

基于激光泵浦型原子传感器的核磁共振研究进展

牟克翔^{1,2}, 谭政^{1,3}, 王力^{1,3}, 孙献平^{1,3}, 叶朝辉^{1,2,3}, 周欣^{1,2,3*}¹中国科学院精密测量科学与技术创新研究院磁共振波谱与成像全国重点实验室(中国科学院), 湖北 武汉 430071;²华中科技大学武汉光电国家研究中心, 湖北 武汉 430074;³中国科学院大学, 北京 100049

摘要 磁场量子传感器(超导量子干涉仪、激光泵浦型原子传感器、金刚石氮-空位色心等)利用量子效应对磁场进行精密测量。激光泵浦型原子传感器具有灵敏度高、体积小、功耗低和易维护的优点,已成为当前快速发展的一个研究领域。激光泵浦型原子传感器已被应用于核磁共振领域,用来获取物质更精确的核磁共振波谱以及实现特殊条件下对样品的测量。特别地,在延伸至零场-超低场(磁感应强度 $B < 1 \mu\text{T}$)的核磁共振研究中,激光泵浦型原子传感器展现出了许多重要应用特性,拓展了人们对生物、化学物质更精细结构的探测和解析能力,进而使得核磁共振测量与研究覆盖了高场($B > 1 \text{T}$)、低场($\mu\text{T} < B < 1 \text{T}$)和零场-超低场($B < 1 \mu\text{T}$)整个工作磁场范围。本文简要介绍了基于激光泵浦型原子传感器的零场-超低场核磁共振的基本原理和相关技术,包括核磁样品的极化增强(强磁场热极化、激光泵浦极化、动态核极化、仲氢诱导极化等)以及传输、编码和探测等,综述了近几年来基于激光泵浦型原子传感器的核磁共振研究进展,并展望了该技术的发展趋势和应用前景。

关键词 医用光学; 零场-超低场核磁共振; 激光泵浦型原子传感器; 样品极化增强; 波谱; 磁共振影像

中图分类号 O482.53+2

文献标志码 A

DOI: 10.3788/CJL231186

1 引言

核磁共振(NMR)是基于原子核磁矩在磁场中的拉莫尔进动频率与外加高频磁场角频率相等时产生共振这一物理现象发展起来的技术。它利用自旋不为零的原子核在外部磁场和射频脉冲作用下发生共振的特性,获取物质内部的结构、组成、动力学和相互作用等信息。NMR技术通常被应用于医学成像、化学分析等领域^[1]。根据外加磁场幅值,可以将NMR分为高场(磁感应强度 $B > 1 \text{T}$)、低场($\mu\text{T} < B < 1 \text{T}$)和零场-超低场($B < 1 \mu\text{T}$)^[2]。在高场下,塞曼相互作用占主导,自旋相互作用(化学位移、直接和间接自旋-自旋相互作用)都被视为微扰项,一阶微扰理论已经能以足够高的精度描述NMR波谱。

当前,用于医学临床诊疗的高场磁共振成像(MRI)与用于化学分析的高场NMR波谱技术已经获得了广泛应用。为了提高医学MRI影像的质量与NMR波谱的分辨率,高场NMR不断向更强磁场方向发展^[3]。此外,用于提升NMR分辨率的新设备和新方法也陆续被提出,例如,使用永磁体的小型台式NMR波谱仪^[4],将MRI与光片显微镜结合获得了有史以来小鼠大脑的最高分辨率图像^[5]。

近期,零场-超低场NMR也获得了快速发展。与传统的高场NMR相比,零场-超低场NMR波谱仪易于实现高的磁场均匀性,可以极大地提高NMR波谱分辨率(目前已可达到mHz量级^[6]),从而提供了一种精细化的物质结构检测新手段。与高场NMR不同,在零场-超低场NMR中,塞曼相互作用不再是主要贡献,“局域” J -耦合和偶极-偶极相互作用的扰动占主导。在此情况下,内部自旋-自旋耦合哈密顿量不会被强磁场的对称性截断(即哈密顿量只保留含自旋 z 分量的项),因此,反映化学信息的相互作用张量信息都能够得以保留。局部相互作用对分子结构和电子结构的细微变化非常敏感,因而成为有价值的化学信息来源^[4]。通常,高场是化学位移测量的最佳区域,而零场-超低场区域则是观测自旋-自旋耦合的自然环境。

起初,人们使用法拉第感应线圈通过场循环方法实现零场-超低场NMR波谱的测量,即:利用真空泵控制进样管中的气压,使样品在高场与零场区域之间多次循环,然后采用法拉第感应线圈获取NMR波谱^[7]。随着量子传感技术的发展,超导量子干涉仪(SQUID)^[8]、激光泵浦型原子传感器(LPAS)、金刚石中的氮-空位(NV)色心^[9]逐渐取代法拉第感应线圈,成为零场-超低场NMR的首选探测方式,有效解决了

收稿日期: 2023-09-08; 修回日期: 2023-10-21; 录用日期: 2023-10-27; 网络首发日期: 2023-11-15

基金项目: 中国科学院科研仪器设备研制项目(YJKYYQ20210044)

通信作者: *xinzhou@wipm.ac.cn

低频区域电磁感应线圈对信号采集效率低下的问题。SQUID 具有极高的灵敏度,目前其灵敏度可以达到亚 fT/Hz^{1/2}[10],理论极限为 10 aT/Hz^{1/2}[11],但由于其需要制冷机提供低温环境,因而面临着一系列问题,如装置的体积、重量大,设备成本和使用成本较高等。梯度型 LPAS 的灵敏度可以达到 0.16 fT/Hz^{1/2}[12],理论极限为 2 aT/Hz^{1/2}[13],其在体积、成本上更具优势,如 LPAS 的商业产品已经实现了 cm 级尺寸,并具备进一步小型化的潜力[14]。金刚石中的 NV 色心作为原子传感器也被广泛研究,其主要优点是具有极高的空间分辨率,目前已被用于测量纳米级单分子样品的 NMR 波谱[15-16]。NV 色心在生物分子的零场-超低场 NMR 研究方面也具有较大应用潜力,但其灵敏度与 SQUID 和 LPAS 相比较低。

2 零场-超低场 NMR 的实现

典型的 NMR 检测过程包括样品极化、编码和测量过程。在传统的高场 NMR 中,首先通过高场下的热极化(TP)过程获得样品的核自旋极化,核自旋极化度与磁场强度成正比,与温度成反比;然后,以核自旋共振频率的形式进行编码,这种编码本质上是原子核周围电子的弱磁屏蔽导致原子核的实际共振频率与孤立环境中的共振频率产生差异。通常情况下,检测与编码是同时进行的,由法拉第感应线圈完成,感应线圈的感应电压与自旋极化度、进动频率成正比,进动频率和极化度又与磁场强度成正比。因此,感应线圈的探测灵敏度与场强相关。因而,为了获得高信噪比和高分辨率的波谱信号,传统 NMR 波谱仪一直向着更强

磁场方向发展[3]。目前,Bruker 公司已经推出 1.2 GHz 商业谱仪,其磁感应强度对应于 28.2 T[17]。

由于采用 TP 方式进行核自旋极化的样品的极化度不够高,因此其他超极化方法被相继提出,例如动态核极化(DNP)[18]、激光极化(LP)[19]和仲氢诱导极化(PHIP)[20]等。其中,LP 主要包括自旋交换光泵(SEOP)技术[21]与直接光泵(DOP)技术。在 DNP 的基础上延伸出了一种固体溶解极化的方式,被称为溶解动态核极化(dDNP)[22]。

零场-超低场 NMR 在测量区原位热极化产生的磁化矢量强度比高场下产生的要低 5 个数量级以上。强磁场 TP、LP、DNP 或者 PHIP 等极化增强技术的应用,极大地提高了待测零场-超低场 NMR 样品内自旋系综的宏观磁化矢量,拓宽了零场-超低场 NMR 的应用范围,使之更具实用性。图 1 所示为基于 LPAS 的 NMR 测量的原理图。首先,待测样品以强磁场 TP、LP、DNP 或者 PHIP 的方式增强核自旋极化,如图 1(a)所示;然后,极化增强的样品通过进样装置传输(ST)到磁屏蔽(MS)内部 LPAS 的测量区域,利用编码线圈按照脉冲时序操控自旋的演化,实现编码;最后,LPAS 采集样品的宏观磁矩数据,实现对零场-超低场 NMR 的测量,如图 1(b)所示。在 NMR 中,编码可以通过 J -耦合来实现;在 MRI 中,通过施加空间依赖的磁场来编码空间信息。通常,LPAS 需要在 nT 量级的磁场环境下工作,同时需要使用多层高磁导率材料实现被动磁屏蔽,通过三维亥姆霍兹线圈进行主动磁补偿。这里重点关注 LPAS、SQUID 和 NV 三种量子传感方式中的 LPAS。

