

磁共振成像新进展*

叶 朝 辉†

(中国科学院武汉物理与数学研究所 波谱与原子分子物理国家重点实验室 武汉 430071)

摘 要 磁共振成像(MRI)已经成为生命科学研究和医疗诊断的有力手段,因此荣获2003年诺贝尔生理学或医学奖.文章概述了磁共振成像的新近进展,包括医疗成像、脑功能成像、显微成像、活体磁共振波谱等方面.

关键词 磁共振成像,功能磁共振成像,活体磁共振波谱,磁共振显微成像

Recent progress in magnetic resonance imaging

YE Chao-Hui†

(Laboratory of Magnetic Resonance and Atomic and Molecular Physics, Wuhan Institute of Physics and Mathematics, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China)

Abstract Magnetic resonance imaging (MRI) has become a powerful tool in the life sciences and medical diagnosis, for which it was awarded the 2003 Nobel prize in physiology or medicine. The latest progress in MRI, including medical, brain-functional, in-vivo spectroscopic, and microscopic imaging are briefly reviewed.

Key words MRI, fMRI, in vivo spectroscopy, MR microscopy

1 MRI 得了核磁共振的第五个诺贝尔奖

2003年度诺贝尔生理或医学奖授给了磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI). MRI的发明人、美国伊利诺州立大学厄巴纳校区的劳特伯教授(Paul C. Lauterbur)和发展了一系列成像方法而使MRI得以广泛应用的英国诺丁汉大学的曼斯菲尔德教授(Peter Mansfield)共享这一荣誉.劳特伯是在1972年提出MRI的新原理^[1],当时他还在纽约州立大学石溪分校工作.紧接着曼斯菲尔德首先实现了切片式二维成像,并相继开发出一系列的快速成像方法^[2].他们两人的开创性工作,加上许多人的推进,使得MRI已成为当今医疗诊断和生命科学研究不可或缺的设备 and 手段.

MRI能提供人体器官和组织的清晰、直观的解剖图像供医疗诊断用.比起传统的医学成像来,MRI

成像有以下主要优点:第一是MRI没有辐射损伤,通常也不用给病人注入任何成像的药剂,所以很安全.第二是原则上所有自旋不为零的核元素都可以用以成像,例如氢(^1H),碳(^{13}C),氮(^{14}N 和 ^{15}N),磷(^{31}P)等等.第三是磁共振的各种参数都可以用来成像,这使得医疗诊断和对人体内代谢和功能的研究方便、有效.

这里举一个例子来直观地表明MRI的特点,用一个水果(shiraz grape berry)作为测试的样品^[3].图1(a)所示是该水果的核磁共振(NMR)的氢谱.分析这张谱可以知道,果子中包含三种主要成分,即水、糖和脂肪.化学位移 $\delta = 4.8$ 处的峰是水,其强度最大,表明水果中富含水分;在 $\delta = 3.6$ 处相对弱的峰是糖,包括葡萄糖和果糖;如果把谱的强度放大,还

* 国家自然科学基金(批准号10234070)重点资助项目

2003-10-30收到

† E-mail: ye@wipm.ac.cn

可以看到一个更弱的峰在 $\delta = 1.1$ 处,这是油脂的谱线.在这里应当指出,通常的 NMR 谱不包含被测试样品的化学成分的空间分布信息,然而 MRI 则正相反.实际上,人们可以把水、糖和油脂分别成象.图 1(c)是该果实的水的密度断层象.从该图上我们可以清晰地看到,果实的断层组织结构.图上亮的地方表示水的密度大.该断层象中的两个黑斑表示的是种子的断面,水分很少亮度最小.图 1(c)是糖的分布象,与水的密度分布类似,大都在果肉当中.图 1(d)则是油脂的密度象,显示出来的正好是种籽果仁的断面,别的地方不含油脂.

