

## 安全监测

## ICP-MS/MS 测定钆基造影剂中杂质元素的含量\*

倪碧玉<sup>1</sup>, 陈林<sup>2</sup>, 郑超<sup>1</sup>, 黄建华<sup>2</sup>, 谢文<sup>1\*\*</sup>

(1. 常德市第一人民医院, 常德 415003; 2. 湖南省中医药研究院中药研究所, 长沙 410013)

**摘要 目的:** 为满足钆基造影剂分析测试的需求, 确保药品质量和用药安全, 提出电感耦合等离子体串联质谱 (ICP-MS/MS) 测定钆基造影剂中 12 种杂质元素 Cr、Fe、Co、Ni、Cu、V、Zn、As、Cd、Sb、Ba、Pb 的新策略。**方法:** 钆基造影剂经 2% 硝酸溶液稀释后直接采用 ICP-MS/MS 分析, 在冷等离子体 /NH<sub>3</sub>/He 反应模式下消除 V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu 受到的质谱干扰, 在热等离子体 /O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> 反应模式下消除 Zn、As、Cd、Sb、Ba 受到的质谱干扰, 为评价方法的准确可靠性, 采用该方法与高分辨 ICP-MS (HR-ICP-MS) 对标准参考物质 (NIST SRM 1643f) 进行对比分析, 并开展加标回收试验。**结果:** 在优化的条件下, 分析元素的检测限 (LOD) 为 0.014~0.86 ng·L<sup>-1</sup>, 加标回收率为 96.7%~105.8%, RSD 为 1.6%~4.0%; 分析方法和 HR-ICP-MS 的测定值与 NIST SRM 1643f 的参考值基本一致; 统计分析表明, 在 95% 的置信度水平, 2 种方法的对比分析结果无显著性差异。**结论:** 本文建立的分析方法准确可靠, 稳定性好, 精密度高, ICP-MS/MS 结合不同等离子体条件下的反应模式用于钆基造影剂中多元素分析具有推广价值, 可拓展应用于其他领域。

**关键词:** 钆基造影剂; 电感耦合等离子体串联质谱; 杂质元素; 背景等效浓度; 反应模式; 质谱干扰

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2025)05-0880-09

doi: 10.16155/j.0254-1793.2024-1229

## Content determination of impurity elements in gadolinium-based contrast agent by inductively coupled plasma tandem mass spectrometry\*

NI Bi-yu<sup>1</sup>, CHEN Lin<sup>2</sup>, ZHENG Chao<sup>1</sup>, HUANG Jian-hua<sup>2</sup>, XIE Wen<sup>1\*\*</sup>

(1. The First People's Hospital of Changde City, Changde 415003, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410013, China)

**Abstract Objective:** To meet the needs of gadolinium-based contrast agent (GBCA) analysis and testing, and to ensure drug quality and safety, a new strategy for inductively coupled plasma tandem mass spectrometry (ICP-MS/MS) determination of 12 impurity elements (Cr, Fe, Co, Ni, Cu, V, Zn, As, Cd, Ba, Sb, and Pb) in GBCA was proposed. **Methods:** GBCA was diluted with 2% HNO<sub>3</sub> and directly analyzed by ICP-MS/MS. Spectral interferences from V, Cr, Fe, Co, Ni, and Cu were eliminated using cool plasma/NH<sub>3</sub>/He reaction mode. In addition, spectral interferences from Zn, As, Cd, Ba, and Sb were eliminated using hot plasma/O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> reaction mode. To

\* 国家自然科学基金面上项目 (82474502); 湖南省科技厅项目 (2024JK2127, 2022RC1227)

\*\* 通信作者 Tel:(0736) 7788087; E-mail: cdwenxie@163.com

第一作者 Tel:(0736) 7788086; E-mail: hnbyni@163.com

evaluate the accuracy and reliability of the method, the standard reference material (NIST SRM 1643f) was analyzed by comparing the method with high-resolution ICP-MS (HR-ICP-MS), and the spiked recovery experiment was conducted. **Results:** Under optimized conditions, the limits of detection (LOD) of the analytes were 0.014–0.86 ng · L<sup>-1</sup>, the spiked recoveries were 96.7%–105.8%, and the RSDs were 1.6%–4.0%. The HR-ICP-MS determination values were consistent with reference values of NIST SRM 1643f. Statistical analysis showed that there was no significant difference between the measured values of the two methods at a 95% confidence level.

**Conclusion:** The analysis method is accurate, reliable, stable and high precision. The combination of ICP-MS/MS and various reaction modes under different plasma conditions has shown promotion value for multi-element analysis in GBCA and can be extended to other fields.

**Keywords:** gadolinium-based contrast agent; ICP-MS/MS; impurity elements; background equivalent concentration; reaction mode; spectral interference

钆基造影剂 (gadolinium-based contrast agent, GBCA) 具有高顺磁性, 在增强组织弛豫方面有良好的特性, 相对较高的稳定性以及生物体内惰性, 已成为核磁共振成像诊断的必要工具<sup>[1-3]</sup>。GBCA 的包装材料多为药用玻璃, 通常在生产中添加金属氧化物来改善玻璃性能, 当 GBCA 与玻璃内表面相互作用导致玻璃内表面结构破坏时, 这些金属氧化物容易以金属离子的形式迁移进入 GBCA, 影响药品质量和用药安全。为此, 国家食品药品监督管理总局发布了《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》, 提出对迁移至注射剂的金属离子进行定量检查并进行安全性评估<sup>[4]</sup>; 同时, 国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 发布的 Q3D 明确规定了药品中多种杂质元素的每日最大允许暴露量 (PDE)<sup>[5]</sup>。因此, 建立适用于 GBCA 中多元素快速精准测定的分析方法, 对于正确评价 GBCA 质量和确保用药安全具有十分重要的意义。

