



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94104432.7

[51]Int.Cl⁵

A61B 5/055

[43]公开日 1994 年 10 月 26 日

[22]申请日 94.4.15

[30]优先权

[32]93.4.16 [33]US[31]047,019

[71]申请人 普拉塞尔技术有限公司

地址 美国康涅狄格州

[72]发明人 R·S·费希曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 董巍 张志醒

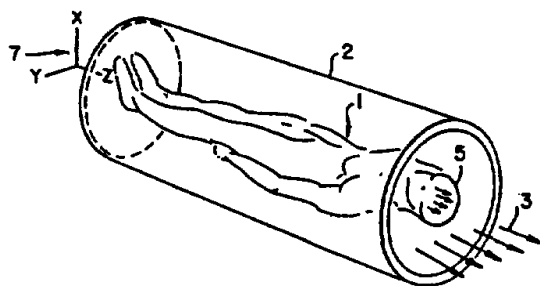
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 交变偶极矩磁共振成像方法

[57]摘要

诊断医学磁共振成像和量化方法用于人和兽医对象,通过物理地结合的稳定的氘和/或氮在诊断上评估包含脂和/或蛋白质的组织和液体的正常、变化或疾病状态,稳定的氘和/或氮在脂和包含结构的脂中,它们在其内可溶,物理地结合的稳定的氘和/或氮在蛋白质结构中,组成它们的分子包括具有偶极矩的核,在磁场中通过它们的结构中的稳定的氘和/或氮的物理结合偶极矩变化,于是提供了对由磁共振产生的图象的正向对比强化和量化能力及测量生理学。



权 利 要 求 书

1. 用改进的正向成象对比和生理学的量化计算进行磁共振成象的方法，所说方法包括：

(A) 提供一活有机体，其分子包含具有偶极矩的核；

(B) 向所述有机体提供稳定的氙，并将稳定的氙与包含所述分子以及脂和蛋白质二者至少之一的结构物理地结合；

(C) 向有机体施一磁场并用稳定的氙对所述结构的共振的次级效应改变所述分子的至少某些核的偶极矩；

(D) 通过所说的改变核的偶极矩为吸收和再发射提供无线电能量；

(E) 根据再发射无线电能量收集数据以产生一磁共振图象；

2. 如权利用求1的方法，其特征在于通过注射或输入向有机体无损害地提供稳定的氙。

3. 如权利要求2的方法，其特征在于氙以气体方式提供。

4. 如权利要求2的方法，其特征在于氙作为平衡的、饱和的或过饱和的溶液的部分被提供。

5. 如权利要求1的方法，其特征在于有机体是人或动物，通过轮流呼吸纯稳定的氙和纯氧，向有机体无损害地提供稳定的氙。

6. 如权利要求1方法，其特征在于有机体是人或动物，通过呼吸包含10到80.5克分子百分数稳定的氙和19.5到90克分子百分数氧的混合气体，向有机体无损害地提供稳定的氙。

7. 如权利要求6的方法,其特征在于混合气体还包含氮,其浓度达70.5克分子百分数。

8. 如权利要求6的方法,其特征在于混合气体还包含二氧化碳,其浓度达7克分子百分数。

9. 如权利要求6的方法,其特征在于混合气体还包含氮,其浓度达70.5克分子百分数。

10. 如权利要求1的方法,其特征在于步骤(E)的数据收集包括取得质的和量的生理学信息以及一图象。

11. 如权利要求1的方法,其特征在于进一步包括对所述有机体提供稳定的氮。

12. 如权利要求11的方法,其特征在于混合气体包含至少20至多40克分子百分数的稳定的氮、40到60克分子百分数稳定的氮和20到40克分子百分数的氧,将这一混合气体提供给有机体。

13. 用改进的正向成象对比和生理学的量化计算进行磁共振成象的方法,所说方法包括:

(A) 提供一活有机体,其分子包含具有偶极矩的核;

(B) 向所述有机体提供稳定的氮,并将稳定的氮与包含所述分子以及脂和蛋白质二者至少之一的结构物理地结合;

(C) 向有机体施一磁场并用稳定的氮对所述结构的共振的次级效应改变所述分子的至少某些核的偶极矩;

(D) 通过所说的改变核的偶极矩为吸收和再发射提供无线电能量;

(E) 根据再发射无线电能量收集数据以产生一磁共振图象。

14. 如权利要求13的方法,其特征在于有机体是人或动物,通过轮

流呼吸纯稳定的氮和纯氧，向有机体无损害地提供稳定的氮。

15. 如权利要求13的方法，其特征在于有机体是人或动物，通过呼吸包含10到80.5克分子百分数的稳定的氮和19.5到90克分子百分数氧的混合气体，向有机体无损害地提供稳定的氮。

16. 如权利要求15的方法，其特征在于混合气体还包含氮，其浓度达70.5克分子百分数。

17. 如权利要求15的方法，其特征在于混合气体还包含二氧化碳，其浓度达7克分子百分数。

18. 如权利要求15的方法，其特征在于混合气体还包含氮，其浓度达70.5克分子百分数。

19. 如权利要求13的方法，其特征在于步骤(E)的数据收集包括取得质的和量的生理学信息以及一图象。

20. 混合气体包含至少20至多40克分子百分数稳定的氮、40到60克分子百分数稳定的氮和20到40克分子百分数的氧。

说明书

交变偶极矩磁共振成像方法

本发明总体说来与磁共振成像有关。

最近，磁共振成像 (MRI) 被商品化而引入到医学领域。MRI 是一种三维成像过程。MRI 比起诸如二维以及三维 CT X 射线技术等其他成像过程更为优越之处在于，MRI 更佳地确定了软组织结构。它也比 X 射线技术优越，因为它不需要患者暴露在 X 射线之下。

