

综述 (375 ~ 383)

基质辅助激光解析电离飞行时间质谱分析合成聚合物 样品制备的研究进展

代莉莉

(武汉大学 科研公共服务条件平台, 湖北 武汉 430072)

摘要: 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)在合成聚合物的表征手段中具有不可替代的优点, 可以提供聚合物的质量分布、嵌段长度、端基等信息. 但由于合成聚合物的离子化效率通常不佳, 因此样品制备是分析成功的关键. 从基质、基质添加剂以及混样方式 3 个方面综述了 MALDI-TOF 质谱分析合成聚合物样品制备的研究进展.

关键词: 聚合物; 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱; 基质; 样品制备

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1006-3757(2022)04-0375-09

DOI: 10.16495/j.1006-3757.2022.04.002

Progress on Sample Preparation of Synthetic Polymers Analysis by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry

DAI Li-li

(Core Facility, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

Abstract: Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) has irreplaceable advantages in the characterization of synthetic polymers, and provides information on the mass distribution, block length and end groups of polymers. However, sample preparation is critical for successful analysis because of the poor ionization efficiency of synthetic polymers. The research progress on sample preparation of synthetic polymers analyzed by MALDI-TOF was reviewed from three aspects: matrix, matrix additives and sample mixing methods.

Key words: polymer; MALDI-TOF-MS; matrix; sample preparation

目前, 化学、化工、医药等领域对开发新材料具有极大的需求, 越来越多高性能的合成聚合物类新材料被开发出来. 这些材料的功能特性与化学结构密切相关, 因此对合成聚合物的结构剖析显得尤为重要. 质谱是高分子化合物结构分析的重要手段, 与核磁、红外等表征手段相互补充^[1]. 合成聚合物通常是具有不同链长分子的混合物, 存在分子量分布, 因此, 简单的聚合物也会有相对复杂的质谱图.

1985 年, Karas 等^[2]提出基质辅助激光解析电离(MALDI)的概念. MALDI 技术的引入使各种大分子得以解离为气相离子进行质谱分析, 解决了大分子质谱分析的难题, 现已成为表征核酸、多肽、蛋白质等生物大分子的重要手段^[3], 也逐渐成为合成聚合物的有力表征手段. 合成聚合物的质谱分析中使用最多的是电喷雾电离质谱(ESI-MS)、基质辅助激光解析电离质谱(MALDI-MS)和二次离子质谱

收稿日期: 2022-07-23; 修订日期: 2022-09-27.

基金项目: 武汉大学实验技术项目(WHU-2021-SYJS-0006) [Wuhan University Experiment Technology Project Funding (WHU-2021-SYJS-0006)]

作者简介: 代莉莉(1993-), 女, 硕士, 助理实验师, 主要从事仪器分析, E-mail: lilydai@whu.edu.cn.

(SIMS)3种. De Bruycker 等^[4]对3种电离技术分析聚合物的效果进行了比较(如图1所示),结果表明,ESI质谱会产生多电荷离子,可能导致不同荷电状态样品峰的重叠,同时质谱信号受ESI源的电位和温度影响大,可能导致质量偏移^[5-6].MALDI产生的多是准分子离子,在低质量区存在基质碎片等信号干扰.SIMS对分析物具有更强的破坏性,在低质量区形成的碎片多,而完整的聚合物信号少.相比较而言,对于分子量一般较大的聚合物来说,MALDI是更合适的质谱分析方法.MALDI还具有很多不可替代的优点:分析速度快、灵敏度高、分辨率高、准确度高、质量上限高、样品用量少,可进行高通量分析^[7].同时,MALDI质谱是基于“软电离”技术,能提供完整的分子离子峰,测定绝对分子量,避免了多重电离带来的复杂性^[8].因此,MALDI质谱能够精确分析合成聚合物分子量分布、重复单元、末端基团以及嵌段长度^[9],对聚合物合成机理和工业生产具有指导意义^[10-11].但相比生物大分子,合成

聚合物的质谱分析难度较大,更具挑战性^[12].原因在于合成聚合物通常是混合物,存在分子量分布.由于本身结构特点,合成聚合物不易被电离,因此,样品制备是分析成功的关键.样品制备与激光器的类型有一定关系,目前,许多类型的激光器已被用于MALDI质谱,波长范围从红外到紫外,脉冲宽度从纳秒到飞秒.红外激光器包括2.94 μm 的Er:YAG激光器和10.6 μm 的CO₂激光器,紫外激光器包括337 nm的N₂激光器、355 nm的Nd:YAG激光器、266 nm的Nd:YAG激光器以及349 nm的Nd:YLF激光器.由于可见光的吸收问题,可见激光尚未广泛用于MALDI,目前已有532 nm的Er:YAG激光器.不同的激光器激发波长不同,适用的基质也不尽相同^[13].目前,绝大多数使用的是紫外激光器(337和355 nm).355 nm的N₂激光器是一种耐用且相对便宜的激光源,355 nm的Nd:YAG激光器满足了MALDI成像对于高重复频率固体激光器的需求^[14].除此之外,合成聚合物MALDI-TOF-MS的样品制备需要合适的基质、阳离子化试剂以及混样方法等方面共同作用.