注射类药物中杂质元素的含量低, 为满足多元素同时分析需求, 2020 年版《中华人民共和国药典》规定使用电感耦合等离子体发射光谱 (ICP-OES) 和电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 检测技术<sup>[6]</sup>。然而, 随着对药物中杂质元素的限量标准愈趋严格, ICP-OES 偏高的检测限难以满足痕量元素的检测要求, 而 ICP-MS 极低的检测限则非常适合注射类药物中多种杂质元素的测定, 并已得到广泛应用<sup>[7-9]</sup>, 但应用于 GBCA 中杂质元素的测定, ICP-MS 仍然面临着挑战。GBCA 的复杂基质组成使质谱干扰变得严重, 传统四极杆 ICP-MS (ICP-QMS) 采用数学校正法, 对于多种干扰或受到未知基体干扰的校正可靠

性差, 无法校正部分多原子离子干扰; 同一等离子体条件下易电离元素形成的强烈背景信号严重影响难电离元素的测定, 偏高的背景等效浓度 (background equivalent concentration, BEC) 导致 ICP-QMS 的检测限差。冷等离子体技术的出现, 为抑制氩基干扰物的形成并降低易电离元素背景信号提供了解决方案<sup>[10]</sup>, 但低温等离子体仅适合分析易电离元素, 对于难电离元素电离不充分, 尤其在高基质样品中信号抑制严重。与冷等离子体技术相比, ICP-QMS 配备碰撞 / 反应池 (CRC) 可以更大程度地消除质谱干扰<sup>[11]</sup>, 但由于来自等离子体的所有离子进入 CRC, 导致 CRC 内发生的碰撞 / 反应选择性差, 消除干扰仍然不彻底。

电感耦合等离子体串联质谱 (ICP-MS/MS) 利用位于 CRC 前后的串联四极杆质量过滤器, 对来自等离子体的所有离子进行双重质量选择, 能预知 CRC 内离子-分子的相互作用历程, 充分发挥了 CRC 消除质谱干扰的潜能, 已广泛应用于生物医药领域<sup>[12-14]</sup>。本文采用 ICP-MS/MS 法测定 GBCA 中的 12 种杂质元素, 提出在不同等离子体条件下, 利用不同反应模式消除质谱干扰, 旨在为无干扰测定 GBCA 中多种杂质元素提供新的分析方法。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与设备

Agilent 8800 型电感耦合等离子体串联质谱仪 (Agilent 公司), 配置八极杆反应系统 (ORS), 一级四极杆质量过滤器 (Q<sub>1</sub>, 位于等离子体和 ORS 之间), 二级四极杆质量过滤器 (Q<sub>2</sub>, 位于 ORS 和检测器之间); Milli-Q 型超纯水机 (Millipore 公司); Element

XR型高分辨电感耦合等离子体质谱仪(Thermo Fisher Scientific公司)。

## 1.2 标准溶液、试剂与样品

V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、As、Cd、Sb、Ba、Pb单元素标准溶液(质量浓度为 $1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ),国家有色金属及电子材料分析测试中心;Li、Sc、Ge、Y、In、Tb、Bi混合内标溶液(质量浓度为 $10\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , p/n 5183-4681), Agilent公司;超纯硝酸(质量浓度为65%), Merck公司;标准参考物质 NIST SRM 1643f(水中的微量元素), 美国国家标准与技术研究院;GBCA样品为钆特酸葡胺注射液(批号 231228TB, 规格为 $15\ \text{mL}:5.654\ \text{g}$ , 江苏恒瑞医药股份有限公司, 编号 A、B)和钆喷酸葡胺注射液(批号 20240506, 规格为 $12\ \text{mL}:5.63\ \text{g}$ , 广州康臣制药有限公司, 编号 C、D)。

## 1.3 实验方法

**1.3.1 样品处理** GBCA样品用体积百分比浓度为2%的硝酸进行100倍稀释,得到样品溶液(若稀释后浓度超出线性范围,进一步稀释至线性范围内);以2%硝酸溶液为空白溶液。

**1.3.2 ICP-MS/MS工作参数** (1)冷等离子体:扫描模式为MS/MS,射频功率600 W,采样深度18 mm,雾化气流速 $0.70\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,补偿气流速 $0.80\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,提取电压1为-160 V,提取电压2为-15 V,反应气为 $\text{NH}_3/\text{He}$ (1/9, He为缓冲气),反应气流速 $1.5\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,八极杆偏置电压-18 V,动能歧视电压-5 V,分析同位素为 $^{51}\text{V}$ 、 $^{52}\text{Cr}$ 、 $^{56}\text{Fe}$ 、 $^{59}\text{Co}$ 、 $^{60}\text{Ni}$ 、 $^{63}\text{Cu}$ 。

(2)热等离子体:扫描模式为MS/MS,射频功率1 550 W,采样深度8 mm,雾化气流速 $0.70\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,补偿气流速 $0.45\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,提取电压1为0 V,提取电压2为-70 V,反应气为 $\text{O}_2/\text{H}_2$ ,反应气流速 $\text{O}_2$ 为 $0.2\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , $\text{H}_2$ 为 $7.0\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,八极杆偏置电压-10 V,动能歧视电压10 V,分析同位素为 $^{68}\text{Zn}$ 、 $^{75}\text{As}$ 、 $^{111}\text{Cd}$ 、 $^{121}\text{Sb}$ 、 $^{138}\text{Ba}$ 、 $^{206}\text{Pb}$ 。

**1.3.3 ICP-MS/MS分析** 采用2%的硝酸稀释单元素标准溶液,分别配制不同浓度梯度的系列分析元素校准溶液。在优化的质谱工作条件下分别测定校准溶液、空白溶液和样品溶液,在测试过程中采用“T”型混合接头在线加入 $1\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的内标混合溶液(2%的硝酸稀释混合内标溶液)。在冷等离子体/ $\text{NH}_3/\text{He}$ 反应模式下,测定V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu;在热等离子体/ $\text{O}_2/\text{H}_2$ 反应模式下,测定Zn、As、Cd、Sb、Ba;在热等离子体无气模式下,测定Pb。根据分析元素与内

