

## 飞行时间质谱仪

### 技术领域

本发明涉及生物大分子质谱检测领域，是一种分子飞行时间检测质谱技术及装备。

### 背景技术

飞行时间质谱检测技术是一种利用静电场加速离子后，以离子飞行速度差异产生的到达时间差异来分析离子质量的仪器。在飞行时间质谱仪中，线性质量分析器以结构简单、分析范围广泛、质量分辨能力较高等特点得到了广泛的应用，例如 CN101601119B 公开了一种飞行时间质谱仪，其主要包括有质谱芯片、离子源、离子聚焦管、离子检测器、飞行漂移管、真空室、真空发生装置以及配套的控制电路，质谱芯片由另外的仪器制备好后放入质量分析器，在离子源的作用下产生具有一定速度和电荷量的离子，经过聚焦管聚焦后，经由飞行漂移管到达离子检测器。不同质量的离子在离子源中获得的速度不一样，因此到达离子检测器的时间有差别，通过分析离子达到时间的差异，即可获得离子的质量。

离子的激发、飞行、检测过程受到多种因素的影响，检测到的离子信号并不是理想的，评价离子信号质量主要有三个参数，分别是信噪比、质量分辨率和重复率。目前实用的飞行时间质量分析器一般使用重复采样叠加技术提高信噪比，从而获得较好的信号质量，但是也受到离子信号的重复率、样品质量等因素的影响，重复采样次数存在上限。质量分辨率是飞行时间质量分析器最重要的评价参数，线性质量分析器受制于自身的结构，质量分辨率不高。受制于上述因素，目前实用的飞行时间质量分析器一般用于小分子、多糖类或者蛋白质等低质量分子的分析，国内较少有用于核酸质谱分析的飞行时间质量仪。

### 发明内容

本发明的目的就是解决现有技术中的问题，提出一种飞行时间质谱仪，能够具有较高的信噪比、质量分辨率和重复率，集成有样品制备模块，可以方便快捷的完成质谱检测过程。

为实现上述目的，本发明提出了一种飞行时间质谱仪，包括但不限于真空室、真空发生装置、离子飞行腔、离子源装置、激光激发装置、芯片交换装置、样品处理装置、激发时序装置、信号采集装置、高压控制装置、运行控制装置，所述真空室、真空发生装置、离子飞行腔安装在一起组成真空系统，离子源装置安装在真空系统内，激光激发装置提供离子激发的能量，激发时序装置、高压控制装置、离子源装置依次电连接，信号采集装置电连接到离子飞行腔，信号采集装置与运行控制装置电连接，离子源装置产生离子后，激发时序装置发出控制信号给高压控制装置，高压控制装置操控离子源装置将离子引出到离子飞行腔内，离子飞行腔接收到离子后输出信号给信号采集装置，信号采集装置将信号处理后存储在运行控制装置内；芯片交换装置和样品处理装置组成质谱前处理系统，液体样本由样品处理装置处理好后再经过芯片交换装置送入真空室内。

作为优选，所述真空室包括真空室下基座、真空室上盖板、离子接口、XY 运动组件、传递窗口、摄像组件、照明组件、高压接头，所述真空室上盖板安装在真空室下基座上，离子接口设置在真空室上盖板上，离子接口的一端安装离子源装置，另一端安装离子飞行腔；所述 XY 运动组件安装在真空室下基座内，真空室下基座上开设有传递窗口，所述真空室上盖板上安装有摄像组件、照明组件、高压接头；摄像组件包括远心镜头和 CCD 相机，远心镜头的轴线与 CCD 相机的轴线重合；照明组件包括 LED 灯珠和聚焦镜，LED 灯珠的轴线与聚焦镜的轴线重合。

作为优选，所述真空发生装置包括二级真空泵、一级真空泵、真空计和电磁阀组件，所述二级真空泵安装在真空室下基座上，二级真空泵采用涡轮分子泵或者超高真空组合泵；二级真空泵与一级真空泵之间设有电磁阀组件，真空计安装在真空室内。

作为优选，所述离子飞行腔包括飞行管、端盖、离子检测器和离子网组件，飞行管为两端具有圆环面的空心管道，飞行管长度在 0.5m~1.5m 之间，飞行管的一端安装在真空室的离子接口上，另一端安装有端盖，离子检测器和离子网组件均安装在端盖上；真空室、飞行管、端盖、离子网组件在电气上连通，具有相同的接地电压。

作为优选，所述离子源装置包括引出电极、加速电极、聚焦环、固定架，所述聚焦环安装在固定架内，引出电极和加速电极安装在固定架的一侧。

作为优选，所述离子源装置包括引出电极包括电极基板、调节螺纹、电极板、质谱芯片，电极基板为长方形，电极基板的凹槽内安装有以等腰三角形分布的 3 个调节螺纹，电极板放在凹槽内的调节螺纹上，电极板中心也有一块凹槽，凹槽内放置质谱芯片，质谱芯片的上平面与电极板上平面平齐；加速电极包括上电极、上离子网、绝缘安装环、下离子网、下电极，上电极为中心开孔的圆环，上离子网固定在上电极上，下电极也是中心开孔的圆环，下离子网固定在下电极上，绝缘安装环中心开孔，并且具有两个安装凹槽，上电极和下电极分别固定在绝缘安装环的两个安装凹槽内；聚焦环包括上接地环、高压环、下接地环和绝缘支架，上接地环、高压环、下接地环均安装在绝缘支架内，上接地环、高压环、下接地环、绝缘支架的轴线重合。

作为优选，激光激发装置包括激光器、第一反射镜组件、第二反射镜组件、聚焦镜组件，激光器为紫外波段激光器，第一反射镜组件和第二反射镜组件都是由激光反射镜和调整座构成，激光束从激光器出射，经过第一反射镜和第二反射镜的反射后，进入聚焦镜组件。

作为优选，芯片交换装置包括交换仓盖、驱动装置、加热装置、交换电磁阀装置，交换仓盖安装在驱动装置上，在驱动装置的驱动下可前后移动，加热装置、交换仓盖与驱动装置联动，在交换仓盖向真空室下基座移动时，加热装置、交换仓盖同步下降到交换仓下方。

