

• 2003 年诺贝尔奖介绍 •

医学领域的磁共振成像革命

——2003 年诺贝尔生理及医学奖主要作品介绍

王 波 钟 凯*

(中国科学院研究生院 认知科学重点实验室, 北京 100101)
(中国科学院生物物理研究所)

摘要 在磁场中, 自旋的原子核会吸收频率与其自旋频率相同的电磁波, 使自身能量增加, 发生能级跃迁, 当原子核迁移回原能级时, 就会把多余的能量以电磁波的形式释放出来, 称为核磁共振 (NMR)。磁共振成像 (MRI) 利用这一原理, 依据所释放的能量在物质内部不同结构环境中不同的衰减, 通过外加梯度磁场检测所发射出的电磁波, 即可得知构成这一物体原子核的位置和种类, 据此可以绘制成物体内部的结构图像。将这种技术用于人体内部结构的成像, 就产生出一种革命性的医学诊断工具。快速变化的梯度磁场的应用, 大大加快了磁共振成像的速度, 使该技术在临床诊断、科学研究的应用成为现实, 极大地推动了医学、神经生理学和认知神经科学的迅速发展。

关键词 磁共振成像, 核磁共振, 梯度磁场, 平面回波扫描

学科分类号 Q6-33

对于医学诊断、治疗和康复而言, 找到对人体内部器官更准确、更安全的成像方法, 总是一个充满诱惑力的巨大挑战。X 光和 CT 的出现, 曾分别带来了医疗诊断史上的革命, 而磁共振成像则将医学成像技术推上了新的高峰, 成为当今医学诊断最强有力的工具 (图 1)。

2003 年的诺贝尔生理和医学奖即表彰了利用磁共振技术实现不同组织结构成像的革命性的发现, 得主是美国科学家保罗·劳特布尔 (P. C. Lauterbur) 和英国科学家彼得·曼斯菲尔德 (P. Mansfield)。

原子核在强静磁场中以一定的频率自旋, 其自旋频率取决于静磁场强度的大小。原子核能够吸收和共振频率相同的电磁波 (共振), 形成能级跃迁。当处于高能级的原子核恢复至原较低能级时, 便发射出相应的电磁波, 称为核磁共振现象。这一发现获得了 1952 年的诺贝尔物理学奖。此后十余年, 核磁共振被主要应用于探索物质的化学结构。在 20 世纪 70 年代初, 保罗·劳特布尔和彼得·曼斯菲尔德在磁共振成像领域取得突破性进展, 为磁共振成像成功应用于医学成像奠定了基础。

劳特布尔 1929 年生于美国俄亥俄州小城悉尼, 1951 年获凯斯理工学院理学士, 1962 年获费城匹兹堡大学化学博士。1963 年至 1984 年间, 劳特布尔作为化学和放射学系教授执教于纽约州立大学石溪分校。1985 年至今, 他担任美国伊利诺伊大学生物医学核磁共振实验室主任。20 世纪 70 年代

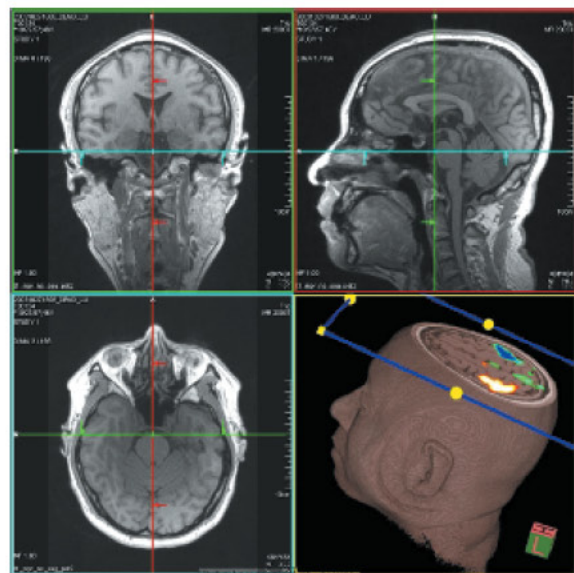


Fig. 1 Finger tapping function scan

(Beijing MRI Centre for Brain Research)

