DOI：10.19789/j.1004-9398.2023.06.009
文献引用：彭健，赵长帅，沈永，等．离子色谱法与电位滴定法测定采血管中EDTA含量对比研究[J]．首都师范大学学报（自然科学版），2023，44（6）：53-58. PENG J，ZHAO C S，SHEN Y，et al. Comparison of ion chromatography and potentiometric titration for determination of EDTA content in collection blood tube[J]. Journal of Capital Normal University（Natural Science Edition），2023，44（6）：53-58.

离子色谱法与电位滴定法测定采血管中EDTA含量对比研究*

彭　健，赵长帅，沈　永**，孟晓依，刘　敏，张曼茹

（山东省医疗器械和药品包装检验研究院，国家药品监督管理局生物材料器械安全性评价重点实验室，山东 济南　250101）

摘要：为了准确检测出采血管中乙二胺四乙酸（EDTA）的含量，本文拟对离子色谱法和电位滴定法检测EDTA含量的方法学进行对比。离子色谱法以TSK gel Super IC-AZ阴离子交换柱为分离柱，通过抑制电导检测器检测EDTA；电位滴定法以Ca^{2+}选择电极，以0.05 mmol/L Ca^{2+}标准溶液为滴定液，电位突跃法判定滴定终点，记录消耗滴定液的体积，计算EDTA含量。离子色谱法中，采血管中EDTA的质量浓度为1.48 mg/mL，样品平行测定相对标准偏差为0.51%（n=6）；当加标样品中EDTA的质量浓度为2.12~30.00 mg/L时，其回收率为104.07%~113.60%；检出限和定量限分别为0.09和0.29 mg/L。电位滴定法中，采血管中EDTA的质量浓度为1.51 mg/mL，样品平行测定相对标准偏差为0.45%（n=6）；当加标样品中EDTA的质量浓度为1.89~31.70 mg/L时，其加标回收率为100.16%~100.97%。2种方法均可准确测定采血管中EDTA的含量，离子色谱法可在定量限附近准确测定低浓度EDTA含量，电位滴定法无需标准物校准即可实现采血管中EDTA含量的准确测定。

关键词：采血管；EDTA；离子色谱法；电位滴定法
中图分类号：O657　　**文献标识码**：A

Comparison of ion chromatography and potentiometric titration for determination of EDTA content in collection blood tube*

PENG Jian，ZHAO Changshuai，SHEN Yong**，MENG Xiaoyi，LIU Min，ZHANG Manru

（Shandong Institute of Medical Device and Pharmaceutical Packaging Inspection，NMPA Key Laboratory for Safety Evaluation of Biomaterials and Medical Devices，Jinan Shandong　250101）

Abstract：In order to accurately detect the content of ethylenediamine tetraacetic acid（EDTA）in collection blood tube，this paper intends to compare the methods of ion chromatography and potentiometric titration to detect EDTA content. For ion chromatography，a TSK gel Super IC-AZ anion-exchange column was used as the separation column and EDTA was detected by an inhibitory conductance detector. For potentiometric titration，the Ca^{2+} selective electrode was used，0.05 mmol/L Ca^{2+} standard solution was used as the titration solution，and the titration end point was determined by potential jumping method，the volume of consumed titration solution was recorded and the EDTA

收稿日期：2023-02-10
* 国家重点研发计划项目（2016YFC1103205）；山东省医疗器械和药品包装检验研究院课题项目（NB202214）
** 通信作者：shen1208@126.com

content was calculated volume of titration solution consumed. In ion chromatography, the mass concentration of EDTA in collection blood tube was 1.48 mg/mL, and the relative standard deviation of parallel determination was 0.51% (n=6). When the concentration of EDTA was 2.12 to 30.00 mg/L, the recovery was 104.07% to 113.60%, the limits of detection and quantification were 0.09 and 0.29 mg/L, respectively. In potentiometric titration, the mass concentration of EDTA in collection blood tube was 1.51 mg/mL, and the relative standard deviation of parallel determination was 0.45% (n=6); when the concentration of EDTA was 1.89 to 31.70 mg/L, the recoveries were 100.16% to 100.97%. Both methods can accurately determine the content of EDTA in collection blood tube, through the comparison of methodology, ion chromatography can accurately determine the content of low concentration EDTA near its limit of quantitation, and potentiometric titration can accurately determine the content of EDTA in collection blood tube without calibration of standard.