作为优选，所述交换电磁阀装置包括电磁阀体、空气电磁阀和真空电磁阀，空气电磁阀和真空电磁阀安装在电磁阀体内，电磁阀体上设有交换气道、空气通道、真空通道，所述交换气道的 2 个上端口分别与空气电磁阀和真空电磁阀的进气口连通，空气电磁阀的出气口与空气通道连通，真空电磁阀的出气口与电磁阀体的真空通道连通。

作为优选，所述样品处理装置包括移动平台、点样装置、液体泵、图像识别装置、样本承载台、微孔板承载台、吸头盒承载台、纯水箱、废物箱，移动平台可以在 X 轴和 Y 轴两个方向独立运动，移动平台上安装有点样装置和图像识别装置，点样装置和图像识别装置可以在 Z 轴方向上运动，点样装置与液体泵相连，样本承载台和微孔板承载台可装载生物试剂或样本，液体泵与纯水箱之间通过单向阀及管路连接，废物箱设置在点样装置的下方。

本发明有益效果：本发明将飞行时间质谱检测技术引入基因检测领域，通过合理的结构设计，使飞行时间质谱仪具有较高的信噪比、质量分辨率和重复率，集成有样品制备模块，可以方便快捷的完成质谱检测过程。本仪器操作效率高，不易失效，还解决了样本污染等问题。

本发明的特征及优点将通过实施例结合附图进行详细说明。

## 附图说明

- 图 1 是本发明飞行时间质谱仪结构示意图；
- 图 2 是本发明飞行时间质谱仪的真空室结构示意图；
- 图 3 是本发明飞行时间质谱仪的传递窗口结构示意图；
- 图 4 是本发明飞行时间质谱仪的摄像组件与照明组件结构示意图；
- 图 5 是本发明飞行时间质谱仪的真空发生装置结构示意图；
- 图 6 是本发明飞行时间质谱仪的真空发生装置管道连接示意图；
- 图 7 是本发明飞行时间质谱仪的例子飞行腔室与离子源结构安装示意图；
- 图 8 是本发明飞行时间质谱仪的引出电极结构示意图；
- 图 9 是本发明飞行时间质谱仪的加速电极与聚焦环结构示意图；

图 10 是本发明飞行时间质谱仪的离子飞行过程示意图；  
图 11 是本发明飞行时间质谱仪的激光激发装置结构示意图；  
图 12 是本发明飞行时间质谱仪的芯片交换装置结构示意图；  
图 13 是本发明飞行时间质谱仪的交换电磁阀结构示意图；  
图 14 是本发明飞行时间质谱仪的交换仓不同状态示意图；  
图 15 是本发明飞行时间质谱仪的样品处理装置结构示意图；  
图 16 是本发明飞行时间质谱仪的激发时序装置示意图；  
图 17 是本发明飞行时间质谱仪的信号采集装置示意图；  
图 18 是本发明飞行时间质谱仪的高压控制装置示意图；  
图 19 是本发明飞行时间质谱仪的运行控制装置示意图。

### 具体实施方式

为使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚明了，下面通过附图及实施例，对本发明进行进一步详细说明。但是应该理解，此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明，并不用于限制本发明的范围。此外，在以下说明中，省略了对公知结构和技术的描述，以避免不必要地混淆本发明的概念。

参阅图 1，飞行时间质谱仪包括真空室 1、真空发生装置 2、离子飞行腔 3、离子源装置 4、激光激发装置 5、芯片交换装置 6、样品处理装置 7、激发时序装置 8、信号采集装置 9、高压控制装置 10、运行控制装置 A，真空室 1、真空发生装置 2 和离子飞行腔 3 安装在一起后组成一个真空系统，离子源装置 4 在必须该真空系统内工作，激光激发装置 5 提供离子激发的能量，离子在离子源装置 4 内产生后，激发时序装置 8 发出控制信号给高压控制装置 10，高压控制装置 10 操控离子源装置 4 将离子引出、加速进入离子飞行腔 3 内，离子飞行腔 3 接收到离子后输出信号给信号采集装置 9，信号采集装置 9 将信号处理后存储在运行控制装置 A 内，芯片交换装置 6 和样品处理装置 7 组成质谱前处理系统，液体样本首先由样品处理装置 7 处理好后再经过芯片交换装置 6 送入真空室 1 内。运控控制装置 A 可以控制真空室 1、真空发生装置 2、离子飞行腔 3、离子源装置 4、激光激发装置 5、芯片交换装置 6、样品处理装置 7、激发时序装置 8、信号采集装置 9、高压控制装置 10 的运行。

参阅图 2，真空室 1 包含但不限于真空室下基座 11、真空室上盖板 12、离子接口 13、XY 运动组件 14、传递窗口 15、摄像组件 16、照明组件 17、高压接头 18。真空室下基座 11 是整个真空室 1 的安装基础，真空室下基座 11 上设置有定位销（图中未示出）和密封圈（图中未示出），当真空室上盖板 12 要安装在真空室下基座 11 上时，可以通过定位孔和定位销的配合完成精确定位，并且同时通过光滑底面压紧密封圈完成真空密封，其中密封圈固定在真空室下基座 11 上的凹槽内，密封圈的数量优选 1 个，当需要加强密封时密封圈数量可以增加 2 个。

离子接口 13 设置在真空室上盖板 12 上，为一组垂直于真空室上盖板 12 底面的精密同轴圆柱面，其中一端可以安装离子源装置 4，另外一端可以安装飞行管 3；通过离子接口 13，离子源装置 4 和离子飞行腔 3 保证了轴线的对准精度，确保离子飞行路线不会偏移。

参阅图 2、3，传递窗口 15 是位于真空室下基座 11 上的一组通孔，其中芯片传递窗口 151 是垂直穿透真空室下基座 11 的方形界面的通孔，空气传递窗口 152 是垂直于真空室下基座 11 和芯片传递窗口 151 的圆形截面通孔。

