

ISIS与ICP-MS耦联检测儿童全血11种微量元素的方法建立及应用研究

刘军霞^a, 唐伟锋^a, 刘晓宁^a, 黄 贤^a, 袁理利^a, 敖俊杰^a, 沈袁恒^b, 张前龙^a

(上海交通大学医学院附属新华医院 a. 环境与儿童健康教育教育部与上海市重点实验室; b. 检验科, 上海 200092)

摘要:目的 建立一体化进样系统(ISIS)与电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)联用的快速检测全血11种微量元素的方法,并在儿童群体中进行初步应用。方法 采用直接稀释法前处理样本, ISIS耦联ICP-MS检测200例儿童全血样本,并对方法的线性范围、检出限、定量限、精密度及准确度进行评估。结果 11种微量元素的线性范围为0.10~500.00ng/ml,相关系数(r^2)均>0.990;检出限范围为0.02~0.89ng/ml,定量限范围为0.06~2.95ng/ml;低、中、高浓度加标样本的日内和日间精密度均<15.00%,回收率为89.70%~114.96%。200例儿童血样有毒重金属铅、汞、砷的超标率分别为1.00%、4.50%和7.00%。结论 ISIS耦联ICP-MS检测全血中11种微量元素性能良好,在儿童微量元素评估中具有较高的应用价值。

关键词:微量元素;电感耦合等离子体质谱法;一体化进样系统;儿童

中图分类号: R446.11; Q503 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2026)02-016-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2026.02.004

Establishment and Application of a Method for Detecting 11 Trace Elements in Children's Whole Blood Using ICP-MS Coupled with ISIS

LIU Junxia^a, TANG Weifeng^a, LIU Xiaoning^a, HUANG Xian^a, YUAN Lili^a, AO Junjie^a, SHEN Yuanheng^b, ZHANG Qianlong^a (a. Ministry of Education-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health; b. Department of Clinical Laboratory, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract: **Objective** To develop a rapid method for detecting 11 trace elements in whole blood using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) coupled with an integrated injection system (ISIS), and to preliminarily assess its application in pediatric populations. **Methods** Whole blood samples were pretreated using a direct dilution approach, and 200 pediatric samples were analyzed using ICP-MS coupled with ISIS. The method's performance was evaluated based on linearity, limit of detection (LOD), limit of quantification (LOQ), precision and accuracy. **Results** The linear range of 11 trace elements was 0.10~500.00 ng/ml, with correlation coefficients (r^2) exceeding 0.990 for all parameters. The LOD of 11 trace elements ranged from 0.02 to 0.89 ng/ml, and the LOQ ranged from 0.06 to 2.95 ng/ml. The relative standard deviations (RSD) of intra-day and inter-day for 11 trace elements with low, middle, high recovery concentrations were all less than 15.00%, with recovery rates ranging from 89.70% to 114.96%. Among 200 pediatric blood samples, the exceedance rates for toxic heavy metals lead, mercury and arsenic were 1.00%, 4.50% and 7.00%, respectively. **Conclusions** The coupling of ISIS with ICP-MS demonstrates excellent performance in detecting 11 trace elements in whole blood, and holds high application value for the assessment of trace elements in children.

Keywords: trace elements; inductively coupled plasma mass spectrometry; integrated injection system; children

微量元素在儿童健康中具有重要的意义,依据其生理作用分为必需微量元素和非必需微量元素两大类。必需微量元素,如硒(Se)、钴(Co)、锰(Mn)、钼(Mo)、镍(Ni)和锶(Sr)等,通过参与细胞代谢调控、酶活性调节及信号传导等关键生物学过程,对儿童的生长发育、免疫功能及神经认知功能有重要作用^[1-3]。然而,非必需微量元素如汞(Hg)、铅(Pb)、砷(As)和镉(Cd)等,可通过诱导活性氧生成、削弱抗氧化防御系统及引发氧化应激等机制,对神经系统、肾脏、皮肤等靶器官造成显著损害,从而对儿童健康构成严重威胁^[4-6]。

全血微量元素评估可反映体内微量元素水平,不仅为临床诊断和治疗提供了可靠依据,还可作为流行病学研究中的重要生物标志物^[7-8],为儿童健康风险的早期预警和干预策略的制定提供有力支持。全血元素的测定方法多样,包括火焰原子吸收光谱法(flame atomic absorption spectrometry, FAAS)、石墨炉原子吸收光谱法(graphite furnace atomic absorption spectrometry, GFAAS)、电感耦合等离子体发射光谱法(inductively coupled plasma-optical emission spectrometry, ICP-OES)和电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plas-

基金项目:上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划重点学科建设项目(GWVI-11.1-41)。

