



磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 是一种基于造影剂成像的重要临床诊断方法,其中最常用的造影剂是钆(Gd)造影剂。由于钆离子(Gd^{3+})具有生物毒性不能直接用作造影剂,临床上多采用钆的螯合物作为造影剂,如马根维显($Gd-DTPA$)和欧乃影($Gd-DTPA-BMA$)。近年来,人们发现钆造影剂在体内可能发生形态转化,并释放出自由 Gd^{3+} ,引发生理反应,因此,监测经 MRI 诊断的病人的尿样中 Gd^{3+} 和钆造影剂的含量十分必要。由于人体中钆造影剂释放出 Gd^{3+} 的比例非常低,且尿样基质复杂,因此,尿样中 Gd^{3+} 和 $Gd-DTPA$ 或 $Gd-DTPA-BMA$ 的分析是一个颇具挑战性的课题。武汉大学化学与分子科学学院胡斌教授课题组近期提出了氧化钛纳米粒子(TiO_2 NPs)功能化的甲基丙烯酸整体柱($poly(MAA-EDMA-TiO_2$ NPs))毛细管微萃取(CME)与电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)在线联用新方法,实现了健康人和病人尿样中 Gd^{3+} 和钆造影剂的分析,分析流程如图 1 所示。该方法具有简单、快速、选择性好、灵敏度高、样品消耗量少等特点(*Anal. Chem.*, DOI: 10.1021/acs.analchem.5b02111)。

该研究团队采用原位合成法,一步制备了 TiO_2 NPs 功能化的 $poly(MAA-EDMA-TiO_2$ NPs)整体柱,整体柱兼具 TiO_2 NPs 和羧基的吸附特性,且合成方法简单,无需后续改性。整体柱的制备重现性好,对 Gd^{3+} 和 $Gd-DTPA$ 批内重现性(RSDs $n=7$)为 1.6%和 2.6%;批间重现性(RSDs $n=7$)为 1.6%和 4.4%,并且重复使用次数在 30 次以上。考察了溶液中加入/不加磷酸缓冲盐(PBS)时 pH 值对 Gd^{3+} 和钆造影剂在整体柱上吸附行为的影响(图 2)。实验发现,不加 PBS 时(图 2a), Gd^{3+} 和钆造影剂在 $pH \geq 2$ 时均可达到定量吸附,且吸附行为无差异,无法实现两者之间的分离。加入 PBS 之后(图 2b), Gd^{3+} 仍然在 $pH \geq 2$ 时达到定量吸附,而钆造影剂则仅在 $pH 2 \sim 3$ 之间被定量吸附, $pH \geq 4$ 时基本上不吸附。前者主要是基于 Gd^{3+} 与羧基之间的亲和作用,而后者则是基于 PO_4^{3-} 作为桥梁使得钆造影剂被吸附在 TiO_2 NPs 的表面。因此,在加入 PBS 的条件下,可以通过选择不同的 pH 值实现 Gd^{3+} 和钆造影剂之间的分离。实验流程:整体柱在 $pH=5$ 时吸附 Gd^{3+} ,采用 HNO_3 定量解吸;然后将残液调至 $pH=2.5$,整体柱定量吸附钆造影剂;同样采用 HNO_3 定量解吸,最终实现了对 Gd^{3+} 和钆造影剂的形态分析。在最优实验条件下,该方法对 Gd^{3+} 、 $Gd-DTPA$ 和 $Gd-DTPA-BMA$ 的检出限分别为 3.6、3.2 和 4.5 ng/L。该方法的富集倍数为 25 倍,样品通量为 $5 h^{-1}$ 。所建立的方法成功地应用于健康人尿样中 Gd^{3+} 和 $Gd-DTPA$ 的分析,加标回收率良好。对病人尿样中 Gd^{3+} 和 $Gd-DTPA-BMA$ 进行分析的结果表明,只有少量的 Gd^{3+} 从 $Gd-DTPA-BMA$ 中释放出来。由于该方法无需采用差减或氧化还原的方式,因而能得到准确的分析结果,在临床分析中具有良好的应用前景。

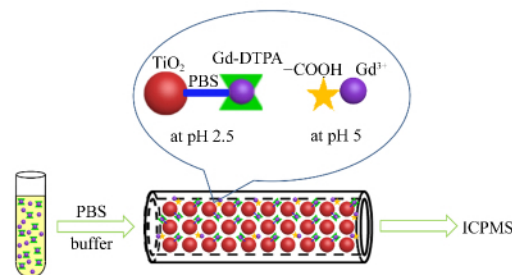


图 1 $Poly(MAA-EDMA-TiO_2$ NPs) 整体柱毛细管微萃取与 ICPMS 联用分析 Gd^{3+} 和钆造影剂流程图

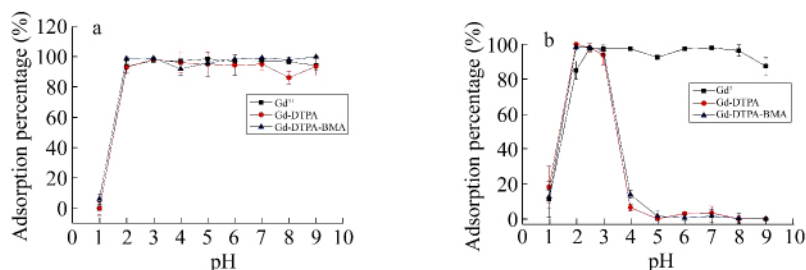


图 2 (a) 不加 PBS 情况下和 (b) 加入 PBS 情况下 pH 值对 Gd^{3+} 、 $Gd-DTPA$ 和 $Gd-DTPA-BMA$ 在整体柱上吸附行为的影响