Keywords: collection blood tube; EDTA; ion chromatography; potentiometric titration method

CLC: O657 **DC**: A

0 引 言

乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)是一种氨基多羧基酸,加入到采血管中可以有效螯合血液中的Ca^{2+},使Ca^{2+}失去活性,造成凝血酶原激活物无法转变为凝血酶,从而达到抗凝的目的[1-6]。采血管中EDTA含量需要控制在一定范围内,以保证其抗凝效果,含量过高会使血细胞形态发生变化,含量过低则无法达到抗凝效果[7-9]。行业标准《一次性使用人体静脉血样采集容器:YY/T 0314—2021》[10]对其含量给予限定,规定EDTA自由酸在血液中的质量浓度应为1.20~2.00 mg/mL。

EDTA常用的检测方法有渗透压法、色谱法和滴定法等。渗透压法通常使用冰点或露点渗透压仪测量标准溶液和样品的渗透压值,该方法专属性较差,对于含有混合添加剂的采血管,不能得到准确的EDTA检测结果[11]。色谱法包括离子色谱和液相色谱法:前者是以离子交换树脂为固定相,依据不同离子与固定相的亲和力不同,利用淋洗液实现离子的分离和检测,不足之处是当采血管中添加了其他抗凝剂后,存在检测干扰较多、信号响应较弱等问题[12-14];液相色谱法通常使用EDTA和其他金属(Cu、Fe和Mn等)离子进行络合,在一定流动相条件下,以合适的吸收波长进行检测,不足之处是会引入其他金属离子干扰样品的准确检测[15-22]。滴定法是通过指示剂的颜色变化或者电位变化判定终点,包括容量滴定法和电位滴定法,前者容易出现观测误差、灵敏度低和准确度低的结果;后者灵敏度较高,可以减小容量法判定终点时带来的误差[23-25]。现有文献:骆红宇和孙光宇[11]使用渗透压线性拟合的方法测量了采血管中EDTA含量;余燕和梁蔚阳[12]通过优化淋洗液浓度,建立了测定低分子右旋糖酐氨基酸注射液中EDTA和$NaHSO_3$含量的离子色谱抑制电导法;赵磊等[21]以葡聚糖凝胶G-10色谱柱为分离柱,利用高效液相色谱法测定了$NaHCO_3$注射液中EDTA-2Na的含量;耿小锋等[22]首先用$FeCl_3$络合EDTA,然后以乙腈-四丁基氢氧化铵-水混合溶液为流动相,利用高效液相色谱法测定了透明质酸中EDTA含量。目前尚无对离子色谱法和电位滴定法检测采血管中EDTA含量准确性进行方法学对比的报道。本文拟以上述2种方法实现采血管中EDTA的准确测定,并进行相关方法学研究,以为采血管中EDTA含量的质量控制提供参考。

1 实验部分

1.1 试剂

99.00% EDTA-2Na($C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8\cdot 2H_2O$)和85.00% KOH购自国药集团化学试剂有限公司;1.00 g/L Ca^{2+}标准溶液购自国家有色金属及电子材料分析测试中心(编号为GSB 04-1720-2004);KOH淋洗液发生罐(型号为EGC 500,编号为075778)购自美国赛默飞世尔科技公司;一次性使用真空采血管(规格为NaF/EDTA-2Na,5 mL)购自山西潞奥医疗器械有限公司。实验用水均为超纯水。

