

石墨炉原子吸收标准加入法测定血液 滤过置换基础液中的铝含量

李震¹, 于玮洁¹, 栾曾惠², 朱韵洁¹, 杨钊¹

(1. 青岛市食品药品检验研究院, 山东 青岛 266000; 2. 青岛妇女儿童医院, 山东 青岛 266000)

摘要 目的: 建立石墨炉原子吸收法测定血液滤过置换基础液中铝的含量。方法: 采用石墨炉原子吸收标准加入法, 加入基体改进剂, 测定铝的含量。结果: 铝在 0~20 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内线性关系良好, $r=0.998$; 检出限浓度为 0.91 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; 平均回收率为 96.5%。3 批样品测定结果分别为 3.299、1.232、2.431 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结论: 本法可有效地测定血液滤过置换基础液产品中铝的含量, 对产品的原料、生产和包装等可能引入污染的途径进行控制。建议企业重视血液滤过置换基础液中铝含量的检测, 尽量减小污染风险, 保证产品的质量。

关键词: 石墨炉原子吸收法; 标准加入法; 血液滤过置换基础液; 铝; 污染; 限度控制

中图分类号: R 921.2

文献标识码: A

文章编号: 1009-3656(2024)02-0200-04

doi:10.19778/j.chp.2024.02.015

Determination of aluminum content in hemofiltration base solution by graphite furnace atomic absorption standard addition method

LI Zhen¹, YU Weijie¹, LUAN Zenghui², ZHU Yunjie¹, YANG Zhao¹

(1. Qingdao Institute for Food and Drug Control, Qingdao 266000, China;

2. Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao 266000, China)

Abstract Objective: To establish a graphite furnace atomic absorption spectroscopy, and to determine the content of aluminum in the hemofiltration base solution. **Methods:** The standard addition method of atomic absorption of graphite furnace was used to add matrix modifier to determine the content of aluminum. **Results:** Aluminum has a good linear relationship in the range of 0-20 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $r=0.998$; The detection limit concentration was 0.91 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$. The average recovery rate was 96.5%. The results of the three batches were 3.299, 1.232 and 2.431 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. **Conclusion:** This method can effectively measure the content of aluminum in hemofiltration base solution products, and control the raw materials, production and packaging of products that may introduce pollution pathways. It is recommended that enterprises pay attention to the detection of aluminum content in the on hemofiltration base solution to minimize the risk of contamination and ensure the quality of products.

Key words: graphite furnace atomic absorption method; standard addition method; hemofiltration basic solution; aluminum; pollution; limit control

血液滤过置换基础液为连续性血液净化专用药物, 提供与患者血浆几乎相同的基础晶体液体环境, 包括钠离子、氯离子、钙离子、镁离子、葡萄糖, 将体

内代谢产物加以清除, 并通过置换液补充体内的水分和电解质, 替代肾脏部分功能^[1,2]。

血液滤过置换基础液可直接与人体血液接触,

第一作者简介: 李震, 硕士; 研究方向: 药理, 药物分析。Tel:13716092530; E-mail:cpu_lizhen@126.com

* 通讯作者简介: 杨钊, 主任药师; 研究方向: 药物分析。Tel:0532-58759188; E-mail:yangzhao@qingdao.gov.cn

且剂量较大,其安全指标备受关注。铝是一种对人体有害的元素,被吸收进入血液后,在体内可造成蓄积,导致慢性中毒,引起卵巢萎缩,肺纤维化、血糖及肝糖原浓度下降;同时,铝离子具有神经毒性、骨骼毒性及致畸毒性^[3-5]。若置换液中含有铝离子,将不经过胃肠道消化吸收过程,直接进入血液,相对增加了对人体的损害。且有研究表明,血清中铝含量水平与慢性血液透析患者的死亡率有一定正向相关关系^[6]。近年来,铝污染已在国外已经引起了广泛的重视,USP 现行版及 JP18 版均对体外大容量注射剂中的铝含量进行了限度控制^[7,8]。本研究建立了石墨炉原子吸收标准加入法对血液滤过置换基础液中的铝含量进行测定,以期为其质量稳定提供保障。

