

## · 论 著 ·

## 应用 RRLC-TOFMS 技术快速鉴别中药艾叶中的化学成分

李 玲<sup>1</sup>, 吕 磊<sup>2</sup>, 董 昕<sup>1</sup>, 吕狄亚<sup>1</sup>, 娄子洋<sup>1</sup> (1. 第二军医大学药学院分析测试中心, 上海 200433; 2. 第二军医大学附属东方肝胆外科医院药材科, 上海 200438)

**【摘要】** 目的 应用快速液相色谱-高分辨飞行时间质谱(RRLC-TOFMS)技术对中药艾叶中化学成分进行快速鉴别。方法 色谱分离采用 Agilent Eclipse C<sub>18</sub> 色谱柱(2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm); 流动相: 乙腈(A) - 0.1% 甲酸水溶液(B) 梯度洗脱, A 相随时间的变化: 5% ~ 30% (0 ~ 12 min) 30% ~ 80% (12 ~ 25 min) 80% (25 ~ 30 min) 进样量 1 μl 流速 0.35 ml/min, 柱温 40℃。TOFMS、电喷雾离子源(ESI)、正离子模式、质量数扫描范围  $m/z$  100 ~ 1 500。结果 一次性鉴别出艾叶中 31 种化学成分。结论 建立基于 RRLC-TOFMS 技术对艾叶中化学成分快速鉴别的方法, 为中药艾叶的质量控制及体内的深入研究奠定基础。

**【关键词】** 快速液相色谱; 艾叶; 化学成分; 飞行时间质谱

**【中图分类号】** R931.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-0111(2014)06-0448-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.06.012

## Rapid identification of chemical components in *Artemisiae argyi* folium by RRLC-TOFMS

LI Ling<sup>1</sup>, Lü Lei<sup>2</sup>, DONG Xin<sup>1</sup>, LV Diya<sup>1</sup>, LOU Ziyang<sup>1</sup> (1. Pharmaceutical Analysis Center, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

**【Abstract】 Objective** To identify the chemical components in *Artemisiae argyi* folium by rapid resolution liquid chromatography-time of flight mass spectrometry (RRLC-TOFMS). **Methods** The separation was performed on an Agilent Eclipse C<sub>18</sub> column (2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm). The mobile phase consisted of acetonitrile (A) and 0.1% formic acid (B) were in gradient elution. The flowing rate was 0.35 ml/min, the injection volume was 1 μl and the temperature of column was 40℃. Time of flight mass spectrometer (TOFMS) with electro spray ion source (ESI) was applied to qualitative analysis under the positive ion mode and mass scan range was  $m/z$  100-1 500. **Results** 31 chemical compounds in *Artemisiae argyi* folium were identified unequivocally. **Conclusion** A rapid and efficient RRLC-TOFMS approach for identifying the chemical constituents of *Artemisiae argyi* folium had been successfully established, which paved a way for quality control and further *in vivo* studies of *Artemisiae argyi* folium.

**【Key words】** RRLC; *Artemisiae argyi* folium; chemical components; TOFMS

艾叶为菊科植物艾 *Artemisia argyi* (Levi. et Vant) 的干燥叶, 性温 味苦、辛, 在我国民间广泛用于治疗养病、食用充饥、辟邪驱毒<sup>[1]</sup>。《本草纲目》记载: 艾叶具有温经活络、驱寒止痛、美容养颜、延缓衰老的功能。艾叶的主要成分为挥发油, 其次还含有黄酮类、甾醇类、多糖类、鞣质、微量元素及其他成分, 其主要药理作用包括抗菌、抗病毒、平喘镇咳、抗过敏、抗凝血、增强免疫能力、护肝利胆等<sup>[2-3]</sup>。目前关于艾叶化学成分研究的报道较多<sup>[4-5]</sup>, 但多局限于采用 GC 或 GC-MS 技术对其挥发性成分的分析, 对于其中的非挥发性成分研究较少。现代药理研究证明, 药材中

