·医学工程·

ICP-MS法检测血清锂参考区间转移验证及其与ISE法一致性研究

黄晨韵[1] 王大可[1] 徐景奇[1] 黄鑫[1*] 郑毅[2] 石娟娟[2] 陈琪[2]

［1.浙江大学医学院附属精神卫生中心（杭州市第七人民医院）检验科，杭州 310013；
2.瑞莱谱（杭州）医疗科技有限公司，杭州 310000］

【摘要】 目的 对电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP–MS)法检测血清锂的参考区间进行转移与验证，并评估其与离子选择电极(ion–selective electrode, ISE)法的检测一致性。**方法** 收集450例使用碳酸锂治疗的患者血清样本，采用ICP–MS法和ISE法进行平行检测，选取其中150例进行ICP–MS法的参考区间转移，100例进行参考区间验证，200例进行ICP–MS法与ISE法检测血清锂的方法一致性评价。**结果** 参考区间转移显示，ICP–MS法与ISE法检测血清锂的结果高度相关(r=0.980，P<0.01)，回归方程为$\hat{Y}_{ICP-MS}$=0.060+0.964X_{ISE}，R^2=0.976，截距绝对值与ISE法参考区间宽度的比值为6%，转移后ICP–MS法参考区间为0.25~1.22 mmol/L。参考区间验证通过率为98%。一致性分析表明，ICP–MS法检测值总体上低于ISE法(P<0.05)，血清锂低浓度组ICP–MS法检测值显著高于ISE法(P<0.05)，治疗浓度Ⅱ组、高浓度组ICP–MS法检测值显著低于ISE法(P<0.05)。两种方法总体上呈正相关(r=0.961，P<0.01)，回归方程拟合度较高(R^2=0.924)，95%一致性界限(*LoA*)外点占比为2.5%，线性偏差为0.000 4 ± 0.190 0，绝对偏差符合临床允许总误差(total allowable error, TEa)≤ ± 0.3 mmol/L的标准。分组分析中，各组相关系数介于0.737~0.870，R^2值介于0.543~0.927，95% *LoA*外点占比介于2.9%~8.3%，线性偏差介于(—0.000 4 ± 0.069 0)~(0.001 0 ± 0.099 0)且绝对偏差符合TEa标准。**结论** ICP–MS法检测血清锂性能可靠，与ISE法方法一致性良好，可作为临床血清锂检测的有效替代方法。

【关键词】 血清锂；电感耦合等离子体质谱法；离子选择电极法；参考区间转移；方法一致性

【中图分类号】 R446 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11876/mimt202602004

Verification of serum lithium reference interval transfer by ICP–MS and consistency study with ISE method

Huang Chenyun[1], Wang Dake[1], Xu Jingqi[1], Huang Xin[1], Zheng Yi[2], Shi Juanjuan[2], Chen Qi[2]*

［*1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Mental Health Center, Zhejiang University School of Medicine (Hangzhou Seventh People's Hospital), Hangzhou 310013, China; 2. Reliable (Hangzhou) Medical Technology Co., Ltd., Hangzhou 310000, China*］

【Abstract】 Objective To transfer and verify the reference interval for serum lithium determination by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP–MS), and to evaluate the consistency of this method with the ion–selective electrode (ISE). **Methods** A total of 450 serum samples from patients treated with lithium carbonate were collected and detected in parallel by ICP–MS and ISE methods. Among them, 150 samples were used for reference interval transfer of ICP–MS, 100 samples for reference interval verification, and 200 samples for evaluating the consistency between ICP–MS and ISE methods in serum lithium detection. **Results** Reference interval transfer showed a high correlation between ICP–MS and ISE methods for serum lithium detection (r=0.980, P<0.01), with the regression equation $\hat{Y}_{ICP-MS}$=0.060+0.964X_{ISE} and R^2=0.976. The ratio of the absolute value