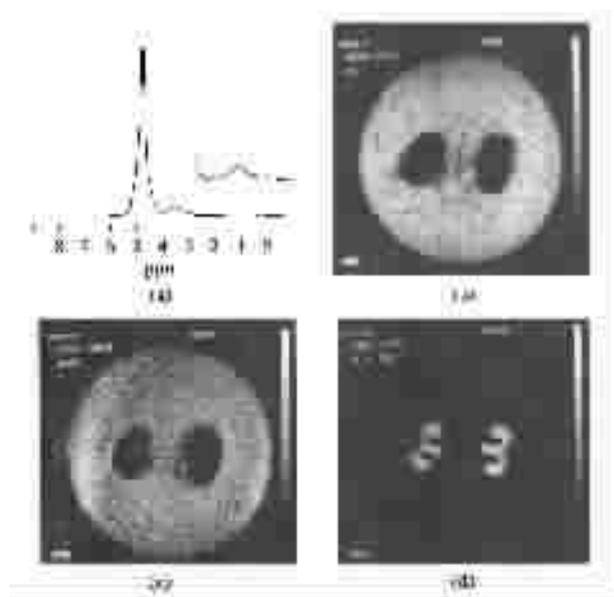


图 1 一种水果(shiraz grape berry)的 NMR 波谱和 MRI^[3]

(a)整个果实的¹H NMR 波谱,化学位移为 4.8 的强峰是水,3.6 处相对弱的峰是糖,包括葡萄糖和果糖,把谱的强度放大 10 倍,可以发现在 1.1 处更弱的峰是油脂 (b) 水的密度断层象 (c) 糖的断层象 (d) 油脂的断层象(上述三种图象都是在样品的同一截面上获取的)

上述测试没有对样品做任何处理,测量是无损的.这个例子清楚地显示了 MRI 的优越性.现今还没有任何别的成象方法能得到这种清晰、直观的成分分析图谱和影像.在这个例子中,图象在平面上的分辨率已达到 $60\mu\text{m}$,属于后面要介绍的显微成象的范畴.

实际上,上述的三种图象只利用核磁共振化学位移的不同来成象,并以自旋密度显示出它们在空间的分布图,称为化学位移成象.其他的核磁共振参数,例如弛豫时间、扩散系数以及自旋耦合常数等等均可以用于磁共振成象.正因为如此,我们建议对于 MRI 应当用意义更为广泛的“象”字代替通常意义

下的“像”字,称为“成象”、“图象”.

认识到 MRI 的潜在应用价值,在劳特伯和曼斯菲尔德实现了 MRI 的原理性方案之后,许多科学家迅速和积极地参与了 MRI 技术和仪器的开发.到 20 世纪 80 年代初就研制出了人体的 MRI 扫描仪,1986 年美国的食品及药物管理局(FDA)正式批准 MRI 作为临床诊断仪器投入使用,如今 MRI 已成为常规诊断仪器,得到广泛的应用.据估计全世界现有大约 22000 台 MRI 扫描仪,2002 年中大约检测了 6000 万人次. MRI 因此已发展成大规模的医疗产业.如果仅按每年更新 15% 的现有仪器来算,若每台 MRI 平均为 100 万美元,则 MRI 年产值就达到 30 亿美元以上.更不用说医院收取的 MRI 检查费,粗略估计每年要超过百亿美元.

与此同时,有关 MRI 和 MRI 应用的研究工作也在迅速发展.这里仅从文献计量的角度提供一组数据:图 2 显示的是近十多年来每年发表的与 MRI 有关的研究论文篇数.从图中我们看到,与 MRI 有关的论文是逐年迅速增加的,到 2002 年已达到年发表近两万篇.另据统计,与 MRI 有关的论文数已经接近 SCI 收录论文总数的 2%.应当说这是一个很可观的比率,表明 MRI 及其应用的研究是非常活跃的.

