

2022 年 8 月, 第 89 期



第 1 页

ICP-MS/MS 应用以及新元素杂质方法和指南

第 2-3 页

利用 LA-ICP-MS/MS 进行原位 Sr 同位素分析和 Rb-Sr 地质年代学测定

第 4-5 页

利用毛细管 LC-ICP-MS/MS 进行蛋白质绝对定量, 用于标准品的质量纯度认证

第 6 页

药品中元素杂质检测的修订指南

第 7 页

ASTM 批准了用于大麻中金属检测的 ICP-MS 方法。全新欧盟肥料法规

第 8 页

BNASS 会后安捷伦 ICP-MS/MS 周年庆祝。新的 ICP-MS 出版物

ICP-MS/MS 应用以及新元素杂质方法和指南

在本期安捷伦 ICP-MS 期刊中, 我们将继续庆祝串联四极杆 ICP-MS 推出 10 周年。地质年代学和生命科学研究领域的用户贡献文章主要介绍了使用 ICP-MS 实现的创新应用。

我们还报告了更新的药品元素杂质分析指南、新的 ASTM 大麻方法以及有关肥料产品元素含量的新欧盟法规。



图 1. 用于形态分析和蛋白质质量纯度测量的 Agilent 8900 ICP-MS/MS 与 Agilent 1260 HPLC 联用系统

利用 LA-ICP-MS/MS 进行原位锶同位素分析和铷-锶地质年代学测定

Alicia Cruz-Uribe 博士, Edward Sturgis Grew 岩石学与矿物学副教授, 美国缅因大学

地质年代学中的同位素分析

地质年代学是研究地质材料（岩石、矿物、陨石、沉积物和化石）年代的学科。考察岩石和矿物的年代及其形成方式对于了解地球的历史和演化非常重要。地质年代学也可以用于矿产勘查调查和鉴定商业矿体。在地质年代学家采用的分析工具中，使用同位素比的放射性定年法可视为最重要的工具之一。

放射性定年法利用一些天然存在的元素具有不稳定同位素的事实，这些同位素经历放射性衰变后形成不同的同位素或元素。对于给定的同位素，衰变率是恒定的，因此可以利用原始（母体）同位素与新（子体）同位素的比例来计算材料形成的时间。根据元素不同，衰变率可以为几千年（例如¹⁴C 的半衰期约为 5730 年）到数十亿年。因此，根据所研究材料的年代，采用适当的不同同位素。

地质年代学通常使用半衰期长的同位素系统进行地质定年，如铀-铅、铀-钍、钐-钕、镥-铪和铷-锶。

Rb-Sr 定年法基于⁸⁷Rb 到⁸⁷Sr 的放射性衰变（通过 β 发射），半衰期约为 490 亿年^[1]。较老的岩石的母体同位素（⁸⁷Rb）逐渐减少，而子体同位素（⁸⁷Sr）的含量逐渐增加。对于年代一致但 Rb 和 Sr 比例不同的材料，将⁸⁷Rb/⁸⁶Sr 与⁸⁷Sr/⁸⁶Sr 比值绘制在等时线上。等时线的斜率与年代相关，如图 1 所示。

获得最准确的年代需要进行高精度同位素比测量，因此通常使用热电离质谱 (TIMS) 或多收集器 (MC) ICP-MS 等同步技术。但这些技术无法区分具有相同质量的不同元素的同位素（例如⁸⁷Rb 和⁸⁷Sr）。因此，必须首先通过离子交换分离元素，这是一个缓慢且费时费力的过程。