作者简介:刘军霞(1986-),女,医学硕士,主管技师,研究方向:无机质谱检测, E-mail: ljxntmc3312@qq.com。

通讯作者:张前龙(1979-),男,医学硕士,副主任技师,研究方向:环境污染与人群健康研究, E-mail: zhangql7989@163.com。

ma mass spectrometry, ICP-MS)等。其中, ICP-MS以其低检出限、宽线性范围、多元素同时分析及较强的抗干扰能力,成为元素分析的首选技术^[9]。此外,直接稀释法作为样本前处理的常用方法,因其操作简便且能显著缩短前处理时间,已被广泛应用于全血元素检测^[10]。ICP-MS耦联一体化进样系统(integrated injection system, ISIS)^[11],不仅能够准确定量分析样品,减少不必要样品负载,还能实现样本分析过程与进样系统清洗的同步进行,从而显著提高样品通量并增强系统稳定。因此,本研究旨在直接稀释法的基础上建立一种简单、准确、快速的ICP-MS耦联ISIS多元素检测法,并对其性能进行初步评价,为儿童微量元素评估提供新方法。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2024年1~5月就诊于上海交通大学医学院附属新华医院儿保科的200例1~13岁儿童临床检测剩余全血样本,用于方法学验证试验,其中男童129例,女童71例;0~6岁组76例(男童49例,女童27例),7~13岁组124例(男童80例,女童44例)。由于本研究使用的样本为临床检测剩余样本,且样本采集及检测过程不会对患者健康造成任何损害,亦无需患者承担费用或提供额外配合,几乎不存在任何风险,因此可豁免知情同意的要求^[12-13]。

1.2 仪器与试剂 仪器:8900电感耦合等离子体质谱仪(美国Agilent公司),Milli-Q Reference超纯水仪系统(法国Millipore公司),AL204电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司)。试剂:Mn、Co、Ni、As、Se、Sr、Mo、Cd、Pb标准溶液(As、Se为100mg/L,其余均为10mg/L,德国Merck公司);Hg标准溶液(美国Agilent公司);铯(Cs)标准溶液,内标铼(Re)、铟(In)、钪(Sc)、镱(Lu)、锗(Ge)、金元素(Au)标准溶液(美国AccuStandard公司);内标铈(Rh)标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心);异丙醇(G4级,上海敖班公司);乙二胺四乙酸(EDTA,高纯,美国Thermo Fisher公司);曲拉通X-100(bioxtra级,德国sigma公司);氨水(G3级,上海安谱公司);调谐液(美国Agilent公司);全血质控购(挪威Seronom公司)。收集临床检验剩余全血样本,自制混合全血作为稳定性质控样本。

1.3 方法

1.3.1 试剂制备:以100ng/ml Au, 2%(v/v)异丙醇, 0.01g/dl EDTA, 0.01%(v/v)曲拉通X-100与1%(v/v)氨水的混合溶液作为稀释液,用于标准曲线和内标配制及样本前处理。采用倍比稀释法配制标准曲线,具体浓度梯度如下Mn、Co、Ni、Sr、Mo、Cd和Pb:0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、20.0、50.0ng/ml;As与Se为1、5、10、25、50、100、200、500ng/ml。Hg与Cs为0.10、0.25、0.50、1.00、1.50、2.00、5.00 ng/ml。同时,使用

稀释液配制Re、In、Sc、Lu、Ge、Rh浓度为1 μg/ml混合内标溶液。

1.3.2 ICP-MS条件:等离子射频功率为1550W,载气流量为12.67ml/s,稀释气流量为6.67ml/s,扫描方式为跳峰扫描。Cd与Hg积分时间设置为0.5s,其余元素为0.1s,每个样本重复测定3次。检测前,使用调谐液对仪器进行优化调试,确保灵敏度、分辨率及离子响应比例达到最佳状态,同时校准质量轴,通过严格控制双电荷($Ce^{2+}/Ce < 3%$)和氧化物($^{156}CeO^{+}/^{140}Ce^{+} < 2%$)的干扰水平,将潜在干扰降到最低。

1.3.3 ISIS参数:充样时间:7s;充样ISIS提升泵速:45%;稳定时间:15s;稳定ISIS提升泵速:15%;冲洗时间:4s;冲洗ISIS提升泵速:35%;定量环直径:1.09mm;定量环长度:18cm。

1.3.4 方法学验证:参考《质谱技术在临床微量元素检测中的应用共识》^[14]和《职业人群生物监测方法总则》^[15]对建立的方法进行性能验证。

1.3.4.1 线性、检出限和定量限:以标准溶液浓度为横坐标,标准溶液与相应内标元素计数值的比值为纵坐标,进行线性回归分析,所得线性回归方程的相关系数 $r^2 > 0.99$,表明线性关系良好。将全血样本中各元素计数值和相应内标计数值比值代入线性回归方程,计算样本中各元素的实际浓度。采用空白标准偏差法评估检出限(limit of detection, LOD)、定量限(limit of quantitation, LOQ)。具体方法为测定不少于10次试剂空白,计算检测结果的标准偏差(s),以3s作为LOD,10s作为LOQ^[14]。

