



(10) 授权公告号 CN 111095477 B

(45) 授权公告日 2023.12.22

(21) 申请号 201880059814.9

(22) 申请日 2018.09.25

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111095477 A

(43) 申请公布日 2020.05.01

(30) 优先权数据
62/565,140 2017.09.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.13

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2018/057395 2018.09.25

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/064173 EN 2019.04.04

(73) 专利权人 DH科技发展私人贸易有限公司
地址 新加坡新加坡

(72) 发明人 Y·勒布朗

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 马景辉

(51) Int.Cl.
H01J 49/00 (2006.01)
H01J 49/40 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103563044 A, 2014.02.05
US 2009299671 A1, 2009.12.03
CN 107209151 A, 2017.09.26
GB 2525709 A, 2015.11.04
WO 2009105491 A2, 2009.08.27
CA 2862834 A1, 2013.07.18
CA 2836112 A1, 2012.12.06
WO 2016125059 A1, 2016.08.11

审查员 陈茂兴

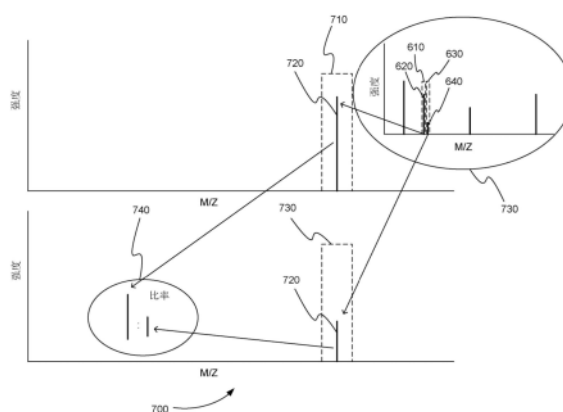
权利要求书3页 说明书8页 附图10页

(54) 发明名称

用同位素选择性MS/MS评估MRM峰纯度

(57) 摘要

感兴趣的化合物的第一MRM母子离子对测量结果中的干扰通过使用包含第一MRM母子离子对中的前体离子的同位素的第二MRM母子离子对来确定。两个母子离子对均包含同一产物离子。测量所述第一MRM母子离子对的第一强度,并且测量所述第二MRM母子离子对的第二强度。计算所述第一强度与所述第二强度的比率。根据第一前体离子和第二前体离子的同位素关系计算所述第一前体离子与所述第二前体离子的量的理论比率。计算所述比率与所述理论比率之差,并将所述差与阈值进行比较。如果所述差小于所述阈值,则将所述第一MRM母子离子对的所述第一强度标识为包含所述感兴趣的化合物的干扰。



1. 一种用于确定感兴趣的化合物的多反应监测MRM母子离子对测量结果是否包含干扰的系统,所述系统包括:

离子源装置,所述离子源装置使感兴趣的化合物电离,从而产生一种或多种前体离子的离子束;

串联质谱仪,所述串联质谱仪包含滤质器、碎裂装置和质量分析仪,并且所述串联质谱仪从所述离子源装置接收所述离子束,其中所述滤质器适用于产生能够从所述离子束解析前体离子的同位素的质量选择窗口,并且其中所述串联质谱仪适用于通过以下操作来测量MRM母子离子对的强度:使用所述滤质器选择所述MRM母子离子对的前体离子,使用所述碎裂装置使所述前体离子碎裂,以及使用所述质量分析仪测量所述MRM母子离子对的产物离子的强度;以及

处理器,所述处理器与所述串联质谱仪通信,所述处理器:

指示所述串联质谱仪测量包含第一前体离子和第一产物离子的第一MRM母子离子对的第一强度,

指示所述串联质谱仪测量包含第二前体离子和与所述第一MRM母子离子对的所述第一产物离子相同的第一产物离子的第二MRM母子离子对的第二强度,其中所述第二前体离子是所述第一前体离子的同位素,

计算所述第一强度与所述第二强度的比率,

根据所述第一前体离子和所述第二前体离子的同位素关系计算所述第一前体离子与所述第二前体离子的量的理论比率,

计算所述比率与所述理论比率之差,

将所述差与阈值进行比较,以及

如果所述差小于所述阈值,则将所述第一MRM母子离子对的所述第一强度标识为包含针对所述感兴趣的化合物的干扰。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述滤质器适用于产生宽度小于 0.2m/z 的质量选择窗口。

3. 根据权利要求1所述的系统,其中所述滤质器适用于产生宽度小于 0.15m/z 的质量选择窗口。

4. 根据权利要求1所述的系统,其中所述滤质器包括四极杆。

5. 根据权利要求1所述的系统,其中所述滤质器包括离子阱。

6. 根据权利要求1所述的系统,其中所述滤质器包括陷波过滤器。

7. 根据权利要求1所述的系统,其中所述滤质器包括双曲杆组。

8. 一种用于确定感兴趣的化合物的多反应监测MRM母子离子对测量结果是否包含干扰的方法,所述方法包括:

使用处理器指示串联质谱仪从离子束测量感兴趣的化合物的包含第一前体离子和第一产物离子的第一MRM母子离子对的第一强度,

其中所述串联质谱仪包含滤质器、碎裂装置和质量分析仪,并且所述串联质谱仪从离子源装置接收所述离子束,其中所述滤质器适用于产生能够从所述离子束解析前体离子的同位素的质量选择窗口,其中所述串联质谱仪适用于通过以下操作来测量MRM母子离子对的强度:使用所述滤质器选择所述MRM母子离子对的前体离子,使用所述碎裂装置使所述前

体离子碎裂,以及使用所述质量分析仪测量所述MRM母子离子对的产物离子的强度,并且其中所述离子束由使所述感兴趣的化合物电离的离子源装置产生;

使用所述处理器指示所述串联质谱仪从所述离子束测量所述感兴趣的化合物的包含第二前体离子和与所述第一MRM母子离子对的所述第一产物离子相同的第一产物离子的第二MRM母子离子对的第二强度,其中所述第二前体离子是所述第一前体离子的同位素;

使用所述处理器计算所述第一强度与所述第二强度的比率;

使用所述处理器根据所述第一前体离子与所述第二前体离子的同位素关系计算所述第一前体离子与所述第二前体离子的量的理论比率;

使用所述处理器计算所述比率与所述理论比率之差;

使用所述处理器将所述差与阈值进行比较;以及

如果所述差小于所述阈值,则使用所述处理器将所述第一MRM母子离子对的所述第一强度标识为包含针对所述感兴趣的化合物的干扰。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述滤质器适用于产生宽度小于 0.2m/z 的质量选择窗口。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述滤质器适用于产生宽度小于 0.15m/z 的质量选择窗口。

11. 根据权利要求8所述的方法,其中所述滤质器包括四极杆。

12. 根据权利要求8所述的方法,其中所述滤质器包括离子阱。

13. 根据权利要求8所述的方法,其中所述滤质器包括陷波过滤器。

14. 根据权利要求8所述的方法,其中所述滤质器包括双曲杆组。

15. 一种计算机程序产品,其包括非暂时性且有形的计算机可读存储介质,所述非暂时性且有形的计算机可读存储介质的内容包含具有指令的程序,所述指令在处理器上执行以便执行用于确定感兴趣的化合物的多反应监测MRM母子离子对测量结果是否包含干扰的方法,所述方法包括:

提供系统,其中所述系统包括多个不同的软件模块,并且其中所述多个不同的软件模块包括测量模块和分析模块;

使用所述测量模块指示串联质谱仪从离子束测量感兴趣的化合物的包含第一前体离子和第一产物离子的第一MRM母子离子对的第一强度,

其中所述串联质谱仪包含滤质器、碎裂装置和质量分析仪,并且所述串联质谱仪从离子源装置接收所述离子束,其中所述滤质器适用于产生能够从所述离子束解析前体离子的同位素的质量选择窗口,其中所述串联质谱仪适用于通过以下操作来测量MRM母子离子对的强度:使用所述滤质器选择所述MRM母子离子对的前体离子,使用所述碎裂装置使所述前体离子碎裂,以及使用所述质量分析仪测量所述MRM母子离子对的产物离子的强度,并且其中所述离子束由使所述感兴趣的化合物电离的离子源装置产生;

使用所述测量模块指示所述串联质谱仪从所述离子束测量所述感兴趣的化合物的包含第二前体离子和与所述第一MRM母子离子对的所述第一产物离子相同的第一产物离子的第二MRM母子离子对的第二强度,其中所述第二前体离子是所述第一前体离子的同位素;

使用所述分析模块计算所述第一强度与所述第二强度的比率;

