

# 液相層析串聯式質譜儀之原理及應用

## The Principle and Applications of Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry

詹舜安、劉宗榮

Shun-An Chan, Tsung-Yun Liu

**摘要** 綜述目前液相層析串聯式質譜儀的發展情形，並對現在液相層析串聯式質譜儀的原理做進一步的討論，包括樣品導入系統、離子源、質量分析器、偵測器及電腦系統。另外，同時提供液相層析串聯式質譜儀在分析物之定性及定量、結構鑑定及生化分析上之應用。

**ABSTRACT** An overview of liquid chromatography-mass spectrometry coupling is presented and discussed advancedly here in this article. The contents include sample inlet system, ion source, mass analyser, detector and computer system. Besides, the liquid chromatography-mass spectrometry is most widely applied and provides valuable information about the qualitative and quantitative analysis of analyt, molecular structure determination and the analysis of biochemistry.

### 一、前言

近年來質譜儀的發展日新月異，廣泛應用於分析化學、生物化學、物理化學、礦物學、環境化學、材料化學、藥學和生命科學等領域。質譜儀可避免基質干擾，適合用來分析複雜的樣品，若配合其它分析儀器如液相層析儀、氣相層析儀、毛細管電泳儀等，更可以提高分析的技術性及準確性。本文主要探討液相層析質譜儀之原理、應用與現況。

質譜儀的技術已發展 20 年之久，像 Tal'rose<sup>(1)</sup>、Horring<sup>(2)</sup> 及 Scott<sup>(3)</sup> 等工程師皆致力於儀器的研究。1903 年 J. J. Thomson 首創利用此技術研究正電流<sup>(4)</sup>；1917 年 Zeleny 提出電灑現象<sup>(5)</sup>；1980 年以後漸漸有許多分析家利用液相層析串聯

質譜儀技術，Whitehouse<sup>(6)</sup> 等人更將電灑應用於儀器連線上。經過近百年的發展，質譜儀迄今已成為可以偵測所有元素（包括同位素）、不同極性和各種分子量的化合物，分子量可高至 1,000,000，亦可偵測低至一原子或分子。

液相層析串聯質譜儀中組成包括：樣品導入器、離子源、質量分析器、偵測器和電腦系統五部分，下面將介紹。同時也對質譜儀的應用及現況做進一步的了解。

### 二、樣品導入器 (Inlet System)

質譜儀分析上首先必須將分析物導入質譜儀，其中方法很多，取決於樣品基質的複雜度。簡單的

表 1. 分析管柱內徑及流速對應結果。

內徑	流速
3.9 - 4.6 mm	0.5 - 2 mL/min
2.0 - 2.1 mm	0.1 - 0.3 mL/min
1.0 mm	40 - 50 $\mu$ L/min

基質可直接導入探針進入離子源；若複雜的基質可先逐一分離再進入質譜儀。由於離子源和質量分析器皆為真空狀態，所以樣品導入介面的選擇十分重要。

在複雜基質的分析上，層析儀的選擇非常重要，主要包括氣相、液相、離子和毛細管電泳等，選擇的條件依待測物特性做選擇。液相層析 / 質譜儀 (liquid chromatography/mass spectrometer, LC/MS)，目前在研究上一般的大、小分子應用性非常廣泛。主要利用動相 (mobile phase) 負載分析物進入分析管柱，再與靜相 (stationary phase) 產生不同的極性作用力達到分離效果。在液相層析儀 / 質譜儀分析上有些選擇是非常重要的。(1) 分析管柱 (analytical column) 通常選擇 C18 或 C8 之靜相材質進行分析，或依實驗樣品各別特性選擇其他特殊靜相，如 C30、phenyl 及 C4 等。(2) 液相層析流速 (LC flow-rate) 對質譜儀的結果影響很大，一般流速選擇配合管柱內徑 (如表 1)，同時也要選擇適當的離子源來增加游離效率。(3) 液相層析中移動相

及添加劑 (additive) 的選擇 (如表 2)，對整部儀器的使用及壽命有非常之影響。

另外一般具揮發性有機物最常用氣相層析 / 質譜儀 (gas chromatography/mass spectrometer, GC/MS) 分析，其原因有：(1) 氣相層析 / 質譜儀技術成熟、分析能力絕佳，無論是毛細管導入或填充式管柱皆適用。(2) 氣相層析 / 質譜儀由於在氣相層析時，樣品已經形成氣體狀態，在與質譜儀真空的連結上沒有問題，所以技術發展較其他層析儀快。(3) 在氣相層析中的滯留時間在配合上樣品質譜特徵斷片及質譜儀選擇功能可達到全自動化、可靠度高、降低偵測極限和分析速度快的結果。

近年來，由於離子源技術的發展已克服此困難，所以除了液相層析 / 質譜儀外，最近更發展毛細管電泳 / 質譜儀 (capillary electrophoresis/mass spectrometer, CE/MS) 和離子層析 / 質譜儀 (ion chromatography/mass spectrometer, IC/MS) 針對離子性化合物分析；但兩者的差異主要分別在前者以有機物為主，後者以無機物為主。

### 三、離子源

離子源 (ionization source) 在樣品導入與質譜儀連結上扮演重要的角色，原因主要有兩點：(1) 為樣品離子化的空間。(2) 若樣品導入為液相時，離子源中可以去除溶劑的干擾。

表 2. 移動相溶劑及添加劑之選擇和限制。

移動相	Methanol、Ethanol、Propanol、Isopropanol、Butanol、Acetonitrile、Acetone、Chloroform、Tetrahydrofuran (不使用於 peek 導管)、Water
添加劑	正離子模式：Acetic acid、Formic acid、Trifluoroacetic acid (TFA，主要使用在 protein 及 peptides 分析，濃度 < 0.1%) 負離子模式：Ammonium hydroxide (0.1 - 1.0%) 緩衝溶液 (buffer)、離子對式劑 (ion-pair reagents): Ammonium acetate、Ammonium formate、Triethylamine、Heptafluorobutyric acid (HFBA)、Tetraethyl or Tetrabutylammonium hydroxide (TEAH 或 TBAH)
使用上限制	非揮發性鹽類：Phosphate、Borate、Citrate、Sulfate 介面活性劑：會抑制離子化 無機酸：硫酸、磷酸等

