

第620次学术讨论会·强磁场与生命健康: 新条件、新问题、新机遇



强磁场在介入医学中的应用

刘建华¹, 张子立¹, 王耀辉¹, 王秋良^{1,2*}

1. 中国科学院电工研究所, 北京 100190;

2. 中国科学院大学, 北京 100049

* 联系人, E-mail: qiuliang@mail.iee.ac.cn

2018-06-25 收稿, 2018-11-10 修回, 2018-11-13 接受, 2019-03-01 网络版发表

国家自然科学基金(51777205, 51702316, 51477167, 51702316, 11745005)和中国科学院科技服务网络计划(STS)(KFJ-ST-SCYD-012)资助

摘要 强磁场技术被越来越多地应用于介入治疗中. 强磁场介入技术, 即通过体外可变磁场遥控操纵位于体内带有磁性物质(药物或导管或支架等)来实现介入诊疗的大型集成化医疗技术. 通过该技术可以实现在定向精准给药和快速定位治疗, 这给治疗带来了极大的便利, 也提高了治疗效率. 用于心脏血管治疗的介入磁导航系统是近年来兴起的新型介入导航系统, 其通过外源性磁场指引下的遥控操纵技术, 可完全避免传统手工操作引起的穿孔等严重并发症, 大幅缩短培训周期、减少X射线辐射, 通过互联网系统更可实现远程介入诊疗和专家系统. 磁性纳米颗粒由于其本征的磁性, 既可以作为药物载体在强磁场作用下定向施药, 又可以用作MRI的 T_2 显影剂, 作为介入治疗的辅助手段. 通过类似核壳结构的精巧纳米结构挂载其余影像学显影剂, 可以制备磁性纳米颗粒多重显影剂. 本文将详细介绍近年来使用磁性纳米颗粒制备MRI用 T_1 - T_2 联合显影剂以及MRI和PET/SPECT联合显影剂的研究进展. 此外, 基于磁共振成像的介入治疗技术以其独特的优势在医学介入治疗领域得到广泛关注. 相应的技术手段大体上可以分为这样的几个方面: 电磁非兼容介入治疗, 即将治疗器械放置在远离磁共振的区域进行手术, 之后将病人移入成像区成像观测; 电磁兼容介入治疗, 即应用电磁兼容材料制造手术器械, 将手术装置和驱动装置都设计成电磁兼容模式; 电磁驱动介入治疗, 即利用磁共振梯度或者射频磁场的力学驱动特性来驱动手术器械, 实现驱动和治疗全部自动化.

关键词 介入式磁导航, 电磁铁, 磁性纳米颗粒, 显影剂, 磁共振成像, 梯度磁场

强磁场技术越来越多地被应用于介入治疗中. 强磁场介入技术, 即是通过体外可变磁场遥控操纵位于体内带有磁性物质的药物、导管或支架等, 来实现介入诊疗的大型集成化医疗技术. 通过该技术可以实现在定向精准给药和快速定位治疗, 这给治疗带来了极大的便利, 也提高了治疗效率. 值得说明的是, 本文中的强磁场是一个相对概念, 是指特定应用场景中相对于以前采用的磁场强度而言的. 心脏介入磁导航技术、磁性纳米颗粒显影技术、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)介入治疗技术是

目前强磁场技术在介入医疗应用中效果比较突出的3个应用领域.

1 磁导航介入治疗技术

磁导航介入技术在血管内介入治疗中应用越来越广泛. 传统的心血管介入手术是指术者在患者腹股沟区的股动静脉、锁骨下静脉、桡动脉进行穿刺, 把导丝通过穿刺点送入到相应的血管之中, 然后操作医师在数字血管造影系统的引导下小心谨慎地送入导丝至相应部位, 根据所行手术的要求, 再送入相

引用格式: 刘建华, 张子立, 王耀辉, 等. 强磁场在介入医学中的应用. 科学通报, 2019, 64: 854-868

Liu J H, Zhang Z L, Wang Y H, et al. Applications of high magnetic field in interventional medical treatment (in Chinese). Chin Sci Bull, 2019, 64: 854-868, doi: 10.1360/N972018-00625

应的治疗材料. 其缺点有3个方面: (1) 传统手术所需要行手术的时间比较长, X线暴露的时间也比较长. (2) 由于导丝的材料是钢, 其旋转的角度有限, 对血管容易造成伤害, 具有很大的潜在风险和伤害. (3) 由于其导丝旋转角度的限制, 对于一些生长比较畸形的以及管腔比较狭窄的血管, 手术会比较困难. 为解决这些问题, 介入式磁导航系统应运而生. 由于磁导航技术具有远程控制的功能, 术者可以通过在控制室内控制推进系统的运行, 大大减少医师X线的暴露量, 甚至可以实现X线的零暴露; 磁场任意方向可调保证了导管的可以无死角进行导航, 近年也表明磁导航对于生长比较畸形(弯曲度比较大)或生长位置偏的血管比传统介入手术更有明显的优越性, 更有利于快速达到目标血管的位置, 减少了手术的风险及并发症的发生^[1,2], 导管远端贴靠紧密, 消融效果更加可靠有效; 此外, 借助远程通信技术, 操作医师在操作间远程、甚至不同城市、不同国家即可控制患者体内磁导航专用导管/导丝到达手术所需位置, 完成诸如冠心病治疗、起搏电极安装、导管消融等心脏介入治疗^[3-5].

Tillander^[6]于20世纪50年代就开展了在家兔主动脉中应用磁力来引导钢制导管的动物研究. 世界上第一台超导多线圈结构的神经外科手术装置于1969年由Montgomery等人^[7]完成, 用于引导介入式导管进入脑动脉血管中. 这一技术思路同超导磁悬浮风洞十分类似^[8]. 正是这类最早的磁悬浮应用启发了人们将超导磁悬浮用于医疗, 即通过磁场的控制无需开刀就可以在人体内完成各种手术, 它具有手术创口小, 可以深入到常规手术无法进入的患处深部等优点.

1991年Ram和Meyer^[9]首次将磁导航技术应用于人类的血管造影术, 成功地为位患有复杂先心病的新生儿进行了造影检查. 然而早期使用的磁场强度低、磁体体积大, 且不能进行三维空间的立体定位, 准确性不高.

1.1 MSS系统

随着立体定位和计算机定量控制技术的发展和引入极大改进了磁导航操作的准确性, 从而使磁导航的大规模临床应用变成了可能. 但由于磁导航系统的研发所需技术复杂, 目前全球只有美国的Stereotaxis和Magnetecs两家公司从事相关工作. 现代磁导航立体定位手术系统(magnetic stereotaxis

system, MSS)的概念设计是在1984年完成的, 当时称之为VTF(video tumor fighter), 该装置是通过用外界的高频电磁波来加热导入脑部肿瘤处的小磁性材料, 从而达到消除肿瘤这一目的的^[10-13]. 第一代MSS系统是由一个重约80 kg, 中心磁感应强度2 T的超导线圈和可以沿任意方向转动的机械臂组成, 该系统体积庞大, 机械结构复杂, 对机械转动部分的精度要求很高.

超导磁体与现代成像技术和计算机控制技术结合后的第二代MSS原型机于1994年建成^[14-16]. 该装置不包括转动部分, 它由3个相互正交的线圈对, 共6个对称分布的螺线管线圈组成, 通过改变线圈中电流的大小来控制小磁珠的运动. 它使用NbTi合金的低温超导材料, 工作于液氦温区. 使用两侧的X射线断层扫描设备作为成像系统, 磁场的工作区约为直径30 cm的球形区域. 整个线圈重约1300 kg, 6个线圈每个均由1个20 kW的独立电源供电. 每个线圈所能产生的最大磁感应强度约为5 T, 工作区域中心磁场约为0.3 T. 由于可用空间比较小, 也只用来对头部进行介入式导航.

1.2 Telstar系统

第三代MSS系统(magnetic guidance system, MGS)“Telstar”在2002年左右问世, 该系统由3个相互正交的超导螺线管线圈构成, 超导线圈同样工作在液氦温区, 是第二代MSS样机的一个缩减版, 但工作空间为半开放空间, 不再受到人肩膀的影响, 可以用于对心脏进行介入式导航^[17,18]. 超导线圈的体积和冷却容器的体积也较第二代产品减小. 受制于超导线圈的励磁速度, 该产品在操作的响应速度方面并不尽如人意, 作为一种过渡产品, 很快被第四代MSS产品所替代.

1.3 Niobe 系统

第四代MSS系统(magnetic navigation system, MNS)“Niobe”在2004年左右问世, 该系统由对称分布的两个永磁体阵列组成, 中心工作区的磁场强度为0.08 T^[19-22], 如图2所示. 磁场方向通过计算机控制的电机驱动永磁体阵列来实现磁场方向的改变. 与前两代产品不同, Niobe系统采用的是分体结构, 两部分可以通过导轨滑开, 方便X光机安装和实施手术.

