

# 磁共振波谱与成像技术\*

蒋卫平 王琦 周欣<sup>†</sup>

(中国科学院武汉物理与数学研究所 武汉磁共振中心 波谱与原子分子物理国家重点实验室  
中国科学院生物磁共振分析重点实验室 武汉 430071)

2013-06-12收到

<sup>†</sup> email: xinzhou@wipm.ac.cn

DOI: 10.7693/wl20131201

## Nuclear magnetic resonance spectroscopy and imaging

JIANG Wei-Ping WANG Qi ZHOU Xin<sup>†</sup>

(Key Laboratory of Magnetic Resonance in Biological Systems, State Key Laboratory of Magnetic Resonance and Atomic and Molecular Physics, Wuhan Center for Magnetic Resonance, Wuhan Institute of Physics and Mathematics, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China)

**摘要** 文章简要介绍了核磁共振的基本原理,详细阐述了液体核磁共振在蛋白质结构、功能和动力学等方面的研究进展,论述了增强固体核磁共振分辨率的方法及其应用,讲述了磁共振成像的原理并综述了不同磁共振成像方法的应用研究进展,并对核磁共振的发展作了展望。

**关键词** 核磁共振, 液体磁共振, 固体磁共振, 磁共振成像

**Abstract** This paper briefly introduces the basic principle of nuclear magnetic resonance (NMR). Protein's structures and functions and dynamics studied by liquid NMR are elaborated; methods for enhancing the resolution of solid state NMR and its applications are discussed; the principle of magnetic resonance imaging (MRI) is interpreted, and applications in different aspects are reviewed. Finally, the progress of NMR is commented.

**Keywords** nuclear magnetic resonance (NMR), liquid state NMR, solid state NMR, magnetic resonance imaging(MRI)

## 1 引言

自从1945年观察到凝聚态物质的核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)现象后,经过60多年的发展,NMR彻底实现了在不破坏物质结构的前提下迅速、准确地了解物质内部结构的

测量目标,为工农业生产、地质勘探、生物科技、医疗保健等领域的发展提供了有力的手段。NMR能应用于观测原子分子结构和动力学行为的微观性质,还能观测活体动物甚至人体的宏观特性。也正是因为NMR的广泛应用,NMR发展半个多世纪以来,对科学技术的发展和人类社会进步有着非常惊人的贡献。目前,NMR已经成功地应用于物理、化学、生物、医学和地质等领域。

本文分为五个部分,第二部分讲述液体NMR在蛋白质结构和功能、动力学、相互作用方面的研究进展;第三部分介绍固体NMR原理、发展

\* 国家自然科学基金(批准号:81227902、11004228)资助项目,国家科学技术部创新方法项目(批准号:2010IM030600),中国科学院知识创新工程重要方向项目(批准号:KJ CX2-EW-N06),中国科学院“百人计划”项目(批准号:[2010]88)

及应用前景；第四部分描述磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)原理；并介绍了不同的MRI方法的应用；最后对磁共振技术的应用作了展望。

## 2 液体NMR在生物医学领域的应用

2002年的诺贝尔化学奖授予了瑞士科学家Wüthrich，他因“发展了利用核磁共振技术测定溶液中生物大分子三维结构的方法”而获奖。近年来，利用液体NMR技术在生物医学领域开展研究的工作发展相当迅速，在蛋白质的结构解析、蛋白质复合体及其动力学、蛋白质与药物相互作用和代谢组学等方面的研究已获得相当的发展。

核磁共振是指磁矩不为零的原子核在外磁场的作用下发生Zeeman分裂并吸收某一特定频率射频场能量的过程。通过对信号的分析，可以获得原子核自旋的化学位移、耦合常数、弛豫率等参数。处于分子结构不同位置的核所感受到的磁场强度不同，因此核磁共振信号频率会产生差别，这个差别即化学位移，它反映了原子核周围的化学环境，并提供了原子核在分子中的位置信息。临近原子核的角动量相互作用造成核进动能级的分裂，使核磁信号峰形状发生变化，反映了比较近原子的空间结构，是重要的分子立体结构参数。自旋耦合包括 $J$ 耦合和偶极-偶极耦合。 $J$ 耦合是指分子内几个化学键以内核的相互作用，偶极-偶极耦合是指空间上距离比较近的核之间偶极的直接相互作用。弛豫率反映了自旋体系与周围环境或其他自旋体系能量交换过程，包含不同时间尺度的动力学信息<sup>[1]</sup>。

NMR的关键问题在于提高灵敏度和分辨率，一般情况下，这与谱仪磁场强度有关。谱仪磁体不断发展，从原先的几十兆赫兹(质子的Larmor进动频率)的电磁体到现在的几百兆赫兹的超导磁体。最近，1 GHz的NMR谱仪也已商业化(见图1)。

探头技术的发展也促进了NMR技术的发展，低温探头降低了探头的热噪声，使信噪比成倍增加。同时，新的实验方法如横向弛豫优



图1 Bruker AVANCE III 1000型的1 GHz NMR谱仪(引自Bruker官方网站)

化谱(TROSY)<sup>[2]</sup>技术、交叉弛豫极化转移增强(CRINEPT)<sup>[3]</sup>技术、顺磁弛豫增强技术<sup>[4]</sup>以及弛豫弥散技术<sup>[5]</sup>等的出现，也极大地推动了核磁共振在生物医学领域的发展。

### 2.1 蛋白质溶液结构解析

众所周知，蛋白质是生命活动的主要承担者，其分子量在几千至一百万的范围内。蛋白质经过各种螺旋和折叠，在分子内和分子间作用力的作用下，形成特定的三维结构，它决定了蛋白质的功能，因此，如何全面了解蛋白质的精细结构也就成了蛋白质科学的核心任务之一。

蛋白质结构的NMR测定包括三个主要步骤：首先通过蛋白质表达，自旋(<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N)标记，分离纯化样品。接下来通过NMR实验，得到一系列多核多维NMR谱，判别蛋白质主链与侧链基团的谱峰归属，分析信号与各核之间的对应关系，进而从NMR谱中获得蛋白质结构的几何约束参数。最后运用分子动力学计算得到蛋白质三维结构。

碳、氮这两种元素是蛋白质重要的组成元素，核磁共振需要利用自旋量子数为1/2的 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 核获得信号，而 $^{13}\text{C}$ 和 $^{15}\text{N}$ 的天然丰度仅为1.1%和0.37%，因此在NMR实验之前，通常需要对样品进行同位素标记。这是研究蛋白质分子结构的前提。同位素标记包括全标记和选择性标记两种。全标记是将基因表达过程中的碳源和氮源全部使用 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 富集的化合物，从而富集蛋白质中的 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 。选择性标记是对蛋白质的表达过程进行调控，通过标记特定种类的氨基酸，合成含有标记氨基酸的蛋白质。Yamazaki等人发展了一种局部标记技术，即对蛋白质的某一部分进行标记，因而可以研究蛋白质的某些特定结构域的结构、动力学和相互作用<sup>[6]</sup>(见图2)。此外，由于 $^2\text{H}$ 有较小的磁旋比和弱的弛豫效应， $^2\text{H}$ 标记可以有效地提高分辨率。日本Kainosho等发展了侧链质子选择性氘代技术(SAIL)<sup>[7]</sup>，并用于大分子量蛋白质的解析。

新型的脉冲实验方法也促进了NMR在蛋白质结构解析领域中应用的发展。在溶液中，大分子的转动产生偶极—偶极耦合和化学位移各向异性，使得 $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 的横向弛豫变快，谱线增宽，从而限制了大分子量蛋白结构的研究。1997年，Wüthrich等采用横向弛豫优化谱(TROSY)二维实验方法<sup>[2]</sup>，使偶极—偶极耦合和化学位移各向异性

