

不同基体改进剂对电感耦合等离子体质谱法测量 血清中甲胎蛋白的影响

申黛瑞² 冯流星^{* 2} 王军² 熊金平^{* 1}

¹(北京化工大学,材料科学与工程学院,北京 100029) ²(中国计量科学研究院,北京 100013)

摘 要 血清中甲胎蛋白(AFP)的准确测量对于癌症的临床诊断和治疗具有重要意义。电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)具有灵敏度高、检出限低、多元素同时检测等优点,但用于血清中低丰度蛋白的检测时,检出限常不及荧光检测法,因此,提高 ICP-MS 免疫分析测量低丰度蛋白质时的灵敏度具有重要意义。本研究发现,增强液能很大程度增加 Eu 信号强度,选取醋酸、醇类、EDTA 三类有机试剂模拟增强液来探索增强机理。结果表明:酸性体系能增加目标元素在基体中的稳定性,减少其在管壁的吸附;碳原子或分子容易接受电子提高 Eu 的电离效率;EDTA 能与金属离子结合,减少吸附,但同时 EDTA 与其它金属结合引入更多的干扰,从而使空白信号增大 5%。HAc 既能满足酸性要求也能满足含碳量要求,作为基体时灵敏度最高,同时也不影响空白信号。因此选择 5% HAc 作为解离液,并应用于人血清中甲胎蛋白含量的测定,线性范围为 1 ~ 600 $\mu\text{g/L}$,检出限为 0.57 $\mu\text{g/L}$,采用基体改进 ICP-MS 测量人血清中 AFP 的含量与 TRFIA 测量结果一致,且精密度要优于 TRFIA 的测量结果。

关键词 甲胎蛋白;电感耦合等离子体质谱法;蛋白质定量;有机增敏

1 引 言

人血清中甲胎蛋白(α -Fetoprotein, AFP)的含量是临床诊断和治疗肝癌、乳腺癌等疾病的重要指标之一^[1~3]。正常人血清中 AFP 的含量低于 20 $\mu\text{g/L}$,肝癌等患者或孕妇血清中 AFP 含量会有不同程度的升高,对于这种低丰度蛋白质,其含量的检测存在一定的困难。目前临床上检测 AFP 含量的主要方法有:电化学发光法(ECLIA)^[4]、放射免疫法(RIA)^[5]、酶联免疫吸附法(ELISA)^[6,7]、时间分辨荧光免疫分析法(TRFIA)^[8]等,但存在操作繁琐、放射性危害以及对实验条件要求高、分析效率低等不足。提高分析效率和检测灵敏度是近年来血清中甲胎蛋白定量研究的主要目标。电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)具有检出限低、精密度高、多元素同时分析以及同位素分析等优点,因此 ICP-MS 联用技术在血清甲胎蛋白定量分析中应用广泛。Baranov 等^[9]成功利用 ICP-MS 分析法测定血清中 AFP 含量,方法的精密度和 AutoDELFIA 方法相当,但检出限却比不上 AutoDELFIA 法。尽管如此,该工作鲜明的体现出 ICP-MS 的两个优点:一是 ICP-MS 对标记元素无特殊的要求;二是 ICP-MS 能实现多种蛋白质同时检测,提高分析效率。利用 ICP-MS 实现 AFP 在内的多种蛋白质同时定量分析的方法已有报道^[10,11],虽然 AFP 的检出限不及 TRFIA 等方法,但充分利用 ICP-MS 多元素同时检测的优点提高了分析效率;Hu 等^[11]利用金纳米颗粒标记 AFP 抗体,结合免疫反应与 ICP-MS 检测技术成功提高了 AFP 的灵敏度,降低了检出限。

然而,由于血清中甲胎蛋白含量低,免疫复合物中标记元素含量少、信号弱,当采用 ICP-MS 方法测量时,检出限通常不及 TRFIA 等分析方法。因此要得到较好的检出限和灵敏度,必须增强标记元素的信号强度。常见的增加信号强度的方法有:(1)增加每个蛋白质分子上标记元素的数量,如标记上尺寸均一的纳米颗粒^[9,12,13];(2)选用与蛋白质结合位点多且稳定的双功能螯合剂^[14];(3)采用化学反应的方法增加蛋白质与双功能螯合剂结合的结合位点^[15,16];(4)优化标记条件和 ICP-MS 仪器条件^[17~19];此外,在 ICP-MS 中引入少量的有机试剂也可以达到元素信号增强的效果,Fliegel 等^[20]通过载气将甲醇或

