专题:磁共振技术

## 编者按:磁共振技术——架起生物医学 与量子信息的创新桥梁

**DOI:** 10.7498/aps.74.070101

CSTR: 32037.14.aps.74.070101

自 20 世纪初量子力学诞生以来,量子力学的第一次革命直接催生了磁共振技术.磁共振技术 能够在物质无损的状态下迅速准确地,并在原子、分子水平上提供物资内部结构和动态信息,是当 代最重要的科学技术手段之一,在物理、化学、生物、医学、材料等诸多领域的研究和应用中正在发 挥不可替代的重要作用.传统磁共振在 20 世纪取得了巨大成就,迄今为止获得多达六次与该技术 直接相关的诺贝尔奖.而今,在以量子信息技术为代表的第二次量子革命的浪潮中,磁共振技术也 正在突破经典物理极限,开启了一个从经典到量子、从宏观到微观的新范式.

受《物理学报》编辑部委托,我们邀请了国内若干活跃在该领域前沿的专家撰稿,合成以短篇 综述为主的专题,较为全面和深入地介绍磁共振技术的最新进展及其跨学科应用.从研究内容上, 可大致分为两类: 一是磁共振成像技术在生物医学从微观机制到精准诊疗方面的最新应用. "超高 场磁共振成像的现状和展望"深入剖析了超高场磁共振成像的技术前沿与未来发展方向,为提升成 像分辨率和临床诊断能力提供了重要启示:"水分子跨细胞膜交换的磁共振测量技术研究进展"聚 焦于细胞膜微循环的磁共振成像技术和生物物理建模,为磁共振测量从宏观水平到微观水平提供了 一个典型案例; "高分辨率磁共振二维扩散成像技术"介绍了各类高分辨率磁共振扩散成像技术的概 念、采集策略与重建方法.二是在量子信息推动下磁共振技术从极限探测到量子操控的发展和创新 应用. 包括: "高压下的色心磁共振和量子传感"聚焦高压极端条件下金刚石氮-空位色心的磁共振研 究,其室温量子传感技术为纳米级磁场成像和单分子检测开辟可能;"固体核磁共振量子控制及其 应用"介绍了固态核磁共振体系中量子操控的基本理论和在量子控制技术、退相干抑制以及量子模 拟等方面的前沿成果:"基于强相互作用核自旋系统的量子传感"首次基于强相互作用的核自旋系 统,实现了三维矢量磁场的精密测量器,为开发超高精度的新型量子传感器开辟了全新的技术路径; "真空封装含 Herriott 多反射腔原子气室及其在原子磁力仪中的应用",研究了用于精密测量的原子 器件中含多反射腔原子气室的标准化制备方法,以及可拓展的应用;"近零场磁共振与超极化技术" 综述了该领域的前沿研究进展.

这些文章不仅反映了磁共振在理论与技术上的突破,也凸显了其在生物医学诊断、量子计算与 传感等前沿交叉领域的深远影响.我们希望本专题能为学术界和产业界提供启发,助力磁共振技术 迈向更广阔的未来.

> (客座编辑:叶朝辉 中国科学院精密测量科学与技术创新研究院; 彭新华 中国科学技术大学; 高家红 北京大学)

SPECIAL TOPIC—Technology of magnetic resonance

# Preface to the special topic: Technology of magnetic resonance

**DOI:** 10.7498/aps.74.070101

CSTR: 32037.14.aps.74.070101

专题:磁共振技术

## 固态核磁共振量子控制及其应用\*

赵立强<sup>1)2)#</sup>李宇晨<sup>1)2)#</sup>尹浩川<sup>1)2)3)</sup>张晟昱<sup>1)2)3)</sup> 吴泽<sup>1)2)4)†</sup>彭新华<sup>1)2)3)‡</sup>

1) (中国科学技术大学近代物理系,中国科学院微观磁共振重点实验室,合肥 230026)

2) (中国科学技术大学,中国科学院量子信息与量子科技创新研究院,合肥 230026)

3) (合肥国家实验室, 合肥 230088)

4) (香港中文大学物理系,香港 999077)

(2024年12月11日收到; 2025年2月13日收到修改稿)

作为一种物质表征的重要技术手段,固态核磁共振已经在物理学、材料科学、化学、生物学等多个学科 领域得到广泛的应用.近年来,得益于固态核磁共振体系中丰富的多体相互作用和多样的脉冲控制手段,该 技术逐渐在前沿的量子科技中展现出重要的研究价值和应用潜力.本文系统性地介绍了固态核磁共振体系 的研究对象和理论基础,包括该系统中重要的核自旋相互作用机理及其哈密顿量形式,列举了动力学解耦、 魔角旋转等典型的固态核自旋动力学调控手段.此外,我们重点展示了近年来在固态核磁共振量子控制方面 取得的前沿进展,包括核自旋极化增强技术、弗洛凯哈密顿量的调控技术等.最后,我们结合一些重要的研究 工作阐述了固态核磁共振量子控制技术在量子模拟领域中的应用.

关键词:固态核磁共振,量子控制,核自旋相互作用,量子模拟 PACS: 74.25.nj, 33.25.+k, 76.60.-k, 03.67.Lx CSTR: 32037.14.aps.74.20241709

**DOI:** 10.7498/aps.74.20241709

1 引 言

自从 Isidor Rabi 于 1939 年发现核磁共振现 象至今,以核磁共振为基础的波谱和成像技术在材 料、化学、生物等领域取得了广泛应用,孕育了多 个诺贝尔奖成果. 20 世纪 90 年代, Lloyd<sup>[1]</sup>和 Di-Vincenzo<sup>[2]</sup>先后提出将核自旋用于量子计算. 得益 于核自旋的长相干时间以及强大的射频脉冲操控 核自旋的能力,核磁共振平台特别是液态核磁共振 平台成为最早演示量子计算的先驱平台之一<sup>[3-5]</sup>. 其中丰富的脉冲量子控制技术的发展<sup>[6-8]</sup>也为其他 新兴量子计算和量子模拟平台提供了宝贵的技术 经验<sup>[9-13]</sup>. 然而由于分子间磁偶极相互作用在分子 的随机热运动 (翻转和扩散)下的时间平均为零, 液态核自旋体系只能基于分子内的核自旋构建小 规模的量子计算机或量子模拟器<sup>[14-16]</sup>. 相比之下, 固态核自旋体系由于晶格的束缚, 热运动无法消除 分子间的磁偶极相互作用, 这使得固态核自旋之 间能够建立长程的量子关联<sup>[17]</sup>. 基于这一重要的

<sup>\*</sup> 科技创新 2030-"量子通信与量子计算机"重大项目 (批准号: 2021ZD0303205)、国家自然科学基金 (批准号: 12261160569)、 国家自然科学基金/香港研资局合作研究计划 (批准号: CUHK401/22)、新基石科学基金、中国博士后科学基金 (批准号: 2023M733416) 和中央高校基本科研业务费专项资金 (批准号: WK2030000084)资助的课题.

<sup>#</sup> 同等贡献作者.

<sup>†</sup> 通信作者. E-mail: wuze@ustc.edu.cn

<sup>‡</sup> 通信作者. E-mail: xhpeng@ustc.edu.cn

<sup>© 2025</sup> 中国物理学会 Chinese Physical Society

特性,固态核自旋体系在量子多体物理模拟、量子 增强的精密测量方面展现出重要的潜力和研究价 值<sup>[18-27]</sup>.近十多年来,利用固态核自旋体系,国际 研究组相继发现和揭示了量子多体物理中多个 重要的现象和机制.例如离散时间晶体<sup>[21,26]</sup>、多 体局域化<sup>[20]</sup>、信息输运和弥散<sup>[19,23,25,28-31]</sup>、量子热 化<sup>[22,24]</sup>、非平衡动力学普适性<sup>[25,27]</sup>等.

同大多数可扩展的量子体系一样,固态核磁共 振也一直追求更完备和更精密的控制能力. 当前在 固态核磁共振中广泛应用的控制手段包括动力学 解耦、魔角旋转、交叉极化、动态核极化等[32-39].这 些控制技术帮助固态核磁共振体系实现了更高的 核自旋极化度、更灵活的动力学调控以及更高分辨 率的谱线探测. 随着前沿量子技术的发展, 如何利 用量子纠缠态、量子压缩态等重要的量子资源实现 多个方向的量子优势成为了前沿量子技术中的关 键科学问题[40-42]. 作为有望实现这一科学目标的 重要量子体系之一,固态核磁共振领域需要发展更 为强大的量子调控技术,例如多体自旋纠缠/关联 态的制备、量子多体哈密顿量的调控和层析、固态 核自旋的超极化、固态核自旋压缩态的制备等. 令 人期待的是,伴随着量子调控能力的每一次突破, 会有更多的非平庸的量子多体物理现象和机理如 雨后春笋般涌现出来. 这方面的前沿研究近几年逐 渐成为国际热点.

本文围绕固态核磁共振量子控制及其应用这 一主题,系统介绍了固态核磁共振量子控制的研究 对象和理论基础,包括固态核磁共振研究的基本量 子模型、体系中不同的相互作用及其哈密顿量、弛 豫机制、射频脉冲控制原理以及一些重要的脉冲序 列等.此外,重点介绍了近年来在固态核磁共振量 子控制取得的前沿进展,包括核自旋极化技术、弗 洛凯哈密顿量调控技术、自旋多体量子态层析技术 等.最后,结合一些重要的研究进展,阐述了固态 核磁共振量子控制技术在量子模拟领域中的应用.

2 固态核自旋的相互作用机理

宏观的核磁共振样品中包含了大量的电子和 原子核.原则上整个样品的系统演化由以下含时薛 定谔方程描述:

$$\dot{\psi}_{\text{full}} \rangle = -\frac{\mathrm{i}}{\hbar} \hat{H}_{\text{full}} |\psi_{\text{full}} \rangle \,.$$
 (1)

式中整体哈密度量 Ĥ<sub>full</sub> 包含了所有电子、原子核以 及电磁场之间的相互作用. 尽管 (1) 式是完备的, 但实际上无法研究这么复杂的动力学方程. 为了简 化问题, 在核磁共振系统中, 只考虑核自旋部分, 而电子的影响则以平均的效应包含在核自旋哈密 顿量里. 这便是所谓的自旋哈密顿量假设. 因此有:

$$|\dot{\psi}_{\rm NMR}\rangle \simeq -\frac{{\rm i}}{\hbar}\hat{H}_{\rm NMR} |\psi_{\rm NMR}\rangle$$
 (2)

自旋哈密顿量 Ĥ<sub>NMR</sub> 按来源可以分为外部和内部相 互作用.

## 2.1 外部相互作用

外部相互作用包括核自旋与静磁场、射频场等 来自于样品以外的电磁场之间的相互作用. 当样品 分子中核自旋的量子数不为0时,在外加的静磁场  $B_0$  (一般约定沿 z方向) 作用下, 原子核的自旋能 级发生塞曼劈裂. 塞曼相互作用的哈密顿量为  $\hat{H}_{Z} = -\sum_{j} \hbar \gamma_{j} B_{0} \hat{I}_{z}^{j}$ ,其中  $\gamma_{j}$ 为第 j个核的旋磁 比,  $\omega_0 = -\gamma_i B_0$  表示塞曼劈裂的强度, 也称为拉莫 尔频率. 在强度为几个特斯拉的静磁场中, 核自旋 的拉莫尔频率处于射频波段. 一般在垂直于静磁场 方向施加射频场对核自旋体系进行调控.如果射频 场的振荡频率 wrf 接近某同位素原子核的拉莫尔频 率, 即 $\omega_{rf} \approx \omega_0$ , 那么射频辐照范围内属于该同位 素的所有核自旋都将被共振激发.因此,固态核磁 共振原则上无法对核自旋进行局域操控,从而无法 发展基于逻辑门的通用量子计算. 记集体自旋算符 为 $\hat{O}_{\alpha} = \sum_{i} \hat{I}^{i}_{\alpha} (\alpha = x, y, z),$ 同种核自旋的射频场 哈密顿量为[6]

 $\hat{H}_{rf} = \hbar\omega_1 [\cos(\omega_{rf}t + \phi)\hat{O}_x + \sin(\omega_{rf}t + \phi)\hat{O}_y].$  (3) 其中  $\phi$  为射频脉冲的相位,  $\omega_1$  正比于射频场的强 度, 称为拉比频率. 在固态核磁共振谱仪中 $\omega_1$  可达 到几百 kHz 的量级. 我们通常在绕 z 轴以 $\omega_{rf}$ 旋转 的旋转坐标系中考虑核自旋系统的演化. 旋转坐标 系和实验室坐标系的量子态的变换规则为

$$\left|\psi\right\rangle^{\text{rot}} = \exp(\mathrm{i}\omega_{\text{rf}}t\hat{O}_z)\left|\psi\right\rangle. \tag{4}$$

射频场哈密顿量的变换规则为

$$\hat{H}_{\rm rf}^{\rm rot} = \exp(\mathrm{i}\omega_{\rm rf}t\hat{O}_z)\hat{H}_{\rm rf}\exp(-\mathrm{i}\omega_{\rm rf}t\hat{O}_z).$$
(5)

于是有:

$$\hat{H}_{\rm rf}^{\rm rot} = \hbar \omega_1 [\hat{O}_x \cos \phi + \hat{O}_y \sin \phi]. \tag{6}$$

在实验中, 通过调节相位  $\phi$ , 可以设置转轴方向, 我 们一般设置相位为0,  $\pi/2$ ,  $\pi$ ,  $3\pi/2$ , 分别对应于 $\hat{x}$ ,  $\hat{y}$ ,  $-\hat{x}$ ,  $-\hat{y}$ 方向. 通过改变脉冲宽度  $t_w$ , 可以改变 旋转的角度, 称为章动角, 我们常用的是  $\pi/2$  或者  $\pi$ 章动角度的脉冲. 在射频脉冲作用完成后, 核自 旋会继续在静磁场下作拉莫尔进动, 在横向的探测 线圈内产生自由感应衰减 (free induction decay, FID) 信号, 信号强度反映了横向磁化矢量的大小. 对 FID 作傅里叶变换得到的频谱可以反映内部相 互作用信息.

## 2.2 内部相互作用

除静磁场和射频场外,样品内部的相互作用同 样会对核自旋的状态产生影响. 这些内部相互作用 一般被称为局域场,其通常来源于如下几类机制: 核自旋周围电子对核产生的化学屏蔽作用、核自旋 之间的偶极相互作用,以及高自旋样品中的电四极 矩相互作用. 通常情况下, 外加静磁场 B<sub>0</sub> 远大于 样品内部产生的局域场.考虑久期近似[43-45] 后.大 多数和塞曼相互作用不对易的内部相互作用对自 旋态的长时累积影响可以忽略不计,而只保留和寒 曼相互作用对易的哈密顿量成分.这些保留的相互 作用一般包括同寒曼场平行的纵向分量,其会改变 核自旋的共振频率;此外还包括同核偶极相互作用 中的自旋交换 (flip-flop) 相互作用, 其可以将塞曼 相互作用下简并的自旋能级混合.局域场 Bloc 与核 自旋Î相互作用的哈密顿量可以统一表示为如下 形式:

$$\hat{H}_{\text{loc}} = -\gamma \hbar \hat{I} \cdot \boldsymbol{B}_{\text{loc}}.$$
(7)

将局域场 Bloc 表示为张量的形式:

$$\boldsymbol{B}_{\text{loc}} = \boldsymbol{A}_{\text{loc}} \cdot \boldsymbol{J}, \qquad (8)$$

其中 A<sub>loc</sub> 表示耦合张量, J 表示局域场 B<sub>loc</sub> 的最终 来源,例如化学屏蔽作用中的外加静磁场 B<sub>0</sub>,偶 极相互作用中的其他核自旋等.接下来分别具体阐 述固态核磁共振中重要的相互作用机理.

## 2.2.1 化学位移

在样品内,各个核感受到的周围电子云环境是 有差别的.外加静磁场诱导的核周围电子分布的改 变及其运动会产生局域磁场,对核自旋起到一定的 屏蔽作用.这个屏蔽场会改变核的共振频率,称为 化学位移<sup>[46,47]</sup>.化学位移由电子的抗磁性和顺磁性 共同贡献. 在固体中, 其具有各向异性. 在实验室 坐标系下外磁场  $B_0 = (0, 0, B_0)$ . 描述核自旋  $\hat{I} = (\hat{I}_x, \hat{I}_y, \hat{I}_z)$ 的化学位移的哈密顿量可以写为

$$\hat{H}_{cs} = -\gamma \hbar \hat{I} \cdot \boldsymbol{\sigma} \cdot \boldsymbol{B}_0, \qquad (9)$$

其中σ表示化学位移张量,其一般形式为

$$\boldsymbol{\sigma} = \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} \end{pmatrix}.$$
 (10)

因为核周围的电子分布不是球对称的,该张量依赖 于外磁场 **B**<sub>0</sub> 中分子的取向.理论上可以选择某一 方向的坐标系,使得屏蔽张量对角化,我们将这一 坐标系称为主轴坐标系,此时屏蔽张量写为

$$\sigma^{\text{PAF}} = \begin{pmatrix} \sigma_{xx}^{\text{PAF}} & 0 & 0\\ 0 & \sigma_{yy}^{\text{PAF}} & 0\\ 0 & 0 & \sigma_{zz}^{\text{PAF}} \end{pmatrix}.$$
 (11)

对角化后的3个对角元被称为屏蔽张量的3个主 值分量. 主轴坐标系的取向由核自旋周围的电子云 结构决定,相对于分子结构是固定的.可以将屏蔽 张量描绘为一个固定在分子内的椭球体,以其原子 核为中心. 椭球体的长轴与张量的主轴 (一般约定 为 zPAF 轴) 重合, 椭球体各主轴的长度与该主轴相 关的张量主值分量成比例. 如果分子取向发生变 化,那么实验室坐标系下屏蔽张量的取向也会发生 变化. 一般情况下 x和 y方向不对称, 但如果分子 围绕某个轴线快速旋转,其旋转平均的结果使得 其 z方向主轴往往与旋转轴重合, 而 x和 y方向则 变为互相对称,于是这种情况下有 $\sigma_{xx}^{PAF} = \sigma_{yy}^{PAF} \neq$  $\sigma_{zz}^{\text{PAF}}$ .由于屏蔽场的强度一般远小于外部静磁场, 因此在久期近似下只有外磁场 $B_0$ 方向的分量 $\sigma_{zz}$ 起作用, 化学位移的哈密顿量可以写为  $\hat{H}_{cs} \approx$  $-\gamma \hbar \hat{I}_z \sigma_{zz} B_0$ . 不同核自旋的化学环境不同,导致其 对应的σzz 也不同,因此样品中所有核自旋的化学 位移哈密顿量写为

$$\hat{H}_{\rm CS} = -\hbar B_0 \sum_i \gamma_i \sigma^i_{zz} \hat{I}^z_i.$$
 (12)

其中 i 为自旋指标.

## 2.2.2 偶极-偶极相互作用

每个核自旋具有的磁矩之间会通过空间产生 相互作用,我们把这种相互作用叫做偶极-偶极相 互作用.偶极相互作用是固态核自旋 1/2 体系中的 主要相互作用.在经典图像中,相距为 r 的两个磁 偶极子 $\mu_1$ 和 $\mu_2$ 的相互作用能量为

$$U = \frac{\mu_0}{4\pi} \left[ \frac{\mu_1 \cdot \mu_2}{r^3} - 3 \frac{(\mu_1 \cdot r)(\mu_2 \cdot r)}{r^5} \right].$$
 (13)

其中r为点近似下两个磁偶极子之间的相对位矢. 量子力学中,核自旋的磁矩算符可以写为 $\hat{\mu} = \gamma \hbar \hat{I}$ , 代入经典相互作用能量的表达式中得到自旋 $\hat{I}$ 和  $\hat{S}$ 的偶极相互作用哈密顿量为

$$\hat{H}_{\rm D} = \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right) \gamma_I \gamma_S \hbar^2 \left[\frac{\hat{\boldsymbol{I}} \cdot \hat{\boldsymbol{S}}}{r^3} - 3\frac{(\hat{\boldsymbol{I}} \cdot \boldsymbol{r})(\hat{\boldsymbol{S}} \cdot \boldsymbol{r})}{r^5}\right].$$
(14)

其中, μ<sub>0</sub>是真空磁导率, γ<sub>I</sub>和 γ<sub>S</sub>是两自旋的旋磁 比. 在球坐标下展开整理得到:

$$\hat{H}_{\rm D} = \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right) \frac{\gamma_I \gamma_S \hbar^2}{r^3} [\hat{A} + \hat{B} + \hat{C} + \hat{D} + \hat{E} + \hat{F}], (15)$$

其中,

$$\begin{split} \hat{A} &= \hat{I}_{z}\hat{S}_{z}(1 - 3\cos^{2}\theta), \\ \hat{B} &= -\frac{1}{4}(\hat{I}_{+}\hat{S}_{-} + \hat{I}_{-}\hat{S}_{+})(1 - 3\cos^{2}\theta), \\ \hat{C} &= -\frac{3}{2}(\hat{I}_{z}\hat{S}_{+} + \hat{I}_{+}\hat{S}_{z})\sin\theta\cos\theta e^{-i\phi}, \\ \hat{D} &= -\frac{3}{2}(\hat{I}_{z}S_{-} + \hat{I}_{-}\hat{S}_{z})\sin\theta\cos\theta e^{i\phi}, \\ \hat{E} &= -\frac{3}{4}(\hat{I}_{+}\hat{S}_{+})\sin^{2}\theta e^{-2i\phi}, \\ \hat{F} &= -\frac{3}{4}(\hat{I}_{-}\hat{S}_{-})\sin^{2}\theta e^{2i\phi}. \end{split}$$
(16)

式中,  $\hat{I}_{+}\hat{S}_{+}$ ,  $\hat{I}_{-}\hat{S}_{-}$ 表示升降算符, 如前所述, 在强 磁场下考虑久期近似, 可以只保留上述 6 项中与塞 曼相互作用  $\hat{H}_{Z} = -\hbar\gamma_{I}B_{0}\hat{I}_{z} - \hbar\gamma_{S}B_{0}\hat{S}_{z}$  对易的项. 对于  $\hat{I}$ 和 $\hat{S}$ 属于同一种核自旋的情形, 二者的塞曼 能级劈裂相匹配 ( $\gamma_{I}B_{0} = \gamma_{S}B_{0}$ ), 因此同核偶极相 互作用的久期项不仅包含 $\hat{A}$ 项代表的平行于静磁 场的成分, 也包含 $\hat{B}$ 项代表的 flip-flop 项, 因为该 项不改变塞曼能量. 同核偶极哈密顿量的久期形 式为

$$\hat{H}_{\rm D}^{\rm homo} = \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right) \frac{\gamma_I \gamma_S \hbar^2}{r^3} (1 - 3\cos^2\theta) \Big[ \hat{I}_z \hat{S}_z - \frac{1}{2} (\hat{I}_x \hat{S}_x + \hat{I}_y \hat{S}_y) \Big].$$
(17)

而对于异核耦合的情形,两个自旋的拉莫尔频 率相差很远,因此 flip-flop 项无法保持塞曼能量守 恒.故异核偶极相互作用的久期项仅由 Â项贡献, 形式为

$$\hat{H}_{\rm D}^{\rm hetero} = \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right) \frac{\gamma_I \gamma_S \hbar^2}{r^3} (1 - 3\cos^2\theta) \hat{I}_z \hat{S}_z.$$
(18)

在液态样品中,分子的无规则快速翻转和扩散运动 导致任意两个核自旋的相对位矢对全空间进行取 向平均,使得偶极相互作用在时间平均意义上为 零( $\overline{3\cos^2\theta-1}=0$ ).而在固体中,分子运动受到 很大的限制,因此偶极相互作用得以保留而具有显 著作用.固态样品包含大量的核自旋,我们更多是 利用同核 (如<sup>1</sup>H核,<sup>19</sup>F核) 耦合网络去研究一些 量子多体物理问题.由于涉及到多个同类核自旋的 相互作用,我们用携带不同上标的算符  $\hat{I}^i_{x/y/z}$ 来表 示不同的核自旋,其中 *i* 为自旋指标.整个样品的 同核偶极相互作用哈密顿量为

$$\hat{H}_{\rm D}^{(z)} = \sum_{i < j} J_{ij} \left[ 2\hat{I}_z^i \hat{I}_z^j - \hat{I}_x^i \hat{I}_x^j - \hat{I}_y^i \hat{I}_y^j \right], \qquad (19)$$

其中耦合系数:

$$J_{ij} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\gamma_i \gamma_j \hbar^2}{2r^3} (1 - 3\cos^2 \theta_{ij}).$$
(20)

不同样品可能具有不同的晶体结构和核自旋 排布,因此其偶极耦合网络也各有不同.这里介绍 两种在固态核磁共振量子控制中常用的样品:金刚 烷和氟磷灰石,分别对应于三维和一维耦合网络. 金刚烷的分子式为C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>,其化学结构如图 1(a) 所示.在室温下,其为面心立方结构,所有分子的 <sup>1</sup>H核自旋构成了三维偶极耦合网络(同核耦合导 致的共振线展宽为 12.5 kHz 左右). 热运动导致接 近球形的金刚烷分子在其晶格位置上作无规律翻 滚运动(关联时间 10<sup>-11</sup> s<sup>[48]</sup>),使得分子内偶极相 互作用在时间平均的意义下为零,而仅保留分子间 偶极相互作用.基于该样品,国际上开展了固态核 自旋量子寄存器的退相干以及退相干导致的局域



图 1 (a) 金刚烷样品分子示意图; (b) 氟磷灰石样品原子 排布示意图

Fig. 1. (a) Schematic diagram of adamantane molecule; (b) schematic diagram of the atomic configuration of a fluoroapatite sample. 化现象研究<sup>[17,19,29,49-54]</sup>;近年来,利用该样品哈密顿量开展了量子多体系统的算符增长和混沌动力学<sup>[23,55,56]</sup>,以及随机相互作用自旋模型的非平衡动力学中普适性的量子模拟研究<sup>[27]</sup>.

氟磷灰石样品为六方晶格结构 (分子式 Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>F),其<sup>19</sup>F核自旋 (I = 1/2)沿晶格 c 主 轴排布,形成很多条一维链 (图 1(b)).每个<sup>19</sup>F周围 有 3 个 <sup>31</sup>P核自旋,而 Ca 和 O 的主要同位素不具 有核自旋.最近邻核自旋间的最大耦合强度为:  $J_{FF} =$ -5.21 kHz,  $J_{PP} = 0.191$  kHz,  $J_{FP} = 0.97$  kHz.当外 磁场平行于晶格 c 主轴方向时,<sup>19</sup>F核自旋链之间 的相互作用比同链上的相互作用弱 40 倍左右,因此 可以很好地近似成一个准一维自旋模型<sup>[57-59]</sup>.该 样品曾被用来研究量子线上的自旋输运问题<sup>[28,30,60]</sup>; 近年来,基于该样品开展了量子多体系统的热化动 力学的量子模拟研究<sup>[20,22,24,25]</sup>.

#### 2.2.3 电四极矩相互作用

核自旋 I > 1/2的核具有电四极矩 eQ,其中 e 是质子电荷.电四极矩作为一类非线性相互作用, 在一些前沿研究中可以用来抑制核自旋之间的角 动量交换<sup>[61]</sup>,以及产生自旋压缩<sup>[62]</sup>、自振荡时间晶 体<sup>[63]</sup>等重要的物理现象.核电四极矩与核自旋所 处的化学环境无关.核电四极矩会与核所处位置的 电场梯度发生相互作用,形式为

$$\hat{H}_{\rm Q} = \frac{eQ}{6I(2I-1)\hbar} \hat{I} \cdot \hat{V} \cdot \hat{I}.$$
 (21)

其中 $\hat{V}$ 为二阶无迹张量 ( $V_{xx} + V_{yy} + V_{zz} = 0$ ),表示核自旋所处位置的电场梯度.特别地,如果核自旋位点具有立方对称性,则有 $V_{xx} = V_{yy} = V_{zz} = 0$ ,不具有电场梯度.这时通过引入应力造成晶格扭曲,可以引入电四极矩相互作用.在电场梯度张量的主轴坐标系 ( $x^{PAF}, y^{PAF}, z^{PAF}$ )下, $\hat{V}$ 的非对角元为零,这时电四极矩相互作用哈密顿量可以写为<sup>[44]</sup>

$$\hat{H}_{Q} = \frac{eQ}{4I(2I-1)} \Big[ V_{zz}^{PAF} (3\hat{I}_{z^{PAF}}^{2} - I(I+1)\hat{1}) \\ + (V_{xx}^{PAF} - V_{yy}^{PAF}) (\hat{I}_{x^{PAF}}^{2} - \hat{I}_{y^{PAF}}^{2}) \Big].$$
(22)

可定义电四极矩耦合常数:

$$u_{\rm Q} = \frac{eQV_{zz}^{\rm PAF}}{\hbar}.$$
 (23)

如果 $\omega_Q$ 远小于磁塞曼相互作用强度 $\omega_0 = \gamma B_0$ ,则可以对电四极矩相互作用进行久期近似,其主要效

应是对塞曼能级进行修正. 久期近似下的电四极矩 相互作用哈密顿量为

$$\hat{H}_{Q}^{sec} = \frac{eQV_{zz}}{4I(2I-1)} \left[ 3\hat{I}_{z}^{2} - I(I+1)\hat{1} \right]$$
$$= \frac{eQV_{zz}^{PAF}}{8I(2I-1)} \left( 3\cos^{2}\theta - 1 + \eta\sin^{2}\theta\cos2\phi \right)$$
$$\times \left[ 3\hat{I}_{z}^{2} - I(I+1)\hat{1} \right].$$
(24)

其中, $\theta$ 和 $\phi$ 为 $\hat{z}$ 方向外磁场在电场梯度主轴坐标 系中的方位角.具体来说, $\theta$ 表示外磁场和 $V_{zz}$ 主轴 的夹角, $\phi$ 表示外磁场在 $V_{xx}$ - $V_{yy}$ 主轴平面上的投 影与 $V_{xx}$ 主轴的夹角.

## 2.3 弛豫过程动力学

弛豫是系统通过和环境热库的相互作用,恢复 到热平衡态的过程. 根据系统范围选取的不同. 环 境热库的作用可由电子、晶格或系统以外的核自旋 贡献. 描述弛豫过程需要用到开放量子系统理论. 系统和环境耦合的普遍形式为 $\sum h_{\alpha}\hat{S}_{\alpha}(t)\hat{B}_{\alpha}(t)$ , 其中 $\hat{S}_{\alpha}$ ,  $\hat{B}_{\alpha}$ 分别为系统算符和环境算符,  $h_{\alpha}$ 表示 耦合强度,在最基础的弛豫理论中,通常假设系统 与环境之间的耦合足够弱,以及环境的动力学远快 于系统的演化,这两个假设分别称为弱耦合近似和 马尔可夫近似. 在满足上述假设的情况下, 开放量 子系统的演化可以由 Redfield 方程或者 Lindblad 方程描述<sup>[64]</sup>. 该基础弛豫理论可以描述液态核自 旋体系中的弛豫过程[65]. 但是, 在固态核自旋体系 中,某些开放量子系统的动力学过程可能不符合上 述假设. 例如, 在交叉极化过程中, 丰核自旋热库 和系统自旋的耦合与系统内部耦合的强度相当. 这 时,需要发展更完善的理论手段来解决固态核自旋 体系中的开放系统动力学问题.近年来,已经有理 论提出利用环境算符 $\hat{B}_{\alpha}(t)$ 的所有时序关联信息可 以完备构建系统的开放动力学演化方程[66-68].并 且,已经有实验工作原理性演示了可以提取任意阶 时序关联的方案[67-70].

## 3 量子态极化增强技术

### 3.1 热平衡态与热极化

固态核自旋系综的量子态由密度矩阵描述.由 于环境热库带来的弛豫效应,在施加操控之前,系 统的初始量子态一般为晶格温度 T下的热平衡态. 通常情况下, 塞曼场相互作用远大于样品内部局域 场相互作用. 考虑同核情形, 热平衡态的密度矩阵 可以写为

$$\hat{\rho}_0 = \frac{\mathrm{e}^{-\beta\hbar\omega_0\hat{O}_z}}{\mathrm{Tr}(\mathrm{e}^{-\beta\hbar\omega_0\hat{O}_z})} = \frac{\hat{1} + \epsilon\hat{O}_z}{2^N} + O(\epsilon^2), \qquad (25)$$

其中,  $\omega_0$  为塞曼劈裂强度,  $\hat{O}_z = \sum_j \hat{I}_z^j$  为集体自 旋算符,  $\beta = 1/(k_BT)$  为倒逆自旋温度 ( $k_B$  为玻尔 兹曼常数). 我们采用 O(x) 表示和 x 同一量级的项, 室温下  $\epsilon = -\beta\hbar\omega_0$  在  $10^{-5}$  量级,所以该态为高度 混态.

系统极化度与量子效应息息相关,体系极化度 太低,体系将无法产生量子纠缠<sup>[71]</sup>.因此在核磁共 振体系中,提高核自旋体系的极化度对量子信息应 用具有重要意义.如果单纯依靠核自旋的热平衡带 来的极化,提高核自旋极化度需要进一步增强磁场 或者降低样品温度,但都非常困难且提升有限.故 另一个更好的思路是通过极化转移,即通过相互作 用将极化从某一类自旋转移到另一类自旋上.目前 主要的极化转移手段是交叉极化 (cross polarization, CP) 技术和动态核极化 (dynamic nuclear polarization, DNP) 技术.

## 3.2 交叉极化技术

交叉极化技术已广泛应用于固态核磁共振,这种方法通过射频脉冲控制手段将有着较高旋磁比的丰核 (如<sup>1</sup>H)上的极化转移到较低旋磁比的稀核 (如<sup>13</sup>C和<sup>15</sup>N)上,进而提高稀核的灵敏度,提升倍数上限为二者旋磁比之比.目前,Hartmann-Hahn 交叉极化 (HHCP)<sup>[37,72-75]</sup>是固态核磁共振中最常用的交叉极化方案,其他方案还有偶极序交叉极化 (dipolar-order CP, DOCP)<sup>[76,77]</sup> 以及绝热退磁交叉极化 (adiabatic demagnetization CP, ADCP)<sup>[38,78,79]</sup>等.接下来分别介绍.

HHCP 的脉冲序列如图 2(a) 所示. 首先丰核 自旋 *I* 在静磁场  $B_0$  中极化, 然后被 -y 方向的 90°脉冲打到 -x 方向; 接着通过连续作用的射频场 照射, 丰核自旋极化被锁定在 x 轴方向. 此时, 稀 核自旋 *S* 同样被自旋锁定, *I* 和 *S* 的自旋都处在双 旋转框架中. 当照射它们的射频场满足能量匹配条 件:  $\omega_{1I} = \omega_{1S}$ , 即 Hartmann-Hahn 匹配条件时, 丰核与稀核间就会发生极化转移<sup>[37]</sup>. 在过去的几 十年中,研究人员提出了许多谱学方法来拓宽匹配条件以提高 CP 效率<sup>[80-85]</sup>.



图 2 交叉极化的脉冲序列图<sup>[38]</sup> (a) HHCP; (b) DOCP; (c) ADCP; (d) AD/DO-CP

Fig. 2. Pulse sequences of cross polarization<sup>[38]</sup>: (a) HHCP; (b) DOCP; (c) ADCP; (d) AD/DO-CP.

DOCP 的脉冲序列如图 2(b) 所示. 丰核自旋 *I* 通过绝热退磁过程,由塞曼序态转变为偶极序态,再将射频脉冲应用于稀核自旋 *S*,使旋转坐标系中 *S* 自旋与偶极序态之间发生热接触来达到极化转移的目的.由于不存在 HHCP 中的匹配条件,DOCP 对射频不均匀性不那么敏感,然而局域偶极序高度依赖于自旋系统和实验条件:例如当样品旋转时,局部偶极序很难保持,极化转移就很难发生.

ADCP 的脉冲序列如图 2(c) 所示. 在丰核自旋 *I*绝热退磁的过程中,同时对稀核自旋施 *S*加恒定的射频脉冲,两者发生热接触而进行极化转移. 理论分析表明,ADCP 利用绝热通道可以有效地 实现了从丰核自旋到稀核自旋的极化转移,此外, 在丰核自旋退磁后产生的偶极序态也可以转化为 稀核自旋 (即 AD/DO-CP,如图 2(d) 所示),从而 进一步增强稀核信号灵敏度<sup>[38]</sup>.

#### 3.3 动态核极化技术

交叉极化是利用核与核之间的极化转移来提 升极化度,而相比于核自旋,电子自旋更容易极化. 1953年,Overhauser<sup>[86]</sup>提出通过使材料中未成对 电子的电子顺磁共振跃迁饱和,电子的玻尔兹曼极 化可以转移到相邻的核上,从而显著增大了核的极 化度.这种技术被称为动态核极化<sup>[39,87,88]</sup>.

传统的动态核极化实验通常在低温下进行 (<100 K).为了实现有效的电子-核极化转移,需要 在样品中添加自由基充当极化剂.基本原理是通过 强磁场和低温实现自由基电子较高的热极化度, 然后利用电子-核相互作用实现极化转移.为了驱 动极化转移过程,需要施加处在电子拉莫尔频率 (140 GHz, 5 T)附近的高功率微波.得益于高频高 功率微波源以及各种用作极化剂的自由基和双自 由基的发展,DNP 如今可以在 18.8 T 的磁场下实 现.极化转移有如下 4 种主要机制:Overhauser 效 应、固态效应、交叉效应以及热混合效应.理论上 对核磁共振信号的增强倍数的上限为γ<sub>e</sub>/γ<sub>n</sub>,其中 γ<sub>e</sub>是电子的旋磁比, γ<sub>n</sub>是核的旋磁比.对于<sup>1</sup>H 而 言,增强倍数大约为 660,而对于<sup>13</sup>C 而言,增强倍 数可以达到 2600.因此,相比于交叉极化技术,动 态核极化方法具有很大的优越性.

此外,动态核极化还可以通过光泵浦<sup>[89-93]</sup>、手 性诱导自旋选择<sup>[94]</sup>等手段来实现.动态核极化技 术原则上可以实现接近 100% 的核自旋极化度.

4 多体哈密顿量调控技术

## 4.1 平均哈密顿量理论

通过给样品施加共振频率附近的周期性射频 脉冲序列,可以将自旋哈密顿量在一定范围内进 行改造,已经有工作给出了固态核磁共振系统的自 旋哈密顿量可达集<sup>[95]</sup>.本节将介绍其基本理论思 想,即平均哈密顿量理论 (average Hamiltonian theory)<sup>[96]</sup>以及计算平均哈密顿量的技巧,也就是 翻转坐标系 (toggling frame)<sup>[44]</sup>.

在一般的周期性驱动 (弗洛凯) 调控过程中, 旋转坐标系中总的哈密顿量  $\hat{H}(t) = \hat{H}_{s} + \hat{H}_{ff}(t)$ ,其 中 $\hat{H}_{ff}(t) = h_x(t)\hat{O}_x + h_y(t)\hat{O}_y$ 为由射频脉冲引起的 周期性哈密顿量,满足 $h_x(t) = h_x(t+T)$ 和 $h_y(t) =$  $h_y(t+T)$ .如果我们只在驱动周期 T的整数倍时 刻对系统进行观测,则系统的演化动力学由 $\hat{H}_{F+}$  $\delta\hat{H}(t)$ 描述.其中 $\hat{H}_F$ 是一个不含时的有效哈密顿 量,称为平均哈密顿量或者弗洛凯哈密顿量; $\delta\hat{H}(t)$ 刻画了系统动力学中无法由弗洛凯哈密顿量描 述的部分,它的强度随驱动频率1/T的增大而呈指 数 级 减 小:  $\|\delta\hat{H}(t)\| < \exp[-O(1/T)]^{[97,98]}$ ,其中  $\|\cdots\|$ 表示矩阵的范数. $\hat{H}_F$ 可通过计算弗洛凯-马 格努斯 (Floquet-Magnus) 展开而获得<sup>[96-100]</sup>,前几 项的表达式为<sup>[96,99,100]</sup> (采用自然单位制 $\hbar = 1$ ):

$$\hat{H}_{\rm F}^{(0)} \equiv \frac{1}{T} \int_0^T dt \hat{H}(t), 
\hat{H}_{\rm F}^{(1)} \equiv \frac{-\mathrm{i}}{2T} \int_0^T dt_1 \int_0^{t_1} dt_2 \left[ \hat{H}(t_1), \hat{H}(t_2) \right], 
\hat{H}_{\rm F}^{(2)} \equiv -\frac{1}{6T^2} \int_0^T dt_1 \int_0^{t_1} dt_2 \int_0^{t_2} dt_3 
\times \left\{ \left[ \hat{H}(t_1), [\hat{H}(t_2), \hat{H}(t_3)] \right] 
+ \left[ \hat{H}(t_3), [\hat{H}(t_2), \hat{H}(t_1)] \right] \right\}.$$
(26)

由于弗洛凯-马格努斯展开的高阶项面临收敛性问题,存在最佳截断阶数 $n_*$ ,使得  $\|\delta \hat{H}(t)\|$ 最小<sup>[97,98]</sup>,这样  $\hat{H}_{\rm F} \equiv \sum_{n=0}^{n_*} \hat{H}_{\rm F}^{(n)}$ .

为了较高保真度地实现目标哈密顿量,通常需 要在脉冲序列设计中考虑如下几点:1) $\hat{H}_{F}^{(0)} = \hat{H}_{tar}$ , 即零阶项实现所需的目标哈密顿量;2)通过设置 脉冲的对称性,让 $\hat{H}(t) = \hat{H}(T-t)$ ,可以实现奇数 阶项 $\hat{H}_{F}^{(1,3,5,\cdots)} = 0$ ;3)让脉冲序列形成一个闭环, 即脉冲的演化算符的乘积 $\hat{P}_{n_{p}} \cdots \hat{P}_{2}\hat{P}_{1} = \hat{1}$ ,其中  $n_{p}$ 为一个周期的脉冲个数.这样不仅可以降低脉 冲翻转角误差带来的不利影响,也有利于下文介绍 的在翻转坐标系中的计算.

当射频功率足够高,脉冲宽度可以忽略不计时,脉冲施加期间的演化算符就是一个旋转操作  $\hat{P}_k = \exp(-i\theta_k n_k \cdot \hat{I}),其中 \hat{I} 为自旋算符, n_k 为单$ 位矢量,表示脉冲在旋转坐标系中的施加方向.这时在翻转坐标系中考虑系统的演化更为方便<sup>[44]</sup>.从实验室坐标系到旋转坐标系是进行了一次相互作用绘景变换;而从旋转坐标系到翻转坐标系,实际上是再进行一次含时的相互作用绘景变换.变换算符为

$$\hat{U}_{\rm rf}(t) = \mathcal{T} \exp\left(-i \int_0^t \hat{H}_{\rm rf}(t') \mathrm{d}t'\right) = \hat{P}_{k(t)} \cdots \hat{P}_2 \hat{P}_1,$$
(27)

即一系列离散旋转操作的乘积. 翻转坐标系下的系 统哈密顿量变为 $\hat{H}_{tog}(t) = \hat{U}_{rf}^{\dagger}(t)\hat{H}_{s}\hat{U}_{rf}(t)$ . 演化算符 满足:

$$i\frac{\mathrm{d}U_{\mathrm{tog}}(t)}{\mathrm{d}t} = \hat{H}_{\mathrm{tog}}(t)\hat{U}_{\mathrm{tog}}(t). \tag{28}$$

翻转坐标系和旋转坐标系的态的联系为 $\hat{\rho}_{tog} = \hat{U}_{rf}^{\dagger}(t)\hat{\rho}\hat{U}_{rf}(t)$ .利用弗洛凯-马格努斯展开,翻转坐标系中一个脉冲序列周期的演化算符可以写为

 $\hat{U}_{tog}(T) = e^{-i\bar{H}_{tog}T}$ , 其平均哈密顿量  $\hat{H}_{F}^{tog} = \bar{H}_{tog}^{(0)} + \bar{H}_{tog}^{(1)} + \bar{H}_{tog}^{(2)} + \cdots$ , 则有:

$$\bar{H}_{\text{tog}}^{(0)} \equiv \frac{1}{T} \int_{0}^{T} \hat{H}_{\text{tog}}(t_{1}) dt_{1},$$
  
$$\bar{H}_{\text{tog}}^{(1)} \equiv -\frac{i}{2T} \int_{0}^{T} dt_{2} \int_{0}^{t_{2}} dt_{1} [\hat{H}_{\text{tog}}(t_{2}), \hat{H}_{\text{tog}}(t_{1})],$$
  
$$\vdots \qquad (29)$$

如果脉冲序列满足闭环特征,即 $\hat{U}_{rf}(T) = \hat{P}_{n_p} \cdots$  $\hat{P}_2 \hat{P}_1 = \hat{\mathbf{1}}$ ,则在整数倍周期时刻,翻转坐标系和旋转坐标系重合,两个参考系中的平均哈密顿量和密 度矩阵均等价,有 $\hat{H}_F(nT) = \hat{H}_F^{tog}(nT)$ , $\hat{\rho}_{tog}(nT) =$  $\hat{\rho}(nT)$ ,  $n = 0, 1, 2, 3, \cdots$ .

## 4.2 平均哈密顿量的脉冲调控

脉冲调控的目标是使平均哈密顿量尽可能接 近目标哈密顿量,即 $\hat{H}_{\rm F} \approx \hat{H}_{\rm tar}$ .因此,必须要考虑 哈密顿量在脉冲的作用 (全局旋转)下如何变化. 首先,考虑最一般的旋转-欧拉角 ZYZ转动 (对于 特殊的转动仅需考虑其中特殊的转角即可):  $\hat{R}(\alpha,\beta,\gamma) = e^{-i\hat{O}_z\alpha}e^{-i\hat{O}_y\beta}e^{-i\hat{O}_z\gamma}$ .其中 ( $\alpha,\beta,\gamma$ )为 3个转角, $\hat{O}_n = \sum_i \hat{I}_n^i$ 为集体自旋角动量算符 (n = x, y, z).首先考虑自旋算符在转动下如何变 化,由 Baker-Campbell-Hausdorff (BCH) 公式:

$$e^{\hat{A}}\hat{B}e^{-\hat{A}} = \hat{B} + [\hat{A},\hat{B}] + \frac{1}{2!}[\hat{A},[\hat{A},\hat{B}]] + \cdots,$$
 (30)

可以得到:

$$\begin{split} \hat{R}^{\dagger} \hat{O}_x \hat{R} = & \hat{O}_x [\cos(\alpha) \cos(\beta) \cos(\gamma) - \sin(\alpha) \sin(\beta)] \\ & - \hat{O}_y [\cos(\alpha) \cos(\beta) \sin(\gamma) + \sin(\alpha) \cos(\gamma)] \\ & + \hat{O}_z \cos(\alpha) \sin(\beta), \\ \hat{R}^{\dagger} \hat{O}_y \hat{R} = & - \hat{O}_x [\sin(\alpha) \cos(\beta) \cos(\gamma) + \cos(\alpha) \sin(\gamma)] \\ & + \hat{O}_y [-\sin(\alpha) \cos(\beta) \sin(\gamma) + \cos(\alpha) \cos(\gamma)] \\ & + \hat{O}_z \sin(\alpha) \sin(\beta), \end{split}$$

$$\hat{R}^{\dagger} \hat{O}_z \hat{R} = -\hat{O}_x \sin(\beta) \cos(\gamma) + \hat{O}_y \sin(\beta) \sin(\gamma) + \hat{O}_z \cos(\beta).$$
(31)

这里以同核偶极耦合为例,由3个自旋算符 的变化规则可以得到偶极哈密顿量 (19)  $\hat{H}_{D}^{(z)} =$  $\sum_{i < j} J_{ij}(2\hat{I}_{z}^{i}\hat{I}_{z}^{j} - \hat{I}_{x}^{i}\hat{I}_{x}^{j} - \hat{I}_{y}^{i}\hat{I}_{y}^{j})$ 在转动下的变换规则:

$$\begin{aligned} \hat{R}^{\dagger} \hat{H}_{\mathrm{D}}^{(z)} \hat{R} \\ &= \sum_{i < j} J_{ij} \bigg\{ \frac{3 \cos^{2}(\beta) - 1}{2} [2 \hat{I}_{z}^{i} \hat{I}_{z}^{j} - \hat{I}_{x}^{i} \hat{I}_{x}^{j} - \hat{I}_{y}^{i} \hat{I}_{y}^{j}] \\ &+ \frac{\sin(2\beta) \sin(\gamma)}{2} [\hat{I}_{z}^{i} \hat{I}_{y}^{j} + \hat{I}_{y}^{i} \hat{I}_{z}^{j}] \\ &+ \frac{3 \sin^{2}(\beta) \cos(2\gamma)}{2} [\hat{I}_{x}^{i} \hat{I}_{x}^{j} - \hat{I}_{y}^{i} \hat{I}_{y}^{j}] \\ &- \frac{\sin(2\beta) \cos(\gamma)}{2} [\hat{I}_{z}^{i} \hat{I}_{x}^{j} + \hat{I}_{x}^{i} \hat{I}_{z}^{j}] \\ &- \frac{\sin^{2}(\beta) \sin(2\gamma)}{2} [\hat{I}_{y}^{i} \hat{I}_{x}^{j} + \hat{I}_{x}^{i} \hat{I}_{y}^{j}] \bigg\}. \end{aligned}$$
(32)

下面给出两个代表性脉冲序列的设计思路以及可 以实现的平均哈密顿量.

1) 8 脉冲序列: 核心思路是将脉冲序列设计为[95]

 $\{P_1, \tau_1, \bar{P}_1, P_2, \tau_2, \bar{P}_2, P_3, \tau_3, \bar{P}_3, P_4, \tau_4, \bar{P}_4\},$  (33) 其中  $P_i \bar{P}_i = \hat{\mathbf{1}}$ .为了阐释该脉冲序列的设计原理, 我们以实现目标哈密顿量  $\hat{H}_{tar} = C \sum_{ij} J_{ij} [\hat{I}_z^{i} \hat{I}_y^{j} + \hat{I}_y^{i} \hat{I}_z^{j}] (C 为缩放因子) 为例. 首先考虑等间隔的脉$  $冲序列, 即 <math>\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = \tau_4 = \tau$ .在这一情况下需 要设定脉冲角度  $\{\beta_i, \gamma_i\}, 使得这些角度满足:$ 

$$\sum_{n=1}^{4} \frac{3\cos(\beta_n)^2 - 1}{2} = 0, \quad \sum_{n=1}^{4} \sin(\gamma_n) \neq 0,$$
$$\sum_{n=1}^{4} \cos(\gamma_n) = 0, \quad \sum_{n=1}^{4} e^{i2\gamma_n} = 0.$$
(34)

求解方程得到 $\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \beta_4 = \beta_m \approx 54.74^{\circ}$ (这 个角度在固态核磁共振中被称为"魔角"), $\gamma_1 = \gamma_3 = \frac{\pi}{4}, \gamma_2 = \gamma_4 = \frac{3\pi}{4}$ .这里验算可得,弗洛凯-马格 努斯展开的零阶项为 $\hat{H}_F^{(0)} = \frac{1}{3} \sum_{ij} J_{ij} [\hat{I}_i^z \hat{I}_j^y + \hat{I}_j^i \hat{I}_j^z]$ , 即实现了我们的目标哈密顿量,满足了哈密顿量调 控的要求 1).为了实现要求 2),即消除弗洛凯-马 格努斯展开的奇数阶项 $\hat{H}^{(1,3,5\cdots)}$ ,只需将该 8 脉 冲序列按对称性扩充为 16 脉冲序列.

综上所述,该8脉冲序列的核心是通过设计不同的脉冲角度实现不同的目标哈密顿量 $\hat{H}^{(0)} = C\hat{H}_{tar}$ ,表1给出不同的目标哈密顿量 $\hat{H}_{tar}$ 所需的脉冲角度,以及对应的缩放因子*C*.

2) 16 脉冲序列: 这里作为另一个例子, 介绍一 个由 Suter 等<sup>[20,22-25,101]</sup> 提出的由 16 个脉冲组成的 序列如图 3 所示:

Table 1.       Setup of the Euler angles of 8-pulse sequences for realizing different target Hamiltonians.				
$\hat{H}_{ m tar}$	C	単位(π), n = 1, 2, 3, 4		
$\sum_{i < j} J_{ij} [2\hat{I}_z^i \hat{I}_z^j - \hat{I}_x^i \hat{I}_x^j - \hat{I}_y^i \hat{I}_y^j]$	1	$\beta_n = 1, \gamma_n = (n-1)/2$		
	-0.5	$\beta_n = 1/2, \gamma_n = (n-1)/2$		
$\sum_{i < j} J_{ij} [\hat{I}^i_x \hat{I}^j_x - \hat{I}^i_y \hat{I}^j_y]$	1	$\beta_n = 0.304, \gamma_n = [1 + 4(-1)^n]/4$		
	-1	$\beta_n = 0.304, \gamma_n = [3 + 4(-1)^n]/4$		
$\sum_{i < j} J_{ij} [\hat{I}_z^i \hat{I}_x^j + \hat{I}_x^i \hat{I}_z^j]$	1/3	$\beta_n = 0.304, \gamma_n = [3(-1)^n]/4$		
	-1/3	$\beta_n = 0.304, \gamma_n = (-1)^n/4$		
$\sum_{i < j} J_{ij} [\hat{I}_z^i \hat{I}_y^j + \hat{I}_y^i \hat{I}_z^j]$	1/3	$\beta_n = 0.304, \gamma_n = [2 + (-1)^n]/4$		
	-1/3	$\beta_n = 0.304, \gamma_n = [2 + (-1)^n]/(-4)$		
$\sum_{i < j} J_{ij} [\hat{I}_y^i \hat{I}_x^j + \hat{I}_x^i \hat{I}_y^j]$	1	$\beta_n = 0.304, \gamma_n = [1 + (-1)^n]/2$		
	-1	$\beta_n = 0.304, \gamma_n = [2 + (-1)^n]/2$		





Fig. 3. 16-pulse sequence.

$$\{\tau_{z}, \hat{R}_{x}, \tau_{y}, \hat{R}_{y}, 2\tau_{x}, \hat{R}_{y}, \tau_{y}, \hat{R}_{x}, 2\tau_{z}, \hat{R}_{x}, \tau_{y}, \hat{R}_{y}, 2\tau_{x}, \hat{R}_{y}, \tau_{y}, \hat{R}_{x}, 2\tau_{z}, \hat{R}_{x}^{\dagger}, \tau_{y}, \hat{R}_{y}^{\dagger}, 2\tau_{x}, \hat{R}_{y}^{\dagger}, \tau_{y}, \hat{R}_{x}^{\dagger}, 2\tau_{z}, \hat{R}_{x}^{\dagger}, \tau_{y}, \hat{R}_{y}^{\dagger}, 2\tau_{x}, \hat{R}_{y}^{\dagger}, \tau_{z}\}.$$
 (35)  
其 中  $\hat{R}_{\alpha} = e^{-i\hat{O}_{\alpha}\frac{\pi}{2}}, \tau_{\alpha} = \tau(1+\xi_{\alpha})$  ( $\alpha = x, y, z$ ). 通  
过 4.1 节中介绍的方法给出体系等效的演化算符:

$$U = e^{-i\hat{H}_{D}^{(z)}2\tau_{z}}e^{-i\hat{H}_{D}^{(y)}\tau_{y}}e^{-i\hat{H}_{D}^{(x)}2\tau_{x}}e^{-i\hat{H}_{D}^{(y)}\tau_{y}}$$

$$\times e^{-i\hat{H}_{D}^{(z)}2\tau_{z}}e^{-i\hat{H}_{D}^{(y)}\tau_{y}}e^{-i\hat{H}_{D}^{(x)}2\tau_{x}}e^{-i\hat{H}_{D}^{(y)}\tau_{y}}$$

$$\times e^{-i\hat{H}_{D}^{(z)}2\tau_{z}}e^{-i\hat{H}_{D}^{(y)}\tau_{y}}e^{-i\hat{H}_{D}^{(x)}2\tau_{x}}$$

$$\times e^{-i\hat{H}_{D}^{(y)}\tau_{y}}e^{-i\hat{H}_{D}^{(z)}\tau_{z}}.$$
(36)

其中 $\hat{H}_{D}^{(\alpha)} = \sum_{i < j} J_{ij} (3 \hat{I}_{\alpha}^{i} \hat{I}_{\alpha}^{j} - \hat{I}^{i} \cdot \hat{I}^{j}) (\alpha = x, y, z)$ 为不同方向的偶极哈密顿量.可计算弗洛凯-马格 努斯展开的零阶项为

$$\hat{H}_{\rm F}^{(0)} = \sum_{i < j} J_{ij} (\xi_x \hat{I}_x^i \hat{I}_x^j + \xi_y \hat{I}_y^i \hat{I}_y^j + \xi_z \hat{I}_z^i \hat{I}_z^j).$$
(37)

即, 通过调节脉冲间隔 { $\tau_{\alpha}$ } 可以实现不同构型的 目标哈密顿量 (满足  $\xi_x + \xi_y + \xi_z = 0$ ).

## 4.3 动力学解耦技术

由于系统和环境之间相互作用导致的弛豫效 应,量子系统会发生退相干,如何抑制量子系统的 退相干是量子控制的重要目标之一.动力学解耦 (dynamical decoupling, DD)是保持量子相干性的 最有效的实验手段之一,特别是在仅具有对系统的 操控能力的情况下<sup>[33,52,102-105]</sup>.动力学解耦的核心 思路是利用平均哈密顿量理论构造系统-环境耦合 演化的时间反演. Hahn echo<sup>[106]</sup>是最早也是最简 单的 DD 序列,也称自旋回波.其脉冲序列如下:

$$\{(\pi/2)_x, \ \tau, \ (\pi)_y, \ \tau\}.$$
 (38)

其中,  $(\pi/2)_x$ ,  $(\pi)_y$ 分别表示沿 x方向的  $\pi/2$ 脉冲、 沿 y方向的  $\pi$ 脉冲;  $\tau$ 为回波时间, 期间不施加脉 冲, 让核自旋自由演化. 在翻转坐标系下, 该序列  $\pi$ 脉冲的作用使得第 1 个间隔  $\tau$ 的等效磁场方向 与第 2 个  $\tau$ 的等效磁场方向相反, 因此可以将不含 时的类似于化学位移的项 (如静磁场不均匀性) 带 来的演化抵消. 对于含时的环境 (如异核偶极耦 合等), 可以将回波时间缩短, 这样单个  $\pi$ 脉冲扩充 为一系列短间隔的  $\pi$ 脉冲, 称为 CPMG (CarrPurcell-Meiboom-Gill) 序列<sup>[107,108]</sup>. 研究人员进一步 发展出误差更小, 适用性更广的 DD 序列, 如 PDD (Periodic DD)<sup>[102]</sup>, CDD (Concatenated DD)<sup>[105,109]</sup>, Uhrig DD (UDD)<sup>[110]</sup>等. 动力学解耦方法反过来 也可以用于研究环境的噪声谱<sup>[52]</sup>.

对于同核偶极相互作用,  $\pi$  脉冲无法有效对其 解耦, 因此需要另外一些不同的脉冲序列. 例如 Magic echo 序列, 它由两个不同方向的  $\pi/2$  脉冲和 连续的沿 x 方向的脉冲组成<sup>[111]</sup>, 序列如图 4 所示. 根据平均哈密顿量理论, 该序列实现一个负的偶极 哈密顿量  $-\frac{1}{2}\hat{H}_{D}^{(z)}$ , 因此可以用两倍的时间抵消正 的偶极哈密顿量  $H_{D}^{(z)}$ 带来的演化.





另一个经典的同核解耦序列为 WAHUHA 序 列<sup>[112]</sup>, 如图 5 所示. 在实验室系下哈密顿量一直保 持不变, 而在翻转坐标系下哈密顿量被脉冲序列调 控, 为时间依赖的分段函数. 根据  $H_D^{(x)} + H_D^{(y)} +$  $H_D^{(z)} = 0$ 的性质, 可以得到该序列平均哈密顿量零 阶项为零, 消除了同核偶极耦合.

在固态体系中, 经典同核解耦序列还有 Cory 48<sup>[113]</sup>. 在实际实验中, 脉冲存在一定宽度, 会使得 实际调控得到的平均哈密顿量零阶项相比于理论 值出现偏差. 实验中可以通过调整脉冲之间的间隔 对误差进行修正. 除了这种较为粗糙的修正方法,

研究人员利用深度强化学习方法设计出了对角度 偏差、脉宽等误差有很好鲁棒性的解耦序列[114].

## 4.4 魔角旋转技术

魔角旋转技术是固态核磁共振中常用的提高 谱图分辨率的技术,其是让样品沿一固定轴高速旋 转(数千 Hz 至超过 100 kHz),在时间平均的意义 上(部分)去除化学位移各向异性、偶极-偶极相互 作用、电四极矩相互作用等<sup>[115]</sup>.

以偶极-偶极相互作用为例,两核自旋间的偶 极耦合系数有一依赖于空间取向的因子 (3 cos<sup>2</sup> θ-1),其中 θ 为两自旋连线和静磁场方向的夹角 (如 图 6 所示).这一因子的转动平均为

$$\overline{(3\cos^2\theta - 1)} = \frac{1}{2}(3\cos^2\beta - 1)(3\cos^2\gamma - 1).$$
 (39)

其中 $\gamma$ 为两自旋连线与旋转轴的夹角,  $\beta$  为转轴与 静磁场的夹角.显然只需令 $\beta = 54.74^{\circ}$  (魔角)即可 满足 $3\cos^{2}\beta - 1 = 0$ ,从而消除偶极相互作用.

魔角旋转技术不仅可以用于消除某些相互作用,也可以结合射频脉冲序列恢复一些相互作用的影响,丰富体系哈密顿量的调控手段.不同于静态情形,在魔角旋转的情况下,相互作用系数 C<sub>ij</sub> 会随时间发生改变:

$$C_{ij}(t) = d_{ij} \left[ -\frac{1}{\sqrt{2}} \sin 2\beta \cos(2\pi\omega_{\rm R}t + \gamma) + \frac{1}{2} \sin^2\beta \cos(4\pi\omega_{\rm R}t + 2\gamma) \right].$$
(40)

其中 $d_{ij} = \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right) \frac{\gamma_i \gamma_j \hbar^2}{r_{ij}^3}$ ,  $\omega_R$ 为魔角旋转速率 (单位: Hz). 一个简单的魔角旋转条件下的偶极恢复 (dipolar recovery at the magic angle, DRAMA) 序列<sup>[44]</sup> 如图 7 所示, 其在每一个魔角旋转周期  $\tau_R = 1/\omega_R$ 施加了两个相位相反的 90°脉冲. 该序列实现的平



图 5 WAHUHA 序列<sup>[112]</sup> Fig. 5. WAHUHA sequence<sup>[112]</sup>.

均哈密顿量为

$$\hat{H}_{\rm F} = \sum_{i < j} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} d_{ij} \sin 2\beta \cos \gamma (3\hat{I}_z^i \hat{I}_z^j - 3\hat{I}_y^i \hat{I}_y^j). \quad (41)$$



图 6 魔角旋转示意图

Fig. 6. Schematic diagram of magic angle spinning.



图 7 魔角旋转条件下的偶极恢复脉冲序列<sup>[44]</sup> Fig. 7. Pulse sequence of dipolar recovery at the magic angle<sup>[44]</sup>.

## 5 多体量子态的层析方法

由于多体相互作用的存在,固态核自旋体系中存在信息弥散 (information scrambling) 过程—— 量子信息在幺正演化下由局域弥散到整体的行为<sup>[11,116-118]</sup>.在信息弥散的过程中,固态核自旋之间的量子关联建立起来,形成多体关联态.下面介绍固态核自旋体系的多体关联态的一般层析方法.

#### 5.1 态层析基本框架

量子态信息的提取在量子计算与量子信息中 是至关重要的,这一过程通常也被称为量子态层 析.量子态层析的基本目标是将量子态在某一基底 下展开: $\hat{\rho} = \sum_{k} C_{k} |k\rangle \langle k |$ .通过实验测量和数学 分析 (例如求解线性方程组)可以得到 { $C_{k}$ }的信 息,从而实现量子态的层析.

如今,得益于控制手段以及实验手段的不断进步,诸如超导、离子阱、液态核磁共振等实验体系已经能实现小尺度量子比特系统的完全层析<sup>[6,16,119-121]</sup>.借助单比特量子态层析的过程,可以理解量子态层析的一般原理和思路.单比特密度矩阵表示为

$$\hat{\rho} = \frac{1}{2} \left[ \hat{\mathbb{1}} + \sum_{k=1}^{3} C_k \hat{\sigma}_k \right].$$
(42)

其中 $\hat{\sigma}_k$ 是泡利矩阵, k = x, y, z.泡利矩阵具有正 交性质 Tr( $\hat{\sigma}_k \hat{\sigma}_l$ ) =  $2\delta_{kl}$ ,因此只要测量体系自旋角 动量 3 个分量即可得到 { $C_k$ }:

$$C_k = \langle \hat{\sigma}_k \rangle = \operatorname{Tr}(\hat{\rho}\hat{\sigma}_k). \tag{43}$$

由于固态核磁共振平台无法实现局域自旋算符的观测,因而无法实现多体量子态的完全层析. 退而求其次,存在部分层析的方法.可以将量子态的不同组分按照其对全局旋转操作的响应的不同进行区分,如按照不可约球张量算符(irreducible spherical tensor operators, ISTOs)或者多量子相干(multiple quantum coherences, MQC)进行分类<sup>[122,123]</sup>.这种方式虽然存在简并性而无法完全区分所有组分,但是同时具有完备性,即任意一个量子态都可以被 ISTOs 或者 MQC 展开.

## 5.2 不可约球张量算符

固态核自旋系综量子态的密度矩阵可表示为 一系列相互正交的自旋算符的叠加.对于三维全局 转动群中的任意旋转操作:

$$\hat{U}(\alpha,\beta,\gamma) = \exp\left(-i\alpha\sum_{j}\hat{I}_{z}^{j}\right)$$
$$\times \exp\left(-i\beta\sum_{j}\hat{I}_{y}^{j}\right)\exp\left(-i\gamma\sum_{j}\hat{I}_{z}^{j}\right), \quad (44)$$

可以写出一组由 ISTOs 构成的完备正交基  $\{\hat{T}_{l,m}^{(...)}\}$ , 让系统的密度矩阵按该正交基进行分解<sup>[122,123]</sup>:

$$\hat{\rho} = \frac{1}{2^N} \left[ \hat{\mathbb{1}} + \sum_{(i)} \sum_{m=-1}^{l} A_{1,m}^{(i)} \hat{T}_{1,m}^{(i)} + \sum_{(i,j)} \sum_{l=0}^{2} \sum_{m=-l}^{l} A_{l,m}^{(i,j)} \hat{T}_{l,m}^{(i,j)} + \cdots \right].$$
(45)

记括号 (i, j, ...) 中涉及的自旋指标数目为 K,表明 该 ISTOs 属于 K体自旋算符. l = 0, 1, 2, ..., K, 表示 ISTOs 的秩; m = -l, -l + 1, ..., l,表示 ISTOs 的阶. 前两阶 ISTOs 的形式如下:

$$\begin{split} \dot{T}_{0,0} &= \hat{1}, \\ \hat{T}_{1,0}^{(j)} &= 2\hat{I}_z^j, \\ \dot{T}_{1,1}^{(j)} &= -\sqrt{2}\hat{I}_+^j = -\sqrt{2}(\hat{I}_x^j + i\hat{I}_y^j), \\ \dot{T}_{1,-1}^{(j)} &= \sqrt{2}\hat{I}_-^j = \sqrt{2}(\hat{I}_x^j - i\hat{I}_y^j). \end{split}$$
(46)

构造高阶 ISTOs 的规则和角动量本征态的合成规

则一样,即计算 Clebsch-Gordan 系数:

$$\hat{T}_{l,m}^{(\dots)} = \sum_{l_1, l_2, m_1, m_2} \langle l_1, l_2; m_1, m_2 \mid l, m \rangle \hat{T}_{l_1, m_1}^{(\dots)} \hat{T}_{l_2, m_2}^{(\dots)}.$$
(47)

ISTOs 对全局转动的响应为

$$\hat{U}(\alpha,\beta,\gamma)\hat{T}_{l,m}^{(\dots)}\hat{U}^{\dagger}(\alpha,\beta,\gamma) = \sum_{m'}\hat{T}_{l,m'}^{(\dots)}D_{m',m}^{l}(\alpha,\beta,\gamma),$$
(48)

式中,  $D_{m',m}^{l}(\alpha,\beta,\gamma) = e^{-im'\alpha}d_{m',m}^{l}(\beta)e^{-im\gamma}$ 表示 Wigner-D矩阵.  $d_{m',m}^{l}(\beta) = \langle lm' | \exp(-i\beta\hat{J}_{y}) | lm \rangle$ 是角动量量子数为 l的  $\hat{y}$ 方向转动算符的矩阵元, 其中  $\hat{J}_{y}$ 是角动量量子数为 l的  $\hat{y}$ 方向角动量算符. 可以看到, ISTOs 对欧拉角  $(\alpha, \beta, \gamma)$ 的响应函数 形式只依赖于其秩 l和阶 m, 除此之外的指标在全 局转动下为简并指标. 因此, 全局转动只能按秩 l和阶 m对 ISTOs 进行区分, 无法实现 ISTOs 的 完全层析.

