

利用低雜訊、高速 ADC 增強飛時測距質譜儀性能

在許多領域應用中，飛時測距質譜儀 (TOF MS) 已成為一種非常重要的儀器，特別是在臨床微生物實驗室的細菌鑑定中，其具有不可替代的作用。TOF MS 的核心是低雜訊、高速類比數位轉換器 (ADC)。本文將闡述 TOF MS 的基本原理並重點說明其關鍵參數，以及分析探討了 TOF MS 參數和 ADC 規格參數之間的關係。使用混合訊號前端 (MxFE) ADC 的實際結果顯示，低雜訊、高速 ADC 可以大幅改善 TOF MS 的指標，包括品質精度、品質解析度和靈敏度。

■作者：Guixue (Glen) Bu/ADI 系統設計工程師

TOF MS 簡介

質譜測定 (MS) 為一種根據分子量對樣品中已知 / 未知分子進行量化的分析技術。先將樣品中的元素和 / 或分子電離成具有或不具有碎片的氣態離子，然後在品質分析儀中將其分離，如此便可以透過質譜中的質荷比 (m/z ，或脈衝的位置) 及相對豐度 (或脈衝的幅度) 來表徵元素和 / 或分子。

質譜儀有三個主要組件：用於從被測樣品

中產生氣態離子的離子源，根據 m/z 比分離離子的品質分析儀，以及用於檢測離子和每種離子相對豐度的離子檢測器。檢測器輸出經過處理和數位化處理後，產生質譜。目前有多種品質分析器採用完全不同的策略來分離不同 m/z 值的離子¹。圖 1 顯示了四極桿和 TOF MS 的主要模組。

在 TOF MS 中，短時電離事件形成的離子透過靜電場加速，因此不同 m/z 的離子具有相

圖 1: 四極桿和 TOF MS 的主要模組

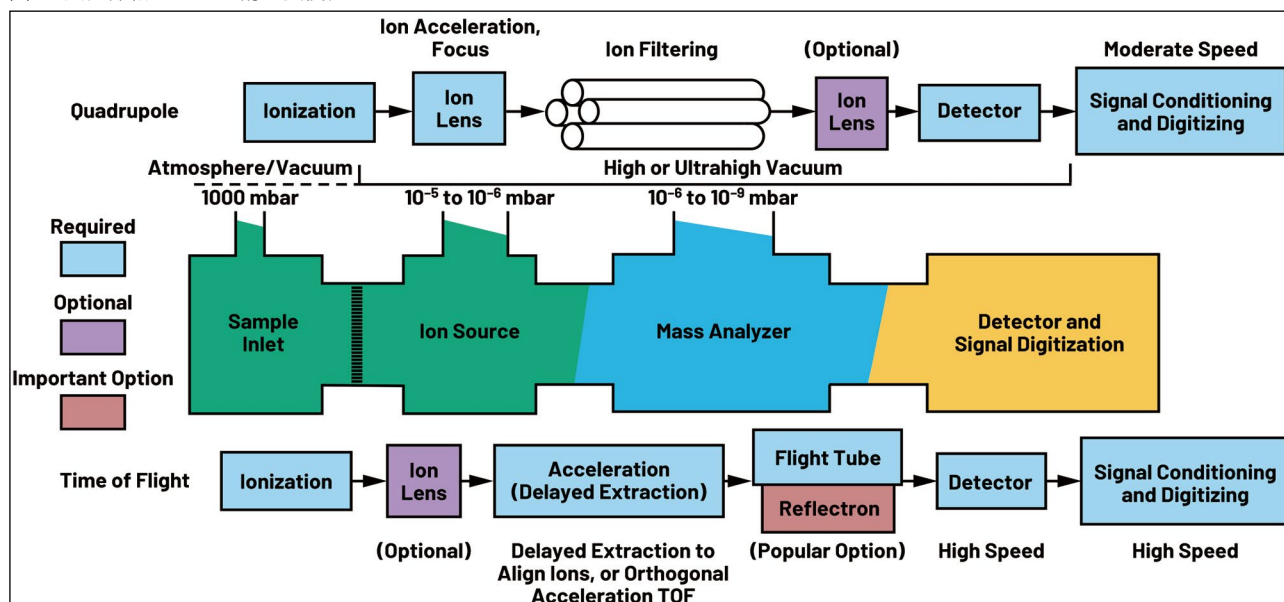
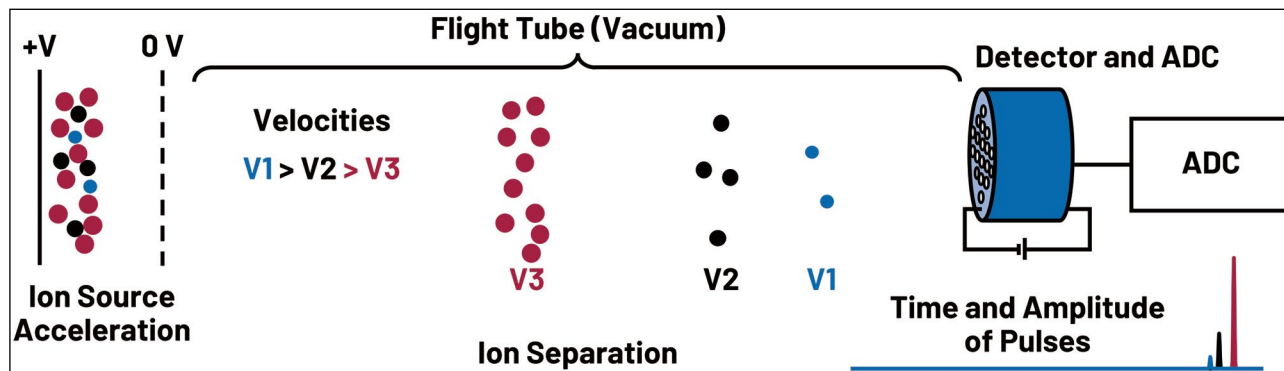