标元素的相对信号强度所对应的校准溶液浓度建立校准曲线,并进行线性回归,计算样品溶液中分析元素的含量。

## 2 结果与分析

### 2.1 等离子体/质谱模式的选择

GBCA的基质浓度高,成分组成复杂,在等离子体中电离会形成大量离子,干扰分析元素的测定,尤其是对低质荷比( $m/z$ )元素的干扰更加严重<sup>[15]</sup>。低温冷等离子体通过抑制Ar的电离,同时抑制难电离元素的电离,减少了大量质谱干扰的生成,但不可避免地仍然存在少量干扰。同时,难电离分析元素在冷等离子体内过低的电离效率无法实现高灵敏准确测定。因此,本文对于第一电离相对较低的分析元素V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu,采用冷等离子体条件进行测定;而对于其他分析元素,则采用热等离子体条件进行测定。

在冷等离子体条件下,分别考察了分析同位素 $^{51}\text{V}$ 、 $^{52}\text{Cr}$ 、 $^{56}\text{Fe}$ 、 $^{59}\text{Co}$ 、 $^{60}\text{Ni}$ 、 $^{63}\text{Cu}$ 在单四极杆(SQ)无气模式( $Q_1$ 仅作为离子导杆模拟传统的ICP-QMS)、MS/MS( $Q_1$ 、 $Q_2$ 均具有质量过滤功能)无气模式和 $\text{NH}_3/\text{He}$ 反应模式下BEC的变化。从图1可以看出,在SQ无气模式下,由于来自等离子体的所有离子均进入了ORS,即使低温冷等离子体抑制了Ar以及难电离元素的电离,但仍然有少量Ar基离子形成,由于干扰没有消除,所有分析元素的BEC均处于最大值;在MS/MS无气模式下,由于 $Q_1$ 阻止了大量来自等离子体的非目标离子进入ORS,降低了背景信号,虽然没有发挥反应模式的潜能,但仍然降低了所有分析元素的BEC;在 $\text{NH}_3/\text{He}$ 反应模式下,高反应活性的 $\text{NH}_3$ 与干扰离子发生质量转移反应<sup>[16]</sup>,虽然也有少量 $^{51}\text{V}^+$ 、 $^{52}\text{Cr}^+$ 、 $^{56}\text{Fe}^+$ 、 $^{59}\text{Co}^+$ 、 $^{60}\text{Ni}^+$ 、 $^{63}\text{Cu}^+$ 与 $\text{NH}_3$ 发生了质量转移反应,但主要产物离子仍然保留原态,利用原位质量法大幅降低了分析元素的BEC。因此,对于V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu的测定,本文在冷等离子体/ $\text{NH}_3/\text{He}$ 反应模式下,利用原位质量法消除干扰。

高温热等离子体提高难电离元素电离效率的同时,大量Ar基干扰离子的形成使质谱干扰变得更加复杂<sup>[17]</sup>。在热等离子体条件下,分别考察了分析同位素 $^{68}\text{Zn}$ 、 $^{75}\text{As}$ 、 $^{111}\text{Cd}$ 、 $^{121}\text{Sb}$ 、 $^{138}\text{Ba}$ 、 $^{206}\text{Pb}$ 在SQ无气模式、MS/MS无气模式、 $\text{O}_2$ 反应模式和 $\text{O}_2/\text{H}_2$ 反应模式下BEC的变化。从图2可以看出:在SQ无气模式, $^{68}\text{Zn}$ 和 $^{75}\text{As}$ 的BEC较大, $^{111}\text{Cd}$ 、 $^{121}\text{Sb}$ 和 $^{138}\text{Ba}$ 的BEC

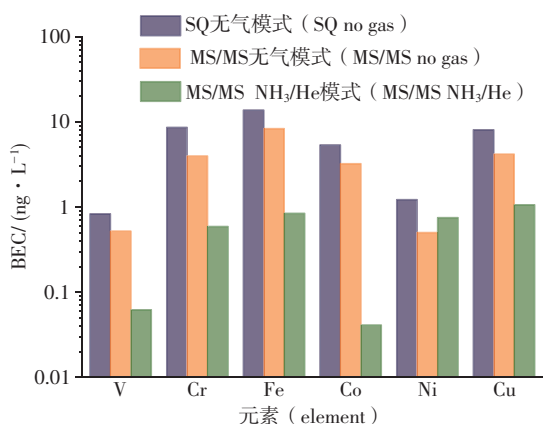


图1 冷等离子体条件下不同质谱模式对分析元素 BECs 的影响  
Fig. 1 The influences of different mass spectrometry modes on the BECs of analytes under cool plasma conditions

较小,而<sup>206</sup>Pb的BEC最小,这是由于<sup>68</sup>Zn和<sup>75</sup>As主要受到了来自Ar基离子的干扰,而<sup>111</sup>Cd、<sup>121</sup>Sb、<sup>138</sup>Ba、<sup>206</sup>Pb受到的干扰来自非Ar基离子,其中<sup>206</sup>Pb的质谱干扰几乎可以忽略不计;在MS/MS无气模式,所有分析元素的BEC均略有降低,但<sup>206</sup>Pb的BEC降低幅度较小;在O<sub>2</sub>反应模式,利用原位质量法获得<sup>68</sup>Zn、<sup>138</sup>Ba、<sup>206</sup>Pb的BEC几乎无变化(由于<sup>68</sup>Zn<sup>+</sup>、<sup>138</sup>Ba<sup>+</sup>、<sup>206</sup>Pb<sup>+</sup>与O<sub>2</sub>发生质量转移反应的产率不能满足分析要求,无法利用O<sub>2</sub>质量转移法进行测定),而<sup>111</sup>Cd的BEC得到明显改善,基于<sup>75</sup>As<sup>+</sup>和<sup>121</sup>Sb<sup>+</sup>与O<sub>2</sub>可以发生高效O原子转移反应,利用质量转移法测定<sup>75</sup>As<sup>+</sup>和<sup>121</sup>Sb<sup>+</sup>也进一步降低了BEC;在O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>反应模式,H<sub>2</sub>的加入能迅速与Ar基离子结合<sup>[18]</sup>,彻底消除Ar

