

用于人体肺部重大疾病研究的 磁共振成像仪器

中国科学院武汉物理与数学研究所

仪器研发背景

肺部具有气-气和气-血两个重要交换功能，肺部疾病的发生与发展通常是先经历功能损伤，然后演化成结构病变。肺部重大疾病问题在中国格外严重，例如，有 9 900 万慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者；有 3.16 亿烟民，属于肺部疾病潜在的高危人群；我国是世界上肺癌患者最多的国家，根据卫生部公布的第三次全国居民死亡原因调查结果显示，每年有约 60 万人死于肺癌，与 30 年前相比较，肺癌死亡率上升 468%，占全部恶性肿瘤死亡的 22%。因此，肺部重大疾病已成为我国严重的公共卫生问题之一，而人口健康直接影响到国家的经济发展和社会进步，对此进行科学研究具有极其重要的意义。

目前，常用于肺部重大疾病的科学研究和临床诊断的影像学技术有胸透（X 射线）、CT（计算机断层扫描）和 PET（正电子发射计算机断层扫描）等，但是，它们具有电离辐射或放射性、不能获得肺部气-气和气-血交换功能信息等弱点。MRI（磁共振成像）是一种无放射、无侵入的影像学技术，不仅能对人体大部分组织和器官结构进行成像，也能对其功能进行成像，因此在医学诊断和研究中显示了诸多无法比拟的优越性。然而，对有许多气体和空腔组织的肺部，其水质子（ ^1H ）浓度约为正常组

织的 1/1000，因此，对于基于 ^1H 信号的传统 MRI，肺部 is 唯一的“盲区”。为了解决上述问题，“用于人体肺部重大疾病研究的磁共振成像仪器”项目研制基于超极化 ^{129}Xe 气体的肺部气体 MRI 仪，其科学目标是用于人体肺部重大疾病的早期诊断和临床前研究。

取得的进展

目前，该项目完成用于肺部的超极化 ^{129}Xe 气体系统研究，成功将 ^{129}Xe 磁共振信号增强 5.7 万倍以上，产率大于 0.73 L/h，使得肺部气体 MRI 成为可能；研制用于人体肺部气体 MRI 的可穿戴式探头和多核混频成像系统，在传统 MRI 仪上再建立一个 ^{129}Xe 通道；结合压缩感知技术，发展用于肺部的超快 MRI 方法。获得世界上首幅增强 5 万以上的人体肺部气体 MRI，填补了国内肺部 MRI 的空白。结合健康和肺部疾病志愿者，实现人体肺部结构和气-血交换功能的定量、可视化探测，开展系列临床前研究。研究表明：超极化 ^{129}Xe 气体 MRI 技术成功“点亮”肺部，既能获得当前临床影像技术（如 CT 等）可获得的肺部疾病中、后期的结构病变特征，也能定量、可视化、无侵入地获得当前临床检测技术无法获得的肺部疾病早期存在的肺部通气功能、微观结构变化及肺部气-血交换功能信息，是当前临床检测技术的一个重要补充，并有望对

执笔人：周欣，孙献平，李海东，赵修超，石磊

肺部疾病早期诊断发挥重要作用。

该项目申请国际专利 (PCT) 2 件; 申请中国发明专利 54 件, 已获授权 34 件, 实审中 20 件。中国发明专利“一种永磁极化器” (ZL201110357356.7) 获得第十八届中国专利奖优秀奖; 中国发明专利“一种激光预极化氙的累积输出装置” (ZL201410197709.5) 获第十九届中国专利奖优秀奖。研究成果获 2013 年中国产学研合作创新成果奖和 2015 年度“湖北十大科技事件”, 并被中央电视台报道。



中国发明专利“一种永磁极化器”获得第十八届中国专利优秀奖(左图); 中国发明专利“一种激光预极化氙的累积输出装置”获得第十九届中国专利优秀奖(右图)



肺部气体 MRI 系统项目获中国产学研合作创新成果奖(左图); 项目组成功“点亮”人体肺部被评为“湖北十大科技事件”(右图)



