

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 7 月 19 日 (19.07.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/130132 A1

(51) 国际专利分类号:
G01N 24/08 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/071808

(22) 国际申请日: 2018 年 1 月 8 日 (08.01.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710025922.1 2017 年 1 月 13 日 (13.01.2017) CN

(71) 申请人: 厦门大学 (XIAMEN UNIVERSITY) [CN/
CN]; 中国福建省厦门市思明区思明南路
422 号, Fujian 361000 (CN)。

(72) 发明人: 林雁勤 (LIN, Yanqin); 中国福建省厦
门市厦门大学电子科学系, Fujian 361005 (CN)。

曾庆 (ZENG, Qing); 中国福建省厦门市厦
门大学电子科学系, Fujian 361000 (CN)。 陈金
永 (CHEN, Jinyong); 中国福建省厦门市厦
门大学电子科学系, Fujian 361000 (CN)。 陈忠
(CHEN, Zhong); 中国福建省厦门市厦
门大学电子科学系, Fujian 361000 (CN)。

(74) 代理人: 厦门市首创君合专利事务所有
限公司 (SHOCHUANG JUNHE PATENT AGENT
CO., LTD. XIAMEN); 中国福建省厦门市思
明区软件园二期望海路 23 号之三 606
室, Fujian 361012 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

(54) Title: NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE MULTIDIMENSIONAL SPECTRUM METHOD FOR MEASURING HYDROGEN-HYDROGEN COUPLING CONSTANTS OF A PLURALITY OF COUPLING NETWORKS

(54) 发明名称: 测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法

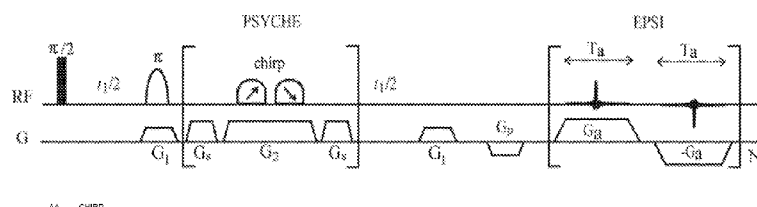


图 1

(57) Abstract: A nuclear magnetic resonance multidimensional spectrum method for simultaneously measuring hydrogen-hydrogen coupling constants of a plurality of coupling networks, the method comprising: firstly applying a 90-degree hard pulse to rotate a magnetization vector from the Z direction to the XY plane; after the time of $t_1/2$, applying a selective 180-degree soft pulse, and simultaneously applying a Z-direction magnetic field gradient, so that the selective 180-degree soft pulse excites different nuclei in different spatial locations; then applying a psyche module, and applying two gradients having the same strength and the same direction to both sides of the psyche module to disperse the phase of an unwanted signal; and then after the time of $t_1/2$, using an EPSI sampling module to simultaneously acquire chemical shift information and spatial location information. In this way, the couplings of other nuclei and the nuclei excited by the 180-degree soft pulse in the same layer can be obtained in different layers, and these couplings show the split peaks in indirect dimensions; and a corresponding J coupling constant can be measured from these split peaks.

(57) 摘要: 一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法, 首先施加一个 90 度硬脉冲将磁化矢量从 Z 方向旋转到 XY 平面; 在经历 $t_1/2$ 时间后, 施加一个选择性 180 度软脉冲, 同时施加一个 Z 方向的磁场梯度, 这样该选择性 180 度软脉冲在不同的空间位置激发不同的核; 然后施加 PSYCHE 模块, 在 PSYCHE 模块两边施加强度相同、方向相同的梯度用于对不需要的信号进行散相; 然后再经历 $t_1/2$ 时间后, 采用 EPSI 采样模块, 同时获取化学位移信息和空间位置信息。这样在不同层可以得到其他核和在同一层 180 度软脉冲所激发到的核的耦合, 这些耦合会在间接维表现出裂峰; 对应的 J 耦合常数就可以从这些裂峰中进行测量。

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法

技术领域

本发明涉及核磁共振多维谱方法，尤其涉及一种可准确测量分子中多个耦合网络的氢-氢 J 耦合常数的核磁共振多维谱的方法。

背景技术

自旋核和自旋核之间的相互作用是核磁共振谱图中的一个主要信息，其在分子结构分析中具有重要的作用。其中，氢-氢间的三键J耦合，因为其耦合常数与由三键所形成的二面角有关，所以被广泛用于分子构象的研究。然而，氢-氢之间的耦合常数却常常因为狭窄的化学位移分布、复杂的裂峰模式以及较大的谱峰线宽而淹没在核磁共振一维谱当中。英国的Davy Sinnaeve提出一种PSYCHEDELIC方法(Sinnaeve D, Foroozandeh M, Nilsson M, Morris GA. A General Method for Extracting Individual Coupling Constants from Crowded ^1H NMR Spectra. Angew Chem Int Ed Engl. 2015, 55:1090-1093)，可用于解析某个感兴趣氢原子的J耦合网络，并测量与该氢原子相关的所有J耦合常数，从而极大的方便了氢-氢J耦合常数的测量。但是，这个方法一次只能测量一个选定核的耦合网络中的耦合常数。如果要测量多个耦合网络中的耦合常数，就要进行多次实验。