## 5.3 多量子相干

相比于施加任意三维转动对算符进行分类的 方式,更简单的情形是将算符按照其对单轴转动  $\exp\left(-i\phi\sum_{j}\hat{S}_{j}^{z}\right)$ 的响应进行分类,称为多量子相 干<sup>[124-129]</sup>. 在前面给出的 ISTOs 形式中,*m* 指标相 同的 ISTOs 属于同一阶量子相干.因此,多量子相 干的简并度比 ISTOs 更高,相应地,提取它们所耗 费的实验资源也更少.属于同一阶的多量子相干对  $\hat{z}$ 方向的全局旋转具有统一的响应:

$$\exp\left(-\mathrm{i}\phi\sum_{j}\hat{I}_{z}^{j}\right)\hat{T}_{l,m}^{(\cdots)}\exp\left(\mathrm{i}\phi\sum_{j}\hat{I}_{z}^{j}\right)$$
$$=\mathrm{e}^{-\mathrm{i}m\phi}\hat{T}_{l,m}^{(\cdots)}.$$
(49)

*m* 阶 ISTOs 的幅度模平方之和等于 *m* 阶量子相干的强度:

$$I_m^{(z)} = \sum_{\substack{\forall m \not \cup \land \end{pmatrix} \text{ bh flat stat}}} \left| A_{l,m}^{(\cdots)} \right|^2.$$
 (50)

量子相干强度还有更直观的计算方式. 如果把密度 矩阵 $\hat{\rho}$ 在集体自旋算符 $\hat{O}_z = \sum_j \hat{I}_z^j$ 的本征基下表 示,则每一个矩阵元都分别归属于某一阶量子相 干,矩阵元所联系的两个本征态的本征值之差就是 阶数 *m*. 例如,矩阵元  $\hat{\mathbf{1}}_+^1 \hat{I}_-^2 \hat{I}_z^4$ 的相干阶是 0, 而  $\hat{\mathbf{1}}_+^1 \hat{I}_-^3 \hat{I}_+^4$ 的相干阶是 1. 因此,*m* 阶量子相干的强 度也可以表示为对矩阵元的求和:

$$T_{m}^{(z)} = \sum_{\substack{p,q \text{ s.t.}\\\langle p|\hat{O}_{z}|p\rangle - \langle q|\hat{O}_{z}|q\rangle = m}} \left| \langle p|\,\hat{\rho}\,|q\rangle \right|^{2}.$$
 (51)

对于厄米算符有  $I_m^{(z)} = I_{-m}^{(z)}$ .

测量各阶量子相干强度的实验框架在核磁共 振发展历史的早期阶段就已经被发明<sup>[128,129]</sup>. 如图 8 所示,首先让初态 $\hat{\rho}_{\alpha} \propto \hat{\mathbf{l}} + \epsilon \hat{O}_{\alpha} (\alpha = x, y, z)$ 进行 持续时间为 t 的正向演化 $\hat{U}_t$ ; 然后施加旋转操作  $e^{-i\hat{O}_z\phi}$ 进行相位编码,其中  $\phi$  是旋转角; 而后给量 子态施加反向演化 $\hat{U}_t^{\dagger}$ ; 最后观测集体自旋 $\langle \hat{O}_{\alpha} \rangle$ :

$$\begin{split} \langle \hat{O}_{\alpha} \rangle &= \mathrm{Tr}[\hat{U}_{t}^{\dagger} \mathrm{e}^{-\mathrm{i}\hat{O}_{z}\phi} \hat{U}_{t} \hat{\rho}_{\alpha} \hat{U}_{t}^{\dagger} \mathrm{e}^{\mathrm{i}\hat{O}_{z}\phi} \hat{U}_{t} \hat{O}_{\alpha}] \\ &\propto \mathrm{Tr}[\mathrm{e}^{-\mathrm{i}\hat{O}_{z}\phi} \hat{O}_{\alpha}(t) \mathrm{e}^{\mathrm{i}\hat{O}_{z}\phi} \hat{O}_{\alpha}(t)] \\ &= F(\phi, t). \end{split}$$
(52)

	正向演化	旋转操作	反向演化	<b></b>
$\delta \hat{\rho}_{lpha} \propto \hat{O}_{lpha}$	$\hat{U}_t$	$e^{-i\hat{O}_z\phi}$	$\hat{U}_t^\dagger$	$\overline{\mathcal{M}}$ 观测 $\hat{O}_{\alpha}$

图 8 测量多量子相干的脉冲序列

Fig. 8. Pulse sequence for measurement of multiple quantum coherences.

根据方程 (49) 中多量子相干对单轴旋转操作 的响应,  $F(\phi,t)$  可以分解为算符  $\hat{O}_{\alpha}(t) = \hat{U}_t \hat{O}_{\alpha} \hat{U}_t^{\dagger}$ 中多量子相干强度的叠加:

$$F(\phi,t) = \sum_{m} I_m^{(z)}(t) \mathrm{e}^{-\mathrm{i}m\phi}.$$
 (53)

对  $F(\phi)$  进行离散傅里叶变换就可以提取出  $\{I_m^{(z)}\}$ . 类似地,也可以定义并测量  $\{I_m^{(x)}\}$ ,  $\{I_m^{(y)}\}$ . 多量子 相干是自旋-自旋量子关联的体现,因为 m 阶量子 相干只可能由 K体 ( $K \ge |m|$ ) 的自旋积算符贡献.

## 6 在量子模拟中的应用

得益于固态核自旋长的相干时间和灵活的哈 密顿量调控技术,固态核磁共振体系为操控和观测 量子多体系统提供了良好的实验平台.量子多体系 统的非平衡动力学是近年来的热点问题,通过量子 淬火操作,固态核磁共振体系可以对远离平衡的量 子多体动力学进行实验模拟研究.在非平衡多体动 力学的研究中,一个基本问题是孤立量子多体系统 在幺正演化下是否会热化?研究人员已经发现某 些特殊的量子态或者哈密顿量违背本征态热化假 设,如多体局域化<sup>[130]</sup>、多体疤痕态<sup>[131]</sup>等.通过调 控固态核自旋系统的哈密顿量, Álvarez 等<sup>[19,29,54]</sup>和 Wei 等<sup>[20]</sup>分别对三维和一维偶极耦合自旋系统的局域化现象开展了实验研究. Wei 等<sup>[22,24]</sup>还研究了一维偶极耦合核自旋链的预热化. 此外, 近年来在非平衡动力学相变中时间晶体备受关注, 而固态核磁共振体系是实现离散时间晶体的一个有趣候选者. Rovny 等<sup>[21]</sup>在周期性哈密顿量驱动的偶极耦合自旋系统中观测到了离散时间晶体的特征. Stasiuk和 Cappellaro<sup>[26]</sup>通过调控驱动哈密顿量来设计结晶度, 最终观测到预热化离散时间晶体.

另一个基本问题是,在非平衡多体动力学中是 否存在一些简单和普适的规律?此前针对普适性 的研究大多集中在平衡态附近的低能物理,而关于 远离平衡的动力学的普适性的研究相对较少. Peng等<sup>[25]</sup>研究了一维核自旋链在不同哈密顿量 下的输运动力学行为,它们分别属于不同的普适 类;本课题组实验模拟了一类随机相互作用自旋模 型,揭示了其退极化动力学中的普适性行为<sup>[27]</sup>.此 外,Sánchez等<sup>[23,55]</sup>针对 Loschmidt echo 的动力 学行为在固态核磁共振系统开展了系列研究工作.

7 结 语

人类对微观世界的认知和控制一直以来都是 两个相辅相成、相互促进的发展历程.对微观物态 和动力学的控制建立在对体系基本参数和性质的 认知上; 而更完备、更精确的控制能力则驱使我们 进一步窥探到更深层次的物理规律. 固态核自旋作 为一类重要的凝聚态和量子多体物理系统,其中蕴 含了丰富的量子物理现象和机制等待研究人员的 发掘, 而基于固态核磁共振的量子控制技术必然会 在这类探索过程中起到不可替代的作用. 笔者以本 文为契机,向相关领域的科研工作者分享了固态核 磁共振量子控制领域的基本原理和前沿进展. 借助 本文的介绍和阐述,一方面期望引导更多的科研工 作者投身这一前沿研究领域;另一方面,也希望固 态核磁共振技术中一些重要的量子控制理念和方 法论能够为其他量子实验系统提供宝贵的经验和 启发.

#### 参考文献

- [1] Lloyd S 1993 Science **261** 1569
- [2] DiVincenzo D P 1995 *Phys. Rev. A* 51 1015

- [3] Cory D G, Fahmy A F, Havel T F 1997 P. Natl. A. Sci. 94 1634
- [4] Gershenfeld N A, Chuang I L 1997 Science 275 350
- [5] Jones J A 2011 Progress Nucl. Mag. Res. Sp. 59 91
- [6] Vandersypen L M, Chuang I L 2004 Rev. Mod. Phys. 76 1037
- [7] Khaneja N, Reiss T, Kehlet C, Schulte-Herbrüggen T, Glaser S J 2005 J. Magn. Reson. 172 296
- [8] Haeberlen U 2012 High Resolution NMR in Solids Selective Averaging: Supplement 1 Advances in Magnetic Resonance (Vol. 1) (Elsevier) pp1–186
- [9] Kane B E 1998 *Nature* **393** 133
- [10] Pham L M, DeVience S J, Casola F, Lovchinsky I, Sushkov A O, Bersin E, Lee J, Urbach E, Cappellaro P, Park H, et al. 2016 *Phys. Rev. B* 93 045425
- [11] Gärttner M, Bohnet J G, Safavi-Naini A, Wall M L, Bollinger J J, Rey A M 2017 Nat. Phys. 13 781
- [12] Geier S, Thaicharoen N, Hainaut C, Franz T, Salzinger A, Tebben A, Grimshandl D, Zürn G, Weidemüller M 2021 *Science* 374 1149
- [13] Miller C, Carroll A N, Lin J, Hirzler H, Gao H, Zhou H, Lukin M D, Ye J 2024 Nature 633 332
- [14] Warren W S 1997 Science 277 1688
- [15] Cory D G, Laflamme R, Knill E, Viola L, Havel T F, Boulant N, Boutis G, Fortunato E, Lloyd S, Martinez R, Negrevergne C, Pravia M, Sharf Y, Teklemariam G, Weinstein Y S, Zurek W H 2000 Fortschr. Phys. 48 875
- [16] Li J, Cui J Y, Yang X D, Luo Z H, Pan J, Yu Q, Li Z K, Peng X H, Du J F 2015 Acta Phys. Sin. 64 167601 (in Chinese) [李俊, 崔江煜, 杨晓东, 罗智煌, 潘健, 余琦, 李兆凯, 彭新华, 杜江峰 2015 物理学报 64 167601]
- [17] Krojanski H G, Suter D 2006 Phys. Rev. Lett. 97 150503
- [18] Cappellaro P, Emerson J, Boulant N, Ramanathan C, Lloyd S, Cory D G 2005 Phys. Rev. Lett. 94 020502
- [19] Álvarez G A, Suter D, Kaiser R 2015 Science 349 846
- [20] Wei K X, Ramanathan C, Cappellaro P 2018 Phys. Rev. Lett. 120 070501
- [21] Rovny J, Blum R L, Barrett S E 2018 Physical review letters 120 180603
- [22] Wei K X, Peng P, Shtanko O, Marvian I, Lloyd S, Ramanathan C, Cappellaro P 2019 Phys. Rev. Lett. 123 090605
- [23] Sánchez C M, Chattah A K, Wei K X, Buljubasich L, Cappellaro P, Pastawski H M 2020 Phys. Rev. Lett. 124 030601
- [24] Peng P, Yin C, Huang X, Ramanathan C, Cappellaro P 2021 Nat. Phys. 17 444
- [25] Peng P, Ye B, Yao N Y, Cappellaro P 2023 Nat. Phys. 19 1027
- [26] Stasiuk A, Cappellaro P 2023 Phys. Rev. X 13 041016
- [27] Li Y, Zhou T G, Wu Z, Peng P, Zhang S, Fu R, Zhang R, Zheng W, Zhang P, Zhai H, Peng X H, Du J F 2023 Nat. Phys. 20 1966
- [28] Cappellaro P, Ramanathan C, Cory D G 2007 Phys. Rev. Lett. 99 250506
- [29] Álvarez G A, Suter D 2010 Phys. Rev. Lett. 104 230403
- [30] Ramanathan C, Cappellaro P, Viola L, Cory D G 2011 New J. Phys. 13 103015
- [31] Kaur G, Cappellaro P 2012 New J. Phys. 14 083005
- [32] Ernst M 2003 J. Magn. Reson. 162 1
- [33] Souza A M, Álvarez G A, Suter D 2012 Philos. T. R. Soc. A 370 4748
- [34] Medek A, Harwood J S, Frydman L 1995 J. Am. Chem. So.

**117** 12779

- [35] Levitt M H, Grant D M, Harris R K 2007 Solid State NMR Studies of Biopolymers (Wiley John + Sons) pp83–108
- [36] Weingarth M, Demco D E, Bodenhausen G, Tekely P 2009 Chem. Phys. Lett. 469 342
- [37] Hartmann S, Hahn E 1962 Phys. Rev. 128 2042
- [38] Li Y C, Zhang S Y, Wu Z, Peng X H, Fu R Q 2022 Magn. Reson. Lett. 2 147
- [39] Thankamony A S L, Wittmann J J, Kaushik M, Corzilius B 2017 Prog. Nucl. Magn. Reson. Sp. 102 120
- [40] Daley A J, Bloch I, Kokail C, Flannigan S, Pearson N, Troyer M, Zoller P 2022 Nature 607 667
- [41] Boixo S, Isakov S V, Smelyanskiy V N, Babbush R, Ding N, Jiang Z, Bremner M J, Martinis J M, Neven H 2018 Nat. Phys. 14 595
- [42] Dowling J P, Milburn G J 2003 P Roy. Soc. A-Math. Phy. 361 1655
- [43] Levitt M H 2008 Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance (John Wiley & Sons) pp611–613
- [44] Duer M J 2008 Solid State NMR Spectroscopy: Principles and Applications (John Wiley & Sons) p37
- [45] Abragam A 1961 The Principles of Nuclear Magnetism (Oxford University Press) p105
- [46] Wang Y Q 1964 Acta Phys. Sin. 20 41 (in Chinese) [王义道 1964 物理学报 20 41]
- [47] Pu P, Xu C, Xie S Y 2011 Acta Phys. -Chim. Sin. 27 2227 (in Chinese) [蒲鹏, 徐灿, 解淑玉 2011 物理化学学报 27 2227]
- [48] Resing H 1969 Molecular Crystals and Liquid Crystals 9 101
- [49] Krojanski H G, Suter D 2004 Phys. Rev. Lett. **93** 090501
- [50] Krojanski H G, Suter D 2006 Phys. Rev. A 74 062319
- [51] Lovrić M, Krojanski H G, Suter D 2007 Phys. Rev. A 75 042305
- [52] Álvarez G A, Suter D 2011 Phys. Rev. Lett. 107 230501
- [53] Alvarez G A, Suter D 2011 *Phys. Rev. A* 84 012320
- [54] Álvarez G A, Kaiser R, Suter D 2013 Ann. Phys. **525** 833
- [55] Sánchez C M, Chattah A K, Pastawski H M 2022 Phys. Rev. A 105 052232
- [56] Zhou T, Swingle B 2023 Nat. Commun. 14 3411
- [57] Zhang W, Cappellaro P, Antler N, Pepper B, Cory D G, Dobrovitski V V, Ramanathan C, Viola L 2009 Phys. Rev. A 80 052323
- [58] Rufeil-Fiori E, Sánchez C M, Oliva F Y, Pastawski H M, Levstein P R 2009 Phys. Rev. A 79 032324
- [59] Peng P 2022 Ph. D. Dissertation (Cambridge: Massachusetts Institute of Technology)
- [60] Cappellaro P, Viola L, Ramanathan C 2011 Phys. Rev. A 83 032304
- [61] Maletinsky P, Kroner M, Imamoglu A 2009 Nat. Phys. 5 407
- [62] Auccaise R, Araujo-Ferreira A G, Sarthour R S, Oliveira I S, Bonagamba T J, Roditi I 2015 *Phys. Rev. Lett.* **114** 043604
- [63] Greilich A, Kopteva N E, Kamenskii A N, Sokolov P S, Korenev V L, Bayer M 2024 Nat. Phys. 20 631
- [64] Redfield A G 1965 Advances in Magnetic and Optical Resonance (Vol. 1) (Elsevier) pp1–32
- [65] Kowalewski J, Maler L 2017 Nuclear Spin Relaxation in Liquids: Theory, experiments, and applications (CRC Press) pp51-74
- [66] Gasbarri G, Ferialdi L 2018 Phys. Rev. A 98 042111
- [67] Wang P, Chen C, Peng X, Wrachtrup J, Liu R B 2019 *Phys. Rev. Lett.* **123** 050603
- [68] Wu Z, Wang P, Wang T, Li Y, Liu R, Chen Y, Peng X, Liu R B 2024 *Phys. Rev. Lett.* 132 200802
- [69] Meinel J, Vorobyov V, Wang P, Yavkin B, Pfender M,

Sumiya H, Onoda S, Isoya J, Liu R B, Wrachtrup J 2022 Nat. Commun. 13 5318

- [70] Cheung B C H, Liu R B 2024 Adv. Quantum Technol. 1800057
- [71] Modi K, Cable H, Williamson M, Vedral V 2011 Phys. Rev. X 1 021022
- [72] McArthur D, Hahn E, Walstedt R 1969 Phys. Rev. 188 609
- [73] Demco D, Tegenfeldt J, Waugh J 1975 Phys. Rev. B 11 4133
  [74] Mehring M 2012 Principles of High Resolution NMR in Solids (Springer Science & Business Media) pp129–182
- [75] Kolodziejski W, Klinowski J 2002 Chem. Rev. 102 613
- [76] Slichter C, Holton W C 1961 *Phys. Rev.* **122** 1701
- [77] Anderson A, Hartmann S 1962 Phys. Rev. 128 2023
- [78] Hediger S, Meier B, Kurur N D, Bodenhausen G, Ernst R 1994 Chem. Phys. Lett. 223 283
- [79] Hediger S, Meier B, Ernst R 1995 Chem. Phys. Lett. 240 449
- [80] Levitt M, Suter D, Ernst R 1986 J. Chem. Phys. 84 4243
- [81] Kim H, Cross T A, Fu R 2004 J. Magn. Reson. 168 147
- [82] Barbara T M, Williams E H 1992 J. Magn. Reson. 99 439
- [83] Hediger S, Meier B, Ernst R 1993 Chem. Phys. Lett. 213 627
- [84] Fu R, Pelupessy P, Bodenhausen G 1997 Chem. Phys. Lett. 264 63
- [85] Fu R, Hu J, Cross T A 2004 Journal of Magnetic Resonance 168 8
- [86] Overhauser A W 1953 Phys. Rev. 92 411
- [87] Abraham M, McCausland M, Robinson F 1959 Phys. Rev. Lett. 2 449
- [88] Maly T, Debelouchina G T, Bajaj V S, Hu K N, Joo C G, Mak-Jurkauskas M L, Sirigiri J R, Van Der Wel P C, Herzfeld J, Temkin R J, Griffin R G 2008 J. Chem. Phys. 128 052211
- [89] Eickhoff M, Suter D 2004 J. Magn. Reson. 166 69
- [90] Lai C, Maletinsky P, Badolato A, Imamoglu A 2006 Phys. Rev. Lett. 96 167403
- [91] Tateishi K, Negoro M, Nishida S, Kagawa A, Morita Y, Kitagawa M 2014 P. Natl. A. Sci. 111 7527
- [92] Gao X Y, Vaidya S, Li K J, Ju P, Jiang B Y, Xu Z J, Allcca A E L, Shen K H, Taniguchi T, Watanabe K, Bhave S A, Chen Y P, Ping Y, Li T C 2022 Nat. Mater. 21 1024
- [93] Millington-Hotze P, Dyte H E, Manna S, Covre da Silva S F, Rastelli A, Chekhovich E A 2024 Nat. Commun. 15 985
- [94] Hautzinger M P, Pan X, Hayden S C, Ye J Y, Jiang Q, Wilson M J, Phillips A J, Dong Y, Raulerson E K, Leahy I A, Jiang C S, Blackburn J L, Luther J M, Lu Y, Jungjohann K, Vardeny Z V, Berry J J, Alberi K, Beard M C 2024 *Nature* 631 307
- [95] Cui J, Li J, Liu X, Peng X, Fu R 2018 J. Magn. Reson. 294 83
- [96] Haeberlen U, Waugh J S 1968 Phys. Rev. 175 453
- [97] Mori T, Kuwahara T, Saito K 2016 Phys. Rev. Lett. 116 120401
- [98] Abanin D A, De Roeck W, Ho W W, Huveneers F 2017 *Phys. Rev. B* 95 014112
- [99] Blanes S, Casas F, Oteo J A, Ros J 2009 Phys. Rep. 470 151
- [100] Bukov M, D'Alessio L, Polkovnikov A 2015 Adv. Phys. 64 139
- [101] Suter D, Liu S, Baum J, Pines A 1987 Chem. Phys. 114 103
- [102] Viola L, Knill E, Lloyd S 1999 Phys. Rev. Lett. 82 2417
- [103] Alvarez G A, Ajoy A, Peng X, Suter D 2010 Phys. Rev. A 82 042306
- [104] Yang W, Wang Z Y, Liu R B 2011 Front. Phys. China 6 2
- [105] Peng X, Suter D, Lidar D A 2011 J. Phys. B: At. Mol. Opt. 44 154003

- [106] Hahn E L 1950 Phys. Rev. 80 580
- [107] Carr H Y, Purcell E M 1954 *Phys. Rev.* **94** 630
- [108] Meiboom S, Gill D 1958 Rev. Sci. Instrum. 29 688
- [109] Khodjasteh K, Lidar D A 2005 Phys. Rev. Lett. 95 180501
- [110] Uhrig G S 2007 Phys. Rev. Lett. 98 100504
- [111] Rhim W K, Pines A, Waugh J S 1970 Phys. Rev. Lett. 25 218
- [112] Waugh J S, Huber L M, Haeberlen U 1968 Phys. Rev. Lett. 20 180
- [113] Cory D, Miller J, Garroway A 1990 J. Magn. Reson. 90 205
- [114] Peng P, Huang X, Yin C, Joseph L, Ramanathan C, Cappellaro P 2022 Phys. Rev. Appl. 18 024033
- [115] Mehring M, Waugh J S 1972 Phys. Rev. B 5 3459
- [116] Li J, Fan R H, Wang H Y, Ye B T, Zeng B, Zhai H, Peng X H, Du J F 2017 *Phys. Rev. X* 7 031011
- [117] Schleier-Smith M 2017 Nat. Phys. 13 724
- [118] Landsman K A, Figgatt C, Schuster T, Linke N M, Yoshida B, Yao N Y, Monroe C 2019 Nature 567 61
- [119] Pan J, Yu Q, Peng X H 2017 Acta Phys. Sin. 66 167601 (in Chinese) [潘健, 余琦, 彭新华 2017 物理学报 66 167601]
- [120] Kong X Y, Zhu Y Y, Wen J W, Xin T, Li K R, Long G L 2018 Acta Phys. Sin. 67 220301 (in Chinese) [孔祥宇, 朱垣

晔, 闻经纬, 辛涛, 李可仁, 龙桂鲁 2018 物理学报 67 220301]

- [121] Xue F, Du J F, Fan Y M, Shi M J, Zhou X Y, Han R D, Wu J H 2002 Acta Phys. Sin. 51 763 (in Chinese) [薛飞, 杜 江峰, 范扬眉, 石名俊, 周先意, 韩荣典, 吴季辉 2002 物理学报 51 763]
- [122] Suter D, Pearson J 1988 Chem. Phys. Lett. 144 328
- [123] van Beek J D, Carravetta M, Antonioli G C, Levitt M H 2005 Chem. Phys. Lett. 122 064314
- [124] Aue W P, Bartholdi E, Ernst R R 1976 J. Chem. Phys. 64 2229
- [125] Wokaun A, Ernst R R 1977 Chem. Phys. Lett. 52 407
- [126] Drobny G, Pines A, Sinton S, Weitekamp D P, Wemmer D 1978 Faraday Symposia of the Chemical Society (Vol. 13) (Royal Society of Chemistry) pp49–55
- [127] Bodenhausen G 1980 P. Nucl. Magn. Reson. Sp. 14 137
- [128] Yen Y S, Pines A 1983 J. Chem. Phys. 78 3579
- [129] Baum J, Munowitz M, Garroway A N, Pines A 1985 J. Chem. Phys 83 2015
- [130] Abanin D A, Altman E, Bloch I, Serbyn M 2019 Rev. Mod. Phys. 91 021001
- [131] Turner C J, Michailidis A A, Abanin D A, Serbyn M, Papić Z 2018 Nat. Phys. 14 745

## SPECIAL TOPIC—Technology of magnetic resonance

## Quantum control based on solid-state nuclear magnetic resonance and its applications<sup>\*</sup>

ZHAO Liqiang  $^{1)2)\#}$  LI Yuchen  $^{1)2)\#}$  YIN Haochuan  $^{1)2)3)}$ 

ZHANG Shengyu<sup>1)2)3)</sup> WU Ze<sup>1)2)4)†</sup> PENG Xinhua<sup>1)2)3)‡</sup>

 (CAS Key Laboratory of Microscale Magnetic Resonance and Department of Modern Physics, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

2) (CAS Center for Excellence in Quantum Information and Quantum Physics,

University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

3) (Hefei National Laboratory, Hefei 230088, China)

4) (Department of Physics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China)

(Received 11 December 2024; revised manuscript received 13 February 2025)

#### Abstract

Solid-state nuclear magnetic resonance (NMR) has emerged as an important technique for material characterization, finding extensive applications across a diverse range of disciplines including physics, materials

<sup>\*</sup> Project supported by the Innovation Program for Quantum Science and Technology (Grant No. 2021ZD0303205), the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 12261160569), the National Natural Science Foundation of China/Hong Kong RGC Collaborative Research Scheme (Grant No. CUHK401/22), the New Cornerstone Science Foundation, the China Postdoctoral Science Foundation (Grant No. 2023M733416), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (Grant No. WK2030000084).

 $<sup>^{\#}\,</sup>$  These authors contributed equally.

<sup>†</sup> Corresponding author. E-mail: wuze@ustc.edu.cn

<sup>‡</sup> Corresponding author. E-mail: xhpeng@ustc.edu.cn

science, chemistry, and biology. Its utility stems from the ability to probe the local atomic environments and molecular dynamics within solid materials, which provides information on the composition of the material. In recent years, the scope of solid-state NMR has expanded into the realm of quantum information science and technology, where its abundant many-body interactions pulse control methodologies make it have significant research value and application potential. This paper offers a comprehensive overview of the research objects and theoretical underpinnings of solid-state NMR, delving into the critical nuclear spin interaction mechanisms and their corresponding Hamiltonian forms. These interactions, which include dipolar coupling, chemical shift anisotropy, and quadrupolar interactions, are fundamental to the interpretation of NMR spectra and the understanding of material properties at the atomic level. Moreover, the paper introduces typical dynamical control methods employed in the manipulation of solid-state nuclear spins. Techniques such as dynamical decoupling, which mitigates the effects of spin-spin interactions to extend coherence times, and magic-angle spinning, which averages out anisotropic interactions to yield high-resolution spectra. These methods are essential for enhancing the sensitivity and resolution of NMR experiments, enabling the extraction of detailed structural and dynamic information from complex materials. Then we introduce some recent advancements in quantum control based on solid-state NMR, such as nuclear spin polarization enhancement techniques, which include dynamic nuclear polarization (DNP) and cross polarization (CP), significantly boost the sensitivity of NMR measurements. Additionally, the control techniques of Floquet average Hamiltonians are mentioned, showcasing their role in the precise manipulation of quantum states and the realization of quantum dynamics. Finally, the paper presents a series of seminal research works that illustrate the application of solid-state NMR quantum control technologies in the field of quantum simulation. These studies demonstrate how solid-state NMR can be leveraged to simulate and investigate quantum many-body systems, providing valuable insights into quantum phase transitions, entanglement dynamics, and other phenomena relevant to quantum information science. By bridging the gap between fundamental research and practical applications, solid-state NMR continues to play a crucial role in advancing our understanding of quantum materials and technologies.

Keywords: solid-state nuclear magnetic resonance, quantum control, nuclear spin interactions, quantum simulation

**PACS:** 74.25.nj, 33.25.+k, 76.60.-k, 03.67.Lx

**DOI:** 10.7498/aps.74.20241709

CSTR: 32037.14.aps.74.20241709

专题:磁共振技术

## 超高场磁共振成像的现状和展望

覃柏霖1) 高家红1)2)3)4)†

(北京大学物理学院, 医学物理和工程北京市重点实验室, 北京 100871)
 (北京大学前沿交叉学科研究院, 磁共振成像研究中心, 北京 100871)
 3)(北京大学 IDG 麦戈文脑科学研究所, 北京 100871)
 4)(北京大学国家生物医学成像科学中心, 北京 100871)
 (2024 年 12 月 13 日收到; 2025 年 1 月 24 日收到修改稿)

超高场磁共振成像 (ultra-high field magnetic resonance imaging, UHF-MRI) 是主磁场强度为7 T 及以上 磁共振成像的统称.与传统磁共振成像相比, UHF-MRI 具有更高的信噪比和对比度.因此,在临床医学及神 经科学等领域,该技术的运用能够显著提高信号的探测灵敏度和图像的空间分辨率,从而提供更丰富的生理 病理信息.目前,UHF-MRI 在大脑功能和代谢成像两个方面发挥了重要的作用.在脑功能研究方面,高分辨 率的皮层功能柱和分层成像有助于揭示神经信息流的方向;在脑代谢研究中,氢核与多核的波谱及成像技术 提供了更精确的代谢信息,有望在功能性和代谢性疾病的病理研究中取得重要突破.本文介绍了 UHF-MRI 的发展历史和理论基础,梳理了其关键优势及在脑功能和代谢成像应用研究中的现状,总结了当前面临的挑战,并提出了未来重点研究方向.

关键词:超高场磁共振成像,脑功能成像,代谢成像
PACS: 87.19.lf, 87.61.-c, 87.61.Qr, 87.64.-t
CSTR: 32037.14.aps.74.20241759

**DOI:** 10.7498/aps.74.20241759

## 1 引 言

磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 具有无创、无电离辐射、软组织对比度高 和图像对比度丰富等优点, 是临床放射医学研究 和诊断的主要影像模态之一. 传统 MRI 自身信噪 比 (signal-to-noise ratio, SNR) 较低, 提高主磁场 强度有助于改善这一问题. 超高场磁共振成像 (ultra-high field magnetic resonance imaging, UHF-MRI) 作为一种新兴技术, 通常是指主磁场强度为 7 T 及以上的磁共振成像系统<sup>[1]</sup>. 与传统 MRI 相 比, UHF-MRI 提高了图像信噪比, 拓宽了空间分 辨率、探测灵敏度等技术指标的上限. 与此同时, 梯度线圈、射频线圈、脉冲序列、图像采集和重建 方法等硬件和软件的进步,正推动超高场磁共振成 像逐步迈向临床应用,不仅给临床医学诊断带来更 丰富和精确的生物影像信息,还为生命科学和认知 神经科学等基础科学领域开拓了新的研究方向.

本文首先回顾了 UHF-MRI 的发展历史和理 论基础,总结了其相较于传统 MRI 的优势,梳理 了超高场大脑成像研究的现状,特别是在脑功能和 代谢成像领域的应用,总结了当前面临的挑战,并 提出了未来重点研究方向.

2 超高场磁共振的发展历史与理论 基础

## 2.1 发展历史

1973年, Lauterbur<sup>[2]</sup>首次用磁共振技术对水

<sup>†</sup> 通信作者. E-mail: jgao@pku.edu.cn

<sup>© 2025</sup> 中国物理学会 Chinese Physical Society

进行成像,得到了世界上第一张 MRI 图像,开启 了 MRI 快速发展的历程. 1981年, 美国 FONAR 公司推出第一台主磁场强度为 0.15 T 的医用磁共 振设备, 开创了 MRI 的临床应用. 1983年, 世界上 第一台场强为 1.5 T 的医用超导磁共振设备投入 应用. 随后, 通用电气 (GE)、飞利浦 (Philips) 和西 门子 (Siemens) 等主要 MRI 制造商开始了场强为 4 T 的人体 MRI 系统的研发. 然而, 早期 4 T 设备 由于射频场不均匀性,导致图像信噪比低、对比度 不理想[3-5]. 随着射频线圈和图像采集方法的改进, 4 T MRI 技术得到了改善<sup>[6]</sup>, 图像质量显著提高, 并以此为平台率先进行了基于血氧水平依赖 (blood oxygenation level-dependent, BOLD) 对比的人脑 功能磁共振成像 (functional MRI, fMRI) 的研究<sup>[7]</sup>, 为高场 MRI 的发展奠定了基础. 1993年,考虑到 成本和孔径等因素,各大制造商开发场强为3T的 人体 MRI 设备, 高场磁共振技术逐渐成熟, 并广 泛应用于临床和神经科学研究.

高场 MRI 的成功为更高场强的磁共振研究铺 平了道路,推动了超高场磁共振的发展.1998年, 美国俄亥俄州立大学安装了世界首台8T超高场 人体磁共振设备. 然而, 最初的8T成像结果未能 达到预期,图像信噪比低,结果颇具争议[8,9].次年, 美国明尼苏达大学安装了世界首台7T超高场人 体磁共振设备,测量结果显示7T的图像信噪比至 少是 4 T 的 1.6 倍<sup>[10]</sup>, 并成功验证了 7 T 在人脑功 能成像中的可靠性[11]. 2002年,美国麻省总医院安 装了首台西门子商业7T人体磁共振成像系统,随 后 GE 公司和飞利浦公司也相继推出 7 T 磁共振 成像系统.至 2023 年,美国加州大学伯克利分校 Feinberg 等<sup>[12]</sup> 研发了 NexGen 7 T 磁共振梯度系 统,其最大梯度和梯度切换率分别达到 200 mT/m 和 900 T/m/s, 同时对射频发射与接收系统进行了 优化,显著提升了7T图像分辨率和信噪比,为超 高场磁共振技术的发展树立了新的里程碑.

随着超高场磁体技术的不断进步,9.4 T<sup>[13-17]</sup>和 10.5 T<sup>[18]</sup>等更高场强的人体磁共振设备陆续问世.目前,主磁场强度最高的 11.7 T 人体磁共振成像系统位于法国原子能机构 NeuroSpin 神经影像中心,将人体脑成像的信噪比和分辨率提升到了全新的高度,并证明了在 11.7 T 高场强环境下进行人脑 MRI 成像的安全性<sup>[19-22]</sup>.

中国在超高场 MRI领域也在不断发展中.

2010年,中国首台7T人体磁共振成像系统在中国科学院生物物理研究所完成安装.据不完全统计,目前中国已有14台7T人体磁共振成像系统,安装在多家顶尖医院和科研院所中,发挥着重要的作用.2021年,上海联影医疗公司研制出场强为5T的人体全身磁共振成像系统,将高场强的物理优势延伸到全身各部位,为临床诊断提供更精细的影像依据<sup>[23,24]</sup>,提高了我国在MRI产业中的国际竞争力.合肥综合性国家科学中心计划于2026年安装10.5T超高场人体磁共振成像系统,进一步推动国内超高场磁共振技术的发展.

## 2.2 理论基础

主磁场强度越高, MRI 的信噪比越高, 这是 推动 UHF-MRI 研发的理论基础和动力. 在主磁 场 $B_0 = B_0 \hat{z}$ 中, 组织内自旋 $S \neq 0$ 的原子核磁矩  $\mu = \gamma S$ 以 Larmor 频率  $\omega_0 = \gamma B_0$ 绕 $\hat{z}$ 轴进动, 其 中 $\gamma$ 称为旋磁比 (gyromagnetic ratio). 磁场中, 磁 矩的能量量子化为2S + 1个能级 $E_m = -m\gamma\hbar B_0$ , 其中 $\hbar$ 为约化普朗克常数,  $m = -S, -S + 1, \dots, S$ . 在热平衡态时, N个磁矩的能级近似服从玻尔兹 曼分布, 处于能级 $E_m$ 的磁矩个数为

$$N_m = N \frac{\mathrm{e}^{-E_m/k_{\mathrm{B}}T}}{\sum\limits_{n=-S}^{S} \mathrm{e}^{-E_n/k_{\mathrm{B}}T}},$$
(1)

其中 $k_{\rm B}$ 为玻尔兹曼常数, T为温度. 此时磁化强度 矢量 $M = \sum \mu$ 大小为

$$M_{0} = \sum_{m=-S}^{S} \mu_{m,z} N_{m} = \gamma \hbar \sum_{m=-S}^{S} m N_{m}$$
$$= \gamma \hbar N \frac{\sum_{m=-S}^{S} m e^{m\gamma \hbar B_{0}/k_{B}T}}{\sum_{n=-S}^{S} e^{n\gamma \hbar B_{0}/k_{B}T}}.$$
(2)

在 MRI 中, 磁矩能量远小于环境温度的热能, 即  $\gamma\hbar B_0 \ll k_B T$ , (2) 式近似计算得

$$M_0 \approx \frac{N\gamma^2 \hbar^2 S(S+1)}{3k_{\rm B}T} B_0 \propto B_0.$$
(3)

因此, 热平衡态下, 宏观磁化强度的大小正比于主 磁场大小 B<sub>0</sub>.

MRI 向待测物体施加射频脉冲,当射频脉冲 的频率正好等于 Larmor 频率时,磁矩从低能级跃 迁到高能级,发生核磁共振,磁化强度矢量 M 的朝 向改变,其动力学过程可以用 Bloch 方程<sup>[25]</sup>来描述:

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\boldsymbol{M} = \gamma \boldsymbol{M} \times \boldsymbol{B} + \frac{M_0 - M_z}{T_1} \hat{z} - \frac{M_x \hat{x} + M_y \hat{y}}{T_2}, \quad (4)$$

其中,  $T_1$ 为纵向弛豫时间,  $T_2$ 为横向弛豫时间. MRI 梯度磁场对物体进行空间编码并采集磁共振 信号,最后经过图像重建得到物体的磁共振图像. 根据 Faraday 电磁感应定律,随时间变化的横向 磁化强度  $M_{\rm T}(t) \propto M_0 {\rm e}^{{\rm i}\gamma B_0 t}$ ,接收线圈采集得到的 磁共振信号:

signal 
$$\propto \frac{\partial M_{\rm T}}{\partial t} \propto i\gamma B_0 M_0 \propto B_0^2.$$
 (5)

磁共振信号强度正比于主磁场的平方.由于磁共振 噪声也与外磁场有关, MRI的信噪比与主磁场的 关系为

$$SNR \propto B_0^{\alpha},$$
 (6)

其中,指数因子1 $\leq \alpha \leq 2$ ,通常由实验测得.当场 强低于1.5 T时,信噪比随着场强的增大而线性增 大,即 $\alpha = 1^{[26]}$ ;当场强在3T以上,信噪比提升得 更快,幂指数可达 $\alpha = 1.65$ 甚至更高<sup>[27-29]</sup>.因此, MRI 的主磁场强度越高,其信噪比越高.

## 3 超高场磁共振的关键优势: 信噪比 和对比度

## 3.1 信噪比优势

在保证图像和信号质量的前提下, 信噪比的增强能够有效提高图像空间分辨率<sup>[30]</sup>.为了直观展示超高场在信噪比上的优势, 图1比较了在不同



图 1 不同场强 (3 T 与 7 T)下的  $T_1$ 加权成像与二维 EPI 图像,图像采集自北京大学磁共振成像研究中心,扫描仪型号分别为 西门子 MAGNETOM Prisma 3 T 和西门子 MAGNETOM Terra 7 T,受试者为同一名健康成年男性 (a) 3 T 在 1 mm×1 mm× 1 mm 分辨率下的磁化强度准备快速梯度回波 (magnetization prepared rapid gradient echo, MPRAGE) 图像 (重复时间 (repetition time, TR)= 2530 ms,回波时间 (echo time, TE)= 2.98 ms,反转时间 (inversion time, TI)= 1100 ms,采集时间 (acquisition time, TA)= 5:56); (b) 7 T 在 0.65 mm 各向同性分辨率下的磁化强度准备双快速梯度回波 (magnetization prepared 2 rapid gradient echo, MP2 RAGE) 图像 (TR = 5000 ms, TE = 2.05 ms, TI<sub>1</sub>/TI<sub>2</sub> = 900/2750 ms, TA = 10:57); (c) 3 T 在 2 mm 各向同性分辨率 下的 EPI 图像 (TR = 2000 ms, TE = 30 ms, 翻转角 (flip angle, FA)= 90°, 回波间隙 (echo spacing, ES)= 0.54 ms); (d) 7 T 在 2 mm 各向同性分辨率下的 EPI 图像 (TR = 2000 ms, TE = 22 ms, FA = 90°, ES = 0.53 ms); (e) 7 T 在 0.85 mm 各向同性分辨率下的 EPI 图像 (TR = 2000 ms, TE = 37 ms, FA = 70°, ES = 1.08 ms)

Fig. 1. Comparison of  $T_1$ -weighted images and 2D-EPI on different magnetic fields (3 T vs. 7 T), images were acquired from the same healthy male adult volunteer on MAGNETOM Prisma 3 T and MAGNETOM Terra 7 T (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) at Center for MRI Research, Peking University: (a) 3 T MPRAGE image at 1 mm×1 mm×1 mm resolution (TR = 2530 ms, TE = 2.98 ms, TI = 1100 ms, TA = 5:56); (b) 7 T MP2 RAGE image at 0.65 mm isotropic resolution (TR = 5000 ms, TE = 2.05 ms, TI<sub>1</sub>/TI<sub>2</sub> = 900/2750 ms, TA = 10:57); (c) 3 T 2D-EPI images at 2 mm isotropic resolution (TR = 2000 ms, TE = 30 ms, FA = 90°, ES = 0.54 ms); (d) 7 T 2D-EPI images at 2 mm isotropic resolution (TR = 22 ms, FA = 90°, ES = 0.53 ms); (e) 7 T 2D-EPI images at 0.85 mm isotropic resolution (TR = 2000 ms, TE = 27 ms, FA = 70°, ES = 1.08 ms).

主磁场强度下 fMRI 实验常用的  $T_1$  加权结构像和 二维平面回波成像 (two-dimensional echo-planar imaging, 2D-EPI). 与 3 T 相比, 7 T 不仅图像更 清晰、信号更强, 还能够在保持较高信噪比的基础 上提高分辨率, 从而实现亚毫米尺度介观成像.

UHF-MRI 在信噪比上的提升还显著增强了 磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS)<sup>[31-33]</sup> 以及多核磁共振波谱和成像<sup>[34-36]</sup> 的探 测灵敏度和信号强度,从而进一步拓展了其在代谢 成像方面的潜力.

## 3.2 对比度优势

UHF-MRI 能够显著提升图像的对比度. 随着主 磁场强度增大, 水的纵向弛豫时间 T<sub>1</sub> 延长, 这一物 理性质的改变使得飞行时间 (time-of-flight, TOF) 动脉成像能够更有效地抑制背景信号, 从而提高感 兴趣信号的对比度. 此外, 在更高的空间分辨率下, 微小血管结构的细节也得以更清晰地呈现<sup>[87]</sup>.

随着主磁场强度的增大,图像对磁化率效应的 灵敏度显著提高<sup>[38]</sup>.由于磁化率效应增强,*T*<sub>2</sub>\*对 比度提高,与*T*<sub>2</sub>\*相关的磁化率加权成像 (suscepti-



图 2 7 T 大脑动脉和静脉血管结构成像, 图像采集自北京 大学磁共振成像研究中心, 扫描仪型号为西门子 MAGNETOM Terra 7 T, 受试者为健康成年男性 (a) TOF 成像在横断面 的最大值投影 (0.2 mm×0.2 mm×0.4 mm 插值重建, TR = 35 ms, TE = 3.78 ms, TA = 13:54); (b) SWI 成像在横断 面的最小值投影 (0.12 mm×0.12 mm×1.5 mm 插值重建, TR = 21 ms, TE = 14 ms, TA = 7:27)

Fig. 2. 7 T brain arteries and veins structure imaging. Images were acquired from a healthy male adult volunteer on MAGNETOM Terra 7 T (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) at Center for MRI Research, Peking University: (a) Maximum intensity projection on transversal TOF image (0.2 mm $\times$ 0.2 mm $\times$ 0.4 mm interpolated reconstruction, TR = 35 ms, TE = 3.78 ms, TA = 13:54); (b) minimum intensity projection on transversal SWI image (0.12 mm $\times$ 0.12 mm $\times$ 1.5 mm interpolated reconstruction, TR = 21 ms, TE = 14 ms, TA = 7:27). bility-weighted imaging, SWI)、定量磁化率成像 (quantitative susceptibility mapping, QSM)和 fMRI等图像对比度得到增强.图2展示了在7T 下获得的高分辨率 TOF 图像与 SWI 图像, 分别展 现了大脑动脉和静脉的分布.高对比度和高分辨率 的成像技术能够观察微小血管的结构, 展现出精准 监测微小病变的潜力.

## 4 超高场磁共振在脑成像的应用

UHF-MRI 凭借其高信噪比和高对比度的优势,在结构成像、功能成像和代谢成像等领域得到了广泛的应用. 然而,由于射频场不均匀性问题,目前 UHF-MRI 在人体的应用主要集中在大脑和四肢,体部躯干的应用相对较少. 尽管 MRI 在脑肿瘤和脑血管等结构性变化疾病的诊断中已经发挥了巨大的作用,但其在抑郁症、癫痫等功能性变化的神经性疾病的诊断中,其潜力尚未得到充分挖掘. UHF-MRI 的兴起,有望在功能性和代谢性疾病的研究与诊断上有所突破. 本文重点介绍超高场磁共振在大脑功能和代谢成像方面的应用现状.

## 4.1 超高场脑功能成像

脑功能成像是 UHF-MRI 的重要发展方向之 一, 尤其是在高分辨率皮层功能柱与分层功能成 像, 以及神经元电流功能成像等领域的应用.

## 4.1.1 皮层功能柱与分层成像

从单个到几百个神经元的微观尺度 (0.001— 0.1 mm),到皮层功能柱与皮层分层的介观尺度 (0.1—1 mm),再到皮层功能区域 (1 mm 以上)的 宏观尺度<sup>[39]</sup>,不同的空间尺度刻画了大脑结构和 功能背后神经机制的不同层次.宏观尺度的皮层功 能已经可以通过非侵入式的传统 fMRI、脑电图 (electroencephalography, EEG)或脑磁图 (magnetoencephalography, MEG)等手段进行成像,而微 观和介观尺度的神经活动则通过侵入性电生理手 段进行测量,其应用范围受限于侵入式的特性.超 高场 fMRI 凭借其高信噪比的优势,能够将空间分 辨率从宏观拓展到介观,实现非侵入式介观功能成 像.在介观尺度上,皮层中具有相似功能的神经元 群体形成功能柱和皮层分层,构成了大脑皮层中的 基本计算单元<sup>[39]</sup>.超高场高分辨率 fMRI 有助于识 别这些计算单元,并为深入研究其信息传递机制提 供了新的视角, 拓展了认知神经科学的研究前景.

然而, 超高场高分辨率 fMRI 面临空间特异性的难题. 首先, fMRI 通常使用 EPI 进行快速成像, 引入 T<sub>2</sub>\* 对比度, 信号容易受到邻近大血管的干扰; 其次, 由于血液从皮层深处经过上升静脉流向皮 层表面, 导致信号沿该方向存在累积, 进而降低了 空间特异性<sup>[40,41]</sup>. 为了提高超高场 fMRI 的空间 特异性, 研究人员提出了自旋回波 (spin echo, SE)-BOLD<sup>[42-44]</sup>、动脉自旋标记 (arterial spin labeling, ASL)<sup>[45-47]</sup>、血管空间占位 (vascular space occupancy, VASO)<sup>[48-50]</sup>等方法, 并针对其在超高场 fMRI 的应用进行了优化.

在平行于皮层表面的方向上,超高场高分辨率 fMRI 能够观察在皮层中呈柱状分布的功能柱,例 如,Yacoub等<sup>[51]</sup> 在超高场7T下采用 SE-BOLD 序列观察到人类大脑视觉皮层中的左右眼优势柱 (ocular dominance columns, ODCs)的位置呈交 错分布,证实了人类初级视觉皮层 V1中方向偏好 功能柱的存在.

在垂直于皮层表面的方向上, 超高场高分辨 率 fMRI 能够进行皮层分层成像. 根据神经元的 形态、密度和染色情况, 人类大脑皮层 (厚度约为 1.5 mm 到 4.5 mm<sup>[52]</sup>)可分为六个亚皮层<sup>[53]</sup>. 不同 亚皮层具有不同的细胞结构、连接和功能. 在皮层 分层连接的规范模型中, 从低级脑区向高级脑区的 前馈 (feedforward) 信号的传输终点位于皮层的中 间层 (IV 层), 而从高级脑区传递到低级脑区的反 馈 (feedback) 连接则终止于浅层和深层 (I-III 层 和 V-VI 层)<sup>[54-56]</sup>. 超高场 7 T fMRI 的分辨率可达 0.8 mm 各向同性, 能够将皮层分为浅层、中间层 和深层三部分<sup>[57-59]</sup>, 这是传统的 3 T fMRI 难以实 现的.

超高场高分辨率 fMRI 皮层分层成像可用于研 究初级功能脑区 (如视觉<sup>[60-72]</sup>、听觉<sup>[72-79]</sup>、躯体运动 与感觉<sup>[80-85]</sup>等)的亚皮层激活与连接. Huber 等<sup>[80]</sup> 在 7 T 下使用 VASO 技术,以 0.7 mm×0.7 mm× 1.8 mm 的高分辨率 fMRI 研究了手指运动任务下 人脑初级运动皮层 (M1) 不同深度的亚皮层功能响 应,证明了浅层皮层的激活与初级感觉皮层 (S1)的 反馈输入相关,而深层皮层的激活则与前馈运动输 出相关. 图 3 为在手指运动任务中 M1 区的皮层分 层功能成像结果. 超高场高分辨率 fMRI 还能够研 究高级认知功能的亚皮层功能连接和信息流向(如记忆<sup>[62,86-89]</sup>、语言<sup>[90,91]</sup>、视觉分类<sup>[92]</sup>、注意<sup>[65,93]</sup>、关联皮层<sup>[94,95]</sup>和亚皮层功能连接<sup>[57,96-98]</sup>等),以及静息态中的功能网络架构<sup>[99]</sup>. Finn等<sup>[86]</sup>使用7T VASO技术研究了在工作记忆任务中背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)在不同任务阶段的亚皮层激活,证明了dlPFC皮层浅层的激活与来自外部的输入相关,皮层深层的激活则与前馈输出相关.



图 3 手指运动任务的 7 T 脑功能成像,图像采集自北京大 学磁共振成像研究中心,扫描仪型号为西门子 MAGNETOM Terra 7 T, 受试者为健康成年男性,使用 VASO 序列<sup>[50]</sup> (0.8 mm×0.8 mm×1.3 mm, TR<sub>1</sub>/TR<sub>2</sub> = 69/4419 ms, TE = 25.4 ms, FA = 45°, ES = 1.1 ms) (a) VASO 图像激活图; (b) BOLD 图像激活图; (c) 皮层分层感兴趣区 (region of interest, ROI); (d) 皮层分层激活分布 (信号相对变化) 与皮层 深度的关系,灰质 (gray matter, GM) 最浅处边界为脑脊 液 (cerebral spinal fluid, CSF),最深处边界为白质 (white matter, WM),蓝色曲线为 BOLD 激活分布,红色曲线为 VASO 激活分布,曲线中的误差棒为每个分层 ROI 的统计 样本标准差

Fig. 3. 7 T fMRI on finger-tapping task. VASO sequence<sup>[50]</sup> (0.8 mm×0.8 mm×1.3 mm,  $TR_1/TR_2 = 69/4419$  ms, TE = 25.4 ms,  $FA = 45^{\circ}$ , ES = 1.1 ms) was implemented from a healthy male adult volunteer on MAGNETOM Terra 7 T (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) at Center for MRI Research, Peking University: (a) VASO activation; (b) BOLD activation; (c) layer ROI; (d) laminar profile of percent signal change activation for BOLD (blue) and VASO (red), the error bars represent the sample standard deviation within each layer.

高分辨率的皮层功能柱与分层成像是超高场 fMRI研究的前沿领域之一,在认知神经科学中具 有广阔的应用前景,针对高分辨率 fMRI 的成像技 术与数据处理方法也在不断发展<sup>[12,98,100-106]</sup>中. 在 介观尺度上,使用超高场高分辨率fMRI对大脑皮 层功能柱和分层成像,对计算单元之间的连接和信 息交流进行可视化,有助于研究特定功能的跨皮层 神经微环路和信息流的方向,从而深入理解认知功 能的神经基础及其相关的病理机制<sup>[107-109]</sup>.

## 4.1.2 神经元电流成像

传统的 fMRI 通过检测血液动力学的响应, 利用 BOLD<sup>[7,110]</sup>、脑血流 (cerebral blood flow, CBF)<sup>[45,111,112]</sup>、脑血容积 (cerebral blood volume, CBV)<sup>[48,50,113]</sup>、脑氧代谢率 (cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO<sub>2</sub>)<sup>[114-116]</sup>等对比度的变化,实现 对神经活动的间接成像<sup>[117]</sup>. 然而,这些方法存在两 个局限: 1)血液动力学响应与神经活动存在时间 滞后性,无法精准反映瞬时的神经活动和动力学过 程<sup>[118-120]</sup>; 2)信号容易受到大血管的干扰,导致响 应位置与神经活动的发生位置不完全对应<sup>[121-124]</sup>. 因此,利用 MRI 直接对神经元活动进行成像一直 是 fMRI 研究者的目标<sup>[125]</sup>.

当足够多的神经元按照一定的空间顺序排列 并同步放电时,形成的神经电流会产生局部磁场, 影响周围组织水质子的进动频率,从而改变磁共振 的相位信号[126,127],这种成像方式被称为神经元电 流磁共振成像 (neuronal current MRI, ncMRI). Xiong 等<sup>[128]</sup> 提出用磁源 MRI (magnetic-source MRI, msMRI) 直接探测人体大脑皮层的神经元放 电活动. 然而, 由于活体实验中难以完全消除 BOLD 对比度的干扰,该方法的应用面临一定的挑战.为 了解决这一难题, 研究者们进行了多种尝试. Luo 等<sup>[129]</sup>选用无血液状态下的乌龟眼脑系统, Jiang 等[130] 选用无血红蛋白的章鱼, 从源头上排除 BOLD 对 ncMRI 的干扰. Chai 等<sup>[131]</sup>则采用灵敏度更高的 自旋锁定振荡激发 (spin-lock oscillatory excitation, SLOE) 序列<sup>[132]</sup>, 尝试在活体大鼠中探测光遗传学 诱导的振荡 ncMRI 信号, 但这些实验均未能成功 测得神经元电流活动.

在 ncMRI 领域, 正面的实验结果<sup>[128,133-139]</sup> 与 负面的实验结果<sup>[140-144]</sup> 并存, 关于 ncMRI 能否探 测人脑神经元电流这一问题存在争议.为了从理论 上探究这一问题, Luo 等<sup>[145]</sup> 对 ncMRI 信号进行 了建模和计算, 基于人类大脑皮层神经元的几何形 状和电生理过程, 模拟出了 ncMRI 信号. 结果表 明, 生理性 ncMRI 信号极其微弱, 其幅度变化小 于百万分之一, 相位变化不足 0.02°. 因此, 利用 MRI 直接探测神经元电流活动对磁共振灵敏度的要求 非常高, 可能需要使用超高场磁共振提高信噪比和 灵敏度, 并进一步提升探测技术和成像序列效率.

近期, Toi 等<sup>[146]</sup>提出用二维快速线扫描<sup>[147-149]</sup> 的方法,在9.4T小动物磁共振成像系统中以5ms 的高时间分辨率和 0.22 mm 的高空间分辨率实 现对小鼠神经元活动直接成像 (direct imaging of neuronal activity, DIANA). 实验显示, DIANA 信 号与电生理测量数据高度相关,能够在毫秒尺度 上直接探测神经元活动,并追踪神经元活动在不 同脑区和皮层分层的传播路径. DIANA 工作重新 激发了研究者们对利用磁共振直接探测神经元 活动的极大兴趣,引起广泛关注.然而,迄今为止, DIANA 的实验结果尚未在其他实验室中被成功重 复验证<sup>[150-153]</sup>. 一些研究者认为, DIANA 信号可能 是由于数据量不足而导致的假阳性结果[151];也有 研究者认为二维快速线扫描的方法本身存在一定 的伪影<sup>[153]</sup>, DIANA 信号可能是脉冲序列与实验刺 激之间的时序误差引发的伪影[152]. 目前这一领域仍 存在较大的争议,进一步的研究仍在进行中[154,155].

## 4.2 超高场代谢成像

超高场磁共振的另一个重要发展方向是代谢 成像,通过 MRS 技术测量组织中不同化学物质的 相对浓度变化,从而无创监测人体的新陈代谢过 程.超高场磁共振在 MRS 方面有三个主要优势<sup>[31-33]</sup>: 1) 主磁场越高,信噪比越高,对代谢物浓度的测量 更灵敏和精确;2) 高场扩大了 MRS 中不同共振峰 之间的频率差,减少谱峰重叠,进而提高波谱的分 辨率;3) 与化学位移导致的谱峰分离相比,自旋 J耦合导致的多重峰分离较小,提高 J耦合代谢物 谱峰的辨识度和定量测量准确性.这些优势使超高 场 MRS 在代谢成像领域展现出巨大的应用潜力.

#### 4.2.1 氢核波谱与成像

氢核波谱 (<sup>1</sup>H-MRS) 能够无创测量人体中枢 神经系统中多种代谢物的浓度<sup>[156]</sup>,包括 N-乙酰天 冬氨酸 (N-acetyl-aspartate, NAA)、总胆碱 (total choline, tCho)、肌酸 (creatine, Cr) 与磷酸肌酸 (phosphocreatine, PCr)、葡萄糖 (glucose, Glc)、乳 酸 (lactate, Lac)、谷氨酸 (glutamate, Glu) 与谷氨酰 胺 (glutamine, Gln)、γ-氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA)、甘氨酸 (glycine, Gly)等, 如图 4 所示<sup>[157]</sup>. 超高场<sup>1</sup>H-MRS 在神经递质浓度 的测量方面具有更高精度,目前已开始用于神经性 和精神性疾病、脑肿瘤的临床诊断,以及认知神经 科学和病理的研究<sup>[158]</sup>.

超高场<sup>1</sup>H-MRS 通过测量不同神经递质浓 度的差异和相关性, 探究神经性疾病的病理机制. Biria 等<sup>[159]</sup>使用 7 T<sup>1</sup>H-MRS 测量健康人与强迫 症病人大脑中兴奋性神经递质 Glu 和抑制性神经 递质 GABA 的浓度水平, 发现健康组在前扣带皮 层、运动辅助区和枕叶皮层中 Glu 与 GABA 的浓 度水平显著相关, 但强迫症组则未表现出这种相关 性, 表明兴奋-抑制神经递质水平失衡可能是强迫 症的病理学基础. 此外, 超高场 MRS 可以检测功 能任务态下代谢物浓度的变化, 例如人脑中 GABA 与 Glu 的不同变化<sup>[160]</sup>, 探讨特定神经递质在认知 功能过程中的作用, 从而加深对大脑功能神经机制 的理解<sup>[161-163]</sup>.

超高场 MRS 成像 (MRS imaging, MRSI) 能 够同时测量组织中多个体素的 MRS 及代谢物浓 度,提供组织的全局代谢信息.然而,传统相位编 码的 MRSI 采集方式耗时较长<sup>[164]</sup>,限制了其在临 床上的应用. Hingerl 等<sup>[165]</sup>开发了一种用于7 T<sup>1</sup>H-MRSI 的快速同心圆 (concentric circle trajectories, CRT) 轨迹采集方法,通过采集自由感应衰减 (free induction decay, FID) 信号,能够在 15 min 内获得 2.7 mm 各向同性空间分辨率的 MRSI 图 像,实现对 NNA, tCho, Cr 与 PCr, Glu 等多种代 谢物的同步定量成像.相比于传统的代谢成像方 法,如氟代脱氧葡萄糖正电子发射投影 (fluorodeoxyglucose positron emission tomography, <sup>18</sup>F-FDG PET),超高场 MRSI 具有无电离辐射、安全性高 以及成像分辨率高等优点,展现出更大的临床和研 究应用潜力.Bednarik 等<sup>[166]</sup>应用这一技术测量了 大脑葡萄糖代谢过程,受试者口服氘代葡萄糖 (<sup>2</sup>H-Glc) 后,<sup>2</sup>H 元素逐渐取代代谢物中的<sup>1</sup>H,而<sup>2</sup>H 在 <sup>1</sup>H-MRSI 中不可见,因此<sup>1</sup>H-MRSI 中测得的代谢 物浓度降低,反映了葡萄糖的代谢过程.该研究结 果表明,在足够的信噪比和适当的成像序列支持 下,超高场 MRSI 能够成功对体内代谢物质的浓度 空间分布和时间变化进行成像.

## 4.2.2 多核波谱与多核成像

除了常见的氢核<sup>1</sup>H 以外,其他自旋非零的原 子核 (如<sup>2</sup>H, <sup>3</sup>He, <sup>13</sup>C, <sup>17</sup>O, <sup>19</sup>F, <sup>23</sup>Na, <sup>31</sup>P, <sup>35</sup>Cl, <sup>39</sup>K 等) 在主磁场中同样可以被极化,并在射频脉冲激 励下产生核磁共振信号,这些核被称为 X 核或多 核. 多核元素能够参与体内的复杂生理过程,提供 传统氢核 MRS 和 MRI 无法获得的信息,如组织 pH 值<sup>[167]</sup> 和离子平衡<sup>[168]</sup>等. 然而,由于多核的旋 磁比较低且相对丰度远低于氢核,多核 MRS 与 MRI 信噪比普遍较低,因此通常需要超高场技术来提高 信号和成像质量.



图 4 后扣带回皮质 (posterior cingulate cortex, PCC) 的 7 T <sup>1</sup>H-MRS, 数据采集自北京大学磁共振成像研究中心, 扫描仪型号为 西门子 MAGNETOM Terra 7 T, 受试者为健康成年女性, 使用 semi-LASER 序列 <sup>[157]</sup> (20 mm×20 mm×20 mm, TR = 5000 ms, TE<sub>1</sub>/TE<sub>2</sub>/TE<sub>3</sub> = 7/10/9 ms, FA = 45°, 平均次数 (Averages) = 64) (a) PCC 体素位置; (b) 7 T PCC <sup>1</sup>H-MRS 及一些代谢物谱峰 分布

Fig. 4. In vivo <sup>1</sup>H-MRS on PCC using semi-LASER sequence (20 mm×20 mm×20 mm, TR = 5000 ms,  $TE_1/TE_2/TE_3 = 7/10/9$  ms, FA = 45°, Averages = 64) from a healthy female adult volunteer on MAGNETOM Terra 7 T (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) at Center for MRI Research, Peking University<sup>[157]</sup>: (a) PCC voxel location; (b) 7 T PCC <sup>1</sup>H-MRS and metabolites.



图 5 人脑 7 T <sup>23</sup>Na 磁共振成像 (图像由中国科学院生物物理研究所提供, 扫描仪型号为西门子 MAGNETOM Terra 7 T, 使用 苏州众志医疗公司提供的 <sup>23</sup>Na-<sup>1</sup>H 双频头部线圈, 受试者为健康成年男性), 使用超短回波 (UTE, ultra-short TE) 序列 (2.5 mm× 2.5 mm×2.5 mm, TR = 12.8 ms, TE = 0.27 ms, FA = 19°, TA = 4:25) (a) 矢状面; (b) 冠状面; (c) 橫断面 Fig. 5. In vivo <sup>23</sup>Na MRI of human brain at 7 T, UTE sequence (2.5 mm×2.5 mm×2.5 mm, TR = 12.8 ms, TE = 0.27 ms, FA = 19°, TA = 4:25) was implemented from a healthy male adult volunteer on MAGNETOM Terra 7 T (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany): (a) Sagittal; (b) coronal; (c) axial. The images courtesy of Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences.

磷磁共振波谱 (<sup>31</sup>P-MRS) 主要用于检测组织 内的高能磷代谢物和磷脂代谢物,包括三磷酸腺 苷 (adenosine triphosphate, ATP)、PCr、无机磷 (phosphate, Pi) 等<sup>[169]</sup>,有助于深入了解细胞的代 谢状态<sup>[156]</sup>,例如当神经元活动增加时能量消耗的 变化情况<sup>[170]</sup>.在7T场强下,<sup>31</sup>P-MRS的信噪比 比场强3T的信噪比高约3.28倍<sup>[171]</sup>,这种提升能 够使测量信息更加准确、提高波谱分辨率,从而推 动<sup>31</sup>P-MRS 在临床中的应用<sup>[172]</sup>.

钠 (<sup>23</sup>Na) 在维持细胞稳态和神经动作电位传 递等生理过程中起着至关重要的作用. 组织钠浓 度 (tissue sodium concentration, TSC) 可以反映 细胞活性和生理状态[173,174],有望成为新的临床疾 病标记物. <sup>23</sup>Na 核自旋量子数 S = 3/2, 具有四极矩, 其多量子相干 (multi-quantum coherences, MQC) 效应[175] 在成像中能够提供关于生理和代谢的新信 息<sup>[176]</sup>.<sup>23</sup>Na是除氢核外磁共振信号最强的核<sup>[177]</sup>, 早在 1988 年低场磁共振成像系统就已经有 <sup>23</sup>Na 成像的尝试[178],但低场条件下图像信噪比低、成像 时间长,<sup>23</sup>Na 成像未能广泛应用. 随着超高场的出 现,<sup>23</sup>Na-MRI 的图像信噪比显著提升<sup>[179]</sup>,快速成 像序列和重建方法相继被提出<sup>[180-182]</sup>, 双调谐<sup>1</sup>H/ <sup>23</sup>Na 射频线圈也得到进一步的开发<sup>[183,184]</sup>. 图 5 为 <sup>23</sup>Na 成像在7T中的例子.目前超高场<sup>23</sup>Na 成像已 经开始用于临床研究中[173,185],用于评估脑肿瘤[186,187]、 阿尔茨海默病[188] 和多发性硬化症[189,190] 等疾病.

5 超高场磁共振面临的挑战

超高场磁共振带来了高信噪比和高对比度的

显著优势,在功能和代谢成像中具有广阔的应用前景,但也面临着一些不足和挑战.

## 5.1 射频场不均匀

超高场磁共振面临的挑战之一是射频场不均 匀性问题.根据电磁波的性质,共振射频场的波长 λ与主磁场 B<sub>0</sub>大小成反比:

$$\lambda = \frac{c}{\omega_0 \sqrt{\varepsilon_{\rm r} \mu_{\rm r}}} \propto \frac{1}{\sqrt{\varepsilon_{\rm r}} B_0},\tag{7}$$

其中 c 为真空中光速,  $\omega_0 = \gamma B_0$  为射频场 Larmor 频率,  $\varepsilon_r$  为被测物体的相对介电常数,  $\mu_r$  为被测物 体的相对磁导率 (通常近似为 1). 以水中的氢核质 子成像为例,  $\varepsilon_r \approx 80$ , 在场强 3 T 下射频波长  $\lambda_{3T} \approx$ 26 cm; 而在超高场 7 T 时射频波长缩短至  $\lambda_{7T} \approx$ 12 cm, 已经接近甚至小于人脑的尺度 (约 20 cm), 容易产生驻波效应. 导致射频场在组织内分布不均 匀, 可能造成图像信号丢失和对比度减弱等问题. 翻转角分布图 (FA map) 可以用来表示射频场的 均匀性. 当指定翻转角为 90°时, 大脑内实际翻转 角分布不均匀, 影响成像质量, 如图 6 所示.

为了解决射频场不均匀的问题,研究者们提出 使用并行发射 (parallel transmission) 技术 <sup>[191,192]</sup>. 该技术利用多个独立调制的射频发射通道,发出不 同波形、幅度和相位的射频场,以实现整体射频场 的均匀性:

$$B_1^+(\mathbf{r},t) = \sum_{i=1}^{N_c} B_{1,i}^+(\mathbf{r},t),$$
(8)

其中  $B_{1,i}^+(\mathbf{r},t)$  为第i个发射通道在t时刻、位置 $\mathbf{r}$ 发出的射频场.通过对多个射频脉冲进行优化设计,



图 6 7 T MRI 射频场在圆极化 (circular polarized, CP) 模式下人脑成像的 FA 分布图 (数据采集自北京大学磁共振成像研究中心, 扫描仪型号为西门子 MAGNETOM Terra 7 T, 受试者为健康成年男性)

Fig. 6. FA map covering the brain on the 7 T scanner in CP mode, images were acquired from a healthy male adult volunteer on MAGNETOM Terra 7 T (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) at Center for MRI Research, Peking University.

射频场均匀性问题可以被转化为一个优化问题<sup>[193]</sup>, 从而改善成像的质量和准确性<sup>[194]</sup>,拓宽了 UHF-MRI 的应用场景.

## 5.2 比吸收率升高

超高场磁共振面临的另一个挑战是比吸收率 (specific absorption ratio, SAR)的升高. SAR用 来刻画射频场对人体组织的加热效应, 定义为单位 体积组织所吸收的射频电磁波的功率.一方面, SAR 值大小正比于主磁场的平方,因此在 UHF-MRI中SAR 值通常比低场 MRI更高, 受到更多 安全性限制. 在更高的主磁场下, 由于射频功率增 大,人体组织吸收更多的能量,产生更多的热效应. 另一方面, 射频场的不均匀性会导致组织内 SAR 值分布不均匀,可能出现局部热点[195],这些热点可 能会对组织造成伤害.因此,超高场磁共振中的脉 冲序列设计和成像参数的选择必须更加谨慎,确保 不会对人体组织产生不良影响.为了应对 SAR 升 高的问题,在 UHF-MRI 研究中,需要通过模拟计 算来预测 SAR 分布, 优化射频脉冲的形状、时长、 功率等参数,确保全身或局部的 SAR 不超过安全

标准.此外,使用 pTx 调控多个射频发射通道的脉冲功率和相位,有助于减少局部热点的形成,提高成像的安全性和质量<sup>[1]</sup>.

#### 5.3 磁化率伪影

UHF-MRI 对磁化率效应敏感性较高,导致图 像在磁场不均匀的区域可能出现几何失真、信号丢 失、模糊等问题<sup>[196,197]</sup>,这在 EPI 图像中尤为显著, 影响功能成像的准确性.因此,超高场磁共振成像 对匀场有更高的要求.为了减少磁化率伪影,一些 成像序列需要三阶匀场<sup>[198]</sup>,但这也会导致扫描前 准备时间的延长,从而影响临床效率.