在过去的十几年中, MSS的开发和研制取得了快

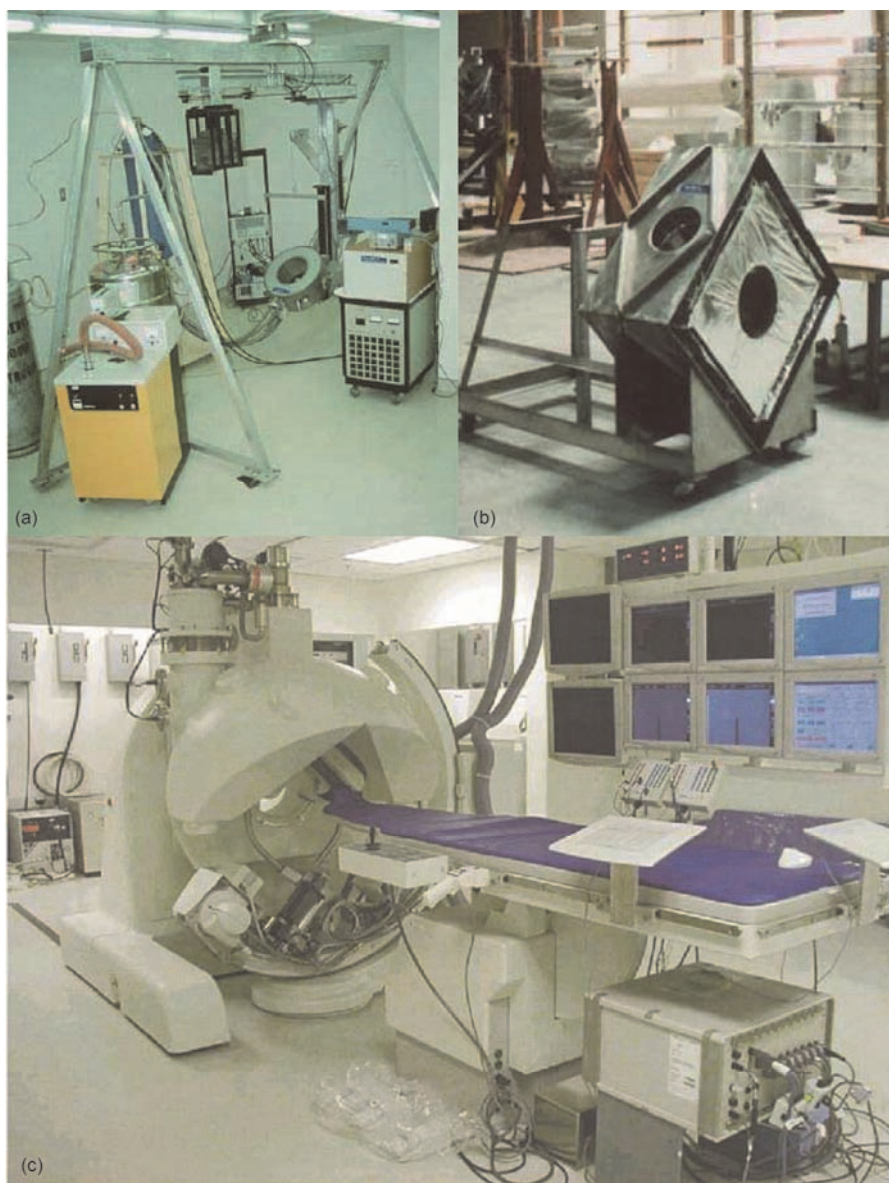


图1 (网络版彩色)磁导航设备。(a) 第一代MSS系统“VFT”; (b) 第二代MSS系统; (c) 第一代MGS系统“Telstar”

Figure 1 (Color online) The magnetic navigation equipments. (a) The first generation MSS system “VFT”; (b) the second-generation MSS system; (c) the first generation MGS system “Telstar”

速的发展和进步, 国外的相关科研单位和企业已经完成了三代磁导航控制装置及其辅助成像设备的开发, 如图1所示. 其第三代Telstar和第四代Niobe产品已分别于2002年5月和2003年1月通过了美国食品和药物管理局的FDA认证, 目前正在美国的多家医院进行临床试验. MSS系统自从1998年年底在美国密苏里州的圣路易斯市进行了首例人体试验, 成功地从患者的脑部肿瘤抽取了生检细胞组织样本后, 已经成功地在人体上进行了包括心室纤维颤动、动脉瘤修

复、心动过速、心血管慢性栓塞等多种心脑血管疾病的诊断和治疗工作, 均取得了令人满意的效果. 尤其是到了CGCI系统, 由于它同现有的其他介入式手术工具相比具有不可代替的明显优势, 开创了介入式治疗的新纪元, 将为心脑血管疾病的治疗和诊断提供一种更加可靠的全新的治疗手段. 国外的多家医院均对其表现出了浓厚的兴趣和购买意向. 可以预见, 随着临床试验的进一步进行, 会有越来越多的人认识到MSS介入式手术系统所具有的巨大优越性,



图2 (网络版彩色)第四代MSS系统(第二代MGS, MNS)“Niobe”
Figure 2 (Color online) The fourth generation MSS system (second generation MGS, MNS) “Niobe”

也会有越来越多的MSS系统将会被装备到医院中。

1.4 CGCI系统

2010年底, Magnetecs公司推出了自己的磁导航系统CGCI(catheter guidance, control and imaging system), 它采用8个位置相对固定的电磁体产生三维空间中方向和强度变化的磁场, 磁场中心的12英寸(1英寸=2.54 cm)空间的磁场强度可以达到0.2 T, 磁场梯度可达到0.9 T/m, 从而借助磁力即可完成导管的推送-回撤操作, 应用Siemens PLC系统实现高度自动化, 能够完成三维实时成像, 并与圣犹达公司Ensite心脏三维标测系统兼容^[23,24], 如图3所示。初步动物试验已取了良好的结果, 临床试验则刚刚启动, 其有效性和安全性有待进一步确认。

2003年, 世界上第一台磁导航系统在美国装机, 但由于与之配套的磁导航专用导管迟迟未获批准, 因此全球装机量在最初几年并未有明显增长。2008年, Stereotaxis公司与Biosense Webster公司合作研发的CeLSius RMT ThermoCool终获FDA批准, 从而大



图3 (网络版彩色)Magnetecs公司的CGCI产品
Figure 3 (Color online) Magnetecs's CGCI

大推动了磁导航系统的临床应用, 尤其是在电生理领域。

1.5 Supiee系统

中国科学院电工研究所(简称电工所)于2006年成功研制了国内首台用于磁导航外科手术的模型系统, 并完成了其设计和建造工作, 实验测试结果表明其各项技术指标均较好地满足设计要求。2012年在中华人民共和国科学技术部“十二五”国家科技支撑计划的资助下, 电工所联合乐普(北京)医疗器械股份有限公司、首都医科大学附属北京安贞医院开展了“磁导航技术及磁场指引系列导管的研发”项目的研发工作。该系统采用类似CGCI公司的技术方案, 磁导航系统包含操控手柄、导航电磁铁、四象限大功率电源、人机交互软件、X光机以及相应的电磁屏蔽设备。操控医师在操作间通过手柄输入控制指令来实时改变心脏区域的三维磁场的方向和大小, 引导安装有永磁环的导管头按指定位置运行, 完成手术程序。

该系统导航区磁场强度可调, 最高可达2000高斯以上, 实现导管头在任意平面的180°旋转和前进与后退, 其角度精度到1°, 位置精度可达到1 mm^[25], 如图4所示。采用研制的磁导航系统与X光机配合进行了动物介入治疗的试验研究和测试, 取得了良好的试验效果。

我国目前已装机的介入式磁导航产品全部为Stereotaxis公司的Niobe系列产品。中国科学院电工研究所联合安贞医院等单位开发的介入式磁导航设备性能领先且具有自主知识产权, 通过后续的样机改进和产业化开发有望早日实现量产装机。

2 磁性纳米颗粒显影技术

随着我国经济的快速发展, 人均寿命的延长和环境污染导致我国已经成为癌症的高发病率国家之一。据统计, 2015年中国有429.2万例新发肿瘤病例和281.4万例死亡病例(同年美国大约60万人死于癌症)^[26,27]。目前国际上公认, 早发现早治疗是应对癌症最好的策略, 而癌症的早期发现很大程度上取决于影像学手段的发展。目前, 在临床和临床前研究中应用到的影像学手段包括核磁共振成像(MRI)、电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)、单光子发射计算机断层成像术

