

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

薛巧如, 刘冰滢, 陈子锋, 黄丽华, 梁蔚阳, 邓锋* (广东省药品检验所, 广州 510663)

摘要: 目的 对测定复方氨基酸注射液系列产品中铝含量的电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法与石墨炉原子吸收法(GFAAS)进行比较。方法 采用塞曼偏振背景校正的 GFAAS 和 ICP-MS 法对 12 家企业生产的 59 批复方氨基酸注射液系列制剂铝离子含量进行测定。结果 GFAAS 的铝离子浓度在 5~40 ng·mL⁻¹ 线性关系良好, 相关系数(*r*)为 0.995 3, 平均回收率为 100.1%, RSD 为 4.80%(*n*=9); ICP-MS 测得的铝离子浓度在 5~100 ng·mL⁻¹ 线性关系良好, 相关系数(*r*)为 0.999 9, 平均回收率为 104.7%, RSD 为 1.75%(*n*=9)。结论 2 种方法均可用于复方氨基酸注射液制剂中铝离子含量的测定。国内该类制剂的铝离子含量不同生产企业间存在较大差异, 有必要控制复方氨基酸注射液中铝的残留量。

关键词: 原子吸收光谱法; 电感耦合等离子体质谱; 铝; 复方氨基酸注射液

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)03-0318-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.03.011

引用本文: 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): 318-322.

Comparison of Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry and ICP-MS for Determination of Aluminum in Compound Amino Acid Injection

XUE Qiaoru, LIU Bingying, CHEN Zifeng, HUANG Lihua, LIANG Weiyang, DENG Feng* (*Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510663, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the determination methods for aluminum residual in Compound Amino Acid injection by graphite furnace atomic absorption spectrometry(GFAAS) and inductively coupled plasma-mass spectrometry(ICP-MS). **METHODS** The content of aluminum in 59 batches of Compound Amino Acid injection produced by 12 pharmaceutical companies was determined by GFAAS with polarized Zeeman background correction and ICP-MS. **RESULTS** There was a good linear relationship of GFAAS in the concentration range of 5–40 ng·mL⁻¹ (*r*=0.995 3), and the average recovery was 100.1%, RSD=4.80%(*n*=9). There was a good linear relationship of ICP-MS in the concentration range of 5–100 ng·mL⁻¹ (*r*=0.999 9), and the average recovery was 104.7%, RSD=1.75%(*n*=9). **CONCLUSION** The measured values of the two methods are basically the same. There is a significant difference in residues of aluminum between the products from different manufacturers and it is necessary to control residual aluminum in Compound Amino Acid injection.

KEYWORDS: atomic absorption spectrometry; ICP-MS; aluminum; Compound Amino Acid injection

复方氨基酸注射液是由 18 种必需和非必需氨基酸与适量辅料配制而成的灭菌水溶液, 为营养补充氨基酸类药, 临床应用于蛋白质消化和吸收障碍、蛋白质摄入量不足或消耗过多导致的轻度营养不良, 亦用于改善手术前后患者的营养状态。根据氨基酸组成的种类和配比不同, 临床品种包括 18AA、18AA-I、18AA-II、18AA-III、18AA-IV、18AA-V、18AA-VII、18AA-IX 等。

氨基酸注射液系列由于直接静脉注射, 且剂量较大, 其质量安全性指标备受关注。有研究发现, 氨基酸注射液中存在程度不同的铝污染^[1]。铝

是一种低毒的元素, 广泛分布于自然界当中。ICH-Q3D《元素杂质指导原则》及《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则》中规定铝为第 4 类元素。它不会导致急性中毒, 但是长期摄入过量的铝会危害人体的健康^[2-3]。

目前, 在国外药典中, 美国药典(USP40)和日本药局方(JP17)等均对体内外大容量注射剂中的铝含量进行限度控制, 限度为 25 ng·mL⁻¹^[4-5]。中国药典 2015 年版三部中对“人血白蛋白中铝的残留量”做出了限度规定, 为 200 μg·L⁻¹^[6], 对复方氨基酸注射液中铝的含量限度未作规定。本研究

基金项目: 广州市科技计划项目(201802030002); 血液制品质量控制重点实验室(2018ZDB03)

作者简介: 薛巧如, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (020)81887684 E-mail: 12236008@qq.com *通信作者: 邓锋, 男, 主任药师 Tel: (020)81887684 E-mail: dengfengemail@163.com

