

郭 涛 主 编

流动注射分析的理论及医疗实践

人 民 军 医 出 版 社

流动注射分析的 理论及医疗实践

LIUDONG ZHUSHE FENXI
DE LILUN JI YILIAO SHIJIAN

郭 涛 主编

编者 郭 涛 李淑珍 宋洪涛

人 民 军 医 出 版 社

北京 • 1993

2412/35 13
内容提要

本书主要介绍流动注射分析的基本原理、有关仪器与设备、操作方法及医药领域中的应用。包括流动注射分析的特点、发展和用途,以及基本理论、实验设备和操作方法、实验技术和分离技术、流动注射分析的进展、流动注射分析法的具体应用实例和实验指导。可供临床检验、药物分析、环境监测、中药研究、水源分析、食品检验等方面工作的人员参考。

责任编辑 冯江东

流动注射分析的理论及医疗实践

郭涛 主编

人民军医出版社出版

(北京复兴路22号甲3号)

(邮政编码: 100842)

北京孙中印刷厂印刷

新华书店总店科技发行所发行

开本: 787×1092mm 1/32·印张: 4.75·字数: 98千字

1993年11月第1版 1993年11月(北京)第1次印刷

印数: 1~4000定价: 4.60元

ISBN 7-80020-390-5/R·332

[科技新书目: 302—201⑤]

序

我很高兴应邀为《流动注射分析的理论及医疗实践》一书作序。流动注射分析是丹麦化学家Ruzicka和Hansen在1975年提出的一种新型溶液快速连续流动的分析技术，它跟传统的建立在平衡体系基础上的分析方法不同，是在物理和化学非平衡的动态条件下进行定量的一种分析法。该法具有分析速度快、分析精度高、仪器设备简单、操作简便、试剂和试样用量少、可以与多种检测手段联用以及易于实现自动分析等优点，而广泛应用于分析领域，该法无疑开创了非平衡反应定量的途径。

该方法近年来不断被应用于医药（临床检验、药物分析、体液监测等）领域，遗憾的是国内尚未见到这方面的专著。本书从实际出发、以实用为原则，简明扼要介绍了流动注射分析的理论、收集了大量国内外在医药方面应用的实例、为医药工作者提供了很好的参考价值。本书图文并茂、内容安排上由浅入深、通俗易懂、对于学习流动注射分析是一本很好的入门书。因此，在这本书行将出版之际，我愿意把它推荐给读者。

孙毓庆

编写说明

流动注射分析法 (Flow Injection Analysis, FIA) 是1975年丹麦工业大学Ruzicka和Hansen二位教授提出的一种新型快速自动分析技术, 近年来得到飞速发展, 并广泛地应用于土壤痕量分析、环境监测、临床检验、药物分析, 以及化工、农药、化肥、冶金、地质等部门的分析测定。

流动注射分析法是在气泡间隔连续流动分析法的基础上发展起来的新的分析方法。二法有本质的区别, 气泡间隔连续流动分析法中, 为了抑制分散, 空气隔断流是必不可少的; 恰恰相反, FIA中, 却有意识地利用所产生的分散。由于在连续流动系统的液流中没有了空气隔断, 省去等待获得气—液稳恒流的时间, 使检测速度大大提高。

本法打破了以往一定要应用达到化学平衡的稳定反应才能用于定量分析的传统, 在物理和化学非平衡动态条件下就能进行含量测定的新方法。其特点: 分析速度快, 一般每小时能分析100~200样品; 样品用量少, 耗样几十甚至几微升; 操作简单; 重现性好; 检测手段多, 可与紫外分光光度计、荧光分光光度计、原子吸收光度计、电化学检测仪器等联用。本法尤其适用于医疗领域中血样量少、样品数量大的临床检验。国内近年来开始应用于药物分析 (药物含量测定、药物均匀度、溶出度检查、中药成分分析等)、临床检验等。但鉴于目前国内尚未见到FIA在临床检验和药物分析这方面的专著, 国外这方面的书籍与我国的国情有较大距离。为了使