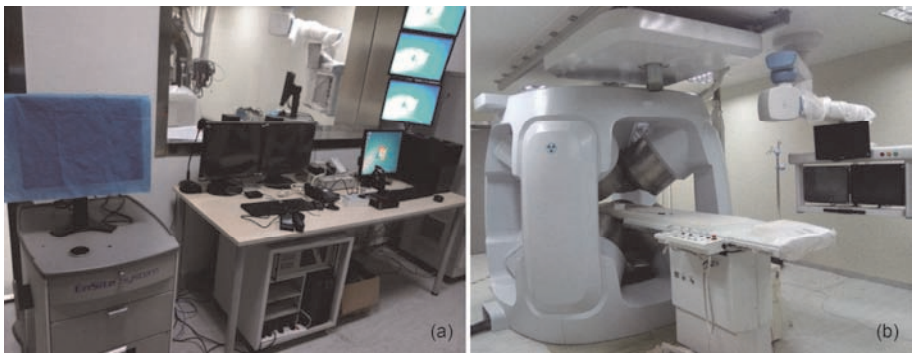


图4 (网络版彩色)电工所研制的磁导航系统-Supice. (a) 操作室; (b) 磁导航设备Supice
Figure 4 (Color online) Supice-developed by Institute of Electrical Engineering, Chinese Academy fo Sciences. (a) Operating room; (b) MNS Supice

(single photon emission computed tomography, SPECT)、光学成像(包括荧光成像(fluorescence molecular imaging, FLI)和生物发光成像(bioluminescent imaging, BLI))、磁性颗粒成像(magnetic particle imaging, MPI)、超声成像(ultrasound, US)以及声光成像(photoacoustic, PA)等, 其优缺点如表1所示^[28].

从表1中可以看到, 现有的影像学手段有的穿透深度不够, 有的空间分辨率较差. 在所有的影像学手段中, MRI因为其高的空间分辨率、很强的软组织对比度以及无放射性等优点, 被认为是最重要的诊断工具. 但是MRI很低的分辨率大大限制了其应用, 尤其是对小型的生理结构比如早期癌症组织. 为了提高影像检查效果, 使用对比剂来提高敏感度或者联合使用多重影像学检测方法是两个最常用的手段. 随着最近20年来纳米科技的飞速发展, 以聚合物微球^[29]、微乳球^[30]、脂质体^[31]、纳米碳颗粒^[32]、纳米金颗粒^[33], 以及纳米磁性颗粒^[34]为主体的多种具有精巧结构、适中尺寸并兼具多种功能的纳米颗粒在许

多领域有了重要的突破, 尤其是生物医学领域中. 在众多类型的纳米颗粒中, 磁性纳米颗粒一直是世界研究的核心和热点之一. 相比于其他颗粒, 磁性纳米载体最大的优势在于其独有的磁性能带来的3个显著的优点^[35]:

(1) 磁性纳米颗粒由于本身的高磁性可以作为核磁共振成像(MRI)的显影剂;

(2) 磁性纳米颗粒可以挂载其他影像学手段的显影剂, 以达到一种制剂多重显影的功效;

(3) 磁性纳米颗粒可以通过联合导航手段提高抵达指定器官的数量. 联合导航手段是指传统的生物导航和磁性颗粒特有的磁导航相结合. 首先通过磁导航使具有磁性纳米颗粒抵达指定器官部位, 随后通过生物导航和被动导航进入特点的组织内部.

在MRI中, 根据原理不同, 其收集到的信号可分为 T_1 和 T_2 , 所以相应的磁性纳米颗粒显影剂也分为 T_1 显影剂和 T_2 显影剂两大类. 作为 T_2 显影剂, 需要磁性纳米颗粒具有高的磁化强度以获得更大的 r_2 弛豫效率, 从而使目标区域在对比度上更深. 而 T_1 显影剂需要磁性纳米颗粒表面的磁扭曲层以获得更高的 r_1 弛豫效率, 同时需要较低的 r_2/r_1 值, 从而使目标区域在对比度上更亮.

磁性纳米颗粒的各方面性能都会对显影剂的效果有巨大的影响, 其中尺寸、磁性能和化学结构是影响最大的参数.

在 T_2 信号方面, 随着颗粒尺寸的变化会经历动态平均阶段(motional average regime, MAR)、静态相变阶段(static dephasing regime, SDR)和回声限制阶段(echo-limiting regime, ELR)3个阶段^[36]. 随着颗粒尺寸的上升, r_2 值在MAR阶段会持续上升, 到SDR

表1 影像学手段优缺点对比

Table 1 Advantages and disadvantages of imaging methods

影像学手段	信号种类	空间分辨率	敏感度	穿透深度
MRI	射频波	高	低	高
PET	伽马射线	低	高	高
SPECT	伽马射线	低	中	高
光学(FLI和BLI)	可见光或红外光	低	中	低
MPI	射频波	低	中	高
US	高频声波	中	低	低
PA	高频声波	中	中	低

阶段进入最大值并一直保持. 随着尺寸继续上升, 当然进入ELR阶段的时候, r_2 值开始大幅度下降. 最近有研究表明, 磁性纳米颗粒在SDR阶段可以通过团聚来有效地进一步提高 r_2 值^[37]. 在 T_1 信号方面, 磁性纳米颗粒越小, 其 r_1 值越大, 这个是因为 T_1 信号仅仅来自于磁性颗粒表面的扭曲层所占的比例.

磁性纳米颗粒的尺寸上升可以在一定范围内提高其磁化强度, 从而提高其 r_2 值^[38], 这也是被认为在SDR阶段 r_2 值提高的原因之一. 但是磁性能的提高对 r_1 值得贡献很小.

一般来说, 磁性纳米颗粒都以 $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 作为首选, 但是对其进行适当的掺杂会对尺寸和磁性能产生至关重要的影响, 从而影响其 r_1 和 r_2 值. 过渡金属如 Ni^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} ^[39]和 Zn^{2+} ^[40]的掺杂都会使磁性纳米颗粒的磁性能大幅度提高, 从而有效地提高 r_2 值, 成为优秀的 T_2 显影剂. 而Gd掺杂则可以使磁性纳米颗粒的 r_1 值大幅度提高, 从而成为 T_1 显影剂乃至 T_1 - T_2 联合显影剂^[41].

磁性纳米颗粒作为显影剂最大的优点就是不仅本身是MRI显影剂还可以通过挂载达到多重显影剂效果. 下面我们分别介绍近年来以磁性纳米颗粒为基础的多重显影剂的一些进展.

2.1 MRI用 T_1 - T_2 联合显影剂

常规的MRI显影剂只能提供 T_1 或者 T_2 某一种单一模式的显影增强效果, 而磁性纳米颗粒可以通过其独特的纳米特性做到制备 T_1 - T_2 联合显影的效果^[42-45]. 目前国际上主流做法有挂载型和嵌入型两大类, 其示意图如图5所示. 挂载型一般是以磁性纳米颗粒本身为 T_2 显影剂, 并通过表面的配体挂载上 T_1 显影剂如Gd元素来达到 T_1 - T_2 联合显影的效果^[46]. 而嵌入型通常是以磁性纳米颗粒为核心并作为 T_2 显影剂, 在颗粒外包覆一定厚度的 SiO_2 层, 并在 SiO_2 层外在包覆 T_1 显影剂如Gd元素, 如图6所示^[47]. 而是用磁性纳米颗粒作为 T_1 - T_2 联合显影剂最大的优点是出于 T_1 和 T_2 的显影剂是一个颗粒导致的, 只有当 T_1 和 T_2 都体现出增强效果的时候才可以判定为真阳性. 所以我们可以通过计算机编写软件, 通过与门的形式对获得的MRI数据进行筛选, 直接在图像上获得 T_1 和 T_2 同时增强的区域, 如图7所示^[48]. 这样就大幅度避免了由于MRI本身敏感度差带来的假阳性, 从而有效地提高了检测的准确率和有效性.