的影响相互抵消，从而窄化谱线，提高了NMR的灵敏度，为大分子量蛋白结构研究开辟了道路。之后，在TROSY基础上又发展出交叉弛豫极化转移增强(CRINEPT)<sup>[3]</sup>和交叉饱和转移(CST)<sup>[8]</sup>等技术，这都有助于大分子量蛋白的结构测定。

## 2.2 蛋白质动力学的研究

蛋白质动力学与蛋白质功能之间有着紧密的联系，例如，蛋白质动力学有助于蛋白质维持热力学稳定状态，从而保持活性；在各种催化、配体结合等反应过程中，蛋白质的“运动”暴露出关键的反应位点，使得反应能够进行。NMR技术可以提供从皮秒至毫秒时间跨度内蛋白质分子的运动信息，非常适合研究蛋白质的动力学。

很多生化反应的中间体只能存在几微秒至几毫秒，传统的方法无法对其检测。Kay等发展出弛豫弥散技术，可研究蛋白质中间态的结构和动力学过程<sup>[5]</sup>。2012年，Kay等利用弛豫弥散技术研究了Fyn的SH3结构域折叠时寿命在毫秒量级的中间体<sup>[9]</sup>，发现其有聚集的倾向。Fyn聚集后形成的淀粉样纤维与人类阿尔茨海默症和帕金森症等疾病相关。Kay的研究为今后设计阿尔茨海默症和帕金森症的药物提供了思路。

顺磁弛豫增强(PRE)技术可以用来研究时间

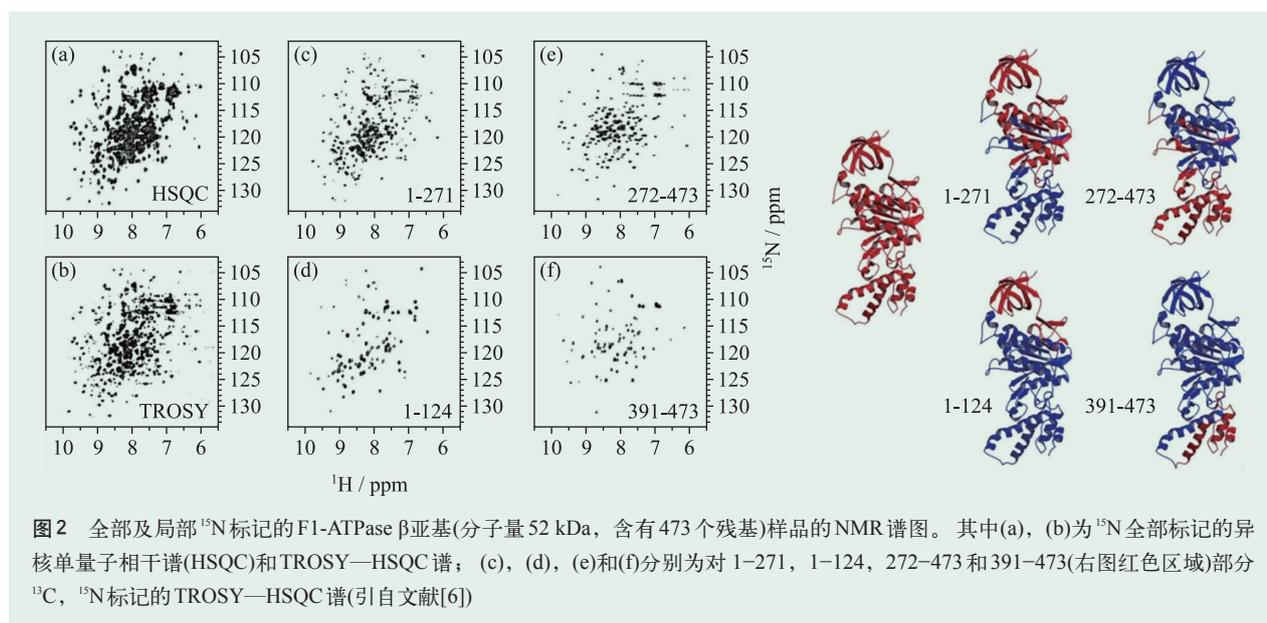


图2 全部及局部 $^{15}\text{N}$ 标记的F1-ATPase  $\beta$ 亚基(分子量52 kDa, 含有473个残基)样品的NMR谱图。其中(a), (b)为 $^{15}\text{N}$ 全部标记的异核单量子相干谱(HSQC)和TROSY—HSQC谱; (c), (d), (e)和(f)分别为对1-271, 1-124, 272-473和391-473(右图红色区域)部分 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 标记的TROSY—HSQC谱(引自文献[6])

尺度在纳秒至微秒量级的蛋白质瞬态结构, 该技术主要是通过蛋白质表面引入顺磁探针, 通过比较引入前后附近弛豫速率的变化, 获得核与核空间距离的信息。该方法也可以了解蛋白质分子之间的瞬态相互作用<sup>[4]</sup>。泛素是一种生命活动中很重要的蛋白质, Tang等通过PRE技术发现了非共价结合的泛素二聚体<sup>[10]</sup>。

### 2.3 蛋白质和药物的相互作用研究

通过检测蛋白质与药物发生相互作用时NMR共振参数的变化, 可以研究蛋白质与药物的相互作用。根据检测对象的不同, 可以简单地划分为蛋白质检测和药物检测两种。

蛋白质检测是通过分析药物加入前后蛋白质NMR参数的变化来获得蛋白质与药物相互作用的信息。1996年, Abbott实验室的Shuker等人提出了SAR-by-NMR的概念, 即通过比较加入药物前后蛋白质的NMR谱图来判断小分子是否与蛋白质有相互作用及作用强度<sup>[11]</sup>。蛋白质检测的方法缺点是需要预先知道蛋白质的信号归属和结构信息, 样品需要同位素标记, 并且需要量大(毫克级), 成本高, 周期长, 同时对蛋白质的分子量也有限制。

药物检测是比较蛋白质加入前后药物NMR信号的变化情况来判断蛋白质和药物的相互作用情况。这种方法不需要事先获得蛋白质的结构, 也不需要蛋白质进行同位素标记, 只需要少量的蛋白质(微克量级)就可以对分子量较大的蛋白质进行分析, 成本较低, 适用于药物的高通量筛选。饱和转移差谱(STD)法是最普遍且有效的方法之一, 该技术已用于检测药物与人源鼻病毒蛋白rhinovirus(HRV2)的相互作用以及RNA与药物的相互作用<sup>[12]</sup>。

### 2.4 基于NMR代谢组学的研究

2006年, Tang等将代谢组学的概念发展为: 代谢组学是关于生物体内源性代谢物质的整体及其变化规律的科学<sup>[13]</sup>。

基于NMR的代谢组学研究主要步骤如下: 首先针对问题, 设计实验, 建立模型, 采集较多的样本, 以保证研究的统计学意义。然后进行NMR数据采集和处理, 在不分离样品的条件下, 代谢组学主要是通过横向弛豫时间加权谱和扩散加权谱选择性地检测小分子代谢物和大分子代谢物信号。信号经过一系列分析, 建立数据模型, 并对建立的模型进行交叉验证, 确定代谢物的变化。

