尚晓晨,刘乐怡,温东森,等.基于 ICP-MS/MS 的全血多元素高通量分析方法的建立及其在人群暴露特征分析中的应用 [J]. 中国环境科学, 2025,45(9): 5264-5276.
Shang X C, Liu L Y, Wen D S, et al. Development of a high-throughput multi-element analysis method for whole blood using ICP-MS/MS and its application in population exposure characterization [J]. China Environmental Science, 2025,45(9):5264-5276.

基于 ICP-MS/MS 的全血多元素高通量分析方法的建立及其在人群暴露特征分析中的应用

尚晓晨[1],刘乐怡[1],温东森[2],李 杰[3],候雯玥[1],吴 昊[1],刘鹏宇[1],曹素珍[1*],段小丽[1] (1.北京科技大学能源与环境工程学院,北京 100083；2.中化商务有限公司,北京 100073；3.北京科技大学自然科学基础实验中心,北京 100083)

摘要：准确测量金属元素组的内暴露对于疾病的早期判定至关重要. 基于电感耦合等离子体串联质谱法(ICP-MS/MS),建立并优化了全血中 35 种金属和类金属元素的分析,该方法具有良好的线性(R^2>0.998)、灵敏度(最低检出限低至 2.0ng/L)、精密度(<15%)和准确度(加标回收率 76.2%~124%).应用该方法,分析了中国某有色金属冶炼厂附近 211 名中老年居民全血中的 35 种元素含量,验证了方法稳健性的同时,探究了该地区人群血液中金属和类金属元素的暴露特征.研究结果显示,该地区人群中 Pb、Cd 等与金属冶炼相关的有毒有害元素的浓度水平较高,部分人体必需元素和有毒有害元素表现出性别和年龄相关的差异性(P<0.05).本研究提供了一种高通量定量全血元素组的方法,验证了该方法在大样本人群样本分析中的适用性,并为冶炼区人群金属联合暴露特征的识别和健康风险评估提供了可靠工具.基于本研究建立的方法,可进一步扩展目标元素种类.

关键词：电感耦合等离子体串联质谱法(ICP-MS/MS)；全血金属和类金属元素分析；内暴露特征
中图分类号：X503.1,R446.1,O657.63 **文献标识码**：A **文章编号**：1000-6923(2025)09-5264-13

Development of a high-throughput multi-element analysis method for whole blood using ICP-MS/MS and its application in population exposure characterization. SHANG Xiao-chen[1], LIU Le-yi[1], WEN Dong-sen[2], LI Jie[3], HOU Wen-yue[1], WU Hao[1], LIU Peng-yu[1], CAO Su-zhen[1*], DUAN Xiao-li[1] (1.School of Energy and Environmental Engineering, University of Science and Technology Beijing, Beijing 100083, China; 2.Sinochem Commerce CO., LTD, Beijing 100073, China; 3.Basic Experimental Center for Natural Science, University of Science and Technology Beijing, Beijing 100083, China). *China Environmental Science*, 2025, 45(9)：5264~5276

Abstract：Accurate measurement of internal exposure to metal(loid) mixtures is crucial for early identification of disease risk. In this study, a multi-element analytical method based on inductively coupled plasma tandem mass spectrometry (ICP-MS/MS) was developed and optimized for the quantification of 35metals and metalloids in whole blood. The method demonstrated excellent linearity (R^2>0.998), high sensitivity (limits of detection as low as 2.0ng/L), good precision (coefficient of variation < 15%), and acceptable accuracy (spike recovery rates ranging from 76.2% to 124%). The performance of this method was further validated by its application to whole blood samples collected from 211middle-aged and elderly residents living near a non-ferrous metal smelting area in China. Moreover, this application facilitated an assessment of population-level exposure characteristics of 35target elements. Elevated concentrations of toxic elements such as Pb and Cd—associated with smelting activities—were observed, while statistically significant variations across sex and age groups suggested potential demographic determinants of exposure heterogeneity(P < 0.05). This high-throughput quantitative approach to whole-blood metallomics holds great potential for elucidating the biological roles of multiple elements, and provides a robust analytical foundation for exposure assessment, environmental risk evaluation, and the development of health interventions in populations affected by industrial activities. The established protocol could be further expanded to encompass a broader range of target elements in future studies.

Key words：ICP-MS/MS；metals and metalloids analysis in whole blood；internal exposure characteristic

金属和类金属元素在维持生命活动中扮演着关键角色,它们广泛参与酶催化、细胞信号传导、线粒体能量代谢、激素合成及氧化还原等生命过程,其稳态调控也与多种疾病的发生发展密切相关[1].与此同时,Pb、Cd、Hg 等非必需元素则因其毒性与累积性引发广泛关注[2-3].随着暴露评估从环境介质逐步转向体内暴露,血液中金属元素作为真实反映个体暴露负荷的生物标志物,在环境流行病学研究中的

收稿日期：2025-02-17
基金项目：国家重点研发计划基金资助项目(2023YFC3905103, 2022YFC3701303)
* 责任作者, 副教授, love-lmd@163.com

价值日益凸显.研究表明,血液中多种元素的协同变化不仅与代谢紊乱、氧化应激密切相关,还可能影响心血管、神经系统乃至肿瘤的发生进程[3-5].因此,系统评估人群的全血金属和类金属元素暴露谱,对于环境健康风险的早期识别与干预具有重要意义.为此,需要建立一种可靠、灵敏,适用于全血基质的多元素分析技术.

电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)因其线性范围宽、灵敏度高和多元素同步检测能力,成为血液元素分析的主流技术[6,9].然而,传统单四极杆 ICP-MS 在面对较为复杂的生物基质时,常受到多原子离子干扰、基体效应和空间电荷效应等因素的影响.近年来,串联质谱(ICP-MS/MS)通过在2个四极杆之间设置碰撞/反应池,并结合双质量筛选机制,有效提升了分析的准确性与抗干扰能力,可显著降低多原子离子的谱线重叠和背景干扰,提升痕量元素的检测准确性与特异性,该技术已在血清、血浆等生物样本中成功应用于 Ti、As、Se 等易受干扰元素的高精度测定以及多元素高通量的测定[10,14].但全血样本相较于血清和血浆,其基质更加复杂,不仅含有大量细胞成分、蛋白质与脂类物质,还存在元素结合形式多样、分布异质性等特点.因此,在使用 ICP-MS/MS 对全血元素进行高通量检测时,仍需对前处理方式、消解效率、定量分析等环节进行进一步优化,以实现对常量与痕量元素的准确同步测定.

综上,本文拟通过优化全血的前处理过程,结合 ICP-MS/MS 的分组定量策略和干扰消除模式,建立全血中浓度覆盖 ng/L~g/L 的 35 种金属和类金属元素的高通量分析方法,通过线性范围、灵敏度、精密度和加标回收率等指标验证其可靠性.进一步将该方法应用于典型有色金属冶炼厂周边居民的全血样本分析,探究该地区人群金属元素的暴露特征.本研究旨在为多元素暴露的精准监测、环境健康风险评估及多金属元素复合暴露健康效应的早期筛查等提供方法学支持和科学依据.

1　材料与方法

1.1　研究区域和对象

本研究区域位于中国湖北省黄石市某有色金属冶炼厂附近居民区.该冶炼厂主要从事铜冶炼和压延加工,具有年产 30 万 t 阳极铜、60 万 t 阴极铜及年处理 20 万 t 废杂铜的生产能力.为了解该地区中老年人群金属暴露情况,本研究于 2023 年 7 月~8 月,以冶炼厂为中心,在距冶炼厂 3km 范围内的 8 个小区招募 45 周岁以上,在该地区生活了 10 年以上的常住人口,研究区域如图 1 所示.调查对象筛选标准如下:(1)年龄 45 周岁以上;(2)常住当地 10 年以上;(3)无先天性疾病及恶性肿瘤、精神疾病者;(4)无职业接触史;(5)无沟通障碍.在获取知情同意的情况下,最终纳入 211 名年龄≥45 周岁的健康成年人进行金属内暴露特征分析.研究得到北京科技大学伦理委员会批准(NO.2023-1-101).

1.2　血样采集

血液样品采集由专业医务人员开展.采用 EDTA 抗凝管收集各研究对象的静脉血 1mL,充分震荡混匀后,尽快分装,并于-80℃冰箱保存,备用.

1.3　样品测定

1.3.1　主要仪器与试剂　Angilent 8900 电感耦合等离子体串联四级杆质谱仪(ICP-MS/MS):美国 Agilent 公司,配有 MassHunter Workstation;SHZ-C 水浴振荡器:上海博讯医疗生物仪器股份有限公司;ME204E/02 万分之一电子分析天平:瑞士 METTLER TOLEDO 公司.