1 试剂与仪器

铝单元素标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,标准值 $1\ 000\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,批号:218011-2);超纯水(自制);硝酸钡基体改进剂(PE,标准值 $10\ 000\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,批号:B1436089);硝酸(苏州晶瑞化学股份有限公司,批号:190304107);血液滤过置换基础液(企业A);

表1 石墨炉升温程序

Tab. 1 Graphite furnace heating procedure

阶段 (step)	温度 (temperature)/ $^{\circ}\text{C}$	坡升时间 (ramp time)/s	持续时间 (hold time)/s	氩气流量 (argon flow)/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)
预热(preheat)	120	10	30	250
干燥(drying)	140	30	30	250
灰化(ashing)	1 300	10	20	250
原子化(atomizing)	2 400	0	5	0
净化(cleaning-up)	2 450	1	3	250

4 方法学考察

4.1 精密度试验

取铝对照品溶液($10\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$),设置方法连续进样6针并记录结果。计算结果的RSD为1.8%,说明仪器精密度较好。

4.2 重复性试验

取同一批样品置于6个进样杯中,连续测定并记录结果。计算结果的RSD为3.4%,说明该法重复性较好。

4.3 线性与范围

取样品溶液和铝对照品溶液($20\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)置石墨炉上,使用机器自动稀释铝对照品溶液,并依次加入标准曲线浓度为5、10、15、 $20\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液,

PE 900T 原子分光光度计;实验过程中用到的所有容器均为聚四氟乙烯制品。

2 溶液的配制

2.1 铝对照品溶液

精密量取铝单元素标准溶液($1\ 000\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),用超纯水稀释成20和 $40\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液,置石墨炉上自动稀释。

2.2 硝酸钡溶液

精密量取硝酸钡基体改进剂1 mL,置100 mL聚四氟乙烯量瓶中,加0.2%硝酸溶液定容并稀释至刻度,摇匀。

2.3 样品溶液

取样品溶液直接测定。

3 仪器工作条件

检测波长:309.3 nm;通带:0.5 nm;背景校正:塞曼;标准加入法:加入标准溶液浓度为5、10、15、 $20\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;重测次数:3次;进样体积16 μL ,稀释液体积16 μL ,基体改进剂体积5 μL 。石墨炉升温参数见表1^[9,10]。

以其吸收值A为纵坐标,其对应浓度C为横坐标,计算标准加入法曲线回归方程。标准加入线性方程为: $A = 0.002\ 37C (r = 0.998)$ 。结果表明,铝的浓度在 $0 \sim 20\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内,浓度与响应值之间线性关系良好。

4.4 检出限

将空白溶剂(超纯水)平行测定10次,根据 $C = 3SD/K$ (SD:10次空白溶液响应值的标准偏差;K:标准曲线的斜率),计算得到铝单元素检出限浓度为 $0.91\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

4.5 准确度试验

分别取3份样品溶液置于进样杯中,利用仪器自动加样功能分别加入铝对照品溶液($40\ \mu\text{g} \cdot$

L^{-1})一定体积,加入后样品理论增加的铝浓度应为 12.5、15、18.75 $\mu\text{g} \cdot L^{-1}$,各测定 3 次,记录结果并

计算回收率,平均回收率为 96.5%,表 2 表明方法准确度良好^[11]。

表 2 回收率结果($n=3$)

Tab. 2 Recovery results

理论增加浓度 (added amount)/($\mu\text{g} \cdot L^{-1}$)	测得浓度 (measured amount)/($\mu\text{g} \cdot L^{-1}$)	平均回收率 (average recovery)/%	RSD/ %
12.50	12.09	96.7	7.8
15.0	15.67	99.3	6.3
18.75	17.30	93.5	1.5

