

基于电感耦合等离子体质谱法对血流感染患者血清中相关元素的研究

杨妍婷¹, 赵苏璇², 张亚楠¹, 袁葛惠¹, 曹淑源¹, 郭文慧¹, 王丽¹, 张展¹, 李磊¹, 吴倩^{1*}

¹南京医科大学公共卫生学院卫生检验学系, 江苏 南京 211166; ²南京中医药大学附属医院检验科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:以大肠杆菌血流感染者为例,基于电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)方法建立血流感染患者血清中金属元素谱,并筛选关键金属元素,为早期诊断及治疗血流感染提供依据。方法:以⁶Li、⁸⁹Y、⁴⁵Sc、¹¹⁵In、¹⁵⁹Tb和²⁰⁹Bi做内标,采用ICP-MS法测定199例正常人血清中68种金属元素,建立元素谱;同时基于金属组学对大肠杆菌感染者和健康对照者做进一步研究,运用主成分分析和偏最小二乘判别分析等进行多元统计分析,筛选出差异性元素。结果:基于ICP-MS建立了血流感染患者及健康人群血清中的金属元素谱,筛选出大肠杆菌血流感染者与健康对照者血清中的差异性元素Zn、Ce、Pd、Cu、Sn、Se、Ba、Au和Fe。结论:采用ICP-MS可以快速高通量地检测并建立人血清中的金属元素谱;筛选出大肠杆菌血流感染患者和健康对照者血清中的差异性元素,为从金属组学角度诊断、预防和治疗血流细菌感染提供研究基础。

[关键词] 电感耦合等离子体质谱;血流感染;大肠杆菌;金属元素;金属组学

[中图分类号] R117

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)11-1637-06

doi:10.7655/NYDXBNS20181136

Determination of related elements in the serum of patients with bloodstream infection by inductively coupled plasma mass spectrometry

Yang Yanting¹, Zhao Suying², Zhang Yanan¹, Yuan Gehui¹, Cao Shuyuan¹, Guo Wenhui¹, Wang Li¹, Zhang Zhan¹, Li Lei¹, Wu Qian^{1*}

¹Department of Hygienic Analysis and Detection, School of Public Health, NMU, Nanjing 211166; ²Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To establish a method for the determination of elements in serum of patients with bloodstream infection by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Combined with metallomics, we obtained the metal element profile of *E. coli* bloodstream infection (BSI) and screened key element markers, which provides proof for diagnosis and prevention of bloodstream infection. **Methods:** Taking ⁶Li, ⁸⁹Y, ⁴⁵Sc, ¹¹⁵In, ¹⁵⁹Tb, and ²⁰⁹Bi as internal standards, ICP-MS was used to measure 68 kinds of metal elements in serum of 199 normal humans, diluting serum samples and internal standard method for correction, with kinetic energy discrimination to eliminate mass spectroscopic interference. Meanwhile, 68 kinds of metal elements in serum from 19 BSI patients with *E. coli* infection and 19 healthy people were tested by ICP-MS. Statistical analysis was performed using principal components analysis (PCA) and partial least squares discriminate analysis (PLS-DA), and the differences were analyzed. **Results:** Based on ICP-MS, the profile of metal elements in blood serum of patients with BSI and healthy people was established, and the differential elements Zn, Ce, Pd, Cu, Sn, Se, Ba, Au and Fe in the serum of the patients with BSI and healthy controls were screened out. **Conclusion:** We established multi-elementary metal profiles using ICP-MS in human serum, which is acceptable for a clinical routine analysis. There were differences in the serum elements between BSI patients and the healthy controls. The results provide a basis for the diagnosis, prevention and treatment of blood bacterial infections from the perspective of metallomics.

