



生物磁传感: 技术与应用

郭弘*, 吴腾, 孙晨曦, 赵蕊盈, 杨潇

北京大学电子学院量子信息技术中心, 北京 100871

* 联系人, E-mail: hongguo@pku.edu.cn

2024-09-30 收稿, 2024-12-22 修回, 2024-12-27 接受, 2024-12-30 网络版发表

国家自然科学基金(62071012)和国家重点研发计划(H863)资助

摘要 生物电活动是生命活动的基础之一, 其所产生的微弱磁场可通过高灵敏度磁传感器进行探测. 生物磁传感技术通过测量并分析这些磁信号, 能够实现对生物体内部生理状态的无创性监测, 为疾病的诊断、治疗的监控以及生命科学和基础医学研究开辟了新路. 本文综述了生物磁传感技术从感应线圈、超导量子干涉仪到光泵原子磁力仪的演进历程, 并介绍了其在冠心病筛查、心律失常病灶定位、胎儿心脏功能评估、癫痫病灶定位等心脑血管疾病诊断中的潜在应用和独特优势. 最后, 本文从技术发展和应用方向两个角度探讨了该领域未来的发展趋势.

关键词 生物磁学, 心磁图, 脑磁图, 生物磁传感, 光泵原子磁力仪

生物磁场是由生物电流产生的微弱磁场. 生物磁传感技术通过测量这些微弱磁信号, 可实现对生物体内部生理活动的无创监测与分析, 为生命科学和基础医学研究以及疾病诊断、治疗监测提供新途径. 近年来, 随着高灵敏度量子磁传感技术的不断发展, 人们可以更容易地实现对生物体微弱磁场的测量. 本文将介绍生物磁传感技术从感应线圈、超导量子干涉仪到光泵原子磁力仪的发展历程, 并探讨其在心脑血管疾病诊断中的应用潜力及其独特优势. 本文旨在搭建一座沟通的桥梁, 增进量子磁传感技术与生物医学领域的相互理解与深度合作, 携手推动生物磁传感技术的发展和应用.

1 生物磁场

生物磁场来源于生物电流, 是生命电活动的伴生磁场. 在细胞和亚细胞层级上, 生物体时刻都在进行电活动, 以保证生命活动的正常进行. 这些电信号在细胞内和细胞间传递, 参与细胞的多种生理功能, 如神经传导、肌肉收缩、细胞间通讯等. 1958年, Valentinuzzi^[1,2]在研究信息论时提出可以通过测量生物体自身电

活动所产生的磁场获得新的生物信息. 以此为基础, 这一领域发展至今形成了生物磁学(biomagnetism).

尽管所有生物电活动都可以在周围空间中激发磁场, 但单个细胞所产生的生物磁场在体表的强度远低于目前磁传感器的探测能力. 因此, 需要有大量细胞同步进行电活动才可能产生可测量到的生物磁场. 幸运的是, 人体两个重要器官——心脏和大脑——的电活动都具有这样的特殊性. 在生物医学中, 一般将被动测量心脏/大脑磁场的技术称为心/脑磁图术(magnetocardiography/magnetoencephalography, MCG/MEG), 也常被翻译为心/脑磁描记术, 或被简称为心/脑磁图. 为规范术语, 本文类比心/脑电图技术(electrocardiography/electroencephalography, ECG/EEG)的命名方式, 采取补充材料表S1中所列的英文、中文及常用缩写对照. 需特别指出的是: (1) 前述“磁场”的实质是“磁感应强度”. 在不造成歧义的情况下, 本文一般用“磁场”来代指“磁感应强度”. 在不特殊声明的情况下, 本文中所讨论的磁场的方向、强度默认是磁感应强度的方向和数值. (2) 在紧邻细胞的位置(即进行原位检测时), 利用现有技术可以探测到单个神经元或心肌细胞产生的生物磁

引用格式: 郭弘, 吴腾, 孙晨曦, 等. 生物磁传感: 技术与应用. 科学通报

Guo H, Wu T, Sun C, et al. Biomagnetic sensing: technologies and applications (in Chinese). Chin Sci Bull, doi: 10.1360/TB-2024-1029

信号. 例如, Barry等人^[3]利用NV色心磁传感器记录到*Myxicola infundibulum*(一种蠕虫)中单个神经元的信号, 磁传感器距离神经元约500 μm , 所记录的动作电位峰值磁场约600 pT (1 pT = 10^{-12} T, 其中T是磁感应强度的国际单位). 在距离源电流一定范围内, 生物磁场的强度会随着与源电流距离的增加而减弱, 大致与距离的平方成反比关系^[4,5], 即随着距离的增加, 单位面积上的磁感线会变得“稀疏”, 磁场强度会降低, 在体表时已远低于当前技术的探测能力. (3) 严格来说, 类比心/脑电图技术的命名方式, “心/脑磁图”这个词应指心/脑磁图术所测量到的磁场波形图. 在不造成歧义的情况下, 本文也用“心/脑磁图”代指心/脑磁图术本身以及相应的测量仪器, 缩写均为MCG/MEG, 从上下文语义中能够区分.

1.1 心脏磁场与MCG

心脏磁场来源于心肌细胞的电活动. 正常心脏的电活动由窦房结作为起搏点, 通过心脏传导系统(包括房间束、房室结、房室束、右束支、左束支和浦肯野纤维等)将动作电位按固定顺序传导至各心肌细胞, 以实现心脏各区域的规律性收缩和舒张. 这种规律的电活动在心肌组织内部及周围产生生物电流, 从而形成可测量的心脏磁场. 心脏磁场具有显著的时间周期性和空间分布特性, 反映了心脏电生理活动的时空分布情况.

与ECG相似, MCG也可以将心脏周期划分为不同阶段. 正常心脏的动作电位从窦房结开始, 先传导到右心房, 通过房间束传到左心房, 并在MCG上形成心房活动的特征波形(类比ECG可称之为P波). 对于在胸前体表区域所测量的MCG, 其P波一般不超过5 pT. 动作电位经房室结、房室束、左/右束支和浦肯野纤维后, 传导至左/右心室壁上的心肌细胞群. 在心室壁中, 动作电位由心内膜向心外膜方向传导, 并在MCG上形成心室除极特征波形(类比ECG可称之为QRS波群). 除极即指由静息电位(细胞内部低电位)变为动作电位(细胞内部高电位)的过程, 也称去极. 反之, 由动作电位恢复静息电位的过程称为复极. 伴随心肌细胞群先后完成动作电位, 心室壁中由心外膜向心内膜方向恢复静息电位, 在MCG中表现为心室复极特征波形(类比ECG可称之为T波). 心室活动产生的磁场比心房活动强得多, QRS波群特征最大磁场一般为20~100 pT, T波的最大磁场一般为10~50 pT, 对于不同的受试者和测量系统

有所差异.

值得注意的是, MCG中的P波/QRS波群/T波概念与ECG中并不完全相同. ECG测量的是两电极间的电势差, 不会直接受电极与心脏距离的影响(例如, 在肢体导联中, 电极放在肢体上的任意位置均等效于放在该肢体的近心端). 对于MCG, 根据Biot-Savart定律, 心脏磁电流所产生的磁场随距离平方衰减, 使得所测量的磁场大小会受到心脏电生理活动和传感器与心脏间距离的双重影响. 因此, MCG的相位和振幅会随传感器的位置而变化, 使得对于在身体周围不同位置所记录的MCG的P波/QRS波群/T波的特征时间和形态均有所差异(图1(a))^[6]. 特别是对于心室除极过程, 不同位置的MCG波形还有着不同的QRS波群形态. MCG的QRS波群是一个整体, 不应类比ECG将Q、R、S波分别定义.

针对MCG的相位和振幅随位置变化的特点, 常用蝴蝶图和磁场分布图对心脏磁场进行可视化. 心磁蝴蝶图将不同位置上记录的MCG绘制在一张图中(图1(b))^[6], 以展示心脏磁场的时程演化. 对于心脏存在异常的受试者, 其心磁蝴蝶图中常出现QRS时程异常、ST段散开等特点. 心脏磁场分布图是对不同位置上记录的心磁数据进行插值(图1(c))^[6], 绘制传感器所在平面(近似胸前体表平面)上的磁场分布, 以展示在各时间点上的磁场空间分布. 对于异常心脏, 其磁场分布图中常出现压缩、拉伸、破碎、旋转等现象. 由于磁场分布图和地理学中地形图的绘制方法相似, 一些文献中也称其为磁场地形图或磁场强度等高线图.

1.2 大脑磁场与MEG

大脑磁场来源于神经元的电活动. 神经元也称神经细胞, 是神经系统最基本的结构和功能单位. 两个神经元之间相互接触并借以传递信息的结构称为突触. 当神经元受到刺激时, 会在细胞膜上产生电位变化, 形成动作电位和突触后电位(突触后膜接收到神经递质后发生的膜电位变化). 大脑中的神经元数量众多且连接复杂, 在特定情况下(如自发振荡、感知任务等), 神经元之间的相互作用可以引发神经元的群体活动. 在这种群体活动中, 大量神经元同步放电, 形成可被现有技术体表感知到的磁场^[5]. 与脑电相似, 脑磁信号可以按照是否由外界刺激诱发而产生而分为自发脑磁信号和诱发脑磁信号.

