

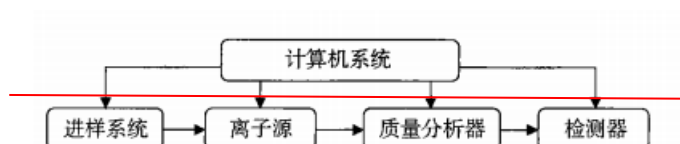
附件：0431 质谱法草案公示稿（第一次）

0431 质谱法

1 质谱法是使待测化合物产生气态离子先将物质离子化，再按质荷比（ m/z ）
2 将离子分离，通过测量离子的质荷比和谱峰响应强度而实现分析目的。~~检测的分~~
3 ~~析的一种方法。~~，~~检测限可达 10^{-15} ~ 10^{-12} mol 数量级。~~质谱法可提供分子质量和
4 ~~结构的信息，~~定量测定可采用内标法或外标法。质量是物质的固有特征之一，
5 不同的物质有不同的质量谱，利用物质的上述性质，可进行定性分析。利用物质
6 的质谱峰响应强度与其物质的量之间的相关性，可进行定量分析。根据样品中的
7 待测成分可分为无机质谱、有机质谱和同位素质谱。

8 质谱法主要用于中药、化学药和生物药的研发、生产和上市后质量监测与评
9 价。在真菌毒素（通则 2351 和指导原则 9305）、农药残留（通则 2341）、药品
10 杂质（指导原则 9102）、金属元素（通则 2321、2322、3208、指导原则 9304）、
11 色素（指导原则 9303）、药物（通则 3405、指导原则 9015）及其代谢物、内源
12 性核酸和蛋白质等微量或复杂成分分析中应用广泛。质谱法还可用于细菌、真菌
13 分类与鉴定、分子成像分析等。

14 质谱仪的主要组成如图所示。主要由进样系统、离子源、质量分析器、检测
15 器、真空系统、控制和数据处理系统组成（如图）。~~在由泵维持的约 10^{-3} ~ 10^{-6} Pa~~
16 ~~真空状态下，~~离子源产生的各种正离子(或负离子)，真空系统由机械泵、扩散泵
17 或分子泵、阀件等组成。在真空条件下，离子源产生的正离子或负离子，经加速，
18 ~~后~~进入质量分析器分离，再由检测器检测。~~计算机控制和数据处理系统~~用于控制
19 仪器，记录、处理并储存数据，当配有标准谱库或数据库软件时，~~计算机系统~~可
20 ~~以~~将测得的质谱图谱或数据与标准谱库中图谱或数据对比比较，获得样品中待测
21 成分可能化合物的组成和结构信息。



红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容

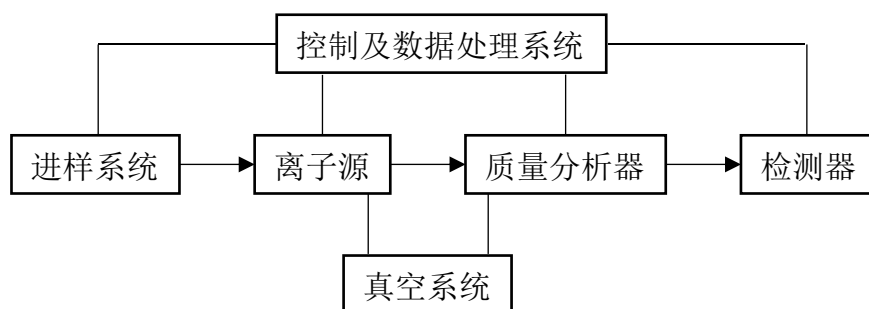


图 质谱仪的主要组成

一、进样系统

~~样品导入应不影响质谱仪的真空度。~~进样方式可分为直接进样和联用进样，选用的进样方式的选择取决于样品的性质、纯度及所采用的离子化方式。多种分离技术或其他技术已实现与质谱的联用，经分离后或经其他技术处理的待测成分，通过适宜的接口引入质谱仪分析。样品引入应不影响质谱仪的真空度。

1. 直接进样

室温常压下，气态或液态样品中化合物的中性分子通过可控漏孔系统，进入离子源。吸附于在固体上或溶解于在液体中的挥发性待测化合物成分，可采用顶空分析法提取和或富集，经程序升温解吸附后，再经由毛细管导引入质谱仪。

挥发性固体样品可置于进样杆顶端，在接近离子源的高真空状态下加热、气化。采用解吸离子化技术，可以使热不稳定的、难挥发的样品在气化的同时实现离子化。

~~多种分离技术已实现了与质谱的联用。经分离后的各种待测成分可以通过适当的接口导入质谱仪分析。~~

2. 联用进样

2.2.1 气相色谱-质谱联用 (Gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)

~~在当使用毛细管气相色谱柱及大容量质谱真空泵时的情况下，可直接将色谱流出物可直接引入质谱仪。~~

3.2.2 液相色谱-质谱联用 (Liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)