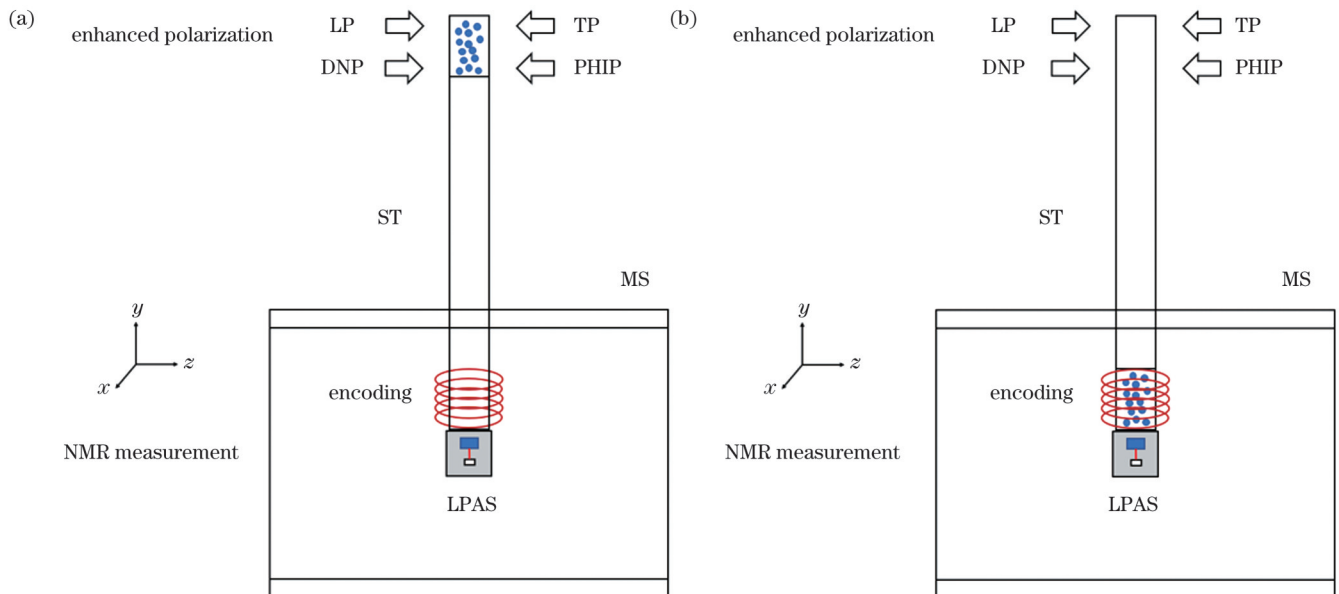


图 1 基于 LPAS 的 NMR 测量原理图(ST:进样装置;MS:磁屏蔽;LPAS:激光泵浦型原子传感器)。(a)极化增强待测样品;(b)极化增强的样品被传输到 LPAS 测量区并进行 NMR 测量

Fig. 1 Schematic diagram of NMR measurement based on LPAS (ST: sample transmission; MS: magnetic shield; LPAS: laser-pumped atomic sensors). (a) Enhanced polarization of the sample under investigation; (b) the sample after enhanced polarization is transferred to the LPAS measurement area for NMR measurement

在零场-超低场 NMR 测量中,通过控制编码过程可以获得一维波谱、二维波谱以及 MRI。虽然零场-超低场 NMR 频谱的分辨率很高,蕴含着丰富的物质结构信息,但是一维波谱的谱峰重叠严重,直接对一维波谱进行分析较为繁琐,难以获取更精细的信息。近年来,研究人员发展了零场-超低场 NMR 二维波谱技术,该技术可以有效消除谱峰重叠,使波谱结构更加清晰,极大地降低了波谱分析的难度。类似于高场 NMR 中的全相关波谱(TOCSY)^[23]与多量子(MQ)序列^[24],研究人员还发展了适用于零场-超低场 NMR 二维波谱技术的零场全相关波谱(ZF-TOCSY)与多量子零场-超低场(MQ-ZULF)序列。零场-超低场 NMR 的二维波谱的构建方式与高场 NMR 的二维波谱类似,构建过程主要分为 4 个步骤:1) 激发序列准备所需要的相干态;2) 经过一段时间的自由演化;3) 还原序列和检测;4) 傅里叶变换。与高场 NMR 的一个主要区别是,激发序列与还原序列由围绕不同轴的一个或多个直流磁场脉冲构成。另外,零场-超低场 MRI 可以对金属容器内的物质进行成像^[25],并且安全性高、适用范围广,可以作为传统高场-低

场 MRI 的一种补充,拓展 NMR 的应用范围。例如,目前基于 LPAS 的零场-超低场 MRI 被应用于锂电池检测^[26]。

3 零场-超低场 NMR 探测方法

3.1 LPAS 的基本原理与结构

LPAS 的基本结构包括原子蒸气室、温控装置、泵浦-探测光系统、数据采集与处理系统。原子蒸气室中包含少量碱金属、缓冲气体以及淬灭气体,通常选用的碱金属为钾、铷、铯^[27],缓冲气体多为氦气,淬灭气体为氮气。其中:缓冲气体用于减少壁碰撞弛豫,淬灭气体用于消除辐射捕获效应^[28]。温控装置用于在原子蒸气室内部维持一定的碱金属原子密度;通常采用的加热方式有高频交流电加热、采用特殊构型的电加热片加热和气加热,以避免加热过程中产生磁场噪声。在泵浦-探测光系统中,通过在激光器后加入偏振分束器、半波片、 $\lambda/4$ 波片、格兰棱镜等光学器件实现泵浦激光的偏振控制,可将泵浦光转变成圆偏振光,用于实现碱金属原子的极化;探测光为线偏振光^[29]。图 2 所示为典型的 LPAS 原理图。

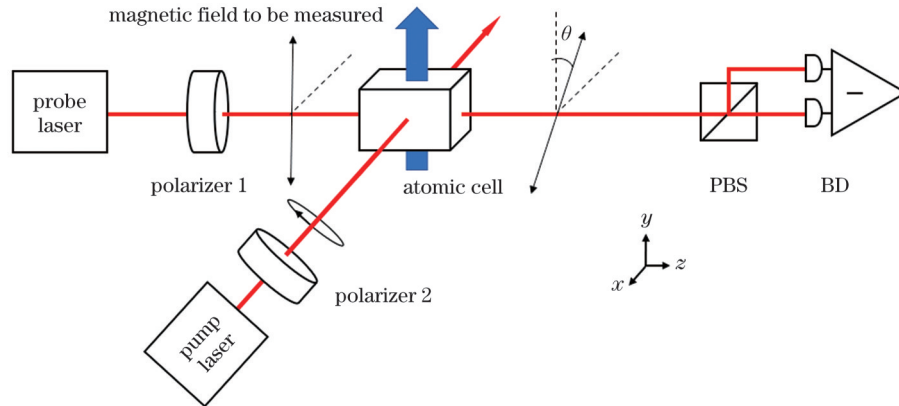


图 2 LPAS 原理图(BD:平衡光电探测器;PBS:偏振分束器)

Fig. 2 Schematic diagram of LPAS (BD: balanced photodetector; PBS: polarizing beam splitter)

LPAS 的实现原理主要是非线性磁光效应。即:在自然状态下,原子蒸气室中碱金属原子的自旋方向是随机的,当入射一束吻合碱金属原子跃迁谱线的共振圆偏振光时,由于激光的抽运效应,碱金属原子被极化并沿着泵浦光子的偏振方向自旋。当感应到外界磁感应强度(例如样品磁矩等)时,碱金属原子的自旋便会发生拉莫尔进动,进动频率 ω 与磁感应强度 B 的大小成正比。原子的自旋态会改变其光学性质(引起原子介质的圆二向色性)。探测光探测的是碱金属原子的状态,当与碱金属原子跃迁谱线失谐的线偏振探测光通过原子蒸气室时,探测光的偏振面就会发生旋转。探测光经过偏振分束器分为两束后被平衡光电探测器进行差分测量,得到一个与偏振旋转角线性相关的电压值。最后通过数据采集与处理,就可以得到外界磁感应强度 B 的大小^[30]。

由于待测磁场的磁感应强度和偏振旋转角度较小,磁光效应的微观机理可以用经典的布洛赫方程^[31]表示为

$$\frac{d\mathbf{S}}{dt} = \gamma \mathbf{B} \times \mathbf{S} + \frac{1}{q} \left[R_{\text{op}} \left(\frac{1}{2} s \hat{z} - \mathbf{S} \right) - R_{\text{rel}} \mathbf{S} \right], \quad (1)$$

式中: γ 是原子自旋的旋磁比; q 是由核自旋引起的减速因子; \mathbf{S} 是原子自旋矢量; s 是光泵浦矢量; R_{op} 为光泵浦率; R_{rel} 为弛豫率; B 为磁感应强度。

当磁场处于准静态变化状态时, $d\mathbf{S}/dt = 0$,可以得到布洛赫方程的稳态解^[31]为

$$S_x = S_0 \frac{\beta_y + \beta_x \beta_z}{1 + (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)}, \quad (2)$$

$$S_y = S_0 \frac{-\beta_x + \beta_y \beta_z}{1 + (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)}, \quad (3)$$

$$S_z = S_0 \frac{1 + \beta_z^2}{1 + (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)}, \quad (4)$$

式中: $\beta = \gamma B / (R_{OP} + R_{rel})$, 当 B_x 与 B_z 接近零且 B_y 较小时, 可得^[31]

$$\theta \propto \frac{S_x}{S_0} \approx \frac{\gamma B_y}{R_{OP} + R_{rel}}, \quad (5)$$

式中: θ 为旋光角度。

3.2 非线性磁光旋转型 LPAS

利用零磁场处的窄线宽谱线结构特征可以实现非线性磁光旋转(NMOR)型 LPAS。典型的 NMOR 型 LPAS 采用单激光光束结构^[32], 即单激光光束同时作为泵浦光和探测光, 其实现原理如图 3 所示。出射的激光经过起偏器后变为线偏振光, 该线偏振光的频率与原子跃迁频率共振, 实现原子的极化; 当外界磁场存在时, 透过原子蒸气室的线偏振光的偏振方向会发生

