

低场时域磁共振多组分分析科研仪器的研制及应用

陆荣生^{1,2,*}, 姜晓文^{1,2}, 陈逸^{1,2}, 吴正秀^{1,2}, 杨志文^{1,2}, 张茜贝^{1,2}, 倪中华^{1,2}

(1.东南大学机械工程学院, 南京 211189; 2.江苏省微纳生物医疗器械设计与制造重点实验室, 南京 211189)

摘要: 低场时域磁共振 (TD-NMR) 技术是一种正在兴起的快速且无损的检测手段, 区别于高场磁共振技术, 其价值在于可以通过轻量化的仪器, 洞察复杂样本的物理或化学特性, 识别和表征样本的微观结构与成分。东南大学核磁共振实验室研制了低场磁共振关键硬件, 开发了多种组分分析方法, 并将硬件与方法结合构建了完整的仪器系统, 实现了低场时域磁共振技术在多孔介质分析、小鼠体成分分析和生物流体分析等多项领域上的应用, 为生命科学、多孔介质、能源勘探和生物医药等领域提供了重要的科研工具。

关键词: 低场时域磁共振; 多组分分析; 仪器研制

中图分类号: O482.53

文献标识码: A

Development and Application of TD-NMR Multi-component Analysis Instrument

Lu Rongsheng^{1,2}, Jiang Xiaowen^{1,2}, Chen Yi^{1,2}, Wu Zhengxiu^{1,2}, Yang Zhiwen^{1,2}, Zhang Xibei^{1,2}, Ni Zhonghua^{1,2}

(1. School of Mechanical Engineering, Southeast University, Nanjing 211189; 2. Jiangsu Key Laboratory of Design and Manufacture of Micro-Nano Biomedical Instruments, Southeast University, Nanjing 211189)

Abstract: Low-field time-domain nuclear magnetic resonance (TD-NMR) technology is an emerging, rapid, and nondestructive detection method. Different from high-field magnetic resonance technology, the value of TD-NMR lies in its ability to access the physical or chemical properties of complex samples and identify the microstructure and composition by using lightweight instruments. Southeast University NMR Lab (SEU NMR Lab) has developed the key hardware and various multi-component analysis methods for TD-NMR. Combining the hardware and analysis methods, SEU NMR Lab builds complete instrument systems and realizes

*作者简介: 陆荣生(通信作者), 男, 1985 年出生, 博士, 副教授, 硕士研究生导师。主要研究方向为低场核磁共振极限检测及仪器。E-mail: lurs@seu.edu.cn

applications in porous medium analysis, live mouse body composition analysis, and biological fluid analysis. These achievements provide important tools for life science, porous media, energy exploration, biological medicine, and other scientific research fields.

Keywords: Low-field time-domain magnetic resonance, multi-component analysis, instrument development

引言

自 1946 年磁共振信号发现以来, 磁共振技术就在各个研究领域展现出极大的生命力。磁共振因为其无损性、准确性而被广泛应用于生物医学^[1]、农业食品安全^[2]、地质勘探和测井^[3]等领域, 磁共振因为独特的分辨能力, 具有无可取代的价值。

低场时域磁共振 (TD-NMR) 技术^[4, 5]是一种正在兴起的快速、无损的检测技术, 以测量无空间编码的信号为目标, 检测对象通常为氢原子核。与高场成像磁共振和磁共振波谱相比, 低场时域磁共振对磁场均匀的要求较低, 可以使用永磁体, 且不需要梯度单元以及低温冷却系统, 因此仪器的体积更小, 仪器成本和维护费用更低。虽然目前小型化的时域磁共振仪器还无法取代精准的高场磁共振设备, 但小型化的仪器可以在苛刻现场条件下发挥着重要的检测作用, 带来巨大的检测便利性。

一般认为在复杂样本中观察到的磁共振弛豫信号是多个指数衰减曲线的和, 说明样本具有多项弛豫特征, 而样本的弛豫特征常与样本的物理化学性质关联^[6]。在样本中, 对表现为同一类弛豫特征的物质并称为同一组分, 因此多组分分析的应用价值在于分析时域磁共振信号, 分析样本中弛豫组分的构成, 从而洞察复杂样本的物理或化学特征, 广泛用于识别和表征样本中各种微观结构和成分。可见, 多组分分析可以看作物质的磁共振信号走向物质特性的一个“加工过程”。

东南大学核磁共振实验室在国家自然科学基金重大科研仪器研制等项目资助下, 在低场磁共振科学仪器磁体^[7-10]和探头^[11-13]研制、信号分析算法^[14, 15]以及仪器应用^[16-25]方面积累了十多年的研究经验, 开发了面向人体小鼠体成分分析^[18]、多孔介质分析^[19, 24]和人体血糖分析^[16, 17, 23]等多种科研仪器。为此, 本论文首先简单介绍了实验室在低场时域磁共振多组分分析仪硬件上的研制, 然后介绍低场时域磁共振弛豫信号的多组分分析方法的设计, 最后介绍了低场时域磁共振多组分分析仪在不同场景下的应用。

1 低场时域磁共振硬件系统的研制

1.1 硬件系统组成

低场时域磁共振硬件系统组成如图 1 所示，系统包括以下几个部分：①永磁体：为磁共振测量提供静磁场 (B_0)；②射频探头：包括收发一体的线圈与相应的射频调谐匹配电路；③双工器：将发射和接收信号相隔离。；④前置放大器，放大从接收线圈出来的射频磁共振信号，将放大的磁共振信号传递给磁共振谱仪；⑤射频功率放大器，放大从谱仪出来的射频脉冲，将放大的脉冲传递给射频发射线圈；⑥磁共振谱仪：集成脉冲发射模块与信号接收模块。计算机与磁共振谱仪连接，可以经由控制软件将设定的脉冲序列传给谱仪。同时谱仪可以将接收到的电信号转化为数字信号传给计算机。

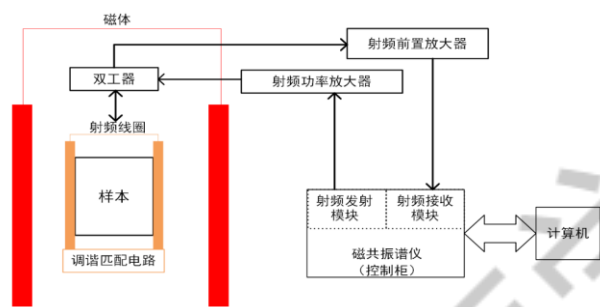


图 1 低场时域磁共振硬件系统组成

1.2 低场时域磁共振磁体的研制

平行双极板磁体是常见的永磁体结构，课题组采用平行双极板结构开发了 10 MHz 和 20 MHz 的常用磁体单元，适用于常规大小的样本检测（最大可用于 50 mm 直径的探头），采用钕铁硼磁性材料（NdFeB），磁场不均匀性在 50 ppm 以内（直径 50 mm 的球形区域）。

考虑仪器便携式和微量样品检测（适用于 5 mm 直径的探头）的需求，除了平行双极板磁体外，课题组还基于 Halbach 结构设计研制了较高场强的掌上型磁体单元^[10, 26]。掌上型磁体单元由主磁体、端部匀场磁条及中心匀场结构组成，其中主磁体由 8 块截面为梯形及 8 块截面为矩形的钕钴磁块构成，可以在磁体中心产生高达 1 T 的磁场，端部匀场磁条，可以将中心区域磁场均匀度提高 15.7%，配合无源匀场结构，磁场均匀度可以提升到 300 ppm。磁体总质量为 2 kg，具体如图 2 所示。

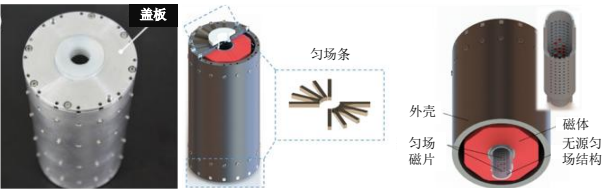


图 2 Halbach 掌上型磁体单元

1.3 低场时域磁共振探头的研制

低场时域磁共振多组分分析仪常要满足不同检测对象的需求,大多数样本在常温下进行检测,部分特殊样本需要在超低温环境下检测。为此,课题组研制了常温和超低温时域磁共振探头以应对不同检测需求的样本。

(1) 高性能常温时域磁共振探头的设计

常规磁共振探头的设计通常为等间距螺线管线圈,但由于线圈的端部效应,常导致线圈产生的射频磁场均匀性不足。为了改善探头的均匀性,本课题组设计和优化了变宽铜带线圈的结构,使线圈两端的电流分布相对密集,以弥补线圈端部射频磁场的不均匀。