使用所述分析模块根据所述第一前体离子与所述第二前体离子的同位素关系计算所

述第一前体离子与所述第二前体离子的量的理论比率；

使用所述分析模块计算所述比率与所述理论比率之差；

使用所述分析模块将所述差与阈值进行比较；以及

如果所述差小于所述阈值，则使用所述分析模块将所述第一MRM母子离子对的所述第一强度标识为包含针对所述感兴趣的化合物的干扰。

用同位素选择性MS/MS评估MRM峰纯度

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2017年9月29日提交的美国专利申请第62/565,140号的权益,所述美国专利申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本文的教导涉及用于确定通过质谱仪得到的多反应监测(MRM)测量结果是否包含干扰的系统和方法。更具体地,本文的教导涉及用于以下的系统和方法:获得第一前体离子与第一产物离子的第一母子离子对(transition)的第一MRM测量结果;获得作为第一前体离子的同位素的第二前体离子与同一第一产物离子的第二母子离子对的第二MRM测量结果;以及将所述两个测量结果的比率与第一前体离子和第二前体离子的理论同位素比率进行比较以确定第一MRM测量结果是否包含干扰。本文的系统和方法可以结合处理器、控制器或计算机系统(如图1的计算机系统)执行。

背景技术

[0004] 在许多应用中,MRM比率是用于评估液相色谱峰——LC峰——的纯度的关键参数。这通常通过以下来执行:监测各自包含每种分析物的不同产物离子的两个或两个以上MRM信号,并将MRM比率与分析物的所获取的标准或数据库进行比较。在此过程中,以单位分辨率(或较低分辨率)将同一前体离子选择用于每个MRM,并且在不同MRM中的每个MRM中使用多个不同的产物离子。在这种情况下,多个MRM测量结果的相关性是确定分析物信号是否纯的关键。这种方法广泛用于小分子,并且近年来还用于肽。

[0005] 这种情况的一个缺点是,其还需获取每种分析物的一组标准。所述标准还必须特定于每个用于说明碰撞诱导解离(CID)可变性的质谱系统。换言之,这种技术依赖于收集用于每个质谱系统的每种分析物的标准样品的测量结果库。

[0006] 因此,需要不依赖于与从标准样品构建的库进行比较的用于确定MRM测量结果中的干扰的系统和方法。

发明内容

[0007] 提供了一种用于确定感兴趣的化合物的MRM母子离子对测量结果是否包含干扰的系统、方法和计算机程序产品。通过计算所述感兴趣的化合物的MRM母子离子对的强度与所述感兴趣的化合物的另一个MRM母子离子对的强度的比率来确定干扰。所述两个MRM母子离子对包含不同的前体离子。一个前体离子是另一前体离子的同位素。两个MRM母子离子对均包含同一产物离子。根据所述前体离子与其同位素的同位素关系计算所述前体离子的量与其同位素的量的理论比率。计算所述比率与所述理论比率之差。将此差与阈值进行比较。如果所述差小于所述阈值,则将所述MRM母子离子对标识为包含所述感兴趣的化合物的干扰。

[0008] 所述系统包含串联质谱仪和处理器。所述串联质谱仪包含离子源装置、滤质器、碎裂装置和质量分析仪。所述串联质谱仪从使所述感兴趣的化合物电离的所述离子源装置接

收离子束。所述滤质器适用于产生能够从所述离子束解析前体离子的同位素的质量选择窗口。所述串联质谱仪适用于通过以下测量MRM母子离子对的强度：使用所述滤质器选择所述MRM母子离子对的前体离子；使用所述碎裂装置使所述前体离子碎裂；以及使用所述质量分析仪测量所述MRM母子离子对的产物离子的强度。

[0009] 申请人的教导的这些特征和其它特征在本文进行阐述。

附图说明

[0010] 本领域的技术人员应理解，以下所描述的附图仅用于说明目的。附图不旨在以任何方式限制本发明教导的范围。

[0011] 图1是展示了本发明教导的实施例可以被实施的计算机系统的框图。

[0012] 图2是强度对质荷比 (m/z) 的示范性曲线图，示出了在常规多反应监测 (MRM) 中用于选择前体离子的质量选择窗口。

[0013] 图3是强度对 m/z 的示范性曲线图，示出了在常规MRM中用于监测所选前体离子的特定产物离子的质量窗口。

[0014] 图4是强度对时间的示范性曲线图，示出了由经一系列保留时间得到的多个MRM测量结果形成的LC峰。

[0015] 图5是强度对 m/z 的示范性曲线图，示出了同一所选前体离子的两个不同产物离子的质量窗口，以及针对两个单独的MRM测得的两个MRM产物离子强度。

[0016] 图6是强度对 m/z 的示范性曲线图，示出了根据各个实施例的用于选择在两个不同的MRM母子离子对中使用同位素前体离子的两个质量选择窗口。

[0017] 图7是强度对 m/z 的两个对齐曲线图的视图，示出了根据各个实施例的用于测量由在两个单独的MRM中选择两个不同同位素前体离子碎裂而来的同一产物离子的质量窗口。

[0018] 图8是根据各个实施例的用于确定感兴趣的化合物的MRM母子离子对测量结果是否包含干扰的系统的示意图。

[0019] 图9是示出了根据各个实施例的用于确定感兴趣的化合物的MRM母子离子对测量结果是否包含干扰的方法的流程图。

[0020] 图10是根据各个实施例的系统的示意图，所述系统包含执行用于确定感兴趣的化合物的MRM母子离子对测量结果是否包含干扰的方法的一或多个不同的软件模块。

[0021] 在详细描述本发明教导的一或多个实施例之前，本领域的技术人员应了解，本发明教导的应用不限于在以下详细描述中所阐述或在附图中所展示的构造细节、组件布置和步骤布置。而且，应当理解，本文所使用的措辞和术语是出于说明的目的，而不应当被视为是限制性的。

具体实施方式

[0022] 计算机实施的系统

[0023] 图1是展示了本发明教导的实施例可以被实施的计算机系统100的框图。计算机系统100包含用于传送信息的总线102或其它通信机制，以及与总线102耦接的用于处理信息的处理器104。计算机系统100还包含耦接到总线102的用于存储要由处理器104执行的指令

的存储器106,所述存储器可以是随机存取存储器(RAM)或其它动态存储装置。存储器106还可以用于在执行要由处理器104执行的指令期间存储临时变量或其它中间信息。计算机系统100进一步包含耦接到总线102的用于存储处理器104的静态信息和指令的只读存储器(ROM)108或其它静态存储装置。提供了如磁盘或光盘等用于存储信息和指令的存储装置110,并且所述存储装置耦接到总线102。

[0024] 计算机系统100可以通过总线102耦接到如阴极射线管(CRT)或液晶显示器(LCD)等用于向计算机用户显示信息的显示器112。输入装置114(包含字母数字键和其它键)耦接到总线102,用于向处理器104传送信息和命令选择。另一种类型的用户输入装置是如鼠标、轨迹球或光标方向键等用于向处理器104传送方向信息和命令选择并且用于控制显示器112上的光标移动的光标控件116。此输入装置通常具有两条轴线——第一轴线(例如,x)和第二轴线(例如,y)——中的允许装置指定平面中的位置的两个自由度。

[0025] 计算机系统100可以执行本发明教导。与本发明教导的某些实施方案一致,计算机系统100响应于处理器104执行存储器106中含有的一或多个由一或多个指令构成的序列而提供结果。此类指令可以从如存储装置110等另一个计算机可读媒体读取到存储器106中。存储器106中含有的指令序列的执行使处理器104执行本文所描述的过程。可替代地,可以使用硬连线电路系统代替软件指令实施本发明教导,或硬连线电路系统可以与软件指令组合用于实施本发明教导。因此,本发明教导的实施方案不限于硬件电路系统和软件的任何特定组合。

[0026] 在各个实施例中,计算机系统100可以跨网络连接到一或多个其它计算机系统(如计算机系统100)以形成联网系统。网络可以包含专用网络或如互联网等公共网络。在联网系统中,一或多个计算机系统可以存储数据并将数据供应给其它计算机系统。在云计算场景中,存储和供应数据的所述一或多个计算机系统可以被称为服务器或云。所述一或多个计算机系统可以包含例如一或多个web服务器。向服务器或云发送数据以及从服务器或云接收数据的其它计算机系统可以被称为例如客户端或云装置。

[0027] 如本文所使用的术语“计算机可读媒体”是指参与向处理器104提供指令以供执行的任何媒体。此类媒体可以采取多种形式,包括但不限于非易失性媒体、易失性媒体和传输媒体。非易失性媒体包含例如光盘或者磁盘,如存储装置110。易失性媒体包含如主存储器106等动态存储器。传输媒体包含同轴电缆、铜线和光纤,包含包括总线102的导线。

[0028] 计算机可读媒体或计算机程序产品的常见形式包含例如软盘、软磁盘、硬盘、磁带或任何其它磁性媒体、CD-ROM、数字视频碟(DVD)、蓝光碟、任何其它光学媒体、拇指驱动器、存储器卡、RAM、PROM和EPROM、闪速EPROM、任何其它存储器芯片或盒或计算机可以读取的任何其它有形媒体。

[0029] 各种形式的计算机可读媒体可以参与将一或多个由一或多个指令构成的序列承载到处理器104以供执行。例如,指令可以初始地承载在远程计算机的磁盘上。远程计算机可以将指令加载到其动态存储器中并且使用调制解调器通过电话线发送指令。计算机系统100本地的调制解调器可以在电话线上接收数据并且使用红外发射器将数据转换为红外信号。耦接到总线102的红外检测器可以接收红外信号中承载的数据,并将数据放置在总线102上。总线102将数据承载到存储器106,处理器104从所述存储器中检索指令并执行所述指令。存储器106接收到的指令可以任选地在由处理器104执行之前或之后存储在存储装置

