



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112955767 B

(45) 授权公告日 2024. 12. 10

(21) 申请号 201980070629.4

(22) 申请日 2019.09.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112955767 A

(43) 申请公布日 2021.06.11

(30) 优先权数据
62/731,576 2018.09.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.25

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2019/051305 2019.09.13

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/051716 EN 2020.03.19

(73) 专利权人 10250929加拿大有限公司
地址 加拿大安大略省多伦多

(72) 发明人 大卫·奥布莱恩

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

专利代理师 谭营营 王天鹏

(51) Int.Cl.
G01R 33/465 (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01)
A61B 5/145 (2006.01)
G01R 33/36 (2006.01)
G01R 33/383 (2006.01)
G01R 33/3875 (2006.01)
G01R 33/46 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 101356447 A, 2009.01.28
JP 2002017704 A, 2002.01.22

审查员 郑李仁

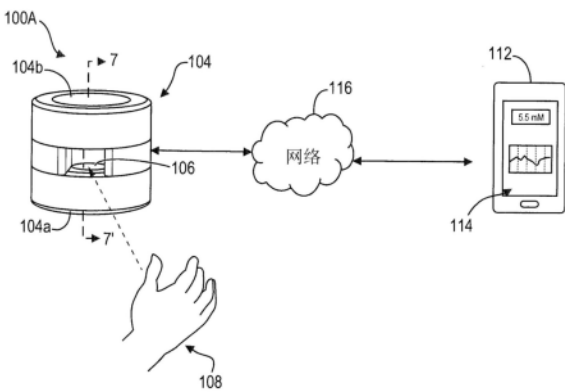
权利要求书7页 说明书44页 附图27页

(54) 发明名称

体内和非侵入性测量代谢物水平的方法和系统

(57) 摘要

描述了紧凑型便携式核磁共振 (NMR) 设备的实施例,总体包括:外壳,其提供磁屏蔽;轴对称永磁体配件,其布置在外壳内并具有孔,多个磁性元件,其一起提供较好约束的轴对称磁化以生成沿所述纵轴定向的近均匀磁性偶极场 B_0 并提供适于接收样本的样本腔,以及高磁导率软钢电极以改善场均匀性;匀场配件,其具有布置在所述纵轴处的线圈,以向所述近均匀磁场 B_0 提供空间校正;以及光谱仪,其具有控制单元,用于通过向所述样本施加磁激励脉冲来测量样本中的代谢物,测量由所述样本内的氢质子系综生成的自由感应延迟信号,并通过使用具有频率选择性抑制的解相梯度来抑制水信号。



1. 一种使用便携式核磁共振 (NMR) 设备对样本中小分子代谢物的浓度进行体内和非侵入性定量、或体外和非侵入性定量的方法, 所述方法包括:

通过使用磁体配件施加近空间均匀静磁场 (B_0) 来引起所述样本的磁化;

抑制由位于所述样本中的水的磁化而生成的水信号, 所述样本包括葡萄糖氢质子系综, 其中抑制水信号包括使用射频 RF 发射单元以用于:

施加第一 RF 激励脉冲 (B_1) 以将水磁化旋转到横向平面上, 其中所述第一 RF 激励脉冲 (B_1) 具有幅度频率响应, 所述幅度频率响应降低了对与位于样本中的所述葡萄糖氢质子系综中的一个或多个相关联的一个或多个化学位移共振频率的响应, 所述葡萄糖氢质子系综中的一个或多个具有与所施加的第一 RF 激励脉冲 (B_1) 的幅度频率响应的频率零点相符的化学位移, 所述幅度频率响应由表达式 $|\text{sinc}^n(\pi \Delta f \tau)|$ 定义, 其中 n 是整数并且 $n=1$ 或 $n=2$, 并且 $n\tau$ 是所述脉冲的持续时间, 设置为在至少一个所述化学位移上定位 sinc 函数零点, 并且 Δf 为所述化学位移共振频率从水信号共振中心频率的偏移频率, 并且;

在施加所述第一 RF 激励脉冲 (B_1) 之后, 向样本施加失相脉冲梯度以使位于所述样本中的水的自旋进动的相干性失相, 并且其中, 所述第一 RF 激励脉冲 (B_1) 和所述失相脉冲梯度抑制了由位于所述样本中的水的磁化而生成的水信号;

在施加所述失相脉冲梯度之后, 使用所述 RF 发射单元来向所述样本施加第二 RF 激励脉冲 (B_1) 以激发一个或多个葡萄糖氢质子系综;

通过使用 RF 接收单元检测由所述样本生成的自由感应衰减 FID 信号;

使用处理器单元将所述 FID 信号转换为磁共振频谱; 并且

使用所述处理器单元基于所述磁共振频谱中的一个或多个共振峰来确定所述样本中的代谢物的浓度, 所述一个或多个共振峰具有与所施加的第一 RF 激励脉冲 (B_1) 的幅度频率响应的频率零点相符的化学位移。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中 τ 被定义为 $\tau = (f_{\text{H}_2\text{O}} - f_{\beta\text{-glc}})^{-1}$, 其中 $f_{\text{H}_2\text{O}}$ 是水质子的共振频率, $f_{\beta\text{-glc}}$ 是 β 异构体的共振频率, 使得所施加的第一 RF 激励脉冲 (B_1) 的幅度频率响应的频率零点与所述磁共振频谱中的化学位移相符, 并且所述方法包括: 在将所述 FID 信号转换为所述磁共振频谱之前, 通过施加低连续波辐射脉冲而将同核去耦施加到所述样本, 其中所述同核去耦至少部分与检测所述 FID 信号同时地施加。

3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述小分子代谢物的浓度的定量包括葡萄糖浓度的定量, 其中:

施加所述第一 RF 激励脉冲 (B_1) 以将水磁化旋转到所述横向平面上被执行为使得所述第一 RF 激励脉冲具有幅度频率响应, 所述幅度频率响应降低了对与包括 α 和 β 族氢质子的葡萄糖氢质子系综相关联的化学位移共振频率的激发, 所述幅度频率响应由表达式 $|\text{sinc}^n(\pi \Delta f \tau)|$ 定义, 其中 n 是整数并且 $n=1$ 或 $n=2$, $n\tau$ 是所述脉冲的持续时间, 设置为至少在所述 β 族氢质子的化学位移上定位 sinc 函数零点, 并且 Δf 是从水信号共振中心频率的偏移频率;

在施加所述失相脉冲梯度之后, 执行所述第二 RF 激励脉冲 (B_1) 的施加以激发包含所述 α 和 β 族氢质子的所述葡萄糖氢质子系综;

所述自由感应衰减 FID 信号是由所述葡萄糖氢质子系综的弛豫生成的; 并且

所述方法包括使用所述处理器单元, 基于由所述葡萄糖氢质子系综生成的磁共振频谱中的共振峰来确定所述样本中的葡萄糖浓度。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,所述方法还包括:使用所述处理器单元将离散傅立叶变换(DFT)施加到FID信号以将所述FID信号转换为磁共振频谱,其中,共振占用带宽通过执行同核去耦而被最小化。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述静磁场(B_0)的大小在1.5特斯拉至2特斯拉之间。

6. 根据权利要求3所述的方法,其中,所述静磁场(B_0)具有在0.01ppm至0.1ppm之间的场均匀性。

7. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述NMR设备适于家庭环境。

8. 根据权利要求2所述的方法,其中,所述方法包括生成1.68特斯拉的静磁场(B_0),并且所述水的共振频率(f_{H_2O})为71.5MHz,并且 τ 为163毫秒。

9. 根据权利要求3所述的方法,其中,所述方法包括:通过生成具有三角激励脉冲的包络调制脉冲串来提供所述第一RF激励脉冲(B_1)。

10. 根据权利要求3所述的方法,其中,所述失相脉冲梯度是由DC耦合的一组匀场线圈生成的。

11. 根据权利要求3所述的方法,其中,所述方法包括:生成要被左旋圆极化的第一RF激励脉冲(B_1)。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中,所述方法包括:施加所述第一RF激励脉冲(B_1)小于1.5ms,以减轻所述葡萄糖氢质子系综在指数速率 $T2^*$ 下的横向弛豫衰减。

13. 根据权利要求3所述的方法,其中,在检测FID信号之前,所述方法包括施加谱编辑以将葡萄糖共振与其他大分子生成的共振区分开。

14. 根据权利要求3所述的方法,其中, τ 被定义为 $\tau = (f_{H_2O} - f_{\beta-gluc})^{-1}$,其中 f_{H_2O} 为水质子的共振频率, $f_{\beta-gluc}$ 为 β -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子的共振频率,并且所述方法还包括:在将所述FID信号转换为所述磁共振频谱之前,通过在所述葡萄糖 α 和 β 异构体 ^2CH 氢基团质子的共振频率处施加连续波辐射脉冲而将同核去耦施加到所述葡萄糖氢质子系综,其中所述同核去耦至少部分与检测所述FID信号同时地施加。

15. 根据权利要求14所述的方法,还包括:其中,所述葡萄糖氢质子系综包括 α -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子和 β -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中,所述方法包括在频率范围内生成所述第二RF激励脉冲(B_1),所述频率范围包括所述 α -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子和 β -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子的化学位移。

17. 根据权利要求15所述的方法,其中,所述方法包括在 α -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子和 β -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子的共振频率处施加所述连续波辐射脉冲。

18. 根据权利要求15所述的方法,其中,所述方法包括:使用所述处理器单元,基于与共振频谱中的 α -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子和 β -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子的共振峰的幅度的一对一映射来确定所述样本中的葡萄糖浓度。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中确定所述样本中的葡萄糖浓度包括:使所述 α -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子和所述 β -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子的共振峰的幅度与已知的葡萄糖浓度参考标准相关联。

20. 根据权利要求18所述的方法,其中确定所述样本中的葡萄糖浓度包括:确定所述 α -

葡萄糖端基异构体¹CH氢基团质子和所述β-葡萄糖端基异构体¹CH氢基团质子的共振峰的端基异构体比率。

21. 根据权利要求18所述的方法, 其中, 确定所述样本中的葡萄糖浓度包括确定所述样本的端基异构体比率和温度以及pH水平。

22. 一种紧凑型便携式NMR设备, 包括:

外壳, 其提供磁屏蔽;

永磁体配件, 其布置在所述外壳内并被配置为施加近均匀磁场(B_0)以引起样本的磁化;

射频RF发射单元, 所述射频RF发射单元被配置为:

施加第一RF激励脉冲(B_1)以将位于样本中的水的磁化旋转到横向平面上, 其中所述第一RF激励脉冲(B_1)具有幅度频率响应, 所述幅度频率响应降低了对与位于样本中的一个或多个葡萄糖氢质子系综相关联的一个或多个化学位移共振频率的响应, 所述一个或多个葡萄糖氢质子系综具有与所施加的第一RF激励脉冲(B_1)的幅度频率响应的频率零点相符的化学位移, 所述幅度频率响应由表达式 $|\text{sinc}^n(\pi \Delta f \tau)|$ 定义, 其中 n 是整数并且 $n=1$ 或 $n=2$, $n\tau$ 是所述脉冲的持续时间, 设置为在所述至少一个化学位移上定位sinc函数零点, 并且 Δf 为从水信号共振中心频率的偏移频率, 并且;

在施加所述第一RF激励脉冲(B_1)之后, 向水样本施加失相脉冲梯度以使位于所述样本中的水的自旋进动的相干性失相, 并且

其中, 所述第一RF激励脉冲(B_1)和所述失相脉冲梯度抑制了由位于所述样本中的水的磁化而生成的水信号, 所述样本还包括葡萄糖氢质子系综, 并且

在施加所述失相脉冲梯度之后, 向所述样本施加第二RF激励脉冲(B_1)以激发葡萄糖氢质子系综的至少一个子集,

RF接收单元, 所述RF接收单元被配置为检测由一个或多个葡萄糖氢质子系综的弛豫而生成的自由感应衰减FID信号; 和

处理器单元, 所述处理器单元被耦合到所述RF接收单元, 所述处理器单元被配置为:

将所述FID信号转换为磁共振频谱; 并且

基于所述磁共振频谱中的一个或多个共振峰来确定所述样本中的代谢物的浓度, 所述一个或多个共振峰具有与所施加的第一RF激励脉冲(B_1)的幅度频率响应的频率零点相符的化学位移。

23. 根据权利要求22所述的设备, 其中, 所述永磁体配件包含样本腔。

24. 根据权利要求23所述的设备, 其中, 所述外壳的尺寸适于被保持在桌面支架中, 并且所述样本腔的尺寸适于接收保持所述样本的样本插入物。

25. 根据权利要求23所述的设备, 其中, 所述外壳的尺寸适于被受试者的手握住, 所述样本由所述受试者的手指或拇指提供, 并且所述样本腔的尺寸适于接收所述受试者的手指。

26. 根据权利要求23至25中任一项所述的设备, 其中, 所述设备包括滑动门, 以在测量期间选择性地允许进入所述样本腔。

27. 根据权利要求23至25中任一项所述的设备, 其中, 所述设备包括可以被触摸以激活所述设备的触摸传感器。

28. 根据权利要求23至25中任一项所述的设备, 其中, 所述设备包括显示器, 用于提供

用户界面并显示测量结果。

29. 根据权利要求23至25中任一项所述的设备,其中,所述设备包括控制单元,用于向所述样本施加磁激励脉冲并测量由所述样本内的氢质子系综生成的自由感应衰减信号;和通信模块,用于允许所述控制单元与远程装置通信并接收控制数据和测量结果。

30. 根据权利要求22所述的设备,其中,所述设备包括便携式光谱仪(124),所述便携式光谱仪包括:

射频(RF)源,其被配置为生成具有同相分量和正交分量的脉冲RF信号;

发射单元,其被配置为接收所述脉冲RF信号并生成脉冲RF激励脉冲(B_1),所述发射单元包括:

第一传输通路,其具有第一发射带通滤波器,所述第一发射带通滤波器具有至少一个第一发射电感线圈,所述至少一个第一发射电感线圈接收所述RF信号的同相分量并生成所述RF激励脉冲的同相分量;和

第二传输通路,其具有第二发射带通滤波器,所述第二发射带通滤波器具有至少一个第二发射电感线圈,所述至少一个第二发射电感线圈接收所述RF信号的正交分量并生成所述RF激励脉冲的正交分量;

接收单元,其被配置为接收响应于所述脉冲RF激励脉冲(B_1)由所述样本生成的共振信号,所述接收单元包括:

第一接收通路,其具有第一接收带通滤波器,所述第一接收带通滤波器具有接收所述共振信号的同相分量的至少一个第一接收电感线圈;和

第二接收通路,其具有第二接收带通滤波器,所述第二接收带通滤波器具有接收所述共振信号的正交分量的至少一个第二接收电感线圈;以及

所述处理器单元被耦合到所述RF源、所述发射单元和所述接收单元,所述处理器单元被配置为:通过向所述RF源发送控制信号以生成所述脉冲RF信号并向所述发射单元发送所述脉冲RF信号以生成所述脉冲RF激励脉冲(B_1)来控制所述便携式光谱仪的操作,并且所述处理器单元被配置为:接收来自所述接收单元的共振信号的同相分量和正交分量。

31. 根据权利要求30所述的设备,其中所述第一发射带通滤波器的至少一个第一发射电感线圈、所述第二发射带通滤波器的至少一个第二发射电感线圈、所述第一接收带通滤波器的至少一个第一接收电感线圈和所述第二接收带通滤波器的至少一个第二接收电感线圈是容积线圈。

32. 根据权利要求30所述的设备,其中所述第一发射带通滤波器的至少一个第一发射电感线圈、所述第二发射带通滤波器的至少一个第二发射电感线圈、所述第一接收带通滤波器的至少一个第一接收电感线圈和所述第二接收带通滤波器的至少一个第二接收电感线圈中的每个都是相对于彼此并且相对于公共轴同轴定位的倾斜余弦线圈,并且其中所述第一发射带通滤波器的至少一个第一发射电感线圈和所述第二发射带通滤波器的至少一个第二发射电感线圈被配置为生成RF激励脉冲(B_1),其是圆极化和椭圆极化中的至少一种。

33. 根据权利要求30所述的设备,其中,所述共振信号是由横向平面中的磁化的衰减而生成的自由感应衰减FID信号,并且所述接收单元使用由两个倾斜余弦线圈接收到的FID信号之和与之差来区分所述磁化在两个横向空间轴线上的投影。

34. 根据权利要求30所述的设备, 其中, 所述第一接收带通滤波器和第二接收带通滤波器被配置为使包括至少一个同位素拉莫尔频率的第二频率通带范围通过。

35. 根据权利要求32所述的设备, 其中, 所述第一接收带通滤波器和第二接收带通滤波器被配置为使包括至少一个同位素拉莫尔频率的第二频率通带范围通过, 所述至少一个同位素拉莫尔频率包括氟 (^{19}F) 和氢 (^1H) 的拉莫尔频率。

36. 根据权利要求22所述的设备, 其中, 所述永磁体配件包括绕对称轴z轴旋转的轴对称永磁体配件, 所述永磁体被配置为跨孔生成近空间均匀静磁场 (B_0), 其中, 所述永磁体配件包括:

顶部圆盘锥形磁体段, 其在+z方向上堆叠在所述孔上方并且在所述+z方向上具有磁化;

底部圆盘锥形磁体段, 其在-z方向上堆叠在所述孔下方并且在所述+z方向上具有磁化;

中心环形磁体段, 其在+r方向上从所述孔径向向外 (r) 定位, 并在所述-z方向上具有磁化, 其中, 中心环形磁体至少部分围绕所述孔, 同时保持所述孔的进出口畅通无阻;

顶部环形磁体段, 其在所述+z方向上堆叠在中心环形段上方, 并在所述+r方向上从所述顶部圆盘锥形磁体段径向向外布置, 其中, 所述顶部环形磁体段在所述+r方向上具有磁化; 以及

底部环形磁体段, 其在所述-z方向上堆叠在所述中心环形段下方, 并在所述+r方向上从所述底部圆盘锥形磁体段径向向外布置,

其中, 所述顶部环形磁体段在-r方向上具有磁化, 其中由每个磁体段生成的磁场的叠加生成了沿着所述对称轴跨所述孔的近空间均匀静磁场 (B_0); 以及

匀场装置, 其被配置为对近空间均匀静磁场提供空间磁场校正。

37. 根据权利要求36所述的设备, 其中, 所述永磁体配件包括钕合金 (NdFeB) 永磁体段, 其被配置使得由每个钕合金 (NdFeB) 永磁体段生成的磁场的叠加提供了跨孔生成的近空间均匀静磁场 (B_0) 大于1.5特斯拉。

38. 根据权利要求36所述的设备, 其中, 所述永磁体配件包括钕合金 (NdFeB) 永磁体段, 其被配置使得由每个钕合金 (NdFeB) 永磁体段生成的磁场的叠加提供了跨孔生成的近空间均匀静磁场 (B_0) 在1.5特斯拉和2特斯拉之间, 在10kg重并且具有均为10cm的高度和直径的布置中。

39. 根据权利要求36至38中任一项所述的设备, 其中, 所述永磁体配件包括钕合金 (NdFeB) 永磁体段, 其被配置使得由每个钕合金 (NdFeB) 永磁体段生成的磁场的叠加提供了跨孔生成的近空间均匀静磁场 (B_0) 具有小于0.01ppm的场均匀性。

40. 根据权利要求39所述的设备, 其中, 所述永磁体配件包括钕合金 (NdFeB) 永磁体段, 其被配置使得由每个钕合金 (NdFeB) 永磁体段生成的磁场的叠加提供了跨孔生成的近空间均匀静磁场 (B_0), 由于由匀场装置提供的校正, 所述跨孔生成的近空间均匀静磁场 (B_0) 具有基本上0.01ppm的场均匀性。

41. 根据权利要求36至38中任一项所述的设备, 其中, 所述永磁体配件包括钕合金 (NdFeB) 永磁体段, 其被配置使得由每个钕合金 (NdFeB) 永磁体段生成的磁场的叠加提供了5高斯场线的三维约束。

42. 根据权利要求36所述的设备, 其中, 所述永磁体配件的每个磁体段由硬质永磁合金形成, 所述硬质永磁合金允许在所述永磁体配件中的每个磁体段生成的磁场的叠加。

43. 根据权利要求42所述的设备, 其中, 硬质永磁合金是钕 (NdFeB)。

44. 根据权利要求43所述的设备, 其中, 所述中心环形磁体段由N40等级的NdFeB形成以抵消高反向矫顽场, 并且顶部和底部顶部环形磁体段由N40等级的NdFeB形成以提供最佳的场约束。

45. 根据权利要求36至38中任一项所述的设备, 其中, 所述中心环形磁体段的面向所述孔的内表面包括校正磁体段, 其径向向内弯曲并且被配置为改善跨所述孔生成的近空间均匀静磁场 (B_0) 的均匀性, 并且所述校正磁体段是由高磁导率软钢形成的极片。

46. 根据权利要求22所述的设备, 其中, 所述设备包括匀场配件, 其被配置用于为具有近空间均匀轮廓的静磁场提供空间磁场校正, 其中, 所述匀场配件包括同心载流导体的第一集合和第二集合, 其中所述同心载流导体的第一集合中的每个同心载流导体与载流导体的第二集合中的对应同心载流导体沿所述静磁场的轴线间隔开并对立布置, 以形成多个载流导体配对, 其中每个载流导体生成补偿磁场以校正所述静磁场的近空间均匀轮廓。

47. 根据权利要求46所述的设备, 所述多个载流导体中的每个由相应的DC电流驱动。

48. 根据权利要求46所述的设备, 其中, 所述载流导体的第一集合和第二集合中的每个均包括多个嵌套的载流导体, 每个载流导体均具有与所述静磁场 (B_0) 的轴线共线的中心点。

49. 根据权利要求46所述的设备, 其中, 由每个载流导体生成的磁场是使用球谐函数的多项式展开表示的, 并且每个载流导体都生成偶数和奇数多项式项, 并且具有不同半径的载流导体生成了线性独立的多项式系数矢量, 其允许在轴对称永磁体配件的孔的体积内产生具有方位对称性的任何期望的补偿场, 所述轴对称永磁体配件在所述孔中生成所述静磁场。

50. 根据权利要求46所述的设备, 其中, 在所述第一集合和第二集合中的每个中的所述载流导体彼此偏移, 并且, 所述偏移在10度和45度偏移之间的范围内, 并且所述匀场装置被配置为产生针对静磁场的、随方位角变化的空间磁场校正。

51. 一种紧凑型便携式NMR设备, 包括控制单元, 所述控制单元被配置为执行根据权利要求1至21中任一项所述的方法。

52. 一种使用便携式核磁共振 (NMR) 设备对样本中小分子代谢物的浓度进行体内和非侵入性定量、或体外和非侵入性定量的方法, 所述方法包括:

从与所述代谢物相关联的多个共振特征中选择高分辨率共振特征的子集;

通过使用磁体配件施加均匀静磁场 (B_0) 来引起所述样本的磁化;

抑制由位于所述样本中的水的磁化而生成的水信号, 所述样本包括葡萄糖氢质子系综, 其中抑制水信号包括:

施加第一射频RF激励脉冲 (B1) 以将水磁化旋转到横向平面上, 其中所述第一RF激励脉冲 (B1) 具有幅度频率响应, 所述幅度频率响应降低了对与位于样本中的葡萄糖氢质子系综中的一个或多个相关联的一个或多个化学位移共振频率的响应, 所述葡萄糖氢质子系综中的一个或多个具有与所施加的第一RF激励脉冲 (B1) 的幅度频率响应的频率零点相符的化学位移, 其中, 所述第一RF激励脉冲 (B1) 以包括与所述高分辨率共振特征的子集中的共振

特征相关联的至少一个拉莫尔频率的频率范围施加;

在施加所述第一RF激励脉冲(B1)之后,向样本施加失相脉冲梯度以使位于所述样本中的水的自旋进动的相干性失相,并且其中,所述第一RF激励脉冲(B1)和所述失相脉冲梯度抑制了由位于所述样本中的水的磁化而生成的水信号;

检测由所述样本生成的自由感应延迟(FID)信号;

将所述FID信号转换为磁共振频谱;并且

基于所述磁共振频谱中的一个或多个共振峰来确定所述样本中的代谢物的浓度,所述一个或多个共振峰具有与所施加的第一RF激励脉冲(B1)的幅度频率响应的频率零点相符的化学位移。

体内和非侵入性测量代谢物水平的方法和系统

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2018年9月14日提交的美国临时专利申请No.62/731,576的权益,并且美国临时专利申请No.62/731,576的全部内容通过引用合并于此。

技术领域

[0003] 本文描述了通常涉及代谢物水平的测量的各种实施方式,并且尤其涉及用于体内和非侵入性测量代谢物水平的便携式核磁共振(NMR)设备。

背景技术

[0004] 用于测量血液样本中代谢物水平的常规技术通常是侵入性的,不准确的且不可重复的。例如,当前的血糖测量技术要求用穿刺器(lance)刺穿受试者的皮肤,以将少量血液样本沉积在具有生物化学反应性的、一次性使用的、且单一目的测试条上。每个血液样本都需要新的沉积物。反复穿刺皮肤的不便以及与为每批样本购买新的测试条相关的成本负担,经常成为频繁进行葡萄糖测试的障碍。对于患有1型糖尿病或2型糖尿病晚期且需要频繁且准确测试以确保正确的胰岛素剂量决策的个体,这尤其令人担忧。

发明内容

[0005] 根据本文教导的广泛方面,提供了一种使用便携式核磁共振(NMR)设备对样本中的葡萄糖浓度进行体内和非侵入性定量的方法的至少一个实施例,所述方法包括:施加均匀静磁场(B_0)来引起所述样本的磁化;使用频率选择性抑制来抑制由位于所述样本中的水的磁化而生成的水信号;施加第一RF激励脉冲(B_1)以激发葡萄糖氢质子系综(ensemble);并且检测由所述葡萄糖氢质子系综的弛豫生成的自由感应延迟(FID)信号。

[0006] 在这些实施例的至少一个中,抑制所述水信号还包括:施加第二RF激励脉冲(B_1)以将所述水磁化旋转到横向平面上;并且向所述水信号施加失相脉冲梯度(dephasing pulse gradient)以使其自旋进动(spin precession)的相干性失相,其中执行水抑制,以便减小所述水信号的调制边带。

[0007] 在这些实施例的至少一个中,所述静磁场(B_0)的大小在约1.5特斯拉至约2特斯拉之间。

[0008] 在这些实施例的至少一个中,所述静磁场(B_0)具有在约0.01ppm至小于约0.1ppm之间的场均匀性。

[0009] 在这些实施例的至少一个中,所述方法包括:生成所述第二RF激励脉冲(B_1)以具有由表达式 $|\text{sinc}^2(\pi \Delta f \tau)|$ 定义的激发轮廓,并且其中, 2τ 是脉冲的持续时间。

[0010] 在这些实施例的至少一个中,所述方法包括:生成所述第二RF激励脉冲(B_1)以具有由表达式 $|\text{sinc}(\pi \Delta f \tau)|$ 定义的激发轮廓,并且其中, τ 是脉冲的持续时间。

[0011] 在这些实施例的至少一个中,所述方法包括:生成要以所述水的共振频率(f_{H_2O})为中心的所述第二RF激励脉冲(B_1),其中, τ 被定义为 $\tau = (f_{H_2O} - f_{\beta\text{-glc}})^{-1}$,并且 $f_{\beta\text{-glc}}$ 是所述 β -葡萄糖

端基异构体¹CH氢基团质子(hydrogen group proton)的共振频率。

[0012] 在这些实施例的至少一个中,所述方法包括生成约1.68特斯拉的静磁场(B_0),并且所述水的共振频率(f_{H_2O})为约71.5MHz,并且 τ 为约163毫秒。

[0013] 在这些实施例的至少一个中,所述方法包括:通过生成具有低占空比的包络调制脉冲串来提供所述第二RF激励脉冲(B_1)。

[0014] 在这些实施例的至少一个中,所述方法包括:使用针对变延迟进动定制激发(DANTE)技术来生成所述第二RF激励脉冲(B_1)。

[0015] 在这些实施例的至少一个中,所述第二RF激励脉冲(B_1)被实施为双曲正割脉冲。

[0016] 在这些实施例的至少一个中,所述方法包括:通过生成大幅度的第二激励RF脉冲(B_1)来增加对所述水信号的抑制。

[0017] 在这些实施例的至少一个中,所述失相脉冲梯度是由DC耦合的一组匀场线圈生成的。

[0018] 在这些实施例的至少一个中,所述葡萄糖氢质子系综包括 α -葡萄糖端基异构体¹CH氢基团质子和 β -葡萄糖端基异构体¹CH氢基团质子。

[0019] 在这些实施例的至少一个中,所述方法包括:生成所述第一RF激励脉冲(B_1),使得所述葡萄糖氢质子系综的净磁矩被旋转到横向平面中。

[0020] 在这些实施例的至少一个中,所述方法包括:在包括所述 α -葡萄糖端基异构体¹CH氢基团质子和所述 β -葡萄糖端基异构体¹CH氢基团质子的拉莫尔频率的频率范围内生成所述第一RF激励脉冲(B_1)。

[0021] 在这些实施例的至少一个中, α -葡萄糖端基异构体¹CH氢基团质子的拉莫尔频率为5.223ppm,并且 β -葡萄糖端基异构体¹CH氢基团质子的拉莫尔频率为4.634ppm。

[0022] 在这些实施例的至少一个中,所述方法包括:生成第一激励场(B_1)以被左旋圆极化(left-handed circularly polarized)。

[0023] 在这些实施例的至少一个中,所述方法包括:施加所述第一激励场(B_1)小于约1.5ms,以减轻所述葡萄糖氢质子系综在指数速率 T_2^* 下的横向弛豫衰减。

[0024] 在这些实施例的至少一个中,所述方法包括:通过使用倾斜余弦线圈(canted cosine coil)来生成所述第一激励场(B_1)和所述第二激励场(B_1),所述倾斜余弦线圈相对于彼此同轴地定位并且相对于公共轴线在相反的方向上倾斜。

[0025] 在这些实施例的至少一个中,所述方法还包括:将同核去耦施加到所述葡萄糖氢质子系综,并且其中施加同核去耦包括:在 α 端基异构体²CH基团氢质子和 β 端基异构体²CH基团氢质子共振频率处施加低连续波辐射脉冲。

[0026] 在这些实施例的至少一个中,所述 α 和 β 端基异构体²CH基团氢质子共振频率分别为3.519ppm和3.23ppm。

[0027] 在这些实施例的至少一个中,所述同核去耦与施加所述第一RF激励脉冲(B_1)至少部分地重叠以激发所述葡萄糖氢质子系综。

[0028] 在这些实施例的至少一个中,方法还包括:对所述FID信号施加离散傅立叶变换(DFT),以将所述FID信号转换为磁共振频谱。

[0029] 在这些实施例的至少一个中,方法还包括:基于与共振频谱中的 α -葡萄糖端基异构体¹CH氢基团质子和 β -葡萄糖端基异构体¹CH氢基团质子的共振峰的幅度的一对一映射来

确定所述样本中的葡萄糖浓度。

[0030] 在这些实施例的至少一个中,确定所述样本中的葡萄糖浓度包括:使所述 α -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子和所述 β -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子的共振峰的幅度与已知的葡萄糖浓度参考标准相关联。

[0031] 在这些实施例的至少一个中,确定所述样本中的葡萄糖浓度包括:确定所述 α -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子和所述 β -葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子的共振峰的端基异构体比率(anomeric ratio)。

[0032] 在这些实施例的至少一个中,方法还包括:在施加所述第一RF激励脉冲(B_1)之前使用非选择性反转恢复序列,以便使大分子响应为零。

[0033] 在这些实施例的至少一个中,方法还包括:在施加所述第一RF激励脉冲(B_1)之前使用选择性反转恢复序列,以便使所述葡萄糖氢质子系综的响应为零并测量大分子响应。

[0034] 在这些实施例的至少一个中,使用磁共振测速(MRV)技术来将血液中流动的葡萄糖分子与静止的葡萄糖分子区分开。

[0035] 在这些实施例的至少一个中,所述葡萄糖浓度被确定为在0.95的统计学置信度下小于 $\pm 2\%$ 的误差。

[0036] 根据本文教导的另一宽广方面,提供了一种用于对样本进行核磁共振(NMR)波谱法的便携式光谱仪的至少一个实施例,所述便携式光谱仪包括:射频(RF)源,其被配置为生成具有同相分量和正交分量的脉冲RF信号;发射单元,其被配置为接收所述脉冲RF信号并生成脉冲RF激励场(B_1),所述发射单元包括:第一传输通路,其具有第一发射带通滤波器,所述第一发射带通滤波器具有至少一个第一发射电感线圈,所述至少一个第一发射电感线圈接收所述RF信号的同相分量并生成所述RF激励场的同相分量;和第二传输通路,其具有第二发射带通滤波器,所述第二发射带通滤波器具有至少一个第二发射电感线圈,所述至少一个第二发射电感线圈接收所述RF信号的正交分量并生成所述RF激励场的正交分量;接收单元,其被配置为接收由所述样本响应于所述脉冲RF激励场(B_1)而生成的共振信号,所述接收单元包括:第一接收通路,其具有第一接收带通滤波器,所述第一接收带通滤波器具有接收所述共振信号的同相分量的至少一个第一接收电感线圈;和第二接收通路,其具有第二接收带通滤波器,所述第二接收带通滤波器具有接收所述共振信号的正交分量的至少一个第二接收电感线圈;以及处理器单元,其耦合到所述RF源、所述发射单元和所述接收单元,所述处理器单元被配置为:通过向所述RF源发送控制信号以生成所述脉冲RF信号并向所述发射单元发送所述脉冲RF信号以生成所述脉冲RF激励场(B_1)来控制所述便携式光谱仪的操作,并且所述处理器单元被配置为:接收来自所述接收单元的共振信号的同相分量和正交分量,并且其中所述处理器执行以下至少一个:(a)将所述共振信号的同相分量和正交分量存储在所述处理器单元的存储器单元中以进行事后分析;并且(b)对所述共振信号的同相分量和正交分量进行分析,以确定所述样本中的代谢物的浓度。

[0037] 在这些实施例的至少一个中,所述第一发射带通滤波器和第二发射带通滤波器以及所述第一接收带通滤波器和第二接收带通滤波器中的每个都是从三通拓扑低通滤波器(tee topology low pass filter)合成的差分带通滤波器。