精确诊断的可能性以及治疗效果的评估可通过使用对比强化剂而由 MRI 改进。目前，只有钆基顺磁产品的离子与非离子的形式被准许用作对 MRI 的强化剂，而这些产品必须注射到体内从而有损害性。人们不知道这些制剂与蛋白质或脂类键联还是化合。钆是对周围生物流体或结构的高效松弛剂，而且在具有异常血管状态的那些颅内损伤中，或想来要引起血脑屏障异常性的那些颅内损伤中，当对 MRI 使用对比强化剂时，钆已被批准用来提供对比强化并使人易于看到包括肿瘤在内而且不仅限于肿瘤的颅内损伤。该对比强化剂是血管内制剂而且不能穿过血脑屏障，除非血脑屏障遭到损害。它还被批准用于检查脊椎的损伤。所以它被局限于应用范围并提供形态学和解剖学但不是生理学的信息。潜在的副作用和有害的反应是存在的。

最近有人建议使用稳定的氮作为对 MRI 的对比强化剂。这在美

国专利 5,046,498 号中讨论到。使用稳定的氦进行MRI为对比强化提供了一定的好处，但其应用有一定的局限。由于氦不是可极化的，其应用被局限在建立反向对比。而且，氦不易溶于脂，于是为得到组织中的充分饱和的脂成分所需要的服药次数而需要使用高浓度并将其应用局限于血流成象剂，从而又仅仅局限于反向对比强化。

与此相应，本发明的一个目的是用改进的正向对比强化以及其在已知方法之上更广泛的应用性而提供磁共振成象。

本发明的另一个目的是提供将能改进磁共振成象的正向对比强化的对比强化剂并比反向对比强化剂具有更广的应用。

本发明的进一步目的是用改进的对比强化提供磁共振成象，亦获得生理学定量计算。

本发明要达到上述目的以及其他目的，本领域的技术熟练者通过阅读这里公开的内容会清楚这些目的，本发明的一个方面是：

用改进的正向成象对比和生理学定量计算进行磁共振成象的方法，该方法包括：

- (A) 提供其分子由具有偶磁矩的核组成的活的有机体；
- (B) 对所述材料提供稳定的氦并把稳定的氦与结构物理地结合起来，这里，结构包含所述分子以及脂和蛋白质二者至少之一；
- (C) 将一个磁场施于有机体，并通过稳定的氦对所述结构的次级效应改变所述分子的至少某个核的偶磁矩；
- (D) 由该改变了偶磁矩的核对吸收和再发射提供无线电能量；
- (E) 根据再发射的无线电能量收集数据以产生一个磁共振图象。

本发明的另一个方面是：

用改进的正向成象对比和生理学定量计算进行磁共振成象的方

法，该方法包括：

(A) 提供其分子由具有偶磁矩的核组成的活的有机体；

(B) 对所述材料提供稳定的氦并把稳定的氦与结构物理地结合起来，这里，结构包含所述分子以及脂和蛋白质二者至少之一；

(C) 将一个磁场施于有机体，并通过稳定的氦对所述结构的次级效应改变所述分子的至少某个核的偶磁矩；

(D) 由该改变了偶磁矩的核对吸收和再发射提供无线电能量；

(E) 根据再发射的无线电能量收集数据以产生一个磁共振图象。

本发明的又一个方面是：

一种混合物，它包含至少 20 至多 40 克分子百分数的稳定的氦，40 到 60 克分子百分数稳定的氦和 20 到 40 克分子百分数的氧。

这里所使用的术语“稳定的氦”意指原子数为 54 的氦的自然存在的非放射形式，它包含原子量约为 131 的氦 131。

这里所使用的术语“稳定的氦”意指原子数为 36 的氦的自然存在的非放射形式。

这里所使用的术语“结构”意指活的有机体的一个间室，比如由细胞组成的器官或者动静脉系统、组织和液体。

这里所使用的术语“次级效应”意指结构本身由于其与氦和氦结合的共振。这不同于与能够在结构附近的对比剂的共振有关的初级效应。

这里所使用的术语“血脑屏障”系指这样一个事实，即大脑微血管的细胞不同于其他微血管，因为它们形成了连续的墙防止许多物质进入大脑。血脑屏障形成连续的墙，除非患病，这墙是不间断地存在的。主要的营养和气体仍可穿过正常的血脑屏障。可溶于脂

的分子易于透过血脑屏障传输。某些气体可穿过血脑屏障扩散。

这里所使用的术语“脂蛋白”意指由蛋白和脂复合组成的缀合蛋白族，它们在可溶性和可移动性性质基础上是分离的。

这里所使用的术语“磷脂”意指任意的多个脂，其内磷酸以及脂肪酸被脂化成甘油，它们可在所有活细胞和原生质膜的双分子层中被发现。

这里所使用的术语“原生质膜”意指细胞原生质的包括三个分子层的半可透限制层，内层和外层由蛋白组成，中层由双层脂肪（脂）分子组成。

这里，术语“饱和”在用于象MRI对比剂这样的物质在细胞和组织中的出现的情况时意指，在已达到的服药剂量的基础上，能够出现在具体种类的细胞结构和/或组织结构中的MRI对比剂的最大量。例如，这种情况能够出现是由于MRI对比剂在包含细胞和组织的脂中的可溶解性。每一种以其所含脂为基础的正常的或非正常的细胞或组织为达到饱和可能需要不同长度的时间。