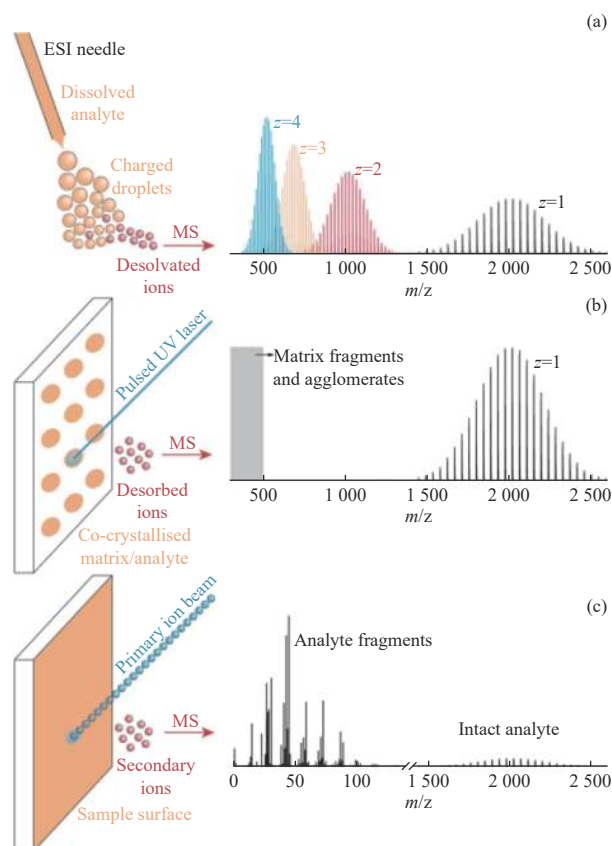


图1 ESI、MALDI以及SIMS 3种技术分析聚合物示意图^[4]

Fig. 1 Schematic diagrams of polymer analysis by ESI, MALDI and SIMS^[4]

1 基质

在MALDI-TOF-MS分析中,通常使用较高浓度的基质溶液与较低浓度的聚合物溶液相混合来辅助样品电离.合适的基质对于能否成功表征聚合物样品至关重要.选择基质时,遵循3个基本原则:基质能分散包裹样品,基质和样品共溶,基质能促进电离^[15].好的基质具备以下优点:具有良好的真空稳定性、较低的蒸汽压,在溶解样品的溶剂中具有良好的溶解性以及固态下与分析物具有良好的混溶性^[16].

常用来分析合成聚合物的基质如表1所列.其中 α -氰基-4-羟基肉桂酸(CHCA)、2,5-二羟基苯甲酸(DHB)、2-(4-羟基苯偶氮)苯甲酸(HAHB)等常被用作生物分子分析的基质,也可用于一些分子量较小或者溶解度较好的聚合物样品.某些聚合物修饰的生物分子也可用此类基质,如检测聚乙二醇修饰的蛋白使用CHCA有很好的效果^[17-18].但对于一些难溶或者分子量较大的聚合物,通常需要专门用于聚合物的基质来进行分析才能得到好的效果.

因此常规基质的普适性有时依然较差.为了得到更好的分析结果,探索新基质是必然的选择.

表1 常用于合成聚合物分析的基质
Table 1 Matrices commonly used for synthetic polymer analysis

基质名称	英文简称	结构式	分子量
α -氰基-4-羟基肉桂酸	CHCA		189.17
2,5-二羟基苯甲酸	DHB		154.12
反式-2-[3-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-2-亚丙基丙二腈]	DCTB		250.34
2-(4-羟基苯偶氮)苯甲酸	HAHB		242.23
3-吲哚丙烯酸	IAA		187.21
蒽三酚	dithranol		226.23
阿魏酸	FA		194.18
反,反-1,4-二苯基-1,3-丁二烯	DPBD		206.28
硫脲	thiourea		76.12
3-羟基-2-吡啶甲酸	HPA		139.11
全反式维甲酸	RTA		300.44

Améduri 等^[19]提出了一种新的基质制备方法: 使用 7, 7, 8, 8-四氰基喹二甲烷、三氟苯甲酸和 2, 3, 4, 5, 6-五氟肉桂酸的混合物为基质, 分析常规基质难以分析的聚偏氟乙烯以及含氟量高的聚合物, 可得到分辨率很高的谱图. Yerra 等^[20]使用低成本合成的 2-氰基-3-(2-噻吩基) 丙烯酸为基质, 即使在低浓度(2.5 pmol)下, 也能对高分子质量聚乙二醇(PEG103000)显示出好的信噪比和分辨率. Ramirez-Pradilla 等^[21]使用 α -氰基苯乙烯衍生物作为基质, 分析性质不稳定、高反应性的功能材料, 如纳米颗粒、聚合物、卟啉和富勒烯等, 与常用基质 DCTB 相比, 具有更好的真空稳定性和质谱效果.

