

仁心仁术
方便为怀

串联质谱平台在医学检验中的应用

广州市第一人民医院 徐邦牢



广州市第一人民医院
GUANGZHOU FIRST PEOPLE'S HOSPITAL

主要内容

概述

常见的质谱联用技术

串联质谱的临床应用



仁心仁术
方便为怀

概述



质谱发展史

1912年，英国物理学家约瑟夫·约翰·汤姆逊研制出一台简易质谱仪，为后来质谱的发展奠定了基础。历经100多年，已有13个诺贝尔奖授予了与质谱技术的诞生和发展以及有关应用方面的研究。

THE
NOBEL
PRIZE



仁心

方便为怀



质谱概念

质谱：是一种与光谱并列的谱学方法，通常意义上是指广泛应用于各个学科领域中通过制备、分离、检测气相离子来鉴定化合物的一种专门技术。随着质谱技术的发展，质谱在质检、环境、临床检验中的应用越来越广泛。



质谱概念

串联质谱 (MS/MS)：一级质谱将化合物按不同质荷比进行分离并对化合物进行能量修饰，二级质谱检测被测物质与惰性气体碰撞后的碎片离子的子离子，由被测物质的质荷比及其碎片离子的质荷比共同对一个物质进行定性、定量分析，串联质谱是一种特异性更高，更准确的物质定性、定量分析技术。



质谱的特征

准确

快速

高通量

微量

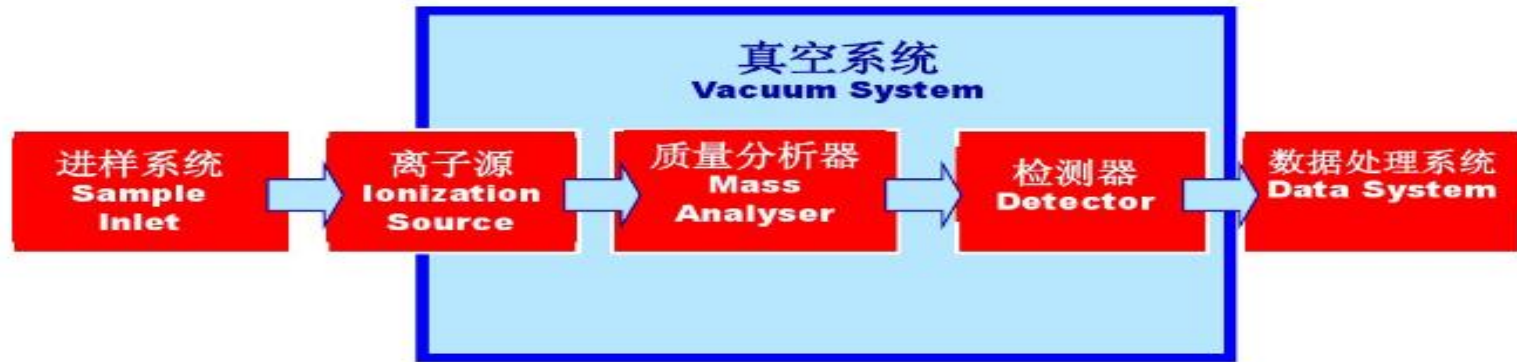
检测成本低

能够分析分子结构



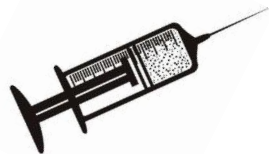
质谱工作原理

质谱仪是按照离子的质荷比(m/z)不同,来分离不同分子量的分子.测定分子量进行成分和结构分析.



