

超极化气体肺部磁共振成像

李海东^{1,2}, 张智颖^{1,2}, 韩叶清¹, 孙献平¹, 周欣^{1*}

[1. 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,
武汉磁共振中心(中国科学院 武汉物理与数学研究所), 湖北 武汉 430071;
2. 中国科学院大学, 北京 100049]

摘 要: 磁共振成像(MRI)技术具有非侵入、无放射性的特点, 在临床疾病诊断中具有独特的优势, 但是肺部空腔的特殊结构使传统质子 MRI 无法对其直接成像. 自旋交换光抽运(SEOP)方法可以使惰性气体原子的极化度增强 4 个量级以上, 从而使肺部的气体 MRI 成为可能. 该文介绍了超极化惰性气体肺部 MRI 的最新研究进展, 包括超极化气体磁共振相关参数的测量方法、肺部通气结构成像、肺部气体交换功能成像, 同时比较了常用于肺部 MRI 气体的优点和缺点.

关键词: 磁共振成像(MRI); 肺部; 自旋交换光抽运; 超极化气体

中图分类号: O482.53 **文献标识码:** A

引言

根据世界卫生组织 2010 年数据, 我国每年因肺部疾病和肺癌死亡的人数约占国内死亡总人数的 20%, 所以肺部疾病形势十分严峻. 目前, 临床上常用于肺部疾病诊断的影像技术有基于 X 射线的胸透和计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)等^[1], 这些技术可以获得肺部结构信息, 但是他们都具有放射性, 且不能获得肺部的气体交换功能的影像信息, 而通常疾病的发生和发展都经历了一个从功能病变到结构病变的过

收稿日期: 2014-02-18; **收修改稿日期:** 2014-07-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81227902), 中国科学院“百人计划”资助项目([2010]88), 中国科学院知识创新工程重要方向资助项目(KJ CX2-EW-N06).

作者简介: 李海东(1987-), 男, 河南漯河人, 博士研究生, 无线电物理专业, 主要研究方向为超极化气体肺部磁共振成像技术, E-mail: lihaidong1987@gmail.com. *通讯联系人: 周欣, 电话: 027-87198802; E-mail: xinzhou@wipm.ac.cn.

程. 因此, 急需发展一种无放射性的探测肺部气体交换功能的影像技术, 能用于肺部重大疾病的早期研究与诊疗. 磁共振成像(MRI)技术具有非侵入、无放射性的特点, 可以用来得到脑部、心脏和腹部等大部分活体器官和组织的影像, 已被广泛地应用于活体成像研究和临床疾病诊断^[2,3]. 但是传统基于质子(^1H)的 MRI 技术并不适用于肺部, 原因在于: 1) 肺部组织多为气固交界面, 因而磁化率变化很大, 导致质子的横向弛豫时间(T_2)极短, 即使采用超短 TE 的成像序列^[4,5], 也只能获取肺部气管的部分信息. 2) 肺部由大部分空腔结构组成, 其肺泡内气体的密度比普通组织低 1 000 倍左右, 传统的 MRI 技术难以实现对肺泡内的气体成像. 为了实现肺部气体的 MRI, 需要提高气体的极化度, 从而增强 MRI 信号的灵敏度来实现.

MRI 信号的灵敏度与观测核的共振频率、自旋密度和核的自旋极化度成正比. 相同的磁场下原子核的共振频率是不变的, 只能通过提高观测核的自旋密度或极化度来提高 MRI 信号的灵敏度. 观测核的自旋密度是由样品决定的, 肺泡中气体的自旋密度比普通组织低 3 个量级左右, 而肺泡能承受的压力有限, 肺泡中气体的自旋密度无法在活体状态下提高 3 个量级. 因此, 只能通过提高原子核的自旋极化度的方法来提高磁共振信号的灵敏度, 从而实现肺部气体 MRI.

降低样品温度和提高磁场强度是传统磁共振最常用的提高原子核的自旋极化度的方法, 但是降低样品温度在活体实验中并不可行, 因为降低样品温度会严重影响活体的生理状态. 提高磁场强度的方法花费较大, 同时高场的磁场不均匀性和比吸收率(Specific Absorption Rate, SAR)也对活体 MRI 提出很多的挑战. 因此, 利用传统提高磁共振灵敏度的方法不能实现肺部气体 MRI. 近些年来随着技术的不断进步, 发展出了通过提高核自旋极化度而增强 MRI 信号的新技术, 如仲氢诱导核极化(Para-Hydrogen Induced Polarization, PHIP)^[6,7]、动态核极化(Dynamic Nuclear Polarization, DNP)^[8,9]、自旋交换光抽运(Spin-Exchange Optical Pumping, SEOP)^[10,11]等. 自旋交换光抽运的方法可以使惰性气体(如 ^3He 、 ^{129}Xe)的极化度提高 10 000 倍以上(称之为“超极化气体”), 大大提高气体磁共振信号的灵敏度, 从而使肺部气体 MRI 成为可能. Albert 等人在 1994 年利用 SEOP 技术增强了 ^{129}Xe 气体的极化度, 第一次获得了肺部超极化气体 MRI^[12]. 目前, SEOP 技术仍是提高肺部气体磁共振信号灵敏度最有效的方法. 早在 1950 年, Kaslter 第一次提出了光抽运(Optical Pumping, OP)^[13]的方法, 1991 年之后 SEOP 技术被广泛地应用在磁共振领域^[10]. 自旋交换光抽运的主要过程如下^[14-17]: 1) 激光光子的角动量通过圆偏振光抽运的方式转移至 Rb 的电子自旋; 2) Rb 原子通过超精细相互作用把其电子自旋角动量转移至惰性气体的核自旋. ^3He 和 ^{129}Xe 是目前超极化气体肺部磁共振成像最常用的气体, 近几年也有文献报道超极化 ^{83}Kr 用于肺部气体磁共振成像研究^[18-20].