偏转, 这束光再经过 PBS 后被平衡光电探测器探测, 通过激光偏振面的旋转角度可以反推出磁感应强度 B 的大小。

NMOR 型原子磁力计也可以通过双光束结构来提高泵浦效率。因未消除自旋交换弛豫效应, 相比于无自旋交换弛豫(SERF)型 LPAS, NMOR 型 LPAS 的灵敏度相对较低。NMOR 型 LPAS 的理论灵敏度可以达到 $0.3 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ 水平^[33], 实验中实现的 NMOR 型 LPAS 的灵敏度较其理论灵敏度通常低 2 个数量级左右。与钾原子、铷原子相比, 铯原子具有更高的饱和蒸气压以及更低的熔点、沸点, 因此, 铯原子 NMOR 型 LPAS 在室温下能实现更高的原子数密度, 特别适合室温下生物样品的 NMR 研究。一般情况下, 基于 NMOR 型 LPAS 的零场-超低场室温 NMR 波谱仪的测量信噪比大于 10, NMR 波谱线宽可达到 0.2 Hz , 可通过 J -耦合谱实现溶液中氢键网络的非扰动测量。

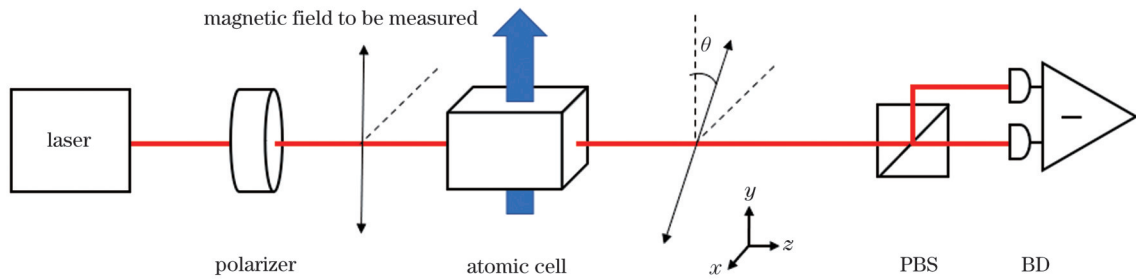


图 3 NMOR 型 LPAS 原理图

Fig. 3 Schematic diagram of an NMOR LPAS

3.3 SERF 型 LPAS

SERF 型^[13] LPAS 的基本原理是: 当高密度的碱金属原子之间的自旋交换碰撞率远大于核自旋在外磁场中的拉莫尔进动频率时, 原子系综的自旋交换碰撞弛豫将被抑制, 从而可实现极高的测磁灵敏度。原子 SERF 状态的获得通常需要较高的工作温度。

4 样品传输与编码

在零场-超低场 NMR 测量时, LPAS 需要工作在低于 10 nT 的均匀磁场环境中。为了满足这一条件, 通常需要将 LPAS 固定在磁屏蔽装置内部的中心位置。磁屏蔽装置通常包括由高磁导率材料制作的磁屏蔽室以及在其内部设置的三轴正交亥姆霍兹线圈, 磁屏蔽室内部的磁感应强度可以减小到 nT 量级, 再通过三轴正交亥姆霍兹线圈便可将三个方向的磁场补偿到接近于零场。磁屏蔽装置通常在 z 方向上设置竖直进样孔(如图 1 所示), 或者在 y 方向上设置水平进样孔, 极化增强的待测样品通过进样装置传输到位于磁屏蔽装置内部的 LPAS 的测量区, 以实现零场-超低场 NMR 探测。目前常见的进样装置主要分为气动进样装置^[34-35]和流动进样装置^[36-37]。气动进样装置可使极化增强的待测样品以绝热方式传输到

LPAS 测量区, 或者可使待测样品多次在极化增强区与 LPAS 测量区之间传输, 从而测量得到多次平均的 NMR 信号; 流动进样装置通常用于液体或者气体样品, 它可使极化增强的待测样品流动进入 LPAS 的测量区。

通过脉冲线圈发射脉冲序列实现对样品的编码。在零场-超低场 MRI 中, 样品编码是通过控制磁场梯度完成的。在零场-超低场 NMR 波谱中, 编码是通过内部自旋-自旋相互作用(例如 J -耦合、偶极-偶极相互作用)完成的。在基于 LPAS 的零场-超低场 NMR 测量中, 样品测量区域的磁场有着高度的均匀性, 消除了磁场梯度造成的谱线增宽, 从而使得零场-超低场 NMR 具有较高的波谱分辨率。在零场情况下, 不存在塞曼效应, 只有自旋-自旋相互作用, 体系高度简并, 在此基础上加入一个微弱的外部磁场, 微弱磁场的塞曼效应可使能级发生偏移, 从而导致谱线产生分裂。该塞曼分裂谱是对零场 NMR 波谱的一种补充, 避免了零场中由能级简并导致的不同物质结构呈现相同谱线的情况。

零场 NMR 波谱完全由核自旋之间的 J -耦合^[38] 决定, 为纯 J -耦合谱^[39]。 J -耦合对电子结构和几何结构的变化非常敏感, 所以在没有高场化学位移的情况下

也能获得化学信息^[3]。 J -耦合中简单的分析体系是 XA_n 自旋体系^[40-41]。用 X 表示旋磁比为 γ_X 的原子核,用 A_n 表示与 X 原子成键的旋磁比为 γ_A 的 n 个等价原子核(如质子),它们之间的 J -耦合强度用 J_{XA} 表示。对于 XA_n 自旋系统的 NMR 波谱,谱峰的个数和频率与 A 原子的个数 n 、 J -耦合强度有关。如果 XA_n 基团还与额外的 m 个 B 原子存在较弱的耦合,则会形成 $(XA_n)B_m$ 自旋系统。

由于零场 NMR 没有直接给出测量信号核自旋的旋磁比,因而在确定一些官能团时存在一定的模糊性。此时,可以通过施加一个微弱磁场来消除扰动,进而使谱线分裂,提供可参考的额外信息^[42-43],如此便可消除确定官能团时可能存在的模糊性。加入微弱扰动场后,零场 J -耦合会分裂成两条或多条跃迁线,这种分裂取决于原子的旋磁比,可以用来确定零场跃迁中所涉及的磁子能级,为零场-超低场 NMR 增加更多的分析依据。

5 样品核自旋极化增强

NMR 中极化的主要目的是建立大的宏观磁化矢量,以增强信号强度。零场-超低场 NMR 中常见的极化增强方法有强磁场 TP、LP、DNP(包括 dDNP 等)、PHIP 等。对于零场-超低场 NMR 来说,TP 方法较为简单,最常用的是使用磁感应强度 >1 T 的永磁体磁铁对待测样品进行极化增强,样品在强磁场中的自旋布居数分布符合玻尔兹曼分布。基于这一原理,样品可以获得宏观磁化矢量,增强被探测信号的强度。然后,通过进样装置将极化增强的样品传输到 LPAS 的探测区,便可实现样品的零场-超低场 NMR 测量。强磁场 TP 的极化方式较为简单,但是样品的极化度不高,而且样品进样过程会进一步导致样品退极化。引入 LP、DNP(dDNP)、PHIP 等超极化方法,可以使待测样品获得更高的核自旋极化度。与强磁场 TP 方法相比,超极化增强方法可将待测样品核自旋极化度提高几个数量级,从而显著提高样品信号探测强度的检测限^[44]。

LP 方法主要包括自旋交换光泵(SEOP)和直接光泵方法。SEOP 方法适用于稀有气体(氦-129、氦-131、氦-3、氦-83)原子核自旋极化增强以及氢原子的极化增强。直接光泵方法,即直接使用激光泵浦稀有气体原子,没有将碱金属原子作为中间体,也被称为亚稳性交换光泵(MEOP)方法。直接光泵方法通常被用于氦-3 的核自旋极化增强。SEOP 方法的原理如下:首先,圆偏振激光泵浦碱金属原子,圆偏振激光的光子角动量转移到碱金属原子的电子中,实现碱金属原子的自旋极化;然后,碱金属原子与稀有气体原子核发生相互碰撞,碱金属原子的自旋极化转移到稀有气体的原子核中,实现稀有气体原子的核自旋极化增强^[21]。典型的流动型 SEOP 系统包括激光器、混合原子室、加热

系统、光学系统、一维亥姆霍兹线圈等。其中:混合原子室中含有碱金属(如钾、铷、铯或者混合双碱金属)和工作气体(氮气+氦-4 气体+待极化气体);加热系统用于获得足够的碱金属原子密度;光学系统对激光的偏振与形状进行调节,以便获得最佳的泵浦激光束;一维亥姆霍兹线圈产生均匀磁场,使原子室内碱金属原子的能级发生塞曼分裂。常用的待极化气体为氦-129 或者氦-3。当系统工作时,激光首先极化混合原子室内的碱金属原子,当工作气体通过混合原子室时,由于偶极-偶极相互作用中的费米接触相互作用,碱金属原子极化被转移到工作气体氦-129 或者氦-3 的原子核中,由此,氦-129 或者氦-3 的 NMR 信号增强可达到 5 个量级。

DNP 方法通常被用于实现固态样品的核极化,其工作原理为:低温冷却具有未配对电子或自由基的分子样品,通过微波辐射诱导自由电子极化,自由电子再与核相互作用促使核的自旋能级分布发生极化^[45]。dDNP 方法的基本原理与 DNP 相似,都通过微波辐射诱导来实现,主要区别是:dDNP 使用热溶剂将固态物质溶解,对液态样品进行极化^[22]。这种极化增强方法是对 DNP 极化方法的一种拓展,使得 DNP 方法的适用范围更加宽广。

PHIP 方法通过催化加氢反应实现,即:利用金属催化剂,将低温产生的 $p\text{-H}_2$ 直接加成到底物分子的不饱和基团上。由于新生氢位点的对称性被破坏,样品的核自旋极化得以增强^[46],从而使质子的 NMR 信号增强约 3 个量级、碳-13 的 NMR 信号增强约 4 个量级。