同时考虑到低场时域测量中对短弛豫信号捕捉的要求,探头的死时间通常要小于 20 微秒。探头死时间产生的原因为探头中的线圈在脉冲发射结束进入接收状态时,会首先释放储存的能量而使回路中形成电流。这部分电流会淹没微弱的磁共振信号,导致探头在一段时间内无法有效采集样本信号。为了降低探头的死时间,探头电路在设计中加入了额外的负载电阻,用于快速消耗线圈储存的能量,实现较短的死时间性能。

表 1 给出了几种变宽铜带线圈的设计参数,图 3 给出不同参数下的射频磁场均匀性的仿真结果,其中 C4 线圈的均匀性效果最好。图 4 给出了线圈的实物图以及调谐匹配电路。通过实验方法测定的探头射频磁场均匀性与稳定性如图 5 所示,可以看到射频磁场的均匀性小于 12%,同时 270°脉冲激励下的信号强度衰减小于 1.5%,表明探头具有较好的稳定性。

表 1 变宽铜带线圈的参数

线圈编号	C1	C2	C3	C4
高度(mm)	60	60	60	60
内径 (mm)	34	34	34	34
匝数	8	8	8	8
结构	铜带	铜带	铜带	铜带
厚度/线径(mm)	0.2	0.2	0.2	0.2
间距 (mm)	边缘 4 中心 6	边缘 3 中心 6	边缘 2 中心 6	边缘 1 中心 6

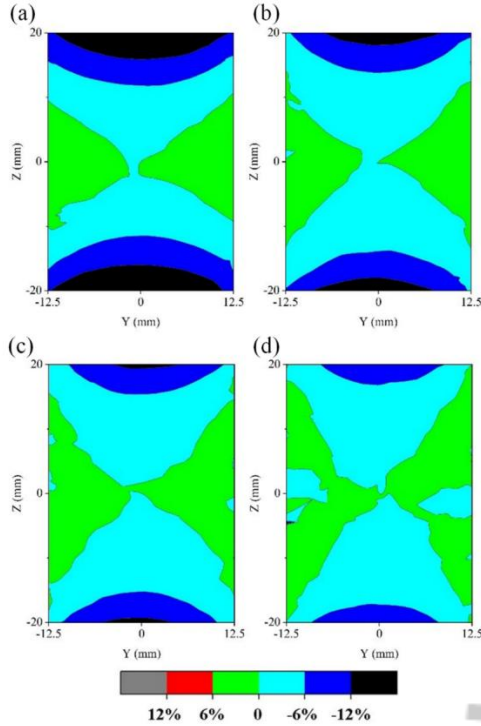


图3 不同线圈轴向截面射频磁场分布情况：(a) 线圈 C1; (b) 线圈 C2; (c) 线圈 C3; (d) 线圈 C4

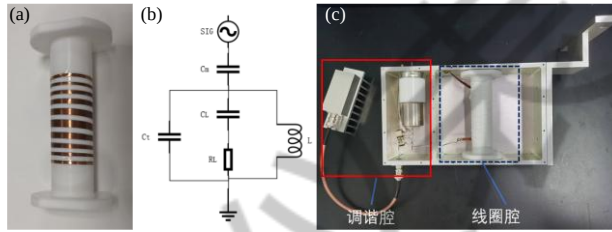


图4 高性能时域磁共振探头：(a) 变宽铜带线圈；(b) 负载调谐电路；(c) 探头实物

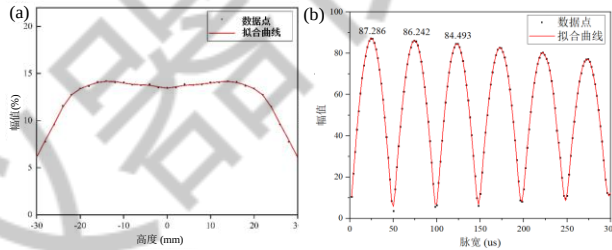


图5 高性能时域磁共振探头射频磁场均匀性和稳定性测定

(2) 超低温探头的设计

冻融法是时域磁共振弛豫技术探测孔隙分布的重要手段,超低温磁共振探头是冻融法的必要硬件。目前超低温磁共振探头的应用平台多为高场磁共振仪器,而且大型氦气、液氮循环系统虽然精度高、稳定性佳,但是成本高昂,与低场核磁共振的小型、快速、方便、成本低廉的特点相矛盾。水浴降温方法的降温范围小,无法满足温度低于 -40°C 的检测需求。因此,本课题组设计了一套最低温度可达零下 60°C 的超低温探头^[22, 27],用于低场时域磁共振

检测。

超低温探头的主体分为两个区域：低温样品检测区域和探头调谐区域，并选择使用液氮喷淋的方式完成降温。总体结构图、探针照片如图 6 所示。探头的屏蔽壳为长方体外壳，采用铝合金材料。低温检测区域设计为圆柱形，包裹于屏蔽壳中。探头从上至下分为三部分：液氮喷淋室、探头主体和探头底座。探头降温采用液氮喷淋，液体冷却剂可以提高降温系统的效率。冷却剂汽化的过程中，汽化热从探头主体中的导热铜中提取，样本以及线圈得以被迅速降温。因为液氮成本低廉，构建液氮喷淋装置的经济成本和空间成本也远远低于构建低温氦气、氦气循环装置。超低温探头选择聚四氟乙烯（PTFE）作为液氮喷淋室的材料。四氟乙烯具有优良的化学稳定性、耐腐蚀性、电绝缘性、良好的抗老化耐力。降温介质使用液氮（LN2），其温度为 -196°C ，而聚四氟乙烯耐低温性优良，在低温下具有良好的机械韧性，即使温度下降到 -196°C 仍不发脆。同时，聚四氟乙烯中并不含有氢元素，对磁共振实验结果不会产生干扰。采用紫铜作为样品室和降温板的材料，紫铜可以有效地提高降温速率，相比于其他导热性能良好的金属，紫铜具有无磁性的特点，当线圈被紫铜包裹，可以形成有效的电磁屏蔽。探头底座和线圈骨架的材料同样采用聚四氟乙烯。温度传感器通过导热胶贴于探头主体外侧面上，接入温度传感器实时地监控样品及线圈的温度。探头主体外部被一层杜瓦瓶包裹，杜瓦瓶是一种真空绝热容器，由镀银玻璃制成，其结构为双壁结构，两壁之间为真空。

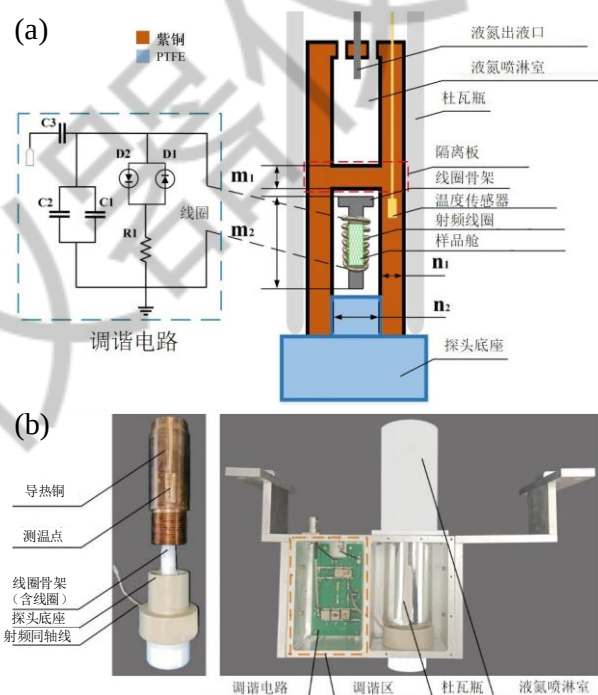


图 6 超低温低场磁共振探头：(a) 探头结构示意图；(b) 探头实物

1.4 前置放大器与双工器的研制

(1) 前置放大器

用于低场弛豫时间测量的前置放大器，一般要求其增益能够达到 20 dB，同时噪声系数在 3 dB 以下。为了降低无源器件引入的噪声，本课题组设计的前置放大器中使用的是金属膜电阻和独石电容，采用 Infineon 公司的双栅极场效应管 BF998，该场效应管在低频工作性能比较好，该场效应管具有两个栅极，一个是提供直流偏置，另一个是信号输入，能够将交直流的干扰降到最低。课题组设计的前置放大器的原理和实物如图 7 所示，增益可达 27 dB，噪声系数为 0.503 dB。