自发脑磁信号是大脑在无外界刺激下自发产生的磁场, 是大脑神经元突触后电位的综合反映. 自发脑磁

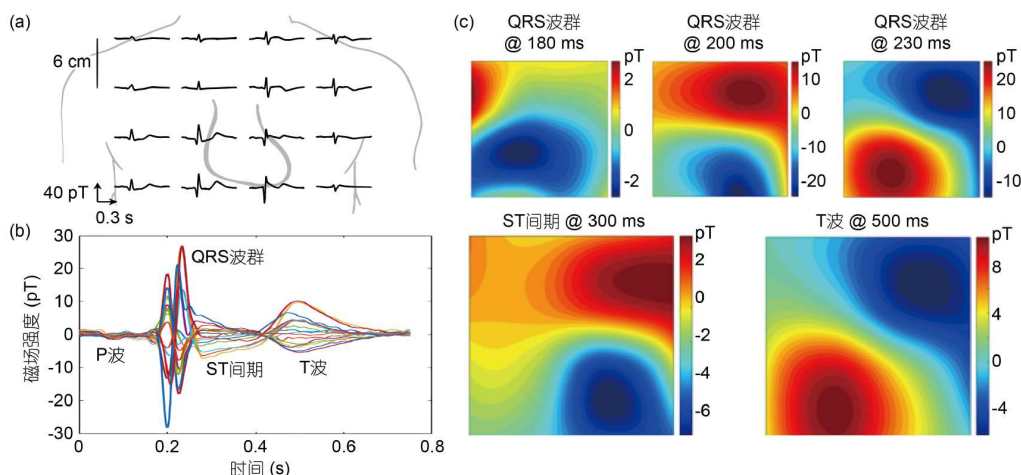


图1 (网络版彩色)一位受试者的MCG数据。(a)胸前不同位置的MCG波形。(b)心磁蝴蝶图。(c)心脏磁场分布图。来源:北京大学CREAM团队^[6]
Figure 1 (Color online) MCG of a subject. (a) Magnetocardiograms at different positions on the chest. (b) Butterfly map. (c) Magnetic field map. Courtesy of CREAM Group, Peking University^[6]

信号的具体产生机制尚不完全明确。一般认为,在没有外界刺激的情况下,大脑神经元会自发地产生兴奋性和抑制性突触后电位。这些变化虽然不足以单独触发动作电位,但会在一定范围内影响周围神经元的活动。两种突触后电位在大脑皮层中广泛传播,并在不同区域和不同时间尺度上有所叠加。这种叠加效应使得局部电位变化在大脑皮层中形成了具有一定规律和特征的电位波动。自发脑磁信号具有多种频率成分,其频率分布与大脑的功能状态密切相关,且会随时间、外界环境、思维活动等迅速变化。自发脑磁信号通常按照频段被划分为 δ 波、 θ 波、 α 波、 β 波和 γ 波等成分(见表S2)^[7]。例如,频率范围在8~14 Hz的自发脑磁信号被称为 α 波,在颅骨表面的最大强度一般可超过1 pT,是强度最高的脑磁信号之一。该信号与放松和注意力相关,且在闭眼时的幅度远高于睁眼时。在受试者进行睁眼-闭眼转换任务时,配合8~14 Hz带通滤波器,可以清晰地观察到 α 波的强度变化。

诱发脑磁信号是当受试者受到外界刺激(如视觉、听觉、触觉等)时,大脑内部特定区域的神经元活动增强所产生的可被检测的微弱磁场变化。根据刺激类型,诱发脑磁信号又可以进一步细分为听觉、视觉、体感诱发信号及事件相关信号等。其中,体感是指通过外部刺激作用于人体皮肤、肌肉或关节等末梢神经所引发的身体感觉,包括触觉、压觉、温觉、痛觉等;事件相关信号是指通过有意地赋予刺激(事件)以特殊的心理意义所引起的诱发信号,反映了认知过程中大脑的神经电生理的变化。无论是哪一种诱发脑磁信号,其强度

通常都低于100 fT。为了提高信噪比,通常需要对超过100次重复刺激所诱发的信号进行平均处理。诱发脑磁信号对特定的刺激具有高度的特异性,不同刺激方式会在大脑的不同区域产生不同的磁场变化模式。利用源定位算法可将诱发脑磁信号映射到大脑的三维空间模型中,进而确定受试者大脑各功能区的空间位置,从而帮助医生在脑外科手术中避开运动皮层、语言中枢等关键功能区。

2 生物磁传感技术

由于生物磁信号的极低强度、低频率分布的特性,直到20世纪60年代人们才首次实现对生物磁信号的探测。此后,生物磁传感技术经历了三代发展。第一代是基于Faraday电磁感应定律的感应线圈,但其发展和应用受限于 $\text{pT}/\text{Hz}^{1/2}$ 量级的低灵敏度和对DC~100 Hz低频信号的弱响应;第二代是20世纪70年代发明的超导量子干涉仪(superconducting quantum interference devices, SQUIDs),由于其具有最高1 fT/Hz^{1/2}的高灵敏度,因此推动了生物磁传感技术的民用化和商业化,但其发展和大范围应用由于液氮/液氦制冷的高成本及运行维护的复杂性而严重受限;第三代是光泵原子磁力仪(optically pumped magnetometer, OPM),由于其不需要液氮/液氦制冷,因此可以助力生物磁传感实现在非液氮/液氦环境下的高灵敏度生物磁传感的技术突破。

2.1 感应线圈: 第一代生物磁传感器

20世纪60年代,最早的生物磁传感主要依赖感应

线圈这一经典磁传感器,其工作机制基于Faraday电磁感应定律(图2(a)),它将磁通量的变化率转换为电压信号.具体而言,当穿透闭合回路的磁通量变动时,回路内将诱发感应电动势,经放大处理后获取生物磁信号.1960年,Seipel和Morrow^[8]率先在离体青蛙神经中探测到神经电活动的伴生磁场,标志着生物磁探测实验的首度成功.1963年,Stratbucker等人^[9]利用感应线圈首次测量了豚鼠心脏磁场.同年,Baule和McFee^[10]亦采用此技术,配合磁屏蔽房抑制环境磁场噪声,首次记录了人体心脏磁场波形,但在所记录的波形中只能辨识出心室除极阶段所对应的QRS特征.1967年,Cohen^[11]通过叠加多个心脏周期波形的办法,降低了感应线圈中的噪声,提升了信噪比,并记录到了心室复极所对应的T波特征.1968年,Cohen^[12]借助由100万匝缠绕在铁氧体磁芯上构成的感应线圈,对2500次闭眼-睁眼循环进行叠加平均,首次探测到自发脑磁信号 α 波.苏联自

1960年起亦着手研究生物磁传感技术,并于1966年由沃罗涅日技术研究所成功实现对心脏磁场QRS波形的记录^[13].然而,受限于感应线圈 $\text{pT/Hz}^{1/2}$ 量级低灵敏度和对DC~100 Hz低频信号的弱响应,心房活动的P波特征难以辨识,而心室收缩的QRS波特征和心室舒张的T波特征亦呈现显著形变,且脑磁波形也只能记录到强度最高的大脑自发磁场 α 波.这样的装置所获取的信息量甚至少于ECG/EEG.因此,在SQUIDs技术出现后,基于感应线圈的生物磁探测技术被快速替代.

2.2 超导量子干涉仪(SQUIDs): 第二代生物磁传感器

SQUIDs是基于超导材料在低温下的量子干涉效应而实现的用于检测微弱磁场变化的技术^[14].其核心部件为Josephson环,由包含两个Josephson结的超导环构成(图2(b)).向超导环施加适当的偏置电流(一般为临界电流),环内磁通量的改变会引起Josephson结两端电

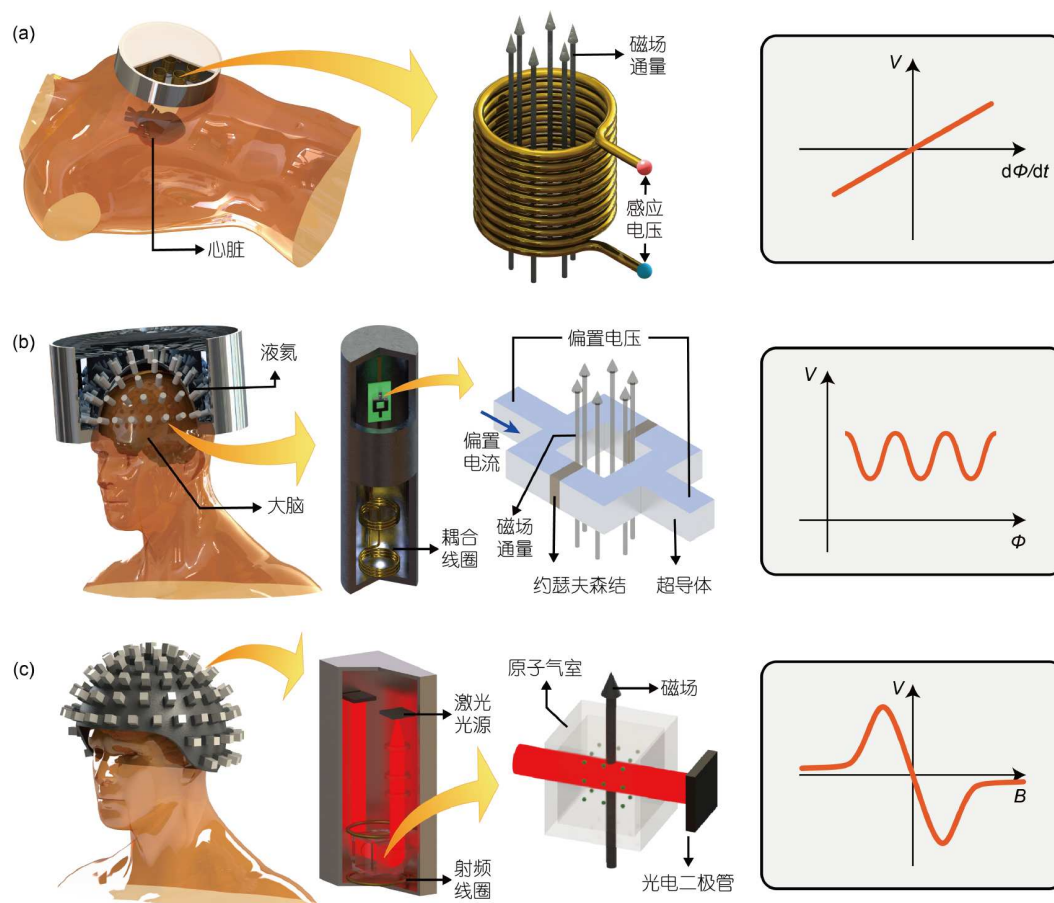


图2 (网络版彩色)三种生物磁传感器的原理示意图. (a) 感应线圈. (b) 超导量子干涉仪(SQUIDs). (c) 光泵原子磁力仪(OPM)
Figure 2 (Color online) Schematic diagrams of three types of biomagnetic sensors. (a) Search coil. (b) SQUIDs. (c) OPM

压的改变. 通过测量此电压变化, 可推知外部磁场的变化.

20世纪70年代, SQUIDS技术的发展带领生物磁学进入了高灵敏度磁传感器时代. 此时正处于冷战时期, SQUIDS技术常被美苏用于潜艇探测等, 使得基于SQUIDS的生物磁研究也多涉及两大阵营的军事背景. 美国海军、空军及DARPA在此领域贡献显著, 尤其是资助开发了亚fT量级灵敏度的SQUIDS, 并资助建设了大型磁屏蔽房^[15]. 1970年, Cohen、Zimmerman与Edelsack^[16]合作, 利用高灵敏度SQUIDS和磁屏蔽房首次实现了心脏磁场的高信噪比测量, 其所记录的心磁信号时间序列的清晰程度与医用ECG相当. 1972年, Cohen^[17]又一次利用SQUIDS装置在磁屏蔽房内成功实现了高信噪比的人体脑磁测量.

