

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

## 超微小脫附電灑游離法之研究與探討 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型  
計畫編號：NSC 95-2113-M-040-006-  
執行期間：95年08月01日至96年07月31日  
執行單位：中山醫學大學醫學分子毒理學研究所

計畫主持人：張耀仁

計畫參與人員：博士班研究生-兼任助理：李秉鐸  
碩士班研究生-兼任助理：詹音音、劉琢玉

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

中華民國 96年12月06日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

\*\*\*\*\*  
超微小脫附電灑游離法之研究與探討  
\*\*\*\*\*

計畫類別： 個別型計畫  整合型計畫  
計畫編號： NSC 94-2113-M-040-004  
執行期間： 93年8月1日至94年7月31日

計畫主持人： 張耀仁  
計畫參與人員： 李秉鐸，詹音音，劉琢玉

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- 赴國外出差或研習心得報告一份
- 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：中山醫學大學 分子醫學毒理學研究所

中華民國 96 年 10 月 29 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

# 超微小脫附電灑游離法之研究與探討

## Development and Study of Nano Desorption Electrospray Mass Spectrometry Interface

計畫編號：NSC94-2113-M-040-005

執行期限：95年8月1日至96年7月31日

主持人：張耀仁 中山醫學大學分子醫學毒理學研究所

計畫參與人員：李秉鐸，詹音音，劉琢玉

### 一. 摘要

近年來，以質譜方法進行直接分析得到重大的突破，利用脫附電灑游離法 (Desorption electrospray ionization, DESI) 可直接分析各種不同的樣品，而目前 DESI 的應用，已涵蓋了環境檢測、藥物高通量分析、公共安全，甚至於鑑識科學與生物組織之質譜影像分析。

在本計畫中，首先進行一般 DESI 之組裝與評估。其次，發展超微小的 DESI (NanoDESI)，我們發展出具有極微小泰勒錐電噴灑之尖型與斜角尖型質譜晶片，產生約 5 微米泰勒錐之自製塑膠斜口微電灑晶片，作為 DESI 的噴灑源。由於無需使用輔助氣體，可得到數微米之分析解析度。最後 DESI 應用到濫用藥物之檢測上，以上述的一般 DESI 與塑膠薄層質譜晶片型之 nanoDESI，針對各種毒品建立藥錠分析、尿液篩檢與毛髮表面分析等，建立直接分析技術，以赫阻毒品之氾濫。

**關鍵字：**直接分析，脫附電灑游離法。

### Abstract

Recently, the introduction of desorption electrospray ionization (DESI) allow for rapid direct analysis of various samples without sample preparation or extraction procedures using mass spectrometry (MS). Application areas of DESI analysis include environmental applications, high-throughput analysis, clinical diagnostics, food analysis, forensics, public safety and drugs of abuse, poisons, and many others..

In this project, the home-made DESI device and a novel nanoDESI were developed under LCQ ion trap mass spectrometry. The use home-made polymeric thin-film beveled edge nanoESI chip for spray tip was found without the need of nebulizer gas. It had proved that beveled edge nanoESI chip can form stable micro-Taylor core about 5  $\mu\text{m}$  diameters. It is dramatic improved the spatial resolution for application to mass spectrometric profiling. The merits and limitations were testing.

NanoDESI were interface in our LCQ classic ion trap MS. Finally, DESI and nanoDESI were applied to direct analysis table urine screening and hair surface analysis for drugs of abuse. The rapid direct analysis of DESI and nanoDESI have great potential to reduce the abuse drugs.

**Key word:** Direct analysis, Desorption electrospray ionization .

### 二. 前言

直接分析(Direct analysis)，不僅節省時間與成本，而更能進行即時監控，直接獲得真實狀況之定性與定量結果。然而，不幸的是，在真實的世界中，樣本通常是複雜度的混合物，而大多數的檢體也常是低濃度狀態，同時，待分析之化合物可能以氣態、液態或固態存在，也可能存在於液態介質或固態介質中，加上儀器的限制，因此通常皆需要先經過：採樣、均質化、萃取、濃縮與分離等等步驟，最後再加以分析。