图 1 手指运动功能扫描 (北京磁共振脑成像中心)

* 通讯联系人。

Tel: 010-64888462-106, E-mail: kzhong@cogsci.ibp.ac.cn

收稿日期: 2003-11-12, 接受日期: 2003-11-19

初, 劳特布尔发现在主磁场内附加一个不均匀的磁场, 即引进梯度磁场, 可以逐点改变核磁共振电磁波频率, 通过对发射出的电磁波的分析, 可以确定其信号来源^[1]. 这使得重建一幅物质内部结构的二维图像成为可能.

曼斯菲尔德 1933 年出生于英国伦敦, 1959 年获伦敦大学玛丽女王学院理学士, 1962 年获伦敦大学物理学博士学位, 1962 年到 1964 年担任美国伊利诺伊大学物理系助理研究员, 1964 年在英国诺丁汉大学物理系任讲师, 现为该大学物理系教授. 曼斯菲尔德进一步发展了有关在稳定磁场中使用附加的梯度磁场理论, 推动了其实际应用. 他发现磁共振信号的数学分析方法, 为该方法从理论走向应用奠定了基础. 这使得 10 年后磁共振成像成

为临床诊断的一种现实可行的方法. 曼斯菲尔德还提出了极快速的 EPI (平面回波扫描) 成像技术^[2], 成为 20 世纪 90 年代开始蓬勃兴起的功能磁共振成像 (fMRI) 研究的主要手段.

1 相关物理原理

1.1 核磁共振

原子由原子核和绕核运动的电子组成. 核又分为不带电的中子和带有正电核的质子. 电子、中子和质子都是微观粒子, 有着自旋 (spin) 的特性. 自旋是粒子或原子核具有磁矩的原因. 原子核在其自旋过程中, 形成一微小环形电流, 在核的周围感生出磁场, 因此, 自旋核必然伴有核磁矩 μ (图 2)^[3,4].

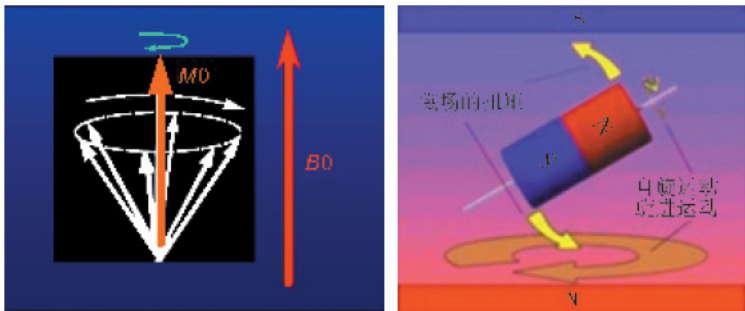


Fig. 2 Spin in the static magnetic field (Credit: Kai-Hsiang Chuang)

图 2 静磁场中的自旋核子 (原作者: 庄凯翔)

$$\mu = \gamma \frac{\hbar}{2\pi} \sqrt{I(I+1)} = \hbar \sqrt{I(I+1)} \quad (1)$$

自旋核的基态能级在外加静磁场 B_0 中会发生塞曼分裂 (Zeeman effect), 形成塞曼能级 (图 3).

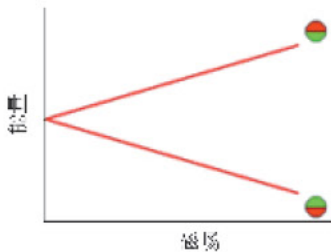


Fig. 3 Zeeman effect

图 3 塞曼分裂

$$E1 = -\frac{1}{2}g_N\beta_NB0 \quad (2.1)$$

$$E2 = \frac{1}{2}g_N\beta_NB0 \quad (2.2)$$

1.2 氢原子核

人体 2/3 的重量为水分, 如此高的比例正是磁共振成像技术能被广泛应用于医学诊断的基础. 人体内器官和组织中的水分并不相同, 很多疾病的病理过程会导致水分形态的变化, 即可由磁共振图像反应出来.