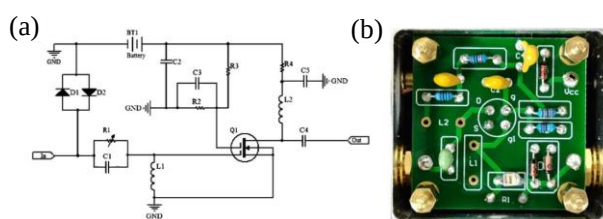


图 7 前置放大器电路原理图和实物

(2) 双工器

基于 $1/4$ 波长线的双工器原理简单，但是其使用的 $1/4$ 波长线在磁共振仪器工作频率处于低场 ($\leq 1\text{T}$) 情况下，通常都需要大于 1 米，非常占据仪器空间，不利于仪器的小型化。而基于谐振电路的双工器电路不仅使用串并联谐振电路代替四分之一波长线，有效减小了双工器的体积，而且可以方便的与探头中的调谐匹配电路集成在一块电路板上，降低了成本。课题组设计的基于谐振电路的双工器的原理和实物如图 8 所示。

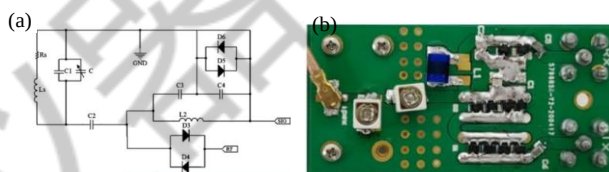


图 8 集成谐振电路原理图和实物

1.5 低场时域磁共振仪器集成

为了仪器性能的稳定和后续应用开发的方便，课题组将各部件集成为紧凑的桌面式磁共振仪器。仪器整机包括磁体、探头（可更换）、射频功率放大器、前置放大器、双工器、磁共振谱仪、磁体温度控制系统以及外壳，集成后的仪器如图 9 所示。图上包括 10 MHz 低场时域磁共振仪器，42 MHz 便携式时域磁共振仪器，以及 22 MHz 低场时域磁共振平台。

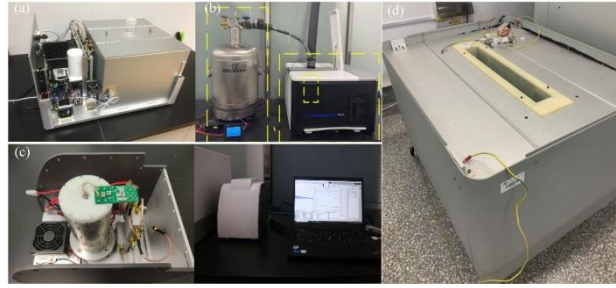


图9 (a) 10 MHz 仪器内部集成; (b) 10 MHz 仪器搭配低温液氮系统; (c) 42 MHz 仪器内部集成与外观; (d) 22 MHz 低场时域磁共振平台

2 多组分分析方法的设计

2.1 基于弛豫信号反演的多组分分析方法

测量弛豫信号, 利用反演算法求解弛豫分布(纵向弛豫 T_1 分布和横向弛豫 T_2 分布)是时域磁共振弛豫技术中分析样本物质组分的重要手段。但对于以岩芯和水泥为代表的致密多孔介质而言, 磁共振弛豫信号中包含许多短弛豫组分, 而这些短弛豫组分的信号与其他组分相比信号量较弱, 容易被其他组分遮盖^[28, 29]。常规获取二维 T_1 - T_2 关联弛豫信号的脉冲序列由于探头存在探头死时间和回波间隔不可能无限小的原因, 只能测量小部分的固体信号, 因此不利于检测致密多孔介质中的固体含氢物质。此外, 反演算法是弛豫分布的核心算法。信号的反演是一个典型的病态问题, 其本质是求解第一个弗雷德霍姆方程。解决这个问题主要有两种方法, 一种是奇异值分解(SVD)算法^[30], 另一种是正则化算法^[31]。奇异值分解算法旨在通过截断系数矩阵中较小的奇异值来减少反演问题的不良状态。而正则化算法的核心是在原方程中加入惩罚项, 以抑制解的不稳定性。SVD 算法的缺点是难以确定截断的位置, 这会破坏频谱的连续性, 从而导致弱信号的特征峰的损失。对于正则化方法, 很难寻找合适的光滑因子, 容易导致具有相同平滑因子的短弛豫组分的过拟合和长弛豫组分的欠拟合。因此在处理致密多孔介质时, 常规的反演算法不能有效地保证弱信号的反演精度。

为了解决短弛豫组分在测量分析上的困难, 本课题组开发了用于加强短弛豫信号测量的脉冲序列^[24]和反演算法^[14, 15]。

(1) 固体回波 T_1 - T_2 关联脉冲序列

回波 T_1 - T_2 关联脉冲序列如图 10 所示。第一个 180° 脉冲和第一个 90° 脉冲分别为反转脉冲和激励射频脉冲。 t_1 为反演恢复区间。第一和第二个 90° 脉冲之间的 τ 代表回波时间的一半, N 是采样点的数量。

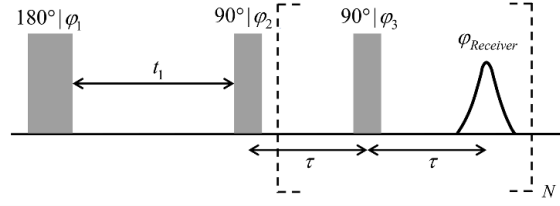


图 10 固体回波 T_1 - T_2 关联脉冲序列

(2) 适用于短弛豫组分的反演算法

时域磁共振弛豫信号的数学模型如式 1 所示。其中 $\mathbf{b}$ 为观测信号矩阵， $\boldsymbol{\varepsilon}$ 为噪声信号， $\mathbf{K}$ 为核矩阵， $\mathbf{f}$ 为求解目标，即弛豫组分的分布，其中 $\mathbf{f}$ 的所有元素是非负的。求解 $\mathbf{f}$ 的过程是一个病态过程，因为 $\mathbf{K}$ 矩阵的条件数很大， $\mathbf{K}^T \mathbf{K}$ 为近奇异矩阵，有接近零的奇异值。噪声带来的 $\mathbf{b}$ 矩阵的微小波动都会导致 $\mathbf{f}$ 的很大波动， $\mathbf{f}$ 的求解结果很不准确。

$$\mathbf{b} = \mathbf{K} \mathbf{f} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (1)$$

SVD 算法的本质是截断奇异值，具体方法为对矩阵 $\mathbf{K}$ 进行 UV 分解，如式 2。其中 $\mathbf{U}_{m \times m} = [\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2, \dots, \mathbf{u}_m]$ ， $\mathbf{V}_{n \times n} = [\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \dots, \mathbf{v}_n]$ ， $\boldsymbol{\Sigma}_{r \times r} = \text{diag}[s_1, s_2, \dots, s_r]$ 。 r 为 $\mathbf{K}_{m \times n}$ 矩阵的秩， s_i 为矩阵的特征值，且为非负值。那么 $\mathbf{f}$ 的求解结果可以用式 3 表示。

$$\mathbf{K}_{m \times n} = \mathbf{U}_{m \times m} \begin{bmatrix} \boldsymbol{\Sigma}_{r \times r} & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}_{m \times n} \mathbf{V}_{n \times n}^T \quad (2)$$

$$\mathbf{f}_{SVD} = \sum_{i=0}^k \frac{\mathbf{u}_i^T \mathbf{b}}{s_i} \mathbf{v}_i \quad (3)$$

正则化算法的求解将目标函数转化为式 4，其中 α 为平滑因子。式 4 的解用式 5 表示。

$$\arg \min_{\mathbf{f} \geq 0} = \|\mathbf{K} \mathbf{f} - \mathbf{b}\|^2 + \alpha^2 \|\mathbf{L} \mathbf{f}\|^2 \quad (4)$$

$$\mathbf{f}_{Tikhonov} = \sum_{i=0}^n \frac{s_i^2}{s_i^2 + \alpha^2} \frac{\mathbf{u}_i^T \mathbf{b}}{s_i} \mathbf{v}_i \quad (5)$$