医药工作者能较全面了解这种技术，我们查阅了国内外大量资料并结合自己这方面点滴实践经验，以实用、立足于国内仪器设备使用为主的原则，编写了这本小册子。以期在医疗卫生系统的临床检验、血药浓度监测、药物分析诸方面发挥一定作用。

本书由郭涛主编，负责全书编写，其余几位同志分别参与其中部分章节编写。

本书编写过程中得到国家级专家、沈阳药学院孙毓庆教授的热情帮助和支持，他在繁忙的工作中，审阅了书稿，并为本书作了序。本书出版过程中得到人民军医出版社大力支持，使这本小册子顺利出版，对此一并表示衷心的感谢。

由于我们水平有限，错误与不当之处在所难免，漏写之处也很多，恳请读者给予批评指正。

郭 涛

1992年10月于沈阳

目 录

1 绪论	(1)
1.1 流动注射分析的特点	(1)
1.2 流动注射分析的历史	(3)
1.3 流动注射分析的用途	(5)
1.4 流动注射分析的发展	(6)
2 流动注射分析的基本原理	(7)
2.1 基本原理	(7)
2.2 分散理论	(8)
2.3 分散法则	(10)
2.4 化学动力学	(11)
3 流动注射分析的实验和操作	(12)
3.1 流路系统方块图	(12)
3.2 泵系统	(12)
3.3 进样阀	(15)
3.4 连接器、混合圈及传输管道	(16)
3.5 分相器与分段器	(18)
3.6 检测器	(20)
3.7 集成化的流动注射分析系统	(24)
4 流动注射分析实验技术	(25)
4.1 单线流路	(25)
4.2 多线流路	(27)
4.3 间歇流动法	(29)
4.4 合并带法	(30)
4.5 区域采样法	(31)

4.6	停流法	(33)
4.7	滴定法	(36)
5	流动注射分析分离技术	(40)
5.1	气体扩散法	(40)
5.2	渗析法	(42)
5.3	溶剂萃取法	(43)
5.4	离子交换(吸附)分离及浓集	(44)
5.5	氢化物发生与原子吸收法	(45)
6	流动注射分析技术的进展	(47)
6.1	不稳定反应及试剂的应用	(47)
6.2	固化酶的应用	(48)
6.3	连续监测过程的控制	(49)
6.4	微型化、集成化	(50)
6.5	梯度扫描法	(54)
7	流动注射分析在医疗领域中的实践	(56)
7.1	在药物分析中的应用	(56)
7.1.1	测定肾上腺素盐类注射液的含量	(56)
7.1.2	测定片剂中磺胺甲基异噁唑含量	(58)
7.1.3	测定复方避孕制剂中炔雌醇和炔诺酮	(60)
7.1.4	测定维生素C	(62)
7.1.5	测定维生素B ₁	(67)
7.1.6	测定L-赖氨酸	(68)
7.1.7	测定发酵样品中青霉素V	(70)
7.1.8	用于复方制剂中甲氧苄啶的分析	(74)
7.1.9	测定制剂中局麻药	(76)
7.1.10	检查氢溴酸东莨菪碱片的含量均匀度	(78)
7.1.11	在线萃取分光光度法测定硫酸阿托品片的含量均匀度	(80)
7.1.12	用于盐酸氯丙嗪片剂含量均匀度检查和溶出	