这里所使用的术语“体内”意指在身体内部。

这里所使用的术语“核”意指一个原子的带正性电荷的中心部分，它包括原子的几乎所有质量，除了氢以外，它由质子和中子组成，氢核只由一个质子组成。与MRI有关的核的性质包括磁偶极矩以及在活组织中的出现。核具有磁偶极矩意味着它们产生磁场本身并受外加磁场的影响。质子和中子的磁偶极矩形成一对并且相互抵消。如果一个核具有相同个数的质子和中子，那么就不存在磁偶极矩。如果一个核具奇数个质子或中子，那么就存在纯磁偶极矩。它受诸如MRI所施外部磁场的影响。氢、碳13、钠23和磷31都是出现在活组织中而且能够用于MRI方法的例子。

这里所使用的术语“ T_1 弛豫”意指用纵向弛豫时间描述的纵向磁化强度的恢复率。它是纵向磁化强度沿静磁场方向在一个 90° 脉冲之后恢复到约63%所需时间。由于不同的组织具有不同的浓度和大分子的大小，所以存在着不同的 T_1 恢复率。为获得高分辨率解剖学图象， T_1 加权图象是最好的。

这里所使用的术语“ T_2 弛豫”（自旋—自旋）意指归因于固有组织影响的信号损失。它是横向磁化强度在一个 90° 脉冲之后衰减到原值的37%所需时间。通常由于组织的不同的大分子环境，它们有不同的 T_2 值。对于区分不同的组织 T_2 比 T_1 要好，因而在检查疾病时有效。

这里所使用的术语“脉冲序列”意指射频脉冲如何发入到病体，信号如何由病体再发射以及在发送与接收脉冲之间存在多长时间。存在着许多因素，门诊医师利用允许脉冲序列变化的MRI装置本身来控制它们。

这里所使用的术语“注射”意指用力量使液体或溶液进入动脉、静脉、空腔或组织来引进一种气体或液体的动作。注射在数秒钟的时间很快进行，一般不超过一分钟。

这里所使用的术语“输入”意指在一般说来以分钟计的长时间里把气体或溶液中的气体引入到动脉、静脉、腔室或者组织中。

这里所使用的术语“无损害”意指如同注射所需的那样，不需要破坏体表的完整而服入物质。气体的吸入是无损害过程，因为气体在正常的呼吸动作中被吸入。有损害的方法将会对注射部位带来附加危险并破坏动静脉系统的无菌状态。

这里所使用的术语“物理结合”意指稳定的氙和/或稳定的氦

占据蛋白质中的空腔，氙或氪借助弱范德瓦尔斯力或其他库仑力与蛋白质暂时结合以及稳定的氙和 / 或稳定的氪在脂中的可溶解性。

这里所使用的术语气体的“可溶解性”意指一种物质的能力，诸如一定体积的气体溶解在一定体积的液体中从而形成两种物质的混合物的溶液。

这里所使用的术语“平衡溶液”意指这样的溶液，在其内的气体浓度的比值与其上的气体的浓度相等。

这里所使用的术语“饱和溶液”意指一种溶液，它包含足够多气体，以至出现多余气体。所以，饱和溶液被保存在不漏气体的不含气体空间的密封容器中，并被直接注射或输入到人体中。

这里所使用的术语“过饱和溶液”意指一种超过饱和的溶液，这是由于诸如压力和 / 或温度增加以至出现在溶液中的气体的量超过在标准压力和温度下的量。所以，过饱和溶液在增加的压力和 / 或温度被保存在不漏气体的不含气体空间的密封容器中，并被直接注射或输入到人体中。

这里作为产品包装形式的“密封管”意指不透气体的容器，它可以充装稳定的氙或稳定的氪或混合气体，这些气体在一种平衡的、饱和的或过饱和的溶液中，所以密封管在生产过程中封装。使用该管要用一种装置启封并使管内物注射或输入到人体中。

“预充注射器”意指一种产品包装形式，这里，注射器是由不透气的材料制成。它可充装诸如稳定的氙或混合气体，这些气体在一种平衡的、饱和的或过饱和的溶液中，所以预充注射器在生产过程中封装。注射器包括两个隔片，一个在后一个在前，它们在充装注射器的生产之后起密封作用以防止在排除液体周围的空间时气体

从注射器内逸出或气体从溶液中逸出。在注射时，前隔片被外部针头的内伸部分刺穿。后隔片向前移动产生的压力将气体或溶液推出针头直接进入人体。

图1是本发明使用的超导MRI设备的略图。具体的MRI设计因生产厂家而变化，模型各有不同，可以使用超导、永磁或电阻型磁；

图2简略表示人体受到MRI成象时核被有序排列的情况；

图3A是带有针头的医用注射器简图，该注射器在本发明中用于注射与输入；

图3B简略表示由一个密封药瓶或药管向注射器提供稳定的氙和/或稳定的氮；

图4表示使用本发明时给人体以混合气体。

磁共振成象即MRI利用了这样一个事实，即病变组织与不同类型的健康组织有不同的分子排列，从而当再发射无线电波能量时产生不同图象。

被放置在均匀磁场中的包括氢核在内的某些类型的核，当它们接收到一个射频脉冲时会发射一个射频脉冲，这与“共振”有关，它可被测量并能提供发射了这一脉冲的核的有关信息。

参看图1与图2，在使用MRI时，人体1被放置在由一个MRI系统4产生的磁场3的中心或空腔2中。人体内的核正规随机排列，受到一个强磁场的作用，这个磁场使某些核将它们的自旋轴沿磁场方向排列，参见5。射频由线圈6发射，线圈6或者在人体附近的但不在人身上的MRI系统内部，或者就放在人体上以对更集中的较小区域成象。相同的或附加的线圈可用于接收由核发出的共振信号。于是，一系列射频脉冲被MRI系统的电源8通过这些线圈发射出来。