参阅图 4，摄像组件 16 由远心镜头 161 和 CCD 相机 162 组成，其轴线重合，远心镜头只能通过平行光到 CCD 相机中；照明组件 17 由 LED 灯珠 171 和聚焦镜 172 组成，其轴线也重合，LED 灯珠 171 发出的发散光经过聚焦镜 172 后变成平行光出射。如图 4 所示，摄像组件 16 的轴线和离子接口 13 的夹角与照明组件 17 的轴线和离子接口 13 的夹角角度相等，且位于同一平面内，同时三根轴线交于一点，称之为汇聚点，该汇聚点于质谱芯片 414 上平面中，远心镜头的焦点也位于该汇聚点。质谱芯片 414 上表面为镜面，并且与离子接口 13 的轴

线垂直，所以可以将照明组件 17 发出的平行光反射到摄像组件 17 中，而其他物体反射的光因为不与摄像组件 16 的轴线平行，所以不能被摄像组件 16 接收，这样摄像组件 16 只能拍摄到质谱芯片 414 上表面，并且由于远心镜头的浅景深，当摄像组件 16 能够拍摄清楚质谱芯片 414 上所有的样本时，说明质谱芯片 414 上所有的样本点都与汇聚点重合，当有部分点拍摄不清晰时可以通过算法自动判断质谱芯片 414 位置偏移，提醒使用者及时进行调整，避免测试结果不准确。

参阅图 12、14，XY 运动组件 14 包括动作结构 141 和绝缘密封支座 142，其安装于真空室下基座 11 内，具有两轴运动机构，由直线电机和导轨驱动机构运动，X 和 Y 方向的导轨被精确调整为平行于真空室下基座 11 和真空室上盖板 12 的安装平面，XY 运动组件 14 上可以安装离子源装置 4 的引出电极 41，引出电极包括质谱芯片 414，质谱芯片 414 可以调整为平行于 XY 导轨面，XY 运动机构带动质谱芯片 414 运动时，质谱芯片 414 上表面在任意点均可以与摄像组件 16、照明组件 17 的交点重合，保证在质谱芯片 414 的上表面在任意点都能被摄像组件 16 清晰捕捉。

参阅图 5、6，真空发生装置 2 包括但不限于二级真空泵 21、一级真空泵 22、真空计 23 和电磁阀组件 24，二级真空泵 21 直接安装在真空室下基座 11 壳体上，二级真空泵 21 的作用是以极高的抽速将真空室内的气体抽出，在真空室内形成超高真空环境，直接安装在真空室下基座 11 的壳体上可以降低管道分子流的对泵抽速的影响，二级真空泵优选涡轮分子泵，也可以选择其他类型的超高真空组合泵；二级真空泵 21 需要有一个初始工作的真空环境，需要有一级真空泵 22 将二级真空泵 21 和真空室内的空气抽走形成初始工作真空度，初始工作真空度在 1~10hpa，所以一级真空泵 22 可以用软性真空管道跟真空室 1 和二级真空泵 21 连接，一级真空泵 22 安装位置可以灵活布置，可以方便维修保养和增加减震通风措施。一级真空泵 22 可以选择隔膜泵、旋片泵、罗茨泵。真空计 23 用于测量真空室 1 内的真空度，一般选用皮拉尼/冷阴极符合真空计或者冷阴极真空计，为了实时检测真空室 1 内的真空度，真空计 23 直接垂直安装在真空室上盖板 12 的壳体上，可以更快的探测到真空室 1 内的真空度变化，避免延迟。

参阅图 6，电磁阀组件 24 由二位二通常闭电磁阀和两个软管接头组成，其管路连接方式参阅图 6，一级真空泵 22 的抽气口通过管道连接到电磁阀组件 24 的一个软管接头上，同时该接头还连接到交换仓电磁阀组件；二级真空泵 21 的出气口通过管道连接到电磁阀组件 24 的另一个软管接头上，电磁阀通电后二级真空泵 21 才能和一级真空泵 22 连通，当电磁阀断电后二级真空泵 21 和一级真空泵 22 断开连接，以避免整机突然断电后因一次真空泵失去密封造成二级真空泵 21 快速失去真空度，造成二级真空泵 21 磨损，还可以增加真空室 1 内的真空度保持时间，避免仪器存放时间过长后真空度丢失造成的再次建立真空时间过长。

参阅图 7，离子飞行腔 3 包括飞行管 31、端盖 32、离子检测器 33 和离子网组件 34，其中飞行管 31 是一根两端具有精密配合圆环面的空心管道，精密配合面的目的是保证飞行管两端都能与离子接口 13 的轴线保持一致，飞行管 31 长度在 0.5m~1.5m 之间，其中的一端安装在真空室 1 的离子接口 13 上，另外一端安装有端盖 32，端盖 32 同样通过精密配合圆环面与飞行管 31 保持同轴。离子检测器 33 安装在端盖 32 上，离子检测器一般选择微通道板（ETP）或电子倍增器（CEM）；离子网组件 34 也安装在端盖 32 上，真空室 1、飞行管 31、端盖 32、离子网组件 34 之间在电气上连通，具有相同的接地电压；离子网组件 34 包括离子网安装环 341 和离子网 342，离子网安装环 341 具有经过精密加工的圆环面和平面，圆环面与端盖配合以保证同轴，这样离子网组件 34 可以与离子接口 13 保持同轴，精密加工的平面用来固定离子网 342 的同时可以保证离子网 342 的平面度，为了保证离子最大限度的从离子网组件 34 中心通过，离子网安装环的平面中心开孔，离子网 342 选用带孔金属网格栅，其材质包含但不限于金、银、铜、镍、不锈钢等导电材质，优选镍网格栅，格栅透过率为 50%~99%，优选 95~99%。图 7 中 L1 与图 10 中 L1 相同，均表示离子加速后的自由飞行距离。