[0038] 在这些实施例的至少一个中,所述第一发射带通滤波器的至少一个第一发射电感线圈、所述第二发射带通滤波器的至少一个第二发射电感线圈、所述第一接收带通滤波器

的至少一个第一接收电感线圈和所述第二接收带通滤波器的至少一个第二接收电感线圈是容积线圈。

[0039] 在这些实施例的至少一个中,所述第一发射带通滤波器和第二发射带通滤波器中的每个包括出站(outbound)发射电感线圈和返回发射线圈,并且所述第一接收带通滤波器和第二接收带通滤波器中的每个包括出站接收电感线圈和返回接收电感线圈。

[0040] 在这些实施例的至少一个中,所述发射带通滤波器和接收带通滤波器是至少三阶带通滤波器。

[0041] 在这些实施例的至少一个中,所述第一发射带通滤波器的至少一个第一发射电感线圈和所述第二发射带通滤波器的至少一个第二发射电感线圈中的每个都是相对于彼此同轴定位并相对于公共轴线在相反方向上倾斜的倾斜余弦线圈,以便生成RF激励场(B_1),其是圆极化和椭圆极化中的至少一种。

[0042] 在这些实施例的至少一个中,所述第一接收带通滤波器的至少一个第一接收电感线圈和所述第二接收带通滤波器的至少一个第二接收电感线圈中的每个是相对于彼此同轴定位并且相对于公共轴线在相反的方向上倾斜的倾斜余弦线圈。

[0043] 在这些实施例的至少一个中,所述公共轴线与静磁场(B_0)的轴线正交。

[0044] 在这些实施例的至少一个中,所述共振信号是由横向平面中的磁化的衰减而生成的自由感应延迟(FID)信号。

[0045] 在这些实施例的至少一个中,所述接收单元使用由两个倾斜余弦线圈接收到的FID信号之和与之差来区分磁化在两个横向空间轴线上的投影。

[0046] 在这些实施例的至少一个中,所述第一接收通路和第二接收通路中的每个包括:变压器,包括耦合到所述接收带通滤波器的输出的初级绕组,其中,所述变压器被配置为提供伽伐尼隔离、阻抗匹配和共模噪声抑制;低噪声放大器(LNA),其耦合到所述变压器的次级绕组的第一节点,其中,所述LNA被配置为在滤波后的共振信号中实现低噪声系数并提供均匀的频谱噪声分布;可变增益放大器(VGA),其耦合至所述低噪声放大器的输出,其中,所述VGA被配置为增强所述滤波后的共振信号并使总的接收器噪声最小化;本地振荡器(LO),其耦合至所述可变增益放大器的输出,其中,所述LO被配置为生成中频;以及模数转换器(ADC),其耦合到所述LO的输出。

[0047] 在这些实施例的至少一个中,所述变压器的次级绕组的第二节点被中心抽头以用于局部接地参考,并且其中,所述变压器的匝数比被选择用于最佳的阻抗匹配。

[0048] 在这些实施例的至少一个中,所述变压器包括宽带变压器巴伦。

[0049] 在这些实施例的至少一个中,所述LNA由GaAs E-pHEMT技术形成,并且被配置为提供低于1dB的噪声系数。

[0050] 在这些实施例的至少一个中,所述VGA包括自动增益控制器(AGC),其被配置为自动减小所述VGA的增益以防止过载。

[0051] 在这些实施例的至少一个中,所述本地振荡器被配置用于至少100kHz的频率偏移。

[0052] 在这些实施例的至少一个中,由所述接收单元生成的噪声小于 $1.1\text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$ (作为参阅输入(RTI))。

[0053] 在这些实施例的至少一个中,所述处理器单元包括数字信号处理器(DSP)和现场

可编程门阵列 (FPGA) 中的至少一个。

[0054] 在这些实施例的至少一个中,所述第一发射带通滤波器和第二发射带通滤波器被配置为使包括至少一个同位素拉莫尔频率的第一频率通带范围通过。

[0055] 在这些实施例的至少一个中,所述第一频率通带范围包括两个同位素拉莫尔频率,并且所述发射带通滤波器被配置为支持异核测量。

[0056] 在这些实施例的至少一个中,所述两个同位素拉莫尔频率与氟 (^{19}F) 和氢 (^1H) 的拉莫尔频率有关。

[0057] 在这些实施例的至少一个中,所述第一频率通带范围在60MHz和80MHz之间。

[0058] 在这些实施例的至少一个中,所述第一接收带通滤波器和第二接收带通滤波器被配置为使包括至少一个同位素拉莫尔频率的第二频率通带范围通过。

[0059] 根据本文教导的另一广泛方面,提供了一种使用便携式光谱仪对样本进行核磁共振 (NMR) 波谱法的方法,所述方法包括:向所述样本施加静磁场 (B_0);使用射频 (RF) 源生成具有同相分量和正交分量的脉冲RF信号;将所述脉冲RF信号的同相分量发送至发射单元的第一发射带通滤波器,以生成滤波后的同相RF分量;将所述脉冲RF信号的正交分量发送通过所述发射单元的第二发射带通滤波器以生成滤波后的正交RF分量,其中所述第一发射带通滤波器和第二发射带通滤波器具有第一带通范围,所述第一带通范围包括要测量的代谢物的至少一个拉莫尔频率;通过将滤波后的同相RF分量施加到所述第一发射带通滤波器的至少一个第一发射电感线圈并将所述滤波后的正交RF分量施加到所述第二发射带通滤波器的至少一个第二发射电感线圈来生成脉冲RF激励场 (B_1);将所述脉冲RF激励场 (B_1) 施加到所述样本;使用接收单元的第一接收带通滤波器的至少一个第一接收电感线圈来接收由所述样本生成的共振信号的同相分量;使用所述接收单元的第二接收带通滤波器的至少一个第二接收电感线圈来接收由所述样本生成的共振信号的正交分量,其中,所述第一接收带通滤波器和第二接收带通滤波器具有第二通带范围,所述第二通带范围包括要测量的代谢物的至少一个拉莫尔频率;并且使所述共振信号的同相分量通过所述第一接收带通滤波器以生成共振信号的滤波后的同相分量,并且使所述共振信号的正交分量通过所述第二接收带通滤波器以生成共振信号的滤波后的正交分量。

[0060] 在这些实施例的至少一个中,所述共振信号是由横向平面中的磁化的衰减生成的自由感应延迟 (FID) 信号。

[0061] 在这些实施例的至少一个中,所述方法还包括:使所述共振信号的同相分量和正交分量中的每个通过低噪声放大器、可变增益放大器、本地振荡器和模数转换器 (ADC)。

[0062] 根据本文教导的另一广泛方面,提供了一种紧凑磁体配件,用于跨便携式核磁共振 (NMR) 设备的孔生成均匀静磁场 (B_0),所述紧凑磁体配件包括:绕对称轴 (z轴) 旋转的轴对称分段式永磁体配件,所述永磁体被配置为跨所述孔生成近空间均匀静磁场 (B_0),其中,所述永磁体配件包括:顶部圆盘锥形磁体段,其在+z方向上堆叠在所述孔上方并且在所述+z方向上具有磁化;底部圆盘锥形磁体段,其在-z方向上堆叠在所述孔下方并且在所述+z方向上具有磁化;中心环形磁体段,其在+r方向上从所述孔径向外 (r) 定位,并在所述-z方向上具有磁化,其中,中心环形磁体至少部分围绕所述孔,同时保持所述孔的进出口畅通无阻;顶部环形磁体段,其在所述+z方向上堆叠在中心环形段上方,并在所述+r方向上从所述顶部圆盘锥形磁体段径向向外布置,其中,所述顶部环形磁体段在所述+r方向上具有磁化;

以及底部环形磁体段,其在所述-z方向上堆叠在所述中心环形段下方,并在所述+r方向上从所述底部圆盘锥形磁体段径向向外布置,其中,所述顶部环形磁体段在所述-r方向上具有磁化,其中由每个磁体段生成的磁场的叠加沿着所述对称轴跨所述孔生成了近空间均匀静磁场(B_0);以及匀场装置,其被配置为对近空间均匀静磁场提供空间磁场校正。

[0063] 在这些实施例的至少一个中,跨所述磁体孔生成的均匀静磁场(B_0)大于约1.5特斯拉。

[0064] 在这些实施例的至少一个中,跨所述孔生成的均匀静磁场(B_0)在约1.5特斯拉和约2特斯拉之间。

[0065] 在这些实施例的至少一个中,所述均匀静磁场(B_0)具有小于约0.1ppm的场均匀性。

[0066] 在这些实施例的至少一个中,所述静磁场(B_0)具有基本上0.01ppm的场均匀性。

[0067] 在这些实施例的至少一个中,所述永磁体被表征为5高斯场线的三维约束。

[0068] 在这些实施例的至少一个中,所述永磁体配件的每个磁体段由硬质永磁合金形成,所述硬质永磁合金允许在所述永磁体配件中的每个磁体段生成的磁场叠加。

[0069] 在这些实施例的至少一个中,所述硬质永磁体是钕(NdFeB)。

[0070] 在这些实施例的至少一个中,所述中心环形磁体段由N40等级的NdFeB形成以抵消高反向矫顽场,并且其中所述顶部和底部顶部环形磁体段由N40等级的NdFeB形成以提供最佳的场约束。

[0071] 在这些实施例的至少一个中,所述中心环形磁体段的面向所述孔的内表面包括校正磁体段,其径向向内弯曲并且被配置为改善跨所述孔生成的近空间均匀静磁场(B_0)的均匀性。

[0072] 在这些实施例的至少一个中,所述校正磁体段是由高磁导率软钢形成的极片。

[0073] 在这些实施例的至少一个中,所述匀场装置由锂离子(Li-Ion)电池供电。

[0074] 在这些实施例的至少一个中,所述便携式核磁共振(NMR)设备以紧凑且便携式的形式提供,其适合于家庭环境,并且适于鼓励糖尿病患者以及患有其他代谢物紊乱的其他患者更频繁地使用该设备,从而促进频繁地进行葡萄糖或其他代谢物测试。

[0075] 根据本文教导的另一广泛方面,提供了一种匀场装置,被配置为对近空间均匀静磁场提供空间磁场校正,其中,所述匀场装置包括:多个线性载流导体,其布置成圆形构造,并且其中所述多个线性载流导体围绕所述圆形构造的圆周均匀地间隔开。

[0076] 在这些实施例的至少一个中,所述多个线性载流导体中的每个由相应的DC电流驱动,并且其中,所述多个线性载流导体中的每个具有均匀的密度。

[0077] 在这些实施例的至少一个中,所述多个线性载流导体的相应DC电流的电流分布是DC电流的正弦分布,其根据所述线性载流导体围绕所述圆形构造的圆周的角位置而变化,并且其中,所述匀场装置被配置为生成高阶匀场模式。

[0078] 在这些实施例的至少一个中,所述近空间均匀静磁场被表示为具有n个第一系数的第一n阶多项式,所述多个线性承载导体包含m个线性载流导体,其中,所述m个线性载流导体中的每个线性载流导体承载了幅度为n个电流模式的叠加的电流,其中每个电流模式主要对应于在所述第一n阶多项式中的项。

[0079] 在这些实施例的至少一个中,由所述匀场装置生成的空间磁场校正被表示为具有

n 个第二系数的第二 n 阶多项式,所述 n 个第二系数对应于产生所期补偿 n 阶静态场(B_0)场多项式所需的模态电流的幅度,其中所述 n 个第一系数与所述 n 个第二系数之间存在线性关系。

[0080] 根据本文教导的另一广泛方面,提供了一种匀场装置,被配置用于为具有近空间均匀轮廓的静磁场提供空间磁场校正,其中,所述匀场装置包括同心载流导体的第一集合和第二集合,其中:所述同心载流导体的第一集合中的每个同心载流导体与载流导体的第二集合中的对应同心载流导体沿所述静磁场的轴线间隔开并对立布置,以形成多个载流导体配对,其中每个载流导体生成补偿磁场以校正所述静磁场的近空间均匀轮廓。

[0081] 在这些实施例的至少一个中,所述多个载流导体中的每个由相应的DC电流驱动。

[0082] 在这些实施例的至少一个中,至少一个载流导体配对被配置为使得所述载流导体配对中的每个线圈的线圈半径基本上等于导体配对的线圈之间的间隔,从而满足亥姆霍兹条件,并且所述导体配对在所述导体配对的线圈之间生成线性场梯度。

[0083] 在这些实施例的至少一个中,所述多个载流导体耦合至DC-DC转换器,所述DC-DC转换器被配置为使来自DC电源的电流升压以将电流升压至所述多个电流导体中的每个,由此所述DC-DC转换器允许改变每个载流导体的匀场能力,以便所述匀场装置向所述静磁场提供更大的空间磁场校正。

[0084] 在这些实施例的至少一个中,在所述第一集合和第二集合中的每个中的所述载流导体彼此偏移,并且所述偏移在大约10度和45度偏移之间的范围内。

[0085] 在这些实施例的至少一个中,所述同心载流导体的第一集合和第二集合中的每个均以圆盘构造布置,并且所述圆盘构造具有圆盘半径,并且其中,每个载流导体的直径小于所述圆盘半径。

[0086] 在这些实施例的至少一个中,所述同心载流导体的第一集合和第二集合中的每个均以圆盘构造布置,并且所述圆盘构造具有圆盘半径,并且其中,每个载流导体的直径大约等于所述圆盘半径。

[0087] 在这些实施例的至少一个中,所述匀场装置被配置为产生随方位角变化的静磁场的空间磁场校正。

[0088] 在这些实施例的至少一个中,所述载流导体的第一集合和第二集合中的每个均包括多个嵌套的载流导体,每个载流导体均具有与所述静磁场(B_0)的轴线共线的中心点。

[0089] 在这些实施例的至少一个中,由每个载流导体生成的磁场是使用球谐函数的多项式展开表示的,并且其中,每个载流导体都生成偶数和奇数多项式项。

[0090] 在这些实施例的至少一个中,具有不同半径的载流导体生成了线性独立的多项式系数矢量,其允许在轴对称永磁体配件的磁体孔的体积内产生具有方位对称性的任何期望的补偿场,所述轴对称永磁体配件在所述磁体孔中生成所述静磁场。

[0091] 根据本文教导的另一广泛方面,提供了一种使用便携式核磁共振(NMR)设备对样本中小分子代谢物的浓度进行体内和非侵入性定量的方法,所述方法包括:从与所述代谢物相关联的多个共振特征中选择高分辨率共振特征子集;施加均匀静磁场(B_0)来引起所述样本的磁化;向所述样本施加第一RF激励脉冲(B_1),其中所述第一RF激励脉冲(B_1)在包括与高分辨率共振特征子集的共振特征相关联的至少一个拉莫尔频率的频率范围处施加;并且检测由所述样本生成的自由感应延迟(FID)信号。

[0092] 在这些实施例的至少一个中,所述小分子代谢物包括以下中的至少一种:葡萄糖、糖原、BHB和酮症酸中毒标记物。

[0093] 在这些实施例的至少一个中,使用磁共振测速(MRV)技术来将血液中流动的小分子代谢物与静止的小分子代谢物区分开。

[0094] 在这些实施例的至少一个中,所述高分辨率共振特征子集被以高信噪比(SNR)表征。

[0095] 在这些实施例的至少一个中,相关联的多个共振特征包括与所述代谢物关联的多个化学位移共振(chemical shift resonance)。

[0096] 根据本文教导的另一广泛方面,提供了一种紧凑型便携式NMR设备,包括:外壳,其提供磁屏蔽;永磁体配件,其布置在所述外壳内并具有沿所述永磁体配件的纵向轴线的一部分的孔,所述永磁体配件具有多个磁性元件,这些磁性元件一起提供轴对称磁化以生成沿所述纵轴定向的近均匀磁场 B_0 ,并且所述磁体元件之一具有尺寸适于接收样本的样本腔;中空框架,其布置在所述永磁体配件和所述外壳之间,并提供内部空间;匀场配件,其具有被布置在所述纵轴处的线圈,以向所述近均匀磁场 B_0 提供空间磁场校正;以及光谱仪,其布置在所述框架的中空空间内并耦合到所述磁孔,所述光谱仪具有控制单元,用于向所述样本施加磁激励脉冲并测量由所述样本内的氢质子系综生成的自由感应延迟信号。

[0097] 在这些实施例的至少一个中,所述外壳的尺寸适于被保持在桌面支架中,并且所述样本腔的尺寸适于接收保持所述样本的样本插入物。

[0098] 在这些实施例的至少一个中,所述外壳的尺寸适于被受试者的手握住,所述样本由所述受试者的手指或拇指提供,并且所述样本腔的尺寸适于接收所述受试者的手指。

[0099] 在这些实施例的至少一个中,所述设备还包括滑动门,以在测量期间选择性地允许进入所述样本腔。

[0100] 在这些实施例的至少一个中,在这些实施例的至少一个中,所述设备还包括可以被触摸以激活所述设备的触摸传感器。

[0101] 在这些实施例的至少一个中,所述设备还包括显示器,用于提供用户界面并显示测量结果。

[0102] 在这些实施例的至少一个中,所述设备还包括通信模块,用于允许所述控制单元与远程装置通信并接收控制数据和测量结果。

[0103] 在这些实施例的至少一个中,所述控制单元被配置为执行根据本文教导而所述的方法,包括但不限于以下之一:一种使用便携式NMR设备对样本中的葡萄糖浓度进行体内和非侵入性定量的方法、一种使用便携式NMR设备对样本中小分子代谢物的浓度进行体内和非侵入性定量的方法、或一种使用便携式光谱仪对样本进行NMR波谱法的方法。

[0104] 在这些实施例的至少一个中,根据本文教导来定义所述光谱仪、永磁体配件和匀场装置。

[0105] 通过以下结合附图的详细描述,本申请的其他特征和优点将变得显而易见。然而,应该理解,详细描述和具体示例虽然指示了本申请的优选实施例,但是仅是出于说明的目的,这是由于在本申请的精神和范围内的各种改变和修改对本领域技术人员而言根据该详细描述将是显而易见的。

附图说明

[0106] 为了更好地理解本文所述的各种实施例,并且为了更清楚地示出如何实现这些各种实施例,将通过示例的方式参考附图,该附图示出了至少一个示例实施例,并且现在描述。附图并非旨在限制本文描述的教导的范围。

[0107] 图1A示出了包括便携式核磁共振(NMR)设备的体内且非侵入性代谢物测试系统的示例实施例。

[0108] 图1B示出了体外代谢物测试系统的示例性实施方式,该系统包括适于实验室或机构布置的NMR设备。

[0109] 图2A示出了暴露于静磁场(B_0)之后的示例性氢 ^1H 质子。

[0110] 图2B示出了暴露于射频(RF)激励磁场(B_1)后图2A的示例性氢 ^1H 质子,该磁场将氢 ^1H 质子的磁化旋转到横向平面上。

[0111] 图2C和2D示出了在去除RF激励磁场(B_1)之后弛豫回到平衡的图2A的示例性氢 ^1H 质子。

[0112] 图2E示出了T1和T2弛豫的简化说明性模型。

[0113] 图2F示出了由于T2弛豫而产生的示例性衰减自由感应延迟(FID)信号的曲线图。

[0114] 图3A示出了示例性核磁共振(NMR)曲线图,说明了位于葡萄糖分子中的各种 ^1H 氢质子的拉莫尔频率,同时考虑了每个 ^1H 氢质子的化学位移性质。

[0115] 图3B示出了仅使用由 α 端基异构体葡萄糖 ^1CH 氢基团质子生成的共振峰的葡萄糖浓度测量值的统计学置信水平的曲线图。

[0116] 图3C示出了使用由 α 和 β 端基异构体葡萄糖 ^1CH 氢基团质子两者生成的共振峰的葡萄糖浓度测量值的统计学置信水平的曲线图。

[0117] 图3D示出了在施加用于水信号抑制的频率选择性脉冲之后的示例性幅度频率响应的曲线图。

[0118] 图3E示出了示例性脉冲场梯度的作用的图示。

[0119] 图3F示出了在磁共振测速(MRV)期间使用的示例性双极梯度场。

[0120] 图3G示出了对具有固定自旋的质子和以恒定速度运动的质子的图3F的双极梯度场的作用。

[0121] 图3H示出了可应用于基于 α 和 β 葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子共振来测量血糖浓度的一系列磁信号的示例实施例。

[0122] 图4A示出了根据本文的教导描述的至少一个实施例的图1A的便携式NMR设备的简化框图。

[0123] 图4B是图1A的便携式NMR设备的示例实施例的简化电路图。

[0124] 图5A是在图1A的便携式NMR设备中使用的传输电路的示例实施例的电路图。

[0125] 图5B是在图1A的便携式NMR设备中使用的接收器电路的示例实施例的电路图。

[0126] 图5C示出了在图5A的传输电路中或图5B的接收器电路中使用的带通滤波器的示例频率响应。

[0127] 图6示出了根据依照本文的教导的至少一个实施例的位于图1A的便携式NMR设备中的示例线圈组的示意图。

[0128] 图7A示出了沿着图1A的剖面线7-7'的便携式NMR设备的剖视图,并且示出了根据

依照本文的教导的至少一个实施例的位于便携式NMR设备内的永磁体组件。

[0129] 图7B示出了图7A的永磁体组件的分解图。

[0130] 图7C示出了通过模拟由图7A和7B的永磁体组件生成的磁场分量而生成的轮廓场曲线图。

[0131] 图7D示出了作为距磁体等中心点的径向距离的函数的、由图7A和7B的永磁体组件生成的静磁场 (B_0) 的强度的曲线图。

[0132] 图7E示出了由图7A和7B的永磁体组件生成的静磁场 (B_0) 的静磁模拟的曲线图。

[0133] 图7F示出了沿着图1A的剖面线7-7' 的便携式NMR设备的截面图,并且示出了根据依照本文的教导的另一示例实施例的位于便携式NMR设备内的永磁体组件。

[0134] 图7G示出了通过模拟由图7F的永磁体组件生成的磁场分量而生成的轮廓场曲线图。

[0135] 图7H示出了作为距磁体等中心点的径向距离的函数的、由图7F的永磁体组件生成的静磁场 (B_0) 的强度的曲线图。

[0136] 图8A示出了根据依照本文的教导的至少一个实施例的示例匀场组件。

[0137] 图8B示出了沿着图8A的剖面线8B-8B的图8A的匀场组件的剖视图。

[0138] 图8C示出了沿着图8A的剖面线8C-8C的图8A的匀场组件的另一剖视图。

[0139] 图8D示出了根据依照本文的教导的至少一个实施例的另一示例匀场组件。

[0140] 图8E示出了在匀场电流施加到图8D的匀场组件之前、与在施加了方法的第一次迭代来调整每个匀场线圈中的电流以补偿静磁场不均匀性之后,将轴对称磁体阵列的孔内部的静磁场 (B_0) 的轮廓进行比较的模拟结果的示例曲线图。

[0141] 图8F示出了由高阶多项式拟合覆盖的图8E的第一次迭代匀场结果的放大比例视图的示例曲线图。

[0142] 图8G示出了由图8F的多项式拟合得到的多项式拟合误差的曲线图。

[0143] 图8H示出了根据依照本文的教导的至少一个实施例的图8D的匀场组件的示例构造。

[0144] 图8I示出了根据依照本文的教导的至少另一实施例的图8D的匀场组件的另一示例构造。

[0145] 图8J示出了根据依照本文的教导的又一实施例的图8D的匀场组件的又一示例构造。

[0146] 图9示出了用于便携式NMR设备的功率和控制系统的示例框图。

[0147] 图10是用于基于 α 和 β 葡萄糖端基异构体 ^1CH 氢基团质子共振来测量血糖浓度的方法的示例实施例的流程图。

[0148] 图11是用于调节图8D的匀场组件中的匀场线圈的电流以校正轴对称磁性的孔中的静磁场 (B_0) 不均匀性的示例方法的流程图。

[0149] 从以下结合附图的描述中,将显现本文所述示例实施例的其他方面和特征。

具体实施方式

[0150] 下面将描述根据本文的教导的各种实施例,以提供所要求保护的主题的至少一个实施例的示例。本文描述的实施例不限制任何要求保护的主体。所要求保护的主体不限于

具有以下描述的任何设备、系统或方法的所有特征的设备、系统或方法,也不限于本文描述的多个或所有设备、系统或方法所共有的特征。可以的是本文描述的设备、系统或方法不是任何要求保护的主题的实施例。本文中描述的未在文件中要求保护的任何主题都可能是另一保护性文书的主题,例如继续专利申请,并且申请人、发明人或所有者无意通过本档中的披露放弃、舍弃或致力于公开任何此类主题。

[0151] 将理解的是,为了图示的简单和清楚起见,在认为适当的情况下,可以在附图之间重复附图标记以指示对应或相似的元件或步骤。另外,阐述了许多具体细节以便提供对本文描述的示例实施例的透彻理解。然而,本领域普通技术人员将理解,可以在没有这些具体细节的情况下实践本文描述的实施例。在其他情况下,未详细描述公知的方法、过程和组件,以免使本文所述的实施例不清楚。而且,该描述不应被认为是本文描述的示例实施例的范围的限制。

[0152] 还应当注意,根据使用这些术语的上下文,如本文所使用的术语“耦合”或“耦接”可以具有几种不同的含义。例如,术语“耦合”或“耦接”可以具有机械,流体或电气含义。例如,如本文所使用的,术语“耦合”或“耦接”可以表示两个元件或设备可以直接彼此连接,或者可以经由一个或多个中间元件或设备经由电或磁信号,电连接,电气元件或机械元件而连接,具体取决于特定的上下文。此外,被耦合的电子元件可以发送和/或接收数据。

[0153] 除非上下文另外要求,否则在以下整个说明书和权利要求书中,词语“包括”及其变型(例如“含有”和“包含”)应以开放的,包容性的意义来解释,即“包括但不限于”。

[0154] 还应该注意的是,如本文所使用的,措词“和/或”旨在表示可兼或。也就是说,例如,“X和/或Y”旨在表示X或Y或两者。作为另一示例,“X,Y和/或Z”旨在表示X或Y或Z或其任何组合。

[0155] 应当注意的是,本文所用的程度术语例如“基本上”、“大约”和“近似”是指修饰性术语的合理偏离量,使得最终结果不会显着改变。这些程度的术语也可以被解释为包括修饰性术语的偏差,例如1%,2%,5%或10%,如果该偏差没有否定它所修饰的术语的含义的话。

[0156] 此外,本文中端点对数值范围的叙述包括该范围内假定的所有数字和分数(例如1至5包括1、1.5、2、2.75、3、3.90、4和5)。还应理解,所有数字及其分数均假定被术语“约”修饰,这意味着如果最终结果没有显着变化,则最多可参考一定数量的变量,例如1%、2%、5%或10%。

[0157] 在整个说明书中,对“一个实施例”,“一实施例”,“至少一个实施例”或“一些实施例”的描述是指一个或多个特定特征、结构或特性可以在一个或多个实施例中以任何合适的方式组合,除非另有说明不可组合或作为替代选项。

[0158] 如本说明书和所附权利要求书所使用的,单数形式“一个”,“一种”和“该”包括复数个指示物,除非内容另有明确规定。还应该注意的是,除非内容清楚地另外指出,否则术语“或”通常以其最广泛的含义使用,即意为“和/或”。

[0159] 本文提供的本公开的名称和摘要仅是为了方便起见,并且不解释实施例的范围或含义。

[0160] 类似地,在整个说明书和所附权利要求书中,术语“通信”如“通信通路”,“通信耦合”以及诸如“通信地耦合”之类的变型中,通常用于指代用于传输和/或交换信息的任何设

计方案。通信通路的示例包括但不限于：导电路径（例如，导电线，导电迹线），磁路径（例如，磁介质），光学路径（例如，光纤），电磁辐射路径（例如，无线电波）或其任意组合。通信耦合的示例包括但不限于电耦合，磁耦合，光学耦合，无线电耦合或其任意组合。

[0161] 在整个说明书和所附权利要求书中，经常使用不定式动词形式。示例包括但不限于：“检测”，“提供”，“发送”，“通信”，“处理”，“路由”等。除非特定上下文另有要求，否则此类不定式动词形式应以开放的，包容性的含义使用，即“至少要检测”，“至少要提供”，“至少要发送”，等等。

[0162] 本文描述的系统和方法的示例实施例可以被实现为硬件或软件的组合。在某些情况下，可以至少部分地通过使用一个或多个计算机程序，在包括至少一个处理元件和数据存储元件（包括易失性存储器，非易失性存储器，存储元件或其任意组合）。这些设备还可以具有至少一个输入设备（例如键盘，鼠标，触摸屏等），以及至少一个输出设备（例如显示屏，打印机，无线电等），具体取决于设备的性质。

[0163] 如背景技术部分所述，用于测量血液样本中代谢物水平的常规技术通常是侵入性的、不准确的且不可重复的。例如，当前的血糖测量技术需要用穿刺器刺穿受试者的皮肤，以将少量血液样本沉积在具有生物化学反应性的、一次性使用的且单一目的测试条上。每个血液样本都需要新的沉积物。反复穿刺皮肤的不便以及与为每批样本购买新的测试条相关的成本负担，经常成为频繁进行血糖测试的障碍。对于患有1型糖尿病或2型糖尿病晚期且需要频繁测试以确保正确的胰岛素剂量决策的个体，这尤其令人担忧。

[0164] 当前的葡萄糖测试技术还遭受测量不准确的困扰。平均而言，葡萄糖测量测试条的误差范围在5%至20%之间，统计学置信水平为0.95。这种不准确度通常是由制造公差以及影响测试条的电化学反应的外部影响（例如温度，湿度，高度，血细胞比容水平和常见药物的存在）造成的。据认为，在0.95的统计学置信水平下，血糖仪的测量误差需要小于 $\pm 2\%$ ，才能充分减少胰岛素剂量决策误差，进而避免糖尿病的进展和与糖尿病相关疾病（例如心脏疾病、肾脏疾病和其他与糖尿病有关的疾病）的风险增加（参见例如J.C.Boyd和D.E.Bruns[1]）。

[0165] 用于穿刺皮肤的血糖测试穿刺器的使用者之间的共享也关联了感染。在医疗机构中发生的乙型肝炎疫情可以追溯到共享测试穿刺器，在提供血糖测试服务的公共卫生展销会处也报道了不安全的实践。

[0166] 开发替代的非侵入性血糖仪的尝试在很大程度上是不成功的，并且以其他方式在临床上是不可行的。举例来说，一些尝试使用了包括拉曼或近红外光谱的光学测量来检测循环血液中葡萄糖的浓度。然而，由于光不能深深地穿透皮肤，所以这些尝试在很大程度上是无效的。此外，反射或透射的光（即，用于测量葡萄糖浓度的光）通常缺乏足够的光谱分辨率来将葡萄糖与人体内的许多葡萄糖样分子（例如糖化蛋白）区分开。由于类似的原因，依赖于微波和热谱学的其他尝试也是无效的。

[0167] 在本文所述的实施方案中，提供了一种可以用于受试者或测试样本中的各种常见代谢物的重复的、非侵入性和非破坏性的测试的核磁共振（NMR）设备（也称为磁共振波谱（MRS）设备）。NMR设备测量和定量各种代谢物的能力允许该设备在各种代谢性疾病（例如糖尿病）的管理以及临床研究中得到广泛的应用。

[0168] 在各种实施例中，NMR设备可以被提供为便携式设备，其可以以方便、紧凑且易于

运输的形式可利用并且适合于日常消费者应用。便携式设备可以通过扫描在设备的侧面孔(或腔)内接收的受试者手指或测试血液样本来执行重复式的体内或体外代谢物测量。特别地,通过扫描受试者手指(而不是穿刺皮肤),以及去除每次测量都需要购买新的单用途测试条的做法,患者被鼓励频繁地使用便携式NMR设备进行代谢物水平监测。

[0169] 在一个示例应用中,便携式NMR设备配置为执行葡萄糖测试并以0.95的统计学置信水平以小于 $\pm 2\%$ 的测量不确定度返回葡萄糖浓度结果。这种准确度水平确保了将胰岛素剂量决策错误降到最低,并改善糖尿病患者的血糖控制。

[0170] 在至少一些实施例中,NMR设备被配置为仅使用受试者的手指或测试样本的一次或两次扫描就可以提供高准确度的代谢物水平测量结果,并在5到12秒的竞争性时间内提供结果。

[0171] 特别地,并且如本文中更详细地描述的,便携式NMR设备可操作以通过采用新颖且紧凑的轴对称分段式永磁体组件来提供高测量准确度,该组件跨接收了受试者手指或测试样本的孔(或腔)施加强且接近空间均匀的静磁场。紧凑型永磁体组件产生的高磁场强度允许该设备生成具有高信噪比(SNR)的代谢物水平测量值。在至少一个实施例中,永磁体组件可以产生大于1.5特斯拉但小于2特斯拉的静磁场强度(以便遵守各种消费者安全法规)。在至少一些实施例中,由永磁体组件产生的静磁场的强度为至少1.68特斯拉,这表示了相对于在NMR应用中使用的当前紧凑型永磁体组件的改进。

[0172] 在本文所述的实施例中,由永磁体组件产生的近乎均匀的静态场由匀场组件校正,该匀场组件将静态场的均匀性校正为小于0.1ppm(百万分之一)。在至少某些情况下,匀场组件可以将静态场的均匀性校正为大约0.01ppm。这种水平的场均匀性提供了高光谱分辨率,并允许以高程度的统计学置信水平对多种代谢物进行定量。在本文所述的各种实施例中,匀场组件需要精确产生的电流以实现将静态场的空间不均匀性校正为大约0.01ppm的目标均匀性。与传统的Halbach磁体设计(在磁体孔中具有相似的工作体积)相比,轴对称分段式永磁体设计需要更少的匀场电流,这是因为其固有的 B_0 场均匀性更高。在至少一些情况下,对于匀场组件的较低电流需求允许匀场组件由可被设置在便携式NMR设备内部的小电源驱动。

[0173] 所提出的轴对称永磁体组件还展示了改进的三维磁场约束特性。更特别地,永磁体的特征在于限制了5高斯磁场线,并且在其他方面与每天的消费应用兼容。

[0174] 先前开发便携式NMR设备的尝试在开发永磁体架构时面临挑战,该永磁体架构类似地生成足够的静态场强和场均匀性以产生具有足够准确度的测量,同时满足场约束规则。例如,大型且复杂的磁体设计经常被用来生成强磁场,但却与局部和临床用途不兼容。在使用了更小、更紧凑的永磁体组件的地方(例如Halbach圆柱磁体设计),这些磁体组件产生了场均匀性差的静态场,这需要强的匀场组件,而其电流需求是小型便携式电源无法提供的。