体内的核吸收这一能量而且它们的磁场强度矢量被旋转。当射频脉冲断开时，核返回它们原来的状况（平衡）而且在这一过程中再发射能量产生一个无线电频率脉冲（共振），它被作为数据收集并被MRI 计算机软件转变成在病人护理中有医疗价值的有用信息。

所发射射频的具体特征指出了在被检查的具体区域的组织内，原子的量值与性质或状态。具体的共振信号源在其三维位置上建立。利用附加的磁线圈建立一个由主磁产生的称作梯度的场，这里，主磁沿三维坐标 z 变化而产生一个小增量。射频脉冲的频率与这些磁梯度相关联。它们允许MRI 计算机软件再构造图象。所产生的信息被计算机9 及具体软件程序处理，从而在显示器上产生体内组织的图象及其他信息，并可用来导出生理学特点的量化信息。

MRI 成象建立在四个重要的参数基础之上。射频脉冲组成的脉冲序列可以在数量上、在发射共振信号所需时间上以及在脉冲间的时间间隔上变化。最一般的脉冲序列通称为自旋回波、饱和恢复和反转恢复。氢核最好被成象，因为它们产生最强的响应信号并作为水分子的一部分而存在于体内所有组织中。

在使用本发明时，当没有向身体提供稳定的氙和/或稳定的氦时，身体的初始基线MRI 图象可任取，随后向身体提供稳定的氙和/或稳定的氦，在MRI 方法产生图象和量化信息的步骤中它出现在体内，该步骤以稳定的氙和/或稳定的氦在体内的出现与分布为基础，以及以稳定的氙和/或稳定的氦对其物理结合的结构核偶极矩的效应为基础。为有效地获得强化对比结果，要提供足够量的稳定的氙和/或稳定的氦。但是，在相同浓度和压力下，血液中的稳定的氦只提供由同等浓度的稳定的氙在类似压力下提供的正向对比

的一半。人们发现，借助 T_2 加权图象等方法利用稳定的氙和 / 或稳定的氦产生正向对比。在稳定的氙和 / 或稳定的氦出现之处所产生的正向对比要比在稳定的氙和 / 或稳定的氦未出现之处所产生的正规图象有足够高的比率，因而，以稳定的氙和 / 或稳定的氦的次级效应而不是以气体的初级共振为基础，允许在数据处理之后在其出现或不出现之处有清晰的形象。这一对比可用来更好地相互区分不同的正常组织和间室、区分正常与不正常的组织、间室和生理状态。MRI 方法可在稳定的氙和 / 或稳定的氦出现在体内的洗进 (wash in) 阶段、平衡阶段和 / 或洗出 (wash out) 阶段进行。由 MRI 计算机与软件产生的数据操作包括但不限于减除基线 MRI 图象，这些图象在体内无稳定的氙和 / 或稳定的氦时由在体内有稳定的氙和 / 或稳定的氦所取的那些图象所得，和 / 或利用有兴趣的领域分析所有任意分离的图象并通过利用 MRI 的计算机和软件产生图象和 / 或作为诊断和生理值的量化数据。

在用于一个 MRI 系统时使用对比强化剂，适当的方法和软件可以包括但不限于定性地和定量地确定以下的一项或多项，即确定大脑灰质和白质的功能；局部的、区域的和全部大脑血流率和大脑血流；与研究有关的自由行程的血管照相时间；神经行为的刺激的稳定状态的脑血管测量；对于包括大脑血容量和大脑血流流经次数的变化的大脑微血管计算；脑组织渗透；身体其他部位的血流状态；身体其他部位的血流流经次数；身体其他部位的适宜的生物学分布模式；身体其他部位的组织的血容量；身体其他部位的组织的渗透和功能；诊断计算身体在图象上的值以查找异常之处；确定疾病状态以及对病人的包括生理学难题和施治效果的评价做出治疗判断而用到

的状况。除了大脑和脑血管与应用有关，本发明的其他应用包括心脏、肝脏和肾脏的计算。

当不想坚持任何理论时，可假定，通过改变包含球蛋白和原生质脂的血红细胞的偶极矩从而干预并延长它们的弛豫时间，稳定的氙、特别是具有相当大的四极矩和高度可极化的核的氙¹³¹，对较低程度的稳定的氙，会改变这些血红细胞对磁场以及一个或多个MRI成象形态的响应，这里，球蛋白和原生质脂在血液中、在脂蛋白中、在包含脂和/或磷脂的细胞中以及在包含具有脂和/或磷脂的细胞的组织中。于是，它是稳定的氙和/或稳定的氙对组织和液体成分的次级效应，而不是与正在被成象的气体的初级效应物理地结合。稳定的氙在包括氙和氙的稀有气体中是独特的，在适度高浓度和高浓度中都是温和的麻醉剂。使稳定的氙成为麻醉剂的某些性质也能导致在相同的浓度下提供比稳定的氙更大的对比，但二者仍都是有效的MRI对比剂，它们皆独特地反映生理学和形态学。麻醉剂与血红蛋白相互作用，并可推断能与其他蛋白质相互作用。但在给患者输入时，用作为弱电力的伦敦型的范德瓦尔斯相互作用的结合能的主要分量，稳定的氙能够暂时进入和占据诸如血红蛋白和肌红蛋白这样的血红细胞的球蛋白结构的某些现存的空腔。脂出现在血液的原生质中。所以，当血液中的血红细胞和原生质脂包含稳定的氙时，暴露在磁场和特殊脉冲序列下的血液中的分子的核偶极矩发生变化。脂也出现在细胞和组织中，它们以不同的百分比和形式构成。稳定的氙在进入体内时通过物理结合暂时变成细胞和/或组织结构的脂和/或磷脂成分的物理部分，并改变细胞或组织对磁场和特殊脉冲序列的响应，这里，组织结构包含诸如脂蛋白和/或原生质膜等蛋