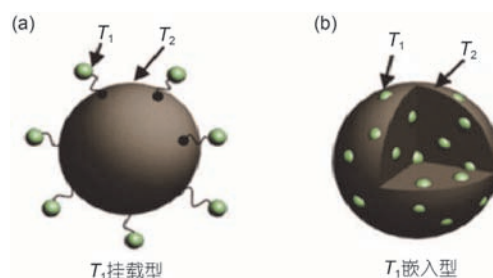


图5 (网络版彩色)MRI用 T_1 - T_2 联合显影剂微观结构示意图. (a) 挂载型; (b) 嵌入型

Figure 5 (Color online) Schematic diagram of the microstructure of T_1 - T_2 combined imaging agent for MRI. (a) Mounted; (b) embedded

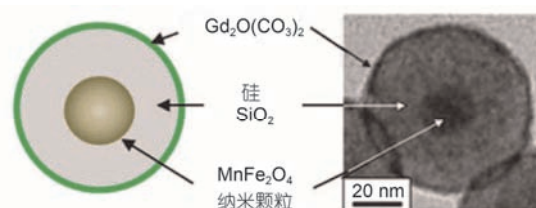


图6 (网络版彩色)磁性纳米核壳结构 T_1 - T_2 联合显影剂示意图及TEM图像^[47]

Figure 6 (Color online) Schematic and TEM image of magnetic nano-core-shell structure T_1 - T_2 co-developer^[47]

2.2 MRI和PET/SPECT联合显影剂

除MRI之外, PET和SPECT这两种新型的影像学手段也是目前最常用的癌症检测手段. 这两类手段都是通过向体内注射带有放射性的元素(如PET: ^{18}F , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{124}I 以及SPECT: ^{99}Tc , ^{111}In , ^{131}I), 并收集这些放射性元素衰变之后放出的伽马射线. 这两种方式有着非常高的敏感度, 很强的穿透深度, 但是受限于其很低的空间分辨率, 经常无法分辨细小的结构. 而如前文所述, MRI的优点恰好在于其很高的空间分辨率. 所以MRI-PET/SPECT联合显影可以完全做到优势互补. 同时以西门子为首的公司已经推出了MRI和PET联合的设备, 可以在一次性下完成两种影像学的检查, 这也为MRI和PET/SPECT联合显影剂奠定了良好的市场基础. 近些年关于MRI-PET/SPECT的研究屡屡获得优异的成果^[49,50], 我们选取一个有代表性的进行介绍.

图8是近期两种比较成功MRI和PET联合显影研究结果. 图8(a)是以 ^{124}I 为PET显影剂, 以 MnFe_2O_4 为MRI显影剂, 两者通过 MnFe_2O_4 外包覆的酪氨酸残基进行紧密的结合, 并且同时在PET和MRI上都获得了

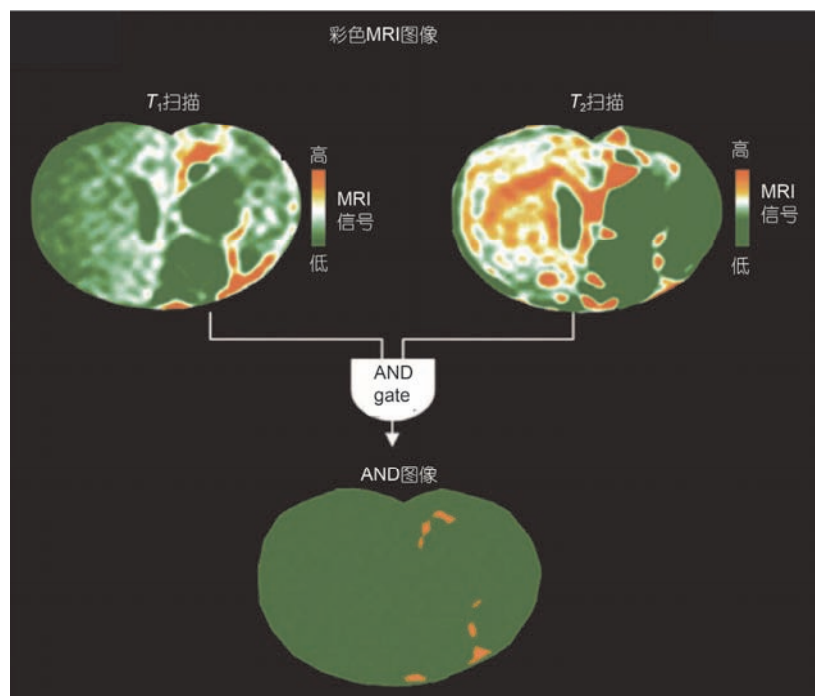


图7 (网络版彩色)注射过 T_1 - T_2 联合显影剂的小鼠大脑扫描的彩色MRI图像^[48]

Figure 7 (Color online) Color MRI images of mouse brain scanned with T_1 - T_2 combined developer^[48]

非常清晰的信号^[51]。从图8(a)中可以看出, PET的显影信号很强烈但是区域很广, MRI信号存在地更加局部, 但是小鼠右侧(图的上方)的淋巴结信号则相对弱得多。当两者图像联合在一起的时候, 就可以互相弥补并获得最佳的测试效果。

图8(b)是以 Fe_3O_4 为核心作为MRI显影剂, 外包覆聚天冬氨酸作为配体, 通过大环螯合物DOTA(1,4,7,10-tetraazacyclododecane- N,N',N'',N''' -tetraacetic acid)将作为PET的 ^{64}Cu 和作为生物靶向的RGD肽分子(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸)链接其上^[52]。通过RGD分子追寻癌细胞中相对富集的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 来定位肿瘤细胞, 随后通过两种显影剂在PET和MRI下分别显影, 并均获得了非常好的显影效果。

3 基于磁共振系统的介入治疗技术

磁共振成像技术是一种先进的医学成像手段, 在现代医学诊断方法中占据重要位置。相比于X光、CT、超声等常规成像技术, 其精准的三维成像能力使得关节、大脑皮髓质、脑干核团都能够准确清晰的显示出来。更值得一提的是, 介入性磁共振还可以对后颅窝和脊髓等难度较高的人体组织进行一定程度的反映信息图像^[53]。鉴于磁共振技术在成像方面的优

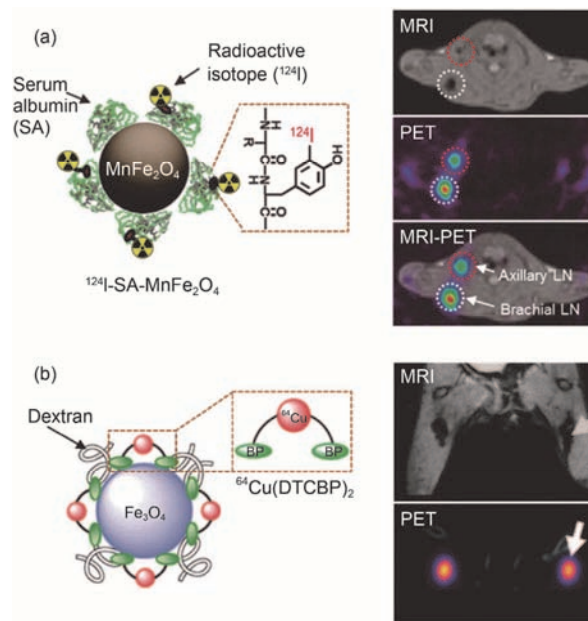


图8 (网络版彩色)使用磁性纳米颗粒作为MRI-PET联合显影剂结果。(a) ^{124}I -SA- MnFe_2O_4 的结构图以及小鼠的颈部淋巴结PET和MRI扫描结果^[51]; (b) ^{64}Cu 挂载的 Fe_3O_4 纳米颗粒的结构图和小鼠腿弯部淋巴结PET和MRI扫描结果

Figure 8 (Color online) Use of magnetic nanoparticles as MRI-PET combined developer results. (a) Structural map of ^{124}I -SA- MnFe_2O_4 and results of PET and MRI scan of mouse neck lymph nodes^[51]; (b) ^{64}Cu mounted Fe_3O_4 nanoparticles structural diagram and PET and MRI scans of lymph nodes in the mouse leg

越性, 基于磁共振系统的介入治疗技术被不断开发、完善。

常规的基于磁共振系统的介入治疗技术将手术台置于磁体5高斯线外或者隔壁房间进行介入手术, 在需要图像定位时, 将病人通过移动病床传送到磁共振成像区域进行成像^[54]。这样手术治疗和成像定位需要反复进行, 不仅耗费时间, 而且很难保证手术的精准度。如图9所示, (a)图中病床和磁共振仪放置在同一个房间里, 但是房间足够大, 病床放置在5高斯线外; 图(b)中病床和磁共振仪放置在两个房间里, 在手术操作间完成手术后, 通过移动病床将病人转移到成像室内。为保证安全性, 成像引导和手术治疗必须分开进行, 在手术过程中还需要其他辅助定位装置。如果选用与磁共振系统兼容的手术器具, 则可以在磁共振系统中直接依据图像进行手术治疗。一般来说, 这种实时治疗需要在开放式的磁共振系统中进行^[55,56], 以使得医生能够直接接触到病人, 譬如分离式磁共振系统、大孔径圆柱型磁共振系统以及平面式磁共振系统。图10显示了该种类型的介入式治疗方法, 主要特点是病人诊断空间比较大, 医护人员可直接接触到病人, 这样可以参考磁共振图像实时进行手术操作。相关研究学者专注于建立新的工作流程, 研发新技术, 如借助机器人设备, 将MRI室从单独的诊断室改为与治疗室一体, 诊断和治疗都可以在同一个房间内完成, 其中机器人辅助MRI引导的前列腺活检受到关注^[57]。