## 6 未来研究方向的展望

随着磁体技术的不断发展,越来越高场强的磁 共振扫描仪被陆续推出,目前全球范围内7T及以 上的人体磁共振扫描仪已经安装超过100台,磁共 振领域进入了超高场时代.未来,荷兰拉德堡德大 学将安装14T超高场人体磁共振成像系统<sup>[199]</sup>,推 动人体磁共振成像系统向更高场强迈进<sup>[200]</sup>.

超高场磁共振成像的重点研究方向包括以下 几个方面.1) 超高分辨率结构成像. UHF-MRI 的 高信噪比支持超高分辨率的结构成像,能够提供更 多的组织解剖学细节,有助于临床医生观察组织细 节、更精准地发现组织的细微病变,推动精准医疗 的发展. 2) 皮层分层脑功能成像. 超高场 fMRI 可 实现亚毫米分辨率介观成像,能够对大脑皮层功能 柱、皮层分层进行精细的功能划分,为认知神经科 学研究提供新的研究维度,有助于理解前馈与反馈 信息的传递机制以及不同层级之间的信息调制. 3) 多核波谱与多核成像. 多核在多种生理过程中 起重要作用,多核波谱与成像技术能够提供丰富的 生理信息,发展超高场多核成像技术将为临床医生 提供更全面的诊断工具,从不同生理角度更全面地 理解疾病. 4) 代谢成像. 超高场磁共振提高了 MRS 的信噪比,能够更准确地测量代谢物的相对浓度变 化, 为代谢疾病的早期检测提供了有效工具. 超高 场 MRSI 能够发挥磁共振成像的空间高分辨率、无 放射性危害等优势,弥补 PET 等其他代谢成像模 态的缺陷.5)并行发射技术.针对超高场的射频场 不均匀性问题,通过采集实际场图、设计并优化计 算多通道射频场波形,提升感兴趣区域的总射频场 均匀性,从而提高成像的均匀性和质量.这项技术 对全脑成像及其他人体部位的成像具有广泛的应 用前景. 6) 高分辨率快速成像技术. 尽管 UHF-MRI 对图像信噪比的提升能够实现高分辨率成像,但高 分辨率图像数据量庞大,导致采集时间较长,限制 了其在临床和科研中的应用. 通过发展快速采集技 术,结合高速梯度场切换、部分体积成像以及深度 学习加速重建等技术,可以提高磁共振采集速度, 推动超高场磁共振在更多临床场景中的应用. 7) 结合人工智能和大数据, 应用于磁共振成像的 各个环节,包括扫描定位、并行发射脉冲设计、稀 疏采样与快速图像重建等场景,创新成像方法和技 术. 通过采集疾病相关的高信噪比、高对比度的影 像大数据,利用深度学习提取疾病相关的影像表 征,形成对疾病影像的多方面表征,指导临床诊断.

感谢课题组马凌燕、刘禹杉对 MRS 相关图片的整理, 感谢中国科学院生物物理所左真涛工程师提供钠成像结果.

#### 参考文献

[1] Uğurbil K 2014 IEEE Trans. Biomed. Eng. 61 1364

- [2] Lauterbur P C 1973 *Nature* **242** 190
- [3] Bomsdorf H, Helzel T, Kunz D, Röschmann P, Tschendel O, Wieland J 1988 NMR Biomed. 1 151
- [4] Barfuss H, Fischer H, Hentschel D, Ladebeck R, Oppelt A, Wittig R, Duerr W, Oppelt R 1990 NMR Biomed. 3 31
- [5] Bomsdorf H, Röschmann P, Wieland J 1991 Magn. Reson. Med. 22 10
- [6] Uğurbil K, Garwood M, Ellermann J, Hendrich K, Hinke R, Hu X, Kim S G, Menon R, Merkle H, Ogawa S 1993 Magn. Reson. Q. 9 259
- [7] Ogawa S, Tank D W, Menon R, Ellermann J M, Kim S G, Merkle H, Uğurbil K 1992 Proc. Natl. Acad. Sci. 89 5951
- [8] Robitaille P M L, Abduljalil A M, Kangarlu A, Zhang X, Yu Y, Burgess R, Bair S, Noa P, Yang L, Zhu H, Palmer B, Jiang Z, Chakeres D M, Spigos D 1998 NMR Biomed. 11 263
- [9] Robitaille P M L, Abduljalil A M, Kangarlu A 2000 J. Comput. Assist. Tomogr. 24 2
- [10] Vaughan J T, Garwood M, Collins C M, Liu W, DelaBarre L, Adriany G, Andersen P, Merkle H, Goebel R, Smith M B, Uğurbil K 2001 Magn. Reson. Med. 46 24
- [11] Yacoub E, Shmuel A, Pfeuffer J, Van De Moortele P F, Adriany G, Andersen P, Vaughan J T, Merkle H, Uğurbil K, Hu X 2001 Magn. Reson. Med. 45 588
- [12] Feinberg D A, Beckett A J S, Vu A T, Stockmann J, Huber L, Ma S, Ahn S, Setsompop K, Cao X, Park S, Liu C, Wald L L, Polimeni J R, Mareyam A, Gruber B, Stirnberg R, Liao C, Yacoub E, Davids M, Bell P, Rummert E, Koehler M, Potthast A, Gonzalez-Insua I, Stocker S, Gunamony S, Dietz P 2023 Nat. Methods 20 2048
- [13] Thulborn K R 2006 Ultra High Field Magnetic Resonance Imaging (Boston, MA: Springer US) pp105–126
- [14] Vaughan T, DelaBarre L, Snyder C, Tian J, Akgun C, Shrivastava D, Liu W, Olson C, Adriany G, Strupp J, Andersen P, Gopinath A, Van De Moortele P F, Garwood M, Uğurbil K 2006 Magn. Reson. Med. 56 1274
- [15] Ivanov D, De Martino F, Formisano E, Fritz F J, Goebel R, Huber L, Kashyap S, Kemper V G, Kurban D, Roebroeck A, Sengupta S, Sorger B, Tse D H Y, Uludağ K, Wiggins C J, Poser B A 2023 Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med. 36 159
- [16] Atkinson I C, Renteria L, Burd H, Pliskin N H, Thulborn K R 2007 J. Magn. Reson. Imaging 26 1222
- [17] Geldschläger O, Bosch D, Avdievich N I, Henning A 2021 Magn. Reson. Med. 85 1013
- [18] Sadeghi-Tarakameh A, DelaBarre L, Lagore R L, Torrado-Carvajal A, Wu X, Grant A, Adriany G, Metzger G J, Van De Moortele P F, Uğurbil K, Atalar E, Eryaman Y 2020 Magn. Reson. Med. 84 484
- [19] Quettier L, Aubert G, Amadon A, Belorgey J, Berriaud C, Bonnelye C, Boulant N, Bredy Ph, Dilasser G, Dubois O, Gilgrass G, Gras V, Guihard Q, Jannot V, Juster F P, Lannou H, Lepretre F, Lerman C, Le Ster C, Mauconduit F, Molinié F, Nunio F, Scola L, Sinanna A, Touzery R, Védrine P, Vignaux A 2023 *IEEE Trans. Appl. Supercond.* 33 4400607
- [20] Boulant N, Quettier L, Aubert G, Amadon A, Belorgey J, Berriaud C, Bonnelye C, Bredy Ph, Chazel E, Dilasser G, Dubois O, Giacomini E, Gilgrass G, Gras V, Guihard Q, Jannot V, Juster F P, Lannou H, Leprêtre F, Lerman C, Le Ster C, Luong M, Mauconduit F, Molinié F, Nunio F, Scola L, Sinanna A, Touzery R, Védrine P, Vignaud A, the Iseult Consortium 2023 Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med. 36 175

- [21] Boulant N, Mauconduit F, Gras V, Amadon A, Le Ster C, Luong M, Massire A, Pallier C, Sabatier L, Bottlaender M, Vignaud A, Le Bihan D 2024 Nat. Methods 21 2013
- [22] Eisenstein M 2024 Nat. Methods 21 1975
- [23] Zhang Y F, Yang C, Liang L, Shi Z, Zhu S, Chen C Z, Dai Y M, Zeng M S 2022 J. Magn. Reson. Imaging 56 1009
- [24] Shi Z, Zhao X Y, Zhu S, Miao X Y, Zhang Y F, Han S H, Wang B, Zhang B Y, Ye X D, Dai Y M, Chen C Z, Rao S X, Lin J, Zeng M S, Wang H 2023 Radiology 306 207
- [25] Bloch F 1946 Phys. Rev. 70 460
- [26] Edelstein W A, Glover G H, Hardy C J, Redington R W 1986 Magn. Reson. Med. 3 604
- [27] Ertürk M A, Wu X, Eryaman Y, Van De Moortele P F, Auerbach E J, Lagore R L, DelaBarre L, Vaughan J T, Uğurbil K, Adriany G, Metzger G J 2017 Magn. Reson. Med. 77 434
- [28] Pohmann R, Speck O, Scheffler K 2016 Magn. Reson. Med. 75 801
- [29] Guérin B, Villena J F, Polimeridis A G, Adalsteinsson E, Daniel L, White J K, Wald L L 2017 Magn. Reson. Med. 78 1969
- [30] Uğurbil K, Adriany G, Andersen P, Chen W, Garwood M, Gruetter R, Henry P G, Kim S G, Lieu H, Tkac I, Vaughan T, Van De Moortele P F, Yacoub E, Zhu X H 2003 Magn. Reson. Imaging 21 1263
- [31] Tkáč I, Andersen P, Adriany G, Merkle H, Uğurbil K, Gruetter R 2001 Magn. Reson. Med. 46 451
- [32] Yang S L, Hu J N, Kou Z F, Yang Y H 2008 Magn. Reson. Med. 59 236
- [33] Mangia S, Tkáč I, Gruetter R, Van De Moortele P F, Maraviglia B, Uğurbil K 2007 J. Cereb. Blood Flow Metab. 27 1055
- [34] Atkinson I C, Thulborn K R 2010 NeuroImage 51 723
- [35] Lei H, Uğurbil K, Chen W 2003 Proc. Natl. Acad. Sci. 100 14409
- [36] Chen W, Zhu X H, Gruetter R, Seaquist E R, Adriany G, Uğurbil K 2001 Magn. Reson. Med. 45 349
- [37] Von Morze C, Xu D, Purcell D D, Hess C P, Mukherjee P, Saloner D, Kelley D A C, Vigneron D B 2007 J. Magn. Reson. Imaging 26 900
- [38] Peters A M, Brookes M J, Hoogenraad F G, Gowland P A, Francis S T, Morris P G, Bowtell R 2007 Magn. Reson. Imaging 25 748
- [39] Dumoulin S O, Fracasso A, Van Der Zwaag W, Siero J C W, Petridou N 2018 NeuroImage 168 345
- [40] Uludağ K, Blinder P 2018 NeuroImage 168 279
- [41] Olman C A, Inati S, Heeger D J 2007 NeuroImage 34 1126
- [42] Uludağ K, Müller-Bierl B, Uğurbil K 2009 NeuroImage 48 150
- [43] Ogawa S, Menon R S, Tank D W, Kim S G, Merkle H, Ellermann J M, Uğurbil K 1993 *Biophys. J.* 64 803
- [44] Koopmans P J, Yacoub E 2019 NeuroImage 197 668
- [45] Pfeuffer J, Adriany G, Shmuel A, Yacoub E, Van De Moortele P F, Hu X, Uğurbil K 2002 Magn. Reson. Med. 47 903
- [46] Golay X, Petersen E T 2006 Neuroimaging Clin. N. Am. 16 259
- [47] Gardener A G, Gowland P A, Francis S T 2009 Magn. Reson. Med. 61 874
- [48] Lu H, Hua J, Van Zijl P C M 2013 NMR Biomed. 26 932
- [49] Hua J, Jones C K, Qin Q, Van Zijl P C M 2013 Magn. Reson. Med. 69 1003
- [50] Huber L, Ivanov D, Krieger S N, Streicher M N, Mildner T,

Poser B A, Möller H E, Turner R 2014 Magn. Reson. Med. 72 137

- [51] Yacoub E, Harel N, Uğurbil K 2008 Proc. Natl. Acad. Sci. 105 10607
- [52] Fischl B, Dale A M 2000 Proc. Natl. Acad. Sci. 97 11050
- [53] Brodmann K 1909 Vergleichende Lokalisationslehre Der Großhirnrinde in Ihren Prinzipien Dargestellt Auf Grund Des Zellenbaues (Leipzig: Barth-Verlag) pp13–42
- [54] Rockland K S, Pandya D N 1979 Brain Res. 179 3
- [55] Maunsell J H, Van Essen D C 1983 J. Neurosci. 3 2563
- [56] Felleman D J, Van Essen D C 1991 Cereb. Cortex **1** 1
- [57] Huber L, Finn E S, Chai Y, Goebel R, Stirnberg R, Stöcker T, Marrett S, Uludağ K, Kim S G, Han S, Bandettini P A, Poser B A 2021 Prog. Neurobiol. 207 101835
- [58] Feinberg D A, Hoenninger J C, Crooks L E, Kaufman L, Watts J C, Arakawa M 1985 *Radiology* 156 743
- [59] Schluppeck D, Sanchez-Panchuelo R M, Francis S T 2018 NeuroImage 164 10
- [60] Kok P, Bains L J, Van Mourik T, Norris D G, De Lange F P 2016 Curr. Biol. 26 371
- [61] Jia K, Goebel R, Kourtzi Z 2023 Annu. Rev. Vis. Sci. 9 479
- [62] Lawrence S J D, Van Mourik T, Kok P, Koopmans P J, Norris D G, De Lange F P 2018 Curr. Biol. 28 3435
- [63] Qian Y, Zou J, Zhang Z, An J, Zuo Z, Zhuo Y, Wang D J J, Zhang P 2020 Proc. R. Soc. B Biol. Sci. 287 20200245
- [64] Jia K, Zamboni E, Kemper V, Rua C, Goncalves N R, Ng A K T, Rodgers C T, Williams G, Goebel R, Kourtzi Z 2020 *Curr. Biol.* **30** 4177
- [65] Liu C, Guo F, Qian C, Zhang Z, Sun K, Wang D J, He S, Zhang P 2021 Prog. Neurobiol. 207 101897
- [66] Ge Y J, Zhou H, Qian C C, Zhang P, Wang L, He S 2020 Nat. Commun. 11 3925
- [67] Aitken F, Menelaou G, Warrington O, Koolschijn R S, Corbin N, Callaghan M F, Kok P 2020 PLOS Biol. 18 e3001023
- [68] Ng A K T, Jia K, Goncalves N R, Zamboni E, Kemper V G, Goebel R, Welchman A E, Kourtzi Z 2021 J. Neurosci. 41 8362
- [69] Liu T T, Fu J Z, Chai Y, Japee S, Chen G, Ungerleider L G, Merriam E P 2022 Nat. Commun. 13 6302
- [70] Haarsma J, Deveci N, Corbin N, Callaghan M F, Kok P 2023 J. Neurosci. 43 7946
- [71] Bergmann J, Petro L S, Abbatecola C, Li M S, Morgan A T, Muckli L 2024 Nat. Commun. 15 1002
- [72] Chai Y, Liu T T, Marrett S, Li L, Khojandi A, Handwerker D A, Alink A, Muckli L, Bandettini P A 2021 Prog. Neurobiol. 205 102121
- [73] De Martino F, Moerel M, Uğurbil K, Goebel R, Yacoub E, Formisano E 2015 Proc. Natl. Acad. Sci. 112 16036
- [74] Moerel M, De Martino F, Uğurbil K, Yacoub E, Formisano E 2019 Sci. Rep. 9 5502
- [75] Ahveninen J, Chang W T, Huang S, Keil B, Kopco N, Rossi S, Bonmassar G, Witzel T, Polimeni J R 2016 NeuroImage 143 116
- [76] Moerel M, Yacoub E, Gulban O F, Lage-Castellanos A, De Martino F 2021 Prog. Neurobiol. 207 101887
- [77] Faes L K, Martino F D, Huber L 2023 PLoS One 18 e0280855
- [78] Heynckes M, Lage-Castellanos A, De Weerd P, Formisano E, De Martino F 2023 Curr. Res. Neurobiol. 4 100075
- [79] Faes L K, Lage-Castellanos A, Valente G, Yu Z D, Cloos M A, Vizioli L, Moeller S, Yacoub E, De Martino F 2024 *Imaging Neurosci.* 2 1

- [80] Huber L, Handwerker D A, Jangraw D C, Chen G, Hall A, Stüber C, Gonzalez-Castillo J, Ivanov D, Marrett S, Guidi M, Goense J, Poser B A, Bandettini P A 2017 Neuron 96 1253
- [81] Yu Y H, Huber L, Yang J J, Jangraw D C, Handwerker D A, Molfese P J, Chen G, Ejima Y, Wu J L, Bandettini P A 2019 Sci. Adv. 5 eaav9053
- [82] Persichetti A S, Avery J A, Huber L, Merriam E P, Martin A 2020 Curr. Biol. 30 1721
- [83] Yang J J, Huber L, Yu Y H, Bandettini P A 2021 Neurosci. Biobehav. Rev. 128 467
- [84] Kalyani A, Contier O, Klemm L, Azañon E, Schreiber S, Speck O, Reichert C, Kuehn E 2023 NeuroImage 283 120430
- [85] Huber L, Kassavetis P, Gulban O F, Hallett M, Horovitz S G 2023 Dystonia 2 10806
- [86] Finn E S, Huber L, Jangraw D C, Molfese P J, Bandettini P A 2019 Nat. Neurosci. 22 10
- [87] Koster R, Chadwick M J, Chen Y, Berron D, Banino A, Düzel E, Hassabis D, Kumaran D 2018 Neuron 99 1342
- [88] Maass A, Schütze H, Speck O, Yonelinas A, Tempelmann C, Heinze H J, Berron D, Cardenas-Blanco A, Brodersen K H, Enno Stephan K, Düzel E 2014 Nat. Commun. 5 1
- [89] Zhang K H, Chen L Y, Li Y H, Paez A G, Miao X Y, Cao D, Gu C M, Pekar J J, Van Zijl P C M, Hua J, Bakker A 2023 J. Neurosci. 43 2874
- [90] Sharoh D, Van Mourik T, Bains L J, Segaert K, Weber K, Hagoort P, Norris D G 2019 Proc. Natl. Acad. Sci. 116 21185
- [91] Zhan M, Pallier C, Agrawal A, Dehaene S, Cohen L 2023 Sci. Adv. 9 eadf6140
- [92] Margalit E, Jamison K W, Weiner K S, Vizioli L, Zhang R Y, Kay K N, Grill-Spector K 2020 J. Neurosci. 40 3008
- [93] Gau R, Bazin P L, Trampel R, Turner R, Noppeney U 2020 $eLife~{\bf 9}~e46856$
- [94] Finn E S, Huber L, Bandettini P A 2021 Prog. Neurobiol. 207 101930
- [95] Van Dijk J A, Fracasso A, Petridou N, Dumoulin S O 2021 Curr. Biol. 31 4635
- [96] Deshpande G, Wang Y, Robinson J 2022 Brain Inform. 9 2
- [97] Deshpande G, Zhao X, Robinson J 2022 NeuroImage 254 119078
- [98] Chai Y H, Morgan A T, Handwerker D A, Li L Q, Huber L, Sutton B P, Bandettini P A 2024 *Imaging Neurosci.* 2 1
- [99] Rajimehr R, Xu H, Farahani A, Kornblith S, Duncan J, Desimone R 2024 Neuron 112 4130
- [100] Polimeni J R, Renvall V, Zaretskaya N, Fischl B 2018 NeuroImage 168 296
- [101] Kashyap S, Ivanov D, Havlicek M, Poser B A, Uludağ K 2018 NeuroImage 168 332
- [102] Yun S D, Küppers F, Shah N J 2024 J. Magn. Reson. Imaging 59 747
- [103] Vizioli L, Moeller S, Dowdle L, Akçakaya M, De Martino F, Yacoub E, Uğurbil K 2021 Nat. Commun. 12 1
- [104] Iyyappan Valsala P, Veldmann M, Bosch D, Scheffler K, Ehses P 2024 Magn. Reson. Med. 92 186
- [105] Knudsen L, Bailey C J, Blicher J U, Yang Y, Zhang P, Lund T E 2023 NeuroImage 271 120011
- [106] Demirel Ö B, Moeller S, Vizioli L, Yaman B, Dowdle L, Yacoub E, Uğurbil K, Akçakaya M 2023 11th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER) Baltimore, MD, USA, April 24–27, 2023 p1
- [107] Lawrence S J D, Formisano E, Muckli L, De Lange F P 2019 NeuroImage 197 785

- [108] McColgan P, Joubert J, Tabrizi S J, Rees G 2020 Nat. Rev. Neurosci. 21 8
- [109] Schreiber S, Northall A, Weber M, Vielhaber S, Kuehn E 2021 Nat. Rev. Neurosci. 22 68
- [110] Kwong K K, Belliveau J W, Chesler D A, Goldberg I E, Weisskoff R M, Poncelet B P, Kennedy D N, Hoppel B E, Cohen M S, Turner R 1992 Proc. Natl. Acad. Sci. 89 5675
- [111] Shao X F, Guo F H, Shou Q Y, Wang K, Jann K, Yan L R, Toga A W, Zhang P, Wang D J J 2021 NeuroImage 245 118724
- [112] Buxton R B 2005 J. Magn. Reson. Imaging 22 723
- [113] Lu H, Golay X, Pekar J J, Van Zijl P C M 2003 Magn. Reson. Med. 50 263
- [114] Davis T L, Kwong K K, Weisskoff R M, Rosen B R 1998 Proc. Natl. Acad. Sci. 95 1834
- [115] Hoge R D, Atkinson J, Gill B, Crelier G R, Marrett S, Pike G B 1999 Magn. Reson. Med. 42 849
- [116] Kim S G, Rostrup E, Larsson H B W, Ogawa S, Paulson O B 1999 Magn. Reson. Med. 41 1152
- [117] Huber L, Uludağ K, Möller H E 2019 NeuroImage 197 742
- [118] Logothetis N K 2008 Nature 453 869
- [119] Polimeni J R, Lewis L D 2021 Prog. Neurobiol. 207 102174
- [120] Jasanoff A 2007 Trends Neurosci. 30 603
- [121] Uğurbil K, Toth L, Kim D S 2003 Trends Neurosci. 26 108
- [122] Uludağ K, Havlicek M 2021 Prog. Neurobiol. 207 102055
- [123] O'Herron P, Chhatbar P Y, Levy M, Shen Z, Schramm A E, Lu Z, Kara P 2016 *Nature* 534 378
- [124] Menon R S, Kim S G 1999 Trends Cogn. Sci. 3 207
- [125] Bandettini P A, Petridou N, Bodurka J 2005 Appl. Magn. Reson. 29 65
- [126] Bodurka J, Bandettini P A 2002 Magn. Reson. Med. 47 1052
- [127] Luo Q, Gao J H 2010 Magn. Reson. Med.  $64\ 1832$
- [128] Xiong J, Fox P T, Gao J H 2003 Hum. Brain Mapp. 20 41
- [129] Luo Q F, Lu H, Lu H B, Senseman D, Worsley K, Yang Y H, Gao J H 2009 NeuroImage 47 1268
- [130] Jiang X, Lu H, Shigeno S, Tan L H, Yang Y H, Ragsdale C W, Gao J H 2014 Magn. Reson. Med. 72 1311
- [131] Chai Y H, Bi G Q, Wang L P, Xu F Q, Wu R Q, Zhou X, Qiu B S, Lei H, Zhang Y Y, Gao J H 2016 NeuroImage 125 533
- [132] Jiang X, Sheng J W, Li H J, Chai Y H, Zhou X, Wu B, Guo X D, Gao J H 2016 Magn. Reson. Med. 75 519
- [133] Kamei H, Iramina K, Yoshikawa K, Ueno S 1999 IEEE Trans. Magn. 35 4109
- [134] Bianciardi M, Di Russo F, Aprile T, Maraviglia B, Hagberg G E 2004 Magn. Reson. Imaging 22 1429
- [135] Konn D, Gowland P, Bowtell R 2003 Magn. Reson. Med. 50 40
- [136] Liston A D, Salek-Haddadi A, Kiebel S J, Hamandi K, Turner R, Lemieux L 2004 Magn. Reson. Imaging 22 1441
- [137] Chow L S, Cook G G, Whitby E, Paley M N J 2006 *NeuroImage* **30** 835
- [138] Chow L S, Dagens A, Fu Y, Cook G G, Paley M N J 2008 Magn. Reson. Med. 60 1147
- [139] Xue Y Q, Chen X Y, Grabowski T, Xiong J H 2009 Magn. Reson. Med. 61 1073
- [140] Singh M 1994 IEEE Trans. Nucl. Sci. 41 349
- [141] Chu R, De Zwart J A, Van Gelderen P, Fukunaga M, Kellman P, Holroyd T, Duyn J H 2004 NeuroImage 23 1059
- [142] Parkes L M, De Lange F P, Fries P, Toni I, Norris D G 2007 Magn. Reson. Med. 57 411
- [143] Mandelkow H, Halder P, Brandeis D, Soellinger M, De Zanche N, Luechinger R, Boesiger P 2007 NeuroImage 37

149

- [144] Tang L, Avison M J, Gatenby J C, Gore J C 2008 Magn. Reson. Imaging 26 484
- [145] Luo Q F, Jiang X, Chen B, Zhu Y, Gao J H 2011 Magn. Reson. Med. 65 1680
- [146] Toi P T, Jang H J, Min K, Kim S P, Lee S K, Lee J, Kwag J, Park J Y 2022 Science 378 160
- [147] Silva A C, Koretsky A P 2002 Proc. Natl. Acad. Sci. 99 15182
- [148] Yu X, Qian C Q, Chen D Y, Dodd S J, Koretsky A P 2014 Nat. Methods 11 55
- [149] Yu X, He Y, Wang M S, Merkle H, Dodd S J, Silva A C, Koretsky A P 2016 Nat. Methods 13 337
- [150] Hodono S, Rideaux R, Van Kerkoerle T, Cloos M A 2023 *Imaging Neurosci.* 1 1
- [151] Choi S H, Im G H, Choi S, Yu X, Bandettini P A, Menon R S, Kim S G 2024 Sci. Adv. 10 eadl0999
- [152] Phi Van V D, Sen S, Jasanoff A 2024 Sci. Adv. 10 eadl2034
- [153] Wilson J M, Wu H, Kerr A B, Wandell B A, Gardner J L 2024 *Imaging Neurosci.* 2 1
- [154] Kwon D 2023 Nature **617** 640
- [155] Thorp H H 2023 Science **381** 1058
- [156] Henning A 2018 NeuroImage 168 181
- [157] Öz G, Tkáč I 2011 Magn. Reson. Med. 65 901
- [158] Godlewska B R, Clare S, Cowen P J, Emir U E 2017 Front. Psychiatry 8 123
- [159] Biria M, Banca P, Healy M P, Keser E, Sawiak S J, Rodgers C T, Rua C, De Souza A M F L P, Marzuki A A, Sule A, Ersche K D, Robbins T W 2023 Nat. Commun. 14 3324
- [160] Jia K, Wang M, Steinwurzel C, Ziminski J J, Xi Y, Emir U, Kourtzi Z 2024 Sci. Adv. 10 eado7378
- [161] Bednařík P, Tkáč I, Giove F, DiNuzzo M, Deelchand D K, Emir U E, Eberly L E, Mangia S 2015 J. Cereb. Blood Flow Metab. 35 601
- [162] Bednařík P, Tkáč I, Giove F, Eberly L E, Deelchand D K, Barreto F R, Mangia S 2018 J. Cereb. Blood Flow Metab. 38 347
- [163] Ip I B, Berrington A, Hess A T, Parker A J, Emir U E, Bridge H 2017 NeuroImage 155 113
- [164] Maudsley A A, Hilal S K, Perman W H, Simon H E 1983 J. Magn. Reson. 51 147
- [165] Hingerl L, Strasser B, Moser P, Hangel G, Motyka S, Heckova E, Gruber S, Trattnig S, Bogner W 2020 Invest. Radiol. 55 239
- [166] Bednarik P, Goranovic D, Svatkova A, Niess F, Hingerl L, Strasser B, Deelchand D K, Spurny-Dworak B, Krssak M, Trattnig S, Hangel G, Scherer T, Lanzenberger R, Bogner W 2023 Nat. Biomed. Eng. 7 1001
- [167] Rata M, Giles S L, DeSouza N M, Leach M O, Payne G S 2014 NMR Biomed. 27 158
- [168] Nagel A M, Amarteifio E, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K, Semmler W, Schad L R, Weber M A 2011 Invest. Radiol. 46 759
- [169] Santos-Díaz A, Noseworthy M D 2020 Biomed. Signal Process. Control 60 101967
- [170] Chen W, Zhu X H, Adriany G, Uğurbil K 1997 Magn. Reson. Med. 38 551
- [171] Bogner W, Chmelik M, Andronesi O C, Sorensen A G, Trattnig S, Gruber S 2011 Magn. Reson. Med. 66 923
- [172] Mirkes C, Shajan G, Chadzynski G, Buckenmaier K, Bender

B, Scheffler K 2016 Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med. 29 579

- [173] Madelin G, Regatte R R 2013 J. Magn. Reson. Imaging 38 511
- [174] Madelin G, Lee J S, Regatte R R, Jerschow A 2014 Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 79 14
- [175] Rooney W D, Springer Jr C S 1991 NMR Biomed. 4 209
- [176] Hoesl M A U, Schad L R, Rapacchi S 2020 Magn. Reson. Med. 84 2412
- [177] Platt T, Ladd M E, Paech D 2021 Invest. Radiol. 56 705
- [178] Ra J B, Hilal S K, Oh C H, Mun I K 1988 Magn. Reson. Med. 7 11
- [179] Kraff O, Fischer A, Nagel A M, Mönninghoff C, Ladd M E 2015 J. Magn. Reson. Imaging 41 13
- [180] Nagel A M, Laun F B, Weber M A, Matthies C, Semmler W, Schad L R 2009 Magn. Reson. Med. 62 1565
- [181] Pipe J G, Zwart N R, Aboussouan E A, Robison R K, Devaraj A, Johnson K O 2011 Magn. Reson. Med. 66 1303
- [182] Licht C, Reichert S, Guye M, Schad L R, Rapacchi S 2024 Magn. Reson. Med. 91 926
- [183] Wiggins G C, Brown R, Lakshmanan K 2016 NMR Biomed. 29 96
- [184] Bangerter N K, Kaggie J D, Taylor M D, Hadley J R 2016 NMR Biomed. 29 107
- [185] Thulborn K R 2018 NeuroImage 168 250
- [186] Nunes Neto L P, Madelin G, Sood T P, Wu C C, Kondziolka D, Placantonakis D, Golfinos J G, Chi A, Jain R 2018 Neuroradiology 60 795
- [187] Regnery S, Behl N G R, Platt T, Weinfurtner N, Windisch P, Deike-Hofmann K, Sahm F, Bendszus M, Debus J, Ladd M E, Schlemmer H P, Rieken S, Adeberg S, Paech D 2020 *NeuroImage Clin.* 28 102427
- [188] Haeger A, Coste A, Lerman-Rabrait C, Lagarde J, Schulz J B, Vignaud A, Sarazin M, Bottlaender M, Reetz K, Romanzetti S, Boumezbeur F 2020 Alzheimers Dement. 16 e042107
- [189] Stobbe R, Boyd A, Smyth P, Emery D, Valdés Cabrera D, Beaulieu C 2021 Front. Neurol. 12 693447
- [190] Wilferth T, Mennecke A, Gast L V, Lachner S, Müller M, Rothhammer V, Huhn K, Uder M, Doerfler A, Nagel A M, Schmidt M 2022 NMR Biomed. 35 e4806
- [191] Katscher U, Börnert P, Leussler C, Van Den Brink J S 2003 Magn. Reson. Med. 49 144
- [192] Zhu Y 2004 Magn. Reson. Med. 51 775
- [193] Grissom W, Yip C, Zhang Z, Stenger V A, Fessler J A, Noll D C 2006 Magn. Reson. Med. 56 620
- [194] Gras V, Vignaud A, Amadon A, Le Bihan D, Boulant N 2017 Magn. Reson. Med. 77 635
- [195] Fiedler T M, Ladd M E, Bitz A K 2018 NeuroImage 168 33
- [196] Jezzard P, Clare S 1999 Hum. Brain Mapp. 8 80
- [197] Setsompop K, Feinberg D A, Polimeni J R 2016 NMR Biomed. 29 1198
- [198] Stockmann J P, Wald L L 2018 NeuroImage 168 71
- [199] Bates S, Dumoulin S O, Folkers P J M, Formisano E, Goebel R, Haghnejad A, Helmich R C, Klomp D, Van Der Kolk A G, Li Y, Nederveen A, Norris D G, Petridou N, Roell S, Scheenen T W J, Schoonheim M M, Voogt I, Webb A 2023 Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med. 36 211
- [200] Winter L, Niendorf T 2016 Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med. 29 641

## SPECIAL TOPIC—Technology of magnetic resonance

## Current status and perspectives of ultrahigh-field magnetic resonance imaging

QIN Bolin<sup>1)</sup> GAO Jiahong<sup>1)2)3)4) $\dagger$ </sup>

(Beijing City Key Laboratory for Medical Physics and Engineering, School of Physics, Peking University, Beijing 100871, China)
 (Center for MRI Research, Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China)

3) (McGovern Institute for Brain Research, Peking University, Beijing 100871, China)

4) (National Biomedical Imaging Center, Peking University, Beijing 100871, China)

( Received 13 December 2024; revised manuscript received 24 January 2025 )

#### Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is one of the most important imaging modalities used in contemporary clinical radiology research and diagnostic practice due to its non-invasive nature, absence of ionizing radiation, high soft tissue contrast, and diverse imaging capabilities. Nevertheless, traditional MRI systems are limited by a relatively low signal-to-noise ratio (SNR), which can be enhanced by increasing the strength of the main magnetic field. Ultra-high field MRI (UHF-MRI) typically refers to MRI systems with a main magnetic field strength of 7 T or higher. The UHF-MRI improves image SNR and extends the boundaries of spatial resolution and detection sensitivity. These advancements not only provide clinicians with richer and more accurate physiological and pathological information but also open new avenues for research on life sciences and cognitive neuroscience.

Currently, the UHF-MRI plays a pivotal role in brain functional and metabolic imaging. In the brain function research, the implementation of high-resolution mesoscale functional imaging techniques has enabled the investigation of laminar-specific neuronal activity within cortical layers, including feedforward and feedback neural information processing pathways. In metabolic studies, the application of hydrogen and multi-nuclear spectroscopy and imaging has yielded more accurate metabolic data, thereby holding substantial promise for advancing our understanding of the pathophysiology underlying functional and metabolic diseases. However, the UHF-MRI is also subject to certain limitations, including issues related to radio-frequency (RF) field in homogeneity, elevated specific absorption ratio (SAR), and susceptibility artifacts.

In this paper, the historical evolution and theoretical underpinnings of UHF-MRI are reviewed, its principal advantages over low-field MRI is elucidated, and the contemporary research on UHF-MRI applications in human brain function and metabolic imaging research are integrated together. Furthermore, the technical limitations associated with UHF-MRI implementation are critically examined and the potential avenues are proposed for the future research direction.

Keywords: ultrahigh field magnetic resonance imaging, functional imaging, metabolic imaging

**PACS:** 87.19.lf, 87.61.-c, 87.61.Qr, 87.64.-t

**DOI:** 10.7498/aps.74.20241759

**CSTR:** 32037.14.aps.74.20241759

<sup>†</sup> Corresponding author. E-mail: jgao@pku.edu.cn

专题:磁共振技术

## 高压下的色心磁共振和量子传感\*

刘刚软1)2)†

(中国科学院物理研究所,北京凝聚态物理国家研究中心,北京 100190)
 2)(中国科学院拓扑量子计算卓越创新中心,北京 100190)

(2025年2月24日收到; 2025年3月26日收到修改稿)

高压极端条件是实现和调控新奇物态的重要途径,磁共振技术是材料微观磁结构和磁性表征的重要方法,两者的融合为物质科学前沿研究提供了新的机遇.然而,传统磁共振技术受限于自旋极化度低、信号探测效率差等因素,难以实现超高压极端条件下微米级小样品的原位测量.近年来,以金刚石氮空位中心为代表的色心量子传感迅速发展,为高压极端条件下的磁共振和原位量子传感提供了全新解决方案.本文总结了高压极端条件对金刚石氮空位中心自旋和光学性质的影响,梳理了高压下色心磁共振的基本现象和规律.同时,以高压下微区磁成像、压强探测、超导迈斯纳效应测量等应用为例,本文还介绍了高压下色心量子传感的近期研究进展.

关键词:量子传感,氮空位中心,高压极端条件,迈斯纳效应 PACS: 76.70.Hb, 61.72.jn, 03.67.-a, 07.35.+k CSTR: 32037.14.aps.74.20250224

**DOI:** 10.7498/aps.74.20250224

## 1 引 言

高压条件,特别是基于金刚石对顶砧的超高压 极端条件对于凝聚态物理、材料科学、地球与行星 科学的基础研究至关重要.在探索新奇物态方面, 高压条件可实现电子结构和物态调控,例如 H<sub>3</sub>S, LaH<sub>10</sub>等富氢材料在高压下可在近室温进入超导 状态<sup>[1-4]</sup>.在材料合成和性能优化方面,高压极端条 件可合成常压条件难以获得的超硬材料、含能材料 等,以及用于材料物性的优化<sup>[5,6]</sup>.在地球与行星科 学领域,金刚石对顶砧和激光加热技术可在实验室 模拟地球内部的高温高压状态<sup>[7,8]</sup>,为理解行星的 内部结构和演化机制提供了独特的实验平台.

然而,在高压极端条件下进行物性测量是极为 挑战的.以表征物质微观磁性的磁共振技术为例, 尽管在物质科学基础研究中被广泛地使用,其在高 压极端条件下的应用就受到诸多限制.一方面,通 常实验中可实现和维持高压条件的样品体积较小, 且压强越高体积越小. 例如, 100 GPa 压强下样品 腔体积仅为1nL左右<sup>[9]</sup>; 而传统磁共振技术受限 于其较低的自旋极化度等因素, 需要 100 µL 以上 的样品体积才能获得足够的信噪比,这导致传统的 磁共振技术仅能在常压或较低压强下工作. 另一方 面,实现高压条件所需的核心部件,如金刚石、金 属垫片、传压介质等,也对传感器的放置位置和 方式带来了较强限制,进一步加剧了高压下磁共振 测量的难度. 值得一提的是, 通过特殊设计的楞次 线圈 (Lenz lenses), Meier 等<sup>[10]</sup> 实现了近 100 GPa 高压下的磁共振. 然而, 考虑到高压下物性表征的 多样化需求,特别是对微区磁性、压强、温度等物 理量的灵敏测试需求,亟需发展更加普适和适应更

© 2025 中国物理学会 Chinese Physical Society

<sup>\*</sup> 科技创新 2030-"量子通信与量子计算机"重大项目 (批准号: 2023ZD0300600)、中国科学院 (批准号: YSBR100)、国家自然科学 基金 (批准号: T2121001) 和北京市自然科学基金 (批准号: Z230005) 资助的课题.

<sup>†</sup> E-mail: gqliu@iphy.ac.cn

高压强的测量方案.

近年,以金刚石氮空位 (nitrogen-vacancy, NV) 中心为代表的色心量子传感为微区物性测量提供 了全新解决方案. 色心结构广泛存在于金刚石、碳 化硅、六方氮化硼等宽禁带材料中,其缺陷能级在 光学激发下辐射出荧光,使得原本透明的材料表现 出丰富的色彩,因此它们被称为"色心".对于一些 特殊的色心, 如金刚石 NV 中心、六方氮化硼中硼 空位色心等,它们的光学跃迁显著地依赖于自旋状 态,可通过光学方法实现自旋的高效极化和读出. 同时, 色心自旋状态对其所处环境极为敏感, 是天 然的固态量子传感器,可实现纳米尺度的磁、力、热 等物理量的灵敏测量.更重要的是,结合金刚石自 身优异的物理性质, 基于 NV 中心的量子传感可在 兆巴 (1 Mba = 100 GPa) 高压 [11-14]、上千开尔文 高温[15,16],以及特斯拉级强磁场[17]等极端条件下 工作,正在成为极端条件下微区物性测量的重要 工具[18].

本文聚焦高压极端条件下的金刚石 NV 中心 磁共振和量子传感.我们将从 NV 中心量子传感和 金刚石对顶砧高压技术的结合引入,重点介绍高压 极端条件对金刚石 NV 中心自身光学、自旋、核自 旋超精细耦合等基本性质的影响;随后,我们以高 压下微区磁测量和磁成像、压强测量、超导迈斯纳 效应测量为例,介绍高压下金刚石量子传感的近期 应用进展.本文也涉及碳化硅和六方氮化硼色心的 高压调控结果.关于金刚石氮空位中心量子传感的 基础知识和应用见综述文献<sup>[10-29]</sup>,高压下的磁共 振技术亦有专门的讨论<sup>[9]</sup>.

2 金刚石对顶砧高压技术与自旋量子 传感的结合

## 2.1 金刚石对顶砧简介

金刚石对顶砧 (diamond anvil cell, DAC) 是 实验室实现高压极端条件的核心装置. 如图 1(a) 所示, DAC 由精密加工的金刚石、金属垫片、传压 介质和机械加压系统等部件构成. 上下金刚石砧面 和金属垫片中心的小孔构成了密闭的样品腔, 其内 部填充传压介质和装载样品. 通过机械装置对金刚 石施加压力, 可在样品位置实现超过兆巴高压的极 端高压环境. 由于金刚石对可见光和 X 射线透明, 通过 DAC 窗口可以方便地开展 X 射线和光学测试.



图 1 高压下的金刚石色心量子传感. 左图为金刚石对顶砧的基本结构,由两块特殊切割的金刚石和金属垫片构成,垫 片中心孔内装载样品并填充传压介质,通过上下两片金刚石 的挤压给样品施加高压. 右图为金刚石氮空位 (nitrogenvacancy, NV) 中心的物理结构——由一个替代位氮原子和 一个近邻空位构成. NV 中心自旋状态可通过光学方法高效 地极化、操控和读出,可作为灵敏的纳米尺度量子传感器. 基于 NV 中心的量子传感完全兼容于金刚石对顶砧压机,为 高压极端条件下的磁共振和微区磁测量提供了全新的方案

Fig. 1. Diamond NV center-based quantum sensing under high pressure. The figure on the left illustrates the basic structure of a diamond anvil cell, which consists of two specially cut diamonds and a metal seal. The sample is loaded into the central hole of the gasket, which is filled with a pressure-transmitting medium. High pressure is applied to the sample by compressing the upper and lower diamond anvils. The diagram on the right shows the physical structure of a nitrogen-vacancy (NV) center in diamond, which consists of a substituted nitrogen atom and an adjacent vacancy. The spin state of NV centers can be efficiently polarized, controlled and read out using optical methods, enabling sensitive quantum sensing at the nanoscale. NVbased quantum sensing is compatible with diamond anvil cells and provides a novel method to realize magnetic resonance and magnetic measurements under high pressure conditions.

金刚石对顶砧技术的起源可追溯到 1950年, Lawson 等<sup>[30,31]</sup>提出透过金刚石可实现高压下的 X射线衍射测量.经过不断的改进,金刚石对顶砧 已成为高压研究的标志性工具.20世纪 80年代后, 随着激光加热、低温技术与同步辐射光源的发展, DAC实现了更宽温度范围(数千 K)和更精准的 物性测量.在凝聚态物理和材料科学中,DAC 被广 泛应用于探索物质在极端条件下的相变行为,如高 压超导体的发现、金属氢的实验探索、地球内部矿 物相变模拟等.DAC 独特的高压调控能力为揭示 材料性质、设计功能材料提供了不可替代的实验平 台,极大推动了高压物理、行星科学及材料科学等 领域的发展.

## 2.2 金刚石 NV 中心量子传感

1997年, Gruber 等<sup>[32]</sup> 用共聚焦显微成像分辨 出了单个金刚石 NV 中心,提出 NV 中心自旋可以 作为量子比特的物理载体.经过近 30年的发展, 金刚石 NV 中心在量子计算、量子网络、量子传感 等方向展现出极大的应用潜力,这与 NV 中心独特 的自旋和光学性质密切相关<sup>[33]</sup>. 如图 2 所示, 金刚 石 NV 中心基态是自旋三重态 (S=1的电子自 旋), 一般将量子比特或量子传感器的工作能级选 定在基态  $|m_s = 0, \pm 1\rangle$ 上. 为了实现 NV 中心自旋 状态的极化,实验上通常会施加 532 nm 的激光脉 冲. 在被激光激发后, |m, = 0) 的自旋状态会辐射 荧光光子后返回基态;  $m | m_s = \pm 1 \rangle$  的自旋状态有 更大概率通过自旋单态路径回到 $|m_s=0\rangle$ 的状态. 仅需数微秒时间 NV 中心自旋就被极化到  $m_s = 0$ 的状态. 该过程也提供了读出 NV 自旋状态的高效 便捷机制——激光激发下, |m, = 0) 的状态发光较 强,为"亮态";而|m<sub>s</sub>=±1)态因其经历的自旋单 态跃迁过程在可见光区没有辐射,对应的发光较 弱,为"暗态".于是,通过测量 NV 中心的荧光强

度就可以判断其所处的自旋状态.

下面介绍金刚石 NV 中心量子传感的基本原 理. 作为固体晶格中的一个缺陷自旋, NV 中心自 旋总在不断进动中,其进动频率受到所处位置的晶 格场、外加磁场和电场等因素的共同影响.由于待 测外场会影响 NV 中心进动频率, 而该频率可通过 光探磁共振 (optically detected magnetic resonance, ODMR) 方法准确地测量出来<sup>[19,32]</sup>. 以磁场 探测为例,在室温常压下,NV中心基态  $|m_s = 0\rangle$  和  $|m_s = \pm 1\rangle$ 之间存在 D = 2.87 GHz 的零场劈裂. 在 外加磁场 B下,其基态哈密顿量为:  $H = hDS_z^2 +$  $g\mu_{\rm B} \boldsymbol{B} \cdot \boldsymbol{S}$ ,其中 $\boldsymbol{S} = (S_x, S_y, S_z)$ 代表 NV 电子自旋 算符, h为普朗克常数, μB为玻尔兹曼因子; 注意 上述哈密顿量没有考虑电场、压强等参数耦合以及 核自旋超精细相互作用. NV 中心对外加磁场的响 应体现在 $B \cdot S -$ 项上,也就是塞曼效应 (Zeeman effect). 在具体实验中, 一般通过记录 NV 中心荧 光强度随微波频率的变化来获得光探磁共振谱线, 如图 2(b) 所示. 在零场时, |m。=±1) 对应的跃 迁频率简并,只在 2.87 GHz 位置有一个共振谷;



图 2 金刚石 NV 中心量子传感工作原理 (a) 金刚石 NV 中心自旋能级结构和光学跃迁, 右侧为基态能级随外磁场的变化规律 (塞曼效应); (b) 典型的光探磁共振 (ODMR) 谱线, 上图为零场 ODMR 谱线, 下图为外加 24 G (1 G = 10<sup>-4</sup> T) 磁场的结果; 通过拟合共振频率, 可以得到 NV 中心所处位置的磁场信息

Fig. 2. Working principle of diamond quantum sensing: (a) The energy level structure and the optical transitions of NV centers in diamond; the right diagram shows the ground states of an NV center under different external magnetic fields (Zeeman effect); (b) typical optically detected magnetic resonance (ODMR) spectra. Top: ODMR spectrum at zero-field. Bottom: ODMR spectrum under an external magnetic field of 24 G (1 G =  $10^{-4}$  T). By fitting the resonance frequency of the ODMR spectra, we can determine the strength and orientation of the magnetic field.

若施加一个外磁场,  $|m_s = +1\rangle$ 和  $|m_s = -1\rangle$  对应的跃迁频率出现了 2gµB 的差异,反映在 ODMR 谱线的双峰劈裂特征上.通过实验测量和分析 ODMR谱共振峰位,即可获得 NV 中心所处位置的磁场信息.需要说明的是,除了直接测量 ODMR 谱,还可以通过脉冲调控,磁场梯度等技术实现更丰富的自旋磁共振测量<sup>[19,29]</sup>.

## 2.3 量子传感与金刚石对顶砧的结合

通过上面讨论可知, 金刚石 NV 中心量子传感 的实验实现需要激光激发、微波调控、荧光收集 3个基本条件, 分别对应 NV 自旋量子态的极化、 操控和读出 3个环节.考虑与金刚石对顶砧技术的 结合:激光激发和荧光探测均可通过透明的金刚石 窗口实现, 如图 1 所示.与常压下金刚石 NV中心光 探磁共振实验相比, 由于金刚石对顶砧自身的厚度 和高折射率, 透过对顶砧进行 NV 中心的光学激发 和探测效率显著降低.为了缩短信号采集时间和提 升信噪比, 高压下的金刚石 NV 中心量子调控实验 均使用了集群 NV 中心.微波调控方面,可以通过 对顶砧砧面上布置微波天线来施加,一般使用铂或 金等金属作为微波天线.考虑到金属垫片一般为金属 导电材质, 需要做好微波天线和垫片之间的绝缘.

目前有两种方法可将 NV 中心引入金刚石对 顶砧中.其一是使用透明无色心的金刚石对顶砧, 然后将包含 NV 中心的金刚石 (微米颗粒、纳米颗 粒、以及块材金刚石) 布置在传压介质中<sup>[11,34-37]</sup>. 该方法不需要提前处理金刚石对顶砧,工艺相对简 单;由于金刚石颗粒完全包裹在传压介质中,可实 现相对较好的静水压条件,同时能尽量靠近待测样 品,获得较强信号.该方法的缺点是 NV 中心的分 布和取向难以控制,不利于实现待测物理量的空间 成像.另外,在接近 100 GPa 的高压区间,金刚石 颗粒中的 NV 中心荧光大幅较低,ODMR 谱线展 宽和零场劈裂明显增加,详见下文讨论.

引入 NV 中心的另外一种方法是直接在金刚 石砧面上进行离子注入和高温退火<sup>[12-14,38-40]</sup>.离子 注入可以在金刚石中引入空位及氮原子,随后的高 温退火 (大于 600 ℃)可以让晶格中的空位移动, 与氮原子结合形成稳定的 NV 中心结构<sup>[41]</sup>.通过 控制注入离子的能量和剂量,可获得不同深度和密 度的金刚石 NV 中心.该方法引入的 NV 中心具有 取向确定,分布均匀等优势,更适于进行砧面上物 理场的空间成像.需要说明的是,金刚石对顶砧的 切割方式会显著地影响其表面的 NV 中心的光学 和自旋性质;对于较高压强下的实验,使用 (111)切割的金刚石对顶砧可以实现较高的 ODMR 对比度及探测灵敏度,详见下文讨论.

## 3 高压极端条件对色心自旋和光学 性质的调控

为了更好地理解和应用高压极端条件下的金 刚石 NV 中心量子传感,首先需要掌握高压条件对 金刚石 NV 中心自身性质的调控规律.本节将梳理 常压至 140 GPa 区间 (目前最高工作压强下)金刚 石 NV 中心光学和自旋状态随压强变化规律,对比 分析高压下影响 NV 中心测磁灵敏度的主要因素. 进一步地,结合动态核自旋极化技术,还将展示高 压下<sup>14</sup>N 核磁共振实验结果,讨论电子自旋-核自 旋超精细相互作用随压强变化规律.

## 3.1 高压极端条件对 NV 中心光学性质的 影响

2014年, Doherty等<sup>[34]</sup>首次报道了高压下金 刚石 NV 中心光探磁共振实验结果,该实验使用 的 NV 中心来自 CVD 生长的单晶金刚石,传压介 质为 NaCl 和 Ne.在 0—40 GPa 范围内,作者发 现 NV 中心的零声子线 (zero-phonon line, ZPL)随 压强的增大而线性增大;如果按照该斜率外推,压 强达到 60 GPa 时 NV 中心 ZPL 将达到 2.3 eV,实 验所用的 532 nm 将不能激发 NV 中心.如图 3(a) 所示, ZPL 代表了 NV 中心激发态到基态的直接 跃迁频率 (无声子参与的辐射过程), ZPL 的移动 反映了压强对 NV 中心能级结构的影响.随后, Lyapin 等<sup>[42]</sup>在 80 K 低温测量了常压至 51.7 GPa 范 围内的 NV 中心 ZPL,实验使用了 He 作为传压介 质,结果显示在高压区间 NV 中心 ZPL 随压强的 变化趋缓,而不是完全的线性规律.

近年来, 金刚石 NV 中心的实验研究进入了兆 巴区间. 通过将包含集群 NV 中心的微米金刚石装载 在 KBr 传压介质中, Dai 等<sup>[11]</sup> 发现在接近 140 GPa 的高压下, 部分微米金刚石中 NV 中心仍然可以 被 532 nm 激光所激发. 如图 3(c) 所示, 通过采集 不同压强下的 NV 中心光致激发光谱, 观测到光 谱随压强整体蓝移, 但移动速率在高压区明显减缓.



图 3 高压极端条件对金刚石 NV 中心光学性质的影响 (a) 零声线 (ZPL) 和声子边带 (PSB) 的示意图<sup>[11]</sup>; (b) 金刚石对顶砧高 压腔中引入 NV 中心的两种方法, 上图为在传压介质中放置包含 NV 中心的金刚石颗粒, 下图为在对顶砧砧面上制备 NV 中心<sup>[12]</sup>; (c) 不同压强下金刚石 NV 中心的荧光光谱, 激发光源为 532 nm 激光, 该实验使用的 NV 中心来自微米金刚石颗粒<sup>[11]</sup>; (d) 金刚 石 NV 中心 ZPL 随压强变化规律, 该实验使用了砧面上的 NV 中心, 结果显示静水压条件对于实现高压 ODMR 至关重要<sup>[12]</sup>

Fig. 3. The influence of pressure on the optical properties of NV centers: (a) Schematic representation of the zero-phonon line (ZPL) and the phonon sideband (PSB) <sup>[11]</sup>; (b) two methods for placing NV centers in the DAC high-pressure chamber, the top diagram shows placement of diamond particles with NV centers in the pressure-transmitting medium, and the bottom diagram shows fabrication of shallow NV centers on the diamond culet <sup>[12]</sup>; (c) PL spectra of NV centers under different pressures, the experiment is performed with 532 nm laser excitation and NV centers in microdiamond <sup>[11]</sup>; (d) pressure dependence of the ZPL, the experiment is performed with shallow NV centers on the culet, the results emphasize the importance of the hydrostatic environment for ODMR at high pressure <sup>[12]</sup>.

在另一个压强突破 100 GPa 的 NV 中心实验中, Hilberer 等<sup>[12]</sup> 对比了静水压条件对 NV 光学性质的 影响,该实验使用的是对顶砧砧面注入产生的 NV 中.如图 3(b) 所示,为改善高压下 NV 中心所处位 置的静水压条件,他们利用聚焦离子束在 DAC 砧 面上刻蚀了一个 2 μm 深的环形槽. 传压介质可以 填充到这个槽中,使得内部的金刚石 NV中心获得 更接近各向同性的压强.图 3(d) 所示为在微结构 内部和外部的 NV 中心 ZPL 随压强的变化规律. 可见,处在更好静水压条件的 NV 中心可以工作到 更高的压强;另外,加压方式也是影响 NV中心 ZPL 随压强移动速率的重要因素. 需要注意的是, 该实验使用的金刚石砧面为 (001) 切割,而金刚石 切割方向也是影响 NV 中心工作压强的重要因素.

## 3.2 高压极端条件对 NV 中心自旋性质的 影响

接下来讨论压强对 NV 中心自旋能级的影响. 如图 4(a), (b) 所示,考虑对顶砧高压环境下的单 个金刚石 NV 中心,压强将带来两方面的影响.一 方面,各向同性的压力(理想的静水压条件),或沿着 NV 中心量子化轴(金刚石[111]方向)施加的力,会引起 NV 中心零场劈裂的移动,实验表现为 ODMR 谱线中心频率的增大.另一方面,垂直于 NV 中心量子化轴的力,会引起 NV 中心自旋状态的重组,形成新的本征态,实验表现为零场 ODMR 谱线的劈裂.在实际的实验测量中,通常激光光斑 内有多个 NV 中心贡献荧光信号,而不同 NV 中心所处位置的压强常常存在梯度,且压强越高梯度越高<sup>[38]</sup>,这使得高压下的 ODMR 谱线出现压强梯度引起的额外展宽<sup>[11]</sup>.图 4(c)展示了不同压强下的金刚石 NV 中心零场 ODMR<sup>[14]</sup>,随着压强的增大,谱线中心峰位往高频移动,谱线的劈裂逐渐增加, 共振谷的线宽也逐渐增大,注意该实验使用了(111)切割砧面上的浅层 NV 中心.

下面重点分析 NV 中心零场劈裂值 D 随压强 的变化规律.对于包裹在 KBr 传压介质中的 NV 中心,如图 4(d) 所示,不同取向的 NV 中心零场劈 裂随压强变化规律几乎一致,可以用多项式公式 来描述:  $D = D_0 + A_1P + A_2P^2$ ,其中 $D_0 = (2.88\pm$
物理学报 Acta Phys. Sin. Vol. 74, No. 11 (2025) 117601



图 4 高压极端条件对金刚石 NV 中心自旋性质的影响 (a) 压强对 NV 中心基态能级的影响; (b) 沿 (100) 和 (111) 晶向切割的 金刚石对顶砧砧面上 NV 中心的受力示意; (c) 不同压强下的 NV 中心零场 ODMR 谱线,数据来自 (111) 切割的对顶砧砧面浅层 NV 中心<sup>[14]</sup>; (d), (e) 实验测量的 NV 中心零场劈裂值 D 随压强变化规律,其中 (d) 图来自传压介质中的微米金刚石<sup>[11]</sup>; (e) 图来自 (100) 切割的砧面浅层 NV 中心<sup>[12]</sup>; (f) 图来自 (111) 切割的砧面浅层 NV 中心<sup>[11,14]</sup>

Fig. 4. The influence of pressure on the spin properties of NV centers: (a) Ground states of NV centers with and without external pressure; (b) schematic representation of NV orientation and diamond cut direction; (c) ODMR spectra of NV centers under different pressures, the experiment is performed with shallow NV centers in (111) cut diamond <sup>[14]</sup>; (d), (e) pressure dependence of zero-field splitting, D; data are acquired with (d) NV centers in microdiamond <sup>[11]</sup>, (e) shallow NV centers in (100) cut diamond <sup>[12]</sup>, and (f) shallow NV centers in (111) cut diamond <sup>[11]</sup>.

0.03) GHz, *A*<sub>1</sub>=(14.8±1.0) MHz/GPa, *A*<sub>2</sub>=(-27± 7) kHz/GPa<sup>2</sup> <sup>[11]</sup>. 对于对顶砧砧面上的浅层 NV 中 心, 其零场劈裂的变化规律显著依赖于金刚石的 切割方向: 对于 (111) 切割的金刚石, 实验给出 NV 中心零场劈裂随压强变化的斜率为(7.24±0.1) MHz/GPa <sup>[14]</sup>; 对于 (001) 切割的金刚石, 实验给 出 NV 中心零场劈裂随压强变化斜率为 (9.68± 0.8) MHz/GPa<sup>[12]</sup>. 通过环形微槽填充传压介质来 改善(001) 切割砧面上 NV 中心压强环境后, *D* 值 随压强变化斜率可增至 (13.41±0.14) MHz/GPa, 接近包裹在传压介质中微米金刚石颗粒的实验结 果<sup>[12]</sup>. 值得一提的是, 金刚石 NV 中心零场劈裂随 压强的变化规律提供了一种原位的、高空间分辨 的 (微米级) 的压强标定方法.

# 3.3 高压极端条件对 NV 中心测磁灵敏度 的影响

下面主要分析高压条件对金刚石 NV 中心量

子传感探测灵敏度的影响. 以磁场测量为例, 基于 ODMR 谱的磁场测量灵敏度估算公式为<sup>[19,29]</sup>

$$\eta \approx \frac{h}{g\mu_{\rm B}} \frac{\Delta\nu}{C\sqrt{L_0}},$$

其中 $g \approx 2.0$ 为朗德因子,  $\mu_B$ 为玻尔兹曼因子, h为普朗克常数, 这三者均为常数; 与实验灵敏度直 接相关的是实际探测到的荧光强度 $L_0$ , ODMR 谱 线的线宽  $\Delta \nu$  和对比度C. 从量子精密测量灵敏度 的角度来看, 高压极端条件赋予 ODMR 谱线的新 特征主要是负面的. 首先, 非轴向压强带来的能级 劈裂  $\Delta$  会降低 NV 中心在低场区间的测磁灵敏度, 只有在外加磁场较大 (例如  $2g\mu_B B \gg \Delta$ )时, NV 自旋才能基本恢复塞曼效应的响应. 其次, 压强梯 度会带来 ODMR 线宽增加  $\Delta \nu$  和对比度C 的降低, 而两者都会降低 NV 中心量子传感的灵敏度. 第 三, 金刚石压机结构的限制使得高压下荧光信号收 集只能使用长工作距离和低数值孔径的物镜, 实际 可收集的 NV 中心荧光强度  $L_0$  相对于常压实验大 幅降低.另外,上述效应会随着压强的进一步升高 而愈发严重.除了这些特征,在一些实验中,研究 人员还观测到 ODMR 信号反转现象<sup>[12,13]</sup>,即共振 频率不再是一个"谷",而是一个"峰".可见,高压 下金刚石 NV 中心的基本性质和调控规律还有很 多值得深入研究的问题.

总体来看,在提升金刚石 NV 中心量子传感的 工作压强的同时,尽量减少或消除高压条件所带来 的负面影响是金刚石量子传感的重要推进方向. 图 5 汇总了近期高压下金刚石 NV 中心量子传感 的实验压强和测磁灵敏度[14](图中也包括 SiC 色心 的高压实验结果). 可见, 通过将金刚石颗粒包裹在 传压介质中,利用相对较好的静水压环境可以实现 高达 140 GPa 的 ODMR 测量, 但是压强梯度带来 的线宽和荧光发光速率的降低使得对应实验的测 磁灵敏度较低,均在10 μT/√Hz以上,且压强越高 灵敏度越低. 对于 (001) 切割砧面上的金刚石 NV 中心,目前实现的最高压强为130 GPa 左右,相应 的灵敏度约为 100 μT/√Hz. 对于 (111) 切割砧面 上的金刚石 NV 中心, 已实现的最高工作压强是 近 140 GPa, 同时其测磁灵敏度可达到 µT/√Hz 量 级. 该方案可以实现较好灵敏度的原因是高压下与 金刚石 (111) 切割方向不匹配的 NV 中心不再发 光(见图 4(b) NV 中心方向与金刚石切割方向示 意图), 仅留下与加压方向取向一致的 NV 中心发 光,相应的 ODMR 谱线对比度大幅提升. 总体来 看,不断提升的工作压强和探测灵敏度为金刚石量 子传感的应用奠定了坚实基础.



图 5 基于固态色心的量子传感工作压强和测磁灵敏度<sup>[14]</sup> Fig. 5. Working pressure and sensitivity of color centerbased quantum sensing<sup>[14]</sup>.

#### 3.4 高压下的<sup>14</sup>N 核磁共振

相对于电子自旋,核自旋的旋磁比弱 3 个数量级,因此相同条件下核自旋具有更长的量子态相干时间;同时,对核自旋的操控也更加困难一些.在金刚石中,<sup>13</sup>C核自旋(自然丰度占比 1.1%)和<sup>14</sup>N核自旋是最常见的核自旋.借助光探磁共振技术,可以实现 NV 中心近邻核自旋的相干操控,为构筑高压下的量子传感提供了一个新的自由度.本节讨论高压下 NV 中心<sup>14</sup>N 核自旋的一种动态极化机制,探索高压对核自旋超精细相互作用的影响<sup>[43]</sup>.

在金刚石 NV 中心的激发态能级反交叉点 (excited state level anti-crossing, ESLAC), 通过 简单的光学脉冲即可实现高效的核自旋动态极 化<sup>[44]</sup>. 操作之前, 处于热平衡态的<sup>14</sup>N 核自旋几乎 没有极化度,3个状态上的布居数接近均等分布. 沿着 NV 轴方向施加约 500 G (1 G=10<sup>-4</sup> T) 的磁 场,可将 NV中心激发态能级移动到反交叉点附近, 此时 NV 中心激发态  $|m_s = 0\rangle$  和  $|m_s = -1\rangle$  能级几 乎重合,  $((0,-1) \iff |-1,0)$  和  $(0,0) \iff |-1,+1)$ (其中第1位代表电子自旋状态,第2位代表核自 旋状态,下同)的跃迁较容易发生.如果此时施加 激光脉冲, 可将 NV 中心电子自旋和<sup>14</sup>N 核自旋构 成的复合系统直接极化到 |0,+1>, 如图 6(a) 所示<sup>[43]</sup>. 该过程也提供了<sup>14</sup>N核自旋状态的光学读出方法. 另外,除了基于 ESLAC 的极化方法,还有一些其 他方法可以实现 NV 中心近邻核自旋的动态极化, 感兴趣的读者可以通过相关文献进一步了解[45,46].

对<sup>14</sup>N核自旋的操控需要施加与其频率共振 的射频 (radio-frequency, RF) 脉冲. 图 6(b) 所示 为电子自旋和核自旋的复合系统的能级结构.由 于 NV 中心电子自旋和<sup>14</sup>N 核自旋的耦合较强, 电 子自旋的状态将显著地影响核自旋的共振频率.从 极化获得的|0,+1)态出发,仅需一个射频脉冲即可 实现|0,+1〉 ↔ |0,0〉 的核自旋翻转, 我们将该操 作记作 RF<sub>0</sub>, 其频率为  $f_{\text{RF0}} = Q + \gamma_n B$ , 其中 Q 为 核自旋的四极矩项,  $\gamma_n = 0.3077$  kHz/G 是<sup>14</sup>N 核 的旋磁比. 我们也可以先施加一个微波 π脉冲, 将 复合系统制备到 | -1,+1 ) 再进行核自旋操控. 此 时电子自旋处在 $|m_s = -1\rangle$ 的状态,<sup>14</sup>N核自旋在 对应子空间的跃迁频率为  $f_{\text{RF1}} = Q + A_{//} + \gamma_n B$ , 其中A//代表了电子自旋和核自旋的超精细相互 作用. 注意表达式中Q和A<sub>//</sub>与NV中心所处位置 的压强和温度等参数有关[43].



图 6 高压下金刚石中<sup>14</sup>N 核磁共振<sup>[43]</sup> (a) 基于金刚石 NV 中心的高压磁共振示意图 (左), 在激发态能级交叉点附近实现<sup>14</sup>N 核自旋的动态极化 (右); (b) 电子自旋-核自旋耦合系统的能级结构, 磁共振探测的频率用箭头标出; (c) 典型的金刚石内<sup>14</sup>N 核磁 共振谱线, 左侧数据 NV 中心处于  $|m_s = 0\rangle$ 态, 右侧数据 NV 中心处于  $|m_s = -1\rangle$ 态; (d) <sup>14</sup>N 核自旋四极矩项 Q 和超精细耦合参数  $A_{I/}$ 随压强变化规律; (e) NMR 谱线线宽随压强依赖关系

Fig. 6. NMR of <sup>14</sup>N spin ensemble under high pressure<sup>[43]</sup>: (a) Schematic representation of high-pressure NMR enabled by NV centers(left), dynamical nuclear spin polarization of <sup>14</sup>N nuclear spin at ESLAC(right); (b) energy levels of the coupled electron and nuclear spin system, with the transitions of the NMR measurements labeled; (c) typical NMR spectra of <sup>14</sup>N spin ensemble under different pressures, NV electron spins in the  $|m_s = 0\rangle$  state(left), NV electron spins in the  $|m_s = -1\rangle$  state(right); (d) absolute value of Q (red) and  $A_{II}$  (blue) as a function of pressure; (e) pressure dependence of the width of <sup>14</sup>N NMR spectra.

图 6(c), (d) 所示为高压下金刚石 NV 中心<sup>14</sup>N 核自旋的核磁共振谱. 实验使用的是 NV 中心来自 粒径约 1 µm 的微米金刚石, 传压介质为 KBr, 外加 磁场为 460 G (1 G =10<sup>-4</sup> T), 且沿着选定 NV 中 心的量子化轴方向施加. 在较低的压强下, <sup>14</sup>N 核 自旋的磁共振信号和常压结果类似, 对于 NV 中心 在  $|m_s = 0\rangle$ 和  $|m_s = -1\rangle$ 的两个状态, 核自旋的共 振频率分别为 4.96 MHz 和 2.16 MHz. 随着压强 的增大, 核自旋磁共振谱线出现明显的左移现象, 对应的移动速率为 dQ/dP = (3.5 ± 0.4) kHz/GPa 和 dA<sub>//</sub>/dP = (4.9 ± 1.1) kHz/GPa. 核自旋的四极 矩项与其所在位置的电场梯度有关, 而超精细相互 作用同时受到偶极相互作用和费米接触作用 (Fermi contact interaction)的影响. 两者的绝对 值都随着压强的增大而减小,推测是因为加压使 得 NV 中心电子波函数一定程度远离了<sup>14</sup>N 原子 核.除了中心频率的移动,<sup>14</sup>N 核自旋磁共振信号 随压强增加还出现了明显的展宽,如图 6(e)所示, 这与电子自旋磁共振谱线的展宽原因相同,都是集 群 NV 中心所处位置的压强梯度引起的<sup>[43]</sup>.

在获得<sup>14</sup>N 核自旋磁共振频率之后,可以进一 步实现高压下的核自旋量子态的相干操控和探索 其自旋相干性质. 基于自由感应衰减 (free induction decay, FID) 序列,实验测得微米金刚石<sup>14</sup>N 核自旋的退相位时间  $T_{2N}^* = (70 \pm 10) \mu s.$  该值与 实验获得的近 30 kHz NMR 谱线宽度基本吻合, 但与室温下高纯单晶中毫秒级的退相位时间相比 明显偏短. 通过测量同样条件下的 NV 中心电子自 旋弛豫时间  $T_{1e} = (354 \pm 31) \mu s$  可知,核自旋的相 干性质受限于电子自旋的  $T_{1e}$ .通过使用自旋环境 更加纯净的金刚石单晶,有望大幅提升核自旋的相 干时间.

