



质谱电喷雾离子源中电化学与电晕放电氧化还原反应的研究进展

裴继影^{1*}, 侯壮豪²

(1. 广西大学 海洋学院, 广西 南宁 530000; 2. 中国科学技术大学 化学与材料科学学院, 安徽 合肥 230026)

摘要: 质谱电喷雾离子化过程中包含两类氧化还原反应: 电化学氧化还原和电晕放电氧化还原。一方面, 这两类反应干扰谱图解析、降低分析物的检测灵敏度; 另一方面, 利用氧化还原的特性可发展新型离子源, 提高电喷雾离子化过程中难离子化化合物的离子化效率, 研究蛋白质相互作用等。该文系统地介绍了国内外对于电化学氧化还原反应和电晕放电氧化还原反应的最近研究进展, 主要包括这两类反应的弊端、应用价值, 以及控制两类反应的方法。最后总结了区分两种反应的方法, 并对电喷雾离子源的发展进行了展望。

关键词: 电喷雾; 质谱; 电化学; 电晕放电; 氧化还原反应

中图分类号: O657.63 文献标识码: A 文章编号: 1004-4957(2018)12-1508-06

Research Progress on Electrochemistry-induced and Corona Discharge-induced Redox Reactions in Electrospray Ionization Mass Spectrometry

PEI Ji-ying^{1*}, HOU Zhuang-hao²

(1. School of Marine Sciences, Guangxi University, Nanning 530000, China; 2. School of Chemistry and Materials Science, University of Technology and Science of China, Hefei 230026, China)

Abstract: There are two kinds of redox reactions occurring in electrospray ionization mass spectrometry, i. e. electrochemistry and corona discharge-induced redox reactions. On one hand, the two kinds of redox reactions will complicate the mass spectra, and decrease the sensitivity for analyte detection. On the other hand, the reactions could be used to develop new ionization sources, improve the ionization efficiency for hardly ionized species and study the protein interaction. The research progress of electrochemistry and corona discharge-induced redox reactions at home and abroad was introduced in this review, including their advantages and disadvantages, as well as the methods used to control the two redox reactions. Finally, the methods used to distinguish the two kinds of oxidation reaction were summarized.

Key words: electrospray; mass spectrometry; electrochemistry; corona discharge; redox reaction

质谱技术作为当今最有发展前景的分析技术之一, 在生命科学、材料分析、公安刑侦、食品安全、环境监测以及航天和军事技术等诸多领域发挥着不可替代的作用。电喷雾离子源(Electrospray ionization, ESI)可在大气压下对分析物实现“软电离”, 产生单/多电荷离子, 保留待测物的分子结构信息, 具有分析灵敏度高、检测速度快, 以及与毛细管电泳及高效液相色谱兼容性好等优点, 是质谱技术应用最广泛的离子源之一。然而, 由于ESI中金属电极的存在和高压的使用, 质谱分析过程中会发生电化学氧化还原^[1-8]和电晕放电氧化还原^[9-12]两类反应。Van Berkel等^[2]认为ESI源类似于恒电流电解池, 在正离子模式下, 喷针相当于正极, 质谱相当于负极。喷雾过程中喷针尖端释放正离子, 为维持溶液电中性, 电极/溶液界面发生电化学氧化反应, 例如, 水溶液中: $2\text{H}_2\text{O} - 4\text{e}^- = 4\text{H}^+ + \text{O}_2$; 氯化钠溶液中: $2\text{Cl}^- - 2\text{e}^- = \text{Cl}_2$ 。而在负离子模式下, 电极/溶液界面发生电化学还原反应。与此同时,

收稿日期: 2018-05-27; 修回日期: 2018-07-12

基金项目: 国家自然科学基金地区项目(21665003); 广西省自然科学基金(2016GXNSFBA380140); 中国博士后科学基金二等资助(2017M612858)