2015-01-16 收稿;2015-02-15 接受

本文系科技部基础性专项(No. 2011FY130100),中国计量科学研究院基本业务费项目(No. AKY1403)和国家自然科学基金项目(No. 11475163)资助

* E-mail: fenglx@nim.ac.cn; xiongjp@mail.buct.edu.cn

甲烷引入到 LA-ICP-MS 系统中,使 As, Te, I 和 Se 的信号有很大程度的提高, Santos^[21] 在雾化气中引入甲烷气体,附加仪器条件的优化,使 Be, Br, I 的信号强度增强 7~10 倍,同时使多原子离子干扰(如 ArCl^+ , ArO^+ , ClO^+ 和 ArArH^+) 降低 61%~92%,成功降低了 As, Se, Br 和 I 的检出限。Hu 等^[22] 采用 4% 甲醇作为基体改进剂,配合质谱测量条件的优化测量砷,成功降低了双电荷的干扰,使 As 信号提高 3 倍。目前,有机改进剂对元素信号强度增强的机理主要有以下几种观点:(1) 改变基体的粘度等物理性质从而影响雾化效率;(2) 电荷转移反应,即第一电离能较低的原子将电子转移到碳和含碳的多原子离子上,增加了这些元素在等离子体中的电离度;(3) 改变等离子体的温度、电子密度以及分析物在等离子体的分布等^[23]。关于有机改进剂的作用机理还没有成熟的理论,需要更多的实验数据来支持。

有机增敏在地质领域应用较为广泛,但在 ICP-MS 测量血清中 AFP 的工作中,通过在解离液中引入有机试剂实现对 Eu 信号增强的研究还未见报道。本研究发现,解离增强液能较大程度提高 Eu 的灵敏度,从而选择酸性的乙酸、能与 Eu 结合的 EDTA 以及能增加基体含碳量的甲醇和乙醇三类有机试剂来模拟增强液探索增强机理, Eu 的灵敏度不仅与基体的酸性有关,还与基体的含碳量有关,类似 EDTA 的螯合试剂能很大程度增强 Eu 的信号强度。但是, EDTA 螯合其它金属并引入到等离子体中增加了空白的信号,降低了信噪比,检出限变差,因此最终选择酸性和含碳量都能满足的乙酸作为基体改进剂。在免疫反应结合 ICP-MS 定量血清中甲胎蛋白方法中,将 5% 乙酸作为解离溶液和基体改进剂,提高了甲胎蛋白的检测灵敏度,降低了检出限,并首次将有机增敏这一手段应用于蛋白质定量中,同时也为增强机理的研究提供了一定的数据支持。本方法测量人血清样品中 AFP 的含量与 TRFIA 测量结果一致,且精密度优于 TRFIA 的测量结果。

2 实验部分

2.1 仪器、试剂与样品

电感耦合等离子体质谱仪(Agilent 公司); POLARstar Omega 全自动多功能酶标仪(BMG LABTECH 公司); Mill-Q 超纯水系统(Millipore 公司); Toledo 型电子天平(Mettler); 定轨摇床(其林贝尔仪器制造有限公司); 酸度计(赛多利斯科学仪器有限公司)。

甲胎蛋白定量检测试剂盒(无锡市江原实业技贸总公司): 含一块 96 孔 AFP 抗体包被板,缓冲液、增强液、浓缩洗版液各一瓶; HNO_3 (重蒸)、HCl、甲醇(CH_3OH)、无水乙醇($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)、冰醋酸(HAc)、乙二胺四乙酸(EDTA)、三羟甲基氨基甲烷(Tris), 购自 Sigma 公司; 甲胎蛋白标准物质(BCR-480)、牛血清白蛋白(BSA) 和阳性血清样品由中国计量科学研究院提供。实验用水为超纯水($18.2 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$)。

2.2 实验方法

2.2.1 蛋白标准溶液的配制 用 0.5 mol/L Tris-HCl(pH 7.8, 含 1.5% BSA) 缓冲溶液将甲胎蛋白逐级稀释成浓度为 10, 20, 50, 100, 300 和 $600 \mu\text{g/L}$ 的标准浓度系列,待用。