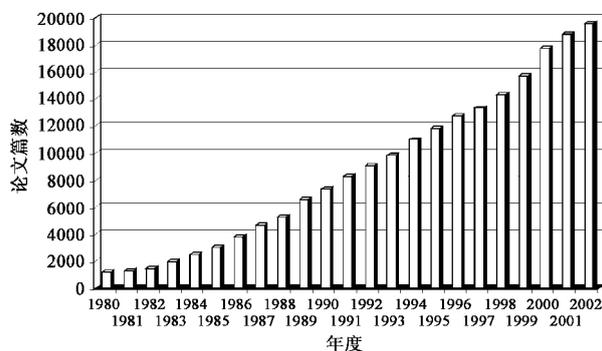


图 2 过去十多年中每年所发表的 MRI 论文篇数(数据查询自 PubMed 网站)

MRI 现已经成为医疗诊断、人类健康和脑科学研究的重要手段,获得诺贝尔奖是学术界早就预期着的事情.今年 MRI 获得的是 NMR 的第五个诺贝尔奖.去年诺贝尔化学奖授给了生物大分子的结构测定和分析技术.瑞士苏黎士联邦理工学院(ETH)的克特·乌特利希(Kurt Wüthrich)教授因开创了用 NMR 波谱学方法测定溶液中蛋白质分子的空间三维结构而分享了 2002 年诺贝尔化学奖的一半.

MRI 的基础是 NMR,只不过因为某种原因使医生们不太喜欢“核”这个字,因此去掉了核字,被简称为磁共振成像.应当说,称作 MRI,这还拓宽了它的含意,即包含了电子自旋磁共振成像.不过电子自旋磁共振成像目前还没有象核磁共振成像这样普遍,因此通常说的 MRI 就只是核磁共振成像.

去年和今年 NMR 获得的两个诺贝尔奖代表了 NMR 当前最为活跃的两个应用研究方向:以 MRI 为代表的医学和脑科学的应用研究以及以强场高分辨 NMR 波谱学为代表的生物大分子结构与动力学研究.

2 MRI 是一种成像的新原理

长期以来,NMR 波谱都是在均匀外加恒定磁场中测量的.因为所探测的样品中的原子核都处在同一外加恒定均匀场下,分子中的不等价位置的原子核才能显现出共振频率微小的变化.在外加的均匀恒定磁场中,原子核共振频率为 $\nu_0 = B_0 \frac{\gamma}{2\pi}$, B_0 为磁场强度, γ 为核的旋磁比.一般地说,分子中的不等价位置的原子核共振频率的微小变化大约仅相当于百万分之几.遵循这一思路,在高分辨 NMR 实验中,要求外加磁场越均匀越好.因此,这样所测得的 NMR 的信号就与原子核在样品中的空间分布没有关系.理论上,普遍使用的成像技术如光显微镜、声显微镜、电子显微镜等,其空间分辨率大约是以辐射半波长为极限的.NMR 的射频波长大约是在米的数量级,按常规成像方法不可能得到实用的影像.MRI 依据的是一种空间选择性探测 NMR 信号的原理,这是一种新思想.

劳特伯在 1972 年 10 月提交给 Nature 的 MRI 成像原理^[1]是在外加的均匀场上沿空间某一方向,例如空间坐标的 x 方向,再叠加上一个线性梯度磁场,这时在坐标 x 处原子核的共振频率 $\nu_x = (B_0 + G_x \cdot x) \cdot \frac{\gamma}{2\pi}$, G_x 是 x 方向的磁场梯度.这样就使得宏观样品中的 NMR 在该方向上加上了空间信息的编码,所测量得到的信号就与空间位置相关了.图 3 所示是他首次显示的这种原理性方案.他用两支水样品管,在一台 60MHz 的 NMR 谱仪上检测质子的共振信号.他选用了 4 个方向的梯度场来做这两支水样品管的横断截面的二维图象重建,获得成功.他的这篇论文起先被 Nature 拒绝了,由于他的多次申诉,而且经过别人实验上的再证实,终于在次年得以发表.

