

(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
2025 年 2 月 20 日 (20.02.2025)



(10) 国际公布号
WO 2025/035386 A1

- (51) 国际专利分类号:
G16C 20/20 (2019.01) **G01N 27/62** (2021.01)
G01N 30/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2023/113115
- (22) 国际申请日: 2023 年 8 月 15 日 (15.08.2023)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 广东工业大学 (GUANGDONG UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国广东省广州市越秀区东风东路 729 号, Guangdong 510090 (CN)。
- (72) 发明人: 薛靖川 (XUE, Jingchuan); 中国广东省广州市越秀区东风东路 729 号, Guangdong 510090 (CN)。 诸嘉民 (ZHU, Jiamin); 中国广东省广州市

越秀区东风东路 729 号, Guangdong 510090 (CN)。 刘玉贤 (LIU, Yuxian); 中国广东省广州市越秀区东风东路 729 号, Guangdong 510090 (CN)。 蔡宴朋 (CAI, Yanpeng); 中国广东省广州市越秀区东风东路 729 号, Guangdong 510090 (CN)。

- (74) 代理人: 广州粤高专利商标代理有限公司 (YOGO PATENT AND TRADEMARK AGENCY LIMITED COMPANY); 中国广东省广州市天河区体育西路中石化大厦 B 塔 4416 室, Guangdong 510620 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ,

(54) **Title:** HIGH-SENSITIVITY AND HIGH-THROUGHPUT CHEMICAL SUBSTANCE ANNOTATION METHOD AND SYSTEM

(54) 发明名称: 一种高灵敏、高通量的化学物质注释方法与系统

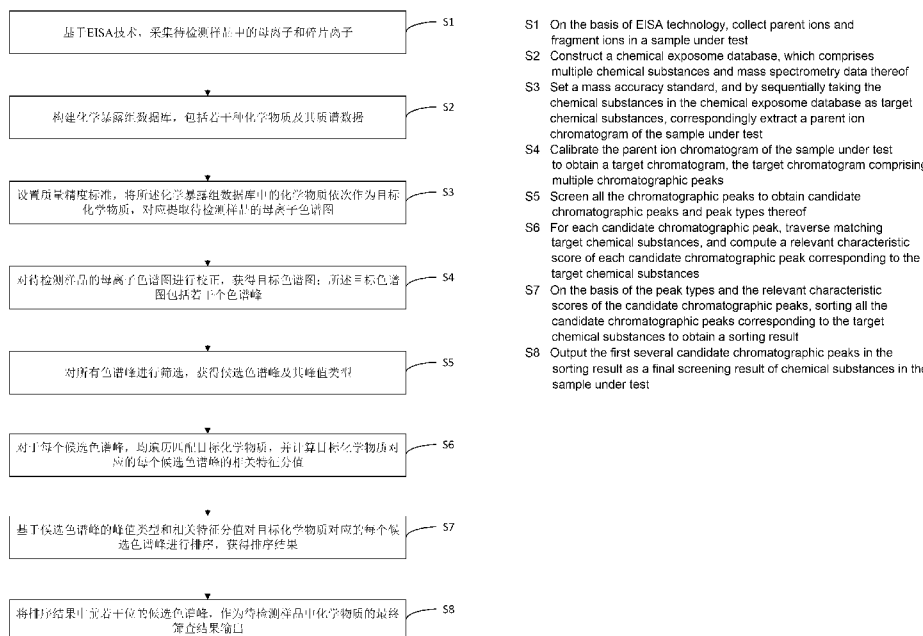


图 1

(57) **Abstract:** A high-sensitivity and high-throughput chemical substance annotation method and system, relating to the technical field of chemical substance identification. The method comprises: by means of EISA technology, collecting parent ions and fragment ions in a sample under test; constructing a chemical exposome database; by sequentially taking chemical substances in the chemical exposome database as target chemical substances, extract a parent ion chromatogram of the sample under test; performing calibration to obtain a target chromatogram; screening all chromatographic peaks in the target chromatogram to obtain candidate chromatographic



IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN,
MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SC, 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, ME, 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))。

peaks and peak types thereof; for each candidate chromatographic peak, traversing matching target chemical substances, and obtaining a relevant characteristic score of each candidate chromatographic peak corresponding to the target chemical substances; on the basis of the peak types and the relevant characteristic scores, sorting all the candidate chromatographic peaks corresponding to the target chemical substances; and outputting the first several candidate chromatographic peaks in the sorting result as a final screening result of chemical substances in the sample under test. The present application can significantly increase the number of low-concentration chemical substances detected and has the advantages of high sensitivity and high throughput.

(57) 摘要: 一种高灵敏、高通量的化学物质注释方法与系统, 涉及化学物质识别的技术领域, 包括利用EISA技术采集待检测样品的母离子和碎片离子; 构建化学暴露组数据库, 依次作为目标化学物质提取待检测样品的母离子色谱图; 校正后获得目标色谱图, 对其中所有色谱峰进行筛选, 获得候选色谱峰及其峰值类型; 对每个候选色谱峰均遍历匹配目标化学物质, 获得目标化学物质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值; 基于峰值类型和相关特征分值对目标化学物质对应的每个候选色谱峰进行排序, 将排序结果中前若干位的候选色谱峰作为待检测样品中化学物质的最终筛查结果输出。能够显著提高检测到的低浓度化学物质的数量, 具有高灵敏度和高通量的优势。

一种高灵敏、高通量的化学物质注释方法与系统

技术领域

本发明涉及化学物质识别的技术领域，更具体地，涉及一种高灵敏、高通量的化学物质注释方法与系统。

背景技术

化学物质注释是暴露组学研究的重要组成部分，暴露的概念最初是用来解释健康和疾病的环境驱动因素的。现在，其代表了整个生命周期中所有的外源性和内源性环境暴露以及相关的生物学效应。生物和环境样品中的异生物化学物质浓度范围很广，低浓度达到 ppb 或纳摩尔水平。因此，迫切需要一种具有广泛化学覆盖范围的高敏感度化学暴露定位技术来推动暴露类型研究的向前发展。传统化学物质注释需要通过串联质谱仪，分别获取母离子质谱(mass spectrometry, MS)数据和碎片离子的质谱数据。母离子又称作前体离子，通常在离子源内生成。碎片离子的生成通常需要将电喷雾离子源（ESI）与串联质谱相结合，当母离子进入碰撞室内后在能量作用下与惰性气体分子发生反应产生碎片离子。

基于三重四极杆质谱的靶向检测通常被认为是暴露体生物标志物监测中最敏感的技术。然而，这种方法只能监测有限数量的化学物质，限制了其在暴露研究中的应用。基于高分辨率质谱（high resolution mass spectrum, HRMS）的非靶向分析方法可以检测到广泛的化学物质，通常采用全扫描采集方法获取母离子的 m/z （质荷比）和保留时间（Retention Time, RT）信息，然后使用数据依赖采集（DDA）模式或数据独立采集（DIA）模式生成质谱图（MS/MS）。数据依赖采集（DDA）模式是串联质谱中数据采集的一种主要模式。在 DDA 模式下，质谱仪器在执行 MS 全扫描时会自动对从全扫描谱图中选择的母离子列表进行 MS/MS 分析。DDA 模式通常用于收集感兴趣的暴露特征的碎片光谱，母离子的选择取决于离子强度，那么低丰度暴露的质谱特征可能永远不会被选择在碰撞细胞中产生碎片 DDA 模式优点是选择性高，但通量较低、难以实现化学物质碎片离子的批量采集；数据独立采集（DIA）模式是质谱分析中一种批量采集化学物质碎片离子的模式。在该模式中，选定 m/z 范围内的所有离子都将在串联质谱的第二阶段进行碎片化和分析。该模式通过裂解在给定时间进入质谱仪的所有离子