LC-MS/MS系统组成

1、样品注入



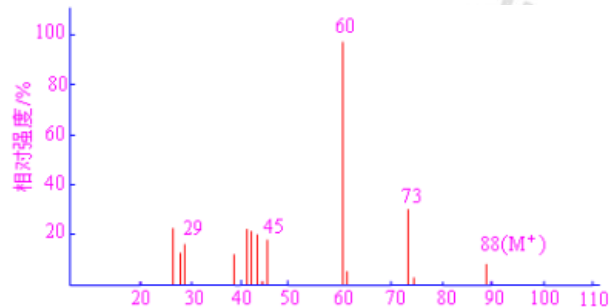
2、离子源



3、质量分析器



4、检测器



5、质谱图



真空系统

仁心仁术
方便为不

离子源和质量分析器的真空度需保持在 10^{-4} - 10^{-5} Pa 和 10^{-5} - 10^{-6} Pa。

原因

- 大量氧会烧坏离子源的灯丝；
- 用作加速离子的几千伏高压会引起放电；
- 引起额外的离子-分子反应，改变裂解模型，谱图复杂化。



进样系统

在不破坏真空度的情况下，使样品进入离子源。

气体可通过储气器进入离子源。

易挥发的液体，在进样系统内汽化后进入离子源。

难挥发的液体或固体样品，通过探针直接插入离子源。

仁心仁术
方便为怀



离子源

分子失去电子，生成带正电荷的分子离子

分子离子可进一步裂解，生成质量更小的碎片离子

仁心仁术
方便为怀



质量分析器

质量分析器是质谱仪的核心

不同类型的质量分析器构成不同类型的质谱仪

不同类型的质谱仪其功能，应用范围，原理，实验方法均有所不同。



质量分析器

质量分析器是质谱仪的核心，以四极质量分析器为质量分析器的质谱仪称为四极杆质谱。它具有重量轻、体积小、造价低等特点。是目前台式GC-MS联用中最常用的质量分析器。



检测器

质量分析器分离并加以聚焦的离子束，按 m/z 的大小依次通过狭缝，到达收集器，经接收放大后被检测。



计算机控制与数据处理系统

功能：快速准确地采集和处理数据，监控色谱及质谱各单元模块的工作状态，对化合物进行自动的定性和定量分析，按用户要求自动生成分析报告。



根据**质量分析器**的工作原理，常见的质谱仪可以分为：

磁偏转

飞行时间

四极杆

离子阱

傅立叶变换

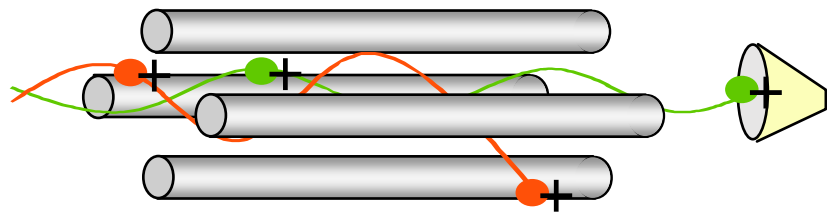
串联质谱仪：时间串联、空间串联

仁心仁术
方便为怀

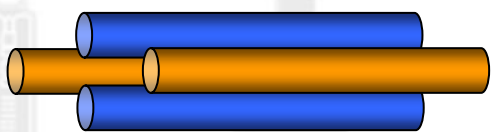


四极杆质量分析器 (quadrupole mass analyzer) 原理:

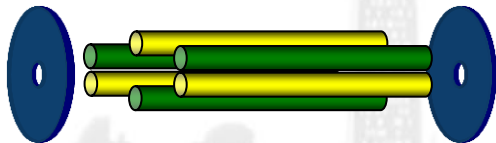
使用一个快速交变 (RF/DC) 的电场, 将离子压缩在狭窄的空间, 在这个空间里, 离子源产生的离子中只有特定的稳定离子能够通过四级杆到达检测器 (质量过滤器)



三重四极杆质量分析器 (triple quad):



Q1
选择母离子



碰撞室
分子离子碰撞解离, 形成子离子



Q3
选择子离子

仁心仁术
方便为怀



四极杆质谱概念

四极杆质谱仪(*Quadrupole Mass Spectrometer*)的名字来源于其四极杆质量分析器(*Quadrupole Mass Analyzer, QMA*), 被广泛应用于色谱-质谱(*Chromatography-Mass Sepctrometry*)联用中。