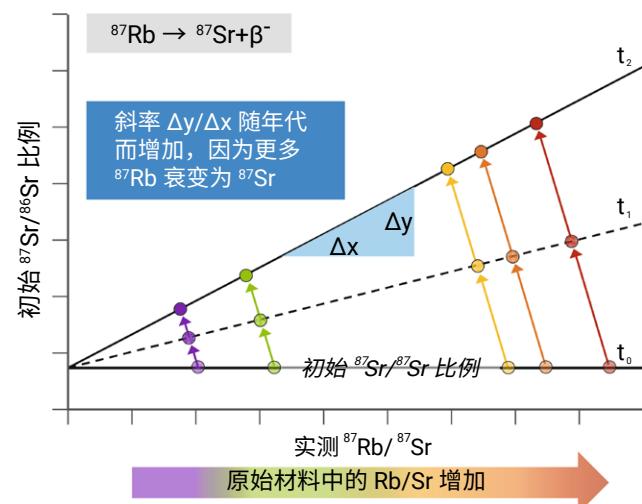


图 1. 使用 Rb-Sr 等时线的放射性定年法的原理

单四极杆 ICP-MS 和高分辨率 (HR) 扇形场 ICP-MS 都无法在质量尺度上将⁸⁷Rb 与⁸⁷Sr 分离，因为重叠的同位素之间的质量数差异过小。⁸⁷Rb 的精确质量数为 86.90918053 u，而⁸⁷Sr 的精确质量数为 86.90887750 u，因此质量分辨率 ($M/\Delta M$) 需要达到约 287000 才能将两者分离。这一分辨率远远超出商业化 HR-ICP-MS 系统的能力，其最大分辨率约为 10000。

串联 ICP-MS (ICP-MS/MS) 提供了一种可能的解决方案。MS/MS 配置允许使用反应性碰撞/反应池气体，使⁸⁷Rb 与⁸⁷Sr 能够通过化学手段分离，而不是通过质量数分离。该方法利用了 Rb 和 Sr 离子与选定的反应池气体的不同反应化学过程。六氟化硫 (SF₆) 是一种很好的候选反应气，因为它与 Sr⁺ 反应迅速（形成 SrF⁺），而 Rb⁺ 与 SF₆ 不反应。

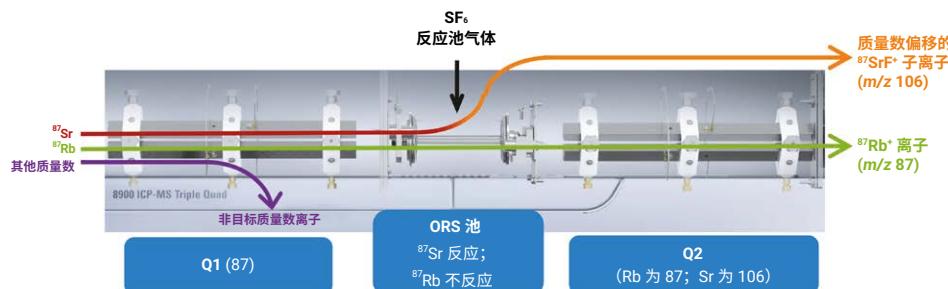


图 2. 使用 SF₆ 反应池气体将 ⁸⁷Rb 与 ⁸⁷Sr 分离的反应示意图。参比同位素 ⁸⁶Sr 作为 SrF⁺ (在 m/z 105 处) 进行测量

Rb-Sr 的反应示意图如图 2 所示。请注意, ⁸⁷Sr 和 ⁸⁶Sr 均以 SrF⁺ 反应产物离子的形式进行测量 (分别在 m/z 106 和 105 处)。在同一分析中, Rb 同位素作为 Rb⁺ (在 m/z 85 和 87 处) 进行测量。

用于原位同位素比分析的 LA-ICP-MS/MS

地质薄片的激光剥蚀 (LA) ICP-MS 为地球化学研究提供了巨大的优势, 这种技术无需粉碎和溶解样品。LA-ICP-MS 还可提供有关矿物颗粒内元素分布的信息。将 LA 与 ICP-MS/MS SF₆ 反应池气体方法相结合, 能够实现直接的原位 Rb-Sr 定年。四极杆 LA-ICP-MS 的同位素比精度比 TIMS 或 MC-ICP-MS 差约 10 倍, 但需要的样品前处理极少, 且分析时间要短得多, 每次分析只需约 1 分钟。

图 3 显示, 使用 LA-ICP-MS/MS 和 MC-ICP-MS^[1] 在磷灰石 (磷酸钙) 矿物中测得的 ⁸⁷Sr/⁸⁶Sr 同位素比之间具有良好的一致性。LA-ICP-MS/MS 数据使用 50–75 μm 的光斑尺寸、2–2.5 J/cm² 的能量和 12 Hz 的重复频率测得。