水分子由两个氢原子和一个氧原子组成. 氢原子核就像一枚极其微小的磁针, 在人体处于一个强静磁场中时, 便顺着磁场方向整齐地排列. 当施加一射频脉冲信号时, 氢核能态发生变化, 射频过后, 氢核返回初始能态, 共振产生的电磁波便发射出来.

原子核振动的微小差别可以被精确地检测到, 经过进一步的计算机处理, 即可能获得反应组织化

$$\Delta E = \gamma \hbar B0 = \frac{1}{2}g_N\beta_NB0 \quad (2)$$

学结构组成的三维图像, 从中我们可以获得包括组织中水分差异以及水分子运动的信息. 这样, 病理变化就能被记录下来.

1.3 有关的重要发现

原子核的共振现象取决于静磁场强度和射频信号频率的简单关系. 对于每一种具有不成对质子/中子的原子核, 都有一个特征的常数确定波长为静磁场强度的函数.

在静磁场 B_0 中, 核磁矩 μ 以定角 θ 作拉莫尔进动, 能量恒定, 系统处于稳定状态; 若在 B_0 的垂直平面内施加一个以 ω 角速度旋转的磁场 B_1 ($B_1 \ll B_0$), 产生 xoy 平面上的净磁化矢量 M_0 , 使 μ 的能量发生变化, 产生 NMR 现象 (图 4). 对于原子核来说, 其共振频率是由原子核的特性和静磁场强度共同决定的, 如拉莫尔方程所示^[3,4].

$$\omega = \omega_0 = \gamma B_0 \quad (3)$$

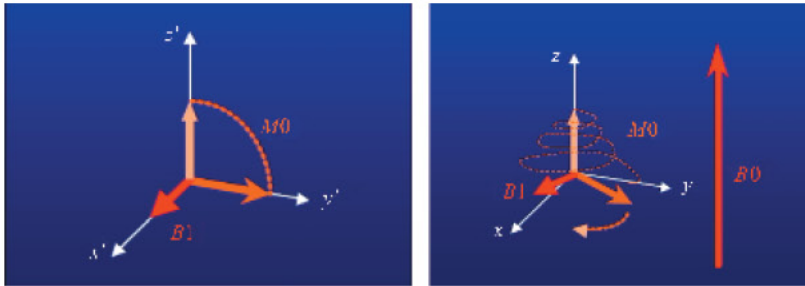


Fig. 4 NMR (Credit: Kai-Hsiang Chuang)

图 4 NMR 现象 (原作者: 庄凯翔)

这一结果在 1946 年被美国科学家费利克斯·布洛赫 (F. Bloch) 和爱德华·珀塞尔 (E. M. Purcell) 首先发现于质子 (最小的核子), 他们因此获得了 1952 年的诺贝尔物理学奖.

近年又有两项诺贝尔化学奖表彰了磁共振领域其他一些基础性的工作成果. 1991 年, 瑞士科学家理查德·厄恩斯特因其在高分辨核磁共振波谱学方法论发展中的重要贡献, 获得该年度诺贝尔奖; 2002 年, 瑞士科学家库尔特·维特里希, 因他进一步发展了利用核磁共振波谱探测溶液中生物大分子三维结构的方法而获得该年度诺贝尔奖.

2 劳特布尔和曼斯菲尔德的贡献

劳特布尔和曼斯菲尔德的主要贡献, 是成功地将磁共振技术应用到医学成像领域. 在 20 世纪 70 年代初期, 他们发表了关于物质内部结构成像技术的重要发现. 这一成果奠定了磁共振技术发展成为实用的医学成像方法的基础.