Carraher 等^[22]将二号铅笔中的石墨作为基质分析了含金属的缩聚聚合物, 与 CHCA 相比能得到更高质量的谱图, 且证明石墨在 600 u 以上不会形成碳团簇, 是一种干扰较小的基质. 石墨基质使用时可直接将铅笔涂覆在靶板上, 方法简便, 同时适用于活泼聚合物样品^[9], 之后该课题组还用该方法分析了合成有机锡聚酯^[23]. 此后, 各种碳基材料被作为基质材料得以应用, 如碳纳米管、石墨烯、有机金属框架化合物等, 尤其是用于低分子量或非极性化合物的分析. Cho 等^[24]将多层石墨烯作为基质用于 1 000 u 的极性聚乙二醇和 650 u 的非极性聚甲基丙烯酸甲酯的分析, 获得了没有低质量区干扰信号的高质量谱图. Wu 等^[25]制备了没食子酸官能化的钼 1, 4-二羧基苯金属有机框架化合物作为新基质, 对 200~10 000 u 质量范围内的聚乙二醇都有很好的效果.

Armstrong 等^[26]使用一系列离子液体为基质, 分析了肽、蛋白质和 PEG, 某些离子液体比固体基质显示出更高的真空稳定性. 使用离子液体 *N,N*-二异丙基乙基铵 α -氰基-4-羟基肉桂酸酯分析可生物降解的极性聚合物, 与常规基质相比离子液体基质所需的激光强度小, 能最大限度地减少聚合物降解, 从而准确灵敏地分析不稳定极性聚合物的数均分子量、重均分子量和多分散性^[27]. Gabriel 等^[28]使用 MALDI 成像方法检测了离子液体作为基质时样品的均匀性, 表明离子液体基质方法的均匀性和重现性提高, 改善了传统干滴法制样时聚合物样品与基质分离的缺点.

面对某一个或某一类样品, 如何从众多候选基质中选择合适的基质至关重要. Yoo 等^[29]比较了

CHCA、DHB和葱三酚 3 种基质分析多种合成聚合物的效果, 结果表明, 虽然通常使用 CHCA 和 DHB 获得的谱图较好, 但对某些样品中, 只有使用葱三酚作为基质时, 鬼峰才会消失. Yang 等^[30]选择 3 种市售聚合物胍杀菌剂为对象来研究基质的选择, 结果未发现能同时检测出 3 种聚合物的基质. 以基质和分析物的质子亲和力来解释, 质子亲和力较低的基质对质子亲和力较低的聚合物胍更敏感. 从另一个角度, 样品需与基质固体结合, 并且被基质分离, 样品需和基质有很好的混溶性, 即样品在基质中(而非在溶剂中)能很好的溶解, 否则在溶剂蒸发过程中基质将与样品分层, 影响后续测试结果. 反相液相色谱法研究表明, 如果样品与基质的保留时间相匹配, 即极性相似, 则可以获得较好的 MALDI-TOF-MS 结果, 这与我们熟知的“相似相溶原理”相一致^[31-32]. 因此, 可首先选择与聚合物极性类似的基质来进行测试^[33].

基质添加剂在某些情况下可以改善 MALDI-TOF-MS 分析结果, 有时基质单独使用没有信号, 加入添加剂则能够获得理想的图谱. Kassis 等^[34]在以二苯甲酚为基质分析聚甲基丙烯酸甲酯体系中, 添加 *N*-辛基-*D*-吡喃葡萄糖苷等 3 种非离子表面活性剂, 显著改善了质谱信号. 表面活性剂可降低两个不互溶相之间的界面张力, 在临界胶束浓度值附近, 表面活性剂分子形成胶束, 聚合物和基质分子更容易聚集. Bara 等^[35]使用 HPA 为基质, 柠檬酸铵为基质添加剂, 分析了分子量为 50 000~60 000 的聚酰胺, 并由此推断链中重复单元在 45 到 55 个之间.

