



生物医学光子学的发展与前瞻

谢树森 李 晖* 牛憨笨 秦玉文 何 杰 潘 庆¹⁾

(国家自然科学基金委员会信息科学部“十一”五优先资助领域战略研究报告编写组)

摘要 生物医学是光子学的一个重要应用领域, 两者的交叉形成了新兴学科“生物医学光子学”. 主要研究内容包括: 一是生命系统中产生的光子及其反映的生命过程, 以及这种光子在生物学研究、医学诊断与治疗方面的重要应用; 二是医学光学与光子学基础和技术, 包括组织光学、光与组织相互作用和组织工程、新颖的光诊断和光医疗技术及其作用机理的研究等. 生物医学光子学目前仅具雏形, 但其发展之快引人注目. 该文介绍了近十年来生物医学光学与光子学的发展情况, 并就其中的一些主要课题, 如生物组织光学性质的无损检测、生物组织光学成像、医学光谱技术和显微技术等的发展前景提出看法和建议.

关键词 生物光子学 医学光子学 组织光学 光活检 光保健
显微成像技术

光子学是研究作为信息和能量载体的光子行为及其应用的科学^[1]. 光子学正在继电子学之后为新世纪人类信息社会的进步与发展提供越来越重要的物质基础和手段. 光子学具有极强的应用背景, 其触角几乎遍及科技、经济、军事和社会发展的众多技术领域, 为此产生了丰富多彩的光子技术, 其作用和影响远远超出人们对光子学本身原有的预想, 并形成了一系列新的交叉学科领域^[2~7].

在生命科学领域, 光与生命现象早已结下不解之缘. 从科学发展观来看, 在 21 世纪, 所有的科学技术都将围绕人与人类的发展问题, 寻找各自的存在意义与发展面. 生物医学光子学正是在这样的背景下产生的^[2,3,5~7]. 简言之, 生物医学光子学是利用光子来研究生命现象的科学, 它是光子学和生命科学相互交叉、互相渗透而产生的边缘学科. 具体地, 生物医学光子学涉及生物(包括人体组织)系统以光子形式释放的能量与来自生物系统的光子探测过程, 以及这些光子所携带的有关生物系统的结构与功能信息, 还包括利用光子的能量对生物系统进行的加工与改造等. 生物学研究与医学研究、诊断和治疗涉及到的光学及其相关的应用技术, 包括其中最基础性的光物理问题, 均可归为生物医学光子学的研究对象. 较普遍的观点认为, 生

收稿日期: 2007-05-20; 接受日期: 2007-08-10
国家自然科学基金委员会信息科学部资助软课题

* 联系人, E-mail: hli@fjnu.edu.cn

1) 编写组还有: 马辉, 骆清铭, 邢达, 丁志华, 顾瑛, 张镇西, 徐可欣等人

物医学光子学可以定义为研究所有波长范围的电磁辐射在生物医学领域的应用科学与技术。

生物医学光子学涉及对生物体的成像、探测和操纵,具体可划分为生物光子学和医学光子学两个相对独立的部分,但它们各自的领域存在互相重叠的范围^[6~9],两者的区分主要在于光子学及其技术的具体应用对象不同。生物光子学主要研究分子水平上的细胞功能和结构,包括生物系统的光子辐射以及这些光子携带的信息,用光子及其技术对生物系统进行检测、加工和改造等等;而医学光子学的研究对象为人体及其器官和组织。通过检测组织与血液参数,探索组织结构与功能的变化,进而实现宏观和微观水平疾病无损探测、诊断和治疗,包括组织光学、医学光谱术、医学成像术、以及光诊断与光治疗技术及其作用机理的研究等^[8,10~12]。

生物医学光子学的学科发展及其研究成果,对生命科学有重要且积极意义,将为解决长期困扰人类的疑难顽疾如心血管疾病和癌症的早期诊治提供可能性,从而提高人类的生存价值和意义,其中的重大突破将起到类似 X 射线和 CT 技术在人类文明进步史上的重要推动作用,在知识经济崛起的时代还可能产生和带动一批高新技术产业。

1 研究概况

光学在生命科学中的应用,经历了一个缓慢的发展阶段后,由于激光和新型的光子技术的介入,开始了一个迅速发展的新阶段。与光学有关的技术冲击着人类健康领域,正在改变着药物疗法和常规手术的实施方案,并为医疗诊断提供了革命性的新方法。特别在近十多年来,与蓬勃的学术研究活动相对应,国际上出现了专门的研究性学术杂志,如: Laurin 出版公司于 1991 年发行了 *Bio-Photonics* 杂志。美国光学学会重要的会刊之一 *Applied Optics* 也于 1996 年将其“Optical Technology”栏目扩充为“Optical Technology and Biomedical Optics”,并定期出版有关生物医学光学的论文专集。SPIE 亦于 1996 年创办了期刊 *Journal of Biomedical Optics*, 且声誉日隆。近日公布该刊 2005 年的影响因子已达 3.557。当前,发达国家普遍对生物医学光子学学科给予了高度重视。例如,在美国国家卫生研究院(NIH)新成立的国家生物医学影像与生物工程研究所(NIBIB)中,生物医学光子学也成为其主要资助的领域。近 3 年中,美国 NIH 已经召开过 4 次研讨会,认为新的在体生物光子学方法可用于癌症和其他疾病(<http://nccam.nih.gov>)的早期检测、诊断和治疗。新一代的在体光学成像技术正处在从实验室转向癌症临床应用的重要时刻。在 NIH 的支持下,美国国家癌症研究所(NCI)正在计划 5 年投资 1800 万美元,招标建立“在体光学成像和/或光谱技术转化研究网络(NTROI)”,其研究内容主要包括:光学成像衬比度的产生机理、在体光学成像技术与方法、临床监测、新光学成像方法的验证、系统研制与集成等 5 个方面。2000 年底,在美国 NIBIB 的首批支持项目中,光学成像方法约占 30%。2000 年 7 月,美国 NIH 投资 2000 万美元,开展小动物成像方法项目(SAIRPs)研究,受到生命科学界的高度关注,其中光学成像方法是研究重点之一。美国国家科学基金会(NSF)在 2000~2002 年发布了 4 次关于生物医学光子学研究(Biophotonics Partnership Initiative)的招标指南。美国“9.11”事件后,美国国防部启动了“应激状态下的认知活动”(cognition under stress)项目,采用的研究方法就是光学成像技术。美国加州大学 Davis 分校于 2002 年 10 月宣布:未来 10 年内,将投资 5200 万美元建立生物光子学科学技术中心(The Center for Biophotonics Science and Technology),其中 4000 万美元由 NSF 支持。在学术交流方面,国际光学界规模最大西部光子学会议(Photonics West)上,每年的 4 个大分会之一即是生物医学光学会议(BiOS),论文均超过大会总数的 1/3,如,2003 年关于 BIOS 的专题为 19 个,占整个会议的 19/52 = 36.5%;2004