2.2.2 免疫反应过程条件 将配制好的甲胎蛋白标准系列按照甲胎蛋白定量检测试剂盒的说明书进行免疫反应过程,该免疫反应操作过程在文献[8]中也有报道,最后分别用 5% HAc 和 1% HNO_3 将包被板上免疫复合物中的 Eu 解离下来,整个实验在 25°C 、无菌的环境下进行,摇床转速 120 r/min 。

2.2.3 ICP-MS 工作参数 功率: 1500 W ; 载气流速: 1.02 L/min ; 采样深度: 8.5 mm ; 雾化室温度: 2°C ; 冷却气流速: 15 L/min ; 蠕动泵提升速度: 0.2 r/s ; 分析模式: 全定量模式; 重复次数: 5 次; ICP-MS 仪器的工作参数通过仪器手动调谐优化给出,满足仪器安装标准要求的灵敏度、背景、氧化物($\text{CeO}/\text{Ce} < 1.5\%$)、双电荷($\text{Ce}^{2+}/\text{Ce}^+ < 3\%$)、稳定性等各项指标。被测元素的同位素选择 ^{151}Eu 、 ^{153}Eu , 用 200 ng/L Eu 标准溶液作为质控样,每 5 次测量插一个质量控制样,便于观察仪器的漂移情况。

2.2.4 全自动多功能酶标仪仪器参数 将配制好的甲胎蛋白标准系列经过免疫反应、解离增强液解离后采用全自动多功能酶标仪进行检测,选取 TRF 模式,激发光: 340 nm ,发射光: 614 nm 。

3 结果与讨论

3.1 解离溶液的选择

比较了增强液、5% HAc、1% HNO₃ 对测量结果的影响,3 种解离液配制的 Eu 标准曲线如图 1 所示,用增强液配制的标准溶液灵敏度最强,5% HAc 次之,1% HNO₃ 配制的标准溶液灵敏度最差;同一浓度下,与 1% HNO₃ 配制的标准溶液相比,增强液使灵敏度增加约 1 倍,5% HAc 使灵敏度增加约 50%,但是增强液不仅增强 Eu 的信号,同时也增强了空白的信号,导致空白等效浓度(Blank equivalent concentration, BEC)增高,检出限(LOD)增大,这些都将不利于低浓度 Eu 的检测。而 5% HAc 并没有使空白基体的信号增强,因此信噪比增大,检出限降低,如表 1 所示,故选择 5% HAc 作为解离液。

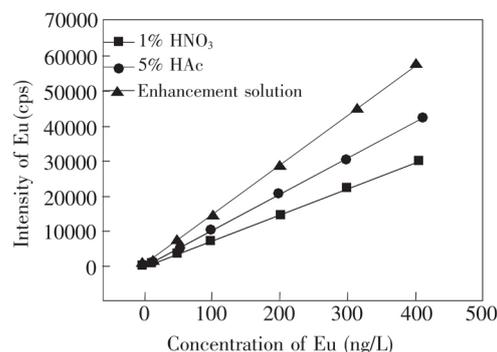


图 1 不同基体配制标准曲线

Fig. 1 Calibration curves from different matrices

甲胎蛋白试剂盒中解离增强液的主要成分是冰醋酸、 β -萘甲酰三氟丙酮、三正辛基氧化膦(TOPO)等,其作用是提供酸性环境,使 Eu 从免疫复

合物中解离下来,解离的 Eu 与 β -萘甲酰三氟丙酮形成螯合物,在 TOPO 协同下,经紫外光激发,产生极强的荧光信号。对于 ICP-MS,复杂的基体会产生基体效应,主要表现在两方面:一是使目标元素的信号增强或减弱,二是产生零浓度响应。由于增强液中成分复杂,可能是多种成分共同作用起到了增强作用,具体增强机理以及增强液使空白信号增强的原因还需进一步实验来探索。

表 1 3 种基体对 Eu 测量结果的影响

Table 1 The influence of different matrices on the measurement results

基体 Matrix	检出限 LOD (ng/L, n=11)	灵敏度* Sensitivity (cps · (ng/L) ⁻¹)	空白等效浓度 Blank equivalent concentration (ng/L)
1% HNO ₃	0.14	73.8	0.08
5% HAc	0.07	103.0	0.04
增强液 Enhancement solution	0.66	140.7	2.88

