体温度对复方药物伏立康唑的影响进行了评估, 以研究 DART 技术中亚稳态气体温度对分子离子强度和碎片的影响。DART 离子源可从广泛的基质中分析大量的分析物, 包括固体药片和药膏中的活性成分, 自然界中的植物生物碱, 香味和香料等, 也可对 TLC 板、熔点管和生物基质包括头发、尿液和血液等样本进行分析。该技术具有快速分析(可达到 5s), 简化样品制备, 无需流动相, 样品分析不需要“服从”API 技术要求等特点。因此该方法可作为天然有机反应混合物识别的常用工具。

### 55. 二维有序扩散核磁共振质谱、成像解吸附电喷雾离子化质谱和 DART-MS 联用进行假药的研究

**Combining Two-Dimensional Diffusion-Ordered Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Imaging Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry, and Direct Analysis in Real-Time Mass Spectrometry for the Integral Investigation of Counterfeit Pharmaceuticals**

作者: Nyadong, L.; Harris, G. A.; Balayssac, S.; Galhena, A. S.; Malet-Martino, M.; Martino, R.; Parry; Mitchell, R.; Wang; Dongmei, M.; Fernández, F. M.; and Gilard, V.

文献来源: *Analytical Chemistry*, 81(12):4803--4812. 2009.

关键词: 假药, 抗疟药, 青蒿琥酯

#### 摘要:

过去十年, 在发展中国家和发达国家, 涉及到假药的案件数量很明显的在增长。特别的, 因为其需求大、成本高, 基于青蒿琥酯的抗疟药成为假冒的重

点。假冒的抗疟疾药可导致死亡, 特别是在东南亚地区, 导致了抗疟药的抗药性。本文中, 为了达到药物法检目的, 评估了二维有序扩散  $^1\text{H}$  核磁共振波谱 (2D DOSY  $^1\text{H}$  NMR)、DART-MS 和 DESI-MS 技术的互补性。利用这些技术研究了从东南亚经正式渠道购买到的 14 种不同的青蒿琥酯药片。通过 NRM 和 MS 方法只能够在 5 种剂型中检测出预期的活性药物成分。常见的有机赋形剂也被检出, 如蔗糖、乳糖、硬脂酸盐和淀粉。DOSY  $^1\text{H}$  NMR 谱图结果证明其对建立样品组间的相似性很有用, 并能够识别出假药。除了体积和表面平均分析, 可利用 DESI-MS 技术获得假药和真正的抗疟药剂型表面成分的空间分解信息, 此技术可在成像模式下使用, 从而可以显现真药和假药的同质性。总而言之, 本研究表明 2D DOSY  $^1\text{H}$  NMR 和原位质谱联用可构成一种强大的仪器分析方法, 实现假冒抗疟性药物的整体表征。

56. 不经样品净化和色谱的生物分析：对实时电离质谱直接分析进行生物基质中药物定量测定的初步实验和评价

**Bioanalysis without Sample Cleanup or Chromatography: The Evaluation and Initial Implementation of Direct Analysis in Real Time Ionization Mass Spectrometry for the Quantification of Drugs in Biological Matrixes**

作者: Yu, S.; Crawford, E.; Tice, J.; Musselman, B.; and Wu, J.

文献来源: *Analytical Chemistry*, 81(1):193--202. 2009.

关键词: 药物生物分析, ADME, 血浆

**摘要:**

药物生物分析的两个主要瓶颈问题就是样品净化和色谱分离。虽然过去的十年中已开发了许多方法, 使这些步骤变短或多元化, 但其仍然是药物研究中 ADME (吸收、分布、代谢和排泄) 性质筛选的限

速步骤。本研究开发并评价了一个进行定量生物分析的新系统, 该系统由自动化实时直接分析 (DART) 离子源与三重串联四极杆质谱仪组成, 具有直接分析生物基质中样品的功能, 不需要进行样品净化和色谱分离。定制了 LEAP 科技公司的自动进样器, 以高精度将样品自动导入 DART 束, 显著提高了方法的重现性。在质谱仪的大气压入口处加一个泵, 以补偿 DART 使用的高流速氦气增加的真空负荷。从而使检测灵敏度提高了 10 到 100 倍。直接评价了未经处理血浆对各类型化合物的基质效应, 约为 0.05 到 0.7。本文还测定了动态范围在 4 个数量级的多种化合物的精密度和准确性。用该系统分析了体内药代动力学和体外微粒体/S9 稳定性研究的生物样品, 所得结果与常规 LC/MS/MS 方法结果一致。总之, 研究结果显示, 该自动化 DART-三重串联四极杆质谱新系统在高通量生物分析中有极大的应用潜力。



### 57. 荨麻（大荨麻）提取物中抗过敏性和抗炎性活性物的药代动力学分析

**Pharmacokinetic analysis of anti-allergy and anti-inflammation bioactives in a nettle (*Urtica dioica*) extract**

作者: Ayers, S.; Roschek; Jr, B.; Williams, J.; and Alberte, R.