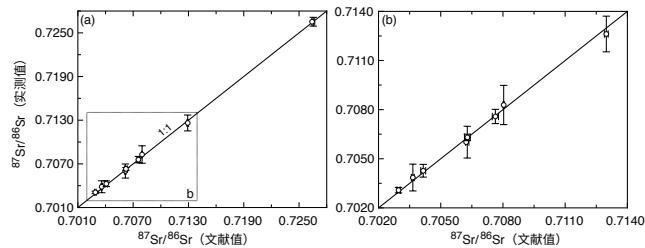


图 3. 利用 LA-ICP-MS/MS 和 MC-ICP-MS^[2] 测得的 ⁸⁷Sr/⁸⁶Sr 同位素比的比较。1:1 线表明这两种技术提供了一致的 Sr 比例。误差线指示 2 SD 的不确定度

利用 LA-ICP-MS/MS 测量包括 LaPosta 黑云母在内的多种特征明确的矿物。

图 4 显示了使用 LA-ICP-MS/MS 获得的 Rb-Sr 等时线, 确认与样品的已知年代 93.8 +/- 2.5 Ma 非常吻合^[3]。

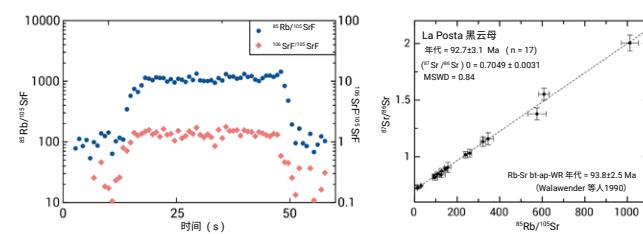


图 4. 左图: 利用 LA-ICP-MS/MS 测得的同位素比的时间分辨信号。右图: LaPosta 黑云母的 LA-ICP-MS/MS Rb-Sr 等时线。LA 参数为光斑尺寸 50 μm, 在 2.5 J/cm² 和 10 Hz 下

结论

ICP-MS/MS 与激光剥蚀联用提供了一种简单快速的同位素分析方法, 无需事先进行化学分离。原位 LA-ICP-MS/MS 分析提供了微米级分辨率, 并能够对更广泛的成岩矿物 (即云母类和长石类) 进行定年, 这些矿物记录了整个地质史中各种岩石类型的变迁。

更多信息

访问[光谱网络研讨会 \(on24.com\)](http://on24.com) 并查找有关利用 LA-ICP-MS/MS 进行原位 Sr 同位素分析和 Rb-Sr 地质年代学研究的自选网络研讨会。

参考文献

- Villa, I.M., et al. *Geochim. Cosmochim. Acta*, **2015**, 164, 382–385
- Yang, Y-H., et al, *Chem. Geol.*, **2014**, 385, 35–55
- Walawender, M., et al, *GSA Memoir*, **1990**, 174, 1–18

利用毛细管 LC-ICP-MS/MS 进行蛋白质绝对定量， 用于标准品的质量纯度认证

Francisco Calderon-Celis, Alicia Jiménez Nosti, Julia Ruiz Allica, Ana Soldado, Laura Cid Barrio, Jorge Ruiz Encinar, 西班牙奥维耶多大学物理与分析化学系

利用 ICP-MS/MS 进行蛋白质分析

2012 年推出的 Agilent 8800 ICP-MS/MS 为无机分析化学领域带来了真正的串联质谱 (MS/MS)。MS/MS 显著改善了许多 ICP-MS 应用（包括生命科学）的性能。研究人员很快意识到，该技术能够基于硫和磷含量对生物分子进行定量分析。

现有的蛋白质和肽定量方法（如氨基酸分析）是间接方法，且费时费力。电喷雾电离 (ESI)-MS/MS 等有机 MS 技术提供了低检测限，但电离和灵敏度受到所测量化合物的影响非常大。如果没有特定物质的标准品，绝对定量就难以实现。从事定量蛋白质组学工作的分析人员将会喜欢能够直接、可追溯地测定蛋白质纯度，而无需特定化合物的标准品的简单方法。

ICP-MS 使用高温等离子体离子源，无论化合物中包含哪些元素，均可为每种杂元素提供一致的响应。但常规 ICP-MS 仅能测量含有的金属可通过 ICP-MS 以低水平测量的蛋白质，由此限制了它的适用性。硫存在于氨基酸甲硫氨酸和半胱氨酸中，因此几乎存在于所有真核生物蛋白质中。但是 S (和 P) 受到由 N、O、H 和 C 形成的多原子离子的严重谱图重叠干扰。这些离子来自水性溶剂、夹杂空气以及有机流动相（在 LC-ICP-MS 条件下）。