*: 标准曲线的斜率(Slope of standard curve)。

3.2 增强机理探索

甲胎蛋白试剂盒中解离增强液的主要成分为:(1)酸性的冰醋酸;(2)能与 Eu 形成螯合物的 β -萘甲酰三氟丙酮;(3)其它含碳量较高的有机物。为了探索解离增强液的增强机理,以便选择合适的基体改进剂,针对解离增强液中 3 类成分分别选取冰醋酸、能与 Eu 形成螯合物的 EDTA、以及能增加含碳量的甲醇和乙醇进行实验。

分别对 1% HAc, 1% CH₃OH, 1% C₂H₅OH 和 50 mmol/L EDTA 的空白信号进行测量,如图 2 所示,1% HAc、1% CH₃OH、1% C₂H₅OH 以及 1% HNO₃ 均未对空白信号产生影响,而 50 mmol/L EDTA 却使空白信号增强数百倍;用 H₂O, 1% HNO₃, 1% HAc, 1% CH₃OH, 1% C₂H₅OH 和 50 mmol/L EDTA 分别配制成 Eu 浓度为 1 μ g/L 的标准溶液,测量 Eu 的信号强度及信噪比如图 3 所示,在相同仪器条件下,1% HNO₃, 1% HAc, 50 mmol/L EDTA 均能较大程度提高 Eu 的灵敏度。其中,EDTA 的增敏作用最强,1% HAc 次之,但是 EDTA 与其它金属结合引入更多干扰使空白信号也增强,故信噪比反而最差。EDTA 与 Eu 形成络合物,增加了雾化器的雾化效率,因此会提高灵敏度。而 1% CH₃OH 则对 Eu 没有明显的增敏作用,1% C₂H₅OH 具有略微的增敏作用,这主要是因为 1% C₂H₅OH 含碳。1% HAc、1% C₂H₅OH 中含碳量相同,但是两者对 Eu 的增敏作用却有很大的差异,可能是因为 1% HAc 的酸性所起的作用。为了探索酸性对信号强度的影响,采用不同浓度的 HNO₃ 和 HAc 配制成 Eu 浓度为

1 $\mu\text{g/L}$ 的标准溶液进行测量,如图 4A 所示,对于两种酸,酸浓度由 0 增加到 1%,Eu 信号强度均有明显增强;当酸浓度由 1% 增加到 5% 时, HNO_3 对 Eu 的增强效应不变,而 HAc 的增强效应增大;当酸浓度由 5% 增大到 10% 时,增强效应用不再随酸浓度增大而增大,说明一定的酸性能增加 Eu 的信号强度;酸浓度继续增大,对 Eu 信号强度没有显著的影响,醋酸浓度增大导致信号强度增大除了酸性作用以外,更主要因为含碳量的增加。1% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 对 Eu 没有明显的增敏作用,但是 1% HNO_3 -1% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 混合溶液对 Eu 有较大的增敏作用,信号增强的程度与 1% HAc 相当,且明显大于 1% HNO_3 和 1% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 单独存在时的增强效应,如图 4B 所示。因此可以得出:Eu 信号强度的增加不仅是因为含碳量的增加,第一电离能较低(5.67 eV) 的 Eu 将电子转移到碳和含碳的多原子离子上,增加了自身的电离度,还因为溶液存在一定的酸性,增加了分析元素在基体中的稳定性,减少目标离子在容器内表面、蠕动泵管路、传输管路的吸附,增加了传输效率。引入少量 EDTA,虽然基体呈碱性,但 EDTA 能与 Eu 形成螯合物,这种化学作用力远大于 Eu 离子在管路中的物理吸附,因此也增加了 Eu 的传输效率,从而提高了灵敏度。