5 样品测定结果

取企业 A 的 3 批样品进行测定。USP 现行版规定肠外大容量注射剂中铝含量不得过 25 $\mu\text{g} \cdot L^{-1}$,参考过往批次检测的铝含量,将其限度从严收紧为 15 $\mu\text{g} \cdot L^{-1}$ 。3 批样品的实验结果均小于企业规定限度值,分别为 3.299、1.232、2.431 $\mu\text{g} \cdot L^{-1}$ (后 2 批样品测定结果低于定量限)。

6 讨论

6.1 测定方法的选择

血液滤过置换基础液为复方制剂,含有葡萄糖、氯化钠、氯化镁、氯化钙等成分。基质对铝的测定影响较大,单纯使用标准曲线法测定时无法排除基质的干扰,使得测定结果波动较大,重复性差。标准加入法可以自动补偿样品基体的物理和化学干扰,提高测定的准确度,因此选择使用标准加入法进行测定。

6.2 灰化温度和原子化温度的选择

使用对照品溶液(20 $\mu\text{g} \cdot L^{-1}$)考察其灰化温度和原子化温度,观察在灰化温度(1 100 $^{\circ}\text{C}$ ~ 1 500 $^{\circ}\text{C}$)和原子化温度(2 200 $^{\circ}\text{C}$ ~ 2 600 $^{\circ}\text{C}$)范围内的吸光度峰型变化,不同温度下的吸光度峰型见图 1。综合考虑吸光度峰出峰时间、峰型正态分布及对石墨管寿命的影响,最终决定选择灰化温度 1 300 $^{\circ}\text{C}$,原子化温度 2 400 $^{\circ}\text{C}$ 。

6.3 基体改进剂的选择

基体改进剂可降低样品的背景吸收。根据实验仪器的推荐条件对不同浓度的硝酸钡及硝酸镁进行考察,发现基体改进剂为 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的硝酸钡 0.2% 硝酸溶液时样品的吸光度值保持稳定。

6.4 小结

本研究经过文献查询和实验探索,建立了石墨

炉原子吸收标准加入法测定血液滤过置换基础液中铝含量的方法,并进行了方法学验证。该法简便准确,加入基体改进剂后可进一步消除样品中基体的干扰,实验结果重复性好。目前对于血液滤过置换基础液中的铝污染的来源研究较少,但是查询国外研究对于肠外营养液中铝元素的来源主要有两个:一是原料中的钙盐和磷酸盐的铝污染,二是玻璃容器的离子迁移^[12]。本方法的建立可以有效测定血液滤过置换基础液产品中铝的含量,从而对产品的原料、生产和包装等可能引入污染的途径进行控制。建议企业重视血液滤过置换基础液中铝含量的检测,尽量减小污染风险,保证产品的质量。

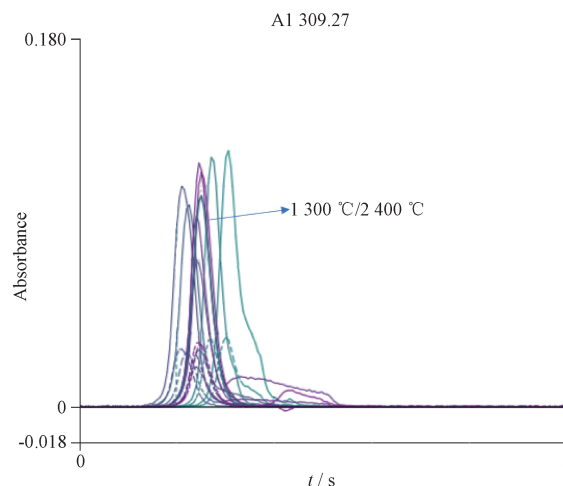


图 1 不同温度下的吸光度峰型图

Fig. 1 Absorbance peak pattern plot at different temperatures

参考文献

- [1] 王会肖,赵庆华,李晓娜,等. 血液滤过置换基础液安全性评价[C]. 第十届中国实验动物科学年会论文集. 2012:360.
WANG HY,ZHAO QH,LI XN, et al. Security evaluation of Hemofiltration Basic Solution[C]. Proceedings of the 10th China Annual Conference on Experimental Animal Science, 2012:360.