红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容

49 使待测~~化合物成分~~从色谱流出物中分离~~，并形成适合~~于质谱分析的气态分子
50 或离子，需要~~特殊的接口~~特定的离子源，如电喷雾离子源、大气压化学离子源等。
51 为减少污染，避免化学噪声和电离抑制，流动相中~~所含的~~缓冲盐或添加剂~~通常~~应
52 具有挥发性，~~且用量也有一定的限制并尽量减少用量。~~

53 ~~(1)粒子束接口—液相色谱的流出物在去溶剂室雾化、脱溶剂后，仅待测化~~
54 ~~合物的中性分子被引入质谱离子源。粒子束接口适用于分子质量小于1000道尔~~
55 ~~顿的弱极性、热稳定化合物的分析，测得的质谱可以由电子轰击离子化或化学离~~
56 ~~子化产生。电子轰击离子化质谱常含有丰富的结构信息。~~

57 ~~(2)移动带接口—流速为0.5~1.5ml/min的液相色谱流出物，均匀地滴加在移~~
58 ~~动带上，蒸发、除去溶剂后，待测化合物被引入质谱离子源。移动带接口不适宜~~
59 ~~于极性大或热不稳定化合物的分析，测得的质谱可以由电子轰击离子化或化学离~~
60 ~~子化或快原子轰击离子化产生。~~

61 ~~(3)大气压离子化接口—是目前液相色谱-质谱联用广泛采用的接口技术。由~~
62 ~~于兼具离子化功能，这些接口将在离子源部分介绍。~~

63 **4.2.3 超临界流体色谱-质谱联用(Supercritical fluid chromatography-mass** 64 **spectrometry, SFC-MS)**

65 ~~超临界流体色谱-质谱联用主要采用大气压化学离子化或电喷雾离子化接~~
66 ~~口。采用电喷雾离子源或大气压化学离子源等。色谱流出物通过色谱柱一个位于~~
67 ~~柱子和离子源之间的加热限流器转变为气态后，引入质谱仪分析。~~

68 **2.4.5.毛细管电泳-质谱联用(Capillary electrophoresis-mass spectrometry,** 69 **CE-MS)**

70 ~~几乎所有的毛细管电泳操作模式均可与质谱联用。选择接口时，电喷雾离子~~
71 ~~源是最常用的接口。采用不同的毛细管电泳操作模式与质谱联用时，应注意毛细~~
72 ~~管电泳的低流速特点，并使用挥发性缓冲液。电喷雾离子化是毛细管电泳与质谱~~
73 ~~联用最常用的接口技术。~~

74 **2.5 薄层色谱-质谱联用(Thin layer chromatography-mass spectrometry,** 75 **TLC-MS)**

76 采用基质辅助激光解吸离子源等接口。将薄层板中的待测成分经提取或解吸
77 附并离子化后引入质谱仪。

红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容

2.6 热重分析-质谱联用 (Thermal gravimetric analysis-mass spectrometry, TGA-MS)

电子轰击离子源是最常用的接口。将热分析过程中逸出的气体或高温分解产生的气体离子化后引入质谱仪。

2.7 微流控芯片-质谱联用 (Microfluidics-MS)

电喷雾离子源和基质辅助激光解吸离子源是最常用的接口。将流出物离子化后引入质谱仪。

2.8 质谱成像 (MS Imaging)

将样品或处理后的样品置于样品台，光学确认表面形态并选择目标成像区域，采用基质辅助激光解吸离子源或解吸附电喷雾离子源等接口，通过待测成分的质荷比对应的响应强度及其坐标位置构建质谱图像。

二、离子源

根据待测化合物性质的性质及拟获取的信息类型，可以选用不同的离子源。电子轰击离子源、电喷雾离子源和基质辅助激光解吸离子源等是最常用的离子源。

1. 电子轰击离子源化 (Electron impact ion source, EI)

处于离子源内的气态待测化合物分子，受到一束在能量(通常是 70eV)大于其电离能的电子轰击而下离子化。质谱中往往含有待测化合物的分子离子及具有待测化合物结构特征的其碎片离子。电子轰击离子化适用于热稳定的、易挥发化合物待测成分的离子化，是气相色谱-质谱联用最常用的离子源化方式。当采用粒子束或移动带等接口时，电子轰击离子化也可用于液相色谱-质谱联用。

2. 化学离子源化 (Chemical ion source, CI)

离子源中的甲烷、异丁烷或氨气等试剂气分子(如甲烷、异丁烷和氨气)受在高能电子轰击而下离子化，进一步发生经离子-分子反应，产生稳定的试剂气离子，再使将待测化合物分子离子化。化学离子化可产生待测化合物(M)的(M+H)⁺ 或、(M-H)⁻ 特征离子或待测化合物与试剂气分子产生的加合离子。与电子轰击离子源化质谱相比，化学离子源获得的化质谱中碎片离子较少，适用于采用电子轰击离子化无法得到分子质量信息的热稳定的、易挥发待测成分的离子化化合物分析。

红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容

107 **3. 快原子轰击(Fast atom bombardment, FAB) 或快离子轰击离子源化**
108 **(Liquid secondary ion mass spectrometry, LSIMS)**