* 通讯作者: 裴继影, 博士, 讲师, 研究方向: 质谱分析方法的开发及机理研究, E-mail: pjying@gxu.edu.cn

ESI施加高压的过程中, ESI喷针尖端发生局部自持放电现象, 即电晕放电, 产生大量活性氧物质($\cdot\text{OH}$ 、 $\cdot\text{NO}$ 、 O_3 、 H_2O_2 等)^[13], 这些活性氧物质与分析物作用, 发生氧化还原反应^[14]。这两类化学反应对质谱的分析检测会产生两方面影响: 干扰谱图解析、降低分析物检测灵敏度; 氧化还原反应可应用于非极性或弱极性化合物的离子化、蛋白质之间的相互作用研究等。本综述分别介绍了ESI中电化学氧化还原反应和电晕放电氧化还原反应的研究进展, 并介绍了区分两种反应的方法。

1 ESI中电化学氧化还原反应的研究进展

1.1 ESI中的电化学氧化还原反应现象

ESI中气态离子的形成过程包括两个步骤: 带电小液滴的形成和气相离子的生成。有多种理论尝试解析带电小液滴的形成机制^[15], 如2000年Van Berkel、de la Mora、Enke等针对该问题展开了辩论^[3]; 其中Van Berkel和Enke等支持“电解池假说”, 认为ESI在施加高压的过程中, 离子源和质谱仪之间构成电解池, 化合物离子化归咎于ESI电解池中发生的电化学氧化还原反应; 而de la Mora和Martinez-Sanchez等认为在某些情况下(例如离子液体), ESI过程中不存在电解现象; Fenn认为ESI中的电化学氧化还原反应对带电小液滴的形成起重要作用, 但通常对化合物的质谱分析结果影响较小, 只有特殊情况下才对分析结果产生重要影响。随着科学家对ESI源机理的深入研究, 越来越多的实例表明化合物的离子化与电化学氧化还原反应有关。例如, Blades等^[1]以锌或铁材料作为喷针电极, 在质谱图中观察到 Zn^{2+} 和 Fe^{2+} 的信号峰并设计了如下实验证明 Zn^{2+} 和 Fe^{2+} 的生成与ESI中电化学氧化反应的关系: 将锌毛细管置于ESI源的上游, 隔离锌毛细管与喷雾电压的接触, 但样品溶液仍流经该锌毛细管, 结果发现质谱图中 Zn^{2+} 信号峰消失, 表明 Zn^{2+} 的生成与锌毛细管/高压接触有关。Van Berkel等^[16]使用ESI-MS对金属卟啉、多环芳烃等弱极性化合物或非极性化合物进行分析, 谱图中观察到化合物的 $\text{M}^{\cdot+}$ 信号峰。ESI源一般适用于极性化合物的分析, 即在溶液中已通过获得质子以 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 形式存在的物质, 而不适用于非极性化合物的分析, 因此作者推测ESI中非极性化合物的离子化与电化学氧化反应有关, 并设计了如图1所示的实验来验证该假设: 样品连续流经一个内表面积为 $0.2\ \mu\text{m}^2$ 的金属三通和一根内表面积为 $2\ \mu\text{m}^2$ 的不锈钢喷针(图1A); 样品连续流经一个内表面积为 $0.2\ \mu\text{m}^2$ 的金属三通和一根熔融石英毛细管(图1B); 样品连续流经一个内表面积为 $0.2\ \mu\text{m}^2$ 的金属三通、一根内表面积为 $2\ \mu\text{m}^2$ 的不锈钢喷针和一根熔融石英毛细管(图1C)。然后在高压作用下产生喷雾, 产生的离子被质谱检测。结果发现, 图A中金属卟啉以 $\text{M}^{\cdot+}$ 形式离子化且信号较强; 图B中 $\text{M}^{\cdot+}$ 离子信号较弱; 图C中经过一段时间(对应样品流经石英毛细管的时间)之后质谱图上才观察到金属卟啉的 $\text{M}^{\cdot+}$ 离子。表明金属卟啉 $\text{M}^{\cdot+}$ 离子的生成和溶液/高压接触有关, 即电化学氧化反应参与了其离子化过程, 且溶液/高压接触的时间越长, 电化学氧化反应作用的时间越长, $\text{M}^{\cdot+}$ 离子的生成量越多, 信号越强。Liu等^[17]采用液相色谱-质谱(LC-MS)对类固醇硫酸酯进行分析, 质谱图上可观察到[类固醇硫酸酯-H]⁻及[类固醇硫酸酯+nO-H]⁻($n=1, 2, 3, 4$)的信号峰, 这是由于溶剂发生电化学氧化, 生成 $\cdot\text{OH}$, 造成了类固醇硫酸酯的氧化。