基离子干扰,表现为<sup>68</sup>Zn、<sup>75</sup>As、<sup>111</sup>Cd、<sup>138</sup>Ba的BEC继续降低,而<sup>121</sup>Sb和<sup>206</sup>Pb的BEC无变化。因此,对于Zn、As、Cd、Sb、Ba的测定,本文在热等离子体/O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>反应模式下,利用原位质量法消除干扰;对于As、Sb的测定,在热等离子体/O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>反应模式下,利用质量转移法消除干扰。在热等离子体条件下,由于Pb受到的干扰可以忽略不计,其BEC在MS/MS模式下几乎无变化,因此,本文选择热等离子体在MS/MS/无气体模式下进行测定。

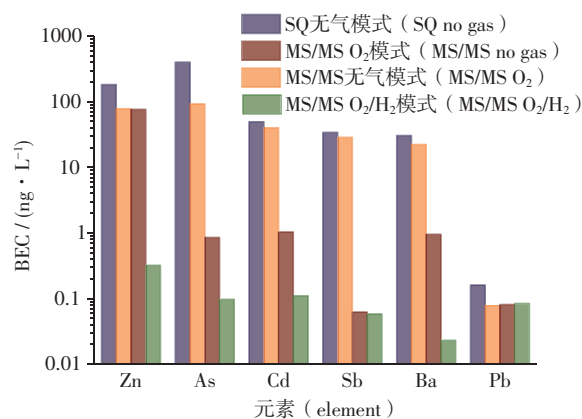


图2 热等离子体条件下不同质谱模式对分析元素 BECs 的影响  
Fig. 2 The influences of different mass spectrometry modes on the BECs of analytes under hot plasma conditions

基于分析元素电离能高低选择冷、热等离子体,并利用不同反应模式消除干扰,从表1可以看出,所有分析元素获得了高灵敏度,除Cu的BEC略高于1.0 ng · L<sup>-1</sup>外,其余所有元素的BEC均低于1.0 ng · L<sup>-1</sup>。

表1 不同模式下分析元素的灵敏度和 BECs

Tab. 1 Sensitivities and BECs of analytes in different modes

同位素 (isotope)	等离子体 (plasma)	反应气 (reaction gas)	质量对 (mass pair)/(Q <sub>1</sub> → Q <sub>2</sub> )	检测离子 (determined ion)	灵敏度 (sensitivity)/(cps · L · μg <sup>-1</sup> )	BEC/(ng · L <sup>-1</sup> )
<sup>51</sup> V	Cool	NH <sub>3</sub> /He	51 → 51	<sup>51</sup> V <sup>+</sup>	44 500	0.062
<sup>52</sup> Cr	Cool	NH <sub>3</sub> /He	52 → 52	<sup>52</sup> Cr <sup>+</sup>	42 300	0.59
<sup>56</sup> Fe	Cool	NH <sub>3</sub> /He	56 → 56	<sup>56</sup> Fe <sup>+</sup>	50 500	0.84
<sup>59</sup> Co	Cool	NH <sub>3</sub> /He	59 → 59	<sup>59</sup> Co <sup>+</sup>	46 100	0.041
<sup>60</sup> Ni	Cool	NH <sub>3</sub> /He	60 → 60	<sup>60</sup> Ni <sup>+</sup>	9 560	0.75
<sup>63</sup> Cu	Cool	NH <sub>3</sub> /He	63 → 63	<sup>63</sup> Cu <sup>+</sup>	23 800	1.06
<sup>68</sup> Zn	Hot	O <sub>2</sub> /H <sub>2</sub>	68 → 68	<sup>68</sup> Zn <sup>+</sup>	5 930	0.32
<sup>75</sup> As	Hot	O <sub>2</sub> /H <sub>2</sub>	75 → 91	<sup>75</sup> As <sup>16</sup> O <sup>+</sup>	6 260	0.097
<sup>111</sup> Cd	Hot	O <sub>2</sub> /H <sub>2</sub>	111 → 111	<sup>111</sup> Cd <sup>+</sup>	6 850	0.11
<sup>121</sup> Sb	Hot	O <sub>2</sub> /H <sub>2</sub>	121 → 137	<sup>121</sup> Sb <sup>16</sup> O <sup>+</sup>	9 010	0.058
<sup>138</sup> Ba	Hot	O <sub>2</sub> /H <sub>2</sub>	138 → 138	<sup>138</sup> Ba <sup>+</sup>	7 360	0.023
<sup>206</sup> Pb	Hot	no gas	206 → 206	<sup>206</sup> Pb <sup>+</sup>	18 400	0.078

### 2.2 反应气流速的优化

冷等离子体/NH<sub>3</sub>/He反应模式下,考察了NH<sub>3</sub>流速对V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu的BEC的影响,结果见图3。增大NH<sub>3</sub>流速,所有分析元素的BEC逐渐降低,表明干扰离子逐渐消除,当NH<sub>3</sub>流速分别达到1.6、1.5、1.5、1.4、1.6、1.3 mL·min<sup>-1</sup>后,增大NH<sub>3</sub>流速,6个分析元素的BEC开始缓慢增大,表明此时干扰离子与NH<sub>3</sub>的反应已完成,干扰已被彻底消除。因此,本文优化后NH<sub>3</sub>的最佳流速为1.5 mL·min<sup>-1</sup>,确保所有分析元素均具有较低的BEC。