圖 2: 飛行時間品質分析儀圖解



同的動能，但速度不同。這些離子隨後沿著無場漂移路徑行進，並以不同的飛行時間到達檢測器——較輕的離子先於較重的離子到達，如圖 2 所示。在實踐中，由於加速區域中初始空間分佈和能量（或速度）的差異，相同 m/z 的一組離子的飛行時間會分佈形成一個窄至幾百皮秒 (ps) 的脈衝。每個脈衝是對應於多個獨立離子到達事件的訊號之和，通常由半峰全寬 (FWHM) 參數來表徵。

檢測器（例如微通道板 (MCP) 檢測器）檢測傳入的離子並產生脈衝電流。電流由時間數位轉換器 (TDC) 或高速 ADC 記錄。雖然 TDC 的速度極快，可以低至幾皮秒，但其用於記錄脈衝幅度的動態範圍有限。高速 ADC 可以實現 2 GSPS 或更高的速度，解析度可達 10 位元、12 位元甚至更多位數，因此可以準確記錄脈衝的時序和幅度。我們接下來將介紹影響 TOF MS 性能的高速 ADC 的重要規格參數。

TOF MS 的應用

自 20 世紀 90 年代基質輔助雷射解吸電離 (MALDI) 技術發明並商業化以來，TOF MS 引起了人們的廣泛關注²。MALDI 技術的原理如下：電離基質分子（通常是有機酸），同時利用數百皮秒至幾奈秒 (ns) 的紫外線 (UV) 雷射脈衝蒸發樣品分子。在氣相中，基質分子將質子

傳遞給樣品分子，使樣品分子質子化並變成帶電離子。由於基質吸收了大部分雷射能量，因此樣品中的分子會保持其完整性，而不會碎裂或分解，這使 MALDI 成為生物大分子分析領域備受矚目的電離方法。由於 MALDI 和 TOF MS 之間易於耦合、不受限的品質範圍、高靈敏度和高輸送量，TOF MS 已成為生物醫學研究、藥物研發和臨床應用的重要工具，這些應用中的分析物通常是大分子。

值得注意的是，MALDI TOF MS 在臨床細菌鑑定中發揮著不可取代的作用，其最快周轉時間為 4 小時，而常規技術或其他新技術需要 72 小時以上³。短周轉時間對於細菌感染患者的護理和治療結果非常重要。MALDI TOF MS 的其他優點包括：樣品製備容易，操作成本低，以及有可能識別一些稀有細菌。隨著抗菌素耐藥性對世界各地的人類健康構成重大威脅，將 MALDI TOF MS 作為即時檢測 (PoC) 裝置是大勢所趨⁴。

TOF MS 的關鍵參數

TOF MS 定量分析測試樣品中不同分析物的能力取決於許多因素，包括樣品電離方法的選擇、用於加速和引導離子進入離子檢測器的電場的配置和時序特性、檢測器效率及訊號數位化。我們的討論僅限於與訊號數位化相關的

TOF MS 關鍵規格參數，包括品質範圍、品質精度、品質解析度、重複率和靈敏度。

品質範圍是樣品中分子的分子量範圍，與加速電壓、飛行管長度、採樣速率和重複率等多個因素有關。品質範圍要求因應用而異。例如，MALDI TOF MS 進行細菌鑑定的測量品質範圍為 2,000 Da 至 20,000 Da 的核糖體標記。

品質基於飛行時間來計算，因此 TOF MS 的品質精度主要取決於脈衝時間測量的精度。實際上，每個脈衝的到達時間是透過將脈衝擬合到高斯函數並找到峰值來計算的。ADC 採樣速率決定單個脈衝的採樣數，對於脈衝擬合非常重要。

品質解析度衡量光譜中兩個相鄰脈衝之間最接近的可區分間隔。其通常被定義為離子品質與相應品質脈衝寬度的比值。脈衝寬度的典型定義是 FWHM。脈衝越窄，品質解析度越高，表示更能區分分子量相近的兩個離子包。雖然正交加速和反射器可以顯著提高品質解析度，但 ADC 採樣速率和雜訊性能也會影響此一關鍵規格。