年, BiOS 会议专题为 20 个, 占整个会议的 $20/55 = 36.4\%$ 。到 2007 年, BiOS 专题发展到 35 个, 占整个光子学会议的 $35/76 = 46.1\%$ 。该百分比的急剧上升显示了本领域研究状态的活跃, 以及各分支学科交叉后新领域的不断涌现。另外, 每年还召开欧洲生物医学光子学会议 (<http://www.spie.org>)。除疾病早期诊断、生理参数监测外, 在基因表达、蛋白质-蛋白质相互作用、新药研发和药效评价等研究中, 特别是近年来的 *Science*, *Nature*, *Proceedings of the National Academy of Science* 等国际权威刊物发表的论文表明, 光子学技术也正在发挥至关重要的作用^[13~15]。在某些领域, 如眼科, 光学和激光技术已成熟地应用于临床实践^[16~18]。激光还使治疗肾结石和皮肤病的新疗法得以实现, 并以最小的无损或微损疗法代替外科手术, 如膝关节的修复。现在, 用激光技术和光激励的药物相结合可治好某些癌症。以光学诊断技术为基础的流动血细胞测量仪可用于监测爱滋病患者体内的病毒携带量。还有一些光学技术正处于无损医学应用的试验阶段, 包括控制糖尿病所进行的无损血糖监测和乳腺癌的早期诊断等 (<http://www.aslms.org> (American Society for Laser Medicine and Surgery); <http://omlc.ogi.edu>)^[19,20]。光学技术还为生物学研究提供了新的手段, 如人体内部造影、测量、分析和处理等^[21~30]。共焦激光扫描显微镜能将详细的生物结构的三维图象展现出来, 在亚细胞层次监测化学组成和蛋白质相互作用空间和时间特征。以双光子激发荧光技术为代表的非线性成像方法, 不仅可以改善荧光成像方法的探测深度、降低对生物体的损伤, 而且还开辟了在细胞内进行高度定位的光化学疗法。近场技术将分辨率提高到衍射极限以上, 可以探测细胞膜上生物分子的相互作用、离子通道等等。激光器已成为确定 DNA 化学结构排序系统的关键组成部分。光学在生物技术方面的其他应用还包括采用“DNA 芯片”的高级复杂系统, 和采用传输探针的简单系统。激光钳提供了一种在显微镜下方能看见的一种新奇的、前所未有的操作方法, 能够在生物环境中实现细胞或微观粒子的操纵与控制, 或在 10^{-12} m 范围内实现力学参数的测量。结合光子学和纳米技术已经可以探测细胞机械活动, 揭示细胞水平上隐秘的生命过程, 利用纳米器件甚至可以检测和操纵原子和分子, 这可以应用在细胞水平的医学领域。高技术的进步, 如: 微芯片极大地加速了生物光子学的发展进程。集成电路、传感器元件和相连电路的小型化、集成化促使在体和体外测量分子、组织和器官图像成为可能。许多生物医学光子学技术已经在临床上应用于早期疾病监测或生理参量的测量, 如血压、血液化学、pH、温度或测量病理生物体或临床上有重要意义的生物物种的存在与否。描述不同光谱特性(如荧光、散射、反射和光学相干成像)的各种光学概念出现在功能成像的重要领域。从大脑到实体再到腹部, 精确导位和追踪, 对于精确定位医疗仪器在三维手术空间的位置具有重要的作用。基于分子探针的光子技术可以识别发生疾病时产生的分子报警, 将真正实现令人激动的、个人的、分子水平的医学。

近年来, 在国家自然科学基金、省部级基金以及其他基金项目的资助下, 我国在生物医学光子学的研究中取得了很大的进展, 尤其是 2000 年第 152 次主题为“生物医学光子学与医学成像若干前沿问题”、第 217 次主题为“生物分子光子学”的香山会议后, 有许多学校和科研单位开展了生物医学光子学的研究工作, 并初步建成了几个具有代表性的、具有自己研究特色和明确科研方向的研究机构或实验室, 并在生物医学光学成像(如 optical coherence tomography, 简称 OCT, 光声光谱成像, 双光子激发荧光成像, 二次谐波成像, 光学层析成像等)、组织光学理论及光子医学诊断、分子光子学(包括成像与分析)、生物医学光谱、X 射线相衬成像、光学功能成像、认知光学成像、PDT 光剂量学、高时空谱探测技术及仪器研究等方面取得了显著的研究成果。发表了许多研究论文, 申请了许多发明专利, 有些已经获得产业化。国家自然科

学基金委员会生命科学部与信息科学部联合发起并承办的全国光子生物学与光子医学学术研讨会已经举办了六届,对我国生物医学光子学学科的发展起到了积极的推动作用.我国近年所召开的亚太地区光子学会议中,有关生物医学光子学的内容已大幅增加,成为主要的研讨专题.我国的生物医学光子学研究方兴未艾,呈现与国际同步的态势^[30~40].

