

让肺部磁共振成像从“不可看”到“看得清”

◎本报记者 吴纯新 实习生 杨茜茹

患者只需吸入特制的“氙气”，3.5秒后一幅人体肺部磁共振3D影像就呈现出来。影像中，气体可抵达肺部的位置清晰可见，患者的肺部微结构、气体交换功能情况等一目了然。

日前，中国科学院精密测量科学与技术创新研究院（以下简称精密测量院）院长周欣团队攻克了新一代肺部成像快速采样技术，将采样时间由原来的6秒缩短到3.5秒，并显著提升了图像空间分辨率。

科研人员是如何突破肺部磁共振成像难题的？这一新突破相比传统临床的其他影像学技术有哪些优势？其临床应用前景如何？科技日报记者采访了相关专家。

磁共振成像是不可或缺的诊断手段

磁共振成像是一种医学影像手段，它采用静磁场、射频磁场和无线电波，对人体组织结构和生理功能进行成像。这一技术通过将人体置于静磁场中，用无线电射频脉冲激发人体内的氢原子核，引起氢原子核共振并吸收能量。在停止射频脉冲后，氢原子核按特定频率发射出电信号，并将吸收的能量释放出来，被体外的接收器采集，再经过计算机处理，即可获得高对比度的清晰图像。

经过多年研究探索，具有无辐射损伤、软组织分辨能力高、成像参数多、对比度高、图像信息丰富等优点的磁共振成像技术，如今被广泛应用于临床医学，以评估大多数主要器官疾病。磁共振成像与X光成像、超声检查、电子计算机断层扫描(CT)等齐名，是现代医疗体系中不可或缺的诊断手段。

传统磁共振成像以水质子作为信号源，但人体的肺部空腔结构，水质子较少。因此，肺部就成为了人体磁共振成像的一大“盲区”。如何将磁共振成像技术应用于肺部疾病的诊断，成为科研人员积极探索的方向。

解决肺部空腔气体成像难题

历经十余年攻关，周欣团队在气体磁共振信号增强的超极化技术、超快肺部气体磁共振成像技术、人体多核磁共振成像技术等方面实现了全面突破。

为了解决肺部检测中气体密度低导致磁共振成像信号极弱的难题，团队首先需要寻找一种无毒无害、可溶于肺组织和血液且能让磁共振信号增强的气体造影剂。

精密测量院研究员李海东说，团队先从安全无毒的稀有气体中，筛选出了磁共振信号衰减时间较长的氙-3和氙-129两种元素。但氙-3成本昂贵且不溶于血液，不满足肺部气体交换功能的应用需求。而氙-129具有良好的生物惰性、脂溶性和化学位敏感性，在肺部功能探测方面具有十分独特的优势。因此，团队最终选取



图为人体肺部气体多核磁共振成像系统。

受访单位供图

氙-129气体作为肺部造影剂。

在选定氙-129后，团队还需将其磁共振信号增强。团队由此发展了超极化技术，即通过激光增强技术把激光角动量转移至碱金属原子电子，再由电子通过费米接触相互作用转移至稀有气体氙原子核上，使得氙气体信号显著增强，从而解决了肺部空腔气体成像难题，点亮肺部“黑洞”。

在李海东看来，相对于传统临床的其他影像学技术，这一新技术具有两大优点。“首先，我们运用一种无放射性、无毒、可吸入的惰性气体氙作为磁共振信号源。我们自主研发的医用氙气体发生器，可将其磁共振信号增强5万倍以上，在无创情况下有效解决了CT等临床常规影像存在电离辐射的难题。另一方面，这项技术可定量、可视化评估人体的肺部微结构、通气及气体交换功能，构建含三大类20余项指标的肺部生理评估体系。这填补了临床肺气体交换功能无创可视化评估的空白。”李海东说。

团队研发的肺部气体多核磁共振成像系统由医用氙气体发生器和多核磁共振成像系统两大核心装置组成，实现了临床单核向多核磁共振成像系统的拓展，使肺部空腔影像诊断由“不可看”到“看得清”。

在这一研发探索的过程中，团队创新了多种技术。李海东介绍，在缩短采样时间方面，团队运用压缩感知和深度学习技术，创新性地提出了变采样率加速模式和多b值磁共振弥散加权成像图像联合重建方法，实现快速且高质量的图像采集与重建。在提高图像空间分辨率方面，团队采用特殊的k空间采样轨迹填充技术和多呼吸采样策略，显著提高了氙磁共振图像的空间分辨率和时间分辨率，同时保持图像高质量。