110上。

[0030] 根据各个实施例,被配置成由处理器执行以执行方法的指令存储在计算机可读媒体上。计算机可读媒体可以是存储数字信息的装置。例如,计算机可读媒体包含本领域中已知用于存储软件的压缩光盘只读存储器(CD-ROM)。计算机可读媒体由适于执行被配置成被执行的指令的处理器访问。

[0031] 已经出于说明和描述的目的呈现了本发明教导的各种实施方案的以下描述。其并不是详尽的并且不将本发明教导限于所公开的精确形式。鉴于以上教导,修改和变化是可能的,或可以从本教导的实践中获得修改和变化。另外,所描述的实施方案包含软件,但是本发明教导可以被实施为硬件和软件的组合或仅以硬件实施。本发明教导可以用面向对象的编程系统和非面向对象的编程系统实施。

[0032] 同位素MRM母子离子对

[0033] 如以上所描述的,在许多应用中,多反应监测(MRM)比率是用于评估液相色谱峰(LC)的关键参数。这通常通过以下来执行:监测各自包含每种分析物的不同产物离子的两个或两个以上MRM信号,并将信号的MRM比率与分析物的所获取的标准或数据库进行比较。

[0034] 通常,串联质谱或质谱/质谱联用(MS/MS)是用于分析化合物的众所周知的技术。串联质谱涉及:使来自样品的一或多种化合物电离;选择所述一或多种化合物的一或多个前体离子;使所述一或多个前体离子碎裂成碎片离子或产物离子;以及对产物离子进行质量分析。

[0035] 串联质谱可以提供定性信息和定量信息两者。产物离子谱中的产物离子可以用于标识感兴趣的分子。一或多个产物离子的强度可以用于定量样品中存在的化合物的量。

[0036] 可以使用串联质谱仪执行大量不同类型的实验方法或工作流。一种类型的工作流被称为针对性获取。

[0037] 在针对性获取方法中,预定义感兴趣的化合物的前体离子与产物离子的一或多个母子离子对。当样品引入到串联质谱仪中时,在多个时间段或周期中的每个时间段或周期期间探询一或多个母子离子对。换言之,质谱仪选择每个母子离子对的前体离子并使其碎裂,并对母子离子对的产物离子执行针对性质量分析。因此,产生每个母子离子对的强度(产物离子强度)。针对性获取方法包含但不限于多反应监测(MRM)和选择反应监测(SRM)。

[0038] 图2是强度对质荷比(m/z)的示范性曲线图200,示出了在常规MRM中用于选择前体离子的质量选择窗口。在图2中,质量选择窗口210用于选择前体离子220。质量选择窗口210通常以单位分辨率或约 $1m/z$ 选择前体离子220。换言之,质量选择窗口210的宽度是 $1m/z$ 。

[0039] 曲线200描绘了前体离子的质谱图。然而,没有必要在MRM中测量前体离子质谱图。在MRM中,仅选择前体离子并使其碎裂。而且,没有必要在MRM中测量产物离子质谱图。相反,仅针对预期产物离子监测另一个质量窗口或分辨率窗口。

[0040] 图3是强度对 m/z 的示范性曲线图300,示出了在常规MRM中用于监测所选前体离子的特定产物离子的质量窗口。在图3中,质量窗口310用于监测产物离子320。例如,产物离子320是图2的前体离子220的产物离子。图3中的质量窗口310的宽度通常比前体离子质量选择窗口宽,并且为约 $3m/z$ 。

[0041] 产物离子320的强度是针对图2的前体离子220与图3的产物离子320的MRM母子离子对得到的测量结果。MRM还可以结合如LC等分离技术执行。在这种情况下,可以在分离期

间在多个时间测量特定MRM母子离子对,所述时间被称为例如洗脱时间或保留时间。根据这些多个MRM测量结果,可以确定LC峰。

[0042] 图4是强度对时间的示范性曲线图400,示出了由经一系列保留时间得到的多个MRM测量结果形成的LC峰。在图4中,LC峰410由点420处的MRM测量结果形成。点420处的MRM测量结果中的每个MRM测量结果是在不同的洗脱时间得到的。如LC峰420等LC峰的形状可以用于标识或定量感兴趣的分析物或化合物。然而,MRM测量结果中的任何干扰都可能使LC峰的形状改变或失真,从而混淆标识或定量。

[0043] 因此,常规地,在相同保留时间得到其它MRM母子离子对的一或多个其它MRM测量结果。其它MRM母子离子对包含同一前体离子,但包含不同的产物离子。然后,将来自不同母子离子对的这些MRM测量结果的比率与通过同一质谱系统从感兴趣的化合物的标准样品得到的测量结果库中收集的标准比率进行比较。

[0044] 图5是强度对 m/z 的示范性曲线图500,示出了同一所选前体离子的两个不同产物离子的质量窗口,以及针对两个单独的MRM测得的两个MRM产物离子强度。在图5中,质量窗口310用于监测第一MRM的产物离子320的强度,并且质量窗口510用于监测第二MRM的产物离子520的强度。插图530显示,第一MRM母子离子对和第二MRM母子离子对均包含前体离子220。

[0045] 为了确定第一MRM是否包含干扰,将产物离子320的强度与产物离子520的强度的比率与通过同一质谱分析法系统从感兴趣的化合物的标准样品得到的测量结果库中获得的标准比率进行比较。插图540示出了产物离子320和520的强度的比率。如果所述比率与标准比率之差小于阈值,则确定第一MRM测量结果不包含干扰。类似地,如果所述差大于或等于阈值,则确定第一MRM测量结果确实包含干扰。

[0046] 此方法的一个缺点是,其还需要将从标准样品得到的测量结果库用于特定质谱仪。因此,需要不依赖于与从标准样品构建的库进行比较的用于确定MRM测量结果中的干扰的系统和方法。

[0047] 在各个实施例中,使用不同的同位素前体离子,而不是依赖于多个不同的产物离子来确定干扰。这可以通过使用较高分辨率的前体离子质量选择窗口(小于($<$) $0.2m/z$ 的四极杆1(Q1)隔离)来实现。可以使用两个或两个以上MRM母子离子对。在每个MRM中,使用约 $3m/z$ 的分辨率窗口来监测同一产物离子。通过比较以这种方式获取的至少两个MRM测量结果的比率,所述比率预期与前体离子的理论同位素比率相匹配,从而消除了获取MRM比率或标准库的需要。与理论比率的任何偏差都指示与MRM信号相关联的污染或不确定性。

[0048] 此方法可以应用于任何类型的化合物。然而,特别是肽的产物离子通常由于碎裂重新布置而不含任何干扰。对于肽来说,选择“不含重新布置”的产物离子通过依赖于通常高于前体离子 m/z 的产物离子得到简化,从而简化实验的处理和设置。

[0049] 图6是强度对 m/z 的示范性曲线图600,示出了根据各个实施例的用于选择在两个不同的MRM母子离子对中使用的同位素前体离子的两个质量选择窗口。在图6中,对于第一MRM母子离子对,质量选择窗口610用于选择第一前体离子620。对于第二MRM母子离子对,质量选择窗口630用于选择作为前体离子620的同位素的第二前体离子640。质量选择窗口610和630比常规MRM中使用的窗口窄得多或分辨率高得多,以便区分同位素前体离子。例如,质量选择窗口610和630中的每个质量选择窗口的宽度小于 $0.2m/z$ 。

[0050] 质量选择窗口610用于选择作为第一MRM的一部分的前体离子620。然后,使前体离子620碎裂,并且针对第一MRM测量产物离子的强度。类似地,质量选择窗口630用于选择作为第二MRM的一部分的前体离子640。然后,使前体离子640碎裂,并且针对第二MRM测量在第一MRM母子离子对中使用的同一产物离子的强度。

[0051] 图7是强度对 m/z 的两个对齐曲线图的视图700,示出了根据各个实施例的用于测量由在两个单独的MRM中选择的两个不同同位素前体离子碎裂而来的同一产物离子的质量窗口。在图7中,质量窗口710用于监测第一MRM的产物离子720的第一强度,并且质量窗口730用于监测第二MRM的产物离子720的第二强度。插图730显示,第一MRM母子离子对包含前体离子620,并且第二MRM母子离子对包含作为前体离子620的同位素前体离子的前体离子640。

[0052] 为了确定第一MRM是否包含干扰,将产物离子720的第一强度与产物离子720的第二强度的比率与前体离子620和640的量的理论比率进行比较。插图740示出了产物离子720的第一强度与第二强度的比率。如果所述比率与理论比率之差小于阈值,则确定第一MRM测量结果不包含干扰。类似地,如果所述差大于或等于阈值,则确定第一MRM测量结果确实包含干扰。

[0053] 图5和7的比较示出了使用具有不同产物离子的MRM母子离子对的常规方法与采用具有不同同位素前体离子的MRM母子离子对的方法之间的差异。在使用具有不同产物离子的MRM母子离子对的常规方法中,每个母子离子对使用同一前体离子和不同的产物离子。在采用具有不同同位素前体离子的MRM母子离子对的方法中,每个母子离子对使用不同的同位素前体离子,但使用同一产物离子。