度测定	(81)
7.1.13 自动比色法测定复方制剂中醋氨酚溶出度	(82)
7.2 在水源和环保监测中的应用	(83)
7.2.1 流动注射—比色法测定空气中二氧化硫	(83)
7.2.2 流动注射分析—荧光淬灭法测定天然水中的 痕量磷	(86)
7.2.3 城市废水中铬的流动注射分析	(87)
7.2.4 流动注射络合返滴定测定锌	(89)
7.2.5 离子交换预浓集原子吸收测定自来水、食品中 铜、锰、铅、锌	(90)
7.3 流动注射分析在生化和体液分析中的应用	(92)
7.3.1 测定人发中的锌	(92)
7.3.2 流动注射分析—比色法测定全血及血清氨	(93)
7.3.3 血清中氯化物的区域采样—流动注射分光 光度分析	(95)
7.3.4 酶反应与荧光试剂结合测定血清中葡萄糖	(97)
7.3.5 流动注射分析—电位法测定血浆中葡萄糖和乳酸 的含量	(98)
7.3.6 吸附预浓缩和流动注射分析伏安法结合测定尿液中 阿霉素的含量	(100)
7.3.7 生物发光—流动注射分析法测定血清中 3α -羟 基胆汁酸的总量	(101)
7.3.8 铵离子选择电极流动注射分析—酶法测定全血 中尿素的含量	(104)
附 色谱预柱样品处理法	(106)
7.4 在生药分析及其它方面的应用	(110)
附 成药的提取方法	(112)
8 流动注射分析实验指导	(114)
8.1 流动注射仪性能检查	(114)

8.2 流动注射分析法测定氢化可地松片的含量均匀度实验	(116)
8.3 硝酸根的流动注射分光光度测定	(118)
8.4 流动注射分析法测定复方芦丁片的含量	(120)
8.5 磺胺嘧啶的流动注射分析—分光光度法测定	(122)
8.6 流动注射分析—气体扩散分光光度法测定血浆中的二氧化碳	(124)
8.7 水中氨态氮的流动注射分析法测定	(125)
附录 流动注射分析仪简介	(128)
1. LZ-1000型组合式流动注射分析仪	(128)
2. LZ-2000型流动注射分析仪	(128)
3. ST-FIA流动注射分析仪系列	(130)
4. FIA-T2型通用流动注射仪	131
5. FIAstar 5020型分析仪	(132)
6. FIA-3000型系列分析仪	(133)
7. K-1000型流动注射分析仪	(134)

1 绪论

流动注射分析 (Flow Injection Analysis, FIA) 是近20年发展起来的一种分析新方法。它是利用试样在很细的管道 (直径约0.5mm) 中按层流所特有的抛物面分散, 在流动注射分析装置选定的条件下, 试剂和试样处于物理和化学非平衡的动态状态, 显色化合物亦不需要稳定至一定时间以上就能达到重复测定的样品自动化处理技术。

FIA法是在气泡隔断连续流动分析 (Air Segmented Continuous Flow Analysis, ASCFA) 的基础上进一步发展起来的。FIA比ASCFA在两个方面有重大突破。其一, FIA技术省去了ASCFA系统中的气泡间隔; 其二, 突破了传统的必须达到反应平衡状态才能进行定量分析的限制, 并通过控制流速和混合圈长度来控制反应时间而进行含量测定。因此, FIA技术无疑使分析化学进入了一个新境界, 日益受到分析工作者和药学工作者极大的关注。

1.1 流动注射分析的特点

FIA技术有其诸多独特之处, 主要可归纳为四个字, 即“简、快、准、省”。

简: 实验所用设备的构造简单, 方法操作简便易行。

快：样品分析的速度快，通常情况下可达100~200样品/h，最高可达400样品/h，这个速度是一般仪器分析方法所达不到的。

准：分析结果的重现性好。FIA的分析精密度以相对标准差衡量可达0.3%，一般在1%左右，加上微机程序化处理，重现性极佳。

省：由于管道细，试样消耗仅几十至几百微升，每个样品消耗试剂数十或几毫升。随着微型化——集成化趋势，用试样量容积将愈来愈小。

下面顺便介绍一下流动注射分析仪器有关数据，见表1.1。

表1.1 FIA仪器有关规格

项 目	规 格
样品体积	40~200 μ l
流 速	0.5~3.0ml/min
管 内 径	0.35~1.0mm
流通池体积	8~40 μ l
分析速度	
混合圈长	10~200cm
反应时间	