2 今后需关注的重大科学问题和优先研究领域

总体上说,确定学科重点发展的依据应该是:符合客观发展趋势,面对社会发展紧迫需求,有高度、有创新、有交叉,并以坚持有限目标为原则.

2.1 生物光子学和分子光学

在第 152, 194, 217 和 224 等多次香山科学会议上,与会专家一致认为在现代分子生物学技术基础上,发展新的检测技术,揭示生物分子相互作用过程的时间、空间关系,尤其是在活体内实现对分子事件的动态、实时、连续监测理论和方法是当前迫切需要解决的重大科学问题.应集中国内研究优势,开展特异性分子信号产生与放大新方法、对比剂光学性质及分子事件空间信息的定量光学成像表征、快速光学分子成像方法、成像信息处理与可视化等研究,并通过小动物模型,利用纳米光学分子标记技术,在体研究恶性肿瘤发生、发展与治疗过程中的相关分子机制等^[4~7,25,27,31,37].具体包括:

2.1.1 生物发光的检测与成像技术

生物体超微弱光子辐射(bio-photon emission, 简称BPE)现象是自然界普遍存在的一种现象,是生物体的一种固有功能.检测这种来自生物体本原信号所携带的与生命活动相关的信息,可以了解各种生命过程.目前的研究结果已经表明生物光子辐射与生物系统的现正向细胞、亚细胞和分子水平深入.与之相关的理论和测试技术也在不断发展,并逐渐形成一个重要的交叉学科领域.这种研究方法可能成为研究细胞的信息传递、调控、分化、识别等基本过程的重要工具,进而发展人为调节超弱发光来实现对生命过程的控制.目前,对BPE的检测及成像技术主要包括:(i)光子学检测技术:高灵敏度单光子计数技术、光谱分辨和时间分辨的功能检测技术、二维(三维)单光子成像检测技术;(ii)生物光子辐射的物理增强技术:光诱导延时发光增强技术、弱超声场增强技术、交变磁场增强技术、选择性激发增强技术;(iii)生物光子辐射的化学增强技术:化学发光分子反应增强技术、电化学反应增强技术.通过生物光子辐射检测及选择性增强某一功能性生理过程的光子辐射,实现生物体无损伤结构及功能检测.这一技术不仅对生物科学领域具有重大的科学意义,也在农业、医学、食品和环境科学等领域具有广泛的应用背景.随着激光技术、显微技术、荧光标记技术、高灵敏度探测技术、计算机图像处理等技术的飞速发展,它们在生物科学研究中的应用越来越深入和广泛,已成为现代生命科学中的重要工具,并为生命科学的研究带来革命性的变化.

2.1.2 微成像与微操纵技术

在激光扫描共焦显微技术方面,利用目前已达上千种与细胞内不同分子(或离子)特异性结合的荧光探针,已可以直接观测活细胞中各种重要生物分子的位置、运动以及与其他分子的相互作用等.例如观测细胞骨架上的微管、微丝与中间纤维,观察信号转导通路上的各种重要的酶与信使分子,还可利用基因重组技术将自身已有的荧光蛋白引入细胞,用激光扫描共焦显微镜研究基因的表达、细胞内蛋白质的相互作用与细胞内的“交通”等.

利用双光子激发显微成像技术可以提高荧光成像的穿透深度. 并且, 双光子激发的吸收谱很宽, 可以利用单一光源激发不同荧光波段的多种探针; 同时, 双光子激发利用了生物体对光的非线性效应可以获得较单光子激发更高的层析分辨能力. 这些特点使双光子激发荧光成像在生物医学的许多研究领域得到了广泛的应用. 目前, 这种技术已应用于活体动物和脑切片中神经细胞结构与功能、活体动物脑皮层毛细血管网的成像、胚胎发育过程的长时间动态观测、多光子激发光解笼与光激活、细胞内微区钙动力学以及多光子激发自发荧光等研究领域. 最近, 哈佛医学院已经成功地利用双光子荧光成像技术对大鼠大脑进行了活体动态测量.

微纳米光学是借助微电子技术中的微制作手段, 将传统光学延伸到微米甚至纳米尺度, 从而实现器件的小型化以及检测或操纵微纳米尺度的物体, 如单体细胞, 蛋白质或微纳米颗粒等, 是国际光学界公认的主流方向之一, 其中微操纵, 即分子操纵技术, 是单分子科学研究的范畴. 目前实现分子操纵的动力主要有电场、原子间力和光梯度力, 并由此诞生了扫描隧道显微镜、原子力显微镜和光镊. 光镊利用激光光束产生的力或动量来操作微小的颗粒, 使这些物体可以被光束捕获并按指定的路径运动. 由于光镊的无损、非接触特性使其特别适合于细胞、亚细胞结构和生物分子的研究(如生物细胞细菌、病毒、小的原生动物等生物粒子)所以, 光镊是生物医学光子学领域一个非常重要的研究工具. 应用微光学元件构建光镊以及光镊驱动全光学生物芯片将成为光镊发展的趋势, 目前, 光镊主要用于细胞分离, 监测染色体在细胞分裂中的移动情况, 研究细胞骨架的结构和弹性, 研究生物分子动力源, 研究细胞周期及其调控机制等.

2.1.3 光学生物芯片的开发与应用

全光学驱动的生物芯片已是国际光镊研究领域的前沿方向(2005 年的 SPIE 光镊会议中列为新的独立研究方向). 它的研究内容, 包括实现芯片核心功能元件微型泵和微型阀的微制作, 在光学实验室平台芯片上提供微颗粒筛选的解决方案, 以及光学芯片生物传感测量功能的实现等.