1.2 仪器

使用美国赛默飞世尔科技公司生产的ICS-5000型离子色谱仪检测样品中EDTA含量,配电导检测器,日本东曹公司TSK Super IC-AZ型色谱柱,

柱尺寸为4 600 μm×15 cm,填料粒径为3 500 nm;使用瑞士万通生产的907-Titrando型自动电位滴定仪检测样品中EDTA含量,配Ca^{2+}选择电极(瑞士万通,批号为60510100),搅拌速度为8 r/s,信号偏移50 mV/min,测量点密度4,加液最小递增10 μL,停止条件为到达等当点后加液体积5 mL,电位突跃数1,等当点识别全部;使用梅特勒-托利多科技有限公司生产的XS204型电子天平称质量,最小精度为0.10 mg;使用澳大利亚安捷伦科技有限公司生产的50和100 μL微量移液器移取溶液;使用美国Millipore公司生产的450 nm聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene,PTFE)滤膜过滤样品液;使用美国Millipore公司生产的Advantage A10型纯水机过滤实验用水,电阻率为18.20 mΩ·cm。

1.3　离子色谱法色谱条件

抑制器电流设置为198 mA,柱温为30 ℃,进样量为25 μL,淋洗液为KOH溶液,并设置梯度淋洗程序,洗脱程序见表1。

表1　梯度淋洗程序

时间/min	流速/(mL·min^{-1})	淋洗液物质的量浓度/(mmol·L^{-1})
0	1.0	10
3.0	1.0	10
3.1	0.6	80
12.0	0.6	80
13.0	1.0	10
15.0	1.0	10

1.4　标准溶液配制

分别称取一定质量的EDTA-2Na固体置于100 mL容量瓶中,加H_2O溶解稀释并定容,得到质量浓度分别为30.07、40.29、189.95、630.33和826.66 mg/L,3.17、4.25和30.00 g/L EDTA标准溶液,待用。

分别取1、2、4、8和16 mL的40.29 mg/L EDTA溶液置于20 mL容量瓶中,加H_2O稀释并定容,得到质量浓度分别为2.01、4.02、8.05、16.11和32.23 mg/L的EDTA系列标准溶液,用于标准曲线拟合。注:溶液现用现配。

分别取2、4、6和8 mL 2.01 mg/L EDTA溶液置于10 mL容量瓶中,用H_2O稀释并定容,得到质量浓度分别为0.40、0.80、1.20和1.60 mg/L的EDTA标准溶液,用于检出限和定量限检测。注:溶液现用现配。

1.5　实际样品前处理

取1支采血管,用H_2O反复洗涤,收集洗涤液并定容至1 000 mL,得到样品液,备用。

1.6　离子色谱法

1.6.1　标准曲线拟合、检出限、定量限

分别取5 mL 0.40、0.80、1.20、1.60、2.01、4.02、8.05、16.11、32.23和40.29 mg/L的标准溶液,统计色谱峰面积与质量浓度,分2段(0.40~2.01、2.01~40.29 mg/L)进行曲线拟合,相关性用r表示。拟合公式均为

$$A=a\rho+b,$$

式中:A为样品峰面积;ρ为质量浓度;a和b为一元一次方程的相关系数。

以质量浓度为0.40~2.01 mg/L的拟合曲线计算方法的检出限(limit of detection,LOD)和定量限(limit of quantity,LOQ),相关计算公式为:

$$D=\frac{3.3\times\delta}{a},$$

$$Q=\frac{10\times\delta}{a},$$

式中:D为LOD值;δ为H_2O峰面积的标准偏差(n=6),Q为LOQ值。

1.6.2　实际样品检测

取5 mL样品液,PTFE滤膜过滤后,测量色谱峰面积,代入质量浓度为2.01~40.29 mg/L的标准曲线中,计算样品中EDTA的质量浓度;由此推算采血管中EDTA质量浓度,计算公式为

$$\rho_{采血管}=\frac{\rho_{样品}\times V_1}{V_2\times 1000},\qquad(1)$$

式中:$\rho_{采血管}$为采血管中EDTA的质量浓度,单位为mg/mL;$\rho_{样品}$为样品中EDTA的质量浓度,单位为mg/L;V_1为样品的稀释体积,V_1=1 000 mL;V_2为采血管的标准容量,V_2=5 mL。样品液平行测量6份,相对标准偏差(relative standard deviation,RSD)计算公式为

$$D_{RS}=\frac{\sqrt{\frac{\Sigma_{i=1}^{n}\left(\rho_i-\bar{\rho}\right)^2}{n-1}}}{\bar{\rho}}\times 100\%,\qquad(2)$$