浓硝酸(电子级,美国 Fisher Scientific 公司),30%过氧化氢(电子级,中国国药集团化学试剂有限公司(沃凯)),全血元素参考物质(8840-8843,Whole blood control lyopilised, 德国 ClinChek 公司),Sc、Y、Re 作为内标(浓度分别为 1000μg/mL,国家钢铁材料测试中心).Rh、Pd、Ag、Cs、W 单元素标准溶液(浓度分别为 1000μg/mL,国家钢铁材料测试中心),浓度分别为 1000μg/mL 的 Na、Ca、Fe 单元素标准溶液和浓度为 500μg/mL 的 Mg 标准溶液(中国迈瑞达科技有限公司),包含 Li、Be、Al、V、Ti、Cr、Mn、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、Ge、As、Sr、Se、Mo、Cd、Sn、Sb、Ba、Pt、Hg、Pb、Tl、Bi 等多种元素的混合标准溶液(浓度分别为 100μg/mL,国家有色金属及电子材料分析测试中心).

1.3.2　实验条件　所有样品制备步骤均在室温下进行.分析前,每个样本只解冻一次,并使用涡旋混合器均质 10s.取 0.4mL 全血于 15mL 聚丙烯离心管,滴加 0.3mL 浓硝酸,摇匀后加入 0.4mL 30%过氧化氢;放入 90℃水浴加热消解 2~3 小时,至溶液澄清透明,消解结

束.取出离心管,冷却至室温,用去离子水定容至4.0mL,经 0.22μm 滤膜过滤后,待测.实验开始前,所有容器于 20%的硝酸溶液浸泡 24 小时后,去离子水彻底冲洗干净,烘干备用.样品前处理过程中设置试剂空白和平行样,同时对全血元素参考物质进行相同的前处理.ICP-MS/MS 的仪器参数设置如表 1 所示.

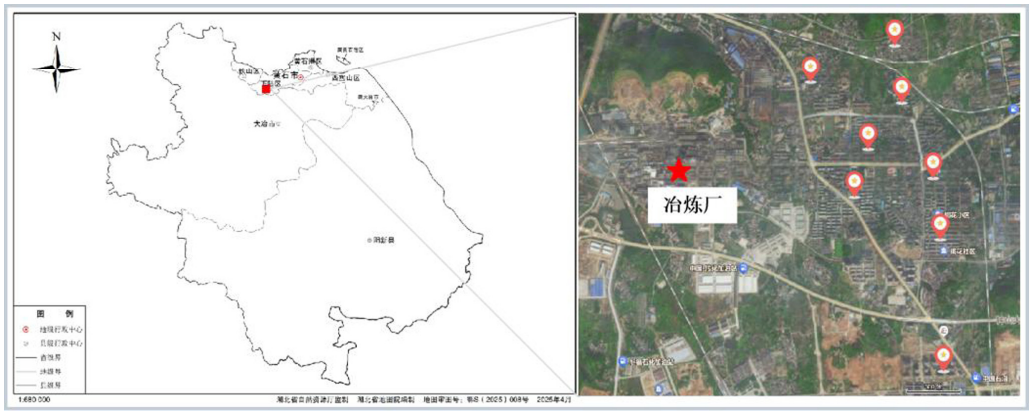


图 1 研究区域

Fig.1 Study area

1.4 分析方法验证

1.4.1 线性范围和校准曲线 各元素的线性范围根据其在人体全血中的预期生理浓度确定.本研究根据人体全血中元素浓度水平的不同配置了 3 条校准曲线,每个元素利用至少 6 个浓度点和一个空白浓度点建立校准曲线:Rh、Pd、Ag、Cs、W 配制成 0, 0.01, 0.05, 0.10, 0.20, 0.50, 1.00, 5.00μg/L 的混合标准系列;Na、K、Ca、Fe 配制成 0, 0.50, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 50.0, 100, 200μg/mL 的混合系列,同时混合 Mg 的标准系列浓度点为 0, 0.25, 0.50, 1.00, 2.50, 5.00, 10.0, 25.0, 50.0μg/mL;其余元素使用混合标准溶液, Cu、Zn、Se、Sr 浓度系列为 0, 10.0, 25.0, 50.0, 100, 200, 500, 1000μg/L; Li、Al、Pb 浓度系列为 0, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 25.0, 50.0, 100, 200μg/L; 其余元素的浓度系列为 0, 0.01, 0.05, 0.10, 0.50, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 25.0, 50.0μg/L.内标元素配制成浓度分别为 100μg/L 的混合内标使用液,通过内标进样管引入仪器.所有标准溶液用 5%的硝酸溶液进行稀释.

1.4.2 方法检出限和定量限 连续进行至少 7 次空白实验,分别以 3 倍和 10 倍空白响应值的标准偏差与校准曲线斜率的比值计算各个元素的方法检出限(LOD)和定量限(LOQ)[15].

1.4.3 方法准确度 将血样平均分成 4 份,其中 3 份分别加入低、中、高 3 个浓度水平的目标元素,按照样品的前处理流程处理加标样品后进行检测,通过计算加标回收率评价方法的准确度.此外,通过分析全血参考物质,与参比值进行比较,评价方法的准确度.

1.4.4 方法精密度 利用全血元素参考物质 Level II 进行方法精密度的验证.连续测定 6 次经过相同前处理的参考物质的元素含量,计算 6 次结果的相对标准偏差,评估方法的日内精密度.同样的方法连续测量 3d,评估日间精密度.

1.4.5 质量控制与质量保证 进行实际样品测试的过程中,以 20 个样品为一批,每批至少插入 10%的空白样、10%的平行样和 10%的全血元素参考物质,与样品进行同时处理和分析,保证样品结果的准确性.空白样品的检出低于实际每批样品最低测定值的 10%;平行样测定结果的相对标准偏差小于 15%;全血元素参考物质回收率为 70.6%~128%.

1.5 统计分析

当实测值低于检出限时,以 1/2 检出限代表检出水平进行数据的统计分析.本研究采用 R 4.2.1 软件进行统计分析.采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验,对于正态分布数据,采用平均值±标准差描述,并采用独立样本 *t* 检验和 ANOVA 检验进行分析;对于非正态分布数据,采用中位数(四分位距)描述,并采用独立样本 Mann-Whitney U 检验和 Kruskal-Wallis 检验进行分析.采用 Spearman 相关性分析对

所有检出的元素之间的相关性进行分析.

表 1　ICP-MS/MS 的仪器运行参数和反应气体设置

Table 1　Operating conditions and reaction gas settings for ICP-MS/MS analysis

仪器参数		八级杆反应系统			
等离子射频功率	1600	碰撞/反应气	No Gas	He	O_2
等离子体模式	高灵敏度	气体流量	0	5.5mL/min	30%
雾化气流量(L/min)	1.08	能量歧视(V)	5	5	−7
等离子体流量(L/min)	15	轴向加速(V)	0	1	1.5
辅助气体流量(L/min)	0.9	八级杆偏转电压(V)	−8	−18	−3
蠕动泵转速(r/s)	0.10	八级杆射频电压(V)	140	180	180
雾化室温度(℃)	2				
重复次数(扫描次数)	3(100)				

2　结果与讨论

2.1　ICP-MS/MS 测定全血中金属元素含量的方法验证

2.1.1　分析方法的优化　为适配全血样本复杂的基质特性并保障 ICP-MS/MS 测定的准确性与仪器稳定性,本研究在前处理过程中选用硝酸-过氧化氢湿法消解体系,并对酸用量进行系统优化.固定取样量0.4mL和过氧化氢加入量0.4mL,利用全血标准物质探究了硝酸加入量分别为 0.2、0.3、0.4mL 时的回收率.结果显示,当加入 0.3mL 硝酸时,元素的回收率已达到 80%以上,如图 2 所示.在保证消解完全的前提下,综合考虑控制消解后溶液中的酸含量以省略赶酸过程,减少污染的引入,并确保在该酸浓度下(低于 8%)的消解液长期进样不会对仪器造成损伤,最终确定硝酸加入量为 0.3mL.