四级杆质谱概念

单四极杆质谱仪的结构和电路相对其他质谱仪要简单，其定量能力强，成本相对低廉，但**定性能力**不足。通过多个四极杆的串联使用，如**三重四极杆**，可以实现多重质谱分析(*Tandem Mass Spectrometry, Tandem MS*)，从而获得待测物的结构信息，比单四极杆定性能力强，定量能力更好。



仁心仁术
方便为怀

常见的质谱联用技术



常见的质谱联用技术



多肽、蛋白、未知物鉴定

Orbitrap
轨道阱分析器

小分子定量分析
检测的金标准



LC-MS/MS 液相色谱-串联质谱

多肽、蛋白、寡核苷酸
检测
微生物鉴定
SNP基因检测



MALDI-TOF MS
基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱

挥发性化合物检测
尿液有机酸分析



GC-MS 气相色谱-串联质谱

微量元素分析



ICP-MS 电感耦合等离子体质谱



主要品牌

AB SCIEX

API 3200MD™

注册证编号：国械注进20142404175



Triple Quad™ 4500MD

注册证编号：国械注进20172401554



Waters

UPLC I-class/Xevo TQ-D

注册证编号：国械注进20152401820



UPLC I-class/Xevo TQ-S

注册证编号：国械注进20152400515



SHIMADZU

LCMS-8040CL/8050CL

注册证编号：国械注进20182400195



LCMS-8040



主要品牌

丰华

FH-6000MD

注册证编号：国械注进20182220784

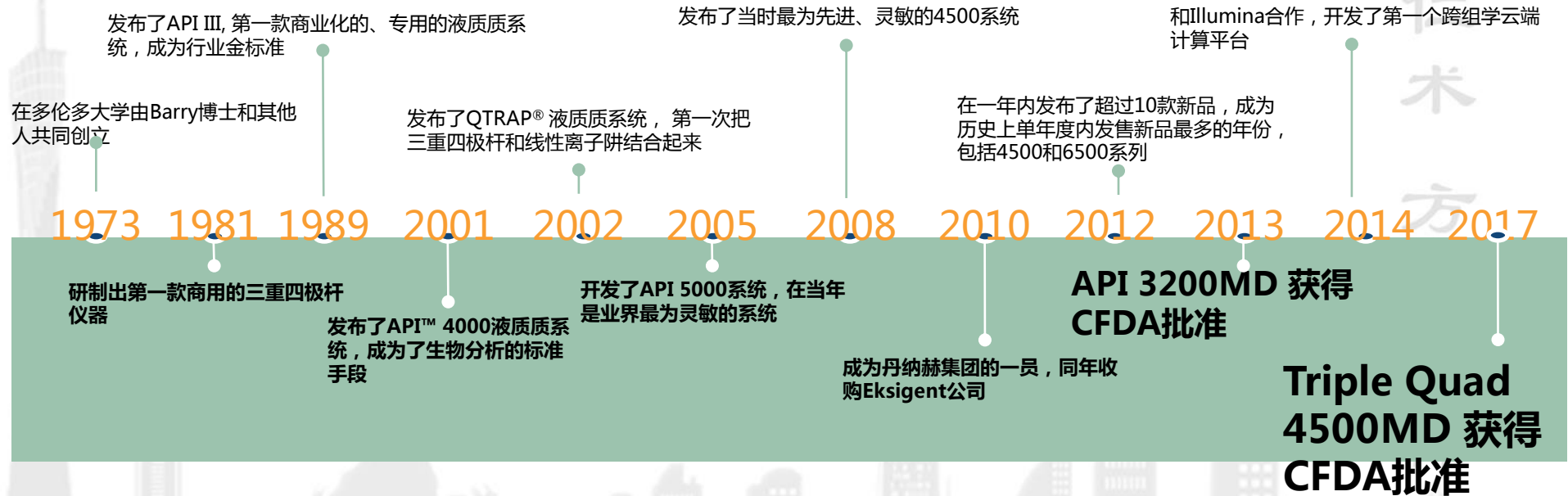


仁心仁术
方便为怀



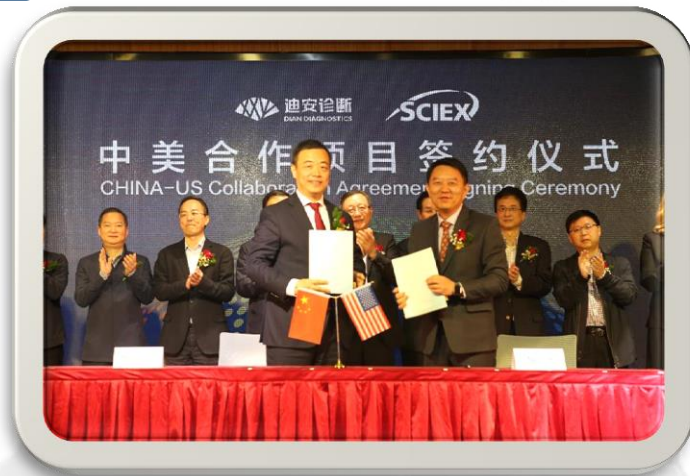
广州市第一人民医院
GUANGZHOU FIRST PEOPLE'S HOSPITAL

AB SCIEX品牌的历史 – 超过四十年的创新



AB SCIEX——质谱领域全球领导者

- 1、质谱仪器、软件和服务规模全球第一；
- 2、销售超过15,000套高端质谱，覆盖全球各大主要实验室；
- 3、发明和注册超过640项质谱专利；
- 4、全球超过600名应用和售后支持人员；
- 5、拥有质谱界最大的研发机构和力量



