

复旦大学研究生课程《生物质谱技术与方法》

---

# 四极杆质谱原理和技术

*Introduction to quadrupole MS theory & technology*

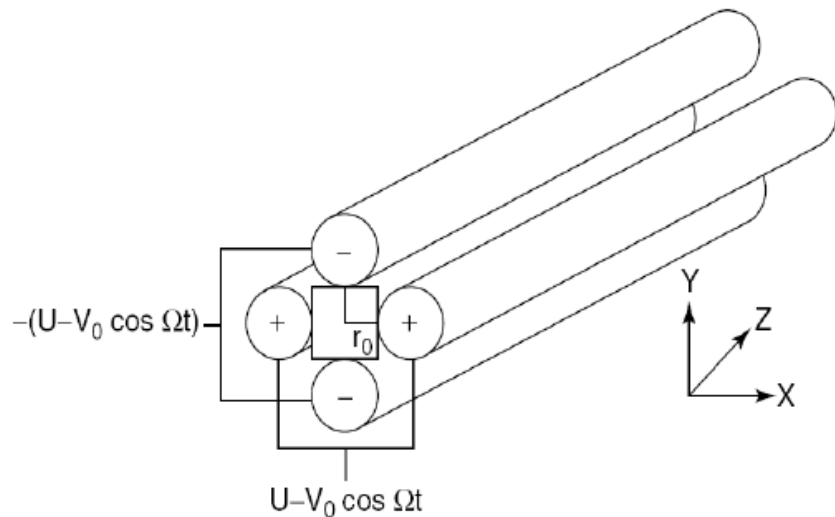
---

徐国宾 / 杨芃原 教授  
[hoggyxu@gmail.com](mailto:hoggyxu@gmail.com)

复旦大学化学系  
[Biomass.fudan.edu.cn](http://Biomass.fudan.edu.cn)

# 四极杆质谱的基本原理

# 四极杆分析器的基本要素

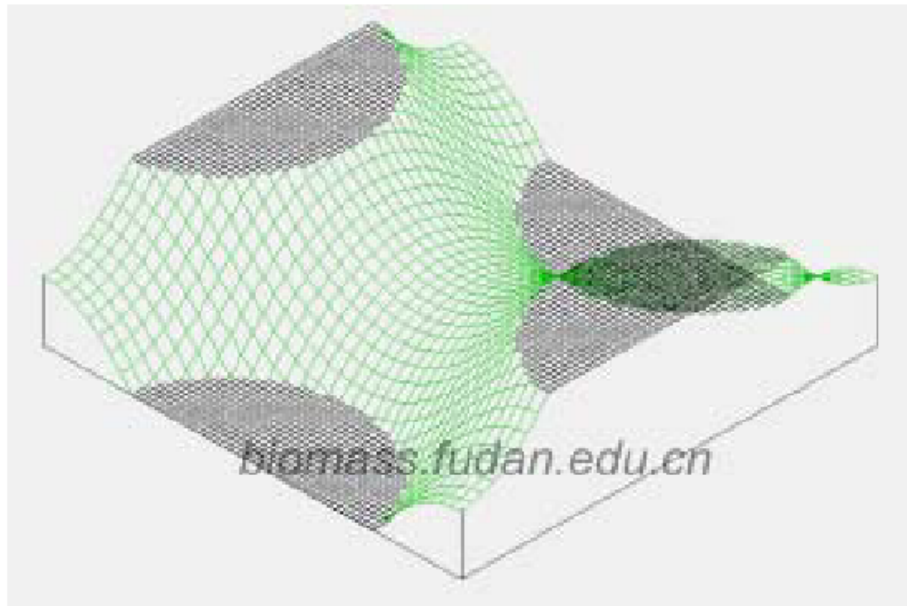


简单的四极杆结构示意图

- 电场分析器
  - 直流电压  $U$
  - 交流电压  $V \sin \omega t$
- 电场结构
  - 四极场 *quadrupolar*
- 电极
  - 圆柱、双曲线
  - 场半径  $r_0$

# 四极场的结构

- 四极场内部的电势
  - 瞬间  $\phi_{x,y} = A(x^2 - y^2) + C.$
  - 时变  $\phi_0 = 2(U + V \cos \Omega t)$

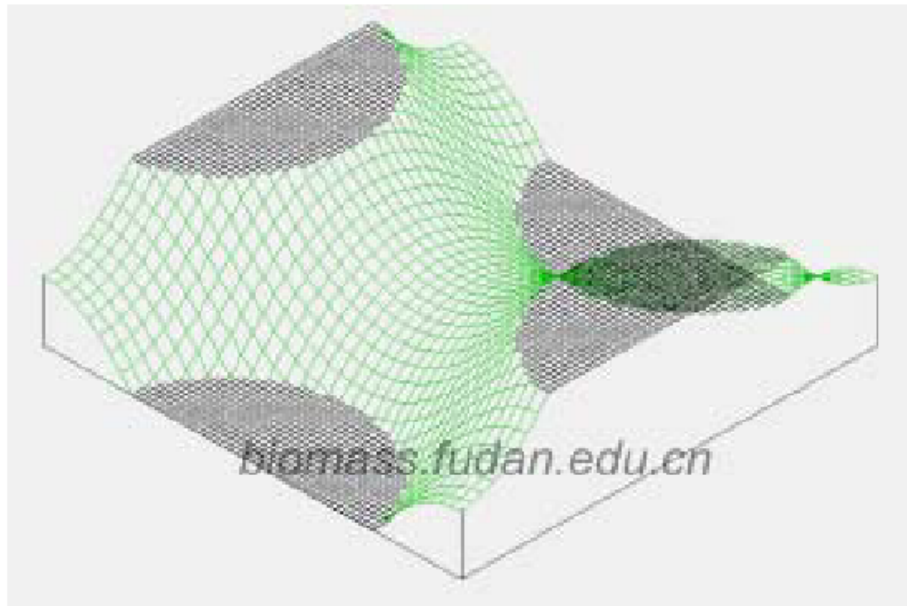


四极杆分析器内部的电势呈马鞍面



# 四极场的性质

- 沿着  $x$  和  $y$  轴对称
- 等电势面是一个马鞍面
- $(0, 0)$  点电势为  $0V$ ，而且是等电势马鞍面的鞍点
- 带电粒子在其中受到的  $x$  方向的作用力与粒子和  $x$  轴的距离成正比



四极杆分析器内部的电势呈马鞍面

# 离子在四极场中的运动

离子在  $x$  方向感受到的电场可以表示为

$$\left(\frac{d\phi}{dx}\right)_y = \frac{\phi_0 x}{r_0^2}$$

这样离子受到的电场力可以表示为：

$$F_x = -e \left(\frac{d\phi}{dx}\right)_y = -e \frac{\phi_0 x}{r_0^2}$$

结合牛顿第二定律，加入加速度的方程：

$$F_x = ma_a = m \left(\frac{d^2 x}{dt^2}\right) = -e \frac{\phi_0 x}{r_0^2}$$

将电场和加速度展开后，整理，可得，

$$\left(\frac{d^2 x}{dt^2}\right) + \left(\frac{2eU}{mr_0^2} + \frac{2eV \cos \Omega t}{mr_0^2}\right)x = 0$$

# 描述离子运动的马修方程

马修方程和离子的运动方程可以很好的对应起来



Height 35 cm  
16 cm diameter playing area

$$\frac{d^2 u}{d\xi^2} + (a_u - 2q_u \cdot \cos 2\xi)u = 0$$

$$\xi = \frac{\Omega \cdot t}{2}$$

对应离子运动特征参数

$$a_x = -a_y = \frac{8eU}{mr_0^2 \Omega^2}$$

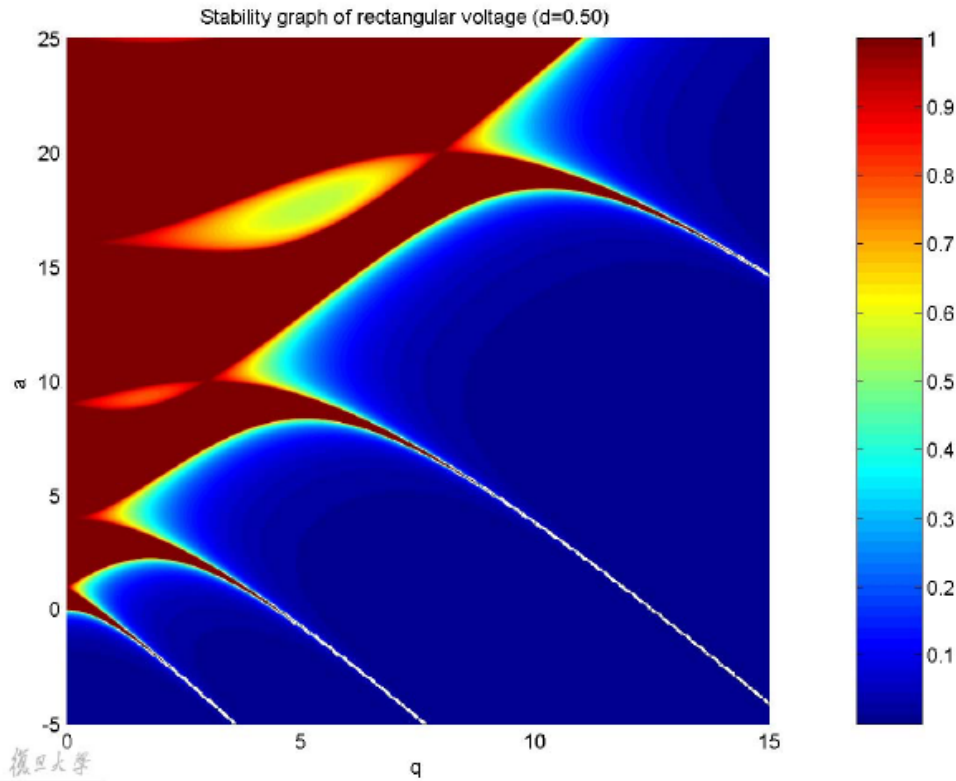
$$q_x = -q_y = \frac{-4eV}{mr_0^2 \Omega^2}$$