与血清、血浆等生物基质不同,全血中含有大量红细胞、白细胞及高浓度蛋白质,元素分布存在胞内/胞外异质性,导致直接稀释法常常出现细胞破裂不完全、基质干扰严重及仪器进样系统堵塞等问题,影响测定的重复性与准确性[16].因此,尽管 Liu 等[8]和 Konz 等[13]成功在血清样本中采用直接稀释法建立了多元素分析方法,但该策略在全血样本中适用性有限[17-18].Tanvir 等[9]采用硝酸-过氧化氢进行消解,并尝试优化酸比,建立了适用于 16 种元素的 ICP-MS 分析方法,但其消解条件仍存在仪器残留积聚的问题,且该方法样本体积较小,在扩展元素种类,特别是纳入痕量元素检测时,常需延长积分时间、切换检测模式,样本体积不足会在多模式切换中造成信号波动,影响检测重复性.因此本研究在此基础上,进一步提出了一套可适用于 35 种金属/类金属元素的高通量湿法消解方案,优化酸用量以实现在不进行赶酸的前提下完全消解 0.4mL 全血样本,在样本最终稀释 10 倍的情况下,能够满足常量元素与微量和痕量元素同时检测时的样本体积,同时该稀释倍数也能够保证微量和痕量元素的检出.

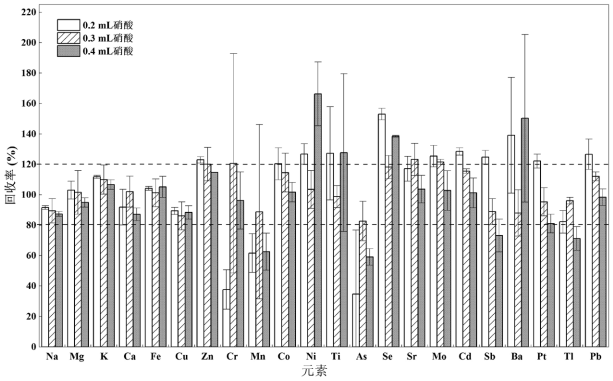


图 2　不同硝酸用量对元素回收率的影响

Fig.2　Influence of HNO_3 volume on the recovery of elements

为实现全血样本中多种不同浓度水平的金属和类金属元素的高通量、准确分析,本研究采用 ICP-MS/MS,对不同元素的监测模式、碰撞/反应气设置、质量数筛选及测定参数进行了系统优化,以降低全血基质存在的干扰问题,并适应元素浓度差异悬殊的特点.具体监测质量数与检测模式详见表 2. No Gas 模式为不通入任何碰撞和反应气体的标准模式,用于不易受质谱干扰、信号较强的元素,本研究设置 Li、Be、Pd、Ag、Cd、Sb、Cs、Pt、Bi 采用该模式进行监测.O_2 模式为以氧气作为反应气的 MS/MS 串接模式,适用于受多原子离子严重干扰的元素,通过质量数转移消除质谱干扰.Ti、As、Se 采用 O_2 模式对质量对进行监测.其余元素采用氦气碰撞模式(He 模式)进行分析,其中 Na、Mg、Ca、Fe、Cu、Zn 采用单杆模式,剩下的元素采用串接模式.

在监测模式选择上,本研究综合各元素特性、干扰类型和灵敏度需求,采用 No Gas、He 碰撞模式和

O_2 反应模式相结合的方式,搭配单四极杆和串联四极杆(MS/MS)检测模式,构建了多模式组合分析策略,以实现常量元素与微量元素的同步分析.Na、Mg、Ca 等常量元素和全血中含量较高的微量元素(Fe 和 Zn)采用单杆 He 模式分析,设置合适稀释比例并开启 P/A 因子,确保高浓度信号线性不失真;对低浓度元素普遍采取串杆 He 模式,通过两级质量分析器的过滤以及 He 的碰撞,有效降低基质干扰,实现同一批次样品中对浓度差异达 10^6 级别元素的同步测定.Fe-Mn 峰重叠干扰问题是全血元素定量的主要问题.Fe 主要存在于红细胞中,测定全血中 Fe 时,^{56}Fe 峰会与 ^{55}Mn 重叠,造成 Mn 的定量结果偏高,这是血清和血浆多元素定量中不需要考虑的问题.本研究设置 Fe 用单杆 He 模式测定,Mn 用串杆 He 模式检测的策略,通过前级质量筛选有效去除 Fe 干扰离子,确保 Mn 浓度评估准确可靠,同时也保证了 Fe 的定量.全血中 Ti、As、Se 的定量会受到多原子的干扰:Ti 的测定会受到 Ar、Ca、C、S、P 或 Cl 等的干扰,氧气作为反应气的 ICP-MS 分析时,$^{46}Ti^{16}O$、$^{47}Ti^{16}O$、$^{48}Ti^{16}O$、$^{49}Ti^{16}O$、$^{50}Ti^{16}O$ 又与样品中 Ni、Cu、Zn 质量数重叠[10,19];^{75}As 和 ^{78}Se 容易受到 $^{40}Ar^{35}Cl$ 和 $^{40}Ar^{38}Ar$ 的干扰[20-21].因此,针对这三种元素,采用氧气作为反应气的串接模式,以消除干扰[10,12,19,21].此外,Cr、Pt、Tl、Sb 等痕量元素的测定存在信号强度弱、噪声高的问题,本研究通过延长积分时间,确保灵敏度.

2.1.2 方法验证 校准曲线和检出限、定量限:35 种元素的线性范围、校准曲线的相关系数、方法检出限和定量限如表 3 所示.除 Al 的相关系数为 0.9987 外,其余元素的相关系数均不低于 0.9990,回归方程呈现良好的线性关系.经计算,Na、Mg、Ca、Fe 的 LODs 和 LOQs 分别在 0.054~0.427mg/L 和 0.178~1.423mg/L 之间;其余元素的 LODs 和 LOQs 分别为 0.002~3.309μg/L 和 0.007~11.03μg/L.

表 2 ICP-MS/MS 分析中目标元素的质量数及气体模式设置

Table 2 Target elements, their *m/z* transitions, and corresponding gas modes used for ICP-MS/MS

元素	质量数和质量对	模式	元素	质量数和质量对	模式	元素	质量数和质量对	模式
Li	7	No Gas	Ni	60→60	He	Cd	111	No Gas
Be	9	No Gas	Cu	63→63	He	Sn	118→118	He
Na	23	He	Zn	66	He	Sb	121	No Gas
Mg	24	He	Ga	71→71	He	Cs	133	No Gas
Al	27→27	He	Ge	72→72	He	Ba	137→137	He
Ca	44	He	As	75→91	O_2	W	182→182	He
Ti	49→65	O_2	Se	78→94	O_2	Pt	195	No Gas
V	51→51	He	Sr	88→88	He	Hg	202→202	He
Cr	52→52	He	Mo	95→95	He	Pb	208→208	He
Mn	55→55	He	Rh	103→103	He	Tl	205→205	He
Fe	56	He	Pd	105	No Gas	Bi	209	No Gas
Co	59→59	He	Ag	107	No Gas			

精密度和准确度:所有元素的日内精密度和日间精密度均控制于 15%以内,如图 3(a)所示.三个浓度水平的加标回收率如图 3(b)所示,平均回收率在 76.2%~124%之间.低浓度水平下,除 Fe 和 Cr 外,其他元素的回收率在 80.2%~118%范围内;中浓度时,Mg、As、Rh 的回收率分别为 75.2%、125%、122%,其余元素回收率为 84.0%~116%;高浓度水平时,除 Li 外(回收率 122%),其余元素的回收率在 82%~117%之间.采用本研究的方法得到的测试结果与参考物质证书上给出的参考范围基本一致,回收率在 83.0%~121%之间,6 次检测的相对标准偏差(RSD)在 2.8%~15%之间.具体结果如表 4 所示.

与其他方法的比较:对相关文献中常用的分析流程进行了总结与对比,具体内容见表 5.从表中可以看出,血清和血浆因基质相对简单,常采用直接稀释法进行前处理,操作简便,样本用量小,但在细胞成分分析及基质干扰控制方面存在局限.相比之下,全血样本富含红细胞和有机物,采用湿法消解虽需更复杂的处理流程,检出限相对直接稀释法高,但在去除基质干扰、提升检测稳定性方面更具优势,因而在复杂样本分析中更为常用.Lu 等[16]比较了直接稀释(碱性稀释液)和湿法消解对 ICP-MS 高通量分析血

液中金属和类金属元素的影响,研究发现碱稀释的血样中常出现碎渣或结块,影响进样,并且酸消解法更适合含量低的元素的测定.