中央电视台报道该项目的成果

核心、共性关键技术

目前, 商用 NMR 波谱仪和 MRI 成像仪通常使用低温或高磁场技术增加核自旋极化度, 从而提高探测灵敏

度。但是在技术范围内, 只能提供有限的改善。如何使用新技术增强磁共振信号灵敏度, 提高谱和图像空间和时间分辨率一直是研究者不断追求的重要目标。

发展一种能对肺部 MRI 的技术, 超极化 ^{129}Xe 气体是一种理想的气体“造影剂”, 具有长的自旋晶格弛豫 T_1 时间, 可保持核自旋极化度; 与 ^3He 不同, ^{129}Xe 能溶于肺组织和血液, 可获得肺部重要的功能信息; 在生物体内没有背景噪声, 能获得高信号增益、提高影像对比度; 具有比 ^1H 大 400 倍的化学位移, 可结合针对不同肿瘤细胞的靶向性分子探针, 使 MRI 探测有更高特异性和区分度; 具有脂溶性和化学惰性, 能进入生物组织, 但不与生物分子发生化学反应, 对人体无害等特性。

为实现科学研究目标, 该项目解决了一系列关键技术问题, 可产生高核自旋极化度和产率的超极化 ^{129}Xe 气体系统; 能对 ^{129}Xe 进行采样和控制的 MRI 多核系统; 能对肺部高增益 MRI 探测的系统。涉及流动工作气体系统激光光泵新原理、磁共振新技术、电子技术新方法、无线电物理新概念。最终成功研制了肺部气体 MRI 仪。

通过解决多项关键技术和自主研发, 极大地提高了碱金属原子与 ^{129}Xe 的 SEOP (自旋交换光泵) 效率, 与热平衡极化 ^{129}Xe 相比, 超极化 ^{129}Xe 气体 NMR 信号增强 57 144 倍, 产率为 0.73 L/h。将其作为气体“造影剂”输送到肺部, 在 1.5 T MRI 仪上实现了人体肺部 MRI。通过与常规 CT 影像比较发现, 肺部 MRI 不仅发现了常规 CT 影像可发现的通气缺陷, 也可发现常规 CT 影像无法测量到的早期病灶。同时, 在动态成像方面, 达到目前世界上最快的高分辨率 (3 mm) 肺部气体动态 MRI 采样速率 (445 毫秒/帧)。上述关键技术将为肺部疾病的早期诊断提供有效手段。

基于 SEOP 的超极化 ^{129}Xe 气体系统是肺部气体 MRI 仪重要组成部分, 主要包括: 新型级联光泵泡 (中国发明专利号: ZL201310384333.4), 由预混合泡和光泵泡组成, 使得碱金属蒸气与工作气体充分混合后, 再进行 SEOP; 预混合泡还可纯化工作气体、保护

光泵泡，延长系统使用寿命。分区控温装置（中国发明专利号：ZL201310669206.9），对级联光泵泡进行分区控温，减缓了激光加热导致的碱金属原子逃逸效应，提高了光泵效率。新型螺旋冷阱（中国发明专利号：ZL201310710433.1），内壁与 ^{129}Xe 有较大接触表面积，减少温差和磁场梯度影响；有机硅涂层减小了 ^{129}Xe 与玻璃表面相互作用，保证有效地收集和存储超极化 ^{129}Xe 。

自主研发了采样和控制的 MRI 多核系统。至关重要的肺部 MRI 探头主要由射频线圈、功分相移模块、发射接收开关、前置放大器等构成。双通道蝶形结构的肺部柔性马夹式线圈，夹藏在适合人体穿戴的马夹内胆中，紧贴人体胸腔表面以增大填充因子，能方便地吻合不同人的胸部尺寸，成像效率高。升降频新技术（中国发明专利号：ZL201610094660.X，国际申请号：PCT/CN2016/094644）利用传统 MRI 仪中的 ^1H 通道，采用“外挂”实现多核成像，主要有外置的发射混频器、异核射频功率放大器、异核线圈、前置放大器和接收混频器，可更简单、有效地实现包括 ^{129}Xe MRI 的多通道。