参阅图 7、8，离子源装置 4 包括引出电极 41、加速电极 42、聚焦环 43、固定架组成 44，

引出电极 41 包括电极基板 411、调节螺纹 412、电极板 413、质谱芯片 414，电极基板 411 为长方形，电极基板 411 的凹槽内安装有 3 个以等腰三角形分布的调节螺纹 412，电极板 413 放在凹槽内的调节螺纹 412 上，依靠螺纹上平面支撑，可以通过调节三个调节螺纹 412 的高度来调整电极板 413 上平面的角度，电极板 413 中心也有一块凹槽，凹槽内放置质谱芯片 414，质谱芯片 414 的上平面与电极板上平面平齐；电极基板 411、调节螺纹 412、电极板 413 由导电性良好的金属制成，质谱芯片 414 由半导体硅片制成，整个引出电极 41 的组成部分在电气上是连通的，在引出电极附近形成均匀一致的电场，保证不同位置产生的离子受到的电场作用是一致的；质谱芯片 414 上平面经过特殊表面处理，可以在表面上吸附基质样本液体。

参阅图 9，加速电极 42 由上电极 421、上离子网 422、绝缘安装环 423、下离子网 424、下电极 425 组成，上电极 421 为一个中心开孔的精密圆环，上离子网 422 固定在上电极 421 上，同样的，下电极 425 也是一个中心开孔的精密圆环，下离子网 424 固定在下电极 425 上，绝缘安装环 423 中心也开孔，并且具有两个安装凹槽，上电极 421 和下电极 425 固定在绝缘安装环 423 的安装凹槽内，绝缘安装环 423 的凹槽经过精密加工，可以保证上电极 421、下电极 425 和绝缘安装环 423 的轴线在同一个轴线上，这样上电极 421 和下电极 425 互相平行，形成的电场线和轴线、离子飞行方向平行，避免不平行的电场对离子的飞行方向产生偏移作用；其中上电极 421 和下电极 425 使用导电良好的金属制成，上离子网 422 和下离子网 424 与离子网 342 材质相同，绝缘安装环 423 使用绝缘性良好的材料制成，保证上电极 421、上离子网 422 与下电极 425、下离子网 424 是完全电气隔离的。

参阅图 9，聚焦环 43 由上接地环 431、高压环 432、下接地环 433 和绝缘支架 434 组成，其中上接地环 431、高压环 432、下接地环 433 是经过精密加工的内外径完全相同的光滑导电空心圆柱，三者都安装在绝缘材料制成的绝缘支架 434 中以达到相互绝缘的目的，通过精确加工的圆柱配合面，上接地环 431、高压环 432、下接地环 433 和绝缘支架 434 的轴线重合，这样上接地环 431、高压环 432、下接地环 433 之间形成的电场会形成轴对称分布的聚焦电场，该聚焦电场可以将离子聚焦到更小的直径或更平行的方向。固定架 44 使用导电良好的材料制成，并且固定在离子接口 13 上，通过精密加工的安装配合面，固定架 44 与离子接口 13 的轴线重合；同时加速电极 42 和聚焦环 43 安装在固定架 44 上，同样的，通过精密加工的安装配合面，加速电极 42 的共同轴线、聚焦环 43 的共同轴线与固定架 44 的轴线重合。

通过上述结构设计和安装方法，离子网组件 34、加速电极 42、聚焦环 43、离子检测器 33 所包含的所有电气零件都被精确的安装在同一个轴线 1 上，通过调节螺纹 412 将电极板 413 和质谱芯片 414 的共同上平面调整到与加速电极 42 的下离子网 414 完全平行，同时质谱芯片 414 上平面与摄像组件 16、照明组件 17 的轴线焦点（图 4 中的汇聚点）重合。

整个引出电极 41 安装在 XY 运动组件 14 的绝缘密封支座 142 中，可以随着 XY 运动组件 14 运动，当质谱芯片 414 上的样本点运动到摄像组件 16 的视野中心时，样本点与安装的轴线 1 重合，离子的飞行过程如图 10 所示，一束脉冲激光照射到质谱芯片 414 上的样本点后，样本会产生一定量的带离子，带离子具有一定的初速度，基本上沿着轴线 1 由引出电极 41 向加速电极 42 运动，其中引出电极 41 接高压 HV1，加速电极的下离子网 424 接脉冲高压 HV2，上离子网 422 接地，HV1 的电压是恒定的，电压范围在 15~30KV 之间，优选 20KV，HV2 的电压是脉冲式的，大部分时间的电压与 HV1 相同，当激光照射后 HV2 会有一个拉低的脉冲电压，脉冲电压的下降幅值在 1~3KV 之间，脉冲电压下降时间为 200ns 以内，电压 HV2 的恢复时间为 100ms 以内；当 HV2 的电压拉低时，电压 HV1 大于 HV2，在引出电极 41 和下离子网 424 之间形成了电势差，离子在电势差的作用下加速穿过下离子网 424，进入下离子网 424 和上离子网 422 形成的加速电场区域，其中上离子网 422 和离子网组件 34 都接地，所以离子经过由 HV2 和接地电压形成的加速电场区域后进入一个无电势差的均匀电场区域自由飞行，最终穿过离子网组件 34 进入离子检测器 33。

将所有电气零件的轴线重合有如下效果：1.离子在质谱芯片 414 上平面产生后，经过的引出、加速电场完全平行，离子获得的速度方向平行于轴线 1，不存在不平行电场导致离子

飞行速度方向分散，并且离子加速后同一速度的离子同时进入和飞出均匀电场飞行区域并同时被离子检测器接收到，减少了离子检测器接收到的离子信号的脉冲宽度，增加了分辨率；2. 聚焦环 43 和轴线 1 重合，使方向偏移轴线 1 越多的离子受到的聚焦修正作用越强，从而达到将大部分发散的离子束聚焦到离子检测器 33 中。