所含各种化学成分具有不同的药理作用<sup>[6]</sup>, 确定艾叶色谱图中各个色谱峰归属, 对艾叶药材的质量控制及体内的深入研究具有重要意义。

随着现代分析技术的发展, 液质联用技术在中药化学成分的分析鉴别中担当了越来越重要的角色。高分辨飞行时间质谱(TOFMS)具有检测灵敏度高、测定化合物离子范围宽等优点, 可以在短时间获得化合物的准确相对分子质量, 通过比对已建立的已知化学成分数据库, 对被测成分进行快速分析鉴别, 相比传统的中药分离手段具有显著的优越性, 现已广泛应用于中药及复方化学成分的鉴别分析<sup>[7-8]</sup>。本研究首次采用 RRLC-TOFMS 联用技术, 对艾叶药材中各化学成分进行了快速分析和鉴别, 为艾叶药理作用的进一步研究和资源的合理利用奠定了基础。

**【作者简介】** 李 玲, 实验师, E-mail: 316262150@163.com.

**【通讯作者】** 娄子洋, Tel: (021) 81871335, E-mail: louziyang@126.com.

## 1 材料和方法

**1.1 仪器** Agilent Infinity1290 系列快速液相色谱仪(美国安捷伦公司)配有在线脱气机、二元泵、自动进样器、柱温箱; Agilent 6538 四级杆-飞行时间串联质谱仪(美国安捷伦公司)配有标准电喷雾离子源(ESI),分析软件为 MassHunter 在线工作站和 Qualitative Analysis 离线分析软件。Mettler AE240 型十万分之一电子天平(瑞士梅特勒公司); Kudos-SK2200H 超声发生器(上海科导超声仪器公司)。

**1.2 药品与试剂** 绿原酸、金丝桃苷、木犀草素和槲皮素对照品均购自中国药品生物制品检定所(纯度 >99.0%),艾叶药材购自上海雷允上大药房(批号 20110803),经第二军医大学药学院生药学教研室黄宝康副教授鉴定为菊科植物 *Artemisia argyi* (Levi. et) Vant 的干燥叶。乙腈和甲酸为色谱纯(Fisher, USA),水为纯净水,其余试剂均为分析纯。

**1.3 对照品溶液的制备** 精密称取绿原酸、金丝桃苷、木犀草素和槲皮素对照品 5.05、5.12、5.20 及 5.07 mg,置 10 ml 量瓶中,加甲醇稀释定容,配成浓度分别为 505、512、520 和 507  $\mu\text{g/ml}$  的混合母液,精密吸取母液 1 ml 置 100 ml 量瓶,加甲醇定容后,即得对照品混合溶液。

**1.4 样品溶液的制备** 精密称取艾叶药材粉末 0.5 g,加 70% 乙醇 20 ml 置于 50 ml 具塞锥形瓶中,超声 60 min,过滤,取续滤液,10 800 r/min 离心 10 min,取上清液,即为样品溶液。

**1.5 色谱条件** 色谱柱:采用 Agilent Eclipse  $\text{C}_{18}$  柱(2.1 mm  $\times$  100 mm, 1.8  $\mu\text{m}$ )。流动相:乙腈(A) - 0.1% 甲酸水溶液(B) 梯度洗脱, A 相随时间的变化: 5% ~ 30% (0 ~ 12 min), 30% ~ 80% (12 ~ 25 min), 80% (25 ~ 30 min); 质谱采集时间 25 min。柱平衡时间 5 min; 进样量 1  $\mu\text{l}$ ; 流速 0.35 ml/min; 柱温 40 $^{\circ}\text{C}$ 。

**1.6 质谱条件** 采用 ESI 源,正离子模式,雾化气为高纯氮气。具体质谱参数:毛细管电压 4 000 V,雾化气压力 45 psi,干燥气流速 11 L/min,干燥气温度 350 $^{\circ}\text{C}$ ,碎片电压 120 V; 质量数扫描范围  $m/z$  100 ~ 1 500; 参比离子  $m/z$  121.050 8、 $m/z$  922.009 7。测定样品之前,使用调谐液校准质量轴,以保证质量精度误差  $< 1 \times 10^{-6}$ 。