[0175] 在本文中描述的各种实施例中,便携式NMR设备使用发射线圈和接收线圈来生成和接收RF激励场(B_1)。这些线圈被合并到无源带通滤波器中。无源带通滤波器避免了使用:生成噪声并另包括测量准确度的可调电路元件。带通滤波器还可以允许简化所发送和所接收的频率信号的控制和滤波。

[0176] 根据本文提供的教导,便携式NMR设备还使用光谱仪接收单元,该光谱仪接收单元

生成具有低信噪比 (SNR) 的信号。在各种情况下,接收单元具有低噪声设计,其被表征为噪声小于的 $1.1\text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$ (作为参阅输入 (RTI))。通过使用低噪声放大器,本地振荡器,自动增益控制器和高分辨率模数转换器的结合,接收器单元能够生成低噪声和高SNR输出信号。接收单元的低噪声设计有助于便携式NMR设备生成具有高统计学置信水平的测量值。

[0177] 在一个示例应用中,便携式NMR设备可用于通过测量受试者循环血液或测试血液样本中的 α 和 β 端基异构体 ^1CH 氢基团质子所生成的共振峰,来检测血糖浓度。在至少一些实施例中,通过使用将水信号抑制、同核去耦、以及 α 和 β 端基异构体浓度与NMR频谱图中生成的光谱峰的一对一映射进行组合的新颖方法来实施测量 α 和 β 端基异构体的共振峰。在某些情况下,该方法还可以包括磁共振测速 (MRV) 技术,以区分位于循环血液中的葡萄糖分子所生成的共振峰和位于受试者组织中的葡萄糖分子所生成的共振峰。

[0178] 现在参考图1A,示出了体内和非侵入性代谢物测试系统100A的示例实施例。代谢物测试系统100A包括用于进行代谢物水平测量的便携式NMR设备104。特别地,便携式NMR设备104提供了测量代谢物水平的常规仪器的方便、紧凑、低成本和更高准确度的替代方案。这样,便携式NMR设备104可以找到每天消费者使用的应用 (例如,在家庭环境中),而不仅仅是机构或实验室设置。

[0179] 在至少一个示例应用中,NMR设备104可以用于测量糖尿病患者的的重要代谢物水平,包括葡萄糖,糖原, β -羟丁酸 (BHB) 和酮症酸中毒标志物。如前所述,通过以适合家庭环境的紧凑和便携式形式提供NMR设备104,从而可以鼓励糖尿病患者以及患有其他代谢物疾病的其他患者更频繁地使用该设备,从而有助于频繁地进行葡萄糖或其他代谢物检测。

[0180] 在其他示例应用中,便携式NMR设备104尤其可以用于执行以下至少一项:药物剂量测量,血液酒精水平测量,阿片样物质检测和定量,重度烧伤重症监护病房中的葡萄糖监测,管理代谢性疾病 (例如PKU, IBS) 的代谢物水平监测。在各种情况下,这些代谢物的测量可以与葡萄糖浓度水平的测量分开地或同时地进行。

[0181] 仍然参考图1A,便携式NMR设备104包括磁体组件,该磁体组件具有磁体孔106 (另称为孔,腔,孔腔或磁体腔),其接收受试者手指 (例如,拇指) 或血液测试样本。如图所示,孔106通常位于便携式NMR设备104的侧面。在至少一些实施例中,便携式NMR设备104可以被设计成具有圆柱形状和垂直对称轴,以允许受试者将他们的拇指放置在孔106的内部而同时使他们的手指缠绕在设备的外表面上。为此,设备104可以被设计成对称的,以适应惯用右手或惯用左手的用户。在至少一些情况下,便携式NMR设备104还可以具有平坦的底表面104a或平坦的顶表面104b,使得该设备容易地位于平坦或平面的表面 (例如,家用台面上) 上。在其他实施例中,便携式NMR设备104的外壳可以是非圆形的。

[0182] 在将受试者的手指或测试样本接收到磁体孔106内的情况下,便携式NMR设备104可以根据本文的教导进行体内 (或体外) 和非侵入性代谢物测试。测试的结果可以由便携式NMR设备104通过网络116传输到远程设备112。远程设备112可以与正在使用NMR设备104的用户 (或受试者) 相关联,或者与正在监视受试者或用户的代谢物水平的第三方 (例如执业医师) 相关联。作为非限制性示例,远程设备112可以是膝上型计算机,计算机终端,移动设备,PDA,平板设备或智能电话。网络116可以是例如无线个人局域网,例如Bluetooth™网络;无线局域网,例如IEEE 802.11网络族;或者在某些情况下,是有线网络或通信链路,例如通用串行总线 (USB) 接口或IEEE 802.3 (以太网) 网络或其他。在连接是USB接口的情况下,该

接口可以是USB-C接口,其支持高速数据传输并且还可以向便携式NMR设备104提供电力。

[0183] 在至少一些情况下,便携式NMR设备104可以实时或接近实时地与远程设备112通信。在其他情况下,NMR设备104可以将所收集的数据存储在存储设备中,以便以后传输到远程设备112。

[0184] 在从便携式NMR设备104接收到数据之后,远程设备112可以配置为将接收到的结果在远程设备112的显示屏114上向用户显示。在至少一些示例情况下,可以将应用程序安装在远程设备112上,其被配置为向用户呈现(或显示)从便携式NMR设备104接收的数据。该应用程序可以是例如NMR光谱处理软件程序,其被配置为分析接收到的数据,并且向用户显示原始数据和经分析或处理后的数据中的一者或两者。在各种情况下,应用程序还可以包括图形用户界面(GUI)以用户友好的方式显示结果。

[0185] 现在参考图1B,示出了体外代谢物测试系统100B的示例实施例。系统100B类似于系统100A,但是被修改用于实验室或机构应用。

[0186] 系统100B包括取代便携式NMR设备104中的NMR设备120。特别地,NMR设备120具有面向上的磁体腔122,其被永磁体组件126围绕。在各个实施例中,永磁体组件126可具有水平对称轴。磁体腔122接收用于体外实验室测试的测试样本128。测试样本128可以是例如标准的5mm直径和70mm NMR测试管。机械样本支撑部可以位于空腔122内,以将测试管支撑到适当的位置,以由NMR设备120进行测量。NMR设备120还可以包括用于接收和处理NMR信号的光谱仪124。在至少一些情况下,光谱仪124可以位于NMR设备120的支架底座(cradle base)123中。在其他情况下,光谱仪可以是插入实验室工作站外围插槽中的卡,并且可能需要扩展连接(例如以太网电缆)以连接到位于NMR设备中的探针。在各种实施例中,支架底座123具有上表面,该上表面具有与NMR设备120的外表面互补的形状,以将NMR设备120保持在稳定的位置。在至少某些情况下,显示屏(例如,LCD屏幕)可以位于或以其他方式附接到支架底座123。该显示屏可以用于例如显示由NMR设备120获得的原始数据或处理后的数据,或者另外地使用户能够控制NMR设备120的操作。

[0187] 现在参考图2A至图2D,图1A的便携式NMR设备104的操作潜在的一般原理将在此通过示例的方式描述。虽然其余的讨论将集中在图1A的便携式NMR设备104上,但是将理解的是,该讨论同样适用于图1B的NMR设备120。

[0188] 首先参考图2A,示出了示例性 ^1H 氢质子(或原子核)204。 ^1H 氢质子204可以位于例如代谢物中,该代谢物是便携式NMR设备104进行测试(例如测量)的受试者。例如, ^1H 氢质子可能位于血液样本中放置的葡萄糖化合物中,受试者手指内循环的血液中,或者离体或体内样本的组织液中。

[0189] 便携式NMR设备104首先通过跨磁体孔106施加均匀的静磁场(B_0)进行操作,以使磁场方向垂直于磁性孔106的纵轴。如此处进一步详细说明的,静磁场是由位于便携式NMR设备104中的匀场装置和永磁体组件的组合产生的。

[0190] 在简化模型中,由NMR设备104生成的静磁场(B_0)使 ^1H 氢质子系综极化,并使宏观矢量磁矩与静磁场(B_0)的方向对准,该方向通常沿z轴定义。

[0191] 样本将包含质子系综(或原子核),每个质子以独立的磁矩表征。由质子系综中的每个质子产生的磁矩的矢量和被表示为净磁矩(M_0)。因此,当施加静磁场(B_0)时,净磁矩(M_0)与静磁场(B_0)的方向对准。质子系综的净磁矩(M_0)在静态场(B_0)的影响下可以根据等

式(1)来表达。

$$[0192] \quad M_0 = \frac{N\gamma^2\hbar^2}{4kT} B_0 \quad (1)$$

[0193] 在将静磁场 (B_0) 应用于包含葡萄糖分子的样本的示例性应用中, N 定义了样本中共振氢葡萄糖质子的数量 (例如, 样本中的 α 葡萄糖氢质子的数量), γ 是磁化的 ^1H 质子的旋磁比 ($2.68\text{E}+08$ 弧度/(秒*特斯拉) 或 42.58Hz/T), k 是玻尔兹曼常数 ($1.38\text{e}-23$ 焦耳/开尔文), 而 $\hbar$ 是简化的 Planck 常数 ($1.05\text{E}-34$ 焦耳*秒)。如果将 N 以每单位体积标准化, 则 M_0 表示每单位体积的净磁矩, 或磁化强度, 以安培每米或 $\text{A}\cdot\text{m}^2/\text{L}$ 为单位。根据本文所述的实施例, 如果 N 被近似为便携式 NMR 设备 104 的磁体孔 106 中接收到的样本内的 $4.2\text{E}+18$ 质子, 并且静磁场 (B_0) 为大约 1.68T , 则净磁矩 (M_0) 被近似为 $9.49\text{E}-08\text{A}\cdot\text{m}^2/\text{L}$ 。

[0194] 一旦由静态场 (B_0) 引起极化, 便携式 NMR 设备 104 便在与静态场 (B_0) 正交的方向 (例如 XY 平面中) 施加射频 (RF) 激励场 (B_1)。如本文进一步详细说明书的, RF 激励场 (B_1) 可以由位于便携式 NMR 设备 104 内的一组传输线圈生成。

[0195] 在各种实施例中, RF 激励场 (B_1) 是圆极化或椭圆极化的信号, 其以被配置为激发或诱发位于样本内的特定类型的质子 (或原子核) 中的共振的角频率而施加。施加激励场 (B_1) 所处的特定角频率也称为“拉莫尔 (Larmor)”, 即共振角频率。由于每种类型的质子 (或原子核) 通常可以在不同的拉莫尔频率下激发, 因此以一个拉莫尔频率施加的 RF 激励场 (B_1) 可以激发特定质子 (或原子核), 而使其他质子 (或原子核) 不受扰动。尤其地, 如等式 (2) 所示, 拉莫尔角频率 (ω_0) 是质子的旋磁比和静磁场强度 (B_0) 二者的函数。

$$[0196] \quad \omega_0 = \gamma B_0 \quad (2)$$

[0197] 拉莫尔频率也受称为“化学位移”的原理的影响。“化学位移”是由于质子被其分子键合环境而对静态场 (B_0) 的局部屏蔽所致, 并导致该质子的拉莫尔频率发生较小的频移。例如, 键合到葡萄糖碳原子上的 ^1H 氢质子的拉莫尔频率不同于键合到乳酸或水上的 ^1H 氢的拉莫尔频率。化学位移 (δ) 以百万分之一 (ppm) 为单位被报告, 并根据等式 (3) 表示:

$$[0198] \quad \delta = \frac{f - f_{\text{REF}}}{f_{\text{REF}}} \cdot 10^6 \quad (3)$$

[0199] 其中 (f) 是目标质子的共振 (或拉莫尔) 频率, 而 f_{REF} 是标准参考 (f_{REF}) 的共振 (或拉莫尔频率)。标准参照物可以是 DSS (2, 2-二甲基-2-硅戊烷-5-磺酸盐), 而在其他情况下, 它可以是水或其他代谢物, 例如 N-乙酰天门冬氨酸 (NAA)。

[0200] 如本文进一步详细解释的, 化学位移的原理对于便携式 NMR 设备 104 在葡萄糖浓度测量中的应用是重要的。更具体地, 化学位移允许 NMR 设备 104 将与已知葡萄糖碳原子键合的 ^1H 氢质子和与其他化合物 (例如乳酸或水) 键合的 ^1H 氢质子进行区分。因此, 便携式 NMR 设备 104 可以以与已知葡萄糖碳原子键合的 ^1H 氢质子的拉莫尔频率施加 RF 激励场 (B_1)。

[0201] 以共振频率或拉莫尔频率施加的 RF 激励场 (B_1) 的作用是激发质子, 并进而使它的磁矩与静磁场 (B_0) 的轴线 (例如, Z 轴) 的角度对准偏移一个被称为“章动 (nutation)”角或“倾斜 (tilt)”角的角偏移。较长和较大幅度的 RF 激励场 (B_1) 将导致磁矩 (或净磁化矩 (M_0)) 相对于静磁场 (B_0) 轴的较大失准 (即较大的章动角或倾斜角)。特别地, 由 RF 激励场 (B_1) 生成的章动角或倾斜角 (α) 可以根据等式 (4) 来表达:

$$[0202] \quad \alpha = \gamma B_1 \tau \quad (4)$$

[0203] 其中, γ 是旋磁比, B_1 是RF激励场 (B_1) 的大小, τ 是激励场 (B_1) 的持续时间。

[0204] 磁矩的偏移还导致磁矩以称为“进动 (precession)”的运动绕静磁场 (B_0) 的轴线旋转, 该运动发生在拉莫尔角频率处。通常, 磁矩的进动可以分解为两个矢量分量: (1) 沿z轴 (或静磁场 (B_0) 的轴线) 的纵向矢量分量 (M_z); 以及 (2) 在XY平面 (M_{xy}) (或与静磁场的轴线正交的平面) 中的横向矢量分量。横向分量 (M_{xy}) 以拉莫尔角频率正弦曲线地绕静磁场 (B_0) 的轴线旋转。

[0205] 现在参考图2B, 由于激励场 (B_1), ^1H 氢质子的矢量磁矩已经以90度角偏移到横向XY平面中。在此位置, 磁矩没有纵向分量 (M_z), 而横向分量 (M_{xy}) 以拉莫尔角频率绕z轴进动。

[0206] 现在参考图2C和2D, 一旦去除了射频激励场 (B_1), 磁化矩便逐渐恢复平衡并在称为“弛豫”的能量释放过程中与静磁场 (B_0) 的轴线重新对准。

[0207] 类似于进动期间的磁矩 (M_0) 的分解, 弛豫也分解为两个分量: (1) 自旋-晶格弛豫 (也称为纵向弛豫或T1弛豫); (2) 自旋-自旋弛豫 (也称为横向弛豫或T2弛豫)。

[0208] 自旋-晶格弛豫 (T1) 描述了在与静磁场 (B_0) 的轴线重新对准期间, 纵向磁分量 (M_z) 的逐渐重新增长。相反, 自旋-自旋弛豫 (T2) 描述了在与静磁场 (B_0) 的轴线重新对准期间横向磁分量 (M_{xy}) 的衰减。

[0209] 特别地, 在T2弛豫期间释放的能量生成了自由感应延迟 (FID) 信号或磁共振信号。FID信号是一个正弦信号, 以拉莫尔频率和横向磁分量 (M_{xy}) 的衰减率振荡。为此, FID信号通常以在T2时间常数下衰减的衰减指数包络为特征。在各种情况下, T2弛豫也可以包括T2*弛豫。T2*表示由外部因素 (例如静磁场 (B_0) 的不均匀性) 引起的实际 (或有效) 弛豫。T2*弛豫会缩短 (或抑制) 自由感应衰减信号。

[0210] 现在简要地参考图2E, 示出了T1和T2弛豫的很大程度上简化的模型。如图所示, 在质子以90度角激发后, 净磁矩完全在横向平面中开始。随着磁矩恢复平衡, 沿z轴的矢量分量 (M_z) 逐渐增加 (即T1弛豫), 而XY平面中的矢量分量 (M_{xy}) 逐渐衰减至零 (即T2弛豫)。纵向分量 (M_z) 的增长以及横向分量 (M_x) 和 (M_y) 的衰减可以根据等式 (5), (6) 和 (7) 表示:

$$[0211] \quad M_z(t) = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (5)$$

$$[0212] \quad M_x(t) = M_0 \cos(\Omega t) e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (6)$$

$$[0213] \quad M_y(t) = M_0 \sin(\Omega t) e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (7)$$

[0214] 其中 $\Omega = \omega_0 - \omega$ 是角旋转偏移频率, T1是纵向分量 (M_z) 增长的时间常数, T2是横向分量 (M_{xy}) 衰减的时间常数。

[0215] 如至少由等式 (6) 和 (7) 所指示的, FID信号的 $M_x(t)$ 和 $M_y(t)$ 分量异相90度。因此, $M_x(t)$ 和 $M_y(t)$ 的组合矢量分量 (例如, M_{xy}) 解析为圆极化的FID信号。

[0216] 现在简要地参考图2F, 示出了示例曲线图200F, 其示出了作为T2弛豫的结果而生成的示例FID信号。如图所示, FID信号由T2时间常数下的衰减包络来表示。

[0217] 在本文所述的实施例中, 通常地, 通过测量FID信号作为位于便携式NMR设备104的磁体孔106内的一组接收器线圈上的感应出的交流电压来测量代谢物水平。特别地, 磁共振或FID信号的电压幅度 S_{emf} 可以根据等式 (8) 表示:

$$[0218] \quad S_{emf} = \omega_0 \left(\frac{n\mu_0}{2\sqrt{r^2 + l^2}} \right) M_0 V_s \quad (8)$$

[0219] 其中n是接收线圈螺线管的匝数,r是接收线圈螺线管的匝的半径,l是接收线圈的半长, M_0 是每单位体积的自旋角磁矩或以每米安培数为单位的磁化强度(如上计算), V_s 为样本体积, μ_0 为自由空间的透磁率(permeability)的常数($1.26E-06T \cdot m/A = H/m$)。在本文所述的至少一些实施例中,便携式NMR设备104被配置为产生1.68T的静磁场,在磁体孔106中接收大约 $3.5 \times 10^{-6} m^3$ 的样本体积(V_s),并采用具有10匝、半径为0.012米的接收器线圈,线圈的半长为0.0150米。在这些参数下,谐振信号的接收电压幅度将具有大约50nV的峰值幅度。

[0220] 等式(8)还表明,磁共振信号 S_{emf} 的电压与静磁场(B_0)的平方成比例。这是因为,都被包括在等式(8)中的拉莫尔角频率(ω_0)和磁矩(M_0)与静磁场(B_0)成比例地相关(例如,参见等式(1)和(2))。因此,较强的静磁场(B_0)将产生较大幅度的磁共振信号 S_{emf} ,并延伸开来,产生具有较高信噪比(SNR)的信号。根据本文提供的教导,便携式NMR设备104产生大于1.5T的静磁场的能力有助于该设备产生具有低SNR的高准确度测量结果的能力,且有助于仅使用受试者手指或测试样本的一次或两次扫描的能力。

[0221] 现在参考图3A,示出了NMR谱图300A,其示出了考虑到每个质子的化学位移特性后,位于葡萄糖分子中(或键合在其内)的各种 ^1H 氢质子的拉莫尔频率。如本文进一步详细解释的,可以通过测量FID信号(其由各个 ^1H 氢质子中的每个的T2弛豫产生),然后将FID信号转换为频域,来产生NMR谱图300A。

[0222] 如图所示,葡萄糖分子具有十二个 ^1H 氢质子,每个 ^1H 氢质子具有不同的键合环境。葡萄糖分子中的十二个 ^1H 氢质子中,只有七个对NMR是直接可见的(即FID信号中的RF发射频率在弛豫期间可观察到),因为其他五个质子处于羟基中,即所谓的“可水交换”并以与水分子中氢质子相同的频率共振。七个可见的葡萄糖 ^1H 氢质子中的每个都以不同的频率共振。在302处,在5.22ppm处观察到一种成分,即 α -葡萄糖(α -Glc)端基异构体 ^1CH 氢基团质子,与水和其他代谢物的共振相差约0.5ppm。在4.72ppm处的共振峰304对应于位于水中的氢质子,而在0ppm处的参考信号对应于DDS(2,2-二甲基-2-硅戊烷-5-磺酸盐)。在4.634ppm处的峰306对应于 β -葡萄糖(β -Glc)端基异构体 ^1CH 氢基团质子共振,其离水信号峰很近。在3ppm和4ppm之间的区域308中,剩余的葡萄糖 ^1H 氢质子与其他代谢物质子重叠地共振。

[0223] 尽管NMR谱图300A示出了光谱线与葡萄糖氢质子的一对一映射,但实际上,由于称为“同核自旋耦合”或“自旋-自旋耦合”的现象,可能无法进行一对一映射。自旋-自旋耦合导致了与单个葡萄糖氢质子相关联的单个光谱线解析(resolve)为两个或更多个光谱线。更特别地,自旋-自旋耦合是由葡萄糖分子中附近或邻近的氢质子自旋所产生的磁干扰产生的。如本文进一步详细描述,减轻自旋-自旋耦合的影响需要自旋-自旋解耦技术的应用。

[0224] 在至少一些实施例中,便携式NMR设备104可以通过施加位于葡萄糖分子中的七个可见氢质子与NMR谱图中的对应共振信号峰的一对一映射来确定血糖浓度。该方法应用了宽带自旋-自旋解耦技术,其将与一个氢质子相关联的多个光谱线解析为单个光谱线。更具体地,为了从其他代谢物解析3ppm至4ppm之间(区域308)的葡萄糖光谱线,便携式NMR设备104被配置用于高光谱分辨率,并施加具有0.01ppm均匀度的静磁场。

[0225] 在本文进一步详细描述的其他实施例中,便携式NMR设备104也可以仅使用 α 和 β 端基异构体 ^1CH 氢基团质子与NMR谱图中由这些质子产生的对应共振信号峰的一对一映射来确定血糖浓度。此方法避免了分解区域308中的由于自旋-自旋耦合而导致的许多紧密接近的光谱线的复杂性。便携式NMR设备104通过应用自旋-自旋解耦的方法——其将 α 和 β 端基异构体的双重(doublet)光谱线(即,两峰光谱线)解析为单个光谱线——来测量 α 和 β 端基异构体的共振信号幅度。由于 β 端基异构体非常接近水信号,因此在激发 α 和 β 端基异构体氢质子之前,采用水抑制方法,以减弱水信号在光谱域中的 α 和 β 端基异构体的测量中的干扰。

[0226] 测量 α 和 β 端基异构体氢质子的共振峰使得NMR设备104能够生成具有0.95的高统计学置信水平以及准确度(ϵ)为血糖浓度的真实水平的 $\pm 2\%$ 的测量结果(假设标称平均血糖浓度为5.5mM(毫摩尔/升))。 $\pm 2\%$ 的准确度(ϵ)下的0.95的统计学置信水平允许可以做出准确的胰岛素剂量决策,并且表示出相对于传统的指尖针刺血糖仪而言的改进,后者在0.95的置信水平下实现5%至20%的准确度。尤其是,便携式NMR设备能够通过使用NMR设备104的仅受试者手指或测试样本的一次或两次扫描来生成具有这种高水平准确度的测量结果,并且竞争性时间范围不超过12秒。在各种实施例中,当血糖浓度大于5.5mM的情况下,可获得更高的测量准确度和/或统计学置信水平。

[0227] 根据本文的教导,根据等式(9)中表达的误差函数确定0.95的统计学置信水平(CL):

$$[0228] \quad CL = \text{erf}\left(\frac{\epsilon S_{\text{emf}}}{\sqrt{2\sigma_n^2 \Delta f}}\right) \quad (9)$$

[0229] 其中 Δf 是用于代谢物定量的测量带宽, σ_n 是接收到的信号中的噪声, ϵ 是系统的所需准确度(例如0.02), S_{emf} 是接收到的磁共振信号的电压幅度(例如60nV)。

[0230] 等式(9)中的接收到的信号中的噪声(σ_n)主要来自于接收器电子装置,其是噪声的主要来源。如本文进一步详细解释的,为了达到0.95的置信水平,便携式NMR设备104使用接收器电子装置,其被配置为具有等于或小于 $1.1 \text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$ (作为参阅输入(RTI))的噪声水平(σ_n)。假定接收到的电子设备中的噪声在频谱上是均匀的,并且具有类似高斯的幅度分布。

[0231] 等式(9)中的测量带宽 Δf 是FID(或 T_2 弛豫)信号的函数。根据横向 T_2 磁化的瞬态衰减的 Δf 的近似值根据等式(10)表示:

$$[0232] \quad \Delta f \cong \frac{1}{\pi T_2^*} \cong \frac{1}{\pi} \left(\frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0 \right) \quad (10)$$

[0233] 其中 ΔB_0 表示跨样本或受试者手指的静磁场 B_0 空间不均匀性的均方根平均值。为了获得0.95的统计学置信水平,使用同核去耦方法将测量带宽最小化,该方法将双重光谱线减少为占据最小频带的单光谱线。

[0234] 置信水平还与磁共振信号(S_{emf})的电压呈正相关,如前所述,该电压与静磁场(B_0)的平方成比例。因此,增加静磁场(B_0)的大小会生成具有较高统计学置信水平的测量结果。在本文所述的各种实施例中,采用介于1.5T和2T之间的静磁场(B_0)以便生成具有0.95置信水平的测量结果。

[0235] 应当理解,仅测量 α 端基异构体的共振峰不足以实现在 $\pm 2\%$ 的误差下的0.95的统计学置信水平。

[0236] 现在参考图3B,示出了基于仅 α 端基异构体 ^1H 氢质子共振的葡萄糖浓度测量结果的统计学置信水平的曲线图300B。特别地,曲线图300B示出了作为静磁场强度和测量噪声(作为接收器参阅输入(RTI))的函数的置信水平。曲线图300B假定标称血糖浓度水平为5.5mM。

[0237] 如图所示,在 $\pm 2\%$ 的误差下,在静磁场(B_0)强度设置为1.68T(例如,低于2T以符合各种消费者安全规则),并且接收器噪声处于 $1 \text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$ (RTI)的低值的情况下,只能获得0.65的置信水平。即使在静磁场(B_0)强度增加到最大2T的情况下,置信水平也不会达到0.95统计学置信水平(即置信水平恰是超过0.8)。此外,并且根据期望,置信水平随着较高的接收器噪声而降低。例如,在接收器噪声为 $1.1 \text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$ (RTI),并且静磁场(B_0)强度设置为最大值2T的情况下,所达到的最高置信水平只是0.8以下。

[0238] 因此,除非获得 α 端基异构体 ^1H 共振的多次测量结果并取平均值,否则仅使用 α 端基异构体达到在 $\pm 2\%$ 的误差下的0.95的置信水平是不可行的。特别是,对 α 端基异构体 ^1H 共振的N次测量结果进行平均可以将测量准确度和信噪比(SNR)提高 $\sqrt{N}$ 倍。由于每次 α 端基异构体 ^1H 测量采取5到7秒(即, α 端基异构体 ^1H 的 T_1 弛豫时间),因此不可能仅以对 α 端基异构体 ^1H 共振的一次或两次测量来在12秒的竞争性时间范围内(即当前手指扎破葡萄糖测试以完成测量所需的时间)实现所需的错误率和置信水平。

[0239] 另外,通过以适当的恩斯特(Ernst)角旋转 α 端基异构体 ^1H 的净磁矩来实现 α 端基异构体 ^1H 共振信号的多个连续测量,以确保最佳的SNR性能。恩斯特角(α_E)通常由等式(11)表示:

$$[0240] \quad \alpha_E = \arccos(e^{-\frac{T_R}{T_1}}) \quad (11)$$

[0241] 其中, T_R 是扫描重复时间, T_1 是 α 端基异构体 ^1H 的纵向弛豫时间。在扫描重复时间 T_R 等于 T_1 的情况下(即,为了增加给定时间间隔内共振信号的测量次数),最佳恩斯特角约为 68.4° ,这将测量结果SNR提高了多达10分贝(相对于 $T_R \geq 5T_1$ 并以 90° 章动角旋转而言)。但是,通过以欧内斯特角旋转净磁矩生成 α 端基异构体 ^1H 共振信号的多个连续测量结果也会降低定量准确度,这是因为在测得的自由感应衰变幅度和 α 端基异构体 ^1H 质子的 T_1 弛豫时间之间引入了依赖性。

[0242] 现在参考图3C,示出了基于 α 和 β 端基异构体 ^1H 氢质子共振的葡萄糖浓度测量值的统计学置信水平的曲线图300C。特别地,曲线300C示出了作为静磁场强度和测量噪声(作为接收器参阅输入(RTI))的函数的置信水平。曲线300C还假定标称血糖浓度水平为5.5mM。

[0243] 如图所示,在接收器噪声低于 $1.2 \text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$ (RTI)并且静磁场(B_0)强度设置为至少1.68T时,可以达到 $\pm 2\%$ 的误差下的0.95的置信水平。因此,与仅依赖于 α 质子共振的测量形成对比,测量 α 和 β 共振这二者允许具有高统计学置信水平的高准确度测量。尤其是,这些测量结果可以在竞争性时间范围内获得,并且只使用受试者手指或测试血样本的一次或两次扫描获得。

[0244] 现在参考图10,示出了用于基于 α 和 β 葡萄糖端基异构体 ^1H 共振的共振峰测量血糖

浓度的方法的示例性处理流程1000。

[0245] 在动作1002中,将静磁场 (B_0) 施加到受试者手指或测试样本,以引起位于其中的原子核系综的极化。

[0246] 在动作1004和动作1006,应用了一种用于抑制水信号的方法。特别是,由于 β 端基异构体 ^1CH 氢质子共振 ($\delta=4.634\text{ppm}$) 接近水信号共振峰 ($\delta=4.72\text{ppm}$) 所产生的光谱调制边带,因此激发 β 端基异构体氢质子也有激发水氢质子的风险。这可能导致水信号生成的FID信号干扰对 β 端基异构体氢质子生成的FID信号的测量。

[0247] 因此,在动作1004中,水抑制方法包括首先向受试者手指或测试样本施加RF激励脉冲 (B_1),以将位于水中的氢质子的磁化旋转到横向平面上。这类似于以微观上的图2B所示的过程。在各种实施例中,将水化合物的磁化旋转到横向平面上通过以水共振频率 $f_{\text{H}_2\text{O}}$ 施加足够的持续时间和幅度的长频率选择性脉冲 (B_1) 来实现。

[0248] 在至少一些实施例中,长频率选择性脉冲 (B_1) 是用矩形脉冲选通并且以水共振频率 $f_{\text{H}_2\text{O}}$ 为中心的连续波RF信号。该RF激励脉冲具有由等式 (12) 表示的频域激发轮廓:

$$[0249] \quad |\text{sinc}(\pi \Delta f \tau)| \quad (12)$$

[0250] 其中 Δf 是距水共振中心频率的偏移频率,并且 τ 是根据等式 (13) 计算的矩形脉冲的持续时间:

$$[0251] \quad \tau = (f_{\text{H}_2\text{O}} - f_{\beta\text{-glc}})^{-1} \quad (13)$$

[0252] 其中 $f_{\text{H}_2\text{O}}$ 是水质子的共振频率, $f_{\beta\text{-glc}}$ 是 β 端基异构体的共振频率。因此,通过将脉冲以水共振频率为中心,并相关于等式 (13) 定义脉冲持续时间 (τ), β 端基异构体应不受脉冲的干扰(或未被激发)。

[0253] 现在简要地参考图3D,示出了在施加频率选择性脉冲 (B_1) 之后归一化为原始纵向磁化强度 (M_0) 的横向磁化 (M_{xy}) 的期望幅度频率响应的曲线图300D。

[0254] 如图所示, $|\text{sinc}(\pi \Delta f \tau)|$ 脉冲(如实曲线所示)激发了水信号,而 β 葡萄糖端基异构体 ^1CH 基团氢质子的化学位移位于正弦波零处并且不受干扰。 α 端基异构体 ^1CH 基团氢质子的化学位移虽然接近正弦波零点,但由于其在正弦波瓣上的位置而经历了约4%的共振激发。

[0255] 为了确保 α 和 β 端基异构体氢质子均位于频率零点,在一些实施例中,RF激励脉冲 (B_1) 可以是以持续时间 (2τ) 的三角脉冲选通的水共振频率 $f_{\text{H}_2\text{O}}$ 下的连续波RF信号。该RF激励脉冲具有由等式 (14) 表示的频域激发轮廓:

$$[0256] \quad |\text{sinc}^2(\pi \Delta f \tau)| \quad (14)$$

[0257] 其中, Δf 是距水共振中心频率的偏移频率,并且脉冲持续时间 τ 根据等式 (13) 定义。

[0258] 仍然参考图3D,由虚线示出了由等式 (14) 生成的三角激发。如图所示, α 和 β 端基异构体氢质子共振峰现在都位于频率零点。因此,三角脉冲响应确保了即使在零频率定位中存在小的误差,代谢物磁化也不会受到干扰。

[0259] 根据等式 (15) 表示长频率选择性脉冲 (B_1) 的幅度,其激发水信号到横向平面上的旋转:

$$[0260] \quad B_1 = \frac{\pi}{2\gamma\tau} \quad (15)$$

[0261] 其中 τ 是脉冲持续时间,而 γ 是目标原子核的旋磁比。对于163ms的脉冲持续时间(τ) (例如,根据等式(13)确定的),在氢的旋磁比下,所需的RF激励场(B_1)约为40纳伏。但是,幅度为40纳伏的单个脉冲可能太小而无法实际实现。

[0262] 因此,在各种实施例中,RF激励信号(B_1)可以被分割成一系列高能短脉冲,其近似于等式(15)中表示的幅度。例如,激励信号可以使用变延迟进动定制激发(DANTE)技术而实施。

[0263] DANTE技术将单个矩形脉冲(该矩形脉冲实现到横向平面上的 90° 位移)分割成一系列的持续时间(t_p)的 n 个短脉冲,其中连续的脉冲由持续时间(Δt)分隔开。 n 个脉冲的串中的每个脉冲都实现水信号 $90^\circ/n$ 旋转。假设 $\Delta t \gg t_p$,则 n 个短脉冲的幅度相对于原始单个脉冲增加了 $\Delta t/t_p$ 倍。DANTE脉冲序列的持续时间(τ)可以根据等式(16)表示:

$$[0264] \quad \tau = nt_p + (n-1) \Delta t \quad (16)$$

[0265] DANTE序列导致了由 $(t_p + \Delta t)^{-1}$ Hz分开的一系列的频率脉冲。因此, Δt 被调整以确保DANTE脉冲的激发频率最终不会与 α 或 β 端基异构体的激发脉冲重叠。在各种实施例中,将DANTE技术扩展到三角激发脉冲(如上所述)需要应用包络调制。