[0054] 另外,在常规方法中,将两个不同产物离子的强度的比率与从标准库中找到的比率进行比较。相反,在同位素MRM母子离子对方法中,将来自两个不同母子离子对的同一产物离子的强度的比率与同位素前体离子的量的理论比率相比较。

[0055] 用于确定MRM干扰的系统

[0056] 图8是根据各个实施例的用于确定感兴趣的化合物的MRM母子离子对测量结果是否包含干扰的系统800的示意图。系统800包含串联质谱仪801和处理器850。串联质谱仪801包含离子源装置810、滤质器820、碎裂装置830和质量分析仪840。

[0057] 在各个实施例中,串联质谱仪801可以进一步包含样品引入装置860。例如,样品引入装置860随时间推移将来自样品的一或多种感兴趣的化合物引入到离子源装置810。样品引入装置860可以执行包含但不限于注入、液相色谱、气相色谱、毛细管电泳或离子淌度的技术。

[0058] 在系统800中,滤质器820、碎裂装置830和质量分析仪被示出为单独的阶段。在各个实施例中,这些阶段中的任何或全部阶段可以组合成一个或两个阶段。

[0059] 离子源装置810变换或电离感兴趣的化合物,从而产生由一或多个前体离子构成的离子束。离子源装置810可以执行电离技术,所述电离技术包含但不限于基质辅助激光解吸/电离(MALDI)或电喷雾电离(ESI)。

[0060] 串联质谱仪801从离子源装置接收离子束。串联质谱仪801的滤质器820适用于产生能够从离子束解析前体离子的同位素的质量选择窗口。在各个实施例中,滤质器820适用于产生宽度小于 $0.2m/z$ 或甚至小于 $0.15m/z$ 的质量选择窗口。在各个实施例中,滤质器820

可以包含但不限于四极杆、离子阱、陷波滤波器或双曲杆组。

[0061] 串联质谱仪801适用于通过以下测量MRM母子离子对的强度:使用滤质器820选择MRM母子离子对的前体离子;使用碎裂装置830使前体离子碎裂;以及使用质量分析仪840测量MRM母子离子对的产物离子的强度。在图8中,碎裂装置830被示出为四极杆,并且质量分析仪840被示出为飞行时间(TOF)装置。本领域的普通技术人员可以理解,这些阶段中的任何阶段都可以包含其它类型的质谱装置,包含但不限于四极杆、离子阱、轨道阱或傅立叶变换离子回旋共振(FT-ICR)装置。

[0062] 处理器850可以是但不限于计算机、微处理器、图1的计算机系统或能够发送和接收来自串联质谱仪的控制信号和数据并处理数据的任何装置。处理器850与串联质谱仪801通信。

[0063] 处理器850指示串联质谱仪801测量包含第一前体离子和第一产物离子的第一MRM母子离子对的第一强度。其指示串联质谱仪801测量包含第二前体离子和与第一MRM母子离子对的第一产物离子相同的第一产物离子的第二MRM母子离子对的第二强度。所述第二前体离子是所述第一前体离子的同位素。

[0064] 处理器850然后执行多种计算。其计算第一强度与第二强度的比率。其根据第一前体离子和第二前体离子的同位素关系计算第一前体离子与第二前体离子的量的理论比率。其计算所述比率与理论比率之差。最后,其将所述差与阈值进行比较。如果所述差小于阈值,则其将第一MRM母子离子对的第一强度标识为包含感兴趣的化合物的干扰。

[0065] 在各个实施例中,所述差可以用作品质量度量。此品质度量可以例如用于对强度值进行评分。

[0066] 用于确定MRM干扰的方法

[0067] 图9是示出了根据各个实施例的用于确定感兴趣的化合物的MRM母子离子对测量结果是否包含干扰的方法900的流程图。

[0068] 在方法900的步骤910中,指示串联质谱仪使用处理器从离子束测量感兴趣的化合物的包含第一前体离子和第一产物离子的第一MRM母子离子对的第一强度。所述串联质谱仪包含滤质器、碎裂装置和质量分析仪。所述串联质谱仪从离子源装置接收所述离子束。所述滤质器适用于产生能够从所述离子束解析前体离子的同位素的质量选择窗口。所述串联质谱仪适用于通过以下测量MRM母子离子对的强度:使用所述滤质器选择所述MRM母子离子对的前体离子;使用所述碎裂装置使所述前体离子碎裂;以及使用所述质量分析仪测量所述MRM母子离子对的产物离子的强度。所述离子束由使所述感兴趣的化合物电离的离子源装置产生。

[0069] 在步骤920中,指示串联质谱仪使用处理器从离子束测量感兴趣的化合物的包含第二前体离子和与第一MRM母子离子对的第一产物离子相同的第一产物离子的第二MRM母子离子对的第二强度。所述第二前体离子是所述第一前体离子的同位素。

[0070] 在步骤930中,使用处理器计算第一强度与第二强度的比率。

[0071] 在步骤940中,使用处理器根据第一前体离子与第二前体离子的同位素关系计算第一前体离子与第二前体离子的量的理论比率。

[0072] 在步骤950中,使用处理器计算所述比率与理论比率之差。

[0073] 在步骤960中,使用处理器将所述差与阈值进行比较。

[0074] 在步骤970中,如果所述差小于阈值,则使用处理器将第一MRM母子离子对的第一强度标识为包含感兴趣的化合物的干扰。

[0075] 用于确定MRM干扰的计算机程序产品

[0076] 在各个实施例中,计算机程序产品包含有形计算机可读存储媒体,所述有形计算机可读存储媒体的内容包含具有指令的程序,所述指令在处理器上执行以便执行用于确定感兴趣的化合物的MRM母子离子对测量结果是否包含干扰的方法。此方法由包含一或多个不同的软件模块的系统执行。

[0077] 图10是根据各个实施例的系统1000的示意图,所述系统包含执行用于确定感兴趣的化合物的MRM母子离子对测量结果是否包含干扰的方法的一或多个不同的软件模块。系统1000包含测量模块1010和分析模块1020。

[0078] 测量模块1010指示串联质谱仪从离子束测量感兴趣的化合物的包含第一前体离子和第一产物离子的第一MRM母子离子对的第一强度。所述串联质谱仪包含滤质器、碎裂装置和质量分析仪。所述串联质谱仪从离子源装置接收所述离子束。所述滤质器适用于产生能够从所述离子束解析前体离子的同位素的质量选择窗口。所述串联质谱仪适用于通过以下测量MRM母子离子对的强度:使用所述滤质器选择所述MRM母子离子对的前体离子;使用所述碎裂装置使所述前体离子碎裂;以及使用所述质量分析仪测量所述MRM母子离子对的产物离子的强度。所述离子束由使所述感兴趣的化合物电离的离子源装置产生。

[0079] 测量模块1010还指示串联质谱仪从离子束测量感兴趣的化合物的包含第二前体离子和与第一MRM母子离子对的第一产物离子相同的第一产物离子的第二MRM母子离子对的第二强度。所述第二前体离子是所述第一前体离子的同位素。

[0080] 分析模块1020执行多种计算。其计算第一强度与第二强度的比率。其根据第一前体离子和第二前体离子的同位素关系计算第一前体离子与第二前体离子的量的理论比率。其计算所述比率与理论比率之差。其将所述差与阈值进行比较。最后,如果所述差小于阈值,则其将第一MRM母子离子对的第一强度标识为包含感兴趣的化合物的干扰。

[0081] 虽然结合各个实施例对本发明教导进行了描述,但是本发明教导不旨在受限于此类实施例。相反,本发明教导涵盖各种替代方案、修改和等同物,如本领域的技术人员将理解的。

[0082] 此外,在描述各个实施例时,本说明书可能已经以特定的步骤序列的方式呈现了方法和/或过程。然而,在方法或过程不依赖于本文所阐述的特定步骤顺序的程度上,所述方法或过程不应限于所描述的特定步骤序列。如本领域的普通技术人员将理解的,其它步骤序列也是可能的。因此,本说明书中所阐述的特定步骤顺序不应被解释为对权利要求的限制。另外,针对所述方法和/或过程的权利要求不应限于以所编写的顺序执行其步骤,并且本领域的技术人员可以容易地理解,可以改变序列并且所述序列仍然保持处于各个实施例的精神和范围内。