发明内容

本发明的目的在于提供一种简单方便的核磁共振方法。使用该方法可以解析分子中多个耦合网络的氢-氢 J 耦合关系，并测量氢-氢 J 耦合常数。

为了解决上述的技术问题，本发明提供的一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法，主要步骤为：

- 1) 采集样品的核磁共振一维谱；
- 2) 测量样品的 90 度硬脉冲的脉冲宽度；
- 3) 确定需要分析的氢谱的范围；
- 4) 以需要分析的氢谱的范围的中心频率作为软脉冲的激发中心，根据要分析

的氢谱的谱峰间隔确定软脉冲宽度，测量样品的 180 度软脉冲的功率；

30 5) 确定空间编码梯度 G_1 ，要满足 $\gamma * G_1 * L > SW1D$ ，其中 γ 是氢核的旋磁比， L 是样品的可检测长度， $SW1D$ 是样品一维氢谱的谱宽；

6) 确定相干选择梯度 G_s 的大小；

7) 确定梯度 G_2 ，要满足 $\gamma * G_2 * L > SW1D$ ；

8) 确定小角度翻转的 chirp 脉冲的扫频范围 pbw ，要满足 $pbw > \gamma * G_2 * L$ ；

35 9) 确定小角度翻转的 chirp 脉冲的翻转角度 β 和持续时间，测量角度 β 对应的 chirp 脉冲功率，两个 chirp 脉冲的扫频方向相反；

10) 确定梯度 G_a ，要满足 $\gamma * G_a * L \leq SW$ ，其中 SW 是采样频率，并且要满足 $\gamma * G_a * L > SW1D$ ；

40 11) 确定梯度 G_p ， G_p 是用来使回波中心位于采样窗口的中心，其等于正的采样梯度 G_a 的面积的一半，且与之符号相反；

12) 根据样品一维氢谱的谱宽确定采样窗口的持续时间 T_a ，要满足 $1/(2 * T_a) \geq SW1D$ ；

13) 确定间接维采样点数 n_i 和采样窗口的循环次数 N ；

45 14) 使用所测的 90 度硬脉冲作为脉冲序列的激发脉冲，在经历 $t_1/2$ 时间后，施加 180 度软脉冲和梯度 G_1 ，然后施加 PSYCHE 模块，再经历 $t_1/2$ 时间后，施加梯度 G_1 和 G_p ，然后使用 EPSI 模块循环 N 次采集核磁共振波谱信号；

50 所述 PSYCHE 模块包括两个相干选择梯度 G_s 以及设置于两个相干梯度 G_s 之间的梯度 G_2 、以及两个扫频方向相反的小角度翻转的 chirp 脉冲；所述 EPSI 模块包括包括正负切换的梯度 G_a 和 $-G_a$ ，并在施加梯度的同时进行采样，其在一个梯度下的采样时间为 T_a 。

作为优选所述的间接维采样点数 n_i 要根据间接维所需的数字分辨率来确定， $n_i = SW1 / v_1$ ，其中 v_1 是间接维数字分辨率， $SW1$ 是间接维谱宽。

作为优选所述的采样窗口的循环次数 N 要根据直接维所需的数字分辨率来确定， $N = SW1D / v_2$ ，其中 v_2 是直接维数字分辨率。

55 作为优选所述的 chirp 脉冲的翻转角度 β 要根据所需的谱图信噪比和干净度来确定， β 越大，信噪比越好，但杂峰增强，一般 β 设为 $15^\circ \sim 20^\circ$ 。

本发明提供一种用于测量分子中多个耦合网络的耦合常数的核磁共振方

法，通过在 90 度激发脉冲之后，在间接维 t_1 中间使用一个和磁场梯度同时施加的 180 度软脉冲，然后施加一对扫描方向相反的小角度 chirp 脉冲并同时施加一个
60 磁场梯度，在这对 chirp 脉冲两侧施加磁场梯度用于选择相干路径，从而解析感兴趣的多个耦合网络，并测量与之相关的所有 J 耦合常数。

附图说明

图 1 为测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振二维谱方法的脉冲序
65 列图。

图 2 为溴代正丁烷的核磁共振一维谱。

图 3 为对应于 H2 的耦合网络的核磁共振二维谱。

图 4 为对应于 H3 的耦合网络的核磁共振二维谱。

图 5 为对应于 H4 的耦合网络的核磁共振二维谱。

70

具体实施方式

下文结合附图和实施例，对本发明做进一步说明：

一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法，主要步骤为：

- 75
- 1) 采集样品的核磁共振一维谱；
 - 2) 测量样品的 90 度硬脉冲的脉冲宽度；
 - 3) 确定需要分析的氢谱的范围；
 - 4) 以需要分析的氢谱的范围的中心频率作为软脉冲的激发中心，根据要分析的氢谱的谱峰间隔确定软脉冲宽度，测量样品的 180 度软脉冲的功率；
 - 80 5) 确定空间编码梯度 G_1 ，要满足 $\gamma * G_1 * L > SW1D$ ，其中 γ 是氢核的旋磁比， L 是样品的可检测长度， $SW1D$ 是样品一维氢谱的谱宽；
 - 6) 确定相干选择梯度 G_s 的大小；
 - 7) 确定梯度 G_2 ，要满足 $\gamma * G_2 * L > SW1D$ ；
 - 8) 确定小角度翻转的 chirp 脉冲的扫频范围 pbw ，要满足 $pbw > \gamma * G_2 * L$ ；
 - 85 9) 确定小角度翻转的 chirp 脉冲的翻转角度 β 和持续时间，测量角度 β 对应