質譜儀因其所具有的高靈敏度、高鑑別能力及樣品需求量少，早已成為現代分析化學中，不可或缺的工具。以質譜以為偵測器，發展質譜直接分析技術，相較於其他分析化學方法，如：IR、UV、螢光、電化學、NMR 等，似乎具有較大的可行性。質譜儀主要是提供待測化合物的分子量或其碎片離子的分子量，因此，分析時首先就是要將化合物離子化。80 年代質譜界出現了各式各樣的軟離子化方法 [1]，來分析非揮發性與受熱會分解的樣品，由於可以獲得完整的分子離子，因此大幅簡化鑑定工作，使質譜儀具有直接測得待測物分子量的能力。這一系列軟離子化法可分類為：脫附游離 (Desorption ionization) 方法及霧化游離 (nebulization ionization) 方法。脫附游離方法主要是將能量很快的加入凝態 (condensed-phase) 的樣品中，使樣品氣化及離子化幾乎同時發生，由於化合物往往還來不及裂解就被游離，因此可以偵測到完整的分子之訊號。目前最常用的脫附方法：基質輔助雷射脫附游離法 (Matrix assisted laser desorption/ionization, MALDI) [2] 極適合作為直接分析；不過，MALDI 極適合於生物分子，如 peptide、蛋白質等的分析，因為在 500 Da 以下之分子量區域

常有基質分子之干擾，因此對於藥物等小分子較不恰當。雖然，目前已有一些克服低分子量問題的 MALDI 的研究，然而往往會減少靈敏度。[3] MALDI 作為直接分析另一個缺點是：需要送入真空中。雖然目前有大氣壓下基質輔助雷射脫附游離法 (Atmospheric pressure matrix assisted laser desorption/ionization, AP-MALDI) [4,5] 之方式，然而仍有降低靈敏度的缺點尚待解決。

霧化游離方法是先將分析物溶液進行噴灑 (aerosol spray)，在施加高熱或高電場情況下，使樣品分子或離子自溶液中分散出來，再傳送至質譜儀中分析。目前最主要的霧化游離方法為：電灑游離法 (Electrospray ionization, ESI) [6,7]，其游離化時產生的分子內能低，可以保持分子結構，而不易發生裂解，且具有極佳的靈敏度，能夠測到極微量濃度；同時，除了可偵測一般中高極性化合物外，也可以偵測生化分子，利用產生帶多價電荷的分子離子的特性，搭配一般的質譜儀即可以偵測到上數萬分子量。電灑游離法是目前液相層析質譜儀 (LC/MS) 最主要的游離方法，不過，採樣、均質化、萃取、濃縮等等步驟，往往還是不可避免，因此，以電灑游離法進行直接分析仍有不少困難需要克服。

近年來，美國普渡大學 Cooks 教授等人在 Science 期刊上 [8]，報導了一種新型式的質譜游離方法：脫附電灑游離法 (desorption electrospray ionization, DESI)。文章中指出：DESI 可以針對固、液體進行直接的分析，不需要先進行任何的前處理。隨後不久 JEOL 公司的 Cody 博士即報導 [9]：他們早已發展出一種稱為即時直接分析 (Direct Analysis in Real Time, DART) 新離子化技術，並搭配 TOF 進行分析；其分析的範圍與 DESI 極為類似，但不像 DESI 有帶多價電荷的分子離子的特性。其原理與 DESI 完全不同，是利用將帶電的氣體分子 (氬氣或氦氣)，高速撞擊分析物表面，即可將分析物離子化，由於被分析樣本並不需要經過前處理的步驟，可達到直接分析之目的。

DESI 與 DART 的推出引起極大波瀾，目前已有許許多多的直接分析的研究正在進行。DuPont 公司的 McEwen 博士最近報導 [10]：他們早已使用多時的「大氣壓下固態分析探針」(Atmospheric-pressure solid analysis probe, APAS) 發表出來，McEwen 博士認為 APAS 的工作原理可以說是集合 DESI 與 DART 於一身。其改裝極為簡單：只要在 Z Spray 的離子源上，接著在 ESI 探棒與 APCI 放電針頭間鑽一個洞 (Water Micromass Q-TOF)，隨後插入可加熱的樣品探針即可。選擇 ESI 模式或 APCI 模式即成為 DESI 或 DART，因此其分析的範圍與 DESI 與 DART 可說是完全重疊。