*Émile Léonard Mathieu* (1835 ~ 1890)  
法国数学家，研究了鼓的震动，给出了  
微分方程和解

a 对应着直流的强度

q 对应着交流的强度

# 马修方程的解和稳定区

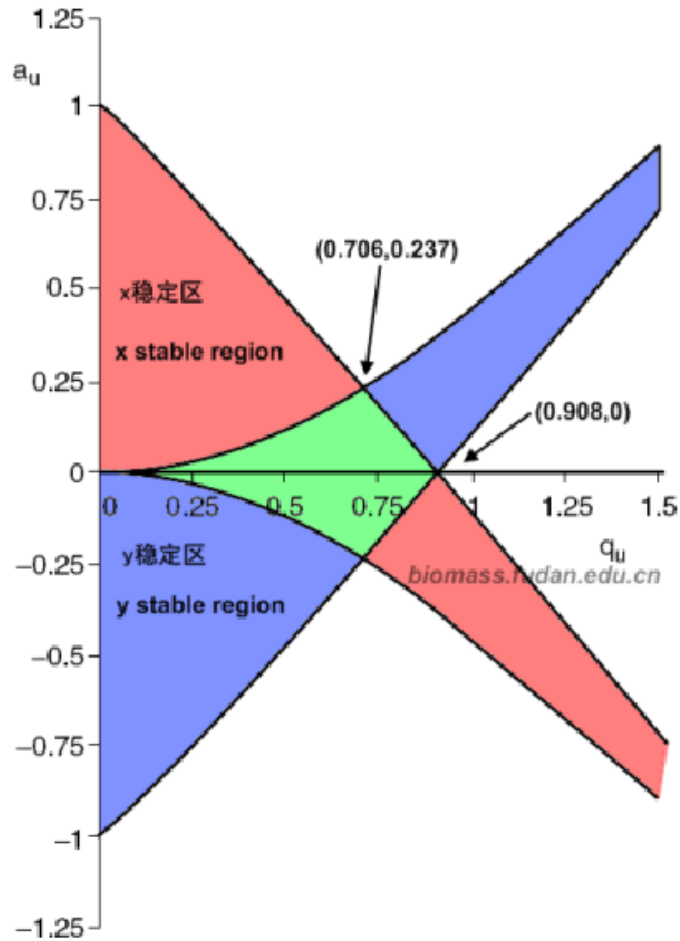


只有在稳定区内的运动形式在空间上才是有限的——

稳定高于一切！

马修方程的稳定区

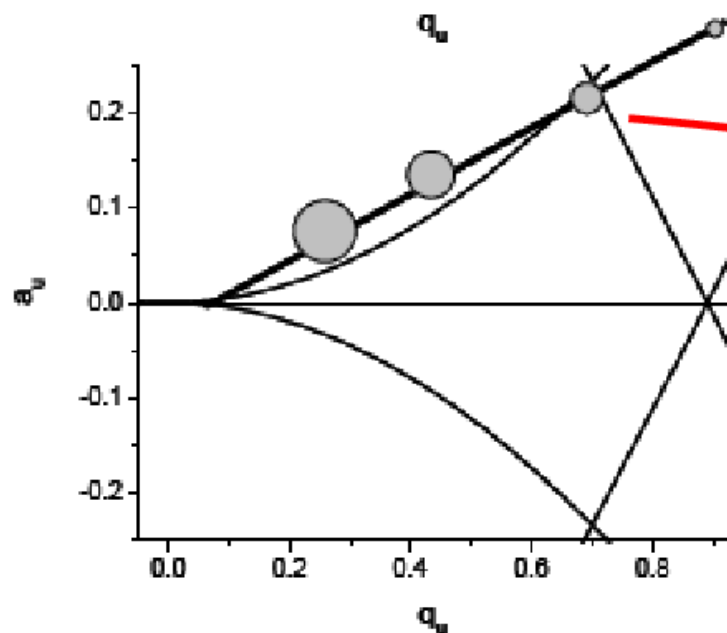
# 四极杆的稳定区



四极杆的稳定区示意图

- 离子需要在  $x$  和  $y$  方向都稳定才能通过四极杆
- 稳定区上下对称
- 特殊点：
  - $(0.908, 0)$   
LMCO, 低质量歧视
  - $(0, 0)$   
Zero blast, 氢的不准确
  - $(0.706, 0.237)$   
四极杆工作点

# 利用稳定区筛选离子

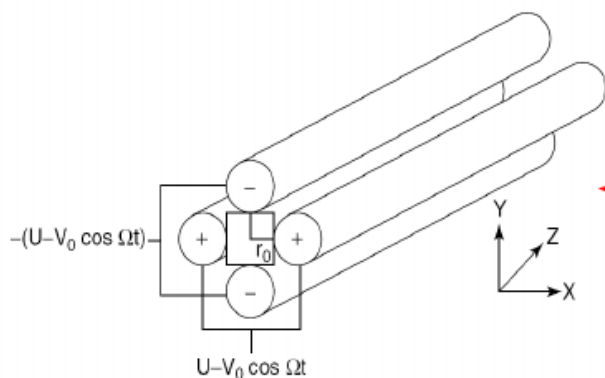


- 目标：只让单一的  $m/z$  离子通过四极杆
- 原理：mass selective instability
- 技术：（ 0.706 ， 0.237 ）

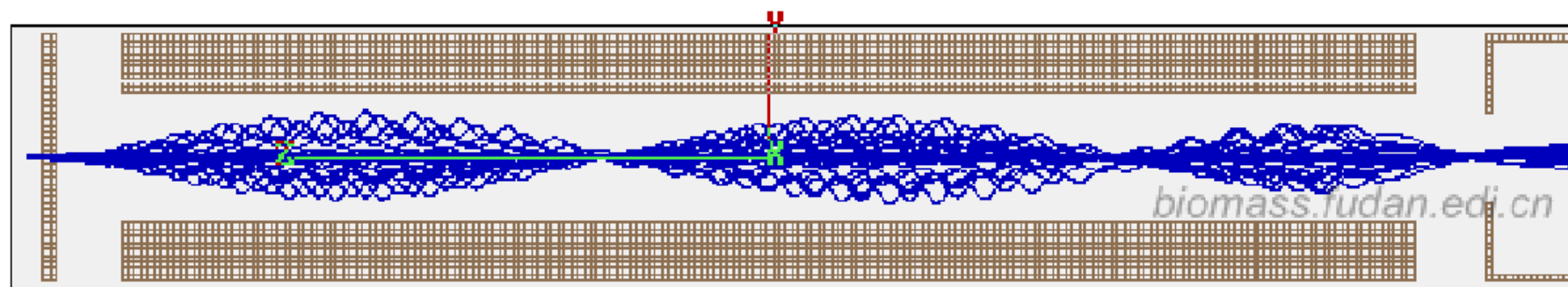
- 通过  $a$  ，  $q$  计算  $U$  ，  $V$

- $$a_x = -a_y = \frac{8eU}{mr_0^2\Omega^2}$$

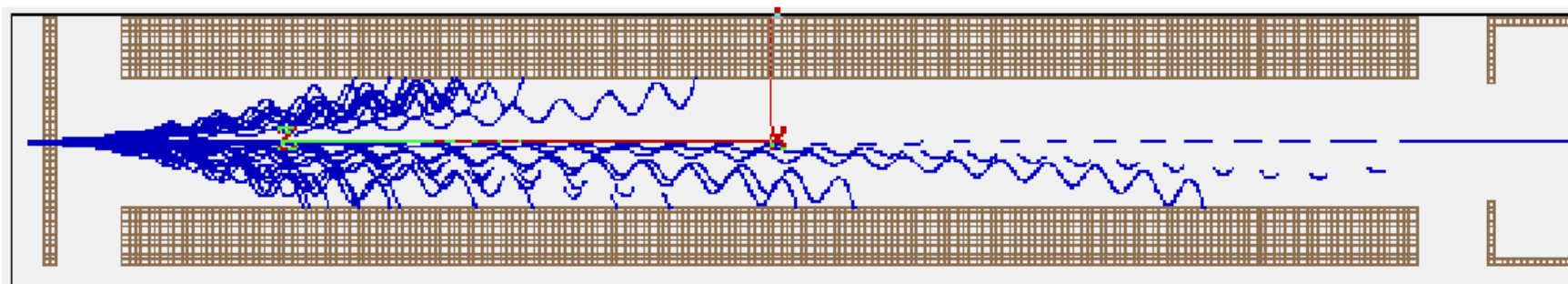
- $$q_x = -q_y = \frac{-4eV}{mr_0^2\Omega^2}$$



