

利用低噪声、高速ADC 增强飞行时间质谱仪性能

Guixue (Glen) Bu, 系统设计工程师

摘要

在许多领域应用中，飞行时间质谱仪(TOF MS)已成为一种至关重要的仪器，特别是在临床微生物实验室的细菌鉴定中，它具有不可替代的作用。TOF MS的核心是低噪声、高速模数转换器(ADC)。本文将阐述TOF MS的基本原理并重点说明其关键参数。本文还分析探讨了TOF MS参数和ADC规格参数之间的关系。使用混合信号前端(MxFE®) ADC的实际结果表明，低噪声、高速ADC可以大大改善TOF MS的指标，包括质量精度、质量分辨率和灵敏度。

TOF MS简介

质谱测定(MS)是一种根据分子量对样品中已知/未知分子进行量化的分析技术。先将样品中的元素和/或分子电离成带或不带碎片的气态离子，然后在质量分析仪中将其分离，这样就可以通过质谱中的质荷比 (m/z ，或脉冲的位置) 及相对丰度 (或脉冲的幅度) 来表征元素和/或分子。

质谱仪有三个主要组件：用于从被测样品中产生气态离子的离子源，根据 m/z 比分离离子的质量分析仪，以及用于检测离子和

每种离子相对丰度的离子检测器。检测器输出经过调理和数字化处理后，产生质谱。目前有多种质量分析器，它们采用完全不同的策略来分离不同 m/z 值的离子¹。图1显示了四极杆和TOF MS的主要模块。

在TOF MS中，短时电离事件形成的离子通过静电场加速，因此不同 m/z 的离子具有相同的动能，但速度不同。这些离子随后沿着无场漂移路径行进，并以不同的飞行时间到达检测器——较轻的离子先于较重的离子到达，如图2所示。在实践中，由于加速区域中初始空间分布和能量 (或速度) 的差异，相同 m/z 的一组离子的飞行时间会分布形成一个窄至几百皮秒(ps)的脉冲。每个脉冲是对应于多个独立离子到达事件的信号之和，通常由半峰全宽(FWHM)参数来表征。