[0266] 现在参考回图10,在动作1006,将失相脉冲场梯度(PFG)施加到水信号。尤其是,PFG衰减了由水信号生成的FID信号,并允许测量 α 和 β 端基异构体的共振,而不会受到水信号的干扰。

[0267] 现在简要地参考图3E,示出了脉冲场梯度(PFG)对水信号的影响的示例说明。如图所示,在向水信号施加 90° 脉冲后,水信号的净磁矩旋转到横向平面上。自旋在 90° 脉冲后是相干的,因此,以相同的速率绕 z 轴进动以产生净磁矩。

[0268] PFG是沿轴线作为静磁场(B_0)施加的梯度磁场,并且在XY平面上具有可变的梯度场强度。更具体地,PFG根据其空间位置将不同的自旋暴露于不同的场,并导致自旋失去相干性(例如,自旋以不同的速率绕 z 轴进动)。因此,各个自旋的平均总和不再相干地相加来在横向平面中产生强的净磁矩。这样,水信号的净磁矩“变弱”,并且由水分子产生的共振信号被“衰减”或“抑制”。 α 和 β 端基异构体氢质子的磁矩现在可以是分开激发的,而不会受到水共振信号的干扰。在各种实施例中,动作1004和动作1006的组合导致了水信号的衰减在12dB至20dB之间。

[0269] 如前所述,返回到 z 轴的弛豫以 $T1$ 指数速率发生(参见等式(5))。血液中水分子的 $T1$ 弛豫为约1.4秒。因此,PFG应具有明显小于1.4秒的脉冲持续时间。在至少一些实施例中,也可以通过使用双曲正割脉冲(例如绝热RF脉冲)来实现水抑制。但是,双曲正割脉冲在有限的频带上产生了磁化激发,因此,它们的时域脉冲是无限的,且必须被截断,这一过程增加了过渡带宽度并在磁化中引入了频域变化。这与上述技术的使用形成对比,上述技术仅在感兴趣点处限制频域磁化轮廓并导致消除了截断的有限时间范围的RF脉冲。

[0270] 在动作1008,施加第二RF激励脉冲(B_1)以将 α 和 β 端基异构体旋转 90° 到横向平面上。在至少一些实施例中,以最大RF幅度和最小持续时间施加第二RF激励脉冲。这允许缓解在自由感应衰减(FID)测量之前发生的以指数速率 $T2^*$ 的横向弛豫衰减。在至少一些实施例中,施加RF激励脉冲的持续时间小于1.5毫秒。

[0271] 在动作1010,施加较低功率的连续波(CW)辐射以实现同核去耦。动作1010可以与动作1008至少部分地相伴执行。

[0272] CW辐射将 α 和 β 端基异构体 ^1H 质子的双重光谱线解析为单光谱线。例如,CW辐射将 α 端基异构体 ^1H 质子的两个光谱线(其中心位于5.223ppm化学位移点处并且相隔3.8Hz)解析为在化学位移点处的单个光谱线。如前所述,同核去耦允许在接收到的FID信号中的频谱线的一对一映射。如先前还参考等式(9)和(10)所述,同核去耦使所需的频率测量带宽最小化,并且进而增加了由便携式NMR设备获得的测量结果的统计学置信水平。

[0273] 由于 ^1CH 基团中的 α 和 β 端基异构体与葡萄糖 ^2CH 基团的 α 和 β 端基异构体耦合,因此以两个端基异构体 ^2CH 基团氢质子共振频率($\delta=3.519\text{ppm}$ 和 $\delta=3.23\text{ppm}$)施加CW辐射来实现高选择性去耦。

[0274] 在至少一些实施例中,以低于12mW/克组织的功率施加CW辐射。

[0275] 在动作1012处,并且在至少一些实施例中,应用磁共振测速(MRV)技术以便在由位于血浆中以及另受动脉或静脉血流影响的葡萄糖分子产生的共振信号、与从可位于例如人体组织中且为固定状态的葡萄糖分子产生的共振信号之间进行区分。特别是,MRV可以找到特定的应用,其中在NMR设备104的孔106内接收的受试者手指(即,而不是测试血液样本)中测量血糖浓度水平。在这些情况下,MRV确保了测得的血糖浓度水平仅限于位于在受试者手指中循环的血液中的葡萄糖浓度,并且不另外地包括位于受试者组织中的葡萄糖的葡萄糖浓度水平。

[0276] 更具体地说,MRV用于在固定式质子自旋和作为流体流动的一部分的自旋之间进行区分。由于动脉血流速度在4.9cm/s至19cm/s之间,而静脉血行进速度在1.5cm/s至7.1cm/s之间,因此MRV可用于区分受动脉或静脉血流影响的葡萄糖与另为固定状态(即位于组织中的)的葡萄糖。

[0277] 现在简要地参考图3F和3G,将在这里进一步详细解释MRV的基础原理。

[0278] 现在首先参考图3F,示出了示例性双极梯度脉冲(BGP),其可以作为MRV技术(也称为流编码梯度)的一部分被施加到受试者手指。BGP通常以与动作1006中施加的脉冲场梯度相似的方式起作用。更具体地,BGP是沿着静磁场(B_0)的轴线施加的梯度磁场,并且沿着x轴具有可变的梯度场。梯度沿x轴变化,这是因为被放置在NMR设备104的孔106中的手指内的血流循环将主要沿x轴(即,相对于NMR设备104定义的)流动。

[0279] 如图3F所示,BGP包括第一正分量302F(即,具有正双极梯度),其后是第二负分量304F(即,具有倒置的负双极梯度)。

[0280] 现在参考图3G,示出了当将BGP施加于固定质子时的效果。特别地,在施加了BGP的第一正分量302F之后,质子的磁矩的横向分量的进动速率被梯度场所扰动(例如,进动速度例如可以作为BGP的结果而被加速,导致了对横向分量的相移)。特别地,可以根据等式(17)来表达在给定时间(τ)由BGP进行的在质子自旋的群组中引起的相移。

$$[0281] \quad \varphi(\tau) = \varphi_0 + \int_0^\tau \omega(t) dt \quad (17)$$

[0282] 其中 $\varphi(\tau)$ 是时间(τ)处的相移, φ_0 是初始相位,而 $\omega(t)$ 是质子自旋的群组的瞬时拉莫尔频率,根据等式(18)确定。

$$[0283] \quad \omega(t) = \gamma (B_0 + G_x(t)x(t)) \quad (18)$$

[0284] 其中 B_0 是静磁场的强度,而 $G_x(t)x(t)$ 是BGP沿z轴的强度,且为沿x轴位置的函数。通常,可以通过在NMR设备104的光谱仪接收单元处的解调来消除由于恒定静态场(B_0)项引

起的相积累。

[0285] 在图3G所示的示例中,BGP使横向分量在302G处经历大约5弧度的相移。在施加第一正分量302F之后,施加了BGP的第二负分量304F。第二负分量具有反转(或倒置)由于第一正分量302F而对进动引起的扰动的作用。因此,如在图3G中所观察到的,在304G期间,反转了对磁矩的横向分量的5毫弧度的相移,导致净相移为零。这样,BGP的正负分量的大小和持续时间被设计为将固定的自旋共振相位提前和滞后精确相同的量,以使自旋返回其原始相位。

[0286] 如图3G还示出了将BGP施加于以恒定速度运动的质子(例如,可流经受试者的静脉和动脉的 α 和 β 端基异构体葡萄糖氢质子)时的效果。如图3G假设将0.2mT/cm的沿x轴(G_x)的梯度施加于以5cm/sec的恒定速度行进的质子。

[0287] 如图3G所示,当施加BGP的正分量302F时,在磁矩的横向分量中累积的相移的大小变为是二次方的(例如,306G)。这是因为随着质子沿x轴移动(即,通过动脉或静脉),质子相对于梯度场(即,沿x轴变化)正在改变其空间位置。因此,在BGP正分量的脉冲持续时间内,运动的质子不断受到可变磁场的影响。当随后施加负分量304F时,作为正分量的结果的对磁矩的累积相移不会反转(即,如质子固定时的情况)。这是因为质子现在沿梯度轴线位移并且不再经历曾在正分量302F期间施加的精确倒梯度。因此,在图3G中,倒分量产生了约-3毫弧度的逆或净相移(例如,308G)。

[0288] 鉴于前述内容,经受恒定速度的质子(例如循环血液中的质子)在施加BGP之后经受了净相移,而固定(例如位于组织中)的质子在BGP之后经历了零净相移。因此,该性质用于在由位于血液中的葡萄糖分子产生的共振信号、与由位于例如组织中的葡萄糖分子产生的共振信号之间进行区分。

[0289] 在本文描述的各种实施例中,在需要MRV的情况下,方法1000被应用两次以将血糖从组织葡萄糖解析出。特别是,在方法1000的第一次迭代和第二次迭代之间应用了不同的BGP。通常,在第二次迭代中施加原始BGP的倒置版本。可以减去从方法1000的两次迭代中产生的结果(例如,共振信号),以提供特定于流动式自旋的测量。可替代地,可以将两次迭代的结果相加,以提供手指组织中葡萄糖浓度的测量结果。

[0290] 在动作1014,基于T2弛豫来测量 α 和 β 氢端基异构体的FID信号。特别地,并且如本文中进一步详细解释的,FID信号由位于便携式NMR设备104的磁体孔106内的一组接收器线圈检测。

[0291] 在动作1016,将所测量的FID信号转换到频域,以便生成NMR频谱(例如,图3A)。在至少一些实施例中,频域转换是通过离散傅立叶变换(DFT)实现的。通过将 α 和 β 端基异构体的共振峰解析为单个光谱峰,可以促进DFT。在其他实施例中,作为非限制性示例,频域转换还可以通过离散余弦变换(DCT)或离散正弦变换(DST)来实现。

[0292] 在动作1018,将从NMR频谱确定出的 α 和 β 端基异构体共振幅度转换成葡萄糖浓度。

[0293] 在至少一些实施例中,通过将以下相关联来实现葡萄糖浓度转换:(a) α 和 β 端基异构体的共振峰(例如,根据NMR频率图确定)关联于(b)已知的参考葡萄糖浓度水平。例如,位于便携式NMR设备104中的存储器单元可以存储特定共振幅度和已知参考葡萄糖浓度水平之间的相关信息。因为共振幅度与葡萄糖浓度水平线性相关,所以可以在存储器单元中没有直接相关信息的情况下使用内插法。

[0294] 在其他实施例中,使用ERETIC(获取体内浓度的电子参考)方法实时实现转换。ERITEC在NMR频率图中生成人工电子参考共振峰,然后将其用于确定绝对浓度水平。

[0295] 在其他实施方案中,可以在不直接参考的情况下确定葡萄糖浓度水平。例如,可以测量葡萄糖¹CH基团 α 和 β 共振的比率。在人类血液中,名义上的端基异构体拆分是36%的 α 到64%的 β 。因此,可以根据等式(19)确定体积为 V_s 的样本中的 α 端基异构体葡萄糖氢质子的数量:

$$N_{\alpha\text{-glc}} = 0.36 N_A c_{\text{glc}} V_s \quad (19)$$

[0297] 其中 N_A 为阿伏加德罗数, c_{glc} 为平均血糖浓度,以摩尔每升为单位来测量,其正常生理值为 $5.5 \times 10^{-3} \text{mol/L}$ (或 99mg/dL),而 V_s 为便携式NMR设备中接收到的样本的体积。例如,假设 V_s 为 $2.00 \times 10^{-6} \text{m}^3$,则样本中的 α 端基异构体葡萄糖氢质子的数量为 $N_{\alpha\text{-glc}}$,其计算得出为 2.38×10^{18} 个质子。

[0298] 端基异构比率根据循环血液或血液测试样本的葡萄糖浓度,温度和pH值而变化。在各种实施例中,可以测量温度和pH,以便能够根据在自由感应衰减信号中测量的端基异构体比率确定葡萄糖浓度。例如,可以通过激发受试者手指或测试血液样本中的肌肽分子并测量所生成的FID信号来体内测量细胞内pH值(例如,参见R.A.d.Graaf[2])。

[0299] 在各种情况下,同时测量 α 和 β 端基异构体(而不是仅端基异构体之一)有助于提高测量的可重复性,并减少由于端基异构体比率的变化而引起的误差。

[0300] 仍在其他实施例中,谱编辑(spectral editing)可用于将葡萄糖与大分子如糖基化蛋白质区分开。该功能很重要,因为糖基化蛋白质通常具有NMR共振,该共振与葡萄糖的化学位移基本重叠。糖尿病疾病进展的特征在于糖基化蛋白质随时间增加。通常,代谢物的T1值比经历更快的自旋-晶格弛豫的大分子要高得多,这一差异可以用来使大分子信号为空。测量代谢物之前的非选择性反转恢复序列(180° -td)可用于使大分子响应为空。在各种实施例中,恢复延迟通常设置为 $td = T1_{\text{mm}} \cdot \ln(2)$,以使得当测量代谢物时,大分子净磁化强度为零。

[0301] 现在简要地参考图3H,示意性地示出了基于 α 和 β 葡萄糖端基异构体¹CH氢基团质子共振测量血糖浓度的方法。如所示的,施加第一 90° 脉冲以将水氢质子的磁化旋转到横向平面上。然后,在第一脉冲之后跟随一个失相梯度来衰减水信号。随后施加第二 90° 脉冲,以将葡萄糖 α 和 β 端基异构体¹CH氢质子的磁化旋转到横向平面上。至少部分与第二 90° 脉冲同时地,在葡萄糖 α 和 β 端基异构体²CH基团氢质子共振频率处施加CW辐射,以实现同核去耦。至少在某些情况下,将双极梯度场(BGF)(或流编码信号)施加于受试者手指,以便将循环血液中的葡萄糖产生的葡萄糖氢共振信号、与位于固定的葡萄糖分子(例如位于组织中)的氢质子产生的共振信号区分开。最后,测量FID信号。在使用MRV技术的情况下,可以用倒置的BFG第二次重复该序列,以便适当地解析循环血液中的葡萄糖所产生的葡萄糖氢共振信号。

[0302] 现在参考图4A,示出了根据本文教导的另一方面的图1A的便携式NMR设备104的示例实施例的简化框图400A。如图所示,便携式NMR设备可以被实现为通常包括:与通信模块432、电源模块412、存储器单元414、发射单元416和接收单元420通信的处理器单元404,以及匀场控制单元422。在至少一些实施例中,处理器单元404可以进一步与触摸传感器426,敲击传感器428和伺服电动机430中的一个或多个通信。

[0303] 根据本文提供的教导,处理器单元404可以被配置为执行多个指令以控制和操作

便携式NMR设备104的各种部件。在一些实施例中,可以使用通信模块432将指令从远程设备112发送到处理器单元404。在其他实施例中,可以用特定指令来预配置处理器单元404。可以响应于特定事件或特定事件序列或以特定时间间隔执行预配置指令。处理器单元404还可被配置为从NMR设备104的各个部件接收数据,并使用该数据进行特定的确定,如本文中进一步详细描述。然后将确定结果存储在存储器单元414中和/或将确定结果发送到通信模块432以传输到远程设备112。

[0304] 存储器单元414可以是例如存储计算机可执行指令和数据的非易失性读写存储器,以及可以被处理器单元404用作工作存储器的易失性存储器(例如,随机存取存储器)。

[0305] 电源模块412可以是例如能够在预定时间段内向便携式NMR设备104供电的电池。例如,电池可以是紧凑型电池,诸如锂离子(Li-Ion)电池,其被配置为被容纳在便携式NMR设备104内。在一些其他实施例中,电源模块412可以是感应式电源模块,其可以接收无线发送的功率并将功率提供给便携式NMR设备104。在其他实施例中,可以使用位于便携式NMR设备104上的USB接口对电源模块412进行再充电。

[0306] 通信模块432可以被配置为向远程设备112发送数据或信息,或者从远程设备112接收数据或信息。通信模块432可以例如包括无线发射机或收发机和天线。在一些实施例中,通信模块432可以从远程设备112接收指令或数据,并且将指令或数据发送到处理器单元404。因此,通信模块432可以被配置为提供双工通信。

[0307] 发射单元416(也称为光谱仪发射单元416)可以耦合到探针设备408的发射线圈408a。发射线圈408a可以位于磁体孔腔402内,其类似于图1的磁体孔106。在本文中进一步详细描述的各种实施例中,发射单元416可以被配置为驱动发射线圈408a以产生脉冲RF激励场(B_1),其诱发了位于磁体孔402中接收到的受试者手指中或样本中的目标质子系综内的共振。RF激励场(B_1)的频率或强度可以例如由处理器单元404根据先前描述的技术来确定。

[0308] 接收单元420(也称为光谱仪接收单元420)可以类似地耦合至探针设备408的接收线圈408b。接收线圈408b也可以位于孔腔402内。在本文中进一步详细描述的各个实施例中,接收线圈408b可以被配置为接收由位于孔腔402内的样本产生的信号(例如,FID信号)。接收线圈408b然后将信号发送到接收单元420,这减小了信号噪声,并且随后将信号发送到处理器单元404以进行进一步分析。在其他实施例中,处理器单元404可以将接收到的信号传递到通信模块432,通信模块432然后可以通过网络106将该信号发送到远程设备112。安装在远程设备112上的应用程序可以配置为分析或处理原始信号数据,以例如确定代谢物水平。

[0309] 由于NMR波谱法需要跨磁体孔402产生均匀的静态场,因此匀场控制单元422可以耦合到处理器单元404。匀场控制单元422继而耦合到设置在磁体孔402内的一组匀场线圈424。如本文中进一步详细解释的,匀场控制单元422驱动匀场线圈424以在孔腔402内产生补偿磁场,以补偿由位于便携式NMR设备104中的永磁体产生的静磁场(B_0)的空间不均匀性。如前所述,匀场线圈424还可以用于生成分别在水信号抑制和MRV期间使用的脉冲场梯度(PFG)和双极脉冲梯度(BPG)。

[0310] 在至少一些实施例中,便携式NMR设备104还可包括触摸传感器426、敲击传感器428和伺服电动机430中的一个或多个。

[0311] 触摸传感器426(也称为近距离传感器426)可以位于孔402的内部,并且可以用于检测在孔402内容纳的受试者手指或测试样本的存在。在至少一些实施例中,触摸传感器或近距离传感器426还可用于检测手指或测试样本是否正确地定位在孔402内。如果确定手指或样本被正确定位,则传感器426可以将信号发送到处理器单元404,以指示处理器单元404激活便携式设备104的各种硬件部件以进行代谢物测试。在至少一些情况下,可以包括多于一个的触摸传感器426,以更准确地确定受试者手指或测试样本是否被精确地定位在孔内。在各种情况下,触摸传感器426可以是提供模拟值读数的电容性设备。因此,如果触摸传感器426检测到受试者手指或测试样本被正确地定位,则与受试者手指或触摸传感器被错误地定位的情况相比,触摸传感器426可以产生更高的模拟读数。

[0312] 触摸传感器426还可以包括指纹读取器,该指纹读取器在体内测量中标识标签。例如,触摸传感器426可以位于磁体孔402内,并且可以接收位于孔402内的受试者手指。当数据或测量结果由便携式NMR设备104收集时,触摸传感器426可以以有关受试者指纹的信息而给数据打标记。在至少一些实施例中,该信息然后可以被存储在例如存储器单元414中以供以后检索。在多个受试者使用便携式NMR设备104的情况下,给代谢物测试结果加标签的身份标识可以是有用的(即,可以根据每个用户各自的指纹信息来存储数据并对其进行分类)。在其他实施例中,便携式NMR设备104可以被配置为将用户的指纹与对应的远程设备112相关联。便携式NMR设备104可以相应地使用来自指纹读数的信息来确定哪个远程设备112应该接收代谢物测试结果。

[0313] 敲击传感器428可以被结合到便携式NMR设备104中,以提供给设备加电的便利机制。例如,受试者可以触摸敲击传感器428,并且继而,敲击传感器428可以激活处理器单元404。在至少一些实施例中,敲击传感器428可以是加速度计。

[0314] 在至少一些实施例中,磁体孔402还可包括位于磁体孔402的开口处的可移动门或滑动门。当要进行测试时,滑动门打开以提供通向孔402的访问。因此,激活敲击传感器432可以导致激活伺服电动机430,该伺服电动机430打开通向孔腔402的门。

[0315] 现在参考图4B,示出了其更详细地示出框图400A的各个部件的电路图400B。

[0316] 如图所示,处理器单元404可以包括微控制器404a,单板计算机(SBC)404b和现场可编程门阵列(FPGA)404c。在各个实施例中,微控制器404a、SBC 404b和404c可以包括单个单元。

[0317] 微控制器404a可以从敲击传感器428接收输入,并且响应于从敲击传感器428接收的输入信号,微控制器404a可以控制或激活伺服电动机430以打开通向磁体孔402的访问门。微控制器404a还可以被配置为,响应于从敲击传感器428接收到激活信号而激活单板计算机(CPU)404b。在至少一些实施例中,微控制器404a可以是低功率微控制器,例如Arduino板。

[0318] 单板计算机(SBC)404b一旦被微控制器404a激活,就可以控制便携式NMR设备104的各种电气硬件元件。例如,SBC 404b可以控制匀场控制单元422驱动匀场线圈424以产生补偿磁场,该补偿磁场补偿了由永磁体提供的磁场中的空间不均匀性以提供更均匀的静磁场(B_0)。SBC 404b还可以包括通信模块432(即,可以支持IEEE 802.11通信),以及各种输入接口,包括通用串行总线(USB),高清多媒体接口(HDMI)以及嵌入式多媒体控制器(eMMC)。在各种情况下,USB接口可以允许NMR设备被用于发送或接收数据(即,作为数据馈送),或者

可替代地,作为用于对电源模块412重新充电的功率输入。在至少一些实施例中,SBC 404b还可以包括机载实时时钟(RTC)。RTC可以用于为便携式NMR设备104生成的数据测量结果添加时间戳。

[0319] FPGA(数字信号处理器)RAM 404c可以被配置为生成被发送到发射单元416的信号,并接收由接收单元420生成的信号。

[0320] 仍然参考图4B,如前所述,发射单元416被配置为驱动发射线圈408a产生脉冲RF激励场(B_1)。在各种实施例中,发射单元416被配置为驱动发射线圈408a在要测量的代谢物的一个或多个拉莫尔或共振角频率处产生圆极化或椭圆极化磁场(B_1)。

[0321] 为此,发射单元416可以包括同相传输通路432和正交传输通路434。同相传输通路432可以被配置为驱动发射线圈408a中的第一发射线圈436a,以生成RF激励信号(B_1)的同相分量。类似地,正交传输通路434可以被配置为驱动发射线圈408a中的第二发射线圈436b,以生成RF激励信号(B_1)的正交分量。如本文中进一步详细解释的,同相正交地驱动发射线圈408a允许产生圆极化或椭圆极化的激励信号以在目标核中引起共振。

[0322] 同相和正交传输通路432、434中的每个包括分别通过宽带变压器或平衡-不平衡变换器(balun) 432c, 434c耦合到无源带通滤波器432b, 434b的数模转换器(DAC) 432a, 434a。变压器432c, 434c可以提供电流隔离和阻抗匹配。可以选择每个变压器432c, 434c的匝数比以实现最佳阻抗匹配。在各种实施例中,DAC 432a, 434a接收由处理器单元404(或FPGA 404c)生成的数字信号,并将数字信号转换为模拟信号。DAC 432a, 434a还可接收在两个DAC之间同步的采样时钟信号。然后,将由DAC 432a, 434a产生的模拟信号跨过变压器432c, 434c发送到无源带通滤波器432b, 434b。特别地,带通滤波器432b, 434b接收由DAC 432a, 434a生成的信号,并且针对频率的预定通带范围内的频率对信号进行滤波。在各种情况下,通带范围可以包括针对一个或多个目标核系统的一个或多个拉莫尔(或共振)频率。

[0323] 类似于发射单元416,接收单元420包括耦合到第一同相接收线圈438a的同相接收通路440、和耦合到第二正交接收线圈438b的第二正交接收通路442。如本文中进一步详细解释的,同相接收线圈438a被配置为接收(或检测)FID信号的同相分量,而第二正交接收线圈438b被配置为接收FID信号的正交分量。(例如,参见等式(6)和(7))。在至少一些实施例中,接收线圈438可以与发射线圈436相同。在这些情况下,可以使用快速PIN二极管开关来在发送模式下断开接收器输入。至少在某些情况下,两个PIN开关串联使用以改善隔离度。

[0324] 每个接收通路440、442包括在输入端处耦合到每个接收线圈438a, 438b的无源带通滤波器440a, 442a。每个带通滤波器440a, 442a可具有与发射单元416中的带通滤波器432b, 434b类似的拓扑。根据本文的教导,带通滤波器440a, 442a可以被配置为对包括目标核的一个或多个拉莫尔频率的窄频率范围进行滤波。

[0325] 然后,由带通滤波器440a, 442a产生的经滤波信号被通过分别耦合到带通滤波器440a, 442a的输出端的宽带变压器和/或平衡-不平衡变换器440b, 442b。类似于发射单元416的变压器432c, 434c, 变压器440b, 442b可以提供电流隔离以及阻抗匹配。在至少一些实施例中,每个变压器/平衡-不平衡变换器440b, 442b的出站(或次级)绕组的一端可以被中心抽头以用于局部接地参考。可以选择每个变压器440b, 442b的匝数比以实现最佳阻抗匹配。

[0326] 每个变压器440b,442b在出站绕组的一个节点处分别耦合到串联连接,该串联连接包括低噪声放大器(LNA)440c,442c,可变增益放大器(VGA)440d,442d,本地振荡器(LO)440e,442e和模数(ADC)转换器440f,442f。LNA,VGA,LO和ADC用于降低信号噪声并提高FID或代谢物信号水平以实现更高的测量准确度。在各种实施例中,这些部件的组合允许低噪声接收器设计,其实现了低于1.1nV/VHz(作为参阅输入(RTI))的噪声水平。

[0327] 在至少一些实施例中,诸如锁相环(PPL)时钟发生器444之类的时钟发生器可以耦合至LO 440e,440f以及ADC 440f,442f。

[0328] 更具体地,LNA 440c,442c被配置为用作前置放大器级,以实现总体上较低的接收器噪声系数。在至少一些实施例中,LNA 440c,442c被配置为产生低于一分贝的总噪声水平。LNA 440c,442c可以例如由GaAs E-pHEMT技术形成。

[0329] VGA 440d,442d分别耦合到LNA 440c,442c的输出节点,并且被配置为增强接收到的FID信号的幅度。特别地,VGA 440d,442d增强FID信号,以便减轻寄生信号产物,该寄生信号产物随后将被LO和ADC引入到FID信号中。

[0330] 在至少一些实施例中,VGA 440d,442d可以进一步被并入到自动增益控制器(AGC)电路中,该电路被配置为提供增益控制并限制VGA 440d,442d的输出。为此,AGC可以使用反馈环路,该反馈环路解决了VGA 440d,442d的输出和内部参考阈值之间的差异。将VGA并入到AGC中确保了LO混频器不会过载。例如,LO混频器可能在执行不充分的水(或溶剂)抑制时过载,因此,接收到的FID信号不仅包括葡萄糖质子的共振信号,而且还包括位于水中的氢质子的共振信号。为了在较大的输入水平范围内将接收器噪声系数降至最低,AGC设置了最大VGA增益,且不使混频器RF输入过载。

[0331] 耦合到VGA 440d,442d的输出是LO混频器440e,442e,该LO混频器440e,442e用于从FID信号中滤除其他噪声源,包括例如近距离LO相位噪声,基带1/f噪声以及互调失真(IMD)。特别地,LO混频器440e,442e确保了接收到的信号中的噪声在频谱上是均匀的,具有高斯型幅度分布,并且不会被其他噪声信号破坏。这符合在等式(9)中计算统计学置信水平时使用的假设。在至少一些实施例中,LO 440e,442e被配置为将接收到的FID信号从目标质子的拉莫尔频率偏移至少100kHz。

[0332] ADC 440f,442f分别接收LO混频器440e,442e的模拟输出信号,并将其转换为数字信号。在至少一些实施例中,ADC 440f,442f是高分辨率16位采样ADC。例如,ADC 440f,442f可以是16位sigma-delta ADC转换器,其被配置为以大于奈奎斯特速率的速率(即,用于量化)对来自LO混频器440e,442e的模拟输出信号进行过采样。在各种情况下,为了减小量化误差并增加信噪比(SNR),可以将“抖动(dithering)”噪声引入到接收到的信号中(例如,白高斯噪声)。在至少一些实施例中,可以引入“抖动”噪声以确保在FID信号中实现110dB的非谐波杂散水平。至少在某些情况下,ADC具有超宽带模拟输入。在各种实施例中,在2T以下的系统中高达 ± 200 ppm的化学位移可通过采样速度高于100kSPS的低频或音频sigma-delta转换器来供应。

[0333] 现在参考图5A,示出了传输电路500A的示例实施例的简化电路图。传输电路500A可以在图4B的同相或正交传输通路432、434中使用。特别地,传输电路500A更详细地示出了带通滤波器432b,434b的拓扑。如图所示,传输电路500A包括数模转换器(DAC)504,变压器506(例如,以N:1的匝数比变压器为特征),无源带通滤波器508以及发射线圈510a,510b。

[0334] 如前所述,变压器506可以是用于电流隔离和阻抗匹配的宽带RF变压器。变压器506的特征还可以在于低的插入损耗以最小化噪声系数。在一些情况下,变压器506的初级绕组可以包括中心抽头电阻器505,该中心抽头电阻器505用于DAC 504输出的DC偏置。特别地,中心抽头的变压器可以具有0.5dB至1.0dB的插入损耗。在至少一些实施例中,RF宽带变压器可以是具有低于0.2dB的插入损耗的传输线型宽带平衡-不平衡变压器。

[0335] 带通滤波器508可以类似于图4B的发射单元416的带通滤波器432b,434b中的任一个。如图所示,带通滤波器508可以是三阶或更高阶的差分带通三通拓扑滤波器。

[0336] 特别地,带通滤波器508可以包括两个并联分支(即,第一分支和第二分支),每个并联分支包括与电感器(L_s) 508c,508d串联布置的电容器(C_s) 508a,508b。每个电容器(C_s) 508a,508b的输入节点耦合到变压器506的输出(或次级)绕组的输出节点。电容器(C_p) 508e和电感器(L_p) 508f的并联布置在第一分支和第二分支之间延伸。具体地,电容器(C_p) 508e和电感器(L_p) 508f的一个公共(或共享)节点耦合到电感器508c(L_s)的输出节点,并且电容器(C_p) 508e和电感器(L_p) 508f的另一公共(或共享)节点耦合到电感器(L_s) 508d的输出节点。

[0337] 在电容器(C_p) 508e和电感器(L_p) 508f的并联布置的另一侧,是另一组并联分支,其每个并联包括电容器508g,508h(C_s)。每个电容器508g,508h(C_p)具有输出节点,该输出节点串联耦合到出站线圈绕组510a和返回线圈绕组510b。在各种实施例中,出站和返回线圈绕组510a,510b对应于第一同相发射线圈436a和第二正交发射线圈436b之一的出站和返回线圈绕组。每个出站绕组和返回绕组510a,510b可以位于磁体孔内并且被类似地极化(即,同相或正交)。通过将发送或接收线圈实施为一半长度的出站绕组和一半长度的返回绕组,可以有效地将线圈长度减少两倍,从而导致感应线圈的自谐振频率增加,(即电感线圈失去其功能并表现为开路所处的频率极限)。增加电感器的自谐振频率确保了自谐振频率高于工作通带频率。

[0338] 负载电阻器512串联连接在出站绕组510a和返回绕组510b之间。因为滤波器508提供了跨负载电阻器512的带通(电压)幅度频率响应,并且从三通拓扑低通滤波器合成的带通滤波器具有与负载电阻器512串联的其最终分支电感器510a,510b,所以电感器电流(即NMR线圈电流)也具有相同的幅度频率响应特性。此外,出站和返回线圈电流与每个线圈中RF激励场(B_1)的强度直接相关。

[0339] 在各种实施例中,电容器的最大额定电压必须足以应付谐振中的工作电压降。此外,滤波器集总电感 L_p 和 L_s 可以位于主孔106场的外部,以避免它们的铁氧体磁芯被静态场(B_0)饱和。

[0340] 上述带通滤波器拓扑避免了与常规发射单元相关联的许多问题。特别地,NMR应用中的常规发射单元采用窄带高Q调谐LC电路,该电路使用可调电容器。必须将电容器调谐到给定的工作频率(即拉莫尔或谐振频率),以实现发射线圈(即LC电路的负载)和传输线之间的阻抗匹配。因此,LC电路对于一个工作频率被阻抗匹配。传统LC电路中的可调电容器也不可靠,需要耗时的昂贵手动调整,并且会引入噪声和增益误差。

[0341] 相反,根据本文的教导,带通滤波器设计不包括可调电路元件,并且可以操作以对包括一个或多个拉莫尔频率的频率通带而不是仅一个拉莫尔频率进行滤波。例如,此特征可能支持异核NMR实验。例如,在一个应用中,发射通带范围可以包括紧邻的氢 ^1H 和氟 ^{19}F 的拉莫尔频率。 ^{19}F 的拉莫尔频率是 ^1H 质子的拉莫尔频率的0.94倍,这种差异目前仅由“双调

谐”谐振LC电路支持。特别地,氟的NMR研究可用于研究含氟药物和麻醉剂的代谢。此外,上述带通三通拓扑结构提供了具有平坦频率响应的更宽的通带,从而允许所有频谱分量都经历相同的增益。该特征允许便携式NMR设备104在较宽的拉莫尔频率范围内操作而无需模拟探针的重新调谐。

[0342] 允许在通带范围内(而不是以一个工作频率)的传输频率也适应了永磁体设计中的制造公差。永磁体的剩余磁化强度范围通常在标称值附近变化高达 $\pm 3\%$ 。由于拉莫尔频率是静磁场的函数(例如,参见等式(2)),因此剩余磁化强度从标称值的变化会导致拉莫尔频率发生变化。在单个频率下工作的常规LC电路需要恒定的返回频率以适应制造公差。