利用NMR分析体液等样品, 其前期处理简单, 检测速度快, 不会破坏样品, 而且NMR谱图能提供丰富的分子结构与动力学信息, 因而在药物开发、毒理学、病理学和营养代谢组学等研究领域中都得到广泛应用。如Wang等研究了血吸虫病对啮齿动物尿液代谢的影响, 发现血吸虫病不仅扰乱生物体内的三羧酸循环等代谢过程, 也影响肠道菌群的代谢过程<sup>[14]</sup>。

## 3 固体NMR

传统的固体结构解析方法——X射线衍射、中子衍射、电子衍射等主要提供固体样品的长程有序信息, 而固体NMR方法对于短程有序更为敏感, 同时, NMR可以给出动力学方面的信息。相对液体NMR, 固体NMR在相应的高分辨技术发展成熟以前, 要获得高分辨的NMR谱非常困难。在多种各向异性的相互作用影响下, 固体NMR的信号被展宽并且相互重叠。为了克服这些困难, 发展出一整套通过去耦来获得窄化谱线的方法。

基于这些优势, 固体NMR技术已广泛应用于无机材料以及有机固体如高分子、膜蛋白等的结构表征、动力学性质、相变以及其他各种物理化学性质的研究。

固体NMR分辨率低的原因是各向异性相互作用。其实, 各向异性相互作用在液体中也存在。但液体中的分子可以快速自如地做平动或翻转, 从而平均掉上述各向异性的相互作用, 而固态样品中的分子受空间位置相对固定的限制, 化学位移各向异性等各种作用不能被平均掉, 因

此，人为的平均掉这些相互作用是发展高分辨固体NMR技术的基本思路。

1958年，Andrew<sup>[15]</sup>提出魔角旋转(magic angle spinning, MAS)方法(如图3所示)，现已成为固体NMR常用的基本技术。魔角旋转方法是使样品绕与外磁场成 $\theta=54.736^\circ$ (即满足 $3\cos^2\theta-1=0$ )的轴快速旋转。通过这种运动，削弱甚至彻底消除各向异性相互作用的影响。魔角旋转频率越大，各向异性的相互作用消除效果越好。目前多采用质地均一的氧化铝作为探头转子的主体材料，魔角旋转的频率最高已超过80 kHz。使用MAS技术，Alcantara<sup>[16]</sup>等人测得的<sup>1</sup>H谱如图4所示。

对于旋磁比小、丰度低的NMR弱核(也称稀核)，如<sup>13</sup>C(1.1%)和<sup>15</sup>N(0.37%)等，可以采用交叉极化(cross polarization, CP)方法，增强这些核的共振信号。这个方法是利用两种特殊的脉冲序列分别作用于稀核(<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N等)和丰核(<sup>1</sup>H等)两种不同的自旋体系上，丰核的极化度通过热接触转移到稀核，使稀核的极化增强，提高其探测灵敏度。早期的CP方法相对于直接采样虽然拥有更高的灵敏度，但却不能做定量分析。近年来，Deng等人发展了适合于固体NMR的定量CP方法，包括定量交叉极化(QUCP)技术<sup>[17]</sup>。另外，CP也可以实现极化度从稀核转移到稀核的交叉极

化，这样做目的是获取两核之间的空间信息。

<sup>1</sup>H—<sup>13</sup>C之间存在很强的异核偶极耦合相互作用，单纯用MAS很难完全消除。对于异核偶极耦合，高功率去耦(high-power proton decoupling, HPD)相对魔角旋转是更方便有效的去耦方法。早期高功率去耦是以连续波照射样品，通过使<sup>1</sup>H共振饱和，从而消除<sup>1</sup>H—<sup>13</sup>C异核作用，去耦功率的大小是决定去耦效果的关键因素。为提高同等功率下的去耦效率，发展了新型的相位调制去耦方法，如双脉冲相位调制(two pulse phase modulation, TPPM)<sup>[18]</sup>等。除<sup>1</sup>H—<sup>13</sup>C异核作用外，若需要测定固体中的丰核(如<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F)的信号，还需要消除其同核偶极作用，该作用大小可以达到50—100 kHz。1968年，Waugh发展的多脉冲(multiple pulse, MP)方法可以有效地消除同核相互作用<sup>[19]</sup>。多脉冲去耦方法通过施加脉冲，操纵自旋的转动，从而消除偶极各向异性。

对于核自旋大于1/2的四极核(<sup>27</sup>Al, <sup>23</sup>Na, <sup>11</sup>B等)，其四极作用中的二阶哈密顿量除 $P_2$ 项( $3\cos^2\theta-1$ )外，还有 $P_4$ 项(当 $\theta=30.6^\circ$ 或 $70.1^\circ$ 时， $P_4(\cos\theta)=0$ )，因此无法选择一个角度能够同时满足 $P_2=0$ 和 $P_4=0$ ，即不论如何选择角度，也不论旋转有多快，都不可能完全平均掉二阶四极作用。研究者为了消除二阶四极相互作用，发展了一些

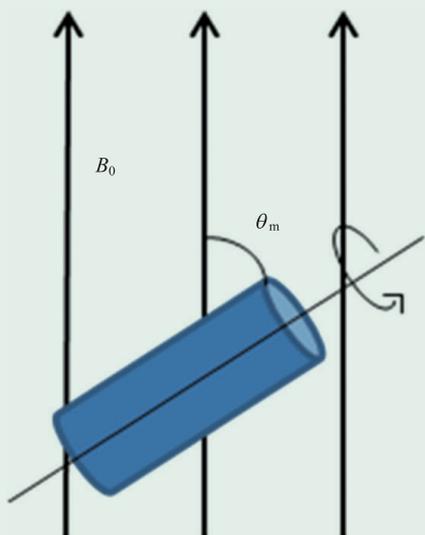


图3 魔角旋转示意图(其中 $\theta_m=54.736^\circ$ )

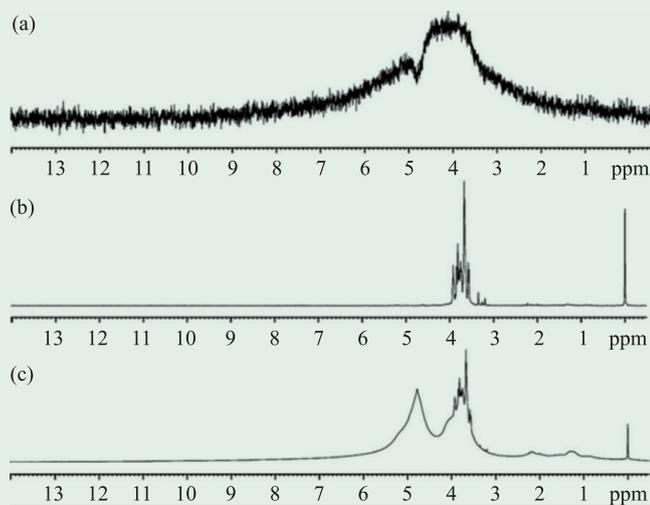


图4 Alcantara<sup>[16]</sup>等人测得的<sup>1</sup>H谱 (a)未使用MAS方法；(b)和(c)均使用了MAS方法窄化谱线，其中(b)还加入了自旋回波技术