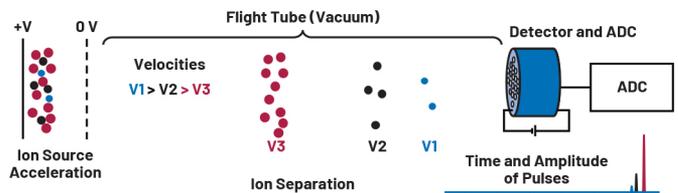


图2. 飞行时间质量分析仪图解

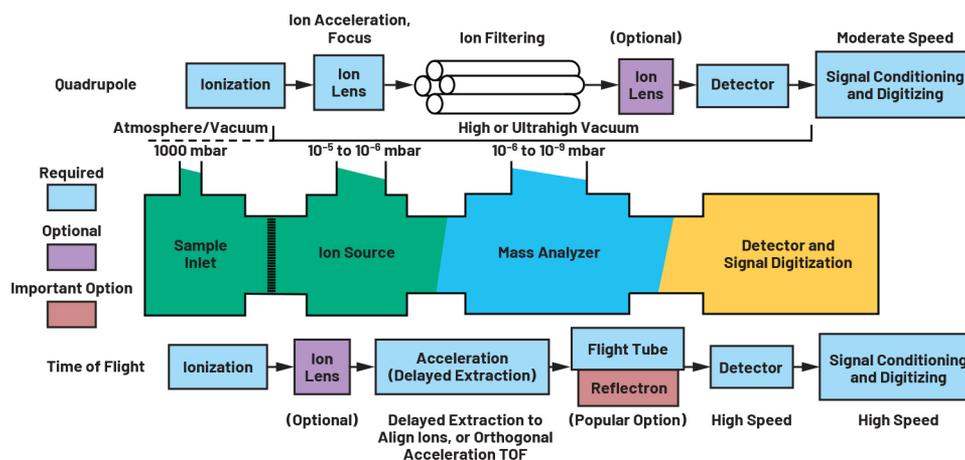


图1. 四极杆和TOF MS的主要模块

检测器（例如微通道板(MCP)检测器）检测传入的离子并产生脉冲电流。电流由时间数字转换器(TDC)或高速ADC记录。虽然TDC的速度极快，可以低至几皮秒，但它用于记录脉冲幅度的动态范围有限。高速ADC可以实现2 GSPS或更高的速度，分辨率可达10位、12位甚至更多位数，因此可以准确记录脉冲的时序和幅度。我们接下来将介绍影响TOF MS性能的高速ADC的重要规格参数。

TOF MS的应用

自20世纪90年代基质辅助激光解吸电离(MALDI)技术发明并商业化以来，TOF MS引起了人们的广泛关注²。MALDI技术的原理如下：电离基质分子（通常是有机酸），同时利用数百皮秒至几纳秒(ns)的紫外线(UV)激光脉冲蒸发样品分子。在气相中，基质分子将质子传递给样品分子，使样品分子质子化并变成带电离子。由于基质吸收了大部分激光能量，因此样品中的分子会保持其完整性，而不会碎裂或分解，这使MALDI成为生物大分子分析领域备受瞩目的电离方法。由于MALDI和TOF MS之间易于耦合、不受限的质量范围、高灵敏度和高吞吐量，TOF MS已成为生物医学研究、药物研发和临床应用的重要工具，这些应用中的分析物通常是大分子。

值得注意的是，MALDI TOF MS在临床细菌鉴定中发挥着不可替代的作用，其最快周转时间为4小时，而常规技术或其他新技术需要72小时以上³。短周转时间对于细菌感染患者的护理和治疗结果至关重要。MALDI TOF MS的其他优点包括：样品制备容易，操作成本低，以及有可能识别一些稀有细菌。随着抗菌素耐药性对世界各地的人类健康构成重大威胁，将MALDI TOF MS作为即时检测(PoC)设备是大势所趋⁴。

TOF MS的关键参数

TOF MS定量分析测试样品中不同分析物的能力取决于许多因素，包括样品电离方法的选择、用于加速和引导离子进入离子检测器的电场的配置和时序特性、检测器效率及信号数字化。我们的讨论仅限于与信号数字化相关的TOF MS关键规格参数，包括质量范围、质量精度、质量分辨率、重复率和灵敏度。

质量范围是样品中分子的分子量范围，与加速电压、飞行管长度、采样速率和重复率等多个因素有关。质量范围要求因应用而异。例如，MALDI TOF MS进行细菌鉴定的测量质量范围为2,000 Da至20,000 Da的核糖体标记。

质量基于飞行时间来计算，因此TOF MS的质量精度主要取决于脉冲时间测量的精度。实际上，每个脉冲的到达时间是通过将脉冲拟合到高斯函数并找到峰值来计算的。ADC采样速率决定单个脉冲的采样数，对于脉冲拟合至关重要。

质量分辨率衡量光谱中两个相邻脉冲之间最接近的可区分间隔。它通常被定义为离子质量与相应质量脉冲宽度的比值。脉

冲宽度的典型定义是FWHM。脉冲越窄，质量分辨率越高，意味着可以更好地区分分子量相近的两个离子包。虽然正交加速和反射器可以显著提高质量分辨率，但ADC采样速率和噪声性能也会影响这一关键规格。

在TOF MS中，质谱是来自许多次重复的信号的和，而不是仅包括单一过程（电离、加速和漂移、离子检测和数字化）的单个瞬态。更重要的是，对于包含分子量和浓度不同的多种分子的测试样品，单一电离事件可能既不会产生所有感兴趣分子的离子，也不会产生与其浓度成比例的离子。求和是降低此类采样误差并提高信噪比(SNR)的有效且实用的方法。因此，就信噪比和吞吐量而言，重复率是TOF MS的一个重要且实用的规格参数。新型TOF MS可以实现1 kHz或更快的扫描速度，这意味着每个瞬态只需1毫秒(ms)或更短的时间。提高ADC采样速率会缩短每个瞬态的持续时间，从而实现更快的重复率。