白质和脂。此外，稳定的氙可积极地运输到细胞内的水中，并反映细胞的活跃的新陈代谢。通过改变输入的稳定的氙的浓度，它们影响潜在地出现在平衡状态下的特殊类型的细胞中的稳定的氙的量，以及改变为使特殊类型的细胞达到饱和所需的稳定的氙的输入时间，某些组织包含那些细胞，在其内稳定的氙物理地出现，这些组织可同其他没有物理地出现的组织相对比，或者，由于正常或非正常组织的独特性质，这些组织比其他类型组织包含或多或少的稳定的氙。

通过以下的考虑，与上述对稳定的氙所作的相同假定亦可用于稳定的氦。稳定的氦不如稳定的氙能溶解于水，因而对脂的偶极矩影响要小。这可通过增加稳定的氦的浓度到百分之80而补偿，不必担心患者的安全，因为不象稳定的氙，稳定的氦在高浓度下不是麻醉剂。稳定的氦对诸如血红蛋白的球蛋白部分等蛋白质的偶极矩亦有较小影响。稳定的氦有不同于稳定的氙的原子量、原子质量、对不变场和频率的相对敏感性以及其他性质。稳定的氦的独特性质结合它们在蛋白质结构所能暂时占据的固定数量的空腔可以帮助对蛋白质结构有较小影响的稳定的氦，而不管其所用浓度。假定以上所述为血样中稳定的氦比稳定的氙产生较小的正向对比的原因。

稳定的氙和 / 或稳定的氦可以以纯的稳定的氙和 / 或稳定的氦或者以与诸如氧、氮、氩或二氧化碳等气体之一或多个组成的混合气体提供给活的有机体，这里的诸气体在医疗上是纯的，通常称作 USP 或 NF。例如，可以通过让患者轮流吸入百分之百浓度的纯稳定的氙和 / 或稳定的氦和百分之百浓度的纯（医用）氧气，或让患者吸入稳定的氙和 / 或稳定的氦同其他气体的混合气体而向患者提供稳定的氙和 / 或稳定的氦。

以混合气体向活有机体提供稳定的氙和 / 或稳定的氦时，这些混合气体可预先在气筒等容器中混合，或者在使用地点从各个气体容器中的气体来制备。若作为混合气体来提供的话，混合气体包含 10 到 80.5 克分子百分数的稳定的氙和 / 或稳定的氦，最好是 33 到 80.5 克分子百分数的稳定的氙和 / 或稳定的氦，包含 19.5 到 90 克分子百分数的（医用）氧气、最好是 19.5 到 67 克分子百分数的氧气。混合气体也可包含氦，如果有氦的话，其浓度可为 70.5 克分子百分数，最好其浓度在百分之 1 到 42 之间。

特别好的混合气体包含稳定的氙与稳定的氦以及氧。为提供好的对比强化，提供足够浓度的稳定的氦不会对患者引起超量麻醉剂作用。稳定的氦不是麻醉剂，它改进了对比强化效应，而氧维持生命，从而延长此过程。该混合气体包含至少 20 至多 40 克分子百分数的稳定的氙，最好是 25 到 33，包含 40 到 60 克分子百分数的稳定的氦，最好是 47 到 55，包含 20 到 40 克分子百分数的氧，最好是大约 20。

氙是相对重的气体。这使某些患者在长时间高浓度下难以呼吸。这也使氙由于重力而沉到肺的最底部，而无论患者是仰卧，俯卧还是站立。在这些情况，把氦加到有氧或无氧的稳定的氙和 / 或稳定的氦的混合气体中就可用来减低混合气体的密度，有助于患者的呼吸，促进稳定的氙在肺泡微血管膜上以更大的百分比来分布，氙可通过肺泡微血管膜进行交换。包含稳定的氙和 / 或稳定的氦的有氧或无氧的混合气体也可包含二氧化碳，若有二氧化碳的话，其浓度可上达 7 克分子百分数，最好其浓度在 0.2 到 5 克分子百分数之间。二氧化碳可用于诱导患者的呼吸因而有利于氙进入人体的过程或者作为二氧化碳反应试验的部分。稳定的氙和 / 或稳定的氦混合气体

也可含氮，这样的混合气体可利用空气。若有氮的话，其浓度可上达70.5克分子百分数，最好其浓度在1到40克分子百分数之间。如果用空气制备氙混合气体，那么混合气体中会有含于空气中的小量其他种类的气体。