上述离子飞行过程时理想情况，实际上样本产生离子的初速度是有一定速度和方向的差异的，为了补偿离子的速度差异，在激光照射产生离子后 HV2 不会马上拉低引出离子，而是设置一定的延时时间  $t$ ，目的是使速度有差异的离子在均匀电场中向下离子网 424 飞行一段时间，速度比较快的离子比速度慢的离子飞行的距离长，这样 HV2 拉低时，速度慢的离子获得的加速电势能比速度快的离子多，从而达到补偿速度差异的目的；初始离子的方向并不是严格沿着轴线 1 飞行的，这就产生了垂直于轴线 1 的径向速度分量，所以离子飞行一段时间后就会扩散到非常大的面积，不能全部被离子检测器 33 接收，造成离子信号衰弱，为了使大部分离子都能被离子检测器 33 接收到，本仪器设计了聚焦环 43，聚焦环 43 的上接地环 431 和下接地环 433 接地，高压环 432 接高压 HV3，这样在上接地环 431、下接地环 433 与高压环 432 之间的缝隙 L2 中形成了不均匀电场，离子经过该电场时会因为不均匀的电场分布对离子径向的加速作用而减少、消除离子的径向速度分量，产生聚焦离子的效果，如果光学透镜一样，仔细调节电压 HV3 可以达到将大部分离子都汇聚到离子检测器 33 内，从而提高信号水平，高压环 432 两端布置接地环 431、433 可以避免高压环 432 的电场干扰上离子网 422 和离子网组件 34 之间的均匀电场区域；离子经过加速电极 42 之间再经过聚焦环 43 的布置，使因为加速后的离子速度较快，上接地环 431、下接地环 433 与高压环 432 之间的缝隙 L2 即使设计的比较大，离子在缝隙的不均匀电场内停留的时间也很短，离子获得的径向加速也较少，正好可以补偿非常小的离子初始径向分量，如果聚焦环 43 安装在加速电极 42 之前，这时离子的速度很慢，为了刚好补偿非常小的离子初始径向分量，必须将缝隙 L2 设计的非常小，不满足上接地环 431、下接地环 433 与高压环 432 的绝缘要求。

参阅图 10，L1 为离子加速后的自由飞行距离，因为不同质量的离子获得的速度不一样，该距离 L1 越长，不同速度差异的离子到达离子检测器的时间间隔越大，离子检测器越容易分辨不同质量的离子，所以 L1 的距离理论上越长越好，但是受限于工艺和器件，L1 的长度在 800mm~1500mm 之间；L2 的距离应满足接地环和高压环的绝缘要求，也要考虑离子聚焦的需求，一般在 1mm~8mm 之间；L3 主要考虑上离子网 422 和下离子网 424 之间的绝缘需求，一般在 3mm~10mm 之间；L4 不需要考虑绝缘和功能要求，间隙满足公差余量即可，一般在 1mm~5mm 之间；L5 主要考虑绝缘、引出功能和绝缘密封支座 142 外形尺寸，一般在 4mm~10mm 之间。

参阅图 11，激光激发装置 5 主要包括激光器 51、第一反射镜组件 52、第二反射镜组件 53、聚焦镜组件 54，激光器 51 为紫外波段激光器，工作方式为脉冲时，脉冲宽度 2~10ns，脉冲激光器的波长可以是 248nm、266nm、275nm、337nm、355nm 其中的一种，优选 337nm 氮分子激光器；第一反射镜组件 52 和第二反射镜组件 53 都是由激光反射镜和调整座构成，激光反射镜对激光束的反射率大于 95%，调整座可以调节激光反射镜的倾斜角；第一反射镜组件 52 和第二反射镜组件 53 的激光反射镜倾斜角调整方向夹角为 90°，也就是说第一反射镜组件 52 可以调节激光束的俯仰角，第二反射镜组件 53 可以调节激光束的水平角，通过调节第一反射镜 52 和第二反射镜 53 的角度，激光束可以照射到平面内任意点。聚焦镜组件 54 由激光聚焦镜和调焦座组成，激光束从激光器出射，经过第一反射镜 52 和第二反射镜 53 的反射后，进入聚焦镜组件 54，再经过激光聚焦镜的汇聚，通过第一反射镜组件 52、第二反射镜组件 53 调节角度和聚焦镜组件调节激光束的焦点位置的作用下，将激光束焦点位于引出电极 41 的质谱芯片 414 上平面中，仪器进行质谱采集时，摄像组件 16 的焦点、激光束的焦点、质谱芯片 414 的样本点重合，且在轴线 1 上。如图 11 所示，经过聚焦镜组件 54 的汇聚激光束经过加速电极 42 和聚焦环 43 之间的间隙，穿透上离子网 422 和下离子网 424 后最终照射到质谱芯片 414 上，这样安装能最大程度的减小激光束与轴线 1 的夹角，避免照射在质谱芯

片 414 上的光斑能量分布不均匀, 同时又能避开离子飞行的路径, 避免激光零件干扰离子飞行。

参阅图 12, 芯片交换装置 6 包括但不限于交换仓盖 61、驱动装置 62、加热装置 63、交换电磁阀装置 64, 交换仓盖 61 为一端开口的方形腔体, 腔体的开口端部安装有密封圈, 交换仓盖 61 在驱动装置 62 的驱动下可前后移动; 同时加热装置 63 与交换仓盖 61 和驱动装置 62 联动, 在交换仓盖向真空室下基座 11 移动时同步下降到交换仓盖 61 下方, 反之则上升到与加速电极 41 下平面接触。

参阅图 13, 交换电磁阀装置 64 由电磁阀体 641、空气电磁阀 642 和真空电磁阀 643 组成, 空气电磁阀 642 和真空电磁阀 643 安装在体 641 内的交换气道 644 一端与空气交换窗口 152 连通, 另外一端分为两个端口, 分别与空气电磁阀 642 和真空电磁阀 643 的进气口连通, 空气电磁阀 642 的出气口与电磁阀体 641 的空气通道 645 连通, 真空电磁阀的出气口与电磁阀体 641 的真空通道 646 连通; 电磁阀体 641 的空气通道 645 安装有空气过滤器, 与大气相连, 电磁阀体 641 的真空通道 646 通过管道与一级真空泵 22 的抽气口相连。