109 氙气等高能中性原子(如氙气)或高能铯离子, 将使置于金属表面、分散于甘
110 油等惰性黏稠基质(如甘油)中的待测化合物成分离子化, 产生 $(M+H)^+$ 或 $(M-H)^-$
111 特征离子或待测成分化合物与基质分子的加合离子。快原子轰击或快离子轰击离
112 子化非常适合于各种适用于样品中极性的、热不稳定待测成分化合物的分子质量
113 测定及结构表征, 广泛应用于分子质量高达 10000 u 道尔顿的肽、抗生素、核
114 苷酸、脂质、有机金属化合物及表面活性剂的分析。

115 快原子轰击或快离子轰击离子化当用于液相色谱-质谱联用时, 需在色谱流
116 动相中添加 1%~10%的甘油, 并采用 1~10 μ l/min 的且必须保持很低流速(1~
117 10 μ l/min)。

118 **4. 基质辅助激光解吸离子源化(Matrix-assisted laser desorption ion source,**
119 **MALDI)**

120 将溶于适当基质中的样品供试品涂布于金属靶上, 经用高强度的紫外或红
121 外脉冲激光照射后, 实现使待测成分化合物的离子化。基质辅助激光解吸离子化
122 主要可用于分子质量在 100000 u 道尔顿以上的生物大分子分析, 适宜与飞行时
123 间质量分析器结合使用。

124 **5. 电喷雾离子源化(Electric spray ion source, ESI)**

125 离子化在大气压下进行。将待测成分的溶液或待测溶液(如液相色谱流出物)
126 经加载高电压的通过一终端加有几千伏高压的毛细管引入离子源, 气体辅助
127 雾化, 产生的微小液滴去溶剂后, 形成单电荷或多电荷的气态离子。这些气态离
128 子再经逐级减压区域, 从大气压状态传送到具有高真空度的质量分析器中质
129 谱仪的高真空中。电喷雾离子化可在 1 μ l/min~1ml/min 流速下进行, 适合极性化
130 合物和分子质量高达 100000 道尔顿的生物大分子的离子化研究, 是液相色谱-
131 质谱联用、毛细管电泳-质谱联用的常用离子源最成功的接口技术。

132 **6. 大气压化学离子源化(Atmospheric pressure chemical ion source, APCI)**

133 原理与化学离子源化相同, 但离子化在大气压下进行。流动相在热待测成分
134 的溶液或色谱流出物在高温及氮气流的作用下雾化成气态, 经由带有几千伏高
135 压的放电电极时离子化, 产生的试剂气离子与待测化合物成分分子发生离子-分

红色字体为删除内容, 蓝色字体为增订内容

136 子反应，形成单电荷离子，~~正离子通常是 $(M+H)^+$ ，负离子则是 $(M-H)^-$ 。~~大气压
137 ~~化学离子化能在流速高达 $2\text{ml}/\text{min}$ 下进行，~~常用于分析分子质量小于 1500 道尔
138 ~~顿的小分子或弱极性化合物，主要产生的是 $(M+H)^+$ 或 $(M-H)^-$ 离子，很少有碎片离~~
139 ~~子，~~是液相色谱-质谱联用的重要离子化技术之一。通常在较高流速下进行，有
140 时可高达 $2\text{ml}/\text{min}$ 。~~接口之一。~~

141 7. 大气压光离子源化(Atmospheric pressure photo ion source, APPI)

142 ~~与大气压化学离子化不同，~~大气压光离子化是利用光子~~将使~~气相分子离子
143 化，~~该离子化源~~主要用于非极性化合物的离子化物质的分析，是电喷雾离子源
144 化、大气压化学离子源化的一种补充。大气压光离子源化~~对~~于试验条件~~比较~~敏感，
145 掺杂剂、溶剂及缓冲溶液的组成等均会对测定的选择性、灵敏度产生~~较大~~显著影
146 响。

147 8. 电感耦合等离子体电离源 (Inductively coupled plasma ionization, ICP)

148 利用高温等离子体将待测成分的原子或分子离子化为带电离子。主要用于元
149 素分析。

150 三、质量分析器

151 质量范围、质量准确度和分辨率是质量分析器的~~两三个~~主要性能指标。质量
152 范围指质量分析器~~所能够~~测定的质荷比下限和质荷比上限之间的范围。质量准确
153 度是指测量质荷比与理论质荷比之间的偏差。~~分辨率是表示~~质量分析器对相邻
154 ~~两个质谱峰的区分分辨相邻的、质量差异很小的峰的能力。虽然不同类型的质量~~
155 ~~分析器对分辨率的具体定义存在差异，~~高分辨质谱仪通常指其质量分析器的分辨
156 率大于 10^4 。四极杆质量分析器、离子阱质量分析器、飞行时间质量分析器和傅
157 里叶变换质量分析器等是最常用的质量分析器。

158 1. 扇形磁场质量分析器 (Magnetic sector mass analyzer)