[0343] 现在参考图5B,示出了接收器电路500B的示例实施例的简化电路图。接收器电路500B可以在图4B的同相或正交接收通路440、442中使用。如图所示,接收电路500B包括无源带通滤波器508'以及变压器506'。特别地,带通滤波器508'可以类似于图4B的接收单元420的带通滤波器440a,442a。

[0344] 带通滤波器508'具有与图5A的带通滤波器508相同的设计。为此,带通滤波器508'包括与第一同相接收线圈438a和第二正交接收线圈438b之一的出站和返回线圈绕组相对应的出站和返回线圈绕组510a',510b'。每个出站绕组510a'和返回绕组510b'可以位于磁体孔内并且被类似地极化(即,同相或正交)。负载电阻器512'串联连接在出站绕组510a'和返回绕组510b'之间。

[0345] 在至少一些实施例中,变压器506'可以被中心抽头以用于在输出(次级绕组)处接地参考。变压器506'还可耦合到低噪声放大器(LNA)514,其可类似于图4B的LNA 440c,442c。

[0346] 在各种情况下,带通滤波器508'的通带范围可以不同于带通滤波器508的通带范围。这可以允许在发射器侧产生包括一个或多个同位素的拉莫尔频率的通带范围,而在接收器侧产生仅检测一种特定同位素的拉莫尔共振信号的通带范围。

[0347] 现在参考图5C,示出了用于图5A的带通滤波器508或图5B的带通滤波器508'的示例频率响应曲线图500C。具体地,曲线图500C示出了用于三阶切比雪夫响应带通滤波器的模拟频率响应,该三阶切比雪夫带通滤波器被设计为支持60MHz至80MHz之间的拉莫尔频率。线圈自谐振表现为在大约200MHz处的阻带为零。

[0348] 现在参考图6,示出了根据一些实施例的示例线圈组600的示意图。线圈组600的一个实例可以用来实现RF发射线圈408a,而线圈组600的第二实例可以用来实现RF接收线圈408b。

[0349] 线圈组600可以包括第一同相线圈600A和第二正交线圈600B。在各种实施例中,线圈600A和600B可以是容积线圈,例如螺线管或空气感应器,其在发射端处跨磁体孔106提供更均匀的RF激励磁场(B_1),并且在接收端处提供更好的接收灵敏度(如与目前在高场NMR应用中使用的表面线圈相比)。更具体地,与表面线圈相反,容积线圈固有地能够产生更均匀的激励场,该激励场不依赖于绝热脉冲的使用。在某些阈值上提供均匀激励场的绝热脉冲通常与表面线圈一起使用,以补偿(或减轻)这些表面线圈典型地产生的固有不均匀RF激励场。但是,如前所述,因为绝热脉冲必须在时域中被截断,所以可能无法使用表面线圈来产生具有高均匀性的高频选择性激发脉冲(例如,如水抑制技术中所要求的)。因此,容积线圈产生不依赖于绝热脉冲的固有均匀的激励场的能力使得容积线圈能够用于需要高频选择

性激发脉冲的应用中。便携式NMR设备的低场设计(例如,产生低于2T的场)也适合于容积线圈的较低的自谐振频率。

[0350] 仍然参考图6,线圈600A和600B的几何形状可以是根据等式(20)表征的螺旋形线圈几何形状:

$$C(x,y,z)=C(R \sin\theta \cot\alpha + p\theta/2\pi, R \sin\theta, R \cos\theta) \quad (20)$$

[0352] 其中,“R”是每个线圈的曲率半径,“Q”是角度参数,“ α ”是倾斜角度,“p”是螺距。

[0353] 在图6中,线圈600A,600B被示出为在x方向上纵向延伸并且相对于YZ平面倾斜。当将线圈600放置在磁体孔内时,线圈600的z轴限定了静磁场(B_0)的轴线。

[0354] 在至少一些实施例中,线圈600A,600B可以是空间正交的倾斜余弦线圈,其沿相反的方向倾斜或斜倾,并且相对于YZ平面成 $\pm 45^\circ$ 的角度以产生圆极化的RF信号。在其他情况下,可以调节空间偏移角以便生成例如椭圆极化的RF信号。

[0355] 当线圈600A用作发射线圈时(例如图4A中的408A),第一同相线圈耦合到同相传输通路432,并且被驱动以产生激励场(B_1)的同相分量,而第二正交线圈600B耦合到正交传输通路434,并且被驱动以产生激励场(B_1)的正交分量。在以同相正交驱动线圈600A,600B时,线圈600可产生圆极化场(例如,左旋或右旋,根据需要并由目标同位素的旋磁比定义),从而在该目标同位素中引起磁共振。如前所述,可以通过发射单元416的带通滤波器来控制所发射的激励场(B_1)的频率。

[0356] 当线圈600用作接收线圈时(例如图4A中的408B),线圈的空间正交布置允许线圈检测在横向XY平面中产生的圆极化的FID信号。特别地,第一同相线圈600A可以检测FID信号的同相分量,而第二正交线圈600B可以检测FID信号的正交分量(例如,参见等式(4)和(5))。接收端的两个倾斜余弦线圈的和信号和差信号可以相应地用于区分被投射到两个横向空间轴(即X和Y轴)上的磁化信号,这在某些NMR波谱法应用中可能是必需的。

[0357] 仍然参考图6,为了将线圈600A,600B支撑在稳定位置,线圈600A,600B可以覆盖中空圆柱形支撑结构602。支撑结构602可以包括腔604,该腔604在当该结构放置在磁体孔106中时可以容纳受试者手指或测试样本。在至少一些实施例中,圆柱形支撑结构602的外表面可以衬有容纳螺旋线圈的螺旋凹槽或凹口。螺旋凹槽或凹口可以帮助保持线圈的螺旋形式,以及线圈彼此之间的位置。特别地,机械支撑件602及其外表面上的凹口或凹槽对抵消洛伦兹力而保持线圈几何形状的结构完整性很重要,该洛伦兹力否则会随着时间的过去使线圈几何形状变形。在至少一些实施例中,线圈可以包括绝缘保护罩。

[0358] 线圈和相应的光谱仪部件(例如,发射单元416和接收单元420)之间的电缆连接可以平行于静磁场(B_0)的轴线(例如z轴)延伸,并且就位于便携式NMR设备104的磁体组件框架内,以为了避免对 B_0 场产生任何z方向的误差分量。

[0359] 在各种实施例中,线圈600A,600B与光谱仪接收和发射单元416、420之间的连接通过屏蔽双绞线电缆来实现。屏蔽双绞线电缆可有效防止耦合噪声并提供发射抑制,考虑到便携式NMR设备104的操作与FM无线电频段的接近程度,这是重要的考虑因素。在至少一些实施例中,屏蔽双绞线电缆可以是6A类以太网电缆,其包含四个宽模拟带宽(>500MHz)屏蔽双绞线的差分对,并因此支持同相和正交信号递送以进行发送和接收操作模式。

[0360] 现在参考图7A和7B,示出了根据一些实施例的轴对称永磁体组件700A的示例实施例,其可以由图1A的便携式NMR设备104使用。特别地,图7A示出了沿着图1A的剖面线7-7'的

便携式NMR设备104的截面图。图7B示出了图7A的分解图。

[0361] 图7A和7B中所示的轴对称永磁体组件700A是紧凑的,并且能够跨磁体孔106产生具有改善的场约束特性的强且接近均匀的静磁场(B_0)。永磁体组件700A的紧凑尺寸允许实现便携式且消费者友好的NMR设备。

[0362] 如其中所示,轴对称设计包括围绕对称轴(例如,z轴)旋转的多个磁体段。每个磁体的特征在于,磁化方向要么沿着对称轴(z)定向,要么沿着径向轴(r)定向。作为每个永磁体段产生的磁场的叠加的结果,在+z方向上产生了静磁场(B_0)。

[0363] 根据本文提供的教导,由于在每个段中在正交的r和z磁化分量之间的希尔伯特变换关系在从0到 2π 的整个范围上被实现,因此得到了更强、更均匀和更好的约束 B_0 场。相反,传统上用于NMR应用的传统Halbach圆柱体设计中,r和 ϕ 分量之间的希尔伯特关系仅沿z方向被保持有限的长度。

[0364] 更详细地,轴对称永磁体包括顶部圆盘磁体段702a和顶部锥形磁体段702b,它们在+z方向上堆叠在磁体孔106上方。顶部圆盘和顶部锥形磁体段702a,702b中的每个具有在+z方向上的磁化。在至少一些实施例中,这些段可以包括单个磁体段。钢盘716a可以插入磁体孔106的上部与顶部磁体盘702b的底表面之间,以增强静磁场(B_0),并改善静磁场均匀性。特别地,并且默认情况下,离开高磁导率区域(例如,钢)并进入低磁导率区域(例如,磁体孔106中的空气)的磁场将垂直于表面离开。因此,该特征允许改善静态场(B_0)均匀性。在各种实施例中,钢盘716a的表面可以更精确地成形以补偿静磁场(B_0)场中的不均匀性。

[0365] 类似地,底部圆盘磁体段704a和底部锥形磁体段704b沿-z方向堆叠在磁体孔106下方。底部圆盘和底部锥形磁体段704a,704b中的每个具有在+z方向上的磁化。类似于段702a和702b,在至少一些实施例中,这两个段704a,704b也可以包括单个磁体段。钢盘716b也可以定位在磁体孔106的底部部分与底部圆盘磁体段704b的上表面之间,以增强静磁场(B_0),并改善静磁场均匀性。

[0366] 中心环形磁体段706在+r方向上从磁体孔106径向向外定位,并且特征在于在-z方向上磁化。中心环形磁体段706至少部分地围绕磁体孔106,同时保持通向孔106的进出口通畅无阻(例如,以接收受试者手指或测试样本)。

[0367] 在+z方向上在中心环形段706上方堆叠、并且从顶部圆盘和锥形段702a,702b沿+r方向径向向外的是顶部环形磁体段712,其在+r方向上具有磁化。

[0368] 类似地,在-z方向上在中心环段706下方堆叠、并且从底部圆盘和锥形段704a,704b径向向外堆叠的是底部环形磁体段710,其在-r方向上具有磁化。

[0369] 在各个实施例中,顶部、中心和底部永磁环可以用多个横向磁化的圆柱形磁体来实现,它们的磁化沿+r或-r方向(例如12个磁体,间隔30度)定向。

[0370] 如上所述,由这些永磁体段中的每个永磁体段产生的净磁化强度导致了在磁体孔106内的垂直+z方向上的静磁场(B_0)。为此,每个磁体段可以由诸如钕(NdFeB)永磁体的“硬”永磁合金形成,这允许应用叠加原理。在至少一些实施例中,N40级NdFeB永磁材料被用在具有高反向矫顽场的中心环706中。特别地,高反向矫顽场是由磁体孔104中的强静磁场(B_0)产生的,其与中心环706的磁化相切并且方向相反。同样,顶部环710和底部环712可以由N40级NdFeB永磁体形成,以提供最佳的场约束。N52级NdFeB永磁材料可用于顶部和底部锥形和圆盘段702和704。在各种实施例中,当试图最小化从理想的单侧磁通结构逸出的磁

通量时,修改每个磁体的等级提供了自由度,并因此,允许最小化围绕永磁体组件的保护罩的尺寸和重量。

[0371] 下表1总结了分段式轴对称磁体组件700A中每个磁体段的磁化方向和材料类型。

[0372] 表1-轴对称磁铁阵列设计

[0373]

部件	材料	磁化
顶部锥形 (702a)	NdFeB	
顶部圆盘 (702b)	NdFeB	
顶部环形 (712)	NdFeB	
中心环形 (706)	NdFeB	
底部环形(710)	NdFeB	
底部圆盘(704b)	NdFeB	
底部锥形(704b)	NdFeB	

[0374] 根据本文提供的教导,上述分段式轴对称永磁体架构理想地提供了跨磁体孔106的1.79T的近均匀且强的静磁场(B_0)。特别地,这假设永磁体结构具有高度和直径,其每个大约为10cm(重量大约为10kg)。然而,因为磁体孔106切入中心环706中,所以永磁体组件的角度(或方位角)对称性受到损害,并且导致磁场强度降低约4%至6%,降低至例如约1.68T。然而,1.68T的磁强度代表着对传统的分段式Halbach圆柱形永磁体架构(通常在NMR中使用)的改进,并且正常下在磁体等中心线上获得1.54T的静磁场强度。如前所述,提高磁体孔中的静磁场强度是提高便携式NMR设备104中的接收到的共振信号的SNR的重要考虑因素(例如,SNR以大约与 B_0^2 成正比地提高)。

[0375] 图7A和7B的分段式磁体架构还实现了5高斯场线的限制。该5高斯场线限制了磁场的外周线,在此处静磁场 B_0 的幅度大于5高斯。对于常规商业用途的磁性设备而言,对5高斯场线的限制是重要的安全考虑。

[0376] 仍参考图7A和7B,中空框架718可以围绕永磁体组件设置,以提供外部3D周界和围绕轴对称永磁体的气隙。中空框架718可以容纳用于NMR设备104的操作的各种电气硬件。在各种实施例中,中空框架718可以被配置为接收图4A和4B中所示的电子电路(例如,光谱仪720,用于分析从位于磁体孔106中的受试者手指或测试样本产生的FID信号)。在各种实施例中,在线圈408a,408b位于磁体孔106中的情况下,线圈408a,408b与光谱仪720之间的电缆连接可以从线圈延伸,穿过磁体孔106,向下穿过框架718,并且在永磁体组件的下方到达光谱仪720;或者如果光谱仪720是外部提供的,则从永磁体组件的背面出来。

[0377] 中空框架718可以由非磁性材料形成,该非磁性材料保护电气硬件和电路免受由永磁体组件产生的泄漏磁场的影响。在至少一些实施例中,框架718可以由铝形成,其既是非磁性的又是轻质的。

[0378] 为了提供进一步的绝缘以防止静电磁场泄漏,NMR设备104还可以包括外部屏蔽层722,该外部屏蔽层722围绕中空框架718布置。屏蔽层722可以由特征在于高饱和场强以及

高磁导率的任何合适的材料形成。在至少一些实施例中,形成屏蔽层722的材料的特征可以在于大于1.5T的饱和场强度特性和大于 $100\mu_0$ 的磁导率。在至少一些情况下,外部屏蔽层722可以由马氏体或铁素体不锈钢形成,其具有高耐腐蚀性和良好的磁性能(例如高磁导率和高饱和强度)。在各种实施例中,外部屏蔽层722可以是3mm厚。在某些情况下,还可以在屏蔽层722上并入额外的外部屏蔽层,以提供额外的泄漏保护。该额外的屏蔽层722可以例如由薄的Mu金属形成。

[0379] 现在参考图7C和7D,示出了由图7A和7B中的分段式轴对称永磁体组件产生的静磁场(B_0)的模拟。特别地,图7C示出了由图7A和7B的永磁体组件产生的轮廓场曲线图。图7D示出了作为距磁体等中心点的径向距离的函数的、磁体孔106内产生的静态场的强度的曲线图700D。

[0380] 如图7C所示,由磁体段702至712中的每个磁体段产生的磁场的叠加是孔106中沿着对称轴(+z)方向的磁场。此外,永磁体的轴线对称布置与外层屏蔽件722的结合实现了最小的磁场泄漏出装置104,并且将静磁场限制在其中。

[0381] 图7D示出了作为距磁体等中心点或磁体孔106中心的径向距离(即,沿横向平面XY)的函数的、磁场强度的曲线图700D。如图所示,轴对称设计在等中心点处获得1.79特斯拉静磁场强度,而由于磁孔而导致的阿兹密特轴对称性受损,而逐渐减小到在距等中心点1.5cm处的仅约1.67特斯拉,如前所述。

[0382] 现在参考图7E,示出了显示孔106内的静磁场(B_0)的静磁模拟的曲线图700E。特别地,曲线图700E示出了相对于沿三个笛卡尔轴线距磁等中心点的距离的沿z轴的静态场。如其中所示,静磁场(B_0)沿z轴和y轴几乎是均匀的,但是沿x轴的均匀性略有受损。再次地,由于孔106造成中心环706中的磁体体积的损失而导致沿x轴的不均匀性。

[0383] 现在参考图7F,示出了根据另一示例实施例的便携式NMR设备104的永磁体组件700F。特别地,中心环段706'现在包括作为非平面的内表面,其由半球形突起限定到磁铁孔106中。以这种方式使中心磁体段706'的内表面成形可以缓和所减小的磁场静磁场强度以及由于归因于孔106的体积损失而导致的静磁场的空间不均匀性。

[0384] 在各种实施例中,中心环段706'的内表面突起可以由单独的极片(pole piece)形成,该极片由高磁导率软钢或其他磁性合金形成。

[0385] 现在参考图7G和7H,示出了使中心环段706'的内表面变形的效果,如图7F所示。

[0386] 图7G示出了永磁体组件700B的轮廓场曲线图。与图7C相比,提高了磁体孔106中的静磁场均匀性。

[0387] 图7H示出了作为距磁体等中心点或磁体孔106中心的径向距离(即,沿着横截面XY)的函数的、磁场强度的曲线图700H。特别地,与曲线700D相比,曲线700H显示出场均匀性的显著改善,尤其是在距等中心点1cm的距离内。

[0388] 如图7D和7H中的曲线图所示,当轴对称永磁体设计获得了跨磁体孔的接近均匀的静磁场时,静磁场不是完全均匀的,尤其是在距磁体等中心点较远的距离处。因此,为了校正静磁场(B_0)的空间不均匀性,便携式NMR设备104可以包括位于磁体孔106中的匀场组件(例如,参见图4A和4B的424),其产生补偿磁场以改善静磁场的均匀性。特别地,匀场组件允许静态场均匀性在0.1ppm以下,并且理想地在0.01ppm以内。

[0389] 现在参考图8A,示出了根据一些实施例的示例匀场组件800A。匀场组件800A可以

类似于图4A和4B的匀场组件424。

[0390] 如图所示,匀场组件800A由多个载流导体802a形成,这些载流导体沿x轴延伸(如相对于NMR设备104定义的),并且以圆形构造布置在孔104内或孔104附近,并且在圆周上均匀地间隔开。因此,载流导体在三维上形成“圆柱”形状。在各种情况下,载流导体802a可以定位在中空圆柱形支撑框架804a上。

[0391] 特别地,匀场组件800A采用具有均匀线密度的导体802a,其中每个载流导体802a可以接收独立受控的直流电(DC),该直流电可以由例如专用的数模(DAC)转换器提供(例如,使用多通道DAC转换器)。在各种实施例中,DAC转换器可以位于图4A和4B的匀场控制单元422中。为此,匀场控制单元422还可包括耦合到多个数模(DAC)转换器的多个电流发生器(未示出)。特别地,将具有变化电流的均匀线密度的使用与常规NMR匀场设计进行对比,后者采用复杂的布线几何形状,使用具有可变铜绕组密度的校正线圈。

[0392] 如本文中进一步详细解释的,匀场组件800A使用通过载流导体的DC电流幅度的正弦分布,其相对于载流导体围绕假设的“圆柱”(例如由载流导体的布置形成)的“壳”的角位置而变化。该特征,与载流导体的均匀圆周间隔相结合,使得匀场组件800A能够在磁体孔104中产生高阶模磁场图案(pattern),进而能够精确地补偿如本文所述的静磁场(B_0)的不均匀性。特别地,常规匀场组件实施导体线圈几何形状,该导体线圈几何形状旨在产生单个磁场模式(在当由与该模式成比例的大小的电流驱动时)。因此,在没有针对每种模式的大量且复杂的线圈布线几何形状的情况下,这些匀场组件无法为静态场的不均匀性提供准确及精确的补偿。

[0393] 进一步地,并且如在此详细解释的,可变地控制通过每个线性导体的电流的能力允许了模态电流的幅值与在未补偿的静磁场(B_0)的多项式分解中的对应项的幅度之间的唯一的一对一映射。也就是说,如果静磁场(B_0)的不均匀性表示为多项式或分解为多项式(例如参见图7E,其中不均匀性曲线图可以近似为n阶多项式),则可调节每个导体中的电流以补偿该多项式的相应项。显著地,这允许匀场组件实现对近均匀静态场的精确校正。通过扩展,这允许便携式NMR设备104实现0.01ppm(或至少低于0.1ppm)量级的高场均匀性,这是使用常规匀场组件无法实现的。特别地,常规匀场组件不允许类似的直接一对一映射,且无法允诺精确的静磁场补偿以产生在NMR应用中有用的高的静磁场均匀性。

[0394] 还应当理解,当前匀场组件800A可以与可在常规NMR应用中使用以产生均匀RF磁场(B_1)的常规“桥笼式线圈(bridge-cage coil)”组件区分开。特别是,传统的鸟笼式RF线圈具有端帽环,其将桥式线圈的每个“条(bar)”电容耦合至下一个条。结果,鸟笼在电气上是C-L高通滤波器的级联,其中两个端环上的条之间具有电容器并且条用作分布式电感。因此,这种桥笼式拓扑结构允许以正确的频率进行单次馈电,以围绕笼子的电流呈正弦分布的形式建立谐振。因此,该系统在选择射频和圆极化下提供了近乎均质的 B_1 场。但是,桥笼拓扑不能像匀场组件800A的情况那样向下延伸到DC,并且只能在所调谐的RF频率的谐波处生成更高模式场图案。因此,通过移除匀场组件800A中的端盖环,并利用由多通道DAC产生的独立的DC电流来驱动每个导体线,匀场组件800A可以在磁体孔104中产生任何静磁场模式场图案。如前所述,生成任何模式场图案的能力允许对静磁场(B_0)的场不均匀性进行高度校正。

[0395] 现在更详细地,为了使用匀场组件800A产生校正场,每个载流导体中的电流密度

(I) (在本文中也称为“匀场电流模式”) 正弦地变化。在至少一些实施例中, 该正弦变化可以根据等式21来表达。

$$[0396] \quad I = I_0 \sin \theta \quad (21)$$

[0397] 其中, I_0 是流过相应载流导体的电流的大小, 而 θ 是载流导体相对于 z 轴逆时针测量的角度。

[0398] 现在参考图8B, 示出了沿图8A的剖面线8B-8B' 的匀场组件800A的剖视图。如其中所示的场流线所示, 其中电流密度根据等式 (21) 变化, 由每个载流导体产生的磁场的叠加生成偶极场, 该偶极场的特征在于沿着 z 轴的线性补偿场。在图8B的所示示例中, 导体电流密度在 $0.42\text{MA}/\text{m}^2$ (百万安培每平方米) 至 $3.16\text{MA}/\text{m}^2$ 之间的范围内变化。沿 z 轴的线性补偿场可以相应地用于补偿沿所述 z 轴的静磁场 (B_0) 的不均匀性。

[0399] 在至少一些其他实施例中, 每个载流导体中的电流密度 (I) 也可以根据等式 (22) 而变化。

$$[0400] \quad I = I_0 \sin 2\theta \quad (22)$$

[0401] 根据等式 (22) 改变导体电流的效果是为了产生更高阶的四联模式场 (quadruple mode field), 该四重模式场也以沿着 z 轴的线性补偿场为特征。

[0402] 现在参考图8C, 示出了沿着图8A的剖面线8C-8C' 的匀场组件的另一剖视图。如其中的场流线图示所示, 其中电流根据等式 (22) 在载流导体中变化, 生成了四联场, 并且沿 z 轴的补偿场是线性的 (虽然未显示, 但该场沿 y 轴也是线性的)。在图8C的所示示例中, 导体电流密度在 $0.82\text{MA}/\text{m}^2$ (百万安培每平方米) 至 $3.08\text{MA}/\text{m}^2$ 之间的范围内变化。

[0403] 因此, 可使用匀场组件800A通过根据等式 (23) 改变每个载流导体中的电流密度 (I) 来生成 $2n$ 极场。

$$[0404] \quad I = I_0 \sin n\theta \quad (23)$$

[0405] 如上文所解释的 (并且如本文中进一步详细解释的), 允许生成高阶模式场允许了对不均匀静磁场 (B_0) 进行更精确的补偿。这是因为在高阶模式下, 高阶项可与静磁场 (B_0) 的多项式展开中的相应项相关。因此, 匀场线圈组件800A允许在每个匀场电流模式的幅值与不均匀静磁场 (B_0) (即, 其由永磁体组件产生) 的多项式分解中的对应项的幅度之间的唯一的一对一映射。

[0406] 现在将在这里更详细地描述匀场电流模式与不均匀静磁场 (B_0) 的多项式分解中的对应项的唯一的一对一映射背后的理论。

[0407] 由静磁场 (B_0) (即由永磁体组件产生) 和补偿场 (即由匀场线圈产生) 的组合产生的磁场满足等式 (24) 表示的控制磁方程。

$$[0408] \quad \nabla^2 \vec{A} = -\mu_0 \vec{j} - \mu_0 \nabla \times \vec{M} \quad (24)$$

[0409] 其中 $\vec{A}$ 是矢量磁势, $\vec{j}$ 表示通过载流导体的电流密度, 单位为安培每平方米, μ_0 是自由空间的磁导率, $\vec{M}$ 表示永磁体结构的空磁化。给定用于NMR设备104的永磁体组件中的硬永磁体的高线性度, 可以使用叠加原理来分别考虑匀场电流和永磁体的效果。

[0410] 特别地, 可以通过首先求解矢量磁势 $\vec{A}$ 、然后求解其卷曲来求解在磁体孔106中产生的磁场 (B) (即, 作为静态场和补偿场的结果)。对于建议的电流几何形状, $\vec{A}$ 是纯纵向方

向的(x轴),并且满足由等式(25)表示的拉普拉斯方程:

$$[0411] \quad \nabla^2 A_x = 0 \quad (25)$$

[0412] 假设沿着x轴延伸的导体形成半径为 r_i 的圆柱形状,并假设在圆柱的“壳”上在 $r=r_i$ 的半径下定义了表面电流,则等式(25)中的拉普拉斯方程的解可以在由 $r < r_i$ 定义的第一区域(区域I)和由 $r > r_i$ 定义的第二区域(区域II)中找到,其屈从于以下连续性和在 $r=r_i$ 处的正态导数边界条件,如由等式(26)和(27)提供。

$$[0413] \quad A_J(r_i, \theta) = A_{II}(r_i, \theta) \quad (26)$$

$$[0414] \quad \left. \frac{\partial A_{II}(r, \theta)}{\partial r} - \frac{\partial A_I(r, \theta)}{\partial r} \right|_{r=r_i} = -\mu_0 \sum_{n=1}^N K_{no} \sin n\theta + K_{ne} \cos n\theta \quad (27)$$

[0415] 其中, θ 是相对于z轴的角度, K_{no} 和 K_{ne} 是沿圆柱体的圆周以安培每米为单位的第n奇数和偶数模式表面电流(sheet current)密度,且N是匀场电流模式。

[0416] 已经认识到,由傅里叶级数基于圆谐函数(circular harmonics)给出的表面电流边界条件适合于这种理想的2D装置几何形状的纵向对称,并且可以在孔内产生任何期望的补偿磁场(B)场分布,如N(匀场模式)接近无穷大时。

[0417] 特别地,对于理想地分布在半径为 r_i 的无限薄的圆柱壳上的N阶的任意电流分布,孔中 $r < r_i$ 的磁场(B)场可以根据等式(28)表示。

$$[0418] \quad \vec{B}(r, \theta) = \frac{\mu_0}{2} \sum_{n=1}^N \left(\frac{r}{r_i} \right)^{n-1} [(K_{no} \cos n\theta - K_{ne} \sin n\theta) \hat{r} - (K_{ne} \cos n\theta + K_{no} \sin n\theta) \hat{\theta}] \quad (28)$$

[0419] 此外,可以根据等式(29)来表示 $r > r_i$ 的圆柱孔外部的磁场(B)。

$$[0420] \quad \vec{B}(r, \theta) = \frac{\mu_0}{2} \sum_{n=1}^N \left(\frac{r_i}{r} \right)^{n+1} [(K_{no} \cos n\theta - K_{ne} \sin n\theta) \hat{r} - (K_{ne} \cos n\theta + K_{no} \sin n\theta) \hat{\theta}] \quad (29)$$

[0421] 至少从等式(28)可以看出,在匀场电流模式的第n奇数谐波与圆柱孔内沿z轴($\theta = 0, \hat{r} = \hat{z}$)的切向补偿磁场(B)幅度的 $z^{(n-1)}$ 依赖性之间存在着直接对应关系。

[0422] 因此,该 B_0 场模态分析表明了每个匀场电流模式的所需幅值与在切向磁场(B_0)的多项式分解中的对应项的幅度之间的唯一的一对一映射。

[0423] 但是,这些匀场电流仅是理想的表面电流的近似值,该理想的表面电流不会另外地考虑匀场角处的空间采样以及每个匀场导体横截面上的有限电流密度。具有M个导体的匀场结构将多项式校正阶数限制为 $N=M/2-1$ 。对该理论的一个很好的检验是,将第1个导体中的电流与理想的表面电流相关联,并使用该结果来预测静态场(B_0)强度。将圆柱体的圆周分成M个区域,其在每个匀场导体周围以均匀的角度间隔开,第1个导体中的电流模式n是由等式(30)给出的区域1中的表面电流的线积分。

$$[0424] \quad I_{ln} = \int_{\theta_l - \pi/M}^{\theta_l + \pi/M} (K_n \sin n\theta) r_i d\theta = \frac{2r_i K_n}{n} \sin n\theta_l \sin \frac{n\pi}{M} \quad (30)$$

[0425] 在上面的表达式中,仅保留奇数模式电流(下标o垂下),这是因为沿x轴的静磁场(B_0)来自奇数模式表面电流分布。对于具有足够导体的匀场结构中的低阶模, $\sin n\pi/M \cong n\pi/M$,使得等式(30)简化为等式(31)。

$$[0426] \quad I_{kn} \cong \frac{2\pi r_i}{M} K_n \sin n\theta_k \quad (31)$$

[0427] 如前所述,孔中的 B_0 偶极子场与模式 $n=1$ 相关联,因此等式(29)解析为等式(32)。

$$[0428] \quad B_0(0,0) = \frac{\mu_0 K_{n=1}}{2} = \frac{\mu_0}{2r_i} \left(\frac{M}{2\pi} \right) \frac{I_{k1}}{\sin \theta_k} \quad (32)$$

[0429] 该模型预测模式1 ($\theta_k = \pi/2$) 下的1A峰值电流在磁体等中心点处产生0.16mT B_0 磁场,其孔半径为1.5cm和24个匀场导体。虽然,通常的做法是将磁体等中心处的 B_0 场作为“真实”值,并且仅匀场 $n > 2$ 个高阶模式,但是 $n = 1$ 模态分析演示了匀场系统的相对强度并提供了很好的理论的检验,因为它与经验结果吻合得很好。

[0430] 实际上,每个匀场电流模式都会产生补偿场,该场最好由具有主导项的N阶多项式来描述,尽管它具有几个不可忽略的附加项。令 S_{ij} 表示对在所有其他匀场电流均关闭的情况下由第j电流模式产生的场的多项式拟合的 x^i 项的系数。可以通过实验确定每种匀场电流模式的这些场响应多项式。如果将未补偿的静态场(B_0) 写为由等式(33)表示的N阶多项式,则可以通过求解等式(34)来找到对系统进行匀场所需的电流。

$$[0431] \quad B_0(z) = B_0 + \Delta B_{01}z + \Delta B_{02}z^2 \dots \Delta B_{0N}z^N \quad (33)$$

$$[0432] \quad \begin{pmatrix} -\Delta B_{01} \\ \vdots \\ -\Delta B_{0N} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} S_{11} & \dots & S_{1N} \\ \vdots & S_{ij} & \vdots \\ S_{N1} & \dots & S_{NN} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_1 \\ \vdots \\ I_N \end{pmatrix} \quad (34)$$

[0433] 其中当前列矢量的元素是 $I_{j=k-1}$ 模态电流。

[0434] 可以观察到,描述此线性系统的矩阵是强烈对角的,因此条件良好且可逆。常规的匀场线圈几何构造(不直接对应于系统模态特性)可能会导致条件不佳的矩阵公式化,从而需要计算伪逆。在这种情况下,场均匀化性能可能会受到损害。

[0435] 在各种情况下,当将匀场组件与由纵向对称性定义的传统Halbach磁体阵列设计一起使用时,使用方程式(33)和(34)解析匀场电流的方法可以被适用。

[0436] 现在参考图8D,示出了根据另一示例实施例的匀场组件800D。特别地,匀场组件800D可以代表图8A的匀场组件800A的实施方式,其更适合于图7A或7F所示的轴对称永磁体设计。匀场组件800D所基于的理论原理类似于以上关于匀场组件800A所解释的理论原理。

[0437] 如图所示,匀场组件800D包括两组平行的横向间隔的同心环801A,801B,其可以位于腔106的顶表面和底表面上,使得同心环的中心与静磁场(B_0)的轴线106(例如,图7A和7F中的z轴)共线。每组包括多个同心环,这些同心环围绕静磁场的轴线旋转。特别地,顶表面和底表面上的同心环801A,801B分别形成了多个隔开且相对的同心环配对802a,804a,806a,808a和810a以及802b,804b,806b,808b和810b。在各种情况下,至少一个载流导体配对可以被配置为使得导体配对中的每个线圈的线圈半径基本上等于导体配对的相应线圈之间的间隔。因此,如果两个线圈的电流驱动方向相反(例如,顺时针方向与逆时针方向),则这可以满足逆亥姆霍兹条件,这允许线圈配对在两个线圈之间产生线性场梯度。

[0438] 在各个实施例中,每个中心环承载独立的电流并在对称轴线(例如,z轴)上产生场分布。虽然以类似于上文关于匀场组件800A所讨论的方式以闭合形式解析地知道了磁场分布,但是由每个线圈使用球谐函数(spherical harmonics)而产生的磁场的多项式展开对于评估同心线圈800D的适用性以为了均匀补偿静态场(B_0)可能更好。

[0439] 特别地,在组件800D中由圆形匀场线圈(其半径(a)相对于磁体等中心点以极角(α)定位)产生的磁场分量可以使用等式(35)和(36)以球谐函数的形式表示。等式(35)表示

场的径向 (r) 方向分量, 而等式 (36) 表示极角 (θ) 方向分量。等式 (35) 和 (36) 适用于匀场线圈半径内的区域 (例如, $r < a$) 中。

$$[0440] \quad B_r(r, \theta) = \frac{\mu I}{2a} \sin \alpha \sum_{n=1}^{\infty} \left(\frac{r}{a}\right)^{n-1} P_n^1(\cos \alpha) P_n(\cos \theta) \quad (35)$$

$$[0441] \quad B_\theta(r, \theta) = -\frac{\mu I}{2a} \sin \alpha \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} \left(\frac{r}{a}\right)^{n-1} P_n^1(\cos \alpha) P_n^1(\cos \theta) \quad (36)$$