TOF MS的灵敏度是指检测样品中最低浓度分子的能力。它由许多因素共同决定，例如：化学背景噪声、所有目标分子的浓度范围、检测器和ADC的噪声系数和动态范围，以及求和得到最终质谱的瞬态数量。在实践中，系统灵敏度可以通过识别瓶颈因素和/或平衡这些因素来优化。

TOF MS的理想ADC规格要求

低噪声、高速ADC对于TOF MS的系统性能至关重要。如前所述，时间测量精度和系统噪声水平是TOF MS仪器的两个重要规格参数。系统噪声水平可以通过重复测量并求和来变通处理，但时间测量的精度由高速ADC的采样速率和孔径抖动决定。考虑到在采用正交加速和反射器的TOF MS仪器中，脉冲可以窄至几百皮秒，因此在5 GSPS采样速率下，单个脉冲只有几个样本。将样本拟合到高斯函数时，每个样本对于找到脉冲峰值都很重要。因此，采样速率和孔径抖动是值得关注的ADC规格参数。

灵敏度由系统噪声水平决定，而系统噪声水平可以通过重复测量并求和来改善。然而，重复次数会限制仪器的吞吐量。为了以较少的重复次数实现目标灵敏度，ADC的噪声性能非常重要。人们常常对ADC的性能存在误解，认为其SNR与其位分辨率成正比。采样速率为1 GSPS或以上的ADC通常采用流水线架构，其规格参数包括有效位数(ENOB)和噪声密度/噪声系数/SNR等。然而，流水线型ADC有几个缺点，包括：降低误差需要高增益和大带宽运算放大器，电容失配，以及前端采样保持(S/H)和运算放大器的功耗；这些因素都会产生噪声，导致其无法实现所需的位分辨率⁵。ENOB取决于输入频率和采样速率，通过信纳比(SNDR)进行计算。例如，12位AD9081在4 GSPS和4500 MHz输入频率下具有8位ENOB。ENOB并不是衡量ADC噪声性能的良好指标。噪声密度更接近实际噪声水平，但采用高斯脉冲进行基准测试可以得到ADC噪声性能以及TOF MS仪器灵敏度的真实情况。

AD9082 ADC具有过载保护电路，如果输入幅度超过上限，此电路将会激活。如果保护电路被激活，则在脉冲的下降沿通常会出现恢复拖尾，从而导致FS处出现峰值削波和恢复拖尾。较短的恢复拖尾对于时间精度很重要，因此对于TOF MS的质量测量也很重要。图5显示了饱和（最高6 dB）或衰减的五种情况的曲线。对于6 dB饱和，恢复拖尾小于0.4 ns，表明保护电路激活时恢复展宽极小。

为了测试弱输入下的ADC性能，我们采集了衰减10 dB和20 dB的信号，如图6所示。信号的清晰迹线是在10% FS，即衰减20 dB，表明ADC产生的噪声极小。