劳特布尔发现了磁共振应用的另一种可能性, 即通过在磁场中加入 (磁力) 梯度而创造二维图像, 而当时用其他方式建立的图像是不可视的. 1973 年, 劳特布尔描述了他怎样把梯度磁体添加到主磁体中, 然后能看到沉浸在重水中的装有普通水试管的交叉截面^[1]. 除此之外没有其他成像技

术可以在普通水与重水之间区分图像.

曼斯菲尔德进一步开拓了磁场梯度的应用, 利用磁场中的梯度更为精确地显示出共振中的差异^[2]. 他找到了如何有效而迅速地分析探测到的信号, 并且把它们转化成图像的方法. 曼斯菲尔德的研究是这种技术转化成应用成果的关键一步. 他同时证明, 通过极其快速的梯度变化可以获得转瞬即逝的图像, 这在今天被称为平面回波扫描 (EPI). 以下简要介绍他们的主要发现.

2.1 梯度磁场

根据拉莫方程, 改变静磁场 B_0 可以改变共振频率. 如果使扫描平面上每一点都具有不同的磁场强度, 被扫描物质不同部分受激发的原子核, 将在不同频率下共振. 20 世纪 70 年代, 这种思想首先由劳特布尔和曼斯菲尔德同时独立提出: 在静磁场 B_0 中附加一个变化的小磁场 ΔB , 产生线性变化的叠加磁场, 可以编码受激原子核的空间信息, 即进行空间定位^[3,4].

2.1.1 梯度磁场的作用及产生: 梯度磁场 (图 5) ΔB 是随着时间 t 的推移, 成比例上升或下降的变化的向量场, 并且只有在扫描周期才出现. 为了得到任意层面的空间信息, MRI 系统在 x 、 y 、 z 三个方向使用同样的 G_x 、 G_y 、 G_z 三个互相垂直的梯度磁场, 分别由三个正交的梯度线圈产生.

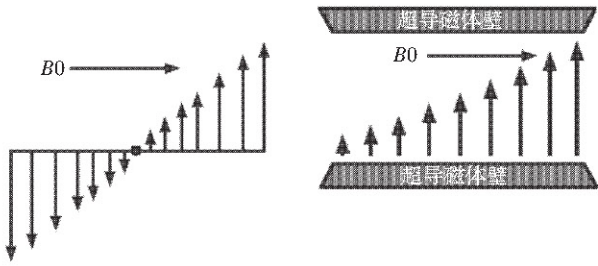


Fig. 5 The gradients in the magnetic field
(Credit: J. P. Hornak)

图5 梯度磁场 (原作者: J. P. Hornak)

扫描过程中, 梯度到达预定值后, 需持续一段时间 ($t_1 \sim t_2$) 才开始下降. $\Delta B_{\max}$ 为梯度场的预定值; $t_1 \sim t_0$ 为梯度上升 (预备) 时间; $t_1 \sim t_2$ 为持续时间; t_3 后开始一个新的梯度场周期 (图 6). 此过程的函数表达为:

$$\Delta B = \begin{cases} 0, & t < t_0 \\ \frac{\Delta B_{\max}}{t_1 - t_0} t, & t_0 \leq t < t_1 \\ \Delta B_{\max}, & t_1 \leq t < t_2 \\ \frac{\Delta B_{\max}}{t_1 - t_2} t, & t_2 \leq t < t_3 \\ 0, & t \geq t_3 \end{cases} \quad (6)$$

$\frac{\Delta B_{\max}}{t_1 - t_0}$ 为梯度场的斜率, 即梯度的变化率, 同梯度上升时间同样是梯度系统的重要指标. 在 $\Delta B_{\max}$ 一定的情况下, 上升时间越短, 系统的性能就越优.