结合了 SVD 算法与 Tikhonov 算法，在 SVD 算法和 Tikhonov 算法之间选择一个更合适的滤波因子，来改善对短弛豫组分的提取。优化后的结果可以表示如式 6。

$$\mathbf{f}_{improved} = \sum_{i=0}^n F_i \frac{\mathbf{u}_i^T \mathbf{b}}{s_i} \mathbf{v}_i \quad (6)$$

$$F_i = \begin{cases} 1, & i \leq k \\ \frac{s_i^2}{s_i^2 + \alpha^2}, & \text{otherwise} \end{cases}$$

优化后的反演算法的执行过程如图 11 所示。使用仿真数据对比不同算法对短弛豫组分的求解结果如图 12，可以看出优化后的反演算法在低信噪比下有明显的优势。

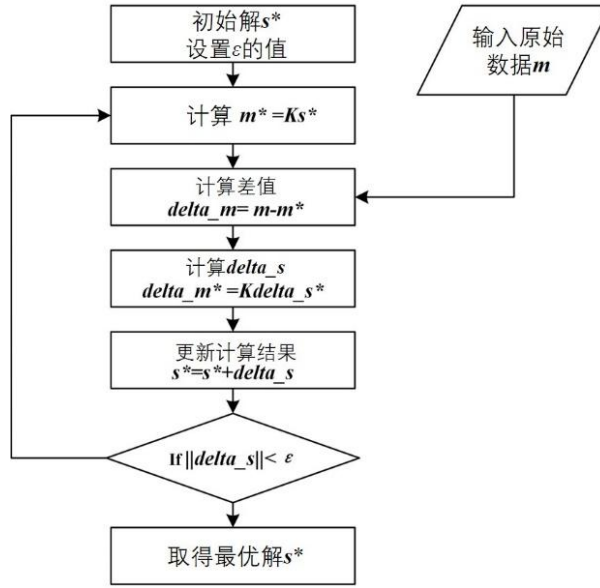


图 11 优化后的反演算法的执行流程

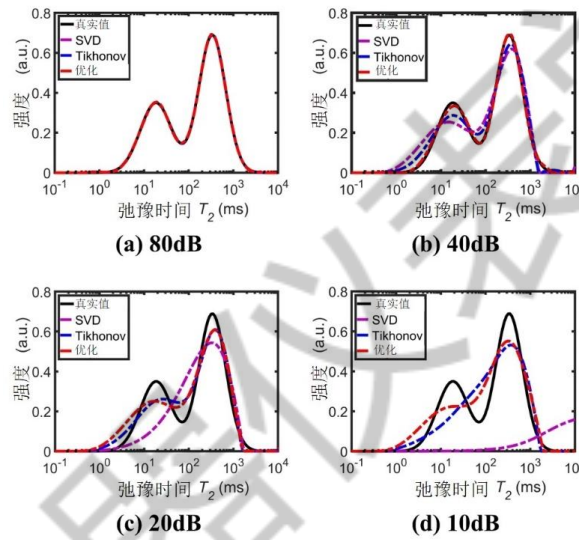


图 12 不同信噪比下优化反演算法与其他算法的反演效果对比

2.2 基于信号特征建模的多组分分析方法

使用基于弛豫信号反演的多组分分析方法，通常需要采集完整的弛豫过程信号，但采集完整的弛豫过程信号通常需要较长时间，因此不利于活体样本的快速测量。

为此，本课题组提出了基于信号特征建模的多组分分析方法，开发了适用于快速捕获弛豫特征的脉冲序列方法^[18, 32]。该方法不强调从信号中提取精确的弛豫组分信息，而是依赖特殊脉冲序列下的信号特征直接进行分析。这样分析的好处在于可以对脉冲序列降低要求，不需要捕获完整的弛豫过程信号，因而可以实现快速测量。

(1) T_1 加权的 CPMG 脉冲序列

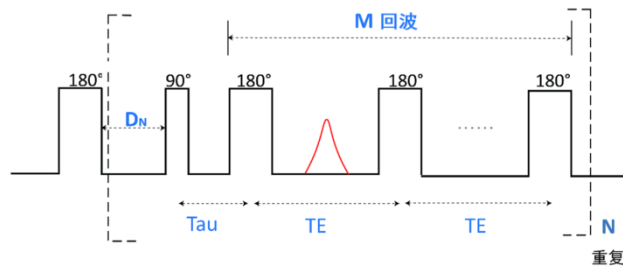


图 13 T_1 加权的 CPMG 脉冲序列

T_1 加权的 CPMG 脉冲序列如图 13 所示。该脉冲序列由 1 个 180° 脉冲和多组 90° 和 180° 脉冲（CPMG 脉冲序列）组成。整个过程可以看作是使用反转恢复（IR）脉冲测量的 T_1 弛豫过程，每次重复可以看作是使用 CPMG 脉冲序列测量横向弛豫 T_2 的 T_1 加权。但是，从最严格的意义上来说，整个过程并不是真正的纵向弛豫，因为 180° 脉冲在扫描开始时只发射一次，每次重复扫描之间的间隔时间不足以使磁化恢复到原始热平衡状态。由于不需要计算 T_1 和 T_2 时间常数的具体值，所以不需要对整个弛豫过程进行完整的检测。因此，在单次扫描中， T_1 加权 CPMG 脉冲序列的总时间小于 IR 脉冲序列。此外，因为不需要采集整个 T_2 弛豫过程，每个重复段都比 CPMG 脉冲序列耗时更少。

（2）建模方法

由 T_1 加权的 CPMG 脉冲序列测量得到的信号不是标准的 T_1 弛豫过程，所以无法从信号中简单提取 T_1 的弛豫信息。建立信号与各组分的关联通常需要进行训练建模。建立训练模型的方法为首先测量一系列已知各组分含量的模拟样本，然后通过常见的回归建模方法（例如偏最小二乘方法）建立各组分含量与信号的关系，最后使用训练好的模型去测量未知样本的组分含量信息。

3 多组分分析仪的应用

课题组结合低场时域磁共振仪器硬件与多组分分析方法，开展了仪器在不同应用领域的应用。这里简单介绍其在岩芯^[19]和水泥^[24]多孔介质分析、小鼠体成分分析^[18]、和人体血清血糖血脂^[16]分析上的应用。

3.1 多孔介质的测量分析

（1）岩芯水油分区的测量

课题组通过非破坏性的自吸与低温烘干实验，在 20 MHz 低场时域磁共振仪器上研究了页岩样本在不同含油量和含水量情况下的 T_1 - T_2 分布谱的变化，对页岩样本内的组分进行定性和定量分析，估计了页岩样本各组分在 T_1 - T_2 分布谱上的分布区域。

实验选取了来自中国松辽盆地北部青山口组一段处的页岩井的岩芯样本。实验采用自吸

和低温（60℃）烘干的方式改变页岩样本中的水油状态。页岩样品被分成两个部分，分别用于油（癸烷， $C_{10}H_{22}$ ）的自吸实验和盐溶液水（8000 ppm 的 $NaHCO_3$ 溶液）的自吸实验。样本进行短期 60 小时的自吸处理，然后进行核磁共振实验，随后在 60℃ 的烘箱中干燥 24 小时，进行称重和磁共振实验。

实验选用 T_1 - T_2 关联弛豫脉冲作为获得岩样弛豫信号的脉冲序列，根据每次实验标样的测定结果，将 T_1 - T_2 关联弛豫信号单位转化为含氢量单位（H: mg），然后对二维 T_1 - T_2 信号进行二维反演获得 T_1 - T_2 分布谱图。

页岩样本在不同状态下的 T_1 - T_2 分布谱图如图 14 所示。从图中可以看出，各区域的含氢量在自吸后增加，烘干后下降。吸油引起区域 3 含氢量的明显增加。相比之下，自吸盐水导致了区域 2 含氢量的明显增加。区域 1 和区域 4 在自吸油或自吸盐水后含氢量略有变化。烘干后，各区域在很大程度上都恢复到最初的原样状态。考虑到它们的 T_1 和 T_2 弛豫时间特征，根据 BPP 理论^[6]以及前人的一些研究结果^[33]，区域 1 来自岩样中的结合水或羟基（ $1 < T_1/T_2 < 100$ ），区域 4 来自于页岩中的干酪根等有机质（ $T_1/T_2 > 100$ ），因此页岩样本各组分

