都可以减少对不确定度各分量的影响，为方法学建立提供科学指导。最终有效的提高检测结果的准确性和可靠性。

REFERENCES

[1] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS CL10. 检测和校准实验室能力认可准则在化学领域的应用说明[S]. 2012.

[2] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS CL01. 检测和校准实验室能力认可准则[S]. 2006.

[3] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS GL05. 测量不确定度要求的实施指南[S]. 2011.

[4] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS GL06. 化学分析中不确定度的评估指南[S]. 2006.

[5] YU Y Y, ZHANG Q Y, HUANG M, et al. Uncertainty evaluation of rebamipide concentration in human plasma by HPLC-MS/MS [J]. China Med Pharm(中国医药科学), 2013, 3(22): 42-45.

[6] ZHAO N P, WANG Z, ZHANG L, et al. Uncertainty evaluation in concentration determination of R-abeprazole in plasma by LC/MS/MS [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2014, 23(2): 210-214.

[7] YAN B, CAO G Y, LI K X, et al. Uncertainty evaluation for the determination of pinocembrin in human plasma and urine by LC-MS/MS and comparative analysis [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2014, 34(7): 1216-1222.

[8] CHEN J Q. Evaluation of measurement uncertainty for determination of five organochlorine pesticide residues in Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma by GC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(1): 95-99.

收稿日期：2015-02-26

UPLC-Q-TOF-MS 测定保健食品中非法添加的未知西地那非类物质

裘一婧，邹耀华(杭州市食品药品检验研究院，杭州 310015)

摘要：目的 建立超高效液相色谱四级杆飞行时间串联质谱法测定保健食品中非法添加的西地那非类成分。**方法** 采用 ZORBAX SB C_{18} 色谱柱(4.6 mm×150 mm，5 μm)，流动相：乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B)，梯度洗脱，采用 TOF-MS/MS 扫描模式检测。**结果** 样品中检测出西地那非类未知化合物，经 MSC 与 Chemispider 分析，分式子为 $C_{24}H_{34}N_6O_4S_2$。**结论** 该方法可以用于快速检测保健食品中非法添加的未知西地那非类物质。

关键词：超高效液相色谱四级杆飞行时间串联质谱；保健食品；非法添加；西地那非类物质

中图分类号：R917.101 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2015)08-1000-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.025

Determination of Illegal Added Unknown Sildenafil Substances in Health Care Products by UPLC-Q-TOF-MS

QIU Yijin, ZOU Yaohua(*Hangzhou Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310015, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a UPLC/Q-TOF-MS method for the detection of illegal added unknown sildenafil substances in health care products. **METHODS** ZORBAX SB C_{18} chromatographic column(4.6 mm×150 mm, 5 μm) was used. Mobile phase was acetonitrile(A)-0.1% formic acid solution(B) with the gradient elution. TOF and target MS/MS scanning mode was adopted. **RESULTS** The unknown sildenafil compound was found in samples. The fraction which analyzed by MSC and Chemispider was $C_{24}H_{34}N_6O_4S_2$. **CONCLUSION** This method can be used for rapid detection of unknown sildenafil substance which is illegally added in health care products.

KEY WORDS: UPLC-Q-TOF-MS; health care products; illegal added; sildenafil substances

近年来补肾壮阳类的保健食品一直占据着较大的市场，但有些保健品的生产极不规范，随意违规添加一些化学药物成分，主要以西地那非和他达拉非为主[1-3]。早在 2009 年国家食品药品监督管理局就发布了关于补肾壮阳类中成药非法添加 11 种 PDE_5 型抑制剂(那红地那非、红地那非、伐他那非、