在 TOF MS 中，質譜是來自許多次重複的訊號的總和，而不是僅包括單一過程（電離、加速和漂移、離子檢測和數位化）的單個瞬態。更重要的是，對於包含分子量和濃度不同的多種分子的測試樣品，單一電離事件可能既不會產生所有感興趣分子的離子，也不會產生與其濃度成比例的離子。求和是降低此類採樣誤差並提高訊號雜訊 (SNR) 的有效且實用的方法。因此，就訊號雜訊和輸送量而言，重複率是 TOF MS 的一個重要且實用的規格參數。新型 TOF MS 可以實現 1 kHz 或更快的掃描速度，表示每個瞬態只需 1 毫秒 (ms) 或更短的時間。提高 ADC 採樣速率會縮短每個瞬態的持續時間，進而實現更快的重複率。

TOF MS 的靈敏度是指檢測樣品中最低濃度分子的能力。其由許多因素共同決定，例如：化學背景雜訊、所有目標分子的濃度範圍、檢測器和 ADC 的雜訊係數和動態範圍，以及求和得到最終質譜的瞬態數量。在實踐中，系統靈敏度可以透過識別瓶頸因素和 / 或平衡這些因素來優化。

TOF MS 的理想 ADC 規格要求

低雜訊、高速 ADC 對於 TOF MS 的系統性能非常重要。如前所述，時間測量精度和系統雜訊水準是 TOF MS 儀器的兩個重要規格參數。系統雜訊水準可以通過重複測量並求和來變通處理，但時間測量的精度由高速 ADC 的採樣速率和孔徑抖動決定。考慮到在採用正交加速和反射器的 TOF MS 儀器中，脈衝可以窄至幾百皮秒，因此在 5 GSPS 採樣速率下，單個脈衝只有幾個樣本。將樣本擬合到高斯函數時，每個樣本對於找到脈衝峰值都很重要。因此，採樣速率和孔徑抖動是值得關注的 ADC 規格參數。

靈敏度由系統雜訊水準決定，而系統雜訊水準可以透過重複測量並求和來改善。然而，重複次數會限制儀器的輸送量。為了以較少的重複次數實現目標靈敏度，ADC 的雜訊性能非常重要。人們常常對 ADC 的性能存在誤解，認為其 SNR 與其位解析度成正比。採樣速率為 1 GSPS 或以上的 ADC 通常採用流水線架構，其規格參數包括有效位元數 (ENOB) 和雜訊密度 / 雜訊係數 / SNR 等。然而，流水線型 ADC 有幾個缺點，包括：降低誤差需要高增益和大頻寬運算放大器，電容失配，以及前端採樣保持 (S/H) 和運算放大器的功耗；這些因素都會產生雜訊，導致其無法實現所需的位解析度⁵。ENOB 取決於輸入頻率和採樣速率，透過失真

率 (SNDR) 進行計算。例如，12 位 AD9081 在 4 GSPS 和 4500 MHz 輸入頻率下具有 8 位元 ENOB。ENOB 並不是衡量 ADC 雜訊性能的良好指標。雜訊密度更接近實際雜訊水準，但採用高斯脈衝進行基準測試可以得到 ADC 雜訊性能以及 TOF MS 儀器靈敏度的真實情況。