2 离子化试剂

生物分子在 MALDI-TOF-MS 分析之前, 应尽量去除缓冲液、金属离子等以避免信号干扰, 但对于有些合成聚合物, 则需要离子化试剂帮助电离, 电离机制是阳离子结合而不是质子化电离. 金属盐是常用的离子化试剂, 离子化试剂的选择与样品相对应. 碱离子可与含氧聚合物(如聚酯和聚醚)或含其他杂原子的聚合物加成, 碱金属多是单同位素或含较少同位素, 通常不会扩大分布^[1]. 含双键或芳香族体系的聚合物(如聚苯乙烯和聚丁二烯)可与过渡金属离子(如银和铜)加成. 不饱和聚合物中的 π 体系与阳离子作用, 常常能够观察到分析物与离子加合物的峰. 既不含杂原子又没有不饱和度的样品最

难离子化, 例如聚乙烯类材料^[36]. 使用易溶于有机溶剂的碱性盐(如三氟乙酸银)或者基质对应的碱性盐可有更好的效果. 离子化试剂的选择对聚合物样品的成功分析也至关重要. 郝歆愚^[37]分别使用银盐和钠盐测试含二甲硅烷基的聚苯乙烯样品, 由于结构中有易氧化的 Si-H 基团存在, 当使用有氧化性的银盐作为阳离子试剂时, 谱图中形成较明显的氧化物峰, 对谱图解析、结果判断造成干扰. 选用无氧化性的钠盐作为阳离子试剂则避免了这种干扰. 李仕诚等^[38]对非极性聚合物分析时离子化试剂的选择进行了研究. 以 DCTB 为基质, 以聚丁二烯、不同聚合度的聚苯乙烯、聚乙烯等为样品, 考察了 9 种铜盐的促离子化作用. 结果表明, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 作为离子化试剂对 3 类非极性聚合物的分析均能获得最佳信号强度和分辨率. 使用扫描电子显微镜进行形貌分析发现, 相比于其它铜盐, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 与样品和基质混合干燥后可得到更均匀的样品结晶. Ehlers 等^[39]通过理论计算表明匹配的阳离子的大小与聚合物链的长短密切相关. PEG 链在与较大的阳离子相互作用时可以形成更稳定的复合物. Shimada 等^[40]研究了不同聚合度的 PEG 与阳离子的亲和力, 表明较长链的 PEG 倾向于与更大的阳离子结合. 例如, PEG 的聚合度 n 为 34~39 时, 与 Cs 离子结合更稳定. PEG 的聚合度 n 为 12~17 时, 与 Na 离子结合更稳定. Conway 等^[41]使用 LiCl 分析 PEG200, 可观察的聚合度 n 低至 2.

3 混样方法

样品、基质及阳离子化试剂以合适的浓度和比例混合可以改善信号强度和分子量分布等^[42-43]. 样品浓度过高, 即溶剂挥发时, 样品将最先达到溶解极限发生沉淀, 共结晶的效果很差. Gabriel 等^[44]使用光学显微镜、MALDI 成像质谱和红外成像光谱仪等分析了当改变基质与样品的比例和基质的浓度时, 干滴法制备的样品点的形貌和均匀性. 结果表明, 使用常规基质质量浓度(10 mg/mL)时, 样品点呈环状(咖啡环效应), 而较高浓度的基质溶液倾向于形成均匀的样品层. 样品和基质的分离主要是由干燥过程中的基质迁移引起的, 基质迁移是马兰哥尼效应和毛细管效应相互作用的结果. 使用高浓度的基质溶液可以避免基质和聚合物以及不同分子量的聚合物同系物之间的分离. 基质浓度高, 则

沉淀(伴随晶体生长)进行快, 毛细管效应无法对较大的基质晶体进行传输及固定. 基质/分析物的质量比(M/A)通常在 100 : 1 到 10^6 : 1 范围内, 该比例往往随着聚合物分子大小的增加而增加, 即需要更多的基质作为每个分析物分子的分散剂、解吸剂和电离剂^[45-46]. 增加 M/A 比例可减少多聚体的形成, 但对分子量较大的聚合物来说, 过大的 M/A 导致可电离的分析物较少^[47]. Wang 等^[48]在聚合物/基质比例不变时, 不断增加阳离子化试剂的用量, 起初能够增加聚合物的信号强度, 之后谱图信号没有明显改善, 反而会因阳离子加成簇峰干扰分析. Hotelling 等^[49]发现当添加的银的浓度与聚合物近似化学计量时, 可获得好的 MALDI 谱图. 当银的浓度高出一个数量级时, 过多阳离子化试剂会形成基质盐团簇, 抑制样品信号. Schriemer 等^[50]使用聚苯乙烯研究了试验所得的数均分子量(M_n)与聚合物、基质、阳离子试剂三者的比例关系. 试验发现, 当添加高质量组分时, 所得 M_n 降低, 这可能与多聚体的形成有关, 质量较高的组分更易形成多聚体, 降低了主分布强度, 如图 2 所示. 改变 M/A 也会影响 M_n 测定, M/A 较高时, 由于在计算 M_n 时仅考虑主分布, 更多的基质将有助于更好地分离聚合物链, 多聚体的减少使 M_n 随着基质与分析物的比例增加. 此外, 低质量组分和高质量组分解吸/电离效率存在根本差异, 低浓度下, 解吸/电离有利于高质量组分. 对阳离子化试剂研究发现, 阳离子化试剂种类的不同也可引起不同组分的质量歧视.