式中:D_{RS}为RSD值;ρ_i为第i次检测的$\rho_{样品}$;$\bar{\rho}$为$\rho_{样品}$的平均值;n为测量份数,n=6;i=1,2,…,6。

按照《中华人民共和国药典(2020年版)四部》[26]指导原则,添加不同质量浓度EDTA标准溶液计算回收率(R),验证方法的准确度。分别取50 μL 630.33 mg/L、50和200 μL 4.25 g/L、100 μL 30.00 g/L的EDTA溶液加入100 mL样品溶液中,得到加标样品的质量浓度分别为0.32、2.12、8.50和30.00 mg/L

的溶液,其中0.32 mg/L为定量限附近的质量浓度。回收率计算公式为

$$R=\frac{\rho_i-\bar{\rho}}{\rho_0}\times 100\%, \tag{3}$$

式中ρ_0为初始EDTA样品加标质量浓度。

1.7　电位滴定法样品测定

1.7.1　实际样品检测

取10 mL样品溶液置于烧杯中,加入5 mL 1 mol/L KOH溶液(溶液pH 14),用H_2O稀释至约50 mL;取1 mL 1.00 g/L Ca^{2+}标准溶液,加H_2O稀释并定容至500 mL,得到摩尔浓度为0.05 mmol/L的Ca^{2+}滴定液;用Ca^{2+}滴定液滴定样品至发生电位突跃,停止滴定。样品中EDTA质量浓度的计算公式为

$$\rho_{样品}=\frac{C_{滴定液}\times V_{滴定液}\times M}{V_{样品}}, \tag{4}$$

式中:$C_{滴定液}$为滴定液的摩尔浓度,$C_{滴定液}$=0.05 mmol/L;$V_{滴定液}$为滴定液消耗的体积,单位为mL;$V_{样品}$为样品体积,$V_{样品}$=10 mL;M为EDTA的相对摩尔质量,M=294.24 g/mol。采血管中EDTA质量浓度和样品的RSD计算同式(1)和(2)。

1.7.2　样品回收率

分别取100 μL 30.07、189.95、826.66 mg/L,3.17 g/L的EDTA溶液加入10 mL样品中,得到加标样品的质量浓度分别为0.30、1.89、8.27和31.70 mg/L的溶液,其中0.30 mg/L为定量限附近的质量浓度。回收率计算同式(3)。

1.8　方法学对比

取10支采血管重复1.5~1.7节的操作,计算并比较不同方法采血管中EDTA的质量浓度。

1.9　统计学处理

数据以$\bar{x}\pm s$表示。采用SPSS 19.0软件进行数据统计学处理;采用t检验比较不同方法间数据的差异。P<0.05为差异有统计学意义。

2　实验结果

2.1　离子色谱法

2.1.1　线性方程、检出限和定量限

EDTA标准溶液质量浓度为2.01~40.29 mg/L时,所得标准曲线为A=0.093 9ρ+0.106 9,r=0.999 6。LOD和LOQ分别为0.09和0.29 mg/L。

2.1.2　实际样品测定

样品及加标后样品的离子色谱图如图1所示。经计算,实际样品中EDTA的质量浓度为(7.48±0.03)mg/L,采血管中EDTA的质量浓度为(1.48±0.01)mg/mL,RSD为0.51%。

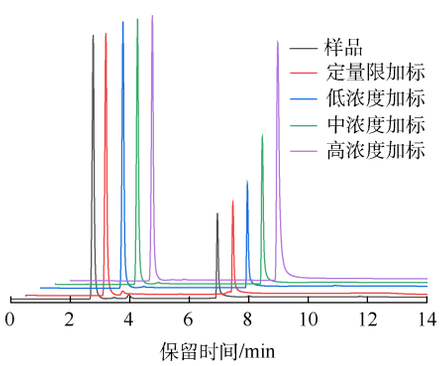


图1　不同样品的离子色谱图

不同加标样品中EDTA的回收结果列于表2。当加标样品中EDTA的质量浓度为0.32、2.12、8.50和30.00 mg/L时,样品中EDTA的平均质量浓度分别为0.37、2.40、9.03和31.22 mg/L,其平均回收率分别为114.58%、113.60%、106.30%和104.07%,对应RSD为2.81%、1.50%、0.36%和0.60%。

