



國立中山大學機械與機電工程研究所

碩士論文

Department of Mechanical and Electro-mechanical Engineering

National Sun Yat-sen University

Master Thesis

氦氣電漿及電噴灑雙游離源系統於質譜分析之應用

Dual Ion Source Composed of Helium Plasma and Electrospray

Ionizations for Ambient Mass Spectrometry Detections

研究生：陳俊邑 撰

Chun-Yi Chen

指導教授：林哲信 教授

Dr. Che-Hsin Lin

中華民國 105 年 6 月

June 2016

論文審定書

國立中山大學研究生學位論文審定書

本校機械與機電工程學系碩士班

研究生陳俊邑（學號：M013020040）所提論文

氦氣電漿及電噴灑雙游離源系統於質譜分析之應用
Dual Ion Source Composed of Helium Plasma and Electrospray
Ionizations for Ambient Mass Spectrometry Detections

於中華民國 104 年 8 月 28 日經本委員會審查並舉行口試，符合碩士學位論文標準。

學位考試委員簽章：

召集人 朱訓鵬 朱訓鵬 委員 林哲信 林哲信

委員 傅龍明 傅龍明 委員 劉展問 劉展問

委員 卓群恭 卓群恭 委員 _____

指導教授(林哲信) 林哲信 (簽名)

論文授權書

致謝

首先感謝我的指導教授林哲信老師，在我的研究所生涯裡，不僅在學術領域部分悉心的指導、實驗室充足的資源和齊全的儀器設備讓我在做實驗能夠無後顧之憂，以及在當我遇到重大挫折時，即時給予我前進的方向和鼓勵，讓我最終能順利完成實驗以及論文寫作。再來要感謝的是我的家人，在我研究所的這段期間內無時無刻的支持與鼓勵我，讓我能全心的專注在實驗研究中，而不用擔心其他生活上的問題。同時也感謝朱訓鵬教授、傅龍明教授、劉展罔教授與卓群恭博士，願意於百忙之中抽空擔任學生的畢業口試委員，給予學生在論文寫作及實驗研究中的提點與指正。另外也要感謝化學系謝建台教授實驗室的學長及同學們，在我碩一於化學系做實驗時的指導與幫忙，給予我許多質譜分析領域和實際操作上的知識補充，讓我在完全不懂化學分析的情況下，能夠快速上手。

感謝江政鴻學長，在剛進實驗室交接時期，手把手耐心的教我關於大氣電漿的所有知識和儀器操作的訣竅，感謝學長陳冠維和周辰勳在碩一的時期，給予我全面性的協助，感謝同梯的阿必和小安，助理黃鈺珊，學妹蘇嫻、琳凱和君敏，學弟爽哥、仲祥、4J、47、哲緯、大白，在研究所這段時間的支持與幫忙，讓我在遇到硬碟損壞資料遺失後，盡快的補足該有的 Data 和走出陰霾，最後能順利完成碩士班的研究。在中山大學，從大學部算起也待了將近八年的時間，受到了無數人的勉勵與支持，大家一起吃飯、出遊、做實驗和運動，讓我研究所生活多采多姿。最後再次感謝我的指導教授林哲信老師，感謝您的研究上指導與包容學生的不足之處，不僅讓我能完成這篇論文，也學習到許多做事及解決問題的方法與態度，期望自己在離開 BEMS 這個大家庭後，能夠在職場上發光發熱，找到屬於自己的一條路。

中文摘要

本研究開發出一個創新的對稱型同軸式雙游離源，該系統整合了平衡常壓氦氣電漿游離源以及電噴灑游離源，以同時游離極性和非極性的分析物。傳統直線型同軸式雙游離源因為電漿出口將殘留的淨電壓，因此在雙游離源模式下，電噴灑游離將受到該淨電壓之干擾，而無法與電漿游離源穩定共存。本研究透過對稱式電極設計，其利用兩電極上之反向高壓交流電，使電漿產生中心處之電位為零，以消除電漿出口之淨電壓，成功地解決雙游離源無法共存的問題。結果顯示，本研究所發展之雙游離源，可穩定操作長達 100 分鐘，且平均離子濃度高達 $10^9 \text{ ion}\cdot\text{cm}^{-3}$ ，足以適用於大部分質譜游離偵測之應用。本研究亦測試四個影響該雙游離源系統之四項參數進行實驗分析，其包含電漿與電噴灑源之幾何設計、電噴灑電壓、電噴灑溶液注射速率以及產生電漿之氦氣流量，並以數位顯微鏡觀察噴灑情形，成功地優化該雙游離源系統之穩定性，並增加產生之總離子濃度。本研究並配置易揮發的化合物、市售農藥、市售成藥、長碳鏈烷類和水溶性及脂溶性之維他命標準品以及複方中草藥天然物做為待測物，以驗證該雙游離源之質譜偵測效能，結果顯示該系統可在單電漿模式、單電噴灑模式以及雙游離源模式下，成功量測到分析物的成份，並可同時量測到適合電噴灑游離偵測之極性物質和適合電漿游離之非極性物質，大幅增加質譜系統之偵測能力。本研究所發展之系統，未來將可應用於食品安全檢測、空氣汙染監控、藥品成分分析...等領域。

關鍵字: 環境質譜游離法、電噴灑游離法、常壓電漿游離法、大氣壓化學游離法、雙游離源

Abstract

This work develops an innovative symmetric coaxial dual ion source combining a balanced atmospheric helium plasma ion source and an electrospray ion source to simultaneously detect both polar and nonpolar chemical compounds. The traditional linear-type coaxial dual ion source suffers the drawback of floating voltage at the plasma outlet of the glass tube. When the dual ion source is working at dual ion source mode, the high floating voltage at the plasma outlet of the glass tube will interfere the ESI source which leads to unstable signals. In order to solve this problem, the balanced electrode design of the symmetric coaxial dual ion source was introduced to eliminate the floating voltage by changing the drive phase of the plasma generator. The results show that after 100 minutes of continuous testing in the dual source mode, the ESI source can constantly produce ions with the existence of plasma source due to the elimination of floating voltage and the dual source can provide more than 10^9 ion·cm⁻³ ion intensity that can apply for most of the ambient mass spectrometry applications. In order to optimize the symmetric coaxial dual source's stability and increase the total ion intensity, four important parameters including the geometric design of the plasma source and the ESI source, ESI spray voltage, the injection rate of ESI solutions, and the flow rate of helium as the carrier gas for producing plasma have been studied through the results of MS results and the pictures were taking by the digital microscope. Standards of volatile organic compounds, pesticide, cold syrup, Chinese herbal medicine, vitamins, tetradecane and hexadecane were used for testing in three different modes including plasma-only, ESI-only, and dual ion source modes. Results show that the developed dual source successfully detect the analytes and can both detect polar and nonpolar compounds which substantially improve the abilities of MS system. The developed system can apply in food safety testing, air pollution monitoring, and

pharmaceutical composition analysis.

Keywords: Ambient Mass Spectrometry, Electrospray Ionization, Atmospheric Plasma Ionization, Atmospheric Pressure Chemical Ionization, Dual Ion Source

目錄

論文審定書	i
論文授權書	ii
致謝	iii
中文摘要	iv
Abstract.....	v
目錄	vii
圖目錄	x
表目錄	xii
符號表	xiii
簡寫表	xiv
第一章 緒論.....	1
1.1 前言	1
1.2 環境質譜游離法.....	5
1.3 電噴灑游離法簡介.....	6
1.3.1 脫附電噴灑游離法.....	7
1.3.2 直接式電噴灑探針.....	8
1.4 常壓電漿游離法簡介.....	9
1.4.1 即時直接分析法.....	10
1.4.2 低溫電漿游離法.....	11
1.4.3 介電質放電游離法.....	11
1.4.4 介電質放電游離法.....	12
1.5 論文架構	13

第二章 動機目的及原理	15
2.1 電噴灑游離原理	15
2.1.1 霧化	15
2.1.2 去溶劑	16
2.1.3 游離	16
2.2 電漿游離原理	17
2.3 電噴灑游離與電漿游離之比較	18
2.4 現有之複合游離源介紹	19
2.4.1 市面上已存在之複合型游離源	19
2.4.2 同軸式雙游離源	20
2.5 對稱型介電質放電電漿游離源	21
2.6 研究動機與目的	22
2.6.1 研究動機	22
2.6.2 研究目的	22
第三章 實驗與方法	23
3.1 實驗藥品及樣品	23
3.2 實驗裝置	23
3.2.1 氦氣流量計	23
3.2.2 方型撓式超薄電熱片	24
3.2.3 光譜儀	24
3.2.4 離子阱質譜儀	25
3.2.5 數位攝影設備	26
3.2.6 電漿高壓交流模組及電噴灑直流高壓輸出	26
3.3 同軸雙游離源裝置的設計	27
3.4 熔融矽毛細管口徑對電噴灑之影響	28

3.5	同軸雙游離源系統架構	29
3.6	同軸雙游離源之參數探討	30
3.6.1	毛細管與玻璃管出口間距對離子濃度之影響	30
3.6.2	電噴灑電壓對離子濃度之影響	32
3.6.3	電噴灑溶液注射速率	33
3.6.4	氬氣流量對離子濃度之影響	33
第四章	實驗結果與討論	35
4.1	光譜量測	35
4.2	兩種裝置之離子濃度比較圖	36
4.3	三種模式下之特徵背景質譜圖	37
4.4	單電漿模式樣品分析	40
4.4.1	量測易揮發之小分子化合物	40
4.4.2	量測複方中草藥之成分	41
4.5	單電噴灑模式樣品分析	42
4.5.1	市售農藥之成分量測	42
4.5.2	市售感冒糖漿之成分量測	43
4.6	雙游離源模式樣品分析	44
4.6.1	水溶性及脂溶性維他命量測	44
4.6.2	兩種裝置對氧化物的影響	46
第五章	結論與未來展望	48
5.1	結論	48
5.2	未來展望	49
	參考文獻	50
	自述	54

圖目錄

圖 1-1 脫附電噴灑游離法示意圖[11].....	8
圖 1-2 四種不同形式的直接式探針電噴灑示意圖 (a)單環銅圈 (b)雙環銅圈(c)互相垂直的雙環銅圈 (d)以微滴定管之針頭當作樣品儲存槽的單環銅圈[12].....	9
圖 1-3 大氣壓力化學游離源示意圖[15].....	10
圖 1-4 即時直接分析游離法示意圖[16].....	10
圖 1-5 低溫電漿游離法裝置示意圖與實際影像[17].....	11
圖 1-6 介電質放電電漿游離法裝置示意圖[18]	12
圖 1-7 介電質放電游離法 [19]	12
圖 2-1 電噴灑游離法(ESI)之帶電離子形成過程示意圖[20].....	15
圖 2-2 電噴灑氣相帶電離子之生成機制。(a)電荷殘留模型，離子揮發模型[22]	17
圖 2-3 結合 ESI 及 APCI 游離源之市售質譜儀(Agilent Multimode Source)[23]....	20
圖 2-4 同軸式雙游離源[24].....	21
圖 2-5 對稱 T 型介電質放電電漿游離源裝置示意圖[25].....	21
圖 3-1 New-Flow 電子式質量流量控制器.....	24
圖 3-2 方型撓式超薄電熱片	24
圖 3-3 Ocean optics HR4000 高解析度光譜儀.....	25
圖 3-4 Thermo LCQ Deca XP 離子阱質譜儀.....	25
圖 3-5 USB 數位顯微鏡.....	26
圖 3-6(a)為直流電源供應器(b)為雙輸出脈衝產生器	27
圖 3-7 同軸雙游離源裝置示意圖，(a)為傳統直線型同軸式雙游離源裝置，(b)為對稱型同軸式雙游離源裝置.....	27
圖 3-8 (a),(b)為未經處理之熔融矽毛細管之 SEM 拍攝圖，(c),(d)為經過加熱處理拉尖之熔融矽毛細管之 SEM 拍攝圖	29

圖 3-9 對稱型同軸式雙游離源系統架構圖	30
圖 3-10 毛細管出口與玻璃管出口間距示意圖	31
圖 3-11 毛細管與玻璃管出口間距對離子濃度影響之關係圖	31
圖 3-12 電噴灑電壓對總離子濃度之影響	32
圖 3-13 電噴灑溶液注射速率對總離子濃度之影響	33
圖 3-14 氬氣流量對總離子濃度的影響	34
圖 4-1 電漿光譜量測圖(a)直線型同軸式雙游離源(b)對稱型同軸式雙游離源	36
圖 4-2 長時間持續量測之質譜離子濃度(TIC)圖	37
圖 4-3 特徵背景測試對 DEHP(m/z:391)做 MS ² 的結果圖	
圖 4-4 特徵背景圖(a)單電噴灑模式(b)雙游離源模式(c)單電漿模式	39
圖 4-5 在單電漿模式下所測得易揮發化合物(乙醇、丙酮和苯)之質譜圖	41
圖 4-6 單電漿模式下四種中藥(肉桂、公丁香、母丁香和當歸)所測得之質譜圖	42
圖 4-7 單電噴灑模式下農藥所測得之質譜圖	43
圖 4-8 以單電噴灑模式量測市售感冒糖漿	44
圖 4-9 以三種不同模式對三種維他命(B1、B2 和 D2)之量測結果圖。圖(a)為單電噴灑模式(b)為雙游離源模式(c)為單電漿模式	46
圖 4-10 兩種裝置在雙游離源模式下所測得之正十四烷、正十六烷和維他命 B ₂ 質譜圖(a)傳統直線型同軸式雙游離源(b)對稱型同軸式雙游離源	47

表目錄

表 2-1 電噴灑游離與電漿游離之差異表..... 19



符號表

amu： 原子質量單位

Da： 原子質量單位

eV： 電子伏特

kV： 千伏特

m/z： mass to charge ratio 質荷比

nm： 奈米

ns： 奈秒

ppm： 百萬分率

SLM： Standard Liter per Minute 每分鐘標準公升

μL ： 微升

簡寫表

APCI: Atmospheric Pressure Chemical Ionization,	大氣壓力化學游離法
CI: Chemical Ionization,	化學游離法
CRM: Charge Residue Model,	電荷殘留模型
DART : Direct Analysis In Real Time,	即時直接分析法
DBDI: Dielectric Barrier Discharge Ionization,	介電質放電電漿游離法
DEP: Direct Electrospray Probe,	直接式電噴灑探針
DESI: Desorption Electrospray Ionization,	脫附電噴灑游離法
DI: Desorption Ionization,	脫附游離法
EI: Electron Ionization,	電子游離法
ESI: Electrospray Ionization,	電噴灑游離法
FAB: Fast-Atom Bombardment Ionization,	快速原子撞擊游離法
IEM: Ion Evaporation Model,	離子揮發理論
ICR: Ion Cyclotron Resonance,	離子迴旋共振
IMR: Ion-molecule Reaction,	離子-分子反應
LDI: Laser Desorption Ionization,	雷射脫附游離法
LTP: Low Temperature Plasma,	低溫電漿
MALDI: Matrix-assisted Laser Desorption Ionization,	基質輔助雷射脫附游離法
MS ⁿ : Tandem Mass Spectrometry	多次串聯質譜法
PID: Proportional–Integral–Derivative,	比例-積分-微分
SIMS: Secondary Ion Mass Spectrometry,	二次離子游離質譜法
TOF: Time-of-flight,	飛行時間式

第一章 緒論

1.1 前言

質譜檢測技術(Mass Spectrometry)是現今分析化學領域中最為精確並廣泛使用中的分析技術之一，尤其在微量物質的定性定量方面，有著無法被其餘分析方法取代的重要性，利用質譜分析所特有的高解析度、高靈敏度的特性使得待測之未知物的分子量得以被確認，並可進一步做多次串聯質譜法(MS^n)除了能夠篩選離子外，還能選擇帶電分子藉由多次相互碰撞產生子離子碎片訊號，在獲知未知物之分子量的同時亦能確認其結構之特性。近年來，質譜分析在現今社會中被大量用於各個不同領域上，從化學合成的分子鑑定、食藥品安全檢測、環境汙染監測、國土安全等等各領域中，已是相當重要甚至必需的分析工具，為現今分析檢測技術上不可或缺的一環。

最早提出質譜分析概念的人是 J. J. Thomason，其在 1897 年以陰極射線管搭配電極板使電子射線偏折的實驗中，成功量測出所欲發現電子之質荷比(Mass to charge ratio, m/z)，利用量測電子因受磁力與庫倫力之影響進而產生偏折的角度，再由向心力公式便可推測出質荷比。而在 1912 年其依照此概念，在電場或磁場下，觀察帶電荷的粒子之運動狀況來算出質荷比，最後成功地利用陽極射線管將 ^{20}Ne 和 ^{22}Ne 同位素分離，此即為質譜儀的前身。隨即於 1919 年，F. W. Aston 便發明出了世界上第一台的質譜儀，其原理為利用電磁聚焦之質譜儀成功地鑑別出溴、氯等天然同位素以及發現原子量的整數規則(Whole number rule)。最後兩人分別在 1906 年與 1922 年榮獲諾貝爾化學獎，隨後更多不一樣功能及原理的質譜儀也日漸地被開發出來。

而大多數之質譜儀內部結構簡單來說可分成五大部份：

- (1)進樣系統 (Inlet)：待測之分析物經由一連串之步驟：層析分離、萃取純化等等，再依照不同進樣方式進入至游離源的部分進行游離。

(2)游離源(Ion Source)：將經過處理後的待測物分子，利用各種不同的方式使其帶電荷後進入後端分析器。

(3)質量分析器(Mass Analyzer)：利用電場或磁場的作用，使不同質荷比的帶電荷離子篩選掉或分離出來，常見的有扇形式 (Sector)、四極柱(Quadrupole)、離子阱(Ion Trap)、飛行時間式(Time-of-flight, TOF)、離子迴旋共振 (Ion Cyclotron Resonance, ICR)等等。

(4)偵測器(Detector)：原理為感應離子微弱的電流訊號轉換到資料處理系統，常見的偵測器有電子倍增管和法拉第杯。

(5)資料處理系統(Data System)：處理運算由偵測器所得到的結果，並轉為質譜圖。

其中就游離源為質譜儀中最為重要的部分，截至目前為止，所有的質量分析器依舊是利用 J.J. Thomson 所提出之概念，觀察帶電荷之離子在電場或磁場的作用下的運動路徑。因此，若分析物沒有被游離(Ionized)，即便質譜儀的效能再好，依舊無法分析樣品，故而游離源的開發一直是人們長久以來的研究重點。

隨著科技進步，游離源開發至今，可依開發的型態與階段大致上分成三類；傳統真空游離技術、現代生物質譜游離法與環境游離技術(Ambient Ionization Technique)[1]。而游離源能有這樣的分類是因為在發展初期，質譜儀所有的部分皆須處在高真空下才能運作，例如於 1960 年代，最為廣泛使用在質譜儀的游離方法為電子游離法(Electron Ionization, EI) [2]以及化學游離法(Chemical Ionization, CI)[3]便是在真空腔體中對分析物進行游離。

其中 EI 的原理是在真空腔體中利用 70 eV 的高能電子束來轟擊待測物分子，使之失去一個電子進而產生自由基，甚至進一步斷鍵產生碎片離子，並由分子離子峰或碎片離子峰之訊號來推測其待測物的結構和分子量，經常用於鑑定有機小分子化合物，但由於此種方法施加於待測物上的能量太強，幾乎都撞成碎片離子，不易觀測到分子離子峰訊號，因而造成判讀上的困難。也因此人們發展出了 CI 來作為改善 EI 所不足的部分，CI 的原理為通入待測物分子多出 10^3 - 10^4 倍的反應氣體