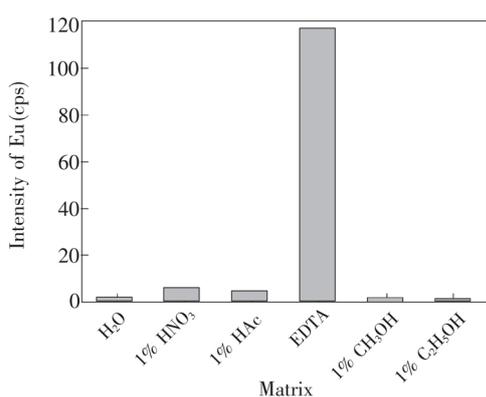


图 2 不同基体对空白信号强度的影响

Fig. 2 Influence of different matrices on background signal intensity

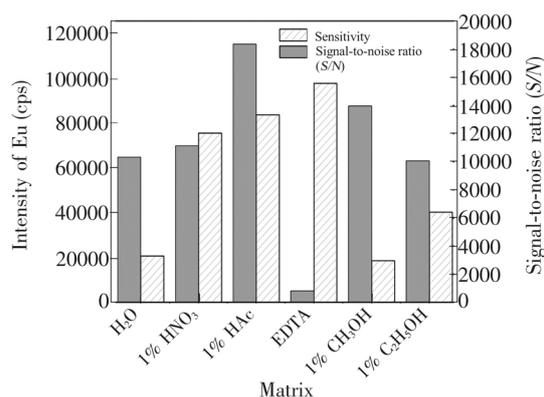


图 3 不同基体对信号强度和信噪比的影响

Fig. 3 Influence of different matrices on signal intensity and S/N

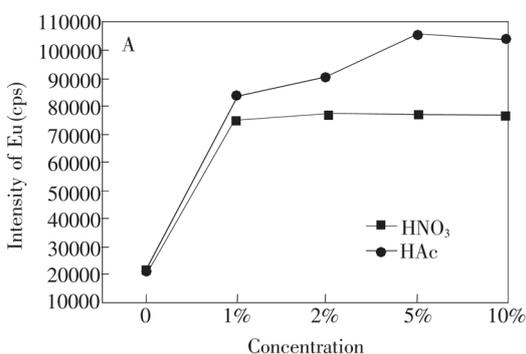
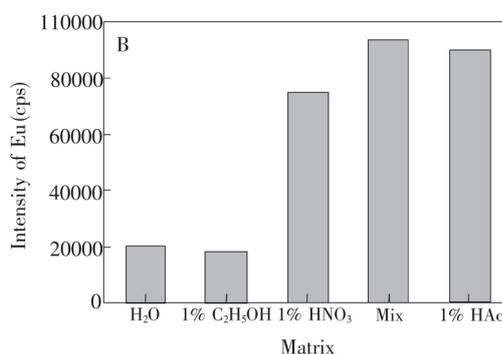


图 4 酸浓度 (A) 以及碳含量 (B) 对信号强度的影响

Fig. 4 Influence of different acidity (A) and carbon-containing compounds (B) on the signal intensity

Eu 的浓度为 1 $\mu\text{g/L}$, Mix 是乙醇与硝酸溶液的混合物,体积分数均为 1%。

The concentration of Eu is 1 $\mu\text{g/L}$, Mix stands for mixture of ethanol and nitric acid, wherein the volume concentration is 1%.



总之,增强液中 β -萘甲酰三氟丙酮与 Eu 形成螯合物,增加了雾化效率和传输效率,因此增强了 Eu 的信号,其作用机理与 EDTA 增强机理类似。增强液中的冰醋酸为机体提供酸性使 Eu 在基体中更稳定,各种有机物的存在使基体含碳量增加,这三类物质的共同作用使 Eu 的信号强度大幅度的增加,但也因为 β -萘甲酰三氟丙酮以及各种复杂有机基质引入更多的干扰使空白信号也大幅度增强,信噪比反

而更差。此外,高含量的碳基体会导致碳在矩管、锥孔以及离子透镜上沉积而影响仪器的性能,因此,选择 5% HAc 作为解离液,不仅满足酸性要求,还满足含碳量以及易挥发的要求。