作者简介：裘一婧，女，主管药师 Tel: 13634180011 E-mail: honeyqyj@163.com

羟基豪莫西地那非、西地那非、豪莫西地那非、氨基他达拉非、他达拉非、硫代艾地那非、伪伐地那非、那莫西地那非)的补充检验方法。一些保健食品生产商为了规避相关的检测，添加这些化合物的衍生物、副产物或对这些化合物做一些官能团上修饰，这些化学物质基本没有做过毒理学试验，对人体的危害很大。本试验首先采用高效液相色谱-二极管阵列检测器筛查上述 11 种化学药物，发现了与上述 11 种化学药物保留时间不一致的色谱峰，但其光谱与硫代艾地那非标准品完全一致，笔者怀疑其可能是违法添加的其他西地那非类化学物质，因此对其进行 UPLC-Q-TOF-MS 鉴定，结果确定其为西地那非类化学物质。本试验为相关部门制定检测标准提供一定的参考依据。

1 仪器与试剂

Agilent 1260 HPLC(带 DAD 检测器)、Agilent 1290 UPLC(带 Q-TOF 检测器)均购自美国 Agilent；USC-502 超声萃取仪(上海波龙电子设备有限公司)；AG204 电子天平(瑞士 METTLER)。

对照品那红地那非(批号：1591-080A3，含量：99.2%)、红地那非(批号：1218-018A12，含量：98.8%)、伐地那非(批号：1132-035A1，含量：99.2%)、羟基豪莫西地那非(批号：1199-001A1，含量：98.5%)、柠檬酸西地那非(批号：734006，含量：99.0%)、豪莫西地那非(批号：1220-030A3，含量：99.2%)、氨基他达拉非(批号：1638-004A2，含量：99.7%)、他达拉非(批号：1156-051A1，含量：99.7%)、硫代艾地那非(批号：1214-006A3，含量：99.5%)、伪伐地那非(批号：1217-011A2，含量：99.5%)、那莫西地那非(批号：1646-055A2，含量：99.9%)均购自 TLC 医药化工有限公司；贡尊玛咖(丽江贡尊商贸有限公司，批号：20121212，规格：每瓶 30 g)；甲醇、甲酸(国药集团化学试剂有限公司)均为分析纯；甲醇(Merk)、乙腈(Merk)为色谱纯；水为纯净水。

2 方法和结果

2.1 对照品溶液的制备

各取上述对照品约 3.0 mg 至 10 mL 量瓶中，加甲醇溶解并定容，摇匀，作为各对照品储备液。分别精密吸取对照品储备液 1.0 mL 混匀，作为对照品溶液。

2.2 供试品溶液的制备

取供试品 10 片，研细，称取 1 次最大服用量(2 片的重量)，置 50 mL 量瓶中，加甲醇适量，超声处理(功率 250 W，频率 40 kHz)20 min，放冷至室温，加甲醇稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