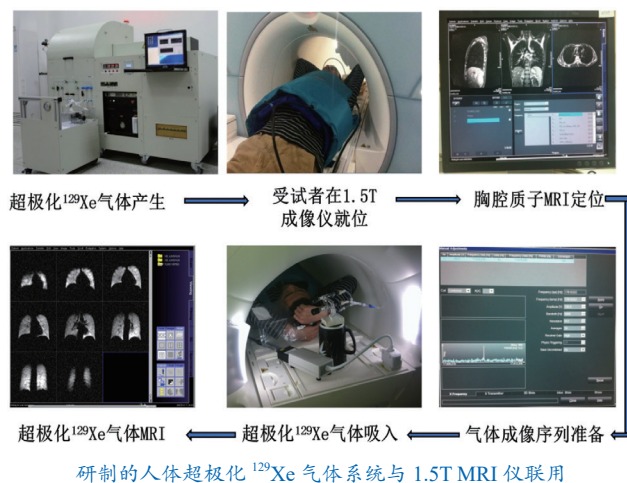
应用和转移转化

研制的肺部气体 MRI 仪，成功应用至华中科技大学同济医学院附属同济医院的慢性阻塞性肺疾病患者和哮喘患者的肺部 MRI 研究。获得的患者肺部的 MRI 影像，从结构像上显示慢性阻塞性肺疾病患者肺气肿区域的通气缺失，能无损、定量、可视化地检测肺内气体扩散能力的变化，很好地反映出慢性阻塞性肺疾病患者肺内微结构的变化，从而快速、无电离辐射的探测到常规 CT 扫描不能显示的肺部微结构的变化；对慢性阻塞性肺疾病患者的分级也与临床肺功能分级结果一致，无统计学差异。该仪器应用至武汉大学中南医院肺气肿患者的肺部 MRI 研究，获得肺部结构和功能生理参数，如：肺部气-血屏障的厚度、肺部气-血交换时间、肺泡表面体积比、肺部血氧饱和度和时间、肺部红细胞容积、肺泡的增大和损坏程度等。