对石墨炉原子吸收法及 ICP-MS 测定铝含量的方法进行比较, 期望为氨基酸注射液的铝含量测定方法选择提供实验依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

THERMO SOLAAR M6 型原子吸收分光光度计(美国热电公司), 配 GF95 型石墨炉、FS95 自动进样装置; 石墨管(美国 Thermo Coated Graphite 102215560-07/13); KY-II AL 空心阴极灯(灯号 3931, 北京曙光明电子光源仪器有限公司)。

Thermo Fisher X SERIES2 型电感耦合等离子体质谱联用仪(美国 Thermo Fisher 公司); ETHOS1 微波消解仪(意大利 Milestone 公司)。

1.2 试剂

铝标准溶液(国家钢铁材料测试中心钢铁研究总院, 批号: 15042772; 浓度 $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 介质: 10% HCl); 纯水(Milli-Q 制备); 钎标准溶液(国家钢铁材料测试中心钢铁研究总院, 批号: 17011763; 浓度: $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 介质: 10% HCl); 样品来源于全国 12 家企业 59 批复方氨基酸注射液, 品种包括 18AA、18AA-II、18AA-IV、18AA-V 等。

2 方法与结果

2.1 石墨炉原子吸收法

2.1.1 测定条件 检测波长: 309.3 nm; 通带: 0.5 nm; 灯电流: 80%; 背景校正: 塞曼; 标准加入法: 湿混合; 重测次数: 3 次; 进样量 8 μL 。石墨炉升温参数见表 1。

表 1 石墨炉工作条件

Tab. 1 Condition of the graphite furnace

阶段	温度/ $^{\circ}\text{C}$	时间/s	斜坡/ $^{\circ}\text{C}\cdot\text{s}^{-1}$	氩气流量/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$
预热	90	10	10	200
干燥	120	40	10	200
灰化	1 450	10	150	200
原子化	2 400	3	0	0
净化	2 700	4	0	200

2.1.2 溶液的配制

2.1.2.1 对照品溶液的制备 精密量取铝标准溶液适量, 用 1% 硝酸溶液稀释成含铝离子 $40\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 作为对照品储备液, 采用智能稀释配制为 2.5, 5, 10, 20, 30, $40\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 系列浓度的对照品溶液。

2.1.2.2 供试品溶液的制备 精密量取复方氨基酸注射液适量, 用 1% 硝酸溶液 2 倍稀释或 4 倍稀

释制成合适浓度的溶液进行测定。

2.1.3 方法学考察

2.1.3.1 灰化温度的选择 采用对照品溶液 ($20\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) 考察实际灰化曲线, 随着灰化温度的不断提高, 样品机体干扰逐渐减少, 在 $1\ 300\sim 1\ 500\ ^{\circ}\text{C}$ 内信号值基本稳定, 采用灰化温度为 $1\ 450\ ^{\circ}\text{C}$, 结果见图 1。

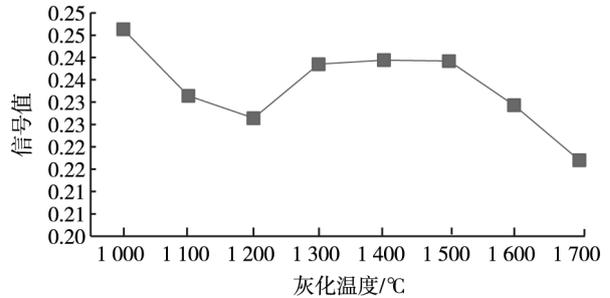


图 1 铝的灰化温度曲线

Fig. 1 Ashing temperature curve of aluminum

2.1.3.2 原子化温度的选择 采用对照品溶液 ($20\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) 考察实际原子化曲线, 随着原子化温度的不断提高, 吸光度在 $2\ 400\ ^{\circ}\text{C}$ 开始达到稳定。选择原子化温度为 $2\ 400\ ^{\circ}\text{C}$, 结果见图 2。

