

学校编码: 10384
学号: 18120051403032

分类号 _____ 密级 _____
UDC _____

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

分子间多量子相干性质研究及其 MRI 应用

The Investigation of the Signal Properties of Intermolecular
Multiple-Quantum Coherences and Corresponding MRI
Applications

张盛春

指导教师姓名: 陈忠 教授

专业名称: 无线电物理

论文提交日期: 2008 年 11 月

论文答辩时间: 2008 年 12 月

学位授予日期: 2008 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2008 年 11 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()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()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 高极化体系下的多自旋回波现象.....	1
1.2 分子间多量子相干理论.....	5
1.2.1 CRAZED 脉冲序列.....	5
1.2.2 经典理论描述——偶极场方法.....	6
1.2.3 量子理论描述——分子间多量子相干方法.....	10
1.3 分子间多量子相干的应用.....	20
1.3.1 分子间多量子相干信号的特异性.....	20
1.3.2 分子间多量子相干在微观结构测量方面的应用.....	21
1.3.3 分子间多量子相干在不均匀不稳定场下获取高分辨率谱的应用...21	
1.3.4 分子间多量子相干在MRI和fMRI方面的应用.....	22
1.4 论文结构.....	23
第二章 NMR 中的化学交换现象及其计算机模拟.....	33
2.1 NMR中的化学交换现象.....	33
2.1.1 化学交换对NMR谱图的影响.....	33
2.1.2 NMR中的化学交换对表观纵向磁化的影响.....	36
2.2 化学交换的蒙特卡罗模拟方法.....	37
2.3 本章小结.....	42
第三章 慢交换体系下分子间多量子相干表观纵向弛豫的定量研究..	45
3.1 引言.....	45
3.2 理论表述.....	46
3.3 试验参数及样品.....	49
3.4 试验结果及讨论.....	50

3.5 本章小结.....	54
第四章 利用分子间二量子相干增强 CEST 成像对比度.....	59
4.1 引言.....	59
4.2 理论描述.....	61
4.2.1 两点交换体系中的 CEST 现象.....	61
4.2.2 分子间多量子相干中的 CEST 效应.....	63
4.3 试验方法和材料制备.....	66
4.4 试验结果和讨论.....	67
4.5 本章小结.....	72
4.6 附录MRI基本原理.....	72
4.6.1 外加梯度场在 MRI 成像中的作用.....	72
4.6.2 k 空间.....	74
4.6.3 自旋回波成像序列的特点.....	75
第五章 分子间多量子相干的信号增强方法.....	83
5.1 引言.....	83
5.2 理论描述.....	85
5.3 试验方法及材料.....	88
5.4 试验结果及讨论.....	89
5.5 本章小结.....	99
第六章 全文总结和展望.....	103
论文发表及获奖情况.....	107
致谢.....	109

CONTENTS

Abstract in Chinese.....	i
Abstract in English.....	iii
Chapter 1 Preface.....	1
1.1 Multiple spin echo under the highly polarized systems.....	1
1.2 Theoretical formalisms of intermolecular multiple-quantum coherences....	5
1.2.1 CRAZED pulse sequence.....	5
1.2.2 Classical treatment — dipolar field.....	6
1.2.3 Quantum treatment — intermolecular multiple-quantum coherences...10	
1.3 Applications of intermolecular multiple-quantum coherences.....	20
1.3.1 Unique properties of intermolecular multiple-quantum coherences.....	20
1.3.2 Exploration of microstructures.....	21
1.3.3 High-resolution spectra in inhomogeneous and unstable fields.....	21
1.3.4 MRI and fMRI.....	22
1.4 Structure of this dissertation.....	23
Chapter 2 Chemical exchange in NMR and related computer simulation.....	33
2.1 Chemical exchange phenomena in NMR.....	33
2.1.1 The influence of chemical exchange to NMR spectra.....	33
2.1.2 The influence of chemical exchange to the longitudinal magnetization...36	
2.2 Monte Carlo simulation of chemical exchange.....	37
2.3 Conclusions.....	42
Chapter 3 Apparent longitudinal relaxation of intermolecular dipolar interactions under slow chemical exchange system.....	45
3.1 Introduction.....	45