[Key words] inductively coupled plasma mass spectrometry; bloodstream infection; *E. coli*; metal elements; metallomics

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(11): 1637-1642]

[基金项目] 国家自然科学基金(81673228);江苏省高校品牌专业建设工程资助项目(PPZY2015A067)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wuqian@njmu.edu.cn

血流感染是一种严重的感染性疾病,目前将败血症和菌血症统称为血流感染^[1]。近年来,药物的不合理应用和大量侵入性诊疗技术的开展等,血流感染的发病率呈上升趋势^[2]。目前,多项研究发现临床上最常见的血流感染病原菌有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、肠球菌属^[3]、金黄色葡萄球菌^[4]、凝固酶阴性葡萄球菌及鲍曼不动杆菌等^[5]。血流感染患者病情复杂多变,进展迅速,且病死率较高,因此早期有效预测和诊断对于治疗血流感染意义重大。目前诊断血流感染的金标准是血培养^[6],但相对于其他疾病诊断的金标准而言,血培养的阳性检出率低,检测时间也较长,阳性检测需要1~5 d甚至更久^[7-8];此外检测方法对一些不易培养的微生物也无法达到及时检出的要求^[8]。所以寻找更有效的手段对血流感染患者进行早期诊断及治疗预后具有十分重要的临床意义。

金属元素以一定浓度分布在人体中,虽然存量很低,却是人体必需的组成成分;它们在人体内环境的调节过程中起着重要作用,并与某些疾病的发生发展有着密切关系。很多细菌感染的病理过程都伴随着金属元素的异常,感染细菌后引发的疾病发展亦可导致许多体内金属元素代谢紊乱^[9-10]。对生物体中某些金属元素浓度水平的监测,有助于为临床上某些疾病的早期诊断提供科学参考依据。因此快速且方便地检测这些微量金属元素含量受到越来越多的关注和重视^[11]。近年来金属组学快速发展,它主要对生物体中金属元素组展开研究,利用多种高效先进的检测仪器对金属元素的种类、分布、含量、代谢和功能等进行高通量分析,阐述金属元素的各种生物学信息,寻找潜在的特异金属元素,帮助对疾病机制和动态过程做进一步的理解和探索。电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)是一种以电感耦合等离子体为高温离子源,以四极杆快速扫描质谱仪进行检测的多元素分析技术^[12-14]。ICP-MS具有灵敏度高、选择性好、检出限低、动态线性范围宽、能同时分析多种元素等优点,因而非常适合金属组学的研究。

本文基于ICP-MS法建立健康人群和大肠杆菌血流感染患者血清中金属元素谱,从金属组学角度应用统计分析方法,研究健康人群与大肠杆菌血流感染患者血清中金属元素的差异,进而为大肠杆菌感染的早期诊断及治疗提供一定理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

内标储备液(Inorganic Ventures公司,美国): 10.00 μg/mL 锂(⁶Li)、钇(⁸⁹Y)、钪(⁴⁵Sc)、铟(¹¹⁵In)、铽(¹⁵⁹Tb)、铋(²⁰⁹Bi)。混合元素标准溶液储备液(Inorganic Ventures公司,美国): ①IV-ICP MS-71-A: 100.00 μg/mL的Li;②IV-ICP MS-71-B: 1 000.00 μg/mL的K、Ca、Na、Mg;③IV-ICP MS-71-C: 10.00 μg/mL的Ag、Al、As、B、Ba、Be、Cd、Ce、Co、Cr、Cs、Cu、Dy、Er、Eu、Fe、Ga、Gd、Ho、La、Lu、Mn、Nd、Ni、P、Pb、Pr、Rb、S、Se、Sm、Sr、Th、Tl、Tm、U、V、Yb、Zn;④IV-ICP MS-71-D: 10.00 μg/mL的Au、Ir、Os、Pd、Pt、Re、Rh、Ru;⑤IV-ICP MS-71-E: 10.00 μg/mL的Ge、Hf、Mo、Nb、Sb、Si、Sn、Ta、Te、Ti、W、Zr。65% HNO₃(Merck公司,美国)。

抽取199例健康人群血清,其中男116例,占58.29%,女83例,占41.71%,年龄20~88岁,平均年龄(44.8 ± 14.6)岁,用于血清金属元素谱ICP-MS方法学建立。选取南京医科大学第一附属医院大肠杆菌血流感染患者血清19份,其中男7例,占36.84%,女12例,占63.16%,年龄50~86岁,平均年龄(69.1 ± 10.3)岁。另外按照性别、年龄1:1匹配,抽取19例健康对照作为与大肠杆菌血流感染患者的对照。