的 chirp 脉冲功率，两个 chirp 脉冲的扫频方向相反；

10) 确定梯度 G_a ，要满足 $\gamma * G_a * L \leq SW$ ，其中 SW 是采样频率，并且要满足 $\gamma * G_a * L \gg SW1D$ ；

11) 确定梯度 G_p ， G_p 是用来使回波中心位于采样窗口的中心，其等于正的采样
90 梯度 G_a 的面积的一半，且与之符号相反；

12) 根据样品一维氢谱的谱宽确定采样窗口的持续时间 T_a ，要满足 $1/(2 * T_a) \geq SW1D$ ；

13) 确定间接维采样点数 n_i 和采样窗口的循环次数 N ；

14) 使用所测的 90 度硬脉冲作为脉冲序列的激发脉冲，在经历 $t_1/2$ 时间后，
95 施加 180 度软脉冲和梯度 G_1 ，然后施加 PSYCHE 模块，再经历 $t_1/2$ 时间后，施加
梯度 G_1 和 G_p ，然后使用 EPSI 模块循环 N 次采集核磁共振波谱信号；

解析各核磁共振波谱信号，即可测量与之相关的所有 J 耦合常数。

所述 PSYCHE 模块包括两个相干选择梯度 G_s 以及设置于两个相干梯度 G_s 之间的
梯度 G_z 、以及两个扫频方向相反的小角度翻转的 chirp 脉冲；所述 EPSI 模块包
100 括包括正负切换的梯度 G_a 和 $-G_a$ ，并在施加梯度的同时进行采样，其在一个梯度
下的采样时间为 T_a 。

所述的间接维采样点数 n_i 要根据间接维所需的数字分辨率来确定， $n_i = SW1 / v_1$ ，
其中 v_1 是间接维数字分辨率， $SW1$ 是间接维谱宽。

所述的采样窗口的循环次数 N 要根据直接维所需的数字分辨率来确定，
105 $N = SW1D / v_2$ ，其中 v_2 是直接维数字分辨率。

所述的 chirp 脉冲的翻转角度 β 要根据所需的谱图信噪比和干净度来确定，
 β 越大，信噪比越好，但杂峰增强，一般 β 设为 $15^\circ \sim 20^\circ$ 。

根据上述的方法进行具体的操作如下：

本实施例使用配备三维梯度场的 Varian 500 MHz 核磁共振谱仪，样品为 1
110 mol/L 溴代正丁烷溶于氘代氯仿的溶液，使用的是如图 1 所示的脉冲序列。

步骤一：采集一张样品的核磁共振一维氢谱，如图 2 所示；

步骤二：测量样品的 90 度硬脉冲宽带，为 $13.1 \mu s$ ；

步骤三：确定需要分析的氢核的范围，这里我们选择处于 0.8ppm 到 1.9ppm

的氢核为需要分析的对象；

115 步骤四：设置 180 度软脉冲的激发中心为 1.35ppm，脉冲宽度为 11ms（对应激发带宽约为 140Hz）。测得 180 度软脉冲功率为 18dB；

步骤五：设置梯度 G_1 为 0.13 G/cm；

步骤六：设置梯度 G_s 为 15 G/cm；

步骤七：设置梯度 G_2 为 3.77G/cm；

120 步骤八：设置 chirp 脉冲的扫描频率范围为 25kHz；

步骤九：设置 chirp 脉冲的翻转角度为 15° ，持续时间为 15ms，测得此翻转角度对应的功率为 8dB。

步骤十：设置梯度 G_a 为 37.73 G/cm；

步骤十一：设置梯度 G_p 为 9.43 G/cm；

125 步骤十二：设置采样窗口的持续时间 T_a 为 250 μ s；

步骤十三：设置间接维采样点数 n_i 为 32 和采样窗口的循环次数 N 为 400。

步骤十四：使用所测的 90 度硬脉冲作为脉冲序列的激发脉冲，在经历 $t_1/2$ 时间后，施加 180 度软脉冲和梯度 G_1 ，然后施加 PSYCHE 模块，再经历 $t_1/2$ 时间后，施加梯度 G_1 和 G_p ，然后使用 EPSI 模块循环 N 次采集核磁共振波谱信号。

130 完成实验后，对于每个 t_1 ，我们把每个正梯度下采集的数据分离出来排成二维矩阵，这样就得到三维数据，然后进行三维傅里叶变换，再取出特定层面对应的二维谱，我们可以得到分别对应三个氢的耦合网络的二维谱，然后分别测出它们的 J 耦合常数。

对于图 3，我们得到对应于 H2 的耦合网络的二维谱。由图 3 我们可以得 H2
135 到和 H1，H3 的 J 耦合关系，测得 J 耦合常数分别为 6.9Hz 和 7.5Hz。