3.2	Theoretical formalism.....	46
3.3	Experimental parameters and sample.....	49
3.4	Results and discussion.....	50
3.5	Conclusions.....	54
Chapter 4 Improvement in the contrast of CEST MRI via intermolecular double quantum coherences.....		59
4.1	Introduction.....	59
4.2	Theoretical formalism.....	61
4.2.1	CEST in a two-site exchange model.....	61
4.2.2	The CEST effect in iMQCs.....	63
4.3	Experiments and materials.....	66
4.4	Results and discussion.....	67
4.5	Conclusions.....	72
4.6	Appendix (Basic MRI principles).....	72
4.6.1	Effects of gradients in MRI.....	72
4.6.2	k space.....	74
4.6.3	Features of spin-echo imaging sequence.....	75
Chapter 5 Signal enhancement in iMQC.....		83
5.1	Introduction.....	83
5.2	Theoretical formalism.....	85
5.3	Experiments and materials.....	88
5.4	Results and discussion.....	89
5.5	Conclusions.....	99
Chapter 6 Summary and prospect.....		103
Publications.....		107
Acknowledgements.....		109

作者姓名：张盛春

论文题目：分子间多量子相干信号性质研究及其 MRI 应用

作者简介：张盛春，男，1980 年 3 月出生，2005 年 9 月师从于厦门大学陈忠教授，于 年 月获得博士学位。

中 文 摘 要

分子间多量子相干(inter-molecular Multiple Quantum Coherence, iMQC)是当前核磁共振领域的热点话题之一。本论文研究了分子间多量子相干信号性质，对 iMQC 理论进行了扩展，并将其应用于磁共振成像。主要成果如下：

一、本论文研究了化学交换体系的分子间多量子相干表观纵向弛豫行为，采用本小组提出的“量子—经典”方法推导出其理论表达式。结果表明，在远程偶极场调制作用下，交换体系的纵向弛豫行为表现出与正常纵向弛豫行为不同的多指数特征；将分子间多量子相干技术与化学交换饱和转移效应相结合能够获得更好的成像对比度。

二、本论文将分子间二量子相干技术应用于当前较为热门的的一种成像机制——化学交换饱和转移(CEST)上，用以增强其对比度。理论和实验结果均表明，相对于常规的单量子信号，分子间多量子相干信号对体系磁化量的变化更为敏感，因此应用于 CEST 类型的成像实验能获得更好的对比度。论文同时指出，虽然采用分子间多量子相干技术能够增强图像的对比度，但是相对常规单量子信号而言，其内在的低信噪比决定了该技术在实际应用中的局限性，如何提高信噪比仍是分子间多量子相干领域的一个重要课题。

三、本论文对影响分子间多量子相干信号强度的因素进行了归纳、分析，指出了提高分子间多量子相干信号信噪比的可能的途径。论文还系统研究、分析了 CRAZED 序列中信号强度随相干选择梯度场变化的情况。结果表明，在不使用相干选择梯度场的情况下获得的分子间二量子相干信号比使用相干选择梯度场得到的信号强得多。

关键词：核磁共振；化学交换；分子间多量子相干

厦门大学博硕士学位论文摘要库

The Investigation of the Signal Properties of Intermolecular Multiple-Quantum Coherences and Corresponding MRI

Applications

Shengchun Zhang

ABSTRACT

Intermolecular multiple-quantum coherence (iMQC) phenomenon is a hot topic in the NMR field. In this thesis, the properties of iMQC signals and their applications are investigated. The results extend the previous iMQC theory and its applications, and are summarized as follows:

1. The apparent longitudinal relaxation behavior of iMQC in the slow chemical exchange system was investigated. Analytical expressions were derived from a combination of the dipolar field theory and product operator formalism. The results show that the signal intensity is a multi-exponential function of the relaxation recovery time. The combination of the iMQC technique and the chemical exchange dependent saturation transfer (CEST) will enhance the MRI contrast.
2. Intermolecular double-quantum coherence (iDQC) was utilized to enhance the CEST MRI contrast. Both theoretical and experimental results demonstrate that compared to the conventional single-quantum coherence signal, iMQC signal is more sensitive to the change of the magnetization magnitude, thus it is easier to obtain a better contrast in the CEST-like experiments. However, although the iMQC technique can be used to improve the MRI contrast, its intrinsic low signal-to-noise ratio (SNR) limits its applications. Therefore, how to improve the SNR of iMQC signal is still an important topic in iMQC field.
3. The factors influencing the iMQC signal intensity were analyzed, and the possible ways to enhance the SNR of iMQC signal were discussed. In addition, the properties

of the signals from the CRAZED-like sequences were investigated with the strength of the coherence selection gradients (CSGs) ranging from zero to a large value. The results demonstrate that the intensity of the signal obtained without CSGs is much stronger than the intensity of the signal obtained with CSGs.

Key words: Nuclear Magnetic Resonance (NMR); Chemical Exchange; Intermolecular Multiple-Quantum Coherence

厦门大学博硕士学位论文摘要库

第一章 绪论

1.1 高极化体系下的多自旋回波现象

1945年斯坦福大学的 Bloch 小组和哈佛大学的 Purcell 小组分别用不同的样品(水和石蜡)、不同的方法(双线圈感应法和单线圈吸收法)发现核磁共振现象^[1,2]。在此后的半个多世纪里,核磁共振获得了飞速的发展,展现出极大的生命力和广阔的应用前景,成为物理学^[3,4]、化学^[5,6]、生物、医药^[7-9]、及石油工业^[10,11]等领域科学家最广泛使用且最有力的谱学工具之一,迄今为止共获得 5 次的诺贝尔奖。NMR 能取得如此令人瞩目的成就,主要基于两方面的原因。首先是 NMR 软、硬件技术已非常成熟:早在半个世纪以前,经过第二次世界大战的洗礼,射频技术获得了突破性的进展,从而使得发展复杂的射频脉冲序列成为可能;傅立叶变换技术的建立极大地促进了 NMR 谱学的发展和应用。另一方面,也是更重要的方面,有关 NMR 的理论模型已非常完善,甚至在十几年前,人们就可以对包含上千个脉冲和延时的脉冲序列进行理论分析,由于核自旋态间的跃迁事实上独立于分子的其它能量态,一个自旋体系对序列中射频脉冲、延迟和梯度的响应可以被以非常高的精度预测出来。至今,除了 NMR,还没有哪种现代谱学有如此强有力的理论基础。

二维 NMR 的提出和发展^[12],为 NMR 技术的研究和应用提供了更为广阔的空间。在二维 NMR 谱中,自旋体系在演化期 t_1 内自由演化,检测期内磁化矢量受到了演化期相位的调制,因此相对一维 NMR 谱而言,它具有更多的信息量。它的一个重要应用是能够检测某些不能直接观测到的高阶跃迁。根据选择定则,只有量子数变化为 $\Delta m = \pm 1$ 的跃迁才能够被直接观测到,而对 $\Delta m \neq \pm 1$ 的高阶跃迁,即多量子相干(Multiple Quantum Coherence, MQC),则不能被直接检测,但它们可以被转化成单量子相干来间接观察。一个正常的多量子相干实验中至少需要三个脉冲,即前两个脉冲产生多量子相干,第三个脉冲将其转化为可观测单量子信号。

但是,在 90 年代初期,在高极化(高浓度)核自旋体系(如最简单的水样品)中却出现了一些用常规 NMR 理论无法解释的实验现象。1990 年,美国 Princeton 大学的 Warren 研究小组^[13]首先在 500M 谱仪上采用

$$\left(\frac{\pi}{2}\right)_x - \tau - \left(\frac{\pi}{2}\right)_{-x} - t_1 - \left(\frac{\pi}{2}\right)_x - t_2 \quad (1.1)$$