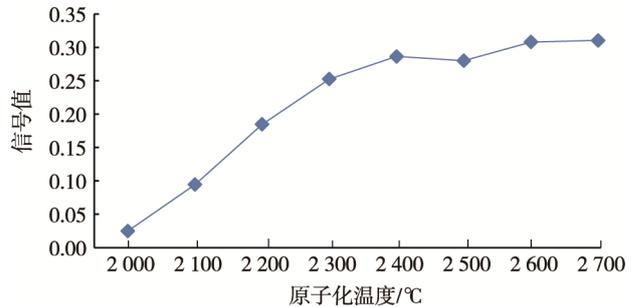


图 2 铝的原子化温度曲线

Fig. 2 Atomization temperature curve of aluminum

2.1.3.3 线性关系考察 在进样量为 $5\sim 40\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 铝含量与峰高呈线性关系, 线性方程为 $y=0.009\ 5x+0.384$, $r=0.995\ 3$ 。

2.1.3.4 检测限与定量限 取 0.1% 硝酸溶液作为空白溶液, 连续测定 11 次, 计算铝的检出限和定量限, LOD 为 $0.9\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, LOQ 为 $3.0\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.1.3.5 回收率试验 精密量取已知含量的注射用复方氨基酸注射液样品(批号: B17050402) 2.5 mL 9 份, 置于 10 mL 量瓶中, 分别精密加入相当于样品含量的 80%, 100%, 120% 3 种浓度水平的铝标准储备液各 3 份, 按“2.1.1”项下条件进行含量测定, 计算回收率。结果见表 2。

表 2 加样回收率试验结果(n=9)

Tab. 2 Results of recovery test(n=9)

标准铝 加入量/ ng·mL ⁻¹	已知含量/ ng·mL ⁻¹	实际 测得量/ ng·mL ⁻¹	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
10.00	14.64	24.45	98.14	100.1	4.80
		25.13	104.97		
		25.48	108.43		
15.00	14.64	28.76	91.14	100.1	4.80
		28.94	95.32		
		29.75	100.74		
20.00	14.64	33.78	95.70	100.1	4.80
		34.57	99.66		
		35.32	103.42		

2.1.3.6 重复性试验 制备 6 份供试品溶液(批号: B17050402), 按标准曲线法测定, 铝含量为 58.6 ng·mL⁻¹, RSD 为 4.0%。

2.2 ICP-MS 法

2.2.1 测定条件 射频入射功率: 1.4 kW; 萃取电压: -157.0 V; 采样深度: 150 mm; 冷却气: 13.0 L·min⁻¹; 辅助气流速: 0.80 L·min⁻¹。

2.2.2 溶液的配制

2.2.2.1 对照品溶液的制备 精密量取铝标准溶液 1 mL, 用 1%硝酸溶液稀释至 100 mL 量瓶, 再取其中 1 mL 用 1%硝酸溶液稀释至 100 mL 量瓶, 制成 100 ng·mL⁻¹ 铝标准储备液。分别精密量取铝标准储备液适量稀释为 5, 10, 20, 40, 100 ng·mL⁻¹ 系列浓度的对照品溶液。

2.2.2.2 内标溶液的制备 精密量取钪(Sc)标准溶液 500 μL, 用 1%硝酸溶液稀释至 100 mL 量瓶, 再取其中 1 mL 用 1%硝酸溶液稀释至 100 mL 量瓶制成 50 ng·mL⁻¹ 的钪内标溶液。

2.2.2.3 供试品溶液的制备 精密量取样品适量, 用 1%硝酸溶液稀释至合适的倍数, 使其浓度在标准曲线范围内。

2.2.3 方法学考察

2.2.3.1 线性关系考察 以 1%硝酸为空白, 以 5, 10, 20, 40, 100 ng·mL⁻¹ 铝浓度标准溶液为横坐标, 以各浓度的 CPS 值为纵坐标, 制定标准曲线, 得出线性回归方程: $y=14\ 270.94x+73\ 382.33$, $r=0.999\ 9$, 线性范围为 5~100 ng·mL⁻¹。

2.2.3.2 检出限和定量限 取 1%硝酸溶液作为空白溶液, 连续测定 11 次, LOD 为 0.62 ng·mL⁻¹, LOQ 为 2.04 ng·mL⁻¹。

2.2.3.3 回收率试验 精密量取供试品 5.0 mL(企

业 LT4, 批号: 4116050703)9 份, 置于 25 mL 量瓶中, 分别精密加入铝标准储备液(100 ng·mL⁻¹) 1.250, 1.875, 2.500 mL 各 3 份, 用空白溶液定容至刻度。回收率结果见表 3。

表 3 加样回收率试验结果(n=9)