或通过顺序分离和裂解 m/z 范围来获得串联质谱数据。DIA 模式尽管可以实现化学物质碎片离子的批量采集，但选择性较低。

信息学算法在较低水平的化学物质注释中具有一定局限性。目前，在暴露研究中用于自主化学识别和注释的数据处理信息学算法主要借鉴了代谢组学领域的算法。然而，生物样品中内源性代谢物的浓度通常比同一样品中的外源性化学物质高几个数量级。即使在环境样本中，化学污染物的浓度也较低，通常在 ppb 左右。早期的研究表明，传统的代谢组学数据预处理软件如 XCMS 会遗漏大量的代谢特征，即低丰度和/或形状不良的特征，所以，传统的峰提取算法会导致特征丢失，影响下游的物质鉴定。

申请人前期提出了基于质谱离子源内高能裂解现象的化学物质高灵敏分析技术(EISA)。EISA 作为一种简单有效的在电喷雾电离 (ESI) 源中生成源内片段的方法，改变了传统的串联质谱片段生成策略，通过优化源内碎片条件，源内片段生成使用 EISA 技术全扫描模式 HRMS 可以模拟中高能 MS/MS 片段谱的内生代谢产物和肽通过碰撞诱导解离 (CID) 技术在碰撞细胞，而不影响前体离子的强度，从而能够有效实现低浓度化学物质的鉴定。但是，传统的质谱数据分析软件如 XCMS，却无法分析 EISA 数据。因此，亟需提出一种高灵敏、高通量的化学物质注释方法。

现有技术提供了一种化合物的碎片离子预测方法及应用，包括：1)确定用于实验的化合物，化合物的母离子分子式和碎片离子分子式；2)根据母离子和碎片离子的元素组成，选取稳定同位素；3)根据确定的化合物、母离子分子式和碎片离子分子式、母离子和碎片离子中稳定同位素元素个数，计算所述母离子和所述碎片离子被稳定同位素标记的情况；4)计算全部母离子和全部碎片离子被所述稳定同位素标记情况的个数；5)根据步骤 4)中得到的标记情况的数量，计算全部标记情况中母离子和碎片离子的精确质量数，并计算质荷比；6)建立化合物的碎片离子的质荷比数据库。该现有技术需要明确用于实验的化合物中的母离子和碎片离子的关系，而 EISA 技术是在一次全扫描中采集所有的母离子与碎片离子，母离子与碎片离子的关系是不明确的，不适用于 EISA 数据。

发明内容

本发明为克服上述现有技术无法准确分析 EISA 数据，从而无法实现高灵敏度、高通量的化学物质检测的缺陷，提供一种高灵敏、高通量的化学物质注释方

法与系统，显著提高检测到的低浓度化学物质的数量，灵敏度高，通量高。

为解决上述技术问题，本发明的技术方案如下：

本发明提供了一种高灵敏、高通量的化学物质注释方法，包括：

S1：基于 EISA 技术，采集待检测样品中的母离子和碎片离子；

S2：构建化学暴露组数据库，包括若干种化学物质及其质谱数据；

S3：设置质量精度标准，将所述化学暴露组数据库中的化学物质依次作为目标化学物质，对应提取待检测样品的母离子色谱图；

S4：对待检测样品的母离子色谱图进行校正，获得目标色谱图；所述目标色谱图包括若干个色谱峰；

S5：对所有色谱峰进行筛选，获得候选色谱峰及其峰值类型；

S6：对于每个候选色谱峰，均遍历匹配目标化学物质，并计算目标化学物质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值；

S7：基于候选色谱峰的峰值类型和相关特征分值，对目标化学物质对应的每个候选色谱峰进行排序，获得排序结果；

S8：将排序结果中前若干位的候选色谱峰，作为待检测样品中化学物质的最终筛查结果输出。

优选地，所述步骤 S2 中，基于化学标准品本地数据库、开源质谱数据库和公开文献的质谱数据，构建化学暴露组数据库；所述化学暴露组数据库包括若干种化学物质及其质谱数据，每种化学物质的质谱数据包括化学物质名称、母离子质荷比、碎片离子质荷比和强度。

优选地，所述步骤 S3 中，设置质量精度标准，将所述化学暴露组数据库中的化学物质依次作为目标化学物质，对应提取待检测样品的母离子色谱图的具体方法为：

将所述化学暴露组数据库中的化学物质依次作为目标化学物质，根据目标化学物质的母离子质荷比，结合设置的质量精度标准，获得需要提取的母离子质荷比范围；在待检测样品中，对于母离子质荷比位于母离子质荷比范围内的离子，进行提取构建色谱图的操作。

优选地，所述步骤 S4 中，对待检测样品的母离子色谱图进行校正，获得目标色谱图的具体方法为：

对于提取到的待检测样品的色谱图，将其在色谱洗脱开始前和色谱洗脱结束

后对应的色谱图部分进行删除，将剩余部分的色谱图作为目标色谱图，用于后续分析。

所述色谱洗脱根据实际情况设定，删除洗脱开始前和洗脱结束后对应的色谱图部分，仅保留洗脱过程中的色谱图部分，减少了假阳性特征的出现，使检测结果更加准确。

优选地，所述步骤 S5 的具体方法为：

S5.1：计算所有色谱峰的峰高和锯齿形指数；

S5.2：将峰高低于预设峰高阈值的色谱峰过滤，将剩余色谱峰作为候选色谱峰；

S5.3：利用现有的质谱数据分析算法对候选色谱峰进行检测；

S5.4：对于能够被现有的质谱数据分析算法检测到的候选色谱峰，将对应的候选色谱峰的峰值类型分类为第一类型；对于无法被现有的质谱数据分析算法检测到的候选色谱峰，若其锯齿形指数小于预设锯齿形指数阈值，则将对应的候选色谱峰的峰值类型分类为第二类型；否则，将对应的候选色谱峰的峰值类型分类为第三类型。

过滤峰高低于预设峰高阈值的色谱峰，能够在不影响检测结果准确性的前提下减少候选色谱峰的数量，提高了检测速度并减少了假阳性特征的出现。其次，对候选色谱峰的峰值类型进行分类时，不仅考虑了能否被现有的质谱数据分析算法检测到，还考虑了锯齿形指数，保留了不能被现有的质谱数据分析算法检测到的特征，扩大了化学物质鉴定的范围。将第三类型的候选色谱峰作为参考类型，根据实际需求选择是否进一步过滤；若过滤，则用于后续分析的峰值类型为两种，即第一类型和第二类型；若不过滤，则用于后续分析的峰值类型为三种。

优选地，在步骤 S5.1 中，若化学暴露组数据库中目标化学物质存在保留时间，则只计算保留时间窗口中出现的色谱峰的峰高和锯齿形指数。

通过使用保留时间窗口，缩小了需要筛查的色谱峰的范围和数量，能够有效提高后续的匹配速度和准确性。

优选地，所述步骤 S6 的具体方法为：

S6.1：对于每个候选色谱峰，将候选色谱峰顶端对应的碎片离子与化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子依次进行匹配，获得每个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子及其数量、质荷比和强度；

S6.2: 基于候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子和化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子, 计算第一分值和第二分值;