1 超极化气体的磁共振性质及参数测量方法

1.1 超极化气体 ^3He , ^{83}Kr 和 ^{129}Xe 的磁共振性质

如前所述, SEOP 技术能增强惰性气体的核自旋极化度 4 个量级以上, 而常用的超极化惰性气体主要有 ^3He , ^{129}Xe , 以及近年出现的 ^{83}Kr , 三者的主要磁共振参数如表 1 所示:

表 1 ^{129}Xe , ^3He 和 ^{83}Kr 的主要磁共振参数

Table 1 MR-relevant properties of ^{129}Xe , ^3He and ^{83}Kr

惰性气体	核自旋量子数	核旋磁比(MHz/T)	天然丰度
^{129}Xe	1/2	11.77	26.4%
^3He	1/2	32.43	0.000137%
^{83}Kr	9/2	1.64	11.49%

^3He 和 ^{129}Xe 都是核自旋量子数为 1/2 的惰性气体, 而 ^{83}Kr 的核自旋量子数为 9/2, 因此是四极核, 其纵向弛豫时间(T_1)对周围环境更为敏感. 磁共振信号的灵敏度正比于核旋磁比的平方, 在以上 3 种气体中 ^3He 的核旋磁比最大, 它的 MRI 信号灵敏度也因此最高, 所以早期高分辨率的超极化气体肺部结构 MRI 几乎都是利用超极化 ^3He 来实现的. 但是, ^3He 资源在地球上极其短缺, 并对医学成像进行限量供应, 导致其成本非常高, 从而极大地阻碍了其应用. Salhi 等人通过在实验中回收来循环利用 ^3He 气体^[21], 但是低温分离和纯化过程十分复杂. 此外, ^3He 几乎不溶于组织和血液^[22], 因此不能用于肺部气体交换功能的 MRI. 四极核 ^{83}Kr 的 T_1 时间受其核临近的化学环境影响十分敏感, 可以获得弛豫加权成像. Pavlovskaya 等人在 2005 年第一次实现了超极化 ^{83}Kr 成像^[19], Cleveland 等人在 2008 年获得了超极化 ^{83}Kr 肺部 MRI^[23], 但其信号灵敏度比超极化 ^{129}Xe 和 ^3He 都差很多, 并且在肺部的 T_1 时间不到 5 s, 所以极大地限制了其应用. ^{129}Xe 比 ^3He 的核旋磁比小, 磁共振信号的灵敏度比 ^3He 低, 但是近年来随着激光技术和超极化 ^{129}Xe 技术的不断发展, 超极化 ^{129}Xe 的极化度进一步得到了显著的提高, 可获得极化度大于 70% 的超极化 ^{129}Xe ^[24, 25]. ^{129}Xe 资源丰富, 可以从空气中分离获得, 并且价格便宜, 为其今后的临床应用提供了良好的基础. 更重要的是 ^{129}Xe 具有良好的脂溶性, 能溶解于生物组织和血液中; 同时 ^{129}Xe 对其环境具有很强的化学位移敏感性, 在肺部可以获得气体、血液和组织 3 个不同的化学位移信号. ^{129}Xe 的这些性质使其可以实现肺部气体交换功能的探测, 因此超极化 ^{129}Xe 在肺部气体 MRI 中具有独特的优势.

1.2 超极化气体 MRI 的参数测量方法

因为通过 SEOP 技术获得的超极化气体的极化度在肺部不能通过弛豫而恢复, 属于“不可再生的”, 所以传统质子 MRI 的相关参数的测量方法, 如 90° 脉冲校准、 T_1 测量、化学位移的标定等不能直接应用到超极化气体肺部 MRI 中, 需要特定的技术来实现. 以下将简要介绍超极化气体肺部 MRI 中常用的参数校准方法.

1.2.1 脉冲角度校准

MRI 中脉冲角度的校准对成像质量有很大的影响, 传统 MRI 中常用的 90° 脉冲的校准方法为: 给定一个大于 5 倍 T_1 的时间间隔, 然后改变脉宽或者功率等, 获得的最大信号即为 90° 脉冲对应的参数. 超极化气体的极化度是“不可再生的”, 而生物体肺部每次吸入的量是一定的, 并且在含有顺磁性氧气的肺泡中, 超极化气体的 T_1 通常在 20 s 左右^[12], 因此不能采用传统 MRI 校准 90° 脉冲的方法. 超极化气体肺部 MRI 的脉冲校准采用一个较小的角度进行多次激发, 并得到每次激发后的信号强度, 然后根据 $A \cdot \sin\alpha \cdot (\cos\alpha)^{n-1} = A_n$ ^[26, 27] 计算出当前脉冲宽度和强度对应的 90° 脉冲的强度. 在肺部超极化气体 MRI 中为了更有效地利用超极化气体, 通常会预先吸入少量的超极化气体进行脉冲校准^[27].

1.2.2 T_1 测量

由于超极化气体的“不可再生的”特性, 因此传统测量 T_1 的方法 (如饱和和恢复法、翻转恢复法) 都不能适用. 小角度 ($<10^\circ$) 多次激发的方法是常用的超极化气体 T_1 的测量方法: 在一次屏气中, 用多次小角度来激发采样, 根据每次采样的信号强度大小和时间间隔拟合得到测量曲线, 最后再拟合得到 T_1 值^[28].

1.2.3 化学位移定标

传统以质子为基础的磁共振为了获得精确的化学位移, 需要一个内部化学位移标定物. 在超极化气体磁共振中, 特别是在超极化 ^{129}Xe MRI 中, 由于其溶解性和化学位移的敏感性, 在肺部或者其他组织内会出现多个化学位移, 因此需要进行标定. 常用的标定方法为以气态信号作为 $\delta 0$, 其他的化学位移根据气态信号的化学位移而进行标定. 例如, 超极化 ^{129}Xe 在肺部组织内一般有 3 个信号, 其中把最大的气态信号的化学位移定标为 $\delta 0$, 根据定标的气态化学位移可以获得 ^{129}Xe 在肺部组织的化学位移为 $\delta 197$, ^{129}Xe 在血液中的化学位移为 $\delta 212$ ^[27, 29].

1.3 超极化气体肺部 MRI 的脉冲序列及线圈选择

超极化气体的 MRI 信号在肺部是“不可再生的”, 因此在脉冲序列的选择中一般采用小角度激发的 FLASH 序列^[30]. 为了获得更好的图像细节, 并更充分地利用超极化气体的极化度, 通常采用变角度采样方式, 以在每次相位编码时获得相同的磁化矢量^[31], Santyr 等人在此基础上发展了考虑弛豫和脉冲影响的变角采样方式, 可以获得更好的成像结果^[32]. 除了 FLASH 序列之外, 利用 Radial Encoding 的采样方式可以获得超极化气体肺部 MRI 更为清晰的结构信息^[33, 34], 包括气管^[35-37]等信息, 但是 Radial Encoding 的采样方式通常比常规采样的时间更长, 在离线重建中需要进行相对复杂的 NUFFT 变换^[38]. 此外 Saam 等人通过回波平面成像 (Echo Planar Imaging, EPI) 的成像方式实现超极化气体肺部 MRI 的快速成像^[39]. 为了进一步提高肺部磁共振成像的速度, Ajraoui 等人根据压缩采样方法实现了超极化气体肺部 MRI 的压缩采样, 只用 1/3 的采样数据, k 空间重建出和全采样质量几乎相同的图像, 使采样速度加快了 3 倍^[40, 41].