文献来源: *Online Journal of Pharmacology and Pharmacokinetics*, 5:6--21. 2008.

关键词: 荨麻, 大荨麻, 抗过敏性, 药代动力学

#### 摘要:

本文利用 DART-TOF-MS 技术对荨麻（大荨麻）提取物中生物活性成分的药代动力学性质进行了分析。腺嘌呤、辛弗林、蛇床子素和烟酰胺的生物活性是荨麻提取物具有抗炎性和抗过敏性的重要因素。腺嘌呤的平均血清浓度为  $35.2 \text{ nmol L}^{-1}$ ，烟酰胺是  $8.7 \text{ nmol L}^{-1}$ ，蛇床子素达到  $11.0 \text{ nmol L}^{-1}$ ，而辛弗林可达到  $107.4 \text{ nmol L}^{-1}$ 。这些血清浓度分别相当于腺嘌呤、辛弗林、蛇床子素和烟酰胺的 0.3%、0.2%、0.2% 和 1.6% 口服生物利用度。腺嘌呤、辛弗林、蛇床子素和烟酰胺的尿浓度分别为  $4.9 \text{ nmol L}^{-1}$ ， $2.5 \text{ nmol L}^{-1}$ ， $6.6 \text{ nmol L}^{-1}$  和  $0.2 \text{ nmol L}^{-1}$ 。可以得出主要的药代动力学参数 ( $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $T_{1/2}$ )，并且将它们与血清和尿液相比。与血清中的  $C_{\max}$  相比，尿液中的  $C_{\max}$  减少 2-16 倍， $T_{\max}$  增加了 2-12 倍， $T_{1/2}$  增加 2-10 倍。分子模拟显示这些化合物不仅可以越过血脑屏障，对于抗组胺生物活性更为重要。结果表明，当荨麻提取物作为锭剂口服时，荨麻中的抗炎性和抗过敏性成分可以很容易地被人体吸收并且由尿液排出。此外，DART-TOF-MS 技术基本不需要样品制备，并且可以很好的应用在生物基质中多种化合物的定性。

### 58. 利用新颖的离子化技术快速分析常见药物和生物起源的样品

**The use of recently described ionization techniques for the rapid analysis of some common drugs and samples of biological origin**

作者: Williams, J.; Patel, V.; Holland, R.; and Scrivens, J.

文献来源: *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 20(9):1447--1456. 2006.

关键词: 布洛芬, DESI, DAPCI

#### 摘要:

本文介绍三种不需要样品制备或者前处理的离子化技术，可用来快速分析药片和药膏。它们是实时直接分析 (DART)、解吸附电喷雾离子化 (DESI) 和解吸附大气压化学电离 (DAPCI)。利用这三种技术分析研究了大量的常用药物，也了解了它们的显著不同。对于中低极性的化合物 DAPCI 离子化效果更好。本文对人体皮肤上药膏中的活性成分以及人体尿液中的布洛芬代谢物分别进行了检测。

59. 泰国-缅甸边境药物“yaa chud”的表征：  
一种处理耐药性疟疾和公共健康威胁的选  
择

**Characterization of “Yaa Chud” Medicine on the Thailand–Myanmar Border: Selecting for Drug-resistant Malaria and Threatening Public Health**

作者: Newton, P. N.; Hampton, C. Y.; Alter-Hall, K.; Teerwarakulpana, T.; Prakongpan, S.; Ruangveerayuth, R.; White, N. J.; Day, N. P.J.; Tudino, M. B.; Mancuso, N.; and Fernández, F. M.

文献来源: *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 79(5):662 --669. 2008.