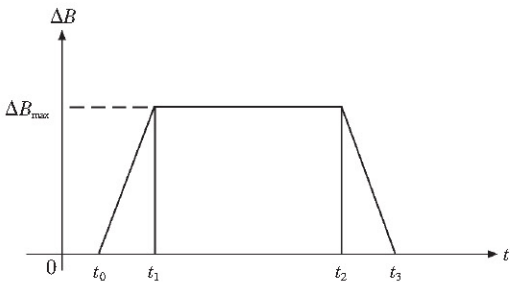


Fig. 6 The time course of gradients
(Credit: J. P. Hornak)

图6 梯度磁场强度的时间曲线
(原作者: J. P. Hornak)

G_x 、 G_y 、 G_z 三个梯度的性能完全相同, 均可作为选层梯度、频率编码梯度和相位编码梯度, 取

决于扫描层面所在的位置 (矢状位、冠状位或横轴位).

2.1.2 组合层析成像法: 劳特布尔在利用 NMR 进行纯物质的波谱分析获得巨大成就之后, 就致力于进行选择性地激发的方法研究. 他假设, 若在置有样品的强静磁场上叠加一可控的弱梯度磁场, 同一频率的成像层就能被隔离, 此时检测到的信号便可用来成像. 实验需要解决的问题是: a. 选择激发的 NMR 信号应能产生一个成像区域, 即它应集中于一个层面内; b. 这些信号要有足够大的幅度以通过傅里叶变换得到空间图像; c. 主磁体应有一定的磁场均匀性以保证成像的质量. 1973 年, 劳特布尔采用 3 个线性梯度磁场 G_x 、 G_y 、 G_z 来选择性地激发样品, 使之得到所需的成像层面. 这 3 个梯度场就是上文介绍的梯度磁场.

劳特布尔以两根直径为 1 mm 的充水毛细管为实验对象, 放置于一个装有重水 (D_2O) 的、直径为 4.2 mm 的玻璃试管中, 加入对应氢核共振频率为 700 Hz/cm 的梯度磁场, 逐点诱发核磁共振信号, 然后对这些一维投影值进行组合, 最终获得一幅二维的核磁共振图像. 这一成像方法被称为组合层析成像法 (zeugmatography, 又译共轭成像法). 值得注意的是, 采用线性变化的梯度磁场后, 实验样品在实验中无须被旋转, 从而避免了成像过程中的机械转动, 对于医学应用来说, 无疑是个实用方便的创举.

2.2 EPI

1977 年, 曼斯菲尔德与同事在一次自旋回波实验中, 使数据采集的速度达到了毫秒的量级, 并于第二年提出 EPI 技术. EPI 通常可以在 30ms 之内采集完一幅完整的图像, 能使运动器官 “冻结” 而清晰成像, 可时实准确地显示心脏等的动态图像, 几乎对所有的临床应用都是最有前途的方法. 此外, 在脑功能成像 (functional MRI)、弥散 (diffusion) 成像以及灌注 (perfusion) 成像等方面都有重要的应用, 是 MRI 技术的重大进步.

EPI 技术^[3,4]: EPI 利用在采样读出方向连续施加梯度场的方法产生多个梯度回波, 信号被直接填入 K 空间 (K-space, 数据空间). 所需的回波数与 K 空间的傅里叶线数相同. 在典型的 EPI 序列中, 读出梯度是一种正弦振动的梯度, 另一组脉冲作用于相位编码梯度, 对所得信号进行相位编码. 采样使用非线性方法, 对读出梯度幅度的变化进行校正. 每个梯度回波均被分别进行编码, 使得

64 ~ 128 条相位编码线可在 30 ~ 100 ms 内收集, 即可在如此短的时间内完成一幅图像的采集. EPI 序列以及多重回波 EPI 原理示意图见下 (图 7, 图 8): 其中 RF 为射频脉冲, G_s , G_ϕ , G_f 分别代表选层、相位编码以及信号读出三个梯度磁场, S 即为信号读出.