[0442] 其中, I 是施加到匀场线圈上的电流 (A), P_n 是勒让德 (Legendre) 多项式, P_n^1 是关联的第一类勒让德多项式 (W.R. Symthe [3])。

[0443] 在图 8D 的示例性实施例中, 组 801A 和 801B 中的每个线圈相对于磁体等中心点以由 $\alpha = \tan^{-1} a/h$ 定义的极角 (α) 定位。其中, $\pm h$ 是平面 $z=0$ 之上或之下的线圈高度。对于永磁体结构 (例如, 图 7F 的磁体 700F) 的理想轴对称设计, 不存在方位角磁场分量, 或者不依赖于 ϕ 方位角。此外, 在对称轴上, 其中 $\cos \theta = 1$, 该场是纯粹径向指向的 ($r=z$), 这是针对所有 n 值的 $P_n^1(1) = 0$ 和 $P_n(1) = 1$ 得出的。

[0444] 线圈组 801A 和 801B 中的每个闭合圆形线圈在等式 (35) 和 (36) 中生成偶数和奇数勒让德多项式项, 而不是单个主导模式。此外, 不同半径的线圈生成线性独立的勒让德多项式系数矢量。特别地, 这是由于勒让德多项式系数取决于线圈半径 (a) 的幂的事实。特别地, 通过使用在球谐函数上的无限级数展开而唯一地表示由匀场线圈产生的磁场、并演示每个线圈都产生偶数和奇数多项式项 (而不是仅单个主导模式), 可以理解的是匀场组件可被用于形成完整的基础来在由方位角对称性限定的轴对称永磁体组件的孔 106 中产生任何期望的补偿场 (例如, 任何期望的场图案)。

[0445] 还将理解的是, 在径向 (r) 和极性 (θ) 方向上的磁场方程的可分离性意味着: 沿着与磁场共线的轴线 (例如, 7F 中的磁体中的 z 轴) 对场的校正以使其均匀将确保磁体孔内各处的磁场将均匀。特别地, 该事实是由于永磁体的轴线对称设计而导致的, 并且大大简化了匀场过程。

[0446] 现在参考图 11, 示出了用于方法 1100 的示例处理流程, 该方法用于计算匀场组件 800D 中的每个匀场线圈的电流, 以校正轴对称磁性设计 (例如, 图 7F 中的磁体设计 700F) 中的静磁场 (B_0) 的不均匀性。

[0447] 在动作 1102, 在将所有匀场电流设置为零时映射静磁场 (B_0)。然后由梯度成像技术生成沿 z 轴的未补偿静磁场 (B_0) 的场映射图 (例如, 图 7F)。在各种情况下, 梯度成像技术使用沿静态场轴线 (例如, z 轴) 施加的线性一维梯度。可以例如使用位于磁体孔内部的图 8D 的相同匀场装置 800D, 或另使用与磁体孔中的静磁场轴线 (例如, 沿 x 轴) 正交定向的图 8A 的线圈组件 800A, 来生成线性梯度。梯度成像技术使用位于孔中的均匀质子密度的测试样本 (例如水样本) 生成。在各种情况下, 也可以使用离散傅立叶变换 (DFT) 配对而将 k 空间维转换为沿梯度轴线采样的场。在一些实施例中, 场轮廓可以被表示为 P 阶多项式, 如等式 (37) 所示。

$$[0448] \quad B_0(z) = B_0 + \Delta B_{01} z + \Delta B_{02} z^2 \dots \Delta B_{0N} z^P \quad (37)$$

[0449] 在其他实施例中,可以根据列矢量来表示沿z轴的静态场轮廓(B_0)。列矢量可以是 $M \times 1$ 矢量,代表沿z轴的未补偿静态场($B_0(z)$),其中M是沿z轴采样的等间隔点的数量。然后可以根据等式(38)确定静态场不均匀性误差($\Delta B_0(z)$)。

$$[0450] \quad \Delta B_0(z) = B_0(z) - B_0(0) \quad (38)$$

[0451] 其中 $B_0(0)$ 是沿z轴的均匀的经补偿的静态场的矢量。

[0452] 在动作1104,将单位电流分别施加到线圈组件800D中的每个线圈,并且分别映射每个线圈的所得磁场。在方法1100的后续迭代中,如本文中进一步详细说明了,可以将增量电流施加到每个匀场线圈,其是对方法1100的先前迭代中在动作1108处确定的匀场电流值之外的附加。类似于匀场组件800A,施加到同心环的电流可以由图4A和4B的电流匀场控制单元422施加。为此,匀场控制单元422可以包括多个电流发生器(未示出)和多个数模(DAC)转换器,其中每个DAC耦合到电流发生器之一和同心环之一以向其提供唯一电流。

[0453] 在动作1106,从在动作1104为每个线圈确定的每个磁场中减去在动作1102确定的静磁场(B_0)轮廓。在方法1100的第一次迭代中,这允许确定通过向每个线圈施加单位电流而生成的静磁场。特别地,对于第j个线圈,可以根据 $M \times 1$ 维列矢量(S_j)来表示沿z轴(例如,静态场轴线)的磁场轮廓。在方法1100的后续迭代中,动作1106允许确定通过施加增量电流而生成的静态场,其是对方法1100的先前迭代中确定的匀场电流值之外的附加。

[0454] 在动作1108,确定每个线圈在磁体孔中产生均匀静磁场所需的匀场电流。

[0455] 特别地,可以将由在动作1106中确定的线圈场的组合产生的静孔磁场假定为由每个匀场线圈产生的磁场的线性叠加。因此,可以根据由等式(39)表示的随后线性系统来确定对静磁场(B_0)中的空间不均匀性进行匀场所需的电流。

$$[0456] \quad \begin{pmatrix} -\Delta B_{01} \\ \vdots \\ -\Delta B_{0M} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} S_{11} & \dots & S_{1N} \\ \vdots & S_{ij} & \vdots \\ S_{M1} & \dots & S_{MN} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_1 \\ \vdots \\ I_N \end{pmatrix} \quad (39)$$

[0457] 匀场矩阵S为矩形,这是因为沿z轴采样的点的数量(M)大于匀场线圈的数量(N)。

[0458] 可以通过求解等式(39)中表示的线性系统来确定在磁体孔中产生均匀静磁场所需的匀场电流。如等式(40)所示,可以通过将匀场矩阵与其转置的乘积求逆来实行。

$$[0459] \quad I = (S^T S)^{-1} S^T (-\Delta B_0) \quad (40)$$

[0460] 然后,在1110处,可以将针对等式(40)中的每个匀场线圈确定的电流施加到匀场组件800D,以校正磁孔内部的静磁场(B_0)中的不均匀性。例如,如先前所解释的,这可以使用匀场控制单元422来实行,该匀场控制单元422包括多个电流发生器(未示出)和多个数模(DAC)转换器,其中每个DAC耦合到电流发生器之一和同心环之一以向其提供唯一电流。

[0461] 在各种情况下,方法1110可能需要多次迭代来解析导致均匀静态场(B_0)的匀场电流。这些迭代是由永磁体B(H)特性中的非线性导致的,这违背了等式(39)中线性叠加的假设。特别地,中间环形磁体(例如,图7A中的706或图7F中的706')通常在其非线性B(H)区域中以高反向矫顽场工作。因此,在1112,可以确定在1110施加的匀场电流是否足以为静态场提供阈值均匀性(例如,小于0.1ppm)。例如,可以通过与动作1102中所述类似的方式映射由匀场组件生成的静态场来进行此确定。然而,与动作1102相反,不是通过将匀场电流设置为零来配置静态场,而是通过施加在动作1108处确定的匀场电流来配置静态场。

[0462] 如果在动作1112处并未确定匀场电流是充足的,则方法1100可以返回到动作

1104,然后重复。如前所述,在方法1100的后续迭代中,将增量电流(例如,其相对于在先前迭代中的动作1108处确定的电流递增)施加到每个线圈。

[0463] 在其他情况下,如果在动作1112中确定匀场电流足够,则方法1100可以另在动作1114中确定被完成。

[0464] 由于永磁体组件700A和/或700F与传统的Halbach磁体阵列相比生成空间上更均匀的静磁场(B_0),所以匀场组件800D通常需要较少的电流(I)以便提供足够的磁场校正来实现场均匀性小于0.1ppm。至少在某些情况下,所需电流可以由小型便携式电源(例如锂离子电池)提供,该便携式电源可以轻松地放置在便携式NMR设备104的框架718内。这与当前的紧凑型永磁体设计相成对照,后者需要以数百或数千安培匝数来测量的大磁通势以校正静磁场的不均匀性。提供这些电流水平所需的电源与小型便携式NMR设备不兼容。

[0465] 现在参考图8E,示出了模拟结果的示例曲线图800E,其将沿着轴对称磁体的孔中的场轴线(例如,图7F的磁体700F的孔中的z轴)的未补偿静磁场(B_0)的轮廓在将匀场电流施加到匀场组件800D之前、与方法1100的第一次迭代之后进行比较。图8E的模拟结果假定线圈组件800D的第一和第二线圈组801A和801B中的每一个包括八个线圈。如图所示,方法1100的单次迭代能够生成沿场轴线在磁体孔中的实质上更大的静磁场(B_0)均匀性。

[0466] 现在参考图8F,示出了示例曲线图800F,其示出了图8E的第一次匀场结果的放大比例视图,并由高阶(32阶)多项式拟合覆盖。第一次匀场结果的RMS误差为15ppm。应当理解,通过方法1100的进一步迭代,可以减小RMS误差。

[0467] 现在参考图8G,示出了使用图8F的高阶多项式拟合的残余误差的曲线图800G。如图所示,高阶多项式拟合将场的RMS误差减小到0.56ppm。如前所述,RMS误差可以通过方法1100的进一步迭代来减少。

[0468] 现在参考图8H-8J,示出了匀场线圈构造的不同变型。特别地,图8H和8J中所示的线圈构造可用于校正由于永磁体的磁化强度和/或磁化方向的空间变化引起的方位角变化。校正方位角变化可以允许方法1100在使“r”(径向)和“theta”方向上的场均匀化方面更加有效。

[0469] 图8I示出了线圈构造800I,其与图8D的线圈组件800D的构造相似。特别地,该构造包括嵌套的同心线圈,其被设计为校正“theta”和“r”(径向)维度中的场。

[0470] 图8H示出了替代示例构造800H,其中以15度的偏移提供二十四个匀场线圈,并且由此,线圈直径802H等于由组合式线圈组形成的圆盘构造的直径804H的三分之一。电流馈送和返回与线圈平面成直角。在各种情况下,构造800H可用于校正磁场的方位角变化。在其他情况下,匀场线圈可以以小于15度的角度偏移,以提供更高的分辨率以进行场校正。在其他情况下,较高的角度偏移量也可用于简化制造。在某些情况下,偏移角可以在10度至45度的范围内。此外,在每个线圈组801A和801B中可以包括多于或少于二十四个线圈,并且线圈可以具有小于或等于圆盘直径804H的线圈直径802H。

[0471] 图8J示出了另一示例构造800J,其中二十四个匀场线圈以15度偏移定位并且线圈直径802J等于圆盘半径804J。在各种情况下,构造800J还可以用于校正场的方位角变化。

[0472] 特别地,在构造800H和800J的每一个中,对方位角方向上的场的校正是每个线圈的中心定位于唯一的角坐标(φ)处的结果。因此,当每个线圈中的电流不同时,z方向的静

磁场(B_0)将依赖于方位角坐标(φ)。还应当理解,尽管线圈构造800H和800J被设计为产生随方位角变化的场校正,但是这些构造也在径向和极坐标中产生场依赖性。相反,线圈构造800I产生不具有方位角依赖性的场(给定其对称性的情况下)。因此,在使用线圈构造800H和800J进行匀场的情况下,首先使用线圈来补偿方位角方向上的不均匀性,然后使用线圈构造800I沿静磁场轴线(例如z轴)的一维梯度匀场可以完成该过程。

[0473] 现在参考图9,示出了用于便携式NMR设备的功率和控制系统900的示例框图。

[0474] 如图所示,功率和控制系统900包括梯度匀场模块(GSM)902和光谱仪板904。梯度匀场模块902可以用于为梯度匀场线圈(例如,图4B的匀场线圈424或图8A的匀场线圈800a或图8D的匀场线圈800D)供电。光谱仪板904可以用于为光谱仪(例如,图4B的光谱仪发射单元416和光谱仪接收单元420)供电。在各种情况下,GSM 902和光谱仪板904中的每一个可以包括电路板,例如印刷电路板(PCB)。

[0475] GSM 902可以从电源模块906接收功率。电源模块906可以类似于图4A的电源模块412。例如,如前所述,电源模块906可以是紧凑型电池,其被配置为被容纳在便携式NMR设备104内(例如,锂离子(Li-Ion)电池),或者可以是AC-DC电源适配器以从外部交流电源供电。在各种情况下,可以通过USB-C接口将功率从电源模块906递送到GSM 902。例如,电源模块906可以包括USB端口903a,其可以经由USB电缆903与GSM 902的USB端口903b通信。在至少一些情况下,USB电缆903可以是USB-C电缆,使得功率经由USB-C接口从电源906递送到GSM 902。因此,GSM 902可以包括顺应USB-C Power Delivery协议的端口910。特别是,USB-C端口可以允许系统与顺应USB-C的AC电源适配器或电池组协商电力合同,以仅为了获取所需的电源。通常,当USB Type-C电缆的两端都同意将要从电源906传送到受电设备(例如GSM 902)的功率电平时,就会发生电力合同。在各种情况下,这可以通过避免功率耗散来节省功率,其否则可能是适应最坏情况下的磁体不均匀性的设计和相关的匀场电流所必需的。

[0476] 在至少一些情况下,GSM 902还可包括用于向匀场线圈供电的DC-DC转换器912。由于匀场强度与电流成正比,而不是与功率成正比,因此使用DC-DC转换器912可以允许将100W(20V,5A)的USB-C最大功率递送转换为具有较高电流容量的较低电压(例如5V,20A)。在各种情况下,由于DC-DC转换器912可产生可能使匀场劣化的开关噪声,所以GSM 902还可以包括陷波滤波器914以降低噪声。DC-DC转换器912的输出端耦合到陷波滤波器914的输入端。陷波滤波器914的输出端然后可以用于给线圈驱动器916供电,该线圈驱动器916可以包括非易失性存储器随机存取(NVRAM)存储器以及耦合至匀场组件的匀场线圈的DAC。NVRAM可以在NMR系统关闭后为每个匀场线圈存储匀场电流值(例如,使用方法1100确定)。因此,这避免了每次系统开机时都需要重新确定适当的匀场值。在各种情况下,DAC的数量可以等于匀场线圈的数量。或者,可以使用具有D个通道的多通道DAC,其中D是匀场线圈的数量。

[0477] 在至少一些实施例,中,GSM 902和光谱仪板904之间的连接可以通过USB接口920(例如,USB-C接口)发生,该USB接口920从GSM 902向光谱仪904提供电力,并且还从光谱仪板904向GSM 902发送控制数据。在某些情况下,可以使用嵌入在USB-C接口中的USB 2.0串行总线来发送控制和数据信息。GSM902还可以包括USB2到串行外围接口(SPI)桥918,用于将从光谱仪板904接收的控制信号经由USB接口920中继到线圈驱动器916。在各种情况下,GSM 902和光谱仪板904之间的分隔便于系统集成和封装,并针对大功率DC和敏感的RF功能满足不同的设计规则和法规要求。

[0478] 在至少一些情况下,光谱仪板904还可包括USB端口922(例如,USB-C端口),其可用于将光谱仪板904连接至外部计算机以接收控制数据或发送收集到的数据。

[0479] 尽管出于说明性的目的,本文描述的申请人的教导与各种实施例结合,但是并不意图将申请人的教导限于这样的实施例,因为本文所描述的实施例旨在作为示例。相反,在不背离本文描述的实施例的情况下,本文描述和示出的申请人的教导涵盖了各种替代,修改和等同形式,其总体范围由所附权利要求书限定。

[0480] 参考文献

[0481] [1]J.C.Boyd and D.E.Bruns,“Quality Specifications for Glucose Meters: Assessment by Simulation Modeling of Errors in,”Clinical Chemistry,vol.47, no.2,pp.209-214,2001.

[0482] [2]R.A.d.Graaf,in vivo NMR Spectroscopy,John Wiley&Sons Ltd.,2007.

[0483] [3]W.R.Symthe,“Static and Dynamic Electricity”,2nd edition,p.275, McGraw Hill.