在肺部成像线圈的选择上, 由于肺部体积较大, 为了获得较为均一的肺部超极化气态像, 一般采用 B_1 场更为均一的体线圈, 通常为鸟笼线圈、马鞍线圈和柔性表面线圈; 为了实现更快的采样以及获得更好的图像质量, 还可以采用正交线圈^[42]和相位阵列线圈^[43, 44].

2 超极化气体的肺部通气结构成像

超极化气体 MRI 可以获得反映肺部形态和通气状况的肺部影像, 实现对肺部疾病的可视化检测^[45-49], 如图 1 所示, 超极化气体 MRI 可以区分哮喘的严重程度^[49]. 结合质子的肺部轮廓成像, 超极化气体肺部结构 MRI 可以定量地研究肺部通气障碍疾病. Lange 等人利用超极化 ^3He MRI 中的肺部轮廓信息和通气信息计算出健康志愿者与不同程度哮喘病人的通气缺陷, 其结果不仅与传统的呼吸量测定法一致, 而且可以区分哮喘的严重程度^[46], 同时可以发现肺功能测试正常的吸烟者的通气缺陷^[47]. 此后, 研究者发展了一系列半自动化及自动化的算法, 并逐渐转向超极化 ^{129}Xe 肺部 MRI 的研究^[48], 并证明利用超极化 ^{129}Xe MRI 及半自动的计算方式也可以区分健康志愿者及慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)患者.

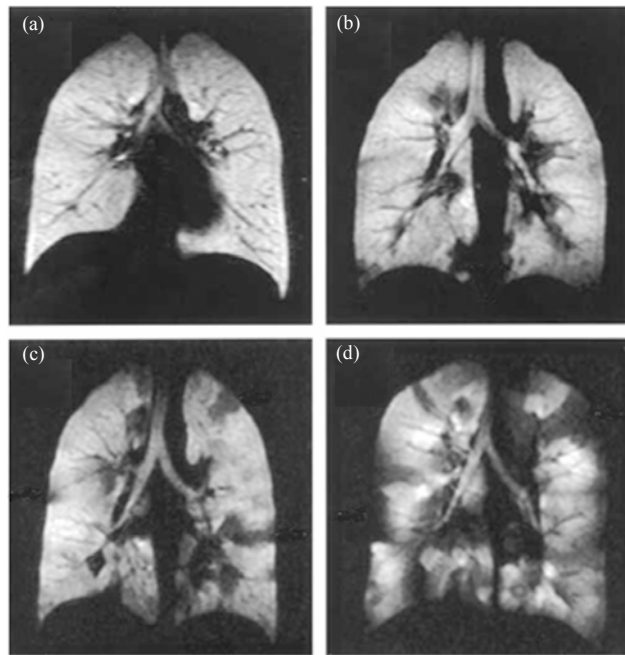


图1 吸入超极化 ^3He 气体后的肺部冠状面成像. (a) 健康志愿者, (b) 轻度哮喘病人(FEV1预测值为132%), (c) 中度哮喘患者(FEV1值为83%), (d) 重度哮喘病人(FEV1预测值为34%)^[49]

Fig.1 Coronal MR images obtained immediately after inhalation of hyperpolarized ^3He gas in a healthy normal volunteer (a) and in patients with mild (FEV1 of 132% of predicted value) (b), moderate (FEV1 of 83% of predicted value) (c), and severe (FEV1 of 34% of predicted value) asthma (d)^[49]

利用超快速的成像序列,超极化气体肺部成像不仅可以实现对肺叶的静态成像,还可以获得肺部气管和支气管的动态成像,并得到分辨率为亚毫米的气管分布图像^[50].利用呼吸机控制大鼠,在特定的时间点进行多次采样,通过超极化气体肺部 MRI 可以得到大鼠在吸气的过程中时间分辨率为 6 ms 的气体分布变化.通过调整成像激发角度等参数,可以得到气体在上级支气管及周围气管中的分布情况,这种方法同时提供了肺部的气体结构及肺部通气功能信息^[35].Albert 等人对超极化气体气管成像进行了评估,证明使用两种不同超极化气体成像方式计算得到的人体 0~5 级支气管的直径与经典的 Weibel 模型是一致的^[37].Driehuys 等人利用 ^{129}Xe 成像对健康及部分纤维化的大鼠进行检测,发现病灶部分存在明显的通气受限^[51].

超极化气体的纵向弛豫时间 T_1 会随着气体中顺磁性的氧浓度的增加而急剧减小^[52,53],超极化气体进入肺部后会和残留在肺泡中的氧气混合,在氧气浓度高的区域,超极化气体的 T_1 变短、信号变弱,在通气成像上表现为低信号,因此超极化气体肺部通气 MRI 可以反映氧浓度的分布.肺泡中氧浓度的改变由肺泡中气体交换和通气引起,由此可以反映出肺部气体交换引起的病变^[54-57],如 COPD^[58].

表观扩散系数(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)可以反映气体在所处环境中的扩散运动状态.超极化气体在肺部的表观扩散系数分布图像可以反映肺部的局部结构信息,进而反映肺泡中的气体扩散功能,实现肺部疾病的检测.如肺气肿病人的肺泡变大,对气体运动的限制减小,导致气体的 ADC 值在肺气肿区域增大^[59-62].不同的超极化气体分子的扩散系数不同,因此不同的气体探测的尺度也不相同. ^{129}Xe 的自扩散系数比 ^3He 低 30 倍,通过 ^{129}Xe 的扩散能够探测的长度尺度比 ^3He 的小,更适合测量肺泡和小气管的尺寸^[63].此外还可以利用三通道(^1H , ^3He 和 ^{129}Xe)系统实现对 ^3He 与 ^{129}Xe 扩散系数的同时测量,在一次采样中给出不同尺度下的肺部结构信息^[64].

超极化惰性气体通气成像除对肺部结构进行探测之外,在肺癌的诊断方面也能够做出一定的贡献,Branca 等人通过加入对肺部肿瘤靶向的超顺磁纳米颗粒造影剂,通过超顺磁造影剂来影响靶向区域的磁场均匀性,从而改变 T_2^* ,实现了对肺部肿瘤的靶向性检测^[65].

3 超极化气体的肺部气体交换功能成像

气体交换功能是肺部最为重要的生理功能,人体其他器官和组织的正常功能执行,也是和肺部功能密切相关.超极化气体不仅能对肺部结构进行成像,而且也能对肺部气体交换功能进行可视化探测.如通过测量换气分数可以获得肺部与外界气体交换(即,气气交换)的功能信息,利用 ^{129}Xe 的溶解性和化学位移敏感性可以获得反映肺泡中气体与肺部组织及血液中的气体交换(即,气血交换)的功能信息等.