1.3.4.2 准确度:通过加标回收实验、商品化质控及国际能力验证三种方法对方法的准确度进行系统评估。

1.3.4.2.1 回收实验:将混合全血均分成4份,其中3份分别配制成低、中、高浓度的11种元素加标全血样本,连续检测5天。通过加标浓度与加标实测浓度计算回收率,评价准确度。

1.3.4.2.2 商品化质控:每检测20个全血样本,同步检测低、高两个水平质控样品^[15],确保检测结果处于标准值范围内。

1.3.4.2.3 室间比对:针对全血中Pb、Cd、Hg等毒性元素浓度较低的特点,参与了2024年德国职业和环境医学协会外部质量评估计划(German External Quality Assessment Scheme, G-EQUAS)环境医学领域的比对分析。测定内容包括两个水平的比对样本,每个水平重复测定3次。G-EQUAS根据德国联邦医疗委员会发布的医疗领域相互比较方案指南对测定结果进行评定,若两个水平结果均处于可接受范围内,则判定为考核通过。

1.3.4.3 精密度:采用三个浓度水平的加标样本,连续检测5天以评估日间精密度,并在一天内进行5个分

析批次测定以评估日内精密度。同时,将自制的混合全血样本与商品化质控物质同步检测,作为稳定性的辅助评价指标。加标样本的日内与日间精密度、商品化质控及混合全血检测结果的相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)均需 $< 15\%$ 。

1.3.5 临床样本检测:将采集的血液样本充分混匀后,使用微量移液器准确吸取0.2 ml全血样本,转移至5ml离心管中,加入3.8 ml配制的样本稀释液,涡旋

振荡混匀,进行检测。

1.4 统计学分析 采用Microsoft Excel 2003软件进行统计学分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 检出限及线性关系 11种元素的线性范围为0.10~50.00ng/ml,相关系数 r^2 均在0.990以上,检出限范围为0.02~0.89 ng/ml,定量限范围为0.06~2.95ng/ml,具体参数见表1。

表1 11种元素线性方程、线性关系、线性范围及检出限与定量限

元素	线性方程	r^2	线性范围 (ng/ml)	检出限 (ng/ml)	定量限 (ng/ml)
Mn	$Y=0.038X+3.38 \times 10^{-4}$	0.999	0.10 ~ 50.00	0.04	0.13
Co	$Y=0.21X+6.22 \times 10^{-5}$	0.999	0.10 ~ 50.00	0.02	0.08
Ni	$Y=0.085X+1.4 \times 10^{-3}$	0.999	0.10 ~ 50.00	0.08	0.28
As	$Y=0.048X+6.20 \times 10^{-5}$	0.999	0.10 ~ 500.00	0.13	0.44
Se	$Y=0.0022X+6.17 \times 10^{-5}$	0.999	0.10 ~ 500.00	0.89	2.95
Sr	$Y=0.050X+1.52 \times 10^{-4}$	0.999	0.10 ~ 50.00	0.07	0.23
Mo	$Y=0.0021X+1.65 \times 10^{-5}$	0.999	0.10 ~ 50.00	0.03	0.10
Cd	$Y=0.0049X+7.02 \times 10^{-7}$	0.999	0.10 ~ 50.00	0.03	0.10
Cs	$Y=0.030X+3.52 \times 10^{-6}$	1.000	0.10 ~ 50.00	0.05	0.15
Hg	$Y=0.0052X+1.34 \times 10^{-5}$	0.999	0.10 ~ 50.00	0.02	0.06
Pb	$Y=0.044X+1.36 \times 10^{-4}$	0.999	0.10 ~ 50.00	0.06	0.21

2.2 准确度

2.2.1 回收实验:见表2。11种元素在低、中、高三个

浓度水平下的加标回收率为89.70%~114.96%,处于85.00%~115.00%范围内,符合准确度评价的要求。

表2 11种元素加标回收结果($\bar{x} \pm s$)