而在上述三種直接分析離子源中 (DESI、DART 與 APAS)，DESI 還是受到最大的重視。DESI 主要

裝置為：同軸的電灑毛細管與輔助氣體管、樣品板與接在質譜儀上的離子傳送管 (約 30 公分)。一般而言，DESI 使用的噴灑液體通常為 1:1 的甲醇水溶液，電噴灑的高電壓則視分析樣品而調整 (4-7 KV)。實驗時，利用高流量氬氣帶動電噴灑液滴，高速衝向待測物表面。電灑毛細管與待測樣品間的距離非常的靠近，通常約為 1-2mm，液滴打在待測樣品的入射角稱為  $\alpha$  (45-70 度)，樣品脫附飛行的折射角稱為  $\beta$  (5-15 度)。

而隨著陸續被報導出來的許多應用，目前已知 DESI 可適用於極性與非極性化合物的偵測，如：氨基酸、藥物、類固醇、peptide、蛋白質、蕃茄及植物的根莖葉表面之有機物、藥丸成分直接偵測、手指殘留物直接偵測、爆炸殘留物直接偵測、生物體與組織表面直接偵測...等等。目前 DESI 已完成專利申請，並且由 ProSolia 公司 [11] 將其商品化，稱為 Omni Spray™，如圖三所示，其中包括：具 XYZ 三度空間微調器的樣品平台、高電壓連接線、兩套高倍數 (60 倍) 之的 CCD 攝影機、以及同軸之毛細管噴嘴與輔助氣體鋼管之電噴灑源。

DESI 目前應用文獻，其中有半數以上屬於 Cooks 教授或其合作團隊所報導，有 DESI 在爆炸殘留物直接偵測 [12,13]，DESI 在生物體與植物組織表面直接偵測 [14,15]，與 High-Throughput 的藥物分析 [16]。而其他研究團隊中，最早有 Van Berkel 教授報導：將 DESI 應用在 TLC 直接分析 [17]，Williams 教授報導：將 DESI 改裝至 Q-TOF 儀器上，藉由精確質量來進行藥物的分析 [18]；Creaser 教授報導：將 DESI 改裝至 IMS-TOF 儀器上，來進行藥物配方之分析 [19]；Rodriguez-Cruz 博士與 Hopfgartner 教授則報導：將 DESI 應用到管制藥品與直接粉末、藥錠之毒物篩檢上。[20, 21]

Cooks 教授研究團隊在最近的文獻報導中 [13, 22]，詳細的報導 DESI 之儀器架構與考慮的實驗參數，解釋 DESI 的兩種可能機制：撞擊導致電荷轉移模式與液滴融入模式，並較深入的討論 DESI、DAPCI 與 DRAT 之差異。同時亦報導 DESI 目前的應用，如 High-Throughput 的藥物分析、爆炸殘留物直接偵測、光學異構物之分析、植物組織表面直接偵測、蛋白質的應用、代謝與診斷之應用 (血漿、尿液、乾的血點)。將來可能的應用，如微生物直接分析與組織組織質譜影像分析等。DESI 被認為是電灑游離法的一種延伸，其中在組織質譜影像分析，一般使用 SIMS 與 MALDI 皆具有 50 微米或更小的空間解析度；而 DESI 的空間解析度，經測量噴灑在樣品板上的點的平均半徑，發現：需使用到口徑 1 微米的 NanoSpray 電灑噴頭，在 1 厘米距離，才可以產生約 50 微米半徑左右的點。由於 1 微米的 NanoSpray 電灑噴頭實用性不高，在最近的文獻中 [15]，Caprioli 教授利用 DESI 進行組織質譜影像分析時，使用 10 與 25 微米的 NanoSpray 電灑噴頭，其報導分析的點大小約為略小於 1mm。總之，DESI

由於需要有輔助氣體，因此空間解析度不易下降。

本計畫發展首先進行一般 DESI 之組裝與評估，其次，發展超微小的 DESI (我們將之命名為 NanoDESI)，並以上述的一般 DESI 與塑膠薄層質譜晶片型之 nanoDESI，針對各種毒品建立藥確分析、尿液篩檢與毛髮表面分析等，希望發展直接分析技術，以赫阻毒品之氾濫。