对于ADC本底噪声，CH1连接了50 Ω 端接电阻，而CH2保持在>90% FS，如图7所示。

我们通过绘制直方图并计算标准差来分析噪声数据，如图8所示。此情况的标准差为0.0025，表明FS时的SNR为52 dB。

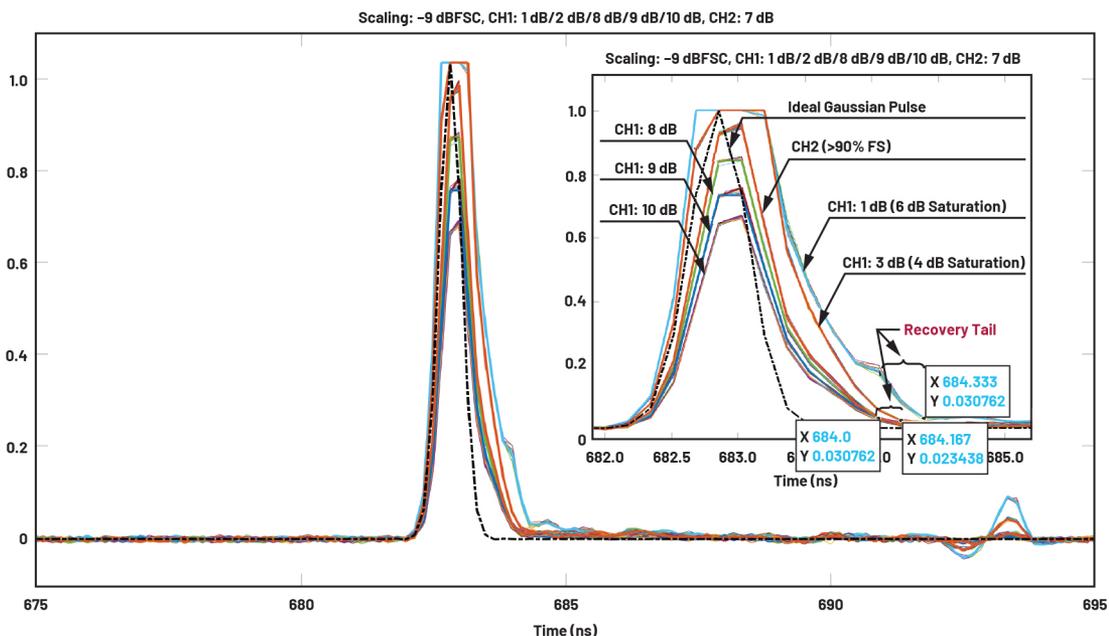


图5. 五种测试情况（饱和或过度衰减）的重叠状态

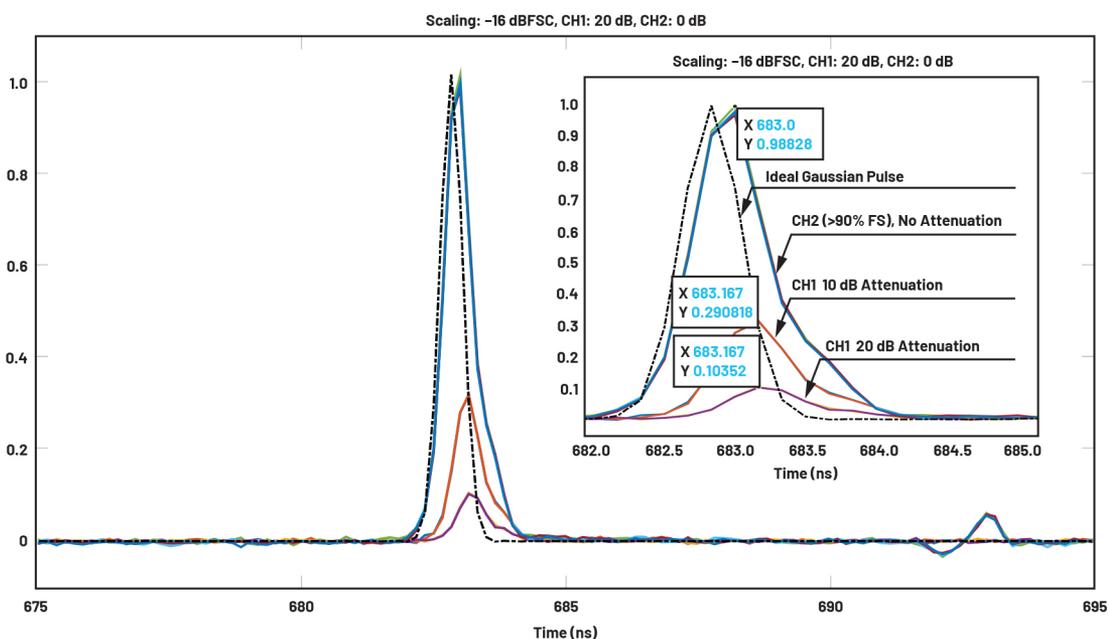


图6. 输入衰减10 dB和20 dB的测试情况

为了进一步量化时间测量精度和噪声性能，我们对每个脉冲进行分段，峰值位于一个30 ns窗口的中心。然后，我们用高斯模型拟合每个脉冲，以测量其FWHM。我们使用30 ns窗口中每侧12 ns的数据（总共24 ns）作为噪声计算的基线。