2.3 色谱图筛查

采用高效液相色谱-二极管阵列检测器筛查色谱图，检测条件参考国家食品药品监督管理局药品检验补充检验方法和检验项目批准件(编号：2009030)。结果见图 1。

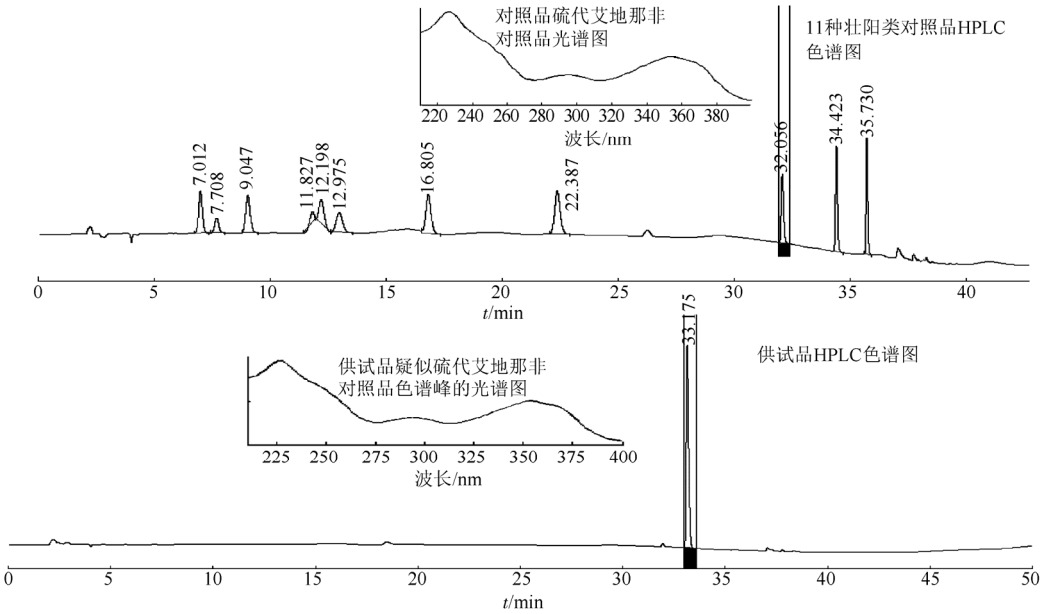

图 1 对照品和供试品的色谱、光谱图

Fig. 1 Chromatogram and spectrogram of reference substances and samples

由图 1 可见，供试品溶液中保留时间为 33.117 min 的物质与对照品溶液中保留时间为 32.056 min 的化合物(硫代艾地那非)光谱一致，通过混合进样排除了两者不是因为保留时间漂移造成的同一色谱峰，因此对这个未知成分采用 UPLC-Q-TOF-MS 鉴定。

2.4 未知化合物的鉴定

2.4.1 色谱条件 ZORBAX SB C_{18}(4.6 mm×150 mm，5 μm)；流动相：乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B)，梯度洗脱：0~20 min，10%→100%A；20~27 min，100%A；27~27.01 min，100%→10%A；27.01~30 min，10%A，平衡 3 min。流速：0.5 mL·min^{-1}；检测波长：230 nm；柱温：30 ℃；进样量：10 μL。

2.4.2 质谱条件 采用电喷雾正离子化方法检测。TOF-MS/MS 测定的毛细管电压：3 500 V；辅助气流量：10 L·min^{-1}；喷雾气压力：50 psi；辅助气温度：350 ℃；鞘气流量：11 L·min^{-1}；鞘气温度：350 ℃；喷嘴电压：500 V；碎片：120。