随着苏联解体、冷战结束, 生物磁传感技术逐渐民用化、商业化, 生物磁学的研究中心也逐渐转移至欧洲^[18]. 20世纪90年代初, 商业化需求推动了多通道MCG/MEG的发展^[19,20]. 尽管此前已有生物磁传感的医学应用研究, 但受限于单/少通道测量仪器, 需移动受试者或传感器以记录各测量位置的磁场并重组其空间分布, 此过程非常耗时且不利于瞬时疾病现象的研究^[21].

在商业化MCG/MEG发展初期, 各研究机构和相关公司几乎一致选择了追求高灵敏度和高通道密度的技术路线, 即重型SQUIDS-MCG/MEG. 该技术路线采用液氮制冷的低温SQUIDS测量技术, 将不少于37个SQUIDS器件排列成阵列覆盖受试者胸部或头部区域, 并配备厚重磁屏蔽房以降低环境噪声^[22,23]. 1990年, 德国西门子(Siemens)公司率先推出首个37通道商用多通道MCG/MEG系统KRENKON[®]^[24], 随后多家公司相继推出相似的重型SQUIDS系统(图3, 详细参数见表S3)^[22,24-31]. 这些位于厚重磁屏蔽房中的SQUIDS磁传感器的噪声水平在低频下为5~10 fT/Hz^{1/2}^[19,23]. 但该技术路线对厚重磁屏蔽房的需求和对液氮的依赖也导致其建设和维护费用高昂, 使得重型SQUIDS-MCG/MEG系统在全球保有量仅约400台, 在中国仅约10余台. 此外, 这些SQUIDS-MEG系统还存在若干问题, 如杜瓦瓶的几何尺寸无法根据受试者的头颅外形进行调整, 以及测试时要求受试者保持静止, 从而无法有效测量与运动相关的脑磁信号等^[32].

进入21世纪, 对更低成本测量系统的需求开始出现, 商业化开发转向了轻型SQUIDS-MCG(图3, 详细参

数见表S4)^[22,33-39]. 该技术路线同样采用低温SQUIDS传感器, 并利用二阶梯度技术抑制环境中的共模磁场噪声, 实现了无磁屏蔽条件下的MCG测量. 不过, 由于大脑磁场强度更弱, SQUIDS-MEG对传感器的灵敏度要求更高, 该方案在MEG方面还尚无有成功的商业化应用. 轻型SQUIDS-MCG的传感器的平均灵敏度范围为20~40 fT/Hz^{1/2}@10Hz, 一般会通过移动位置的方法, 分多次测量胸前36个位置的心脏磁场分布^[19]. 对于不需要逐搏分析(即对心脏每一次跳动产生的信号进行单独分析, 以获取关于心脏功能或生理状态的详细信息)的应用场景, 一般会使用较少通道数的方案以降低成本, 如德国SQUIDS AG公司的MCG7型4通道MCG^[33]、美国CMI公司的CMI-2409型9通道MCG^[22]、俄罗斯Cryoton公司的7/9通道MCG^[34,35]、中国漫迪医疗公司的“漫迪谛听”(MD-U041001)型4/9通道MCG^[36]、中英联合Cardiomox(卡迪默克)公司Cardiomox MCG 9/12型9/12通道MCG^[37]等. 对于需要逐搏分析心脏磁场分布以研究瞬时心脏异常的需求, 美国CMI公司^[22]、德国BMP公司^[38]、美国Mesuron公司^[39]等也开发了相应的36/64/67通道MCG. 尽管轻型SQUIDS-MCG的传感器灵敏度较低, 但相对于重型SQUIDS-MCG更易于在医院安装和使用, 有利于对门诊甚至急诊患者进行常规MCG检查^[40].

与此同时, 许多研究认为, 随着可在液氮温度下运行的高温超导技术的发展, MCG/MEG的应用场景有望进一步扩大^[41,42]. 液氮相较于液氦成本更低, 因此在医院和科研单位中可望有更为普遍的应用. 从1996年起, 多家研究机构和公司报道了各自开发的高温SQUIDS-MCG系统. 但遗憾的是, 由于信噪比不足、系统稳定度不够、高质量传感器的再现性不足等原因^[42-45], 这一技术路线至今未能实现商业化.

2.3 光泵原子磁力仪(OPM): 第三代生物磁传感器

作为第二代MCG/MEG的关键组件, SQUIDS传感器需使用液氦或液氮以维持超导状态. 而高温SQUIDS-MCG/MEG未能如期商业化, 导致生物磁学的应用场景难以扩大. 随着能够承受购置成本和液氮费用的医疗机构和科研单位逐渐完成了设备购置, 要进一步推广生物磁学的应用, 需开发无需液氦或液氮的MCG/MEG技术. 2007年, 生物磁学相关研究论文发表数量骤降, 发展进入了瓶颈期. 幸运的是, 与此同时, 基于OPM的磁传感技术解决了灵敏度问题, 且在此后快

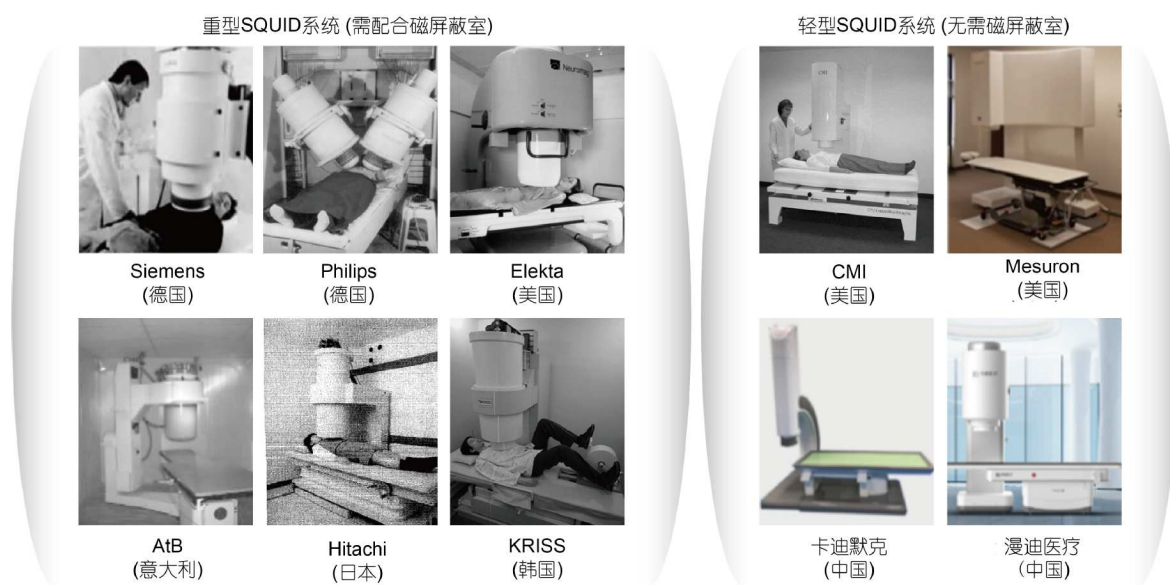


图3 (网络版彩色)商业化的重型/轻型SQUIDs-MCG产品

Figure 3 (Color online) Commercialized heavy-duty/light-duty SQUIDs-MCG products

速发展并助力生物磁学领域突破瓶颈^[46]。该技术利用原子能级(能量)对磁场的敏感性来感知磁场,将磁场的强度和方向信息转换为原子能级的变化(图2(c))^[46]。

最早利用OPM测量生物磁场的研究略晚于SQUIDs。1978年,苏联科学院利用pT量级的铯原子OPM实现了对心脏磁场的测量^[47]。然而,受限于当时OPM传感器仅约10 pT/Hz^{1/2}@10 Hz的低灵敏度,该方案无法有效探测心脏早期病变,也无法测量大脑磁场,在冷战后也未能及时推进商业化进程。2002年,普林斯顿大学Romalis团队^[48]基于无自旋交换弛豫(spin-exchange relaxation free, SERF)机制,在近零磁环境下将OPM灵敏度提升至亚fT量级,为OPM-MCG/MEG的商业化提供了原理基础。基于此,在国内外有多家公司成功开发出商业化SERF-OPM生物磁场传感器产品(详细参数见表S5)^[49]及相应的无需液氦或液氮的MCG/MEG产品(详细参数见表S6)^[50]。2013年,QuSpin公司基于此开发了小型化SERF-OPM^[51],从而可提供无需低温环境的高灵敏度生物磁传感器。2020年,Genetesis公司的MCG产品Cardioflux[®]通过了FDA 510K认证,并在Cleveland Clinic等医疗机构得到应用,实现了以SERF-OPM为传感器的MCG的商业化。2022年,美国QuSpin公司升级开发了尺寸仅12.4×16.6×24.4 mm³的小型化SERF-OPM传感器(型号为QZFM GEN-3),并提出了用于抑制串扰的同步相位射频场激励方法,从而使SERF-

OPM成为目前小型化商用OPM传感器的主流产品。在中国,北京大学、清华大学、北京航空航天大学、山西大学、吉林大学、电子科技大学、浙江工业大学、中北大学、中国科学院物理研究所、杭州极弱磁场重大科技基础设施研究院、北京未磁科技公司、北京昆迈医疗公司、合肥国仪量子公司、宁波磁波智能公司等也在进行小型化SERF-OPM磁传感器的研制工作,其中部分已应用于近零磁环境下的生物磁学研究。

由于外磁场环境会对核自旋不为零的原子带来不可避免的自旋交换弛豫,基于碱金属原子的SERF-OPM必须在近零磁环境下才能维持其高灵敏度,且易受外界磁场干扰。因此, SERF-OPM必须工作于静磁场、磁场梯度、磁场噪声都被抑制得很好的磁屏蔽环境中,此时的磁屏蔽装置同时起到提供近零磁环境和抑制环境磁噪声两大作用。国际上现有研究根据被测对象和测试范式的不同,通常选用的近零磁环境可分为磁屏蔽筒和磁屏蔽房两类。对于SERF-OPM传感器,磁屏蔽筒是当前最为常见的环境保障方式,但受限于尺寸和构造,该方式只能实现静息状态下的心/脑磁场测量,限制了受试者的活动,并可能带来幽闭恐惧症等问题。磁屏蔽房可提供更大的近零磁空间,同时可结合磁场噪声主动补偿技术进一步改善环境剩磁条件。典型如哈尔滨工业大学建设的大型nT级零磁环境装置,在3.5×3.5×3.5 m³的尺寸下,其局部最优指标可达到亚

nT级剩余静磁场、fT/Hz^{1/2}量级的磁噪声谱密度,可为SERF-OPM提供理想的工作环境。杭州极弱磁场国家重大科技基础设施研究院也正在建设基于“三级屏蔽+三体分离”的国家“十四五”重大科技基础设施,拟将实现比地磁场低10个数量级以上的近零磁环境,并将磁环境噪声抑制到极低水平,有望建设成世界范围内空间最大的极弱磁场大科学设施。