然而, 直接由人进行的手术操作容易带来人为偏差, 如果此过程通过操控机械装置来完成, 可很大程度上消除主观因素, 相应的偏差就有可能得到控

制。在磁共振系统环境中, 一个不得不考虑的问题就是机械装置部件和电磁环境的兼容问题。机械部件要尽量不影响成像质量, 所受到的电磁力不能影响机械装置的稳定性。因而, 在介入治疗装置设计时, 传统的电磁作动器不能使用, 可选用压电式作动器、超声作动器、液压作动器或者气压作动器^[58-63]。其中, 超声作动器和气压作动器较压电式作动器对成像质量的影响更小。用电磁兼容的作动器来设计介入治疗机械装置在不断发展, 此种装置只需要在材料和部件选择上充分考虑在磁共振环境下的电磁兼容性, 相应的机械制动原理和传统的机械自动化设计并不违背。其中气压作动器在驱动许多工业设备方面具有悠久的历史, 然而在苛刻的尺寸和压力范围内制造液压或气压作动器具有新的挑战, 密封这些微型作动器需要非常精细的表面光洁度, 这非常困难且昂贵^[64]。基于磁共振兼容的作动器自动化机械设计已经广泛应用于脑神经、前列腺、乳腺等各种介入治疗中^[65-73]。图11显示了一种用于前列腺活体检验的机械装置, 这种设计充分考虑了材料的兼容性, 活检针目标运动位置定位的精准性, 介入治疗的实时监测性等, 有效避免了手动操作可能带来的误差。

上述基于磁共振的介入治疗技术有一个共同的特点, 即磁共振系统只作为成像工具, 用于对手术过程进行引导, 这与其他成像引导装置在原理上并无本质差异。相比来说, 另外一种有着广阔应用前景的介入治疗技术不仅利用磁共振优越的软组织成像性能, 同时把磁共振系统当做一种驱动源, 将成像和驱动进行一体化整合, 进行无线控制。

磁驱动的设计原理是基于铁磁性材料在非均匀

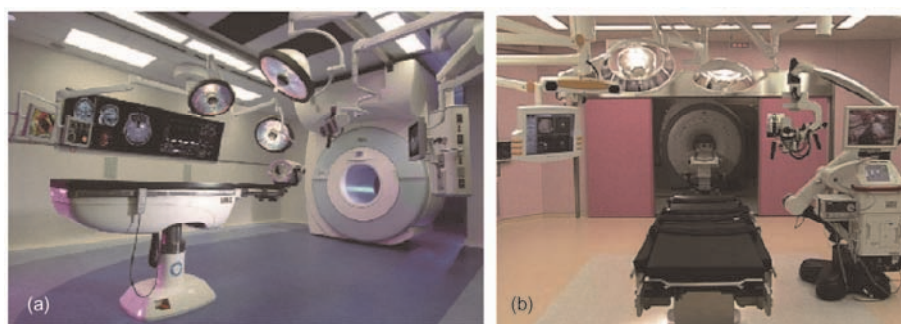


图9 (网络版彩色)常规的基于磁共振系统的介入治疗技术。(a)病床和磁共振仪在一个房间里, 但病床置于5高斯线外; (b)病床和磁共振仪在不同的房间里

Figure 9 (Color online) Conventional interventional therapy based on magnetic resonance system. (a) The bed and magnetic resonance apparatus are in one room, but the bed is placed outside the line of 5 gauss; (b) the bed and magnetic resonance apparatus are in different rooms

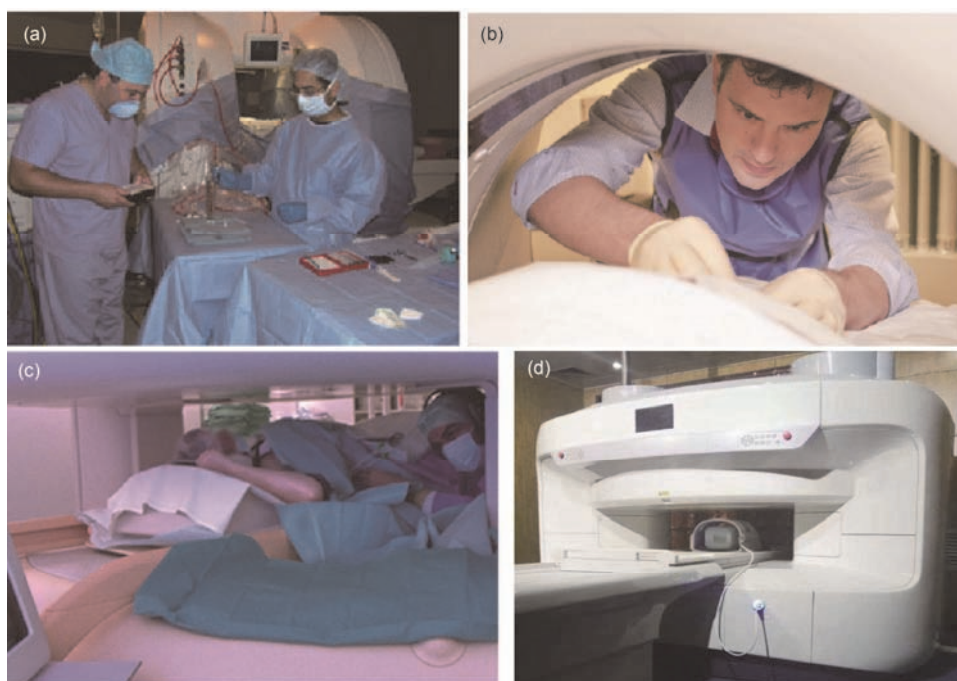


图 10 (网络版彩色)医护人员在磁共振系统内进行介入治疗。(a) 基于分离式磁共振系统的介入式治疗; (b) 基于大孔径圆柱型磁共振系统的介入式治疗; (c), (d) 基于开放式磁共振系统的介入式治疗

Figure 10 (Color online) Interventional treatment by medical personnel in a magnetic resonance system. (a) Interventional therapy based on a separate magnetic resonance system; (b) interventional therapy based on a large-aperture cylindrical magnetic resonance system; (c), (d) based on openness interventional treatment of magnetic resonance system

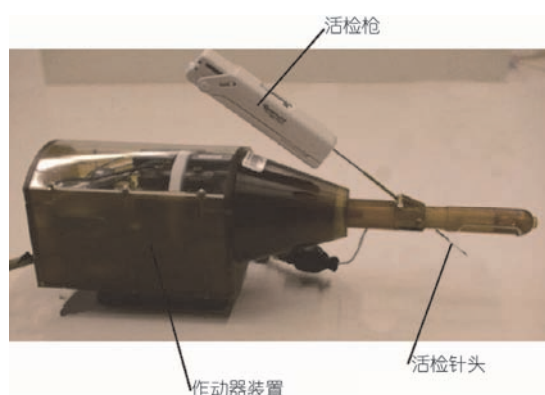


图 11 (网络版彩色)一种磁共振兼容的前列腺活检装置

Figure 11 (Color online) Magnetic resonance compatible prostate biopsy device

磁场中会受到磁力的作用,通过磁共振系统的梯度脉冲磁场驱动铁磁性小球连杆沿着驱动轴转动,可模拟作动器转子的运动,这相当于构建了一种开放式的作动器^[74,75]。由于磁共振系统有三轴梯度线圈,这样就可以构造3个方向上的作动轴,实现空间多自由度的运动^[76,77]。一个高自由度的作动器,能够定位插入,并围绕轴旋转,精度非常高,且不会出现顺磁

伪影^[78]。利用机械装置将转动转换为介入治疗系统的移动,可实现磁共振系统控制的手术过程^[75~81]。此外,利用梯度磁场对铁磁性材料的控制机理,还可以实现药物在体内的定向传递过程^[82,83]。将含铁磁性物质的药物摄入食道或者注入血管,由梯度磁场控制药物到达指定位置,通过磁场引发药物机械开关,达到精准治疗的目的。图12给出了磁共振驱动的几种潜在应用案例^[84]。其中(a)图铁磁性小球为作动转子,通过梯度磁场的作用,控制针头移动,可用于活体组织检查、肿瘤热消融治疗等;(b)图中显示了一种食道内药物传送装置,通过控制梯度磁场来控制药物到达指定位置,磁性机械开关打开,药物释放到目的位置;(c)图为血管内的药物传送控制,包含磁性粒子的药物在梯度磁场的作用下定向运动,药物被投递到指定位置。但是,介入性磁共振消融术中,组织成像对手术的目标定位、检测质量以及探测损失有着极其重要的意义,正是因为清晰的组织成像,使得医生能够对于病变组织进行有效的定位探测,而利用磁共振系统驱动的介入治疗技术存在的一个重要问题是不能同时实现机械驱动和组织成像^[85]。