**1.7 艾叶化学成分数据库的建立** 根据国内外专业数据库 Pubmed、Chem Spider、中国科学院化学专业数据库及国内外相关研究文献<sup>[9-13]</sup>,收集了艾叶各种化学成分名称及分子式共 82 个。采用安捷伦 Formula-database generator 软件(含各元素精确质量数)根据各成分碳、氢、氧的个数,计算精确相对分

子质量,建立了包括化合物名称、分子式、精确相对分子质量、 $M + H$  和  $M + Na$  准分子离子峰相对分子质量的相应化学成分数据库。

## 2 结果与讨论

**2.1 实验条件的优化** 首先考察了提取方法,本实验选择操作较简便的乙醇超声提取法。分别考察了甲醇、无水乙醇、70% 乙醇,发现采用 70% 的乙醇提取获得的峰容量最大,故采用 70% 乙醇超声为提取方法。对色谱条件的摸索考察了甲醇-水、乙腈-水系统,发现在乙腈-水系统中基线稳定,洗脱效果优于甲醇-水系统,且各色谱峰分离效果更好,若加入 0.1% 甲酸可以提高质谱响应。故采用乙腈-水(0.1% 甲酸)为流动相。

**2.2 艾叶药材 TOFMS 总离子流图** 将艾叶样品溶液进样分析,采集 RRLC-TOFMS 总离子流图,如图 1 所示。从图中搜索出 31 个色谱峰的相对分子质量与已知化合物的数据库相符,大部分化合物在正离子模式下的质谱图显示  $[M + H]^+$ ,  $[M + Na]^+$ 。

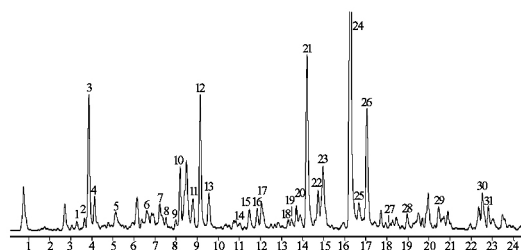


图 1 艾叶药材 TOFMS 总离子流图

**2.3 利用对照品鉴别化合物** 实验收集艾叶中 4 个相关化学成分对照品:绿原酸(chlorogenic acid)、金丝桃苷(hyperoside)、木犀草素(luteolin)和槲皮素(querctetin),混标进样后,结合文献报道<sup>[14,15]</sup>,无偏差地鉴别出峰 3、峰 8、峰 15 和峰 22,混合对照品的 EIC 图见图 2。

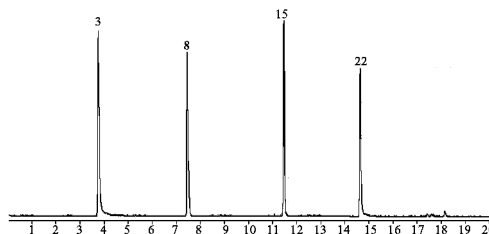


图 2 艾叶混合对照品 TOF/MS 提取离子流图

峰 3 为绿原酸; 峰 8 为金丝桃苷;  
峰 15 为木犀草素; 峰 22 为木槲皮素

**2.4 利用精确质量数和同位数分布鉴别化合物** 以

峰 7 芸香苷(rutin)和峰 24 异泽兰黄素(eupatilin)为例,说明艾叶乙醇提取物色谱峰的鉴别过程。峰 7 保留时间为 7.22 min,该峰的准分子离子  $[M+H]^+$  为 611.161 1,  $[M+Na]^+$  为 633.141 9 利用 Qualitative Analysis 数据分析软件的计算工具,比对自建的化合物数据库中已知化合物的质荷比,确定元素组成分别为  $C_{27}H_{31}O_{16}$  和  $C_{27}H_{30}O_{16}Na$ 。计算  $C_{27}H_{31}O_{16}$