三脉冲序列对 80% H_2O +20% D_2O 样品做二维谱实验时, 间接维(t_1)出现多量子相干(Multiple-Quantum Coherences, MQC)信号, 如图 1.1 所示。当 $\tau \approx T_{\text{rd}}$ (T_{rd} 为辐射阻尼时间)时, 信号甚至强到可以观察到第 3 量子阶的信号。而当 $\tau \ll T_{\text{rd}}$ 或使探头失谐, 这些多量子信号消失。在排除相位循环不理想和弛豫不完全等会导致二维实验假峰的因素后, Warren 等认为强的磁化与检测线圈的耦合扮演了常规多量子实验中分子间耦合的角色, 也就是辐射阻尼导致了在单组分非耦合体系中多量子相干信号的产生。

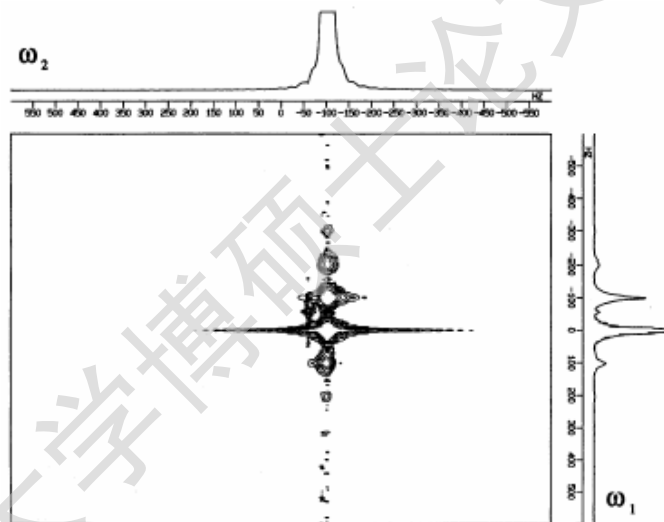


图 1.1 用三脉冲序列或二脉冲序列获得 H_2O 样品的二维谱及其沿 F_1 维的投影谱。注意: 在间接检测维出现了 MQC 信号。(根据文献[13]重制)

不久之后, Abergel 等对 Warren 的实验提出了不同的看法^[14], 他们发现采用简单的类似 COSY 的二脉冲序列

$$\left(\frac{\pi}{2}\right)_x - t_1 - \left(\frac{\pi}{2}\right)_{-x} - t_2 \quad (1.2)$$

对水这样简单的样品在间接维也可产生 Warren 所说的等间距的一系列谐波峰。Abergel 等从量子场理论出发证明量子场或者辐射阻尼不是产生这些谐波信号的原

因。Warren 在随后的回复^[15]中认为这些谐波信号应该还是多量子相干信号，原因是采用多种选择多量子相干阶数的脉冲序列(包括脉冲梯度场方法)都证明这些谐波信号符合相干转移路径的选择规律，虽然不能用经典的辐射阻尼理论来解释。Warren 在回文的最后有保留地写道，排除辐射阻尼因素后，产生多量子相干的机制还有待于进一步的考察。

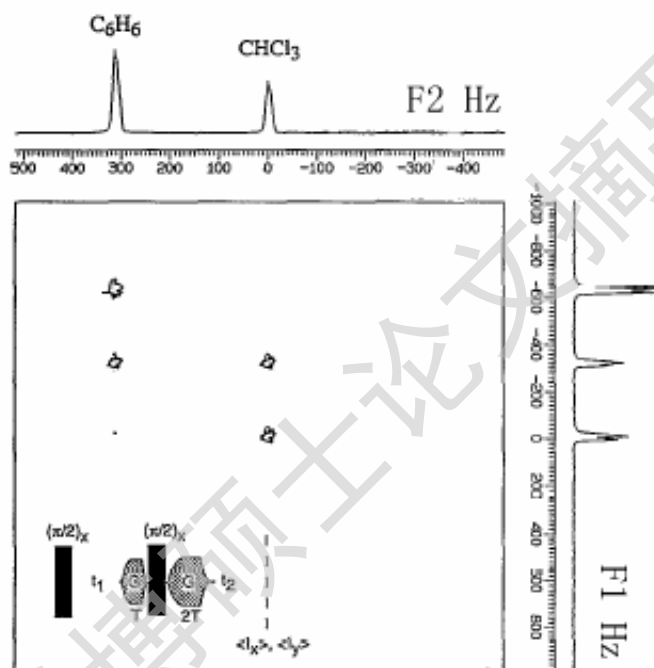


图 1.2 苯和氯仿在双量子 CRAZED 脉冲序列作用下产生的交叉峰。(根据文献[17]重制)