3.3 血清中甲胎蛋白的测定

采用 5% HAc 作为解离液,建立 AFP 标准曲线如图 5a 所示。TRFIA 法建立的标准曲线如图 5b 所

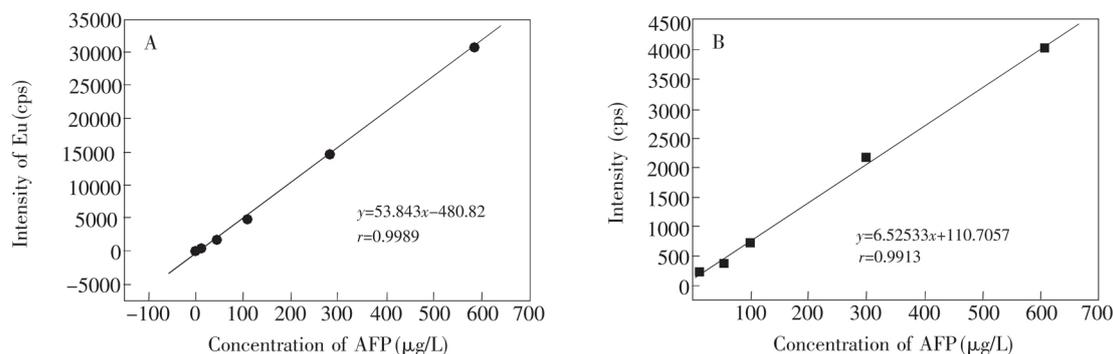


图 5 ICP-MS (A) 和 TRFIA (B) 测量的 AFP 标准曲线

Fig. 5 Calibration curves of α -fetoprotein (AFP) measured by ICP-MS (A) and time resolved fluoroimmunoassay (TRFIA) (B)

示,两种方法建立的标准曲线线性较好,用 5% HAc 作为解离液检出限为 0.57 $\mu\text{g/L}$,低于用 1% HNO_3 作为解离液的检出限,如表 2 所示,采用纳米颗粒进行标记,检出限最好,但是纳米颗粒的制备过程以及尺寸均一性的控制比较繁琐和耗时,且成本较高。

表 2 AFP 的测量方法比较

Table 2 Comparison of different methods for AFP determination

标记元素 Tag	解离液 Dissociation buffer	测量方法 Method	检出限 Limit of detection ($\mu\text{g/L}$)	文献 Reference
Eu^{3+}	1% HNO_3	ICP-MS	1.2	9
Pr	-	HPLC-ICP-MS	8.2	10
纳米金 Nanogold	2% HNO_3	ICP-MS	0.016	11
Eu^{3+}	5% HAc	ICP-MS	0.57	本方法 This method

分别用有机增敏 ICP-MS 和 TRFIA 测量 4 个不同浓度水平的 AFP 实际血清样品,每个浓度进行 5 次平行测量,通过上述建立的标准曲线(图 5A 和图 5B 所示)来计算血清中 AFP 的浓度,结果如表 3 所示,两种方法的测量结果基本一致,且 ICP-MS 测量结果的精密度更优。此外,两种测量方法的相对标准偏差在 5~10% 范围内,主要是免疫反应的复杂性、难操作性等因素造成,因此,免疫反应的稳定控制也是今后研究的一个重要方向。

表 3 不同方法测量血清中 AFP 的测量结果比较

Table 3 Comparison of different methods for AFP determination

样品 Sample	ICP-MS ($\mu\text{g/L}$, $n=5$)	TRFIA ($\mu\text{g/L}$, $n=5$)
1	22.13 \pm 1.58	20.89 \pm 1.93
2	61.38 \pm 4.53	59.73 \pm 5.09
3	163.9 \pm 10.7	169.7 \pm 11.5
4	575.2 \pm 27.3	579.9 \pm 35.1

4 结论

采用醋酸、甲醇、乙醇、EDTA 三类有机试剂模拟增强液来探索有机增强机理,结果表明,酸性能使目标元素在基体中稳定的存在,减少其在管壁的吸附,从而提高雾化效率;含第一电离能高的碳原子或分子容易接受电子提高 Eu 的电离效率,EDTA 能与金属离子结合,提高雾化效率,但同时 EDTA 与其它金属结合引入更多的干扰,从而使空白信号增大,信噪比和检出限反而更差。5% HAc 既能满足酸性要求也能满足含碳量要求,作为基体时灵敏度最高、检出限最低、同时也不影响空白信号,因此将其作为甲胎蛋白定量试剂盒(时间分辨荧光免疫分析法)的解离液,并应用于人血清中甲胎蛋白含量的测定,线性范围为 1~600 $\mu\text{g/L}$,检出限为 0.57 $\mu\text{g/L}$,采用基体改进 ICP-MS 测量人血清中 AFP 的含量与 TRFIA 测量结果一致,且精密度要优于 TRFIA 结果。