目前, ESI中的电化学研究主要集中在氧化反应, 还原反应报道较少。Van Berkel等^[18]指出ESI-MS分析 Ag^+ 、 Cu^{2+} 、 Hg^{2+} 等金属离子时, 负离子模式下这些金属离子在电极表面发生还原反应, 其价态由高向低发生转移。当反向施加正高压时, 沉积在电极表面的金属元素又在溶液/电极界面发生氧化反应, 重新以离子形态回到溶液。因此, 氧化还原反应的发生可通过改变金属离子的价态而影响其定性、定量分析。根据电化学理论, ESI正离子模式下, 电极/溶液界面发生氧化反应; 负离子模式下发生还原反应。但研究人员在ESI正离子模式下亦观察到分析物的还原反应, 例如, Gu等^[19]在ESI正离子模式下对丙酸氟替卡松进行分析, 观察到[丙酸氟替卡松+46]⁺的信号峰, 作者将该现象解释为: 溶剂水在ESI中发生电解生成还原氢, 乙腈被还原氢还原为乙胺, 进一步与丙酸氟替卡松形成[丙酸氟替卡松+46]的加合物。Ramos等^[20]采用ESI-MS对三(1-甲基吡啶-4-基)卟啉碘盐(MI_3)进行分析, 观察到 M^+ 和 $[\text{M} + 2\text{H}]^+$ 离子, 推测这是由于水或甲醇发生还原反应, 生成还原氢, 还原氢与 M^{3+} 反应所致。

1.2 ESI中电化学氧化还原反应的利弊

ESI中的电化学氧化还原反应既有弊又有利。一方面, ESI-MS中电化学氧化还原反应干扰谱图

解析,降低分析物检测灵敏度,影响电喷雾稳定性,主要表现在:①改变溶液 pH 值,使蛋白质谱图复杂化^[21-23]。溶剂电解生成 H^+ ,溶液 pH 值降低,蛋白质的电荷态从低向高发生转移,从而不利于混合蛋白质样品的分析。②降低分析物的检测灵敏度。电化学反应使分析物转化为不同形式的氧化或还原产物,从而降低分析物在质谱中的响应信号。例如,利血平在 ESI 中发生氧化反应,生成 $[M+O]$ 、 $[M+2O]$ 、 $[M-2H]$ 、 $[M-4H]$ 等一系列氧化产物^[24];苯并咪唑被氧化成 $[M-2H]$ ^[25];多肽被氧化成一系列加氧产物^[26]。③电解形成的气泡影响喷雾的稳定性。Moini 等^[27]用毛细管电泳-电喷雾离子化质谱对蛋白质消解液进行分析时,水电解生成的 O_2 干扰喷雾的稳定性,加入对苯二酚后,水电解被抑制,喷雾稳定。ESI-MS 中电化学氧化还原反应的有利一面表现在:①ESI 中的电化学氧化可用于提高非极性或弱极性化合物的离子化效率,如金属卟啉^[16,28-29]、多环芳烃^[16]、芳香胺^[16]、杂芳族化合物^[16]、二茂铁^[30-31]等。②通过在喷针上游构建外接回路可用于提高分析物的信号强度^[31]。③原位电解可实现化合物的在线标记^[32-37]。Rohner 等^[32]利用 ESI 电解作用氧化对苯二酚,对含有半胱氨酸的多肽和蛋白质进行在线标记;Prudent 等^[35]利用 ESI 电解氧化锌电极,对磷酸肽进行在线标记;④可用于研究电化学反应机制。Mautjana 等^[38]利用 ESI 的电解性质研究多巴胺的电化学氧化机制。

