

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)07-0079-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.07.017



# 高效液相色谱-三重四极杆串联质谱法测定一次性静脉留置针中双酚A残留量\*

刘慧<sup>1</sup>, 王健<sup>1</sup>, 李奇<sup>1</sup>, 王紫芸<sup>2</sup>, 苟彦彦<sup>2</sup>, 许静远<sup>2</sup>, 徐力<sup>1△</sup>

(1. 江苏省扬州市食品药品检验检测中心, 江苏 扬州 225000; 2. 常熟理工学院生物与食品工程学院, 江苏 苏州 215500)

**摘要:**目的 建立测定一次性静脉留置针中双酚A残留量的高效液相色谱-三重四极杆串联质谱法。方法 以乙腈为溶剂, 超声提取静脉留置针样品中残留的双酚A。色谱柱为 Waters Acquity Premier BEH C<sub>18</sub> 柱 (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm), 流动相为 0.05% 氨水-甲醇 (28:72, V/V), 流速为 0.3 mL/min, 柱温为 30 °C, 进样量为 2 μL; 三重四极杆质谱, 电喷雾电离离子源, 负离子、多反应监测模式扫描, 气帘气、喷雾气、辅助加热气气压分别为 25, 55, 55 psi, 离子化电压为 4 500 V, 定量离子对质荷比 (*m/z*) 为 227.1/133.0。结果 双酚A 的质量浓度在 5.42 ~ 216.8 ng/mL 范围内与峰面积线性关系良好 ( $r = 0.9999$ ,  $n = 6$ ); 检测限为 0.1084 ng/mL, 定量限为 1.084 ng/mL; 精密性、重复性试验结果的 RSD 均小于 4.0%; 加样回收率为 90.44%, RSD 为 1.27% ( $n = 6$ )。市售静脉留置针样品中双酚A 的残留量最高为 9 213.34 ng/g。结论 该方法操作简便、灵敏度高、重复性好、结果准确, 可用于一次性静脉留置针中双酚A 残留量的测定。

**关键词:** 高效液相色谱-三重四极杆串联质谱法; 双酚A; 一次性静脉留置针; 残留量

\* 基金项目: 江苏省市场监督管理局科技计划项目 [KJ21125070]。

第一作者: 刘慧, 女, 硕士研究生, 主管中药师, 研究方向为药品与化妆品质量监督检验, (电子信箱) liu\_huiabc@163.com。

△ 通信作者: 徐力, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药品质量监督检验, (电子信箱) sdfga48@126.com。

质谱分辨率 (70 000 FWHM<sup>[16]</sup>), 其定量分析中线性范围、检测限、基质效应均优于 QQQ 及 Q-TOF, 定量结果与 QQQ 接近。3 种质谱技术在定性、定量方面仍有差异, 但 Orbitrap 技术显示出在复杂基质中的定性及定量优势, 该技术有望在更多的中药制剂开发及药物基础分析中得到广泛应用。

## 参考文献

[1] 刘源煊, 蒋林. 复方扶芳藤合剂药理研究与临床应用[J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(6): 26-28.  
[2] 叶勇, 覃洁萍, 李芸, 等. 不同来源扶芳藤药材的 HPLC 指纹图谱比较[J]. 广西中医学院学报, 2005, 8(4): 53-56.  
[3] 李明, 马家辰, 李红梅, 等. 静电场轨道阱质谱的进展[J]. 质谱学报, 2013, 34(3): 185-192.  
[4] KELLMANN M, MLIENSTER H, ZOMER P, et al. Full scan MS in comprehensive qualitative and quantitative residue analysis in food and feed matrices: how much resolving power is required[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2009, 20(8): 1464-1476.  
[5] 张佳玲, 霍飞凤, 周志贵, 等. 实时直接分析质谱的原理及应用[J]. 化学进展, 2012, 24(1): 101-109.  
[6] 胡黎黎, 唐晓琴, 顾万江. 超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱法测定猪肉中的氯霉素[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(21): 3061-3064.  
[7] 李蓉, 杨璐齐, 张鹏云, 等. 超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱快速筛查水产及水产加工品中 24 种镇静剂类药物[J]. 色谱, 2018, 36(2): 125-135.  
[8] 董红娇, 陈晓虎, 曾锐. UPLC-Q-Exactive 四极杆-静

电场轨道阱高分辨质谱联用快速分析民族药小大黄的化学成分[J]. 中草药, 2016, 47(14): 2428-2435.