## 二. 實驗方法:

### 藥品及材料

本研究所用之護貝機購自台灣 L. A. Master 公司，打孔機由德國 KNOPEX 公司所生產，割膠刀片購自於美國 V. W. R 公司，單面護貝膠膜購自於台灣 MAS 公司，雙面 PE 護貝膠膜購自於日本 Lamin Card 公司，AB 膠購於台灣 G&Y 公司，電腦割字機來自於日本 Mimaki 公司，希得紙購於台灣永正公司，電源供應器購自於美國 EG&G 公司與美國 SPELLMAN 公司，methanol 購自於美國 Sigma 公司，測試染料為好比牌的藍色速乾油性筆，安非他命標準品與氫化內標準品購於美國 Cerilliant 公司。

### DESI 質譜界面之建立:

DESI 與 nanoDESI 架設於 LCQ ( Thermo Finnigan ) 離子阱式液相層析質譜儀。DESI 使用的噴灑液體為甲醇溶液，電噴灑的高電壓則視分析樣品而調整 (1-2.5 KV)。電灑毛細管與待測樣品間的距離非常的靠近，通常約為 1-2mm，液滴打在待測樣品的入射角為 45-70 度，樣品脫附飛行的折射角為 5-15 度。

### nanoDESI 質譜界面之建立:

nanoDESI 使用先前實驗室發展之尖型塑膠薄層微電灑法質譜界面，利用塑膠薄層晶片具有剪裁容易之優點，直接採取在微管道出口端進行裁剪，來製作 nanoDESI 噴頭。製作步驟為：首先在雙層護貝膠模上切割出管道，再以打孔機製作出樣品儲存槽，接著套入上下兩層膠模進行護貝黏合，最後以銳利之剪刀或手術刀裁剪出尖頭，以作為 nanoDESI 之電噴灑噴頭。

## 三. 結果與討論

DESI 主要關鍵是：電噴灑的帶電液滴噴射於樣品表面時，樣品表面的化合物受衝擊溶入帶電液滴

中；隨後則如一般的電灑法機制，經離子傳送管吸入質譜分析。本研究首先在 LCQ 質譜儀上自行進行改裝成 DESI 離子源，並以塗上藍色奇異筆墨水，以墨水中藍色染料(m/z 為 478)做為測試品，進行測試評估，探討其 DESI 電壓、氣體壓力、位置與入射角與反射角等參數，並將其最佳化。

(A)



(B)



圖 1 DESI-LCQ 質譜儀 (A)裝置圖(B)與放大圖。

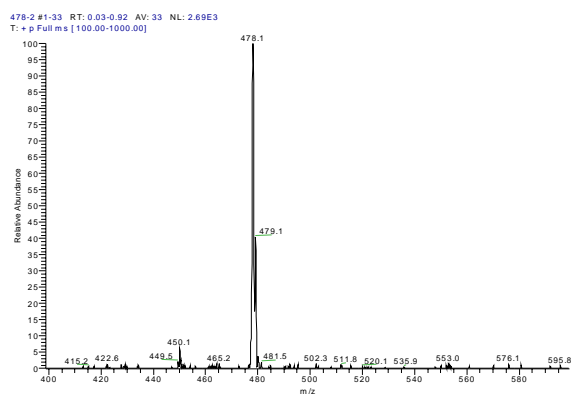


圖 2 以 DESI-LCQ 質譜儀偵測藍色奇異筆墨水。

建立 DESI-LCQ 質譜儀介面後，我們隨後嘗試各

樣品之分析，目前已順利偵測過不同廠牌的原子筆墨水、偵測 cordarone 藥錠藥錠（圖三）豬之組織分析（心肌、心肌外膜、肝臟、腎臟），實驗結果發現：雖然偵測到大多為磷酸酯類化合物，但有極佳之組織特異性，如圖四所示。