圖 3: 使用 AD9082 進行高速 ADC 測試的框圖

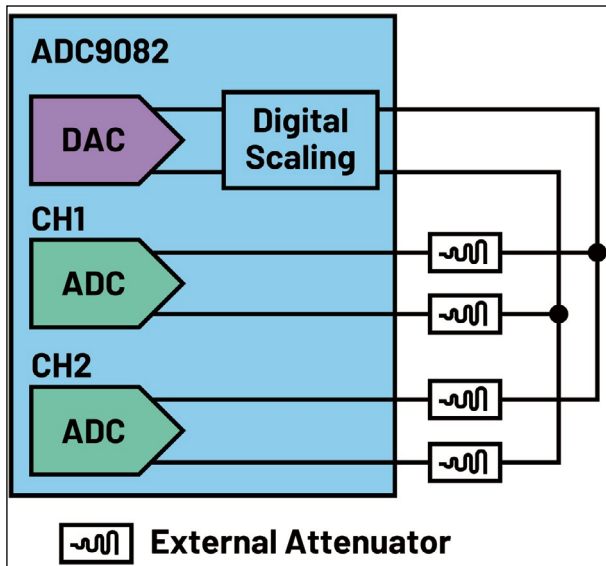
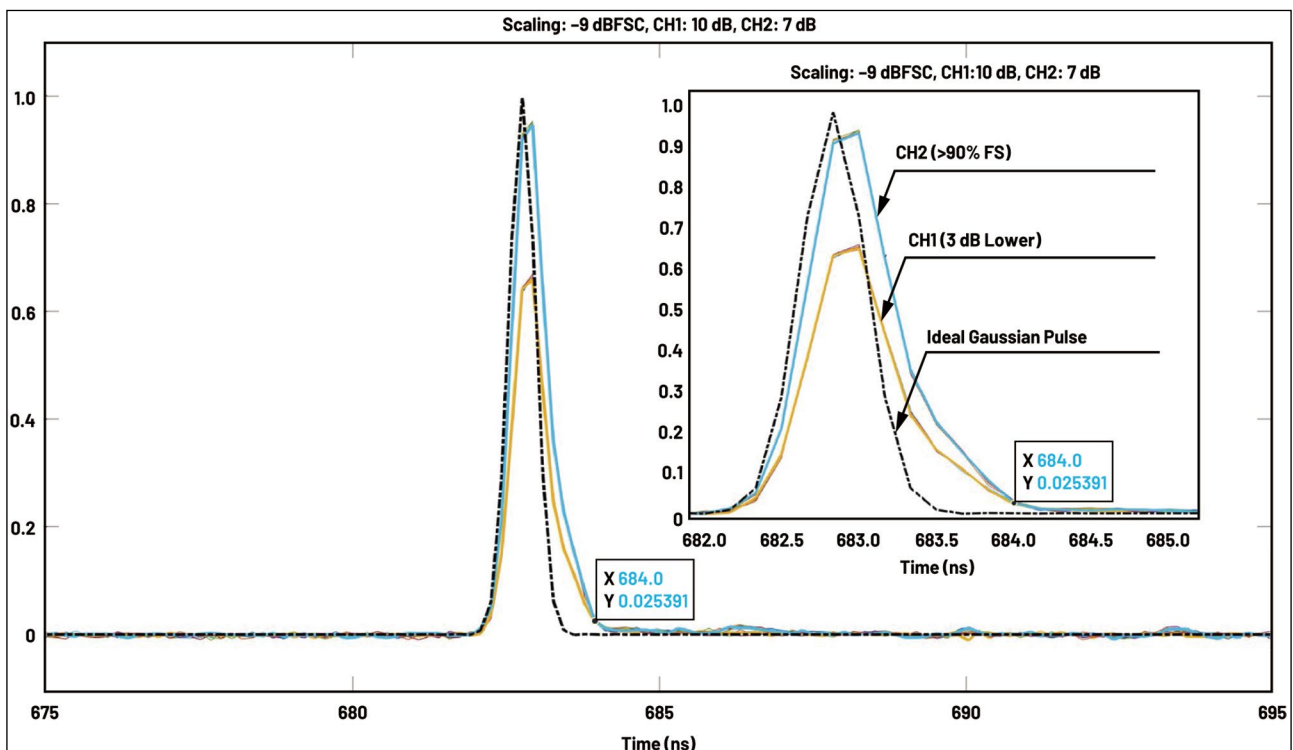


圖 4: 10 次重複採集重疊表明資料獲取具有高重現性



低雜訊、高速 ADC 的基準測試

MxFE 可智慧整合 RF ADC、數位類比轉換器 (DAC)、晶片內數位訊號處理和時脈 / 鎖相迴路 (PLL)，支援多晶片同步。市場上也有僅配備高速 ADC 的 MxFE 元件。為了簡化起見，我們的基準測試使用了 AD9082，其整合了 ADC 和 DAC，如圖 3 所示。整合 DAC 用於產生 FWHM 為 0.5 ns 的窄高斯脈衝串，其幅度由數位縮放和外部衰減器組合來控制。高斯脈衝比用於 ADC 表徵的典型單音訊號更接近質譜中的訊號。設定兩個 ADC 通道對訊號進行數位化處理：CH1 針對透過改變外部衰減器使之飽和或衰減的各種幅度；CH2 作為參考，用於高於 90% 滿量程 (FS) 且未飽和的訊號強度。在我們的測試中，採樣速率為 6 GSPS，以便為每個脈衝提供足夠的樣本。

我們進行了三種類型的測試：

- 衰減和飽和測試：CH2 以固定 7 dB 衰減器對作為參考；CH1 針對衰減情況使用 8 dB、9

dB 和 10 dB 衰減器對，針對飽和情況使用 3 dB 和 1 dB 衰減器對。

■最大 20 dB 衰減的弱訊號測量：CH2 直接連接到 DAC 輸出作為參考，縮放 -16 dBFS；CH1 將 10 dB 衰減器對用於 <32% FS 訊號，將 20 dB 衰減器對用於 <10% FS 訊號。

■雜訊測量：CH2 以固定 7 dB 衰減器對作為參考；CH1 使用 50 Ω 端接電阻。

對於每次測試，我們採集 >10 μs 數據，並重複進行資料擷取 10 次以檢查重現性。我們在 MATLAB 中基於資料繪製曲線並進行分析。對於每種測試情況，將 10 次重複採集資料進行對比並繪製曲線。圖 4 顯示了測試中的單個脈衝，其中 CH1 比 CH2 低 3 dB。兩個通道的 10 次重複採集完全重疊，表示資料擷取具有高重現性。