和  $C_{27}H_{30}O_{16}Na$  的核素分布情况,与实际得到的质谱图信息进行比对,从图 3(A1、A2)可知核素分布的实测值与理论值吻合良好,确定此峰为芸香苷。同理可得,保留时间 16.27 min 的 24 号峰为异泽兰黄素,该峰的准分子离子  $[M+H]^+$  为 345.097 9,  $[M+Na]^+$  为 367.079 4,其核素分布情况如图 3(B1、B2)所示。

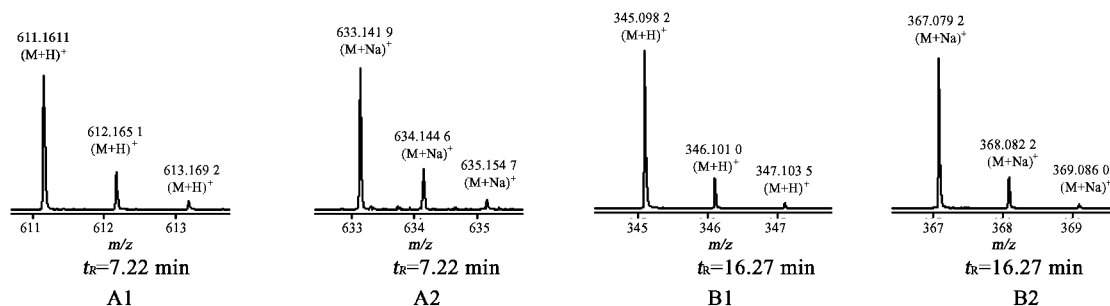


图 3 芸香苷(峰 7)和异泽兰黄素(峰 24)的准确质量及核素分布图

A1、A2 为芸香苷  $[M+H]^+$ ,  $[M+Na]^+$ ; B1、B2 为异泽兰黄素  $[M+H]^+$ ,  $[M+Na]^+$

**2.5 艾叶中化学成分的鉴别** 根据飞行时间质谱测得的精确相对分子质量,比对所建数据库,应用 Qualitative Analysis 质谱分析软件计算分子组成,将实测值与理论值进行比对(误差  $< 3 \times 10^{-6}$ ),结合

文献[9-13]报道,对艾叶所得色谱图上色谱峰进行分析,初步鉴别出 31 个化学成分(表 1),对部分同分异构体,后期可考虑调节碎片电压获得化合物的裂解规律以进行进一步区分。

表 1 艾叶药材中各化学成分的 RRLC-TOFMS 分析结果

编号	化合物名称	保留时间 (t/min)	分子式	M + X	质荷比(m/z)		偏差
					理论值	实验值	
1	辛夷脂素	3.34	$C_{21}H_{22}O_6$	M + H	371.1495	371.1487	-2.06
				M + Na	393.1314	393.1327	3.29
2	沙地旋覆花内酯	3.67	$C_{15}H_{20}O_5$	M + H	281.1389	281.1388	-0.35
3	绿原酸	3.84	$C_{16}H_{18}O_9$	M + H	355.1029	355.1032	0.82
				M + Na	377.0849	377.0846	-0.67
4	东莨菪苷	4.13	$C_{16}H_{18}O_9$	M + H	355.1029	355.1029	-0.02
				M + Na	377.0849	377.0861	3.31
5	桉素	5.19	$C_{22}H_{26}O_6$	M + H	387.1808	387.1812	1.13
				M + Na	409.1627	409.1639	2.91
6	东莨菪亭	6.85	$C_{10}H_8O_4$	M + H	193.0501	193.0499	-0.95
				M + Na	215.0320	215.0323	1.26
7	芸香苷	7.22	$C_{27}H_{30}O_{16}$	M + H	611.1612	611.1611	-0.18
				M + Na	633.1432	633.1419	-2.01
8	金丝桃苷	7.55	$C_{21}H_{20}O_{12}$	M + H	465.1033	465.1038	1.07
				M + Na	487.0852	487.0857	0.93
9	刚果荜澄茄脂素	8.08	$C_{22}H_{24}O_7$	M + H	401.1600	401.1609	2.17
10	3,5-O-二咖啡酰基奎宁酸	8.20	$C_{25}H_{24}O_{12}$	M + H	517.1346	517.1349	0.58
				M + Na	539.1165	539.1166	0.10
11	茵陈蒿灵 A	8.81	$C_{19}H_{24}O_4$	M + H	609.1819	609.1821	0.25
				M + Na	631.1639	631.1617	-3.40
12	4,5-O-二咖啡酰基奎宁酸	9.20	$C_{25}H_{24}O_{12}$	M + H	517.1346	517.1357	2.12
				M + Na	539.1165	539.1173	1.40
13	犹太蒿素	9.55	$C_{15}H_{20}O_4$	M + H	265.1440	265.1442	0.81
				M + Na	287.1259	287.1266	2.34