6 零场-超低场 NMR 研究进展

6.1 极化增强方法的应用

近年来,随着超极化方法的发展以及商用 LPAS 的出现^[47],零场-超低场 NMR 波谱仪正朝着低成本、高灵敏度、小型化方向发展^[48]。2020 年,Blanchard 等^[49]使用商用 LPAS 结合不同的超极化方法对多种化学物质进行了 NMR 波谱测量;结合 PHIP 技术实现了对马来酸二甲酯的检测,结合可逆交换信号放大(SABRE)技术实现了对吡啶样品的检测,结合高场 TP 技术实现了对甲酸和乙腈的检测,如图 4 所示。同时分别得到了它们的高信号强度零场-超低场 NMR 波谱,证明了 LPAS 与各种超极化技术结合不仅可以提升信号强度,还可以使零场-超低场 NMR 检测更加便捷。2021 年,Put 研究团队^[51]结合 PHIP 超极化方法,使用 LPAS 测得了甲酸、甘氨酸、富马酸盐、葡萄糖这 4 种小生物分子在零场-超低场下的波谱,进一步证明了超极化方法与 LPAS 的结合在零场-超低场 NMR 中有着巨大的应用潜力。进一步,他们将 LPAS 与 TP 方法相结合,探测了葡萄糖溶液中水的弛豫时间,得到了葡萄糖浓度与水弛豫时间的函数关系。该方法有望应用于对生

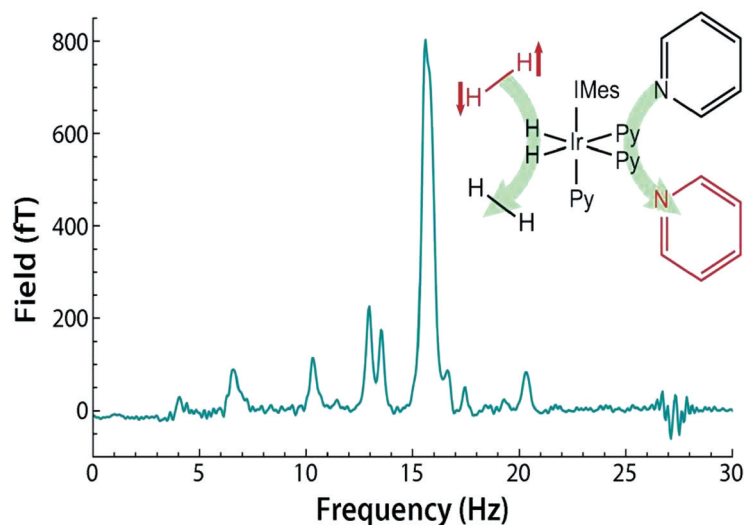


图4 商用LPAS测量的经SABRE极化的天然同位素丰度 ^{15}N -吡啶的零场NMR波谱,内插图SABRE的反应过程示意图^[49]
 Fig. 4 Zero-field NMR spectrum of natural isotope abundance ^{15}N -pyridine with SABRE polarization measured by commercial LPAS, where the SABRE reaction scheme is shown in the inset^[49]

理液体中生物小分子的检测^[48]。

$p\text{-H}_2$ 与样品中的磁性配体进行可逆交换反应时将超极化状态通过自旋-自旋耦合传递至底物分子,这种方式被称为可逆交换信号放大(SABRE)技术。研究人员在此基础上引入了中继配体,中继配体可以在 $p\text{-H}_2$ 与目标分子之间进行可逆交换,从而实现更高效的超极化传递,这种超极化方式被称为可逆交换-中继(SABRE-Relay)。2022年, Van Dyke等^[50]联合LPAS与SABRE-Relay超极化技术,对甲醇、乙醇进行了零场-超低场NMR波谱测量,证明了SABRE-Relay超极化方式与LPAS结合并进行零场-超低场NMR测量的可行性。此外,他们在研究中还采用SABRE-Relay超极化方法对乙醇的碳原子进行了标记测量,获得的不同位置的碳原子核对应的弛豫时间各不相同,这是由分子内偶极-偶极相互作用导致的。同时,他们发现绝热与非绝热操作以及优化控制可以实现 J -耦合谱的有效简化。2021年, Blanchard等^[51]发展了结合SABRE的原位NMR测量技术,该技术不需要移动样品。2022年, Picazo-Frutos等^[52]先使用dDNP方法对小分子进行极化增强,然后使用LPAS对固体甲酸钠进行了零场NMR检测。具体操作过程如下:先对固体样品进行低温DNP,然后溶解样品,再将液体样品输送到磁屏蔽中的LPAS探头处,进行零场-超低场NMR检测。结果表明,这种超极化方法测得的信号强度是基于2 T永磁体磁铁的强磁场热极化方法的11000倍。分析零场NMR中进行的dDNP与PHIP对比实验发现,dDNP方法可观察到的分子种类远多于PHIP方法所获得的,证明了dDNP方法可在更多种类的化合物中应用。

使用LP中的SEOP方法能够极化增强用于肺部MRI的气体造影剂^[53],稀有气体氙-129或者氦-3的原

子核自旋极化被极大增强,NMR信号强度可达到约 10^5 量级。NMR信号增强倍数等参数的传统测量方式是采用高场或低场波谱仪进行测量,而基于零场-超低场波谱仪进行测量是一种替代手段。在具有双进样管的零场-超低场波谱仪上,磁屏蔽装置上设置有双管穿孔筒,其可相对于磁屏蔽装置自转。由永磁体的强磁场热极化的水质子样品经由其中的一个进样管进入LPAS 1和LPAS 2的共同测量区,NMR探测信号作为参数进行标定;由SEOP增强核自旋极化的稀有气体经由另外一个进样管进入LPAS 3和LPAS 4的共同测量区,获得NMR波谱。将热极化水质子的NMR波谱与SEOP增强核自旋极化的稀有气体的NMR波谱进行比较,获得稀有气体氙-129或者氦-3的NMR信号增强倍数^[54]。这表明,基于LPAS的零场-超低场波谱仪可以实现肺部MRI气体造影剂(氙-129或者氦-3)的NMR信号增强倍数的测量,这种方法实施起来比较简单并且测量结果比较精准。2004年, Yashchuk等^[53]结合LP技术,通过SEOP实现了天然丰度氙气极化度(极化度为1%)的增强,并通过LPAS对超极化氙气的磁感应强度(约为1 pT)进行了测量。2014年, Jiménez-Martínez等^[55]通过在微流控芯片上集成SEOP和LPAS腔室,检测到了氙-129在1 μT 磁场下的极化效应。2017年, Kennedy等^[56]在改进后的微流控芯片上检测到了超极化氙-129的NMR,极化度达到了7%,NMR信号强度超过1 μT ,寿命长达6 s。

6.2 编码控制与理论分析

随着零场-超低场NMR方法的发展,待测样品的极化增强、编码与检测已基本成熟,利用现有的技术和方法可以较为容易地实现零场-超低场NMR波谱仪的搭建以及样品的检测,但是对NMR波谱的分

析一直是一个极大挑战。目前只有部分小分子有着较为系统的波谱分析理论,并且已经在实验中被验证,而生物大分子等复杂分子的零场-超低场 NMR 波谱分析仍是一个难点。近年来,致力于对不同样品的零场-超低场 NMR 研究及波谱分析取得了一些成果。

2020 年, Burueva 等^[57]实现了金属样品管中化学反应的测量,被测样品的波谱分辨率并没有因为金属样品管而降低,并且也不受连续通气情况下气泡带来的非均质性的影响,证实了零场 NMR 是一种具有化学特异性的检测方法。2020 年, Jiang 等^[58]对甲酸、甲醛、乙酸和乙腈这 4 种化学物质进行了超低场 NMR 测量,测量结果验证了对超低场 NMR 中共振谱线幅值不对称现象的预测。2021 年, Alcicek 等^[59]对有机磷化物进行了零场 NMR 检测,证明了在零场下可根据原子独特的电子环境来区分化学物质;同年,他们对尿素进行零场 NMR 探测,演示了一种通过修改自旋拓扑简化零场波谱的方法,该方法对复杂生物大分子研究提供了重要参考^[60]。2022 年, Kurian 等^[61]使用搭建的 LPAS 对固体粉末样品进行了零场 NMR 检测,并对其进行了波谱分析。2023 年, Alcicek 等^[62]使用便携式零场-超低场 NMR 波谱仪对人类血液进行了零场-超低场 NMR 弛豫测量,获得了高质量的 NMR 波谱。

零场-超低场 NMR 波谱中蕴含着丰富的信息,但对其进行一维波谱分析较为复杂,无法方便地获取这些信息。零场-超低场 NMR 二维波谱技术可以通过编码控制来实现,其所得的二维波谱可以简化为一维波谱信号,使得波谱结构更为清晰,在很大程度上降低了波谱分析的难度。2017 年, Sjolander 等^[63]利用相干自旋去耦合方法,得到了碳-13 解耦的零场 NMR 二维波谱,并确定了二维波谱中交叉峰出现的守恒原子数。2020 年,他们通过测量获得了碳-13 标记乙醇的零场-超低场 NMR 二维波谱,并发现零场-超低场 NMR 二维波谱在一维波谱分辨率的基础上有所提升^[64],如图 5 所示。2021 年, Zhukov 等^[65]将零场-超低场 NMR 与高场 NMR 相结合对复杂混合物进行检测,得到了二维 NMR 波谱并对其进行了分析。

零场-超低场 NMR 还可以应用于对多种超极化样品的极化度检测。例如,2023 年, Mouloudakis 等^[66]使用 LPAS 对超极化丙酮酸盐进行了零场-超低场 NMR 检测,并结合参考样品水的已知数据通过控制编码实现了对超极化样品极化度的无损实时监测。