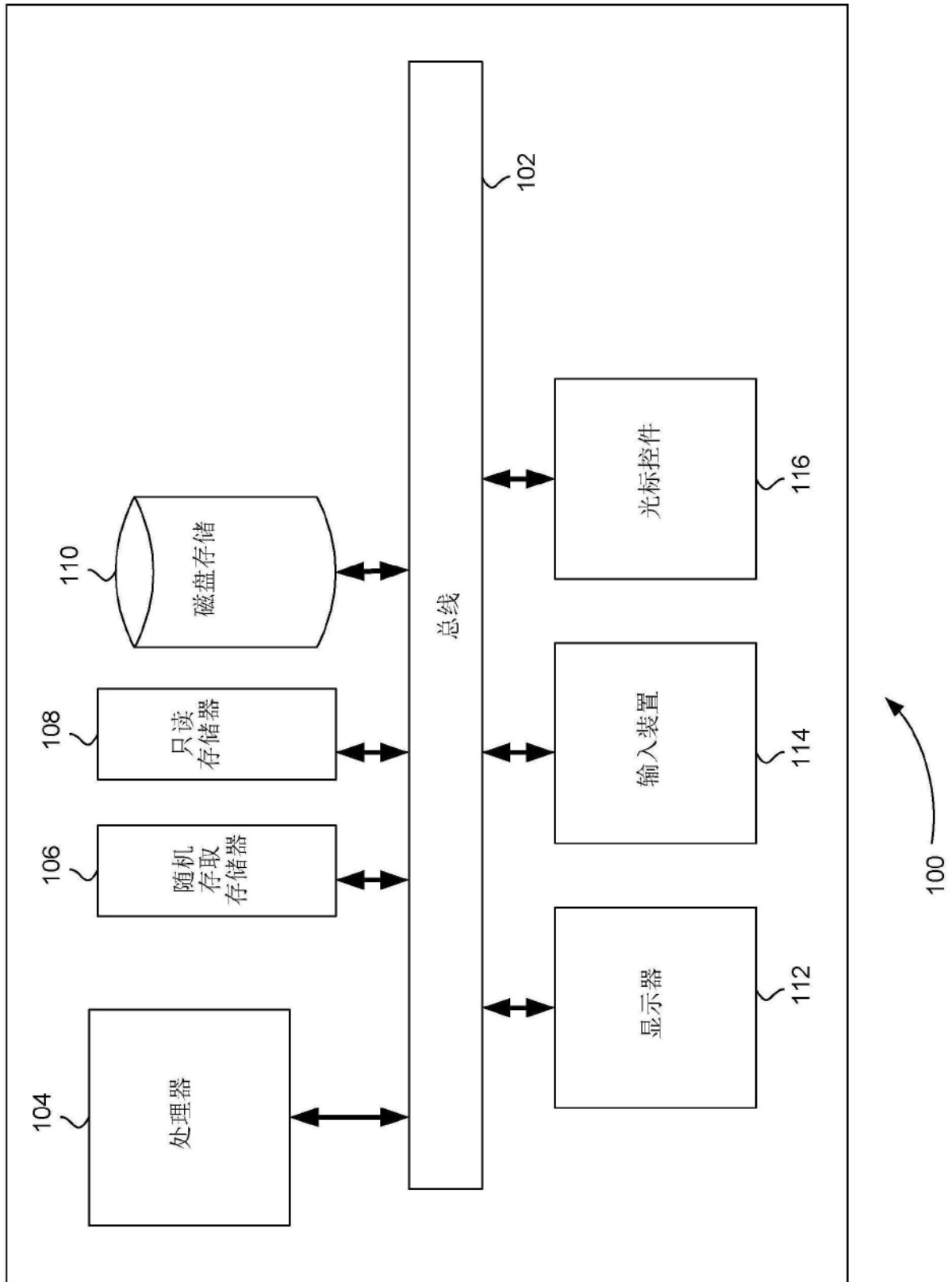


图1

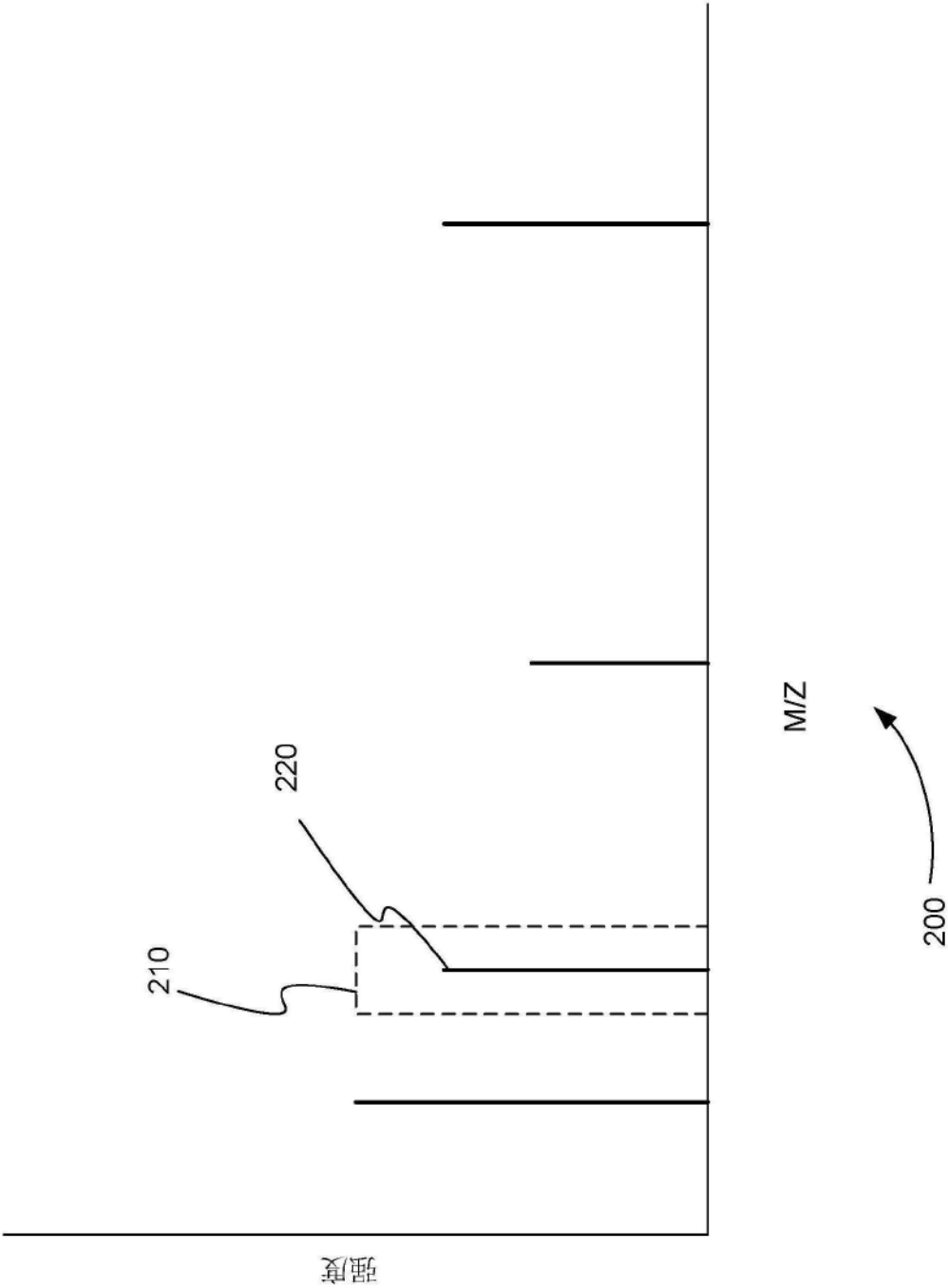


图2(现有技术)