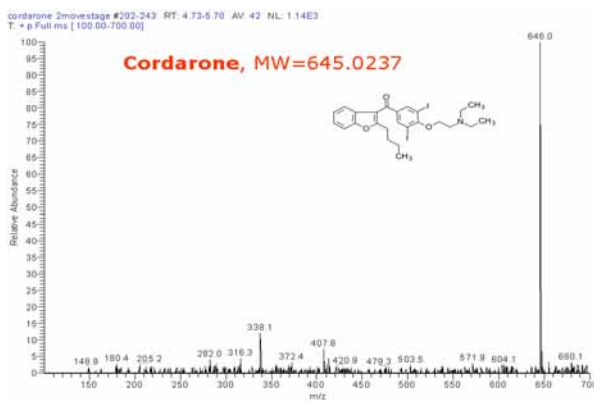
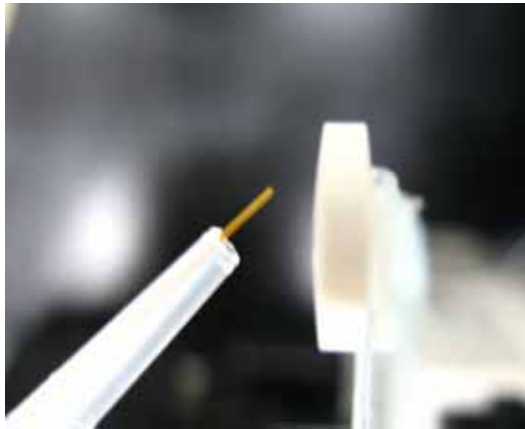
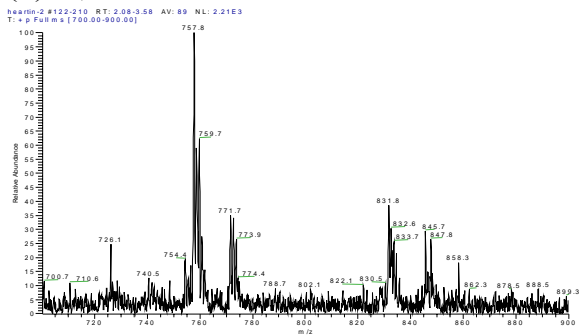
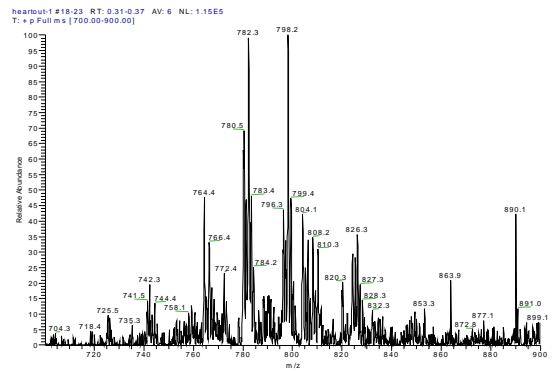