References

- 1 Mizejewski G J , MacColl R. *Mol. Cancer Ther.* , **2003** , 2(11) : 1243–1255
- 2 Wojtulemicz J P , Coakley J C. *Med. Hypotheses* , **2013** , 81(2) : 335–337
- 3 Schieving J H , de Vries M , van Vugt J M G , Weemaes C , van Deuren M , Nicolai J , Wevers R A , Willemsen M A. *European Journal of Paediatric Neurology* , **2014** , 18(3) : 243–248
- 4 Kokado A , Tsuji A , Maeda M. *Anal. Chim. Acta* , **1997** , 337(3) : 335–340
- 5 Chuang L , Hwang J Y , Chang H C , Chang F M , Jong S B. *Clin. Chim. Acta* , **2004** , 348(1-2) : 87–93
- 6 JIAO Kui , CHEN Hong-Yuan. *Journal of Analytical Science* , **2000** , 30(6) : 441–444
焦奎, 陈洪渊. *分析科学学报* , **2000** , 30(6) : 441–444
- 7 CHEN Xue-Mei , XIE Ai-Juan , KONG Yong , YANG Yan-Wei , DING Xiao-Feng , ZHOU Min. *Chinese J. Anal. Chem.* , **2013** , 41(8) : 1199–1203
陈学梅, 谢爱娟, 孔泳, 杨艳伟, 丁小峰, 周民. *分析化学* , **2013** , 41(8) : 1199–1203
- 8 Matsumoto K. , Yuan J L , Wang G L , Kimura H. *Anal. Biochem.* , **1999** , 276(1) : 81–87
- 9 Baranov V I , Quinn Z , Bandura D R , Tanner S D. *Anal. Chem.* , **2002** , 74(7) : 1629–1636
- 10 Zhang S C , Zhang C , Xing Z , Zhang X R. *Clin. Chem.* , **2004** , 50(7) : 1214–1221
- 11 Terenghi M , Elvirri L , Careri M , Mangia A , Lobinski R. *Anal. Chem.* , **2009** , 81(22) : 9440–9448
- 12 Hu S H , Liu R , Zhang S C , Huang Z , Xing Z , Zhang X R. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* , **2009** , 20(6) : 1096–1103
- 13 Müller S D , Diaz-Bone R A , Felix J , Goedecke W. *J. Anal. At. Spectrom.* , **2005** , 20(9) : 907–911
- 14 Waentig L , Jakubowski N , Hardt S , Scheler C , Roos P H , Linscheid M W. *J. Anal. At. Spectrom.* , **2012** , 27(8) : 1311–1320
- 15 Schwarz G , Beck S , Weller M G , Linscheid M W. *Anal. Bioanal. Chem.* , **2011** , 401(4) : 1203–1209
- 16 Mueller L , Mairinger T , Hermann G , Koellensperger G , Hann S. *Anal. Bioanal. Chem.* , **2014** , 406(1) : 163–169
- 17 Waentig L , Jakubowski N , Roos P H. *J. Anal. At. Spectrom.* , **2011** , 26(8) : 1610–1618
- 18 Liu R , Lv Y , Hou X , Yang L , Mester Z. *Anal. Chem.* , **2012** , 84(6) : 2769–2775
- 19 Wang M , Feng W , Zhao Y , Chai Z. *Mass Spectrom. Rev.* , **2010** , 29(2) : 326–348
- 20 Fliegel D , Frei C , Fontaine G , Hu Z C , Gao S , Gunther D. *Analyst* , **2011** , 136: 4925–4934
- 21 Santos R. *J. Anal. At. Spectrom.* , **2013** , 29(1) : 152–161
- 22 Hu Z C , Gao S , Hu S H , Yuan H L , Liu X M , Liu Y S. *J. Anal. At. Spectrom.* , **2005** , 20(11) : 1263–1269
- 23 Hu Z C , Hu S H , Gao S , Liu Y S , Lin S L. *Spectrochim. Acta B* , **2004** , 59(9) : 1463–1470

Influence of Different Matrix Modifiers on Determination of α -Fetoprotein in Serum by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry

SHEN Dai-Rui^{1,2} , FENG Liu-Xing^{*2} , WANG Jun² , XIONG Jin-Ping^{*1}

¹(Beijing University of Chemical Technology , College of Material Science and Engineering , Beijing 100029 , China)