对于图 4，我们得到对应于 H3 的耦合网络的二维谱。由图 4 我们可以得到 H3 和 H2，H4 的 J 耦合关系，测得 J 耦合常数分别为 7.5Hz 和 7.5Hz。

对于图 5，我们得到对应于 H4 的耦合网络的二维谱。由图 5 我们可以得到 H4 和 H3 的 J 耦合关系，测得 J 耦合常数为 7.5Hz。

140 综上所述，本发明提供一种用于测量分子中多个耦合网络的氢-氢 J 耦合常

数的核磁共振方法，方便快捷，将会在化合物结构解析中得到广泛的应用。

以上所述，仅为本发明较佳实施例而已，故不能依此限定本发明实施的范围，即依本发明专利范围及说明书内容所作的等效变化与修饰，皆应仍属本发明涵盖的范围内。

145 工业实用性

本发明一种用于测量分子中多个耦合网络的耦合常数的核磁共振方法，通过在 90 度激发脉冲之后，在间接维 t_1 中间使用一个和磁场梯度同时施加的 180 度软脉冲，然后施加一对扫描方向相反的小角度 chirp 脉冲并同时施加一个磁场梯度，在这对 chirp 脉冲两侧施加磁场梯度用于选择相干路径，从而解析感兴趣的多个耦合网络，并测量与之相关的所有 J 耦合常数。方便快捷，可以在化合物结构解析中得到广泛的应用。

150

权利要求书

1. 一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法, 其特征在于包括以下步骤:

- 1) 采集样品的核磁共振一维谱;
- 5 2) 测量样品的 90 度硬脉冲的脉冲宽度;
- 3) 确定需要分析的氢谱的范围;
- 4) 以需要分析的氢谱的范围的中心频率作为软脉冲的激发中心, 根据要分析的氢谱的谱峰间隔确定软脉冲宽度, 测量样品的 180 度软脉冲的功率;
- 5) 确定空间编码梯度 G_1 , 要满足 $\gamma * G_1 * L > SW1D$, 其中 γ 是氢核的旋磁比, L 是样品的可检测长度, $SW1D$ 是样品一维氢谱的谱宽;
- 10 6) 确定相干选择梯度 G_s 的大小;
- 7) 确定梯度 G_2 , 要满足 $\gamma * G_2 * L > SW1D$;
- 8) 确定小角度翻转的 chirp 脉冲的扫频范围 pbw , 要满足 $pbw > \gamma * G_2 * L$;
- 9) 确定小角度翻转的 chirp 脉冲的翻转角度 β 和持续时间, 测量角度 β 对
- 15 应的 chirp 脉冲功率, 两个 chirp 脉冲的扫频方向相反;
- 10) 确定梯度 G_a , 要满足 $\gamma * G_a * L \leq SW$, 其中 SW 是采样频率, 并且要满足 $\gamma * G_a * L >> SW1D$;
- 11) 确定梯度 G_p , G_p 是用来使回波中心位于采样窗口的中心, 其等于正的采样梯度 G_a 的面积的一半, 且与之符号相反;
- 20 12) 根据样品一维氢谱的谱宽确定采样窗口的持续时间 T_a , 要满足 $1/(2 * T_a) \geq SW1D$;
- 13) 确定间接维采样点数 n_i 和采样窗口的循环次数 N ;
- 14) 使用所测的 90 度硬脉冲作为脉冲序列的激发脉冲, 在经历 $t_1/2$ 时间后, 施加 180 度软脉冲和梯度 G_1 , 然后施加 PSYCHE 模块, 再经历 $t_1/2$ 时间后, 施加
- 25 梯度 G_1 和 G_p , 然后使用 EPSI 模块循环 N 次采集核磁共振波谱信号;

所述 PSYCHE 模块包括两个相干选择梯度 G_s 以及设置于两个相干梯度 G_s 之间的梯度 G_2 、以及两个扫频方向相反的小角度翻转的 chirp 脉冲;

所述 EPSI 模块包括包括正负切换的梯度 G_a 和 $-G_a$, 并在施加梯度的同时进行采样, 其在一个梯度下的采样时间为 T_a 。

30 2. 根据权利要求 1 所述的一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法, 其特征在于: 所述间接维采样点数 n_i 是根据间接维所需的数字分辨率来确定的, $n_i = SW1 / v_1$, 其中 v_1 是间接维数字分辨率, $SW1$ 是间接维谱宽。

35 3. 根据权利要求 1 所述的一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法, 其特征在于: 所述采样窗口的循环次数 N 是根据直接维所需的数字分辨率来确定的, $N = SW1D / v_2$, 其中 v_2 是直接维数字分辨率。

4. 根据权利要求 1 所述的一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法, 其特征在于: 所述 chirp 脉冲的翻转角度 β 是根据所需的谱图信噪比和干净度来确定的, β 设为 $15^\circ \sim 20^\circ$

40 5. 一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法, 其特征在于包括以下步骤:

1) 采集样品的核磁共振一维谱;

2) 测量样品的 90 度硬脉冲的脉冲宽度;

3) 确定需要分析的氢谱的范围;

45 4) 以需要分析的氢谱的范围的中心频率作为软脉冲的激发中心, 根据要分析的氢谱的谱峰间隔确定软脉冲宽度, 测量样品的 180 度软脉冲的功率;