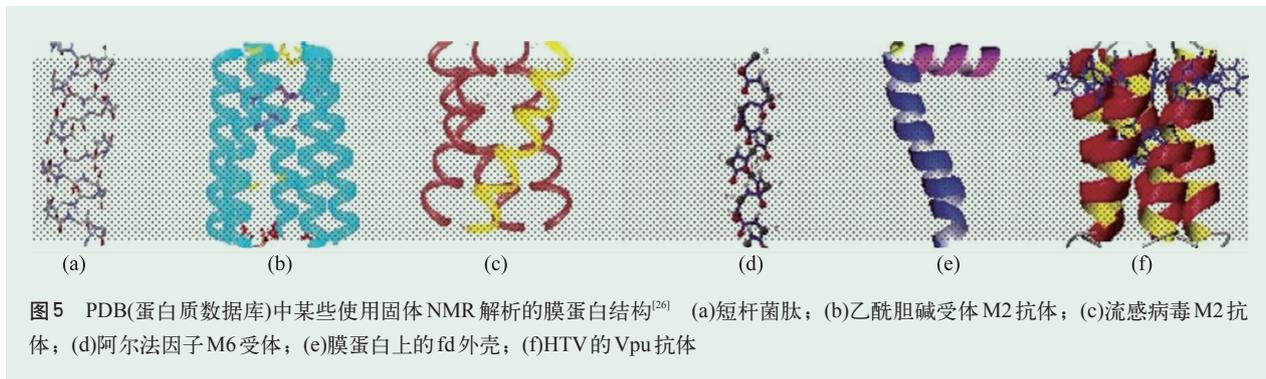
对探头的硬件技术要求很高的方法,如双旋转(double rotation, DOR)和动态角旋转(dynamic-angle spinning, DAS)。双旋转即在两条旋转轴上同时旋转样品,动态角旋转是在实验的不同阶段改变旋转与磁场的角度。然而,DOR和DAS的硬件和操作都过于复杂,不利于推广普及。1995年,Frydman和Harwood提出的多量子魔角旋转<sup>[20]</sup>(multiple-quantum magic angle spinning, MQ-MAS)方法是半整数四极核高分辨技术的重大突破。它巧妙地将多量子相干和单量子相干受四极作用的影响相互抵消,实现了四极信号展宽的重聚。这个方法对仪器硬件没有特殊要求,且脉冲序列易于优化,是目前获得高分辨半整数四极核图谱的常用方法。

分子筛(沸石)是石油化工领域一种非常重要的催化剂,它的酸性、表面结构以及多相催化等性能的研究已经成为固体NMR研究的热门。沸石的基本结构单元是 $\text{AlO}_4$ 和 $\text{SiO}_4$ ,其结构密切影响性质。早期对沸石结构的观测方法主要为X射线衍射法。但X射线衍射方法难以观测多数沸石的微晶结构,且极难分辨 $^{28}\text{Si}$ 和 $^{27}\text{Al}$ 这两个原子,对酸性沸石中 $^1\text{H}$ 的位置也很难确定。而固体NMR可以提供近程有序信息,恰好与X射线衍射法互补,从而被广泛应用于沸石结构观测。1980年代中期,Oldfield等人首次用四极核 $^{17}\text{O}$ 固体NMR技术分析沸石<sup>[21]</sup>,但分辨率很低。随后双自旋和MQ-MAS方法被提出,提高了固体NMR的探测灵敏度,使得区分 $\text{Si}-\text{O}-\text{Al}$ 及 $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$ 键成为可能。分子筛的催化活性位点主要在酸性位点,一维和二维 $^1\text{H}$  MAS NMR均可用于分辨强酸性的羟基(B酸)和其他弱酸性或非酸性的羟基,并且可以分析未脱Al的分子筛受非骨架铝羟基(L酸)的影响。但单纯的 $^1\text{H}$  MAS NMR法难以给出酸强度、酸分布和酸位的可接近性的信息,探针分子技术有效地解决了这一限制问题<sup>[22, 23]</sup>。使用固体NMR方法获取分子筛结构和功能信息,加深了人们对其催化、吸附、分离等过程的认识,对未来设计和应用更加环保、高效、经济的沸石材料起到重要的指导作用。

玻璃的一级结构与分子筛类似,如硅酸盐玻璃是以 $[\text{SiO}_4]$ 四面体形式存在,而磷酸盐玻璃则是以 $[\text{PO}_4]$ 四面体形式存在。振动光谱技术、能谱技术已用于解析玻璃结构,能给出玻璃结构的原子间成键和化合态的信息,但无法做更精细的结构探测,例如获取原子核局部环境信息。而利用二维固体NMR谱分析技术和MAS方法增强分辨率,可以获得特定核(如Si或P)在玻璃网络结构中的分布情况,以及核与其他原子(如O原子)的连接信息。对玻璃的NMR方法,除MAS之外,还发展了可以获得定量信息的卫星跃迁谱(STARAS)方法和可以同时分析各向同性与各向异性的化学位移信息的二维变角化学位移相关谱(VACSYS)方法等<sup>[24]</sup>。

固体NMR在有机高分子方面的应用广泛,其中有利用固体NMR谱和弛豫参数来表征材料分子结构,如观测聚丙烯腈在热降解过程中的结构变化,研究尼龙纤维、聚乙烯、环氧树脂等高分子材料的机械及物理性能,或通过测定弛豫数据来考察分子运动的速度,从而研究分子运动与大分子结构的内在关系,还可对多组分、多相高分子材料的聚合物之间的相容性进行研究。此外,固体NMR还可以用于纳米材料表面结构、分子运动、有机/无机界面相互作用等性质的检测和分析。

蛋白结构的传统解析方法主要是采用X射线衍射法及冷冻电镜,但X射线衍射法要求的蛋白单晶体难以制备,冷冻电镜获取的三维结构图像的分辨率较低,因而极大地限制了人们对膜蛋白进行结构解析。到2008年,只有不到200种(共约4万种)膜蛋白的三维结构是已知的。利用液体NMR方法可以获取水溶性蛋白的高分辨结构信息,但更多的膜蛋白、蛋白质复合体、蛋白质纤维等溶解度低,从而需要发展固体NMR方法。MAS方法可以大大提高固态膜蛋白图谱的分辨率,但在消除化学位移各向异性与直接偶极耦合作用的同时,也失去了蛋白样品的距离与取向信息。通过设计特殊的脉冲序列,并结合同位素标记法,可以选择性地使被MAS方法消除的各向异性相互作用重耦,因此可以得到相应的距离、角



度等结构信息(如图5所示)。除MAS方法外,静态NMR技术也可用于均一取向固体样品的研究,但对于此类样品一般主要是将 $^{13}\text{C}$ 或 $^{15}\text{N}$ 等低旋磁比的原子核作为观察核,其信号灵敏度不高。目前,人们正尝试结合高功率去耦方法,将 $^1\text{H}$ 作为观察核,也许能解决灵敏度低的限制问题<sup>[25]</sup>。利用NMR方法解析膜蛋白是一个新兴的领域,现正在高速发展之中。

相对液体NMR技术,固体NMR的发展需要突破许多难关,依靠基于MAS发展起来的各种消除各向异性相互作用的方法以及各种脉冲方法,固体NMR的信号分辨率和灵敏度都获得了极大的提高,固体NMR的应用领域也在不断拓宽。