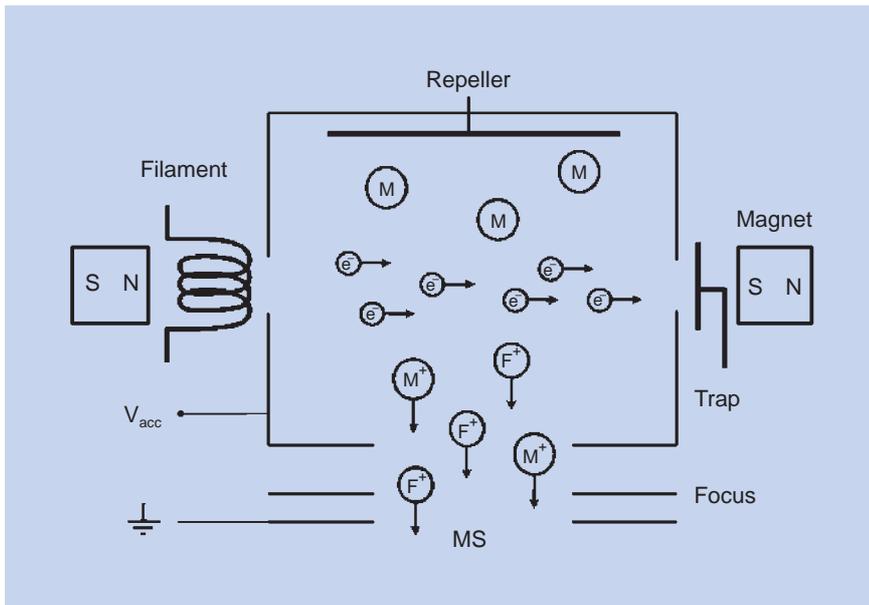


圖 1.  
電子撞擊法 (electron impact, EI)。

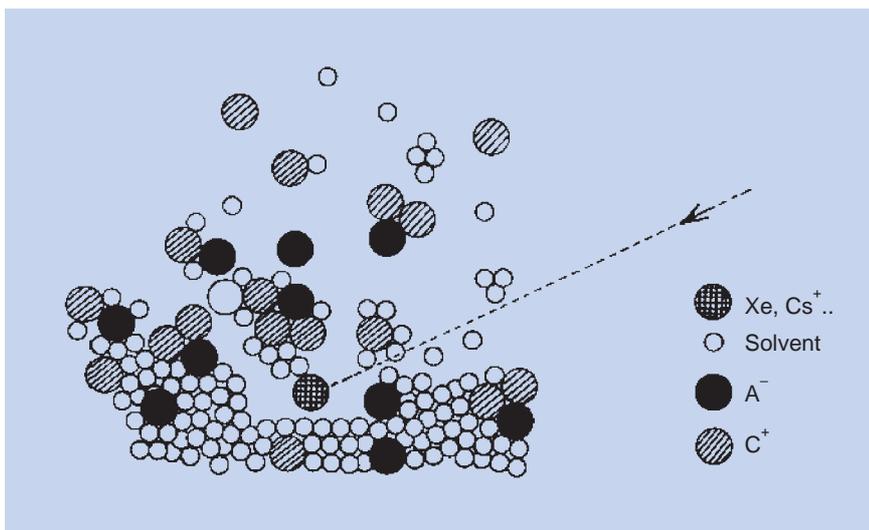


圖 2.  
快速原子撞擊 (fast atom bombardment, FAB)。

歷史上，早期湯姆生利用電壓氣體放電產生離子，但僅能游離氣體和高蒸氣壓物質；後續又發展電子撞擊法 (electron impact, EI) (圖 1)、火花放電法 (spark discharge)、雷射離子化法 (laser ionization) 及感應耦合電漿 (inductively coupled plasma, ICP) 等，這些離子源屬於硬離子源 (hard ionization)，容易將分析物斷裂成可判別的小分子化學結構，但不易測得分子量結果。有機分析上為了能得到分子量的結果，進一步發展出軟性的離子源 (soft ionization) 以達到需求，如化學游離法 (chemical

ionization, CI)、快速原子撞擊 (fast atom bombardment, FAB) (圖 2)。這些離子源主要是提供能量給樣品，使其失去或得到電子而游離成正、負電子；新發展之液相層析質譜儀介面，如電灑游離 (electrospray ionization, ESI) (圖 3)、熱灑游離 (thermospray ionization, TSI)、離子灑游離法 (ionspray ionization, ISI) 及大氣壓力游離法 (atmospheric pressure chemical ionization, APCI) (圖 4)，其所提供之能量可以輔助待測物形成帶正或負電荷霧滴，電荷是在液相環境中得到。

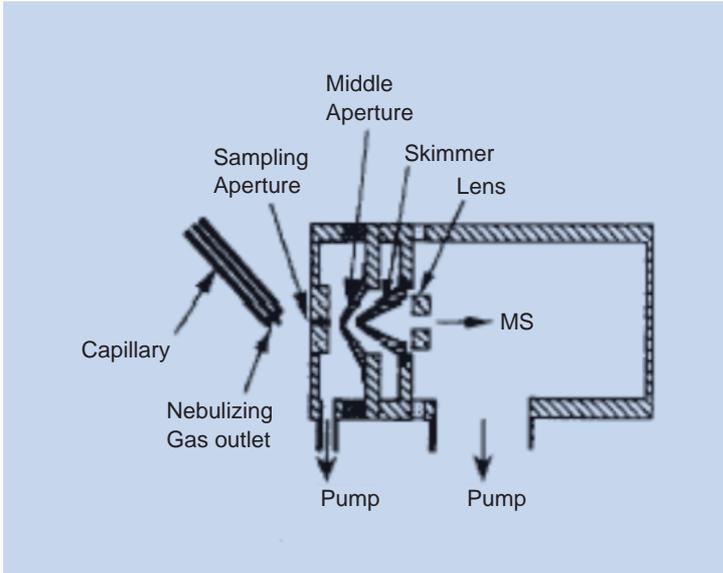


圖 3. 電灑游離源 (electrospray ionization source)。

目前在液相層析質譜儀上最常使用的離子源為電灑游離及大氣壓力游離，原理主要是將液態分析物轉成氣態帶電分子，使質譜儀能偵測到；過去幾年，電灑游離及大氣壓力游離機制上已有一定的成果<sup>(7-9)</sup>。電灑游離過程因液相層析中液態分析物流入加高電壓的毛細管，當分析液在出口端形成液滴 (drops) 時，會產生正、負電荷分離，造成正電荷在液滴表面累積，形成不穩定之液滴並向低電場拉出，稱為泰勒錐 (Taylor cone, 圖 5)；當帶電液滴受去溶劑效應影響時，電荷 / 體積比增加而產生雷利

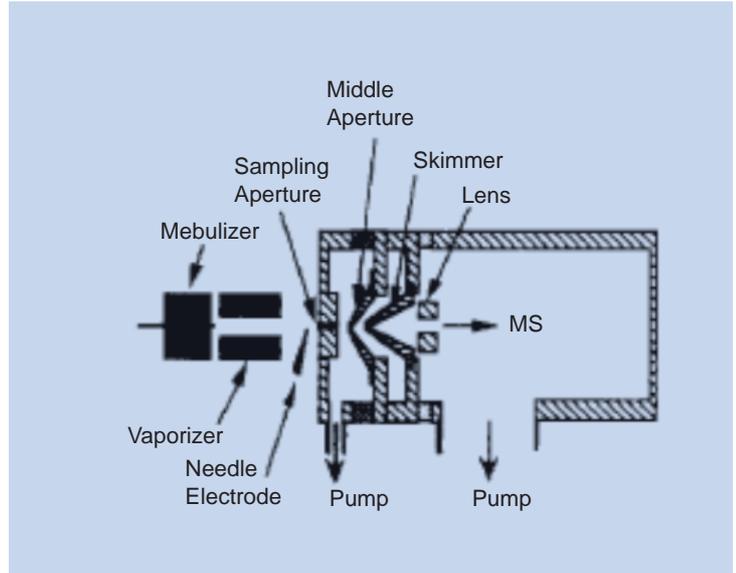


圖 4. 大氣壓力化學游離源 (atmospheric pressure chemical ionization)。

安極限 (Rayleigh stability limit, 圖 6)，使帶電液滴分裂成帶電離子 (圖 7)。大氣壓力游離過程和電灑游離的不同，主要是前者利用高溫 (400 - 500 °C) 使分析物游離，所以進樣流速可使用 0.5 - 1.0 mL/min，而後者流速小於 0.2 mL/min。

近幾年來隨生物科學及醫藥科學的發展，樣品基質複雜度增加，為了提高液相層析質譜儀的感度，新一代游離源在進樣路徑上有重大的突破。在圖 8 中跨越式 (crossflow) 及 Z 灑式 (Z-spray) 游離