AD9082 ADC 具有超載保護電路，如果輸入幅度超過上限，此電路將會啓動。如果保護

電路被啓動，則在脈衝的降緣通常會出現恢復拖尾，進而導致 FS 處出現峰值削波和恢復拖尾。較短的恢復拖尾對於時間精度很重要，因此對於 TOF MS 的品質測量也很重要。圖 5 顯示了飽和 (最高 6 dB) 或衰減的五種情況的曲線。對於 6 dB 飽和，恢復拖尾小於 0.4 ns，顯示保護電路啓動時恢復展寬極小。

為了測試弱輸入下的 ADC 性能，我們採集了衰減 10 dB 和 20 dB 的訊號，如圖 6 所示。訊號的清晰跡線是在 10% FS，即衰減 20 dB，顯示 ADC 產生的雜訊極小。

對於 ADC 雜訊基準，CH1 連接了 50 Ω 端接電阻，而 CH2 保持在 >90%FS，如圖 7 所示。

透過繪製長條圖並計算標準差來分析雜訊資料，如圖 8 所示。此情況的標準差為 0.0025，顯示 FS 時的 SNR 為 52 dB。

為了進一步量化時間測量精度和雜訊性能，我們對每個脈衝進行分段，峰值位於一個 30 ns 視窗的中心。然後，使用高斯模型擬合

圖 5: 五種測試情況 (飽和或過度衰減) 的重疊狀態

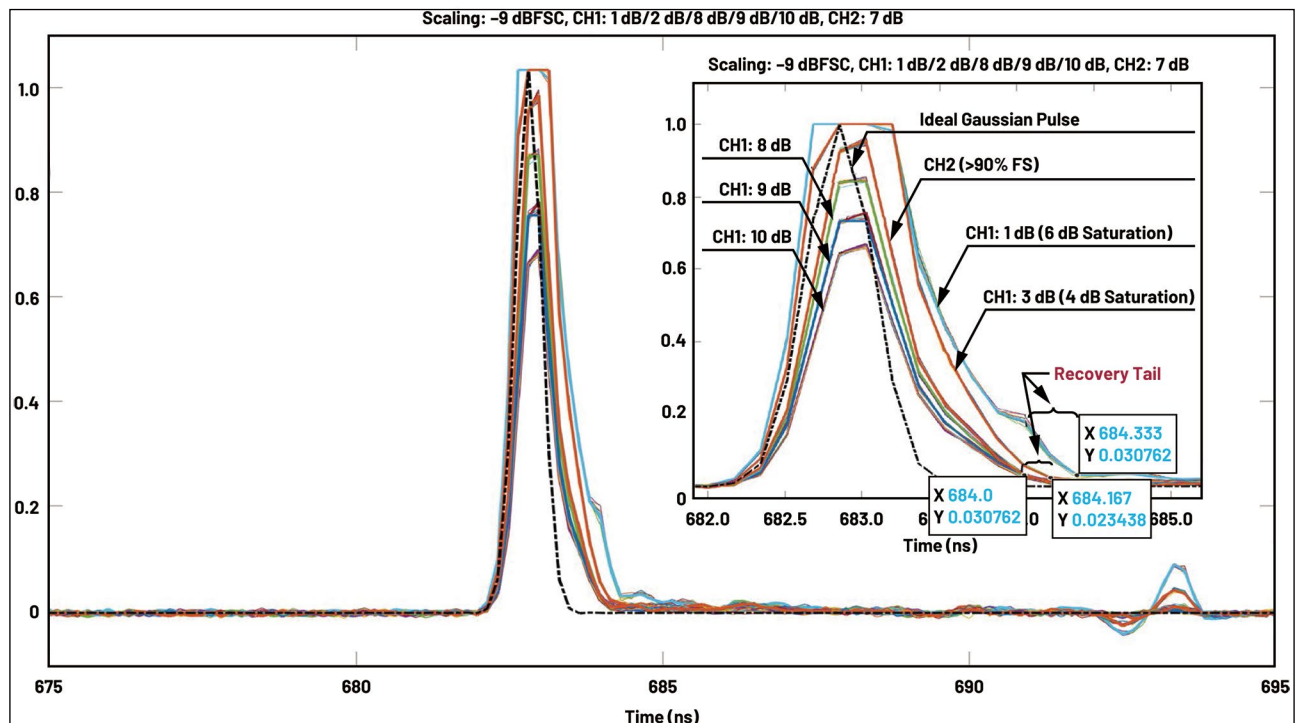


圖 6: 輸入衰減 10 dB 和 20 dB 的測試情況

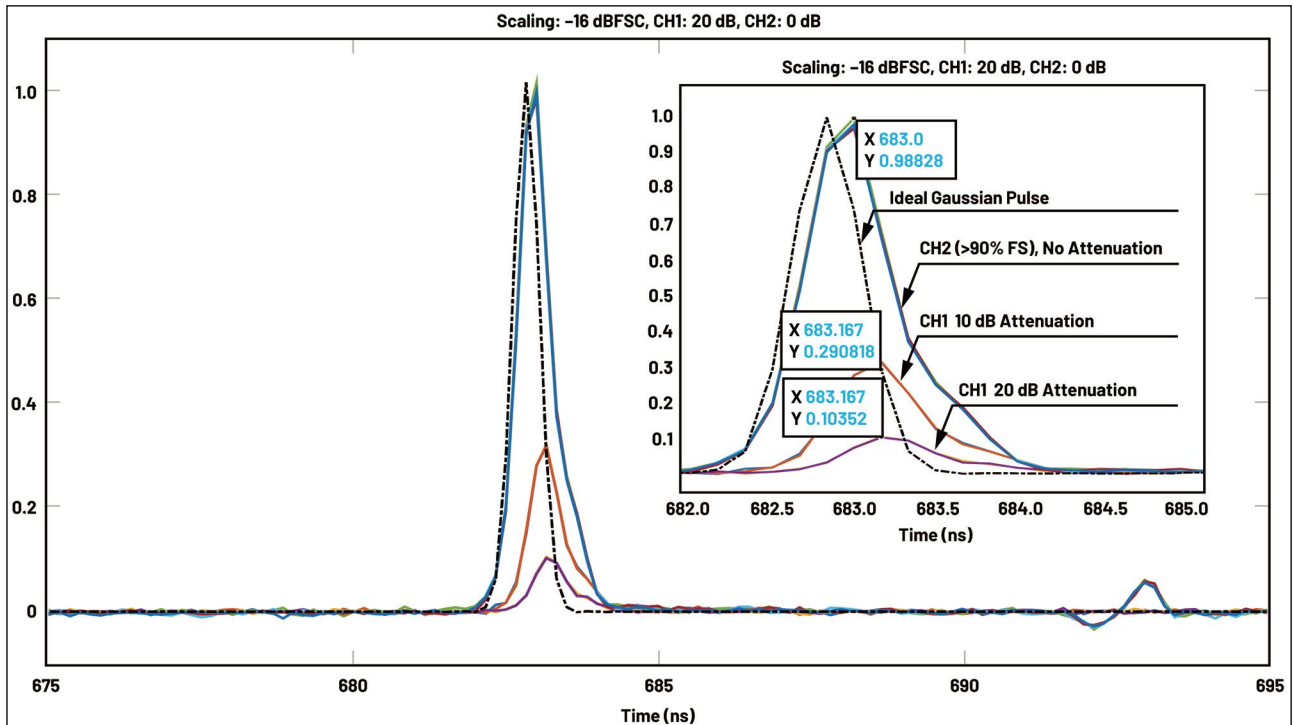
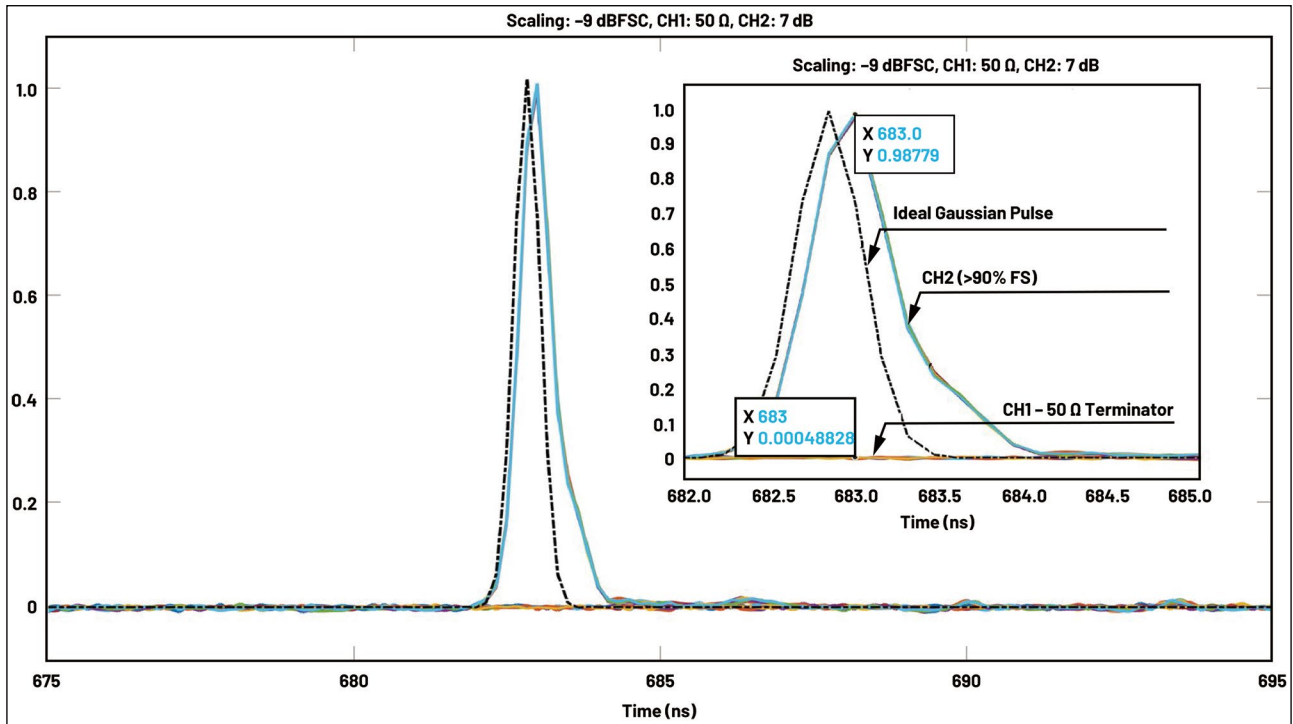