## 4 磁共振成像(MRI)的原理及其应用

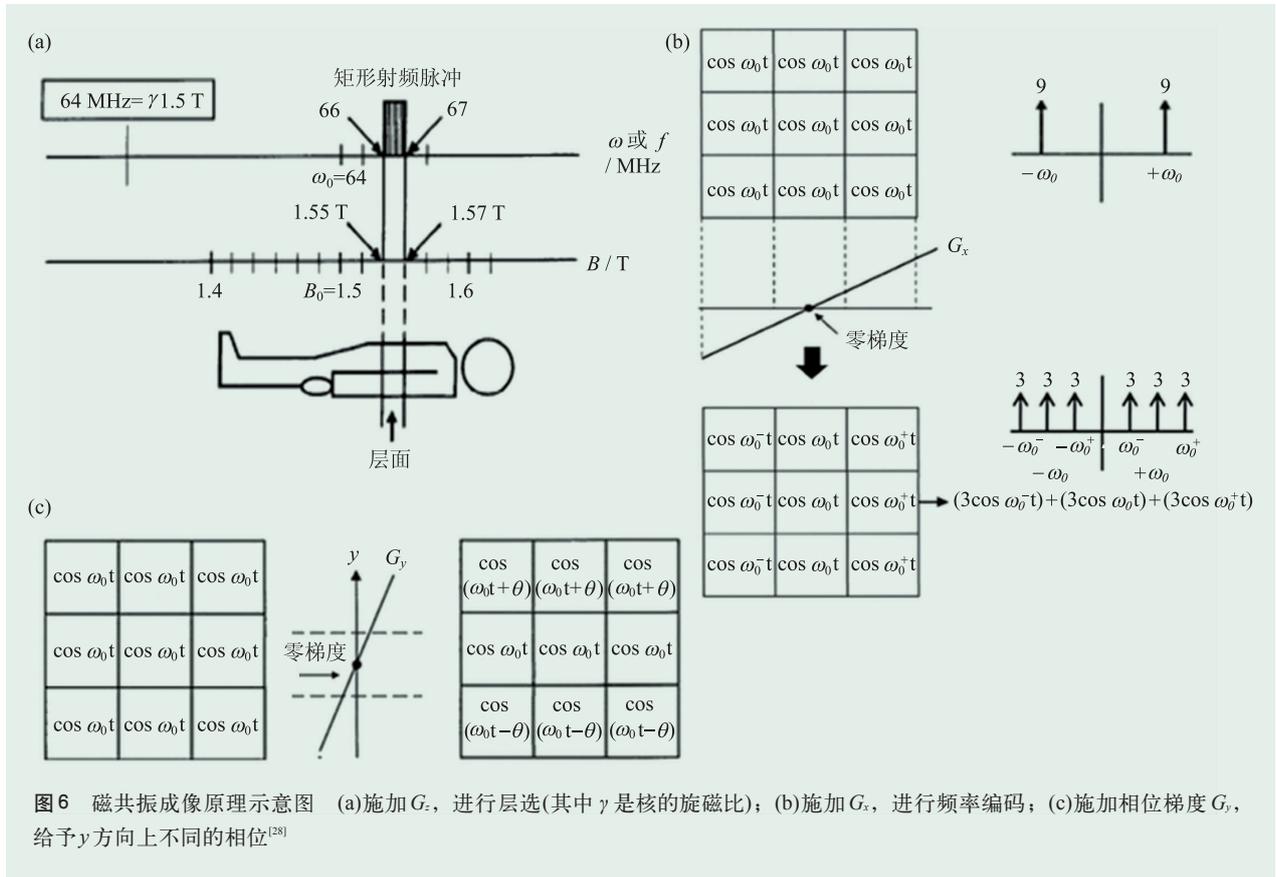
随着各项技术的发展,由NMR现象衍生出磁共振成像(MRI)技术,MRI在初期就展示了其强大的应用潜力。1972年,由Lauterbur第一个展示了MRI对宏观成像的可行性实验<sup>[27]</sup>。MRI由于其高分辨率、高对比度、无损性、无放射性和可对不透明物体成像等优点,被广泛地应用于全身各类疾病的检查,成为重要的影像学临床诊断方法。

### 4.1 磁共振成像原理

MRI的核心问题是把NMR原理同空间编码技术相结合,进而将物体内部各位置的特征信息展示出来。因为 $^1\text{H}$ 核的NMR信号强,通常MRI实验首选 $^1\text{H}$ 作为成像元素。当含水样品被放入磁

场后,氢原子绕着外磁场做进动,反映在宏观上会产生一个同外磁场方向相同的小的净磁化矢量 $M_0$ 。氢原子的进动频率与外磁场直接相关,在只有静磁场的作用下,氢核的共振频率 $\nu_0$ 与空间位置无关,不能提供物体内的空间分布信息,我们可以通过施加不同的梯度场使不同位置的核以不同的速率进动。

为了获得各个方向的空间信息,需要在 $x$ ,  $y$ 和 $z$ 方向各施加一个梯度场,由于功能的不同,这些梯度分别称作读出梯度、相位编码梯度和层面选择梯度。即对所需成像物体进行选层,通过调节层面内不同位点的频率和相位,进而对层面内的不同位点进行识别。层面选择(如图6(a)),沿 $z$ 方向施加梯度为 $G_z$ 的梯度磁场,则坐标为 $z$ 处的磁感应强度 $B_z = B_0 + G_z z$ ,相应的核磁共振频率 $\nu = \gamma(B_0 + G_z z)/2\pi$ 。如此,选择相应的频率范围就可以确定所检测的层面,若激励1.55—1.57 T的层面,则其相应的频率范围为66—67 MHz。对所选的层面进行操作,读出梯度如图6(b)所示,读出梯度在接受回波的时候施加,读出后的数据可以得到沿 $x$ 方向上的不同的频率。相位编码梯度如图6(c)所示, $G_y$ 通常在 $90^\circ$ 和 $180^\circ$ 射频脉冲之间或在 $180^\circ$ 脉冲和回波之间施加,造成沿 $y$ 方向不同位点的相位的不同,由不同的相位信息反映空间信息。在空间编码的基础上,通过同步射频磁场所激发产生核磁共振,在停止射频脉冲之后,任其自由衰减并通过电磁感应转化为自由感应衰减信号,测出的衰减时间即纵向弛豫时间 $T_1$ 和横向弛豫时间 $T_2$ ,最后通过傅里叶变换并以图形的形式表示出来,得到物体的核磁



共振像。

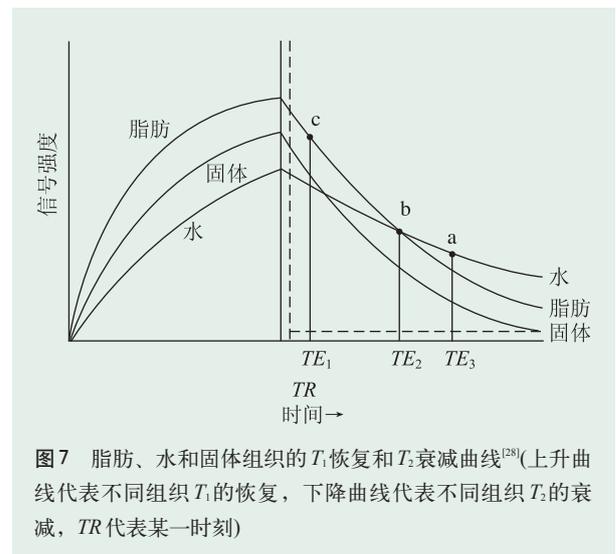
## 4.2 磁共振成像技术方法及其应用

磁共振成像能做结构(anatomical)和功能(functional)像，二者大都是基于自旋回波(SE)和梯度回波(GRE)技术。磁共振中有两个重要参数 $T_1$ 和 $T_2$ ： $T_1$ 叫纵向弛豫时间，是把质子群内部的能量传递到质子外的其他分子，所需要的时间较长； $T_2$ 叫横向弛豫时间，其能量传递发生在质子群内部，即质子与质子之间，所需要的时间较短。通常 $T_1$ 加权成像观测解剖结构较好， $T_2$ 加权成像显示组织病变较好。