总体来看,高压条件增大了核自旋操控的技术 难度,改变了磁共振频率,但工作原理和操控方法 与常压条件并无不同.沿着该方向,后续亟需探索 的问题是如何利用 NV 中心进行金刚石体外核自 旋的极化和探测,使得高压下的核磁共振适用于更 普适的样品,满足更多的测试需求<sup>[9]</sup>.

#### 3.5 碳化硅和六方氮化硼中色心的高压调控

前文讨论集中在金刚石 NV 中心,但所涉及的 高压下色心自旋量子调控的物理原理和实验技术 对于其他固态色心也有参考意义.不同的材料体系 和色心结构在实际应用中具备其特定的优势<sup>[47]</sup>, 它们与高压技术的结合带来了更多的机会.

碳化硅具备类似金刚石的物理性质,也可以用

于制备高压对顶砧,但 SiC 在晶体尺寸、微加工难 度、使用成本等方面优于金刚石. 2023 年, Wang 等<sup>[48]</sup> 实现了 4*H*-SiC 中硅空位 ( $V_{Si}$ ,见图 7(a)) 色心的 高压调控. 该实验直接使用了 SiC 对顶砧砧面上的 浅层色心.在 0—25 GPa 的压强范围内,加压引起 的  $V_{Si}$ 零场劈裂移动速率 dD/dP为 (0.31 ± 0.1) MHz/GPa,该值仅为金刚石 NV 中心相应结果的 1/50;同期他们还研究了高压对 SiC 双空位 (divacancy) 色心 PL5 和 PL6 的调控规律<sup>[49]</sup>,对应的 dD/dP分别为 (25.1 ± 0.2) MHz/GPa 和 (11.8 ± 0.3) MHz/GPa. 如图 7 所示,这些实验都发现随 着压强的增大, SiC 中色心 ODMR 信号出现明显 的线宽增大和对比度降低等现象,这与金刚石 NV 中心高压下的实验现象类似.

另一类备受关注的体系是六方氮化硼 (hBN) 中的色心. 由于 hBN 的二维层状结构特点, 易于 转移, 可与二维材料、薄膜材料以及各种样品表面方 便地结合. hBN 中研究较多的色心结构是带负电



图 7 基于 SiC 和 hBN 中色心的高压量子传感 (a) 4*H*-SiC 中的 Si 空位 ( $V_{Si}$ ) 色心 (左) 和双空位色心 (右) 物理结构<sup>[47]</sup>; (b), (c) 双 空位色心 PL5@SiC 的 ODMR 谱线和对应零场劈裂值随压强变化规律<sup>[40]</sup>; (d) hBN 中带负电的 B 空位  $V_{B}^{-}$  物理结构; (e), (f)  $V_{B}^{-}$  @hBN 在不同压强下 ODMR 谱线和对应零场劈裂值随压强变化规律<sup>[50]</sup>

Fig. 7. High-pressure quantum sensing with color centers in SiC and hBN: (a) The physical structure of Si vacancy and divacancy in 4H-SiC<sup>[47]</sup>; (b), (c) typical ODMR spectra of the PL5@SiC divacancy center and the pressure dependence of its zero-field splitting<sup>[49]</sup>; (d) the physical structure of B vacancy in hBN,  $V_B^-$ ; (e), (f) typical ODMR spectra of  $V_B^-$ @hBN and the pressure dependence of its zero-field splitting<sup>[50]</sup>.

的硼空位  $(V_B^-)$ ,具有类似于金刚石 NV 中心的能级结构. 近期, He 等<sup>[50]</sup> 报道了高压下的 hBN-  $V_B^-$  色心高压调控结果. 如图 7(e), (f) 所示,该色心零 场劈裂随压强移动速率为  $(43 \pm 0.3)$  MHz/GPa,接近金刚石 NV 中心的 3 倍,有望用于实现灵敏的 原位压强测量.

# 4 高压下金刚石 NV 中心量子传感 应用进展

本节通过一些具体的应用案例介绍高压极端 条件下金刚石量子传感实验研究进展.由于具备微 米级的空间分布率和极高的探测灵敏度,特别是和 金刚石对顶砧高压技术的完美兼容特点,使得基 于 NV 中心的量子传感在高压物性测量方面获得 了越来越多的关注,近期在高压下微区磁测量和磁 成像,超导迈斯纳效应测量等方面取得了系列突破.

#### 4.1 高压下的磁测量和磁成像

作为一个自旋缺陷, 金刚石 NV 中心是天然的 磁传感器,高压下的磁测量也是其受到最多关注的 应用方向. 在原理验证阶段, 国际上多个研究组进 行了压强调控的磁相变过程研究. 基于微米金刚石 中的NV中心, Shang 等[35] 测量了铷铁硼 (Nd2Fe14B) 磁性颗粒的压强诱导磁相变过程.常压下铷铁硼处 于铁磁态,随着压强的增大,其磁性在 6 GPa 附近 开始降低,并在10GPa以上完全进入顺磁状态. 基于 DAC 砧面上的浅层 NV 中心和宽场成像技 术, Lesik 等<sup>[39]</sup> 测量了直径约 5 μm 的单质铁颗粒 的近邻磁场分布,实验获得了0-30 GPa范围内 其磁性随压强的变化规律,观测到压强带来的单质 铁的 $\alpha$ ↔ ε相变过程. Hsieh 等<sup>[38]</sup> 也用砧面浅层 NV 中心,结合共聚焦显微成像技术,研究了单质 铁颗粒的压强调控相变过程,实验给出相变临界压 强为 13.6 GPa; 在同一个工作中, 他们还表征了单 质钆 (Gd) 的 P-T 相图, 展示了金刚石 NV 中心量 子传感在磁噪音谱表征方面的独特优势. Shelton 等<sup>[37]</sup>采用集群纳米金刚石中 NV 中心为传感器, 实验测量了 11.4 μm 的单质铁颗粒随压强的磁相 变过程. Zhong 等<sup>[51]</sup> 测量了 DAC 内电流引起的磁 场分布.

近期,金刚石 NV 中心高压磁测量进入了兆巴 压强区间,进一步拓展了该技术的应用范围.基于 (111) 切割金刚石对顶砧面上的浅层 NV 中心, Wang 等<sup>[14]</sup> 在近 130 GPa 的压强下实现了约 1  $\mu$ T/ $\sqrt{Hz}$ 的测磁灵敏度, 并基于该技术研究了磁铁矿颗粒 (主要成分为 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) 在兆巴高压下的磁性. 作为地 壳中分布广泛且磁性稳定的矿物, 磁铁矿的磁性表 征对古地磁学和地球磁场演化等问题具有重要意 义, 而高压极端条件如何调控其磁性是一个关键环 节. 该实验在室温进行, 粒径约 5  $\mu$ m 的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗 粒被装载在金刚石对顶砧中, 实验使用的传压介质 为 KBr. 通过砧面上不同位置 NV 中心的逐点 ODMR 测量, 可在高压下直接获得样品内部磁畴 分布情况, 如图 8(f)—(j) 所示.

进一步地,通过不同压强下的磁性测量,实验 观测到了随着压强的增大,磁铁矿从亚铁磁性 (α- $Fe_3O_4$ ) 到弱铁磁性 ( $\beta$ -Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), 最终到顺磁性 ( $\gamma$ -Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)的磁性转变过程,两次相变先后发生在近 30 GPa 和 70 GPa. 通过样品外侧的近邻 NV 中 心,可以测量样品的整体磁性,图 8(c) 所示为磁铁 矿宏观磁性随压强演化规律.对于样品正下方的 NV 中心,由于受到样品产生的磁场梯度影响,其 ODMR 谱线在低压区 ( $\alpha$ -Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) 几乎没有对比度; 随着样品进入磁性较弱的 β-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>相,样品正下方 的 NV 中心才给出一定对比度的 ODMR 谱, 同时 谱线展现出较大的展宽. 随着压强的进一步增大, ODMR 谱线展宽逐渐被抑制, 反映出样品磁性和 局部磁场梯度的逐渐消失,如图 8(d) 所示.在更高 的压强下 (> 70 GPa), ODMR 谱的劈裂和线宽都 显示出样品不再具备宏观磁性. 这些结果澄清了关 于  $\beta$ -Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 低压强区间 (< 40 GPa) 磁性状态的争 议,同时排除了室温下从 65 GPa-120 GPa 压力 范围内磁性恢复的可能性.

#### 4.2 高压下氢化物超导迈斯纳效应测量

高压极端条件在超导物性和超导机理研究中 被广泛地使用. 压强可以改变晶体结构, 影响电子 结构, 增强电子-声子耦合或电子关联效应, 从而提 升超导临界温度  $T_{\rm C}$ . 其中一个备受关注的体系是 高压下的富氢化合物: 2015 年, Drozdov 等<sup>[2]</sup> 发现 H<sub>3</sub>S 在近 150 GPa 的高压下其超导转变温度可达 203 K, 2019 年又报道了 LaH<sub>10</sub> 样品在 170 GPa 高压下  $T_{\rm C}$  高达 250 K, 已经接近室温<sup>[3,4]</sup>. 随后, 高压下的 YH<sub>9</sub>, CeH<sub>6</sub> 等更多氢化物超导体被陆续 发现<sup>[52,53]</sup>.



图 8 兆巴高压下的  $Fe_3O_4$  颗粒磁成像和磁相变过程测量<sup>[14]</sup> (a) 磁畴和近邻磁场随压强的演化示意图; (b), (c) 对顶砧选定位置 (见图中标记) 处的磁场  $B_z^{mag}$  随压强变化规律; (d) ODMR 线宽  $\Gamma^{mag}$  随压强变化规律; (e)  $Fe_3O_4$  的相图, FM 代表铁磁, FiM 代表亚铁磁, PM 代表顺磁; (f)—(j) 在压强为 38.2, 45.5, 50.4, 58.4 和 65.0 GPa 下的局部磁成像, 外加磁场约为 240 G 下对 exp2 中  $Fe_3O_4$  表面的磁场成像; 蓝色点划线标记了样品边界, 灰色点划线标记了磁畴边界

Fig. 8. Magnetism evolution of magnetite to megabar pressures<sup>[14]</sup>: (a) Schematic diagram of the evolution of magnetic domains and their stray magnetic fields in magnetite with pressure; (b), (c) pressure dependence of the magnetic magnetic field  $B_z^{mag}$  at the selected positions; (d) pressure dependence of the linewidth broadening  $\Gamma^{mag}$ ; (e) the phase diagram of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, FM stands for ferromagnetic, FiM stands for ferrimagnetic, and PM stands for paramagnetic; (f)–(j) magnetic field imaging of the surface of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> in exp2 with an external magnetic field of ~240 G at pressures of 38.2, 45.5, 50.4, 58.4 and 65.0 GPa, respectively. The dashed blue line in (e) marks the Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> sample and dashed gray lines mark the magnetic domain wall.

为了验证超导现象,需要零电阻和完全抗磁 性(迈斯纳效应)两个独立的实验证据.上文提到 的高压下的超导体,都有较明确的零电阻实验 现象,而超导迈斯纳效应的实验证据却相对缺乏. 以实现近室温超导的 LaH<sub>10</sub> 体系为例<sup>[3]</sup>,在 Nature 期刊同期刊发的评述文章<sup>[54]</sup> 写到"最后一个判据, 迈斯纳效应的观测,目前尚未实现,因为样品太 小"(原文为: The final criterion — observation of the Meissner effect — is currently unattainable because the samples are too small).在兆巴高压 下,典型的样品尺寸仅有数 10 μm,常用的交流磁 化率方法由于探测灵敏度较低,难以在超高压下获 得可靠的实验信号.基于 SQUID 的测量方法具有 极高的测磁灵敏度,但只能对压机整体进行测量, 导致金刚石对顶砧组件贡献的信号远大于高压腔 内微小样品的信号.这些技术挑战使得高压富氢体 系的超导抗磁结果备受争议.

基于金刚石 NV 中心的量子传感为高压下氢 化物超导抗磁研究提供了重要的解决方案.在原理 验证阶段,该技术被用于观测高压下 MgB<sub>2</sub> (7 GPa) 和 BaFe<sub>2</sub>(As<sub>0.59</sub>P<sub>0.41</sub>)<sub>2</sub> (0—3 GPa) 样品的超导抗 磁现象测量<sup>[36,39]</sup>.最近,Bhattacharyya 等<sup>[13]</sup>报道 了 CeH<sub>9</sub> 超导迈斯纳效应的直接观测结果.实验使 用了 (111) 切割金刚石砧面上的浅层 NV 中心作 为高压极端条件下的原位传感器,NV 中心的深度

为 50 nm. CeHg 样品由氨硼烷 (ammonia borane, NH<sub>3</sub>BH<sub>3</sub>)和铈单质 (Ce, 纯度 99.8%)在高压下激 光加热合成, 对应的反应过程为 Ce + NH<sub>3</sub>BH<sub>3</sub>  $\rightarrow$  $CeH_{x} + cBN$ . 图 9(b) 所示为其中一个样品的荧光 扫描图, 白色虚线标记了高压腔内样品边界. 为表 征样品的超导抗磁行为,作者首先使用了零场冷-场热的测试序列, 如图 9(a) 所示. 在零场下将样品 冷却到 T<sub>C</sub> (约 90 K) 以下, 然后加上偏置磁场, 对 空间上不同位置的 NV 中心进行 ODMR 测量以获 得样品近邻区域的磁场分布. 图 9(c) 的 ODMR 谱 线来自图 9(b) 中的蓝色标记点, 在 T<sub>C</sub> 以下温度, 该位置的磁场明显小于外加偏置场的大小;随着温 度的升高, NV 中心感受到局部磁场逐渐增至和外 加偏置场一样,这说明测试位置的样品展现出了明 显的抗磁行为.同时,通过对该样品进行电阻测量, 发现样品抗磁行为出现温度 (71 K) 低于电阻转变 为零温度, 见图 9(d) 对比.

为定量表征样品的抗磁行为,可以定义参数  $s = \Delta B_z / \Delta H_z$ ,即 NV 中心感受到的局部磁场和 外加磁场的比值,s < 1说明存在抗磁现象.实验 测得的最小s值为 0.52,显示出极强的抗磁性质.



图 9 高压下 CeH<sub>0</sub> 超导迈斯纳效应的实验测量<sup>[13]</sup> (a) 测量抗磁现象的实验序列; (b) 样品及近邻区域的共聚焦荧光图; (c) 样品上蓝色标记位置在不同温度下的 ODMR 谱线, 该数据对应外加磁场为  $H_z = 79$  G, 且在零场降温后采集, 随着温度升高和靠近  $T_{\rm C}$ , ODMR 劈裂逐渐增加; (d) 局部磁场 (左侧 Y轴) 和四电极法测量电阻 (右侧 Y轴) 随温度变化, 零场降温后加场升温测试; (e) 在  $H_z = 79$  G 磁场下, 降温过程中局部磁场和电阻随温度变温规律, 电阻在  $T_{\rm C} \approx 91$  K 时出现明显转变

Fig. 9. Imaging the Meissner effect in CeH<sub>9</sub> under high pressure<sup>[13]</sup>: (a) The experimental sequence for probing local diamagnetism; (b) confocal fluorescence image of the sample, ODMR spectroscopy is performed at the labeled points; (c) NV ODMR spectra collected at the blue spatial point in (b) on field heating at  $H_z = 79$  G (following zero-field cooling), the ODMR splitting increases as Tis increased across  $T_C$ ; (d) the local field,  $B_z$  (left y-axis) and the four-point resistance (right y-axis) as a function of temperature; (e) simultaneous measurements of four-point resistance (right y-axis) and the change in the local field,  $\delta B_z$  (left y-axis) on field cooling with  $H_z = 79$  G, the measured resistance identifies a clear transition at  $T_C \approx 91$  K. 进一步,研究人员还进行了场冷过程的局部磁场测量,见图 9(e),在样品内部观测到了相对弱一些的抗磁行为,同时在样品边界上观测到局部磁场增加的现象,这与场冷过程中超导样品将磁感线排除其体外的图像一致.在场冷后去掉外磁场,样品上部分位置表现出额外的剩余磁场,推测是样品中存在磁通钉扎行为,作者通过改变外场大小和进一步的变温过程证实了该图像<sup>[13]</sup>.

#### 4.3 高压下镍氧化物超导迈斯纳效应测量

最近另一个备受关注的超导体系是 Ruddlesden-Popper (R-P) 系列的 La<sub>n+1</sub>Ni<sub>n</sub>O<sub>3n+1</sub> (n = 1, 2, 3, …, ∞) 镍氧化物. 2023 年, Sun 等 <sup>[55]</sup> 报道 La<sub>3</sub>Ni<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 单晶在 14 GPa 高压下出现  $T_{\rm C}$  约 80 K 的高温超导电性, 引起了国内外研究人员的广泛关 注. 尽管该系列样品的超导状态不需要极端高压 条件, 但相关样品存在化学组分不均匀、内顶角氧 空位以及单层和三层 R-P 相共存等特点, 这使得 该体系超导迈斯纳效应的实验测量较为挑战<sup>[56]</sup>. 例如, 基于交流磁化率测量方式, Zhou 等<sup>[57]</sup>发现 La<sub>3</sub>Ni<sub>2</sub>O<sub>7</sub>样品中超导体积占比不足 1%.

近期,通过采用离子半径较小的 Pr 部分替代 La 来抑制 La<sub>3</sub>Ni<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 中其他 R-P 相交织共生问题, Wang 等<sup>[56]</sup> 成功制备了纯度较高的 La<sub>2</sub>PrNi<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 多晶样品,在近 20 GPa 的压强下观测到 *T*<sub>C</sub> 约 60 K 超导现象.随后,Wen 等<sup>[40]</sup> 基于 NV 中心对 该样品进行了高压下超导迈斯纳效应的直接测量. 实验使用了 (111) 切割金刚石对顶砧内的浅层 NV 中心,两次实验分别使用了硅油和 KBr 为传压介 质.图 10(a) 展示了使用硅油作为传压介质时对顶



图 10 高压下 La<sub>3</sub>Ni<sub>2</sub>O<sub>7.6</sub>和 La<sub>2</sub>PrNi<sub>2</sub>O<sub>7</sub>超导迈斯纳效应的原位测量<sup>[40]</sup> (a) La<sub>2</sub>PrNi<sub>2</sub>O<sub>7</sub>样品的共聚焦荧光扫描图, 传压介质为 硅油; (b) 零场冷却到 7 K 后外加 120 G 磁场时的磁成像, 其中蓝色区域磁场小于外加磁场, 是典型的抗磁区域; (c) 典型位置的 NV 中心测得磁场随温度变温规律. 其中 A<sub>0</sub>远离样品, 为测量参考点; A<sub>1</sub>在样品上, 低温区呈现出明显的抗磁现象; A<sub>2</sub> 区在样品边 沿, 低温下观测到了局部磁场增强, 在零场冷却加场升温 (ZFC-FW) 和场冷 (FC) 实验中观测到了相似现象, 外加磁场大小为 120 G; (d) 不同样品和传压介质产生的超导抗磁信号对比, 外加磁场均为 120 G

Fig. 10. Probing the Meissner effect in pressurized bilayer nickelate La<sub>3</sub>Ni<sub>2</sub>O<sub>7-b</sub> and La<sub>2</sub>PrNi<sub>2</sub>O<sub>7</sub> <sup>[40]</sup>: (a) Fluorescence image of sample A (La<sub>2</sub>PrNi<sub>2</sub>O<sub>7</sub> in silicon oil); (b) magnetic field imaging under an external magnetic field of  $H_Z = 120$  G after zero-field cooling of the sample to 7 K, the blue area shows clear diamagnetism; (c) ODMR splitting of three selected points under ZFC-FW and FC measurements, point  $A_0$  is far away from the sample and serves as a reference, point  $A_1$  is on the sample and local demagnetization is observed at low temperature, point  $A_2$  is located at the sample edge and a local enhancement of magnetic field is observed, similar phenomena are observed in the ZFC-FW and FC measurements, (d) comparison of the diamagnetism effect of the three samples during the ZFW-FW measurement, the external magnetic field is about 120 G.

砧内 La<sub>2</sub>PrNi<sub>2</sub>O<sub>7</sub>样品的共聚焦荧光扫描图,其 中黑色虚线描出了样品边界位置. 在对样品进行 零场降温后, 通过施加 120 G 的偏置磁场并对样 品区域进行逐点 ODMR 测量, 发现样品上较大区 域(图 10(b)的蓝色区域)存在明显的抗磁行为, 即这些位置的 NV 中心感受到的局部磁场均小 于外加偏置场. 接下来, 通过监测样品上典型位 置的磁场随温度变温规律,进一步确定了超导抗 磁现象. 如图 10(c) 所示, A1 点位于样品上, 低温 下出现典型的抗磁信号; A, 点在样品边界, 在低温 下表现出局部磁场增强; A0 点在样品外, 低温下其 局部磁场和外加偏置场一致.随着温度的升高,上 述位置感受到的抗磁 (或局部磁场增大) 均逐渐 减小,到 60 K时所有位置都感受到一样的磁场. 另外,在相同磁场下进行场冷实验,这几个位置也 观测到相应的局部磁场变化,但抗磁幅度略有 减弱.

研究团队对比了 KBr 和硅油两种传压介质对 La<sub>2</sub>PrNi<sub>2</sub>O<sub>7</sub>样品抗磁信号的影响. 硅油在样品装 载时及低压区为液态, 能提供更好的静水压环境. 作为固体传压介质, KBr 提供的静水压条件相对 差一些. 传压介质引起的压强条件区别也体现在 了 La<sub>2</sub>PrNi<sub>2</sub>O<sub>7</sub>样品的抗磁信号上. 一方面, KBr 作为传压介质样品中出现抗磁的相对面积更小 (有 抗磁信号面积和所有测试面积之比). 另一方面, 在 相同的偏置磁场 (120 G) 下, 比较两个样品中实验 测得的最强抗磁信号, 硅油中的样品抗磁幅度是 KBr 中样品信号幅度 2 倍以上, 见图 10(d) 所示. 这些结果显示了静水压条件有利于实现镍氧化物 超导抗磁现象.

实验还研究了硅油中的 La<sub>3</sub>Ni<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 样品的抗磁 行为.与前面的实验流程一致,在近 20 GPa 的压 强下,通过对样品上不同位置进行零场冷-加场测 试,发现一些局部磁场减弱的信号.结合场冷和场 热数据,实验进一步确定了信号来自样品超导抗磁 行为.值得说明的是,La<sub>3</sub>Ni<sub>2</sub>O<sub>7</sub>样品的抗磁信号较 弱,在 120 G 的偏置磁场下,其抗磁信号带来的 NV 中心 ODMR 谱线变化,与空间上不同位置压强梯 度带来的 ODMR 变化相当.为消除压强不均一对 抗磁信号的影响,实验还测量了零外磁场下的 NV 中心压强分布,结合压强和磁场与 NV 中心的 不同耦合关系,将两者进行有效解耦,给出了明确 的超导抗磁信号<sup>[40]</sup>.

# 5 结论和展望

本文汇总了高压极端条件下,特别是兆巴高压 下金刚石 NV 中心光学和自旋性质, 讨论了高压下 影响金刚石量子传感灵敏度的几个核心因素. 通过 高压下磁铁矿的磁性测量,氢化物 CeH<sub>9</sub>、镍氧化 物 La<sub>3</sub>Ni<sub>2</sub>O<sub>7</sub>和 La<sub>2</sub>PrNi<sub>2</sub>O<sub>7</sub>超导迈斯纳效应测量 这几个具体案例,介绍了金刚石 NV 中心高压磁共 振和量子传感的近期研究进展. 总体来看, 金刚石 NV 中心已可用于常压到 140 GPa 高压下的原位 磁性表征,空间分辨率接近1µm,高压下测磁灵敏 度可达1 μT/√Hz,这为高压极端条件下的原位磁 测量,特别是兆巴高压下超导迈斯纳效应测量提供 了重要工具. 当然, 为实现近室温超导体如 H<sub>2</sub>S, LaH<sub>10</sub>的原位表征,尚需进一步提升金刚石 NV 中 心的工作压强.一方面,可以采用基于(111)切割 的金刚石对顶砧等方式,让压强尽量保持与 NV 中 心一样的对称性,有望进一步提升其工作压强;另 一方面,通过液态或气态传压介质来提供更好的静 水压,对于极端高压下的信号提取也是至关重要的.

对于凝聚态物理、地球科学、材料科学等领域 的前沿研究,高压极端条件与极低温或高温,以及 强磁场等极端条件的联合将带来更丰富的调控手 段.金刚石 NV 中心 ODMR 的最高工作温度已接 近 1400 K<sup>[16]</sup>,最高工作磁场接近 8 T<sup>[17]</sup> (均为单一 指标).同时,除了作为磁传感器,金刚石 NV 中心 对所处位置的压强、温度、电场等物理量都有可 靠的响应,可作为高压下多物理量联合测量传感 器<sup>[20]</sup>.可见,金刚石 NV 中心磁共振和量子传感技 术的快速发展为综合极端条件下物性测量提供了 新的机遇<sup>[22]</sup>.

最后,值得一提的是,本文主要以金刚石 NV 中心为讨论对象,同时提及了高压极端条件对 SiC 和 hBN 中多种色心自旋的量子调控进展.可见, 随着高压科学和色心量子传感的进一步发展和深 度融合,更加丰富和有趣的结果将会不断呈现,让 我们拭目以待.

#### 参考文献

- Wang H, Tse J S, Tanaka K, Iitaka T, Ma Y M 2012 *PNAS* 109 6463
- [2] Drozdov A P, Eremets M I, Troyan I A, Ksenofontov V, Shylin S I 2015 Nature 525 73

- [3] Drozdov A P, Kong P P, Minkov V S, Besedin S P, Kuzovnikov M A, Mozaffari S, Balicas L, Balakirev F F, Graf D E, Prakapenka V B, Greenberg E, Knyazev D A, Tkacz M, Eremets M I 2019 *Nature* 569 528
- [4] Somayazulu M, Ahart M, Mishra A K, Geballe Z M, Baldini M, Meng Y, Struzhkin V V, Hemley R J 2019 *Phys. Rev. Lett.* **122** 027001
- [5] Zhang L J, Wang Y C, Lv J, Ma Y M 2017 Nat. Rev. Mater. 2 17005
- [6] Ekimov E A, Sidorov V A, Bauer E D, Mel'nik N N, Curro N J, Thompson J D, Stishov S M 2004 Nature 428 542
- [7]~ Hirose K, Fei Y, Ma Y, Mao H K 1999 $\it Nature~397~53$
- [8] Hu Q Y, Kim D Y, Yang W G, Yang L X, Meng Y, Zhang L, Mao H K 2016 *Nature* 534 241
- [9] Meier T 2018 Annu. Rep. NMR Spectrosc. 93 1
- [10] Meier T, Trybel F, Khandarkhaeva S, Steinle-Neumann G, Chariton S, Fedotenko T, Petitgirard S, Hanfland M, Glazyrin K, Dubrovinskaia N, Dubrovinsky L 2019 *Phys. Rev.* X 9 031008
- [11] Dai J H, Shang Y X, Yu Y H, Xu Y, Yu H, Hong F, Yu X H, Pan X Y, Liu G Q 2022 *Chin. Phys. Lett.* **39** 117601
- [12] Hilberer A, Toraille L, Dailledouze C, Adam M P, Hanlon L, Weck G, Schmidt M, Loubeyre P, Roch J F 2023 *Phys. Rev.* B 107 L220102
- [13] Bhattacharyya P, Chen W, Huang X, Chatterjee S, Huang B, Kobrin B, Lyu Y, Smart T J, Block M, Wang E, Wang Z, Wu W, Hsieh S, Ma H, Mandyam S, Chen B, Davis E, Geballe Z M, Zu C, Struzhkin V, Jeanloz R, Moore J E, Cui T, Galli G, Halperin B I, Laumann C R, Yao N Y 2024 *Nature* 627 73
- [14] Wang M Q, Wang Y, Liu Z X, Xu G Y, Yang B, Yu P, Sun H Y, Ye X Y, Zhou J W, Goncharov A F, Wang Y, Du J F 2024 Nat. Commun. 15 8843
- [15] Liu G Q, Feng X, Wang N, Li Q, Liu R B 2019 Nat. Commun. 10 1344
- [16] Fan J W, Guo S W, Lin C, Wang N, Liu G Q, Li Q, Liu R B 2024 Nano Lett. 24 14806
- [17] Fortman B, Mugica-Sanchez L, Tischler N, Selco C, Hang Y X, Holczer K, Takahashi C 2021 J Appl. Phys. 130 083901
- [18] Liu G Q 2022 Acta Phys. Sin. 71 066101 (in Chinese) [刘刚钦 2022 物理学报 71 066101]
- [19] Rondin L, Tetienne J P, Hingant T, Roch J F, Maletinsky P, Jacques V 2014 Rep. Prog. Phys. 77 056503
- [20] Schirhagl R, Chang K, Loretz M, Degen C L 2014 Annu. Rev. Phys. Chem. 65 83
- [21] Degen C L, Reinhard F, Cappellaro P 2017 *Rev. Mod. Phys.* 89 035002
- [22] Casola F, Van Der Sar T, Yacoby A 2018 Nat. Rev. Mater. 3 17088
- [23] Liu G Q, Liu R B, Li Q 2022 Acc. Chem. Res. 56 95
- [24] Liu G Q, Xing J, Pan X Y 2019 Acta Phys. Sin. 68 120302 (in Chinese) [刘刚钦, 邢健, 潘新宇 2019 物理学报 68 120302]
- [25] Dong Y, Du B, Zhang S C, Chen X D, Sun F W 2018 Acta Phys. Sin. 67 160301 (in Chinese) [董杨, 杜博, 张少春, 陈向 东, 孙方稳 2018 物理学报 67 160301]
- [26] Peng S J, Liu Y, Ma W C, Shi F Z, Du J F 2018 Acta Phys. Sin. 67 167601 (in Chinese) [彭世杰, 刘颖, 马文超, 石发展, 杜 江峰 2018 物理学报 67 167601]
- [27] Aslam N, Zhou H Y, Urbach E K, Turner M J, Walsworth R L, Lukin M D, Park H 2023 Nat. Rev. Phys. 5 157
- [28] Wu Y, Weil T 2022 Adv. Sci. 9 2200059
- [29] Barry J F, Schloss J M, Bauch E, Turner M J, Hart C A, Pham L A, Walsworth R L 2020 *Rev. Mod. Phys.* 92 015004
- [30] Lawson A W, Tang T Y 1950 Rev. Sci. Instrum. 21 815
- [31] Jayaraman A 1983 Rev. Mod. Phys. 55 65
- [32] Gruber A, Dräbenstedt A, Tietz C, Fleury L, Wrachtrup J,

von Borczyskowski C 1997 Science 276 2012

[33] Doherty M W, Manson N B, Delaney P, Jelezko F, Wrachtrup J, Hollenberg L C L 2013 Phys. Rep. 528 1

- [34] Doherty M W, Struzhkin V V, Simpson D A, McGuinness L P, Meng Y F, Stacey A, Karle T J, Hemley R J, Manson N B, Hollenberg L C L, Prawer S 2014 *Phys. Rev. Lett.* **112** 047601
- [35] Shang Y X, Hong F, Dai H J, Yu H, Lu Y N, Liu E K, Yu X H, Liu G Q, Pan X Y 2019 *Chin. Phys. Lett.* 36 086201
- [36] Yip K Y, Ho K O, Yu K Y, Chen Y, Zhang W, Kasahara S, Mizukami Y, Shibauchi T, Matsuda Y, Goh S K, Yang S 2019 Science 366 1355
- [37] Shelton D P, Cabriales W, Salamat A 2024 Rev. Sci. Instrum.
   95 083901
- [38] Hsieh S, Bhattacharyya P, Zu C, Mittiga T, Smart T J, Machado F, Kobrin B, Höhn T O, Rui N Z, Kamrani M, Chatterjee S, Choi S, Zaletel M, Struzhkin V V, Moore J E, Levitas V I, Jeanloz R, Yao N Y 2019 *Science* 366 1349
- [39] Lesik M, Plisson T, Toraille L, Renaud J, Occelli F, Schmidt M, Salord O, Delobbe A, Debuisschert T, Rondin L, Loubeyre P, Roch J F 2019 *Science* 366 1359
- [40] Wen J Y, Xu Y, Wang G, He Z X, Chen Y, Wang N N, Lu T L, Ma X L, Jin F, Chen L C, Liu M, Fan J W, Liu X B, Pan X Y, Liu G Q, Cheng J G, Yu X H 2024 arXiv: 2410.10275 https://doi.org/10.48550/arXiv.2410.10275
- [41] Meijer J, Burchard B, Domhan M, Wittmann C, Gaebel T, Popa I, Jelezko F, Wrachtrup J 2005 Appl. Phys. Lett. 87 261909
- [42] Lyapin S G, Ilichev I D, Novikov A P, Davydov V A, Agafonov V N 2018 Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics 9 55
- [43] Shang Y X, Hong F, Dai J H, Lu Y N, Yu H, Yu Y H, Yu X H, Pan X Y, Liu G Q 2022 arXiv: 2203.10511 https://doi.org/10.48550/arXiv.2203.10511
- [44] Jacques V, Neumann P, Beck J, Markham M, Twitchen D, Meijer J, Kaiser F, Balasubramanian G, Jelezko F, Wrachtrup J 2009 Phys. Rev. Lett. 102 57403
- [45] London P, Scheuer J, Cai J M, Schwarz I, Retzker A, Plenio M B, Katagiri M, Teraji T, Koizumi S, Isoya J, Fischer R, McGuinness L P, Naydenov B, Jelezko F 2013 *Phys. Rev. Lett.* **111** 067601
- [46] Liu G Q, Jiang Q Q, Chang Y C, Liu D Q, Li W X, Gu C Z, Po H C, Zhang W X, Zhao N, Pan X Y 2014 Nanoscale 6 10134
- [47] Zhang G, Cheng Y, Chou J P, Gali A 2020 Appl. Phys. Rev. 7 031308
- [48] Wang J F, Liu L, Liu X D, Li Q, Cui J M, Zhou D F, Zhou J Y, Wei Y, Xu H A, Xu W, Lin W X, Yan J W, He Z X, Liu Z H, Hao Z H, Li H O, Liu W, Xu J S, Gregoryanz E, Li C F 2023 Nat. Mater. 22 489
- [49] Liu L, Wang J F, Liu X D, Xu H A, Cui J M, Li Q, Zhou J Y, Lin W X, He Z X, Xu W, Wei Y, Liu Z H, Wang P, Hao Z H, Ding J F, Li H O, Liu W, Li H, You L X, Xu J S, Gregoryanz E, Li C F, Guo G C 2022 Nano Lett. 22 9943
- [50] He G H, Gong R T, Wang Z P, Liu Z W, Hong J, Zhang T X, Riofrio A L, Rehfuss Z, Chen M F, Yao C Y, Poirier T, Ye B T, Wang X, Ran S, Edgar J H, Zhang S X, Yao N Y, Zu C 2025 arXiv: 2501.03319
- [51] Zhong C, Wang Y P, Mai D, Ye C H, Li X D, Wang H, Dai R C, Wang Z P, Sun X Y, Zhang Z M 2024 Nano Lett. 24 4993
- [52] Mao H K 2024 Natl. Sci. Rev. 11 nwae004
- [53] Eremets M I 2024 Natl. Sci. Rev. 11 nwae047
- [54] Hamlin J J 2019 *Nature* **569** 491
- [55] Sun H L, Huo M W, Hu X W, Li J Y, Liu Z J, Han Y F, Tang L Y, Mao Z Q, Yang P T, Wang B S, Cheng J G, Yao

D X, Zhang G M, Wang M 2023 Nature 621 493

[56] Wang N N, Wang G, Shen X L, Hou J, Luo J, Ma X P, Yang H X, Shi L F, Dou J, Feng J, Yang J, Shi Y Q, Ren Z A, Ma H M, Yang P T, Liu Z Y, Liu Y, Zhang H, Dong X L, Wang Y X, Jiang K, Hu J P, Nagasaki S, Kitagawa K, Calder S, Yan J Q, Sun J P, Wang B S, Zhou R, Uwatoko Y, Cheng J G 2024 Nature 634 579

[57] Zhou Y Z, Guo J, Cai S, Sun H L, Li C Y, Zhao J Y, Wang P Y, Han J Y, Chen X T, Chen Y J, Wu Q, Ding Y, Xiang T, Mao H K, Sun L L 2025 *Matter Radiat. Extremes* 10 027801

# SPECIAL TOPIC—Technology of magnetic resonance

# Magnetic resonance and quantum sensing with color centers under high pressures<sup>\*</sup>

LIU Gangqin<sup>1)2)†</sup>

1) (Beijing National Laboratory for Condensed Matter Physics, Institute of Physics,

Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

2) (CAS Center of Excellence in Topological Quantum Computation, Beijing 100190, China)

( Received 24 February 2025; revised manuscript received 26 March 2025 )

#### Abstract

High-pressure extreme conditions are crucial for realizing novel states and regulating material properties, while magnetic resonance technology is a widely used method to characterize microscopic magnetic structures and magnetic properties. The integration of these two fields offers new opportunities for cutting-edge research in condensed matter physics and materials science. However, conventional magnetic resonance is limited by several factors, such as low spin polarization and low signal detection efficiency, which makes in-situ measurement of micrometer-sized samples under ultra-high pressure a challenge. Recent advances in quantum sensing with color centers in solids, in particular, the development of quantum sensors based on nitrogen vacancy (NV) centers in diamond, provide an innovative solution for magnetic resonance and in-situ quantum sensing under high pressure. This article summarizes the effects of high-pressure conditions on the spin and optical properties, as well as on the magnetic resonance of diamond NV centers. In addition, this article reviews recent advances in high-pressure quantum sensing through applications such as magnetic imaging, pressure detection, and the study of the superconducting Meissner effect under high pressure.

Keywords: quantum sensing, nitrogen-vacancy center, high pressure conditions, Meissner effect

**PACS:** 76.70.Hb, 61.72.jn, 03.67.-a, 07.35.+k

**DOI:** 10.7498/aps.74.20250224

CSTR: 32037.14.aps.74.20250224

<sup>\*</sup> Project supported by the Innovation Program for Quantum Science and Technology, China (Grant No. 2023ZD0300600), Chinese Academy of Sciences (Grant No. YSBR100), the Natural Science Foundation of Beijing, China (Grant No. Z230005), and the National Natural Science Foundation of China (Grant No. T2121001).

<sup>†</sup> E-mail: gqliu@iphy.ac.cn

# <sup>专题:磁共振技术</sup> 水分子跨细胞膜交换的磁共振测量技术研究进展<sup>\*</sup>

李昭青1) 韩益华2) 王泽君2) 白瑞良1)3)4)5)6)†

(浙江大学附属邵逸夫医院康复医学科,杭州 310016)
 (浙江大学生物医学工程与仪器科学学院,杭州 310027)
 (浙江大学系统神经与认知科学研究所,杭州 310029)
 4)(良渚实验室,杭州 311112)
 5)(浙江大学脑科学与脑医学学院,杭州 310012)
 (浙江大学教育部脑与脑机融合前沿科学中心,杭州 310058)

(2025年3月12日收到; 2025年4月12日收到修改稿)

水分子跨细胞膜交换是维持细胞稳态和功能的重要过程,是肿瘤增殖、预后以及细胞状态的潜在生物学标志物.利用磁共振方法测量水分子跨细胞膜的交换速率可追溯到 20 世纪 60 年代,研究者在血红细胞悬液样本中测量细胞内水分子的停留时间.之后,人们发现了生物组织中磁共振信号的多指数特征,并发现水分子跨膜交换过程有可能是解释该特征的因素之一,利用磁共振方法测量水分子跨细胞膜交换过程的研究至此拉开序幕.经过几十年的发展,磁共振领域目前对水分子跨细胞膜交换测量的技术大致可以分为两类:一种基于弛豫时间,另一种基于扩散.本文将梳理相关磁共振技术的发展历程,对代表性技术的测量原理、数学/生物物理模型、不同技术的测量结果及验证进行介绍.最后对不同方法的应用场景和优缺点进行讨论,并对该领域的发展进行展望.

关键词:核磁共振,磁共振成像,水分子跨细胞膜交换,生物物理模型
 PACS: 87.80.Lg, 83.85.Fg
 CSTR: 32037.14.aps.74.20250325

# 1 引 言

在生物磁共振实验中,单个体素内的磁共振 信号来源于该体素内组织微环境中所有质子所 经历的物理和化学相互作用.这些物理和化学效 应包括质子的扩散、流动,以及不同质子之间或不 同组织微环境中质子之间的交换等.根据质子/分 子交换的机制,可以将其粗略分为自由水中氢质 子与固态、半固态分子或受束缚水分子 (如细胞 膜上的水分子)中氢质子的交换 (通常定义为磁化 转移 (magnetic transfer))<sup>[1,2]</sup>、自由水中氢质子与 可移动的化合物中氢质子的交换带来的化学交换 (chemical exchange)<sup>[3,4]</sup>,以及通过扩散实现的不同 组织微环境中水分子交换,包括跨细胞膜交换 (transcytolemmal water exchange)<sup>[5,6]</sup>.

质子/分子间的交换为磁共振测量提供了更丰富的对比度,在生物医学领域被学者广泛研究.磁化转移最早被 Wolff 和 Balaban<sup>[1]</sup>提出可作为一种新型的成像对比度,磁化转移对髓鞘微结构的敏感性使其在研究白质疾病 (如多发性硬化)方面得到应用<sup>[7,8]</sup>.基于化学交换的化学交换饱和转移磁共

\* 国家自然科学基金 (批准号: 82222032, 82172050, 92359303)、科技部科技创新 2030 重大项目 (批准号: 2022ZD0206000) 和良渚 实验室经费 (批准号: 2024SSYS0019) 资助的课题.

© 2025 中国物理学会 Chinese Physical Society

<sup>†</sup> 通信作者. E-mail: ruiliangbai@zju.edu.cn

振成像 (chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging, CEST MRI) 在 2000 年 被 Ward 等<sup>[4]</sup>提出,可对组织中低浓度代谢物的 空间分布实现高灵敏度的定量.其中,在 CEST 基 础上发展出来的酰胺质子转移 (amide proton transfer, APT) 成像由 Zhou 等<sup>[9]</sup>于 2003 年提出, 后续被广泛应用.目前,相关技术已在临床中被应 用到肿瘤的鉴别和分级<sup>[10]</sup>、缺血性病变检测<sup>[11,12]</sup>、 骨关节炎进程监测<sup>[13,14]</sup>等方面.

不同于上述对质子间转移和交换的测量,在生物组织中还存在着由扩散驱动的不同组织微环境中的水分子跨膜运输,早期研究揭示了水分子跨膜运输的两种形式:单向净流动和稳态下双向交换,它们在动力学上有所不同.单向净流动通常是由渗透压差引起的,发生在秒到分钟的时间尺度内,例如水分子从低渗透压环境流向高渗透压环境<sup>[15]</sup>.然而,稳态下的跨膜双向交换,即水分子在膜两侧总量不变的情况下进行的双向流动,在某些细胞中

可以发生在毫秒到百毫秒内<sup>[16]</sup>.本文以下讨论将 主要聚焦在稳态下的水分子跨膜交换.

根据水分子所处组织微环境的结构不同和观 察的空间尺度不同, 跨膜交换过程可以有非常多且 不同的情形. 以颅内跨膜水交换为例, 大致包括: 1) 水分子跨细胞膜交换[17,18]; 2) 水分子跨血脑屏 障 (blood-brain barrier, BBB) 交换<sup>[19]</sup>; 3) 脉络丛 中水分子跨血液-脑脊液屏障 (blood-CSF barrier, BCSFB) 交换<sup>[20]</sup>; 4) 水分子跨脑实质-蛛网膜下腔 脑脊液屏障的交换(由星型胶质细胞尾足和软脑膜 构成)[21]. 脑组织中水分子跨膜过程概述如图1所 示,其中 Arachnoid 是蛛网膜; Astrocyte 是星形 胶质细胞; BBB(blood-brain barrier) 表示血脑屏 障,由血管壁和星型胶质细胞尾足构成;Blood-CSF barrier 是血液-脑脊液屏障,由孔隙血管壁和 室管膜细胞构成; Bone 是骨; Cell membrane 是细 胞膜; CSF-parenchymal barrier 是跨脑脊液-脑实 质屏障; Endfeet 是尾足; Blood vessel 是血管;



图 1 脑组织中水分子跨膜过程概述 (a)水分子跨血脑屏障交换;(b)水分子跨细胞膜交换;(c)水分子跨血液-脑脊液屏障交换,在脑室中,水通道蛋白 AQP 存在于脑脊液界面的室管膜细胞的基底外膜;(d)水分子跨脑脊液-脑实质屏障的交换,蛛网膜下腔的脑脊液通过动脉周围间隙流入大脑,然后通过位于星形胶质细胞终足的水通道蛋白与脑间质液交换

Fig. 1. The transmembrane process of water molecules in brain tissue can be summarized as: (a) Exchange of water molecules across the BBB (blood-brain barrier); (b) exchange of water molecules across cell membranes; (c) exchange of water molecules across the blood-CSF barrier. In the ventricle, AQP is present in the basal outer membrane of ependymal cells at the interface of cerebrospinal fluid; (d) exchange of water molecules across the CSF-brain parenchymal barrier. The cerebrospinal fluid in the subarachnoid space flows into the brain through the periarterial space and is then exchanged with the interstitial fluid via aquaporins located in the astrocyte endfect.

Epithelial cells是上皮细胞; Meningeal layer 是脑膜层; Periosteal layer 是骨膜层; Pericyte 是周细胞; Pia mater 是软脑膜.

不同的水分子跨膜交换过程实现水分子交换 的生物机制不同[22]. 其中,水分子跨细胞膜交换过 程的生物学基础包括通过细胞膜磷脂双分子层进 行扩散;通过膜上的水通道蛋白进行被动运输<sup>[17]</sup>; 由钠钾泵活性调控、水分子共运通道主导的"协同" 运输<sup>[23]</sup>, 如图 2 所示. 在水分子跨 BBB 交换中, 相 关研究表明其潜在机制之一是血液中的水分子通 过内皮细胞上表达的系统转运蛋白 (如 NKCC1, GLUT1等)穿过内皮细胞<sup>[24]</sup>. 在水分子跨 BCSFB 交换中, 脑室脉络丛中孔隙型毛细血管中的水分子 会穿过内皮细胞,并通过室管膜细胞上的协同转运 蛋白 (NKCC1) 和 AQP1 进入和流出室管膜细胞 最终到达脑室中<sup>[20]</sup>. 在水分子跨脑实质-蛛网膜下 腔脑脊液屏障交换中,蛛网膜下腔中脑脊液里的水 分子可通过星型胶质细胞尾足上的 AQP4 (水通道 蛋白 4) 与细胞内的水进行交换 [21].



图 2 水分子跨细胞膜被动 (p) 交换途径和主动 (a) 交换 途径的示意图,其中 k<sub>io</sub> 是细胞内水交换到细胞外空间的 速率常数, k<sub>oi</sub> 是细胞外水交换到细胞内空间的速率常数; II 和 III 分别表示 K<sup>+</sup>外流通道和 Na<sup>+</sup>内流通道, I 和 IV 表 示水分子共运通道

Fig. 2. Illustration of the passive (p) and potentially active (a) transcytolemmal water exchange pathways, where  $k_{io}$ is the exchange rate of water from the cell into the extracellular space,  $k_{oi}$  is the exchange rate of water from the outside into the intracellular space, II and III represent transporters K<sup>+</sup> uses to re-exit and Na<sup>+</sup> uses to re-enter the cell, respectively, and I and IV represent water co-transporters that H<sub>2</sub>O uses to exit and enter the cell.

近年来,随着大脑类淋巴系统的发现,以及越 来越多的基础研究揭示了脑疾病中血脑屏障发 生破坏,利用磁共振技术评估血脑屏障通透性以 及测量脑脊液与脑组织间水分子交换的研究受到

了广泛关注. 特别地, 在水分子跨 BBB 交换上的 磁共振测量上发展出了基于弛豫的方法<sup>[25]</sup>、Wang 等[26,27] 提出基于动脉自旋标记的方法, 以及最近 Bai 等<sup>[28]</sup>提出的血管水过滤交换成像方法, Lin 等<sup>[29]</sup> 提出的 WEPCAST(water extraction with phasecontrast arterial spin tagging) 方法. 更多关于水分 子跨 BBB 交换的磁共振研究进展可参考 Dickie 等<sup>[30]</sup>的综述报道.在大脑液体循环系统中,除水分 子跨 BBB 的交换以外,在脑实质中仍存在水分子 跨单个细胞的细胞膜进行交换的过程. 该过程在维 持正常细胞体积 (如胶质细胞,神经元),评估肿瘤 细胞代谢等方面有重要作用.其中,水分子跨细胞 膜的交换速率/细胞内水分子停留时间被认为与肿 瘤的侵袭性[31,32]、治疗反应[33,34]和脑水肿密切[35] 相关. 具体地, 如 Chawla 等<sup>[34]</sup> 发现平均细胞内水 分子停留时间 $(\tau_i)$ 可作为头颈部鳞状细胞癌患者 的预后标志物以预测患者的生存期.因此,定量化 水分子跨细胞膜交换可能为与细胞膜通透性改变 相关的疾病提供有用的生物标志物.

本文将重点针对水分子跨细胞膜交换的磁共 振测量技术的研究进展进行介绍,具体包括代表性 技术的测量原理、数学/生物物理模型、不同技术 的测量结果及验证,旨在梳理该领域的发展历程, 讨论其在体应用的可行性和应用场景,最后对该领 域未来的发展进行展望.

# 2 水分子跨细胞膜交换的磁共振测量 技术研究进展

经过数十年的发展,磁共振领域目前在水分子 跨细胞膜交换测量的技术大致以分为两类:基于弛 豫的方法和基于扩散的方法.基于弛豫的方法通过 加入对比剂,改变某一组织微环境的纵向弛豫时 间(*T*<sub>1</sub>)或横向弛豫时间(*T*<sub>2</sub>);而基于扩散的方法 是一种不依赖对比剂的测量技术,其通过测量不同 组织微环境中水分子的扩散率实现对水分子跨细 胞膜交换速率的测量.下文将分别对两大类方法的 研究进展进行介绍.

考虑到目前关于水分子跨细胞膜运输过程的 定量化参数仍未统一,在介绍相关研究进展前,本 文先列出过往磁共振研究中表征水分子跨细胞膜 运输速率的参数.

1) 水分子交换速率常数 k, 并通过下标表示不

同组分内水分子的速率常数,如 kio 表示细胞内水 交换到细胞外空间的速率常数; koi 表示细胞外水 交换到细胞内空间的速率常数.其中, k = kio + koi, 在水分子稳态跨膜交换过程中, kio fi = koi fo, fi 和 fo分别为细胞内和细胞外水分子含量占比.

2) 交换时间 (exchange time)  $\tau_{ex}$ , 其与 k 的 关系为  $\tau_{ex} = 1/k$ . 有时论文也会报道细胞内水分子 在细胞内的"停留时间" (residence time/lifetime)  $\tau_i$ , 以反映水分子跨细胞膜交换速率大小. 其与  $\tau_{ex}$ 的关系为  $\tau_{ex} = \tau_i f_o$ .

3) 细胞膜通透性常数 *p*,其为细胞膜的固有特性.水分子稳态跨膜交换过程的模型如图 3 所示.



图 3 水分子稳态跨膜交换过程的模型, 左边方框表示细胞外空间 (outside), 右边方框表示细胞内空间 (inside) Fig. 3. Model of steady-state transmembrane exchange of water molecules, the left box represents the extracellular space, and the right box represents the intracellular space.

#### 2.1 基于弛豫的磁共振测量方法研究进展

# 2.1.1 基于弛豫磁共振方法的细胞悬液测量 研究

在 20 世纪 70—80 年代, 陆续涌现出基于弛豫 磁共振方法的对离体细胞样本的水分子跨细胞膜运 输速率测量的研究. 1972 年, Conlon 和 Outhred<sup>[36]</sup> 通过向血液中加入 Mn<sup>2+</sup>缩短血浆中的  $T_2$  弛豫时 间, 使血液样本中存在双  $T_2$  弛豫时间的组分, 即 血红细胞内较长的  $T_2$  组分和血浆中较短的  $T_2$  组 分, 并用 90°—180°脉冲序列进行信号采集, 拟合 出加入 Mn<sup>2+</sup>的血浆中的快弛豫组分的  $T_2$  和慢弛 豫组分的  $T_{2b}$ . 由于拟合出的慢弛豫组分的弛豫时 间  $T_{2b}$  会受到血红细胞内水"固有"的横向弛豫时间 影响, 以及从血浆中进入到血红细胞内的水分子 的  $T_2$ 影响, 因此, 从一阶动力学角度出发, 可使用 (1) 式获取血红细胞内外水分子交换的交换时间  $\tau_{ex}$  (文献 [36] 中将水分子表观交换时间记为  $T_{ae}$ ):

$$1/\tau_{\rm ex} = 1/T_{\rm 2b} - 1/T_{\rm 2i},\tag{1}$$

其中, T<sub>2i</sub>为血红细胞内水分子"固有"的横向弛豫 时间,该参数通过对经过离心和沉淀的血红细胞单 一样本测量得到. 基于该方法测量到的血液样本 在 37 ℃, 血细胞比容 28%, 血浆水占比 53%, 细胞 外 Mn<sup>2+</sup>在 20 mmol/L 左右或更大时, 血红细胞内 外水交换时间在 8 ms 左右. 后续有学者延续该模 型探究不同温度、渗透、病理状态下的血红细胞内 外水分子交换时间<sup>[37-39]</sup>. Conlon 和 Outhred<sup>[36]</sup>提 出的方法通过简单的公式实现对血红细胞内外水 分子交换时间的测量. 然而, 该模型忽略了回流效 应对交换时间测量的影响,即细胞内水分子扩散/ 交换到细胞外后又扩散回到细胞内,这种水分子的 回流会导致观测到的弛豫行为更为复杂.因此,该 公式需要在细胞外施加高浓度的 Mn<sup>2+</sup>, 如此, 扩 散到细胞外的水分子会迅速失去信号,从而降低回 流效应对交换时间估计的影响.除了早期使用 Mn<sup>2+</sup> 作为对比剂的研究,后续也有研究者使用稳定性更 高、具有亲水性的钆对比剂,通过主要影响 T<sub>1</sub>来 测量水分子跨细胞的交换速率.如, Gianolio 等<sup>[40]</sup> 使用钆对比剂重新评估了血红细胞的水交换速率, 得到的细胞内水分子停留时间在 20 ms 左右, 比之 前基于 Mn<sup>2+</sup>得到的停留时间更长. Jia 等<sup>[41]</sup> 使用 钆对比剂测量不同细胞系的胶质瘤细胞的水分子 跨细胞膜交换速率,并探究了 AQP4 敲除和抑制 下 kin 如何受到影响, 以阐明胶质瘤细胞中水分子 跨细胞交换过程的生理机制. 在该研究中, Jia 等[41] 发现胶质瘤细胞中的 kin 在 10 s<sup>-1</sup> 左右, AQP4 敲 除和抑制后, kio 下降约 50%. 除了使用对比剂的方 法外,还有使用其他方式改变细胞外组分弛豫时间 的方法. Yang 等<sup>[42]</sup> 在构建的三维立体细胞培养体 模中,通过灌注快速流动的液体改变细胞外组分的 表观纵向弛豫时间以区分细胞内外组分.在该研究 中, Yang 等<sup>[42]</sup> 发现星形胶质细胞和神经元的细胞 内水分子停留时间分别在 0.57 s 和 0.75 s 左右.

#### 2.1.2 基于弛豫磁共振方法的离体组织研究

在细胞悬液样本中,由于细胞形态相对单一, 水分子所处的结构特征简单,可以通过施加对比剂 改变弛豫时间使其划分为细胞内、外两个组分.然 而,在生物组织中,由于组织结构更为复杂多样, 水分子的信号特征也更加复杂.生物组织的磁共振 研究中对水交换的关注可追溯到在生物组织中发 现磁共振信号呈现多指数弛豫时间特征<sup>[43-45]</sup>. 1972年, Belton 等<sup>[46]</sup> 在青蛙肌肉组织中发现横向 弛豫信号可以用三指数进行良好拟合,并被解释为 信号来自3个不同组分的水,即肌原纤维和肌浆网 中的水、细胞间隙中的水、强链接到蛋白质中的水. 此外,作者发现随着温度改变,3个组分的水分子 体积占比发生改变.作者推测该现象可能由不同组 分间的水分子发生交换造成.自此,在生物组织中 基于弛豫磁共振方法对水交换的研究拉开序幕.

不同于细胞悬液样本, 生物组织中的组分划分 更为复杂, 因此需要更为完整的数学/生物物理模 型描述水交换是如何影响磁共振的弛豫信号. 早 在 1958年, McConnel<sup>[47]</sup>在 Bloch 方程的基础上 考虑交换 (化学交换)的影响, 给出双组分交换 模型 (two-site-exchange, 2SX), 并用在模型中给 出一阶速率常数 1/τ, 用以描述交换信息. 1974年, Hazlewood 等<sup>[48]</sup>在大鼠腓肠肌上研究弛豫信号的 多指数特征, 并用双组分交换模型去定量研究是否 是结合水和自由水的交换引起组织中的多个弛豫 时间分布. 此时, 在生物组织上基于 2SX 模型的交 换研究多集中在质子交换, 如 Sobol 等<sup>[49,50]</sup>在离体 的小鼠后腿肌肉组织中测量出自由水和结合水的 化学交换速率在 30 s<sup>-1</sup>左右.

然而,不同于交换速率较快的化学交换,在生 物组织中,水分子的交换更倾向于是一个更慢的、 通过水分子扩散实现交换的过程. 基于 2SX 模型 求由扩散驱动的水分子跨膜交换信息需要进一步的 研究. 1984年, Herbst 和 Goldstein<sup>[51]</sup> 提出了 2SX 方程组的解析解,将细胞内水分子停留时间、细胞 内水分子含量占比和细胞外弛豫时间同双指数特 征的弛豫信号联系起来,给出测量水分子跨细胞膜 交换速率,而非化学交换速率的模型.在 2SX 模型 中, T<sub>2a</sub>和T<sub>2b</sub>分别代表信号双指数拟合中的横向 弛豫时间不同的两个组分(并非细胞内和细胞外两 个组分), Pa及 Pb分别代表两个组分的水分子占比. 其中, T2i 为细胞内水分子的横向弛豫时间, T2a表 示细胞外空间水分子的横向弛豫时间, Pi及 Pa分 别代表两个组分的水分子占比, T<sub>1</sub>及 T<sub>0</sub>分别为细 胞内与细胞外水分子停留时间,平衡状态下满足  $P_{\rm i}/\tau_{\rm i} = P_{\rm o}/\tau_{\rm o}$ .

$$1/T_{2a} = C_1 - C_2, \tag{2}$$

$$1/T_{2b} = C_1 + C_2, (3)$$

$$P_{\rm a} = \frac{1}{2} - \frac{1}{4} \left[ (P_{\rm o} - P_{\rm i}) \left( \frac{1}{T_{2\rm i}} - \frac{1}{T_{2\rm o}} \right) + \frac{1}{\tau_{\rm i}} + \frac{1}{\tau_{\rm o}} \right], \quad (4)$$

$$P_b = 1 - P_a,\tag{5}$$

$$C_1 = \frac{1}{2} \left( \frac{1}{T_{2i}} + \frac{1}{T_{2o}} + \frac{1}{\tau_i} + \frac{1}{\tau_o} \right), \tag{6}$$

$$C_2 = \frac{1}{2} \left[ \left( \frac{1}{T_{20}} - \frac{1}{T_{2i}} + \frac{1}{\tau_0} - \frac{1}{\tau_i} \right)^2 + \frac{4}{\tau_i \tau_0} \right]^{1/2}.$$
 (7)

值得注意的是,在该研究中,需要分离出血红 细胞并测量细胞内的弛豫时间作为方程的已知量. 然而,对于不可分离的测量系统,如生物组织,很 难单独获取细胞内的水分子弛豫时间, 1989年, Mulkern 等<sup>[52]</sup> 通过使用两次不同浓度的顺磁性对 比剂,分别得到两次浓度下的信号,并拟合出各自 的双组分弛豫速率. 随后, 在 2SX 的基础上, 推导 出4个双组分弛豫速率与两个组分的水含量占比、 两组分间的交换速率常数的表达式,以此实现对水 分子跨细胞膜交换速率的测量. 最后, Mulkern 等<sup>[52]</sup> 在灌注的大鼠心脏的磁共振数据上进行了参数拟 合和计算.后续研究者在此模型的基础上开展了对 离体神经组织中的水分子跨细胞膜交换测量.如, Bai 等<sup>[23]</sup>在新生大鼠的脑切片上测量到 kio 在 2 s<sup>-1</sup> 左右,并发现了神经组织中水分子跨细胞膜交换会 受到钠钾泵活性的影响.

#### 2.1.3 基于弛豫磁共振方法的在体研究

不同于离体生物组织测量,在体测量中对比剂 主要通过静脉注射,血流灌注和血管渗透性使测量 系统更为复杂. 1999 年, Landis 等<sup>25]</sup> 提出快门速 度 (shutter-speed) 的概念 (见图 4), 在体测量生物 组织中的细胞内水分子流出速率kio.在这一理论 框架中,快门速度指细胞内外水分子纵向弛豫速率 的差值 (|R1<sub>i</sub> - R1<sub>o</sub>|), 其中, R1<sub>i</sub> 为细胞内水分子 的纵向弛豫速率, R1。表示细胞外 (细胞间隙空 间)水分子的纵向弛豫速率. 当 $k_{io} + k_{oi}$ 远大于  $|R1_i -$ R1。时,系统被认为处于快速交换边界 (fast-exchange-limit, FXL), 难以区分细胞内外的磁共振 信号. 当控制细胞外对比剂浓度以改变 R1。时, 即 增大对比剂浓度提高  $R1_0$  可使  $k_{i0}$  达到与  $|R1_i - R1_0|$ 接近的范围,此时系统被认为处于慢交换区域 (slow-exchange regime), 磁共振纵向弛豫信号呈 现双指数特征.其中,纵向弛豫时间较大的组分的 纵向弛豫速率 R<sub>II</sub> 和纵向弛豫时间较小的组分的 纵向弛豫速率组分R1。同细胞内水分子停留时间 的关系,以及快纵向弛豫组分的信号占比分数 aL 和慢纵向弛豫组分的信号占比分数 as 分别为<sup>[25]</sup>

$$R_{1L} = \frac{1}{2} \left[ R_{1i} + r_{1o} \left[ CR_o \right] + R_{1o0} + \tau_i^{-1} + \frac{p_i}{\tau_i \left( 1 - p_i \right)} \right] - \frac{1}{2} \left\{ \left[ R_{1i} - r_{1o} \left[ CR_o \right] - R_{1o0} + \tau_i^{-1} - \frac{p_i}{\tau_i \left( 1 - p_i \right)} \right]^2 + \frac{4p_i}{\tau_i^2 \left( 1 - p_i \right)} \right\}^{1/2},$$
(8)

$$R_{1S} = \frac{1}{2} \left[ R_{1i} + r_{1o} \left[ CR_o \right] + R_{1o0} + \tau_i^{-1} + \frac{p_i}{\tau_i \left( 1 - p_i \right)} \right] - \frac{1}{2} \left\{ \left[ R_{1i} - r_{1o} \left[ CR_o \right] - R_{1o0} + \tau_i^{-1} - \frac{p_i}{\tau_i \left( 1 - p_i \right)} \right]^2 + \frac{4p_i}{\tau_i^2 \left( 1 - p_i \right)} \right\}^{1/2},$$
(9)

$$\frac{a_{\rm s}}{a_{\rm s}+a_{\rm L}} = \frac{1}{2} - \frac{1}{2} \left( \frac{\left[ \left(R1_{\rm i} - r_{\rm 1o} \left[ {\rm CR_o} \right] - R_{\rm 1o0} \right) \left(1 - 2p_{\rm i}\right) \right] + \frac{p_{\rm i}}{\tau_{\rm i} \left(1 - p_{\rm i}\right)} + \tau_{\rm i}^{-1}}{\left\{ \left[ R1_{\rm i} - r_{\rm 1o} \left[ {\rm CR_o} \right] - R_{\rm 1o0} + \tau_{\rm i}^{-1} - \frac{p_{\rm i}}{\tau_{\rm i} \left(1 - p_{\rm i}\right)} \right]^2 + \frac{4p_{\rm i}}{\tau_{\rm i}^2 \left(1 - p_{\rm i}\right)} \right\}^{1/2}} \right), \tag{10}$$

其中, r<sub>10</sub>是加入对比剂后细胞间隙水分子的纵向 弛豫速率, [CR<sub>0</sub>]是对比剂浓度, R<sub>100</sub>是在没有对 比剂时细胞外水分子的纵向弛豫速率,  $\tau_i$ 是细胞



图 4 快门速度 (shutter-speed, SS) 概念示意图, SS 定义 为细胞内外纵向弛豫速率的差值, 其中, k<sub>bo</sub> 表示血管内水 分子到细胞间隙的流出速率, k<sub>ob</sub> 表示细胞间隙的水分子 到血管内的流入速率, k<sub>pe</sub> 表示对比剂分子从血管内到细 胞间隙的渗透速率, k<sub>ep</sub> 表示对比剂分子从细胞间隙渗透 到血管内的速率; Gd 代表对比剂分子, 不能进入细胞内

Fig. 4. Conceptual diagram of shutter speed (SS), SS is defined as the difference in longitudinal relaxation rates between intracellular and extracellular spaces. Here,  $k_{\rm bo}$ denotes the efflux rate of water molecules from the blood vessels to the interstitial space, while  $k_{\rm ob}$  denotes the influx rate of water molecules from the interstitial space to the blood vessels,  $k_{\rm pe}$  represents the rate of contrast agent molecules diffusing from the blood vessels to the interstitial space, and  $k_{\rm ep}$  represents the rate of contrast agent molecules diffusing from the interstitial space to the blood vessels. Gd represents the contrast agent molecules, which cannot enter the cells. 内水分子停留时间,  $p_i$ 是细胞内水分子含量占比. 关于 $R_{1L}$ ,  $R_{1S}$ 和 $a_s/(a_s + a_L)$ 随对比剂浓度的改变 可参考图 5.

Landis 等<sup>[25]</sup>利用提出的 SSM 理论框架对大 鼠腿部肌肉进行在体测量,得到的肌质组织中的细 胞内水分子停留时间在 1.1 s 左右,细胞外水分子 体积分数为 11%.值得注意的是,在该研究中 Landis 等<sup>[25]</sup>采用静脉缓慢滴注的方式向大鼠体内 注射对比剂,以使细胞间隙的对比剂浓度逐渐达到 稳态,避免瞬时的血流动力学对信号的影响,从而 确保弛豫信号的改变由水分子跨细胞膜交换带来, 最终从弛豫信号的改变由水分子跨细胞膜交换带来, 最终从弛豫信号中估计细胞内水分子停留时间.然 而,该静脉缓慢滴注的方式很难在人体上进行,除 非大幅度增大对比剂的浓度,否则需要更长的时间 使组织中的对比剂浓度达到稳态 (Landis 等的研 究中以 0.01 mL/min 的滴注速度需要约 40 min 达到稳态).

临床上,通常采用静脉快速推注对比剂的方式 进行磁共振增强扫描诊断肿瘤.同期,需静脉注射 对比剂的动态增强磁共振 (DCE-MRI) 被广泛应 用到肿瘤中,以评估肿瘤中的灌注和血脑屏障通透 性等<sup>[53-56]</sup>.然而,此类研究使用的模型 (如普朗克 模型)通常假设对比剂浓度和测量的弛豫速率之间 呈线性相关.这一假设的前提是水分子跨细胞膜的 交换速率非常快,即对比剂在各个空间的分布是均 勾的.这一假设在血红细胞的水分子跨细胞膜交 换 (τ<sub>i</sub>~10 ms)中可以成立,然而,在其他水分子跨



图 5 (a) 从磁共振信号获取的表观纵向弛豫速率  $R_{1L}$ ,  $R_{1S}$  随细胞外对比剂浓度 [CR<sub>0</sub>] 的变化曲线<sup>[25]</sup>, 不存在水交换时,  $R_{1S}$  的值和对比剂的浓度符合  $r_{10}$  [CR<sub>0</sub>] +  $R_{100}$ , 在图中的偏左侧区域表示 ( $k_{i0}+k_{0i}$ ) 远大于快门速度  $|R1_i - R1_0|$ ,此时处于快交换边界; (b) (a) 图中左侧区域的放大图; (c) 表观弛豫速率快的组分的信号占比随对比剂浓度的变化曲线,当其接近细胞外水含量占比时,认为系统进入到慢交换边界,此时,对细胞内停留时间的计算可参考 (1) 式,即  $R_{1L} = R_{1i} + \tau_i^{-1}$ .上述曲线根据 (8) 式—(10) 式绘制,其中,  $p_i = 0.85$ ,  $\tau_i = 1.0$  s,  $R_{1i} = 0.67$  s<sup>-1</sup>,  $R_{100} = 0.5$  s<sup>-1</sup>,  $r_{10} = 3.75$  mmol<sup>-1</sup>·L·s<sup>-1</sup>

Fig. 5. (a) The curves of apparent longitudinal relaxation rates  $R_{1L}$  and  $R_{1S}$  as a function of extracellular contrast agent concentration  $[CR_0]$  obtained from magnetic resonance signals<sup>[25]</sup>, in the absence of water exchange, the value of  $R_{1S}$  is proportional to the contrast agent concentration, following the relation  $r_{1o} [CR_0] + R_{1o0}$ , the region on the left side of the figure indicates that  $(k_{io}+k_{oi})$  is much greater than the shutter speed  $|R_{1i} - R_{1o}|$ , which corresponds to the fast exchange boundary; (b) an enlarged view of the left-side region in (a); (c) the curve showing the proportion of signal from the fast component of the apparent relaxation rate as a function of contrast agent concentration, when it approaches the proportion of extracellular water content, the system is considered to have reached the slow-exchange limit. At this point, the calculation of intracellular residence time can refer to Eq. (1), where  $R_{1L} = R_{1i} + \tau_i^{-1}$ . The above curves are plotted according to Eqs. (8) to (10), where  $p_i = 0.85$ ,  $\tau_i = 1.0$  s,  $R_{1i} = 0.67$  s<sup>-1</sup>,  $R_{1o0} = 0.5$  s<sup>-1</sup>,  $r_{1o} = 3.75$  mmol<sup>-1</sup> · L · s<sup>-1</sup>.