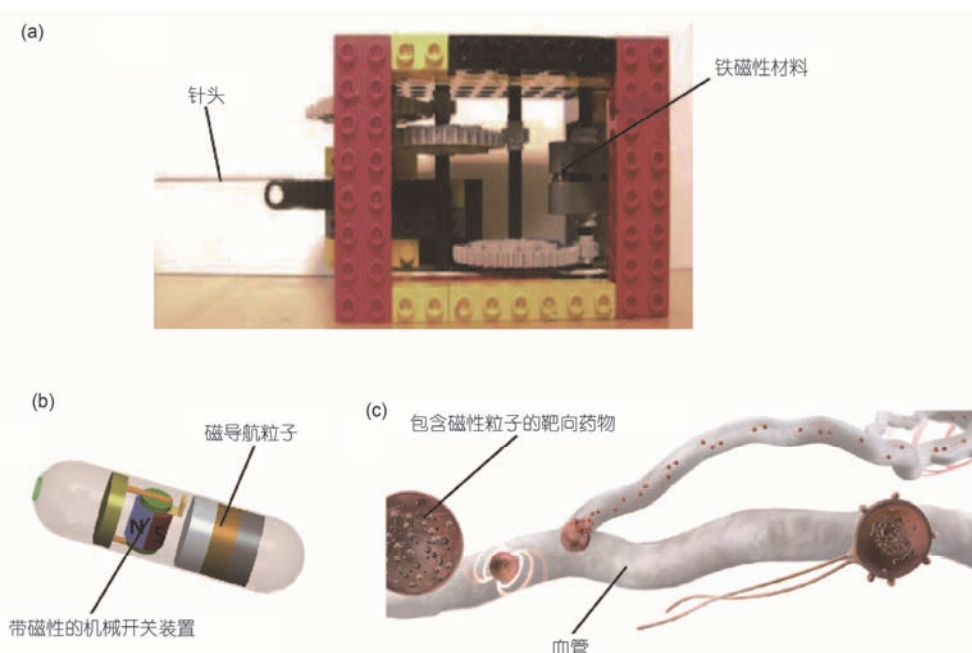


图 12 (网络版彩色)以磁共振梯度磁场作为驱动的介入治疗技术. (a) 铁磁性小球连杆动作装置; (b) 食道内药物传递装置; (c) 血管内包含磁性粒子的药物投递

Figure 12 (Color online) Magnetic resonance gradient magnetic field as the interventional treatment technology. (a) Ferromagnetic ball connecting rod actuation device; (b) esophageal drug delivery device; (c) intravascular drug delivery containing magnetic particles

相比来说,用射频脉冲激发金属颗粒产生涡流,涡流在主磁场下产生洛伦兹力,驱动金属颗粒运动,这个过程不需要用到梯度磁场,不会影响梯度脉冲用于成像,即可以实现同时驱动和成像^[86,87]. 不过,这种驱动方式需要安装用于激励金属颗粒的射频传递线圈. 通过调整射频脉冲的频率、波形等,驱动含金属颗粒的药物在血管内运动,到达指定位置. 图 13显示了射频波驱动的药物传送装置,射频线圈接收到射频波,传送到尾部天线处,在主磁场环境中,尾部天线上的交变电流产生交变的洛伦兹力,驱动装置在体液内向前运动. 但采用这种作用机制进行介入治疗,需要考虑磁性药物的限制条件,磁性药物通常要求在 $1\sim 3\ \mu\text{m}$ 以下,其间保持一定相斥力,不聚集成堆,不堵塞血管,在毛细血管内能均匀分布并扩散到靶区,发生作用. 具有一定的机械强度和生物降解速度,保证释放完药物之前金属颗粒完整^[88].

4 总结与展望

强磁场在介入医学中的应用已经有几十年的历史了,直到近二十年随着计算机技术和现代成像技

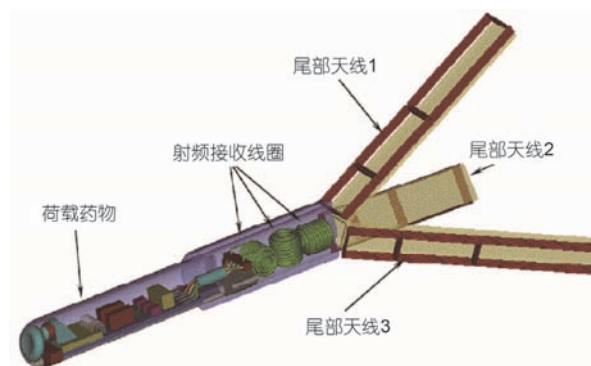


图 13 (网络版彩色)以磁共振射频波作为驱动的介入治疗装置

Figure 13 (Color online) Interventional treatment device driven by magnetic resonance radio frequency waves

术的发展强磁场介入诊疗具备了大范围推广应用的技术基础. 在强磁场介入医学应用中,由于介入式磁导航设备体积大、功耗高、维护费用较高,限制了介入式磁导航设备大范围的推广. 就目前来说,介入式磁导航系统的工程化开发最为系统完备,目前已经经历了四代产品的开发,已经在世界范围内大型医院内开始临床应用,取得了很好的效果. 在未来的研究中,介入式磁导航设备应向轻小型、低功耗、多功

能方面发展,惠及更多介入医师和病人。

磁性纳米颗粒虽然已经被FDA批准用于MRI显影剂,但是目前被批准的项目只能用于肝脏和淋巴损伤的造影,无法对其他器官进行有效的定位和显影。而在研的项目中,基本局限于临床前研究。究其原因,主要由于是制备工艺相对复杂、成本较高、血液半衰期相对较短容易被免疫系统清除等问题。在未来的研究中,我们可以从两种技术路线来提高磁性纳米颗粒在MRI显影剂中的应用潜力。第一条是尽量简化结构,在提供基础定位的基础上,尽可能提高血液半衰期。第二条是制备高效多重显影剂,使得最小量的显影剂也可以达到临床显影效果。

借助磁共振的优越成像性能和安全可靠的成像方式,基于磁共振系统的介入治疗技术将会得到不断发展,应用范围将不断扩大,技术手段将更加成熟。然而,在将传统手术治疗器械应用到强磁场环境中时,不得不考虑器械的电磁兼容问题。采用电磁兼容性材料部件将传统医疗器械进行改进,是基于磁共振系统的介入治疗技术继续发展的一个路径。利用电磁驱动进行药物传输将显著提高治疗效果,但需要进一步提高药物递送精准度,同时优化驱动和成像的时效性问题。开发开放式高场磁共振成像系统,使得医护人员能够边看边治,也将有力推进基于磁共振成像系统的介入治疗技术发展。