图9显示了输入为10% FS的测试情况的完整采集图，以及使用高斯拟合和分段基线的单个脉冲放大图。表1列出了平均值、测得的FWHM和计算的SNR。

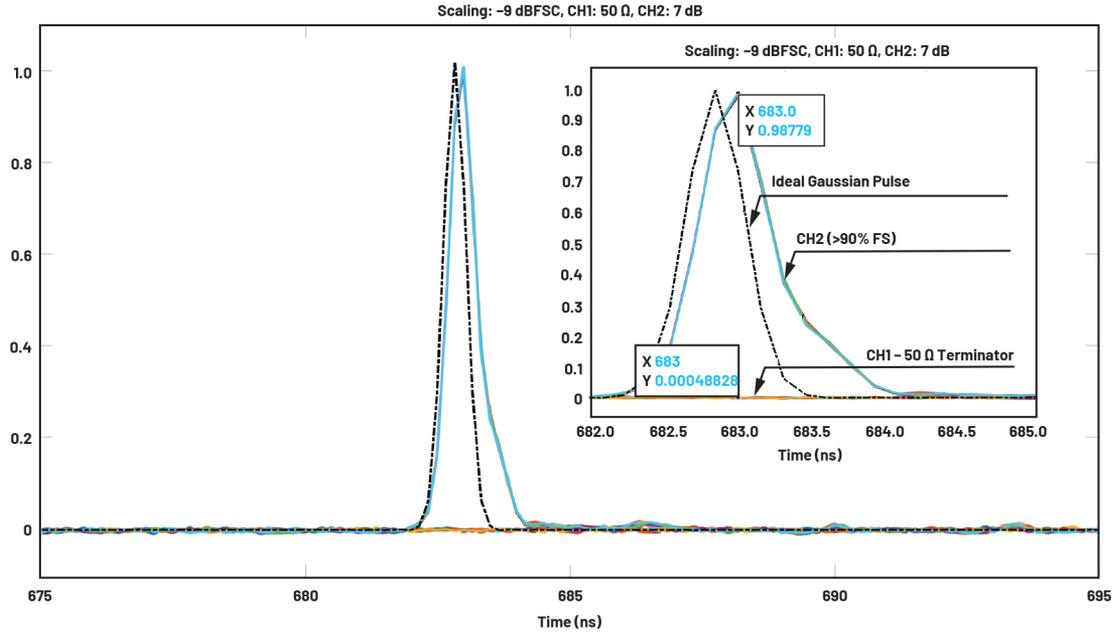


图7. 本底噪声测量，CH1连接50 Ω端接电阻

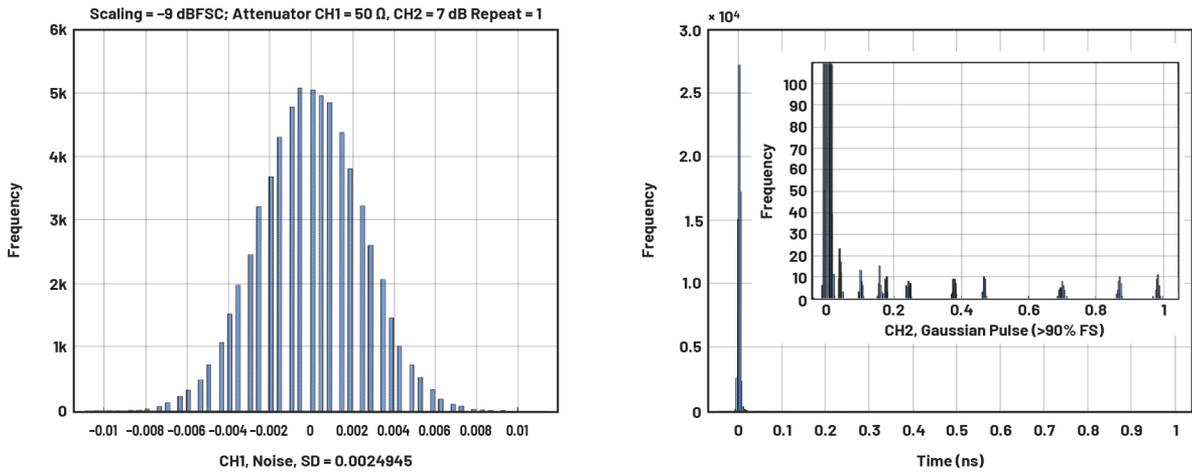


图8. 本底噪声 (CH1, 左) 和FS信号 (CH2, 右) 测量结果直方图