电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS,型号:iCAPQc, Thermo Scientific公司,美国),仪器工作参数详见表1。

表1 仪器协调与工作参数

Table 1 Instrument coordination and operating parameters

参数类型	设定值
雾化气流量	1.08 L/min
辅助气流量	0.80 L/min
冷却气流量	14.0 L/min
等离子电源	1 550 W
测量单位	每秒计数(Cps, counts per second)
线性关系	线性
空白去除	内标
样本单位	μg/L
重复次数	3
扫描次数	10
驻留时间	30 ms
通道	1
间距	0.1 U

1.2 方法

1.2.1 工作溶液的配制

内标溶液的配制:将10 $\mu\text{g/mL}$ 的内标储备液(${}^6\text{Li}$ 、 ${}^{89}\text{Y}$ 、 ${}^{45}\text{Sc}$ 、 ${}^{115}\text{In}$ 、 ${}^{159}\text{Tb}$ 、 ${}^{209}\text{Bi}$)用5% HNO_3 配制成10 ng/mL 的内标标准液,置于4 $^\circ\text{C}$ 保存。

金属元素标准溶液的配制:将元素标准储备液稀释得标准工作溶液,且每个标准工作溶液中均加入50 μL 内标溶液。①标准系列A:取100.00 $\mu\text{g/mL}$ 的标准储备液,用5% HNO_3 配制成10.00、5.00、1.00、0.50、0.10、0.05、0.01 $\mu\text{g/L}$ 的溶液各5 mL。②标准系列B:取1 000.00 $\mu\text{g/mL}$ 的标准储备液,用5% HNO_3 配制成500.00、200.00、150.00、100.00、50.00、10.00 $\mu\text{g/L}$ 的溶液各5 mL。③标准系列C:取10.00 $\mu\text{g/mL}$ 的标准储备液,用5% HNO_3 配制成200.00、150.00、100.00、50.00、10.00、5.00、1.00、0.50、0.10、0.05、0.01 $\mu\text{g/L}$ 的溶液各5 mL。④标准系列D:取10.00 $\mu\text{g/mL}$ 的标准储备液,用5% HNO_3 配制成10.00、5.00、1.00、0.50、0.10、0.05、0.01 $\mu\text{g/L}$ 的溶液各5 mL。⑤标准系列E:取10.00 $\mu\text{g/mL}$ 的标准储备液,用5% HNO_3 配制成100.00、50.00、10.00、5.00、1.00、0.50、0.10、0.05、0.01 $\mu\text{g/L}$ 的溶液各5 mL。将配制的各标准工作溶液置于4 $^\circ\text{C}$ 保存。

1.2.2 样品前处理

精确量取200 μL 血清样品置于10 mL离心管中,再加入50 μL 的内标溶液和600 μL 的5% HNO_3 混匀,置于85 $^\circ\text{C}$ 水浴锅中水浴加热2.5 h后用纯水定容至5 mL。

1.3 统计学方法

将ICP-MS分析得到的原始数据以数据表格形式输出,导入SIMCA 14.1软件进行多维统计分析,观察组间元素组的总体趋势。为进一步分析组间样本金属元素差异,采用主成分分析(principal component analysis, PCA)和偏最小二乘法(partial least squares discriminant analysis, PLS-DA)来进行降维和可视化分析,对大肠杆菌血流感染组和健康对照组血清中元素进行分析,并找出潜在的差异性金属元素。在PLS-DA模型对应数据值中通过计算变量重要性投影(variable importance in the projection, VIP)值,可以得到分组中各变量相对贡献的大小, VIP > 1.0且 $P < 0.05$ 时认为结果有统计学意义。