1993 年 Warren 研究小组采用有梯度场参与的二脉冲序列——CRAZED (Cosy Revamped with Asymmetric Z-gradient Echo Detection, 不对称 Z 方向梯度场改装的 COSY 回波检测)脉冲序列，对 80% H_2O +20% D_2O 样品做二维谱实验时，再次在间接检测维发现很强的信号峰，这些峰根据脉冲前后梯度场对的面积比的不同，出现在不同的位置，而且具有所有多量子相干的特性。所有这些实验现象均与传统的 NMR 理论矛盾。根据传统的 NMR 理论^[16]，仅有 H_2O 分子的样品是不可能产生多量子相干信号的，因为 H_2O 分子只包含一种磁等价核，没有与其它磁性核发生标量偶合，因此在静磁场下只可能会裂分成两个能级，也就是说只存在一种能级跃迁。另一方面，二个脉冲的序列也不可能观察到多量子相干信号，因为要产生多量子相干，至

少要有三个脉冲(即用两个脉冲产生多量子相干, 再用一个脉冲把不可观测的多量子相干转变为可观测的单量子相干)。Warren 之所以特地将该脉冲序列称为“疯狂的”(CRAZED), 很大一部分原因在于: “对于有经验的 NMR 谱学来说, 这种现象是不可思议了, 如果以传统 NMR 理论来解释是会令人发疯的。因为根据标准密度矩阵理论, COSY 脉冲序列不可能在 t_1 演化期产生双量子相干, CRAZED 脉冲序列得到的该是空白一片的。”更奇怪的是, 对于多组分体系, CRAZED 脉冲序列还会在溶剂与溶质不同分子之间(如苯和氯仿)产生交叉峰, 如图 1.2 所示。交叉峰出现在两种分子频率相加的位置, 不可置否地属于分子间多量子相干(intermolecular Multiple-Quantum Coherences, iMQC)的信号。Warren 等还详细分析了交叉峰的强度与分子间距离、梯度场强度的关系, 预言这种发现可以应用于磁共振成像, 用来判定分子间距离的大小。

Warren 小组首先注意到 CRAZED 二维谱上的这些额外共振峰与 Deville 等人发现的多自旋回波现象(Multiple Spin Echoes, MSE)^[17]是有关的。所谓的多自旋回波现象即在连续的梯度场作用下, 二脉冲序列

$$\left(\frac{\pi}{2}\right)_x - \tau - \left(\frac{\pi}{2}\right)_{-x} - t \quad (1.3)$$

不仅在 τ 时刻产生常规的 Hahn 自旋回波, 而且在 2τ 、 3τ 等时刻也将产生额外的回波。这些额外的回波可以通过偶极退磁场(Dipolar Demagnetizing Field, DDF)理论来解释。偶极退磁场 \mathbf{B}_d 是核自旋之间存在直接的偶极相互作用的结果。包含偶极退磁场 \mathbf{B}_d 的偶极 Bloch 方程具有非线性特性, 这种非线性特性意味着传统的密度矩阵理论要做彻底的修改, 但它能够用于预测在间接检测维出现的额外共振峰, 并与 CRAZED 脉冲序列实验在数量上吻合, 然而这种理论预测与更复杂的脉冲序列的实验结果不符, 为此, Warren 等对偶极退磁场理论作了进一步的研究, 考虑了残留磁化的影响, 从而获得了满意的结果。

在文献^[18]中, Warren 等更是采用完全不同的方法来解释这些来自分子间多量子相干的额外共振峰和交叉峰, 这就是著名的、同时也是备受争议的“纯量子”的分子间多量子相干(iMQC)理论。相对而言, 前述的偶极退磁场理论即为经典理论。在

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 for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库