在 ICP-MS/MS 推出之前，现有 ICP-MS 仪器（高分辨率扇形场和配备碰撞/反应池的单四极杆）不能很好地解决谱图重叠问题，因此无法进行痕量 S 分析。因此，ICP-MS 无法达到蛋白质定量分析所需的 S 检测限。

ICP-MS/MS 能够可靠地使用反应池气体，使用 O₂ 池气体进行痕量 S 分析是最早报道的 ICP-MS/MS 应用之一^[1]。该方法使用 O₂ 反应池气体，使 ³²S⁺ 离子摆脱干扰物质，形成 ³²S¹⁶O⁺ 反应产物离子，在质量数 48 处对其进行测量。原位质量干扰物质 (O₂⁺、NO⁺、NOH⁺) 与 O₂ 反应池气体不发生反应，因此保留在质量数 32 处。MS/MS 对分析至关重要，因为额外的质量过滤器 (Q1，设置为 *m/z* 32) 可阻止任何其他质量进入反应池，因此消除了 SO⁺ 子离子 (⁴⁸Ca⁺、⁴⁸Ti⁺、³¹P¹⁶O¹H⁺、³⁶Ar¹²C⁺ 等) 上的潜在重叠问题。

与毛细管液相色谱 (capLC) 联用时，ICP-MS/MS 可以使蛋白质的检测限达到飞摩尔级，比先前利用 ICP-MS 可能达到的检测限低约两个数量级。

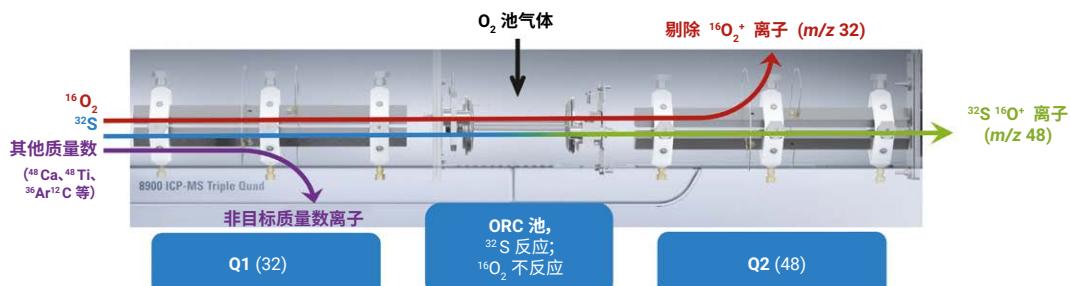


图 1. 使用 O₂ 反应池气体进行 MS/MS 质量转移可分离 ³²S⁺ 上的 ¹⁶O₂⁺ 重叠。次要同位素 ³³S 和 ³⁴S 作为 SO⁺ 子离子在 *m/z* 49 和 50 处进行测量

利用 ICP-MS/MS 进行蛋白质测定是基于 S 信号, 与化合物结构无关, 因此可以在无需特定物质的标准品的情况下对蛋白质进行定量。ICP-MS/MS 还可以测量微量 S 同位素, 因此可以进行同位素稀释分析 (IDMS)。

蛋白质分析的标准化方法

本研究^[2]使用低流速、全消耗型雾化器的 capLC-ICP-MS/MS 方法进行蛋白质定量分析。这对于确保所有化合物获得相同的响应因子必不可少, 是与物质无关的定量必需的条件。然而, 由于 capLC 梯度中碳含量的变化导致的 S 电离变化也必须得到解决。为补偿电离效应, 以 CO₂ 气体的形式将过量的碳添加到等离子体中, 确保 S 响应在整个梯度分离过程中保持一致。

通过 capLC-ICP-MS/MS 分析四种蛋白质标准品, 即牛血清白蛋白 (BSA)、转铁蛋白、β-酪蛋白和细胞色素 C, 以确定蛋白质质量纯度。使用两种标准化方法进行定量分析:

1. 内标校准。将已知量的校准物 BOC-L-甲硫氨酸加入样品中
2. 外标校准。在色谱分离之前使用流动注射 (FI) 进样分析经认证的硫酸盐标准品

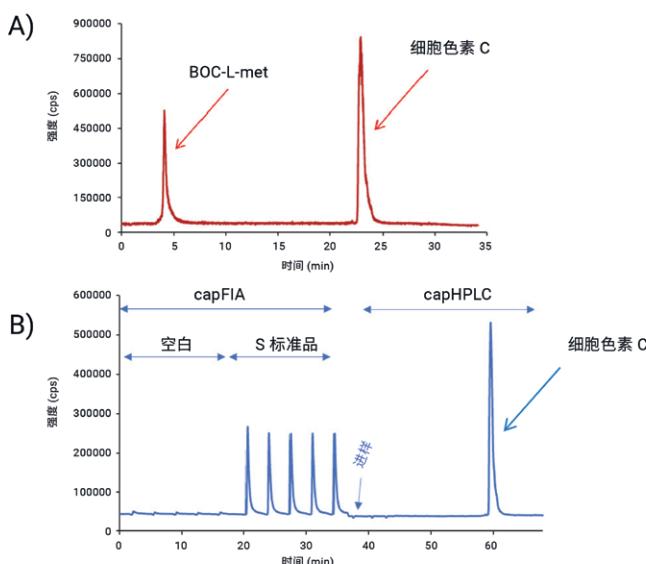


图 2. 用于细胞色素 C 蛋白质定量的内标校准 (顶部) 和外标校准 (底部) 方法

两种标准化方法的色谱图如图 2 所示。内标校准的优势在于分析在一次进样中完成。但必须选择与 capLC 方法兼容的校准物, 且必须与目标蛋白质充分分离。外标校准可以使用任何经认证的硫标准品, 例如本研究使用的 SO₄²⁻ 标准品。由于使用 FI 进样分析外标, 绕过色谱柱, 因此可以在色谱分离前执行多次重复进样, 从而为精密度的计算提供更多数据点。

表 1. 用于蛋白质标准品质量数认证的 ICP-MS/MS 结果与制造商提供的理论纯度之间的比较

蛋白质	蛋白质质量纯度 (%)		
	内标法	外标法	理论 (制造商) 值
BSA	99 ± 2%	97 ± 3%	≥ 98%
转铁蛋白	95 ± 1%	93 ± 3%	≥ 95%
β-酪蛋白	93 ± 6%	94 ± 5%	≥ 98%
细胞色素 C	92 ± 1%	96 ± 4%	≥ 95%

表 1 显示了使用 capLC-ICP-MS/MS 获得的所有四种目标蛋白质的纯度结果。对于这两种标准化方法, 结果均与标准品的理论质量纯度非常吻合, 表明该技术具有良好的准确度。

结论

CapLC-ICP-MS/MS 提供了一种简单、快速的方法, 可基于硫杂质元素的测量对蛋白质进行准确、可追溯的定量分析。采用内标校准和外标校准方法均获得了与制造商所提供的参比纯度非常一致的精确蛋白质纯度结果。

参考文献

1. Fernandez, S. D., et al, *Anal. Chem.*, **2012**, 84, 5851–5857
2. Nosti, A. J. 等人, Direct and Traceable Mass Purity Certification of Protein Standards using LC-ICP-MS/MS (使用 LC-ICP-MS/MS 对蛋白质标准品进行直接、可追溯的质量纯度认证), 安捷伦出版物, 5994-5073EN

药品中元素杂质检测的修订指南

Ed McCurdy, 安捷伦科技有限公司

药品中的元素杂质

药品的质量和安全性由 USP (美国药典) 和 ICH (国际人用药品注册技术协调会) 等机构规定的指南进行控制。这些指南规定了患者可能接触到的污染物 (包括元素杂质) 的最高水平。

USP <232> 和 ICH Q3D 中规定了元素杂质的每日允许暴露限量 (PDE)，并于 2017 年对其进行了更新和协调。协调限量基于风险并因暴露途径而异，其涵盖各种元素，因此实验室通常使用多元素 ICP-MS 或 OES 技术。

ICH Q3D 的修订

2017 年协调指南发布后，ICH 专家工作组继续对元素杂质限量进行研究。由此使得 Q3D 修订版 1 (R1) 提出将镉的吸入 PDE 限量从 2 µg/天提高到 3 µg/天。建议自 2019 年 3 月 22 日起采用 Q3D(R1) (步骤 4)。