159 离子源中产生的离子经加速电压(V)加速，聚焦进入扇形磁场(磁场强度 B)。
160 在磁场的作用下，不同质荷比的离子发生偏转，按各自的曲率半径(r)运动：

$$161 \quad m/z = B^2 r^2 / 2V$$

162 改变磁场强度，~~可以~~使不同质荷比的离子具有相同的运动曲率半径(r)，
163 进而通过狭缝出口，~~达到~~检测器。

164 扇形磁场分析器~~可以~~检测分子质量高达 15000u ~~道尔顿~~的单电荷离子。当与

红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容

165 静电场质量分析器结合、构成双聚焦扇形磁场质量分析器时，分辨率可达~~到~~10⁵。

166 2. 四极杆质量分析器 (Quadrupole mass analyzer, Q)

167 ~~分析器~~由四根平行排列的金属杆状电极组成。直流电压(DC)和射频电压(RF)
168 作用于电极上，形成了高频振荡电场(四极场)。在特定的直流电压和射频电压条
169 件下，一定质荷比的离子可以~~稳定地~~穿过四极场，到达检测器。改变直流电压和
170 射频电压~~大小~~，但~~保持其维持它们的~~比值恒定，可以~~实现~~质谱扫描。

171 四极杆质量分析器可检测的分子质量上限通常是 4000u ~~道尔顿~~，分辨率约为
172 10³。

173 3. 离子阱质量分析器 (Ion trap mass analyzer, IT)

174 可分为三维离子阱质量分析器 (3D ion trap) 及线性离子阱质量分析器
175 (Linear ion trap, LIT)。

176 三维离子阱质量分析器由一对环形电极和两个呈双曲面形的端盖电极组成。
177 ~~四极离子阱(QIT)由两个端盖电极和位于它们之间的环电极组成。端盖电极接地~~
178 ~~处在电位，在两个~~环形电极上施加射频电压(RF)，~~以~~形成三维四极场。~~逐渐增大~~
179 ~~射频电压的最高值，质荷比从小到大的离子逐次进入不稳定区，由端盖极上的小~~
180 ~~孔射出。选择适当的射频电压，四极场可以储存质荷比大于某特定值的所有离子。~~
181 ~~采用“质量选择不稳定性”模式，提高射频电压值，可以将离子按质量从高到低依~~
182 ~~次射出离子阱。挥发性待测成分化合物的离子化和质量分析可以在同一四极场内~~
183 完成。通过设定时间序列，单个四极离子阱可以实现多级质谱(MSⁿ)的功能。

184 线性离子阱质量分析器(LIT)是~~二维四极离子阱~~，结构上~~等同于~~与四极杆质
185 量分析器等同，但操作模式与三维离子阱质量分析器相似。~~四极~~线性离子阱质
186 量分析器具有更好的离子储存效率和储存容量，可改善的离子喷射效率~~及并~~获得更
187 快的扫描速度和较高的检测灵敏度。

188 离子阱质量分析器与四极杆质量分析器具有相近的质量范围上限及分辨率。

189 4. 飞行时间质量分析器(Time-of-flight mass analyzer, TOF)

190 具有相同动能、不同质量的离子，因飞行速度不同而实现分离。当飞行距离
191 一定时，离子飞行需要的时间与质荷比的平方根成正比，质量小的离子在~~较短时~~
192 ~~间~~先到达检测器。为~~明确起始飞行时间并~~测定飞行时间，~~将离子~~以不连续的组
193 ~~将离子~~引入质量分析器，~~以明确起始飞行时间~~。离子组可以由~~基质辅助激光解吸~~

红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容

194 离子化等脉冲式离子化(如基质辅助激光解吸离子化)产生,也可通过门控系统将
195 连续产生的离子流在给定时间引入飞行管。

196 飞行时间分析器的质量分析上限约 15000u 道尔顿、离子传输效率高、(尤其
197 是谱图获取速度快)、质量分辨率大于 $>10^4$ 。

198 5. 离子回旋共振分析器(ICR)傅里叶变换质量分析器 (Fourier transform 199 mass analyzer, FTMS)

200 主要有傅里叶变换离子回旋共振质量分析器 (Fourier transform ion cyclotron
201 resonance mass analyzer, FTICR)和傅里叶变换静电场轨道阱质量分析器(Fourier
202 transform orbitrap mass analyzer)。

203 傅里叶变换离子回旋共振质量分析器是在高真空($\sim 10^{-7}$ Pa)状态下,离子在
204 超导磁场中作回旋运动,运行轨道随着共振交变电场而改变。当交变电场的频率
205 和离子回旋频率相同时,离子被稳定加速,轨道半径越来越大,动能不断增加。
206 关闭交变电场,轨道上的离子在电极上产生交变的镜像电流。利用计算机进行傅
207 里叶变换,将镜像电流信号转换为频谱信号,获得质谱。待测化合物的离子化和
208 质量分析可以在同一分析器内完成。离子回旋共振分析器的质量分析范围上
209 限 $>10^4$ 道尔顿大于 10 000 u,分辨率高达 10^6 ,质荷比测定精确到千分之一,可
210 以进行多级质谱(MS^n)分析。

211 傅里叶变换静电场轨道阱质量分析器形如纺锤体,由纺锤体中心内电极和左
212 右两个外纺锤半电极组成。当中心电极逐渐施加直流高压后,阱内产生特殊几何
213 结构的静电场。当离子进入静电场轨道阱后,受到中心电场的引力,以及垂直方
214 向的离心力和水平方向的推力,沿中心内电极做水平和垂直方向的振荡。外电极
215 检测离子振荡产生的感应电势,通过傅里叶变换将其转换为质谱信号。质量范围
216 上限可达 10 000 u,分辨率高达 10^5 。