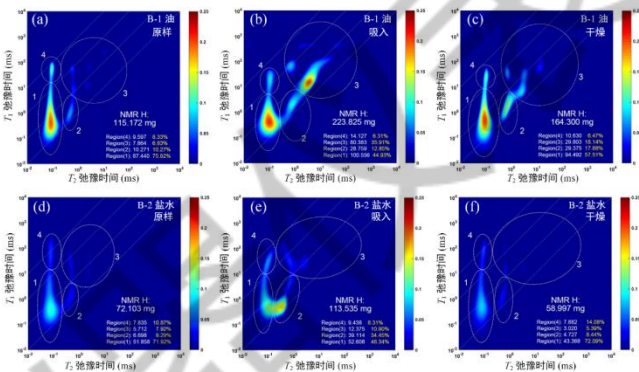


图 14 页岩样本在不同状态下的 T_1 - T_2 分布谱图

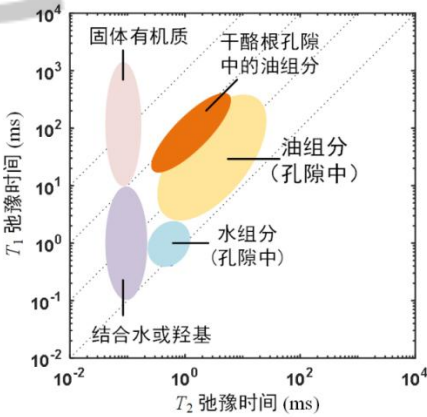


图 15 页岩样本中各组分在 T_1 - T_2 分布谱上的分区

(2) 水泥组分分区的测量

课题组通过追踪水泥水化固化过程,在 20 MHz 低场时域磁共振仪器上测量水泥样本在不同水化固化阶段下 T_1 - T_2 分布谱的变化,通过分段高温实验,测量一系列水泥样本在不同分段高温实验后的 T_1 - T_2 分布谱,结合水泥热重分析曲线及相关分析,最终确定水泥 T_1 - T_2 分布谱上各组分所代表水化产物。

实验准备了 17 组不同质量和水灰比的水泥样本,所有水泥样本自制备起密封室温存放 60 天。水泥高温热解实验的具体步骤如下:①在高温实验前,对 17 组水泥样本进行核磁共振弛豫分布谱测量。②17 组样本放置在高温加热炉内(XMT-3000,南京朝阳仪表有限公司),炉内温度从 20℃升温至 150℃,然后取出样本后冷却置室温,进行称重和核磁共振弛豫分布谱测量。③17 组样本放置在高温加热炉内,炉内温度从 150℃升温至 350℃,然后取出样本后冷却置室温,进行称重和核磁共振弛豫分布谱测量。④17 组样本放置在高温加热炉内,炉内温度从 350℃升温至 550℃,然后取出样本后冷却置室温,进行称重和核磁共振弛豫分布谱测量。

实验选用固体回波 T_1 - T_2 关联弛豫脉冲作为获得水泥样本弛豫信号的脉冲序列,根据每次实验标样的测定结果,将 T_1 - T_2 关联弛豫信号单位转化为含水量单位(H: mg),然后对二维 T_1 - T_2 信号进行二维反演获得 T_1 - T_2 分布谱图。

水灰比 0.5 的水泥样本在不同状态下的 T_1 - T_2 分布谱图如图 16 所示。图中有两块区域的信号明显丢失,一部分位于区域 1 的上半部分,一部分位于区域 2 的下半部分。根据水泥的热解特性,150℃加热后,水泥中主要消失的组分为毛细孔水以及少量 C-S-H 凝胶,C-S-H 凝胶比毛细孔水的信号拥有更短的 T_2 值,所以区域 1 的上半部分应为毛细孔水,区域 2 的下半部分应为 C-S-H 凝胶水。结合氢氧化钙的 T_1 - T_2 分布,最终水泥各组分分区的估计如图 17 所示。

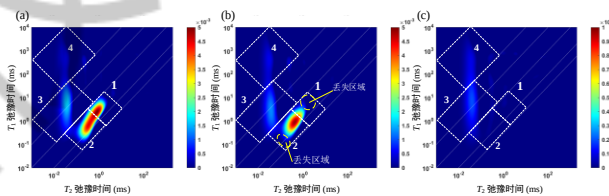


图 16 水灰比 0.5 的水泥样本在高温实验中 T_1 - T_2 分布谱的变化: (a) 加热前; (b) 150℃加热后; (c) 350℃加热后

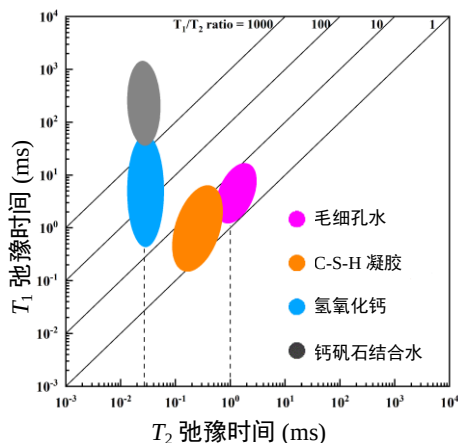


图 17 水泥样本中各组分在 T_1 - T_2 分布谱上的分区

(3) 冻融实验测定分子筛的孔径分布

课题组通过已知孔径分布发分子筛样本，验证了冻融实验检测的可靠性^[27]。实验选取三种已知孔径的分子筛如表 2 所示，采用磁共振冻融法测定分子筛的孔径分布，结果如图 18 所示。

由图 18a 可以看出，对于 MCM-41 分子筛，测量结果显示存在较多尺寸在 3 nm-5 nm 之间的孔隙，其中 3.8 nm 的孔隙占比最多，与实际情况相符。由图 18b 可以看出，对于 SBA-15 分子筛，测量结果显示存在较多尺寸在 6-11 nm 之间的孔隙，测量结果与实际情况相同。由图 18c 可以看出，对于 KIT-6 立方结构介孔分子筛，测量结果显示存在较尺寸在 3 nm-5 nm 之间的孔隙，其中 2.2 nm 孔隙占比最多，同时存在少量尺寸在 4 nm-14 nm 之间的孔隙，其中 6.3 nm 的孔隙占比最多，基本符合介孔分子筛的实际情况。

表 2 分子筛样品的孔径分布

样品名称	孔径分布
MCM-41	3 nm-5 nm
SBA-15	6 nm-11 nm
MCM-41 与 SBA-15 混合物	3 nm-5 nm, 6 nm-11 nm

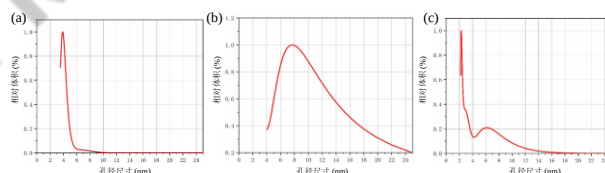


图 18 四种分子筛的磁共振冻融法测量孔径分布：(a) MCM-41；(b) SBA-15；(c) MCM-41 与 SBA-15 混合物

(4) 多孔介质测量分析软件开发

为了方便多孔介质领域研究人员使用仪器，课题组基于 Python 语言开发了低场磁共振多孔介质分析软件。该分析软件可以管理探头参数，封装了多项常用时域脉冲序列以及信号拟合反演算法，并包含将磁共振信号转换为含氢量、孔隙度等的换算工具，能够将测量结果更直观地展现给多孔介质研究人员。多孔介质的测量流程如图 19 所示，软件的功能界面如图 20 所示。

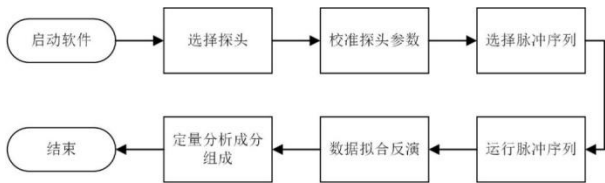


图 19 多孔介质的测量流程

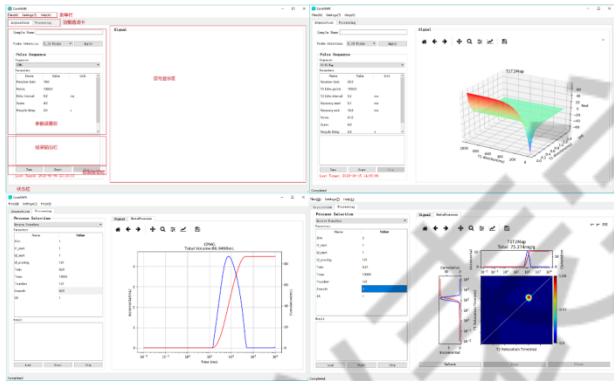


图 20 磁共振多孔介质测量分析软件的各项功能界面

3.2 活鼠体成分测量分析

肥胖已成为我们这个时代最大的健康问题之一，它与 2 型糖尿病、高血压、血脂异常、心血管疾病、中风、抑郁症等各种疾病有很高的相关性。与肥胖的流行相比，用于抗肥胖的药物不仅数量少，而且疗效有限。研究人员一直在使用老鼠等实验动物对肥胖的病因学 and 治疗方法进行大量的研究。然而，在这些研究中，要快速、准确地测量小鼠的体成分（主要为体脂）并不容易。到目前为止，许多研究人员利用不同的技术对检测体成分进行了研究。解剖分析需要牺牲动物，而非侵入性检测方法，如全身电导率（TOBEC）^[34]、X 射线和计算机断层扫描（CT）^[35]，都有其自身的局限性（如严格的检测环境）和弱点（如低稳定性，小鼠需要麻醉等）。