[9] 熊佩, 李凯琳, 龚开妍, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术的血藤果化学成分分析[J]. 中国药业, 2021, 30(18): 55-60.  
[10] 刘丽佳, 周霖, 孙志, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术的芪参益气滴丸中主要化学成分研究[J]. 中草药, 2018, 49(24): 5761-5771.  
[11] 李红亮, 金思岑. 超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱法分析金水六君煎化学成分[J]. 中国药业, 2022, 31(18): 30-36.  
[12] Official Journal of the European Communities. 2002 / 657 / EC [EB / OL]. (2002-08-12) [2023-04-04]. <http://file4.foodmate.net/standard/file3/2002657EC.pdf>.  
[13] 李晓颖, 张红医, 范春林, 等. 气相色谱-飞行时间质谱在化合物鉴定方面的应用进展[J]. 化学通报, 2014, 77(2): 123-130.  
[14] 李文婷, 颀倩, 李红艳, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 和 HPLC-QQQ-MS 技术的赤豆酚类化合物定性、定量分析及其抗氧化能力分析[J]. 食品科学, 2019, 40(8): 112-118.  
[15] 赵丽, 农蕊瑜, 师真, 等. 分散固相萃取-气相色谱-质谱联用测定茶叶中的 28 种农药残留[J]. 江苏农业科学, 2020, 48(12): 208-215.  
[16] 续艳丽, 李晨曦, 杨飞霞, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术分析经典名方芍药甘草汤的化学成分[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(6): 938-948.

(收稿日期: 2023-05-23; 修回日期: 2023-12-13)

## Determination of Bisphenol A Residue in Intravenous Indwelling Needles by HPLC - MS / MS

LIU Hui<sup>1</sup>, WANG Jian<sup>1</sup>, LI Qi<sup>1</sup>, WANG Ziyun<sup>2</sup>, GOU Yanyan<sup>2</sup>, XU Jingyuan<sup>2</sup>, XU Li<sup>1</sup>

(1. Yangzhou Center for Food and Drug Control, Yangzhou, Jiangsu, China 225000; 2. School of Biology and Food Engineering, Changshu Institute of Technology, Suzhou, Jiangsu, China 215500)

**Abstract: Objective** To establish a high - performance liquid chromatography - triple quadrupole tandem mass spectrometry (HPLC - MS / MS) method for the determination of bisphenol A residue in disposable intravenous indwelling needles. **Methods** Bisphenol A residue was extracted from the intravenous indwelling needle samples by ultrasound with acetonitrile as the solvent. The chromatography column was Waters Acquity Premier BEH C<sub>18</sub> column (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm), the mobile phase was 0.05% ammonia water - methanol (28:72, V / V), the flow rate was 0.3 mL / min, the column temperature was 30 °C, and the injection volume was 2 μL. The triple quadrupole mass spectrometry adopted electric spray ionization ion source with negative ion and multi - reaction monitoring mode for scanning, the pressures of curtain gas, spray gas, auxiliary heating gas were 25, 55, and 55 psi, respectively, the ionization voltage was 4 500 V, and the mass charge ratio (*m* / *z*) of quantitative ion was 227.1 / 133.0. **Results** The linear range of bisphenol A was 5.42 - 216.8 ng / mL (*r* = 0.999 9, *n* = 6). The limit of determination (LOD) was 0.108 4 ng / mL, and the limit of quantitation (LOQ) was 1.084 ng / mL. The *RSDs* of precision and repeatability test results were lower than 4.0%. The recovery rate of bisphenol A was 90.44% with an *RSD* of 1.27% (*n* = 6). The highest content of bisphenol A residue in commercial intravenous indwelling needle samples was 9 213.34 ng / g. **Conclusion** This method is simple, sensitive, reproducible, and accurate, which can be used for the determination of bisphenol A residue in disposable intravenous indwelling needles.