2 结果

2.1 方法学考察

对ICP-MS方法学进行了考察,用元素响应值 y

和元素浓度 x 进行回归,得到了各元素相应的标准曲线,结果显示在相应的线性范围内,金属元素浓度和响应值都有良好线性关系。此外,ICP-MS对各元素也有较低的检测限,相应部分元素的精密度、回收率等指标也进行了检测。通过对血清中多种元素的ICP-MS检测方法的考察,得出所用方法适用于血清中Li、Be、K、Ca、Ti、Fe、Ni、Cu、Zn、Se、Rb、Sr、Nb、Mo、Pd、Ag、Cd、Sn、Sb、Cs、Ba、La、Ce、Pr、Nd、Sm、Eu、Gd、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu、Ir、Pt、Au、Tl、Pb、Th和U这41种测定原子序数较大的元素,测定指标较好;其余元素,尽管无法精确定量,但仍然可以进行相对浓度的估算和比较,所采用的检测方法具有快速高通量的特点,适用于大样本多种重金属元素的检测。

2.2 建立血清金属元素谱

采用ICP-MS方法对对照组和血流感染患者血清中各金属元素浓度进行测定,图1为对照组健康人群的血清金属元素谱,图2为大肠杆菌血流感染患者血清金属元素谱,横坐标为元素,纵坐标为浓度($\mu\text{g/mL}$)。从图中可以看出,大肠杆菌血流感染患者血清中的某些金属元素浓度与健康人群相似,例如K和Ca等,而某些元素如Fe、Cu和Zn等则存在明显差异。

2.3 大肠杆菌血流感染者与对照组的血清金属组学分析

PCA分析可以看出两组间金属元素基本得到分离(图2A),但这是一种广泛差异,许多因素的变化都会干扰某些非生理状态产生差异;为了进一步反映差异影响,采用PLS-DA模式判别对该两组再次分析,使得两组差异最大化,在图2B上可以看出,对照组和大肠杆菌血流感染者血清内金属元素得到良好分离,同时 R^2Y 为0.904, $Q^2(\text{cum})$ 为0.793,这表明了该模型有较好的区分和预测程度。与PCA相比较,两组的分离趋势基本相似,两组的组内变异有所减小,可以较明显分开。

2.4 大肠杆菌血流感染组和对照组间的差异性金属元素筛选

由PLS-DA及VIP值可以获得对模型贡献较大的变量,为了确保寻找到的差异性金属元素的可靠性,认为当元素同时满足VIP > 1和 $P < 0.05$ 时,该元素是潜在的差异性金属元素。具体筛选结果见表2。

3 讨论

本论文采用ICP-MS方法快速高通量分析人体

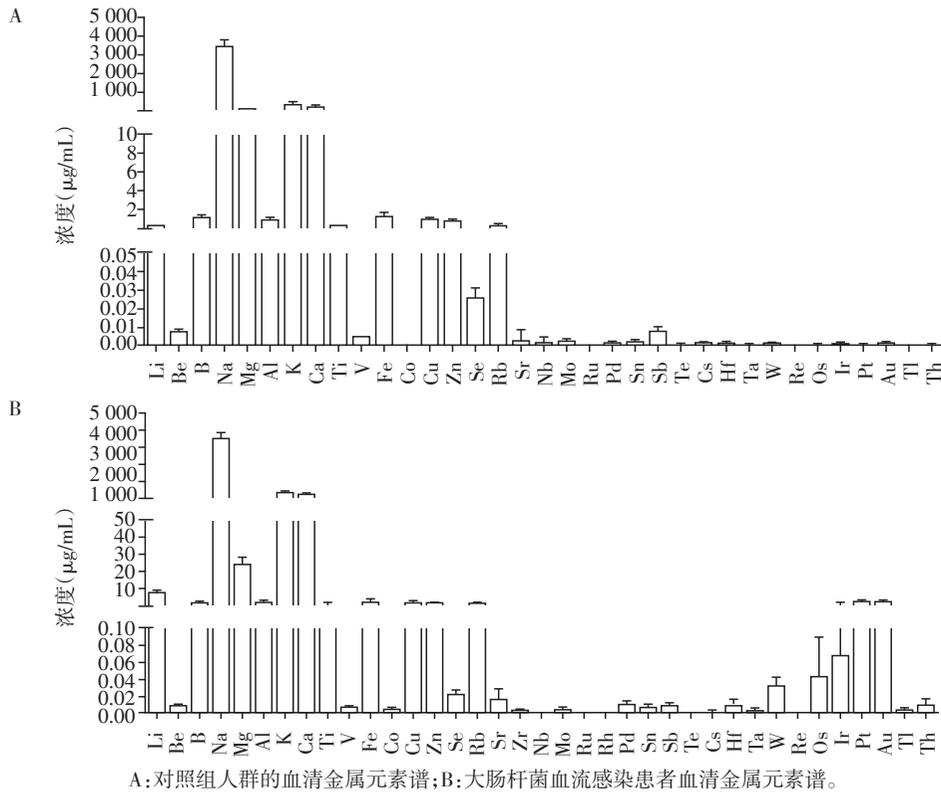
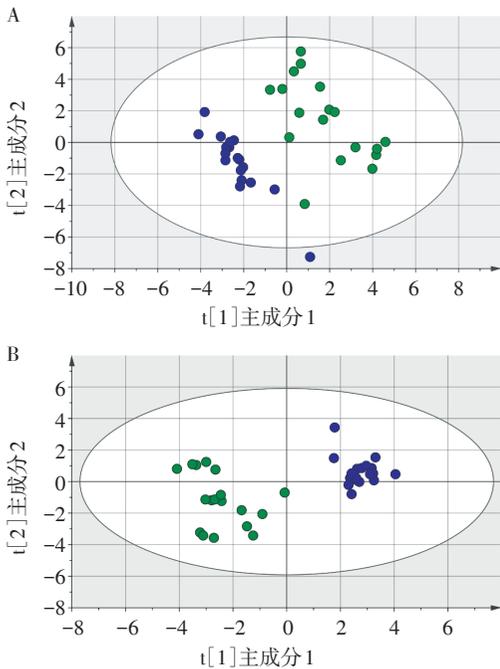