進入真空腔體中，加速運動中高能量電子先撞擊游離通入的反應氣體，再與待測物分子進行離子-分子反應(Ion-molecule Reaction, IMR)後，使電中性之待測物游離帶電荷，此外所通入之大量反應氣體亦能將易碎裂的待測物分子屏蔽住，避免直接遭受高能運動中的電子直接轟擊。比起 EI 來說，CI 相較之下便為一種間接帶電的游離方法，其碰撞游離能量約介於 10-20 eV，可歸類於軟性游離法，減少碎片離子訊號的產生，較能觀察到完整的分子離子峰訊號，容易判讀。但 CI 所通入的反應氣體並不是一視同仁，具有專一性，必須就待測物的特性去選擇適當的反應氣體，且不能使腔體內之真空狀態解除，有著侷限性在。再者 EI 與 CI 此兩種游離方式在進行質譜分析時，待測物之氣化多靠施加高熱的方式且皆是易揮發之化合物，限制了待測物的特性，均需具備著一定的熱穩定性，常見的相是石油中所含有的直鏈式飽和碳氫化合物。故而兩種傳統游離方法的質量分析範圍最多只能到 500 Da，且因運作在高真空的腔體中，不僅需耗費大量時間等待抽真空，且耗費了大量的能源也在無形之中限制了待測物樣品的型態。

為了解決此一問題，要讓待測物之分子量能夠突破 500 Da 此一限制，軟性游離法的開發越顯其重要性，其中於 1970 年代後，出現了一種與之前的游離技術大相逕庭的游離源技術。其概念為先將待測物脫附後再進行游離，慢慢地，此一方法逐漸變得熱門起來，各式各樣的脫附游離法(Desorption Ionization, DI)也陸續被人們所開發設計出來，都希望能夠透過此種類的游離法，能夠分析得到低揮發、熱不穩定性或是極性化合物的分子離子峰訊號。

脫附游離法的原理是在極小的體積中(約只有數千個待測物分子)和極短的時間內(ns)，施加相當大的能量，使得位於該區域中的待測物分子能夠瞬間進行相變化，由固態或液態轉變成氣態分子，再經由離子-分子反應的過程使待測物形成質子化離子(Protonated Ions)。而要如何區分各種脫附游離法的不同，方法便在於各種 DI 所施加給待測物能量的方式皆有不同，此類的技術包含了雷射脫附游離法(Laser Desorption Ionization, LDI)[4]，其運作方式為利用雷射的高能量特性照射在待測物

表面使之脫附後進行游離、於 1981 年由 H. R. Morris 等人 [5]所開發出之快速原子撞擊游離法(Fast-Atom Bombardment Ionization, FAB)，其原理為使用快速高能之原子轟擊於底物(常見如甘油)中的待測物分子使其發生電離二次離子游離質譜法(Secondary Ion Mass Spectrometry, SIMS)[6]。總結來說，不同的脫附游離法皆有著其獨特優點，脫附游離法的發展已經成功地跨越了 EI 和 CI 在待測物之質量範圍及許多特性上的障礙，不但將質譜儀的可分析質量範圍提升到數千 Da，亦可分析游離固態和液態的分析物。

然而隨著科技快速地進步發展，人們開始注重於生命科學的奧秘，此一熱潮也帶動了新一波的游離源開發，要如何能夠偵測到數萬甚至高達數十萬 Da 的大分子生化物質，成為人們所注重的研究目標。除此之外，科學家們為了讓質譜分析法有更多的應用，使質譜操作環境能夠脫離傳統游離源高真空的限制，也就是現今所謂的環境質譜游離法(Ambient Mass Spectrometry)，終於在 1984 年有了兩個重大突破性的發展，M. Yamashita 和 J. B. Fenn [7]發展出了直到現今最為廣泛使用的電噴灑游離質譜法(Electrospray Ionization, ESI)，以及在 1988 年 K. Tanaka 等人[8]所開發出的軟性雷射脫附質譜法(Soft Laser Desorption, SLD)，隨後再由 M. Karas 和 F. Hillenkamp [9]進一步將 SLD 改良成為基質輔助雷射脫附游離法(Matrix-assisted Laser Desorption Ionization, MALDI)，此兩種至關重要的游離源技術，成功地量測到數萬甚至數十萬 Da 大分子離子的訊號，並能快速且有效使生物性分子以及高分子聚合物分子離子化，並得到訊號進行研究分析，在蛋白質體學的研究跨出了至關重要的一大步，M. Yamashita and J. B. Fenn 也因此於 2002 年，共同獲頒諾貝爾化學獎的殊榮，其中電噴灑游離之詳細介紹將於後面再做說明。所謂 MALDI，便是為了避免高能雷射直接轟擊在待測物上，使其產生大量的碎片離子訊號，利用有機基質和待測物溶液均勻混合在金屬基盤上等待期乾燥形成結晶後，放入具備高真空的質譜儀內部施以高能雷射以產生脫附游離，雷射的能量將先被基質所吸收，再間接將能量傳遞給待測物分子使其脫附游離。

此外，同樣作為軟性游離源的代表之一，於 1975 年 D. Carroll 等人[10]提出了大氣壓化學游離法(Atmospheric Pressure Chemical Ionization, APCI)當作液相層析與質譜儀的連接介面，與上述過之電噴灑游離法，皆能在常壓開放的環境中，進行待測物之游離，且不會產生過多碎片離子訊號，此後質譜分析在分析領域中重要性日益增加。

1.2 環境質譜游離法

隨著大氣壓化學游離法的發展日益成熟，質譜游離源也逐漸脫離傳統需在高真空環境下操作的條件，待測樣品已經能夠在常壓開放的環境中被游離帶電後進入質譜儀進行分析。綜合了之前所介紹的游離技術，雖已將操作環境從高真空腔體移至常壓大氣中，但仍有許多樣品處理上繁雜的步驟，傳統之游離方法雖有其必要的存在性，能夠偵測極低濃度的待測物且有著相當好的靈敏度及解析度，但當需要進行快速即時大量的量測用途時，已不敷使用。為了解決這些問題，藉由犧牲前處理步驟的時間，更快速大量的替換待測物以進行偵測，終於在 2004 年有了重大的突破，Z. Takats 等人[11]提出了脫附電噴灑游離法(Desorption Electrospray ionization, DESI)，使質譜游離技術進入了一個快速發展的時代，一個嶄新的概念被提出，也就是所謂的環境質譜游離法，於 2006 年 *Science* 期刊裡 Cooks 等人[1]再次強調了此一游離技術的重要性與特性。

相較於傳統之游離方法通常都須要對待測物進行繁複的前處理步驟，如層析分離、純化萃取等等，不僅消時、耗能又耗費大量的耗材進行樣品前處理。而環境質譜游離技術[12-18]的優點便是在於希望能夠將樣品前處理的時間節省下來，並且能夠在可接受的靈敏度內，於常壓開放的環境下進行大量即時的游離分析，更迅速的待測物替換，不受待測物固態、液態還是氣態的形式，抑或是種類及特性上的限制，操作亦相當簡便，可應用於海關防疫、國土安全、環境汙染及食品安全等領域中。以下章節將就兩大類環境質譜游離法的基石，以及其後續所發展出來的相關游離源技術之原理及用途進行介紹。

1.3 電噴灑游離法簡介

電噴灑游離法是為現今有機質譜領域中使用最為廣泛的游離源技術，ESI 和其他游離技術最大的分別在於能夠將待測物分子游離後帶多價電荷，如此一來便能使分析物帶電離子之質荷比 m/z 下降，大大的拓展了質譜儀的可量測質量範圍，從數千 Da 擴展到數萬甚至數十萬 Da。最早發現電噴灑的現象可追溯到二十世紀初期，於 1914 年 J. Zeleny [19]發表了關於帶電液滴在玻璃毛細管的尾端的行為表現的研究，並於數年後成功的將電噴灑液滴隨時間推移的各種形式的圖像記錄下來[20]，但當時 J. Zeleny 等人的研究重心並非是將電噴灑現象應用於質譜分析上，而是將電噴灑運用在各種不同的工業用途上[21]，例如汽車內之燃油霧化點火系統及高電壓噴漆等等。

而真正將電噴灑做為一種待測物的游離技術，是在 1968 年時 M. Dole 等人[22, 23]利用電噴灑游離方式成功地將分子量高達 14k Da 的溶菌酶(Lysozyme)和 50k Da 的玉米胚(Zein)等大分子游離帶電，但由於當時並未直接將電噴灑端與質譜儀進行連結，故未得到質譜訊號圖，僅有用法拉第杯(Faraday cup)偵測到了電流訊號大小的年 M. Yamashita 和 J. B. Fenn 等人[7]首度以電噴灑游離源與四極柱式質譜儀介面做連結，終於成功以電噴灑將待測物游離後，於質譜分析圖譜上看到了多價電荷訊號的產生，證明了電噴灑游離法確實能將待測物游離後帶有多價電荷。隨後於 1988 年其研究小組再以電噴灑游離法對 Polyethylene glycol (~17.5k Da)進行量測，並得到了帶有正 23 個正電荷的待測物離子訊號[24]，並於同一年又成功地分析得到帶有高達正 45 個正電荷的蛋白質分子離子訊號[25]，自此開始，電噴灑式質譜儀開始獲得了分析化學研究者的高度重視，並且將分析科學進入了生物大分子的研究領域中，至今，ESI 已成為分析化學中不可或缺的重要游離源之一。而以下章節將會介紹幾個以 ESI 為基礎下所發展而來的游離源，而關於 ESI 產生離子的機制及相關過程將待至第二章再與以詳加敘述。

1.3.1 脫附電噴灑游離法

脫附電噴灑游離技術的誕生是於 2004 年，由 Takats 等人[11]所研究開發出之游離源系統，此游離方法類似於二次離子質譜法 SIMS 加上電噴灑的游離機制為基礎下，亦可得到帶有多價電荷之分析物離子，又不須對分析物進行前處理的步驟，可直接於開放常壓環境中進行脫附游離。而兩者的不同在於二次離子質譜法是以加速離子束來轟擊固態或是液態之待測物表面，而脫附電噴灑游離法則是透過毛細管周圍的高速氮氣流，帶動由毛細管前端所噴灑出之帶電微液滴，使得這些微液滴藉由高速氮氣流的帶動之下撞擊到待測物之表面，使分析物產生脫附游離。如圖 1-1 所示，DESI 的游離機制目前有兩種理論：

- (1)當帶電微液滴在高速氮氣之氣流帶動下撞擊待測物之表面，會在待測物的表面上進行電子或質子的轉移到分析物表面，使得分析物之表面累積電荷；當其表面累積到一定程度之電荷或電荷密度達到足夠的斥力，分子離子便可從分析物表面脫附出來，並以電噴灑游離之過程使其帶電進入質譜偵測。
- (2)分析物表面受到帶電液滴衝擊，而分析物表面上物質溶入微液滴中或者進入吸附於表面之液滴。而當液滴持續高速撞擊時，便使含有分析物分子之帶電微小液滴被帶離樣品表面，接著進行電噴灑游離的機制，而使分析物帶電。而此游離方式因為是基於電噴灑，所能夠分析的質量偵測範圍相當大，從有機小分子到一直到生化大分子、蛋白質等等均可使用此方式脫附游離，而此法同時也可以游離一些極性較弱的分子，例如膽固醇與茄紅素。

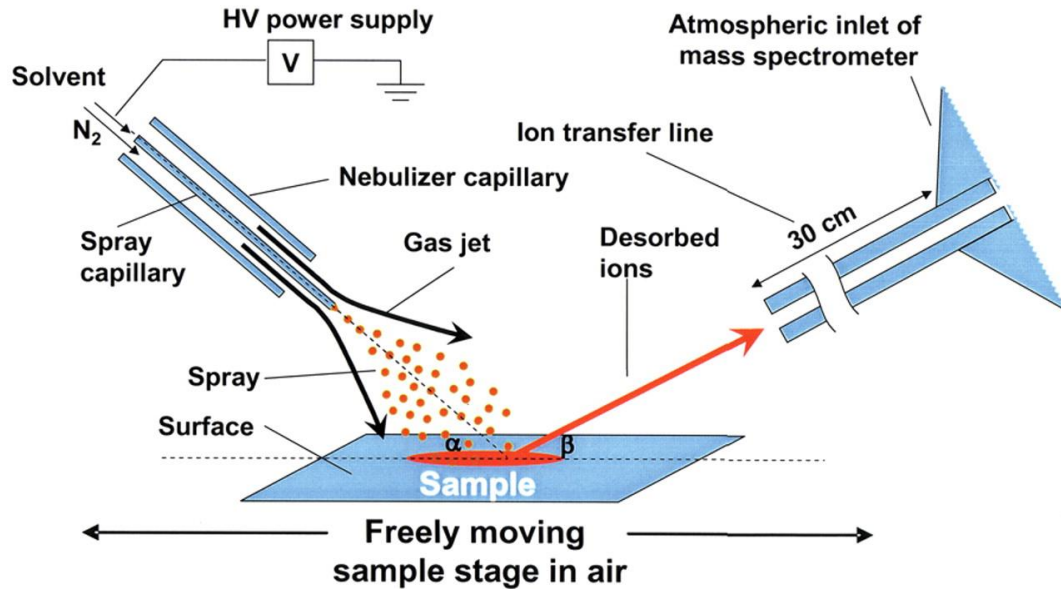


圖 1-1 脫附電噴灑游離法示意圖[11]

1.3.2 直接式電噴灑探針

類似直接式電噴灑探針(Direct Electrospray Probe, DEP)之研究開發是於 1999 年由本校化學系謝建台教授所帶領之實驗室團隊開發而成，當初稱該技術為直接探針電噴灑技術 (Direct Probe Electrospray, DP/ESI) [26-28]，其設計概念是為了避免長久以來電噴灑分析時，常常遇到管線殘留污染物析出的問題，或是管路內有異物阻塞，該方法除了可以快速的替換樣品溶液，清理上也變得方便快速許多。其裝置構造如圖 1-2 所示，利用液體在不鏽鋼環上的張力使液滴滯留，並在環上施加高電壓以進行電噴灑。分析時只要直接將樣品溶液滴在金屬環上並施加電壓即可進行，與傳統 ESI 需要乾淨無污染之管路、針筒與針筒幫浦的系統相較之下較為簡潔快速又方便，且得出之結果與傳統的電噴灑並沒有太大的差別，一樣可以得到與傳統電噴灑一樣的蛋白質帶多價電荷訊號，如圖 1-2 所示。而圖 1-2 (d) 是以微滴定管之針頭來做為溶液槽，並施加電壓後便可進行噴灑，溶液槽可隨時進行補充溶液之不足，而後端溶液會因流體電動力 (Electrohydrodynamic Force) 進而持續補充，而有較長時間的電噴灑現象。

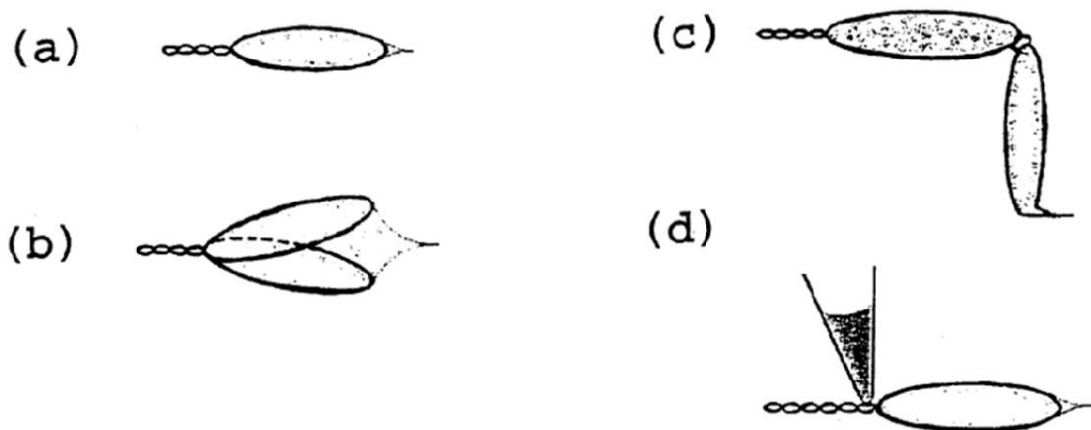


圖 1-2 四種不同形式的直接式探針電噴灑示意圖 (a)單環銅圈 (b)雙環銅圈(c)互相垂直的雙環銅圈 (d)以微滴定管之針頭當作樣品儲存槽的單環銅圈[26]

1.4 常壓電漿游離法簡介

近幾年來，利用常壓電漿對樣品游離分析的應用愈發受到關注，而當說到常壓電漿游離技術，不得不提到最具代表性的大氣壓力化學游離法，顧名思義便是其游離帶電區域暴露在常壓大氣環境中，早期為利用放射性元素所提供之 β 射線來游離大氣中或溶液中的小分子，該小分子離子再與分析物分子進行分子離子反應 (Ion-molecule Reaction, IMR) ，使分析物帶電後進行分析，但由於放射性元素本身的危險性及後續處理不甚方便，後來多改由一金屬針上施加高壓直流，以尖端放電 (Corona Discharge) 的方式來游離小分子化合物。

由圖 1-3 之示意圖可知，待測物溶液由管中流出，經過一氣動式霧化器霧化後，周圍以高速氮氣流帶動輔助液體霧化揮發，並通過一加熱區後，待測物與在管口前端放置之金屬針(5-6 kV 之直流高壓)所游離出之小分子離子(MeOH_2^+ 、 H_3O^+)進行反應，產生電荷轉移，而使分析物分子帶電後進入質譜儀得以被偵測獲得訊號。

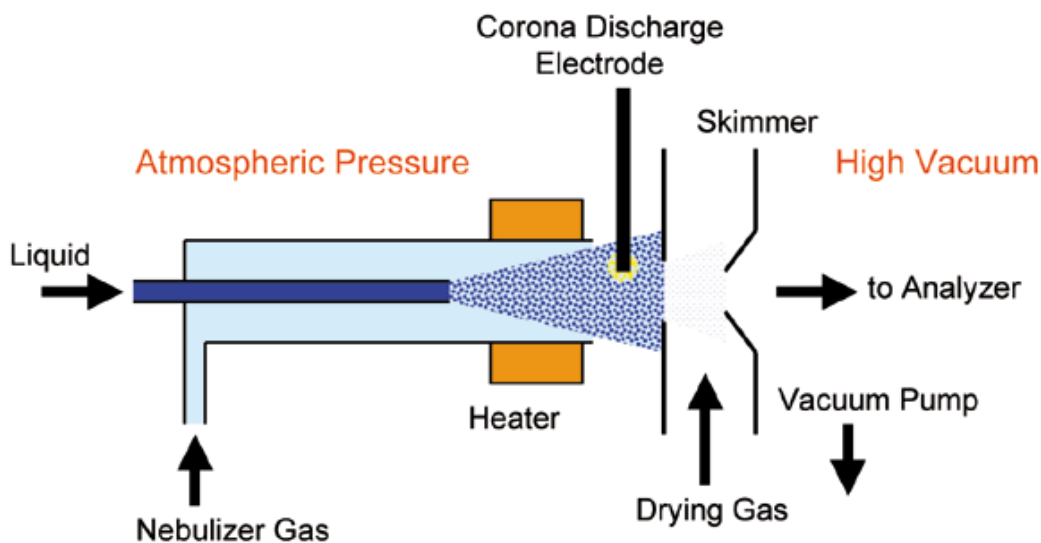


圖 1-3 大氣壓力化學游離源示意圖[29]