表 3　全血中 35 种元素的线性范围、相关系数、检出限、定量限及内标元素

Table 3　Linear ranges, correlation coefficients, limits of detection (LOD), limits of quantification (LOQ), and internal standards for the 35 elements in whole blood

元素	单位	线性范围	相关系数	LOD	LOQ	内标
Li	μg/L	0.100~100	0.9996	0.150	0.499	Sc
Be	μg/L	0.010~50.0	1.0000	0.033	0.111	Sc
Na	mg/L	0.500~500	0.9990	0.427	1.423	Sc
Mg	mg/L	0.250~50.0	1.0000	0.054	0.178	Sc
Al	μg/L	0.500~100	0.9987	0.832	2.772	Sc
Ca	mg/L	0.500~50.0	1.0000	0.129	0.429	Sc
Ti	μg/L	0.100~50.0	0.9990	0.276	0.920	Y
V	μg/L	0.010~50.0	0.9992	0.046	0.155	Sc
Cr	μg/L	0.500~50.0	0.9990	0.274	0.913	Sc
Mn	μg/L	0.500~50.0	0.9998	0.329	1.097	Sc
Fe	mg/L	0.500~100	0.9988	0.385	1.283	Sc
Co	μg/L	0.050~50.0	0.9997	0.036	0.121	Sc
Ni	μg/L	0.100~50.0	0.9998	0.748	2.492	Sc
Cu	μg/L	1.00~200	0.9995	0.454	1.513	Sc
Zn	μg/L	10.0~1000	0.9999	3.309	11.03	Sc
Ga	μg/L	0.010~50.0	0.9996	0.032	0.106	Sc
Ge	μg/L	0.010~50.0	0.9997	0.037	0.124	Sc
As	μg/L	0.010~50.0	0.9995	0.057	0.188	Y
Se	μg/L	1.00~100	0.9998	0.296	0.987	Y
Sr	μg/L	0.050~50.0	0.9997	0.245	0.816	Y
Mo	μg/L	0.010~50.0	0.9996	0.059	0.195	Y
Rh	μg/L	0.010~10.0	0.9999	0.002	0.007	Y
Pd	μg/L	0.010~10.0	0.9997	0.269	0.897	Y
Ag	μg/L	0.010~10.0	1.0000	0.014	0.045	Y
Cd	μg/L	0.010~50.0	1.0000	0.020	0.067	Y
Sn	μg/L	0.100~1000	0.9996	0.171	0.569	Y
Sb	μg/L	0.010~50.0	0.9989	0.024	0.080	Re
Cs	μg/L	0.010~10.0	0.9999	0.004	0.013	Re
Ba	μg/L	0.010~100	0.9997	0.063	0.209	Re
W	μg/L	0.010~10.0	0.9998	0.011	0.038	Re
Pt	μg/L	0.010~50.0	0.9971	0.011	0.037	Re
Hg	μg/L	0.100~100	1.0000	0.099	0.329	Re
Tl	μg/L	0.010~50.0	1.0000	0.023	0.077	Re
Pb	μg/L	0.100~100	0.9993	0.151	0.502	Re
Bi	μg/L	0.010~50.0	0.9998	0.013	0.043	Re

在检测仪器的选择方面,ICP-MS 是当前主流技术,但面对复杂干扰问题,近年来越来越多研究转向采用 ICP-MS/MS,通过碰撞/反应模式和双质量筛选器组合,实现对多原子干扰的有效消除.Heitland 等[22]将 ICP-OES 用于测定高含量元素,ICP-MS/MS 负责痕量元素检测,以适应不同元素的浓度差异; Konz 等[13]则对血清样本,构建了一套覆盖常量与微量元素的 ICP-MS/MS 方法,并优化了碰撞/反应气模式以提升灵敏度和选择性.

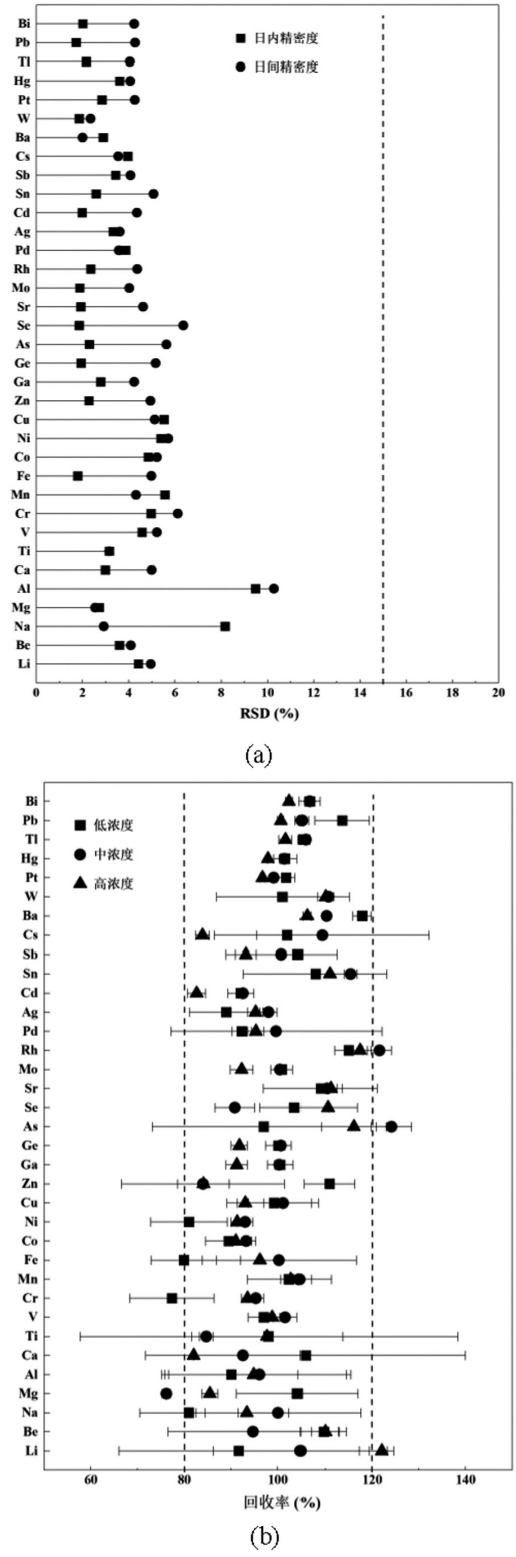


图 3　35 种元素的精密度(a)和加标回收率(b)

Fig.3　Precisions (a) and spike recoveries (b) of the developed method for 35metals

不同研究间在回收率和精密度等指标上差异相对较小,但在检出限控制、适配元素种类及检测模式配置等方面仍存在很大差异,可见针对不同的血液基质和不同的目标元素,需要根据其含量水平及干扰类型,灵活调整检测参数并进行个性化优化,以提高方法的准确性与适用性.

在此基础上,本研究针对全血基质干扰和多元素浓度跨度大的问题,构建了一套可同时覆盖常量元素与痕量元素的 ICP-MS/MS 检测体系.通过优化前处理的酸比、检测模式配置、碰撞/反应气设置,实现了对 35 种金属和类金属元素的同步定量.虽然检出限相对直接稀释法高,但满足全血元素定量的要求.线性拟合度、加标回收率和方法学重复性良好.与已有方法相比,本研究兼顾了高通量、准确性与基质适应性,且可在此方法的基础上继续扩展元素种类,为全血样本的金属暴露监测提供了技术支持和方法学依据.

表 4 全血标准参考物质中 25 种元素的测定结果(n=6)

Table 4 Determination of 25 elements in whole blood certified reference material (n=6)

元素	单位	标准物质浓度	测定值	平均回收率%	RSD %
Na	g/L	1.99	1.93	96.2	2.8
Mg	mg/L	33.9	37.0	109	3.5
Ca	mg/L	45.6	50.9	113	5.4
Cr	μg/L	5.61	4.51	87.0	11
Mn	μg/L	15.2	16.5	104	12
Fe	mg/L	380	386	101	3.3
Co	μg/L	6.50	6.71	103	9.4
Ni	μg/L	4.42	3.65	103	15
Cu	mg/L	1.16	1.28	110	4.4
Ti	μg/L	10.1	8.38	83.0	15
Zn	mg/L	6.28	7.18	113	3.2
Sr	μg/L	29.5	32.4	112	8.4
As	μg/L	5.37	5.82	107	12
Se	μg/L	163	200	121	6.6
Mo	μg/L	4.14	4.35	102	9.3
Pd	μg/L	2.52	2.71	117	6.3
Ag	μg/L	4.18	4.93	116	7.8
Cd	μg/L	3.52	3.69	94.7	12
Sb	μg/L	4.01	4.35	108	4.3
Ba	μg/L	10.8	12.1	104	6.5
Pt	μg/L	2.51	3.01	115	7.1
Hg	μg/L	8.42	8.36	111	9.1
Tl	μg/L	4.05	3.82	93.2	3.7
Pb	μg/L	90.7	109	115	11