# 离子在四极杆中的稳定性

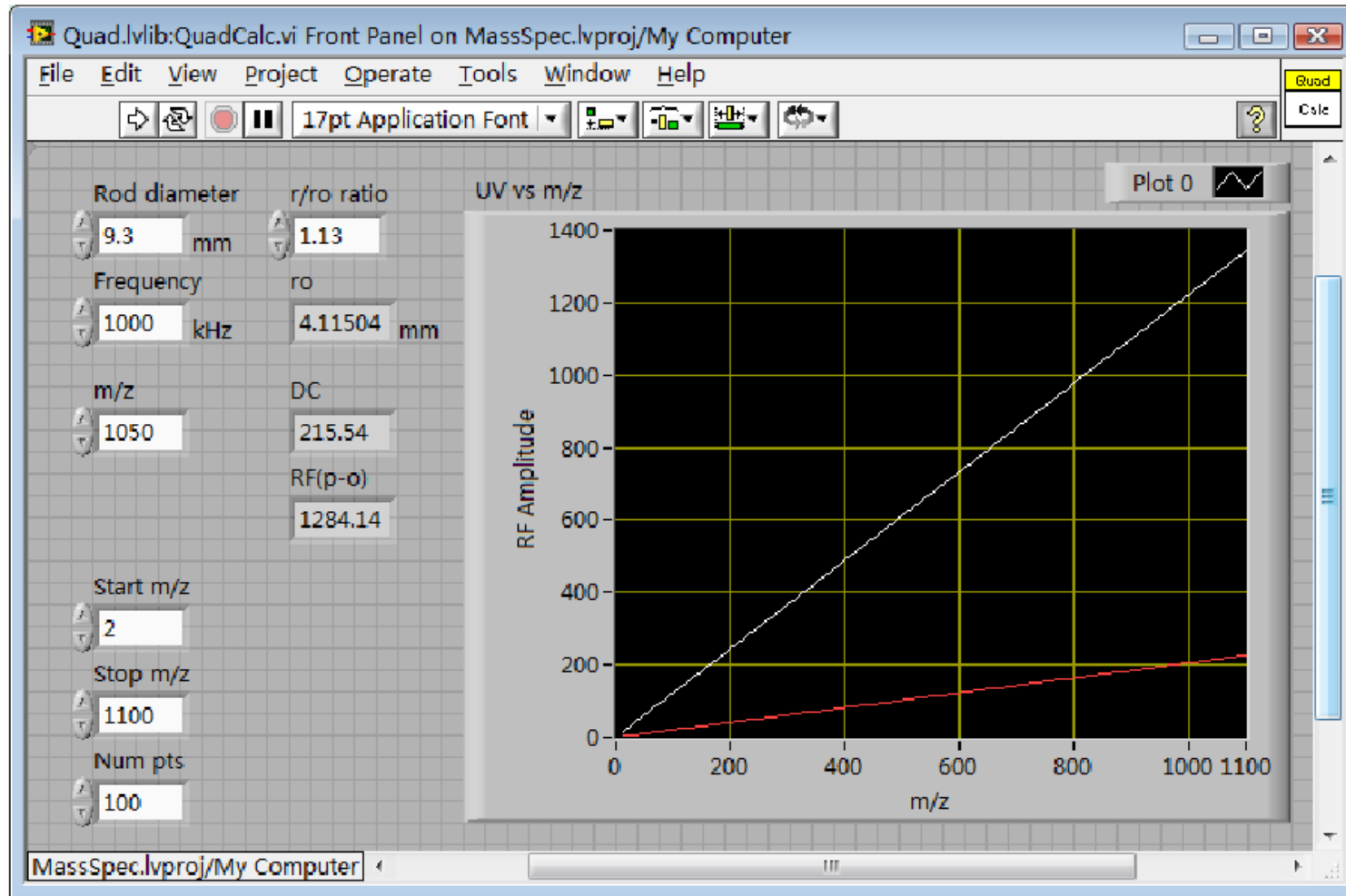


离子顺利的通过四极杆质量分析器



离子没有能够顺利的通过四极杆，撞死在四极杆的表面上

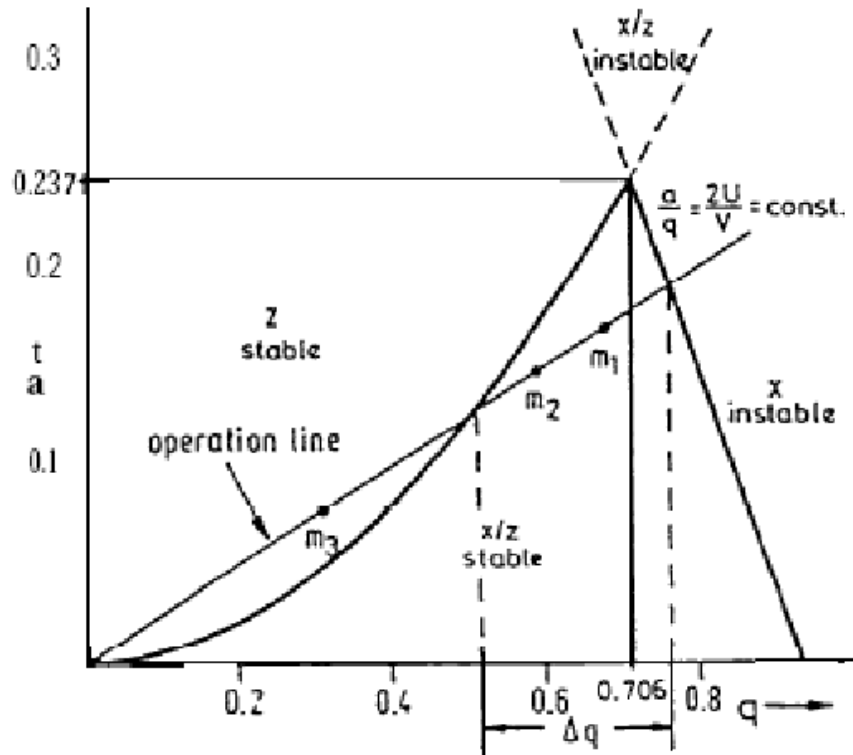
# 四极杆工作曲线



Agilent5975 GCMS 的工作曲线



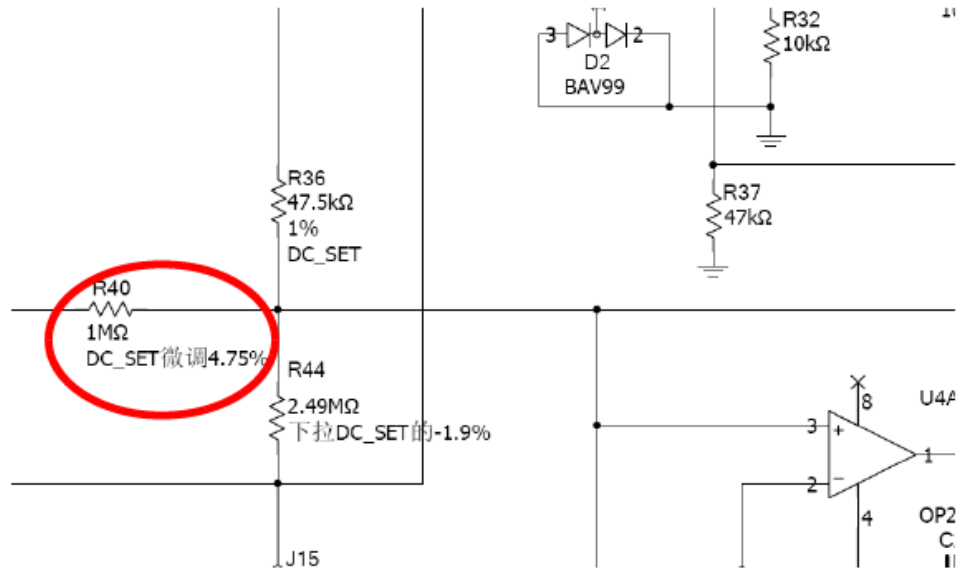
# 四极杆窗口宽度



- 如果直流强度超过 **16.8%**，那么直线的斜率会太大，不能通过稳定区域，这时没有离子能够通过四极杆质量分析器
- 反之，离子选择的纯度会下降，顶点附近的其他 **m/z** 的离子也会通过四极杆，四极杆的分辨力会下降，但是总的信号强度会增加。