217 6. 同位素质谱 (Isotope mass spectrometer, IMS)

218 带电离子在高压电场力的作用下获得能量,经聚焦后成一束截面为矩形的离
219 子束,定向射入一个固定的磁场,不同质荷比的同位素离子经磁分离器后实现分
220 离。利用离子流的强度与不同质荷比离子的数量相关性,测定同位素之间的比值,
221 对于只有同位素之间比值差异的化合物,可进行定量测定。

222 6.7. 串联质谱(MS-MS)

红色字体为删除内容,蓝色字体为增订内容

223 串联质谱是时间上或空间上两级以上质量分析器的结合，测定第一级质量
224 分析器中的前体离子(precursor ion)与第二级质量分析器中的产物离子(product
225 ion)之间的质量关系。多级质谱实验常以 MS^n 表示。

226 7.1 四极杆串联质谱

227 三重四极杆串联质谱(QqQ)由三组四极杆质量分析器串联。第一级四极杆
228 质量分析器(Q1)用于选择前体离子，第二级四极杆质量分析器(Q2)用于碎
229 裂Q1选择的前体离子，第三级四极杆质量分析器(Q3)用于产物离子分析。主
230 要用于定量分析，也可进行定性分析。

231 四极杆离子阱串联质谱(Q-IT)将四极杆质量分析器的扫描速度与离子阱质
232 量分析器多级质谱功能相结合，获得一级和多级质谱，是定性和定量分析的常用
233 技术。

234 四极杆质量分析器还可与飞行时间质量分析器或静电场轨道阱质量分析器
235 串联。将四极杆质量分析器的扫描速度与飞行时间质量分析器或静电场轨道阱质
236 量分析器的高分辨率和高质量准确度相结合，获得离子的准确分子量、元素组成，
237 以及高分辨碎片离子质谱，用于待测成分的组成和结构分析。

238 7.2 离子阱串联质谱

239 线性离子阱质量分析器可与飞行时间质量分析器或傅里叶变换质量分析器
240 串联。将离子阱质量分析器的多级质谱功能与飞行时间质量分析器或傅里叶变换
241 质量分析器的高分辨率和高质量准确度相结合，获得离子的准确分子量、元素组
242 成，以及高分辨多级碎片离子质谱，用于待测成分的组成和结构分析。

243 7.3 离子淌度串联质谱

244 离子淌度(Ion mobility)是一种将离子按照电荷、质量和形状分离的技术。
245 离子淌度可与各种质谱仪和串联质谱仪联用，在质谱分析前对待测成分进行预分
246 离，提高待测成分与干扰物的分离程度，提升检测的分辨率和灵敏度。

247 四、离子碎裂

248 离子碎片的质谱信息对于待测成分的定性和定量分析十分重要。不同的离子
249 碎裂技术通过增加前体离子的内能以断裂化学键产生系列碎片离子或中性碎片
250 分子，改善前体离子的碎裂效率，进而增加碎片离子的数量。常用的离子碎裂技
251 术有碰撞诱导解离、电子活化解离等。

红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容

252 1. 碰撞诱导解离 (Collision-induced dissociation, CID)

253 传输进入碰撞室的前体离子与氮、氩或氦等惰性气体分子发生碰撞, 诱导前
254 体离子发生裂解反应产生碎片离子。因为碰撞能量不同, 碰撞诱导解离分为低能
255 碰撞诱导解离与高能碰撞诱导解离。一般地, 碰撞能量低于 100eV 称为低能碰
256 撞。高能碰撞诱导解离 (Higher-energy collisional dissociation, HCD) 的能量可
257 达数千 eV, 可产生更丰富的碎片离子。

258 2. 电子捕获解离 (Electron capture dissociation, ECD) 和电子转移解离 259 (Electron transfer dissociation, ETD)

260 电子捕获解离是将自由电子引入带正电荷的气相分子, 诱导前体离子化学碎
261 裂, 产生碎片离子。电子转移解离是将自由基阴离子引入带正电荷的气相分子,
262 以诱导前体离子化学碎裂, 产生碎片离子。ECD 和 ETD 主要用于碎裂蛋白质和
263 多肽, 生成 c-和 z-型离子, 因裂解能量较低, 能保留更多待测成分的结构信息,
264 用于解析蛋白质序列和表征蛋白质翻译后修饰。

265 3. 电子活化解离 (Electron-activated dissociation, EAD)

266 进入碎裂室的离子捕获从垂直方向发射来的不同能量的电子, 形成处于高能
267 激发态的带电荷的自由基离子, 化学键碎裂, 形成碎片离子。可保留更多待测成
268 分的结构信息, 有助于表征多肽和蛋白质不稳定的翻译后修饰、药物代谢位点和
269 多肽二硫键等。