表 5 国内外不同研究中生物样本金属元素检测方法的比较

Table 5 Comparison of analytical methods for metal(loid) determination in biological samples across different studies

项目	本研究	Harrington 等[23]	Heitland 等[22]	Konz 等[13]	Liu 等[8]	Tanvir 等[9]
样本类型	全血	全血、血清	全血、血清	血清	血清	全血、血浆
元素种类	35 种:Li、Be、Na、Mg、Al、Ca、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、Ge、As、Se、Sr、Mo、Rh、Pd、Ag、Cd、Sn、Sb、Cs、Ba、W、Pt、Hg、Tl、Pb、Bi	11 种:Na、Mg、K、Ca、Cr、Fe、Mo、Co、Cu、Zn、Se、Mo	73 种元素	29 种:B、Mg、Al、P、S、K、Ca、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、As、Se、Br、Rb、Sr、Mo、Cd、Sn、I、Cs、Ba、Hg、Pb	70 种元素	16 种:Li、V、Cr,Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、As、Se、Sr、Cd、Tl、Pb、U
前处理方法	硝酸-过氧化氢消解	微波消解	湿法消解(常量元素)、直接稀释 (微量元素)	直接稀释	直接稀释	硝酸-过氧化氢消解
仪器	ICP-MS/MS	ICP-OES、ICP-MS	ICP-OES、ICP-MS/MS	ICP-MS/MS	ICP-MS	ICP-MS
碰撞/反应气设置	No Gas、He(单杆+串杆)、O_2	He	No Gas、He(单杆+串杆)、O_2、H_2、NH_3	No Gas、He(单杆)、O_2	He	He
检出限(LOD)/定量限(LOQ) (μg/L)	LOD:0.0002~427	LOD: 全血:0.189~8690 血清:0.08~597	LOQ: 全血:0.001~7700 血清:0.0004~7700	0.0001~12.1	0.0001~0.6144	0.001~5.01
加标回收率%	76.2~124	相对误差: 0.397 %~8.29 %	71~126	90.8~115	81.4~114	全血:87.9~112 血浆:97.3~115
方法重复性 (RSD %)	日内:2.0~6.4 日间:2.3~10.5	全血:0.35~5.98 血清:0.63~10.1	日间:1.6~15	日内:2.0~6.4 日间:13~10.4	日内:0.49~14.2 日间:0.27~22.5	日内:2.8~7.0 日间:2.6~12.7

2.2 全血中金属和类金属元素的暴露特征

2.2.1 全血中元素浓度水平 采用优化的方法分析了年龄在 45~89 岁之间的 143 名女性[(64.1±9.9)]岁和 68 名男性[(65.8±10.0)岁]的全血中 35 种金属和类金属元素含量水平.样本随机分析,以防止假定的性别和年龄驱动的批次效应.测量元素的结果如表 6,包括检出率、含量范围、算数平均值、几何平均值以及第 5、50 和 95 百分位浓度,并且根据元素在人体中的功能,将其分为常量元素、必需微量元素、潜在必需微量元素、有

毒及具有潜在毒性的微量元素和非必需微量元素 5 类.

表 6　211 名志愿者全血样品中 35 种元素的检出率及浓度分布特征(按元素类别分类)

Table 6　Detection rates and concentration distributions of 35 elements in whole blood samples from 211 volunteers (categorized by elemental type)

分类	元素	检出率(%)	含量范围(μg/L)	均值(μg/L)	几何均值(μg/L)	P5(μg/L)	P50(μg/L)	P95(μg/L)
常量元素	Na	100	4.38×10^4~2.58×10^6	1.94×10^6	1.89×10^6	1.28×10^6	2.01×10^6	2.35×10^6
	Mg	100	2.00×10^4~8.74×10^4	4.28×10^4	4.15×10^4	2.82×10^4	4.09×10^4	6.44×10^4
	Ca	100	2.05×10^4~1.56×10^5	6.61×10^4	6.37×10^4	3.53×10^4	6.84×10^4	8.65×10^4
必需微量元素	Fe	100	1.47×10^5~8.39×10^5	4.87×10^5	4.79×10^5	3.72×10^5	4.84×10^5	6.17×10^5
	Cu	100	418~1.53×10^3	973	956	679	966	1.28×10^3
	Zn	100	4.86×10^3~1.10×10^5	1.12×10^4	9.75×10^3	6.32×10^3	8.76×10^3	2.99×10^4
	Se	100	2.55~368	129	111	33.8	130.62	212
	Sr	100	1.24~143	56	46.6	13.2	48.4	111
	Mn	98.6	< 0.329~168	13.4	7.05	1.06	9.99	35.3
	Mo	91	< 0.059~17.3	1.96	0.911	< 0.059	1.26	4.93
	Sn	65.4	< 0.171~70.8	15.4	2.02	< 0.171	5.49	34.6
	Co	64.5	< 0.036~3.08	0.393	0.100	< 0.036	0.122	0.903
	Cr	51.2	< 0.274~56.2	7.29	0.751	< 0.274	0.36	16.7
潜在必需的微量元素	Cs	100	0.12~65	3.95	3.24	1.55	3.06	8.76
	Ba	88.2	< 0.063~195	23.8	4.85	< 0.063	7.61	84.5
	Ni	84.8	< 0.748~73.6	5.98	2.72	< 0.748	3.16	15.1
	As	78.2	< 0.057~5.72	1.64	0.541	< 0.057	1.12	3.64
	Al	58.3	< 0.832~1.40×10^3	98.6	4.62	< 0.832	4.67	335
有毒及具有潜在毒性的微量元素	Pb	100	1.72~397	35	29.0	11.6	30.5	65.4
	Cd	95.3	< 0.02~13.7	2.28	1.29	0.15	1.64	6.92
	Sb	81.5	< 0.024~4.29	0.834	0.311	< 0.024	0.605	1.66
	Hg	70.1	< 0.099~27	4.35	0.761	< 0.099	1.26	11.7
	V	46.4	< 0.046~6.92	1.11	0.096	< 0.046	< 0.046	3.2
	Be	21.8	< 0.033~7.62	1.23	0.034	< 0.033	< 0.033	1.23
	Tl	13.7	< 0.023~3.72	0.735	< 0.023	< 0.023	< 0.023	0.579
非必需微量元素	Li	63	< 0.15~187	26.9	1.78	< 0.15	3.19	76.2
	Ga	48.3	< 0.032~2.03	0.575	0.076	< 0.032	< 0.032	1.26
	Pd	48.3	< 0.269~5.38	1.11	0.327	< 0.269	< 0.269	2.34
	Ti	45	< 0.276~71.6	8.48	0.619	< 0.276	< 0.276	18.3
	Ge	33.6	< 0.037~1.39	0.258	0.040	< 0.037	< 0.037	0.49
	Ag	26.1	< 0.014~0.873	0.111	< 0.014	< 0.014	< 0.014	0.155
	W	22.7	< 0.011~15.4	1.59	0.016	< 0.011	< 0.011	2.64
	Rh	18	< 0.002~0.039	0.011	< 0.002	< 0.002	< 0.002	0.01
	Pt	12.3	< 0.011~1.07	0.173	< 0.011	< 0.011	< 0.011	0.109
	Bi	7.1	< 0.013~5.0	0.822	< 0.013	< 0.013	< 0.013	0.055

注:P5、P50、P95分别为第5、50和95百分位数.

常量元素 Na、Mg、Ca 以及必需微量元素 Fe、Cu、Zn、Sr,在所有样品中均有检出,浓度水平稳定,反映出其在维持基本生理功能中不可或缺的基础地位.Mn 和 Mo 的检出率在 90%以上,而同样作为人体必需微量元素的 Sn、Co、Cr 检出率分别为 65.4%、64.5%和 51.2%.根据目前对人体内微量元素生理功能的研究,本研究将 Cs、Ba、Ni、As、Al 归为潜在的必需微量元素,这些元素在人体各组织细胞中广泛存在,但其生理功能尚不明确,还有待研究,其检出率均高于 50%,其中 Cs 的检出率为 100%.有毒及具有潜在毒性的微量元素会对人体产生不利影响,其中 Pb 在本研究中的检出率为 100%,浓度在 1.72~397μg/L 之间,Cd、Sb 的检出率都在 80%以上,这三种金属元素是铜冶炼行业主要的污染

物,Cd 和 Sb 是铜精矿中主要的杂质,通过控制冶炼工艺来对这些金属元素进行提取回收以及控制排放.其余 10 种金属元素为非必需金属元素,检出率低于 65%.