圖2 DESI-LCQ質譜儀偵測 cordarone 藥錠。

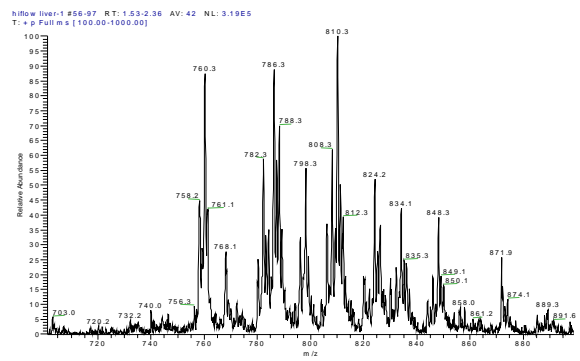
(A) 心肌



(B) 心肌外膜



(C) 肝臟



(D) 腎臟

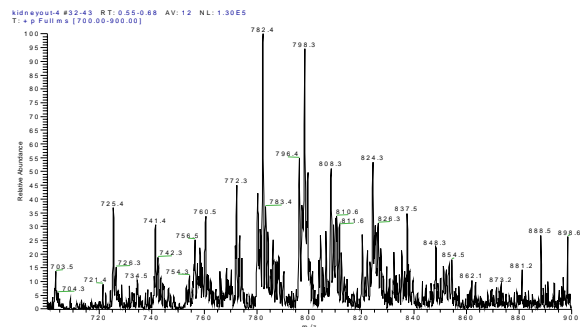


圖4 豬之組織 DESI 分析(A)心肌(B) 心肌外膜(C) 肝臟(D)腎臟

nanoDESI 質譜界面之研發

要成為一個實用且可信賴的微電灑質譜界面，需要許多的考量，例如：如何在毛細管末端形成良好堅固的導電界面、如何最佳化毛細管末端的針尖與改變毛細管的內部表面性質，使得流速能同時符合穩定的電灑及有效率的分離。一體成形之尖型的電灑法質譜界面，近年來逐漸受到重視。同時，本實驗室先前發展的塑膠薄層晶片具有剪裁容易之優點，因此我們採取其作為 DESI 噴頭。在自行組裝的簡單 XYZ 三度空間微調平台上，以黏土豎立一個透明塑膠平板作為樣品板，以將藍色奇異筆塗於透明塑膠平板進行測試。晶片與樣品相距約為 1mm，噴嘴尖端與樣品約呈 30 度夾角。

相較於在融溶石英毛細管尖端削切出所需要

的角度之不易，斜口(bevel angle)之微電灑噴嘴設計可以極輕易的利用刀片，在尖型塑膠薄層微灑法質譜界面上裁出所需要的角度，如圖 5。我們利用微拍攝系統，觀察其微電噴灑情形，我們發現：甲醇液體會於斜口尖端形成極小的微電灑現象，其泰勒錐底部約  $5\ \mu\text{m}$ ，如圖 6。

當塑膠微電噴晶片切出斜口時，與先前文獻所使用的毛細管尖端一樣，在微小流量下，在出口處尚無法累積產生泰勒錐及電噴灑時，液面即流至斜角尖端；由於斜角提供極尖的角度，其表面張力較小，液滴順著斜角產生極小的泰勒錐，進而形成穩定的之超微小電噴灑。

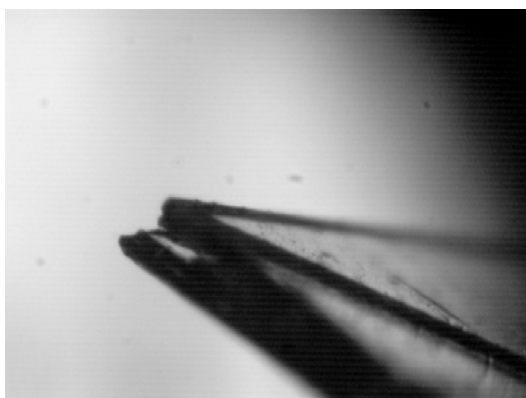


圖 5 剪裁成斜角尖型之電灑晶片

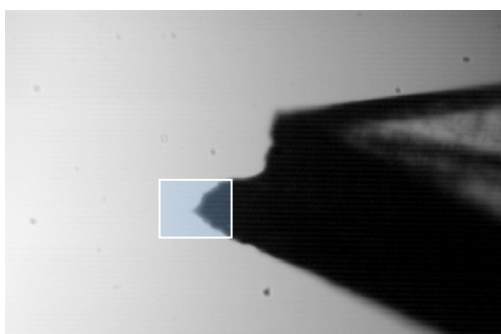


圖 6 斜角尖型晶片之電噴灑側視圖。

由於薄層質譜晶片不能套上同軸輔助氣體管，因我們最初將 LCQ 質譜儀上之 ESI 游離源的鞘流氮氣管拆下，在晶片後方噴灑；我們發現：當順著晶片尖端方向吹，現可得到最強信號。

我們以吸食甲基安非他命陽性尿液樣品進行測試。此樣品已經由本校附設醫院藥物檢測中心之確認檢驗檢測過。我們將尿液滴在吸油紙上後黏於立板上，實驗之架設與上一節的染料測試相同。然而經由氮氣噴灑輔助後，我們並沒辦法測得穩定的信號。我們嘗試將裝置與噴入口距離調遠，將立板拉遠至移離加熱毛細管(質譜入口處)約  $1\text{mm}$  距離左右，發現整體的信號強度變為  $10^6$ ，

以  $m/z$  為 149.7、167.7 之甲基安非他命。

而更令我們驚奇的是，如果我們不使用氣體，信號強度卻不因此而減弱。令我們感到疑惑的是為何與之前測試的結果不一致。我們目前的推測是：或許是 DESI 噴灑固態樣品時，可能與水溶液樣品有所不同，噴灑固態樣品時若加入氣體衝擊，可能較易形成樣品溶入脫附；而水溶液樣品則本身較易溶入，因此不需藉由氣體的輔助噴灑。而另一個可能是：在噴灑裝置移離入口處，才容易得到穩定良好的信號，或許與水溶液不易揮發有關，但也可能是因為位置移離較遠時，整個液滴的彈射角度較為理想有關。