1.2 流动注射分析的历史

分析化学中容量分析大概经历了3个时期，即程序式（50年代为止）、连续自动分析（气泡间隔，60年代末期）、连续流动分析（无间隔，70年代初期），如图1.1所示。

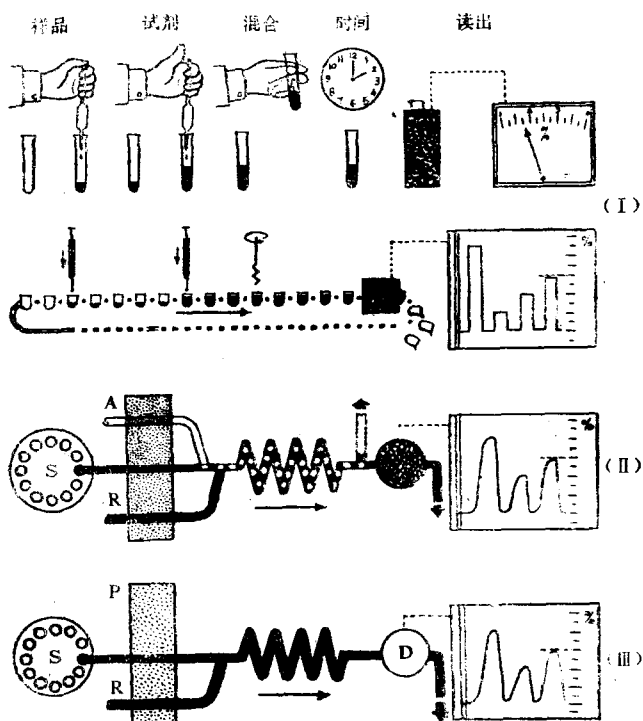


图1.1 分析化学经历3次沿革示意图

▲ 空气；S 样品；R 试剂；P 蠕动泵；D 检测器

以往要测定某一化合物，首先并列放置几个洗涤干净的

容量瓶，然后将称好的待测物放入容量瓶中，加适当溶媒溶解后，加入指示剂或显色剂，充分摇匀（使反应达平衡），然后进行滴定或比色测定。操作非常繁琐，时间长。这就是所谓批次法，主要靠手工操作。此方法在样品批次少的情况下还适用，对大量试样，就需反复进行同一操作。这就促使产生有可能实现分析方法的某种自动化要求。

后来美国出现了一种自动分析的新装置，即连续自动分析仪，见图1.2。它利用空气隔断液流的方法，使分析速度提高（20~60样品/h）。Technicon公司早已生产出这种自动分析仪而投入使用。但其基本原理还没脱离程序式传统的完全平衡的观念。

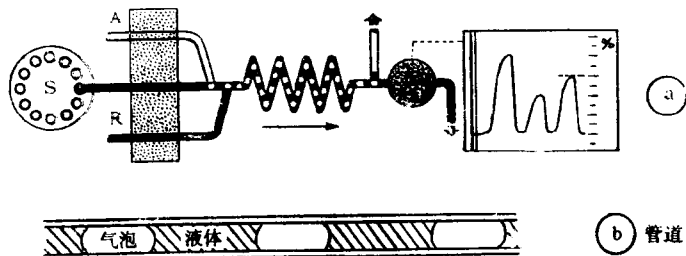


图1.2 空气隔断连续流动分析图

A 空气；S 样品；R 试剂

Ruzicka和Hansen在上述基础上，在自己的实验中有意识地应用非空气隔断流体系的性质，以细管作为管型反应器，并把显色反应、沉淀反应、溶剂萃取、滴定等分析化学中的单元操作引入FIA中，见图1.3。由于在连续流动分析装置中去除了气泡，废除了空气隔断，因而一举解决了空气隔断连续流动分析的弊处，如（1）含有气泡的流路系统中，气泡使输液的线速度很小，限制了单位时间内处理样品量

(20~60样品/h)；(2) 由于流路系统和结构复杂,含有气泡的流体在流路系统中达到稳态必须花相当长时间,使装置随时起动或停止都带来困难；(3) 由于气泡具有电绝缘体的作用,静电累积就成了检测器产生电化学噪音的主要原因,且样品在进入检测器前必须排气等一系列问题。因此,连续流动分析的历史上,FIA出现是一个划时代的突破。