圖 7: 雜訊基準測量，CH1 連接 50 Ω 端接電阻



每個脈衝，以測量其 FWHM。使用 30 ns 視窗中每側 12ns 的資料 (總共 24 ns) 作為雜訊計算的基線。

圖 9 顯示了輸入為 10% FS 的測試情況的完整採集圖，以及使用高斯擬合和分段基線的單一脈衝放大圖。表 1 列出了平均值、測得的

圖 8: 本底雜訊 (CH1, 左) 和 FS 訊號 (CH2, 右) 測量結果長條圖

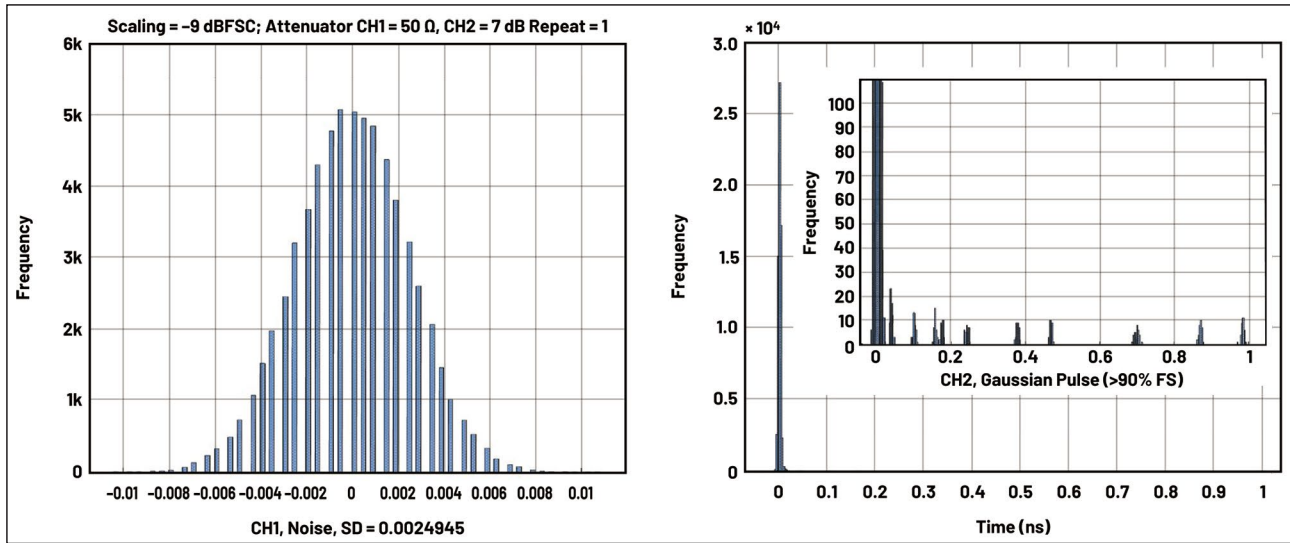


圖 9: 輸入為 10% FS 的測試情況下進行 FWHM 和 SNR 測量的脈衝和基線分段

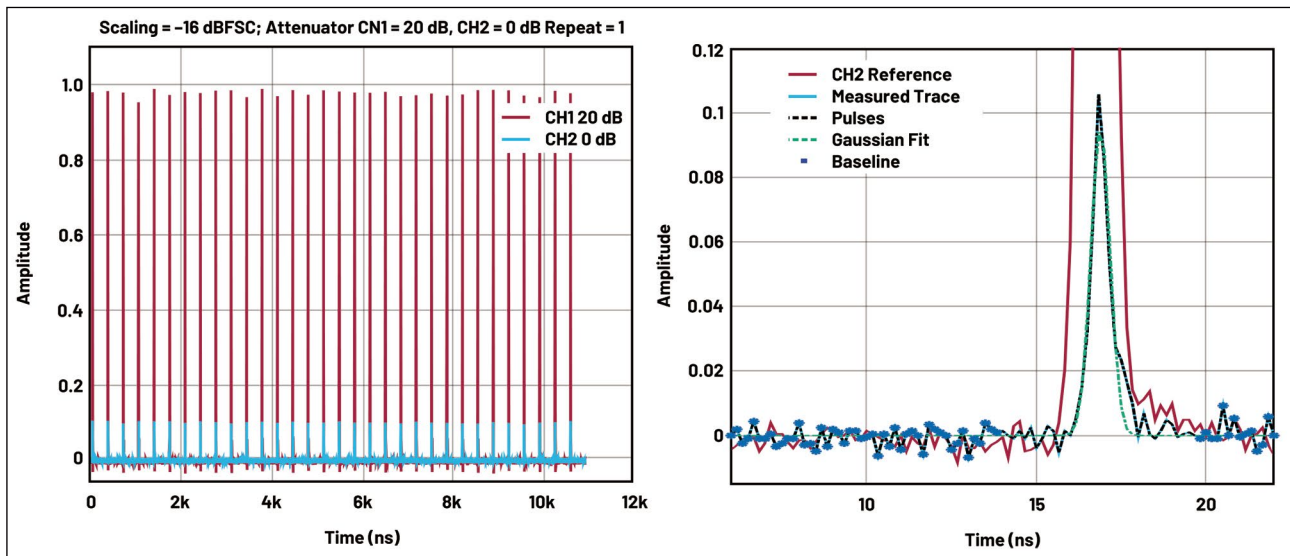


表 1: 輸入為 10% FS 的測試情況下測得的 FWHM 和 SNR

CH #	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

FWHM 和計算的 SNR。

測量了輸入衰減從 1 dB 到 20 dB 的所有測試情況下的 FWHM 和 SNR。測試結果總結列於表 2 中。結果顯示，在不同輸入幅度下，時間測量準確，FWHM 讀數一致。

討論和總結

隨著 MALDI TOF MS 成為臨床微生物實驗室細菌鑑定的標準手段，以及人們對適用於個性化醫療的蛋白質組學的興趣日益濃厚，在未來幾十年內，MALDI TOF MS 在醫療健康領域中的應用預計將繼續保持成長態勢。由於其對各種分子量的分子能夠實現無損分析的優勢，TOF MS 在生物醫學和藥物研發、食品安全、環境監測方面也有廣泛的應用。低雜訊、高速 ADC 具有卓越的雜訊性能，採樣速率比目前一

表 2: 測得的 FWHM 和 SNR

Cases	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

更高、尺寸更精巧的 TOF MS。此外，MxFE ADC 由於受到電源、時脈和驅動器產品的支援，將有助於確保