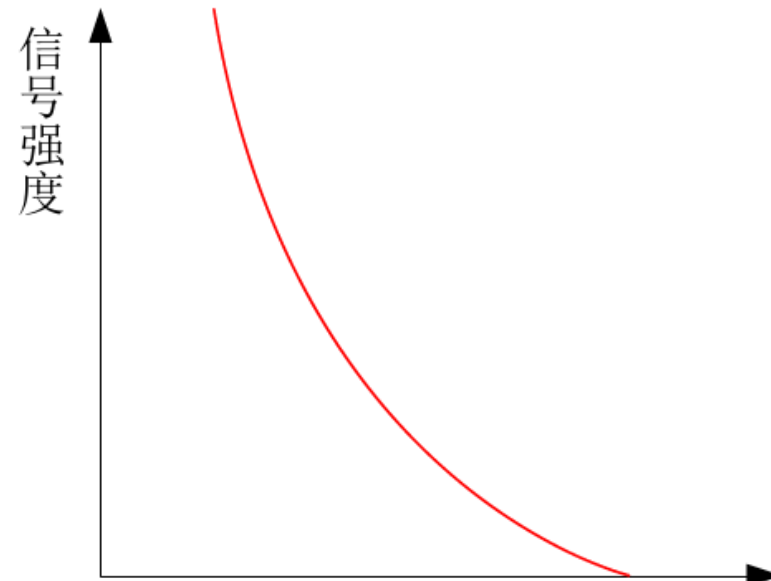
实际上工作线并没有通过稳定区顶点

# 四极杆的 TUNE 微调

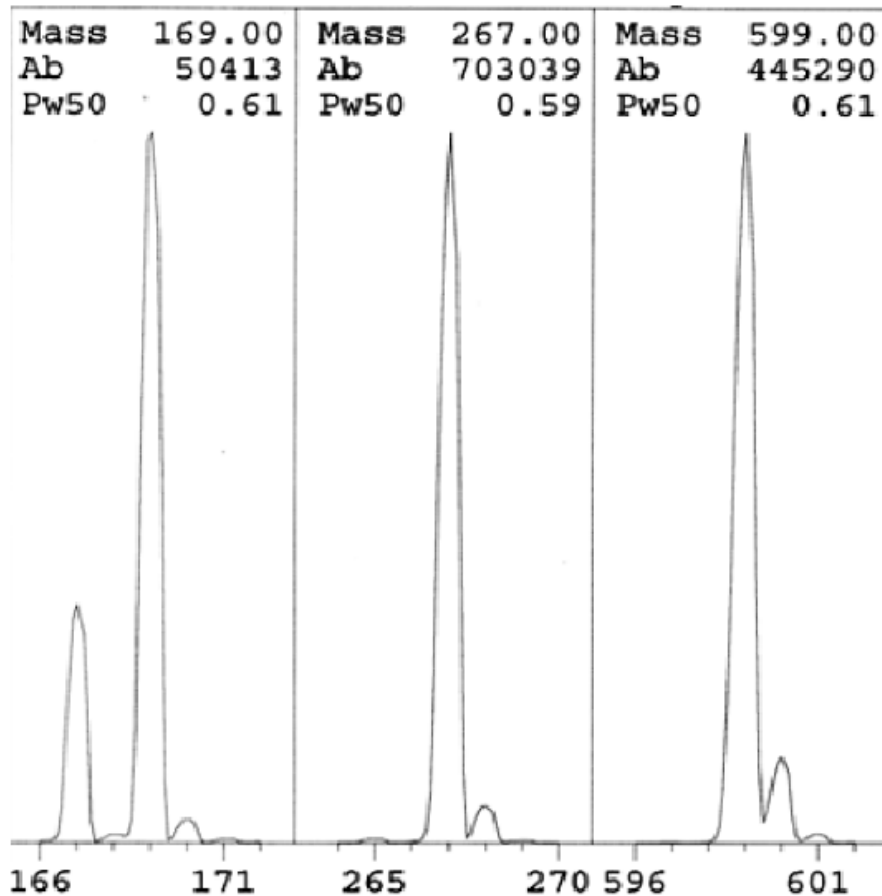


四极杆微调电路的一部分

- 通过微调 2% 的 U 可以调整出 20u、5u、1u、单位分辨以及高分辨、无通过等多种峰宽



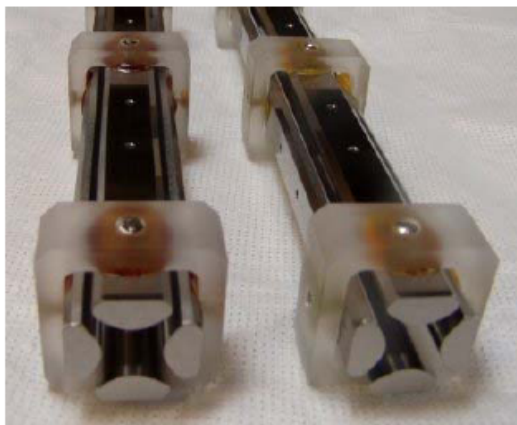
# 四极杆的 AutoTune



- 调整每个  $m/z$  对应的 **tune** 值，使四极杆质谱图的峰形对称、峰强达到标准、分辨力达到统一宽度

# 四极杆质谱技术

# 四极杆分析器的电极



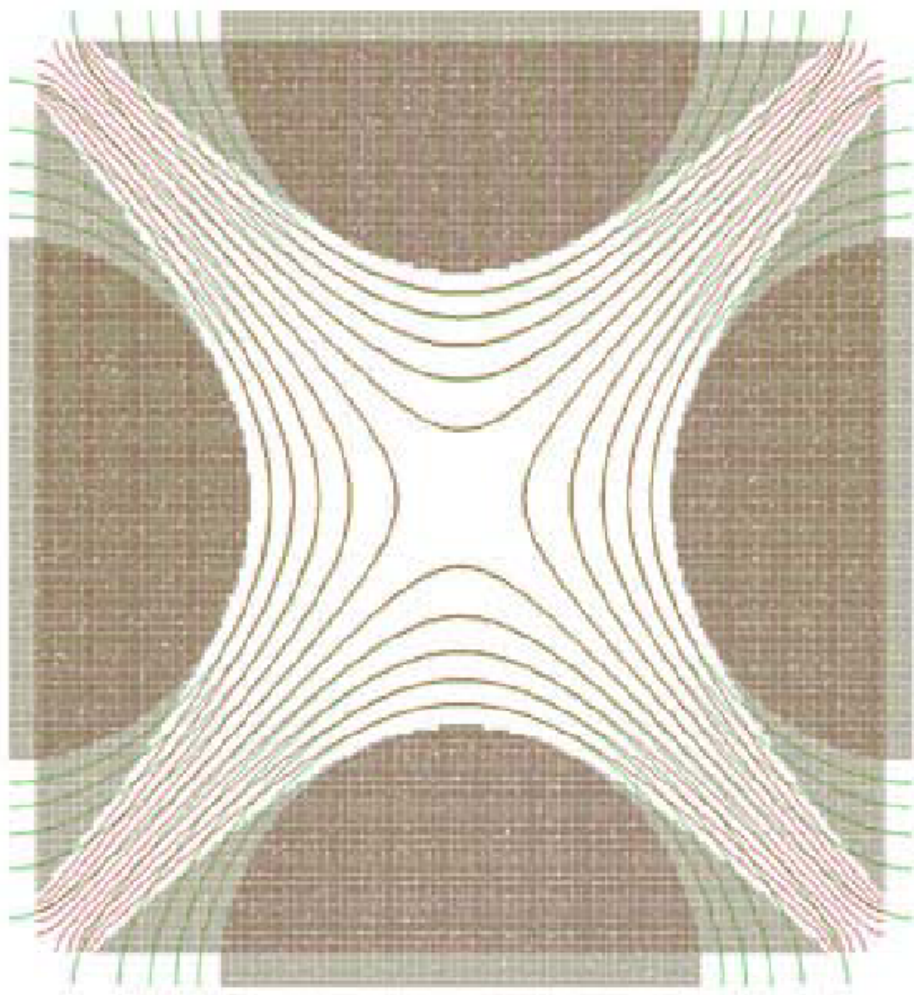
## 外形

- 双曲线



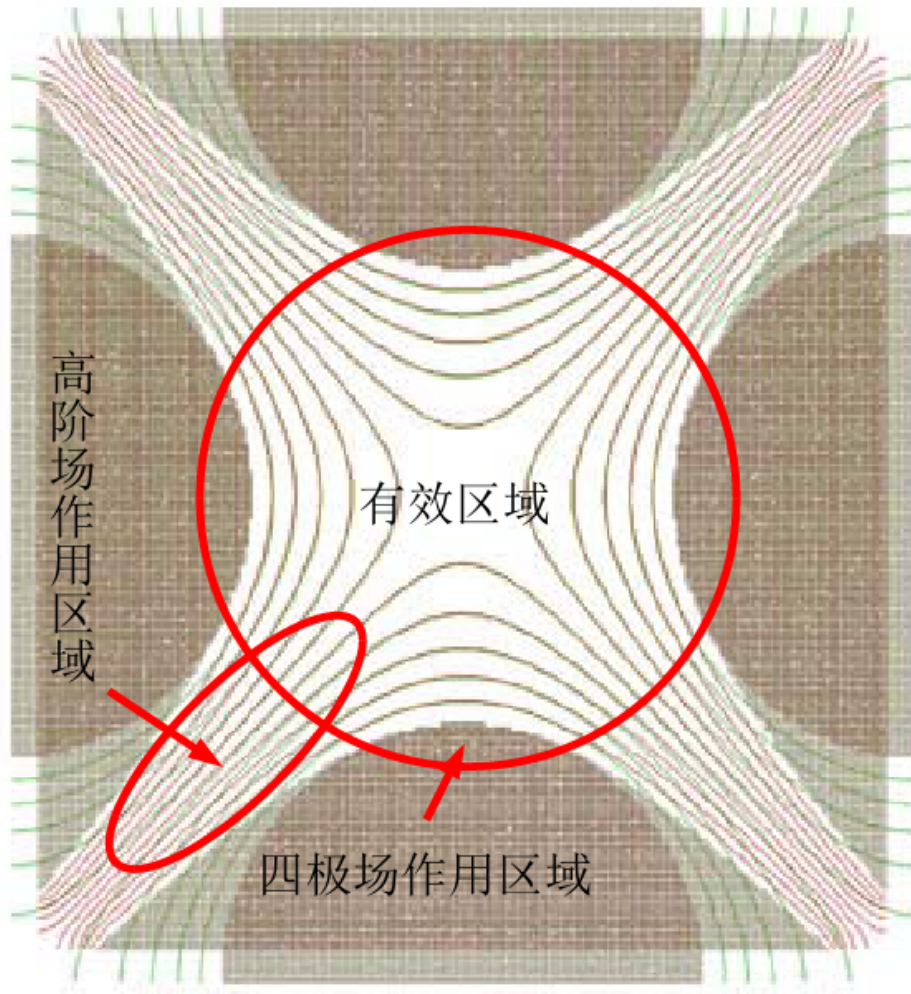
- 圆柱面

# 圆柱四极杆与双曲面四极杆的比较



- 四极场 99% 的相同
- 加工难度
  - 双曲面 > 圆柱
- 加工精度
  - 圆柱 > 双曲面

# 高阶场对四极杆的影响



- 圆柱型电极的影响
  - 多一个自由度  $r/r_0$
  - 传统采用 1.1487
  - 实际上可以在 1.12~1.16 之间
  - 四极场不纯
  - 特殊的位置可以起到增强灵敏度或分辨力的效果