1.4.1 即時直接分析法

因電漿的組成成分複雜，使得其詳細的游離機制也相對複雜，2005 年時 R. B. Cody 等人[30]發展了即時直接分析法(Direct Analysis In Real Time, DART)，其裝置圖如圖 1-4 所示。運作原理為運用一金屬細針上施以 1-5 kV 之高壓直流電作為電極，所產生的電漿在管中惰性氣體的帶動下，通過以兩金屬圓盤間所構成之多孔電極(Perforated-plate Electrode)後，透過電極偏壓的作用之下可以達到過濾離子的效果，使得最終送出之物種僅有介穩態的物質。在出口端設有一加熱區加熱後並可切換正負離子模式，DART 主要應用於監測化學試劑，並可做為有毒化學物質的感測器，為現今市場中廣泛使用的一種常壓電漿游離技術。

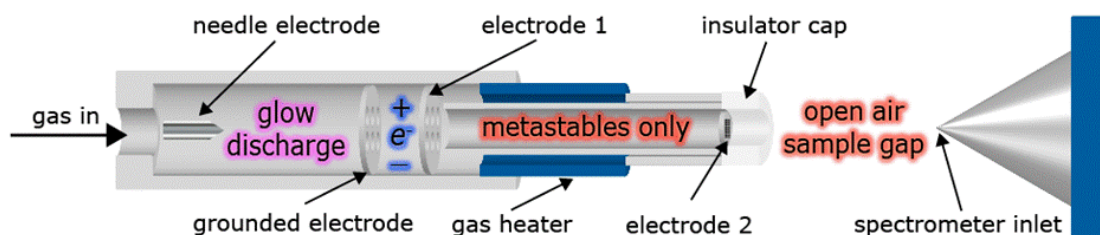


圖 1-4 即時直接分析游離法示意圖[30]

1.4.2 低溫電漿游離法

低溫電漿游離法是於 2008 年由 J. D. Harper 等人[31]以介電質放電為基礎，所發展出的一種新型態直接脫附式游離源，稱之為低溫電漿游離探針 (Low-Temperature Plasma Ionization, LTP)，如圖 1-5 所示，該游離源裝置是由介電質的材料與一環狀電極、一內部柱狀電極同軸排列而成，其產生電漿的機制類似於介電質放電電漿游離法 (Dielectric Barrier Discharge Ionization, DBDI)，以交流電做為電源驅動產生電漿，該電漿的溫度約為 30°C，故稱之為低溫電漿。

其原理是利用流量小於 0.4 SLM 之氮氣在交流高壓電場下所產生之電漿，游離空氣、水氣進而間接使分析物帶電或直接游離分析物分子，施加的交流電壓為 3 kV，2.5 kHz，功率約為 1 W。除可應用於氣體的分析，也能直接對固態及液態的樣品進行脫附游離。

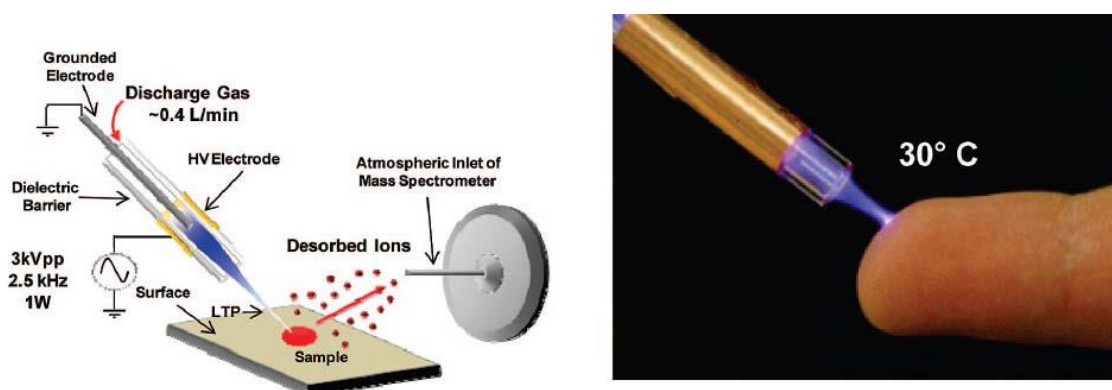


圖 1-5 低溫電漿游離法裝置示意圖與實際影像[31]

1.4.3 介電質放電游離法

此介電質放電游離法(Dielectric Discharge Barrier Ionization, DBDI)是在 2007 年由中國的 N. Na 等人[32]所發表，此乃首次有人利用介電質放電作為常壓電漿游離源，如圖 1-6 所示，其原理是利用一放置待測樣品之玻璃平板作為介電質材料，置放於施加高電壓長 20 mm，內徑為 0.2 mm 之中空不鏽鋼金屬針與平板之接地銅電極之間。針內通入氮氣或其他氣體，並在針端上施加頻率為 20.3 kHz，功率為 30

W，3.5 – 4.5 kV 的高壓交流電，穩定的介電質放電電漿便在兩電極中間生成，用來脫附和游離平板上所放置的待測分析物，此法常用來分析胺基酸。

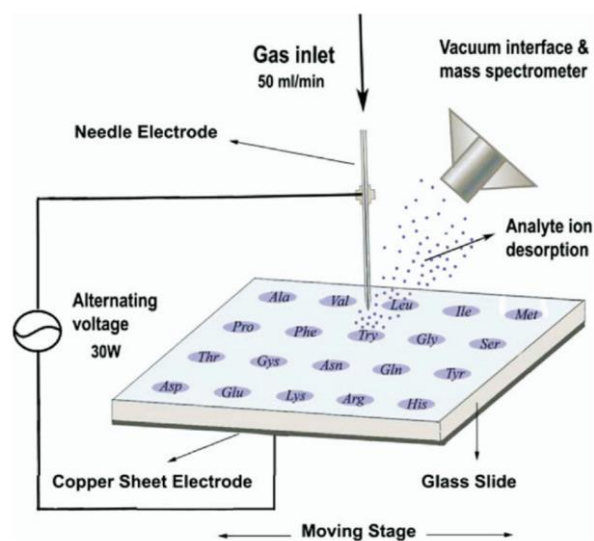


圖 1-6 介電質放電電漿游離法裝置示意圖[32]

1.4.4 介電質放電游離法

於 2009 年，H. Hayen 等人[33]提出一個新式的游離源系統，稱之為介電質放電電漿游離法(Dielectric Discharge Barrier Ionization, DBDI)，與上節所介紹之 DBDI 系統名稱簡寫上雖然一樣，但實際之架構卻全然不同。如圖 1-7 所示，此游離法是透過在玻璃管外壁設置兩個環狀的金屬電極，並在玻璃管中間通入流量 150 mL/min 的氬氣後，給予 35 kHz、5 kV 之高壓脈衝以產生電漿。



圖 1-7 介電質放電游離法 [33]

1.5 論文架構

本論文將分為五個章節進行介紹，詳細架構如下：

第一章 緒論

本章節將節略敘述質譜分析發展之歷史，由傳統真空游離法開始介紹，直到現今幾種環境質譜游離法，及本研究所欲整合之兩大基本游離源分類：電噴灑游離法以及大氣壓力電漿游離法之發展及原理介紹，並就其中幾項重要的大氣壓游離系統原理進行文獻回顧以及介紹。

第二章 動機目的及原理

本章節承接第一章節所介紹的兩大類環境質譜游離法(電噴灑法游離法及大氣電漿游離法)之原理及游離過程進行探討，以及兩游離源之差異性，並由於單游離系統之待測物性質的限制，而促使多種整合不同單游離源於一系統內之複合型游離源被成功地開發出來，章節內將對幾個影響本研究所開發之游離源系統影響深遠之複合式游離源系統之配置及原理略作說明。

第三章 材料與實驗方法

在本章節中將描述在開發本對稱型同軸式雙游離源系統時，實驗中所用到的所有藥品、樣品和儀器裝置略作說明。並就本研究之對稱型同軸式雙游離源之設計架構原理進行介紹，最後將對系統內四個重要的系統參數分為兩個部分，電噴灑之參數(電噴灑出口與玻璃管出口間之距離、電噴灑電壓和電噴灑溶液注射速率)及電漿之參數(氬氣氣體流量)，進行實驗以便探討及調整，進而優化系統的效能。

第四章 實驗結果與討論

第四章節先對本研究所開發之同軸雙游離源系統與傳統直線型同軸式雙游離源之電漿性質進行 OES 光譜之量測，之後再將兩種不同裝置於長時間下之總離子濃度和訊號穩定度進行比較與討論，最後使用所開發之對稱型同軸式雙游離源對

待測物進行質譜量測之結果圖，分為三個模式(單電漿模式、單電噴灑模式以及雙游離源模式)下分別對不同種類的化合物及天然物進行成分的分析檢測，並就質譜結果圖進行討論及分析，證明本研究所開發之游離源系統可於自由切換於三個模式下，根據不同的待測物性質進行量測。

第五章 結論和未來展望

第五章節為總結前面四個章節的結果，對本研究所開發出之對稱型同軸式雙游離源系統與傳統直線型同軸式雙游離源系統做比較與評估，並對在三種不同模式下所量測之標準品和天然物的結果做出總結，於未來展望部分，將本研究所未完成及不足的部分進行描述，如玻璃管內之氣體流場和電場之分析，以及大分子生化樣品和其他的天然物分子，進行雙游離源之量測。

第二章 動機目的及原理

2.1 電噴灑游離原理

在此章節中將對現今學術及各領域中最为廣泛使用的游離法：電噴灑游離法之原理進行介紹。電噴灑游離法離子的產生過程可由圖 2-1 為表示，而電噴灑產生離子的過程與游離機制也早已被深入探討過，目前公認的理論可以簡單分成三個部分：霧化、去溶劑和游離。

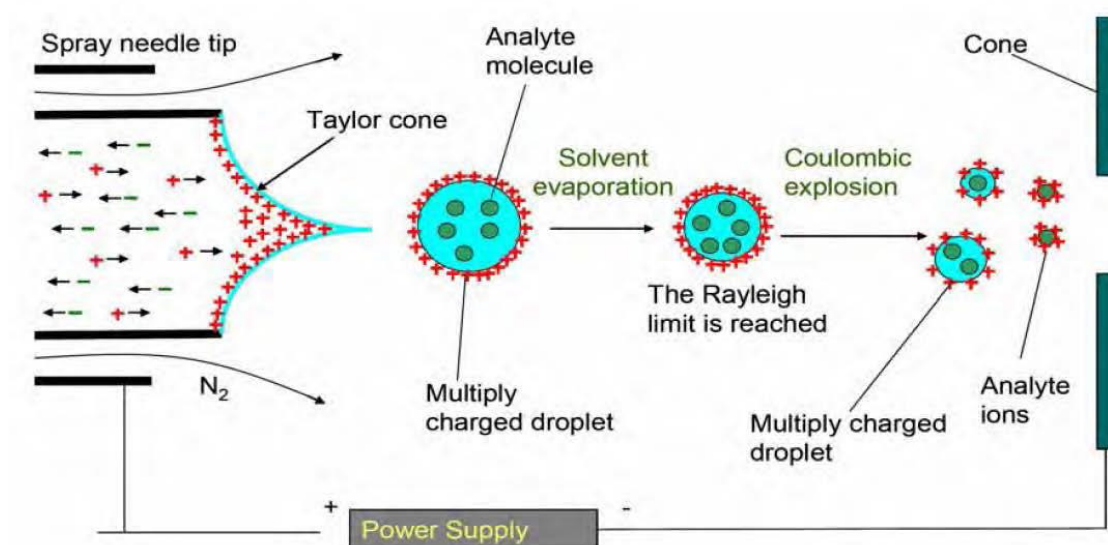


圖 2-1 電噴灑游離法(ESI)之帶電離子形成過程示意圖[23]

2.1.1 霧化

電噴灑游離法的第一個階段：霧化(Nebulization)，是先經由 syringe pump 帶動分析物溶液低速推進並在其管道前端設置一毛細管(100-300 μm , id)，並在此毛細管上施以 2-5 kV 的高電壓，當溶液中所施加電壓為正時，帶正電荷的離子就會因正電場的排斥效應而往毛細管出口移動，帶負電荷的離子則會往電極方向移動，進而產生電荷分離，反之施加負電位時移動方向便會相反。原先液滴在管口因表面張力的原因而形成半球形，但當受到電場排斥作用的離子在毛細管的出口處持續累積的情況下，使得出口端的溶液形成圓錐狀的泰勒錐(Taylor Cone)。當施加之電場增加到一定程度，電荷的累積會使得電荷之間的庫倫斥力上升，而當庫倫斥力超過溶

液的表面張力臨界值，毛細管出口處的泰勒錐尖端處便會產生液滴的爆裂現象，並向外濺出帶電荷的微小液滴，進而形成所謂的電噴灑霧狀雲(ESI plume)，此一過程稱之為霧化。

2.1.2 去溶劑

第二個階段去溶劑 (Desolvation)，為當由毛細管前端噴灑出去的帶電液滴在飛行過程中因有著很大的表面積比，使得溶劑快速地揮發，微液滴的體積迅速地縮小，但因為微液滴中所含的電荷數不變，相對地電荷密度便逐漸上升，直到電荷斥力再度突破液滴之表面張力後，便會進一步產生爆裂現象而產生更多更微小的微液滴，如此反覆的進行此步驟使得液滴在極短的時間之內體積變得相當小。

2.1.3 游離

最後一個階段為游離(Ionization)，從微液滴至形成氣相單價或多價電荷離子的過程及產生機制，目前在學術界存在著兩種可能的機制，一派是於 1968 年 Dole 等人[23]所提出的電荷殘留模型 (Charge Residue Model, CRM)，另一派則是於 1976 年 Iribarne 與 Thompson[34]所提出的離子揮發理論 (Ion Evaporation Model, IEM)。

電荷殘留模型

此電荷殘留模型 (Charge Residue Model, CRM) 是由 Dole 的研究團隊[23]所提出，再由 Rollgen 延伸解釋，此模型的假設主要是在描述不同分子之間的表面活性均有所不同，在飛行過程當中，較大的液滴再度爆裂成微小液滴時，表面活性大之分子較易跑到分裂出的微小液滴中，形成充滿較多單一離子的液滴，最後每個微小液滴皆只含有一分析物分子。當溶劑完全揮發之後，微液滴當中所含之電荷便會留在分析物分子上，使其帶上電荷進而完成電噴灑之游離步驟，如圖 2-2(a)所示，此模型較適用於大分子分析物。

離子揮發理論

此離子揮發理論(Ion Evaporation Model, IEM)認為帶有多價電荷的氣相離子不一定只在完全將溶劑揮發後才會形成，而是帶有電荷之液滴在飛行的過程當中，由於溶劑經過持續的揮發以及爆裂後，導致微液滴之表面電場發生變化，使得微液滴的部分體積被排出，當中夾雜著分析物，而在排出之過程當中，微液滴裡也會被分析物帶走部分電荷，使得分析物帶上一些電荷，且在飛行過程中，不斷地重複這樣的過程，最終使得剩下帶有電荷的氣相分析物離子，如圖 2-2(b)所示，此一理論較適用於小分子分析物上。

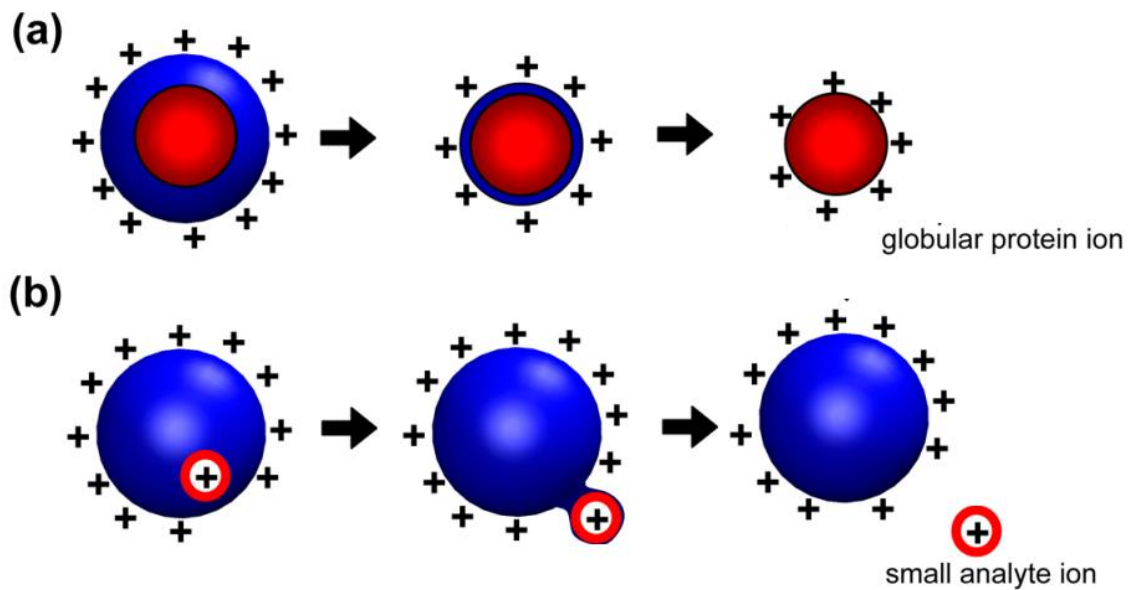
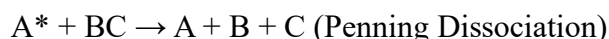
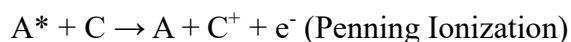


圖 2-2 電噴灑氣相帶電離子之生成機制。(a)電荷殘留模型，(b)離子揮發模型[35]

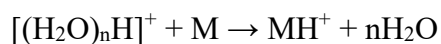
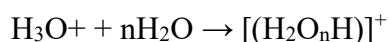
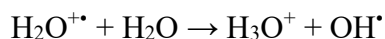
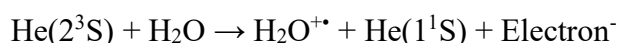
2.2 電漿游離原理

經由 DART [30]的文獻實驗結果證實，電漿游離的正離子和負離子的形成機制主要有兩種機制存在，分別是潘寧游離(Penning Ionization)或稱作表面潘寧游離(Surface Penning Ionization)為主，以及潘寧碰撞(Penning Process)，其原理主要是利

用激發態物種(A*)來去撞擊中性分子，使得中性分子被游離或者產生解離，其過程可由下方式子表示：(BC 是分子，而 B 和 C 兩者為分解碰撞所產生的自由基)



而在 DART 文獻中所推測的游離機制如下方所示：



DART 是利用高壓直流放電方式對鈍性氣體(氮氣或氬氣)進行放電而產生電漿，在電漿中形成的亞穩態氬氣分子和大氣中的水分子進行碰撞而產生水的自由基陽離子(H₂O⁺)，此離子會再和另一水分子作用而產生水合離子(H₃O⁺)，此水合離子再與多個水分子反應則會形成水簇離子[(H₂O⁺)_nH]⁺，當氣相分析物存在的時候，則會與水合離子進行離子-分子反應(Ion-Molecular Reaction)以產生分析物正離子，可以說 DART 是間接使樣本游離帶電。