**Key words:** HPLC - MS / MS; bisphenol A; disposable intravenous indwelling needles; residue content

双酚A化学名为2,2-二(4-羟基苯基)丙烷,是一种用于制备环氧树脂和聚碳酸酯的化工原料,普遍存在于各类塑料制品中,能干扰人体内分泌系统的功能,有胚胎毒性<sup>[1]</sup>和致畸性<sup>[2]</sup>,可能对青少年发育产生影响<sup>[3]</sup>。静脉留置针是连续性静脉输注患者最常接触的医疗器械,其三通接头和延长管均由塑料制成,存在残留双酚A的可能性。由于长时间与人体接触,双酚A可能迁移到人体中<sup>[4-7]</sup>,对人体产生潜在危害。目前,用于分析双酚A的方法主要有液相色谱法<sup>[8]</sup>、气相色谱质谱联用法<sup>[9-10]</sup>和液相色谱质谱联用法<sup>[11-12]</sup>,其中液相色谱质谱联用法具有专属性强、灵敏度高、准确度高等特点,应用范围较广,在塑料制品、纺织品、食品和药品包装材料、环境监测、饮用水、饮料等各行业的应用均有报道。仅1篇文献报道高效液相色谱法测定一次性静脉留置针中双酚A的含量,方法检测限为0.211 μg / mL<sup>[13]</sup>。由于塑料医疗器械中双酚A的含量较低,常规色谱分析方法的检测限无法满足,需建立测定痕量双酚A的专属、高效定量检测方法。目前,尚无针对一次性静脉留置针中双酚A残留量的规定,且未见液质联用法测定一次性静脉留置针中双酚A残留量的报道。本研究中参考食品行业相关标准<sup>[14]</sup>和文献<sup>[15-19]</sup>,建立了测定一次性静脉留置针中双酚A残留量的高效液相色谱-三重四极杆串联质谱法,并对市售静脉留置针中双酚A的残留量进行检测。现报道如下。

### 1 仪器与试剂

#### 1.1 仪器

SCIEX Triple Quad 4500型高效液相色谱-三重四

极杆质谱仪(上海爱博才思分析仪器贸易有限公司); XS205DU型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为十万分之一); Milli-Q Refence型超纯水仪(美国Millipore公司); KH-300DV型数控超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司,功率为300 W,频率为40 kHz); MiniSpin 5452型离心机(Eppendorf <中国>有限公司)。

#### 1.2 试剂

甲醇、乙腈(色谱纯,北京迪马科技有限公司); 氨水(分析纯,国药集团化学试剂有限公司); 水为超纯水; 双酚A对照品(中国食品药品检定研究院,批号为195003-201601,纯度为99.7%); 一次性静脉留置针(市售),样品信息见表1。

表1 样品信息

Tab. 1 Information of samples

编号	生产批号	生产企业
YG	20221031	江苏亚光医疗器械有限公司
YY	20220101	苏州鱼跃医疗科技有限公司
LY	03210804	苏州灵岩医疗科技股份有限公司
BD	1308293	苏州碧迪医疗器械有限公司
AD	220223	山东新华安得医疗用品有限公司
BSW	1Y203001	福建省百仕韦医用高分子股份有限公司
TR	202110010	河南驼人医疗器械集团有限公司
BH	YD2-E220119	广东百合医疗科技股份有限公司
SX	201011	江西三鑫医疗科技股份有限公司
JR	20210731	威海浩瑞医用制品有限公司
LH	22023026	苏州林华医疗器械股份有限公司
KDL	C20200918	浙江康德莱医疗器械股份有限公司
TPR	20190240	江苏天普瑞医疗器械有限公司