直接進行尿液 DESI 分析雖然有極大的優點，但也帶來了極大困擾。LCQ 質譜儀受到尿液的極大污染，我們花了好長的時間，試過許多方法去清洗加熱毛細管，最後才有效去除尿液污染。若和 Cooks 教授的 DESI 比較，我們目前少了離子傳送管，或許加裝離子傳送管可以減少 DESI 直接偵測時所產生的大量進樣之污染。

#### DESI 之應用-於濫用藥物毛髮真實檢體

除了尿液外，在人體排出的物質如汗液、淚液、糞便、指甲、毛髮中，或多或少都含有曾使用過的藥物或該藥物的代謝物，因此也可以作為查驗是否施用濫用藥物的可能檢體。其中指甲與毛髮由於可以不斷累積變長，因此被視為可追溯性的生物檢體。在尿液檢測方面，通常在毒品使用三至四天後，藥物在體內便代謝完全；若未被警方抓到，進行尿液檢測，便逃過了檢驗黃金期。

將脫附電灑游離化技術運用在毛髮毒品檢測上，可直接噴灑於毛髮的不同位置，做不同時間點的毒品分析，有不需進行任何前製備與快速檢測的優點。然而要將脫附電灑游離法運用到毛髮毒品檢測，首先要解決的問題就是如何將毛髮表皮層去掉，才能對皮質層與髓質層的濫用藥物進行 DESI 的偵測。

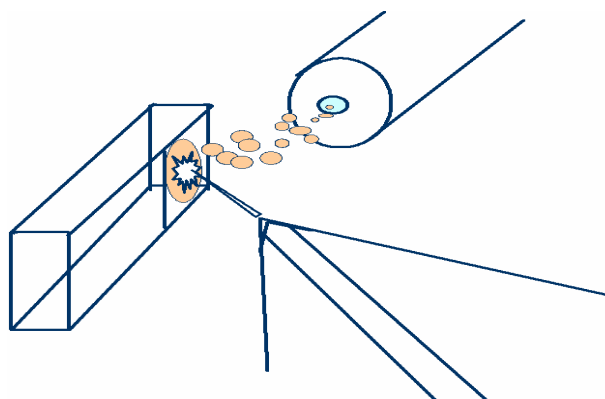
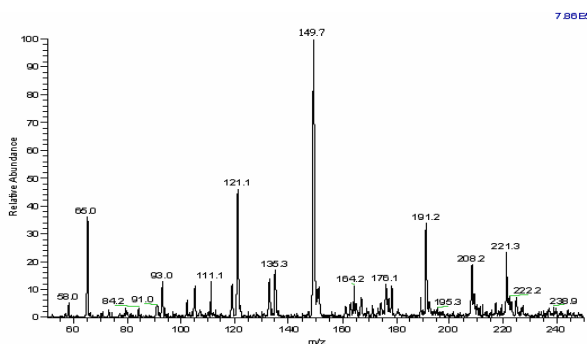


圖 7 結合塑膠質譜晶片運用於 DESI 之示意圖。

我們以吸食甲基安非他命毒犯的真實毛髮進行檢測，我們採用物理方式來去除表皮層：首先利用了刀片直接將數根毛髮表皮層刮除，隨後將毛髮貼於立板，進行 DESI 分析。由於利用刀片作刮除破壞，不會產生化學上的變化，因此在質譜偵測時可看到最真實的結果。結果所得的質譜圖皆以  $m/z$  149.7 的甲基安非他命之信號為主。

由於目前我們的立板設計尚不能隨意移動，因此我們無法於毛髮上進行逐點的 DESI 偵測。不過，由於我們的質譜晶片出口只有 80 微米，所產生的微小泰勒錐電噴灑接近 5 微米左右，同時我們發現以 DESI 偵測毛髮可以不需要使用氣體，因此我們推測：以質譜晶片所組裝的 DESI 在毛髮的偵測點應小於 20 微米以下。因此未來我們需要將 DESI 樣品板，改進成水平置放且可微動，如此一來即可以針對毛髮進行微尺寸的初步篩檢，解析毒品嫌疑患吸食的情形，我們估計解析度也可以以月區分，進入以小時區分的新境界。