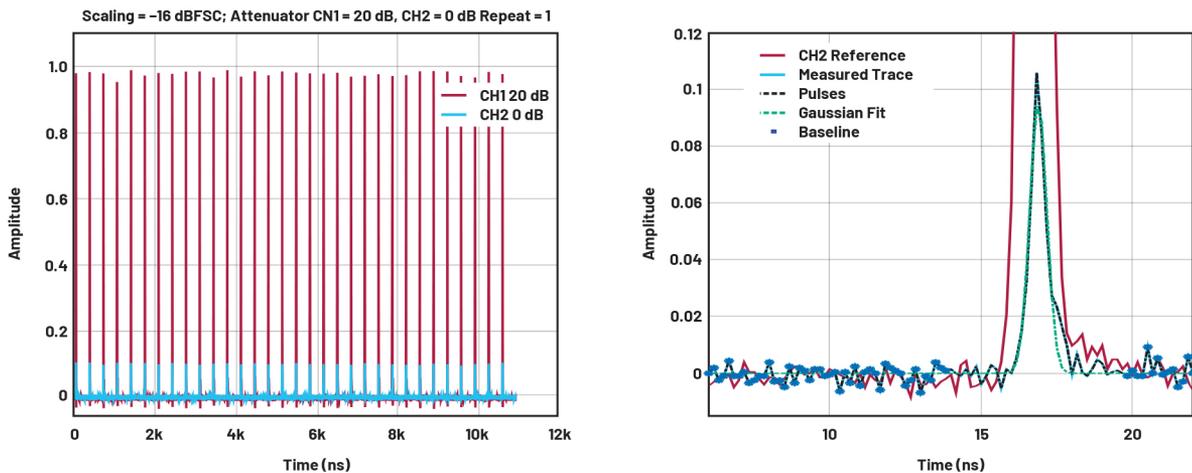


图9. 输入为10% FS的测试情况下进行FWHM和SNR测量的脉冲和基线分段

表1. 输入为10% FS的测试情况下测得的FWHM和SNR

通道#	FWHM (ns)		SNR (dB)	
	平均值	SD	平均值	SD
CH1 (20 dB)	0.6722	0.0141	32.07	0.468
CH2 (0 dB)	0.6657	0.0056	40.98	0.203