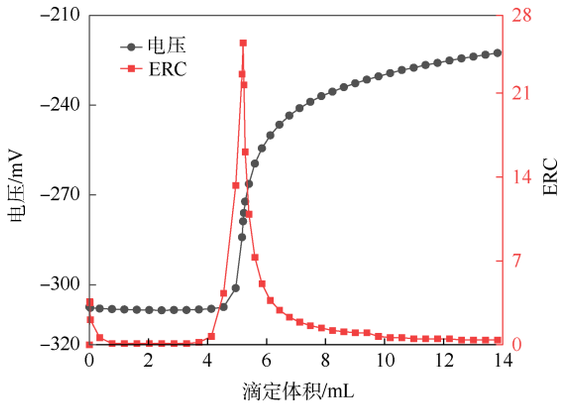
2.2　电位滴定法

实际样品的电位滴定结果如图2所示,实际样品和采血管中EDTA的质量浓度分别为(7.55±0.03)mg/L和(1.51±0.02)mg/mL,RSD为0.46%。

表2　离子色谱法检测不同加标样品中EDTA回收情况

重复次数	0.32 mg/L		2.12 mg/L		8.50 mg/L		30.00 mg/L	
	ρ/(mg·L^{-1})	R/%	ρ/(mg·L^{-1})	R/%	ρ/(mg·L^{-1})	R/%	ρ/(mg·L^{-1})	R/%
1	0.35	109.38	2.36	111.32	9.04	106.35	31.22	104.07
2	0.36	112.50	2.38	112.26	8.99	105.76	31.18	103.93
3	0.37	115.62	2.43	114.62	9.08	106.82	31.20	104.00
4	0.37	115.62	2.42	114.15	9.06	106.58	31.11	103.70
5	0.38	118.75	2.46	116.04	9.04	106.35	31.58	105.27
6	0.37	115.62	2.40	113.21	9.01	106.00	31.04	103.47
平均值	0.37	114.58	2.40	113.60	9.03	106.31	31.81	104.07

注:ρ为加标样品中EDTA检测的质量浓度;R为回收率。



注:ERC为滴定曲线一阶导数。

图2　实际样品的电位滴定结果

不同加标样品中EDTA的回收结果列于表3。当加标样品中EDTA的质量浓度为0.30、1.89、8.27和31.70 mg/L时,样品中EDTA的平均质量浓度分别为1.02、1.91、8.28和31.81 mg/L,其平均回收率分别为339.44%、100.97%、100.16%和100.34%,对应RSD为3.90%、3.65%、0.74%和0.93%。

2.3　方法学比较

10支采血管中EDTA质量浓度如表4所示。离子色谱法和电位滴定法得到的10支采血管中EDTA的质量浓度分别为(1.49±0.01)和(1.50±0.02)mg/mL,2种检测结果差异无统计学意义(P>0.05)。

表3　电位滴定法检测不同加标样品中EDTA回收情况

重复次数	0.30 mg/L		1.89 mg/L		8.27 mg/L		31.70 mg/L	
	ρ/(mg·L^{-1})	R/%	ρ/(mg·L^{-1})	R/%	ρ/(mg·L^{-1})	R/%	ρ/(mg·L^{-1})	R/%
1	0.94	313.33	2.02	106.87	8.22	99.40	31.38	98.99
2	1.02	340.00	1.82	96.30	8.27	100.00	31.89	100.60
3	1.04	346.66	1.91	101.06	8.22	99.40	31.86	100.50
4	1.03	343.33	1.85	97.88	8.37	101.21	32.24	101.70
5	1.05	350.00	1.93	102.11	8.28	100.12	31.58	99.62
6	1.03	343.33	1.92	101.59	8.34	100.84	31.91	100.66
平均值	1.02	339.44	1.91	100.97	8.28	100.16	31.81	100.34