S6.3: 基于第一分值和第二分值, 计算目标化学物质对应的候选色谱峰的相关特征分值;

S6.4: 重复步骤 S6.1-S6.3, 获得目标化学物质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值。

优选地, 所述步骤 S6.2 中, 计算第一分值的具体方法为:

基于候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的数量和化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子的数量, 计算第一分值, 计算公式为:

$$MFR_i = \frac{N_{Mi}}{N_T}$$

式中, MFR_i 表示目标化学物质的第 i 个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的第一分值, N_i 表示第 i 个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的数量, N_T 表示化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子的数量。

优选地, 所述步骤 S6.2 中, 计算第二分值的具体方法为:

基于候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的强度与化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子的强度, 计算第二分值, 计算公式为:

$$SSM_i = \frac{\sum (W_{Qi} W_{Ri})^2}{\sum W_{Qi}^2 \sum W_{Ri}^2}$$

式中, SSM_i 表示目标化学物质的第 i 个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的第二分值, W_{Qi} 表示第 i 个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的强度, W_{Ri} 表示化学暴露组数据库中目标化学物质的第 i 个碎片离子的强度。

优选地, 所述步骤 S6.3 中, 基于第一分值和第二分值, 计算目标化学物质对应的候选色谱峰的相关特征分值的具体方法为:

对第一分值和第二分值分别赋予权重系数, 计算目标化学物质对应的候选特征的相关特征分值:

$$Score_i = \alpha MFR_i + \beta SSM_i$$

式中, $Score_i$ 表示目标化学物质对应的第 i 个候选色谱峰的候选特征的相关特征分值, α, β 分别表示第一、二权重系数。

优选地, 所述步骤 S7 的具体方法为:

S7.1: 设置候选色谱峰的峰值类型的排序优先级, 从高到低依次为第一类型、第二类型、第三类型;

S7.2: 对于属于同一峰值类型的所有候选色谱峰, 将其相关特征分值按照从大到小的顺序进行排列, 获得每种峰值类型内的目标化学物质候选特征;

S7.3: 将每种峰值类型内的目标化学物质候选特征按照峰值类型的排序优先级进行拼接, 获得排序结果。

本发明还提供了一种高灵敏、高通量的化学物质注释系统, 用于实现上述的注释方法, 包括:

数据采集模块, 用于基于 EISA 技术, 采集待检测样品中的母离子和碎片离子;

数据库构建模块, 用于构建化学暴露组数据库, 包括若干种化学物质及其质谱数据;

色谱图生成模块, 用于设置质量精度标准, 将所述化学暴露组数据库中的化学物质依次作为目标化学物质, 对应提取待检测样品的母离子色谱图;

色谱图校正模块, 用于对待检测样品的母离子色谱图进行校正, 获得目标色谱图; 所述目标色谱图包括若干个色谱峰;

色谱峰筛选模块, 用于对所有色谱峰进行筛选, 获得候选色谱峰及其峰值类型;

数据匹配模块, 用于对于每个候选色谱峰, 均遍历匹配目标化学物质, 并计算目标化学物质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值;

排序模块, 用于基于候选色谱峰的峰值类型和相关特征分值对目标化学物质对应的每个候选色谱峰进行排序, 获得排序结果;

化学物质检测模块, 用于将排序结果中前若干位的候选色谱峰, 作为待检测样品中化学物质的最终筛查结果输出。

与现有技术相比, 本发明技术方案的有益效果是:

本发明首先利用 EISA 技术采集待检测样品的所有母离子和碎片离子; 之后构建包括若干种化学物质及其质谱数据的化学暴露组数据库, 将化学物质依次作为目标化学物质提取待检测样品的母离子色谱图; 对母离子色谱图进行校正, 获得包含若干色谱峰的目标色谱图; 然后对所有色谱峰进行筛选, 获得候选色谱峰及其峰值类型; 对每个候选色谱峰, 均遍历匹配目标化学物质, 获得目标化学物

质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值；最后基于候选色谱峰的峰值类型和相关特征分值对目标化学物质对应的每个候选色谱峰进行排序，将排序结果中前若干位的候选色谱峰，作为待检测样品中化学物质的最终筛查结果输出。本发明能够显著提高检测到的低浓度化学物质的数量，灵敏度高，通量高。

附图说明

图 1 为实施例 1 所述的一种高灵敏、高通量的化学物质注释方法的流程图。

图 2 为实施例 2 所述的化学暴露组数据库的示意图。

图 3 为实施例 2 所述的基于预设的质量精度标准对待检测样品提取的色谱图。

图 4 为实施例 2 所述的目标色谱图。

图 5 为实施例 2 所述的存在保留时间时，作为处理对象的色谱峰。

图 6 为实施例 2 所述的不存在保留时间时，作为处理对象的色谱峰。

图 7 为实施例 2 所述的本实施例提供的方法与传统的峰提取算法在不同浓度下的检测结果对比示意图。

图 8 为实施例 2 所述的本实施例提供的方法与传统的 TMM 采集方法在不同浓度下的检测结果对比示意图。

图 9 为实施例 3 所述的一种高灵敏、高通量的化学物质注释系统的结构示意图。

具体实施方式

附图仅用于示例性说明，不能理解为对本专利的限制；

为了更好说明本实施例，附图某些部件会有省略、放大或缩小，并不代表实际产品的尺寸；

对于本领域技术人员来说，附图中某些公知结构及其说明可能省略是可以理解的。

下面结合附图和实施例对本发明的技术方案做进一步的说明。

实施例 1

本实施例提供了一种高灵敏、高通量的化学物质注释方法，如图 1 所示，包括：

S1：基于 EISA 技术，采集待检测样品中的母离子和碎片离子；

S2：构建化学暴露组数据库，包括若干种化学物质及其质谱数据；

S3：设置质量精度标准，将所述化学暴露组数据库中的化学物质依次作为目标化学物质，对应提取待检测样品的母离子色谱图；

S4: 对待检测样品的母离子色谱图进行校正, 获得目标色谱图; 所述目标色谱图包括若干个色谱峰;

S5: 对所有色谱峰进行筛选, 获得候选色谱峰及其峰值类型;

S6: 对于每个候选色谱峰, 均遍历匹配目标化学物质, 并计算目标化学物质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值;

S7: 基于候选色谱峰的峰值类型和相关特征分值对目标化学物质对应的每个候选色谱峰进行排序, 获得排序结果;

S8: 将排序结果中前若干位的候选色谱峰, 作为待检测样品中化学物质的最终筛查结果输出。

在具体实施过程中, 本实施例首先利用 EISA 技术采集待检测样品的所有母离子和碎片离子; 之后构建包括若干种化学物质及其质谱数据的化学暴露组数据库, 依次作为目标化学物质提取待检测样品的母离子色谱图; 对母离子色谱图进行校正, 获得包含若干色谱峰的目标色谱图; 然后对所有色谱峰进行筛选, 获得候选色谱峰及其峰值类型; 对每个候选色谱峰, 均遍历匹配目标化学物质, 获得目标化学物质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值; 最后候选色谱峰的峰值类型和相关特征分值对目标化学物质对应的每个候选色谱峰进行排序, 将排序结果中前若干位的候选色谱峰, 作为待检测样品中化学物质的最终筛查结果输出。本实施例能够显著提高检测到的低浓度化学物质的数量, 灵敏度高, 通量高。

实施例 2

本实施例提供了一种高灵敏、高通量的化学物质注释方法, 包括:

S1 基于 EISA 技术, 采集待检测样品中的母离子和碎片离子; EISA 技术是在一次全扫描中采集待检测样品中的全部母离子和碎片离子, 无法确定碎片离子与母离子的对应关系;

S2: 构建化学暴露组数据库, 包括若干种化学物质及其质谱数据;

如图 2 所示, 基于化学标准品本地数据库、开源质谱数据库和公开文献的质谱数据, 构建化学暴露组数据库; 所述化学暴露组数据库包括若干种化学物质及其质谱数据, 每种化学物质的质谱数据包括化学物质名称、母离子质荷比、碎片离子质荷比和强度;

S3: 设置质量精度标准, 将所述化学暴露组数据库中的化学物质依次作为目标化学物质, 对应提取待检测样品的母离子色谱图;

具体的，将所述化学暴露组数据库中的化学物质依次作为目标化学物质，根据目标化学物质的母离子质荷比，结合设置的质量精度标准，获得需要提取的母离子质荷比范围；在待检测样品中，对于母离子质荷比位于母离子质荷比范围内的离子，进行提取构建色谱图的操作。如化学暴露组数据库中目标化学物质的母离子质荷比为 183.0991Da，预设的质量精度标准为 ± 0.01 Da，则需要提取的待检测样品中的母离子质荷比范围[183.0891, 183.1091]；如图 3 所示，在待检测样品中，对所有母离子质荷比位于[183.0891, 183.1091]的离子，均提取并构建色谱图；

S4：对于提取到的待检测样品的色谱图，将其在色谱洗脱开始前和色谱洗脱结束后对应的色谱图部分进行删除，将剩余部分的色谱图作为目标色谱图，用于后续分析；每张所述目标色谱图包括若干个色谱峰；

如图 4 所示，所述色谱洗脱根据实际情况设定，删除洗脱开始前和洗脱结束后对应的色谱图部分，仅保留洗脱过程中的色谱图部分，减少了假阳性特征的出现，使检测结果更加准确；本实施例中，色谱系统在 90s 时开始洗脱，900s 时结束洗脱，则将整个色谱图中 90s 前和 900s 后的部分删除，90s-900s 之间的部分保留，获得目标色谱图。

S5：对所有色谱峰进行筛选，获得候选色谱峰及其峰值类型；具体的：

S5.1：若化学暴露组数据库中目标化学物质存在保留时间，则只计算保留时间窗口中出现的色谱峰的峰高和锯齿形指数；如图 5 所示，若目标化学物质在化学暴露组数据库中不存在保留时间为 4.822min，转化为 289.32s；则根据预设的时间窗口在色谱图中提取色谱峰并进行后续分析，本实施例中，时间窗口为 ± 90 s，289.32 ± 90 s 时间段内出现的色谱峰的峰高和锯齿形指数；

如图 6 所述，若化学暴露组数据库中目标化学物质不存在保留时间，则计算所有出现的色谱峰的峰高和锯齿形指数；

S5.2：将峰高低于预设峰高阈值的色谱峰过滤，将剩余色谱峰作为候选色谱峰；

S5.3：利用现有的质谱数据分析算法对候选色谱峰进行检测；

S5.4：对于能够被现有的质谱数据分析算法检测到的候选色谱峰，将对应的候选色谱峰的峰值类型分类为第一类型；对于无法被现有的质谱数据分析算法检测到的候选色谱峰，若其锯齿形指数小于预设锯齿形指数阈值，则将对应的候选

色谱峰的峰值类型分类为第二类型；否则，将对应的候选色谱峰的峰值类型分类为第三类型。

本实施例中，峰高阈值为 1000，锯齿形指数为 0.2，现有的质谱数据分析算法为 XCMS 算法。

化学暴露组数据库中目标化学物质存在保留时间的话，可以缩小需要筛查的色谱峰的范围和数量，能够有效提高后续的匹配速度和准确性。

过滤峰高低于预设峰高阈值或锯齿形指数大于预设锯齿形指数阈值的色谱峰，能够在不影响检测结果准确性的前提下减少候选色谱峰的数量，提高了检测速度和减少了假阳性率。并且，对候选色谱峰的峰值类型进行分类时，不仅考虑了能否被现有的质谱数据分析算法检测到，还考虑了锯齿形指数，保留了不能被现有的质谱数据分析算法检测到的特征，扩大了化学物质鉴定的范围。将第三类型的候选色谱峰作为参考类型，根据实际需求选择是否进一步过滤；若过滤，则用于后续分析的峰值类型为两种，即第一类型和第二类；若不过滤，则用于后续分析的峰值类型为三种。

S6：对于每个候选色谱峰，均遍历匹配目标化学物质，并计算目标化学物质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值；具体的：

S6.1：对于每个候选色谱峰，将候选色谱峰顶端对应的碎片离子与化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子依次进行匹配，获得每个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子及其数量、质荷比和强度；

S6.2：基于候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的数量和化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子的数量，计算第一分值，计算公式为：

$$MFR_i = \frac{N_{Mi}}{N_T}$$

式中， MFR_i 表示目标化学物质的第*i*个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的第一分值， N_i 表示第*i*个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的数量， N_T 表示化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子的数量；

基于候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的强度与化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子的强度，计算第二分值，计算公式为：

$$SSM_i = \frac{\sum (W_{Qi} W_{Ri})^2}{\sum W_{Qi}^2 \sum W_{Ri}^2}$$

式中, SSM_i 表示目标化学物质的第 i 个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的第二分值, W_{Qi} 表示第 i 个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的强度, W_{Ri} 表示化学暴露组数据库中目标化学物质的第 i 个碎片离子的强度;

S6.3: 基于第一分值和第二分值, 计算目标化学物质对应的候选色谱峰的相关特征分值的具体方法为:

对第一分值和第二分值分别赋予权重系数, 计算目标化学物质对应的候选特征的相关特征分值:

$$Score_i = \alpha MFR_i + \beta SSM_i$$

式中, $Score_i$ 表示目标化学物质对应的第 i 个候选色谱峰的候选特征的相关特征分值, α, β 分别表示第一、二权重系数; 本实施例中, $\alpha = 0.7$, $\beta = 0.3$;

S6.4: 重复步骤 S6.1-S6.3, 获得目标化学物质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值。

S7: 基于候选色谱峰的峰值类型和相关特征分值对目标化学物质对应的每个候选色谱峰进行排序, 获得排序结果; 具体的:

S7.1: 设置候选色谱峰的峰值类型的排序优先级, 从高到低依次为第一类型、第二类型、第三类型;

S7.2: 对于属于同一峰值类型的所有候选色谱峰, 将其相关特征分值按照从大到小的顺序进行排列, 获得每种峰值类型内的目标化学物质候选特征;

S7.3: 将每种峰值类型内的目标化学物质候选特征按照峰值类型的排序优先级进行拼接, 获得排序结果。

S8: 将排序结果中前若干位的候选色谱峰, 作为待检测样品中化学物质的最终筛查结果输出。

在具体实施过程中, 将本实施例提供的方法与传统的峰提取算法, 如 XCMS 算法、MZmine3 算法、MSDIAL 算法, 分别在浓度为 500ppb 和 0.8ppb 进行化学物质的特征检测, 并且与手动检查结果进行了比对, 检测结果对比示意图如图 7 所示; 可以看出, 本实施例的方法在 500ppb 和 0.8ppb 下检测出的化学物质特征的数量均为最多的, 灵敏度更高。