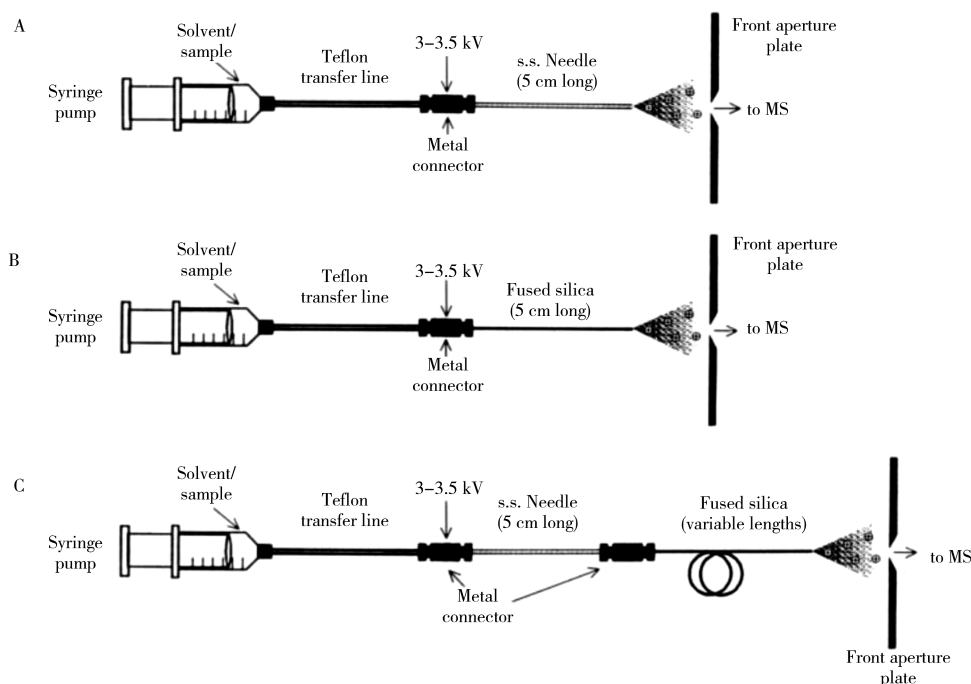


图 1 不同 ESI 源构造^[16]

Fig. 1 ESI source with different setups^[16]

A. a metal connector + a stainless steel needle; B. a metal connector + a fused silica capillary; C. two metal connectors + a stainless steel needle + a fused silica capillary

1.3 控制 ESI 中电化学氧化还原反应的方法

控制 ESI 中电化学氧化还原反应的方法如下:

(1) 改变喷雾参数。降低喷雾电流可减弱电化学氧化还原反应。Hendricks 方程表达式为^[2]: $i_{ES} = H v_f^n \sigma_s^\varepsilon E_{ES}^\varepsilon$; $i_{ES} = E_{ES} / \Omega$ 。式中: H 为常数; v_f 为溶液流速; σ_s 为溶液电导率; E_{ES} 为喷雾电压; Ω 为喷针与质谱仪之间的电阻; v 、 n 、 ε 为常数,取值分别为 $v \approx 0.5$ 、 $n \approx 0.2 \sim 0.3$ 、 $\varepsilon \approx 0.5$ 。根据该方程可知,减小喷雾电压(E_{ES})或降低溶液电导率(σ_s)可减小喷雾电流,而降低溶液电导率可通过降低电解质浓度、使用介电常数较小的溶剂等方式。

(2) 改变电极/溶液的接触面积。电极/溶液的接触面积越小,电化学反应越弱。使用石英喷针代替金属喷针可减弱电化学氧化还原反应^[39];使用多孔石墨作为喷雾电极可增大电化学氧化还原反应^[40];利用平板金属电极代替常规圆管金属电极,通过改变平板电极的表面积和材质可灵活控制分析物的氧化还原程度^[41]。

(3) 改变溶液/电极的接触时间。溶液/电极接触时间越短, 氧化还原程度越弱^[42], 提高喷雾流速是降低溶液/电极接触时间的一种方法。

(4) 改变电压施加方式。Kertesz 等^[24] 使用脉冲高压代替直流高压以减少溶液/电压的接触时间, 从而降低电化学反应; Pei 等^[22] 使用感应电压交替产生正负离子来避免某一极性离子在溶液中的累积, 从而减小 ESI 中电化学氧化还原反应的发生。

(5) 调整溶液/电极界面电势。化合物在 ESI 中是否发生电化学氧化还原反应及该反应发生的程度取决于电极电势, 通过构建三电极体系可有效控制分析物在 ESI 中的氧化还原程度^[43-44]。