元素	浓度	理论浓度 (ng/ml)	实测浓度 (ng/ml)	回收率 (%)	元素	浓度	理论浓度 (ng/ml)	实测浓度 (ng/ml)	回收率 (%)
Mn	低	0.50	0.49 \pm 0.08	95.36	Mo	低	0.50	0.57 \pm 0.09	111.70
	中	2.00	1.76 \pm 0.14	90.41		中	1.00	0.98 \pm 0.04	98.14
	高	10.00	9.18 \pm 0.39	91.72		高	5.00	5.62 \pm 0.78	112.63
Co	低	0.01	0.01 \pm 0.01	104.00	Cd	低	0.05	0.05 \pm 0.01	108.00
	中	0.05	0.05 \pm 0.01	104.00		中	0.50	0.55 \pm 0.04	111.56
	高	0.10	0.10 \pm 0.01	108.83		高	1.00	0.93 \pm 0.03	95.04
Ni	低	0.05	0.05 \pm 0.01	95.60	Cs	低	0.05	0.06 \pm 0.01	105.60
	中	0.10	0.11 \pm 0.02	109.46		中	0.10	0.11 \pm 0.01	111.75
	高	0.50	0.53 \pm 0.02	102.31		高	0.50	0.56 \pm 0.02	97.20
As	低	0.10	0.12 \pm 0.02	111.60	Hg	低	0.10	0.10 \pm 0.01	94.80
	中	0.50	0.51 \pm 0.04	103.68		中	0.50	0.50 \pm 0.04	100.94
	高	1.00	1.02 \pm 0.06	103.09		高	1.00	1.05 \pm 0.12	105.92
Se	低	5.00	5.29 \pm 0.92	107.04	Pb	低	1.00	0.96 \pm 0.09	93.08
	中	10.00	9.72 \pm 0.39	97.77		中	5.00	4.94 \pm 0.23	98.15
	高	20.00	23.41 \pm 2.31	114.93		高	10.00	8.98 \pm 0.21	89.70
Sr	低	1.00	1.04 \pm 0.08	101.37					
	中	2.00	2.29 \pm 0.25	115.02					
	高	5.00	5.66 \pm 0.33	114.96					

2.2.2 商品化质控结果: 见表3。所有目标元素检测值均落在质控品证书给定的标准值范围内, 符合准确度评价的要求。

表 3 商品化质控检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

元素	浓度	标准值 (ng/ml)	标准值范围 (ng/ml)	实测浓度 (ng/ml, n=10)
Mn	低浓度	16.30	13.00~19.60	17.22 ± 1.71
	高浓度	22.50	20.70~24.30	23.22 ± 1.13
Co	低浓度	0.20	0.16~0.24	0.19 ± 0.01
	高浓度	5.10	4.00~6.10	5.08 ± 0.45
Ni	低浓度	1.40	1.12~1.68	1.40 ± 0.14
	高浓度	10.10	8.00~12.10	9.64 ± 0.70
As	低浓度	2.50	2.00~3.00	2.32 ± 0.17
	高浓度	11.40	9.10~13.70	12.22 ± 0.73
Se	低浓度	67.00	47.00~87.00	66.10 ± 4.45
	高浓度	91.00	63.00~118.00	89.62 ± 6.30
Sr	低浓度	7.00	6.00~9.00	7.86 ± 0.76
	高浓度	49.00	39.00~59.00	50.19 ± 2.38
Mo	低浓度	0.28	0.22~0.33	0.28 ± 0.03
	高浓度	5.30	4.30~6.40	5.35 ± 0.31
Cd	低浓度	0.29	0.23~0.35	0.28 ± 0.01
	高浓度	5.10	4.10~6.10	5.07 ± 0.27
Cs	低浓度	2.30	1.96~2.64	2.34 ± 0.18
	高浓度	2.20	1.87~2.53	2.20 ± 0.10
Hg	低浓度	1.63	1.30~1.96	1.69 ± 0.14
	高浓度	15.0	12.00~18.00	17.01 ± 1.26
Pb	低浓度	10.30	8.20~12.40	10.45 ± 0.61
	高浓度	295.00	264.00~325.00	300.00 ± 13.74

2.2.3 室间对比: 见表4。Pb、Cd、Hg在两个水平考核样本中的检测结果均位于G-EQUAS的可接受范围内, 本方法通过国际能力验证。

表 4 G-EQUAS 室间对比结果 (n=3)

元素	检测值 (ng/ml)	参考值 (ng/ml)	可接受范围 (ng/ml)
血 Pb A	6.97 ± 0.11	6.73	5.32~8.14
血 Pb B	14.05 ± 0.01	13.71	11.25~16.17
血 Cd A	0.07 ± 0.01	0.07	0.04~0.10
血 Cd B	0.18 ± 0.01	0.17	0.12~0.23
血 Hg A	0.18 ± 0.01	0.16	0.10~0.22
血 Hg B	0.43 ± 0.02	0.34	0.22~0.46

2.3 精密度 加标样本日内与日间精密度见表

5。11个元素在低、中、高三个浓度加标样本中的日内精密度为0.67%~5.33%, 日间精密度为2.20%~9.95%。商品化质控品与自制混合全血结果见表6, 其精密度为3.34%~12.52%。上述精密度的RSD均<15%, 符合精密度评价的要求。