3.1 超极化气体的肺部气气交换功能成像

超极化气体肺部 MRI 不仅能探测肺部的结构,而且还可以探测肺部的气体换气功

能, 获得肺部气气交换功能的影像. Deninger 等人利用在采样前多次呼吸等量超极化气体的方法得到信号强度和呼吸次数的关系, 获得了反映肺部局部气气交换效率的肺部换气分数分布图, 如在主气管的换气分数接近 100%, 在肺部的边缘部分的换气分数则在 20%~40%^[66, 32].

3.2 超极化气体的肺部气血交换功能成像

气血交换被认为是肺部两个交换功能中更重要的一个生理功能, 因为其直接影响血液的血氧含量, 进而影响人体所有器官功能的正常发挥. 超极化气体 MRI 可以对肺部的气血交换功能进行探测, 并且能对肺部的气血交换功能进行可视化评价, 从而实现疾病的早期诊疗. 超极化气体对肺部气血交换功能的探测方式有间接探测和直接探测两种.

3.2.1 肺部气血交换功能的间接探测

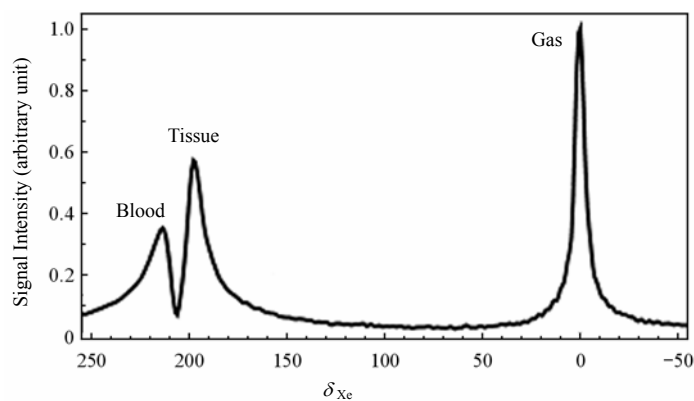


图 2 超极化 ^{129}Xe 肺部 NMR 谱图. $\delta 0$ 处为肺部气态信号, $\delta 197$ 和 $\delta 212$ 处的峰分别为超极化 ^{129}Xe 在肺实质和肺部血红细胞的峰^[27]

Fig.2 Representative ^{129}Xe NMR spectrum from the dog chest. The large peak at $\delta 0$ is due to the gas in the lung, while the peaks at $\delta 197$ and $\delta 212$ are believed to arise from ^{129}Xe dissolved in the lung parenchyma and bound to hemoglobin, respectively^[27]

因为 ^{129}Xe 具有良好的脂溶性 (在组织内的 Ostwald 溶解度为 0.2, 在血液中约为 0.1), 并且对周围环境有很大的化学位移敏感性, 如图 2 所示, 超极化 ^{129}Xe 在肺部组织有 3 个信号^[67]——肺泡内的气态信号、溶于组织和血液的溶解态信号. 3 种状态的 ^{129}Xe 之间通过肺部的交换存在一个动态平衡. 因此利用超极化 ^{129}Xe 不仅可以得到肺部结构成像和气体扩散功能, 还能够探测肺部的气血交换功能, 实现反映肺部气血交换功能的溶解态 MRI. 但是, 超极化 ^{129}Xe 溶解态磁共振成像还存在两个难点: 1) 溶解在肺部组织的超极化 ^{129}Xe 信号相对较小; 2) 肺部是空腔结构, 多为气-固界面, 磁化率变化很大导致肺部局部磁场很不均匀, 溶解在肺部组织的 ^{129}Xe 的 T_2^* 非常短, 因此谱宽很宽. 为了解决这些问题 Ruppert 等人提出了利用选择性脉冲饱和和溶解在肺部组织和血液中的 ^{129}Xe , 通过交换后气态 ^{129}Xe 信号的降低, 来实现间接检测溶解态 ^{129}Xe 的弱信号. 这种方法被称之为超极化 ^{129}Xe 极化转移对比 (Xenon polarization Transfer

Contrast, XTC), 通过 XTC 的方法可以获得反应局肺实质密度和气体交换的超极化 ^{129}Xe 退极化图像^[27]. Dregely 等人在 XTC 的基础之上, 加入了多个不同的交换时间点, 从而发展了多交换时间的超极化 ^{129}Xe 极化转移对比(Multiple-exchange-time Xenon polarization Transfer Contrast, MXTC)方法, 并提出反映正比于组织肺泡比的最大退极化值(MXTC-F)和正比于肺泡壁和肺泡间质厚度的气体交换时间的平方根值(MXTC-S)两个定量的参数^[68]. 如图 3 所示, MXTC-F 在肺气肿病人的肺部分布结果和用超极化 ^{129}Xe ADC 磁共振成像和 CT 成像方法获得的结果一致^[69]. Muradyan 等人将此方法进一步发展, 实现了单次呼吸内测量超极化 ^{129}Xe 极化转移对比(Single-Breath Xenon polarization Transfer Contrast, SB-XTC), 并且可以在活体检测肺部不同位置的表面积比^[70].

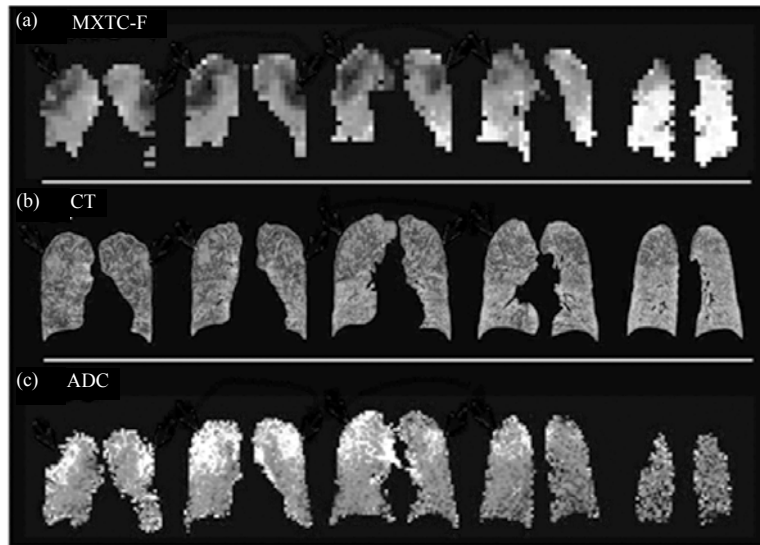


图 3 肺气肿患者肺部超极化 ^{129}Xe 成像和 CT 成像对比. (a) MXTC-F 肺部分布图, (b) CT 成像, (c) 超极化 ^{129}Xe ADC 值 (在肺气肿病变区域值变大) 肺部分布图^[69]