溶剂也是混合制样时的重要因素之一. 所用溶剂对样品形态和分子量分布检测有很大影响, 应避免使用难以溶解聚合物样品的溶剂^[51]. 根据经验, 如果样品难溶于溶剂, 呈现浑浊状态或者底部沉淀状态, 通常在后续分析中都无法得到质谱信号. 使用快干溶剂(即薄层法)可以促进共结晶的形成^[52]. 因此, 具有溶解范围宽和挥发速度快的溶剂是聚合物样品制备的理想选择. 但是通常聚合物或者基质都不一定具有好的溶解度. 一些较难溶解的聚合物可能需要添加适当的有机溶剂进行溶解, 如二氯甲烷、四氢呋喃、六氟异丙醇、*N*-甲基-2-吡咯烷酮、甲苯、二甲基甲酰胺等. 聚合物 MALDI-TOF-MS 分析常见的两个问题是质量歧视和重现性差, 使用二元溶剂可能会造成上述问题, 因此最好将基质和样品溶解在同一种溶剂中^[53]. 如果使用二元溶剂, 优先使用

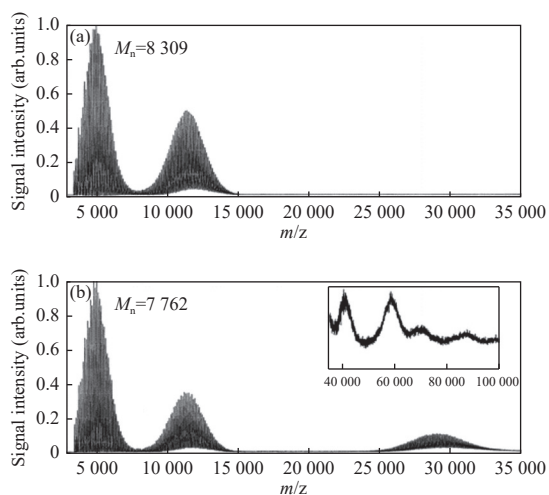


图 2 多聚体形成对 M_n 值的影响

(a) 聚苯乙烯 5 050 (100 pmol) 和聚苯乙烯 11 600 (100 pmol), M_n 期望值为 8 245, (b) 聚苯乙烯 5 050 (100 pmol) 和聚苯乙烯 11 600 (100 pmol) 以及聚苯乙烯 35 000 (75 pmol) ^[50]

Fig. 2 Effect of multimer formation on measured M_n values

(a) polystyrene 5 050 (100 pmol) and 11 600 (100 pmol), expected M_n value was 8 245, (b) polystyrene 5 050 (100 pmol), 11 600 (100 pmol) and polystyrene 35 000 (75 pmol) ^[50]

共沸物,挥发时可保持溶剂组成不变,使样品点保持均匀稳定^[18]. Wu 等^[54]研究了尼龙-6 和基质 HABA 在 6 组溶剂中的效果.使用共聚焦激光扫描显微镜和扫描电子显微镜观察共晶的形态,表明溶解度更好的溶剂结晶更小,具有更高的比表面积,因此可能具有更高效的能量转移,从而使 MALDI 质谱的效果也更好.有研究证明小尺寸晶粒也可在点与点之间提供更好的重现性^[55]. Wang 等^[48]选取甲醇、四氢呋喃、丙酮溶解不同聚合物进行 MALDI 分析,表明极性最弱的四氢呋喃与非极性聚合物 PEG6000 获得的谱图信号最佳,这可能是由于它们的极性都相对较小,因而具有好的相溶性,从而具有好的离子化效果.

4 总结及展望

合成聚合物的 MALDI-TOF 质谱分析中样品制备非常关键.合适的样品制备可以使样品均匀地混溶于液体基质乃至结晶后的固体基质中,从而产生良好的质谱信号.基质的选择是第一步也是最重要的一步.合适的离子化试剂以及混样方法对于检

测结果也有重要影响.探索出更多适合于聚合物分析同时具有一定普适性的基质,简化样品制备时的试错过程,仍是未来 MALDI-TOF 质谱技术的研究方向.