6.3 LPAS 研究进展

LPAS 发展至今已经基本成熟,其搭建较为容易,但是要获得高灵敏度的 LPAS 装置并不是一件容易的事情,小型化或集成式 LPAS 的灵敏度优化更是一件

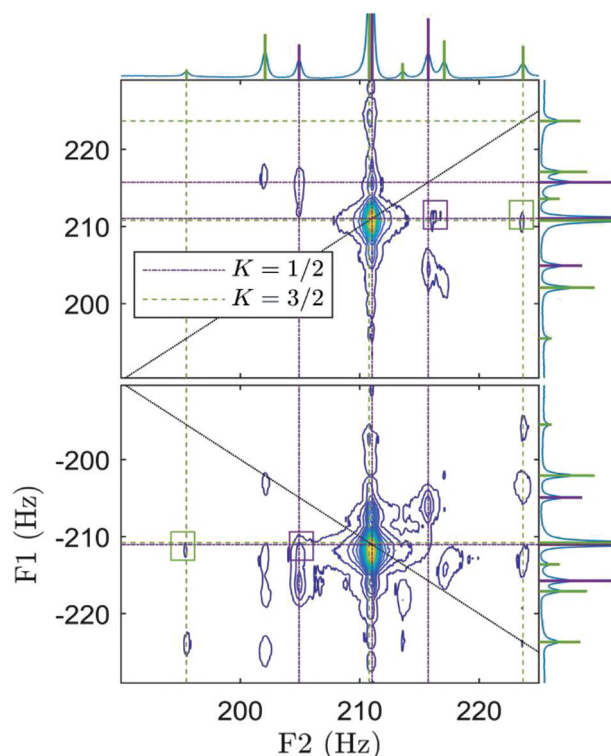


图 5 $1\text{-}^{13}\text{C}$ 乙醇 ZF-TOCSY 中高频多重峰的结构^[64]
Fig. 5 Detailed structure of the high-frequency multiplets in the ZF-TOCSY spectrum of $1\text{-}^{13}\text{C}$ ethanol^[64]

难事。近年来,研究人员尝试通过不同的方法来提升 LPAS 的灵敏度等技术指标。2010 年, Dang 等^[12]使用钾原子蒸气室搭建了 SERF 型 LPAS,其灵敏度达到了 $0.16\text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$,这是现有灵敏度最高的 LPAS。同年, Griffith 等^[67]使用铷原子蒸气室搭建了 SERF 型 LPAS,其灵敏度达到了 $5\text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$,带宽约为 200 Hz 。2012 年, Wyllie 等^[68]使用铷原子蒸气室搭建了 SERF 型 LPAS,其灵敏度可达到 $6\sim 11\text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$ 。2013 年, Liu 等^[32]使用铯原子蒸气室搭建了 NMOR 型 LPAS,其灵敏度达到了 $150\text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$ 。2014 年, Fang 等^[69]使用钾-铷原子混合泡搭建了 SERF 型 LPAS,其灵敏度达到了 $5\text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$;第二年,他们又使用铯原子蒸气室搭建了 SERF 型 LPAS,其灵敏度为 $55\text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$,带宽约为 140 Hz ^[70]。2017 年,陈伯韬等^[71]使用铷原子蒸气室搭建了 SERF 型 LPAS,其灵敏度达到了 $18\text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$,带宽约为 150 Hz 。2022 年, Wang 等^[72]使用铷原子蒸气室搭建了单光束结构的 SERF 型 LPAS,其灵敏度可以达到 $8.89\text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$ 。2023 年, Tian 等^[73]使用单束光铷原子蒸气室搭建了 NMOR 型 LPAS,其在 $50\text{ }\mu\text{T}$ 磁场下获得了 $42.67\text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$ 的灵敏度。

这些 LPAS 虽然有着较为理想的技术指标,但由于装置庞大、结构复杂,不能轻易移动,因此实用性较低。近年来,为了提升 LPAS 的实用性,研究人员尝试在保持较高技术指标的同时将 LPAS 进行了小型化。2017 年, Li 等^[74]使用铷原子蒸气室研制出了小型化

SERF 型 LPAS, 其灵敏度可以达到 $20 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ 。同年, Sheng 等^[75]使用铯原子蒸气室研制出了小型化 SERF 型 LPAS, 其灵敏度可以达到 $40 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ 。2018 年, 黄圣洁等^[76]利用铷原子蒸气室研制出了小型化 SERF 型 LPAS, 其灵敏度可以达到 $6 \text{ fT/Hz}^{1/2}$, 同时他们使用这种 LPAS 实现了脑磁测量。2018 年, Quspin

公司开发了第一代商用铷原子蒸气室 LPAS, 其灵敏度可以达到 $10 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ ^[77]。2020 年, Limes 等^[78]利用铷原子蒸气室研制出了小型化 SERF 型 LPAS, 其灵敏度可以达到 $16 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ 。2022 年, Zhang 等^[79]利用铷原子蒸气室研制出了小型化 SERF 型 LPAS, 其灵敏度可以达到 $25 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ 。LPAS 研究进展如表 1 所示。

表 1 LPAS 研究进展
Table 1 Advances in LPAS

LPAS	Year	Type	Atomic vapor cell	Sensitivity / ($\text{fT/Hz}^{1/2}$)	Ref.
Conventional	2010	SERF	K	0.16	[12]
	2010	SERF	Rb	5	[67]
	2012	SERF	Rb	6–11	[68]
	2013	NMOR	Cs	150	[32]
	2014	SERF	K-Rb	5	[69]
	2015	SERF	Cs	55	[70]
	2017	SERF	Rb	18	[71]
	2022	SERF	Rb	8.89	[72]
	2023	NMOR	Rb	42.67	[73]
Miniaturization	2017	SERF	Rb	20	[74]
	2017	SERF	Cs	40	[75]
	2018	SERF	Rb	6	[76]
	2018	SERF	Rb	10	[77]
	2020	SERF	Rb	16	[78]
	2022	SERF	Rb	25	[79]

6.4 零场-超低场 MRI

自零场-超低场 MRI 方法和技术问世以来, 国内外使用 LPAS 对零场-超低场 MRI 进行了研究^[80-81]。最初, 人们主要使用零场-超低场 MRI 对水流进行成像^[25, 82-83]。近些年来, 人们通过磁通变换 (FT) 技术, 将样品与 LPAS 空间分隔开来进行了远程 MRI 探测^[84-85]。例如, 2013 年, Savukov 等^[84]采用 FT-LPAS 远程测量方式对人体手部进行了超低场 MRI 研究。FT 装置包含输入线圈与输出线圈, 其中: 输入线圈位于铁磁屏蔽外部, 用于接收来自手部的 NMR 信号; 输出线圈位于铁磁屏蔽内部, 用于将信号转换成 LPAS 可以检测到的磁场。测量时, 受试对象将手部放在输入线圈旁, 通过高场极化与梯度空间编码后, 输入线圈感应到信号并将其传送到 LPAS 处, 经过数据处理后便可得到手部的零场-超低场 MRI 图像。相比于之前的超低场 MRI, 零场-超低场 MRI 在灵敏度与分辨率上取得了实质性的进展。

2013 年, Savukov 等^[86]同样采用 FT-LPAS 的远程测量方式和梯度空间编码方式实现了对人体脑部的超低场 MRI。虽然最终的成像质量略低于传统高场 MRI, 但这种零场-超低场 MRI 测量已经展现出一定的应用潜力, 可以通过优化极化增强技术、仪器灵敏度、

数据处理等方式进一步提高成像分辨率。基于 LPAS 的超低场 MRI 技术可以实现人体手部、脑部的核磁共振, 并可以实现对固液体材料等的成像^[87]。

2022 年, Wu 等^[88]使用 LPAS 实现了不同平均光子自旋和泵浦光束位置下的电子自旋偏振成像。与常见的对物体成像不同, 这是一种直接对电子自旋极化进行测量的二维光学 MRI, 属于本地测量, 实验分辨率可达到 $60 \mu\text{m}$ 。

2022 年, Hori 等^[89]使用 LPAS 在无磁屏蔽环境下实现了对数字模型的三维超低场 MRI (如图 6 所示), 获得了更低成本的零场-超低场 MRI。他们在研究中采用的是 FT-LPAS 远程测量方式, 通过空间梯度编码获得了多个数字模型的二维、三维 MRI, 证明了无磁屏蔽环境下应用 LPAS 实现零场-超低场 MRI 的可行性。

磁场修饰技术通过抵消磁场梯度引起的展宽来恢复 LPAS 在磁场梯度下的性能, 从而可以实现亚毫米分辨率的 MRI^[90-91]。此外, LPAS 可用于电磁感应成像 (EMI), 实现对目标电导率图的绘制, 如果结合特定的算法还可以生成 3D 断层扫描图像, 从而用于实现涡流检测——金属腐蚀情况和缺陷的一种无损检测方法^[92]。