Tab. 3 Results of recovery test(n=9)

标准铝 加入量/ ng·mL ⁻¹	样品浓度/ ng·mL ⁻¹	实际测得量/ ng·mL ⁻¹	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
5	4.329 5	9.537	104.1	104.7	1.75
		9.543	104.2		
		9.601	105.4		
7.5	4.329 5	12.03	102.6	104.7	1.75
		12.26	105.7		
		12.18	104.6		
10	4.329 5	14.87	105.4	104.7	1.75
		15.16	108.3		
		14.53	102.0		

2.2.3.4 重复性试验 制备 6 份供试品溶液(企业 LT4, 批号: 4116050703), 按标准曲线法测定, 铝含量为 21.5 ng·mL⁻¹, RSD 为 8.33%。

2.3 样品测定结果

本实验考察 59 批不同厂家复方氨基酸注射液 中铝的含量, 结果见表 4。

2.4 统计结果

采用 Graphpad Prism6.0 对两样本有效数据进行配对样品 t 检验分析。 t 值为 1.050, $t < t_{0.05, 35}$ (2.03); P 值为 0.300 9, 即 $P > 0.05$, 说明 2 组数据的结果无显著性差异。

3 讨论

本研究采用 2 种方法考察了国内复方氨基酸注射液制剂的铝含量水平, ICP-MS 测定法考察了样品前处理, 考察发现采用硝酸和过氧化氢对样品进行微波消解后铝测定结果波动大, 可能是微波消解涉及转移的步骤多, 挥酸及转移过程中可能引入外源性的铝。经查也未见复方氨基酸注射液微波消解后测定铝的相关报道, 考虑到铝是一种极易污染的元素, 因此不建议采用多步骤处理。内标的选择考察了 ⁴⁵Sc, ⁶Li 及 ¹¹⁵In^[7], 回收率及重复性为 ⁴⁵Sc 最优, 因此采用 ⁴⁵Sc 作为内标, ICP-MS 与石墨炉原子吸收法测定结果比较, 无显著性差异。但 D 企业, FH 企业的样品选用 ⁴⁵Sc 作为内标时, 回收率不符合规定, 可能产品中有与 ⁴⁵Sc 干扰的物质, 需进一步研究。总体来看石

表4 石墨炉原子吸收法及 ICP-MS 测定复方氨基酸注射液的铝含量结果

Tab. 4 Determination results of Al in Compound Amino Acid injection by GFAAS or ICP-MS