需要特别指出的是,在生物磁学的发展和应用中,磁屏蔽房的建设成本极为高昂。特别是随着参数指标和空间尺寸需求的不断提高,磁屏蔽房的建设费用也呈几何级数增长,价格可达数千万乃至数亿元人民币量级。因此,若以临床应用为目标,宜着力于拓展生物磁传感技术在实际环境中的应用,特别是需要提升测量系统的环境适应能力,以更低成本实现降低环境磁场噪声的影响。

考虑到SQUIDS器件对极低温环境的特殊要求和SERF-OPM对磁屏蔽环境的特殊需求,为进一步降低成本、深入推进生物磁传感技术的临床应用,全球已有多家研究机构正在积极研发基于非SERF机制的高灵敏度OPM传感器,并基于此开发无需液氮、无需磁屏蔽的MCG/MEG(图4,详细参数见表S7)^[6,52~55]。美国DARPA已于2017年启动了AMBIENT项目,旨在开发能在开放地磁环境中测量生物磁信号的OPM传感器,

以服务于战场环境下的医疗救治^[56,57]。该项目由普林斯顿大学和Twinleaf公司共同参与,并于2020年成功实现了灵敏度接近SERF-OPM传感器的铷原子磁场梯度仪^[55,58],美国桑迪亚国家实验室和洛斯阿拉莫斯国家实验室也加入了该计划。

北京大学CREAM团队也于2020年研发出灵敏度接近SERF-OPM传感器的铯原子梯度仪。这个磁传感器采用了全光型(Bell-Bloom型)铯原子磁力仪方案,工作量程覆盖全地磁场,并具有~20 fT/Hz^{1/2}@10Hz的探测灵敏度。通过磁场噪声主动补偿技术降低环境磁场噪声,在无磁屏蔽条件下成功记录了受试者的心磁信号(图1(a~c))^[6]和脑磁信号(图5(a~e))^[52]。这是世界上首次实现无磁屏蔽条件下的脑磁信号探测^[52],为发展无需磁屏蔽、无需液氮型的多通道MCG/MEG奠定了基础。2023年,CREAM团队又自主研发了小型化灯泵铯原子磁力仪。该OPM基于自振荡频率跟踪技术,并可轻松背负在胸前。结合自研噪声处理系统,在无磁屏蔽的自然环境中成功记录了静止和运动状态下的人体心磁信号(图5(f, g))^[53],在世界上首次实现运动过程中的心磁信号测量。

2.4 数据后处理技术

数据后处理也是生物磁传感技术中不可缺少的部



图4 (网络版彩色)商业化SERF-OPM产品和基于SERF-OPM的商业化MCG/MEG产品

Figure 4 (Color online) Commercialized SERF-OPM products and commercialized MCG/MEG products based on SERF-OPM

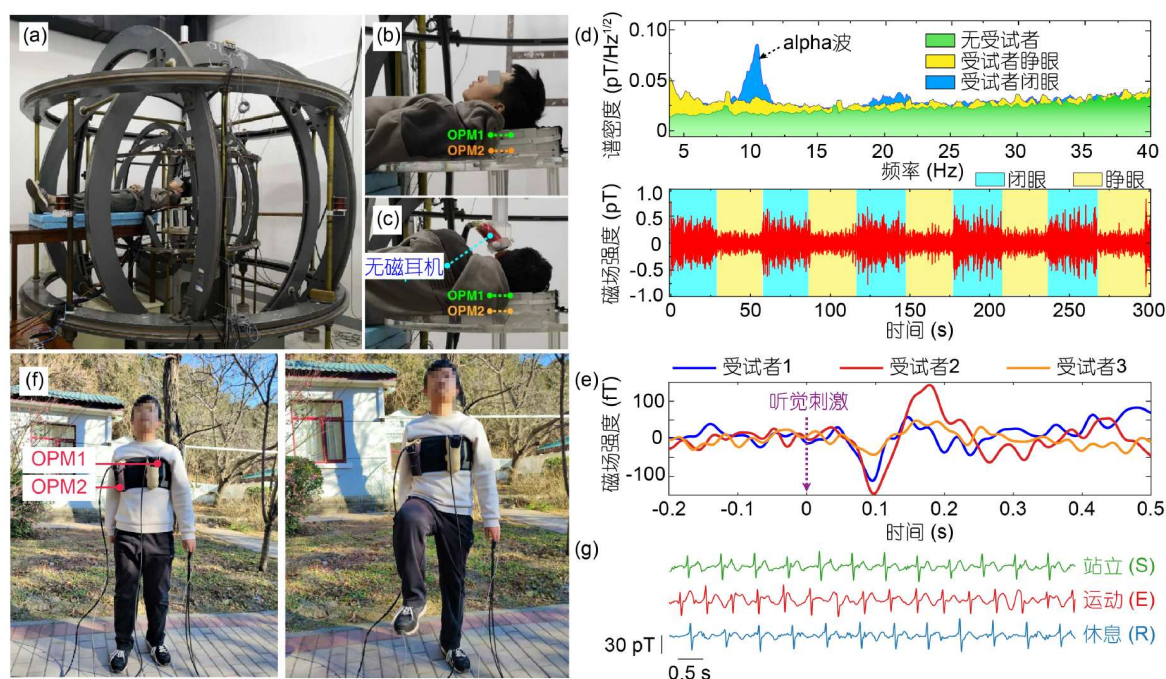


图 5 (网络版彩色)北京大学CREAM团队研发的无需液氮(氮)、无需磁屏蔽的MCG/MEG实验室测量系统。(a) 基于全光型铯原子磁力仪的脑磁测量^[52];(b) α 波段自发脑磁信号测量^[52];(c) 听觉诱发脑磁信号测量^[52];(d) α 波信号^[52];(e) 听觉诱发信号^[52]。(f) 基于灯泵铯原子磁力仪的运动心磁测量^[53];(g) 站立、运动和休息过程的MCG波形^[53]

Figure 5 (Color online) Laboratory MCG/MEG systems without liquid helium (nitrogen) and magnetic shielding developed by CREAM Group, Peking University. (a) MEG measurement based on an all-optical cesium OPM^[52]; (b) measurement of the alpha wave^[52]; (c) measurement of auditory-evoked magnetic fields^[52]; (d) alpha wave signals^[52]; (e) auditory-evoked signals^[52]. (f) Excise MCG measurement based on the lamp-pumped cesium OPM^[53]; (g) MCGs during standing, exercise, and rest^[53]

分。在生物磁传感技术中,数据后处理方法主要可以分为两个大类,简单来说,即“去伪”和“存真”两项任务。“真”即目标信号。相应地,“伪”即对目标信号的干扰,主要包括噪声和伪迹两大类。其中,噪声是在信号传输过程中引入的随机干扰,既可来源于仪器内部,也可来源于外部。内部噪声是指系统内部各类设备、电路、组件及电子元器件在运行过程中所产生的噪声,涵盖元器件自身噪声、电路设计引发的噪声以及制造工艺带来的噪声等多个方面。外部噪声主要源自外部电磁辐射,既包括由自然现象如雷电、雨雪天气、太阳黑子活动等产生的自然噪声,也涵盖了由人为活动引入的噪声,如工业设备、高压输电线、电动工具、铁路系统以及邻近通信设备干扰等。其中最常见的是50 Hz左右的工频噪声,通常需要使用带阻滤波器对其“去伪”。伪迹则是信号的一部分,只不过不是待观测的目标信号。例如,在脑磁测量中,常见的伪迹包括眼轮匝肌(负责闭眼动作的面部表情肌)和上睑提肌(负责提拉上眼睑使眼睛睁开)活动产生的眨眼伪迹、眼外肌(附

着于眼球外部负责控制眼球运动和维持眼球位置的六块横纹肌)活动产生的眼动伪迹、心肌活动产生的心电伪迹等。噪声和伪迹都会污染数据的质量,对目标信号的测量形成干扰。

在后处理过程中,一般都会通过“去伪”技术来降低噪声和伪迹对目标信号的影响。如果对目标信号的特征比较清楚,通常还会采用“存真”的方法直接捕捉目标信号。例如,在前述的由北京大学CREAM团队首次实现的无磁屏蔽条件下的脑磁信号探测中,记录 α 波段自发脑磁信号时即采用了“存真”的方法,直接通过8~14 Hz带通滤波提取出目标信号(图5(d))。而听觉诱发脑磁信号的特征并不明晰,故在实验中只能采用“去伪”的方法降低干扰的影响——在480次重复听觉刺激后,利用叠加平均的方法抑制干扰、提高信噪比(图5(e))。

近年来,人工智能技术的进步已使得从单次刺激中提取诱发信号成为现实。由于诱发脑磁信号的频谱成分复杂且个体差异大,传统的信号处理技术难以对

其“存真”，一般只能使用重复刺激并叠加波形的方法进行“去伪”。显而易见，这种“去伪”的效率远低于“存真”的效率，需要受试者经受大量重复刺激才能观测到目标信号。针对这一问题，北京大学CREAM团队开发了基于深度学习的信号增强算法，利用人工神经网络强大的目标特征感知能力，实现了单次刺激条件下的听觉诱发脑磁信号提取(图6(b))^[59]。类似地，该方法也被用于识别和去除MEG记录中的眨眼伪迹(图6(a))^[60]。

数据后处理技术的发展也可以辅助优化仪器的硬件设计。北京大学CREAM团队开发的BEST (Biomagnetism Evaluation via Simulated Testing)技术就是一个案例(图6(c))^[61]。长期以来，MCG/MEG对疾病的筛查诊断效能只能通过临床试验来进行评价。而由于MCG/MEG的制造与使用成本高昂，相关企业和研究机构难以通过采用不同设计的仪器分别开展大规模临床试验的方式，来对比不同设计在诊断效能上的差异，进而无法确立仪器设计参数与诊断效能指标之间的量化关联。这在一定程度上也导致了当前多种多样的仪器设计，以及对传感器灵敏度和通道数量的过度追求。BEST技术运用仿真模拟手段，模拟了正常及疾病状态下生物电流的分布特性及其产生的磁场分布。同时，该技术还模拟了磁传感器对磁场测量的结果及磁场分布图的生成流程。在此基础上，结合前述的人工神经网络，BEST