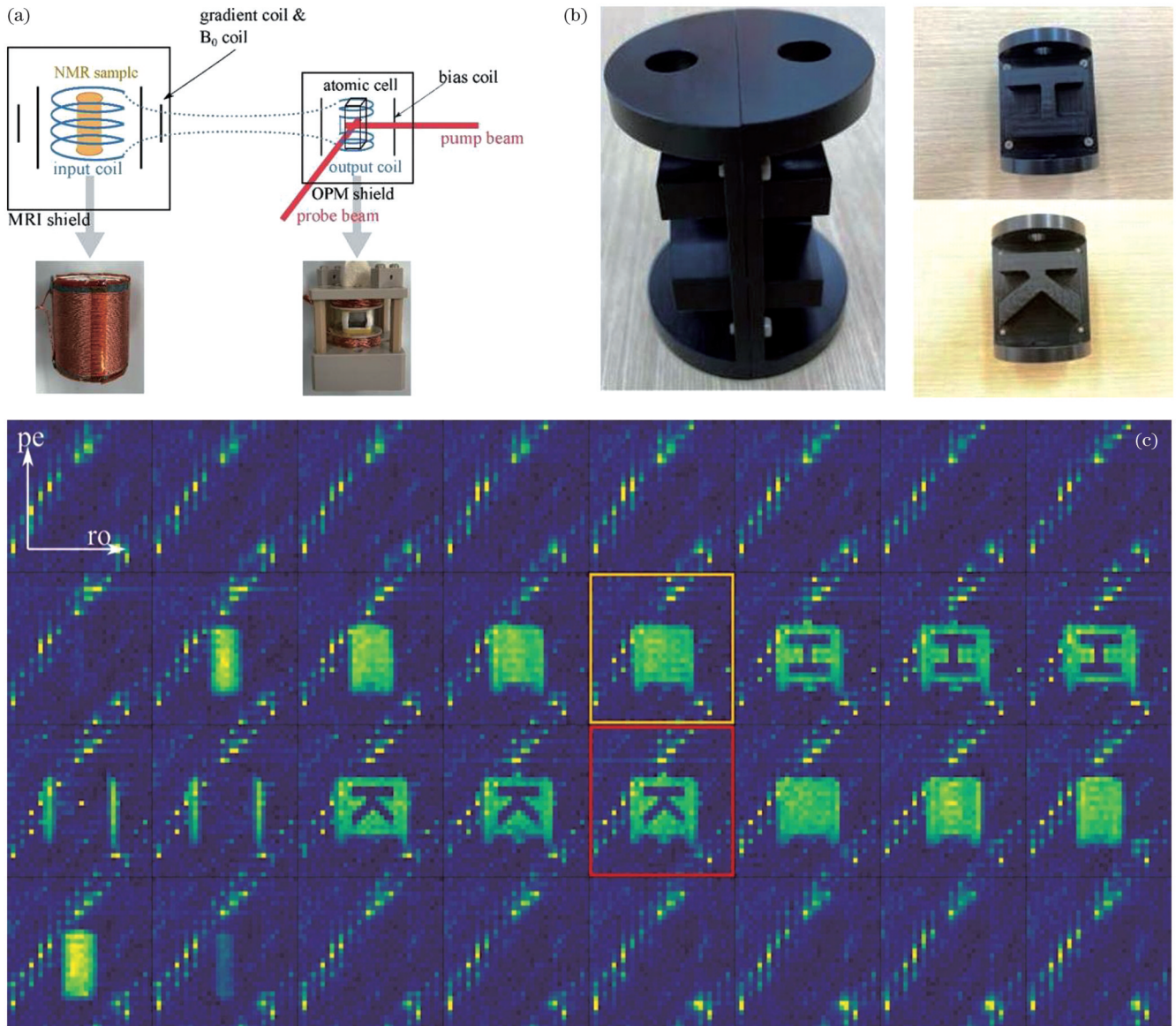


图6 无磁屏蔽环境下数字模型的三维超低场MRI^[89]。(a)FT-LPAS超低场MRI测量装置;(b)数字模型的几何结构;(c)数字模型3D成像的切片,方向是从模型中的H平面到K平面

Fig. 6 Magnetic shieldless 3D ultralow field MRI of digital model^[89]. (a) FT-LPAS 3D ultralow field MRI measuring device; (b) geometry of the digital model; (c) digital model 3D imaging slices, the direction is from H plane to K plane of the model

7 总结与展望

LPAS具有制造成本低、维护简单、易于小型化等优势,并具有超窄线宽以及 $\text{fT}/\text{Hz}^{1/2}$ 量级的高灵敏度。因此,LPAS方法是实现零场-超低场NMR、MRI的关键。基于LPAS技术,零场-超低场NMR能够发展成为一个应用于生物化学等领域的有力工具。然而,LPAS仍然还有待改进、优化的空间。目前,SERF型和NMOR型LPAS的灵敏度——LPAS的重要指标之一——还没有达到预期的理论值。通过发展新方法和新技术,例如,温度梯度调节^[93]、量子关联光源^[94]等,预期还可以进一步缩小LPAS的实验灵敏度值与预测理论值之间的差异。另外,提高LPAS的测量带宽极具挑战性,是拓宽基于LPAS的NMR波谱仪、MRI仪

适用范围的关键。

强磁场TP、LP、DNP和PHIP等核自旋极化增强技术与样品传输技术的结合,解决了待测样品在零场-超低场测量环境热极化度下难以进行NMR测量、MRI的问题,从而使得基于LPAS的NMR测量、MRI方法能够有效覆盖零场-超低场范围,并具有较高的波谱分辨率和成像分辨率。LPAS可以实现对金属容器和多孔介质中物质的探测,为在生物医学、化学材料等领域发展NMR测量、MRI提供了新思路。进一步的研究重点是提升检测限,以便能应用于低含量分子、生物大分子和非同位素标记样品的测量。因此,将LPAS与传统使用法拉第感应线圈的方法相结合,可以在覆盖高场、低场和零场-超低场的整个工作磁场范围内实现NMR测量、MRI与研究。

在零场-超低场中引入 LPAS, 实现了 NMR 波谱仪和 MRI 仪的原理验证。进一步的研究重点将聚焦在零场-超低场 NMR 波谱分析、提高零场-超低场 NMR 波谱仪测量分辨率、零场-超低场 NMR 波谱仪小型化等方面。零场-超低场 NMR 波谱分析需要结合被测样品的物理化学信息, 通过控制编码脉冲等方式进行详细分析。谱仪测量分辨率的提高可以通过选择超极化方式与提高 LPAS 的分辨率来实现。零场-超低场 NMR 波谱仪小型化的核心是 LPAS 的微型化, 现有的 LPAS 尺寸可达 cm 级别, 随着新材料的开发与加工技术的不断进步, LPAS 具有进一步微型化的潜能。微型化的量子传感器将极大地拓宽其适用范围(如扩展至电池检测、多孔介质的核磁测量、血液中磁性纳米粒子的检测等)并提高其检测质量。目前已实现的 nm 级六方氮化硼量子传感器将微型化的量子传感器按阵列方式排布, 能够对物体进行高分辨 MRI^[95]。

参 考 文 献

- Keeler J. Understanding NMR spectroscopy[M]. 2nd ed. Chichester: John Wiley and Sons, 2010.
- Appelt S, Häsing F W, Sieling U, et al. Paths from weak to strong coupling in NMR[J]. Physical Review A, 2010, 81(2): 023420.
- Ledbetter M P, Budker D. Zero-field nuclear magnetic resonance [J]. Physics Today, 2013, 66(4): 44-49.
- Blanchard J W, Budker D. Zero - to ultralow - field NMR[J]. eMagRes, 2016, 5(3): 1395-1410.
- Johnson G A, Tian Y Q, Ashbrook D G, et al. Merged magnetic resonance and light sheet microscopy of the whole mouse brain[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2023, 120(17): e2218617120.
- Blanchard J W, Ledbetter M P, Theis T, et al. High-resolution zero-field NMR *J*-spectroscopy of aromatic compounds[J]. Journal of the American Chemical Society, 2013, 135(9): 3607-3612.
- Weitekamp D, Bielecki A, Zax D, et al. Zero-field nuclear magnetic resonance[J]. Physical Review Letters, 1983, 50(22): 1807-1810.
- Clarke J. SQUID fundamentals[M]//SQUID sensors: fundamentals, fabrication, and applications. Dordrecht: Springer Netherlands, 1996: 1-62.
- Gruber A, Dräbenstedt A, Tietz C, et al. Scanning confocal optical microscopy and magnetic resonance on single defect centers [J]. Science, 1997, 276(5321): 2012-2014.
- Schmelz M, Zakosarenko V, Chwala A, et al. Thin-film based ultralow noise SQUID magnetometer[J]. IEEE Transactions on Applied Superconductivity, 2016, 26(5): 1600804.
- Simmonds M, Fertig W, Giffard R. Performance of a resonant input SQUID amplifier system[J]. IEEE Transactions on Magnetics, 1979, 15(1): 478-481.
- Dang H B, Maloof A C, Romalis M V. Ultra-high sensitivity magnetic field and magnetization measurements with an atomic magnetometer[J]. Applied Physics Letters, 2010, 97(15): 151110.
- 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.
- Nabeel A, Zhou H Y, Urbach E K, et al. Quantum sensors for biomedical applications[J]. Nature Reviews. Physics, 2023, 5(3): 157-169.
- Mamin H J, Kim M, Sherwood M H, et al. Nanoscale nuclear magnetic resonance with a nitrogen-vacancy spin sensor[J]. Science, 2013, 339(6119): 557-560.
- Lovchinsky I, Sushkov A O, Urbach E, et al. Nuclear magnetic resonance detection and spectroscopy of single proteins using quantum logic[J]. Science, 2016, 351(6275): 836-841.
- Patrick W, Wolfgang F, Rainer K, et al. Commercial gigahertz-class NMR magnets[J]. Superconductor Science and Technology, 2022, 35(3): 033001.
- Abragam A, Goldman M. Principles of dynamic nuclear polarisation[J]. Reports on Progress in Physics, 1978, 41(3): 395-467.
- Goodson B M. Nuclear magnetic resonance of laser-polarized noble gases in molecules, materials, and organisms[J]. Journal of Magnetic Resonance, 2002, 155(2): 157-216.
- Bowers C R, Weitekamp D P. Transformation of symmetrization order to nuclear-spin magnetization by chemical reaction and nuclear magnetic resonance[J]. Physical Review Letters, 1986, 57(21): 2645-2648.
- Walker T G, Happer W. Spin-exchange optical pumping of noble-gas nuclei[J]. Reviews of Modern Physics, 1997, 69(2): 629-642.
- Ardenkjaer-Larsen J H, Fridlund B, Gram A, et al. Increase in signal-to-noise ratio of > 10, 000 times in liquid-state NMR[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003, 100(18): 10158-10163.
- Braunschweiler L, Ernst R R. Coherence transfer by isotropic mixing: application to proton correlation spectroscopy[J]. Journal of Magnetic Resonance (1969), 1983, 53(3): 521-528.
- Norwood T J. Multiple-quantum NMR methods[J]. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, 1992, 24(4): 295-375.
- Xu S, Harel E, Michalak D J, et al. Flow in porous metallic materials: a magnetic resonance imaging study[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2008, 28(5): 1299-1302.
- Hu Y N, Iwata G Z, Mohammadi M, et al. Sensitive magnetometry reveals inhomogeneities in charge storage and weak transient internal currents in Li-ion cells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020, 117(20): 10667-10672.
- Savukov I M. Spin exchange relaxation free (SERF) magnetometers[M]//Grosz A, Haji-Sheikh M J, Mukhopadhyay S C. High sensitivity magnetometers. Smart sensors, measurement and instrumentation. Cham: Springer, 2017, 19: 451-491.
- Budker D, Romalis M. Optical magnetometry[J]. Nature Physics, 2007, 3(4): 227-234.
- Wang K, Ma D Y, Li S R, et al. Simultaneous *in-situ* compensation method of residual magnetic fields for the dual-beam SERF atomic magnetometer[J]. Sensors and Actuators A: Physical, 2023, 349: 114055.
- Li J D, Quan W, Zhou B Q, et al. SERF atomic magnetometer-recent advances and applications: a review[J]. IEEE Sensors Journal, 2018, 18(20): 8198-8207.
- Seltzer S J. Developments in alkali-metal atomic magnetometry [M]. Princeton: ProQuest, 2008: 160-185.
- 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: 158-163.
- Fitzgerald R. New atomic magnetometer achieves subfemtotesla sensitivity[J]. Physics Today, 2003, 56(7): 21-24.
- 周欣, 刘国宾, 孙献平, 等. 一种基于激光原子磁力计的 NMR 装置及测量方法: CN102830381A[P]. 2012-12-19.
- Zhou X, Liu G B, Sun X P, et al. A NMR device and measurement method based on laser atomic magnetometer: CN102830381A[P]. 2012-12-19.
- 周欣, 王晓飞, 孙献平, 等. 一种用于低场磁共振系统的定位采样装置和方法: CN104807848B[P]. 2017-02-01.
- Zhou X, Wang X F, Sun X P, et al. A positioning sampling device and method for low field magnetic resonance systems: CN104807848B[P]. 2017-02-01.