细胞膜交换中并不成立. 上述 Landis 等在 1999 年 的研究也表明了水分子跨细胞膜的交换速率是"有 限"的 ( $\tau_i \sim 1$  s). 2000 年, Landis 等<sup>[57]</sup>在大鼠大腿 肌肉和大鼠胶质瘤模型的在体对比剂推注实验中, 进一步验证了假设水分子跨细胞膜交换非常快的 不合理性. 作者将原子发射光谱分析的血液中对比 剂浓度和通过磁共振弛豫信号得到的对比剂浓度 进行比对,发现在水分子跨细胞膜交换非常快的假 设下,对比剂浓度低估近 1/2. 因此,在对比剂推注 实验时,对磁共振弛豫信号分析中考虑水分子跨细 胞膜交换是有必要的<sup>[58,59]</sup>.

在对比剂快速推注的情景下,组织中对比剂浓 度随时间的变化会影响对水分子跨细胞膜交换速 率的估计.2003年,Yankeelov等<sup>[60]</sup>将(8)式一 (10)式和药代动力学理论结合,以分析对比剂推注 后不同时间点下的磁共振弛豫信号(DCE-MRI), 即*R*<sub>1L</sub>,*R*<sub>1S</sub>和*a*<sub>s</sub>在对比剂通过采样区域时间段里 是随着时间变化而变化的曲线:

$$R_{1L}(t) = \frac{1}{2} \Big\{ 2R_{1i} + r_{1o} \left[ CR_o \right](t) + \left( R_{10} - R_{1i} + 1/\tau_i \right) / p_o \\ - \Big[ \left( 2/\tau_i - r_{1o} \left[ CR_o \right](t) - \left( R_{10} - R_{1i} + 1/\tau_i \right) / p_o \right)^2 + 4 \left( 1 - p_o \right) / \tau_i^2 p_o \Big]^{1/2} \Big\},$$
(11)

$$R_{1S}(t) = \frac{1}{2} \Big\{ 2R_{1i} + r_{1o} \left[ CR_o \right](t) + \frac{1}{p_o} \left( R_{10} - R_{1i} + \frac{1}{\tau_i} \right) \\ + \Big[ (2/\tau_i - r_{1o} \left[ CR_o \right](t) - (R_{10} - R_{1i} + 1/\tau_i) / p_o)^2 + 4(1 - p_o) / \tau_i^2 p_o \Big]^{1/2} \Big\},$$
(12)

$$\frac{a_{\rm S}(t)}{a_{\rm S}+a_{\rm L}} = \frac{1}{2} - \frac{1}{2} \left( \frac{\left[ \left( R_{\rm 1i} - R_{\rm 10} \right) / p_{\rm o} - r_{\rm 1o} \left[ {\rm CR_o} \right](t) \right] \left( 2p_{\rm o} - 1 \right) + 1/\tau_{\rm i} p_{\rm o}}{\left[ \left( 2/\tau_{\rm i} - r_{\rm 1o} \left[ {\rm CR_o} \right](t) - \left( R_{\rm 10} - R_{\rm 1i} + 1/\tau_{\rm i} \right) / p_{\rm o} \right)^2 + 4\left( 1 - p_{\rm o} \right) / \tau_{\rm i}^2 p_{\rm o} \right]^{1/2}} \right), \tag{13}$$

其中, *R*<sub>10</sub>是在没有对比剂 (CR) 的情况下, 细胞 外的纵向弛豫率常数, 即基线弛豫率常数, *R*<sub>11</sub>是 在没有交换的情况下,细胞外的纵向弛豫率常数,r<sub>10</sub>是对比剂的弛豫率,[CR<sub>0</sub>]是对比剂的浓度,

*τ*<sub>i</sub>是细胞内水分子的平均寿命, *p*<sub>o</sub>是细胞外水的比例, [CR<sub>o</sub>](*t*)是随时间变化的曲线. Yankeelov 等<sup>[53]</sup>则采用了 Kety-Schmidt 药代动力学公式描述从血浆中渗透到细胞间隙的对比剂浓度, 即

 $[CR_o](T) = L \int_0^T [CR_p](t) \exp[-L(T-t)] dt,$  (14) 其中, *L* 表示一级速率常数,反映了对比剂从血浆向 组织间隙的转移过程, *L* = *E* · *F*<sub>k</sub>(1 – *h*)/(*f*<sub>w</sub> · *p*<sub>o</sub>), *E* · *F*<sub>k</sub>为血浆中对比剂渗透比例和血流量的乘积, *h* 是血红细胞比容, *p*<sub>o</sub>是细胞间隙水分子占比, *f*<sub>w</sub> 为系统中可被移动的溶质结合的水分子的体积 占比,常设置为 0.8. 最后,将(14)式代入(11)式— (13)式,对磁共振弛豫信号进行分析. 在该研究中, 作者利用该分析模型在大鼠胶质瘤模型中,得到细 胞内水分子停留时间<sub>*T*i</sub>,细胞间隙水分子占比 *p*<sub>o</sub>, 细胞间隙对比剂弛豫速率*r*<sub>1o</sub>,细胞内水分子弛豫 速率 *R*<sub>1i</sub>,血浆中对比剂渗透比例和血流量的乘积 *E* · *F*<sub>k</sub>.

然而, 值得注意的是在 Yankeelov 等 [53] 给出 的模型中,即第1代快门速度模型 (Shutter-speed model, SSM/S<sup>1</sup>M), 忽略了对血管水含量占比的估 计(假设为0),因此它适用于血浆对比剂渗透速率 较大的情况. 随后, Li 等<sup>[61]</sup> 对模型进一步完善, 提 出了第2代快门速度模型(S<sup>2</sup>M),考虑了在血浆对 比剂渗透速率较小的情况,以更好地从 D-MRI 信 号中估计血管壁通透性、细胞膜通透性、血管水占 比、细胞水占比等信息. 该模型是一个包括了细胞 内水、细胞间隙水和血管内水的三组分模型,考虑 了水分子跨细胞膜的交换和血管内外的水分子交 换(参考图 4). Li 等<sup>[0]</sup> 对考虑了血管水的模型进 行仿真实验,得到对比剂推注后水分子跨血管交换 的快门速度(|R1b - R1o|, R1b 为血管内水分子的 弛豫速率, R1。为细胞间隙水分子的弛豫速率)和 水分子跨细胞膜交换的快门速度(|R1<sub>i</sub> - R1<sub>o</sub>|, R1<sub>i</sub> 为细胞内水分子的弛豫速率)随时间的变化曲线. 在不同血管内对比剂渗透速率 (ktrans) 和不同时间 下,快门速度在变化,因此水分子跨血管交换和跨 细胞膜交换将处在不同的范围(快速交换范围或者 慢速交换范围),以此水分子跨血管交换和跨细胞 膜交换对磁共振弛豫信号的"贡献"程度也不同. 该研究的仿真结果表明,在血管内对比剂渗透速率 (k<sup>trans</sup>) 大于 0.1 min<sup>-1</sup> 时, 第1代的 SSM 模型 (S<sup>1</sup>M), 即忽略水分子跨血管交换,只考虑水分子跨细胞膜

交换,可以用来分析对比剂推注后的磁共振弛豫信 号. 当 ktrans 小于 0.1 min<sup>-1</sup> 时, 可以采用第 2 代 SSM 模型 (S<sup>2</sup>M) 分析磁共振数据, 即同时考虑水分子跨 血管和细胞膜的交换. Bai 等 [62] 在第 2 代 SSM 模 型的基础上做了进一步的改进. 他们通过模拟发现 当对比剂从血管中渗漏较少时,对比剂对间质空间 的横向弛豫时间改变较小. 例如, 脑组织中血脑屏 障完整时,  $|R1_i - R1_o|$ 远小于  $k_{io} + k_{oi}$ , 此时第 2 代 SSM 模型对间质水摩尔分数占比 (p<sub>o</sub>) 以及 k<sub>io</sub> 估计 不准.因此, Bai 等将第2代 SSM 模型细化为 SSM<sub>vas</sub>和SSM<sub>full</sub>两个子模型.前述的对比剂从血 管中渗漏较少的情况适用于 SSM<sub>vas</sub>模型,此时  $p_{\rm o}$  被固定为 0.2(脑组织中),  $k_{\rm io}$  被固定为 1000 s<sup>-1</sup>, 即跨细胞膜水分子快速交换. 当对比剂从血管中渗 出较多时,此时满足  $|R1_i - R1_o|$ 大于  $k_{io}+k_{oi}$  的条 件,适用于 SSM<sub>full</sub> 模型. 两个模型通过赤池信息 准则进行自动适配以满足最佳拟合. Bai 等使用这 一改进模型发现了人脑多形性胶质母细胞瘤中 kia 存在异质性. DCE-MRI不同模型的示意图见图 6, 其中 Blood component 为血管组分; Extracellular component 为细胞外组分; Intracellular component 为细胞内组分.

随后,快门速度模型被应用到乳腺癌<sup>[32,63,64]</sup>、 前列腺癌[65,66]、头颈部鳞状细胞癌[33,67]等多种临 床疾病中[68]. 在乳腺癌上, 研究者发现在恶性浸润 性导管癌,快门速度模型能够揭示肿瘤内部的"热 点"区域,即肿瘤区域在参数上表现更强的空间异 质性,在"热点"区域有更强的血流灌注和血管壁渗 透性,然而在良性纤维腺瘤上未发现参数的空间异 质性[64]. 此外, 基于快门速度模型得到的影像参数 更有助于分辨出恶性肿瘤和良性肿瘤,尤其在 ktrans 参数上. 与传统的药代动力学模型相比, 基于快门 速度模型得到的 ktrans 在恶性肿瘤上表现出更高的 值,但良性肿瘤上两种模型得到的ktrans无明显差 异. 这一发现有希望基于快门速度模型实现对恶性 肿瘤与良性肿瘤更精确的区分[63]. 类似地, 在前列 腺癌上的相关研究表明,基于快门速度模型得到的 ktrans可以更好地区分恶性和良性前列腺组织[66]. 在头颈部鳞状细胞癌上,快门速度模型相比于传统 的药代动力学模型,在超过75%的像素点上都表 现出更好的拟合效果且残差更小,且揭示了肿瘤不 同区域的参数异质性,如肿瘤外周的 ktrans 较高,而 中心区域则表现为较低的 ktrans. 此外, 基于快门速



图 6 DCE-MRI不同模型的示意图,其中,S<sup>1</sup>M和S<sup>2</sup>M分别为第1代和第2代的快门速度模型(SSM),此外,本文选择 eTofts 模型作为处理 DCE-MRI 的传统药代动力学模型代表,在S<sup>1</sup>M中,忽略了血管水占比,只考虑细胞膜内外水交换 k<sub>io</sub>和 k<sub>oi</sub>;在S<sup>2</sup>M中,同时考虑 k<sub>io</sub>和 k<sub>oi</sub>、k<sub>bo</sub>和 k<sub>ob</sub>以及k<sup>trans</sup> 血管内 k<sub>pe</sub>和 k<sub>ep</sub>;在 eTofts 模型中,血管内外和细胞内外的水交换被假设为无穷快

Fig. 6. The schematic diagrams of different models used in DCE-MRI. Among them, S<sup>1</sup>M and S<sup>2</sup>M represent the first and second generation of the Shutter speed model (SSM). In addition, the eTofts model is selected here as a representative traditional pharmacokinetic model for processing DCE-MRI. In S<sup>1</sup>M, the vascular water fraction is ignored, and only the water exchange between intracellular and extracellular spaces is considered ( $k_{io}$  and  $k_{oi}$ ). In S<sup>2</sup>M, both vascular and cellular water exchanges are considered, with the permeability of the contrast agent from the vascular space to the interstitial space being accounted for( $k_{bo}$  and  $k_{ob}$ ).  $k^{trans}$ , the product of the permeability of the contrast agent in the vasculature ( $k_{pe}$  and  $k_{ep}$ ). In the eTofts model, water exchange between both the vasculature and the cells is assumed to be instantaneous.

度模型估计的肿瘤区域的细胞内水分子停留时 间在 211—364 ms<sup>[33]</sup>. 上述的临床应用均表明在 DCE-MRI 数据分析中,使用考虑水分子跨细胞 膜交换过程的快门速度模型的必要性. 除了基于快 门速度模型得到的ktrans 表现出的临床应用价值, 2022年, Jia 等<sup>[41]</sup> 在胶质瘤上发现基于快门速度 模型得到的细胞内水分子流出速率 kio 是 AQP4 表 达高敏感、高特异性的潜在影像标志物 (图 7),并 且发现 AQP4 表达水平与胶质瘤治疗抵抗存在直 接相关,如图 8 所示 (Chemoradiation sensitive 是放化疗敏感; Chemoradiation resistance 是放化 疗抵抗; FCC(fast-proliferating cells) 是快增殖细 胞; Nucleus 是细胞核; SCC (slow-proliferating) cells) 是慢增殖细胞; Treatment resistance 是治疗 抵抗). 这表明在胶质瘤中有望通过 kio "映射"出肿 瘤区域的 AQP4 表达水平分布图, 为胶质瘤的治 疗评估等提供影像评估指标.

值得一提,过往的研究通常认为水分子跨细胞 膜交换过程是被动交换(通过磷脂双分子层扩散和 通过水通道蛋白运输)在*k*<sub>io</sub>测量值上起作用.然 而,2011年 Zhang等<sup>[69]</sup>研究测量了不同氧合状态 下酵母细胞的细胞膜通透性和细胞内水分子停留 时间<sub>τi</sub>,结果发现其和细胞 ATP 密切相关,特别 是与离子通道转运膜蛋白(P-type H<sup>+</sup>-ATPase)的 活性相关. 该研究暗示 kio 的测量值可能同时受到 水分子主动运输和被动运输的影响. 后续, Springer 等<sup>[23,70,71]</sup> 发现 kio 与脑组织中神经元放电活动相 关, 并且受钠钾泵活动影响, 暗示 kio 可能是细胞代 谢活动检测的潜在影像标志物. 更多基于水跨膜交 换表征代谢活动的研究进展可参考文献 [72,73]. 这 些研究提示, 不同细胞类型中水分子跨膜运输的主 要分子途径可能不同.

# 2.2 基于扩散磁共振测量水分子跨膜交换 的研究进展

基于扩散磁共振测量水分子跨细胞膜交换信息的研究可追溯到 19世纪 60年代.经过近 60年的研究,该领域的主要测量技术在序列编码方式上可按照单扩散梯度编码序列 (single diffusion encoding, SDE)<sup>[74]</sup>和双扩散梯度编码序列 (double diffusion encoding, DDE)<sup>[75]</sup>划分.在拟合水分子跨细胞膜交换速率的模型上,大致可概括为基于双组分高斯扩散的 Kärger 模型,考虑水分子扩散受限的 Kärger 模型,以及一阶反应动力学模型 (组分占比随时间变化).下文将对其分别进行介绍.

### 2.2.1 基于 SDE 序列测量技术的发展

1969年, Kärger<sup>[76]</sup>从理论上推导出当系统中



图 7 细胞内水分子流出速率 k<sub>io</sub> 是胶质瘤中 AQP4 表达高敏感、高特异性的潜在影像标志物 (a) 左上图为一位胶质瘤患者 k<sub>io</sub> 参数图 (彩色)的示意图,其中白色箭头指向处即活检点位置,对应活检点的免疫组化结果见左下图,右图为来自 19 位胶质瘤 患者共 45 个活检点的 k<sub>io</sub> 参数和 AQP4 表达量间的相关性结果,其中 AQP4 表达量通过切片中 AQP4 阳性的细胞所占的比例进 行定量化;(b) 左图为在大鼠胶质瘤模型 (C6 细胞)中第 1 天注射生理盐水和第 2 天利用 TGN020 特异性抑制 AQP4 后,肿瘤区 域的 k<sub>io</sub> 参数图,右图为注射生理盐水和 TGN020 后肿瘤区域平均 k<sub>io</sub> 的统计结果,TGN020 特异性抑制 AQP4 后, k<sub>io</sub> 显著下降 43%(n = 9); \*表示统计分析 p 值小于 0.05. 图片改自参考文献 [41]

Fig. 7. The intracellular water efflux rate ( $k_{io}$ ) is a potentially high-sensitivity and high-specificity imaging biomarker for AQP4 expression in gliomas. (a) The upper left diagram shows a schematic of the  $k_{io}$  map for a glioma patient, with the white arrow indicating the location of the biopsy site. The corresponding immunohistochemical results for the biopsy site are shown in the lower left diagram, the right diagram presents the correlation between  $k_{io}$  parameters and AQP4 expression levels from 45 biopsy sites in 19 glioma patients, with AQP4 expression quantified as the proportion of AQP4-positive cells in the sections. (b) The upper left diagram shows the  $k_{io}$  parameter maps of the tumor region in a rat glioma model (C6 cells) on the first day after injection of saline and on the second day after specific inhibition of AQP4 with TGN020. The right diagram presents the statistical results of the average  $k_{io}$  in the tumor region after injection of saline and TGN020, with a significant 43% decrease in  $k_{io}$  after specific inhibition of AQP4 by TGN020 (n = 9). This figure was adapted from the Ref. [41].

的水分子存在两个不同扩散率时,其对脉冲梯度自 旋回波信号的影响.后续并给出分析两个扩散率不 同的组分交换信息的 Kärger 模型<sup>[77,78]</sup>. Kärger 模 型基于以下假设:1)在扩散时间 $t_d$ 下,扩散长度远 大于介质特征尺度 ( $\sqrt{Dt_d} \gg l_c$ ,其中 D为扩散率,  $t_d$ 为扩散时间, $l_c$ 为水分子遇到微观结构障碍的平 均距离),即扩散距离充分覆盖微观结构尺寸; 2)交换速率较慢,水分子交换时间较长,满足"屏 障受限交换"的条件,即 $\sqrt{D\tau} \gg l_c$ (其中 $\tau$ 为水分 子交换时间),使得介质可视为宏观均匀.在 Kärger 模型中,信号可表示为如下双指数形式<sup>[79]</sup>:

$$S = P_1 \exp\left(-D_1 q^2 t_d\right) + P_2 \exp\left(-D_2 q^2 t_d\right), \quad (15)$$

其中, 
$$q = \sqrt{b/t_d}$$
,  $b$ 为扩散加权因子; 扩散时间  
 $t_d = \Delta - \delta/3$ ,  $D_{1,2}$ 和 $P_{1,2}$ 表达式如下:

$$D_{1,2} = \frac{1}{2} \left[ X_{\rm e} + X_{\rm i} \mp \sqrt{(X_{\rm e} - X_{\rm i})^2 + \frac{4}{q^4 \tau_{\rm e} \to i \tau_{\rm i} \to \rm e}} \right], (16)$$

$$X_{\rm e} = D_{\rm f} + 1/q^2 \tau_{\rm e \to i}, \ X_{\rm i} = D_{\rm s} + 1/q^2 \tau_{\rm i \to e},$$
 (17)

$$P_1 = \frac{D_2 - \rho D_s - (1 - \rho) D_f}{D_2 - D_1},$$
 (18)

$$P_2 = \frac{\rho D_{\rm s} + (1-\rho) D_{\rm f} - D_1}{D_2 - D_1},$$
(19)



图 8 胶质瘤细胞中 AQP4 表达水平与治疗抵抗存在相关 (a) 低 AQP4 的细胞亚型以胶质瘤干细胞特征的慢增殖细胞为主, 在替莫唑胺 (TMZ) 治疗下存活,细胞核完整,并且表达更多的治疗抵抗标志蛋白 ZEB1; (b) 高 AQP4 的细胞亚型则以胶质瘤干 细胞特征的快增殖细胞为主,在TMZ 治疗 3 天后细胞核受损,表现出治疗敏感性, ZEB1 为锌指增强子结合蛋白 1; DAPI 为 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚; CTV 为指细胞增殖荧光示踪剂; 图片改自参考文献 [41]

Fig. 8. The expression level of AQP4 in glioma cells is correlated with treatment resistance: (a) The low-AQP4 cell subtype is mainly composed of slow-proliferating cells with glioma stem cell characteristics, which survive under temozolomide (TMZ) treatment with intact nucleus and express higher levels of the treatment resistance marker protein ZEB1; (b) in contrast, the high-AQP4 cell subtype is mainly composed of fast-proliferating cells with glioma stem cell characteristics. On the third day of TMZ treatment, some cells show nucleus structure damage, which are chemoradiation-sensitive cells. ZEB1 refers to zinc finger E-box-binding homeobox 1; DAPI refers to 4', 6-diamidino-2-phenylindole; and CTV refers to a cell proliferation fluorescent tracer. This figure was adapted from the Ref. [41].

其中,  $\tau_{i \to e} \pi_{\tau_{e \to i}}$ 为一个组分到另一个组分的交换时间,  $\rho$ 为组分 s 的信号占比.  $D_f \pi D_s$ 分别是快组分和慢组分的水分子扩散率.

1976年, Andrasko<sup>[80]</sup> 同样对血红细胞的水分 子跨细胞膜交换进行测量, 不同于 1972年 Conlon 和 Outhred<sup>[36]</sup> 的外源对比剂方法, Andrasko<sup>[80]</sup> 采 用基于水分子扩散的磁共振方法, 根据 Kärger<sup>[76-78]</sup> 提出的两室交换模型使用脉冲梯度 NMR 方法在 离体血红细胞上实现了非对比剂依赖地测量细胞 内水分子流出速率. 通过测量不同扩散时间下的信 号, 得到模型中的 D<sub>1</sub>, 并假定细胞内外占比和血 红细胞外水分子扩散率已知, 且细胞内水分子扩散 受限, 即长扩散时间下细胞内水扩散率相比细胞外 水分子扩散率可以忽略, 如此, (16) 式可以简化为

$$\tau = \frac{D_{\rm A} - D_1 \left(1 + 1/N\right)}{K D_1 \left(D_{\rm A} - D_1\right)},\tag{20}$$

其中, *τ* 是交换时间, *D*<sub>A</sub> 是细胞外的水分子扩散 率, *D*<sub>1</sub> 测量得到的表观扩散系数, *N* 是细胞内和 细胞外水分子的比例, *K* 是一个与梯度脉冲相关的 实验常数. 基于该方法得到的人血红细胞内水分子 交换时间在 24 ℃ 为 17 ms.

上述研究基于 Kärger 模型计算水分子交换时 间时,假定了细胞内、外水分子扩散率是已知常数, 且长扩散时间下细胞内水分子扩散率可以忽略,即 简化成 (20) 式. 然而, 同时期和后续的研究陆续表 明细胞内水扩散率具有扩散时间依赖性. 例如, 1974年 Neuman<sup>[81]</sup> 给出在均匀且无通透性的介质 中,基于自旋回波测量到的介质中水分子的表观扩 散率是具有扩散时间依赖性的. 1978年, Tanner<sup>[82]</sup> 首次考虑了一组具有不同通透性的平行一维介质 下,基于自旋回波序列测量的表观扩散率是如何随 着扩散时间、梯度强度的变化而改变,并给出从测 量到的表观扩散率反推介质几何参数 (如平行介质 的间距、介质的通透性)的理论模型.后续,1983 年 Tanner<sup>[83]</sup> 结合该理论模型,利用脉冲梯度 NMR 对红细胞、酵母和虾等不同样本中的细胞内水扩散 率进行了测量,分析了在 0.3—1.0 s 的扩散时间范 围内,水分子扩散率和膜渗透性之间的关系.以血

红细胞为例,结果表明真实的细胞内水分子扩散 率 (即细胞内水自由扩散,不受细胞膜的影响下) 是 6.3×10<sup>-6</sup> cm<sup>2</sup>/s,在长扩散时间 (约大于 100 ms) 下,受到细胞膜的影响细胞内水分子扩散率收敛 到 2.6×10<sup>-6</sup> cm<sup>2</sup>/s,并在 1978 年的理论模型下,计 算得到细胞膜通透性为 0.011 cm/s. Neuman<sup>[81]</sup> 和 Tanner<sup>[82]</sup>提出的理论模型和细胞悬液的实验均 表明细胞内的水分子扩散率是具有扩散时间依赖 性的.

后续有人对 Kärger 模型进行延伸, 即考虑细 胞内水分子扩散率对扩散时间的依赖性,而不是固 定为常数. 其中包括 1997 年, Stanisz 等<sup>[84]</sup> 考虑到 神经纤维束中水分子扩散各向异性和细胞内水分 子扩散受限,对 Kärger 模型进行扩展,提出一种 解析模型用以描述基于 PGSE 测量的磁共振信号, 该模型可以给出不同组分的水分子扩散率、细胞膜 通透性和表征细胞尺寸、占比的信息.不同于 Kärger 模型中的双组分交换,该研究提出的模型包括3个 组分,轴突、胶质细胞和细胞间隙空间,且轴突膜 和胶质细胞膜均具有通透性 (三组分双交换系统). 该研究在离体牛视神经组织上利用该模型得到的 轴突膜和胶质细胞膜通透性分别为 0.0009 cm/s 和 0.0017 cm/s. 1998 年, Pfeuffer 等<sup>[85]</sup> 选择了胶 质细胞悬液样本 (双组分系统)研究了细胞内水分 子扩散特征和细胞内外水分子跨膜交换过程. 该研 究使用自旋回波和受激回波的 NMR 在胶质细胞 样本中测量了扩散时间从 5.3—2000 ms 的信号 (constant gradient, CG 实验), 并根据 CG 实验获 取细胞内水停留时间 (~50 ms). 在该研究中, 对 细胞内水分子停留时间的估计仍然沿用 1976 年 Andrasko<sup>[80]</sup> 使用的方法,但不同的是作者使用 Dann intra 替换了 Kärger 模型中固定为常数的细胞 内水分子扩散率 $D_2$ ,  $D_{app,intra}$  是一个具有扩散时 间依赖的表观扩散率, Dapp.intra 可通过 Tanner 等<sup>[86]</sup> 给出的表征一个固定尺寸的介质里水分子扩散行 为的磁共振信号公式对 q值求导得到. Kärger 模 型的假设限制了其在一些场景下的应用,如尺寸较 大的细胞,水分子跨膜交换速度很快,或者扩散时 间较短、高 b 值的实验等. 最近, Shi 等 [87] 探究了 此类情况对 Kärger 模型估计的水分子跨膜交换的 影响. 该研究的仿真结果表明, 在较大的细胞尺寸 (>10 µm)、更大的梯度强度和更长的梯度持续时 间的情况下,会出现对水分子跨细胞膜交换速率的

高估. 但在细胞尺寸较小时 (<6 μm) 中, 影响可以 忽略不计.

2005年, Jensen 等<sup>[88]</sup> 提出了用扩散峰度 (kurtosis) 描述生物组织中水分子的非高斯扩散行为. 在该项研究中, 作者除了给出从扩散磁共振信号中 估计扩散峰度的模型, 并根据 Kärger 模型给出扩散 峰度和水分子交换时间之间的理论关系, 如 (21) 式, 但文章并未进行相关实验:

$$K(t) = 6 \frac{\operatorname{var}(D)}{\bar{D}^2} \cdot \frac{1}{\alpha} \left[ 1 - \frac{1}{\alpha} \left( 1 - e^{-\alpha} \right) \right], \quad (21)$$

其中, var(*D*) 是扩散系数 *D* 的方差, 表示扩散系数 在不同隔室中的变异程度, *D* 是扩散系数的平均 值,  $\alpha = t/(\tau_a p_b) = t/(\tau_b p_a)$ ,  $\tau_a 和 \tau_b$  是两个组分的 水分子停留时间,  $p_a 和 p_b$  是两个组分水含量占比, 其中  $p_b = 1 - p_a$ .

当 $t \ll t_m$ 时, 扩散峰度 K(t) 接近于各室均为 高斯扩散的理想状态下的值(3var(D)/ $D^2$ ), 这表 示在水交换影响较小的情况下, 扩散峰度主要由扩 散系数的分布决定. 当 $t \gg t_m$ 时, 即时间远大于水 混合时间, 扩散峰度 K(t) 随时间 t 的延长而减小, 表现为 1/t 的形式, 此时是水交换对扩散峰度的下 降起主要作用(图 9).  $t_m = \tau_a p_b = \tau_b p_a$ 是系统的水 混合时间, 表示水在两个组分之间完全混合所需的



图 9 扩散峰度随扩散时间的变化曲线示意图,其中,在 较短的扩散时间下,扩散峰度随扩散时间延长而上升,其 反映了细胞内水分子扩散受微结构的影响,在较长的扩散 时间下,系统达到"粗粒化",扩散峰度随扩散时间下降,其 反映了水分子跨膜交换的信息.此时,交换时间 *τ*ex 可利用 图中公式对下降部分拟合得到

Fig. 9. The schematic diagram of the change in diffusion kurtosis with diffusion time. At shorter diffusion times, the diffusion kurtosis increases with the diffusion time, reflecting the intra-compartmental microstructural effects. At longer diffusion times, the system reaches 'coarse-graining', and the diffusion kurtosis decreases with diffusion time, reflecting information about transmembrane water exchange. At this point, the exchange time ( $\tau_{ex}$ ) can be fitted from the decreasing part of the K(t) curve using the formula shown in the figure. 时间. 2010年, Fieremans 等<sup>[89]</sup> 通过仿真实验, 在 一个由相同直径, 方向随机的圆柱体构成的系统 里 (模拟生物组织结构), 验证基于扩散峰度估计停 留时间的可行性. 作者表明在膜通透性足够低的系 统中, 且扩散时间较长时, 基于扩散峰度的模型可 以良好地估计停留时间和膜通透性. 具体地, 膜通 透性足够低的系统中, 细胞内水分子停留时间大于 特征时间 (characteristic time)(*t*<sub>c</sub> 是水分子扩散距 离 *l*<sub>c</sub> 的均方时间, 如此, 在扩散时间也较长的情况 下, 系统的表观扩散率将不再随着扩散时间变化, 此时扩散峰度会随扩散时间下降, 利用该段的数据 可对水分子停留时间进行良好估计. 然而, 在膜通 透性过高的系统里, 该模型将会对停留时间低估 (对通透性高估).

基于扩散峰度随扩散时间下降部分的曲线估 计水分子停留时间((21)式)的方法后续也被用到 不同胶质瘤小鼠模型和临床乳腺癌患者上<sup>[90]</sup>.其 中,GL261和4T1肿瘤中估计的水分子停留时间 是 93 ms 和 68 ms; C57 BL/6 和 BALB/c 肿瘤中 估计的水分子停留时间是 41 ms 和 30 ms. 在两种 乳腺癌类型中估计的水分子停留时间为 70 ms 和 106 ms<sup>[90]</sup>. 2022 年, Jelescu 等<sup>[91]</sup> 提出 NEXI (neurite exchange imaging) 方法,利用 PGSE 采集多 b 值 多扩散时间的数据,建立了表征灰质扩散信号的模 型. 在该模型中, 作者纳入了各向异性的 Kärger 模型,从扩散峰度随时间的变化曲线中拟合出水分 子跨细胞膜的交换速率,其在大鼠皮层和海马测量 的细胞内水分子停留时间在 15-60 ms. 随后, Uhl 等将 NEXI 在健康被试中进行测试, 在全脑获取 NEXI 模型的参数,包括水分子在细胞内停留时 间、细胞内外水分子扩散率和细胞内水分子占比[92]. 上述内容介绍了基于扩散峰度随扩散时间的变化 曲线拟合水分子停留时间的相关研究. 需要注意的 是,该模型假设在该扩散时间下,系统已达到"粗 粒化",即系统的水分子表观扩散率不再随着扩散 时间改变[89]. 然而, 这一假设在真实实验中并不一 定满足,如先前在活体小鼠、人脑灰质、人脑白质 上,均报道过扩散率对扩散时间的依赖性(20-600 ms)<sup>[93-95]</sup>. Uhl 等<sup>[92]</sup>的研究结果也同样展示了 扩散率对扩散时间 (20-49 ms) 的依赖性, 即使很 微弱.水分子扩散率对扩散时间的依赖性也有可能 是组织微结构的无序性 (structural disorder) 造成, 因此,在此时模型的有效性可能有待研究.

#### 2.2.2 基于 DDE 序列测量技术的发展

2004年, Callaghan和 Furo<sup>[96]</sup>提出了双扩散 梯度编码交换谱技术 (diffusion exchange spectroscopy, DEXSY) 测量交换. 该技术使用两个被交换 时间"隔开"的扩散梯度编码的序列,用以测量多域 液晶材料中水分子从一个域扩散/"交换"到另一个 域的引起的整个系统扩散特征 (用扩散率 D表 征)的变化. 该技术的序列图可参考图 10 所示,在 交换时间 t<sub>m</sub>内,水分子从一个域扩散/"交换"到另 一域,通过测量不同扩散梯度强度、不同交换时间 下的磁共振信号,并利用二维拉普拉斯逆变换获取



图 10 单扩散梯度和双扩散梯度编码序列示意图 (a) SDE 序列示意图,在 SDE 中,可以使用自旋回波或者受激回波 进行水分子交换过程测量,与自旋回波相比,受激回波技 术允许使用更长的混合时间,而不会增加 TE,两个扩散梯 度开始的时间间隔为  $\Delta$ ,  $\delta$ 为扩散梯度的持续时间, G为扩 散梯度的强度; (b) DDE 序列示意图.两对扩散梯度的参 数用下标 1 和 2 区分,并由混合时间 (mixing time,  $t_m$ )隔开

Fig. 10. The schematic diagram of SDE and DDE sequence: (a) The schematic diagram of SDE sequence, in SDE, either spin echo or stimulated echo can be employed to measure the water molecule exchange process, compared to spin echo, the stimulated echo allows for longer mixing time  $(t_m)$ without increasing the echo time (TE),  $\Delta$  is the time interval between the two diffusion gradient,  $\delta$  is the duration of the diffusion gradient, and G is the intensity of the diffusion gradient; (b) the schematic diagram of DDE sequence, the parameters of the two pairs of diffusion gradients are distinguished by subscripts 1 and 2, and separated by the mixing time  $(t_m)$ . 二维扩散谱. 在二维扩散谱中, 如果存在水分子从 一个域扩散到另一域的情况, 则会出现偏离对角线 的谱峰. 在该研究中, 作者通过分析不同交换时间 下的非对角线上的谱峰偏离对角线的角度, 获取了 多域液晶材料中域的尺寸信息.

DEXSY 最早应用在材料科学领域,如,利用 DEXSY 测量多层电解质膜对葡萄聚糖的通透性, 发现在测量时间设为 200 ms 时,大约有 1.5% 的 葡萄聚糖通过多层电解质膜<sup>[97,98]</sup>. DEXSY 虽然是 一种不涉及生物物理模型建模的方法,但它需要拉 普拉斯逆变换获取水分子扩散特征,因此在数学求 解规程中存在不稳定性,无法获取唯一解,为了获 取稳定的结果通常需要更多的数据点,导致更长的 扫描时间.如 DEXSY 通常需要在单一交换时间下 进行约 1000 次采集.如果推算出水分子的交换速 率,需要使用一系列不同交换时间的数据点,如此 导致 DEXSY 数据采集时间更长,限制了其在在体 生物被试中的应用.

2018年, Cai 等<sup>[99]</sup>对 DEXSY 的采集点进行 优化,通过对第1个扩散加权模块(扩散加权因子 b 值为 b<sub>1</sub>) 和第 2 个扩散加权模块 (扩散加权因子 b值为 b<sub>0</sub>)的信号再参数化,实现对水分子扩散行 为和交换行为带来的信号变化的区分. 即  $b_s = b_1 + b_2$ 下的信号为扩散的作用,  $b_d = b_2 - b_1$ 下的信号为 交换的作用.作者使用4个数据点的情况下,使用 有限差分法计算 b,下的信号曲线曲率,并给出通 过曲率获取系统中组分体积占比的公式(注:该组 分占比是指不同时间下各组分的水分子动态占比). 最后,基于双组分交换的假设,利用一阶交换动力 学模型,对不同交换时间下的组分占比拟合,获取 系统的交换速率 k. 在该研究中, 作者将其提出的 采集方案和数据计算框架应用到一个由玻璃毛细 管阵列组成的水模系统中,对该水模进行成像,计 算了玻璃毛细管里的水和管外自由水之间的交换 速率. 2019年, Williamson 等<sup>[100]</sup>在可保持数小时 "活性"状态的离体小鼠脊髓,以及经过多聚甲醛固 定的小鼠脊髓上进行了 DEXSY 测量. 作者使用了 梯度强度高达 15.3 T/m 的静态梯度场,采用了自 旋回波序列并结合能提高信噪比的 CPMG(Carr-Purcell-Meiboom-Gill)回波链,测量不同扩散时间 下的信号衰减,交换时间从 0.2-300 ms 变化,发 现利用 Cai 等<sup>[99]</sup> 提出的水分子交换速率的快速测 量方法,可得到脊髓组织中扩散受限的组分中的水 分子同自由扩散的组分中的水分子交换速率为 100 s<sup>-1</sup>. 2020年, Breen-Norris 等<sup>[101]</sup> 在酵母细胞 悬液和在体的小鼠肿瘤模型上进行了单个交换时 间 (200 ms) 下的 DEXSY 测量, 并定义了 DEI 指 标 (diffusion exchange index), 即二维扩散谱上偏 离对角线的谱下体积和非对角线上谱下体积的比 值,用以反映水分子交换情况.该研究首先通过仿 真实验验证了 DEI 指标对细胞膜通透性的灵敏度, 在酵母细胞悬液和小鼠肿瘤模型上的 DEI 结果也 初步表明了 DEXSY 技术在测量水分子跨膜交换 速率的可行性,然而该研究仍然缺乏对离体和在体 实验结果的验证. 过往基于 DEXSY 的材料领域和 生物领域的研究,通过拉普拉斯逆变换得到二维扩 散谱及水交换信息,其背后的假设仍是水分子是高 斯扩散,但上述介绍中提到的生物系统中的水分子 扩散是受限的. 非高斯扩散信号会导致二维扩散谱 中受限扩散和交换产生的效应混淆. 2022年, Cai 等[102] 通过仿真实验发现受限扩散会使二维扩散谱 上的峰变宽且出现"假"的交换峰(偏离对角线的 峰), 并提出 REEDS-DE(restriction and exchange from equally-weighted double and single diffusion encoding)的采集方案,旨在分开对受限扩散和交 换的测量. 最后, Cai 等<sup>[102]</sup> 在离体的新生小鼠脊髓 上测量得到水分子交换速率 k为 75 s<sup>-1</sup>. 此外,人 工智能技术的出现为磁共振采集方案的优化提供 了新思路. 最近, Cheng 等<sup>[103]</sup> 基于深度学习设计了 一个物理模型引导的 DEXSY 加速网络 (deep learning based sampling pattern optimization and parameter estimation, DL-SPOPE) 以优化 DEXSY 降采样轨迹,实现在指定采样时间的约束下获取可 高准确度估计参数的采样轨迹. 该研究通过仿真实 验和离体酵母细胞悬液的结果表明,其提出的方法 可以提供优化的降采样轨迹.此外,与其他采集轨 迹和参数估计方法进行对比,结果显示该网络在参 数估计准确度和可重复性上均展现出较好的性能.

上述介绍的 DEXSY 相关研究从降低采集点的角度, 缩短了 DEXSY 在测量水交换信息上的扫描时间. 2006年, Ramadan 等 <sup>[104,105]</sup> 提出了一种名为扩散交换加权成像 (DEWI) 的数据简化和分析框架, 用于估计双室系统中的平均停留时间. 后来该方法在临床扫描仪上用以对人脑进行研究. 与DEXSY 方法相仿, DEWI 基于 DDE 序列, 并采用两个相同的 PGSE 模块 (即  $b_1 = b_2$ ). Price 等<sup>[106]</sup>

的研究表示,在较长的交换时间下,DEWI测得的 表观扩散系数 (ADC) 会有所增大, 这是由于长时 间内交换效应的增强. 早在 2009 年, Åslund 等<sup>[107]</sup> 提出了一种 DEXSY 的"简化"思路和测量技术, FEXSY(filter exchange spectroscopy) 技术, 即通 过固定第一个扩散加权强度降低采集点数量. FEXSY 借鉴了 Goldman-Shen 实验以及 Goldman 等[108,109] 提出的双量子滤波/自旋扩散实验的思路, 即使用一个滤波块来"过滤"一部分信号,实现不同 组分信号的分离,然后等待一段时间(定义为混合 时间), 让不同组分"作用"(如不同组分的水分子交 换),恢复至平衡态再检测最终的信号.在FEXSY 中,是根据不同组分的水分子扩散率不同,将第 1个扩散梯度的强度设置为固定值实现对系统中 水分子扩散率较大组分的信号衰减. 在一定的交换 时间下,两组分的水分子交换引起信号的变化.该 研究中,作者利用一阶动力学模型对细胞外水占比 进行拟合((22)式),得到水分子交换速率,在酵母 细胞悬液样本中测量出 25 ℃ 下水分子跨细胞膜 交换速率约为 3.5 s<sup>-1</sup>. 相比 DEXSY 技术, FEXSY 通过固定了第一个扩散加权模块(过滤模块)的 b值,可以减少采样点并缩短扫描时间,但该方法 需要根据系统内不同组分的扩散率差异选择合适 的过滤模块 b 值实现对某一组分信号的特异性的 "过滤".如,在细胞悬液样本中,系统可以分为细 胞内和细胞外水,细胞外水呈现高斯扩散,具有较 高的扩散率 (D<sub>e</sub>), 细胞内水呈现受限扩散, 扩散率为  $(D_i)$ . 在 FEXSY 中, 采集时需要包括满足  $bD_e \ll 1$ 的数据点以"捕获"细胞内外信号,和1/De < b < 1/D<sub>i</sub>的数据点以"捕获"细胞内信号,确保信号 对细胞外水占比随交换时间变化的敏感性最大化, 从而根据一阶动力学模型估计出交换速率 k<sup>[107]</sup>:

$$f_{\rm e}(t_{\rm m}) = f_{\rm e}^{\rm eq} - [f_{\rm e}^{\rm eq} - f_{\rm e}(0)] \,{\rm e}^{-kt_{\rm m}}, \qquad (22)$$

其中,  $f_e(t_m)$  是在混合时间  $t_m$  时的细胞外水分子的分数,  $f_e^{eq}$  是在平衡状态下细胞外水分子的分数,  $f_e(0)$  是初始时刻 ( $t_m = 0$ ) 细胞外水分子的分数, k 是总交换速率常数, 包括从细胞内到细胞外的交换速率常数  $k_{io}$  和从细胞外到细胞内的交换速率常数  $k_{oi}$ .

2011年,Lasič等<sup>[110]</sup>将成像模块引入FEXSY 并提出过滤交换成像 (filter exchange imaging, FEXI),使其可以使用临床允许的扩散加权因子 b值进行水分子交换速率的测量.在 FEXI 中,作 者在 b值较小时,对 FEXSY 中使用的模型进行 简化,推导出 (23)式,引入水分子表观交换速率 (apparent exchange rate, AXR)参数来反映水分 子交换速率.FEXSY 中在第 2 个扩散加权模块中 仍然需要较多个不同 b 值数据实现对细胞外水分 子占比的良好拟合,但 FEXI 中可以仅使用两个 b 值对 ADC 计算,进而对不同交换时间下的 ADC 拟合得到 AXR.作者利用 FEXI 在酵母细胞悬液 样本中得到的 AXR 在 1.7 s<sup>-1</sup> 左右:

ADC'  $(t_m) = ADC_{eq} [1 - \sigma \cdot exp(-AXR \cdot t_m)],$  (23) 其中,  $\sigma$ 定义为过滤系数, ADC<sub>eq</sub>为平衡态时系统 的表观扩散扩散率. 随后 2013 年, Nilsson 等<sup>[111]</sup> 将 FEXI 方法应用到健康被试者和脑膜瘤患者中, 给出人脑 AXR 图, 测量出健康脑白质和灰质的 AXR 分别在 1.1 s<sup>-1</sup>和 0.4 s<sup>-1</sup>左右. 脑膜瘤患者的 肿瘤实体部分则呈现出更高的 AXR, 约为 2.9 s<sup>-1</sup>. FEXI 序列示意图及其测量双组分系统中水分子跨 膜交换的原理简图如图 11 所示, 其中 Detection block 为检测模块; Fast diffusion component 为快 扩散组分; Filter block 为过滤模块; Mixing block 为交换模块; Slow diffusion component 为慢扩散 组分.

自 FEXI 技术被提出,其在肿瘤组织的水分子 跨细胞膜交换速率测量上展现了一定的可行性,如 区分脑膜瘤实体和坏死区[110]、不同的乳腺癌亚 型<sup>[112]</sup>. 然而,由于正常脑组织中组织微环境更为复 杂(细胞形态多样),不同结构中的水分子扩散行为 也更为复杂,特异性"标记"某两个组分的水分子扩 散信号,实现对特定水分子跨膜交换过程的测量也 更为困难. 2020年, Bai 等<sup>[28]</sup> 根据 IVIM, 即血管 内外水分子表观速率相差1个数量级,通过在FEXI 的过滤模块中首先"过滤"血管内水信号,实现对水 分子跨血脑屏障通透性地测量. 相较于水分子跨血 脑屏障交换,在正常脑组织中由于细胞形态多样 性,细胞内外的水分子扩散行为也更为复杂,特异 性、有效地"标记"细胞内外的水分子扩散信号,实 现对水分子跨细胞膜交换过程的测量更为复杂.例 如, 2014年 Sønderby 等<sup>[113]</sup>在离体猴脑白质中发 现 FEXI 序列中扩散加权梯度方向和白质纤维主 朝向夹角不同时, AXR 也不同. 后续研究者在健康 被试的脑白质上同样发现 AXR 的方向依赖性,具



图 11 FEXI序列示意图及其测量双组分系统中水分子跨膜交换的原理简图,在FEXI序列的过滤模块中,通过扩散梯度的施 加可"过滤"系统扩散率快的水分子信号,在交换模块,两个组分的水分子发生跨膜交换引起系统表观扩散率 ADC 的恢复并在检 测模块进行测量

Fig. 11. The schematic diagram of the FEXI sequence and its principle for measuring transmembrane water exchange in a two-component system. In the filter block, the application of diffusion gradients filters out the signals of water molecules with fast diffusivity in the system. In the mixing block, water exchange between the two components leads to the recovery of the system's apparent diffusion coefficient (ADC), which is measured in the detection block.

体为扩散梯度方向垂直白质纤维主朝向时测量的 AXR显著大于扩散梯度方向平行白质纤维主朝向 时测量的AXR<sup>[114,115]</sup>.这些研究表明AXR结果会 依赖于测量参数的选择,然而,不同实验参数下的 AXR能否特异性表征某个水分子跨膜交换过程仍 不明确.此外,在利用FEXI进行水分子跨细胞膜 交换过程测量时,AXR是细胞膜通透性的间接表 征,会受细胞大小影响.2021年Ludwig等<sup>[116]</sup>通过 仿真实验探究了细胞膜通透性,细胞大小、朝向分 布和实验参数对AXR估计的影响.2022年,Khateri 等<sup>[117]</sup>通过仿真实验探究了除细胞膜通透性外,不 同组分由于形态特征不同带来的不同水分子扩散 特征对AXR估计的影响.

此外,在 FEXI 中根据 ADC 拟合 AXR 的模型中,尚未考虑不同组分水分子弛豫的影响,且其推导 AXR 的过程中使用的一阶动力学模型 (更适用于化学反应动力学中关于化学底物反应速率问题),可能不适用于生物组织中由扩散驱动的交换过程. 2024年, Ordinola 等<sup>[118]</sup>针对该问题,提出一种更通用的水分子跨膜交换表达式,以考虑水分

子扩散、弛豫过程和几何形状的模型. 该模型从一 维离散扩散谱方程出发推导了两个组分的水分子 含量占比随时间的变化曲线, 以量化交换信息, 并 在基于 REXSY(relaxation exchange spectroscopy) 序列的仿真数据上对模型进行评估. 在 REXSY 的 仿真数据中, Ordinola 等<sup>[118]</sup>将其理论框架结果和 Cai 等<sup>[99]</sup>的分析框架进行对比, 在水分子占比的 曲线上表现出相似的趋势, 但仍存在数值差异.

#### 2.2.3 不同技术的横向对比研究

目前, 扩散磁共振领域存在着众多测量水分子 跨膜交换的方法, 在同一测量样本上不同方法之间 的横向比较有助于比较各种方法测量结果是否一 致. Tian 等<sup>[119]</sup> 通过仿真实验和细胞悬液实验评估 了 CG 方法和 FEXI 方法在测量水分子跨细胞膜 交换率常数方面的准确性和可行性. 结果表明没有 噪声的情况下, 在  $k_{io} < 10 \text{ s}^{-1}$ 时 CG 方法能提供相 对准确的参数估计, 但当  $k_{io} > 15 \text{ s}^{-1}$ 时, CG 方法 的估计值与真实值之间存在较大偏差. FEXI 方法 会高估  $k_{io}$ , 但在实际情况较低的 SNR 下能够提供



图 12 基于不同磁共振测量方法获取的不同生物样本的水分子跨膜交换速率或者交换时间,图片改自参考文献 [120] Fig. 12. Transcytolemmal water exchange rate or exchange time of different biological samples obtained using various MRI or NMR methods. This figure was adapted from the Ref. [120].

更合理的参数估计,即在  $k_{io} < 10 \text{ s}^{-1}$ 时, CG 方法 准确性更高, 但需要高 SNR, FEXI 方法则能在在 体实验中的 SNR 范围下合理估计 kio. 2021 年, Li 等<sup>[120]</sup>在离体小鼠脑组织上评估了 FEXI 和 DKI(t) 在测量水分子跨细胞膜运输速率上的一致性,结果 表明在胼胝体中, FEXI 测量的 AXR 与 DKI(t) 测 量的停留时间的倒数呈正相关,表明两者在白质中 对相同交换过程敏感. 然而, 在脑皮层中由于组织 微结构的复杂性, 在现有的扩散时间范围下, 受限 扩散和水分子交换对信号的影响"混杂"在一起,基 于 DKI(t) 的水分子交换速率测量受到组织微结构 特征的影响, FEXI和 DKI(t)的结果存在差异. 离 体组织由于组织经过固定水分子的扩散行为会受 到改变,可能对水分子跨膜交换过程造成影响.基 于不同磁共振测量方法获取的不同生物样本的水 分子跨膜交换速率或者交换时间如图 12 所示. 随 后, Li 等<sup>[121]</sup> 在健康被试上评估了 FEXI 和 DKI(t) 方法测量结果的一致性. 结果表明 DKI(t) 在较长 扩散时间下 (>100 ms), 其在脑白质上测量的水分 子停留时间的倒数和基于 FEXI 得到的 AXR 存在 显著相关. 然而, 在灰质上未发现两种方法的测量 结果存在一致性.

上述在同一测量样本上的对比研究展示了不

同方法可能对同一水分子跨膜过程敏感,测量结果 具有一定的一致性. 然而, 先前不同研究者的结果也 显示了不同方法测量结果可能相差较大. 如测量大 鼠脑组织中的水分子跨膜交换过程中,基于 NEXI 方法得到的水分子停留时间在 15-60 ms<sup>[91]</sup>, 基于 改进的 SANDI 模型的测量结果为 3-5 ms<sup>[122]</sup>, 基于弛豫方法得到的水分子交换速率常数为2 s-1 左右<sup>[123]</sup>. 此外, 基于 CG 的方法, 在不同的扩散时 间尺度下,测量结果也相差较大.扩散时间在55-395 ms 时, 测量到的水分子停留时间为 135 ms 左 右<sup>[124]</sup>, 扩散时间在 23 ms—1.18 s 时, 测量到的水 分子停留时间为 622 ms 左右<sup>[125]</sup>. 不同的实验条 件,如扩散时间范围,不同扩散时间尺度下,对不 同的水分子跨膜交换过程敏感程度不同可能是测 量结果存在差异的原因之一.因此,对不同技术的 生理验证更有助于合理评估它们测量的灵敏度和 特异性.

## 3 总结与展望

本文梳理了生物组织中水分子跨细胞膜交换 的磁共振测量方法的发展历程,主要包括基于弛豫 时间和扩散率的两类测量方法.在基于弛豫时间的 测量方法中,回顾了早期研究者在血红细胞悬液和 离体生物组织样本上的测量方法,以及近年来在体 测量方面的进展,重点介绍了从动态对比增强磁共 振数据中估计水分子跨细胞膜交换速率的快门速 度模型.在基于扩散的测量方法中,本文从不同序 列编码方式的角度,介绍了单扩散梯度编码模块和 双扩散梯度编码模块在水分子跨细胞膜交换测量 中的进展.在单扩散梯度编码模块方法上,重点梳 理了不同生物物理模型的发展;在双扩散梯度编 码模块方法上,介绍了采样方式不同的 DEXSY 和 FEXSY 方法,以及 FEXI 的研究进展.

在基于弛豫的磁共振测量方法中,临床可用 的快门速度模型动态对比增强磁共振成像方法 (SSM-DCE-MRI)能够在静脉注射对比剂的情况 下,通过造成细胞内外水分子的弛豫速率差异,实 现细胞内外信号的区分,并在快门速度模型的理论 框架下实现对在体组织中水分子跨细胞膜交换速 率的测量.目前,SSM-DCE-MRI已在乳腺癌、前 列腺癌等疾病的研究中,对良性和恶性肿瘤的区分 显示出一定的应用价值<sup>[63]</sup>,与传统的药代动力学 模型相比,该方法得到的ktrans在恶性肿瘤上表现 出更高的值,且在恶性浸润性导管癌上表现出更强 的空间异质性 64, 这些研究表明该方法有助于更 精确地区分恶性肿瘤与良性肿瘤.此外,最近的一 项基于 SSM-DCE-MRI 的研究发现其测量的 kio 是脑胶质瘤中 AOP4 表达高敏感、高特异性的潜 在影像标志物,且其评估的 AQP4 表达水平与胶 质瘤治疗抵抗存在直接相关[41]. 上述研究均显示 出了 SSM-DCE-MRI 在测量肿瘤中的水分子跨细 胞膜交换速率的可行性以及潜在临床价值.

然而, SSM-DCE-MRI 仍具有一定的局限性: 1) 在测量水分子跨细胞膜交换速率上, 要求有足 够的对比剂通过血管壁渗透至细胞间隙, 这使其适 用于血管通透性较大的肿瘤区域. 然而, 在血脑屏 障完整的正常脑组织或血脑屏障轻微破坏的脑疾 病中, 该方法则难以得到理想的拟合结果. 2) SSM-DCE-MRI 在扫描流程和数据处理的繁杂程度可 能限制其在临床上广泛应用的因素. 如在 SSM-DCE-MRI 的数据拟合中通常采用非线性最小二 乘方法, 涉及大量迭代操作, 因而计算时间和算力 成本较高. 近年来, 有研究通过深度神经网络优化 了 DCE-MRI 基于经典药代动力学模型 (如 eTofts 模型) 的数据处理效率<sup>[126,127]</sup>. 然而, 目前依然缺乏 对 SSM 模型的参数估计优化. 在未来的研究中, 如何在待拟合参数更多的 SSM 模型中保持网络的 可训练性和稳定性是该类研究的一个挑战.

基于扩散的水分子跨细胞膜交换速率的磁共 振测量则不依赖外部对比剂,而是利用水分子的扩 散率作为对比度,使其临床应用场景更为广泛.如 近年有研究使用单扩散梯度编码的序列,结合机器 学习的方法 (随机森林回归) 在多发性髓鞘硬化患 者和髓鞘损伤的动物模型上实现了脑白质区域的 水分子停留时间测量,结果表明了发生脱髓鞘病变 的区域的水分子停留时间更低,即水分子跨轴突膜 的交换速率增加<sup>[128,129]</sup>.此外,Lasič等<sup>[112]</sup>在乳腺 癌的在体研究中发现肿瘤组织的 AXR 值通常高 于正常组织,并且不同亚型的肿瘤组织的 AXR 值较低.

基于扩散的方法由于无需造影剂,其临床适用 范围更广,而不仅仅局限于肿瘤.然而,该方法目 前在序列编码和模型构建上仍有更多的发展空间. 如在单扩散梯度编码的磁共振测量技术中,目前考 虑水分子跨膜交换的模型大多建立在简化生物组 织结构的基础上,相关的简化假设可能影响对系统 真实组织微结构特征和跨膜交换过程的测量.因 此,在未来的研究中,如何构建合理的理论模型, 以及针对不同模型的生理验证研究有助于找出更 能真实表征水分子跨细胞膜交换过程的生物物理 模型. 在双扩散梯度编码的磁共振测量技术中. 过 滤交换谱/成像技术 (FEXSY/FEXI) 和 DEXSY 技术作为"无模型"的水分子跨细胞膜交换测量方 法也存在一定的局限性(注:此处"无模型"指的是 它们使用较长的混合时间以使系统达到"粗粒化 (coarse-graining)",因此未对组织微结构特征进行 建模,但其测量过程仍建立在双组分交换模型的基 础上). 如在 FEXSY/FEXI 中, 通过将过滤模块中 的 b 值设置在一定范围内, 以旨在衰减细胞外水分 子信号,实现细胞内外信号区分.然而,在生物组 织中,关于细胞内外水分子扩散率是否存在差异仍 存在争议.在 DEXSY 中,虽然 DEXSY 不依赖细 胞内外水分子扩散率的先验知识,也无需特异性设 计扩散编码强度以"标记"某一个组分的信号,然 而, 其测量到的扩散谱与生物组分 (如细胞内外水 分子)的扩散率之间的对应关系尚不明确.因此, 在未来的研究中,如何在信号采集端设计编码方式 以提高对水分子跨细胞膜交换过程测量的灵敏性, 在参数拟合端构建合理的理论模型表征信号,可能 是未来研究的重要方向.

总之, 跨细胞膜水分子交换信息是表征细胞功 能和状态的重要生物学指标, 已经在肿瘤增殖、神 经元活动等多种生物医学场景中找到潜在应用价 值. 基于弛豫和扩散的跨细胞膜水分子交换测量已 经取得了很大进步, 但都有各自的局限性, 是磁共 振领域的一个重要研究方向. 另一方面, 如何和人 工智能深度融合, 借助人工智能解决磁共振测量中 技术难题, 也是未来的一个发展方向.

#### 参考文献

- [1] Wolff S D, Balaban R S 1989 Magn. Reson. Med. 10 135
- [2] Henkelman R M, Stanisz G J, Graham S J 2001 NMR Biomed. 14 57
- [3] Forsén S, Hoffman R A 1963 J. Chem. Phys. 39 2892
- [4] Ward K M, Aletras A H, Balaban R S 2000 J. Magn. Reson. 143 79
- [5] Verkman A S, van Hoek A N, Ma T, Frigeri A, Skach W R, Mitra A, Tamarappoo B K, Farinas J 1996 Am. J. Physiol. 270 C12
- [6] Waldeck A R, Kuchel P W, Lennon A J, Chapman B E 1997 Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 30 39
- [7] Filippi M, Rocca M A 2004 J. Neuroimaging. 14 303
- [8] York E N, Thrippleton M J, Meijboom R, Hunt D P J, Waldman A D 2022 Brain Commun. 4 fcac088
- Zhou J, Payen J F, Wilson D A, Traystman R J, van Zijl P C M 2003 Nat. Med. 9 1085
- [10] Xu X, Yadav N N, Knutsson L, Hua J, Kalyani R, Hall E, Laterra J, Blakeley J, Strowd R, Pomper M, Barker P, Chan K W Y, Liu G, McMahon M T, Stevens R D, van Zijl P C M 2015 *Tomography* 1 105
- [11] Wang M Y, Hong X H, Chang C F, Li Q, Ma B, Zhang H, Xiang S N, Heo H Y, Zhang Y, Lee D H, Jiang S S, Leigh R, Koehler R C, van Zijl P C M, Wang J, Zhou J 2015 Magn. Reson. Med. 74 42
- [12] Harston G W J, Tee Y K, Blockley N, Okell T W, Thandeswaran S, Shaya G, Sheerin F, Cellerini M, Payne S, Jezzard P, Chappell M, Kennedy J 2015 Brain 138 36
- [13] Ling W, Regatte R R, Navon G, Jerschow A 2008 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 105 2266
- [14] Li X, Kuo D, Theologis A, Carballido-Gamio J, Stehling C, Link T M, Ma C B, Majumdar S 2011 Radiology 258 505
- [15] Prescott D M, Zeuthen E 1953 Acta Physiol. Scand. 28 77
- [16] Ye R, Verkman A S 1989 *Biochemistry* 28 824
- [17] Zhou Z Y, Zhan J S, Cai Q Y, Xu F Q, Chai R C, Lam K, Luan Z, Zhou G Y, Tsang S, Kipp M, Han W L, Zhang R, Yu A C H 2022 Cells 11 2564
- [18] Ochoa-de la Paz L D, Gulias-Cañizo R 2022 Front. Cell. Neurosci. 16 1
- [19] Kadry H, Noorani B, Cucullo L 2020 Fluids. Barriers. CNS. 17 1
- [20] MacAulay N, Keep R F, Zeuthen T 2022 Fluids. Barriers. CNS. 19 1
- [21] Klostranec J M, Vucevic D, Bhatia K D, Kortman H G J, Krings T, Murphy K P, TerBrugge K G, Mikulis D J 2021

Radiology **301** 502

- [22] MacAulay N 2021 Nat. Rev. Neurosci. 22 326
- [23] Bai R L, Springer C S, Plenz D, Basser P J, Springer Jr. C S, Plenz D, Basser P J 2018 Magn. Reson. Med. 79 3207
- [24] Hladky S B, Barrand M A 2016 Fluids. Barriers. CNS. 13 1
- [25] Landis C S, Li X, Telang F W, Molina P E, Palyka I, Vetek G, Springer C S 1999 Magn. Reson. Med. 42 467
- [26] Wang J, Fernández-Seara M A, Wang S, St Lawrence K S 2007 J. Cereb. Blood Flow Metab. 27 839
- [27] Shao X, Ma S J, Casey M, D'Orazio L, Ringman J M, Wang D J J 2019 Magn. Reson. Med. 81 3065
- [28] Bai R L, Li Z Q, Sun C L, Hsu Y C, Liang H, Basser P 2020 *NeuroImage* 219 117039
- [29] Lin Z X, Li Y, Su P, Mao D, Wei Z L, Pillai J J, Moghekar A, van Osch M, Ge Y L, Lu H Z 2018 Magn. Reson. Med. 80 1507
- [30] Dickie B R, Parker G J M, Parkes L M 2020 Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 116 19
- [31] Ruggiero M R, Baroni S, Pezzana S, Ferrante G, Geninatti Crich S, Aime S 2018 Angew. Chem. Int. Ed. 57 7468
- [32] Li X, Huang W, Morris E A, Tudorica L A, Seshan V E, Rooney W D, Tagge I, Wang Y, Xu J G, Springer C S 2008 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105 17937
- [33] Kim S, Quon H, Loevner L A, Rosen M A, Dougherty L, Kilger A M, Glickson J D, Poptani H 2007 J. Magn. Reson. Imaging 26 1607
- [34] Chawla S, Loevner L A, Kim S G, Hwang W-T, Wang S, Verma G, Mohan S, LiVolsi V, Quon H, Poptani H 2018 Am. J. Neuroradiol. 39 138
- [35] Papadopoulos M C, Verkman A S 2007 Pediatr. Nephrol. 22 778
- [36] Conlon T, Outhred R 1972 BBA-Biomembr. 288 354
- [37] Chien D Y, Macey R I 1977 Biochim. Biophys. Acta BBA-Biomembr. 464 45
- [38] Morariu V V, Benga G 1977 Biochim. Biophys. Acta BBA-Biomembr. 469 301
- [39] Conlon T, Outhred R 1978 Biochim. Biophys. Acta 511 408
- [40] Gianolio E, Ferrauto G, Di Gregorio E, Aime S 2016 Biochim. Biophys. Acta-Biomembr. 1858 627
- [41] Jia Y H, Xu S C, Han G X, Wang B, Wang Z J, Lan C J, Zhao P, Gao M, Zhang Y, Jiang W H, Qiu B Y, Liu R, Hsu Y C, Sun Y, Liu C, Liu Y C, Bai R L 2023 Nat. Biomed. Eng. 7 236
- [42] Yang D M, Huettner J E, Bretthorst G L, Neil J J, Garbow J R, Ackerman J J H 2018 Magn. Reson. Med. 79 1616
- [43] Hazlewood C F, Nichols B L, Chamberlain N F 1969 Nature 222 747
- [44] Hazlewood C F 1985 Water and Ions in Biological Systems (Boston, MA: Springer US) pp9–15
- [45] Belton P S, Ratcliffe R G 1985 Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 17 241
- Belton P S, Jackson R R, Packer K J 1972 BBA-Gen. Subj. 286 16
- [47] McConnell H M 1958 J. Chem. Phys. 28 430
- [48] Hazlewood C F, Chang D C, Nichols B L, Woessner D E 1974 Biophys. J. 14 583
- [49] Sobol W T, Cameron I G, Inch W R, Pintar M M 1986 *Biophys. J.* **50** 181
- [50] Sobol W T, Pintar M M 1987 Magn. Reson. Med. 4 537
- [51] Herbst M D, Goldstein J H 1984 J. Magn. Reson. 60 299
  [52] Mulkern R V, Bleier A R, Adzamli I K, Spencer R G,
- Sandor T, Jolesz F A 1989 *Biophys. J.* **55** 221
- [53] Tofts P S, Brix G, Buckley D L, Evelhoch J L, Henderson

E, Knopp M V, Larsson H B W, Lee T Y, Mayr N A, Parker G J M, Port R E, Taylor J, Weisskoff R M 1999 J. Magn. Reson. Imaging 10 223

- [54] Choyke P L, Dwyer A J, Knopp M V. 2003 J. Magn. Reson. Imaging 17 509
- [55] Patlak C S, Blasberg R G, Fenstermacher J D 1983 J. Cereb. Blood Flow Metab. 3 1
- [56] Tofts P S 1997 J. Magn. Reson. Imaging 7 91
- [57] Landis C S, Li X, Telang F W, Coderre J A, Micca P L, Rooney W D, Latour L L, Vétek G, Pályka I, Springer C S 2000 Magn. Reson. Med. 44 563
- [58] Springer C S, Rooney W D, Li X 2002 Magn. Reson. Med. 47 422
- [59] Zhou R, Pickup S, Yankeelov T E, Springer C S, Glickson J D 2004 Magn. Reson. Med. 52 248
- [60] Yankeelov T E, Rooney W D, Li X, Springer C S 2003 Magn. Reson. Med. 50 1151
- [61] Li X, Rooney W D, Springer C S 2005 Magn. Reson. Med. 54 1351
- [62] Bai R L, Wang B, Jia Y H, Wang Z J, Springer C S, Li Z Q, Lan C J, Zhang Y, Zhao P, Liu Y C 2020 J. Magn. Reson. Imaging. 53 850 (in Chinese)
- [63] Huang W, Li X, Morris E A, Tudorica L A, Seshan V E, Rooney W D, Tagge I, Wang Y, Xu J G, Springer C S 2008 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105 17943
- [64] Li X, Huang W, Yankeelov T E, Tudorica A, Rooney W D, Springer C S 2005 Magn. Reson. Med. 53 724
- [65] Lowry M, Zelhof B, Liney G P, Gibbs P, Pickles M D, Turnbull L W 2009 Invest. Radiol. 44 577
- [66] Li X, Priest R A, Woodward W J, Tagge I J, Siddiqui F, Huang W, Rooney W D, Beer T M, Garzotto M G, Springer C S 2013 Magn. Reson. Med. 69 171
- [67] Kim S, Loevner L A, Quon H, Kilger A, Sherman E, Weinstein G, Chalian A, Poptani H 2010 Am. J. Neuroradiol. 31 262
- [68] Yankeelov T E, Rooney W D, Huang W, Dyke J P, Li X, Tudorica A, Lee J H, Koutcher J A, Springer C S 2005 NMR Biomed. 18 173
- [69] Zhang Y, Poirier-Quinot M, Springer C S, Balschi J A 2011 Biophys. J. 101 2833
- [70] Springer C S, Li X, Tudorica L A, Oh K Y, Roy N, Chui S Y C, Naik A M, Holtorf M L, Afzal A, Rooney W D, Huang W 2014 NMR Biomed. 27 760
- [71] Rooney W D, Li X, Sammi M K, Bourdette D N, Neuwelt E A, Springer C S 2015 NMR Biomed. 28 607
- [72] Springer Jr. C S, Springer C S 2018 J. Magn. Reson. 291 110
- [73] Springer C S, Baker E M, Li X, Moloney B, Pike M M, Wilson G J, Anderson V C, Sammi M K, Garzotto M G, Kopp R P, Coakley F V, Rooney W D, Maki J H 2022 NMR Biomed. 36 12
- [74] Stejskal E O, Tanner J E 1965 J. Chem. Phys. 42 288
- [75] Cory D G, Garroway A N, Miller J B 1990 J. Am. Chem. Soc. 199 105
- [76] Kärger J 1969 Ann. Phys. 24 1
- [77] Kärger J 1985 Adv. Colloid Interface Sci. 23 129
- [78] Kärger J, Pfeifer H, Heink W 1988 Adv. Magn. Opt. Reson. 12 1
- [79] Moutal N, Nilsson M, Topgaard D, Grebenkov D 2018 J. Magn. Reson. 296 72
- [80] Andrasko J 1976 Biochim. Biophys. Acta BBA-Gen. Subj. 428 304
- [81] Neuman C H 1974 J. Chem. Phys. 60 4508

- [82] Tanner J E 1978 J. Chem. Phys. 69 1748
- [83] Tanner J E 1983 Arch. Biochem. Biophys. 224 416
- [84] Stanisz G J, Szafer A, Wright G A, Henkelman R M 1997 Magn. Reson. Med. 37 103
- [85] Pfeuffer J, Flögel U, Leibfritz D 1998 NMR Biomed. 11 11
- [86] Tanner J E, Stejskal E O 1968 J. Chem. Phys. 49 1768
- [87] Shi D W, Liu F, Li S S, Chen L, Jiang X Y, Gore J C, Zheng Q S, Guo H, Xu J Z 2024 J. Magn. Reson. 367 107760
- [88] Jensen J H, Helpern J A, Ramani A, Lu H, Kaczynski K 2005 Magn. Reson. Med. 53 1432
- [89] Fieremans E, Novikov D S, Jensen J H, Helpern J A 2010 NMR Biomed. 23 711
- [90] Zhang J, Lemberskiy G, Moy L, Fieremans E, Novikov D S, Kim S G 2021 NMR Biomed. 34 1
- [91] Jelescu I O, de Skowronski A, Geffroy F, Palombo M, Novikov D S 2022 NeuroImage 256 119277
- [92] Uhl Q, Pavan T, Molendowska M, Jones D K, Palombo M, Jelescu I O 2024 *Imaging Neurosci.* 2 1
- [93] Fieremans E, Burcaw L M, Lee H H, Lemberskiy G, Veraart J, Novikov D S 2016 NeuroImage 129 414
- [94] Lee H H, Papaioannou A, Novikov D S, Fieremans E 2020 NeuroImage 222 1
- [95] Mougel E, Valette J, Palombo M 2024 Imaging Neurosci. 2 1
- [96] Callaghan P T, Furó I 2004 J. Chem. Phys. 120 4032
- [97] Qiao Y, Galvosas P, Adalsteinsson T, Schönhoff M, Callaghan P T 2005 J. Chem. Phys. 122 214912
- [98] Galvosas P, Qiao Y, Schönhoff M, Callaghan P T 2007 Magn. Reson. Imaging 25 497
- [99] Cai T X, Benjamini D, Komlosh M E, Basser P J, Williamson N H 2018 J. Magn. Reson. 297 17
- [100] Williamson N H, Ravin R, Benjamini D, Merkle H, Falgairolle M, O'Donovan M J, Blivis D, Ide D, Cai T X, Ghorashi N S, Bai R L, Basser P J 2019 *eLife* 8 e51101
- [101] Breen-Norris J O, Siow B, Walsh C, Hipwell B, Hill I, Roberts T, Hall M G, Lythgoe M F, Ianus A, Alexander D C, Walker-Samuel S 2020 Magn. Reson. Med. 84 1543
- [102] Cai T X, Williamson N H, Ravin R, Basser P J 2022 Front. Phys. 10 1
- [103] Cheng Z, Hu S, Han G X, Fang K, Jin X Y, Ordinola A, Özarslan E, Bai R L 2023 J. Chem. Phys. 159 054201
- [104] Ramadan S, Mountford C 2006 Proc Intl Soc Mag Reson Med 14 1621
- [105] Ramadan S 2009 Magn. Reson. Insights 3 3504
- [106] Price W S, Barzykin A V, Hayamizu K, Tachiya M 1998 Biophys. J. 74 2259
- [107] Åslund I, Nowacka A, Nilsson M, Topgaard D 2009 J. Magn. Reson. 200 291
- [108] Goldman M, Shen L 1966 Phys. Rev. 144 321
- [109] Voda M A, Demco D E, Voda A, Schauber T, Adler M, Dabisch T, Adams A, Baias M, Blümich B 2006 Macromolecules 39 4802
- [110] Lasič S, Nilsson M, Lätt J, Ståhlberg F, Topgaard D 2011 Magn. Reson. Med. 66 356
- [111] Nilsson M, Lätt J, Van Westen D, Brockstedt S, Lasič S, Ståhlberg F, Topgaard D 2013 Magn. Reson. Med. 69 1572
- [112] Lasič S, Oredsson S, Partridge S C, Saal L H, Topgaard D, Nilsson M, Bryskhe K 2016 NMR Biomed. 29 631
- [113] Sønderby C K, Lundell H M, Søgaard L V, Dyrby T B 2014 Magn. Reson. Med. 72 756
- [114] Li Z Q, Pang Z, Cheng J, Hsu Y C, Sun Y, Özarslan E, Bai R L 2022 *NeuroImage* 247 118831

- [115] Shin H G, Li X, Heo H Y, Knutsson L, Szczepankiewicz F, Nilsson M, van Zijl P C M 2024 Magn. Reson. Med. 92 660
- [116] Ludwig D, Laun F B, Ladd M E, Bachert P, Kuder T A 2021 Magn. Reson. Med. 86 677
- [117] Khateri M, Reisert M, Sierra A, Tohka J, Kiselev V G 2022 NMR Biomed. 35 e4804
- [118] Ordinola A, Özarslan E, Bai R L, Herberthson M 2024 J. Chem. Phys. 160 084701
- [119] Tian X, Li H, Jiang X Y, Xie J P, Gore J C, Xu J Z 2017 J. Magn. Reson. 275 29
- [120] Li C, Fieremans E, Novikov D S, Ge Y, Zhang J 2023 Magn. Reson. Med. 89 1441
- [121] Li Z Q, Liang C, He Q, Feiweier T, Hsu Y C, Li J, Bai R L 2025 Magn. Reson. Med. 93 2357
- [122] Olesen J L, Østergaard L, Shemesh N, Jespersen S N 2022 NeuroImage 251
- [123] Quirk J D, Bretthorst G L, Duong T Q, Snyder A Z, Springer Jr. C S, Ackerman J J H, Neil J J 2003 Magn. Reson. Med. 50 493

- [124] Pfeuffer J, Provencher S W, Gruetter R 1999 Magma Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med. 8 98
- [125] Meier C, Dreher W, Leibfritz D 2003 Magn. Reson. Med. 50 510
- [126] Fang K, Wang Z J, Li Z Q, Han G X, Cheng Z W, Chen Z, Lan C, Zhang Y, Zhao P, Jin X Y, Liu Y C, Bai R L 2021 J. Magn. Reson. Imaging 53 1898
- [127] Fang K, Wang Z J, Xia Q, Liu Y C, Wang B, Cheng Z W, Cheng J, Jin X Y, Bai R L, Li L J 2024 *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **71** 780
- [128] Nedjati-Gilani G L, Schneider T, Hall M G, Cawley N, Hill I, Ciccarelli O, Drobnjak I, Wheeler-Kingshott C A M G, Alexander D C 2017 NeuroImage 150 119
- [129] Hill I, Palombo M, Santin M, Branzoli F, Philippe A C, Wassermann D, Aigrot M S, Stankoff B, Baron Van Evercooren A, Felfli M, Langui D, Zhang H, Lehericy S, Petiet A, Alexander D C, Ciccarelli O, Drobnjak I 2021 NeuroImage 224 117425

# SPECIAL TOPIC—Technology of magnetic resonance

# Research progress of magnetic resonance measurements of transcytolemmal water exchange<sup>\*</sup>

LI Zhaoqing<sup>1)</sup> HAN Yihua<sup>2)</sup> WANG Zejun<sup>2)</sup> BAI Ruiliang<sup>1)3)4)5)6)<sup>†</sup></sup>

1) (Department of Physical Medicine and Rehabilitation of the Affiliated Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China)

2) (College of Biomedical Engineering & Instrument Science, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

3) (Interdisciplinary Institute of Neuroscience and Technology, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

4) (Liangzhu Laboratory, Hangzhou 311112, China)

5) (School of Brain Science and Brain Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310012, China)

6) (MOE Frontier Science Center for Brain Science and Brain-machine Integration, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

(Received 12 March 2025; revised manuscript received 12 April 2025)

#### Abstract

Transcytolemmal water exchange is a critical process for maintaining cellular homeostasis and function, serving as a potential biological marker for tumor proliferation, prognosis, and cellular states. The use of magnetic resonance imaging (MRI) to measure transcytolemmal water exchange can be traced back to the 1960s, when researchers first measured the residence time of intracellular water molecules in erythrocyte suspensions. Meanwhile, the multi-exponential nature of nuclear magnetic resonance signals in biological tissues was discovered. Studies suggested that transcytolemmal water exchange could be one of the factors explaining this characteristic, marking the beginning of research into measuring transcytolemmal water exchange by using magnetic resonance techniques. After decades of development, the current MRI techniques for measuring transcytolemmal water exchange can be broadly classified into two types: relaxation time based and diffusion based magnetic resonance measurement methods. This review introduces the development of these technologies, and discusses the principles, mathematical/biophysical models, results, and validation of representative methods. Regarding relaxation-based MR techniques, this review systematically organizes MRI methods to quantify transcytolemmal water exchange through chronological developments of three biological substrates: *ex vivo* cell suspensions, *ex vivo* biological tissues, and *in vivo* biological tissues. The modeling section emphasizes two frameworks, including the two-site-exchange model and the three-site-two-exchange shutter-speed model. Regarding diffusion-based MR techniques, this review introduces the research progress of diffusion-encoding and modeling for water exchange measurement. The diffusion-encoding methods are introduced according to single diffusion encoding sequences and the double diffusion encoding sequences. For modeling, it covers three types, including the Kärger model based on the two-component Gaussian diffusion assumption, the modified Kärger model incorporating restricted diffusion effects, and first-order reaction kinetic model. Additionally, comparative studies among different diffusion-based methodologies are also discussed. Finally, this review evaluates their respective clinical applications, advantages, and limitations. The future prospects for technological development in this field are also proposed.