5) 确定空间编码梯度 G_1 , 要满足 $\gamma * G_1 * L > SW1D$, 其中 γ 是氢核的旋磁比, L 是样品的可检测长度, $SW1D$ 是样品一维氢谱的谱宽;

6) 确定相干选择梯度 G_s 的大小;

50 7) 确定梯度 G_2 , 要满足 $\gamma * G_2 * L > SW1D$;

8) 确定小角度翻转的 chirp 脉冲的扫频范围 pbw , 要满足 $pbw > \gamma * G_2 * L$;

9) 确定小角度翻转的 chirp 脉冲的翻转角度 β 和持续时间, 测量角度 β 对应的 chirp 脉冲功率, 两个 chirp 脉冲的扫频方向相反;

10) 确定梯度 G_a , 要满足 $\gamma * G_a * L \leq SW$, 其中 SW 是采样频率, 并且要满足 $\gamma * G_a * L >> SW1D$;

11) 确定梯度 G_p , G_p 是用来使回波中心位于采样窗口的中心, 其等于正的采样梯度 G_a 的面积的一半, 且与之符号相反;

12) 根据样品一维氢谱的谱宽确定采样窗口的持续时间 T_a , 要满足 $1 / (2 * T_a) \geq SW1D$;

- 60 13) 确定间接维采样点数 n_i 和采样窗口的循环次数 N ;
- 14) 使用所测的 90 度硬脉冲作为脉冲序列的激发脉冲, 在经历 $t_1/2$ 时间后, 施加 180 度软脉冲和梯度 G_1 , 然后施加 PSYCHE 模块, 再经历 $t_1/2$ 时间后, 施加梯度 G_1 和 G_p , 然后使用 EPSI 模块循环 N 次采集核磁共振波谱信号;
- 解析各核磁共振波谱信号, 即可测量与之相关的所有 J 耦合常数。
- 65 6. 根据权利要求 5 所述的一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法, 其特征在于: 所述 PSYCHE 模块包括两个相干选择梯度 G_s 以及设置于两个相干梯度 G_s 之间的梯度 G_2 、以及两个扫频方向相反的小角度翻转的 chirp 脉冲;
- 所述 EPSI 模块包括包括正负切换的梯度 G_a 和 $-G_a$, 并在施加梯度的同时进行采样, 其在一个梯度下的采样时间为 T_a 。
- 70 7. 根据权利要求 5 所述的一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法, 其特征在于: 所述间接维采样点数 n_i 是根据间接维所需的数字分辨率来确定的, $n_i = SW1 / v_1$, 其中 v_1 是间接维数字分辨率, $SW1$ 是间接维谱宽。
- 75 8. 根据权利要求 5 所述的一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法, 其特征在于: 所述采样窗口的循环次数 N 是根据直接维所需的数字分辨率来确定的, $N = SW1D / v_2$, 其中 v_2 是直接维数字分辨率。
9. 根据权利要求 5 所述的一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法, 其特征在于: 所述 chirp 脉冲的翻转角度 β 是根据所需的谱图信噪比和干净度来确定的, β 设为 $15^\circ \sim 20^\circ$ 。
- 80 10. 根据权利要求 5 所述的一种同时测量多个耦合网络的氢-氢耦合常数的核磁共振多维谱方法, 其特征在于: 所述解析各核磁共振波谱信号, 是对于每个 t_1 , 将每个正梯度下采集的数据分离出来排成二维矩阵, 得到三维数据; 进行三维傅里叶变换, 取出特定层面对应的二维谱, 得到分别对应三个氢的耦合网络的二维谱, 即可分别测出它们的 J 耦合常数。
- 85