时域磁共振是量化生物组织中水分和脂肪含量的有效方法。研究者已经证明，可以通过磁共振弛豫信号的 T_2 常数来区分水和油组分^[36]，并做了大量的工作来使区分更加有效。原则上，由大分子(如脂质、蛋白质)组成的活组织可以通过它们的典型弛豫特征来区分。不幸的是，由于有限的磁场强度强度和有限的磁场均匀性，仅仅通过测量弛豫值如 T_1 和 T_2 ，不足以

建立与体成分的良好相关性。同时 T_1 弛豫值的获取常常需要较长的测量时间（5 分钟以上），因此对非麻醉活体小动物的检测带来困难。

本课题组将基于时域磁共振信号特征建模的多组分分析方法应用于小鼠检测，在 10 MHz 低场时域磁共振仪器上建立了时域磁共振信号与小鼠体成分的定量模型；同时考虑到仪器的用户多为医学领域的研究人员，还为医学领域的研究人员开发了更加简便的软件平台。

（1）活鼠体成分的测量

通过 T_1 加权 CPMG 脉冲序列获得的代表活体小鼠的弛豫信号如图 21。横坐标是采样点，纵坐标是信号的振幅。该信号包括 28 条衰减曲线（ $N = 28$ ）。每条衰减曲线有 500 个回波点（ $M=500$ ），回波间隔为 1 ms（ $TE=1$ ms）。每条衰减曲线（ D_N ）的区间从 0.1 ms 呈指数增长到 1500 ms，可以准确地覆盖活体小鼠的纵向弛豫过程。使用这些参数的 T_1 加权 CPMG 脉冲序列的整个测量时间小于 90 秒。

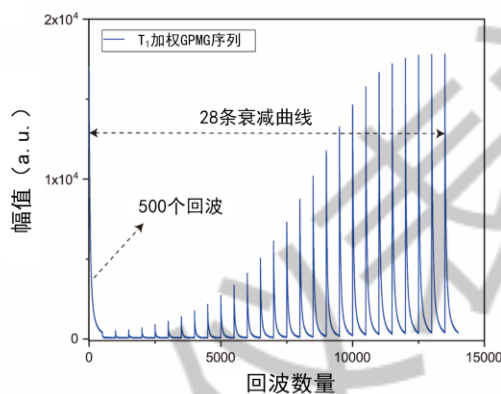


图 21 活体小鼠信号 T_1 加权 CPMG 弛豫信号

为了建立磁共振信号与各体成分（瘦肉、脂肪和自由水）之间的关系，需要对信号和体成分含量进行建模。然而，通过解剖方法直接获得活体小鼠体成分含量是困难和不准确的。为此，实验制备了一系列模拟样本，来模拟小鼠的体成分。实验选取新鲜鸡胸肉、菜籽油和生理盐水分别模拟小鼠身体组织的瘦肉、脂肪和自由水，混合制成模拟样本。

采用偏最小二乘回归（PLSR）方法，建立模拟样本的时域磁共振信号与三个组分（瘦肉、脂肪和自由水）之间的定量关系。为了覆盖小鼠体成分的可能范围，在训练实验前设计了一个包含 3 个因子（瘦肉、脂肪和自由水）和 14 个水平的全因子表，对 5~60g 的活体小鼠进行实验。根据体成分的比例，对表中的样本进行筛选，其中脂肪含量不超过 60%，自由水含量不超过 15%，最后选择了 51 个代表不同体成分含量的模拟样本。然后采用 T_1 加权 CPMG 脉冲序列进行测量，获得每个模拟样本的磁共振信号，采用 PLSR 方法分析了磁共振信号与模拟样本的三个组分含量（瘦肉、脂肪和自由水）的相关性，得到了三个组分的加权

系数向量。因此，各组分的真实值的估计如式所示，其中 T_x 为真实值， P_x 为预测值， V_x 为加权系数列向量， S 为磁共振信号。 x 分别代表瘦肉、脂肪和自由水。

$$T_x \approx P_x = V_x^T \cdot S \tag{3.1}$$

图 22 显示了 51 个模拟样本的瘦肉、脂肪和自由水含量的磁共振测量值(预测值)与参考值(真实值)的相关性。图中横坐标为模拟样本的真实值，纵坐标为预测值。瘦肉、脂肪和自由水的决定系数 R^2 分别为 99.89%、99.89%和 99.28%。可见，模型很好地估计了模拟样本中各组分的含量。

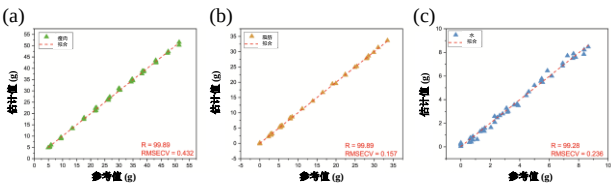


图 22 磁共振测量值与参考值的相关性

实验选取一只正常喂养的 ICR 小鼠和一只具有肥胖特征的 db/db 小鼠，用活鼠体成分分析仪对两只小鼠的体成分进行连续检测。图 23 显示了两只小鼠体成分的差异，图 24 显示了十次测量小鼠体成分的变化。正常小鼠的瘦肉、脂肪和自由水含量的相对标准偏差分别为 0.73%、2.04%和 2.13%。肥胖小鼠的瘦肉、脂肪、自由水含量的相对标准偏差分别为 2.52%、0.69%和 3.90%。所有偏差均在 5%以内，误差在可以接受的范围内。

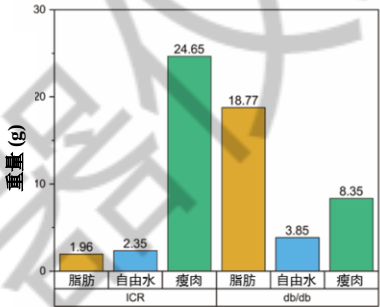


图 23 正常小鼠与肥胖小鼠的对比

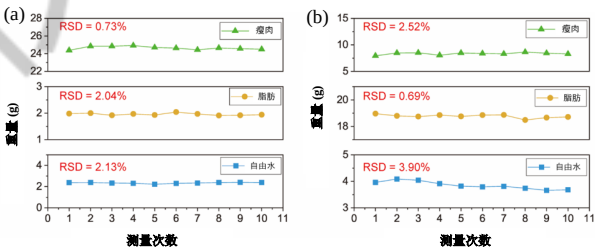


图 24 小鼠十次测量结果：(a) 正常；(b) 肥胖

(2) 活鼠体成分测量分析软件开发

为了方便医学领域的研究人员使用仪器，课题组基于 C 语言和 Qt 开发环境开发了与仪器配合的活鼠体成分测量软件。软件对实验数据进行保护，设定了用户个人数据库的功能；通过每日自检功能可以校准仪器的各项磁共振参数，方便非磁共振研究人员的使用。小鼠的测量流程如图 25 所示，软件的各项功能界面如图 26 所示。