2.3 電噴灑游離與電漿游離之比較

表 2-1 為電噴灑游離與電漿游離之差異表，以分子量來區隔，ESI 的可偵測質量範圍遠遠超過電漿游離法的極限 1500 Da。而在待測物特性的部分，ESI 常用於偵測高極性之化合物，不適用於極端非極性化合物如苯等；電漿則是適用於弱極性和非極性的物種，而不適用非揮發性樣品以及熱穩定性差的樣品。

再就兩者因游離機制的不同，所產生的離子形式也有所不同。ESI 產生離子的機制為 IMR 所產生的 MH⁺以及透過 CRM/IEM 所產生帶多價電荷的 MH_nⁿ⁺形式。

而電漿產生離子的形式除同樣有 IMR 外，便是透過潘寧游離所產生的 M^+ 離子。最後就兩者代表性的待測物種做介紹，ESI 常用於高極性化合物、大分子、蛋白質、肽類、低聚核苷酸等生物分子；胺類、季銨鹽等；含雜原子化合物如氨基甲酸酯。而電漿則適用於弱極性/中等極性的小分子，如脂肪酸，鄰苯二甲酸等；含雜原子化合物如氨基甲酸酯、脲等。

表 2-1 電噴灑游離與電漿游離之差異表

	ESI	Plasma
分子量	可達數十萬 Da	< 1500 Da
待測物極性	極性	弱極性/非極性
產生離子	MH^+ , MH_n^{n+}	M^+ , MH^+
常見代表性 待測物	蛋白質	易揮發小分子化合物

2.4 現有之複合游離源介紹

近年來，隨著各項基礎游離源技術發展愈趨純熟，慢慢地開始出現將各種現有之游離源系統所組合而成的複合式游離源，其優勢在於能夠結合各游離源間的優點，同時分析不同性質的分析物，而不會有單一游離源系統的限制及缺點。例如電噴灑游離源所分析的極性分子及大分子量的生物分子量測、大氣電漿游離源所分析的弱極性和非極性分子量測及雷射脫附游離法的脫附特性等等，以下將對於現有之複合游離源進行介紹。

2.4.1 市面上已存在之複合型游離源

市面上已有許多結合不同游離源之複合式游離源系統存在[36-39]，如圖 2-3

所示為 Agilent Multimode Source 的雙游離源質譜儀，結合了 ESI 以及 APCI 兩大系統於同一腔體中，分析物溶液先經 HPLC 進行層析分離後透過 syringe pump 推動後，透過毛細管進到 ESI 端噴出，毛細管出口端的四周施以高速氣體增加 ESI 所噴出微液滴的揮發速率，分析物溶液中所含有的極性分子便會由 ESI 端帶電游離。並於質譜入口前端架設一 APCI 之金屬針尖，施以 2–6 kV 的高壓直流電，分析物溶液中所含有的弱極性和非極性分子便能經由 APCI 端進行帶電游離，分析物同時被 ESI 及 APCI 兩種不同類型的游離源進行游離，達到同時偵測極性與非極性物質的需求。

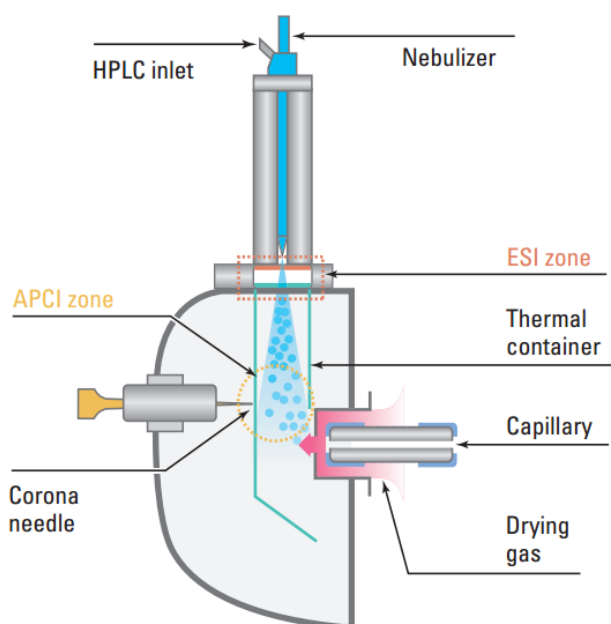


圖 2-3 結合 ESI 及 APCI 游離源之市售質譜儀(Agilent Multimode Source)[40]

2.4.2 同軸式雙游離源

如圖 2-4 所示，此為本校謝建台教授研究室博士班學生張修獻學長所提出之多功能大氣壓力游離源系統。結合了 LTP 游離源及電噴灑游離源並輔以雷射進行脫附，以達到同時偵測極性以及非極性之分析物。採用一不鏽鋼針置於玻璃管中央作為內電極加上外圍環狀電極的形式通以交流高壓 4.3 kV - 8.3 kV 以產生介電質放電電漿，carrier gas 為氮氣，電噴灑電壓為 4.5 kV。

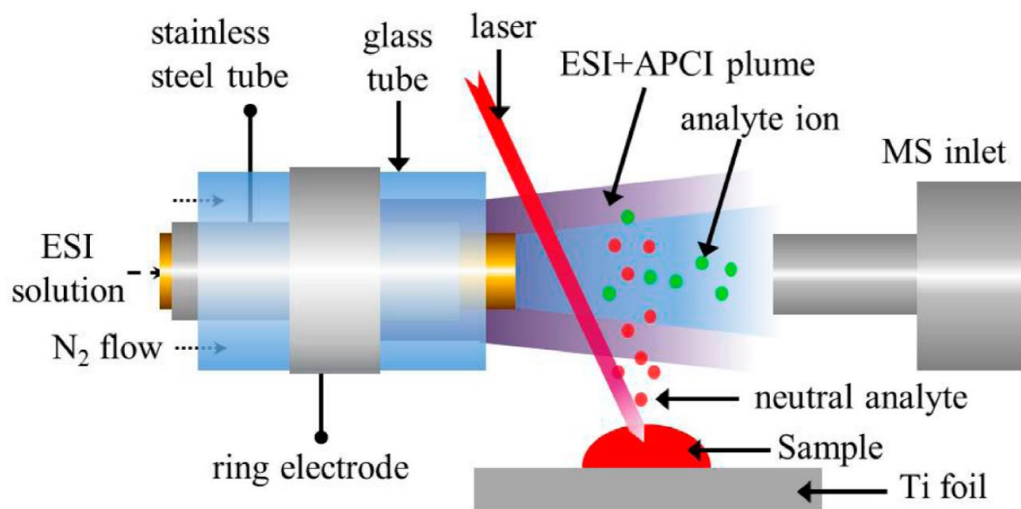


圖 2-4 同軸式雙游離源[41]

2.5 對稱型介電質放電電漿游離源

此節將介紹由本實驗室江政鴻學長於 2012 年所發展出之對稱 T 型介電質放電電漿游離源[42]。由於對稱型的電極及管道設計，且兩電極上交流高壓互為反向，使得電漿產生區的中心電壓為零，成功消除了傳統直線型介電質放電電漿裝置於出口處殘留高電壓的缺點，可在穩定、不破壞分析物及極少碎片產生的情況下對分析物進行游離，圖 2-5 為對稱 T 型介電質放電電漿游離源裝置示意圖。

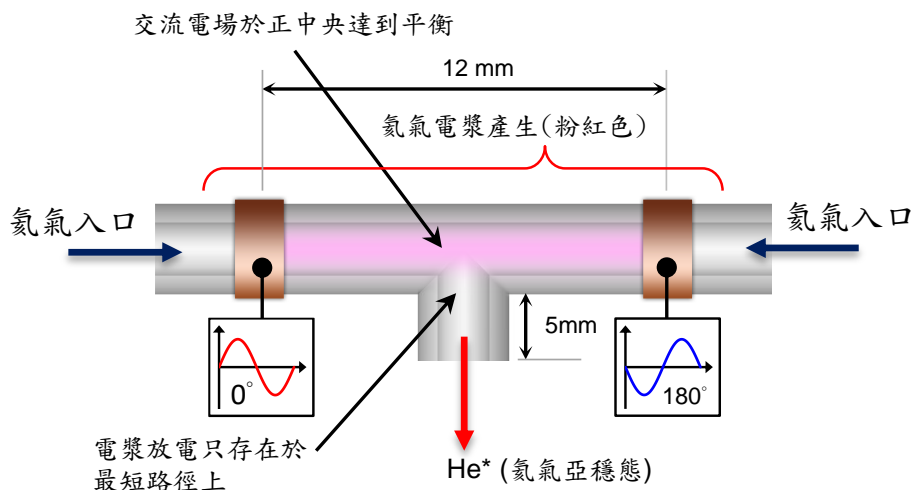


圖 2-5 對稱 T 型介電質放電電漿游離源裝置示意圖[42]

2.6 研究動機與目的

2.6.1 研究動機

根據前面章節所介紹過之幾種游離源系統，本研究希望能開發出一創新的游離源系統，藉由整合電噴灑游離法及常壓大氣電漿游離法的特性，使得可以同時測量極性與非極性物質，並也可依照分析物的種類及特性，可隨時在三種不同模式(單電漿模式、單電噴灑模式以及雙游離源模式)之間進行切換使用。並希望能解決傳統直線型電漿因出口殘留電壓的因素，在雙游離源模式下與電噴灑共存，會使噴灑狀況變得不穩定的問題。

2.6.2 研究目的

本研究希望設計出一整合常壓平衡電漿游離系統，以及電噴灑游離系統之同軸式雙游離源系統，其中電漿系統的設計參照本實驗室學長之前所提出之 T 型平衡電漿游離源架構，透過平衡電極及反向交流電的設計，使電漿中心處電位為零，解決電噴灑與電漿共存時不穩定的問題。並就幾項影響系統效能重大的實驗參數進行研究探討，希望能優化此系統之游離效能，找出一組較佳的實驗參數。並希望能在雙游離源模式下進行長時間的量測與傳統直線雙游離源做比較，證實此系統的確能夠穩定且長時間的輸出高濃度的離子。最後透過幾組標準品及天然物做為待測分析物，期望能驗證系統可切換於不同模式下均能有不錯的量測結果，且證實可同時測量出極性與非極性的物質。

第三章 實驗與方法

本章節將介紹本研究中所使用到之各類藥品配置和儀器裝置，以及開發出的對稱型同軸式雙游離源裝置的架構設計概念，與傳統直線型同軸式雙游離源之差異性。並介紹系統之架構及實驗進樣之方法，最後將對雙游離源系統之效能參數進行優化討論，選擇了四個具有代表性且影響實驗結果巨大的游離源裝置參數進行總離子濃度量測並就結果與數位顯微鏡拍攝之影像進行討論，以便優化此對稱型同軸式雙游離源系統的游離效能。

3.1 實驗藥品及樣品

研究中所使用之氬氣和氮氣均購自精上氣體，純度為 4N5。甲醇(HPCL 級)、無水酒精(99.5%)、正己烷(95%)、正十四烷、正十六烷、維他命(B₁、B₂、D₂)、丙酮和苯均購自友和貿易股份有限公司。玻璃注射針筒(容量為 250 μ L)、熔融矽毛細管(內徑 100 μ m / 外徑 365 μ m)購自恆奕企業有限公司。

3.2 實驗裝置

3.2.1 氬氣流量計

由於實驗中所選用之氣體為氬氣，分子量遠小於一般用來產生電漿之氣體如空氣、氮氣、氧氣及氫氣等。使用一般市售之浮球流量計(多用於氮氣及空氣)，會有誤差的情形產生，故而採用購自 New-Flow 的氬氣專用流量控制器(TLFC-07-A-1-W-2-B-1-1, Taiwan)，於流量控制上的精確度較高，可於參數優化時，對氬氣流量之控制進行微調，儀器如圖 3-1 所示。



圖 3-1 New-Flow 電子式質量流量控制器

3.2.2 方型撓式超薄電熱片

方型撓式超薄電熱片如圖 3-2 所示，購自台灣金龍俊科技股份有限公司，其適用電壓為 110 V，寬度為 20 mm，長度為 40 mm，可升溫至 210°C，配合 PID 控制器以便隨時控制溫度高低，將其貼附於金屬基板下，當待測物不易揮發時進行加熱脫附。



圖 3-2 方型撓式超薄電熱片

3.2.3 光譜儀

本實驗中所採用的光譜儀為 Ocean optics HR4000 高解析度光譜儀(Ocean optics, HR4000, USA)，如圖 3-3 所示，其解析度維 0.1 nm，使用 USB 2.0 介面，可記錄之波長範圍記錄維 190~1100 nm，收光時會於光纖前端加裝一個光準直器(Collimator)輔助收光以彌補光強度的不足。



圖 3-3 Ocean optics HR4000 高解析度光譜儀

3.2.4 離子阱質譜儀

本研究實驗中所使用的離子阱質譜儀(Ion Trap Mass Spectrometer)如圖 3-4 所示，為 Thermo(Agilent, United states)所製造生產，型號為 LCQ Deca XP。前端可搭配 ESI 或 APCI 等原廠游離源，亦可拆卸前端腔體後變為開放式之入口介面，搭配本研究所自製的同軸式雙游離源方便進行開發研究之使用。儀器本身自配有 syringe pump，可由質譜儀控制電腦端進行電噴灑溶液注射速率之大小。Thermo LCQ Deca XP 的質量掃瞄範圍有三種模式：低分子量模式為 15 - 200 amu，一般模式為 50 - 2000 amu 或是使用高分子量模式達到 200 - 3000 amu，並具備多次質量分析功能(MS^n)，可對單一分子離子峰訊號進行二次甚至三次以上碰撞後量測其斷鍵後之分子訊號，以判定待測物之分子結構。



圖 3-4 Thermo LCQ Deca XP 離子阱質譜儀

3.2.5 數位攝影設備

1. USB 數位顯微鏡：用於拍攝電噴灑時毛細管前端之噴灑情況，以便實驗時即時觀察用，本 USB 數位顯微鏡，如圖 3-8 所示，購自禾樺電子，放大倍數最大達 500 倍。動態解析度 1600x1200，自帶可調式光源及 snapshot 按鈕進行實時截圖，以 USB 連結電腦使用及存取。
2. 數位單眼相機：用於拍攝各項裝置之照片使用，由 Nikon 公司所生產製造，型號為 D5100，最高可拍攝 1620 萬畫素相片和錄製 1080 P 之影像。



圖 3-5 USB 數位顯微鏡

3.2.6 電漿高壓交流模組及電噴灑直流高壓輸出

電漿之交流高壓輸出流程為由一台小型直流電源供應器提供 7-12 V 的直流電，再透過實驗室所自製開發之雙輸出脈衝產生器將電源供應器之直流電訊號轉為脈衝訊號後，最後經由一高壓變壓器整流變壓後輸出 1.5-2 kV 之交流高壓至裝置上電極，以便驅動產生常壓 DBD 氬氣電漿。

直流電源供應器為海基國際企業股份有限公司所生產製造，其型號為 DP-3630S，如圖 3-6(a)所示，可輸出 1-36 V 之直流電，具定電壓及定電流兩種工作模式，實驗室自製之雙輸出脈衝產生器如圖 3-6(b)所示。

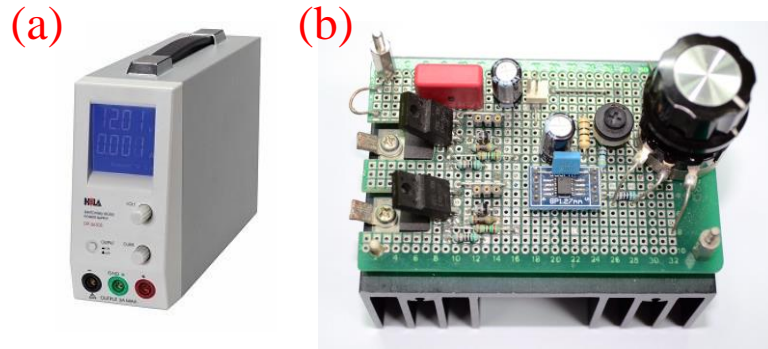


圖 3-6 (a)為直流電源供應器，(b)為雙輸出脈衝產生器

而實驗中所施加於電噴灑毛細管端之直流高壓來自質譜儀器內部，原先是提供原廠電噴灑游離源使用，最高輸出達 8 kV 之直流電壓，其電壓大小由質譜儀附設電腦上之軟體直接控制。

3.3 同軸雙游離源裝置的設計

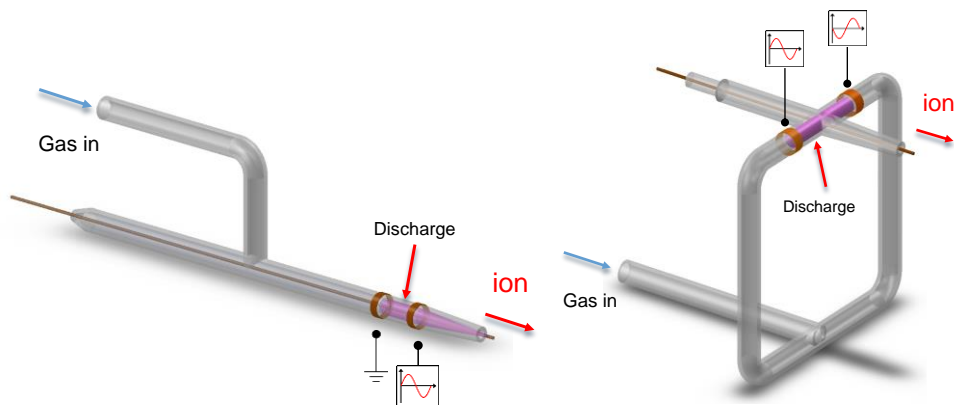


圖 3-7 同軸雙游離源裝置示意圖，(a)為傳統直線型同軸式雙游離源裝置，(b)為對稱型同軸式雙游離源裝置

圖 3-7 為傳統直線型同軸式雙游離源裝置和本研究所提出的對稱型同軸式雙游離源裝置之設計配置圖，裝置是由多段玻璃管燒製接合而成，並將毛細管套進一小段玻璃管與游離源裝置之玻璃管緊密接合，以保持毛細管位於玻璃管正中央處，作為電噴灑端。圖 3-7(a)玻璃管上之兩環狀銅箔電極間距為 6 mm，施加於圖 3-7(b)玻璃管上之兩環狀銅箔電極間距為 12 mm，兩種裝置之電漿產生區中心到玻璃管

出口處均為 10 mm。玻璃管之燒製及材料本身均購自南成玻璃，玻璃管未經加熱處理拉尖前(氬氣進氣口)之內徑為 2 mm，外徑為 3 mm。此種尺寸之玻璃管機械強度尚佳，小於此內外徑之玻璃管即屬特殊用途之毛細管，強度差且容易斷裂。

經加熱處理拉尖後(電漿出口處)之玻璃管內徑為 1 mm，外徑為 2 mm。經過拉尖後的玻璃管截面積縮小 4 倍，使得氬氣流量不變的情況下能使得流速變成 4 倍。氬氣流量不變的情況下，流速增加後可使電噴灑所噴出之微液滴珠揮發的更快，液滴更小，電噴灑訊號更加穩定且不會對質譜儀前段真空造成破壞。

輸入對稱型同軸式雙游離源裝置兩端電極之交流電互為反向，交流電場於電漿產生區之中央處達成平衡，電位為零。消除了傳統型電極在出口處所殘留之電壓，避免高壓直接對空氣和樣本放電，減少氮氧化物、水和離子和脆弱樣品碎片離子的產生。也使得雙游離源模式時，不會有額外的電場干擾到電噴灑的離子產生，進而可長時間穩定地使電漿游離與電噴灑游離共存。