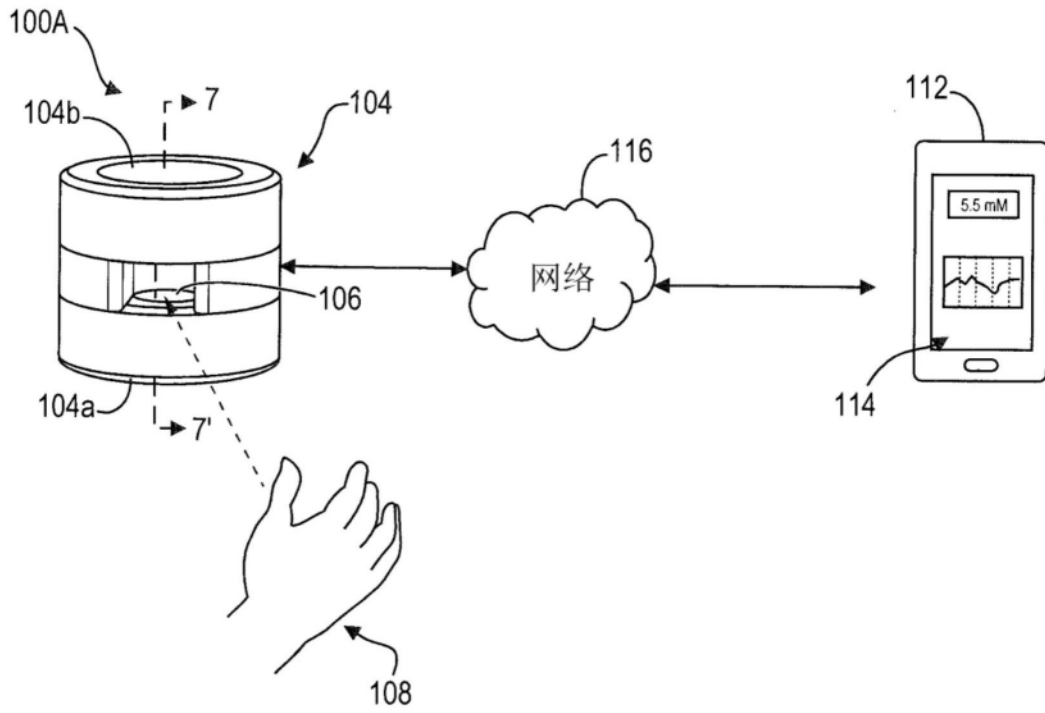


图1A

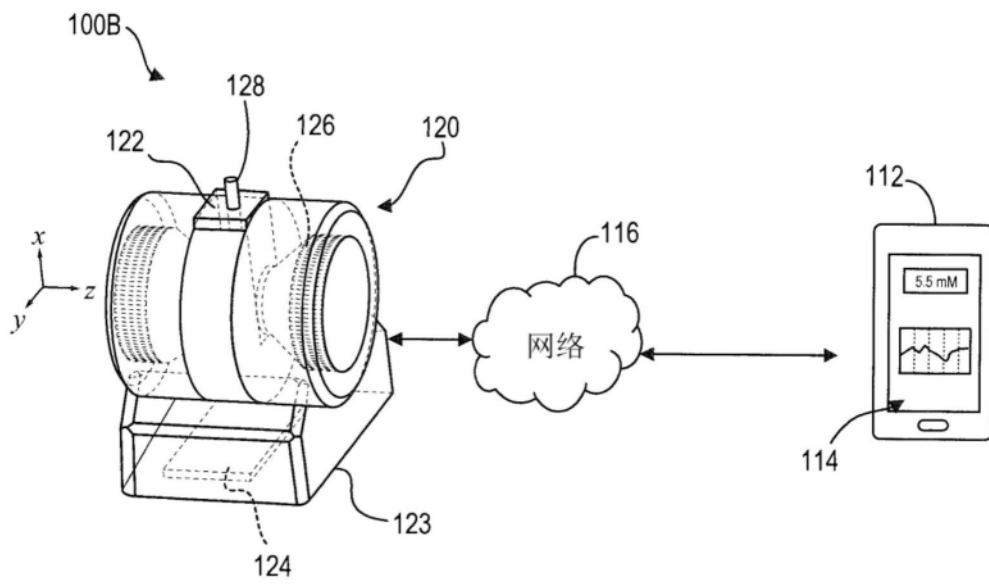


图1B

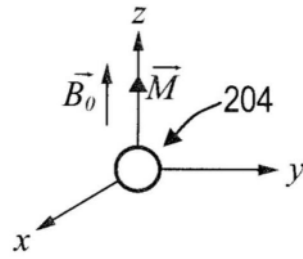


图2A

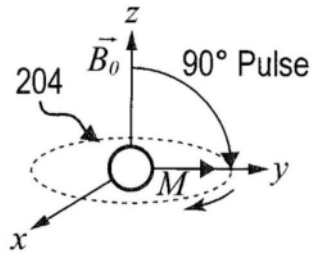


图2B

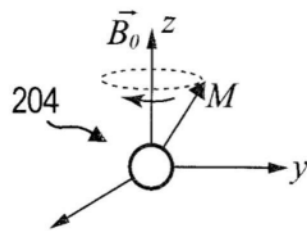


图2C

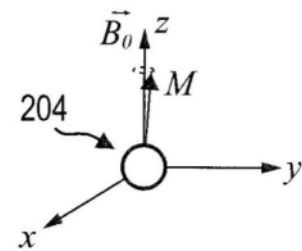


图2D

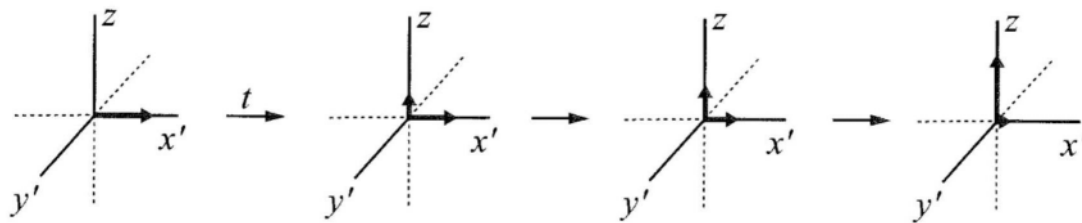


图2E

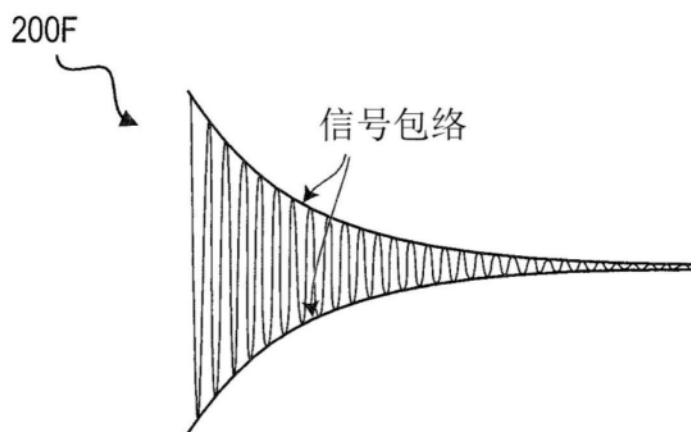


图2F

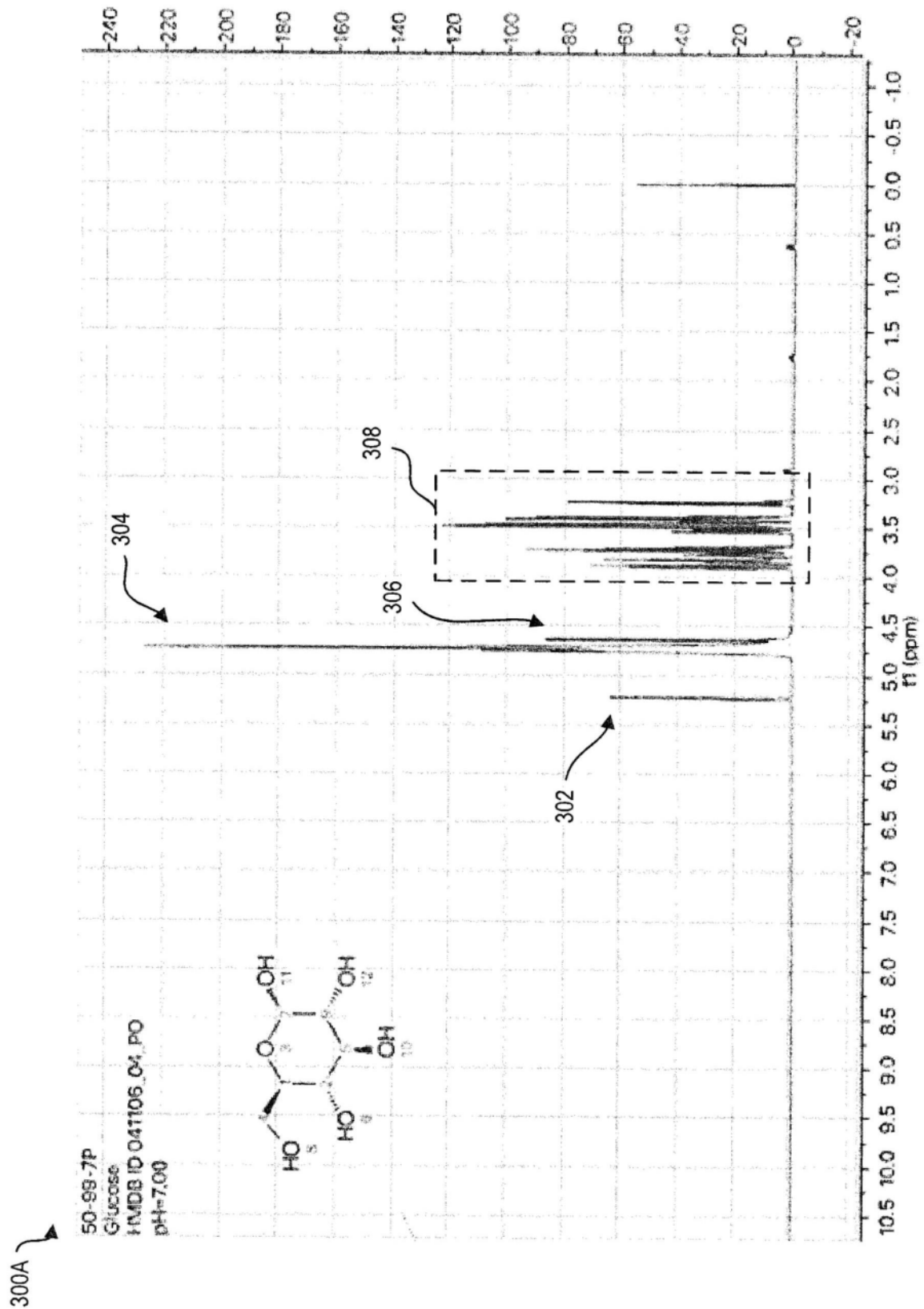


图3A

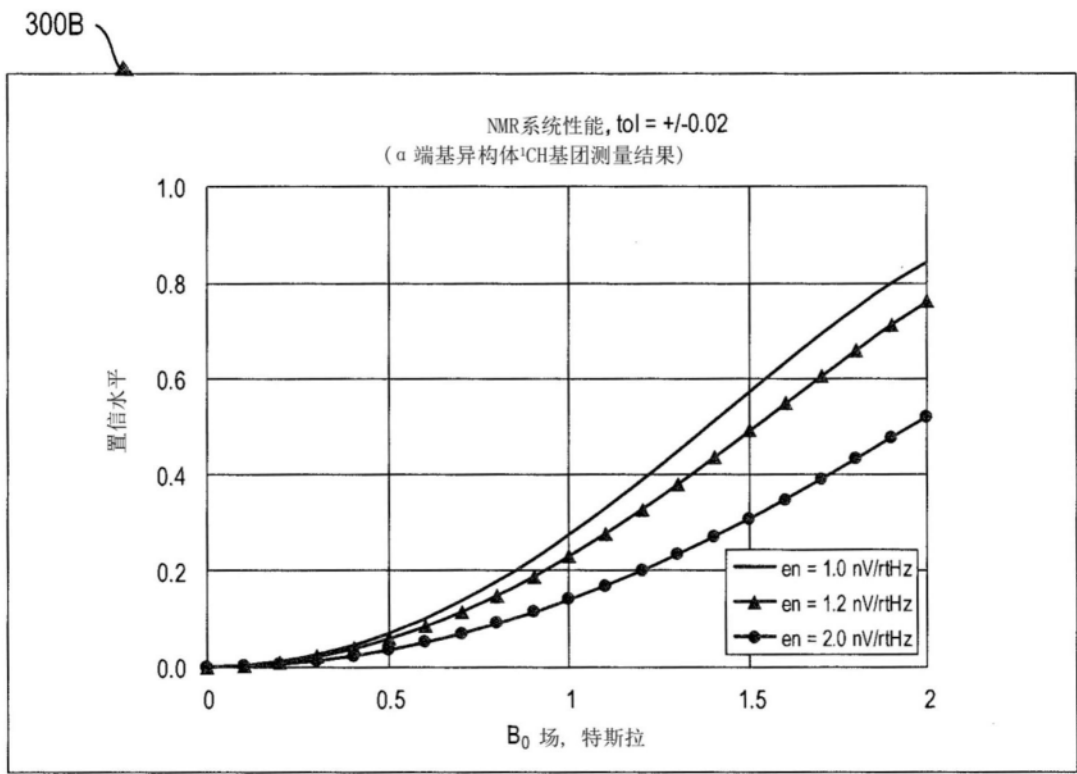


图3B

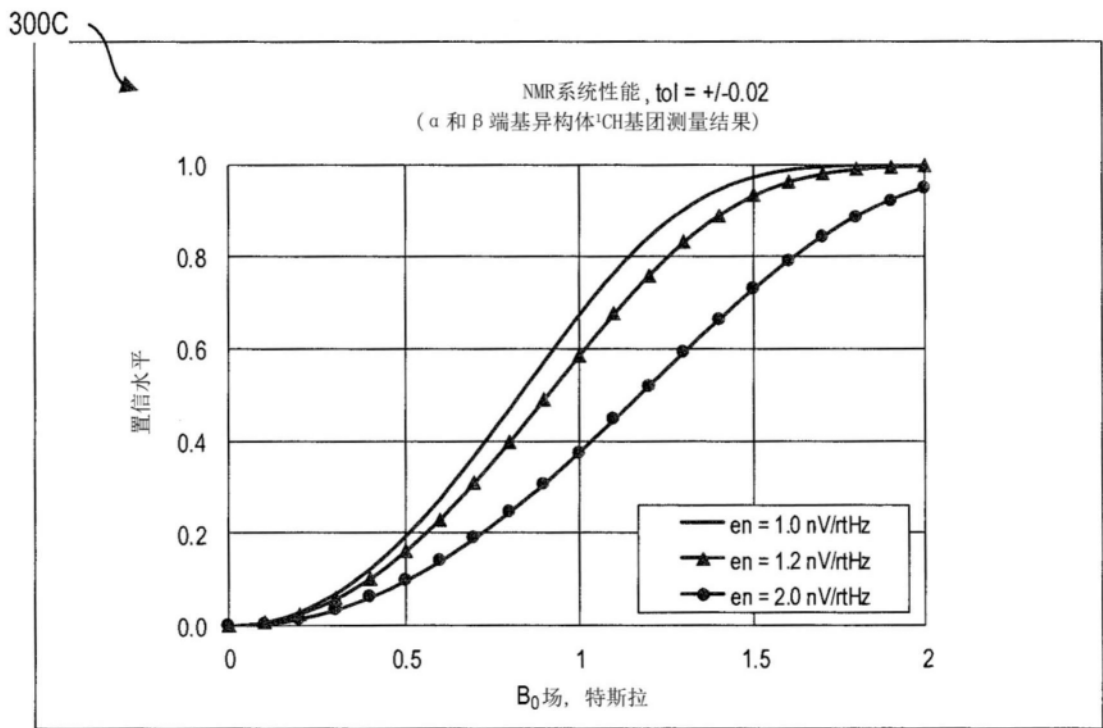


图3C

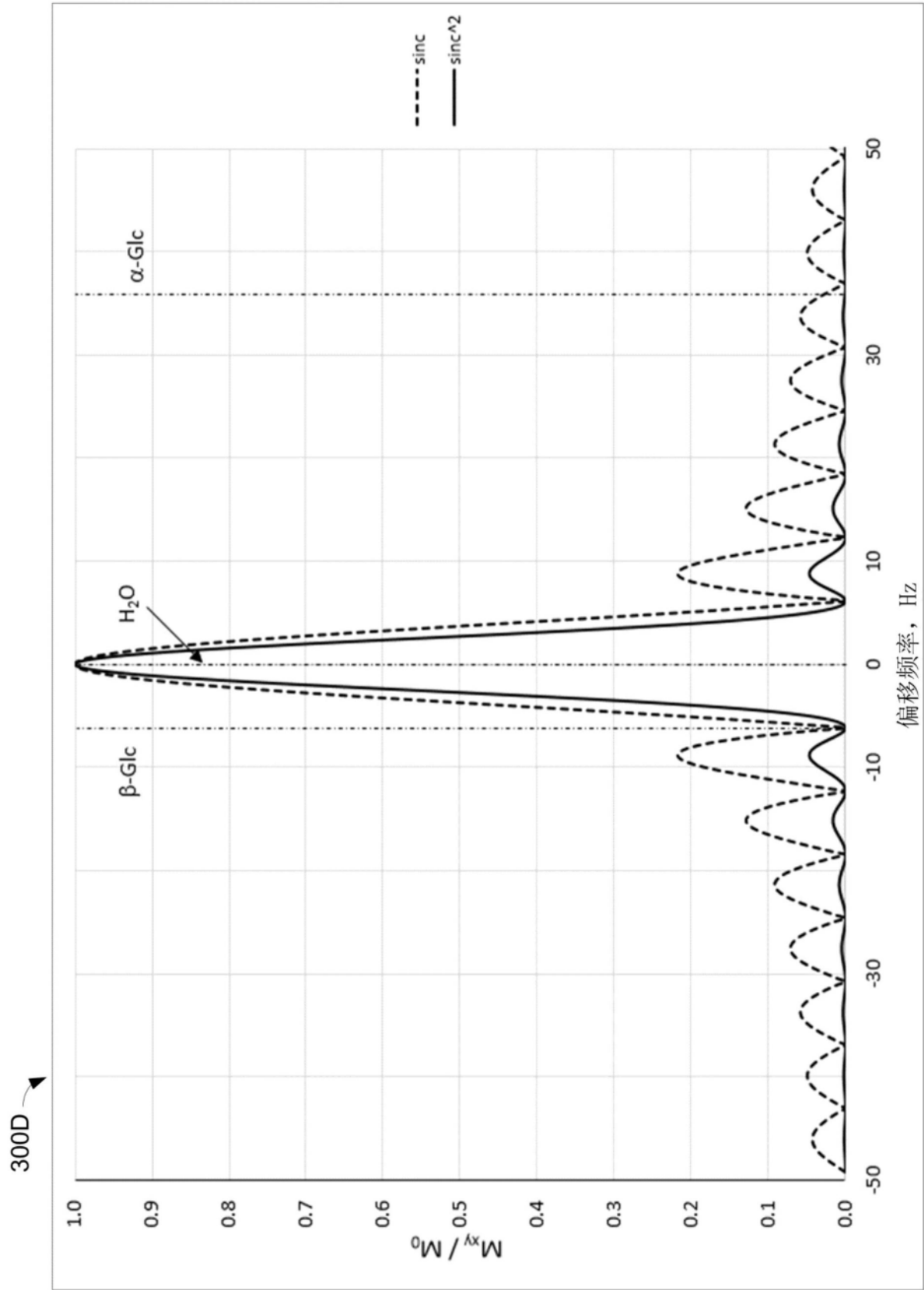


图3D

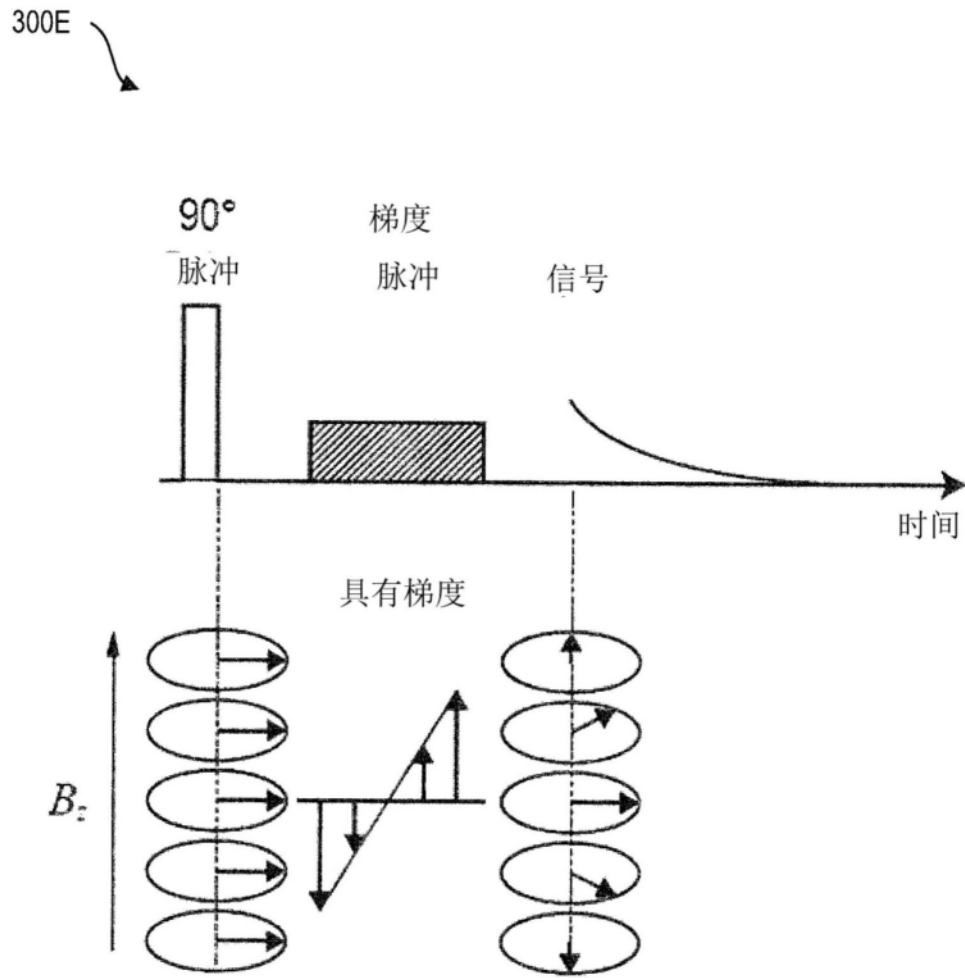


图3E

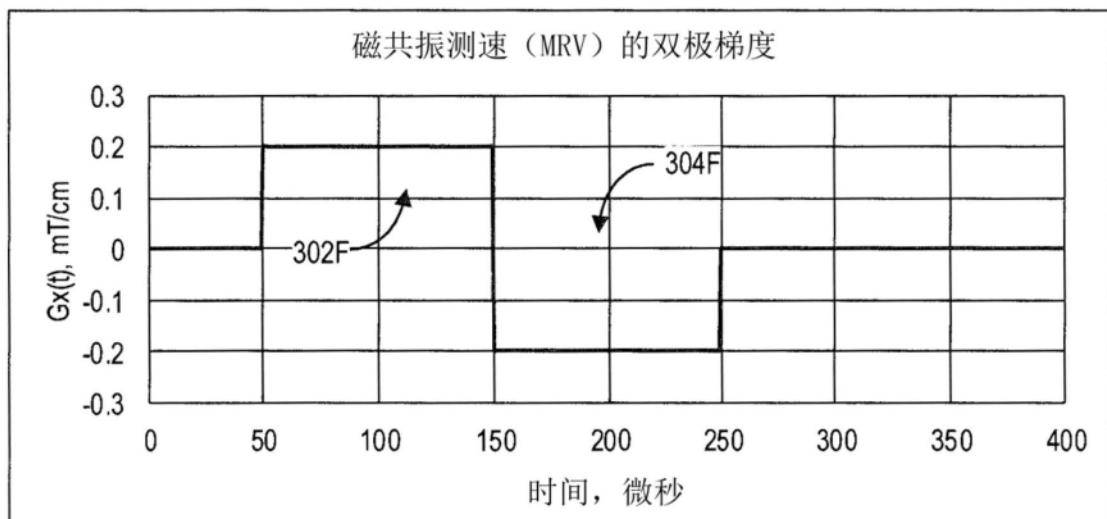


图3F

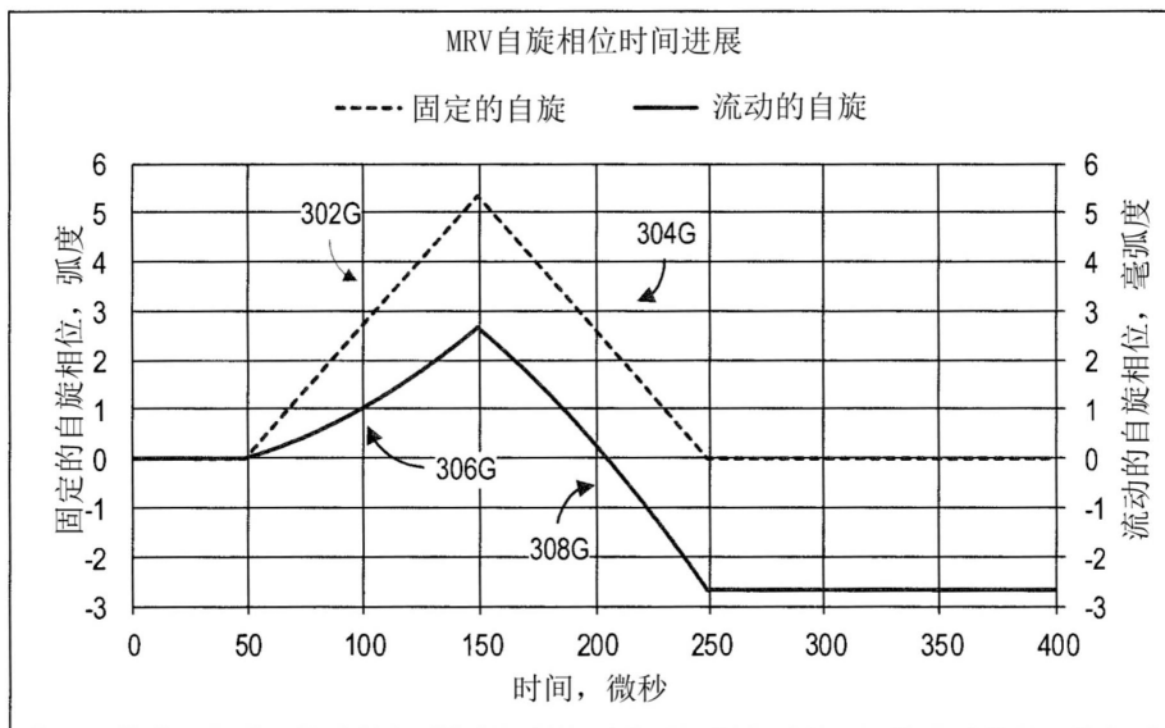


图3G

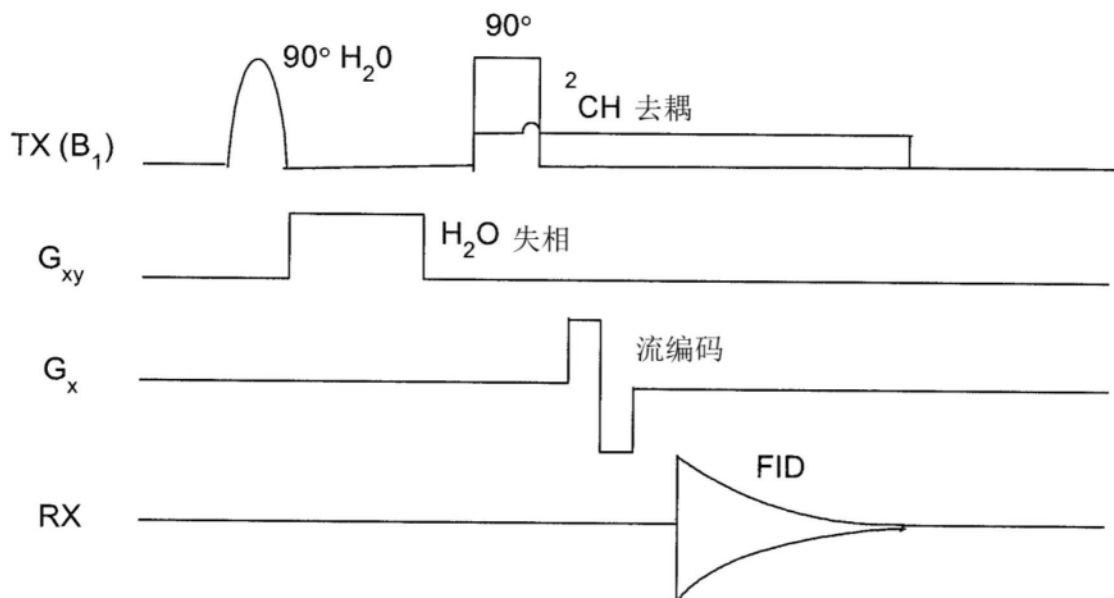


图3H

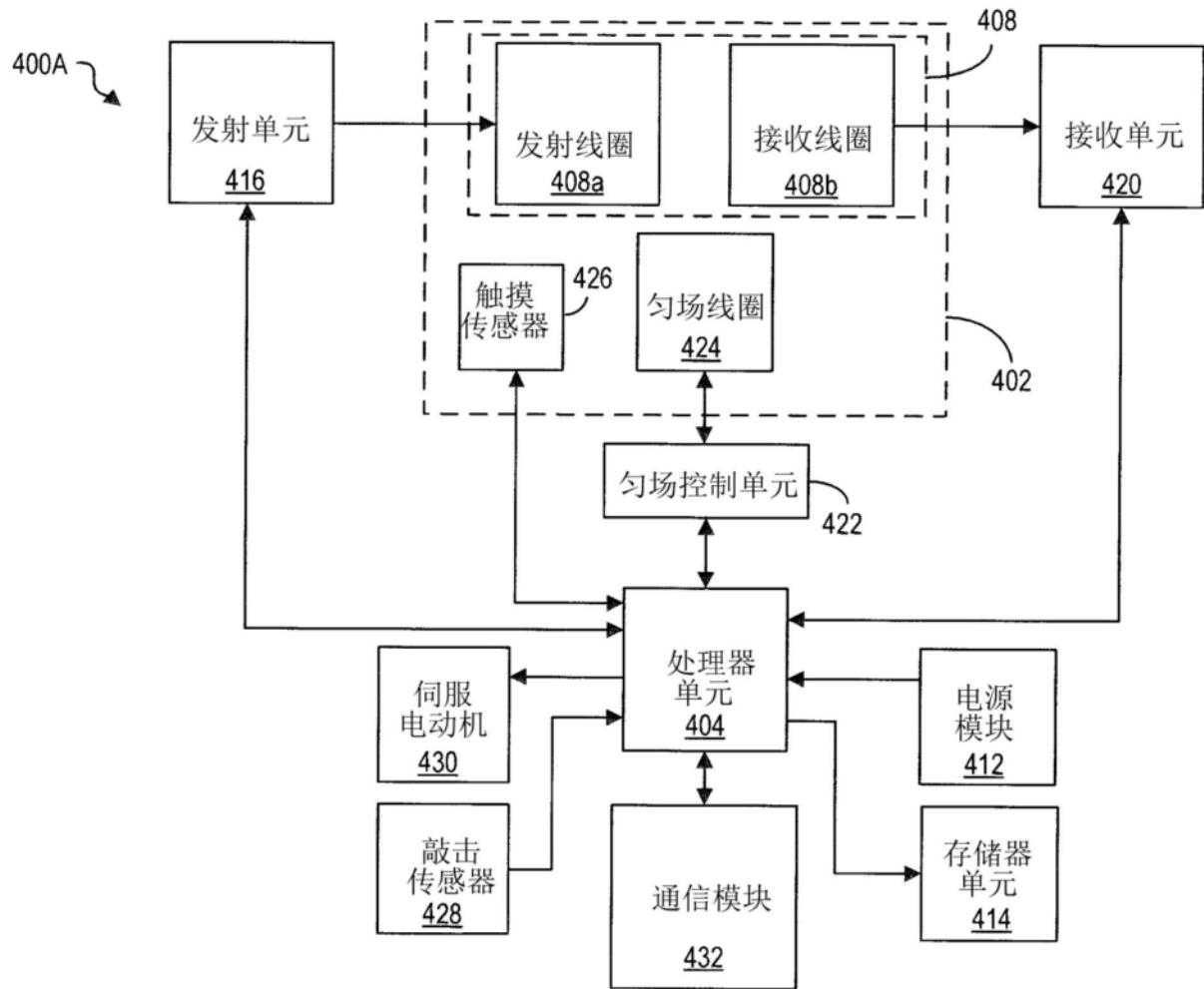


图4A

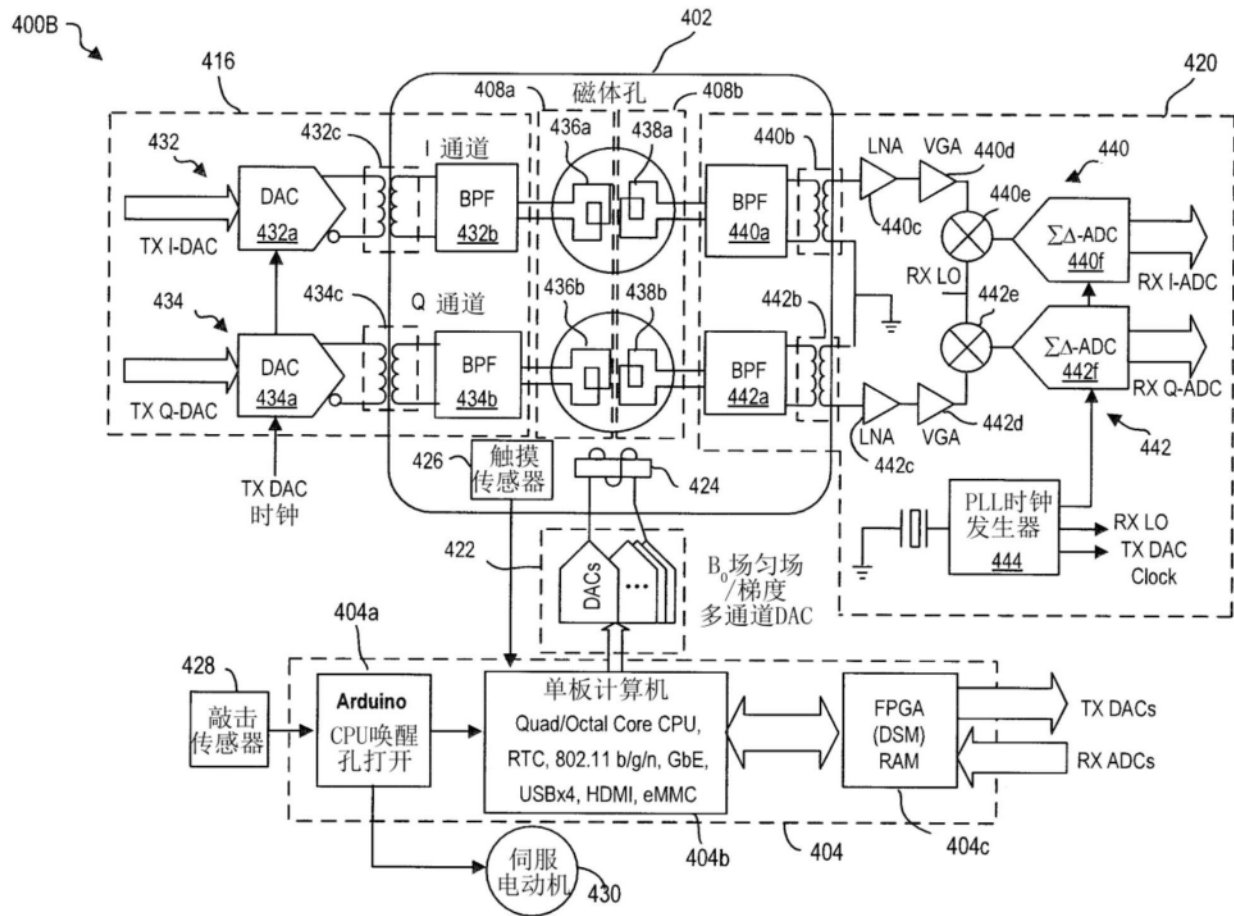


图4B

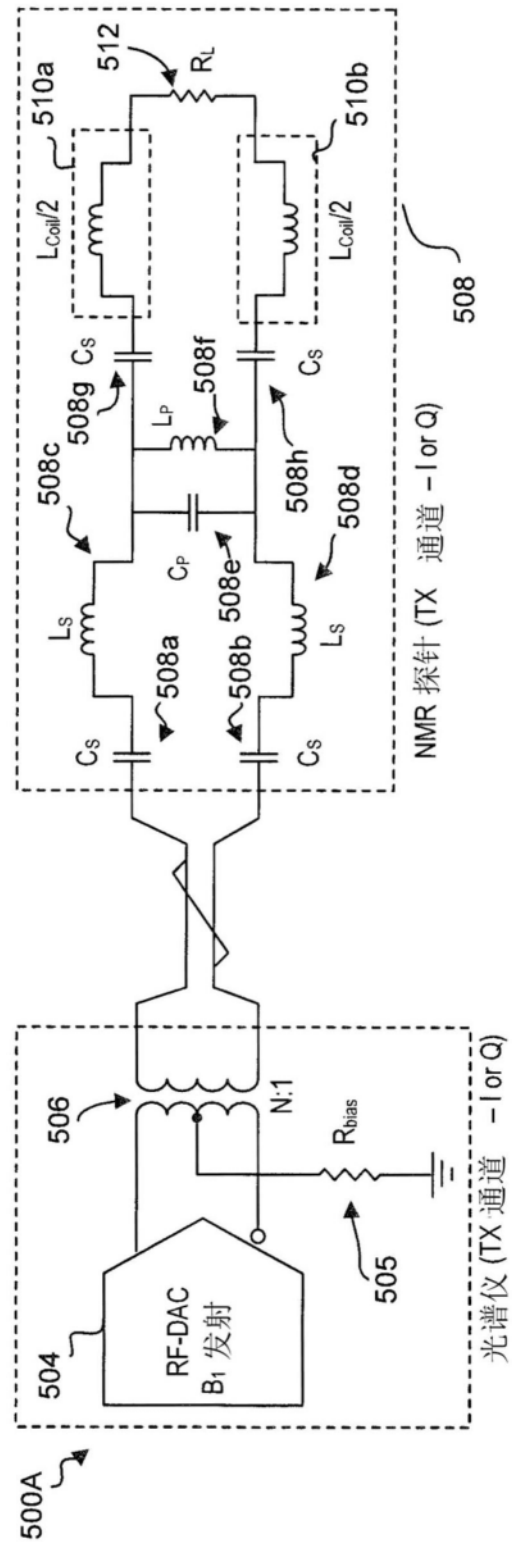


图5A

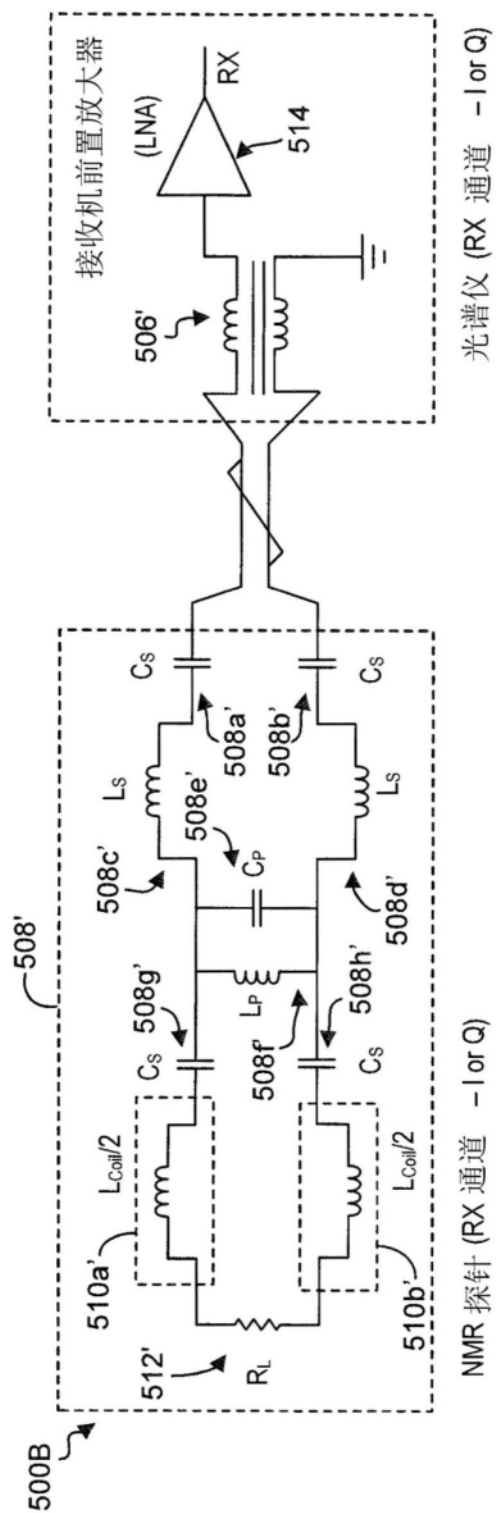


图5B

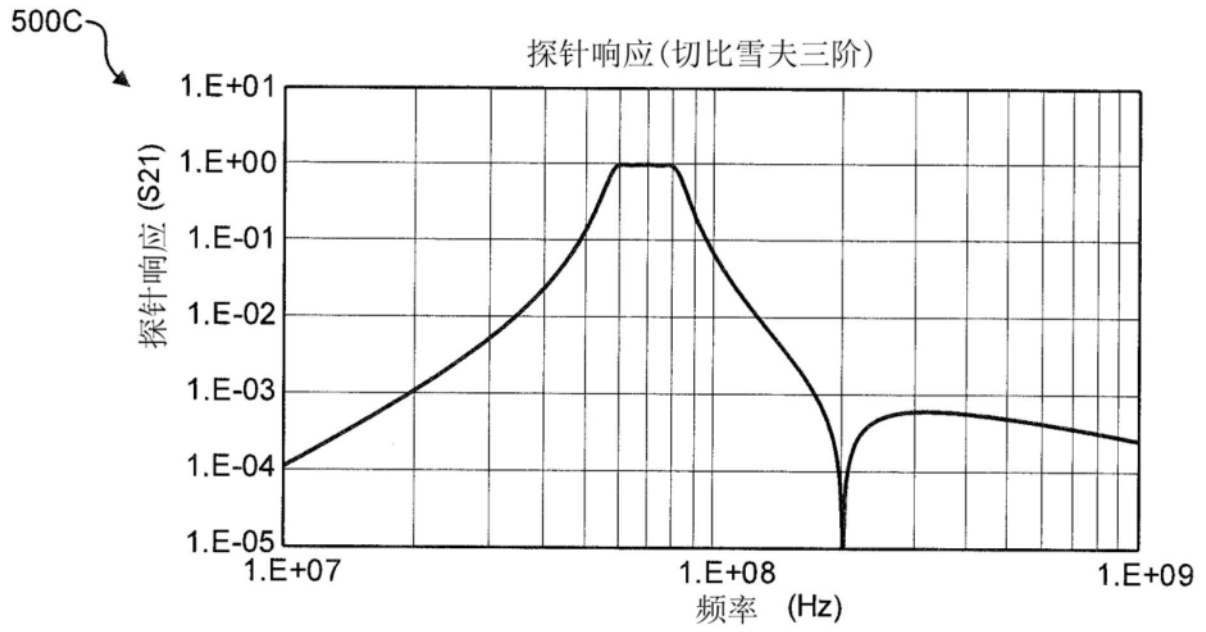


图5C