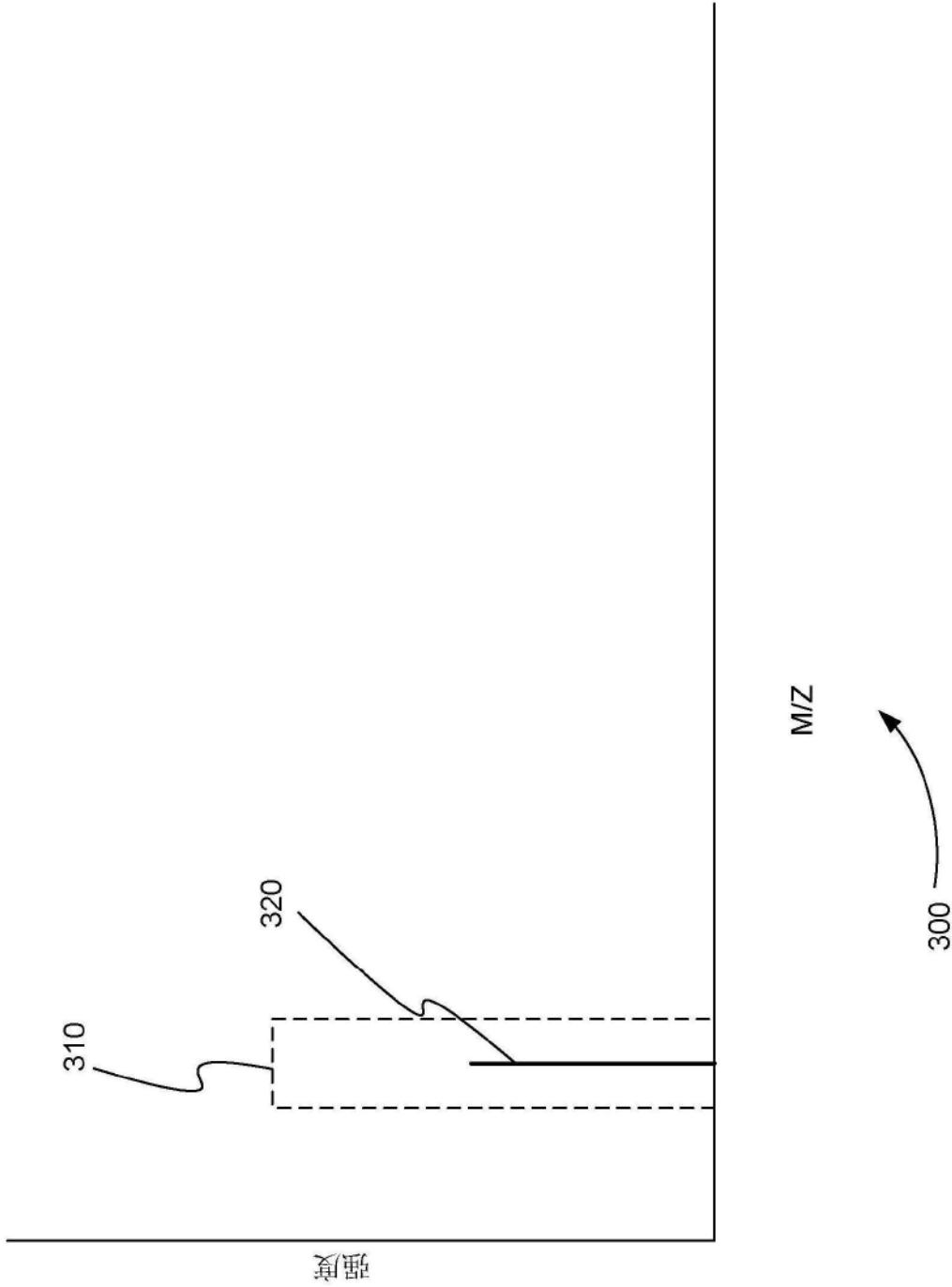


图3(现有技术)

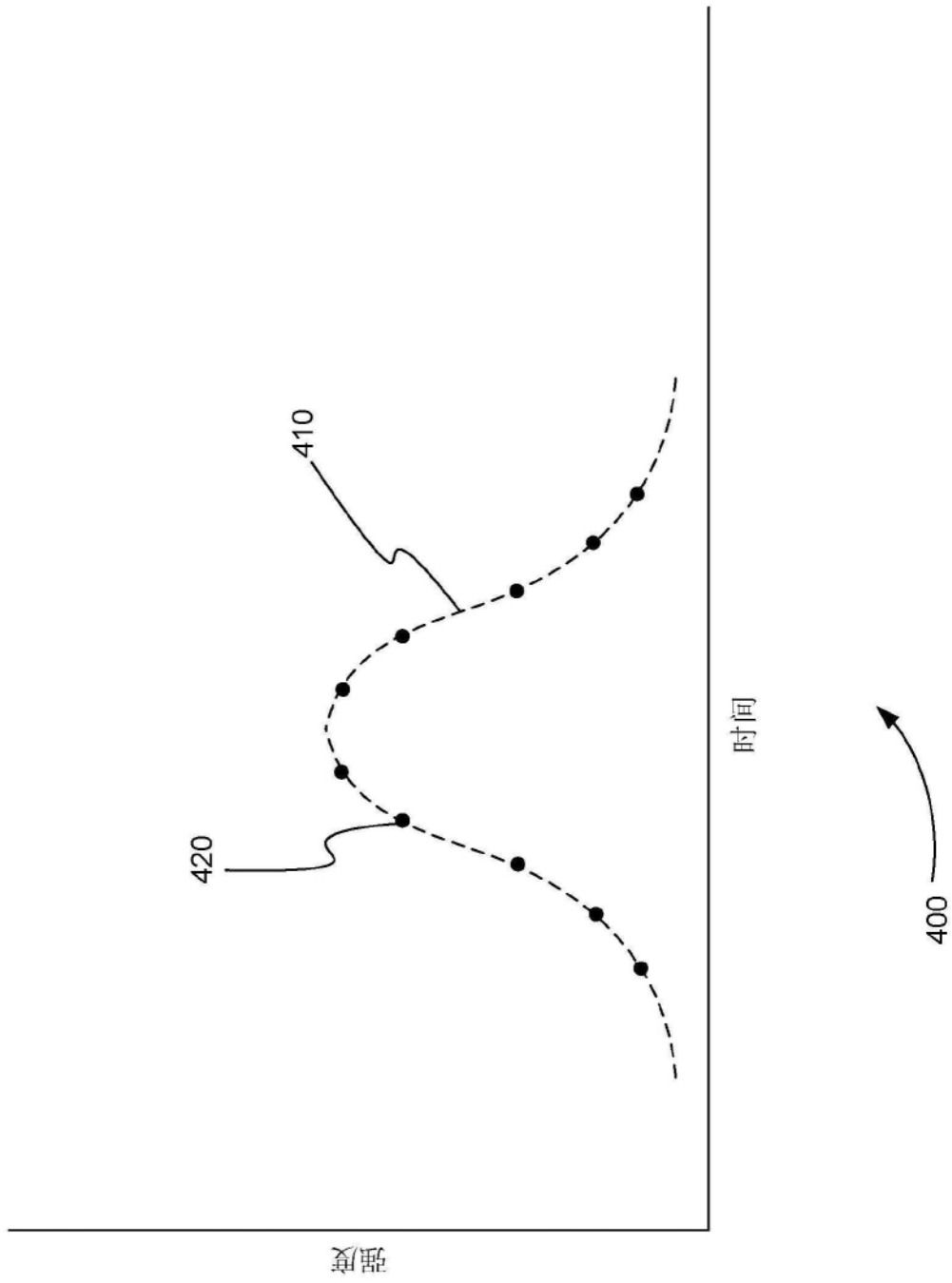


图4(现有技术)

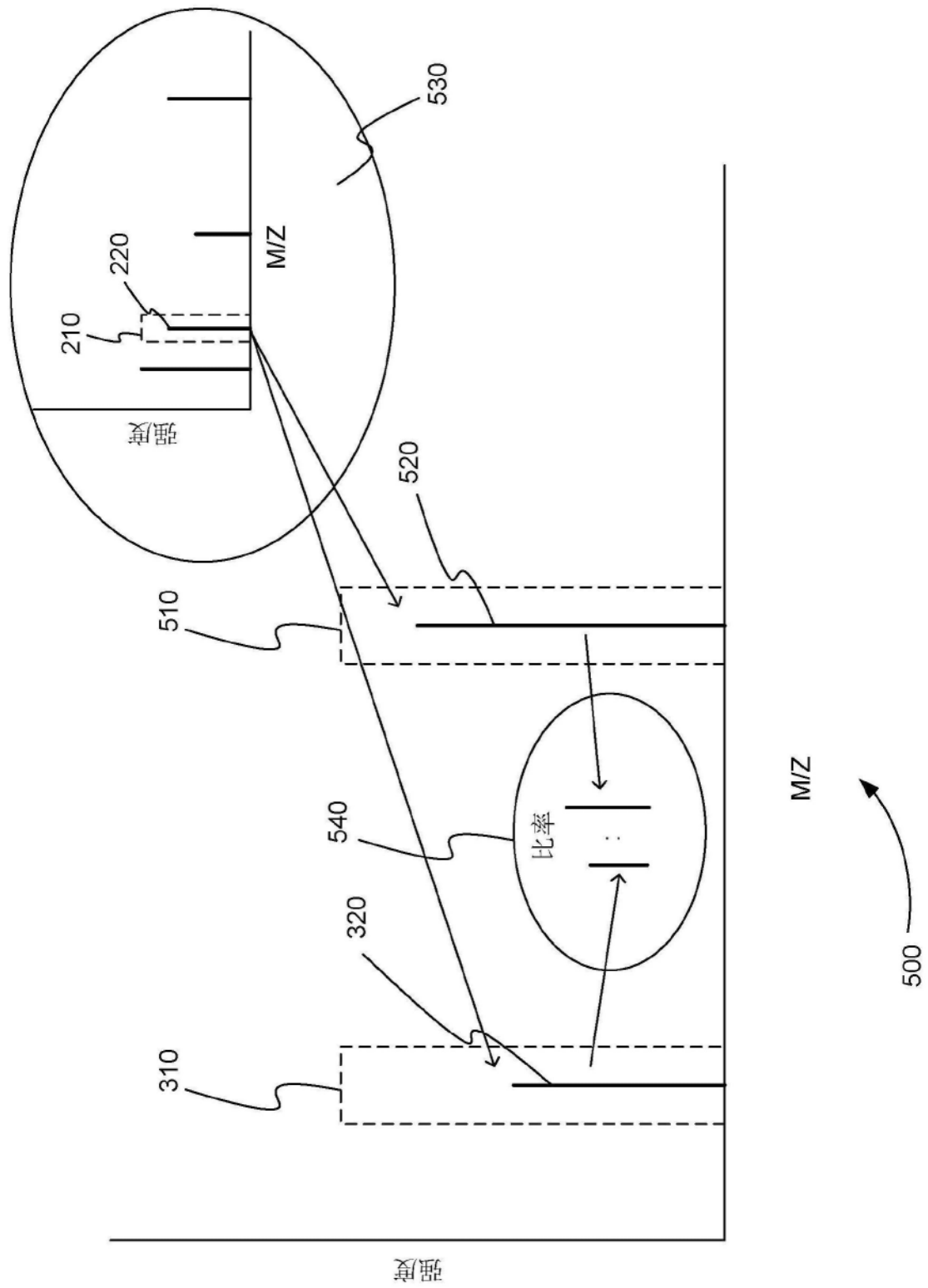


图5(现有技术)