表 5 11种元素的日内与日间精密度($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

元素	浓度	日内精密度 (n=3)	RSD (%)	日间精密度 (n=5)	RSD (%)
Mn	低浓度	1.14±0.01	0.67	1.24±0.07	5.31
	中浓度	2.31±0.05	2.06	2.56±0.06	2.23
	高浓度	9.96±0.22	2.27	9.93±0.30	3.40
Co	低浓度	0.02±0.01	2.98	0.02±0.01	8.78
	中浓度	0.06±0.01	2.73	0.06±0.01	3.37
	高浓度	0.12±0.01	3.42	0.12±0.01	3.83
Ni	低浓度	0.09±0.01	5.33	0.10±0.01	9.95
	中浓度	0.16±0.01	3.64	0.17±0.01	5.75
	高浓度	0.57±0.01	1.67	0.59±0.03	5.38
As	低浓度	0.19±0.01	2.75	0.20±0.01	6.87
	中浓度	0.61±0.01	1.83	0.60±0.04	5.79
	高浓度	1.21±0.06	4.87	1.21±0.06	4.87
Se	低浓度	10.99±0.13	1.19	11.32±0.79	7.02
	中浓度	13.80±0.41	3.00	15.32±0.84	5.51
	高浓度	27.16±0.68	2.52	29.91±1.39	4.66
Sr	低浓度	2.10±0.06	2.82	2.26±0.08	3.70
	中浓度	3.45±0.04	1.12	3.69±0.11	3.08
	高浓度	6.86±0.22	3.24	6.99±0.35	4.97
Mo	低浓度	0.68±0.01	2.09	0.69±0.03	4.15
	中浓度	0.99±0.01	1.36	1.06±0.04	3.21
	高浓度	5.81±0.19	3.3	6.26±0.24	3.88
Cd	低浓度	0.06±0.01	4.13	0.06±0.01	7.31
	中浓度	0.60±0.01	2.09	0.56±0.04	6.61
	高浓度	0.86±0.02	2.83	0.93±0.03	2.93
Cs	低浓度	0.27±0.01	3.56	0.28±0.01	4.96
	中浓度	0.34±0.01	3.97	0.33±0.01	4.31
	高浓度	0.80±0.02	2.44	0.77±0.02	2.29
Hg	低浓度	0.17±0.01	2.92	0.18±0.01	6.06
	中浓度	0.53±0.01	2.16	0.57±0.04	6.91
	高浓度	0.94±0.02	1.81	1.23±0.05	4.14
Pb	低浓度	1.64±0.04	2.66	1.71±0.09	5.33
	中浓度	5.85±0.08	1.34	5.69±0.23	4.00
	高浓度	10.29±0.14	1.32	9.73±0.21	2.20

表6 商品化质控品与混合全血的精密度
($n=10, \bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

元素	类别	实测浓度	RSD (%)
Mn	低浓度	17.22±1.71	9.90
	高浓度	23.22±1.13	4.87
	混合全血	15.10±0.73	4.83
Co	低浓度	0.19±0.01	6.25
	高浓度	5.08±0.45	8.96
	混合全血	0.49±0.06	11.18
Ni	低浓度	1.40±0.14	9.86
	高浓度	9.64±0.70	7.28
	混合全血	10.64±0.85	8.03
As	低浓度	2.32±0.17	7.34
	高浓度	12.22±0.73	5.96
	混合全血	2.52±0.08	3.34
Se	低浓度	66.10±4.45	6.74
	高浓度	89.62±6.30	7.03
	混合全血	251.44±31.48	12.52
Sr	低浓度	7.86±0.76	9.64
	高浓度	50.19±2.38	4.75
	混合全血	23.82±1.64	6.87
Mo	低浓度	0.28±0.03	10.84
	高浓度	5.35±0.31	5.80
	混合全血	3.06±0.21	6.98
Cd	低浓度	0.28±0.01	4.99
	高浓度	5.07±0.27	5.29
	混合全血	1.04±0.05	4.63
Cs	低浓度	2.34±0.18	7.78
	高浓度	2.20±0.10	4.47
	混合全血	2.35±0.16	6.78
Hg	低浓度	1.69±0.14	8.10
	高浓度	17.01±1.26	7.43
	混合全血	2.07±0.13	6.32
Pb	低浓度	10.45±0.61	5.87
	高浓度	300.00±13.74	5.87
	混合全血	14.57±0.67	4.58

表7 200例儿童全血11种微量元素检测结果
(ng/ml)

元素	平均值	P ₂₅	P ₇₅	范围
Mn	13.87 ± 3.62	10.99	16.03	7.16~25.86
Co	0.15 ± 0.06	0.11	0.17	0.06~0.45
Ni	1.06 ± 0.63	0.77	1.22	0.42~7.96
As	1.78 ± 2.50	0.76	1.82	0.24~28.29
Se	109.96 ± 16.90	99.59	118.34	59.12~171.88
Cd	0.14 ± 0.07	0.09	0.18	0.01~0.51
Sr	22.76 ± 6.14	18.75	26.22	10.16~46.65
Mo	1.41 ± 0.90	0.91	1.53	0.44~7.54
Cs	3.62 ± 0.91	3.02	4.03	2.01~8.71
Hg	1.84 ± 1.90	0.88	2.07	0.19~15.09
Pb	12.80 ± 24.55	7.25	12.09	3.04~308.20