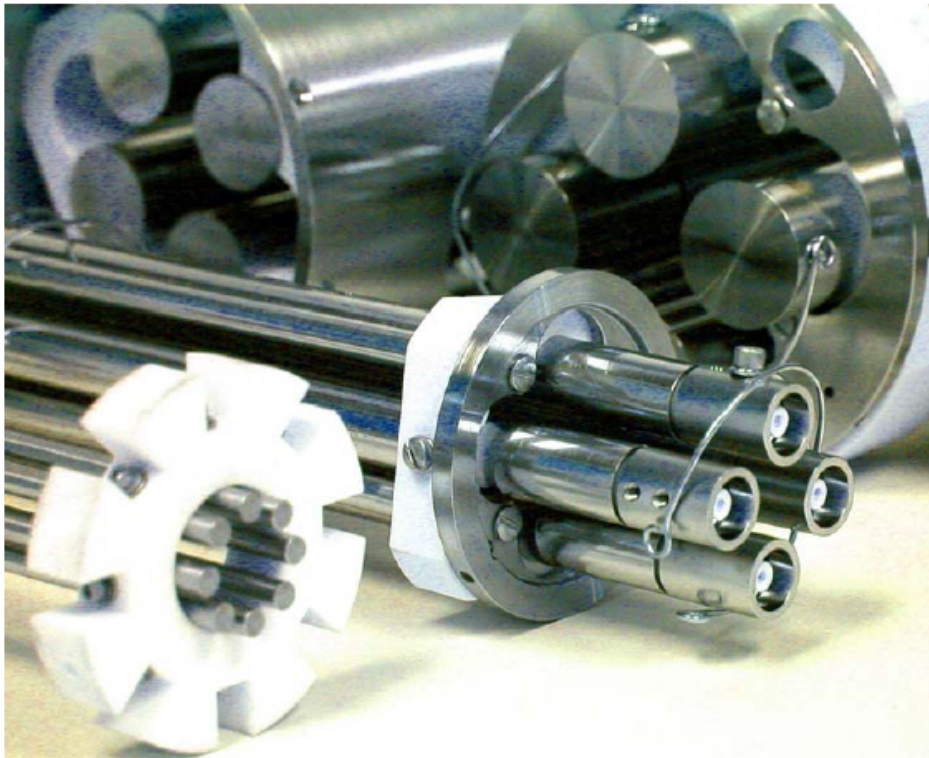
# 四极杆粗细的影响

| 2 x ro 直径 | 用途                           |
|-----------|------------------------------|
| 6mm       | 9000u 科研<br>450u 以下高灵敏度小分子分析 |
| 8 ~ 9mm   | 常见的 30 ~ 3000u 有机分子分析        |
| 12mm      | 10 ~ 1500u<br>高分辨的较小有机分子分析   |
| 16 ~ 20mm | 1 ~ 50u<br>超高分辨气体分析          |

- 增大四极杆直径有利于
  - 分辨力提高
  - 灵敏度提高
- 增大四极杆不利于
  - 大质量范围的使用
  - 高压射频的制作



# 四极杆长度的影响



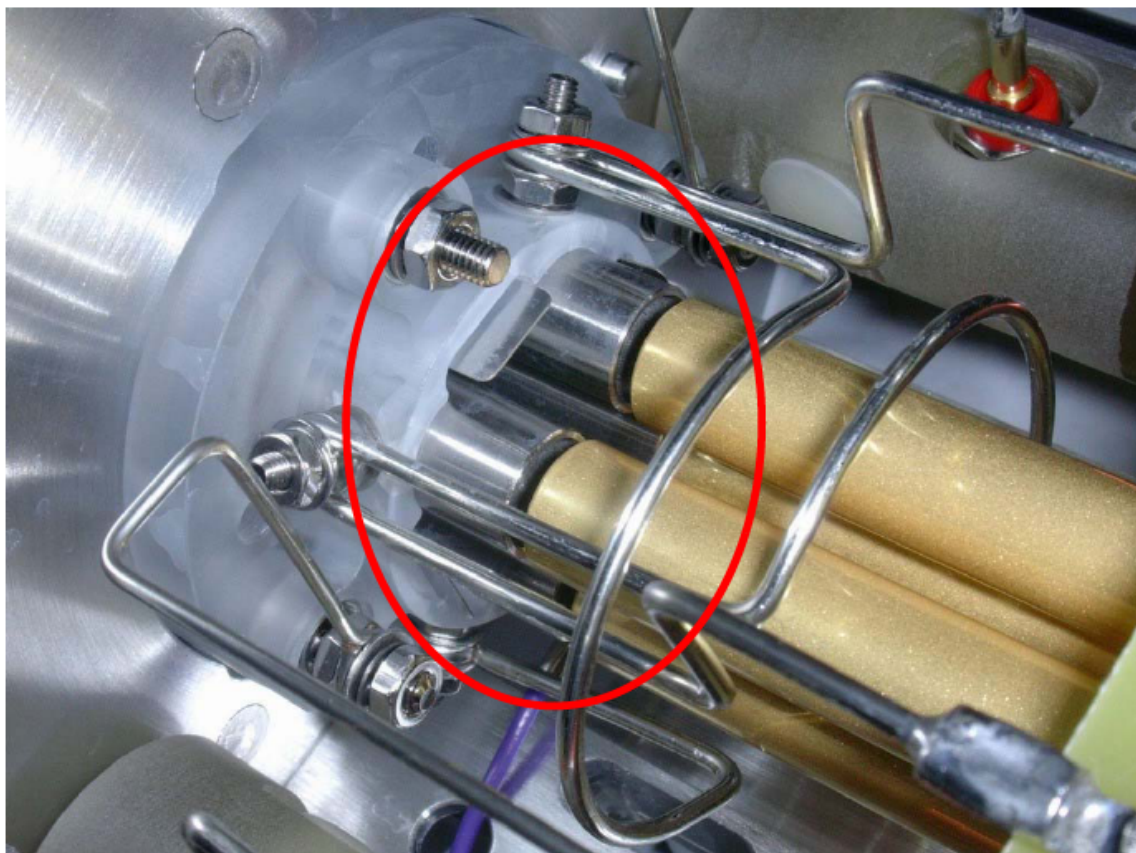
- 四极杆原理中认为四极杆是无限长的
- 一般采用  $r_0$  的 30 ~ 60 倍作为长度
- 一般的 9mm 四极杆
  - 最短的有 127mm
  - 最长的有 240mm
- 某些 16mm 四极杆会长达 400mm
  
- 四极杆越长加工越困难，但是离子震动的次数多，分辨力越好

# 四极杆预杆的作用



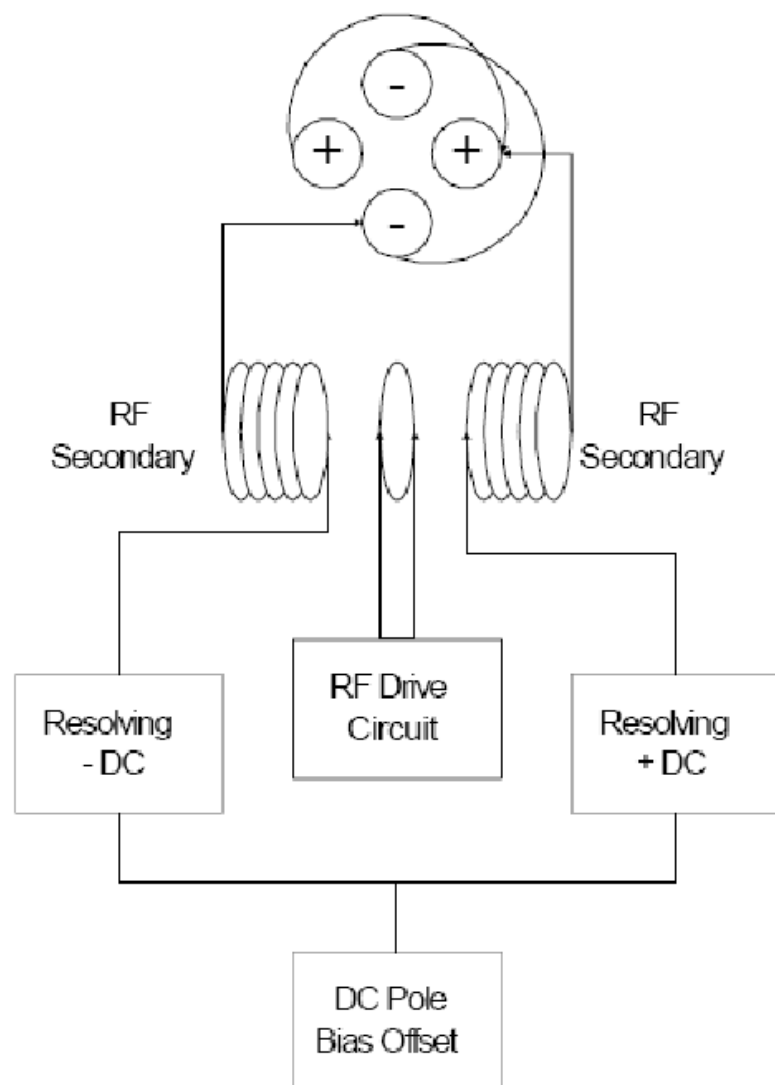
- 较长的四极杆难以加工
- 四极杆的两头由于存在透镜的干扰，电场并不符合四极场，分辨力较低
- 预杆可以延长四极杆的“有效长度”降低边沿场的干扰
- 有前预杆、后预杆
  - Pre-quad
  - post-quad