微纳光生物芯片结合了纳米技术、光子技术与生物芯片技术, 为解决基因超快速测序、人工智能和神经创伤恢复等提供了非常有意义的科学研究和实际应用前景. 结合纳米光子学、OT 和 PCR 等技术实现完全意义上的“Lab-on-a-Chip”, 在无污染的环境内实现对生命个体基因的准确测序, 为临床基因诊断、基因治疗提供准确可靠的信息. 微纳光生物芯片技术利用微流体对光学性质的调控和检测, 将纳米光子结构与多功能微流控芯片进行集成, 研究 DNA 与蛋白质之间、蛋白质与蛋白质之间的相互作用等, 也能够应用于生物化学传感以及人工智能方面, 通过对微流的控制变换实现神经反馈信号的发送和传输, 完成相应的功能.

最新研发的垂直腔面发射激光器(vertical cavity surface emitting laser, 简称 VCSEL), 为细胞的相干光谱、图像以及细胞内的结构研究提供了可能. 初步实验验证表明这种激光器在探测人类免疫系统(测量淋巴细胞和细胞核的直径)、基因的紊乱特征化(计算病态和正常红细胞)和区别肿瘤上的癌细胞和正常细胞方面有极大潜力. 在药理学发展中, 对活细胞的快速药物检测, 或在大量对象的筛查中找到稀少的非正常细胞方面, 这种激光器也是有用的.

总之, 生物微弱发光的高灵敏度检测及成像目前面临着许多要解决的难题, 比如: (i) 新型高时空谱分辨联合检测及成像技术; (ii) 生物光子辐射的物理增强技术; (iii) 生物光子辐射的化学增强技术. 应优先进行以下方面的研究: (i) 光子学检测技术: 高灵敏度单光子计数技术、光谱分辨和时间分辨的功能检测技术、二维(三维) 单光子成像检测技术; (ii) 生物光子

辐射的物理增强技术: 光诱导延时发光增强技术、弱超声场增强技术、交变磁场增强技术、选择性激发增强技术; (iii) 生物光子辐射的化学增强技术: 化学发光分子反应增强技术、电化学反应增强技术. 通过生物光子辐射检测及选择性增强某一功能性生理过程的光子辐射, 实现生物体无损伤结构及功能检测.

2.2 医学光子学

医学光子学目前研究的内容主要包括医学光子学基础、光活检诊断、光保健和光治疗等^[3~12,32,40~45].

2.2.1 医学光子学基础

在组织光学方面, 其中最主要的有光在组织体内传播的特殊方式、组织光学性质的描述以及有关实验技术的开发和完善等等. 组织光学是医学光子技术的理论基础. 光在生物组织中的运动学(如光的传播)问题和动力学(如光的探测)问题是研究的主要内容, 目的是要研究生物组织的光学性质和确定某靶位单位面积上的光能流率. 应优先解决测量技术和实验精度的问题, 利用近场光学显微技术、光镊技术测量活体组织的光学参量. 在理论建模方面, 建立生物组织中光的传输理论和数值模拟方法. 具体开展的研究工作应包括: (i) 光在生物组织中传输理论: 要用更复杂的理论来描述生物组织的光学性质以及光在其中的传播行为. 建立准确的组织光学模型, 使之能反映生物组织空间结构及其尺寸分布情况、组织各个部分的散射与吸收特性以及折射率在一定条件下的变化情况; 改造传输方程, 使之适应新的条件, 并能在某些情况下求出光在生物组织中传输的基本性质. (ii) 光传输的蒙特卡罗模拟: 继续开发新的更为有效的算法以适应生物组织的多样性和复杂性的要求. 除了了解光在组织中的分布, 还在探索从大量数字模拟中得到生物组织中光的宏观分布与其光学性质基本参量之间的经验关系. 另外, 发展非稳态的光传输的蒙特卡罗模拟方法也是一个重要的研究方向, 从中可以获得比稳态条件下更多的信息.

组织光学参数的测量方法和技术方面, 尚未获得人体各种组织的可靠实验数据, 发展和完善活体的无损检测尤为重要. 在这方面, 时间分辨率与频率分辨率的测量方法引人注目.

2.2.2 光活检诊断技术

光活检(optical biopsy)是指利用光学技术实现对人体不同组织的病理诊断, 其最终目标在于为现有临床医学中的组织病理学(活体或离体)提供无损、实时、准确和客观的先进评估手段. 目前光活检采用的技术主要有: 对人体组织中的近红外吸收光、漫反射光、透射光、弹性散射光、Raman 散射光和荧光(激光诱导的稳态和瞬态自体荧光或者药物荧光)等定量检测和实时成像, 以及光学相干成像、激光散斑成像、漫射光子密度波成像、时间分辨荧光寿命成像、偏振干涉成像、超声调制光学成像等. 光活检技术可以让医生摆脱依靠目视经验观察、诊断和活检取样的传统组织病理学诊断方法, 依据人体不同组织所特有的光学特性实时鉴别和诊断出被检组织所处的不同生理状态, 包括正常组织、良性病变组织、早期癌变组织、动脉粥样硬化以及组织的功能状态等, 从而解决组织体病理早期诊断的难题, 这在临床医学中具有重要的应用价值.

医学光子学光谱(非成像)诊断技术实质上是利用从组织体反射、散射或发射出来的光, 经过适当的放大、探测以及信号处理, 来获取组织内部的病变信息, 从而达到诊断疾病的目的.