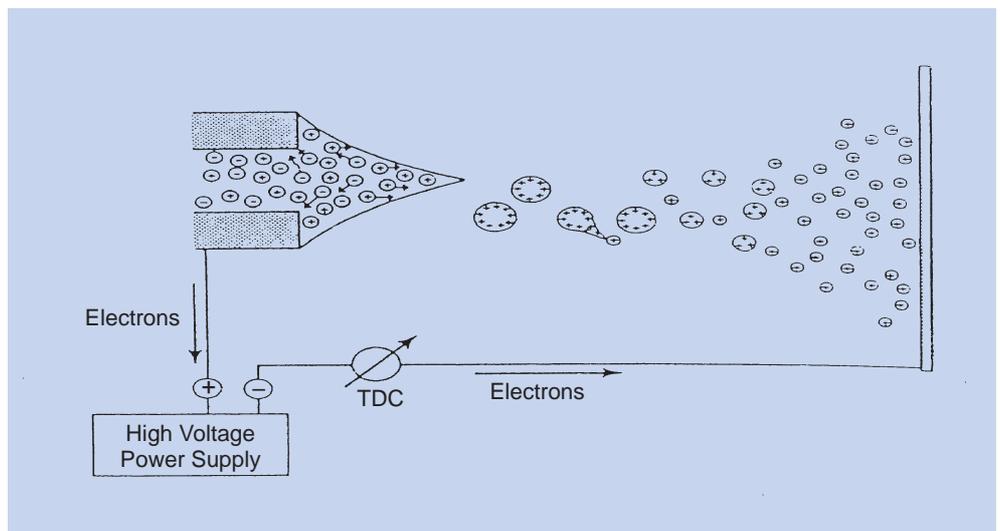


圖 5. 電灑現象與泰勒錐。

源大大降低雜質進入質譜儀<sup>(10)</sup>，減少儀器污染；若再配合去溶劑氣體與進樣方向垂直，更可將感度提高至 picogram 的等級。

#### 四、質量分析器<sup>(11)</sup>

質量分析器為質譜儀之主要架構，依分析原理和儀器構造有四極柱 (quadrupole)、雙聚焦磁場式 (double focusing magnetic sector) 和離子阱 (ion trap)；若依測定質量範圍可區分為小分子 (1 - 1000 amu)、中分子 (1000 - 10000 amu) 和大分子 (> 10000 amu)。本文將對目前最常運用在液相層析串聯質譜儀中的四極柱質量分析器和離子阱質量分析器二者做進一步介紹。

##### 1. 四極柱質譜儀 (Quadrupole Analyzer)

1955 年 Paul 發展四極柱質量分析器，其原理主要是利用四支柱子間動態電場來改變四極柱的射頻電場，使其擁有質量過濾的效果 (圖 9)；離子由離子源經過 5 - 15 V 的電壓加速進入四極柱中，相鄰四極柱上為正、負相反電壓，相對則為相同電壓，並利用連接四極柱之射頻交流電位交互變化 180° 再配合 0 - ±250 直流電位，如此可架構出四極柱質譜儀質量掃描與電壓間的關係 (圖 10)。公式計算如下：

$$\frac{m}{z} = \frac{0.136 V_{rf}}{r^2 f^2}$$

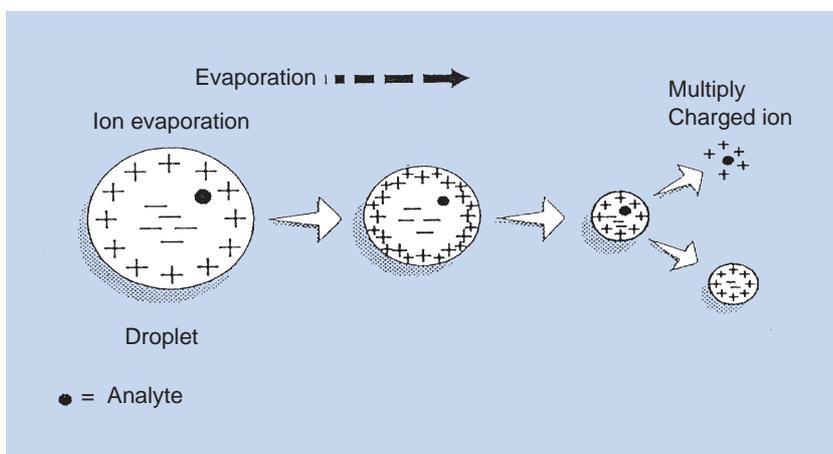


圖 7. 電灑游離離子形成過程。

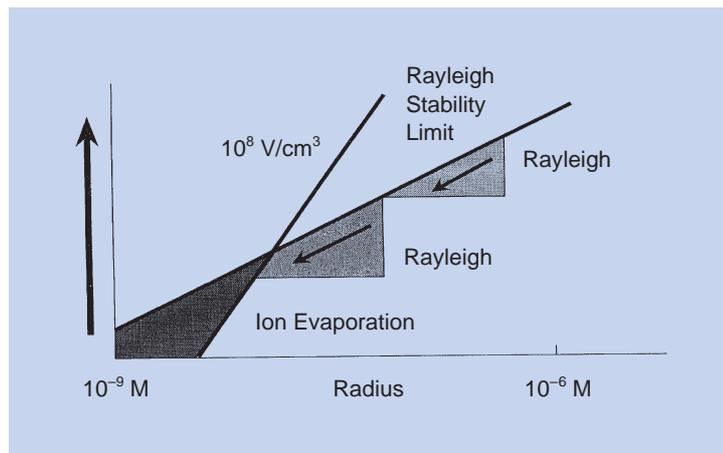


圖 6. 雷利安極限 (Rayleigh stability limit)。

$V_{rf}$ ：射頻電位(V)  
 $r$ ：柱半徑 (cm)  
 $f$ ：射頻頻率 (mcps)

如果將兩段四極柱質量器 Q1&Q3 連結，即為串聯式質譜儀 (圖 11)。並且在中間有誘導碰撞解離區 Q2 (collision induced dissociation, CID) 能將分析物在此給予惰性氣體，提供裂解能量並再利用第二段質譜儀掃描，所以能得到分析物進一步的特徵子離子 (daughter ion) 斷裂。一般液相層析串聯四極柱質譜儀的掃描模式有下列數種：

- Q1&Q3 掃描 (full scan) MS (圖 12)
- 選擇離子掃描 (select ion mode, SIM) MS (圖 12)

