

学校编码: 10384  
学 号: 33320141152834

分类号\_\_密级\_\_  
UDC\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

超快速空间编码高分辨核磁共振方法研究

Study on Ultrafast Two-Dimensional NMR Spectroscopy  
Based on Spatially Encode Technique

杨健

指导教师姓名: 陈忠教授

专 业 名 称: 电子与通信工程

论文提交日期: 2017 年 04 月

论文答辩时间: 2017 年 05 月

学位授予日期:

答辩委员会主席: \_\_

评阅人: \_\_

2017 年 月

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(核磁共振)课题(组)的研究成果,获得(核磁共振)课题(组)经费或实验室的资助,在(核磁共振)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

# 目 录

中文摘要 .....	i
英文摘要 .....	iii
第一章 绪论 .....	1
1.1 核磁共振原理及其发展概况 .....	1
1.1.1 核磁共振原理 .....	1
1.1.2 核磁共振发展概况 .....	2
1.2 超快速空间编码技术 .....	3
1.3 基于超快速空间编码的高分辨技术 .....	8
1.4 论文结构 .....	13
第二章 超快速空间编码反转采样技术 .....	17
2.1 引言 .....	17
2.2 理论描述 .....	18
2.3 超快速空间编码反转采样方法 .....	21
2.3.1 实验方法与材料 .....	21
2.3.2 实验结果和讨论 .....	22
2.4 本章小结 .....	28
第三章 超快速空间编码反 k 空间校正技术 .....	32
3.1 引言 .....	32
3.2 理论描述 .....	33
3.3 超快速空间编码反 k 空间校正技术 .....	38
3.2.1 实验方法和材料 .....	38
3.3.2 均匀磁场下实验结果与讨论 .....	40
3.3.3 不均匀磁场下实验结果与讨论 .....	43
3.3.4 超快速空间编码反 k 空间校正应用 .....	50
3.4 本章小结 .....	52
第四章 总结与展望 .....	55
4.1 总结 .....	55
4.2 展望 .....	56

论文发表情况 .....	57
致 谢 .....	59

厦门大学博硕士学位论文摘要库

# CONTENTS

<b>Chinese Abstract</b> .....	i
<b>English Abstract</b> .....	iii
<b>Chapter 1 Preface</b> .....	1
<b>1.1 NMR and its development</b> .....	1
1.1.1 NMR principles .....	1
1.1.2 Development of NMR .....	2
<b>1.2 Spatially encoded ultrafast 2D NMR</b> .....	3
<b>1.3 Partial homogeneity based correction spectroscopy</b> .....	8
<b>1.4 Structure of this dissertation</b> .....	13
<b>Chapter 2 Reverse detection in spatially encoded ultrafast 2D NMR</b> .....	17
<b>2.1 Introduction</b> .....	17
<b>2.2 Theory and methods</b> .....	18
<b>2.3 Reverse detection in spatially encoded ultrafast 2D NMR</b> .....	21
2.3.1 Methods and materials .....	21
2.3.2 Results and discussion .....	22
<b>2.4 Conclusions</b> .....	28
<b>Chapter 3 Inverse-k-space based ultrafast spectroscopy</b> .....	32
<b>3.1 Introduction</b> .....	32
<b>3.2 Theory and methods</b> .....	33
<b>3.3 Inverse-k-space based ultrafast spectroscopy</b> .....	38
3.2.1 Methods and materials .....	38
3.3.2 Results and discussion under homogeneity experiment .....	40
3.3.3 Results and discussion under inhomogeneity experiment .....	43
3.3.4 Results and discussion under chemical reaction experiment .....	50
<b>3.4 Conclusions</b> .....	52
<b>Chapter 4 Summary and prospect</b> .....	55
<b>4.1 Summary</b> .....	55
<b>4.2 Prospect</b> .....	56