### 4.2.1 $T_1$ 加权成像( $T_1$ weighted imaging, $T_1$ WI)

$^1\text{H}$ 的信号强度 $S=N(H)(e^{-TE/T_2})(1-e^{-TR/T_1})$ ，其中 $N(H)$ 为粒子数。对 $T_1$ 加权成像，希望降低 $T_2$ 效果，增强 $T_1$ 效果。由公式可知，为了降低 $T_2$ 效果，需要短的回波时间( $TE$ )，为了增强 $T_1$ 效果，需要短的重复时间( $TR$ )。此时 $S \approx N(H)(1-e^{-TR/T_1})$ ，如图7

中的 $TE_1$ 。 $T_1$ 加权成像可以用作肿瘤的定性定量诊断、器官结构功能预判、骨质结构检查等<sup>[29, 30]</sup>，如Dujardin等使用 $T_1$ 加权动态对比增强MRI代替 $T_2$ 加权动态磁敏感对比增强MRI对脑肿瘤血流和渗透性进行量化分析<sup>[29]</sup>。图8为注射不同造影剂所得到的脑部 $T_1$ 加权图像。



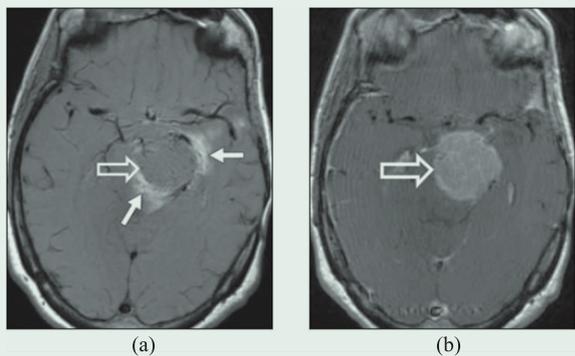


图8 脑部  $T_1$  加权成像 (a)注射氧化铁造影剂24小时后, 获得的轴向  $T_1$  加权自旋回波图像, 空心箭头表示对肿瘤没有信号增强, 这可能是由于肿瘤内巨噬细胞和其他吞噬细胞较少, 而实心箭头表示在局部存在巨噬细胞; (b)注射钆造影剂24小时后, 获得的轴向  $T_1$  加权自旋回波图像, 空心箭头表示其对肿瘤有信号增强作用, 而对周围的细胞没有增强作用<sup>[30]</sup>

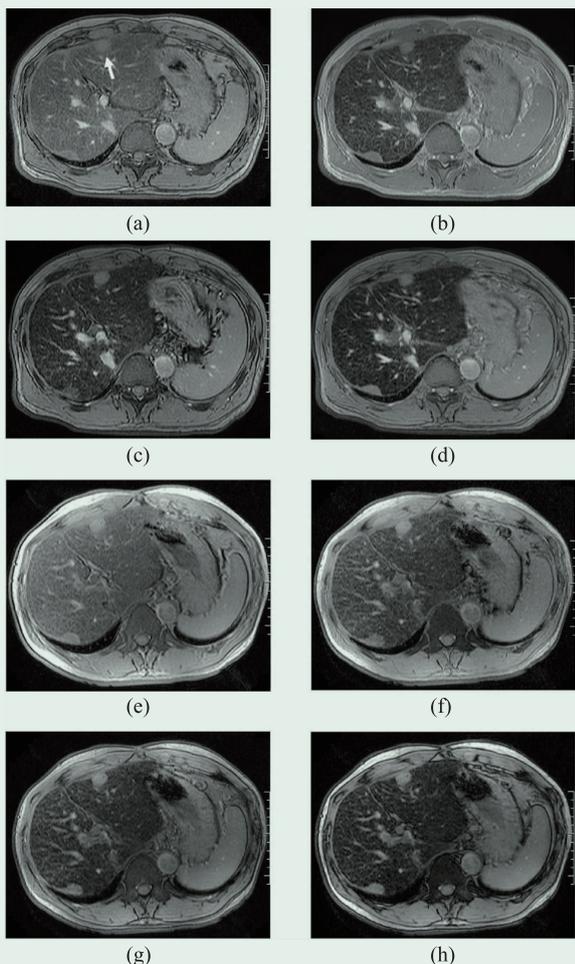


图9 患有原发性肝癌和B型肝硬化的58岁病人的腹部  $T_2$  加权梯度回波图像(其中(a)—(d)为1.5 T,  $TE$  时间分别为3 ms, 5.3 ms, 6.5 ms, 8.4 ms时获得的图像; (e)—(h)为在相应  $TE$  时间, 磁场为4 T时获得的图像<sup>[31]</sup>

#### 4.2.2 $T_2$ 加权成像( $T_2$ weighted imaging, $T_2$ WI)

$T_2$  加权成像与  $T_1$  加权成像类似, 若要对物体进行  $T_2$  加权成像, 则希望降低  $T_1$  效果, 增强  $T_2$  效果。由  $^1\text{H}$  的信号强度公式可知, 为了降低  $T_1$  效果, 需要长的  $TR$ , 为了增强  $T_2$  效果, 需要长的  $TE$ 。此时  $S \approx N(H)(e^{-TE/T_2})$ , 即图7中的  $TE_3$ 。 $T_2$  加权成像通常用作器官病变检查, 脑内微出血和关节病变的检查, 以及肿瘤的定性定量诊断等<sup>[31, 32]</sup>。Dias 和 Olsen 的研究表明, 各向同性的3D SPACE序列对于腹部和盆骨小的病变检测效果更好<sup>[32]</sup>, 图9为不同条件下的腹部  $T_2$  加权像。

#### 4.2.3 弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)

DWI是研究分子的微观运动, 了解正常状态与疾病状态下组织中水的扩散系数的定量图像。DWI通过测量水分子的运动可以提供介质和屏障信息。目前, DWI广泛应用于临床和基础研究, 包括常用作衡量不同肿瘤情况和组织病变研究<sup>[33]</sup>。Park 等人的研究证实, 通过结合高分辨磁敏感加权成像和表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC), 可以提高脑肿瘤的诊断绩效<sup>[33]</sup>, 图10(b)为表观弥散系数图。

#### 4.2.4 弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)

DTI是在DWI基础上发展起来的一种新的无创性成像方法(见图11)。它利用大脑水分子扩散运动的各向异性进行成像, 能够反映活体组织的空间组成信息及病理状态下各组织之间水分子交换状况。此技术在神经系统中的应用已日趋成熟, 在其他组织器官中的应用研究也取得了较大的进展。在临床上用于检查连接在大脑的不同区域或检查区域的神经变性和脱髓鞘疾病(如多发性硬化)等<sup>[34, 35]</sup>。Giussanie 等报道了用DTI方法追踪疑似患有脑干肿瘤或者脱髓鞘疾病患者的锥形神经束, 可展现出两种不同的模式, 这两种模式有助于区分这两种不同的病理<sup>[35]</sup>。

#### 4.2.5 磁共振灌注成像(perfusion weighted imaging, PWI)

PWI用以反映组织内的微血管分布及血流灌

注情况, 可以提供血流动力学方面的信息, 具有较高的时间和空间分辨率, 操作简单, 无放射性, 短时间内可重复进行等特点。目前PWI已广泛应用于脑、肝脏、肾及前列腺等脏器的血流灌注评价<sup>[36, 37]</sup>。Barber等在脑梗死发病后6小时、第4天、3个月分别使用PWI和DWI观察再灌注、脑梗死范围延伸的缩小与脑梗死恢复的关系, 发现有较多再灌注的患者, 临床功能恢复较好, 而低灌注体积扩大的患者, 发生死亡或神经功能恢复较差<sup>[36]</sup>。Law等通过对比传统MRI与PWI和质子频谱像的敏感性、特异性所得的阈值, 对临床诊断和治疗肿瘤有一定的指导作用<sup>[37]</sup>。图12所示为患有高级别胶质瘤的患者所做的 $T_1$ 加权图像、 $T_2$ 加权图像和灌注加权图像。