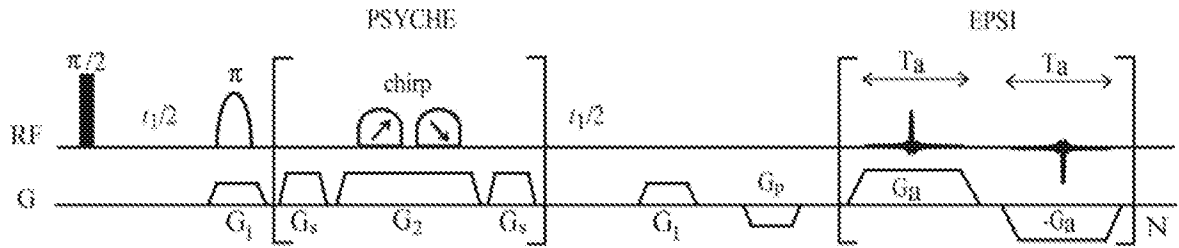


图 1

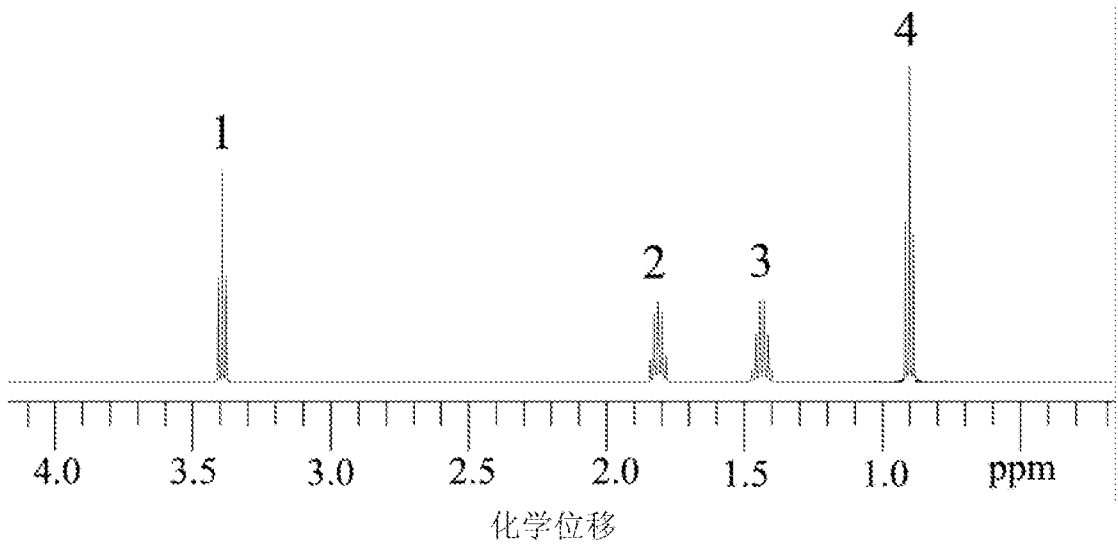


图 2

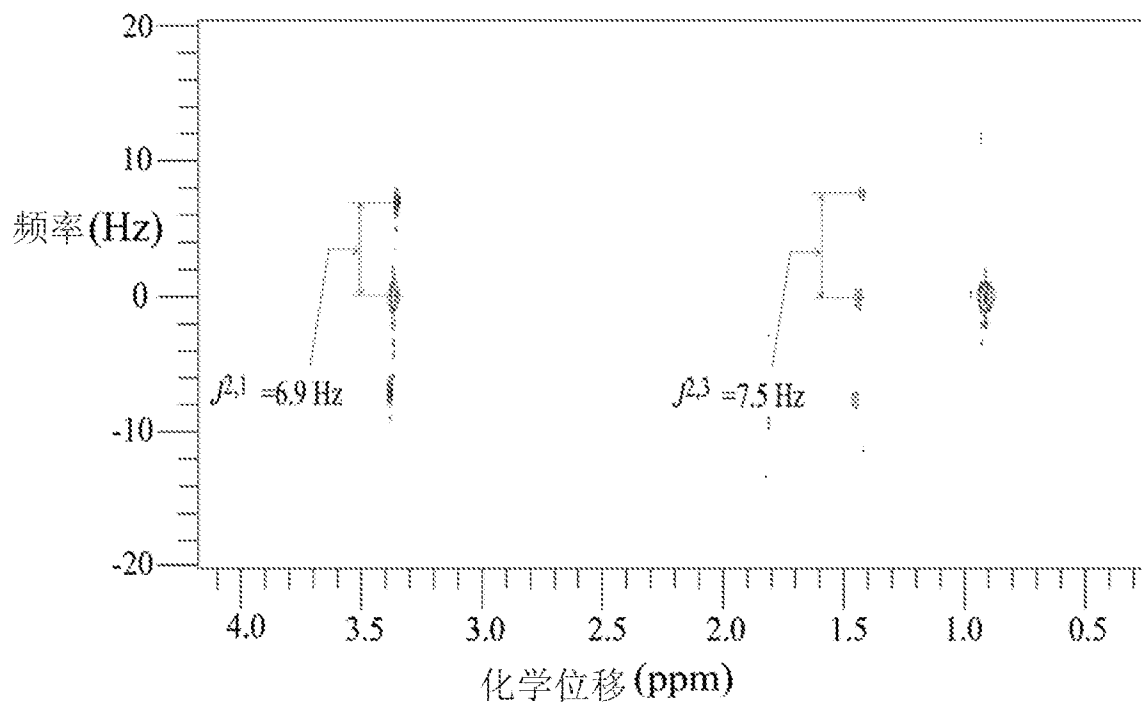


图 3

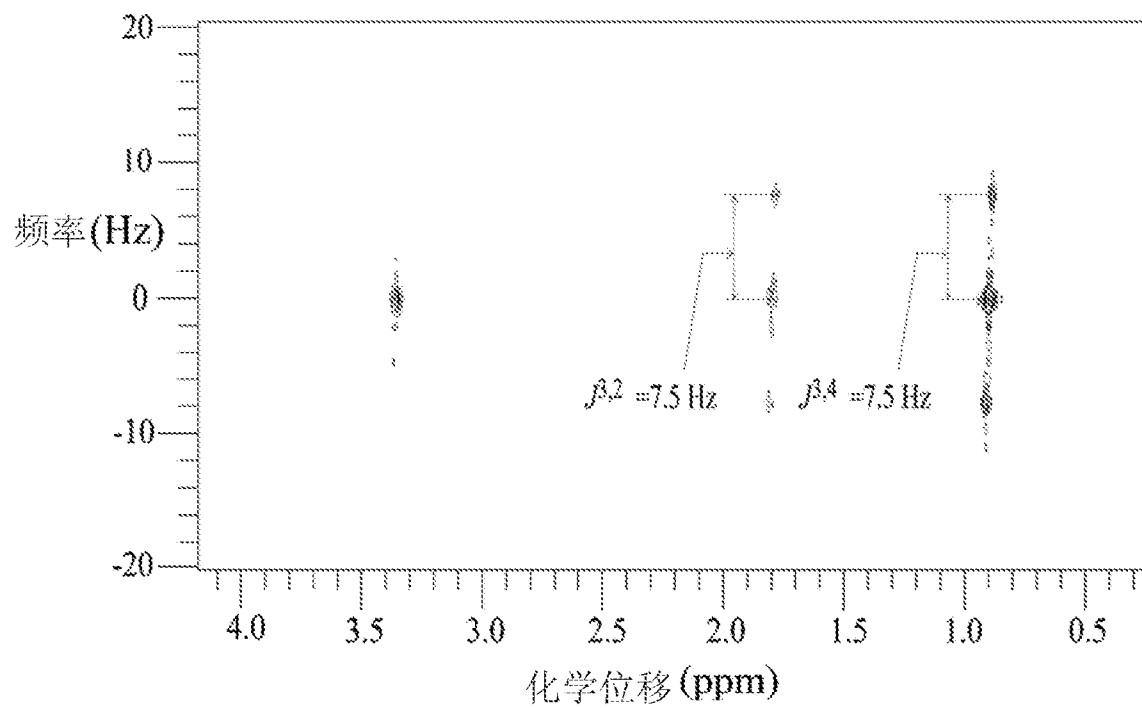


图 4

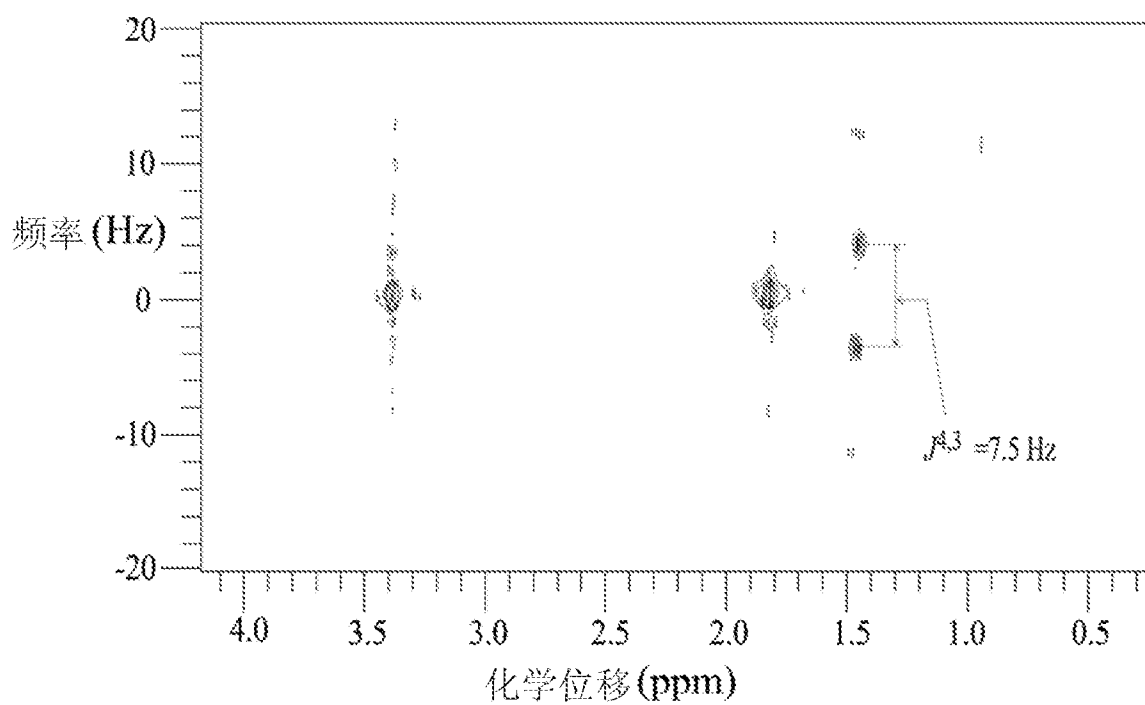


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/071808

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 24/08 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 24/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC: 耦合网络, 氢-氢耦合常数, 核磁共振, 多维谱, 90 度, 硬脉冲, 磁化矢量, 旋转, XY 平面, 180 度, 软脉冲, Z 方向, 磁场梯度, 散相, 化学位移, 空间位置, 不同层, 裂峰, J 耦合常数, nuclear, magnetic, resonance, multi-spectral, hydrogen-hydrogen, coupling, constant, network, NMR, gradient

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 106706694 A (XIAMEN UNIVERSITY) 24 May 2017 (24.05.2017), claims 1-4, and description, paragraphs [0003]-[0069]	1-10
A	CN 105092629 A (XIAMEN UNIVERSITY) 25 November 2015 (25.11.2015), description, paragraphs [0002]-[0046], and figures 1-6	1-10
A	CN 106093099 A (XIAMEN UNIVERSITY) 09 November 2016 (09.11.2016), entire document	1-10
A	CN 103885013 A (XIAMEN UNIVERSITY) 25 June 2014 (25.06.2014), entire document	1-10
A	CN 104237820 A (XIAMEN UNIVERSITY) 24 December 2014 (24.12.2014), entire document	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 12 February 2018	Date of mailing of the international search report 23 March 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Bo Telephone No. (86-10) 53962619