3 讨论

目前,临床微量元素检测主要采用GFAAS法^[16-18],但其存在基质干扰严重、灵敏度低及单元素检测效率低等局限性^[19]。文献报道,Pb、Cd、Co、Ni的GFAAS法LOD分别为4.20ng/ml、0.10ng/ml、0.27ng/ml和0.92ng/ml^[20-23],直接测汞仪法对汞的LOD为0.40ng/ml^[24]。由于儿童血液中微量元素浓度普遍较低,上述方法难以满足检测需求。本研究采用ICP-MS技术,其LOD显著低于传统方法,能够有效检测儿童全血中低浓度微量元素。在抗干扰方面,本研究通过氦气碰撞反应池、无干扰同位素选择、稀释气及内标校正等方法,显著降低了质谱干扰和基质干扰。在准确度方面,加标回实验及商品化质控样品的回收率在85.00%~115%以内;在精密度方面,加标样本日内、日间精密度以及商品化质控样品、混合全血检测结果的RSD均<15%;此外,本研究通过室内质验证了方法的可靠性。因此,本方法性能优异,完全符合方法学验证的标准。

本研究所用ICP-MS配备的ISIS由ISIS活塞泵和6孔开关阀组成。检测时,ISIS活塞泵将样本吸入定量环,随后切换阀门将样品被推送到雾化器,同时进行进样系统清洗,显著缩短了清洗等待时间。此外,ISIS采用恒流雾化技术,在高速吸取样品后无需稳定时间,进一步提高了检测效率。与常规进样方式相比,本研究将单个样本检测时间缩短至80s,检测通量从25个/h样本提升至44个/h样本,并可同时分析11种元素。在维护方面,样品仅在数据采集阶段进入质谱仪,样品负载量减少3~5倍,降低了仪器维护频率。因此,ISIS系统的创新性设计在检验效率和维护成本方面展现显著优势,为高通量元素分析提供了可靠的技术支持。

2.4 儿童全血检测结果 200例1~13岁儿童全血11种微量元素的检测结果见表7。11种元素浓度范围为0.01~308.20 ng/ml,其中有有毒重金属As、Cd、Hg、Pb的超标率分别为7.00%、0.00%、4.50%和1.00%。

采用新建方法,本研究对200例1~13岁儿童全血中的4种有毒元素和7种必需微量元素进行了分析。结果显示,儿童血Pb超标率(>100.00ng/ml)高于广州花都地区(0.37%)^[16]和河北邯郸地区(0.46%)^[25],血Hg超标率(>5.80ng/ml)高于上海市横断面调查结果(0.54%)^[26],可能与样本人群中包含部分重金属中毒就诊儿童有关。血As超标率(>5.00ng/ml)与上海市调查结果(7.60%)一致^[27],而血Cd未检出超标(>5.00ng/ml),与河南地区研究结果(0.003%)^[28]相符,表明儿童Cd暴露风险较低。必需微量元素中,Cs可能为潜在必需微量元素^[29],Se、Co、Mn、Mo、Ni、Sr与儿童健康密切相关^[30-31],但过量摄入也可能对儿童健康产生负面影响^[32-33]。因此,准确评估儿童微量元素水平对相关疾病的诊断和治疗具有重要意义。

本研究存在以下局限性:首先,质谱操作的标准化面临挑战,主要源于试剂配置偏差、仪器性能差异、操作人员技能水平及较高的维护要求。未来需开发商品化试剂盒、提高仪器自动化设置并加强技术人员培训,以促进技术推广。其次,本研究未建立本地区儿童全血微量元素的参考范围,限制了临床决策的参考价值。未来需建立各年龄段儿童及成人的专用参考区间^[34],为临床决策提供可靠的依据。

综上所述,本研究耦联ISIS建立了快速、准确检测全血11种微量元素的ICP-MS新方法。该方法在保证检测准确度和稳定度的前提下,显著提高了检验效率,能够满足临床大批量样本检测需求,对儿童微量元素缺乏及中毒的诊疗具有重要的临床应用价值。

参考文献:

- [1] ISLAM M R, AKASH S, JONY M H, et al. Exploring the potential function of trace elements in human health: a therapeutic perspective[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2023, 478(10): 2141-2171.
- [2] ADAMUS J P, RUSZCZYŃSKA A, WYCZAŁKOWSKA-TOMASIK A. Molybdenum's role as an essential element in enzymes catabolizing redox reactions: a review[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(7): 869.
- [3] 招湛静,刘爱胜,刘爱玲,等.深圳地区0~7岁儿童微量元素含量现状调查[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(3):149-151, 154.
ZHAO Z J, LIU A S, LIU A L, et al. Present situation investigation of trace elements of 0~7 years old children in Shenzhen District[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(3): 149-151, 154.
- [4] WECHSELBERGER C, MESSNER B, BERNHARD D. The role of trace elements in cardiovascular diseases[J]. *Toxics*, 2023, 11(12): 956.
- [5] YANG C F, WANG Z S. The epitranscriptomic mechanism of metal toxicity and carcinogenesis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(19): 11830.
- [6] BALALI-MOOD M, NASERI K, TAHERGORABI Z, et al. Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury,