技术进一步模拟了学习与诊断过程，并在此基础上计算模拟诊断的准确率。以该准确率作为诊断效能指标，可以定量比较MCG/MEG及传感器设计对诊断效能的影响，并基于此优化相应的设计参数。当前，BEST技术的初代软件正在逐步开放使用，且结合了源定位技术，增加了空间分辨率指标的第二代软件正在开发中。未来，随着磁源模型与传感器模型的持续优化与完善，BEST技术将日益贴近真实的临床试验，最终实现数字孪生(运用数字技术将物理世界中的实体或系统映射到虚拟空间中，构建出一个与之相对应的、高度仿真的虚拟模型)的高保真模拟效果。

生物电磁信号后处理技术的另一个重要方向是与源定位技术相结合，实现对人体器官中电活动的准确定位。源定位技术用于确定信号(如电磁波、声波、电生理信号等)的来源位置，广泛应用于雷达、声纳、卫星导航、地震研究、结构健康监测和医疗诊断等领域。与现有的生物磁传感技术结合，已形成了较为成熟的MEG源定位技术，其包括信号预处理、正向模型构建和逆问题求解三个模块^[5]。信号预处理通过“去伪”和“存真”手段提高信噪比，以减小测量噪声和伪迹对定位结果的干扰^[62]。正向模型构建通常使用长度趋近于零的线电流来模拟生物电流的位置和方向，结合人体解剖结构和电学性质建立生物电流活动与磁场分布之

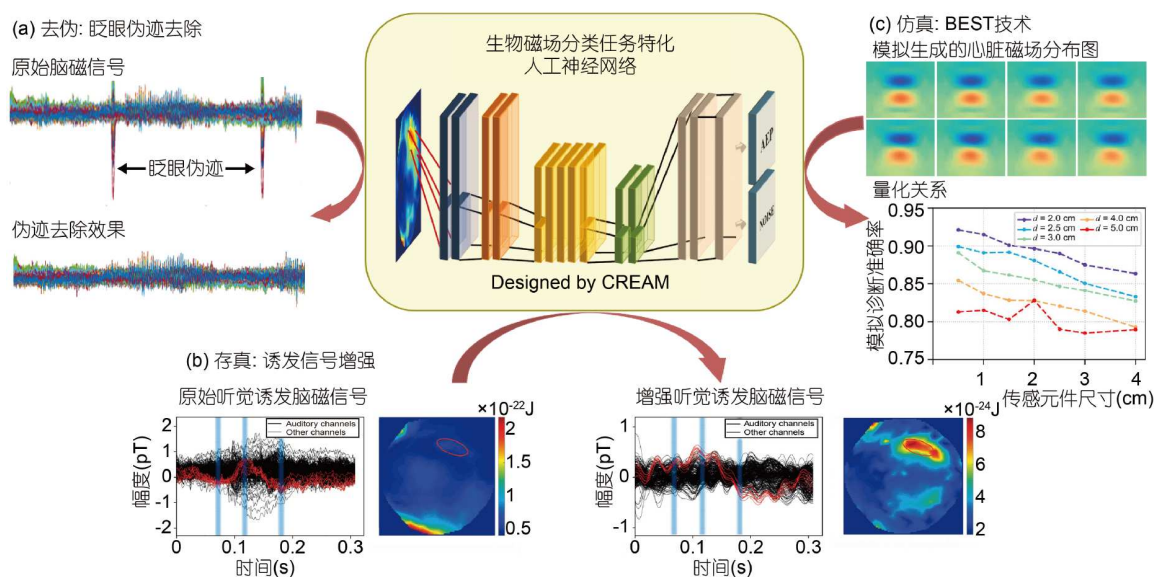


图6 (网络版彩色)北京大学CREAM团队开发的基于人工神经网络的数据后处理程序。(a) 眨眼伪迹识别和去除^[60]。(b) 听觉诱发脑磁信号增强^[59]。(c) BEST技术^[61]

Figure 6 (Color online) Data-processing program developed by CREAM Group, Peking University. (a) Identification and removal of blink artifacts^[60]. (b) Enhancement of auditory-evoked MEG signals^[59]. (c) BEST technique^[61]

间的关系. 逆问题求解过程是利用测量数据和正向模型定位电流活动的位置. 早期研究主要集中在通道数量、灵敏度等参数对源定位效果的影响, 以及比较MEG与EEG的定位精度^[63-65]. 近年来, 研究重点在于通过模拟或实验优化MEG传感系统设计, 以实现最佳的源定位效果^[66]. 需要指出的是, 上述长度趋近于零的线电流不是一个完整的电流回路, 而是电流回路的一部分, 相当于一个电流回路中的“电源”内部的等效电流. 由于该线电流等价于由一个不断涌出电流的电流“源”和一个不断吸收电流的电流“汇”所构成, 一些文献中也称其为“电流偶极子(current dipole)”. 这会导致该名词易与“电偶极子”(按距离立方衰减)相混淆, 或易被误认为是由两个等大小、方向相反的电流分布组成的系统(常用于描述电磁波的辐射和天线的工作原理). 此外, MEG源定位通常会与磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术相配合, 以建立源定位结果(空间位置)与脑组织结构(解剖学位置)的联系. 英国诺丁汉大学Rhodes等人^[67]在BioMag-2024会议中报告了一种通过对受试者头部进行光学扫描和图像拟合建立“赝MRI (pseudo-MRI)”图像的方法, 有望实现无需对受试者进行MRI扫描的MEG源定位.

随着近年来无需磁屏蔽的非SERF-OPM生物磁传感系统的快速发展, 无磁屏蔽环境中的源定位问题至关重要^[67]. 值得注意的是, 无磁屏蔽系统中的磁传感器与有磁屏蔽系统中的磁传感器所感知到的生物磁场分量是不同的^[6]: 在磁屏蔽环境中, 磁传感器感知到的是其磁敏感轴方向(通常是垂直于体表方向)的生物磁场

分量(图7(a)); 而无磁屏蔽环境中, 磁传感器感知到的是偏置磁场(即环境磁场、外磁场)方向(通常为地磁场方向)的生物磁场分量(图7(b))^[6,68]. 在无磁屏蔽系统中, 结合磁场噪声主动补偿技术, 可以改变偏置磁场方向感知到不同方向的生物磁场分量^[6], 有望实现更高效率、更低成本的源定位.

3 应用

生物磁场由细胞群的电活动产生, 这种细胞群的电活动也是心、脑等器官实现复杂功能的基础. 神经元群的电活动驱动大脑不同功能区活动, 从而实现复杂的感知-认知功能; 心肌细胞群的电活动则通过兴奋-收缩耦联调控心脏节律性收缩, 以维持全身泵血功能. 兴奋-收缩耦联是指心肌细胞膜的电位变化(即兴奋过程)触发肌质网释放钙离子, 进而引起心肌细胞肌丝滑行(即收缩过程)的中介机制. 这一机制将心肌细胞的电兴奋转化为机械收缩, 对心脏的正常生理功能至关重要. 因此, 细胞群的电活动与器官的功能密切相关, MCG/MEG可作为检查心/脑器官功能的方法, 并与主要反映器官结构的X光、CT、MRI、超声等影像学技术形成互补.

与传统的功能性检查相比, MCG/MEG也展现出了显著的优势. 相比于当前最常用的ECG/EEG技术, MCG/MEG对早期疾病有着更高的敏感性. 这是因为不同器官和组织的电导率存在显著差异, 从而导致ECG/EEG对体表电位差测量往往易受如肺部、颅骨等低电导率组织的干扰, 因此使得准确追溯原始的细胞

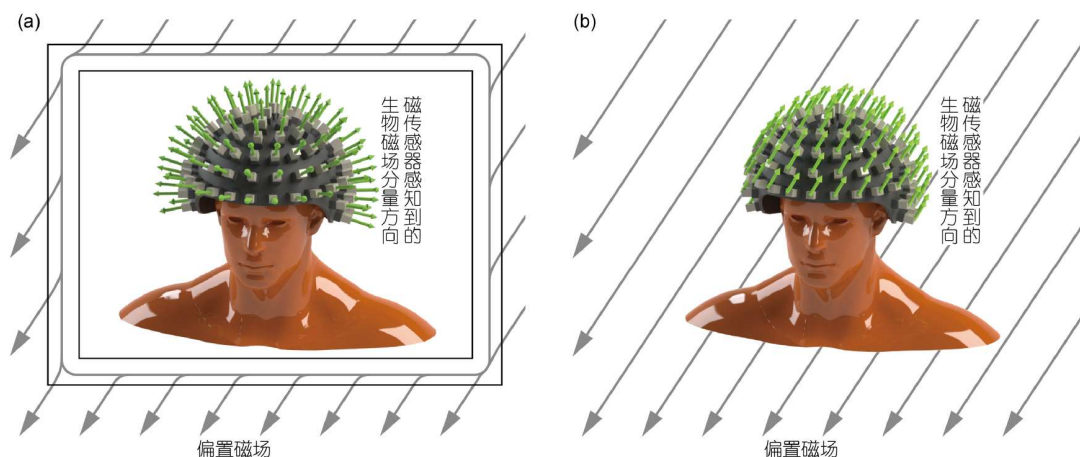


图7 (网络版彩色)磁屏蔽装置与无磁屏蔽环境中磁传感器所感知到的不同的生物磁场分量. (a) 磁屏蔽装置中. (b) 无磁屏蔽环境中
Figure 7 (Color online) The different components of biomagnetic fields perceived by sensors in magnetically shielded devices and under unshielded environments. (a) In magnetically shielded device. (b) Under unshielded environment

群电活动变得相当困难。而各器官和组织的磁导率相近且接近真空值,在体表测量的磁场分布几乎不会发生畸变,使得MCG/MEG能有效减小这种影响,准确反映体内细胞群的电活动异常。作为先进的无创检测技术,MCG/MEG在心/脑相关的疾病筛查、诊断以及机理研究方面展现出了广泛的应用前景。