参考文献

- 1 Ramcharitar S, Patterson M S, Van Geuns R J, et al. Technology Insight: Magnetic navigation in coronary interventions. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008, 5: 148–156
- 2 Pang Y, Wu L Q. Application of magnetic navigation system in radiofrequency ablation of arrhythmia (in Chinese). *Int J Cardiovasc Dis*, 2011, 38: 69–71 [庞咏, 吴立群. 磁导航系统在心律失常射频消融治疗中的应用. *国际心血管病杂志*, 2011, 38: 69–71]
- 3 Schmidt B, Chun K R, Tilz R R, et al. Remote navigation systems in electrophysiology. *Europace*, 2008, 10: iii57–iii61
- 4 Bradfield J, Tung R, Mandapati R, et al. Catheter ablation utilizing remote magnetic navigation: A review of applications and outcomes. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35: 1021–1034
- 5 Sandhu G S, Sanon S, Holmes D R, et al. Magnetic navigation facilitates percutaneous coronary intervention for complex lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 84: 660–667
- 6 Tillander H. Magnetic guidance of a catheter with articulated steel tip. *Acta Radiol*, 1951, 35: 62–64
- 7 Montgomery D B, Weggel R J, Leupold M J, et al. Superconducting magnet system for intravascular navigation. *J Appl Phys*, 1969, 40: 2129–2132
- 8 Dancy W H Jr, Towler W R. Three dimensional magnetically supported wind tunnel balance. *Rev Sci Instrum*, 1996, 37: 1643–1648
- 9 Ram W, Meyer H. Heart catheterization in a neonate by interacting magnetic fields: A new and simple method of catheter guidance. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1991, 22: 317–319
- 10 Howard M A, Grady M S, Ritter R C, et al. Magnetic movement of a brain thermceptor. *Neurosurg*, 1989, 24: 444–448
- 11 Howard III M A, Ritte R C, Grady M S. Video tumor fighting system. US Patent, 1989. 4869247
- 12 Grady M S, Howard M A, Broaddus W C, et al. Initial experimental results with a new stereosactic hyperthermia system. *Surg For*, 1988, XXXIX: 507–509
- 13 Grady M S, Howard M A, Molloy J A, et al. Preliminary experimental investigation of *in vivo* magnetic manipulation: Results and potential applications in hyperthermia. *Mel Phys*, 1989, 16: 263–272
- 14 Gillies G T, Ritter R C, Broaddus W C, et al. Magnetic manipulation instrumentation for medical physics research. *Rev Sci Instrum*, 1994, 65: 533–562
- 15 Meeker D C, Maslen E H, Ritter R C, et al. Optimal realization of arbitrary forces in a magnetic stereotaxis system. *IEEE T Magn*, 1996, 32: 320–328
- 16 Creighton F M, Lawson M A, Ritter R C, et al. Safe superconducting current discharge for the magnetic stereotaxis system. *IEEE Trans Magn*, 1999, 35: 4285–4290
- 17 Faddis M N, Blume W, Finney J, et al. Novel, magnetically guided catheter for endocardial mapping and radiofrequency catheter ablation. *Circulation*, 2002, 106: 2980–2985
- 18 Greenberg S, Blume W, Faddis M, et al. Remote controlled magnetically guided pulmonary vein isolation in canines. *Heart Rhythm*, 2006, 3: 71–76
- 19 Ernst S, Ouyang F, Linder C, et al. Initial experience with remote catheter ablation using a novel magnetic navigation system magnetic remote catheter ablation. *Circulation*, 2004, 109: 1472–1475

- 20 Ernst S, Ouyang F, Linder C, et al. Modulation of the slow pathway in the presence of a persistent left superior caval vein using the novel magnetic navigation system. *Niobe Europace*, 2004, 6: 10–14
- 21 Creighton F M, Ritter R C, Werp P. Focused magnetic navigation using optimized magnets for medical therapies. *IEEE International Magnetism Conference*, 2005. 4–8
- 22 Atmakuri S R, Lev E I, Alviar C, et al. Initial experience with a magnetic navigation system for percutaneous coronary intervention in complex coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 515–521
- 23 Nguyen B L, Merino J L, Gang E S. Remote navigation for ablation procedures—A new step forward in the treatment of cardiac arrhythmias. *European Cardiol*, 2010, 6: 50–56
- 24 Gang E S, Nguyen B L, Shachar Y, et al. Dynamically shaped magnetic fields: Initial animal validation of a new remote electrophysiology catheter guidance and control system. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4: 770–777
- 25 Liu J H, Wang H S, Li Y, et al. Design and fabrication of a catheter magnetic navigation system for cardiac arrhythmias. *IEEE Trans Appl Supercon*, 2016, 26: 4402804
- 26 Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, et al. Cancer statistics in China 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 115–132
- 27 Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 7–30
- 28 Ahrens E T, Bulte J W M. Tracking immune cells *in vivo* using magnetic resonance imaging. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 755–763
- 29 Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Delivery Rev*, 2012, 64: 21–36
- 30 Reddy B P K, Yadav H K S, Nagesha D K, et al. Polymeric micelles as novel carriers for poorly soluble drugs—A review. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15: 4009–4018
- 31 Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomed*, 2015, 10: 975–999
- 32 Tian B, Wang C, Zhang S, et al. Photothermally enhanced photodynamic therapy delivered by nano-graphene oxide. *ACS Nano*, 2011, 6: 7000–7009
- 33 Ye K C, Qin J B, Peng Z Y, et al. Polyethylene glycol modified dendrimer entrapped gold nanoparticles enhance CT imaging of blood pool in atherosclerotic mice. *Nanoscale Res Lett*, 2015, 9: 529–534
- 34 Veiseh O, Gunn J W, Zhang M Q. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Adv Drug Delivery Rev*, 2010, 62: 284–304
- 35 Colombo M, Carregal-Romero S, Casula M F, et al. Biological applications of magnetic nanoparticles. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 4306–4334
- 36 Brooks R A. T-2-shortening by strongly magnetized spheres: A chemical exchange model. *Magn Reson Med*, 2002, 47: 388–391
- 37 Balasubramaniam S, Kayandan S, Lin Y N, et al. Toward design of magnetic nanoparticle clusters stabilized by biocompatible diblock copolymers for T-2-weighted MRI contrast. *Langmuir*, 2014, 30: 1580–1587
- 38 Jun Y W, Huh Y M, Choi J S, et al. Nanoscale size effect of magnetic nanocrystals and their utilization for cancer diagnosis via magnetic resonance imaging. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 5732–5733
- 39 Lee J H, Huh Y M, Jun Y W, et al. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. *Nat Med*, 2007, 13: 95–99
- 40 Jang J T, Nah H, Lee J H, et al. Critical enhancements of MRI contrast and hyperthermic effects by dopant-controlled magnetic nanoparticles. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 1234–1238
- 41 Zhou Z, Wang L, Chi X, et al. Engineered iron-oxide-based nanoparticles as enhanced T_1 contrast agents for efficient tumor imaging. *ACS Nano*, 2013, 7: 3287–3296
- 42 Gao M A, Yu J, Liu Y, et al. Tumor-penetrating peptide conjugated and doxorubicin loaded T_1 - T_2 dual mode MRI contrast agents nanoparticles for tumor. *Theranostics*, 2018, 8: 92–108
- 43 Wang Q, Xiao A, Liu Y M, et al. One-step preparation of nano-in-micro poly(vinyl alcohol) embolic microspheres and used for dual-model T-1/T-2-weighted magnetic resonance imaging. *Nanomed Nanotech Biol Med*, 2018, 14: 2551–2561
- 44 Suarez-Garcia S, Arias-Ramos N, Frias C, et al. Dual T_1/T_2 nanoscale coordination polymers as novel contrast agents for MRI: A preclinical study for brain tumor. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, doi: 10.1021/acsami.8b15594
- 45 Yang L, Wang Z, Ma L, et al. The roles of morphology on the relaxation rates of magnetic nanoparticles. *ACS Nano*, 2018, 12: 4605–4614
- 46 Bae K H, Kim Y B, Lee Y, et al. Bioinspired synthesis and characterization of Gadolinium-labeled magnetite nanoparticles for dual contrast T_1 - and T_2 -weighted magnetic resonance imaging. *Bioconj Chem*, 2010, 21: 505–512
- 47 Choi J S, Lee J H, Shin T H, et al. Self-confirming “AND” logic nanoparticles for fault-free MRI. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 11015–11017
- 48 Shin T H, Choi J S, Yun S, et al. T_1 and T_2 dual-mode MRI contrast agent for enhancing accuracy by engineered nanomaterials. *ACS Nano*, 2014, 8: 3393–3401