基金项目：杭州市生物医药和健康产业发展扶持科技专项（第十三期）（2024WJC030）

第一作者：黄晨韵，女，硕士研究生，主管技师，研究方向：检验项目质量管理与方法学比对

通信作者：黄鑫，女，本科，副主任技师，研究方向：检验质量管理与免疫检测

of the intercept to the width of the ISE reference interval was 6%, and the transferred reference interval of ICP-MS was 0.25~1.22 mmol/L. The verification pass rate was 98%. Consistency analysis indicated that the detection values of ICP-MS were generally lower than those of ISE (P<0.05); in the low concentration group, the detection values of ICP-MS were significantly higher (P<0.05), while in the therapeutic concentration II group and high concentration group, the detection values of ICP-MS were significantly lower (P<0.05). The two methods showed an overall positive correlation (r=0.961, P<0.01) with R^2=0.924, and the proportion of points outside the 95% limits of agreement (*LoA*) was 2.5%. The linear bias was 0.000 4±0.190 0, and the absolute bias met the criterion (≤±0.3 mmol/L) for total allowable error (TEa). In subgroup analysis, the correlation coefficients of each group ranged from 0.737 to 0.870, R^2 from 0.543 to 0.927, and the proportion of points outside the 95% *LoA* ranged from 2.9% to 8.3%. The linear bias of each group ranged from -0.000 4±0.069 0 to 0.001 0±0.099 0, and the absolute bias in all groups met the TEa requirement. **Conclusion** The ICP-MS method is reliable for serum lithium detection and shows good consistency with the ISE method, which can serve as an effective alternative for clinical serum lithium determination.

【**Key words**】 Serum lithium; Inductively coupled plasma mass spectrometry; Ion-selective electrodes; Reference interval transfer; Method consistency

锂盐作为双相情感障碍的一线临床治疗用药，具有稳定情绪、控制躁狂发作、降低自杀风险以及预防疾病复发等重要临床价值。然而，锂盐的治疗窗较为狭窄（0.4～1.2 mmol/L），血清锂浓度达到1.3 mmol/L为警戒阈值，1.5 mmol/L为中毒阈值，因此需要严格实施治疗药物监测[1]。电感耦合等离子体质谱（inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS）技术具有检测重复性佳、灵敏度高、样本前处理简便等优点，已广泛应用于临床微量元素与重金属检测[2-3]，但在血清锂药物浓度检测方面仍处于方法学验证阶段[4-5]。离子选择电极（ion-selective electrode, ISE）法作为血清锂药物浓度检测最为常用的方法，拥有较为公认且统一的参考区间和医学决定水平[6]。本研究以ISE法作为参比，对ICP-MS法检测血清锂的参考区间进行转移与验证，评估ICP-MS法检测血清锂与ISE法的一致性，以探索该方法在血清锂药物浓度检测中替代ISE法应用的可行性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2025年7月至2026年2月在浙江大学医学院附属精神卫生中心（杭州市第七人民医院）行碳酸锂治疗患者的临床碳酸锂检测剩余血清样本。纳入标准：血清锂临床检测值≥0.2 mmol/L。排除标准：①样本存在脂血、溶血、黄疸等明显干扰；②患者同期血清样本血脂、血糖、肝肾功能指标严重异常；③凝血功能严重障碍；④严重感染；⑤试验期间服用除锂盐外其他可影响血清锂浓度的药物。参考区间转移选取样本150例，其中男59例，女91例；年龄14～65岁，平均年龄（27.6±12.6）岁；覆盖检测线性范围及临床参考区间的低、中、高和极高值，其中，低值（0.2 mmol/L≤Li≤0.5 mmol/L）40例，中值（0.5 mmol/L<Li≤0.8 mmol/L）50例，高值（0.8 mmol/L<Li≤1.2 mmol/L）50例，极高值（Li>1.2 mmol/L）10例。选取血清锂临床检测值符合血清锂参考范围（0.2~1.2 mmol/L）的样本100例进行参考区间验证。一致性评价选取样本200例，其中男53例，女147例；年龄14～65岁，平均年龄（27.7±14.4）岁；按血清锂检测值分为4组：低浓度组（0.2 mmol/L≤Li≤0.5 mmol/L）60例，治疗浓度Ⅰ组（0.5 mmol/L<Li≤0.8 mmol/L）55例，治疗浓度Ⅱ组（0.8 mmol/L<Li≤1.2 mmol/L）50例，高浓度组（Li>1.2 mmol/L）35例。本研究方案经浙江大学医学院附属精神卫生中心（杭州市第七人民医院）医学伦理委员会审核批准（项目识别码：YJ250211135114），并在浙江省医学研究伦理审查在线系统完成登记。

1.2 仪器和试剂

1.2.1 ICP-MS法

ICP-MS法所用仪器为电感耦合等离子体质谱仪［型号：Inspector SQ60，生产厂家：瑞莱谱（杭

州）医疗科技有限公司］；配套检测试剂为锂测定试剂盒（浙械注准20242401957）。主要工作参数：射频功率1 300～1 400 W，雾化气流速1.10～1.15 L/min。采用内标法校正信号漂移，积分时间、采样深度等参数按试剂盒标准操作规程执行。