续表 1

编号	化合物名称	保留时间 (t/min)	分子式	M + X	质荷比(m/z)		偏差
					理论值	实验值	
14	卵南美菊素	11.20	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> O <sub>5</sub>	M + H	307.154 5	307.154 6	0.17
				M + Na	329.136 5	329.137 3	2.45
15	木犀草素	11.51	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	M + H	287.055 6	287.055 8	0.83
				M + Na	309.037 6	309.036 9	-2.27
16	茵陈色原酮	11.83	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	M + H	317.066 1	317.066 5	1.17
17	5,7,β,4-四羟基-3,7-二甲氧基黄酮 dimethoxyflavone	12.07	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	M + H	347.076 7	347.077 1	1.17
18	芹菜素	13.31	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	M + H	271.060 6	271.060 6	-0.18
19	泽兰内酯	13.45	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	M + H	249.149 1	249.149 2	0.52
				M + Na	271.131 0	271.130 7	-1.16
20	5,7,4-三羟基-6-甲氧基黄酮	13.73	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	M + H	301.071 2	301.072 0	2.61
				M + Na	323.053 2	323.053 2	0.13
21	5,7,4-三羟基-3,β-二甲氧基黄酮	14.23	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	M + H	331.081 8	331.081 9	0.07
				M + Na	353.063 7	353.063 8	0.22
22	槲皮素	14.74	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	M + H	303.050 5	303.051 9	4.69
				M + Na	325.032 5	325.032 8	0.92
23	猫眼草酚	15.08	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub>	M + H	361.092 3	361.092 6	0.71
				M + Na	383.074 3	383.073 7	-1.53
24	异泽兰黄素	16.27	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub>	M + H	345.097 4	345.098 2	0.23
				M + Na	367.079 4	367.079 2	-0.08
25	异秦皮素	16.67	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	M + H	223.133 4	223.133 9	2.15
				M + Na	245.115 4	245.116 9	0.61
26	獐芽菜苦素	17.06	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	M + H	375.129 1	375.128 4	-1.92
				M + Na	397.111 1	397.110 4	-1.68
27	5-羟基-6,7,β,4-四甲氧基黄酮	18.15	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>7</sub>	M + H	359.113 1	359.113 5	1.18
				M + Na	381.095 0	381.094 2	-2.16
28	青蒿素	18.96	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub>	M + H	389.123 6	389.123 4	-0.62
				M + Na	411.105 6	411.104 9	-1.67
29	木兰脂素	20.44	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>7</sub>	M + H	417.191 3	417.192 2	2.09
				M + Na	439.173 3	439.174 3	2.34
30	Artemisolide	22.61	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>	M + H	397.237 9	397.237 7	-0.46
				M + Na	419.219 8	419.220 1	0.72
31	骨碎补酮	22.90	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	M + H	251.201 1	251.200 6	-2.01
				M + Na	273.1830	273.183 1	0.37