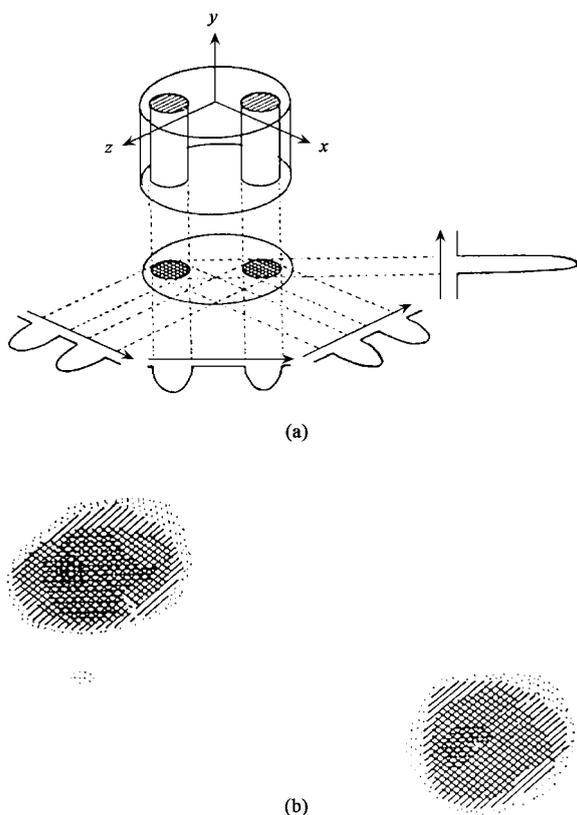


图 3 MRI 成像原理^[1]

- (a) 4 个梯度场方向上测量的两个样品管的 NMR 信号与空间有关;
(b) 由 4 个方向的 NMR 信号重建的两个样品管的截面象

曼斯菲尔德及其同事在众多 MRI 成像技术中领先发展了一系列的快速成像方法,如线性扫描技术、顺序的平面成像技术以及回波平面成像(EPI)技术.这些技术则奠定了现今 MRI 的实际应用的基础,尤其是 EPI 已经成为下面将要介绍的脑功能成像的通用技术了.关于各种成像方法,《物理》杂志曾有过介绍^[4],这里不再赘述.下面简要介绍 MRI 的四个方面,即医疗诊断 MRI、脑功能成像、显微成像和活体波谱.

3 医疗诊断 MRI 已经非常普及

MRI 可以提供人体的清晰、直观的组织 and 器官的三维解剖图象,已经普遍应用在医疗诊断上.现代的 MRI 医学影象的分辨率达到毫米量级,图象质量堪与 X-CT 相比.MRI 现已被普遍接受并广泛应用于各种系统疾病检查.MRI 技术还在持续发展,领导着医学影象的技术创新.

由于仪器的不断改进,高强度和快速切换梯度场技术的推出,MRI 在心血管系统和神经系统研究方面取得显著进步,并因此推动了临床检查的突飞

猛进. 图 4 是一帧脑血管的造影, 用这种血管影象可以清楚显现血管的病变^[5]. 相对其他诊断手段, 如超声 CT 和正电子发射断层扫描(PET)等等手段, MRI 以其优良的空间和时间分辨率在无创伤地检查评价心脏的功能和血流供应方面极其有效.