表4　10支采血管中EDTA检测结果　单位:mg/mL

采血管编号	离子色谱法	电位滴定法
1	1.50	1.49
2	1.50	1.51
3	1.47	1.51
4	1.48	1.48
5	1.48	1.50
6	1.50	1.47
7	1.47	1.50
8	1.50	1.51
9	1.50	1.51
10	1.46	1.52
平均值	1.49±0.01	1.50±0.02

3　讨　论

本文分别以离子色谱法和电位滴定法检测了采血管中EDTA的质量浓度,2种方法均可直接实现样品的检验。当采血管中含有F$^-$时,会干扰离子色谱法EDTA出峰效果,可更改洗脱时间和淋洗液浓度[12-13]、在流动相中增加乙腈比例等操作[14],实现EDTA分离洗脱,但存在色谱峰基线噪音偏大、峰较宽的问题。因此本文梯度洗脱时,在1.0~3.0 min以1 mL/min 10 mmol/L KOH淋洗,实现了F$^-$的快速洗脱,3.1~12.0 min以0.6 mL/min 80 mmol/L KOH淋洗,实现了EDTA的洗脱,得到检出信号更加灵敏、色谱峰更加尖锐,且方法检出下限达0.09 mg/L。

方法学对比结果表明2种方法测定结果无统计学差异,都可以作为采血管中EDTA的检测方法。从精密度分析,离子色谱法的RSD(0.51%)比电位滴定法的RSD(0.46%)大,表明后者测量EDTA的精密度更高;从定量限附近回收率结果分析,离子色谱法和电位滴定法的平均回收率分别为114.58%和339.44%,说明离子色谱法在较低浓度下准确度更高,Ca^{2+}选择电极的检测范围通常在10^{-5}~10^{-1} mol/L[27],在定量限附近EDTA含量约为1×10^{-6}mol/L,该浓度低于其检测范围,造成了电位滴定法准确度低的结果。

《一次性使用人体静脉血样采集容器:YY/T 0314—2021》[10]中规定采血管中EDTA质量浓度为1.20~2.00 mg/mL,离子色谱法和电位滴定法分别在加标质量浓度为8.50和8.27 mg/L时,二者的平均回收率分别为106.30%和100.16%。与离子色谱法相比,电位滴定法的准确度更高,且无需配制标准对

照溶液,操作更为方便快捷。因此,测量采血管中EDTA质量浓度时,推荐使用电位滴定法。

4 结束语

通过探究2种方法检测采血管中EDTA的质量浓度,与电位滴定法相比,离子色谱法可在较低浓度下实现EDTA的准确检测;与离子色谱法相比,电位滴定法检测中操作简便,方法简单高效。2种方法均可为检测采血管中EDTA含量提供成熟的检测方案。在以后工作中,可以探索其他方法学(如高效液相质谱法、电感耦合等离子发射光谱法)研究。

参 考 文 献

[1] 瞿晓晓,陶洪群,陈小剑,等.EDTA-2K抗凝剂诱发血小板聚集和卫星现象导致血小板假性降低分析[J].中国卫生检验杂志,2021,31(5):603-605+609.

[2] 夏雯丽,童郁,赵秘胜,等.血常规参数在EDTA-2K依赖假性血小板减少患者诊断中的应用价值[J].中国卫生检验杂志,2021,31(21):2619-2622.

[3] BANFI G, SALVAGNO G, LIPPI G, et al. The role of ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) as in vitro anticoagulant for diagnostic purposes [J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2007, 45(5): 565-576.

[4] RUBAIDA M, RABIA K M, SAJJID H, et al. Evaluation of di-potassium and tri-potassium EDTA evacuated tubes for routine haematological testing[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2018, 32(1): 22188.

[5] 李春碧,伏攀.不同品牌EDTA-3K真空采血管在外周血细胞参数检测中的差异[J].实用检验医师杂志,2019,11(2):103-106.