通过质谱确认该未知化合物的保留时间、峰面积以及加氢后的分子质量数为 535.216 3。结果见图 2。

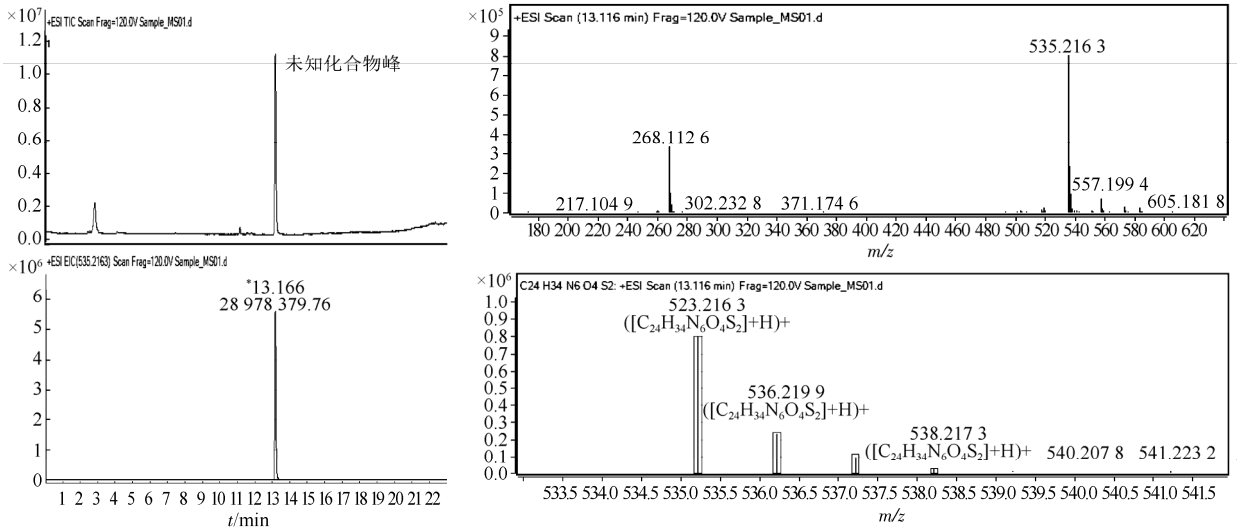

图 2 未知化合物的精确分子质量

Fig. 2 The exact molecular mass of unknown compounds

通过调节质谱电离电压，得到了未知化合物的特征离子，其 MS/MS 的 *m/z* 分别为 99.091 9，129.102 1，299.096 2，517.205 1，排除了其为硫代艾地那非的可能性。结果见图 3。

通过 MSC 与 Chemispider 对未知化合物进行分析，其可能的结构得分为 95.01，且 MS/MS 覆盖率 100%。通过对 MS/MS 的碎片离子进行分析，推测未知化合物可能为西地那非的同系物。结果见图 4~5。

3 讨论

UPLC-Q-TOF-MS 是高分辨质谱，适用于未知化合物的鉴定[4-7]，本试验通过 UPLC-Q-TOF-MS 高分辨质谱的分析，确认了此未知成分不是硫代艾地那非，利用 MS 与 MS/MS 确认分子式为 $C_{24}H_{34}N_4O_6S_2$，利用 MSC 与 Chemspider 查寻确认为西地那非类物质，此物质与羟基豪莫西地那非的 MS/MS 几乎完全相同。