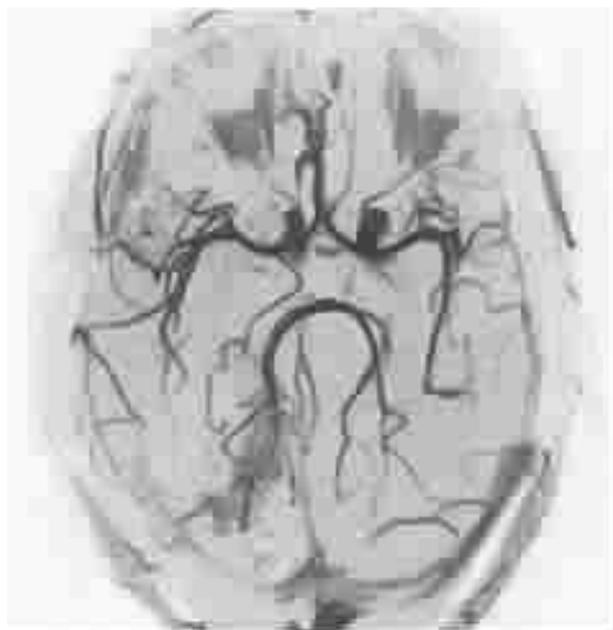


图 4 脑血管 MRI^[5]
(图中左下部位显见脑血管瘤)

FDA 当时批准的临床 MRI 磁场强度为 2T 以下, 粗分为强场和低场两种类型. 低场是 0.3T 以下, 多为永久磁体. 高场是 0.5T 以上, 以 1.0 和 1.5T 居多, 都是超导磁体.

此外, 早在 1971 年, 就知道大多数癌变组织中核磁共振的弛豫时间会发生显著变化^[6], 这样利用弛豫时间加权的密度图象往往使癌变的组织解剖定位变得更为清晰.

目前 MRI 技术在神经系统诊断上得到了最为广泛的应用. MRI 技术在检查脑和神经疾病, 例如癫痫、脑梗塞、脑溢血等已经成为常规手段. MRI 提供的扩散、灌注成象技术以及其三轴断层清晰的图象给病灶的定位、检定、预后判断、药物评价等提供重要信息.

由于 MRI 能够准确定位病灶, 现已经生产出手术用的开放式 MRI 扫描仪. 这在脑外科手术上非常重要, 因为脑部特别是深脑部的定位极为要紧, 差之毫厘就有可能后果不堪设想. 图 5 显示的是医生正在一种开放式 MRI 扫描仪上为病人做脑外科手术.



图 5 医生正在 MRI 扫描仪上为病人做脑外科手术(图片由 GE 公司提供)

实际上, MRI 的应用研究工作与临床诊断结合得越来越密切, 从基础研究到临床应用的时间也有缩短的趋势. 在下一节中将要介绍的脑功能成象(fMRI)是大约十年前才开发出来的技术, 现已经在临床上应用. fMRI 在临床上对脑外科手术中脑功能区域的定位以及观察疾病对脑功能的影响等方面具有特别的作用.

4 脑功能成象是新一代的 MRI

进入 20 世纪 90 年代, MRI 技术被有效地用来研究人脑的功能, 所开发出来的脑功能成象(functional MRI, fMRI)已成为新一代的 MRI. fMRI 的机理是当脑发生功能活动时, 该功能活动区会伴生脑血氧水平、脑供血水平以及新陈代谢速率的变化. 这些变化使得比起没有发生功能活动时的该区域的 NMR 信号也产生变化. 如果把没有发生和发生了功能活动时的 MRI 图象相比较, 就会使发生了功能活动的大脑部位显现出来从而得到 fMRI. fMRI 的第一个成功实验是检测出当眼睛受到光的刺激时人脑视觉皮质 NMR 信号的变化^[7]. 从此以后脑功能的研究就取得了长足进展, 现今在感觉、意识、认知等高级神经活动的研究中起到了非常重要的作用. 关于 fMRI 的早期情况, 在《物理》杂志已有介绍^[8].

fMRI 在探讨大脑的奥秘、维护脑的健康、开发脑的功能等方面已经取得了许多有重要意义的结果. 这里只介绍一些新的进展.