270 五、数据采集方式

271 1. 全扫描 (Full scan) 是获得一级质谱的数据采集模式。通过对设定 m/z
272 范围内的全部离子进行扫描并记录质谱图, 获得待测成分的准分子离子和分子量
273 信息。

274 2. 数据非依赖扫描 (Data-independent acquisition, DIA) 是获得二级质谱
275 的数据采集模式。不预先挑选前体离子, 将设定的 m/z 范围内的离子进行碎裂获
276 得二级质谱, 理论上能够获取所有前体离子的二级质谱。

277 3. 数据依赖扫描 (Data-dependent acquisition, DDA) 是获得二级质谱的
278 数据采集模式。选择满足一定条件的前体离子触发二级碎裂。常见的前体离子选
279 择原则包括丰度、电荷、动态排除和背景扣除等。这种预先筛选前体离子的扫描
280 模式能够排除非目标离子的干扰。

红色字体为删除内容, 蓝色字体为增订内容

281 3.1 产物离子扫描(product-ion scan) 在第一级质量分析器中选择某 m/z
282 的离子作为前体离子,测定该离子在第二级质量分析器中、一定 m/z 的质量范围
283 内的所有碎片离子(产物离子)的质荷比与相对强度,获得该前体离子的质谱。

284 3.2 前体离子扫描(precursor-ion scan) 在第二级质量分析器中选择某 m/z
285 的产物离子,测定在第一级质量分析器中、一定 m/z 的质量范围内所有能产生该
286 碎片离子的前体离子。

287 3.3 中性丢失扫描(neutral-loss scan) 以恒定的质量差异,在一定的 m/z 质量
288 范围内同时测定第一级、第二级质量分析器中的所有前体离子和产物离子,以发
289 现能产生特定中性碎片(如 CO_2)丢失的待测成分化合物或同系物。

290 3.4 选择离子监测(Selected ion monitoring, SIM) 选择能够表征待测成分
291 的一个离子进行检测。

292 3.5 选择反应监测(selected-reaction monitoring, SRM) 选择第一级质量分
293 析器中某前体离子(m/z)₁,测定该离子在第二级质量分析器中的特定产物离子
294 (m/z)₂的强度,以定量分析复杂混合物中的低浓度待测成分化合物。

295 3.6 多反应监测(multiple-reaction monitoring, MRM) 是指同时检测两对
296 及以上的前体离子-产物离子。

297 3.7. 平行反应监测(Parallel reaction monitoring, PRM) 是在第一级质量分
298 析器中选择特定 m/z 的前体离子,第二级质谱分析器在宽的 m/z 范围内扫描,获
299 得前体离子全部的产物离子信息,可准确定量每个产物离子。在定量分析特别是
300 蛋白质定量分析中应用广泛,通常在高分辨质谱仪中应用。

301 六、仪器确证

302 质谱仪和色谱-质谱联用仪的确证可分为安装确证(Installation qualification,
303 IQ)、运行确证(Operational qualification, OQ)和性能确证(Performance
304 qualification, PQ)。安装确证是确认相关硬件和软件已安装在适宜地点并能够
305 正常开机运行。运行确证一般通过有代表性的关键仪器参数的运行,证明仪器运
306 行指标符合要求。性能确证是通过标准物质或标准样品的分析,证明仪器的整体
307 性能符合设计要求。

308 用于定性分析时,仪器的质量准确度是性能确证的重要指标。用于定量分析
309 时,性能确证主要关注准确度和精密度。对已知标准的单电荷离子,误差应小于

红色字体为删除内容,蓝色字体为增订内容

310 $\pm 0.50u$ 。为了实现对建立的测量标准的良好控制，应根据使用的仪器和方法，制
311 定相应的精密度判定标准。在全面考察质谱仪器的性能时，应根据使用的仪器和
312 用途，选择适宜的方法、判定标准和时间间隔。

313 七、方法验证与确认

314 在方法验证中，应根据测量的质量属性，确定验证的性能参数，通常包括方
315 法的专属性（亦称特异性）/选择性、基质效应、准确度、精密度、范围（包括校
316 正曲线和范围低限）、耐用性等。为实现仪器在整个生命周期内的性能稳定性和
317 可靠性，建议对所选质谱法的输出结果进行持续监测，确保分析结果的准确与可
318 靠。

319 开展方法确认时，应根据用途对方法的专属性、准确度、精密度和定量限进
320 行评价。

321 四八、测定法

322 在进行~~供试~~样品分析前，应对测定用~~单级质谱仪或串联~~质谱仪进行质量校
323 正。~~可采用参比物质单独校正或与被测物混合测定校正的方式。~~

324 1. 定性分析

325 质谱法可用于药物、复杂代谢物和蛋白质等的分子量测定和结构鉴定。色谱
326 -质谱联用法还广泛用于鉴定复杂基质中的药物及其代谢物、表征药物的杂质谱等
327 研究。

328 1.1. 系统适用性

329 定性分析时，应考虑分辨率、质量范围和质量准确度，并根据分析方法的具体
330 应用，对下列性能指标进行考察。

331 分辨率：质谱仪的单位质量分辨率应作为系统适用性试验参数。仪器性能确
332 认程序对分辨率的要求能满足一般定性分析要求。

333 质量准确度：对于待测成分的单电荷离子，与标准样品相比， $\pm 0.50u$ 的质量
334 准确度能满足一般定性分析要求。当需更高的质量准确度时，可另行规定判定标
335 准。