ICH 工作组应行业要求，也在开发用于皮肤和经皮给药的药物中元素杂质的 PDEs。这些限量规定于 Q3D 修订版 2 (R2) 中，该修订版还更正了 Ni、Au 和 Ag 的现有 PDEs 的错误，如表 1 所示。Q3D(R2) 于 2022 年 4 月 26 日被 ICH 采用，自 2022 年 9 月起对新产品生效。制造商在此修订版发布后有 36 个月的时间将新限量应用于现有产品。

(R2) 限量均高于之前，因此现有的安捷伦 ICP-MS 方法仍适用于按照新指南工作的实验室。

表 1. ICH Q3D(R2) 和 USP <232> 中修订后的限量

ICH/USP 类别, 元素	针对不同暴露途径的每日允许暴露限量 (µg/天)			
	口服	注射	吸入	经皮
1类				
Cd — 镉	5	2	3 (2)*	20
Pb — 铅	5	5	5	50
As — 砷 (无机)	15	15	2	30
Hg — 汞 (无机)	30	3	1	30
2A类				
Co — 钴	50	5	3	50 (35)***
V — 钒	100	10	1	100
Ni — 镍	200	20	6 (5)**	200 (35)***
2B类				
Tl — 锇	8	8	8	8
Au — 金	300 (100)**	300 (100)**	3 (1)**	3000
Pd — 钯	100	10	1	100
Ir — 铑	100	10	1	100
Os — 钇	100	10	1	100
Rh — 钼	100	10	1	100
Ru — 钨	100	10	1	100
Se — 硒	150	80	130	800
Ag — 银	150	15 (10)**	7	150
Pt — 铂	100	10	1	100
3类				
Li — 锂	550	250	25	2500
Sb — 锗	1200	90	20	900
Ba — 钡	1400	700	300	7000
Mo — 钼	3000	1500	10	15000
Cu — 铜	3000	300	30	3000
Sn — 锡	6000	600	60	6000
Cr — 钬	11000	1100	3	11000

阴影单元格表示该元素杂质应包含在风险评估中，即使不是有意添加也同样如此。

* 2019 年 ICH Q3D(R1) 中 Cd 的吸入 PDE 有所增加。原始值 (括号内) 仍适用于 USP <232>/<233>

** 2022 年 ICH Q3D(R2) 中增加了 Ag、Au 和 Ni 的一些 PDEs。原始值 (括号内) 仍适用于 USP <232>/<233>

*** 致敏物质的皮肤和经皮浓度限值 (CTCL, µg/g, 括号内)

更多信息

ICH Q3D(R2), ICH, 2022 [Q3D \(R2\) Step 5 Elemental impurities \(europa.eu\)](#), Accessed July 2022.

ASTM 批准了用于大麻中金属检测的 ICP-MS 方法。 全新欧盟肥料法规

Jenny Nelson, Craig Jones, Yolande Abdelnour, Andrew Brotherhood, 安捷伦科技有限公司

大麻和火麻样品中多元素分析的标准检测方法

ASTM International 为世界各地的许多行业制定非强制性标准检测方法。为应对人们对大麻日益增长的关注, ASTM 大麻委员会 D37 于 2017 年成立, 旨在制定标准以确保大麻和大麻制品的质量和安全性。

安捷伦 ICP-MS 应用专家 Jenny Nelson 多年来一直是 ASTM 的成员。作为 ASTM 分委员会 D37.03 的首席技术联系人, Jenny 领导开发出一种使用 ICP-MS 分析大麻和火麻中多种元素的正式方法。该方法包括与 CEM Corporation 的工作人员合作开发的稳定的微波样品消解方法。

利用 ICP-MS 分析大麻基质中多种元素的 ASTM 方法规定了优先考虑的有毒微量元素, 包括砷、镉、汞和铅。如果当地监管机构、制造商或客户需要, 可以将该方法扩展至其他元素。新方法已获得批准, 很快将可以从 ASTM 网站 (www.astm.org/committee/D37) 获得。

有关利用 ICP-MS 进行大麻分析的网络研讨会

在本次光谱网络研讨会上, Jenny Nelson 和 Craig Jones 为利用 ICP-MS 分析大麻和或大麻制品的实验室提供了实用技巧。Jenny 和 Craig 解释了安捷伦 ICP-MS 大麻分析仪如何帮助分析人员避免可能妨碍常规分析的常见问题。该网络研讨会对于不熟悉该应用的实验室将会特别有用。通过以下方式注册参加该自选网络研讨会: [对大麻和大麻制品进行重金属分析时不应发生的四件事 \(on24.com\)](https://on24.com)



