

超灵敏原子磁力计在生物磁应用中的研究进展

王晓飞^{1,2}, 孙献平¹, 赵修超¹, 朱茂华^{1,2}, 叶朝辉¹, 周欣^{1*}

¹中国科学院武汉物理与数学研究所波谱与原子分子物理国家重点实验室, 湖北 武汉 430071;

²中国科学院大学, 北京 100049

摘要 生物体产生的生物磁场信号携带有重要的生物电生理和病理信息, 通常用超导量子干涉器件探测这些生物磁。随着原子磁力计发展到飞特斯拉水平, 作为一种超灵敏磁场探测器, 超灵敏原子磁力计在生物磁的测量和研究中扮演一个非常重要的角色。简要介绍了生物磁场信号来源及其特性, 超灵敏原子磁力计的物理机制和分类, 以及超灵敏原子磁力计在心磁、脑磁和神经科学等生物磁场测量领域的应用, 展望了超灵敏原子磁力计在生物医学领域的应用与发展。

关键词 生物光学; 原子磁力计; 生物磁性; 心磁; 脑磁; 神经冲动

中图分类号 R318.51

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0207012

Progress in Biomagnetic Signal Measurements with Ultra-Sensitive Atomic Magnetometers

Wang Xiaofei^{1,2}, Sun Xianping¹, Zhao Xiuchao¹, Zhu Maohua^{1,2}, Ye Chaohui¹, Zhou Xin¹

¹State Key Laboratory of Magnetic Resonance and Atomic and Molecular Physics, Wuhan Institute of Physics and Mathematics, Chinese Academy of Sciences, Wuhan, Hubei 430071, China;

²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract Biomagnetic fields produced by organisms carry valuable informations of electrophysiology and pathologies, which are commonly detected by superconducting quantum interference device. As an ultra-sensitive magnetic field detector with the sensitivity of femtotesla level, the ultra-sensitive atomic magnetometer plays an important role in detection and study of biomagnetism. We introduce the sources and characteristics of biological magnetic field signals, as well as the physical mechanism and classification of ultra-sensitive atomic magnetometers. We also summarize and forecast the applications of ultra-sensitive atomic magnetometers in the field of the biomagnetic field detection, such as magnetocardiography, magnetoencephalography, and neurosciences.

Key words biotechnology; atomic magnetometers; biomagnetism; magnetocardiography; magnetoencephalography; nerve impulse

OCIS codes 280.3420; 170.1420; 170.3890; 170.3880

1 引言

肌细胞和神经细胞在受到刺激后都会产生生物电流。对心肌细胞来说, 其具有收缩运动的特性, 膜外排列一定数量带正电荷的阳离子, 膜内排列相同

数量带负电荷的阴离子。当心肌细胞受到一定强度的刺激时, 细胞膜通透性发生改变, 细胞内外产生电位差从而产生电流。对神经细胞来说, 神经受到刺激后产生神经冲动, 在人体内表现为电解质离子输运产生电流, 信号以电流的形式无衰减地沿着神经

收稿日期: 2017-09-06; 收到修改稿日期: 2017-10-31

基金项目: 国家自然科学基金(81227902, 81625011)、中国科学院科研装备研制项目(2014-2015, 2015-2016)

作者简介: 王晓飞(1986—), 男, 博士研究生, 主要从事原子磁力计及其应用方面的研究。E-mail: wxf5151162@126.com

导师简介: 叶朝辉(1942—), 男, 研究员, 中国科学院院士, 博士生导师, 主要从事波谱学研究, 包括核磁共振的理论、实验技术、仪器研制等方面的研究。E-mail: ye@wipm.ac.cn

* 通信联系人。E-mail: xinzhou@wipm.ac.cn

纤维传导。临床上可提供心电图(ECG)和脑电图(EEG)诊断。ECG可以记录人体正常心脏的电活动,帮助诊断心律失常、心肌梗死,分析药物或电解质对心脏的影响以及判断人工心脏起搏状况等^[1-2]; EEG可以确诊精神分裂症、躁狂抑郁症、精神异常等,癫痫在发作时 EEG可以准确地记录散在性慢波、棘波或不规则棘波,对于例如代谢和内分泌紊乱等所引起的中枢神经系统变化也有诊断价值^[3]。

由毕奥-萨伐尔定律,肌细胞和神经细胞的生物电流会导致生物磁场。相比之下,生物体产生的磁场包含了生理过程及其病理等有价值的信息,生物磁场信号强度相对稳定,相对于生物电流,生物磁场信号传输简单、且能够精确地定位磁场,同时还能给出时域相关的信息。生物磁场研究提供的磁信号图谱,可为生物电流信号研究提供互补的信息。对于生物体来说,肌细胞在心脏部位较为集中,神经细胞在脑部较为集中,由于心脏和脑部对外界刺激的神经过冲而产生的传导电流较强,所以生物磁信号在大脑和心脏处比较集中。

心磁和脑磁等生物磁信号非常弱,通常需要在多层磁屏蔽室进行测量。心磁在皮肤表面最大磁场强度约几十皮特斯拉(即 10^{-12} T),测量可获得心磁图(MCG)。脑磁图(MEG)信号来源于两个部分,一个是诱发性的 MEG 信号,另外一个为自发性节律产生的 MEG 信号。最早的脑磁和心磁研究都是基于放置在磁屏蔽室的感应线圈测得,1963年, Baule 和 MaFee 第一次通过感应线圈测量人类心脏产生的磁场^[4]。1968年, Cohen 第一次通过感应线圈测量大脑磁场^[5]。

随着超导量子干涉仪(SQUID)的发展,1970年 Cohen 等开始使用 SQUID 研究生物磁场并测得心磁^[6],1972年使用 SQUID 测得了 MEG^[7]。1980年 Wikswo 等^[8]第一次测量孤立的青蛙神经磁场。目前,商业可获得的 SQUID 达到了 $1 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ 的灵敏度^[9],是生物磁测量和研究的重要工具之一。基于 SQUID,又发展了脑磁图描记术(MEG)、心磁图描记术(MCG)、胎儿心磁图描记术(fMCG)、胃磁波描记术(MGG)、肌磁波描记术(MMG)、肺磁描记术(MPG)等。

随着激光与探测技术的不断发展,原子磁力计已经达到 $\text{fT/Hz}^{1/2}$ 量级的超灵敏度,并开始进入生物磁场测量和研究的领域。2002年 Allred 等^[10]提出了无自旋交换弛豫(SERF)磁力计。随后,2003年 Kominis 等^[11]实验演示一种灵敏度更

高的多通道 SERF 磁力计,其灵敏度高达 $0.54 \text{ fT/Hz}^{1/2}$,优于 SQUID 的 $1 \text{ fT/Hz}^{1/2}$,并指出具有更高灵敏度的原子磁力计有望应用于 MEG 研究。Kominis 等把具有飞特斯拉(即 10^{-15} T)量级超高灵敏磁场探测能力的磁场探测器统称为超灵敏磁力计,包括基于碱金属原子蒸气的原子磁力计,以及工作在低温状态下的 SQUID 等。2010年 Dang 等^[12]演示的 SERF 磁力计,其灵敏度为 $0.16 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ 。超灵敏原子磁力计无须使用低温超导磁体,仅仅需要常温或高温的原子蒸气室和光源,通过探测原子蒸气室中极化原子对测量磁场的响应而实现弱磁场探测,是一种有效的、测量微小磁场变化的激光探测仪器。在生物磁场测量和研究中,常用的超灵敏原子磁力计有:光抽运磁力计(OPM)^[13]、非线性磁光旋转(NMOR)磁力计^[14-15]和 SERF 磁力计等。

超灵敏原子磁力计已经被应用于脑磁和心磁等生物磁场探测中。2003年 Bison 等^[16]利用基于 Cs 原子的室温光抽运磁力计,探测获得了心脏磁场;2012年 Wyllie 等^[17]利用 SERF 原子磁力计探测到了孕妇胎儿的心磁。2006年 Xia 等^[18]使用 SERF 磁力计进行了脑磁研究;2013年 Johnson 等^[19]使用多通道超灵敏原子磁力计测量脑磁信号,进一步提高了探测信号的质量。