3.4 熔融矽毛細管口徑對電噴灑之影響

未經處理前的熔融矽毛細管之內徑約為 100 μm ，外徑約為 370 μm 。將毛細管放置水平固定於毛細管裁切器中，旁邊輔以瓦斯噴槍對其前端進行加熱處理後，沿水平方向進行拉伸，最後再以裁切器截斷。經由熱處理拉尖之熔融矽毛細管之內徑約為 18 μm ，外徑約為 55 μm 。圖 3-8 (a),(b) 為 SEM 下所拍攝的未經熱處理之熔融矽毛細管截斷面俯視圖及前視圖，圖 3-8 (c),(d) 為經由熱處理拉尖後之熔融矽毛細管截斷面俯視圖及前視圖。

經加熱拉尖後之熔融矽毛細管作為電噴灑噴頭使用時，因管徑於出口處急遽變小，周圍流過的氬氣順著拉尖處對電噴灑泰勒錐處形成的剪力增加，加上電噴灑溶液的流速隨著管徑縮小了 5 倍而增加所噴出的微液滴平均直徑也跟著變小，不僅減少電噴灑溶液的消耗量且使得揮發成氣相帶電離子的時間縮短。

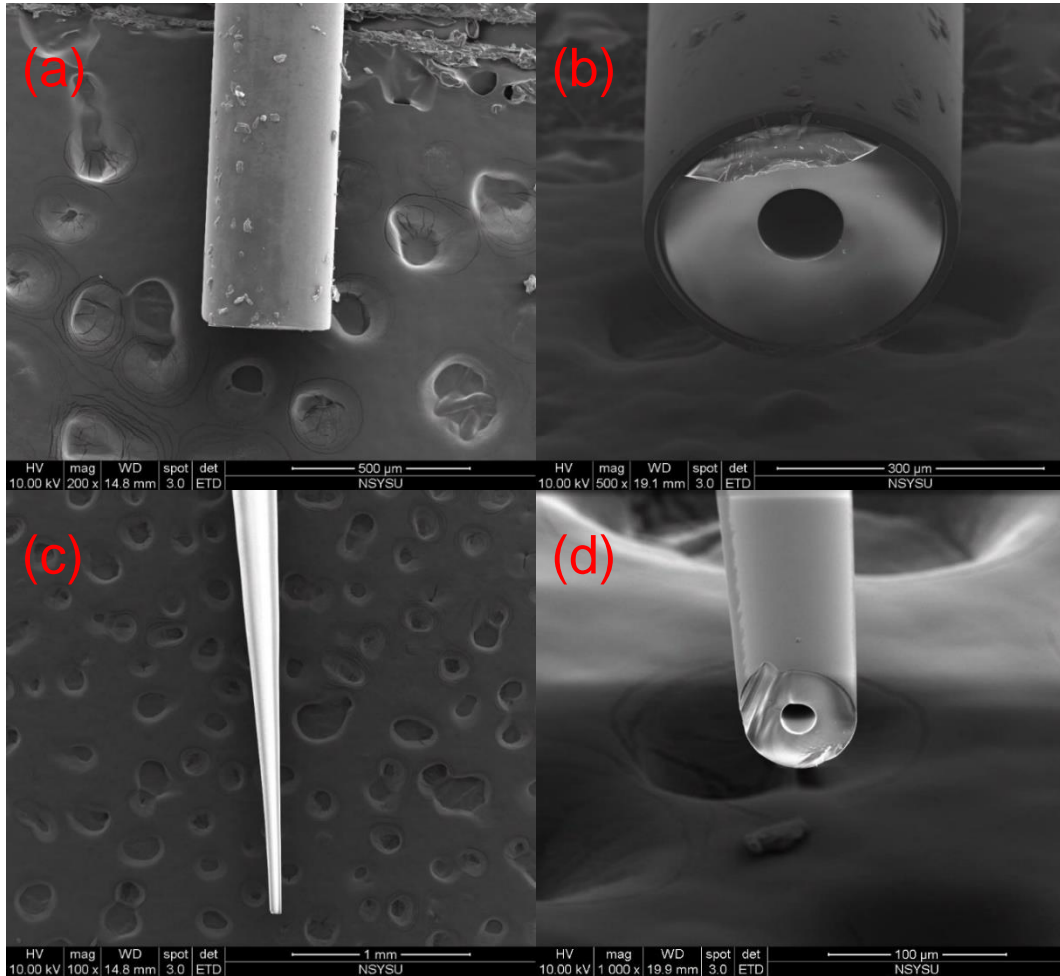


圖 3-8 (a),(b)為未經處理之熔融矽毛細管之 SEM 拍攝圖，(c),(d)為經過加熱處理拉尖之熔融矽毛細管之 SEM 拍攝圖

3.5 同軸雙游離源系統架構

本研究所開發之對稱型同軸式雙游離源系統之主軸為結合常壓對稱型 DBD 氦氣電漿與電噴灑游離源應用於環境質譜分析，並輔以光譜觀測電漿之性質，數位顯微鏡監控及拍攝電噴灑情形。樣品可以選擇兩種進樣方式，一為將待測物溶入電噴灑溶液中，隨著噴灑帶電時同時被電漿所游離，抑或是遇到需要加熱揮發之分析物，可將其置放於金屬基板上以電熱片給予加熱。

毛細管口超出玻璃管 2 mm，施加於電極之電漿交流電壓為 1.5-2 kV，電噴灑之直流電壓為 4.5 kV，電噴灑溶液之注射速率為 0.25 μL/min。

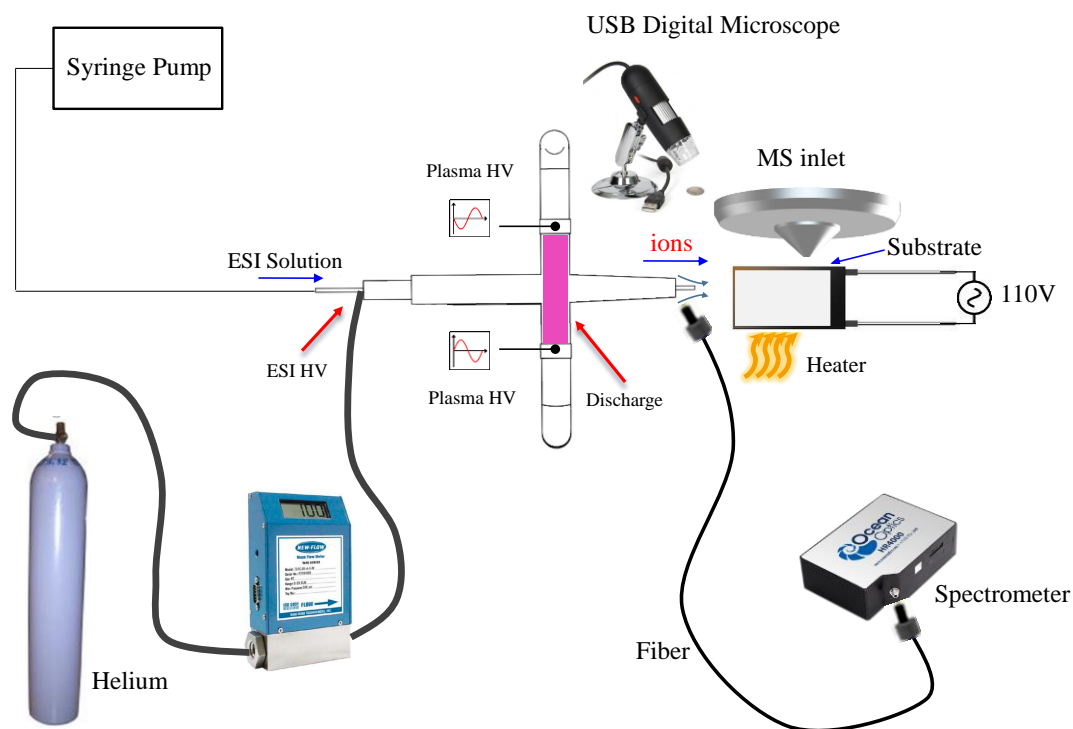


圖 3-9 對稱型同軸式雙游離源系統架構圖

3.6 同軸雙游離源之參數探討

為了優化同軸雙游離源系統，此章節將介紹並探討對本研究之系統影響巨大之幾個參數。參數將分為兩個部分進行探討，電噴灑之參數(電噴灑出口與玻璃管出口間之距離、電噴灑電壓和電噴灑溶液注射速率)及電漿之參數(氬氣氣體流量)，對於總離子濃度及訊號穩定度之影響和實際拍攝圖，實驗中所使用之電噴灑溶液皆為 50%之甲醇水溶液。

3.6.1 毛細管與玻璃管出口間距對離子濃度之影響

首先將對於系統在雙游離源模式下影響電噴灑訊號濃度最大的參數(毛細管出口與玻璃管出口間距)進行探討及優化。如圖 3-10 所示，固定玻璃管出口與質譜儀入口處為 10 mm 及 5 mm，將熔融矽毛細管於玻璃管內進行移動，玻璃管出口與毛細管出口兩者切齊時視為 0，毛細管超出玻璃管外為正，管內則為負值。由 -2 mm 處每隔三分鐘移動一次，紀錄並觀察總離子濃度之變化以及實際噴灑狀況之情形，直到 +2 mm 處為止。

如圖 3-11 所示，當毛細管出口未超出玻璃管出口時，質譜圖上幾乎沒有任何訊號峰產生，只有些許間斷式的電噴灑情形出現，而大部分時間毛細管前端出口都懸掛著液珠並無電噴灑泰勒錐的產生，隨著 syringe pump 的推動，液珠的體積逐漸增大後，常會沿著毛細管周圍回流至玻璃管內，堵塞住氦氣氣體的管道。

直至毛細管漸漸超出玻璃管出口時，質譜圖上才開始出現連續的電噴灑訊號，而到了+2 mm 處的訊號最為穩定且總離子濃度最高。之後隨著毛細管出口與玻璃管出口愈來愈遠，超過+3 mm 處後，離子濃度便又開始出現不穩定的情形，電噴灑現象亦開始出現間斷式的停歇，最後到達+5 mm 處訊號更加上下震盪，離質譜入口也太過靠近，容易因質譜入口前端與毛細管之電位差而產生瞬間電弧的情況，對質譜入口前端之控制晶片傷害甚大。故而最後選定之毛細管出口之位置為超出玻璃管管口+2 mm 處，後續實驗中若無特別強調改變，均以此為質參數為基準進行待測物之量測。

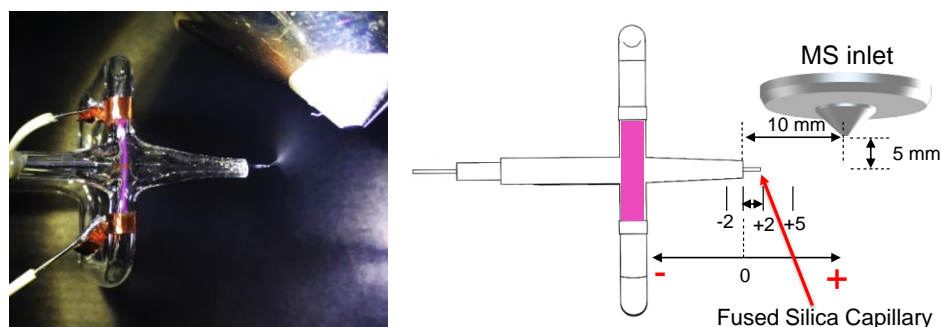


圖 3-10 毛細管出口與玻璃管出口間距實際拍攝及示意圖

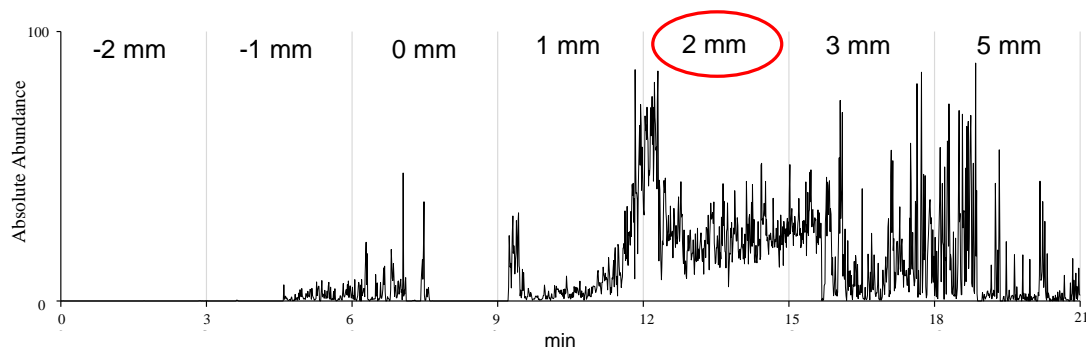


圖 3-11 毛細管與玻璃管出口間距對離子濃度影響之關係圖

3.6.2 電噴灑電壓對離子濃度之影響

第二個所探討的參數為施加於毛細管內之 50% 甲醇水電噴灑溶液之高壓交流電電壓大小對於噴灑之離子濃度、穩定度的影響及實際電噴灑之拍攝圖，如圖 3-12 所示。施加之直流電噴灑電壓由 2.0 kV 開始，每隔 2 分鐘增加 0.5 kV，最高至 6 kV。從圖可見，隨著電噴灑電壓的增加，離子濃度也隨之上升，直到電壓加至 5 kV 以上時，電噴灑情形開始出現不穩定的情況且電壓過高有可能會在毛細管出口處與質譜入口產生瞬間電弧的情形，容易對質譜入口前端的控制晶片產生破壞。

而由實際拍攝圖可見，電噴灑電壓於 2 kV 時，因質譜入口與毛細管間之電場不大的關係，電噴灑角度與毛細管平行且較不明顯，而當電壓增高後，噴灑角度開始向質譜入口處出現偏移，且噴灑現象變得容易以肉眼進行觀察。一直增加到 5.5 kV 以上，電噴灑處中心開始出現一道水線直接射往質譜入口處，此為不完全噴灑，訊號也隨之變得不穩定。故為了保護機台之安全以及穩定的訊號，最後所採用的電噴灑電壓大小為 4.5 kV，後續實驗若無強調，均為此值。

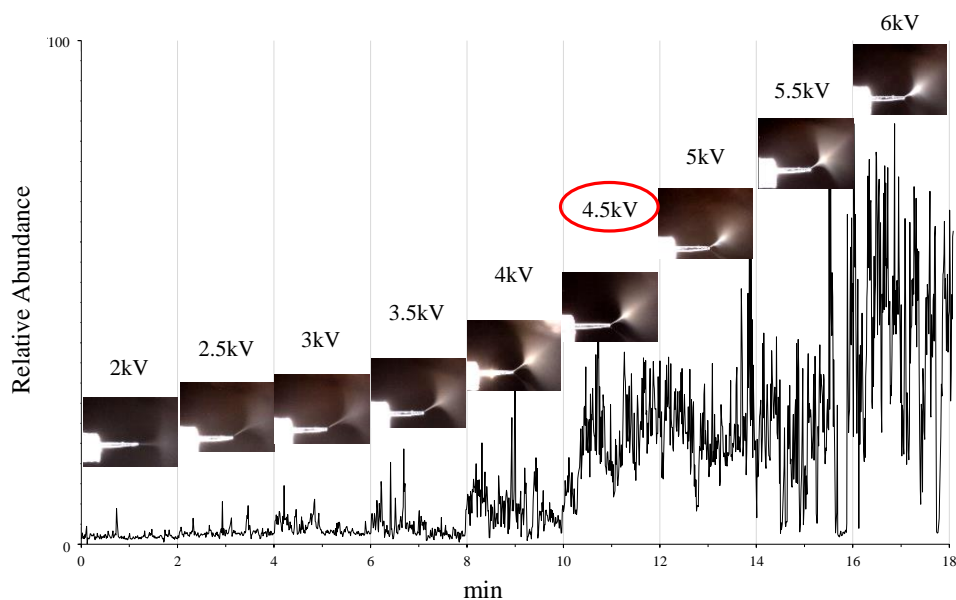


圖 3-12 電噴灑電壓對總離子濃度之影響

3.6.3 電噴灑溶液注射速率

第三個所要討論的參數為電噴灑溶液之注射速率大小對於電噴灑離子濃度及訊號穩定度之影響，如圖 3-13 所示。由電腦直接控制質譜儀本身自帶的 syringe pump 之注射速率大小，由 0.10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 開始每隔五分鐘調增一次，最高至 9.00 $\mu\text{L}/\text{min}$ 。由質譜分析圖之結果可知，電噴灑之平均總離子濃度於 0.75 $\mu\text{L}/\text{min}$ 時雖是最高，但相較於 0.10-0.50 $\mu\text{L}/\text{min}$ 之下訊號穩定度下降。

而當高於 5.00 $\mu\text{L}/\text{min}$ 後，離子濃度急速下降且因注射速率過高而有不完全噴灑的情形產生，一道水線射向質譜儀入口處，造成訊號不穩定。故而最後選取 0.10-0.50 $\mu\text{L}/\text{min}$ 區間隨不同樣品作些許微調，作為本次實驗中，注射速率參數的大小。

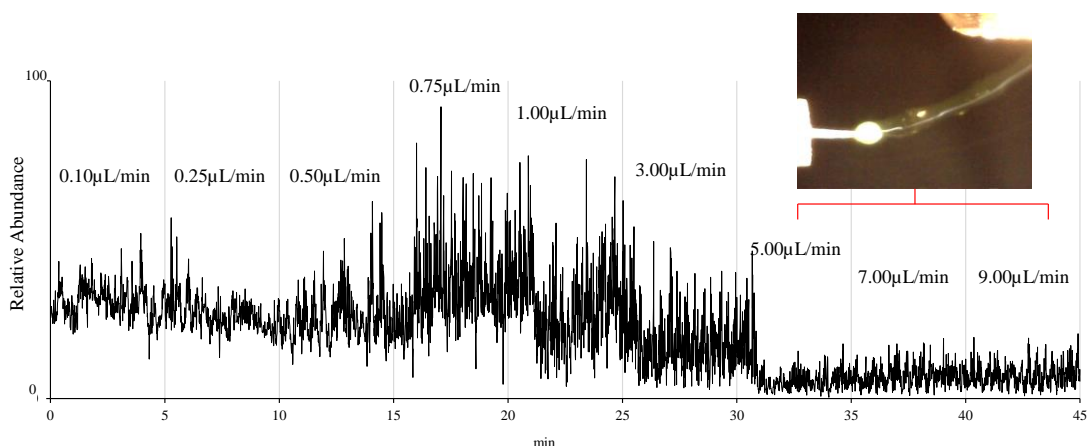


圖 3-13 電噴灑溶液注射速率對總離子濃度之影響

3.6.4 氬氣流量對離子濃度之影響

最後所探討的系統參數為氬氣流量對電噴灑離子濃度的影響。理論上在單電漿模式下，氬氣流量愈高，電漿所產生之離子濃度愈高。但因氬氣之重量輕，過高之氬氣流量將破壞質譜系統入口前段之真空，使得解析度降低且圖譜之峰寬變寬影響判讀，甚至導致質譜儀內部之 Ion gauge 關閉而無法進行分析。而在雙游離源模式下，因電漿與電噴灑同時存在且為同軸的情況下，氬氣流量之大小將直接影響