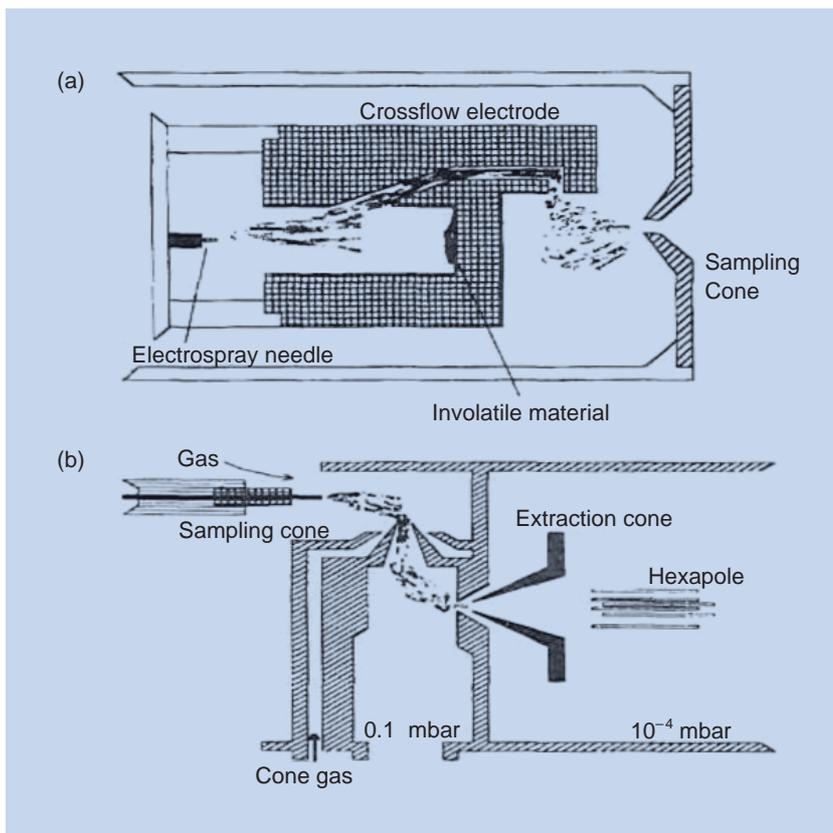


圖 8.  
(a) 跨越式 (crossflow) ; (b) Z 灑式 (Z-spray)。

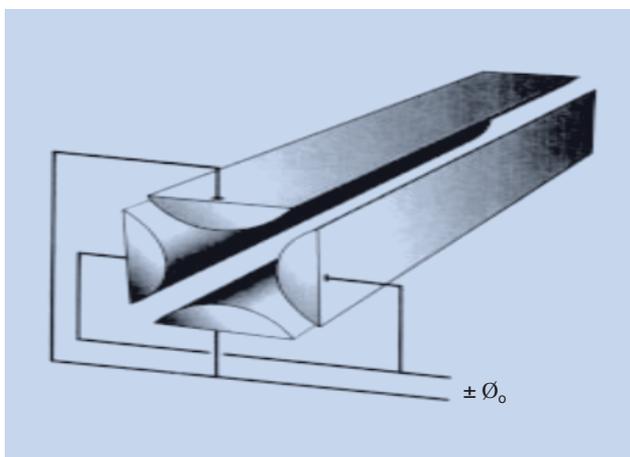


圖 9. 四極柱質量分析器 (quadrupole analyzer)。

- 母離子掃描 (parent ion scan) MS/MS (圖 13)
- 子離子掃描 (daughter ion scan) MS/MS (圖 14)
- 中性丟失掃描 (neutral loss) MS/MS (圖 15)
- 選擇離子反應掃描 (select reaction mode, SRM) MS/MS

所以，現在液相層析串聯質譜儀可利用上述各種掃

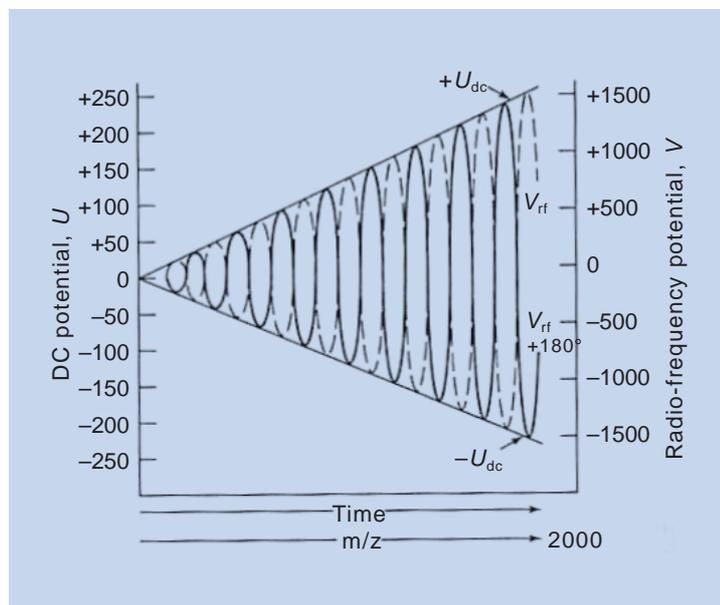


圖 10. 四極柱質譜儀質量掃描與電壓之關係圖。

描模式配合實驗上及樣品特性的需要，選擇最佳之模式進行實驗。因此配合強大的層析儀器如 GC、

LC、IC 等，很快成為生物化學、製藥及環境科學等工業上重要分析工具。

## 2. 離子阱質譜儀 (Ion-trap Analyzer)<sup>(12)</sup>

1970 年以後，類似四極柱質譜儀原理的離子阱大量問世，其主要由一個環電極 (ring electrode) 加上兩個端蓋電極 (endcap electrode) 所組成 (如圖 16)。當離子藉由直流偏向電壓 (DC offset voltage) 將離子拉進質量分析器中，再利用不同交流電壓加在環電極及端蓋電極達成捕捉、斷裂、釋放不同荷質比之離子。環電極上之交流電壓 (ring electrode RF voltage) 會使離子阱內產生類似四極柱質量分析器的三度空間四極場，隨時間變化可使離子往軸向