现在的人脑解剖图还是一百年前的结果, 而对于大脑各部分的关联性必须建立在现代科学的认识上. 新近有报道^[9], 基于 fMRI 的解剖技术正在全面绘制人脑的地图. 这是在整体上研究和重新认识大

脑的基础性工作,相信 fMRI 会起到关键性的作用。

基于 fMRI 的实验已经使得人们对小脑的功能有了新认识^[10]:人们长期认为小脑的作用只是协调运动的机能,但是现在发现它与各种感觉活动有关,而且看来这后一个功能还更是主要的。

现已设计了各种各样的 fMRI 实验,力图从局部到整体上为揭示大脑的奥秘提供科学的依据。这里我们举一个我们实验室新近得到的结果^[11]。我们原猜想,先天性盲人的视觉皮质已经废弃,然而我们的实验表明,先天性盲人在用手阅读盲文时,初级视觉皮质活跃,而正常人触摸盲文时大脑初级视觉皮质并不活跃。其对照的 fMRI 如图 6 所示。这个事实让我们设想先天性盲人的视觉皮质的功能已经改变而不是废弃了。该实验事实或许会对大脑视觉功能区域的代偿性提供新的依据。

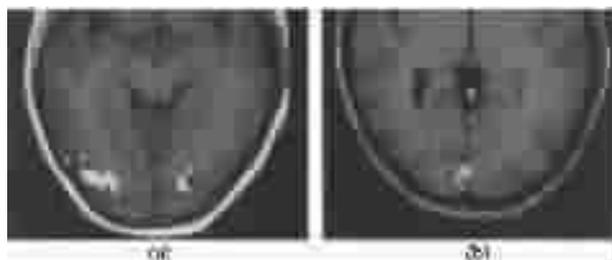


图 6 先天性盲人和视觉正常人触摸盲文 fMRI 对照^[11]

(a)先天性盲人在用手阅读盲文的 fMRI,显示枕叶视觉皮质活跃(图下部的亮斑)(b)视觉正常人触摸盲文时大脑视觉皮质并不活跃

因为 MRI 的信号强度随磁场强度提高而增大,并因此 fMRI 测量的特异性会更显著,所以常要在强场 MRI 上做 fMRI 实验。此外,还要装备快成象的硬件或软件,例如 EPI 系统,目的是快速切换强梯度磁场。实验研究用的 fMRI 场强达到 3T 和 4T,最强达到 7T,这时磁体已经成为庞然大物、价格当然也很昂贵。

当前,用 fMRI 在人脑的高级活动方面开展了多方面的研究,其技术和仪器设备还在不断改进。我们有充分的理由相信 fMRI 在脑科学的研究上会发挥更重要的作用。

5 磁共振显微成象应用也很广泛

磁共振显微成象(MR microscopy, MRM)是 MRI 技术中稍微晚一些发展起来的技术,像光学显微镜一样,但是目的是无损地观察物体内部的细微结构。通常把成象的线分辨率达到 $100\mu\text{m}$ 或更高归入 MRM 的范畴。和人体 MRI 扫描仪不同,MRM 追

求小视野下更高的空间分辨率,磁体孔径比较小。但是 MRM 通常要求很强的磁场,普遍是 3T,4.7T,甚至于 9T 和 11T 以上。现在得到的 MRM 最高空间分辨率是 $4\mu\text{m}$,已经可以接近一般光学显微镜像的水平。

MRM 已经非常普遍地用作疾病和药物的动物模型研究。例如,图 7 是我们在老鼠的足底注射甲醛(福尔马林)后,观测大老鼠脑功能的 fMRI^[12]。实验是在我们的 4.7T 动物系统上做的。结果显示老鼠大脑的第一运动皮质区 NMR 信号增强,表明这是老鼠脑的痛觉部位。而 NMR 信号增强在注射后的大约 2min 之后达到极大,随后就逐渐衰落。这一效应表示痛觉也有极值。