# 四极杆的预杆



预杆是现代 LCMS 中必备的部件，而且预杆多数采用了电源隔离技术

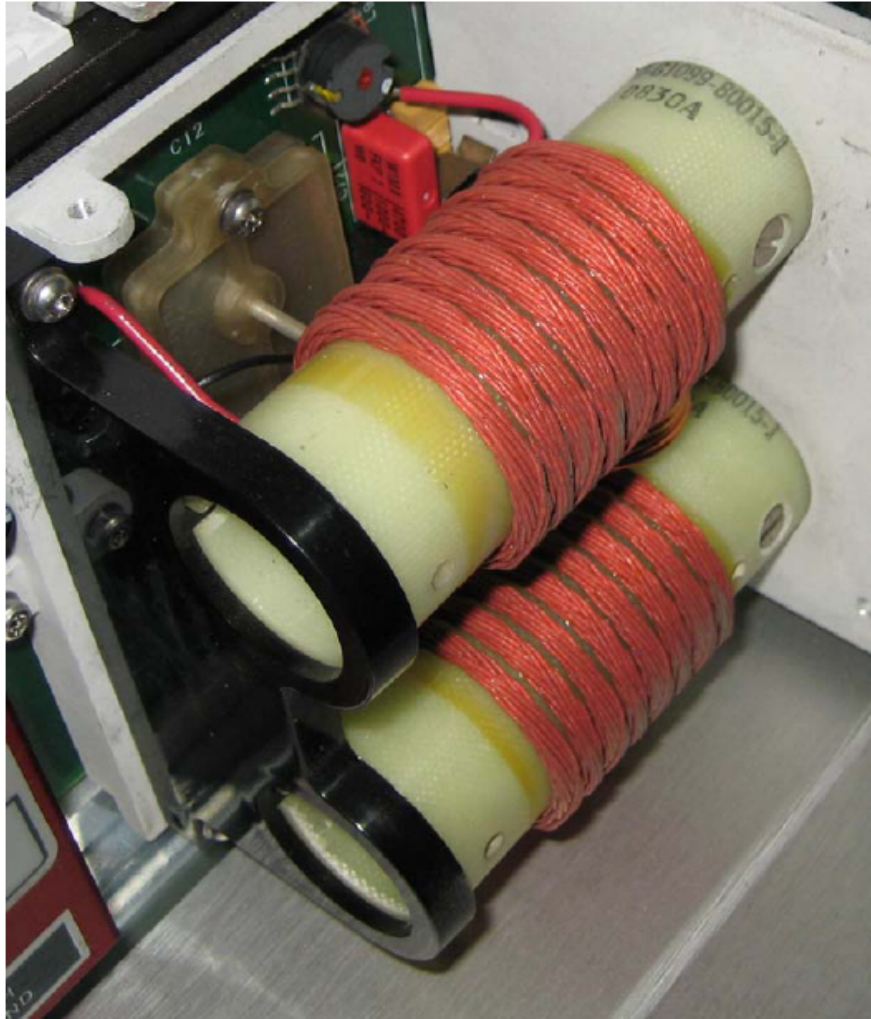
# 四极杆的射频电源技术



- 频率  $\sim 1\text{MHz}$ 
  - $500\text{kHz} \sim 10\text{MHz}$
- 双次级线圈分别供给  $x$ 、 $y$  方向的两对杆子
- 相位相差  $180$  度
- 电压  $0 \sim 10000\text{Vpp}$
- 稳定度万分之  $1 \sim 5$



# 四极杆的射频电源技术



- Agilent 安捷伦 GCMS

# 四极杆的射频电源技术



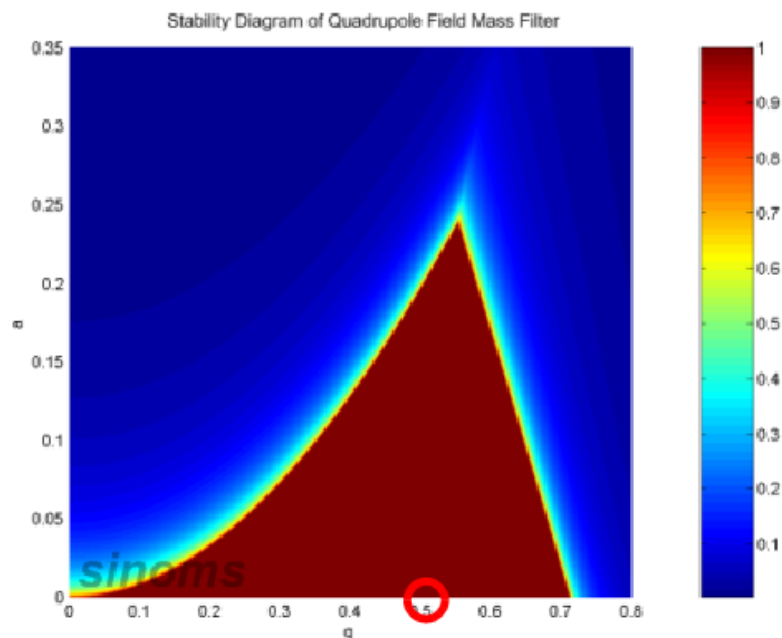
Sciex API 4000

# 四极杆的射频电源技术

- 提高射频电源频率：
  - 分辨力高、灵敏度高（震动次数多）
  - 功耗大，制作困难
- 提高射频电源电压强度：
  - 质量范围宽（大质量离子震动慢）
  - 功耗大、制作困难
  - 调谐和耐压问题

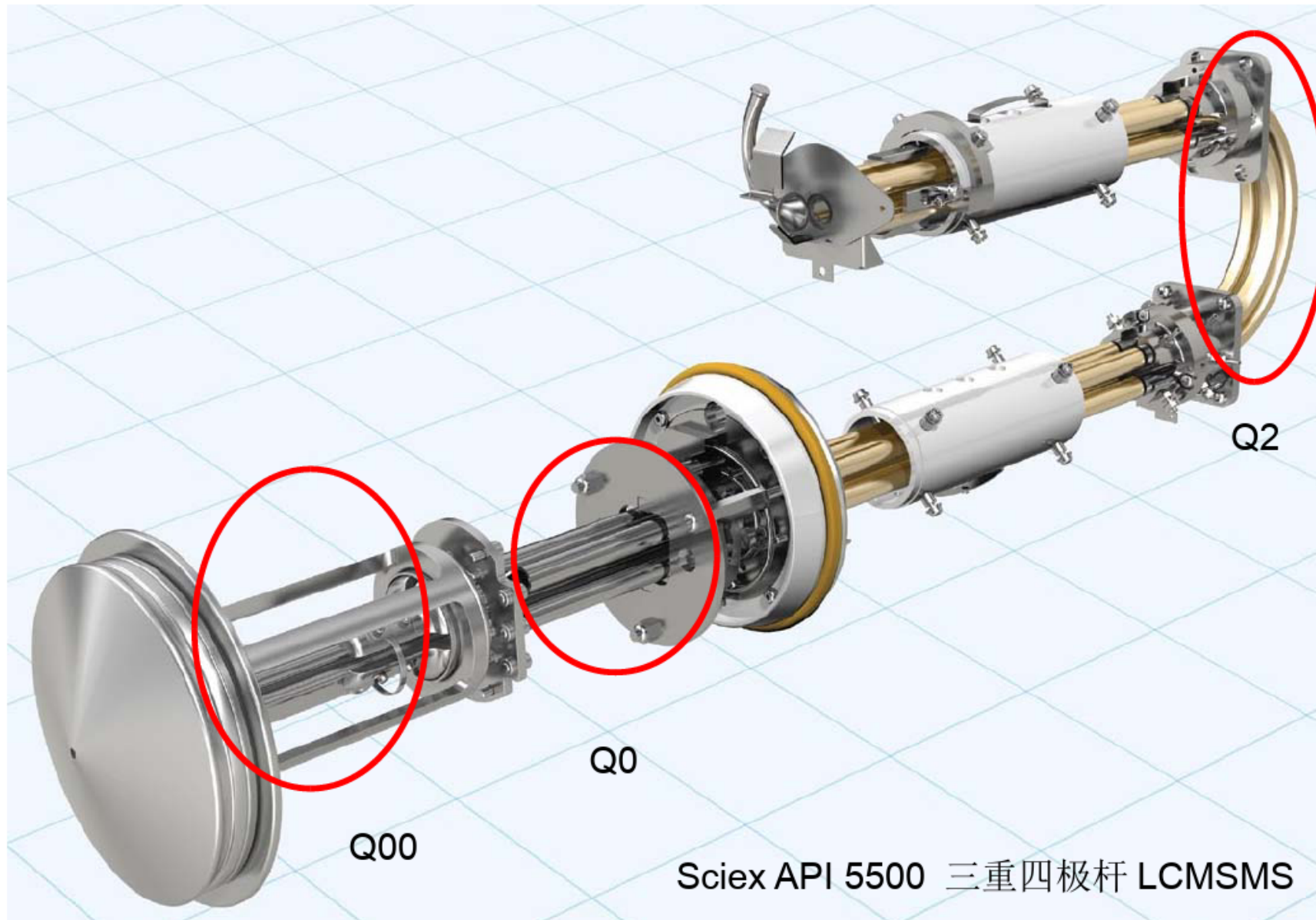
# RF-only 四极杆

- 只有射频  $V$  没有直流  $U$
- 用于传输和冷却离子
- 可以做的很长—— 1m
- 存在 LMCO





# RF-only 四极杆



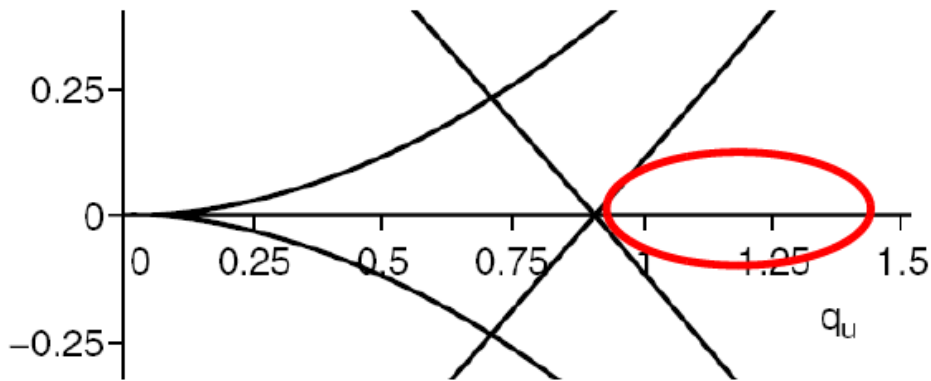
Sciex API 5500 三重四极杆 LCMSMS

# 低质量歧视

- LMCO

- Lower mass cut off
- $q=0.908$  时的  $m$
- 如果离子在 RF-only 四极杆中的  $q$  超过 0.908 时，将不能通过
- 小质量范围的离子不能传输，消失了