生产企业编号	品种	生产批号	包装	生产日期/效期 2 年	含量结果/ng·mL ⁻¹	
					石墨炉原子吸收法	ICP-MS
F1	18AA-II	80LF080	玻璃瓶	2017-6-29	23.39	24.14
F2	18AA-II	80LG047	玻璃瓶	2017-7-18	35.81	29.125
F3	18AA-II	80LI057	玻璃瓶	2017-9-15	10.14	11.54
L1	18AA-VII	AMC0039ER	玻璃瓶	2017-6-7	28.19	/
L2	18AA	NTA0061EU	玻璃瓶	2016-5-23	22.74	28.04
L3	18AA	NTA0062EU	玻璃瓶	2016-5-23	31.71	/
L4	18AA	NTA0063EU	玻璃瓶	2016-5-24	20.38	22.96
L5	18AA	NTB0031ER	玻璃瓶	2017-10-11	13.24	10.91
L6	18AA	NTB0032ER	玻璃瓶	2017-10-11	20.57	15.16
L7	18AA	NTB0033ER	玻璃瓶	2017-10-12	17.94	14.12
L8	18AA-VII	AMC0109EU	玻璃瓶	2016-8-11	36.66	36.60
S1	18AA	2A16111401	玻璃瓶	2016-11-14	16.4	13.38
S2	18AA	1A17072303	玻璃瓶	2017-7-23	17.54	/
S3	18AA	1A17062104	玻璃瓶	2017-6-21	15.87	10.43
S4	18AA	1A17072206	玻璃瓶	2017-7-22	8.38	/
S5	18AA	1A17072303	玻璃瓶	2017-7-23	10.85	/
S6	18AA	1A17082402	玻璃瓶	2017-8-24	15.53	11.6
Y1	18AA	B17050402	玻璃瓶	2017-5-12	77.85	/
Y2	18AA	B17070601	玻璃瓶	2017-7-4	92.02	52.36
Y3	18AA	B17070802	玻璃瓶	2017-7-5	86.60	56.9
Y4	18AA	B170103	玻璃瓶	2017-1-17	90.20	62.32
C1	18AA	1702242163	玻璃瓶	2017-2-24	10.61	/
C2	18AA-II	1611220511	非 PVC 膜	2016-11-22	12.77	13.52
C3	18AA-I	1709082143	玻璃瓶	2017-9-8	24.24	/
C4	18AA-II	1707050513	非 PVC 膜	2017-7-5	41.08	/
LT1	18AA	1117090503	玻璃瓶	2017-9-10	6.69	9.245
LT2	18AA	1117090502	玻璃瓶	2017-9-10	17.30	15.745
LT3	18AA	1117090501	玻璃瓶	2017-9-10	10.93	11.375
LT4	18AA	4116050703	玻璃瓶	2016-5-30	22.53	22.05
LT5	18AA	4116050702	玻璃瓶	2016-5-30	16.38	22.08
LT6	18AA	4116050701	玻璃瓶	2016-5-30	19.05	23.485
LT7	18AA	1117080515	玻璃瓶	2017-8-24	7.00	12.32
LT8	18AA	1117080516	玻璃瓶	2017-8-24	3.40	9.735
LT9	18AA	1117080517	玻璃瓶	2017-8-24	5.48	11.665
LT10	18AA	1116051001	玻璃瓶	2016-5-26	8.25	13.225
LT11	18AA	1116051002	玻璃瓶	2016-5-26	23.78	/
LT12	18AA	1116051003	玻璃瓶	2016-5-27	13.33	9.31
LT13	18AA	1117060112	玻璃瓶	2017-6-2	9.28	/
LT14	18AA	1117050309	玻璃瓶	2017-5-8	18.10	/
LT15	18AA-I	1117100101	玻璃瓶	2017-10-6	10.02	7.555
LT16	18AA-I	1117050803	玻璃瓶	2017-5-18	31.90	/
LT17	18AA-II	1117080703	玻璃瓶	2017-8-28	3.72	10.19
D1	18AA-II	E1709081	非 PVC 膜	2017-9-10	2.28	*
D2	18AA-II	E1709091	非 PVC 膜	2017-9-12	3.85	*
D3	18AA-II	E1709101	非 PVC 膜	2017-9-13	2.85	*
D4	18AA-II	E1707221	非 PVC 膜	2017-7-28	3.50	*
D5	18AA-II	E1707241	非 PVC 膜	2017-7-29	1.55	*
D6	18AA-II	E1707251	非 PVC 膜	2017-7-31	2.85	*
D7	18AA-II	E1707171	非 PVC 膜	2017-7-25	9.39	*
H1	18AA-III	176014E1	玻璃瓶	2017-6-14	9.78	9.16
H2	18AA-III	170613E2	玻璃瓶	2017-6-13	9.20	16.31
HH1	18AA-I	80LE018	玻璃瓶	2017-5-9	21.25	/
HH2	18AA-I	80LE021	玻璃瓶	2017-5-9	18.05	17.21
FH1	18AA	170619B25	玻璃瓶	2017-6-19	53.01	*
FH2	18AA	170619B25	玻璃瓶	2017-6-19	57.01	*
A1	18AA-I	2017092003	玻璃瓶	2017-9-20	20.00	18.88
A2	18AA-I	2017092004	玻璃瓶	2017-9-20	19.25	19.62
HB1	18AA-II	11701181	玻璃瓶	2017-1-18	24.73	25.21
HB2	18AA-II	11702122	玻璃瓶	2017-2-12	32.21	44.73

注: *表示无法用 ⁴⁵Sc 作内标测定。Note: *Cannot be determined by ⁴⁵Sc as internal standard.