在热等离子体模式下,考察了O<sub>2</sub>流速对Zn、As、Cd、Sb、Ba的BEC的影响。从图4-A可以看出,增大O<sub>2</sub>流速,Zn的BEC几乎无变化,As、Cd、Sb、Ba的BEC迅速下降,表明As、Cd、Sb、Ba的质谱干扰逐渐得到消除,当O<sub>2</sub>流速分别达到0.18、0.20、0.16、0.20 mL·min<sup>-1</sup>时,As、Cd、Sb、Ba的BEC降至最低,干扰最大程度地被消除,此后继续增大O<sub>2</sub>流速,As、Cd、Sb、Ba的BEC开始缓慢增大。为确保As、Cd、Sb、Ba的BEC处于较低水平,优化选择O<sub>2</sub>的流速为0.20 mL·min<sup>-1</sup>。固定O<sub>2</sub>的流速为0.20 mL·min<sup>-1</sup>,考察了H<sub>2</sub>流速对Zn、As、Cd、Sb、Ba的BEC的影响。从图4-B可以看出,随着

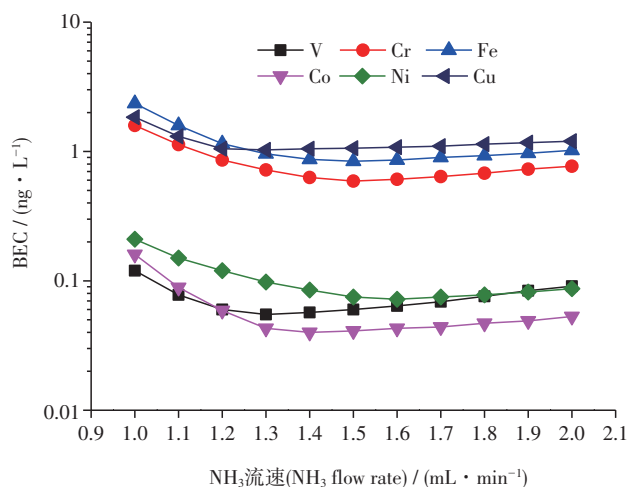


图3 冷等离子体条件下NH<sub>3</sub>流速对分析元素BECs的影响  
Fig. 3 The influences of NH<sub>3</sub> flow rate on the BECs of analytes under cool plasma conditions

H<sub>2</sub>流速的增大,Zn、As、Cd、Ba的BEC逐渐降低,而Sb的BEC基本不变,表明在O<sub>2</sub>中加入H<sub>2</sub>后,能进一步消除Zn、As、Cd、Ba受到的干扰,当H<sub>2</sub>流速分别达到6.0、6.5、7.0、6.5 mL·min<sup>-1</sup>时,Zn、As、Cd、Ba的BEC最小,随后增大H<sub>2</sub>的流速,Zn、As、Cd、Ba的BEC开始缓慢增大。因此,确定H<sub>2</sub>的最佳流速为7.0 mL·min<sup>-1</sup>。

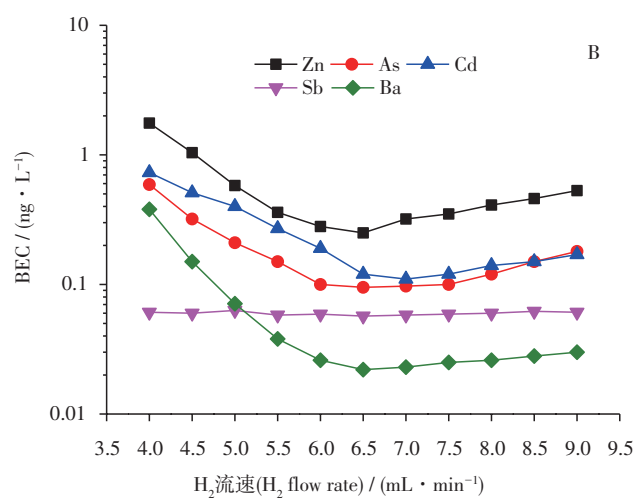
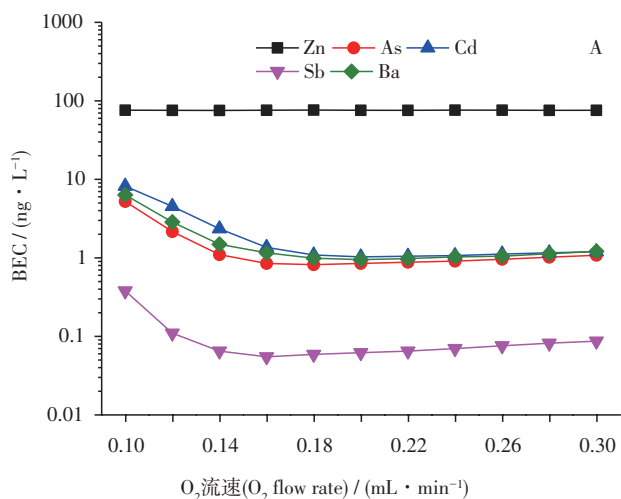


图4 热等离子体条件下O<sub>2</sub>(A)和H<sub>2</sub>(B)的流速对分析元素BECs的影响

Fig. 4 The influences of O<sub>2</sub>(A) and H<sub>2</sub>(B) flow rate on the BECs of analytes under hot plasma conditions

### 2.3 分析元素的长时间稳定性

Gd属于易电离能元素(第一电离能为6.15 eV),在热等离子体中易电离,但GBCA中的Gd基质浓度高,即使将GBCA稀释100倍,其Gd基质浓度仍然高达786 mg·L<sup>-1</sup>,低温冷等离子体仍然存在基质电离不充分,故而有基质在ICP-MS/MS的离子接口沉积的风