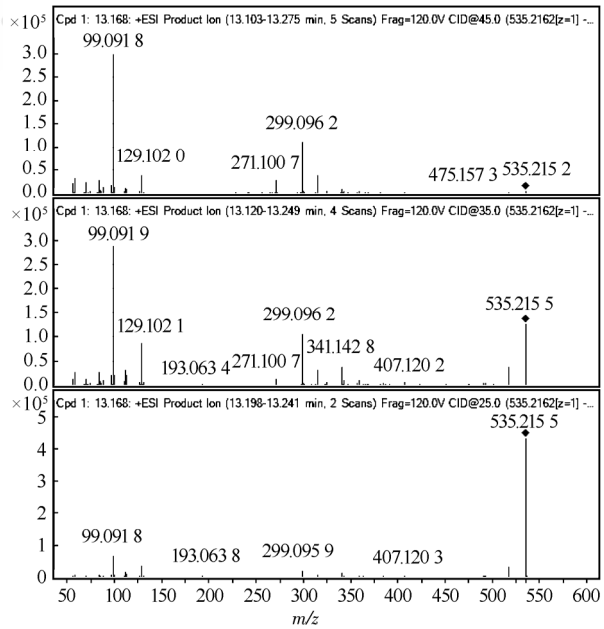

图 3 未知化合物的特征离子

Fig. 3 The characteristic ions of unknown compounds

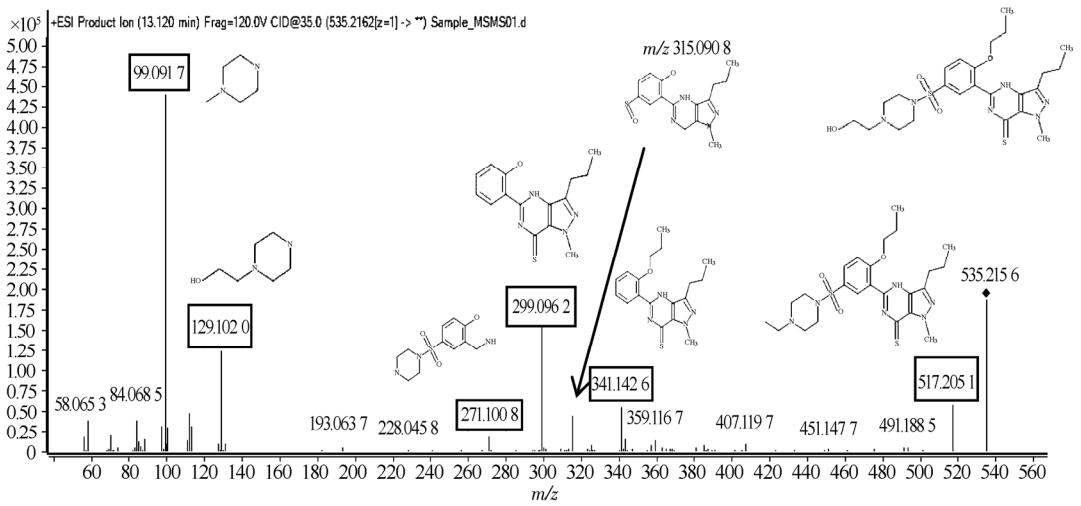

图 4 未知化合物可能的碎片离子结构

Fig. 4 Possible structures of fragment ions of unknown compounds

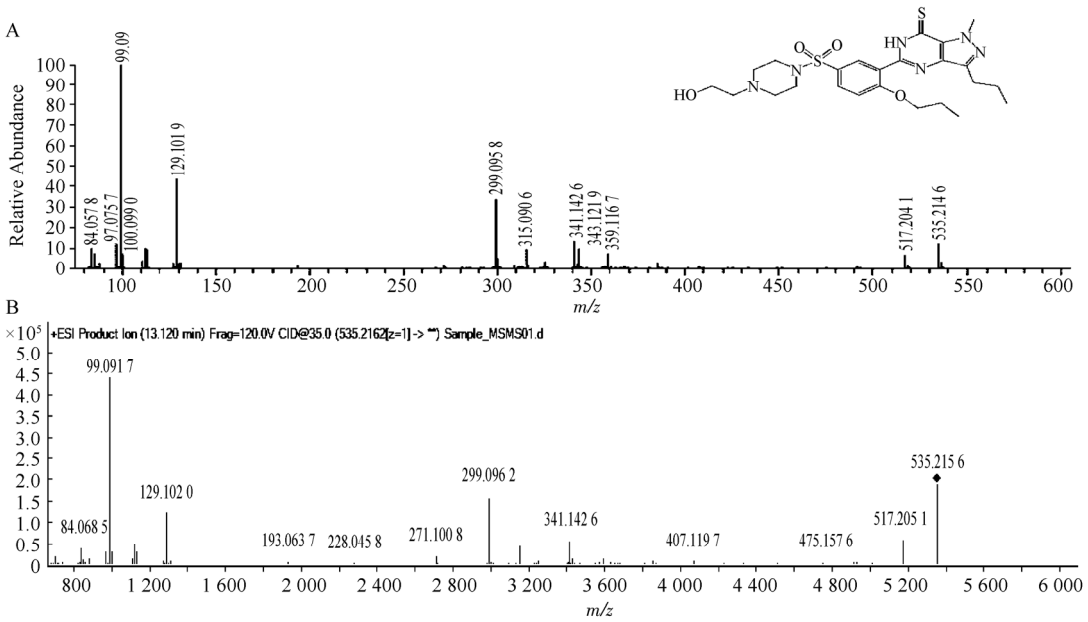

图 5 对照品与供试品碎片离子

A–羟基豪莫西地那非；B–供试品。

Fig. 5 Fragment ions of reference substance and sample

A–hydroxyhomsildenafil; B–sample.

本院在日常检测时发现 1 种保健食品中同时添加多种化学物质的现象时有发生，现在又发现这种在国家检测目录之外的化学物质，证明现在违法添加的现象十分普遍，因此需要建立更细致、更全面、更先进的检测方法，不仅要检测已知化合物，也应检测未知可疑的化学物质。

本实验建立了 UPLC-Q-TOF-MS 测定保健食品中非法添加的西地那非类成分的方法，笔者期待有更多的方法被开发出来，杜绝保健食品中违法添加的现象，以确保老百姓的用药安全。

REFERENCES

[1] LI H, CHEN X Q, DU G, et al. Detection of 11 sildenafil drugs in health food [J]. J Life Sci Instr(生命科学仪器), 2014, 12(3): 39-44.