<b>Publications</b> .....	57
<b>Acknowledgements</b> .....	59

厦门大学博硕士学位论文摘要库



**作者姓名:** 杨健

**论文题目:** 超快速空间编码高分辨核磁共振方法研究

**作者介绍:** 杨健, 男, 1991年12月出生, 2014年09月师从于厦门大学陈忠教授, 于 年 月获得硕士学位。

## 中文摘要

高分辨核磁共振(NMR)谱是一种能够在非侵入性状态下获得生物组织分子信息的有效手段,并在各个领域中得到广泛的应用。传统的二维谱技术突破了一维谱技术中的局限,将信号峰分布在二维平面中,一定程度上改善了谱峰混叠的情况,提高了谱图的分辨率。但是,这些方法往往实验采样时间长,这限制了其在很多领域的发展,如化学反应的实时监测研究。为了解决长时间采样的问题,很多快速获取高维谱图的方法被提出,其中,超快速空间编码技术就是一种能在极短时间内获得一张二维谱数据的单扫描方法。相对于传统的二维谱技术,超快速空间编码方法极大缩短了采样时间。但是,人们普遍认为这种方法存在着一些问题:采样谱宽和谱图分辨率的矛盾,对于大谱宽样品不适用;需要很好的磁场均匀性;对硬件的要求高等。本论文深入研究了超快速空间编码技术,从改进常规的空间编码序列到后期数据的再处理,提出了两种改进超快速空间编码技术的方法,以获得有更高分辨率、信噪比和更好峰型的二维谱图。主要的成果如下:

一、阐述了核磁共振基本原理,对超快速空间编码技术的编码和解码原理进行了理论推导和描述,并对绝热脉冲(chirp脉冲)和恒时调制机理进行了简单的介绍。

二、改进了常规超快速空间编码相关谱序列,一定程度上改善了谱宽和分辨率之间的矛盾。分析了该方法的信噪比和样品适用性,并且和其他方法联用,进一步改善谱宽问题。最后能在和常规超快速空间编码方法相同分辨率下,获取更大的谱宽。

三、在常规超快速空间编码序列基础上,改进了数据后处理方式,提出反k空间概念,在反k空间上进行相位校正和幅度校正,改善了均匀磁场下的谱图质量。并且将超快速空间编码方法应用于不均匀磁场下,通过校正获得了高分辨二

维谱。最后在化学反应的实时监测中，验证校正方法的有效性。

**关键词：**空间编码；不均匀磁场；高分辨

厦门大学博硕士论文摘要库

# **Study on Ultrafast Two-Dimensional NMR Spectroscopy Based on Spatially Encode Technique**

Jian Yang

## **ABSTRACT**

High resolution nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is an effective technique to obtain molecular information of biological tissue in non-invasive state and is widely used in various fields. The traditional two-dimensional spectrum technique breaks through the limitation of the one-dimensional spectrum technique, distributes the signal peak in the two-dimensional plane, solves the spectral aliasing to a certain extent, and improves the resolution of the spectrum. However, these methods tend to experiment with a long acquiring time, which limits its development in many areas, such as real-time monitoring of chemical reactions. In order to solve the problem of long acquiring time, many fast methods to access high-dimensional spectrum are proposed. Ultrafast spatiotemporal encoding technology, which is one of such methods, obtains a two-dimensional spectral data in the order of seconds. Compared with the traditional two-dimensional spectrum technology, ultrafast spatiotemporal encoding method greatly shortens the acquiring time. However, this method is generally considered to have some shortcomings: the contradiction between spectral width and spectral resolution of the sample with large spectral width; the need for good uniformity of magnetic field; and the demand of higher hardware requirements. In this paper, we study the ultrafast spatiotemporal encoding technology, and from the improved conventional spatiotemporal encoding sequence to the post-processing of the acquiring data, we propose two methods to improve the ultrafast spatiotemporal encoding technology to obtain two-dimensional spectrum with higher resolution, higher signal-to-noise ratio and better peak shape. The main results are as follows:

First, the basic principle of nuclear magnetic resonance (NMR) is expounded, and the coding and decoding principle of ultrafast spatiotemporal encoding technology is deduced and described. The chirp pulse and chronological modulation mechanism are introduced.