表 7 将来自澳大利亚、德国、法国、韩国和中国北京的非职业人群中全血多元素含量分析的相关研究与本研究进行比较.Na、Mg、Ca、Fe、Cu、Zn、Se 是全血中含量最高的几种金属元素,在本研究中的浓度水平和其他研究都处于同一数量级,这几种元素是已知的常量和必需微量元素,在人体内保持稳态,是维持生命的重要元素.本研究中,人体内 Sr 的含量(中位值 46.6μg/L)显著高于其他研究.Sr 是维持机体生命活动必需的微量元素之一,对预防骨质疏松、精液的形成以及非酒精性脂肪肝的预防方面都有着积极的作用,食物和饮水是人体 Sr 摄入最普遍与安全的途径[24].本研究的研究对象均来自湖北省黄石市,该地区为我国主要的锶矿区,Sr 在土壤和沉积物中具有流动性,能够从土壤中转移到水中,也很容易被植物吸收,这可能是造成该地区人群血液中 Sr 含量较高的主要原因.

表 7 本研究与既往研究中非职业暴露人群全血元素浓度的比较(μg/L)

Table 7 Comparison of whole blood element concentrations in non-occupationally exposed populations between the present study and previous reports (μg/L)

元素	本研究	澳大利亚	德国	法国	韩国	中国北京	中国八省份
人数	211 GM(5th~95th)	50 GM(5th~95th)	130 GM(5th~95th)	106 Median(5th~95th)	258 GM(2.5th~97.5th)	648 GM(25th~75th)	2432(46~60 岁) GM(50th~95th)
Na	1.89×10^6(1.28×10^6~2.35×10^6)		1.80×10^6(1.64×10^6~2.00×10^6)				
Mg	4.15×10^4(2.82×10^4~6.44×10^4)		3.44×10^4(3.02×10^4~3.90×10^4)				
Ca	6.37×10^4(3.53×10^4~8.65×10^4)		5.34×10^4(4.80×10^4~5.96×10^4)				
Fe	4.79×10^5(3.72×10^5~6.17×10^5)	4.42×10^5 (3.84×10^5~5.30×10^5)	4.49×10^5(3.95×10^5~5.14×10^5)				
Cu	956(679~1280)	740(590~1200)	934(729~1360)	937(743~1513)		802.4(685.0~885.2)	
Zn	9.75×10^3(6.32×10^3~2.99×10^4)	4.90×10^3 (3.80×10^3~5.90×10^3)	5.62×10^3 (4.73×10^3~6.73×10^3)	5.62×10^3(4.22×10^3~7.20×10^3)		4.66×10^3(3.78×10^3~5.56×10^3)	
Se	111(33.8~212)	181(156~214)	106(85~128)	110(85~142)			
Sr	46.6(13.2~111)	16(10~27)	16.8(9.4~41)	14.5(8.2~35.0)			
Mn	7.05(1.06~35.3)	8.1(4.5~15)	8.5(5.0~13.5)	8.6(5.9~13.3)	11.06(6.03~18.80)	11.42(8.81~14.72)	9.15(3.32~18.58) GM(2.5th~97.5th)
Mo	0.911(<0.059~4.93)		0.44(0.23~0.93)	0.40(0.26~0.77)			0.33(<0.07~3.66) GM(2.5th~97.5th)
Sn	2.02(<0.171~34.6)		0.08(<0.03~0.31)	0.34(0.16~0.64)			
Co	0.10(<0.036~0.903)	0.28(0.1~1.2)	0.13(0.05~0.39)	0.27(0.20~0.63)			0.202(<0.045~0.845) GM(2.5th~97.5th)
Cr	0.751(<0.274~16.7)		0.042(<0.036~0.091)	0.55(<0.33~0.87)			
Cs	3.24(1.55~8.76)	4.7(2.6~6.9)	3.9(2.3~6.5)		2.39(1.30~4.26)		
Ba	4.85(<0.063~84.5)	0.46(0.11~1.8)	0.38(0.15~1.2)	<0.66(<0.66~6.87)			
Ni	2.72(<0.748~15.1)		0.38(<0.35~0.55)	0.80(<0.25~1.36)			
As	0.541(<0.057~3.64)	1.40(0.64~4.2)	0.47(0.07~3.4)	1.87(1.08~7.10)	7.19(1.27~40.34)		3.07(2.95~18.56)
Al	4.62(<0.832~335)		<2(<2~2.8)		10.57(5.00~21.46)		
Pb	29.0(11.6~65.4)	9.4(3.4~34)	11(5.4~26.3)	12.5(5.4~39.3)	15.97(7.40~36.37)	42.55(31.31~59.89)	40.2(39.7~126) (2376 人)
Cd	1.29(0.15~6.92)	0.24(<0.06~1.3)	0.36(0.13~1.7)	0.34(0.13~1.82)	0.78(0.20~2.06)	0.68(0.42~1.14)	0.84(0.82~7.17)
Sb	0.311(<0.024~1.66)		<0.07				
Hg	0.761(<0.099~11.7)		0.41(0.05~1.7)	1.72(0.59~5.12)	3.41(0.60~14.72)		
V	0.096(<0.046~3.20)	0.07(<0.02~0.29)	0.017(0.011~0.026)	<0.21(<0.21~0.35)			

续表 7

元素	本研究	澳大利亚	德国	法国	韩国	中国北京	中国八省份
Be	0.034(<0.033~1.23)		<0.02	<0.03			
Tl	<0.023(<0.023~0.579)	0.019(<0.003~0.067)	<0.04(<0.04~0.072)	0.021(0.004~0.034)			<0.02(<0.02~0.04)
Li	1.78(<0.150~76.2)		0.82(0.5~1.4)	<1.2			
Ga	0.076(<0.032~1.26)		<0.03				<0.08(<0.08~0.15)
Pd	0.327(<0.269~2.34)		<0.009				
Ti	0.619(<0.276~18.3)		0.081(<0.05~0.24)				
Ge	0.04(<0.037~0.490)		<0.08				
Ag	<0.014(<0.014~0.155)		0.052(0.020~0.155)	<0.15(<0.15~0.49)			
W	0.016(<0.011~2.64)		<0.005(<0.005~0.012)	<0.03			
Rh	<0.002(<0.002~0.01)		<0.02				
Pt	<0.011(<0.011~0.109)		<0.1	<0.008			
Bi	<0.013(<0.013~0.055)		<0.008(<0.008~0.016)	<0.03			
文献		[9]	[22]	[31]	[32]	[33]	[34-38]

注:GM为几何均值,Median为中位值,2.5th、5th、50th、95th、97.5th分别为血液元素浓度的第2.5、5、50、95和97.5百分位数.

本研究人群血液 Sn、Ba、Ni 含量明显高于其他研究,这三种金属都是铜冶炼废渣和飞灰中主要的金属元素.Sn 和 Ni 主要来自于冶炼的原料,Ba 主要来源于阳极板浇铸脱模剂中的硫酸钡,铜阳极泥中 Ba 含量达 5%~20%[25].冶炼废渣堆放可能污染土壤和水体,飞灰能够污染空气或通过大气沉降污染土壤、水体或植物,最终造成人体暴露,这可能是当地人血液中 Sn、Ba、Ni 含量较高的原因.Pb 和 Cd 是冶炼行业主要的重金属污染物,是对人体健康存在威胁的有害金属元素,在人体内的理想含量为零.从表 7 的对比中可以发现,中国人群血液中 Pb 含量高于澳大利亚、德国、法国、韩国人群.Pb 污染一直是国际关注的环境健康问题,自 2000 年全面禁用含铅汽油之后,我国 Pb 排放量短期内大幅降低,但随着工业发展,我国作为最大的化石燃料生产和消费国,煤炭燃烧成为大气 Pb 排放的主要来源,因此与发达国家相比,我国人群血液中 Pb 含量普遍较高[26].Cd 是冶炼行业严格控制外排的污染物,广泛存在于冶炼产生的烟尘、废水、炉渣中,不仅对环境造成污染,而且迁移性强,能够被植物、动物等吸收富集,具有较强的生物毒性以及致癌性.已有研究发现本研究区域的土壤中 Cd 含量明显高于湖北省土壤环境背景值,环境颗粒物中的 Cd 含量是环境空气质量标准的 4.0 倍[27],体内 Cd 可能与该地区有色金属冶炼相关的环境污染有关.已有研究证据表明,冶炼区和矿区的环境介质普遍受到工业活动的重金属污染,并通过影响农作物和食品链成为人群重金属暴露的重要途径[28-30].