Keywords: nuclear magnetic resonance, magnetic resonance imaging, transcytolemmal water exchange, biophysical models

**PACS:** 87.80.Lg, 83.85.Fg

**DOI:** 10.7498/aps.74.20250325

**CSTR**: 32037.14.aps.74.20250325

<sup>\*</sup> Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 82222032, 82172050, 92359303), the Science and Technology Innovation 2030-Major Project of the Ministry of Science and Technology of China (Grant No. 2022ZD0206000), and the LiangZhu Laboratory, China (Grant No. 2024SSYS0019).

 $<sup>\</sup>dagger\,$  Corresponding author. E-mail: <code>ruiliangbai@zju.edu.cn</code>

专题:磁共振技术

# 高分辨率磁共振二维扩散成像技术综述

刘凡 蒋渊丞 郭华†

(清华大学生物医学工程学院,生物医学影像研究中心,北京 100084)

(2025年2月6日收到; 2025年4月30日收到修改稿)

磁共振扩散加权成像 (DWI) 在神经科学和临床疾病诊断中具有重要价值.单次激发平面回波成像 (ss-EPI) 是 DWI 最常用的技术,但受主磁场不均匀性和 T<sub>2</sub>/T<sub>2</sub> 衰减的影响,易出现几何变形、信噪比低等问题.为解 决这些问题,研究者开发了更先进的高分辨率磁共振扩散成像技术.本文对这些成像技术进行综述.平面回 波成像 (EPI) 方面,本文介绍了读出分段 EPI、交错采集 EPI、点扩散函数编码 EPI、EPTI 等多次激发 EPI DWI 技术,这些技术能够减小或消除几何变形、提高图像信噪比和分辨率.此外,多次激发 EPI 与多层同时激发 技术 (SMS) 的结合能够缩短采集时间,本文对此类技术进行简要介绍.相较于 EPI,螺旋 (spiral) 成像的信噪 比和采样效率更高,但对主磁场不均匀性更敏感.在螺旋成像部分,本文分别介绍了单次激发以及多次激发 的 spiral DWI 成像,以及二者与 SMS 技术的结合.本文重点介绍了各类成像技术的原理、采集策略与重建方 法.最后,本文阐述了高分辨率扩散成像的挑战和未来方向,包括三维 DWI、体部 DWI、磁场探针、超强梯度 磁共振系统以及超高场磁共振系统.

关键词:磁共振扩散成像,平面回波成像,螺旋成像,多层同时激发,高分辨率,高保真度
 PACS: 87.61.-c
 DOI: 10.7498/aps.74.20250235

## 1 引 言

扩散磁共振成像 (diffusion magnetic resonance imaging, dMRI) 通过测量水分子的随机热运 动,可以无创地探测生物组织的微观结构<sup>[1]</sup>. 磁共 振扩散成像序列一般包括两个部分: 扩散准备模块 和信号读出模块. 扩散准备模块施加连续的空间编 码和解码梯度 (也称为一对扩散编码梯度). 在扩散 时间内,具有位移的水分子空间解码不完全,使得 像素内失相位导致磁共振信号损失,形成扩散对比 度. 施加扩散准备模块后需要进行信号读出. 已有 多种数据采集策略可用来读出信号,且不同策略对 应的图像重建方法不同,例如平面回波成像 (echo planer imaging, EPI)<sup>[2]</sup>、螺旋成像 (spiral)<sup>[3]</sup>、快速 自旋回波成像 (fast spin echo, FSE 或 turbo spin

† 通信作者. E-mail: huaguo@mail.tsinghua.edu.cn

echo, TSE)<sup>[4]</sup>、螺旋桨成像 (periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction, PROPELLER)<sup>[5]</sup>等.本文主要先介绍基于 EPI 的成像方法, 然后再介绍基于螺旋轨迹 (spiral) 的成像方法.

最常用的 dMRI 采集序列是单次激发平面回 波成像 (single shot echo planer imaging, ss-EPI) 序列,其通过一次激发信号,在几十毫秒内完成整 个 k空间的信号的采集.由于其成像速度快、对运 动不敏感的成像特性,该方法一直是扩散成像的主 要采集策略.然而, ss-EPI 的长读出窗口会带来以 下问题: 1) 由于主磁场 B<sub>0</sub> 的不均匀性,沿着带宽 较低的相位编码 (PE) 方向产生较大的相位积累, 从而导致相位编码方向的图像变形; 2) 回波时间 TE 较长, T<sub>2</sub> 衰减显著, 信噪比较低,此外, 扩散编 码会进一步降低信噪比; 3) 可采集信号的窗口有

<sup>© 2025</sup> 中国物理学会 Chinese Physical Society

限,同时远离 k 空间中心的数据 T<sub>2</sub> 衰减严重,这都 导致图像分辨率低,有模糊伪影.因此, ss-EPI 在 高分辨率高保真的扩散磁共振成像中的应用受到 限制,从而难以测量精细解剖结构中的扩散性质, 如灰白质交界和皮质内部<sup>[6,7]</sup>.

过去二十几年以来,大量研究尝试提升扩散磁 共振成像的空间分辨率、图像保真度和信噪比效 率. 并行成像 (parallel imaging, PI) 技术<sup>[8-10]</sup> 以加 速因子 R 对 k 空间进行降采, 通过加速 k 空间遍历 来增大 PE 方向上的有效带宽,同时利用多个并行 通道之间的信号相关性恢复未采样的信号点,实现 更高的分辨率和保真度.常见的重建算法包括基于 图像域的线圈敏感度编码 (sensitivity encoding, SENSE)<sup>[9]</sup> 和基于 k 空间的泛化自校准部分并行采 集 (generalized auto-calibrating partially parallel acquisitions, GRAPPA)<sup>[10]</sup>. 当前, 基于并行成像的 ss-EPI扩散加权磁共振成像 (diffusion-weighted imaging, DWI) 已广泛应用于临床诊断<sup>[11]</sup>和大规 模神经科学研究, 例如人类连接组计划 (human connectome project, HCP)<sup>[12,13]</sup>. 然而, 当加速因子 R较小时,图像仍然受到几何变形和图像模糊的限 制. 另一方面, 增大加速因子 R 时, 信噪比以  $g\sqrt{R}$  的 倍数降低,其中q因子为与线圈灵敏度相关的参数<sup>9</sup>. 此外,加速倍数还受到通道数目的限制,加速因子 R过大时,信号无法准确恢复,图像中会出现混叠 伪影. 在实践中, R 通常设置为 2 或 3 用于扩散成 像.因此, EPI DWI 仍然受到明显的失真影响, 特 别是在高磁场强度或高空间分辨率下.

为了改善以上问题, 近年来研究者们开发了基 于多次激发平面回波 (multi-shot EPI, ms-EPI) 的高分辨率扩散成像技术.其主要包括两类.一类 方法是,每次激发只采集一小部分 k空间,从而增 大相位编码方向的有效带宽,有效抑制图像模糊和 变形伪影.此类多次激发平面回波技术包括读出分 段 EPI(readout-segmented EPI, RS-EPI)<sup>[14-16]</sup>、交 错采集 EPI(interleaved EPI, iEPI)<sup>[17-19]</sup>.一般而言, 激发次数越多,相位编码方向有效带宽越大,图像 变形和图像模糊伪影越小,但依然无法完全消除图 像变形<sup>[20]</sup>,并且代价是扫描时间随着激发次数成 比例变长.此外,由于扩散编码期间组织的生理运 动 (如呼吸、血液和脑脊液搏动等) 会导致每次激 发的图像之间产生相位变化,直接将多次激发采集 的 k空间数据合并成一个完整的 k空间会造成严 重伪影<sup>[21]</sup>,因此,研究者们提出了不同方法对该相 位变化进行校正.另一类多次激发 EPI 成像技术 在 EPI 读出信号前加入一个额外的相位梯度编码, 从信号解读来说,相当于增加了一个额外的编码维 度 (形成一个三维 *k*空间),能够实现完全无变形、 无模糊、高保真度的 DWI 成像.该技术称为点扩 散函数编码的平面回波成像 (point-spread-function encoded EPI, PSF-EPI)<sup>[22–25]</sup>.还有一种方法是 基于 EPSI(echo planar spectrum imaging) 编码<sup>[26]</sup> 的平面回波时域解析成像方法 (echo planer timeresolved imaging, EPTI)<sup>[27–31]</sup>.此类技术的一大缺陷 是采集时间过长,因此近年来针对该类技术提出了一 系列的降采和重建方案<sup>[25,27]</sup>,从而提高采集效率.

除 EPI 以外, 螺旋成像也是一种高效的 DWI 图像采集方法. 最基本的螺旋成像采集序列是单次 激发螺旋轨迹成像 (single shot spiral, ss-spiral). ss-spiral 从 *k*空间中心开始向外周进行信号读出, 相较于 EPI 的采样效率和信噪比更高<sup>[32-35]</sup>. 然而, ss-spiral 同样对 *B*<sub>0</sub> 不均匀性引起的偏共振敏感, 会造成图像模糊, 尤其是对于高分辨率成像时使用 的长螺旋读出时间<sup>[33]</sup>. 并行成像虽可缓解此问题, 但如前所述, 其会降低图像信噪比, 并可能引入信 号损失和混叠伪影<sup>[36,37]</sup>.

除了 ss-spiral, 多次激发的螺旋轨迹成像 (multi-shot spiral, ms-spiral)<sup>[88,39]</sup> 也是一种常见的、基 于螺旋成像的 DWI 成像方法. ms-spiral 用于 DWI 采集时, 最关键的问题和 ms-EPI 类似, 就是不同 激发之间图像会存在相位的变化. 如前所述, 这些 相位变化由扩散梯度编码过程中的运动引起, 而如 果不妥善解决这些相位, 最终的图像会出现明显的 伪影. 为了解决这一问题, 有许多研究设计了独特 的螺旋成像轨迹, 或是提出了专门的图像重建方 法<sup>[40-42]</sup>.

本文将对近年来基于 EPI 和螺旋成像的高分 辨率 DWI 成像技术进行简单的综述,包括每个方 法的概念、采集方案以及重建算法等.

### 2 ss-EPI DWI

ss-EPI DWI 序列时序如图 1 所示. 其通过一次激发采集整个 k空间数据. 具体而言, 频率编码 方向  $(k_x)$ 使用极性快速交替的连续梯度  $G_x$ , 完 成正向和反向读出; 相位编码方向  $(k_y)$ 使用离散 的脉冲梯度  $(G_y)$ , 每次读出前使 k 空间  $k_y$  方向增 大  $\Delta k_y$ . 相邻回波之间的时间称为回波间隔 (echo spacing, ESP), 其倒数称为相位编码方向的带宽.



图 1 ss-EPI DWI 序列图 Fig. 1. The pulse sequence diagram of ss-EPI DWI.

因奇数回波与偶数回波的读出方向相反,在涡流、 $B_0$ 不均匀性及梯度延迟的影响下,图像域的奇偶行间会产生相位差,进而引发奈奎斯特伪影(Nyquist ghost).通过采集不加相位编码的导航器提取该相位差,能够校正奈奎斯特伪影.针对奈奎斯特伪影校正,研究者们还提出了双极性 GRAPPA<sup>[43]</sup>(dual polarity GRAPPA, DPG)、无参考方法 (reference-less method)<sup>[44]</sup>等一系列更为鲁棒的技术.

 $B_0$ 磁场不均匀性、 $T_2$ 衰减和 $T_2^*$ 衰减分别会造 成图像变形、信噪比低以及图像模糊.这些伪影可 以通过增大 EPI 相位编码方向的带宽缓解.一方 面,我们可以沿相位方向对 k空间进行 R 倍的均 匀降采 (即  $\Delta k_y$  增大 R 倍),从而将有效带宽增大 R 倍.降采带来的卷折伪影可以通过 SENSE和 GRAPPA 等并行成像重建算法消除.另一方面, 可以使用高性能梯度系统,增大 $G_x$ 的切换率和最 大幅值来缩小回波间隔.为了改善这些伪影,研究 者们还开发了一系列更为先进的成像技术,我们将 在后文进行总结.

除了以上缺陷, 二维 ss-EPI 成像技术还存在 重复时间 (TR) 过长的问题 (在高分辨率全脑成 像中常常可以达到 10 s 以上). 在 TR 远大于 *T*<sub>1</sub> 的情况下, 由于纵向磁化矢量已经完全恢复, 延长 TR 不能提高信噪比, 因而采集的信噪比效率较低. 使用多层同时激发技术 (simultaneous multi-slice imaging, SMS)<sup>[45-47]</sup>, 又称为多带成像 (multi-band imaging) 能够在一定程度上解决该问题. SMS 技 术本质上是在层方向实现降采样与成像加速. 其通 过将不同层的选层脉冲进行叠加, 获得复合的 RF 射频脉冲. 施加该脉冲可激发多个不同的层, 由此获得多层叠加在一起图像.配合使用在层方向 灵敏度存在足够区分度的接收线圈,则可以在重建 过程中将激发的多个层分离开来.Larkman等<sup>[45]</sup> 最早在 2001 年成功利用线圈灵敏度在层方向的变 化分离出多层图像,从而显著缩短成像时间.与并 行成像技术不同, SMS 技术在实现成像加速的同 时,因为增大了激发区域而提升了信号强度.例如, 使用加速倍数为 R 的 SMS 成像进行加速时, RF 脉冲激发了大约 R 倍数量的质子.虽然成像 TR 和总采集时间均被缩短了 R 倍,但在高分辨率 的二维成像中, TR 远大于组织的 T<sub>1</sub>,信号仍然能 够得到充分的恢复.因此,仍然可以获得将近 R 倍 的信号.这使得 SMS 成像技术加速并不会像并行 成像技术一样,出现 $\sqrt{R}$ 倍的信噪比降低.

SMS 技术的一个重大进展是与梯度控制混叠 技术 (blipped-controlled aliasing in parallel imaging, blipped-CAIPI)的结合<sup>[46]</sup>. CAIPI 技术 (也被 称作 CAIPIRINHA, controlled aliasing in parallel imaging results in higher acceleration)<sup>[48]</sup> 是通过 基于 RF 脉冲的相位编码, 向同时激发的层引入相 位编码方向的偏移, 增大混叠像素之间的距离, 便于 将他们分离开来. Blipped-CAIPI 技术是针对 SMS EPI开发的.在EPI读出阶段施加G<sub>u</sub>三角波梯度 的同时,在层方向施加不同幅度和极性的 G<sub>z</sub>三角 波梯度,以此在同时激发的多个层中,不同程度地 引入平面内相位编码方向上的偏移,实现类似于 CAIPI 技术的效果. 这使得可以在重建过程中更 充分地利用线圈灵敏度信息,分离混叠的多个层. 由 blipped-CAIPI 得到的混叠图像中,不同层在相 位编码方向的位置相互错开,可以降低重建中的 g因子,即降低重建过程中的噪声放大倍数.由于 层间存在位移,需要使用专门的 slice-GRAPPA 算 法<sup>[46]</sup>将同时激发的层分开. 简单来说, 需要先采集 预扫描校准数据,该数据每次只激发一层.然后对 校准数据中的每一层拟合一个 GRAPPA 核,将 该 GRAPPA 核应用到混叠数据中,估计出每一层 的数据.

#### 3 ms-EPI DWI 的采集与重建

由于并行成像加速倍数受到接收线圈通道数 和信噪比的限制 (通常最大为 *R* = 3), 当成像的矩 阵尺寸较大以及有效回波间隔较长时, ss-EPI 仍受
到图像变形和图像模糊的影响.ms-EPI 技术能够 提供高分辨率、低变形的扩散图像.ms-EPI 扩散 成像技术的主要挑战是不同激发之间的相位不一 致.其成因在于,在施加强的扩散编码梯度时,即 使是受试者微小的生理运动(如心跳、呼吸、脑脊 液搏动等),也会在不同的激发之间产生剧烈的相 位变化,在最后的扩散加权图像中出现严重的混叠 伪影(图 2(a)).因此重建过程中必须对该相位进行 校正(图 2(b)).多次激发技术主要包括 RS-EPI, iEPI, PSF-EPI 以及 EPTI.



图 2 4次激发 EPI DWI 相位校正前 (a) 后 (b) 的对比 Fig. 2. The comparison of 4-shot EPI diffusion-weighted images before (a) and after (b) motion-induced phase correction.

#### **3.1 RS-EPI**

如图 3 所示, RS-EPI 的基本原理是, 将 k空 间沿着读出方向分成多个片段.读出方向的 G<sub>1</sub>在 每次激发时变化以获取不同的 k空间片段, 而沿着 相位编码方向的 G<sub>2</sub>保持恒定, 经过多次激发后采





Fig. 3. The pulse sequence diagram and  $k\mbox{-space trajectory}$  of RS-EPI DWI.

集到完整的 k 空间数据. 这样的采集方式能够增大 相位编码方向的有效带宽, 从而减小图像变形和图 像模糊.

为了解决 RS-EPI 不同激发之间相位不一致的问题,常用的方法是带导航回波 (navigator echo)的相位校正方法.其基本原理如图 3上图所示. 在第1个180°重聚脉冲后,采集图像回波 (image echo),用于填充扩散图像的 k 空间片段.随后施加 第2个180°重聚脉冲,采集低分辨率的导航回波, 用于记录每次激发的相位信息.RS-EPI 的特点是导航回波的变形水平总是和图像回波相同,因此无 需图像配准,可直接在图像域减去导航回波的相位 进行相位校正<sup>[15]</sup>.同时,导航回波图像的变形程度 和信噪比不随激发次数的增加而改变,这对于高分 辨率扩散成像尤为重要.

由于该方法需要额外采集导航回波数据,会增 加采集时间.此外, RS-EPI形变抑制的增益受到 片段宽度和最大梯度切换率的限制[14]. 这是因为 在现代高梯度性能系统中,会在读出梯度的爬升和 下落期间采集 EPI 数据, 从而缩短整体采集时间. 而在 RS-EPI 中, 由于读出梯度的极性相较于 ss-EPI和 iEPI 切换更为频繁,读出窗口中最大梯度 持续时间的占比更小,读出效率更低.因此,虽然 增加激发次数能够有效减小形变,但是当使用中等 分辨率时,增加激发次数使得每个片段相对较窄, 数据基本都在读出梯度的上升沿和下降沿进行采 集,读出效率减小.此时,变形减小的收益不值得 延长扫描时间. 当使用更高的分辨率时, RS-EPI 的每个片段更宽,更多的数据在读出梯度的平台期 采集. 在这种情况下, 增加激发次数对减小变形的 效果更为显著.为了弥补降低的梯度使用效率并进 一步较小变形,研究者们还将 GRAPPA 集成到 RS-EPI 中<sup>[14,15,49-51]</sup>. 具体而言, 需要同时对图像回 波和导航回波沿着相位编码方向降采,然后使用 GRAPPA 解开混叠. 这种方法进一步增大了 ky 方向 的有效带宽. 因其图像的高保真度, RS-EPI DWI 已应用于临床诊断,包括乳腺癌<sup>[52-54]</sup>、肝癌<sup>[55]</sup>、盆 腔[56,57] 和儿科神经病理[58] 等.

#### 3.2 iEPI

iEPI的 k空间采样轨迹如图 4下图所示,其基本原理是通过沿着 PE 方向使用交错的 EPI 轨迹加速 k空间的遍历,或者是对一个 k空间经过几

次激发, 交错地完成采集, 从而减小有效回波间隔. 如图 4 上图所示, 每次激发 G<sub>2</sub> 变化以获得不同的 k空间交错, 而 G<sub>1</sub> 保持不变. 和 RS-EPI 一样, iEPI 通过施加第 2 个 180°重聚脉冲采集低分辨率的导 航回波, 用于相位校正. 为了避免由于各个分段之 间的偏共振效应而导致的相位不连续性, 需要使用 移位增量  $\tau$  (1 个 EPI 读出波瓣的持续时间除以分 段因子) 来移动每次激发的读出窗<sup>[50]</sup>. iEPI 中激发 间相位校正方法分为导航回波和计算导航.



图 4 iEPI DWI 的序列图和 k 空间轨迹 Fig. 4. The pulse sequence diagram and k-space trajectory of iEPI DWI.

#### 3.2.1 基于导航回波的相位校正算法

iEPI 可通过二维 (2D) 导航回波来校正生理 运动引起的不同激发间的相位变化. IRIS 技术 [60] 将采集的导航回波信号并入到 SENSE 模型中求 解扩散图像.由于有效带宽不同,图像回波和导航 回波之间可能存在变形差异,因此需要进行图像配 准或微调导航数据采样来准确地校正相位[60,61]. eGRAPPA 将每次激发的相位当作一种编码信息, 通过导航回波训练 k 空间插值核系数, 从而恢复每 次激发的 k 空间信号<sup>[62,63]</sup>. 相较于 IRIS, eGRAPPA 对导航回波的变形差异敏感度更低[61]. 基于导航 回波的相位校正方法在图像回波和导航回波之间 运动不同时可能会失败.同时, iEPI 扩散成像中导 航回波的采集带宽往往低于成像回波,因为两者会 存在图像变形不一致的问题,可能会影响后期相位 校正算法的准确性. 此外, 这类方法需要额外施加 一个180°重聚脉冲并采集回波数据,这类方法会 增加约1/3的采集时间.对此,研究者们开发了一

系列基于计算导航的相位校正方法.基于计算导航 的方法又大致分为两大类,分别是基于多路复用灵 敏度编码和低秩约束的方法.

## 3.2.2 基于多路复用灵敏度编码的相位 校正算法

Chen 等<sup>[64]</sup>提出的多路复用灵敏度编码技术 (multiplexed sensitivity-encoding, MUSE), 无需 导航回波即可实现相位校正. MUSE 算法的核心 在于:多次激发扩散成像采集时,每一次激发采集 的图像幅值相同,但是相位不同;通过并行成像的 方法求出每次采集的相位,就可以综合这些相位和 所有的数据进行相位校正,计算出扩散图像.在 MUSE 算法中,对于任意 k空间采集轨迹得到的 扩散图像可以被建模为

$$\boldsymbol{d} = \boldsymbol{V} \cdot \boldsymbol{R} \cdot \boldsymbol{G} \boldsymbol{F} \cdot \boldsymbol{S} \cdot \boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{m},\tag{1}$$

其中,向量 *d* 为采集的多通道扩散图像,向量 *m* 为目标重建的扩散加权图像的幅值,算子 *P* 为每次激发的不同相位,算子 *S* 为线圈敏感度编码信息,算子 *F* 为傅里叶变换,算子 *G* 为笛卡尔坐标系采集到所使用的 *k*空间轨迹,算子 *R* 为从采集到的 *k*空间数据格点化到笛卡尔坐标系,算子 *V* 为逆傅里叶变换.

在用 iEPI 序列采集多次激发扩散信号时, 非笛 卡尔坐标系 k 空间重建的算子 (G, R) 可以简化为 笛卡尔坐标系采集轨迹相关的算子, 进而将该 MUSE 模型简化为

$$\boldsymbol{d} = \boldsymbol{Q} \cdot \boldsymbol{S} \cdot \boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{m} = \boldsymbol{E} \cdot \boldsymbol{m},\tag{2}$$

其中, 算子 Q代表 iEPI 序列交错采集时引入的额 外的图像相位, 对于确定的序列与扫描参数, d, Q, S都是已知的 (S可以通过预扫描或者未施加扩散 梯度的扫描中获取). 用传统并行成像算法求出导 航相位 P, 就能解出未知的扩散图像 m. MUSE 算 法需要进行多次的 SENSE 求解. 第1次是对于每 一次激发单独求解 (2) 式, 使用传统 SENSE 算法 求出第 s 次激发复数图像 i<sub>s</sub>, 即对于 (2) 式进行求逆:

$$d_s = Q_s SPi_s = E_s i_s, \quad s = 1, 2, \cdots, N_{\text{shot}}, \qquad (3)$$

其中, N<sub>shot</sub> 为激发的次数. 传统的多次激发重建方 法是直接平均所求得的所有 i<sub>s</sub>. 与传统算法不同的 是, MUSE 利用传统 SENSE 求得 i<sub>s</sub> 之后, 将每一 幅图 i<sub>s</sub> 的相位提出, 得到计算的相位 p<sub>s</sub>, 将该相位 作为已知信息, 用方程去求解 (2) 式中的扩散图像 m. 此时求解的方程数目是 (3) 式中的 N<sub>shot</sub> 倍, 原来

由于降采造成的 g因子引起的噪声和伪影将被抑 制. 图 5 展示了 ss-EPI, 4, 8, 16 次激发 EPI 在颅 底的扩散成像,可见随着激发次数增多,图像的几 何变形变小 (如颞叶处). 除了受试者微观运动带来 的相位变化,其宏观运动(例如头动、心跳)还会带 来不同激发之间的像素不匹配,从而造成图像模 糊. 此外, 这类运动 (如头的旋转) 会改变扩散对比 度,进而造成扩散张量或者其他参数的错误估计. 针对不同激发之间的宏观运动,研究者们对 MUSE 技术进行了进一步的修正<sup>[65,66]</sup>. 例如, AMUSE (augmented MUSE)<sup>[65]</sup>将 SENSE 重建的每个激 发图像进行二维共配准,保证像素对齐.配准过程估 计出的旋转矩阵和平移向量被集成到 MUSE 信号 模型中. 该信号模型不仅包含了图像的运动, 还包 含了 b 矩阵和扩散张量的运动, 保证了扩散加权的 正确性. 实验表明, AMUSE 能够降低激发间宏观 运动带来的图像模糊并更加准确地估计扩散张量.

MUSE 的相位计算受到并行成像算法中通道 数目的限制,在 8 通道线圈中激发次数一般不超 过 4 次,否则可能会受到并行重建算法带来的噪声 放大效应以及残余混叠伪影的干扰.对此,研究者 们对 MUSE 技术进行改善,提出了自反馈 MUSE (self-feeding MUSE, SF-MUSE)<sup>[67]</sup>和凸集投影 M-USE(projection onto convex sets MUSE, POCSM-USE)<sup>[68]</sup>. SF-MUSE<sup>[67]</sup>将 MUSE 重建的幅值图和 初始 SENSE 导航求解的平滑相位图作为先验图 像,通过先验信息正则化 SENSE 提升图像质量. 接着再将正则化 SENSE 求得的相位图反馈至 MUSE 中,迭代求解,更加准确地估计相位和幅值. 结合 MUSE 和正则化 SENSE 的自反馈机制 (selffeeding mechanism)使得在更多的激发次数下也 能实现准确的相位估计.此外, SF-MUSE 重建框 架中还引入了回顾式损坏数据监测和数据丢弃机 制,进一步抑制脑脊液 (CSF) 涌动带来的剧烈相 位变化和信号缺失.实验表明,SF-MUSE 能够在 8 通道线圈的情况下稳健地重建出 8 次激发的图 像. Chu 等<sup>[68]</sup>将 MUSE 推广至不规律采样和非笛 卡尔采样的图像重建. 它将线圈灵敏度分布作为约 束,使用 POCS 逐步消除图像混叠. 对于不同激发 之间相位变化剧烈的情况,需要将 SENSE 求解的 相位图作为迭代的约束. 针对通道数不足或激发次 数较高时 SENSE 的病态问题,POCSMUSE 对重 建出的每个激发的相位图施加汉宁窗平滑约束. 集 成线圈灵敏度分布、激发间相位变化以及汉宁窗平 滑约束的 POCSMUSE 能用 3 个通道重建出 4 次 激发的 DWI 图像. POCS-ICE<sup>[40]</sup> 与 POCSMUSE 的原理类似,但图像更新机制略有不同.

#### 3.2.3 基于低秩约束的相位校正算法

另一类 iEPI 的重建算法是基于相位的低秩假 设. Hu 等<sup>[69]</sup> 假设运动引起的相位在空间维度上变 化缓慢. 将一个块中的 n 个像素作为单独的一列, 每一列来自不同的激发 ( $N_s$ ),从而形成维度为  $n \times N_s$ 空间-激发矩阵  $R_b$  { $m_{1,2,\cdots,N_s}$ }.该矩阵可 以分解为两个矩阵的乘积:

$$\boldsymbol{R}_{b} \{ \boldsymbol{m}_{1, \cdots, N_{s}} \} = \boldsymbol{I}\boldsymbol{\phi}$$

$$= \begin{bmatrix} I_{1} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & I_{r} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e^{\mathrm{i}\theta_{1,1}} & \cdots & e^{\mathrm{i}\theta_{1,N_{s}}} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ e^{\mathrm{i}\theta_{n,1}} & \cdots & e^{\mathrm{i}\theta_{n,N_{s}}} \end{bmatrix}, \quad (4)$$

其中, **I**的对角线元素为待求解的不带运动相位 的复数图像, φ包含每次激发下每个像素的运动 相位. 如果运动引起的相位 θ 在空间变化上缓慢, 那么φ应当是一个低秩矩阵. 由于 **I** 为满秩矩阵,



图 5 ss-EPI 和不同激发次数的 ms-EPI 的对比 Fig. 5. The comparison of ss-EPI and ms-EPI with different shot numbers.

空间-激发矩阵  $R_b \{m_{1,2,\dots,N_s}\}$ 也应当是一个低秩 矩阵.因此,将前向模型和空间-激发局部低秩约 束 (shot-locally low-rank, Shot-LLR) 结合起来重 建 DWI 图像.通过将秩约束替换为核范数约束, 使得优化问题转化为一个凸问题,我们能够简化计 算的复杂度:

$$\underset{m_{1,2,\cdots,N_{s}}}{\operatorname{argmin}} \sum_{i=1}^{N_{s}} \|D_{i}FSm_{i} - y_{i}\|_{2}^{2} + \lambda \sum_{b \in \Omega} \|R_{b}\{m_{1,2,\cdots,N_{s}}\}\|_{*}, \qquad (5)$$

其中,  $D_i$  为 k 空间降采样算子,  $m_i$  为待重建的第 i 次激发图像,  $y_i$  为采集的多通道 k 空间数据, F为傅里叶变换算子, S 是多通道灵敏度图,  $\lambda$  是正 则化参数,  $\Omega$  是不重叠平铺整个图像的块集合.

对于部分傅里叶采集的情况,可以通过旋转共 轭采集的 k空间数据生成虚拟共轭激发 (virtual conjugate shots, VCSs),并将他们作为额外的激 发次数集成到上述的求解问题中.此时,激发次数 变为原来的 2 倍.结果显示,Shot-LLR 在 8 次激 发的情况下重建出的图像相较于 POCS-MUSE 和 POCS-ICE 混叠伪影明显更小,但仍存在局部 的信号缺失.进一步地,将重建出来的各激发相位 和平均后的幅值图作为 POCS-ICE 迭代的初值, 加快了 POCS-ICE 的收敛速度,同时能够明显改 善 Shot-LLR 中信号缺失的问题.对于受呼吸和心 跳影响,运动更加剧烈的乳腺,Shot-LLR 重建出 的图像相较于 POCS-ICE 和 POCSMUSE 混叠伪 影更少,信噪比更高.

值得注意的是, Shot-LLR 方法是在图像域施 加低秩约束. 类似地, 在 k 空间施加低秩约束也能 校正运动引起的相位变化. 例如, Mani 等<sup>[70]</sup> 提出 了"使用结构化低秩矩阵完成的多次激发灵敏度 编码扩散数据恢复"技术 (multi-shot sensitivity encoded diffusion data recovery using structured low rank matrix completion, MUSSELS). 该技术 利用了不同激发之间的相消关系. 具体而言, 对于 某个扩散编码方向的第 p 次激发和第 q 次激发, 有这样的相消关系:  $m_p(x)\phi_q(x) - m_q(x)\phi_p(x) = 0$ , 其 中  $m_p(x) = \rho(x)\phi_p(x), m_q(x) = \rho(x)\phi_q(x), \rho(x)$ 代表要求解的复数 DWI 图像,  $\phi(x)$  代表叠加在它 上面的运动引起的相位. 将该相消关系转换到 k空 间域, 可以得到:  $M_p(k) * \Phi_q(k) - M_q(k) * \Phi_p(k) = 0$ . 由于 $\phi(x)$ 在图像域是平滑的,因此 $\Phi(k)$ 在k空间 域是 $r \times r$ 有限支撑的,k空间域的相消关系可以 使用块-汉克尔矩阵 (block-Hankel matrix) 写为:  $H(M_p) \cdot \Phi_q - H(M_q) \cdot \Phi_p = 0$ .其中,H(M)的 每一行为k空间中 $r \times r$ 滑动窗口内的值向量化,  $\Phi 为 \Phi(k)$ 展开后的向量.因此 $H(M) \cdot \Phi$ 为相消关 系中的卷积操作.将所有激发的块-汉克尔矩阵在 列方向串联起来,就能够得到块-汉克尔矩阵在 列方向串联起来,就能够得到块-汉克尔结构矩阵  $H_1(M) = [H(M_1)H(M_2) \cdots H(M_{N_{shot}})]$ .根据相 消原理, $H_1(M)$ 具有低秩性.因此能对 $H_1(M)$ 施加核范数低秩约束来迭代优化出 DWI 图像,而 无需显式地求解 $\Phi$ :

 $\operatorname{argmin}_{} \|DFSF^{-1}\boldsymbol{M} - \boldsymbol{y}\|_{2}^{2} + \lambda \|\boldsymbol{H}_{1}\left(\boldsymbol{M}\right)\|_{*}, \quad (6)$ 

其中, *M* 是待求解图像的 *k*空间, *y* 是采集的多通 道多次激发的 *k*空间数据, *F* 和 *F*<sup>-1</sup>分别是傅里 叶变换和逆傅里叶变换算子, *S* 是多通道灵敏度 图, *D* 是 *k*空间降采样算子, λ 是正则化参数. 将 各个激发的重建图像求平方和后, 就能得到最终 的 DWI 重建图.

在降采数据或信噪比低的数据中,为了改善重 建问题的条件数,还能够在 MUSSELS 的基础上 加上平滑正则.根据傅里叶变换关系,在 k 空间数 据乘以 –j2πk<sub>x</sub>和 –j2πk<sub>y</sub>相当于对图像域求偏微 分.接着,对求偏微分后的图像重新建立一个块-汉 克尔结构矩阵.同样,该块-汉克尔结构矩阵是低秩 的.对该矩阵进行低秩约束,就能够在解图像混叠 的同时融入平滑正则.

由于 MUSSELS 需要在每一次迭代中对巨大的块-汉克尔结构矩阵做奇异值分解,造成计算速 度较慢.对此,研究者们提出了迭代重加权最小二 乘 MUSSELS(iterative reweighted least squares formulation of MUSSELS, IRLS MUSSELS)<sup>[71]</sup>, 减小了奇异值分解矩阵的计算复杂度并加快了收 敛速度.和 Shot-LLR<sup>[69]</sup> 类似,针对部分傅里叶采 集,可以利用 k空间的共轭对称性质,将反转共轭 的 k空间数据的块-汉克尔矩阵串联在原来的结构 矩阵中,从而恢复没有采集的部分傅里叶数据.带 反转共轭的 IRLS MUSSELS 相较于带反转共轭 的 MUSSELS 计算速度提升了约 5 倍.

近年来,研究者们提出了一系列新颖的 iEPI 采集技术和相应的重建算法,这些重建算法都使用 到了低秩约束.例如,Liao 等<sup>[72]</sup>提出了 BUDA-EPI (multi-shot EPI with blip up- down acquisition) 来获取无几何变形的扩散图像.在 BUDA-EPI中, 第1个激发的 k空间轨迹朝  $k_y$  正向遍历,第2个 激发的 k空间朝  $k_y$  负向遍历.使用 SENSE 分别对 两次激发的图像解混叠,得到两幅几何变形方向不 同的图像.基于 FSL 软件中的 TOPUP 方法<sup>[73,74]</sup>, 使用这两幅图片求得场图 (field map).将该场图 引入带结构低秩约束的联合重建:

$$\underset{\boldsymbol{m}}{\operatorname{argmin}} \sum_{i=1}^{N_{s}} \|FD_{i}E_{i}Sm_{i} - y_{i}\|_{2}^{2} + \lambda \|H_{1}(Fm)\|_{*}, (7)$$

其中, m<sub>i</sub> 是待求解的无变形图像, y<sub>i</sub> 是采集的多 通道 k空间数据, F是傅里叶变换算子, S是多通 道灵敏度图, D<sub>i</sub> 是 k空间降采样算子, E<sub>i</sub> 是估计 的偏共振信息, λ是正则化参数.在这个前向模型 中,无形变的图像在 x-k<sub>y</sub> 混合空间根据场图的相 位调制施加形变<sup>[75]</sup>.该算法的精妙之处在于,首先 分别重建向上/向下跳变 (blip up/down) 的图像 用于求解场图, 然后将该场图集成至模型中联合求 解向上/向下跳变的图像, 同时使用向上/向下跳变 两次激发间相位的低秩性约束, 重建出最终的 DWI 图像.该方法相较于 SENSE 提高了重建的 条件数, 重建图像的信噪比更高.将该技术和 gSlider<sup>[76]</sup>结合起来,该团队实现了 860 μm 各向同 性、无变形的 DWI 成像.对于更高分辨率图像的

采集,偏共振在频率编码方向的相位积累会变多, 从而减小了两次激发的互补性,进而影响重建的条 件. 针对该问题, 使用动态 Bo 匀场减小偏共振, 能 够将 DWI 的分辨率推向 600 μm 各向同性. 介观 尺度分辨率 (如 500 µm) 采集回波链长度较长,引 入图像模糊的问题, Liao 等<sup>[77]</sup>结合了 circular-EPI 轨迹和 BUDA-EPI 进行改善. 将 BUDA-circular-EPI 与 gSlider 集成在一起,结合 S-LORAKS<sup>[78]</sup> 建 立低秩约束重建图像,能够获得高保真度、高信噪 比、500 µm 各向同性分辨率的 DWI 数据. 低秩约 束的方法还应用到了水脂分离中. Dong 等<sup>[79,80]</sup> 开 发了化学位移编码的 ms-EPI成像技术, 对水图和 脂肪图分别施加低秩约束,能够同时实现可靠的水 脂分离和激发间相位校正. 近年来, 研究者们还提 出了一系列基于人工智能的 ms-EPI DWI 重建算 法,相较于传统算法,可以实现更大降采倍数[81]、 更高保真度[82] 和更快的重建速度[83].

## 3.3 无变形无模糊的 EPI

#### 3.3.1 PSF-EPI

PSF-EPI 最早由 Robson 等<sup>[23]</sup> 提出. 相较于 传统的 EPI 采集, PSF-EPI 引入了一个额外的相 位编码 (也称作 PSF 编码,  $k_s$ ). 如图 6(a) 所示, 在每个 EPI 回波链之前沿相位编码方向施加一个





Fig. 6. The pulse sequence diagram and data sampling pattern of tilted CAIPI PSF-EPI.

随不同激发改变幅值的梯度,即可得到不同的 PSF 编码. 经过多次激发后,每一层图像能够得到 由频率编码  $(k_x)$ 、相位编码  $(k_y)$ 和 PSF 编码组 成的三维 k空间. 其中,  $k_s$ 的范围和步长与  $k_y$ 相 同. 对于每一个特定的  $k_y$ ,由  $k_x$ 和  $k_s$ 组成的二维 k空间数据中,每个回波都具有相同的场不均匀性 相位累积和 T<sub>2</sub>/T<sub>2</sub> 衰减效应 <sup>[84-87]</sup>,因此由该二维 k空间数据得到的图像完全无变形及模糊伪影.将 所有  $k_y$ 位置得到的图像组合起来,能够得到高信 噪比、且物理意义上无形变无模糊的图像. 然而, 由于额外的 PSF 编码梯度, PSF-EPI 的采集效率 较低,因此最初只作为校正扫描来对后续的 EPI 扫描进行回顾式变形校正 <sup>[88]</sup>.

使用小 FOV<sup>[89-91]</sup> 和并行成像<sup>[9,10]</sup> 技术,能够 实现 5—8 倍加速,但仍然不足以应用于临床<sup>[24]</sup>. Ho 等<sup>[92]</sup> 在高性能梯度上对 PSF-EPI 进行优化,进 一步降低了扫描时间.为了进一步加速,变形混叠 控制技术 (tilted controlled aliasing in volumetric parallel imaging, tilted CAIPI)<sup>[25]</sup> 在相位编码方 向 ( $R_{\rm PE}$ )和 PSF 编码方向 ( $R_{\rm S}$ )同时高倍降采.相 位编码方向降采降低了需要使用 PSF 编码的几何 变形和模糊水平,反过来实现了更快的 PSF 加速, 因此需要的 EPI 激发次数更少,采集时间更短. Tilted CAIPI 通过优化降采和重建充分利用相位 和 PSF 编码信号的固有相关性. $k_y$ - $k_s$ 平面 –45° 对角线上数据点的有效 $G_y$ 梯度编码相同, $B_0$ 引起 的相位积累和 T<sup>\*</sup>2 衰减较小,可以通过一个在倾斜的在

多通道 kx-ks 平面的紧凑核有效地捕捉这些效应, 通过 GRAPPA 式的插值方法恢复出未采样的数据 点. 图 7(b) 中红色框代表一个 PSF-PE GRAPPA 重建的变形核 (tilted kernel). 为了充分利用线圈 灵敏度编码,还使用了 2D CAIPINHA 的变形版 本优化降采模式 (图 6(b) 右),称作 tilted CAIPI. 为了训练 PSF-PE GRAPPA 的变形核权重, 需要 额外采集一个校准 (calibration) 数据. 这个数据需 要全采或通过 PE-GRAPPA 恢复到全采, 并且需 要覆盖尽量大的 k 空间从而更加准确地估计核权 重. 使用自导航的方法, 可以校正激发间的相位 变化. 具体而言, 每一个 PSF 编码激发都包含了一 部分二维低频信号  $(k_u + k_s = 0)$ , 可以通过 PE-GRAPPA 估计每次激发的相位,将该相位加到校 准数据中作为额外信息训练 PSF-PE GRAPPA 核. 对所有缺失点完成插值后, 每次激发的运动相 位直接通过之前估计的相位图被移除.结合部分傅 里叶技术,该团队实现了 20 余倍加速,所需要的 激发次数降低至 6-8 次, 使得 PSF-EPI 可以运用 于临床 DTI 研究. 图 7 展示了 iEPI, PSF-EPI 和 快速自旋回波 (TSE) 成像在颅底的 DWI 成像. 观 察到 PSF-EPI 能够消除几何变形, 而 iEPI 还有残 余变形 (眼球、颞叶). 利用 PSF-EPI 的多个回波移 位图像, Hu 等<sup>[93]</sup> 实现了一套可靠的水脂分离技 术. 此外, Li 等<sup>[94]</sup> 基于 PSF-EPI 实现了颈脊髓的 水脂分离和高保真度 DTI 成像. 将 PSF-EPI 图像 作为参考, Hu 等<sup>[95]</sup>还开发了基于深度学习的ss-EPI 变形校正技术.



图 7 iEPI, PSF-EPI和TSE在颅底成像的对比 Fig. 7. The comparison of iEPI, PSF-EPI, and turbo spin-echo imaging in skull base.

## 3.3.2 EPTI

EPTI 基于 ku-t 空间的采样策略<sup>[27]</sup>. 相位编码 极性反转的 ss-EPI, 多对比度 EPI, 平面回波谱成 像 EPSI 以及 PSF-EPI 在  $k_u$ -t 空间中的轨迹不同, 对应各自的图像变形、模糊、对比度、采集效率也 均不相同. EPTI 从平面回波谱成像 EPSI 发展出 来,其关键假设是能对k<sub>n</sub>-t空间高倍降采,并利用 时间维度和相位编码维度的相关性恢复丢失的 数据点. 基于此假设, EPTI采用时-空混叠控制 (spatio-temporal CAIPI) 的采样轨迹, 通过多次激 发高效地覆盖ku-t空间,实现了快速、无变形、无 模糊的多对比度成像. 最初版本的 EPTI 采用 Bo 引导 ( $B_0$ -informed) 的重建方法. 其假设与 PSF-EPI中的类似,每一条 k<sub>u</sub>-t线 (每次激发)相邻 数据点的差异是 B<sub>0</sub> 不均匀性引起的相位以及 T\* 衰减. 该相位变化和 T; 衰减在相邻数据点之间是 微小的,因此可以将沿着时间维度的相位积累和 T<sub>2</sub> 衰减作为编码信息,通过 GRAPPA 式的紧凑 核插值出未采样的点. 完成 ku-t 空间重建后, 沿着 相位编码和频率编码维度做傅里叶逆变换,得到具 有不同 T<sub>2</sub>/T; 对比度的图像序列. 将 EPTI 采集集 成到梯度回波自旋回波 (GESE) 序列中, 能够得 到 T<sub>2</sub>, T<sub>5</sub>, 质子密度 (PD), B<sub>0</sub> 和定量磁化率等定 量图谱. 若集成到梯度回波 (GE) 序列中, 则能够 降低 TR, 实现快速的多对比度动态成像, 如动态 T;成像、多回波 BOLD fMRI 和功能定量磁化率 成像等.

基于最初版本的 EPTI 及其重建框架, 研究者 们进行了一系列进一步的技术开发. Fair 等<sup>[96]</sup> 针 对剧烈宏观运动, 开发了带动态编码的 PROPE-LLER EPTI(PEPTIDE), 提升了 EPTI 对运动的 鲁棒性, 并证明了 EPTI 实现扩散-弛豫成像 (diffusion-relaxometry imaging) 的可行性<sup>[97]</sup>. Dong 等<sup>[28]</sup> 针对 EPTI 开发了子空间重建算法, 该算法使用低 秩的子空间对时域信号演化进行建模, 显著减少了 重建的未知数, 提升了 EPTI 重建的准确性. 基于 此, 该团队还提出了变密度采样的时变 CAIPI 技 术, 将 EPTI 扩展到了 3D, 实现了 72 倍的降采样. Wang 等<sup>[98]</sup> 使用 EPTI 子空间重建在 7 T 实现 了纯 T<sub>2</sub> 加权的 SE-BOLD-fMRI. 基于 3D EPTI, vFA-EPTI<sup>[99]</sup> 能够快速采集全脑高分辨率的多回 波多翻转角的梯度回波数据, 为髓鞘水成像的多隔 室分析提供了丰富信息. 进一步地, Wang 等<sup>[100]</sup> 实现了1min全脑1mm各向同性的多参数定量 成像 (T<sub>2</sub>, T<sub>2</sub>, T<sup>\*</sup><sub>2</sub>, PD, B<sub>1</sub>+). Dai 等<sup>[29]</sup> 提出了基 于自导航笛卡尔 EPTI(scEPTI) 的扩散成像采集 方案,分析了 EPTI 扩散信号中不同的相位组成, 提出了一种方法合成全部相位匹配的导航器用于 激发间的相位校正,还利用时域维度幅值和相位的 相关性来提升重建. Dong 等<sup>[30]</sup> 开发的 ACE-EPTI 针对扩散成像对 EPTI 序列采集进行了优化. 第1 点是将每次激发的回波链开始时间和自旋回波时 间对齐,从而最大程度减小 TE 并使得回波链长度 的设计更加灵活. 第2点在于优化了 k<sub>y</sub>-t 编码的 轨迹:沿着时间维度进行相位编码互补的采集来控 制混叠,在 k 空间中心和早 TE 时更密集地采样从 而提高信噪比和重建的准确性,减小相邻时间点的 ku变化来限制梯度 blip 的大小从而减小回波间隔 和涡流,每次激发采集的低频信号用于自导航的激 发间相位校正. ACE-EPTI采集数据可以用子空 间的方法重建:

$$\operatorname{argmin} \|U_{\rm sh}FSP_{\rm sh}\phi \boldsymbol{c} - y_{\rm sh}\|_{2}^{2} + \lambda R\left(\boldsymbol{c}\right), \qquad (8)$$

其中, c是子空间基 $\phi$ 的系数图, S是线圈灵敏度 图, F是傅里叶变换算子, Ush 是第 sh 次激发的 kt空间降采样算子,  $y_{sh}$ 是第 sh 次采集的数据. R(c)是施加在c上的局部低秩约束,利用空间上的低秩 性提高重建的准确性和信噪比. Psh 是第 sh 次激发 沿着时间维度的相位演化算子,包括背景相位、 Bo不均匀性引起的相位以及运动引起的相位. Psh 的建模非常重要. 受涡流和梯度延迟会引起奇数和 偶数回波之间的相位差. 通过满采的 ku-t 空间数 据能够提取该相位差并将其在 Psh 中作为背景相位 予以校正. 接着使用子空间方法分别重建每次激发 采集的低频信号,将自旋回波时刻(第1个回 波)的相位作为运动引起的相位,将其加入 Psh 中. 由于场漂或涡流, B<sub>0</sub>图在不同的图像之间会不一 样.因此需要对其进行更新.首先使用上一个图像 的 B<sub>0</sub> 图进行初始重建, 估计出 B<sub>0</sub> 在时域上的改 变. 然后用更新的 B<sub>0</sub> 图进行最后的重建. 基于以 上方法,该团队实现了3次激发的、自导航相位校 正的、无变形无模糊的、亚毫米级平面内分辨率的 扩散-弛豫成像. 进一步地, 该团队开发了 Romer-EPTI(rotating-view motion-robust super-resolution EPTI)<sup>[31]</sup>.该技术首先通过厚层采集减小 TR 和噪声,然后绕着 PE 轴旋转选层-读出平面 来编码和恢复高各向同性分辨率(旋转方向数 目 $\geq \frac{\pi}{2} \cdot \frac{采集层厚}{目标层厚}$ ).这样的采集方式不仅对运动 鲁棒,还提升了信噪比效率.通过超分辨率重建算 法,则能够从低分辨率图像中重建出高分辨率图 像.对于宏观运动,将不同空间方向的低分辨率图 像进行配准,提取变换矩阵,集成在超分辨率重建 的前向模型中.每一个低分辨率图像都由 EPTI 读 出采集,并利用 ACE-EPTI<sup>[30]</sup>中的方法重建图像. 利用该技术,该团队在 3 T 和 7 T 上实现了 500 µm 和 485 µm 各向同性的介观尺度扩散磁共振成像, 将人类在体 DWI 成像的分辨率推到前所未有的高 度,观察到了海马分层皮质折叠以及横跨内囊的灰 质桥等精细结构.

#### 3.4 与 SMS 技术相结合的 ms-EPI DWI

前文所提到的所有多次激发平面回波 DWI 技术都能够和 SMS 结合起来, 从而有效地减小  $T_{\rm B}$ 和扫描时间,提高信噪比效率. Chang 等<sup>[101]</sup> 将 MUSE 技术扩展至多层同时激发. 首先使用 SENSE 算法从每一次激发中重建出无层内和层间 混叠伪影的图像,然后从中提取不同层、不同激发的 运动相位,再将该相位带回到信号模型中重建所有 的层和不同激发的图像. Frost 等<sup>[102]</sup>将基于 blipped-CAIPI的 SMS 技术<sup>[46]</sup>和读出分段 EPI 结合起来, 首先使用 slice-GRAPPA<sup>[46]</sup> 分开不同的层, 然后利 用导航回波消除激发间的相位差,在3T和7T 上实现了 DWI 成像的加速. Dai 等<sup>[103]</sup> 结合 blipped-CAIPI SMS 技术,带导航的 iEPI 以及 3D k空间理论<sup>[104]</sup>,实现了一套加速的高分辨率 DWI 成像技术. 对于带 blipped-CAIPI 的 SMS 采 集,额外施加的梯度 blip 可以视作选层方向的相 位编码梯度.因此, blipped-CAPI SMS 实际上是 生成了一个降采的 3D k空间,因此可以通过 2D GRAPPA<sup>[105]</sup> 等算法恢复丢失的数据. 相位校正使 用 3D 导航回波, 其采集也使用 blipped-CAIPI SMS. DWI 的重建过程主要分为两步,首先利用从 满采的 bo 数据中拟合的 GRAPPA 核恢复 3D 导 航器的数据. 然后将成像数据的不同次激发分为不 同的 k 空间,利用 3D 导航器的数据训练权重,插 值恢复出全采的 3D k 空间数据, 以此同时解层混 叠和校正激发间相位差. Herbst 等<sup>[106]</sup> 开发了 SMS MUSE 技术, 同样将 blipped-CAIPI iEPI 采 集到的数据视为 3D k空间,首先使用 3D SENSE恢复满采的 3D k空间,并提取各激发的相 位.和 MUSE 一样,将该相位加至信号前向模型 中,利用 3D SENSE 联合求解所有激发的图像. Dong 等<sup>[107]</sup>开发了基于模型的SMS iEPI DWI 重 建算法,将每次激发采集的数据视为高倍降采的 3D k空间, 通过联合重建所有扩散方向的 3D k空 间,直接估计出扩散张量. Mani等<sup>[108]</sup>将 blipped-CAIPI SMS以及 MUSSELS结合起来 (SMS-MUSSELS). SMS-MUSSELS 重建算法在前向模 型中加入了不同层的 blipped-CAIPI相位调制和及 其信号加和,并同时对不同层施加块汉克尔矩阵的 低秩约束,能够一步实现解层间混叠和每一次激发 数据的恢复. Dai 等<sup>[109]</sup>还开发了 JULEP 算法, 将 MUSE 和 MUSSELS 结合起来,能够明显减小 同时激发层数较大时, MUSE 和 MUSSELS 出现 的伪影.

## 4 ss-spiral DWI

使用单次激发技术采集扩散磁共振图像有种种优点,比如采集效率高、对受试者的运动不敏感等,因此使用 ss-spiral 采集 DWI 图像也是目前的主流方法,即使还没有应用到临床上.在下文中将介绍几种基于 ss-spiral DWI 成像技术,并介绍几种相应的重建方法.

#### 4.1 2D ss-spiral DWI

#### 4.1.1 2D ss-spiral DWI 采集方法

最常见的 spiral DWI 成像为单次激发的采集, 使用一个简单的 ss-spiral 序列进行信号采集,如 图 8 所示,序列中包含了扩散准备和螺旋读出部 分,和 ss-EPI DWI 非常接近.如前所述,螺旋成像 对梯度系统不完美及 B<sub>0</sub>场的偏共振效应非常敏 感,根据理论推导,螺旋成像的一次读出越长,B<sub>0</sub> 场不均匀性对其影响就越大,所以一般认为,螺旋 成像的一次读出不能过长 (≤40 ms),这限制了螺 旋成像可实现的空间分辨率.为了在短读出的情况 下提高空间分辨率,一般可将 ss-spiral 采集技术与 并行成像技术相结合,即对 k 空间进行降采样,并 使用多通道的线圈敏感度信息来恢复最终的图像.



Fig. 8. The sequence diagram of ss-spiral DWI.

近年来,也有许多团队使用磁场探针对成像过 程进行动态监测,从而在采集时可以提升螺旋成像 的读出长度[35,106,110-112]. 磁场探针是一种近年来出 现的硬件设备,其可以动态地监测主磁场、梯度场 以及更高阶的场的信息,从而让我们能够获得准确 的螺旋轨迹信息. 2017年, Wilm 等<sup>[33]</sup> 在磁场探针 的辅助下,通过4倍的层内加速方式在常规梯度系 统实现 1.3 mm²的扩散成像, 螺旋采集的回波时 间 TE 为 34 ms, 明显短于相同成像参数下 EPI 采 集的 TE; 之后, Wilm 等<sup>[35]</sup> 在 3.0T 磁共振平台上 采用超强梯度系统,通过3倍的层内加速,使用 40.5 ms长的螺旋采样轨迹实现了 0.68 mm<sup>2</sup> 的亚 毫米级高分辨率扩散成像, TE 缩短至 19 ms. 可以 看到, ss-spiral采集的 TE 可以缩短, 在加入了磁 场探针的辅助后,读出也可以拉长,这些都有助于 实现高分辨率、高信噪比的 DWI 成像. 因此磁场 探针对于螺旋成像有着非常大的帮助.

#### 4.1.2 2D ss-spiral DWI 重建方法

在重建方面,对于一般的螺旋采集数据,最基础的重建方法为非均匀快速傅里叶变换 (nonuniform fast Fourier transform, NUFFT)<sup>[113]</sup>,这一 步可以将非笛卡尔采集的 k 空间数据变换到图像 域.一般而言, NUFFT 的实现过程包括 3 个步骤, 密度补偿、数据网格化以及傅里叶变换.螺旋读 出在 k 空间不同位置的采样密度是不同的,一般在 中心附近会采集更多数据,所以需要给不同的数据 点加上不同的权重,即使用一些函数对每个采样数 据进行密度补偿.密度补偿函数有多种类型<sup>[114,115]</sup>. 第 2 步网格化就是将做完密度补偿的 k 空间数据 插值到笛卡尔网格上.完成插值后,最后使用常规 的快速傅里叶变换 (fast Fourier transform, FFT) 就可完成 NUFFT 的全过程. NUFFT 相对于 FFT 来说,最大的问题是误差高、速度慢,有许多工作 致力于减小 NUFFT 的误差同时提升速度<sup>[116]</sup>.

对于没有降采样的 ss-spiral 数据来说,直接使用 NUFFT 就可以获得重建后的图像. 但如前所述, ss-spiral 的读出时间不能太长,往往需要降采样来缩短螺旋读出长度,并通过并行成像的方法来实现图像重建. 螺旋采集的并行成像技术主要可以分为两类: 基于图像域的 CG-SENSE 算法<sup>[36]</sup> 以及基于 *k*空间的非笛卡尔坐标的 GRAPPA<sup>[37]</sup>和SPIRiT<sup>[117]</sup>等算法.

首先介绍最经典也最为常用的基于图像域的 CG-SENSE 算法. CG-SENSE 方法的基本观点是 将图像重建转为一个优化问题. 具体而言, 磁共振 的图像采集可以表示为如下模型:

$$\boldsymbol{m} = \boldsymbol{E}\boldsymbol{v},\tag{9}$$

其中, **E**代表了图像采集编码矩阵, **m**表示向量化 的采集获得 k空间数据, v表示原始图像. 重建的 过程就是已知**m**和**E**, 求v. 那么这显然就是一个 凸优化问题. 具体而言, 矩阵**E**也可以具体表示为

$$\boldsymbol{E}_{(\gamma,\kappa),\rho} = \mathrm{e}^{\mathrm{j}k_{\kappa}r_{\rho}}s_{\gamma}\left(\boldsymbol{r}_{\rho}\right),\tag{10}$$

其中,  $r_{\rho}$ 表示第 $\rho$ 个像素的坐标,  $k_{\kappa}$ 表示 k空间中 的第 $\kappa$ 个数据点的坐标,  $s_{\gamma}$ 表示第 $\gamma$ 个通道的灵敏 度图. 如此定义 E之后, 就可以定义 m 为一个 $n_C n_K$ 维度的向量, 其中 $n_C$  是接收通道数,  $n_K$  是 k空间 数据点数. v则可表示为一个  $N^2$ 维度的向量, 其 中 N 为图像矩阵的维度. 完成这些定义之后, 就可 以使用共轭梯度 (conjugate gradient, CG) 算法<sup>[118]</sup> 来优化 (9) 式得到重建结果. 这就是所谓的 CG-SENSE 算法.

CG-SENSE 算法的优点是其将图像重建建模 为了一个优化问题,问题描述简洁而直观,同时其 对 k空间的采样轨迹没有要求,适用于螺旋成像这 种非笛卡尔采集的数据.但从 E的表达式中也不 难发现,CG-SENSE 的效果会严重依赖于灵敏度 图的质量.如果灵敏度图的质量不高或存在误差, 那么最终的重建结果质量也就会随之下降.另外, 这是一个无约束的优化问题,会存在陷入局部极值 点之类的问题.最后,有研究表明 CG-SENSE 会 存在一些数值不稳定的问题<sup>[119]</sup>.

针对上述问题,也有一些 CG-SENSE 的改进 算法被提出.如为了解决 CG-SENSE 数值不稳定 的问题, Samsonov 等<sup>[120]</sup>提出了基于 POCS 的迭代 SENSE 算法 POCSENSE, 该方法能有效地提升 SENSE 重建的数值稳定性, 但同样也增加了重建 的用时. 近年来, Wilm 等<sup>[33]</sup>就提出了扩展编码模 型 (expanded encoding model), 该方法将 *B*<sub>0</sub>场信 息、梯度信息以及 *k*空间编码信息共同加入 (9) 式 的 *E*矩阵中, 再进行 CG 迭代重建. 这样做的好处 是可以将磁场探针获得的实时信息加入重建之中, 提升重建质量. 但如果没有磁场探针作为辅助, 该 方法可能与传统的 CG 方法也没有太大区别.

第 2 类主要的方法基于 k空间的方法.这一类 方法通过校准数据来计算 k空间的插值核,然后用 该核插值获得 k空间缺失的数据,完成重建.最经 典的 k空间插值方法为 GRAPPA,但该方法依赖 于笛卡尔采集的 k空间,无法直接用于螺旋成像. Heidemann 等<sup>[37]</sup>因而提出了一种可用于螺旋 成像的 GRAPPA 方法.该方法首先将螺旋的采集 点插值到若干条等间隔的 k空间放射线上,然后由 于这些放射线之间的角度是一致的,那么就可以用 类似传统 GRAPPA 的方法进行插值以及最后的 重建.该方法的重建性能不错,但是过程由于涉及 插值过程,可能比较繁琐,并没有被广泛采用.