- 采用 6 极杆或更高的

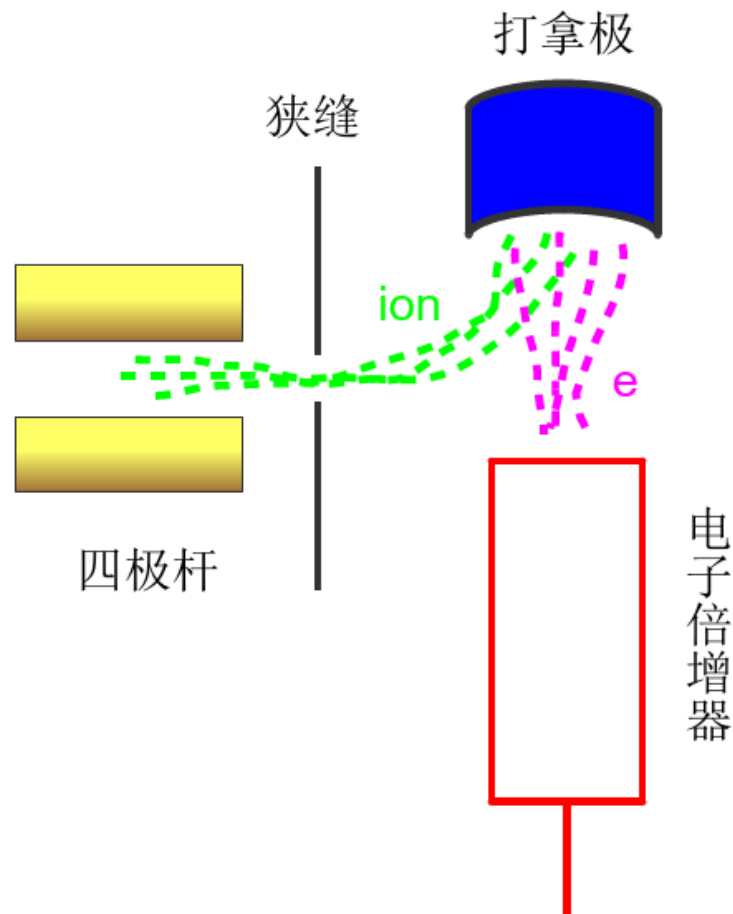


$$q_x = \frac{-4eV}{mr_0^2\Omega_0^2}$$

# 四极杆离子源

- 现有离子源：
  - ESI 电喷雾
  - EI (外)
  - CI (外)
- 要点
  - 离子成束
  - 能量较低 3 ~ 20eV  
(能量高分辨力差)

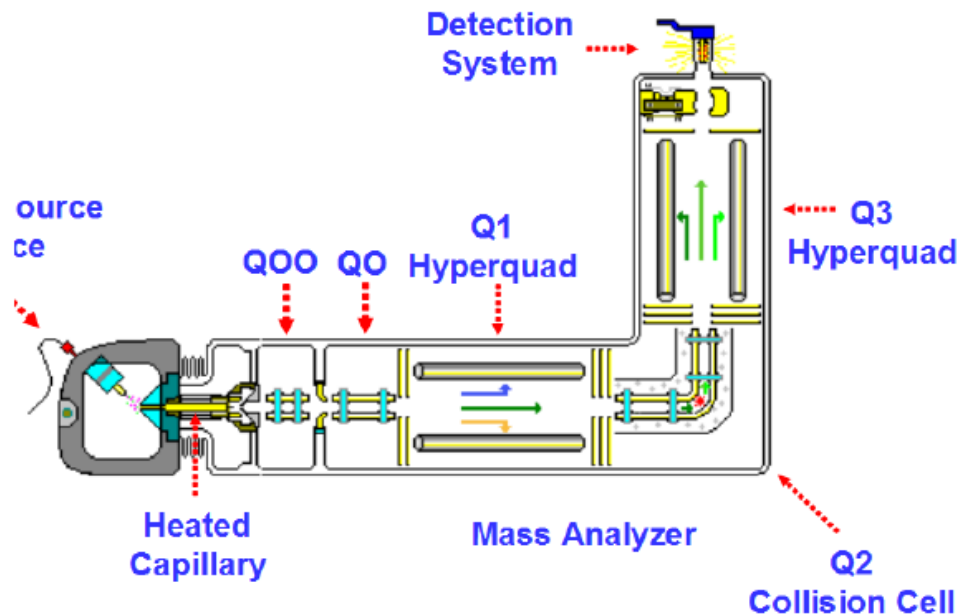
# 四极杆质谱检测器



- 通常使用打拿极和电子倍增器 + 模拟型号记录仪
  - 高能打拿极 10kV  
将离子转换为二次电子
  - 电子倍增器  
电子放大
  - 16bit 采集卡  
(动态范围好)
- 也可以采用电子倍增器 + 计数器
  - 倍增器工作在饱和模式
  - 计数器记录离子个数  
(灵敏度高)

# 四极杆串联质谱技术

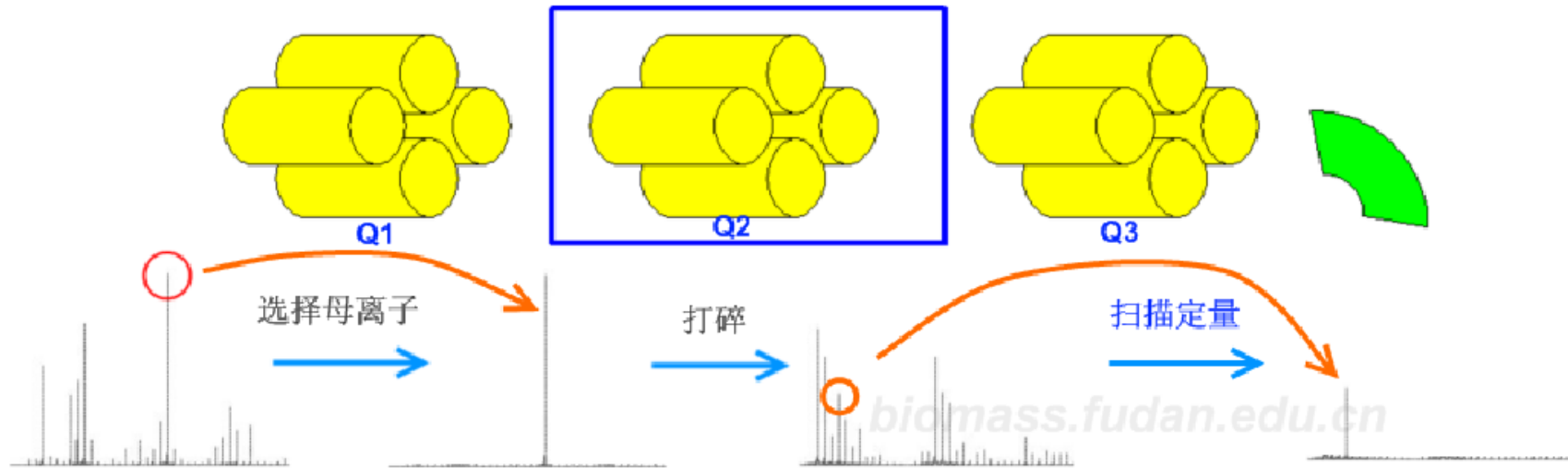
# 三重四极杆技术



TSQ Quantum 三重四极杆

- 四极杆串联技术
  - 两把高分辨四极杆 Q1、Q3（筛选离子）
  - 一把传输四极杆 Q2（打碎离子）
- 结合四极杆的优秀定量能力和串级质谱的定性能力
  - 精确的定量能力
  - 更低的假阳性率
  - 定性能力

# 三重四极杆基本功能



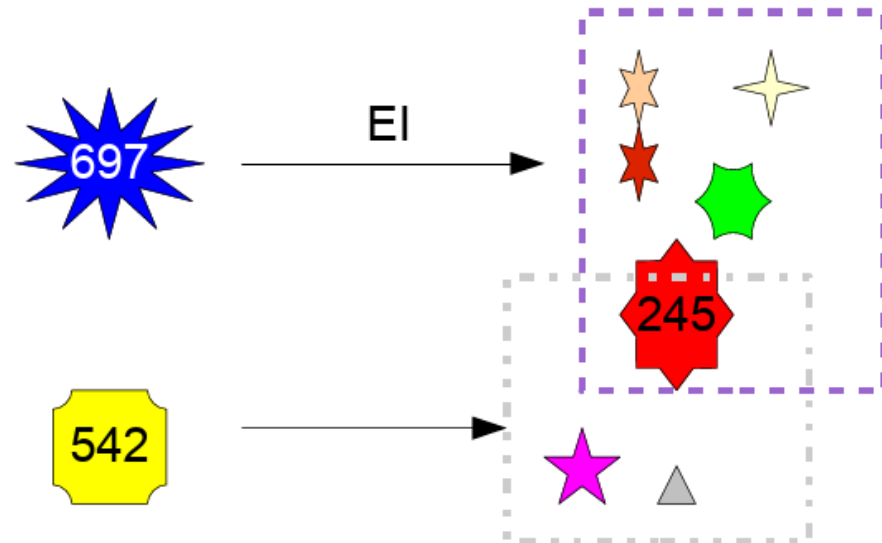
- Q1 可以筛选母离子  $mz1$
- Q2 通过碰撞碎裂打碎离子，形成碎片离子峰
- Q3 筛选子离子，定量子离子碎片强度  $mz2$