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱与质谱条件

#### 2.1.1 色谱条件

色谱柱: Waters Acquity Premier BEH C<sub>18</sub> 柱 (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm); 流动相: 0.05% 氨水 - 甲醇 (28:72, V/V), 等度洗脱 3 min; 流速: 0.3 mL/min; 柱温: 30 °C; 进样量: 2 μL。

#### 2.1.2 质谱条件

三重四极杆质谱; 离子源: 电喷雾电离 (ESI); 扫描方式: 负离子、多反应监测 (MRM) 模式; 气帘气气压 (CUR): 25 psi; 离子化电压 (ISVF): 4 500 V; 喷雾气气压 GS<sub>1</sub>: 55 psi; 辅助加热气气压 GS<sub>2</sub>: 55 psi; 温度: 550 °C; 接口加热: 开; 碰撞气 (CAD): Medium。双酚 A 的离子对及质谱参数见表 2。

表 2 双酚 A 的离子对及质谱参数

Tab. 2 Ion pairs and mass spectrometry parameters of bisphenol A

母离子 ( $m/z$ )	子离子 ( $m/z$ )	去簇电压 (V)	裂解电压 (eV)
227.1	133.0*	-91	-32
227.1	211.2	-91	-24

注: \* 为定量离子峰;  $m/z$  为质荷比。

Note: \* refers to the quantitative ion peak.  $m/z$  refers to the mass to charge ratio.

### 2.2 溶液制备

取双酚 A 对照品 10.87 mg, 精密称定, 置 100 mL 容量瓶中, 加甲醇溶解并定容, 配制成质量浓度为 0.1084 mg/mL 的对照品贮备液。精密量取对照品贮备液 1 mL, 置 100 mL 容量瓶中, 加甲醇定容, 即得质量浓度为 1.084 μg/mL 的对照品溶液。取一次性静脉留置针软管适量, 剪碎, 取 1.5 g, 精密称定, 加乙腈 10 mL, 超声提取 (频率为 40 kHz, 温度为 20 °C) 50 min, 取 1.5 mL 提取液, 置离心管中, 离心 (转速为 12 000 r/min) 15 min, 氮气吹干, 加 500 μL 甲醇复溶, 离心 (转速为 12 000 r/min) 5 min, 取上清液, 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得供试品溶液。以甲醇为空白溶液。

### 2.3 方法学考察

专属性试验: MRM 模式下对  $m/z$  为 227.1 / 133.0 的离子对进行定量检测。结果供试品溶液色谱中, 在与对照品溶液色谱相同保留时间处有峰出现, 表明方法专属性良好。质谱图见图 1。

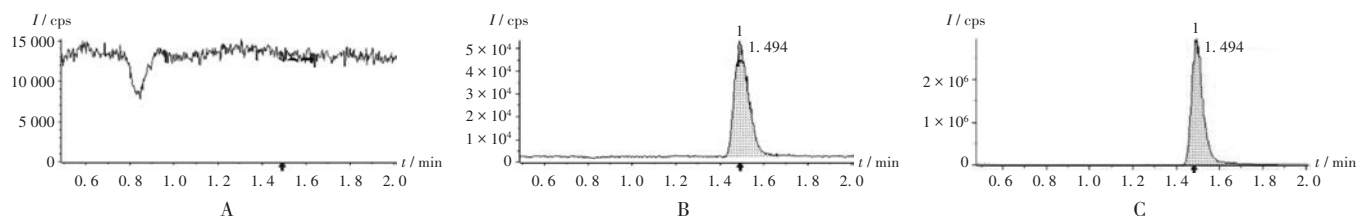
线性关系考察: 取 2.2 项下双酚 A 对照品溶液, 加甲醇稀释成质量浓度分别为 5.42, 10.84, 21.68, 54.20, 108.4, 216.8 ng/mL 的系列标准溶液, 按 2.1 项下色谱与质谱条件进样测定, 以峰面积 ( $A$ ) 为纵坐标、双酚 A 质量浓度 ( $C$ , ng/mL) 为横坐标进行线性回归, 得回归方程  $A = 0.0988C + 0.0371$  ( $r = 0.9999, n = 6$ )。结果表明, 双酚 A 的质量浓度在 5.42 ~ 216.8 ng/mL 范围内与峰面积线性关系良好。