代 TOF MS 儀器中的 ADC 快 3 至 6 倍，因而是下一代高性能 TOF MS 儀器的關鍵元件。高採樣速率有助於縮短飛行管的長度，從而減輕真空系統的負擔，因此可以減小 TOF MS 儀器的尺寸而不影響性能。更精巧的尺寸對於 TOF MS 的即時檢測 (PoC) 應用和各種現場應用非常重要。

AD9082 的基準測試存在侷限性，包括：用於創建低幅度輸入（例如 1% FS 或 40 dB 衰減）測試情況的外部衰減器非常有限，阻抗失配導致資料中的反射，以及沒有遮罩電磁干擾的開放空間。測試情況中報告的 SNR 低於實際值，因為雜訊計算中未消除由阻抗失配引起的基線反射。MxFE 評估板和圖形化使用者介面 (GUI) 軟體可用於執行更密集的測試。根據詳細說明並配合現場演示有助於建立客戶評估系統。在經驗豐富的應用團隊的指導下，使用 MxFE 樣片進行原型設計非常容易。

測得的 FWHM 和 SNR 說明 MxFE ADC 的卓越時間精度和雜訊性能。市面上 MxFE 的採樣速率最高達到 10 GSPS，可支援彈性設計下一代品質精度和品質解析度更好、靈敏度

實現無縫系統的整合和優化。

參考電路

- ¹ Jurgen H. Gross。質譜測定：教科書，第三版。Springer，2017 年。
- ² Eva Torres-Sangiao、Cristina Leal Rodriguez 和 Carlos Garcia-Riestra。「MALDI-TOF 質譜測定在臨床微生物實驗室中的應用和展望」。Microorganisms，第 9 卷，2021 年。
- ³ Mohammad Y. Ashfaq、Dana A. Da'na 和 Mohammad A. Al-Ghouti。“MALDI-TOF MS 的環境細菌鑑定應用綜述”。Journal of Environmental Management，第 305 卷，2022 年。
- ⁴ E. Chabriere、H. Bassène、M. Drancourt 和 C. Sokhna。「MALDI-TOF MS 和即時檢測 (PoC) 是非洲的顛覆性診斷工具」。New Microbe and New Infections，第 26 卷，2018 年。
- ⁵ Chun C. Lee。學位論文：提高流水線型類比數位轉換器的精度和能效。密西根大學，2010 年。CTA

下期預告

回顧與展望