Fig.3 Results from CT and hyperpolarized ^{129}Xe imaging methods for COPD subject. The three imaging techniques depict emphysema in the same regions of the lung, as decreased parameter values in MXTC-F (a) and CT (b) and increased parameter values in ADC (c)^[69]

3.2.2 肺部气体交换功能的直接探测

间接探测的方法虽然可以反映肺部组织内的信号变化实现对肺部交换功能的探测, 但是检测的灵敏度不高, 也不能直接反映溶解态的 ^{129}Xe 在肺部组织的分布. 1999 年, Swanson 等人第一次利用化学位移成像(Cheical Shift Imaging, CSI)对大鼠的肺部溶解态 ^{129}Xe 进行了直接的成像, 但是并不能区分溶解在组织和血液中的信号^[29]. 为了实现溶解在组织和血液的超极化 ^{129}Xe 分别成像来探测肺部的交换功能, Driehuys 等人在 2006 年利用 1D 迪克森(Dixon)技术结合超短 TE 成像序列克服了溶解态的 ^{129}Xe 在肺部组织 T_2^* 很短的缺点, 首次实现了对溶解在组织和血液中的超极化 ^{129}Xe 的分别成

像. 利用此技术对健康大鼠和肺纤维化大鼠模型的气体交换功能进行成像, 如图 4 所示, 通过超极化 ^{129}Xe 肺部血液和组织的影像能区分出肺部纤维化区域和健康区域, 获得通气成像不能获得的肺部气体交换功能分布信息^[65].

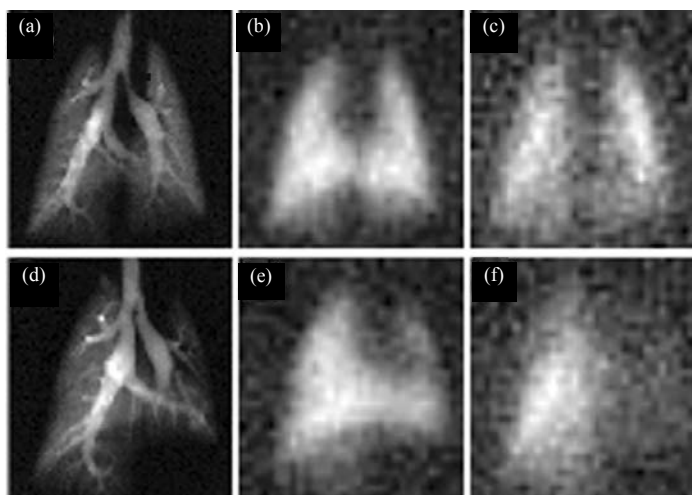


图 4 对照组大鼠超极化 ^{129}Xe 肺部通气成像(a), 肺部组织成像(b), 血液成像(c). 左肺纤维化的模型组大鼠超极化 ^{129}Xe 肺部通气成像(d), 肺部组织成像(e), 血液成像(f)^[65]

Fig.4 The control group rat airspace image (a), barrier image (b), RBC image (c). Model rat with left-lung fibrosis airspace image (d), barrier image (e), RBC image (f)^[65]

为了能够定量的获得肺部气体交换功能, Qing 等人利用多回波的 3D 径向编码技术在一次屏气内同时获得超极化 ^{129}Xe 在肺部的通气成像以及在组织和血液的溶解态成像, 并定量获得反映肺部气体交换功能的超极化 ^{129}Xe 在肺部组织和血液中信号与气态信号的比值分布图. 通过在一次屏气时间内, 获得了超极化 ^{129}Xe 溶解态信号与气态信号比值在肺部的分布图, 并证明可以区分健康志愿者、长期吸烟者和哮喘者. 在健康志愿者肺部溶解态 ^{129}Xe 的信号与气态信号比值比长期吸烟者和哮喘者的比值高^[71], 这是因为长期吸烟者和哮喘者的肺部组织受到损伤而影响到肺部的气体交换功能, 在相同时间内 ^{129}Xe 溶解在肺部组织的总量减少, 导致溶解态 ^{129}Xe 与气态 ^{129}Xe 的信号比值变低.

除了对溶解于肺部超极化 ^{129}Xe 直接检测和成像之外, Driehuys 等人把超极化 ^{129}Xe 溶解在生理盐水中, 然后通过尾静脉注射方式, 把溶解态的超极化 ^{129}Xe 输送到大鼠体内. 血液把溶解态的超极化 ^{129}Xe 输送到肺部血液中, 随后再扩散到肺泡中获得通气成像, 这种方法可以获得直接吸入超极化 ^{129}Xe 气体通气成像不能得到的肺部气体交换信息. 但是由于此方法是直接用注射器把溶有超极化 ^{129}Xe 的液体注射到大鼠体内, 因此在成像过程中超极化 ^{129}Xe 的信号不是很稳定^[72]. 针对此问题, Cleveland 等人利用气体交换膜的方法, 通过体外循环的方式把超极化 ^{129}Xe 溶解到肺部血液中进行循环^[73, 74], 这种方法既可以实现溶解态 ^{129}Xe 的成像, 也可以通过溶解态超极化 ^{129}Xe 扩散到肺部

实现气态 ^{129}Xe 成像,最后通过由溶解态的超极化 ^{129}Xe 到肺部气态超极化 ^{129}Xe 的成像获得肺部气体交换分布的信息.

为了进一步提高溶解态信号, Zhou 等人提出了利用 Hyper-SAGE (Hyperpolarized xenon Signal Amplification by Gas Extraction)的方法,通过把溶解态的信号相变成气态信号进行分离探测,可以把溶解态的超极化 ^{129}Xe 信号提高 10 倍以上,在肺部溶解态成像上具有很大的潜力^[75].

4 展望

超极化气体肺部 MRI 具有无放射性、无侵入的特点,在肺部疾病诊疗中有极大的潜力,吸引了众多研究者极大的兴趣.中国科学院武汉物理与数学研究所的研究小组已经在国内率先开展了相关研究工作,并且利用自主研发的仪器获得了中国第一幅活体的超极化气体 MRI 图像,同时对肺部气体交换功能进行了研究.尽管 ^{129}Xe 的旋磁比仅为 ^3He 的 1/3,导致磁共振灵敏度不高,但是对比于 ^3He 的极其稀缺的资源, ^{129}Xe 广泛的来源及较高的天然丰度给 ^{129}Xe MRI 的应用带来契机,特别是 ^{129}Xe 良好的脂溶性和化学位移敏感性,使其对肺部气体交换功能探测具有独特的优势,在肺部疾病早期检测方面具有极大的潜力.但是,超极化 ^{129}Xe 肺部 MRI 信号灵敏度需要进一步提高,以获得更高的肺部图像分辨率和更准确的肺部功能信息,这需要革新产生超高极化气体的方法、技术和仪器,优化超极化气体传输系统以减少极化度的损失,设计新的成像线圈更有效的利用极化度,发展新的成像脉冲序列来获得更多的肺部功能信息.同时需要与临床医学和生物化学等学科进行交叉创新,方能使这项技术得到更好的发展和应用.