2 超灵敏原子磁力计

超灵敏原子磁力计,例如 NMOE 和 SERF 磁力计,是通过激光技术测量磁场中自旋极化原子的拉莫尔进动来实现磁场探测^[20]。被测量磁场 B_0 中原子旋转的拉莫尔进动频率表达式为

$$\omega = \gamma B_0. \quad (1)$$

式中 ω 为拉莫尔进动频率, B_0 为磁感应强度, γ 为旋磁比。超灵敏原子磁力计原理如图 1 所示。

首先通过光抽运方法来极化碱金属原子,利用探测光来检测它们在磁场中的进动,进动频率与磁场大小成比例,从而实现探测微弱磁场的目的。

2.1 光抽运

通常超灵敏原子磁力计使用碱金属原子(如 Na、K、Rb、Cs)蒸气室。碱金属原子的最外层只有一个价电子,原子自旋是原子核自旋和价电子自旋的矢量耦合。由于电子的旋磁比比原子核的旋磁比大近千倍,故可以忽略原子核自旋,只考虑光抽运电子自旋,所涉及的光抽运过程如图 2 所示。通过光抽运^[21]将原子极化,光抽运技术是将圆偏振光光子

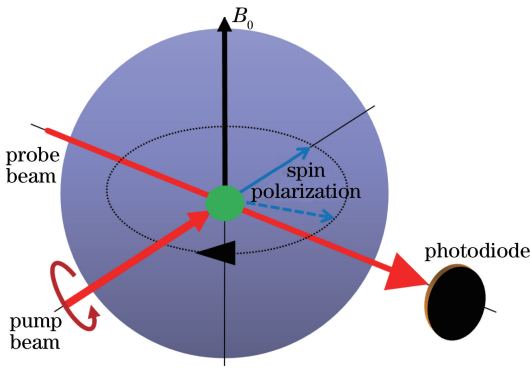


图 1 超灵敏原子磁力计原理图

Fig. 1 Schematic diagram of ultra-sensitive atomic magnetometer

2.2 探 测

超灵敏原子磁力计通过检测极化原子自旋变化, 可实现微弱磁场的探测。激光与碱金属原子相互作用后, 主要有光吸收、非线性磁光效应(NMOE)导致光偏振面变化两种方式。探测光吸收方式是利用原子对圆偏振探测光的吸收而实现光偏振面的探测, 与原子自旋在探测光传播方向上的投影相关, 自旋矢量与探测光同向时, 吸收最小, 自旋矢量与探测光反向时, 吸收最大^[25]。NMOE 方式是通过检测探测光偏振面的变化, 进而探测磁场。基于原子中的 NMOE 效应, 使用非共振的线偏振光作为探测光, 通过检测线偏振光的旋光角度来进行微弱磁场测量^[26]。探测光垂直于抽运光, 并将这个方向定义为 x 方向。在垂直于 xz 平面的 y 方向上施加磁场 B_y , z 方向极化 P_z 在磁场的作用下偏转。线偏振光分解为 σ^+ 和 σ^- , 原子蒸气对两种分量的折射系数不同, 线偏振光穿过原子蒸气后, 偏振面旋转, 从而实现微弱磁场的探测, 其原理如图 3 所示。

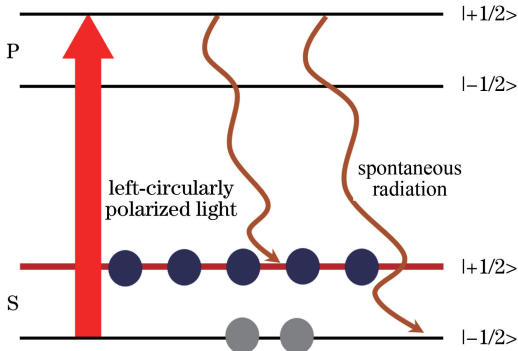


图 2 光抽运原理图

Fig. 2 Schematic diagram of optical pumping

的角动量转移到碱金属原子的电子上, 以实现碱金属原子的自旋极化^[22]。

具体来说, 共振的圆偏振抽运光使得所有的光子自旋投影均光传播方向平行, 并把这个方向定义为 z 方向。对于 σ^+ 偏振光, 光子在这个轴上都有 $+1$ 的角动量, 由于角动量是守恒的, 基态 S 上处于 $m_j = -1/2$ 的一个原子, 可以吸收一个光子抽运到处于 $m_j = +1/2$ 的激发态 P 上, 然后自发辐射到基态 S 上, 这样基态上处于 $m_j = -1/2$ 的原子数就不断减少, 从而在 $m_j = +1/2$ 布居。光抽运电子自旋导致原子自旋极化, 即碱金属原子在 z 方向产生宏观极化矢量 \mathbf{P} 。图 2 简单地给出了仅仅存在碱金属原子蒸气的情况, 在一些高温类型的原子磁力计中除了碱金属原子蒸气, 原子蒸气泡内通常还充有一些其他种类的气体^[23], 它们的存在会帮助提高光抽运效率, 从而直接提高原子自旋极化程度, 例如: 惰性的氦气作为缓冲气体, 用于防止碱金属原子的壁碰撞以减小壁弛豫; 氮气作为淬灭气体, 用于防止光抽运过程中的“自陷”效应^[24]。

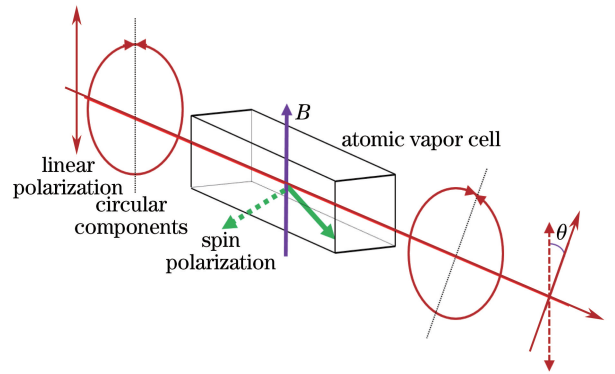


图 3 NMOR 原理图

Fig. 3 Schematic diagram of NMOR

探测器接收到的总光信号取决于光的旋转和光的吸收, 所以, 若要获得最佳的探测信号, 最理想的探测光失谐取决于具体的实验参数^[20]。

2.3 分 类

生物磁场测量和研究中常用的超灵敏原子磁力计主要有: OPM、NMOR 磁力计、SERF 磁力计等。Belfi 等利用相干布居囚禁(CPT)磁力计研究 MCG^[27], 但 CPT 磁力计的探测灵敏度在 $\text{pT}/\text{Hz}^{1/2}$ 水平^[28], 因此在生物磁应用范围有限。这里主要介绍如下 3 类超灵敏原子磁力计。

OPM 是基于光学射频双共振现象^[13]的超灵敏原子磁力计。通过圆偏振光对碱金属原子进行抽运, 在基态能级的磁子能级之间形成布居数差, 实现原子的极化。如果加上一个射频场, 并扫描射频场

频率,使它与磁子能级发生共振,基态原子形成布居数差将回到热平衡态,吸收更多光,光强变弱。利用光信号检测较弱的射频信号可实现高精度的磁场测量。OPM可分为 M_z 和 M_x 磁力计两种类型。二者主要区别是激光传播方向与静磁场 B_0 方向的夹角 θ 不同。 M_x 磁力计的 $\theta = 45^\circ$,原子极化 M_x 分量^[29]。

NMOR磁力计一种是采用抽运-探测构型超灵敏原子磁力计。基本原理是利用一束抽运光将原子极化,极化的原子在外磁场作用下,原子磁矩绕外磁场作拉莫尔进动,再用一束线偏振探测光与磁场中原子蒸气相互作用,探测光的偏振方向发生转动,转动的角度与外磁场大小在一定区间内成正比,因而可得到外磁场强度的大小,从而实现微弱磁场的测量。也可以使用一束调制的线偏振光同时作为抽运光和探测光,构型超灵敏原子磁力计,实现微弱磁场的测量^[14]。