- 49 Laramie M D, Smith M K, Marmarchi F, et al. Small molecule optoacoustic contrast agents: An unexplored avenue for enhancing *in vivo* imaging. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2018, doi: 10.3390/molecules23112766
- 50 Lahooti A, Sarkar S, Laurent S, et al. Dual nano-sized contrast agents in PET/MRI: A systematic review. *Contrast Media Mol I*, 2016, 11: 428–447
- 51 Choi J S, Park J C, Nah H, et al. A hybrid nanoparticle probe for dual-modality positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 6259–6262
- 52 Lee H Y, Li Z, Chen K, et al. PET/MRI dual-modality tumor imaging using arginine-glycine-aspartic (RGD)-conjugated radiolabeled iron oxide nanoparticles. *J Nucl Med*, 2008, 49: 1371–1379
- 53 Cui H. Analysis of the development and current status of interventional magnetic resonance technology. *J Chin J Mod Drug Appl*, 2016, 10: 272–273
- 54 Baert A, Günther R, Von Schulthess G. *Interventional Magnetic Resonance Imaging*. Berlin: Springer Science & Business Media, 2012
- 55 Seifert V, Zimmermann M, Trantakis C, et al. Open MRI-guided neurosurgery. *Acta Neurochirurg*, 1999, 141: 455–464
- 56 Laskaris E T, Ackermann R, Dorri B, et al. A cryogen-free open superconducting magnet for interventional MRI applications. *IEEE Trans Appl Supercon*, 1995, 5: 163–168
- 57 Monfaredi R, Cleary K, Sharma K, et al. MRI robots for needle-based interventions: Systems and technology. *Ann Biomed Eng*, 2018, 10: 1479–1497
- 58 Stoianovici D. Multi-imager compatible actuation principles in surgical robotics. *Int J Med Robot Comp*, 2005, 1: 86–100
- 59 Su H, Shang W, Cole G, et al. Piezoelectrically actuated robotic system for MRI-guided prostate percutaneous therapy. *IEEE-ASME Trans Mech*, 2015, 20: 1920–1932
- 60 Goldenberg A A, Trachtenberg J, Kucharczyk W, et al. Robotic system for closed-bore MRI-guided prostatic interventions. *IEEE-ASME T Mech*, 2008, 13: 374–379
- 61 Wang Y, Cole G A, Su H, et al. MRI compatibility evaluation of a piezoelectric actuator system for a neural interventional robot. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2009. 6072–6075
- 62 Melzer A, Gutmann B, Remmele T, et al. Innomotion for percutaneous image-guided interventions. *IEEE Eng Med Biol*, 2008, 27: 181–182
- 63 Song S E, Cho N B, Fischer G, et al. Development of a pneumatic robot for MRI-guided transperineal prostate biopsy and brachytherapy: New approaches. *2010 IEEE International Conference on Robotics and Automation*, 2010. 2580–2585
- 64 Pourghodrat A, Nelson C A. Disposable fluidic actuators for miniature *in-vivo* surgical robotics. *J Med Dev Trans ASME*, 2017, 11: 0110031–110038
- 65 Krieger A, Song S E, Cho N B, et al. Development and evaluation of an actuated MRI-compatible robotic system for MRI-guided prostate intervention. *IEEE-ASME T Mech*, 2013, 18: 273–284
- 66 Seifabadi R, Iordachita I, Fichtinger G. Design of a teleoperated needle steering system for MRI-guided prostate interventions. *4th IEEE RAS & EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics (BioRob)*, 2012. 793–798
- 67 Su H, Shang W, Cole G A, et al. Haptic system design for MRI-guided needle based prostate brachytherapy. In: *IEEE Haptics Symposium*, 2010. 483–488
- 68 Seifabadi R, Cho N B J, Song S E, et al. Accuracy study of a robotic system for MRI-guided prostate needle placement. *Int J Med Robot Comp*, 2013, 9: 305–316
- 69 Hoeckelmann M, Rudas I J, Fiorini P, et al. Current capabilities and development potential in surgical robotics. *Int J Adv Robot*, 2015, 12: 1–7
- 70 Tsekos N V, Shudy J, Yacoub E, et al. Development of a robotic device for MRI-guided interventions in the breast. In: *Proceedings 2nd Annual IEEE International Symposium on Bioinformatics and Bioengineering*, 2001. 201–208
- 71 Masamune K, Kobayashi E, Masutani Y, et al. Development of an MRI-compatible needle insertion manipulator for stereotactic neurosurgery. *J Image Guid Surg*, 1995, 1: 242–248
- 72 Seifabadi R, Song S E, Krieger A, et al. Robotic system for MRI-guided prostate biopsy: Feasibility of teleoperated needle insertion and *ex vivo* phantom study. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2012, 7: 181–190
- 73 Su H, Cardona D C, Shang W, et al. A MRI-guided concentric tube continuum robot with piezoelectric actuation: A feasibility study. In: *IEEE International Conference on Robotics and Automation*, 2012. 1939–1945
- 74 Vartholomeos P, Bergeles C, Qin L, et al. Closed-loop position control of an MRI-powered biopsy robot. In: *The Hamlyn Symposium on Medical Robotics*, 2012. 83–84
- 75 Felfoul O, Becker A, Bergeles C, et al. Achieving commutation control of an MRI-powered robot actuator. *IEEE Trans Robot*, 2015, 31: 387–399

- 76 Ouchi R, Saotome K, Matsushita A, et al. Development of MRI-powered modular robotic system. In: 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2014. 2533–2536
- 77 Becker A, Felfoul O, Dupont P E. Simultaneously powering and controlling many actuators with a clinical MRI scanner. In: IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, 2014. 2017–2023
- 78 Nycz C J, Gondokaryono R, Carvalho P, et al. Mechanical validation of an MRI compatible stereotactic neurosurgery robot in preparation for pre-clinical trials. In: IEEE International Conference on Intelligent Robots and Systems, 2017. 1677–1684
- 79 Bergeles C, Qin L, Vartholomeos P, et al. Tracking and position control of an MRI-powered needle-insertion robot. In: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2012. 928–931
- 80 Vartholomeos P, Qin L, Dupont P E. MRI-powered actuators for robotic interventions. In: 2011 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, 2011. 4508–4515
- 81 Vartholomeos P, Bergeles C, Qin L, et al. An MRI-powered and controlled actuator technology for tetherless robotic interventions. *Int J Robot Res*, 2013, 32: 1536–1552
- 82 Vartholomeos P, Mavroidis C. Simulation platform for self-assembly structures in MRI-guided nanorobotic drug delivery systems. In: IEEE International Conference on Robotics and Automation, 2010. 5594–5600
- 83 Vartholomeos P, Fruchard M, Ferreira A, et al. MRI-guided nanorobotic systems for therapeutic and diagnostic applications. *Annu Rev Biomed Eng*, 2011, 13: 157–184
- 84 Li P, Qi B, Li K, et al. Development of magnetic-fluorescent bifunctional drug delivery system with dual drug content and enhanced fluorescence. *J Nanosci Nanotechnol*, 2018, 18: 8094–8098
- 85 Martin A J, Larson P S, Miga M I, et al. Model-based correction for brain shift in deep brain stimulation burr hole procedures: A comparison using interventional magnetic resonance imaging. In: *Progress in Biomedical Optics and Imaging-Proceedings of SPIE, Medical Imaging 2018: Image-guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling*, 2018. 10576
- 86 Kosa G, Jakab P, Jolesz F, et al. Swimming capsule endoscope using static and RF magnetic field of MRI for propulsion. In: IEEE International Conference on Robotics and Automation, 2008. 2922–2927
- 87 Gregory T S, Wu K J, Yu J, et al. Magnetohydrodynamic-driven design of microscopic endocapsules in MRI. *IEEE-ASME Trans Mech*, 2015, 20: 2691–2698
- 88 Antil H, Nochetto R H, Venegas P. Controlling the Kelvin force: Basic strategies and applications to magnetic drug targeting. *Optim Eng*, 2018, 19: 559–589

Summary for “强磁场在介入医学中的应用”

Applications of high magnetic field in interventional medical treatment

Jianhua Liu¹, Zili Zhang¹, Yaohui Wang¹ & Qiuliang Wang^{1,2*}¹ Institute of Electrical Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

* Corresponding author, E-mail: qiuliang@mail.iee.ac.cn

High magnetic field technology is increasingly used in interventional therapy. The strong magnetic field-involved intervention technology is a large-scale, integrated medical technology in which an *in vitro*, variable magnetic field is used to remotely control a magnetic substance (a drug, a catheter, or a stent, etc.) located in the body to realize interventional treatment. Through this technology, accurate targeted drug delivery and rapid positioning therapy can be achieved, which brings great convenience to the treatment and also improves the treatment efficiency and accuracy. The cardiac interventional magnetic navigation system for cardiovascular treatment is such a new type of interventional navigation system that has emerged in recent years. Through the remote-control manipulation technique guided by the external magnetic field, it can completely avoid the severe serious complications such as cardiac perforation caused by the traditional manual operation, shortening the training cycle and reducing the X-ray radiation to doctors and patients. This technology can further realize remote interventional treatment through the Internet system and expert system. Due to its intrinsic high magnetic performance, the magnetic nanoparticles can be directly used as drug delivery system under high magnetic field, and also as negative contrast of MRI. Combining with the ingenious nanostructures such as core-shell structure, the dual contrast of MRI and other iconography method can be successfully developed. In this paper, some latest research results of dual T_1 - T_2 contrast of MRI and dual contrast of MRI and PET/SPECT have been reviewed. Moreover, the MRI-guided intervention technique has aroused comprehensive attention in the image-guided intervention scope. The corresponding methods can be roughly divided into following aspects: (a) MRI non-compatible intervention, which places the operation apparatus in a region far away from the MRI system and then the patient can be transferred to the imaging area; (b) MRI-compatible intervention, which applied compatible materials to fabricate the operation apparatus and actuator device; (c) MRI-powered intervention, which uses gradient field or RF field-actuated apparatus to realize automatic operation.

interventional magnetic navigation, electromagnets, magnetic nanoparticles, developer, magnetic resonance imaging, gradient field

doi: 10.1360/N972018-00625