生物组织的自体荧光与药物荧光光谱技术, 内容涉及光敏剂的吸收谱、激发与发射荧光谱

以及各种波长激光激发下正常组织与病变组织内源性荧光基团特征光谱等。现在人们所谓的特征荧光峰实际上只是卟啉分子的荧光峰。客观和科学地判断激光荧光光谱对肿瘤的诊断标准是十分必要的。目前, 某些癌瘤的药物荧光诊断已进入临床试用, 自体荧光的应用尚处于摸索之中。需要开展激光激发生物组织和细胞内物质的机理研究, 探讨激光诱发组织自体荧光与癌组织病理类型的相关性以及新型光敏剂的荧光谱、荧光产额和最佳激发波长等方面的研究, 以期获得极其稳定、可靠的特征数据, 为诊断技术的发展提供科学依据。

近年来, Raman 光谱技术应用于医学中已显示出它在灵敏度、分辨率和无损伤等方面的优势。应开发并完善重要医学物质 Raman 光谱数据库, 并使基于 Raman 光谱分析的小型、高效、适用于体表与体内的医用 Raman 光谱仪和诊断仪将在医学临床获得更广泛的应用。

超快时间分辨光谱比稳态光谱在技术上更灵敏、更客观和更具有选择性。因此, 将脉宽为 ps, fs 量级的超短激光脉冲光源用于医学受到广泛重视: (i) 应发展超快时间分辨荧光光谱技术, 用于测量生物组织及生物分子的荧光衰变时间, 分析癌组织分子弛豫动力学性质等, 为进一步研究自体荧光法诊断恶性肿瘤提供基础数据; (ii) 应发展超快时间分辨漫反射(透射)光谱技术, 以时域的角度测量组织的漫反射, 从而间接确定组织的光学特征。这是一种全新的、适用于活体的、无损和实时的测量方法, 为探知光与生物组织的相互作用, 解决医学光子学中基础测量问题开辟一条新径。

医学光子学成像诊断技术发展出具有无辐射损伤、高分辨率、非侵入、实时、安全的光子学成像诊断技术, 并具有经济、小型、且能监测活体组织内部处于自然状态化学成分等特点的医疗诊断设备。医学光子学成像诊断技术主要包括:

超快时间分辨成像技术: 以超短脉冲激光作为光源, 根据光脉冲在组织内传播时的时间分辨特性, 使用门控技术分离出漫反射脉冲中未被散射的所谓早期光, 进行成像。正在研究的典型时间门有条纹照相机、克尔门、电子全息等。

散射成像技术: 包括光子密度波散射层析成像、组织深度光谱测量以及复合成像等, 利用红外光源, 光子密度波在生物组织中的穿透深度可达几个毫米, 在低散射的人脑组织中甚至可达 30 mm。

红外热成像技术: 红外热成像是利用红外探测器测量人体和动物的正常与病变组织的温度差异来诊断病变及其位置, 现已在医学诊断中得到广泛的应用, 如乳腺肿瘤的诊断。

光学相干层析成像技术: 一种非侵入式无损成像技术, 并且可以与显微镜、手持探针、内窥镜、医用导管、腹腔镜等相结合使用, 从而具有广阔的应用领域。而且, OCT 能进行众多功能成像, 如分光镜 OCT、多普勒 OCT、偏振 OCT; 也可以与众多成像技术结合使用, 如荧光、双光子、二次谐波成像等技术。

荧光寿命成像: 受超短光脉冲激发后, 荧光团, 包括自体荧光团如 NADH, FAD 等和外源荧光团, 如有机荧光染料、荧光蛋白等, 所发出荧光的寿命取决于荧光团的分子种类及其所处的微环境, 如 pH、离子浓度(如 Ca^{2+} 和 Na^{+} 等)、氧压等, 因此荧光寿命的测量和成像, 有助于提供生物组织的功能信息。和内窥镜结合, 可用于胃癌、食道癌等疾病的早期诊断, 是一种很有前途的具有高灵敏度、高特异性以及高诊断准确性的早期癌症诊断方法。

光声作用成像: 利用超声场在生物组织中的优良传输特性和激光在生物组织中的选择性吸收特性, 将超声定位技术和光学高灵敏度检测技术结合, 以实现无损伤临床医学的结构和功能层析诊断。预期成像深度远好于目前的光学成像方法, 对于较厚生物组织成像及临床应

用特别具有吸引力,可为及早发现一些特殊病变提供一种无损、有效、高准确度的方法.

非线性光学成像:双光子激发荧光显微成像、二次谐波等成像技术由于具有三维高空间分辨率、对比度高、对生物组织的损伤小等优点,研究重点是扩展成像技术在生物医学领域的应用范围,重点解决研制小型化内窥镜诊断设备所面临的相关技术问题.

此外,人体经络的光学表征及其调控功能:已经有不少事实证明了经脉循行路线的现象,也初步显示了人体体表沿十四经脉路线存在的红外辐射轨迹.然而,至今未能用西医的形态学或生理学方法证明它的存在,也不能明晰地阐明“经络”的实质.可以利用已发展的生物医学光子学诸多成像/非成像技术为工具,研究该具有中国特色的传统医学难题.

2.2.3 光保健与治疗

强激光治疗:是当前激光医学中最成熟和最重要的领域.随着新型医用激光器的不时出现,如:钛激光、钕激光、准分子激光等,强激光治疗技术的临床用途也逐渐增多,提出一些新的问题.关于这些新型激光器及新的工作方式对人体组织的作用特点的认识还相对不足,基本没有适合国人组织特性的治疗参数.为此需加强研究激光与生物组织间的作用关系,特别是在诸多有效疗法中已获得重要应用的激光与生物组织间的作用关系;研究不同激光参数(包括波长、功率密度、能量密度与运转方式等)对不同生物组织、人体器官组织及病变组织的作用关系,取得系统的数据,同时也有必要加强新型激光器及新的工作方式的临床适应证的研究.