将本实施例提供的方法与传统的 TMM 采集方法进行对比, 对象为包含 50 个污染物的混标, 获得在浓度为 20ppb、4ppb 和 0.8ppb 下的污染物特征数量; 如图 8 所示, 可以看出, 本实施例提供的方法可以在浓度降低的情况下, 检测出

的化学物质特征变化很小，并且远远超过传统的 TMM 采集模式下检测到的化学物质特征数量。本实施例提供的方法在低浓度 0.8ppb 下仍能准确检测到化学物质，灵敏度高，通量高。

进一步设置实验进行验证，将灰尘样品作为待检测样品，分别利用本实施例的方法和传统的 TMM 采集方法进行检测，检测结果如下表所示：

名称	本实施例的方法		TMM	
	母离子强度	MFR	母离子强度	MFR
Dacarbazine	25436	3/5	85	0
Carbendazim	456968	2/2	260	2/2
DEET	76628	2/2	80	1/2
Thiabendazol	159521	3/3	2300	3/3
Kinetin	11198	4/4	125	1/4
Quinmerac	9694	2/4	35	1/4
Mepanipyrim	2889	6/6	20	0
Secbumeton	153240	4/4	400	3/4
Melatonin	23663	3/3	170	0
Lenacil	33080	3/3	30	0
Prosulfocarb	4354	2/2	60	0
Ramelteon	5708	3/3	150	0
Genistein	3688	3/3	180	1/3
Thiamethoxam	3042	3/5	200	0
Vildagliptin (LAF-237)	14698	2/3	180	0
Pirimiphos-methyl	2080	3/5	2900	0
Tebuconazole	21405	1/3	120	2/3
Tofacitinib	41770	3/4	250	1/4
Peramivir	13423	1/1	25	0
Cilostazol	17431	3/4	5200	0
Loratadine	14546	4/5	800	0
Pyraclostrobin	3800	4/6	240	0

Azoxystrobin	49713	2/4	600	3/4
Lovastatin	20334	5/5	120	0
Ketoconazole	72601	1/2	1850	1/2

本实验中，构建的化学暴露组数据库包括 200 种农药，可以看出，本实施例的方法鉴定出了 25 种农药；而 TTM 采集方法通过人工检查识别出 13 中农药，MFR 等于 0 的化学物质说明没有匹配到母离子；并且，利用本实施例方法鉴定的母离子的强度远高于用 TTM 采集方法识别的母离子强度，即本实施例提供的方法可以在不影响母离子丰度的前提下，采集碎片离子的特征，实现高灵敏度、高通量的检测。

实施例 3

本实施例还提供了一种高灵敏、高通量的化学物质注释系统，用于实现实施例 1 或 2 所述的注释方法，如图 9 所示，包括：

数据采集模块，用于基于 EISA 技术，采集待检测样品中的母离子和碎片离子；

数据库构建模块，用于构建化学暴露组数据库，包括若干种化学物质及其质谱数据；

色谱图生成模块，用于设置质量精度标准，将所述化学暴露组数据库中的化学物质依次作为目标化学物质，对应提取待检测样品的母离子色谱图；

色谱图校正模块，用于对待检测样品的母离子色谱图进行校正，获得目标色谱图；所述目标色谱图包括若干个色谱峰；

色谱峰筛选模块，用于对所有色谱峰进行筛选，获得候选色谱峰及其峰值类型；

数据匹配模块，用于对于每个候选色谱峰，均遍历匹配目标化学物质，并计算目标化学物质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值；

排序模块，用于基于候选色谱峰的峰值类型和相关特征分值对目标化学物质对应的每个候选色谱峰进行排序，获得排序结果；

化学物质检测模块，用于将排序结果中前若干位的候选色谱峰，作为待检测样品中化学物质的最终筛查结果输出。

相同或相似的标号对应相同或相似的部件；

附图中描述位置关系的用语仅用于示例性说明，不能理解为对本专利的限制；

显然，本发明的上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例，而并非是对本发明的实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说，在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等，均应包含在本发明权利要求的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种高灵敏、高通量的化学物质注释方法，其特征在于，包括：

S1：基于 EISA 技术，采集待检测样品中的母离子和碎片离子；

S2：构建化学暴露组数据库，包括若干种化学物质及其质谱数据；

S3：设置质量精度标准，将所述化学暴露组数据库中的化学物质依次作为目标化学物质，对应提取待检测样品的母离子色谱图；

S4：对待检测样品的母离子色谱图进行校正，获得目标色谱图；所述目标色谱图包括若干个色谱峰；

S5：对所有色谱峰进行筛选，获得候选色谱峰及其峰值类型；

S6：对于每个候选色谱峰，均遍历匹配目标化学物质，并计算目标化学物质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值；

S7：基于候选色谱峰的峰值类型和相关特征分值，对目标化学物质对应的每个候选色谱峰进行排序，获得排序结果；

S8：将排序结果中前若干位的候选色谱峰，作为待检测样品中化学物质的最终筛查结果输出。

2. 根据权利要求 1 所述的高灵敏、高通量的化学物质注释方法，其特征在于，所述步骤 S2 中，基于化学标准品本地数据库、开源质谱数据库和公开文献的质谱数据，构建化学暴露组数据库；所述化学暴露组数据库包括若干种化学物质及其质谱数据，每种化学物质的质谱数据包括化学物质名称、母离子质荷比、碎片离子质荷比和强度。

3. 根据权利要求 1 所述的高灵敏、高通量的化学物质注释方法，其特征在于，所述步骤 S4 中，对待检测样品的母离子色谱图进行校正，获得目标色谱图的具体方法为：

对于提取到的待检测样品的色谱图，将其在色谱洗脱开始前和色谱洗脱结束后对应的色谱图部分进行删除，将剩余部分的色谱图作为目标色谱图，用于后续分析。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的高灵敏、高通量的化学物质注释方法，其特征在于，所述步骤 S5 的具体方法为：

S5.1：计算所有色谱峰的峰高和锯齿形指数；

S5.2: 将峰高低于预设峰高阈值的色谱峰过滤, 将剩余色谱峰作为候选色谱峰;

S5.3: 利用现有的质谱数据分析算法对候选色谱峰进行检测;

S5.4: 对于能够被现有的质谱数据分析算法检测到的候选色谱峰, 将对应的候选色谱峰的峰值类型分类为第一类型; 对于无法被现有的质谱数据分析算法检测到的候选色谱峰, 若其锯齿形指数小于预设锯齿形指数阈值, 则将对应的候选色谱峰的峰值类型分类为第二类型; 否则, 将对应的候选色谱峰的峰值类型分类为第三类型。

5. 根据权利要求 4 所述的高灵敏、高通量的化学物质注释方法, 其特征在于, 所述步骤 S6 的具体方法为:

S6.1: 对于每个候选色谱峰, 将候选色谱峰顶端对应的碎片离子与化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子依次进行匹配, 获得每个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子及其数量、质荷比和强度;

S6.2: 基于候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子和化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子, 计算第一分值和第二分值;

S6.3: 基于第一分值和第二分值, 计算目标化学物质对应的候选色谱峰的相关特征分值;

S6.4: 重复步骤 S6.1-S6.3, 获得目标化学物质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值。

6. 根据权利要求 5 所述的高灵敏、高通量的化学物质注释方法, 其特征在于, 所述步骤 S6.2 中, 计算第一分值的具体方法为:

基于候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的数量和化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子的数量, 计算第一分值, 计算公式为:

$$MFR_i = \frac{N_{Mi}}{N_T}$$

式中, MFR_i 表示目标化学物质的第 i 个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的第一分值, N_i 表示第 i 个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的数量, N_T 表示化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子的数量。

7. 根据权利要求 5 所述的高灵敏、高通量的化学物质注释方法, 其特征在于, 所述步骤 S6.2 中, 计算第二分值的具体方法为:

基于候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的强度与化学暴露组数据库中目标化学物质的碎片离子的强度，计算第二分值，计算公式为：

$$SSM_i = \frac{\sum (W_{Qi} W_{Ri})^2}{\sum W_{Qi}^2 \sum W_{Ri}^2}$$

式中， SSM_i 表示目标化学物质的第*i*个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的第二分值， W_{Qi} 表示第*i*个候选色谱峰顶端处匹配的碎片离子的强度， W_{Ri} 表示化学暴露组数据库中目标化学物质的第*i*个碎片离子的强度。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的高灵敏、高通量的化学物质注释方法，其特征在于，所述步骤 S6.3 中，基于第一分值和第二分值，计算目标化学物质对应的候选色谱峰的相关特征分值的具体方法为：

对第一分值和第二分值分别赋予权重系数，计算目标化学物质对应的候选特征的相关特征分值：

$$Score_i = \alpha MFR_i + \beta SSM_i$$

式中， $Score_i$ 表示目标化学物质对应的第*i*个候选色谱峰的候选特征的相关特征分值， α, β 分别表示第一、二权重系数。

9. 根据权利要求 8 所述的高灵敏、高通量的化学物质注释方法，其特征在于，所述步骤 S7 的具体方法为：

S7.1: 设置候选色谱峰的峰值类型的排序优先级，从高到低依次为第一类型、第二类型、第三类型；

S7.2: 对于属于同一峰值类型的所有候选色谱峰，将其相关特征分值按照从大到小的顺序进行排列，获得每种峰值类型内的目标化学物质候选特征；

S7.3: 将每种峰值类型内的目标化学物质候选特征按照峰值类型的排序优先级进行拼接，获得排序结果。

10. 一种高灵敏、高通量的化学物质注释系统，用于实现权利要求 1-9 任一项所述的注释方法，其特征在于，包括：

数据采集模块，用于基于 EISA 技术，采集待检测样品中的母离子和碎片离子；

数据库构建模块，用于构建化学暴露组数据库，包括若干种化学物质及其质谱数据；

色谱图生成模块，用于设置质量精度标准，将所述化学暴露组数据库中的化

学物质依次作为目标化学物质，对应提取待检测样品的母离子色谱图；

色谱图校正模块，用于对待检测样品的母离子色谱图进行校正，获得目标色谱图；所述目标色谱图包括若干个色谱峰；

色谱峰筛选模块，用于对所有色谱峰进行筛选，获得候选色谱峰及其峰值类型；

数据匹配模块，用于对于每个候选色谱峰，均遍历匹配目标化学物质，并计算目标化学物质对应的每个候选色谱峰的相关特征分值；

排序模块，用于基于候选色谱峰的峰值类型和相关特征分值对目标化学物质对应的每个候选色谱峰进行排序，获得排序结果；

化学物质检测模块，用于将排序结果中前若干位的候选色谱峰，作为待检测样品中化学物质的最终筛查结果输出。

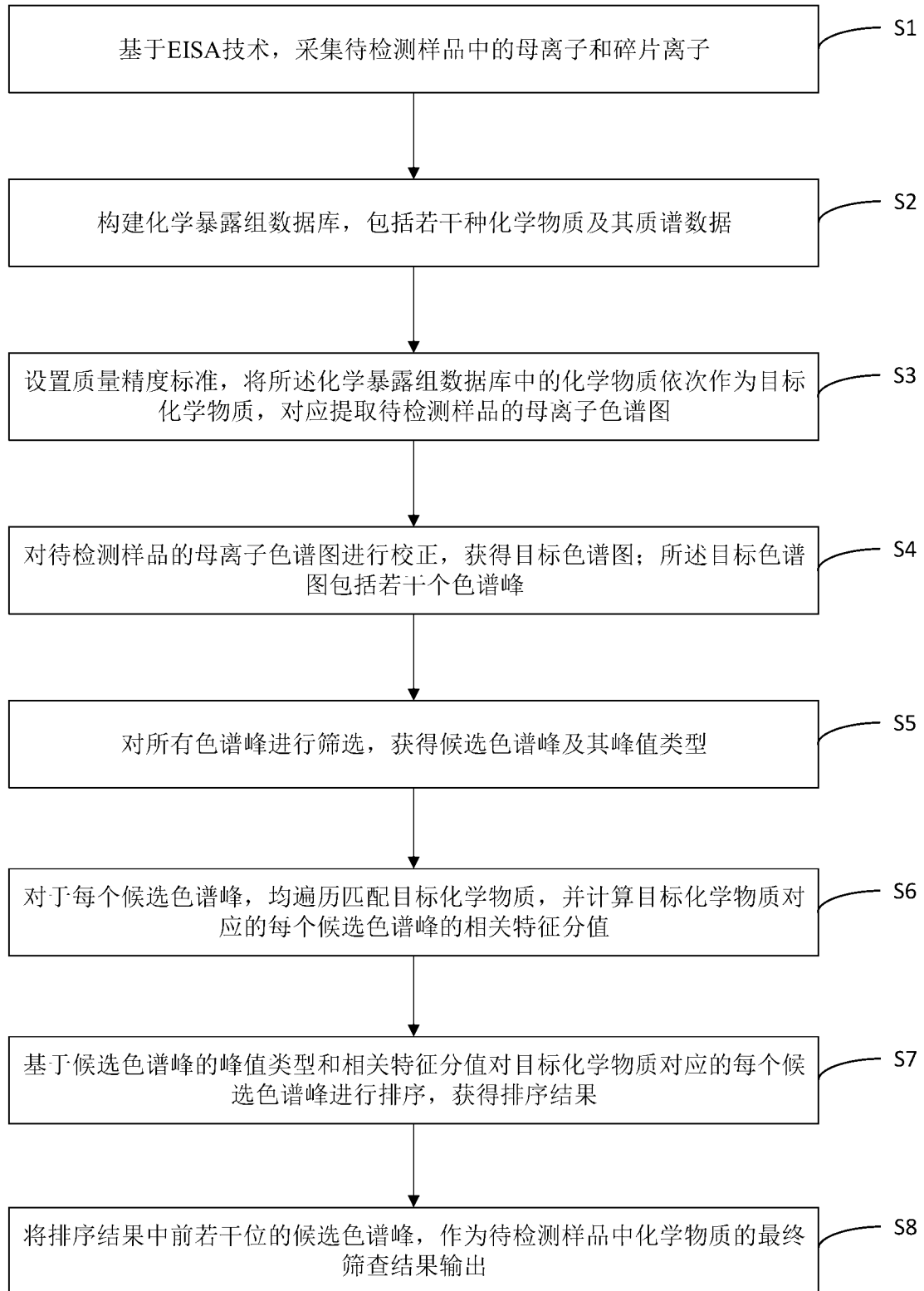


图 1

母离子质荷比	碎片离子质荷比	强度	保留时间	名称	ID
142.0086	94.0046	100	2.182	Methamidophos	1
142.0086	124.9816	27	2.182	Methamidophos	1
142.0086	46.9951	14	2.182	Methamidophos	1
142.0086	78.9949	11	2.182	Methamidophos	1
142.0086	63.9963	8	2.182	Methamidophos	1
142.0086	109.9846	7	2.182	Methamidophos	1
183.0991	166.073	7	4.822	Dacarbazine	2
183.0991	123.0427	100	4.822	Dacarbazine	2
183.0991	95.024	12	4.822	Dacarbazine	2
183.0991	121.029	10	4.822	Dacarbazine	2
183.0991	68.0364	8	4.822	Dacarbazine	2