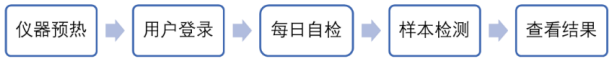


图 25 仪器软件的操作流程

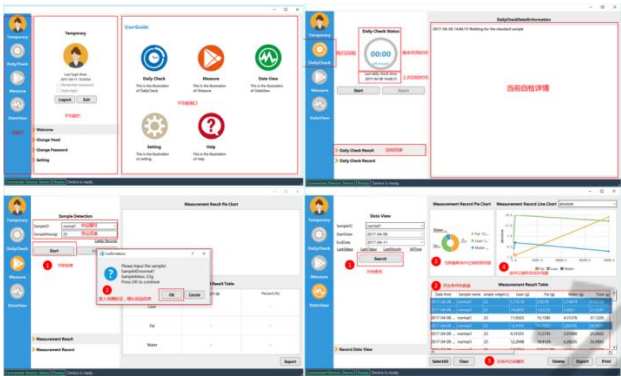


图 26 活鼠体成分测量软件的各项功能界面

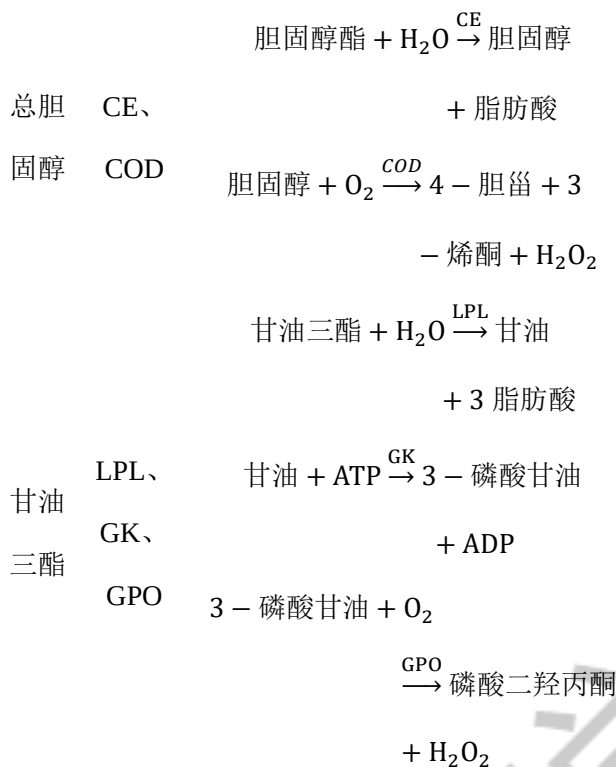
3.3 人体血清血糖血脂测量分析

人体血液样本成分复杂，包含多种生物大分子，其中的血糖、总胆固醇、甘油三酯分子量较小、占比极低，所能提供的核磁共振信号较为微弱，因此需要设计相应方法从混合物质中提取并放大有用信号，或抑制不相关的信号，最终建立磁共振信号与血糖血脂量的建模关系。

考虑到检测的特异性要求，课题组采用的人体血清血脂的核磁共振检测方法主要依据葡萄糖、总胆固醇、甘油三酯的特异性氧化或产物氧化生成的过氧化氢实现目标组分的针对性提取与浓度信息的传递。只要保证反应作用完全，产物过氧化氢的量与目标组分含量完全正相关。具体的特异性氧化酶及酶类组合见表 3。

表 3 目标组分及其特异性检测反应路径

检测对象	酶类组合	反应式
葡萄糖	GOD	$\text{葡萄糖} + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{GOD}} \text{葡萄糖酸} + \text{H}_2\text{O}_2$



随后，借助还原性金属离子（以亚铁离子为例）的变价反应，将过氧化氢浓度信息转化为相应溶液弛豫时间的变化。将亚铁盐均质溶液作为信号传递介质，初始的二价铁离子在酸性环境下被上述特异性反应的产物过氧化氢氧化为三价铁离子，并均匀分布在样本溶液中，造成弛豫时间减小。在亚铁离子足量的情况下，其氧化比例与过氧化氢浓度呈正相关，因此样本溶液弛豫时间的减量与产物过氧化氢浓度也正相关，即与初始目标组分浓度正相关。使用课题组研制的 42m 微型核磁共振仪器检测不同浓度葡萄糖溶液（4-16 mmol/L，与人体血糖浓度同等量级），可建立葡萄糖浓度-弛豫时间减小量的有效线性模型，如图 27。

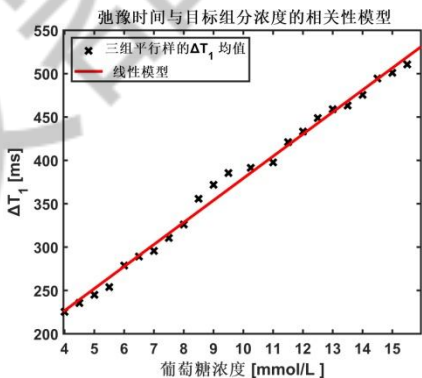


图 28 反应后浓度与弛豫时间减小量的相关性模型

显然，上述检测方案高度依赖于目标组分-过氧化氢-亚铁离子氧化率-弛豫时间变化量这一相关性传递路径，但在实际应用过程中，由于血清组分的复杂构成，过氧化氢-亚铁离子

氧化率这一环节涉及的反应很难保证其唯一性。有两种潜在干扰机制可以解释血清基质中的复杂组分具体如何参与到亚铁离子和过氧化氢的反应环节中。一是血液中自身所具有氧化性质的组分对亚铁离子的氧化，造成弛豫时间的减小量高于原有过氧化氢应当对应的水平；二是血液中具有还原性质的组分对过氧化氢的竞争性消耗以及对产出三价铁离子的还原，造成弛豫时间减小量低于原有过氧化氢应当对应的水平。则导致最终样本测得的弛豫时间变化实际为血清体系中过氧化氢浓度、还原性组分、氧化性组分对亚铁离子共同作用的结果，导致弛豫时间与血糖浓度的相关性被淹没在干扰中。以氧化性组分为例，新陈代谢过程中，少量环境化合物在人体内形成自由基，与部分脂肪酸作用会产生脂质过氧化物。此类血清中的天然氢过氧化物（ROOH）对亚铁离子同样具有氧化作用，因此对理想检测体系造成干扰。但在亚铁离子足量的情况下，其与天然氢过氧化物的反应相对独立于目标反应体系，理论上可以通过设置未经酶解反应的血清样本作为参照组进行排除。而血液中还原性组分的干扰则更加难以处理。由于过氧化氢在亚铁离子催化下产生的羟基自由基具有强氧化能力，不仅能像我们预期的那样氧化亚铁离子，而且还能与血清广泛存在的有机分子相互作用并降解它们。这些有机氢供体（RH）由于其丰富性在与亚铁离子的竞争中可以占据相当的优势，并进一步抑制三价铁离子的产生。与氧化性组分不同，这些有机氢供体仅在体系中产生过氧化氢时才会形成干扰，与目标反应纠缠在一起，无法通过参照组予以排除。

针对上述问题，课题组提出在体系中加入山梨醇作为辅剂，在中间产物过氧化氢量不变的条件下，利用山梨醇诱发的羟基自由基-过氧化氢的链式传递，极大的增加亚铁离子氧化率，从而等效削弱反应体系中干扰物造成的影响，一定程度上平衡不同个体血清导致的反应产物差异。结合课题组研制的 42 MHz 微型核磁共振检测仪器对 40 例存在生化指标差异的人体血清对本方法进行测试，证实其可建立血糖血脂浓度-弛豫时间减小量的有效线性模型，如图 29。

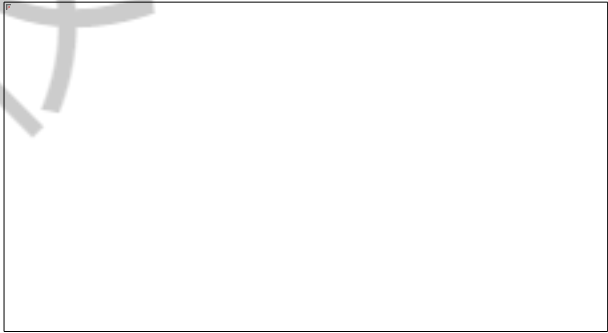


图 29 已知葡萄糖、甘油三酯浓度的血清样品建立的弛豫时间相关性模型

最终将参数优化及细节调整后的检测方案与课题组研制的 42m 微型核磁共振硬件平台

集成为一台人体血清组分定量检测仪，并使用 283 例临床采集样本进行仪器性能评估。以人体血糖为例，检测变异系数 $<4\%$ ，平均定量偏差 0.33mmol/L ，达到相应检测要求，如图 30。

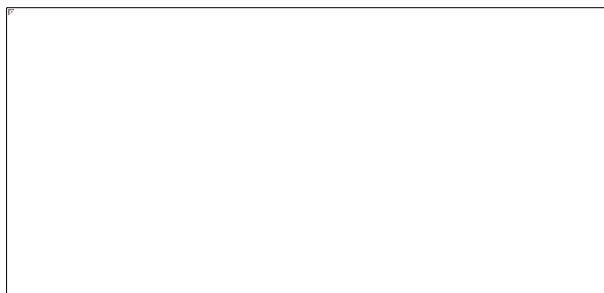


图 30 283 例血清葡萄糖浓度检测结果

4 总结与展望

本文总结了实验室在低场时域磁共振多组分分析科研仪器关键部件的研制、核心方法和整机应用方面的创新成果。实验室经过十多年的持续积累与创新，开发了活体小鼠体成分快速分析仪、变温多孔介质精准分析仪和人体血糖精准监测仪等，为生命科学、多孔介质、能源勘探和生物医药等领域提供了重要的科研工具。