图1 对照组和大肠杆菌血流感染患者血清金属元素谱

Figure 1 Metal element profile in the serum of the control group and patients with bloodstream infection



A: PCA得分图; B: PLS-DA得分图。绿色圆点代表血流患者血清,蓝色圆点代表健康对照者血清。

图2 对照组与大肠杆菌血流感染患者血清中金属元素的PCA得分图和PLS-DA得分图

Figure 2 The PCA score plot and PLS-DA score plot of the metal elements in the serum between the control group and patients with bloodstream infection

表2 大肠杆菌血流感染组和健康对照组间的差异性金属元素

Table 2 Differential metal elements between the control group and patients with bloodstream infection

金属元素	VIP	P值
⁶⁶ Zn	2.214	<0.001
¹⁴⁰ Ce	2.083	<0.001
¹⁰⁵ Pd	1.963	<0.001
⁶³ Cu	1.921	<0.001
¹¹⁸ Sn	1.825	<0.001
⁷⁸ Se	1.715	<0.001
¹³⁷ Ba	1.324	0.001
¹⁹⁷ Au	1.274	0.042
⁵⁶ Fe	1.254	0.027

血清中金属元素谱。利用硝酸消化血清样本,消除了生物样品中其他化学成分的干扰,提高了检测灵敏度和方法重现性,使得该方法适用于临床血清中微量元素的快速高通量检测。并进一步从金属组学的角度,以大肠杆菌血流感染患者和健康人群血清为研究对象,采用模式识别和多元统计方法等,分析体内金属元素发生改变的情况,为应用于血流感染的早期诊断、预防以及致病机制的研究提供了