- [36] Xu S J, Lowery T L, Budker D, et al. Atomic magnetic gradiometer for room temperature high sensitivity magnetic field detection: US7573264[P]. 2009-08-11.
- [37] Liu Z D, Zhao M X, Wu C J, et al. NMR study of low-pressure ^{129}Xe gas[J]. Chemical Physics Letters, 1992, 194(4/5/6): 440-445.
- [38] Ledbetter M P, Crawford C W, Pines A, et al. Optical detection of NMR J -spectra at zero magnetic field[J]. Journal of Magnetic Resonance, 2009, 199(1): 25-29.
- [39] Jiang M, Bian J, Li Q, et al. Zero- to ultralow-field nuclear magnetic resonance and its applications[J]. Fundamental Research, 2021, 1(1): 68-84.
- [40] Theis T, Blanchard J W, Butler M C, et al. Chemical analysis using J -coupling multiplets in zero-field NMR[J]. Chemical Physics Letters, 2013, 580: 160-165.
- [41] Butler M C, Ledbetter M P, Theis T, et al. Multiplets at zero magnetic field: the geometry of zero-field NMR[J]. The Journal of Chemical Physics, 2013, 138(18): 184202.
- [42] Ledbetter M P, Theis T, Blanchard J W, et al. Near-zero-field nuclear magnetic resonance[J]. Physical Review Letters, 2011, 107(10): 107601.
- [43] Appelt S, Häsing F W, Kühn H, et al. Phenomena in J -coupled nuclear magnetic resonance spectroscopy in low magnetic fields[J]. Physical Review A, 2007, 76(2): 023420.
- [44] Kovtunov K V, Pokochueva E V, Salnikov O G, et al. Hyperpolarized NMR spectroscopy: d-DNP, PHIP, and SABRE techniques[J]. Chemistry, an Asian Journal, 2018, 13(15): 1857-1871.
- [45] Sze K H, Wu Q L, Tse H S, et al. Dynamic nuclear polarization: new methodology and applications[M]//Zhu G. NMR of proteins and small biomolecules. Topics in current chemistry. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011, 326: 215-242.
- [46] Bowers C R. Sensitivity enhancement utilizing parahydrogen[J]. Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance, 2002, 9: 750-770.
- [47] Zero-field atomic magnetometer (QZFM Gen-3)[EB/OL]. [2022-03-23]. <https://www.aunitech.com/xin-220.html>.
- [48] Put P, Pustelny S, Budker D, et al. Zero- to ultralow-field NMR spectroscopy of small biomolecules[J]. Analytical Chemistry, 2021, 93(6): 3226-3232.
- [49] Blanchard J W, Wu T, Eills J, et al. Zero- to ultralow-field nuclear magnetic resonance J -spectroscopy with commercial atomic magnetometers[J]. Journal of Magnetic Resonance, 2020, 314: 106723.
- [50] Van Dyke E T, Eills J, Picazo-Frutos R, et al. Relayed hyperpolarization for zero-field nuclear magnetic resonance[J]. Science Advances, 2022, 8(29): eabp9242.
- [51] Blanchard J W, Barbara R, Suslick B A, et al. Towards large-scale steady-state enhanced nuclear magnetization with *in situ* detection[J]. Magnetic Resonance in Chemistry: MRC, 2021, 59(12): 1208-1215.
- [52] Picazo-Frutos R, Stern Q, Blanchard J W, et al. Zero- to ultralow-field nuclear magnetic resonance enhanced with dissolution dynamic nuclear polarization[J]. Analytical Chemistry, 2022, 95(2): 720-729.
- [53] Yashchuk V V, Granwehr J, Kimball D F, et al. Hyperpolarized xenon nuclear spins detected by optical atomic magnetometry[J]. Physical Review Letters, 2004, 93(16): 160801.
- [54] 周欣, 谭政, 孙献平, 等. 一种近零场磁共振波谱装置及测量方法: CN114910503A[P]. 2022-08-16.
- Zhou X, Tan Z, Sun X P, et al. A near zero field magnetic resonance spectroscopy device and measurement method: CN114910503A[P]. 2022-08-16.
- [55] Jiménez-Martínez R, Kennedy D J, Rosenbluh M, et al. Optical hyperpolarization and NMR detection of ^{129}Xe on a microfluidic chip [J]. Nature Communications, 2014, 5: 3908.
- [56] Kennedy D J, Seltzer S J, Jiménez-Martínez R, et al. An optimized microfabricated platform for the optical generation and detection of hyperpolarized ^{129}Xe [J]. Scientific Reports, 2017, 7: 43994.
- [57] Burueva D B, Eills J, Blanchard J W, et al. Chemical reaction monitoring using zero - field nuclear magnetic resonance enables study of heterogeneous samples in metal containers[J]. Angewandte Chemie-International Edition, 2020, 59(39): 17026-17032.
- [58] Jiang M, Xu W J, Li Q, et al. Interference in atomic magnetometry[J]. Advanced Quantum Technologies, 2020, 3(12): 2000078.
- [59] Alciček S, Put P, Kontul V, et al. Zero-field NMR J -spectroscopy of organophosphorus compounds[J]. The Journal of Physical Chemistry Letters, 2021, 12(2): 787-792.
- [60] Alciček S, Put P, Barskiy D, et al. Zero-field NMR of urea: spin-topology engineering by chemical exchange[J]. The Journal of Physical Chemistry Letters, 2021, 12(43): 10671-10676.
- [61] Kurian K K G, Madhu P K, Rajalakshmi G. Solid-state NMR signals at zero-to-ultra-low-field[J]. Journal of Magnetic Resonance Open, 2022, 10/11: 100049.
- [62] Alciček S, Put P, Kubrak A, et al. Zero- to low-field relaxometry of chemical and biological fluids[J]. Communications Chemistry, 2023, 6: 165.
- [63] Sjolander T F, Tayler M C D, Kentner A, et al. ^{13}C -decoupled J -coupling spectroscopy using two-dimensional nuclear magnetic resonance at zero-field[J]. The Journal of Physical Chemistry Letters, 2017, 8(7): 1512-1516.
- [64] Sjolander T F, Blanchard J W, Budker D, et al. Two-dimensional single- and multiple-quantum correlation spectroscopy in zero-field nuclear magnetic resonance[J]. Journal of Magnetic Resonance, 2020, 318: 106781.
- [65] Zhukov I V, Kiryutin A S, Yurkovskaya A V, et al. Correlation of high-field and zero- to ultralow-field NMR properties using 2D spectroscopy[J]. The Journal of Chemical Physics, 2021, 154(14): 144201.
- [66] Mouloudakis K, Bodenstedt S, Azagra M, et al. Real-time polarimetry of hyperpolarized ^{13}C nuclear spins using an atomic magnetometer[J]. The Journal of Physical Chemistry Letters, 2023, 14(5): 1192-1197.
- [67] Griffith W C, Knappe S, Kitching J. Femtotesla atomic magnetometry in a microfabricated vapor cell[J]. Optics Express, 2010, 18(26): 27167-27172.
- [68] Wyllie R, Kauer M, Smetana G S, et al. Magnetocardiography with a modular spin-exchange relaxation-free atomic magnetometer array[J]. Physics in Medicine and Biology, 2012, 57(9): 2619-2632.
- [69] Fang J C, Wang T, Zhang H, et al. Optimizations of spin-exchange relaxation-free magnetometer based on potassium and rubidium hybrid optical pumping[J]. The Review of Scientific Instruments, 2014, 85(12): 123104.
- [70] Fang J C, Li R J, Duan L H, et al. Study of the operation temperature in the spin-exchange relaxation free magnetometer[J]. Review of Scientific Instruments, 2015, 86(7): 073116.
- [71] 陈伯韬, 江敏, 季云兰, 等. 用于零场核磁共振探测的无自旋交换弛豫原子磁力仪[J]. 中国激光, 2017, 44(10): 1004001.
- Chen B T, Jiang M, Ji Y L, et al. Spin-exchange relaxation free atomic magnetometer for zero-field nuclear magnetic resonance detection[J]. Chinese Journal of Lasers, 2017, 44(10): 1004001.
- [72] Wang Y X, Jin G, Tang J J, et al. Optimized gas pressure of an Rb vapor cell in a single-beam SERF magnetometer[J]. Optics Express, 2022, 30(1): 336-348.
- [73] Tian M N, Quan W, Jiang L W, et al. Single-beam NMOR atomic magnetometer based on a fiberized EOM[J]. Optics Letters, 2023, 48(11): 3075-3078.
- [74] Li R J, Quan W, Fan W F, et al. A dual-axis, high-sensitivity atomic magnetometer[J]. Chinese Physics B, 2017, 26(12): 120702.
- [75] Sheng J W, Wan S G, Sun Y F, et al. Magnetoencephalography with a Cs-based high-sensitivity compact atomic magnetometer[J].