险,影响分析信号的稳定。为评价分析元素的长时间稳定性,向GBCA样品溶液中加入1 μg·L<sup>-1</sup>分析元素标准溶液,每隔10 min重复测定6次分析元素的信号强度,计算分析元素在2 h内归一化信号的变化情况,结果见图5。可以看出,所有分析元素的归一化信号在1 ± 0.05,验证了分析方法的长时间稳定性好。

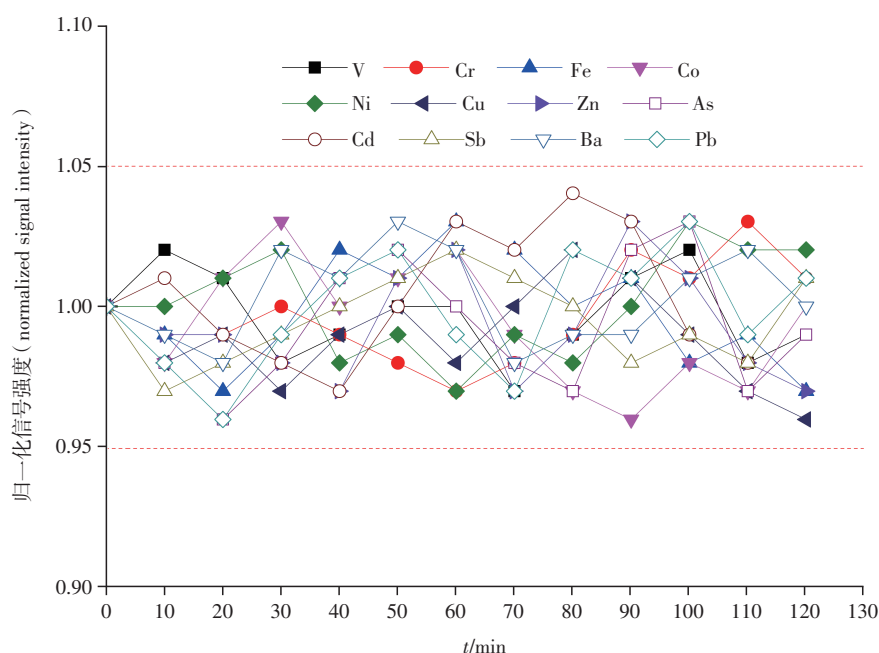


图 5 在 2 h 内 GBCA 样品溶液中分析元素的归一化信号强度

Fig. 5 Normalized signal intensities of analytes in GBCA sample solution within 2 h

2.4 分析方法的性能评价

采用系列校准溶液评价分析元素的线性,通过连续测定 10 次空白溶液(2% 的硝酸)的 3 倍和 10 倍标准偏差所对应的浓度,得到分析元素的检测限

(LOD)和定量限(LOQ),结果见表 2。所有分析元素均具有良好的线性关系( $r \geq 0.9998$ ),LOD 在  $0.014 \sim 0.86 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,LOQ 在  $0.046 \sim 2.87 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,所有分析元素的 LOD 均  $< 1.0 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

表 2 分析元素的校准数据、LODs 和 LOQs

Tab. 2 Calibration data, LODs, and LOQs of analytes

同位素 (isotope)	线性范围 (linear range) / ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$r$	LOD/ ( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	LOQ/ ( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )
$^{51}\text{V}$	0.000 1~50.0	1.000	0.037	0.12
$^{52}\text{Cr}$	0.002~50.0	0.999 8	0.45	1.50
$^{56}\text{Fe}$	0.001~50.0	1.000	0.38	1.28
$^{59}\text{Co}$	0.000 1~50.0	0.999 8	0.022	0.072
$^{60}\text{Ni}$	0.001~50.0	0.999 9	0.31	1.03
$^{63}\text{Cu}$	0.003~50.0	0.999 8	0.86	2.87
$^{68}\text{Zn}$	0.001~50.0	1.000	0.27	0.90
$^{75}\text{As}$	0.000 2~50.0	0.999 8	0.062	0.21
$^{111}\text{Cd}$	0.000 2~50.0	0.999 9	0.070	0.23
$^{121}\text{Sb}$	0.001~50.0	1.000	0.029	0.098
$^{138}\text{Ba}$	0.000 1~50.0	0.999 9	0.014	0.046
$^{206}\text{Pb}$	0.000 2~50.0	1.000	0.053	0.18

采用本方法和 HR-ICP-MS 法对标准参考物质重复测定 6 次,选择  $t$  检验法对 2 种方法的测定结果进行统计学分析,考察本方法的准确可靠性。从表 3 可以看出,本方法的测定结果与标准

参考物质的参考值基本一致,统计学分析表明,在 95% 的置信水平,本方法与 HR-ICP-MS 法的测定结果无显著性差异( $P > 0.05$ ),表现出良好的准确性。

表 3 标准参考物质 ( NIST SRM 1643f ) 的分析结果

Tab. 3 Analytical results for analytes in standard reference material (NIST SRM 1643f)

元素 ( element )	认证值 ( certified )/( mg · L <sup>-1</sup> )	测定值 ( found )/( mg · L <sup>-1</sup> )		<i>t</i> 检验 ( <i>t</i> test ) <i>P</i>
		ICP-MS	HR-ICP-MS	
V	36.07 ± 0.28	36.22 ± 0.35	36.30 ± 0.41	0.72
Cr	18.50 ± 0.10	18.43 ± 0.26	18.39 ± 0.27	0.79
Fe	93.44 ± 0.78	93.71 ± 0.88	93.86 ± 0.84	0.77
Co	25.30 ± 0.17	25.41 ± 0.32	25.28 ± 0.30	0.48
Ni	59.8 ± 1.4	60.05 ± 1.68	59.97 ± 1.52	0.93
Cu	21.66 ± 0.71	21.46 ± 0.82	21.22 ± 0.57	0.60
Zn	74.4 ± 1.7	75.03 ± 1.25	74.60 ± 1.41	0.59
As	57.42 ± 0.38	57.20 ± 0.60	57.08 ± 0.64	0.74
Cd	5.89 ± 0.13	5.93 ± 0.18	6.11 ± 0.30	0.24
Sb	55.45 ± 0.40	55.19 ± 0.69	55.30 ± 0.73	0.79
Ba	518.2 ± 7.3	521.0 ± 8.22	526.2 ± 9.51	0.33
Pb	18.49 ± 0.084	18.53 ± 0.20	18.61 ± 0.29	0.59