SERF磁力计是目前演示的原子磁力计中探测灵敏度最高的磁力计^[12]。从其物理本质上来说,高温使得原子密度足够大且原子所处的外磁场足够

小,当原子之间的自旋交换碰撞弛豫速率超过原子能级分裂的拉莫尔频率时,自旋交换碰撞弛豫展宽将消失,从而实现压窄原子磁共振谱线宽度的方法,其概念最早由Happer等提出^[30-31],文献中阐明该谱线压窄方法有望应用于所有基于光抽运的微型化原子器件。

3 生物磁产生及测量

生物体的肌细胞和神经细胞在受到刺激后会产生生物电流。以人体神经细胞为例,如图4所示,神经细胞受到刺激后产生动作电位,一个是沿着神经纤维传导,主要是在与兴奋相关的神经元之间传导;另一个是沿着神经径向延伸到周围的介质中,电信号被传导到身体表面的体积电流^[32]。电信号以体电流形式传导到皮肤表面,神经纤维上的传导电流方向可由毕奥-萨伐尔定律及右手定则判定,如图4所示的磁信号。传导到身体表面的体电流可以被探测,体电流是ECG和EEG信号的主要来源。体电流大小相等,方向相反,产生的磁场相互抵消,通常认为体电流不产生神经磁场。

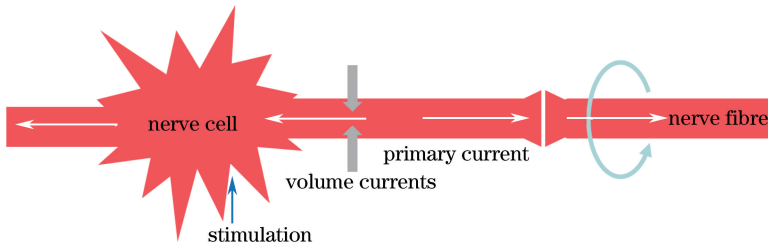


图4 神经冲动产生传导电流和体电流(体电流产生电信号和传导电流产生磁信号)原理图

Fig. 4 Schematic diagram of nerve impulse generating conduction current and volume current

(electric signals arise from the volume current, while magnetic signals arise from the conduction current)

生物体磁场主要分为两大类,一种是本身含有磁场的生物体组织,另一种是由于人体内的电解质离子运输产生的电流引起的磁场。含有磁场的生物体组织一般是摄入性的铁磁性物质或代谢集中的顺磁性物质,相对来讲这一类是静态磁场,主要通过研究其磁感应强度来推测其磁性物质的聚集情况。最易于观测的磁场是神经冲动的传导电流产生的交流(AC)磁场。

神经相对集中的部位,神经传导电流也较集中,其周围的磁信号也相对较强,如脊髓、肌肉中的磁信号较弱,心脏和脑部对外界刺激的感受较强、反应产生的神经传导电流则较大,这样大脑和心脏处产生的磁场就比较集中。当然,这类磁场的强度不仅由器官本身决定,还由磁场产生区域与探测区域位置

之间的距离决定。

生物磁的磁感应强度范围如图5所示。生物磁非常微弱,通常在 0.1 nT ($1 \text{ nT} = 10^{-9} \text{ T}$)以下,普通的磁通门磁力计已经不能满足其测量要求。SQUID和原子磁力计的探测灵敏度、带宽覆盖了生物磁场的测量和研究范围,早在1970年,SQUID已经用于心磁、脑磁和神经磁场研究^[6-8],2003年开始将OPM引入到生物磁场测量和研究中^[16]。

在超灵敏原子磁力计用于生物磁信号研究过程中,微弱的磁场信号增加了其探测难度,特别是对信号更弱的脑磁研究。若要获得信噪比较好的生物磁信号,需尽量屏蔽除生物磁信号以外的环境磁场,减小探测距离,增加探头灵敏度等。影响生物磁探测的环境磁场主要有环境静磁场和磁噪声^[33-34]。目前

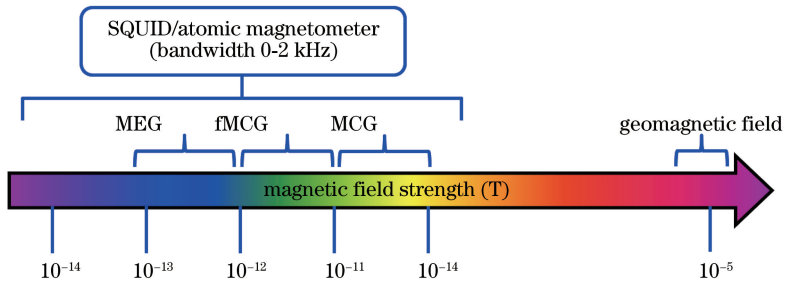


图 5 生物磁磁感应强度

Fig. 5 Magnetic field strength of biomagnetism

绝大部分生物磁研究都是在磁屏蔽环境中进行,利用高磁导率材料搭建的磁屏蔽室和三轴矢量磁场线圈补偿等方式,可以达到静磁场屏蔽的效果^[35-37]。磁噪声主要由内层磁屏蔽产生^[38],这种噪声对生物磁探测信噪比的影响很大,同样内层磁屏蔽限制了原子磁力计的灵敏度,降低磁噪声主要通过增大最内层磁屏蔽的尺寸,减小最内层磁屏蔽厚度的方法来实现^[39]。为减小探测距离,即减小生物体产生磁场区域与磁场探测器灵敏区之间的距离,原子磁力计探头需进行小型化处理^[40-41],但是原子磁力计小型化又会导致出现灵敏度低的问题,这是原子磁力计的技术难点之一。为保持原子磁力计探头具有较高灵敏度,一般原子蒸气工作在高温条件下,必须要解决无磁隔热问题,在不降低隔热效果的情况下尽可能减小隔热层厚度,这是原子磁力计的另外一个技术难点。生物磁场的产生使个体对外界刺激的反应程度不同,差异很大。由于信号弱,研究关注的生物磁信号时域信息淹没在噪声里,原子磁力计的光强不稳定,这些都对观测生物磁的时域信号有很大影响,这必然是超灵敏原子磁力计用于生物磁信号研究时的一些关键点。

综上所述,解决环境磁场屏蔽,减小探测距离,增加探头灵敏度等,是实现超灵敏原子磁力计探测生物磁信号的一些关键技术。2013年 Shas 等^[42]利用小型化的超灵敏原子磁力计(探头大小为 $2\text{ cm} \times 2\text{ cm} \times 5\text{ cm}$,灵敏度优于 $10\text{ fT/Hz}^{1/2}$)进行了生物磁场研究。当原子磁力计距离体表平均 1 cm ,SQUID 平均距离 2 cm ,比对 SQUID 得到同等质量的 MCG 和 MEG。

目前,超灵敏原子磁力计已经用于测量心磁、脑磁和神经磁场的探测和研究,也正用于开展生物磁场诱发原因、定位等研究^[43]。在疾病诊断方面,以心脏产生磁场为例,心脏跳动形成 QRS 波群,QRS 波群可以表征心室的除极,对于成人,波群时限为

$0.06 \sim 0.1\text{ s}$,相对比较稳定。当出现心脏左右束支的传导阻滞、心室扩大或肥厚等情况时,QRS 波群就会出现增宽、变形或时限延长,从而实现疾病诊断。使用超灵敏原子磁力计测量得到不同生物磁强度的大小,如表 1 所示。通过时域信号的响应时间等研究生物磁的特征,以期实现疾病诊断。

4 心磁测量与研究

人的心脏周期性地收缩舒张,为血液流动提供压力,把血液运送到身体各个部分。心脏的收缩活动是由于心肌受到动作电位的刺激而发生的,心肌发生动作电位就会产生电流流动,心脏产生的电信号可以产生相应的磁场(即心磁)。由于心脏产生的磁场强度较强,所以心磁也是最早探测到的人体磁场。心肌细胞电活动在体表引起的磁场随时间变化的曲线图称为 MCG。早期的 MCG 是通过 SQUID 探测,现阶段 MCG 仍难以像 ECG 一样普及使用。心脏产生的磁场位于超灵敏原子磁力计探测范围内,如果利用超灵敏原子磁力计实时记录心脏产生的磁场能,即可得到磁感应强度随时间变化的函数,则可实现基于超灵敏原子磁力计的 MCG 探测。