图 2

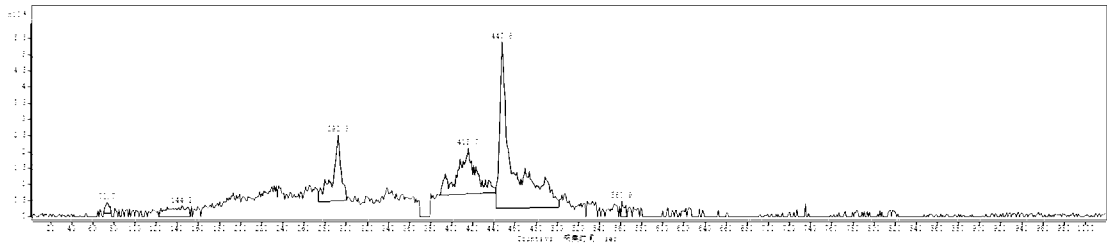


图 3

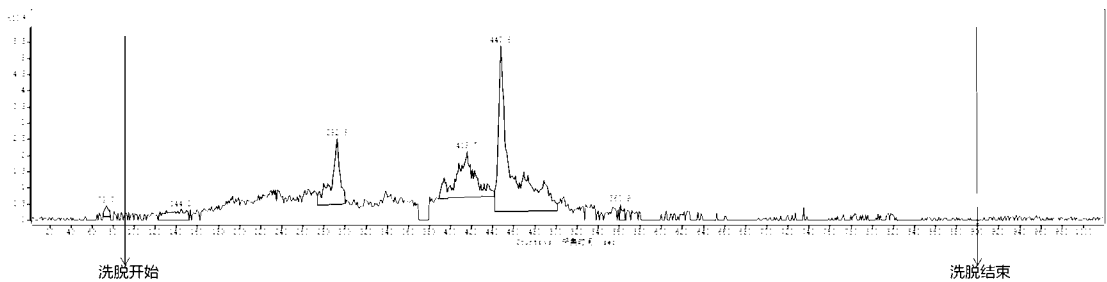


图 4

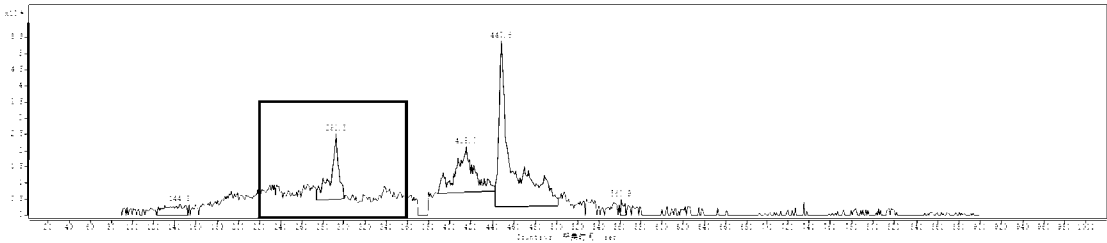


图 5

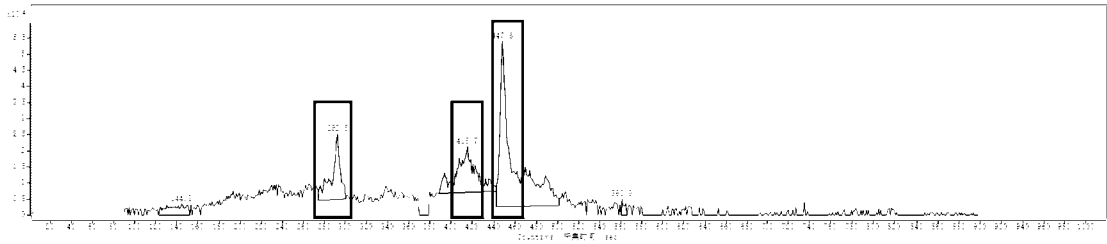


图 6

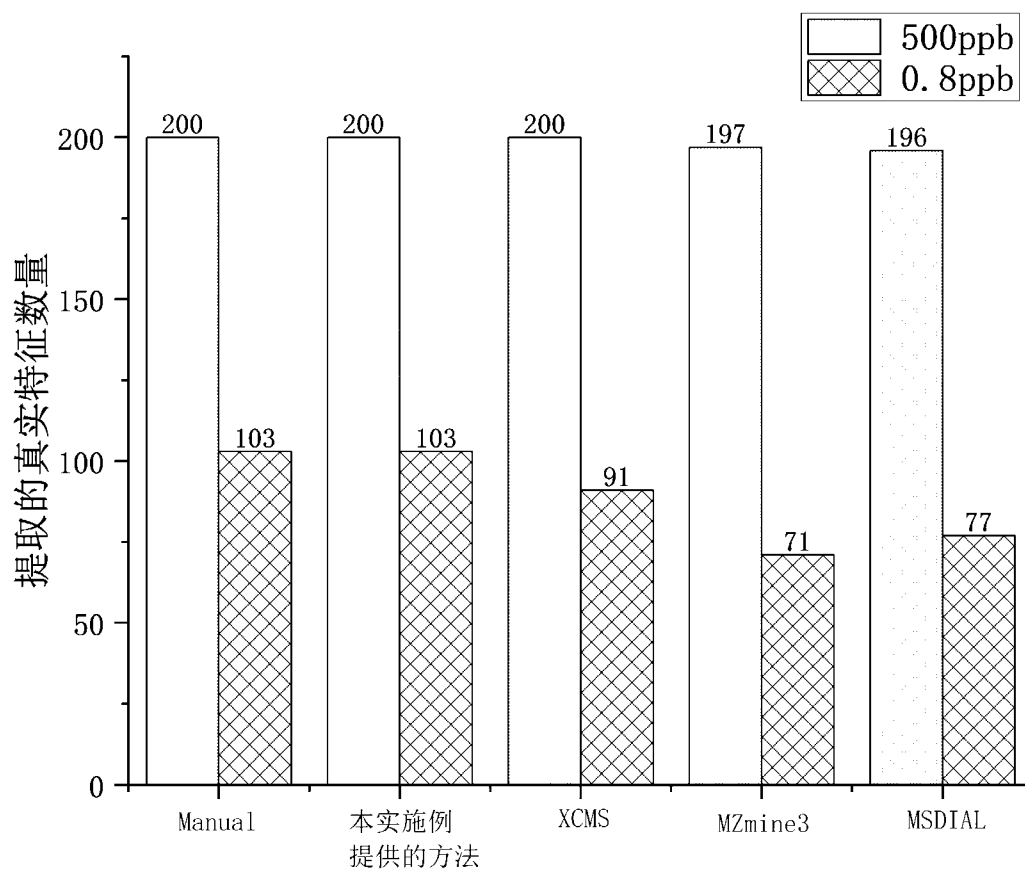


图 7

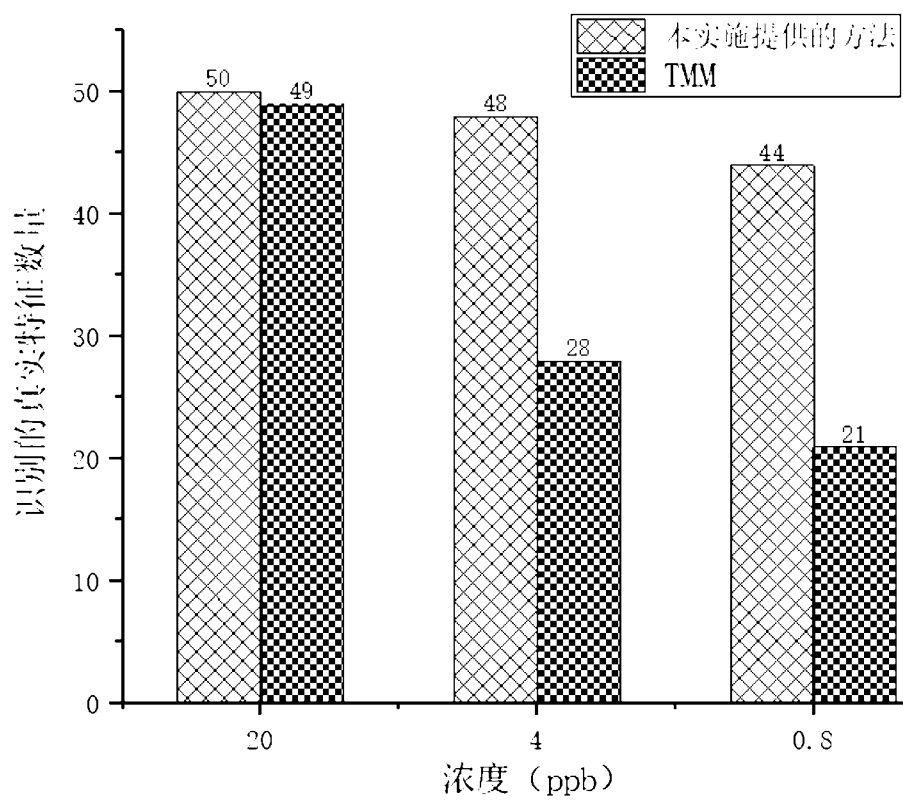


图 8

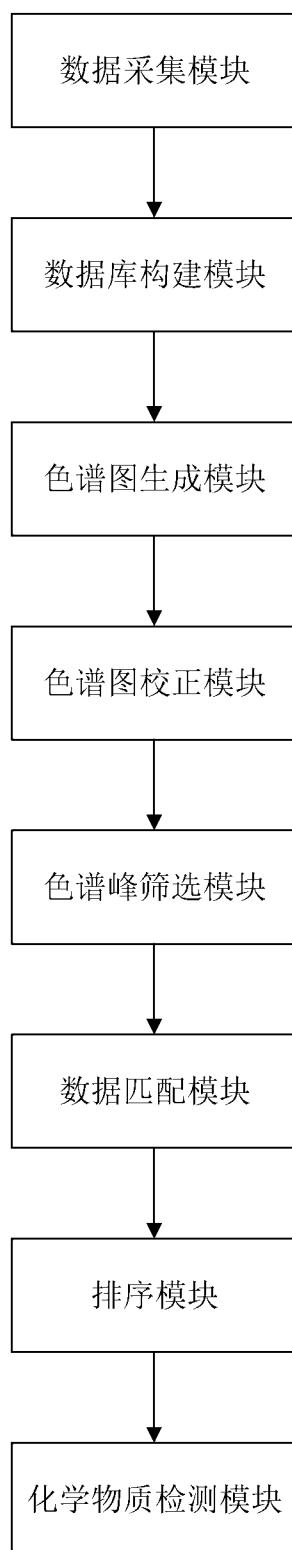


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/113115

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G16C 20/20(2019.01)i; G01N30/02(2006.01)i; G01N27/62(2021.01)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)

IPC: G16C20, G01N30, G01N27

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)

CNTXT, ENTXTC, ENTXT, VEN, CJFD, ISI Web of Science: 母离子, 碎片离子, 目标, 化学暴露, 质谱, 色谱, 峰, 校准, 校正, 排序, parent, fragment, ion?, target, chemical exposure, chromatogram+, mass, spectro+, peak?, correct+, order+, EISA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 115453009 A (GUANGDONG UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 09 December 2022 (2022-12-09) description, paragraphs 2 and 18-26	1-10
Y	CN 113758989 A (TSINGHUA SHENZHEN INTERNATIONAL GRADUATE SCHOOL) 07 December 2021 (2021-12-07) description, paragraphs 13-37	1-10
A	CN 114965662 A (GUANGDONG UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 30 August 2022 (2022-08-30) entire description	1-10
A	CN 104215729 A (INSTITUTE OF COMPUTING TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 17 December 2014 (2014-12-17) entire description	1-10
A	US 2006172430 A1 (KELLEHER, N. L. et al.) 03 August 2006 (2006-08-03) entire description	1-10
A	US 2015160231 A1 (PREMIER BIOSOFT) 11 June 2015 (2015-06-11) entire description	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“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)

“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

“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

“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

“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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 April 2024