Second, we improve the regular ultrafast space coding correlation spectrum sequence, and to a certain extent, improve the problem of contradiction between spectral width and resolution. The signal-to-noise ratio and sample applicability of the method are analyzed, and the method is used in combination with other methods to further improve the spectral width problem. Finally, we get a larger spectral width in the conventional ultrafast coding method at the same resolution.

Third, based on the conventional ultrafast spatiotemporal encoding sequence, the data post-processing method is improved, and the concept of inverse-k-space is proposed. The phase correction and amplitude correction are performed on the inverse-k-space to improve the quality of the spectrum under inhomogeneity magnetic field. And the high-resolution two-dimensional spectrum is obtained by using the ultrafast spatiotemporal encoding method under inhomogeneity magnetic field.

Finally, we verify the availability of the calibration method using the real-time monitoring of chemical reactions.

**Key words:** spatiotemporal encoding; magnetic field inhomogeneity; high resolution

# 第一章 绪论

## 1.1 核磁共振原理及其发展概况

### 1.1.1 核磁共振原理

核磁共振(NMR)技术是一种用于物质的定量分析和物质成分分析的技术。例如, NMR 可以定量分析含有已知化合物的混合物; 对于未知的化合物, NMR 可以用来匹配光谱库或直接推断物质的基本结构; 如果基本结构是已知的, NMR 能够被用来确定在溶液中的分子构象, 以及研究在分子水平上的物理性质, 如构象交换, 相变, 溶解度和扩散等等。经过几十年的发展, NMR 已经从最初由对量子机制现象的研究, 发展成一种在广泛科学领域中不可缺少的应用工具<sup>[1]</sup>。比如: 高分辨溶液分子的 NMR 谱用于化学家的有机, 制药, 天然产物的研究<sup>[2]</sup>。当与高分辨固态技术结合使用时, NMR 提供了独特的方法来研究异质材料的化学结构, 包括多晶混合物, 聚合物, 玻璃和催化剂<sup>[3]</sup>。此外, NMR 还可用于确定在天然溶液状态下, 蛋白质和核酸的原子层面上的结构和动力学特性<sup>[4]</sup>。如今, NMR, 详细来说有磁共振光谱学(MRS)和磁共振成像(MRI)两个类别, 已经发展成为广泛使用的能够诊断和成像恶性肿瘤、评估代谢状态、非侵入性血管造影以及揭示即使是最小的刺激下的人脑的活动的活体检测工具<sup>[5,6]</sup>。

在核磁共振方法中, 脉冲傅立叶变换(FT)方法是所有这些不同的基于量子机制的自旋进动现象的应用基础。这种方法的目的为测量量子能级内的不同玻尔演化<sup>[7]</sup>。在液态实验中, 这些信号依赖于各向同性位移或偶合相互作用。在固体 NMR 中, 信号受到偶合作用加上各种自旋各向异性的制约。在 NMR 成像中, 还要加上特定组合外磁场的作用。不管实际上需要考虑哪些参数或相互作用, 简单的来说 NMR 是通过监测它们对自旋时间演化的响应, 来提取由偶合作用引起的频率分布<sup>[8]</sup>。

核磁共振现象依赖于某些原子同位素的核与静态磁场的相互作用。这种磁场使得核的自旋态不同于能量, 并且利用核磁共振技术, 自旋可以在自旋态之间产生可观测的跃迁。原子核的自旋运动方式能够分为以下三种类型: 自旋量子数(I)

为半整数 ( $1/2, 3/2, 5/2, \dots$ ), 整数 ( $1, 2, 3, \dots$ ) 和 0。其中只有自旋量子数为整数或者半整数的原子核能在磁场的作用下产生核磁共振信号。常见的 NMR 活性核包括  $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{29}\text{Si}$  等。由于天然丰度高,  $^1\text{H}$  和  $^{13}\text{C}$  的核磁共振谱图成为核磁共振研究中最常见的谱图。