(6) 使用氧化还原缓冲试剂。化合物发生氧化还原反应的难易程度取决于其电极电势, 电极电势越低(高), 氧化(还原)反应越易发生。在溶液中加入电极电势较低(高)的物质可减弱分析物的氧化(还原), 常用的氧化还原缓冲试剂包括对苯二酚^[27]、抗坏血酸^[45]、金属电极^[46]、聚合物材料^[47-48]等, 例如, Van Berkel 等使用聚吡咯^[47]和聚(3, 4-乙烯二氧吡咯)^[48]修饰电喷雾喷针, 用于降低分析物氧化反应的发生。

2 ESI 中电晕放电氧化还原反应的研究进展

2.1 ESI 中的电晕放电氧化还原反应现象及应用

ESI 过程中的电晕放电通常发生在较高的喷雾电压下, 而 Kanev 等^[14] 证明即使在较低的喷雾电压或喷雾电流下, 电晕放电依然能发生。在 200 nA 的喷雾电流条件下, 电喷雾电晕放电产生的活性氧物质足够使 20 mg/L 的尿素酶失活。ESI 中的电晕放电干扰谱图解析, 降低分析物的检测灵敏度。在 ESI 电晕放电过程中多肽或蛋白质易发生氧化反应, 生成一系列加氧物质, 且含有甲硫氨酸、酪氨酸、色氨酸的多肽更易发生氧化反应^[49]。Chen 等^[10] 用 ESI-MS 对 $\alpha\beta$ 肽进行分析时, 在质谱图上观察到一系列 $\alpha\beta$ 肽的氧化产物, 且随着不锈钢金属喷针使用时间的延长, 氧化更严重。该现象是由于金属喷针在高压作用下发生电晕放电, 使喷针腐蚀, 喷针的尖端生成很多小的毛刺, 进一步加剧放电, 从而使蛋白质/多肽的氧化更加剧烈。ESI 中的电晕放电氧化还原反应也可应用于质谱分析方法开发及蛋白质组学的研究。例如, Lloyd 等^[50-51] 开发了一种基于电晕放电的新型离子源——电晕放电-电化学离子源(Corona discharge initiated electrochemical ionization, CD-ECI), 利用该离子源可实现多肽的源内裂解^[51], 其原理为: 电晕放电使不锈钢喷针发生氧化反应, 生成 $\text{Fe}^{\cdot+}$, $\text{Fe}^{\cdot+}$ 进一步与多肽发生电子转移反应, 导致多肽内部的化学键断裂。Downard 课题组利用电晕放电在蛋白质组学研究方面开展了大量工作^[52-60], 其原理为: 电晕放电优先氧化暴露在蛋白质表面的氨基酸, 经质谱二级谱图分析可判断蛋白质的氧化位点, 根据氧化位点进而推断蛋白质的空间结构^[52,61]或蛋白质与其它物质的作用位点(如钙调蛋白和蜂毒素的相互作用^[53]、乙酰肌肽-体蛋白的相互作用^[54]、核糖核酸酶 S 蛋白和 S 肽的相互作用^[55])。Maleknia 等^[57] 利用 ESI 中的电晕放电氧化蛋白质, 然后用涂覆蛋白酶的基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(MALDI)点样板收集氧化蛋白, 再利用 MALDI 质谱对酶解后的肽段进行分析, 实现了氧化蛋白质的快速 Bottom-up 分析。此外, 电晕放电也使得 ESI 在某些情况下呈现优异的抗基质干扰能力^[62-64]; 电晕放电能够通过降低蛋白质的电荷态分布简化其谱图解析^[65]。

2.2 控制 ESI 中电晕放电氧化还原反应的方法

控制 ESI 中电晕放电氧化还原反应的方法有以下 4 种:

(1) 控制喷雾电压。喷雾电压与放电程度成正比, 电压越高, 则放电越剧烈^[14,66]。

(2) 改变鞘气的组成。气体的电介质强度越大, 抑制放电的能力越强。Ar、O₂、N₂、SF₆ 的介电常数分别为 0.18、0.92、1.0 和 2.6, 因此常采用 SF₆ 作为 ESI 中抑制电晕放电的鞘气^[9,67]。