Date of mailing of the international search report

16 April 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/113115

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	115453009	A	09 December 2022	None			
CN	113758989	A	07 December 2021	None			
CN	114965662	A	30 August 2022	None			
CN	104215729	A	17 December 2014	None			
US	2006172430	A1	03 August 2006	US	7765068	B2	27 July 2010
				WO	2006083918	A1	10 August 2006
US	2015160231	A1	11 June 2015	None			

A. 主题的分类

G16C 20/20(2019.01)i; G01N30/02(2006.01)i; G01N27/62(2021.01)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)

IPC: G16C20, G01N30, G01N27

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))

CNTEXT, ENTXTTC, ENTXT, VEN, CJFD, ISI_Web of Science: 母离子, 碎片离子, 目标, 化学暴露, 质谱, 色谱, 峰, 校准, 校正, 排序, parent, fragment, ion?, target, chemical exposure, chromatogram+, mass, spectro+, peak?, correct+, order+, EISA

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 115453009 A (广东工业大学) 2022年12月9日 (2022 - 12 - 09) 说明书第2、18-26段	1-10
Y	CN 113758989 A (清华大学深圳国际研究生院) 2021年12月7日 (2021 - 12 - 07) 说明书第13-37段	1-10
A	CN 114965662 A (广东工业大学) 2022年8月30日 (2022 - 08 - 30) 说明书全文	1-10
A	CN 104215729 A (中国科学院计算技术研究所) 2014年12月17日 (2014 - 12 - 17) 说明书全文	1-10
A	US 2006172430 A1 (KELLEHER Neil L.等) 2006年8月3日 (2006 - 08 - 03) 说明书全文	1-10
A	US 2015160231 A1 (PREMIER BIOSOFT) 2015年6月11日 (2015 - 06 - 11) 说明书全文	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

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“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

2024年4月10日

国际检索报告邮寄日期

2024年4月16日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

张润

电话号码 (+86) 010-53962193

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/113115

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	115453009	A	2022年12月9日	无	
CN	113758989	A	2021年12月7日	无	
CN	114965662	A	2022年8月30日	无	
CN	104215729	A	2014年12月17日	无	
US	2006172430	A1	2006年8月3日	US 7765068 B2	2010年7月27日
				WO 2006083918 A1	2006年8月10日
US	2015160231	A1	2015年6月11日	无	