注: 偏差 = (实验值 - 理论值) / 理论值 × 10<sup>6</sup>

### 3 结论

本实验首次运用 RRLC-TOFMS 技术对艾叶药材中的化学成分进行快速分离和鉴别,初步鉴别出 31 个化学成分,其中包括黄酮类、内酯类及其他成分。该方法在指纹图谱研究的基础上对色谱峰进一步明确化,为艾叶药理作用的进一步深入研究和资源的合理开发利用奠定了基础。

#### 【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 82.
- [2] 周峰, 秦路平, 连佳芳, 等. 艾叶的化学成分、生物活性和植物资源[J]. 天然药物, 2002, 18(2): 96-98.
- [3] 梅全喜, 高玉桥. 艾叶化学及药理研究进展[J]. 中成药, 2006, 28(7): 1030-1032.
- [4] 兰美兵, 余永莉, 李啸红. 贵州产艾叶挥发油的化学成分分析[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(8): 1305-1308.
- [5] 钱伟, 韩乐, 刘训红, 等. 野艾叶与艾叶的挥发性成分 HS-GC-MS 比较分析[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(7): 766-768.
- [6] 戴小军, 刘延庆, 梅全喜. 蒿属药用植物药理活性研究进展[J]. 中药材, 2005, 28(3): 243-247.
- [7] 吕磊, 张海, 赵亮, 等. RRLC-TOF/MS 快速鉴别中药淫羊藿中 43 种化学成分[J]. 第二军医大学学报, 2011, 32(3): 941-946.
- [8] 赵亮, 田文君, 吕磊. HPLC-TOF/MS 对中药扶正平消胶囊化学成分的鉴别[J]. 第二军医大学学报, 2012, 33(7): 770-779.
- [9] 王锦军, 黄兆文, 李瑶瑶. 艾叶化学成分的研究[J]. 药学服务与研究, 2008, 8(6): 465-466.
- [10] Tian F, Liu L, Dou DQ, et al. Chemical comparison of *Artemisia borealis* and three Chinese *Artemisia* plant[J]. J Chin Pharm Sci, 2007(16): 27-32.