1.2.2 ISE法

ISE法所用仪器为电解质分析仪（型号：H900，生产厂家：深圳市希莱恒医用电子有限公司）；配套试剂包括漂移矫正液、斜率矫正液（均为粤械注准20172400506）。主要工作参数：采用单点校准，锂电极斜率正常范围20~70 mV/10倍浓度，测量范围0.10~6.00 mmol/L，测量精度的变异系数≤3.0%，显示分辨率0.01 mmol/L，其余参数及操作均遵循仪器与试剂标准操作规程。

1.3 方法

1.3.1 检测方法

静脉血样本按3 500 r/min离心6 min分离血清，后续检测均严格遵循临床检验实验室质量控制规范及对应仪器标准操作规程。①ISE法：仪器经单点校准合格后，采用直接进样法，取合格血清样本180 μL直接上样检测。②ICP–MS法：取80 μL血清样本与3.9 mL配套稀释液混合稀释，混匀后置于样品架；仪器完成参数设定与调谐后，将样品置于自动进样器检测。每个样本平行测定3次，以测定平均值作为最终结果。

1.3.2 参考区间转移

依据美国临床和实验室标准化协会（Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI）发布的指南《临床实验室参考区间定义、建立和验证》（CLSI EP28–A3c）和《使用患者样本进行测量程序比较和偏差估计》（CLSI EP09–A3），对两种方法平行检测的结果作回归分析，若两种检测方法相关性分析相关系数（r）≥0.975，线性拟合决定系数（R^2）≥0.975，线性回归斜率（a）处于0.95~1.05区间，且截距绝对值与ISE法参考区间宽度的比值≤10%，则表示ICP–MS法可从ISE法进行参考区间转移。

1.3.3 参考区间验证

根据回归方程计算ICP–MS法的参考区间，并采用ICP–MS法检测100例处于ISE法参考范围内的样本，计算此100例样本中检测结果落在转移后ICP–MS法参考区间内的样本占比，若通过率≥90%则判定验证通过。

1.3.4 一致性评价

运用两种方法对所收集的样本开展平行检测，对两种检测方法所得检测结果进行差异性统计，分析其相关性[7]，计算回归方程，分析两种方法的线性偏差[8]，研究在检测临床血清锂样本时ICP–MS法与ISE法的偏差可接受性。

1.4 统计学方法

采用SPSS PRO在线数据分析平台进行统计学分析。正态分布的计量资料以$\bar{x}+s$表示，采用配对t检验，两变量的相关和回归采用Bland–Altman法计算95%置信区间（limits of agreement, *LoA*）。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 参考区间转移

对150例样本ICP–MS法与ISE法平行检测血清锂的结果进行相关性分析，相关系数（r）=0.980（$P<0.01$）。以ICP–MS法结果为因变量、ISE法结果为自变量建立线性回归方程，得到$\hat{Y}_{ICP-MS}=0.060+0.964X_{ISE}$，决定系数（$R^2$）=0.976。根据该回归方程截距绝对值0.060计算可得截距绝对值与ISE法参考区间宽度的比值为6%。将ISE法参考区间（0.20~1.20 mmol/L）的上下限代入回归方程，得到ICP–MS法检测血清锂的参考区间为0.25~1.22 mmol/L。

2.2 参考区间验证

采用ICP–MS法对100例符合ISE法参考范围的血清锂样本进行检测，结果显示，98例样本检测结果落在ICP–MS法参考区间（0.25~1.22 mmol/L）内，2例结果超出区间，通过率为98%。

2.3 ICP–MS法与ISE法检测临床样本的一致性评价

总体上，ICP–MS法对血清锂的检测值低于ISE法，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。进一步分析各血清锂浓度分组情况，当血清锂处于低浓度区间时，ICP–MS法的检测值高于ISE法，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；当血清锂处于其他浓度区间

（治疗浓度Ⅰ组、治疗浓度Ⅱ组和高浓度组）时，ICP–MS法的检测值低于ISE法，且在治疗浓度Ⅱ组和高浓度组差异具有统计学意义（$P<0.05$）。见表1。

表1 两种方法检测血清锂的差异性分析

分组	ISE法（mmol/L）	ICP–MS法（mmol/L）
低浓度组（0.2 mmol/L ≤ Li ≤ 0.5 mmol/L）	0.357 ± 0.080	0.380 ± 0.066*
治疗浓度Ⅰ组（0.5 mmol/L < Li ≤ 0.8 mmol/L）	0.644 ± 0.105	0.629 ± 0.109
治疗浓度Ⅱ组（0.8 mmol/L < Li ≤ 1.2 mmol/L）	0.926 ± 0.107	0.861 ± 0.147*
高浓度组（Li>1.2 mmol/L）	1.420 ± 0.912	1.380 ± 1.231*
总体	0.730 ± 0.619	0.678 ± 0.687*