到電噴灑的穩定度。

如圖 3-14 所示，將氦氣流量從 0.05 SLM 開始每隔 5 分鐘增加流量，最高調至 0.50 SLM，由結果觀察得知，當氦氣流量超過 0.30 SLM，電噴灑訊號便開始出現上下震盪不穩定的情形，當氦氣流量位於 0.15-0.20 SLM 區間時，電噴灑的平均總離子濃度最高且穩定度也最佳。故在保持較佳之訊號穩定度和較高電噴灑離子濃度的情況而不破壞質譜入口之前段真空情況下，選取 0.15 SLM 作為本研究中氦氣流量之參數。

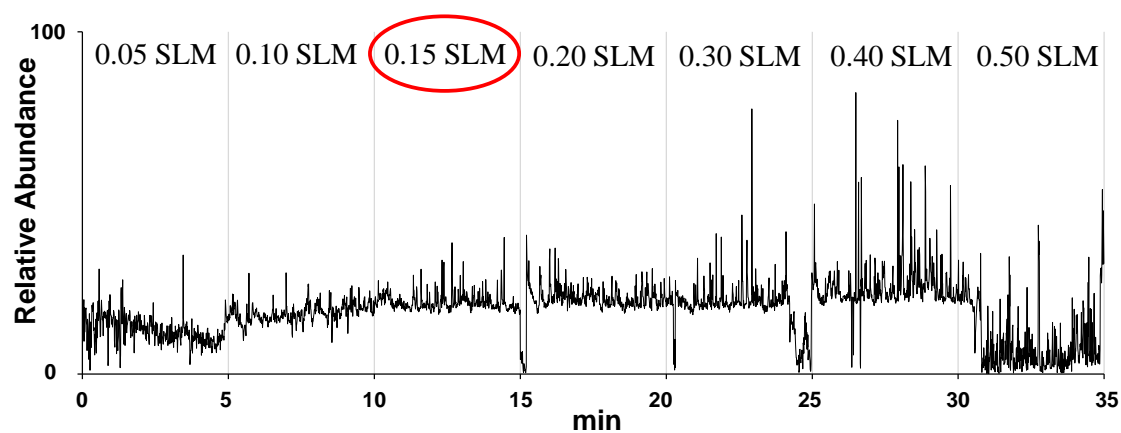


圖 3-14 氦氣流量對總離子濃度的影響

第四章 實驗結果與討論

本章節將先就對稱型同軸式雙游離源與傳統直線型同軸式雙游離源所產生之大氣電漿性質的差異，進行 OES 放射光譜進行特徵光譜訊號的量測，並比對兩者之特徵光譜的差異性。接著在電漿與電噴灑共存之雙游離源模式下，將對稱型同軸式雙游離源與傳統直線型同軸式雙游離源裝置分別進行長時間連續性的空測來觀察總離子濃度的強度以及訊號的穩定度，並輔以數位顯微鏡對毛細管前端的電噴灑情形進行影像監控，最後選取幾組標準品以及天然物分別在三種不同模式(單電漿模式、單電噴灑模式以及雙游離源模式)下進行同軸雙游離源系統之性能驗證，並就結果之質譜圖譜進行討論分析。

4.1 光譜量測

電漿為被高能量激發的氣體分子，不同的氣體分子被激發後有不同的能階，強度也有所不同，因此可以在光譜圖形上很明顯地被觀察到而得知被激發之氣體分子之特徵波長。但在常壓下所激發出的電漿氣體分子因平均路徑短，因此在實驗時必須在收光區的光纖前加裝一個光準直器(Collimator)輔助收光以彌補光強度的不足。圖 4-1(a)是一般傳統直線型同軸式雙游離源裝置所產生之光譜圖，集光位置位於玻璃管出口 10 mm 處。

由於傳統直線型之裝置在出口處會直接對大氣放電，故可在波長 300-450 nm 區間裡觀察到強烈的激發光譜，經過文獻比對後[43]可得知此區間所產生之特徵光譜多為 He 及 N₂ 所產生的光譜，也有著 707 nm 的氬氣特徵光譜和氧氣特徵光譜。而圖 4-1(b)由於不是直接對空氣放電，故脫離發光區後，就只剩下可長時間存活之氬氣亞穩態分子，可以看到明顯的 707 nm 的氬氣特徵光譜，故游離機制相對上傳統直線型裝置要來的穩定且溫和，不易破壞脆弱樣品。

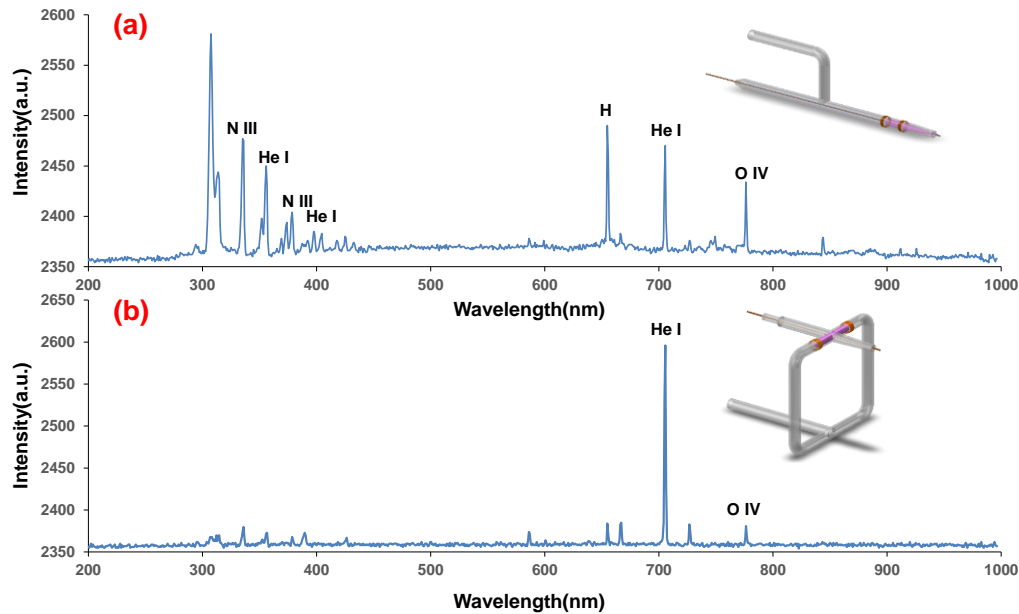


圖 4-1 電漿之 OES 光譜量測圖(a)直線型同軸式雙游離源(b)對稱型同軸式雙游離源

4.2 兩種裝置之離子濃度比較圖

此章節將以兩種不同電極設計的雙游離源系統在電漿與電噴灑共存之模式下進行長時間之離子訊號穩定性測試，比較兩者之優劣。由圖 4-2(a)之結果可看出，傳統直線型同軸式雙游離源系統所產生之離子訊號經過一段時間後便開始出現不穩定的現象，高出口殘留浮壓使得電噴灑處電場受到干擾，電噴灑現象常常中斷，並因 Syringe pump 不斷地推動管中溶液，使得未噴灑出之液珠懸掛於毛細管出口處慢慢變大，時間一長甚至會因毛細現象順著毛細管回流進玻璃管中造成氣體管路堵塞，使得氬氣電漿訊號中斷。

反之由圖 4-2(b)對稱型同軸式雙游離源的結果圖可知，因對稱型電極之設計，由自製的高壓驅動板於兩電極上施以相同大小，但相位反向之高壓交流電，使得電漿產生區中心之電位為零，成功地消除了出口殘留高電壓，使得電漿並不會與電噴灑之電場產生干擾，可持續穩定地產生長達 100 min 以上的帶電離子，且平均總離子濃度高達 $10^9 \text{ ion}\cdot\text{cm}^{-3}$ 。

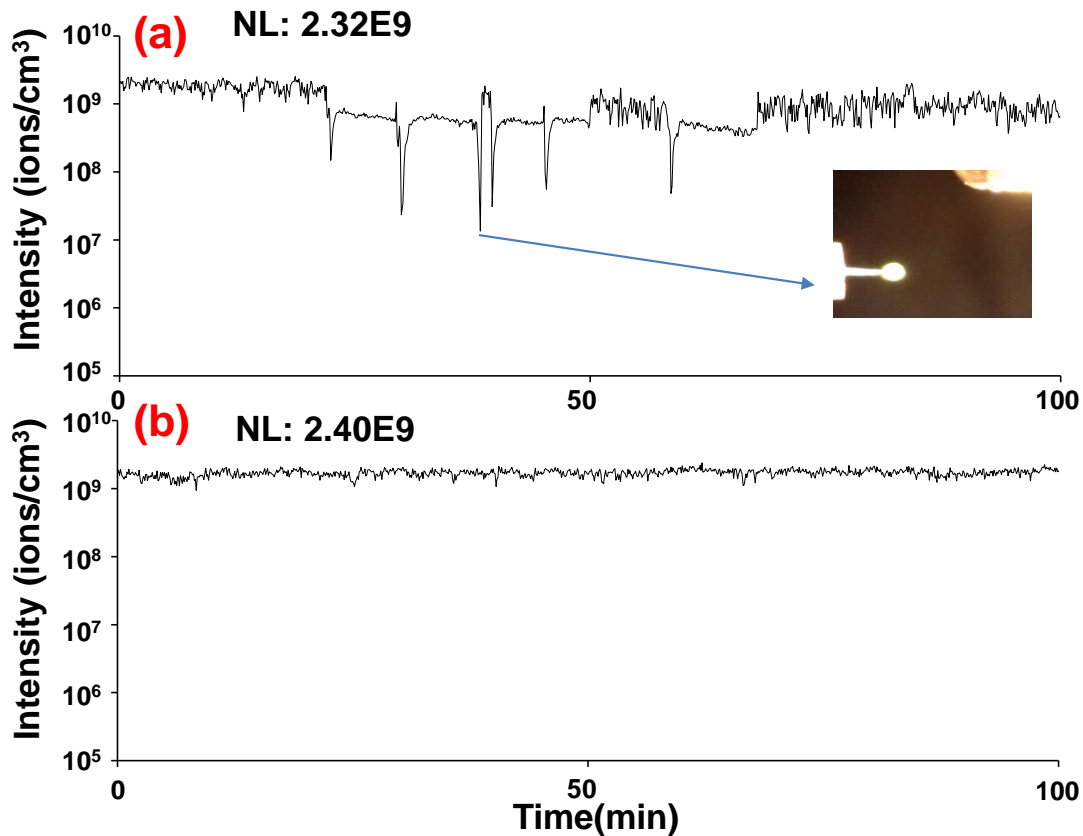


圖 4-2 長時間持續量測之質譜離子濃度(TIC)圖，(a)傳統直線形同軸式雙游離源(b)對稱型同軸式雙游離源

4.3 三種模式下之特徵背景質譜圖

由於本研究所開發之雙游離源於偵測待測物時並非位於一密閉之腔體中，而是直接暴露在大氣中進行脫附游離，加上電噴灑溶液所經過的管道、氦氣流過的管路或是盛放待測物的容器中所析出之污染物，故而最後我們所量測之結果圖譜當中，除了希望看到的待測物訊號外，經常出現一些氮氧化物、有機化合物及水簇離子等等所產生的訊號，尤其在干擾物訊號中最為常見的便是塑化劑的訊號。且因為每台質譜儀所在之外部及內部環境均不同，故而會有不同的特徵背景訊號，而待測物的訊號除了常見之 $[M]^+$ 及 $[M+H]^+$ 以外，有時還會出現 $[M+K]^+$ 、 $[M+Na]^+$ 。

圖 4-3 便是利用本研究所開發之裝置在三種不同模式下直接對空氣進行游離，所得出之特徵背景結果圖。在 4-3(a)的部分可以看到單電噴灑模式的圖譜中，含有大量不同的塑化劑訊號及其他未知物的背景訊號，其中 223(Diethyl Phthalate, DEP)，279(Diisobutyl Phthalate, DBP)，391(Di(2-ethyl hexyl) Phthalate, DEHP)便是本研究所使用的質譜儀所量測的結果最常出現的三種背景干擾訊號。而在單電噴灑模式下所偵測到的塑化劑訊號 DBP(279)不常於實驗室環境內出現，故而對 DEHP(391)之訊號做 MS² 以確認 279 之分子離子峰是否為 391 所斷鍵而成，質譜上之 MS² 參數為 Isolation Width (m/z) = 1.0, Normalized Collision Energy (%) = 23%, Parent Mass (m/z) = 391.00，結果如圖 4-4 所示出現了 279 的離子分子峰，因此猜測本質譜儀之特徵背景所含之塑化劑訊號應來自於 DEHP 以及 DEP。

而在雙游離源模式所到的結果圖如 4-3(b)所示，基本上質譜圖上的分子離子峰訊號與單電噴灑模式的特徵訊號相同。最後看到單電漿模式下所得到之結果如圖 4-3(c)所示，與前兩種模式相比之下，要來得乾淨許多，猜測應該是電噴灑溶液所經過的管路及針筒中所析出的污染源所導致。因而在實驗中，常會再加入待測物前先空測 3-5 分鐘，若得出之分析物質譜圖過於雜亂，可透過質譜軟體進行去除背景訊號的處理。

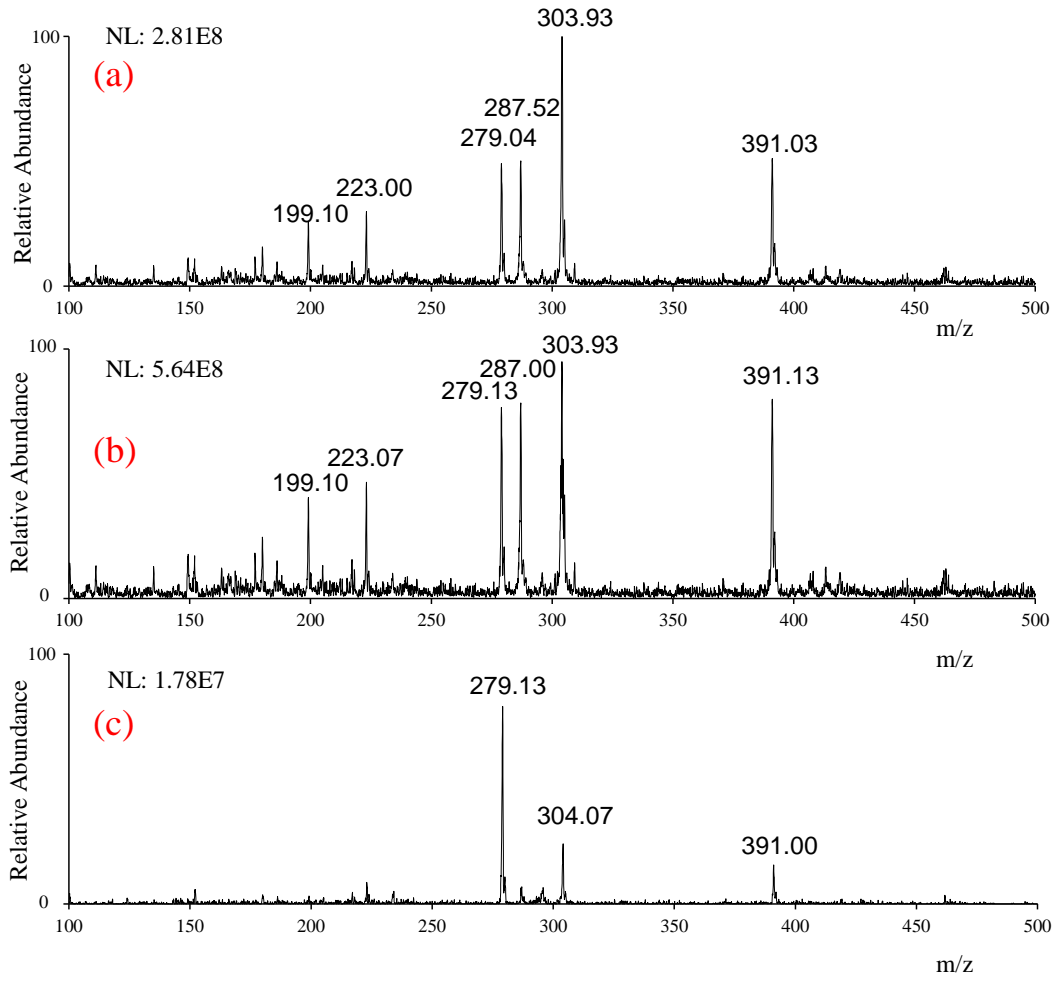


圖 4-3 特徵背景圖(a)單電噴灑模式(b)雙游離源模式(c)單電漿模式

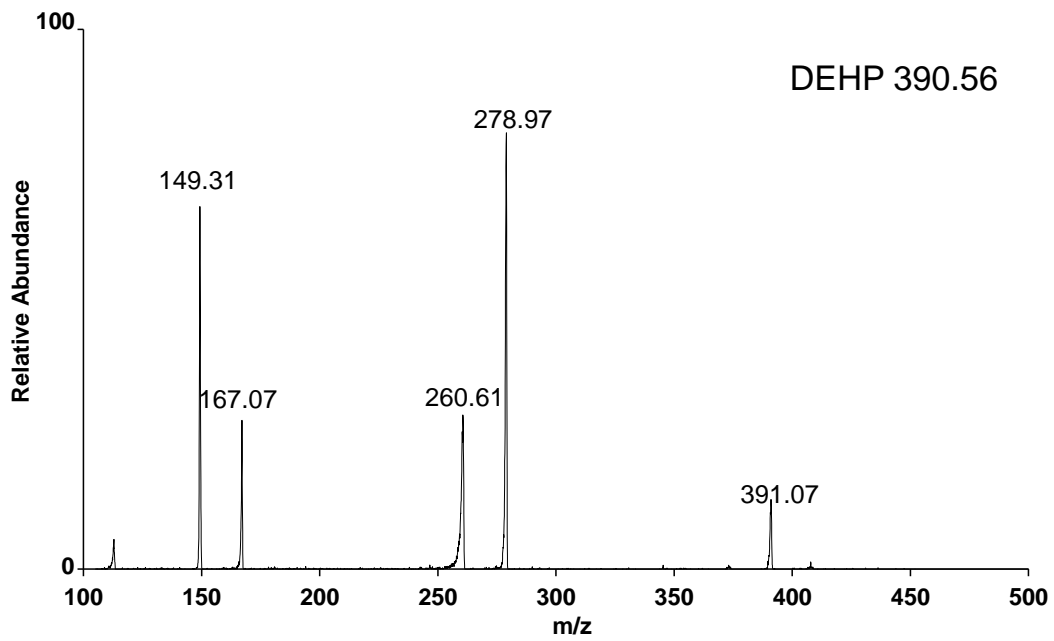


圖 4-4 特徵背景測試對 DEHP(m/z:391)做 MS² 的結果圖

4.4 單電漿模式樣品分析

本研究所開發之雙游離源系統中，施加在電漿與電噴灑裝置上的高電壓為獨立存在可分別控制開關，因此可以依照分析物的性質，選擇將雙游離源系統切換到三種不同模式(單電漿模式、單電噴灑模式及雙游離源模式)進行量測。而在此章節中，將選擇一組標準品及一組天然物作為待測物，以驗證系統在單電漿模式下的效能。