稳定的氙和/或稳定的氮可用任何有效手段引入到体内。例如，可以通过利用注射器进行无菌注射或输入或其他方法向患者提供稳定的氙和/或稳定的氮，这里，利用无菌技术使用如图3A所示的注射器或者其他静脉内和/或动脉内注射或输入把稳定的氙和/或稳定的氮注入或输入，而稳定的氙和/或稳定的氮被当作气体或在平衡的、饱和或超饱和的无菌水溶液、无菌盐水溶液、全血或血的生物成分中来使用。如果产品形式允许预包装而且有效期长并易于运输的话，可以通过预先包装到注射装置的无菌注射器或药筒中将稳定的氙和/或稳定的氮提供给有机体，注射器也可备有这样的稳定的氙和/或稳定的氮气体，这些气体装在无菌药瓶中，一次性或可回收的压缩气筒中，或者，稳定的氙气体取自这些来源之一，或取自包括无菌水、无菌盐水、全血或血的生物成分等之一或多个，只要最终注射产品是无菌的并利用了消毒技术。

本发明的一个优点在于对比强化剂不必通过有损害的静脉注射或输入进入到体内，无需提取人血和在试管中用金属离子或其他元素或化合物准备患者血红细胞，也不用使用外源生物制品，例如，白蛋白能给过程带来危险因素。

通过在呼吸循环中轮流吸入百分之百浓度的稳定的氙或稳定的氮或主要由稳定的氙与稳定的氮组成的混合气体和百分之百浓度的氧向人或动物无损害地输入稳定的氙和/或稳定的氮，或者，把稳

定的氙和 / 或稳定的氦作为混合气体的部分直接由气筒取得，这里，气体预混合了其每一成分浓度固定的特定混合气体，或者由制造者和使用者从气筒充过气的不漏气的大塑料袋取得，在气筒中，气体预混合了其每一成分浓度固定的特定混合气体，或者由包含一种或多种气体成分的几个气筒取得，或者，如图 4 所示，由包含一种或多种气体成分的几个压缩气筒 20, 21 取得，这些成分由机械装置 22 混合，然后令患者 24 吸入 23。

如果混合气体中包含氦，氦可用来减低混合气体的密度，有助于患者的呼吸，促进稳定的氙和 / 或稳定的氦在肺泡微血管膜上以更大的百分比来分布，空气可通过肺泡微血管膜进行交换。

如果混合气体中包含二氧化碳，则医生可自由决定用二氧化碳改变呼吸和 / 或大脑生理状况。

使用本发明的一个优点在于它能使 MRI 系统除了产生解剖学信息之外还产生生理学信息，由此允许更精确地评价细胞、组织、器官、器官系统以及身体其他部位的有关功能。

使用本发明的另一个优点在于，它可被广泛应用，包括计算以下各种数据：中风中的脑血流和脑组织功能、脑外伤、阿尔兹海默氏症、帕金森氏症、偏头痛以及脑溢血；与研究有关的自由行程的 MR 血管照相时间；心肌血流和心肌梗塞；心肌内的脂肪鉴定；肝血流、肝功能和肝的脂肪性渗透物；肾脏血流，特别在移植时的肾脏血流，因为稳定的氙和 / 或稳定的氦是惰性气体，所以对多倍剂量亦无毒性，可重复使用而不必担心其影响，或 X 射线放射剂的影响。大量使用可减少不同种类的必须购买和盘存的 MRI 对比剂的数量，所以有助于减少医疗开支。

稳定的氙与稳定的氪被用于本发明中是由于它们是惰性的、单原子的、溶于脂且易于扩散示踪的，它们易与血红细胞中的球蛋白结合并可溶于原生质的脂成分，所以被血液带往全身。它们迅速穿过血脑屏障并多分布在大脑的高脂细胞中。它们也分布在身体的其他细胞、组织、器官、器官系统以及部位，这取决于血流的开放性和它们的脂含量。组成组织、器官、器官系统的细胞和非正常细胞的每类脂含量是唯一的。

尽管缺少化学活动性，稳定的氙与稳定的氪也被很好地暂时与血红细胞的球蛋白结合。结合的机理与弱范德瓦尔斯和库仑力的迅速可逆结合有关。稳定的氙和 / 或稳定的氪配体当其被输入时暂时占据球蛋白结构中的适当大小的空间。稳定的氙和 / 或稳定的氪也可溶于血原生质的脂。这些因素使稳定的氙和 / 或稳定的氪专门适于计算进出器官系统和间室，比如进出大脑、肝脏、心肌和肾脏的血流。

本发明的另一个优点是，稳定的氙与稳定的氪可穿过血脑屏障并溶于以所含脂为基础的脑组织，使之适于通过测量脑组织的组织对血的分隔系数来计算脑组织的功能。由于正常的脑灰质和白质包含不同浓度的脂，异常的脑组织包含不同浓度的脂，它们可以相互区分。

稳定的氙也特别可用于通过改变分子的偶极矩因而改变由包含蛋白质与脂的细胞结构组成的血管壁的对比来对血管成象，这里，稳定的氙与这些蛋白质和脂物理地结合。

稳定的氙也特别可用于通过在血管中增加血对比来对脑血管成象。对于适当的浓度和服药时间，稳定的氙可增加脑血流的比率从

而增加基于研究的有利自由行程时间。对此，对比的这一增加被加到由血液中的原生质脂和蛋白质中的高浓度稳定的氦产生的对比。

本发明的又一优点在于，由于稳定的氦与稳定的氦在服用后迅速排出体外，例如它们的95%在血液第一次流经肺部时就被排出，所以研究可迅速重复而对患者毫无危险。这在诊断上为操纵人员提供了有利手段在短时间内重复研究并迅速估计病情进展状况，可通过改变此种状况向生理学状况挑战并评价治疗效果，例如通过控制血压和利用药物做到这一点。不可能利用基于顺磁对比剂的钆，因为它们的清除时间长。