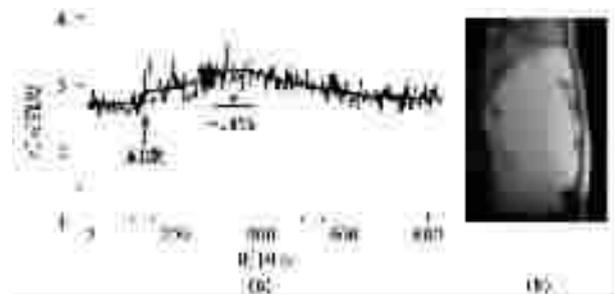


图 7 大老鼠脑功能痛觉实验^[12]

(a)注射后 NMR 信号强度随时间的相对变化 (b)大老鼠脑的矢状面 fMRI,右侧斑点显示注射甲醛(福尔马林)后 NMR 的信号变化,位置在第一运动皮质区

MRM 也已用于发育生物学研究,例如测试、研究种子和小动物的发育过程等等。此外,MRM 还被用于探测材料体系中的流体,例如石油岩芯及多孔材料、高分子材料、胶体等。

6 活体磁共振波谱技术日趋成熟

在 MRI 发展的早期,似乎是在走与寻常的 NMR 技术不同的路子,成为 NMR 波谱学的一个新领域。然而,现在这两方面又殊途同归,有融合发展的趋势。实际上,既然 MRI 是探测的空间分布的 NMR 信号,那么也就可以想办法把这空间信号转换成 NMR 的波谱。这样的得到的 NMR 谱还是空间定域的。对于活的样本,这就称为活体磁共振波谱(in vivo MR spectroscopy, MRS)。MRS 能够测定动物或人体某一指定部位的 NMR 谱,就能够直接辨认和分析其中的化学成分。

MRS 检测的优越性在于它的波谱直接与化学成分相关联,因此往往更具有特异性。MRI 可以监测组织上的变化,而对于只因生化或代谢变化产生的

病理变化就可能无效.相反,这时 MRS 检测反而可能在诊断上给出特异的判断.一个成功的例子是用 MRS 测量癫痫病人颞叶中脑工作物质 N-乙酰天冬氨酸盐(NAA),发现当它的相对含量减少时就预示着要发生间歇性癫痫病.该发现已经在 20 世纪 90 年代中期进入临床应用.

MRS 测量的有 ^1H 、 ^{13}C 和 ^{31}P 谱,如今已经可以用 MRS 测量和区分人大脑中二十多种工作物质.图 8 是人脑的磷 MRS 13 .左上图显示的是受试者的常规 MRI 图上的网格划定待测谱的区域.右上图是左面各个区域中的 MRS.下图是这些 MRS 的一个典型的波谱,这是一个健康人的典型的脑组织的 ^{31}P NMR 谱,分辨得非常清楚.在这种情况下,如果有什么生化或代谢的病理变化,是有可能检测出来的.现已知道, ^{31}P 的 MRS 可以反映功能条件下和多种神经系统疾病中脑能量代谢的变化,例如 pH 值和 P_i/ATP 比值的异常等.