(3) 改变溶剂的组成。水相中加入甲醇、乙腈、四氯甲烷、三氯甲烷、二氯甲烷等有机试剂可减弱电晕放电^[68]。

(4) 改变溶液的电解质强度。电解质强度越大, 喷雾电流越大, 电晕放电越剧烈, 因此降低盐浓度可减弱电晕放电的发生^[66]。

3 区分 ESI 中电化学氧化还原反应与电晕放电氧化还原反应的方法

电化学氧化还原反应和电晕放电氧化还原反应在 ESI 过程中同时发生, 一般以蓝光的出现或电流

信号的急剧增大作为判断电晕放电发生的标志,其余情况视为电化学反应。Morand 等^[49]利用 ESI 对一系列多肽物质进行分析,提高喷雾电压时,喷针尖端出现蓝色光晕,质谱图上出现一系列多肽加氧物质,作者将该氧化归咎于电晕放电引起。Boys 等^[9]首次对 ESI 中电化学和电晕放电导致的蛋白质氧化反应进行区分,通过改变鞘气组成观察血红蛋白的氧化程度,结果表明蛋白质的氧化程度与放电程度成正比。作者进一步利用常规电解池模拟蛋白质在 ESI 中的电化学反应行为,发现在常规实验条件下,ESI 中的电化学反应造成的蛋白质氧化可以忽略不计,而该氧化主要由电晕放电造成。Pei 等^[69]提出一种时间分辨方法用于区分 ESI 中的电化学和电晕放电氧化反应,其原理是:电化学反应发生在溶液/电极接触面上,氧化程度与溶液/电极接触时间成正比;而电晕放电氧化反应发生在气相中,反应瞬间完成,与电喷雾时间无关。因此,作者提出通过调整实验参数(例如流速、电压、溶剂等)来观察化合物的氧化程度变化,可作为区分两类氧化的一种方法。该方法同样适用于 ESI 中电化学还原反应及电晕放电还原反应的区分。利用该方法,作者考察了醌类化合物在 ESI 正、负离子模式下的还原行为,通过调整流速、电压、溶剂、鞘气组成、喷针-质谱入口距离等参数,证明了醌在 ESI 中的异常还原行为由电晕放电造成^[11-12]。

4 总结与展望

ESI 中的电化学和电晕放电氧化还原反应分别发生在液相与气相中。二者的发生会干扰质谱图解析、降低分析物的检测灵敏度,但二者又可应用于离子源开发、提高难离子化化合物的电离效率、蛋白质标记、蛋白质相互作用研究等。对于电化学反应,控制反应程度的方法包括调整实验参数(如电解质浓度、电压、流速等)、改变电极/溶液接触面积或接触时间、改变电压施加方式、使用氧化还原缓冲试剂等;对于电晕放电氧化还原反应,调整实验参数(如喷雾电压、鞘气组成、溶剂组成、电解质强度等)可控制其反应发生程度。

将来可在以下方面开展 ESI 中氧化还原反应的相关工作:开发新型离子源,用于避免电化学及电晕放电氧化还原反应的发生,如热爆破离子源^[70-71];将电化学及电晕放电氧化还原反应用于 Top-down 蛋白质组学研究;开发简单、快速区分两类氧化还原反应的分析方法。

参考文献:

- [1] Blades A T, Ikononou M G, Kebarle P. *Anal. Chem.*, **1991**, 63(19): 2109-2114.
- [2] Van Berkel G J, Zhou F M. *Anal. Chem.*, **1995**, 67(17): 2916-2923.
- [3] de la Mora J F, Van Berkel G J, Enke C G, Cole R B, Martinez-Sanchez M, Fenn J B. *J. Mass Spectrom.*, **2000**, 35(8): 939-952.
- [4] Van Berkel G J. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2000**, 11(11): 951-960.
- [5] Van Berkel G J, Asano K G, Schnier P D. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2001**, 12(7): 853-862.
- [6] Abonnenc M, Qiao L, Liu B H, Girault H H. *Annu. Rev. Anal. Chem.*, **2010**, 3(3): 231-254.
- [7] Girault H, Liu B H, Qiao L, Bi H Y, Prudent M, Lion N, Abonnenc M. *Eur. J. Mass Spectrom.*, **2010**, 16(3): 341-349.
- [8] Van Berkel G J, Kertesz V. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(15): 5510-5520.
- [9] Boys B L, Kuprowski M C, Noël J J, Konermann L. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(10): 4027-4034.
- [10] Chen M L, Cook K D. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(5): 2031-2036.
- [11] Pei J Y, Hsu C C, Zhang R J, Wang Y H, Yu K F, Huang G M. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2017**, 28(11): 2454-2461.
- [12] Pei J Y, Hsu C C, Wang Y H, Yu K F. *RSC Adv.*, **2017**, 7(69): 43540-43545.
- [13] Zheng W, Liu F, Wang W, Wang D. *Eur. Phys. J. - Appl. Phys.*, **2007**, 38(2): 153-159.
- [14] Kanev I L, Mikheev A Y, Shlyapnikov Y M, Shlyapnikova E A, Morozova T Y, Morozov V N. *Anal. Chem.*, **2014**, 86(3): 1511-1517.
- [15] Rohner T C, Lion N, Girault H H. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2004**, 6(12): 3056-3068.
- [16] Van Berkel G J, McLuckey S A, Glish G L. *Anal. Chem.*, **1992**, 64(14): 1586-1593.
- [17] Liu S Y, Griffiths W J, Sjovald J. *Anal. Chem.*, **2003**, 75(4): 1022-1030.
- [18] Van Berkel G J. *J. Mass Spectrom.*, **2000**, 35(7): 773-783.
- [19] Gu Z M, Ma J, Zhao X G, Wu J, Zhang D. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2006**, 20(19): 2969-2972.
- [20] Ramos C I V, Marques M G S, Correia A J F, Serra V V, Tome J P C, Tome A C, Neves M G P M S, Cavaleiro J A S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2007**, 18(4): 762-768.