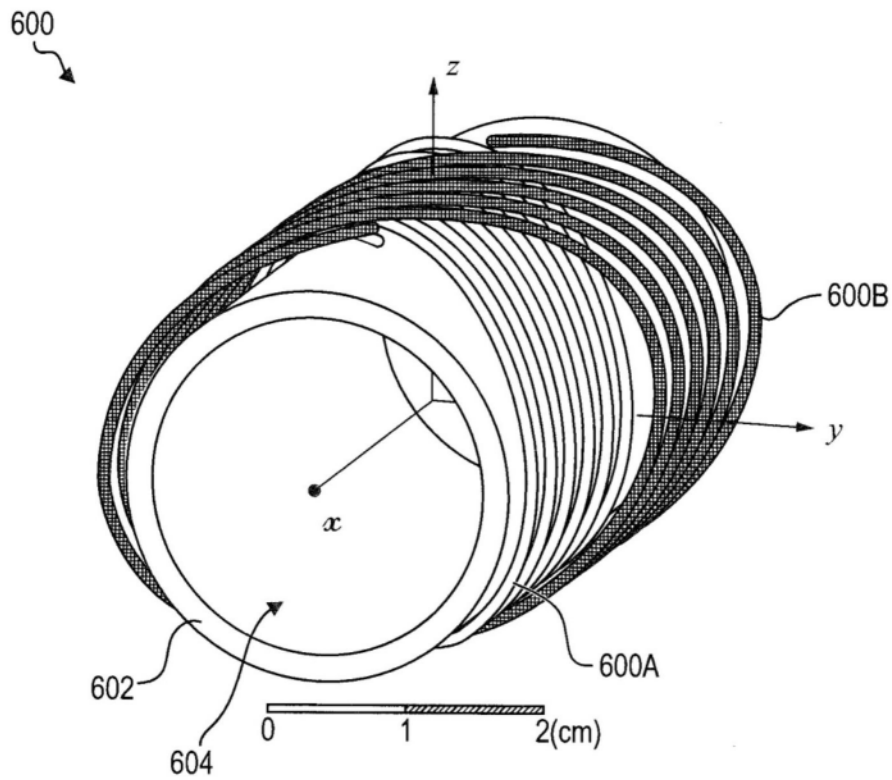


图6

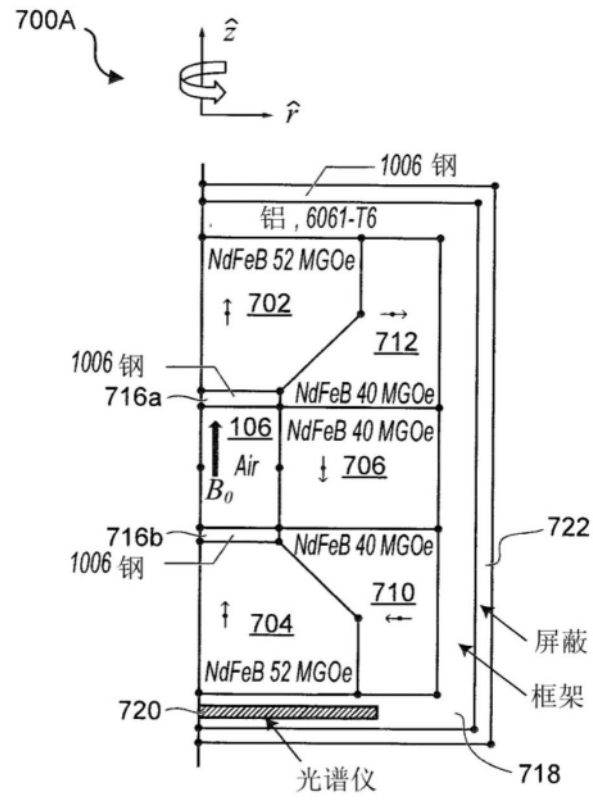


图7A

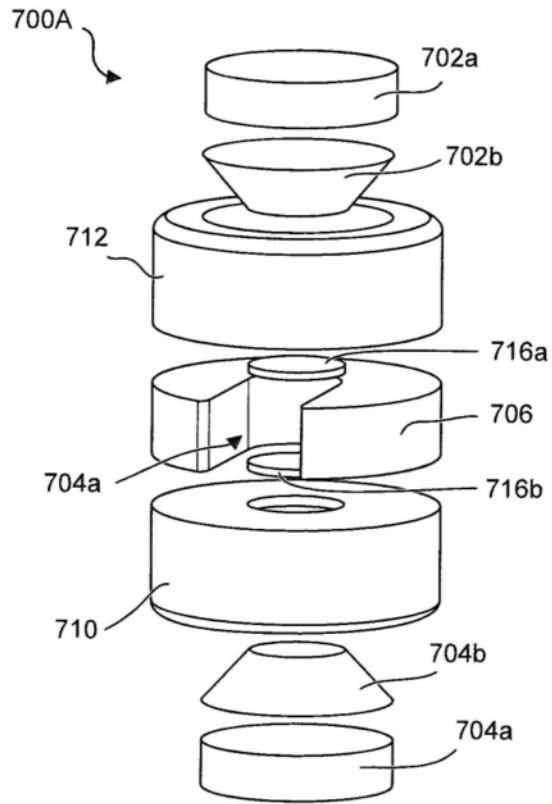


图7B

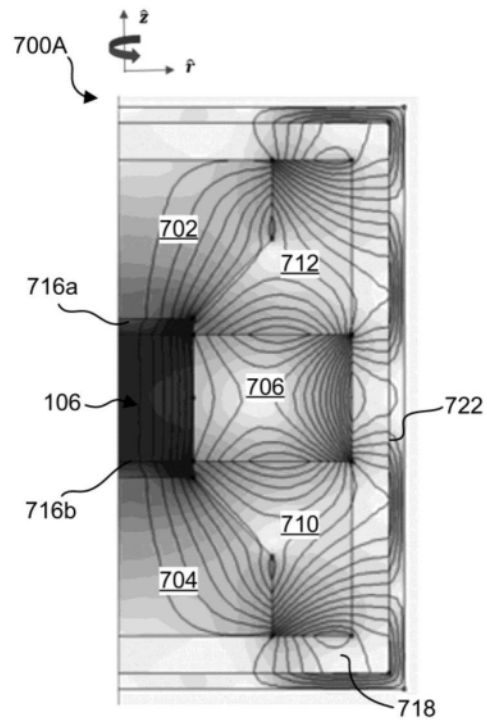


图7C

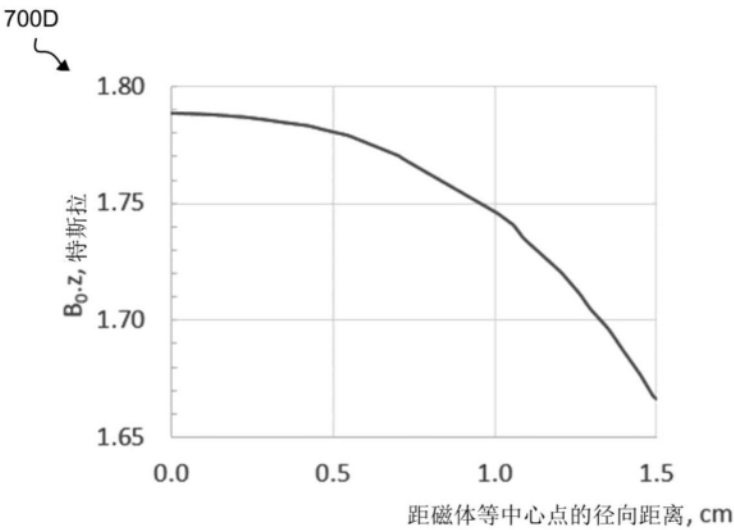


图7D

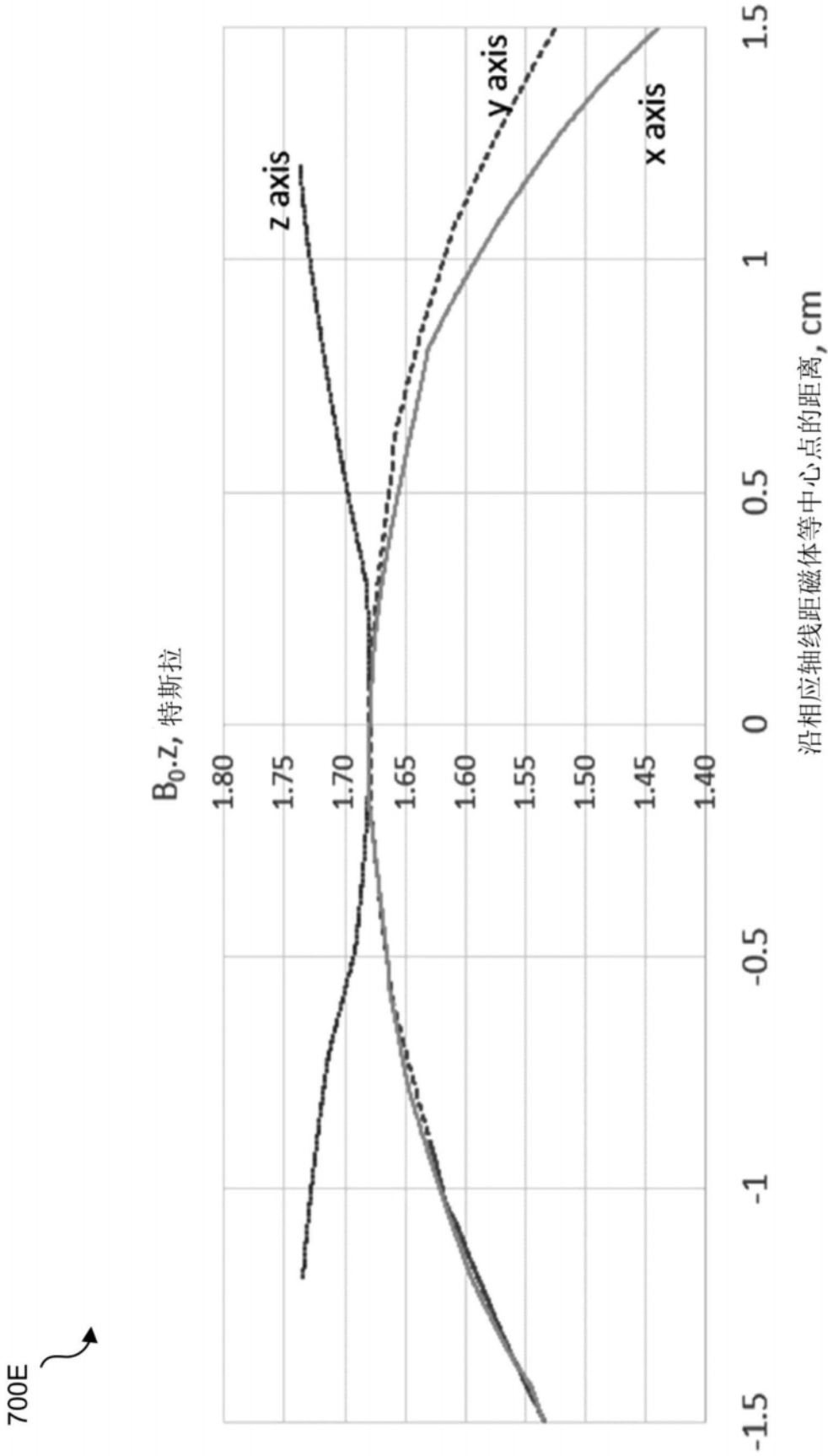


图7E

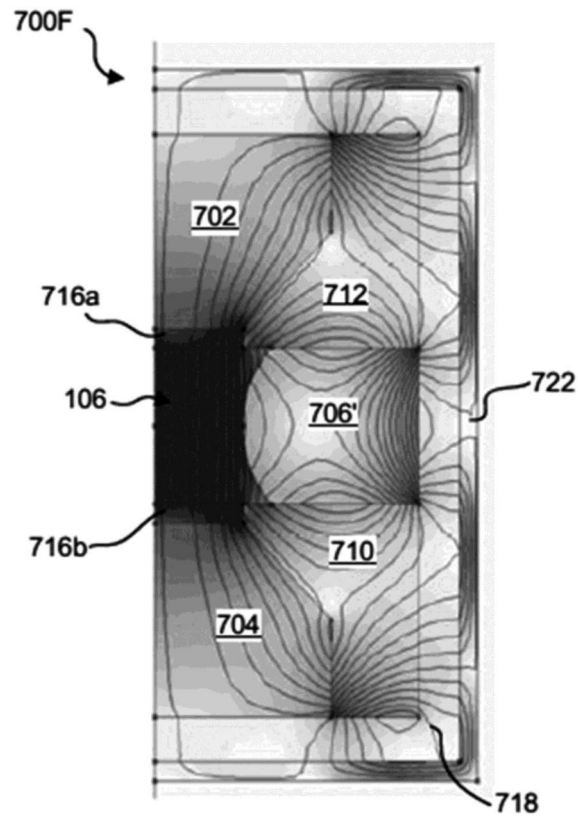


图7G

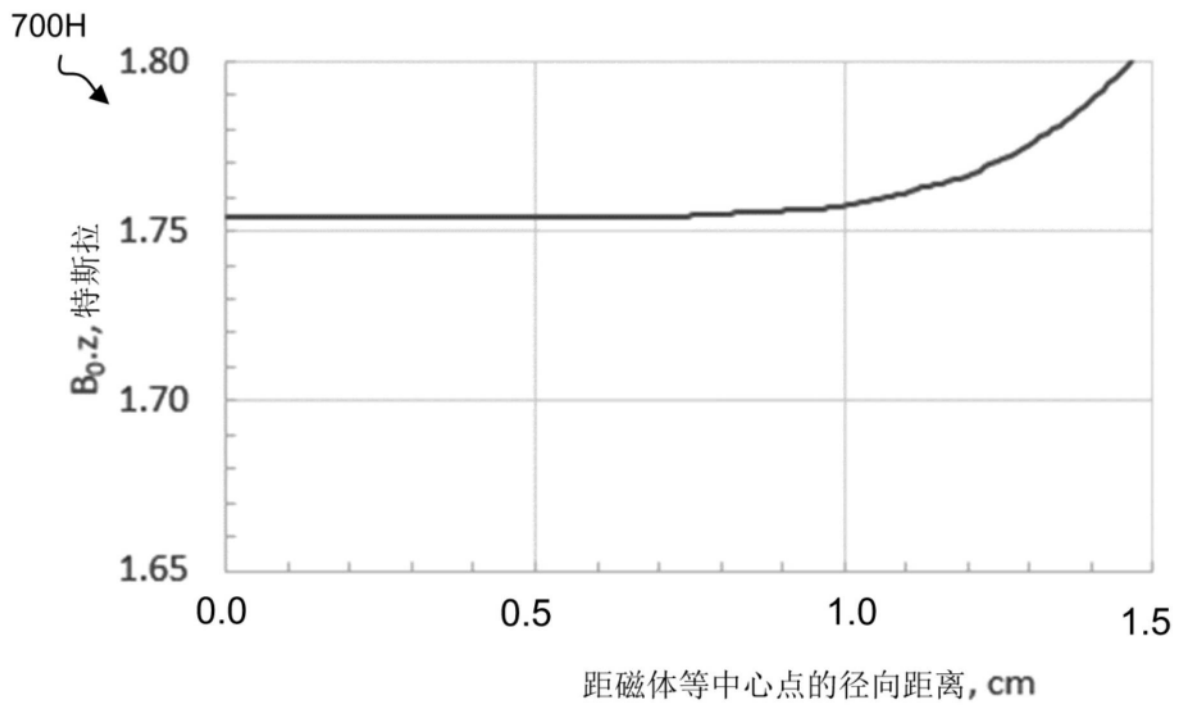


图7H

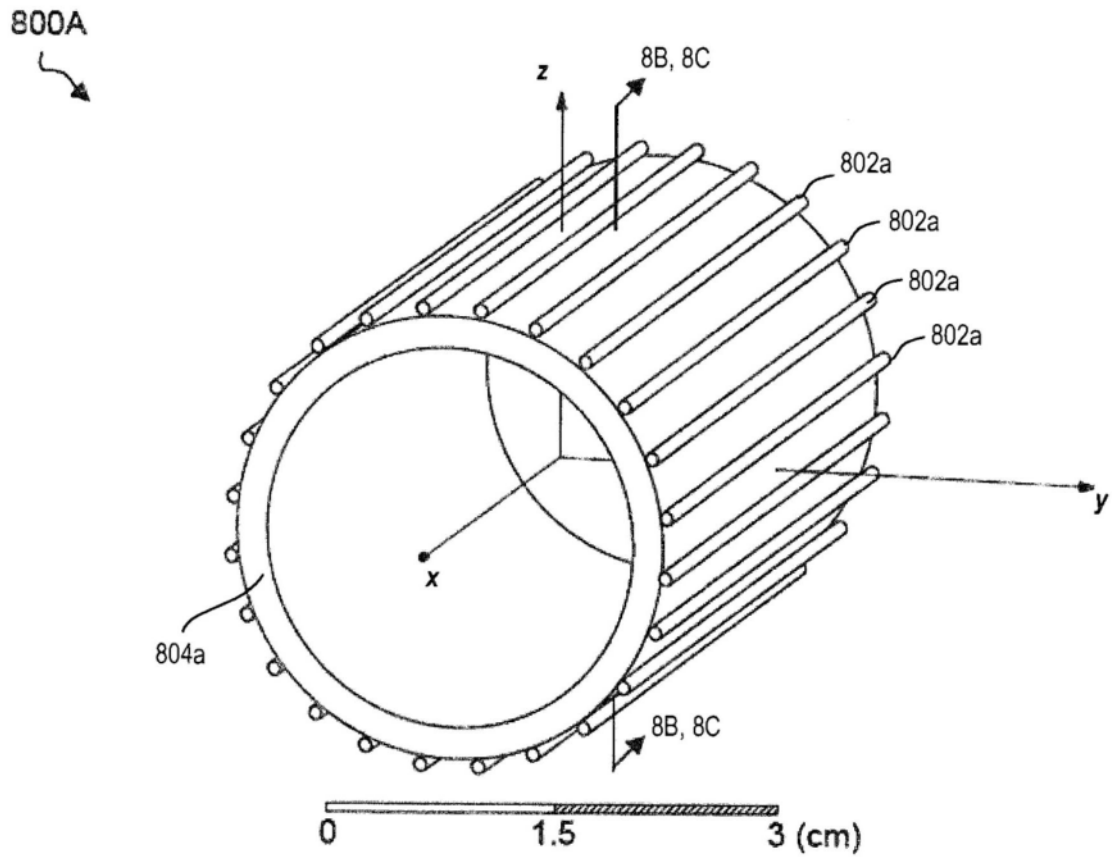


图8A

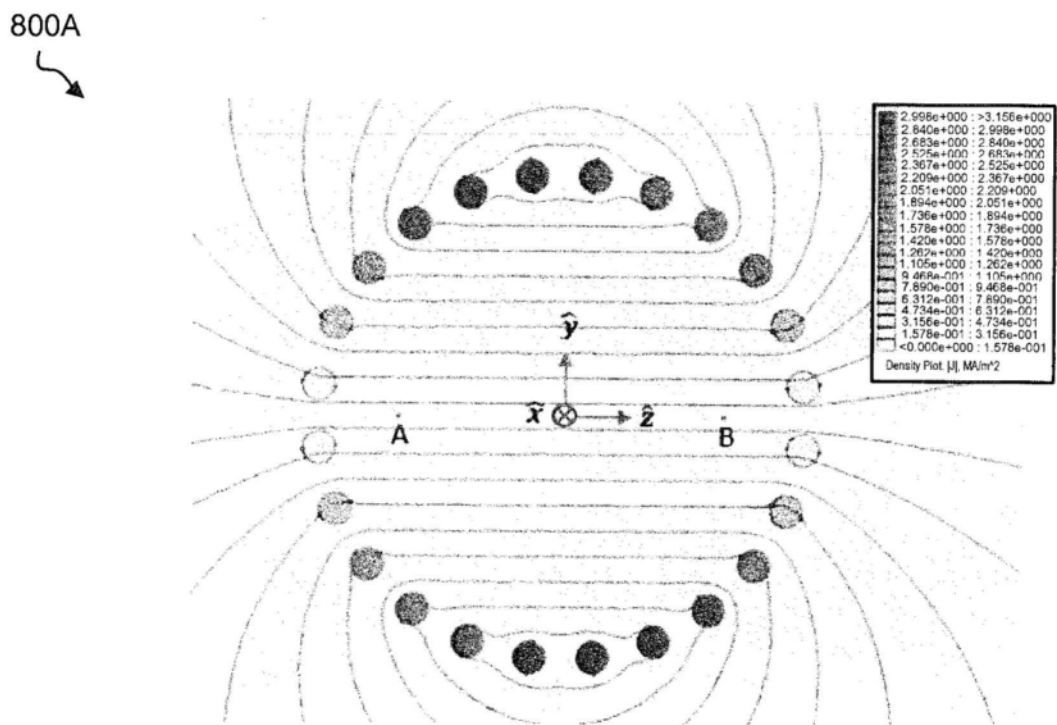


图8B

800A

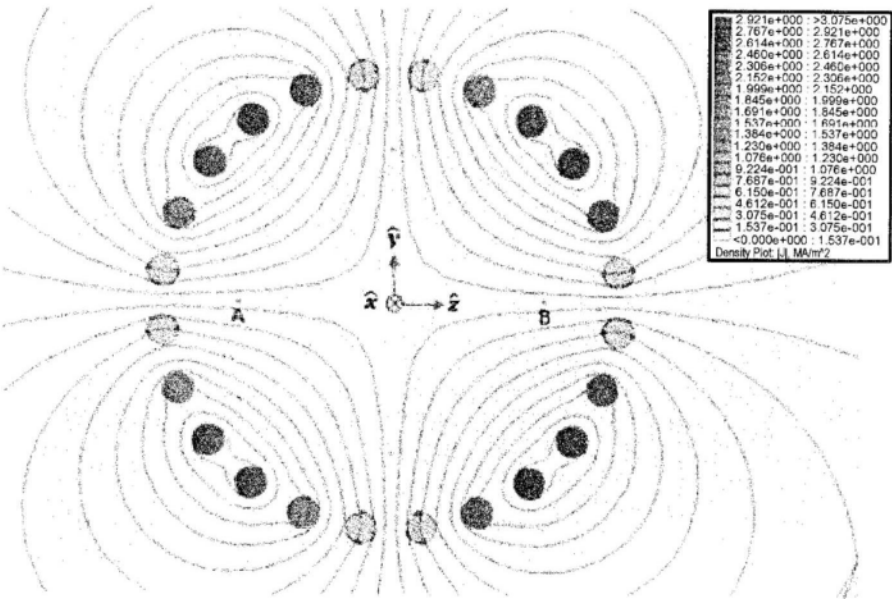


图8C

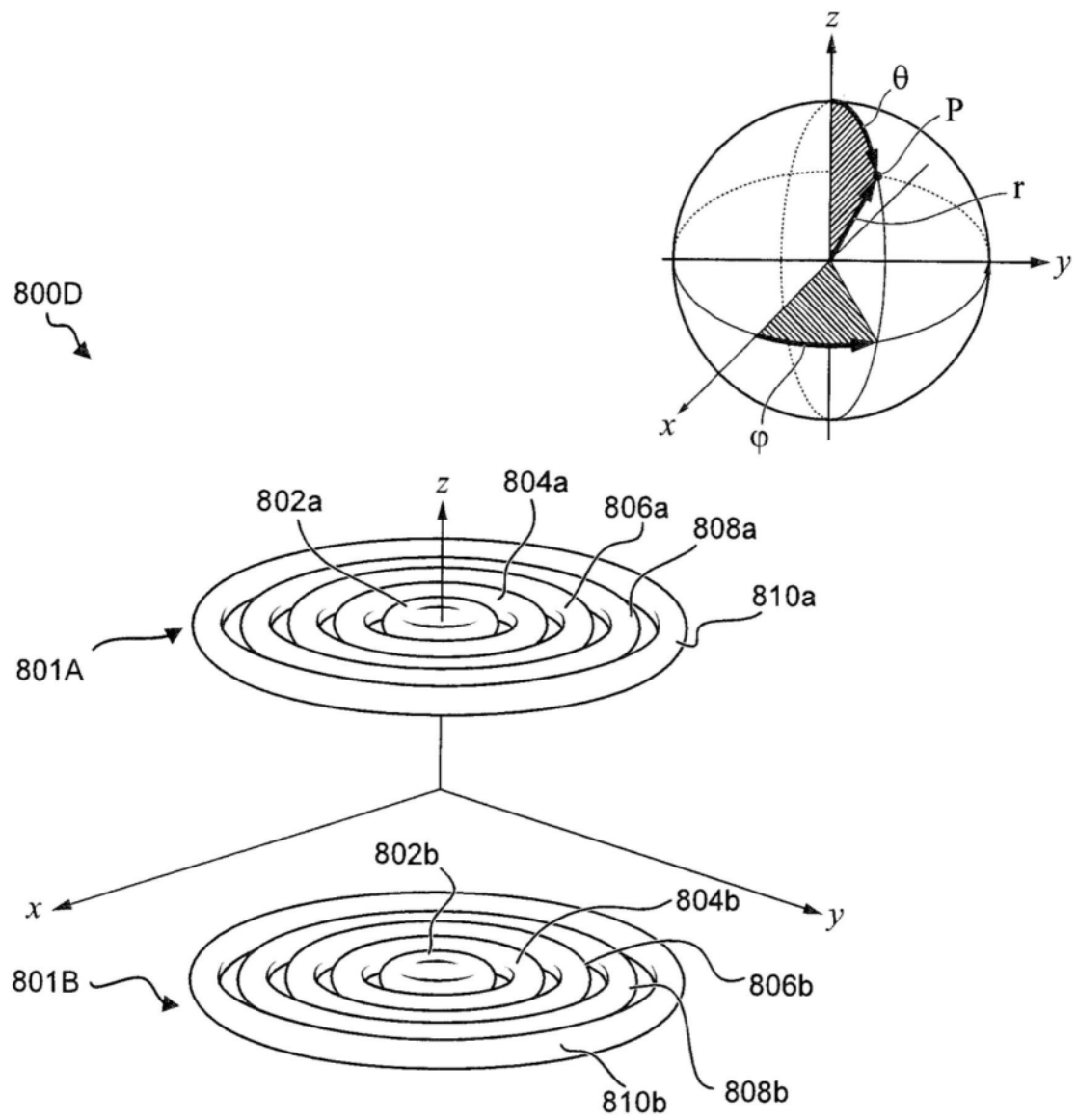


图8D

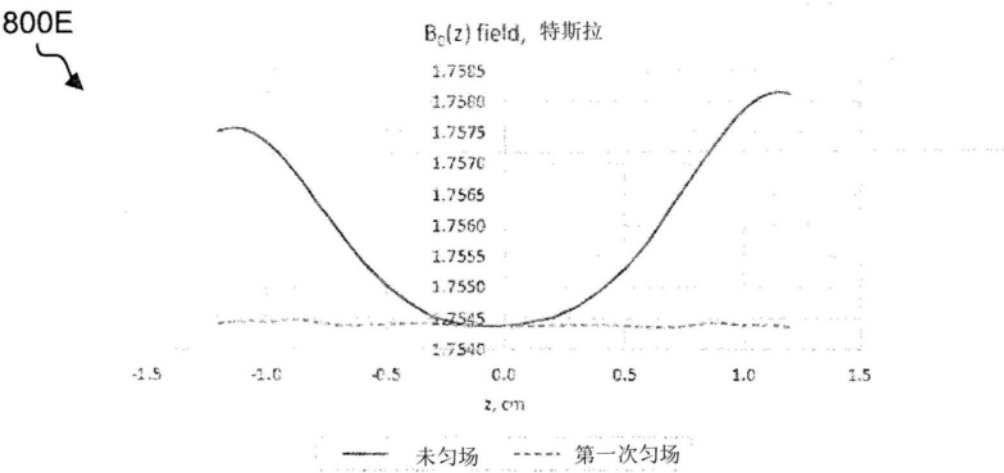


图8E

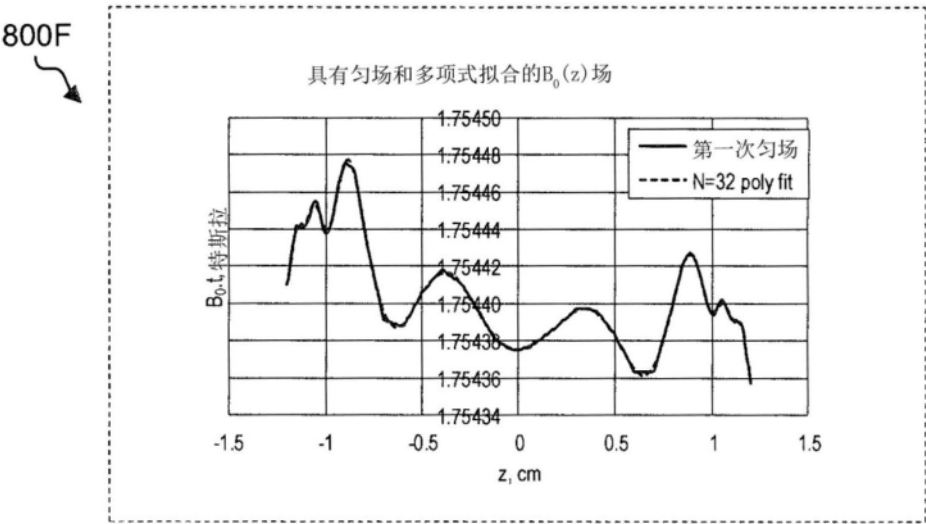


图8F

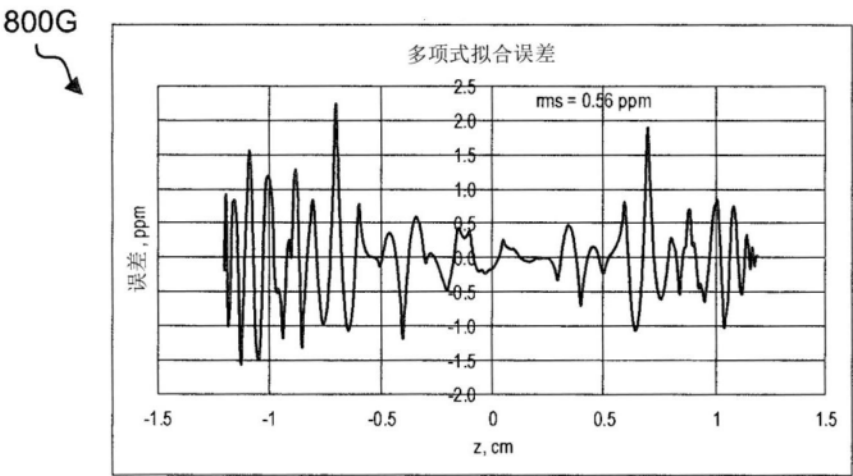


图8G

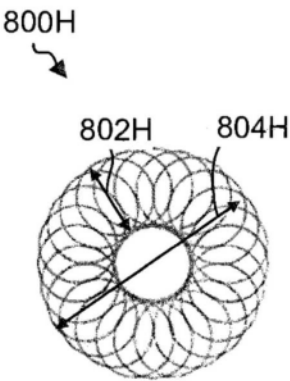


图8H

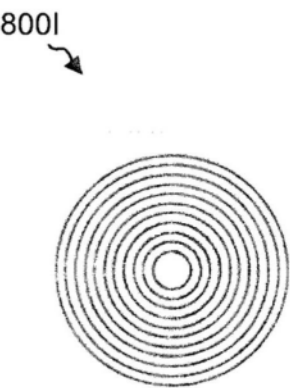


图8I

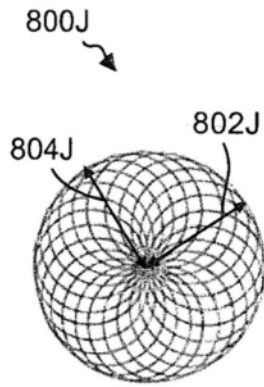


图8J

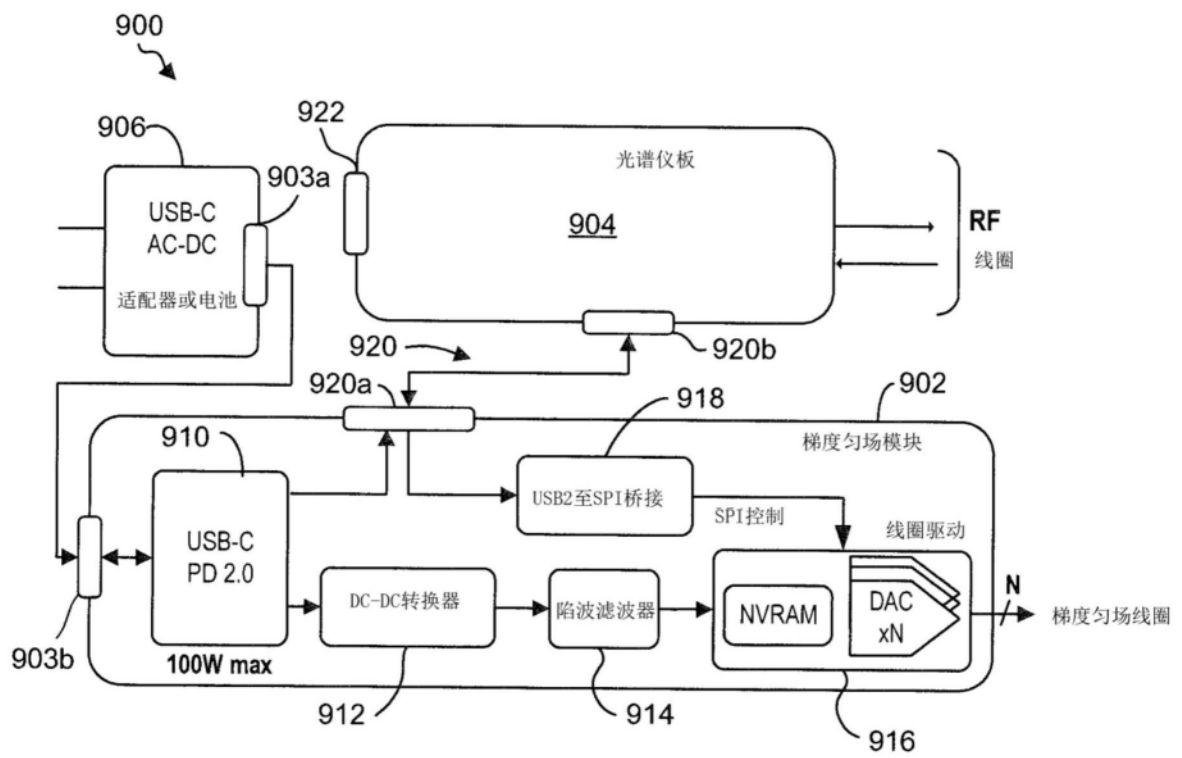


图9

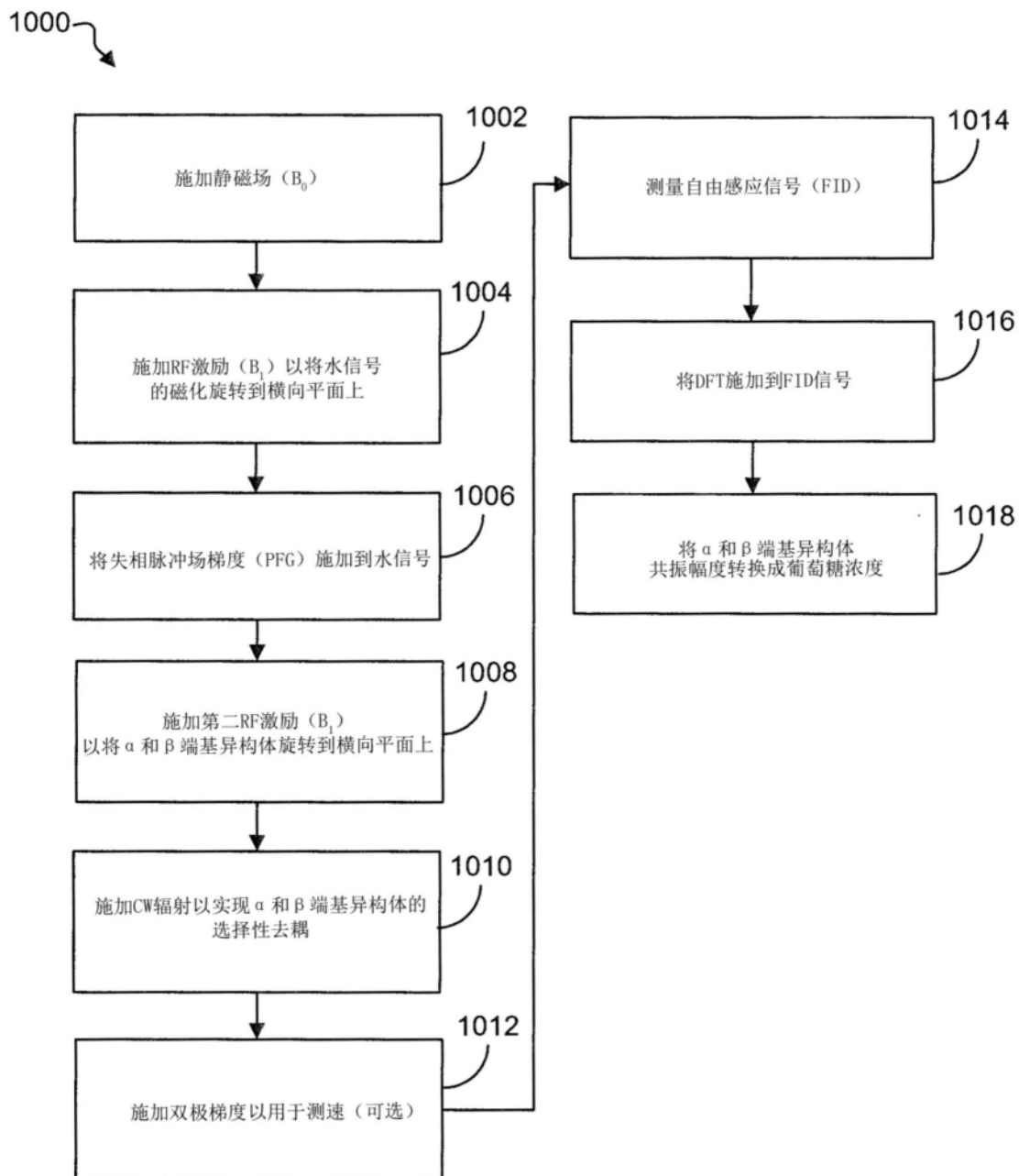


图10

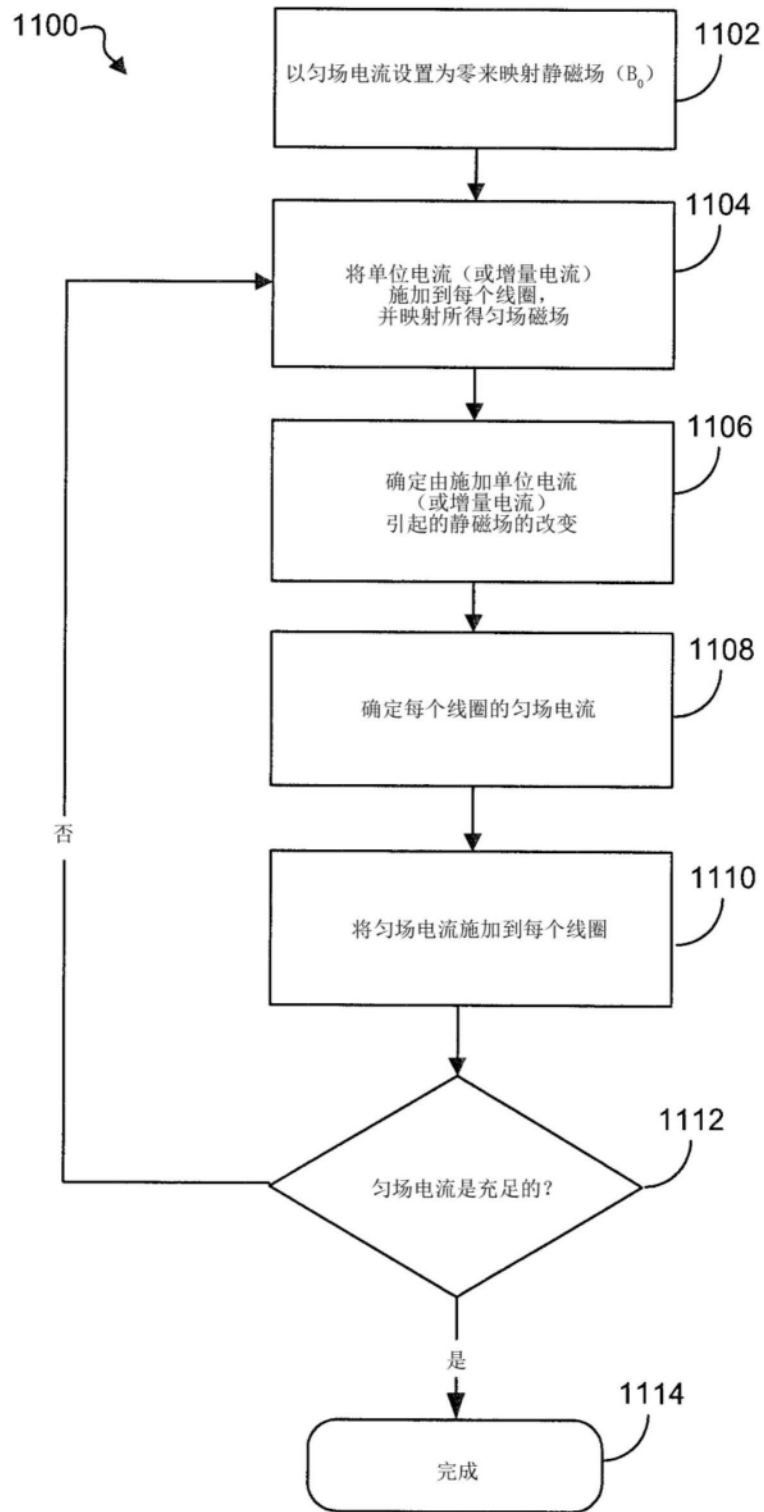


图11