检测限与定量限确定: 取 2.2 项下对照品溶液适量, 加甲醇稀释成系列质量浓度的溶液, 按 2.1 项下色谱与质谱条件进样测定, 以信噪比 ( $S/N$ ) 为 10 时的质量浓度为定量限, 以  $S/N$  为 3 时的质量浓度为检测限。结果定量限为 1.084 ng/mL, 检测限为 0.1084 ng/mL。

精密度试验: 取质量浓度分别为 5.42, 21.68, 108.4 ng/mL 的对照品溶液各适量, 按 2.1 项下色谱与质谱条件于 1 d 内连续进样测定 5 次, 或分别连续进样测定 3 d, 记录峰面积。结果日内精密度试验结果的  $RSD$  分别为 2.40%, 2.37%, 1.83% ( $n = 5$ ), 日间精密度试验结果的  $RSD$  分别为 3.51%, 2.89%, 2.64% ( $n = 3$ ), 表明仪器精密度良好。

重复性试验: 取粉碎后的样品 (批号为 20220602), 按 2.2 项下方法制备供试品溶液, 平行 6 份, 按 2.1 项下色谱与质谱条件进样测定, 根据回归方程计算样品中双酚 A 的残留量。结果残留量为 97.62 mg/g,  $RSD$  为 0.59% ( $n = 6$ ), 表明方法重复性良好。

加样回收试验: 取粉碎后的样品 (批号 20220602) 1.5 g, 精密称定, 精密加入一定量的双酚 A 对照品, 按 2.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.1 项下色谱与质谱条件进样测定 6 次, 计算加样回收率。结果见表 3。



1. 双酚 A  
A. 空白溶液 (甲醇) B. 对照品溶液 C. 供试品溶液

图 1 高效液相色谱 - 三重四极杆串联质谱图

1. Bisphenol A

A. Blank solution (methanol) B. Reference solution C. Test solution

Fig. 1 HPLC - MS / MS spectrograms

表3 加样回收试验结果 ( $n = 6$ )

Tab. 3 Results of the recovery test ( $n = 6$ )

样品含量(ng)	加入量(ng)	测得量(ng)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
146.80	598.06	691.59	91.09	90.44	1.27
146.80	598.06	689.56	90.75		
146.80	598.06	698.67	92.28		
146.80	598.06	683.49	89.74		
146.80	598.06	680.46	89.23		
146.80	598.06	682.48	89.57		

## 2.4 样品残留量测定

取粉碎后的样品适量,精密称定,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱与质谱条件进样测定,根据回归方程计算样品中双酚A的残留量。结果编号为SX的样品中双酚A的残留量最高,其他编号样品中双酚A的残留量较低或未检出。详见表4。

表4 样品中双酚A残留量测定结果(ng/g)

Tab. 4 Results of the content determination of bisphenol A residues in samples (ng/g)

编号	残留量	编号	残留量	编号	残留量
YG	12.62	BSW	-	LH	-
YY	-	TR	-	KDL	2.42
LY	-	BH	-	TPR	2.76
BD	4.50	SX	9 213.34		
AD	-	JR	1.66		

注: - 为未检出。

Note: - refers to not detected.