#### 4.2.6 核磁共振血管造影(MRA)

MRA是一种对血管成像的MRI技术。MRA可对动脉进行成像以评估其变窄、阻塞或动脉瘤(血管壁扩张、破裂风险)情况。MRA经常被用作颈部大脑动脉、胸腹主动脉、肾动脉和腿动脉的评估等<sup>[38, 39]</sup>。图13分别为使用PS-SSFP(相敏稳态自由进动)、ATR-SSFP(交替重复时间稳态自由进动)、脂肪抑制的双采集ATR获得的足部血管造影。

#### 4.2.7 功能核磁共振成像(functional MRI, fMRI)

fMRI像是一种较新的神经影像学方式, 应用最广泛的是血氧水平依赖(blood oxygen-level dependent, BOLD)效应的fMRI。BOLD效应是指神经元兴奋时, 引起局部血液含氧量增加, 去氧血红蛋白的含量降低, 而去氧血红蛋白属于顺磁物质, 会产生横向弛豫时间缩短效应, 其减少会造成 $T_2$ 加权像信号局部增强。目前fMRI在生命科学和神经科学研究中有着广泛

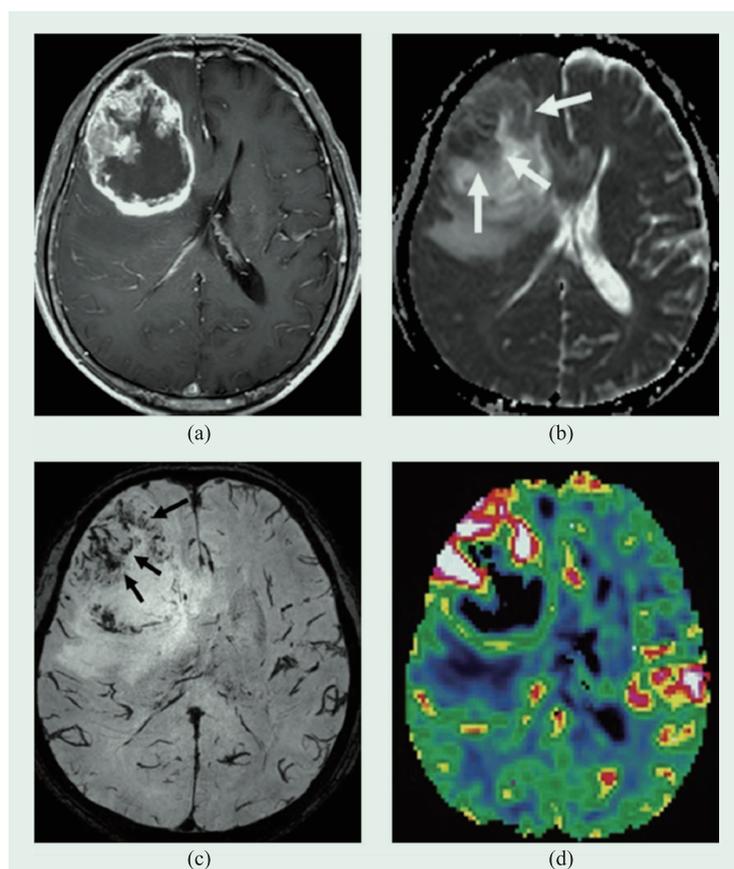


图10 患有高级别胶质母细胞瘤67岁病人的脑部成像 (a)横向对比增强 $T_1$ 加权图像中的外围固体肿瘤图像具有显著增强的效果; (b)相应的ADC图; (c)高分辨率磁敏感加权图像显示肿瘤内磁化率的高信号; (d)横向梯度回波动态磁化率的对比图像<sup>[33]</sup>

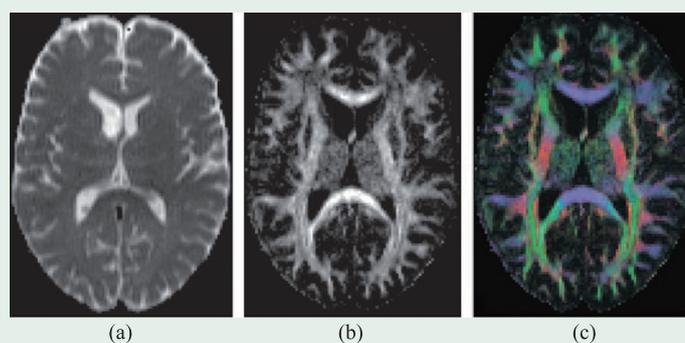


图11 弥散张量成像(从弥散张量图像提取的标量值) (a)平均弥散成像, ADC图像在三个正交方向上平均将会有一个类似的图像; (b)由弥散张量的本征值计算所得局部各向异性指数; (c)沿主方向的弥散, 其中红色、蓝色和绿色分别代表沿着 $x$ 、 $y$ 、 $z$ 轴的弥散, 颜色强度与局部各向异性指数成正比<sup>[34]</sup>

的应用, 在基础神经科学研究方面的应用包括对大脑皮层功能定位的研究, 对脑内不同功能区之间的功能联系的研究, 以及对各种与感

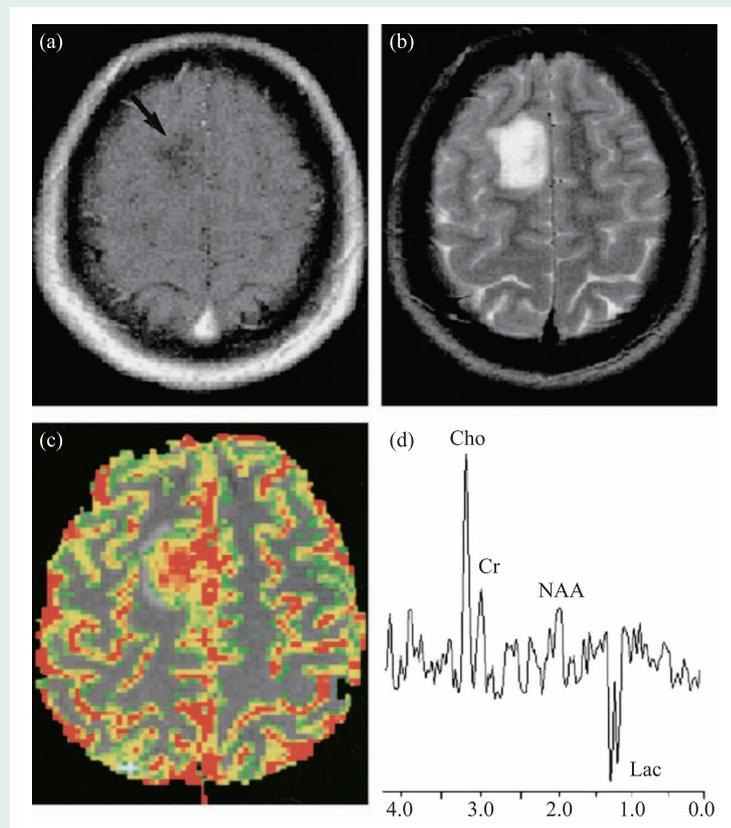


图 12 (a)对比增强轴向  $T_1$  加权图像；(b)轴向  $T_2$  加权图像；(c)梯度回波轴向 PWI 图像，使用区域脑血容量作为伪彩色标记；(d)使用 PRESS 脉冲序列获得的质子磁共振谱<sup>[37]</sup>