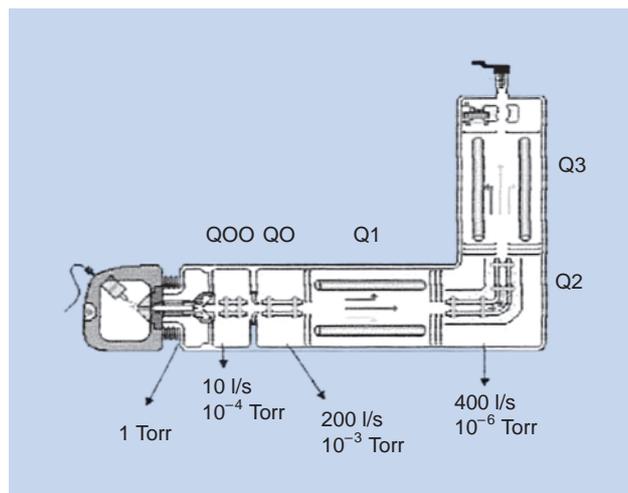


圖 11. 四極柱串聯質譜儀 (Q1, Q2, Q3)。

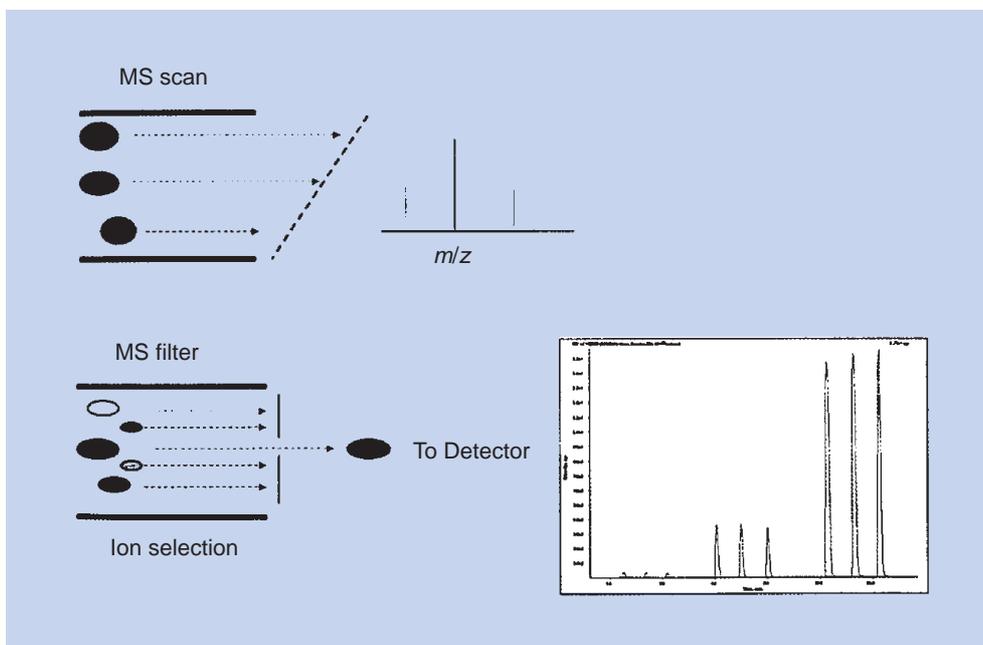


圖 12. Q1&Q3 掃描和選擇離子掃描。

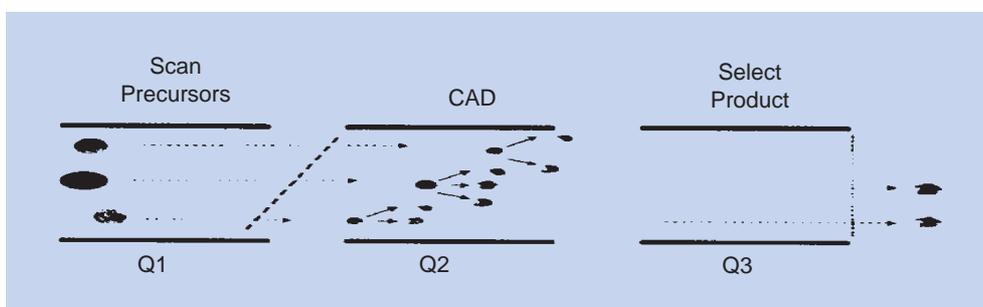


圖 13. 母離子掃描。

圖 14.  
子離子掃描。

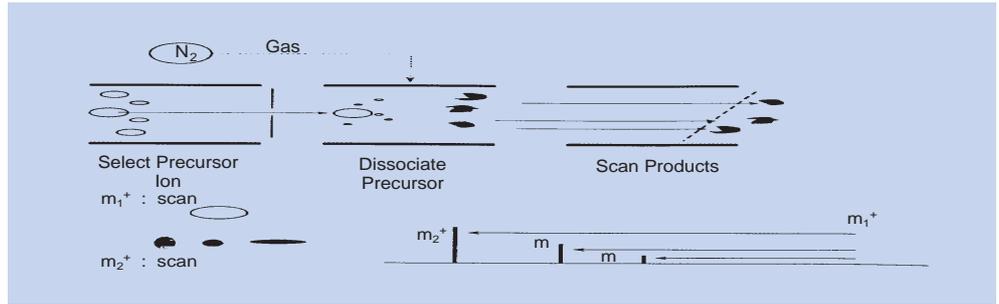


圖 15.  
中性丟失。

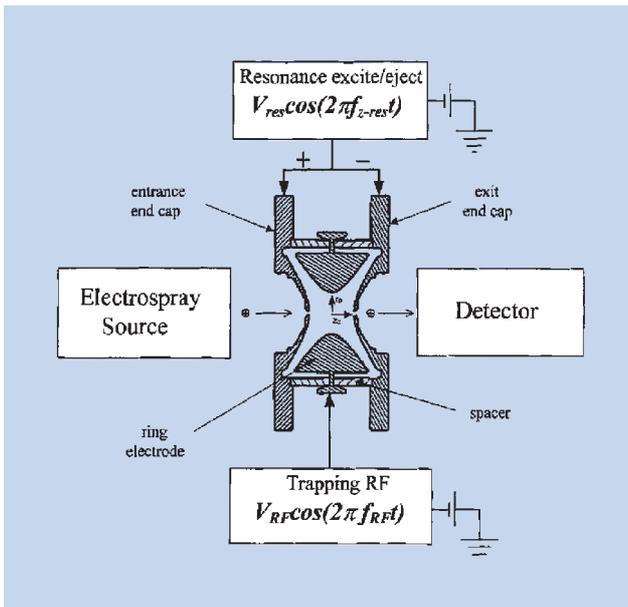
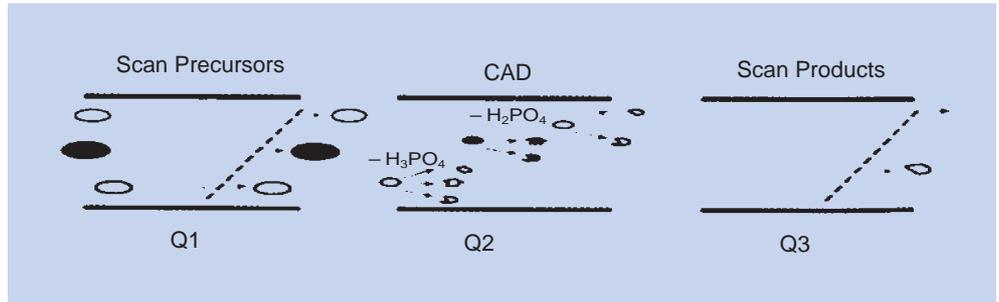


圖 16. 離子阱質量分析器 (ion-trap analyzer)。

(endcap electrode) 或縱向 (ring electrode) 方向移動，將離子收集在阱中時離子必須在軸向及縱向都穩定，離子掃描時則需要產生可將特定荷質比的離子變成不穩定，而將其往軸向的方向推並離開離子阱中。(圖 17) 公式計算如下：

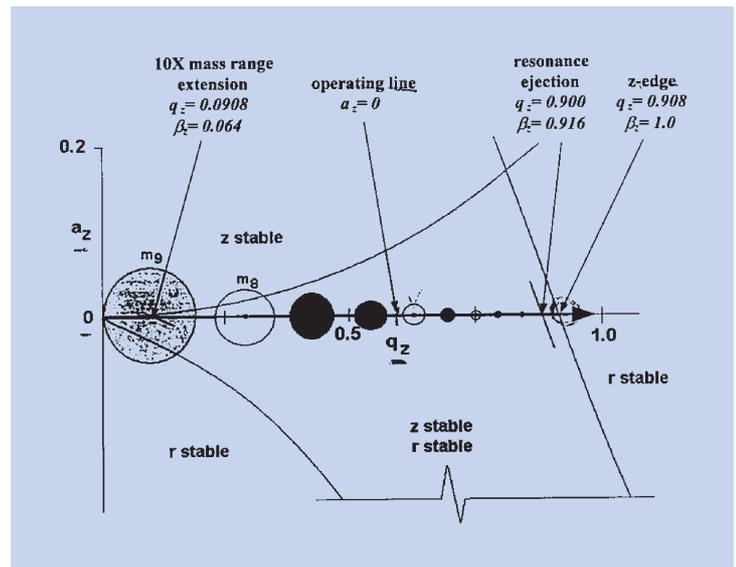


圖 17. 離子阱離子穩定圖。

$$\frac{m}{z} = \frac{8V}{(r_0^2 + 2z_0^2)\Omega^2 q_z}$$

$r_0$ ：圓周運動半徑

$z_0$ ：阱中心至端電極之距離

$q_z = -8 eV/m (r_0^2 + 2z_0^2)\Omega^2$  (Mathieu equation)

四極柱質譜儀	離子阱質譜儀
空間式質譜儀	時間式質譜儀
全離子掃描靈敏度差	全離子掃描靈敏度佳
選擇離子或選擇反應離子掃描靈敏度佳	選擇離子或選擇反應離子掃描靈敏度差
受空間限制，無法具備多段質量器	具備多段質量器之功能
無法提供高解析分析	可提供高解析分析
具備母離子和中性丟失掃描	具備母離子和中性丟失掃描 (利用軟體功能為一新技術)

表 3.