参考文献:

- [1] Payne M E, Grayson S M. Characterization of synthetic polymers via matrix assisted laser desorption ionization time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry[J]. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 2018 (136): 57174.
- [2] Karas M, Bachmann D, Hillenkamp F. Influence of the wavelength in high-irradiance ultraviolet laser desorption mass spectrometry of organic molecules[J]. *Analytical Chemistry*, 1985, 57 (14): 2935-2939.
- [3] Hillenkamp F, Peter-Katalinic J. MALDI MS: a practical guide to instrumentation, methods and applications (2nd ed) [M]. New Jersey: John Wiley & Sons, Hoboken, 2013: 5-20.
- [4] De Bruycker K, Welle A, Hirth S, Blanksby S J, Barner-Kowollik C. Mass spectrometry as a tool to advance polymer science[J]. *Nature Reviews Chemistry*, 2020, 4 (5): 257-268.
- [5] Latourte L, Blais A, Tabet J, Cole R. Desorption behavior and distributions of fluorinated polymers in MALDI and electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 1997, 69 (14): 2742-2750.
- [6] Fenn J B, Mann M, Meng C K, Wong S F, Whitehouse C M. Electrospray ionization for mass spectrometry of large biomolecules[J]. *Science*, 1989, 246 (4926): 64-71.
- [7] Pizzala H, Claeys-Bruno M, Monnier V, Sergent M, Charles L. Design of experiments for matrix-assisted laser desorption/ionization of amphiphilic poly(ethylene oxide)-b-polystyrene block copolymers[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2021, 9: 740495.
- [8] 孙畅. 基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱在高分子研究中的应用[J]. *现代科学仪器*, 2011(4): 109-111. [SUN Chang. Applications of matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in study of macromolecules[J]. *Modern Scientific Instruments*, 2011 (4): 109-111.]
- [9] Drzeżdżon J, Jacewicz D, Sielicka A, Chmurzyński L. MALDI-MS for polymer characterization - Recent developments and future prospects[J]. *TrAC Trends in*

- Analytical Chemistry*, 2019, 115 : 121-128.
- [10] 邓兆雯, 杨继国. 超声-微波协同法提取荔枝皮原花青素及其高聚体组成分析[J]. *中国食品添加剂*, 2020, 31(4): 114-123. [DENG Zhao-wen, YANG Ji-guo. Ultrasonic-microwave synergistic extraction of proanthocyanidins from litchi pericarp and characterization of polymeric proanthocyanidins by MALDI-TOF-MS[J]. *China Food Additives*, 2020, 31 (4): 114-123.]
- [11] 尹龙, 张淼, 张莹双, 耿武松, 汪许俭, 王武生. 基于MALDI-TOF质谱探究水性聚氨酯分散体的扩链反应[J]. *涂料工业*, 2021, 51(2): 1-7, 29. [YIN Long, ZHANG Miao, ZHANG Ying-shuang, GENG Wu-song, WANG Xu-jian, WANG Wu-sheng. MALDI-TOF-based composition analysis of the chain extension reaction in aqueous polyurethane dispersions[J]. *Paint & Coatings Industry*, 2021, 51 (2): 1-7, 29.]
- [12] 何美玉, 何江涛. MALDI-TOF MS分析研究合成高分子的综述[J]. *质谱学报*, 2002, 23(1): 43-55. [HE Mei-yu, HE Jiang-tao. Review of analysis of synthetic polymers by MALDI-TOF MS[J]. *Journal of Chinese Mass Spectrometry Society*, 2002, 23 (1): 43-55.]
- [13] Abdelhamid H N. Organic matrices, ionic liquids, and organic matrices@nanoparticles assisted laser desorption/ionization mass spectrometry[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2017, 89 : 68-98.
- [14] Murray K K. Lasers for matrix-assisted laser desorption ionization[J]. *Journal of Mass Spectrometry:JMS*, 2021, 56 (6): e4664.
- [15] Owens K G, Hanton S D. MALDI mass spectrometry for synthetic polymer analysis[M]. New Jersey: John Wiley & Sons, Hoboken, 2010.
- [16] Montaudo G, Samperi F, Montaudo M S. Characterization of synthetic polymers by MALDI-MS[J]. *Progress in Polymer Science*, 2006, 31 (3): 277-357.
- [17] 李晶, 邵正康, 胡馨月, 李懿, 梁成罡. 新型定点修饰的聚乙二醇化重组人生长激素修饰位点研究[J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(1): 86-93. [LI Jing, SHAO Zheng-kang, HU Xin-yue, LI Yi, LIANG Cheng-gang. Study on modification sites of novel site-specific modification of pegylated recombinant human growth hormone[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2022, 42 (1): 86-93.]
- [18] 罗舜菁, 吉莉, 熊绍百, 钟俊桢, 朱晓明, 江辛琳, 刘成梅. 聚乙二醇修饰 β -乳球蛋白羧基对其抗原性和结构的影响[J]. *食品科学*, 2021, 42(24): 16-23. [LUO Shun-jing, JI Li, XIONG Shao-bai, ZHONG Jun-zhen, ZHU Xiao-ming, JIANG Xin-lin, LIU Cheng-mei. Effect of PEGylation of β -lactoglobulin at carboxyl residues on its structure and antigenicity[J]. *Food Science*, 2021, 42 (24): 16-23.]
- [19] Améduri B, Ladavière C, Delolme F, Boutevin B. First MALDI-TOF mass spectrometry of vinylidene fluoride telomers endowed with low defect chaining[J]. *Macromolecules*, 2004, 37 (20): 7602-7609.
- [20] Yerra N V, Dyaga B, Dadinaboyina S B, Pandeti S, Vaidya J R, Tabet J C, Thota J R. 2-cyano-3-(2-thienyl)acrylic acid as a new MALDI matrix for the analysis of a broad spectrum of analytes[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2021, 32 (1): 387-393.
- [21] Ramírez-Pradilla J S, Blanco-Tirado C, Combariza M Y. Electron-transfer ionization of nanoparticles, polymers, porphyrins, and fullerenes using synthetically tunable α -cyanophenylenevinyls as UV MALDI-MS matrices[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11 (11): 10975-10987.
- [22] Carraher C E, Roner M R, Carraher C L, Crichton R, Black K. Use of mass spectrometry in the characterization of polymers emphasizing metal-containing condensation polymers[J]. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 2015, 52 (11): 867-886.
- [23] Carraher C E, Roner M R, Campbell A G, Moric-Johnson A, Miller L, Slawek P, Mosca F, Einkauf J D, Haky J E, Crichton R. Synthesis of organotin polyesters from reaction of the salt of *d*-camphoric acid and organotin dihalides and initial anticancer activity[J]. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 2018, 28 (2): 481-491.
- [24] Cho D, Hong S S, Shim S. Few layer graphene matrix for matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2013, 13 (8): 5811-5813.
- [25] Wu J, Ouyang D, He Y T, Su H, Yang B C, Li J, Sun Q Q, Lin Z A, Cai Z W. Synergistic effect of metal-organic framework/Gallic acid in enhanced laser desorption/ionization mass spectrometry[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11 (41): 38255-38264.
- [26] Armstrong D W, Zhang L K, He L, Gross M L. Ionic liquids as matrixes for matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2001, 73 (15): 3679-3686.
- [27] Berthod A, Crank J A, Rundlett K L, Armstrong D W. A second-generation ionic liquid matrix-assisted laser