自 2022 年 7 月起生效的欧盟肥料法规

预计食品安全问题和人口增长将导致未来十年农业化肥的使用量增加。现行欧盟 (EU) 法规 (EC) No. 2003/2003 重点关注矿物肥料, 而不包括有机肥料、有机矿物肥料、生长介质或混合产品。为了解决这些局限性, 欧盟制定了新的肥料产品法规 (FRP) 2019/1009, 于 2022 年 7 月 16 日起生效^[1, 2]。

监测肥料的元素含量

FRP 包括用于标签用途的主要和营养元素 N、P、K、Ca、Mg、Na、S 的指南。规定了污染物元素的限值 Cd、Pb、Ni、As、Cr、Cu、Zn、Hg 的限值, FPR 还对制造商提出了监测 Cr(VI) 和无机 As (iAs) 的新要求。标准检测方法正在开发中, 将于 2024 年或 2025 年发布^[2]。

安捷伦 ICP-MS 仪器非常适合分析肥料产品以遵守新法规。安捷伦 ICP-MS 可以测量组成和污染物元素, 与 HPLC 联用时可以对 Cr(VI) 和 iAs 进行形态分析。

参考文献

1. EUR-Lex - 32019R1009 - EN - EUR-Lex ([europa.eu](https://eur-lex.europa.eu))
2. CEN Sectors - CEN-CENELEC (cencenelec.eu)

会议报告：BNASS 会后安捷伦 ICP-MS/MS 周年庆祝

2022 年英国双年度国家原子光谱研讨会 (BNASS) 于 6 月份在曼彻斯特举行。在 BNASS 会后，安捷伦英国原子光谱团队的 Raimund Wahlen 和 Andrew Brotherhood 在皇家北方音乐学院组织了一次会后会议，庆祝第一款串联四极杆 ICP-MS 问世 10 周年。



会议包括来自英国的一些早期 ICP-MS/MS 用户和顶尖研究人员的精彩演讲：

- 来自 Intertek Sunbury 的 Bridget Gibson 博士介绍了她和金属分析团队为支持石油行业而运行的一些应用。该实验室使用安捷伦单四极杆和串联四极杆 ICP-MS、GC-ICP-MS 和 LC-ICP-MS 来支持过程控制分析、燃料组成表征和污染物鉴定。安捷伦 ICP-MS/MS 将分析能力扩展至更难分析的元素，例如 Si 和 S
- Heidi Goenaga-Infante 博士概述了位于 Teddington 的 LGC 的英国国家测量实验室 (NML) 的工作。NML 使用安捷伦 ICP-MS/MS 为高纯度金属认证、候选 CRM 的元素和形态分析提供了高准确度、可追溯的分析，并为开发纳米颗粒监管标准和 RM 提供了支持
- 英国国家物理实验室 (NPL) 核计量组的 Ben Russell 博士对利用 ICP-MS/MS 所实现的创新核科学应用进行了深入探讨。核燃料后处理、工厂退役、废弃物表征和放射性药物开发等应用都需要进行放射性核素分析。ICP-MS/MS 提供了一种独特的能力来解决由同量异位素重叠、多原子离子和相邻质量的峰拖尾所引起的质谱干扰

最新的安捷伦 ICP-MS 出版物

- **基础导论：**使用 Agilent 8800 和 8900 的 ICP-MS/MS 应用手册第 5 版，
[5991-2802EN](#)
- **基础导论：**有关测量半导体制造中的无机杂质的更新的 ICP-MS/MS 应用手册，
[5991-9495ZHCN](#)
- **应用简报：**使用 LC-ICP-MS/MS 对蛋白质标准品进行直接、可追溯的质量纯度认证，
[5994-5073EN](#)
- **应用简报：**使用单颗粒 (sp)ICP-MS 实现聚苯乙烯微塑料的粒径分析，
[5994-4897ZHCN](#)
- **技术简报：**您的安捷伦光谱仪的冷却效果是否达到预期？
[5994-4567EN](#)
- **技术简报：**ICP 串联质谱的原理，
[5994-4929EN](#)

查找当地的安捷伦客户中心：

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线：

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们：

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-cn

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司, 2022
2022 年 7 月 11 日, 中国出版
5994-5081ZHCN
DE64447772