关键词: Yaa chud, 抗疟药, 公共健康问题

摘要:

在泰国-缅甸边界, 多抗药性的恶性疟原虫疟疾是严重的公共健康问题。许多村民在没有医疗评定的商店买几包 4-5 种混合药物 (“yaa chud”), 作为治疗疟疾的首选。在 2000-2001 年, 因为怀孕的妻子出现发烧和倦睡的症状, 一名本地调查者从位于泰国美索地区和缅甸米瓦迪地区的 44 家商店购买了 50 包 yaa chud。药片/胶囊可以通过外观和活性成分进行临时的鉴定, 其中活性成分通过质谱和原子光谱判定。最常检测到的活性成分是对乙酰氨基酚 (22%), 氯苯吡胺 (13.4%), 氯喹 (12.6%), 四环素/强力霉素 (11.4%) 和奎宁 (5.1%)。只有 7 包含有可能治疗疟疾的有效成分。总共 82% 的药物中包含孕妇禁用的成分。不恰当的说, 在泰国-缅甸边境的无效抗疟药有可能增加了疟疾的发病率, 死亡率和卫生事业费用, 并且造成了抗疟药抗药性的出现和传播。

60. 实时直接分析技术用于新药研发中的反  
应监测

**Direct Analysis in Real Time for Reaction Monitoring in Drug Discovery**

作者: Petucci, C.; Diffendal, J.; Kaufman, D.; Mekonnen, B.; Terefenko, G.; and Musselman, B.

文献来源: *Analytical Chemistry*, 79(13):5064--5070. 2007.

关键词: 新药研发, DART-QMS

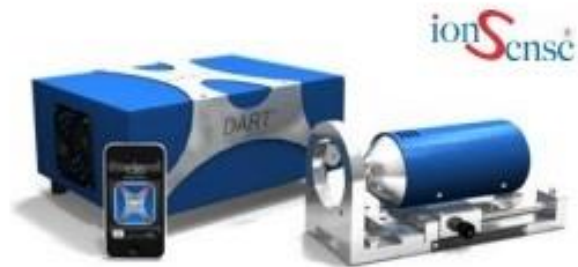
摘要:

DART 是一种新颖的离子化技术, 可在大气压环境下快速离子化小分子。本文利用 LC/UV/ESI-MS 和 DART-QMS 检测市售的几种药物以及新药研发中的实际化合物成分。对于大多数化合物, 通过 ESI-MS 观测到的分子离子, DART-MS 也可以观测到。DART-MS 也可快速监测有机合成反应并且能够获得研发出的新药的实时分子量。在有机合成中, 反应剂和产品的质谱信号强度与通过 LC/UV/ESI-MS 得到的二极管阵列谱图或者总离子流谱图大致相同。综上所述, DART 是一种新颖的工具, 可以弥补 ESI 在药物研发中需要对化合物进行快速离子化和质谱分析方面的不足。

Appendix 附录: DART-MS PPT

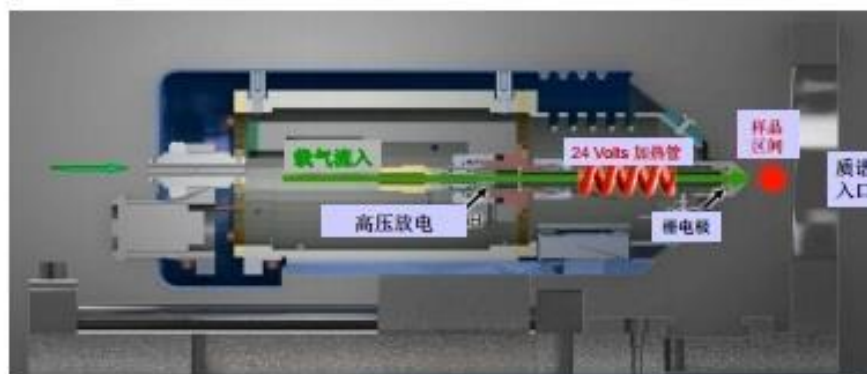
4/12/2015

## DART<sup>®</sup> (Direct Analysis in Real Time) 实时直接分析质谱离子源

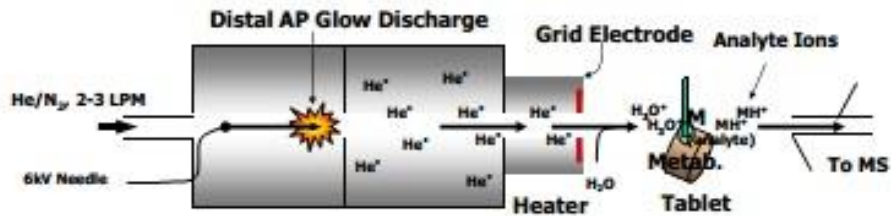


2005 年美国 Pittcon 仪器博览会撰稿人金奖  
R&D100 发明大奖

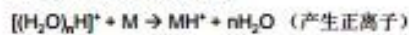
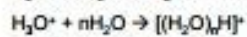
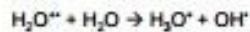
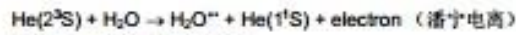
## DART<sup>®</sup> 离子源剖面图



## DART® Principle 原理图



### · 产生正离子:



Cady, R., et al., *Anal Chem*, 2005, 77, 2207.