参阅图 14, 状态 1 是仪器检测工作状态, 加速电极 41 在真空室内, 交换仓盖 61 与真空室下基座 11 紧密贴合, 将芯片传递窗口 151 一端密封住, 同时空气电磁阀 642 和真空电磁阀 643 闭合, 将空气传递窗口 152 一端密封住, 真空室 1 处于密封状态; 当加速电极 41 中的质谱芯片 414 检测完成后, 需要更换时, 需要将质谱芯片 414 从真空室内传递出来时, 需要将仪器的状态 1 转变为状态 2, 也就是加速电极在绝缘密封支架 142 的带动下穿过芯片传递窗口 151 进入交换仓盖 61 的腔体内, 同时绝缘密封支架 142 将芯片传递窗口 151 另外一端密封住, 这时芯片传递窗口 151 两端分别被交换仓盖 61 和绝缘密封支架 142 密封, 与空气传递窗口 152 共同形成了密闭空间, 该空间还处于真空状态, 如果这时想要打开交换仓盖 61 会收到大气压的作用而打不开, 所以需要空气电磁阀 642 打开, 将空气传递窗口 152 与大气连通, 将密闭空间内的真空释放。仪器转变为状态 2 完成后, 即可以向状态 3 转变, 操作交换仓盖 61 脱离于真空室下基座 11 的接触向后运动, 然后空气电磁阀 642 关闭将空气传递窗口与大气断开连接, 加速电极 41 上的质谱芯片 414 暴露在真空室外, 就可以进行更换芯片的操作。当质谱芯片 414 更换后可以使用样本处理装置 7 将扩增好的液体样本转移到质谱芯片 414 相应的基质点上, 此时质谱芯片 414 被加热装置 63 加热到预定温度, 转移到质谱芯片 414 上的液体可以很快的干燥, 干燥完成后需要将质谱芯片 414 再次送进真空室 1 内进行检测分析工作, 仪器由状态 3 向状态 2 转变, 交换仓盖 61 正向运动与真空室下基座 11 紧密贴合, 将芯片传递窗口 151 封闭, 此时芯片传递窗口 151 和空气传递窗口 152 又形成了一个密闭空间, 密闭空间内的气压与大气压一致, 此时如果移动绝缘密封支架 142 将密封气体释放, 大量气体会对二级真空泵造成冲击, 并且使真空室 1 内的真空度急剧上升, 所以在一定绝缘密封支架 142 之前, 需要先打开真空电磁阀 643, 将空气传递窗口 152 与一级真空泵 22 连通, 一级真空泵 22 会将密闭空间内的大部分气体抽走, 形成 0.01hpa~5hpa 的真空度后再将真空电磁阀 643 关闭, 此时仪器就可以向状态 1 转变, 绝缘密封支架 142 带动引出电极 41 向真空室 1 内移动, 最终移动到工作位置就可以开始进行检测工作。

参阅图 15, 样品处理装置 7 包括但不限于移动平台 71、点样装置 72、液体泵 73、图像识别装置 74、样本承载台 75、微孔板承载台 76、吸头盒承载台 77、纯水箱 78、废物箱 79, 移动平台 71 可以在 X 轴和 Y 轴两个方向独立运动, 移动平台 71 上安装有点样装置 72 和图像识别装置 74, 点样装置 72 和图像识别装置 74 可以但非必须由同一个电机驱动, 点样装置 72 和图像识别装置 74 可以在 Z 轴方向上运动, 在不同高度完成吸取、安装、注射操作和拍摄不同高度的物体。点样装置 72 包括但不限于 1/6/24/48/96 个枪头, 每个 1/6/24/48/96 枪头分别通过管路与液体泵 73 相连, 枪头上可以装载多种型号的一次性移液吸头, 移液操作前点样装置 72 从吸头盒内取吸头, 移液操作后完成后点样装置 72 将吸头脱离, 脱离后的枪头被收集到废物箱 79 中, 避免枪头内残留的样本液体污染仪器内部, 每完成一个液体操作程序就需要更换一个新的一次性移液吸头, 完全避免重复使用枪头造成的交叉污染问题。

液体泵 73 优选定量注射泵, 包括 1/6/24/48/96 路独立控制的液路, 每个液路由一个可换向电磁阀控制, 液体泵 73 的液体注射器数量跟点样装置 72 的枪头数量一致, 也就是说每一个枪头的液路都是独立的, 这样可以避免多个枪头公用一个注射器时枪头注射量不一致, 液体泵 73 与纯水箱 78 之间通过单向阀及管路连接, 确保液体泵 73 只能从纯水箱 78 吸水, 避免管路中的液体回流而污染纯水箱。

图像识别装置 74 包含 CCD 相机、光学镜头和光源, 可以识别包含但不限于物体图像、条码, 其中条码包含但不限于一维码或/和二维码; 光学镜头优选远心镜头, 因为远心镜头可以放大倍率非常稳定, 所以可以用来测量所拍摄物体的尺寸。

样本承载台 75 和微孔板承载台 76 用来装载各种生物试剂和样本, 为了保持生物试剂和样本长时间有效, 样本承载台 75 或/和微孔板承载台 76 底部优选安装有温度控制装置, 根据不同生物试剂和样本的保持需求, 温控控制装置可以将温度保持在 0℃~室温之间的设定温度。

吸头盒承载台 77 用于装载一次性盒装吸头, 吸头盒承载台 77 包括水平调整结构和吸头盒夹紧结构, 通过水平调节和夹紧保证每次点样装置都能准确稳定的取吸头。

样品处理装置 7 的液体操作程序大致如下: 程序启动后样品处理装置 7 的 X、Y、Z 轴复位, 然后将图像识别装置 74 移动到质谱芯片 414 处, 对质谱芯片 414 的二维码进行识别存档, 然后点样装置 72 移动到吸头盒承载台 77 处装载一次性移液吸头, 然后点样装置 72 带动一次性移液吸头移动到微孔板承载台 76 处液体处理耗材, 吸取完耗材后点样装置 72 移动到样本承载台 75 处, 将耗材注射到样本承载台 75 处安放的样本溶液内, 待样本容易处理好后, 一次性移液吸头吸取一定量的样本溶液, 然后点样装置 72 移动到质谱芯片 414 处, 将一次性移液吸头吸取的样本溶液注射到质谱芯片 414 的基质点上, 最后点样装置 72 移动到废物箱 79 处, 将使用过的一次性移液吸头丢弃到废物箱 79 内, 至此一个液体操作程序完成, 如果需要操作的液体数量比较多, 可以重复此步骤。样本承载台 75、微孔板承载台 76、吸头盒承载台 77 和质谱芯片 414 之间紧密的安排在同一块区域, 可以减少点样装置 72 在上述位装置之间的移动距离, 从而减少液体操作程序的时间, 增加仪器的工作效率; 废物箱 79 安装在远离纯水箱 78、样本承载台 75、微孔板承载台 76、吸头盒承载台 77 的位置, 可以避免废液和废弃吸头污染上述位置的样本。