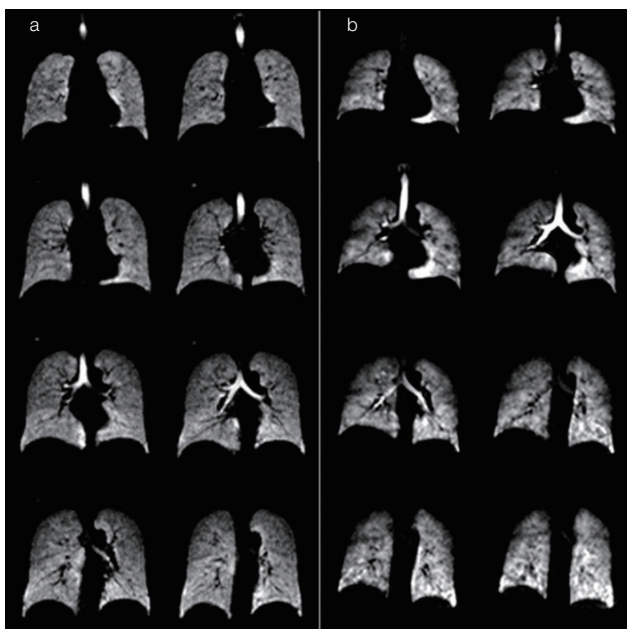
随着社会的发展，临床和基础科学研究领域对影像



人体超极化 ^{129}Xe 气体系统工作实物图

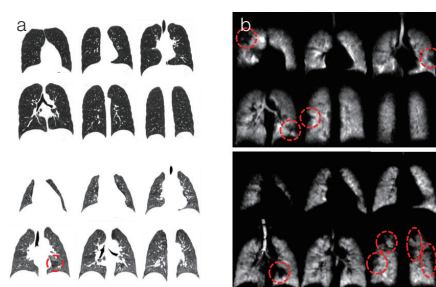


研制的人体超极化 ^{129}Xe 气体系统与 1.5T MRI 仪联用

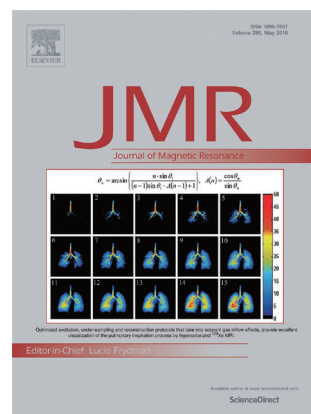


富集 (a) 和自然丰度 (b) ^{129}Xe 在健康志愿者人体肺部气体 MRI 影像

仪器提出了更高的要求。目前我国约有 15 000 台医用 MRI 仪，并以每年 20% 的速度增长。同时，国内大约有 6 万家医疗机构，其中县级以上医院约万家。目前，虽然 MRI 仪普及率还很低，但是从发展趋势来看，用于肺部疾病研究的超极化 ^{129}Xe 气体 MRI 仪的需求空间巨大。



哮喘病人常规 CT 影像 (a) 和超极化 ^{129}Xe 气体 MRI 影像 (b)



高分辨、快速和动态的人体肺部气体 MRI 图像 (封面亮点论文)

依托“中科武大·智谷”建设，中国科学院武汉物理与数学研究所和武汉市武昌区政府就推进高端医疗影像设备发展达成产业化项目、联合实验室、科创空间、龙头企业、院士工作站、高端战略论坛的“六个一”合作协议，并获中科院成果转化重点专项（“弘光专项”）的后支持，重点推动该项目孵化和产业化。另外，与上海联影公司、武汉大学及武昌区政府对接，打造“中科联影医学影像联合实验室”，为该项目产业化提供进一步的技术升级支持。

专家点评

肺部重大疾病已成为一个严重的公共卫生问题，目前还没有一种医学影像仪器能同时获得肺部的结构和功能信息，这极大地阻碍了肺部重大疾病的深入研究。以周欣研究员为首的研究团队成功研制了国内首台肺部气体 MRI 仪器，在我国首次获得了人体肺部超极化 ^{129}Xe 气体 MRI 图像，解决了传统质子磁共振对肺部空腔成像的难题，填补了该研究领域的国内空白，关键指标达到国际领先水平。更加可贵的是，已有的临床试验证明，该肺部成像仪器能探测到常规 CT 扫描不能显示的肺部通气缺损区域，无创、无损伤、定量地获得肺部生理参数（如肺部气-血交换时间等）。其科学价值在于，该仪器能无放射性地对肺部组织结构和气体交换功能进行成像和定量评价，为肺部重大疾病研究提供了一种全新的技术手段，这是我国科技工作者在磁共振成像方面作出的难能可贵的创新性贡献。

——吴培亨，中国科学院院士，南京大学教授

当前临床常规的肺部疾病诊断技术（如胸透、CT、肺功能检查等），不能对肺部结构和功能进行无放射性的可视化评估。肺部空腔组织中质子密度极低，因此传统磁共振成像（MRI）检查中肺部“黑洞”。该仪器解决了传统 ^1H MRI 不能对肺部空腔成像的难题，是目前世界上首套极化度增强大于 5 万倍的人体肺部气体 MRI 仪器。目前在哮喘、慢性阻塞性肺疾病、放射性肺损伤、肺癌、肺纤维化等多种肺部疾病开展了气体 MRI 成像研究，能无电离辐射、无侵入地对肺部组织结构和气体交换功能进行成像和定量、可视化评价，并首次无创测得气道内径、外径、肺泡表面体积比等形态学参数，为临床诊断提供重要的参考信息，而这些参数是目前影像学技术不能无创获得的。该仪器总体技术达到国际先进水平，并在永磁极化器、超极化气体存储、失谐光泵等方面达到国际领先水平。

——John P. Mugler III，美国弗吉尼亚大学教授