### 1.1.2 核磁共振发展概况

核磁共振技术在几十年内发展极为迅速, 并取得很多成就, 但是却可以说是一门年轻的学科。物理学家伊西多拉比 (Isidor Rabi) 于 1930 年, 通过施加无线电波, 发现原本沿磁场方向呈正向或反向有序平行排列原子核发生了翻转<sup>[9]</sup>。因此, 在 1944 年他获得了诺贝尔物理学奖。1946 年布洛赫 (Bloch) 和珀塞尔 (Purcell) 实验发现, 使用特定频率的射频场施加在置于磁场中的原子核上, 该原子核发生能级跃迁, 吸收射频场能量<sup>[10, 11]</sup>。首个核磁共振谱利用这个原理于 1946 年 1 月发表, 在 1952 年他们荣获诺贝尔物理学奖。

1950 年代到 1960 年代, 核磁共振实验主要采用连续波技术, 这种技术检测到的信号灵敏度低, 对检测天然丰度较低的原子核有一定的困难。幸运的是, Ernst 和 Anderson 于 1966 年, 通过在核磁共振实验中引入快速傅里叶变换, 实现了脉冲傅里叶变换 NMR 实验。该方法使用快速傅里叶变换, 可以将采集到的信号实现时间域到频率域的转换, 提高了信号检测的灵敏度。该方法成为了今后核磁共振实验的主要方法, 并能在核磁实验中检测较低天然丰度的原子核<sup>[12, 13]</sup>。

Jeener 在 1971 年, 第一次将二维谱引入了核磁共振实验中<sup>[14]</sup>。Ernst 小组在 1974 年, 成功实现了 NMR 二维谱实验<sup>[15]</sup>。二维谱也开始应用于更广泛的领域, 如, 研究化学反应速率, 复杂的天然产物和生物分子结构鉴定以及物质相互作用等。由于在 NMR 二维谱技术上做出了杰出贡献, 在 1991 年, Ernst 获得了诺贝尔化学奖。瑞士科学家 Kurt Wuthrich, 在二维实验的基础上, 在生物大分子结构分析中使用多维核磁共振技术检测, 并得到其三维结构。在 2002 年, 他由此获得了诺贝尔奖。

同样是 1971 年, 美国纽约州立大学 Damadian 发现不同物质的弛豫时间的不同。于是测定了正常组织和肿瘤组织的质子之间的不同弛豫时间, 将其成果 (“NMR 信号可检测疾病” 及 “癌组织 T1 时间延长” 等文章) 发表在《Science》

杂志上。这些工作为之后的 NMR 成像技术奠定了理论和实验基础。之后美国科学家 Paul Lauterbur 在实验中成功使用 NMR 信号重建出核磁共振图像。从这时候开始 NMR 成像技术成为重要的研究对象<sup>[16]</sup>。Paul Lauterbur 和 Peter Mansfield 因此被授予 2003 年诺贝尔生理学奖。自 NMR 现象被发现以来的短短几十年的时间里, 展现出极强的生命力和广阔的应用前景, 现在已经成为包括化学、物理、生物以及医药等领域应用最广泛并且最有力的研究工具之一。

## 1.2 超快速空间编码技术

二维谱技术可以说是核磁共振领域内里程碑式的技术, 其为各个领域的研究提供了有效而有力的工具。但是传统的二维谱由于采样时间长 (根据需要的谱图分辨率、信噪比等条件的不同, 实验时间长达十几分钟到数小时不等), 严重阻碍了二维谱在实时检测化学反应、快速分析代谢物、获得不均匀场下高分辨谱和生物组织的快速局部分析等领域中的研究。之后的研究中, 研究者提出了很多实验方法, 能够快速得到二维谱。其中由 Frydman 小组于 2002 年提出的超快速空间编码技术, 利用全新的脉冲激发和类似 EPSI 的采样模式, 在不到一秒的时间内获得一张二维谱, 可以说这个方法是目前获取二维谱最快而且最有效的方法<sup>[17, 18]</sup>。