参阅图 16、17, 激发时序装置 8 接收紫外波段激光器 11 输出的同步信号, 输出两路可调的脉冲 P1 和 P2, P1 为延迟引出脉冲, 由 T1+T2 时序构成, T1 为脉冲延迟引出时间、T2 为延迟引出脉冲宽度; P2 为延迟采集脉冲, 由 T3+T4 时序构成, T3 为脉冲延迟采集时间、T4 为延迟采集脉冲宽度。

参阅图 16, 激发时序装置 8 由电压类型转换电路 A1、激发脉冲鉴别电路 A2、脉冲整形延迟电路 A3、时序逻辑电路 A4、存储电路 A5、接口电路 A6 组成, 电压类型转换电路 A1 输出 5 种不同电压为激发时序装置内部电路提供工作电源, 这 5 种不同电压分别给激发脉冲鉴别电路 A2、脉冲整形延迟电路 A3、时序逻辑电路 A4、存储电路 A5、接口电路 A6 供电; 激发脉冲鉴别电路 A2 是接收脉冲激光器 11 输出的同步信号, 将非方波脉冲鉴别出来之后进行整形和延迟, 送入时序逻辑电路 A4, 时序逻辑电路 A4 读取存储电路 A5 预先储存的 T1、T2、T3、T4 设定参数, 并按照参数输出基于脉冲激光器 11 同步信号的两路 P1 和 P2 的脉冲信号, 接口电路 A6 负责脉冲时间参数的设置和存储。

参阅图 17, 信号采集装置 9 包含离子信号接口 B1、采样脉冲接口 B2、数据交换接口 B3, 离子信号接口 B1 用来接收离子检测器的模拟电压信号; 通过数据交换接口 B3 设定离子采集的配置参数, 采样脉冲接口 B2 接收到激发时序装置 A 输出的延迟采集脉冲 P2 后开始采集离子信号, 继而得到离子关于时间和电压关系原始曲线的数据。

参阅图 18, 高压控制装置 10 主要作用是在激光解吸电离共结晶后为离子的引出、加速、飞行、检测提供必要的高压电源及高压时序, 高压控制装置 C 包含但不限于高压控制使能 HV~EN、高压触发输入 C1、高压输入 HV1~IN、HV2~IN, 高压输出 HV1~OUT、HV2~

OUT, 工作电源接口 C2, 如图 18 所示。HV1~IN 连接+10kV 至+50kV 高压电源 1, HV2~IN 连接+3kV 至+10kV 高压电源 2, HV1~OUT 连接加速电极 23, HV2~OUT 连接引出电极 21。

HV~EN 无效时, 高压控制装置 10 控制功能禁止, HV1~OUT、HV2~OUT 禁止输出;

HV~EN 有效时, 高压控制装置 10 控制功能有效, HV2~OUT 输出等同于 HV1~IN 的电压; 高压触发输入 C1 接收到激发时序装置 A 输出延迟引出脉冲 P1 后, HV2~OUT 输出电压为高压电源 1 与高压电源 2 的电压差, 因为高压电源的电压差不可能突变, 高压控制装置 10 的高压控制时序如图 18。

参阅图 19, 运行控制装置 11 包含但不限于运行控制单元 D1、数据交换接口 D2、数据存储单元 D3、电源管理单元 D4, 运行显示装置 D5、工作电源 D6。通过运行控制装置 11 控制信号分别连接到包含但不限于激光器 51、真空室 1、交换仓 6、真空发生装置 2、样品处理装置 7、激发时序装置 8、信号采集装置 9、高压控制装置 10, 通过运行控制装置 11 协调和控制飞行时间质谱仪的完整有序工作, 飞行时间质谱仪的运行控制装置 11 的工作时序如图 19。