[2] LI R, CHEN G B. Simultaneous determination of 11 phosphodiesterase-5 inhibitorsadded illegally in Chinese medicine preparationsfor invigorants by UPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2014, 34(5): 879-884.

[3] LI P, YANG J Y, ZHANG Y, et al. Research progress on

detection of sildenafil in health care food [J]. J Food Safe Qual (食品安全质量检测学报), 2012, 3(6): 705-709.

[4] LIU Y K, YU W W, BAI Y. Application of UPLC-ESI-Q-TOF-MS on chemical constitutents of *Cornus officinalis* [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(3): 226-230.

[5] REN W G, WU L B, JIANG X, et al. Analysis on crude and wine-processed *Siegesbeckia pubescenby* UPLC-Q-TOF/MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2014, 45(2): 181-187.

[6] SUN J, YU H, HU Q, et al. Identification of a new sildenafil analogue based on Q-TOF-MS [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2014, 49(4): 513-516.

[7] WU H X, WANG J J, HU K, et al. RRLC-QTOF applied to the impurities profile of lacosamide [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(5): 563-566.

收稿日期：2015-02-13

如何识别真正官方投稿网站的小技巧

不法分子自建虚假网站一年骗取上百万论文相关费用的新闻报道不胜枚举，本编辑部近期也接到作者反馈，在相似网站投稿后收到诈骗信息，为防止造成不必要的经济损失，现与您分享一些如何识别真正官方投稿网站的小技巧。

1 官网认证

现已有很多期刊为防止作者被骗而进行了官网认证。百度搜索期刊名称后，搜索项后面有“官网”蓝色标签的链接一般是真正官方网站；而链接中写明“官方网站”的并不一定是官网。值得注意的是，百度中的“推广链接”并不一定权威，因为宣传力度是根据所付的价格而定的。并且还要注意链接词条与您的搜索词条是否高度一致，如：“中国现代应用药学”与“中国现代药物应用”，其实是两本刊物。

2 域名识别

计算机域名是由一串用点分隔的名字组成的 Internet 上某一台计算机或计算机组的名称，用于在数据传输时标识计算机的电子方位。主要看网址的“黑色部分”，包括域名主体和域名后缀。杂志社官网的域名后缀一般为“.com”、“.cn”、“.net.cn”、“.net”、“.org”、“.edu”等，域名主体一般与刊名相关，为英文刊名首字母、刊名拼音首字母、刊名的部分简写、主办单位名加期刊名首字母等。如本刊网址(图 1)，“chinjmap”为域名主体，“.com”为域名后缀。

图 1 中国现代应用药学杂志社网址

3 ICP 备案号查询

根据中华人民共和国国务院令第 291 号《中华人民共和国电信条例》、第 292 号《互联网信息服务管理办法》(简称 ICP 管理办法)，国家对提供互联网信息服务的 ICP 实行许可证制度。经营性网站必须办理 ICP 证，否则属于非法经营。作者可根据网站域名到“工业和信息化部 ICP/IP 地址/域名信息备案管理系统”(http://www.miitbeian.gov.cn/publish/query/indexFirst.action)，点击左上角“备案信息查询”，输入“网站域名”核实，虚假投稿网站查询结果为无相关信息，而真实网站域名查询结果如图 2。

序号	主办单位名称	主办单位性质	网站备案/许可证号	网站名称	网站首页网址	审核时间	详细信息
1	中国现代应用药学杂志社	事业单位	浙ICP备12047155号-1	中国现代应用药学	www.chinjmap.com	2015-05-08	详细

图 2 中国现代应用药学杂志社网址

4 勿信绿色通道

在职称评定需要一定发文量的硬杠杆环境下，滋生出许多代发论文、论文买卖等行为，网上也不乏此类信息，如“360 期刊网”、“诚信论文网”、“知方期刊网”等都提供了相关服务，服务看似做的十分到家，还承诺发表成功率 100%；当输入目标刊物名的时候，也会有很多“加急绿色通道”、“1~3 天审稿 1~3 个月录用[代发]”等诱人字样。但广大作者须谨慎，提高防范意识，切勿掉入论文诈骗的圈套。