走向临床应用还需进一步完善各项参数

肺部病症容易被忽视，且肺功能早期损伤检测技术壁垒高，这导致了许多患者错过最佳治疗时机。当前，肺癌已成为我国发病率和致死率最高的癌症；我国慢阻肺患者约9990万，慢阻肺已成为居民死因第三位。由此可见，肺部疾病的早期诊断至关重要。

基于肺部气体多核磁共振成像系统的应用，科研人员在临床试验中发现，通过结合肺部通气功能，对肺癌患者的放疗计划进行优化，可以显著降低患者肺部正常通气区域的辐射剂量，减轻放疗患者的痛苦。同时，该技术还能灵敏检测慢阻肺患者的肺通气功能缺陷和微结构异常。这对慢阻肺的诊疗具有重要意义。

目前，该技术已被应用于全国多家三甲医院合作开展慢阻肺、肿瘤等疾病的临床多核磁共振成像技术。

周欣认为，让肺部磁共振成像“看得更全、看得更清”，是团队要继续努力的方向。在技术层面，团队正在加紧研发钠、磷等更多原子核的临床磁共振成像技术。相较于传统磁共振成像呈现的黑白照片，如果不同原子核能够对应不同的颜色，多核磁共振就相当于能呈现出彩色照片，为医生提供更多的信息用于临床诊断和治疗。在医学层面，团队将基于人体肺部气体多核磁共振成像系统，形成相应的标准和规范，让该系统更好地服务医生、造福患者。“未来，我们将加快抢占新一代多核磁共振成像技术制高点，服务国家重大需求。”周欣说。

淋巴结冻干“锁鲜”技术或可用于肿瘤治疗

降低排异反应，装载更多抗癌“弹药”

◎洪恒飞 李俊元 柯溢能
本报记者 江耘

人体免疫系统中的小过滤器淋巴结有了新妙用。近日，浙江大学药学院、金华研究院教授顾臻团队联合多位科研人员，在国际上首次提出利用冷冻干燥的淋巴结组织提升抗肿瘤药物疗效的方法。相关论文发表于国际期刊《自然·材料》。

在该研究中，经过冷冻干燥技术处理后，淋巴结的多孔结构以及大量的活性成分有效保留，就像能吸取足够水量的海绵一样，可作为储存和递送抗肿瘤药物的媒介。科研团队在动物模型上验证了该技术对恶性肿瘤术后复发的抑制作用，目前

正在细化开展临床研究的工作方案。

就地取材 改造小型“兵工厂”

将细胞药物用于肿瘤靶向治疗的研究方兴未艾。研究人员通过基因工程技术，给免疫T细胞加装肿瘤嵌合抗原受体(CAR)，合成能精准识别并定点清除肿瘤细胞的嵌合抗原受体T细胞(简称CAR-T细胞)。CAR-T细胞在临床上已被用于血液瘤的治疗且效果明显。

然而，现有的CAR-T细胞主要通过水凝胶递送到肿瘤部位，在疗效持续时间等方面还有提升空间。此前，科研人员尝试在肿瘤附近搭建各种可装载CAR-T细胞的“碉堡”，用于局部缓释。但这种方

法常常受到物理屏障与免疫抑制环境等因素的阻碍。选择建造“碉堡”的材料时，还需要考虑免疫排异反应。

“我们思考，能否用体内的机体组织来装载CAR-T细胞呢？”顾臻介绍，团队想到在进行恶性肿瘤切除手术时，往往需要清扫区域内的淋巴结，并通过病理检测判断这些淋巴结是否存在肿瘤转移现象，从而在术后精准指导后续的治疗。

淋巴结负责清除淋巴中的异物颗粒和异常细胞，是人体内重要的免疫器官。顾臻说，这些被切除的淋巴结就像免疫系统中的“兵工厂”，天然就是一个适合T细胞生存、训练、扩增的场所。这样就取材，能避免由于外源载体带来的排异问题。

如何让淋巴结留出更多空间装载CAR-T细胞呢？在医用冷冻技术领域有着长期科研实践的顾臻团队，创造性地提出对淋巴结组织进行冷冻干燥的想法。冷冻干燥技术常见于蔬果产品加工，通过先低温后真空的处理方法，将蔬果内的水分由冰直接升华成水蒸气，从而实现脱水保鲜的效果。