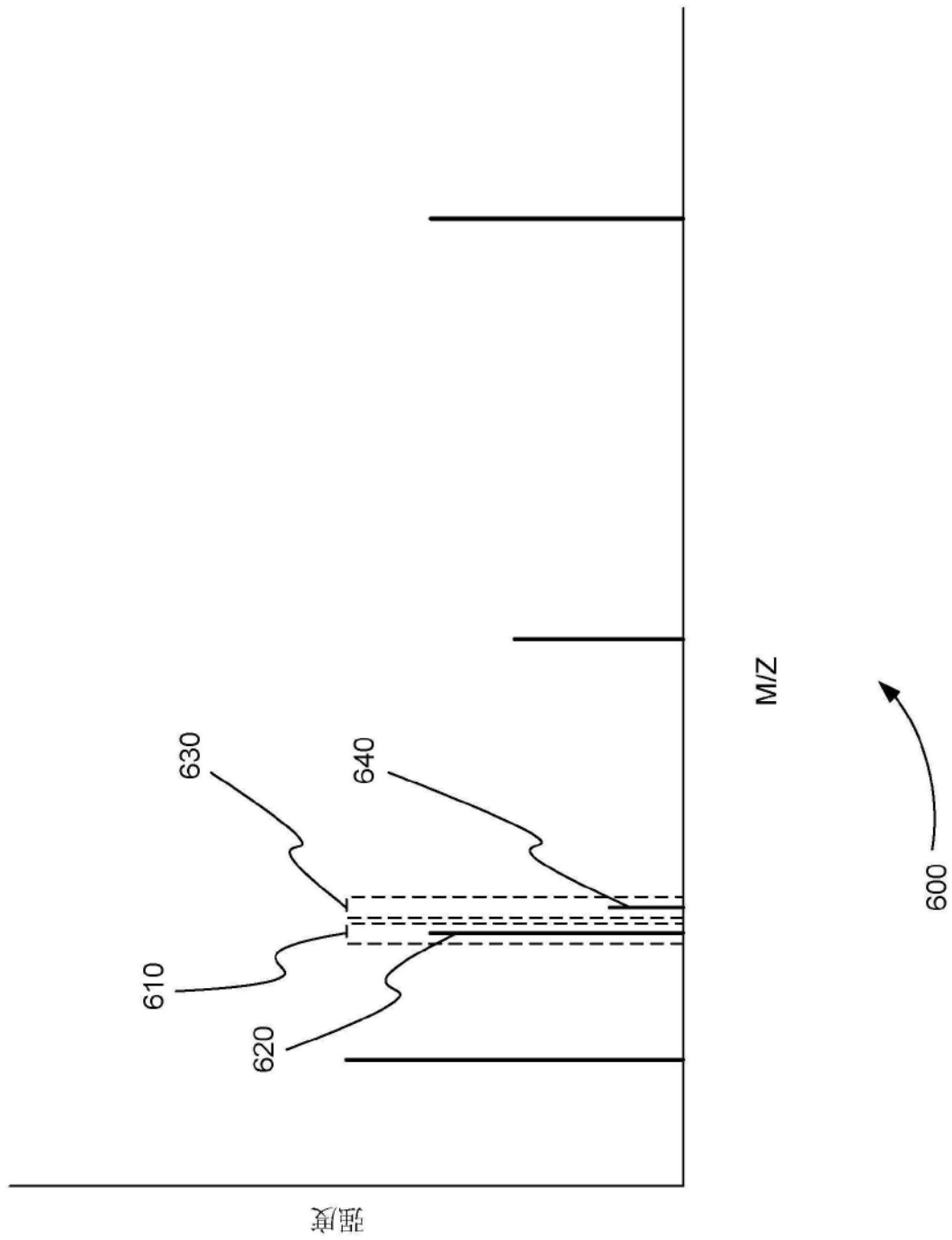


图6

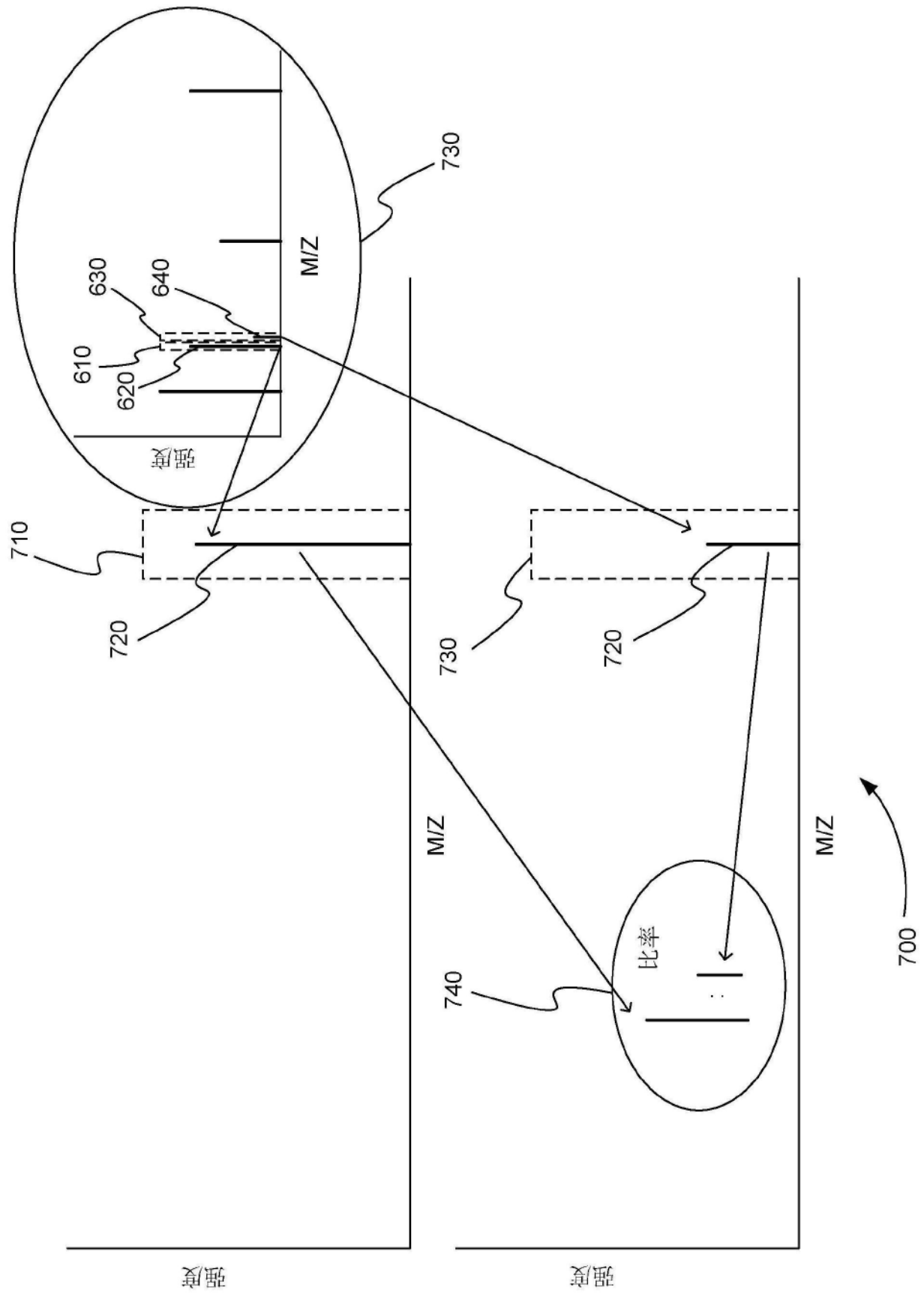


图7

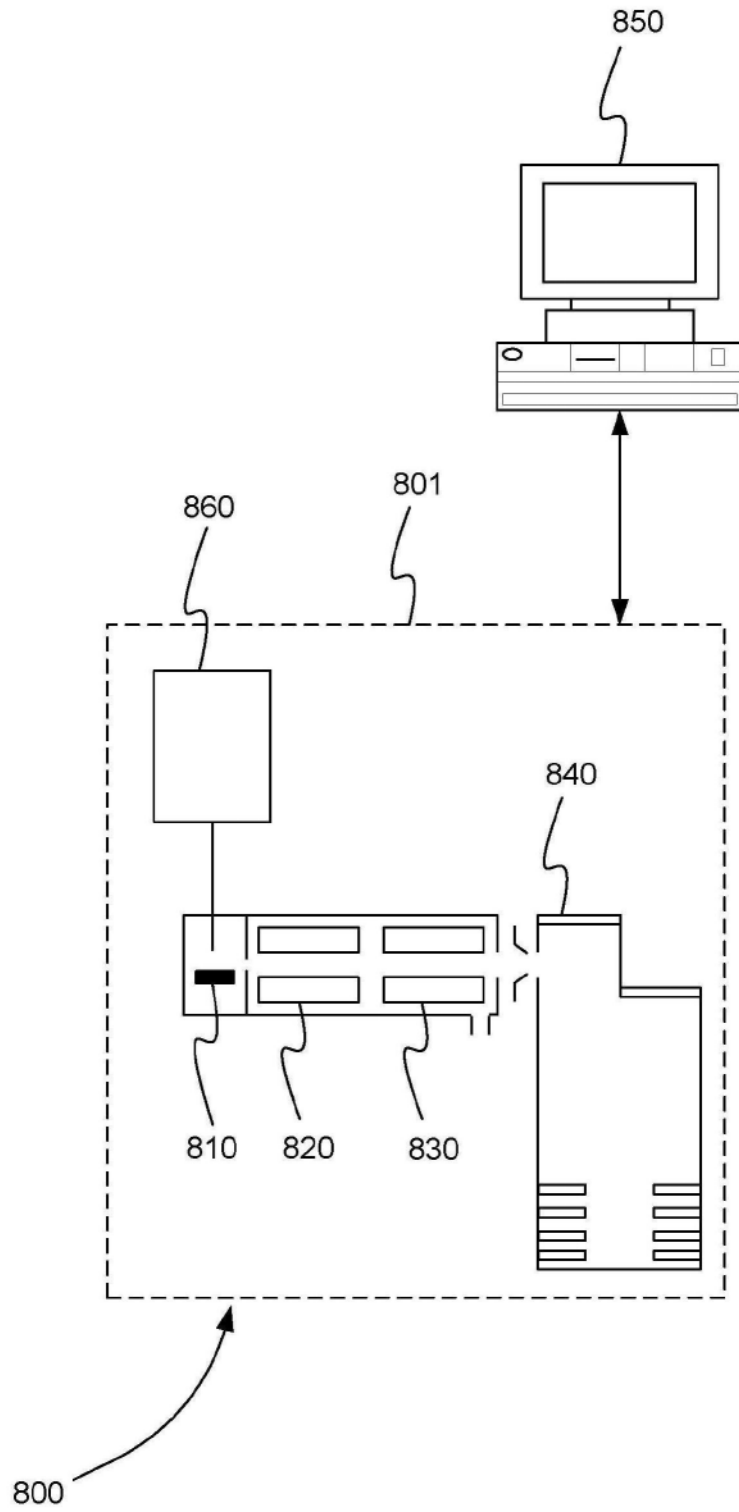