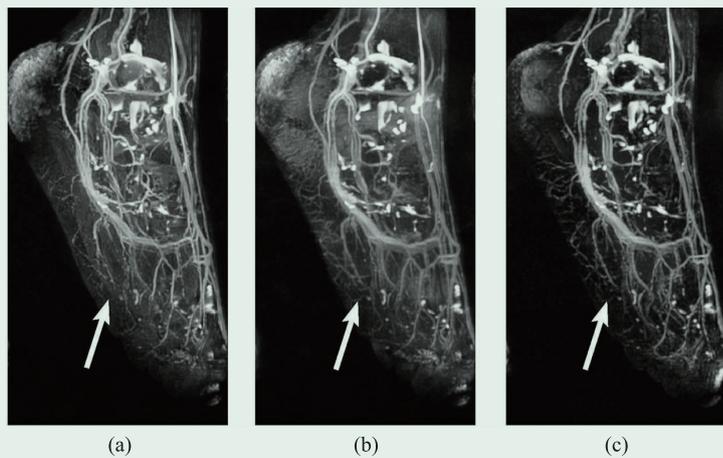


图 13 足部血管造影 (a)使用 PS-SSFP 获得的图像；(b)使用 ATR-SSFP 获得的图像；(c)使用脂肪抑制的双采集 ATR 获得的图像<sup>[38]</sup>

觉、运动等基本脑功能有关的机制研究和对认知、学习、记忆、情感等高级脑功能的探索等。徐富强等综述了脑功能磁共振成像在人类嗅觉研究中的应用<sup>[40]</sup>，介绍了 fMRI 对气味激活脑区

的确定以及对气味脑感觉机制等的国内外研究进展。

## 5 展望

近年来，磁共振技术发展迅速，新方法、新技术层出不穷，研究领域不断拓展。磁共振研究面临的两大难题是检测灵敏度及分辨率的提高和加快测定速率。随着各种磁共振设备在物理学研究和应用方面的技术难题的不断克服，磁场向着更高、更均匀的方向发展。结合其他提高采样效率和增强灵敏度的方法，磁共振在化学、物理、生物、医学等领域有着更为广阔的应用。

**致谢** 感谢姜凌研究员、罗晴博士和钟俭平分别对液体和固体磁共振部分的修改和宝贵意见。

## 参考文献

- [1] 姜凌, 刘买利. 物理, 2011, 40:366
- [2] Pervushin K, Riek R, Wider G *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997, 94: 12366
- [3] Riek R, Wider G, Pervushin K *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1999, 96: 4918
- [4] Tang C, Schwieters C D, Clore G M. Nature, 2007, 449: 1078
- [5] Korzhnev D M, Salvatella X, Vendruscolo M *et al.* Nature, 2004, 430: 586
- [6] Yagi H, Tsujimoto T, Yamazaki T *et al.* Journal of the American Chemical Society, 2004, 126: 16632
- [7] Kainosho M, Torizawa T, Iwashita Y *et al.* Nature, 2006, 440: 52
- [8] Takahashi H, Nakanishi T, Kami K *et al.* Nature structural biology, 2000, 7: 220
- [9] Neudecker P, Robustelli P, Cavalli A *et al.* Science, 2012, 336: 362
- [10] Liu Z, Zhang W P, Xing Q *et al.* Angewandte Chemie Interna-

- tional Edition, 2012, 51: 469
- [11] Shuker S B, Hajduk P J, Meadows R P *et al.* *Science*, 1996, 274: 1531
- [12] Mayer M, James T L. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, 124: 13376
- [13] Tang H R, Wang Y L. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2006, 33: 401
- [14] Wang Y, Holmes E, Nicholson J K *et al.* *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101: 12676
- [15] Andrew E R, Bradbury A, Geads R. *Nature*, 1958, 182: 1659
- [16] Alcantara G B *et al.* *Analytica Chimica Acta*, 2007, 595: 3
- [17] Feng N D *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135: 1607
- [18] Takegoshi K, Mizokami J, Terao T. *Chemical Physics Letters*, 2001, 341: 540
- [19] Waugh J S, Wang C H *et al.* *Physics Review Letter*, 1968, 20: 180
- [20] Ryan L M, Taylor R E, Paff A J *et al.* *Journal of Chemical Physics*, 1980, 27: 508
- [21] Czjzek M, Jobic H, Fitch A N. *Journal of Physical Chemistry*, 1992, 96: 1535
- [22] Luo Q, Deng F, Yuan Z Y *et al.* *The Journal of Physical Chemistry B*, 2003, 107: 2435
- [23] Hu W, Luo Q, Su Y C *et al.* *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2006, 92: 22
- [24] 任海兰, 岳勇, 叶朝辉. *无机化学学报*, 1999, 15: 151
- [25] 石攀, 田长麟. *中国科学技术大学学报*, 2008, 38: 950
- [26] Opella S J, Marassi F M. *Chemical Reviews*, 2004, 104: 3587
- [27] Lauterbur P C. *Bulletin of the American Physical Society*, 1972, 18: 86
- [28] Hashemi R H, Bradley W G *et al.* *MRI: The Basics*. Lippincott Williams & Wilkins, 2010
- [29] Dujardin M I *et al.* *Journal of Neuroradiology*, 2012, 39: 227
- [30] Hamilton B E *et al.* *American Journal of Roentgenology*, 2011, 197: 981
- [31] Kim T *et al.* *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2009, 29: 595
- [32] Dias S C, Olsen O E. *PediatrRadiol*, 2012, 42: 1385
- [33] Park S M *et al.* *The British Journal of Radiology*, 2010, 83: 466
- [34] Hagmann P *et al.* *RadioGraphics*, 2006, 26: S205
- [35] Giussani C *et al.* *NeuroImage*, 2010, 52: 217
- [36] Barber P A, Parsons M W, Desmond P M *et al.* *Journal of Neuroimaging*, 2004, 14: 123
- [37] Law M *et al.* *American Journal of Neuroradiology*, 2003, 24: 1989
- [38] Cukur T, Lee J H, Bangerter N K *et al.* *MagnReson Med*, 2009, 61: 1533
- [39] Brunner A, Maier F, Krafft A J *et al.* *MagnReson Mater Phys.*, 2012, 25: 411
- [40] 李博, 吴瑞琪, 李安安 等. *物理*, 2011, 40: 374

#### 读者和编者

## 订阅《物理》得好礼

——超值回馈《岁月留痕》  
——《物理》四十年集萃

者长期以来的关爱和支持,《物理》编辑部特推出优惠订阅活动:向编辑部连续订阅两年(2014—2015年)《物理》杂志的订户,将免费获得《岁月留痕——〈物理〉四十年集萃》一本(该书收录了从1972年到2012年在《物理》各个栏目发表的四十篇文章,476页精美印刷,定价68元,值得收藏)。

欢迎各位读者订阅《物理》(编辑部直接订阅优惠价180元/年)

#### 订阅方式

##### (1) 邮局汇款

地址: 100190, 北京603信箱

《物理》编辑部收

2012年  
《物理》创刊  
40周年,为  
答谢广大读

##### (2) 银行汇款

开户行: 农行北京科院南路支行

户名: 中国科学院物理研究所

帐号: 11250101040005699

(银行汇款请注明“《物理》编辑部”)

咨询电话: (010)82649266; 82649277

Email: physics@iphy.ac.cn