4.4.1 量測易揮發之小分子化合物

大氣電漿游離法常見之待測樣品中，小分子易揮發化合物為其中具代表性的一類，電漿游離法也因而常應用於環境污染檢測(空氣污染)、國土安全監測(殘留爆炸物訊號)等領域進行快速大量的分析。本次實驗將使用乙醇(Ethanol)、丙酮(Acetone)及苯(Benzene)三種易揮發之小分子化合物標準品作為驗證裝置單電漿模式下之待測物。實驗時，先以一壓克力罩將系統游離區稍作區隔，以避免周遭氣流之干擾，之後依序將酒精、丙酮及苯滴至基板上並加熱至 90°C 加速揮發成氣相分子經電漿游離後進入質譜得以偵測，氮氣流量為 0.15 SLM，質譜前端參數: Capillary Temperature 為 150°C，Capillary Voltage 為 66 V，Tube Lens Offset 為 -21 V。

經常壓電漿所游離得到的質譜圖中除了常見的 $[M]^+$ 及 $[M+1]^+$ 離子訊號外，亦可看到離子以二聚體 $[2M+1]^+$ 形式出現在圖譜上，此一現象在醇類及酮類的圖譜上經常出現，尤其是乙醇幾乎只能看到 $[2M+1]^+$ 的訊號峰。經扣除背景後由圖 4-4 之結果圖可以發現，乙醇(C_2H_5OH)的分子量為 46，只出現以 $[2M+1]^+$ 形式的訊號峰，而丙酮(C_3H_6O)的分子量為 58，在圖譜中同時出現 $[M+1]^+$ 及 $[2M+1]^+$ 的訊號。最後苯(C_6H_6)的分子量為 78，屬於芳香族化合物，由文獻[44]得知其離子訊號皆多以 $[M+2]^+$ 的形式呈現在圖譜中。實驗結果證實本研究所開發之同軸式雙游離源系統在單電漿模式下成功量測小分子易揮發化合物之分子離子峰訊號，可應用於環境空氣污染之快速檢測方面。

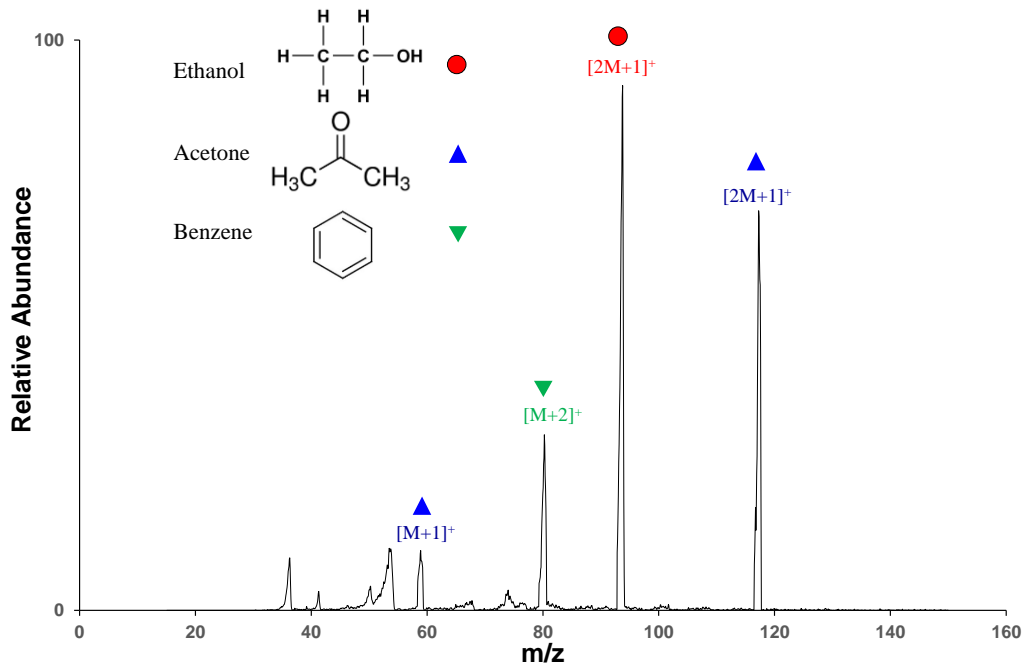


圖 4-5 在單電漿模式下所測得易揮發化合物(乙醇、丙酮和苯)之質譜圖

4.4.2 量測複方中草藥之成分

常壓電漿亦可直接對固體樣品進行脫附游離，本節將在單電漿模式下混合多種中草藥後模擬複方中草樣之量測，其中包含了肉桂粉、母丁香、公丁香以及當歸四種中草藥。分別將四種中草藥磨碎混合後取出，放置於加熱基板上加溫至 150°C 後經電漿游離帶電進入質譜偵測，氬氣流量為 0.40 SLM，質譜前端之參數：Capillary Temperature 為 150°C，Capillary Voltage 為 66 V，Tube Lens Offset 為 -21 V。

圖 4-6 為偵測結果圖，其中包含了肉桂中所含之揮發成份肉桂醛(Cinnamic Aldehyde，分子量為 132.16 Da)、香豆精(Coumarin，分子量為 146.14 Da)和黃樟油素(Safrole，分子量為 162.19 Da)，母丁香所含之揮發成分 3',4',5'-三甲氧基乙醯苯(分子量為 210.23 Da)，公丁香所含之揮發成分乙醯丁香酚(Acetyl Eugenol，分子量為 206.24 Da)，當歸所含之揮發性物質藁本內酯(Ligustilide，分子量為 190.24 Da)及公/母丁香皆有之成分丁香酚(Eugenol，分子量為 164.20 Da)。

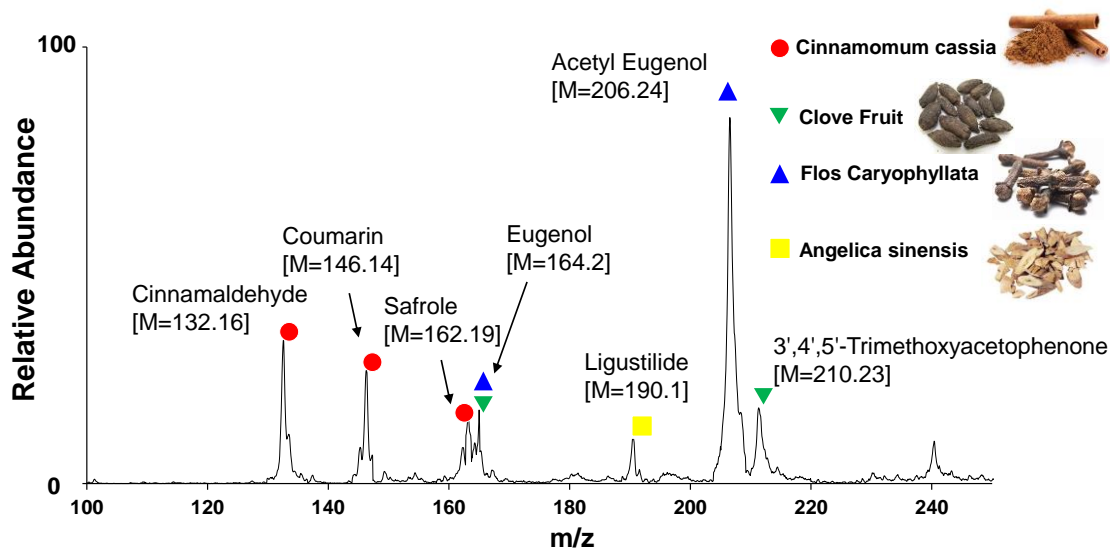


圖 4-6 單電漿模式下四種中藥(肉桂、公丁香、母丁香和當歸)測得之質譜圖

4.5 單電噴灑模式樣品分析

本節將利用農藥及市售成藥作為待測樣品，將對稱型同軸式雙游離源系統切換至單電噴灑模式下進行質譜分析，以兩種不同之進樣方式對待測物進行游離分析，將樣品直接融於電噴灑溶液中，以及將樣品直接置於毛細管前方對待測物表面進行電噴灑脫附游離，以驗證本研究開發之同軸式雙游離源系統於單電噴灑模式下之效能。

4.5.1 市售農藥之成分量測

近年來，食品安全日益受到國人的關注，從塑化劑事件、毒奶粉、瘦肉精一直到最近的手搖茶飲殘留農藥事件，在食安問題一件件爆發的同時，由於質譜分析法之擁有較高之精確度及靈敏度，並可偵測微量的待測物，因而更加受到關注。故此章節將系統切換至單電噴灑模式，並用市售農藥作為待測物，以測試系統之效能。

將一市售農藥，其內含之主要成分為甲胺磷 (Methamidophos，分子量為 141.1 Da)，以純水稀釋 1000 倍後，將稀釋後之農藥水溶液由噴霧器噴至一高麗菜葉上後，將其放置於加熱基板上，控制方型撓式超薄電熱之加熱溫度升溫至 150°C 後，將同軸式雙游離源系統切換至單電噴灑模式，開啟電噴灑之高壓直流進行脫附游

離量測。實驗條件：電噴灑電壓為 4.5 kV，溶液注射速率為 0.30 $\mu\text{L}/\text{min}$ ，氬氣流量為 0.30 SLM，質譜前端之參數：Capillary Temperature 為 150°C ，Capillary Voltage 為 66 V，Tube Lens Offset 為 -21 V。

在進行待測物量測前會先進行 5 分鐘的背景空測，以便圖譜進行扣除背景訊號的處理。量測之結果如圖 4-6 所示，經由扣除背景後可清楚看到市售農藥中所含之主要成分甲胺磷的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 之分子離子訊號峰，證明本系統之電噴灑模式不只能量測液態之待測物，亦可將微液滴透過輔助氣體脫附溶解於表面之待測物後，再由電噴灑端進行帶電游離後進入質譜分析端進行成分之分析。

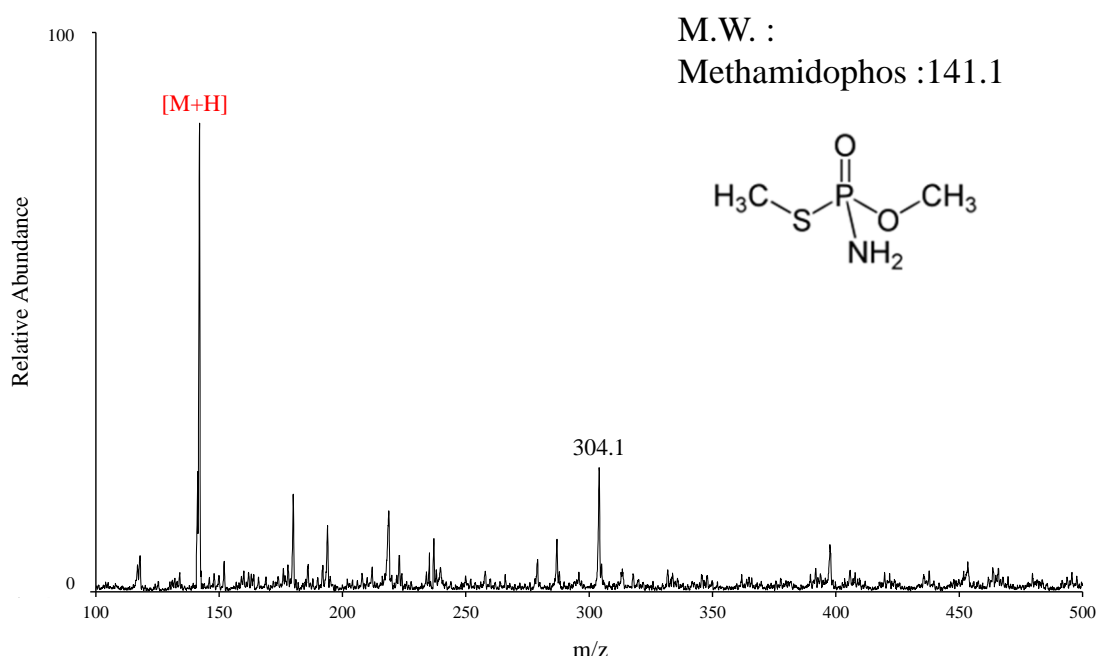


圖 4-7 單電噴灑模式下農藥所測得之質譜圖

4.5.2 市售感冒糖漿之成分量測

近年來食品及藥品安全日益受到重視，利用電噴灑游離可在常壓下對食品以及藥品中之主要成分進行即時快速之偵測。本節將利用同軸雙游離源切換至單電噴灑模式下就一常見之市售感冒糖漿進行成分之分析量測。此一市售感冒糖漿中之主要成分為 Acetaminophen(分子量：151.16 Da)、Caffeine anhydrous(分子量：194.2

Da)以及 DI-methyl ephedrine (分子量：215.75 Da)。取 1 ml 之感冒糖漿溶液溶於 50%之甲醇水溶液中並將其稀釋至 1 ppm 後以 syringe pump 推送至毛細管中進行電噴灑游離分析。電噴灑電壓為 4.5 kV，溶液注射速率為 0.10 $\mu\text{L}/\text{min}$ ，氮氣流量為 0.15 SLM，質譜前端之參數：Capillary Temperature 為 150 $^{\circ}\text{C}$ ，Capillary Voltage 為 66 V，Tube Lens Offset 為 -21 V。

同樣在進行分析物之量測前，先對背景訊號進行 5 分鐘之量測，再將分析物溶液注入電噴灑端進行帶電游離。經扣除背景訊號後得到之分析結果如圖 4-7 所示，本研究之同軸對稱型雙游離源於單電噴灑模式下，成功地量測到市售感冒糖漿中兩種主要成分及其他未知物之分子離子峰訊號。

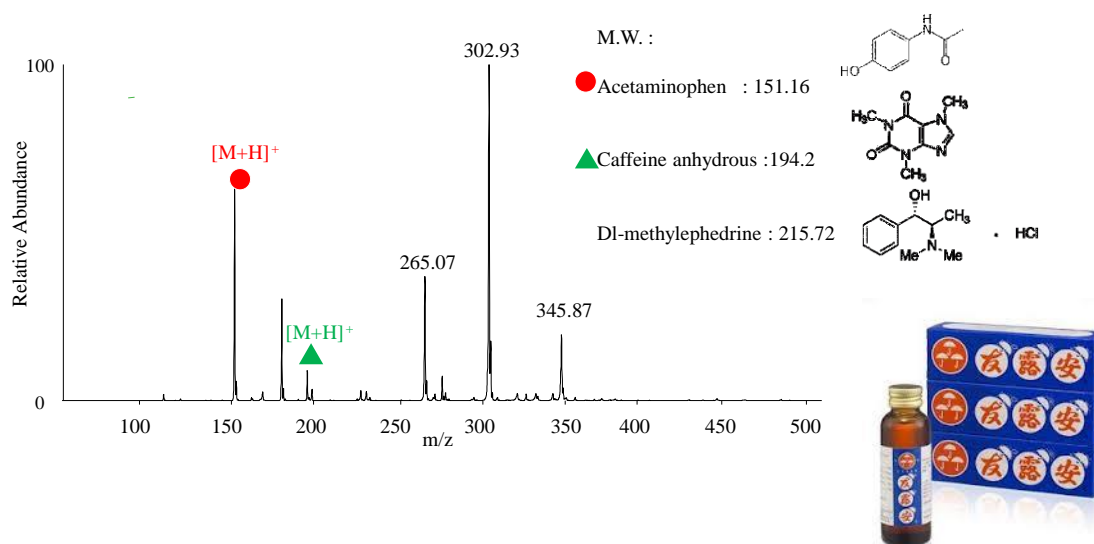


圖 4-8 以單電噴灑模式量測市售感冒糖漿

4.6 雙游離源模式樣品分析

4.6.1 水溶性及脂溶性維他命量測

本節將使用三種維他命標準品在雙游離源模式下進行偵測，以驗證開發之對稱型同軸式雙游離源系統是否具備同時偵測極性以及非極性化合物的功能。其中兩種維他命為水溶性，分別為 Vitamin B₁ 又稱硫胺(Thiamine C₁₂H₁₇N₄OS⁺，分子量：265.35 Da) 和 Vitamin B₂ 又稱核黃素(Riboflavin C₁₇H₂₀N₄O₆，分子量：376.37 Da)，

以及一種脂溶性維他命 D₂(Calciferol C₂₈H₄₄O，分子量：396.66 Da)，分別取 1 mg 之樣品溶於 50%之酒精水溶液中，稀釋至 1 ppm 後，以 syringe pump 推動進樣後進行游離分析，電噴灑電壓為 4.5 kV，溶液注射速率為 0.25 μL/min，氬氣流量為 0.15 SLM，質譜前端之參數：Capillary Temperature 為 150°C，Capillary Voltage 為 66 V，Tube Lens Offset 為 -21 V。

結果如圖 4-8(a)所示，在單電噴灑模式下測得 Vitamin B₁ 及 Vitamin B₂ 之 [M+H]⁺ 分子離子峰訊號。圖 4-8(b)為雙游離模式下，三種維他命之 [M+H]⁺ 分子離子峰訊號均被測出，最後圖 4-8(c)為單電漿模式下測得之結果，只有得到脂溶性之 Vitamin D₂ 之 [M+H]⁺ 分子離子峰訊號。

結果實驗證實，本研究所開發之對稱型同軸式雙游離源系統，分別在三種不同模式下切換進行不同需求之游離，並可在雙游離源模式中同時偵測極性以及非極性之物質。

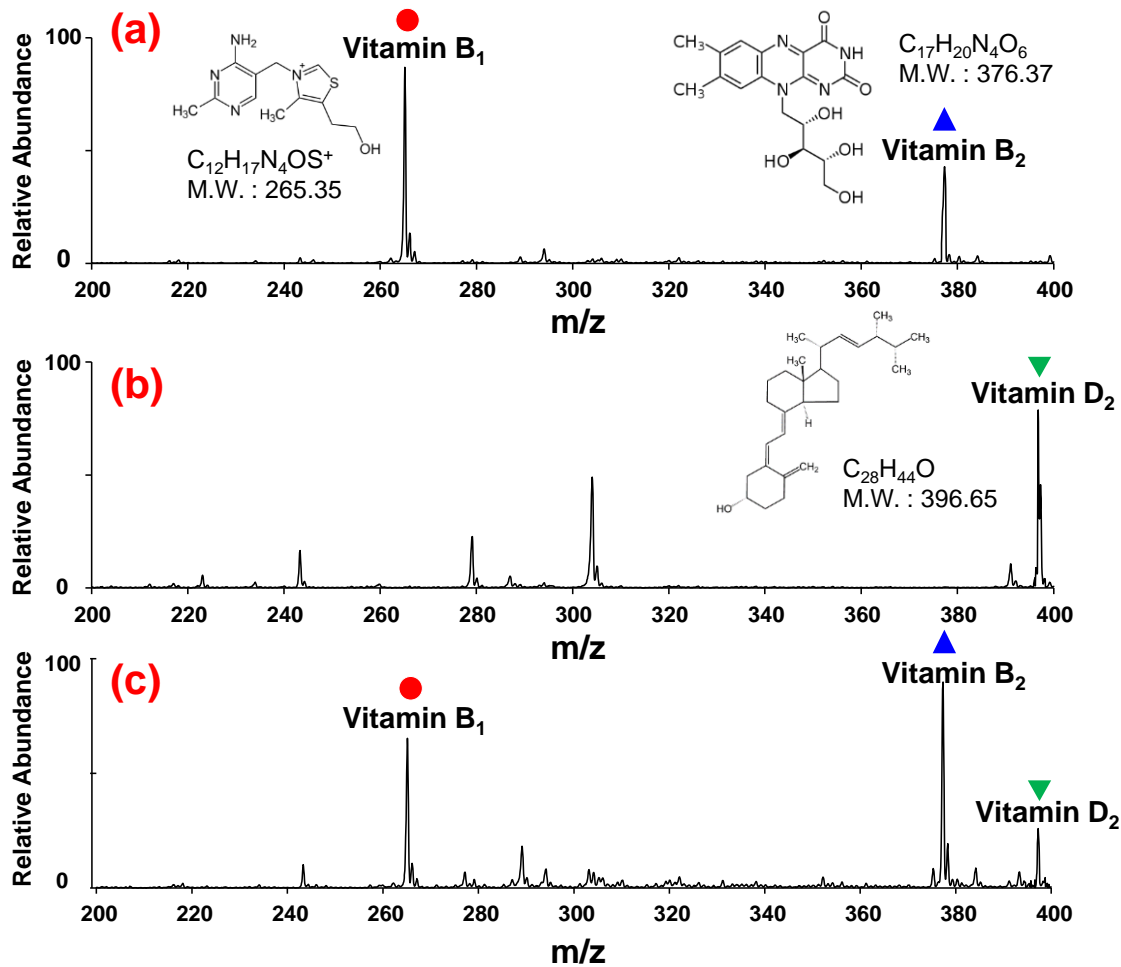


圖 4-9 以三種不同模式對三種維他命(B₁、B₂和D₂)之量測結果圖。圖(a)為單電噴灑模式(b)為雙游離源模式(c)為單電漿模式

4.6.2 兩種裝置對氧化物的影響

由於 4-1 節之光譜量測結果得知，傳統直線型的電漿噴焰及出口殘留電壓將會激發玻璃管出口處之氧氣、氮氣和水氣等高能離子，再與待測物接觸後生成許多複雜之複合離子的訊號。