未来低场时域磁共振多组分分析科研仪器需进一步提升仪器的整体性能，同时探索新的方法和降低仪器的成本从而拓展磁共振技术的应用范围。在此基础上，将磁共振仪器与机械自动化、人工智能等技术结合，实现科研仪器的无人值守操作及其在特殊复杂环境下的有效应用，产生更多的原创性科研仪器，全面提高我国科研仪器研制能力。

参考文献：

- [1]Xia Y , Momot K. Biophysics and Biochemistry of Cartilage by NMR and MRI[M]. Royal Society of Chemistry, 2016.
- [2]阮榕生. 核磁共振技术在食品和生物体系中的应用[M]. 中国轻工业出版社, 2009.
- [3]Coates G R, Xiao L Prammer M G. NMR logging: principles and applications[M]. Gulf Professional Publishing, 1999.
- [4]Blümich B, *Introduction*, in *Essential NMR: For Scientists and Engineers*, B Blümich, Editor. 2019, Springer International Publishing: Cham. p. 1-7.
- [5]Anders J, Dreyer F, Kruger D, et al. Progress in miniaturization and low-field nuclear magnetic resonance[J]. J Magn Reson, 2021, **322** 106860.
- [6]Bloembergen N, Purcell E M Pound R V. Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption[J]. Physical Review, 1948, **73**(7): 679-712.

- [7]Hu J, Yi H, Yin Q, et al. Design of a multilayer Halbach permanent magnet for human finger NMR detection[J]. International Journal of Applied Electromagnetics and Mechanics, 2017, **54** 315-327.
- [8]Lu R, Jiang X, Zhang J, et al. A Novel Portable Unilateral Magnetic Resonance Magnet for Noninvasive Quantification of Human Liver Fat[J]. IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, 2023, **72** 1-8.
- [9]Wang J, Jiang X, Hu Z, et al. Design and Shimming Method of Low Length-to-Interdiameter Ratio Halbach Magnet[J]. IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, 2022, **71** 1-10.
- [10]Yang Q, Wang J, Hu Z, et al. A low-cost, miniature Halbach magnet designed for portable time domain NMR[J]. International Journal of Applied Electromagnetics and Mechanics, 2021, **65** 59-73.
- [11]Hu Z, Lu R, Ni Z, et al. Design of Halbach shim coils for human finger blood glucose detection based on harmonic analysis[J]. 2020 2nd International Conference on Electrical, Control and Instrumentation Engineering (ICECIE), 2020, 1-7.
- [12]Lu R, Lei P, Yang Q, et al. Development of a Microfluidic NMR Device for Rapid and Quantitative Detection of Tumor Markers[J]. Applied Magnetic Resonance, 2018, **50**(1-3): 357-370.
- [13]Wang J, Lu R, Bazzi L, et al. Optimized radio frequency coil for noninvasive magnetic resonance relaxation detection of human finger[J]. Journal of Magnetic Resonance, 2022, **335** 107125.
- [14] Lu R, Bao C, Chen L, et al. A novel inversion method of 2D TD-NMR signals based on realizing unconstrained maximization of objective function[J]. J Magn Reson, 2022, **337** 107168.
- [15]Qiaoming Y, Rongsheng L, Lang C, et al. Inversion method for NMR weak signals with short relaxation time[J]. Journal of Southeast University(English Edition), 2023, **32**(2): 161-168.
- [16]Chen Y, Jiang X, Wang J, et al. Sensitive Oxidation of Sorbitol-Mediated Fe(2+) by H₂O₂: A Reliable TD-NMR Method for Clinical Blood Glucose Detection[J]. Anal Chem, 2021, **93**(42): 14153-14160.
- [17]Jiang X, Chen Y, Wang J, et al. Investigation of (1)H nuclear magnetic resonance relaxometry

- to screen metabolic syndrome and diabetes[J]. *Anal Sci*, 2022, **38**(6): 899-905.
- [18]Jiang X, Zhou X, Xie Z, et al. An Adjustable TD-NMR Method for Rapid and Quantitative Analysis of Body Composition in Awake Mice[J]. *Applied Magnetic Resonance*, 2019, **51**(3): 241-253.
- [19]Liu B, Jiang X-W, Bai L-H, et al. Investigation of oil and water migrations in lacustrine oil shales using 20 MHz 2D NMR relaxometry techniques[J]. *Petroleum Science*, 2022, **19**(3): 1007-1018.
- [20]Lu R, Hu J, Chen Y, et al. Low-field nuclear magnetic resonance spectrometer for non-invasive monitoring of fluctuations in blood glucose in the human finger[J]. *Spectroscopy Letters*, 2018, **51**(7): 395-401.
- [21] Lu R, Lei P, Zhou X, et al. Effect of flow on the apparent transverse relaxation time in a microfluidic nuclear magnetic resonance chip[J]. *Spectroscopy Letters*, 2018, **51**(2): 74-80.
- [22]Lu R, Liu S, Cai Q, et al. A Low-Cost Low-Field Nuclear Magnetic Resonance Cryoporometry System for Nanopore Size Measurement[J]. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 2022, **71** 1-6.
- [23]Wu Y, Jiang X, Chen Y, et al. Rapid estimation approach for glycosylated serum protein of human serum based on the combination of deep learning and TD-NMR technology[J]. *Analytical Sciences*, 2023, **39**(6): 957-968.
- [24] Wu Z, Lu R, Jiang X, et al. An NMR Relaxation Method of Characterizing Hydrogen-Bearing Crystalline Solid Phases in Hydrated Cement Paste[J]. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 2022, **71** 1-9.
- [25]Wu Z, Pu C, Yang Q, et al. A Portable MR Sensor for Rapid Discrimination of Ex Vivo Breast Cancerous Tissue in Mice[J]. *IEEE Sensors Journal*, 2022, **22**(23): 22503-22509.
- [26]杨晴. 生物标记物便携式核磁共振检测仪关键技术研究[D]: 东南大学, 2020
- [27]蔡青松. 面向多孔介质检测的超低温低场核磁共振探头的研制[D]: 东南大学, 2021
- [28]Liao G-Z, Chen W-L, Zong F-R, et al. NMR fluid analyzer applying to petroleum industry[J]. *Petroleum Science*, 2021, **18**(1): 54-91.
- [29]Liu B, Bai L, Chi Y, et al. Geochemical characterization and quantitative evaluation of shale oil reservoir by two-dimensional nuclear magnetic resonance and quantitative grain fluorescence on extract: A case study from the Qingshankou Formation in Southern Songliao

- Basin, northeast China[J]. Marine and Petroleum Geology, 2019, **109** 561-573.
- [30]Pijnappel W W F, van den Boogaart A, de Beer R, et al. SVD-based quantification of magnetic resonance signals[J]. Journal of Magnetic Resonance (1969), 1992, **97**(1): 122-134.
- [31]Willoughby R A. Solutions of Ill-Posed Problems (A. N. Tikhonov and V. Y. Arsenin)[J]. Siam Review, 1979, **21** 266-267.
- [32]Zhou X, Chen Y, Yang Q, et al. Optimization of Total Polar Compounds Quantification in Frying Oils by Low-field Nuclear Magnetic Resonance[J]. Analytical Sciences, 2019, **35**(12): 1381-1384.
- [33]Khatibi S, Ostadhassan M, Xie Z H, et al. NMR relaxometry a new approach to detect geochemical properties of organic matter in tight shales[J]. Fuel, 2019, **235** 167-177.
- [34]Stenger J , Bielajew C. Comparison of TOBEC-derived total body fat with fat pad weights[J]. Physiology & Behavior, 1995, **57**(2): 319-323.
- [35]Kullberg J, Brandberg J, Angelhed J E, et al. Whole-body adipose tissue analysis: comparison of MRI, CT and dual energy X-ray absorptiometry[J]. Br J Radiol, 2009, **82**(974): 123-130.
- [36]Todt H, Guthausen G, Burk W, et al. Water/moisture and fat analysis by time-domain NMR[J]. Food Chemistry, 2006, **96**(3): 436-440.