参考文献:

- [1] Kubo T, Lin P J P, Stiller W, *et al.* Radiation dose reduction in chest CT: A review[J]. *Am J Roentgenol*, 2008, 190(2): 335–343.
- [2] Huang Ming-ming(黄明明), Lin Fu-chun(林富春), Gao Li-feng(高丽凤), *et al.* Diabetic encephalopathy studied by magnetic resonance imaging and spectroscopy (糖尿病脑病的磁共振研究)[J]. *Chinese J Magn Reson(波谱学杂志)*, 2012, 29(3): 446–456.
- [3] Wang Qian-feng(王前锋), Li Jian-qi(李建奇), Wu Dong-mei(吴东梅), *et al.* High-resolution diffusion-weighted imaging on small animals on a clinical 3T MRI scanner(小动物高分辨扩散加权成像在临床 MRI 上的实现)[J]. *Chinese J Magn Reson(波谱学杂志)*, 2012, 29(3): 372–378.
- [4] Kveder M, Zupančič I, Lahajnar G, *et al.* Water proton NMR relaxation mechanisms in lung tissue[J]. *Magn Reson Med*, 1988, 7(4): 432–441.
- [5] Togao O, Tsuji R, Ohno Y, *et al.* Ultrashort echo time (UTE) MRI of the lung: assessment of tissue density in the lung parenchyma[J]. *Magn Reson Med*, 2010, 64(5): 1 491–1 498.
- [6] Bowers C R, Weitekamp D P. Transformation of symmetrization order to nuclear-spin magnetization by chemical reaction and nuclear magnetic resonance[J]. *Phys Rev Lett*, 1986, 57(21): 2 645–2 648.
- [7] Golman K, Axelsson O, Johannesson H, *et al.* Parahydrogen-induced polarization in imaging: Subsecond ^{13}C angiography [J]. *Magn Reson Med*, 2001, 46(1): 1–5.
- [8] Ardenkjær-Larsen J H, Fridlund B, Gram A, *et al.* Increase in signal-to-noise ratio of >10,000 times in liquid-state NMR[J].

- Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(18): 10 158—10 163.
- [9] Song C, Hu K N, Joo C G, *et al.* Totapol: A biradical polarizing agent for dynamic nuclear polarization experiments in aqueous media[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(35): 11 385—11 390.
- [10] Zeng X, Wu C, Zhao M, *et al.* Laser-enhanced low-pressure gas NMR signal from ^{129}Xe [J]. *Chem Phys Lett*, 1991, 182(6): 538—540.
- [11] Zhou X. Hyperpolarized Noble Gases as Contrast Agents: in *In vivo* NMR Imaging[M]. USA: Humana Press, 2011.
- [12] Albert M, Cates G, Driehuis B, *et al.* Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized ^{129}Xe [J]. *Nature*, 1994, 370: 199—201.
- [13] Kastler A. Quelques suggestions concernant la production optique et la détection optique d'une inégalité de population des niveaux de quantification spatiale des atomes. Application à l'expérience de Stern et Gerlach et à la résonance magnétique[J]. *J Phys Radium*, 1950, 11(6): 255—265.
- [14] Appelt S, Baranga A B-A, Erickson C, *et al.* Theory of spin-exchange optical pumping of ^3He and ^{129}Xe [J]. *Phys Rev A*, 1998, 58(2): 1 412—1 439.
- [15] Happer W. Optical pumping[J]. *Rev Mod Phys*, 1972, 44: 169—249.
- [16] Happer W, Miron E, Schaefer S, *et al.* Polarization of the nuclear spins of noble-gas atoms by spin exchange with optically pumped alkali-metal atoms[J]. *Phys Rev A*, 1984, 29(6): 3 092—3 110.
- [17] Walker T G, Happer W. Spin-exchange optical pumping of noble-gas nuclei[J]. *Rev Mod Phys*, 1997, 69(2): 629—642.
- [18] Hughes-Riley T, Six J S, Lilburn D M, *et al.* Cryogenics free production of hyperpolarized ^{129}Xe and ^{83}Kr for biomedical MRI applications[J]. *J Magn Reson*, 2013, 237: 23—33.
- [19] Pavlovskaya G E, Cleveland Z I, Stupic K F, *et al.* Hyperpolarized krypton-83 as a contrast agent for magnetic resonance imaging[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(51): 18 275—18 279.
- [20] Six J S, Hughes-Riley T, Lilburn D M, *et al.* Pulmonary MRI contrast using surface quadrupolar relaxation (SQUARE) of hyperpolarized ^{83}Kr [J]. *Magn Reson Imag*, 2014, 32(1): 48—53.
- [21] Salhi Z, Großmann T, Gueldner M, *et al.* Recycling of ^3He from lung magnetic resonance imaging[J]. *Magnet Reson Med*, 2012, 67(6): 1 758—1 763.
- [22] Weathersby P, Homer L. Solubility of inert gases in biological fluids and tissues: A review[J]. *Undersea Biomed Res*, 1980, 7(4): 277—296.
- [23] Cleveland Z I, Pavlovskaya G E, Elkins N D, *et al.* Hyperpolarized ^{83}Kr MRI of lungs[J]. *J Magn Reson*, 2008, 195(2): 232—237.
- [24] Nikolaou P, Coffey A M, Walkup L L, *et al.* Near-unity nuclear polarization with an open-source ^{129}Xe hyperpolarizer for NMR and MRI[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(35): 14 150—14 155.
- [25] Ruset I, Ketel S, Hersman F. Optical pumping system design for large production of hyperpolarized ^{129}Xe [J]. *Phys Rev Lett*, 2006, 96(5): 053002.
- [26] Deninger A, Eberle B, Ebert M, *et al.* Quantification of regional intrapulmonary oxygen partial pressure evolution during apnea by ^3He MRI[J]. *J Magn Reson*, 1999, 141(2): 207—216.
- [27] Ruppert K, Brookeman J R, Hagspiel K D, *et al.* Probing lung physiology with xenon polarization transfer contrast (XTC)[J]. *Magn Reson Med*, 2000, 44(3): 349—357.
- [28] Möller H E, Hedlund L W, Chen X J, *et al.* Measurements of hyperpolarized gas properties in the lung. Part III: ^3He T_1 [J]. *Magn Reson Med*, 2001, 45(3): 421—430.
- [29] Swanson S D, Rosen M S, Coulter K P, *et al.* Distribution and dynamics of laser-polarized ^{129}Xe magnetization *in vivo*[J]. *Magn Reson Med*, 1999, 42: 1 137—1 145.
- [30] Zhao L, Mulkern R, Tseng C-H, *et al.* Gradient-echo imaging considerations for hyperpolarized ^{129}Xe MR[J]. *J Magn Reson B*, 1996, 113: 19—183.
- [31] Hargreaves B A, Vasanawala S S, Pauly J M, *et al.* Characterization and reduction of the transient response in steady - state MR imaging[J]. *Magn Reson Med*, 2001, 46(1): 149—158.
- [32] Santyr G E, Lam W W, Ouriadov A. Rapid and efficient mapping of regional ventilation in the rat lung using hyperpolarized ^3He with flip angle variation for offset of RF and relaxation (FAVOR)[J]. *Magn Reson Med*, 2008, 59(6): 1 304—1 310.
- [33] Black R D, Middleton H L, Cates G D, *et al.* *In vivo* He-3 MR images of guinea pig lungs[J]. *Radiology*, 1996, 199(3): 867—870.
- [34] Thomas A C, Nouls J C, Driehuis B, *et al.* Ventilation defects observed with hyperpolarized ^3He magnetic resonance imaging in a mouse model of acute lung injury[J]. *Am J Resp Cell Mol*, 2011, 44(5): 648.
- [35] Chen B T, Brau A, Johnson G A. Measurement of regional lung function in rats using hyperpolarized helium-3 dynamic MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2003, 49(1): 78—88.