仁
心
仁
术
方



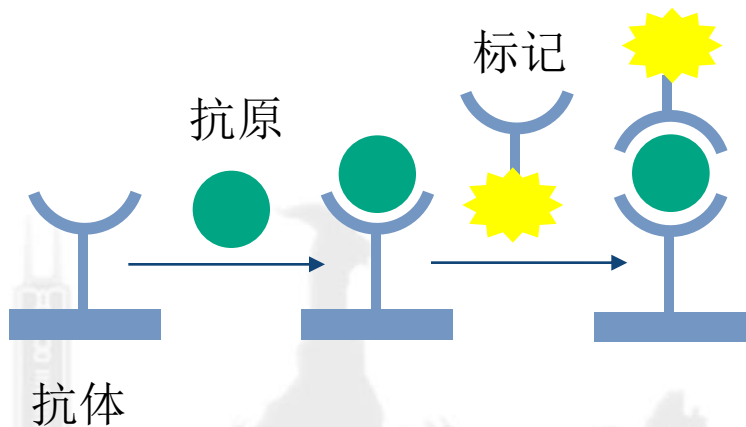
仁心仁术
方便为怀

串联质谱的临床应用

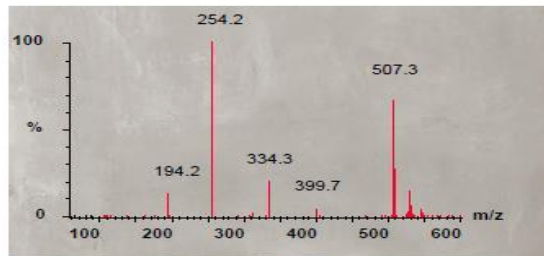


质谱在临床应用中的优势

生化/免疫分析方法——间接测定



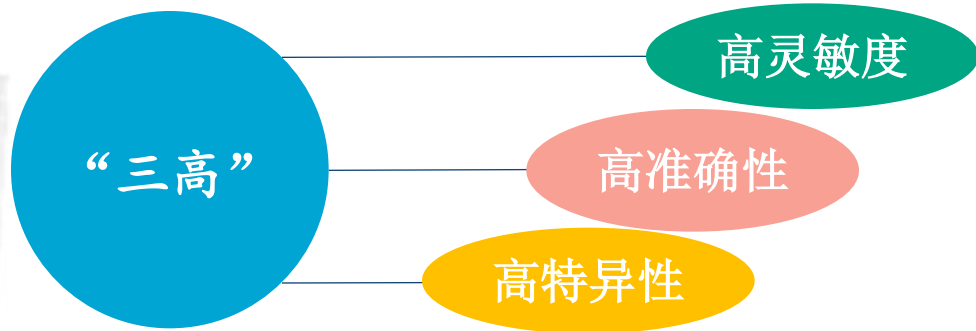
串联质谱法——直接测定



仁心仁术 方便为怀



质谱在临床应用中的优势



多个指标同时检测

平台开放：可扩展多种项目

重现性好

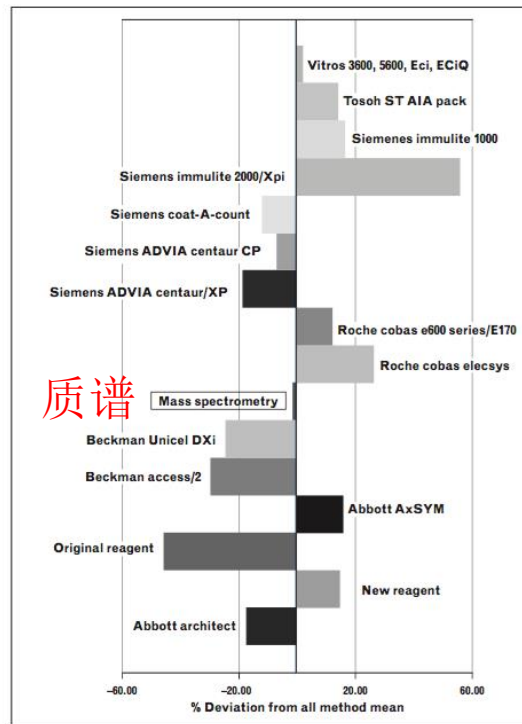


FIGURE 4. Percentage deviation from all method mean for serum testosterone measured by 15 different immunoassays and one LC-MS/MS assay. All method mean = 44.19 ng/dl. LC-MS/MS, liquid chromatography tandem mass spectrometry.