与源定位技术相结合,MCG/MEG还能够提供精准的功能区或病灶定位。由于生物组织具有均匀的磁导率和不均匀的电导率特性,相较于传统依赖体表电位测量的源定位方法,利用磁场分布图进行的源定位能够实现更高的空间分辨率。具体而言,MEG的空间分辨率可达5 mm^[68]。由于心脏跳动以及胸腔内部复杂的电流分布,MCG的空间分辨率比MEG低,但也可达12 mm^[39]。而相比功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射显像(positron emission computed tomography, PET)等传统功能性成像技术,MCG/MEG的时间分辨率高达毫秒量级(而fMRI和PET等只有数秒至数分钟量级^[69])。MCG/MEG融合了高空间分辨率与高时间分辨率两大优势,能够精准地捕捉心脏与大脑中每个时间节点上的正常及异常电活动区域,从而为生命科学基础研究与临床医学疾病诊断提供了更完备的电生理图像信息。

3.1 MCG的应用场景

MCG在心血管疾病诊断方面具有非常广泛的应用前景。MCG可用于冠心病等心肌缺血性疾病的筛查诊断与预后评价、心律失常等节律性疾病的辅助病灶定位、冠脉微循环障碍等微循环疾病的诊断与评估,以及为胎儿和特殊人群提供无创检查选择。下面以心肌缺血/冠心病、心律失常和胎心监测三个典型应用为例进行介绍。

(1) 心肌缺血/冠心病。多通道MCG所描绘的心脏磁场分布图在心肌缺血/冠心病领域具有高度筛查和诊断准确性。冠心病作为缺血性心脏病的主要类型,由于冠状动脉异常导致心脏缺血,可能引发心肌组织损伤坏死,最终可能导致心力衰竭等不良事件。冠心病在中国和全世界都具有高发病率,造成了沉重的经济负担,其早期发现和干预对于预防急性心肌梗死等高危事件至关重要。与ECG、心脏超声、肌钙蛋白等筛查方法相比,MCG表现出更高敏感度的筛查效能,尤其是对于ECG正常的患者。早在1971年,Cohen等人^[70]就开始利用早期MCG探索心肌缺血的磁场特征。数十年来,已

有多项随机对照试验验证了MCG在冠心病筛查上的高敏感度^[71],并提出了一系列与心肌缺血相关的潜在指标。2024年,北京大学CREAM团队利用比较荟萃分析方法合并上述小样本临床试验的结果,以高等级的证据表明MCG相比ECG在冠心病筛查上具有更高敏感度(MCG 86%, ECG 33%)优势^[6]。这里的敏感度(sensitivity)是一个循证医学概念,又称真阳性率,是指被金标准检查方法确诊患有该基本的病例组中,经待评价检查方法检出阳性人数的比例。简单来说,敏感度衡量的是筛查/诊断试验发现真正患病的受试者的能力。敏感度越高,表示该筛查/诊断试验从实际患病的受试者中正确判断为患者的能力越强,漏诊率越低。

(2) 心律失常。MCG能够实现心律失常的病灶定位,以引导介入手术。当心脏传导系统出现异常时,心脏中周期性的按照固定次序的收缩节律可能会被打破,导致心脏无法实现有效泵血,进而可能引发心搏骤停等恶性心脏事件。研究表明,基于MCG有望实现对患有Wolff-Parkinson-White综合征、室性心动过速等心律失常的病人进行心脏电活动源定位^[72],确定异常起搏点或异常传导通路的位置。这种对病灶的准确定位能够为导管消融术等治疗方法提供重要的参考依据,有助于降低手术风险、提高治疗效果。近年来,Ito等人^[73]基于MCG开发了一种准确区分室性心律失常起源的算法,准确率达94%;Fenici等人^[74]通过将MCG、源定位技术与心脏磁共振成像整合获得三维电解剖成像,引导心脏介入电生理手术。虽然相关研究尚属初步,但MCG已在无创定位心律失常、指导电生理治疗、辅助手术选择、减少消融次数等方面显示出其广泛的应用前景。此外,研究表明,MCG还能显著提高对恶性心律失常的预测能力。例如,Korhonen等人^[75]发现MCG和标准ECG的联合检测对QRS特征时程延长的患者有良好的心律失常预测价值;Iwakami等人^[76]发现心脏磁场的QRS特征参数能够准确区分良性和恶性早期复极模式,预测室性心律失常和心源性猝死风险。

(3) 胎心监测。MCG在胎儿心脏功能评估方面也展现出了独特的优势。作为一种非侵入式的测量手段,胎儿MCG不会受到子宫壁、羊水等因素的影响,因此其体表记录相比ECG具有更高的准确性。这使得MCG成为评估胎儿心脏功能更为理想的工具。通过胎儿MCG,可以对胎儿的心脏进行准确评估,识别出包括健康心脏、先天长QT综合征、胎儿室上性心动过速、先天性完全性房室传导阻滞以及胎儿心室肥厚等多种不同

状态的心脏^[77]。这种全面的评估能力使得MCG在胎儿心脏健康情况的监测和诊断中具有重要价值。

3.2 MEG的应用场景

结合源定位技术的MEG兼具高时间分辨率和高空间分辨率,其最重要的应用场景是对大脑中正常或异常电活动的定位。更具体地,MEG潜在应用场景包括癫痫诊断和癫痫病灶定位、神经外科术前脑功能区定位、缺血性脑血管病预测和诊断、外伤后大脑功能的评估和鉴定、精神病和心理障碍疾病的诊断、认知功能及信息处理过程研究、无创脑机接口研究等基础研究和临床应用。下面以癫痫病灶定位、术前功能区定位和无创脑机接口三个典型应用为例进行介绍。

(1) 癫痫病灶定位。癫痫是一种由大脑异常放电引发的疾病,患者在发作时常表现出抽搐、意识丧失等症状。尽管部分患者可通过抗癫痫药物缓解病情,但仍有高达30%的患者需接受手术切除病灶。对于需手术治疗的癫痫患者,需要在开颅手术前确定癫痫病灶的位置。癫痫在发作时通常会产生棘波(阵发性电流活动),通常表现为突发突止的尖锐波形,与局部脑组织异常放电有关,一般由一组神经元快速超同步去极化引起,能够反映神经元的兴奋性异常增高。EEG和MEG是两种常用的非侵入性技术,两者都是通过在颅外布置多个测量通道来监测患者癫痫发作时产生的棘波,并结合源定位技术确定棘波源头(癫痫病灶)。尽管两者都能测量大脑中神经元的电活动,但MEG对病灶的异常电活动更为敏感,能探测到 3 mm^2 以上的病灶激活^[78],而EEG仅能探测到 10 mm^2 以上的病灶激活^[79]。近年来,无需液氦或液氮的OPM-MEG也开始了在癫痫病灶定位方面的研究和应用。2020年,Vivekananda等人^[80]利用15个SERF-OPM传感器组成了局部OPM-MEG,并对癫痫病患者进行了棘波检测和病灶定位,证明了OPM-MEG可以发现与体表脑电相似的发作期间活动,并且可以将异常活动定位到对应的脑区。2022年,Feys等人^[81]使用32通道的OPM-MEG对学龄癫痫儿童致病区进行了相关研究,并与传统的重型SQUIDS-MEG测量结果进行了对比,发现OPM-MEG测量的棘波指数高于SQUIDS-MEG,对癫痫病灶定位的结果也接近于SQUIDS-MEG。

(2) 术前功能区定位。MEG另一个重要临床应用是术前对重要的大脑功能进行功能区定位。在脑外科手术期间,外科医生要避免对大脑重要功能区域造成不

必要的损害。尤其对于那些脑部结构可能发生异常变化的患者而言,例如脑肿瘤可能引起的脑部解剖结构扭曲,或是脑动静脉畸形、脑外伤等病变所导致的脑功能重组,传统解剖学标志物会变得不再可靠。基于诱发脑磁信号的脑功能区定位可以帮助医生精确识别并避开重要的功能区,如运动皮层、语言中枢等,从而降低手术风险,保护患者的神经功能。据首都医科大学附属北京天坛医院网站报道,2023年该医院利用OPM-MEG对一例年轻女性在术前进行了上肢运动功能区定位,肿瘤成功切除后患者运动功能完整保留。

(3) 新型无创脑机接口。除医疗领域应用外,MEG还被用于发展新型无创脑机接口技术。当前该领域的发展趋势是融合MEG的高空间分辨率与EEG的多通道优势,致力于研发一种电-磁双模态的新型脑机接口设备。该设备采用数个MEG传感器与数百个EEG电极的复合配置,以实现对人脑的电生理活动进行低成本、高灵敏度且无创的动态监测。这项技术为探寻脑老化、情绪障碍(抑郁症、焦虑症、躁狂症、双相情感障碍等)等特定脑状态的生物标记,推进多模态时空融合成像技术与大尺度脑动态模拟技术的发展,以及构建脑状态与相关脑区、神经回路和全脑之间的关联映射,提供了全新的技术手段和方法。此类应用场景不适用于磁屏蔽环境,因此,亟需开发出一种能够在无磁屏蔽情况下复杂地磁环境中稳定运行的小型化、高灵敏度OPM传感器。这包括研发低噪声的小型化激光光源系统、高性能原子气室以及先进的磁场稳定技术,以确保磁力仪的灵敏度优于 $100\text{ fT/Hz}^{1/2}@10\text{ Hz}$,并在软件上辅以基于模式识别和机器学习的伪迹识别^[60]和信号增强技术^[59],从而实现对大脑自发及诱发信号的高效探测。

4 结语

自1960年首次成功探测到离体青蛙神经细胞电活动所诱发的磁信号以来,生物磁传感技术为研究生物体内复杂的功能活动开辟了一个崭新的视角。作为一种新兴的生物学测量手段,生物磁传感技术凭借其能直接映射生物体的电生理活动且与器官功能密切相关的独特优势,在现代医学评估体系中展现出成为全新评价维度的巨大潜力。作为生物磁学最核心的两个分支,MCG和MEG的发展趋势相似,主要体现在技术发展和应用方向两个方面。