圖九 以 DESI 進行毛髮分析。(刀片直接刮除毛髮表皮)

## 5. 結論

直接分析方法的開發，對環境檢測、職業安全、公共衛生、鑑識科學、等的實用科學上，甚至於臨床醫學上的發展有極大的重要性。

在本計畫中，首先進行一般 DESI 之組裝與評估。其次，發展超微小的 DESI (NanoDESI)，我們發展出具有極微小泰勒錐電噴灑之尖型與斜角尖型質譜晶片，產生約 5 微米泰勒錐之自製塑膠斜口微電灑晶片，作為 DESI 的噴灑源。由於無需使用輔助氣體，可得到數微米之分析解析度。最後，我們將把 DESI 應用在濫用藥物之檢測上，搭配本校附設醫院之藥毒品檢測中心，針對各種毒品建立藥錠、尿液篩檢與毛髮篩檢之 DESI 方法，以赫阻毒品之氾濫。

## 參考文獻

1. Busch K L, J. Mass Spectrom. 30, 233(1995).

2. Karas M, Hillenkamp F, *Anal Chem.* 1988 , 60(20):2299-2301

3. Guo Z, Zhang Q, Zou H, Guo B, Ni J, *Anal Chem.* 2002, 74,1637-1641.

4. Laiko V V, Moyer S C, Cotter R. J, *Anal Chem.* 2000; 72: 5239-5243.

5. Laiko V V, Baldwin M. A, Burlingame A L, *Anal Chem.* 2000; 72: 652-657.

6. Whitehouse, C M; Dreyer, R N, Yamashita, M, Fenn, J B, *Anal. Chem.* 1985, 57, 675-679.

7. Fenn J B, Mann M, Meng CK, Wong S F, Whitehouse C M, *Science*, 1989; 246, 64-71.

8. Takats Z, Wiseman J M, Gologan B, Cooks R G, *Science*, 2004, 306, 471-473.

9. Cody, R B, Laramée, J A, Durst, H D, *Anal. Chem.* 2005, 77, 2297-2302.

10. McEwen C N, McKay R G, Larsen B S *Anal. Chem.* 2005, 77, 7826-7831.

11. Prosolia公司網址 [www.prosolia.com](http://www.prosolia.com)

12. Takats, Z, Cotte-Rodriguez, I, Talaty, N, Chen, H W, Cooks, R G, *Chem. Commun.* 2005, 1950-1952.

13. Cotte-Rodriguez I, Takats Z, Talaty N, Chen H, Cooks R G, *Anal Chem.* 2005;77:6755-6764.

14. Talaty N, Takats Z, Cooks R G, *Analyst* 2005 ;130:1624-1633.

15. Wiseman J M, Puolitaival S M, Takats Z, Cooks R G, Caprioli R M, *Angew Chem Int Ed Engl.* 2005 ;44:7094-7097

16. Chen H, Talaty N N, Takats Z, Cooks R G, *Anal Chem.* 2005 ;77:6915-6927.

17. Van Berkel G, Ford M J, Deibel M A, *Anal Chem.* 2005; 77:1207-1215.

18. Williams J P, Scrivens J H, *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2005; 19: 3643-3650

19. Weston D J, Bateman R, Wilson I D, Wood T R, Creaser C S, *Anal Chem* 2005; 77:7572-7580 .

20. Leuthold L A, Mandscheff J F, Fathi M, Giroud C, Augsburg M, Varesio E, Hopfgartner G., *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006; 20:103-110.

21. Rodriguez-Cruz S E, *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006 28;20:53-60.

22. Takats Z, Wiseman J M, Cooks R G, *J Mass Spectrom.* 2005, 40 :1261-1275.

23. 華人質譜學術交流研討會 2005, 6月。

24. 湯家麟, 中山醫學大學分子醫學毒理學研究所 94 年度碩士論文。

25. Lee P T, Tom G L, Wu Y C, Chang, Y Z\*, *Micro-segment Analysis in Hair Testing using Nano-Desorption Electrospray Ionization.* ( in preparation)