低强度激光治疗:非热或低强度激光辐射可作为一种辅助治疗手段,其作用机理尚不清楚.对弱激光治疗机理的认识有待于整个基础医学的提高,如充分认识细胞基因表达与调控、细胞代谢的调控、免疫反应的调控等,同时还需研究不同弱激光剂量对这些调控的影响,这才能提高弱激光治疗的针对性和疗效.针对目前临床上盲目夸大疗效、照射剂量严重混乱的局面,需要集中财力与人力进行弱激光的细胞生物学效应研究;弱激光生物调节作用和细胞生物学现象(基因调控和细胞凋亡)的量效关系、弱激光镇痛的分子生物学机制以及弱激光与细胞免疫(抗菌、抗毒素、抗病毒等)的关系及其机制.寻求弱激光生物刺激效应的可能机制与量效关系;规范临床治疗参数与操作等.

光动力学治疗(PDT)是当前激光医学中最具活力且发展迅速的领域.光动力疗法具备了诊断和治疗肿瘤、心脑血管病等人类重大疾病的潜力.光动力疗法在鲜红斑痣、老年性眼底黄斑病变、某些顽固性皮肤病、类风湿性关节炎等常规手段难以奏效的良性疾病的治疗研究中取得一系列进展,并结合内镜技术的发展等,其应用领域得到很大的延伸和扩展.这些都说明发展光动力疗法具有重要的社会和经济效益.应当重点资助 PDT 相关产品的国产化,扶持新一代国产光敏剂的开发及相应激光器的产业化,资助新一代光敏剂光动力学的机理研究.作用机理、光动力疗法各要素对光动力学效应的影响、建立数学模型、新型光敏剂光动力学效应的研究,为开拓光动力疗法新的应用领域取得系统的数据.功能型光敏剂可以同时具有主动靶向药物传输、肿瘤诊断(如 MRI 和分子荧光成像等)、治疗(高热治疗和 PDT)、剂量监测(单态氧探针和氧分子探针等)以及疗效评估(细胞凋亡探针, MRI 和生物化学发光等)等组合功能.

激光美容与光子嫩肤:利用激光或强脉冲光照射皮肤后的选择性光热解效应,即靶组织(病灶)和正常组织对光的吸收率的差别,使激光在损伤靶组织的同时避免正常组织的损伤,达到去皱、去文身、脱毛和治疗各种皮肤病或达到美容的效果.因为此类医疗技术是在不损伤表

皮组织的前提下, 通过皮下病损的选择性吸收达到“坏死”的医疗效果, 所以可以将其归入低强度光疗范畴。随着社会进步和生活水平的提高, 美容保健新技术开发必将获得迅速的发展。

2.3 新颖的光子技术、器件和仪器开发

适应社会需求, 研发周期短、投入少、可迅速产业化的仪器, 如血糖检测仪等。还要注意发展有很大应用市场的医疗仪器, 如: 研制医用半导体激光系统、角膜成形与血管成形用准分子激光设备、激光美容(换皮去皱、植发)这新近兴起的光子嫩肤保健型设备或其他新激光设备, 开拓新工作波段的医用激光系统以及开发高性能的超脉冲 CO_2 , Ho:YAG 及 Er:YAG 激光手术刀等。此外, 为了提高靶面上使用的辐照阈值, 增强作用效果, 避免治疗的热灼伤, 无论对外科技术的强激光或是美容嫩肤的弱激光治疗, 均要求对治疗面实施直接冷却。此类激光治疗中的冷却技术开发应引起人们的重视。发展新颖的微光学系统, 如全光学驱动生物芯片、微纳光学生物芯片等。

3 发展与前瞻

光子学及其技术已广泛应用或渗透到生物科学和医学的诸多方面, 被科学界所认同和重视。生物医学光学已经成为国际光学学科重要发展方向之一。生物医学光子学的发展, 将为现代医学和生命科学带进崭新的时代。本学科的发展将继续体现了多学科交叉的特点, 研究领域涉及到了生物学、医学和光学, 还有化学等不同大学科的方方面面。技术开发与临床应用研究的结合将越来越密切。一般认为, 光学领域未来发展的重点是将各种复杂的光学系统和技术更加广泛地应用于保健和医疗。当今世界中, 与光子学有关的技术冲击着人类对生命体的认知及人类健康领域。基于现代激光与光电子技术的生物医学光子学技术将为生命科学研究带来具有原始性创新的重要科研成果, 并可望形成有重大社会影响和经济效益的产业。

科学技术总是在社会需求的推动下迅速发展, 随着人类社会的进步, 生活质量的提高, 人们健康和保健意识日益增强, 对现代医学提出了更高的要求。一些传统的医学, 伴随人们这一需求的提高以及科技的进步而发生了深刻的变化。重大疾病的早期诊断与治疗直接关系到患者的长期生存率问题。随着我国社会老龄化的加剧, 各种医疗保健的费用正成为社会的极大负担, 尤其是肿瘤、心血管和神经系统疾病等重大疾病。如果能够在早期进行诊治, 将大大减少社会负担, 提高人们的生活质量。研究表明, 许多疾病始于基因, 基因表达异常、继而代谢失常、功能障碍, 最后才表现出组织形态变化和症状体征。只有在分子水平发现疾病, 理解其生物学基础和发病机制, 鉴别出病变异常分子, 才能真正达到早期诊断, 克服“一症多病”和“一病多症”的临床诊断难题, 从而进一步发展新型分子治疗方法, 实现“预防为主”、“标本兼治”的目标。

生物医学光子学的研究目标, 是实现微创或无创的诊断与治疗。诊断方面, 医学光子学发展的趋势是, 研制小型、便携、微创/无创、可连续操作且功能完备的医疗仪器。治疗方面, 未来主要在光动力学治疗, 加强对小型化固体激光器的研究, 同时寻求更敏感且适用于人体的荧光物质, 改进肿瘤等疾病的诊断病变造影组织及确定光动力学疗法的根本途径。生物学领域, 光子学技术提高了传统研究工具的精度和准确性, 从而可以在更小、更深、更精确的水平上研究生命问题。共焦激光扫描显微镜能将详细的生物结构的三维图像展现出来, 在亚细胞层次监测化学组成和蛋白质相互作用空间和时间特征。以双光子激发荧光技术为代表的非线性