在技术发展上,磁传感器技术作为生物磁传感系

统的核心,经历了从早期的感应线圈到SQUIDS传感器,再到OPM传感器的显著进步。相较于SQUIDS传感器,当前的OPM传感器更加灵活、经济,但是在稳定性、环境适应性和集成度方面还存在一定差距,这些不足也正是生物磁传感技术下一步的核心攻关方向。在与磁传感器相适应的探测环境配置上,生物磁传感技术也经历了由被动磁屏蔽到主动磁屏蔽的发展,并逐渐形成了两种主流发展方向。(1) 极限性能优化方向。该方向的技术路线主要围绕提升生物磁传感系统的性能上限展开。为追求更高的探测灵敏度,技术攻关的重点将放在将环境噪声抑制到极低水平,并配置高性能的主、被动磁场屏蔽系统。这一方向侧重于提升设备的灵敏度,适用于对传感器灵敏度有极高要求的基础性研究,例如探测单细胞或少量细胞所产生的生物磁场。(2) 临床应用优化方向。该方向的技术路线则侧重于提升生物磁传感技术在实际应用环境中的可用性与成本效益。这一方向的研究重点是如何提升系统在不同临床环境中的适应能力、降低成本并降低环境磁场噪声的影响,使得生物磁传感技术能够普及至更广泛的临床应用场景。通过改善环境适应性、提升系统的集成度和易用性,该方向能够推动技术走向实际应用,加速其在医疗监测、非侵入性诊断等领域的普及。这两种技术发展方向分别代表了追求极限性能与解决实际问题应用的不同思路,对于生物磁学的发展均具有重要价值,并将在未来的发展中相

辅相成,推动生物磁传感技术的不断创新和应用拓展。

在应用方向上,生物磁传感在部分以生物医学研究为导向的心、脑相关的疾病预判、诊断以及生命科学机理研究方面取得了重要进展。其核心优势在于能够兼具较高的时间和空间分辨率,实现器官功能定位及动态展示。在病灶定位方面,鉴于各生物组织磁导率相近且接近真空磁导率,MCG/MEG相较于传统的ECG/EEG技术,在精确识别电活动源方面展现出了无可比拟的优势,特别是在心律失常和癫痫病灶的定位上。此外,在疾病诊断和生理监测方面,生物磁传感技术已通过初步的动物实验和小规模临床试验,揭示了其在心肌缺血快速筛查诊断、胃肠功能非侵入性评估以及胎儿心脏发育监测等多种应用中的巨大潜力。

未来,伴随着无磁屏蔽OPM技术的不断进步,生物磁传感技术将实现更低成本的环境适应。这也预示着该技术将不再局限于以生物医学研究为导向的应用,而是有望广泛渗透至临床医学、神经科学、人机交互、心理学、运动科学、农牧业科学等多个学科领域,并为深入解析生物体内部错综复杂的生理机制及精确诊断疾病提供更为精准、高效且便捷的手段。跨学科的合作方式以及技术的不断迭代与升级,也将极大激发生物磁传感技术的创新潜能,为量子传感核心机理带来新的发展契机,也能够为生命健康领域的创新增添新的活力。

参考文献

- 1 Valentinuzzi M E. Recent progresos en magnetobiología. *Ciencia Invest*, 1960, 16: 250
- 2 Malmivuo J, Plonsey R. *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. New York: Oxford University Press, 1995
- 3 Barry J F, Turner M J, Schloss J M, et al. Optical magnetic detection of single-neuron action potentials using quantum defects in diamond. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 14133–14138
- 4 Cohen D, Hosaka H. Part II magnetic field produced by a current dipole. *J ElectroCardiol*, 1976, 9: 409–417
- 5 Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi R J, et al. Magnetoencephalography—Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys*, 1993, 65: 413–497
- 6 Sun C X. Research on heart magnetic field measurement and evaluation towards the screening of heart diseases (in Chinese). Doctor Dissertation. Beijing: Peking University, 2024 [孙晨曦. 面向疾病筛查的心脏磁场测量与效能评价研究. 博士学位论文. 北京: 北京大学, 2024]
- 7 Gómez C M, Rodríguez-Martínez E I, Fernández A, et al. Absolute power spectral density changes in the magnetoencephalographic activity during the transition from childhood to adulthood. *Brain Topogr*, 2017, 30: 87–97
- 8 Seipel J H, Morrow R D. The magnetic field accompanying neuronal activity: a new method for the study of the nervous system. *J Wash Acad Sci*, 1960, 50: 1–4
- 9 Stratbucker R A, Hyde C M, Wixson S E. The magnetocardiogram—A new approach to the fields surrounding the heart. *IRE Trans Bio-med Electron*, 1963, 10: 145–149
- 10 Baule G, McFee R. Detection of the magnetic field of the heart. *Am Heart J*, 1963, 66: 95–96

- 11 Cohen D. Magnetic fields around the torso: production by electrical activity of the human heart. *Science*, 1967, 156: 652–654
- 12 Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science*, 1968, 161: 784–786
- 13 Safonov Y D, Provotorov V M, Lubé V M, et al. Method of recording the magnetic field of the heart (magnetocardiography). *Bull Exp Biol Med*, 1967, 64: 1022–1024
- 14 Zimmerman J E. Josephson effect devices and low-frequency field sensing. *Cryogenics*, 1972, 12: 19–31
- 15 Cohen D. Large-volume conventional magnetic shields. *Rev Phys Appl (Paris)*, 1970, 5: 53–58
- 16 Cohen D, Edelsack E A, Zimmerman J E. Magnetocardiograms taken inside a shielded room with a superconducting point-contact magnetometer. *Appl Phys Lett*, 1970, 16: 278–280
- 17 Cohen D. Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science*, 1972, 175: 664–666
- 18 Katila T. The beginning of biomagnetism and magnetoencephalography research in Finland in the 1970s. In: Papanicolaou A C, Roberts T P L, Wheless J W, eds. *Fifty Years of Magnetoencephalography: Beginnings, Technical Advances, and Applications*. New York: Oxford University Press, 2020. 8–21
- 19 Clarke J, Braginski A I. *The SQUIDS Handbook: Applications of SQUIDSS and SQUIDS Systems*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006
- 20 Mäkitjärvi M, Korhonen P, Jurkko R, et al. Magnetocardiography. In: Macfarlane P W, van Oosterom A, Pahlm O, et al., eds. *Comprehensive Electrocardiology*. London: Springer, 2010. 2007–2028
- 21 Schneider S, Abraham-Fuchs K, Reichenberger H, et al. Experience with a multichannel system for biomagnetic study. *Physiol Meas*, 1993, 14: A55–A60
- 22 Nowak H. Biomagnetic instrumentation. In: Andrä W, Nowak H, eds. *Magnetism in Medicine*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1998. 88–135
- 23 Koch H. Recent advances in magnetocardiography. *J ElectroCardiol*, 2004, 37: 117–122
- 24 Schneider S, Hoenig E, Reichenberger H, et al. Multichannel biomagnetic system for study of electrical activity in the brain and heart. *Radiology*, 1990, 176: 825–830
- 25 Drung D. The PTB 83-SQUID system for biomagnetic applications in a clinic. *IEEE Trans Appl Supercond*, 1995, 5: 2112–2117
- 26 Burghoff M, Schleyerbach H, Drung D, et al. A vector magnetometer module for biomagnetic application. *IEEE Trans Appl Supercond*, 1999, 9: 4069–4072
- 27 Schnabel A, Burghoff M, Hartwig S, et al. A sensor configuration for a 304 SQUIDS vector magnetometer. *Neurol Clin Neurophysiol*, 2004, 2004: 70
- 28 Dossel O, David B, Fuchs M, et al. A modular 31-channel SQUID system for biomagnetic measurements. *IEEE Trans Appl Supercond*, 1993, 3: 1883–1886
- 29 Maslennikov Y. High-sensitive magnetometric measuring systems for biomagnetic imaging, recording and diagnostics. In: Tishin A M, ed. *Magnetic Materials and Technologies for Medical Applications*. Duxford: Elsevier, 2022. 153–176
- 30 Mandal P K, Banerjee A, Tripathi M, et al. A comprehensive review of magnetoencephalography (MEG) studies for brain functionality in healthy aging and Alzheimer's disease (AD). *Front Comput Neurosci*, 2018, 12: 60
- 31 Holopainen L. Evaluation of switch-mode power supplies in a magnetoencephalography system. Master Dissertation. Lappeenranta–Lahti: Lappeenranta–Lahti University of Technology, 2023
- 32 Boto E, Holmes N, Leggett J, et al. Moving magnetoencephalography towards real-world applications with a wearable system. *Nature*, 2018, 555: 657–661
- 33 Hailer B, Chaikovsky I, Auth-Eisernitz S, et al. Magnetocardiography in coronary artery disease with a new system in an unshielded setting. *Clin Cardiol*, 2003, 26: 465–471
- 34 Maslennikov Y V, Primin M A, Slobodchikov V Y, et al. The DC-SQUID-based magnetocardiographic systems for clinical use. *Phys Procedia*, 2012, 36: 88–93
- 35 Maslennikov Y V. Magnetocardiographic diagnostic complexes based on the MAG-SKAN SQUIDS. *J Commun Technol Electron*, 2011, 56: 991–999
- 36 Tao R, Zhang S, Wang Y, et al. MCG-Net: end-to-end fine-grained delineation and diagnostic classification of cardiac events from magnetocardiographs. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2021, 26: 1057–1067
- 37 Budnyk V, Budnyk M, Feng X, et al. Software development for Magnetocardiograph CARDIOMOX MCG-9. In: 2023 IEEE 13th International Conference on Electronics and Information Technologies (ELIT). Danvers: IEEE, 2023. 289–295
- 38 Shin E S, Chung J H, Park S G, et al. Comparison of exercise electrocardiography and magnetocardiography for detection of coronary artery disease using ST-segment fluctuation score. *CH*, 2019, 73: 283–291
- 39 Brisinda D, Fenici P, Fenici R. Clinical magnetocardiography: the unshielded bet—Past, present, and future. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:

1232882

- 40 Fenici R, Brisinda D, Nenonen J, et al. First MCG multichannel instrumentation operating in an unshielded hospital laboratory for multi-modal cardiac electrophysiology: preliminary experience. *Biomedizinische Technik BioMed Eng*, 2001, 46: 219–222
- 41 Park J W, Jung F. Qualitative and quantitative description of myocardial ischemia by means of magnetocardiography. *Biomed Eng-Biomed Tech*, 2004, 49: 267–273
- 42 Körber R, Storm J H, Seton H, et al. SQUIDS in biomagnetism: a roadmap towards improved healthcare. *Supercond Sci Technol*, 2016, 29: 113001
- 43 Yang H C, Chen J C, Chen K L, et al. High- T_c superconducting quantum interference devices: status and perspectives. *J Appl Phys*, 2008, 104: 011101
- 44 Erasala V, Senagore A, Shrivastava P, et al. Adult magneto cardiography: principles and clinical practice. In: Labyt E, Sander T, Wakai R, eds. *Flexible High Performance Magnetic Field Sensors*. Gewerbestrasse: Springer Nature Switzerland AG, 2022. 267–282
- 45 Yang H C, Horng H E, Yang S Y, et al. Advances in biomagnetic research using high- T_c superconducting quantum interference devices. *Supercond Sci Technol*, 2009, 22: 093001
- 46 Budker D, Romalis M. Optical magnetometry. *Nat Phys*, 2007, 3: 227–234
- 47 Livanov M N, Kozlov A N, Sinelnikova S E, et al. Record of the human magnetocardiogram by the quantum gradiometer with optical pumping. *Adv Cardiol*, 1981, 28: 78–80
- 48 Allred J C, Lyman R N, Kornack T W, et al. High-sensitivity atomic magnetometer unaffected by spin-exchange relaxation. *Phys Rev Lett*, 2002, 89: 130801
- 49 Han X, Xue X, Yang Y, et al. Magnetocardiography using optically pumped magnetometers array to detect acute myocardial infarction and premature ventricular contractions in dogs. *Phys Med Biol*, 2023, 68: 165006
- 50 Robinson S E, Andonegui A B, Holroyd T, et al. Cross-axis dynamic field compensation of optically pumped magnetometer arrays for MEG. *NeuroImage*, 2022, 262: 119559
- 51 Shah V K, Wakai R T. A compact, high performance atomic magnetometer for biomedical applications. *Phys Med Biol*, 2013, 58: 8153–8161
- 52 Zhang R, Xiao W, Ding Y, et al. Recording brain activities in unshielded Earth's field with optically pumped atomic magnetometers. *Sci Adv*, 2020, 6: eaba8792
- 53 Xiao W, Sun C, Shen L, et al. A movable unshielded magnetocardiography system. *Sci Adv*, 2023, 9: eadg1746
- 54 Lembke G, Erné S N, Nowak H, et al. Optical multichannel room temperature magnetic field imaging system for clinical application. *Biomed Opt Express*, 2014, 5: 876–881
- 55 Limes M E, Foley E L, Kornack T W, et al. Portable magnetometry for detection of biomagnetism in ambient environments. *Phys Rev Appl*, 2020, 14: 011002
- 56 Crane K W, Joneckis L G, Acheson-Field H, et al. *Assessment of the Future Economic Impact of Quantum Information Science*. Alexandria: Institute for Defense Analyses, 2017
- 57 Revalée J. Accessibility and the potential of bio-physiological systems measuring human magnetic fields to inform technology devices. Doctor Dissertation. Cincinnati: University of Cincinnati, 2019
- 58 Lucivero V G, Lee W, Dural N, et al. Femtotesla direct magnetic gradiometer using a single multipass cell. *Phys Rev Appl*, 2021, 15: 014004
- 59 Feng Y, Xiao W, Wu T, et al. A new recognition method for the auditory evoked magnetic fields. *Comput Intelligence Neurosci*, 2021, 2021(1): 6645270
- 60 Feng Y, Xiao W, Wu T, et al. An automatic identification method for the blink artifacts in the magnetoencephalography with machine learning. *Appl Sci*, 2021, 11: 2415
- 61 Sun C, Liang Y, Yang X, et al. Optimizing biomagnetic sensor performance through in silico diagnostics: a novel approach with BEST (biomagnetism evaluation via simulated testing). *iScience*, 2024, 27: 110167
- 62 Vrba J, Robinson S E. Signal processing in magnetoencephalography. *Methods*, 2001, 25: 249–271
- 63 Stok C J. The influence of model parameters on EEG/MEG single dipole source estimation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1987, BME-34: 289–296
- 64 Cuffin B N. Effects of head shape on EEGs and MEGs. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1990, 37: 44–52
- 65 Supek S, Aine C J. Simulation studies of multiple dipole neuromagnetic source localization: model order and limits of source resolution. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1993, 40: 529–540
- 66 Bezsudnova Y, Koponen L M, Barontini G, et al. Optimising the sensing volume of OPM sensors for MEG source reconstruction. *NeuroImage*, 2022, 264: 119747–119748
- 67 Clancy R J, Gerginov V, Alem O, et al. A study of scalar optically-pumped magnetometers for use in magnetoencephalography without shielding. *Phys Med Biol*, 2021, 66: 175030–175031
- 68 Hedrich T, Pellegrino G, Kobayashi E, et al. Comparison of the spatial resolution of source imaging techniques in high-density EEG and MEG. *NeuroImage*, 2017, 157: 531–544

- 69 Zamrini E, Maestu F, Pekkonen E, et al. Magnetoencephalography as a putative biomarker for Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, 2011(1): 280289
- 70 Cohen D, Norman J C, Molokhia F, et al. Magnetocardiography of direct currents: S-T segment and baseline shifts during experimental myocardial infarction. *Science*, 1971, 172: 1329–1333
- 71 Agarwal R, Saini A, Alyousef T, et al. Magnetocardiography for the diagnosis of coronary artery disease—A systematic review and meta-analysis. *Noninvasive Electrocardiol*, 2012, 17: 291–298
- 72 Yamada S, Yamaguchi I. Magnetocardiograms in clinical medicine: unique information on cardiac ischemia, arrhythmias, and fetal diagnosis. *Intern Med*, 2005, 44: 1–19
- 73 Ito Y, Shiga K, Yoshida K, et al. Development of a magnetocardiography-based algorithm for discrimination between ventricular arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract and those originating from the aortic sinus cusp: a pilot study. *Heart Rhythm*, 2014, 11: 1605–1612
- 74 Fenici R, Brisinda D, Venuti A, et al. Thirty years of clinical magnetocardiography at the Catholic University of Rome: diagnostic value and new perspectives for the treatment of cardiac arrhythmias. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 5113–5115
- 75 Korhonen P, Husa T, Tierala I, et al. QRS duration in high-resolution methods and standard ECG in risk assessment after first and recurrent myocardial infarctions. *Pacing Clin Electrophys*, 2006, 29: 830–836
- 76 Iwakami N, Aiba T, Kamakura S, et al. Identification of malignant early repolarization pattern by late QRS activity in high-resolution magnetocardiography. *Noninvasive Electrocardiol*, 2020, 25: e12741
- 77 Moshage W, Achenbach S, Weikl A, et al. Clinical magnetocardiography: experience with a biomagnetic multichannel system. *Int J Cardiac Imag*, 1991, 7: 217–223
- 78 Oishi M, Otsubo H, Kameyama S, et al. Epileptic spikes: magnetoencephalography versus simultaneous electrocorticography. *Epilepsia*, 2002, 43: 1390–1395
- 79 Jobst B C, Cascino G D. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy. *JAMA*, 2015, 313: 285–293
- 80 Vivekananda U, Mellor S, Tierney T M, et al. Optically pumped magnetoencephalography in epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7: 397–401
- 81 Feys O, Corvilain P, Aeby A, et al. On-scalp optically pumped magnetometers versus cryogenic magnetoencephalography for diagnostic evaluation of epilepsy in school-aged children. *Radiology*, 2022, 304: 429–434

补充材料

- 表S1 心/脑电图-心/脑磁图相关术语的中英文及常用缩写对照表
- 表S2 自发脑磁信号各成分的频段及在颅骨表面的功率谱密度
- 表S3 商业化重型SQUIDS-MCG/MEG产品
- 表S4 商业化轻型SQUIDS-MCG产品
- 表S5 商业化SERF-OPM传感器产品
- 表S6 基于SERF-OPM传感器的商业化MCG/MEG产品
- 表S7 基于非SERF机制OPM的无需液氮(氮)、无需磁屏蔽的MCG/MEG实验室测量系统

本文以上补充材料见网络版csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “生物磁传感: 技术与应用”

Biomagnetic sensing: technologies and applications

Hong Guo^{*}, Teng Wu, Chenxi Sun, Biying Zhao & Xiao Yang

School of Electronics, Center for Quantum Information Technology, Peking University, Beijing 100871, China

^{*} Corresponding author, E-mail: hongguo@pku.edu.cn

Biomagnetic sensing technology allows for non-invasive monitoring and analysis of physiological activities within the human body by detecting and analyzing the weak magnetic fields generated by bioelectrical activities. These biomagnetic fields are universally present at both the cellular and organ levels, with the magnetic fields produced by the electrical activity of the heart and brain exhibiting distinct spatiotemporal distribution patterns. These patterns can provide valuable insights for clinical diagnosis and physiological research.

In this review, we begin by tracing the development of biomagnetic sensing technology, highlighting the evolution of techniques from induction coils and superconducting quantum interference devices (SQUIDs) to optically pumped magnetometers (OPMs). As the first-generation biomagnetic sensors, search coil technology was limited by its low sensitivity. SQUIDs, with their extremely high sensitivity, marked significant advances in the measurement of cardiac and brain magnetic fields. Nevertheless, their high cost and reliance on liquid helium restricted their widespread clinical applications. OPMs, the third-generation technology, offer high sensitivity without the need for liquid helium or nitrogen, and have emerged as a research hotspot in the field of biomagnetic sensing. Notably, recent advancements in unshielded OPM technology eliminate the need for expensive and bulky passive magnetically shielded devices, reducing costs and advancing the clinical application of biomagnetic sensing.

We then explore the applications of magnetocardiography (MCG) and magnetoencephalography (MEG), covering areas such as arrhythmias, coronary artery disease, fetal heart function evaluation, epilepsy, preoperative functional area localization, and brain-computer interfaces. Compared to traditional technologies like electrocardiography and electroencephalography, MCG and MEG reduce interference caused by variations in tissue conductivity, offering greater sensitivity for early disease diagnosis. Using source localization methods, MCG and MEG achieve submillimeter spatial resolution and millisecond temporal resolution, providing more precise spatiotemporal mapping of cardiac and brain electrical activity than traditional imaging technologies such as fMRI and PET. This enables more comprehensive electrophysiological data for both life sciences research and clinical diagnosis.

Furthermore, we discuss future trends in the development of this field from both technological and application perspectives. Technologically, the core of biomagnetic sensing systems—the magnetic sensor—is advancing along two main tracks: one focuses on optimizing performance to enhance detection sensitivity for subcellular-scale biomagnetic research, and the other prioritizes optimizing clinical applications, aiming to make the technology more suitable and cost-effective for medical monitoring and non-invasive diagnosis. In terms of application, the primary advantage of biomagnetic sensing technology lies in its high temporal and spatial resolution, which enables precise localization of organ function and dynamic visualization. Advances in unshielded OPM technology will allow biomagnetic sensing to adapt cost-effectively across multiple fields, promoting accurate diagnosis, advancing the analysis of physiological mechanisms, and fostering interdisciplinary innovation.

biomagnetism, magnetocardiography, magnetoencephalography, biomagnetic sensing, optically pumped magnetometer

doi: [10.1360/TB-2024-1029](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1029)