科研人员对淋巴结进行冻干处理时发现，其中的水分被冻成冰后迅速升华，能够产生更多容纳CAR-T细胞的空腔。冻干处理后的淋巴结组织具有很强的吸水性，能迅速吸纳CAR-T细胞。

保留成分 维持CAR-T细胞活性

科研人员通过对比实验发现，装载

在冻干淋巴结内的CAR-T细胞与肿瘤细胞共培养3天后，CAR-T细胞扩增量是人工制备的凝胶载体中CAR-T细胞扩增量的3.5倍。培养7天后，冻干淋巴结中的CAR-T细胞可以分化出更多的记忆表型，这表明使用冻干淋巴结载体或许可以让CAR-T疗法更长效持久。科研人员从人源肿瘤细胞系和病人肿瘤组织来源的肿瘤模型研究中，也验证了冻干淋巴结对CAR-T细胞均具有显著的增效能力。

“冻干淋巴结装载CAR-T细胞所表现的抑瘤效果、瘤内活化的CAR-T细胞数量以及杀伤因子的产生量，均显著优于装载同剂量CAR-T细胞的凝胶载体。”论文共同通讯作者之一、浙江大学药学院、金华研究院研究员李洪军说。

论文共同通讯作者之一、浙江大学医学院附属第一医院主任医师赵鹏介绍，由于冻干具有“锁鲜”功能，冻干淋巴结还能将丰富的细胞因子、趋化因子与配体等成分保留下来。这对CAR-T细胞维持活性和功能有着重要作用。

科研人员畅想，未来有望在几个小时内，完成冻干淋巴结与细胞药物的装载。甚至在一场外科手术进行期间，载药的冻干淋巴结就可以填埋回肿瘤术后切除的空腔部位，作为一个CAR-T细胞储库，源源不断地持续释放药物，以清除局部残留的微小肿瘤细胞，抑制手术后疾病复发。

浙江大学医学院附属第一医院主任医师陈栋认为，这项技术还可以拓展到其他组织与器官，制备性能特殊的生物材料用于生物医药领域。

医线传真

多功能金纳米花颗粒 可促进感染性组织修复

科技日报(记者王祝华 通讯员孟庆存 郑润泽)3月17日，记者从海南大学获悉，该校化学化工学院副教授李萌婷与相关研究团队合作，合成了多功能复合金纳米花颗粒。该颗粒配合温和光热、光动力、药物控释联合疗法，可有效促进感染性组织再生修复。相关研究成果近日发表在国际学术期刊《化学工程杂志》上。

抗生素的滥用以及由此产生的耐药性问题，是感染治疗的瓶颈之一。传统的光热疗法作为一种新型非侵入性治疗技术，在对耐药细菌方面展现出巨大的潜力。但该方法导致的局部高热会对正常组织造成不可逆的伤害，影响组织愈合。因此，单纯依赖光热疗法治疗感染性组织存在局限性。

“优化单一的光热治疗方案，研究出温和光热和光动力联合疗法，再协同抗炎药物控释，可发挥出‘1+1>2’的效果，有效改善免疫微环境，是促进感染性组织修复的有效手段。”李萌婷介绍。

研究团队通过首创的“模板法”合成了分散性好、稳定性好、光热转化效率高的超支化“蒲公英状”金纳米花颗粒，并利用金纳米花表面特殊的官能团及其高比表面积的特点，让它负载了光敏剂和非甾体抗炎药物，最终形成了在光激发下具有光热、光动力、药物控释等多功能的复合金纳米花颗粒。实验结果表明，该颗粒展现出优异的光热性能，在温和光热作用下可调节抗炎药物的释放行为。它在光激发下还能够有效抑制感染，促进胶原沉积和血管生成，加速感染性组织愈合。

我研究人员提出 老年人防跌倒健康服务新视角

科技日报(记者李丽云 朱虹 通讯员衣晓峰)3月17日记者获悉，哈尔滨医科大学公共卫生学院副院长、教授田懋一与副研究员叶鹏团队在一项研究中提出，应将预防老年人跌倒与国家基本公共卫生服务中各项服务流程融合起来。该研究全面梳理了国家基本公共卫生服务中老年人健康管理服务的实施流程，确立了可以整合跌倒干预措施的关键节点，构建了通用实施性框架，并提出10余项具体措施，为我国老年人防跌倒管理提供了新视角、新依据。相关成果日前在国际期刊《BMC老年医学杂志》在线发表。