四極柱質譜儀和離子阱質譜儀之比較。

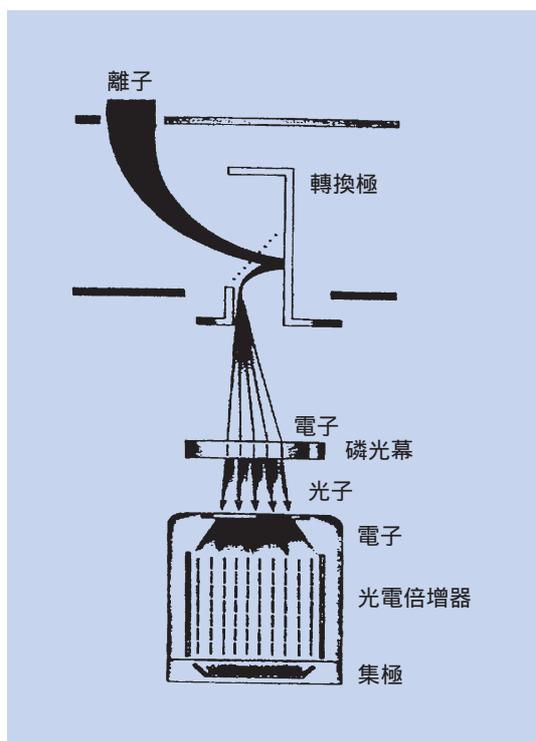


圖 18. 光電倍增器。

離子阱質譜儀的掃描特性有下列數種：

掃描冪次 (scan power) MS、MS/MS、MS<sup>n</sup> (n < 6)

掃描模式 (scan mode) 全掃描 (full scan)

選擇離子掃描 (SIM)

選擇離子反應掃描 (SRM)

連續反應掃描 (CRM)

高解析掃描 (zoom scan)

所有掃描功能中，選擇離子掃描、選擇離子反應掃描、連續反應掃描及全掃描主要利用離子孤立波形電壓 (ion isolation waveform voltage) 去除不要之離

子，並且將所需離子濃縮。當需要將母離子斷裂成為子離子時，共振激發無線電頻率電壓 (resonance excitation RF voltage) 提高阱中能量並注入氬氣使離子斷裂。

上述的掃描冪次及掃描模式相互組合出離子阱質譜儀所有的掃描功能。由於具備高解析掃描之功能，因此離子阱質譜儀在生物分析上如 peptides 分析，扮演更重要的角色。

由上面介紹二種常用之質量分析器，其在應用上差異如表 3 所示。而且在儀器大小上四極柱體積較離子阱大非常多，相當佔空間且價格較高，所以目前離子阱分析器市佔率較高；但是由於在生物科技上應用愈來愈廣泛，所需要的解析度 (resolution) 已提升至 10,000，分子量更達 1,000,000 以上，因此將四極柱配合時間飛行質譜儀 (quadru-pole time of fly, Q-TOF) 可以增加研究上之應用性。

## 五、偵測器

偵測器主要分為兩種：(1) 光電倍增器 (photo multiplier, PMT)，(2) 電子倍增器 (electron multiplier, EMT)。光電倍增器利用離子經由轉換極再透過光電倍增管放大 (圖 18)；而電子倍增器是藉由一銅 / 鍍合金之表面 (dynode) 經多次反射而放大，每反射一次增加兩倍，所以是 2<sup>n</sup> 倍數。反射過程分為不連續和連續兩種 (如圖 19 和圖 20)，不連續電子倍增器乃利用分段式反射，經過約 20 個加高電壓表面，使電子流達 10<sup>7</sup>；而連續式電子倍增器則在合金表面持續加上 1.8 - 2.0 kV 之電位，可使電子流達到 10<sup>8(11)</sup>。

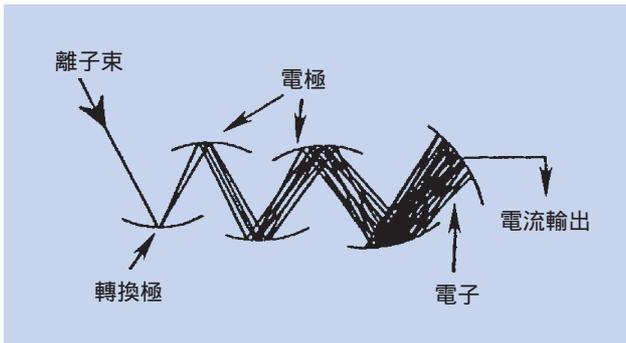


圖 19. 不連續式電子倍增器。

## 六、電腦系統

因為電腦功能日新月異及軟體功能的加強，現在所有的儀器參數皆可直接由電腦控制，增加方便性。另外也在處理數據上加快，可以處理更多的數據和更複雜的程式，例如選擇離子模式 (select ion mode, SIM)、選擇離子反應模式 (select reaction mode, SRM)、中性離子丟失 (neutral loss scan)、母離子掃描 (parent scan)、蛋白質分子量計算 (protein deconvolution) 及 peptides 結構鑑定等<sup>(9)</sup>。

## 七、液相層析串聯質譜儀之應用

液相層析串聯質譜儀在生物分子結構上、藥物研發及檢測、中藥成份分析、農藥殘留量檢測、食品分析、環境分析和刑事鑑定上等方面，是準確又快速的方法。生物結構分析例如蛋白質分子量測定、蛋白質醮基位置<sup>(13)</sup>、新生兒篩檢<sup>(13)</sup>及蛋白質結構鑑定；藥物研發上能初步了解分析物分子量及特徵斷片，並配合核磁共振儀和 X 光繞射儀將未知物結構定出，再利用有機方法大量合成使其產品化；中藥分析上主要對中藥中主成份分析，解開中藥複方療效之謎，使中藥科學化進一步造福人類；農藥殘留檢測和環境分析上最有名為有機氯、有機磷檢測及戴奧辛污染；食品分析上如肉類中抗菌劑檢測<sup>(14)</sup>、飲料中色素含量和烤製物、燻製物中環氮產生物 (heterocyclic aromatic amine, HAAs) 含量，和我們的生活息息相關；運用在刑事鑑定上可以有效遏止犯罪，如毒品的檢測乃為主要之功能，除了可以檢測待分析物外，即使經過數小時後仍可對其代

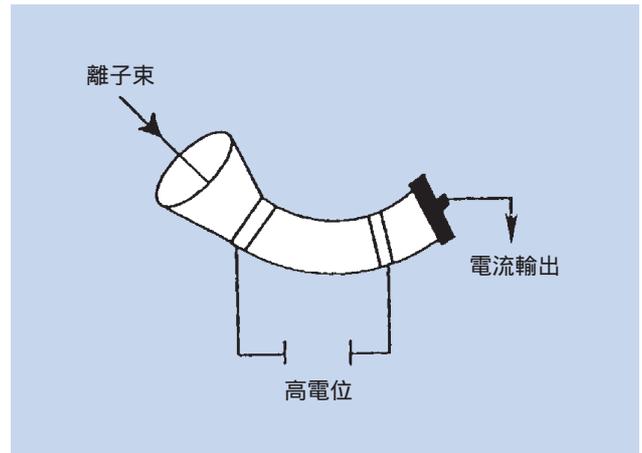


圖 20. 連續式電子倍增器。

謝物檢測，不致使犯罪者有僥倖的心態。

液相層析串聯質譜儀在不同分析物有不同的實驗步驟，大致說明如下。

### 1. 已知小分子分析

如藥物、食品 and 環境分析等，一般會先用標準品針對液相層析及質譜儀一系列條件做設定，再將條件整合去進行液相層析質譜儀或串聯質譜儀實驗；待標準方法設定好，才進一步做定量實驗。