注：ISE为离子选择电极；ICP–MS为电感耦合等离子体质谱；*与ISE法比较，$P<0.05$。

在相关性分析方面，总体上ICP–MS法与ISE法呈正相关（$r=0.961$，$P<0.01$），回归方程拟合度较高（$R^2=0.924$），95% *LoA*外点占比为2.5%，且线性偏差接近0。以WS/T 403—2012《临床生物化学检验常规项目分析质量指标》规定的血清锂临床允许总误差（total allowable error, TEa）≤ ± 0.3 mmol/L为判定标准，两种检测方法的绝对偏差在TEa范围内。而具体到各个分组，低浓度组、治疗浓度Ⅰ组、治疗浓度Ⅱ组的相关系数（r）分别为0.784、0.773、0.737，拟合度（R^2）分别为0.615、0.597、0.543，相对较低；低浓度组、治疗浓度Ⅰ组、治疗浓度Ⅱ组的95% *LoA*外点占比分别为8.3%、5.5%、6.0%，均超过阈值（5%），但各分组的线性偏差均接近0，且各组的绝对偏差均在TEa范围内。见表2。

表2 两种方法检测血清锂的相关性及偏差分析

分组	r	回归方程	R^2	95%*LoA*外点占比（%）	绝对线性偏差（mmol/L）	平均绝对偏差（mmol/L）
低浓度组	0.784*	$\hat{Y}_{ICP-MS}=0.149+0.647X_{ISE}$	0.615	8.3	0.000 2 ± 0.041 0	0.022 9 ± 0.050 0
治疗浓度Ⅰ组	0.773*	$\hat{Y}_{ICP-MS}=0.110+0.805X_{ISE}$	0.597	5.5	−0.000 4 ± 0.069 0	−0.015 0 ± 0.072 0
治疗浓度Ⅱ组	0.737*	$\hat{Y}_{ICP-MS}=-0.071+1.008X_{ISE}$	0.543	6.0	0.001 0 ± 0.099 0	−0.064 0 ± 0.099 0
高浓度组	0.870*	$\hat{Y}_{ICP-MS}=-0.600+1.299X_{ISE}$	0.927	2.9	−0.000 3 ± 0.333 0	−0.072 0 ± 0.430 0
总体	0.961*	$\hat{Y}_{ICP-MS}=-0.080+1.066X_{ISE}$	0.924	2.5	0.000 4 ± 0.190 0	−0.026 0 ± 0.194 0

注：*$P<0.01$

3 讨论

当前，临床上血清锂的主要检测方法为ISE法[9]。该方法虽具备成本低廉、操作简便的优势，但易受血清中Na^+、K^+、Ca^{2+}等其他离子的干扰，而使用促凝采血管，以及患者合并使用其他情感稳定剂或含氨基官能团药物，也可能导致测定结果出现假性升高，从而影响临床诊疗判断[10–12]。ICP–MS法检测范围广，适用于血清中金属类药物的浓度检测，灵敏度高，可满足血清中药物痕量分析需求，且兼具多元素/形态同步分析能力，并可基于元素特异性响应，实现检测目标的绝对定量，有效消除血清基质干扰，现已在多类元素检测中得到验证[13–14]。因此，本研究讨论ICP–MS法代替ISE法检测临床血清锂的可行性。

本研究中，ICP–MS法与ISE法的检测结果高度相关（$r=0.980$，$P<0.01$），表明两种方法检测临床血清锂样本单调变化趋势极强，回归方程的决定系数$R^2=0.976$，说明ICP–MS法与ISE法的拟合效果优异，回归方程斜率a为0.964，落在CLSI推荐的0.95~1.05区间，截距绝对值与ISE法参考区间宽度的比值为6%，符合CLSI推荐的≤10%的阈值，表明可对ICP–MS法进行参考区间转移。而参考范围验证则显示98%的临床样本落在转移后的参考区间内，通过率高于CLSI EP28–A3c推荐的90%的阈值，说明转移后的ICP–MS法参考区间对于临床样本有良好的适用性和可靠性，与文献［15］研究结论一致。