- lead, chromium, cadmium, and arsenic [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 643972.
- [7] DWIVEDI M, JINDAL D, JOSE S, et al. Elements in trace amount with a significant role in human physiology: a tumor pathophysiological and diagnostic aspects[J]. *Journal of Drug Targeting*, 2024, 32(3): 270-286.
 - [8] SHENKIN A, TALWAR D, BEN-HAMOUDA N, et al. LLL 44-1 micronutrients in clinical nutrition: trace elements [J]. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2024, 61: 369-376.
 - [9] XU B, ZHANG Y M, CHEN Y, et al. Simultaneous multielement analysis by ICP-MS with simple whole blood sample dilution and its application to uremic patients undergoing long-term hemodialysis[J]. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 2020, 80(3): 247-255.
 - [10] 李悦,豆小文,纪翔,等.ICP-MS法测定人全血中19种微量元素的性能评价及临床应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(20): 2438-2444, 2449.
LI Y, DOU X W, JI X, et al. Performance evaluation and clinical application of ICP-MS method for the determination of 19 trace elements in human blood[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2020, 41(20): 2438-2444, 2449.
 - [11] 刘军霞,向郑婷彦,林崑,等.基于一体化进样系统的人体尿液元素的电感耦合等离子体质谱快速检测方法[J]. *环境与健康杂志*, 2024, 41(3): 244-247.
LIU J X, XIANG ZHENG T Y, LIN Y, et al. Rapid detection method of human urine elements by inductively coupled plasma mass spectrometry based on integrated injection system[J]. *Journal of Environment and Health*, 2024, 41(3): 244-247.
 - [12] 赵强元,刘敏,齐永志,等.体外诊断试剂临床试验免除知情同意的伦理学探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(18): 2425-2426.
ZHAO Q Y, LIU M, QI Y Z, et al. Ethical discussion on exemption from informed consent in clinical trials of in vitro diagnostic reagents[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2014, 35(18): 2425-2426.
 - [13] 谭玉华,曹春玲,张润锋,等.时间分辨荧光免疫法检测胎盘生长因子的方法建立及性能评价[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(1): 112-116, 146.
TAN Y H, CAO C L, ZHANG R F, et al. Establishment and performance evaluation of a time-resolved fluorescence immunoassay for the detection of placental growth factor[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(1): 112-116, 146.
 - [14] 中国医师协会检验医师分会临床质谱检验医学专业委员会.质谱技术在临床微量元素检测中的应用共识[J]. *检验医学*, 2019, 34(8): 677-681.
Clinical Mass Spectrometry Laboratory Medicine Committee of the Division of Clinical Laboratory Medicine, Chinese Medical Doctor Association. Consensus on the application of mass spectrometry in clinical trace element detection[J]. *Laboratory Medicine*, 2019, 34(8): 677-681.
 - [15] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. GBZ/T 295-2017: 职业人群生物监测方法总则[EB/OL]. (2017-09-30)[2018-04-15] https://www.nhc.gov.cn/wjw/pyl/201710/cd2e640110594f57bd1cf5e1a8cb201d/files/1739780071409_79681.pdf.
National Health and Family Planning Commis-