### 2. 生物大分子分析

蛋白質和 peptides 可先經過酵素切斷，如 Trypsin，再進入質譜儀中分析其特徵圖譜並比對資料庫結果 (圖 21)。一般蛋白質使用四極柱質譜儀或時間飛行式質譜儀，因其可使大分子帶較多電荷，而可以測定分子量較大之生物分子。圖 22 中為蛋白質 Apomyoglobin (分子量：16951.0) 之質譜圖，利用 protein deconvolution 軟體可以由一系列相鄰之多電荷質譜圖反推總分子量 16952.0，也可利用下面公式計算出：

$$n_2 = \frac{M_1 + H}{M_2 - M_1}$$

$$M = n_2 (M_2 - 1)$$

$M_1$  與  $M_2$  為相鄰之質量 ( $M_1 < M_2$ )

$n_2$  為  $M_2$  之電荷數

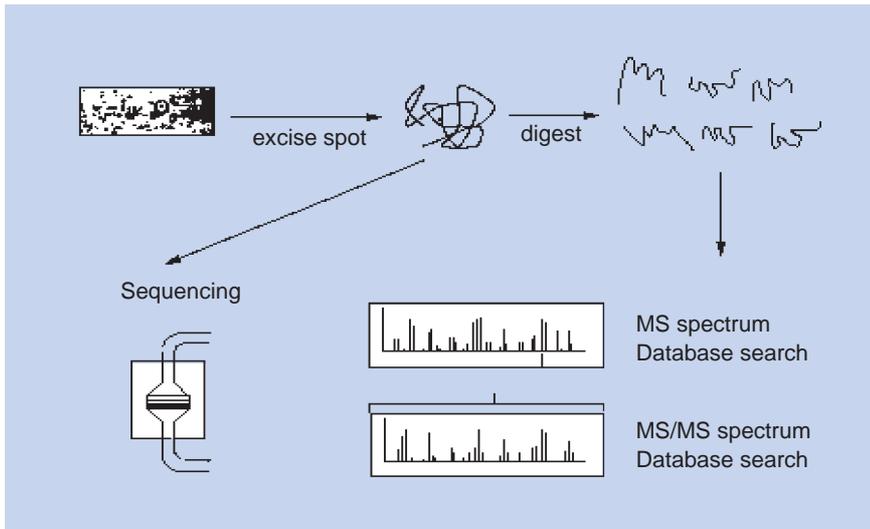


圖 21. 生物大分子液相層析串聯質譜儀應用流程。

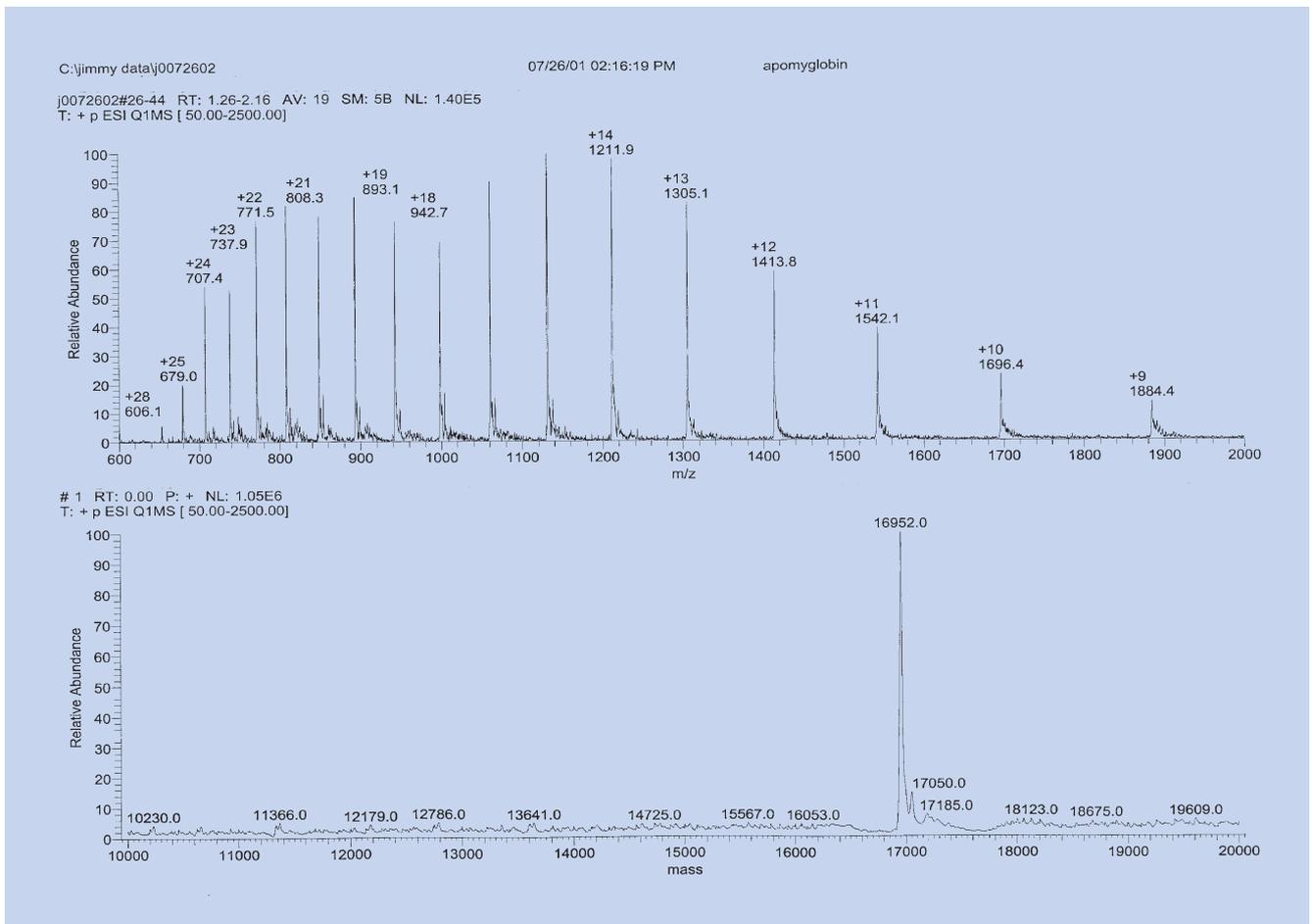


圖 22. Apomyoglobin 質譜圖及軟體計算結果。

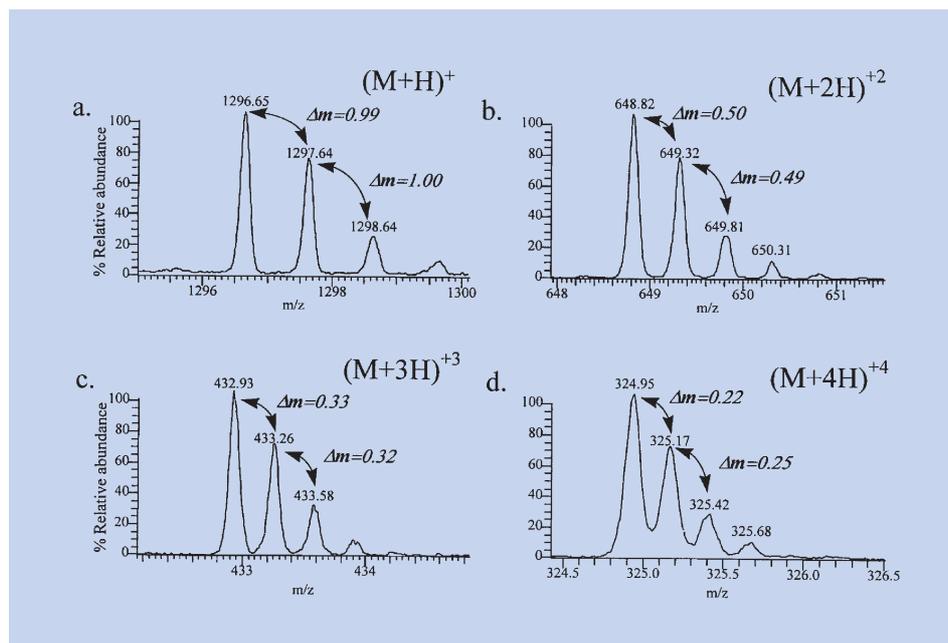


圖 23. Angiotensin I 高解析掃描結果。

而比較小的 peptides 分子 (分子量 < 5000) 多用離子阱質譜儀分析，主要是藉重其高解析掃描 (zoom scan) 之功能，能判別 peptides 的帶電荷數。在離子阱質譜儀中一般帶電荷數約 4 - 5 個，所以會落在質量分析器的範圍中。圖 23 為 Angiotensin I 高解析掃描結果，由質量峰間的差可以計算出此質量帶多少電荷。公式如下：

$$\text{帶電數} = \frac{1}{\Delta m}$$

$\Delta m$  為相鄰高解析質量差值，所以，無論是蛋白質或 peptides 都可利用質譜儀進行分析。若樣品為混合物，一樣可連結液相層析儀或其他層析儀與質譜儀做連結使用，將可得到更好的效果。

### 3. 未知物分析

對於未知物利用液相層析串聯質譜儀來分析，實驗上仍然有許多困難要克服，依各實驗室累積的經驗法則也會有不同的結果。但最重要的是通常須結合數種儀器的結果，甚至更新型之質譜儀 (如 Q-TOF)<sup>(15)</sup>，才能鑑定出未知分析物，所以目前此領域是未來研究之重要目標。另一種未知物是由已知

物代謝得到的，因為是代謝產物，所以通常是存在血液或尿液中。血液或尿液樣本是屬於複雜的基質，一般質譜儀會連接液相層析儀或其他適合的層析儀同時分析，利用分離純化及多次質譜斷裂，找出與起始物有相同子離子特徵斷片，如此再反推可能的代謝物結構。除上述三種分析狀況外，由於目前蛋白質體學 (proteomics)、生物化學，生物工程及臨床醫學的快速發展，液相層析串聯質譜儀應用領域更加廣泛，甚至發展出功能更強大、質量分析更寬 (約分子量達 1000,000 Da) 及靈敏度更好的層析式串聯質譜儀，相信在未來的運用上更加靈活。

## 八、液相層析串聯質譜儀使用現況

無論是國外或國內，質譜儀在研究及檢測上非常重要。研究上主要作為定性工具比較多，因為在質譜儀定量上受限於標準品和操作條件變異性較大，所以定量實驗較為困難；國內主要還是定性研究較多，特別是現在的生物分析上更甚之，而國外在定量實驗上近幾年來的變異性愈來愈好，提高質譜儀的應用性。檢測上，在許多國外檢驗單位中越來越多標準檢驗方法要求使用質譜儀當偵測器，檢

驗標準量低於過去至少 10 倍，而國內在這方面要求未達國外水準，所以常在出口、申請上被質疑，這是國內廠商該加強的方向。

筆者目前任職的單位（台北榮總教學研究部）擁有兩部液相層析串聯質譜儀，一是四極柱質量分析器，另一為離子阱質量分析器。主要應用在藥物分析（如 isoflavons、safrol-dG 及 heterocyclic aromatic amines 等）、中藥檢測、蛋白質分子量鑑定 (< 100,000 Da)、peptides 結構鑑定、新生兒篩檢及已知、未知代謝物分析等。本單位外，國內有許多研究單位具備質譜分析能力，如中央研究院、國科會及數所大學或政府單位；各地方都發展不同領域的液相層析串聯質譜的應用，在未來應可增加彼此間合作機會，進一步使國內質譜儀分析技術能達到國際水準。

## 九、結論

質譜儀的歷史已逾百年以上，實際廣泛運用則在近 50 年內，其儀器發展瓶頸漸漸顯露，無論是儀器設計上或應用上皆有待解決問題之處。這 1 - 2 年來，生物科技中蛋白質體學增加了質譜儀在生化上的應用，尤其是電灑質譜儀(electrospray mass spectrometry, ES-MS) 和基質輔助雷射質譜儀(MALDI mass spectrometry) 的市售對生物高質量生物分子、基因和製藥工業有很大幫助，相信能在未來生技產業中扮演重要的角色。