## 3 讨论

### 3.1 质谱条件选择

取双酚A对照品溶液适量,直接进样到离子源中,在负离子母离子、全扫描(Q1 SCAN)模式下进行扫描,得到双酚A的分子离子峰,在负离子产物离子扫描(Product Ion)模式下对双酚A分子离子峰进行扫描,得到双酚A的碎片分子离子峰。分别优化去簇电压(DP)和裂解电压(CE)获得最佳电压,在DP为-91 V,CE分别为-32 eV和-24 eV时, $m/z$  133.0和 $m/z$  211.2碎片离子的强度较大。翟美娟等<sup>[15]</sup>采用超高效液相色谱-质谱法检测药包材中的双酚A时发现, $m/z$ 为133.1的碎片离子强度较大,适合作为定量离子。故选择 $m/z$  133.0和211.2的碎片离子分别作为定量及定性检测离子。

### 3.2 色谱条件选择

流动相的组成会影响双酚A定量检测的准确度<sup>[20]</sup>。本研究中流动相系统比较了甲醇和乙腈对分离效果的影响,甲醇作为流动相时,色谱峰响应值较高;比较甲醇-水和甲醇-0.05%氨水发现,后者色谱峰

峰形好,不分叉,响应值较高。林胜军等<sup>[21]</sup>的研究发现,以乙腈-水或甲醇-水为流动相时,双酚A的响应值低于甲醇-5 mmol/L乙酸铵。可能是由于双酚A中含有酚羟基,显弱酸性,而流动相中添加碱性物质(乙酸铵或氨)后可促进双酚A的离子化,从而提高响应值。故选择甲醇-0.05%氨水作为流动相。

### 3.3 方法评价

本研究中建立的方法操作简便、灵敏度高、重复性好、结果准确,可用于一次性静脉留置针中双酚A的残留量测定。可为有关部门制订留置针临床使用分类指导原则提供理论依据,有利于提高医疗器械生产企业的产品质量。

### 参考文献

- [1] 逢兵,周袁芬,周天喜,等. 双酚A对大鼠胚胎毒性的初步研究[J]. 劳动医学,2000,17(2):76-77.
- [2] 邓茂先,吴德生,詹立. 环境雌激素双酚A的生殖毒理研究[J]. 环境与健康杂志,2001(3):134-136.
- [3] 龙鼎新. 环境雌激素对生殖和发育毒性的分子机理[J]. 卫生研究,2002,31(2):139-141.
- [4] 胡珊珊,申秀英,许晓路,等. 双酚A的毒理学效应及其作用机制的研究进展[J]. 江西科学,2006,24(5):383-386.
- [5] GUIMARÃES AGC, COUTINHO VL, MEYER A, et al. Human exposure to bisphenol A (BPA) through medical - hospital devices: A systematic review [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2023,97:104040.
- [6] BACLE A, THEVENOT S, GRIGNON C, et al. Determination of bisphenol A in water and the medical devices used in hemodialysis treatment [J]. Int J Pharm, 2016,505(1/2):115-121.
- [7] SUN FX, KANG LC, XIANG XL, et al. Recent advances and progress in the detection of bisphenol A [J]. Anal Bioanal Chem, 2016,408(25):6913-6927.
- [8] 江明,林怡,张江华,等. 高效液相色谱法测定环境水中超痕量双酚A [J]. 分析化学,2006,34(10):1419-1422.
- [9] 卫碧文,缪俊文,于文佳. 气相色谱-质谱法分析食品包装材料中双酚A [J]. 分析试验室,2009,28(1):107-109.
- [10] 王彬,董发勤,代群威,等. BSTFA-GC-MS联用技术分析测定痕量酚类内分泌干扰物 [J]. 化学研究与应用, 2016,28(4):553-557.
- [11] 马强,白桦,王超,等. 液相色谱-串联质谱法同时测定纺织品和食品包装材料中的壬基酚、辛基酚和双酚A [J]. 分析化学,2010,38(2):197-201.
- [12] 张奎文,叶赛,那广水,等. 高效液相色谱-串联质谱法测定环境水体中双酚A、辛基酚、壬基酚 [J]. 分析试验室, 2008,27(8):62-66.
- [13] 汤智,黄敏菊,党玺芸. 高效液相色谱法测定静脉留置针中双酚A的残留量 [J]. 中国医疗器械信息,2017,23(14): 16-18.
- [14] GB2760-2014,食品安全国家标准 食品接触材料及制