- [36] Chen X J, Chawla M S, Cofer G P, *et al.* Hyperpolarized ^3He NMR lineshape measurements in the live guinea pig lung[J]. *Magn Reson Med*, 1998, 40(1): 61–65.
- [37] Lewis T A, Tzeng Y S, McKinstry E L, *et al.* Quantification of airway diameters and 3D airway tree rendering from dynamic hyperpolarized ^3He magnetic resonance imaging[J]. *Magn Reson Med*, 2005, 53(2): 474–478.
- [38] Song J, Liu Y, Gewalt S L, *et al.* Least-square NUFFT methods applied to 2D and 3D radially encoded MR image reconstruction[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2009, 56(4): 1 134–1 142.
- [39] Saam B, Yablonskiy D A, Gierada D S, *et al.* Rapid imaging of hyperpolarized gas using EPI[J]. *Magn Reson Med*, 1999, 42(3): 507–514.
- [40] Ajraoui S, Lee K J, Deppe M H, *et al.* Compressed sensing in hyperpolarized ^3He lung MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2010, 63(4): 1 059–1 069.
- [41] Ajraoui S, Parra - Robles J, Wild J. Incorporation of prior knowledge in compressed sensing for faster acquisition of hyperpolarized gas images[J]. *Magn Reson Med*, 2012,69(2): 360–369.
- [42] Nouls J, Fanarjian M, Hedlund L, *et al.* A constant - volume ventilator and gas recapture system for hyperpolarized gas MRI of mouse and rat lungs[J]. *Concept Magn Reson B*, 2011, 39(2): 78–88.
- [43] Lee R F, Johnson G, Grossman R I, *et al.* Advantages of parallel imaging in conjunction with hyperpolarized helium—a new approach to MRI of the lung[J]. *Magn Reson Med*, 2006, 55(5): 1 132–1 141.
- [44] Zhu Y, Hardy C J, Sodickson D K, *et al.* Highly parallel volumetric imaging with a 32 - element RF coil array[J]. *Magn Reson Med*, 2004, 52(4): 869–877.
- [45] Mathew L, Evans A, Ouriadov A, *et al.* Hyperpolarized ^3He magnetic resonance imaging of chronic obstructive pulmonary disease: Reproducibility at 3.0 Tesla[J]. *Acad Radiol*, 2008, 15(10): 1 298–1 311.
- [46] de Lange E E, Altes T A, Patrie J T, *et al.* Evaluation of asthma with hyperpolarized helium-3 MRI correlation with clinical severity and spirometry[J]. *Chest*, 2006, 130(4): 1 055–1 062.
- [47] Woodhouse N, Wild J M, Paley M N, *et al.* Combined helium - 3/proton magnetic resonance imaging measurement of ventilated lung volumes in smokers compared to never - smokers[J]. *J Magn Reson Imag*, 2005, 21(4): 365–369.
- [48] Virgincar R S, Cleveland Z I, Sivaram Kaushik S, *et al.* Quantitative analysis of hyperpolarized ^{129}Xe ventilation imaging in healthy volunteers and subjects with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *NMR Biomed*, 2012, 26(4): 424–435.
- [49] Samee S, Altes T, Powers P, *et al.* Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge[J]. *J Allergy Clin Immun*, 2003, 111(6): 1 205–1 211.
- [50] Johnson G A, Cofer G P, Hedlund L W, *et al.* Registered ^1H and ^3He magnetic resonance microscopy of the lung[J]. *Magn Reson Med*, 2001, 45(3): 365–370.
- [51] Driehuys B, Pollaro J, Cofer G P. *In vivo* MRI using real - time production of hyperpolarized ^{129}Xe [J]. *Magn Reson Med*, 2008, 60(1): 14–20.
- [52] Jameson C J, Jameson A K, Hwang J K. Nuclear spin relaxation by intermolecular magnetic dipole coupling in the gas phase. Xe in oxygen[J]. *J Chem Phys*, 1988, 89: 4 074–4 081.
- [53] Saam B, Happer W, Middleton H. Nuclear relaxation of ^3He in the presence of O_2 [J]. *Phys Rev A*, 1995, 52: 862–865.
- [54] Cieřlar K, Alsaid H, Stupar V, *et al.* Measurement of nonlinear pO_2 decay in mouse lungs using ^3He - MRI[J]. *NMR Biomed*, 2007, 20(3): 383–391.
- [55] Cieřlar K, Stupar V, Canet - Soulas E, *et al.* Alveolar oxygen partial pressure and oxygen depletion rate mapping in rats using ^3He ventilation imaging[J]. *Magn Reson Med*, 2007, 57(2): 423–430.
- [56] Kadlecěk S, Mongkolwisetwara P, Xin Y, *et al.* Regional determination of oxygen uptake in rodent lungs using hyperpolarized gas and an analytical treatment of intrapulmonary gas redistribution[J]. *NMR Biomed*, 2011, 24(10): 1 253–1 263.
- [57] Wild J M, Fischele S, Woodhouse N, *et al.* 3D volume - localized pO_2 measurement in the human lung with ^3He MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2005, 53(5): 1 055–1 064.
- [58] Marshall H, Parra-Robles J, Deppe M H, *et al.* ^3He pO_2 mapping is limited by delayed - ventilation and diffusion in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Magn Reson Med*, 2014, 71(3): 1 172–1 178.
- [59] Kaushik S S, Cleveland Z I, Cofer G P, *et al.* Diffusion - weighted hyperpolarized ^{129}Xe MRI in healthy volunteers and subjects with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Magn Reson Med*, 2011, 65(4): 1 154–1 165.
- [60] Saam B T, Yablonskiy D A, Kodibagkar V D, *et al.* MR imaging of diffusion of ^3He gas in healthy and diseased lungs[J]. *Magn Reson Med*, 2000, 44(2): 174–179.