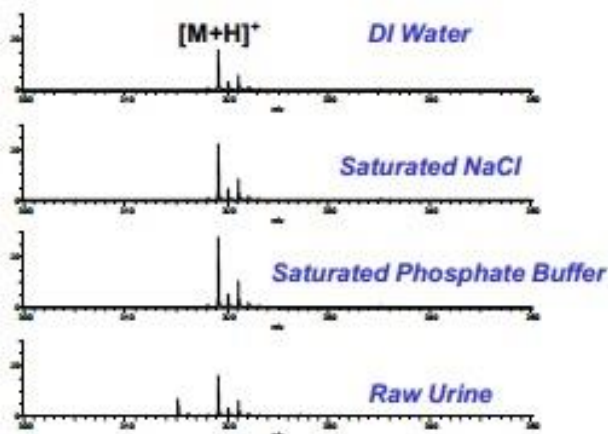
## DART® Mechanism 离子化机理



## DART® Gases 常用载气

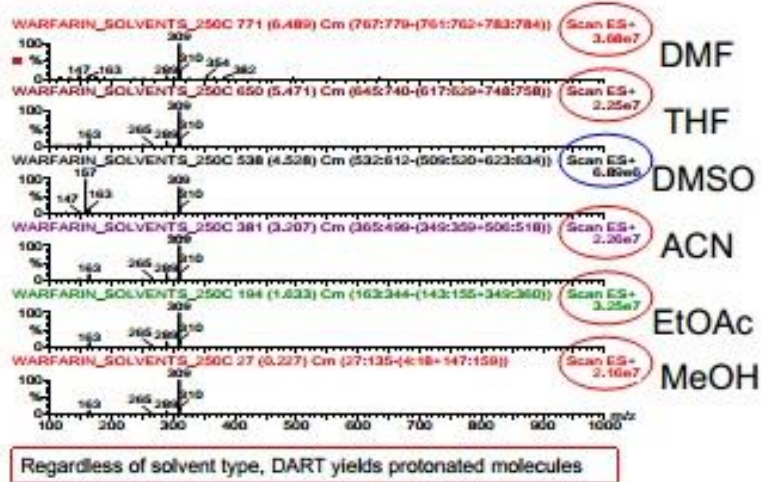
- He\* 19.8 eV
  - Water has an IE of 12.6 eV
- Ar\* 11.55 eV
- N<sub>2</sub>\* 8.5 eV to 11.5 eV, some higher states up to > 15 eV

## Contamination Resistance 无离子抑制

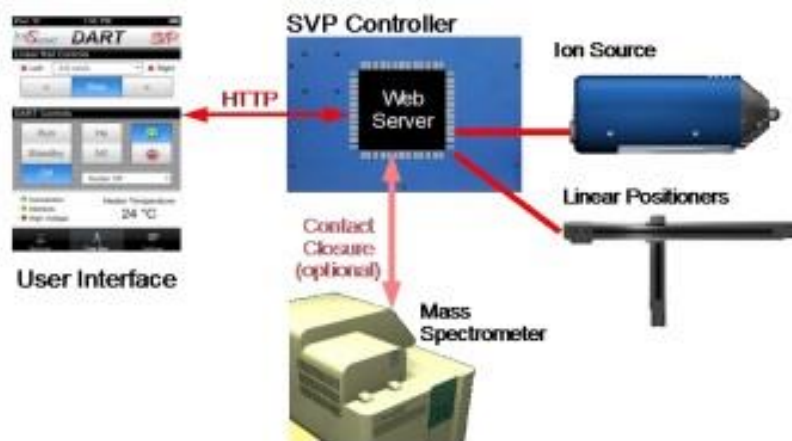


谱图简单  
Chlorpromazine  
[M+H]<sup>+</sup>  
无加合离子  
No alkali metal  
cation adducts  
无多电荷产生  
No multiple charging  
无明显离子抑制  
No apparent  
suppression

## Solvents Friendly 无溶剂效应



## Information Flow 图形化控制界面



(封 3)

(封底)