- [2] 唐晟,皮红英,贺秋红,等. 血液滤过置换在多发伤致多器官功能障碍综合征患者行血液滤过治疗中的应用[J]. 创伤外科杂志,2012,14(2):100.
TANG S, PI HY, HE QH, *et al.* Effects of basic substitute fluid for hemofiltration therapy in patients with multiple organ dysfunction syndrome caused by multi-trauma [J]. J Traumat Surg, 2012, 14(2):100.
- [3] 单红宾,刘学英,徐玉文. ICP-MS 法测定米力农注射液中铝离子的含量[J]. 药学研究,2013,32(2):83.
SHAN HB, LIU XY, XU YW. Determination of aluminum in milrinone injection by ICP-MS[J]. J Pharm Res, 2013, 32(2):83.
- [4] 薛巧如,刘冰滢,陈子锋,等. ICP-MS 与石墨炉原子吸收法测定复方氨基酸注射液中铝含量的比较[J]. 中国现代应用药学,2021,38(3):318.
XUE QR, LIU BY, CHEN ZF, *et al.* Comparison of graphite furnace atomic absorption spectrometry and ICP-MS for determination of aluminum in compound amino acid injection[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(3):318.
- [5] 甘周阳,马菲,李金屏. 复方氨基酸注射液中铝的潜在来源[J]. 医药导报,2018,37(7):865.
GAN ZY, MA F, LI JP. Potential source of aluminum in compound amino acid injection[J]. Her Med,2018,37(7):865.
- [6] TSAI MH, FANG YW, LIOU HH, *et al.* Association of Serum Aluminum Levels with Mortality in Patients on Chronic Hemodialysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):16729.
- [7] U. S. Pharmacopoeia. < 7 > LABELING[EB/OL]. (2020-05-01) [2022-01-11]. [https://online.uspnf.com/uspnf/docu-](https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-185A5565-429F-4DF6-A666-1E542B2B2681_10_en-US?_source=Search%20Results&highlight=Aluminum)
[ment/1_GUID-185A5565-429F-4DF6-A666-1E542B2B2681_10_en-US?_source=Search%20Results&highlight=Aluminum.](https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-185A5565-429F-4DF6-A666-1E542B2B2681_10_en-US?_source=Search%20Results&highlight=Aluminum)
- [8] JP18 [S]. 2021: 2744.
- [9] 李艳蕾,高广慧. 石墨炉原子吸收标准加入法考察复方氨基酸注射液中铝元素残留量[J]. 中国现代药物应用,2015,9(15):280.
LI YL, GAO GH. Determination of residual aluminum in compound amino acid injection by graphite furnace atomic absorption spectroscopy standard addition method[J]. Chin J Mod Drug Appl, 2015, 9(15):280.
- [10] 韩峰超,王晓黎,高广慧,等. 石墨炉原子吸收标准加入法考察复方氨基酸注射液(18)中铝元素含量[J]. 实用药物与临床,2010,13(5):346.
HAN FC, WANG XL, GAO GH, *et al.* Determination of aluminum in amino acid compound injection (18) by GFAAS[J]. Pract Pharm Clin Rem, 2010, 13(5):346.
- [11] 邵磊,薛文静,王晓雯,等. 石墨炉原子吸收光谱法测定药用玻璃中锑浸出量[J]. 中国药品标准,2020,21(6):503.
SHAO L, XUE WJ, WANG XW, *et al.* Determination of release of antimony in pharmaceutical glass by graphite furnace atomic absorption spectrometry[J]. Drug Stand China, 2020, 21(6):503.
- [12] 樊新星,徐珽,金朝辉,等. 肠外营养液中的铝污染[J]. 华西医学,2008,23(1):203.
FAN XX, XU T, JIN ZH, *et al.* Aluminum contamination of parenteral nutrient solutions[J]. West China Med J, 2008, 23(1):203.

(收稿日期:2023-05-31)