- [21] Konermann L, Silva E A, Sogbein O F. *Anal. Chem.*, **2001**, 73(20): 4836–4844.
- [22] Pei J Y, Zhou X, Wang X, Huang G. *Anal. Chem.*, **2015**, 87(5): 2727–2733.
- [23] Pan P, Gunawardena H P, Xia Y, McLuckey S A. *Anal. Chem.*, **2004**, 76(4): 1165–1174.
- [24] Kertesz V, Van Berkel G J. *Int. J. Mass Spectrom.*, **2011**, 303(2): 206–211.
- [25] Karancsi T, Slégel P, Novák L, Pirok G, Kovács P, Vékey K. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **1997**, 11(1): 81–84.
- [26] Bateman K P. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **1999**, 10(4): 309–317.
- [27] Moini M, Cao P, Bard A J. *Anal. Chem.*, **1999**, 71(8): 1658–1661.
- [28] Van Berkel G J, Zhou F M. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **1996**, 7(2): 157–162.
- [29] Van Berkel G J, Kertesz V. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2012**, 403(2): 335–343.
- [30] Xu X M, Nolan S P, Cole R B. *Anal. Chem.*, **1994**, 66(1): 119–125.
- [31] Oehran R A, Konermann L. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2004**, 15(12): 1748–1754.
- [32] Rohner T C, Rossier J S, Girault H H. *Electrochem. Commun.*, **2002**, 4(9): 695–700.
- [33] Roussel C, Dayon L, Lion N, Rohner T C, Josserand J, Rossier J S, Jensen H, Girault H H. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2004**, 15(12): 1767–1779.
- [34] Prudent M, Girault H H. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2008**, 19(4): 560–568.
- [35] Prudent M, Rossier J S, Lion N, Girault H H. *Anal. Chem.*, **2008**, 80(7): 2531–2538.
- [36] Dayon L, Roussel C, Prudent M, Lion N, Girault H H. *Electrophoresis*, **2005**, 26(1): 238–247.
- [37] Lu Y, Prudent M, Qiao L, Mendez M A, Girault H H. *Metallomics*, **2010**, 2(7): 474–479.
- [38] Mautjiana N A, Estes J, Eyler J R, Brajter-Toth A. *Electroanalysis*, **2008**, 20(18): 1959–1967.
- [39] Kertesz V, Van Berkel G J. *J. Mass Spectrom.*, **2001**, 36(2): 204–210.
- [40] Van Berkel G J, Kertesz V. *Anal. Chem.*, **2005**, 77(24): 8041–8049.
- [41] Van Berkel G J, Asano K G, Kertesz V. *Anal. Chem.*, **2002**, 74(19): 5047–5056.
- [42] Van Berkel G J, Giles G E, Bullock J S, Gray L J. *Anal. Chem.*, **1999**, 71(23): 5288–5296.
- [43] Kertesz V, Van Berkel G J. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2006**, 17(7): 953–961.
- [44] Van Berkel G J, Asano K G, Granger M C. *Anal. Chem.*, **2004**, 76(5): 1493–1499.
- [45] Plattner S, Erb R, Chervet J P, Oberacher H. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2012**, 404(5): 1571–1579.
- [46] Van Berkel G J, Kertesz V. *J. Mass Spectrom.*, **2001**, 36(10): 1125–1132.
- [47] Peintler-Krivan E, Van Berkel G J, Kertesz V. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2010**, 24(9): 1327–1334.
- [48] Peintler-Krivan E, Van Berkel G J, Kertesz V. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2010**, 24(22): 3368–3371.
- [49] Morand K, Talbo G, Mann M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **1993**, 7(8): 738–743.
- [50] Lloyd J R, Hess S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2009**, 20(11): 1988–1996.
- [51] Lloyd J R, Hess S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2010**, 21(12): 2051–2061.
- [52] Maleknia S D, Chance M R, Downard K M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **1999**, 13(23): 2352–2358.
- [53] Wong J W, Maleknia S D, Downard K M. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2005**, 16(2): 225–233.
- [54] Ha J W, Schwahn A B, Downard K M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2010**, 24(19): 2900–2908.
- [55] Wong J W H, Maleknia S D, Downard K M. *Anal. Chem.*, **2003**, 75(7): 1557–1563.
- [56] Downard K M, Maleknia S D, Akashi S. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2012**, 26(3): 226–230.
- [57] Maleknia S D, Downard K M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2012**, 26(19): 2311–2318.
- [58] Maleknia S D, Downard K M. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43(10): 3244–3258.
- [59] Maleknia S D, Downard K M. *Mass Spectrom. Rev.*, **2001**, 20(6): 388–401.
- [60] Maleknia S D, Kiselar J G, Downard K M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2002**, 16(1): 53–61.
- [61] Xu G H, Chance M R. *Chem. Rev.*, **2007**, 107(8): 3514–3543.
- [62] Hu L H, Liang J C, Chingin K, Hang Y P, Wu X P, Chen H W. *RSC Adv.*, **2016**, 6(10): 8449–8455.
- [63] Liang J C, Qu Y, Yu M M, Xu L L, Liu Y J, Sun Z X, Chen H W. *Chin. J. Anal. Chem.* (梁钜超, 屈颖, 于苗, 徐玲玲, 刘亚洁, 孙占学, 陈焕文. 分析化学), **2016**, 44(11): 1721–1727.
- [64] Hu B, Zhang X L, Li M, Peng X J, Han J, Yang S P, Ouyang Y Z, Chen H W. *Analyst*, **2011**, 136(23): 4977–4985.
- [65] Ebeling D D, Westphall M S, Scalf M, Smith L M. *Anal. Chem.*, **2000**, 72(21): 5158–5161.
- [66] Li G Y, Pei J Y, Yin Y, Huang G M. *Analyst*, **2015**, 140(8): 2623–2627.
- [67] Ikonou M G, Blades A T, Kebarle P. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **1991**, 2(6): 497–505.
- [68] Cole R B, Harrata A K. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **1992**, 6(8): 536–539.
- [69] Pei J Y, Hsu C C, Yu K F, Wang Y H, Huang G M. *Anal. Chim. Acta*, **2018**, 1011: 59–67.
- [70] Pei J Y, Yu K F, Wang Y H. *RSC Adv.*, **2016**, 6(3): 2496–2499.
- [71] Pei J Y, Kang Y B, Huang G M. *Analyst*, **2014**, 139(21): 5354–5357.