336 1.2. 数据采集和分析

337 以质荷比为横坐标，以离子的相对丰度为纵坐标，测定待测成分~~物质~~的质谱。
338 高分辨质谱仪可以测定~~物质~~待测成分的准确分子质量。

红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容

339 在相同的仪器及分析条件下，直接进样或联用流动注射进样，分别测定对照
340 品和供试品并比较待测样品和标准样品的质谱数据。~~，观察特定 m/z 处离子的存在，~~
341 ~~使用高分辨质谱、比对二级质谱信息或色谱保留时间，均可有效提高定性~~
342 ~~分析的准确性。质谱定性分析还可与核磁共振等其他分析技术相结合，更可靠~~
343 ~~地对可以鉴别药物、杂质或外源性污染物、极性大分子化合物等进行鉴别。非法~~
344 ~~添加物。产物离子扫描可以用于极性的大分子化合物的鉴别。~~复杂供试样品中待
345 测成分的鉴定，应采用色谱-质谱联用仪或串联质谱仪。

346 质谱中不同质荷比离子的存在及其响应强度信息反映了待测化合物成分
347 的结构特征，结合串联质谱分析结果，可以推测或确证待测化合物成分的分子结
348 构。当采用电子轰击离子源化时，可以通过比对待测成分化合物的质谱图与标
349 准谱库谱图的一致性，快速鉴定化合物待测成分。对于未知待测成分化合物的结
350 构解析，常通常需要综合应用各多种质谱技术并考虑样结合供试品的来源和特点
351 等信息，必要时还应结合元素分析、光谱分析(如核磁共振、红外光谱、紫外光
352 谱、X 射线衍射等技术测定)的结果综合判断。

353 2. 定量分析

354 质谱法及色谱-质谱联用法可定量分析药物微量杂质、农药残留、外源性污
355 染物、色素等，还可用于药物代谢动力学、临床药物浓度检测、疾病生物标志物
356 检测等研究。

357 2.1. 系统适用性

358 与定性分析不同，除分辨率和质量准确度外，定量分析还应在方法中列出拟
359 监测的离子（如质量范围、单个离子或 MS/MS 离子对），即离子选择。

360 应根据分析方法的具体应用，对下列性能指标进行考察。

361 分辨率：质谱仪的单位质量分辨率的要求能满足一般定量分析要求。当要求
362 的分辨率大于单位质量时，可另行规定判定标准。

363 质量准确度：质谱仪的质量准确度能满足一般定量分析要求。当需更高的质
364 量准确度，可另行规定判定标准。

365 精密度：与分析方法验证的重复性相比，系统适用性试验对精密度的要求更
366 为严格。

367 线性：与分析方法验证的要求一致。

红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容

368 准确度：除满足分析方法验证的一般要求外，为保证分析质量，可将质量控
369 制样品纳入分析批。通常情况下，质量控制样品中待测成分的浓度已知，样品制
370 备方法应与待测样品相同。通过使用质量控制样品，可考察分析方法随时间变化
371 的准确性。在准确度考察中应规定质量控制样品的数量或分析顺序。

372 定量限：当用于微量或痕量成分分析时，系统适用性试验应包括对定量限的
373 评价，可用信噪比法或其他适宜的方法进行。

374 2.2. 数据采集和分析

375 采用选择离子~~监测(selected ion monitoring, SIM)或~~、选择反应~~监测~~或多
376 反应~~监测~~，外标法或内标法定量。内标化合物可以是待测~~成分化合物~~的结构类
377 似物或其稳定同位素(如 ^2H ， ^{13}C ， ^{15}N)标记物。质谱定量分析一般需要使用每种
378 待测成分的标准样品。通过比较待测样品与采用相同方法制备、浓度适宜的标
379 准样品中的待测成分的峰面积等质谱响应参数，实现定量分析。

380 为实现对待测成分和内标物色谱峰面积的准确积分，采集速率、扫描范围或
381 监测质量等采集参数的设置，必须保证在峰宽范围内提供足够数量的采集点数。
382 采集点数与方法性能要求、色谱条件、质谱仪类型、监测的待测成分和内标物的
383 数量有关。例如采用四极杆质谱仪进行单个待测成分的检测时，在整个分析过程
384 中质谱仪在 SIM 或 SRM 模式下交替采集待测成分和内标物色谱峰的数据。目前
385 四极杆质谱仪每个采样点的停留时间可达 100ms 或更短，每个色谱峰上至少应
386 有 8 个采集点数，以保证积分和定量准确。

387 ~~分别配制一定浓度的供试品及杂质对照品溶液，色谱—质谱分析。若供试品~~
388 ~~溶液在特征 m/z 离子处的响应值(或响应值之和)小于杂质对照品溶液在相同特征~~
389 ~~m/z 离子处的响应值(或响应值之和)，则供试品所含杂质符合要求。~~