另一种常用于螺旋成像的 k 空间方法是 SPIRiT. SPIRiT 会寻找一个 k 空间的插值内核 G 使得

$$Gx = x. \tag{11}$$

然后就可以将重建过程写为如下优化问题:

$$\operatorname{argmin} \|\boldsymbol{D}x - y\|^2 + \lambda \| \left(\boldsymbol{G} - \boldsymbol{I}\right) x \|^2, \qquad (12)$$

其中x是恢复后的k空间全采样笛卡尔数据, y是 采集得到的螺旋k空间数据, D表示k空间降采 样与插值矩阵, 可以将笛卡尔采集的数据点降采样 并插值到螺旋轨迹上,  $\lambda$ 是拉格朗日松弛系数. 通 过求解上述的优化问题, 就可以得到恢复后的k空 间数据, 再做一次傅里叶变换就可以得到图像. SPIRiT 方法在高倍降采样的情况下有比 CG-SENSE 更好的效果, 但是其计算量较大, 重建速度 较慢. 使用通道压缩方法<sup>[121]</sup>可以提升 SPIRiT 方 法的速度.

在上述两种方法的基础上,压缩感知 (compressed sensing, CS)方法<sup>[34,122]</sup>在近年来也常被运用以提升重建质量.如 Varela-Mattatall 等<sup>[34]</sup>就 在扩展编码模型的基础上加入了 CS 约束,实现了 高降采倍数、高信噪比的 spiral DWI 成像. CS 约 束也可以和 SPIRiT 方法结合,即 L1-SPIRiT<sup>[123]</sup> 方法,该方法相比于 SPIRiT,也有一些性能上的 提升.

综上所述, 基于 ss-spiral 的 DWI 重建方法 有两大类: 第1类为 CG-SENSE 以及由其衍生的 expanded encoding model 等基于图像域的方法; 第2类为 GRAPPA 与 SPIRiT 等基于 *k*空间插值 的方法. CS 方法也常被加入上述两类方法中用以 提升重建质量.

在使用了上述的采集和重建方法之后,我们就可以获得一些不错的 DWI 图像. 图 9 展示了使用 ss-spiral 采集得到的大脑 DWI 图像,图像的分辨 率为 0.77 mm×0.77 mm×4 mm,加速倍数为 6, 使用了 SPIRiT 进行重建,并使用了 NORDIC<sup>[124]</sup> 降噪.图像的平均次数为 18.

### 4.2 与 SMS 技术结合的 2D ss-spiral DWI

除了常规的 2D 采集, 近年来也有工作尝试将 SMS 技术与 ss-spiral 采集相结合, 实现多层同时 激发的 2D spiral DWI 成像.比如 Herbst 等<sup>[106]</sup> 使用多层同时激发的 RF 脉冲进行激发,并在螺旋 读出中添加 z方向的正弦波梯度实现 CAIPI.他们 将该方法命名为 wave-spiral 采集,并采集了分辨 率为 1.5 mm 等体素的扩散图像.在 2023 年, Engel 等<sup>[125]</sup>也采用了类似的方法进行 DWI 图像采集, 他们在螺旋读出过程中加入了 z方向的、变化的 blip 梯度, 实现了一种名为 T-Hex spiral 的采集手 段.他们证明了 T-Hex spiral 能提供比传统 EPI 采集更高的信噪比以及采集效率.

在重建方面,这些方法一般都会使用 CG-SENSE 进行重建. 这是因为 z方向的梯度会让螺 旋采集到的点散布在一个三维 k空间中,因此,基 于 k空间的方法比如 SPIRiT 就需要使用三维的 kernel 来进行重建,这会极大地提升 SPIRiT 算法 的计算量. 而 CG-SENSE 算法可以轻易地将 SMS 采集信息加入到正向编码的过程中,之后的 求解逆问题过程也不会过分复杂.

此外,由于这些方法都在螺旋读出的同时加入 了 z方向的梯度来实现 CAIPI,所以就相当于引入 了一个额外的梯度,进一步增加了螺旋轨迹出现误 差的概率.为了解决这个轨迹误差,研究者们往往 需要使用 GIRF<sup>[126]</sup>或者磁场探测等方法来实现轨 迹的矫正.



图 9 高倍降采的 ss-spiral 采集的亚毫米级高分辨率扩散成像结果, 层内分辨率为 0.77 mm ×0.77 mm, 从上至下分别显示了 6 个具有代表性层面的 b = 0 图像、b = 1000 s/mm<sup>2</sup> 的 DWI 图像、平均 DWI 和彩色 FA 图, 放大显示了小脑、脑桥、放射冠和颞 叶等部位的精细结构

Fig. 9. Results of submillimeter high-resolution diffusion imaging obtained from a ss-spiral acquisition with a high under-sampling rate. The in-plane resolution is 0.77 mm×0.77 mm, from top to bottom, the figure displays b=0 images, DWI images with  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ , mean DWI, and color FA maps for six representative slices. Enlarged views highlight fine structures in the cerebellum, pons, corona radiata, and temporal lobe.

## 5 ms-spiral DWI

多次激发扩散成像技术的基本原理是将整个 k空间分成多个部分,在每次激发后仅对 k空间的 一部分数据进行采集,经过多次激发后完成整个 k空间的数据采集.这种技术和降采样的 ss-spiral 成像一样,都可以降低螺旋成像的读出长度以减 少 B<sub>0</sub>场不均匀和梯度场不完美对图像的影响;同 时它又可以做到对 k空间进行全采样,不会因为降 采样影响图像的信噪比.综上所述,这是一种具有 许多优点的技术.下面就具体介绍几种 msspiral 成像的采集和重建方法.

## 5.1 2D ms-spiral DWI

与 ms-EPI DWI 相同, 2D ms-spiral DWI 成 像的最关键问题是每次激发之间的相位变化问题. 对于单次激发扩散成像来说,由于我们最终需要的 图像是幅值图像,所以运动造成的相位也不会对成 像造成影响.但是在多次激发成像中,每次激发采 集的数据都有不同的相位,即各次激发之间存在相 位变化.如果将这些带有相位变化的数据直接拼合 到一起,最终的图像中就会出现明显的混叠伪影. 因此,处理相位变化就是多次激发成像必须面对的 问题.如图 10 所示,对于 ms-spiral 数据,如果在 采集中没有扩散梯度,每个激发之间就几乎不会出 现相位差别,而假如使用了扩散梯度,每个激发的 相位均会存在明显差异.此时如果将几个激发直接 合并,其结果会出现明显的错误.

处理相位变化的方法就是获得导航数据来辅助最后的重建,该导航数据会包含每次激发获得的相位信息,我们可以用这个相位信息来对各次激发的相位进行矫正,再将矫正后的 k 空间数据进行拼合并做一次反傅里叶变换,就可以得到最终的重建 DWI 图像.根据导航数据获得的方式不同,可以将 ms-spiral DWI 成像方法分为 3 类:带导航回波的成像、自导航的成像和计算导航成像.接下来分别介绍每一种方法的采集与重建方法.



图 10 ms-spiral DWI 相位误差示意图. 施加扩散梯度会引起各次激发的相位不一致, 直接重建得到的图像会存在严重的混叠 伪影

Fig. 10. Schematic diagram of phase errors in ms-spiral DWI, applying diffusion gradients induces phase variations between shots, leading to severe aliasing artifacts in images reconstructed directly.

#### 5.1.1 带导航回波的成像

这种方法在 EPI 成像中较为常见. 一般的做法是在 EPI 采集完成后再施加一个 180°的 RF 脉冲,再采集一段导航数据. 而在螺旋成像中, 该方法并不常用, 几乎没有工作将该方法用于 spiral DWI 成像中, 因此不做过多介绍.

#### 5.1.2 自导航的成像

这种方法需要特殊设计螺旋轨迹,即让螺旋采 集在 k空间中心附近做到满采,这样就可以用这个 满采的 k空间中心作为导航数据.常见的这种螺旋 轨迹有两类,第 1 类为 Kim 等<sup>[127]</sup>提出的变密度螺 旋采样轨迹 (variable density spiral, VDS). VDS 轨迹在 k空间中心的密度最高,离中心距离越远, 采集的密度也越低.第 2 类轨迹为 Lin 等<sup>[128]</sup>提出 的双密度螺旋采样轨迹 (dual-density spiral, DDS). DDS 采样轨迹在 k空间中心满采,在中心以外的 地方密度降低. VDS 和 DDS 轨迹都可以有效地让 我们获得导航数据. 但这样的轨迹一般会比普通的 均匀采样密度的螺旋轨迹 (uniform density spiral, UDS) 更长, 更容易受到 *B*<sub>0</sub> 场不均匀性的影响. 在 相同的读出长度之下, 使用这些轨迹就会需要更多 次的激发来填满 *k* 空间. VDS, DDS, 以及 UDS 的 示意图如图 11 所示.

如果使用 VDS 或者 DDS 进行采集,这些数据的 k空间中心相当于是全采样的,因此我们可以首先拿出 k空间中心的数据进行单独重建,从而获得对应激发的相位信息.在随后的重建中,最简单的重建方法如下:首先将该次激发的 k 空间数据通过 NUFFT 变换到图像域,接着在图像域移除对应的相位,接着将图像变换回 k空间.按照上述做法处理完每一次激发的数据后,就可以将这些数据在 k 空间直接拼合,然后做一个简单的 NUFFT 就可以得到最终的重建图像.除了这种简单的重建



图 11 VDS, DDS, UDS 轨迹的示意图, VDS 的采样密度随螺旋半径增大而减小, DDS 在 k 空间中心很高的采样密度, 在中心周围密度较低, UDS 在整个 k 空间的采样密度保持一致

Fig. 11. Schematic diagrams of VDS, DDS, and UDS trajectories, the sampling density of VDS decreases as the spiral radius increases, while DDS exhibits a very high sampling density at the center of k-space with lower density in the surrounding areas, UDS maintains a consistent sampling density throughout the entire k-space.

方法,我们还可以这些相位信息加到 CG-SENSE 的前向模型中,使用 CG-SENSE 对图像进行重建.

#### 5.1.3 计算导航成像

这一类方法使用普通的多次激发 UDS 轨迹填 满 k 空间,并通过并行成像方法还原每次激发的图 像,并从中提取相位信息作为导航数据.这类方法 的难点在于需要使用相对复杂的重建算法来解决 各次激发之间相位不一致的问题.与前两种相位校 正方法相比,这类方法无需采集额外的导航回波, 不会增加额外的扫描时间,采集效率最高.但是, 当激发的次数过高时,这一类方法也会出现明显的 问题:并行成像方法很难很好地恢复每次激发的图 像相位.这就需要设计特殊的重建方法来提升图像 质量.

在重建中,首先要通过每次激发的数据估计一个相位信息,再将该相位信息用于重建.该方法的 经典代表为 SENSE+CG 方法<sup>[42]</sup>. SENSE+CG 方法 法的步骤大致如下:

1) 使用 CG-SENSE 方法重建出每一次激发 的图像;

2) 获取每一幅图像的相位, 进行相位解卷绕 与平滑;

3) 将每一次激发的相位信息加入 (9) 式的 *E* 矩阵中, CG 迭代获得重建结果.

这一方法简单直接,可以有效地对 ms-spiral DWI 图像进行重建.但该方法也存在两点直接的 缺陷,首先就是 CG-SENSE 本身具有的数值不稳 定缺陷,其次是当激发次数过高时,每一次激发的 降采样倍数都很高,就难以获得一个很好的每次激 发的相位图用以重建.

针对上述两个问题,研究人员提出了许多相应 的方法<sup>[40,129,130]</sup>.例如,针对数值不稳定这一问题, Chu等<sup>[68]</sup>提出了 POCSMUSE 算法,该方法与 SENSE+CG 的最大区别在于它使用了 POCS 作 为迭代方法,大幅提升了数值稳定性.针对第二个 问题加速倍数过高时相位信息可能存在误差这一 问题,Guo等<sup>[40]</sup>提出了 POCS-ICE 算法,在 POCS 迭代的过程中,将每次激发的相位信息也进行更 新,这样就可以在很高激发次数的情况下也获得不 错的效果.

最后,值得一提的是,近年来有工作指出,使 用多次激发的 UDS 采集,再使用计算导航的方法 进行重建, 是一种信噪比最高、对 B<sub>0</sub>场不均匀性相对最不敏感的 ms-spiral DWI 成像方法<sup>[41]</sup>.

## 5.2 与 SMS 技术结合的 2D ms-spiral DWI

近年来,也有一些工作将 SMS 技术和 2D msspiral 成像技术相结合,实现 2D SMS-ms-spiral 成 像.下面对该技术进行简单介绍.

在采集方面,和 SMS 下的 ss-spiral 类似, SMSms-spiral 也需要通过各种手段实现 CAIPI 成像, 以降低重建难度,提升图像的信噪比.常用的实现 CAIPI 方法为梯度编码,即在螺旋读出的过程中 施加 z 方向的梯度, Herbst 等<sup>[106]</sup> 就通过此方法实 现了 3 层同时激发、激发次数为 2 的采集.另一种 CAIPI 方法为 RF 脉冲编码,该方法会修改每次激 发的 RF 脉冲,让每次激发的数据的 *k* 空间均带上 不同的相位信息,从而实现 CAIPI. Jiang 等<sup>[131]</sup> 的 工作就是通过这一方法实现了 SMS-ms-spiral DWI 采集.

在重建方面, SMS-ms-spiral DWI 成像会面临 较大的挑战. 如前所述, 在多次激发的 DWI 成像 中,每次激发的数据都会带上不同的相位误差,而 SMS 成像又会同时引入层方向的数据混叠. 这两 个问题都需要在重建中进行解决.目前的工作中, 一般都使用计算导航的方法来获得每次激发的相 位误差信息,并通过 SENSE 重建的方法来解决 SMS 混叠的问题. 具体来说, Herbst 等<sup>[106]</sup>由于仅 使用了两次激发,所以他们首先使用 3D SENSE 重建每次激发的数据,得到每次激发对应的相位信 息,并将该信息放入 CG-SENSE 的前向模型中, 再优化得到最终的图像结果. 该方法可以被认为是 一个 3D 版本的 SENSE+CG. 但该方法也存在明 显的问题.由于存在 SMS 加速,每次激发的加速 倍数都是层内激发次数乘上 SMS 加速倍数 (Rnet =  $R_{\text{inplane}} \times R_{\text{SMS}}$ ),显然该加速倍数会随着层内或 SMS 加速倍数的增加而快速提升,这就会让该方 法在第1步无法获得高质量的相位误差信息,最终 的重建质量也会受到影响.针对这一问题, Jiang 等<sup>[131]</sup>提出了一种基于 POCS 的 SMS-ms-spiral DWI 重建方法,该方法在每一次迭代中都会更新 相位误差信息,从而适用于单次激发加速倍数很高 的场景.图 12 所示为使用这种方法重建得到的同 时激发两层,一共使用 6 次激发的 DWI 图像,可 以看到图像具有很不错的图像质量.



图 12 同时激发 2 个层面的 6 次激发螺旋扩散成像结果, 从上至下分别为 b = 0 图像、 $b = 800 \text{ s/mm}^2 扩散图像、平均 DWI 图像 和彩色 FA 图$ 

Fig. 12. Results of 6-shot spiral diffusion imaging with simultaneous excitation of two slices. From top to bottom: b = 0 images,  $b = 800 \text{ s/mm}^2$  diffusion images, mean DWI images, and color FA maps.

## 6 挑战和展望

#### 6.1 三维 DWI

本文讨论了 2D 采集以及结合了 SMS 的 2D 采集,事实上,为了进一步提升扩散磁共振成像的 采集速度 (信噪比效率),可以使用 3D 采集技术. 相对 2D DWI 成像, 3D 成像可以提供更高的图像 分辨率、信噪比和更好的信噪比效率.对于高级神 经影像来说,解剖结构像和功能成像都已有很好 的 3D 成像方法,DWI 成像的 3D 采集也势在必 行.近年来,许多团队开发了 3D EPI 成像技术进 行高分辨率 DWI 成像,例如三维 multislab<sup>[132-138]</sup>, SMSlab<sup>[139-144]</sup> 和 gSlider<sup>[76]</sup>等.相比之下,只有非 常少的团队尝试过使用三维螺旋进行扩散成像. Holtrop 等<sup>[145]</sup> 对三维 spiral DWI 的研究也是一个 潜在的未来发展方向.

## 6.2 体部 DWI

当前,高分辨率扩散磁共振大多应用在头部. 相较于头部 DWI,体部 DWI 存在更大挑战,包括: 1) 更低的信噪比; 2) B<sub>0</sub>场更加不均匀, 几何形变 更加严重 (如脊髓), 出现脂肪化学位移伪影的风险 提高 (如头颈、乳腺); 3) B1+场更加不均匀, 图像 信号强度均一性更差; 4) T<sub>2</sub>和 T<sub>5</sub> 弛豫时间短, 图 像分辨率受限; 5) 运动伪影更加严重, 例如心脏、 肝脏、胰腺、肾脏及膀胱等器官,这一方面会使高 b 值图像出现信号丢失, 另一方面会导致多次采集 的图像空间上发生错位,造成图像模糊.针对以上 体部 DWI 的问题, 研究者们已经开发了一些前沿 技术.比如,一些团队将运动补偿扩散梯度和 ms-EPI结合起来,减轻了心脏运动伪影,在肝脏上实 现了保真度更高的 DWI 成像 [146]. 还有一些团队 使用超强梯度系统和运动补偿,实现了高信噪比的 心脏 DTI 成像<sup>[147]</sup>. 在超强梯度系统中使用 spiral DWI,有团队实现了高信噪比高保真度的前列腺 成像<sup>[148]</sup>. 另一些团队则关注体部 DWI 的压脂问 题,通过化学位移编码实现了更加鲁棒的压脂技 术[79,80,149,150]. 围绕以上挑战做技术开发, 是扩散成 像未来的一个研究方向.

#### 6.3 磁场探针

前文已经介绍了磁场探针对螺旋成像的巨大 提升,而事实上,磁场探针也可以用于 EPI 的成像 之中. EPI 对梯度系统的不完美敏感,造成奈奎斯 特伪影.虽然在临床系统上通过相位校正的方法能 够解决该问题,但是相位校正法没有考虑所有的梯 度不完美.此外,梯度发热会使得这类校正失效. 扩散梯度引入的涡流场能够通过图像配准的方法 校正,但仿射变换不能反映真实的变形,且配准对 图像信噪比有要求. *B*<sub>0</sub>场漂也会引起图像变形和 鬼影,超过一阶的 *B*<sub>0</sub>场漂只能在图像重建时进行 校正,因此需要场变化的信息.已有研究表明,使 用磁场探针辅助 EPI 成像,能够有效地提升图像 质量,同时减小图像伪影<sup>[111,151,152]</sup>.未来,结合磁场 探针、超高场和超强梯度系统,实现超高 *b* 值或超 高分辨率扩散成像,是神经影像的一个研究方向.

#### 6.4 超强梯度磁共振系统

通过提升梯度系统的最大幅值和切换率,一方 面能够减小 EPI 的读出间隔, 从而减小 TE、图像 模糊和几何变形、提高空间分辨率[153-155],另一方 面能够提高扩散编码效率,从而实现超高 b 值成 像[155-158] 和短扩散时间成像[155,159]. 目前临床典型 的全身梯度系统最大梯度幅值为 40-80 mT/m, 最大梯度切换率为 200 T/(m·s<sup>-1</sup>). 随着近年来梯 度线圈和梯度功率放大器的发展,越来越多的仅 头梯度系统实现了性能突破. 例如, MAGNUS 系 统<sup>[156]</sup>能够达到 200 mT/m 及 500 T/(m·s<sup>-1</sup>) 性能, Connectome 2.0 系统<sup>[155]</sup> 能够达到 500 mT/m 及 600 T/(m·s<sup>-1</sup>) 的性能, Impulse 系统<sup>[154]</sup> 能够达到 200 mT/m及 900T/(m·s<sup>-1</sup>)的性能. 将在临床机 器上开发的先进高分辨率成像技术迁移至超强梯 度磁共振系统,进一步提高空间分辨率,有望观察 到更加丰富的微观结构信息.

## 6.5 超高场磁共振系统

由于本征信噪比与 B<sub>0</sub><sup>1.65</sup> 成正比<sup>[160]</sup>, 因此超高 场设备<sup>[154]</sup> (7 T) 有望给扩散成像带来更高的分辨 率. 目前在超高场上的扩散成像是一个研究热点, 但仍存在许多技术挑战. 第一, 超高场下更大的 B<sub>1</sub>+不均匀性, 这使得颞叶和小脑处出现信号丢 失.使用并行发射技术 (parallel transmission, pTx)<sup>[161,162]</sup> 能够一定程度上解决该问题.第二,超高场中更剧烈的 *B*<sub>0</sub>不均匀性会在 EPI 中导致更为严重的几何变形,在螺旋成像中导致更加严重的 图像模糊.第三,超高场 T<sub>2</sub>和 T<sub>2</sub>\*弛豫时间短,削 弱图像分辨率.通过设计新的采集策略在超高场中 缩短 TE 和读出窗长度是一个潜在的研究方向.第四,比吸收率 (specific absorption rate, SAR) 在超高场中更高,射频热效应更严重,特别是压脂射频 脉冲和多带射频脉冲.利用 pTx 技术进行射频脉冲设计来降低 SAR 值<sup>[162,163]</sup>,是未来的一个研究方向.最后,近年推出的 5 T 全身磁共振系统<sup>[164]</sup>,为更高分辨率的体部 DWI 成像带来了希望.在 5 T 磁共振中同时解决超高场和体部 DWI 的挑战,也是一个潜在的研究方向.

## 7 总 结

本文介绍了一系列的二维扩散磁共振成像方 法,并主要分为 EPI 和螺旋成像两部分进行了介 绍. 在 EPI 部分, 重点介绍了 RS-EPI, iEPI, PSF-EPI, EPTI 等 ms-EPI DWI 技术, 还介绍了 ms-EPI 与 SMS 技术的结合. 相较于 ss-EPI, ms-EPI 能够 显著提高扩散图像的保真度和信噪比.其中, RS-EPI和 iEPI 技术已经应用于临床,改善了临床诊 断和疾病监测. 也有越来越多的研究使用这些高分 辨率 DWI 成像技术在在体人脑中观察更加精细的 解剖结构[31,165]. 在螺旋成像部分, 本文分别介绍了 单次激发以及多次激发的 spiral DWI 成像,以及 二者与 SMS 技术的结合. 本文还对 DWI 技术的 挑战和未来发展进行分析. 最后, 本文并没有对 EPI 和螺旋成像的优劣进行详细讨论,但目前有一些文 献关注了这一问题, 感兴趣的读者可以参阅文 献 [166,167] 报道的工作. 相信随着技术的发展, 高 分辨率、高保真度、高信噪比以及高效率的扩散磁 共振成像将成为临床诊断、监测以及神经科学研究 中的重要工具,也将为人类健康事业的发展做出更 多贡献.

#### 参考文献

- [1] Basser P J, Mattiello J, LeBihan D 1994 Biophys. J. 66 259
- [2] Mansfield P 1977 J. Phys. C: Solid State Phys. 10 L55
- [3] Meyer C H, Hu B S, Nishimura D G, Macovski A 1992

Magn. Reson. Med. 28 202

- [4] Hennig J, Nauerth A, Friedburg H 1986 Magn. Reson. Med. 3 823
- [5] Pipe J G 1999 Magn. Reson. Med. 42 963
- [6] Holdsworth S J, O'Halloran R, Setsompop K 2019 NMR Biomed. 32 e4056
- McNab J A, Polimeni J R, Wang R, Augustinack J C, Fujimoto K, Stevens A, Janssens T, Farivar R, Folkerth R
   D, Vanduffel W, Wald L L 2013 Neuroimage 69 87
- [8] Sodickson D K, Manning W J 1997 Magn. Reson. Med. 38 591
- [9] Pruessmann K P, Weiger M, Scheidegger M B, Boesiger P 1999 Magn. Reson. Med. 42 952
- [10] Griswold M A, Jakob P M, Heidemann R M, Nittka M, Jellus V, Wang J, Kiefer B, Haase A 2002 Magn. Reson. Med. 47 1202
- [11] Liu F, Wu L, Luo X, Li S, Wang Y, Zhong W, Feiweier T, Xu J, Shi D, Bao H 2025 J. Magn. Reson. Imaging
- [12] Uğurbil K, Xu J, Auerbach E J, Moeller S, Vu A T, Duarte-Carvajalino J M, Lenglet C, Wu X, Schmitter S, Van de Moortele P F, Strupp J, Sapiro G, De Martino F, Wang D, Harel N, Garwood M, Chen L, Feinberg D A, Smith S M, Miller K L, Sotiropoulos S N, Jbabdi S, Andersson J L R, Behrens T E J, Glasser M F, Van Essen D C, Yacoub E 2013 Neuroimage 80 80
- [13] Van Essen D C, Smith S M, Barch D M, Behrens T E J, Yacoub E, Ugurbil K 2013 Neuroimage 80 62
- [14] Holdsworth S J, Skare S, Newbould R D, Guzmann R, Blevins N H, Bammer R 2008 Eur. J. Radiol. 65 36
- [15] Porter D A, Heidemann R M 2009 Magn. Reson. Med. 62 468
- [16] Robson M D, Anderson A W, Gore J C 1997 Magn. Reson. Med. 38 82
- [17] Butts K, Riederer S J, Ehman R L, Thompson R M, Jack C R 1994 Magn. Reson. Med. 31 67
- [18] Butts K, Pauly J, De Crespigny A, Moseley M 1997 Magn. Reson. Med. 38 741
- [19] Butts K, de Crespigny A, Pauly J M, Moseley M 1996 Magn. Reson. Med. 35 763
- [20] Zhang Z, Zhang B, Li M, Liang X, Chen X D, Liu R Y, Zhang X, Guo H 2017 J. Magn. Reson. Imaging 46 167
- [21] Jones D K 2010 Diffusion MRI (Oxford: Oxford University Press) pp187–188
- [22] Zeng H, Constable R T 2002 Magn. Reson. Med. 48 137
- [23] Robson M D, Gore J C, Constable R T 1997 Magn. Reson. Med. 38 733
- [24] In M H, Posnansky O, Speck O 2017 Neuroimage 148 20
- [25] Dong Z, Wang F, Reese T G, Manhard M K, Bilgic B, Wald L L, Guo H, Setsompop K 2019 Magn. Reson. Med. 81 377
- [26] Mansfield P 1984 Magn. Reson. Med. 1 370
- [27] Wang F Y X, Dong Z J, Reese T G, Bilgic B, Katherine Manhard M, Chen J, Polimeni J R, Wald L L, Setsompop K 2019 Magn. Reson. Med. 81 3599
- [28] Dong Z J, Wang F Y X, Reese T G, Bilgic B, Setsompop K 2020 Magn. Reson. Med. 84 2442
- [29] Dai E P, Lee P K, Dong Z J, Fu F, Setsompop K, McNab J A 2022 IEEE Trans. Med. Imaging 41 63
- [30] Dong Z J, Wang F, Wald L, Setsompop K 2022 Magn. Reson. Med. 88 164
- [31] Dong Z J, Reese T G, Lee H H, Huang S Y, Polimeni J R, Wald L L, Wang F 2025 Magn. Reson. Med. 93 1535
- [32] Lee Y, Wilm B J, Brunner D O, Gross S, Schmid T, Nagy Z, Pruessmann K P 2021 Magn. Reson. Med. 85 1924

- [33] Wilm B J, Barmet C, Gross S, Kasper L, Vannesjo S J, Haeberlin M, Dietrich B E, Brunner D O, Schmid T, Pruessmann K P 2017 Magn. Reson. Med. 77 83
- [34] Varela-Mattatall G, Dubovan P I, Santini T, Gilbert K M, Menon R S, Baron C A 2023 Magn. Reson. Med. 90 615
- [35] Wilm B J, Hennel F, Roesler M B, Weiger M, Pruessmann K P 2020 Magn. Reson. Med. 84 3117
- [36] Pruessmann K P, Weiger M, Börnert P, Boesiger P 2001 Magn. Reson. Med. 46 638
- [37] Heidemann R M, Griswold M A, Seiberlich N, Krüger G, Kannengiesser S A R, Kiefer B, Wiggins G, Wald L L, Jakob P M 2006 Magn. Reson. Med. 56 317
- [38] Liu C, Moseley M E, Bammer R 2005 Magn. Reson. Med. 54 1412
- [39] Liu C, Bammer R, Kim D-h, Moseley M E 2004 Magn. Reson. Med. 52 1388
- [40] Guo H, Ma X D, Zhang Z, Zhang B D, Yuan C, Huang F 2016 Magn. Reson. Med. 75 169
- [41] Li G Q, Ma X D, Li S S, Ye X Y, Börnert P, Zhou X J, Guo H 2023 Magn. Reson. Med. 90 133
- [42] Truong T K, Guidon A 2014 Magn. Reson. Med. 71 790
- [43] Hoge W S, Polimeni J R 2016 Magn. Reson. Med. 76 32
- [44] McKay J A, Moeller S, Zhang L, Auerbach E J, Nelson M T, Bolan P J 2019 Magn. Reson. Med. 81 2624
- [45] Larkman D J, Hajnal J V, Herlihy A H, Coutts G A, Young I R, Ehnholm G 2001 J. Magn. Reson. Imaging 13 313
- [46] Setsompop K, Gagoski B A, Polimeni J R, Witzel T, Wedeen V J, Wald L L 2012 Magn. Reson. Med. 67 1210
- [47] Barth M, Breuer F, Koopmans P J, Norris D G, Poser B A 2016 Magn. Reson. Med. 75 63
- [48] Breuer F A, Blaimer M, Heidemann R M, Mueller M F, Griswold M A, Jakob P M 2005 Magn. Reson. Med. 53 684
- [49] Heidemann R M, Porter D A, Anwander A, Feiweier T, Heberlein K, Knösche T R, Turner R 2010 Magn. Reson. Med. 64 9
- [50] Frost R, Porter D A, Miller K L, Jezzard P 2012 Magn. Reson. Med. 68 441
- [51] Holdsworth S J, Skare S, Newbould R D, Bammer R 2009 Magn. Reson. Med. 62 1629
- [52] Bogner W, Pinker-Domenig K, Bickel H, Chmelik M, Weber M, Helbich T H, Trattnig S, Gruber S 2012 Radiology 263 64
- [53] Bogner W, Pinker K, Zaric O, Baltzer P, Minarikova L, Porter D, Bago-Horvath Z, Dubsky P, Helbich T H, Trattnig S, Gruber S 2014 Radiology 274 74
- [54] Wisner D J, Rogers N, Deshpande V S, Newitt D N, Laub G A, Porter D A, Kornak J, Joe B N, Hylton N M 2014 J. Magn. Reson. Imaging 40 674
- [55] Tokoro H, Fujinaga Y, Ohya A, Ueda K, Shiobara A, Kitou Y, Ueda H, Kadoya M 2014 *Eur. J. Radiol.* 83 1728
- [56] Foltz W D, Porter D A, Simeonov A, Aleong A, Jaffray D, Chung P, Han K, Ménard C 2015 *Radiother. Oncol.* 117 525
- [57] Thian Y L, Xie W, Porter D A, Weileng Ang B 2014 Acad. Radiol. 21 531
- [58] Yeom K W, Holdsworth S J, Van A T, Iv M, Skare S, Lober R M, Bammer R 2013 Am. J. Roentgenol. 200 W437
- [59] Feinberg D A, Oshio K 1994 Magn. Reson. Med. 32 535
- [60] Jeong H K, Gore J C, Anderson A W 2013 Magn. Reson. Med. 69 793
- [61] Dai E P, Zhang Z, Ma X D, Dong Z J, Li X S, Xiong Y H, Yuan C, Guo H 2018 Magn. Reson. Med. 80 2024
- [62] Ma X D, Zhang Z, Dai E P, Guo H 2016 Neuroimage 138 88
- [63] Liu W T, Zhao X N, Ma Y J, Tang X, Gao J H 2016 Magn. Reson. Med. 75 280

- [64] Chen N K, Guidon A, Chang H C, Song A W 2013 Neuroimage 72 41
- [65] Guhaniyogi S, Chu M L, Chang H C, Song A W, Chen N K 2016 Magn. Reson. Med. 75 639
- [66] Herbst M, Zahneisen B, Knowles B, Zaitsev M, Ernst T 2015 Magn. Reson. Med. 74 1675
- [67] Zhang Z, Huang F, Ma X, Xie S, Guo H 2015 Neuroimage 105 552
- [68] Chu M L, Chang H C, Chung H W, Truong T K, Bashir M R, Chen N K 2015 Magn. Reson. Med. 74 1336
- [69] Hu Y, Levine E G, Tian Q, Moran C J, Wang X, Taviani V, Vasanawala S S, McNab J A, Daniel B A, Hargreaves B L 2019 Magn. Reson. Med. 81 1181
- [70] Mani M, Jacob M, Kelley D, Magnotta V 2017 Magn. Reson. Med. 78 494
- [71] Mani M, Aggarwal H K, Magnotta V, Jacob M 2020 Magn. Reson. Med. 83 2253
- [72] Liao C, Bilgic B, Tian Q, Stockmann J P, Cao X, Fan Q, Iyer S S, Wang F, Ngamsombat C, Lo W C, Manhard M K, Huang S Y, Wald L L, Setsompop K 2021 Magn. Reson. Med. 86 791
- [73] Jenkinson M, Beckmann C F, Behrens T E J, Woolrich M W, Smith S M 2012 Neuroimage 62 782
- [74] Andersson J L R, Skare S, Ashburner J 2003 Neuroimage 20 870
- [75] Zahneisen B, Aksoy M, Maclaren J, Wuerslin C, Bammer R 2017 Neuroimage 153 97
- [76] Setsompop K, Fan Q, Stockmann J, Bilgic B, Huang S, Cauley S F, Nummenmaa A, Wang F, Rathi Y, Witzel T, Wald L L 2018 Magn. Reson. Med. 79 141
- [77] Liao C Y, Yarach U, Cao X Z, Iyer S S, Wang N, Kim T H, Tian Q Y, Bilgic B, Kerr A B, Setsompop K 2023 *Neuroimage* 275 120168
- [78] Kim T H, Setsompop K, Haldar J P 2017 Magn. Reson. Med. 77 1021
- [79] Dong Y, Koolstra K, Li Z, Riedel M, van Osch M J P, Börnert P 2024 Magn. Reson. Med. 91 205
- [80] Dong Y, Atkinson D, Koolstra K, van Osch M J P, Börnert P 2025 Magn. Reson. Med. 93 1059
- [81] Bilgic B, Chatnuntawech I, Manhard M K, Tian Q, Liao C, Iyer S S, Cauley S F, Huang S Y, Polimeni J R, Wald L L, Setsompop K 2019 Magn. Reson. Med. 82 1343
- [82] Zhang H, Wang C Y, Chen W B, Wang F W, Yang Z D, Xu S, Wang H 2021 Neuroimage 244 118632
- [83] Hu Y X, Xu Y Y, Tian Q Y, Chen F Y, Shi X W, Moran C J, Daniel B L, Hargreaves B A 2021 Magn. Reson. Med. 85 709
- [84] Chung J Y, In M H, Oh S H, Zaitsev M, Speck O, Cho Z H 2011 Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med. 24 179
- [85] In M H, Posnansky O, Beall E B, Lowe M J, Speck O 2015 PLoS One 10 e0116320
- [86] In M H, Speck O 2012 Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med. 25 183
- [87] Oh S H, Chung J Y, In M H, Zaitsev M, Kim Y B, Speck O, Cho Z H 2012 Magn. Reson. Med. 68 1239
- [88] In M H, Cho S, Shu Y, Min H K, Bernstein M A, Speck O, Lee K H, Jo H J 2017 Neuroimage 158 26
- [89] Saritas E U, Cunningham C H, Lee J H, Han E T, Nishimura D G 2008 Magn. Reson. Med. 60 468
- [90] Wheeler-Kingshott C A M, Hickman S J, Parker G J M, Ciccarelli O, Symms M R, Miller D H, Barker G J 2002 *Neuroimage* 16 93
- [91] Wheeler-Kingshott C A M, Parker G J M, Symms M R,

Hickman S J, Tofts P S, Miller D H, Barker G J 2002 Magn. Reson. Med. 47 24

- [92] In M H, Tan E T, Trzasko J D, Shu Y, Kang D, Yarach U, Tao S, Gray E M, Huston Iii J, Bernstein M A 2020 J. Magn. Reson. Imaging 51 296
- [93] Hu Z X, Wang Y S, Dong Z J, Guo H 2019 Magn. Reson. Med. 82 251
- [94] Li S S, Wang Y S, Hu Z X, Guan L, Hai Y, Zhang H W, He L, Jiang W, Guo H 2021 *Neuroimage* 236 118043
- [95] Hu Z X, Wang Y S, Zhang Z, Zhang J J, Zhang H M, Guo C J, Sun Y J, Guo H 2020 *Neuroimage* 221 117170
- [96] Fair M J, Wang F, Dong Z J, Reese T G, Setsompop K 2020 Magn. Reson. Med. 83 2124
- [97] Fair M J, Liao C, Manhard M K, Setsompop K 2021 Magn. Reson. Med. 85 2417
- [98] Wang F, Dong Z J, Wald L L, Polimeni J R, Setsompop K 2021 Neuroimage 245 118641
- [99] Dong Z J, Wang F, Chan K S, Reese T G, Bilgic B, Marques J P, Setsompop K 2021 Neuroimage 232 117897
- [100] Wang F, Dong Z J, Reese T G, Rosen B, Wald L L, Setsompop K 2022 Neuroimage 250 118963
- [101] Chang H C, Guhaniyogi S, Chen N K 2015 Magn. Reson. Med. 73 1872
- [102] Frost R, Jezzard P, Douaud G, Clare S, Porter D A, Miller K L 2015 Magn. Reson. Med. 74 136
- [103] Dai E P, Ma X D, Zhang Z, Yuan C, Guo H 2017 Magn. Reson. Med. 77 1593
- [104] Zahneisen B, Poser B A, Ernst T, Stenger V A 2014 Magn. Reson. Med. 71 2071
- [105] Blaimer M, Breuer F A, Mueller M, Seiberlich N, Ebel D, Heidemann R M, Griswold M A, Jakob P M 2006 Magn. Reson. Med. 56 1359
- [106] Herbst M, Deng W, Ernst T, Stenger V A 2017 Magn. Reson. Med. 78 1476
- [107] Dong Z J, Dai E P, Wang F Y, Zhang Z, Ma X D, Yuan C, Guo H 2018 Med. Phys. 45 3196
- [108] Mani M, Jacob M, McKinnon G, Yang B, Rutt B, Kerr A, Magnotta V 2020 Magn. Reson. Med. 83 154
- [109] Dai E P, Mani M, McNab J A 2023 Magn. Reson. Med. 89 95
- [110] De Zanche N, Barmet C, Nordmeyer-Massner J A, Pruessmann K P 2008 Magn. Reson. Med. 60 176
- [111] Wilm B J, Nagy Z, Barmet C, Vannesjo S J, Kasper L, Haeberlin M, Gross S, Dietrich B E, Brunner D O, Schmid T, Pruessmann K P 2015 Magn. Reson. Med. 74 925
- [112] Kasper L, Engel M, Heinzle J, Mueller-Schrader M, Graedel N N, Reber J, Schmid T, Barmet C, Wilm B J, Stephan K E, Pruessmann K P 2022 *Neuroimage* 246 118738
- [113] Fessler J A 2007 J. Magn. Reson. 188 191
- [114] Jackson J I, Meyer C H, Nishimura D G, Macovski A 1991 IEEE Trans. Med. Imaging 10 473
- [115] Pipe J G, Menon P 1999 Magn. Reson. Med. 41 179
- [116] Barnett A H, Magland J, Klinteberg L A 2019 SIAM J. Sci. Comput. 41 C479
- [117] Lustig M, Pauly J M 2010 Magn. Reson. Med. 64 457
- [118] Hestenes M R, Stiefel E 1952 J. Res. Natl. Bur. Stand. 49 409
- [119] Qu P, Zhong K, Zhang B D, Wang J M, Shen G X 2005 Magn. Reson. Med. 54 1040
- [120] Samsonov A A, Kholmovski E G, Parker D L, Johnson C R 2004 Magn. Reson. Med. 52 1397
- [121] Zhang T, Pauly J M, Vasanawala S S, Lustig M 2013 Magn. Reson. Med. 69 571

- [122] Lustig M, Donoho D, Pauly J M 2007 Magn. Reson. Med. 58 1182
- [123] Murphy M, Alley M, Demmel J, Keutzer K, Vasanawala S, Lustig M 2012 IEEE Trans. Med. Imaging 31 1250
- [124] Moeller S, Pisharady P K, Ramanna S, Lenglet C, Wu X, Dowdle L, Yacoub E, Uğurbil K, Akçakaya M 2021 Neuroimage 226 117539
- [125] Engel M, Mueller L, Döring A, Afzali M, Jones D K 2023 Magn. Reson. Med. 91 1323
- [126] Vannesjo S J, Graedel N N, Kasper L, Gross S, Busch J, Haeberlin M, Barmet C, Pruessmann K P 2016 Magn. Reson. Med. 76 45
- [127] Kim D H, Adalsteinsson E, Spielman D M 2003 Magn. Reson. Med. 50 214
- [128] Lin W, Börnert P, Huang F, Duensing G R, Reykowski A 2011 Magn. Reson. Med. 66 1067
- [129] Hu Z X, Ma X D, Truong T K, Song A W, Guo H 2017 Magn. Reson. Med. 78 172
- [130] Hu Z X, Zhang Z, Ma X D, Jing J, Guo H 2023 Med. Phys. 50 980
- [131] Jiang Y C, Li G Q, Shao X, Guo H 2025 Magn. Reson. Med. 94 73
- [132] Frost R, Miller K L, Tijssen R H N, Porter D A, Jezzard P 2014 Magn. Reson. Med. 72 1565
- [133] Engström M, Skare S 2013 Magn. Reson. Med. 70 1507
- [134] Wu W, Poser B A, Douaud G, Frost R, In M-H, Speck O, Koopmans P J, Miller K L 2016 Neuroimage 143 1
- [135] Chen X, Wu W C, Chiew M 2024 Magn. Reson. Med. 91 2443
- [136] Li Z Y, Miller K L, Chen X, Chiew M, Wu W C 2025 IEEE Trans. Med. Imaging 44 632
- [137] Li Z Y, Miller K L, Andersson J L R, Zhang J Y, Liu S M, Guo H, Wu W C 2023 Magn. Reson. Med. 90 1484
- [138] Moeller S, Ramanna S, Lenglet C, Pisharady P K, Auerbach E J, Delabarre L, Wu X, Akcakaya M, Ugurbil K 2020 Magn. Reson. Med. 84 1747
- [139] Chang H C, Sundman M, Petit L, Guhaniyogi S, Chu M L, Petty C, Song A W, Chen N K 2015 *Neuroimage* 118 667
- [140] Dai E P, Wu Y, Wu W C, Guo R, Liu S M, Miller K L, Zhang Z, Guo H 2019 Magn. Reson. Med. 82 1012
- [141] Dai E P, Liu S M, Guo H 2021 Neuroimage 237 118099
- [142] Zhang J Y, Liu S M, Dai E P, Ye X Y, Shi D W, Wu Y, Lu J, Guo H 2022 Magn. Reson. Med. 87 1546
- [143] Liu S M, Xiong Y H, Dai E P, Zhang J Y, Guo H 2021 Magn. Reson. Med. 86 2780
- [144] Liu S M, Zhang J Y, Shi D W, Guo H 2023 Magn. Reson. Med. 90 978
- [145] Holtrop J, Sutton B 2016 Journal of Medical Imaging 3 023501
- [146] Geng R, Zhang Y, Rice J, Muehler M R, Starekova J, Rutkowski D R, Uboha N V, Pirasteh A, Roldán-Alzate A, Guidon A, Hernando D 2023 Magn. Reson. Med. 89 908
- [147] Kara D, Liu Y, Chen S, Garrett T, Younis A, Sugawara M, Bolen M A, Bi X, Wazni O, Nakagawa H, Kwon D, Nguyen C 2025 Magn. Reson. Med. 93 673
- [148] Molendowska M, Palombo M, Foley K G, Narahari K, Fasano F, Jones D K, Alexander D C, Panagiotaki E, Tax C M W 2024 NMR Biomed. 37 e5229
- [149] Dong Y, Koolstra K, Riedel M, van Osch M J P, Börnert P

2021 Magn. Reson. Med. 86 3034

- [150] Dong Y, Riedel M, Koolstra K, van Osch M J P, Börnert P 2023 NMR Biomed. 36 e4822
- [151] Ramos Llordén G, Park D J, Kirsch J E, Scholz A, Keil B, Maffei C, Lee H H, Bilgic B, Edlow B L, Mekkaoui C, Yendiki A, Witzel T, Huang S Y 2024 Magn. Reson. Med. 91 541
- [152] Ma R, Akcakaya M, Moeller S, Auerbach E, Ugurbil K, Van de Moortele P F 2020 Neuroimage 216 116861
- [153] Zhu A, Tarasek M, Hua Y, Fiveland E, Maier S E, Mazaheri Y, Fung M, Westin C F, Yeo D T, Szczepankiewicz F 2024 Magn. Reson. Med. 91 640
- [154] Feinberg D A, Beckett A J S, Vu A T, Stockmann J, Huber L, Ma S, Ahn S, Setsompop K, Cao X, Park S, Liu C, Wald L L, Polimeni J R, Mareyam A, Gruber B, Stirnberg R, Liao C, Yacoub E, Davids M, Bell P, Rummert E, Koehler M, Potthast A, Gonzalez-Insua I, Stocker S, Gunamony S, Dietz P 2023 Nat. Methods 20 2048
- [155] Huang S Y, Witzel T, Keil B, Scholz A, Davids M, Dietz P, Rummert E, Ramb R, Kirsch J E, Yendiki A, Fan Q, Tian Q, Ramos-Llordén G, Lee H-H, Nummenmaa A, Bilgic B, Setsompop K, Wang F, Avram A V, Komlosh M, Benjamini D, Magdoom K N, Pathak S, Schneider W, Novikov D S, Fieremans E, Tounekti S, Mekkaoui C, Augustinack J, Berger D, Shapson-Coe A, Lichtman J, Basser P J, Wald L L, Rosen B R 2021 Neuroimage 243 118530
- [156] Foo T K, Tan E T, Vermilyea M E, Hua Y, Fiveland E W, Piel J E, Park K, Ricci J, Thompson P S, Graziani D 2020 Magn. Reson. Med. 83 2356
- [157] Setsompop K, Kimmlingen R, Eberlein E, Witzel T, Cohen-Adad J, McNab J A, Keil B, Tisdall M D, Hoecht P, Dietz P, Cauley S F, Tountcheva V, Matschl V, Lenz V H, Heberlein K, Potthast A, Thein H, Van Horn J, Toga A, Schmitt F, Lehne D, Rosen B R, Wedeen V, Wald L L 2013 Neuroimage 80 220
- [158] Fan Q, Witzel T, Nummenmaa A, Van Dijk K R A, Van Horn J D, Drews M K, Somerville L H, Sheridan M A, Santillana R M, Snyder J, Hedden T, Shaw E E, Hollinshead M O, Renvall V, Zanzonico R, Keil B, Cauley S, Polimeni J R, Tisdall D, Buckner R L, Wedeen V J, Wald L L, Toga A W, Rosen B R 2016 *Neuroimage* 124 1108
- [159] Dai E P, Zhu A, Yang G K, Quah K, Tan E T, Fiveland E, Foo T K, McNab J A 2023 Neuroimage 279 120328
- [160] Pohmann R, Speck O, Scheffler K 2016 Magn. Reson. Med. 75 801
- [161] Wu X, Auerbach E J, Vu A T, Moeller S, Lenglet C, Schmitter S, Van de Moortele P F, Yacoub E, Uğurbil K 2018 Magn. Reson. Med. 80 1857
- [162] Shao X, Zhang Z, Ma X D, Liu F, Guo H, Ugurbil K, Wu X P 2025 Magn. Reson. Med. 93 1238
- [163] Koopmans P J, Boyacioğlu R, Barth M, Norris D G 2012 Neuroimage 62 1939
- [164] Wei Z D, Chen Q Y, Han S H, Zhang S H, Zhang N, Zhang L, Wang H N, He Q, Cao P, Zhang X L, Liang D, Liu X, Li Y, Zheng H R 2023 Quant. Imaging Med. Surg. 13 3222
- [165] Ma Y, Bruce I P, Yeh C H, Petrella J R, Song A W, Truong T-K 2023 Neuroimage 270 119993
- [166] Feizollah S, Tardif C L 2023 Neuroimage 274 120159
- [167] Qin Q 2012 Magn. Reson. Imaging **30** 1134

SPECIAL TOPIC—Technology of magnetic resonance

## Review of high-resolution 2-dimensional diffusion magnetic resonance imaging techniques

LIU Fan JIANG Yuancheng GUO Hua<sup>†</sup>

(Center for Biomedical Imaging Research, School of Biomedical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China)
 (Received 6 February 2025; revised manuscript received 30 April 2025)

#### Abstract

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) holds significant value in neuroscience and clinical disease diagnosis. The most commonly used single-shot echo-planar imaging (EPI) for DWI is affected by static magnetic field ( $B_0$ ) inhomogeneity and  $T_2/T_2^*$  decay, leading to geometric distortion, low signal-to-noise ratio (SNR), etc. To solve these problems, researchers have developed more advanced high-resolution diffusion MRI techniques. This article comprehensively reviews these imaging methods. In the context of echo-planar imaging (EPI), this review covers multi-shot EPI-based DWI techniques, including readout-segmented EPI (RS-EPI), interleaved EPI (iEPI), point spread function-encoded EPI (PSF-EPI), and echo-planar time-resolved imaging (EPTI). These methods effectively reduce or eliminate geometric distortions while improving SNR and spatial resolution. Additionally, the combination of multi-shot EPI with simultaneous multi-slice (SMS) acquisition can shorten scan time, which is also briefly discussed in this article. Compared with EPI, spiral imaging offers higher SNR and sampling efficiency but is more sensitive to  $B_0$  inhomogeneity. In the spiral imaging section, we review single-shot spiral DWI and multi-shot spiral DWI, as well as their integration with SMS techniques. This article emphasizes the concepts, acquisition strategies, and reconstruction methods of these imaging techniques. Finally, we discuss the challenges and future directions of high-resolution diffusion imaging, including 3D DWI, body DWI, magnetic field probes, ultra-high gradient systems, and ultra-high-field MRI systems.

Keywords: diffusion magnetic resonance imaging, echo-planer imaging, spiral imaging, simultaneous multislice imaging, high-resolution, high-fidelity

PACS: 87.61.-c

CSTR: 32037.14.aps.74.20250235

**DOI:** 10.7498/aps.74.20250235

 $<sup>\</sup>dagger$  Corresponding author. E-mail: huaguo@mail.tsinghua.edu.cn

专题:磁共振技术

# 真空封装含 Herriott 多反射腔原子气室 及其在原子磁力仪中的应用<sup>\*</sup>

谢子平1) 郝传鹏2)† 盛东1)‡

(中国科学技术大学精密机械与精密仪器系,安徽省高等院校精密科学仪器重点实验室,合肥 230027)
 2)(深空探测实验室,深空科学研究院,合肥 230088)

(2025年2月23日收到; 2025年4月13日收到修改稿)

本文主要研究用于精密测量的含多反射腔原子气室的标准化制备方法:一方面将 Herriott 多反射腔技术 和阳极键合技术相结合,另一方面在全真空条件下密封含多反射腔原子气室.这样制备出的新型气室可以广 泛应用于原子器件中,在提升测量灵敏度的同时,提高器件的标准化程度.本文介绍这种原子气室的制备方 法的同时,还通过气室在磁光双共振碱金属原子磁力仪中的应用展示其工作潜能.该示范展示了利用含 22次反射的多反射腔,充有 400 Torr (1 Torr = 1.33×10<sup>2</sup> Pa)氮气和自然丰度铷原子气室获得的磁共振信号, 并以此信号为基础在 10—20 Hz 的频率区间测得了 95 fT/Hz<sup>1/2</sup>的磁场灵敏度.之后,我们将把基于这种技术 制作的气室拓展到对气室质量要求较高的氦原子磁力仪和核自旋原子共磁力仪中.

关键词:Herriott 腔,原子磁力仪,光抽运,真空封装 PACS:07.55.-w0,7.55.Ge,32.80.Xx CSTR:32037.14.aps.74.20250220

**DOI:** 10.7498/aps.74.20250220

## 1 引 言

原子器件利用精密原子光谱、先进半导体激光 器和微机电系统 (MEMS) 设计、制造以及测试新 型仪器, 能提供准确稳定的计量基准和测量工具<sup>[1]</sup>, 它的应用实例包括原子钟<sup>[2]</sup>、原子干涉仪<sup>[3]</sup>、原子 磁力仪<sup>[4,5]</sup>等.原子气室是原子器件的一个重要组 件,其质量对原子器件的性能起决定性影响.早期 的原子气室由玻璃吹制<sup>[6]</sup>而成,后来出现了热压工 艺生产的原子气室,2004年,Liew等<sup>[7]</sup>利用 MEMS 工艺中的阳极键合技术实现原子气室的制作.阳极 键合技术的引入为原子气室的制作开辟了新思路, 可用于批量制备小型化原子气室<sup>[1,8]</sup>.

应用于实用化原子器件中的原子气室,不但需

具备小型化和批量化生产,还需要维持足够的探测 灵敏度.本文以光泵原子磁力仪为代表探究具体的 实现方案.光泵原子磁力仪凭借着高灵敏度、无需 低温冷却等优势<sup>[4,5]</sup>已经在生物磁场测量<sup>[9-11]</sup>、地 质矿产勘探<sup>[12,13]</sup>、航天空间磁场测量<sup>[14,15]</sup>及基础 物理测量<sup>[16,17]</sup>等领域具有广泛的应用.光泵原子 磁力仪的灵敏度指在一定时间内能探测到磁场的 最小变化量,其表达式为<sup>[5]</sup>

$$\delta B = \frac{\hbar}{g\mu_{\rm B}} \frac{1}{S/N\sqrt{T\tau}},\tag{1}$$

式中, g是原子基态的朗德因子,  $\mu_B$ 是玻尔磁子, T 是总测量时间,  $\tau$  表示原子极化的弛豫时间, S/N代表系统测量的信噪比, 在系统受限于原子自旋投 影噪声时, S/N正比于原子数的 1/2 次方. 方程 (1) 指出了在固定测量时间内提高探测灵敏度的两种

http://wulixb.iphy.ac.cn

<sup>\*</sup> 国家自然科学基金 (批准号: 11974329) 资助的课题.

<sup>†</sup> 通信作者. E-mail: cphao@mail.ustc.edu.cn

<sup>‡</sup> 通信作者. E-mail: dsheng@ustc.edu.cn

<sup>© 2025</sup> 中国物理学会 Chinese Physical Society

方式:一是提高原子的极化弛豫时间,二是提高测量的信噪比.本文着重关注通过将多反射腔引入到原子气室中,在不改变探测噪声的情况下,增大探测光和原子之间的作用距离来提高信号,从而实现 信噪比和系统的探测灵敏度的提升.

自Li等<sup>[18,19]</sup>将Herriott多反射腔引入原子磁 力仪领域以来,多反射腔在原子磁力仪中的应用取 得了快速的发展.在早期阶段,多反射腔的制作工 艺相对简单,主要依靠胶水将腔镜与基底进行粘 接<sup>[19]</sup>.然而胶水在高温环境下可能与原子气室中 的碱金属原子发生化学反应,影响原子磁力仪的性 能表现.此外,由于胶水粘接过程受到人为操作、 环境干扰等多种因素的影响,不同批次制作出的多 反射腔在尺寸精度、结构稳定性等方面存在较大差 异,可重复性难以得到保障.这些问题可以通过引 入阳极键合技术制作含Herriott多反射腔原子气 室来解决<sup>[7]</sup>.

目前大部分含多反射腔的气室并没有实现 完全的标准化制作,在原子气室一面留有一个通 道用于与真空系统连接实现气体和原子的充入. 这样,原子气室最终还需要通过火焰等手段从真空 系统摘除,从而在外观上保留了一定长度的尾 管,影响原子气室外部尺寸的一致性.而且,原子 气室的尾管通常为气室温度或原子密度不均匀 之处.除此之外,原子气室尾管会增加原子与气 室壁的碰撞次数并且影响原子感受到的磁场均匀 性<sup>[20,21]</sup>,进而导致原子的自旋状态发生改变,这类 影响在使用核自旋原子的共磁力仪系统中较为明 显.消除尾管可以改善上述问题,有效提高原子弛 豫时间<sup>[22]</sup>.

基于上文讨论,要实现含 Herriott 多反射腔原 子气室的标准化制作,需要在真空环境中进行原子 充注和原子气室封装.这不仅要求制备流程的可重 复性,且对制备气室里多反射腔的腔长、反射镜间 距等关键参数要求严格一致.其优势是在制备过程 中可以提高原子组分充注的定量控制,保障原子气 室性能的稳定性;在去除尾管后,原子气室外观尺 寸一致性提高,可以实现不同批次产品间的无缝替 代.本文将介绍标准化真空封装含 Herriott 多反射 腔原子气室的制备过程,并在光泵原子磁力仪系统 中验证利用本文方法制作出气室的可用性.本文介 绍的技术和方法在原子气室相关领域将具有广阔 的应用前景.

## 2 含多反射腔原子气室制备

#### 2.1 Herriott 多反射腔

本文中涉及的多反射腔是密集型 Herriott 多 反射腔<sup>[18,20,23]</sup>.这种几何光学腔的前后腔镜都由柱 面镜组成,相较于其他构型具有更加密集的光斑分 布,适用于小型化原子器件中.在给定腔镜曲率的 情况下,为了实现光在多反射腔内形成闭合回路, 需要提前通过 ABCD 矩阵计算光在 Herriott 多反 射腔内的传播获得需要的前、后腔镜的相对主轴 夹角以及相对距离.本文使用的多反射腔参数与文 献 [24] 一致:多反射腔的柱面镜直径 12.7 mm, 厚度 2.5 mm,曲率半径 100 mm,两柱面镜间距 18.9 mm,主轴相对转角 52.2°. 腔镜的制作流程与 文献 [25] 一致.前腔镜中心开 2.5 mm 直径的小孔, 探测光以与腔对称轴在水平面呈 5°从小孔入射到 多反射腔中,经 21 次反射后从相同的小孔出射.

在标准化制备过程中,需要保证前、后腔镜与 硅片这两种材料之间的精密定位来实现不同批次 多反射腔的性能一致.为此,机械加工的陶瓷模具 被引入制作流程<sup>[26]</sup>,其加工精度能控制在 0.1 mm 以内.在阳极键合前,借助陶瓷模具能够精准控制 硅片和前、后腔镜间的位置关系.为配合上面选定 的腔镜,样机键合使用的硅片厚度为 0.5 mm,尺 寸为 21 mm × 33 mm.在键合过程中,硅片连接 电压正极,镜片连接电压负极,键合电场强度约 1200 V/mm,键合温度约为 300 ℃.在键合电流 降为初始电流的 10% 左右时,键合过程基本结束. 一般整个键合过程持续 2 h 左右,基于上述过程键 合出的多反射腔模块如图 1 所示.



图 1 光在本文设计的多反射腔内传播示意图,两个腔镜 键合在一片硅片上形成多反射腔模块,硅片厚度为 0.5 mm, 尺寸为 21 mm × 33 mm

Fig. 1. Illustration of the light propagation in the multipass cavity made in this paper, the two cavity mirrors are bonded on a piece of silicon wafer, whose dimension is 0.5 mm  $\times$  21 mm  $\times$  33 mm.

## 2.2 含腔气室的真空封装

从 2.1 节制作的多反射腔模块到实际应用中 使用的原子气室, 我们还需要将碱金属原子、缓冲 气体和淬灭气体充入玻璃罩内, 再将多反射腔模块 和玻璃罩密封. 本节以制作充有氮气的碱金属原子 气室为例说明含腔气室的后续制备过程.

为了实现含多反射腔原子气室的真空封装, 我 们搭建了一套集成有阳极键合模块的真空腔体, 如 图 2(a) 所示. 其整体结构可以按功能可以分成碱 金属铷的注入部分、气体充入部分和阳极键合部 分. 碱金属铷注入的主体部分是一个金属固定支架 和一个玻璃罩安置平台. 本系统将碱金属单质预先 密封在自制的玻璃容器里, 容器被撞击碎裂后, 可 以直接向原子气室内注入碱金属. 如图 2(b) 所示, 储存碱金属原子的容器被放置在真空腔内的金属 固定架里, 只有容器的尾端不在金属的包裹区域. 该金属架还配有加热片用于控制整个金属架及其 内的温度. 气体充入部分主要由高纯气源, 气体纯 化器, 及调节阀构成. 其中, 气体纯化器用于将输 入的气体杂质组分降低至 10<sup>-9</sup>以下. 阳极键合部 分包括一个机械结构用于固定 2.1 节中制备好的 多反射腔模块, 并配有加热片用于提供键合条件. 如图 2(c) 所示, 加热片与多反射腔模块之间有一层 绝缘的陶瓷和—层导电的铜块. 这里陶瓷块用于防 止高压放电击穿加热片, 高压正极通过真空接线引 入到导电铜块上, 高压负极连接至玻璃罩安置平台.

真空腔主体为内部直径 200 mm、高 250 mm 的圆柱形结构, 腔体中心装有直径 100 mm 的观察 窗以观察各组分间的定位及配合. 腔体外留有多个 接口, 用于机械和电控制. 其中机械控制部分由 3 个位移机构组成, 包括两个一维位移台 (1号与 2号) 和一个二维位移机构 (3号). 一维位移台的 最大位移长度 50 mm, 精度为 0.02 mm. 1号位移 台控制玻璃罩的水平方向移动, 2号位移台控制铷



图 2 含腔气室真空封装装置 (a) 真空封装腔体简图, a1 和 a2 为 1 号和 2 号一维位移台, a3 为二维位移台; (b) 铷原子充入部分, b1 为加热区域(此处内侧有放置加热片的空槽), b2 为尼龙隔热层, b3 为玻璃罩放置平台, b4 为自制碱金属原子源, b5 为碱金属原子源尾管, 之后用被撞击碎开; (c) 阳极键合封装部分, c1 为用于撞击 b5 的刀片, c2 为陶瓷绝缘层, c3 为含加热片的陶瓷层, c4 为导热铜块, c5 为与 b3 相同

Fig. 2. Setup for vacuum-sealing the vapor cell with a multipass cavity: (a) Schematic diagram of the main vacuum chamber, a1 and a2 are No. 1 and No. 2 one-dimensional displacement stages, a3 is two-dimensional displacement stage; (b) atom filling part, b1 is the place to put a heater, b2 is nylon insulation layer, b3 is the platform for the glass container, b4 is the home-made atom source, b5 is the bottom part of the atom source, which is to be broken later in the process; (c) anodic bonding and packaging part, c1 is blade, c2 is ceramic insulation layer, c3 is ceramic insulation layer with a heater, c4 is copper, c5 is the same as b3.

源竖直方向移动. 二维位移台的最大位移长度为 25 mm, 精度为 0.01 mm, 控制阳极键合部分结构 沿着竖直方向和垂直纸面方向移动.

在腔体真空抽到 10<sup>-6</sup> Torr (1 Torr =1.33× 10<sup>2</sup> Pa) 水平后, 首先利用机械碰撞的方法破开铷 源容器在金属固定架露出的尾端.这个过程需要先 通过调整2号位移台,将铷源底部锥形管高度和位 于图 2(c) 展示的合金刀片位置对齐, 再控制 3 号 位移台在垂直于纸面方向运动将锥形管撞开. 铷源 气室尾端被撞开后,控制2号位移台将铷玻璃容器 底部调节至距玻璃罩底侧约 1.5 mm 处,并将电流 通入金属固定架内的加热片,通过温度差将铷原子 迁移到玻璃罩上. 在整个加热过程中, 金属固定架 的最高温度能达到 200 ℃, 而玻璃罩底侧温度能升 至 70 ℃ 以上, 这将严重影响铷在此处汇集. 为了 消除这个问题,加热区域与玻璃罩间加入隔热层, 以降低玻璃罩底面所受的热辐射. 通过控制加热时 间,可以一定程度上定量控制充入玻璃罩里的碱金 属原子. 一般在加热 30 min 左右后, 能观察到成 团的铷原子在玻璃罩底部汇集.

在完成铷的注入后,调节2号位移台将铷源移 开以避免对键合区域产生干扰,然后充入400Torr 氮气.之后通过位移台1和3分别控制玻璃罩和多 反射腔模块,实现玻璃罩开口面与多反射腔模块的 硅片贴合.为了两种材料的紧密贴合,需要提前在玻 璃罩安置平台4个角落粘贴弹性金属箔纸,以保证 玻璃罩在贴合过程中有一定的柔性调整空间.在实 现玻璃罩和硅片初步贴合后,阳极键合工序依次开 始,以实现多反射腔模块与玻璃罩之间的密封,本 节使用的键合条件与之前制作多反射腔模块类似.

3 实验系统及测量结果

由上述键合装置制作出的一个含氮气和自然 丰度 Rb 原子的气室如图 3 的内嵌图所示. 我们首 先利用 Rb 原子 D1 线的吸收光谱对气室的基本参 数进行测试和标定.

实验观测的是一束初始功率为 *P*<sub>i</sub>的线偏振光 经过气室后光功率 *P*<sub>o</sub>随波长的变化. *P*<sub>o</sub>与 *P*<sub>i</sub>的 关系可用如下方程进行描述<sup>[27]</sup>:

$$\frac{P_{\rm o}}{P_{\rm i}} = a \exp\left[-\frac{b\Gamma/2\pi}{\left(\upsilon - \upsilon_0\right)^2 + \left(\Gamma/2\right)^2}\right] + c. \quad (2)$$



图 3 利用含 400 Torr N<sub>2</sub>和自然丰度 Rb 原子气室得到的在 Rb D1 线跃迁线附近的吸收光谱, 空心点为实验数据, 实线为 (2) 式的拟合结果, 内嵌图为气室的照片

Fig. 3. The light absorption spectrum of Rb atoms near D1 line using an atomic vapor cell filled with 400 Torr  $N_2$  and Rb atoms of natural abundance, the dots are the experimental data, and the line is the fitting result of Eq.(2), the inset is the picture of the cell.

根据图 3 的实验数据,利用 (2) 式拟合得到的 吸收线的半高全宽为 10.8 GHz,共振中心频率相 对于 Rb 原子在无缓冲气体条件下 D1 跃迁的中心 点 (377107.4 GHz) 偏移-4.3 GHz. 按照文献 [28],可以通过气压展宽和共振频率偏移计算出气室所 充 N<sub>2</sub> 气压分别为 440 Torr 和 446 Torr,这与预计 充入气室气压 400 Torr 相差约 10%. 造成差别的 原因还在研究中.

为了进一步验证制备得到原子气室的性能,我 们将其应用到光泵原子磁力仪系统中.光泵原子磁 力仪是利用极化原子在磁场中的响应来提取外界 磁场信号. 原子磁力仪常用的观测量是原子的磁共 振信号,极化原子被共振激发到垂直于磁场的横向 平面,之后横向极化的进动信号会通过光与原子的 相互作用被探测光读出. 实验上, 原子的横向极化 被共振激发有两种常用的模式:第1种是通过功 率、频率或偏振被调制的抽运光在垂直于磁场方向 直接激发极化,当抽运光调制频率与原子拉莫进动 频率共振时,可以形成可观的横向极化,这是 Bell 和 Bloom<sup>[29]</sup> 在 1961 年发明的抽运模式, 被称 为 Bell-Bloom 抽运或同步抽运; 第2种是在纵向 通过光抽运形成纵向极化,同时在横向施加与原子 拉莫进动频率共振的射频信号,这样可以将纵向极 化的一部分激发到横向,这是 Brossel 和 Bitter<sup>[30]</sup> 在 1952 年研究光抽运机制时提出的方法, 被称为 磁光双共振. 本文采用的是基于磁光双共振的磁力

仪系统.

根据信号探测的手段,磁光双共振原子磁力仪 又可以分为单光和双光系统.其中单光系统使用的 是波长与原子跃迁共振的抽运光,它的吸收信号在 射频信号接近共振时的变化就是磁力仪的磁共振 响应信号;而双光系统会同时使用波长与原子跃迁 共振的抽运光以及远失谐的探测光,信号通过探测 光偏振的旋转读出.这两个系统各有优劣,单光系 统更适合于集成化和小型化,而双光系统提供了更 多的调节参数,有利于优化系统的指标.在本项测 试中选用双光系统.

图 4 所示为测试的整体结构. 磁力仪探头由光 固化树脂 3D 打印制成, 放置于由 5 层坡莫合金组 成的磁屏蔽筒内.屏蔽筒最内层放置一个同轴的线 圈筒,其表面经过加工缠绕着螺线圈(用于提供 z方向主磁场  $B_0$ ) 和 cosine 线圈 (用于提供 y方向 激励磁场 B<sub>u</sub>). 抽运光与探测光均由 DBR 激光器 提供. 其中, 抽运光为圆偏振光, 功率为 12 mW, 频率和 Rb 的 D1 线跃迁共振, 其光斑经过透镜组 放大成与气室截面相当,之后沿着 z方向射入气室. 探测光由单模保偏光纤引入磁力仪探头上,经准直 后输出光斑直径为1mm. 探测光通过线偏振片和 平面反射镜后从 x 方向进入多反射腔内, 从多反射 腔出射的探测光偏振被差分光电探测器分析. 信号 中含有 y方向激励场频率的部分经过锁相放大器 解调后,转换成与 x方向原子极化相关的信号.这 里需要强调,探测光的方向是由多反射腔内光的平 均方向所决定. 由于光在腔内呈对称分布, 因此腔 镜中心连线方向可以作为探测光的等效方向.