性成像方法,不仅可以改善荧光成像方法的探测深度、降低对生物体的损伤,而且还开辟了可在细胞内进行高度定位的光化学疗法.近场技术将分辨率提高到衍射极限以上,可以探测细胞膜上生物分子的相互作用、离子通道等等.激光器已成为确定 DNA 化学结构排序系统的关键组成部分.光学在生物技术方面的其他应用还包括采用“DNA 芯片”的高级复杂系统和采用传输探针的简单系统.光镊提供了一种在显微镜下方能看见的一种新奇的、前所未有的操作方法,能够在生物环境中实现细胞或微观粒子的操纵与控制,或在 10^{-12} m 范围内实现力学参数的测量.医学领域,光子学技术正在改变着药物疗法和常规手术的实施手段,并为医疗诊断提供了新方法.在某些领域,如眼科,光学和激光技术已成熟地应用于临床实践.激光还使治疗肾结石和皮肤病的新疗法得以实现,并以无损或微损疗法代替外科手术,如膝关节的修复.现在,用激光技术和光激励的药物相结合可治好某些癌症.以光学诊断技术为基础的流动血细胞测量仪可用于监测爱滋病患者体内的病毒携带量.还有一些光学技术正处于无损医学应用的试验阶段,包括控制糖尿病所进行的无损血糖监测和乳腺癌的早期诊断等.

基础研究方面,研究重点在于从细胞,甚至是亚细胞尺度层次揭示病变组织与正常组织之间的差异,为新技术开发以及应用提供理论依据.另一方面,研究光与人体组织之间的相互作用以及所产生的光化学、光热和光机械效应.在技术的应用方面,研究重点转向比较各种技术中光源(相干光源/非相干光源、波长、功率密度、偏振性、连续/脉冲光源、脉冲持续时间等)和个体差异(年龄、性别、临床症状、发病史、发病时间等)对诊断或治疗结果的影响,在确定各种技术临床适应症的同时,进一步实用化各种技术.此外,还在不断开发新的实用于不同疾病的诊断、治疗和监测技术.

生物医学光子学研究的活跃、繁荣景象并不完全出于学术本身的缘由,而是由国家和社会对人类健康问题的关注而推动的,即人们对采用生物医学光子学技术解决长期困扰人类的疑难顽疾如心血管疾病和癌症所起的作用寄予很大希望,其中的重大突破将起到类似 X 射线和 CT 技术在人类文明进步史上的重要推动作用,在知识经济崛起的时代还可能产生和带动一批高新技术产业.探索医学诊断和治疗的新方法,现代医学正面临着一场革命.光子学在这场革命中将扮演着重大的角色.针对目前医学临床上,包括疾病的诊断、治疗,甚至一些医学的基本问题都可以从光子学找到解决的手段.值得关注的是,国外从事“生物医学光学”领域研究的高校或研究机构中,来自大陆的中国学者的数量越来越多.这有助于使国内外的学术交流更加广泛和深入,并可以预期国内与国外在该领域的研究水平差距将不断缩小.因此,光子学在生物医学研究领域的应用和发展前景决不亚于光子学在其他领域,如光通信领域的应用和发展.

4 结论

从信息论的角度来看,目前如火如荼的生命科学大推进,本质上是人类对生物信息(结构、功能信息)大规模、全方位和深层次的挖掘、处理和认识.生物信息获取与分析理论对于生命科学发展的意义非常重大.光学成像的基础理论与技术研究对于阐明生命科学的基本规律,以及应用于疾病的相关研究均十分重要.但由于其中所涉及的分子标记和成像方法具有多元化的特点,且成像对比度产生和增强机理比较复杂,使得光学分子成像无论是在多参数信息获取方面,还是在多时间、空间层次,多模式成像数据的时空信息处理与融合方面都还存在众多亟待解决的问题.