墨炉原子吸收法测定结果的回收率和重复性均优于 ICP-MS。石墨炉原子吸收法测定方法相对简单快捷,具有较高的抗干扰能力,可以用于该系列制剂的铝含量测定评价。

本次风险监测中根据石墨炉原子吸收法对样品测定的结果,对铝含量的影响因素做了分析。现行的美国药典及日本药典规定的限度为 $25 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,与该限度比较,6家企业的13批次样品结果超出限度,占总批次的22%。有研究表明^[8],影响注射液中铝含量的因素主要原因有生产线污染、原材料引入、产品的玻璃包装、橡胶瓶塞等,本次考察中发现的该问题可能于原材料工艺、辅料、包装材料、效期等有关。

3.1 与原材料与工艺的关系

各生产企业间的铝含量结果呈现出较大差异,企业D和企业H的每批产品铝含量均 $<10 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,8家企业的产品平均铝含量为 $13.36\sim 28.47 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,企业Y的4批样品铝含量为 $77.85\sim 92.02 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,FH企业的2批样品铝含量为 $53.01 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $57.01 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,均远远高出其他企业的限度。表明企业与企业之间的样品存在着整体质量的不同,铝含量特别高的企业产品可能与其采用的生产工艺和原料来源密切相关。

3.2 与不同处方辅料之间的关系

本次采样的样品辅料主要有焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、山梨醇、冰醋酸、氢氧化钠、氯化钙、氯化钾、硫酸镁等,各企业的配比及处方均有差异,与铝含量结果进行比对,未发现不同辅料配比与铝含量高低间存在相关性。

3.3 与包装材料之间的关系

氨基酸注射液目前采用玻璃瓶和PVC塑料袋2种包装,包装材料对样品中的铝含量有一定影响。本次采样的59批样品中,有9批样品为PVC塑料袋包装,其中企业D的7批样品均为塑料袋包装,其整体铝含量的结果远远低于美国药典规定的限度,为 $1.55\sim 3.85 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,也比同类产品(玻璃瓶包装)的结果要低,采用塑料袋包装杜绝了放置过程中铝离子渗出的可能;而企业C的4批样品中,有2批为塑料袋包装,有2批为玻璃瓶包装,结果显示两者没有差异,其中一批塑料袋包装的样品,铝含

量结果高于其他批次,也说明该企业的产品,铝含量存在工艺及原辅料的影响。

3.4 与效期之间的关系

玻璃瓶中的铝有可能随着放置时间的延长,逐步释放出微量的铝。从采样批次 >7 的企业L、企业LT、企业D的产品进行分析,把铝含量结果的数据按生产日期进行排列分析,发现玻璃瓶包装的产品,生产日期靠前的,铝含量较高,并出现了超过拟定限度的产品。而塑料袋包装的产品D,生产日期与铝含量结果未见相关性。进一步验证了包材对铝含量的影响,玻璃瓶中的铝确有可能随着放置时间的延长,逐步释放于样品中。

本研究考察了目前市场上的多批样品,发现部分企业生产的氨基酸注射液产品质量有待提升,必须加强原料、工艺、包材等质量控制。此外,建议完善中国氨基酸注射液相关质量标准的修订,增加铝离子控制的安全性指标考察,以提高中国大容量注射剂的整体水平。

REFERENCES

- [1] POPIŃSKA K, KIERKUŚ J, LYSZKOWSKA M, et al. Aluminum contamination of parenteral nutrition additives, amino acid solutions, and lipid emulsions[J]. *Nutrition*, 1999, 15(9): 683-686.
- [2] HAN Y F, XIA S L, BAI C S, et al. Effects of subchronic aluminum exposure on amino acids neurotransmitters in chicken brain[J]. *J Northeast Agric Univ Engl Ed*, 2012, 19(4): 58-61.
- [3] 张加玲, 刘桂英. 铝对人体的危害、铝的来源及测定方法研究进展[J]. *临床医药实践*, 2005, 14(1): 3-6.
- [4] USP40-NF35. Aluminum in large-volume injection(LV Is), small-volumn injection(SVIs), and pharmacy bulk packages(PBPs) Used in total parenteral nutrition therapy[S]. 2017: 100
- [5] JP XVII. Test for trace amounts of Aluminum in total parenteral nutrition (TPN) solution[S]. 2016: 2414-2415
- [6] 中国药典. 三部[S]. 2015: 附录 245-246.
- [7] GAO G H, ZHAO F, WANG F J, et al. Determination of residual aluminum in Compound Amino Acid injections by ICP-MS[J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2014, 34(12): 2207-2209.
- [8] YANG H C, MENG L, LIN X J, et al. Control of alnminium ions Al^{3+} level in process of human serum albumin preparation[J]. *Chin J Blood Transfus(中国输血杂志)*, 2000, 13(4): 239-241.

收稿日期: 2019-12-27
(本文责编: 曹粤锋)