心电图具有 3 个明显的特征波,分别是 P 波、T 波和 QRS 波。QRS 波是指正常心电图幅度最大的波群,反映心室除极的全过程。正常心室除极自左向右,故 QRS 波群先呈现一个小向下的 Q 波。QRS 波群形态较恒定,正常成人 QRS 波群时间约为 $0.06 \sim 0.10\text{ s}$,婴儿和幼童约为 $0.04 \sim 0.08\text{ s}$ 。通过观测 QRS 波群时间可以诊断一些心脏疾病。由于心电是心磁产生的原因,心磁图同样具有 3 个明显特征,在成人中,P 波,T 波通常是 $5 \sim 10\text{ pT}$,QRS 波大约为 50 pT 。因此,若在没有背景的情况下,为提高时域信号的可信度,原子磁力计灵敏度需高于 $100\text{ fT/Hz}^{1/2}$,带宽需要在心磁探测范围内,高于百赫兹。MCG 的 3 个明显特征波形示例,如图 6 所示。

表 1 原子磁力计测量不同特征生物磁获得的强度

Table 1 Amplitudes of various biomagnetic features obtained by atomic magnetometer

Type	Feature	Date	Author	Distance /mm	Field amplitude /pT
MCG	QSR	2014	Bison <i>et al.</i>	—	about 50 ^[16]
		2010	Knappe <i>et al.</i>	50 (from the heart) 5 (from the skin)	about 180 ^[44]
		2012	Wyllie <i>et al.</i>	76 (from the heart)	about 40 ^[45]
				10 (from the skin)	
fMCG	QSR	2012	Wyllie <i>et al.</i>	—	about 1.5 ^[17]
		2015	Alem <i>et al.</i>	4.5 (from the skin)	about 40 ^[46]
		2017	Eswaran <i>et al.</i>	—	about 4 ^[47]
MEG	Evoked response	2006	Xia <i>et al.</i>	25 (from the scalp)	about 1.2 ^[18]
	Spontaneous				about 0.5 ^[48]
	Evoked response	2012	Sander <i>et al.</i>	25 (from the source)	about 2 ^[48]
	Evoked response	2013	Shah <i>et al.</i>	5-25 (from the scalp)	0.1-0.2 ^[42]
		2013	Johnson <i>et al.</i>	30 (from the scalp)	about 0.2 ^[19]
		2017	Sheng <i>et al.</i>	6 (from the scalp)	about 1.2 ^[49]
	2017	Boto <i>et al.</i>	6.5 (from the scalp)	about 2 ^[50]	
Nerve	Nerve pulse	2016	Jensen <i>et al.</i>	1.9	about 24 ^[51]

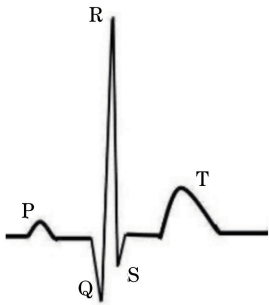


图 6 MCG 波型示例

Fig. 6 Example of MCG waveform

对于几十皮特斯拉量级的心磁信号,OPM 已经可以满足成人的心磁测量和研究。利用目前比较成熟的超灵敏 OPM 进行生物磁学的应用时,需要将 OPM 放置在磁屏蔽室里以降低环境磁场^[52],探测由人体心脏跳动产生的磁场并绘制 MCG。之后采用相同的两个超灵敏原子磁力计组成原子磁梯度计,极大地降低了环境磁场波动的影响。

从 2003 年开始,OPM 被引入到人体心脏磁场的研究^[16]。Bison 等^[53]使用 Cs 原子的室温 OPM,其基于光学射频双共振 M_x 模式,由两个超灵敏 OPM 探头组成超灵敏原子梯度计,利用梯度探测进行噪声抑制以减小环境磁场的影响,测量到了人体心脏磁场。同年,利用磁力计获得心磁动态图。2009 年 Bison 等^[54]建立了一个多通道基于 Cs 原子 OPM 的心脏磁场成像系统。它有 25 个记录磁场的传感器,分别分布在平行的 3 层结构上,通过最靠近

心脏的平面上的 19 个传感器同时测量来自人体心脏的磁场,另外 6 个传感器分布在平行的两个面上,以便检测磁场和为磁场梯度提供反馈信号。传感器的工作介质是碱金属 Cs 原子,封装在一个具有石蜡涂层、直径为 30 mm 的球形玻璃室内,每个传感器还包括准直极化用的光学组件、原子蒸气室和光电探测器,每个模块组成紧凑探测器。

心磁探测完全可以采用多探头组成的整列形式,探测胸部表面的磁场分布情况,实时监测心脏的跳动状态,以 4×4 的超灵敏原子磁力计探头作为心磁探测阵列为例,原理图及其预估信号如图 7 所示。

目前在实验室研究中,基于超灵敏原子磁力计测得的 MCG 图与 SQUID 测得的数据吻合得很好。2010 年 Knappe 等^[44]利用大小为 0.75 cm^3 的小型化芯片级原子磁力计研究 MCG,超灵敏原子磁力计获得的 MCG 典型特征(QSR 波群和 T 波)与 SQUID 测得的结果相符。2012 年 Kamada 等^[55]通过一种无调制的基于 K 原子的超灵敏原子磁力计测得 MCG,指出这种磁力计测得的 MCG 图与 SQUID 测量的数据吻合得很好。

胎儿在母体子宫内,胎儿的 ECG 无法直接通过接触胎儿来探测,即使在母体表面可探测的胎儿电信号,其信号也极其微弱,这是由于胎儿心脏距离母体表面较远,且胎儿表面有种蜡状物质,阻碍了胎儿心脏的电信号向母体表面的传递,所以母体表面探测到的信号也只是母体本身的电信号。虽然无法通过直接获得胎儿的 ECG 信号来进行胎儿 ECG 研究,

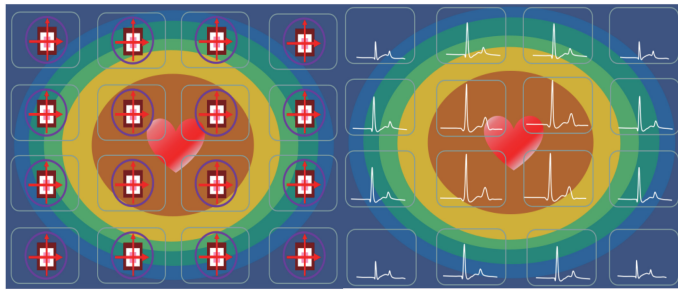


图 7 心磁探测阵列原理图及其预估信号

Fig. 7 Schematic diagram of MCG and predicted MCG

但是胎儿的心磁可以在母体表面测得,这便激发了人们对 fMCG 研究的兴趣^[56]。

2012 年 Wyllie 等^[45]利用基于碱金属 Rb 原子的 SERF 磁力计,搭建了一个 4 通道超灵敏原子磁力计阵列。SERF 磁力计探头采用紧凑的模块化设计,激光由光纤耦合接入,以便最大化地适用于对生物磁探测,实时测得成人 MCG。MCG 从 4 通道的 SERF 磁力计中提取,4 个相同的超灵敏原子磁力计探头组成一个正方形阵列,其中一个磁力计的输出作反馈,提供磁场补偿信号,以便进行磁场补偿。同年,他们利用 4 通道超灵敏原子磁力计阵列测得 fMCG^[17]。在 fMCG 探测过程中,需要观测时域信号,直接观测超灵敏原子磁力计对磁场的响应情况。虽然超灵敏原子磁力计放置在磁屏蔽室内,但是仍然采用了低通滤波器和专门滤除电信号的梳齿形滤波器滤除环境噪声,以便提高时域信号的信噪比。演示使用超灵敏原子磁力计测量 fMCG 的信号,验证了 SERF 磁力计可以用于实时的 fMCG 检测,这有望用于诊断胎儿心脏的节律异常。将这些结果与使用 SQUID 测量的结果进行对比,进一步验证了超灵敏原子磁力计探测 fMCG 的可行性。