跌倒已成为65岁及以上老年人群体的主要伤害和致死原因之一，我国每年有多达1/3的老年人至少经历一次跌倒。田懋一团队深入河北石家庄、浙江宁波和广东深圳三地开展调研发现，尽管防跌倒措施早已纳入国家基本公共卫生服务，但在实际操作中，基层医疗卫生机构往往仅在健康指导环节给予简单的健康教育，而缺乏与服务流程其他环节的有机结合，使防跌倒干预措施效果大打折扣。

研究人员建议，在对基层老年人体检的医务人员岗前培训时，应加入跌倒风险评估、需求评估和干预等培训内容，以提升基层医疗卫生服务提供者的理论知识和专业技能水平；在体检过程中，注意收集老年人的疾病史、药物使用情况等信息，初步评估其跌倒风险，为制定个性化的干预措施提供依据；在体检后的随访节点中，安排基层医务人员上门服务，实地了解老年人家居环境中可能存在的跌倒隐患，给予必要的改善建议和指导。

团队设计了包含数据、劳动力、服务、组织和政策五大主题的通用实施框架，并草拟了10多项针对性措施。包括建立综合健康信息系统，支持数据驱动的决策和干预；开展制度化培训和继续教育，有效提升基层医疗卫生工作者在跌倒预防方面的专业能力；将跌倒预防纳入高血压、糖尿病等慢病管理规划中，以增进整体健康效益等。

田懋一认为，我国基层医疗卫生机构在老年人防跌倒工作中面临多重挑战，包括资源短缺、服务流程有待完善及干预策略比较薄弱等。通过整合多方资源、优化服务流程和创新干预策略，有望为老年人提供更加全面有效的防跌倒举措与服务。他还提出，预防跌倒不仅需要基层医疗卫生机构当好“守门人”，还需要政府、社会各界及每个家庭的共同参与。

活性氧响应性材料 向肠炎部位精准投药

科技日报(记者雍黎 通讯员黄琪琪)3月17日，记者从陆军军医大学西南医院获悉，该院消化内科教授陈磊团队联合陆军军医大学教授张定林首次提出，活性氧响应性纳米材料能够把程序性死亡配体-1蛋白精准传递到肠道炎症部位，有效缓解肠炎症状，为炎症性肠病的治疗提供了新策略。相关研究成果日前在国际学术期刊《自然·通讯》上发表。

陈磊介绍，炎症性肠病是一种反复发作的胃肠道慢性炎症性疾病，主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。患者通常表现为腹部疼痛、腹泻和便秘，病情加重时甚至会出现消化道狭窄、消化道穿孔等。该病迁延不愈、不易根治，会严重影响患者的生活质量。

此前，科研人员围绕炎症性肠病进行了大量研究。研究显示，与常规消炎药相比，含有程序性死亡配体-1蛋白的药物虽然具有良好的抗炎效果，但长期使用会导致免疫力下降，甚至可能危及生命。因此，如何开发安全、低副作用的药物用于炎症性肠病临床治疗成为攻坚重点。

“大量研究显示，炎症反应过程往往伴随着过量活性氧的产生。我们想到，是否可以采用一种响应活性氧的材料，把药物程序性死亡配体-1蛋白精准传递至肠道炎症部位。”陈磊说，他们与在药物递送系统方面有着丰富研究经验的张定林合作，制备出一种由α-环糊精和4-羟甲基苯酚醚频哪醇酯组成的纳米材料，该材料具备活性氧响应和清除特性。

团队以急性和慢性肠炎小鼠为实验对象，探究该材料对炎症的治疗功效。研究过程中，团队把程序性死亡配体-1蛋白与活性氧响应性纳米材料相结合，制备了新的纳米药物。陈磊说，当他们把这种新纳米药物注入小鼠体内后，发现新纳米药物能被“点对点”准确投送到肠道炎症部位，并能通过调节免疫细胞的比例和重塑肠道菌群，最大限度地缓解肠炎症状。

他们还在实验中发现，通过此类方式投递程序性死亡配体-1蛋白，能减少程序性死亡配体-1蛋白在其他器官的非特异性分布。这有效降低了该类蛋白药物的副作用，为治疗炎症性肠病提供了新方向。



图为冷冻干燥处理的淋巴结。

受访团队供图