# 三重四极杆工作模式

| 模式        | Q1      | Q2     | Q3              | 用途和特点                  |
|-----------|---------|--------|-----------------|------------------------|
| Q1 扫描     | 扫描离子    | 不打碎，传输 | 无分辨，传输          | 了解样品基本信息               |
| 子离子扫描     | 固定过滤母离子 | 打碎母离子  | 扫描子离子           | 研究母离子的结构特征             |
| 母离子扫描     | 扫描母离子   | 打碎母离子  | 固定过滤子离子         | 筛选具有特征子离子（结构）的分子       |
| 中性丢失      | 扫描母离子   | 打碎离子   | 扫描子离子，与母离子有特征差异 | 筛选具有特征结构的分子，此结构不易形成子离子 |
| 单离子监视 SIM | 按表过滤离子  | 不打碎，传输 | 无分辨，传输          | 定量                     |
| 多反应检测 MRM | 按表过滤母离子 | 打碎母离子  | 按表过滤子离子         | 定量，假阳性低                |

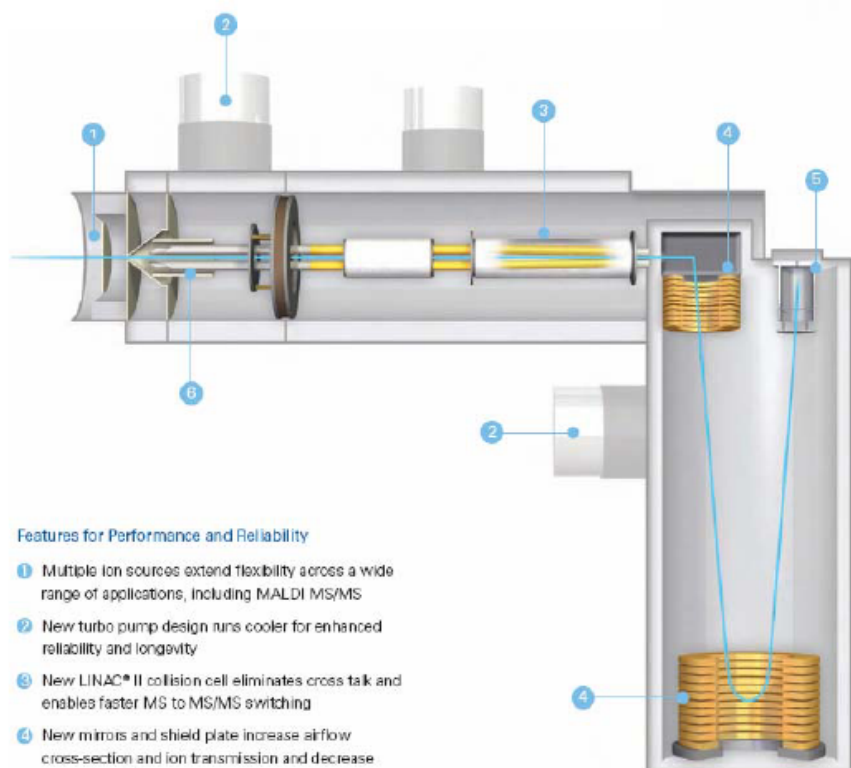


# MRM 假阳性率较低的原因



- 利用母离子和子离子的共同特征，定量选择性提高
- 例如：
  - 如果样品 A 母离子 697 和样品 B 542 在打碎后都具有子离子 245
  - 如果直接以特征离子 245 定量 A697，那么样品 B 就会对样品 A 的定量造成干扰
  - 而利用离子对 697-245 定量，B542 在 A697 通过 Q1 时无法通过 Q1，这样就排除了 B542 的干扰

# 四极杆飞行时间串联质谱



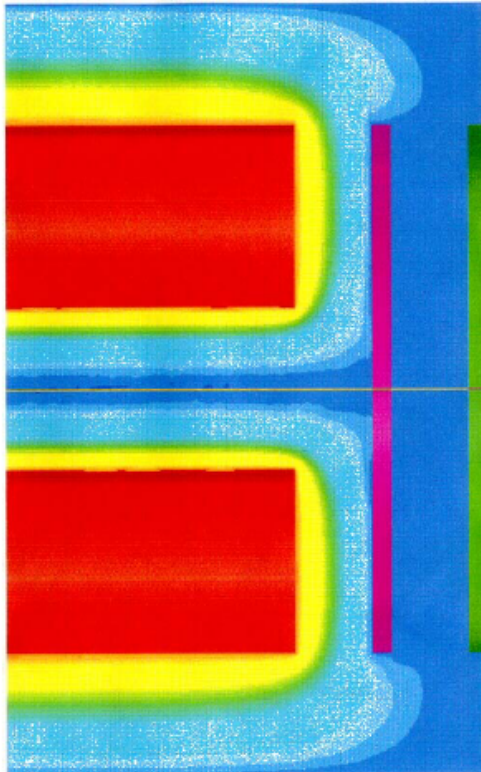
## Features for Performance and Reliability

- 1 Multiple ion sources extend flexibility across a wide range of applications, including MALDI MS/MS
- 2 New turbo pump design runs cooler for enhanced reliability and longevity
- 3 New LINAC\* II collision cell eliminates cross talk and enables faster MS to MS/MS switching
- 4 New mirrors and shield plate increase airflow cross-section and ion transmission and decrease pump-down time
- 5 New Razor™ detector improves resolution, mass accuracy, robustness, linear dynamic range and ion transmission
- 6 Optional IonCooler™ Guide allows collisional cooling of large, noncovalently-bound complexes, significantly increasing the sensitivity for complexes of 0.5 MDa and above.

## Qstar 四极杆飞行时间质谱

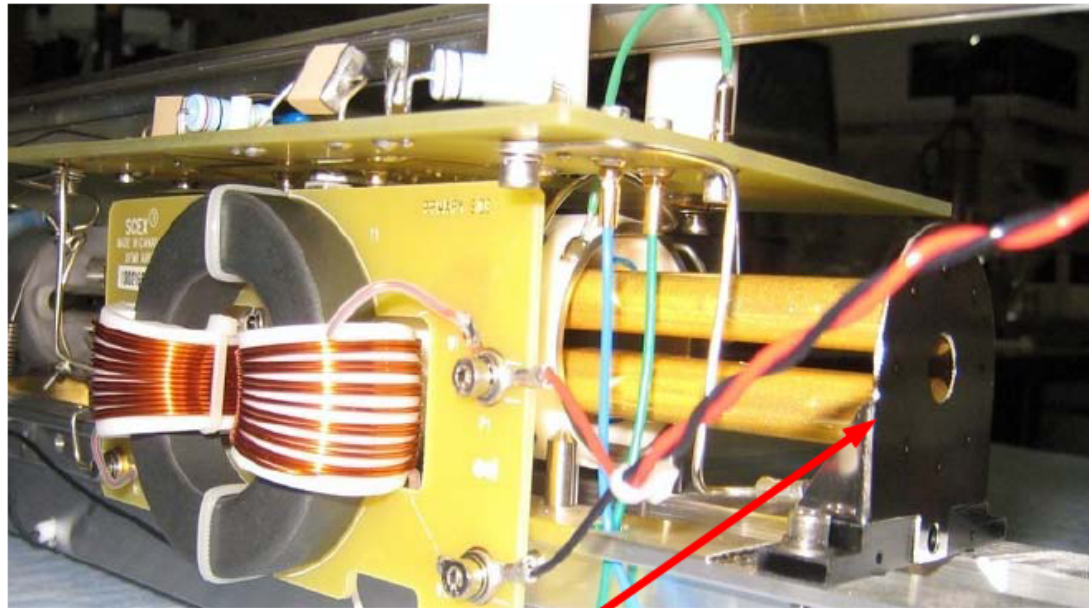
- 四极杆 -TOF 串联
  - Q1 选择母离子
  - Q2 打碎母离子
  - TOF 高精度测量
- 定性能力非常好
  - Q1、Q2 了解结构
  - TOF 高分辨定性  
10000 以上分辨力

# 基于四极杆的线型离子阱技术



- 利用四极杆的 RF-only 模式囚禁离子
- 利用四极杆后端的狭缝，选择性激发离子
- 具有 MSn 串级功能和四极杆优秀的定量能力

# Sciex QTrap



激发电极

# 中国四极杆技术的发展

# 早期科学院的产品



KYKY 的石英双曲面镀钼技术

- ZQ402 四极杆质谱计
- 用于国防等气体检测

# 2007年北京东西电子的产品



- GCMS 3100、3110 两款 GCMS
- 基于安捷伦 5972 ~ 5973 的技术，检测器类似于菲尼根 DSQ
- 目前我国最接近于国际同类产品的产品



# 我们的四极杆技术



- 主要借鉴产品包括 5975 、 API4000 和普发 QMA410
- 2007 年起发展了 3 代 3 种技术的产品，分别满足工业在线、 GCMS 、 QTOF 3 种专用质谱仪的需求。
- 专用化、低价位，走差异化的发展路线



# The End

Contact: [hoggyxu@gmail.com](mailto:hoggyxu@gmail.com)