生物医学光子学将面临着更多的发展机遇, 这对于我国的科学研究、经济建设与社会发展、公众健康等将产生深远的影响。

参 考 文 献

- 1 国家自然科学基金委员会. 光子学与光学技术. 国家自然科学基金优先资助领域战略研究报告. 北京: 高等教育出版社和施普林格出版社. 1999
- 2 美国国家研究理事会, 编. 驾驭光: 21 世纪光科学与工程学. 上海应用物理研究中心, 译. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2001
- 3 谢树森, 雷仕湛. 光子技术, 北京: 科学出版社, 2004
- 4 谢树森, 李晖, 秦玉文, 等. 生物医学光子学与光子技术. 光电子激光, 2004, 15(11): 1384—1388
- 5 Popp F A, Belousov L. Integrative Biophysics: Biophotonics. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2003
- 6 Tuan Vo-Dinh. Biomedical Photonics Handbook. Florida: CRC Press, 2003
- 7 刘颂豪. 光子学: 技术与应用. 广州: 广东科技出版社, 2006
- 8 谢树森, 李晖, 郑蔚. 医学光子学. 光子学报, 1999, 28: 455—460
- 9 Prasad P N, 著, 何赛灵, 译. 生物光子学导论. 浙江: 浙江大学出版社, 2006
- 10 谢树森, 李晖, 陆祖康. 组织光学概要. 物理, 1998, 27: 599—603
- 11 Welch A J, van Gemert M J C. Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue. New York: Plenum Press, 1995
- 12 谢树森, 李晖, 李步洪, 等. 光电子技术在保健医疗和生物学应用中的进展. 物理, 34(12): 927—933
- 13 Campagnola P J, Loew L M. Second harmonic imaging microscopy for visualizing biomolecular arrays in cells, tissues and organisms. Nat Biotechnol, 2003, 21: 1356—1360
- 14 MacDonald M P, Splading G C, Dholakia K. Microfluidic sorting in an optical lattice. Nature, 2003, 426: 421
- 15 Michalet X, Pinaud F, Bentolila L A, et al. Quantum dots for live cells, *in vivo* imaging and diagnostics. Science, 2005, 307(5709): 538—544
- 16 Munnerlyn C R. Lasers in ophthalmology: past, present and future. J Mod Opt, 2003, 50: 2351—2360
- 17 Lund B J. Laser retinal thermal damage threshold: impact of small-scale ocular motion. J Biomed Opt, 2006, 11(6): 064033
- 18 Robert J, Zawadzki, Steven, et al. Adaptive-optics optical coherence tomography for high-resolution and high-speed 3D retinal *in vivo* imaging. Opt Express, 2005, 13(21): 8532—8546
- 19 Xu K, Qiu Q, Jiang J, et al. Non-invasive glucose sensing with near-infrared spectroscopy enhanced by optical measurement conditions reproduction technique. Opt Laser Eng, 2005, 43: 1096—10106
- 20 Arifler D, Macaulay C, Follen M, et al. Spatially resolved reflectance spectroscopy for diagnosis of cervical precancer: monte Carlo Modeling and comparison to clinical measurements. J Biomed Opt, 2006, 11(6): 064027-1—16
- 21 Gratton E, Breusegem S, Sutin J, et al. Fluorescence lifetime imaging for the two-photon microscope: time-domain and frequency-domain methods. J Biomed Opt, 2003, 8(3): 381—390
- 22 Krishnan R V, Masuda A, Centonze V H, et al. Quantitative imaging of protein-protein interactions by multiphoton fluorescence lifetime imaging microscopy using a streak camera. J Biomed Opt, 2003, 8(3): 362—367
- 23 Krishnan R V, Biener E, Zhang J H, et al. Probing subtle fluorescence dynamics in cellular proteins by streak camera based fluorescence lifetime imaging microscopy. Appl Phys Lett, 2003, 83(22): 4658—4660
- 24 Zeng S, Lv X, Zhan C, et al. Simultaneous compensation for spatial and temporal dispersion of acousto-optical deflectors for two-dimensional scanning with a single prism. Opt Lett, 2006, 31(8): 1094—1093
- 25 Schena M, Shalon D, Davis R W, et al. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. Science, 1995, 270: 467—470
- 26 Cao Y C, Liu T C, Hua X F, et al. Quantum dot optical encoded polystyrene beads for DNA detection. J Biomed Opt, 2006, 11(6): 064025
- 27 Mehta A D, Rief M, Spudich J A, et al. Simmons. Single-molecule biomechanics with optical methods. Science, 1999, 283: 1689—1695
- 28 Stout A L. Detection and characterization of individual intermolecular bonds using optical tweezers. Biophys J, 2001, 80: 2976—2986
- 29 Qu E, Guo H L, Xu C H, et al. Method used to measure interaction of proteins with dual-beam optical tweezers. J Biomed Opt, 2006, 11(6): 064035

- 30 姚建铨, 安源, 赵海泉. 光镊技术的发展与应用. 光电子·激光, 2004, 15(1): 123—128
- 31 张镇西, 译. 分子光子学原理及应用. 北京: 科学出版社, 2004
- 32 骆清铭, 曾绍群, 李鹏程, 等. 组织光学成像技术的研究进展. 中国医疗器械杂志, 2006, 30(3): 157—162
- 33 Zeng Y G, Xing D, Wang Y, et al. Photoacoustic and ultrasonic co-image with a linear transducer array. Opt Lett, 2004, 29(15): 1760—1762
- 34 于斌, 彭翔, 田劲东, 等. 硬 X 射线同轴相衬成像相位恢复的模拟研究. 中国科学 G 辑: 物理学 力学 天文学, 2005, 35(3): 233—240
- 35 Shao H, He Y, Li W, et al. Polarization-degree imaging contrast in turbid media: a quantitative study. Appl Opt, 2006, 45(15): 4491—4496
- 36 Xie S S, Li H, Li B H. Measurement of optical penetration depth and refractive index of human tissue. Chin Opt Lett, 2003, 1(1): 44—46
- 37 王琛, 王桂英, 徐至展. 全内反射荧光显微术用于单分子荧光的纵向成像. 物理学报, 2004, 53(5): 1325—1330
- 38 Yang H Q, Xie S S, Hu X L, et al. Appearance of human meridian-like structure and acupoints and its time correlation by infrared thermal imaging. Am J Chin Med, 2007, 35(2): 231—240
- 39 Yu X F, Ding Z H, Chen Y H, et al. Functional expansion of optical coherence tomography for doppler imaging. Acta Opt Sin, 2006, 26(2): 235—238
- 40 Zhang X Z, Xie S S, Ye Q, et al. Wavelength dependence of soft tissue ablation by using pulsed lasers. Chin Opt Lett, 2007, 5(4): 235—237
- 41 Martelli F, Bianco S D, Zaccanti G. Phantom validation and *in vivo* application of an inversion procedure for retrieving optical properties of diffusive layered media from time-resolved reflectance measurements. Opt Lett, 2004, 29(17): 2037—2039
- 42 Johns M, Giller C A, German D C, et al. Determination of reduced scattering coefficient of biological tissue from a needle-like probe. Opt Express, 2005, 13(13): 4828—4842
- 43 Dimofte A, Finlay J C, Zhu T C. A method for determination of the absorption and scattering properties interstitially in turbid media. Phys Med Biol, 2005, 50: 2291—2311
- 44 Verdaasdonk R W, van Swol C F P, Grimbergen M C M, et al. Imaging techniques for research and education of thermal and mechanical interactions of lasers with biological and model tissues. J Biomed Opt, 2006, 11(4): 041110
- 45 Gibson A P, Hebden J C, Arridge S R. Recent advances in diffuse optical imaging. Phys Med Biol, 2005, 50: R1—R43