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/071808

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4769604 A (INSTRUMENTARIUM CORP.) 06 September 1988 (06.09.1988), entire document	1-10
A	US 4703270 A (THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA) 27 October 1987 (27.10.1987), entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/071808

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106706694 A	24 May 2017	CN 106706694 B	02 January 2018
CN 105092629 A	25 November 2015	CN 105092629 B	05 April 2017
CN 106093099 A	09 November 2016	None	
CN 103885013 A	25 June 2014	CN 103885013 B	18 May 2016
CN 104237820 A	24 December 2014	CN 104237820 B	31 October 2017
US 4769604 A	06 September 1988	DE 3539991 A1	17 July 1986
		FI 845049 A	21 June 1986
		JP S61155741 A	15 July 1986
US 4703270 A	27 October 1987	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/071808

A. 主题的分类 G01N 24/08 (2006.01) i 按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类																										
B. 检索领域 检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号) G01N24/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用)) CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC: 耦合网络, 氢-氢耦合常数, 核磁共振, 多维谱, 90度, 硬脉冲, 磁化矢量, 旋转, XY平面, 180度, 软脉冲, Z方向, 磁场梯度, 散相, 化学位移, 空间位置, 不同层, 裂峰, J耦合常数, nuclear, magnetic, resonance, multi-spectral, hydrogen-hydrogen, coupling, constant, network, NMR, gradient																										
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 106706694 A (厦门大学) 2017年 5月 24日 (2017 - 05 - 24) 权利要求1-4、说明书第[0003]-[0069]段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105092629 A (厦门大学) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 说明书第[0002]-[0046]段、附图1-6</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106093099 A (厦门大学) 2016年 11月 9日 (2016 - 11 - 09) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103885013 A (厦门大学) 2014年 6月 25日 (2014 - 06 - 25) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104237820 A (厦门大学) 2014年 12月 24日 (2014 - 12 - 24) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 4769604 A (INSTRUMENTARIUM CORP.) 1988年 9月 6日 (1988 - 09 - 06) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 4703270 A (THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA) 1987年 10月 27日 (1987 - 10 - 27) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 106706694 A (厦门大学) 2017年 5月 24日 (2017 - 05 - 24) 权利要求1-4、说明书第[0003]-[0069]段	1-10	A	CN 105092629 A (厦门大学) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 说明书第[0002]-[0046]段、附图1-6	1-10	A	CN 106093099 A (厦门大学) 2016年 11月 9日 (2016 - 11 - 09) 全文	1-10	A	CN 103885013 A (厦门大学) 2014年 6月 25日 (2014 - 06 - 25) 全文	1-10	A	CN 104237820 A (厦门大学) 2014年 12月 24日 (2014 - 12 - 24) 全文	1-10	A	US 4769604 A (INSTRUMENTARIUM CORP.) 1988年 9月 6日 (1988 - 09 - 06) 全文	1-10	A	US 4703270 A (THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA) 1987年 10月 27日 (1987 - 10 - 27) 全文	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
PX	CN 106706694 A (厦门大学) 2017年 5月 24日 (2017 - 05 - 24) 权利要求1-4、说明书第[0003]-[0069]段	1-10																								
A	CN 105092629 A (厦门大学) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 说明书第[0002]-[0046]段、附图1-6	1-10																								
A	CN 106093099 A (厦门大学) 2016年 11月 9日 (2016 - 11 - 09) 全文	1-10																								
A	CN 103885013 A (厦门大学) 2014年 6月 25日 (2014 - 06 - 25) 全文	1-10																								
A	CN 104237820 A (厦门大学) 2014年 12月 24日 (2014 - 12 - 24) 全文	1-10																								
A	US 4769604 A (INSTRUMENTARIUM CORP.) 1988年 9月 6日 (1988 - 09 - 06) 全文	1-10																								
A	US 4703270 A (THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA) 1987年 10月 27日 (1987 - 10 - 27) 全文	1-10																								
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																										
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																										
国际检索实际完成的日期 2018年 2月 12日		国际检索报告邮寄日期 2018年 3月 23日																								
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 刘博 电话号码 (86-10)53962619																								

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/071808

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	106706694	A	2017年 5月 24日	CN 106706694 B	2018年 1月 2日
CN	105092629	A	2015年 11月 25日	CN 105092629 B	2017年 4月 5日
CN	106093099	A	2016年 11月 9日	无	
CN	103885013	A	2014年 6月 25日	CN 103885013 B	2016年 5月 18日
CN	104237820	A	2014年 12月 24日	CN 104237820 B	2017年 10月 31日
US	4769604	A	1988年 9月 6日	DE 3539991 A1	1986年 7月 17日
				FI 845049 A	1986年 6月 21日
				JP S61155741 A	1986年 7月 15日
US	4703270	A	1987年 10月 27日	无	