2015 年 Alem 等^[46]用基于 Rb 原子的阵列型 OPM 探测胎儿磁场,微型磁传感器探头为 25 个,这种 OPM 工作在高温下,灵敏度高于传统的低温 OPM。超灵敏 OPM 技术的磁场测量范围已达飞特斯拉量级,并且可以将单个传感器组装成几乎相同的阵列型传感器。他们把单个微型 OPM 用作磁传感器插入腰带状的固定装置中,做成可插接式微型 OPM 阵列,通过光纤和电缆连接磁屏蔽室的外部光源和电子设备。孕妇的 MCG 和胎儿的 MCG 用两个传感器“腰带”进行测量,胸前的传感器“腰带”可探测母亲的心磁信号,腹部的传感器“腰带”可记录 fMCG。由于母亲心脏比胎儿心脏发出更强的信号,因此必须应用信号处理方法来获得纯胎儿的

MCG,如对数据作正交投影和独立分量分析等。由此,可获得胎儿的 MCG 并提取胎儿的心率,并且可实时监测胎儿的心脏活动。

2017 年 Eswaran 等^[47]进行了不同于以上两个 fMCG 的研究。2012 年 Wyllie 等^[17]的研究虽然比较了超灵敏原子磁力计和 SQUID 信号,但是记录信号的时间是分开的;2015 年 Alem 等^[46]在一个 7 层磁屏蔽室内,对单个妊娠期 32 周的胎儿进行 fMCG 研究。2017 年 Eswaran 等^[47]在一个 3 层磁屏蔽室内,利用 OPM 和 SQUID 同时测量 fMCG。实验对象被要求坐着,在 SQUID 阵列和孕妇腹部之间放置两个 OPM。利用超声记录胎儿的心脏位置,以指导 OPM 孕妇腹部定位。记录了 11 个妊娠期为 32~38 周的孕妇,有 5 名孕妇成功地利用两种设备测得心磁信号。不同妊娠周期的婴儿,其心磁强度也不同,35 周的心磁强于 32 周的。由此可见,OPM 和 SQUID 可以提供类似的电生理学和定量特征。

如上所述,目前已经成功地将超灵敏原子磁力计引入到心磁研究,其结果与使用 SQUID 方法进行了比对、验证,表明阵列型超灵敏原子磁力计可以应用于生物磁研究,探测成人的心磁和胎儿的心磁。

5 脑磁的测量和研究

人的大脑内神经细胞多且复杂,需对大脑复杂信号区分研究,以便进行脑功能研究和大脑疾病诊断等。大脑神经中枢对外界反应后会在颅脑表面产生脑电信号,记录这种电信号可得 EEG。人的 EEG 有 4 种波,分别是 α 波、 β 波、 θ 波和 δ 波,其中一大类即 α 波。做 EEG 时,先在人体头部通上电极,然后让受试者闭上眼睛尽量“不用脑”。此时记录 α 波 (8~13 Hz) 的脑电波,受试者处于清醒状态最静时的脑波,即“ α 节律”,也被称为安静波, α 节律对人的身心健康至关重要。EEG 电活动受多种因素影响

干扰,例如颅骨厚度、组织导电性等因素。人的大脑神经中枢接受刺激后产生的传导电流也会产生磁场,这种磁场分布图称为 MEG,脑磁受抗磁性物质影响较小,其诊断更准确。EEG 是由脑部神经体电流传导产生,MEG 是由神经传导电流产生,虽然 MEG 反映的脑部磁场变化与 EEG 反映的脑的电场变化有所不同,但是两者具有相关性,MEG 具有 EEG 的部分特征^[57]。

MEG 不需要接触皮肤,是一项完全无创地探测脑部神经活动的方法,不会发生一些脑 EEG 出现的类似伪差。MEG 强度很微弱,同样需在一个磁屏蔽环境内进行探测,以便进一步抑制环境噪声^[58]。MEG 技术的快速发展,已经可以精确地定位磁场源的部位。目前已有上百通道的 SQUID 用于 MEG 研究,这使得实时监测颅骨表面上的脑磁信号成为现实,可以实时反映脑内磁场源的活动状态,为脑功能认知神经科学的研究提供时间维度的信息^[59]。MEG 可用于测量脑部不同区域之间神经元通信的信号,视觉诱发脑磁场、听觉诱发脑磁场与躯体诱发脑磁场具有特异性,分布在大脑的不同功能区。通过定位探测脑磁信号,能够分辨出脑部细胞群不同的组织机能,诱发 EEG 则不能取得上述效果。随着超灵敏原子磁力计探测的应用,基于超灵敏原子磁力计的磁传感器阵列可以提供更多的信息来定位脑部功能区。脑磁探测原理如图 8 所示。

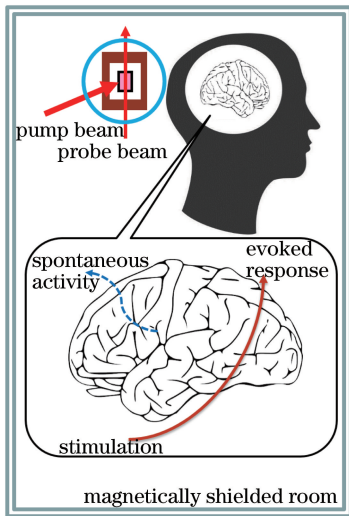


图 8 脑磁探测原理图

Fig. 8 Schematic diagram of MEG

Baillet^[57]指出基于原子磁力计的脑磁图系统是当前国际公认的下一代脑磁图仪器发展的方向,脑磁图相关的研究论文已在神经科学研究中占 5%。

基于多通道 SERF 磁力计进行 MEG 的研究,

始于 2006 年。Xia 等^[18]第一次使用基于碱金属 K 原子的 SERF 原子磁力计进行了脑磁探测,利用 SERF 原子磁力计中的极化的碱金属 K 原子的自旋进动,探测由听觉刺激引起的大脑磁场的反应和对听觉刺激的响应。超灵敏原子磁力计被放置在一个由 3 层坡莫合金圆筒形磁屏蔽罩中,最内层直径为 1 m 和长为 2.6 m。除了 3 层的被动屏蔽,还有 18 组计算机控制的主动补偿线圈。激光光束照射整个碱金属 K 原子蒸气室,原子蒸气室为 7.5 cm 的正方形室,泡内充有缓冲气体和淬灭气体,工作温度为 180 °C。线偏振的探测光通过 Faraday 调制器进行调制以提高检测灵敏度,探测光的偏振面光学旋转通过一个 6 通道的线性光电二极管阵列探测,信号通过数据采集板电路上的可编程门阵列对进行解调。通过梯度探测的方法减小环境磁场背景波动(即共模噪声)的影响,梯度测量灵敏度可达 3.5 fT/Hz^{1/2}。人体大脑放置在原子蒸气室附近,大脑受到听觉刺激后,很明显地观察到 100 ms 时的 N100 m 峰值,这是大脑对听觉刺激的反应。在梯度探测中,减小共模噪声可以明显看到实时信号,即在 300 ms 时的 P300 m 峰值,其是对听觉刺激的响应,从而实现了超灵敏原子磁力计探测由大脑对听觉刺激响应的脑磁。

随着技术的改进和发展,多探头的 SERF 磁力计开始应用于 MEG 研究。2010 年 Johnson 等^[60]使用一种紧凑型基于碱金属 Rb 原子的 SERF 磁力计探测大脑的磁场,使用两束光的平衡光差分探测方法,在磁屏蔽室中,超灵敏原子磁力计的灵敏度优于 5 fT/Hz^{1/2},将受试者的头部置于原子磁力计和 SQUID 探测区域,探测出颅脑中极微弱的脑磁,记录由听觉刺激引起的诱发响应,得到 MEG。使用超灵敏原子磁力计得到的 MEG,通过与基于 SQUID 的商用脑磁系统的对比,印证了超灵敏原子磁力计探测脑部磁场的有效性。2013 年 Johnson 等^[19]使用基于碱金属 Rb 原子的 SERF 磁力计的多通道磁传感器,测得 MEG,使用两个多通道 SERF 磁力计记录头部两侧磁场,探测人体大脑中听觉皮层和听觉诱发反应磁场,引起听觉刺激的反应。他们采用多通道测量技术,进一步提高了信号质量,这也是第一个多传感器超灵敏原子磁力计应用于脑磁研究的示例。