## 參考文獻

1. V. L. Tal'rose, V. E. Skurat, I. G. Gorodetskii, and N. B. Zolotai, *Russ. J. Phys. Chem.*, **46**, 456 (1972).
2. D. I. Carroll, I. Dzidic, E. C. Horning, and R. N. Stillwell, *Appl. Spectrosc. Rev.*, **17**, 337 (1981).

3. R. P. W. Scott, C. G. Scott, Munroe, and J. Hess, *J. Chromatogr.*, **99**, 395 (1974).
4. F. A. White, *Mass Spectrometry in Science and Technology*, 6 (1968).
5. W. M. A. Nissen, and J. van der Greff., *Chromatographic Science.*, **58**, 229 (1992).
6. C. M. Whitehouse, R. N. Dreyer, M. Yamashita, and J. B. Fenn, *Anal. Chem.*, **63**, 1989 (1991).
7. J. B. Fenn, M. Mann, C. K. Meng, S. F. Wong, and C. M. Whitehouse, *Mass Spectrum. Rev.*, **9**, 37 (1990).
8. P. Kebarle and L. Tang, *Anal. Chem.*, **199**, 65, 972A.
9. K. Hiraoka and I. Kudaka, *Anal. Chem.*, **64**, 75 (1992).
10. W. M. A. Niessen, *J. Chromatography A*, **794**, 407 (1998).
11. Douglas A. Skoog and James J. Leary, *Principles of Instrumental Analysis*, Fourth Edition.
12. Richard B. Cole, *Electrospray Ionization Mass Spectrometry* (1997).
13. 黃堯斐, *科儀新知*, **20** (6), 81 (1999).
14. Ming-Ren S. Fuh, Shun-An Chan, Huan-Long Wang, and Chin-Yi Lin., *Talanta*, **52**, 141 (2000).
15. I. Bobeldijk, J. P. C. Vissers, G. Kearney, H. Major, and J. A. van Leerdam, *J. Chromatography A*, **929**, 63 (2001).

---

詹舜安先生為東吳大學化學碩士，現任台北榮民總醫院教學研究部國防役研究助理。

劉宗榮先生為美國愛荷華大學預防醫學博士，現任台北榮民總醫院教學研究部研究員暨國立陽明大學藥理研究所兼任教授。

Shun-An Chan received his M.S. degree in chemistry from Soochow University. He is currently a national defense service investigator in the department of medical research & education at Taipei Veterans General Hospital.

Tsung-Yun Liu received his Ph.D. in preventive medicine and environmental health from the University of Iowa, USA. He is currently a researcher in the department of medical research & education at Taipei Veterans General Hospital and a adjunct professor in the Toxicology Institute at National Yang-Ming University.