选取 1 个待测样品 ( 钆特酸葡胺注射液, 样品编号 A ) 进行加标回收试验。根据待测样品中分析元素的测定值, 向待测样品中加入分析元素标准溶液, 经 100 倍稀释后, 采用本方法对加标样品溶液重复

测定 6 次, 计算分析元素的加标回收率和 RSD, 结果见表 4。分析元素的加标回收率为 96.7%~105.8%, RSD 为 1.6%~4.0%, 验证了本方法的精密度高, 准确性好。

表 4 分析元素的加标回收率和 RSD ( *n*=6 )

Tab. 4 The spiked recoveries and RSDs of the analytes

元素 ( element )	测定值 ( found )/( mg · L <sup>-1</sup> )	RSD/%	加标值 ( added )/( mg · L <sup>-1</sup> )	加标测定值 ( total found )/( mg · L <sup>-1</sup> )	回收率 ( recovery )/%
V	1.29 ± 0.02	1.6	5.00	6.34 ± 0.16	101.0
Cr	1.83 ± 0.04	2.2	5.00	6.72 ± 0.13	97.8
Fe	35.60 ± 0.82	2.3	50.0	84.15 ± 3.08	97.1
Co	146.5 ± 4.23 <sup>*</sup>	2.9	200	351.2 ± 12.7 <sup>*</sup>	102.4
Ni	4.01 ± 0.16	4.0	5.00	9.30 ± 0.25	105.8
Cu	2.29 ± 0.05	2.2	5.00	7.19 ± 0.12	98.0
Zn	8.52 ± 0.30	3.5	5.00	13.43 ± 0.50	98.2
As	152.3 ± 4.31 <sup>*</sup>	2.8	200	360.1 ± 11.6 <sup>*</sup>	103.9
Cd	48.89 ± 1.67 <sup>*</sup>	3.4	50.0	97.52 ± 2.93 <sup>*</sup>	97.3
Sb	88.06 ± 1.84 <sup>*</sup>	2.1	50.0	139.4 ± 1.84 <sup>*</sup>	102.7
Ba	52.15 ± 0.93	1.8	50.0	101.8 ± 2.77	99.3
Pb	65.25 ± 2.01 <sup>*</sup>	3.1	50.0	113.6 ± 3.19 <sup>*</sup>	96.7

注 ( note ): <sup>\*</sup>. ng · L<sup>-1</sup>

### 2.5 GBCA 样品分析

选取钆特酸葡胺注射液 ( 样品编号 A、B ) 和钆

喷酸葡胺注射液 ( 样品编号 C、D ), 采用本方法进行分析, 每个样品重复测定 6 次。根据 FDA 对 GBCA

的最大允许剂量  $0.3 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 折算出每日最大用量为 42 mL (按 70 kg 计)。取分析元素含量最高的样品计算注射 GBCA 后分析元素的最大可能日摄入量, 对照各元素 PDE 限量标准, 从表 5 可以看出, 不同 GBCA 样品中杂质元素含量存在一定差异, 4 个 GBCA 中所有分析元素的最大可能日摄入量远低

PDE 限量标准。虽然 GBCA 12 种杂质元素的含量均无低剂量长期风险和高剂量短期风险, 但可以通过优化原材料选择, 采用先进的生产技术和工艺, 加强质量检测和不良反应监测, 建立档案分析杂质元素的来源、种类和含量变化趋势, 为生产工艺改进和质量控制提供依据, 从而进一步降低 GBCA 中杂质元素的含量。

表 5 GBCA 样品的分析结果

Tab. 5 Analytical results of GBCA samples

元素 (element)	含量 (content) / ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )				最大可能摄入量 (maximum possible intake) / ( $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )	PDE/ ( $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )
	A	B	C	D		
V	$1.29 \pm 0.02$	$2.70 \pm 0.06$	$0.86 \pm 0.03$	$1.43 \pm 0.03$	0.11	10
Cr	$1.83 \pm 0.04$	$1.97 \pm 0.08$	$3.90 \pm 0.11$	$5.25 \pm 0.49$	0.22	1 100
Fe	$35.6 \pm 0.82$	$41.3 \pm 1.62$	$30.5 \pm 0.74$	$18.7 \pm 0.50$	1.75	1 300
Co	$146.5 \pm 4.23^*$	$82.1 \pm 2.37^*$	$60.2 \pm 1.37^*$	$122.3 \pm 3.16^*$	0.006 3	5
Ni	$4.01 \pm 0.16$	$2.39 \pm 0.06$	$6.25 \pm 0.18$	$7.10 \pm 0.57$	0.30	20
Cu	$2.29 \pm 0.05$	$1.04 \pm 0.02$	$1.38 \pm 0.06$	$0.96 \pm 0.02$	0.096	300
Zn	$8.52 \pm 0.30$	$11.05 \pm 0.33$	$16.31 \pm 0.45$	$11.87 \pm 0.25$	0.69	1 300
As	$152.3 \pm 4.31^*$	$262.9 \pm 7.87^*$	$102.5 \pm 3.06^*$	$182.3 \pm 7.41^*$	0.072	15
Cd	$48.89 \pm 1.67^*$	$70.7 \pm 1.85^*$	$144.6 \pm 5.87^*$	$93.2 \pm 3.02^*$	0.059	2
Sb	$88.06 \pm 1.84^*$	$131.5 \pm 3.66^*$	$187.3 \pm 7.12^*$	$74.8 \pm 2.10^*$	0.08	90
Ba	$52.15 \pm 0.93$	$102.3 \pm 3.20$	$77.84 \pm 2.65$	$60.50 \pm 2.35$	4.30	700
Pb	$65.25 \pm 2.01^*$	$77.38 \pm 1.56^*$	$85.0 \pm 2.43^*$	$109.6 \pm 1.97^*$	0.004 6	5