质谱检测项目

仁心仁术
方便为怀

内分泌代谢系列

- 血浆甲氧基肾上腺素类 (MN/NMN)
- 24h尿儿茶酚胺 (CA)
- 24h尿甲氧基肾上腺素类 (MN/ NMN)
- 先天性肾上腺皮质增生
- 儿童发育异常鉴别诊断
- PCOS鉴别诊断
- 更年期激素失衡

营养水平监测系列

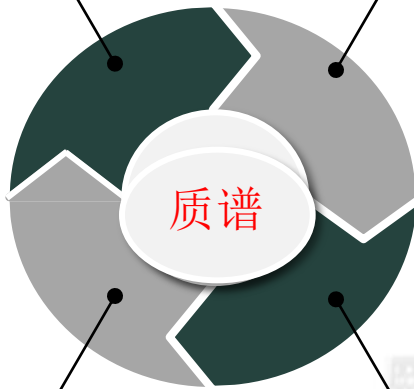
- 血清维生素D
- 脂溶性维生素群(A\D\E\K)
- 干血片维生素D
- 末梢血维生素群 (A\D\E)
- 维生素B族(B1\B2\B3\B5\B6\B7\B9\B12)
- 氨基酸谱
- 有机酸谱
- 脂肪酸谱

治疗药物监测系列

- 免疫抑制剂类
- 精神类药物 (抗精神病药/抗癫痫药/抗抑郁药/抗焦虑催眠药)
- 抗生素类 (万古霉素/伏立康唑)
- 抗肿瘤药

生育孕产系列

- 遗传代谢病筛查 (干血片LC-MS/MS)
- 遗传代谢病筛查 (干尿片GC-MS)
- 胆汁酸谱



小分子检测：“金标准”





Thanks!