2.2.2　性别和年龄差异　将研究对象按照性别和年龄分组进行血液元素含量差异性分析,结果如表 8 所示.常量元素、必需微量元素和有毒及具有潜在毒性的微量元素在男性和女性之间具有显著性差异(P<0.05),产生差异性的具体元素为 Na、Ca、Fe、Ni、Cu、Cd.Na、Ca、Ni、Cu 在女性全血中的含量高于男性,男性全血中 Fe 和 Cd 的含量高于女性,与 Konz 等[13]对瑞士老年人研究结果具有一致性.这种差异可能与性别相关的生理特征、激素水平、代谢路径及行为习惯差异有关.女性在 Ca、Cu 等元素的吸收与调控中可能受到雌激素的调节[39-40],而男性较高的铁水平可能与较大的肌肉量和红细胞数量有关[41].此外,Cd 作为环境中常见的有毒金属,其在男性中的升高可能反映出更频繁的环境或职业接触,也可能与 Fe 代谢机制共同作用相关[42].上述结果表明,在开展金属元素暴露与健康效应研究时,应充分考虑性别作为潜在的干扰或修饰因素.

按照 WHO 的建议年龄进行分组:45~59 岁为中年组,60~74 岁为初老组,75 岁及以上为老年组,比较不同年龄组人群血液中元素含量[43].结果显示,5 个类别的元素在不同年龄组的差异不具有显著性,而单一元素 Na、As、Mo、Cd、Hg 在 3 个不同年龄组间具有显著性差异(P<0.05).随着年龄的增长,人体维持体液平衡和 Na 平衡的能力下降,另一方面老年人由于味觉退化可能会摄入更多的盐而导致 Na 在人体内含量较高.

Mo 是形成尿酸不可缺少的微量元素,参与人体内铁的利用,可以预防贫血,参与有毒醛类代谢等[1].

一项关于我国八省份一般人群全血微量元素的研究显示,中年人血 Mo 几何均值为 0.33μg/L[37],低于本研究的结果,这可能与地区饮食结构和环境暴露有关.Hg 具有遗传毒性、自身免疫和自由基效应,可能导致与年龄相关的疾病,有研究发现汞含量随着年龄的增长而增加[45].

表 8 不同性别与年龄组间全血中元素浓度的差异性分析结果

Table 8 Statistical analysis of differences in whole blood element concentrations by sex and age group

元素及分类	性别中位值 (μg/L)		Mann−Whitney 检验	t 检验	年龄组中位值 (μg/L)			ANOVA 检验	K−W 检验
	女性 (n=143)	男性 (n=68)	Z	T	45~59 岁 (n=66)	60~74 岁 (n=105)	≥75 岁 (n=40)	F	H
常量元素	2.16×10^6	1.98×10^6	−4.06*	1.99*	−	−	−	−	−
必需微量元素	4.81×10^5	5.38×10^5	−6.19*	−5.45*	−	−	−	−	−
有毒及具有潜在毒性的微量元素	34.4	39.4	−2.06*	−2.47*	−	−	−	−	−
Na	2.06×10^6	1.86×10^6	−3.92*	2.86	1.93×10^6	2.01×10^6	2.09×10^6	2.48	6.09*
Ca	7.09×10^4	6.22×10^4	−4.86*	4.12	−	−	−	−	−
Fe	4.64×10^5	5.28×10^5	−6.33*	−5.76	−	−	−	−	−
Ni	3.35	2.63	−1.95	1.26*	−	−	−	−	−
Cu	9.72×10^2	9.39×10^2	−2.20	2.35*	−	−	−	−	−
Cd	1.41	1.92	−1.45	−2.41*	2.30	1.30	1.58	6.38*	13.6
As	−	−	−	−	1.33	1.10	0.705	4.44	6.27*
Mo	−	−	−	−	0.805	1.46	1.62	3.33*	11.8
Hg	−	−	−	−	0.740	1.30	2.70	0.26	6.07*

注: *代表P<0.0.5.

相关性分析结果显示,不同元素类别之间整体相关性较弱(r<0.5),但部分元素(Ca 与 Na、Mg 与 Fe、Mg 与 Zn、As 与 Cs 之间)相关性显著(r>0.5),提示某些元素可能存在协同或代谢路径的耦合效应.这一结果为后续开展复合暴露与交互作用研究提供了初步依据.总体而言,本研究观察到的暴露特征表明,在冶炼区人群中需关注常量元素、必须微量元素及有害元素的联合暴露状况,以及冶炼活动造成的相关污染元素的累积风险.全血中多种金属元素在性别和年龄分组间存在显著差异,表明在后续健康效应评估中应纳入多元素交互与人群分层分析的考虑.

3 结语

本研究基于 ICP−MS/MS 技术,通过优化消解条件、元素分组定量以及扫描模式组合,优化并建立了人全血中 35 种不同浓度水平元素的整体定量分析方法.该方法具有良好的线性(R^2>0.998)、灵敏度(最低检出限低至 2.0ng/L)、精密度(<15%)和准确度(加标回收率 76.2%~124%).应用该方法对湖北省某典型冶炼企业周边 211 名中老年人群的全血样本进行分析发现 Sn (<0.171~34.6μg/L)、Ba(<0.063~84.5μg/L)、Ni(<0.748 ~15.1μg/L)、Pb(11.6~65.4μg/L)、Cd(0.15~6.92μg/L)在该人群中的浓度水平高于其他国家/地区人群,且 Pb 检出率为 100%,本研究人群存在冶炼相关金属元素的区域性暴露特征,且部分元素具有性别和年龄差异.

本研究不仅构建了一套稳定可靠、适用于全血基质的多元素定量分析方法,也揭示了典型冶炼区中老年人群金属暴露的水平、特征及区域差异.研究结果可为该冶炼区域人群健康风险评估、多金属联合暴露识别与环境干预策略制定提供科学依据和技术支持.

参考文献:

[1] Zoroddu M A, Aaseth J, Crisponi G, et al. The essential metals for humans: a brief overview [J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 2019, 195:120−129.

[2] Filippini T, Wise L A, Vinceti M. Cadmium exposure and risk of diabetes and prediabetes: A systematic review and dose−response meta−analysis [J]. Environment International, 2022,158:106920.

[3] Lin Y H, Yuan Y, Ouyang Y, et al. Metabolome−wide association study of multiple plasma metals with serum metabolomic profile among middle−to−older−aged Chinese adults [J]. Environmental Science &

Technology, 2022,56(22):16001-16011.

[4] Kuo C C, Moon K A, Wang S L, et al. The association of arsenic metabolism with cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a systematic review of the epidemiological evidence [J]. Environmental Health Perspectives, 2017,125(8):087001.

[5] Rasic-Milutinovic Z, Jovanovic D, Bogdanovic G, et al. Potential influence of selenium, copper, zinc and cadmium on L-Thyroxine substitution in patients with hashimoto thyroiditis and hypothyroidism [J]. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2017,125(2):79-85.

[6] Bolann B J, Rahil-Khazen R, Henriksen H, et al. Evaluation of methods for trace-element determination with emphasis on their usability in the clinical routine laboratory [J]. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 2007,67(4):353-366.

[7] Li S W, Xu S Y, Chen Y H, et al. Metal exposure promotes colorectal tumorigenesis via the aberrant N6-methyladenosine modification of *ATP13A3* [J]. Environmental Science & Technology, 2023,57(7):2864-2876.

[8] Liu J H, Peng L, Wang Q, et al. Simultaneous quantification of 70elements in biofluids within 5min using inductively coupled plasma mass spectrometry to reveal elementomic phenotypes of healthy Chinese adults [J]. Talanta, 2022,250:123720.

[9] Tanvir E M, Whitfield K M, Ng J C, et al. Development and validation of an ICP-MS method and its application to determine multiple trace elements in small volumes of whole blood and plasma [J]. Journal of Analytical Toxicology, 2020,44(9):1036-1046.

[10] Balcaen L, Bolea-Fernandez E, Resano M, et al. Accurate determination of ultra-trace levels of Ti in blood serum using ICP-MS/MS [J]. Analytica Chimica Acta, 2014,809:1-8.

[11] Bolea-Fernandez E, Balcaen L, Resano M, et al. Potential of methyl fluoride as a universal reaction gas to overcome spectral interference in the determination of ultratrace concentrations of metals in biofluids using inductively coupled plasma-tandem mass spectrometry [J]. Analytical Chemistry, 2014,86(15):7969-7977.

[12] Bolea-Fernandez E, Balcaen L, Resano M, et al. Interference-free determination of ultra-trace concentrations of arsenic and selenium using methyl fluoride as a reaction gas in ICP-MS/MS [J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2015,407(3):919-929.