上述实施例是对本发明的说明, 不是对本发明的限定, 任何对本发明简单变换后的方案均属于本发明的保护范围。

## 权 利 要 求 书

1. 飞行时间质谱仪，其特征在于：包括真空室（1）、真空发生装置（2）、离子飞行腔（3）、离子源装置（4）、激光激发装置（5）、芯片交换装置（6）、样品处理装置（7）、激发时序装置（8）、信号采集装置（9）、高压控制装置（10）和运行控制装置（A），所述真空室（1）、真空发生装置（2）、离子飞行腔（3）安装在一起组成真空系统，离子源装置（4）安装在真空系统内，激光激发装置（5）提供离子激发的能量，激发时序装置（8）、高压控制装置（10）、离子源装置（4）依次电连接，信号采集装置（9）电连接到离子飞行腔（3），信号采集装置（9）与运行控制装置（A）电连接，离子源装置（4）产生离子后，激发时序装置（8）发出控制信号给高压控制装置（10），高压控制装置（10）操控离子源装置（4）将离子引出到离子飞行腔（3）内，离子飞行腔（3）接收到离子后输出信号给信号采集装置（9），信号采集装置（9）将信号处理后存储在运行控制装置（A）内；芯片交换装置（6）和样品处理装置（7）组成质谱前处理系统，液体样本由样品处理装置（7）处理好后再经过芯片交换装置（6）送入真空室（1）内；所述真空室（1）包括真空室下基座（11）、真空室上盖板（12）、离子接口（13）、XY运动组件（14）、传递窗口（15）、摄像组件（16）、照明组件（17）和高压接头（18），所述真空室上盖板（12）安装在真空室下基座（11）上，离子接口（13）设置在真空室上盖板（12）上，离子接口（13）的一端安装离子源装置（4），离子接口（13）的另一端安装离子飞行腔（3）；所述XY运动组件（14）安装在真空室下基座（11）内，真空室下基座（11）上开设有传递窗口（15），所述真空室上盖板（12）上安装有摄像组件（16）、照明组件（17）和高压接头（18）；摄像组件（16）包括远心镜头（161）和CCD相机（162），远心镜头（161）的轴线与CCD相机（162）的轴线重合；照明组件（17）包括LED灯珠（171）和聚焦镜（172），LED灯珠（171）的轴线与聚焦镜（172）的轴线重合；摄像组件（16）的轴线和离子接口（13）的夹角与照明组件（17）的轴线和离子接口（13）的夹角角度相等，且位于同一平面内，同时三根轴线交于一点，称之为汇聚点，该汇聚点于质谱芯片（414）上平面中质谱芯片（414）上表面为镜面，并且与离子接口（13）的轴线垂直，所以可以将照明组件（17）发出的平行光反射到摄像组件（16）中，而其他物体反射的光因为不与摄像组件（16）的轴线平行，不能被摄像组件（16）接收；所述离子飞行腔（3）包括飞行管（31）、端盖（32）、离子检测器（33）和离子网组件（34），飞行管（31）为两端具有圆环面的空心管道，飞行管（31）长度在0.5m~1.5m之间，飞行管（31）的一端安装在真空室（1）的离子接口（13）上，飞行管（31）的另一端安装有端盖（32），离子检测器（33）和离子网组件（34）均安装在端盖（32）上；真空室（1）、飞行管（31）、端盖（32）和离子网组件（34）在电气上连通，具有相同的接地电压；所述离子源装置（4）包括引出电极（41）、加速电极（42）、聚焦环（43）和固定架（44），所述聚焦环（43）安装在固定架（44）内，引出电极（41）和加速电极（42）安装在固定架（44）的一侧；引出电极（41）包括电极基板（411）、调节螺纹（412）、电极板（413）和质谱芯片（414），电极基板（411）为长方形，电极基板（411）的凹槽内安装有以等腰三角形分布的3个调节螺纹（412），电极板（413）放在凹槽内的调节螺纹（412）上，电极板（413）中心也有一个凹槽，电极板（413）的凹槽内放置质谱芯片（414），质谱芯片（414）的上平面与电极板（413）上平面平齐；加速电极（42）包括上电极（421）、上离子网（422）、绝缘安装环（423）、下离子网（424）和下电极（425），上电极（421）为中心开孔的圆环，上离子网（422）固定在上电极（421）上，下电极（425）也是中心开孔的圆环，下离子网（424）固定在下电极（425）上，绝缘安装环（423）中心开孔，并且具有两个安装凹槽，上电极（421）和下电极（425）分别固定在绝缘安装环（423）的两个安装凹槽内；聚焦环（43）包括上接地环（431）、高压环（432）、下接地环（433）和绝缘支架（434），上接地环（431）、高压环（432）和下接地环（433）均安装在绝缘支架（434）内，上接地环（431）、高压环（432）、下接地环（433）和绝缘支架（434）的轴线重合；芯片交换装置（6）包括交换仓盖（61）、驱动装置（62）、加热装置（63）、交换电磁阀装置（64），交换仓盖（61）安装在驱动装置（62）上，在驱动装置（62）的驱动下能够前后移动，加热装置（63）、交换仓盖（61）与驱动装置（62）联动，

在交换仓盖（61）向真空室下基座（11）移动时，加热装置（63）、交换仓盖（61）同步下降到交换仓（61）下方；所述样品处理装置（7）包括移动平台（71）、点样装置（72）、液体泵（73）、图像识别装置（74）、样本承载台（75）、微孔板承载台（76）、吸头盒承载台（77）、纯水箱（78）和废物箱（79），移动平台（71）能够在X轴和Y轴两个方向独立运动，移动平台（71）上安装有点样装置（72）和图像识别装置（74），点样装置（72）和图像识别装置（74）能够在Z轴方向上运动，点样装置（72）与液体泵（73）相连，样本承载台（75）和微孔板承载台（76）能够装载生物试剂或样本，液体泵（73）与纯水箱（78）之间通过单向阀及管路连接，废物箱（79）设置在点样装置（72）的下方；液体泵（73）采用定量注射泵。

2. 如权利要求1所述的飞行时间质谱仪，其特征在于：所述真空发生装置（2）包括二级真空泵（21）、一级真空泵（22）、真空计（23）和电磁阀组件（24），所述二级真空泵（21）安装在真空室下基座（11）上，二级真空泵（21）采用涡轮分子泵；二级真空泵（21）与一级真空泵（22）之间设有电磁阀组件（24），真空计（23）安装在真空室（1）内。

3. 如权利要求1所述的飞行时间质谱仪，其特征在于：激光激发装置（5）包括激光器（51）、第一反射镜组件（52）、第二反射镜组件（53）和聚焦镜组件（54），激光器（51）为紫外波段激光器，第一反射镜组件（52）和第二反射镜组件（53）都是由激光反射镜和调整座构成，激光束从激光器出射，经过第一反射镜（52）和第二反射镜（53）的反射后，进入聚焦镜组件（54）。

4. 如权利要求1所述的飞行时间质谱仪，其特征在于：所述交换电磁阀装置（64）包括电磁阀体（641）、空气电磁阀（642）和真空电磁阀（643），空气电磁阀（642）和真空电磁阀（643）安装在电磁阀体（641）内，电磁阀体（641）上设有交换气道（644）、空气通道（645）和真空通道（646），所述交换气道（644）的2个上端口分别与空气电磁阀（642）和真空电磁阀（643）的进气口连通，空气电磁阀（642）的出气口与空气通道（645）连通，真空电磁阀的出气口与电磁阀体（641）的真空通道（646）连通。