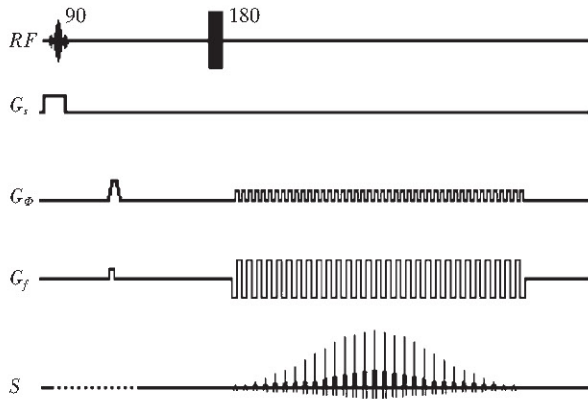


Fig. 7 EPI sequence (Credit: J. P. Hornak)

图 7 多回波 EPI 序列 (原作者: J. P. Hornak)

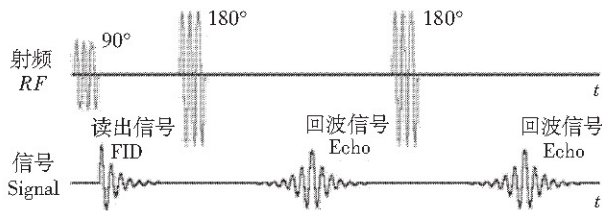


Fig. 8 EPI RF and readout (Credit: J. P. Hornak)

图 8 EPI 原理图示 (原作者: J. P. Hornak)

1985 年, 曼斯菲尔德在伦敦召开的医学磁共振杂志年会上关于 EPI 成像技术的展示, 以事实说明 EPI 成像不仅在心血管的运动方面, 而且在血流的显示等方面均有潜在的应用价值, 在儿科的心脏学研究上尤其有意义. 这一研究对于 EPI 技术的发展产生了重要影响.

3 临床和科学意义

3.1 医学领域中的迅速发展

磁共振成像技术在医学领域中的发展十分迅速. 卫生领域中的第一台 MRI 设备是 20 世纪 80 年代初研发出来的. 到了 2002 年, 全球已经大约有 2.2 万台 MRI 照相机在使用, 每年完成 6000 多万例 MRI 检查.

MRI 的最大优点是它是目前少有的对人体没有任何伤害的安全、快速、准确的临床诊断方法. 与 1901 年获得诺贝尔物理学奖的普通 X 光线或 1979 年获得诺贝尔医学奖的计算机 X 线断层照相术 (CT) 相比, MRI 的主要优点之一是无伤害性. 当然, 由于强磁场的原因, MRI 对诸如体内有磁金属或起搏器的特殊病人却不能适用.

MRI 的另一主要优点是其灵活性和无可比拟的成像质量. 由于它有大量参数可以灵活调配, 可以针对具体病症、部位选择最佳成像方式. 而其图像质量通常远胜于其他任何技术.

以下试举几例说明 MRI 的应用价值.

3.1.1 对于大脑和脊髓诊断的特殊价值: 今天 MRI 已用于检查几乎所有的人体器官. 它的特殊价值在于提供大脑和骨髓清晰的图像, 以帮助对这些部位疾病的确诊. 几乎所有大脑疾病都导致大脑水含量的变化, 这就可能在 MRI 图像中表现出来.

在多重硬化症中, 使用 MRI 检查十分有利于诊断和跟踪治疗. 大脑和脊髓的局部炎症会导致多重硬化症的病灶反应, 利用 MRI 即可对神经系统的炎症部位进行定位, 以确定炎症强度和治疗效果.

另一个例子是长期下肢疼痛, 导致病患极大的痛苦, 以及昂贵的社会医疗支出. 区分是肌肉痛还是神经或脊髓压迫痛十分重要. 利用 MRI 就可准确判断是否是神经受到压迫, 是否立即需要手术.

3.1.2 重要的外科手术前工具: MRI 还是外科手术的重要工具. 由于 MRI 可以产生清晰的三维图像, 便可以用来查清受损部位的位置, 这样的信息在手术前弥足珍贵. MRI 图像清晰得足以让电极置入中枢大脑神经核, 以治疗剧烈疼痛和帕金森氏疾病的运动障碍.