因此在本節中，選用了兩種長鏈烷類：正十四烷和正十六烷，以及只能被電噴灑所游離的水溶性維他命 B₂ 當作待測物分別以兩種雙游離源裝置進行量測，以觀察氧化物及其他背景訊號的產生。電噴灑電壓為 4.5 kV，溶液注射速率為 0.30 μL/min，氮氣流量為 0.15 SLM，質譜前端之參數：Capillary Temperature 為 150°C，Capillary Voltage 為 66 V，Tube Lens Offset 為 -21 V。

質譜量測結果圖如圖 4-9 所示，除了兩種裝置分析物皆有的維他命 B2 的分子離子峰訊號外，可以觀察到在正十四烷和正十六烷的訊號中，並看不到常見的 $[M+H]^+$ 離子形式，反而是以 $[M+O-3H]^+$ 和 $[M+2O-3H]^+$ 的氧化物訊號出現，另外，如圖 4-9(a) 所示，傳統直線型同軸式雙游離源裝置的結果中，正十四烷和正十六烷均比圖 4-9(b) 的對稱型同軸式雙游離源裝置多出了一根訊號峰，分子量相較 $[M+2O-3H]^+$ 多出 2，推測應是氯化物的訊號或是其他複合離子。就背景雜訊相比，圖 4-9(a) 要比圖 4-9(b) 來著些許雜亂。

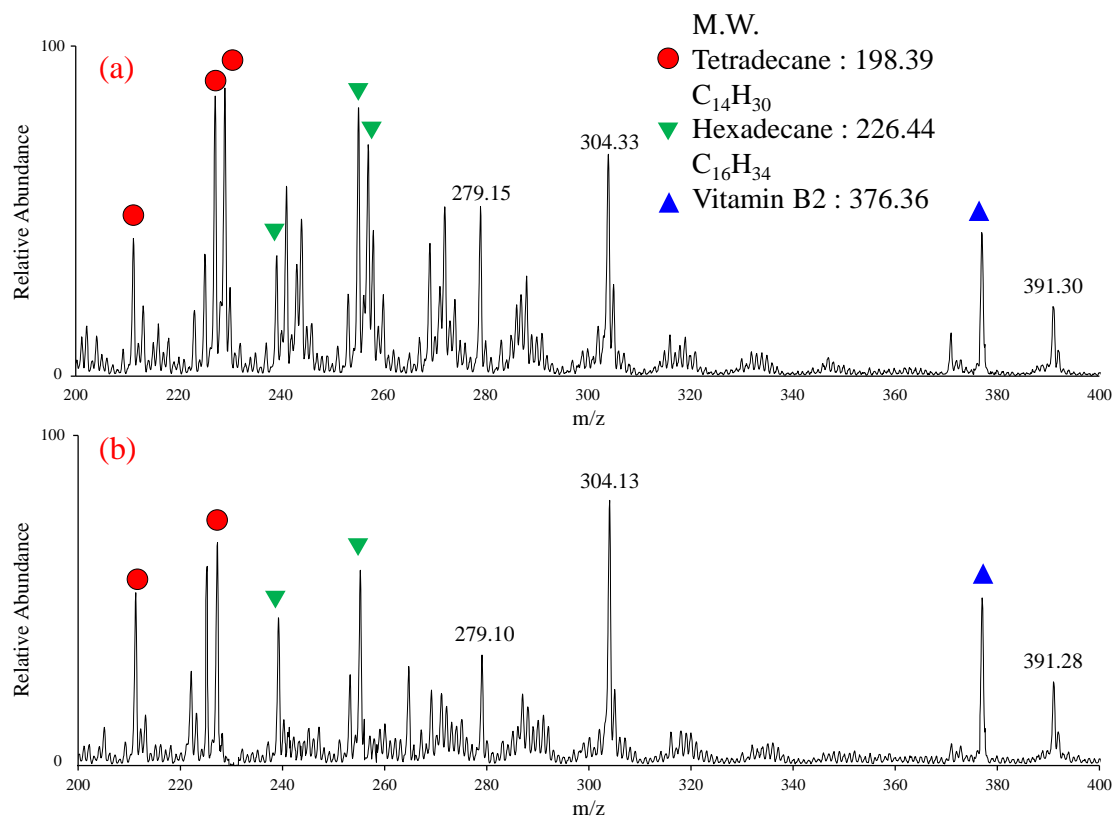


圖 4-10 兩種裝置在雙游離源模式下所測得之正十四烷、正十六烷和維他命 B₂ 質譜圖(a)傳統直線型同軸式雙游離源(b)對稱型同軸式雙游離源

第五章 結論與未來展望

5.1 結論

本研究成功開發出一創新的對稱型同軸式雙游離源系統，整合了平衡常壓電漿及電噴灑游離源。本系統同時具備有常壓電漿游離源和電噴灑游離源之特性，可同時偵測低分子量及中高分子量，極性與非極性的分析物。且因系統中所使用的平衡電漿系統其對稱型的電極設計以及交流電相位互為反向的緣故，具有出口零電位的特性，進而成功的克服了傳統直線型同軸式雙游離源在電漿與電噴灑共存時，殘留的出口浮壓影響到電噴灑前端之電場，使得電噴灑訊號不穩定的問題。

而經過加熱處理拉尖後之玻璃管出口，內徑縮小了 2 倍，氦氣流速提高了 4 倍，使得在相同氦氣流量下能縮短 ESI 之微液滴的揮發時間且在相同流量之氦氣下減少對質譜儀前段真空值的破壞。同樣經過熱處理拉尖後之熔融矽毛細管出口，內徑縮小了 5 倍，管中溶液流速增加 25 倍。此兩項設計將對於電噴灑微液滴的揮發時間大量地縮短，並且能夠減少溶液的使用量。

接著在雙游離源模式下，與一般傳統直線型同軸式雙游離源裝置一起進行長時間連續性的量測，由質譜總離子濃度圖的變化以及數位顯微鏡所拍攝的電噴灑影像，證實了本研究之裝置的設計能夠讓電漿與電噴灑游離穩定共存，且可持續性地產生離子濃度高達 $10^9 \text{ ion}\cdot\text{cm}^{-3}$ 的離子超過 1 小時的時間。

最後在幾組天然物及標準品分別在三種模式底下所量測出之結果，證實了本系統可依照待測物的性質不同，而自由切換於三種模式之間。另外水溶性和脂溶性維他命的量測結果證明本系統可同時量測極性和非極性的物質。

5.2 未來展望

本研究僅為碩士班之研究成果，在實驗步驟、裝置設計及分析物選擇上，仍有許多缺點需要克服，本節將整理研究中需要加強的部分以其期望在未來研究中能夠改善的部分，將研究開發出的游離源系統完善完備，並應用在各個領域中。

1. 在分析物進樣的方式上，目前是採用將待測物溶於電噴灑溶液中或是放置於基板上以電熱片加熱輔助揮發，在脫附這個方面有著不足的部分，若遇到待測物不易揮發，或是無法將多種待測物容於同一電噴灑溶液中，便無法進行游離的步驟。未來可以加入例如用雷射脫附的方法，便能將待測物氣化的更加完全，增加游離效率。
2. 對玻璃管內及毛細管周圍的氬氣氣體流場進行模擬分析以及電場分析，以便找出最適合此對稱型同軸式雙游離源系統的最佳參數。
3. 因時間不足及文獻閱讀不夠完備，未能找到更多的待測物來進行雙游離源模式之分析，以驗證和比較系統的與傳統設計兩種裝置差異性，如在碎片離子的部分、氮氧化物等複合離子生成的部分、大分子量之生化分子的量測等等。

參考文獻

- [1] R. G. Cooks, Z. Ouyang, Z. Takats, and J. M. Wiseman, "Ambient mass spectrometry," *Science*, vol. 311, pp. 1566-1570, 2006.
- [2] A. Dempster, "LII. The ionization and dissociation of hydrogen molecules and the formation of H₃," *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, vol. 31, pp. 438-443, 1916.
- [3] M. S. Munson and F.-H. Field, "Chemical ionization mass spectrometry. I. General introduction," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 88, pp. 2621-2630, 1966.
- [4] M. Posthumus, P. Kistemaker, H. Meuzelaar, and M. Ten Noever de Brauw, "Laser desorption-mass spectrometry of polar nonvolatile bio-organic molecules," *Analytical Chemistry*, vol. 50, pp. 985-991, 1978.
- [5] H. R. Morris, M. Panico, M. Barber, R. S. Bordoli, R. D. Sedgwick, and A. Tyler, "Fast atom bombardment: a new mass spectrometric method for peptide sequence analysis," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 101, pp. 623-631, 1981.
- [6] S. J. Pachuta and R. Cooks, "Mechanisms in molecular SIMS," *Chemical Reviews*, vol. 87, pp. 647-669, 1987.
- [7] M. Yamashita and J. B. Fenn, "Electrospray ion source. Another variation on the free-jet theme," *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 88, pp. 4451-4459, 1984.
- [8] K. Tanaka, H. Waki, Y. Ido, S. Akita, Y. Yoshida, T. Yoshida, *et al.*, "Protein and polymer analyses up to m/z 100 000 by laser ionization time-of-flight mass spectrometry," *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, vol. 2, pp. 151-153, 1988.
- [9] M. Karas and F. Hillenkamp, "Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons," *Analytical Chemistry*, vol. 60, pp. 2299-2301, 1988.
- [10] D. Carroll, I. Dzidic, R. Stillwell, K. Haegele, and E. Horning, "Atmospheric pressure ionization mass spectrometry. Corona discharge ion source for use in a liquid chromatograph-mass spectrometer-computer analytical system," *Analytical Chemistry*, vol. 47, pp. 2369-2373, 1975.
- [11] Z. Takats, J. M. Wiseman, B. Gologan, and R. G. Cooks, "Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization," *Science*, vol. 306, pp. 471-473, 2004.
- [12] G. J. Van Berkel, S. P. Pasilis, and O. Ovchinnikova, "Established and emerging atmospheric pressure surface sampling/ionization techniques for mass

- spectrometry," *Journal of Mass Spectrometry*, vol. 43, pp. 1161-1180, 2008.
- [13] A. Venter, M. Nefliu, and R. G. Cooks, "Ambient desorption ionization mass spectrometry," *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 27, pp. 284-290, 2008.
- [14] H. Chen, G. Gamez, and R. Zenobi, "What can we learn from ambient ionization techniques?," *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, vol. 20, pp. 1947-1963, 2009.
- [15] R. M. Alberici, R. C. Simas, G. B. Sanvido, W. Romão, P. M. Lalli, M. Benassi, *et al.*, "Ambient mass spectrometry: bringing MS into the "real world"," *Analytical and bioanalytical chemistry*, vol. 398, pp. 265-294, 2010.
- [16] M.-Z. Huang, C.-H. Yuan, S.-C. Cheng, Y.-T. Cho, and J. Shiea, "Ambient ionization mass spectrometry," *Annual review of analytical chemistry*, vol. 3, pp. 43-65, 2010.
- [17] M.-Z. Huang, S.-C. Cheng, Y.-T. Cho, and J. Shiea, "Ambient ionization mass spectrometry: a tutorial," *Analytica chimica acta*, vol. 702, pp. 1-15, 2011.
- [18] G. A. Harris, A. S. Galhena, and F. M. Fernández, "Ambient sampling/ionization mass spectrometry: applications and current trends," *Analytical chemistry*, vol. 83, pp. 4508-4538, 2011.
- [19] J. Zeleny, "The electrical discharge from liquid points, and a hydrostatic method of measuring the electric intensity at their surfaces," *Physical Review*, vol. 3, p. 69, 1914.
- [20] J. Zeleny, "Instability of electrified liquid surfaces," *Physical review*, vol. 10, p. 1, 1917.
- [21] J. Zeleny, "Industry application of electrospray technology," *Phys. Rev.*, vol. 10, p. 1, 1917.
- [22] L. L. Mack, P. Kralik, A. Rheude, and M. Dole, "Molecular beams of macroions. II," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 52, pp. 4977-4986, 1970.
- [23] M. Dole, L. Mack, R. Hines, R. Mobley, L. Ferguson, and M. d. Alice, "Molecular beams of macroions," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 49, pp. 2240-2249, 1968.
- [24] S. Wong, C. Meng, and J. Fenn, "Multiple charging in electrospray ionization of poly (ethylene glycols)," *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 92, pp. 546-550, 1988.
- [25] C. Meng, M. Mann, and J. Fenn, "Of protons or proteins," *Zeitschrift für Physik D Atoms, Molecules and Clusters*, vol. 10, pp. 361-368, 1988.
- [26] C. M. Hong, C. T. Lee, Y. M. Lee, C. P. Kuo, C. H. Yuan, and J. Shiea, "Generating electrospray from solutions predeposited on a copper wire," *Rapid communications in mass spectrometry*, vol. 13, pp. 21-25, 1999.
- [27] C.-P. Kuo and J. Shiea, "Application of direct electrospray probe to analyze

- biological compounds and to couple to solid-phase microextraction to detect trace surfactants in aqueous solution," *Analytical chemistry*, vol. 71, pp. 4413-4417, 1999.
- [28] J. Jeng, C.-H. Lin, and J. Shiea, "Electrospray from nanostructured tungsten oxide surfaces with ultralow sample volume," *Analytical chemistry*, vol. 77, pp. 8170-8173, 2005.
- [29] http://en.wikipedia.org/wiki/Atmospheric-pressure_chemical_ionization.
- [30] R. B. Cody, J. A. Laramée, and H. D. Durst, "Versatile new ion source for the analysis of materials in open air under ambient conditions," *Analytical Chemistry*, vol. 77, pp. 2297-2302, 2005.
- [31] J. D. Harper, N. A. Charipar, C. C. Mulligan, X. Zhang, R. G. Cooks, and Z. Ouyang, "Low-temperature plasma probe for ambient desorption ionization," *Analytical chemistry*, vol. 80, pp. 9097-9104, 2008.
- [32] N. Na, M. Zhao, S. Zhang, C. Yang, and X. Zhang, "Development of a dielectric barrier discharge ion source for ambient mass spectrometry," *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, vol. 18, pp. 1859-1862, 2007.
- [33] H. Hayen, A. Michels, and J. Franzke, "Dielectric Barrier Discharge Ionization for Liquid Chromatography/Mass Spectrometry," *Analytical Chemistry*, vol. 81, pp. 10239-10245, Dec 15 2009.
- [34] J. Iribarne and B. Thomson, "On the evaporation of small ions from charged droplets," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 64, pp. 2287-2294, 1976.
- [35] L. Konermann, E. Ahadi, A. D. Rodriguez, and S. Vahidi, "Unraveling the mechanism of electrospray ionization," *Analytical chemistry*, vol. 85, pp. 2-9, 2012.
- [36] R. T. Gallagher, M. P. Balogh, P. Davey, M. R. Jackson, I. Sinclair, and L. J. Southern, "Combined electrospray ionization-atmospheric pressure chemical ionization source for use in high-throughput LC-MS applications," *Analytical chemistry*, vol. 75, pp. 973-977, 2003.
- [37] S. M. Fischer, D. L. Gourley, and J. L. Bertsch, "Multimode ionization source," ed: Google Patents, 2003.
- [38] A. Mordehai, "Multimode ion source with improved ionization," ed: Google Patents, 2008.
- [39] L. M. Lang, P. W. Dalsgaard, and K. Linnet, "Quantitative analysis of cortisol and 6 β -hydroxycortisol in urine by fully automated SPE and ultra-performance LC coupled with electrospray and atmospheric pressure chemical ionization (ESCI)-TOF-MS," *Journal of separation science*, vol. 36, pp. 246-251, 2013.
- [40] <http://www.agilent.com/en-us/products/mass-spectrometry/gp32106>.
- [41] S.-C. Cheng, S.-S. Jhang, M.-Z. Huang, and J. Shiea, "Simultaneous Detection of Polar and Nonpolar Compounds by Ambient Mass Spectrometry with a Dual

- Electrospray and Atmospheric Pressure Chemical Ionization Source," *Analytical chemistry*, vol. 87, pp. 1743-1748, 2015.
- [42] 江政鴻, "創新對稱型介電質放電大氣電漿游離源於質譜分析之應用," 國立中山大學, 2012.
- [43] A. K. Y. Ralchenko, J. Reader, and N. A. S. D. Team, "NIST Atomic Spectra Database (version 3.1. 5)," *National Institute of Standards and Technology*, 2008.
- [44] N. Na, Y. Xia, Z. Zhu, X. Zhang, and R. G. Cooks, "Birch Reduction of Benzene in a Low-Temperature Plasma," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 48, pp. 2017-2019, 2009.

自述

姓名:陳俊邑(Chun-Yi Chen)

出生日期:1990/01/18



學歷:

國立中山大學 機械與機電工程研究所 碩士 2012.09-2016.06

國立中山大學 機械與機電工程學系 學士 2008.09-2012.06

發表著作:

期刊論文:

1. Chun-Yi Chen, Cheng-Hung Chiang, and Che-Hsin Lin. " Novel Atmospheric Pressure Plasma Utilizing Symmetric Dielectric Barrier Discharge for Mass Spectrometry Applications", IEEE TRANSACTIONS ON PLASMA SCIENCE, VOL. 42, NO. 12, DECEMBER 2014

國外研討會:

1. Chun-Yi Chen, Cheng-Hung Chiang, and Che-Hsin Lin "Novel Symmetric Dielectric Barrier Discharge Atmospheric Pressure Plasma Ion Source for Mass Spectrometry Applications", 8th Asia-Pacific International Symposium on the Basics and Applications of Plasma Technology (APSPT-8), Hsinchu, Taiwan, Dec 20-23, 2013.
2. Chun-Yi Chen, Che-Hsin Lin., "Symmetric After-Glow Plasma Integrated with Electrospray Ionization as Dual Ion Source for Simultaneously Mass Spectrometry Detecting Non-polar and Polar Species" Asia-Pacific International Symposium on the Basics and Applications of Plasma Technology (APSPT-9), Hsinchu, Taiwan, Dec 20-23, 2013.