设激励场是沿 y方向的振荡场,即  $B_y = 2B_{\rm m}\cos(\omega t)$ ,原子感受到的总磁场为沿 z方向的主磁场  $B_0$ 和激励场之和.这样,原子极化 **P**随外磁场的演化可以由 Bloch 方程表示:

$$\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{P}}{\mathrm{d}t} = R_{\mathrm{p}}(\boldsymbol{s}_{0} - \boldsymbol{P}) + \gamma \boldsymbol{P} \times \boldsymbol{B} - \left(\frac{P_{x}}{T_{2}}\hat{\boldsymbol{x}} + \frac{P_{y}}{T_{2}}\hat{\boldsymbol{y}} + \frac{P_{z}}{T_{1}}\hat{\boldsymbol{z}}\right), \quad (3)$$

其中,  $\gamma$  为基态原子旋磁比,  $T_1$ 和  $T_2$  分别是极化 的纵向弛豫时间和横向弛豫时间,  $R_p$  为光抽运速 率,  $s_0$  是光的角动量方向矢量, 对沿着 z 方向传播 的圆偏振光,  $s_0 = \hat{z}$ .此时沿着探测光方向的极化  $P_r$  可以表示为<sup>[31]</sup>

$$P_x = P_1 \cos\left(\omega t\right) + P_d \sin\left(\omega t\right),\tag{4}$$

$$P_{\rm l} = \frac{\gamma B_{\rm m} R_{\rm p} T_1' T_2'}{1 + \left(\Delta \omega T_2'\right)^2 + \left(\gamma B_{\rm m}\right)^2 T_1' T_2'} s_0, \qquad (5)$$

$$P_{\rm d} = \frac{\Delta\omega\gamma B_{\rm m}R_{\rm p}T_1'(T_2')^2}{1 + (\Delta\omega T_2')^2 + (\gamma B_{\rm m})^2 T_1'T_2'}s_0, \qquad (6)$$

 $\Delta \omega = \omega - \omega_0, \ \omega_0 = \gamma B_0, \ 1/T'_{1,2} = R_p + 1/T_{1,2}.$ 通过锁相放大器解调出的磁力仪响应信号与  $P_x$ 成 正比, 可通过调节相位分解成  $P_1$ 和  $P_d$ 两部分输出.



图 4 碱金属原子磁光双共振磁力仪实验装置图,其中探测光通过单模保偏光纤耦合到磁屏蔽内层的磁力仪探头上 Fig. 4. A schematic plot of the double-resonance magnetometer setup, and the probe beam is fiber coupled to the sensor head inside the magnetic shields.

实际测试时,主磁场选择在 40 mG (1 G = 10<sup>-4</sup> T) 附近,气室加热温度维持在 100 ℃ 附近,探测光失谐约为-90 GHz,入射光功率约为 0.5 mW,调制场幅度 20 nT.在此条件下采得的典型的磁力仪的响应曲线如图 5(a)所示.由于柱面腔镜对探测光束的会聚和发散效应,探测光在多反射腔内的光斑分布比较复杂,结合原子在腔内的扩散效应,基于 Herriott腔的磁力仪响应曲线不能用均匀光斑条件下获得到的单洛伦兹线型描述.根据过往的经验<sup>[19,32,33]</sup>,探测信号通常应看作两个不同线宽的洛伦兹线型的叠加<sup>[18]</sup>,这等效于将多反射腔内的光按光斑大小分为两类.本文也沿用了这个结论,用下列的组合来拟合磁力仪的响应曲线:

$$f_{\rm l} = \sum_{i=1}^{2} \frac{a_i \Gamma_i / 2\pi}{\left(\omega - \omega_0\right)^2 + \left(\Gamma_i / 2\right)^2} + b, \tag{7}$$

$$f_{\rm d} = \sum_{i=1}^{2} \frac{c_i(\omega - \omega_0) \, \Gamma_i / 2\pi}{(\omega - \omega_0)^2 + (\Gamma_i / 2)^2} + d. \tag{8}$$

如图 5(a) 所示, 上述两个拟合函数可以很好

地描述实验数据.根据色散曲线可知,将调制场频 率设置在原子拉莫进动频率处时,系统对主磁场变 化最敏感.经过优化,系统的磁场灵敏度如图 5(b) 所示,在 10—20 Hz 频段可以达到 95 fT/Hz<sup>1/2</sup>的 水平.这个结果与此前温度更高的系统得到的结果 类似<sup>[34]</sup>,且都受限于电流源的噪声.该噪声是一个 共模噪声,如果想突破该噪声限制,可以使用梯度 仪的模式<sup>[34,35]</sup>:利用两个气室或一个气室的两部分 来同时测量相同的背景磁场,然后通过差分的方式 获得磁场梯度,从而可以将共模噪声大幅抑制.



图 5 (a) 原子磁力仪的响应曲线及采用 (7) 式和 (8) 式函数拟合的结果; (b) 磁力仪系统灵敏度, 数据已经过磁力仪的频率响应修正

Fig. 5. (a) Experiment and fitting results by Eq.(7) and Eq.(8) of the magnetometer responses; (b) the field sensitivity of the double-resonance magnetometer, where the results have been corrected using the frequency responses of the magnetometer.

抽运光也是影响磁光双共振系统测量结果的 重要因素.抽运光功率、偏振或频率的波动都直接 影响信号的信噪比.此外,失谐的圆偏振抽运光还 会引起光频移效应<sup>[36]</sup>,等效于一个沿光传播方向 的磁场,这也会影响最终测量的精度.为了彻底消 除这个影响源,可以选择使用脉冲式的工作模式<sup>[19]</sup>: 将单个运行周期分为抽运和探测两个阶段,其中抽运光在探测阶段被迅速关断,这样可以进一步提高测量的灵敏度和精度.这种工作模式也被称为自由感应衰变 (free induction decay, FID) 磁力仪.

## 4 结 论

本文展示了一种在真空条件下制造不带尾管 且包含 Herriott 多反射腔原子气室的方法,这是实 现含多反射腔原子气室的标准化制备的重要一步. 我们在磁光双共振的碱金属原子磁力仪中展示了 这种气室的性能,并预期其会在氦原子磁力仪[37] 和其他相关的共磁力仪系统<sup>[38]</sup>中同样适用,后两 种系统对无尾管封装的需求也更高.常用氦原子磁 力仪气室中氦气的量一般控制在 10 Torr 以下. 根 据 Paschen 定律,相较于本文制作时使用的较高气 压的环境,氦气充气的气压条件使键合系统更容易 受限于真空放电.因此,它的制作流程也需要进行 相应改进,在初始的较低气压下,需要使用较低的 电场强度进行初步键合先实现气室内外的隔离:然 后再填充 300 Torr 以上的气体,并在该环境下提 高键合电场强度加固气室密封键合的强度. 另一方 面,如果需要在本文要制作的气室内充入高于大气 压的气体,则放电对制作过程的影响被抑制,硅片 的机械强度会成为限制充入气体气压的上限. 要提 高充入气体的气压,可行的解决方法包括直接增加 硅片的厚度或者使用双面抛光的硅片, 在硅片的外 侧键合另一层窗口来增大硅片的等效厚度.

#### 参考文献

- [1] Kitching J 2018 Appl. Phys. Rev. 5 031302
- [2] Knappe S, Shah V, Schwindt P D D, Hollberg L, Kitching J, Liew L A, Moreland J 2004 Appl. Phys. Lett. 85 1460
- [3] Biedermann G W, McGuinness H J, Rakholia A V, Jau Y Y, Wheeler D R, Sterk J D, Burns G R 2017 Phys. Rev. Lett. 118 163601
- Budker D, Kimball D F J 2013 Optical Magnetometry (Cambridge: Cambridge University Press)
- [5] Budker D, Romalis M 2007 Nat. Phys. 3 227
- [6] Knappe S, Velichansky V, Robinson H G, Kitching J, Hollberg L 2003 Rev. Sci. Instrum. 74 3142
- [7] Liew L A, Knappe S, Moreland J, Robinson H, Hollberg L, Kitching J 2004 Appl. Phys. Lett. 84 14 2694
- [8] Mhaskar R, Knappe S, Kitching J 2012 Appl. Phys. Lett. 101 241105
- [9] Guo Q Q, Hu T, Feng X Y, Zhang M K, Chen C Q, Zhang X, Yao Z K, Xu J Y, Wang Q, Fu F Y, Zhang Y, Chang Y, Yang X D 2023 *Chin. Phys. B* 32 040702

- [10] Boto E, Holmes N, Leggett J, Roberts G, Shah V, Meyer S S, Muñoz L D, Mullinger K J, Tierney T M, Bestmann S, Barnes G R, Bowtell R, Brookes M J 2018 *Nature* 555 657
- [11] Zhang R, Xiao W, Ding Y D, Feng Y L, Peng X, Shen L, Sun C X, Wu T, Wu Y L, Yang Y C, Zheng Z Y, Zhang X Z, Chen J B, Guo H 2020 *Sci. Adv.* 6 aba8792
- [12] Gavazzi B, Bertrand L, Munschy M, Mercier de Lépinay J, Diraison M, Géraud Y 2020 J. Geophys. Res. Sol. Ea. 125 e2019JB018870
- [13] Nabighian M N, Grauch V J S, Hansen R O, LaFehr T R, Li Y, Peirce J W, Phillips J D, Ruder M E 2005 75th Anniversary: The Historical Development of the Magnetic Method in Explorationhistorical Development of Magnetic Method Geophysics 70 33ND
- [14] Pollinger A, Lammegger R, Magnes W, Hagen C, Ellmeier M, Jernej I, Leichtfried M, Kürbisch C, Maierhofer R, Wallner R, Fremuth G, Amtmann C, Betzler A, Delva M, Prattes G, Baumjohann W 2018 *Meas. Sci. Technol.* **29** 095103
- [15] Dougherty M K, Khurana K K, Neubauer F M, Russell C T, Saur J, Leisner J S, Burton M E 2006 Science 311 1406
- [16] Afach S, Buchler B C, Budker D, Dailey C, Derevianko A, Dumont V, Figueroa N L, Gerhardt I, Grujić Z D, Guo H, Hao C P, Hamilton P S, Hedges M, Kimball D F J, Kim D, Khamis S, Kornack T, Lebedev V, Lu Z T, Roig H M, Monroy M, Padniuk M, Palm C A, Park S Y, Paul K V, Penaflor A, Peng X, Pospelov M, Preston R, Pustelny S, Scholtes T, Segura P C, Semertzidis Y K, Sheng D, Shin Y C, Smiga J A, Stalnaker J E, Sulai I, Tandon D, Wang T, Weis A, Wickenbrock A, Wilson T, Wu T, Wurm D, Xiao W, Yang Y C, Yu D R, Zhang J W 2021 Nat. Phys. 17 1396
- [17] Sachdeva N, Fan I, Babcock E, Burghoff M, Chupp T E, Degenkolb S, Fierlinger P, Haude S, Kraegeloh E, Kilian W, Knappe-Grüneberg S, Kuchler F, Liu T, Marino M, Meinel J, Rolfs K, Salhi Z, Schnabel A, Singh J T, Stuiber S, Terrano W A, Trahms L, Voigt J 2019 *Phys. Rev. Lett.* **123** 143003
- [18] Li S, Vachaspati P, Sheng D, Dural N, Romalis M V 2011 *Phys. Rev. A* 84 061403
- [19] Sheng D, Li S, Dural N, Romalis M V 2013 Phys. Rev. Lett.

**110** 160802

- [20] Yuan L L, Huang J, Fan W F, Wang Z, Zhang K, Pei H Y, Cai Z, Gao H, Liu S X, Quan W 2023 Measurement 217 113043
- [21] Sheng D, Kabcenell A, Romalis M V 2014 Phys. Rev. Lett. 113 163002
- [22] Wang T Y, Peng J P, Li J L, Liu Z C, Mao Y K 2024 Sensor. Actual. A Phys. 374 115461
- [23] Silver J A 2005 Appl. Opt. 44 6545
- [24] Cai B, Hao C P, Qiu Z R, Yu Q Q, Xiao W, Sheng D 2020 *Phys. Rev. A* 101 053436
- [25] Cai B 2020 Ph. D. Dissertation (Hefei: University of Science and Technology of China) (in Chinese) [蔡波 2020 博士学位论 文 (合肥: 中国科学技术大学)]
- [26] Cai B, Sheng D 2019 CN Patent CN110187296A (in Chinese) [蔡波, 盛东 2019 CN110187296A]
- [27] Seltzer S J 2008 Ph. D. Dissertation (Princeton: Princeton University)
- [28] Kluttz K A, Averett T D, Wolin B A 2013 Phys. Rev. A 87 032516
- [29] Bell W E, Bloom A L 1961 Phys. Rev. Lett. 6 280
- [30] Brossel J, Bitter F 1952 Phys. Rev. 86 308
- [31] Abragam A 1961 The Principles of Nuclear Magnetism (Oxford: Clarendon Press) pp44–46
- [32] Xiao Y, Novikova I, Phillips D F, Walsworth R L 2006 Phys. Rev. Lett. 96 043601
- [33] Lucivero V G, McDonough N D, Dural N, Romalis M V 2017 Phys. Rev. A 96 062702
- [34] Smullin S J, Savukov I M, Vasilakis G, Ghosh R K, Romalis M V 2009 Phys. Rev. A 80 033420
- [35] Yu Q Q, Liu S Q, Wang X K, Sheng D 2023 Phys. Rev. A 107 043110
- [36] Mathur B, Tang H, Happer W 1968 Phys. Rev. 171 11
- [37] Liu Y, Peng X, Wang H D, Wang B W, Yi K W, Sheng D, Guo H 2022 Opt. Lett. 47 5252
- [38] Hao C P, Yu Q Q, Yuan C Q, Liu S Q, Sheng D 2021 *Phys. Rev. A* 103 053523

## SPECIAL TOPIC—Technology of magnetic resonance

## Atomic vapor cells with Herriott-cavity sealed under vacuum and their applications in atomic magnetometry<sup>\*</sup>

XIE Ziping<sup>1)</sup> HAO Chuanpeng<sup>2)†</sup> SHENG Dong<sup>1)‡</sup>

 $1) (Department of Precision Machinery and Precision Instrumentation, Key \ Laboratory \ of \ Precision \ Scientific \ Instrumentation \ of$ 

Anhui Higher Education Institutes, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

2) (Institute of Deep Space Sciences, Deep Space Exploration Laboratory, Hefei 230088, China)

(Received 23 February 2025; revised manuscript received 13 April 2025)

#### Abstract

This paper focuses on standardized fabrications of atomic vapor cells with multipass cells. For this purpose, we build a vacuum system that enables the sealing of the multipass-cavity-assisted cell under vacuum. Alkali atoms are prepared inside a glass holder, and the tip of the holder is broken by controlled collisions under vacuum. Atoms are then transferred to a cell glass body part by heating. Once enough atoms accumulate inside the glass part, buffer and quenching gases are filled into the system, and the glass body part is moved to contact the silicon wafer which is bonded with a Herriott-cavity. Then the cavity part and the glass part are sealed together using the anodic bonding technique. The resulting vapor cells provide enhanced measurement sensitivity and improved device standardization, which allows for seamless replacements of each other in practical applications. The performances of these cells are tested, including a test in a double-resonance alkalimetal atomic magnetometer. A magnetic field sensitivity of 95 fT/Hz<sup>1/2</sup> is achieved in a frequency range from 10

to 20 Hz with a multipass cell filled with 400 Torr (1 Torr =  $1.33 \times 10^2$  Pa) N<sub>2</sub> and natural Rb atoms at 100 °C. The technology and cells developed in this work are expected to have wide applications in atomic devices, especially in He magnetometers and nuclear-spin atomic co-magnetometers, which have special requirements for cell qualities.



Keywords: Herriott cavity, atomic magnetometer, optical pumping, vacuum sealing

**PACS:** 07.55.–w0, 7.55.Ge, 32.80.Xx

**DOI:** 10.7498/aps.74.20250220

**CSTR:** 32037.14.aps.74.20250220

<sup>\*</sup> Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 11974329).

<sup>†</sup> Corresponding author. E-mail: cphao@mail.ustc.edu.cn

<sup>‡</sup> Corresponding author. E-mail: dsheng@ustc.edu.cn

# <sup>专题:磁共振技术•封面文章</sup> 基于强相互作用核自旋系统的量子传感<sup>\*</sup>

李庆<sup>1)2)3)</sup> 季云兰<sup>4)</sup> 刘然<sup>5)</sup> Suter Dieter<sup>6)</sup> 江敏<sup>1)2)3)†</sup> 彭新华<sup>1)2)3)‡</sup>

(中国科学技术大学近代物理系,中国科学院微观磁共振重点实验室,合肥 230026)
 (中国科学技术大学,中国科学院量子信息与量子科技创新研究院,合肥 230026)

3) (合肥国家实验室, 合肥 230088)

4) (合肥工业大学物理学院,合肥 230009)

5) (深圳大学物理与光电工程学院, 深圳 518060)

6) (多特蒙德工业大学物理学院,多特蒙德 D-44221,德国)

(2025年3月4日收到; 2025年4月15日收到修改稿)

相互作用量子系统在精密测量领域正受到广泛的关注,尤其是量子关联态的实现以及相互作用系统的 动力学研究,为量子资源提供了全新的研究方向,推动了基于相互作用系统的传感技术的深入探索.然而,现 有研究主要局限于单一物理量的测量,如何利用相互作用系统实现多物理量的精密测量仍亟待实验验证.本 研究基于超低场条件下强相互作用核自旋系统,并结合高灵敏的原子磁力计实现信号读出,成功实现了三维 矢量磁场的精密测量,测量精度达到 10<sup>-11</sup> T,方向分辨率高达 0.2 rad. 有效克服了传统方法中因外部参考场 引入的校准误差和技术噪声的限制.通过实验上的优化,基于相互作用的传感器在测量精度上实现了 5 个数 量级的提升,为开发超高精度的新型量子传感器开辟了全新的技术路径.

关键词: 核磁共振, 量子传感, 量子度量, 核自旋相互作用 PACS: 74.25.nj, 33.25.+k, 76.60.-k, 06.20.-f CSTR: 32037.14.aps.74.20250271

**DOI:** 10.7498/aps.74.20250271

1引言

量子传感是指利用量子系统、量子性质或量 子现象对物理量进行高灵敏度测量,在基础科学 研究和实际应用领域均展现出巨大的潜力<sup>[1-8]</sup>.近 年来,相互作用量子系统被视为开发精密传感技 术的前沿平台<sup>[9-16]</sup>,涵盖了固态核自旋、玻色-爱 因斯坦凝聚、氮-空位中心、里德伯原子和离子 等系统.在这些相互作用系统中,探针系统间的 相互作用作为一种关键的量子资源,能够显著提 升测量精度和其他传感性能指标,如实现超越海森伯极限的灵敏度<sup>[17-19]</sup>、增强对热噪声的鲁棒性<sup>[13]</sup>、实现临界增强测量<sup>[16,20,21]</sup>以及抑制快速热化<sup>[11,22,23]</sup>.此外,探针系统间的相互作用能够驱动动力学过程产生量子纠缠态,这一过程对初始态是否纠缠并无依赖性.因此,通过调控探针系统间的相互作用来实现量子关联,可显著降低实验上制备纠缠探针态的技术门槛<sup>[14,24]</sup>.

然而,当前基于相互作用的量子传感研究主要 集中于单一物理量的测量<sup>[13-19,22,25-27]</sup>,忽略了许多 现实条件下的应用.事实上,许多实际传感应用本

© 2025 中国物理学会 Chinese Physical Society

<sup>\*</sup> 科技创新 2030---"量子通信与量子计算机"重大项目 (批准号: 2021ZD0303205)、国家自然科学基金 (批准号: T2388102, 11927811, 92476204, 12150014, 12205296, 12274395, 12261160569) 和中国科学院"青年创新促进会"人才项目 (批准号: 2023474) 资助的课题.

<sup>†</sup> 通信作者. E-mail: dxjm@ustc.edu.cn

<sup>‡</sup> 通信作者. E-mail: xhpeng@ustc.edu.cn

质上是需要多物理量测量的,例如在测量电场、磁 场或引力场中,获取不同方向的分量信息.目前, 基于非相互作用系统的矢量场测量已在理论和实 验上得到了广泛研究[28-37]. 这类传统传感器通常 仅使用单一自旋种类,在进动频率处形成一个单一 共振峰[26,38,39],因此只能测得磁场的大小,而无法 获得磁场的三个独立分量.目前最常见的解决方案 是引入已知的参考场,将其与未知场进行矢量叠 加,从而间接估算未知场的三个分量[33-36].然而, 这种方法的测量精度严重依赖于外部线圈产生偏 置场的校准精度.此外,引入外部参考场不可避免 地会产生磁场干扰,产生技术噪声,从而限制了矢 量场量子传感的极限精度[30,32].相比之下,基于相 互作用系统的量子传感与矢量场测量的结合具有 显著优势.我们的研究表明,这种结合可以消除对 外部参考场的依赖,从而避免技术噪声和校准误 差. 这一跨学科结合为发展应用物理和基础物理中 的精密测量提供了新的可能性, 例如量子成像[40,41]、 传感器网络[42]、导航[43-45]、矢量场检测[33-36,46],以 及对自旋-引力耦合和超轻暗物质轴子的搜索[47-49]. 尽管这些特性极具吸引力,但迄今为止利用相互作 用资源实现多物理量传感的实验仍然缺乏.

本文提出了一种基于强相互作用核自旋系统 的矢量磁场测量方法,在超低场核磁共振平台上成 功实现了高精度矢量磁场测量. 当核自旋之间的相 互作用强度显著大于其拉莫尔频率时,强相互作用 自旋能够同时对多维磁场的各个分量灵敏响应.此 外,使用原子磁力计实现对核自旋信号的高灵敏非 侵入式探测,观察到核自旋之间的强相互作用可以 将其量子相干时间延长至秒量级,从而实现测量精 度的提升. 通过实验验证, 证明了基于相互作用的 矢量场测量的可行性,成功实现对磁场各分量的精 确测量,测量精度达到 10-11 T,方向分辨率为 0.2 rad, 这为超低场条件下的绝对磁场计量<sup>[50]</sup>提 供了一种新的技术途径. 与传统的测量方法相比, 基于相互作用的量子传感器在多物理量方面展现 出独特的优势. 该方法摆脱了传统技术中施加偏置 场作为参考磁场的依赖[33-36],从而有效避免了之 前因参考场引入的校准误差和技术噪声. 更进一 步,将本文方法与现有实验技术相结合[44,51-53],测 量精度有望超越现有的传感器多个数量级.此外, 本文工作可推广应用于其他相互作用系统,开发出 一类全新的多参数量子传感器[33-36,40,42,46-49,54].

2 基于强相互作用核自旋的矢量磁场 测量原理

#### 2.1 基于相互作用系统的矢量磁场测量方案

本文以强相互作用核自旋系统为实验平台,重 点研究对未知磁场三个独立分量的高精度测量方 法.与现有的基于非相互作用自旋的研究<sup>[33-36,45,46]</sup> 不同,我们采用了一类至少包含两种不同核自旋的 分子系统,这些自旋通过标量自旋-自旋耦合相互 作用.当这些核自旋置于未知磁场**B**( $\theta, \phi$ )中时,其 动力学行为可由以下哈密顿量描述:

$$\begin{cases} \mathcal{H}(\theta, \phi, B) = \mathcal{H}_{\text{spins}} + \mathcal{H}_{\text{int}}, \\ \mathcal{H}_{\text{spins}} = -\sum_{j} 2\pi \gamma_{j} \mathbf{I}_{j} \cdot \mathbf{B}(\theta, \phi), \\ \mathcal{H}_{\text{int}} = \sum_{j>i}^{n} 2\pi J_{ij} \mathbf{I}_{i} \cdot \mathbf{I}_{j}, \end{cases}$$
(1)

其中 $\gamma_j$ 表示第j个自旋的旋磁比(此处设定  $\hbar = 1$ ),  $I_j = (\hat{I}_{jx}, \hat{I}_{jy}, \hat{I}_{jz})$ 为第j个自旋的自旋角动量算符,  $I_i \cdot I_j$ 表示强度为 $J_{ij}$ 的标量自旋-自旋耦合.如图 1(a) 所示,未知磁场 $B(\theta, \phi) = (B \sin \theta \cos \phi, B \sin \theta \sin \phi, B \cos \theta)$ 可通过极角 $\theta$ 、方位角 $\phi$ 和强度B =个参数进行完整描述,这些参数正是本实验测量的目标 物理量.

本文提出的基于相互作用的量子传感方案包括三个关键阶段: 探针态制备、基于强相互作用自旋进行编码、以及探针态的读出, 如图 1(b) 所示. 在探针态制备阶段, 核自旋首先在永磁体中被极 化, 随后转移至编码区域. 在转移过程中施加一个 引导场, 转移结束后引导场在 10 µs 内关闭, 自旋 系统仍保持在高场本征态. 在高温近似下, 核自旋 的初始探针态为<sup>[55]</sup>

$$\rho_0 = \mathbb{1}/2^n - \sum_j \varepsilon_j \boldsymbol{I}_j \cdot \hat{\boldsymbol{k}}_{g}, \qquad (2)$$

其中 $\varepsilon_j = \gamma_j B_p / k_B T \sim 10^{-6}$ ,  $k_B$  是玻尔兹曼常数, T是温度,  $B_p$  为极化磁场;  $\hat{k}_g$  是沿引导场方向的 单位矢量,例如,  $\hat{k}_g = (0,0,1)$  对应于 z 方向的引导 场.因此,初始状态可以通过引导磁场方向  $\hat{k}_g$  进行 控制.在编码阶段,利用强相互作用自旋的量子动 力学来编码未知参数:

 $\rho(\theta, \phi, B, t) = e^{-i\mathcal{H}(\theta, \phi, B)t}\rho_0 e^{i\mathcal{H}(\theta, \phi, B)t}, \quad (3)$ 其中,  $\rho(\theta, \phi, B, t)$ 是核自旋随时间变化的密度



图 1 基于相互作用系统的量子传感实验示意图 (a)实验装置示意图; (b)多参数传感的基本过程,包括探针态制备、未知磁场 编码以及探针态的读出; (c) <sup>sr</sup>Rb 原子磁力计示意图

Fig. 1. Experimental schematic of interaction-based quantum sensing: (a) Diagram of the experimental setup; (b) basic procedure of quantum sensing, including probe state preparation, encoding unknown magnetic field, and probe readout; (c) diagram of the <sup>87</sup>Rb atomic magnetometer.

矩阵. 随后, 原子磁力计作为探测器, 测量磁化强 度随时间的演化 Tr[ $\rho(\theta, \phi, B, t)\hat{O}_z$ ]<sup>[55-58]</sup>. 其中,  $\hat{O}_z = \sum_j \gamma_j \hat{I}_{jz}$ 表示 z方向磁化强度. 测量的时域信号 可以通过傅里叶变换得到频谱. 由此, 哈密顿量  $\mathcal{H}(\theta, \phi, B)$ 中的磁场信息  $B(\theta, \phi)$ 可以被编码到相 互作用自旋的频谱特征中, 每条谱线对应于哈密顿 量 $\mathcal{H}(\theta, \phi, B)$ 中相关本征态  $|\Psi_i\rangle = |\Psi_j\rangle$ 之间的跃迁, 其谱线强度与  $\langle \Psi_i | \rho_0 | \Psi_j \rangle \langle \Psi_j | \hat{O}_z | \Psi_i \rangle$ 的乘积成正比 (具体形式参见 (10) 式和 (11) 式).

#### 2.2 磁场强度的编码

磁场强度 *B*可直接通过强相互作用自旋系统 的谱线位置确定.为阐明这一测量机制,下面以具 有星型拓扑结构的分子为例进行说明:该结构由一 个中心核自旋与n-1个等效自旋相互耦合而成, 例如<sup>13</sup>CH<sub>n</sub>分子.当未知磁场强度远小于标量自 旋-自旋耦合 (即满足 $\gamma_{\rm H}B, \gamma_{\rm C}B \ll |J|$ )时,<sup>13</sup>CH<sub>n</sub> 分子中的核自旋之间会形成强耦合.在这种情况 下,好量子数是总自旋角动量  $F = F_{\rm C} + F_{\rm H}$ 及其对 应的磁量子数 $m_{\rm F}$ ,其中 $m_{\rm F}$ 的取值范围为 $-F \leqslant$  $m_{\rm F} \leqslant F$ .这里, $F_{\rm C} = \pm 1/2$ 为<sup>13</sup>C的总自旋角动量,  $F_{\rm H} = n/2 - k$ 表示<sup>13</sup>H的总自旋角动量.对于偶数 n,  $k = 0, 1, \dots, n/2$ ; 对于奇数 n,  $k = 0, 1, \dots, (n-1)/2$ . <sup>13</sup>CH<sub>n</sub>分子的本征态表示为 |*Fm*<sub>F</sub>; *k*⟩<sup>[59,60]</sup>, 为 零场哈密顿量  $\mathcal{H} = \sum_{j>i}^{n} J_{ij} \mathbf{I}_i \cdot \mathbf{I}_j$ 的本征态.图 2 展示了 <sup>13</sup>CH, <sup>13</sup>CH<sub>2</sub>, <sup>13</sup>CH<sub>3</sub> 的能级结构.

在实验中, 当测量方向平行于未知磁场时, 量 子跃迁遵循以下选择定则 (称为零量子跃迁):  $\Delta F =$  $0, \pm 1, \Delta m_{\rm F} = 0.$  由于在 <sup>13</sup>CH<sub>n</sub> 中质子是等价的, 还有一个额外的选择定则  $\Delta k = 0$ <sup>[59]</sup>. 因此, 实验上 可观测到以 1/2J(1 + n - 2k) 为中心的 n - 2k 个共 振谱线, 其频率为

$$\nu_{F,m_{\rm F};k}^{F',m_{\rm F};k} = \frac{1}{2}J(1+n-2k) + \frac{2m_{\rm f}(-\gamma_{\rm H}+\gamma_{\rm C})}{1+n-2k}B, \ (4)$$

其中 $\nu_{F,m_{f};k}^{F',m'_{f};k'}$ 表示本征态  $|Fm_{F};k\rangle$ 和 $|F'm'_{f};k'\rangle$ 之间的跃迁频率.相邻的零量子跃迁频率为

$$\Delta_{\rm ZQ} = |\nu_{F,m_F+1;k}^{F',m_F+1;k} - \nu_{F,m_F;k}^{F',m_F;k}| = \frac{2}{1+n-2k} (\gamma_{\rm H} - \gamma_{\rm C}) B.$$
(5)

当测量方向垂直于未知磁场时,允许跃迁的选择定则为(称为零量子跃迁): $\Delta F = 0, \pm 1, \Delta m_F = l \pm 1$ (即单量子跃迁),且 $\Delta k = 0$ .因此,实验上可观测到以J(1 + n - 2k)/2为中心的n - 2k个共振谱线,其频率为



图 2 在不同方向磁场下测量的<sup>13</sup>CH<sub>n</sub>分子谱学 (a), (b) <sup>13</sup>C-甲酸; (c), (d) <sup>13</sup>C-甲醛; (e), (f) <sup>13</sup>C-乙腈. 分裂模式与插图中显示 的跃迁高度匹配

Fig. 2. Spectra of  ${}^{13}CH_n$  molecules measured at various orientations of the magnetic field: (a), (b)  ${}^{13}C$ -Formic aci; (c), (d)  ${}^{13}C$ -form-aldehyde; (e), (f)  ${}^{13}C$ -acetonitrile. The splitting patterns match well the transitions shown in the inset.

$$\nu_{F,m_{\rm F};k}^{F',m_{\rm F}\pm1;k} = \frac{1}{2}J(1+n-2k) + \left[\frac{2m_{\rm f}(-\gamma_{\rm H}+\gamma_{\rm C})}{1+n-2k} \pm \frac{(n-2k)\gamma_{\rm H}+\gamma_{\rm C}}{1+n-2k}\right]B.$$
 (6)

离中心频率最近的两条跃迁线相较于其他的跃迁 线具有最高信噪比,其频率之差为

$$\Delta_{\rm SQ} = \frac{2}{1+n-2k} [\gamma_{\rm H} + (n-2k)\gamma_{\rm C}]B.$$
 (7)

以n = 1且k = 0的甲酸分子为例, 当测量方 向垂直于外部磁场时, 甲酸在中心频率附近产生两 条共振峰, 并且其频率之差为 $\Delta = (\gamma_{\rm C} + \gamma_{\rm H})B$ , 磁 场强度即可通过 $B = \Delta/(\gamma_{\rm C} + \gamma_{\rm H})$ 来确定. 磁场测 量的理论精度极限可由 Cramr-Rao lower Bound (CRLB) 理论来确定, 其表达式为

$$\delta B = \frac{1}{g} \frac{\sqrt{3}}{\pi \text{SNR}\sqrt{f_{\text{BW}}} T_{\text{m}}^{3/2}} \text{C}, \qquad (8)$$

这里  $g = \gamma_{\rm C} + \gamma_{\rm H}$ , SNR 代表谱线的信噪比,  $f_{\rm BW}$  为 测力计带宽, C 为衰减因子<sup>[61]</sup>. 根据该理论模型, 较长的相干时间能够有效降低频谱的线宽, 从而提

升信噪比 (SNR), 最终实现更高精度的磁场测量. 需要指出的是, 这些讨论仅考虑了<sup>13</sup>CH<sub>n</sub>分子的一 阶塞曼效应. 高阶塞曼效应在测量磁场强度时会引 入系统误差, 参见文献 [47,60].

#### 2.3 磁场方向的编码

磁场方向可以通过强相互作用自旋系统的谱 线振幅分布确定.磁场 **B**的方向用极角 θ 和方位 角 φ 描述,如图 1(a) 所示.在未知磁场 **B**的作用 下,每个分子内自旋量子态的演化产生振荡的磁化 矢量,由<sup>87</sup>Rb 原子磁力计检测.实验中的可观测量 为 z方向的总磁化强度,表示为

$$S(\rho_0, \theta, \phi, t) \propto \operatorname{Tr}[\rho(\theta, \phi, B, t) \sum_j \gamma_j \hat{I}_{jz}].$$
 (9)

因此, 以频率 $\nu_{F,m_r;k'}^{F',m'_r;k'}$ 演化的信号分量可以写为

$$S_{Fm_{\rm F};k}^{F'm'_{\rm F};k'}(\rho_0,\theta,\phi,t) \propto \mathcal{R}_{Fm_{\rm F};k}^{F'm'_{\rm F};k'}(\rho_0,\theta,\phi)$$
$$\times \cos(\Phi - 2\pi\nu_{F,m_{\rm F};k}^{F',m'_{\rm F};k'}t) \mathrm{e}^{-t/\tau_{\rm coh}}, \tag{10}$$

其中, 振幅  $\mathcal{R}_{Fm;k}^{F'm'_{F};k'}(\rho_{0},\theta,\phi)$  和相位  $\Phi$  由下式定义:

$$\mathcal{R}_{Fm_{\rm F};k'}^{F'm'_{\rm F};k'}(\rho_{0},\theta,\phi)\mathrm{e}^{\mathrm{i}\Phi} \equiv \langle Fm_{\rm F};k|\rho_{0}|F'm'_{\rm F};k'\rangle\langle F'm'_{\rm F};k'|\hat{O}_{z}|Fm_{\rm F};k\rangle, \quad (11)$$

其中自旋算符  $O_l \equiv \sum_j \gamma_j I_{jl} (l = x, y, z), e^{-t/\tau_{coh}}$ 表示退相干效应的影响. 振幅  $\mathcal{R}_{Fm_F;k}^{F'm'_F;k'}(\rho_0, \theta, \phi)$  可 以通过观测到的 NMR 谱确定.

为了得到振幅 $\mathcal{R}_{Fm;k'}^{F'm'_{r};k'}(\rho_{0},\theta,\phi)$ 与未知参数  $\theta \pi \phi$ 之间的明确关系,引入一个正交坐标系,该 坐标系仅由 $\theta \pi \phi$ 定义.在这样的坐标系中(见 图 1(a)的插图),量子轴(z')沿磁场方向,即

$$\begin{cases} \boldsymbol{z'} \equiv \boldsymbol{B}/B = (\sin\theta\cos\phi, \sin\theta\sin\phi, \cos\theta), \\ \boldsymbol{x'} \equiv \frac{\partial \boldsymbol{z'}}{\partial \theta} = (\cos\theta\cos\phi, \cos\theta\sin\phi, -\sin\theta), \\ \boldsymbol{y'} \equiv \left(\frac{1}{\sin\theta}\right) \frac{\partial \boldsymbol{z'}}{\partial \phi} = (-\sin\phi, \cos\phi, 0). \end{cases}$$

因此,实验室坐标系中的自旋算符可以通过以 下公式转换:

$$\hat{\boldsymbol{O}} = \mathcal{P}(\theta, \phi) \hat{\boldsymbol{O}}', \qquad (12)$$

其中 $\hat{O} = (\hat{O}_x, \hat{O}_y, \hat{O}_z)^{\mathrm{T}}, \ \hat{O}' = (\hat{O}'_{x'}, \hat{O}'_{y'}, \hat{O}'_{z'})^{\mathrm{T}},$ 而  $\mathcal{P}(\theta, \phi)$ 是一个 $3 \times 3$ 的变换矩阵:

$$\mathcal{P}(\theta,\phi) = \begin{pmatrix} \cos\theta\cos\phi & -\sin\phi & \sin\theta\cos\phi\\ \cos\theta\sin\phi & \cos\phi & \sin\theta\sin\phi\\ -\sin\theta & 0 & \cos\theta \end{pmatrix}.$$
(13)

进一步,实验室坐标系中元素  $\langle F'm'_{\rm F}; k | \hat{O}_l \times |Fm_{\rm F}; k \rangle$  可以在新定义的坐标系中表示为

$$\langle F'm'_{\rm F}; k|\boldsymbol{O}|Fm_{\rm F}; k\rangle$$
$$= \mathcal{P}(\theta, \phi) \cdot \langle F'm'_{\rm F}; k|\hat{\boldsymbol{O}}'|Fm_{\rm F}; k\rangle. \tag{14}$$

此外,  $\langle F'm'_{F}; k | \hat{O}' | Fm_{F}; k \rangle$  与磁场的方向( $\theta, \phi$ ) 无 关, 因此在超低场条件下不需要知道磁场 **B**的任 何信息就可进行计算. 关于计算  $\langle F'm'_{F}; k | \hat{O}' | Fm_{F}; k \rangle$ 的详细方法可以参见文献 [62]. 例如, 对于典型的 <sup>13</sup>CH 分子, 可以得到

$$\begin{cases} \langle 0, 0; 0 | \hat{\boldsymbol{O}}' | 1, 0; 0 \rangle = \left( 0, 0, \frac{\gamma_{\rm C} - \gamma_{\rm H}}{2} \right)^{\rm T}, \\ \langle 0, 0; 0 | \hat{\boldsymbol{O}}' | 1, -1; 0 \rangle = \left( \frac{\gamma_{\rm C} - \gamma_{\rm H}}{2\sqrt{2}}, -\frac{\mathrm{i}(\gamma_{\rm C} - \gamma_{\rm H})}{2\sqrt{2}}, 0 \right)^{\rm T}, \\ \langle 0, 0; 0 | \hat{\boldsymbol{O}}' | 1, 1; 0 \rangle = \left( \frac{-\gamma_{\rm C} + \gamma_{\rm H}}{2\sqrt{2}}, -\frac{\mathrm{i}(\gamma_{\rm C} - \gamma_{\rm H})}{2\sqrt{2}}, 0 \right)^{\rm T}. \end{cases}$$
(15)

基于 (14) 式和 (15) 式,  $\langle F'm'_{\mathsf{F}};k|\boldsymbol{O}_{z}|Fm_{\mathsf{F}};k\rangle$ 

可以仅用参数 $\theta$ 和 $\phi$ 表示,即

 $\langle F'm_{\rm F}';k|\hat{O}_z|Fm_{\rm F};k\rangle$ 

$$= \hat{\boldsymbol{z}} \cdot \mathcal{P}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\phi}) \cdot \langle F' m_{\mathrm{F}}'; k | \hat{\boldsymbol{O}}' | F m_{\mathrm{F}}; k \rangle, \qquad (16)$$

其中单位矢量  $\hat{z} = (0, 0, 1)$ . 对于密度矩阵  $\rho_0$ ,  $\langle Fm_F; k | \rho_0 | F'm'_F; k' \rangle$  有类似的结果:

 $\langle F'm_{\rm F}';k|\boldsymbol{\rho}_0|Fm_{\rm F};k\rangle =$ 

$$(-B_{\rm p}/k_{\rm B}T)\hat{\boldsymbol{k}}_{\rm g}\cdot\mathcal{P}(\theta,\phi)\cdot\langle F'm_{\rm F}';k|\hat{\boldsymbol{O}}'|Fm_{\rm F};k\rangle.$$
 (17)

根据 (11) 式和 (15)—(17) 式, 振幅  $\mathcal{R}_{Fm_{\mathrm{F}};k'}^{F'm'_{\mathrm{F}};k'}(\rho_{0},\theta,\phi)$ 最终可以用两个未知参数  $\theta$  和  $\phi$  表示, 即

$$\mathcal{R}_{Fm_{\mathrm{F}};k}^{F'm_{\mathrm{F}}';k'}(\rho_{0},\theta,\phi) =$$

$$B_{\mathrm{p}}/k_{\mathrm{B}}T \cdot |\hat{\boldsymbol{k}}_{\mathrm{g}} \cdot \mathcal{P}(\theta,\phi) \langle F'm_{\mathrm{F}}';k|\hat{\boldsymbol{O}}'|Fm_{\mathrm{F}};k\rangle|$$

$$\times |\hat{\boldsymbol{z}} \cdot \mathcal{P}(\theta,\phi) \langle F'm_{\mathrm{F}}';k|\hat{\boldsymbol{O}}'|Fm_{\mathrm{F}};k\rangle|.$$
(18)

可以观察到,  $\mathcal{R}_{Fm_{F};k}^{F'm'_{F};k'}(\rho_{0},\theta,\phi)$  可以分为两部 分: 一部分与 $\theta$ ,  $\phi$  相关, 即 $\mathcal{P}(\theta,\phi)$ ; 另一部分与 $\theta$ ,  $\phi$  无关, 例如  $\langle F'm'_{F};k|\hat{O}'|Fm_{F};k\rangle$ . 这一结果揭示 了多个未知参数与 $\mathcal{R}_{Fm_{F};k'}^{F'm'_{F};k'}(\rho_{0},\theta,\phi)$ 之间的关系, 而振幅 $\mathcal{R}_{Fm_{F};k'}^{F'm'_{F};k'}(\rho_{0},\theta,\phi)$ 可以通过 NMR 谱实验直 接测得.

## 3 实验测量与结果分析

### 3.1 实验装置

基于相互作用的量子传感实验装置如图 1(a) 所示. 在实验开始前需对样品进行去氧处理, 因为 样品中的氧气分子具有顺磁性,含有未成对电子自 旋,会在热运动过程中引入强烈的局域磁场波动, 从而降低自旋相干时间,影响磁场测量的精度<sup>63</sup>. 去氧的具体操作步骤如下: 取约 300 μL 的 NMR 样品,采用冷冻-抽气-解冻循环法进行去氧处理; 重复5次该循环以确保样品中溶解氧的完全去除, 最后使用火焰密封技术将去氧后的样品真空封装 于标准的 5mm NMR 试管中. 矢量磁场测量实验 主要包括 NMR 样品的极化、编码与读出 3 个过 程. 首先使用  $B_p \approx 1.3$  T的 Halbach 磁体对去氧后 的 NMR 样品进行热极化,极化时间持续约 50 s. 样品最终极化度约10-6.极化后的样品通过气动 的方式输送至距离极化区域 30 cm 的编码和读出 区域,且该区域被5层坡莫合金磁屏蔽包围.在气 动输送过程中,使用一个引导螺线管和一套相互正 交的亥姆霍兹线圈来生成沿某一轴 (x, y 或 z) 的

引导场,该引导场的大小 $B_{g} \approx 10^{-4}$ T,满足 $B_{g} \gg$  $J/(\gamma_{\rm H} - \gamma_{\rm C})$ ,以实现极化核自旋向编码区域的绝 热转移. 当样品输送到编码区后, 引导磁场在 10 µs 内被迅速关闭,初始自旋态制备为 ρ<sub>0</sub>,如(2)式所示. 随后,样品中的核自旋在未知磁场的作用下演化, 其振荡磁化信号通过<sup>87</sup>Rb 原子磁力计读出<sup>[55-57,59]</sup>. 原子磁力计的核心为一个包含足量<sup>87</sup>Rb 同位素的 原子气体室,位于样品下方1mm处,以最大程度 读出 NMR 样品信号. 该气体室通过纯铜双绞加热 丝加热至 180 ℃, 以产生足量的碱金属 Rb 原子蒸气 (约 10<sup>14</sup> cm<sup>-3</sup>). 如图 1(c) 所示, 使用一束与 <sup>87</sup>Rb 原子D1线共振的5mW圆偏振激光沿 x方向对 Rb 原子进行极化,并使用一束沿 y方向传播的与 Rb 原子D2线失谐100 GHz的3mW线偏振激光作 为探测光,利用磁致旋光效应读出 Rb 原子 y方向 的自旋分量大小,以测定出 z 方向磁场大小.为抑 制低频噪声的影响,使用光弹调制器调制探测光的 偏振 (见图 1(b)), 并通过锁相放大器解调探测信 号. 最终, <sup>87</sup>Rb 原子磁力计沿 z 轴的灵敏度优化至 约 20 fT · Hz<sup>-1/2</sup>.

#### 3.2 强相互作用自旋系统的谱学

实验中, 测量强相互作用核自旋系统在磁场 **B**作用下的跃迁谱线至关重要, 这些谱线直接编码 了外磁场的信息. 我们观察到, 核自旋间的强相互 作用可延长量子相干时间, 最长可达十几秒, 从而 提高测量精度. 本文的实验中采用了 3 种不同的液 体样品: 甲酸 (H<sup>13</sup>COOH)、甲醛 (<sup>13</sup>CH<sub>2</sub>O) 和乙腈 (<sup>13</sup>CH<sub>3</sub>CN), 这些样品均来自 Sigma-Aldrich. 甲酸 的核自旋相干时间为 $\tau_{coh} \approx 10.4$  s, 标量自旋-自旋 耦合强度为 $J \approx 222.2$  Hz, 甲醛的 $\tau_{coh} \approx 0.8$  s,  $J \approx 163.9$  Hz, 乙腈的 $\tau_{coh} \approx 4.7$  s,  $J \approx 136.25$  Hz.

测量了<sup>13</sup>CH<sub>n</sub>分子的不同量子跃迁. 当测量方 向与未知磁场 **B**平行时 (即 $\theta$ =0), 允许跃迁的选 择定则是 $\Delta$ =0,±1,  $\Delta m_{\rm F}$ =0. 例如, 甲酸会在 222.2 Hz 处产生一个单一的共振峰 (图 2(a)). 另 一方面, 当沿着与磁场 **B**垂直的轴测量时 (即  $\theta = \pi/2$ ), 允许跃迁的选择定则是 $\Delta$ =0,±1,  $\Delta m_{\rm F}$ =±1. 这种情况下, 甲酸在 222.2 Hz 处产生 两条共振峰 (图 2(b)), 其之间的分裂为 ( $\gamma_{\rm H} + \gamma_{\rm C}$ )B. 这里, 碳自旋的旋磁比为 $\gamma_{\rm C} \approx 10.7077$  MHz/T, 氢 自旋的旋磁比为 $\gamma_{\rm H} \approx 42.5775$  MHz/T. 其他 <sup>13</sup>CH<sub>n</sub> 分子的谱线表现出类似的分裂模式, 如图 2(c)— (f) 所示. 详细的理论分析在 2.2 节的 (4)—(7) 式. 值得注意的是, 图 2(e) 和图 2(f) 展示的 <sup>14</sup>N-<sup>13</sup>C-乙 腈分子, 由于 <sup>14</sup>N 核的四极弛豫效应, 表现出一种 "自解偶"现象<sup>[64]</sup>, 因此与甲基中的<sup>13</sup>C 和 <sup>1</sup>H 并无 可观测的 *J* 耦合相互作用. 此外, 当测量方向既不 平行也不垂直于磁场时, 零量子跃迁与单量子跃迁 可以同时发生. 这意味着, 磁场的方向信息可以通 过分析测得的 <sup>13</sup>CH<sub>n</sub> 分子的谱线来提取. 类似的现 象在多电子原子的光谱学中已有研究<sup>[65,66]</sup>, 而我们 的工作在 NMR 谱学中实现了实验验证.

#### 3.3 矢量磁场测量的实验展示

为了验证基于强相互作用核自旋的矢量磁场 测量原理,选择甲酸分子(即一个两自旋相互作用 系统)作为实验体系.如图 3(a)所示,在单次测 量中,频率为v<sub>0</sub>的零量子谱线和频率为v<sub>±1</sub>的单量 子谱线的振幅被同时记录,通过以下归化形式表示:

 $\boldsymbol{A}_{exp} = [a_1^{(exp)}(\nu_{-1}), a_2^{(exp)}(\nu_0), a_3^{(exp)}(\nu_1)].$ (19) 磁场引起的塞曼分裂为

$$\Delta = |\nu_1 - \nu_{-1}| = (\gamma_{\rm C} + \gamma_{\rm H})B.$$
 (20)

因此,可以通过  $B = \Delta/(\gamma_{\rm C} + \gamma_{\rm H})$ 提前确定测 量的磁场强度 (任意<sup>13</sup>CH<sub>n</sub>分子的分裂  $\Delta$ 在 2.2 节 的 (4)—(7) 式中展示). 此外,使用 2.3 节中的模 型来计算 NMR 谱线的振幅,当  $\theta$  和  $\phi$ 给定时,这 些振幅标记为  $A_{\rm sim}(\theta,\phi) = [a_1^{(\rm sim)}(\nu_{-1}), a_2^{(\rm sim)}(\nu_0),$  $a_3^{(\rm sim)}(\nu_1)].反过来,通过最小化范数 |<math>A_{\rm sim}(\theta,\phi) A_{\rm exp}|$ 可以获得参数  $\theta$  和  $\phi$ . 然而在满足某些对称条 件时,多对 ( $\theta,\phi$ )可能会导致相同的谱线.为了消 除这种歧义,我们通过依次控制引导场沿 x, y 和 z方向来测量核自旋谱和三组  $A_{\rm exp}$ <sup>[55]</sup>.相应的 NMR 谱线如图 3(b) 所示.通过找到同时与三个初始状 态下测量的  $A_{\rm exp}$ 最佳匹配的模拟  $A_{\rm sim}(\theta,\phi)$ ,可以 明确确定  $\theta$  和  $\phi$ . 最终确定的磁场为 $\theta \approx 1.289$  rad,  $\phi \approx 0.047$  rad,  $B \approx 1.0788 \times 10^{-7}$  T. 模拟谱线 (红线) 与实验谱线高度符合.

为了评估本文方法的测量精度,首先模拟了 频谱振幅变化对 $\theta$ 和 $\phi$ 测量偏差的影响.假设谱 振幅变化量 { $\delta a_1^{(exp)}, \delta a_2^{(exp)}, \delta a_3^{(exp)}$ }服从高斯噪声 ~ $\mathcal{N}(0, \sigma^2)$ ,主要来源于实验中探测光束的光子散 粒噪声.图 3(c)展示了在 $\sigma = 0.01$ (对应于当前 实验的信噪比 100)下 $\theta$ 和 $\phi$ 的联合统计分布. $\theta$ 和  $\phi$ 值的不确定性(标准差)分别估计为 $\sigma_{\theta} \approx 0.009$  rad



图 3 使用甲酸分子进行磁场测量 (a)测量矢量磁场的实验过程; (b)重构矢量磁场的实例; (c)当谱振幅受高斯噪声 ~  $\mathcal{N}(0,\sigma^2)$ 影响时,  $\theta \, n \, \phi$  的测量精度; (d)进行 300 次重复测量磁场强度的直方图

Fig. 3. Magnetic field measurement with formic acid molecules: (a) The procedure of determining a magnetic field vector; (b) as one example of reconstructing the magnetic field vector; (c) measured precision of  $\theta$ ,  $\phi$  when spectral amplitude suffers from Gaussian noise  $\sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ ; (d) histograms of magnetic field strength obtained from 300 repeated measurements.

和 $\sigma_{\phi} \approx 0.017$  rad, 如图 3(c) 直方图所示. 通过提高核自旋的初始极化和 NMR 探测灵敏度,可以进一步减小 $\sigma$ , 从而实现更高的磁场方向分辨率. 接下来, 通过重复 300 次实验测量来量化磁场强度的测量精度. 如图 3(d) 所示, 从直方图轮廓拟合, 提取出的频率  $\Delta$  的不确定度约为 0.3 mHz, 相应的磁场强度的统计标准差为 10<sup>-11</sup> T.

## 4 讨 论

尽管现有的多种量子传感器已展示了测量三 维磁场的能力<sup>[33-37,45,46,67]</sup>,但他们主要是基于自旋 进动的非相互作用探针系统,本质上仍属于标量传 感器.在这些传感器中,获取磁场方向信息需要额 外引入外部偏置场或调制场<sup>[33-36]</sup>,其精度受到外 部施加场校准误差的限制.例如,最常用的用于校 准场线圈参数的磁力计是磁通门磁力计,其精度仅 在 10<sup>-9</sup> T 量级.标量原子磁力计也可以用于校准 场线圈,其误差为10<sup>-10</sup>—10<sup>-9</sup> T<sup>[68]</sup>.此外,外部施加的偏置场本身会引入特定的技术磁场噪声,如 1/f噪声和热漂移,这些通常在10<sup>-11</sup> T量级.这些 校准误差和技术噪声已成为基于非相互作用自旋 系统传感器的主要性能瓶颈,阻碍了其达到量子力 学允许的极限精度.与现有技术不同,本文的研究 利用强自旋相互作用作为量子传感的参考,突破了 传统矢量传感器的性能限制.随着进一步的优化, 该方法有望将精度提高到现有传感器所能达到的 五个数量级以上.本研究为超低场条件下的绝对磁 场计量<sup>[50]</sup> 开辟了新途径.

通过多种实验上可行的技术手段,有望进一步 提升测量精度.首先,原子磁力计的读出灵敏度可 提高至少一个数量级.例如,最近在文献 [56] 中展 示的磁梯度计应用于检测核自旋信号,可将测量精 度提高约 10 倍.其次,提高强相互作用自旋系统 的核自旋极化度是最具潜力的改进方向之一.目前 实验中使用的热平衡态自旋极化度较低 (约10<sup>-6</sup>). 而通过仲氢诱导极化 (PHIP)<sup>[51,52,69]</sup>、动态核极化 (DNP)<sup>[53]</sup> 和光泵浦<sup>[44]</sup>等技术可制备出极化度接 近 1 的超极化态,使测量精度提升至少 5 个数量 级.将 PHIP 技术应用于超低场核磁共振已被证明 能大幅提高自旋极化度,这意味着实现基于 PHIP 的量子传感器具有极大的发展潜力,其理论磁场测量 精度可达 10<sup>-16</sup> T.结合最近在超低场 NMR<sup>[57-59,70]</sup> 中量子控制技术的发展<sup>[55,71]</sup>,可以在每个分子中创建 核自旋的 NOON 态,从而显著增强测量灵敏度<sup>[72]</sup>.

尽管本方案是在强相互作用核自旋系统中实现的,但其核心原理同样适用于其他强相互作用自旋系统,为新型量子传感器的设计提供了新的思路.未来可在理论和实验层面对基于相互作用的量子传感展开更深入的研究,特别是在涉及电子-核<sup>[73-75]</sup>或电子-电子<sup>[76,77]</sup>相互作用的自旋系统中,进一步拓展其在光谱学、磁力测量、成像、导航以及生物磁感应机制等领域的应用潜力.例如,当前的技术可以应用于研究电子-电子自旋系统对磁场方向依赖性,如磁性蛋白质中的自由基对,这与长期未解的生物磁感应机制密切相关<sup>[76,77]</sup>.因此,本文提出的基于相互作用的量子传感有望为研究开辟一个充满希望的新领域.

#### 参考文献

- Giovannetti V, Lloyd S, Maccone L 2011 Nat. Photonics 5 222
- [2] Degen C L, Reinhard F, Cappellaro P 2017 *Rev. Mod. Phys.* 89 035002
- [3] Pezze L, Smerzi A, Oberthaler M K, Schmied R, Treutlein P 2018 Rev. Mod. Phys. 90 035005
- [4] Braun D, Adesso G, Benatti F, Floreanini R, Marzolino U, Mitchell M W, Pirandola S 2018 *Rev. Mod. Phys.* 90 035006
- [5] Aasi J, Abadie J, Abbott B, et al. 2013 Nat. Photonics 7 613
- [6] Budker D, Romalis M 2007 Nat. Phys. 3 227
- [7] Safronova M, Budker D, DeMille D, Kimball D F J, Derevianko A, Clark C W 2018 *Rev. Mod. Phys.* 90 025008
- [8] Peng S J, Liu Y, Ma W C, Shi F Z, Du J F 2018 Acta Phys. Sin. 67 167601 (in Chinese) [彭世杰, 刘颖, 马文超, 石发展, 杜 江峰 2018 物理学报 67 167601]
- [9] Álvarez G A, Suter D, Kaiser R 2015 Science **349** 846
- [10] Lucchesi L, Chiofalo M L 2019 Phys. Rev. Lett. 123 060406
- [11] Kong J, Jiménez-Martínez R, Troullinou C, Lucivero V G, Tóth G, Mitchell M W 2020 Nat. Commun. 11 1
- [12] Peyronel T, Firstenberg O, Liang Q Y, Hofferberth S, Gorshkov A V, Pohl T, Lukin M D, Vuletić V 2012 Nature 488 57
- [13] Dooley S, Hanks M, Nakayama S, Munro W J, Nemoto K 2018 NPJ Quant. Inf. 4 1
- [14] Nolan S P, Szigeti S S, Haine S A 2017 Phys. Rev. Lett. 119 193601
- [15] Zhou H, Choi J, Choi S, et al. 2020 Phys. Rev. X 10 031003
- [16] Frérot I, Roscilde T 2018 Phys. Rev. Lett. 121 020402
- [17] Roy S, Braunstein S L 2008 Phys. Rev. Lett. 100 220501

- [18] Napolitano M, Koschorreck M, Dubost B, Behbood N, Sewell R, Mitchell M W 2011 Nature 471 486
- [19] Boixo S, Flammia S T, Caves C M, Geremia J M 2007 Phys. Rev. Lett. 98 090401
- [20] Chu Y, Zhang S, Yu B, Cai J 2021 Phys. Rev. Lett. 126 010502
- [21] Rams M M, Sierant P, Dutta O, Horodecki P, Zakrzewski J 2018 Phys. Rev. X 8 021022
- [22] Rovny J, Blum R L, Barrett S E 2018 Phys. Rev. Lett. 120 180603
- [23] Kominis I, Kornack T, Allred J, Romalis M V 2003 Nature 422 596
- [24] Boixo S, Datta A, Davis M J, Flammia S T, Shaji A, Caves C M 2008 Phys. Rev. Lett. 101 040403
- [25] Li H, Jiang M, Zhu Z N, Xu W J, Xu M X, Peng X H 2019 Acta Phys. Sin. 68 160701 (in Chinese) [李辉, 江敏, 朱振南, 徐文杰, 徐翔, 彭新华 2019 物理学报 68 160701]
- [26] Zhang Y S, Xu T F 2016 Prog. Geophys 31 2346 (in Chinese) [张语珊, 许廷发 2016 地球物理学进展 31 2346]
- [27] Wang X, Zhu M, Xiao K, Guo J, Wang L 2019 J. Magn. Reson. 307 106580
- [28] Szczykulska M, Baumgratz T, Datta A 2016 Adv. Phys.: X 1 621
- [29] Vidrighin M D, Donati G, Genoni M G, et al. 2014 Nat. Commun. 5 1
- [30] Hou Z, Tang J F, Chen H, Yuan H, Xiang G Y, Li C F, Guo G C 2021 Sci. Adv. 7 eabd2986
- [31] Roccia E, Cimini V, Sbroscia M, et al. 2018 Optica 5 1171
- [32] Hou Z, Zhang Z, Xiang G Y, Li C F, Guo G C, Chen H, Liu L, Yuan H 2020 Phys. Rev. Lett. **125** 020501
- [33] Seltzer S, Romalis M 2004 Appl. Phys. Lett. 85 4804
- [34] Patton B, Zhivun E, Hovde D, Budker D 2014 Phys. Rev. Lett. 113 013001
- [35] Thiele T, Lin Y, Brown M O, Regal C A 2018 Phys. Rev. Lett. 121 153202
- [36] Li R, Quan W, Fan W, Xing L, Wang Z, Zhai Y, Fang J 2017 Chin. Phys. B 26 120702
- [37] Liu J, Yuan H 2017 Phys. Rev. A 96 042114
- [38] Legchenko A, Baltassat J M, Beauce A, Bernard J 2002 J. Appl. Geophys. 50 21
- [39] Gross S, Barmet C, Dietrich B E, Brunner D O, Schmid T, Pruessmann K P 2016 Nat. Commun. 7 1
- [40]~ Genovese M 2016 J. Optics  $\mathbf{18}~073002$
- [41] Wang N, Jin Y R, Deng H, Wu Y L, Zheng G L, Li S, Ye T, Ren Y F, Chen Y F, Zheng D N 2012 Acta Phys. Sin. 61 213302 (in Chinese) [王宁, 金贻荣, 邓辉, 吴玉林, 郑国林, 李 绍, 田野, 任育峰, 陈莺飞, 郑东宁 2012 物理学报 61 213302]
- [42] Komar P, Kessler E M, Bishof M, Jiang L, Sørensen A S, Ye J, Lukin M D 2014 Nat. Phys. 10 582
- [43] Donley E A 2010 IEEE Sensors Waikoloa, HI, USA, November 01–04, 2010 p17–22
- [44] Walker T G, Happer W 1997 Rev. Mod. Phys. 69 629
- [45] Kornack T, Ghosh R, Romalis M 2005 Phys. Rev. Lett. 95 230801
- [46] Hurwitz L, Nelson J 1960 J. Geophys. Res. 65 1759
- [47] Wu T, Blanchard J W, Kimball D F J, Jiang M, Budker D 2018 Phys. Rev. Lett. **121** 023202
- [48] Garcon A, Blanchard J W, Centers G P, et al. 2019 Sci. Adv. 5 eaax4539
- [49] Jiang M, Su H, Garcon A, Peng X, Budker D 2021 arXiv: 2102.01448
- [50] Farooq M, Chupp T, Grange J, et al. 2020 Phys. Rev. Lett. 124 223001
- [51] Adams R W, Aguilar J A, Atkinson K D, et al. 2009 Science 323 1708
- [52] Theis T, Ganssle P, Kervern G, Knappe S, Kitching J,

Ledbetter M, Budker D, Pines A 2011 Nat. Phys. 7 571

- [53] Maly T, Debelouchina G T, Bajaj V S, et al. 2008 J. Chem. Phys. 128 02B611
- [54] Spagnolo N, Aparo L, Vitelli C, Crespi A, Ramponi R, Osellame R, Mataloni P, Sciarrino F 2012 Sci. Rep. 2 1
- [55] Jiang M, Wu T, Blanchard J W, Feng G, Peng X, Budker D 2018 Sci. Adv. 4 eaar6327
- [56] Jiang M, Frutos R P, Wu T, Blanchard J W, Peng X, Budker D 2019 Phys. Rev. Appl. 11 024005
- [57] Tayler M C, Theis T, Sjolander T F, Blanchard J W, Kentner A, Pustelny S, Pines A, Budker D 2017 *Rev. Sci. Instrum.* 88 091101
- [58] Jiang M, Xu W, Li Q, Wu Z, Suter D, Peng X 2020 Adv. Quantum Technol. 3 2000078
- [59] Ledbetter M, Theis T, Blanchard J, et al. 2011 Phys. Rev. Lett. 107 107601
- [60] Appelt S, Häsing F, Sieling U, Gordji-Nejad A, Glöggler S, Blümich B 2010 Phys. Rev. A 81 023420
- [61] Gemmel C, Heil W, Karpuk S, et al. 2010 Eur. Phys. J. D 57 303
- [62] Sjolander T F, Tayler M C, King J P, Budker D, Pines A 2016 J. Phys. Chem. A 120 4343
- [63] Alcicek S, Put P, Kubrak A, Alcicek F C, Barskiy D, Gloeggler S, Dybas J, Pustelny S 2023 Commun. Chem. 6 165
- [64] Picazo-Frutos R, Sheberstov K F, Blanchard J W, et al. 2024 Nat. Commun. 15 4487
- [65] Zeeman P 1897 Nature 55 347

- [66] Condon E U, Condon E, Shortley G 1935 The Theory of Atomic Spectra (Cambridge: Cambridge University Press) pp378–380
- [67] Hou Z, Jin Y, Chen H, Tang J F, Huang C J, Yuan H, Xiang G Y, Li C F, Guo G C 2021 *Phys. Rev. Lett.* **126** 070503
- [68] Bao G, Wickenbrock A, Rochester S, Zhang W, Budker D 2018 Phys. Rev. Lett. 120 033202
- [69] Xin-Chang Wang C D H H J S X Y C Z Q T Wen-Long Jiang, Chen Z 2020 Spectrosc. Spectral Anal. 40 665 (in Chinese) [王忻昌, 江文龙, 黄程达, 孙惠军, 曹晓宇, 田中群, 陈 忠 2020 光谱学与光谱分析 40 665]
- [70] Jiang M, Bian J, Li Q, Wu Z, Su H, Xu M, Wang Y, Wang X, Peng X 2021 Fundamental Research 1 68
- [71] Jiang M, Bian J, Liu X, Wang H, Ji Y, Zhang B, Peng X, Du J 2018 Phys. Rev. A 97 062118
- [72] Jones J A, Karlen S D, Fitzsimons J, Ardavan A, Benjamin S C, Briggs G A D, Morton J J 2009 *Science* 324 1166
- [73] Bermudez A, Jelezko F, Plenio M B, Retzker A 2011 Phys. Rev. Lett. 107 150503
- [74] Zhao N, Hu J L, Ho S W, Wan J T, Liu R 2011 Nat. Nanotechnol. 6 242
- [75] Schweiger A, Jeschke G 2001 Principles of Pulse Electron Paramagnetic Resonance (Oxford: Oxford University Press on Demand) pp29–32
- [76] Xiao D W, Hu W H, Cai Y, Zhao N 2020 Phys. Rev. Lett. 124 128101
- [77] Qin S, Yin H, Yang C, et al. 2016 Nat. Mater. 15 217

## SPECIAL TOPIC—Technology of magnetic resonance • COVER ARTICLE

## Quantum sensing based on strongly interacting nuclear spin systems<sup>\*</sup>

LI Qing<sup>1)2)3)</sup> JI Yunlan<sup>4)</sup> LIU Ran<sup>5)</sup> Suter Dieter<sup>6)</sup>

JIANG  $Min^{1/2}$  PENG Xinhua<sup>1/2)3)‡</sup>

1) (CAS Key Laboratory of Microscale Magnetic Resonance, Department of Modern Physics,

University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

2) (CAS Center for Excellence in Quantum Information and Quantum Physics,

University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

3) (Hefei National Laboratory, Hefei 230088, China)

4) (School of Physics, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China)

5) (College of Physics and Optoelectronic Engineering, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China)

6) (Fakultät Physik, Technische Universität Dortmund, Dortmund D-44221, Germany)

( Received 4 March 2025; revised manuscript received 15 April 2025 )

#### Abstract

Quantum sensing utilizes the quantum resources of well-controlled quantum systems to measure small signals with high sensitivity, and has great potential in both fundamental science and concrete applications.

<sup>\*</sup> Project supported by the Innovation Program for Quantum Science and Technology, China (Grant No. 2021ZD0303205), the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. T2388102, 11927811, 92476204, 12150014, 12205296, 12274395, 12261160569), and the Youth Innovation Promotion Association, China (Grant No. 2023474).

 $<sup>\</sup>dagger$  Corresponding author. E-mail: dxjm@ustc.edu.cn

<sup>‡</sup> Corresponding author. E-mail: xhpeng@ustc.edu.cn
Interacting quantum systems have attracted increasing interest in the field of precise measurements, owing to their potential to generate quantum-correlated states and exhibit rich many-body dynamics. These features provide a novel avenue for exploiting quantum resources in sensing applications. Although previous studies have shown that using such systems can improve sensitivity, they mainly focused on measuring individual physical quantities. In experiment, the challenge of using interacting quantum systems to achieve high-precision measurements of multiple physical parameters simultaneously has not been explored to a large extent. In this study, we demonstrate a first realisation of interaction-based multiparameter sensing by using strongly interacting nuclear spins under ultra-low magnetic field conditions. We find that, as the interaction strength among nuclear spins becomes significantly larger than their Larmor frequencies, a different regime emerges where the strongly interacting spins can be simultaneously sensitive to all components of a multidimensional field, such as a three-dimensional magnetic field. Moreover, we observe that the strong interactions between nuclear spins can increase their quantum coherence times to as long as several seconds, thereby improving measurement precision. Our sensor successfully achieves precision measurement of three-dimensional vector magnetic fields with a field sensitivity reaching the order of  $10^{-11}$  T and an angular resolution as high as 0.2 rad. Importantly, this approach eliminates the need for external reference fields, thereby avoiding calibration errors and technical noise commonly encountered in traditional magnetometry. Experimentally optimized protocol further enhances the sensitivity of the interacting spin-based sensor by up to five orders of magnitude compared with non-interacting or classical schemes. These results demonstrate the enormous potential of interacting spin systems as a powerful platform for high-precision multi-parameter quantum sensing. The techniques developed here pave the way for a new generation of quantum sensors that use intrinsic spin interactions to exceed the traditional sensitivity limits, presenting a promising route toward ultra-sensitive, calibration-free magnetometry in complex environments.

 ${\bf Keywords:}\ {\rm nuclear}\ {\rm magnetic}\ {\rm resonance},\ {\rm quantum}\ {\rm sensing},\ {\rm quantum}\ {\rm metrology},\ {\rm nuclear}\ {\rm spin}\ {\rm interactions}$ 

**PACS:** 74.25.nj, 33.25.+k, 76.60.-k, 06.20.-f

**DOI:** 10.7498/aps.74.20250271

**CSTR:** 32037.14.aps.74.20250271