- The Review of Scientific Instruments, 2017, 88(9): 094304.
- [76] 黄圣洁, 张桂迎, 胡正琤, 等. 利用高灵敏的无自旋交换弛豫原子磁力仪实现脑磁测量[J]. 中国激光, 2018, 45(12): 1204006.
Huang S J, Zhang G Y, Hu Z H, et al. Human magnetoencephalography measurement by highly sensitive SERF atomic magnetometer[J]. Chinese Journal of Lasers, 2018, 45(12): 1204006.
- [77] Osborne J, Orton J, Alem O, et al. Fully integrated standalone zero field optically pumped magnetometer for biomagnetism[J]. Proceedings of SPIE, 2018, 10548: 105481G.
- [78] Limes M E, Foley E L, Kornack T W, et al. Portable magnetometry for detection of biomagnetism in ambient environments[J]. Physical Review Applied, 2020, 14(1): 011002.
- [79] Zhang G Y, Zeng H J, Tan G B, et al. An integrated high-sensitivity VCSEL-based spin-exchange relaxation-free magnetometer with optical rotation detection[J]. IEEE Sensors Journal, 2022, 22(8): 7700-7708.
- [80] Savukov I M, Zotev V S, Volegov P L, et al. MRI with an atomic magnetometer suitable for practical imaging applications[J]. Journal of Magnetic Resonance, 2009, 199(2): 188-191.
- [81] Michalak D J, Xu S J, Lowery T J, et al. Relaxivity of gadolinium complexes detected by atomic magnetometry[J]. Magnetic Resonance in Medicine, 2011, 66(2): 603-606.
- [82] Xu S J, 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.
- [83] Xu S J, Crawford C W, Rochester S, et al. Submillimeter-resolution magnetic resonance imaging at the Earth's magnetic field with an atomic magnetometer[J]. Physical Review A, 2008, 78(1): 013404.
- [84] Savukov I, Karaulanov T. Anatomical MRI with an atomic magnetometer[J]. Journal of Magnetic Resonance, 2013, 231: 39-45.
- [85] Savukov I, Karaulanov T. Multi-flux-transformer MRI detection with an atomic magnetometer[J]. Journal of Magnetic Resonance, 2014, 249: 49-52.
- [86] Savukov I, Karaulanov T. Magnetic-resonance imaging of the human brain with an atomic magnetometer[J]. Applied Physics Letters, 2013, 103(4): 43703.
- [87] Kim Y J, Savukov I. Parallel high-frequency magnetic sensing with an array of flux transformers and multi-channel optically pumped magnetometer for hand MRI application[J]. Journal of Applied Physics, 2020, 128(15): 154503.
- [88] Wu Z K, Chai Z, Mao Y K, et al. High-resolution optical magnetic resonance imaging of electronic spin polarization in miniaturized atomic sensors[J]. Applied Physics Letters, 2022, 121(20): 204103.
- [89] Hori S, Oida T, Moriya T, et al. Magnetic shieldless ultra-low-field MRI with an optically pumped magnetometer[J]. Journal of Magnetic Resonance, 2022, 343: 107280.
- [90] Bevilacqua G, Biancalana V, Dancheva Y, et al. Restoring narrow linewidth to a gradient-broadened magnetic resonance by inhomogeneous dressing[J]. Physical Review Applied, 2019, 11(2): 024049.
- [91] Bevilacqua G, Biancalana V, Dancheva Y, et al. Sub-millimetric ultra-low-field MRI detected *in situ* by a dressed atomic magnetometer[J]. Applied Physics Letters, 2019, 115(17): 174102.
- [92] Wickenbrock A, Tricot F, Renzoni F. Magnetic induction measurements using an all-optical ⁸⁷Rb atomic magnetometer[J]. Applied Physics Letters, 2013, 103(24): 243503.
- [93] 周欣, 郭骏, 孙献平, 等. 一种温度梯度可调式的磁共振原子陀螺装置: CN111707251B[P]. 2023-03-31.
Zhou X, Guo J, Sun X P, et al. A magnetic resonance atomic gyroscope device with adjustable temperature gradient: CN111707251B[P]. 2023-03-31.
- [94] 周欣, 谭政, 孙献平, 等. 基于原子蒸气量子关联光源的原子磁力计: CN113608151B[P]. 2023-07-18.
Zhou X, Tan Z, Sun X P, et al. Atomic magnetometer based on atomic vapor quantum correlation light source: CN113608151B[P]. 2023-07-18.
- [95] Sasaki K, Nakamura Y, Gu H, et al. Magnetic field imaging by hBN quantum sensor nanoarray[J]. Applied Physics Letters, 2023, 122(24): 244003.

Advancements in Nuclear Magnetic Resonance Research Based on Laser Pumped Atomic Sensors

Mou Kexiang^{1,2}, Tan Zheng^{1,3}, Wang Li^{1,3}, Sun Xianping^{1,3}, Ye Chaohui^{1,2,3}, Zhou Xin^{1,2,3*}

¹National Key Laboratory of Magnetic Resonance Spectroscopy and Imaging, Innovation Academy for Precision Measurement Science and Technology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, Hubei, China;

²Wuhan National Laboratory for Optoelectronics, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, Hubei, China;

³University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract

Significance Magnetic field quantum sensors, including superconducting quantum interferometers, laser-pumped atomic sensors (LPAS), and nitrogen-vacancy centers in diamonds, utilize quantum systems or effects to precisely measure magnetic fields. Laser-pumped atomic magnetometers, known for their high sensitivity, compact size, low power consumption, and ease of maintenance, represent a rapidly evolving research area. LPAS are applied in nuclear magnetic resonance (NMR) for obtaining more accurate magnetic resonance spectra of materials and for measuring samples under unique conditions. This expands the detection and analytical capabilities in discerning the fine structure of biological and chemical substances. They are anticipated to serve as an effective complement to high-field NMR techniques.

Progress NMR based on LPAS has been developed rapidly in recent years. Researchers have integrated hyperpolarization technology, sample transmission, and coding technology with high sensitivity and broad bandwidth LPAS. This integration enables the performance of zero- to ultralow-field NMR on various chemical samples. It allows for the acquisition of the samples' zero- to

ultralow-field NMR spectra and facilitates the theoretical analysis of these spectra. Additionally, the researchers have successfully conducted zero- to ultralow-field NMR measurements of chemical reactions within metal sample tubes. This advancement permits non-destructive, real-time monitoring of the polarizability of hyperpolarized samples. Furthermore, combining this with image coding in NMR, zero- to ultralow-field magnetic resonance imaging (MRI) of the human brain and hand has been realized.

Conclusions and Prospects LPAS method and technique are crucial for realizing zero- to ultralow-field NMR and MRI. LPAS offers low manufacturing costs, simple maintenance, easy miniaturization, and boasts an ultra-narrow linewidth with high sensitivity of approximately $\text{fT}/\text{Hz}^{1/2}$. Utilizing LPAS technology has transformed zero- to ultralow-field NMR into a powerful tool, especially in fields such as biochemistry. Building on this, the integration of nuclear spin polarization enhancement technologies and sample transport technologies addresses the challenges of performing NMR and MRI in the thermal polarization measurement environment of the sample at zero- to ultralow fields. This integration effectively broadens the application scope of LPAS-based NMR and MRI methods and technologies. By combining these with zero- to ultralow-field NMR coding techniques, high spectral and imaging resolutions are achievable. Additionally, there are fewer restrictions on the materials of the substances being detected, offering innovative directions for the development of NMR measurement and MRI methods in biomedicine and chemical materials.

The development of nuclear magnetic resonance spectrometers based on LPAS has progressed rapidly. However, there are still areas for improvement, such as enhancing the analysis of zero- to ultralow-field NMR spectra, improving the measurement resolution of zero- to ultralow-field NMR spectrometers, and achieving further miniaturization of these spectrometers. Zero- to ultralow-field NMR spectroscopy necessitates the integration of the physical and chemical information of the sample being tested and detailed analysis using controlled coded pulses. The resolution of the spectrometer can be enhanced through the application of hyperpolarization technology and by increasing the sensitivity of LPAS. Miniaturization is a key development trend for zero- to ultralow-field NMR spectrometers. The current size of LPAS has been reduced to centimeter scale, and with advancements in new materials and manufacturing technologies, there is potential for even further miniaturization.

Key words medical optics; zero- to ultralow-field nuclear magnetic resonance; laser-pumped atomic sensors; enhanced polarization; spectroscopy; magnetic resonance imaging