图8

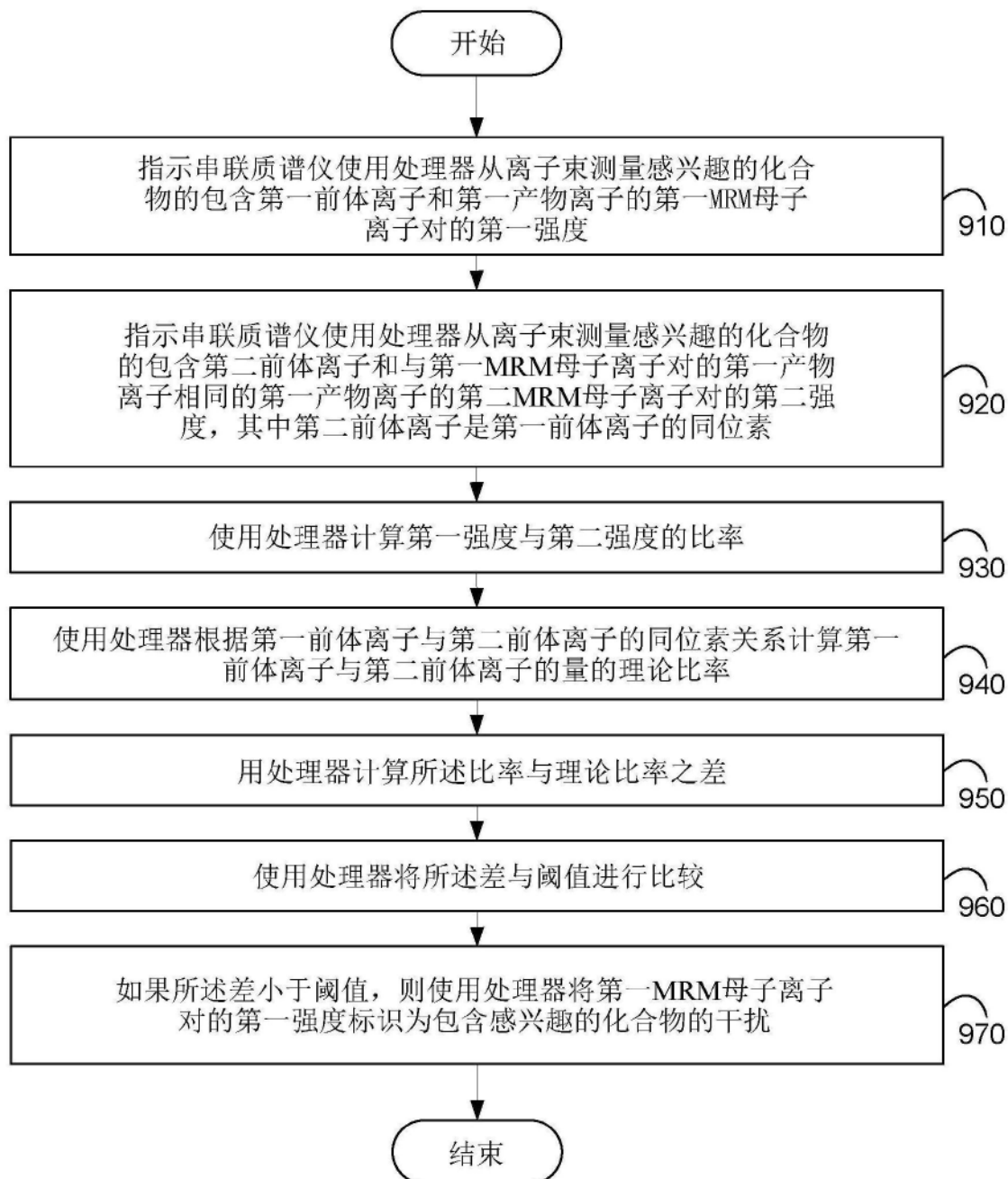


图9

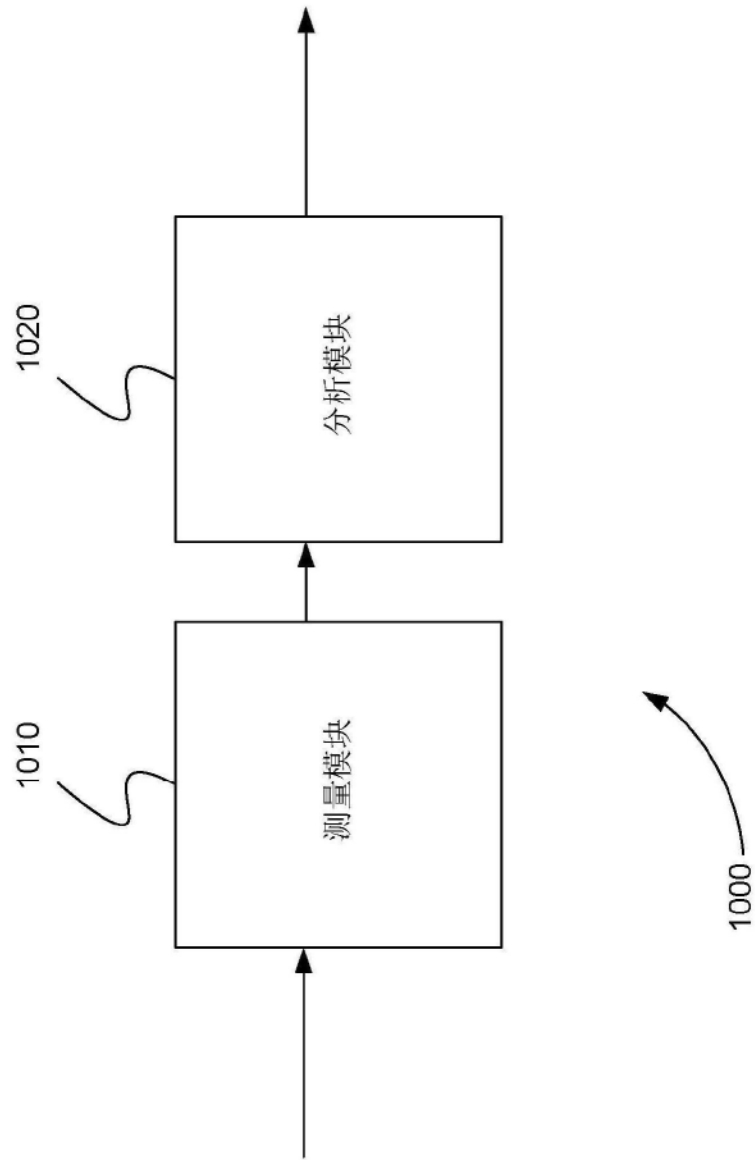


图10