我们测量了输入衰减从1 dB到20 dB的所有测试情况下的FWHM和SNR。测试结果总结列于表2中。结果表明，在不同输入幅度下，时间测量准确，FWHM读数一致。

表2. 测得的FWHM和SNR

情况	FWHM (ns) CH1/CH2		SNR (dB) CH1/CH2	
	平均值	SD	平均值	SD
CH1=8 dB, CH2=7 dB	0.6543/0.6531	0.0050/0.0028	46.21/47.28	0.275/0.363
CH1=9 dB, CH2=7 dB	0.6656/0.6532	0.0037/0.0024	46.24/47.22	0.408/0.439
CH1=10 dB, CH2=7 dB	0.6549/0.6520	0.0028/0.0024	47.44/47.05	0.587/0.273
CH1=10 dB, CH2=0 dB	0.6708/0.6652	0.0075/0.0044	41.72/41.02	0.556/0.248
CH1=20 dB, CH2=0 dB	0.6722/0.6657	0.0141/0.0056	32.07/40.98	0.468/0.203

讨论和总结

随着MALDI TOF MS成为临床微生物实验室细菌鉴定的标准手段，以及人们对适用于个性化医疗的蛋白质组学的兴趣日益浓厚，在未来几十年内，MALDI TOF MS在医疗健康领域中的应用预计将继续保持增长势头。由于其对各种分子量的分子能够实现无损分析的优势，TOF MS在生物医学和药物研发、食品安全、环境监测方面也有广泛的应用。低噪声、高速ADC具有出色的噪声性能，采样速率比当前一代TOF MS仪器中的ADC快3至6倍，因而是下一代高性能TOF MS仪器的关键器件。高采样速率有助于缩短飞行管的长度，从而减轻真空系统的负担，因此可以减小TOF MS仪器的尺寸而不影响性能。更小的尺寸对于TOF MS的即时检测(PoC)应用和各种现场应用非常重要。

AD9082的基准测试存在局限性，包括：用于创建低幅度输入（例如1% FS或40 dB衰减）测试情况的外部衰减器非常有限，阻抗失配导致数据中的反射，以及没有屏蔽电磁干扰的开放空间。测试情况中报告的SNR低于实际值，因为噪声计算中未消除由阻抗失配引起的基线反射。MxFE评估板和图形用户界面(GUI)软件

可用于执行更密集的测试。根据详细说明并配合现场演示，有助于建立客户评估系统。在经验丰富的应用团队的指导下，使用MxFE样片进行原型设计非常容易。

测得的FWHM和SNR表明MxFE ADC的时间精度和噪声性能出色。市场上MxFE的采样速率最高达到10 GSPS，支持灵活地设计下一代质量精度和质量分辨率更好、灵敏度更高、尺寸更小的TOF MS。此外，MxFE ADC受到电源、时钟和驱动器产品的支持，有助于确保实现无缝系统的集成和优化。

参考资料

- ¹Jurgen H. Gross。《质谱测定：教科书》，第三版。Springer，2017年。
- ²Eva Torres-Sangiao、Cristina Leal Rodriguez 和 Carlos Garcia-Riestra。“MALDI-TOF质谱测定在临床微生物实验室中的应用和展望”。*Microorganisms*，第9卷，2021年。
- ³Mohammad Y. Ashfaq、Dana A. Da'na和Mohammad A. Al-Ghouthi。“MALDI-TOF MS的环境细菌鉴定应用综述”。*Journal of Environmental Management*，第305卷，2022年。
- ⁴E. Chabriere、H. Bassène、M. Drancourt和C. Sokhna。“MALDI-TOF MS和即时检测(PoC)是非洲的颠覆性诊断工具”。*New Microbe and New Infections*，第26卷，2018年。
- ⁵Chun C. Lee。《学位论文：提高流水线型模数转换器的精度和能效》。密歇根大学，2010年。

作者简介

Guixue (Glen) Bu是仪器仪表系统解决方案部的系统设计/架构工程师，研发重点是科学仪器仪表开发和应用。他于2018年9月加入ADI公司。他拥有清华大学生物工程学士学位以及普渡大学生物工程硕士和博士学位。

在线支持社区



访问ADI在线支持社区，中文技术论坛
与ADI技术专家互动。提出您的棘手设计问题、浏览常见问题解答，或参与讨论。

请访问 ez.analog.com/cn