[6] 方兴,周益琴,黄信用.氟化钠-EDTA二钾联合抗凝剂在血糖检测中的应用[J].中国卫生检验杂志,2009,19(6):1367-1368.

[7] 黎海江,冯学冠,符晓玲,等.EDTA抗凝对凝聚胺交叉配血结果的影响分析[J].西南国防医药,2018,28(9):887-888.

[8] LEIDINGER P, BACKES C, RHEINHEIMER S, et al. Towards clinical applications of blood-borne miRNA signatures: the influence of the anticoagulant EDTA on miRNA abundance [J]. PLoS ONE, 2015, 10(11): e0143321.

[9] 颜宇飞,张庆五.EDTA-2K抗凝剂对外周血淋巴细胞形态的影响[J].检验医学,2015,30(3):287-288.

[10] 国家药品监督管理局.一次性使用人体静脉血样采集容器:YY/T 0314—2021[S].北京:中国标准出版社,2021.

[11] 骆红宇,孙光宇.渗透压法测定一次性使用真空采血管中EDTA-2K含量[J].生物医学工程研究,2006(3):182-183.

[12] 余燕,梁蔚阳.IC法快速同时测定低分子右旋糖酐氨基酸注射液中EDTA和$NaHSO_3$的含量[J].中国生化药物杂志,2016,36(10):19-21.

[13] 吕蓓蓓,李涛,田静,等.离子色谱法同时测定奥拉西坦注射液中微量EDTA及磷酸根离子[J].药物分析杂志,2011,31(5):987-989.

[14] 张婷婷,潘广文,胡忠阳,等.在线预处理对乙二胺四乙酸二钠离子色谱分离的影响及其应用[J].分析化学,2012,40(5):813-814.

[15] 秦黎,尹菁.高效液相色谱法测定一次性使用真空采血管中的EDTA-2Na[J].中国医疗器械信息,2014,20(11):32-34.

[16] 孙春霞,韩文芳,李津.HPLC测定氯化钠滴眼液中乙二胺四乙酸二钠的含量[J].食品与药品,2015,17(4):270-272.

[17] 钱桂英,钮晓淑,袁华峰.HPLC法测定维生素C注射液中EDTA-2Na的含量[J].中国药师,2013,16(10):1461-1463.

[18] CHIUMIENTO F, D'ALOISE A, MARCHEGIANI F, et al. Determination of EDTA in feed and premix formulations by HPLC-DAD[J]. Food Chemistry, 2015, 175: 452-456.

[19] KONG T, BAI D Y, LIU Z H, et al. Rapid and sensitive detection of metal chelator ethylenediamine tetraacetic acid[J]. Microchemical Journal, 2022, 180: 107564.

[20] CARLOS-EDUARDO O A, ANDRÉ F O, ANTÔNIO A N, et al. A new spectrophotometric method for determination of EDTA in water using its complex with Mn(III)[J]. Spectrochimica Acta Part A(Molecular and Biomolecular Spectroscopy), 2016, 168: 253-257.

[21] 赵磊,刘北力,蒋黄卉,等.高效液相色谱法测定碳酸氢钠注射液中乙二胺四乙酸二钠[J].化学分析计量,2020,29(1):23-25.

[22] 耿小锋,高明,徐艳林,等.高效液相色谱法测定透明质酸中乙二胺四乙酸[J].理化检验(化学分册),2013,49(4):442-444.

[23] 余彩莉.浅谈EDTA滴定Zn^{2+}的pH值[J].中等医学教育,2000(3):54-55.

[24] 李晓凡,王凤蛟,单红飞.电位滴定法标定EDTA标准滴定溶液的滴定模式选择[J].辽宁化工,2021,50(7):1106-1108.

[25] 贾晓婷,刘永欣.电位滴定法在食品安全检测中的应用[J].中国食品,2022,844(12):110-112.

[26] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2020年版)四部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:480-483.

[27] 李新贵,蔚文慧,黄美荣.钙离子选择电极的发展现状及应用[J].化学传感器,2016,36(4):15-24.

(责任编辑:王 媛)