注 (note): \*,  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

### 3 结论

本文建立了同时测定 GBCA 中 12 种杂质元素的分析方法。在 ICP-MS/MS 的冷等离子体和热等离子体条件下, 分别采用  $\text{NH}_3/\text{He}$  反应模式和  $\text{O}_2/\text{H}_2$  反应模式可彻底消除质谱干扰。通过分析经认证的标准参考物质, 验证了分析方法的可重复性和准确可靠性。尽管对 GBCA 中杂质元素含量的测定极具挑战性, 但所建立的分析方法在  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$  水平上实现了 GBCA 中 12 种杂质元素的高灵敏精准测定, 可用于 GBCA 的质量控制与风险评估, 也可拓展应用于其他领域。

### 参考文献

[1] TYLER J, FRAUM MD, DANIEL R, *et al.* Gadolinium-based contrast agents: a comprehensive risk assessment [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(2): 338

[2] ROGOSNITZKY M, BRANCH S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms [J].

*Biomaterials*, 2016, 29: 365

[3] RUDNICK MR, WAHBA IM, LEONBERG-YOO AK, *et al.* Risks and options with gadolinium-based contrast agents in patients with CKD: a review [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(4): 517

[4] 国家食品药品监督管理总局. 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则 (试行) [S]. 2015

China Food and Drug Administration. Technical Guidance Principles for the Compatibility Study between Chemical Injection Drugs and Pharmaceutical Glass Packaging Containers (Trial) [S]. 2015

[5] ICH. ICH Q3D Guideline for Elemental Impurities [S]. 2018

[6] 中华人民共和国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020: 78

ChP 2020. Vol IV [S]. 2020: 78

[7] PINHEIRO FC, NOBREGA JA. An overview of sample preparation procedures for determination of elemental impurities in medicines [J]. *Microchem J*, 2022, 175: 107189

[8] 高梓真, 李磊, 许如玲, 等. ICP-MS 法测定盐酸阿芬太尼注射液中 25 种元素杂质的含量 [J]. *药物分析杂志*, 2024, 44(2): 280

GAO ZZ, LI L, XU RL, *et al.* Determination of 25 elements impurities in alfentanil hydrochloride injection by ICP-MS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2024, 44(2): 280

- [ 9 ] SHCHUKIN VM, ZHIGILEI ES, ERINA AA, *et al.* Validation of an ICP-MS method for the determination of mercury, lead, cadmium, and arsenic in medicinal plants and related drug preparations [ J ]. *Pharm Chem J*, 2020, 54: 968
- [ 10 ] CHOI MS, RYU JS, PARK HY, *et al.* Precise determination of the lithium isotope ratio in geological samples using MC-ICP-MS with cool plasma [ J ]. *J Anal At Spectrom*, 2013, 28 ( 4 ): 505
- [ 11 ] YAMADA N. Kinetic energy discrimination in collision/reaction cell ICP-MS: theoretical review of principles and limitations [ J ]. *Spectrochim Acta B*, 2015, 110: 31
- [ 12 ] HOU XL, ZHANG WC, WANG YY. Determination of femtogram-level plutonium isotopes in environmental and forensic samples with high-level uranium using chemical separation and ICP-MS/MS measurement [ J ]. *Anal Chem*, 2019, 91 ( 18 ): 11553
- [ 13 ] HOGMARM KJ, ZACK T, KARLSSON AKO, *et al.* In situ Rb-Sr and K-Ca dating by LA-ICP-MS/MS: an evaluation of N<sub>2</sub>O and SF<sub>6</sub> as reaction gases [ J ]. *J Anal At Spectrom*, 2017, 32 ( 2 ): 305
- [ 14 ] KLENCAR B, BOLEA-FERNANDEZ E, FLOREZ MR, *et al.* Determination of the total drug-related chlorine and bromine contents in human blood plasma using high performance liquid chromatography-tandem ICP-mass spectrometry ( HPLC-ICP-MS/MS ) [ J ]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 124: 112
- [ 15 ] YANG H, FU L, HUANG J, *et al.* Accurate determination of selenium in the serum with gadolinium-based magnetic resonance imaging contrasting agents by inductively coupled plasma tandem-mass spectrometry [ J ]. *Atom Spectrosc*, 2024, 45 ( 3 ): 191
- [ 16 ] XU Y, LI C, YU H, *et al.* Rapid determination of plutonium isotopes in small samples using single anion exchange separation and ICP-MS/MS measurement in NH<sub>3</sub>-He mode for sediment dating [ J ]. *Talanta*, 2022, 240, 123152
- [ 17 ] COTTA AJB, ENZWEILER J. Quantification of major and trace elements in water samples by ICP-MS and collision cell to attenuate Ar and Cl-based polyatomic ions [ J ]. *J Anal At Spectrom*, 2009, 24 ( 10 ): 1406
- [ 18 ] RUSSELL B, GODDARD SL, MOHAMUD H, *et al.* Applications of hydrogen as a collision and reaction cell gas for enhanced measurement capability applied to low level stable and radioactive isotope detection using ICP-MS/MS [ J ]. *J Anal At Spectrom*, 2021, 36 ( 12 ): 2704

( 本文于 2024 年 10 月 28 日收到 )