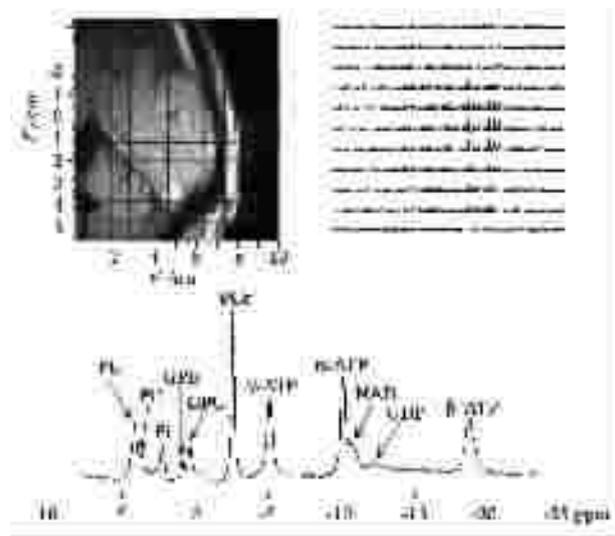


图 8 人脑的强场 ^{31}P MRS 13

如今 MRS 的发展趋势是结合离体组织和体液的 NMR 测试,力图准确和定量地以谱学的方法来表征、诊断和监测人的病变和健康状况.尽管 MRS 在临床上的应用目前还不尽如人意,但是大量的研究工作正使它朝着被普遍接受的方向发展.

7 结束语

这次 MRI 得的是医学或生理学诺贝尔奖,得奖人一位是化学家,一位是物理学家.其实 MRI 就是从物理学原理产生,结合工程技术发展成为科学仪器和手段,再广泛应用于医疗诊断和生命科学的一个典型例子.它的发展和应用颇具多学科交叉

的特色.而这种大量的、范围宽广的多学科交叉应用还会继续推动 MRI 向新的高度发展.在这个发展的进程中,更灵敏的检测、更高的空间和时间分辨率会是 MRI 本身的不懈追求.

致谢 波谱与原子分子国家重点实验室的刘买利、雷皓博士提供了他们的新研究结果,他们以及邓凤博士、李丽云研究员、裴奉奎研究员对本文作了仔细的修改,刘买利博士还提供了 PubMed 网站的查询数据和图表,谨此一并致谢.

后记 就在 2003 年诺贝尔医学或生理学奖宣布之时,R. Damadian 就对他自己没能分享这一奖项公开表示不满.他甚至花费大量的金钱先后在华盛顿邮报等媒体上登广告,申明他也应当分享这次的诺贝尔医学或生理学奖.应该说,有许多人在 MRI 的发展中做出了关键性的贡献.这个奖究竟该给谁,评奖委员会当然颇费思量.或许这也是 MRI 被拖延到现在才获奖的原因.这次授奖给了 MRI 方法的原理性实现,而且只授奖给劳特伯和曼斯菲尔两人,一定是评奖委员会经过深思熟虑的结果.我们有理由相信,这并不排除以后会再授奖给 MRI 的其他开创性的应用研究工作,例如脑功能成像.

参 考 文 献

- [1] Lauterbur P C. Nature, 1973, 242: 190
- [2] Mansfield P, Morris P. NMR Imaging in Biomedicine, Adv. Magn. Reson., 1982, Suppl. 2
- [3] Pope J M. In Magnetic Resonance Microscopy. Ed. Blumich B, Kuhn W. VCH, 1992, 447
- [4] 邬学文. 物理, 1995(10): 619, (12): 724; 谢海滨. 物理, 1997(10): 595 [Wu X W. Wuli (Physics), 1995(10): 619, (12): 724; Xie H B. Wuli (Physics), 1997(10): 595 (in Chinese)]
- [5] Dumoulin C. In Encyclopedia of NMR, Vol. 6. Ed. Grant D, Harris R. New York: John Wiley & Sons, 1996, 3570
- [6] Damadian R. Science, 1971, 171: 1151
- [7] Belliveau J W et al. Science, 1991, 254: 716
- [8] 肖立志. 物理, 1995(2): 90; 崔翻. 物理, 1996(10): 585 [Xiao L Z. Wuli (Physics), 1995(2): 90; Cui R. Wuli (Physics), 1996(10): 585 (in Chinese)]
- [9] Abbott A. Nature, 2003, 424: 249
- [10] Bower J, Parsons L. Sci. Amer., 2003(8): 40
- [11] Wang X et al. 11th ISMRM, May 2003, Canada
- [12] 刘买利, 私人通讯 [Liu M L. Private Communication (in Chinese)]
- [13] Lei H et al. Mag. Reson. Med., 2003, 49: 199