本发明的另一优点在于，在对患者使用本发明时，它允许医生直接把被MRI成象的高分辨解剖学结构与同一MRI产生的生理学信息相比较。比较一下使用只产生解剖学信息的（例如传统的MRI方法）MRI方法，这是一个优点，而传统的MRI方法就是这样一个方法。

以下诸例目的在于解释，但并不想仅限于此。

例1

取同一患者的两份完整血样并放入密封试管中。在压力下向一份血样提供稳定的氦，它同血中的血红蛋白和原生质脂成分物理地结合。这就产生了一份血与氦的血样，另一份是血与空气的血样。在一段时间之后，利用与图1所示类似的装置使用特殊的 T_2 方法对两个血样进行MRI成象。MRI成象结果表明包含稳定的氦的血样和包含空气的血样之间在弛豫时间上的17.5%的差别。

例2

进行类似于例1的过程，只是用稳定的氦替代稳定的氦。MRI成象结果表明包含稳定的氦的血样和包含空气的血样之间在弛豫时

间上的9.6%的差别。

例3

对疑为中风的患者在20分钟内输入含33克分子百分数的稳定的氙、25克分子百分数的氧和42克分子百分数的氮的混合气体，它足以使血中的血红蛋白和原生质脂饱和，接着把稳定的氙用到大脑灰质和白质所含脂中。当继续输入混合气体并施以一磁场和特殊 T_2 脉冲序列时，由于MRI提供的很高的分辨率、高敏感性和解剖学相关关系，反映大脑新陈代谢和反映大脑功能的血脑分隔系数(λ)的大脑中微血管流被研究来检查梗塞时小区域死脑组织的存在性，这比不用本发明的检查发现得要早。

例4

重复例3所述过程，只是输入给患者的混合气体包含40克分子百分数稳定的氙，25克分子百分数的氧和35克分子百分数的氮，结果类似。

例5

重复例3所述过程，只是输入给患者的混合气体包含80克分子百分数稳定的氮和20克分子百分数的氧，结果类似。

例6

重复例3所述过程，只是输入给患者的混合气体包含28克分子百分数稳定的氙、52克分子百分数稳定的氮和20克分子百分数的氧，从而极大改变血液中的脂和蛋白质以及脑中的脂的偶极矩，这时使用的是在延长服用时间内不会引起痛觉缺失和麻醉的那种浓度的稳定的氙。具有出色的对比强化的MRI图象就生成了。

尽管本发明对具体情况作了详细描述，本领域的技术熟练者将

看到，在权利要求的精神和范围内还有其它具体情况。

图 1

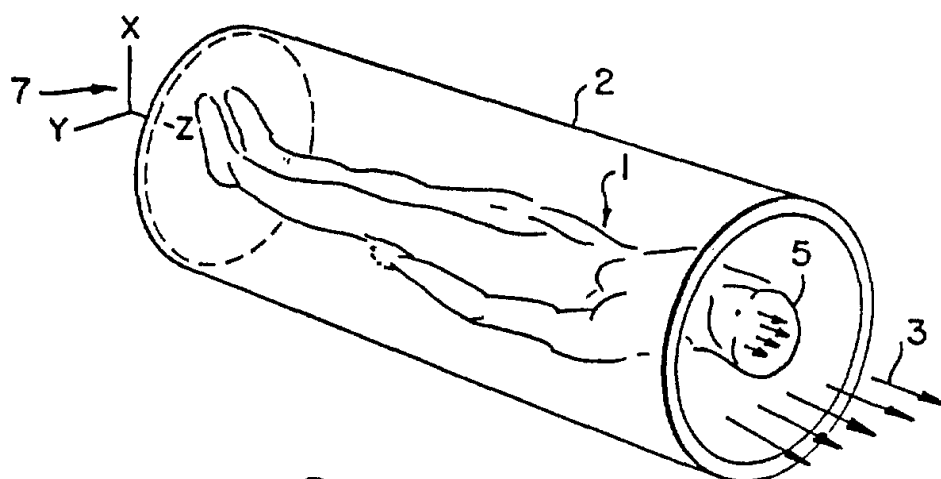
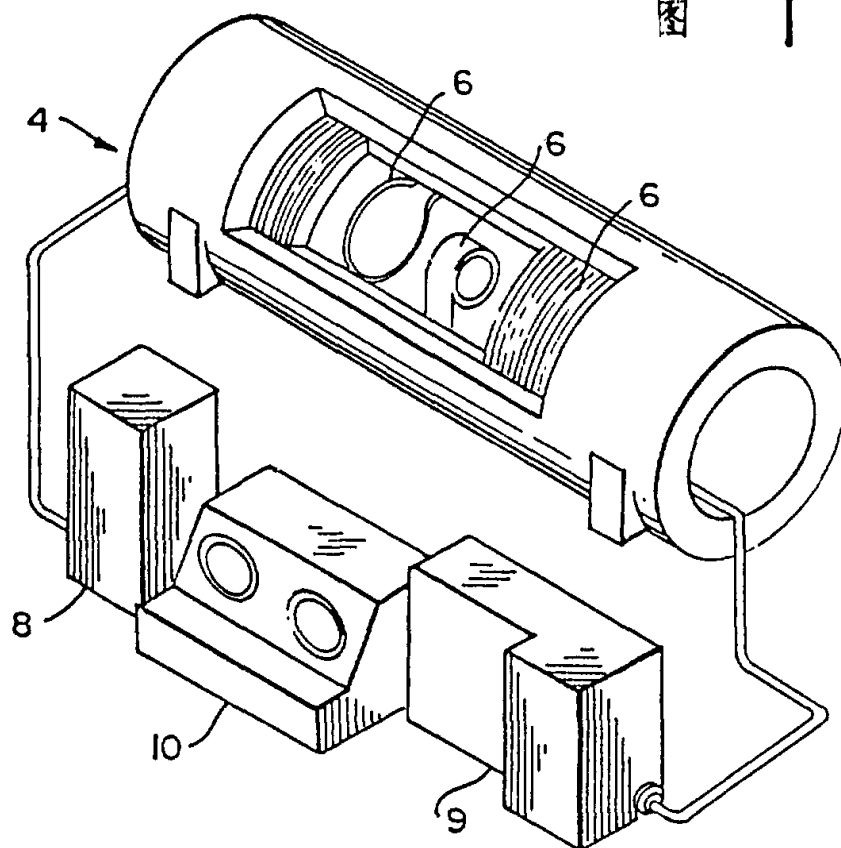