在介绍超快速空间编码原理前, 我们介绍一下基本的核磁原理。前文提到, 核磁共振信号就是对自旋施加激励脉冲产生的, 这个就是所谓的自由感应衰减信号, 可以表示为许多振荡函数的加权和:

$$S(t) = \sum_{\text{acting } \Omega} I(\Omega) \exp(i\Omega t) \exp(-t/T_2), \quad (1.1)$$

这个信号被定义为  $T_2$  弛豫时间影响的单量子谱。通过对时间变量  $t$  进行傅里叶变换 (Fourier Transform),  $S(t)$  可以转化成频率谱 ( $I(\Omega)$ ),  $t$  表示时间域。

尽管脉冲 NMR 实验最初仅涉及这种单个时间轴的函数的数据采集<sup>[19]</sup>, 但是很快将自旋演化与多个时域关联起来的显著优势就被发现了<sup>[20, 21]</sup>。这些多维 NMR 实验不仅仅可以测量、还可关联及分离自旋进动频率的不同贡献; 这不仅可以提高实验的分辨率, 而且可以提取一维谱中无法获得的信息。这种基于四个时期的标准实验方案遵循 Jeener 和 Ernst 的开创性二维 NMR 方案, 并为多维谱的发展奠定了基础: 预备期——演化期 ( $t_1$ ) ——混合期——采样期 ( $t_2$ )。

通过设置合适的  $t_1$  和  $t_2$  时间变量的增量，这种 NMR 实验可以产生二维时域信号：

$$S(t_1, t_2) = \int_{all\Omega_2} d\Omega_2 \left[ \int_{all\Omega_1} d\Omega_1 I(\Omega_1, \Omega_2) e^{i\Omega_1 t_1} e^{-t_1/T_2} \right] e^{i\Omega_2 t_2} e^{-t_2/T_2}, \quad (1.2)$$

利用二维傅里叶变换，我们可以得到：

$$I(\nu_1, \nu_2) = \int_{allt_2} dt_2 \left[ \int_{allt_1} dt_1 S(t_1, t_2) e^{i\nu_1 t_1} \right] e^{i\nu_2 t_2}. \quad (1.3)$$

看起来，这种提取  $I(\Omega_1, \Omega_2)$  的方法似乎是简单地把一维时域 NMR 实验的扩展到二维。然而，采样中的多个时间信号实际上具有不同的来源。 $t_2$  是直接获取数字化信号的采样时间，类似于公式 1.1 中一维 NMR 自由感应衰减所涉及的  $t$ ；因此，直接维的自旋表现可以通过对单次扫描实验中的采样数据进行傅里叶变换来展示。然而，实验的另一时间维不能以相同的方式进行采样。这一问题在 Jeener-Ernst 的范例中通过间接观测这些维度来解决。比如：通过在一系列独立实验中在序列内的演化期执行某时间延迟  $t_i$  的  $N_i$  个离散增量。这种采样方式有潜在的缺陷。实际上，不考虑灵敏度问题，诸如嵌套编码方案需要  $n-1$  个间接时间维，每个时间维均需要几十或几百个独立增量，以正确地表征其内部演化频率。此外，由于这  $n-1$  个间接时间维的每个点与独立的信号采集过程相关联，这导致了最小实验采样时间随着维数  $n$  指数增长。因此，虽然从一维 NMR 实验扩展到多维 NMR 可以获得明确的好处，但是付出了时间上的代价。

Frydman 小组提出的空间编码技术是通过用空间编码期代替常规实验中的演化期，来实现单扫描内得到一张二维谱。由于空间编码期不同于常规实验中的演化期，空间编码技术中的采样期也不同于常规实验中的采样期<sup>[22-24]</sup>。下面我们来主要介绍一下空间编码技术的原理和实现方式。



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库