在一致性评价上，总体相关系数与决定系数表

明，两种检测方法存在极为显著的单调相关关系，ISE法检测值能够解释ICP–MS法92.4%的变异情况。Bland–Altman一致性分析结果显示，95% *LoA*外点占比为2.5%，低于5%的合格阈值，并且平均绝对偏差、平均线性偏差均趋近于0，这意味着两种方法不存在明显的系统性定向偏差。结合血清锂的TEa，该偏差水平处于临床检测的可接受范围之内，表明两种方法检测结果的绝对差异对临床决策并无实质性影响，ICP–MS法可直接替代ISE法。

分层分析结果显示，在低浓度组、治疗浓度Ⅰ组、治疗浓度Ⅱ组中，相关系数及拟合度处于一般水平，95% *LoA*外点占比在治疗浓度组高于低浓度组，且均超出5%的合格阈值；而高浓度组的相关系数、拟合度及95% *LoA*外点占比表现良好，这说明两种检测方法存在一定偏差，且该偏差随血清锂浓度的升高而减小。这一偏差可能与两种方法的检测原理特性相关，ISE法依赖离子选择性膜与锂离子的特异性结合，在低浓度区间易受血清基质中钠、钾离子的非特异性干扰，从而导致检测变异系数增大；而ICP–MS法基于质量数特异性检测，抗基质干扰能力更强[16]。但无论处于何种浓度梯度，两种方法的平均线性偏差均接近0，平均绝对偏差均符合血清锂的TEa，这表明该偏差不会对两种方法检测血清锂的临床一致性产生影响。

综上所述，ICP–MS法检测血清锂性能可靠，与ISE法一致性良好，可作为临床血清锂检测的有效替代方法，且特别适用于对检测灵敏度和抗干扰能力有较高要求的场合。

[参 考 文 献]

[1] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会, 中国医师协会精神科医师分会, 中国药理学会药源性疾病学委员会, 等. 中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识（2022年版）[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(8): 601–608.

[2] 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.

[3] 贾雷. 浅谈ICP–MS的使用与保养[J]. 现代仪器与医疗, 2021, 27(5): 51–54.

[4] 党晓琦. ICP–MS技术检测人血浆中锂离子浓度的方法的建立及应用[D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2023.

[5] Nawi A M, Chin S F, Jamal R. Simultaneous analysis of 25 trace elements in micro volume of human serum by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP–MS)[J]. Pract Lab Med, 2020, 18: e00142.

[6] 董晓岩. 离子选择电极法与原子吸收光谱法测定血清锂的可比性分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(32): 22.

[7] 邹文毕, 杨永强, 黄光秀, 等. Sekisui CP3000与STA Compact Max凝血分析仪检测项目比对分析[J]. 现代仪器与医疗, 2022, 28(3): 46–49.

[8] 揭小梅, 张华华. 三种不同生化分析仪测定结果的比对试验[J]. 现代仪器与医疗, 2021, 27(3): 69–71.

[9] 张少川, 陈志祥, 黄秋燕, 等. 从室间质量评价分析神经精神科治疗药物监测的发展现状[J]. 中国药房, 2019, 30(1): 136–140.

[10] 果伟, 郭桂欣, 孙川, 等. 碳酸锂与丙戊酸在三级精神病专科医院治疗药物监测现状调查与分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(11): 1347–1352.

[11] 李伟波, 贾黎方. 离子选择电极法与磷酸酶法测定血清锂的比较[J]. 中国医药指南, 2018, 16(12): 9–10.

[12] 曹岩. 直接法和间接法离子选择电极在不同甘油三酯水平血清电解质检测中的一致性比较[J]. 实验室检测, 2025, 3(21): 229–231.

[13] Laur N, Kinscherf R, Pomytkin K, et al. ICP–MS trace element analysis in serum and whole blood[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0233357.

[14] Clases D, de Vega R G. Facets of ICP–MS and their potential in the medical sciences–Part 2: nanomedicine, immunochemistry, mass cytometry, and bioassays[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2022, 414(25): 7363–7386.

[15] Fan X, Li Q, Lin P, et al. A standard addition method to quantify serum lithium by inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. Ann Clin Biochem, 2022, 59(3): 166–170.

[16] Clases D, de Vega R G. Facets of ICP–MS and their potential in the medical sciences–Part 1: fundamentals, stand–alone and hyphenated techniques[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2022, 414(25): 7337–7361.