2012 年 Sander 等^[48]使用基于碱金属 Rb 原子的芯片尺度原子磁力计(CSAM),测量自发性的和对躯体感觉诱发的 MEG。CSAM 的原子蒸气室体

积为 0.77 mm^3 , 探头体积为 1 cm^3 。由于超灵敏芯片尺度原子磁力计体积小, 可以贴近颅骨, 距离大脑内部的磁场源头更近, 因此测得信号更强。观测到健康人自发的大脑活动, 用眨眼做触发, 观测 O1 区域垂直于头皮表面的 α 节律; 通过对志愿者右手腕的刺激, 由放置在 C3 上的磁传感器来测得躯体刺激的 C3 区域诱发区域的磁场。自发的和躯体感觉诱发的 MEG 都通过 SQUID 测量来验证, 因芯片尺度原子磁力计具有更加贴近颅骨的优势, 使得探测获得信噪比相对于 SQUID 更低。2014 年 Alem 等^[61] 利用微机电技术制作的微型原子磁力计研究癫痫 MEG, 这种微型原子磁力计类似于 EEG 电极大小, 更加贴近头部表层, 能够测量癫痫患者高信噪比的单个神经电流放电和更加精细的自发大脑活动。

2015 年 Kamada 等^[62] 研制的超灵敏原子磁力计工作在高温 $180 \text{ }^\circ\text{C}$ 环境下, 磁力计探头尺寸为 $8.3 \text{ cm} \times 9.5 \text{ cm} \times 19 \text{ cm}$, 灵敏度为 $21 \text{ fT/Hz}^{1/2}$, 在 3 层磁屏蔽室内研究睁眼、闭眼时大脑自发神经振荡变化、脑神经响应等弱磁场信号, 对比 SQUID 结果证明了使用超灵敏原子磁力计探测脑部神经磁场的可行性。

2017 年 Boto 等^[50] 利用工作在 $150 \text{ }^\circ\text{C}$ 的基于碱金属 Rb 原子的 OPM 测得脑磁信号。OPM 的半导体激光器和原子蒸气泡等集成在大小为 $14 \text{ mm} \times 21 \text{ mm} \times 80 \text{ mm}$ 体积内, 头部表层距离磁力计磁场感应区域为 6.5 mm 。OPM 可插入 3D 打印的头盔内, 探测脑磁, 使用 3D 打印原子磁力计头盔可更接近于头部表层, 探测到的体感刺激相应幅度是使用 SQUID 方法的 4 倍以上, 验证了 2016 年 Boto 等^[63] 理论模拟的结论。

在国内, 2017 年 Sheng 等^[49] 使用基于碱金属 Cs 原子的 SERF 磁力计获得国内首例由听力刺激引发的大脑初级听力皮层活动的磁信号, 信噪比低于传统 SQUID 方法。其中采用的超灵敏原子磁力计探头大小为 $2.5 \text{ cm} \times 2.7 \text{ cm} \times 15 \text{ cm}$, 首先放置在内径为 47 cm 的圆筒状屏蔽罩内测试稳定后, 再放入一个两层的磁屏蔽室内进行脑磁研究。基于碱金属 Cs 原子的 SERF 磁力计获得的 M100 信号幅值是 SQUID 的 4 倍。高家红等^[64] 也已经申请了基于原子磁力计的 MEG 系统及方法技术方案的发明专利。

综上所述, MEG 可对脑部活动进行定位探测, 空间分辨率较高, 加之脑磁图不受颅骨的影响, 这为脑部疾病提供的新诊断手段发挥了其特有的作用,

可与 EEG 结合起来, 互补不足。MEG 也可与其他用于脑部的影像模式互为补充, 例如, 功能磁共振影像 (fMRI) 能够以高空间分辨率显示脑部的解剖结构, 但其时间分辨率远远低于 MEG。与功能磁共振影像相比, 脑磁图有着更高的时间分辨率, 即 MEG 可直接反映神经元的活动, 而功能磁共振信号反映的则是一个神经元受激发后在一个相对长的时段内脑血流及血氧的变化。用 MEG 给出的功能影像有助于定位癫痫灶, 也可在手术前为临床提供听觉、视觉和语言等功能区域定位。MEG 还可进行睡眠研究, 记录自发的大脑活动, 与功能磁共振影像以及 EEG 相结合, 因此将 MEG 引入多重模态神经影像的研究方法, 有助于探索睡眠阶段的奥秘。

6 神经磁场的测量和研究

人体或动物体的神经细胞或肌细胞受到刺激后, 产生生化反应, 发生电子传递, 而电子转移或离子移动均可形成生物电流, 生物电流是传递各种信息的重要方式。神经元中运动的电流产生微弱的磁场, 早期使用 SQUID 磁力计探测记录。1980 年 Wikswo 等^[8] 第一次使用 SQUID 测得孤立的青蛙坐骨神经传导电流产生的磁场。

以青蛙的坐骨神经为例^[65], 一只青蛙的坐骨神经包含很多神经束, 每一个神经束包含有上千个轴突, 在自然状态下, 神经冲动在单一神经元范围内传导。在神经末梢处, 即突触或与肌肉接头处, 神经冲动通过化学传递或电传递引起下一个细胞的兴奋或抑制, 神经冲动以全或无衰减地沿着神经纤维传导的。生物电流的传导速度与物种、神经纤维的种类、粗细等因素相关, 一般约 $0.5 \sim 200 \text{ m/s}$ ^[66]。正常情况下, 神经冲动是由胞体传向轴突的远端, 可用电刺激同时引起神经冲动。将一对电极置于神经纤维上, 可测得神经电信号^[67-68]。在静息时纤维内是负电位, 当动作电位经过时, 就短暂地变成正电位。根据毕奥-萨伐尔定律, 运动的电荷会产生磁场, 产生生物电流的部位同时产生生物磁信号。图 9 为使用超灵敏原子磁力计测量动物神经冲动的原理。

2016 年 Jensen 等^[51] 利用室温下的超灵敏 Cs 原子磁力计, 测量神经冲动产生的微弱磁信号。由于超灵敏 Cs 原子磁力计工作在室温状态下, 可以极大地减小原子蒸气室与神经之间的距离, 这点优于低温探测方法。Cs 原子蒸气室大小在毫米量级, 可以使神经与原子蒸气室之间的距离达到几个毫米的程度, 极大地减小了探测距离。

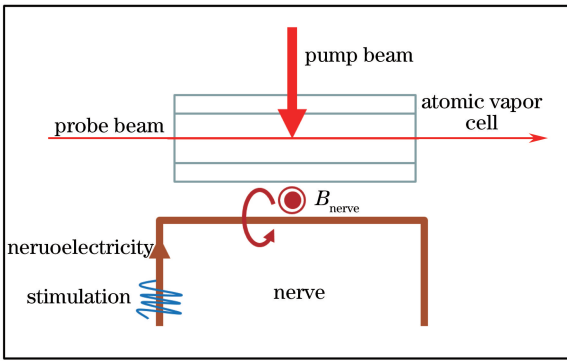


图 9 超灵敏原子磁力计测量动物神经冲动原理图
Fig. 9 Schematic diagram of ultra-sensitive atomic magnetometer detecting animal nerve impulses

具体来讲,青蛙坐骨神经从脊椎分离出来,长约 7 cm,直径为 3 mm。神经放置于一个塑料 U 型腔内,腔内装有生理盐水,可以存活 5 h。施加一个电压脉冲至一对空间分开的金电极,刺激神经近端,刺激触发沿着神经传播的动作电位(神经冲动传导电流)^[69]。作为磁信号参考,测量用另一对电极对脉冲进行电记录。当神经弯曲成 U 型时,主要探测 U 型底部距离原子磁力计最近部位产生的磁场。磁场的测量对跨膜电流类似体电流是不可见的,主要原因是在膜外的电流大小近似相等、方向相反,可相互抵消。沿着神经传播的动作电位单向传导,动作电位产生的磁场是可观测量。