²(National Institute of Metrology , Beijing 100013 , China)

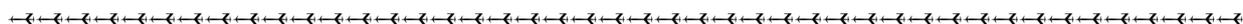
Abstract Accurate determination of α -fetoprotein (AFP) in human serum is very important for clinical diagnose and treatment of cancer. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) has also becoming more and more important in the detection of tumor-related proteins in recent years because of its outstanding properties , including excellent sensitivity , excellent detection limits for most elements , multielement analysis capability , but the sensitivity is still need to be improved because the detection limits can not compare with fluorescence method when ICP-MS is used for determination of low abundant proteins. In our work , we chose three kinds of organic reagents to simulate enhancement solution and discussed the enhancement effect of matrix since we found it could improve the signal to a great extent. The results indicate that acid can increase

the stability of elements in the matrix and avoid the adsorption of the pipe wall. Carbon and carbon-based molecules are easy to accept electron from Eu and improve its ionizing efficiency. EDTA can chelate with metal ions and increase the transmission efficiency, but it also chelate with other metals which can introduce more interference to increase the signal of blank. Because of the excellent detection limit and signal to noise ratio, 5% HAc was finally chosen as the dissociation buffer. The method has been successfully used for the determination of AFP in human serum, the measurable range is 1–600 $\mu\text{g/L}$ with the detection limit of 0.57 $\mu\text{g/L}$, which is as low as the method based on ICP-MS reported in the literature before. The same serum samples were also measured by time resolved fluoroimmunoassay (TRFIA). The results of the two methods were in good agreement, and the accuracy of ICP-MS based method was more excellent.

Keywords α -Fetoprotein; Inductively coupled plasma mass spectrometry; Protein quantification; Matrix modifiers

(Received 16 January 2015; accepted 15 February 2015)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 2011FY130100)



第十八届全国电化学大会第一轮通知

由中国电化学会主办、哈尔滨工业大学承办、黑龙江大学协办的第十八届全国电化学大会将于 2015 年 8 月 7 ~ 11 日在黑龙江省哈尔滨市举行 本届大会主题是“支撑未来能源发展的电化学”。

全国电化学大会是国内电化学学术盛会和高水平的学术交流平台,每两年举办一次。本届大会围绕电化学科学和技术发展中的基础、应用和前沿问题,全面展示中国电化学领域所取得的最新研究进展和成果,深入探讨电化学领域所面临的机遇、挑战和未来发展方向,推动中国电化学学科的发展和进步,加强科研合作和技术转化,促进电化学科学与技术 在能源、环境、材料等重要领域的应用。中国电化学会热诚邀请国内外从事电化学及其相关领域的基础研究与应用开发、仪器研制以及产业界的同仁共聚美丽的哈尔滨,交流和展示最新成果。

征文内容:

- (1) 电化学基础(包括电极过程动力学、谱学电化学、电催化等);
- (2) 化学电源(包括锂离子电池、下一代储能电池、其它电池及超级电容器、燃料电池等);
- (3) 环境和有机电化学(包括环境电化学、有机电合成等);
- (4) 工业电化学和电化学工程(包括电解、金属腐蚀与防护、电沉积和表面处理技术等);
- (5) 纳米与材料电化学;
- (6) 电分析化学和生物电化学(包括电化学传感器);
- (7) 光电化学及新型太阳能电池(包括无机、有机光电材料与器件等);
- (8) 电化学仪器与设备应用技术。

通信地址: 哈尔滨工业大学 1247 信箱 邮编 150001

联系人:

投稿事宜: 程新群, 13895755180, chengxinqun@hit.edu.cn

学术事宜: 杜春雨, 0451-86403961, 15846593646, duchunyu@hit.edu.cn

会务事宜: 王振波, 18645006176, wangzhenbo@hit.edu.cn

展览事宜: 左朋建, 0451-86403961, 13836182469, zuopengjian@hit.edu.cn

传真: 0451-86418616

本次会议论文采用在线投稿方式,关于论文格式要求、及其它有关会议详情,请登陆本次大会网站 <http://nce.hit.edu.cn>。

第十八届全国电化学大会组委会
哈尔滨工业大学化工学院(代章)

2014 年 11 月 20 日