- desorption/ionization matrix for effective mass spectrometric analysis of biodegradable polymers[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry:RCM*, 2009, 23 (21): 3409-3422.
- [28] Gabriel S J, Pfeifer D, Schwarzinger C, Panne U, Weidner S M. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometric imaging of synthetic polymer sample spots prepared using ionic liquid matrices[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry:RCM*, 2014, 28 (5): 489-498.
- [29] Yoo H J, Kim D H, Shin D, Oh Y, Lee S, Lee J Y, Choi Y J, Lee S H, Lee K S, Kim Y, Cho K. Recent developments in pre-treatment and analytical techniques for synthetic polymers by MALDI-TOF mass spectrometry[J]. *Analytical Methods*, 2020, 12 (48): 5767-5800.
- [30] Yang X H, Wu T, Liu B X, Du Y P, Li H Y, Zhao S L, Lu Y X. Matrix selection for polymer guanidine analysis by MALDI-TOF MS[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2013, 356 : 1-6.
- [31] Coleman M M, Serman C J, Bhagwagar D E, Painter P C. A practical guide to polymer miscibility[J]. *Polymer*, 1990, 31 (7): 1187-1203.
- [32] Hoteling A J, Erb W J, Tyson R J, Owens K G. Exploring the importance of the relative solubility of matrix and analyte in MALDI sample preparation using HPLC[J]. *Analytical Chemistry*, 2004, 76 (17): 5157-5164.
- [33] Hanton S D, Owens K G. Using MESIMS to analyze polymer MALDI matrix solubility[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2005, 16 (7): 1172-1180.
- [34] Kassis C M, DeSimone J M, Linton R W, Lange G W, Friedman R M. An investigation into the importance of polymer-matrix miscibility using surfactant modified matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 1997, 11 (13): 1462-1466.
- [35] Bara J E, O'Harra K E, Durbin M M, Dennis G P, Jackson E M, Thomas B, Odutola J A. Synthesis and characterization of ionene-polyamide materials as candidates for new gas separation membranes[J]. *MRS Advances*, 2018, 3 (52): 3091-3102.
- [36] Chen R, Yalcin T, Wallace W E, Guttman C M, Li L. Laser desorption ionization and MALDI time-of-flight mass spectrometry for low molecular mass polyethylene analysis[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2001, 12 (11): 1186-1192.
- [37] 郝歆愚. 一类聚苯乙烯样品的MALDI质谱测试法比较[J]. *实验室科学*, 2022, 25(1): 4-6. [HAO Xin-yu. Comparison of MALDI MS methods for detection of a certain kind of polystyrene sample[J]. *Laboratory Science*, 2022, 25 (1): 4-6.]
- [38] 李仕诚, 李明慧, 陈子龙, 朱新海. 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法用于非极性聚合物的分析[J]. *分析化学*, 2022, 50(1): 82-91. [LI Shi-cheng, LI Ming-hui, CHEN Zi-long, ZHU Xin-hai. Analysis of nonpolar polymers by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2022, 50 (1): 82-91.]
- [39] Ehlers A W, de Koster C G, Meier R J, Lammertsma K. MALDI-TOF-MS of saturated polyolefins by coordination of metal cations: A theoretical study[J]. *Journal of Physical Chemistry A*, 2001, 105 (38): 8691-8695.
- [40] Shimada K, Matsuyama S, Saito T, Kinugasa S, Nagahata R, Kawabata S I. Conformational effects on cationization of poly(ethylene glycol) by alkali metal ions in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2005, 247 (1-3): 85-92.
- [41] Conway U, Warren A D, Arthur C J, Gates P J. A study of the application of graphite MALDI to the analysis of short-chain polyethylene glycols[J]. *Polymer Chemistry*, 2021, 12 (3): 439-448.
- [42] Badia J D, Strömberg E, Ribes-Greus A, Karlsson S. A statistical design of experiments for optimizing the MALDI-TOF-MS sample preparation of polymers. An application in the assessment of the thermo-mechanical degradation mechanisms of poly (ethylene terephthalate)[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2011, 692 (1-2): 85-95.
- [43] Tisdale E, Kennedy D, Wilkins C. Matrix-assisted laser desorption/ionization sample preparation optimization for structural characterization of poly(styrene-co-pentafluorostyrene) copolymers[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2014, 808 : 151-162.
- [44] Gabriel S J, Schwarzinger C, Schwarzinger B, Panne U, Weidner S M. Matrix segregation as the major cause for sample inhomogeneity in MALDI dried droplet spots[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2014, 25 (8): 1356-1363.
- [45] Arakawa R, Watanabe S, Fukuo T. Effects of sample