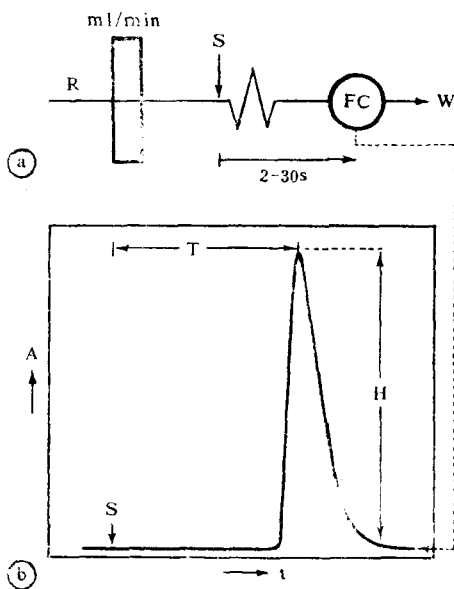


图1.3 FIA单线流路图

R 试剂; P 蠕动泵; S 样品; FC 流通池; w 废液;
A 吸收度; H 峰高; t 时间; T 前滞时间

1.3 流动注射分析的用途

FIA的发展虽然只有十几年的历史,却已得到世界的

公认。自1975年发表第一篇有关FIA的论文以来，这方面的论文的发表一直保持很高的增长速度。应用的领域涉及工业、农业、地质、环境保护、临床诊断、体内药物分析、药物分析等。国际上FIA的论文中，医疗、药学领域的论文占7%左右，日本有100多家医院开始应用FIA来分析血液样品。国内医药领域这方面工作相对薄弱些，对此方面知识了解的人还不多。

在仪器发展上，流动注射分析可与许多检测仪器如分光光度计、电化学仪器、荧光分光光度计、原子吸收分光光度计等联用，使其用途不断扩大。

本文主要介绍FIA在医学实践中实际应用。为读者介绍FIA的基本理论，同时以实际应用为主，以期FIA法在医药领域中得以尽快推广和应用，使分析工作更上一层楼。

1.4 流动注射分析的发展

流动注射分析技术的研究日新月异，随着对FIA研究不断深入，FIA技术发展很快，应用面越来越广泛。现将FIA的进展及发展方向，简要地归纳为：（1）批量分析，尤其适于血液样品的分析；（2）改良检测器性能，如FIA—荧光分光光度计，FIA—原子吸收分光光度计等联用；（3）增强化学反应与分析仪器间的联系，比如固化酶的应用；（4）连续监测，生产过程中控制；（5）微型化、集成化方向发展；（6）多维读出；（7）脉冲响应。

2 流动注射分析的基本原理

2.1 基本原理

FIA的基本原理就是分散 (dispersion)，或称扩散。即注入FIA的样品均要经过稀释，其方式按层流所特有的抛物面分散——层流扩散，这种扩散是“受控的和不完全的。”

(1) 试样以“塞子”形式注入连续流动的载液流中，层流扩散，结果见图2.1。

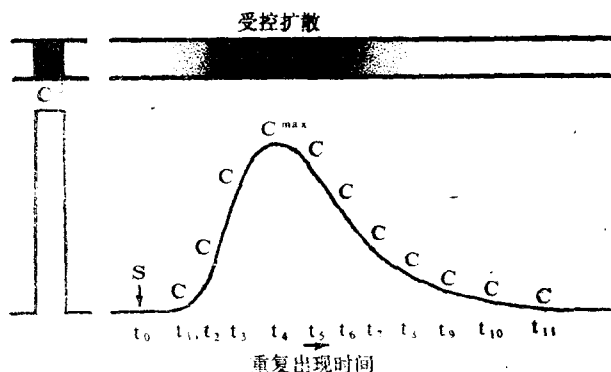


图2.1 S点注入FIA后记录的扩散带

S注样； t 时间； C^0 初始浓度； C_{max} 最高浓度

(2) 恒定的试样留存时间。载流、试样、试剂的混合