- [61] Salerno M, Altes T A, Mugler J P, *et al.* Hyperpolarized noble gas MR imaging of the lung: potential clinical applications[J]. *Eur J Radiol*, 2001, 40(1): 33–44.
- [62] Van Beek E J R, Wild J M, Kauczor H U, *et al.* Functional MRI of the lung using hyperpolarized 3 - helium gas[J]. *J Magn Reson Imag*, 2004, 20(4): 540–554.
- [63] Sun Xian-ping(孙献平), Han Ye-qing(韩叶清), Luo Qing(罗晴), *et al.* Hyperpolarized ^{129}Xe magnetic resonance imaging and its applications in biomedicine(超极化 ^{129}Xe 磁共振波谱和成像及在生物医学中的应用)[J]. *Physics(物理)*, 2011, 40(6): 381–390.
- [64] Wild J M, Marshall H, Xu X, *et al.* Simultaneous imaging of lung structure and function with triple-nuclear hybrid MR imaging[J]. *Radiology*, 2013, 267(1): 251–255.
- [65] Driehuis B, Cofer G P, Pollaro J, *et al.* Imaging alveolar–capillary gas transfer using hyperpolarized ^{129}Xe MRI[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(48): 18 278–18 283.
- [66] Deninger A J, Månsson S, Petersson J S, *et al.* Quantitative measurement of regional lung ventilation using ^3He MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2002, 48(2): 223–232.
- [67] Sakai K, Bilek A M, Oteiza E, *et al.* Temporal dynamics of hyperpolarized ^{129}Xe resonances in living rats[J]. *J Magn Reson B*, 1996, 111: 300–304.
- [68] Dregely I, Ruset I C, Mata J F, *et al.* Multiple-exchange-time xenon polarization transfer contrast (MXTC) MRI: Initial results in animals and healthy volunteers[J]. *Magn Reson Med*, 2012, 67(4): 943–953.
- [69] Dregely I, Mugler J P, Ruset I C, *et al.* Hyperpolarized Xenon-129 gas-exchange imaging of lung microstructure: First case studies in subjects with obstructive lung disease[J]. *J Magn Reson Imag*, 2011, 33(5): 1 052–1 062.
- [70] Muradyan I, Butler J P, Dabaghyan M, *et al.* Single-breath xenon polarization transfer contrast (SB-XTC): Implementation and initial results in healthy humans[J]. *J Magn Reson Imag*, 2013, 37(2): 457–470.
- [71] Qing K, Ruppert K, Jiang Y, *et al.* Regional mapping of gas uptake by blood and tissue in the human lung using hyperpolarized xenon-129 MRI[J]. *J Magn Reson Imag*, 2014, 39(2): 346–359.
- [72] Driehuis B, Möller H E, Cleveland Z I, *et al.* Pulmonary perfusion and xenon gas exchange in rats: MR imaging with intravenous injection of hyperpolarized ^{129}Xe [J]. *Radiology*, 2009, 252(2): 386–393.
- [73] Cleveland Z I, Möller H E, Hedlund L W, *et al.* *In vivo* MR imaging of pulmonary perfusion and gas exchange in rats via continuous extracorporeal infusion of hyperpolarized ^{129}Xe [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31 306.
- [74] Cleveland Z I, Möller H E, Hedlund L W, *et al.* Continuously infusing hyperpolarized ^{129}Xe into flowing aqueous solutions using hydrophobic gas exchange membranes[J]. *J Phys Chem B*, 2009, 113(37): 12 489–12 499.
- [75] Zhou X, Graziani D, Pines A. Hyperpolarized xenon NMR and MRI signal amplification by gas extraction[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(40): 16 903–16 906.

Lung MRI Using Hyperpolarized Gases

LI Hai-dong^{1,2}, ZHANG Zhi-ying^{1,2}, HAN Ye-qing¹, SUN Xian-ping¹, ZHOU Xin^{1*}

[1. State Key Laboratory of Magnetic Resonance and Atomic and Molecular Physics,
Key Laboratory of Magnetic Resonance in Biological Systems, National Center for Magnetic Resonance in Wuhan
(Wuhan Institute of Physics and Mathematics, Chinese Academy of Sciences), Wuhan 430071, China;
2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China]

Abstract: Magnetic resonance imaging (MRI) is a nonradioactive and noninvasive medical imaging technique, and it has been widely applied in the clinical diagnosis. However, using conventional proton MRI to obtain lung images is difficult, because the proton density in the lungs is about three orders of magnitude lower than that in other organs/tissues due to air cavities in the lungs. Hyperpolarized noble gases can be used as contrast agents for lung MRI. Spin-exchange optical pumping (SEOP) is a technique that can be used to enhance the nuclear spin polarizations of noble gases more than 10 000 folds, which makes noble gas lung MRI feasible. In this paper, the recent developments of hyperpolarized gases lung MRI were reviewed. Topics covered include comparison of different hyperpolarized noble gases used for lung MRI, unconventional methods for measuring quantitative parameters in hyperpolarized gas MRI, and the most updated applications of hyperpolarized gas MRI in assessing pulmonary structure and function.

Key words: MRI, lung, spin-exchange optical pumping, hyperpolarized gases



周欣, 1978年9月生, 研究员, 博士生导师。2004年获中国科学院武汉物理与数学研究所博士学位; 2005~2007年在美国哈佛大学和 Brigham 妇女医院从事博士后研究; 2007~2009年在美国能源部劳伦斯国家实验室和加州大学伯克利分校化学系任研究助理; 2009年入选中国科学院“百人计划”, 2012年任国家重大仪器专项首席科学家, 2014年获“湖北青年五四奖章”。主要研究方向为: 用于磁共振医学成像和化学分析的超极化仪器研发、肺部 MRI 方法和技术研究、超灵敏分子探针与分子影像学、原子磁力计和激光探测磁共振。

*Corresponding author: ZHOU Xin, Tel: 027-87198802, E-mail: xinzhou@wipm.ac.cn.