超灵敏原子磁力计有两种工作模式,分别是连续模式和脉冲模式。超灵敏原子磁力计工作在连续模式下,抽运光和探测光连续工作,磁力计可获得神经响应的时域信号;超灵敏原子磁力计工作在脉冲模式下,首先脉冲抽运光抽运原子实现自旋极化,自旋极化的原子在垂直于抽运光和探测光的脉冲磁场下产生探测光方向的分量,然后通过脉冲形式的探测光探测极化矢量的变化,测得神经磁信号类似于自由感应衰减(FID)的振荡信号。

超灵敏原子磁力计不仅可应用于生物器官磁场的研究,还可应用于分离的神经磁场的研究,可直接探测到神经动作电位产生的磁场。通过磁场的测量可以确定神经活动以及神经冲动与时间相关特征,这为生物医学诊断提供了新途径。

7 结束语

目前,SQUID 已经实现商品化,其具有高灵敏度和高空间分辨率等特性,在心磁、脑磁等生物磁测量和研究领域中起着非常重要的作用。与 SQUID

不同,超灵敏原子磁力计虽然无需低温冷却系统,但是仍然需要在一个大的、多层磁屏蔽中工作,以减小环境磁场的影响。OPM、NMOR 磁力计、SERF 磁力计已经开始应用于心磁、脑磁等生物磁研究,其结果与 SQUID 的进行比对。

实验演示的 SERF 磁力计,具有更高的灵敏度,展现出潜在的重要应用前景。美国国家标准与技术研究院(NIST)等研究单位的超灵敏原子磁力计探头已经做到轻巧、便携,体积和重量已经获得了全新的改进,这将有助于基于超灵敏原子磁力计用于心磁、脑磁等生物磁的测量和研究,以及磁成像^[70]的发展。超灵敏原子磁力计在生物磁探测领域也已开始结合临床研究,瑞士的弗里堡大学、美国的圣地亚国家实验室、威斯康星大学以及波士顿儿童医院等研究单位都已开展了相关的人体实验,初步证明了超灵敏原子磁力计探测生物磁的有效性和安全性。

在国内,北京大学高家红课题组已经将超灵敏原子磁力计应用于生物磁的研究,并获得信噪比高于 SQUID 的脑磁信号。中国科学院武汉物理与数学研究所超灵敏磁共振研究组,同时建有基于 NMOR 磁力计和 SERF 磁力计的磁共振探测仪器,已经具备探测磁共振样品的能力,同时进行了物质弱磁的测量和研究。特别是,建立的基于碱金属 Cs 原子的超灵敏原子磁力计,可工作在室温,即无需加热原子室即可测量到高信噪比的核磁共振样品 FID 信号^[14],与高温工作的 SERF 磁力计相比,室温超灵敏原子磁力计探头能够放置距离生物体更近的位置进行测磁。将这两种超灵敏原子磁力计探头放置于磁屏蔽室,均可以进行心磁、脑磁等生物磁测量和研究。后续工作将进一步发展激光抽运技术和原子芯片测磁等超灵敏探测技术,积极寻求与医学研究单位合作的机会,从医学应用的角度深入开展研究。

参 考 文 献

[1] 窦春江. 临床心电图诊断与应用[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2015: 88-263.

[2] Yang Y B, He Y Q, Yang J C. Comparative study on the diagnostic value of dynamic and conventional electrocardiogram in arrhythmia due to coronary heart disease[J]. China Medicine and Pharmacy, 2015, 5(2): 23-25.

杨毅波, 何英泉, 杨继超. 冠心病心律失常的动态心电图与常规心电图应用对比评价[J]. 中国医药科学, 2015, 5(2): 23-25.

[3] 谭郁玲. 临床脑电图与脑电地形图学[M]. 北京: 人

- 民卫生出版社, 1999: 25-375.
- [4] Baule G, McFee R. Detection of the magnetic field of the heart[J]. *American Heart Journal*, 1963, 66(1): 95-96.
- [5] Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents [J]. *Science*, 1968, 161(3843): 784-786.
- [6] Cohen D, Edelsack E A, Zimmerman J E. Magnetocardiograms taken inside a shielded room with a superconducting point-contact magnetometer [J]. *Applied Physics Letters*, 1970, 16(7): 278-280.
- [7] Cohen D. Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer[J]. *Science*, 1972, 175(4022): 664-666.
- [8] Wikswo J P, Barach J P, Freeman J A. Magnetic field of a nerve impulse: first measurements [J]. *Science*, 1980, 208(4439): 53-55.
- [9] Drung D. High-performance DC SQUID read-out electronics[J]. *Physica C: Superconductivity*, 2002, 368(1): 134-140.
- [10] Allred J C, Lyman R N, Kornack T W, *et al.* High-sensitivity atomic magnetometer unaffected by spin-exchange relaxation [J]. *Physical Review Letters*, 2002, 89(13): 130801.
- [11] Kominis I K, Kornack T W, Allred J C, *et al.* A subfemtotesla multichannel atomic magnetometer[J]. *Nature*, 2003, 422(6932): 596-599.
- [12] Dang H B, Maloof A C, Romalis M V. Ultrahigh sensitivity magnetic field and magnetization measurements with an atomic magnetometer [J]. *Applied Physics Letters*, 2010, 97(15): 151110.
- [13] Bell W E, Bloom A L. Optically driven spin precession[J]. *Physical Review Letters*, 1961, 6(6): 280-281.
- [14] Liu G B, Li X F, Sun X P, *et al.* Ultralow field NMR spectrometer with an atomic magnetometer near room temperature [J]. *Journal of Magnetic Resonance*, 2013, 237(12): 158-162.
- [15] Xu S, Rochester S M, Yashchuk V V, *et al.* Construction and applications of an atomic magnetic gradiometer based on nonlinear magneto-optical rotation[J]. *Review of Scientific Instruments*, 2006, 77(8): 083106.
- [16] Bison G, Wynands R, Weis A. A laser-pumped magnetometer for the mapping of human cardiomagnetic fields[J]. *Applied Physics B*, 2003, 76(3): 325-328.
- [17] Wyllie R, Kauer M W, Wakai R T, *et al.* Optical magnetometer array for fetal magnetocardiography [J]. *Optics Letters*, 2012, 37(12): 2247-2249.
- [18] Xia H, Baranga B A, Hoffman D, *et al.* Magnetoencephalography with an atomic magnetometer[J]. *Applied Physics Letters*, 2006, 89(21): 211104.
- [19] Johnson F C N, Schwindt P D, Weisend M. Multi-sensor magnetoencephalography with atomic magnetometers[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2013, 58(17): 6065-6077.
- [20] Seltzer S J. Developments in alkali-metal atomic magnetometry[D]. Princeton: Princeton University, 2008: 1-73.
- [21] Happer W. Optical pumping[J]. *Review of Modern Physics*, 1972, 44(2): 169-249.
- [22] Vasilakis G. Precision measurements of spin interactions with high density atomic vapors [D]. Princeton: Princeton University, 2011: 23-25.
- [23] Happer W, Wijngaarden W A V. An optical pumping primer [J]. *Hyperfine Interactions*, 1987, 38(1/2/3/4): 435-470.
- [24] Walker T G, Happer W. Spin-exchange optical pumping of noble-gas nuclei[J]. *Reviews of Modern Physics*, 1997, 69(2): 629-642.
- [25] Dehmelt H G. Modulation of a light beam by processing absorbing atoms [J]. *Physical Review*, 1957, 105(6): 1924-1925.
- [26] Budker D, Gawlik W, Kimball D F, *et al.* Resonant nonlinear magneto-optical effects in atoms [J]. *Review of Modern Physics*, 2002, 74(4): 1153-1201.
- [27] Belfi J, Bevilacqua G, Biancalana V, *et al.* Cesium coherent population trapping magnetometer for cardiosignal detection in an unshielded environment [J]. *Journal of the Optical Society of America B*, 2007, 24(9): 2357-2362.
- [28] Liu G B, Sun X P, Gu S H, *et al.* Progress in high sensitive atomic magnetometer [J]. *Physics*, 2012, 41(12): 803-810.
- 刘国宾, 孙献平, 顾思洪, 等. 高灵敏度原子磁力计研究进展[J]. *物理*, 2012, 41(12): 803-810.
- [29] Schwindt P D, Lindseth B, Knappe S, *et al.* Chip-scale atomic magnetometer with improved sensitivity by use of the M_x technique [J]. *Applied Physics Letters*, 2007, 90(8): 081102.
- [30] Happer W, Tang H. Spin-exchange shift and narrowing of magnetic resonance lines in optically pumped alkali vapors [J]. *Physical Review Letters*, 1973, 31(31): 273-276.
- [31] Happer W, Tam A C. Effect of rapid spin exchange on the magnetic-resonance spectrum of alkali vapors [J]. *Physical Review A*, 1977, 16(5): 1877-1891.