- [11] 杨晓军 涂院海. 陕西艾叶化学成分的研究[J]. 天然产物研究与开发 2007 ( 19) : 402-403.
- [12] Lopes-Lutz D , Alviano DS , Alviano CS *et al.* Screening of chemical composition , antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia essential oils* [J]. *Phytochemistry* 2008( 69) : 1732-1738.
- [13] 吉 双 张予川 亓云鹏. 艾叶的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报 2009 26( 8) : 617-619.
- [14] Miron TL , Plaza M , Bahrim G *et al.* Chemical composition of bio-active pressurized extracts of Romanian aromatic plants [J]. *J Chromatogr A* 2011 , 1218( 30) : 4918-4927.
- [15] 高淑丽 刘丽华 张 阳 等. LC-MS/MS 法同时测定连翘叶中 4 种成分的含量[J]. 中国药房 2013 24( 11) : 1026-1028.  
[收稿日期] 2013-06-09 [修回日期] 2013-11-13  
[本文编辑] 李睿旻
- 
- ( 上接第 418 页)
- [11] Roberts JA , Kirkpatrick CM , Roberts MS , *et al.* First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis [J]. *Int J Antimicrob Agents* , 2010 , 35( 2) : 156-163.
- [12] Roberts JA , Roberts MS , Robertson TA , *et al.* Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—bolus versus continuous administration? [J]. *Crit Care Med* , 2009 , 37( 3) : 926-933.
- [13] Rafati MR , Rouini MR , Mojtahedzadeh M , *et al.* Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients [J]. *Int J Antimicrob Agents* , 2006 , 28( 2) : 122-127.
- [14] Reese AM , Frei CR , Burgess DS. Pharmacodynamics of intermittent and continuous infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms [J]. *Int J Antimicrob Agents* , 2005 , 26( 2) : 114-119.
- [15] 蔡 挺, 叶龙强. 3 种  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物延长及持续输注对产 ESBLs 细菌的药效学研究 [J]. 中华医院感染学杂志 , 2010 , 20( 14) : 2110-2113.
- [16] Li C , Kuti JL , Nightingale CH , *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection [J]. *J Antimicrob Chemother* , 2005 , 56( 2) : 388-395.
- [17] Zelenitsky SA , Ariano RE , Zhanel GG. Pharmacodynamics of empirical antibiotic monotherapies for an intensive care unit ( ICU ) population based on Canadian surveillance data [J]. *J Antimicrob Chemother* , 2011 , 66( 2) : 343-349.
- [18] Koomanachai P , Bulik CC , Kuti JL , *et al.* Pharmacodynamic modeling of intravenous antibiotics against gram-negative bacteria collected in the United States [J]. *Clin Ther* , 2010 , 32( 4) : 766-779.
- [19] Shea KM , Cheatham SC , Wack MF , *et al.* Steady - state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam administered by prolonged infusion in hospitalised patients [J]. *Int J Antimicrob Agents* , 2009 , 34( 5) : 429-433.
- [20] Cockerill F. Performance Standards for Antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement [M]. Colorado: Clinical and Laboratory Standards Institute , 2012.
- [21] Kim A , Kuti JL , Nicolau DP. Probability of pharmacodynamic target attainment with standard and prolonged-infusion antibiotic regimens for empiric therapy in adults with hospital-acquired pneumonia [J]. *Clin Ther* , 2009 , 31( 11) : 2765 - 2778.
- [22] Cheatham SC , Fleming MR , Healy DP , *et al.* Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients [J]. *Int J Antimicrob Agents* , 2013 , 41( 1) : 52-56.
- [23] Patel N , Scheetz MH , Drusano GL , *et al.* Identification of optimal renal dosage adjustments for traditional and extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing regimens in hospitalized patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother* , 2010 , 54( 1) : 460-465.
- [24] Roberts JA , Webb S , Paterson D , *et al.* A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics [J]. *Crit Care Med* , 2009 , 37( 6) : 2071-2078.
- [25] Grant EM , Kuti JL , Nicolau DP , *et al.* Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital [J]. *Pharmacotherapy* , 2002 , 22( 4) : 471 - 483.
- [26] Florea NR , Kotapati S , Kuti JL , *et al.* Cost analysis of continuous versus intermittent infusion of piperacillin-tazobactam: a time-motion study [J]. *Am J Health Syst Pharm* , 2003 , 60( 22) : 2321-2327.
- [27] Lodise TP , Jr , Lomaestro B , Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy [J]. *Clin Infect Dis* , 2007 , 44( 3) : 357-363.
- [28] Yost RJ , Cappelleddy DM. The retrospective cohort of extended-infusion piperacillin-tazobactam ( RECEIPT ) study: a multi-center study [J]. *Pharmacotherapy* , 2011 , 31( 8) : 767-775.
- [29] 叶龙强, 蔡 挺, 金雨虹, 等. 延长哌拉西林/他唑巴坦输注时间治疗革兰阴性杆菌感染的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志 , 2011 , 21( 16) : 3476-3479.
- [30] 黄永婵, 庞晓军. 延长哌拉西林他唑巴坦给药时间法治疗铜绿假单胞菌感染的临床研究 [J]. 广西医科大学学报 , 2012 , 29( 3) : 381-383.
- [31] Patel GW , Patel N , Lat A , *et al.* Outcomes of extended infusion piperacillin/tazobactam for documented Gram-negative infections [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis* , 2009 , 64( 2) : 236-240.
- [32] Xamplis RC , Itokazu GS , Glowacki RC , *et al.* Implementation of an extended-infusion piperacillin-tazobactam program at an urban teaching hospital [J]. *Am J Health Syst Pharm* , 2010 , 67( 8) : 622-628.
- [33] Heinrich LS , Tokumaru S , Clark NM , *et al.* Development and implementation of a piperacillin-tazobactam extended infusion guideline [J]. *J Pharm Pract* , 2011 , 24( 6) : 571-576.  
[收稿日期] 2013-07-21 [修回日期] 2013-12-02  
[本文编辑] 李睿旻