- preparation on matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectra for sodium polystyrene sulfonate[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 1999, 13 (11): 1059-1062.
- [46] Chagunda I C, Russell G T, McIndoe J S. The signal-to-noise issue in mass spectrometric analysis of polymers[J]. *Polymer Chemistry*, 2021, 12 (31): 4451-4461.
- [47] Schlosser G, Jakab A, Pocsfalvi G, Vékey K, Hudecz F, Mezo G. Matrix/analyte ratio influencing polymer molecular weight distribution in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry:RCM*, 2009, 23 (9): 1249-1254.
- [48] Wang Z X, Zhang Q Q, Shen H L, Yang P Y, Zhou X W. Optimized MALDI-TOF MS strategy for characterizing polymers[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2021, 9 : 698297.
- [49] Hoteling A J, Piotrowski M L, Owens K G. The cationization of synthetic polymers in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: investigations of the salt-to-analyte ratio[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry: RCM*, 2020, 34(Suppl 2):e8630.
- [50] Schriemer and D C, Li L. Mass discrimination in the analysis of polydisperse polymers by MALDI time-of-flight mass spectrometry. 1 sample preparation and desorption/ionization issues[J]. *Analytical Chemistry*, 1997, 69 (20): 4169-4175.
- [51] Yalcin T, Dai Y, Li L. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for polymer analysis: solvent effect in sample preparation[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 1998, 9 (12): 1303-1310.
- [52] Vorm O, Roepstorff P, Mann M. Improved resolution and very high sensitivity in MALDI TOF of matrix surfaces made by fast evaporation[J]. *Analytical Chemistry*, 1994, 66 (19): 3281-3287.
- [53] Chen H, Guo B. Use of binary solvent systems in the MALDI-TOF analysis of poly(methyl methacrylate)[J]. *Analytical Chemistry*, 1997, 69 (21): 4399-4404.
- [54] Wu T, Zhang C J, Ren H X, Xi Y D, Du Y P, Peng Y X. Solvent effect in polymer analysis by MALDI-TOF mass spectrometry[J]. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 2017, 22 (2): 160-168.
- [55] Qiao H, Piyadasa G, Spicer V, Ens W. Analyte distributions in MALDI samples using MALDI imaging mass spectrometry[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2009, 281 (1-2): 41-51.