[13] Konz T, Migliavacca E, Dayon L, et al. ICP-MS/MS-based ionomics: a validated methodology to investigate the biological variability of the human ionome [J]. Journal of Proteome Research, 2017,16(5):2080-2090.

[14] Meyer S, Markova M, Pohl G, et al. Development, validation and application of an ICP-MS/MS method to quantify minerals and (ultra-)trace elements in human serum [J]. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2018,49:157-163.

[15] ICH Expert Working Group. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1). 2005.

[16] Lu Y, Kippler M, Harari F, et al. Alkali dilution of blood samples for high throughput ICP-MS analysis-comparison with acid digestion [J]. Clinical Biochemistry, 2015,48(3):140-147.

[17] 火　婷,毛宝宏,李亚丽,等.微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定血液中 30 种微量元素 [J]. 分析测试技术与仪器, 2022,28(2):198-204.
Huo T, Mao B H, Li Y L, et al. Determination of 30 trace elements in blood by microwave digestion-inductively coupled plasma-mass spectrometry [J]. Analysis and Testing Technology and Instruments, 2022,28(2):198-204.

[18] 欧阳珮珮,吴惠刚,黄　诚,等.血液和尿液及头发中 16 种稀土元素的电感耦合等离子体质谱测定法 [J]. 环境与健康杂志, 2019,36(1):57-60.
Ouyang P P, Wu H G, Huang C, et al. Determination of sixteen rare-earth elements in blood,urine and hair samplesby inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. Journal of Environment and Health, 2019,36(1):57-60.

[19] Fu L, Xie H L, Huang J H, et al. Determination of ultra-trace levels of titanium in human serum using inductively coupled plasma tandem mass spectrometry based on O_2/H_2 reaction gas [J]. Analytica Chimica Acta, 2021,1165:338564.

[20] Kopp J F, Müller S M, Pohl G, et al. A quick and simple method for the determination of six trace elements in mammalian serum samples using ICP-MS/MS [J]. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2019,54:221-225.

[21] Galusha A L, Haig A C, Bloom M S, et al. Ultra-trace element analysis of human follicular fluid by ICP-MS/MS: pre-analytical challenges, contamination control, and matrix effects [J]. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 2019,34(4):741-752.

[22] Heitland P and Köster H D. Human biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine [J]. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2021,64:126706.

[23] Harrington J M, Young D J, Essader A S, et al. Analysis of human serum and whole blood for mineral content by ICP-MS and ICP-OES: development of a mineralomics method [J]. Biological Trace Element Research, 2014,160(1):132-142.

[24] 杨继勇,张养东,郑　楠,等.锶元素的生物学功能及其在人体内的代谢研究进展 [J]. 中国食物与营养, 2022,28(9):50-56.
Yang J Y, Zhang Y D, Zheng N, et al. Research progress on biological function and metabolism of strontium in human body [J]. Food and Nutrition in China, 2022,28(9):50-56.

[25] 钱庆长,史　静,谢　鹏,等.铜阳极泥中钡含量的测定方法:中国, CN110470651A [P]. 2019-11-19.

[26] Zhang Y N, Tang M L, Zhang S Y, et al. Mapping blood lead levels in China during 1980-2040 with machine learning [J]. Environmental Science & Technology, 2024,58(17):7270-7278.

[27] Zhang H X, Mao Z X, Huang K, et al. Multiple exposure pathways and health risk assessment of heavy metal(loid)s for children living in fourth-tier cities in Hubei Province [J]. Environment International, 2019,129:517-524.

[28] 吴凯章,刘　明,罗中华,等.大宝山矿区周边大气重金属来源与风险评估 [J]. 中国环境科学, 2023,43(12):6270-6280.
Wu K Z, Liu M, Luo Z H, et al. Sources and risk assessment of atmospheric heavy metals in the vicinity of Dabao Mountain mining area [J]. China Environmental Science, 2023,43(12):6270-6280.

[29] 余　志,陈　凤,张军方,等.锌冶炼区菜地土壤和蔬菜重金属污染状况及风险评价 [J]. 中国环境科学, 2019,39(5):2086-2094.
Yu Z, Chen F, Zhang J F, et al. Contamination and risk of heavy metals

in soils and vegetables from zinc smelting area [J]. China Environmental Science, 2019,39(5):2086−2094.

[30] 黄楚珊,胡国成,陈棉彪,等.矿区家庭谷物和豆类重金属含量特征及风险评价 [J]. 中国环境科学, 2017,37(3):1171−1178.
Huang C S, Hu G C, Chen M B, et al. Heavy metal content characteristics and risk assessment of household cereal and beans from mining areas [J]. China Environmental Science, 2017,37(3):1171−1178.

[31] Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, et al. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers [J]. Journal of Analytical Toxicology, 2013,37(7):401−405.

[32] Kim H J, Lim H S, Lee K R, et al. Determination of trace metal levels in the general population of Korea [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2017,14:702.

[33] Zhang L L, Lu L, Pan Y J, et al. Baseline blood levels of manganese, lead, cadmium, copper, and zinc in residents of Beijing suburb [J]. Environmental Research, 2015,140:10−17.

[34] 丁春光,潘亚娟,张爱华,等.中国八省份一般人群血和尿液中砷水平及影响因素调查 [J]. 中华预防医学杂志, 2014,48(2):97−101.
Ding C G, Pan Y J, Zhang A H, et al. Study of distribution and influencing factors of arsenic in whole blood and urine among population in 8provinces in China [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2014,48(2):97−101.

[35] 丁春光,潘亚娟,张爱华,等.中国八省份一般人群血和尿液中铅、镉水平及影响因素调查 [J]. 中华预防医学杂志, 2014,48(2):91−96.
Ding C G, Pan Y J, Zhang A H, et al. Study of distribution and influencing factors of lead and cadmium in whole blood and urine among population in 8provinces in China [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2014,48(2):91−96.

[36] 潘兴富,丁春光,潘亚娟,等.中国八省份一般人群尿液中铜、锌水平分布研究.中华预防医学杂志, 2015,49(10):919−923.
Pan X F, Ding C G, Pan Y J, et al. Distribution of copper and zinc level in urine of general population in eight provinces of China [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2015,49(10):919−923.

[37] 潘亚娟,丁春光,张爱华,等.中国八省份一般人群血和尿中锰、钴、钼水平分布的研究 [J]. 中华预防医学杂志, 2014,48(9):784−790.
Pan Y J, Ding C G, Zhang A H, et al. Distribution of manganese, cobalt and molybdenum in blood and urine among general population in 8provinces of China [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2014,48(9):784−790.

[38] 张福钢,丁春光,潘亚娟,等.中国八省份一般人群全血中镓、铟、铊水平分布研究 [J]. 环境卫生学杂志, 2018,8(2):86−90,98.
Zhang F G, Ding C G, Pan Y J, et al. Distribution of urinary gallium, indium and thallium of general population in 8 provinces of China [J]. Journal of Environmental Hygiene, 2018,8(2):86−90,98.

[39] Amtage F, Birnbaum D, Reinhard T, et al. Estrogen intake and copper depositions: implications for Alzheimer's disease? [J]. Case Reports in Neurology, 2014,6(2):181−187.

[40] Heaney R, Recker R, Stegman M, et al. Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age [J]. Journal of Bone and Mineral Research, 1989,4(4):469−475.

[41] Zhang L C, Peng Y T, Kong Y, et al. The unique presentation of the relationship between red blood cell folate and appendicular skeletal muscle mass: a cross−sectional study [J]. Scientific Reports, 2024, 14(1):27263.

[42] Nishijo M, Satarug S, Honda R, et al. The gender differences in health effects of environmental cadmium exposure and potential mechanisms [J]. Molecular and cellular biochemistry, 2004,255:87−92.

[43] Ahmad O B, Boschi−Pinto C, Lopez A D, et al. Age standardization of rates: a new WHO standard [R]. Geneva: World Health Organization, 2001.

[44] 王秀红,边建朝.微量元素砷与人体健康 [J]. 国外医学(医学地理分册), 2005,(3):101−105.
Wang X H, Bian J C. The trace element arsenic and human health [J]. Foreign Medical Sciences (Section of Medgeography), 2005,(3): 101−105.

[45] Pamphlett R. The prevalence of inorganic mercury in human cells increases during aging but decreases in the very old [J]. Scientific Reports, 2021,11(1):16714.

致谢： 对提供本研究全血样品的参与者们表示诚挚感谢.

作者简介： 尚晓晨(1993−),女,辽宁辽阳人,北京科技大学博士研究生,主要从事环境暴露与健康研究.shangxc000@163.com.