图 2

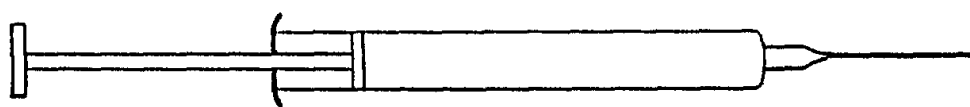
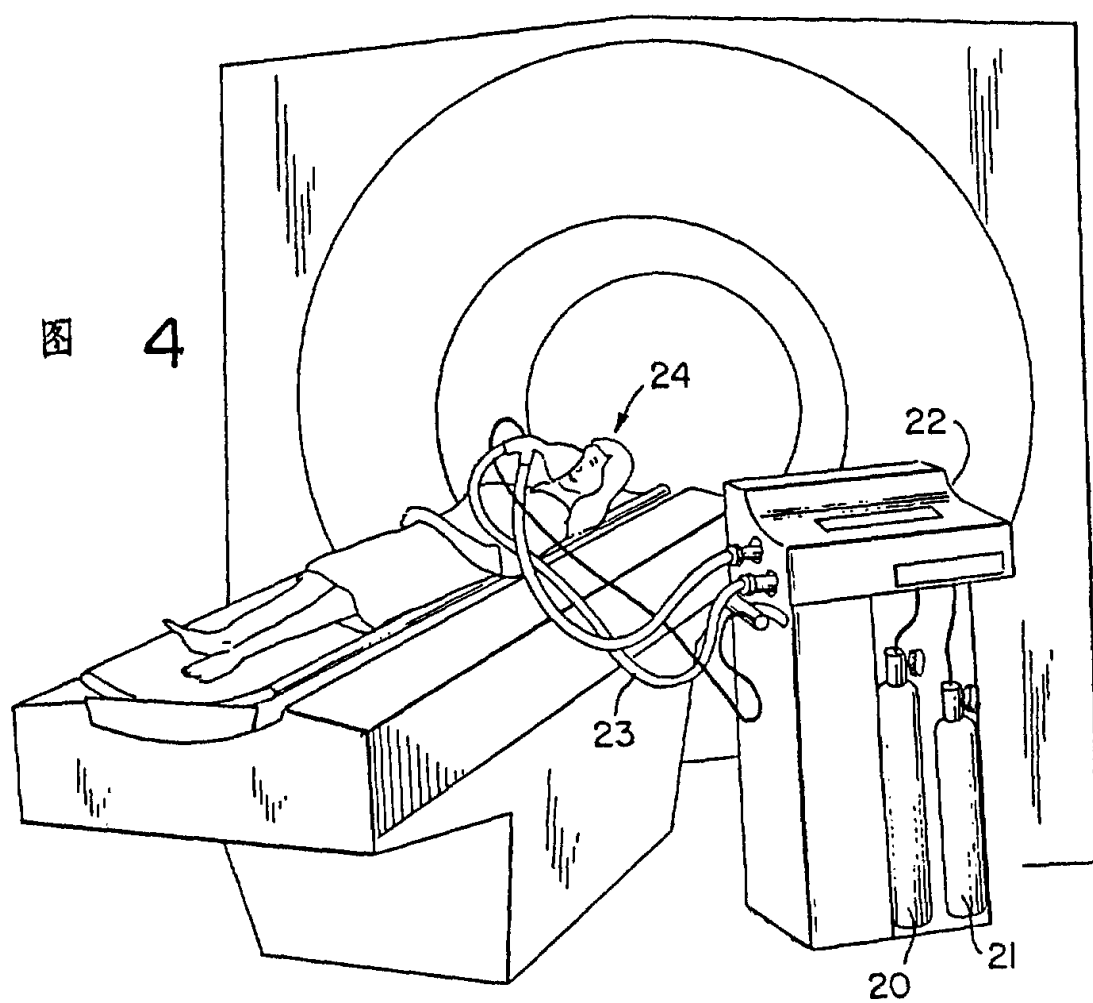


图 3A

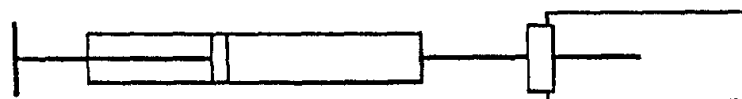


图 3B