390 ~~复杂样本中的有毒有害物质、非法添加物、微量药物及其代谢物的色谱=质~~
391 ~~谱分析，定量宜采用标准曲线法。通过测定相同体积的系列标准溶液在特征 m/z~~
392 ~~离子处的响应值，获得标准曲线及回归方程。按规定制备待测样供试品溶液，测~~
393 ~~定其在特征 m/z 离子处的响应值，带入标准曲线或回归方程计算，得到待测成分~~
394 ~~物的浓度。定量分析复杂基质中药物及其代谢物、内源性代谢物和蛋白质时，~~
395 ~~通常采用内标校正的标准曲线法。内标校正的标准曲线法是将等量的内标加入~~
396 ~~系列标准溶液中，测定待测物成分与内标物在各自特征 m/z 离子处的响应值，以~~

红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容

- 397 响应值的比值为纵坐标，待测~~物成分~~浓度为横坐标绘制标准曲线，计算回归方程。
- 398 使用稳定同位素标记物作为内标时，~~可以~~获得更好的分析精密度和准确度。

公示稿

起草单位：中国食品药品检定研究院；中国医学科学院药物研究所

复核单位：北京市药品检验研究院；成都市药品检验研究院

参与单位：山东省食品药品检验研究院；广州市药品检验所等

主要起草人及联系电话：宁保明，010-53851532；张金兰，010-50927323

红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容

0431 质谱法修订说明

本次修订基本保留了《中国药典》通则 0431 质谱法的内容，同时根据质谱技术的应用实践及近年来的发展，并参考了其他药典中的质谱法和质谱法应用通则，增加了目前质谱法已经成熟的离子源、质量分析器、碎裂方式、数据采集模式、仪器确证、方法验证和确认等内容。

1. 概述

将原通则中质谱仪的主要组成图进行了更新，增加了真空系统，与通则相关描述内容一致。增加了质谱技术在中药、化学药生物药和微生物鉴定等相关领域应用的简述。

2. 进样系统

参考相关标准，将“一、进样系统”分为“直接进样”和“联用进样”两部分。

在“直接进样”部分增加了非挥发性固体或液体样品分析的描述，“联用进样”部分新增了“薄层色谱-质谱联用”、“热重分析-质谱联用”和“微流控芯片-质谱联用”和“质谱成像”的描述。

3. 离子源

参考相关标准，删除了已经不适用的部分离子源内容，加了“电感耦合等离子体电离源”的描述。增加了“电子轰击离子源、电喷雾离子源和基质辅助激光解吸离子源等是最常用的离子源”的表述。

4. 质量分析器

质量分析器的性能指标增加“质量准确度”的描述。

根据质量分析器的应用进展并参考国外药典，增加了“四极杆质量分析器、离子阱质量分析器、飞行时间质量分析器和傅里叶变换质量分析器等是最常用的质量分析器”的表述。

参照相关标准修改“3.离子阱质量分析器”的部分表述。

参考国外药典，增加了“傅里叶变换静电场轨道阱质量分析器”和“同位素质谱”，并根据相关标准，将原通则中“离子回旋共振质量分析器”和“傅里叶变换静电场轨道阱质量分析器”合并为“傅里叶变换质量分析器”。

增加了同位素质谱（Isotope mass spectrometer, IMS）相关表述。

在串联质谱项下，将原通则中“产物离子扫描”、“前体离子扫描”、“中性丢失”红色字体为删除内容，蓝色字体为增订内容

失扫描”、“选择反应监测”、“多反应监测”移至“五、数据采集方式”。增加了“四极杆串联质谱”、“离子阱串联质谱”和“离子淌度串联质谱”的描述。

5. 离子碎裂

新增了“四、离子碎裂”项。

6. 数据采集方式

新增了“五、数据采集方式”项。将原通则中串联质谱项下“产物离子扫描”、“前体离子扫描”、“中性丢失扫描”、“选择反应监测”、“多反应监测”移至该项下。

增加“全扫描”、“数据非依赖扫描”、“数据依赖扫描”的描述。

“数据依赖扫描”项下分列：“3.1. 产物离子扫描”、“3.2. 前体离子扫描”、“3.3. 中性丢失扫描”、“3.5. 选择反应监测”、“3.6. 多反应监测”，并增加“3.4. 选择离子监测（Selected ion monitoring, SIM）”和“3.7. 平行反应监测（Parallel reaction monitoring, PRM）”。

7. 仪器确证

该项为新增内容。根据相关技术规范，增加了质谱仪和色谱-质谱联用仪的安装确证（IQ），运行确证（OQ）和性能确证（PQ）等内容。

8. 方法验证与确认

该项为新增内容。根据相关技术规范，列出了开展质谱方法验证或确认工作中需要关注的实验参数。

9. 测定法

根据相关技术规范，新增了定性和定量分析项下的系统适用性要求和应用内容。

10. 名词和术语

由于质谱不仅用于小分子化合物的分析，也用于大分子化合物和微生物的鉴定，因此，将待测化合物统一为待测成分，将供试品和样品也统称为样品，将对照品统称为标准样品，以涵盖不同的样品。

英文缩写首次出现前给出了全称。

参考国标的规定，将原子质量单位统一以 u 表示。