理论依据。

ICP-MS方法最主要的限制因素是干扰效应的存在^[15]。本实验采用动能歧视(kinetic energy discrimination, KED)模式去除多原子离子的干扰,降低质谱干扰;同时选择合适的内标来降低基质效应,使检测结果更加准确,气溶胶是ICP-MS的主要进样方式。对于血流感染患者血清元素的检测,恰当的前处理方法可以减少系统堵塞、消除基体干扰等。ICP-MS样本前处理的方法主要有直接稀释法^[16]、湿法消解法^[17]、微波消解法^[18]、压力罐消解法^[11]等,本研究采用基质加标/硝酸湿法消解后离心,操作简单,短时间内可处理大量样品,同时大大减少样品直接污染的可能^[19],适用于大样品的处理;由于仪器漂移及基体效应的影响,在ICP-MS分析过程中,必须选择内标元素来加以校正。内标的选择包括内标元素及浓度的选择。本研究对内标的选择,是根据如下原则:①根据质量数和电离能,能够代表尽可能多的元素;②在人血清中有非常低的浓度或相对浓度可以忽略,或浓度相对恒定;③对人体健康来说,一般是非必需元素。依据以上原则,我们确定了6个元素⁶Li、⁸⁹Y、⁴⁵Sc、¹¹⁵In、¹⁵⁹Tb、²⁰⁹Bi的混合溶液作为内标。通常选择的内标浓度应该与被测物的浓度相当,但由于人体血清中各元素浓度参差不齐,从宏量(1 000 mg/L)到超微量(1 ng/L)。而金属组学性质的全元素研究可选的内标又很少,因此很难从浓度上照顾全部元素;并且选择的内标元素往往在样品中有一定含量。为了避免内标受到样品自身的影响,内标元素必须有相对较高的浓度。因此本研究选择的浓度10 ng/mL,既比较接近血清中大多数元素的浓度,同时又不会太低以至于受到样品自身影响。另外,常量元素Na、Mg的线性范围较差,是由于血清中的含量较高,且测定过程中背景值过高,而ICP-MS灵敏度较高,不适合测定这几种常量元素,可采用原子吸收等方法进行测定。

通过ICP-MS的方法,基于两者金属元素谱的差异,采用金属组学的方法对大肠杆菌血流感染患者血清金属元素与健康人群的差异进行了探索,通过PCA和PLS-DA做多元统计分析发现,大肠杆菌血流感染患者和健康对照者体内血清中差异性元素有Zn、Ce、Pd、Cu、Sn、Se、V、Ba、Au和Fe。推测上述差异性元素浓度变化可能与大肠杆菌血流感染相关。金属元素水平的降低或升高导致某些炎症因子活性和含量的改变,对机体体液免疫和细胞免疫都产生严重影响,从而影响血流感染患者疾病的发

生与进展^[20],例如锌参与体内多种酶的合成,缺锌会引起体内相关酶的活性下降,可导致吞噬细胞功能异常和体细胞功能障碍^[21],皮质区T淋巴细胞稀少和胸腺萎缩,导致免疫缺陷,进而使体液免疫和细胞免疫功能发生异常^[22]。其次,血流感染常常与炎症并行^[23],易导致炎症细胞(中性粒细胞及巨噬细胞)浸润以及组织坏死。某些金属元素浓度发生明显变化可能归因于血流感染引发的炎症反应^[24]。

本研究基于金属组学,通过差异性的金属元素谱,寻找血流感染时有意义的差异金属元素,不仅仅从几个单一的指标来判断,它通过一定的金属元素谱变化来较为全面地反映机体的代谢水平变化,从小分子的角度更容易找到代谢通路上的活性物质,具有一定临床价值,可以进一步用于临床血流感染诊断及病理机制研究。但本研究受到样本数量、采血时间点、采血部位、饮食干扰等因素的影响,以及血流感染的动态变化,使得血清元素浓度存在不确定性。因此将进一步优化条件,扩大样本量,严格采样条件,采取多时间点样本,对不同细菌血流感染患者进行金属组学的研究,并进一步在独立人群中验证差异性元素,深入研究阐明不同细菌血流感染中关键元素可能参与的通路,探讨分析不同细菌血流感染患者与相应金属元素变化的相关性,从分子生物学角度阐明血流感染患者与健康对照人群血清金属元素谱差异性的机制。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试用)[J]. 中华医学杂志,2001,81(5):314
- [2] Zarrouk V, Habibi A, Zahar JR, et al. Bloodstream infection in adults with sickle cell-disease - association with venous catheters, *Staphylococcus aureus*, and bone-joint infections[J]. *Medicine(Baltimore)*,2006,85(1):43-48
- [3] 黄仁刚,杨兴祥,喻华,等. 肠球菌属血流感染92例临床及病原菌特点分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2015,15(1):6-10
- [4] Thapaliya D, Forshey BM, Kadariya JA, et al. Prevalence and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* in commercially available meat over a one-year period in Iowa, USA[J]. *Food Microbiol*,2017,65:122-129
- [5] Zhu Y, Yuan Y, Huang H. Comparison of serum procalcitonin in respiratory infections and bloodstream infections[J]. *Int J Clin Exp Med*,2015,8(11):21586-21592
- [6] Lamas CC, Fournier PE, Zappa MA, et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical compari-