3.1.3 肿瘤诊断的进步: MRI 检查对于肿瘤的诊断、治疗和康复监控至关重要. 其图像可以精确地揭示肿瘤的范围, 由此指导更为精确的手术和放射治疗. 在手术前知道肿瘤是否浸润周围组织也相当重要. MRI 比其他方式能够更精确地判断组织之间的界线, 因此能改进手术质量.

MRI 还可以确定肿瘤的时期, 这对于选择正确的治疗方案十分重要. 举例来说, MRI 可以确定肿瘤是否浸润周围组织, 浸润多深, 近局部的淋巴结是否受到影响.

3.1.4 病患痛苦的减轻: MRI 还可以替代以前的侵入性检查, 因而能减轻许多病人的痛苦. 一个突

出的例子是, 注射对比物用内窥镜检查胰腺和胆道, 会在不同程度上导致严重的并发症. 而今天情况就大不同了, 用 MRI 就可以获得相关的准确信息. 同样, MRI 也可以替代关节镜检查, 后者是用光学仪器插入关节中诊断. 用 MRI 可以获得关节软骨和十字韧带的清晰图像, 由于没有侵入性仪器的介入, 感染的危险也随之消失.

3.2 MRI 应用于脑功能研究

在这两位科学家成果的基础上, 1991 年, S. Ogawa 等用基于血氧水平 (BOLD) 的原理第一次用 MRI 成功获得了人脑初级视皮层的神经功能活动信号, 使 MRI 成为探索大脑功能的一种快速、准确的成像工具. 从此, MRI 被进一步广泛应用到心理学、认知科学、神经科学等各个领域. 目前,

功能磁共振 (fMRI) 的研究同磁共振的医学临床诊断和研究一起, 已经成为当代科学研究中的重要前沿领域.

参 考 文 献

- 1 Lauterbur P C. Image formation by induced local interactions: Examples employing NMR. *Nature*, 1973, **242**: 190
- 2 Mansfield P, Grannell P K. NMR 'diffraction' in solids? *J Phys C: Solid State Phys*, 1973, **6**: L422
- 3 赵喜平. 磁共振成像系统的原理及其应用. 北京: 科学出版社, 2000. 1~632
Zhao X P. Principle, Equipment and Applications of Magnetic Resonance Imaging. Beijing: Science Press, 2000. 1~632
- 4 Hornak J P. The Basics of MRI. New York: Rochester Institute of Technology Press, 1998. 1~319

Revolution of MRI in Medicine: The Introduction of The 2003 Nobel Prize in Physiology or Medicine

WANG Bo, ZHONG Kai*

(Key Laboratory of Cognitive Science, Graduate School and Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Atomic nuclei in a strong magnetic field rotate at a frequency that is dependent on the strength of the magnetic field. Their energy can be increased if they absorb radio waves with the same frequency (resonance). When the atomic nuclei return to their previous energy level, radio waves are emitted, called nuclei magnetic resonance (NMR). Based on this principle, knowing that the energy released attenuates at different rate in different materials, images of internal structures of an object can be acquired using magnetic resonance imaging (MRI) by applying a gradient and detecting radio wave signals which reveal the positions and kinds of certain nuclei constituting the object. The attempts of utilizing this technique on human by P. Lauterbur and P. Mansfield have led to a revolutionary tool for medical diagnose. Extremely rapid imaging could be achieved by very strong and fast gradients, which helped realizing MRI in medical imaging and research, and promoted the development of medicine, neurophysiology as well as cognitive neuroscience remarkably.

Key words magnetic resonance imaging, nuclei magnetic resonance, gradients, EPI

* Corresponding author. Tel: 86-10-64888462-106, E-mail: kzhong@cogsci.ibp.ac.cn

Received: November 12, 2003

Accepted: November 19, 2003