- [32] Williamson S J, Kaufman L. Biomagnetism [J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1981, 22: 129-201.
- [33] Kandori A, Miyashita T, Tsukada K. Cancellation technique of external noise inside a magnetically shielded room used for biomagnetic measurements [J]. *Review of Scientific Instruments*, 2000, 71(5): 2184-2190.
- [34] Kraus R H, Espy M A, Matlachov A, *et al.* Noise cancellation in magnetoencephalography and electroencephalography with isolated reference sensors: US 7729740[P]. 2010-06-01.
- [35] Seltzer S J, Romalis M V. Unshielded three-axis vector operation of a spin-exchange-relaxation-free atomic magnetometer [J]. *Applied Physics Letters*, 2004, 85(20): 4804-4806.
- [36] Fang J, Wang T, Quan W, *et al.* In situ magnetic compensation for potassium spin-exchange relaxation-free magnetometer considering probe beam pumping effect [J]. *Review of Scientific Instruments*, 2014, 85(6): 063108.
- [37] Takiya T, Uchiyama T. Development of active shielding-type MI gradiometer and application for magnetocardiography [J]. *IEEE Transactions on Magnetics*, 2017, 53(11): 4002804.
- [38] Khan S, Cohen D. Note: magnetic noise from the inner wall of a magnetically shielded room [J]. *Review of Scientific Instruments*, 2013, 84(5): 056101.
- [39] Lee S K, Romalis M V. Calculation of magnetic field noise from high-permeability magnetic shields and conducting objects with simple geometry [J]. *Journal of Applied Physics*, 2008, 103(8): 084904.
- [40] Mhaskar R, Knappe S, Kitching J. A low-power, high-sensitivity micromachined optical magnetometer [J]. *Applied Physics Letters*, 2012, 101(24): 241105.
- [41] Sheng D, Perry A R, Krzyzewski S P, *et al.* A microfabricated optically-pumped magnetic gradiometer [J]. *Applied Physics Letters*, 2017, 110(3): 031106.
- [42] Shah V K, Wakai R T. A compact, high performance atomic magnetometer for biomedical applications [J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2013, 58(22): 8153-8161.
- [43] Kim K, Begus S, Xia H, *et al.* Multi-channel atomic magnetometer for magnetoencephalography: a configuration study [J]. *Neuroimage*, 2014, 89(3): 143-151.
- [44] Knappe S, Sander T H, Kosch O, *et al.* Cross-validation of microfabricated atomic magnetometers with superconducting quantum interference devices for biomagnetic applications [J]. *Applied Physics Letters*, 2010, 97(13): 133703.
- [45] Wyllie R, Kauer M W, Smetana G S, *et al.* Magnetocardiography with a modular spin-exchange relaxation-free atomic magnetometer array [J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2012, 57(9): 2619-2632.
- [46] Alem O, Sander T H, Mhaskar R, *et al.* Fetal magnetocardiography measurements with an array of microfabricated optically pumped magnetometers [J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2015, 60(12): 4797-4811.
- [47] Eswaran H, Escalona-Vargas D, Bolin E H, *et al.* Fetal magnetocardiography using optically pumped magnetometers a more adaptable and less expensive alternative [J]. *Prenatal Diagnosis*, 2017, 37(2): 193-196.
- [48] Sander T H, Preusser J, Mhaskar R, *et al.* Magnetoencephalography with a chip-scale atomic magnetometer [J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(5): 981-990.
- [49] Sheng J, Wan S, Sun Y, *et al.* Magnetoencephalography with a Cs-based high-sensitivity compact atomic magnetometer [J]. *Review of Scientific Instruments*, 2017, 88(9): 094304.
- [50] Boto E, Meyer S S, Shah V, *et al.* A new generation of magnetoencephalography: room temperature measurements using optically-pumped magnetometers [J]. *Neuroimage*, 2017, 149: 404-414.
- [51] Jensen K, Budvytyte R, Thomas R A, *et al.* Non-invasive detection of animal nerve impulses with an atomic magnetometer operating near quantum limited sensitivity magnetometers [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 29638.
- [52] Cohen D, Edelsack E A, Zimmerman J E. Magnetocardiograms taken inside a shielded room with a superconducting point-contact magnetometer [J]. *Applied Physics Letters*, 1970, 16(7): 278-280.
- [53] Bison G, Wynands R, Weis A. Dynamical mapping of the human cardiomagnetic field with a room-temperature, laser-optical sensor [J]. *Optics Express*, 2003, 11(8): 904-909.
- [54] Bison G, Castagna N, Hofer A, *et al.* A room temperature 19-channel magnetic field mapping device for cardiac signals [J]. *Applied Physics Letters*, 2009, 95(17): 173701.
- [55] Kamada K, Ito Y, Kobayashi T. Human MCG measurements with a high-sensitivity potassium atomic magnetometer [J]. *Physiological Measurement*, 2012, 33(6): 1063-1071.

- [56] Stinstra J, Golbach E, Van L P, *et al.* Multicentre study of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography [J]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2002, 109(11): 1235-1243.
- [57] Baillet S. Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging [J]. *Nature Neuroscience*, 2017, 20(3): 327-339.
- [58] Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi R J, *et al.* Magnetoencephalography-theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain[J]. *Review of Modern Physics*, 1993, 65(2): 413-497.
- [59] Hari R, Salmelin R. Magnetoencephalography: from SQUIDS to neuroscience. *Neuroimage 20th anniversary special edition* [J]. *Neuroimage*, 2012, 61(2): 386-396.
- [60] Johnson C, Schwindt P D D, Weisend M. Magnetoencephalography with a two-color pump-probe, fiber-coupled atomic magnetometer [J]. *Applied Physics Letters*, 2010, 97(24): 243703.
- [61] Alem O, Benison A M, Barth D S, *et al.* Magnetoencephalography of epilepsy with a microfabricated atomic magnetode [J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2014, 34(43): 14324-14327.
- [62] Kamada K, Sato D, Ito Y, *et al.* Human magnetoencephalogram measurements using newly developed compact module of high-sensitivity atomic magnetometer [J]. *Japanese Journal of Applied Physics*, 2015, 54(2): 026601.
- [63] Boto E, Bowtell R, Krüger P, *et al.* On the potential of a new generation of magnetometers for MEG: a beamformer simulation Study[J]. *Plos One*, 2016, 11(8): 1-24.
- [64] 高家红, 孙溢凡, 周欣, 等. 基于原子磁力计的 MEG 系统及方法技术方案: CN201510507970. 5 [P]. 2015-08-18.
- [65] Krnjevic K. Some observations on perfused frog sciatic nerves[J]. *Journal of Physiology*, 1954, 123(2): 338-356.
- [66] Wijesinghe R S, Gielen F L, Wikswo J P, Jr. A model for compound action potentials and currents in a nerve bundle III: a comparison of the conduction velocity distributions calculated from compound action currents and potentials [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 1991, 19(1): 43-72.
- [67] Tasaki I. Properties of myelinated fibers in frog sciatic nerve and in spinal cord as examined with micro-electrodes[J]. *Japanese Journal of Physiology*, 1952, 3(1): 73-94.
- [68] Shanes A M. Electrical phenomena in nerve III. Frog sciatic nerve [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 1951, 38(1): 17-40.
- [69] Frankenhaeuser B, Hodgkin A L. The after-effects of impulses in the giant nerve fibres of *Loligo* [J]. *Journal of Physiology*, 1956, 131(2): 341-376.
- [70] Xu S, Yashchuk V V, Donaldson M H, *et al.* Magnetic resonance imaging with an optical atomic magnetometer [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(34): 12668-12671.