- son between blood culture-negative and blood culture-positive cases[J]. *Infection*, 2016, 44(4): 459-466
- [7] Dinc F, Akalin H, Ozakin C, et al. Comparison of blood culture and multiplex real-time PCR for the diagnosis of nosocomial sepsis[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2016, 82(3): 301-309
- [8] Skvarc MD, Rogina P. Non-culture-based methods to diagnose bloodstream infection: Does it work? [J]. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*, 2013, 3(2): 97-104
- [9] 郭建, 吴文娟. 血流感染分子诊断的研究进展[J]. *检验医学*, 2014, 29(6): 584-589
- [10] Surase VP, Nataraj G, Pattamadai K, et al. An appropriately performed conventional blood culture can facilitate choice of therapy in resource-constrained settings-comparison with BACTEC 9050[J]. *J Postgrad Med*, 2016, 62(4): 228-234
- [11] 欧阳珮珮, 吴惠刚, 黄诚, 等. 压力罐消解 ICP-MS 法同时测定全血中 5 种微量元素[J]. *氨基酸和生物资源*, 2014, 36(2): 70-72
- [12] 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]. *Anal Chim Acta*, 2014, 809: 1-8
- [13] 汤黎, 应英, 谭莹, 等. 碰撞池 ICP-MS 直接测定全血中有害痕量金属元素[J]. *中国卫生检验杂志*, 2011, 21(12): 2851-2853, 2856
- [14] 陈贝贝. 基于 ICP-MS 的联用技术及其在生命体系中元素与形态分析的应用[D]. 武汉: 武汉大学, 2010
- [15] Heitland P, Koster HD. Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2006, 20(4): 253-262
- [16] Nunes JA, Batista BL, Rodrigues JL, et al. A simple method based on ICP-MS for estimation of background levels of arsenic, cadmium, copper, manganese, nickel, lead, and selenium in blood of the Brazilian population [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2010, 73(13-14): 878-887
- [17] 张秀武, 李永华, 杨林生, 等. 温控湿法消解 ICP-MS 测定全血中铅镉硒砷汞 5 种微量元素[J]. *光谱学与光谱分析*, 2010, 30(7): 1972-1974
- [18] 张霖琳, 邢小茹, 吴国平, 等. 微波消解-ICP-MS 测定人体血浆中 30 种痕量元素[J]. *光谱学与光谱分析*, 2009, 29(4): 1115-1118
- [19] Lu Y, Kippler M, Harari F, et al. Alkali dilution of blood samples for high throughput ICP-MS analysis-comparison with acid digestion[J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(3): 140-147
- [20] Burton C, Dan Y, Donovan A, et al. Urinary metallomics as a novel biomarker discovery platform: Breast cancer as a case study[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 452: 142-148
- [21] Peng L, He M, Chen BB, et al. Metallomics study of CdSe/ZnS quantum dots in HepG2 cells[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(10): 10324-10334
- [22] Albaredo F, Telouk P, Balter VA, et al. Medical applications of Cu, Zn, and S isotope effects [J]. *Metallomics*, 2016, 8(10): 1056-1070
- [23] 吴志恒, 郭玉霞, 卜婧, 等. 革兰阴性菌和革兰阳性菌血流感染危重患者中致炎症反应的比较[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2012, 12(1): 27-31
- [24] 刘洋, 万腊根, 余阳, 等. 血清降钙素原对凝固酶阴性葡萄球菌血流感染鉴别诊断的价值[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2013, 13(3): 185-189

[收稿日期] 2017-09-04

本刊现已启用网上稿件管理系统, 作者登陆
<http://jnm. njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询
稿件审理情况。