- sion of the People's Republic of China. GBZ/T 295-2017: General principles of biological monitoring method in occupational population [EB/OL]. (2017-09-30)[2018-04-15] https://www.nhc.gov.cn/wjw/pyl/201710/cd2e640110594f57bd1cf5e1a8cb201d/files/1739780071409_79681.pdf.
- [16] 程庆秋, 彭琪, 梁健行, 等. 东莞地区28 986例儿童微量元素检测结果分析[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(8): 1182-1186.
CHENG Q Q, PENG Q, LIANG J X, et al. Analysis of micronutrients in whole blood of 28 986 children in Dongguan[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2021, 25(8): 1182-1186.
- [17] 刘艳霞, 张立琼, 邓华彬. 广州市花都地区0~7岁儿童静脉血中7种微量元素水平分析[J]. 中医临床研究, 2021, 13(3): 39-42.
LIU Y X, ZHANG L Q, DENG H B. Analysis of the levels of seven trace elements in venous blood of children 0~7 years old in Huadu District of Guangzhou City [J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2021, 13(3): 39-42.
- [18] 热依拉·阿不拉, 于梦雪, 高文玉, 等. 2~7岁孤独症儿童全血微量元素及钙水平分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(23): 5412-5415.
REYILAA B L, YU M X, GAO W Y, et al. Analysis on the levels of whole blood trace elements and calcium in 2-7-year-old children with autism [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2019, 34(23): 5412-5415.
- [19] 熊婵, 黎庆, 马庆伟. 人体微量元素检测方法及其临床应用的研究进展[J]. 中国全科医学, 2018, 21(8): 888-895.
XIONG C, LI Q, MA Q W. Recent advances in human trace element determination methods and clinical application[J]. Chinese General Practice, 2018, 21(8): 888-895.
- [20] 李芳, 杨晓峰, 谢宏斌. 改良基体改进剂用于石墨炉原子吸收测定血铅的研究[J]. 实用预防医学, 2007, 14(4): 1227-1228.
LI F, YANG X F, XIE H B. Determination of blood lead by GFAAS using improved matrix modifier[J]. Practical Preventive Medicine, 2007, 14(4): 1227-1228.
- [21] 游慧圆, 沈丽菲, 张琼, 等. 原子吸收光谱仪测定全血中铅、镉的方法研究[J]. 大众科技, 2018, 20(4): 21-23.
YOU H Y, SHEN L F, ZHANG Q, et al. Determination of Pb and Cd in whole blood by atomic absorption spectrometer [J]. Popular Science & Technology, 2018, 20(4): 21-23.
- [22] 蔡金敏, 李添娣, 张文, 等. 全血中钴的复合基体改进剂石墨炉原子吸收分光光度直接测定法[J]. 职业与健康, 2008, 24(24): 2670-2671.
CAI J M, LI T D, ZHANG W, et al. Application of compound modifier in the direct determination of cobalt in whole blood by graphite furnace atomic absorption spectrometry[J]. Occupation and Health, 2008, 24(24): 2670-2671.
- [23] 蔡金敏, 何俊涛, 俞建培, 等. 石墨炉原子吸收分光光度法直接测定全血中镍[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(5): 1005-1006.
CAI J M, HE J T, YUAN J P, et al. Direct determination of nickel in whole blood by graphite furnace atomic absorption spectrometry[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2010, 20(5): 1005-1006.
- [24] 张慧敏, 方亚敏, 朱圆圆, 等. 电感耦合等离子体质谱法和直接测汞仪法测定人全血和尿中汞的比较研究[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(8): 777-780.
ZHANG H M, FANG Y M, ZHU Y Y, et al. Comparison of ICP-MS and direct mercury analyzer method for determination of Mercury in human whole blood and urine[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(8): 777-780.
- [25] 郭胜利, 郭丽丽, 李守霞, 等. 2016~2021年邯郸地区儿童血铅检测结果回顾分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(3): 459-463.
GUO S L, GUO L L, LI S X, et al. A retrospective analysis of children blood lead results in Handan area from 2016 to 2021[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2023, 30(3): 459-463.
- [26] XU X, WANG Y Q, DONG C Y, et al. Determinants affecting the blood mercury levels of preschool children in Shanghai, China: a cross-sectional study[J]. Environmental Science and Pollution Research International, 2023, 30(39): 90980-90992.
- [27] 刘军霞, 郜振彦, 王菊, 等. 上海市0~6岁儿童血砷暴露水平及饮食影响研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2020, 32(6): 697-702.
LIU J X, GAO Z Y, WANG J, et al. Blood arsenic exposure levels of preschool children and dietary factors analysis[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2020, 32(6): 697-702.
- [28] YAN H, ZHAI B, FENG R L, et al. Distribution of blood lead and cadmium levels in healthy children aged 0 to 18 years and analysis of related influencing factors in Henan, China: data findings from 2017 to 2022[J]. Italian Journal of Pediatrics, 2024, 50(1): 43.
- [29] 姜薇. 承德某县一般人群19种全血微量元素调查研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
JIANG W. Investigation of 19 trace elements in whole blood among general population in Chengde [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2013.
- [30] 孟月, 史雨佳, 张自强, 等. 儿童必需微量元素补充剂研究现状[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(6): 541-544, 549.
MENG Y, SHI Y J, ZHANG Z Q, et al. Progress on essential trace element supplements in children[J]. Pharmaceutical and Clinical Research, 2022, 30(6): 541-544, 549.
- [31] 夏敏. 必需微量元素的生理功能[J]. 微量元素与健康研究, 2003, 20(3): 41-44.
XIA M. The biochemical and physiological action of trace elements[J]. Studies of Trace Elements and Health, 2003, 20(3): 41-44.
- [32] ZENG X, XU X J, BOEZEN H M, et al. Children with health impairments by heavy metals in an e-waste recycling area [J]. Chemosphere, 2016, 148: 408-415.
- [33] SHEN T R, ZHONG L L, JI G Y, et al. Associations between metal(loid) exposure with overweight and obesity and abdominal obesity in the general population: a cross-sectional study in China [J]. Chemosphere, 2024, 350: 140963.
- [34] 李爽爽, 王志成. 应用UPLC-MS/MS检测上海市成年健康人群血清维生素B6和B7参考区间的建立[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 140-143.
LI S S, WANG Z C. Establishment of reference intervals for serum vitamin B6 and B7 in healthy adults in Shanghai by UPLC-MS/MS[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(6): 140-143.

收稿日期: 2024-12-25

修回日期: 2025-03-09